



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 103 27 904 B3 2004.07.29**

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **103 27 904.0**
(22) Anmeldetag: **20.06.2003**
(43) Offenlegungstag: –
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **29.07.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C12N 5/08**

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden.

(71) Patentinhaber:
**Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, 23562
Lübeck, DE**

(72) Erfinder:
**Sievers, Hans-Hinrich, Prof. Dr., 24119
Kronshagen, DE**

(74) Vertreter:
BOEHMERT & BOEHMERT, 24105 Kiel

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:
WO 82/02 829 A1

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung biologischer Herzklappenprothesen**

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung biologischer Herzklappenprothesen, gekennzeichnet durch Entnehmen eines eine Venenklappe enthaltenden Venenabschnitts, Einbringen des Venenabschnitts in einen mit einer Nährlösung beschickten Bioreaktor, Anlegen eines nährlösungshaltigen, durch den Venenabschnitt führenden, pulsierenden Kreislaufs und langsames Erhöhen des Flusses oder Drucks bis die Venenklappe eine als Herzklappenprothese geeignete Ausprägung erreicht, wobei der Fluss oder Druck ständig überprüft und auf einem Wert unterhalb einer auftretenden funktionellen Klappeninsuffizienz gehalten wird.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung biologischer Herzklappenprothesen.

[0002] Es sind bereits Herzklappenprothesen bekannt, die für den operativen Herzklappenersatz zur Behandlung von Herzklappenerkrankungen eingesetzt werden. Man unterscheidet dabei mechanische von biologischen Herzklappenprothesen.

Stand der Technik

[0003] Mechanische Herzklappenprothesen sind Herzklappen, die aus extrem beständigen Materialien wie Metall und Kunststoff bestehen. Der Nachteil dieser Art von Prothesen besteht darin, dass die körperfremden Materialien der Herzklappe Thrombosen verursachen. Deshalb müssen Patienten, die solche Prothesen tragen, blutgerinnungshemmende Medikamente einnehmen, die zu einer herabgesetzten Blutgerinnungsfähigkeit führen. Weil solche Antikoagulantien zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können, bedarf die Einnahme einer kontinuierlichen Überwachung.

[0004] Biologische Herzklappenprothesen sind überwiegend natürliche Herzklappen vom Schwein oder in Form einer Herzklappe in ein Gerüst eingenahtes Rinderperikardgewebe. Sämtliche Materialien werden hierzu einer chemischen Behandlung unterzogen, die die Festigkeit des Gewebes erhöht und die Abwehrreaktion des Körpers gegen das Fremdgewebe reduziert. Neben den Abwehrreaktionen des Körpers besteht der Nachteil dieser Art von Prothesen in der beschränkten Lebensdauer. Danach muss die gealterte Herzklappenprothese durch eine neue Prothese ersetzt werden.

Aufgabenstellung

[0005] Ein Verfahren zum Herstellen einer Herzklappe aus tierischem Material ist aus der WO 82/02829 A1 bekannt.

[0006] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung einer biologischen Herzklappenprothese mit guter Verträglichkeit zu schaffen.

[0007] Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Merkmale des Anspruchs 1 gelöst, die Unteransprüche geben bevorzugte Ausgestaltungen der Erfindung wieder.

[0008] Das Verfahren greift hierfür auf funktionsfähige, lebende Venenklappen zurück, die im Verlauf des Verfahrens auf eine zur Verwendung als Herzklappenprothese geeignete Ausprägung gebracht werden. Vorzugsweise wird aus demselben zu behandelnden Patienten ein Venenklappenabschnitt entnommen, der einen Venenklappenabschnitt aus der tiefen Beinvene, die ohne Begleiterscheinungen entbehrlich ist, entnommen. Eine Abstoßungsreaktion bei der Transplantation der Venenklappe als Herzklappenprothese nach Durch-

führung des Verfahrens kann so ausgeschlossen werden, da es sich bei der Venenklappe um autologes Gewebe handelt. Die Venenklappe ist jedoch vom Durchmesser zu klein, als dass sie z.B. für den Pulmonalklappenersatz eingesetzt werden könnte.

Ausführungsbeispiel

[0009] Deshalb wird im Folgenden der Venenabschnitt in einen Bioreaktor mit Nährlösung eingesetzt, wobei in einem Kreislauf Nährlösung pulsatil durch den Venenabschnitt gepumpt wird. Dabei pulsiert die Nährlösung im Kreislauf bevorzugt mit einer Frequenz ähnlich der Herzfrequenz. Als Reaktion auf langsames, kontinuierliches oder schrittweises Erhöhen des Flusses oder Drucks passt sich der Venenabschnitt mit der enthaltenden Venenklappe den Durchflussbedingungen durch Wachstum an. Dabei wird der Fluss oder Druck überprüft und an einen Wert unterhalb einer funktionellen Klappeninsuffizienz eingestellt. Es sei in diesem Zusammenhang daraufhin gewiesen, dass ein Zusammenhang zwischen Fluss und Druck besteht. Eine Veränderung des Flusses führt bei konstantem Widerstand auch zu einer Veränderung des Druckes und umgekehrt. Deshalb führt die Modifikation einer der beiden Regelgrößen auch zur Veränderung der zweiten Regelgröße.

[0010] In einer besonders bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung werden der Nährlösung Wachstumshormone und/oder Signaltransduktoren beigelegt, die eine gezielte Wachstumsförderung bewirken.

[0011] Nach Erreichen einer für die Verwendung als Herzklappenprothese vorteilhaften Form und Ausprägung, wird die mit dem Verfahren der vorliegenden Erfindung modifizierte Venenklappe entnommen und steht für die Verwendung als biologische Herzklappenprothese zur Verfügung.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung biologischer Herzklappenprothesen, **gekennzeichnet durch** Entnehmen eines Venenklappenabschnitts, Einbringen des Venenabschnitts in einen mit einer Nährlösung beschickten Bioreaktor, Anlegen eines nährlösungshaltigen, durch den Venenabschnitt führenden, pulsierenden Kreislaufs und langsames Erhöhen des Flusses oder Drucks bis die Venenklappe eine als Herzklappenprothese geeignete Ausprägung erreicht, wobei der Fluss oder Druck ständig überprüft und auf einem Wert unterhalb einer auftretenden funktionellen Klappeninsuffizienz gehalten wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Nährlösung im Kreislauf mit einer Frequenz ähnlich der Herzfrequenz pulsiert.

3. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Nährlösung Wachstumsfaktoren enthält.

4. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Nährlösung Signaltransduktoren enthält.

5. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Venenabschnitt aus der tiefen Beinvene stammt.

6. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Spender der Venenklappe und der Empfänger der Herzklappenprothese identisch sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen