

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Norbert R. Kübler

Resorbierbare patientenspezifische Implantate aus Molybdän für die  
pädiatrische kraniofaziale Chirurgie - Machbarkeitsnachweis in einer  
*in-vivo*-Pilotstudie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Dominik Thomas Hoppe  
2026

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Majeed Rana

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Thomas Beez

Gewidmet meiner Familie sowie Anne und ihrer Familie.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Hoppe, Dominik Thomas, André Toschka, Nadia Karnatz, Henriette Louise Moellmann, Maximilian Seidl, Lutz van Meenen, Georg Poehle, Christian Redlich, and Majeed Rana. 2024. "Resorbable Patient-Specific Implants of Molybdenum for Pediatric Craniofacial Surgery—Proof of Concept in an In Vivo Pilot Study" *Journal of Functional Biomaterials* 15, no. 5: 118.

## Zusammenfassung

Titan stellt den Goldstandard für Osteosynthesematerialien in der pädiatrischen kraniofazialen Chirurgie dar. Trotz einer enormen Stabilität und hervorragenden Biokompatibilität erfordert Titan in bis zu 38 % der Fälle eine operative Entfernung, um Wachstumsstörungen zu vermeiden. Zudem können ästhetische und funktionale Probleme auftreten. Resorbierbare Materialien wie Polylactide und Magnesiumlegierungen konnten bisher die Anforderungen an Stabilität, Biokompatibilität und Resorption nicht ausreichend und zufriedenstellend erfüllen. Jüngste Studien sehen in Molybdän ein potenzielles resorbierbares Osteosynthesematerial mit guter Stabilität, Resorption und Biokompatibilität.

Ziel dieser Pilotstudie war die Untersuchung von patientenspezifischen Molybdänimplantaten im Tiermodell. Vier Schweine erhielten mittels selektivem Laserschmelzverfahren angefertigte Implantate, die in zuvor präparierte Schädeldefekte eingesetzt wurden. Über 54 Tage erfolgten klinische Kontrollen sowie eine computertomografische- und histopathologische Analyse zur Beurteilung der Integration, Stabilität und Resorption der Implantate.

Keines der Tiere zeigte klinische Anzeichen von Entzündungen oder Unverträglichkeiten. Die chirurgischen Zugänge heilten komplikationslos und die radiologischen Bilder belegten eine stabile Implantatintegration ohne Osteolysen oder Implantatverluste. Bei einem Implantat trat ein minimaler Randbruch ohne funktionelle Einschränkungen auf. Die histopathologische Untersuchung bestätigte eine gute Gewebeverträglichkeit sowie Knochenneubildung von durchschnittlich 2,34 mm Dicke an den Implantat-Knochen-Kontaktflächen. Erste Anzeichen von Oberflächenkorrosionen wurden als dünne Oxidfilme sichtbar und deuteten auf eine beginnende Resorption der Molybdänimplantate hin, wobei diese jedoch unter den erwarteten Werten lag.

Die Studie zeigt, dass Molybdän als resorbierbares Osteosynthesematerial gute Stabilität und Biokompatibilität bietet. Eine ausgeprägtere Resorption könnte durch längere In-situ-Verweildauern oder Designmodifikationen erreicht werden. Die Ergebnisse liefern eine Grundlage für die Entwicklung resorbierbarer metallischer Implantate aus Molybdän als Alternative zu Titan, um sekundäre Operationen und deren Komplikationen bei Kindern zu reduzieren.

## **Abstract**

Titanium is the gold standard for osteosynthesis materials in paediatric craniofacial surgery. Despite its enormous stability and excellent biocompatibility, titanium requires surgical removal in up to 38% of cases to avoid growth disorders. In addition, aesthetic and functional problems can arise. Absorbable materials such as polylactides and magnesium alloys have so far been unable to sufficiently and satisfactorily meet the requirements for stability, biocompatibility and resorption. Recent studies see molybdenum as a potential absorbable osteosynthesis material with good stability, resorption and biocompatibility.

The aim of this pilot study was to examine patient-specific molybdenum implants in an animal model. Four pigs received implants made using a selective laser melting process, which were inserted into previously prepared skull defects. Clinical checks were carried out over a period of 54 days, along with a computed tomography and histopathological analysis to assess the integration, stability and resorption of the implants.

None of the animals showed clinical signs of inflammation or intolerance. The surgical incisions healed without complications and the radiological images showed stable implant integration without osteolysis or implant loss. A minimal marginal fracture occurred in one implant without functional limitations. Histopathological examination confirmed good tissue compatibility and new bone formation of an average of 2.34 mm in thickness at the implant-bone contact surfaces. Initial signs of surface corrosion became visible as thin oxide films and indicated the beginning of resorption of the molybdenum implants, although this was below the expected values.

The study shows that molybdenum offers good stability and biocompatibility as a resorbable osteosynthesis material. More pronounced resorption could be achieved through longer in situ retention times or design modifications. The results provide a basis for the development of resorbable metallic implants made of molybdenum as an alternative to titanium, in order to reduce secondary operations and their complications in children.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>BED:</b>	Backscattered Electron Detector
<b>BMBF:</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung
<b>CAD:</b>	Computer-Aided Design
<b>CAM:</b>	Computer-Aided Manufacturing
<b>CT:</b>	Computertomographie
<b>EDX:</b>	Energiedispersive Röntgenspektroskopie
<b>GV-Solas:</b>	Gesellschaft für Versuchstierkunde
<b>H&amp;E:</b>	Hämatoxylin & Eosin (Färbung)
<b>IFAM:</b>	Fraunhofer-Institut für Fertigungstechnik und Angewandte Materialforschung
<b>ISO:</b>	Internationale Organisation für Normung
<b>LAVES:</b>	Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
<b>MCH:</b>	Mittlerer Hämoglobingehalt
<b>MCHC:</b>	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
<b>MCV:</b>	Mittleres Zellvolumen
<b>Mo:</b>	Molybdän
<b>PGA:</b>	Polyglykolsäure
<b>PLA:</b>	Polymilchsäure
<b>PVK:</b>	Peripherer Venenkatheter
<b>Rz:</b>	Gemittelte Rauheit der Oberfläche
<b>SEM:</b>	Rasterelektronenmikroskopie (Scanning Electron Microscopy)
<b>SLM:</b>	Selektives Laserschmelzen
<b>VSP:</b>	Virtuelle chirurgische Planung (Virtual Surgical Planning)

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 <i>Craniosynostosen</i> .....	1
1.2 <i>Aktueller Stand der Wissenschaft im Bereich der Osteosynthesematerialien</i> .....	3
1.3 <i>Digitale Planung und Herstellung patientenindividueller Implantate</i> .....	6
1.4 <i>Tierversuchsantrag</i> .....	8
1.5 <i>Fragestellung und Ziele der Arbeit</i> .....	8
<b>2. Hoppe, Dominik Thomas, André Toschka, Nadia Karnatz, Henriette Louise Moellmann, Maximilian Seidl, Lutz van Meenen, Georg Poehle, Christian Redlich, and Majeed Rana. 2024. "Resorbable Patient-Specific Implants of Molybdenum for Pediatric Craniofacial Surgery—Proof of Concept in an In Vivo Pilot Study" Journal of Functional Biomaterials 15, no. 5: 118</b> .....	<b>9</b>
<b>3. Diskussion und Schlussfolgerung</b> .....	<b>10</b>
3.1 <i>Zusammenfassung der Ergebnisse</i> .....	10
3.1.1. <i>Biokompatibilität</i> .....	10
3.1.2. <i>Mechanische Stabilität</i> .....	10
3.1.3 <i>Resorptionsverhalten</i> .....	11
3.1.4. <i>Patientenspezifische Anpassung durch selektives Laserschmelzen (SLM)</i> .....	11
3.2 <i>Diskussion des in-vivo Versuches und der Ergebnisse</i> .....	11
3.2.1. <i>Biokompatibilität im Vergleich zu anderen Materialien</i> .....	12
3.2.2. <i>Mechanische Stabilität und Defektheilung</i> .....	12
3.2.3. <i>Herausforderungen im Resorptionsverhalten</i> .....	13
3.2.4. <i>Patientenspezifische Implantatherstellung durch SLM</i> .....	13
3.2.5. <i>Zusammenfassende Bewertung</i> .....	14
3.3 <i>Einordnung der Ergebnisse und Ausblick</i> .....	14
3.3.1. <i>Vergleich zu Titan und resorbierbaren Polymeren</i> .....	15
3.3.2. <i>Optimierungspotenziale und zukünftige Forschungsansätze</i> .....	15
3.3.3. <i>Potenzial für die personalisierte Medizin</i> .....	16
3.4 <i>Schlussfolgerung</i> .....	16
3.5. <i>Zusammenfassender Ausblick</i> .....	18
<b>4. Literatur- und Quellenverzeichnis</b> .....	<b>19</b>

## 1. Einleitung

### 1.1 Craniosynostosen

*Craniosynostosen* gehören zu den häufigsten Ursachen für Schädeldeformitäten im Kindesalter und stellen in der *pädiatrischen kraniofazialen* Chirurgie eine erhebliche Herausforderung dar. Sie entstehen durch die vorzeitige Verknöcherung einer oder mehrerer Schädelnähte, welches das Wachstum entlang dieser Nähte hemmt. Kompensatorisch gesteigertes Wachstum im Bereich von nicht verknöcherten Schädelnähten verursacht dabei charakteristische Deformitäten und führt zu einer ungleichmäßigen Schädelentwicklung [1]. *Craniosynostosen* haben eine weltweite Prävalenz von etwa 1 zu 2.000–2.500 Geburten, wobei isolierte Formen deutlich häufiger sind als syndromale Varianten [2]. Neben ästhetischen Einschränkungen können funktionelle Probleme wie erhöhter intrakranieller Druck, kognitive Einschränkungen und neurologische Symptome auftreten [3].

*Craniosynostosen* werden nach ihrer Ursache und dem Ausmaß der betroffenen Schädelnähte in isolierte (nicht-syndromale) und syndromale Formen eingeteilt. Isolierte *Craniosynostosen* machen etwa 85 % der Fälle aus und betreffen meist nur eine Schädelnaht [4]. Die häufigste Form ist die *Sagittalnahtsynostose (Scaphocephalus)*, die bei etwa 1 von 5.000 Geburten auftritt und eine längliche, schmale Kopfform verursacht [5]. Andere Formen sind die *koronare Synostose (Brachycephalus)*, die eine breite, abgeflachte Stirn zur Folge hat, und die *metopische Synostose (Trigonocephalus)*, die eine dreieckige Stirnform hervorruft und mit etwa 1 von 15.000 Geburten eine seltenere Variante darstellt [6]. Noch seltener ist die *Lambdanahtsynostose*, die zu asymmetrischen Deformitäten im hinteren Schädelbereich führt. Im Gegensatz dazu sind syndromale *Craniosynostosen*, wie sie etwa bei *Morbus Apert* oder *Crouzon-Syndrom* auftreten, oft genetisch bedingt und mit Mutationen in Genen wie *FGFR1*, *FGFR2*, *FGFR3* und *TWIST1* assoziiert. Diese Gene spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation des Knochenwachstums und der Schädelnahtbildung, indem sie Signale zur Zellproliferation und Differenzierung steuern. Mutationen führen zu einer vorzeitigen Verknöcherung der Schädelnähte, was die charakteristischen Fehlbildungen verursacht [7]. Diese syndromalen Formen sind in der Regel *autosomal-dominant* vererbt und zeigen häufig zusätzliche Fehlbildungen, wie Anomalien des Mittelgesichts, der Kiefer oder der Extremitäten, die eine multidisziplinäre Behandlung erfordern [7].

Die Folgen von *Craniosynostosen* können ohne Behandlung schwerwiegend sein [8]. Besonders bei multiplen oder syndromalen Formen tritt in bis zu 30 % der Fälle ein erhöhter *intrakranieller* Druck auf, der Symptome wie Sehstörungen, Kopfschmerzen und Entwicklungsverzögerungen auslösen kann [8, 9]. Auch bei isolierten *Einzelnahtsynostosen* können ästhetische Deformitäten erhebliche psychosoziale Belastungen verursachen, was die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnose und Intervention unterstreicht [10, 11].

Die Diagnostik von *Craniosynostosen* umfasst eine Kombination aus klinischer Untersuchung und bildgebenden Verfahren [5, 12]. Neben der *Palpation* knöcherner Verdickungen über den betroffenen Schädelnähten wird die Schädelform in Bildgebung wie Computertomografie oder Magnetresonanztomografie detailliert dargestellt [13]. In Fällen mit syndromalem Verdacht erfolgt eine genetische Untersuchung, um Mutationen zu identifizieren. Häufige genetische Tests umfassen die Analyse von FGFR1, FGFR2, FGFR3 und TWIST1, die Mutationen aufdecken, die mit Syndromen wie *Morbus Apert*, *Crouzon-Syndrom* und *Saethre-Chatzen-Syndrom* assoziiert sind [14]. Als ergänzendes Maß dient der *Cephalic Index* (CI), welcher das Verhältnis von Schädelbreite zu Schädelhöhe angibt. Eine niedriger CI ist typisch für den *Scaphocephalus*, während bei einem *Brachycephalus* ein erhöhter CI gemessen wird. Der CI ist hilfreich zur Beurteilung des Schweregrads und des Verlaufs der Schädeldeformität [15, 16].

Die chirurgische Therapie ist die Standardbehandlung von *Craniosynostosen* und verfolgt das Ziel, die Schädelform zu korrigieren, den *intrakraniellen* Druck zu senken und eine normale Gehirnentwicklung zu ermöglichen [17, 18]. Zwei hauptsächliche Behandlungsmethoden kommen dabei zur Anwendung: minimal-invasive endoskopische Techniken und offene chirurgische Verfahren. Die endoskopische Methode wird in den ersten drei bis vier Lebensmonaten durchgeführt und erfordert eine anschließende Helmtherapie zur Schädelmodellierung [19, 20]. Sie bietet Vorteile wie einen geringeren Blutverlust und kürzere Operationszeiten, ist jedoch nur bei frühzeitig diagnostizierten Fällen anwendbar. Die offene Operationsmethode wird bei komplexeren oder später diagnostizierten Fällen eingesetzt, idealerweise zwischen dem 6. und 9. Lebensmonat [17, 18]. Hierbei werden umfangreiche Schädelrekonstruktionen durchgeführt, oft unter Verwendung von 3D-gedruckten Schablonen, um präzise Anpassungen an die individuelle Anatomie des Kindes zu ermöglichen [21, 22].

Diese Methode bietet dauerhafte Korrekturen, ist jedoch mit höherem Blutverlust, weiteren intraoperativen Risiken und längerer Genesungszeiten verbunden [23, 24].

Moderne technologische Fortschritte wie der 3D-Druck und computergestützte Operationsplanungen haben die chirurgische Behandlung von *Craniosynostosen* maßgeblich verbessert [22, 23]. Sie ermöglichen individuelle patientenangepasste Lösungen und verbessern sowohl die funktionellen als auch die ästhetischen Ergebnisse erheblich [25]. Bei syndromalen Fällen wird die Behandlung zunehmend von interdisziplinären Teams durchgeführt, zu denen Neurochirurgen, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, Pädiater und Humangenetiker gehören [26]. Solche Ansätze haben die Erfolgsaussichten verbessert und tragen dazu bei, die langfristige Lebensqualität der betroffenen Kinder und ihrer Familien nachhaltig zu erhöhen [18 27].

Insgesamt zeigt sich, dass *Craniosynostosen* bei frühzeitiger Diagnose und gezielter Therapie erfolgreich behandelt werden können. Die Kombination aus chirurgischer Expertise, moderner Bildgebung und genetischer Diagnostik bietet neue Perspektiven, die nicht nur die Langzeitprognose verbessern, sondern auch die Risiken ästhetischer und funktioneller Defizite erheblich minimieren können.

## **1.2 Aktueller Stand der Wissenschaft im Bereich der Osteosynthesematerialien**

Titanimplantate gelten nach wie vor als Goldstandard im Bereich der *Osteosynthese* und finden breite Anwendung in der *kraniofazialen Chirurgie* [28, 29]. Titan überzeugt durch seine hohe mechanische Stabilität, exzellente Biokompatibilität und die einfache Handhabung während der Operation. Insbesondere in Bereichen mit hohen Belastungen, wie der Fixierung von Knochenfragmenten, bietet Titan eine zuverlässige Stabilität und Langlebigkeit. Allerdings stoßen Titanimplantate in der *pädiatrischen Chirurgie* an ihre Grenzen [29]. Bei Kindern können diese Implantate das natürliche Knochenwachstum hemmen, was zu Deformitäten oder asymmetrischem Schädelwachstum führt. Weitere Nachteile sind die mögliche *Palpierbarkeit* der Implantate unter der Haut sowie temperaturempfindliche Unannehmlichkeiten für die Patienten, die durch die hohe Wärmeleitfähigkeit von Titan entstehen können [30, 31]. Als Folge dessen, müssen diese Titanimplantate oft in einem zweiten, belastenden chirurgischen Eingriff entfernt werden [32]. Dieser

Prozess ist nicht nur mit erheblichen Risiken verbunden, sondern stellt auch eine emotionale Belastung für Patienten und ihre Familien dar.

Diese Einschränkungen haben den Bedarf an resorbierbaren Osteosynthesematerialien erhöht, die nach erfolgter Defektheilung vom Körper abgebaut werden können und somit die Notwendigkeit einer zweiten Operation vermeiden [33]. Zu den bisher entwickelten resorbierbaren Materialien gehören *Polymere* wie *Polyglykolsäure* (PGA) und *Poly lactide* (PLA). Diese Materialien werden bereits in verschiedenen chirurgischen Bereichen eingesetzt und zeichnen sich durch ihre biologische Abbaubarkeit aus. Dennoch weisen *Polymere* wie PGA und PLA erhebliche Einschränkungen auf. Ihre mechanische Stabilität ist oft unzureichend, insbesondere in Bereichen mit hohen Belastungen wie der Osteosynthese. Zudem können sie Entzündungsreaktionen hervorrufen, die durch die Freisetzung von Abbauprodukten wie Milchsäure ausgelöst werden. Diese Reaktionen können die Wundheilung beeinträchtigen und weitere Komplikationen wie allergische Reaktionen verursachen [34, 35].

Eine weitere Klasse potenzieller Osteosynthesematerialien stellen magnesiumbasierte Implantate dar, die ebenfalls resorbierbar sind und eine bessere mechanische Stabilität als *Polymere* aufweisen. Magnesium bietet ebenfalls eine gute Biokompatibilität. Allerdings ist das Resorptionsverhalten von Magnesium schwer vorhersehbar. Probleme wie eine ungleichmäßige Korrosion, die zu einer ungleichmäßigen Schwächung der Implantate führen kann. Darüber hinaus sind größere Materialdimensionen erforderlich, um die mechanische Stabilität von Titanimplantaten zu erreichen, was die Anwendung weiter erschwert [36-41].

Auf der Suche nach alternativen Materialien haben metallische Materialien wie Molybdän in den letzten Jahren an Aufmerksamkeit erlangt. Molybdän ist ein durch den Organismus resorbierbares Metall mit einer hervorragenden Kombination aus mechanischer Festigkeit, kontrollierter Resorption und Biokompatibilität [42]. Ein vorangegangener *in-vitro*-Versuch unserer Arbeitsgruppe zeigte, dass Molybdän weder in Maus- noch in menschlichen Zellen *Zytotoxizität* auslöst und den Anforderungen der Norm ISO 10993-5 für Biokompatibilität entspricht [42]. Langfristige *Immersionstests* unter simulierten physiologischen Bedingungen, welche in diesem Zusammenhang von unserer Arbeitsgemeinschaft durchgeführt

wurden, wiesen darauf hin, dass Molybdän eine gleichmäßige Degradation über mehrere Monate zeigt, ohne dabei toxische Nebenprodukte freizusetzen [42].

Um die klinische Anwendbarkeit von Molybdän zu evaluieren, wurde eine weitere Studie seitens unserer Arbeitsgemeinschaft durchgeführt. In einem Kleintiermodell wurden Ratten Molybdän- und Titanimplantate *subkutan* in die Nackenfalte implantiert. Im Anschluss erfolgte die Entfernung der Implantate samt umliegenden Gewebe zur weiteren Auswertung. Die Ergebnisse zeigten eine gute lokale Gewebeverträglichkeit von Molybdän, jedoch wurde eine Kapselbildung um die Implantate beobachtet, die den Abbauprozess verlangsamte. Im Gegensatz dazu traten keine systemischen Nebenwirkungen, wie Nierenschädigungen durch Abbauprodukte, auf. Diese Studien lieferten wichtige Hinweise auf die Biokompatibilität und Stabilität von Molybdän, verdeutlichten jedoch die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen, insbesondere in realitätsnäheren Modellen [43].

Die vorliegende Dissertation knüpft an diese Vorarbeiten unserer Arbeitsgemeinschaft an und erweitert die Untersuchungen auf ein großtierexperimentelles Modell, um die klinische Relevanz von Molybdänimplantaten in der *kraniofazialen* Chirurgie zu bewerten. Ein Schwerpunkt lag auf der Interaktion des Materials mit dem Knochengewebe und der Analyse des Resorptionsverhaltens im direkten Kontakt mit Knochen. Darüber hinaus wurde die Herstellung patientenspezifischer Implantate durch selektives Laserschmelzverfahren (SLM) erprobt. Dieses Verfahren ermöglicht die präzise Anpassung der Implantate an die anatomischen Gegebenheiten des Patienten und bietet damit eine vielversprechende Grundlage für personalisierte Medizin in der kraniofazialen Chirurgie. Durch die Kombination von Biokompatibilität, Stabilität und Individualisierbarkeit könnte Molybdän eine neue Ära in der Entwicklung resorbierbarer Implantate einläuten.

Zusammenfassend zeigt der aktuelle Stand der Wissenschaft, dass Titan zwar weiterhin der Goldstandard für Osteosynthesematerialien darstellt, jedoch signifikante Nachteile aufweist, insbesondere in der pädiatrischen Chirurgie. Resorbierbare Materialien wie *Polymere* und Magnesium haben zwar Fortschritte gebracht, sind jedoch in Bezug auf Stabilität und Resorption limitiert. Molybdän stellt eine vielversprechende Alternative dar, die durch gezielte Weiterentwicklungen das

Potenzial hat, diese Lücken zu schließen und die Therapie von Schädeldeformitäten, insbesondere bei Kindern, entscheidend zu verbessern.

### **1.3 Digitale Planung und Herstellung patientenindividueller Implantate**

Die präzise Anpassung von Implantaten an die individuellen anatomischen Gegebenheiten eines Patienten markiert einen bedeutenden Fortschritt in der modernen Medizin, insbesondere in der *kraniofazialen* Chirurgie [44]. Patientenspezifische Implantate (PSI) ermöglichen es, selbst komplexe Schädeldefekte präzise zu rekonstruieren, die Heilung zu beschleunigen und chirurgische Komplikationen zu minimieren [44]. Dabei sind digitale Planungstechnologien und moderne Fertigungsverfahren wie das selektive Laserschmelzverfahren (*Selective Laser Melting*, SLM) zentrale Elemente dieses Fortschritts. Durch die Kombination von hochentwickelter medizinischer Bildgebung mit präzisen Fertigungstechnologien hat sich dieser Ansatz als unverzichtbar in der Herstellung von Implantaten etabliert [45, 46].

Der erste Schritt zur Herstellung eines patientenindividuellen Implantats ist die digitale Planung, die mit der Erfassung hochauflösender Bilddaten durch Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) beginnt. Diese Bildgebungsverfahren ermöglichen eine dreidimensionale Rekonstruktion der Schädelstrukturen des Patienten, die anschließend mit spezieller CAD-Software (*Computer-Aided Design*) bearbeitet wird [47, 48]. Auf diese Weise wird ein digitales Modell erstellt, das die Grundlage für das Design des Implantats bildet.

Die Rekonstruktion des Defekts erfolgt durch die präzise digitale Analyse der Schädelgeometrie. Mit speziellen Algorithmen können fehlende Schädelbereiche virtuell rekonstruiert und symmetrische Konturen wiederhergestellt werden. Anschließend wird das Implantat so entworfen, dass es nicht nur den Defekt exakt ausfüllt, sondern auch durch Merkmale wie Porosität oder Verstärkungsstrukturen für eine optimale Stabilität und Gewebeintegration sorgt. Mithilfe simulationsgestützter Tests wird das Implantatdesign geprüft, bevor die Fertigung beginnt. Diese Tests umfassen mechanische Belastungsanalysen sowie Resorptionssimulationen, um die strukturelle Integrität und langfristige Funktionalität sicherzustellen. So werden mögliche Schwachstellen bereits in der Planungsphase erkannt und optimiert, wodurch chirurgische Risiken minimiert und intraoperative Anpassungen reduziert werden [49].

Ein zentraler Bestandteil der Herstellung patientenindividueller Implantate ist das SLM. Dieses additive Fertigungsverfahren, das häufig als "3D-Druck" bezeichnet wird, hat sich als führende Technologie in der Implantatherstellung etabliert. Beim SLM wird Metallpulver wie Titan, Kobalt-Chrom oder Molybdän Schicht für Schicht durch einen hochenergetischen Laserstrahl verschmolzen. Der Prozess beginnt mit dem Auftragen einer dünnen Pulverschicht auf eine Bauplattform. Der Laserstrahl schmilzt die Pulverpartikel an den Stellen, die durch das CAD-Modell definiert sind. Anschließend wird die Bauplattform abgesenkt, eine neue Pulverschicht wird aufgetragen, und der Vorgang wiederholt sich, bis das Implantat vollständig aufgebaut ist.

Das SLM-Verfahren bietet zahlreiche Vorteile. Es ermöglicht die Herstellung hochkomplexer Geometrien mit einer Genauigkeit im Mikrometerbereich. Dies ist besonders wichtig in der *kraniofazialen* Chirurgie, wo Implantate oft asymmetrische oder komplizierte Formen aufweisen müssen. Darüber hinaus können die Materialeigenschaften gezielt angepasst werden. Beispielsweise kann die Porosität der Implantatstruktur so gestaltet werden, dass sie die Integration in das umliegende Knochengewebe fördert, ohne die mechanische Festigkeit zu beeinträchtigen. Für Materialien wie Molybdän, die in der Forschung zunehmend als resorbierbare Implantatmaterialien untersucht werden, kann die Resorptionsrate durch spezifische Designanpassungen gesteuert werden. Zudem ist das Verfahren im Vergleich zu herkömmlichen Methoden wie Fräsen oder Gießen schneller und ressourceneffizienter, da weniger Materialverlust entsteht [50, 51, 52].

Die klinische Anwendung patientenindividueller Implantate hat in den letzten Jahren beeindruckende Fortschritte gemacht. In der *kraniofazialen* Chirurgie werden sie erfolgreich bei der Behandlung von Schädeldefekten nach Traumata, Tumoroperationen oder angeborenen Fehlbildungen wie *Craniosynostosen* eingesetzt. Moderne Technologien wie das SLM haben die Präzision und Effizienz der Implantatherstellung erheblich verbessert. Zukünftige Entwicklungen könnten durch die Integration bioaktiver Beschichtungen oder die Kombination mit biologischen Materialien die Gewebeintegration und Heilung weiter optimieren. Insgesamt hat die Kombination aus digitaler Planung und modernen Fertigungsverfahren die Möglichkeiten der personalisierten Medizin erweitert und dazu beigetragen, die Lebensqualität der Patienten nachhaltig zu verbessern [18, 27, 53].

#### **1.4 Tierversuchsantrag**

Die experimentellen Arbeiten wurden durch das niedersächsische Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LAVES; Aktenzeichen: 33.19-42502-04-22-00178), unter der Einhaltung ethischer Standards für Tierversuche, genehmigt.

#### **1.5 Fragestellung und Ziele der Arbeit**

Die vorliegende Dissertation verfolgte mehrere zentrale Ziele, die aus den übergeordneten Forschungsfragen der Arbeitsgruppe abgeleitet wurden. Erstens sollte die Biokompatibilität von Molybdänimplantaten im Großtiermodell evaluiert werden, um festzustellen, ob das Material entzündungsfreie Gewebeintegration ermöglicht. Besonderes Augenmerk lag hierbei auf der lokalen und systemischen Verträglichkeit der Implantate sowie auf der Bildung von neuem Knochengewebe an den Kontaktflächen zwischen Implantat und Knochen. Zweitens wurde die mechanische Stabilität der Implantate untersucht, um zu beurteilen, ob diese den Anforderungen für die Stabilisierung und Defektüberbrückung genügen. Drittens sollte das Resorptionsverhalten von Molybdän im Vergleich zu früheren Kleintiermodellen überprüft werden, insbesondere in Bezug auf Kapselbildung und Oberflächenveränderungen. Hierbei wurden unter anderem mikrostrukturelle Analysen durchgeführt, um den Abbauprozess des Materials besser zu verstehen. Zur Beantwortung dieser Fragen wurden vier Hausschweine im Großtiermodell operiert. Diesen Tieren wurden patientenspezifische Molybdänimplantate eingesetzt, die mithilfe von CAD/CAM und SLM hergestellt wurden. Die Implantate wurden in präparierte Defekte im Bereich der Schädeldecke eingesetzt und über 54 Tage hinweg klinisch untersucht. Daneben erfolgten radiologisch und histopathologisch Auswertungen sowie mehrere Blutanalysen. Ergänzend dazu wurden die explantierten Implantate einer detaillierten metallographischen Analyse unterzogen. Diese Arbeit leistet einen entscheidenden Beitrag zur Entwicklung resorbierbarer metallischer Implantate, die in der kraniofazialen Chirurgie Anwendung finden könnten. Sie schließt eine wichtige Lücke in der aktuellen Forschung, indem sie die klinische Anwendbarkeit und das Resorptionspotenzial von Molybdän unter realistischen Bedingungen untersucht.

**2. Hoppe, Dominik Thomas, André Toschka, Nadia Karnatz, Henriette Louise Moellmann, Maximilian Seidl, Lutz van Meenen, Georg Poehle, Christian Redlich, and Majeed Rana. 2024. "Resorbable Patient-Specific Implants of Molybdenum for Pediatric Craniofacial Surgery—Proof of Concept in an In Vivo Pilot Study" *Journal of Functional Biomaterials* 15, no. 5: 118.**



Article

# Resorbable Patient-Specific Implants of Molybdenum for Pediatric Craniofacial Surgery—Proof of Concept in an In Vivo Pilot Study

Dominik Thomas Hoppe <sup>1</sup>, André Toschka <sup>1</sup>, Nadia Karnatz <sup>1</sup>, Henriette Louise Moellmann <sup>1</sup>, Maximilian Seidl <sup>2</sup>, Lutz van Meenen <sup>3</sup>, Georg Poehle <sup>4</sup>, Christian Redlich <sup>4</sup> and Majeed Rana <sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Oral, Maxillofacial and Facial Plastic Surgery, University Hospital Düsseldorf, 40225 Düsseldorf, Germany; dominik.hoppe@med.uni-duesseldorf.de (D.T.H.); andre.toschka@med.uni-duesseldorf.de (A.T.); nadia.karnatz@med.uni-duesseldorf.de (N.K.); henriettelouise.moellmann@med.uni-duesseldorf.de (H.L.M.)

<sup>2</sup> Institute of Pathology, University Hospital Düsseldorf, 40225 Düsseldorf, Germany; maximilian.seidl@med.uni-duesseldorf.de

<sup>3</sup> Karl Leibinger Medizintechnik GmbH & Co. KG, 78570 Mühlheim, Germany; lutz.vanmeenen@klsmartin.com

<sup>4</sup> Fraunhofer Institute for Manufacturing Technology and Advanced Materials IFAM, Branch Lab Dresden, 01277 Dresden, Germany; georg.poehle@ifam-dd.fraunhofer.de (G.P.); christian.redlich@ifam-dd.fraunhofer.de (C.R.)

\* Correspondence: rana@med.uni-duesseldorf.de

**Abstract:** Titanium continues to be the gold standard in the field of osteosynthesis materials. This also applies to pediatric craniofacial surgery. Various resorbable materials have already been developed in order to avoid costly and risky second operations to remove metal in children. However, none of these resorbable materials have been able to completely replace the previous gold standard, titanium, in a satisfactory manner. This has led to the need for a new resorbable osteosynthesis material that fulfills the requirements for biocompatibility, stability, and uniform resorption. In our previous in vitro and in vivo work, we were able to show that molybdenum fulfills these requirements. To further confirm these results, we conducted a proof of concept in four domestic pigs, each of which was implanted with a resorbable molybdenum implant. The animals were then examined daily for local inflammatory parameters. After 54 days, the animals were euthanized with subsequent computer tomography imaging. We also removed the implants together with the surrounding tissue and parts of the spleen, liver, and kidney for histopathological evaluation. The molybdenum implants were also analyzed metallographically and using scanning electron microscopy. A blood sample was taken pre- and post-operatively. None of the animals showed clinical signs of inflammation over the entire test period. Histopathologically, good tissue compatibility was found. Early signs of degradation were observed after 54 days, which were not sufficient for major resorption. Resorption is expected with longer in situ residence times based on results of similar earlier investigations.

**Keywords:** resorbable; metallic; molybdenum; implant; pediatrics; craniosynostosis; cranioplasty; biocompatible; patient-specific; oral and maxillofacial surgery



**Citation:** Hoppe, D.T.; Toschka, A.; Karnatz, N.; Moellmann, H.L.; Seidl, M.; van Meenen, L.; Poehle, G.; Redlich, C.; Rana, M. Resorbable Patient-Specific Implants of Molybdenum for Pediatric Craniofacial Surgery—Proof of Concept in an In Vivo Pilot Study. *J. Funct. Biomater.* **2024**, *15*, 118. <https://doi.org/10.3390/jfb15050118>

Academic Editor: Sergio Olate

Received: 21 March 2024

Revised: 18 April 2024

Accepted: 24 April 2024

Published: 29 April 2024



**Copyright:** © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

The term craniosynostosis describes premature pathological ossification of the connective tissue growth plates in the region of the skull bones, which can lead to abnormal skull growth and thus to skull deformity in the child. If ossification is pathologically too early, growth perpendicular to the affected cranial sutures is inhibited and compensatory growth parallel to them is increased. As a result, typical deformities of the skull occur. The etiology of craniosynostoses has not yet been conclusively determined. In general, craniosynostoses are a rather rare clinical picture. The incidence is currently 3 to 6 cases per

10,000 births [1]. Scaphocephalus, in which there is premature closure of the sagittal suture, is the most common form, with an incidence of 1:2100 to 1:2500 births [2]. The classification of cranial suture synostoses results from the affected suture and the associated typical skull shape. Clinically superficial refers to deformation of the cranium as well as an increase in intracranial pressure due to inhibited cranial growth [3]. The indication for surgical therapy results from functional and aesthetic reasons. Most cases are associated with increasing intracranial pressure and its influence on the brain and visual acuity of the child. The aim of surgical interventions is to reduce intracranial pressure and to remodel the cranial bones [4]. Most surgical procedures are performed between 9 to 12 months of age [5]. In complex operations, parts of the skull are reshaped, manually placed, and fixed by means of titanium implants [6,7]. Conventionally, an open approach is often chosen, although minimally invasive approaches using endoscopes have already been described [8,9]. However, methods of open surgical procedures prove to be very subjective, as the remodeling of the skull is done according to the surgeon's assessments. This leads to variable, surgeon-specific outcomes with extended operating times. To improve pre-operative planning and reduce morbidity and operative risks, the use of computer-aided design (CAD), manufacturing (CAM), and virtual surgical planning (VSP) is becoming increasingly common [10–12].

Despite technical and surgical advancements, titanium implants remain the gold standard for osteosynthesis in oral and maxillofacial surgery [13]. The widespread use of titanium implants is based on their excellent mechanical properties, easy handling, adequate stability, and good biocompatibility. The disadvantages of using titanium implants include the palpability of the implants under the skin and possible discomfort in the area of the implants depending on the ambient temperature [14,15]. In addition, growth restrictions may occur if body growth is not fully completed. As a result, titanium implants are removed in a second operation in 5–38% of cases [13]. In pediatric surgery, in particular, the question of removing the inserted osteosynthesis materials frequently arises. Due to fears of growth inhibition of the affected bones, removal of the inserted osteosynthesis systems after healing is recommended in the literature [16,17].

Against this background, the question arises of a new resorbable osteosynthesis material that resembles the requirements of titanium and at the same time eliminates the need for risky second metal removal procedures in children [18]. Various resorbable materials have already been developed for this purpose [19,20]. These can be divided into two large groups, which are metallic and non-metallic materials.

Magnesium or magnesium alloy-based implants are well investigated and have received market authorization for some indications. Successful applications have been described in orthopedics in particular (e.g., MAGNEZIX<sup>®</sup> CS from Syntellix AG, Hanover, Germany) [21]. The advantages of the use of magnesium-based implants lie in their good biocompatibility and bone integration [22–24]. Despite promising applications, significant drawbacks also emerge. These include the need for greater dimensioning of the implants to achieve the same stability as titanium, as well as unpredictable and irregular resorption [25]. Another group of resorbable osteosynthesis materials are implants made of polylactic acids (PLA) or polyglycolic acid (PGA). These are already being used extensively in oral and maxillofacial surgery, for example, in the systems of Lactosorb<sup>®</sup> (Biomet Inc., Jacksonville, FL, USA) and RapidSorb<sup>®</sup> (DePuy Synthes CMF, West Chester, PA, USA) [26]. Another example is the resorbable polymer Poly(D,L-lactide) (PDLLA), which is already well-established in craniofacial and maxillofacial surgery. One example is the SonicWeld Rx<sup>®</sup> system (KLS Martin, Tuttlingen, Germany). However, low mechanical load-bearing capacity with consequently larger dimensions and post-operative complications such as inflammation, immune reactions, and wound dehiscence are problematic in application [27].

In summary, there are currently no resorbable materials that can be compared to gold-standard titanium. Against this background, molybdenum (Mo) represents an interesting alternative to previous materials [28]. As an essential trace element, it is found in the human body and is excreted through the kidneys [29]. At the same time, it shows sufficient mechanical stability and biocompatibility. In a series of *in vivo* experiments by Schauer

et al., it was shown that molybdenum arches ( $\varnothing$  250  $\mu\text{m}$ ) implanted in the abdominal aorta of Wistar rats had a degradation rate of 13.5  $\mu\text{m}/\text{year}$  [30]. In a similar series of experiments by Sikora-Jasinska et al., it was shown that six months after implantation of molybdenum stents in the artery of mice, considerable resorption occurred. The original diameter of the inserted molybdenum implant was  $128.9 \pm 2.4 \mu\text{m}$ . After six months of *in vivo* storage, a reduction of  $34.5 \pm 1.5\%$  was observed [31].

In our recent work on molybdenum, it was demonstrated through *in vitro* and *in vivo* experiments that molybdenum has excellent biocompatibility, stability, and uniform absorption [32]. For this purpose, we implanted molybdenum and titanium implants subcutaneously in the nuchal fold of 96 rats. Subsequently, we removed the implants, along with the spleen, liver, and kidney from one-third of the test animals after 12, 24, and 52 weeks. After histopathological evaluation and metallographic assessment, good biocompatibility was demonstrated. However, the resorption of the implants was below the expected resorption. This is most likely due to the encapsulation of the implants, which was subsequently revealed in the histopathological evaluation [32].

Following Krenn et al., we analyzed the surrounding tissue of the implants for capsule formation according to the Krenn score. After 12 weeks, some of the test animals already showed capsule formation around the implants, which is retrospectively seen as a reason for a lack of resorption of the molybdenum implants [32]. For the test times for removing the implants, we orientated ourselves on the *in vitro* test we had previously carried out. In this test, biocompatibility was demonstrated on cells in accordance with ISO standard 10993-5 [33]. We also investigated the mechanical strength of pure molybdenum sheet metal of 95  $\mu\text{m}$  thickness. For this purpose, we stored the test pieces in a simulated body fluid (SBF) according to Kokubo with a pH value of 7.4. After 2, 4, and 6 months, we tested the tensile strength of the molybdenum pieces. After 6 months, there was a loss of mechanical strength of about 50%. Based on the data, a complete loss of stability was expected after 7.5 to 9 months. [34].

Based on the positive results, the next step and goal of the experiment was the fabrication of a generic implant model suitable for semi-automated fitting for specific geometries. In addition to the applicability of the new resorbable implants made of molybdenum, biological compatibility, stability, and osteointegration were to be assessed. In addition, the inserted molybdenum implants should be examined for possible resorption. Our preliminary work in the rat model already showed capsule formation after 12 weeks. One of the aims of this pilot study was to investigate whether such capsule formation also occurs under direct contact between the molybdenum implant and bone at this early stage and prevents possible resorption. We therefore removed the molybdenum implants after 54 days.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Materials

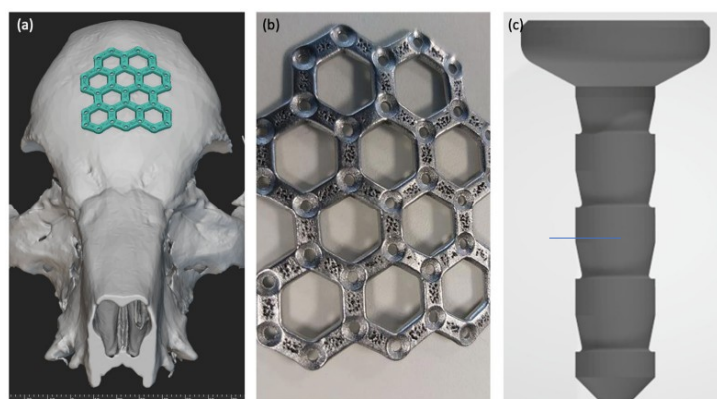
#### 2.1.1. Animal Model

Four domestic pigs at 10–14 percent of their adult weight (250 kg) were included in the experiment. Accordingly, the animals had a weight of 24–34 kg. The animals came from the Ferkelerzeugergemeinschaft Springe-Burgdorf e.V. (Niedersachsenstraße 19, 31832 Springe, Deister, Germany). Two female and two male pigs were selected to control for sex-related results. The pigs were initially housed in a separate area with no direct contact with other animals. Specific protective clothing was worn and regular cleaning and disinfection of the working paths, stall, and functional areas were carried out. The pigs were fed with commercially available pig feed throughout the entire period. There was always free access to drinking water. Prior to surgery, the pigs were allowed to fast for a maximum of 18 h and continued to have access to water. In the chronic part of the experiment, animals were kept post-operatively in a recovery box (2.5  $\times$  2.5 m) on a rubber mat under a heat lamp until full awakening. On the first post-operative day, re-housing in small groups of no more than four animals was provided.

All trials were approved by the Lower Saxony State Office for Consumer Protection and Food Safety (LAVES Niedersachsen, Germany; file number 33.19-42502-04-22-00178), which is responsible for processing animal experiment applications in accordance with the Animal Welfare Act (TierSchG) in Lower Saxony.

### 2.1.2. Implants

The implants were manufactured by KLS Martin (Tuttlingen, Germany) using the selective laser melting process (SLM) and prepared for surgical use. Specimens were produced on SLM 125 machines (SLM Solutions, Lübeck, Germany), which follow an identical build strategy. In this process, a thin layer of powder is applied to a building platform, and subsequently, a laser is used to melt the powder particles together. The building platform is then lowered, and a new layer of powder is applied and fused. This layer-by-layer approach enables the construction of the desired implant geometry. Each specimen was designed with multiple hexagon structures (Figure 1), a  $\varnothing$  14 mm diameter, and a bar dimension of  $3.5 \times 1.3$  mm (width and thickness). The overall dimension of the structure should cover a defect size of  $25 \times 40$  mm; therefore, an outline contour of  $40 \times 50$  mm was chosen. KLS Martin utilized molybdenum powder (Mo-PDMPB) obtained from H.C.—Starck (Goslar, Germany), which had a molybdenum content of  $>99.5\%$  and a particle size between  $15\text{--}44 \mu\text{m}$ . To achieve the desired surface finish, the specimens underwent plasma polishing for 7 min using a nontoxic electrolyte developed and applied by H&E (Moritzburg, Germany), resulting in an average surface roughness of  $R_z \text{ max} < 30 \mu\text{m}$ . To ensure the safety and suitability of the implants for surgical applications, the fabricated specimens underwent gamma sterilization at a high dose ( $\geq 25 \text{ kGy}$ ). For specimen fixation, pins with a diameter of 1.1 mm and a length of 4.9 mm were produced using identical SLM parameters and raw materials.



**Figure 1.** Representation of digital implant planning and a finished implant. (a) Digital planning and adaptation of the implant design to the skull's geometry. (b) Industrially manufactured and already plasma-polished implant made of molybdenum before insertion. (c) 4.9 mm long pin for individual attachment of the implants.

## 2.2. Methods

### 2.2.1. Study Design

A total of four animals were implanted with an implant made of molybdenum. Pre-operatively, a blood sample was taken. Subsequently, the animals were visited three times a day for the first three post-operative days. Thereafter, two visits were made daily until the end of the experiment. The evaluation was based on the Pig Grimace Scale according to the recommendations of the Society of Laboratory Animal Science (GV Solas) [35]. In addition, possible local signs of inflammation were documented. After 4 weeks, a blood sample

was taken from all test animals again. The animals were then euthanized. Immediately afterwards, computer topographic imaging of the animals' skulls and removal of the spleen, liver, and kidney took place (Figure 2). In addition, the implants were removed together with the surrounding tissue. Finally, histopathological evaluation of the tissue samples and metallographic analysis of the retrieved implants were performed.

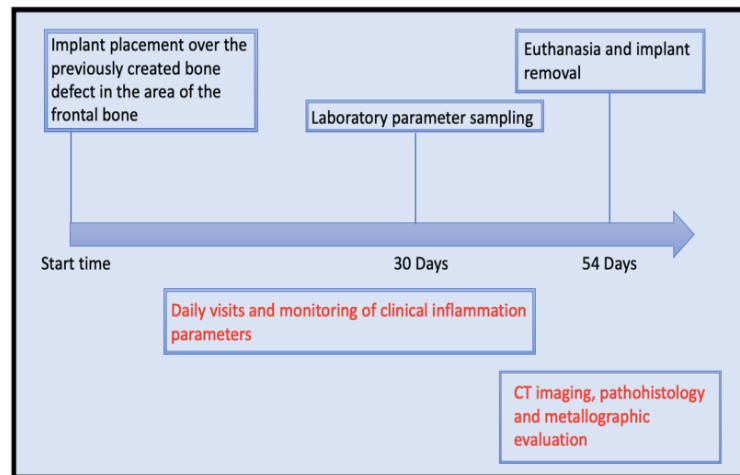


Figure 2. Timeline of the in vivo trial.

### 2.2.2. Pre-Operative Management and Premedication

All four domestic pigs were operated on under general anesthesia with tracheal intubation. Food restriction was initiated 18 h before premedication, and water access was maintained until just before premedication. Premedication with 2 mg/kg weight-adapted azaperone (Stresnil® Elanco GmbH, Cuxhaven, Germany) and 10–15 mg/kg weight-adapted ketamine (Ketaset® Zoetis, Parsippany, NJ, USA) was performed in the preparation room. Venous access via an indwelling peripheral venous catheter (PVK) was obtained through the ear vein. For this purpose, this area was shaved, cleaned, and disinfected. Propofol (Disoprivan® Aspen Germany GmbH, Munich, Germany) at a 3 mg/kg weight-adapted dose was then applied. Intubation was performed by means of an endotracheal tube. Eye ointment (Bepanthen® Bayer, Grenzach-Wyhlen, Germany) was applied to the conjunctival sacs to protect the eyes. The animal's skin was cleared of bristles and cleaned while still in the preparation room in the appropriate surgical area.

### 2.2.3. Surgical Implantation of the Molybdenum Implants

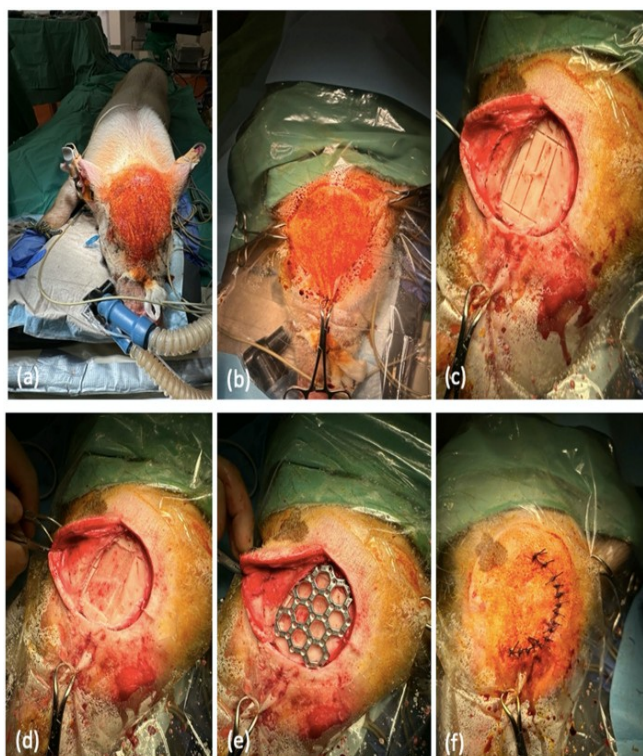
In the operating room, the animal was connected to the anesthesia machine. Inhalation anesthesia was induced by a mixture of the anesthetic gas isoflurane (Sedaconda® Sedana Medical AB, Danderyd, Sweden) and oxygen.

The respiratory rate was set at 14–16/min and the respiratory volume at 8–10 mL/kg body weight.

Intraoperative analgesia with fentanyl (bolus 0.002 mg/kg and continuous drip 0.003–0.005 mg/kg/h) was administered. An isotonic electrolyte solution was administered for volume substitution. The amount was 5–10 mL/kg/h.

We placed the animals in a prone position on a warming mat with the limbs restrained to stabilize the position. Then, we cleaned and disinfected all the places where a skin incision or puncture was made (Figure 3a,b). For local anesthesia, we injected the local anesthetic mepivacaine (Meaverin® PUREN Pharma GmbH & Co. KG, Munich, Germany) into the incision margins before each incision. First, we detached the skin galea flap from the periosteum approximately up to the supraorbital bulge. Laterally, the flap was dissected over the temporal fascia. We were then able to cut and detach the periosteum along the

coronal sutures and along the attachment of the temporalis muscle. It was left frontally pedicled to be used to cover defects. After preparation, the osteotomy lines were drawn. These described a rectangle of  $2.5 \times 5$  cm and included parts of the sagittal sutura. The next step was the removal of a bone flap, for which the  $2.5 \times 5$  cm rectangle was sawn out with an oscillating saw (Figure 3c). The bone flap was then lifted with a raspatory. We left the internal lamina intact and avoided exposing the dura mater (Figure 3d). We were then able to bridge the resulting lesions by inserting the new molybdenum implants (Figure 3e). Afterwards, the inserted implants could be fixed with the help of prefabricated pins. To do this, we drilled holes in the bone in the area of the implant edges, into which the pins could then be inserted with clamping tension. We were able to use the drill holes already made in the implants as a guide. After fixing the implants, the periosteal flap was folded back, covering most of the bone gap. After repositioning the skin-galea flap, we performed a two-layer wound closure. For this, we used Vicryl sutures (Vicryl® Ethicon, Raritan, NJ, USA) to avoid suture removal (Figure 3f). Finally, local anesthesia was repeated with bupivacaine (Carbostesin® AstraZeneca PLC Cambridge, UK).



**Figure 3.** Surgical implantation of the molybdenum implants. (a) Positioning and intubation pre-operatively in the operating room with the surgical area already cleaned and disinfected. (b) Sterilely covered surgical area in the region of the os frontale. (c) Incision of an already severed periosteum in the region of the os frontale. In addition, an already created defect of  $2.5 \times 5$  cm in size. (d) Removed externa of the skullcap and view of the interna, which was left completely intact. (e) Inserted and fixed molybdenum implant over the defect situation. (f) Finally, multi-layer wound closure and suturing using Vicryl sutures.

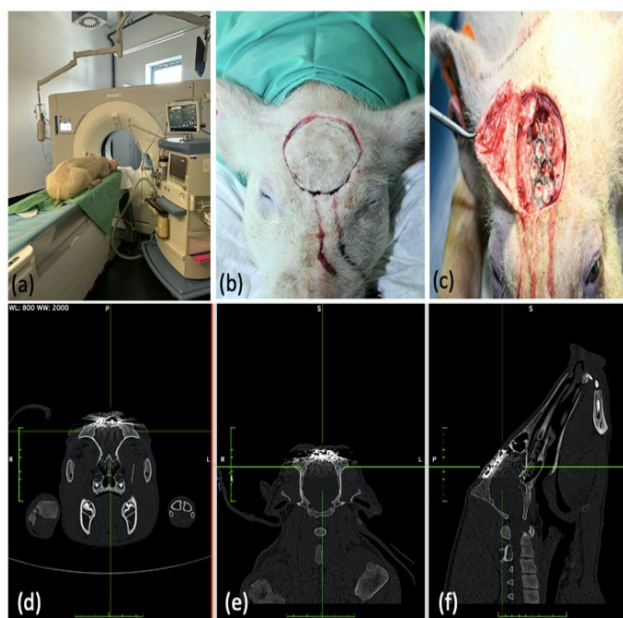
Vital signs were monitored regularly by electrocardiogram, pulse oximeter, reflex testing, and blood pressure measurement, and were documented in the anesthesia record every 20 min to verify adequate depth of anesthesia as well as analgesia.

#### 2.2.4. Post-Operative Management

At the end of the surgical procedure, the surgical wounds were disinfected and cleaned. Finally, a spray bandage was applied. The anesthesia was terminated after safe stabilization and extubation followed. The animal was given analgesic with butorphanol (Dolorex® Rahway, Rahway, NJ, USA) at a dose of 0.2 mg/kg weight-adapted. The animal was then transported to the stable area where its vital signs were checked. Here, respiration was monitored for one hour based on oxygen saturation and the animal was observed clinically. The animals were then visited daily for 54 days and checked for local signs of inflammation. Three visits were made daily during the first post-operative week. In addition, pain medication with 4 mg/kg carprofen (Rimadyl® Zoetis Deutschland GmbH, Berlin, Germany) and 0.2 mg/kg weight-adapted butorphanol (Dolorex® Rahway, Rahway, NJ, USA) was given to all animals for five days post-operatively. An antibiotic shield with amoxicillin/clavulanic acid was also given for the above-mentioned period.

#### 2.2.5. Euthanasia, Computer Tomography, and removal of Implants and Organs

After 54 days, the pigs underwent a final clinical examination and were then euthanized. The animals were euthanized under anesthesia. Premedication was carried out with xylazine (Rompun® Bayer Animal Health GmbH, Leverkusen, Germany) and induction of anesthesia with propofol (Disoprivan® Aspen Germany GmbH, Munich, Germany). Euthanasia was then performed under deep anesthesia with potassium chloride (1–2 mmol/kg, equivalent to 75–120 mg/kg). Afterwards, computer tomography of the four pig skulls was performed (Figure 4a,d,e,f). After imaging, the spleen, liver, and kidney were removed from all four animals for subsequent histopathological evaluation. In addition to the organ samples, we explanted the inserted implants, including surrounding hard and soft tissue in all four animals (Figure 4b,c). We also performed a histopathological examination of these tissues and a metallographic evaluation of the removed implants for material properties.



**Figure 4.** Post-operative computed tomography as well as explantation of the molybdenum implants after euthanasia. (a) Computed tomography of the skull using Phillips Iron Spectral CT. (b,c) Exposure and in situ molybdenum implant with healed defect situation and successful osseointegration. (d–f) Computed tomographic imaging of the osseointegrated molybdenum implants in coronal, axial, and sagittal planes.

### 2.2.6. Histopathological Processing and Examination

Two bone samples were taken from each animal for further embedding and analysis. The tissues were then fixed in formaldehyde. For further processing, the molybdenum implants were removed from the skull bones and the bone samples were decalcified using ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). The extracted molybdenum implants were sent to the Fraunhofer Institute for Manufacturing Technology and Advanced Materials IFAM Dresden (Germany) for further metallographic analysis. After paraffin embedding, the blocks were cut into 1.5  $\mu\text{m}$  thick layers. In addition, H&E staining was performed with subsequent digitization of the slides. We used the Aperio slide scanner (Leica Biosystems, Nussloch, Germany) with a 40 $\times$  objective lens and a resolution of 0.2529  $\mu\text{m}$  per pixel. For further analysis and evaluation of the digital slides, we used the QuPath software (PMID: 29203879), version 0.4.4. The preparation and evaluation of the tissue samples was carried out in collaboration with the histopathological institute of the University Clinic Düsseldorf (Düsseldorf, Germany). The cranial bone specimens were analyzed in accordance with ISO 10993-6 for the biological evaluation of medical devices. The region of interest (RIO) for the evaluation was the bone tissue in the area around the site of implant placement and, in particular, the area of direct contact between the molybdenum implant and the newly formed bone beneath it. In addition, the defect sites were analyzed for the strength of the newly formed bone in the area of the previously surgically created defect situation.

### 2.2.7. Analysis of the Metallographic Cross Sections

For metallographic analysis, the molybdenum implants were first removed from the skull bone. After cleaning, the metallographic cross-sections of the explanted metal implants were prepared by embedding in resin and then by metallographic preparation: Embedding in resin served to improve the handling of the samples and to support the edge areas to avoid possible fractures. Metallographic preparation was used to visualize the grain structures of the samples. For this purpose, the embedded implants were first ground with SiC paper in three steps (with successively finer grain size), followed by polishing in two steps with aluminum oxide and diamond suspension. The surface of the polished cross-section was then examined using a light microscope (Zeiss Axiocam 208 color, Oberkochen, Germany). In addition, the surface of an explanted sample in the as-is state (i.e., without metallographic preparation) was analyzed using EDS (energy dispersive X-ray spectroscopy) in an SEM (scanning electron microscope) to determine the elemental composition of possible degradation products. For this purpose, we used the JSM-IT800 device (JEOL GmbH, Germany). This is a field-emission scanning electron microscope that provides ultra-high-resolution images with a resolution limit of up to 1 nm. This means that two image points with a distance of 1 nm can still be distinguished, allowing the microstructure of metals to be analyzed down to the nano range. This also makes it possible to analyze the local chemical composition, crystal structure, and orientation.

## 3. Results

A total of four test animals were included in the trial and operated on. None of the test animals had to be removed from the experiment prematurely. From the first post-operative day until euthanasia, none of the test animals showed any clinical signs of inflammation or intolerance. After just a few days, the cutaneous access routes healed without complications, leaving a dense, irritation-free scar.

The four animals operated on (two female and two male pigs) weighed  $29.00 \pm 5.00$  kg at the time of surgery. The operation took an average of  $35.00 \pm 27.80$  min.

Before the molybdenum implants were inserted, the animals underwent a laboratory blood analysis (Table 1).

The leucocyte count was  $12.60 \pm 6.02$  G/l, the erythrocyte count was  $6.03 \pm 0.93$  T/l, and the platelet count was  $121.00 \pm 74.10$  G/l. The hemoglobin value was  $102.00 \pm 17.80$  g/l and the hematocrit was  $0.30 \pm 0.05$  I/l. The other erythrocyte indices were as follows: MCV  $50.20 \pm 0.675$  fl, MCH  $17.20 \pm 0.41$  pg, MCHC  $341.00 \pm 5.60$  g/l.

**Table 1.** Overview of pre-operative blood analysis.

Animal Identification	Leucocytes (10–22 G/l)	Erythrocytes (5.8–8.2 T/l)	Haemoglobin (108–148 g/l)	Haematocrit (0.33–0.45 l/l)	MCV (50–65 fl)	MCH (17–21 pg)	MCHC (300–350 g/l)	Thrombocytes (180–600 G/l)
11/23 ♀	(+) 22.70	7.05	124.00	0.36	51.10	17.60	344.00	162.00
12/23 ♂	12.60	5.12	(–) 88.00	(–) 0.26	50.80	17.20	338.00	78.00
13/23 ♀	(–) 8.60	5.42	(–) 90.00	(–) 0.27	49.80	16.60	333.00	79.00
14/23 ♂	12.60	6.63	114.00	0.33	49.80	17.20	345.00	232.00

Leukocytosis is observed in the test animal 11/23. In the animals with the identification numbers 12/23 and 13/23, anemia was present, which was accompanied by leucopenia in animal 13/23.

Furthermore, a parasitological fecal examination was carried out on animal 13/23 without detecting any pathogens.

After 4 weeks, a further laboratory chemical blood test was carried out on the test animals (Table 2). The post-operative blood count showed  $11.50 \pm 2.32$  G/l leucocytes,  $6.05 \pm 0.33$  T/l erythrocytes, and  $331 \pm 104$  G/l platelets. The post-operative hemoglobin value was  $106.00 \pm 5.91$  g/l and the hematocrit was  $0.32 \pm 0.01$  l/l. The other post-operative erythrocyte indices are as follows: MCV  $52.00 \pm 0.65$  fl, MCH  $17.50 \pm 0.42$  pg, MCHC  $335.00 \pm 6.35$  g/l.

**Table 2.** Overview of post-operative blood analysis.

Animal Identification	Leucocytes (10–22 G/l)	Erythrocytes (5.8–8.2 T/l)	Haemoglobin (108–148 g/l)	Haematocrit (0.33–0.45 l/l)	MCV (50–65 fl)	MCH (17–21 pg)	MCHC (300–350 g/l)	Thrombocytes (180–600 G/l)
11/23 ♀	14.90	5.99	(–) 104.00	0.31	51.80	17.40	335.00	249.00
12/23 ♂	12.70	6.12	111.00	0.32	52.30	18.10	347.00	238.00
13/23 ♀	10.30	5.5	(–) 97.00	(–) 0.29	52.70	17.60	334.00	434.00
14/23 ♂	(–) 9.90	6.25	(–) 107.00	0.32	51.20	17.10	334.00	413.00

The experimental animals 11/23, 13/23, and 14/23 had anemia post-operatively. Animal 14/23 also showed leukopenia.

Comparing the pre-operative and post-operative values, the following is noticeable. The leucocytes and erythrocytes drop post-operatively, but there is no significant difference with  $t(3) = 1.04, p = 0.373$  for the leucocytes and  $t(3) = 0.208, p = 0.848$  for the erythrocytes. For the platelets, a significant increase can be observed with  $t(3) = -3.45, p = 0.041$  (Figure 5).

For the hemoglobin values, with  $t(3) = -0.0812, p = 0.940$ , as well as for hematocrit values with  $t(3) = -0.215, p = 0.844$ , no significant difference can be found (Figure 6).

For the comparison of the erythrocyte indices, only the comparison of the pre- and post-operative MCV with  $t(3) = -3.53, p = 0.039$  shows a significant increase. The comparison of MCH with  $t(3) = -1.25, p = 0.299$  as well as of MCHC with  $t(3) = 0.538, p = 0.628$  is not significant (Figure 7).

Following euthanasia, the four pig skulls underwent computerized tomography to assess the implant position and implant stability, and to rule out possible local osteolysis.

None of the test animals showed radiographically visible osteolytic processes. There was no dislocation in any of the implants. None of the inserted molybdenum implants showed a clinically relevant loss of stability such as extensive implant fractures or metal loosening. Only one implant (test animal 11/23) showed a minimal marginal fracture without severe dislocation (Figure 8).

The evaluation of new bone formation in the cranial implants shows an average thickness of  $2.34 \pm 0.86$  mm. Histopathological analysis of the specimens according to the ISO 10993-6 grading scheme revealed  $2.63 \pm 0.92$  polymorphonuclear cells. The other cell types include  $3.13 \pm 0.99$  lymphocytes,  $1.13 \pm 0.64$  macrophages,  $0.625 \pm 0.74$  giant cells, and no plasma cells. Examination of the tissue revealed no necrosis, infection, tissue degeneration, fatty infiltrates, or fibrinous exudates. Half of the samples ( $n = 4$ ) showed minimal neovascularization. Fibrocytes or fibrous connective tissue showed values of  $0.875 \pm 0.835$ . Calculating the total score results in an average value of  $3.38 \pm 0.52$ .

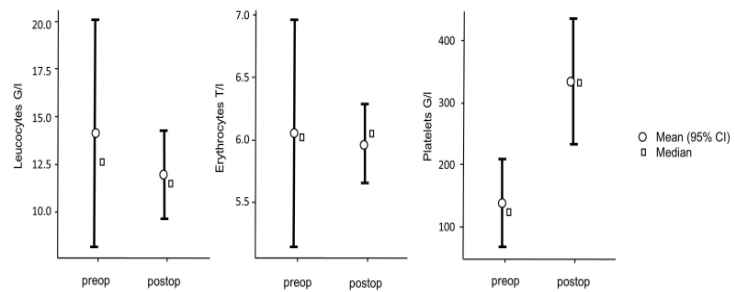


Figure 5. Comparison of the pre- and post-operative blood count.

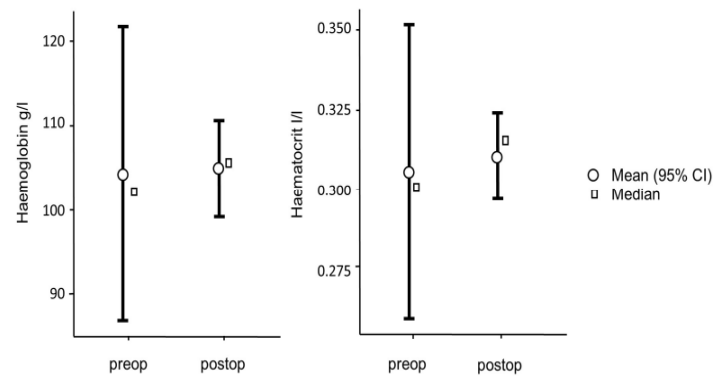


Figure 6. Comparison of the pre- and post-operative hemoglobin and hematocrit.

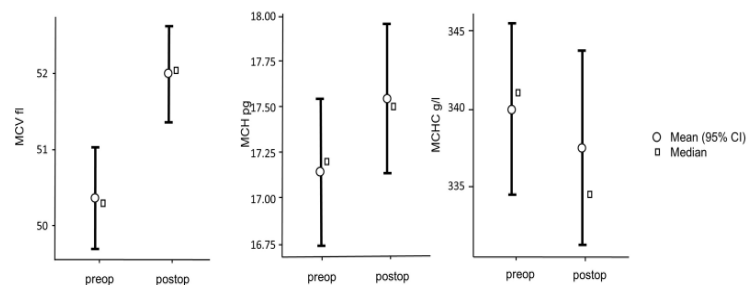
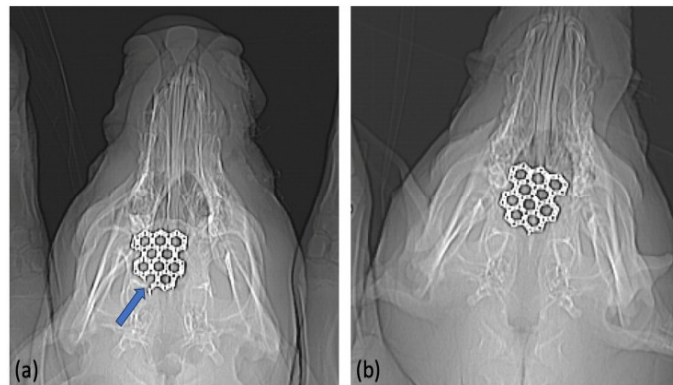
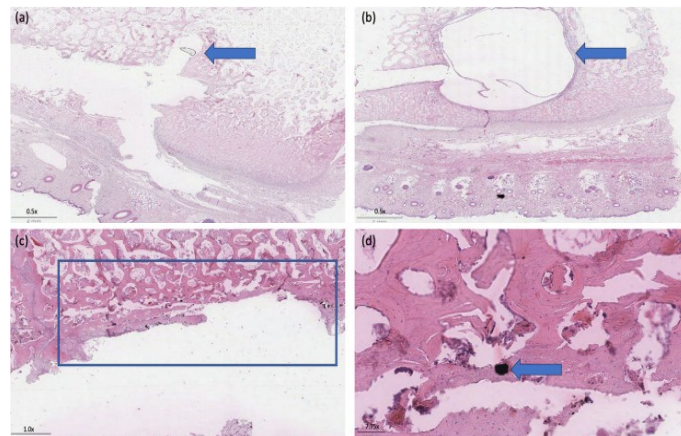


Figure 7. Comparison of the pre- and post-operative erythrocytes-indices.



**Figure 8.** Post-operative X-ray imaging. (a) Shows the molybdenum implant in situ (animal 11/23). Minimal fracture of the implant in the marginal area (see arrow). (b) Shows an intact molybdenum implant without signs of implant dislocation or implant fractures (animal 13/23).

One sample showed a cyst measuring  $8.84 \times 6.10$  mm with respiratory epithelium, which is most likely post-traumatic (Figure 9).



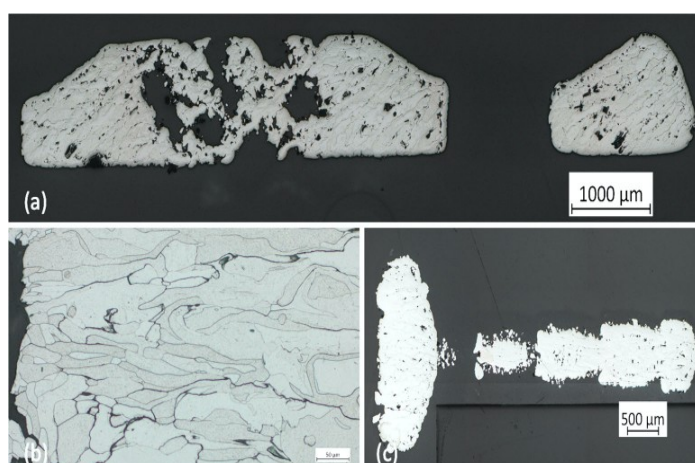
**Figure 9.** Example of the histopathological evaluation of the tissue surrounding the implants. (a) Shows the former position of the molybdenum pin with the surrounding newly formed bone structure (animal 13/23), (see arrow top left). (b) Shows the cystic tissue, which is most likely post-traumatic (animal 12/23), (see arrow above right). (c) Exemplifies the ROI below the implantation site for evaluation of the surrounding bone structure (see outline), (animal 11/23). (d) A remaining molybdenum particle can be seen, which was integrated into the newly formed bone tissue (see arrow bottom right), (animal 14/23). H&E staining was performed.

The histopathological evaluation of the removed parts of the liver, spleen, and kidney showed no reactive changes or deposits of molybdenum.

After explantation, none of the molybdenum implants showed any macroscopically visible resorption. The metal surface showed a greyish-bluish and inhomogeneous coloration. This indicates some surface degradation in the form of thin oxide films which cause the discoloration.

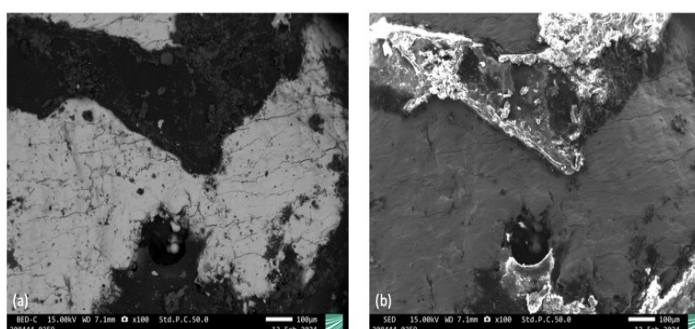
The metallographic analysis of the removed molybdenum implants confirmed the macroscopic findings. None of the four implants removed showed any resorption yet. However, compared to other investigations of molybdenum implants, the residence time after implantation was much shorter (54 days vs. up to 1 year). The formation of an oxide

layer was also not evident. Inside the samples, an inhomogeneous, partly porous, and partially incompletely fused metallic structure was found. These findings were evident in all four implants removed, regardless of the test animal. Due to the undetectable resorption, no difference was apparent compared to the reference sample, which was not used in situ. Overall, the surface appears relatively rough when viewed under a microscope (Figure 10).



**Figure 10.** Metallographic cross-sections of the molybdenum implants. (a) A cross-section of an implant bar is shown. The porous structures are recognisable. (b) The picture shows a section of an implant with an illustration of the partly inhomogeneous metal structure. The incomplete fusion of the molybdenum particles can be seen. (c) A fastening pin made of molybdenum is shown in longitudinal section. The cross-section through the pin is slightly off the centre axis, which explains the gaps.

The scanning electron microscope (SEM) showed a lighter basic structure (especially the heavier molybdenum) and darker features (the area with less molybdenum) in the BED contrast. The degradation products of molybdenum normally appear lighter in color because they contain oxygen, calcium, sodium, and traces of other elements. The EDX measurements also showed these elements qualitatively in the darker areas. There were therefore detectable decomposition products in the darker areas, albeit in small amounts. The EDX measurements in the lighter areas showed predominantly molybdenum. Apparently, there were few degradation products present (Figure 11).



**Figure 11.** SEM micrograph of the surface of a strut of sample [13/23] after explantation (left: BED contrast; right: SED contrast). (a) Shows the SEM micrograph in BED contrast: Darker area in the BED image correspond to detection of O, Ca, and Na by EDX, indicating the formation of a thin layer of degradation products in some areas of the surface. In contrast, in the areas appearing bright, EDX indicates that the formation of degradation products is negligible. (b) Shows the SEM micrograph in SED contrast: The image mainly shows surface topographic features such as edges and height differences.

#### 4. Discussion

Following our previous successful *in vitro* and *in vivo* experiments on the biocompatibility of molybdenum in the organism [32,34], our overriding aim was to demonstrate the feasibility of using new resorbable implants made of molybdenum as they could later be used in everyday clinical practice. In addition, we wanted to explore the biocompatibility of the new molybdenum implants under direct bone contact in the organism as well as the stability of the implants. Following on from this, we wanted to investigate the resorption behavior under clinical conditions.

It should be mentioned in advance that all the above results are from a pilot study, which is limited by the lack of a comparison group. A direct scientific comparison between different materials is not possible as no groups with already known materials such as titanium or new magnesium implants were used.

We were able to confirm the previously demonstrated biocompatibility in a small cohort. None of the test animals exhibited clinical inflammatory parameters over the entire test period. The comparison of the pre- and post-operative leucocyte count confirms the clinical findings: The leucocytes drop post-operatively, but there is no significant difference with  $t(3) = 1.04$ ,  $p = 0.373$  for the leucocytes. In the post-mortem computed tomography, osteolysis in the area around the implant could be excluded, which is a good radiological indication that molybdenum did not influence the healing of the defect or contribute to inflammatory osteolytic processes.

In the histopathological examination of the organs of the spleen, liver, and kidney, we were able to rule out a deposition of molybdenum in the organs. In particular, the kidneys showed no pathological changes, which is of great importance as molybdenum is mainly excreted renally [36]. However, it should be critically noted that this was a short trial period without significant degradation of the molybdenum implants. Therefore, it cannot be concluded that a longer *in situ* residence time and more pronounced resorption will not lead to deposits in the organs. It has been described that doses of 80 mg/kg/d can lead to renal dysfunction [36,37]. However, doses of 80 mg/kg/d, equivalent to 5.6 g/d for an adult of 70 kg body weight, are several orders of magnitude larger than the expected release of Mo ions from molybdenum-based implants.

By removing the molybdenum implants together with the surrounding bone tissue and subsequent histopathological evaluation, we were able to show that there was an average new bone formation of  $2.34 \pm 0.86$  mm around the implants. This confirms that molybdenum has no negative impact on defect healing in the tissue, even under direct bone contact. Integration into the bone appears to be an important prerequisite for the subsequent resorption of the implants [38]. Examination of the tissue revealed no necrosis, infection, tissue degeneration, fatty infiltrates, or fibrinous exudates. Only one sample from animal 12/23 showed a cyst measuring ( $8.84 \times 6.10$  mm) with respiratory epithelium, which is most likely post-traumatic.

We were able to show in the computed tomography that there was no loss of stability or dislocation of the implants over the entire trial period. The previously created bone defects were reliably bridged by the inserted molybdenum implants. Only in test animal 11/23 did a marginal implant fracture occur. However, this did not appear to have any further influence on the course of the experiment. It is unclear whether the fracture occurred post-operatively as a result of trauma to the animal's head area during husbandry or whether the implant was weakened during manufacture. It is a known problem that porosity and pore formation can occur when processing pure molybdenum using SLM [39]. It should be noted that open-pored parts in the surface were specifically desired in order to improve the absorption properties. However, the metallography also showed that porosity occurred in the planned dense central implant parts, which was not intended. Therefore, it cannot be ruled out that this could have led to a fracture of the implant. Despite sufficient stability over the test period, it therefore appears necessary to improve the manufacturing process of the molybdenum implants in future to avoid the formation of pores. Porosity

should be reduced as much as possible in order to reliably prevent implant fractures and premature loss of stability in everyday clinical practice.

Based on the analyses of the metallographic sections, it should be noted that there was no significant resorption of the molybdenum implants over the entire test period. However, it is positive to note that there were isolated deposits of degradation products in the SEM images. This could be an indication of incipient resorption of the molybdenum implants [40–42]. Capsule formation around the implants, as was suspected in our earlier small animal experiment with Wistar rats [32], cannot be the cause of the lack of or low resorption, as complete implant integration with direct bone contact took place. Rather, the short test duration of only 54 days appears to be the cause. It is known from other experiments on the resorption of molybdenum in organisms that resorption of molybdenum in organisms can be expected after a longer trial period. After 1–2 months, the thickness of degradation product layers is at most 1–2  $\mu\text{m}$  even in the case of in vitro degradation testing, where higher degradation rates compared to in vivo studies were observed. Schauer et al. showed that molybdenum wires ( $\varnothing 250 \mu\text{m}$ ) implanted in the abdominal aorta of Wistar rats exhibited a degradation rate of 13.5  $\mu\text{m}/\text{year}$  [30]. In a similar series of experiments, Sikora-Jasinska et al. showed that 6 months after the implantation of molybdenum wires in the artery of mice, significant resorption occurred. The original diameter of the molybdenum implant was  $128.9 \pm 2.4 \mu\text{m}$ . The area of metallic molybdenum decreased by  $34.5 \pm 1.5\%$  after six months of in vivo implantation, leaving a wire with a diameter of  $85.2 \pm 2.6 \mu\text{m}$  surrounded by a  $21.2 \pm 1.8 \mu\text{m}$  thick corrosion film [31]. After 1–2 months, the thickness of degradation product layers is at most 1–2  $\mu\text{m}$  even in the case of in vitro degradation testing reported from earlier studies, where higher degradation rates compared to in vivo studies were observed. It may be the case that degradation rates in bone tissue differ from those observed when molybdenum is surrounded by soft tissue, as was the case in these two studies. In the literature, removal of the osteosynthesis plates in children in the head region is recommended after 3 to 4 months in order to avoid growth restrictions [43]. In our previous in vitro experiment, we were able to demonstrate an expected loss of stability after 7.5–9 months [34]. However, the use of resorbable osteosynthesis implants made of PLA and PGA in the head region in children with a degradation period of 12–18 months had no influence on growth behavior [44], so a degradation period of 7.5 to 9 months until loss of stability appears to be acceptable for molybdenum implants.

A longer in vivo trial of molybdenum implants for osteosynthesis under direct bone contact therefore seems necessary in order to be able to make further statements regarding resorption.

## 5. Conclusions

In summary, it can be said that the exploratory approach made it possible to test molybdenum as a potential resorbable osteosynthesis material under clinical conditions for osteosynthesis and to successfully demonstrate the feasibility of its use. We were able to demonstrate the already known good biocompatibility of the material under direct bone contact. We were also able to show that an unwanted premature loss of stability of the implants does not occur with molybdenum. After 54 days, metallographic cross-sectional imaging still showed no significant resorption. Conclusions about deposits in the organs are therefore hardly possible.

In conclusion, it was shown that molybdenum has very good biocompatibility and that defect healing and bone apposition are possible even under direct bone contact. With regard to the resorption behavior, further in vivo tests over a longer period of time seem necessary.

**Author Contributions:** Conceptualization, D.T.H. and M.R.; Data curation, D.T.H., A.T., H.L.M. and M.R.; Funding acquisition, M.R.; Methodology, D.T.H., A.T., N.K., H.L.M., M.S., L.v.M., G.P., C.R. and M.R.; Project administration, D.T.H. and M.R.; Supervision, M.R.; Validation, D.T.H., G.P. and M.R.; Visualization, D.T.H., A.T., H.L.M., G.P. and M.R.; Writing—original draft, D.T.H., H.L.M. and M.R.; Writing—review & editing, D.T.H. and M.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was funded by Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Germany; Verbundprojekt: Resorbierbare patientenindividuelle Implantate für die pädiatrische Chirurgie (ResorbM); funding code: 13GW0303D.

**Institutional Review Board Statement:** The animal study protocol was approved by the Institutional Review Board of Niedersächsische Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LAVES Niedersachsen, Germany; Aktenzeichen 33.19-42502-04-22-00178 approved on 3 January 2023).

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Data Availability Statement:** For further information, please contact the corresponding author.

**Conflicts of Interest:** Lutz van Meenen is an employee of Karl Leibinger Medizintechnik GmbH & Co. KG. The authors declare no conflicts of interest.

## References

- Nagaraja, S.; Anslow, P.; Winter, B. Craniosynostosis. *Clin. Radiol.* **2013**, *68*, 284–292. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kajdic, N.; Spazzapan, P.; Velnar, T. Craniosynostosis—Recognition, clinical characteristics, and treatment. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* **2018**, *18*, 110–116. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
- Stanton, E.; Urata, M.; Chen, J.F.; Chai, Y. The clinical manifestations, molecular mechanisms and treatment of craniosynostosis. *Dis. Model. Mech.* **2022**, *15*, dmm049390. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
- Blessing, M.; Gallagher, E.R. Epidemiology, Genetics, and Pathophysiology of Craniosynostosis. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. N. Am.* **2022**, *34*, 341–352. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Sharma, R.K. Craniosynostosis. *Indian J. Plast. Surg.* **2013**, *46*, 18–27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
- Yan, H.; Abel, T.J.; Alotaibi, N.M.; Anderson, M.; Niazi, T.N.; Weil, A.G.; Fallah, A.; Phillips, J.H.; Forrest, C.R.; Kulkarni, A.V.; et al. A systematic review and meta-analysis of endoscopic versus open treatment of craniosynostosis. Part 1: The sagittal suture. *J. Neurosurg. Pediatr.* **2018**, *22*, 352–360. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Yan, H.; Abel, T.J.; Alotaibi, N.M.; Anderson, M.; Niazi, T.N.; Weil, A.G.; Fallah, A.; Phillips, J.H.; Forrest, C.R.; Kulkarni, A.V.; et al. A systematic review of endoscopic versus open treatment of craniosynostosis. Part 2: The nonsagittal single sutures. *J. Neurosurg. Pediatr.* **2018**, *22*, 361–368. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Proctor, M.R. Endoscopic craniosynostosis repair. *Transl. Pediatr.* **2014**, *3*, 247–258. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
- Governale, L.S. Craniosynostosis. *Pediatr. Neurol.* **2015**, *53*, 394–401. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- García-Mato, D.; Ochandiano, S.; García-Sevilla, M.; Navarro-Cuellar, C.; Darriba-Allés, J.V.; García-Leal, R.; Calvo-Haro, J.A.; Pérez-Mañanes, R.; Salmerón, J.I.; Pascou, J. Craniosynostosis surgery: Workflow based on virtual surgical planning, intraoperative navigation and 3D printed patient-specific guides and templates. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 17691. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
- Soldozy, S.; Yağmurlu, K.; Akyeampong, D.K.; Burke, R.; Morgenstern, P.F.; Keating, R.F.; Black, J.S.; Jane, J.A., Jr.; Syed, H.R. Three-dimensional printing and craniosynostosis surgery. *Childs Nerv. Syst.* **2021**, *37*, 2487–2495. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Laure, B.; Louisy, A.; Joly, A.; Travers, N.; Listrat, A.; Pare, A. Virtual 3D planning of osteotomies for craniosynostoses and complex craniofacial malformations. *Neurochirurgie* **2019**, *65*, 269–278. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gareb, B.; Roossien, C.C.; van Bakelen, N.B.; Verkerke, G.J.; Vissink, A.; Bos, R.R.M.; van Minnen, B. Comparison of the mechanical properties of biodegradable and titanium osteosynthesis systems used in oral and maxillofacial surgery. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 18143. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
- Buijs, G.J.; Stegenga, B.; Bos, R. Efficacy and safety of biodegradable osteofixation devices in oral and maxillofacial surgery: A systematic review. *J. Dent. Res.* **2006**, *85*, 980–989. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gareb, B.; Van Bakelen, N.; Buijs, G.; Jansma, J.; De Visscher, J.; Hoppenreijts, T.J.; Bergsma, J.; van Minnen, B.; Stegenga, B.; Bos, R. Comparison of the long-term clinical performance of a biodegradable and a titanium fixation system in maxillofacial surgery: A multicenter randomized controlled trial. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0177152. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Grün, N.G.; Holweg, P.L.; Donohue, N.; Klestil, T.; Weinberg, A.M. Resorbable implants in pediatric fracture treatment. *Innov. Surg. Sci.* **2018**, *3*, 119–125. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
- Heye, P.; Matissek, C.; Seidl, C.; Varga, M.; Kassai, T.; Jozsa, G.; Krebs, T. Making Hardware Removal Unnecessary by Using Resorbable Implants for Osteosynthesis in Children. *Children* **2022**, *9*, 471. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
- Gareb, B.; Van Bakelen, N.B.; Vissink, A.; Bos, R.R.M.; Van Minnen, B. Titanium or Biodegradable Osteosynthesis in Maxillofacial Surgery? In Vitro and In Vivo Performances. *Polymers* **2022**, *14*, 2782. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
- Naujokat, H.; Ruff, C.B.; Klüter, T.; Seitz, J.-M.; Açil, Y.; Wiltfang, J. Influence of surface modifications on the degradation of standard-sized magnesium plates and healing of mandibular osteotomies in miniature pigs. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* **2020**, *49*, 272–283. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

20. Kanno, T.; Sukegawa, S.; Furuki, Y.; Nariai, Y.; Sekine, J. Overview of innovative advances in bioresorbable plate systems for oral and maxillofacial surgery. *Jpn. Dent. Sci. Rev.* **2018**, *54*, 127–138. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
21. Biber, R.; Pauser, J.; Brem, M.; Bail, H.J. Bioabsorbable metal screws in traumatology: A promising innovation. *Trauma Case Rep.* **2017**, *8*, 11–15. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
22. Kraus, T.; Fischerauer, S.F.; Hänzli, A.C.; Uggowitzner, P.J.; Löffler, J.F.; Weinberg, A.M. Magnesium alloys for temporary implants in osteosynthesis: In vivo studies of their degradation and interaction with bone. *Acta Biomater.* **2012**, *8*, 1230–1238. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Willbold, E.; Kalla, K.; Bartsch, I.; Bobe, K.; Brauneis, M.; Remennik, S.; Shechtman, D.; Nellesen, J.; Tillmann, W.; Vogt, C.; et al. Biocompatibility of rapidly solidified magnesium alloy RS66 as a temporary biodegradable metal. *Acta Biomater.* **2013**, *9*, 8509–8517. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Byun, S.-H.; Lim, H.-K.; Cheon, K.-H.; Lee, S.-M.; Kim, H.-E.; Lee, J.-H. Biodegradable magnesium alloy (WE43) in bone-fixation plate and screw. *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* **2020**, *108*, 2505–2512. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Zheng, Y.F.; Gu, X.N.; Witte, F. Biodegradable metals. *Mater. Sci. Eng. R Rep.* **2014**, *77*, 1–34. [[CrossRef](#)]
26. Matsuda, Y.; Karino, M.; Okui, T.; Kanno, T. Complications of Poly-L-Lactic Acid and Polyglycolic Acid (PLLA/PGA) Osteosynthesis Systems for Maxillofacial Surgery: A Retrospective Clinical Investigation. *Polymers* **2021**, *13*, 889. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
27. Sukegawa, S.; Kanno, T.; Matsumoto, K.; Sukegawa-Takahashi, Y.; Masui, M.; Furuki, Y. Complications of a poly-L-lactic acid and polyglycolic acid osteosynthesis device for internal fixation in maxillofacial surgery. *Odontology* **2018**, *106*, 360–368. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Redlich, C.; Quadbeck, P.; Thieme, M.; Kieback, B. Molybdenum—A biodegradable implant material for structural applications? *Acta Biomater.* **2020**, *104*, 241–251. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Schwarz, G.; Mendel, R.R.; Ribbe, M.W. Molybdenum cofactors, enzymes and pathways. *Nature* **2009**, *460*, 839–847. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Schauer, A.; Redlich, C.; Scheibler, J.; Poehle, G.; Barthel, P.; Maennel, A.; Adams, V.; Weissgaerber, T.; Linke, A.; Quadbeck, P. Biocompatibility and Degradation Behavior of Molybdenum in an In Vivo Rat Model. *Materials* **2021**, *14*, 7776. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Sikora-Jasinska, M.; Morath, L.M.; Kwesiga, M.P.; Plank, M.E.; Nelson, A.L.; Oliver, A.A.; Bocks, M.L.; Guillory, R.J.; Goldman, J. In-vivo evaluation of molybdenum as bioabsorbable stent candidate. *Bioact. Mater.* **2022**, *14*, 262–271. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Toshka, A.; Möllmann, H.; Hoppe, D.; Poehle, G.; van Meenen, L.; Seidl, M.; Karnatz, N.; Rana, M. How Does the Biocompatibility of Molybdenum Compare to the Gold Standard Titanium?—An In Vivo Rat Model. *Appl. Sci.* **2023**, *13*, 6312. [[CrossRef](#)]
33. Kovrija, I.; Menshikh, K.; Abreu, H.; Cochis, A.; Rimondini, L.; Marsan, O.; Rey, C.; Combes, C.; Locs, J.; Loca, D. Challenging applicability of ISO 10993-5 for calcium phosphate biomaterials evaluation: Towards more accurate in vitro cytotoxicity assessment. *Biomater. Adv.* **2024**, *160*, 213866. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Toshka, A.; Pöhle, G.; Quadbeck, P.; Suschek, C.V.; Strauß, A.; Redlich, C.; Rana, M. Molybdenum as a Potential Biocompatible and Resorbable Material for Osteosynthesis in Craniomaxillofacial Surgery—An In Vitro Study. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 15710. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
35. Vullo, C.; Barbieri, S.; Catone, G.; Graic, J.M.; Magaletti, M.; Di Rosa, A.; Motta, A.; Tremolada, C.; Canali, E.; Dalla Costa, E. Is the Piglet Grimace Scale (PGS) a Useful Welfare Indicator to Assess Pain after Cryptorchidectomy in Growing Pigs? *Animals* **2020**, *10*, 412. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
36. Bompert, G.; Pécher, C.; Prévot, D.; Girolami, J.P. Mild renal failure induced by subchronic exposure to molybdenum: Urinary kallikrein excretion as a marker of distal tubular effect. *Toxicol. Lett.* **1990**, *52*, 293–300. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Murray, F.J.; Sullivan, F.M.; Tiwary, A.K.; Carey, S. 90-Day subchronic toxicity study of sodium molybdate dihydrate in rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2014**, *70*, 579–588. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Turnlund, J.R.; Weaver, C.M.; Kim, S.K.; Keyes, W.R.; Gizaw, Y.; Thompson, K.H.; Peiffer, G.L. Molybdenum absorption and utilization in humans from soy and kale intrinsically labeled with stable isotopes of molybdenum. *Am. J. Clin. Nutr.* **1999**, *69*, 1217–1223. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Braun, J.; Kaserer, L.; Stajkovic, J.; Leitz, K.H.; Tabernig, B.; Singer, P.; Leibenguth, P.; Gspan, C.; Kestler, H.; Leichtfried, G. Molybdenum and tungsten manufactured by selective laser melting: Analysis of defect structure and solidification mechanisms. *Int. J. Refract. Met. Hard Mater.* **2019**, *84*, 104999. [[CrossRef](#)]
40. Petrova, M.; Bojinov, M.; Zanna, S.; Marcus, P. Mechanism of anodic oxidation of molybdenum in nearly-neutral electrolytes studied by electrochemical impedance spectroscopy and X-ray photoelectron spectroscopy. *Electrochim. Acta* **2011**, *56*, 7899–7906. [[CrossRef](#)]
41. Jin, Z.; Hu, J.; Ma, D. Postoperative delirium: Perioperative assessment, risk reduction, and management. *Br. J. Anaesth.* **2020**, *125*, 492–504. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Johnson, J.W.; Chi, C.H.; Chen, C.K.; James, W.J. The Anodic Dissolution of Molybdenum. *Corrosion* **2013**, *26*, 338–342. [[CrossRef](#)]

43. Eppley, B.L. Use of resorbable plates and screws in pediatric facial fractures. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **2005**, *63*, 385–391. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Wiltfang, J.; Merten, H.A.; Schultze-Mosgau, S.; Schrell, U.; Wenzel, D.; Kessler, P. Biodegradable miniplates (LactoSorb): Long-term results in infant minipigs and clinical results. *J. Craniofac. Surg.* **2000**, *11*, 239–243; discussion 244–245. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

**Disclaimer/Publisher’s Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

### **3. Diskussion und Schlussfolgerung**

#### **3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Die vorliegende Arbeit untersucht die Eignung von Molybdän als potenzielles resorbierbares Implantatmaterial in der kraniofazialen Chirurgie und erweitert die bisherigen Erkenntnisse der Arbeitsgruppe erheblich. Ziel war es, die Biokompatibilität, mechanische Stabilität und das Resorptionsverhalten von Molybdän unter realitätsnahen Bedingungen zu evaluieren und mögliche Herausforderungen zu identifizieren. Gleichzeitig sollte die Anfertigung patientenspezifischer Molybdänimplantate mittels SLM erprobt werden. Die Ergebnisse bestätigen, dass Molybdän vielversprechende Materialeigenschaften aufweist, jedoch auch spezifische Limitationen mit sich bringt, die im Rahmen zukünftiger Studien adressiert werden müssen.

##### **3.1.1. Biokompatibilität**

Die Biokompatibilität von Molybdän konnte im Großtiermodell erfolgreich nachgewiesen werden. Histologische Analysen der Implantationsstellen zeigten keine signifikanten Entzündungsreaktionen oder Gewebeirritationen, was die Ergebnisse vorheriger *in-vitro*-Studien stützt. Die systemische Verträglichkeit wurde ebenfalls bestätigt, da keine Hinweise auf Toxizität oder systemische Nebenwirkungen wie Nierenschäden festgestellt werden konnten, die durch Abbauprodukte von Molybdän hätten verursacht werden können. Gestützt wurden diese Befunde durch die prä- und postoperativ entnommenen Blutproben, welche keine Hinweise auf mögliche Infektionen zeigten. Zusätzlich wurde die Bildung von neuem Knochengewebe nicht behindert. Die histologischen Untersuchungen zeigten eine durchschnittliche Knochenneubildung von 2,34mm Dicke an den Kontaktflächen der Implantate zum umliegenden Knochengewebe.

Diese Ergebnisse unterstreichen das Potenzial von Molybdän als Osteosynthesematerial mit hoher biologischer Verträglichkeit.

##### **3.1.2. Mechanische Stabilität**

Ein weiterer zentraler Aspekt der Untersuchung war die mechanische Stabilität der Molybdänimplantate, die für die Anwendung in der *kraniofazialen* Chirurgie von großer Bedeutung ist. Die Implantate zeigten während des gesamten 54-tägigen Beobachtungszeitraums eine ausreichende Stabilität. Es wurden keine

Implantatdislokationen oder Osteolysen beobachtet, was die Eignung des Materials für den Einsatz als Osteosynthesematerial bestätigt.

### **3.1.3 Resorptionsverhalten**

Im Hinblick auf das Resorptionsverhalten ergaben sich Herausforderungen, die in zukünftigen Studien weiter untersucht werden müssen. Während *in-vitro*-Studien eine gleichmäßige und vorhersehbare Degradation von Molybdän zeigten, wurden im Großtiermodell nur minimale Resorptionsprozesse innerhalb der 54 Tage festgestellt. Erste Anzeichen einer Korrosion wurden dokumentiert, insbesondere die Bildung einer stabilen Oxidschicht auf der Implantatoberfläche. Im Vergleich zu Magnesiumimplantaten, die eine raschere, aber unkontrollierbare Resorption zeigen, ermöglicht Molybdän zwar eine höhere Stabilität, zeigt jedoch Schwächen in der gewünschten Resorptionsgeschwindigkeit. Hier besteht Forschungsbedarf, um durch Oberflächenmodifikationen oder Beschichtungen die Resorption zu steuern und zu optimieren, ohne die mechanischen Eigenschaften negativ zu beeinflussen. Positiv anzumerken ist in diesem Zusammenhang, dass histologisch eine Kapselbildung, wie sie im *in-vivo*-Rattenmodell auftrat, im Großtiermodell nicht stattgefunden hat.

### **3.1.4. Patientenspezifische Anpassung durch selektives Laserschmelzen (SLM)**

Ein besonders vielversprechender Aspekt der vorliegenden Arbeit ist der Nachweis, dass Molybdän mithilfe des SLM patientenspezifisch angepasst werden kann. SLM ermöglicht die Herstellung individueller Implantate, die genau an die anatomischen Gegebenheiten des Patienten angepasst sind. Diese Technologie bietet eine hohe Präzision und erlaubt die Integration spezifischer Strukturen wie Porosität, die die Integration des Implantats in das umgebende Gewebe fördern. Für die *kraniofaziale* Chirurgie, in der häufig komplexe und asymmetrische Defekte behandelt werden müssen, stellt dies einen bedeutenden Fortschritt dar. Die durch SLM gefertigten Molybdänimplantate zeigten im Großtiermodell eine hohe Passgenauigkeit und funktionelle Stabilität.

## **3.2 Diskussion des in-vivo Versuches und der Ergebnisse**

Die Ergebnisse der durchgeführten *in-vivo*-Studie im Großtiermodell liefern wichtige Erkenntnisse zur Eignung von Molybdän als resorbierbares Osteosynthesematerial

und erweitern den aktuellen Forschungsstand erheblich. Diese Studien erlauben eine realitätsnahe Bewertung der Biokompatibilität, mechanischen Stabilität und des Resorptionsverhaltens des Materials unter physiologischen Bedingungen. Im Vergleich zu herkömmlichen Osteosynthesematerialien zeigen die gewonnenen Ergebnisse sowohl deutliche Vorteile als auch Herausforderungen, die durch zukünftige Untersuchungen weiter adressiert werden müssen.

### **3.2.1. Biokompatibilität im Vergleich zu anderen Materialien**

Ein zentrales Ergebnis dieser Arbeit ist die bestätigte Biokompatibilität von Molybdän im Großtiermodell. Die histologischen Analysen zeigten keine signifikanten Entzündungsreaktionen, Granulombildungen oder Gewebeirritationen an den Implantationsstellen. Diese Beobachtungen bestätigen die zuvor durchgeführten *in-vitro*- und *in-vivo*-Studien unserer Arbeitsgemeinschaft, in denen Molybdän eine hohe Verträglichkeit sowohl in Maus- als auch in menschlichen Zelllinien aufwies [42, 43]. Im Vergleich zu herkömmlichen resorbierbaren Materialien wie PLA ist dies ein entscheidender Vorteil. Polymere wie PLA können während ihres Abbaus Entzündungsreaktionen und sterile Abszesse hervorrufen, die die Heilung beeinträchtigen und sekundäre Komplikationen verursachen [34, 35].

Auch im Vergleich zu Magnesiumlegierungen, die in der Literatur als vielversprechende resorbierbare Metalle beschrieben werden, zeigt Molybdän eine höhere Stabilität in Bezug auf Biokompatibilität und Korrosionskontrolle. Magnesium kann aufgrund unkontrollierter Korrosionsprozesse zu einer schnellen Degradation führen, was wiederum zu Weichteilreaktionen und einer gestörten Knochenheilung führen kann. Molybdän hingegen weist keine derartigen Nebenwirkungen auf und bietet durch seine Stabilität eine deutlich kontrolliertere Interaktion mit dem umliegenden Gewebe [36-39].

### **3.2.2. Mechanische Stabilität und Defektheilung**

Während des 54-tägigen Beobachtungszeitraums kam es zu keiner Implantatdislokation oder Osteolyse. Dies ist besonders relevant im Vergleich zu resorbierbaren Polymeren, die mechanisch häufig frühzeitig versagen, bevor die Knochenheilung abgeschlossen ist. PLA beispielsweise zeigt oft einen Stabilitätsverlust, da der biologische Abbauprozess die strukturelle Integrität beeinträchtigt [34, 35].

Ein weiterer entscheidender Aspekt der Ergebnisse ist die Knochenneubildung bzw. Defektheilung. Histologische Untersuchungen zeigten eine durchschnittliche Knochenneubildung von 2,34 mm Dicke an den Kontaktflächen der Implantate zum Knochen. Dies verdeutlicht, dass Molybdän nicht nur als stabilisierendes Material fungiert, sondern auch die Bildung von neuem Knochengewebe nicht hemmt.

### **3.2.3. Herausforderungen im Resorptionsverhalten**

Ein kritischer Punkt der Untersuchung ist das Resorptionsverhalten von Molybdän. Während die *in-vitro*-Studien auf eine gleichmäßige und vorhersehbare Degradation des Materials hinwiesen [43], zeigten die *in-vivo* Ergebnisse im Großtiermodell lediglich minimale Resorptionsprozesse innerhalb des 54-tägigen Beobachtungszeitraums. Die Bildung einer stabilen Oxidschicht deutete auf eine beginnende Resorption der Molybdänimplantate hin. Jedoch zeigten sich über die Versuchszeit keine größeren Resorptionen, was am ehesten auf die kurze Versuchszeit zurückzuführen ist. Aus anderen Studien ist bekannt, dass es nach längeren Versuchszeiträumen zu nachweisbaren Resorptionen gekommen ist, wobei hier Drähte aus Molybdän in die Aorta von Ratten und Mäusen implantiert wurden [54, 55].

Dieses stellt eine Herausforderung dar, da die Resorption eines Implantatmaterials in der *kraniofazialen* Chirurgie kontrolliert ablaufen sollte, um die natürliche Knochenheilung zu begleiten, ohne eine langfristige Präsenz im Gewebe zu hinterlassen. Im Vergleich zu Magnesium, das eine zu ungleichmäßige Resorption zeigt [36-39], bietet Molybdän zwar Stabilität, doch die Verzögerung der Resorption erfordert weitere Forschung zur Oberflächenmodifikation. Möglichkeiten wie die Integration bioaktiver Beschichtungen, um die Korrosionsrate zu beeinflussen, oder die Nano-Strukturierung der Oberfläche, könnten vielversprechende Ansätze sein, um die Resorptionskinetik gezielt zu steuern [56].

### **3.2.4. Patientenspezifische Implantatherstellung durch SLM**

Ein bedeutender Erfolg der Arbeit ist die Demonstration der patientenspezifischen Anpassung der Implantate durch das SLM. Mithilfe dieser Technologie konnten Implantate hergestellt werden, die exakt an die anatomischen Gegebenheiten der Versuchstiere angepasst waren. Die hohe Präzision des SLM-Verfahrens ermöglicht es, komplexe Geometrien und asymmetrische Schädeldefekte zu rekonstruieren, was in der *kraniofazialen* Chirurgie von großer Bedeutung ist.

Durch die patientenspezifische Anpassung wird nicht nur die Stabilität der Implantate verbessert, sondern auch die Integration in das umliegende Gewebe optimiert. Die Möglichkeit, durch das Design spezifische Eigenschaften wie Porosität oder Verstärkungsstrukturen zu implementieren, hebt Molybdän von herkömmlichen Materialien ab und ermöglicht eine noch gezieltere Anwendung im klinischen Alltag. Dies zeigt, dass Molybdän in Kombination mit modernen Fertigungstechniken wie dem SLM-Verfahren einen zukunftsweisenden Ansatz für die personalisierte Medizin darstellt.

### **3.2.5. Zusammenfassende Bewertung**

Die Ergebnisse des Großtiermodells bestätigen, dass Molybdän eine vielversprechende Alternative zu bestehenden Osteosynthesematerialien darstellt. Es bietet deutliche Vorteile in Bezug auf Biokompatibilität und mechanische Stabilität, die die Grenzen resorbierbarer Polymere und Magnesiumlegierungen überwinden. Die minimale Resorption des Materials stellt jedoch eine Herausforderung dar, die durch gezielte Oberflächenmodifikationen adressiert werden muss. Die erfolgreiche Implementierung patientenspezifischer Implantate durch das SLM-Verfahren stellt einen bedeutenden Fortschritt dar und unterstreicht das Potenzial von Molybdän für die Anwendung in der kraniofazialen Chirurgie. Zukünftige Forschungsarbeiten sollten sich darauf konzentrieren, das Resorptionsverhalten weiter zu optimieren und die Langzeiteffekte von Molybdän in präklinischen und klinischen Modellen zu validieren.

### **3.3 Einordnung der Ergebnisse und Ausblick**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern wertvolle Erkenntnisse darüber, wie Molybdänimplantate im Vergleich zu etablierten Materialien wie Titan und resorbierbaren *Polymere*n positioniert werden können. Dabei zeigt sich, dass Molybdän als Osteosynthesematerial eine vielversprechende Alternative darstellt, die insbesondere in der pädiatrischen Chirurgie eine entscheidende Lücke schließen könnte. Trotz bestehender Herausforderungen bietet Molybdän die Möglichkeit, die Vorteile hoher mechanischer Stabilität und kontrollierter Resorption zu kombinieren, was in der Osteosynthese bisher nur eingeschränkt realisierbar war.

### **3.3.1. Vergleich zu Titan und resorbierbaren Polymeren**

Titan bleibt weiterhin der Goldstandard in der Osteosynthese aufgrund seiner hohen mechanischen Stabilität, exzellenten Biokompatibilität und bewährten klinischen Anwendung. Titanimplantate können jedoch bei Kindern zu Problemen führen, da das natürliche Knochenwachstum beeinträchtigt werden kann. Dies führt häufig zu sekundären Deformitäten oder Wachstumsstörungen. Darüber hinaus erfordert der permanente Charakter von Titanimplantaten in vielen Fällen einen zweiten chirurgischen Eingriff zur Entfernung, was insbesondere in der *pädiatrischen* Chirurgie mit erheblichen Risiken wie Infektionen, Narbenbildung und psychischen Belastungen verbunden ist.

Resorbierbare *Polymere* wie PLA oder PGA bieten hier zwar eine Lösung, da sie sich im Körper abbauen, jedoch weisen sie erhebliche Schwächen in der Stabilität auf. Diese Materialien verlieren während des Abbauprozesses frühzeitig ihre mechanische Integrität, bevor die vollständige Knochenheilung abgeschlossen ist. Zudem können ihre Abbauprodukte lokale Entzündungsreaktionen und sterile Abszesse verursachen, was ihre Anwendung in der kraniofazialen Chirurgie einschränkt.

Im direkten Vergleich bietet Molybdän die Möglichkeit, diese Lücke zu schließen. Es kombiniert eine hohe mechanische Festigkeit, die mit Titan oder Edelstahl vergleichbar ist [42], mit der grundsätzlichen Fähigkeit zur Resorption. Dies könnte insbesondere bei der Stabilisierung von Schädeldefekten im Kindesalter von Vorteil sein, wo resorbierbare Implantate eine Reduktion der Risiken sekundärer Eingriffe ermöglichen. Die Studienergebnisse zeigen jedoch, dass die Resorption von Molybdän im derzeitigen Zustand noch nicht ausreichend schnell und gleichmäßig verläuft.

### **3.3.2. Optimierungspotenziale und zukünftige Forschungsansätze**

Um das volle Potenzial von Molybdän als resorbierbares Osteosynthesematerial zu entfalten, besteht Forschungsbedarf im Bereich der Resorptionsoptimierung. Hier bieten sich mehrere Ansätze an, um die Abbaurate gezielt zu steuern und die biologische Integration weiter zu verbessern. Durch gezielte Modifikationen der Implantatoberfläche, etwa durch Nano-Strukturierung, chemische Behandlungen oder die Integration von Mikroporosität, kann die Resorptionsrate gesteigert werden. Eine aufgeraute oder poröse Oberfläche könnte zudem die Osseointegration verbessern [57].

Die Kombination von Molybdän mit bioaktiven Beschichtungen, wie etwa *Kalziumphosphat* oder *Hydroxylapatit*, könnte die Knochenheilung fördern und gleichzeitig die kontrollierte Resorption des Materials begünstigen. Solche Beschichtungen könnten als Schnittstelle zwischen Implantat und Knochen fungieren und die biologische Interaktion weiter optimieren. Eine weitere Möglichkeit liegt in der Kombination von Molybdän mit anderen resorbierbaren Materialien, wie Magnesiumlegierungen oder Polymerschichten. Diese hybriden Implantate könnten die mechanische Stabilität von Molybdän mit der schnellen Resorption anderer Materialien kombinieren und so die langfristige Präsenz des Implantats im Körper reduzieren [53, 56].

Durch die Anpassung des Implantatdesigns mithilfe moderner digitaler Planungstechnologien, wie dem CAD-gestützten Design, kann die Resorption ebenfalls beeinflusst werden. Eine gezielte Implementierung von Strukturmustern, wie beispielsweise Gitterstrukturen oder Verstärkungsrippen, könnte es ermöglichen, die Degradation des Implantats in bestimmten Bereichen zu steuern, ohne die Stabilität zu gefährden [44-46].

### **3.3.3. Potenzial für die personalisierte Medizin**

Ein bedeutender Erfolg der vorliegenden Arbeit ist die Demonstration der patientenspezifischen Anpassbarkeit von Molybdänimplantaten durch das SLM. Die Möglichkeit, Implantate präzise an die anatomischen Gegebenheiten des Patienten anzupassen, eröffnet neue Perspektiven für die personalisierte Medizin. Insbesondere in der *kraniofazialen* Chirurgie, wo asymmetrische und komplexe Defekte häufig auftreten, ermöglicht diese Technologie eine exakte Rekonstruktion der betroffenen Strukturen. Individuell gefertigte Implantate aus Molybdän könnten die Behandlungsergebnisse verbessern, indem sie die chirurgische Präzision erhöhen, die Heilung optimieren und die Komplikationsrate reduzieren.

## **3.4 Schlussfolgerung**

Die vorliegende Arbeit liefert grundlegende und neue Erkenntnisse zur Entwicklung und Anwendung von Molybdän als resorbierbares Implantatmaterial in

der *kraniofazialen* Chirurgie. Dabei wurden zentrale Aspekte wie Biokompatibilität, mechanische Stabilität und Resorptionsverhalten untersucht und kritisch bewertet. Die Ergebnisse zeigen, dass Molybdän aufgrund seiner spezifischen Eigenschaften ein vielversprechendes Material für die Stabilisierung von Schädeldefekten, insbesondere bei Kindern, darstellen könnte. Die Studienergebnisse bestätigen die hohe Biokompatibilität von Molybdän. Die histopathologischen Untersuchungen im Großtiermodell zeigten keine signifikanten Entzündungsreaktionen oder Gewebeirritationen im Implantationsbereich. Diese Befunde stehen im Einklang mit früheren *In-vitro*- und *in-vivo*-Studien, die eine hohe Zellverträglichkeit sowohl in Fibroblasten als auch in Osteoblasten nachwiesen. Im Vergleich zu anderen resorbierbaren Materialien wie PLA, die häufig Entzündungsreaktionen durch ihre Abbauprodukte hervorrufen, ist Molybdän in diesem Punkt deutlich überlegen [26, 28].

Ein weiterer bedeutender Befund dieser Arbeit ist die mechanische Stabilität von Molybdänimplantaten. Während des gesamten 54-tägigen Beobachtungszeitraums konnte die Belastbarkeit der Implantate unter physiologischen Bedingungen nachgewiesen werden. Es traten keine Implantatlockerungen oder Anzeichen von *Osteolysen* auf. Mit einer durchschnittlichen Knochenneubildung von 2,34 mm Dicke erfüllt Molybdän die Anforderungen an ein stabiles Osteosynthesematerial und übertrifft in diesem Punkt viele Polymere, die während ihres Abbaus häufig mechanisch versagen, bevor die Knochenheilung abgeschlossen ist.

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse hinsichtlich Biokompatibilität und Stabilität bleibt das Resorptionsverhalten von Molybdän eine wesentliche Herausforderung. Während *in-vitro*-Studien eine gleichmäßige und vorhersagbare Degradation des Materials zeigten, traten im Großtiermodell innerhalb der 54 Tage lediglich minimale Resorptionsprozesse auf.

Hier besteht ein Entwicklungspotenzial. Zukünftige Arbeiten könnten sich auf Oberflächenmodifikationen konzentrieren, die die Resorption gezielt beschleunigen, ohne die mechanische Stabilität zu beeinträchtigen. Ansätze wie die Integration bioaktiver Beschichtungen, etwa aus *Kalziumphosphat* oder *Hydroxylapatit*, könnten nicht nur die Resorptionskinetik beeinflussen, sondern auch die Osseointegration verbessern. Darüber hinaus könnte die Kombination von Molybdän mit anderen resorbierbaren Materialien wie Magnesiumlegierungen oder biologischen *Polymeren* zu *hybriden* Implantaten führen, die die Stabilität von Molybdän mit der schnelleren Degradation anderer Materialien vereinen.

Die erfolgreiche Anwendung des SLM-Verfahrens verdeutlicht, dass Molybdänimplantate nicht nur mechanische und biokompatible Anforderungen erfüllen, sondern auch den Anforderungen einer individualisierten Therapie gerecht werden. Dies könnte insbesondere in der *pädiatrischen* Chirurgie zu einem Paradigmenwechsel führen, da maßgeschneiderte Implantate dazu beitragen, die Heilungszeit zu verkürzen, chirurgische Komplikationen zu reduzieren und die Lebensqualität der betroffenen Patienten nachhaltig zu verbessern.

### **3.5. Zusammenfassender Ausblick**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegende Arbeit einen wichtigen Beitrag zur Weiterentwicklung von Molybdän als resorbierbares Implantatmaterial leistet. Die Ergebnisse bestätigen, dass Molybdän hinsichtlich Biokompatibilität und mechanischer Stabilität vielversprechende Eigenschaften aufweist und somit eine geeignete Alternative zu Titan oder resorbierbaren Polymeren darstellt. Gleichzeitig zeigen die Befunde, dass die geringe Resorptionsgeschwindigkeit des Materials derzeit noch eine zentrale Herausforderung darstellt, die durch Oberflächenmodifikationen, bioaktive Beschichtungen oder hybride Materiallösungen adressiert werden muss.

Die erfolgreiche Demonstration der patientenspezifischen Implantatherstellung durch das SLM-Verfahren eröffnet neue Perspektiven für die personalisierte Medizin und zeigt das enorme Potenzial von Molybdän für die kraniofaziale Chirurgie. Zukünftige Forschung sollte sich auf die Optimierung des Resorptionsverhaltens, die Langzeitsicherheit sowie die klinische Validierung in präklinischen und klinischen Studien konzentrieren. Durch diese Weiterentwicklungen könnte Molybdän in Zukunft dazu beitragen, die Behandlungsmöglichkeiten von Schädeldefekten zu erweitern, sekundäre Eingriffe zu vermeiden und die Versorgung von Patienten nachhaltig zu verbessern.

#### 4. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Nagaraja, S.; Anslow, P.; Winter, B. Craniosynostosis. *Clin. Radiol.* 2013, *68*, 284–292.
2. Kajdic, N.; Spazzapan, P.; Velnar, T. Craniosynostosis—Recognition, clinical characteristics, and treatment. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2018, *18*, 110–116.
3. Stanton, E.; Urata, M.; Chen, J.F.; Chai, Y. The clinical manifestations, molecular mechanisms and treatment of craniosynostosis. *Dis. Model. Mech.* 2022, *15*, dmm049390.
4. Reardon W. Craniosynostosis. Diagnosis, evaluation and management. *J Med Genet.* 2000 Sep;37(9):727. doi: 10.1136/jmg.37.9.727. PMID: 10978363; PMCID: PMC1734686.
5. Kabbani H, Raghuvver TS. Craniosynostosis. *Am Fam Physician.* 2004 Jun 15;69(12):2863-70. PMID: 15222651.
6. Panchal J, Uttchin V. Management of craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.* 2003 May;111(6):2032-48; quiz 2049. doi: 10.1097/01.PRS.0000056839.94034.47. PMID: 12711969.
7. Johnson D, Wilkie AO. Craniosynostosis. *Eur J Hum Genet.* 2011 Apr;19(4):369-76. doi: 10.1038/ejhg.2010.235. Epub 2011 Jan 19. PMID: 21248745; PMCID: PMC3060331.
8. Tamburrini G, Caldarelli M, Massimi L, Santini P, Di Rocco C. Intracranial pressure monitoring in children with single suture and complex craniosynostosis: a review. *Childs Nerv Syst.* 2005 Oct;21(10):913-21. doi: 10.1007/s00381-004-1117-x. Epub 2005 May 3. PMID: 15871027.
9. Renier D, Sainte-Rose C, Marchac D, Hirsch JF. Intracranial pressure in craniostenosis. *J Neurosurg.* 1982 Sep;57(3):370-7. doi: 10.3171/jns.1982.57.3.0370. PMID: 7097333.
10. Fearon JA, Ruotolo RA, Kolar JC. Single sutural craniosynostoses: surgical outcomes and long-term growth. *Plast Reconstr Surg.* 2009 Feb;123(2):635-642. doi: 10.1097/PRS.0b013e318195661a. PMID: 19182624.
11. Speltz ML, Kapp-Simon K, Collett B, Keich Y, Gaither R, Craddock MM, Buono L, Cunningham ML. Neurodevelopment of infants with single-suture craniosynostosis: presurgery comparisons with case-matched controls. *Plast Reconstr Surg.* 2007 May;119(6):1874-1881. doi: 10.1097/01.prs.0000259184.88265.3f. PMID: 17440368; PMCID: PMC3417765.

12. Renier D, Arnaud E, Marchac D. Classification des craniosténoses [Classification of craniosynostosis]. *Neurochirurgie*. 2006 Jun;52(2-3 Pt 2):200-27. French. doi: 10.1016/s0028-3770(06)71216-4. PMID: 16981654.
13. Renier D, Lajeunie E, Arnaud E, Marchac D. Management of craniosynostoses. *Childs Nerv Syst*. 2000 Nov;16(10-11):645-58. doi: 10.1007/s003810000320. PMID: 11151714.
14. Cunningham ML, Seto ML, Ratisoontorn C, Heike CL, Hing AV. Syndromic craniosynostosis: from history to hydrogen bonds. *Orthod Craniofac Res*. 2007 May;10(2):67-81. doi: 10.1111/j.1601-6343.2007.00389.x. PMID: 17552943.
15. Di Rocco F, Arnaud E, Renier D. Evolution in the frequency of nonsyndromic craniosynostosis. *J Neurosurg Pediatr*. 2009 Jul;4(1):21-5. doi: 10.3171/2009.3.PEDS08355. PMID: 19569905.
16. Lloyd MS, Buchanan EP, Khechoyan DY. Review of quantitative outcome analysis of cranial morphology in craniosynostosis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016 Nov;69(11):1464-1468. doi: 10.1016/j.bjps.2016.08.006. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27642164.
17. Arnaud E, Marchac D, Renier D. Le traitement des craniosténoses: indications et techniques [The treatment of craniosynostosis: indications and techniques]. *Neurochirurgie*. 2006 Jun;52(2-3 Pt 2):264-91. French. doi: 10.1016/s0028-3770(06)71221-8. PMID: 16981659.
18. Fearon JA. Evidence-based medicine: Craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg*. 2014 May;133(5):1261-1275. doi: 10.1097/PRS.0000000000000093. PMID: 24776557.
19. Jimenez DF, Barone CM. Endoscopic craniectomy for early surgical correction of sagittal craniosynostosis. *J Neurosurg*. 1998 Jan;88(1):77-81. doi: 10.3171/jns.1998.88.1.0077. PMID: 9420076.
20. Garza RM, Khosla RK. Nonsyndromic craniosynostosis. *Semin Plast Surg*. 2012 May;26(2):53-63. doi: 10.1055/s-0032-1320063. PMID: 23633932; PMCID: PMC3424694.
21. Khechoyan DY, Saber NR, Burge J, Fattah A, Drake J, Forrest CR, Phillips JH. Surgical outcomes in craniosynostosis reconstruction: the use of prefabricated templates in cranial vault remodelling. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014 Jan;67(1):9-16. doi: 10.1016/j.bjps.2013.09.009. Epub 2013 Sep 17. PMID: 24090723.

22. Seruya M, Oh AK, Boyajian MJ, Posnick JC, Myseros JS, Yaun AL, Keating RF. Long-term outcomes of primary craniofacial reconstruction for craniosynostosis: a 12-year experience. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Jun;127(6):2397-2406. doi: 10.1097/PRS.0b013e318213a178. PMID: 21311385.
23. Patel V, Shakir S, Yang R, Humphries LS, McKenna RA, Heuer G, Lang SS, Bartlett SP, Taylor JA, Swanson JW. Perioperative Outcomes in the Treatment of Isolated Sagittal Synostosis: Cranial Vault Remodeling Versus Spring Mediated Cranioplasty. *J Craniofac Surg.* 2020 Oct;31(7):2106-2111. doi: 10.1097/SCS.0000000000006838. PMID: 32890163.
24. Lee HQ, Hutson JM, Wray AC, Lo PA, Chong DK, Holmes AD, Greensmith AL. Analysis of morbidity and mortality in surgical management of craniosynostosis. *J Craniofac Surg.* 2012 Sep;23(5):1256-61. doi: 10.1097/SCS.0b013e31824e26d6. PMID: 22948658.
25. Seruya M, Borsuk DE, Khalifian S, Carson BS, Dalesio NM, Dorafshar AH. Computer-aided design and manufacturing in craniosynostosis surgery. *J Craniofac Surg.* 2013 Jul;24(4):1100-5. doi: 10.1097/SCS.0b013e31828b7021. PMID: 23851748.
26. Czerwinski M, Kolar JC, Fearon JA. Complex craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Oct;128(4):955-961. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182268ca6. PMID: 21681124.
27. Bannink N, Maliepaard M, Raat H, Joosten KF, Mathijssen IM. Health-related quality of life in children and adolescents with syndromic craniosynostosis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010 Dec;63(12):1972-81. doi: 10.1016/j.bjps.2010.01.036. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20223716.
28. Uthoff HK, Poitras P, Backman DS. Internal plate fixation of fractures: short history and recent developments. *J Orthop Sci.* 2006 Mar;11(2):118-26. doi: 10.1007/s00776-005-0984-7. PMID: 16568382; PMCID: PMC2780616.
29. Gosain AK, Song L, Corrao MA, Pintar FA. Biomechanical evaluation of titanium, biodegradable plate and screw, and cyanoacrylate glue fixation systems in craniofacial surgery. *Plast Reconstr Surg.* 1998 Mar;101(3):582-91. doi: 10.1097/00006534-199803000-00004. PMID: 9500375.
30. Buijs, G.J.; Stegenga, B.; Bos, R. Efficacy and safety of biodegradable osteofixation devices in oral and maxillofacial surgery: A systematic review. *J. Dent. Res.* 2006, 85, 980–989.

31. Gareb, B.; Van Bakelen, N.; Buijs, G.; Jansma, J.; De Visscher, J.; Hoppenreijs, T.J.; Bergsma, J.; van Minnen, B.; Stegenga, B.; Bos, R. Comparison of the long-term clinical performance of a biodegradable and a titanium fixation system in maxillofacial surgery: A multicenter randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2017, 12, e0177152.
32. Gareb, B.; Roossien, C.C.; van Bakelen, N.B.; Verkerke, G.J.; Vissink, A.; Bos, R.R.M.; van Minnen, B. Comparison of the mechanical properties of biodegradable and titanium osteosynthesis systems used in oral and maxillofacial surgery. *Sci. Rep.* 2020, 10, 18143.
33. Gareb B, Van Bakelen NB, Vissink A, Bos RRM, Van Minnen B. Titanium or Biodegradable Osteosynthesis in Maxillofacial Surgery? In Vitro and In Vivo Performances. *Polymers (Basel)*. 2022 Jul 7;14(14):2782. doi: 10.3390/polym14142782. PMID: 35890557; PMCID: PMC9316877.
34. Matsuda, Y.; Karino, M.; Okui, T.; Kanno, T. Complications of Poly-L-Lactic Acid and Polyglycolic Acid (PLLA/PGA) Osteosynthesis Systems for Maxillofacial Surgery: A Retrospective Clinical Investigation. *Polymers* 2021, 13, 889.
35. Sukegawa, S.; Kanno, T.; Matsumoto, K.; Sukegawa-Takahashi, Y.; Masui, M.; Furuki, Y. Complications of a poly-L-lactic acid and polyglycolic acid osteosynthesis device for internal fixation in maxillofacial surgery. *Odontology* 2018, 106, 360-368.
36. Biber, R.; Pauser, J.; Brem, M.; Bail, H.J. Bioabsorbable metal screws in traumatology: A promising innovation. *Trauma Case Rep.* 2017, 8, 11–15.
37. Kraus, T.; Fischerauer, S.F.; Hänzi, A.C.; Uggowitz, P.J.; Löffler, J.F.; Weinberg, A.M. Magnesium alloys for temporary implants in osteosynthesis: In vivo studies of their degradation and interaction with bone. *Acta Biomater.* 2012, 8, 1230–1238.
38. Willbold, E.; Kalla, K.; Bartsch, I.; Bobe, K.; Brauneis, M.; Remennik, S.; Shechtman, D.; Nellesen, J.; Tillmann, W.; Vogt, C.; et al. Biocompatibility of rapidly solidified magnesium alloy RS66 as a temporary biodegradable metal. *Acta Biomater.* 2013, 9, 8509–8517.
39. Byun, S.-H.; Lim, H.-K.; Cheon, K.-H.; Lee, S.-M.; Kim, H.-E.; Lee, J.-H. Biodegradable magnesium alloy (WE43) in bone-fixation plate and screw. *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* 2020, 108, 2505–2512.

40. Zheng, Y.F.; Gu, X.N.; Witte, F. Biodegradable metals. *Mater. Sci. Eng. R Rep.* 2014, 77, 1–34.
41. Amukarimi S, Mozafari M. Biodegradable magnesium-based biomaterials: An overview of challenges and opportunities. *MedComm* (2020). 2021 Apr 8;2(2):123-144. doi: 10.1002/mco2.59. PMID: 34766139; PMCID: PMC8491235.
42. Toschka, A.; Pöhle, G.; Quadbeck, P.; Suschek, C.V.; Strauß, A.; Redlich, C.; Rana, M. Molybdenum as a Potential Biocompatible and Resorbable Material for Osteosynthesis in Craniomaxillofacial Surgery—An In Vitro Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 15710.
43. Toschka, A.; Möllmann, H.; Hoppe, D.; Poehle, G.; van Meenen, L.; Seidl, M.; Karnatz, N.; Rana, M. How Does the Biocompatibility of Molybdenum Compare to the Gold Standard Titanium?—An In Vivo Rat Model. *Appl. Sci.* 2023, 13, 6312.
44. Xia JJ, Shevchenko L, Gateno J, Teichgraeber JF, Taylor TD, Lasky RE, English JD, Kau CH, McGrory KR. Outcome study of computer-aided surgical simulation in the treatment of patients with craniomaxillofacial deformities. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Jul;69(7):2014-24. doi: 10.1016/j.joms.2011.02.018. PMID: 21684451; PMCID: PMC3119456.
45. Maintz M, Tourbier C, de Wild M, Cattin PC, Beyer M, Seiler D, Honigmann P, Sharma N, Thieringer FM. Patient-specific implants made of 3D printed bioresorbable polymers at the point-of-care: material, technology, and scope of surgical application. *3D Print Med.* 2024 Apr 19;10(1):13. doi: 10.1186/s41205-024-00207-0. PMID: 38639834; PMCID: PMC11031859.
46. Wong KC. 3D-printed patient-specific applications in orthopedics. *Orthop Res Rev.* 2016 Oct 14;8:57-66. doi: 10.2147/ORR.S99614. PMID: 30774470; PMCID: PMC6209352.
47. Levine JP, Patel A, Saadeh PB, Hirsch DL. Computer-aided design and manufacturing in craniomaxillofacial surgery: the new state of the art. *J Craniofac Surg.* 2012 Jan;23(1):288-93. doi: 10.1097/SCS.0b013e318241ba92. PMID: 22337427.
48. Rudman K, Hoekzema C, Rhee J. Computer-assisted innovations in craniofacial surgery. *Facial Plast Surg.* 2011 Aug;27(4):358-65. doi: 10.1055/s-0031-1283054. Epub 2011 Jul 26. PMID: 21792779.

49. Parthasarathy J. 3D modeling, custom implants and its future perspectives in craniofacial surgery. *Ann Maxillofac Surg.* 2014 Jan;4(1):9-18. doi: 10.4103/2231-0746.133065. PMID: 24987592; PMCID: PMC4073471.
50. J.-P. Kruth, G. Levy, F. Klocke, T.H.C. Childs, Consolidation phenomena in laser and powder-bed based layered manufacturing, *CIRP Annals*, Volume 56, Issue 2, 2007, Pages 730-759, ISSN 0007-8506, doi.org/10.1016/j.cirp.2007.10.004.
51. Wauthle R, van der Stok J, Amin Yavari S, Van Humbeeck J, Kruth JP, Zadpoor AA, Weinans H, Mulier M, Schrooten J. Additively manufactured porous tantalum implants. *Acta Biomater.* 2015 Mar;14:217-25. doi: 10.1016/j.actbio.2014.12.003. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25500631.
52. C. Buchanan, L. Gardner, Metal 3D printing in construction: A review of methods, research, applications, opportunities and challenges, *Engineering Structures*, Volume 180, 2019, Pages 332-348, ISSN 0141-0296, doi.org/10.1016/j.engstruct.2018.11.045.
53. Wong HM, Yeung KW, Lam KO, Tam V, Chu PK, Luk KD, Cheung KM. A biodegradable polymer-based coating to control the performance of magnesium alloy orthopaedic implants. *Biomaterials.* 2010 Mar;31(8):2084-96. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.11.111. Epub 2009 Dec 29. PMID: 20031201.
54. Schauer, A.; Redlich, C.; Scheibler, J.; Poehle, G.; Barthel, P.; Maennel, A.; Adams, V.; Weissgaerber, T.; Linke, A.; Quadbeck, P. Biocompatibility and Degradation Behavior of Molybdenum in an In Vivo Rat Model. *Materials* 2021, 14, 7776.
55. Sikora-Jasinska, M.; Morath, L.M.; Kwesiga, M.P.; Plank, M.E.; Nelson, A.L.; Oliver, A.A.; Bocks, M.L.; Guillory, R.J.; Goldman, J. In-vivo evaluation of molybdenum as bioabsorbable stent candidate. *Bioact. Mater.* 2022, 14, 262–271.
56. Jäger, M. Oberflächenmodifikationen von Implantaten. Teil 1. *Orthopäde* 47, 347–366 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00132-018-3548-1>
57. Braun, J.; Kaserer, L.; Stajkovic, J.; Leitz, K.H.; Taberning, B.; Singer, P.; Leibenguth, P.; Gaspan, C.; Kestler, H.; Leichtfried, G.; Molybdenum and tungsten manufactured by selective laser melting: Analysis of defect structure and solidification mechanisms. *Int. J. Refract. Met. Hard Mater.* 2019, 84, 104999.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Dr. Majeed Rana für die ausgezeichnete Betreuung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Des Weiteren möchte ich Dr. André Toschka danken, der meine Arbeit durch seine Unterstützung maßgeblich geprägt hat.

Meinen Eltern, meinem Bruder sowie Anne und ihrer Familie danke ich für ihre Geduld, Ermutigungen und Zusprüche während meines Studiums sowie der Arbeit an dieser Dissertation.

Ebenso bedanke ich mich bei meinen Freunden und Kollegen für ihre ständige Unterstützung und wertvollen Diskussionen. Ihr Beistand und eure Motivation haben mir sehr geholfen.

Schließlich möchte ich allen Mitarbeitern des Instituts danken, die durch ihre fachliche und technische Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.