

# Materialien für die Regenerationsmedizin

## **Problematik der Transplantation:**

- Technisch aufwendige Operationen
- Immunologische Abstoßungsreaktion
- Nebenwirkungen von Immunsuppressiva
- Abnehmende Verfügbarkeit von Spender-Organen
- Zunehmender Bedarf an Organen
- Geringer Erfolg bei Wiederholungsoperationen
- Übertragung von Krankheiten
- ➔ Alternative: Regenerationsmedizin statt Ersatzteilmedizin?
  - o Heute: Ersatzteile aus Metall
  - o Zukunft: Regeneration des Knorpels mit Zellen, Biomaterialien, Signalmoleküle (Zytokine)

## **1. Tissue Engineering**

Zielsetzung: Anpassung von Zellkulturen für:

- Regeneration von Geweben/ Organen
- Überbrückung von Organfunktionen (biohybride Organe)

bei geschädigten Geweben, Funktionsausfall von Organen

Eingesetzte Zellen:

- Autologe, differenzierte Zellen (z.B. Knorpel, Haut)
- Autologe, adulte Stammzellen (mesenchymale Stammzellen, iPS) (Knochen, Knorpel, Herz, Leber?)
- Allogene und xenogene, differenzierte Zellen (Leber, Pankreas)
  - o Xenogene Zellen aus Schwein für Diabetes (gleichwertiges Insulin wie Mensch)

Aber: Gezüchtete Zellengewebe schwierig im Körper einsetzbar → Regenerationsmedizin

## **2. Regenerationsmedizin:**

Zielsetzung: Regeneration im Körper steuern durch Kombination aus

- Künstlichen/ natürlichen Materialien
- Lebenden, differenzierten Zellen mit spezifischer Funktion
- Signalmolekülen (Wachstumsfaktoren/ Zytokine)
- Spez. Techniken (Implantation, Fixierung, Überwachung)
- ➔ Heute v.a. gerichtete Geweberegeneration (im Körper)

Materialien: geeignete Wechselwirkung mit Zellen/ Gewebe, abhängig von der Anwendung (Biokompatibilität)

- Träger- und/oder Trennmaterial
- Textile Strukturen
- Membranen/ Folien
- Gele

Eingesetzte Zellen: siehe Tissue Engineering

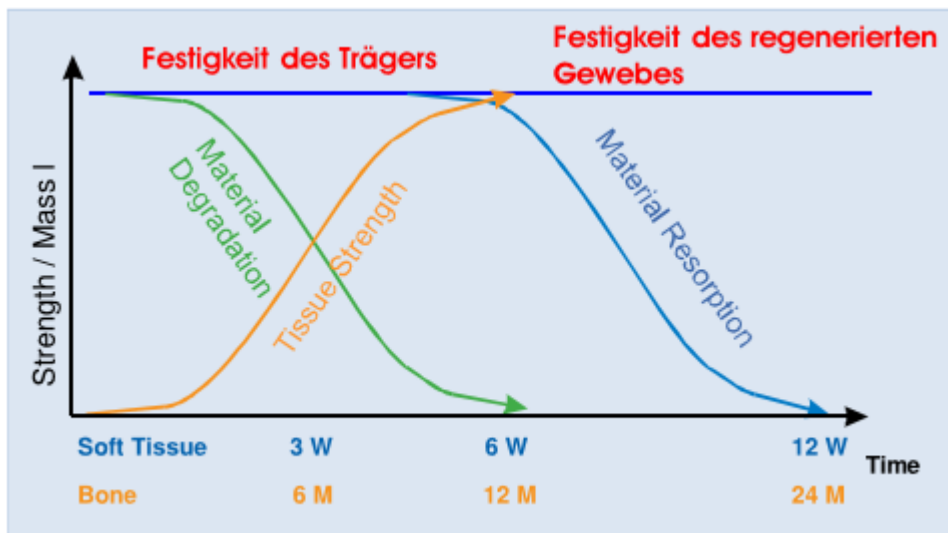
Signalmoleküle:

- Gewebespezifisch (NGF: Nerve Growth Factor)
- Prozess-spezifisch (VEGF für Bildung neuer Blutgefäße)
- Wachstumsfaktoren aus genmanipulierten Zellen

- Technik: Drug Delivery/ Gentechnik

### Resorbierbare Materialien

- Müssen nicht wieder entfernt werden
- Unterstützung des Regenerationsprozesses
- Keine Korrosion
- Einstellbares Degradationsprofil
- Verwendung als temporärer Zellträger



### Resorbierbare Polymere: Grundbausteine

- Vorteil: große Moleküle
- Nachteil: Molekülketten abgebaut → Milchsäure nicht gut für Gewebe → Entzündungsreaktion
- Dies bei Laktid → besser  $\epsilon$ -Caprolacton, Trimethylencarbonat → keine Milchsäure

### Monomere zur Synthese resorbierbarer Polymere:

Geeignet zur ringöffnenden Polymerisation und Erzielung hoher Molekulargewichte:

- Glykolid
- Laktid
- Trimethylencarbonat
- $\epsilon$ -Caprolacton
- P-Dioxanon

*Homopolymere: teilweise hohe Steifigkeiten, geringe Flexibilität → PLLA, PCL*

*Statistische Copolymere: Hohe Festigkeit bei höchster Flexibilität*

- Im Monomermix aus zwei oder mehr unterschiedlichen Monomeren

*Blockpolymere: hohe Festigkeit bei höchster Flexibilität*



### Wundheilung Nahtmaterial:

*Monofilament: starr, steif, Knoten hält nicht gut*

*Multifilament: weich, besser zu knoten*

*Widerhaken: Barbed Sutures → fester Sitz, kosmetische OP, minimalinvasiv  
interessant → weniger Narben, keine Spannung beim Zusammenziehen*

*Flechten*: kompakt, Schläuche werden geflochten, Stents

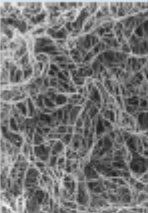
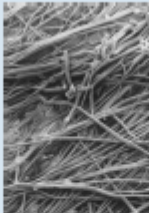
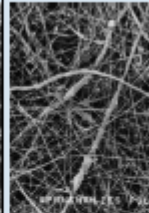
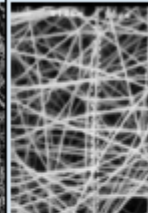
#### Einflussfaktoren Degradation:

- Polymerzusammensetzung
- Chemische Struktur
- Molekulargewicht und –Verteilung
- Kristallinität
- Sterilisationsprozess
- Geometrische Form
- Porosität
- Implantationsort

Nanosilber: Silber-Ionen freisetzen, die Bakterien abtöten sollen → bei Menschen kleine Menge an Protein (Albumin) binden

- Antibakteriell
- Primäre Particle in nm
- Große aktive Oberfläche
- Transparent möglich
- Verschiedene Prozesse
- Gleichmäßige Verteilung im Polymer schwierig
- Gesundheitsrisiken noch unbekannt

Vliese: kann mit Knorpelzellen besiedelt werden

|                                  | Spinnvlies                                                                          | Spinnfaser-<br>vlies                                                                | Sprühvlies<br>aus der<br>Schmelze                                                   | Sprühvlies<br>aus der<br>Lösung                                                     | Elektro-<br>gesponnene<br>Vliese                                                     |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  |  |  |  |  |  |
|                                  | 20 fach                                                                             | 50 fach                                                                             | 50 fach                                                                             | 500 fach                                                                            | 3000 fach                                                                            |
| <b>Porosität<br/>(vol-%)</b>     | 80 - 95                                                                             | 80 - 98                                                                             | 65 - 90                                                                             | 60 - 80                                                                             | 50-98                                                                                |
| <b>Porengrößen<br/>(µm)</b>      | 20 bis >300                                                                         | 20 bis >300                                                                         | 30 bis >300                                                                         | 1 - 30                                                                              | <1 µm möglich                                                                        |
| <b>Anwendungs-<br/>beispiele</b> | Knorpeldefekte<br>Hautwunden                                                        | Knorpeldefekte<br>Hautwunden                                                        | Trägermaterial<br>biohyb. Leber                                                     | Trachea-,<br>Gefäßprothese                                                          | 2D-Besiedlung<br>Haut, Nerven                                                        |

## 2.1 Knorpelregeneration

#### Anwendung:

- Plastische Chirurgie
- Hyaliner Gelenkknorpel

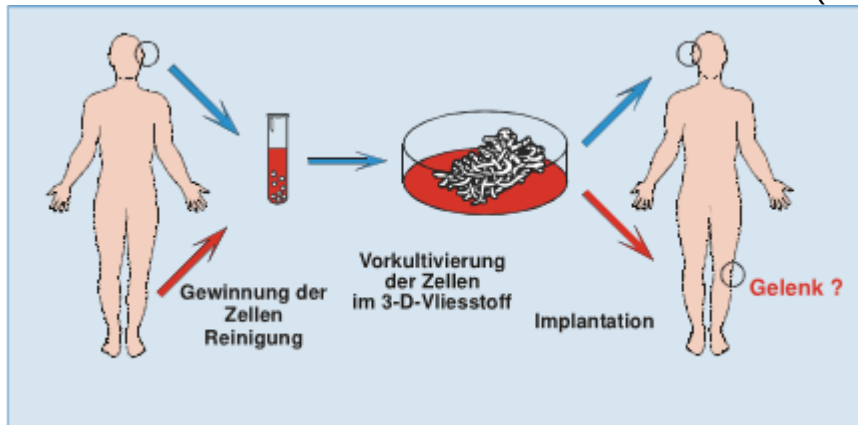
#### Verfahren:

Standard heute: ACT (autologe Chondrozyten Transplantation)

- Isolierung autologer Knorpelzellen oder mesenchymaler Stammzellen
- Vermehrung der Zellen in vitro
- Redifferenzierung der Zellen zu Knorpelzellen
- Einbringen der Knorpelzellen in eine resorbierbare Matrix
- Weitere Kultivierung in vitro

- Implantation

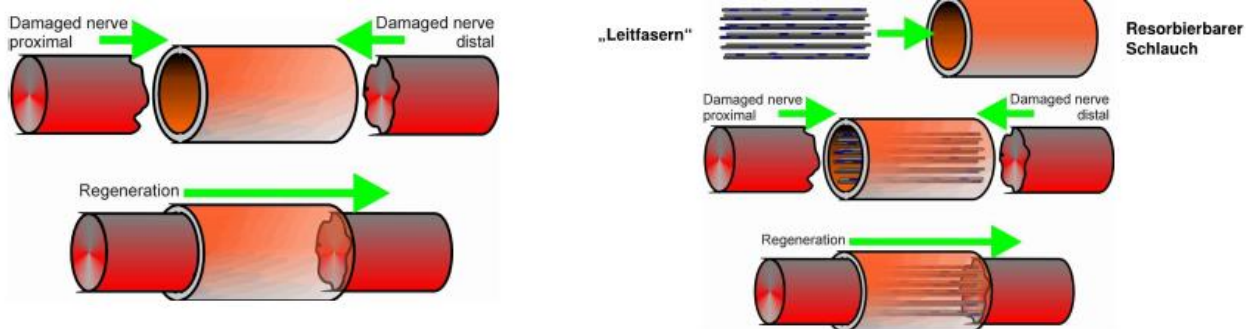
Neue Verfahren: Öffnen der subchondralen Platte: mACT (matrixgebundene ACT)



## 2.2 Nerven-Regeneration

Prinzip der Nervenleitschiene: Nerven nicht zusammenfügbar, wenn beschädigt

- ➔ Schnittkante: Narbengewebe, verklumpt, zieht sich zurück
- ➔ Schläuche: kein Narbengewebe, Silikon, resorbierbare Materialien



- ➔ Röhre mit Filamente: Richtung wird vorgegeben, dass sie schneller wachsen
- Leitschiene: Durchmesser 1mm, Wandstärke 100µm, assym. Porenverteilung

## 2.3 Herzklappen

- Resorbierbare Herzklappen aus PGA
- Biologische Herzklappen
- Mechanische Herzklappen
- Vlies-Herzklappen des ITV:
  - o Nicht resorbierbar
  - o Besiedelbar mit Endothel
- TAVI-Herzklappe

## 2.4 Regeneration der Haut

Anwendung:

- Verbrennung
- Hautzerstörung bspw. durch Chemikalien
- Chronische Wunden (Ulcus)

Verfahren

- Klassisch: Debridement, Verband (häufig gewechselt), Infektionskontrolle

- Tissue Engineering: Gewinnung gesunder Haut (Spalthaut), Vermehrung der Eptihelzellen auf Trägern, Übertragung auf Wunde
- Regenerationsmedizin: moderne Wundverbände ersetzen die Haut bis zur Regeneration
- Wichtige Funktionen: Stimulation, Atmung, Infektionskontrolle, Schmerzstillung

*Integra*: Temporärer Hautersatz für drittgradige Verbrennungen mit Silikon, Collagen (schnelle Wundheilung) und Glucosaminogylcane → Fibroblasten und Blutgefäße wachsen ein

*Suprathel*: niedriger Glasübergangspunkt (bei 30°C wie Papier), sehr gut in alle Körperteile drapierbar, porös, schwammartig, fixiert sich selbst auf der Haut, muss nicht gewechselt werden, keine Wundränder/ Entzündungsreaktionen, schmerzstillend

#### Behandlung von Schürfwunden:

- Keimdicht
- Luftdurchlässig
- Dampfdurchlässig
- Regenerationsfördernd → wie eine 2. Haut

## **2.5 Gefäßverschluss**

Ziel: Verschluss der Einführungsöffnung im Gefäß im Rahmen einer Katheteruntersuchung

## **Problematik der Regenerationsmedizin**

Probleme bei der Entwicklung von regenerationsmedizinischen Therapien:

- Aufwendige, interdisziplinäre Entwicklung
- Zellgewinnung und –vermehrung
- Zelladhäsion
- Physiologie der Zellträger/ Matrix
- Zellvitalität bei Langzeitanwendungen
- Erhalt der Differenzierung, Funktionalität
- Trennschärfe von Membranen
- Immunreaktion bei allophenen/ xenogenen Zellen
- Infektionen
- Lagerung bis zur Anwendung (Cryokonservierung)