

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. August 2008 (28.08.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/101566 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61L 2/14 (2006.01) A61L 27/36 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/000155

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Januar 2008 (11.01.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 009 095.3
24. Februar 2007 (24.02.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GFE NANOMEDICAL INTERNATIONAL AG
[CH/CH]; Allée du Quartz 9, CH-2300 La Chaux-de-Fonds
(CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZIMMERMANN,
Hannörg [DE/DE]; Sachsenmühler Strasse 3, 91327
Gössweinsteinst (DE). HEINLEIN, Markus [DE/DE];
Hungenberg 18, 91327 Gössweinsteinst (DE).

(74) Anwälte: HÜBNER, Gerd usw.; Königstrasse 2, 90402
Nürnberg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ,
LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

(54) Title: METHOD FOR THE TREATMENT OF BIOLOGICAL TISSUE OF ANIMAL OR HUMAN ORIGIN, SUCH AS
PORCINE OR BOVINE PERICARDIUM OR HUMAN CADAVER HEART VALVES, AND BIOLOGICAL TISSUE TREATED
ACCORDINGLY

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR BEHANDLUNG BIOLOGISCHER GEWEBE TIERISCHEN ODER MENSCHLICHEN
URSPRUNGS WIE SCHWEINE-, RINDERPERIKARD- ODER MENSCHLICHER LEICHEN-HERZKLAPPEN SOWIE ENT-
SPRECHEND BEHANDELTES BIOLOGISCHES GEWEBE

(57) Abstract: The invention relates to a method for the treatment of glutardialdehyde-stabilized biological tissue of animal
or human origin, such as porcine or bovine pericardium or human cadaver heart valves, wherein the method provides a physical plasma
treatment of the particularly collagen tissue for increasing its bio-compatibility, cell population, and shelf life.

(57) Zusammenfassung: Ein Verfahren zur Behandlung glutardialdehydstabilisierter biologischer Gewebe tierischen oder mensch-
lichen Ursprungs, wie Schweine-, Rinder-perikard- oder menschlicher Leichen-Herzklappen, sieht zur Steigerung ihrer Bio Verträ-
glichkeit, Zellbesiedlung und Haltbarkeit eine physikalische Plasmabehandlung des insbesondere kollagenen Gewebes vor.



WO 2008/101566 A2

webe zum Verschluss des Hirnschädels etwa nach Tumoroperationen als Einsatzgebiet der vorliegenden Erfindung ins Auge zu fassen.

- Die spezielle Problematik, wie sie der Erfindung zugrunde liegt, ist am
- 5 Beispiel von Ersatzherzklappen deutlich zu machen. So entfallen von den weltweit jährlich bei über 200 000 Patienten implantierten Ersatzherzklappen etwa 50 % auf künstliche, mechanische Herzklappen und 50 % auf biologische Implantate auf der Basis von Schweineherzklappen und Klappen aus Rinderperikard. Die Implantation mechanischer Herzklappen er-
- 10 fordert zur dauerhaften Nachsorge die Verabreichung von blutgerinnungshemmenden Medikamenten, um von den Prothesen ausgehende Embolien zu vermeiden. Damit werden derart versorgte Patienten quasi zu „künstlichen Blutern“.
- 15 Biologische Herzklappen tierischen Ursprungs haben das Problem, dass sie zur Erzielung einer Langzeitstabilität mit Glutaraldehyd behandelt werden müssen. Durch die dabei entstehenden freien Aldehyd-Gruppen aus Glutaraldehyd wirken die biologischen Herzklappen an sich toxisch und können somit nicht mit Zellen besiedelt werden. Eine Zellbesiedlung sollte
- 20 diese Bioklappen bedeutend länger haltbar machen. Vor einer Zellbesiedlung wäre jedoch eine Detoxifizierung notwendig. Aus dem Stand der Technik sind in diesem Zusammenhang medizinische Studien bekannt, bei denen Substanzen zum Einsatz kommen, die freie Aldehyd-Gruppen binden. Es wird in diesem Zusammenhang auf die folgenden Literaturstellen
- 25 verwiesen:

Gott J.P., Chih P., Dorsey L., Jay J.L., Jett G.K., Schoen F.J., Girardot J.M., Guyton R.A. "Calcification of porcine valves: a successful new me-

thod of antimineralization" in Ann Thorac Surg 1992;53:207-216; Jones M., Eidbo E.E., Hilbert S.L., Ferrans V.J., Clarck R.E. "Anticalcification treatments of bioprosthetic heart valves: in vivo studies in sheep" in J Cardiovasc Surg 1989;4:69-73; Grabenwöger M., Sider J., Fitzal F., Zelenka C., Windberger U., Grimm M. "Impact of glutaraldehyde on calcification of pericardial bioprosthetic heart valve material" in Ann Thorac Surg 1996;62:772-7 und schließlich Webb C.L., Benedict J.J., Schoen F.J., Linden J.A., Levy R.J. "Inhibition of bioprosthetic valve calcification with aminodiphosphonate covalently bound material to residual aldehyde groups" in Ann Thorac Surg 1988;46:309-16.

Ferner wurden Versuche vorgenommen, eine Detoxifizierung mit Hilfe von Zitronensäure zu erreichen. Dies ist offenbart in Gulbins H., Goldemund A., Anderson I., Haas U., Uhlig A., Meiser B., Reichart B. "Preseeding with autologous fibroblasts improves endothelialization of glutaraldehyde-fixed porcine aortic valves" in J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:592-601 teilweise gelungen..

Die dort erzielten Detoxifizierungsgrade betragen lediglich 20 bis 30 %.

Bei einer geeigneten Detoxifizierung der mit Glutaraldehyd fixierten und einer entsprechenden Beschichtbarkeit durch körpereigenes Gewebe nach der Implantation – der sogenannten „Endothelialisierung“ – könnte das Ziel einer lebenslang haltbaren Herzklappe ohne Medikamentengabe zur Blutgerinnungshemmung erreicht werden.

Ein weiteres Beispiel für die Bandbreite der vorliegenden Erfindung sind kleinlumige Gefäßprothesen. Derartige Implantate werden derzeit üblicherweise aus Kunststoff, nämlich PTFE oder PET hergestellt. Sie besitzen eine vergleichsweise hohe Verschlussrate insbesondere bei ihrer Anwendung als Gefäßersatz peripherer Bein-gefäße, aortokoronarer Bypässe und peripherer Dialyseshunt. Die Folgen von Gefäßverschlüssen in diesen Prothesenbereichen sind mit Beinamputation, Myokardinfarkt mit Todesfolge oder die Notwendigkeit einer Shuntrevision drastisch. Auch hier könnten kleinlumige, glutaraldehydfixierte biologische Gewebe tierischen Ursprungs in Form von Spendergefäßen des Schweins, Rinds oder der Ziege eine erhebliche Verbesserung bringen, wenn derartige Gewebe detoxifiziert und endothelialisiert werden könnten. oder sich auch im Blutstrom selbst endothelialisieren.. Auch in der Anwendung von muskulären Pumpen könnten sich thromboembolische Komplikationen vermeiden lassen, wenn die mit dem Blut in Kontakt tretenden Komponenten in ihrer Biokompatibilität, beispielsweise durch geeignete Detoxifizierungsmaßnahmen gesteigert werden könnten.

Weitere Anwendungsbereiche solcher biologischer Gewebe in Form kollagener Matrices tierischen Ursprungs können stabile und biokompatible, glutaraldehydfixierte und detoxifizierte biologische Gewebe zur Arthrosebehandlung von Hüft-, Knie- und Sprunggelenken sein. Ferner sind weitere Anwendungen zum Verschluss des Hirnschädels nach Verletzungen oder Tumoroperationen mit Hilfe eines entsprechend glutaraldehydfixierten und detoxifizierten Rinderperikards als zerebroprotektive Anwendung genau so denkbar, wie Anwendungen beispielsweise in der Thoraxchirurgie als Thoraxwand oder Zwerchfellersatz, in der Abdominalchirurgie zum Bauchwandersatz oder im HNO-Bereich als Trommelfellersatz.

Im Hinblick auf die geschilderten Probleme des Standes der Technik liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Behandlung kollagenen Gewebe tierischen oder menschlichen Ursprungs sowie ein entsprechend behandeltes biologisches Gewebe anzugeben, wobei die Bioverträglichkeit und Langzeitstabilität des Gewebes so gesteigert wird, dass die Einsatzzeit des Gewebes im Körper drastisch - im Optimalfall bis zur Dauereinsatzfähigkeit – erhöht werden kann.

- 5
- 10 Die grundsätzliche Konzeption der Erfindung sieht zur Lösung dieser Problematik eine physikalische Plasmabehandlung des biologischen Gewebes vor.

Versuche haben gezeigt, dass durch diese physikalische Plasmabehandlung, bei der die eingesetzten Gase angeregt und radikalisiert werden, die die Toxizität aufgrund der Glutaraldehydfixierung erzeugten freien Aldehydgruppen chemisch neutralisiert und damit als erster Schritt für einen zur Verbesserung der Implantationseigenschaften des Gewebes eine gegenüber dem Stand der Technik deutliche verbesserte Detoxifizierung erreicht werden können. Die erwähnten Versuche haben einen Detoxifizierungsgrad von über 80 % ergeben. Auf den Blutkontaktflächen der Versuchsgewebe konnte dadurch ein geschlossener Endothelrasen angesiedelt werden.

Der bei der Plasmabehandlung grundsätzlich ablaufende chemische Prozess kann am Beispiel des Prozessgases Sauerstoff kurz umrissen werden. So bilden die im Plasma vorhandenen Komponenten, nämlich Sauerstoffionen und der angeregte Sauerstoff bei der Reaktion mit Kohlenwasserstoffen an der Gewebeoberfläche Kohlendioxid und Wasser. Diese Reaktion

kann also zur Entfernung der an den Gewebeoberflächen vorhandenen Aldehydgruppen, wie sie durch die Glutaraldehydfixierung entstehen, im Sinne einer Detoxifizierung herangezogen werden.

- 5 In den Unteransprüchen 2 und 3 sind bevorzugte Verfahrensbedingungen für das eingesetzte Plasmagasverfahren angegeben, bei dem vorzugsweise Sauerstoff als angeregtes Gas verwendet wird. Aber auch Stickstoff, Wasserstoff und Argon können eingesetzt werden. Die Energieeinkopplung für die Erzeugung des Plasmas wird vorteilhafterweise durch ein hochfrequen-
- 10 tes elektromagnetisches Feld, insbesondere ein Mikrowellenfeld, realisiert.

Die vorstehenden Plasmagasverfahren finden in der Regel durch Einleiten des zu ionisierenden Gases in eine evakuierte Behandlungskammer statt. Daneben ist es auch möglich, die Plasmabehandlung mit einem atmosphä-

15 rischen Plasma unter Einsatz eines Plasmastrahls mit angeregtem Reaktionsgas unter atmosphärischen Bedingungen durchzuführen. Der Plasmastrahl wird über die Implantatoberfläche geführt, so dass eine lokale Reinigung stattfindet. Diese erfolgt dadurch, dass die im Reaktionsgas vorhandenen Sauerstoffionen mit Kohlenwasserstoffen an der Gewebeober-

20 fläche eine Reaktion eingehen und Kohlendioxid und Wasser bilden.

Während bei der Plasmabehandlung unter atmosphärischen Bedingungen eine Vorkonditionierung in Form einer Trocknung des Gewebes nicht mehr erforderlich ist und damit auch feuchtes Gewebe in seinem Ursprungszu-

25 stand direkt behandelt werden kann, ist es für die Behandlung des biologischen Gewebes mit den eingangs erwähnten Plasmagasverfahren in einer Behandlungskammer sehr günstig für das Detoxifizierungsergebnis, wenn die in aller Regel wässrigen biologischen Gewebe vor der Plasmabehand-

lung einer Trocknung insbesondere durch Vakuum- und Temperatureinfluss unterzogen werden.

5 Damit wird das biologische Gewebe für die Dauer der Behandlung komplett wasserfrei gehalten.

Dem der Plasmabehandlung unterzogenen Gewebe wird für den Implantationseinsatz Feuchtigkeit zugeführt, indem es beispielsweise in Flüssigkeit eingelegt wird. Es erhält damit seine ursprüngliche Konsistenz wieder und
10 ist beispielsweise bei einer entsprechenden Realisierung als Schweineherzklappe dauerelastisch und langzeitstabil.

Eine besonders bevorzugte Weiterbildung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist in den Ansprüchen 8 bis 10 angegeben, wonach das der Plasmabehandlung unterzogene Gewebe mit einer biokompatiblen, metallhaltigen
15 Beschichtung versehen wird. Diese Beschichtung stellt eine zusätzliche biokompatible Komponente auf den Implantatoberflächen dar, die das Zellwachstum nachhaltig fördert.

20 Das Verfahren der Wahl zur Realisierung der metallhaltigen Beschichtung ist ein PACVD-Verfahren, das bei der Beschichtung von Kunststoffoberflächen bei künstlichen medizinischen Implantaten bereits überzeugende Ergebnisse bezüglich der Bioverträglichkeit der damit behandelten Oberflächen erzielt hat. Diese metallhaltige Beschichtung ist ausgewählt aus der
25 Gruppe von Metallen bestehend aus Ti, Ta, Nb, Zr, Hf, Ir, Au, Pd, Pt, Ag und Cu. Besonders bewährt hat sich in diesem Zusammenhang Titan, das als besonders biokompatibles Material in vielerlei Implantatanwendungen seit langer Zeit im Einsatz ist. Die ebenfalls erwähnten Beschichtungsmate-

rialien Silber und Kupfer können zusätzlich oder ausschließlich als antibakterielle Reagenzien in die Beschichtung eingebracht werden.

Die Ansprüche 11 bis 14 beziehen sich auf biologische Gewebe tierischen
5 oder menschlichen Ursprungs, wie sie als Implantat in einem menschlichen
oder auch tierischen Körper eingesetzt werden können. Entsprechend der
vorliegenden Erfindung ist mindestens die mit dem Körper in Kontakt
bringbare Oberfläche einer erfindungsgemäßen Plasmabehandlung zur De-
toxifizierung unterzogen. Die Biokompatibilität wird – wie oben erörtert –
10 durch eine biokompatible, metallhaltige Beschichtung auf dem biologi-
schen Gewebe verbessert. Bevorzugtermaßen handelt es sich bei dem bio-
logischen Gewebe um eine Herzklappe, Gefäßprothese, Blutkontaktfläche
mechanischer oder biomechanischer Blutpumpen, Verschlusseinsatz für
Hirnschädelöffnungen, Knorpel-, Knochen-, Sehnen-, Zwerchfell-, Tho-
15 raxwand-, Bauchwand- oder Trommelfellersatz.

Die folgende Beschreibung erläutert die Erfindung näher in einem

Ausführungsbeispiel:

20 Als Beispiel für ein kollagenes Gewebe tierischen Ursprungs, das als Imp-
lantat in einen menschlichen Körper eingesetzt werden soll, wird eine
Schweineherzklappe herangezogen.

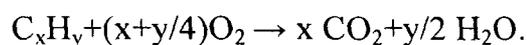
25 Diese wird nach der Entnahme aus dem Spendertier zur Stabilisierung in
üblicher Weise präpariert, dezellularisiert und glutaraldehydfixiert. Dabei
wird die Klappe in Glutaraldehydlösung zwischen 0,1 und 0,4% gebracht
und in strömender Lösung bei geringen Drucken von 3-6 mm Hg über 24-
48 Stunden fixiert.

Die so präparierte Schweineherzklappe wird dann unter Vakuum und Zuführung von Temperatur langsam getrocknet und damit komplett entwässert.

5

Danach wird in einer Behandlungskammer eine Plasmagasbehandlung der Schweineherzklappe vorgenommen. Dazu wird die Behandlungskammer vollständig evakuiert und anschließend Sauerstoff eingeleitet. Ein Plasma wird durch Einkoppeln eines hochfrequenten elektromagnetischen Feldes von beispielsweise von 40 kHz oder 13,56 MHz oder durch Anregung mit Mikrowellen gezündet. Durch die damit verbundene Energiezufuhr wird das in der Behandlungskammer vorhandene Sauerstoffgas angeregt und radikalisiert.

15 Dieses Plasmagas wirkt auf die Kohlenwasserstoffgruppen C_xH_y an der Oberfläche des glutaraldehydfixierten Implantats gemäß folgender Reaktionsgleichung:



20

Erkennbarer Weise werden also Kohlenwasserstoffe an der Implantatoberfläche, wie beispielsweise Acetaldehyde in die vergleichsweise harmlosen chemischen Verbindungen Kohlendioxid und Wasser umgewandelt, die leicht von der Implantatoberfläche entfernt werden können.

25

Die vorstehende Plasmabehandlung wird dann zum Aufbringen der metallhaltigen Beschichtung auf der Implantatoberfläche weitergeführt. Dazu wird in die Beschichtungskammer ein gasförmiger Precursor zugeführt, der sich unter dem Einfluss der Plasmaenergie in seine atomaren Bestandteile

zerlegt. Die so entstehenden Ionen lagern sich an der Oberfläche an. Typischerweise wird als metallhaltige Beschichtung in erster Linie Titan mit Hilfe des PACVD-Verfahrens aufgebracht. Das Verfahren als solches ist im Übrigen in der EP 0 897 997 B1 am Beispiel der Beschichtung eines Kunststoffsubstrats ausführlich beschrieben.

Der Reaktordruck sowohl für die Vorbehandlung als auch für die Beschichtung liegt zwischen 0,1 und 1030 mbar. Bei Anwendung eines Plasmas sollte der Druck idealerweise >50 mbar betragen. Für die Vorbehandlung wird das Arbeitsgas (z.B. Sauerstoff) mit einem Gasvolumenstrom von 0,04 NI/min. in den Reaktor eingeleitet. Nach Stabilisierung des Enddruckes auf ca. 1 mbar erfolgt die kapazitive Plasmaeinkopplung mit einer Leistung von 20 W für eine Dauer von 60 sec. Anschließend wird die Gaszufuhr unterbrochen und die Reaktorkammer komplett evakuiert. Für die nachfolgende Beschichtung wird das Trägergas (Wasserstoff) mit einem Gasvolumenstrom von 0,09 NI/min über den Precursor $\text{Ti}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]_4$ geleitet und in die Beschichtungskammer eingebracht. Die Beschichtungsdauer beträgt ca. 300 sec. mit einer eingestellten Plasmaleistung von 20 W. Anschließend wird die Gaszufuhr wieder abgestellt und die Beschichtungskammer belüftet.

Nach dieser Vakuumbehandlung zur Plasmabeaufschlagung und Beschichtung der Schweine-Herzklappen werden diese wieder in Flüssigkeit eingelegt, so dass sie durch die zugeführte Feuchtigkeit ihre ursprüngliche Konsistenz wieder erhalten.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Behandlung biologischer Gewebe tierischen oder menschlichen Ursprungs, wie Schweine-, Rinderperikard- oder menschliche Leichen-Herzklappen, zur Steigerung der Bioverträglichkeit, **gekennzeichnet durch** eine physikalische Plasmabehandlung des Gewebes.
5
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** als ionisiertes Gas bei einem Plasmagasverfahren als Plasmabehandlung Stickstoff, Wasserstoff, Argon oder vorzugsweise Sauerstoff verwendet wird.
10
3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Energieeinkopplung für die Erzeugung des Plasmas durch ein hochfrequentes elektromagnetisches Feld, insbesondere ein Mikrowellenfeld erzeugt wird.
15
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Plasmabehandlung mit einem atmosphärischen Plasma unter Einsatz eines Plasmastrahles unter atmosphärischen Bedingungen erfolgt.
20
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** vor der Behandlung mittels des Plasmagasverfahrens das Gewebe getrocknet wird.
- 25 6. Verfahren nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Trocknung durch Vakuum- und Temperatureinfluss erfolgt.
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, **dadurch gekennzeichnet, dass** dem getrockneten Implantat nach der Plasmabehandlung Feuchtigkeit zuge-

führt wird.

8. Verfahren nach einem der vorgenannten Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** das der Plasmabehandlung unterzogene Gewebe mit einer
5 biokompatiblen, metallhaltigen Beschichtung versehen wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet, dass** die metallhaltige Beschichtung mittels eines PACVD-Verfahrens aufgebracht wird.
- 10 10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** die metallhaltige Beschichtung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Ti, Ta, Nb, Zr, Hf, Ir, Au, Pd, Pt, Ag und Cu.
11. Biologisches Gewebe tierischen oder menschlichen Ursprungs zum
15 Einsatz als Implantat in einem menschlichen oder tierischen Körper, **dadurch gekennzeichnet, dass** mindestens seine mit dem Körper in Kontakt bringbare Oberfläche einer Plasmabehandlung zur Detoxifizierung unterzogen ist.
- 20 12. Biologisches Gewebe nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet, dass** die plasmabehandelte Oberfläche mit einer biokompatiblen, metallhaltigen Beschichtung versehen ist.
13. Biologisches Gewebe nach Anspruch 12, **dadurch gekennzeichnet, dass** die metallhaltige Beschichtung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Ti, Ta, Nb, Zr, Hf, Ir, Au, Pd, Pt, Ag und Cu.
25
14. Biologisches Gewebe nach einem der Ansprüche 11 bis 13, **dadurch gekennzeichnet, dass** es als Herzklappe, Gefäßprothese, Blutkontaktflä-

che mechanischer oder biomechanischer Blutpumpen, Verschlusseinsatz für Hirnschädelöffnungen, Knorpel-, Knochen-, Sehnen-, Zwerchfell-, Thoraxwand-, Bauchwand- oder Trommelfellersatz ausgebildet ist.