



(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 909/97

(51) Int.Cl.⁶ : **A61F 2/04**

(22) Anmeldetag: 28. 5.1997

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 7.1998

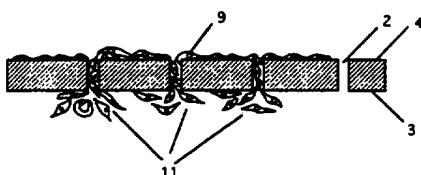
(45) Ausgabetag: 25. 2.1999

(73) Patentinhaber:

**GRABENWÜGER MARTIN DR.
A-1130 WIEN (AT).**

(54) KARDIOVASKULÄRE PROTHESE

(57) Die Erfindung beschreibt eine kardiovaskuläre Prothese, insbesondere den Ersatz von Arterien oder Herzklappen, dadurch gekennzeichnet, daß diese Prothese aus nicht durchlässigem Material besteht und daß Kanäle die Innenwand und Außenwand der Prothese miteinander verbinden, wobei der Durchmesser dieser Kanäle klein gegenüber dem Abstand zwischen den Kanälen ist. Durch diese Maßnahme wird das Einwachsen von Zellen des Granulationsgewebes und in der Folge die gleichmäßige Auskleidung der Protheseninnenwand mit Endothelzellen begünstigt.



B

AT 404 794

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Kardiovaskuläre Prothese.

Zum Ersatz verschlossener oder beschädigter Teile des Gefäßsystems wie Arterien und Herzklappen werden kardiovaskuläre Prothesen eingesetzt.

Das Problem des künstlichen Gefäßersatzes liegt in den unbefriedigenden LangzeitErgebnissen. Klinische Studien haben gezeigt, daß bei Gefäßrekonstruktionen mit Kunststoffprothesen oberhalb des Kniegelenks nach 5 Jahren nur noch 49% durchgängig sind, bei Rekonstruktionen unterhalb des Knies nur noch 17%. Als wesentliche Ursache kann die fehlende Endothelialisierung der künstlichen Oberfläche genannt werden, so daß es zu einer Aktivierung der Blutplättchen und zur Thrombenbildung kommt. Bei natürlichen Gefäßen und im Falle einer Auskleidung der Prothese mit Endothelzellen wird die Blutgerinnung über eine große Anzahl von den Endothelzellen freigesetzten Substanzen kontrolliert. Darüber hinaus weist die Zellmembran der Endothelzellen an ihrer zum Blutstrom gerichteten Oberfläche zahlreiche Proteine auf, die sowohl die Aktivierung und Adhärenz zirkulierender Thrombozyten als auch die Aktivierung der Gerinnungskaskade verhindern.

Morphologische Untersuchungen explantierter Gefäßprothesen haben gezeigt, daß Endothelzellen nur im Anastomosenbereich vom originären Gefäß etwa 1-2 cm in die Prothese einwachsen, während der übrige Anteil der Prothesenwand irreguläre Fibrin- und Thrombozytenauflagerungen aufweist die letztlich zum Verschluß führen können.

Ein bisheriger Forschungsansatz bestand darin, die künstliche Gefäßprothese mit patienteneigenen Endothelzellen zu beschichten. Dem Patienten wurde eine Arm- oder Beinvene entnommen, die Endothelzellen aus dem Gefäß enzymatisch gelöst und in Kulturmedium gezüchtet. Nach einer Kultivationsperiode von etwa 10 Tagen wurden die Zellen in eine Kunststoffprothese gesiedelt und für weitere 7 Tage in der Prothese kultiviert. Die schließlich komplett mit Endothelzellen ausgekleidete Gefäßprothese wurde für die periphere Gefäßrekonstruktion eingesetzt. Dieses sehr aufwendige und teure Verfahren zeigte in einer Klinischen Studie jedoch keinen Vorteil gegenüber un behandelten Kunststoffprothesen. Die morphologische Auswertung verschlossener "in-vitro endothelialisierter" Prothesen zeigte lokalisierte Wucherungen entdifferenzierter (also nicht mehr regulär funktionierender) Endothelzellen, die erst recht eine Stenose der Prothese verursachten.

Um ein spontanes Einwachsen von Endothelzellen in die Gefäßprothese zu induzieren, wurden Kunststoffprothesen aus Polyterafüräthylen (PTFE) mit größeren Poren entwickelt. Diese Poren verbinden nicht in direkter Art die innere und äußere Oberfläche der Kunststoffprothese. Weiteres ist aus Tierversuchen bekannt, daß es aufgrund der eingeschränkten Biokompatibilität der PTFE-Prothese zu keinem Einwachsen von Zellen in das "gewobene" Kunststoffgerüst kommt, sondern zu einer Abgrenzung des Kunststoffes gegenüber dem umliegenden Gewebe. Klinische Studien haben keine Verbesserung der Durchgängigkeitsrate gezeigt.

Ein weitere Forschungsansatz war die Entwicklung von biosynthetischen Gefäßprothesen. Biosynthetische Prothesen bestehen vor allem aus menschlichem (humane Nabelschnurvene) oder tierischem Material (vorzugsweise Schaf-Kollagen), das zur Reduktion der Antigenität und Erhöhung der mechanischen Stabilität aldehyd-fixiert wird. Die Herstellung einer biosynthetischen Gefäßprothese aus tierischem Material erfolgt folgendermaßen: Ein auf einem Stab aufgezogenes Kunststoffnetz wird einem Schaf für 3 Monate subkutan implantiert. Während der Implantationszeit kommt es zur Ausbildung von kollagenem Gewebe zwischen und um das Kunststoffgerüst. Nach der Explantation wird die nun vor allem aus Kollagen bestehende Prothese aus den schon angeführten Gründen mit Aldehyd fixiert. Obwohl diese Prothesen in-vitro eine signifikant höhere Biokompatibilität im Vergleich zu Kunststoffprothesen zeigen, kommt es auch hier in-vivo nur im Anastomosenbereich zu einem Einwachsen von Endothelzellen. Die klinischen Ergebnisse unterscheiden sich nur unwesentlich von denen mit Kunststoffprothese.

Darüber hinaus wurde es in den letzten Jahren möglich, Prothesenteile in-vitro in der Zellkultur zu züchten. Bei diesen Verfahren werden Zellen in geeigneten Formen zum Aufbau von Strukturen veranlaßt, wie sie zur Rekonstruktion von Organenteilen benötigt werden.

Eine andere Form der kardiovaskulären Prothese ist die Herzklappe. Hier kann zwischen einer mechanischen - aus Metall bestehenden - und einer biologischen Herzklappe unterschieden werden. Biologische Herzklappen werden aus der Aortenklappe vom Schwein oder aus dem Herzebeutel vom Rind erzeugt. Beide Materialien müssen wie im Falle der biologischen Gefäßprothese aldehyd-fixiert werden. Im Gegensatz zur mechanischen Prothese muß dem Patient nach Implantation einer biologischen Herzklappe keine gerinnungshemmenden Substanzen verabreicht werden. Der Nachteil der biologischen Herzklappe liegt in der begrenzten langfristigen Haltbarkeit. Diese beträgt im Mittel etwa 8-10 Jahre. Als Ursache ist zumeist eine starke Verkalkung der Klappensegel vorzufinden. Als Grund für den Verkalkungsprozess wird einerseits die Konservierung des Biomaterials mit Aldehyd diskutiert, die zu einer chemischen Modifizierung des Materials führt, so daß es Kalzium-fangende Eigenschaften bekommt. Andererseits muß auch hier das

- Fehlen eines Endothelzellbelages in Betracht gezogen werden. Aufgrund des Fehlens dieser selektiv semipermeablen Membran kommt es zu einer ungehinderten Einlagerung von Plasmaproteinen in das Klappengewebe. Weiters haften sich Makrophagen und Thrombozyten an der Klappenoberfläche an und führen zu einer zusätzlichen Zerstörung des Klappengewebes. Ein intakter Endothelzellbelag sollte zu einer Verbesserung der Langzeithaltbarkeit von biologischen Herzklappen führen. Unter den Begriff "biologische Herzklappe" fallen auch die Leichenklappen (Homografts). Diese werden von Verstorbenen oder von explantierten Herzen nach Herztransplantation gewonnen, in Antibiotikalösung für 48 Stunden sterilisiert und nach einem standardisiertem Protokoll tiefgefroren (kryopräserviert). Auch diese Herzklappen sind aufgrund der Degeneration nur beschränkt haltbar.
- Bei allen Formen kardiovaskulärer Prothesen wäre ein Einwachsen von patienteneigenen Endothelzellen wünschenswert. Dadurch würde der "Fremdkörper" maskiert, die Aktivierung der Blutgerinnung verhindert und eine ungehinderte Einlagerung von Blutbestandteilen in die Prothese gehemmt werden. Diese Maßnahmen sollten zu einer Verlängerung der Durchgängigkeitsrate von Gefäßprothesen bzw. zu einer Verlängerung der Haltbarkeit von Herzklappen führen.
- Der Vorgang des spontanen Einwachsen von Endothelzellen an die innere Oberfläche von kardiovaskulären Prothesen könnte durch den Einsatz von Wachstumsfaktoren unterstützt und gefördert werden. Physiologisch kommt eine Veränderung der "Turn-over" Rate von Kapillarzellen bei jeder Form der Wund- und Defektheilung vor. Als Ursache kann eine erhöhte lokale Freisetzung von Wachstumsfaktoren (z.B. fibroblast growth factor I und II) angenommen werden, die entweder von ischämischen oder verletzten Gewebe oder von Makrophagen sezerniert werden. Dadurch kommt es zur Proliferation von Kapillaren (Angiogenese), die den Prozeß der Wundheilung ermöglichen.
- Die gegenständliche Erfindung ist nun dadurch gekennzeichnet, daß diese Prothese aus nicht durchlässigem Material besteht und daß Kanäle die Innenwand und Außenwand der Prothese miteinander verbinden, wobei der Durchmesser dieser Kanäle klein gegenüber dem Abstand zwischen den Kanälen ist.
- Die Erfindung wird in 6 Abbildungen beschrieben.
- Abbildung 1 zeigt die Außenansicht einer kardiovaskulären Prothese (1) für den Ersatz von Arterien. Die Prothese besteht aus nicht durchlässigem Material. In diese Prothese (1) sind, wie Abbildung 2 zeigt, kleine Kanäle (2) gebohrt, die die Außenwand (3) und Innenwand (4) der Prothese miteinander verbinden, wobei der Durchmesser der Kanäle (2) so gewählt ist, daß einerseits Zellen des Granulationsgewebes (11) einwachsen können und anderseits bei der Implantation nur ein vertretbares Maß von Blutungen auftritt. Dies ist typischerweise bei einem Durchmesser der Kanäle zwischen 30 und 200 Mikrometer der Fall. Der Abstand zwischen den Kanälen ist so gewählt, daß vom Granulationsgewebe (11) ausgehend wachsende Inseln von Endothelzellen (9) miteinander in Verbindung treten können und schließlich die innere Oberfläche auskleiden. Dafür ist typischerweise ein Abstand zwischen 0.5 und 5mm vorzusehen.
- Um ein möglichst gutes Einwachsen der Zellen des Granulationsgewebes (11) zu ermöglichen, sollte das Material der Prothese möglichst zellkompatibel sein, weshalb vorzugsweise biologisches Material zum Einsatz kommt, wie in-vitro oder in vivo hergestellte biosynthetische Kollagenformen, kryopräserviertes oder aldehydpreserviertes, menschliches oder tierisches Material zum Einsatz kommt, aber auch biokompatibler Kunsstoff verwendet werden kann.
- Neben der Anwendung bei Gefäßprothesen kann das neue Verfahren auch bei biologischen Herzklappen (5) angewandt werden. Derartige Klappen können einerseits auf einem Gerüst aufgebaut sein und direkt in die Aorta eingenäht werden, oder wie in Abb. 4 gezeigt, eine Gefäßwand (6) aufweisen, der zwischen Herz und Patienten-Aorta eingenäht wird. Die Abbildungen 5 und 6 zeigen eine derartige Klappe im Längsschnitt und im Querschnitt.
- Diese Gefäßwand (6) kann nun mit den erfindungsgemäßen Kanälen (2) versehen sein, um die Auskleidung der Prothese und damit eine Verminderung der Thrombogenität zu gewährleisten. Weiters können die Klappensegel mit Kanälen (12) versehen sein, die ein Einwachsen von lebenden Zellen in das präservierte Klappengewebe und schließlich eine Ausbildung einer Endothelauskleidung ermöglichen. Bei der Anbringung dieser Löcher ist auf die Verteilung der mechanischen Spannungen im Segel Rücksicht zu nehmen, um eine unzulässige Minderung der mechanischen Stabilität zu vermeiden.
- Schließlich kann zur Verbesserung des Zellwachstums eine Beschichtung oder Tränkung der Prothese mit pharmakologischen Substanzen, vorzugsweise Wachstumsfaktoren wie beispielsweise fibroblast-growth-factor I und II vorgesehen sein.

55 Patentansprüche

1. Kardiovaskuläre Prothese, **dadurch gekennzeichnet**, daß diese Prothese aus nicht durchlässigem Material besteht und daß Kanäle die Innenwand und Außenwand der Prothese miteinander verbinden,

wobei der Durchmesser dieser Kanäle klein gegenüber dem Abstand zwischen den Kanälen ist.

2. Prothese nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Kanäle einen typischen Durchmesser zwischen 30 und 200 Mikrometer aufweisen.
- 5 3. Prothese nach den Ansprüchen 1 bis 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Kanäle voneinander einen typischen Abstand zwischen 0.5 und 5mm aufweisen.
- 10 4. Prothese nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Prothese in bekannter Weise aus biologischem Material besteht.
- 15 5. Prothese nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Prothese als Herzklappe ausgebildet ist, wobei sowohl Kanäle in der Gefäßwand der Klappen-Prothese als auch Kanäle durch die Klappensegel vorgesehen sein können.
- 20 6. Prothese nach den Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Kanäle mittels LaserLicht oder Hochdruck-Wasserstrahl hergestellt sind.
7. Prothese nach den Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Herstellung der Prothese in-vitro in einer Form erfolgt, die die Kanäle vorgibt.
- 25 8. Prothese nach den Ansprüchen 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Prothese und/oder die Wände der Kanäle mit pharmakologischen Wirkstoffen, insbesondere zellwachstumssteuernden Wirkstoffen versehen sind.

25 Hiezu 2 Blatt Zeichnungen

30

35

40

45

50

55

Abb.1

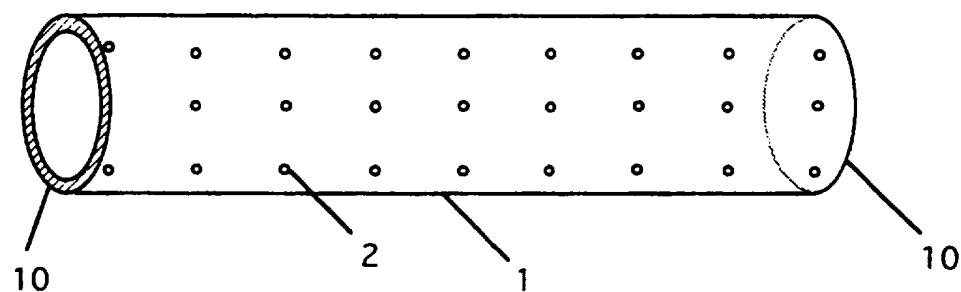


Abb.2

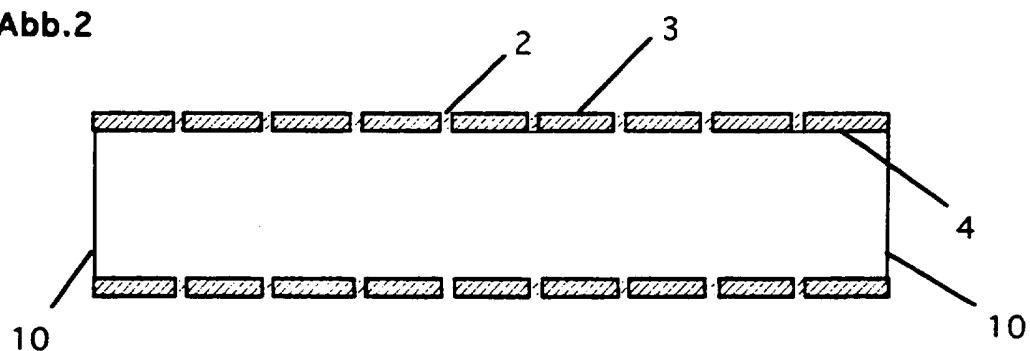


Abb.3

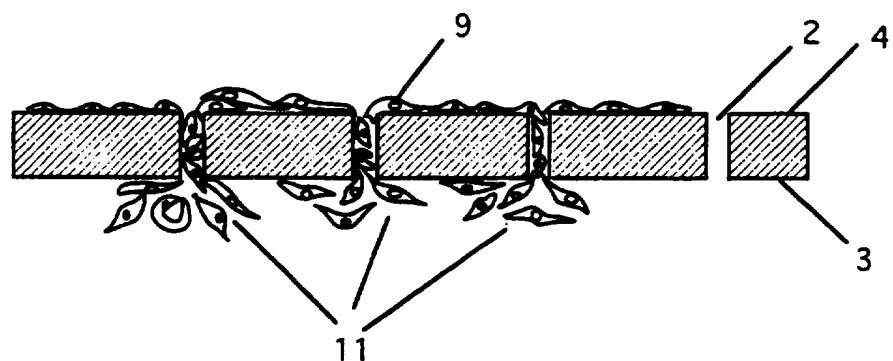


Abb.4

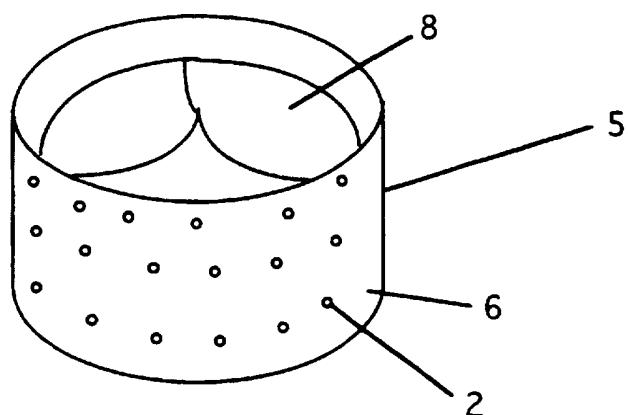


Abb.5

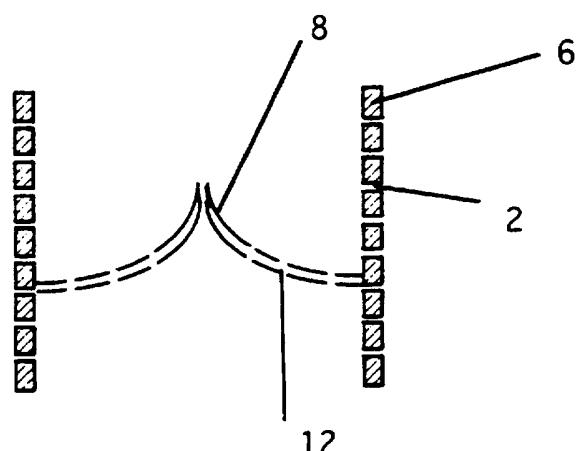


Abb.6

