



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2005 054 941 A1** 2007.05.31

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2005 054 941.1**

(22) Anmeldetag: **17.11.2005**

(43) Offenlegungstag: **31.05.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61F 2/02** (2006.01)

(71) Anmelder:

**GELITA AG, 69412 Eberbach, DE**

(74) Vertreter:

**HOEGER, STELLRECHT & PARTNER  
Patentanwälte, 70182 Stuttgart**

(72) Erfinder:

**Ahlers, Michael, Dr., 69412 Eberbach, DE;  
Schlosshauer, Burkhard, Prof. Dr., 72074  
Tübingen, DE; Dressmann, Lars, Dr., 72127  
Kusterdingen, DE; Lietz, Martin, Dr., 72770  
Reutlingen, DE**

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

**DE 101 29 871 A1**

**DE 100 53 611 A1**

**DE 20 040 24 634 A1**

**DE 693 28 100 T2**

**US2004/00 73 155 A1**

**US2003/01 95 618 A1**

**US 70 84 082 B1**

**EP 15 86 285 A1**

**EP 12 01 202 A1**

**EP 09 82 038 A1**

**EP 03 06 187 A2**

**EP 11 12 047 B1**

**WO 98/28 364 A1**

**WO 97/37 002 A1**

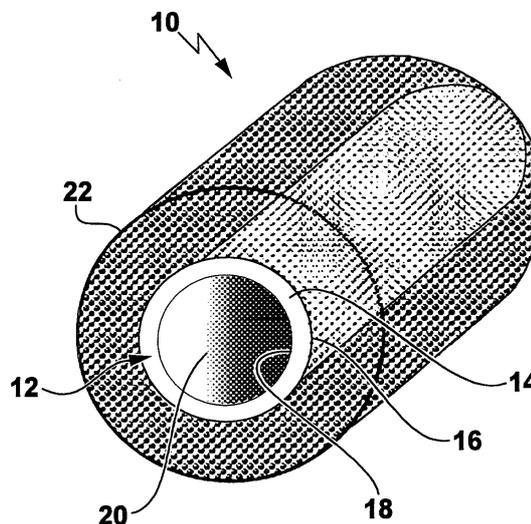
**WO 89/10 728 A1**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Rechercheantrag gemäß § 43 Abs. 1 Satz 1 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Nervenleitschiene**

(57) Zusammenfassung: Um eine Nervenleitschiene zu erhalten, die eine möglichst ungehinderte Entwicklung der Axone bei der Regeneration erlaubt, wird eine Nervenleitschiene, mit einem Formkörper aus einem vernetzten, resorbierbaren, Gelatine basierenden Material, vorgeschlagen, wobei der Formkörper ein röhrenförmiger Hohlkörper mit einer Wandung mit einer Außenoberfläche und einer Innenoberfläche ist, die ein Lumen definiert, und wobei die Nervenleitschiene eine das Lumen umgebende, semi-permeable Schicht umfasst.



**Beschreibung**

**[0001]** Die Erfindung betrifft eine Nervenleitschiene, umfassend einen Formkörper aus einem resorbierbaren Material.

**[0002]** Nervenleitschienen der eingangs beschriebenen Art werden bei Läsionen des Nervensystems verwendet um an die Enden von verletzten Nerven anzuknüpfen und die Lücke zwischen den beiden Enden zu überbrücken. Dabei bietet die Nervenleitschiene den Nervenfasern (Axone) einen Raum um zu wachsen und bietet idealerweise andererseits Schutz vor dem Eindringen von Narben bildenden Bindegewebszellen (Fibroblasten).

**[0003]** Dabei nehmen die beiden Enden der Nervenleitschiene die beiden bei der Läsion entstandenen Nervenstümpfe auf und überbrücken die dazwischen bestehende Lücke. Das zwischen den Nervenstümpfen verbleibende Lumen der Nervenleitschiene gibt den sich regenerierenden Axonen die Richtung vor und vermeidet ein fehlgeleitetes Wachstum derselben, wodurch eine zielgerichtete Regeneration gefördert wird.

**[0004]** Biologisch abbaubare oder resorbierbare Nervenleitschienen sind dabei gegenüber nicht-resorbierbaren bevorzugt, da nach einer Wiederherstellung der Nervenfasern oder in deren Verlauf die Nervenleitschiene abgebaut wird und damit im Gegensatz zu den nicht-resorbierbaren Nervenleitschienen eine u.U. notwendige weitere Operation zur Entfernung derselben vermieden wird, die selbst wiederum ein Risiko der Beschädigung der Nervenfasern mit sich bringt. Allerdings muss bei der resorbierbaren Nervenleitschiene die Stabilität gegen Resorptionsmechanismen einstellbar sein, was eine Herausforderung darstellt.

**[0005]** Ziel der Nervenregeneration mittels Nervenleitschienen ist die Wiederherstellung motorischer und sensorischer Funktionen sowie das Unterbinden von fehlgeleitetem Nervenwachstum und schmerzhafter Neurombildung.

**[0006]** Die regenerative Medizin kann für Verletzungen der Nervenfasern des Nervensystems bisher nur unzureichende Therapien anbieten. Obwohl die meisten adulten Neuronen im Prinzip die Fähigkeit behalten, Axone zu regenerieren, findet ohne Hilfestellung im peripheren Nervensystem nur eine begrenzte funktionelle Regeneration und im zentralen Nervensystem so gut wie gar keine statt.

**[0007]** Gründe für diese Beschränkungen sind unter anderem der Kontaktverlust mit der ursprünglichen Nervenbahn und inhibitorische Narbenbildungen.

**[0008]** Eine operative Überbrückung läsionierter/inhibitorischer Areale stellt im Prinzip eine erfolgreiche Therapiestrategie dar, für die in der Praxis allerdings bisher fast ausschließlich autologe Nerventransplantate (meist Suralnerv des Unterschenkels) verwendet werden.

**[0009]** Die damit verbundenen Nachteile wie Morbidität im Donorbereich und limitierte Verfügbarkeit haben die Entwicklung von synthetischen Nervenleitfasern wesentlich stimuliert. Nervenleitfasern als Hohlröhren wurden in jüngerer Zeit aus verschiedenen inerten und resorbierbaren rein synthetischen Polymeren und biologischen Komponenten wie z.B. Polysacchariden, Kollagen oder spezifisch vernetzten Gelatinematerialien entwickelt.

**[0010]** Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die eingangs beschriebene Nervenleitschiene weiter zu verbessern, um eine möglichst ungehinderte Entwicklung der Axone bei der Regeneration zu erlauben.

**[0011]** Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, dass die eingangs genannte Nervenleitschienen einen Formkörper aus einem vernetzten, resorbierbaren, Gelatine basierenden Material umfasst, wobei der Formkörper ein röhrenförmiger Hohlkörper ist mit einer Wandung mit einer Außenoberfläche und einer Innenoberfläche, die ein Lumen definiert und wobei die Nervenleitschiene eine das Lumen umgebende, semi-permeable Schicht umfasst.

**[0012]** Aus Gelatine basierend Materialien lassen sich gut sterilisierbare Nervenleitschiene als Implantate bilden, die auch über längere Zeit, insbesondere auch bei Raumtemperatur, lagerfähig sind. Auch lassen sich solche Nervenleitschienen noch im Operationssaal in der Länge und an sonstige Belange anpassen.

**[0013]** Gelatine basierende Materialien lassen sich auch definiert und in der Zusammensetzung sowie den Resorptionseigenschaften reproduzierbar herstellen. Außerdem erweisen sich solche Materialien bezüglich ih-

rer (patho)physiologischen Reaktionen kalkulierbar. Ferner weisen die Materialien generell die benötigte Biokompatibilität auf und sind weder toxisch, infektiös noch entzündungsfördernd.

**[0014]** Darüber hinaus sind die Gelatine basierenden Materialien auch geeignet um Nervenleitschienen herzustellen, die den mechanischen Anforderungen eines Implantats genügen. Gleichzeitig lassen sich die Materialien so formulieren, dass sie eine ausreichende Flexibilität während der Handhabung durch den Chirurgen bei der Operation als auch postoperativ als eingesetztes Implantat aufweisen, so dass eine Kompression der Nerven vermieden und eine Anpassung bei Bewegungen von Körperteilen des behandelten Patienten möglich wird.

**[0015]** Andererseits kann mit den erfindungsgemäß für den Formkörper verwendeten Gelatine basierenden Materialien eine ausreichende Formstabilität, die ein Kollabieren des eingesetzten Implantats vermeidet, sichergestellt werden.

**[0016]** Weiter lassen sich ausreichend reißfeste Nervenleitschienen herstellen, die ein Annähen des Implantats an die bei der Läsion entstandenen Nervenstümpfe erlauben.

**[0017]** Gemäß der vorliegenden Erfindung ist eine Schicht der Nervenleitschiene, die Teil des Formkörpers sein kann, semi-permeabel ausgebildet. Dies bedeutet, dass eine Nährstoff- und Gasdiffusion zwischen Lumen und der Umgebung der Nervenleitschiene in radialer Richtung möglichst ungehindert möglich ist, während andererseits eine Diffusion unerwünschter Substanzen, insbesondere auch das Eindringen von Zellen, wie z.B. Fibroblasten, aus dem Umgebungsgewebe unterbunden wird.

**[0018]** Zur Realisierung dieser Schutzfunktion der semi-permeablen Schicht bieten sich verschiedene Möglichkeiten, die teilweise untereinander auch kombiniert werden können.

**[0019]** So kann die semi-permeable Schicht der Nervenleitschiene z.B. Poren aufweisen, die im Mittel kleiner als ca. 0,5 µm sind. Durch solche so genannten Nanoporen können Zellen nicht passieren, während andererseits eine Nährstoff- und Gasdiffusion durch solche Poren hindurch nahezu ungehindert geschehen kann.

**[0020]** Alternativ hierzu lässt sich eine Gelstruktur verwenden, die einerseits die Nährstoff- und Gasdiffusion nach wie vor erlaubt, andererseits als Zellbarriere wirkt.

**[0021]** Bei einer anderen Ausführungsform weist die Nervenleitschiene als semipermeable Schicht eine Sperrschicht auf, welche für positiv geladene Spezies, insbesondere auch Zellen, insbesondere Fibroblasten, im Wesentlichen undurchlässig ist, da Zellen häufig an ihrer Oberfläche positive Ladungen tragen und deshalb auf positiv geladenen Oberflächen schlecht adhären.

**[0022]** Eine andere Ausführungsform weist eine semipermeable Schicht auf, die eine extrem hohe Hydrophilie aufweist und auch hier wird beobachtet, dass eine Zelldiffusion durch eine solche Schicht stark behindert wird.

**[0023]** Ein ähnlicher Effekt lässt sich auch mit einer Schicht erzielen, welche hydrophob ist. Auch hier ist die Zellmigration deutlich reduziert.

**[0024]** Hydrophobe Schichten können beispielsweise aus einem Material gebildet werden, welches eine mit Fettsäureresten modifizierte Gelatine umfasst. Ein Beispiel hierfür ist die Dodecanyl-succinierte Gelatine.

**[0025]** Bevorzugt wird bei solchen Materialien die Gelatine an den Aminogruppen der Lysingruppen, insbesondere an 10 bis 80 % der Lysingruppen, mit Fettsäureresten modifiziert sein.

**[0026]** Schließlich steht als weitere Variante zur Verfügung, dass die Nervenleitschiene oder deren Formkörper an der Außenoberfläche immobilisierte Repulsionproteine als semipermeable Schicht aufweisen, z.B. Semaforine, die eine Zelleinwanderung behindern.

**[0027]** Die weiter oben schon angesprochene mechanische Festigkeit der erfindungsgemäßen Nervenleitschienen muss bei der Applikation, d.h. bei der Verwendung als Implantat, ein Einnähen erlauben. Die dafür benötigte Festigkeit, insbesondere auch Ausreißfestigkeit gegenüber den verwendeten Nähmaterialien, lässt sich insbesondere durch die Verwendung von Verstärkungstoffen, die insbesondere in das Gelatine basierende Material eingebettet sind, erzielen. Die Verstärkungstoffe sollen physiologisch verträglich und am besten

ebenfalls resorbierbar sein.

**[0028]** Je nach Art des Verstärkungsstoffs lässt sich neben der Beeinflussung der mechanischen Eigenschaften auch die Stabilität gegen Resorptionsmechanismen in gewissem Umfang beeinflussen. Insbesondere lässt sich die Resorptionsstabilität der Verstärkungsstoffe unabhängig von den anderen Komponenten, z.B. dem Gelatine basierenden Material, der Nervenleitschiene wählen.

**[0029]** Die Verstärkungsstoffe zeigen schon bei Anteilen von 5 Gew.% (bezogen auf die Trockenmasse) eine merkliche Verbesserung der mechanischen Eigenschaften der Nervenleitschienen.

**[0030]** Oberhalb von Anteilen von 60 Gew.% lässt sich in der Regel keine signifikante Verbesserung mehr erreichen und/oder die gewünschten Resorptionseigenschaften oder auch die notwendige Flexibilität der Nervenleitschienen lassen sich nur noch schwierig darstellen.

**[0031]** Die Verstärkungsstoffe lassen sich aus partikulären und molekularen Verstärkungsstoffen sowie Mischungen hiervon auswählen.

**[0032]** Bei den partikulären Verstärkungsstoffen empfiehlt sich insbesondere die Verwendung von Verstärkungsfasern. Hierbei empfehlen sich insbesondere Polysaccharid- und Proteinfasern, wie z.B. Kollagenfasern, Seide und Baumwollfasern, sowie Polylactidfasern oder auch Mischungen hiervon.

**[0033]** Andererseits sind molekulare Verstärkungsstoffe ebenso geeignet, um die mechanischen Eigenschaften und, falls gewünscht, auch die Resorptionsstabilität der Nervenleitschiene zu verbessern.

**[0034]** Bevorzugte molekulare Verstärkungsstoffe sind insbesondere Polylactidpolymere und deren Derivate, Cellulosederivate und Chitosan und dessen Derivate. Auch lassen sich die molekularen Verstärkungsstoffe als Mischungen einsetzen.

**[0035]** Bevorzugt wird der Formkörper der Nervenleitschiene mindestens einen Teil des oder der Verstärkungsstoffe umfassen. Die Verstärkungsstoffe sind dabei in einer Matrix aus dem Gelatine basierenden Material eingebettet oder liegen in einer molekularen Mischung mit dem Gelatine basierenden Material vor.

**[0036]** Bevorzugte Ausführungsformen der Nervenleitschienen weisen einen mehrlagigen Formkörper auf, wodurch es möglich ist, die einzelnen Lagen mit spezifischen Funktionen auszustatten, wie weiter unten noch näher erläutert werden wird. Beispielsweise kann eine der Lagen als die semipermeable Schicht fungieren.

**[0037]** Überraschenderweise hat sich herausgestellt, dass Gelatine basierendes Material, insbesondere hochmolekulare Gelatine, eine Angiogenese fördernde Wirkung aufweist, sodass gleichzeitig mit dem Implantieren der erfindungsgemäßen Nervenleitschiene neben der eigentlichen Basisfunktion der Bereitstellung einer Leitschiene für das Nervenwachstum auch die Ausbildung von Blutgefäßkapillaren gefördert wird, sodass die Umgebung der Nervenleitschiene, d.h. des sich neu entwickelnden Axons, verstärkt mit Nährstoffen versorgt wird.

**[0038]** Bei der erfindungsgemäßen Nervenleitschiene wird das Gelatine basierende Material bevorzugt Gelatine als Hauptkomponente umfassen, das bedeutet, dass gegenüber möglichen anderen weiteren Komponenten wie z.B. anderen resorbierbaren Biopolymeren wie z.B. Polysacchariden oder Hyaluronsäure Gelatine den größten Anteil an dem Material stellt. Bei dieser Bemessungsregel wie auch bei den im Folgenden noch gegebenen spezifischeren Empfehlungen bleiben eventuelle Anteile der Verstärkungsstoffe unberücksichtigt.

**[0039]** Weiter bevorzugt stellt die Gelatine den überwiegenden Anteil an dem Gelatine basierenden Material.

**[0040]** Noch weiter bevorzugt stellt die Gelatine im Wesentlichen das gesamte Gelatine basierende Material.

**[0041]** Die bevorzugt verwendete hochmolekulare Gelatine in dem Gelatine basierenden Material weist vorzugsweise einen Bloomwert im Bereich von ca. 160 g bis 300 g auf.

**[0042]** Versuche mit niedermolekularen Gelatineanteilen zeigen, dass deren angiogenetisch fördernder Effekt deutlich geringer ist als der der hochmolekularen Gelatine.

**[0043]** Auch bietet die hochmolekulare Gelatine in dem Gelatine basierenden Material weitere Vorteile, die im

Folgenden bei der Frage der Einstellung des Vernetzungsgrades noch näher besprochen werden.

**[0044]** Weiter bevorzugt wird eine Gelatine verwendet, die endotoxinarm ist, wobei hier insbesondere Schweineschwartengelatine geeignet ist. Eine solche Gelatine weist bevorzugt einen Endotoxingehalt, gemessen nach dem LAL-Test (vgl. vierte Ausgabe des Europäischen Arzneibuches Ph. Eur. 4) von 1.200 I.E./g oder weniger auf, insbesondere auch 200 I.E./g oder weniger. Durch besonders sorgfältiges Arbeiten lassen sich sogar Endotoxingehalte von z.B. 140 I.E./g oder sogar bis zu 50 I.E./g erzielen.

**[0045]** Gelatine anderer Herkunft oder nach anderen Methoden hergestellt kann Endotoxinwerte bis über 20.000 I.E./g aufweisen.

**[0046]** Erfindungsgemäß trägt eine sorgfältige Auswahl unter den zugelassenen Rohmaterialien, insbesondere nur frisch isolierte und angelieferte Schweineschwarte und der Ausschluss der Verwendung von Kühlware, der sofortige Einsatz des Rohmaterials ohne längere Transport- oder Lagerdauern, eine gesonderte Reinigung der gesamten Prozessanlage vor Produktionsbeginn der Spezialchargen, gegebenenfalls einschließlich des Einsatzes von Ionentauschern und Filtersystemen, zu einer sehr drastischen Absenkung der Endotoxinwerte bei.

**[0047]** Die erfindungsgemäßen Nervenleitschienen weisen typischerweise Längen im Bereich von 0,5 bis 50 cm auf. Im Falle, dass die Nervenleitschiene ein einzelnes Hohlröhrchen als Formkörper aufweist, weist dieser einen äußeren Durchmesser von ca. 1 bis 30 mm auf. Die Wandstärke, je nachdem ob der Formkörper ein- oder mehrlagig ausgebildet ist, beträgt beispielsweise 0,02 bis 5 mm.

**[0048]** Weist die Nervenleitschiene mehrere Hohlröhrchen/Formkörper auf, so liegt der äußere Durchmesser jeweils bevorzugt im Bereich von 100 bis 800 µm. Im normalen Nerv liegen kleinere Gruppen von Axonen in so genannten Faszikeln vor. Eine Nervenleitschiene mit mehreren Formkörpern mit den vorstehend angegebenen bevorzugten Durchmessern bildet diese Struktur nach.

**[0049]** Die Herstellung von röhrchenförmigen Hohlkörpern aus Gelatine basierenden Materialien stellt eine besondere Herausforderung dar. Insbesondere die Herstellung von Nervenleitschienen für die Nervenregeneration im peripheren Nervensystem verlangt nach relativ kleinen Abmessungen. Gleichzeitig sollen die Abmessungen reproduzierbar erhalten werden und das Herstellungsverfahren nicht allzu aufwändig sein.

**[0050]** Ein bevorzugtes Verfahren stellt das Tauchverfahren dar, bei dem ein Dorn ein- oder mehrfach in eine Lösung des Gelatine basierenden Materials eingetaucht und dazwischen mindestens partiell trocknen gelassen wird.

**[0051]** Die Ablösung der so erzeugten Hohlröhrchen als Formkörper für erfindungsgemäße Nervenleitschienen gestaltet sich jedoch schwierig aufgrund der geringen Durchmesser und Wandstärken.

**[0052]** Bevorzugt wird deshalb ein Hohlkörper mit größerem Durchmesser und Wandstärke in einem ersten Schritt hergestellt und dieser Hohlkörper dann zu einem Hohlröhrchen mit dem gewünschten äußeren Durchmesser und der angestrebten Wandstärke in seiner Längsrichtung verstreckt.

**[0053]** Die Verstreckung von Gelatine basierenden Materialien in merklichem Umfang ist bisher in der Literatur nicht beschrieben. Es zeigt sich auch, dass ein Gelatine basierendes Material, insbesondere Gelatine selbst, ohne Modifikation nicht erfolgreich verstreckt werden kann.

**[0054]** Erfindungsgemäß wird das Gelatine basierende Material deshalb bevorzugt mit einem Anteil an Weichmacher eingesetzt, der im Bereich zwischen 12 und 40 Gew.%, insbesondere im Bereich von 16 bis 25 Gew.% liegt.

**[0055]** Gleichzeitig führt der Einsatz der Weichmacher erwartungsgemäß zu einer größeren Flexibilität der Nervenleitschiene, wodurch deren Handhabung beim Einsetzen als Implantat vereinfacht wird.

**[0056]** Erstaunlicherweise lässt sich Gelatine, die solche Anteile an Weichmachern enthält, in einem relativ großen Verstreckungsverhältnis verstrecken, welches in der Praxis von 1,4 bis 8 beträgt.

**[0057]** Die erfindungsgemäß bevorzugten Weichmacher für das Gelatine basierende Material werden insbesondere ausgewählt aus Glycerin, Oligoglycerinen, Oligoglycolen und Sorbit. Solche Weichmacher können in

dem Gelatine basierenden Material verbleiben und werden im Körper des Patienten ebenso resorbiert wie das Gelatine basierende Material der Nervenleitschiene bzw. des Formkörpers selbst.

**[0058]** Erstaunlicherweise lässt sich durch den Einsatz der Weichmacher beim Verstrecken der Gelatine basierenden Materialien auch eine Zunahme der Reißfestigkeit in Längsrichtung der Nervenleitschiene erzielen und insbesondere auf einen Wert von 30 % oder mehr, insbesondere auch 50 % oder mehr steigern.

**[0059]** Dies bietet bei der Verwendung der erfindungsgemäßen Nervenleitschiene als Implantat bei der Nervenregeneration für den Chirurgen besondere Vorteile, da er ein relativ unempfindliches Implantat vorliegen hat. Ebenfalls lässt sich durch das Verstrecken des vernetzten Materials eine Reißfestigkeit in Längsrichtung von 40 N/mm<sup>2</sup> oder mehr, insbesondere auch 60 N/mm<sup>2</sup> oder mehr erzielen.

**[0060]** Vorzugsweise wird das Gelatine basierende Material in zumindest partiell vernetztem Zustand verwendet. Über den Vernetzungsgrad lässt sich die Resorptionsstabilität der Nervenleitschiene bzw. des Formkörpers einstellen.

**[0061]** Die Vernetzung wird bevorzugt die in dem Gelatine basierenden Material enthaltene Gelatine betreffen.

**[0062]** Bei dem empfohlenen Tauchverfahren zur Herstellung von Hohlkörpern wird das Gelatine basierende Material bereits in der Lösung vorvernetzt eingesetzt. Dies führt zu einem gleichmäßigen Vernetzungsgrad im gesamten Gelatine basierenden Material.

**[0063]** Weiter bevorzugt wird der fertige, in der Regel verstreckte Formkörper in einer zweiten Stufe weiter vernetzt um so die gewünschte Resorptionsstabilität zu gewährleisten. Diese zweistufige Vernetzung erlaubt höhere Vernetzungsgrade als die einstufige Vernetzung. Hier ergibt sich dann auch die Möglichkeit gradierte Vernetzungsgrade zu realisieren.

**[0064]** Beispielsweise kann der Vernetzungsgrad des Gelatine basierenden Materials in der Wandung des Formkörpers benachbart zu der Außenoberfläche höher sein als in Bereichen der Wandung benachbart zum Lumen.

**[0065]** Aufgrund der Wahl eines unterschiedlichen Vernetzungsgrades an der Außenoberfläche des Formkörpers einerseits und benachbart zum Lumen des Formkörpers andererseits wird ermöglicht, dass bei der Regeneration der Nervenfasern, d.h. bei der Entwicklung der Axone, zum einen zunächst ein geschütztes Volumen in Form des Lumens angeboten wird, welches im Zuge des Nervenwachstums aufgrund fortschreitender Resorption des Gelatine basierenden Materials sich vergrößert. Trotzdem bleibt die Schutzfunktion der Nervenleitschiene weiter erhalten, da die außen liegenden Bereiche der Wandung des Formkörpers langsamer resorbiert werden und damit längere Zeit Schutz gegen das Einwandern von Fibroblasten gewähren können.

**[0066]** Dies erlaubt den sich regenerierenden Axonen zunehmend dicker werdende Myelinschichten zu bilden, die der Isolation dienen, ohne dass dadurch ein Druck in der Nervenleitschiene aufgebaut wird, der die sich regenerierenden Axone schädigen könnte.

**[0067]** Die mindestens partielle Vernetzung in der Lösung ebenso wie der zweite Vernetzungsschritt können sowohl chemisch als auch enzymatisch erfolgen.

**[0068]** Bei der chemischen Vernetzung kommen als Vernetzungsmittel insbesondere Aldehyde, Dialdehyde, Isocyanate, Carbodiimide und Alkylhalogenide zum Einsatz.

**[0069]** Besonders bevorzugt ist die Vernetzung mit Formaldehyd, da in dem jeweiligen Vernetzungsschritt gleichzeitig eine Sterilisierung des Gelatine basierenden Materials bzw. des Formkörpers erreicht wird.

**[0070]** Bei der enzymatischen Vernetzung kommt vorzugsweise Transglutaminase zum Einsatz.

**[0071]** Für den Einsatzzweck der Nervenleitschiene wird der Vernetzungsgrad so gewählt, dass die Nervenleitschiene, insbesondere deren Formkörper, unter physiologischen Standardbedingungen (PBS-Puffer pH 7,2; 37°C) während 4 Wochen eine Abnahme des Trockengewichts von höchstens ca. 20 Gew.% zeigt.

**[0072]** Das Lumen des Formkörpers ist verglichen mit den Abmessungen der natürlich vorkommenden ein-

zelen Nervenfasern extrem groß. Die Axone sind lediglich ca. 1 µm dick, während das von der Nervenleitschiene bereitgestellte Lumen einen Durchmesser von bis zu 10 mm aufweisen kann. Selbst bei der Verwendung von mehreren Hohlröhrchen in einer Nervenleitschiene bietet deren jeweiliges Lumen eine lichte Weite, die die Dicke der Axone um ca. 2 Größenordnungen oder mehr übersteigt.

**[0073]** Um das zielgerichtete Wachstum der Axone während der Regeneration weiter zu fördern und die Regenerationszeit möglichst kurz zu halten, werden bevorzugt ein oder mehrere Leitelemente im Lumen des Formkörpers parallel zu dessen Längsrichtung angeordnet. Das oder die Leitelemente erstrecken sich dabei bevorzugt im Wesentlichen über die gesamte Länge des Lumens.

**[0074]** Die Leitelemente können dabei bereits mit Hilfszellen, insbesondere den Schwann-Zellen, besiedelt sein, die das Axonwachstum fördern.

**[0075]** Im natürlichen Nerv finden sich Schwann-Zellen, die über geregelte Rückkopplungsschleifen Wachstumsfaktoren abgeben und sowohl die Blutgefäßbildung wie auch die axonale Regeneration fördern. Diese Zellen können z.B. aus dem verletzten Nerv eines Patienten isoliert werden und über die erfindungsgemäße Nervenleitschiene nach in vitro Kultivierung reimplantiert werden. Um die Schwann-Zellen möglichst gleichmäßig in dem Lumen der Nervenleitschiene verteilt anzuordnen, werden die Schwann-Zellen vorzugsweise in einer Gelatinegel-Matrix angeordnet, die bei erhöhter Temperatur (z.B. 40°C) sich verflüssigt und bei Abkühlen auf Körpertemperatur wieder geliert und die bei höherer Temperatur beigemischten Zellen immobilisiert. Auf diese Weise können die Schwann-Zellen gleichmäßig verteilt auf die Leitelemente aufgetragen werden und bleiben nach Abkühlen auf Raumtemperatur in diesem Zustand erhalten bis das Implantat beim Patienten eingesetzt wird.

**[0076]** Um das Wachstum der Axone und die Differenzierung des Nervengewebes nicht zu behindern, sollten die Leitelemente bevorzugt höchstens ca. 30 Vol.% des Lumens einnehmen.

**[0077]** Als Leitelemente eignen sich insbesondere Mikrofilamente mit durchschnittlichen Dicken von ca. 10 bis 100 µm, je nach der im Lumen zur Verfügung stehenden lichten Weite.

**[0078]** Um mehrere Mikrofilamente in dem Lumen gleich verteilt anordnen zu können werden diese vorzugsweise in einer Matrix oder mittels Abstandhaltern auf Abstand gegeneinander stabilisiert.

**[0079]** Eine besonders ausgeprägte Führungsfunktion beobachtet man bei Leitelementen, die Führungsrillen aufweisen. Hieraus ergibt sich ein stereotropischer Effekt und es können schon die optional verwendeten Hilfszellen wie in den so genannten Bündnerschen Bändern mit einer sehr guten Längsausrichtung angesiedelt werden. In der Folge erhält man ein ebenfalls hochgradig längs orientiertes Wachstum der Axone. Die geometrischen Abmessungen sind nicht besonders kritisch und können z.B. eine Tiefe von 0,5 bis 50 µm aufweisen. Wichtig ist das Vorhandensein von Kanten, die die Führungsrillen begrenzen.

**[0080]** Verwendet man eine Matrix um die Mikrofilamente gegeneinander zu fixieren, sollte das Matrixmaterial vorzugsweise aus einem Material gebildet sein, welches ein Axonwachstum hemmt, so dass deren Wachstum sich alleine an den Mikrofilamenten ausrichtet. Axonwachstum hemmende Materialien sind z.B. Hyaluronsäure oder auch hydrophobierte Gelatinegele.

**[0081]** Alternativ kann ein Leitelement aus einem aufgewickelten Flächenmaterial hergestellt sein, welches zwischen seinen Wickellagen Mikrokanäle bereitstellt, ähnlich den Führungsrillen der zuvor beschriebenen Mikrofilamente. Die notwendige Struktur kann dem Flächenmaterial beim Gießen desselben in einer Form oder durch nachträgliches Verprägen, Stanzen oder dergleichen mitgegeben werden. Die Wickelachse für das Flächenmaterial ist parallel zur Längsrichtung der Nervenleitschiene.

**[0082]** Bei entsprechender Ausgestaltung des Flächenmaterials kann dieses gleichzeitig den Formkörper der Nervenleitschiene bilden.

**[0083]** Wie bereits weiter oben angesprochen kann die Nervenleitschiene mehrere Formkörper enthalten, die vorzugsweise mittels eines Matrixmaterials miteinander verbunden werden. Dieses Matrixmaterial enthält vorzugsweise Angiogenese fördernde Komponenten, um das Einsprossen von Blutgefäßen zwischen den Axonen zu erlauben, ähnlich wie dies auch in den natürlichen Faszikeln in einer nichtneuronalen Matrix vorkommt. Dieses Matrixmaterial ist vorzugsweise Gelatine basierendes Material und weist besonders bevorzugt eine offporige Struktur auf.

**[0084]** Dieses Matrixmaterial nimmt beispielsweise einen Volumenanteil von 30 bis 60 Vol.% des Volumens der Nervenleitschiene ein. Das Matrixmaterial ist weiter bevorzugt resorbierbar.

**[0085]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung weist die Nervenleitschiene eine den oder die Formkörper umgebende Außenhülle oder Mantelmatrix auf, welche ebenfalls aus einem resorbierbaren Material gebildet ist. Insbesondere empfiehlt sich für die Mantelmatrix eine poröse, insbesondere offenporige Struktur. Die mittlere Porengröße liegt bevorzugt im Bereich von 100 bis 300 µm.

**[0086]** Die Mantelmatrix läßt sich beispielsweise durch Umschäumen des oder der Formkörper herstellen.

**[0087]** Alternativ kann die Mantelmatrix aus einem vorgefertigten festen Materialblock, insbesondere einem Schwamm, ausstanzen oder mittels eines Kern-Hülsenbohrers gewonnen werden. Die Durchgangsöffnung für das Einführen des Formkörpers, der gegebenenfalls zuvor mit der semipermeablen Schicht versehen wurde, kann einfach durch ein Bohrwerkzeug gebildet werden (beim Arbeiten mit dem Kern-Hülsenbohrer geschieht dies vorzugsweise gleichzeitig mit dem Erzeugen der Mantelmatrix).

**[0088]** In die so gebildete Mantelmatrix lässt sich der Formkörper einschieben. Ein leichter Klemmsitz zwischen Mantelmatrix und Formkörper reichen in aller Regel aus um die Nervenleitschiene sicher handzuhaben.

**[0089]** Vorzugsweise umfasst das Mantelmatrixmaterial eine Angiogenese fördernde Komponente um auch eine Blutgefäßbildung um die Nervenleitschiene herum und insbesondere bis an deren Formkörper heran zu fördern. Diese fördernde Wirkung wird vorzugsweise so realisiert, dass die Einsprossung von Blutgefäßen vor der Ausbildung oder zumindest während der Ausbildung der Axone im Lumen der Formkörper stattfinden kann. Geeignete Materialien hierfür sind wiederum Gelatine basierende Materialien, insbesondere auf der Basis von hochmolekularer Gelatine, wie sie weiter oben bereits ausführlich beschrieben wurde. Die Dicke der Außenhülle oder Mantelmatrix beträgt vorzugsweise 1 bis 2 mm.

**[0090]** Bei der Verwendung mehrerer Formkörper in der Nervenleitschiene kann die Mantelmatrix in die die Formkörper miteinander verbindende Matrix übergehen. Beide Matrices können aus demselben, insbesondere Angiogenese fördernden Material gebildet sein.

**[0091]** In diesem Fall ist dann die semipermeable Schicht Teil eines jeden Formkörpers um zu gewährleisten, dass in das dem Axonwachstum vorbehaltene Lumen kein Einwandern von Zellen stattfinden kann, die das Axonwachstum hemmen oder gar unterbinden.

**[0092]** Die Mantelmatrix kann dabei eine höhere Resorptionsrate aufweisen als der bzw. die Formkörper.

**[0093]** Je länger die von einem Implantat zu überbrückenden Strecken zwischen zwei Nervenstümpfen ist, desto länger sollte die Resorptionszeit der Gelatine basierenden Materialien der Formkörper sein. D.h. die Resorptionseigenschaft des Implantats, insbesondere der Formkörper und ganz besonders der semipermeablen Schicht sollte abgestimmt sein auf die Länge der Nervendefektstrecke.

**[0094]** Bei Nervenleitschienen, die als Implantate für das periphere Nervensystem zum Einsatz kommen, kann die Resorptionseigenschaft der Nervenleitschiene so gewählt werden, dass die Resorption an einem Ende des Implantats beginnt und zum anderen Ende hin fortschreitet, entsprechend und vorzugsweise abgestimmt auf das Axonwachstum. Von dem Ende des Implantats, an dem die Axonentwicklung beginnt, beginnt auch die Myelinisierung und damit Verdickung der Nervenfasern. Durch die zeitlich abgestimmte Resorption des Implantats wird der notwendige Platz geschaffen, so dass eine Quetschung der Nervenfasern vermieden werden kann.

**[0095]** Bewerkstelligen kann man solche erwünschten Eigenschaften über den variablen Vernetzungsgrad des Gelatine basierenden Materials entlang der Längsrichtung der Nervenleitschiene, d.h. der Vernetzungsgrad ist an einem Ende der Nervenleitschiene geringer als am anderen Ende, wobei eine stufenförmige Variation oder im Wesentlichen kontinuierliche Zunahme des Vernetzungsgrades möglich ist.

**[0096]** Wird das Implantat dagegen im Zentralnervensystem eingesetzt, so wird bevorzugt dem Umstand Rechnung getragen, dass das Axonwachstum von beiden Nervenstümpfen aus erfolgt. Hier empfiehlt sich dann ein gradiertes Resorptionsverhalten, bei dem die Resorption an beiden Enden des Implantats ungefähr gleichzeitig beginnt und der mittlere Bereich zwischen den Enden des Implantats erst mit zeitlicher Verzögerung resorbiert wird.

[0097] Auch dies lässt sich durch eine entsprechende Gradierung des Vernetzungsgrades entlang der Längsrichtung der Nervenleitschiene bewerkstelligen. Auch hier kann eine stufenförmige Variation des Vernetzungsgrades gewählt werden oder eine im Wesentlichen kontinuierliche.

[0098] Aus praktischen Überlegungen kann es von Vorteil sein, wenn die lichte Weite des Lumen an den beiden Enden der Nervenleitschiene größer ist als im restlichen Bereich, wodurch sich die Nervenstümpfe der Läsion einfacher in die Nervenleitschiene einführen lassen.

[0099] Die Erfindung wird anhand der Zeichnung und der folgenden Beispiele noch näher erläutert. Es zeigen:

[0100] [Fig. 1](#) eine schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen Nervenleitschiene in einer ersten Ausführungsform;

[0101] [Fig. 2](#) eine schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen Nervenleitschiene in einer zweiten Ausführungsform;

[0102] [Fig. 3](#) und [Fig. 4](#) Diagramme betreffend den Effekt erfindungsgemäß modifizierter Gelatine auf die Zellbesiedelung eines Substrats.

[0103] [Fig. 5](#) eine schematische Darstellung eines Versuchsaufbaus zur Prüfung von Diffusionseigenschaften einer erfindungsgemäßen semipermeablen Schicht;

[0104] [Fig. 6](#) und [Fig. 7](#) Diagramme mit Versuchsergebnissen der Prüfung der Diffusionseigenschaften einer erfindungsgemäßen semipermeablen Schicht;

[0105] [Fig. 8a](#) und [Fig. 8b](#) eine schematische Darstellung der Versuchsanordnung zur Untersuchung der Angiogenese mittels einer Choriollantois-Membran;

[0106] [Fig. 9](#) ein Diagramm zur Veranschaulichung der Entwicklung von Blutgefäßen im Angiogenese fördernden Material; und

[0107] [Fig. 10](#) lichtmikroskopische Aufnahmen von Schwann-Zellen und Axonen auf einer inerten Kunststoffolie kultiviert.

[0108] [Fig. 1](#) zeigt eine insgesamt mit dem Bezugszeichen **10** bezeichnete Nervenleitschiene mit einem Formkörper **12** aus einem vernetzten, Gelatine basierenden Material. Der Formkörper **12** weist einen röhrenförmigen Hohlkörper mit einer Wandung **14** auf, welche eine Außenoberfläche **16** aufweist und mit einer Innenoberfläche **18** einen Lumen genannten Hohlraum **20** definiert.

[0109] Die Nervenleitschiene weist ferner eine semipermeable Schicht auf, welche (in der [Fig. 1](#) nicht im Einzelnen dargestellt) integral mit dem Formkörper **12** ausgebildet ist. Die Position semipermeablen Schicht liegt innerhalb der Wandung **14**, vorzugsweise benachbart zur Außenoberfläche **16**.

[0110] Die Außenoberfläche des Formkörpers **12** ist von einer Außenhülle **22** umgeben, welche offenporig ausgebildet ist und eine Angiogenese fördernde Komponente, insbesondere eine hochmolekulare vernetzte Gelatine mit Schwammstruktur, umfasst.

[0111] Die Außenhülle **22** kann aus einem Schwammmaterial aus vernetzter Gelatine hergestellt werden, wie dies im folgenden Beispiel 3 im Einzelnen beschreiben ist. Zunächst wird ein Block eines solchen Schwammmaterials in ausreichender Dicke hergestellt (entsprechend der Länge der fertigen Nervenleitschiene). Aus diesem Block wird z. B. durch Stanzen oder mittels eines Kern-Hülsenbohrers die Außenhülle **22** als Hohlzylinder gefertigt. In die Durchgangsöffnung dieses Hohlzylinders kann dann der Formkörper **12** eingeschoben werden, der in der Außenhülle **22** bevorzugt in einem leichten Klemmsitz gehalten wird.

[0112] [Fig. 2](#) zeigt eine weitere erfindungsgemäße Nervenleitschiene **40** mit einem röhrenförmigen Hohlkörper als Formkörper **42**. Der Formkörper **42** weist eine Wandung **44** aus einem Gelatine basierenden Material auf mit einer Außenoberfläche **46** und einer ein Lumen **50** definierenden Innenoberfläche **48**.

[0113] An die Außenoberfläche **46** des Formkörper **42** angrenzend ist eine separate semipermeable Schicht **52** angeordnet, welche Nährstoffe und Gase hindurch diffundieren lässt, jedoch das Eindringen von Zellen, ins-

besondere Fibroblasten blockiert.

**[0114]** Nach außen anschließend ist der Formkörper **42** mit der semipermeablen Schicht **52** von einer Außenhülle **54** umgeben, welche ähnlich wie in bei der Ausführungsform der [Fig. 1](#) ausgebildet ist. Die Außenhülle **54** kann wie im Zusammenhang mit der Ausführungsform von [Fig. 1](#) beschrieben gefertigt und auf den Formkörper **42** aufgeschoben werden.

**[0115]** [Fig. 2](#) zeigt schematisch das bereits erfolgte Einsprießen von Blutgefäßen **56** in die Außenhülle, gefördert durch die Angiogenese fördernde Komponente der Außenhülle **54**.

## Beispiele

### Beispiel 1: Herstellung einer erfindungsgemäßen Nervenleitschiene

#### Herstellung eines röhrenförmigen Hohlkörpers

**[0116]** Im Folgenden wird zunächst die Herstellung eines röhrenförmigen Hohlkörpers beschrieben, der Grundbestandteil einer erfindungsgemäßen Nervenleitschiene ist. Die verschiedenen hergestellten Typen weisen Innendurchmesser von etwa 2.000  $\mu\text{m}$ , 1.100  $\mu\text{m}$  und 150  $\mu\text{m}$  und werden mittels des erfindungsgemäß bevorzugten Tauchverfahrens hergestellt und nachfolgend verstreckt.

**[0117]** Hierfür wurden zunächst 100 g Schweineschwartengelatine (Bloomstärke 300 g) in einer Mischung aus 260 g Wasser und 40 g Glycerin als Weichmacher bei 60 °C gelöst und die Lösung mittels Ultraschall entgast. Dies entspricht einem Anteil an Weichmacher in dem Material von ca. 29 Gew.%, bezogen auf die Masse von Gelatine und Glycerin.

**[0118]** Nach Zugabe von 4 g einer wässrigen, 2,0 Gew.%igen Formaldehydlösung (800 ppm Vernetzer bezogen auf die Gelatine) wurde die Lösung homogenisiert, nochmals entgast und die Oberfläche von Schaum befreit. Dann wurde ein Edelstahlorn als Formelement mit einem Durchmesser von 2 mm, der zuvor mit einem Trennwachs eingesprüht worden war, in einer Länge von ca. 3 cm kurz in die so hergestellte Lösung eingetaucht. Nach dem Herausziehen des Dorns aus der Lösung wurden dieser gedreht, so dass die anhaftende Lösung eine möglichst gleichmäßige Schicht bildete.

**[0119]** Nach etwa eintägigem Trocknen bei 25 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 30% konnte das gebildete Hohlröhrchen von dem Dorn abgezogen werden.

**[0120]** Das auf diese Weise hergestellte Hohlröhrchen hatte einen dem Dorn Durchmesser entsprechenden Innendurchmesser von 2 mm und eine mittlere Wandstärke von 300  $\mu\text{m}$ , welche lichtmikroskopisch ermittelt wurde.

**[0121]** Um das Hohlröhrchen auf einen kleineren Innendurchmesser zu bringen, wurde es fünf Tage bei 23°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 45 % gelagert und anschließend verstreckt.

**[0122]** Zum Verstrecken wurde das Röhrchen an beiden Enden eingespannt und unter Einwirkung von heißem Wasserdampf erweicht. In diesem thermoplastischen Zustand wurde es mit einem Verstreckungsverhältnis von ca. 1,4 gelängt, in diesem Zustand fixiert und während 16 Stunden bei 23 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 45% getrocknet.

**[0123]** Das dabei erhaltene Hohlröhrchen wies einen Innendurchmesser von ca. 1.100  $\mu\text{m}$  und eine Wandstärke von ca. 200  $\mu\text{m}$  auf. Eine lichtmikroskopische prüfung ergibt eine äußerst regelmäßig ausgebildete Querschnittsform als auch eine sehr gleichförmige Wandstärke des Röhrchens über dessen Umfang und Länge gesehen.

**[0124]** Mit größeren Verstreckungsverhältnissen wurden Hohlröhrchen mit Innendurchmessern von bis zu 150  $\mu\text{m}$  erhalten.

**[0125]** Um die physiologische Abbauzeit der Röhrchen zu verlängern, wurde die darin enthaltene Gelatine einem weiteren Vernetzungsschritt unterzogen. Hierzu wurden die Röhrchen in einem Exsikkator für 17 Stunden dem Gleichgewichtsdampfdruck einer 17 Gew.%igen wässrigen Formaldehydlösung bei Raumtemperatur ausgesetzt.

**[0126]** Dabei können die Enden der Röhrchen verschlossen werden, so dass die Vernetzung nur von der Außenoberfläche her erfolgt. Hier findet man dann einen höheren Vernetzungsgrad an der Außenoberfläche verglichen mit der das Lumen des Röhrchens definierenden Innenoberfläche und eine entsprechend erhöhte Resorptionsstabilität.

**[0127]** Ein Hohlröhrchen mit einem höheren Vernetzungsgrad im Wandbereich benachbart zu Lumen kann z.B. dadurch erhalten werden, dass der Formaldehyddampf ausschließlich durch das Lumen des Hohlröhrchens geleitet wird.

**[0128]** Alternativ oder ergänzend können unterschiedliche Vernetzungsgrade auch so realisiert werden, dass der Dorn nacheinander in Lösungen mit verschiedenen Konzentrationen an Vernetzungsmittel eingetaucht wird. Dadurch ergibt sich ein entsprechend gradierter Vernetzungsgrad über die Wanddicke des Hohlröhrchens.

**[0129]** Es versteht sich, dass die Eigenschaften des hier beschriebenen Hohlröhrchens in vielfältiger Weise modifiziert werden können, indem insbesondere die Größe und Gestalt des Dorns, die Anteile an Gelatine, Weichmacher und Vernetzungsmittel in der Lösung, die Anzahl der Tauchgänge, und die Intensität der Nachvernetzung an die jeweiligen Erfordernisse angepasst werden.

#### Erzeugen der semipermeablen Schicht

**[0130]** Die Außenoberfläche der oben beschriebenen Hohlröhrchen kann z.B. chemisch modifiziert werden um eine das Lumen umgebende, semipermeable Schicht integral mit dem Hohlröhrchen zu erzeugen.

**[0131]** So lassen sich beispielsweise die Aminogruppen der Lysinreste mittels Bernsteinsäureanhydrid in eine succinierte Form überführen, wodurch der  $pK_s$ -Wert des Gelatinematerials von 8 bis 9, wie er für die unmodifizierte Gelatine gefunden wird, auf ca. 4 abgesenkt wird.

**[0132]** Eine weitere Möglichkeit die Gelatine zu modifizieren besteht darin, die Aminogruppen der Lysinreste in Dodecanyl-succinyl-Gruppen zu überführen. Der  $pK_s$ -Wert wird hierbei auf ca. 5 abgesenkt und gleichzeitig findet eine leichte Hydrophobierung der Gelatine statt.

**[0133]** In beiden Fällen nimmt die Zelladhäsion von Fibroblasten gegenüber einer solchermaßen behandelten Außenoberfläche deutlich ab, was in den nachfolgend beschriebenen Versuchen und im Zusammenhang mit den [Fig. 3](#) und [Fig. 4](#) noch näher erläutert wird.

**[0134]** Zunächst sei der Vollständigkeit halber noch erwähnt, dass bei den wie oben beschrieben erzeugten Hohlröhrchen alternativ zu der Modifikation der Gelatine der Außenoberfläche diese mit einer gesonderten semipermeablen Schicht versehen werden kann. Um bei den zuvor gewählten Beispielen zu bleiben, kann diese Schicht durch das Auftragen einer succinierten oder Dodecanyl-succinierten Gelatine oder Abmischungen hiervon mit anderen Biopolymeren, insbesondere auch unmodifizierter Gelatine in wässriger Lösung erfolgen. Die Vorgehensweise kann hierbei an das Tauchverfahren angelehnt sein wie es weiter oben für die Herstellung der Hohlröhrchen beschrieben wurde.

**[0135]** Der Umsetzungsgrad der Lysingruppen der modifizierten Gelatine beträgt vorzugsweise 30 % oder mehr.

**[0136]** Im Falle der Dodecanyl-succinierten Gelatine reichen oft Umsetzungsgrade von 40 bis 50 % sehr gut aus, während bei der succinierten Gelatine eher eine 80 %ige bis nahezu vollständige Umsetzung der Lysingruppen beste Resultate liefert.

**[0137]** Die [Fig. 3](#) und [Fig. 4](#) zeigen Zelladhäsionsergebnisse für zu Testzwecken auf Glasoberflächen aufgetragene Prüfflächen aus Gelatinematerialien, die ausgehend von Schweineschwartengelatine (MW 119 kDa) und einer zu ca. 95 % an den Lysingruppen succinierten Gelatine ([Fig. 3](#)) bzw. ca. 45 % Dodecanyl-succinierten Gelatine ([Fig. 4](#)) gleichen Typs hergestellt wurden. Es wurden jeweils Abmischungen von unmodifizierter Gelatine mit modifizierter Gelatine in den Verhältnissen 100:0, 80:20, 50:50 und 0:100 geprüft.

**[0138]** In den Tests wurden jeweils 20.000 porciner Chondrozyten auf einer Prüffläche während 4 h bei 37°C inkubiert. Der Überstand wurde entfernt, die Oberfläche gewaschen und die auf der Oberfläche verbleibenden Zellen fixiert um sie anschließend lichtmikroskopisch auszuwerten. Vergleichbare Ergebnisse wurden mit hu-

manen Chondrozyten erhalten.

**[0139]** Die Prozentangaben in den Diagrammen stehen für den Anteil der auf den Folienprüfflächen gefundenen Zellen gegenüber der zur Inkubation benutzten Anzahl, nachdem die vorstehend genannte Prozedur durchgeführt wurde.

**[0140]** Für beide modifizierte Gelatinearten ergaben sich Besiedelungseffekte nahe Null bei der ausschließlichen Verwendung von modifizierter Gelatine.

**[0141]** Hieraus läßt sich für den Fall der Modifikation der Oberflächen der Hohlröhrchen schließen, dass bei einem entsprechend hohen Umsetzungsgrad der an der Außenoberfläche zugänglichen Lysingruppen vergleichbare Effekte erzielbar sind.

**[0142]** Entsprechendes gilt natürlich für ein Aufbringen einer gesonderten Schicht aus modifizierter Gelatine auf die Außenoberfläche des Hohlröhrchens.

**[0143]** Da ein Einwandern von Zellen in die Wandung des Hohlröhrchens zunächst deren Adhäsion an der Außenoberfläche voraussetzt, sind die Bedingungen für eine Sperrwirkung für Zellen, wie sie erfindungsgemäß von einer semipermeablen Schicht erwartet werden, sehr gut erfüllt.

Beispiel 2: Semipermeable Eigenschaft/Sperrschichtfunktion der Gelatinefolie anhand von Flächenmaterialtests

**[0144]** Zum Prüfen der Diffusionseigenschaften der oben beschriebenen Testfolien wurden diese in einer Zweikammer-Testvorrichtung **60** wie aus der [Fig. 5](#) ersichtlich zwischen zwei Blöcke **62** und **64** eingespannt, wobei beiderseits der Testfolie **66** Hohlräume **68, 70** in den Blöcken **62** bzw. **64** geschaffen wurden, die während der Versuchsphase mit unterschiedlichen Medien gespült wurden.

**[0145]** Die obere Kammer **68** wurde mit einer Phenolrotlösung als Nährlösungersatz befüllt, in der unteren Kammer **70** wurde eine reine PBS-Lösung verwendet. Alle zwei Stunden wurde die Absorption der Phenolrot- und der PBS-Lösung gemessen. Die Messwerte sind in den Kurven der [Fig. 6](#) für eine Folie aus nicht modifizierter Gelatine wiedergegeben.

**[0146]** Der Versuch wurde mit einer Folie wiederholt, die zunächst mit 10.000 Zellen/cm<sup>2</sup> besiedelt wurde, die 2 h adhären gelassen wurden. Die adhären Zellen wurden in Kultur für eine Woche auf der Folie vermehrt, danach wurde dieselbe Messung wie oben beschrieben durchgeführt. Die Messwerte sind in der [Fig. 7](#) dargestellt.

**[0147]** Im Ergebnis findet man eine Abnahme der Phenolrotkonzentration in der oberen Kammer **68** und eine korrespondierende Zunahme der Phenolrotkonzentration in der unteren Kammer **70**, entsprechend einer Nährstoffdiffusion durch die Folie. Im Falle der zellbesiedelten Folie ergibt sich in der Tendenz eine etwas beschleunigte Diffusion für das Phenolrot.

**[0148]** Parallel dazu wurde mit Kohlepartikelsuspensionen (Partikelgröße für 75 Gew.% kleiner 45 µm) keinerlei Durchgang durch die Folien gefunden. Dies bedeutet, dass auch die zellbesiedelte Folie noch eine wirksame Sperrschicht gegen das Eindringen von Zellen und Partikeln in der Größe von Zellen bietet und nicht durch zelluläre Proteasen außer Funktion gesetzt wird.

**[0149]** Die vorstehenden Ergebnisse ließen sich auch in zwei und drei Wochen dauernden Kulturversuchen bestätigen.

Beispiel 3: Angiogeneseeffekt

Herstellung und Eigenschaften von Formkörpern mit Zellstruktur auf Basis von vernetzter Gelatine

**[0150]** Es wurden fünf Ansätze einer 12 Gew.-%igen Lösung von Schweineschwartengelatine (Bloom-Stärke 300 g, mittleres Molekulargewicht 140 kDa) in Wasser durch Lösen der Gelatine bei 60 °C hergestellt, mittels Ultraschall entgast, und jeweils mit der entsprechenden Menge einer wässrigen Formaldehydlösung (1,0 Gew.-%ig, Raumtemperatur) versetzt, so dass 1500 ppm Formaldehyd (bezogen auf die Gelatine) vorlagen. Bei einem sechsten Ansatz erfolgte keine Zugabe von Formaldehyd.

**[0151]** Die homogenisierten Mischungen wurden auf 45 °C temperiert und nach einer Reaktionszeit von 10 min maschinell mit Luft aufgeschäumt. Der ca. 30minütige Aufschäumvorgang wurde für die sechs Ansätze mit einem unterschiedlichen Verhältnis von Luft zu Gelatinelösung durchgeführt, wodurch Zellstrukturen mit unterschiedlichen Nassdichten und Porengrößen gemäß Tabelle 1 erhalten wurden.

**[0152]** Die aufgeschäumten Gelatinelösungen, die eine Temperatur von 26,5 °C aufwiesen, wurden in Formen mit einer Abmessung von 40 × 20 × 6 cm gegossen und ca. vier Tage bei 26 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 10% getrocknet.

**[0153]** Die getrockneten Formkörper von allen sechs Ansätzen weisen eine schwammartige Zellstruktur auf (im Folgenden als Schwämme bezeichnet). Sie wurden in 2 mm dicke Schichten geschnitten und für den zweiten Vernetzungsschritt 17 Stunden in einem Exsikkator dem Gleichgewichtsdampfdruck einer 17 Gew.-%igen wässrigen Formaldehyd-Lösung bei Raumtemperatur ausgesetzt. Für den sechsten Ansatz stellte dies den ersten (und einzigen) Vernetzungsschritt dar. Um eine gleichmäßige Begasung des gesamten Volumens der Formkörper zu erreichen, wurde der Exsikkator dabei jeweils zwei- bis dreimal evakuiert und wieder belüftet.

**[0154]** Die Porenstruktur der Schwämme wurde lichtmikroskopisch ermittelt und konnte durch Rasterelektronenmikroskopie bestätigt werden.

Tabelle 1

Ansatz	Nassdichte (mg/cm <sup>3</sup> )	Trockendichte (mg/cm <sup>3</sup> )	mittlere Porengröße (µm)
1-1	100	20	250
1-2	175	27	200
1-3	300	50	125
1-4	530	70	100
1-5	600	100	75
1-6	78	12	300

**[0155]** Um die Stabilität der Schwämme zu bestimmen, wurden 30 × 30 × 2 mm große Stücke eingewogen, in je 75 ml PB5-Puffer gelegt und bei 37 °C gelagert. Nach der jeweiligen Lagerzeit wurden die Stücke 30 min in Wasser gewaschen, getrocknet und ausgewogen.

**[0156]** Während der Schwamm 1-6 nach drei Tagen bereits vollständig aufgelöst ist, sind alle zweistufig vernetzten Schwämme auch nach 14 Tagen noch zu über 80 % erhalten. Es zeigen sich jedoch erhebliche Unterschiede im weiteren Abbauverhalten, die auf die unterschiedlichen Aufschäumdichten der Materialien zurückzuführen sind. So ist der Schwamm 1-1 nach 21 Tagen und der Schwamm 1-2 nach 28 vollständig aufgelöst, während die Schwämme 1-4 und 1-5 auch nach 35 Tagen noch weitgehend erhalten sind. Daraus ergibt sich eine weitere Möglichkeit, das Abbauverhalten dieser Schwämme oder Zellstrukturmaterialien unabhängig von anderen Parametern gezielt zu beeinflussen.

**[0157]** Die Eigenschaften der Zellstrukturmaterialien können aber auch über eine Änderung der Gelatinekonzentration in der Ausgangslösung deutlich modifiziert werden.

**[0158]** Höhere Gelatinekonzentrationen führen zu breiteren (dickeren) Zellwänden oder Stegen zwischen den einzelnen Poren, was sich in einer erhöhten Bruchfestigkeit der entsprechenden Schwämme niederschlägt.

**[0159]** Über den Vernetzungsgrad, d.h. durch die Wahl der Konzentration des Vernetzungsmittels, kann hingegen die Stabilität der Formkörper, insbesondere im Hinblick auf proteolytischen Abbau, beeinflusst werden.

#### Nachweis des Angiogenese fördernden Effekt

**[0160]** Aus analog der obigen Vorgehensweise erhältlichen, zweifach vernetzten Formkörpern (Trockendich-

te 22 mg/ml, mittlere Porengröße ca. 250 µm) wurden Proben hergestellt mit den Abmessungen 15 × 15 × 2 mm, im Folgenden Implantate genannt.

**[0161]** Die Angiogenese fördernden Eigenschaften dieser Implantate wurden mittels eines Versuches an befruchteten Hühnereiern, der schematisch in der [Fig. 8a](#) und [Fig. 8b](#) dargestellt ist, untersucht.

**[0162]** [Fig. 8a](#) zeigt schematisch den Aufbau eines Hühnereis im Querschnitt. Unterhalb der Kalkschale **80** befindet sich die Chorionallantois-Membran **82** (im Folgenden kurz CAM genannt). Ausgehend von dem am Rand des Eidotters **84** befindlichen Embryo **86** erfolgt eine Bildung von extraembryonalen Blutgefäßen **88**, die sich entlang der CAM ausbreiten. Wird mittels einer Kanüle ein Teil des Eiweißes entnommen, kann anschließend ein Fenster **90** in die Kalkschale **80** geschnitten werden, ohne die CAM **82** zu verletzen (wie in [Fig. 8b](#) dargestellt). Nun kann ein Implantat **92** auf die CAM **82** aufgelegt und dessen Wirkung auf die Blutgefäßbildung untersucht werden (vgl. z.B. J. Borges et al. (2004) Der Chirurg 75, 284–290).

**[0163]** Man beobachtet eine Umorientierung und Neubildung von Blutgefäßen in lichtmikroskopischen Aufnahmen nach 3, 5 und 7 Tagen.

**[0164]** Als Referenzbeispiele wurden neben dem erfindungsgemäßen Substrat vergleichbare schwammartige Materialien aus Kollagen (renaturiertes, bovines Kollagen, Dichte 5,6 mg/cm<sup>3</sup>, erhältlich von der Firma Inocoll) und Poly-DL-Lactid (Hersteller ITV Denkendorf) getestet.

**[0165]** Alle Implantate wurden auf eine CAM aufgelegt und nach 3, 4, 5, 6 und 7 Tagen die Anzahl der Blutgefäße bestimmt, die sich in direkter Umgebung der Implantate entwickelt hatten. Es orientieren sich die Blutgefäße innerhalb weniger Tage sehr deutlich auf das Angiogenese fördernde Substrat bzw. die Referenzproben aus schwammartigem Kollagen und Poly-DL-Lactid hin.

**[0166]** Es zeigt sich, dass bei allen drei Proben gegenüber dem Nullwert (CAM ohne aufgelegtes Implant) eine merklich höhere Anzahl an Blutgefäßen vorhanden ist, wobei bei allen drei Proben ähnliche Effekte, insbesondere gesehen gegenüber dem Nullwert, erzielt wurden.

**[0167]** Das heißt, alle getesteten Materialien liegen in ihrer angiogenetischen Wirkung in ihrem Umfeld ungefähr auf dem gleichen erhöhten Niveau. Der beobachtete Effekt wird über eine gewisse Distanz hinweg verursacht und beruht deshalb vermutlich auf so genannten diffusiblen Faktoren.

**[0168]** Bei der CAM handelt es sich um ein Gewebe, das die Grenzfläche zwischen Luft und Eiflüssigkeit darstellt. Möglicherweise kommt es alleine durch den mechanischen Reiz durch das Auflegen des Substrates auf die CAM zu einer Aktivierung von Rezeptoren, was zu einer Ausschüttung von pro-angiogenetischen Faktoren wie z.B. VEGF der Zellen führen könnte. Hierdurch könnten Endothelzellen angelockt werden und es würde dann zu einer auf das Implantat gerichteten Blutgefäßbildung kommen.

**[0169]** Eine andere Erklärungsmöglichkeit besteht darin, dass aufgrund des Auflegens des Implantats der Zutritt von Luftsauerstoff zu dem Epithelgewebe behindert wird. So entsteht in der Region des Implantats eine so genannte Anoxie, da in dem Epithelgewebe weniger Sauerstoff zur Verfügung steht. Zellen reagieren auf eine Anoxie typischerweise mit der Ausschüttung von VEGF, wodurch eine Blutgefäßsum- bzw. neubildung induziert wird. Dies bedeutet, dass der unterversorgte Teil der Zellen sich neue Versorgungsleitungen organisiert. Dieses biologische Phänomen tritt vermutlich oberhalb einer kritisch unterversorgten (deformierten) Gewebefläche auf.

**[0170]** Dies würde erklären, warum in Versuchen, bei denen beim bloßen Auflegen von schmalen Gummiringen auf die CAM (sehr kleine belegte Fläche) keine pro-angiogenetischen Effekte beobachtet werden konnten.

**[0171]** In der [Fig. 9](#) ist die Fläche der Blutgefäße (in µm<sup>2</sup>) innerhalb der Substrate oder Implantate der Vergleichsmaterialien und dem Angiogenese fördernden Substrat der vorliegenden Erfindung nach 3, 5 und 7 Tagen aufgetragen. In der Abfolge der dargestellten Säulen gilt die Reihenfolge Gelatineprobe, Kollagenprobe, Poly-DL-Lactidprobe.

**[0172]** Wie aus [Fig. 9](#) ersichtlich, zeigt sich nach 3 Tagen lediglich bei dem erfindungsgemäßen Angiogenese fördernden Substrat ein messbarer Anteil an Blutgefäßen im Implantat selbst, während in dem Kollagenschwamm und dem Poly-DL-Lactidschwamm keine messbaren Anteile an Blutgefäßen vorhanden sind.

**[0173]** Die messbaren Blutgefäße nach 5 Tagen zeigen eine extreme Steigerung bei den erfindungsgemäßen Angiogenese fördernden Substraten, während für die Poly-DL-Lactidprobe und für den Kollagenschwamm noch keinerlei Effekt beobachtet wird.

**[0174]** Nach 7 Tagen sinkt der Anteil an Blutgefäßen im Implantat bei dem erfindungsgemäßen Angiogenese fördernden Substrat deutlich ab, der Effekt ist aber immer noch etwa doppelt so hoch wie nach 3 Tagen. Zu diesem Zeitpunkt beobachtet man bei dem Kollagenschwamm immer noch keinen messbaren Erfolg, während sich bei dem Poly-DL-Lactidschwamm nun ein Effekt einstellt, wie er bei der erfindungsgemäßen Gelatineschwammimplantatprobe bereits nach 3 Tagen festzustellen war.

**[0175]** Zur Auswertung der Proben und Bestimmung der Anzahl der Blutgefäße im Implantat wurden von den jeweiligen Proben Gefrierschnitte angefertigt und mit DAPI gefärbt, um die Fläche der Blutgefäße innerhalb des Implantats zu analysieren. Dazu wurden Aufnahmen aus der mittleren Region der Schnitte gemacht und anschließend mit Bildverarbeitungsverfahren quantitativ ausgewertet. Bei Kollagenschwämmen konnte in der mittleren Region keinerlei Blutgefäßbildung beobachtet werden. Bei den Poly-DL-Lactidschwämmen war erst nach 7 Tagen, verbunden mit einer voranschreitenden Bindegewebszellenbesiedlung, Angiogenese festzustellen. Insgesamt schritt die Besiedlung mit Zellen aber auch bei dieser Vergleichsprobe deutlich langsamer voran als bei den erfindungsgemäßen Implantaten.

**[0176]** Die Rückbildung der Blutgefäße bei dem erfindungsgemäßen Implantat nach 7 Tagen drückt sich in einer Verringerung der gemessenen Fläche aus. Dies könnte darauf beruhen, dass das Blutgefäßnetzwerk wieder soweit reduziert wird, wie es tatsächlich für die Implantbereiche benötigt wird, weil z.B. noch relativ wenige andere Zelltypen eingewandert sind, die versorgt werden müssen. Dies entspricht einem Vorgang, den man auch bei Infektionen findet, wo sich ein Blutgefäßnetzwerk wieder zurückbildet, sobald die Entzündung zurückgeht.

Beispiel 4: Semipermeable Eigenschaft einer Gelatineröhre erlaubt Überleben eingekapselter Zellen

**[0177]** Es sollte untersucht werden, ob Zellen in einem verschlossenen röhrenförmigen Formkörper aus Gelatine (hergestellt gemäß Beispiel 1, 1100 µm Innendurchmesser, Wandstärke 200 µm, zweifach vernetzt) überleben. Dazu wurde der Formkörper eine Woche in PBS gelagert um ihn zu waschen. Anschließend wurden Schwann-Zellen auf 0,9 mm breite, transparente inerte Kunststoffstreifen (unbeschichtete Kopierfolie der Firma folex imaging X-70 mit einer Dicke von 0,1 mm) ausgesät. Der Kunststoffstreifen wurde zuvor mit dem PlasmaCleaner gereinigt, mit Poly-Lysin und Laminin (33µg/ml, 1h bei 37°C) beschichtet. Auf die Folie wurden zunächst aus dem Ischias-Nerv der Ratte isolierte Schwann-Zellen (25.000 Zellen/cm<sup>2</sup>) ausgesät und für 24h in Kultur gehalten. Danach wurden Einzelneurone aus Hinterwurzelganglien des peripheren Nervensystems präpariert und mit einer Dichte von 10.000 Zellen/cm<sup>2</sup> auf den Kunststoffstreifen mit die Schwann-Zellen ausgesät. Die Neurone konnten 4h adhären, im Anschluß wurde der Kunststoffstreifen mit den Zellen darauf in den Formkörper aus Gelatine eingeführt. Die Zellen nicht direkt, sondern auf dem transparenten Kunststoffstreifen in den Formkörper einzuführen, hatte den großen Vorteil, dass man den Kunststoffstreifen später wieder problemlos entnehmen konnte, um mikroskopisch die Zellvitalität zu bestimmen. Der röhrenförmige Formkörper wurde dann mit Stopfen aus Dentalwachs (Rosa Dura, Kem-Dent, GB) an den Enden verschlossen und für 5 Tage in Kultur genommen. Unter diesen Bedingungen konnten Nährstoffe und Sauerstoff nur noch durch die Wandung des Formkörpers zu den Zellen gelangen. Nach 5 Tagen Kulturzeit wurden die Kunststoffstreifen aus der Röhre entnommen und mit dem Antikörper SMI31 (Sternberger Monoclonals, USA) zum Nachweis von Axonen und DAPI zum Nachweis von Zellkernen markiert. Als Kontrolle dienten Zell-besiedelte Kunststoffstreifen, die exakt gleich behandelt wurden, aber nicht verkapselt sondern offen 5 Tage im gleichen Medium (DMEM, 10% FCS, Glutamin, Gentamycin) kultiviert wurden. Wie auf den lichtmikroskopischen Abbildungen der [Fig. 10](#) zu erkennen, überleben die Zellen/Neurone innerhalb und außerhalb des Formkörpers gleich gut (Abb. A und C). Dies ist an den hellen Punkten zu erkennen. Ebenso bilden sich in beiden Fällen ähnlich gut Axone aus (helle Fasern in Abb. B und D). Die Abbildungen A und B stellen Schwann-Zellen und Hinterwurzelganglienaxone der gleichen Kultur dar, die verkapselt war. Die Abbildungen C und D betreffen die nicht-verkapselte Kultur. Damit zeigte sich, dass die Permeabilität der Gelatineröhre ausreicht, um ein Überleben eingekapselter Zellen zu erlauben.

### Patentansprüche

1. Nervenleitschiene, umfassend einen Formkörper aus einem vernetzten, resorbierbaren, Gelatine basierenden Material, wobei der Formkörper ein röhrenförmiger Hohlkörper ist mit einer Wandung mit einer Außenoberfläche und einer Innenoberfläche die ein Lumen definiert, und wobei die Nervenleitschiene eine das

Lumen umgebende, semipermeable Schicht umfasst.

2. Nervenleitschiene nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die semipermeable Schicht eine Gelstruktur als Zellbarriere umfaßt.

3. Nervenleitschiene nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Gelstruktur auf der Basis eines weiteren Gelatine basierende Material hergestellt ist.

4. Nervenleitschiene nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die semipermeable Schicht der Nervenleitschiene Poren aufweist, die im Mittel kleiner als 0,5 µm sind.

5. Nervenleitschiene nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die semipermeable Schicht als Sperrschicht für positiv geladene Spezies, insbesondere Zellen, im Wesentlichen undurchlässig ausgebildet ist.

6. Nervenleitschiene nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die semipermeable Schicht eine extrem hohe Hydrophilie aufweist.

7. Nervenleitschiene nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die semipermeable Schicht leicht hydrophob ausgebildet ist.

8. Nervenleitschiene nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die leicht hydrophobe, semipermeable Schicht mit Fettsäureresten modifizierte Gelatine umfasst.

9. Nervenleitschiene nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die mit Fettsäureresten modifizierte Gelatine an den Aminogruppen von 10 bis 80 % der Lysingruppen mit Fettsäureresten modifiziert ist.

10. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Nervenleitschiene oder deren Formkörper an der Außenoberfläche immobilisierte Repulsionsproteine aufweist.

11. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Nervenleitschiene einen Verstärkungsstoff umfasst.

12. Nervenleitschiene nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Verstärkungsstoff in der Nervenleitschiene einen Anteil an der Trockenmasse von 5 Gew.% oder mehr aufweist.

13. Nervenleitschiene nach Anspruch nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Verstärkungsstoff einen Anteil an der Trockenmasse der Nervenleitschiene von bis zu 60 Gew.% aufweist.

14. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass der Verstärkungsstoff ausgewählt ist aus partikulären und/oder molekularen Verstärkungsstoffen.

15. Nervenleitschiene nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass der partikuläre Verstärkungsstoff Verstärkungsfasern umfasst.

16. Nervenleitschiene nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Verstärkungsfasern ausgewählt sind aus Polysaccharidfasern und Proteinfasern, insbesondere Collagenfasern, Seide und Baumwollfasern, sowie Polylactidfasern oder Mischungen hiervon.

17. Nervenleitschiene nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass der molekulare Verstärkungsstoff ausgewählt ist aus Polylactidpolymeren und deren Derivaten, Cellulosederivaten und Chitosan und dessen Derivaten.

18. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 11 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Formkörper mindestens einen Teil des Verstärkungsstoffs umfasst.

19. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass der Formkörper mehrlagig ausgebildet ist.

20. Nervenleitschiene nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass der Formkörper die semiperme-

able Schicht umfasst.

21. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, dass das Gelatine basierende Material Gelatine als Hauptkomponente umfasst.

22. Nervenleitschiene nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass das Gelatine basierende Material zu einem überwiegenden Anteil aus Gelatine gebildet ist.

23. Nervenleitschiene nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass das Gelatine basierende Material im Wesentlichen aus Gelatine besteht.

24. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass der Gelatineanteil des Gelatine basierenden Materials eine hochmolekulare Gelatine umfasst.

25. Nervenleitschiene nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass die hochmolekulare Gelatine einen Bloomwert von ca. 160 g bis 300 g aufweist.

26. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass die Gelatine einen gemäß dem LAL-Test bestimmten Endotoxin-Gehalt von 1.200 I.E./g oder weniger, insbesondere von 200 I.E./g oder weniger aufweist.

27. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass das Gelatine basierende Material des Formkörpers einen Weichmacher umfasst, welcher insbesondere ausgewählt ist aus Glycerin, Oligoglycerinen, Oligoglykolen und Sorbit.

28. Nervenleitschiene nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an Weichmacher in dem Gelatine basierende Material 12 bis 40 Gew.%, insbesondere 16 bis 25 Gew.% beträgt.

29. Nervenleitschiene nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, dass der Formkörper in Richtung seiner Längsachse verstreckt ist.

30. Nervenleitschiene nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass das Verstreckungsverhältnis 1,4 bis 8 beträgt.

31. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 30, dadurch gekennzeichnet, dass die Nervenleitschiene eine Reißdehnung in ihrer Längsrichtung gemessen von 30 % oder mehr, insbesondere 50 % oder mehr aufweist.

32. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 31, dadurch gekennzeichnet, dass die Nervenleitschiene eine Reißfestigkeit in Längsrichtung von 40 N/mm<sup>2</sup> oder mehr, insbesondere 60 N/mm<sup>2</sup> oder mehr aufweist.

33. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass das Gelatine basierende Material zumindest partiell vernetzt ist.

34. Nervenleitschiene nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass der Gelatineanteil des Gelatine basierend Materials zumindest partiell vernetzt ist.

35. Nervenleitschiene nach Anspruch 33 oder 34, dadurch gekennzeichnet, dass das Vernetzungsmittel ausgewählt ist aus Aldehyden, Dialdehyden, Isocyanaten, Diisocyanaten, Carbodiimiden und Alkylhalogeniden, vernetzt ist.

36. Nervenleitschiene nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass das Vernetzungsmittel Formaldehyd umfasst.

37. Nervenleitschiene nach Anspruch 33 oder 34, dadurch gekennzeichnet, dass die Vernetzung enzymatisch erfolgt ist.

38. Nervenleitschiene nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, dass das Gelatine basierend Material unter Verwendung von Transglutaminase vernetzt ist.

39. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 33 bis 38, dadurch gekennzeichnet, dass der Vernetzungsgrad so gewählt ist, dass mindestens Teile des Formkörpers unter physiologischen Standardbedingungen mindestens 4 Wochen stabil sind.

40. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 33 bis 39, dadurch gekennzeichnet, dass der Vernetzungsgrad des Gelatine basierenden Materials in der Wandung des Formkörpers benachbart zur Außenoberfläche höher ist als in Bereichen der Wandung benachbart zum Lumen.

41. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 40, dadurch gekennzeichnet, dass das Lumen des Formkörpers ein oder mehrere in Längsrichtung des Formkörper ausgerichtete Leitelemente enthält.

42. Nervenleitschiene nach Anspruch 41, dadurch gekennzeichnet, dass die Leitelemente mit Hilfszellen, insbesondere Schwann-Zellen besiedelt sind.

43. Nervenleitschiene nach Anspruch 41 oder 42, dadurch gekennzeichnet, dass die Leitelemente bis zu 30 Vol.% des Volumens des Lumens einnehmen.

44. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 41 bis 43, dadurch gekennzeichnet, dass die Leitelemente Mikrofilamente umfassen.

45. Nervenleitschiene nach Anspruch 44, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikrofilamente eine durchschnittliche Dicke von 10 µm bis 100 µm aufweisen.

46. Nervenleitschiene nach Anspruch 44 oder 45, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikrofilamente an ihrer Außenoberfläche Längsrillen aufweisen.

47. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 44 bis 46, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikrofilamente im Lumen des Formkörper mittels einer Matrix eines resorbierbaren Materials über den Querschnitt betrachtet im Wesentlichen gleichmäßig verteilt gehalten sind.

48. Nervenleitschiene nach Anspruch 47, dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix aus einem hydrophobierten, Gelatine basierende Material gebildet ist.

49. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 41 bis 43, dadurch gekennzeichnet, dass ein Leitelement in Form eines Flächenmaterialwickels mit einer Wickelachse parallel zur Längsrichtung des Formkörpers in dem Lumen angeordnet ist, wobei in dem Wickel parallel zur Wickelachse eine Mehrzahl von Mikrokanälen ausgebildet ist.

50. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 49, dadurch gekennzeichnet, dass die Nervenleitschiene mehrere Formkörper in paralleler Anordnung umfasst.

51. Nervenleitschiene nach Anspruch 50, dadurch gekennzeichnet, dass die mehreren Formkörper mittels eines resorbierbaren Matrixmaterials miteinander verbunden sind.

52. Nervenleitschiene nach Anspruch 51, dadurch gekennzeichnet, dass das Matrixmaterial eine offenporige Struktur aufweist.

53. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 52, dadurch gekennzeichnet, dass die Nervenleitschiene eine den oder die Formkörper umgebende resorbierbare Außenhülle, insbesondere mit einer porösen Struktur umfaßt.

54. Nervenleitschiene nach Anspruch 53, dadurch gekennzeichnet, dass die Außenhülle eine Angiogenese fördernde Komponente umfaßt.

55. Nervenleitschiene nach Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass die Angiogenese fördernde Komponente hochmolekulare Gelatine umfaßt.

56. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 53 bis 55, dadurch gekennzeichnet, dass die Außenhülle eine offenporige Struktur aufweist.

57. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 53 bis 56, dadurch gekennzeichnet, dass die Außenhülle unter physiologischen Standardbedingungen eine höhere Resorptionsrate aufweist als der bzw. die Formkörper.

58. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 57, dadurch gekennzeichnet, dass der Vernetzungsgrad der Nervenleitschiene bzw. deren Teile, insbesondere deren Formkörper, an einem Ende der Nervenleitschiene höher ist als am anderen Ende und in Richtung zu diesem anderen Ende hin in mehreren Stufen oder im wesentlichen kontinuierlich abnimmt.

59. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 57, dadurch gekennzeichnet, dass der Vernetzungsgrad der Nervenleitschiene bzw. deren Teile, insbesondere deren Formkörper, an deren Enden geringer ist als im Bereich zwischen den Enden.

60. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 59, dadurch gekennzeichnet, dass der Durchmesser des Lumen an beiden Enden des Formkörper größer ist als im Bereich des Formkörpers zwischen seinen beiden Enden.

61. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 60, dadurch gekennzeichnet, dass die Nervenleitschiene eine humanmedizinische Nervenleitschiene ist.

62. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 60, dadurch gekennzeichnet, dass die Nervenleitschiene eine veterinärmedizinische Nervenleitschiene ist.

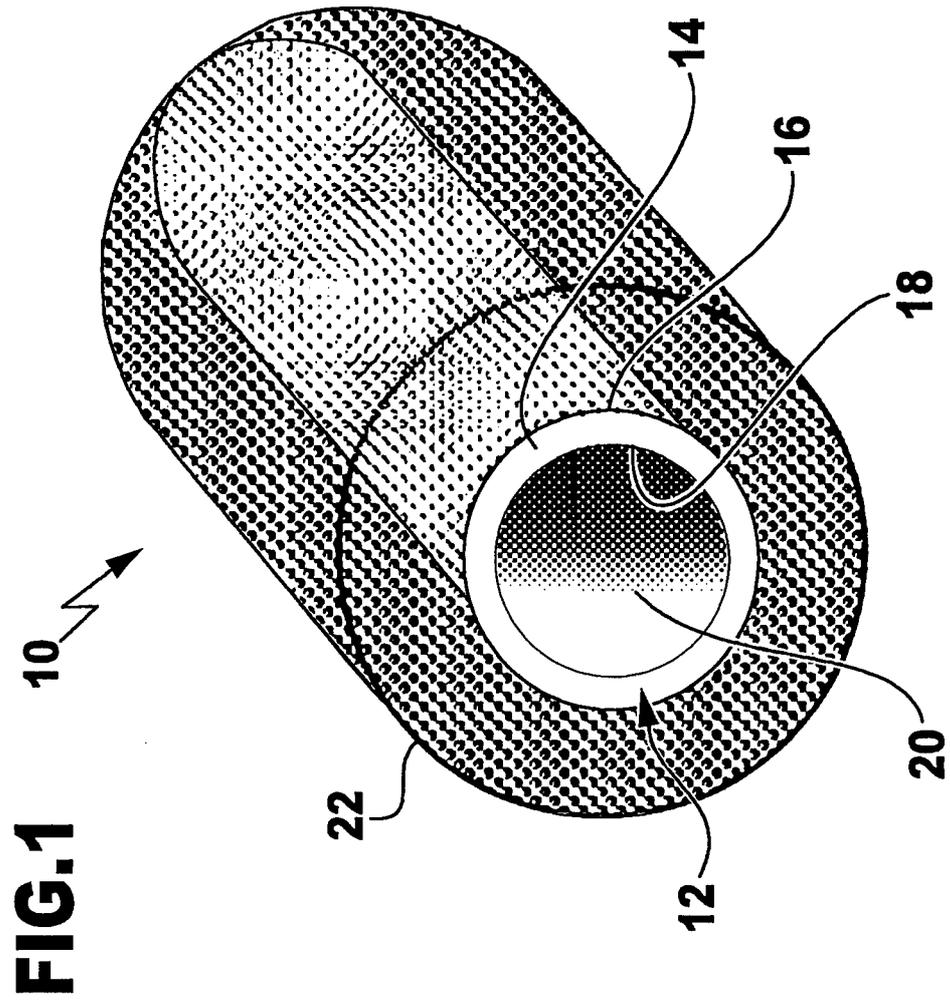
63. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 62, dadurch gekennzeichnet, dass sie zur Überbrückung von Nervendefektstrecken, insbesondere nach Prostatektomien, Facialis Nervläsionen als Folge von Zahnextraktionen und Rückenmarksläsionen verwendbar ist.

64. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 62, dadurch gekennzeichnet, dass sie zur Induktion neuer Nervenbahnen verwendbar ist, insbesondere zur Umleitung von Nerven in Muskeln hinein um eine schmerzhafte Neuombildung zu vermeiden.

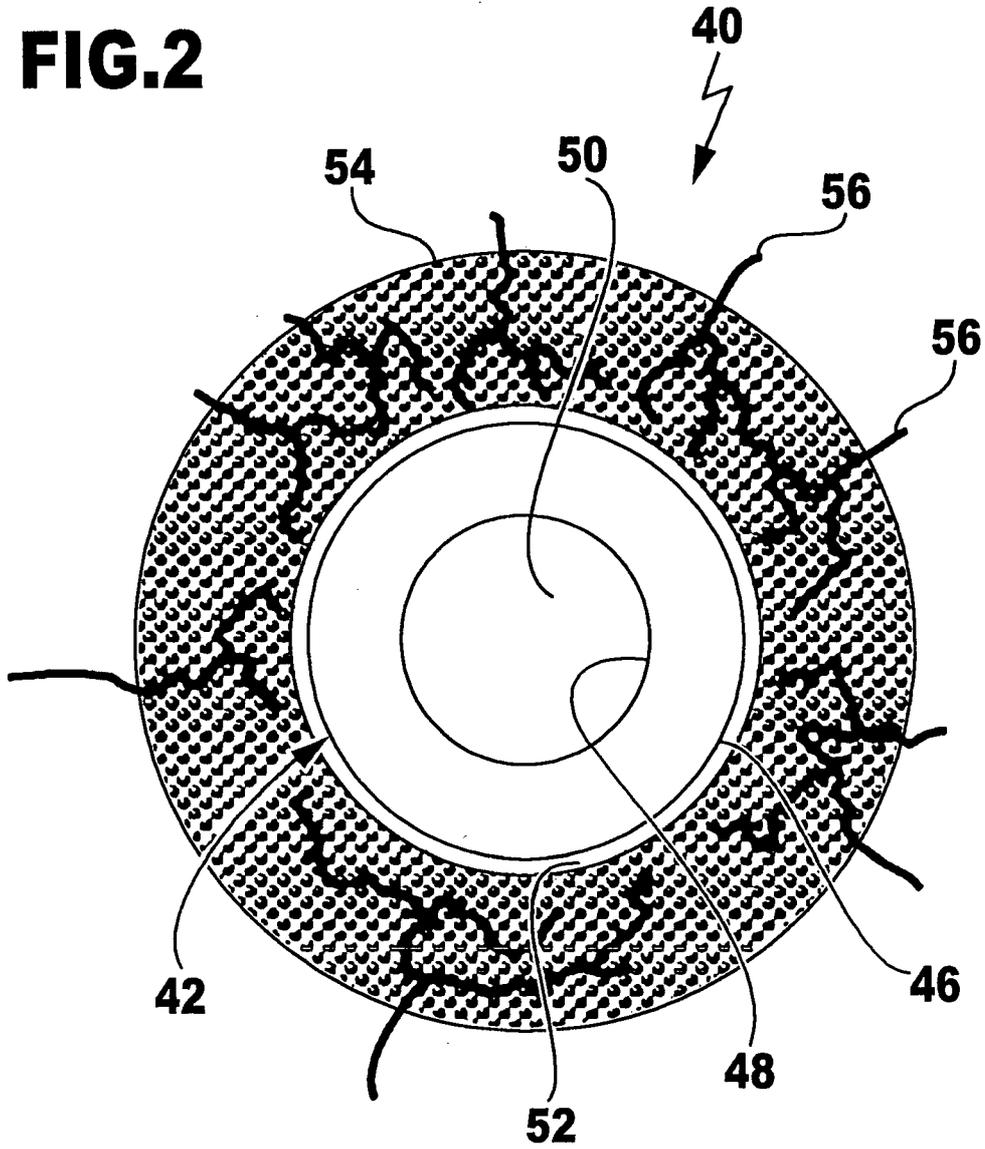
65. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 62, dadurch gekennzeichnet, dass ihre Länge im Bereich von 0,5 bis 50 cm liegt.

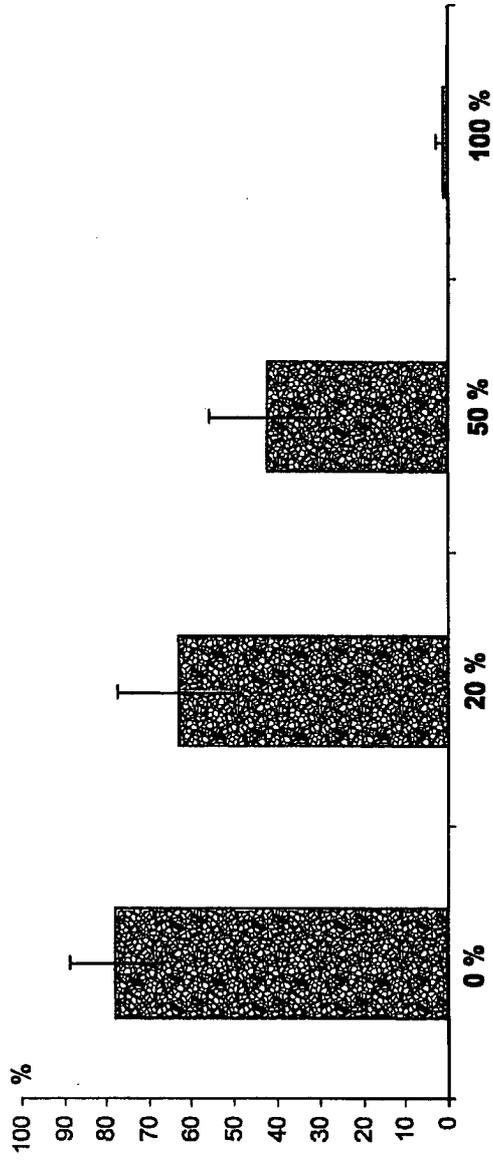
66. Nervenleitschiene nach einem der Ansprüche 1 bis 63, dadurch gekennzeichnet, dass ihr Innendurchmesser ca. 1–30 mm beträgt.

Es folgen 8 Blatt Zeichnungen

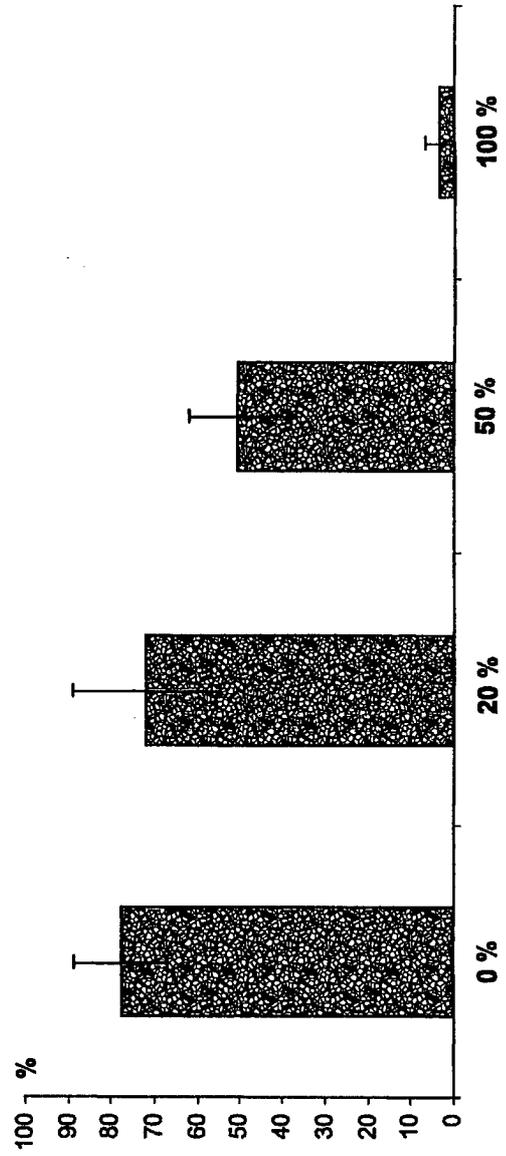


**FIG.2**





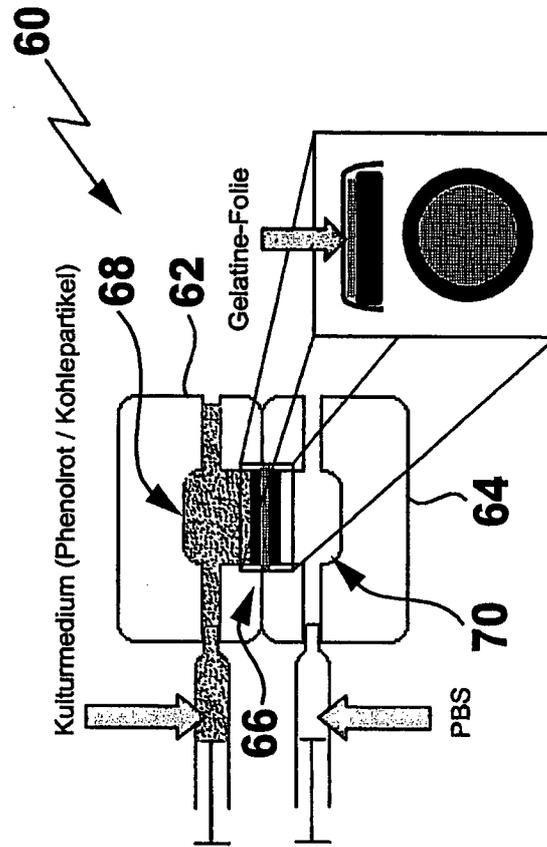
**FIG.3**



**FIG.4**

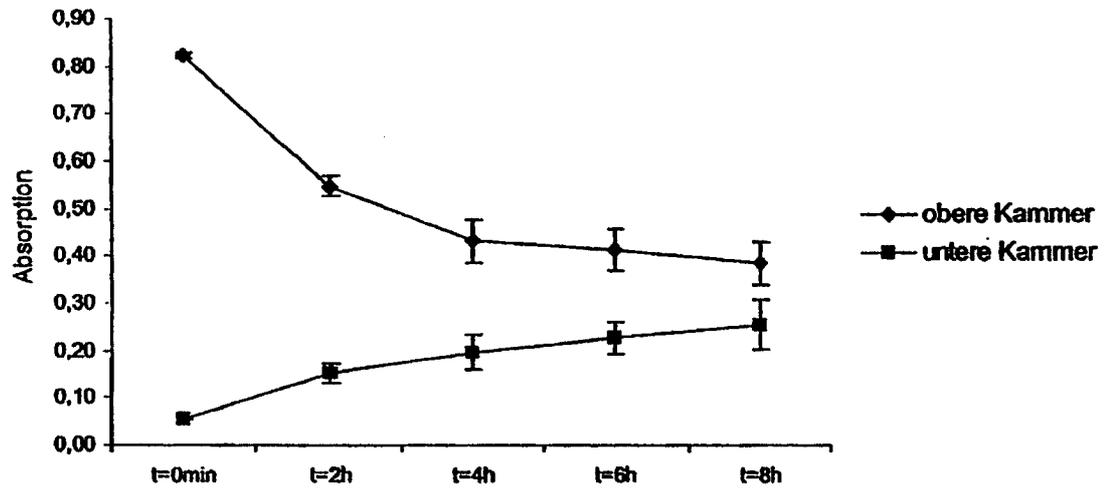
**FIG.5**

- Zwei-Kammer-Model
- Pro Versuch: 4 Kammernmodelle
- Alle 2h Proben eines Modells im Photometer vermessen  
Phenolrot: 558nm  
Kohlepartikel: 600nm



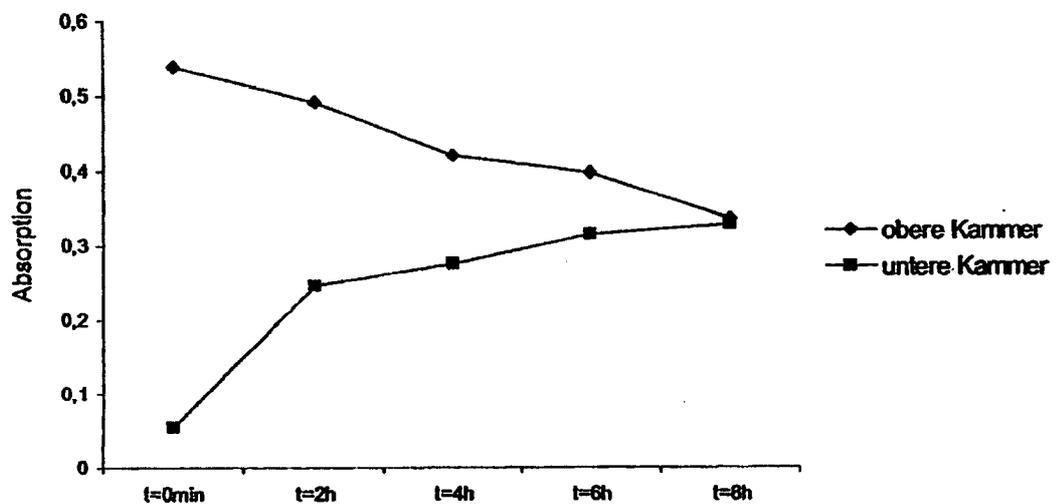
## Diffusion (Phenolrot)

## FIG.6

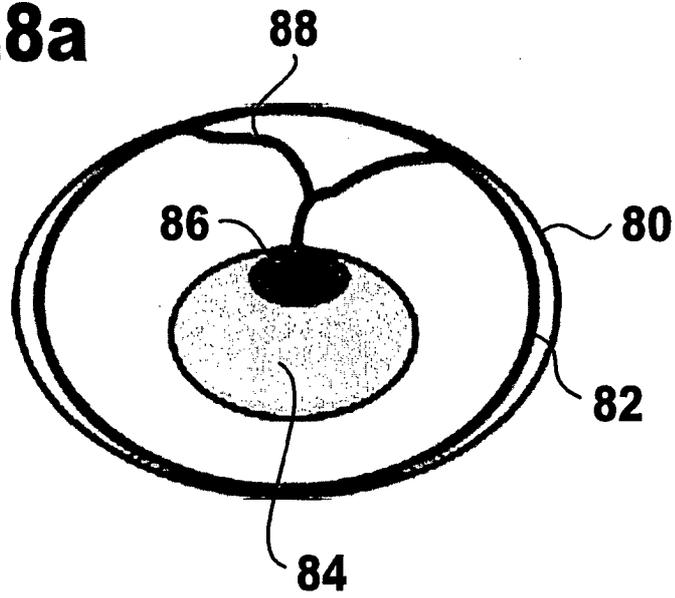


## Diffusion (Phenolrot)

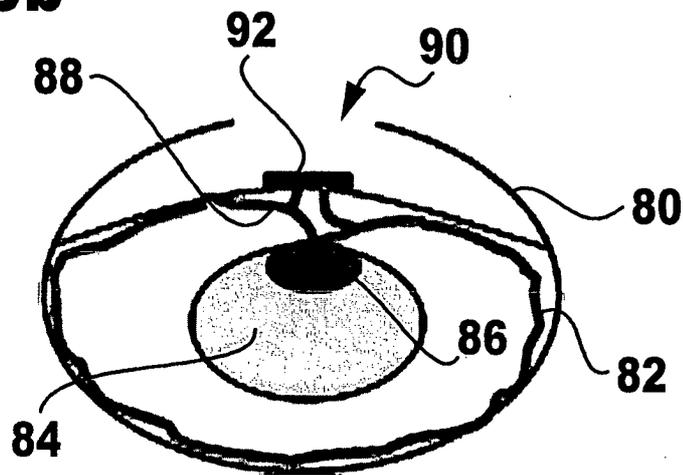
## FIG.7

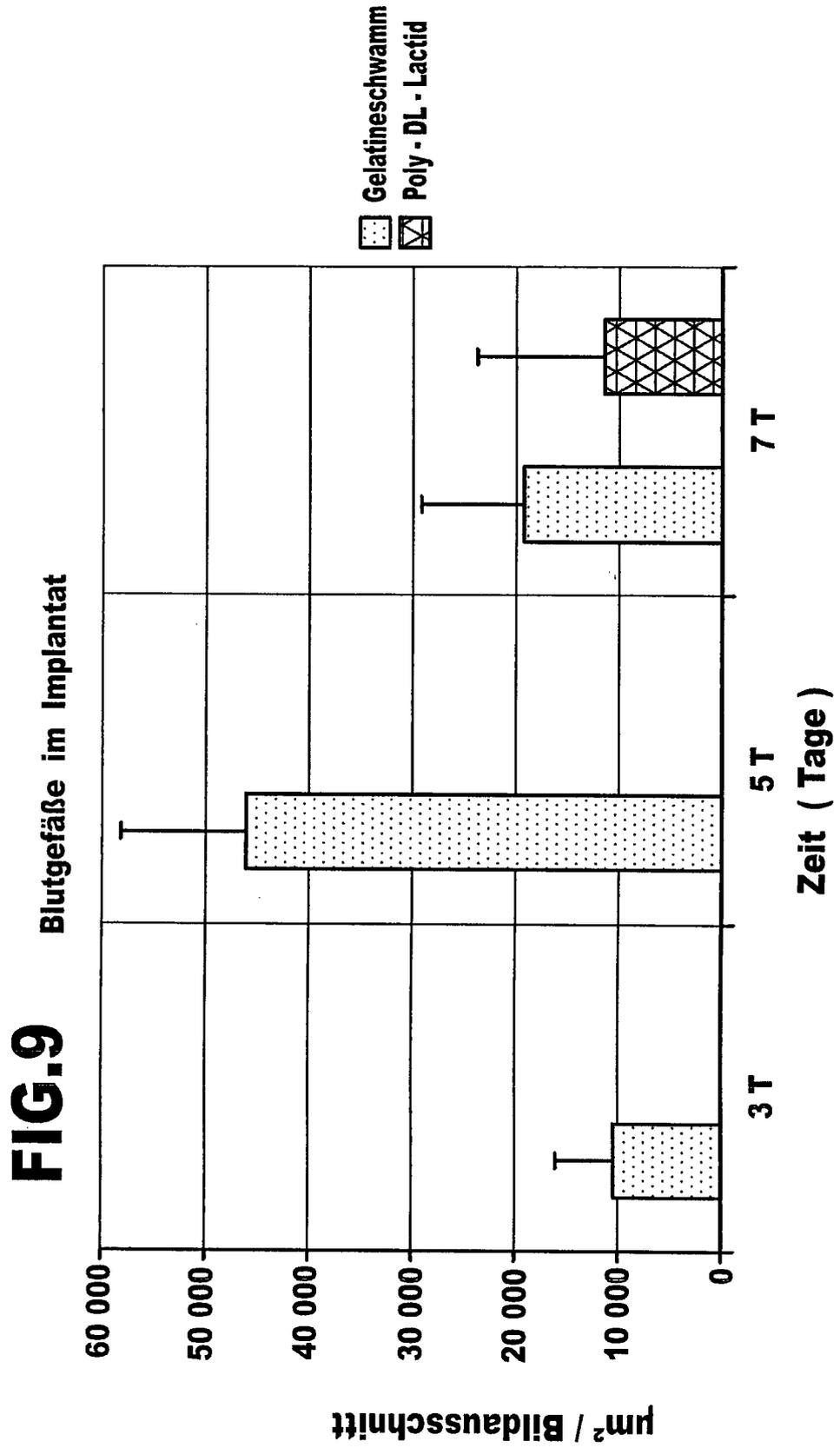


**FIG.8a**



**FIG.8b**





**FIG.10**

