



(10) **DE 10 2011 057 184 A1** 2013.07.04

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2011 057 184.1**

(22) Anmeldetag: **30.12.2011**

(43) Offenlegungstag: **04.07.2013**

(51) Int Cl.: **A61B 18/20** (2012.01)

A61D 1/00 (2012.01)

A61N 5/067 (2012.01)

A61L 31/06 (2012.01)

A61B 17/03 (2012.01)

(71) Anmelder:

**Technische Universität Ilmenau, 98693, Ilmenau,
DE**

(74) Vertreter:

engel patentanwaltskanzlei, 98527, Suhl, DE

(72) Erfinder:

**Schober, Andreas, Prof., 90762, Fürth, DE;
Gebinoga, Michael, Dr.-Ing., 98693, Ilmenau, DE;
Ferneborn, Uta, Dr. rer. nat., 99094, Erfurt, DE**

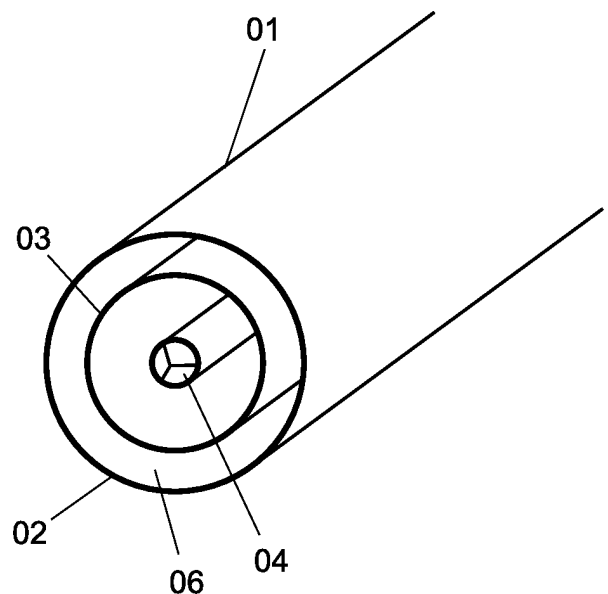
(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:
siehe Folgeseiten

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Vorrichtungen zum Verschliessen offener Wunden und zur Bearbeitung von Gewebe eines menschlichen oder tierischen Körpers**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft zum einen eine Vorrichtung zum Verschließen einer offenen blutenden Wunde eines tierischen oder menschlichen Körpers. Im Weiteren betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zur Bearbeitung von Gewebe eines menschlichen oder tierischen Körpers, beispielsweise eine Vorrichtung zur Schaffung einer Stütze in einem Gefäß des Körpers. Die Vorrichtung zum Verschließen einer blutenden Wunde umfasst zunächst einen Laser (04) zum Bestrahlen des Blutes in der Wunde mit einer infraroten Laserstrahlung. Erfindungsgemäß ist die Laserstrahlung des Lasers (04) so einstellbar, dass in bestrahlten Bereichen des Blutes eine Zwei- oder Multiphotonenabsorption stattfindet, durch welche das Blut in den bestrahlten Bereichen zu einem verfestigten Biopolymer polymerisiert und die Wunde verschließt.



(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE	101 02 477	A1
DE	689 18 155	T2
US	6 221 068	B1
US	6 680 063	B1
US	6 939 364	B1
US	7 077 839	B2
US	2008 / 0 312 490	A1
EP	1 885 270	B1
EP	2 357 186	A1
WO	91/ 04 073	A1
WO	2006/ 057 784	A2
WO	2010/ 033 765	A1

BILICI, Temel [et al.]: Low-power skin welding by thulium (Tm:YAP) laser at 1980-nm. In: Lasers and Electro-Optics 2009 and the European Quantum Electronics Conference. CLEO Europe - EQEC 2009, 14.-19. Juni 2009.

OUJJA, M. [et al.]: Three-Dimensional Microstructuring of Biopolymers by Femtosecond Laser Irradiation. In: Applied Physics Letters, Vol. 95, 2009, S. 263703-1 - 263703-3.

OVSIANIKOV, Aleksandr [et al.]: Laser Fabrication of 3D Gelatin Scaffolds for the Generation of Bioartificial Tissues. In: Materials, Vol. 4, 2011, S. 288-299.

OVSIANIKOV, Aleksandr [et al.]: Laser Fabrication of Three-Dimensional CAD Scaffolds from Photosensitive Gelatin for Applications in Tissue Engineering. In: BioMacromolecules, Vol. 12, 2011, S. 851-858.

TURUNEN, S. [et al.]: Pico- and femtosecond laser-induced crosslinking of protein microstructures: evaluation of processability and bioactivity. In: Biofabrication 3 (2011), S. 1 - 14.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft zum einen eine Vorrichtung zum Verschließen einer offenen blutenden Wunde eines tierischen oder menschlichen Körpers. Im Weiteren betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zur Bearbeitung von Gewebe eines menschlichen oder tierischen Körpers, beispielsweise eine Vorrichtung zur Schaffung einer Stütze in einem Gefäß des Körpers. Die Erfindung lässt sich beispielsweise auch für die Verbindung von Gewebestücken oder Gewebelappen in der Art eines Anheftens oder Verklebens nutzen, wobei solche Verbindungen nicht nur an Gewebestücken im Körper sondern auch außerhalb des Körpers, beispielsweise an entnommenem Gewebe oder künstlich erzeugtem Gewebe, vorgenommen werden können.

[0002] Die DE 101 02 477 A1 zeigt eine Vorrichtung zum Laserschweißen zweier Gefäße. Diese Vorrichtung kann beispielsweise dazu verwendet werden, Laserlicht mit einer Wellenlänge von 808 nm auf die Verbindungsstelle zu richten, an welcher biologisches Lot angeordnet ist. Das Gewebe der zu verbindenden Gefäße wird geschmolzen.

[0003] Die EP 1 885 270 B1 zeigt eine Vorrichtung zum Schweißen und Schneiden von Gewebe, die zwei Heizelemente aufweist. Beim Schweißen des Gewebes wird dieses geschmolzen.

[0004] Die WO 2010/033765 A1 und die WO 2006/057784 A2 zeigen weitere Verfahren zum Laserschweißen von Gewebe, bei denen das Gewebe geschmolzen wird.

[0005] Die US 7,077,839 B2 zeigt ein Verfahren zum Gewebeschweißen unter Verwendung eines mittels Laser aktivierbaren Proteinlotes. Auch bei diesem Verfahren kommt es zur Denaturierung des Gewebes und des verwendeten Lotes.

[0006] Aus der US 6,939,364 B1 ist ein Verfahren zum Gewebekleben bekannt, bei welchem ein Klebemittel mit Kollagen verwendet wird. Das Kollagen wird einer Strahlung ausgesetzt, beispielsweise einer Laserstrahlung, wodurch es zur Denaturierung des Kollagens kommt.

[0007] Die US 6,221,068 B1 zeigt ein Verfahren zum Gewebeschweißen, bei welchem eine Wunde einer Serie kurzer Strahlungsimpulse ausgesetzt wird, wobei das Gewebe im Bereich der Wunde geschmolzen wird.

[0008] Die DE 689 18 155 T2 zeigt ein chirurgisches Klebstoffmaterial, welches neben Plasma des Patienten und Kollagen auch das Enzym Thrombin umfasst, sodass das Klebstoffmaterial in einem enzymatischen Prozess polymerisiert.

[0009] Aus der EP 2 357 186 A1 ist ein Verfahren zum Erzeugen biologisch verträglicher, dreidimensionaler Gegenstände bekannt, bei welchem polymerisierbare Reste durch eine Zwei-Photonen- oder Mehrphotonenpolymerisation polymerisiert werden. Der polymerisierbare Rest soll biokompatibel, biodegradierbar oder bioresorbierbar sein und kann beispielsweise durch einen Bestandteil eines Kollagens gebildet sein. Bei dem zu erzeugenden Gegenstand kann es sich beispielsweise um ein dreidimensionales Raumelement handeln, welches als Trägermatrix für Zellen fungiert. Auch kann der zu erzeugende Gegenstand eine Struktur für eine synthetische Herstellung eines Gefäßes oder eines Organs bilden, beispielsweise für eine Harnröhre oder eine Niere. Im Weiteren kann der zu erzeugende Gegenstand als Bio-Implantat fungieren und beispielsweise für die Wundheilung verwendet werden, wo er als eine Art biologisch abbaubares Wundpflaster wirkt.

[0010] Die wissenschaftlichen Veröffentlichungen von Ovsianikov, A.; Deiwick, A.; Van Vlierberghe, S.; Pflaum, M.; Wilhelmi, M.; Dubrue, P. und Chichkov, B.: „Laser Fabrication of 3D Gelatin Scaffolds for the Generation of Bioartificial Tissues“ in Materials 2011, 4, Seiten 288–299 und Ovsianikov, A.; Chichkov, B. et al.: „Laser Fabrication of Three-Dimensional CAD Scaffolds from Photosensitive Gelatin for Applications in Tissue Engineering“ in Biomacromolecules 2011, 12, Seiten 851–858 zeigen Anwendungen für die Zwei-Photonen-Polymerisation von modifizierter Gelatine mittels Laser unter Zuhilfenahme eines Polymerisationsstarters.

[0011] In dem Artikel von Oujja, M.; Chichkov, B. et al.: „Three-Dimensional Microstructuring of Biopolymers by Femtosecond Laser Irradiation“ in Applied Physics Letters 95, 263703, 2009 wird die Strukturierung von Gelatine und ähnlichen Stoffen mithilfe von Laserstrahlung diskutiert.

[0012] Die beschriebenen aus dem Stand der Technik bekannten Vorrichtungen und Verfahren weisen verschiedene Nachteile bei ihrer Anwendung zur mittelbaren oder unmittelbaren Therapie auf. Die bekannten therapeutischen Verfahren unter Nutzung von Laserstrahlung führen dazu, dass das Gewebe und ggf. das Lot schmelzen und denaturieren. Andere Verfahren erfordern das Vorhandensein eines Enzyms oder einer vergleichbaren die Reaktion auslösende Startersubstanz, wodurch der Anwendungsbereich beschränkt ist.

[0013] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Überwindung der genannten Nachteile.

[0014] Die genannte Aufgabe wird gelöst durch eine Vorrichtung zum Verschließen einer blutenden Wunde eines tierischen oder menschlichen Körpers gemäß dem beigefügten Anspruch 1. Die Aufgabe wird

weiterhin gelöst durch eine Vorrichtung zur Bearbeitung von Gewebe eines menschlichen oder tierischen Körpers gemäß dem beigefügten nebengeordneten Anspruch 3.

[0015] Die erfindungsgemäße Vorrichtung zum Verschließen einer blutenden Wunde eines tierischen oder menschlichen Körpers dient insbesondere dazu, eine offene blutende Wunde schnell und sicher zu verschließen, ohne das übrige Gewebe im Bereich der Wunde zu schädigen. Die Vorrichtung umfasst zunächst einen Laser zum Bestrahlen des Blutes in der Wunde mit einer infraroten Laserstrahlung. Dabei kann die Laserstrahlung auch sichtbares Licht, insbesondere auch rotes Licht umfassen. Erfindungsgemäß ist die Laserstrahlung des Lasers so einstellbar, dass in bestrahlten Bereichen des Blutes eine Zwei- oder Multiphotonenabsorption stattfindet, durch welche das Blut in den bestrahlten Bereichen zu einem verfestigten Biopolymer polymerisiert und die Wunde verschließt. Folglich ist die Laserstrahlung des Lasers so bemessen, dass in bestrahlten Bereichen des Blutes eine Zwei- oder Multiphotonen-Absorption durchführbar ist, durch welche das Blut in den bestrahlten Bereichen polymerisierbar bzw. verfestigbar ist, sodass die Wunde verschließbar ist. Dabei ist der Laser bevorzugt derart ausgebildet, dass das Blut strukturiert zu dem Biopolymer polymerisiert werden kann. Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist also dazu geeignet, gezielt Strukturen im Blut der blutenden Wunde zu erzeugen, welche aufgrund ihrer Konsistenz und Form die Wunde verschließen.

[0016] Diese Polymerisation erfolgt enzymfrei und ohne eine die Polymerisation auslösende zusätzlich zugeführte Startersubstanz. Die Erfindung basiert auf der Erkenntnis, dass Blut, aber bereits auch Blutplasma durch eine Zwei- oder Mehrphotonenpolymerisation mit infrarotem Licht polymerisiert werden kann, was mit einem Gerinnungsvorgang vergleichbar ist. Insbesondere kann das Blut bzw. Blutplasma durch die Polymerisation gezielt und lokalisiert strukturiert werden, wobei das entstehende Biopolymer mit Blutzellen, aber auch andere Zellen verklebt und eine verfestigte Struktur ausbildet. Der Begriff Biopolymer ist in diesem Zusammenhang so zu verstehen, dass die Polymerisation des Blutes zu einem biobasierten nativem Polymer führt. Insbesondere ist das Biopolymer nicht denaturiert.

[0017] Des Weiteren kann die erfindungsgemäße Vorrichtung dazu dienen, Gewebeteile, Gewebelappen miteinander zu verbinden. Mit Hilfe der Vorrichtung können so analog zu Nähetechniken (wie z.B. die Matrixnaht) Gewebelappen miteinander verbunden werden oder als Entlastung von Gewebespannungen Teile des Gewebes aneinandergeheftet werden, z.B. als Entlastung von mechanischen Zugspannungen. Außerdem sind Kombinationen mit bekann-

ten chirurgischen Instrumenten bzw. Näh- und Klammertechniken möglich.

[0018] Die erfindungsgemäße Vorrichtung umfasst weiterhin eine Applikationseinrichtung zum Applizieren einer Zelladhäsivflüssigkeit in die offene Wunde. Die Zelladhäsivflüssigkeit ist bevorzugt nativ. Die Zelladhäsivflüssigkeit weist wie das Blut die Eigenschaft auf, dass durch eine Bestrahlung mit der infraroten Laserstrahlung des Lasers eine Zwei- oder Multiphotonenabsorption in der Zelladhäsivflüssigkeit stattfindet, durch welche die Zelladhäsivflüssigkeit in den bestrahlten Bereichen zu einem verfestigten Biopolymer polymerisiert. Dieses Biopolymer ist in gleicher Weise nicht denaturiert. Durch die Zelladhäsivflüssigkeit können ergänzend Strukturen in der offenen Wunde erzeugt werden, um das Verschließen der Wunde zu erleichtern.

[0019] Die Applikationseinrichtung ist bevorzugt zum Versprühen der Zelladhäsivflüssigkeit in eine Sprühhichtung ausgebildet. Hierdurch kann die Zelladhäsivflüssigkeit gleichmäßig und gezielt in die offene Wunde eingebracht werden.

[0020] Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet ein Verfahren zum Verschließen einer blutenden Wunde eines tierischen oder menschlichen Körpers, insbesondere ein Verfahren zum schnellen und sicheren Verschließen einer offenen blutenden Wunde. Bei diesem Verfahren wird das Blut in der Wunde mit einer infraroten Laserstrahlung bestrahlt, um in bestrahlten Bereichen des Blutes eine Zwei- oder Multiphotonenabsorption auszulösen, durch welche das Blut in den bestrahlten Bereichen zu einem verfestigten Biopolymer polymerisiert und die Wunde verschließt. Bei diesem Verfahren werden nur native Stoffe, wie das Blut und ggf. eine weitere native Zelladhäsivflüssigkeit verwendet. Es werden keine Enzyme, wie beispielsweise Thrombin zugeführt. Insbesondere erfolgt keine Denaturierung des Blutes, des Gewebes im Bereich der Wunde und der ggf. vorhandenen Zelladhäsivflüssigkeit.

[0021] Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet ein Verfahren zur Justierung der erfindungsgemäßen Vorrichtung zum Verschließen einer blutenden Wunde eines tierischen oder menschlichen Körpers. Bei diesem Verfahren wird der Laser so eingestellt, dass ein Bestrahlen von Blut dazu führt, dass in bestrahlten Bereichen des Blutes eine Zwei- oder Multiphotonenabsorption stattfindet, durch welche das Blut in den bestrahlten Bereichen zu einem verfestigten Biopolymer polymerisiert.

[0022] Die erfindungsgemäße Vorrichtung zur Bearbeitung von Gewebe eines menschlichen oder tierischen Körpers umfasst zunächst eine Applikationseinrichtung zum Applizieren einer nativen Zelladhäsivflüssigkeit auf das zu bearbeitende Gewebe. Die

Applikationseinrichtung ist folglich insbesondere dazu ausgebildet, eine nicht denaturierte und in Bezug auf den zu bearbeitenden Körper kompatible Zelladhäsivflüssigkeit zu applizieren. Die Zelladhäsivflüssigkeit ist also im Gegensatz zu Gelatine u. ä. nicht denaturiert und auch nicht chemisch modifiziert. Durch die Erfindung ist es erstmals möglich, auf jegliche chemische Modifikation des Gewebes zu verzichten. Die Vorrichtung umfasst weiterhin einen Laser zum Bestrahlen der applizierten Zelladhäsivflüssigkeit mit einer infraroten Laserstrahlung. Die Laserstrahlung des Lasers ist so einstellbar, dass in bestrahlten Bereichen der applizierten Zelladhäsivflüssigkeit eine Zwei- oder Multiphotonen-Absorption stattfindet, durch welche die applizierte Zelladhäsivflüssigkeit in den bestrahlten Bereichen zu einem verfestigten, aber nicht denaturierten Polymer polymerisiert und eine Modifikation am Gewebe bildet. Folglich ist die Laserstrahlung des Lasers so bemessen, dass in bestrahlten Bereichen der applizierten Zelladhäsivflüssigkeit eine Zwei- oder Multiphotonenabsorption durchführbar ist, durch welche die applizierte Zelladhäsivflüssigkeit in den bestrahlten Bereichen ohne Denaturierung polymerisierbar bzw. verfestigbar ist und so eine Modifikation am Gewebe ausbildbar ist. Bei der Modifikation handelt es sich um eine gefestigte Struktur, welche bevorzugt dazu ausgebildet ist, einen therapeutischen Zweck an dem menschlichen oder tierischen Körper zu erfüllen. Diese Polymerisation erfolgt enzymfrei und ohne eine die Polymerisation auslösende zusätzlich zugeführte Startersubstanz. Die Erfindung basiert u. a. auf der Erkenntnis, dass native Stoffe, wie z. B. natives Kollagen durch eine Zwei- oder Mehrphotonenpolymerisation mit infrarotem Licht polymerisiert werden kann. Insbesondere kann der native Stoff in Form einer Zelladhäsivflüssigkeit durch die Polymerisation gezielt und lokalisiert strukturiert werden, wobei das entstehende Biopolymer mit Zellen des Körpers verklebt und eine verfestigte Struktur ausbildet. Der Begriff Biopolymer ist in diesem Zusammenhang so zu verstehen, dass die Polymerisation des nativen Stoffes zu einem biobasierten nativem Polymer führt. Insbesondere ist das Biopolymer nicht denaturiert.

[0023] Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist bevorzugt zum Schließen innerer Verletzungen, beispielsweise zum Schließen eines Organrisses ausgebildet. Dabei ist die Modifikation am Gewebe durch eine Gewebeverbindung, insbesondere durch eine klebende Gewebeverbindung an der inneren Verletzung gebildet, um die innere Verletzung zu schließen. Die Gewebeverbindung ist weder in einem enzymatischen Prozess, noch in einem denaturierenden Prozess ausgebildet worden.

[0024] Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die erfindungsgemäße Vorrichtung zum Anheften einer Netzhaut eines Auges ausgebildet. Dabei ist die Modifikation am Gewebe durch eine Ge-

webeverbindung, insbesondere durch eine klebende Gewebeverbindung unter der Netzhaut gebildet. Die Gewebeverbindung ist weder in einem enzymatischen Prozess, noch in einem denaturierenden Prozess ausgebildet worden.

[0025] Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist diese zur Schaffung einer Stütze des Gewebes ausgebildet, wobei das Gewebe durch ein Hohlorgan oder durch ein Gefäß des menschlichen bzw. tierischen Körpers gebildet ist. Bei der Stütze kann es sich beispielsweise um einen Stent für ein Blutgefäß handeln. Diese Ausführungsform der Vorrichtung umfasst eine endoskopartige Röhre zum Einführen in das Hohlorgan bzw. in das Gefäß. Am Ende der Röhre treten der Laser und die Applikationseinrichtung heraus. Der Laserstrahl kann insbesondere über eine optische Leitung am Ende der Röhre austreten. Ein besonderer Vorteil dieser Ausführungsform besteht darin, dass Stützen, insbesondere Stents in-vivo aus dem biokompatiblen Biopolymer geschaffen werden können. Diese Ausführungsform umfasst bevorzugt weiterhin eine Drainageeinrichtung zum Abführen von Blut und/oder Lympflüssigkeit oder weiteren Körperflüssigkeiten aus dem Bereich, in welchem die Stütze geschaffen werden soll. Die Drainageeinrichtung ist bevorzugt ebenfalls am Ende der endoskopartigen Röhre angeordnet.

[0026] Die Applikationseinrichtung, der Laser und ggf. die Drainageeinrichtung weisen bevorzugt jeweils mindestens eine Leitung zu deren Betrieb auf, welche durch die endoskopartige Röhre hindurchgeführt ist. Bei dieser Leitung kann es sich um einen Schlauch, um eine elektrische oder optische Leitung oder um eine andersartige Versorgungsleitung handeln.

[0027] Die Applikationseinrichtung ist bevorzugt zum Versprühen der Zelladhäsivflüssigkeit in eine Sprühhichtung ausgebildet. Hierdurch kann die Zelladhäsivflüssigkeit gleichmäßig und gezielt auf das zu bearbeitende Gewebe appliziert werden. Dabei ist der Laser bevorzugt in die Sprühhichtung ausgerichtet, sodass dessen Laserstrahlung direkt auf die applizierte Zelladhäsivflüssigkeit gerichtet ist.

[0028] Bei bevorzugten Ausführungsformen ist die Applikationseinrichtung zum ringförmigen Versprühen der Zelladhäsivflüssigkeit ausgebildet. Folglich kann das Gefäß bzw. das Hohlorgan, in welchem sich die endoskopartige Röhre befindet, über den gesamten inneren Umfang hinweg mit der Zelladhäsivflüssigkeit besprüht werden. Dabei ist der Laser bevorzugt ringförmig fokussiert, um die Polymerisation ebenfalls über den gesamten inneren Umfang hinweg gleichmäßig zu bewirken. Bevorzugt sind die Ringform der Applikationseinrichtung und die Ringform des Laserstrahls senkrecht zur Achse der endosko-

partigen Röhre und koaxial mit dieser Achse ausgerichtet.

[0029] Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet ein Verfahren zur Bearbeitung von Gewebe eines menschlichen oder tierischen Körpers. Bei diesem Verfahren wird zunächst eine Zelladhäsivflüssigkeit auf das zu bearbeitende Gewebe appliziert. Die Zelladhäsivflüssigkeit ist nativ und nicht denaturiert. Sie bildet einen Vorläufer für ein Biopolymer. In einem weiteren Schritt des Verfahrens wird die applizierte Zelladhäsivflüssigkeit mit infraroter Laserstrahlung bestrahlt, sodass in bestrahlten Bereichen der applizierten Zelladhäsivflüssigkeit eine Zwei- oder Multiphotonenabsorption stattfindet, durch welche die applizierte Zelladhäsivflüssigkeit in den bestrahlten Bereichen zu einem verfestigten, aber nicht denaturierten Biopolymer polymerisiert und eine Modifikation am Gewebe bildet. Dieses Verfahren wird bevorzugt unter Abwesenheit von Enzymen, wie beispielsweise Thrombin durchgeführt. Auch werden bevorzugt keine die Polymerisation auslösenden Startersubstanzen zugeführt.

[0030] Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet ein Verfahren zur Justierung der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Bearbeitung von Gewebe eines menschlichen oder tierischen Körpers. Bei diesem Verfahren wird der Laser so eingestellt, dass ein Bestrahlen der applizierbaren Zelladhäsivflüssigkeit dazu führt, dass in bestrahlten Bereichen der Zelladhäsivflüssigkeit eine Zwei- oder Multiphotonenabsorption stattfindet, durch welche die Zelladhäsivflüssigkeit in den bestrahlten Bereichen zu einem verfestigten Biopolymer polymerisiert.

[0031] Die nachfolgende Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen betrifft sowohl die erfindungsgemäße Vorrichtung zum Verschließen einer blutenden Wunde eines tierischen oder menschlichen Körpers als auch die erfindungsgemäße Vorrichtung zur Bearbeitung von Gewebe eines menschlichen oder tierischen Körpers.

[0032] Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist bevorzugt als medizinisches oder tiermedizinisches Instrument ausgebildet.

[0033] Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist bevorzugt nicht dazu geeignet, ein für die biologische Polymerisation notwendiges Enzym, wie beispielsweise Thrombin zuzuführen. Auch ist die erfindungsgemäße Vorrichtung bevorzugt nicht dazu geeignet, eine die Polymerisation auslösende Startersubstanz zuzuführen.

[0034] Die infrarote Laserstrahlung des Lasers ist bevorzugt so einstellbar bzw. so bemessen, dass im Bereich der Wunde bzw. des zu bearbeitenden Bereiches des Gewebes keine Denaturierung des Blutes

bzw. des Gewebes und des übrigen Körpers erfolgen. Ein Vorteil der erfindungsgemäßen Vorrichtung besteht nämlich darin, dass ihre Anwendung nicht zum Schmelzen des Gewebes oder ähnlichen denaturierenden Vorgängen führt. Die infrarote Laserstrahlung des Lasers ist bevorzugt so einstellbar bzw. so bemessen, dass die Temperatur im Bereich der Wunde bzw. des zu bearbeitenden Bereiches des Gewebes kleiner als 65°C, besonders bevorzugt kleiner als 55°C bleibt. Bei weiteren besonders bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist die Leistung des Lasers derart begrenzt, dass die Temperatur im Bereich der Wunde bzw. des zu bearbeitenden Gewebes kleiner als 44°C bleibt.

[0035] Die Laserstrahlung des Lasers weist bevorzugt eine Wellenlänge im nahen Infrarotbereich IR-A von 780 nm bis 1600 nm auf, besonders bevorzugt bis 1400 nm. Die Strahlung kann aber auch über diesen Bereich hinausgehen, beispielsweise in den sichtbar roten Bereich.

[0036] Der Laser ist bevorzugt durch einen Pulslaser gebildet. Die Pulse dauern bevorzugt zwischen 50 fs und 500 fs, besonders bevorzugt (100 ± 20) fs.

[0037] Der Laser weist bevorzugt eine auf einen kontinuierlichen Betrieb bezogene Leistung von weniger als 2 W auf. Die auf einen kontinuierlichen Betrieb bezogene Leistung beträgt bevorzugt zwischen 10 mW und 1 W, besonders bevorzugt zwischen 50 mW und 200 mW.

[0038] Der Laser bzw. das Lasersystem weist in einer bevorzugten Ausführungsform Eigenschaften auf, die die Propagation durch Pulsdehnung in der endoskopischen Faser durch negatives Vorzeichen (negatives Chirpen) so einstellt, dass an der Applikationsstelle, die gewünschte Pulsdauer eingestellt wird.

[0039] Besonders bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Vorrichtung weisen weiterhin eine Positioniereinrichtung zum Positionieren des Lasers gegenüber der zu verschließenden Wunde bzw. gegenüber dem zu bearbeitenden Bereich des Gewebes auf. Mithilfe der Positioniereinrichtung ist es möglich, die zu erzielende Verfestigung, d. h. die zu erzielende Strukturierung örtlich genau zu bewirken.

[0040] Die Positioniereinrichtung ist bevorzugt durch einen Fokussierlaser gebildet, mithilfe dessen die Positionierung des Lasers optisch kontrolliert werden kann. Hierfür umfasst die Vorrichtung bevorzugt weiterhin eine Steuereinrichtung, durch welche der Laser und der Fokussierlaser alternierend betreibbar sind.

[0041] Die Applikationseinrichtung weist bevorzugt einen biegsamen Arm auf, an dessen Ende eine Dü-

se zur Ausgabe der Zelladhäsivflüssigkeit angeordnet ist. Hierdurch kann die Applikationseinrichtung komfortabel ausgerichtet werden.

[0042] Die Zelladhäsivflüssigkeit ist bevorzugt durch einen Vorläufer eines Biopolymers gebildet. Dabei handelt es sich besonders bevorzugt um eine native Zelladhäsivflüssigkeit, welche aus dem zu behandelnden Körper stammt oder zumindest zu diesem biokompatibel ist.

[0043] Die native Zelladhäsivflüssigkeit ist bevorzugt durch native Zellen des zu behandelnden Körpers, durch natives Albumin, native Blutzellen, natives Fibrinogen, natives Blutplasma und/oder natives Kollagen gebildet. Die Zelladhäsivflüssigkeit ist weiterhin bevorzugt durch eine Lösung einer der genannten nativen Substanzen gebildet, beispielsweise durch eine Lösung eines nativen Kollagens.

[0044] Bei Ausführungsformen, bei denen Fibrinogen als Vorläufer des Biopolymers Fibrin verwendet wird, polymerisiert Fibrinogen zu Fibrin, so wie es auch im Ergebnis von biologischen Prozessen, insbesondere bei einer Blutgerinnung der Fall ist. Die Erfindung basiert auf der Erkenntnis, dass diese Polymerisation auch durch eine Zwei- oder Multiphotonenabsorption bzw. Zwei- oder Multiphotonen-Anregung ausgelöst werden kann, wofür das Fibrinogen mit einer IR-Laserstrahlung zu bestrahlen ist. Bei Fibrinogen oder auch Faktor I handelt es sich um ein lösliches Glycoprotein mit einem hohen Molekulargewicht von ca. 340 kDa, welches im Blutplasma vorkommt. Es besteht aus drei nichtidentischen Paaren von Polypeptidketten (α , β , γ)₂, die über kovalente Disulfidbrücken verbunden sind. Die aminoterminalen Regionen der sechs Polypeptide sind über Disulfidbrücken in enger räumlicher Nachbarschaft angeordnet, wohingegen die Carboxylenden weiter verstreut vorliegen. Bei den A- und B-Teilen der α - und β -Ketten handelt es sich um die Fibrinopeptide A und B, welche einen Überschuss an negativen Ladungen aufweisen. Dies erleichtert die Löslichkeit von Fibrinogen im Plasma und verhindert aufgrund der elektrostatischen Abstoßung auch eine Aggregation der Fibrinogen-Moleküle. Die Umwandlung von löslichem Fibrinogen in polymeres Fibrin ist einer der wichtigsten Schritte bei der Blutgerinnung und wird normalerweise durch Thrombin katalysiert. Thrombin als Serinproteinase spaltet die kleinen Fibrinopeptide A und B (16 bzw. 14 Aminosäuren) vom hochmolekularen Fibrinogen ab. Dadurch werden Bindungsstellen freigelegt, die es dem nun Fibrin genannten Molekül erlauben, sich spontan zu langkettigen Polymeren zusammenzulagern. Diese Aggregation wird auch durch den Wegfall des Überschusses an negativen Ladungen gefördert. Nachfolgende Verknüpfungen zwischen der Amidgruppe von Glutaminen und der ϵ -Aminogruppe von Lysinen durch eine Transglutaminase führt zu einem Cross-Linking der bereits

polymerisierten Fibrinfasern in ein stabileres Gebilde, genannt Thrombus. Diese über eine komplexe Enzymkaskade initialisierte und terminierte Polymerisation des löslichen Fibrinogens in den über Cross-Linking stabilisierten Thrombus kann bei dieser Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens vollständig nichtenzymatisch auf der Grundlage des Fibrinogens erfolgen. Daher ist erfindungsgemäß eine enzymfreie Polymerisation ermöglicht, insbesondere ohne die Anwesenheit von Thrombin, wohingegen der natürliche biologische Prozess das Enzym Thrombin voraussetzt. Die erste Bildung der langkettigen Polymere geschieht mittels Zwei- oder Multiphotonenpolymerisation in der beschriebenen Art und Weise. Weiterhin ist bevorzugt eine nachfolgende chemische Verknüpfung ermöglicht, was weiterführend im Zusammenhang mit der Stabilisierung von Kollagen weiter unten beschrieben ist.

[0045] Insofern natives Kollagen als Vorläufer des durch polymerisiertes Kollagen gebildeten Biopolymers verwendet wird, polymerisiert dieses ebenso wie das Fibrinogen infolge einer Zwei- oder Multiphotonenabsorption bzw. Zwei- oder Multiphotonen-Anregung, welche durch eine entsprechend bemessene IR-Laserstrahlung bewirkt wird. Hierfür ist im Gegensatz zu dem natürlichen Prozess kein Vernetzungsmittel erforderlich, sodass erfindungsgemäß eine Zuführung von Vernetzungsmitteln bevorzugt verhindert ist.

[0046] Das native Kollagen weist bevorzugt eine Tripelhelix-Struktur mit einem Peptidsequenzmotiv -Gly-Xaa-Yaa- in einer Primärstruktur mit zumindest einem Anteil an Prolin an der Xaa-Position und mit zumindest einem Anteil an Hydroxiprolin an der Yaa-Position auf. Derartiges Kollagen ist geeignet, zu einem biokompatiblen Polymer zu polymerisieren.

[0047] Das polymerisierte Kollagen bildet bevorzugt Fibrillen aus.

[0048] Das durch die Applikationseinrichtung bereitstellbare Kollagen weist bevorzugt weiterhin kovalent gebundene Polyethylenglykolreste der Zusammensetzung $-O-(CH_2CH_2-O)_n$ mit $2 \leq n \leq 400$ auf, durch welche die Struktur des Kollagen stabilisiert wird.

[0049] Das durch die Applikationseinrichtung bereitstellbare Kollagen wird bevorzugt mit 2-Bromoethylamine, Ethylenimine, N-(β -Iodoethyl)trifluoroacetamide und/oder 2-Aminoethyl-2'-amino-ethanethiolsulfonate in Reaktion gebracht, um Sulfhydrylgruppen des Kollagens zu modifizieren, wodurch die Struktur des Kollagen stabilisiert wird.

[0050] Das durch die Applikationseinrichtung bereitstellbare Kollagen wird bevorzugt mit durch die oder einer weiteren Applikationseinrichtung bereitstellbares Disuccinimidyl suberate (DSS); Dithiobis[succi-

nimidyl propionate] (DSP); Synonym 3,3'-dithio-bis-(3-sulfo-N-hydroxysuccinimidylpropionate) disodium (DTSSP) und/oder Sulfosuccinimidyl 2-(biotinamido)-ethyl-1,3-dithiopropionate (Sulfo-NHS-SS-Biotin) in Reaktion gebracht, um Aminoreste des Kollagen zu modifizieren, wodurch die Struktur des Kollagen stabilisiert wird.

[0051] Die Zelladhäsivflüssigkeit in Form eines Vorläufers kann in unterschiedlichen Formen verwendet werden. Der Vorläufer kann beispielsweise als verdünnte Lösung oder auch als verdünnte, gepufferte Lösung in einem wässrigen Medium bereitgestellt werden. Auch kann der Vorläufer als verdünnte Lösung in einem nichtwässrigen Medium bereitgestellt werden. Der Vorläufer, insbesondere das Kollagen wird bevorzugt in einer konzentrierten Form als gelartige Substanz verwendet.

[0052] Weitere bevorzugte Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Vorrichtungen weisen Merkmale auf, welche für die erfindungsgemäßen Verfahren als wesentlich oder bevorzugt angegeben sind. Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Vorrichtungen bevorzugt zur Ausführung von Schritten ausgebildet, welche für die erfindungsgemäßen Verfahren als wesentlich oder bevorzugt angegeben sind. Im Übrigen weisen die erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugt Merkmale auf, welche für die erfindungsgemäßen Vorrichtungen als wesentlich oder bevorzugt angegeben sind. Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugt zur Anwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtungen einschließlich bevorzugter Ausführungsformen ausgebildet.

[0053] Weitere Vorteile, Einzelheiten und Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Vorrichtung, unter Bezugnahme auf die Zeichnung. Es zeigen:

[0054] **Fig. 1:** eine erste Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Schaffung eines Stents;

[0055] **Fig. 2:** eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Schaffung eines Stents;

[0056] **Fig. 3:** eine besonders bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Schaffung eines Stents;

[0057] **Fig. 4:** eine Schnittansicht der in **Fig. 3** gezeigten Vorrichtung; und

[0058] **Fig. 5:** einen Kupplungsbereich der in **Fig. 3** gezeigten Vorrichtung.

[0059] **Fig. 1** zeigt eine erste Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Schaffung eines Stents. Die Vorrichtung ist dazu ausgebildet, endoskopartig in ein Gefäß, insbesondere in ein Blutgefäß eines Menschen oder eines Tieres eingeführt zu werden. Hierfür weist die Vorrichtung eine endoskopartige Röhre **01** auf, an deren vorderen Ende **02** eine Sprühdüse **03** einer Applikationseinrichtung und ein Laser **04** zum Vorschein kommen. Die Sprühdüse **03** der Applikationseinrichtung dient dazu, eine Zelladhäsivflüssigkeit zu versprühen, um auf die Innenwand des zu behandelnden Gefäßes zu applizieren. Der Laser **04** ist dazu ausgebildet, die applizierte Zelladhäsivflüssigkeit mit einer infraroten Laserstrahlung zu bestrahlen, um in der Zelladhäsivflüssigkeit eine Zwei- oder Multiphotonen-Absorption zu bewirken. Bei der gezeigten Ausführungsform sind der Laser **04** und die Sprühdüse **03** parallel angeordnet. Der Laserstrahl des Lasers **04** kann beispielsweise radial oder auch als Strich fokussiert sein.

[0060] **Fig. 2** zeigt eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Schaffung eines Stents. Diese Ausführungsform weist den gleichen Anwendungsbereich wie die in **Fig. 1** gezeigte Ausführungsform auf. Ebenso besitzt diese Ausführungsform wiederum die endoskopartige Röhre **01**, an deren vorderen Ende **02** die Sprühdüse **03** und der Laser **04** zum Vorschein kommen. Bei dieser Ausführungsform befindet sich der Laser **04** hinter der Sprühdüse **03**, sodass der Laserstrahl des Lasers **04** durch die zu versprühende Zelladhäsivflüssigkeit hindurch strahlt.

[0061] **Fig. 3** zeigt eine besonders bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Schaffung eines Stents, welche die gleichen Anwendungsbereiche wie die in **Fig. 1** gezeigte Ausführungsform aufweist. Ebenso besitzt diese Ausführungsform die endoskopartige Röhre **01**, an deren vorderen Ende **02** die Sprühdüse **03** und der Laser **04** heraustreten. Bei dieser Ausführungsform ist die Sprühdüse **03** ringförmig ausgebildet und koaxial zum Laser **04** angeordnet. Die ringförmige Sprühdüse **03** ist dazu ausgebildet, die Zelladhäsivflüssigkeit ringförmig zu versprühen. Der Laser **04** ist ringförmig fokussiert, sodass der Laserstrahl des Lasers **04** gleichmäßig auf die ringförmig versprühte Zelladhäsivflüssigkeit trifft. Am vorderen Ende **02** der endoskopartigen Röhre **01** befindet sich weiterhin eine Drainageöffnung **06**, durch welche Blut und andere Körperflüssigkeiten aus dem Bereich des zu schaffenden Stents abgesaugt werden können.

[0062] **Fig. 4** zeigt die in **Fig. 3** gezeigte Vorrichtung in einer Querschnittsansicht.

[0063] **Fig. 5** zeigt einen Kupplungsbereich der in **Fig. 3** gezeigten Vorrichtung. Der Kupplungsbereich ist am hinteren Ende **08** der endoskopartigen Röhre

01 ausgebildet, welches dem in [Fig. 3](#) gezeigten vorderen Ende **02** gegenüberliegt. Am hinteren Ende **08** der endoskopartigen Röhre **01** treten eine optische Leitung **09** für den Laser **04** (gezeigt in [Fig. 3](#)), eine Zuführungsleitung **11** für die Applikationseinrichtung und eine Drainageleitung **12** aus. Die Zuführungsleitung **11** dient dazu, die Zelladhäsivflüssigkeit zuzuführen, sodass diese durch die endoskopartige Röhre **01** hindurch an der Sprühdüse **03** (gezeigt in [Fig. 3](#)) austreten kann. Die Drainageleitung **12** dient dazu, die über die Drainageöffnung **06** (gezeigt in [Fig. 3](#)) abgeführte Körperflüssigkeit durch die endoskopartige Röhre **01** hindurch abzuleiten.

Bezugszeichenliste

01	endoskopartige Röhre
02	vorderes Ende
03	Sprühdüse
04	Laser
05	
06	Drainageöffnung
07	
08	hinteres Ende
09	optische Leitung
10	
11	Zuführungsleitung
12	Drainageleitung

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- DE 10102477 A1 [0002]
- EP 1885270 B1 [0003]
- WO 2010/033765 A1 [0004]
- WO 2006/057784 A2 [0004]
- US 7077839 B2 [0005]
- US 6939364 B1 [0006]
- US 6221068 B1 [0007]
- DE 68918155 T2 [0008]
- EP 2357186 A1 [0009]

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- Ovsianikov, A.; Deiwick, A.; Van Vlierberghe, S.; Pflaum, M.; Wilhelmi, M; Dubruel, P. und Chichkov, B.: „Laser Fabrication of 3D Gelatin Scaffolds for the Generation of Bioartificial Tissues“ in Materials 2011, 4, Seiten 288–299 [0010]
- Ovsianikov, A.; Chichkov, B. et al.: “Laser Fabrication of Three-Dimensional CAD Scaffolds from Photosensitive Gelatin for Applications in Tissue Engineering“ in Biomacromolecules 2011, 12, Seiten 851–858 [0010]
- Oujja, M.; Chichkov, B. et al.: „Three-Dimensional Microstructuring of Biopolymers by Femtosecond Laser Irradiation“ in Applied Physics Letters 95, 263703, 2009 [0011]

Patentansprüche

1. Vorrichtung zum Verschließen einer blutenden Wunde eines tierischen oder menschlichen Körpers, umfassend einen Laser **(04)** zum Bestrahlen des Blutes in der Wunde mit einer infraroten Laserstrahlung, wobei die infrarote Laserstrahlung des Lasers **(04)** so einstellbar ist, dass in bestrahlten Bereichen des Blutes eine Zwei- oder Multiphotonenabsorption stattfindet, durch welche das Blut in den bestrahlten Bereichen zu einem verfestigten Biopolymer polymerisiert und die Wunde verschließt.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie weiterhin eine Applikationseinrichtung **(03)** zum Applizieren einer Zelladhäsivflüssigkeit in die offene Wunde umfasst.

3. Vorrichtung zur Bearbeitung von Gewebe eines menschlichen oder tierischen Körpers, umfassend:
 – eine Applikationseinrichtung **(03)** zum Applizieren einer Zelladhäsivflüssigkeit auf das zu bearbeitende Gewebe; und
 – einen Laser **(04)** zum Bestrahlen der applizierten Zelladhäsivflüssigkeit mit einer infraroten Laserstrahlung, wobei die infrarote Laserstrahlung des Lasers **(04)** so einstellbar ist, dass in bestrahlten Bereichen der applizierten Zelladhäsivflüssigkeit eine Zwei- oder Multiphotonenabsorption stattfindet, durch welche die applizierte Zelladhäsivflüssigkeit in den bestrahlten Bereichen zu einem verfestigten Biopolymer polymerisiert und eine Modifikation am Gewebe bildet.

4. Vorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie zur Schaffung einer die Modifikation bildenden Stütze eines das Gewebe bildenden Gefäßes ausgebildet ist, wobei sie weiterhin eine endoskopartige Röhre **(01)** zum Einführen in das Gefäß umfasst, und wobei der Laser **(03)** und die Applikationseinrichtung **(03)** am Ende **(02)** der Röhre **(01)** heraustreten.

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie als medizinisches Instrument oder als tiermedizinisches Instrument ausgebildet ist.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die infrarote Laserstrahlung des Lasers **(04)** so einstellbar ist, dass die Temperatur im Bereich der Wunde oder des zu bearbeitenden Bereiches des Gewebes kleiner als 55°C bleibt.

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Leistung des Lasers **(04)** derart begrenzt ist, dass die Temperatur im Bereich der Wunde oder des zu bearbeitenden Bereiches des Gewebes kleiner als 44°C bleibt.

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Laserstrahlung des Lasers **(04)** eine Wellenlänge im nahen Infrarot-Bereich aufweist.

9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Laser **(04)** durch einen Puls laser gebildet ist, dessen Pulse zwischen 50 fs und 200 fs dauern.

10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Laserstrahlung des Lasers **(04)** eine auf einen kontinuierlichen Betrieb bezogene Leistung zwischen 50 mW und 200 mW aufweist.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

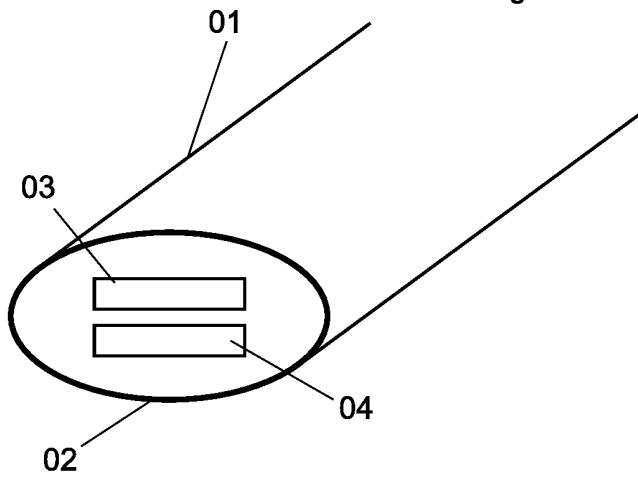


Fig. 1

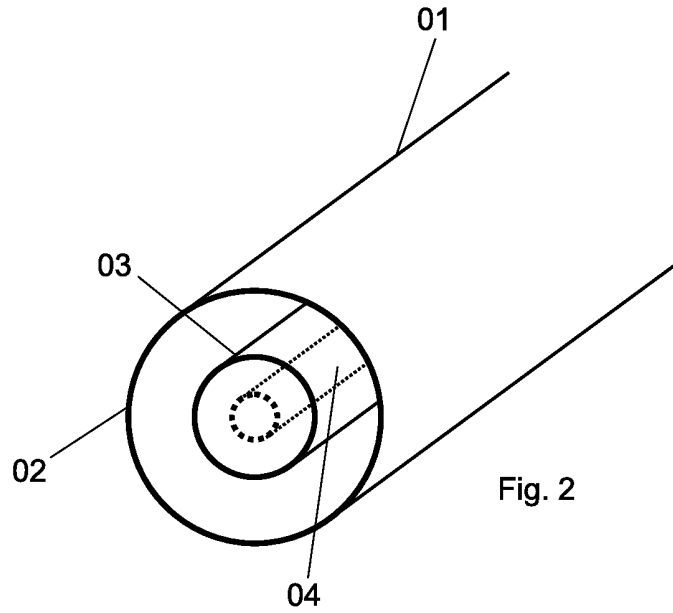


Fig. 2

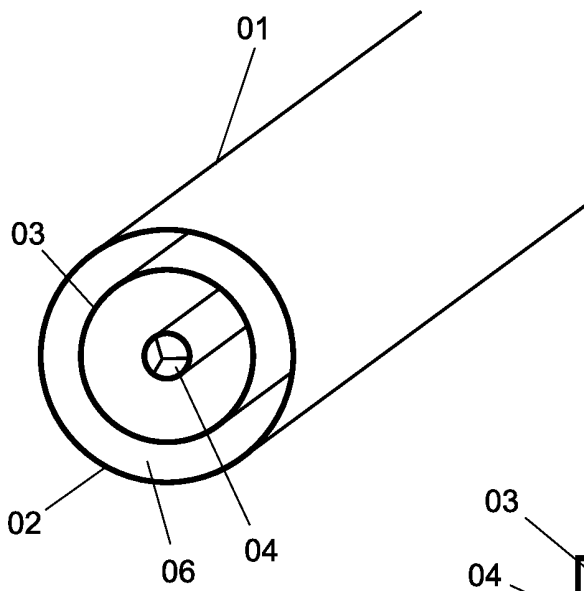


Fig. 3

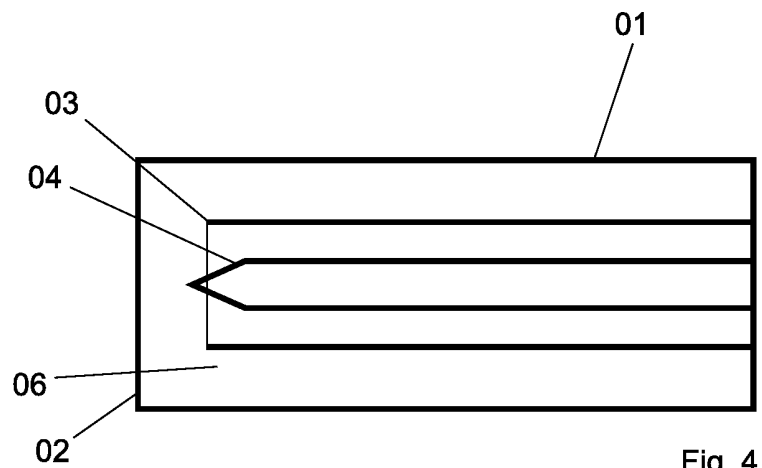


Fig. 4

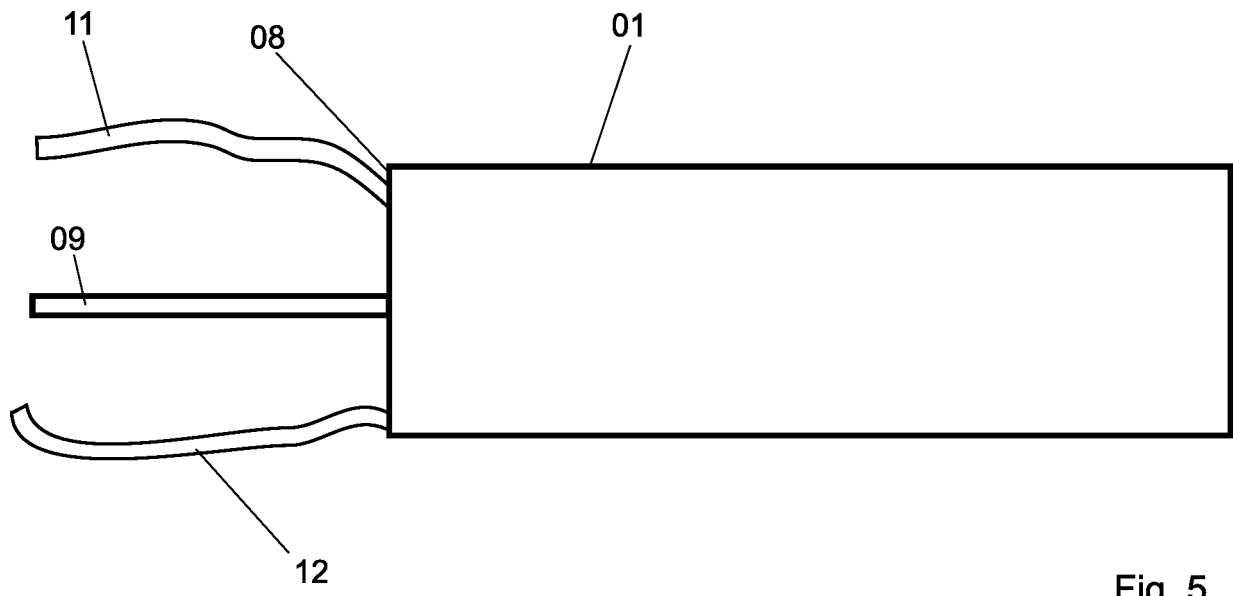


Fig. 5