

Aus dem Institut für physiologische Chemie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Entwicklung eines standardisierten Verfahrens
zur 3D gestützten Rekonstruktion von
personalisierten Nasenepithesen basierend
auf medizinischen Bilddaten

und:

die optimierte biomechanische Anpassung des
Silikonmaterials an die humanen
Gewebestrukturen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorgrades
der Medizin
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Yeni Schulte
geboren in Gummersbach

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter

2. Gutachter

Univ.- Prof. Dr. Dr. W. Müller

Tag der Promotion:

12. Juli 2022

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	2
TABELLENVERZEICHNIS	4
1 EINLEITUNG / ZIEL DER DISSERTATION	5
2 LITERATURDISKUSSION	7
2.1 PLASTISCH – CHIRURGISCHE REKONSTRUKTION MAXILLOFAZIALER GESICHTSDEFEKTE.....	7
2.1.1 <i>Operationstechnik</i>	8
2.1.2 <i>Vorteile der plastisch chirurgischen Rekonstruktion</i>	9
2.1.3 <i>Nachteile der plastisch – chirurgischen Rekonstruktion</i>	9
2.1.4 <i>Postoperatives ästhetisches Outcome nach plastisch – chirurgischer Versorgung</i>	10
2.2 EPIHETISCHE VERSORGUNG MAXILLOFAZIALER GESICHTSDEFEKTE	11
2.2.1 <i>Operationstechnik nach Brånemark</i>	11
2.2.2 <i>Retentionssysteme zur Anbringung der Epithesen</i>	13
2.2.3 <i>Konventionelle Epithesenherstellung</i>	13
2.2.4 <i>Computerassistierte Epithesenkonstruktion</i>	17
2.2.5 <i>Postoperatives Ästhetisches Outcome nach epithetischer Versorgung</i>	24
2.3 NASENKNORPEL UND SEINE EIGENSCHAFTEN	25
2.3.1 <i>Anatomisch-/histologischer Aufbau des Nasenknorpels</i>	25
2.3.2 <i>Biomechanik von Nasenknorpel</i>	27
3 MATERIAL UND METHODEN	28
3.1 NANOINDENTER.....	28
3.1.1 <i>Allgemeine Funktionsweise</i>	28
3.1.2 <i>Probenvorbereitung und Probenvermessung</i>	29
3.2 MECMESIN MULTITEST 2,5 XT	31
3.2.1 <i>Allgemeine Funktionsweise</i>	31
3.2.2 <i>Probenvorbereitung und Probenvermessung</i>	32
3.3 3D DRUCK DER GUSSFORMEN (ULTIMAKER 2+).....	33
3.4 VERWENDETE SOFTWAREPAKETE	33
3.4.1 <i>3D Slicer</i>	33

3.5	SILIKON	34
3.5.1	<i>Smooth-Sil™</i> 960.....	36
3.5.2	<i>Ecoflex®</i> 00-30.....	36
3.5.3	<i>Imitation des humanen Nasengewebes: „Silikon Sandwich“</i>	36
3.5.4	<i>Silikonguss der Nasenepithese</i>	37
3.5.5	<i>Pigmentierung der Nasenepithese mit FuseFX™</i>	38
3.6	ZIELGRÖßEN DER VERMESSUNGEN: GRUNDLAGEN ZUM VERSTÄNDNIS DER ERGEBNISSE	38
3.6.1	<i>Spannungs-Dehnungs-Diagramm (Stress-strain-curve)</i>	38
3.6.2	<i>Young's Modulus</i>	40
4	ERGEBNISSE	41
4.1	ERGEBNISSE DER NANOINDENTATION.....	41
4.2	ERGEBNISSE DER KOMPRESSIIONSMESSUNGEN.....	43
4.3	ENTWICKLUNG EINES WORKFLOWS ZUR ERSTELLUNG DER EPITHESENGUSSFORM.....	48
4.4	KOSTEN UND ZEITAUFWAND	54
5	DISKUSSION	56
6	ZUSAMMENFASSUNG (DT.)	65
7	LITERATURVERZEICHNIS	68
8	ANHANG	75
8.1	SKINSAFE ZERTIFIKAT SMOOTH ON ECOFLEX 00-30.....	76
8.2	PLATCAT PRODUKTINFORMATION	77
8.3	VERWENDETE SYSTEMEINSTELLUNG DES ULTIMAKER 2+	79
8.4	EASE RELEASE 200 PRODUKTINFORMATION.....	80
8.5	MESSWERTE NANOINDENTIERUNG	82
8.6	TABELLE DER FIRMA SMOOTH-ON ZUM VERGLEICH DER SHORE HÄRTEGRADE ...	90
8.7	POSTER.....	91
	DANKSAGUNG	92
	TABELLARISCHER LEBENS LAUF FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.	

Abkürzungsverzeichnis

µm	Mikrometer
3D	dreidimensional
bspw.	beispielsweise
CAD	computer aided design
CAM	computer aided manufacturing
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DICOM	digital imaging and communications in medicine
etc.	et cetera
FDM	fused deposition modeling
kPa	Kilopascal
m	Meter
mm	Millimeter, Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie, Magnetresonanztomographie
N	Newton
nm	Nanometer
PBS	phosphate buffered saline
PLA	Polymilchsäure
s	Sekunde
STL	Stereolithographie
vgl.	vergleiche
YM	Young's Modulus
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ÜBERSICHT DER VERSORGUNG MAXILLOFAZIALER DEFEKTE.....	7
ABBILDUNG 2: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINER STIRNLAPPENPLASTIK.....	8
ABBILDUNG 3: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER DIFFERENZIERUNG EINER MESENCHYMALEN ZELLE ZUM OSTEOLASTEN.....	12
ABBILDUNG 4: PROZESS DER OSSEOKONDUKTION.....	12
ABBILDUNG 5: ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEITSSCHRITTE BIS ZUR FERTIGSTELLUNG DER FINALEN NASENEPITHESE.....	14
ABBILDUNG 6: DIE ZWEI MÖGLICHKEITEN DER COMPUTERASSISTIERTEN EPITHESENKONSTRUKTION.....	17
ABBILDUNG 7: DIE DREI HAUPTSCHRITTE DER COMPUTERGESTÜTZTEN FERTIGUNG VON EPITHESEN.....	19
ABBILDUNG 8: PRINZIP DER STL FORMATIERUNG.....	20
ABBILDUNG 9: ÜBERSICHT ANATOMIE DER NASE.....	25
ABBILDUNG 10: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES AUFBAUS VON HYALINEM KNORPEL.....	26
ABBILDUNG 11: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES AUFBAUS DES PIUMA.....	28
ABBILDUNG 12: PRÄPARATION DER KNORPELPROBEN.....	29
ABBILDUNG 13: PROBENVERMESSUNG MIT DEM NANOINDENTER PIUMA OPTICS 11.....	30
ABBILDUNG 14 AUFBAU DES MECMESIN MULTITEST 2,5 XT.....	31
ABBILDUNG 15: PRÄPARATION UND PROBENVERMESSUNG MIT DEM MECMESIN MULTITEST 2,5 XT.....	32
ABBILDUNG 16: AUFBAU DES ULTIMAKER 3D DRUCKERS.....	33
ABBILDUNG 17: LEWIS FORMEL DES POLYDIMETHYLSILOXANS.....	35
ABBILDUNG 18: ADDITIONSVERNETZUNG VON POLYDIMETHYLSILOXAN PLATINKATALYSIERT	35
ABBILDUNG 19: SILIKONPRÄPARATE FERTIG ZUR KOMPRESSIIONSMESSUNG.....	37
ABBILDUNG 20: VISUALISIERUNG DER VERWENDETEN GRÖßEN ZUR BERECHNUNG DES YOUNG'S MODULUS.....	38
ABBILDUNG 21: IDEALISIERTES SPANNUNGS-DEHNUNGS-DIAGRAMM EINES NICHT LINEAREN ELASTISCHEN MATERIALS.....	39
ABBILDUNG 22: : SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER DURCHFÜHRTE MESSREIHE.....	41
ABBILDUNG 23: BOXPLOT DER MESSERGEBNISSE DER KNORPEL- UND SEPTUMPROBEN.....	41
ABBILDUNG 24: BOXPLOT DER MESSERGEBNISSE DER WEICHEN UND HARTEN SILIKONPROBEN.....	42

ABBILDUNG 25: SPANNUNGS-DEHNUNGS-DIAGRAMM EINER KNORPEL- / SEPTUMPROBE MIT DARSTELLUNG ALLER FÜNF MESSZYKLEN	43
ABBILDUNG 26: BALKENDIAGRAMM ALLER UNTERSUCHTEN MATERIALPROBEN ZUR DARSTELLUNG DER YOUNG'S MODULI ALLER FÜNF MESSZYKLEN UND SPANNUNGS-DEHNUNGS-DIAGRAMM EINER WEICHGEWEBSPROBE	44
ABBILDUNG 27: SPANNUNGS-DEHNUNGS-DIAGRAMM DES ERSTEN UND FÜNFTEN MESSZYKLUS DER KNORPEL-/SEPTUMPROBEN IM VERGLEICH	45
ABBILDUNG 28: SPANNUNGS-DEHNUNGS-DIAGRAMME DER SILIKONPROBEN	46
ABBILDUNG 29: DEHNUNGS-ZEIT-DIAGRAMM EINER SEPTUM- /WEICHGEWEBE- UND DER 3 SILIKONPROBEN	48
ABBILDUNG 30: SCREENSHOTS AUS 3D SLICER	48
ABBILDUNG 31: HERSTELLUNG EINES POSITIVMODELLS EINER INTAKTEN NASE	49
ABBILDUNG 32: : ANPASSUNG DER INTAKTEN NASE AUF DEN MAXILLOFAZIALEN DEFEKT . 50	
ABBILDUNG 33: BOOLESCHE OPERATION	50
ABBILDUNG 34: POSITIVMODELL DER INTAKTEN NASE NACH BEARBEITUNG	51
ABBILDUNG 35: NEGATIVMODELL DER INTAKTEN NASE (GUSSFORM)	51
ABBILDUNG 36: EINFÜGEN DES GUSSLOCHES IN DIE EPITHESENGUSSFORM	51
ABBILDUNG 37: „SOFT-TRANSFORM“ FUNKTION	52
ABBILDUNG 38: ENTWURF EINES KNORPELMODELLS	52
ABBILDUNG 39: SITZ DES KNORPELMODELLS IN DER EPITHESENGUSSFORM	52
ABBILDUNG 40: ABTRENNUNG DER MITTLEREN ANTEILE DER NASENLÖCHER	53
ABBILDUNG 41: POSITIVFORM DES NASENKNORPELMODELLS	53
ABBILDUNG 42: GUSSFORM DES KNORPELMODELLS	53
ABBILDUNG 43: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINER KNORPEL- UND SEPTUMPROBE	57
ABBILDUNG 44: ENDERGEBNIS DER ZWEI KOMPONENTENNASE	61
ABBILDUNG 45: DIREKTER 3D DRUCK VS. CAD/CAM	62

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: GEGENÜBERSTELLUNG DES ZEITAUFWANDES DER KONVENTIONELLEN EPITHESENHERSTELLUNG UND DER CAD/CAM.).....	22
TABELLE 2: GEGENÜBERSTELLUNG DER ENTSTEHENDEN KOSTEN IM RAHMEN DER KONVENTIONELLEN EPITHESENHERSTELLUNG UND DER CAD/ CAM.....	23
TABELLE 3: AUFSTELLUNG DES ZEITAUFWANDES BEI DER FERTIGUNG DER NASEN-/KNORPELEPITHESEN.....	54
TABELLE 4: AUFSTELLUNG DER KOSTEN ZUR FERTIGUNG EINER FINALEN NASENEPITHESE	55
TABELLE 5: ZUSAMMENFASSUNG DER MESSERGEBNISSE DIESER ARBEIT.	56
TABELLE 6: ÜBERSICHT ÜBER DIE YOUNG'S MODULN DER SILIKONPROBEN.	60

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Die Hauptursachen von maxillofazialen Gesichtsdefekten sind Tumorerkrankungen und Unfälle (Hatamleh et al., 2010). Betroffene Patienten werden durch plastisch-chirurgische Eingriffe oder durch die Epithetik versorgt, um die Defekte zu decken und ihnen eine möglichst schnelle Rückkehr in ihr soziales Umfeld und ihr Leben zu ermöglichen. Durch den Verlust eines Körperteils, insbesondere Bestandteile des Gesichtes, kommt es nicht nur zum funktionellen Verlust eines Organs; die Patienten stehen unter einer hohen psychischen Belastung und haben starke Einbußen in ihrer Lebensqualität (Toso et al., 2015). Es hat höchste Priorität, den Verlust des Organs schnellstmöglich auszugleichen, den seelischen Zustand zu stabilisieren und die Resozialisierung zu ermöglichen um Langzeitschäden zu minimieren (Federspil et al., 1998).

Die Epithetik erbringt im Vergleich zur plastischen Chirurgie oftmals ein besseres visuelles Ergebnis und ist mit weniger Komplikationen für den Patienten verbunden. In Europa sind jährlich etwa 19.700 Nasenprothesen für Patienten erforderlich und müssen individuell angefertigt werden (Hatamleh et al., 2010). Weltweit werden vermutlich 64.000 Epithesen benötigt, jedoch wird die Dunkelziffer auf ein Vielfaches dessen geschätzt. Vor allem in finanziell schwachen Ländern ist die Epithetik zu teuer und kann nicht genutzt werden (De Crescenzo et al., 2011). Die Diversität der Gesichtsdeformitäten erfordert eine individuelle Anfertigung der Epithese. Der Produktionsprozess ist hoch spezialisiert und benötigt die fachliche Kompetenz eines Epithetikers. Die konventionelle Epithesenfertigung beinhaltet komplexe Fertigungsschritte, die langjährige Erfahrung und handwerkliches Geschick erfordern. Von der Abdrucknahme bis zur finalen Nasenepithese vergehen durchschnittlich fünf bis sieben Wochen, in denen ein häufiger Patientenkontakt notwendig ist. Die Produktionskosten belaufen sich auf ca. 3600 € (He et al., 2014) für eine Erstanfertigung. Durch steigende Fallzahlen der Tumorerkrankungen ist ein vermehrtes Patientenaufkommen in Zukunft zu erwarten, welches durch die vorhandenen Epithetiker nicht bewältigt werden kann (Eggbeer et al., 2012). Durch die hohen Kosten und die benötigte Expertise wird die Epithese zu einem Luxusgut, welches nur in spezialisierten Zentren verfügbar ist. Nicht nur in Deutschland sondern vor allem in Entwicklungsländern stehen diese bedingt zur Verfügung. Ziel dieser Arbeit war es, einen kostengünstigeren, zeitsparenderen und analogen Produktionsprozess von Nasenepithesen zu entwickeln.

Der computerassistierte Entwurf aus medizinischen Datensätzen und die 3D-gestützte Fertigung einer Nasenepithese erfüllt die Anforderungen des oben genannten Produktionsprozesses. Die Kostensenkung kann durch Einsparung von zeitaufwändiger manueller Arbeit und durch die Einsparung von Materialien erreicht werden. Durch die Konstruktion einer Nase am Computer wird die Anwesenheit des Patienten zur aufwändigen Abdrucknahme und Anpassung nicht mehr benötigt. In Fachliteraturen sind bereits Versuche zu der computergestützten Epithesenfertigung zu finden. Die dort beschriebenen Herstellungsprozesse sind jedoch nicht ausgereift und erbringen keine zufrieden stellenden Ergebnisse. Es fehlt die Erfahrung und die Weiterentwicklung der Prozesse. Es bot sich an, an die bereits entwickelten Prozesse anzuknüpfen. Verbesserungen wurden hinzugefügt und Ergänzungen gemacht, sodass die in dieser Arbeit entwickelten Nasenepithese klinisch angewendet werden kann. Zusätzlich wurden Arbeitsprozesse so gestaltet, dass eine Kommerzialisierung für eine ubiquitäre und breite Anwendung denkbar wäre.

Silikon ist das Material der Wahl für Gesichtsepithesen. Es bietet Vorteile gegenüber anderen Materialien, wie z.B. die Wärmeleitfähigkeit, den hohen Tragekomfort und die geringen Materialkosten (Bibb et al., 2010). Diese Eigenschaften wiegen die Nachteile, wie bspw. die schnelle Abnutzung und aufwändige Bearbeitung des Materials auf (Visser et al., 2008). In dieser Arbeit wurde die Haptik der Nasenepithese diskutiert, welche in bisherigen Forschungen keine Berücksichtigung fand: Das verwendete Silikon wurde in seinen Eigenschaften untersucht und so ausgewählt, dass es möglichst nah an die biomechanischen Eigenschaften einer menschlichen Nase kommt. Das Ergebnis ist eine Zwei-Komponenten-Nasenepithese, in der Silikone unterschiedlicher Shore – Härtegrade kombiniert wurden.

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden im Rahmen des „3rd international conference on 3D printing in medicine 2018“ in einem Poster präsentiert. Dieses ist im Anhang unter Kap. 8.7, S. 91 zu finden.

2 Literaturdiskussion

Die Versorgung maxillofazialer Defekte (Kiefer-/Gesichtsdefekte) stützt sich auf zwei Säulen:

Die *plastisch – chirurgische Rekonstruktion* und die *epithetische Versorgung*. Welche Versorgung besser geeignet ist, muss individuell betrachtet und entschieden werden. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit werde ich mich schwerpunktmäßig mit der computerassistierten Prothesenkonstruktion beschäftigen (vgl. Kap. 2.2.4, S. 17). Um jedoch einen Überblick und ein Verständnis über den derzeitigen Stand der Versorgung maxillofazialer Defekte zu bekommen, werden die in Abbildung 1 aufgeführten Unterthemen kurz aufgegriffen und erläutert.

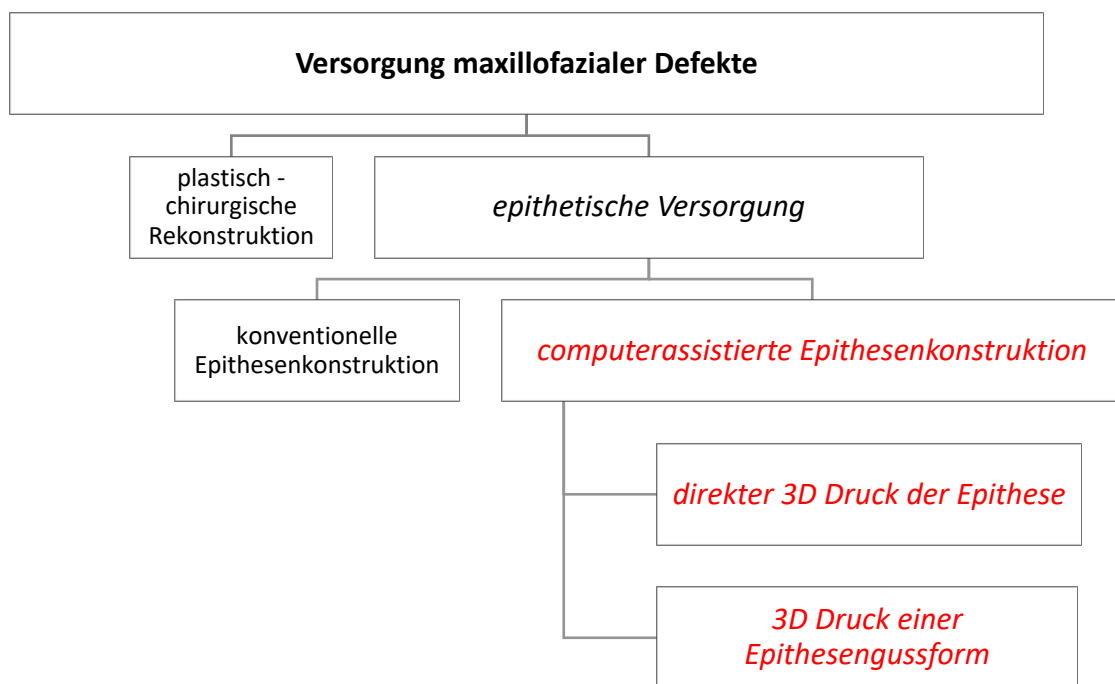


Abbildung 1: **Übersicht der Versorgung maxillofazialer Defekte.** In Rot: Schwerpunkt der Arbeit, genauere Erläuterung der Thematik in Kap. 2.2.4, S.17)

2.1 Plastisch – chirurgische Rekonstruktion maxillofazialer Gesichtsdefekte

Die erste Säule der Versorgung maxillofazialer Defekte ist die plastische Rekonstruktion. Die Hauptindikationen zur chirurgischen Rekonstruktion sind vor allem die Wiederherstellung wenig komplexer Defekte an Ohr/ Nase/ Auge sowie extrem beweglicher Gesichtspartien der labio-bukkalen Region (Lippen-/ Wangenregion). Bei den genannten Indikationen verspricht die plastische Rekonstruktion ein sehr gutes

funktionelles und ästhetisches Outcome für den Patienten und ist daher der epithetischen Versorgung vorzuziehen (Federspil, 2009).

2.1.1 Operationstechnik

Die Operationstechniken variieren je nach Lokalisation und Ausmaß der maxillofazialen Gesichtsdefekte und müssen individuell auf den Patienten abgestimmt werden.

Kleinere Defekte der Nase werden häufig einzeitig operiert. Hierbei wird der Primärverschluss des Gesichtsdefektes angestrebt. Dazu werden Hauttransplantate oder Nahlappenplastiken genutzt, um die abgetragenen Weichteilmassen und die dadurch entstandenen Defekte zu decken (Mureau et al., 2007).

Komplexere Eingriffe werden in der plastischen Rekonstruktion in mehrzeitigen Operationen durchgeführt. Dies bedeutet, dass mindestens zwei Operationen im Abstand von mindestens drei Wochen vorgenommen werden (Mureau et al., 2007). Durch das meist größere Ausmaß des Defektes muss häufig eine mehrschichtige Rekonstruktion stattfinden. Am Beispiel der Nase müssen epidermale (Haut-), chondrale (Knorpel-) und mukosale (Schleimhaut-) Anteile ersetzt werden.

Epidermale Anteile können mit gestielten Stirnlappenplastiken rekonstruiert werden (vgl. Abbildung 2). Dabei wird ein Hautareal der Stirn so über den Defekt präpariert, dass eine Gewebebrücke stehen bleibt. Über die Gewebebrücke kann das Hautareal über die ursprüngliche Blutversorgung ernährt werden (Davis, 2010).

Zur Rekonstruktion von Knorpelanteilen werden Teile des Nasenseptums (Nasenscheidewand), Ohr- oder Rippenknorpel genutzt (Mureau et al., 2007, Kastenbauer and Tardy, 1995). Mukosale Anteile können mit Hilfe von Transplantaten aus dem harten Gaumen (Hatoko et al., 1995) oder epidermalen Nahlappenplastiken (Sedwick et al., 2005) ersetzt werden.



Abbildung 2: **Schematische Darstellung einer Stirnlappenplastik.** Abtrennung eines Hautareals, welches über eine Gewebebrücke an der Blutversorgung angeschlossen bleibt. (Quelle: Fischer and Gubisch, 2008):

2.1.2 Vorteile der plastisch chirurgischen Rekonstruktion

Die Vorteile der plastischen Rekonstruktion von nasalen Defekten sind vor allem die guten kosmetischen und funktionellen Ergebnisse der einzeitigen Eingriffe (Federspil, 2009). Mechanisch hoch beanspruchte Regionen, wie z.B. Gesichtspartien, die durch die mimische Muskulatur, Rede- oder Kaubewegungen einer hohen Belastung ausgesetzt sind, lassen sich nur schwer mit Epithesen versorgen. Dies betrifft bspw. die labio-bukkale Region. Diese betroffenen Regionen werden vorzugsweise durch die plastische Rekonstruktion wiederhergestellt (Federspil, 2009).

Die autologen (vom Patienten selbst stammende) Stirnlappenplastiken zum Ersatz der epidermalen Defekte sind durch jahrzehntelange Erfahrung weiter entwickelt worden und daher gut erprobt (Hoffmann-Axthelm et al., 1995, Singh and Bartlett, 2003). Die Rekonstruktion mit autologem Gewebe wird zum Teil als effektivste Methode bezeichnet, um maxillofaziale Defekte zu versorgen (Selçuk et al., 2011).

Bei komplexeren Defekten bietet die plastische Rekonstruktion den Vorteil, dass kein Fremdkörper vom Patienten toleriert werden muss.

2.1.3 Nachteile der plastisch – chirurgischen Rekonstruktion

Für bestimmte Patientengruppen sind mehrzeitige Operationen kontraindiziert. Dazu zählen ältere Patienten mit Komorbiditäten oder onkologische Patienten. Das Operationsrisiko steigt mit der Anzahl der Eingriffe: es ist belegt, dass Sterblichkeit und Morbidität mit der Anzahl der Interventionen korrelieren (Toso et al., 2015). Bei multimorbiden, immunsupprimierten oder geriatrischen Patienten potenzieren sich diese Risiken.

Onkologische Patienten müssen nachbetreut und zum Ausschluss möglicher Tumorrezidive regelmäßig kontrolliert werden. Die Tumorablationsstellen sind auf Grund der anatomischen Veränderungen nicht mehr einsehbar und Rezidive möglicherweise erst später detektierbar (Selçuk et al., 2011). Die bei onkologischen Patienten postoperativ notwendige Radiotherapie verzögert nicht nur die Wundheilung, sondern erhöht das Risiko eines Transplantatversagens (Toso et al., 2015).

Mehrzeitige Operationen bedeuten ein höheres zeitliches Aufkommen. Die Patienten sind über einen langen Zeitraum in klinischer Betreuung und an ärztliche Behandlung gebunden.

Je nach Ausmaß des maxillofazialen Defektes ist eine große Menge an Gewebe zur Rekonstruktion notwendig, sodass Knochen oder Knorpel an weiteren anatomischen Stellen entnommen werden müssen. Das Operationsfeld muss ausgeweitet werden (Fischer and Gubisch, 2008) wodurch das Risiko von postoperativen Komplikationen wie z.B. Wundinfektionen steigt.

Bei der Verwendung von Allotransplantaten (patientenfremdes Spendermaterial) muss eine lebenslange Immunsuppression erfolgen, da ansonsten mit Komplikationen wie Organverlust und -versagen oder Infektionen gerechnet werden muss (Toso et al., 2015).

Trotz großer Erfahrungswerte sind einige Gesichtsstrukturen nach wie vor schwer bis unmöglich rekonstruierbar und erfordern mehrzeitige Operationen bis zum Erreichen des Endergebnisses (Toso et al., 2015). Die individuelle Wundheilung und Compliance der Patienten (Bereitschaft zur Mitarbeit), aber auch die chirurgischen Fähigkeiten und Erfahrungen des jeweiligen Operateurs haben einen großen Einfluss auf das ästhetische Outcome (Federspil et al., 199a). Die maxillofaziale Rekonstruktion ist daher schwer voraussehbar und planbar.

2.1.4 Postoperatives ästhetisches Outcome nach plastisch – chirurgischer Versorgung

Es gibt nur wenig aussagekräftige Veröffentlichungen und Literatur über die postoperative Entwicklung von Funktionalität und Ästhetik auf Grund fehlender oder unzureichender Datensammlungen in Langzeitbeobachtungsstudien (Mureau et al., 2007).

In einer Studie mit 38 Patienten nach maxillofazialer plastisch – chirurgischer Rekonstruktion gaben 32% im Rahmen eines Fragebogens an, dass sie „sehr zufrieden“ mit dem Gesamterscheinungsbild ihrer Nase postoperativ seien. Bei Teilrekonstruktionen von Nasenspitze/ -eingang/ -rücken und Nasenflügeln konnte die Zufriedenheit auf 52-81% gesteigert werden (Mureau et al., 2007).

Weiterhin ist das ästhetische Outcome stark von der Wundheilung und dem Gewebezustand des Patienten abhängig, sodass sich ein Ergebnis nur schlecht planen und voraussagen lässt (Federspil et al., 1998).

2.2 Epithetische Versorgung maxillofazialer Gesichtsdefekte

Die Fertigung von Epithesen stellt die zweite Säule in der Versorgung von Gesichtsdefekten dar. Die realitätsgetreue epithetische Nachbildung fehlender Gesichtspartien nach Operationen ist vor allem dann indiziert, wenn der Allgemeinzustand des Patienten einen plastisch – chirurgischen Eingriff ausschließt oder der Patient eine epithetische Versorgung wünscht (Selçuk et al., 2011).

Vor allem komplexere Organe, wie z.B. Ohr und Nase oder aber übergreifende Defekte, die größere Gesichtspartien mit einbeziehen, sind nur schwer rekonstruierbar. Daher ist dieses Patientenkollektiv besonders für eine epithetische Versorgung geeignet (Selçuk et al., 2011).

Neben der konventionellen Epithesenherstellung durch den Epithetiker sind nun auch die computergestützten Verfahren ins Rampenlicht gerückt. Durch die technischen Fortschritte der letzten Jahre wurden erste Versuche gestartet, die zuvor ausschließlich manuelle Herstellung der Epithesen zu digitalisieren und additiv zu fertigen.

Die Fixierung von Nasenepithesen im Gesicht des Patienten kann vielfältig gestaltet werden. Eine multizentrische Studie von 2015, in der Fragebögen an deutsche, österreichische, schweizerische und norwegische Spezialkliniken versendet wurden zeigte, dass zu 92% die „Knochenverankerungsmethode nach Brånemark“ (vgl. Kap. 2.2.1, S. 11) angewendet wurde. Weitere Möglichkeiten wie z.B. die Anbringung der Epithese mittels Hautkleber oder externen Halterungsmethoden (z.B. Fixierung der Nasenepithese an einer Brille) fanden kaum Anwendung (Thiele et al., 2015). Auf Grund dieser Ergebnisse beziehe ich mich im Folgenden nur auf die am weitesten verbreitete Operationsmethode nach Brånemark.

2.2.1 Operationstechnik nach Brånemark

P.-I. Brånemark arbeitete mit Implantaten in der Zahnmedizin und entdeckte den Prozess der „Osseointegration“. Durch eine spezifische Oberflächenbeschaffenheit und Materialzusammensetzung der Implantate (hauptsächlich Titan) gelang es Brånemark, die in den Körper gebrachten Implantationssysteme biokompatibel zu gestalten (Brånemark, 1983).

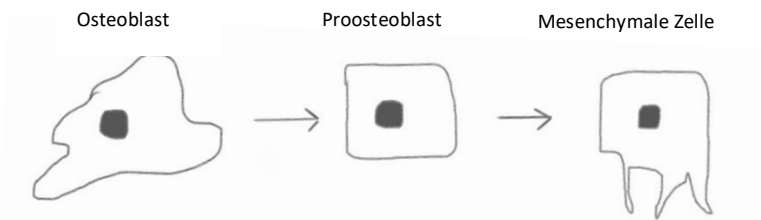


Abbildung 3: *schematische Darstellung der Differenzierung einer mesenchymalen Zelle zum Osteoblasten.* (Quelle: eigene Zeichnung)

Die „Osseointegration“ besteht aus zwei Prozessen: der „Osseinduktion“ und der „Osseokonduktion“. Die Osseinduktion bezeichnet die durch das Trauma der Implantation entstandenen Stimuli, die mesenchymale Zellen anregen. Diese differenzieren sich zu Proosteoblasten (vgl. Abbildung 3) und folgend weiter zu Osteoblasten, die hauptsächlich für die Produktion von Knochenbestandteilen zuständig sind (Federspil, 2009). Die „Osseokonduktion“ beschreibt die Fähigkeit, dass Knochenmaterial über eine körperfremde Oberfläche wächst und in körpereigene Strukturen integriert, ohne Abstoßungs- oder Entzündungsprozessen auszulösen (Federspil, 2009) (vgl. Abbildung 4).

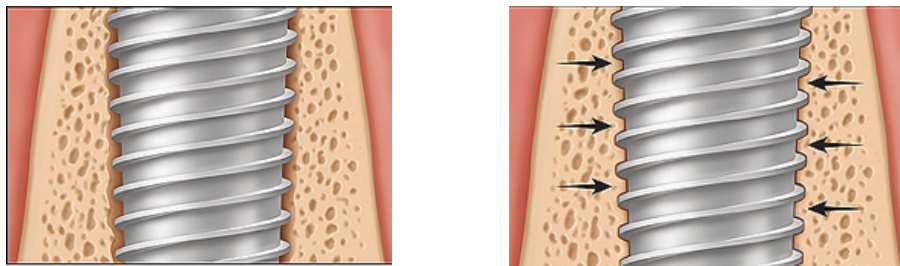


Abbildung 4: **Prozess der Osseokonduktion.** Links: Knochenbeschaffenheit nach frischer Implantation. Rechts: Integration des knochenfremden Materials in den Knochen (Osseokonduktion) (Quelle: Federspil, 2009).

Die erstmalige extraorale Anwendung von Implantaten fand durch Tjellström statt und gründete auf den Forschungsergebnissen Brånemarks. 1977 versah Tjellström den ersten Patienten mit einem knochenverankerten Hörgerät. Weitere extraorale Implantate – auch zur Befestigung von Epithesen - folgten 1979-1994 (Tjellström et al., 1981).

Die Erfolgsrate der Implantation hängt stark von Lokalisation, Knochenbeschaffenheit, Hygiene, Gewebsdicke und Vorbestrahlung ab. Durch bildgebende Verfahren (CT, MRT) lassen sich die zu erwartenden Operationsverhältnisse präoperativ abbilden und planen (Federspil, 2010). Die optimale Lokalisation für das Implantat kann bestimmt, anatomische Begebenheiten gut beurteilt und die einzusetzenden Verankerungssysteme vorab angepasst werden (Curi et al., 2012).

Der operative Eingriff erfolgt einzeitig oder zweizeitig. Mehrzeitige Eingriffe werden dann bevorzugt, wenn der Patient vorbestrahlt ist, der Weichgewebsdefekt zu groß ist oder ein ungünstiges Implantatbett vorgefunden wird (Federspil et al., 1998). Bei der zweizeitigen Operation werden im ersten Schritt die Implantate platziert. Es folgt eine bis zu dreimonatige Ruhephase, in der die Osseointegration stattfindet. Im zweiten Schritt wird das Weichgewebe in einem weiteren operativen Eingriff entfernt und eine perkutane Verbindung geschaffen. Auf dieser Basis kann nach weiteren sechs Wochen Wundheilungsphase die Fixierung der Epithese erfolgen (Federspil, 2010). Über 50% der Rhinektomien mit Versorgung einer Nasenepithese können als einzeitige Eingriffe durchgeführt werden. Die Implantatplatzierung und die Entfernung des Tumorgewebes wird in einer einzigen Operation durchgeführt (Thiele et al., 2015). Die Prothesenfixierung kann bereits nach drei Monaten postoperativ erfolgen.

2.2.2 Retentionssysteme zur Anbringung der Epithesen

Retentionssysteme sind Halterungsstrukturen zur Fixierung der Epithesen im Gesicht des Patienten. Das am häufigsten verwendete Retentionssystem für Nasenepithesen ist die Magnetverbindung (Thiele et al., 2015). Die zuvor implantierten Schrauben werden subkutan mit Magneten verbunden. Die magnetischen Gegenstücke wurden bereits bei der Herstellung in die Epithese integriert.

Zu Reinigungszwecken muss die Epithese regelmäßig abgelegt werden. Die Magnetstärke muss daher so angepasst sein, dass Druckstellen der Haut vermieden jedoch eine angemessene Festigkeit und ein adäquater Sitz im Gesicht gewährleistet werden kann (Federspil, 2009). Magnete bieten den Vorteil, dass bei der täglichen Manipulation nur geringe Momentankräfte auf die betroffenen Halterungs- sowie Weichgewebsstrukturen einwirken und das umgebende Gewebe geschont werden kann (Curi et al., 2012).

2.2.3 Konventionelle Epithesenherstellung

Epithetiker beschäftigen sich mit der Fertigung von künstlichen Replikaten insbesondere fehlender Gesichtsteile. Hierbei steht vor allem die Ästhetik und weniger die Funktion im Vordergrund (Bachelet et al., 2017).

Bereits sechs Wochen postoperativ, nach Abschluss der Osseointegration kann eine Vorläuferprothese gefertigt werden. Funktionell und ästhetisch sind diese Epithesen nicht vergleichbar mit dem Endprodukt, sollen aber eine frühzeitige Reintegration in

soziale Strukturen für die Patienten ermöglichen (Rosen et al., 2014). Vier bis sechs Monate postoperativ ist die Wundheilung und Osseointegration/-konduktion abgeschlossen (Visser et al., 2008) sodass eine Anpassung der finalen Nasenepithese auf den Defekt vorgenommen werden kann. Eine zu zeitige Anpassung und ein zu frühes Tragen würde die Wundheilung verzögern. Weichteilverhältnisse verschieben sich, sodass die zu früh gefertigte Epithese später nicht passen würde. Die in unterschiedlichen Quellen erwähnten Produktionsprozesse variieren je nach Epithetiker und seinen Erfahrungen. Sie lassen sich nicht einheitlich darstellen, daher beziehe ich mich im Folgenden auf die am gebräuchlichsten und übereinstimmenden Schritte (vgl. Abbildung 5).

Fertigungsschritte zur Herstellung von Epithesen

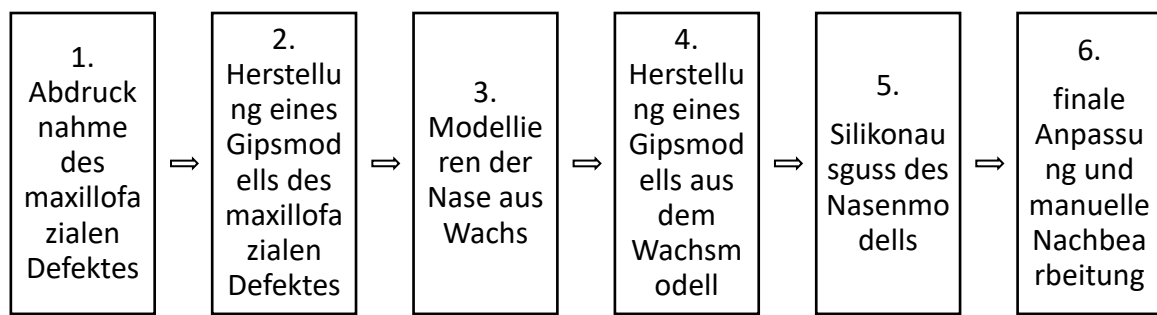


Abbildung 5: Zusammenfassung der Arbeitsschritte bis zur Fertigstellung der finalen Nasenepithese

Im ersten Schritt fertigt der Epithetiker einen Abdruck des maxillofazialen Defektes an. Gleichzeitig wird die Lokalisation der Implantate im Abdruck markiert (Curi et al., 2012), vorbereitend für den späteren Einlass der Retentionssysteme in die Epithese. Als Materialien für den Abdruck werden Alginate, Silikone oder Wachse verwendet (Bachelet et al., 2017).

Der gefertigte Abdruck wird in eine Gipsmasse eingelassen. Der Gipsabdruck entspricht dem exakten Replikat der Gesichtsdeformität (Curi et al., 2012). Anhand dieses Modells kann die Anpassung der Nasenepithese auf den maxillofazialen Defekt des Patienten erfolgen.

Der Epithetiker stellt ein Wachsmodell der Epithese basierend auf dem Wunsch des Patienten, alten Fotos und Erfahrungswerten her. Der Patient muss mehrfach einbestellt werden, um das gefertigte Wachsmodell optimal anzupassen, die Form und Orientierung zu korrigieren und Änderungswünsche vom Patienten entgegenzunehmen (Bachelet et al., 2017). Bis zur Fertigstellung eines finalen

Wachsmodells sind ca. sechs Krankenhausbesuche im Zeitraum von fünf bis zehn Wochen notwendig (He et al., 2014).

Das finale Wachsmodell wird in Gips eingelassen, um einen Negativabdruck des Modells zu erhalten. Dieser dient als finale Gussform für die Silikonepithese (Bachelet et al., 2017). Nach Aushärtung der Gipsform wird das Wachsmodell herausgelöst und das Silikon vorbereitet.

Dem Silikon wird eine Grundierungsfarbe hinzugegeben, die dem groben Hautton des Patienten entspricht (base-shade-colour-matched Silikon) (Visser et al., 2008). Anschließend wird das Silikon zur Polymerisierung in die Gipsform gegossen. Um den Polymerisierungsprozess zu beschleunigen kann das Silikon in einer Hitzekammer unter konstanter Temperatur oder unter Vakuumverschluss polymerisieren (Bachelet et al., 2017).

Der fertiggestellte Silikonguss wird erneut an das Patientengesicht angepasst. Finale Änderungen können durch abfräsen, schneiden und feilen vorgenommen werden. Die endgültige Farbanpassung der Epithese wird durch pigmentierte Silikonpasten vorgenommen, die auf das Silikonpräparat gepinselt oder gesprüht werden können (Visser et al., 2008). Einzelheiten wie Poren, Sommersprossen oder Muttermale werden händisch bemalt. Für eine abschließende Versiegelung zum Schutz der Bemalung wird ein durchsichtiges Silikon als letzte Schicht gepinselt.

2.2.3.1 Vorteile der epithetischen Versorgung

Ein überlegener Vorteil der epithetischen Versorgung von komplexen Gesichtsdefekten ist das ästhetische Outcome der Patienten. Komplizierte anatomische Strukturen können detailgetreu nachgebildet und „exzellente kosmetische Resultate“ erzielt werden, welche durch die plastische Rekonstruktion nicht möglich wären (Toso et al., 2015, Federspil, 2009). Die Fertigung einer künstlichen Epithese macht das Endergebnis besser planbar und vorhersehbar, es ist unabhängig vom Patienten und seinen individuellen Wundheilungsbedingungen (Toso et al., 2015).

Die Epithese fügt sich auf Grund der flexiblen Materialeigenschaften des Silikons und der guten Formbarkeit in das Gesicht ein. Zudem ist Silikon gut hautverträglich und passt sich der Körpertemperatur an, sodass Hautbelastungen durch bspw. die Bildung von Kondenswasser minimiert werden (Klimczak et al., 2018).

Bei der epithetischen Versorgung von Gesichtsdefekten wird minimalinvasiv und meist einseitig operiert. Operationsrisiken werden gesenkt, sodass Multimorbide und Patienten in reduziertem Allgemeinzustand profitieren und zügig einer Rehabilitation zugeführt werden können. Die lange Erfahrung und gute Erprobung mit extraoralen Implantaten seit der Einführung der Operationstechnik durch Brånemark 1982 macht die Epithetik zu einer Routineversorgung (Brånemark, 1983, Federspil, 2009, Tjellström et al., 1981).

Die Zeitspanne von der Anpassung und Produktion bis zur Fertigstellung einer Epithese beträgt ca. sieben bis zehn Wochen und ist im Vergleich zu den plastisch – rekonstruktiven Methoden kurz (He et al., 2014). Die Auswirkungen auf die Patienten wie z.B. die psychische Belastung, die Verminderung der Lebensqualität durch rezidivierende Operationen, etc. werden minimiert und erlauben eine schnelle Wiederteilhabe am sozialen Leben. Die onkologische Nachbetreuung der Patienten wird vereinfacht, die Tumorexzisionsstellen sind nach Abnahme der Epithese meist einsehbar, sodass eine Bildgebung nicht zwingend notwendig ist (Toso et al., 2015). Die Lokalverhältnisse und ggf. die frühe Detektion eines Rezidivs können ärztlich und durch den Patienten besser beurteilt werden.

2.2.3.2 Nachteile der epithetischen Versorgung

Nicht jedes Patientenkollektiv ist zur epithetischen Versorgung geeignet. Kontraindikationen sind vor allem schwere psychische Erkrankungen (z.B. die Demenz, Kachexie) oder Suchterkrankungen (Alkohol-/Drogenabusus) (Federspil, 2009). Die tägliche fachgerechte Säuberung der Epithese sowie die Beurteilung der Haut auf Druckstellen, Infektionen etc. erfordert eine hohe Selbstverantwortung des Patienten und muss gewährleistet sein (Federspil, 2009). Auf Grund dessen muss eine individuelle Prüfung erfolgen, ob ein epithetischer Ersatz zumutbar wäre.

Mobile Gesichtsfelder, wie z.B. die Mund- oder Wangenpartie lassen sich schwer rekonstruieren. Ein zufriedenstellendes ästhetisches Outcome kann schwer erzielt werden, sodass in diesem Falle die plastische Rekonstruktion vorzuziehen ist (Federspil, 2009).

Eine Implantatlockerung und zu geringe magnetische Kräfte können dazu führen, dass in Alltagssituationen die Epithese dislozieren könnte. Patienten mit epithetischer Versorgung müssen lebenslang einen Fremdkörper im Gesicht tragen. Der

Tragekomfort ist ähnlich wie bei einer Zahnprothese und für manche Patienten schwer tolerierbar (Thiele et al., 2015, Federspil et al., 1998).

Durch die flexiblen Materialeigenschaften ist das Silikon empfindlich gegenüber der täglich ausgesetzten Witterung. Eine Erneuerung ist spätestens nach zwei Jahren erforderlich (Curi et al., 2012), da Materialschäden schlecht reparabel sind (Eggbeer et al., 2012). Die dadurch entstehenden Kosten sowie die dadurch entstehende Belastung für den Patienten sind nicht unerheblich. Ständiger Arzt bzw. Epithetikerkontakt bedeutet für die Patienten Einbußen in der Selbstständigkeit; die Abhängigkeit von Arzt und Epithetiker persistiert ein Leben lang.

2.2.4 Computerassistierte Epithesenkonstruktion

Direkter 3D Druck vs. 3D Druck der Epithesengussform

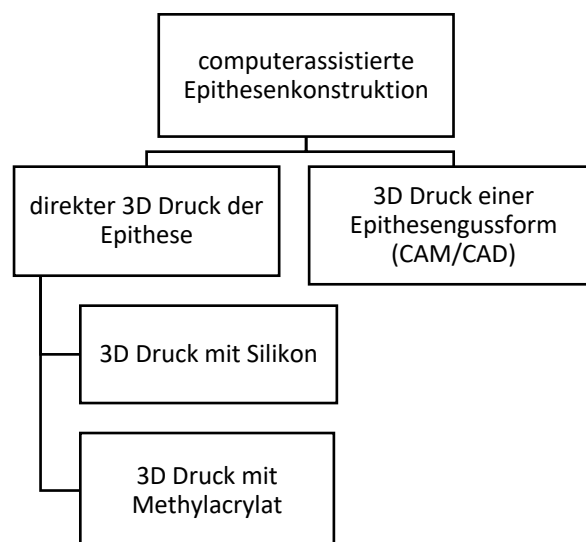


Abbildung 6: Die zwei Möglichkeiten der computerassistierten Epithesenkonstruktion: direkter 3D Druck der Epithese versus 3D Druck der Epithesengussform.

Aktuell ist es nicht möglich, Silikonepithesen mittels 3D Druck so zu fertigen, um qualitativ vergleichbare Ergebnisse wie bei der konventionellen Herstellung erhalten zu können (Unkovskiy et al., 2018). Die ersten Versuche des direkten Epithesendrucks mit modifiziertem Silikon sind allerdings vielversprechend. Mit technischer Weiterentwicklung und weiterer Materialforschung ist es zukünftig wahrscheinlich, dass Epithesen additiv direkt gefertigt werden können (Jindal et al., 2018, Jindal et al., 2016). Alternative Materialien (z.B. Methylacrylat), die die erforderliche Oberflächengüte bereits erbringen, sind für medizinische Zwecke nicht zugelassen. Die computerassistierte Entwicklung und Herstellung von Silikonepithesen ist weiter fortgeschritten. Es existieren zahlreiche Case-Reports über die CAD/CAM

(„Computer-aided-design“ und „Computer-aided-manufacturing“) gestützte Herstellung von Epithesen. Dabei stehen vielfältige Softwarepakete zur Verfügung, um virtuell Epithesen zu entwickeln und anschließend Prototypen additiv zu fertigen. Der direkte 3D Druck ist zur jetzigen Zeit nicht möglich, sodass computergestützt Gussformen entwickelt werden, folgend additiv gefertigt und mit Silikon ausgegossen werden. Das Endprodukt ist vielversprechend, jedoch noch nicht ausgereift. Die Technik ist vorhanden, das verwendete Material ist für medizinische Zwecke zugelassen, was fehlt ist ein ausgereifter Workflow, der die vorhandenen Unzulänglichkeiten beseitigt und die bisher individuelle Fertigung der Epithese weg von Case Reports analogisiert. Vor jeder CAD/CAM steht die Bildgebung. Die anatomischen Verhältnisse und die Weichgewebebeschaffenheit müssen aufgenommen und in bearbeitbare Dateien umgewandelt werden. CT, MRT oder visuelle Scanner stehen hier zur Verfügung. Visuelle Scanner erfassen mittels Laser die Oberflächenstruktur und wandeln die Bilder in bearbeitbare 3D Datensätze um (Bachelet et al., 2017, Bibb et al., 2010). Tiefergehende Defektstrukturen können jedoch mittels visuellem Scan oftmals nicht erfasst werden (De Crescenzo et al., 2011), sodass eine genaue Anpassung der Epithese nicht möglich ist. Ein detailgetreueres Bild des Patientenkopfes inklusive des Gesichtsdefektes kann durch die Fusion von CT/MRT Bildern erstellt werden (Bachelet et al., 2017, Sun et al., 2011, Ciocca et al., 2011). Dies erspart dem Patienten die Abdrucknahme, die schmerzhaft und belastend ist. Die daraus entstehenden Komplikationen, wie z.B. Hautreaktionen können ebenfalls vermieden werden. Anhand dieses virtuellen Modells können nun Epithesen angepasst und erstellt werden, ohne dass ein weiterer Patientenkontakt notwendig wäre.

2.2.4.1 Direkter 3D Druck der Epithese

Bisherige Versuche des direkten Silikondrucks scheiterten auf Grund der Materialeigenschaften des Silikons. Eine britische Arbeitsgruppe konnte jedoch die Eigenschaften des Silikons so modifizieren, dass dieses druckbar war (Jindal et al., 2016, Jindal et al., 2018). 2018 brachte eine Tübinger Forschungsgruppe einen Case Report heraus, in dem erstmalig eine Nasenepithese aus dem modifizierten Silikon gedruckt wurde (Unkovskiy et al., 2018). Eine gute Randadaptation der gedruckten Nasenepithese war jedoch nicht möglich. Der Epithesenrand konnte auf nur vier Millimeter gedruckt werden, die notwendige Dicke zur guten Adaptation beträgt jedoch

weniger als ein Millimeter. Zusätzlich erforderte der Staircase Effekt¹, welcher nicht beseitigt werden konnte, eine aufwändige manuelle Nachbearbeitung des Materials. Um Silikon medizinisch nutzen zu können, muss dieses zertifiziert und zugelassen werden. Das in der Arbeitsgruppe verwendete Silikon hat bisher keine Zulassung erhalten. Ausstehend ist weiterhin die Platzierung der Retentionssysteme in der additiv gefertigten Epithese, bisherige Versuche waren laut Case Report nicht umsetzbar. Zusammenfassend ist daher eine klinische Verwendung des modifizierten Silikons aktuell unmöglich.

Die Verwendung von alternativen Materialien haben sich im klinischen Alltag nicht bewährt (Eggbeer et al., 2012). Der 3D Druck mit Materialien basierend auf z.B. Acrylaten gelang zwar gut, benötigte aber manuelle Nachbearbeitung in Form eines pigmentierten Silikonüberzugs (vgl. konventionelle Epithesenherstellung). Des Weiteren sind diese schlechter hautverträglich und für die Masse nicht verwendbar. Im Vergleich zu den anderen erprobten Materialien bietet das Silikon überlegene Eigenschaften, die Verwendung von Silikon ist daher heute „state of the art“ (Federspil, 2010). Die weichen und flexiblen Materialeigenschaften, eine gute Abdichtung großflächiger Gesichtsddefekte sowie die dünne Randgestaltung ermöglichen einen optimalen Sitz der Epithese (Federspil, 2010, Fischer and Gubisch, 2008). Die gute Thermoleitfähigkeit verhindert Kondenswasserbildung und schont das umliegende Weichgewebe (Klimczak et al., 2018).

2.2.4.2 3D Druck einer Epithesengussform

Arbeitsschritte des CAD/CAM

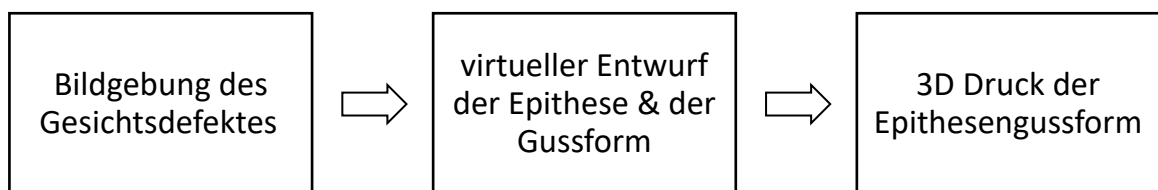


Abbildung 7: Die drei Hauptschritte der computergestützten Fertigung von Epithesen. Die Bildgebung des Gesichtsddefektes (z.B. CT/ visueller Scan), der Entwurf und die Anpassung der Epithese/ Gussform am Computer (CAD) und die additive Fertigung der Epithese (CAM).

Seit 20 Jahren wird der 3D Druck bereits für medizinische Zwecke genutzt und seitdem kontinuierlich weiterentwickelt (Bachelet et al., 2017). Seit ca. zehn Jahren werden

¹ Durch das additive Verfahren entstehen Materialunebenheiten. Diese resultieren aus der Aufeinanderschichtung des Silikons und sind sichtbar in Form von feinen „Treppenstufen“ – „Staircase Effekt“.

bereits Epithesen additiv gefertigt und sind für medizinische Zwecke zugelassen (Unkovskiy et al., 2018).

Die bisher in der Literatur genannten Methoden zur Epithesenfertigung werden anhand von Case Reports erläutert. Lediglich die verwendeten Programme zum Entwurf der Epithese, die für die Gussform verwendeten Materialien sowie das Silikon unterscheiden sich voneinander. Zusammenfassend möchte ich daher nur einen kurzen Überblick der am häufigsten verwendeten Workflows geben.

Die DICOM Datensätze der visuellen Scanner/MRT/CT werden mit Hilfe von verschiedenen Computerprogrammen visualisiert und der Gesichtsdefekt virtuell dargestellt. DICOM ist ein Standardformat zur Speicherung von medizinischen Datensätzen (z.B. CT, Röntgen, MRT, Sonographie etc.), sodass ein besserer Austausch der Daten erfolgen kann. Die Datensätze müssen folgend in das STL Format konvertiert werden, um spätere Bildbearbeitungen und den 3D Druck durchführen zu können. Hierbei nähert sich ein Programm mit Hilfe einer definierten Menge an Dreiecken der Oberflächenstruktur des Organs an und bildet dieses ab (Huutilainen et al., 2014).

STL Formatierung



Abbildung 8: **Prinzip der STL Formatierung.** Bild links: das unbearbeitete Bild soll in das STL Format gebracht werden. Bild Mitte: Das Objekt wird über eine definierte Anzahl an Dreiecken abgebildet. Bild rechts: Je mehr Dreiecke in das Objekt gelegt werden, desto genauer kann dieses abgebildet werden (Quelle: eigene Aufnahmen).

Das Entwerfen der Gesichtsepithesen erfolgt in spezifischen Designprogrammen. In fast allen Case Reports wird die Nachbildung des fehlenden Organs mit Hilfe der „Mirroring“ Funktion vorgenommen. Dabei wird die kontralaterale intakte Gesichtshälfte gespiegelt, das gewünschte Organ zur Defektdeckung ausgeschnitten und spiegelverkehrt auf den Gesichtsdefekt angepasst (Jamayet et al., 2017). Am Beispiel des Ohres kann das kontralaterale intakte Ohr genutzt werden, um das fehlende Ohr symmetrisch zu rekonstruieren. Dies funktioniert gut bei lokal begrenzten Gesichtsdefekten und paarig angelegten Organen. Bei der Rekonstruktion einer Nase

ist das Mirroring jedoch nicht verwendbar. Alternativ kann die Nase nach alten Patientenbildern modelliert werden (vergleichbar mit der konventionellen Epithesenherstellung). Dies geschieht virtuell oder anhand eines manuell gefertigten Wachsmodells, welches visuell gescannt und digitalisiert wird (Ariani et al., 2013). Ein weiterer Ansatz ist die Nutzung von Nasenvorlagen aus der „digital ear & nose library“ (De Crescenzo et al., 2011). In dieser virtuellen Bibliothek sind Nasenentwürfe gespeichert, die auf das Gesicht des Patienten angepasst werden können. Diese Methode ist jedoch in der praktischen Anwendung nicht weiter verfolgt worden, es blieb bei einem einzigen Case Report einer Arbeitsgruppe (De Crescenzo et al., 2011).

Die konstruierte Nasenepithese wird im zweiten Schritt virtuell auf den Gesichtsdefekt angepasst. Die Ränder der Epithese werden so gestaltet, dass sie später nicht mehr sichtbar sind (De Crescenzo et al., 2011). Das Fixierungssystem für das Retentionssystem wird konstruiert und in die virtuelle Epithese eingelassen, sodass dieses später in den Silikonguss integriert werden kann (De Crescenzo et al., 2011). Mittels Boolescher Operation (Erklärung vgl. Kap. 4.3, S. 48) kann aus dem Positivmodell der Nasenepithese eine Gussform erstellt werden.

Die Gussform kann nun additiv gefertigt werden, um sie im Anschluss manuell weiterzubearbeiten. Durch das additive Verfahren entstehen Unebenheiten im Endprodukt (Staircase Effekt). Damit diese sich nicht im Silikonguss abbilden, müssen sie ausgeglichen werden (He et al., 2014). Je nach Case Report unterscheiden sich die angewendeten Verfahren (He et al., 2014, Eggbeer et al., 2012). Auf eine nähere Erläuterung wird hier verzichtet.

Abschließend wird das Silikon mit Hilfe des „base-shade-colouring“² gefärbt und in die Gussform gegossen (Ciocca et al., 2011, Bibb et al., 2010, Eggbeer et al., 2012). Die weiteren Schritte gleichen der konventionellen Epithesenherstellung: Silikonüberzug und Pigmentierung zur finalen Farbanpassung an das Patientengesicht (vgl. Kapitel 2.2.3, S. 13).

2.2.4.3 Vorteile der computerassistierten Epithesenkonstruktion

Kurz zu erwähnen sei vorab, dass allgemeine postoperative Komplikationen bei der Implantatsetzung wie z.B. Weichteilentzündungen, Implantatabstoßungen, Irritationen, oder Osteoradionekrosen vorkommen können. Diese sind bei den minimalinvasiven Eingriffen nach Brånemark und Tjellström gut beherrschbar und eher

² Silikongrundpigmentierung, die im Farbton dem Hautton des Patienten entspricht.

selten (Federspil et al., 1998, Curi et al., 2012, Federspil, 2010, Federspil, 2009, Thiele et al., 2015).

Die CAD/CAM spart Zeit und Kosten und bedarf keiner speziellen Ausbildung. Bei der Konstruktion einer Epithese nach konventionellen Methoden benötigt der Epithetiker ca. 645 Minuten reine Arbeitszeit (Bibb et al., 2010). Dies verteilt sich auf einen Zeitraum von fünf bis sieben Wochen, in der ca. fünf bis sieben Patientenkontakte notwendig sind (He et al., 2014). Die CAD/CAM hingegen nimmt 515 Minuten in Anspruch (Bibb et al., 2010). Dies bedeutet mehr als zwei Stunden Zeitersparnis für den Entwickler der Epithese. Für den Patienten werden die Krankenhausbesuche auf zwei bis drei Besuche reduziert (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Gegenüberstellung des Zeitaufwandes der konventionellen Epithesenherstellung und der CAD/CAM. Zu beachten ist, dass sich der in Minuten angegebene reine Zeitaufwand auf einen Zeitraum von einigen Wochen verteilt, da sich die Patienteneinbestellung und die angegebenen Arbeitsschritte auf mehrere Arbeitstage verteilen und nicht nahtlos ineinander übergehen können (Bibb et al., 2010)

	Konventionelle Herstellung		CAD/ CAM	
	Zeitaufwand Epithetiker	Patientenkontakt	Zeitaufwand Epithetiker/ Designer	Patientenkontakt
Abdrucknahme/ Scan	50 min.	1	(40-50 min.)	(1) ³
Design/ Modellierung Vorläuferepithese	285 min.	2	140 min.	-
Herstellung der Gussform	95 min.	-	130 min.	-
Farbanpassung (Base colouring)	60 min.	1	60 min.	1
Silikon Vernetzungszeit	75 min.	-	75 min.	-
Finale Nachbearbeitung	80 min.	1	60 min.	1
Gesamter Zeitaufwand/ Patientenkontakt	645 min	5	515 min	3

Die konventionelle Epithesenherstellung verursacht Kosten von ca. 3600€ inklusive Arbeitsmaterialien, Arbeitszeit und Arbeitskraft (He et al., 2014). Andere Quellen berichten von ca. 760€, wobei dort die verursachten Laborkosten, Energiebedarf und andere indirekte Kosten nicht berücksichtigt wurden (De Crescenzo et al., 2011).

Im Vergleich dazu liegen bei der CAD/ CAM die Kosten bei 370€ (De Crescenzo et al., 2011), auch hier die indirekten Kosten (s.o.) nicht mit eingerechnet. Yong He spricht von ca. 26€ Kosten für die Herstellung der ersten Nasenepithese, bei der Anfertigung von Folgeepithesen ca. 4,50€ (He et al., 2014), da alle vorangegangen

³ Bei bereits vorhandenen DICOM Datensätzen bei bspw. präoperativen CT-Bildern von Tumorpatienten entfällt dieser Patientenkontakt

Arbeitsschritte und Materialkosten bis zur Produktion der Gussform erspart bleiben (vgl.

Tabelle 2).

Tabelle 2: Gegenüberstellung der entstehenden Kosten im Rahmen der konventionellen Epithesenherstellung und der CAD/ CAM. Die Materialkosten sind identisch. Durch den unterschiedlichen zeitlichen Aufwand sowie dem größeren Aufwand der manuellen Fertigung lassen sich die höheren Kosten der konventionellen Epithesenherstellung erklären (De Crescenzo et al., 2011). In Kursiv: Kostenaufstellung aus anderer Quelle (He et al., 2014).

	Konventionelle Herstellung	CAD/ CAM
Konstruktion Epithese und Retentionssystem (inkl. Kosten Arbeitskraft)	120 €	272 €
Design d. Gussform (inkl. Kosten Arbeitskraft)	600 €	60 €
Silikon Materialkosten	4 €	4 €
Retentionssystem Materialkosten	32 €	32 €
Gesamtkosten (De Crescenzo et al., 2011)	756 €	368 €
<i>Kosten Komplettepithese (He et al., 2014)</i>	<i>Bis 4000 €</i>	<i>26,46 €</i>

2.2.4.4 Nachteile 3D Druck Epithesen

Die Anschaffung der Erstausrüstung des additiven Verfahrens ist kostenintensiv. Vor allem industriell genutzte 3D Drucker und Softwares sind teuer (He et al., 2014). Durch die breite Anwendung von 3D Druckern auch abseits medizinischer Zwecke gibt es jedoch ausreichend präzise Drucker, die zwischen 200-1000 € kosten (Eggbeer et al., 2012). Zusätzlich fallen direkte Kosten wie z.B. Materialkosten an, die einkalkuliert werden müssen. Die indirekt entstehenden Kosten der CAD/ CAM lassen sich schwer abschätzen: Veröffentlichungen über Kostenanalysen der CAD/ CAM existieren bisher nicht (De Crescenzo et al., 2011).

Zudem gestaltet sich die Visualisierung der maxillofazialen Gesichtsdefekte als schwierig. Die 3D Gesichtsscanverfahren sind nicht exakt genug, um alle Strukturen der Gesichtsdefekte ausreichend zu erfassen, CT Daten hingegen können die maxillofazialen Gesichtsdefekte exakt und für die Epithetik ausreichend genau wiedergeben (Eggbeer et al., 2012).

Ein weiteres, bisher noch nicht behobenes Problem ist der Staircase Effekt, der durch eine entsprechend hohe Schichtauflösung deutlich abgemildert werden konnte. Eine manuelle Nachbearbeitung ist jedoch nach wie vor obligat.

Die finale und aufwändige patientenindividuelle Pigmentierung der Epithesen kann nicht maschinell übernommen werden und muss ebenfalls in aufwändiger Handarbeit vorgenommen werden (He et al., 2014).

2.2.5 Postoperatives Ästhetisches Outcome nach epithetischer Versorgung

In der Literatur sind ausschließlich Einzelfallberichte zu finden, in denen die individuelle Fertigung einer Nasenepithese vom Prozess der Bildgebung, über die Abnahme eines Gesichtsabdrucks bis hin zur fertigen Epithese geschildert wurden. Der Schwerpunkt lag vor allem auf der Fertigungstechnik und der Optimierung des verwendeten Werkzeuges. Äußerungen über Funktionalität und Ästhetik sowie der Lebensqualität von Patienten sind kaum vorhanden.

Nach der Etablierung der Implantation von extraoralen Implantaten zur epithetischen Versorgung von kraniofazialen Defekten wurde eine Patientenbefragung durch die Klinik Homburg durchgeführt. Hier gaben alle Patienten an, mit Funktion und Ästhetik ihrer Epithesen „sehr zufrieden“ zu sein (Curi et al., 2012). In einer Dissertationsschrift (Junker, 2006) wurden Patienten zu Komplikationen der verwendeten Operationstechnik, zur postoperativen medizinischen Versorgung und zur Ästhetik ihrer Epithese befragt. Dabei waren 15 von 76 mit Gesichtsepithesen versorgten Patienten Träger einer Nasenepithese. Ca. 68% gaben an, ihre Epithese als schön/außerordentlich schön zu empfinden. 29% empfanden die Epithese als anschaubar und nur 3% als „einigermaßen schön“. Ca. ein Viertel der Epithesenträger gab an, dass die Epithese Unbekannten aufgefallen sei, bei dem weitaus größeren Anteil von 75% sei der künstliche Ersatz nicht aufgefallen. Dies zeigt, dass die epithetische Versorgung ein hervorragendes ästhetisches Outcome verspricht sowie eine gute Akzeptanz der Patienten vorliegt.

In einer Befragung (Fierz et al., 2013) wurde die Lebensqualität von Patienten mit Nasenepithesen untersucht. Dafür sollten die Teilnehmer angeben, ob sie ihr äußeres Erscheinungsbild als störend empfanden. 65% gaben an, dass dies „ein wenig“ bis „gar nicht“ zutreffend war, 22% störten sich sehr an ihrer Erscheinung. Dies ist fast deckungsgleich mit den zuvor erwähnten Ergebnissen, bezieht sich jedoch spezifisch auf Träger von Nasenepithesen. In einem weiteren Fragebogen (Becker et al., 2016) im Rahmen der Überprüfung des funktionellen und ästhetischen Outcomes nach Versorgung der Patienten mit Nasenepithesen gaben 83 von 100 Patienten an, mit der

Ästhetik voll und ganz zufrieden zu sein. Diese Daten suggerieren, dass die epithetische Versorgung in den vergangenen Jahren sowohl an Qualität und Fertigkeit als auch an Erfahrung gewonnen hat und die Patienten vor allem bezogen auf die Ästhetik davon profitieren konnten.

Bei der Studie eines britischen Forschungsteams wurde vergleichend das ästhetische Outcome von additiv gefertigten Epithesen, CAD/CAM gestützter Produktion und der konventionelle Fertigung durch einen Epithetiker untersucht. Dabei war die Ästhetik der CAD/ CAM gestützten Produktion von Epithesen gleichwertig wie die durch einen Epithetiker mit 22 Jahren Berufserfahrung hergestellten Epithesen (Eggbeer et al., 2012).

Die o.g. Ergebnisse zur Ästhetik und Patientenzufriedenheit zeigen den klaren Vorteil einer epithetischen Versorgung gegenüber der plastisch – chirurgischen.

2.3 Nasenknorpel und seine Eigenschaften

2.3.1 Anatomisch-/histologischer Aufbau des Nasenknorpels

Das Knorpelgewebe zählt zum Binde- und Stützgewebe des Körpers. Es erfüllt verschiedenste Funktionen und ist je nach Aufgabe und Beanspruchung histologisch unterschiedlich aufgebaut. Es lassen sich drei Arten von Knorpel im menschlichen Körper unterscheiden (Schünke et al., 2018): Faserknorpel (Vorkommen v.a. in Bandscheiben), Elastischer Knorpel (z.B. Ohrmuschel), Hyaliner Knorpel (z.B. Nasenknorpel, Rippenknorpel).

Anatomischer Aufbau der Cartilagine nasales

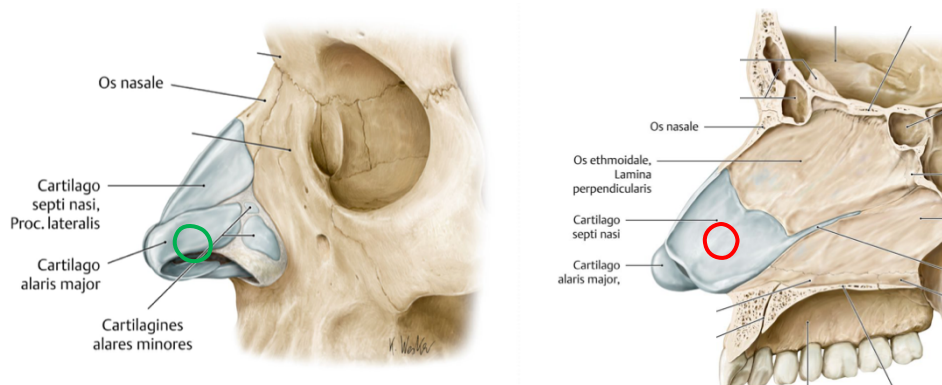


Abbildung 9: **Übersicht Anatomie der Nase:** Die Nase besteht aus vier knorpeligen Anteilen: den Cartilagine nasi laterales, Cartilagine alares majores, Cartilagine alares minores, Cartilago septi nasi. Markierung in rot/ grün: Entnahmestelle der Septum-/ Knorpelproben zur Vermessung (vgl. Kap. 3.2.2 Probenvorbereitung und Probenvermessung) (Quelle: Schünke et al., 2018).

Der Nasenknorpel besteht aus hyalinem Knorpel. Makroskopisch lassen sich vier knorpelige Anteile (Cartilagine alares minores/ - majores, Cartilagine septi nasi laterales, Cartilago septi nasi) unterscheiden, die in weiches Bindegewebe eingelagert sind (vgl. Abbildung 9). Sie geben der Nase ihre typische Form und Funktion. Mikroskopisch setzt sich das Knorpelgewebe schichtartig zusammen und wird von Perichondrium umgeben. Das Perichondrium besteht aus zwei übereinander liegenden Schichten, dem Stratum generativum und dem Stratum fibrosum. Das Stratum generativum ist mitotisch aktiv und ermöglicht das Wachstum und die Regeneration des Knorpels. Das Stratum fibrosum ist für die Ernährung sowie für die Verankerung der Stützstrukturen des Knorpels zuständig, hier sind Nerven und Gefäße enthalten (Lüllmann-Rauch and Asan, 2019).

Der hyaline Knorpel setzt sich aus einem zellulären Bestandteil und der Extrazellulärmatrix zusammen. Die Chondrozyten bilden den zellulären Anteil des Knorpels. Sie produzieren die Extrazellulärmatrix. Die Chondrozyten liegen in Gruppen eingebettet in der Extrazellulärmatrix und bilden funktionelle Einheiten: die Chondrone. Sie werden durch umliegende Kollagenfibrillen zusammengefasst und sind mit anderen Chondronen über durchziehende Kollagenfibrillen verwoben (vgl. Abbildung 10).

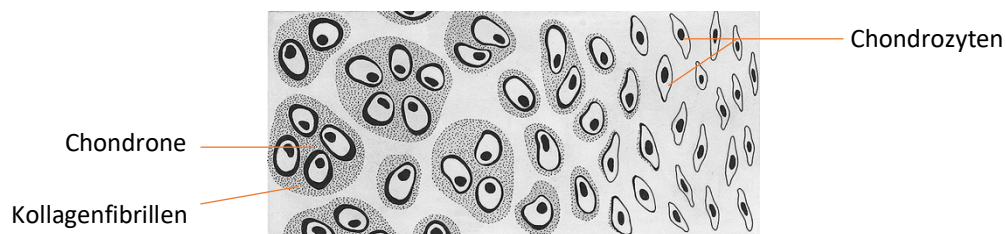


Abbildung 10: **Schematische Darstellung des Aufbaus von hyalinem Knorpel.** Die Chondrozyten organisieren sich in funktionellen Einheiten, den Chondronen. Diese sind durch Kollagenfibrillen zusammengefasst. (Quelle: (Filler et al., 2012))

Die extrazelluläre Matrix besteht aus einem fibrösen Anteil und der Grundsubstanz. Der fibröse Teil besteht vor allem aus Kollagenfibrillen vom Typ II, retikulären und elastischen Fasern, die strukturgebend für den Knorpel sind. Sie sind im Perichondrium verankert und durchziehen das gesamte Knorpelgewebe. Die stark hydratisierte, gelartige Grundsubstanz besteht aus einem hohen Anteil an wasserbindenden Makromolekülen: Proteoglykane, Glykosaminoglykane und Glykoproteine (Filler et al., 2012).

2.3.2 Biomechanik von Nasenknorpel

Die differenzierte Betrachtung der Biomechanik der lateralen sowie septalen Nasenknorpelanteile wurde bisher nicht untersucht. Erkenntnisse zum biomechanischen Verhalten von Knorpelgewebe werden überwiegend aus Untersuchungen von Gelenkknorpel gezogen. Jeremy D. Richmond beschäftigte sich als einer der wenigen mit der Auswirkung von Zugkräften auf den Nasenknorpel (Richmond et al., 2005). Untersuchungen zum Kompressionsverhalten ist bisher kaum Gegenstand der Forschung.

Glykosaminoglykane und Kollagen haben einen essenziellen Einfluss auf die Zugfestigkeit und Druckbelastbarkeit von Knorpel. Im gut untersuchten Gelenkknorpel konnte gezeigt werden, dass vor allem die Anordnung der kollagenen Fasern und der Gehalt an Glykosaminoglykanen eine Rolle spielen (Richmond et al., 2005, Rotter et al., 2002). Bei der Untersuchung von Zugkräften auf Knorpelgewebe bestimmen vor allem die kollagenen Fasern das biomechanische Verhalten. Bei der Kompression spielt vor allem die hydraulische Permeabilität eine Rolle. Diese wird bestimmt durch den Proteoglykangehalt und seiner Wasserbindungskapazität. Durch die Verschiebung von Flüssigkeiten im Extrazellulärraum kommt es zu Änderungen der Steifigkeit bzw. Elastizität des untersuchten Gewebes (Rotter et al., 2002).

Im Vergleich zu Gelenkknorpel konnte gezeigt werden, dass das Nasenseptum weniger steif und höher permeabel ist. Der Anteil der kollagenen Fasern ist höher, der Proteoglykangehalt ähnlich; es zeigen sich Unterschiede im untersuchten Elastizitätskoeffizienten (Westreich et al., 2007, Richmond et al., 2006, Richmond et al., 2005, Park et al., 2004, Al Dayeh and Herring, 2014). Es wird davon ausgegangen dass auch andere Makromoleküle wie Decorin, Fibromodulin und Kollagen IX einen Einfluss auf die biomechanischen Eigenschaften des Nasenknorpels haben (Rotter et al., 2002). Vermutlich besitzt der Nasenknorpel eine andere Organisation als Gelenkknorpel. Bedingt durch die fehlende Forschung auf diesem Gebiet konnte die Organisation des Nasenknorpels jedoch bisher nicht abschließend geklärt werden.

3 Material und Methoden

3.1 Nanoindenter

3.1.1 Allgemeine Funktionsweise

Zur Vermessung der Knorpelproben und des Silikons wurde der Nanoindenter Piuma (Optics 11, Amsterdam, Niederlande) verwendet. Die Messeinheit des Nanoindenters besteht aus einer Glasfasereinheit, einem Cantilever (Hebelarm) und einer sphärischen Messspitze aus Glas (vgl. Abbildung 11).

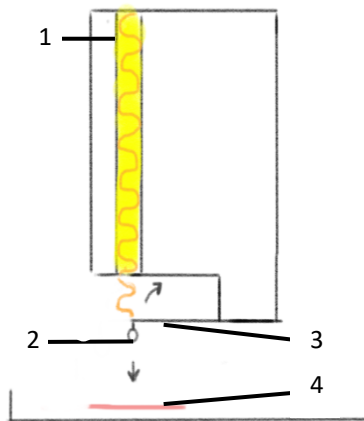


Abbildung 11: *Schematische Darstellung des Aufbaus des Piuma. Bei Vermessung der Knorpelproben wird durch den Druck, den die Probe (4) der sphärischen Messspitze (2) entgegenbringt, der Cantilever (3) verformt. Der ausgesendete Lichtstrahl aus der Glasfasereinheit (1) wird anders reflektiert und durch dieselbige detektiert (Quelle: eigene Zeichnung).*

Zu Beginn der Messung wurde der Nanoindenter kalibriert. Ein Wavelength Scan wurde in einer PBS - Lösung (Phosphate buffered saline, vgl. Kap. 3.1.2, S. 29) durchgeführt, da folgend auch die Knorpelproben in diesem Medium vermessen wurden. Vor jeder Messserie wurde eine „Cantilever-bending“ Kalibrierung durchgeführt. Mit Hilfe eines Referenzmaterials (in diesem Fall eine Metallplatte) fand die Kalibrierung statt. Die Kalibrierungsprogramme wurden manuell gestartet und automatisch durch den Piuma durchgeführt. Im Anschluss wurde die sphärische Messspitze manuell so platziert, dass diese die Probenoberfläche leicht tangierte. Danach konnte die Messreihe gestartet werden. Folgende Messspitze wurde zur Nanoindentation genutzt: *stiffness 4,7 N/m, tip radius 52,5 μm* . Der Messvorgang des Piuma musste manuell gestartet werden, die Messungen waren automatisiert.

Der erste Teil der Messphase war die Belastungsphase. Hier wurde die sphärische Messspitze bis auf die definierte Tiefe von *10 000 nm* in das Medium versenkt. Die Messspitze übertrug den durch die Knorpelprobe entgegengebrachten Widerstand auf den Cantilever. Der Cantilever verbog sich (je nach Materialhärte stärker oder schwächer). Durch eine Glasfasereinheit wurden Lichtstrahlen ausgesendet, die von der Messeinheit reflektiert und durch den Nanoindenter wieder aufgenommen wurden.

Bei Verbiegung des Cantilever legten die Lichtstrahlen einen kürzeren Weg bis zur Reflexion zurück. Dieser Zeitunterschied wurde umgerechnet und ermöglichte so Rückschlüsse auf die jeweiligen Oberflächeneigenschaften des untersuchten Materials. Diese konnten anschließend z.B. zur Berechnung des Elastizitätsmodul (Young's Modulus, zur genauen Erläuterung vgl. Kap. 3.6.2, S. 40) verwendet werden. Nach Erreichen der maximalen Last begann die Entlastungsphase. Die sphärische Messspitze wurde in ihre Ursprungsposition zurückgezogen. Der Messzyklus war beendet.

Mit Hilfe dieses Messverfahrens konnten die mikromechanischen Eigenschaften von Knorpel in physikalische Werte umgerechnet werden. Unter anderem konnten dynamische und statische Eigenschaften, sowie Druckrelaxation, Widerstand, etc. aufgetragen werden, sodass Berechnungen zum Elastizitätsmodul gemacht werden konnten (Mattei et al., 2017).

3.1.2 Probenvorbereitung und Probenvermessung

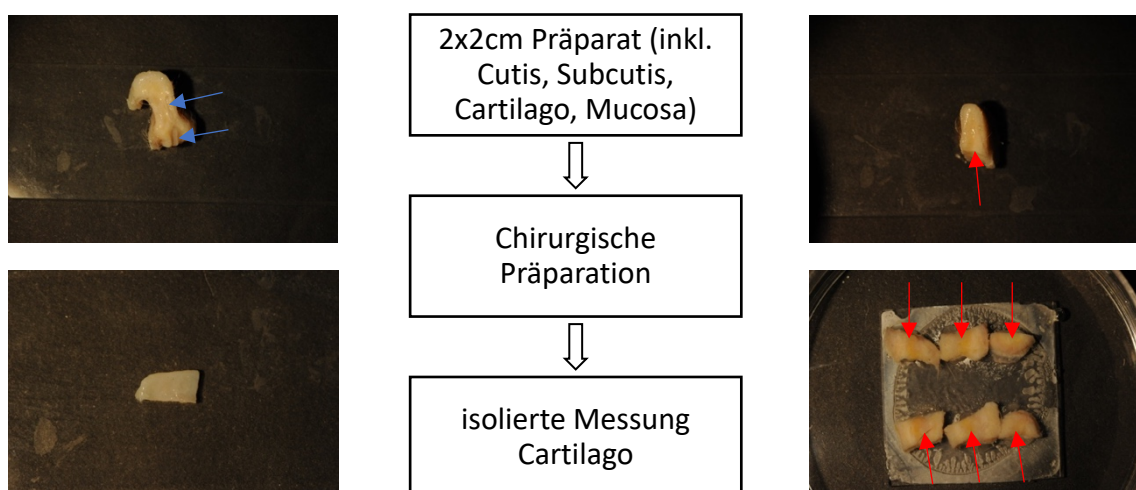


Abbildung 12: **Präparation der Knorpelproben.** Links oben: vollständig erhaltenes Präparat des Nasenseptums. Zu erkennen sind die septalen knorpeligen Anteile im Präparat (blau markiert). Links unten: isoliertes Nasenseptum. Rechts oben: vollständig erhaltenes Präparat des Nasenflügels mit knorpeligen Anteilen (rot markiert). Rechts unten: in Scheiben geschnittenes Präparat mit knorpeligen Anteilen (rot markiert) (Quelle: eigene Aufnahmen).

Die verwendeten Gewebeproben wurden vom Institut der makroskopischen Anatomie der Johannes Gutenberg Universität Mainz zur Verfügung gestellt⁴. Je zwei Gewebeproben wurden aus jeweils einer Nase entnommen: ein etwa zwei mal zwei

⁴ Die Gewebeproben wurden von Körperspendern aus dem Institut für funktionelle und klinische Anatomie der Johannes Gutenberg Universität Mainz entnommen. Unter Beachtung der Deklaration von Helsinki zur Nutzung von menschlichem Material wurden die Proben für Forschungszwecke untersucht. Die Gewebeproben wurden anonymisiert und sind nicht zurückverfolgbar. Ein Ethikantrag war nicht notwendig.

Zentimeter großes Stück aus dem Nasenflügel sowie ein etwa gleich großes Stück aus dem Nasenseptum (genaue Lokalisation der Entnahmestellen vgl. grüne/rote kreisförmige Markierung in Abbildung 9). Die Präparate wurden chirurgisch so aufbereitet, dass der Knorpel vom umliegenden Weichgewebe (Cutis, Subcutis, Mucosa, Nasenhaare, etc.) isoliert werden konnte (vgl. Abbildung 12). Die präparierten Knorpelproben wurden in einer Petrischale mit einem Kleber so fixiert, dass Störfaktoren wie z.B. Lateralbewegungen während der Indentierung minimiert wurden. Anschließend wurden die Proben in einer PBS Lösung vermessen. PBS ist eine isotone Pufferlösung, in der die Proben feucht gehalten wurden um eine Vermessung unter möglichst physiologischen Bedingungen durchzuführen (vgl. Abbildung 13).

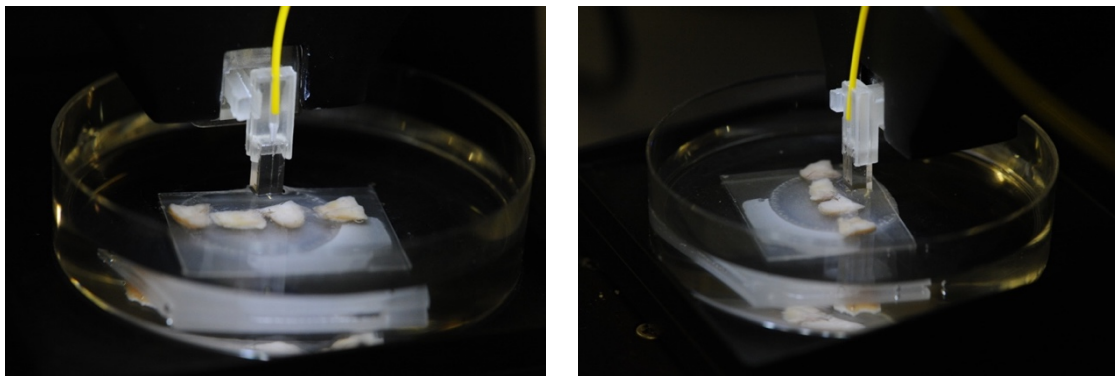


Abbildung 13: Probenvermessung mit dem Nanoindenter Piuma Optics 11. Die Proben werden mit Kleber fixiert und anschließend in eine PBS – Lösung gegeben. Die vorbereiteten Proben können nun vermessen werden.

Insgesamt wurden 15 Cartilagine alares majores (im folgenden „Knorpelproben“ genannt) vermessen. Jede Probe wurde an zehn unterschiedlichen anatomischen Positionen im Mindestabstand von 300 μm mit jeweils zehn aufeinanderfolgenden Messungen pro Position vorgenommen. Aus diesen 100 Messungen der jeweiligen Knorpelproben wurde der Mittelwert jeder Probe errechnet und mit dem der anderen Proben verglichen. Zusätzlich wurden insgesamt zehn Proben der Cartilagine septi nasi (im folgenden „Septumproben“ genannt) wie oben genannt vermessen und ebenfalls miteinander verglichen.

Mögliche Störfaktoren wie z.B. Alter, Geschlecht, etc. wurden rechnerisch nicht herausgenommen, da in einer Studie zu den biomechanischen Eigenschaften von Nasenknorpel festgestellt wurde, dass keine signifikanten Einflüsse auf die Vermessung nachgewiesen werden konnten (Richmon et al., 2005, Homicz et al., 2003).

3.2 Mecmesin MultiTest 2,5 xt

3.2.1 Allgemeine Funktionsweise

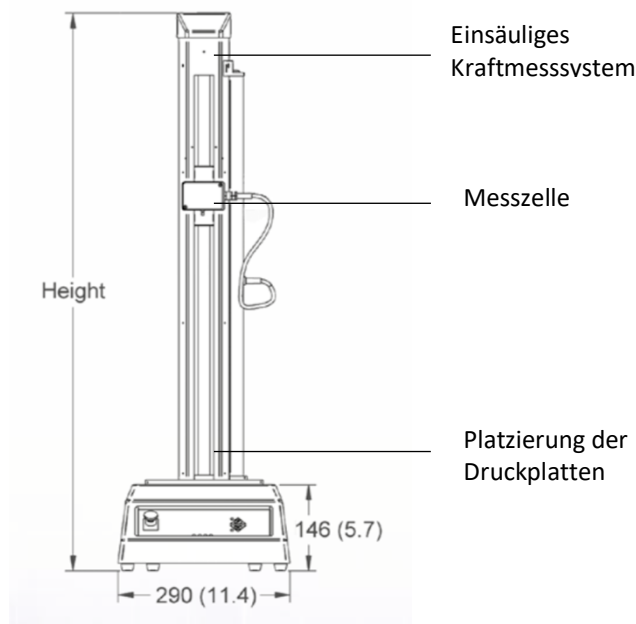


Abbildung 14 **Aufbau des Mecmesin MultiTest 2,5 xt.** Schematische Darstellung des Kraftmesssystems mit den Ausmaßen (in cm/ Zoll) (Quelle: <https://help.mecmesin.com/docs/multi-test-dv-tension-and-compression-test-stand-operating-manual>)

Der MultiTest 2,5 xt (Mecmesin GmbH, Villingen-Schwenningen, Deutschland) ist ein einsäuliges Kraftmesssystem, welches Druck- bzw. Zugkräfte auf die zu untersuchenden Materialien ausübt und die daraus erhaltenen Daten aufzeichnet. Er besteht aus einer Kraftmesszelle und zwei Druckplatten, zwischen denen die Knorpelproben vermessen wurden. Zur Vermessung der Probenmaterialien wurde das Kraftmesssystem mit einer *100 N Messzeleinheit* ausgestattet. Die Septum-/Knorpelproben wurden zwischen den zwei Druckplatten platziert. Die Proben wurden mit einer *Last von fünf Newton* und einer *Geschwindigkeit von fünf Millimeter/Sekunde* innerhalb einer *Zeitspanne von 60 Sekunden* komprimiert. Danach folgte eine *Entlastung auf 0,1 N für fünf Minuten*. Dieser Messzyklus wurde insgesamt fünf Mal wiederholt; die Daten wurden alle 0,02 Sekunden mit Hilfe der „Emperor XT Force Software“ (Mecmesin GmbH, Villingen-Schwenningen, Deutschland) aufgezeichnet. Die Einstellungen wurden zuvor in einer Probemessreihe auf die Materialien angepasst.

Die erhaltenen Daten zu Kraft- und Längenänderung wurden anschließend in einer „stress-strain-curve“ grafisch analysiert und der Elastizitätsmodul berechnet (genauere Erläuterung vgl. Kap.3.6.2, S. 40).

3.2.2 Probenvorbereitung und Probenvermessung

Jede erhaltene Gewebeprobe wurde zum einen nanoindentiert und zum anderen auf dem Materialprüfstand untersucht. Die zur Druckkräftemessung verwendeten Proben wurden aus den erhaltenen Spenderpräparaten mit einer Biopsiestanze (Durchmesser: fünf Millimeter) herausgelöst. Das erhaltene zylindrische Biopsat der Knorpelproben war aus den folgenden Schichten aufgebaut: Cutis, Subcutis, Cartilago alaris majus, Submucosa, Mucosa. Im Falle der Septen: Mucosa, Submucosa, Cartilago septi nasi, Submucosa, Mucosa (vgl. Abbildung 15).

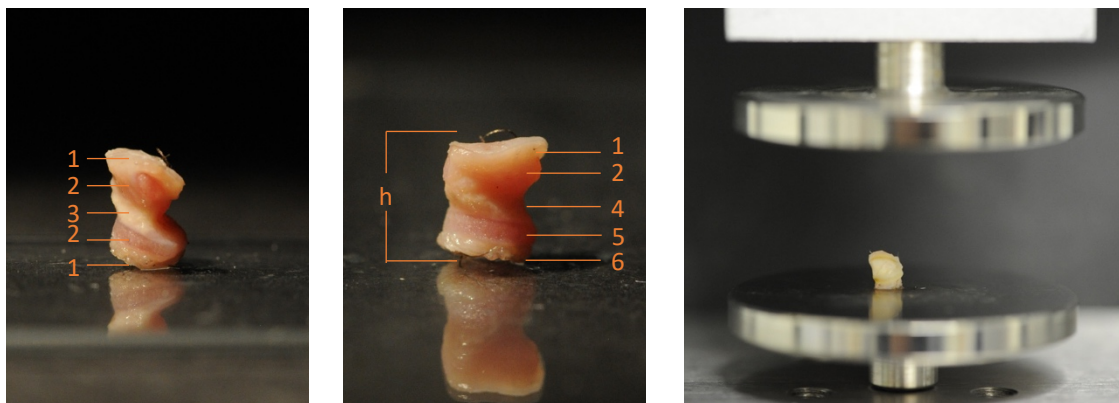


Abbildung 15: *Präparation und Probenvermessung mit dem Mecmesin MultiTest 2,5 xt.* Links: Septumbiopsat mit sichtbarer Schichtung von Mucosa (1), Submucosa (2), Cartilago septi nasi (3). Mitte: Knorpelbiopsat aus dem Nasenflügel mit Cutis (6), Subcutis (5) und Cartilago alaris majus (4). Die zylindrischen Knorpelproben haben einen einheitlichen Durchmesser (5mm) mit variierenden Höhen (h). Rechts: Probenvermessung zwischen den Probenplatten (Quelle: eigene Aufnahmen).

Die Proben wurden jeweils einzeln zwischen die zwei Messplatten des Mecmesin MultiTest 2,5 xt gegeben. Die Höhe der Zylinder wurde durch das zuvor kalibrierte Gerät abgelesen. Eine erneute Kalibrierung fand statt und die Messreihe konnte gestartet werden.

3.3 3D Druck der Gussformen (Ultimaker 2+)

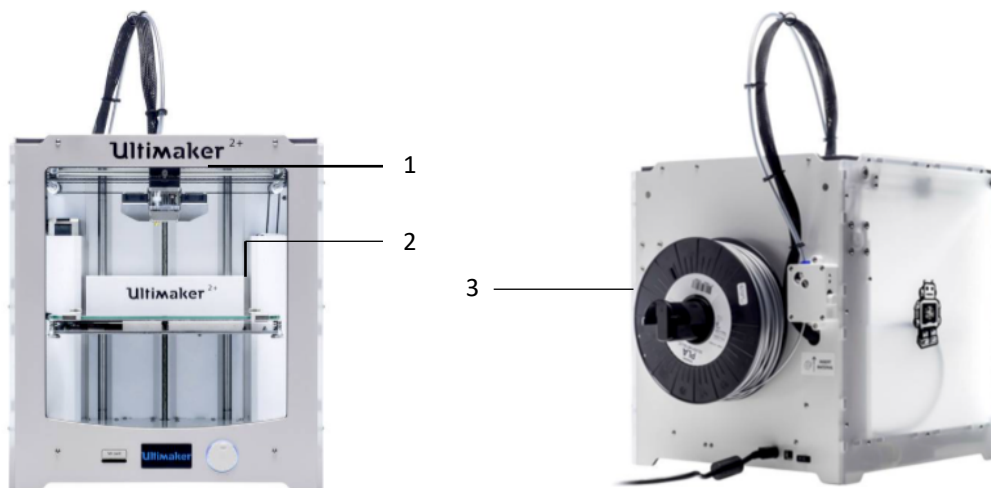


Abbildung 16: **Aufbau des Ultimaker 3D Druckers.** Das 3D Modell wird aus PLA (3) auf das vorgeheizte Druckbett (2) mit Hilfe des Extruders (1) in Schichten aufgetragen (Quelle: <https://www.igo3d.com/ultimaker-2-plus>)

Zur Herstellung der Gussformen für die Nasenepithese bzw. für die Knorpelmodelle wurde der 3D-Drucker Modell Ultimaker 2+ (Ultimaker B.V., Geldermalsen, Niederlande) genutzt. Dies ist ein 3D-Drucker, der nach dem Prinzip der Schmelzschichtung (auch genannt: FDM – fused deposition modeling) arbeitet. Zu Beginn des 3D-Drucks wurden der Druckkopf und Druckbett erhitzt, um den Druck und die Aushärtung des verwendeten thermoplastischen Materials zu optimieren (vgl. Abbildung 16). Es existiert eine Vielzahl von Materialien, die thermoplastische Eigenschaften haben und zum 3D-Druck genutzt werden können. In dieser Arbeit wurde das Filament PLA (Polylacticacid/ Polymilchsäure) der Firma Ultimaker genutzt. Durch den Druckkopf wurde während des Druckvorgangs PLA bei 210°C verflüssigt und portioniert auf das gläserne Druckbett geschichtet, sodass ein 3D Modell entstand. Die Druckeinstellungen des 3D Druckers konnten mit Hilfe der Software „Ultimaker Cura“ (Ultimaker B.V., Geldermalsen, Niederlande) genau festgelegt werden (genaue Systemeinstellungen vgl. Anhang Kap. 8.3, S. 87).

3.4 Verwendete Softwarepakete

3.4.1 3D Slicer

Die Segmentierung ist ein Vorgang, bei dem jedes einzelne axiale Bild farblich unterschiedlich markiert werden kann. Ähnliche Elemente (in diesem Fall z.B. knöcherne Strukturen) konnten automatisch durch die vorprogrammierte „Threshold Effect“ Funktion gruppiert werden. Diese Funktion erkennt die einzelnen, im CT

kodierten Graustufen und ordnet sie einander zu. Durch die vorgenommenen farblichen Markierungen wurden die Schnittbilder zusammengerechnet um ein 3D Bild zu konstruieren (Kikinis et al., 2014). Die Abspeicherung des 3D Bildes erfolgte im STL Format (weitere Erläuterung zu STL vgl. Kap. 2.2.4.2, S. 19).

3.4.1.1 Autodesk Meshmixer

Autodesk Meshmixer ist eine Open-Source-Software (Autodesk Inc., San Rafael, USA,) um STL Daten zu bearbeiten. Meshmixer stellt eine Reihe von Funktionen zur Verfügung, wie z.B. „Sculpting“, „Hollowing“, „Smoothing“, „Brushing“, etc. um das rohe 3D Modell der Nase manuell zu bearbeiten. Die genaue Nutzung des Programms zur Erstellung der Nasenepithese wird in Kap. 4.3 (S. 48) erläutert.

3.4.1.2 Autodesk Netfabb

Autodesk Netfabb (Autodesk Inc., San Rafael, USA) ist ein Programm, welches die Visualisierung, Analyse, Bearbeitung und Vorbereitung von Modellen für den 3D Druck ermöglicht. Es stellt ähnliche Funktionen wie Autodesk Meshmixer zur Verfügung. Für die Herstellung der Epithesengussform wurden vor allem die vom Programm zur Verfügung gestellten Formatvorlagen genutzt, um das Nasenseptum und die Nasenknorpel zu entwerfen. Ebenso wurde die Funktion der „booleschen Operation“ genutzt, die es ermöglicht, geometrische Körper voneinander abzuziehen, zu addieren oder zu überschneiden (vgl. Kap. 4.3, S. 48).

3.4.1.3 OriginPro®9.0

OriginPro®9.0 ist ein Softwareprogramm der Firma OriginLab® (Origin Lab Corporation, Northampton, USA). Mit Hilfe dieses Programms können mathematische Daten analysiert und in Graphiken dargestellt werden. OriginPro®9.0 wurde in dieser Arbeit zur Erstellung der Graphen genutzt.

3.5 Silikon

Auf Grund der zuvor beschriebenen Vorteile wurde Silikon als Material für die Nasenepithese verwendet. Um die Nase haptisch möglichst realitätsgetreu nachzubilden, wurden zwei unterschiedliche Silikone verwendet: Smooth-Sil™960 (Smooth-on Inc., Macungie, USA) als harte Komponente für den Knorpel und Ecoflex®00-30 (Smooth-on Inc., Macungie, USA) als weiche Komponente für das

umkleidende Weichgewebe. Die entsprechenden Shore Härtegrade wurden nach Vermessung der humanen Knorpelproben (vgl. Kap. 3.1, S. 28; Kap. 3.2, S. 31) ausgewählt.

Silikon bzw. Polysiloxane sind synthetische Stoffe in denen Siliciumatome über Sauerstoffatome als Molekülketten verbunden sind. Die frei bleibenden Valenzelektronen des Siliciums werden durch Kohlenwasserstoffreste abgesättigt. Je nach Anzahl der Siliciumatome innerhalb der Polymere entstehen Poly(Mono-/Di-/Tri-/Tetra-)methylsiloxane (Schliebs and Ackermann, 1987, Ackermann and Damrath, 1989). Durch weitere Vernetzung der Siloxane entsteht das hier im Experiment verwendete Silikon (vgl. Abbildung 17).

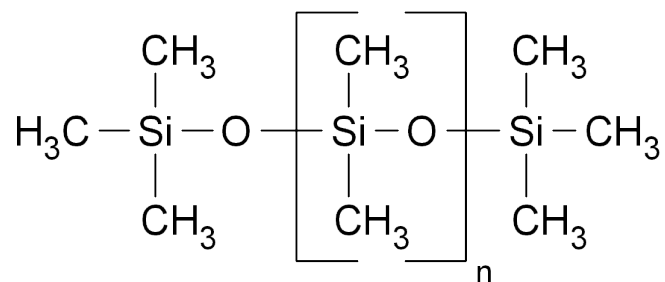


Abbildung 17: Lewis Formel des Polydimethylsiloxans (Pyriell, 2006)

Sowohl Smooth-SilTM960 als auch Ecoflex[®]00-30 sind platinvernetzende Silikone, die sich im medizinischen Gebrauch etabliert haben (Technik, 2015). In einer Additionsreaktion der Siloxane (vgl. Abbildung 18), die Platin als Katalysator nutzt, können die Polymere vollständig in eine netzartige Struktur eingebaut werden, ohne dass schädliche Nebenprodukte im Material verbleiben. Der geringe Anteil des Platins, welches im Silikon verbleibt, gilt als gesundheitlich unbedenklich (Lambrecht et al., 2003). Weitere Vernetzungsarten wie die Kondensationsvernetzung und Peroxidvernetzung sind auf Grund der im Material verbleibenden Neben- und Zerfallsprodukte eher fraglich in der medizinischen Anwendung.

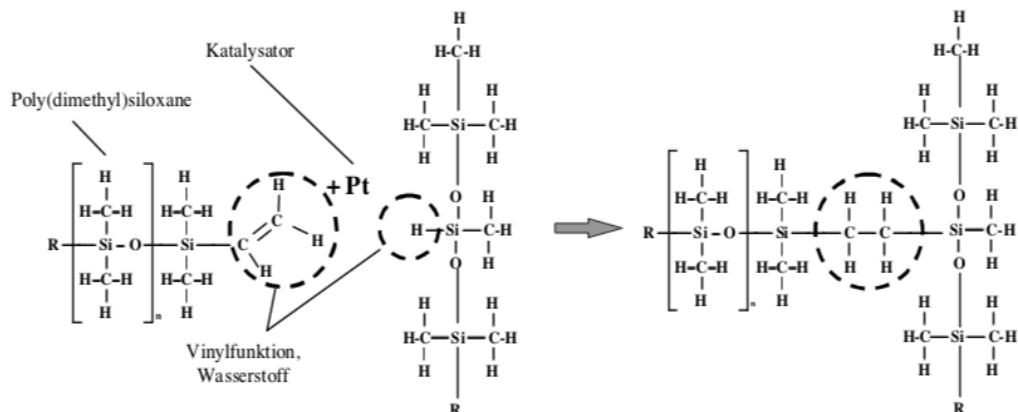


Abbildung 18: Additionsvernetzung von Polydimethylsiloxan platinkatalysiert (Lambrecht et al., 2003)

3.5.1 Smooth-Sil™960

Smooth-Sil™960 (Smooth-on Inc., Macungie, USA) ist ein platinvernetzendes Silikon der Shorehärte 60A. Es besteht aus zwei Komponenten (A und B), die im Verhältnis 100A:10B nach Gewicht gemischt wurden. Zuvor wurde die Silikonmenge für die Gussform volumetrisch bestimmt. Für die intrinsische Färbung wurde, je nach Hautton des Patienten eine definierte Anzahl an Tropfen eines hautfarbenen Pigmentes hinzugegeben. Für drei Minuten wurden die zwei Komponenten mit einem Spatel verrührt. Anschließend wurde das Material drei Minuten unter Grobvakuum (~ 100 mbar) entlüftet um Lufteinschlüsse im Material zu vermeiden. Nach dem Guss musste das Silikon erneut unter Grobvakuum drei Minuten entlüftet werden, um letzte Luftansammlungen herauszulösen. Die Vernetzungszeit des Silikons in der Gussform betrug bei Raumtemperatur 16 Stunden. Zur Beschleunigung der Vernetzungszeit wäre eine Inkubation bei 60°C oder die Verwendung von Plat-Cat™ (Smooth-on Inc., Macungie, USA), einem Vernetzungsakzelerator möglich.

3.5.2 Ecoflex®00-30

Ecoflex®00-30 (Smooth-on Inc., Macungie, USA) ist ein platinvernetzendes Silikon mit einer geringeren Shorehärte (00-30) als der des oben genannten Silikons. Es besteht aus zwei Komponenten (A und B) die im Verhältnis von 1A:1B nach Gewicht gemischt wurden. Zuvor wurde die Silikonmenge für die Gussform volumetrisch bestimmt. Wie auch bei Smooth-Sil™960 mussten die Komponenten für drei Minuten verrührt werden und drei Minuten unter Grobvakuum (~ 100 mbar) entlüftet werden. Nach dem Guss wurde die Form inklusive des Silikons erneut unter Grobvakuum für drei Minuten verschlossen. Die Vernetzungszeit betrug bei Raumtemperatur vier Stunden.

Die Ecoflex®00-30 Serie besitzt ein „Skin-Safe-Zertifikat“. Nach EN ISO 10993 wurde das Produkt auf Biokompatibilität von einem unabhängigen Unternehmen überprüft. Das Produkt wurde als Medizinprodukt unter Erfüllung der Anforderung nach EN ISO 10993-10 zugelassen und gilt als unbedenklich unter dem Aspekt der Hautsensibilisierung und -Irritation (Kap. 8.1, S. 76).

3.5.3 Imitation des humanen Nasengewebes: „Silikon Sandwich“

Das Gusspräparat „Silikon Sandwich“ ist ein aus den zuvor genannten Silikonanteilen zusammengesetztes Präparat. Um die Haptik der echten Nase nachzuempfinden wurden ca. drei Millimeter Ecoflex®00-30, zwei Millimeter Smooth-Sil™960 und erneut

drei Millimeter Ecoflex®00-30 übereinandergeschichtet. Das Herstellen der Silikonmasse entsprach der bereits oben genannten Methodik. Smooth-Sil™960 wurde als harte Silikonkomponente auf

die erste, bereits vernetzte Schicht der weichen Silikonkomponente Ecoflex®00-30 gegeben. Der Vorgang wurde abschließend nach vollständiger Vernetzung mit einer zweiten Schicht Ecoflex®00-30 wiederholt.

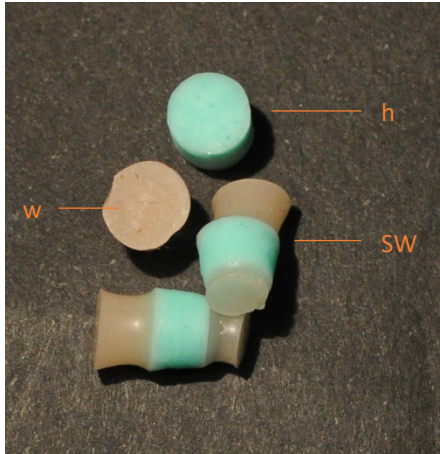


Abbildung 19: *Silikonpräparate fertig zur Kompressionsmessung. Weiche Silikonkomponente Ecoflex®00-30 (w), harte Silikonkomponente Smooth-Sil™960 (h) und Silikon Sandwich (SW) (Quelle: eigene Aufnahme)*

3.5.4 Silikonguss der Nasenepithese

Die Knorpelgussform wurde mit Hilfe eines Schaumstoffpinsels mit Ease Release™ 200 (Smooth-on Inc., Macungie, USA) bestrichen. Ease Release ist ein Aerosol, welches die Anhaftung von Silikon an der verwendeten PLA-Gussform verhindert (Produktinformation vgl. Kap. 8.4, S. 84). So ließ sich das Silikon nach Abschluss der Vernetzungszeit besser aus der Gussform lösen.

Die dreiteilige Knorpelgussform wurde mit Hilfe von Schraubzwingen fixiert. Danach fand die Befüllung mit Smooth Sil™960 statt, der folgende Arbeitsablauf bis zur Vernetzung wurde bereits in Kap. 3.5.1 geschildert. Der fertige Knorpelsilikonguss wurde anschließend aus der Form herausgelöst, gereinigt und in der dreiteiligen Nasengussform platziert (vgl. Abbildung 42, S. 57), die ebenfalls mit Schraubzwingen fixiert wurde. Die Gussform wurde mit Ease Release™ 200 präpariert und mit Ecoflex®00-30 befüllt. Der folgende Arbeitsablauf bis zur Vernetzung entsprach ebenfalls dem in Kap. 3.5.1 geschilderten. Der Silikonguss wurde aus der Gussform herausgelöst. Um die Nasenlöcher nun durchgängig zu machen, wurde mit Hilfe eines Skalpell die Fixierungsstruktur der Knorpel herausgetrennt (bildliche Darstellung siehe Kap. 4.3., S. 48).

3.5.5 Pigmentierung der Nasenepithese mit FuseFX™

Um die Nasenepithese realitätsgetreu zu gestalten, wurde diese mit FuseFX™ (FuseFX, Ottawa, Kanada) händisch bemalt und pigmentiert.

FuseFX™ ist ein Platin vernetzendes Silikon, welches über ein anderes Platin vernetzendes Silikon gepinselt oder mittels Airbrush aufgetragen werden kann. Es besteht aus zwei Komponenten die in einem Verhältnis von 1:1 vermischt werden. Das „FuseFX™“-Kit besteht aus mehreren Farben, die vermischt und in Schichten aufgetragen werden können. So wurde die Silikonepithese auf den Hautton des Patientengesichts angepasst. Mit einem Puder wurde im letzten Schritt der Glanz mattiert.

3.6 Zielgrößen der Vermessungen: Grundlagen zum Verständnis der Ergebnisse

3.6.1 Spannungs-Dehnungs-Diagramm (Stress-strain-curve)

Die Erstellung eines Spannungs-Dehnungs-Diagramms (stress-strain-curve) gibt Aufschlüsse über die biomechanischen Eigenschaften der Knorpelproben. Aus ihm kann die Zielgröße – der Elastizitätsmodul/ Young's Modulus – bestimmt werden. So konnten die Knorpel- und Septumproben sowie die Weichgewebeproben miteinander verglichen werden. Um das Diagramm zu erstellen, wurden Informationen zu Kraft- und Längenänderungen benötigt, welche durch die zuvor beschriebenen Messgeräte (vgl. Kap. 0, S. 28) bestimmt wurden.

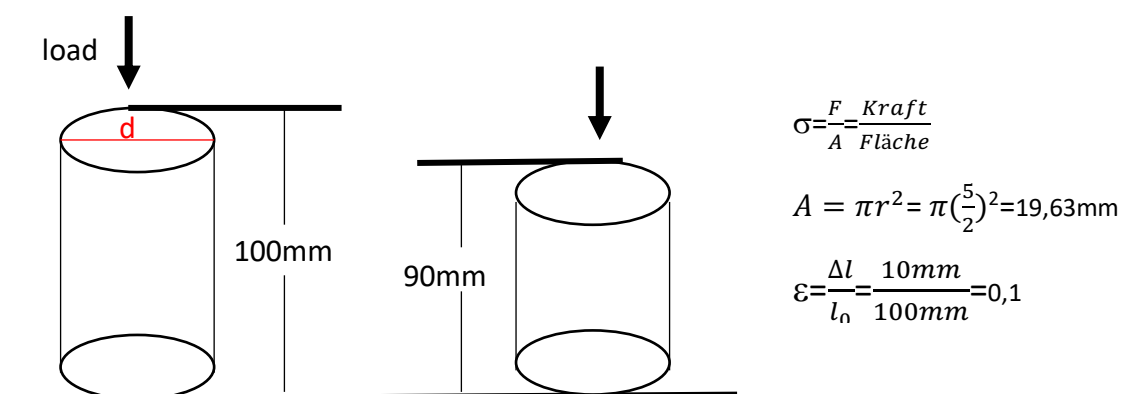


Abbildung 20: Visualisierung der verwendeten Größen zur Berechnung des Young's Modulus. Schematische Darstellung des axialen Stress (load), der auf die zylindrischen Knorpel-/Septumproben gegeben wird. Der axiale Stress (σ) kann durch die applizierte Kraft und die bekannte Fläche berechnet werden. Die Dehnung/Verformung des Körpers kann mit Hilfe von ε in allen Phasen des Messzyklus berechnet und im Spannungs-/Dehnungsdiagramm dargestellt werden (Quelle: eigene Zeichnung).

Ein axialer Kompressionsdruck („load“) wurde auf eine Knorpelprobe mit einer bekannten Oberfläche (A) gegeben (vgl. Abbildung 20). Da alle Proben eine

zylindrische Form mit identischem Durchmesser besaßen, betrug die Oberfläche jeder Probe 19,63 mm².

Der innere Widerstand des Knorpels gegen die zugeführte Kraft („load“) wird „axialer Stress“ bezeichnet. Der axiale Stress ist definiert als (Karnovsky and Lebed, 2021):

$$\sigma = \frac{F}{A} = \frac{\text{Kraft}}{\text{Fläche}} \quad [\text{N/m}^2 = \text{Pa}]$$

also der Spannung eines Körpers bzw. die entgegengesetzte Kraft pro Fläche.

Ein weiterer Wert, der benötigt wurde, ist die Verformung des Knorpels unter Kompressionsdruck. Die Verformung wird als Dehnung („strain“) beschrieben. Die Dehnung ist definiert als (Karnovsky and Lebed, 2021):

$$\varepsilon = \frac{\Delta l}{l_0}$$

also der Längenänderung des Körpers bei Krafteinwirkung im Verhältnis zur Ursprungslänge.

Das Verhältnis zwischen der Spannung (Kraft pro Fläche) und der Dehnung eines Körpers kann in einem Graphen dargestellt werden (vgl. Abbildung 21).

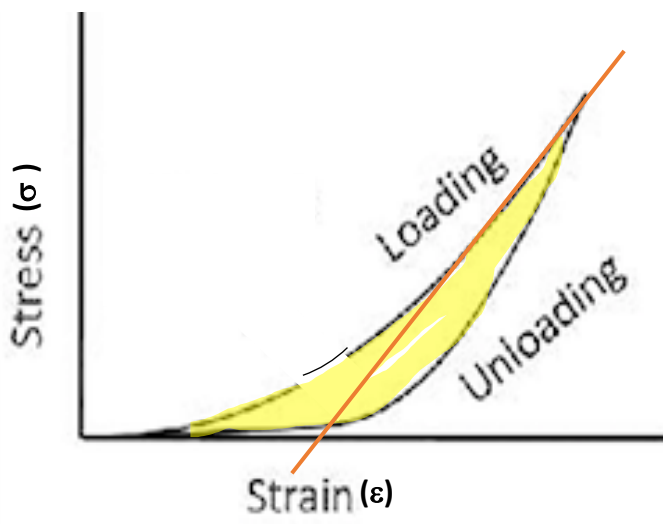


Abbildung 21: *Idealisiertes Spannungs-Dehnungs-Diagramm eines nicht linearen elastischen Materials. In gelb: eingeschlossene Fläche der load/ unload entspricht der Hysterese. Die orangene Gerade markiert den linearen Anteil des Spannungs-Dehnungs-Diagramms (Quelle: Wang et al., 2016).*

Zur Begriffserläuterung:

1. Hysterese: eingeschlossene Fläche zwischen Belastungs- und Entlastungskurve. Die Entlastungskurve liegt unter der Belastungskurve, Energie dissipiert in Form der fluiden Anteile viskoelastischer Materialien (bei elastischen Materialien z.T. in Form von Wärme) und geht verloren, sodass

keine vollständige Rückverformung des Materials unter Kompression stattfinden kann (in Abbildung 21 beispielhaft das idealisierte Spannungs-Dehnungs-Diagramm eines nicht elastischen Materials, in der eine vollständige Rückverformung zu sehen ist).

2. Creep/ Kriechen: langsame Verformung des Materials unter statischen Druckverhältnissen im Vergleich zur Initialverformung.
3. Relaxation: Rückkehr des Materials in seine ursprüngliche Form.
4. Elastische Deformation: Nach einer definierten Belastung ist eine vollständige Rückverformung des untersuchten Materials noch möglich.
5. Plastische Deformation: Nach einer definierten Belastung ist keine vollständige Rückverformung des untersuchten Materials möglich (Gross et al., 2007, Weißbach et al., 2015, Courtney, 2005).

Auf weitere Größen wird im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen, da diese für die Ergebnisauswertung nicht relevant waren.

3.6.2 Young's Modulus

Der Young's Modulus (YM) ist ein Elastizitätsmodul (auch genannt: Elastizitätskoeffizient oder E-Modul). Er ist eine Größe, welche den Zusammenhang von Spannung und Dehnung von Stoffen mit linear elastischem Verhalten beschreibt (Weißbach et al., 2015). Er ist definiert als:

$$E = \frac{\Delta stress}{\Delta strain} = \frac{\sigma}{\epsilon} \text{ [Pa]} \text{ (Boyer, 1987, Courtney, 2005)}$$

Bei der Nanoindentation wurde der YM durch die erhaltenen Messwerte von dem Softwareprogramm berechnet und konnte direkt abgelesen werden. Bei der Kompressionsmessung der Knorpelproben musste ein Spannungs-Dehnungsdiagramm aus den erhaltenen Messgrößen erstellt werden. Hieraus ließ sich dann der YM berechnen. Er entsprach der Steigung des linearen Abschnittes des Graphen (Weißbach et al., 2015) (vgl. Abbildung 21: orangefarbene Gerade).

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Nanoindentation

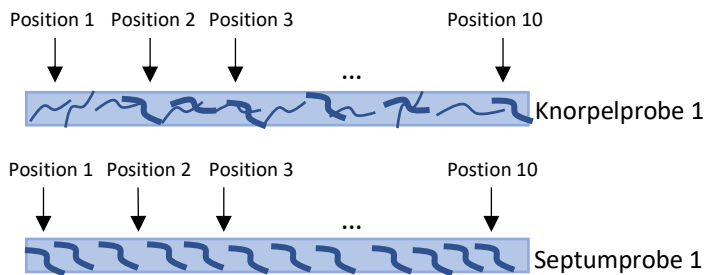


Abbildung 22: : *Schematische Darstellung der durchgeführten Messreihe.* Jede Knorpel-/Septumprobe wurde an zehn unterschiedlichen anatomischen Positionen vermessen. Jede Position wurde zehnmal nanoindentiert.

Aus der Nanoindentation der Knorpelproben ergibt sich ein mittlerer YM von **4,51 kPa** \pm 2,1 kPa. Der YM nimmt innerhalb einer anatomischen Position bei den zehn wiederholten Messungen leicht zu. Beim Vergleich der Mittelwerte der YM aller zehn Positionen innerhalb derselben Knorpelprobe miteinander, erkennt man eine große Streuung (Auflistung der Messergebnisse vgl. Kap. 8.5, S. 82).

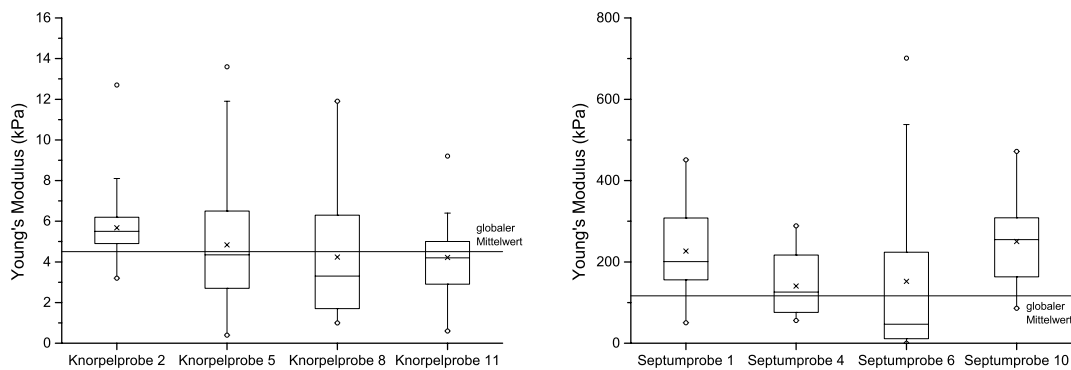


Abbildung 23: *Boxplot der Messergebnisse der Knorpel- und Septumproben.* Beispielhaft sind jeweils vier verschiedene Knorpel- und Septumproben dargestellt. Der globale Mittelwert aller gemessenen Young's Moduli für die Knorpelproben beträgt 4,51 kPa, für die Septumproben 116,61 kPa.

Beispielhaft sind in Abbildung 23 die Messergebnisse von vier verschiedenen Knorpelproben aus den insgesamt 15 vermessenen dargestellt. Die Messungen innerhalb jeder Probe verteilen sich symmetrisch, da der Median (Strich innerhalb der Box) annähernd in der Mitte der Box liegt. Vergleicht man die Mediane der unterschiedlichen Proben untereinander, so weichen diese voneinander ab. Stellt man den Median jeder Probe jedoch in Bezug zum globalen Mittelwert aller Messergebnisse erkennt man, dass diese Werte nicht stark voneinander abweichen. Wenn dies zutrifft ist davon auszugehen, dass wenig Ausreißer die Ergebnisse verfälscht haben. Folgend können die Knorpelproben als homogen angesehen werden. Dies bestätigt sich bei Betrachtung des Interquartilsabstandes, der die

mittleren 50% der Messergebnisse einfasst. Die meisten Werte ordnen sich um den globalen Mittelwert herum an, der Mittelwert der einzelnen Proben (hier mit Kreuzen markiert) liegt nahe am globalen Mittelwert.

Bei der Vermessung der Septumproben ergibt sich ein mittlerer YM von **116,61 kPa ± 101,91 kPa**. Beispielhaft sind in Abbildung 23 die Messergebnisse von vier verschiedenen Septumproben der insgesamt zehn vermessenen dargestellt. Bei der Vermessung der einzelnen Septumproben fällt wie bei den Knorpelproben auf, dass der YM innerhalb einer vermessenen anatomischen Position bei wiederholten Messungen zunimmt (Auflistung der Messergebnisse vgl. Kap. 8.5, S. 82). Die Messungen innerhalb der jeweiligen Probe streuen stärker im direkten Vergleich zu denen der Knorpelproben: Der im Boxplot dargestellte Median befindet sich nicht in der Mitte der Box. Stellt man den Median auch hier in Bezug zum globalen Mittelwert, so weicht dieser stark ab. Das bedeutet, dass die Messergebnisse eine schiefe Verteilung haben. Schlussfolgernd sind die Septumproben nicht homogen. Dies bestätigt sich bei Betrachtung des Interquartilsabstandes: Die mittleren 50% der Messergebnisse ordnen sich vor allem oberhalb des errechneten globalen Mittelwertes an, die Mittelwerte der jeweiligen Proben (Kreuze innerhalb der Boxplots Abbildung 23) streuen stark.

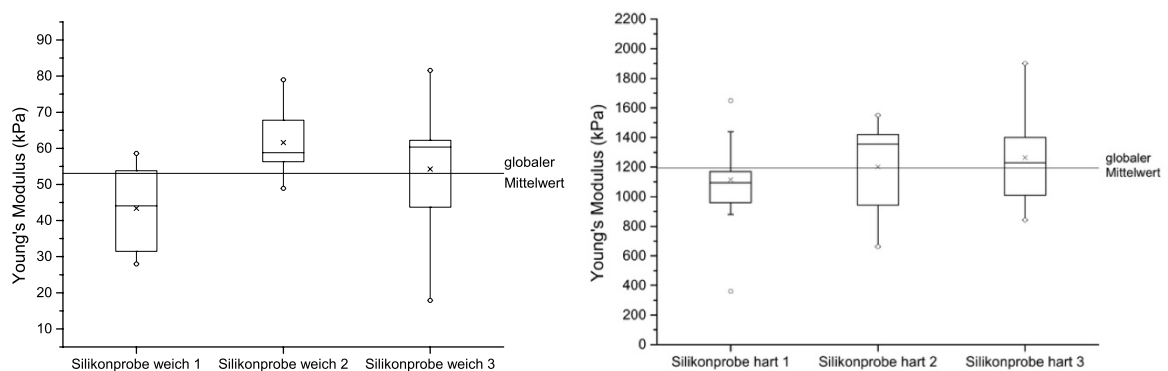


Abbildung 24: **Boxplot der Messergebnisse der weichen und harten Silikonproben.** Der globale mittlere Young's Modulus der weichen Silikonproben beträgt 53,09 kPa und der YM der harten Silikonproben 1193,93 kPa. Die Kreuze markieren die Mittelwerte der jeweiligen Probe

Bei der Vermessung der weichen Silikonproben (Ecoflex®00-30) kommt ein mittlerer YM von **53,09 kPa ± 9,16 kPa** heraus. Die harten Silikonproben haben ein Elastizitätsmodul von **1193,93 kPa ± 74,93 kPa**. Es wurden je drei Silikonproben der unterschiedlichen Shore Härtegrade nanoindentiert. Insgesamt wurden fünf anatomische Positionen je zehnmal vermessen, der Abstand der Position betrug mindestens 300 µm. Bei Vermessung der Proben fällt auf, dass innerhalb einer anatomischen Position unter Zunahme der Messzyklen auch der YM steigt. Vergleicht

man die mittleren YM aller zehn Positionen innerhalb einer weichen Silikonprobe, so weisen die Werte eine starke Streuung auf. Dies bestätigt sich bei Betrachtung der Boxplots (vgl. Abbildung 24). Die Messergebnisse sind schief verteilt: Der Median befindet sich nicht in der Mitte der Box. Stellt man die Mediane in Bezug zum globalen Mittelwertes, so weichen diese stark auseinander. Es ist anzunehmen, dass Ausreißer einen wesentlichen Einfluss auf die Endergebnisse haben. Die Boxen der jeweiligen Boxplots ordnen sich oberhalb oder unterhalb des globalen Mittelwertes an, sodass anzunehmen ist, dass die weichen Silikonproben nicht homogen sind. Jedoch ist eher davon auszugehen, dass das weiche Silikon für die Nanoindentation auf Grund der flexiblen und zu weichen Materialeigenschaften ungeeignet ist. Aus vorangegangenen Messreihen mit ähnlich konfigurierten Stoffen waren vergleichbare Schwankungen in den Ergebnissen zu beobachten. Dies erklärt auch die wider Erwarten hohen Standardabweichungen.

Die harten Silikonproben haben eine überwiegend symmetrische Verteilung, der Median ist in zwei von drei Proben in der Mitte der Box lokalisiert. Setzt man Median und globalen Mittelwert in Bezug, so nähern sich die Mediane diesem an. Ausreißer haben keinen großen Einfluss auf die Ergebnisse. Der Großteil der Messergebnisse ist um den globalen Mittelwert herum angesiedelt, die Silikonproben weisen untereinander keine große Streuung auf. Die harten Silikonproben sind wie erwartet homogen.

4.2 Ergebnisse der Kompressionsmessungen

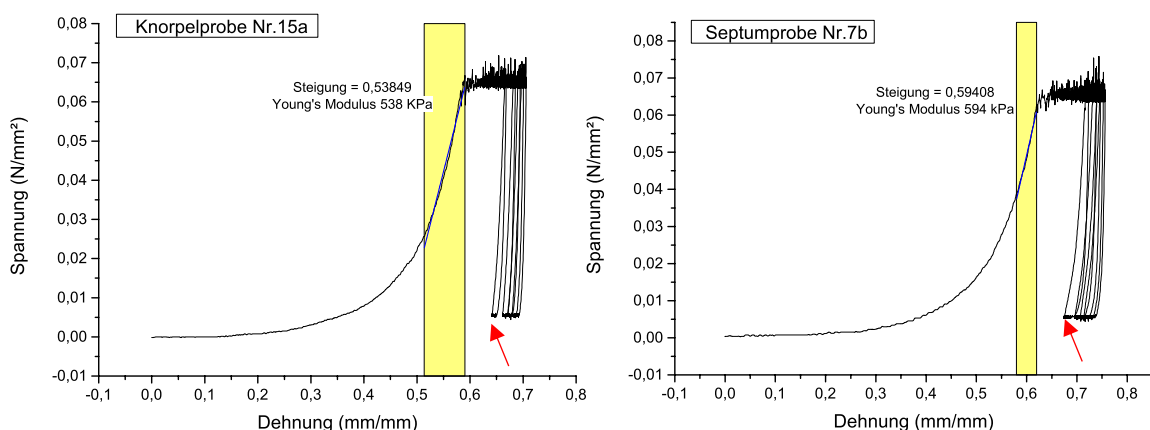


Abbildung 25: **Spannungs-Dehnungs-Diagramm (stress-strain-curve) einer Knorpel- (links)/ Septumprobe (rechts) mit Darstellung aller fünf Messzyklen.** Zu erkennen sind alle 5 durchgeführten Messzyklen. Der gelb markierte Bereich entspricht dem linearen Anteil der Kurve zur Bestimmung des Young's Modulus. Gut zu erkennen ist die unvollständige Rückbildung der Deformation des Knorpels/Septums durch die viskoelastisch/ plastische Verformung (roter Pfeil).

Zur Beurteilung des biomechanischen Verhaltens der Proben müssen die durchgeführten fünf Messzyklen der Kompressionsmessung getrennt voneinander beurteilt werden. Die untersuchten Septum-/Knorpelproben verblieben eingebettet im Weichgewebsmantel und wurden nicht isoliert betrachtet.

Bei Vermessung der Knorpelproben konnte ein mittlerer YM von **0,6 MPa ± 0,19 MPa** im ersten Messzyklus und **4,55 MPa ± 1,34 MPa** im fünften Messzyklus ermittelt werden. Bei der Kompressionsmessung der Septumproben betragen die YM **0,67 MPa ± 0,14 MPa** im ersten Messzyklus und **3,78 MPa ± 1,39 MPa** im fünften Messzyklus.

Das mechanische Verhalten der Knorpel-/Septumproben unter der Druckkräftemessung ist in allen Messzyklen fast identisch (vgl. Abbildung 25). Der Verlauf der Graphen ist typisch für viskoelastische Materialien. Es kommt unter zugegebenem konstanten Kompressionsdruck zu einer exponentiellen Längenänderung des Gewebes. Grund dafür ist ein Verlust von Wasser unter Kompressionsdruck, welches aus dem Knorpelgewebe herausgedrückt wird. Der Creep Effekt bildet das Plateau der Funktion: trotz zunehmender Belastung kommt es nur noch zu einer geringen Längenänderung der Probe. Unter der Relaxation kommt es zu einer partiellen Rückverformung des Materials in seine ursprüngliche (zylindrische) Form. Die Hysterese zeigt den irreversiblen Flüssigkeitsverlust: die Entlastungskurve liegt unter der Belastungskurve, es geht Energie in Form der fluiden Knorpelanteile verloren.

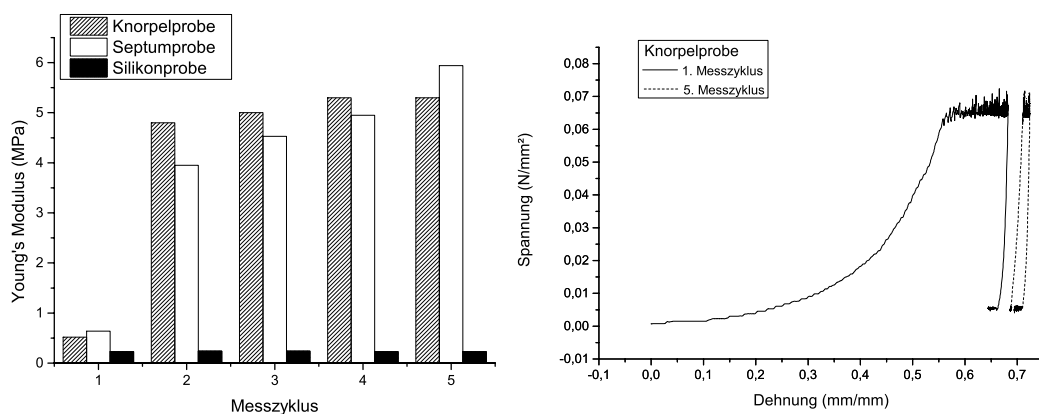


Abbildung 26: Balkendiagramm aller untersuchten Materialproben zur Darstellung der Young's Moduli aller fünf Messzyklen (links) und Spannungs-Dehnungs-Diagramm einer Weichgewebsprobe (rechts) zur Veranschaulichung der Messunterschiede zwischen erstem und fünftem Messzyklus. Das Spannungs-Dehnungsdiagramm wurde beispielhaft ausgewählt, alle vermessenen Proben weisen ein ähnliches Diagramm auf und sind daher nicht explizit aufgeführt.

Bei der zyklischen Messung unter gleichbleibendem Kompressionsdruck kann eine Zunahme des Elastizitätsmoduls auf das sechs- bis achtfache vom ersten bis zum fünften Messzyklus beobachtet werden. Es kommt zu einer Abnahme der Elastizität

des untersuchten Gewebes und dem Verlust der viskosen Eigenschaften (vgl. Balkendiagramm Abbildung 26). Vom zweiten bis zum fünften Messzyklus bleibt der YM relativ konstant. Durch den irreversiblen Flüssigkeitsverlust nach dem ersten Messzyklus stellt sich ein Fließgleichgewicht ein: die Hysterese nimmt einen minimalen, nahezu konstanten Wert an. Es stellt sich ein steady state ein. Hier wird der fibröse und zelluläre Einfluss auf das Elastizitätsmodul sichtbar. Die beobachteten Ergebnisse gelten für alle untersuchten Septum- und Knorpelproben.

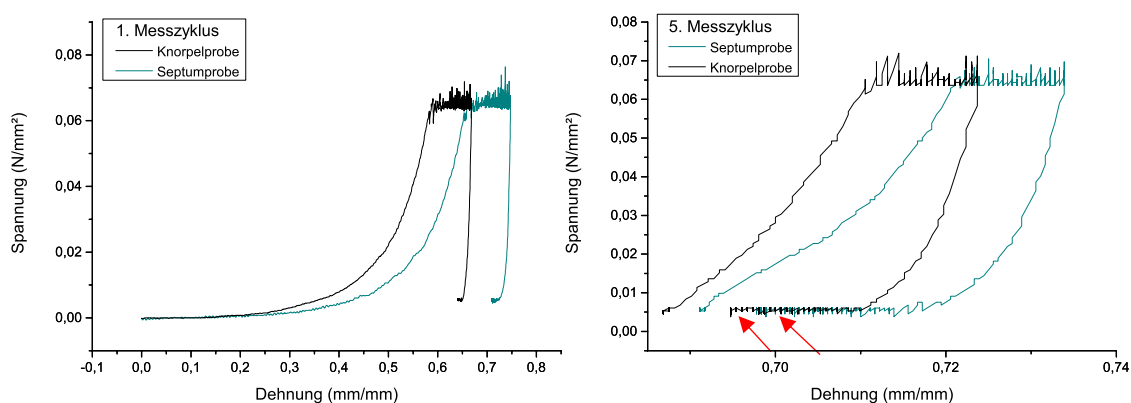


Abbildung 27: *Spannungs-Dehnungs-Diagramm des ersten und fünften Messzyklus der Knorpel-/Septumproben im Vergleich. Erster (links) und fünfter Messzyklus (rechts) einer ausgewählten Knorpel- und Septumprobe. Der rote Pfeil hebt die fast vollständige Rückverformung des Probenmaterials während der Entlastungsphase im 5. Messzyklus hervor.*

Bei Betrachtung der Spannungs-Dehnungs-Diagramme des isolierten ersten Messzyklus der Septumproben (vgl. Abbildung 27) beträgt die Gesamtverformung 0,75 mm/mm, wobei 87% der Verformung initial unter Kompression durch den Flüssigkeitsaustritt stattfinden. 13% der Verformung fallen auf den Crepeffekt mit ca. 0,1 mm/mm. Während der Entlastungsphase kommt es zu einer verzögerten - für viskoelastische Materialien typischen - unvollständigen Rückverformung. Die Knorpelproben verhalten sich fast identisch wie die Septumproben: die Gesamtverformung beträgt hier 0,675 mm/mm. Das Verhältnis der initialen Längenänderung zum Creep ist ähnlich dem Verhältnis der Septumproben.

Im Gegensatz dazu verhalten sich die Knorpel- und Septumprobe im zweiten bis fünften Messzyklus bemerkbar anders. Die initiale Verformung ist stark abgeflacht, der YM ist größer. Durch den irreversiblen Flüssigkeitsverlust im ersten Messzyklus kommt es zu einer Abnahme der Elastizität in den darauffolgenden Messzyklen. Durch den steady state kommt es zu einer konstanten Hysterese, sodass die Young's Moduli und die Graphen der zweiten bis fünften Messzyklen nahezu identisch sind. Beispielhaft ist daher nur der fünfte Messzyklus in Abbildung 27 dargestellt.

Die Verhältnisse der Längenänderungen zueinander verschieben sich vom ersten Zyklus zum fünften: ca. zwei Drittel der Verformung findet nun initial, ein Drittel während des Creeps statt. Es kommt zu einer fast kompletten Rückverformung der Gewebeprouben während der Entlastungsphase ungleich der unvollständigen Rückverformung im ersten Messzyklus (vgl. roter Pfeil in Abbildung 27). Betrachtet man die Gesamtverformung innerhalb des ersten Messzyklus, so kommt es zu einer Längenänderung von 0,04-0,05 mm/mm. Die Längenänderung im fünften Zyklus beträgt nur etwa 6% der Längenänderung im ersten Messzyklus. Die Längenänderung in Bezug auf die Zeit zeigt, dass im ersten Messzyklus die initiale Längenänderung der Knorpelprobe innerhalb von 30 Sekunden stattfindet und der Creep Effekt etwa weitere 30 Sekunden andauert. Bei den Septumproben fallen die Werte ähnlich aus mit einer initialen Längenänderung innerhalb der ersten 35 Sekunden und einem Creep von 25 Sekunden. Stellt man nun den fünften Messzyklus demgegenüber, wird die initiale Längenänderung bei beiden Proben bereits nach einer Sekunde erreicht und der Creep dauert etwa 59 Sekunden an. Wie bereits zuvor erwähnt, wird hier der Einfluss des Wassers im Gewebe deutlich. Die mechanischen Eigenschaften ändern sich signifikant nach Verlust der fluiden Anteile. Hier wird vor allem der Einfluss der zellulären und fibrösen Anteile sichtbar.

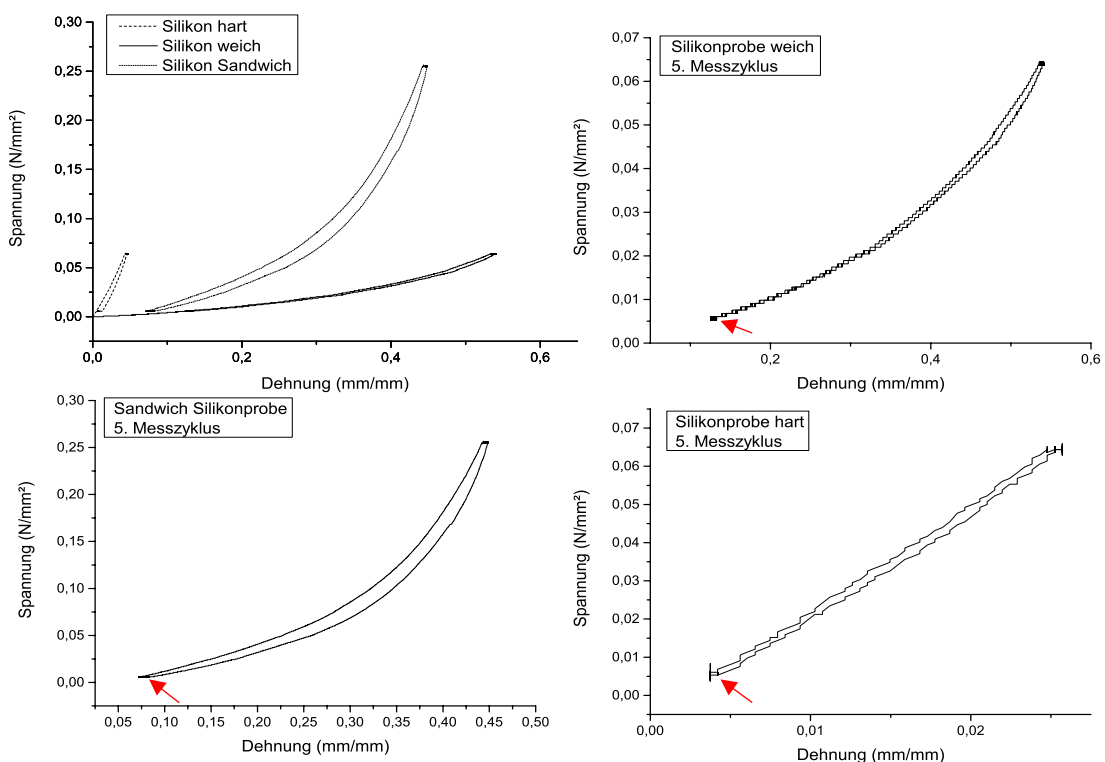


Abbildung 28: **Spannungs-Dehnungs-Diagramme der Silikonproben.** Oben links: Darstellung der einzelnen Graphen innerhalb eines Diagramms. Die roten Pfeile markieren die vollständige Rückverformung der elastischen Materialien.

Bei der Kompressionsmessung der harten Silikonproben (SmoothSil™960) konnte ein mittlerer YM von **2,16 MPa ± 0,6 MPa** ermittelt werden. Die weichen Silikonproben (Ecoflex®00-30) ergaben einen durchschnittlichen YM von **0,23 ± 0,01 MPa** während der YM der Sandwich Silikonproben im Mittel **1,66 MPa ± 0,07 MPa** betrug. Bei Betrachtung der Spannungs-Dehnungs-Diagramme der Silikonproben (vgl. Abbildung 28) unterscheiden sich diese essenziell von denen der Knorpel- und Weichgewebeproben.

Der Verlauf der Graphen ist typisch für elastische Materialien. Bei initialer Belastung kommt es zu einer eher linearen Längenänderung des Materials. Der Creep Effekt ist nur angedeutet, die Hysterese minimal. Während der Entlastungsphase kommt es zu einer fast vollständigen Rückverformung des Silikons in seine ursprüngliche (zylindrische) Form (vgl. rote Pfeile in Abbildung 28). Vergleicht man die Spannungs-Dehnungs-Diagramme aller fünf Messzyklen einer Einzelprobe miteinander, so erkennt man nur minimale zu vernachlässigende Unterschiede im Materialverhalten. Diese sind daher nicht graphisch mit in diese Arbeit aufgenommen worden. Das Elastizitätsmodul für die jeweilig untersuchten Materialien ist in allem Messzyklen konstant (vgl. Balkendiagramm Abbildung 26).

Die Spannungs-Dehnungs-Diagramme der Silikonproben zeigen eine Gesamtverformung von 0,025 mm/mm beim harten Silikon sowie 0,45 mm/mm beim weichen Silikon. Das Sandwich Silikon hat eine Längenänderung von 0,395 mm/mm. Betrachtet man diese absoluten Werte, so ähnelt das weiche Silikon den erhaltenen Messwerten des ersten Messzyklus der Gewebeproben und das harte Silikon bzw. das Sandwich Silikon denen des fünften Messzyklus.

Die Längenänderung in Bezug auf die Zeit (vgl. Abbildung 29) findet bei allen Silikonproben innerhalb der ersten Millisekunden statt, die Längenänderung während der Entlastungsphase nimmt rapide ab.

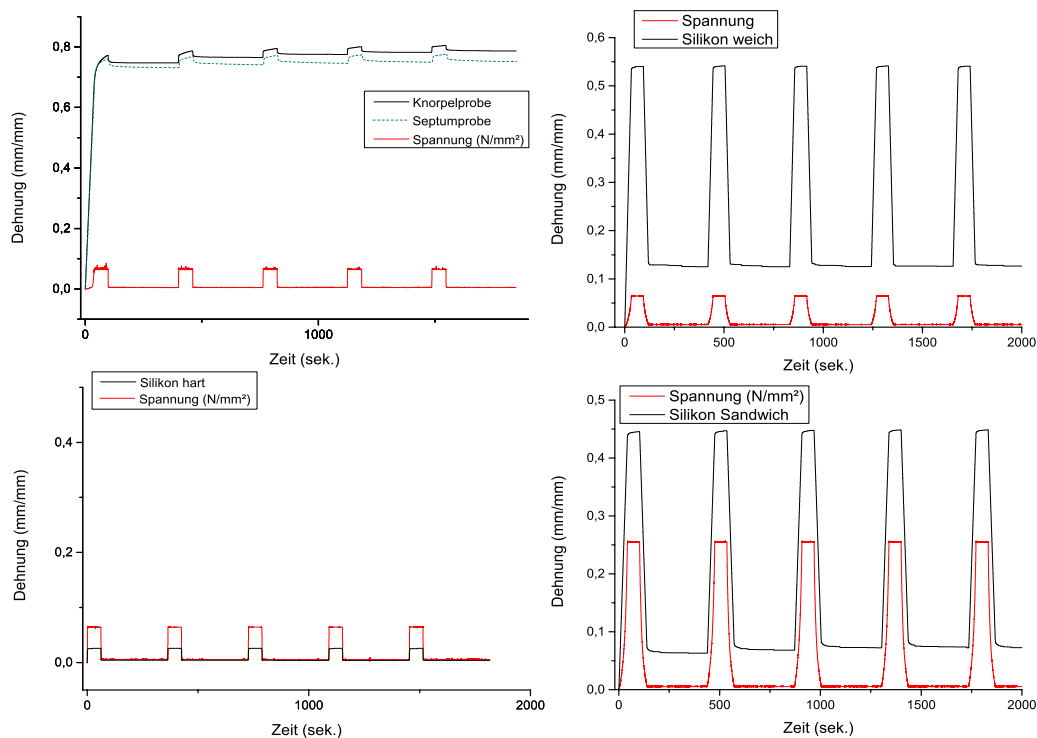


Abbildung 29: Dehnungs-Zeit-Diagramm einer Septum- /Weichgewebe- (links oben) und der 3 Silikonproben (rechts oben: weiches Silikon, links unten hartes Silikon, rechts unten Silikonsandwich). Gezeigt sind alle durchgeführten 5 Messzyklen. Innerhalb weniger Sekunden ist bereits die maximale Längenänderung erreicht gefolgt von einer länger andauernden Creep Phase

4.3 Entwicklung eines Workflows zur Erstellung der Epithesengussform

1. Im ersten Schritt wurden die DICOM CT Datensätze von Patienten mit kraniofazialen Gesichtsdefekten durch *3D Slicer* segmentiert („Threshold Effect“). Dadurch konnte das Weichgewebe vom Knochengewebe unterschieden werden (vgl. Abbildung 30). Es wurden für dieses Projekt freundlicherweise CT Datensätze von Modellpatienten aus der Uniklinik Amsterdam zur Verfügung gestellt.

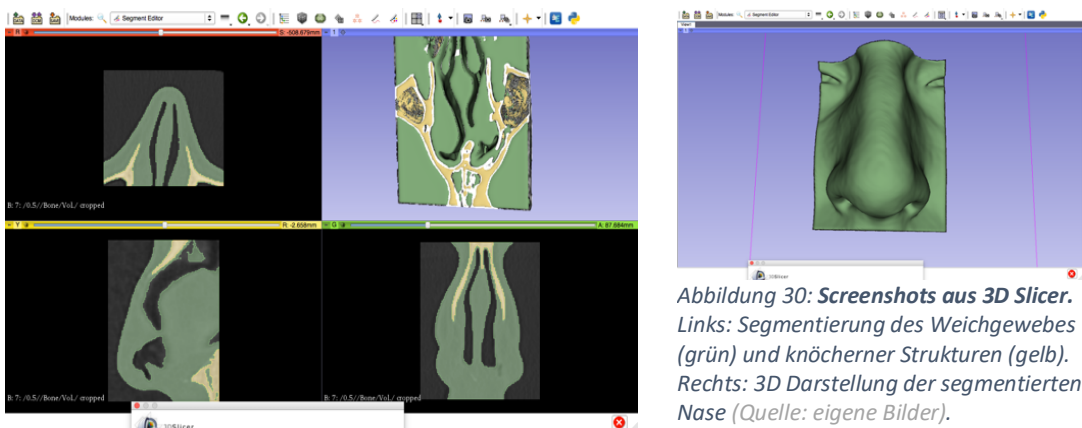


Abbildung 30: Screenshots aus 3D Slicer. Links: Segmentierung des Weichgewebes (grün) und knöcherner Strukturen (gelb). Rechts: 3D Darstellung der segmentierten Nase (Quelle: eigene Bilder).

- a) CT Daten eines Patienten *ohne* kraniofazialen Gesichtsdefekt. Die intakte Nase dieses Patienten wurde herausgeschnitten und als Modell für die späteren Silikon-Nasenepithesen genutzt.
- b) CT Daten eines Patienten *mit* kraniofazialen Gesichtsdefekt. Der Gesichtsdefekt wurde so herausgeschnitten, dass dieser als späteres Modell zur Anpassung der Nasenepithese genutzt werden konnte.

2. Zur weiteren Bearbeitung wurden die segmentierten Daten im STL Format gespeichert. Mit Hilfe von *Autodesk Meshmixer* wurde das Weichgewebe vom knöchernen Anteil isoliert und bearbeitet. Das Positivmodell der intakten Nase ist in Abbildung 31 zu sehen.

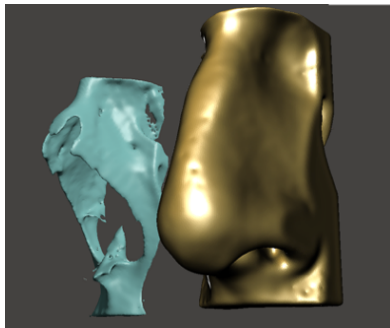


Abbildung 31: Herstellung eines Positivmodells einer intakten Nase. Trennung der knöchernen Nasenanteile (türkis) vom Weichgewebe (gold) (Quelle: eigene Bilder).

3. Bei der Datenaufnahme (z.B. CT) und -Umwandlung (z.B. Konvertierung in STL Formate) gehen Informationen verloren. Dadurch wurden bei der Visualisierung durch *Autodesk Meshmixer* Defekte sichtbar. Diese Fehler wurden durch das Softwareprogramm korrigiert und händisch nachbearbeitet.

4. Im vierten Schritt wurden die CT Daten eines Patienten mit kraniofazialen Gesichtsdefekt mit Hilfe der „Autorepair- Funktion“ von *Meshmixer* bereinigt. Durch die exakte virtuelle Darstellung des Weichgewebedefektes und der verbliebenen knöchernen Anteile konnte die zukünftige Epithese passgenau platziert und angepasst werden (Abbildung 32)

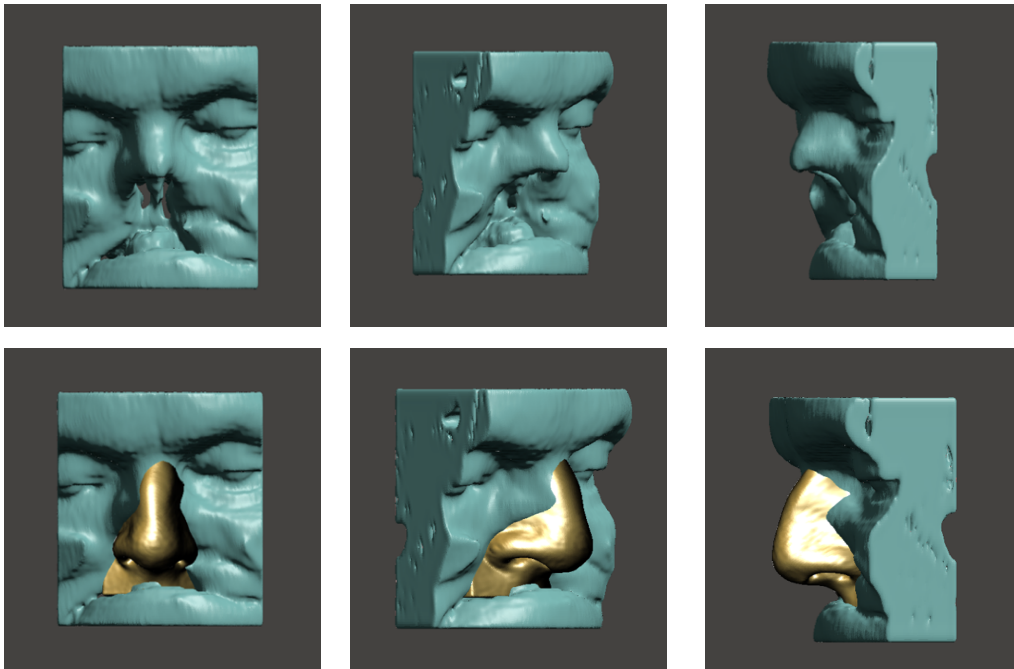


Abbildung 32: : **Anpassung der intakten Nase auf den maxillofazialen Defekt.** Obere Bildreihe: 3D Darstellung des maxillofazialen Defektes eines Patienten postoperativ nach Nasenamputation. Untere Bildreihe: angepasste Modellnase (gold) auf den maxillofazialen Defekt (Quelle: eigene Bilder).

5. Mit Hilfe der Funktion „Boolesche Operation“ von *Autodesk Netfabb* wurde der Ausschnitt des Gesichtsdefektes vom Modell der intakten Nase subtrahiert (Abbildung 33).

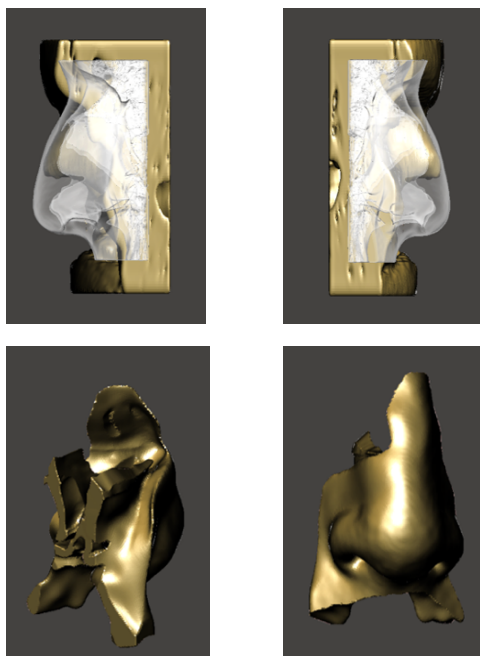


Abbildung 33: **Boolesche Operation.**

Oben: Anpassung des Positivabdrucks (transparent) an den Gesichtsdefekt (gold) aus der Seitenansicht.

Unten: Nasenmodell nach dem Subtraktionsverfahren mit Prägung der Nasennebenhöhlen (Quelle: eigene Bilder).

6. Die tiefergehenden Strukturen wurden händisch entfernt, sodass nur noch die Außenstruktur der intakten Nase erhalten blieb. Die virtuelle Vorläuferepithese war nun an den kraniofazialen Gesichtsdefekt angepasst (Abbildung 35).

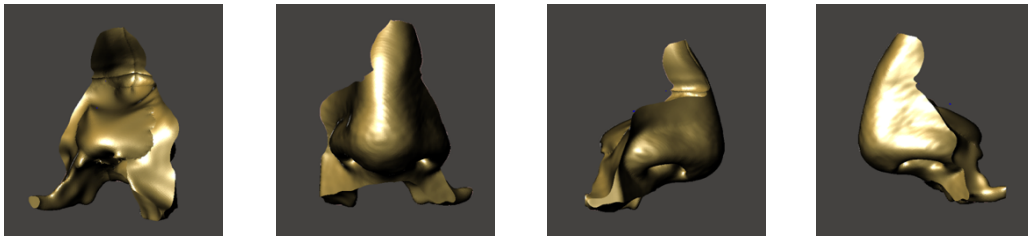


Abbildung 35: **Positivmodell der intakten Nase nach Bearbeitung** (Quelle: eigene Bilder)

7. Die Formatvorlage „Box“ von *Autodesk Netfabb* wurde als Modell verwendet, um die Gussform zu konstruieren. Das Positivmodell der Vorläuferepithese wurde mit Hilfe der Funktion „Boolesche Operation“ von der Formatvorlage „Box“ subtrahiert, sodass eine Negativvorlage der Nase entstand (Abbildung 34).



Abbildung 34: **Negativmodell der intakten Nase (Gussform)**. Durch die Boolesche Operation wird von der Box (links) das intakte Nasenmodell (Mitte) subtrahiert. Rechts: Transparentansicht der Booleschen Operation (Negativmodell der Nasenepithese) (Quelle: eigene Bilder).

8. Mit Hilfe der „Booleschen Operation“ konnte die Formatvorlage „Frustrum Pyramid“ von *Autodesk Netfabb* von der Epithesengussform abgezogen werden (Maße der „Frustrum Pyramid“: Höhe=15mm, Topradius=1,4mm, Bottomradius=3mm). Dies war das Gussloch für die spätere Befüllung mit Silikon (vgl. Abbildung 36). Die Box wurde mit der Funktion „Plain cut“ (*Meshmixer*) in drei Teile geteilt, um nach dem Silikonguss die Epithese aus der Form herauslösen zu können.

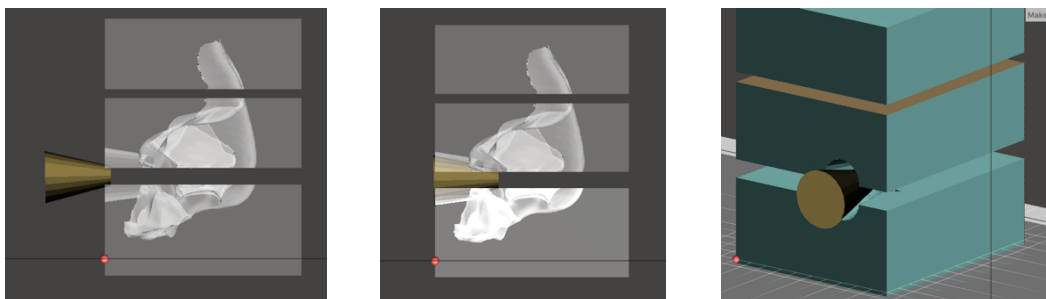


Abbildung 36: **Einfügen des Gussloches in die Epithesengussform**. Rechts und Mitte: Platzierung der Formatvorlage „Frustrum Pyramid“ (gold) in die Epithesengussform (transparent). Rechts: Darstellung der dreigeteilten Gussform (türkis) mit eingelassenem Gussloch (gold) (Quelle: eigene Bilder).

9. Nasenlöcher wurden konstruiert mit Hilfe der „Soft-Transform“ Funktion von *Autodesk Meshmixer* konstruiert. Die bereits vorhandenen Nasenlöcher verlängert, sodass die Löcher durchgängig wurden (Abbildung 37).

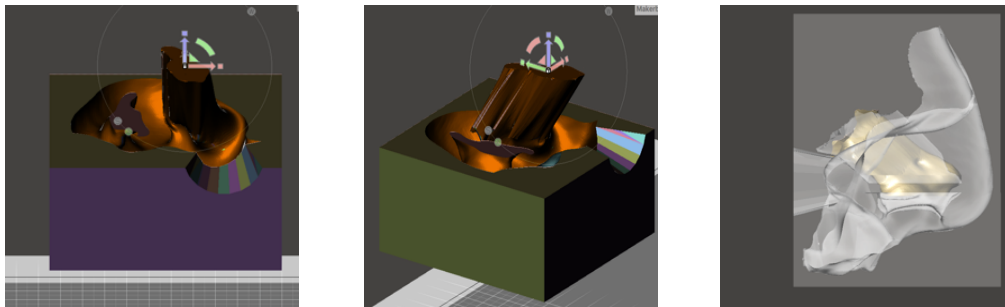


Abbildung 37: „Soft-Transform“ Funktion. Links und Mitte: Ausrichtung und Verlängerung der Nasenlöcher in der Gussform. Rechts: Gussform der Nasenepithese mit durchgängigen Nasenlöchern (gold) (Quelle: Eigene Bilder).

10. Die Nasenepithese wurde als zwei-Komponenten-Epithese konstruiert. Der weiche Silikonanteil wurde für das Weichgewebes und der härtere Silikonanteil zur Nachahmung des Nasenknorpels verwendet. Um die Knorpelanteile in die spätere Epithese zu integrieren, mussten die Cartilagine alares majores sowie die Cartilago septi nasi rekonstruiert werden (Abbildung 38).

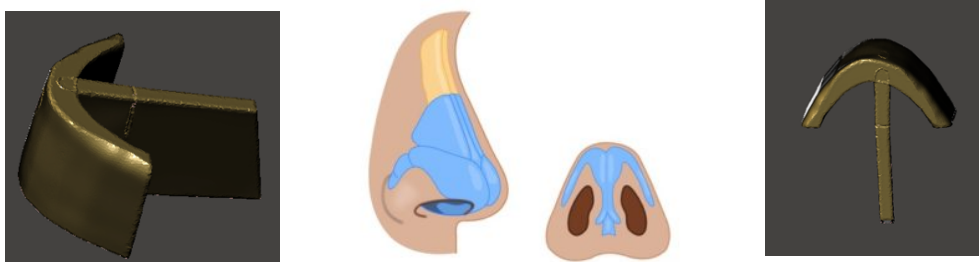


Abbildung 38: Entwurf eines Knorpelmodells. Vergleich des Nasenknorpelmodells (linkes und rechtes Bild) mit der Anatomie einer Nase (Quelle mittleres Bild : (Praxisklinik für Nasen-OP)).

Mit Hilfe der Formatvorlagen von *Autodesk Netfabb* „Elliptical Torus“ und „Quadrat“ wurde ein Knorpelmodell entworfen, welches durch Veränderungen von Längen-/Dicken-/Breiten- und Durchmesserangaben an die Epithesengussform angepasst werden konnte (vgl. Abbildung 39).

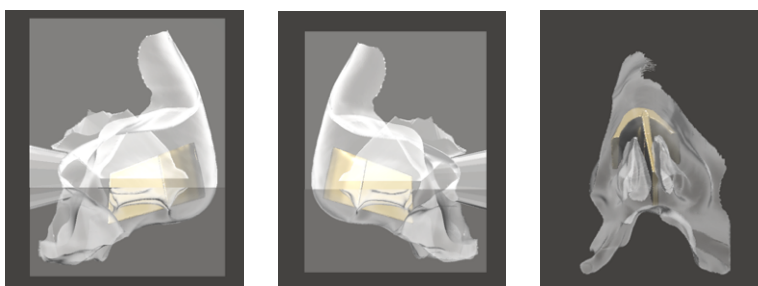


Abbildung 39: Sitz des Knorpelmodells in der Epithesengussform. Darstellung des angepasstes Knorpelmodell (gold) in der Epithesengussform (transparent) (Quelle: eigene Bilder)

11. Um das Knorpelmodell im späteren Guss fixieren zu können, musste das Modell mit den Nasenlöchern verbunden werden. Dafür wurde durch die „Plain cut“ Funktion der mittlere Anteil der Nasenlöcher herausgeschnitten. Die oberen Anteile blieben mit der oberen Gussform verbunden, die unteren Anteile mit der unteren Gussform (Abbildung 40).

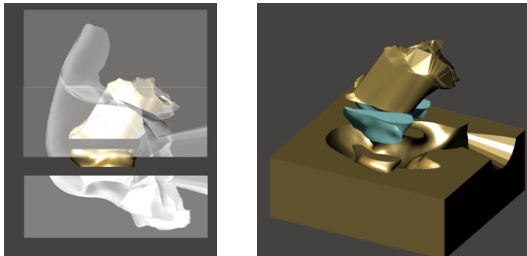


Abbildung 40: **Abtrennung der mittleren Anteile der Nasenlöcher.** Links: Übersichtsbild der abgetrennten mittleren Anteile der Nasenlöcher (gold) in der Epithesengussform (transparent). Rechts: Nach entfernen des oberen Anteils der Epithesengussform erhält man eine Innenansicht zur Darstellung der abgetrennten mittleren Anteile der Epithesengussform (türkis) (Quelle: Eigene Bilder).

12. Die Ausschnitte der Nasenlöcher wurden mit dem Knorpelmodell verbunden. Mit Hilfe der „Booleschen Operation“ (Autodesk Netfabb) wurden die hinteren Anteile der Nasenlöcher mit Hilfe von Pins (aus der Formatvorlage von Autodesk Netfabb: Cylinder r=1mm, l=8mm) an dem Modell des Nasenseptums fixiert, die vorderen Anteile der Nasenlöcher wurden mit den lateralen Anteilen des Knorpelbogens verbunden (Abbildung 41).

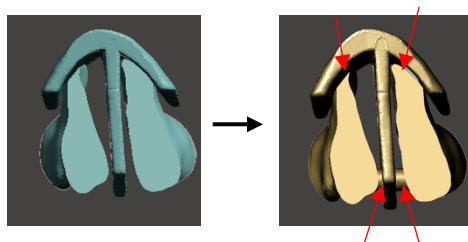


Abbildung 41: **Positivform des Nasenknorpelmodells.** Das Nasenseptum wird optimal in der Gussform der Nasenepithese platziert. Anschließend werden die mittleren Anteile der Nasenlöcher mit der Positivform des Nasenknorpels verbunden (rote Pfeile) (Quelle: eigene Bilder).

14. Um die Negativform zu erhalten, wurden die Schritte sieben und acht des Workflows wiederholt. Die Knorpelgussform wurde mit Hilfe von Autodesk Meshmixer dreigeteilt, um den Silikonguss später herauslösen zu können. Hier wurden drei Gusslöcher eingebracht, um eine gleichmäßigere Verteilung des Silikons in der Form zu gewährleisten (Abbildung 42). Die Gusslöcher wurden mit Hilfe der Formatvorlage „Frustrum pyramid“ von Autodesk Netfabb konstruiert (Höhe=15mm, Top-radius=1mm, Bottom-radius=3mm).

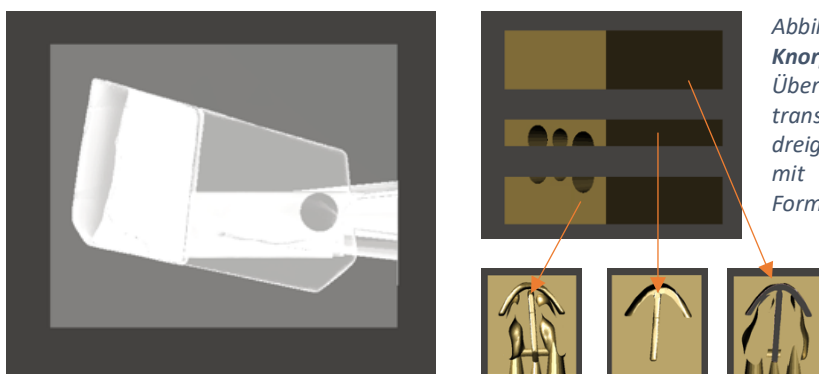


Abbildung 42: **Gussform des Knorpelmodells.** Links: Übersicht der Gussform in transparent. Rechts: dreigeteiltes Knorpelmodell mit Einzelansicht der Formanteile.

4.4 Kosten und Zeitaufwand

In Tabelle 3 ist die Aufstellung des Zeitaufwandes zur Fertigstellung der Nasenepithese gezeigt. Es wurde zwischen der Zeit der Erstanfertigung der Nasenepithese und einer Zweitanfertigung der Nasenepithese unterschieden. Der gesamte Zeitaufwand bezieht sich auf die Arbeitszeit, die die Anwesenheit einer fachkundigen Person bei der Herstellung der Epithesen erfordert. Dies beträgt bei der Erstanfertigung 340 min. und in der Zweitanfertigung 160 min. In kursiv gedruckt ist die Zeit aufgetragen, in der der 3D Druck der Gussform bzw. die Vernetzungszeit des Silikons stattfindet. Hier ist die Anwesenheit einer fachkundigen Person nicht erforderlich. Die Herstellung einer Nasenepithese beträgt unter Betrachtung der unten aufgelisteten Zeiten zwei, die Zweitanfertigung nur einen Werktag. Die Anfertigung der Epithese kann ganz ohne Patientenkontakt stattfinden, da alle zur Herstellung der Epithese benötigten Daten digital abrufbar sind. Der Patient muss lediglich zur Pigmentierung und finalen Bemalung einbestellt werden.

Tabelle 3: Aufstellung des Zeitaufwandes bei der Fertigung der Nasen-/ Knorpel-epithesen. Es wurde zwischen Erstanfertigung der Nasenepithese und einer erneuten Anfertigung der Epithese unterschieden.

	Zeitaufwand Erstfertigung	Patientenko ntakt	Zeitaufwand zweite Fertigung	Patientenko ntakt
Abdrucknahme/ Scan	10 min.	1	-	-
Design/Modellierung der Vorläuferepithese		-	-	-
• Nasenmodell	80min.			
• Knorpelmodell	90min.			
Herstellung der Gussform		-	-	-
• <i>Nasengussform</i>	<i>794min.</i>			
• <i>Knorpelgussform</i>	<i>147min.</i>			
Silikonguss		-		-
• Ecoflex®00-30	10 min.		10 min.	
• Smooth-Sil™960	10 min.		10 min.	
Silikon Vernetzungszeit		-		-
• <i>Ecoflex®00-30</i>	<i>240 min.</i>		<i>240 min.</i>	
• <i>Smooth-Sil™960</i>	<i>960 min.</i>		<i>960 min.</i>	
Farbanpassung/ Bemalung der Nase	120 min.	1 (für 60 min.)	120 min.	1 (für 60 min.)
Finale Nachbearbeitung	20 min.	-	20 min.	-
Zeitaufwand gesamt	340 min. reine Arbeitszeit	2	160 min. reine Arbeitszeit	1

In Tabelle 4 ist eine Kostenaufstellung zur Fertigung der Nasenepithese aufgezeigt. Die Kosten sind auf Basis der oben genannten Materialien kalkuliert worden. Auch hier sind die Kosten der Erstanfertigung und der Fertigung von Folgeepithesen getrennt aufgezeigt. Aus der Literatur wurden die Kosten für die Arbeitskraft und die

Materialkosten des Retentionssystems übernommen. Nicht einberechnet sind die Verschleißkosten sowie laufende Kosten wie z.B. Strom und die benötigten Zusatzmaterialien (Rührspatel, Rührbecher, Pinsel, etc.).

Tabelle 4: Aufstellung der Kosten zur Fertigung einer finalen Nasenepithese. Die Konstruktions- bzw. Kosten der Arbeitskraft wurden aus der Literatur entnommen, ebenso die Kosten für das Retentionssystem

	Kosten Erstanfertigung	Einmalige Anschaffungskosten	Kosten Folgeepithesen
Konstruktion Epithese & Retentionssystem (Kosten Arbeitskraft)	272 € (De Crescenzo et al., 2011)		-
3D Druck Materialkosten	0,05€/g		
• Gussform Nase	2,98€		
• Gussform Knorpel	0,48€		
Silikon Materialkosten			
• Ecoflex®00-30	0,95€ (0,05€/g)		0,95€
• Smooth-Sil™960	0,31€ (0,06€/g)		0,31€
Retentionssystem Materialkosten	32€ (De Crescenzo et al., 2011)		32€
3D Drucker		2300€	
Kosten gesamt	308,72€	2300€	33,26€

5 Diskussion

Im ersten Teil der Arbeit habe ich mich mit den biomechanischen Eigenschaften von Septum- und Knorpelgewebe beschäftigt. Zum einen wurden die mechanischen Eigenschaften der Probenoberfläche mittels Nanoindentierung ermittelt, zum anderen wurden über Kompressionsversuche die globalen mechanischen Eigenschaften untersucht. Ziel war es, das mikro- und makromechanische Verhalten der Proben zu charakterisieren, um so ein passendes Silikon auswählen zu können, welches dem Verhalten der echten Gewebe nahekommt. Des Weiteren sind nur wenige Untersuchungen zu biomechanischen Eigenschaften von Nasenknorpel veröffentlicht worden, insbesondere in Bezug auf Kompressionsversuche. Die Vermessung von Septum- und Knorpelproben der Nase eingebettet im Weichgewebe wurde bisher noch nicht beschrieben. Daher war es im Rahmen der vorliegenden Arbeit notwendig, Orientierungswerte durch eigene Versuche zu ermitteln.

Table 5: Zusammenfassung der Messergebnisse dieser Arbeit. Die Tabelle gibt einen Überblick des vermessenen Spendermaterials und stellt dem gegenüber die jeweilig verwendeten Silikonproben.

	Spendermaterial	Silikon
Nanoindentierung	Knorpel 4,51 kPa ± 2,1 kPa Septum 116,61 kPa ± 101,91kPa	Weiches Silikon 53,09 kPa ± 9,16 kPa Hartes Silikon 1193,93 kPa ± 74,93 kPa
Kompressionsmessung	Knorpel 1. Zyklus: 0,59 MPa ± 0,19 MPa 5. Zyklus: 4,55 MPa ± 1,34 MPa Septum 1. Zyklus: 0,67 MPa ± 0,14 MPa 5. Zyklus: 3,78 MPa ± 1,39 MPa	Weiches Silikon 0,23 MPa ± 0,01 MPa Hartes Silikon 2,16 MPa ± 0,6 MPa Sandwich Silikon 1,66 ± 0,07 MPa

Die Nanoindentierung von Nasenknorpel wurde in (Bos et al., 2018) beschrieben. Hier wurden 20 Septumproben von zehn Spendern untersucht. Die Ergebnisse der Septum- ($2,65 \text{ MPa} \pm 1,78 \text{ MPa}$) und Knorpelproben ($1,26 \pm 0,51 \text{ MPa}$) betragen ein Vielfaches der in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse.

Es stellt sich die Frage, warum die Ergebnisse so stark voneinander abweichen. Eine Erklärung hierfür könnte darin liegen, dass in Bos et al. gefrorene und anschließend wieder aufgetaute Knorpelproben vermessen wurden. Die Auswirkungen des Gefrierprozesses auf die Biomechanik von Knorpel wurden im Rahmen von Tensionsmessungen an Gelenknorpel untersucht (Peters et al., 2017, Moore and Burris, 2015, Wilusz et al., 2013). Dieser habe kaum Einfluss auf die Biomechanik von

Gewebe, eher abnehmende Young's Moduln wären zu erwarten gewesen (Abby E. Peters, 2017). Auf Grund eines ähnlichen mikroskopischen Aufbaus sind diese Ergebnisse wahrscheinlich auch auf die Septum- und Nasenknorpelproben übertragbar. Auf Grund von fehlenden Vergleichswerten auf dem Gebiet der Nanoindentierung von Nasenknorpel lässt sich die Hypothese jedoch weder verifizieren noch falsifizieren. Es bedarf an dieser Stelle weiterer Forschung zur Bereitstellung von Vergleichsdaten. Eine weitere Erklärung für die in Bos et al. präsentierten nach oben abweichenden Werte könnte durch die bei der Nanoindentierung verwendete größere sphärische Messspitze erklärt werden (Pharr et al., 2010). Das Gewebe wurde an der vermessenen Stelle durch die zyklischen Messungen verdichtet und das enthaltene Wasser in die umliegenden Gebiete verschoben. Die Elastizität nahm ab, der YM stieg an. Die geringeren Abstände der vermessenen anatomischen Positionen zueinander verstärkten diesen Effekt (Vachhani et al., 2013). Die geringere Anzahl an Messdaten machten das Endergebnis fehleranfälliger für Ausreißer und könnten die YM ebenfalls nach oben verschoben haben. Bos et al. beruft sich zwar auf Vergleichswerte aus der Literatur (Griffin et al., 2015), jedoch basieren diese auf Kompressionsmessungen und sind nicht vergleichbar mit den Ergebnissen der Nanoindentation.

Bei den durchgeführten Nanoindentationen dieser Arbeit fällt sowohl eine Zunahme des YM sowie eine hohe Standardabweichung der mittleren YM insbesondere bei den Septumproben auf. Die Zunahme des YM lässt sich dadurch erklären, dass die Hysterese durch die mehrfach durchgeführten Indentionen abnimmt, da es zu einer Flüssigkeitsverschiebung kommt. Hier wurden die fibrösen Gewebeeigenschaften untersucht, ohne dass sie durch die fluiden Anteile verfälscht wurden (Popov, 2015). Um die hohe Standardabweichung zu erklären muss der histologische Aufbau der Knorpel- und Septumproben betrachtet werden (vgl. Abbildung 43).

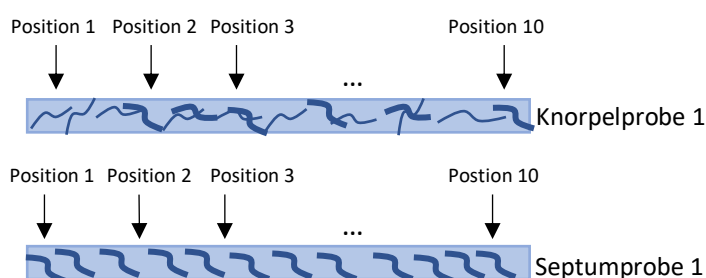


Abbildung 43: Schematische Darstellung einer Knorpel- und Septumprobe. Knorpelprobe 1: Das Knorpelgewebe setzt sich aus dünneren und dickeren Kollagenfaseranteilen zusammen. Die Fasern sind eher inhomogen verteilt. Septumprobe 1: das Nasenseptum ist aus dickeren, homogenen Kollagenfaseranteilen aufgebaut. Diese sind eher organisiert (Quelle: eigene Zeichnung).

Die Cartilagine alares majores/ minores weisen eine lockerere, schlecht organisierte Anordnung von Kollagenfasern unterschiedlicher Dicke auf. Betrachtet man hingegen die Cartilagine septi nasi, so ist der histologische Aufbau homogener und die Kollagenfaserdicke größer im Durchmesser (Holden et al., 2008). Je nach anatomischer Entnahmestelle unterscheiden sich die Dichte und Anordnung der kollagenen und elastischen Fasern, der Chondrone und der Wassergehalt der Extrazellulärmatrix (Rotter et al., 2002). Bei der Nanoindentierung (Messung auf mikroskopischer Ebene) sind folglich Abweichungen bei der Vermessung zu erwarten, was der Grund für die Schwankungen der Messergebnisse ist.

Diese Arbeit hatte das Ziel, eine möglichst realitätsgetreue Nase sowohl visuell als auch haptisch zu gestalten. Somit war nicht nur das Verhalten der Einzelkomponenten der Nase relevant, sondern vor allem auch das Verhalten des Gesamtgewebes auf makroskopischer Ebene (Kompressionsmessung). Bei der Nanoindentierung erwies sich das Gewebe der lateralen Nasenknorpel elastischer als das Gewebe des Septumknorpels.

Diese Beobachtungen relativieren sich bei Betrachtung der Ergebnisse der Kompressionsmessungen. Die Young's Moduln und somit die Elastizität unterscheiden sich in den untersuchten Gewebeproben kaum. Diese Beobachtungen wurden sowohl im ersten als auch im fünften Messzyklus gemacht. Das umliegende Weichgewebe gleicht die abweichenden biomechanischen Eigenschaften aus. Es existieren in der Literatur keine Vergleichswerte zu Septum- und Knorpelproben eingebettet in Weichgewebe. Eine Durchführung von mehreren Messzyklen und der Vergleich der Zyklen miteinander ist nur in Studien zur Tensionsmessungen Knorpelproben zu finden, Kompressionsmessungen wurden unter diesen Kriterien nicht betrachtet.

Die niedrigsten in der Literatur zu findenden Elastizitätsmoduln lagen bei 0,23 MPa (Rotter et al., 2002). Glasgold (Glasgold et al., 1988) lieferte Werte um 0,41 MPa, hier wurden jedoch die Kompressionsmessungen in unterschiedlichen Medien durchgeführt. Richmon untersuchte die Proben in einer PBS Lösung (Richmon et al., 2006), dies ergab Werte von ca. 4,4 MPa. Im Vergleich zu den in dieser Arbeit vorgestellten Young's Moduln liegen die Ergebnisse etwa 40% über denen des ersten Messzyklus. Sie entsprechen jedoch nahezu denen des fünften Messzyklus. Wie zuvor beschrieben wurden im fünften Zyklus die fibrösen Gewebeeigenschaften untersucht. Histologische Untersuchungen an isoliertem Weichgewebe, Gelenknorpel, Ohrknorpel bzw. Septumknorpel zeigten, dass Kollagen- und elastische Fasern in den

jeweiligen Geweben hoch organisiert sind und je nach Belastung und Beanspruchung eine unterschiedliche Ausrichtung besitzen (He et al., 2013, Filler et al., 2012, Holden et al., 2008). Unter Kompression kam es zu einer Verformung der Faseranteile. Die gewellt vorliegenden Kollagenfasern wurden gedehnt und begrenzten das Ausmaß der Verformung. Während der Entlastung sorgten die elastischen Fasern für eine Rückkehr in den ursprünglichen Zustand des Gewebes. Durch den Kollagenanteil wurde also die Steifigkeit des Gewebes bestimmt, durch die elastischen Fasern die Elastizität. Sie machten den YM im fünften Zyklus nach Verlust der fluiden Anteile aus. Da Nasenknorpel kaum elastische Fasern besitzt und aus einem hohen Anteil an Kollagenfasern besteht, besitzen diese den größten Einfluss auf den Young's Modulus im fünften Messzyklus (Holden et al., 2008, Filler et al., 2012).

Als problematisch gestaltete sich die Auswahl des passenden Silikons zu den erhaltenen Messwerten der Knorpelproben. Es stellte sich die Frage, welcher der gemessenen YM herangezogen werden sollte, um eine möglichst haptisch realitätsnahe Epithese herzustellen. Ich habe mich dafür entschieden, die YM der Kompressionsmessungen als Richtwerte heranzuziehen. Sie spiegeln die biomechanischen Eigenschaften des Gesamtgewebes wider. Der Wert des ersten Messzyklus wurde als Richtwert für das Weichgewebe, das hauptsächlich aus fluiden Anteilen besteht, herangezogen. Im fünften Messzyklus werden den YM die zellulären und fibrösen Anteile widergespiegelt, daher gilt dieser als Richtwert für die knorpeligen Anteile.

Silikon wird in Shore Härtegraden angegeben, sodass der YM keine direkte Vergleichsgröße darstellte. Die Shore Härtegrade lassen sich mit Hilfe der Gent-Formel näherungsweise in den Young's Modulus umrechnen (Gent, 1958). Es existieren noch weitere Formeln zur Umrechnung der Shore Größen. Allerdings sind alle Formeln umstritten und gelten nur unter bestimmten Bedingungen (Larson, 2019, Mitchell et al., 2011, Pampush et al., 2011). Die Gent-Formel ist in diesem Fall die geeignetste Umrechnungsformel, da sie die Umrechnung von Shore A und Shore D am präzisesten wiedergibt.

$$E = \frac{0,981(56+7,62336S)}{0,137505(254-2,548S)} ; S = \text{Shore Härtegrad}$$

Nach dieser Formel konnte berechnet werden, dass der Shore Härtegrad für die Nasenknorpel zwischen 60A und 65A liegen muss. Der Härtegrad für das

Weichgewebe lag bei Shore 15A. Um die Nasenepithesen für medizinische Zwecke nutzen zu können, mussten die verwendeten Materialien zertifiziert sein. Die Firma Smooth-on bietet platinvernetzende Silikone mit Skinsafe Zertifikat an (vgl. Kap. 8.1, S. 83), welche eine Zulassung zur medizinischen Nutzung besitzen. Das hier verwendete Silikon SmoothSil™ 960 entspricht der notwendigen Shorehärte von 60A und somit der Knorpelkomponente. Ecoflex® 00-30 als Weichgewebekomponente wurde mit Hilfe einer Umrechnungstabelle (vgl. 8.6, S. 90) entsprechend der Shorehärte von 15A bestimmt.

Bei der Vermessung der Silikonproben sollten die errechneten Young's Moduln durch Messungen verifiziert werden und das mechanische Verhalten untersucht werden. In der Literatur waren keine Vergleichswerte von Kompressionstestungen an Silikonpräparaten der Shore 60A oder 00-30 Härte zu finden. Beschrieben sind fast ausschließlich Messungen zu Scherkräften sowie Zugkräften auf Silikon (Hatamleh and Watts, 2010). Die hier erhaltenen Werte stammen aus der eigenen Testreihe von jeweils drei untersuchten Silikonproben der unterschiedlichen Härtegrade. Um repräsentative Ergebnisse zu erhalten, wären weitere Messreihen notwendig gewesen. Jedoch ist auf Grund der zuvor vorgestellten Ergebnisse keine große Streuung der YM zu erwarten. Generell gilt, dass die errechneten Young's Moduln größer sind als die tatsächlich gemessenen.

Tabelle 6: Übersicht über die Young's Moduln der Silikonproben. Gegenübergestellt sind die gemessenen Young's Moduln der harten und weichen Silikonproben sowie die errechneten Zielwerte.

	Gemessener Young's Modulus	Errechneter Young's Modulus
SmoothSil™960	2,16 MPa	3,16 MPa
Ecoflex®00-30	0,23 MPa	0,56 MPa

Da die Gent-Formel nur näherungsweise die Young's Moduln in Abhängigkeit vom Shore Härtegrad angibt, sind die gemessenen Werte näher an den wahren Werten anzusiedeln.

Daraus ergibt sich, dass die Auswahl härterer Silikone möglich gewesen wäre. Hier wäre die Shore Härte A70 für die harte Komponente und Shore 00-40 für die weiche Komponente denkbar.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde ein Workflow zur Fertigung von Nasenepithesen entwickelt. Es stellt sich die Frage, warum eine Weiterentwicklung der bisherigen CAD/CAM notwendig ist und was die daraus gewonnen Erkenntnisse so innovativ machen.



Abbildung 44: **Endergebnis der zwei Komponentennase.** Linkes Bild: Dargestellt ist die fertiggestellte Nasenepithese, in die die Knorpelstrukturen (hier in türkis zur Veranschaulichung isoliert dargestellt) eingelassen ist. Rechts oben: Der Sitz der Epithese ist am additiv gefertigten Modell des Gesichtsdefektes (schwarz) veranschaulicht. Rechts unten: fertig pigmentierte Nasenepithese (Quelle: eigene Bilder).

Die CAD/ CAM wird vermutlich in Zukunft die rein konventionelle Fertigung von Epithesen komplett ablösen. Durch den Fortschritt der 3D Druck Technologien und die Weiterentwicklung der verwendeten Materialien sind die alten Herstellungsmethoden zu zeitaufwändig und kostenintensiv geworden bei qualitativ vergleichbaren Ergebnissen, die durch computergestützte Verfahren erzielt werden können.

In der Literatur wird ausschließlich über Case Reports berichtet, die akzeptable Endergebnisse hervorbringen. Die aufgetretenen Unzulänglichkeiten wurden jedoch nicht mehr aufgegriffen und ausgebessert (Jamayet et al., 2017, Rosen et al., 2014). Es existiert aktuell kein allgemeingültiger und guter Workflow zur Herstellung von Epithesen. Die Workflows, die bereits existieren, erbringen Ergebnisse hervor, die eine praktische Anwendung auf Grund der Ästhetik und Oberflächenqualität unmöglich machen (Ariani et al., 2013, De Crescenzo et al., 2011, He et al., 2014, Ciocca et al., 2011, Bibb et al., 2010). Der direkte 3D Druck von Epithesen war das ursprüngliche Ziel dieser Arbeit. Nach einigen Versuchen des direkten Drucks wurde klar, dass noch weitergehende Material- und Prozessforschung notwendig ist, bis der Druck von Silikonepithesen mit entsprechender Oberflächengüte gelingt (vgl. Abbildung 45).



Abbildung 45: **Direkter 3D Druck vs. CAD/CAM.** In rot zu erkennen das Ergebnis des direkten 3D Drucks mit Silikon. Rechts das Endergebnis dieser Arbeit (Quelle: eigene Bilder).

Eine Verwendung von anderweitigen Materialien wurde ausgeschlossen, da diese keine gute Alternative zu Silikon darstellen (Eggbeer et al., 2012). Jindal et al. gelang es, Silikon so zu modifizieren, dass dieser zur additiven Fertigung von Epithesen genutzt werden konnte. Die praktische Anwendung durch eine Thüringer Arbeitsgruppe erbrachte jedoch keine zufriedenstellenden Ergebnisse hervor (Unkovskiy et al., 2018, Jindal et al., 2018, Jindal et al., 2016, Colpani et al., 2020). Es konnte keine ausreichende Oberflächengüte erreicht werden, ebenso wenig ließ sich das Modell an den Gesichtsdefekt anpassen.

Das Gussverfahren ermöglicht die erwünschte Produktqualität sodass es nahe lag, die Erfahrungen der bisherigen CAD/ CAM weiterzuentwickeln. Als schwierig gestaltete sich bisher die Digitalisierung des Gesichtsdefekts (Eggbeer et al., 2012, Bachelet et al., 2017), die hohen Anschaffungskosten der benötigten Materialien (He et al., 2014), die nicht abschätzbaren Langzeitkosten (De Crescenzo et al., 2011), der Staircase-Effekt (He et al., 2014), die Randadaptation der fertiggestellten Epithese und die finale Pigmentierung (He et al., 2014). Bisher waren aufwändige manuelle Zwischenschritte in der Bearbeitung erforderlich. Mit dem in dieser Arbeit entwickelten Workflow konnten die oben genannten Schwierigkeiten behoben werden.

Die Aufnahme und Digitalisierung des Gesichtsdefektes erfolgte mittels CT Scan. Dieses Bildgebungsverfahren ermöglichte eine detailgetreue, auch tiefergehende Strukturen erfassende Darstellung der gewünschten Gesichtspartien. In der Bearbeitung und nach Erhalt der Epithese zeigte sich, dass diese Scanmethode für die hier erforderlichen Anforderung optimal war. Diskutiert werden sollte die Strahlenbelastung, die durch das erforderliche Schädel-CT entsteht. Bei Patienten mit Tumorleiden, die den überwiegenden Anteil an Patienten mit maxillofazialen Gesichtsdefekten darstellen, ist ein präoperatives Bild zur Darstellung der Tumorausbreitung obligat. Das Anfertigen eines postoperativen CT Bildes zur Kontrolle des Resektionsausmaßes liegt nahe, eine Diskussion über die zusätzlich

entstehende Strahlenbelastung wäre dann obsolet. Ist dies jedoch nicht der Fall, so muss über ein alternatives Scanverfahren diskutiert werden.

Die hohen Anschaffungskosten bis zur Etablierung des CAD/ CAM kann nach den Erfahrungen dieser Arbeit relativiert werden. Es zeigte sich, dass keine industriellen 3D Drucker benötigt wurden, um eine qualitativ hochwertige Epithese zu fertigen. Die verwendeten Bearbeitungsprogramme waren Opensource Softwares, durch die keine weiteren Kosten anfielen. Durch einen standardisierten Workflow kann eine Nasenepithese ohne langjährige Expertise hergestellt werden, sodass die anfallenden indirekten Kosten im Vergleich zur konventionellen Herstellung gesenkt werden können. Im Vergleich zu den bereits existierenden CAD/CAM Prozessen kann durch die hier vorgestellte Methode etwa 30% Zeitersparnis (ca. 100min und ein Patientenkontakt weniger) und 16% Kostensenkung (1/3 bis 1/13 des ursprünglichen Betrags) erreicht werden. Bei Fertigung der Zweitepithese betragen die Kosten nur 33,26 € zuzüglich eines geringfügigen Betrags für den entstehenden Arbeitsaufwand durch den Guss der Nasenepithese. Es ist zu erwarten, dass durch steigende Erfahrungswerte und Kompetenz der Anwender weitere Zeit- und Kosteneinsparung stattfinden kann. Eine Langzeitstudie zu Kosten und Kostendeckung würde darüber Aufklärung bieten, jedoch übersteigt dies den Rahmen dieser Arbeit.

Der oftmals erwähnte Staircase-Effekt konnte mit optimierten Einstellungen des 3D Druckers weitestgehend beseitigt werden (vgl. Anhang 8.3, S. 87). Eine manuelle Nachbearbeitung wie sie bisher beschrieben war, ist nicht mehr notwendig (He et al., 2014). Die in dieser Arbeit gefertigte Nasenepithese weist weiterhin eine feine Rauigkeit auf. Diese ist jedoch durch die finale Pigmentierung nicht mehr sichtbar und bietet den Vorteil einer bessere Untergrundstruktur zur Anhaftung des dünnen Silikonüberzugs.

Die Randadaptation konnte ebenfalls zufriedenstellend optimiert werden. Durch die Bearbeitungsprogramme *Meshmixer* und *Netfabb* konnte die Gussform der finalen Epithese so modifiziert werden, dass die Ränder der Nasenepithese bis auf wenige Millimeter reduziert werden konnten.

Die finale Pigmentierung der Nase wurde weiterhin manuell gestaltet. Eine automatisierte Pigmentierung während des Drucks ist meiner Meinung nach auch in Zukunft nicht möglich. Farbnuancen und individuelle Hautbeschaffenheiten (z.B. Sommersprossen, Hautporen, Muttermale) müssten kopiert werden, die einzelnen Hauttöne mit Pigmenten vermischt und an die richtige Stelle aufgetragen werden. Die dazu erforderliche Technik existiert schlichtweg nicht. Das rein additive Verfahren zur

Herstellung von Epithesen ohne manuelle Nachbearbeitung wäre und ist noch immer ein zukunftsorientiertes Endziel, unter aktuellen Gesichtspunkten jedoch nicht umsetzbar.

Die hier vorgestellte Innovation einer zwei-Komponenten-Nase ist eine neue Errungenschaft. Unter Betrachtung der biomechanischen Eigenschaften von natürlichem Nasen- und Septumknorpel ist es gelungen, diese Eigenschaften mit Silikon annähernd zu reproduzieren. Ziel war es, dadurch eine haptisch realitätsnahe Nasenepithese herzustellen, dies ist in dieser Arbeit gelungen. Es bleibt jedoch offen, wie praktikabel ein solches Modell im Alltag der Patienten ist und welche Vorteile sie erbringen. Im Austausch mit einer Epithetikerin sowie mit Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen der Uniklinik Amsterdam wurde die Praxisrelevanz einer solchen Nasenepithese diskutiert. Ohne eine praktische Anwendung ist dies schwer vorherzusagen. Einig waren wir uns, dass die Ergebnisse so zufriedenstellend sind, dass eine praktische Anwendung durchaus denkbar wäre. Des Weiteren wurde diskutiert, ob die inneren härteren Silikonstrukturen das Retentionssystem ersetzen könnten und eine Anbringung der Magnete zur späteren Befestigung erleichtern könnten. Festhalten lässt sich, dass das Ergebnis der Nasenepithese viel Potenzial hat. Eine praktische Anwendung müsste erfolgen und Langzeitbeobachtungen durchgeführt werden, um Material- und Konstruktionsfehler aufzudecken. Des Weiteren sollten Patientenbefragungen stattfinden, um die Praxisrelevanz zu klären. Abschließend - abseits von allen zuvor erwähnten Verbesserungen der CAD/ CAM - möchte ich noch einmal aufgreifen, wie wichtig die schnelle Versorgung der Patienten mit Epithesen ist. Wie zuvor erwähnt ist eine schnelle Rückkehr in das soziale Leben und zurück zur Normalität für die Patienten essenziell. Dies kann durch den entwickelten Workflow gesichert werden: innerhalb von kürzester Zeit (zwei Tage) kann der Patient mit einer vorläufigen oder sogar endgültigen Nasenepithese versorgt werden. Ohne schmerzhaftes oder unangenehmes Abdruckentnahme und die Reduktion der Krankenhausbesuche auf ein Minimum (zwei Besuche) kann die Lebensqualität bereits enorm gesteigert werden (Fierz et al., 2013, Becker et al., 2016).

Durch die neu gewonnenen Erkenntnisse zeigt sich ein großes Potenzial für die Zukunft. Durch die Digitalisierung von Daten und durch die enorme Kosteneinsparung kann die fehlende Versorgung von vor allem Entwicklungsländern in Angriff genommen werden. Zukünftig könnten Kompetenzen ausgelagert werden (bspw. das CAM/ CAD). Durch den einfachen internationalen Datenaustausch könnte der 3D Druck dann direkt vor Ort kostengünstig stattfinden.

6 Zusammenfassung (dt.)

Ziel dieser Arbeit war es, eine Nasenepithese zu entwickeln, die der menschlichen Nase in ihrer Biomechanik bestmöglich ähnelt. Hierzu wurden zwei Schwerpunkte gesetzt: Zum einen die Entwicklung eines Workflows einer Zwei-Komponenten Nasenepithese, zum anderen wurde das biomechanische Verhalten von Septum-, Knorpel- und Silikonproben über Nanoindentierungen und Kompressionsmessungen analysiert.

Es ist gelungen, einen Workflow Schritt für Schritt darzustellen und reproduzierbar zu machen, sodass dieser universell anwendbar ist. Dieser Workflow kann in Zukunft als CAD/CAM Standard dienen, um Nasenepithesen herzustellen. Die bisherigen Einzelfallberichte wurden optimiert, Unzulänglichkeiten ausgebessert und Änderungen vorgenommen. Es entsteht ein Prozess, der für jeden nachvollziehbar wird, von allen angewendet werden kann und auf alle Patienten mit maxillofazialen Gesichtsddefekten anwendbar ist.

Durch die Digitalisierung des Patientengesichtes kann die Anwesenheit des Patienten von durchschnittlich fünf Kontakten auf ein bis zwei Kontakte reduziert werden. Die manuelle Anpassung entfällt und kann rein virtuell erfolgen mit vergleichbar guten Ergebnissen wie die der konventionellen Epithesenherstellung. Des Weiteren wird die Arbeits- und Bearbeitungszeit auf ein Minimum reduziert. Innerhalb von zwei Tagen kann Nasenepithese gefertigt werden, konventionell zog sich die Produktion über einen Zeitraum von fünf bis sieben Wochen. Durch die Optimierung der Arbeitsprozesse konnte hier nochmals eine Kostensenkung gegenüber der bisherigen CAD/ CAM erzielt werden. Die Erstanfertigung einer Epithese beläuft sich auf Kosten von ca. 309€ und die Zweitanfertigung beinhaltet fast nur noch die Materialkosten von 32,26€. Dies entspricht einem Bruchteil der Kosten der konventionellen Epithesenkonstruktion.

Zum ersten Mal wurde eine zwei Komponenten Epithese produziert. Sie besteht aus einem weichen Silikon- und einem harten Silikonanteil. Grund für diese Entwicklung ist, möglichst nah an die haptischen Eigenschaften der menschlichen Nase heranzukommen. Es wurde eine Gussform konstruiert, in welcher ein Knorpelmodell aus der harte Silikonkomponente gegossen werden konnte. Das Silikon-Knorpelmodell konnte anschließend in einer zweiten Gussform platziert werden, und das weiche Silikon, welches dem Weichgewebe der Nase entspricht, eingegossen

werden. Wie praktikabel und praxisrelevant diese Konstruktion ist, müsste weitergehend im klinischen Alltag und durch weitere Studien getestet werden.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden die biomechanischen Eigenschaften der verwendeten synthetischen Materialien für die Nasenepithese mit denen der echten Nase verglichen. Hierzu wurden die Nanoindentierungen und Kompressionsmessungen an allen Proben durchgeführt. Bei der Nanoindentierung wurde im Mittel ein Young's Modulus von $4,51 \text{ kPa} \pm 2,1 \text{ kPa}$ für den Nasenknorpel und ein YM von $116,61 \text{ kPa} \pm 101,91 \text{ kPa}$ für die Nasensepten gemessen. Davon wichen die nanoindentierten Silikonproben stark ab. Sie zeigten einen YM von $53,09 \text{ kPa} \pm 9,16 \text{ kPa}$ für die weichen Silikonproben und $1193,93 \text{ kPa} \pm 74,93 \text{ kPa}$ für die harten Silikonproben. Hiermit konnte gezeigt werden, dass die Elastizität von Knorpelproben bzw. weichem Silikon höher ist als die der Septumproben bzw. des harten Silikons. Um das biomechanische Verhalten im Gesamten beurteilen zu können, wurden weitergehend Kompressionsmessungen an Septum-/Knorpelproben und ihrem umgebenden Weichgewebe durchgeführt, sowie Messungen an den für die Nasenepithese verwendeten Silikonproben. Insgesamt wurden fünf Messzyklen je Probe durchgeführt und der YM des ersten sowie fünften Messzyklus getrennt voneinander betrachtet. Die Gewebeproben zeigten ein ausgeprägtes viskoelastisches Verhalten im Gegensatz zu Silikon, welches eher elastische Eigenschaften aufwies. Die genaue Simulation des natürlichen Gewebes durch das Ersatzmaterial Silikon war also nicht möglich. Vergleicht man jedoch die YM direkt miteinander, so konnte eine Annäherung an das mechanische Verhalten der natürlichen Proben erreicht werden.

Bei der Vermessung der Gewebeproben zeigte der erste Messzyklus überwiegend die viskoelastischen Eigenschaften des Weichgewebes, die vor allem durch Flüssigkeitsverschiebungen innerhalb des Gewebes erklärt wurden. Aus den Messungen des ersten Zyklus ergab sich ein YM von etwa $0,67 \text{ MPa} \pm 0,14 \text{ MPa}$ (Septumprobe) sowie $0,59 \text{ MPa} \pm 0,19 \text{ MPa}$ (Knorpelprobe). Diese Werte glichen annähernd denen des weichen Silikons mit $0,23 \text{ MPa} \pm 0,006 \text{ MPa}$. Daher wurde dieses Material ausgewählt, um das Weichgewebe der Nase zu simulieren. Der fünfte Messzyklus zeigt vor allem den Einfluss der zellulären und fibrösen Anteile auf das Elastizitätsmodul, insbesondere von Kollagen – der Hauptbestandteil von Knorpel nach Verlust der fluiden Anteile. Der Young's Modulus von $3,87 \text{ MPa} \pm 1,39 \text{ MPa}$ (Septumproben) und $4,55 \text{ MPa} \pm 1,34 \text{ MPa}$ (Knorpelprobe) wurde daher als Richtwert

für die harte Komponente des Silikons, der den knorpeligen Anteil der Nase simulieren soll verwendet. Der YM des harten Silikons betrug $2,55 \text{ MPa} \pm 0,2 \text{ MPa}$.

Diese ermittelten Werte entsprachen Silikonem mit Shore Härten von 00-30 bzw. 60A. Jedoch waren die Werte der vermessenen Silikone im Vergleich zu den Gewebeproben etwas niedriger, sodass wahrscheinlich die Auswahl etwas höherer Shore Härtegrade angemessen gewesen wäre, um eine optimale Angleichung zu erlangen.

7 Literaturverzeichnis

- ACKERMANN, J. & DAMRATH, V. 1989. Chemie und Technologie der Silicone II. Herstellung und Verwendung von Siliconpolymerern. *Chemie in unserer Zeit*, 23.
- AL DAYEH, A. A. & HERRING, S. W. 2014. Compressive and tensile mechanical properties of the porcine nasal septum. *J Biomech*, 47, 154-161.
- ARIANI, N., VISSER, A., VAN OORT, R. P., KUSDHANY, L., RAHARDJO, T. B., KROM, B. P., VAN DER MEI, H. C. & VISSINK, A. 2013. Current state of craniofacial prosthetic rehabilitation. *Int J Prosthodont*, 26, 57-67.
- BACHELET, J. T., JOUAN, R., PRADE, V., FRANCISCO, C., JABY, P. & GLEIZAL, A. 2017. Place of 3D printing in facial epithesis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 224-227.
- BECKER, C., BECKER, A. & PFEIFFER, J. 2016. Ästhetisches und funktionelles Outcome nach Versorgung mit Nasenepithesen. *87th annual meeting of the Oto-Rhino-Laryngology, head and neck surgery*. Düsseldorf.
- BIBB, R., EGGBEER, D. & EVANS, P. 2010. Rapid prototyping technologies in soft tissue facial prosthetics: Current state of the art. *Rapid Prototyp J*, 16, 130-137.
- BOS, E. J., PLUEMEEKERS, M., HELDER, M., KUZMIN, N., VAN DER LAAN, K., GROOT, M. L., VAN OSCH, G. & VAN ZUIJLEN, P. 2018. Structural and mechanical comparison of human ear, alar, and septal cartilage. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 6, e1610.
- BOYER, H. E. 1987. Atlas of stress-strain curves, Ohio, Asm International, 1-21
- BRANEMARK, P. I. 1983. Osseointegration and its experimental background. *the J Prosthet Dent*, 50, 399-410.
- CIOCCA, L., FANTINI, M., DE CRESCENZIO, F., PERSIANI, F. & SCOTTI, R. 2011. Computer-aided design and manufacturing construction of a surgical template for craniofacial implant positioning to support a definitive nasal prosthesis. *Clin Oral Implants Res*, 22, 850-856.
- COLPANI, A., FIORENTINO, A. & CERETTI, E. 2020. Feasibility analysis and characterization of an extrusion-based AM process for a two-component and biocompatible silicone. *J Manuf Process*, 49, 116-125.
- COURTNEY, T. H. 2005. *Mechanical behavior of materials: Second edition*, Waveland Press, 1-44.
- CURI, M. M., OLIVEIRA, M. F., MOLINA, G., CARDOSO, C. L., DE GROOT OLIVEIRA, L., BRANEMARK, P. I. & DE CÁSSIA BRAGA RIBEIRO, K., 2012.

- Extraoral implants in the rehabilitation of craniofacial defects: Implant and prosthesis survival rates and peri-implant soft tissue evaluation. *J Oral Maxillofac Surg*, 70, 1551-1557.
- DAVIS, B. K. 2010. The role of technology in facial prosthetics. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 18, 332-340.
- DE CRESCENZIO, F., FANTINI, M., CIOCCA, L., PERSIANI, F. & SCOTTI, R. 2011. Design and manufacturing of ear prosthesis by means of rapid prototyping technology. *Proc Inst Mech Eng H*, 225, 296-302.
- EGGBEER, D., BIBB, R., EVANS, P. & JI, L. 2012. Evaluation of direct and indirect additive manufacture of maxillofacial prostheses. *Proceedings of the institution of mechanical engineers, part H: J Eng Med*, 226, 718-728.
- FEDERSPIL, P., BULL, H. G. & FEDERSPIL, P. A. 1998. Epithetische Wiederherstellung im Gesicht. *Dtsch Arztebl International*, 95, 206-213.
- FEDERSPIL, P. A. 2009. Implant-retained craniofacial prostheses for facial defects. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 8, 1-16.
- FEDERSPIL, P. A. 2010. Auricular prostheses. *Adv Otorhinolaryngol*. Basel: Karger, 68, 65-80.
- FEDOROV, A., BEICHEL, R., KALPATHY-CRAMER, J., FINET, J., FILLION-ROBIN, J. C., PUJOL, S., BAUER, C., JENNINGS, D., FENNESSY, F., SONKA, M., BUATTI, J., AYLWARD, S., MILLER, J. V., PIEPER, S. & KIKINIS, R. 2012. 3D Slicer as an image computing platform for the quantitative imaging network. *Magn Reson Imaging*, 30, 1323-1341.
- FIERZ, J., BÜRGIN, W. & MERICSKE-STERN, R. 2013. Patients with oral tumors. Part 2: Quality of life after treatment with resection prostheses. Resection prosthetics: evaluation of quality of life. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 123, 180-191.
- FILLER, T. J., PERA, F. & ANDERHUBER, F. 2012. Allgemeine Anatomie In: F. ANDERHUBER, F. P., J. STREICHER (ed.) *Waldeyer - Anatomie des Menschen, Lehrbuch und Atlas in einem Band*. Berlin: Walter de Gruyter, 27-34.
- FISCHER, H. & GUBISCH, W. 2008. Nasal reconstruction: a challenge for plastic surgery. *Dtsch Arztebl International*, 105, 741-746.
- GENT, A. N. 1958. On the relation between indentation hardness and young's modulus. *Rubber Chemistry and Technology*, 31, 896-906.

- GLASGOLD, M. J., KATO, Y. P., CHRISTIANSEN, D., HAUGE, J. A., GLASGOLD, A. I. & SILVER, F. H. 1988. Mechanical properties of septal cartilage homografts. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 99, 374-379.
- GRIFFIN, M. F., PREMAKUMAR, Y., SEIFALIAN, A. M., SZARKO, M. & BUTLER, P. E. M. 2015. Biomechanical characterisation of the human nasal cartilages; implications for tissue engineering. *J Mat Sci Mat Med*, 27, 11.
- GROSS, D., HAUGER, W., SCHNELL, W. & WRIGGERS, P. 2007. *Viskoelastizität und Plastizität*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 297-346.
- HATAMLEH, M. M., HAYLOCK, C., WATSON, J. & WATTS, D. C. 2010. Maxillofacial prosthetic rehabilitation in the UK: a survey of maxillofacial prosthetists' and technologists' attitudes and opinions. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 39, 1186-1192.
- HATAMLEH, M. M. & WATTS, D. C. 2010. Mechanical properties and bonding of maxillofacial silidone elastomers. *Dent Mater*, 26, 185-191.
- HATOKO, M., TADA, H. & SHIRAI, T. 1995. Usefulness of hard palate mucosa graft as nasal lining in alar reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, 95, 390-395.
- HE, B., WU, J. P., XU, J., DAY, R. E. & KIRK, T. B. 2013. Microstructural and compositional features of the fibrous and hyaline cartilage on the medial tibial plateau imply a unique role for the hopping locomotion of kangaroo. *PloS one* [Online]. Available: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0074303> [Accessed 08.10.21].
- HE, Y., XUE, G.-H. & FU, J.-Z. 2014. Fabrication of low cost soft tissue prostheses with the desktop 3D printer. *Sci Rep*, 4, 6973.
- HOFFMANN-AXTHELM, W., NEUMANN, H. J., PFEIFER, G. & STIEBITZ, R. 1995. *Die Geschichte der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*, Berlin, Quintessenz Verlag, 221-231.
- HOLDEN, P. K., LIAW, L. H. & WONG, B. J. 2008. Human nasal cartilage ultrastructure: characteristics and comparison using scanning electron microscopy. *Laryngoscope*, 118, 1153-1156.
- HOMICZ, M. R., MCGOWAN, K. B., LOTTMAN, L. M., BEH, G., SAH, R. L. & WATSON, D. 2003. A compositional analysis of human nasal septal cartilage. *Arch Facial Plast Surg*, 5, 53-58.
- HUOTILAINEN, E., JAANIMETS, R., VALASEK, J., MARCIAN, P., SALMI, M., TUOMI, J., MAKITIE, A. & WOLFF, J. 2014. Inaccuracies in additive manufactured medical skull models caused by the DICOM to STL conversion process. *J Craniomaxillofac Surg*, 42, 259-265.

- JAMAYET, N. B., ABDULLAH, J. Y., RAJION, A. Z., HUSEIN, A. & ALAM, K. M. 2017. New Approach to 3D printing of facial prostheses using combination of open source software and conventional techniques: a case report. *Bull Tokyo Dent Coll*, 58, 117-124.
- JINDAL, S. K., SHERRIFF, M., WATERS, M. G. & COWARD, T. J. 2016. Development of a 3D printable maxillofacial silicone: Part I. Optimization of polydimethylsiloxane chains and cross-linker concentration. *J Prosthet Dent*, 116, 617-622.
- JINDAL, S. K., SHERRIFF, M., WATERS, M. G., SMAY, J. E. & COWARD, T. J. 2018. Development of a 3D printable maxillofacial silicone: Part II. Optimization of moderator and thixotropic agent. *J Prosthet Dent*, 119, 299-304.
- JUNKER, O. H. 2006. *Epithetische Rehabilitation kraniofazialer Defekte - Eine Langzeituntersüchung über 12 Jahre bei 200 Patienten*. Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes.
- KARNOVSKY, I. A. & LEBED, O. 2021. *Advanced methods of structural analysis*, Springer International Publishing, 423-448.
- KASTENBAUER, E. R. & TARDY, E. 1995. *Kopf- und Hals-Chirurgie in drei Bänden, Band 1*, Stuttgart, Thieme Verlag, 531-550.
- KIKINIS, R., PIEPER, S. D. & VOSBURGH, K. G. 2014. 3D Slicer: A platform for subject-specific image analysis, visualization and clinical support. *Intraoperative Imaging and Image-Guided Therapy*, 277-289.
- KLIMCZAK, J., HELMAN, S., KADAKIA, S., SAWHNEY, R., ABRAHAM, M., VEST, A. K. & DUCIC, Y. 2018. Prosthetics in facial reconstruction. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr*, 11, 6-14.
- LAMBRECHT, J., WOLF, H. P. & GERLACH, E. 2003. *Chemische Eigenschaften von Silikonelastomeren* [Online]. Available: https://www.uni-frankfurt.de/61049683/chemische_eigenschaften_siliconelastomere.pdf [Accessed 08.10.21].
- LARSON, K. 2019. Can you estimate modulus from durometer hardness for silicones? *Dow White Paper*.
- LÜLLMANN-RAUCH, R. & ASAN, E. 2019. *Taschenlehrbuch Histologie*, Thieme, 6, 174-189
- MATTEI, G., LOOZE, N. & BREEL, E. J. 2017. *Measureing micro-mechanical properties of (bio)materials by nano-indentation* [Online]. Optics11. Available: <https://www.optics11life.com/nanoindentation/?gclid=Cj0KCQiA-K2MBhC->

- ARIsAMtLKRU4hxby85OyVAIY48tHSv6iJpgZyYEuuR_3F27ib05kv3pHO2GtM
GQaAmGPEALw_wcB [Accessed 08.10.21].
- MITCHELL, M., LINK, R., MIX, A. & GIACOMIN, A. 2011. Standardized polymer durometry. *J Test Eval*, 39, 1-10.
- MOORE, A. C. & BURRIS, D. L. 2015. Tribological and material properties for cartilage of and throughout the bovine stifle: support for the altered joint kinematics hypothesis of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 23, 161-169.
- MUREAU, M. A. M., MOOLENBURGH, S. E., LEVENDAG, P. C. & HOFER, S. O. P. 2007. Aesthetic and functional outcome following nasal reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 120, 1217-1227.
- PAMPUSH, J. D., DAEGLING, D. J., VICK, A. E., MCGRAW, W. S., COVEY, R. M. & RAPOFF, A. J. 2011. Technical note: Converting durometer data into elastic modulus in biological materials. *Am J Phys Anthropol*, 146, 650-653.
- PAPASPYROU, G., SCHICK, B., SCHNEIDER, M. & AL KADAH, B. 2017. Epithetic nasal reconstruction for nasal carcinoma: retrospective analysis on 22 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 867-872.
- PARK, S. S., JIN, H. R., CHI, D. H. & TAYLOR, R. S. 2004. Characteristics of tissue-engineered cartilage from human auricular chondrocytes. *Biomaterials*, 25, 2363-2369.
- PETERS, A. E., COMERFORD, E. J., MACAULAY, S., BATES, K. T. & AKHTAR, R. 2017. Micromechanical properties of canine femoral articular cartilage following multiple freeze-thaw cycles. *J Mech Behav Biomed Mater*, 71, 114-121.
- PHARR, G. M., HERBERT, E. G. & GAO, Y. 2010. The indentation size effect: A critical examination of experimental observations and mechanistic interpretations. *Ann Rev Mater Res*, 40, 271-292.
- POPOV, V. L. 2015. Viskoelastische Eigenschaften von Elastomeren. *Kontaktmechanik und Reibung: Von der Nanotribologie bis zur Erdbebendynamik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 3, 259-279.
- PRAXISKLINIK FÜR NASEN-OP, N. I. K. *Aufbau und Funktion der Nase* [Online]. Available: <http://www.nasen Chirurgie-koeln.de/index.php/die-nase/> [Accessed 08.10.21].
- PYRIEL. 2006. *Lewis formula for poly(dimethylsiloxan) often called dimethylpolysiloxan or dimeticon* [Online]. Wikipedia, die freie Enzyklopädie. Available: <https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Dimethylpolysiloxan.png> [Accessed 08.10.21].

- RICHMON, J. D., SAGE, A., WONG, W. V., CHEN, A. C., SAH, R. L. & WATSON, D. 2006. Compressive biomechanical properties of human nasal septal cartilage. *Am J Rhinol*, 20, 496-501.
- RICHMON, J. D., SAGE, A. B., WONG, V. W., CHEN, A. C., PAN, C., SAH, R. L. & WATSON, D. 2005. Tensile biomechanical properties of human nasal septal cartilage. *Am J Rhinol*, 19, 617-622.
- ROSEN, E. B., GOLDEN, M. & HURYN, J. M. 2014. Fabrication of a provisional nasal prosthesis. *J Prosthet Dent*, 112, 1308-10.
- ROTTER, N., TOBIAS, G., LEBL, M., ROY, A. K., HANSEN, M. C., VACANTI, C. A. & BONASSAR, L. J. 2002. Age-related changes in the composition and mechanical properties of human nasal cartilage. *Arch Biochem Biophys*, 403, 132-140.
- SCHLIEBS, R. D. & ACKERMANN, J. R. 1987. Chemie und Technologie der Silicone I. *Chemie in unserer Zeit*, 21, 121-127.
- SCHÜNKE, M., SCHULTE, E. & SCHUMACHER, U. 2018. *Prometheus Kopf, Hals und Neuroanatomie*, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, 5, 40-41.
- SEDWICK, J. D., GRAHAM, V., TOLAN, C. J., SYKES, J. M. & TERKONDA, R. P. 2005. The full-thickness forehead flap for complex nasal defects: a preliminary study. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 132, 381-386.
- SELÇUK, C. T., SAHIN, Ü., ÇELEBIOGLU, S., ERBAS, O., AYDIN, C. & YÜCE, S. 2011. Complex craniofacial reconstruction with prostheses as an alternative method to autogenous reconstruction. *J Craniofac Surg*, 22, 2090-2093.
- SINGH, D. J. & BARTLETT, S. P. 2003. Aesthetic considerations in nasal reconstruction and the role of modified nasal subunits. *Plast Reconstr Surg*, 111, 639-648; discussion 649-651.
- SUN, J., XI, J., CHEN, X. & XIONG, Y. 2011. A CAD/CAM system for fabrication of facial prostheses. *Rapid Prototyp J*, 17, 253-261.
- TECHNIK, M. U. 2015. *medizinische Schläuche: Platinvernetzende Silikonprodukte schützen vor Zerfallprodukten, Synthetische Peroxide gehören nicht in die Medizin* [Online]. Available: <https://medizin-und-technik.industrie.de/allgemein/synthetische-peroxide-gehören-nicht-in-die-medizin/> [Accessed 08.10.21].
- THIELE, O. C., BROM, J., DUNSCHKE, A., EHRENFELD, M., FEDERSPIL, P., FRERICH, B., HÖLZLE, F., KLEIN, M., KREPPPEL, M., KÜBLER, A. C., KÜBLER, N. R., KUNKEL, M., KUTTENBERGER, J., LAUER, G., MAYER, B.,

- MOHR, C., NEFF, A., RASSE, M., REICH, R. H., REINERT, S., ROTHAMEL, D., SADER, R., SCHLIEPHAKE, H., SCHMELZEISEN, R., SCHRAMM, A., SIEG, P., TERHEYDEN, H., WILTFANG, J., ZIEGLER, C. M., MISCHKOWSKI, R. A. & ZÖLLER, J. E. 2015. The current state of facial prosthetics – A multicenter analysis. *J Craniomaxillofac Surg*, 43, 1038-1041.
- TJELLSTRÖM, A., LINDSTRÖM, J., NYLÉN, O., ALBREKTSSON, T., BRÅNEMARK, P. I., BIRGERSSON, B., NERO, H. & SYLVÉN, C. 1981. The bone-anchored auricular episthesis. *Laryngoscope*, 91, 811-815.
- TOSO, S. M., MENZEL, K., MOTZKUS, Y., KLEIN, M., MENNEKING, H., RAGUSE, J. D., NAHLES, S., HOFFMEISTER, B. & ADOLPHS, N. 2015. Anaplastology in times of facial transplantation: Still a reasonable treatment option? *J Craniomaxillofac Surg*, 43, 1049-1053.
- UNKOVSKIY, A., SPINTZYK, S., BROM, J., HUETTIG, F. & KEUTEL, C. 2018. Direct 3D printing of silicone facial prostheses: A preliminary experience in digital workflow. *J Prosthet Dent*, 120, 303-308.
- VACHHANI, S. J., DOHERTY, R. D. & KALIDINDI, S. R. 2013. Effect of the continuous stiffness measurement on the mechanical properties extracted using spherical nanoindentation. *Acta Materialia*, 61, 3744-3751.
- VISSER, A., RAGHOEBAR, G. M., VAN OORT, R. P. & VISSINK, A. 2008. Fate of implant-retained craniofacial prostheses: life span and aftercare. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 23, 89-98.
- WANG, Z., GOLOB, M. & CHESLER, N. 2016. Viscoelastic Properties of Cardiovascular Tissues.
- WEISSBAC, W., DAHMS, M. & JOAROSCHEK, C. 2015. *Werkstoffkunde: Strukturen, Eigenschaften, Prüfung*, Vieweg und Teubner, 1-30.
- WESTREICH, R. W., COURTLAND, H. W., NASSER, P., JEPSEN, K. & LAWSON, W. 2007. Defining nasal cartilage elasticity: biomechanical testing of the tripod theory based on a cantilevered model. *Arch Facial Plast Surg*, 9, 264-270.
- WILUSZ, R. E., ZAUSCHER, S. & GUILAK, F. 2013. Micromechanical mapping of early osteoarthritic changes in the pericellular matrix of human articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*, 21, 1895-1903.

8 Anhang

8.1	SKINSAFE ZERTIFIKAT SMOOTH ON ECOFLEX 00-30	76
8.2	PLATCAT PRODUKTINFORMATION	77
8.3	VERWENDETE SYSTEMEINSTELLUNG DES ULTIMAKER 2+	79
8.4	EASE RELEASE 200 PRODUKTINFORMATION.....	80
8.5	MESSWERTE NANOIDENTIERUNG	82
8.6	TABELLE DER FIRMA SMOOTH-ON ZUM VERGLEICH DER SHORE HÄRTEGRADE	90
8.7	POSTER	91

8.1 Skinsafe Zertifikat Smooth on Ecoflex 00-30

TEST FACILITY

NAMSA
6750 Wales Road
Northwood, OH 43619
419.666.9455

CLIENT

SMOOTH-ON, INC
2000 Saint John Street
Easton, PA 18042

Test Report No: 14T_41611_03	Date: September 10, 2014
-------------------------------------	---------------------------------

SAMPLE ID: The client identified the following test material as “Ecoflex 00-30”

SAMPLING DETAIL: Test samples were submitted to the laboratory directly by the client. No special sampling conditions or sample preparation were observed by NAMSA.

DATE OF RECEIPT: Samples were received at NAMSA facilities on June 25, 2014.

TESTING PERIOD: July 28, 2014

AUTHORIZATION: Signed work order 1160430 signed by Rodney C. Conn

TEST REQUESTED: Evaluate for the potential to elicit delayed dermal contact sensitization. This study was conducted based on the requirements of ISO 10993-10, Biological evaluation of medical devices, Part 10: Tests for irritation and skin sensitization.

TEST RESULTS: The test article showed no evidence of causing delayed dermal contact sensitization.

Prepared For:

Rodney C. Conn
Technical Compliance Specialist
SMOOTH-ON, INC.

8.2 PlatCat Produktinformation

Plat-Cat®

Platinum Silicone Cure Accelerator



www.smooth-on.com

PRODUCT OVERVIEW

Plat-Cat® Platinum Silicone Cure Accelerator is an additive designed to accelerate the cure time of Smooth-On platinum silicone rubber products without significantly affecting the ultimate physical properties. This allows for much faster removal (demold) of a part or rubber mold from the original model. The accelerator is added by weight to Part A and should be thoroughly mixed into Part A before adding Part B. **Note:** Adding the accelerator drastically reduces the pot life (time you have to mix and pour material) of the liquid rubber product.

PROCESSING RECOMMENDATIONS

PREPARATION...Safety - Use in a properly ventilated area ("room size" ventilation). Wear safety glasses, long sleeves and rubber gloves to minimize contamination risk. **Store and use material at room temperature (73°F/23°C).** This product has a limited shelf life and should be used as soon as possible.

Platinum Silicone Rubber	% Cure Accelerator Added by Weight to Part 'A'	Approximate Pot Life	Approximate Demold Time
Mold Star® 15	1	40 min.	3.5 hours
	2	35 min.	2.5 hours
	4	30 min.	2.0 hours
Mold Star® 16	1	5 min.	20 min.
	2	4 min.	15 min.
	4	3 min.	10 min.
Mold Star® 30	1	35 min.	5 hours
	2	30 min.	4 hours
	4	15 min.	3 hours
Ecoflex® 00-10	1	30 min.	3.5 hours
	2	20 min.	2.5 hours
	4	15 min.	2 hours
Ecoflex® 00-30	1	30 min.	3 hours
	2	15 min.	1.5 hours
	4	10 min.	1 hours
Dragon Skin® 20	1	20min.	3 hours
	2	15 min.	2.5 hours
	4	8 min.	2 hours
Dragon Skin® 30	.5	25 min.	7 hours
	1	15 min.	5.5 hours
	2	10 min.	3 hours
Smooth-Sil® 940	1	20 min.	3 hours
	2	15 min.	2.5 hours
	4	10 min.	2 hours
Smooth-Sil® 950	1	25 min.	12 hours
	2	20 min.	10 hours
	4	15 min.	8 hours
Sorta-Clear® 40	2	15 min.	5 hours
	4	10 min.	3.5 hours
	8	8 min.	2 hours
Rebound® 25	1	20 min.	4 hours
	2	15 min.	3 hours
	4	10 min.	2.5 hours
Body Double® Standard	1	5 min.	20 min.
	2	3 min.	18 min.
	4	2 min.	15 min.

Example - Ecoflex 00-30 (1:1 Mix Ratio): To reduce the demold time of Ecoflex 00-30 from 4 hours to 1 hour, add 40 grams of accelerator to 1000 grams of Ecoflex 00-30 Part A. Mix thoroughly for one minute, making sure that you scrape the sides and bottom of your container several times. Next, add 1000 grams of Part B and mix thoroughly for one minute, again making sure that you scrape the bottom and sides of your container several times. Do not delay between mixing and pouring, as your pot life is about 10 minutes. In about 1 hour, the rubber mold can be removed from the original model.

Example - Smooth Sil 940 (10:1 Mix Ratio): To reduce the demold time of Smooth-Sil 940 from 16 hours to 2.5 hours, add 20 grams of accelerator to 1000 grams of Smooth-Sil 940 Part A. Mix thoroughly for one minute, making sure that you scrape the sides and bottom of your container several times. Next, add 100 grams of Part B and mix thoroughly for one minute, again making sure that you scrape the bottom and sides of your container several times. Do not delay between mixing and pouring, as your pot life is about 10 minutes. In about 3 hours, the rubber mold can be removed from the original model.

Safety First!

The Material Safety Data Sheet (MSDS) for this or any Smooth-On product should be read prior to use and is available upon request from Smooth-On. All Smooth-On products are safe to use if directions are read and followed carefully.

Keep Out of Reach of Children

BE CAREFUL

Use only with adequate ventilation. Contact with skin and eyes may cause irritation. Flush eyes with water for 15 minutes and seek immediate medical attention. Remove from skin with waterless hand cleaner followed by soap and water.

IMPORTANT - The information contained in this bulletin is considered accurate. However, no warranty is expressed or implied regarding the accuracy of the data, the results to be obtained from the use thereof, or that any such use will not infringe upon a patent. User shall determine the suitability of the product for the intended application and assume all risk and liability whatsoever in connection therewith.



Call Us Anytime With Questions About Your Application.

Toll-free: **(800) 381-1733** Fax: **(610) 252-6200**

The new www.smooth-on.com is loaded with information about mold making, casting and more.

102413-JR

8.3 Verwendete Systemeinstellung des Ultimaker 2+

Systemeinstellungen Ultimaker 2+

Material: PLA

Nozzle: 0,4mm

Print Setup

Profile	Fine – 0,1mm
---------	--------------

Quality

Layer Height	0,1mm
Line Width	0,3mm

Shell

Wall Thickness	1,05mm
Top Surface Skin Layers	0
Top/Bottom Thickness	0,8mm
Z Seam Alignment	Sharpest Corner

Infill

Infill Density	20%
Gradual Infill Steps	0

Material

Enable Retraction	yes
-------------------	-----

Speed

Print Speed	50mm/s
Travel Speed	120mm/s

Cooling

Enable Print Cooling	yes
----------------------	-----

Support

Generate Support	Yes
Support Placement	Everywhere
Support Pattern	Zig Zag
Support Density	15%
Support Z Distance	0,1mm
Support Top Distance	0,1mm
Support Bottom Distance	0,1mm

Build Plate Adhesion

Build Plate Adhesion Type	None
---------------------------	------

Special Modes

Print Sequence	All at Once
----------------	-------------

8.4 Ease Release 200 Produktinformation

Ease Release™ 200 & 205

General Purpose Release Agents



PRODUCT OVERVIEW

Ease Release™ 200 aerosol and Ease Release™ 205 liquid are versatile general purpose release agents for making molds and casting parts. Ease Release™ 200 aerosol offers convenience, while Ease Release™ 205 liquid offers economy for production or large projects. They are one of the few release agents available that will release both polyurethane and silicone rubbers from a variety of surfaces.

Used as directed, these releases will separate polyurethane, RTV silicone and polysulfide rubbers, urethane resins, epoxy resins, polyester resins, and thermoplastic polymers from themselves and a variety of surfaces (in some cases, a sealing agent may be required before applying release agent – see below).

Features:

- Easy to apply
- Fast drying
- Effective over a broad temperature range from 70°F to 500°F

Provides:

- Excellent release
- Precise duplication of mold details
- Less rejects, faster production
- Matte finish

PROCESSING RECOMMENDATIONS

PREPARATION...CONTENTS FLAMMABLE: Keep product away from flame and all ignition sources. Use this product in a properly ventilated area with at least room size ventilation. Wear safety glasses, long sleeves and rubber gloves to minimize contamination risk. **Store and use material at room temperature (73°F/23°C).**

Apply a Sealing Agent if Necessary – Porous surfaces (concrete, plaster, etc.) often require a sealing agent followed by a release agent when releasing liquid mold making materials. Follow directions on the mold material technical bulletin before proceeding.

EASE RELEASE™ 200 AEROSOL APPLICATION

USE ONLY WITH ADEQUATE VENTILATION:

Shake well before using. Hold can 12 in./30 cm. from surface to be sprayed. Apply a continuous light mist coating to model or mold surface and surrounding forms. Using a soft brush, brush the release agent over entire surface of model or mold in order to break the surface tension and minimize air entrapment. Apply another light mist coating of release agent and let stand for 5 minutes. You are now ready to apply mold rubber or cast into a cured rubber mold.

EASE RELEASE™ 205 LIQUID APPLICATION

Apply using a brush, roller, lint-free cloth or non-aerosol sprayer such as the **Kwikkee™ Sprayer** from Smooth-On over model or mold surface and surrounding forms. If using a non-aerosol sprayer, follow spray application by brushing over all surfaces. Let dry. Repeat application to the model or mold surface and surrounding forms. Let stand for 5 minutes. You are now ready to apply mold rubber or cast into a cured rubber mold.

Because no two applications are quite the same, a small test application to determine suitability is recommended if performance of this material is in question.

PRODUCT CHARACTERISTICS

Ease Release	Weight/ Gallon	Solvent Carrier	Drying Rate	Flammable	Wetting Quality
200 Aerosol	N/A	Dimethyl Ether/1,1 -difluoroethane	Very Fast	Yes	Excellent
205	6.0#	Petroleum Hydrocarbons	Fast	Yes	Excellent

PAINTING A FINISHED CASTING...

One method for applying paint to a casting is to remove release agent from casting with a solvent such as isopropyl alcohol or acetone. Next, apply one to two coats of auto body primer (available at most auto parts stores) and let dry. Finally, apply acrylic or similar base paint.

There are better ways to address the issue of "Painting a Finished Casting" and still gain the benefits of using a mold release. Visit www.smooth-on.com and visit our FAQ section under "Casting" to learn how.

Safety First!

The material safety data sheet (MSDS) for this or any Smooth-On product should be read before using and is available on request. All Smooth-On products are safe to use if directions are read and followed carefully.

Be careful.

EASE RELEASE™ 200 AEROSOL - CONTENTS UNDER PRESSURE. FLAMMABLE: Keep product away from heat, sparks, flames or open flame. Do not puncture, or incinerate container. Do not expose to heat or store at temperatures above 120°F/48°C. Use only with adequate ventilation. Contains halogenated hydrocarbon/ether blend, CAS # n/a.

EASE RELEASE™ 205 LIQUID - FLAMMABLE: Keep product away from flame and all ignition sources. Use this product in a properly ventilated area with at least room size ventilation.

First Aid: If swallowed, do not induce vomiting. Call physician immediately. If overcome by vapors, remove person from contaminated area. Do not give epinephrine. For eye contact, flush eyes thoroughly with water for 15 minutes. For skin contact, wash thoroughly with warm soapy water.

Note: Inhalation of high concentrations of vapor can cause central nervous system depression and/or heart irregularities. May generate toxic gases on contact with open flame. EYE IRRITANT. Wear eye protection. Avoid contact with eyes and prolonged or repeated contact with skin. Use only as directed. Keep out of reach of children.

IMPORTANT - The information contained in this bulletin is considered accurate. However, no warranty is expressed or implied regarding the accuracy of the data, the results to be obtained from the use thereof, or that any such use will not infringe a copyright or patent. User shall determine suitability of the product for the intended application and assume all associated risks and liability.



Call Us Anytime With Questions About Your Application

Toll-free: (800) 381-1733 Fax: (610) 252-6200

The new www.smooth-on.com is loaded with information about mold making, casting and more.

012919-JR

8.5 Messwerte Nanoindentierung

Messergebnisse Knorpelproben

Anatomische Position		Young's Modulus (kPa) der Messwiederholungen									
Knorpelprobe 1	1	5	5,5	5,3	5,2	5,5	5	5,3	5,3	5,4	5,5
	2	6,1	6,9	8	6,89	6,57	6,3	6,5	6,5	6,4	6,9
	3	7,1	7,44	7,9	7,7	7,1	7,2	7,6	7,7	7,7	7,8
	4	4,4	4,3	5,4	5,3	5,2	5,2	5,5	5,4	5,3	5,5
	5	6,8	8,5	8,8	8,3	8,9	7,5	8	8,2	8,3	8,5
	6	3,6	2,4	2,3	2,2	2,2	2,6	2,9	3	3,1	3,3
	7	4,8	3,1	4,1	2,3	2,6	2,7	2,6	2,9	3	3,3
	8	4	3,1	3,3	3,3	3,4	3,5	3,2	3	3,1	3,2
	9	3	2,3	2	2	2,2	2,3	2,3	2,4	2	2,1
	10	2,7	2,4	2,2	2,5	2,5	2,7	2,7	2,8	2,5	2,6
Knorpelprobe 2	1	6,6	8,1	7,8	7,2	8,5	8,6	7,2	8,7	8	7,5
	2	7,3	5,8	6,1	5,5	6,1	4,7	5,2	5,6	6,3	7,2
	3	8,2	5,9	6,3	6,2	6	5,3	6,2	6,2	6,6	6,4
	4	6,1	5	5,5	6,1	4,7	5,2	5,4	5,1	5,2	5,6
	5	5,6	5,1	4,1	5,4	4,5	4,4	4	4,2	3,5	4,1
	6	8,3	5,4	4,9	4,5	4,3	4,3	4,6	4,9	4,8	4,5
	7	8,7	5,7	5	5,5	5,9	4,9	5	4,8	5,2	4,9
	8	7,7	7,1	5,9	5,6	6,9	7,4	6,5	5,2	6	5,8
	9	7,6	5,4	5,8	5,7	6,2	5,6	6,7	5,6	6,9	6,2
	10	6	5,3	4,7	5,5	4,5	6,3	5,8	5,1	4,6	5,2
Knorpelprobe 3	1	2,4	2,2	2,1	2,5	2,8	3,2	3,9	4,7	4,9	6,3
	2	1,5	1,1	1,1	0,9	1,1	0,9	1,1	1	1	1,2
	3	2,5	1,3	3,8	12,2	15,9	17,3	12,3	14,4	11,5	20,4
	4	1,2	1,5	1,3	1,4	1,1	1,4	1,1	1,8	1,6	2,4
	5	0,9	0,6	1,1	0,7	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7	1
	6	3,8	4,8	5,5	5,2	5,8	4,5	6,3	6,7	4,4	5,1
	7	3,2	3,5	2,6	2,7	2,9	3,6	3,3	3,3	3,3	3,9
	8	1,2	1,7	1,2	1,3	1,7	1,4	1,6	1,4	1,5	1,6
	9	3,5	4,5	5,6	4,2	4,7	6,1	6,3	6,6	6,9	1,3
	10	2,3	1,2	1,2	1,3	1,5	1,6	2	1,7	1,6	2,2
Knorpelprobe 4	1	7,3	6,2	3,9	2,8	2,4	2,8	3,9	3,7	4,8	3,6
	2	6,7	5,8	5,4	5,2	5	4,7	4,3	4	3,9	3,6
	3	8,5	8,7	8,4	8,8	10,8	9,5	10,5	10,6	11	12,2
	4	7,8	7,6	7,8	8	7	7,2	7	6,7	6,5	6,3
	5	3,9	4,4	4,6	4,6	4,7	4,6	4,3	4,1	4,2	4,2

	6	7	7,8	7,6	8,3	8,1	8	7,2	7,6	7,4	7,5
	7	5,4	4,4	4,5	5	4,2	3,8	4,3	4,4	3,8	3,8
	8	9,1	9,3	10,1	10,5	8,6	8,3	8,8	9,2	9,4	8,7
	9	7,1	6,8	7,1	8,3	9,6	8,9	8,6	8,6	10,3	12,8
	10	10	9,5	8,9	9	9,8	9,9	9,4	10,8	9,3	0
Knorpelprobe 5	1	13,6	9,3	6,5	5,1	4,5	4,2	3,5	3,2	2,8	2,6
	2	8,4	5,1	5,1	5,3	6,1	6	6	5,8	5,9	5,7
	3	2,6	4	6	7,6	2,7	8,3	6,5	6,2	5,9	5,3
	4	3,6	3,5	3,8	3,7	3,4	3,1	3,1	3	3,3	4,2
	5	13	11,9	11,3	9,4	9	7,7	7,1	6,8	6,4	6
	6	5,4	3,1	2,9	2,5	2,6	2,7	2,6	2,7	2,3	2,7
	7	0,7	1,2	0,9	0,5	0,4	0,7	0,6	0,5	0,5	0,5
	8	6,6	7,4	6,8	6,8	7,1	7,7	6,8	9,5	10,4	10,5
	9	2,9	3,4	2,6	3,5	3,4	4,8	5,3	4,8	5,7	7,1
	10	2,5	1,9	1,5	1,8	2	3,4	4,2	3,6	4,8	5,5
Knorpelprobe 6	1	5,7	6,3	6,2	6	6,1	6,1	6,1	7	7,2	6,8
	2	9,5	7,4	5,9	8,8	2,1	5,7	5,1	7,1	4,7	7
	3	6,6	5,8	5,4	4,4	5	5,7	4,5	5,2	5,1	4,8
	4	2,5	2,6	2,7	2,3	2,8	2,7	2,7	3,2	2,7	3,4
	5	3,5	1,1	2,5	2,4	2,4	2,3	1,2	1,3	1,4	1,2
	6	2	0,9	0,9	0,9	0,9	0,7	0,8	0,8	0,9	0,9
	7	1	0,7	0,7	1	1,8	0,6	0,9	0,9	0,8	0,9
	8	2,7	2,4	2,1	2,1	2,1	2,2	2,2	1,9	1,9	1,8
	9	2,7	2,7	2,8	2,8	2,9	2,8	2,9	2,8	2,9	2,9
	10	3,1	3,5	3,5	3,6	3,6	3,4	3,3	3,3	4	4,1
Knorpelprobe 7	1	2,5	2,5	2,4	2,6	2,5	2,6	2,6	2,5	2,6	2,6
	2	7,7	5,8	5,4	5,3	5	4,6	4,6	5,2	5,3	5,2
	3	5,6	3,4	3,4	3,6	3,2	3,2	3,6	3,3	3,4	3,4
	4	2,3	2	1,9	1,7	1,6	1,2	1,3	1,9	1,8	2
	5	5,6	5,8	5,9	5,9	6,2	6,3	6,2	5,9	6	6,1
	6	3,8	3,1	2,9	2,7	3	2,8	2,4	2,5	2,5	2,6
	7	3,8	3	2,3	2,7	2,5	2,7	3,2	2,2	2,7	2,9
	8	3,3	1,7	2,7	2,7	2,4	1,6	1,7	1,8	1,8	1,7
Knorpelprobe 8	1	3,7	2,9	2,6	2,5	2,6	2,6	2,7	2,8	2,7	2,9
	2	6,6	4	3,8	3,3	3,3	3,3	3,3	3,5	3,6	3,5
	3	6,2	6,3	6,4	6,4	6,1	6,2	6,3	6,2	6,2	6,3
	4	2,4	1,4	1,2	1,3	1,2	1,2	1,2	1,2	1,3	1,4
	5	1,7	1,6	1,4	1,3	1,4	1,4	1	1,3	1,5	1,4
	6	5,5	6	6,3	6,7	6,4	6,7	6,4	6,3	6,5	6,6
	7	3,6	3,3	3,2	3,3	3,2	3	3,2	3,2	3,3	3,2
	8	11,9	9,3	8,9	8,8	8,6	8,4	8,6	8,7	8,7	8,9
Knorpel	1	11,7	13,3	12,4	10,4	12,9	10	10,3	12,5	10	11,3
	2	11,8	11,4	12,3	12,3	12,3	11,9	10,8	11,7	12,5	10,9

	3	24,9	25,1	24,7	25,8	25,4	24,9	25,4	25,7	24,6	24
	4	10,8	9,7	10,9	10,6	9,4	10,1	10,3	10,4	9,9	9,7
	5	15,2	15,1	15,1	15,1	15,1	15,3	15,2	15,4	15,3	15,6
	6	14,3	11,4	12	12,4	12,1	12,4	11,8	12,3	13,1	11,8
	7	14,2	14,1	12,9	13,2	12,8	13,7	12,8	12,8	12,7	12,7
	8	6,9	7,1	6,9	6,8	6,8	7,1	6,7	6,5	6,7	6,9
	9	1,3	1,4	1,3	1,6	1,6	1,3	1,7	1,8	1,9	1,9
	10	4,8	2,9	2,2	2,6	2,1	2,5	2,5	2,4	2,4	2,3
Knorpelprobe 10	1	0,6	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	2	7,4	7	6,6	6,8	7,6	6,6	7,3	6,9	6,7	6,7
	3	11,2	11,4	11,3	10,5	10,9	11,2	10,3	10	10,2	10,7
	4	0,8	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,1	0,9	1,1
	5	4,2	3,3	3,7	3,6	3	2,7	3,4	2,8	3,4	3,6
	6	2,9	2,1	2,2	1,9	2,1	1,7	2,2	1,6	1,7	1,9
	7	0,6	0,7	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	8	1,3	0,5	0,4	0,5	0,4	0,5	0,5	0,4	0,5	0,4
	9	3,9	3,8	3,7	3,8	3,9	3,8	3,9	3,8	3,9	3,8
	10	0,8	1,5	1,4	1,8	1,2	1,5	1,5	1,6	1,4	1,6
Knorpelprobe 11	1	6,3	5,5	4,5	4	4	3,9	4	3,9	3,9	4,1
	2	2	2,8	2,9	2,9	3	2,9	3	3	3,1	3,1
	3	5,4	5,5	5,6	5,6	5,7	5,8	5,8	5,9	6	5,9
	4	4,1	4,1	4,2	4,2	4,1	4,1	4,1	4	4	4
	5	5,7	4,8	4,9	5	4,9	4,9	4,9	4,8	4,8	4,8
	6	8,2	6,4	9	9,2	9	9	9,1	4,7	8,8	9
	7	4,6	4,6	4,6	4,5	4,5	4,6	4,6	4,5	4,6	4,5
	8	4,7	2,3	3,3	2,7	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9
	9	0,9	0,7	0,7	0,7	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
Knorpelprobe 12	1	1,9	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
	2	2,1	1,6	1,4	1,4	1,4	1,3	1,3	1,3	1,4	1,5
	3	1,9	1,4	1,4	0,7	0,9	0,8	0,9	0,9	1	0,8
	4	1,3	1,1	1	1	1	1,1	1	1	1	1
	5	1,3	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8
	6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	7	1	0,6	0,6	0,9	0,5	0,4	0,6	0,7	0,9	0,9
	8	4,4	3	3	3	3	3	3	3	2,9	2,9
	9	0,9	0,6	0,8	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,5	0,6
	10	6,9	5,1	4,9	4,7	4,6	4,6	4,4	4,3	4,2	4,2
Knorpelprobe 13	1	5,7	3,6	3,2	3,6	3,3	3,2	3,2	3,2	3,2	3,1
	2	2	1,7	1,7	1,7	1,6	1,7	1,6	1,7	1,6	1,7
	3	7,9	5,6	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,6	5,5	5,6
	4	16	15	13,5	13,8	15,1	14,5	14,5	14,6	14,4	16,6
	5	4,9	4,4	4,2	4,1	4,1	4,2	4,1	4,1	4,1	4,2
	6	1,6	1	1	0,9	0,9	1,4	1	0,9	0,8	0,8

Knorpelprobe 14	7	1,1	1,1	1,6	1,4	1,5	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
	8	5,6	5,3	5,2	5,2	5,2	5,3	5,1	5,2	5,1	5,2
	9	5,1	5	5	5	5	5	4,9	4,9	4,9	4,9
	10	7,8	6,8	7,1	7,3	7,1	6,5	7,1	7,1	7,2	6,8
	1	11	11,3	11	11	11	10,8	10,8	10,8	11,1	10,9
	2	14,7	12,1	13,3	13,1	12,5	12,6	12,2	12,6	11,2	11,4
	3	11,7	12,1	11,7	11,9	11,8	12,1	11,7	11,8	12,1	11,9
	4	8,1	7,9	8,2	7,8	7,8	7,7	7,7	7,6	7,4	7,7
	5	2,4	2,1	2	2	2	1,9	2	2	2	1,9
	6	6,6	6,5	6,6	6	6	6	6	6,2	6,1	5,9
7	15,2	15	14,9	14,6	14	14,6	14,4	14,2	14	14,4	
8	21,1	22,7	22,9	22,2	23,8	22	23,3	22,3	22,9	25,2	
9	5,1	4	3,9	4,1	3,9	3,9	4	3,8	3,8	3,8	
10	5,1	4,7	4,6	4,7	4,5	4,6	4,6	4,6	4,6	4,6	
Knorpelprobe 15	1	6,8	6,4	6,2	5,4	5,6	5,5	5,5	5,5	5,7	5,7
	2	1,1	1,1	1	1,1	1,2	1,1	1,1	1	1,1	1,1
	3	1,3	1,2	1,2	1,2	1,1	1,2	1,1	1,2	1,2	1,2
	4	2,2	1,8	1,9	1,8	1,8	2	1,9	1,8	1,8	1,7
	5	1,9	1,7	1,7	1,5	1,5	1,2	1,6	1,6	1,5	1,5
	6	3,6	2,7	2,3	2,4	2,2	2,3	2,5	2,2	2,3	2,6
	7	8,6	8,6	8,7	8,7	8,9	9	9,1	9,1	9,1	8,9
	8	1,1	0,9	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
	9	2,3	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7
	10	1,7	0,7	0,4	1	1	1	0,8	0,9	0,7	0,8

Messergebnisse Septumproben

Anatomische Position		Young's Modulus (kPa) der Messwiederholungen									
Septumprobe 1	1	426,7	432	426	449	438,8	450,9	444,3	448	446,8	452,3
	2	197,6	219,6	224,7	227,5	228,5	208,7	208,6	204,1	208,3	206,8
	3	183,7	192,1	191,4	187,8	181,9	187,7	184,8	185,7	187,6	190,9
	4	53,2	50,4	53,4	56,2	55,3	52,6	54,6	55,3	51,5	52,2
	5	231,7	271,6	274,1	294,8	285,8	283,6	254,5	268,8	280,8	300,8
	6	136,6	146,2	167,7	169,7	148,7	156,8	141,9	158,5	164,9	152
	7	88	176,8	167,7	154,9	157	153,9	149,7	144,6	140,5	153,2
	8	312,9	308,3	308	303,4	316,4	312,2	305,7	305,7	311,9	328
	9	283,6	326,6	329	332	338,4	329,4	337,5	341,1	334,1	330,3
	10	157,1	150,1	150,1	163,6	168,1	170,5	163,7	168,1	164,1	169
Septumpr obe 2	1	31	27	24,7	23,2	21,4	21,2	20,9	20,5	24,6	24,9
	2	31,7	28,9	29,2	28,8	28,7	28,9	29,3	28,5	28,4	28,9
	3	32,5	31,5	31,5	31,2	30,8	31,3	30	30,9	31	30,9
	4	20,7	221,3	205,5	196,7	191,7	190,3	190	191,6	192,2	191,4

	5	23,7	21,6	23	22,9	22,3	23,3	23,3	23,4	23,7	23,4
	6	31,3	32,1	32,2	32,6	32,7	32,1	32,3	31,7	32	32,4
	7	10,8	24,8	26,6	25,7	24,1	23,4	23,1	22,8	23,6	23,6
	8	13,4	13,7	14,3	14,2	14	14,3	14,3	14,1	14,1	14,3
Septumprobe 3	1	1	0,8	0,8	0,9	0,8	0,9	0,8	0,7	0,7	0,6
	2	1,4	1	0,8	0,9	0,9	0,8	0,9	0,8	0,7	0,7
	3	2	2	1,6	2	2,2	2,1	1,9	1,8	1,8	1,7
	4	0,6	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3	0,2
	5	1,3	1,4	1,4	4,9	1,1	1,2	1,6	1,2	1,2	1
	6	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	7	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2
	8	0,9	0,4	0,5	0,4	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4	0,4
	9	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
	10	1	0,6	0,6	0,7	0,5	0,6	0,6	0,6	0,5	0,6
Septumprobe 4	1	218	221,4	224,5	224,8	222,8	227,4	226,4	223,2	226,8	227,3
	2	219,1	214,7	194,2	168,6	173,4	190,2	187,3	179,7	178,5	169,6
	3	214,7	215,7	232,7	216,8	230,8	210,9	226,9	227,9	228	198
	4	134,9	128,7	127,3	130,1	118,6	129,3	125,8	125,9	125,1	115,2
	5	188,8	119,8	216,1	223,5	258,6	146,8	235,6	265,7	283,2	288,5
	6	1384,7	1180	1030	992,3	874,5	961,8	1210	1690	1110	1250
	7	59,9	67,9	65,9	65	71,7	72,7	59,7	76	58,5	70,5
	8	85,2	88,4	84,6	77,5	83,2	79,6	79,6	82,2	81,4	66,6
	9	86,6	87	86,2	84,4	79,5	78,6	79,6	79,7	75	75,3
	10	58,1	60,3	57,5	56	56	56,2	56,7	58,7	56,5	56,9
Septumprobe 5	1	22,2	26,2	25,5	25	24,3	25,4	25	25,3	24,1	24,8
	2	19	18	18	17,6	17,8	17,7	17,5	16,9	17,1	17,9
	3	100,8	93,7	89,7	89,6	88,3	87,4	84,8	83,6	81,6	83,8
	4	51,1	49,1	47,6	45,8	46	46,3	46,8	48,1	46,1	45,5
	5	0,6	0,5	0,4	0,5	0,7	0,4	0,4	0,5	0,4	0,6
	6	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2
	7	5	5,2	5,2	5,2	5,1	5,2	5,2	5,2	5,2	5,3
	8	7	5,5	4,8	4,6	5	4,6	4,8	4,6	5,1	4,6
	9	510,4	534,6	530,7	481,3	545,5	438,3	600,8	567,2	492,7	622,3
	10	16,7	16,5	16,5	16,2	16,2	16,2	15,1	15,8	15,9	15,6
Septumprobe 6	1	378,7	467,2	479,8	480	481,7	499,3	513,8	501,2	507,6	490,2
	2	284,7	273,6	248,3	237,4	223,6	214	210,9	209,5	189,9	186,4
	3	701,1	613,9	537,8	550,8	583	686,7	551,7	488,5	466,1	490,3
	4	82,3	86,2	80,9	99,6	100,5	95,3	81,8	86,2	80,9	82,7
	5	0,4	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4
	6	40,2	135,8	43	48,5	10,9	12,9	10,9	81,2	60,5	10,4
	7	60,5	6,2	5,7	7,1	8	0,5	5,9	23,7	4,7	59,9
	8	21,5	24,7	25,8	28	29,7	32,8	36,1	36,4	37,3	31,8

	9	0,1	2,1	1,5	0,1	0,1	0,1	27,5	0,2	0,2	0,1
	10	7,8	12,3	34,01	34	45,1	45,5	96,5	79,3	29,5	48,3
Septumprobe 7	1	0,4	0,9	0,9	1	0,7	0,7	0,8	0,5	0,5	0,5
	2	0,7	0,5	0,3	2,8	0,3	0,3	0,3	0,5	0,5	0,7
	3	16,7	3,25	3,7	3,8	3,9	4,1	4,1	4,2	4,2	2
	4	27,8	11,8	16,5	17,6	17	18,2	17,8	18,6	18,5	19,4
	5	24,9	27,9	26,7	27,8	28,9	28,2	28,5	30,1	29,4	29,3
	6	33,4	17,6	18,7	21,5	27	26,7	29,5	31	33,4	32,9
	7	6,6	7,2	7,7	8,1	8,3	8,7	8,6	8,9	9,2	9,5
	8	3,5	3,2	3,3	3,3	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2	3,1
	9	3,9	3,9	3,9	4,2	4,1	4,2	4,2	4,6	4,3	4,3
	10	26,6	19,6	19	18,5	17,3	16,9	17,5	16,7	17,2	16,5
Septumprobe 8	1	34,4	32,9	33	33	33,1	31,3	32,8	36,9	29,9	29,9
	2	3,1	1,5	1,7	1,5	1,5	1,6	1,6	1,7	1,7	1,7
	3	34,5	41	35,2	40,9	37,9	43,6	39,3	36,9	48,8	39
	4	14,6	12,8	13,4	11,8	11,6	11,5	11,5	11,3	11,8	11,8
	5	9,5	9,4	9,2	9,3	9,2	9	8,8	9,2	9,2	8,9
	6	3,8	3,9	3,5	3	2,9	2,9	3,7	2,8	2,8	2,8
	7	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
	8	2,6	1,4	1,3	1,3	1,1	1,3	1,3	1,4	1,3	1,3
	9	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,1	1,2	1,1	1,2	1,2
	10	4,6	4,1	4	4	4	4	4	3,9	3,9	3,9
Septumprobe 9	1	6	5,9	6	6	5,9	5,9	5,9	5,8	5,9	5,8
	2	9,6	9,7	9,4	9,4	9,4	10,5	9,8	9,7	10,3	13,5
	3	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1	1	1	1	1
	4	11,2	16,6	21,6	22,9	23	23,7	22,5	23,3	25,4	9,1
	5	21	20,8	20,7	21,2	23,8	25,2	19,6	26,5	24,4	22,7
	6	1,3	2	1,6	1,6	1,6	1,5	1,4	1,4	1,4	1,3
	7	2,1	2,6	2,5	2,4	2,5	2,3	2,3	2,1	2,2	2,4
	8	34,4	24,3	25	25,4	23,5	22,2	23,9	25,7	24,5	32,4
	9	4	3,8	3,8	3,8	3,8	3,7	3,8	3,7	3,7	3,7
	10	44,3	45	45,6	46,2	46,8	44,9	46,1	45,8	46	46,6
Septumprobe 10	1	211,3	196,3	191	194,2	187,5	192,1	191,4	190,1	188,3	188,4
	2	336,4	471,6	453,3	402	366,9	383,4	387,3	386,3	393,8	384,7
	3	328,2	294,8	298,6	294,6	305,2	303	288,9	303,1	301,9	311,6
	4	339,4	230,6	217,4	212,1	220,2	217,6	216,7	219	220,9	229,8
	5	337,1	344,8	305,3	299,7	289,5	282,8	292,6	292,1	302,3	295,6
	6	159,4	146,3	155,8	158,1	159,7	170,7	162,3	163,9	171,7	172,7
	7	176,3	142	132,7	127,8	125,4	126,2	131,1	124,3	127,7	126,7
	8	417,7	418,2	407,6	403,9	400,3	420,4	422,7	410,7	411,4	413,6
	9	282,4	276,2	276,3	257	285,4	252,6	280,1	286,2	268,5	277,2
	10	91,1	87,1	86,2	90,2	95	90,5	88,6	87,6	87,7	85,9

Messwerte Kompressionsmessungen

Knorpelproben

	Young's Modulus (MPa)	
	1. Messzyklus	5. Messzyklus
Probennummer	1	0,52
	2	1,1
	3	0,97
	4	0,57
	5	0,74
	6	0,44
	7	0,66
	8	0,55
	9	0,41
	10	0,75
	11	0,46
	12	0,43
	13	0,62
	14	0,43
	15	0,53
	16	0,41
	17	0,62

Septumproben

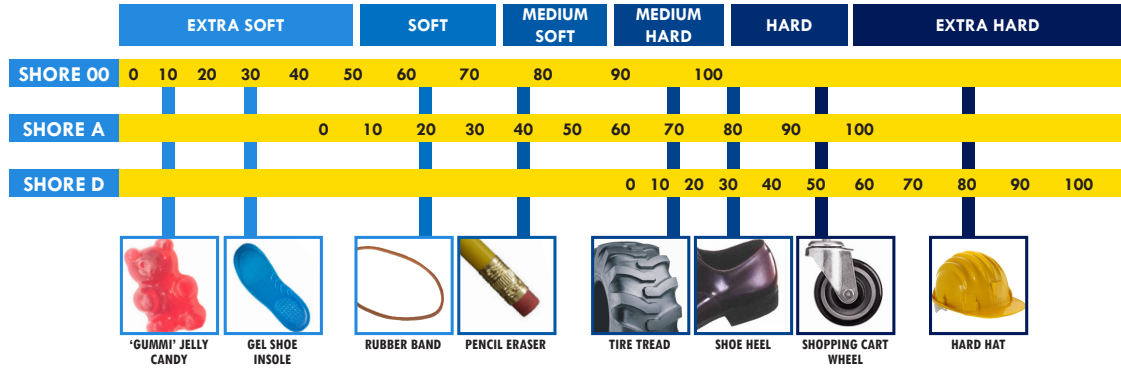
	Young's Modulus (MPa)	
	1. Messzyklus	5. Messzyklus
Probennummer	1	0,54
	2	0,56
	3	0,51
	4	0,71
	5	0,55
	6	0,73
	7	0,86
	8	0,62
	9	0,59
	10	0,98
	11	0,74
	12	0,69
	13	0,64

Silikonproben

	Proben- nummer	Young's Modulus (MPa)
Silikon hart	1	2,65
	2	2,32
	3	2,69
Silikon weich	1	0,23
	2	0,23
	3	0,24
Silikon Sandw ich	1	1,58
	2	1,7
	3	1,7

8.6 Tabelle der Firma Smooth-on zum Vergleich der Shore Härtegrade

SHORE HARDNESS SCALES



Copyright 2019

8.7 Poster

Development of a 3D-aided fabrication process for personalized nasal epithesis

Y. Schulte^a, M. Neufurth^b, W.E.G. Müller^c,

ERC Advanced Investigator Grant Research Group am Institut für Physiologische Chemie
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität, Duesbergweg 6, 55128 Mainz

Kontakt: (a) yschulte.students@uni-mainz.de (b) mneufurt@uni-mainz.de (c) wmueller@uni-mainz.de

Introduction

Approx. 19.700 ear and nose prostheses are needed in Europe due to maxillofacial defects mainly caused by cancer or trauma.[1] Since individual defects require specific fabrication, highly specialized „maxillofacial prosthodontists and technologists“ (MPTs) are needed for production.

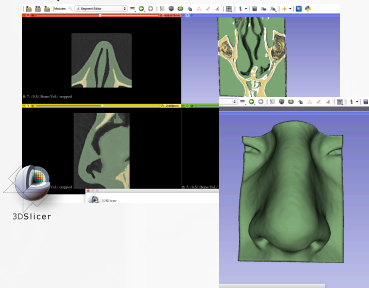
Traditional methods of the reconstruction of facial structures are complex and cause discomfort for the patient. Taking an impression of the patients' facial defect is error-prone and doesn't guarantee a precise record of anatomical surfaces.[2] For the imprint alginate or silicone are used, following steps of production are plaster casting and making a wax model. Finally the wax model is placed into a mold for the injection of silicone to gain the epithesis. [3]

Therefore the production of epithesis consumes plenty of material and time (>10 weeks).[4] The costs can reach up to several thousands of dollars [5] and the process has to be repeated due to the limited stability of the prosthesis (average durability 19-24 months).[1]

Thus our project aims to offer a low-cost, easy-to-produce, rapid and comfortable solution not only for patients but also for manufacturers.

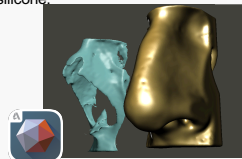
Methods

For the segmentation of the patients' CT scan we use 3D Slicer 4.8 which is an open source software to process and visualize medical images. The ability of the program to differentiate between bone and soft tissue provide us a precise reconstruction of the required area – in our case the nose.

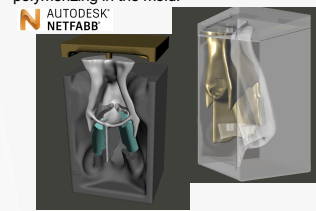


For slicing and processing the raw model of the nose that still includes anatomical structures such as nasal mucosa and ethmoidal cells which we don't need for the construction of the epithesis, we use „Autodesk Meshmixer“. The program allows us to sculpt, smooth and convert the model of the nose for 3D printing, working on nasal bone and soft tissue independently.

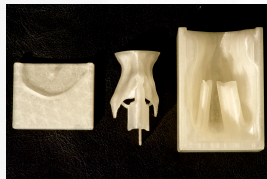
Still having a positive copy of the nose we need to construct a mold to cast the silicone.



Thus to gain a negative casting mold for the final nose and to construct a system which keeps the nasal bone and the nostrils in place we use „Autodesk Netfabb“ which provides the function of the Boolean combination. Allowing us to produce the final parts such as two nostrils, the mold for the silicone cast, its lid and the nasal bone separately, we are able to stick all parts together like a puzzle making it easy to remove the epithesis after polymerizing in the mold.



Results



3D printed casting mold and nasal bone



Soft tissue (silicone) including nasal bone (PLA)



Silicone replica of an intact patients' nose including nostrils for ventilation

Summary/ Outlook

- We achieved a method to convert a CT scan of a nose into a casting mold which holds the nasal bone and the nostrils in place so we are able to cast a silicone replication of an intact nose of a patient
- This procedure doesn't require any patients' contact unlike traditional methods asking for 5-7 visits in hospital for customization.[4]
- Our method is less time consuming, saves material and costs since the computer programs (presented above) allow us to summarize the workflow in fewer steps on a virtual basis. Time consumption is approx. 3 hours to process the mold, 12-14 hours for 3D printing, the curing time of the silicone another 4 hours (older methods take 5-10 weeks).
- Once the nose is categorized it can be saved and easily be used to reproduce a new model within a short period of time since we save the production steps of slicing, modelling and 3D printing.
- The combination of the 3D printed nasal bone (PLA) and the silicone which is casted around gives the epithesis stability and an authentic touch making the model appear more realistic.

Having proved to be able to produce a realistic model of an intact nose by 3D printing, the next step will be the segmentation of a patients' facial deformity. Combining those data with the ones of the intact nose we want to fit the replica into the patients' face to produce an actual epithesis. Having received the results described above, we hope to establish a quick, easy and cheap 3D aided fabrication process for a personalized nasal epithesis.

[1] Hatamleh, M. M., et al. Maxillofacial prosthetic rehabilitation in the UK: survey of maxillofacial prosthodontists' and technologists' attitudes and opinions. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. Dezember 2010., Bd. 39, S. 1186-1192.
[2] Bachelet, J.T., et al. Piece of 3D printing in facial epithesis. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. September 2017, Bd. 118, 4, S. 224-227
[3] Davis, B.K. The role of technology in facial prosthetics. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. August 2010, Bd. 18, 4, S. 332-340.
[4] He, Yong, Xue, Guang-huai und Fu, Jian-zhong. Fabrication of low cost soft tissue prostheses with the desktop 3D printer. *Scientific Reports*. 27. November 2014
[5] Zmudzki, J., et al. CAD/CAM silicone auricular prosthesis with thermoformed stiffening insert. *Archives of Materials Science and Engineering*. January 2017, Bd. 1, 83, S. 30-35
Image Sources: <https://www.slicer.org> (26.04.2018), <http://www.meshmixer.com> (26.04.2018), <https://www.autodesk.com/products/netfabb/overview> (26.04.2018)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Danken, die mir die Vollendung meines Studiums und insbesondere dieser Dissertation ermöglichten:

Ein großer Dank gilt **Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Müller** für die Bereitstellung des überaus interessanten Themas. Während der gesamten Forschungszeit hat er mich gefördert. An keiner Stelle hat es mir an Materialien, Kontakten und Unterstützung gemangelt. Es ist außergewöhnlich unter solchen Bedingungen Forschung betreiben zu dürfen. Dafür möchte ich mich herzlichst bedanken.

Meine Dissertationsschrift wäre niemals zu Ende geführt worden, hätte ich nicht die großartige Unterstützung von **Herrn Dr. Neufurth** gehabt. Nicht nur unendlich viele meiner Stunden stecken in dieser Arbeit, sondern etliche Stunden meines Betreuers. Die Ideen sind in Teamarbeit ausdiskutiert und getestet worden. Herr Dr. Neufurth hat mich motiviert, gefordert, gefördert und mir gezeigt, dass Forschung Freude bereiten kann. Fachlich wie auch menschlich habe ich vieles Lernen dürfen. Vielen Dank für die wundervolle Zusammenarbeit!

Ein riesen Dank geht an das **Team des gesamten Labors des Instituts für physiologische Chemie** der JGU Mainz und **BioMaTiCS**.

Auch dem **Institut für funktionelle und klinische Anatomie** JGU Mainz gilt mein Dank, welches mir die Knorpelproben zur Verfügung gestellt hat.

Ebenfalls zu danken ist der **Uniklinik Amsterdam**. Hier durfte ich einen Einblick in die praktische Anwendung der Epithetik gewinnen und meine Ergebnisse in fachlichen Gesprächen beleuchten.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, **Hans-Joachim Schulte und Younhee Park-Schulte**, ohne die dieses Studium und diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Ihre unaufhörliche Unterstützung, Geduld und Ermutigung haben mich erst so weit gebracht.

An letzter Stelle möchte ich mich bei **allen Freunden** und insbesondere **meinem Partner** bedanken. Sie standen mir beratend und manchmal auch ratlos zur Seite und haben all meine Höhen und Tiefen tragen müssen. Ermunternde Worte, Ratschläge und tröstende Umarmungen haben mich insbesondere in der letzten Phase dieser Dissertation und meines Studiums getragen.