

ENTWICKLUNG VON SCHICHTWEISE AUSGERICHTETEN FASERVERBUNDSTRUKTUREN

Tim Rittinghaus¹, Dipl.-Ing. Holger Zernetsch¹, Prof. Dr.-Ing. Birgit Glasmacher¹

¹Leibniz Universität Hannover, Institut für Mehrphasenprozesse, Hannover, Deutschland

TimRittinghaus@gmx.de

Abstract: Jedes Jahr müssen tausende defekte Herzklappen ersetzt werden. Die Verwendung von biologischen oder mechanischen Prothesen macht aufgrund der Tatsache, dass diese nicht mitwachsen, gerade bei Heranwachsenden regelmäßige Reimplantationen erforderlich. Eine mögliche Alternative sind Klappenprothesen bestehend aus einer Gerüststruktur, welche mit körpereigenen Zellen besiedelt wird. Das Gerüst wird im Laufe der Zeit vollständig durch lebendes Gewebe ersetzt. Ziel dieser Diplomarbeit ist die Herstellung von schichtweise ausgerichteten Faserverbundstrukturen, um zukünftig den aus mehreren Gewebeschichten bestehenden Aufbau der menschlichen Herzklappen nachahmen zu können und den Zellen so eine optimale Trägerstruktur bereit zu stellen.

Keywords: Tissue Engineering, Herzklappenscaffold, ausgerichtete Fasern, Schichtstruktur, Gapspinning

Einleitung

Aufgrund des Mangels an passenden Spenderorganen werden defekte Herzklappen in der Regel durch mechanische oder biologische, tierische Herzklappen ersetzt. Biologische Herzklappen neigen zu Kalzifizierung und müssen relativ häufig ersetzt werden. Die Verwendung mechanischer Prothesen geht mit der lebenslangen Einnahme von gerinnungshemmenden Substanzen einher. Desweiteren wachsen beide Prothesentypen nicht mit und müssen gerade bei jungen Menschen regelmäßig durch größere Modelle ersetzt werden.

Um die bekannten Probleme zu lösen wird der Ansatz verfolgt, körpereigene Zellen zu verwenden, welche auf einer Trägerstruktur (Scaffold) angesiedelt werden [1]. Dieses Gerüst entspricht in seiner Form dem dreidimensionalen Aufbau der menschlichen Aortenklappe samt Gefäßkanal (s. Abbildung 1). Es wird aus biore-



sorbierbarem Polymer hergestellt, so dass es einhergehend mit der Ausbildung des körpereigenen Gewebes degradiert [2]. Der Scaffold wird mittels Elektrospinning hergestellt. Dazu werden Polymerfasern auf einem entsprechend geformten Kollektor abgelegt [3].

Abbildung 1: Elektrogesponnener Herzklappenscaffold aus Polycaprolacton

Die natürliche Herzklappe weist eine mehrschichtige Gewebestruktur mit unterschiedlicher Faserorientierung je Schicht auf. Dieser Aufbau ermöglicht der Herzklappe den lebenslangen Belastungen standzuhalten. Daher ist es erstrebenswert diese Schichtstruktur nachzuahmen und den Zellen so ein Gerüst nach dem natürlichen Vorbild bereit zu stellen.

Methoden

Im Rahmen dieser Arbeit ist zunächst ein Aufbau konstruiert und programmiert worden, welcher die Möglichkeit bietet schichtweise ausgerichteten Faserstrukturen zu erzeugen. In diesem Zusammenhang wird der Prozess des Gapspinnings angewendet. Gapspinning ist eine Form des Elektrospinnens von Polymeren. Hier wird auf Kollektoren gesponnen, welche durch einen Spalt voneinander getrennt sind. Die so gewonnenen Fasern verlaufen frei hängend von Kollektor zu Kollektor und bilden eine unidirektionale Schicht. Aufgrund ihrer gleichpoligen Ladung stoßen sich die Fasern gegenseitig ab. Fasermatten sind auf diese Weise nicht herstellbar [4]. Daher musste der Kollektor entsprechend angepasst werden: Die mittels Gapspinning erzeugten unidirektionalen Polycaprolacton-Fasern (PCL) werden durch die vertikale Translation eines Aufnahmekollektors Schicht für Schicht auf einen im Zentrum befindlichen flachen Ablagekollektor transportiert. Dieser Zentralkollektor ist drehbar gelagert, so dass der Winkel zwischen jeder Faserschicht eingestellt werden kann (s. Abbildung 2 und Abbildung 3).

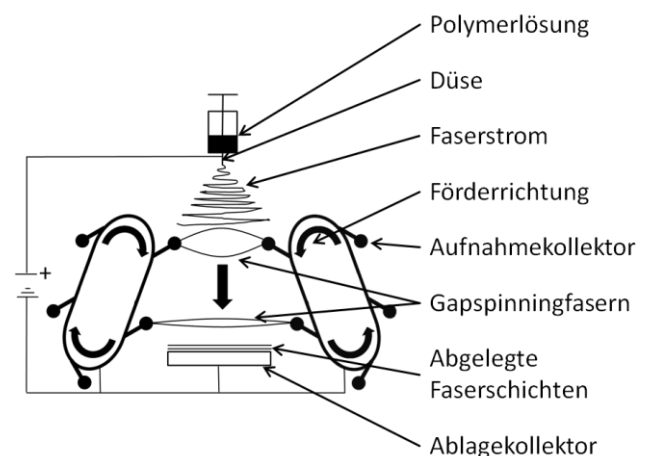


Abbildung 2: Prozessschema des Kollektors zur Herstellung von schichtweise orientierten Fasermatten

Die Neigung der beiden Kollektoren und somit ihr Abstand über die Höhe ist einstellbar. Daher besteht die Möglichkeit eine Vordehnung in die Fasern zu induzieren (s. Abbildung 2). Der Kollektor kann durch ein Modul für achsensymmetrische Kollektoren ersetzt werden, so dass diese mit orientierten Fasern besponnen werden können. So lässt sich z.B. ein Aortenklappen-Kollektor mit beliebig ausgerichteten -also auch axial verlaufenden Fasern- bespinnen.

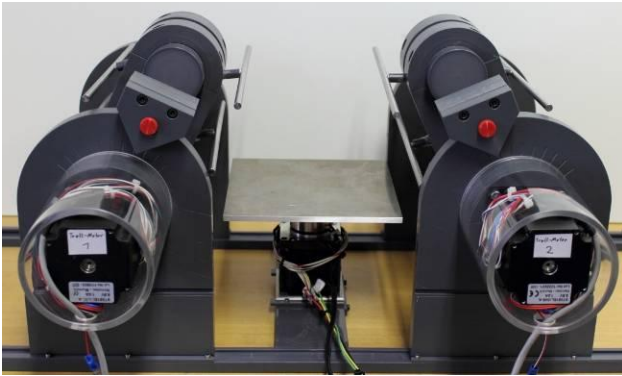


Abbildung 3: Translationskollektor (Troll) zur Erzeugung von orientierten Faserverbundstrukturen

Ergebnisse

Mit Hilfe der Vordehnung während des Spinnprozesses kann, aufgrund der Straffung der durchhängenden Fasern, eine Verbesserung der Faserausrichtung erzielt werden (s. Abbildung 4).

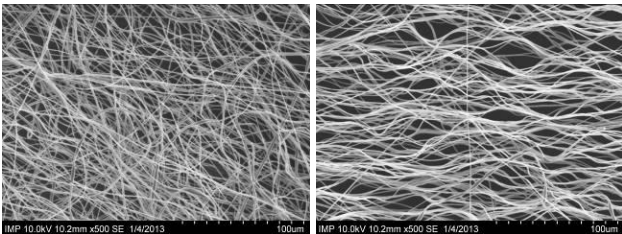


Abbildung 4: Fasern ohne Vordehnung (links) und Fasern mit Vordehnung (rechts) (je 500 Schichten)

Durch Variation des Schichtwinkels kann die Porengröße der Fasermatten gezielt beeinflusst werden (s. Abbildung 5).

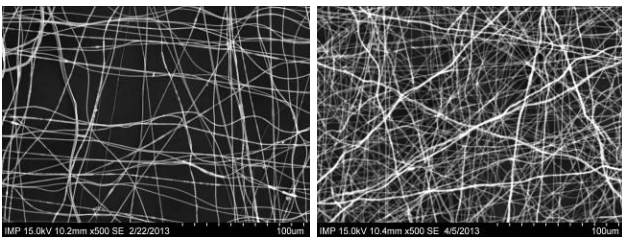


Abbildung 5: Fasermatte mit 90°-Struktur (links) und 45°-Struktur (rechts) (je 200 Schichten)

Die Zugversuche haben einen proportionalen Zusammenhang zwischen Schichtanzahl und Zugkraft gezeigt. Eine Steigerung der Vordehnung führt zu einer Verringerung von Zugspannung und Zugdehnung. Fasermatten mit 90°-Schichtwinkeln erreichen eine höhere Zugspannung als solche mit 45°-Schichtwinkeln. Dagegen erreichen Matten mit 45°-Schichtwinkeln höhere Zugdehnungen.

Erste Besiedlungsversuche haben gezeigt, dass die Fasermatten vollständig von Endothelzellen und Astrozyten durchwachsen werden können (s. Abbildung 6).

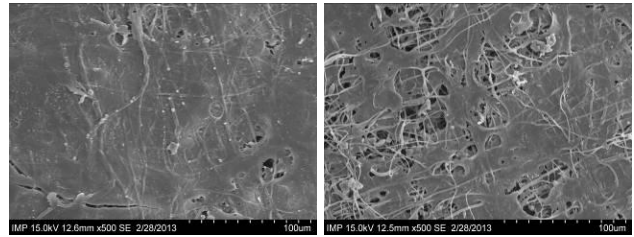


Abbildung 6: Mit Endothelzellen besiedelte Fasermatte nach 7 Tagen: Besiedelte Seite (links) und ursprünglich unbesiedelte Seite (rechts)

Diskussion

Es wurde gezeigt, dass mittels Elektrospinning schichtweise ausgerichtete Faserverbundstrukturen aus PCL auf flachen wie auch auf achsensymmetrischen Kollektoren hergestellt werden können. Die Fasermatten weisen eine homogene Schichtdicke auf. Desweiteren können die mechanischen Eigenschaften der Strukturen durch die Wahl der Vordehnung und des Schichtwinkels gezielt beeinflusst werden.

Die Porengrößen sind einstellbar, so dass die Durchdringbarkeit für verschiedene Zelltypen variiert werden kann. Auf diese Weise sind womöglich dünne, zeldichte Fasermatten herstellbar, welche für Versuche im Bezug auf ein in-vitro-Modell der Blut-Hirnschranke eingesetzt werden können. Für Herzklappenscaffolds können die Poren hingegen so groß eingestellt werden, dass optimales einwachsen der Zellen in das Gerüst gewährleistet wird.

Literatur

- [1] S. Ceborati, A. Lichtenberg, I. Tudorache, A. Hilfiker et al: *Clinical Application of Tissue Engineered Human Heart Valves Using Autologous Progenitor Cells*. Circulation 2006; 1-132 – 1-137
- [2] D. Schmidt, S. P. Hoerstrup: *Tissue engineered heart valves based on human cells*. Swiss Med Weekly 2005; 135, 618 – 623
- [3] H. Zernetsch: *Entwicklung eines Verfahrens zur Herstellung von Scaffoldstrukturen für das Herzklappen Tissue Engineering*. Biomed. Tech. 2010; 55, 22 - 24
- [4] W. E. Teo, S. Ramakrishna: *A review on electrospinning design and nanofibre assemblies* Nanotechnology 2006; 17, R89 – R106