

Korte aanduiding: Werkwijze voor het vervaardigen van een kunstmatig menselijk of dierlijk orgaan en werkwijze voor het vervaardigen van een matrijs te gebruiken bij een dergelijke vervaardiging.

5

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het vervaardigen van een kunstmatig menselijk of dierlijk orgaan door een matrijs in de vorm van het orgaan te voorzien van levende menseigen/diereigen cellen en onder omstandigheden te houden dat de cellen zich kunnen vermenigvuldigen en kunnen
10 groeien tot het gewenste weefsel. De uitvinding heeft verder betrekking op een werkwijze voor het vervaardigen van een matrijs, te gebruiken bij een werkwijze voor het vervaardigen van een kunstmatig menselijk of dierlijk orgaan, waarbij voor zowel het vervaardigen van het orgaan als het vervaardigen van de matrijs fractale geometrie wordt toegepast.

15

De laatste jaren heeft zich een aantal interessante ontwikkelingen voorgedaan op het gebied van het vervaardigen van nieuwe materialen en het
aanwenden van deze materialen in de biochemische wereld. Een belangrijke wetenschappelijke en technologische doelstelling is hedentendage het vervaardigen van kunstmatige organen voor het menselijke lichaam. Dit vakgebied wordt veelal
20 aangeduid als Tissue Engineering.

25

De kunstmatige menselijke organen worden vervaardigd uit levende menseigen cellen. De organen worden buiten het lichaam (in vitro) gekweekt en daarna in het menselijke lichaam geplaatst. Bij het kweken wordt gebruik gemaakt van matrijzen waarop de cellen worden aangebracht en geconditioneerd kunnen
25 groeien. Het materiaal van de matrijs bestaat (meestal) uit biologisch afbreekbare polymeren.

30

Volgens het proefschrift van dr.ir. Paula Engbers (April 2005) kunnen bij aderverkalking de grotere bloedvaten goed worden vervangen door kunststoffen implantaten, voor kleine bloedvaten is dit niet mogelijk. Een kunst-
30 bloedvat gebaseerd op lichaamseigen cellen is dan een alternatief. Paula Engbers heeft een buisje van een biologisch afbreekbaar materiaal ontwikkeld waarin cellen

worden gekweekt. Het buisje heeft de eigenschappen van een natuurlijk bloedvat en is daarmee een belangrijke stap naar een echt bloedvat. In het buisje worden patiënteigen 'gladde spiercellen' gekweekt, bijvoorbeeld uit het onderbeen. Vanaf het moment van zaaien van deze cellen in het buisje blijkt het een pulserende
5 bloedstroom te kunnen weerstaan. Dat betekent dat van meet af aan de natuurlijke situatie in het lichaam wordt nagebootst: het ontwikkelde 'bloedvat' heeft de eigenschappen van een menselijke darmslagader. Door de spiercellen te kweken, kan de middelste laag van een natuurlijk bloedvat worden nagemaakt. De aldus ontstane slagader moet aan de binnenkant nog worden bekleed met z.g. endotheel-
10 cellen waarlangs het bloed gemakkelijk kan stromen zonder te stollen. De buitenste laag geeft het bloedvat stevigheid: die wordt eerst geleverd door het buisje maar gaandeweg vormen de cellen een matrix van eiwitten die de functie van het buisje overneemt. Na verloop van tijd breekt het initiële kunstmatige buisje af in het lichaam waarna alleen lichaamseigen materialen overblijven. Voor bloedvaten met een
15 diameter groter dan 6 millimeter is er bij aderverkalking - een belangrijke doodsoorzaak in de westerse wereld - een goed alternatief in de vorm van kunststoffen bloedvaten die zeker tien jaar mee kunnen. Bij vaten met een kleinere diameter geven deze kunststof vervangers problemen door het optreden van trombose. Meestal worden hiervoor gezonde vaten uit het eigen lichaam gebruikt, maar die zijn
20 slechts beperkt aanwezig en kunnen de nodige complicaties geven. De kweekmethode die Engbers heeft ontwikkeld, is een voorbeeld van tissue engineering: het combineren van lichaamseigen cellen met kunstmatige materialen voor het herstellen van weefselfuncties. Dit wordt bijvoorbeeld ook met huid- en botweefsel gedaan. Om tot een echt bloedvat te komen voor in vivo experimenten, moeten de kweekcondities
25 nog wel worden verbeterd.

Volgens het proefschrift van dr.ir. Maria Stekelenburg (juni 2006) zijn hart- en vaatziekten nog altijd doodsoorzaak nummer één in Nederland. Een groot probleem zijn dichtslibbende bloedvaten, bijvoorbeeld de kleine vaten die het hart van bloed voorzien. Dotteren of een bypass zijn oplossingen hiervoor. Naar het

laatste deed Maria Stekelenburg de afgelopen vier jaar onderzoek. Zij ontwikkelde een bloedvat, gekweekt van menselijke cellen. Zij heeft gewerkt aan het opkweken van bloedvaten door middel van tissue engineering. Met cellen van een patiënt wordt op een dragermateriaal een lichaamseigen bloedvaatje gekweekt. Het begint met een dragermateriaal, een matrijs, gemaakt van bijvoorbeeld polymeren. De matrijs heeft de vorm van een buisje. Hierop zaait de onderzoeker een geconcentreerde celoplossing. Het buisje met de cellen wordt opgekweekt bij 37 °C en krijgt voldoende voedingsstoffen om te kunnen groeien. Vervolgens wordt het buisje mechanisch belast. De sterkte van het vat was redelijk maar was nog niet voldoende om te kunnen toepassen bij een patiënt.

Deze tot nu toe ontwikkelde synthetische organen zijn verbeterd door een werkwijze volgens de uitvinding en deze wordt hierdoor gekenmerkt dat een driedimensionale structuur van een menselijk of dierlijk orgaan wordt ontworpen onder toepassing van fractale geometrie op basis waarvan een matrijs wordt vervaardigd met behulp van een materiaal positionerende machine.

De fractale geometrie is de wiskunde die zich bezighoudt met fractals. Een fractal is een meetkundig figuur waarin eenzelfde motief zich op steeds kleinere schaal herhaalt. Een fractal heeft een zogenaamde gebroken dimensie. Fractale beelden vertonen zelfgelijkvormigheid en komen tot stand op basis van iteratie van bewerkingen en functies. Fractals behoren niet tot de euclidische meetkunde (dit is de meetkunde, zoals wij die meestal kennen: punten, rechte lijnen, gladde oppervlakten en gelijkmatige volumes, gebaseerd op de stellingen van Euclides). Het verschil tussen de fractale meetkunde en de euclidische meetkunde kan worden samengevat in onderstaand schema.

25 Euclidische meetkunde

- traditionele meetkunde, ouder dan 2000 jaar;
- gebaseerd op een bepaalde grootte of schaal;
- toepasselijk voor kunstmatig 'gladde' objecten (bijv. een bal);
- vormen worden beschreven via een algebraïsche formule;

- integere dimensie (1, 2 of 3).

Fractale meetkunde

- recent ontdekte en onderzochte vorm van meetkunde;

5 - er bestaat geen specifieke grootte of schaal;

- toepasselijk voor natuurlijke objecten en verschijnselen alsmede voor kunstmatige objecten met natuurlijke vormen;

- fractals worden verkregen via een (vaak recursief/iteratief) algoritme;

- gebroken dimensie, zoals bijvoorbeeld 1,28 en 2,64.

10

We onderscheiden twee soorten fractals:

- Iterated Function System (IFS) Fractal, waartoe de Koch kromme, de Sierpinski driehoek en de Menger kubus behoren. Ook de Lindenmayer System (LS) Fractal, zoals de figuur van een varen en een boompje, behoort tot deze categorie.

15 - Complex Number (CN) Fractals, waartoe de Mandelbrot set en de Julia set behoren.

Complexe fractals

De fractale geometrie die bij onderhavige uitvinding wordt gebruikt, is het gebied van de wiskunde dat zich bezighoudt met het itereren van functies bestaande uit complexe getallen, aangeduid als z en c , waarvoor geldt $z = x + iy$ (x en y zijn variabele waarden) met $i^2 = -1$, en $c = a + ib$ (a en b zijn constante waarden). Iteratie betekent dat de n^e uitkomst van de functie wordt gebruikt als input voor de volgende $(n+1)$ berekening van de functie. Een voorbeeld van zo'n functie is $z(n + 1) = z(n)^2 + c$. Het itereren van de functie wordt tot een vooraf te bepalen aantal keren (k) voortgezet. De meeste functies itereren vrij snel naar een functiewaarde in de richting van oneindig of in de richting van nul. Na elke iteratie-slag wordt gekeken of de functiewaarde één van twee vooraf bepaalde vaste waarden (w) heeft bereikt. We onderscheiden een w (groot) en een w (klein). Zodra de functie inderdaad één van beide w -waarden heeft bereikt, stopt de iteratie; het aantal iteraties dat nodig was om die w te bereiken wordt het vluchtgetal (v) genoemd.

20

25

Wordt na k iteraties nog steeds niet een van beide w 's bereikt, dan maken we het vluchtgetal v gelijk aan '0'. Aan de verschillende vluchtgetallen (bijvoorbeeld 1 t/m 15) worden verschillende kleuren gekoppeld conform het spectrum van het licht, beginnend bij rood oplopend via diverse kleuren geel en groen en eindigend in blauw. Indien $v = 0$ dan is de kleur 'blanco'. Op een beperkt aantal plaatsen vluchten de opeenvolgende functiewaarden niet naar oneindig of nul maar springen op en neer c.q. worden achtereenvolgens groter en kleiner (en/of omgekeerd). Deze plekken zijn interessant voor nadere analyse. Het blijkt bij de analyse van bepaalde functies nuttig om een vergelijking van de itererende functiewaarde met w (hoog) 5
10 weg te kunnen laten en te volstaan met een vergelijking met alleen w (laag).

Het resultaat van een serie iteratieve berekeningen willen we grafisch presenteren op een beeldscherm. Dit realiseren we door eerst een window van een bepaalde afmeting op het scherm te definiëren bijvoorbeeld 240 bij 360 pixels. Midden over het window tekenen we een denkbeeldig assenkruis met het punt $(x = 0, y = 0)$ als middelpunt van het window en een indeling van de x -as lopend 15
van bijvoorbeeld -3 tot $+3$ en de y -as lopend van -2 tot $+2$.

Hierna gaan we als volgt te werk. We kiezen een functie die we willen itereren, bijvoorbeeld de polynoom $z(n + 1) = z(n)^2 + c$ en bepalen een concrete waarde voor k , w (hoog) en w (laag). We nemen vervolgens een bepaalde c 20
in de vorm van het punt (a, b) . Hierna laten we voor elk pixel van het gekozen window (beginnend linksboven) de gekozen functie itereren met k en beide w 's als sturende grenswaarden. Het resultaat van het iteratieproces voor dat eerste pixel van het window is een vluchtgetal (v) voor dat pixel dat conform de bijbehorende kleur in het window wordt opgelicht. Als $v = 0$ dan blijft het pixel in het window op die plek blanco. 25
Hierna herhalen we het gehele iteratieproces voor het volgende pixel; enzovoorts. Er verschijnt geleidelijk een gekleurd figuur in het window op het scherm. We gaan door met het iteratieproces tot en met het laatste pixel. De figuur die dan in het window is verschenen noemen we een fractal. In wiskundige termen is het als regel een Julia set, genoemd naar Gaston Julia. Er zijn ook andere soorten fractals mogelijk; we 30
noemden eerder al de Mandelbrot set. Verder definiëren we de Julius Ruis set als

een verzameling van 400 (heel kleine) Julia sets, gepresenteerd op een computerscherm waarmee wordt aangetoond dat de Mandelbrot set het parameterbassin is van alle gesloten Julia sets.

Het beeld van de gepresenteerde fractal kunnen we opslaan als een .bmp/.jpg/.png bestand. Bij dit opslaan worden tevens altijd de gebruikte parameters (zoals de functieformule, de omvang van het window en de getallen a , b , k en beide w 's) in een zogenaamd .fim bestand vastgelegd en opgeslagen. Het parameterbestand is aanzienlijk kleiner van omvang dan het beeldbestand. De opgeslagen fractale beelden kunnen met een kleurenprinter worden geprint op papier. M.b.v. het .fim bestand kunnen we de computer het fractale beeld laten herberekenen. Dit activeren we door met de computermuis op een .fim parameterbestand te klikken waardoor 'automatisch' het softwareprogramma wordt gestart. De opgeslagen parameters worden gebruikt als input voor het runnen van het fractale programma. Uiteraard verschijnt als resultaat hiervan de reeds eerder gepresenteerde fractal weer op het scherm.

Voor veel wiskundige formules zijn Julia sets te berekenen en grafisch te presenteren. De meeste fractals hebben aan hun rand een gekartelde en golvende vorm. Om deze vormen goed te kunnen beschouwen zijn naast de wiskundige functies met tweedimensionale complexe getallen ook functies ontwikkeld met driedimensionale complexe getallen. We gebruiken hiervoor 'quaternions' (vierdimensionale getallen) waarvan we de vierde dimensie op nul stellen, zodat er drie dimensies overblijven waarmee we de berekening uitvoeren. We werken dan dus in een x-y-z-ruimte. In plaats van het begrip 'pixel' (punt in de 2D-ruimte) gebruiken we het begrip 'voxel' (volumetric pixel) voor een punt in de 3D-ruimte. Met behulp van de 3D complexe getallen kunnen we conform boven-staande iteratieproces van wiskundige functies dus driedimensionale fractals berekenen. Deze kunnen we grafisch presenteren en in de computer opslaan als zogenaamde .obj of .stl beeldbestanden. De .obj en .stl bestanden zijn in een 3D-viewer op de computer te manipuleren (zoals ronddraaien, kantelen en dergelijke) en daarmee van alle

kanten te bezichtigen. Evenals bij de 2D-beelden wordt bij het opslaan van het 3D-beeld tevens een .fim parameterbestand aangemaakt en opgeslagen. De opgeslagen fractals kunnen met een kleurenprinter worden geprint op papier. Een opgeslagen .fim bestand kan door aanklicken worden gebruikt voor het starten van het softwareprogramma, waarna uiteraard de reeds eerder gepresenteerde fractal weer op het scherm verschijnt.

Fractale modellering bloedvat

Bij het vervaardigen van kunstmatige bloedvaten is tot op heden geen wiskundige modellering voor de structuur van het bloedvat gevonden die op redelijke wijze het werkelijke bloedvat benadert. Onderhavige uitvinding levert een wiskundige modellering voor die structuur. Van een echt bestaand object wordt een foto of tekening gemaakt. In het geval van de uitvinding betreft het de doorsnede en anatomie van een bloedvat. De karakteristieken van dit bloedvat worden bestudeerd. De uitvinding maakt gebruik van inverse polynomen; immers: de inverse van een bol is een gat. Door gebruik van een inverse polynoom wijzigen ook de w-waarden. De waarde w (hoog) gaat de structuur in de binnenkant van de fractal bepalen en de waarde w (laag) regelt de structuur aan de buitenzijde van de fractal. De macht van de inverse polynoom bepaalt het aantal toppen/dalen van de sinus-structuur. De grootte van de doorsnede van het fractal wordt bepaald door het aantal pixels dat wordt gekozen voor het window waarin de fractal wordt afgebeeld. Het aantal iteraties k is bepalend voor de dikte van de wand van het polynoom. Kleine wijzigingen in de positie (a, b) leveren eveneens veranderingen op in doorsnede, dikte en structuur van de wand. Aldus 'spelend' met de parameters is een vorm van een kunstmatig bloedvat te 'construeren' die in hoge mate overeenkomt met de structuur van een natuurlijk bloedvat.

Bij het vervaardigen van het orgaan wordt een matrijs gebruikt en de werkwijze voor het vervaardigen van de matrijs is een ander samenhangend aspect van de uitvinding. De werkwijze wordt uitgevoerd zoals in de aanhef vermeld en

hierdoor gekenmerkt dat de aansturing van het apparaat/de machine voor het vervaardigen van de matrijs geschiedt onder toepassing van fractale geometrie waarbij de wiskundige modellering wordt gekoppeld aan een 'materiaal aanbren-
 5 gende machine' die de output van de modellering gebruikt als input voor de positionering van de spuitkop/printkop en het aanbrengen van het materiaal, voxel na voxel en laagje na laagje, waardoor de matrijs ontstaat.

Bij het vervaardigen van de matrijs wordt gebruik gemaakt van "Rapid Prototyping/Rapid Manufacturing" (rp/rm). Onder Rapid Prototyping en Rapid Manufacturing verstaan we het industrieel vervaardigen van onderdelen (prototypes,
 10 gereedschappen of eindproducten) direct vanuit 3D-data. De uitvinding is vooral gericht op het additief vervaardigen (materiaal toevoegen). Hierbij is tot op heden in alle gevallen sprake van computertechnologie, zoals CAD, CAM en Reverse Engineering. Het additief vervaardigen omvat alle Layered Manufacturing Technieken (LMT); hierbij gebeurt het opbouwen van de producten in laagjes. Sinds
 15 stereolithografie (STL) in Nederland is ingevoerd zijn veel andere rp-technieken ontwikkeld. Het gaat hierbij onder andere om Fused Deposition Modelling, High-Temperature Fused Deposition Modelling, Multi Jet Modelling, Selective Laser Sintering , 3D Colour Printing, Vacuum Casting en Ecotool. Verdere ontwikkelingen zijn ook in 3D-CAD modellering, Mould Making en Stereolithografie technieken (STL-
 20 Technology). Ook de ontwikkelingen op het gebied van Rapid Manufacturing zijn in volle gang. Een aantal innovatieve processen die in ontwikkeling zijn, zijn onder meer:

- het direct inkjet printen van polymeren en metalen. Hierbij worden verschillende materiaaltoepassingen ontwikkeld; "multi material" waarbij verschil-
 25 lende materialen tijdens het proces worden toegepast en "graded material" waarbij de materiaaleigenschappen geleidelijk verlopen,

- het sinteren of 3D printing met poeder. Hierbij zijn verschillende materialen toepasbaar; technische kunststoffen, metalen, biomaterialen (zowel biodegradable als biocompatible),

- tissue engineering met bijvoorbeeld Fused Deposition Modeling (FDM). Bijvoorbeeld het koud verwerken van biokeramiek en het maken van scaffolds voor botreconstructies,

5 - een recent opgekomen techniek is de MAPLE DW (Matrix Assisted Pulsed Laser Evaporation Direct Write) methode i.e. multilayering van 'inks'. Dit kunnen zowel polymeren zijn als levende cellen en biomoleculen. Daarmee is de wereld geopend voor de Rapid Prototyping en Rapid Manufacturing van levende biologische systemen: "from design on a computer to building life".

10 Alle rp/rm methoden zijn op dit moment afgeleid van 3D CAD/CAM gegevensbestanden. Het probleem is de grote omvang van deze databestanden. Er is dus behoefte aan een nieuwe methode voor het aansturen van de 'materiaal aanbren- gende machines/apparaten', de zogenaamde 'mam'. De meest recente publicatie op dit gebied is getiteld: 'Toolpath generation for layer manufacturing of fractal objects' door W.K. Chiu, Y.C. Yeung en K.M. Yu van de Honk Kong University
15 en werd gepubliceerd in de Rapid Prototyping Journal van maart 2006. Daarin wordt een procedure beschreven voor de aansturing van een rapid proto-typing machine door middel van het 'fijntunen' van pixels maar van een fractale modellering in de computer is geen sprake. De methode is daarmee zeer tijdrovend en praktisch nauwelijks uitvoerbaar. De methode kent bovendien niet langer een 3D presentatie
20 van de fractal in de computer zodat het zoeken van en experimenteren met geschikte formules en overige fractale parameters voor het genereren van biologische structuren onmogelijk is. De methode levert derhalve geen oplossing voor de onder 'Tissue engineering' geconstateerde problemen.

25 Fractale modellering voor aansturing 'materiaal aanbren- gende machine'.

Bij de onderhavige uitvinding wordt gebruik gemaakt van het aanbren- gen van materialen waarbij niet langer gebruik hoeft te worden gemaakt van de grote data-bestanden. Het gebruik van de fractal geometrie houdt in dat de in een eerdere fase ontwikkelde fractale modellering van een object direct gekoppeld

wordt aan een 'materiaal aanbrenge machine' die de output van de modellering gebruikt als input voor de positionering van de 'spuitkop/printerkop' en het aanbrenge van het materiaal (voxel na voxel en laagje na laagje) waardoor de matrijs ontstaat. Meer in detail houdt dit in dat bij het vervaardigen van het object de fractale berekening opnieuw wordt uitgevoerd. Het oorspronkelijk computerwindow wordt 1-op-1 gekoppeld aan de positionering van de 'spuitkop/printkop' waarmee het aanbrenge van het materiaal plaatsvindt. Deze kop boven de tafel doorloopt dezelfde matrix als besproken in de fractale berekening, voxel na voxel, laagje na laagje. Het gaat hierbij uiteraard om de positionering van de 'printkop/spuitkop' ten opzichte van de tafel en het daarop aangebrachte materiaal. Er wordt een relatie aangebracht tussen het schaalvrije computermodel en de werkelijke fysieke afstand in micrometers. De realiseerbare nauwkeurigheden worden bepaald door de technische mogelijkheden van de 'mam'. Het lijkt het meest logisch dat de printkop/-spuitkop de x-y beweging uitvoert en dat de tafel na het aanbrenge van het materiaal de z-beweging tot stand brengt.

Na het positioneren van de kop t.o.v. de tafel is het al dan niet uitvoeren van een bewerking/activiteit de volgende stap. Het verschil met de fractale modellering ligt in de vertaling van het uitgerekende vluchtgetal 'v'. Deze 'v' werd in de fractal berekening gekoppeld aan een kleur voor het printen van inkt door een kleurenprinter. Bij het vervaardigen van de matrijs wordt het vluchtgetal 'v' gekoppeld aan een bewerking van een 'spuitkop/printkop' van de 'mam'. Aan de verschillende waarden van 'v' kunnen verschillende activiteiten/bewerkingen worden gekoppeld. Er kunnen zoals in een inkjet kleurenprinter, ook meerdere koppen worden gebruikt. Voor $v = 0$ kunnen bijzonder instructies gelden, bijvoorbeeld dat op de ingenomen positie geen objectmateriaal maar steunmateriaal moet worden aangebracht of in het geheel geen bewerking/activiteit moet plaatsvinden. Voor alle andere v's zal op de gepositioneerde plaats een activiteit plaatsvinden en object-materiaal worden aangebracht. De activiteit/bewerking kan, afhankelijk van de verschillende types rapid prototyping/rapid manufacturing, ook betrekking hebben op de positionering

van een laserstraal, de bundel van een elektronenmicroscop of welke andere activiteit/bewerking dan ook. Met name het gebruik van de uitvinding in de methode van 'Direct Write' biedt veel perspectief.

Gebruik biologisch afbreekbaar polymeer

5 Bij het maken van een matrijs voor een kunstmatig bloedvat is tot op heden vooral nog gebruik gemaakt van niet-afbreekbaar polymeer waarop na voltooiing op separate wijze een coating van biologisch afbreekbaar polymeer wordt aangebracht. Het gebruik van de fractale geometrie volgens de uitvinding biedt de
10 mogelijkheid juist vele vormen en meerdere materialen te combineren. Het realiseren van de verschillen zit in het wijzigen van slechts een tabel waarmee de relatie tussen het vluchtgetal 'v' en de op de onderhavige geometrische positie uit te voeren activiteit/bewerking wordt aangegeven. Naar verwachting zal het gebruik van biologisch afbreekbaar polymeer voor het maken van een matrijs voor een kunstmatig bloedvat de komende jaren snel toenemen. Verdere voordelen zijn:

- 15
- het gebruik van verschillende materialen op verschillende posities;
 - het omgaan met steunmateriaal;
 - het uitvoeren van meerdere activiteiten/bewerkingen op dezelfde plaats;
 - het herhalen van hetzelfde patroon van laagje $z(0)$ op niveau $z(1)$
20 t/m $z(n)$.

De uitvinding wordt nader toegelicht aan de hand van een aantal voorbeelden waarbij wordt verwezen naar de tekeningen waarbij:

- 25
- figuur 1 de dwarsdoorsnede is van een natuurlijk bloedvat;
 - figuur 2 op schematische wijze de anatomie van de wand van het bloedvat laten zien;
 - figuur 3 (a) t/m (d) voorbeelden zijn van de fractale structuur van de wand van de matrijs voor een kunstmatig bloedvat;
 - figuur 4 (a) t/m (d) voorbeelden laat zien van mogelijke doorsneden van een kunstmatig bloedvat;
 - 30 - figuur 5 (a) t/m (c) voorbeelden zijn van de 3D structuur van de

buitenwand van de matrijs voor een kunstmatig bloedvat;

- figuur 6 (a) t/m (j) tien opeenvolgende laagjes zijn voor het vervaardigen van de Mandelbrot set volgens de in deze uitvinding beschreven methode.

5 - figuur 7 (a) t/m (c) drie voorbeelden zijn van een 3D fractale structuur in lengterichting voor het vervaardigen van een kunstmatig bloedvat op basis van de driedimensionale inverse complexe sinus.

- figuur 8 (a) t/m (d) bevat vier voorbeelden die de fractale 3D structuur voor een vertakt bloedvat met een boomstructuur laten zien.

10 De uitvinding wordt nader toegelicht aan de hand van de volgende voorbeelden.

Voorbeelden 1 en 2

Uitgangspunt voor de fractale beschrijving van een kunstmatig menselijk bloedvat is de natuurlijke structuur en vorm van een bloedvat (figuur 1).

15 Twee belangrijke kenmerken van een bloedvat zijn de gelaagdheid van de wand van een bloedvat in radiale richting (verschillende soorten cellen) en de groefjes-structuur in axiale richting. Het vat is uiteraard hol. We volstaan vooralsnog met een niet-vertakt bloedvat (recht buisje). De werkwijze omvat:

20 - het wiskundig/fractaal ontwerpen van de structuur van een kunstmatig menselijk bloedvat, zowel qua vorm als qua afmeting.

- het daadwerkelijk vervaardigen van een matrijs voor het bloedvat bestaande uit een biologisch afbreekbare polymeer.

- het bezaaien van de matrijs aan de binnenzijde met endotheelcellen en het kweken van het bloedvat onder geconditioneerde omstandigheden.

25 - het eventueel aanbrengen van andere cellen (spierweefsel) op de buitenkant van de afbreekbare polymeer c.q. direct op de buitenkant van het kunstmatig gevormde bloedvat en het kweken van het spierweefsel onder geconditioneerde omstandigheden.

Voorbeeld 1: het ontwerpen van een kunstmatig menselijk bloedvat.

30 In figuur 1 is de dwarsdoorsnede van een natuurlijk bloedvat

weergegeven. Figuur 2 betreft de anatomie van een natuurlijk bloedvat. Met behulp van een softwareprogramma is een structuur ontworpen die in hoofdlijnen aan de natuurlijke structuur van een bloedvat voldoet. Kenmerkend voor de structuur is de sinusachtige opbouw van de binnenwand van het bloedvat. Deze sinusvorm wordt in lengterichting door het gehele bloedvat gecontinueerd. Gekozen is voor het gebruik van de wiskundige formule:

$$z(n+1) = z(n)^{-2} + c.$$

Dit is de inverse van de standaard Mandelbrot/Julia set. Er wordt gebruik gemaakt van zowel de iteratie naar oneindig, $w(\text{hoog}) = 6,5 \text{ E} + 9$, als de iteratie naar nul, $w(\text{laag}) = 1,00 \text{ E} - 20$. Met behulp van het maximale aantal uit te voeren iteraties (6, 7, 8 en 9) kan de dikte van de wand van het object worden gestuurd. De Julia set is gepositioneerd als een 2D fractal op het punt ($x = -,06$ en $y = 0$). In figuur 3 (a) t/m (d) zijn voorbeelden van de fractale structuur van de wand van de matrijs voor het kunstmatig bloedvat opgenomen. De doorsnede van het bloedvat kan worden aangepast door het wisselen van het aantal pixels van het window van het presentatiescherm en het binnen een bepaald scherm in- en uitzoomen van het virtuele beeld. Door de directe relatie tussen het virtuele beeld (in pixels/voxels) en het werkelijke object (in mm) kunnen de werkelijke afmetingen van het object worden gestuurd. In figuur 4 (a) t/m (d) zijn voorbeelden van verschillende dwars-doorsneden van een matrijs voor een kunstmatig bloedvat opgenomen. In figuur 5 (a) t/m (c) toont een driedimensionale afbeelding steeds verder ingezoomd waarin duidelijk de vereiste groefjes in lengterichting zichtbaar zijn.

Voorbeeld 2: het vervaardigen van een matrijs voor een kunstmatig menselijk bloedvat.

Een 3D fractal is een wiskundig object, gebaseerd op driedimensionale complexe getallen, quaternions genoemd. Het algoritme voor het berekenen van de structuur/vorm van het object bestaat uit het iteratief uitvoeren van een wiskundige formule voor een bepaalde x-y-z positie, totdat de uitkomst een bepaalde (hoge of lage) waarde heeft bereikt. Het aantal iteraties dat nodig is om die

bepaalde waarde te bereiken noemen we het vluchtgetal van een bepaald voxel. Aan dat vluchtgetal koppelen we de aansturing van de 'materiaal aanbren-
 gende machine'. We beginnen de fractale calculatie in positie $x(0)$, $y(0)$, $z(0)$. De ruimte
 waarbinnen het object zich bevindt wordt begrensd door $x(n)$, $y(n)$, $z(n)$. We
 5 doorlopen wiskundig (computer) en fysiek (rp-machine) het gehele $z(0)$ -vlak. Daarna
 gaan we wiskundig en fysiek naar het $z(1)$ -vlak en doorlopen opnieuw de gehele x -
 y matrix. We gaan aldus door tot het $z(n)$ -vlak is bereikt. Als tussenoplossing wordt
 gewerkt met zogenaamde .bmp-files per z -vlak. De computer slaat dan alle gegevens
 van een bepaald vlak op in een bmp-file. In deze file is voor alle pixels de
 10 vluchtwaarde opgenomen. De file als geheel wordt dan input voor de rp-machine. De
 verschillende files worden laagje voor laagje afgewerkt. We volstaan in ons
 voorbeeld met het maken van een bloedvat zonder boomstructuur dus dat de vorm
 heeft van een recht buisje. We kunnen dan volstaan om de .bmp file voor het $z(0)$ -
 vlak gelijk te houden voor alle andere vlakken totdat $z(n)$ is bereikt. We stapelen als
 15 het ware cirkel op cirkel tot de gewenste lengte van het buisje is bereikt.

Voorbeeld 3: het vervaardigen van een 3D Mandelbrot set.

In figuur 6 zijn afbeeldingen opgenomen van de verschillende
 laagjes uit het x - y vlak zoals deze op elkaar gestapeld worden bij het printen van
 materiaal op de 'materiaal aanbren-
 gende machine' (rapid prototyping machine). Als
 20 voorbeeld zijn de x - y vlakken opgenomen, beginnend met $z = -0,5$ en voor elk vlak
 oplopend met $0,1$ tot $z = 0$ en vervolgens met $0,1$ doorlopend naar $z = 0,5$. Op deze
 manier ontstaat een volledig met materiaal gevulde 3D Mandelbrot set.

Voorbeeld 4: het vervaardigen van een hol buisje.

In figuur 7 (a) t/m (c) zijn enkele voorbeelden opgenomen van (holle)
 25 buisjes. Deze zijn geconstrueerd met behulp van de driedimensionale inverse
 complexe sinus. Deze constructie kan wenselijk zijn als ook in de lengterichting van
 een kunstmatig bloedvat flexibiliteit moet worden aangebracht om de zich voort-
 bewegende druk van de bloedgolf op te kunnen vangen.

Voorbeeld 5: het vervaardigen van een bloedvat met boomstructuur.

Figuur 8 bevat de fractale 3D structuur voor een vertakt bloedvat. Hier is met een speciale formule een boomstructuur ontworpen. Bij het zoeken naar deze structuur heeft de 'Julius Ruis set' goede diensten bewezen. In figuur 8a is de boomstructuur in kleur weergegeven, gebaseerd op verschillende vluchtgetallen. In
5 figuur 8b zijn de kleuren weggelaten. Met een rapid prototyping machine is een matrijs vervaardigd (figuur 8c). De matrijs is gebruikt voor het vervaardigen van het kunstmatig boompje in klei (figuur 8d).

Conclusies

1. Werkwijze voor het vervaardigen van een kunstmatig menselijk of dierlijk orgaan door een matrijs in de vorm van het orgaan te voorzien van levende menseigen/diereigen cellen en onder zodanige omstandigheden te houden dat de cellen zich kunnen vermenigvuldigen en kunnen groeien tot het gewenste weefsel, met het kenmerk, dat een driedimensionale structuur van een menselijk of dierlijk orgaan wordt ontworpen onder toepassing van fractale geometrie op basis waarvan een matrijs wordt vervaardigd met behulp van een materiaal positionerende machine.
2. Werkwijze voor het vervaardigen van een matrijs te gebruiken bij een werkwijze voor het vervaardigen van een kunstmatig menselijk of dierlijk orgaan volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de aansturing van het apparaat/de machine voor het vervaardigen van de matrijs geschiedt onder toepassing van fractale geometrie waarbij de wiskundige modellering wordt gekoppeld aan een 'materiaal aanbrenge machine' die de output van de modellering gebruikt als input voor de positionering van de 'spuitkop/printkop' en het aanbrenge van het materiaal, voxel na voxel en laagje na laagje, waardoor de matrijs ontstaat.

UITTREKSEL

Werkwijze voor het vervaardigen van een kunstmatig menselijk of dierlijk orgaan door een matrijs in de vorm van het orgaan te voorzien van levende menseigen/diereigen cellen en onder zodanige omstandigheden te houden dat de cellen zich kunnen vermenigvuldigen en kunnen groeien tot het gewenste weefsel, waarbij een driedimensionale structuur van een menselijk of dierlijk orgaan wordt ontworpen onder toepassing van fractale geometrie op basis waarvan een matrijs wordt vervaardigd met behulp van een materiaal positionerende machine . Ook heeft de uitvinding betrekking op een werkwijze voor het vervaardigen van een matrijs te gebruiken bij een werkwijze voor het vervaardigen van een kunstmatig menselijk of dierlijk orgaan.