

Kollagen

Balsam für tiefe Wunden

Tiefe und chronische Wunden heilen schlecht und langsam. Das belastet den Patienten und das Gesundheitssystem. Allein für die Behandlung von Ulzerationen wie dem „offenen Bein“ werden in Deutschland Milliarden Euro ausgegeben. Der Bedarf an neuen Therapien ist also groß – eine besonders zukunftssträchtige Option ist die regenerative Behandlung mit Kollagenprodukten.

Oberflächliche, geringfügige Hautverletzungen heilen normalerweise in wenigen Tagen von selbst. Das geht bei tiefen Wunden nicht mehr so einfach – vor allem dann nicht, wenn größere Gewebepartien geschädigt oder zerstört sind. Um die Geweberegeneration in solchen Fällen zu unterstützen, werden seit einigen Jahren Hautersatzprodukte angeboten. Es gibt sie inzwischen in einiger Bandbreite, sowohl für den temporären als auch für den permanenten Einsatz, auf synthetischer ebenso wie auf biologischer Basis. Was trotz aller Fortschritte jedoch fehlt, ist ein permanenter Haut- und Weichteilersatz mit variabel einstellbarer Dicke, Form und Konsistenz.

„Es sind zahlreiche Kollagenmembranen tierischen und menschlichen Ursprungs auf dem Markt, die aber nur begrenzt variiert werden können. Sie haben zwar eine relativ hohe Zugfestigkeit, sind jedoch eher zweidimensionale Produkte mit einer Dicke von zwei bis vier Millimetern. Die Herausforderung ist, ein echtes dreidimensionales Produkt mit einer Dicke bis zu zwei Zentimetern herzustellen. Mit einer derartigen Matrix könnten zum Beispiel im Rahmen der

Wiederherstellungschirurgie tiefe Defekte nach der Entfernung von Hauttumoren behandelt werden“, sagt Dr. Thomas Graeve, Gründer und Geschäftsführer der Amedrix GmbH.

Das Esslinger Unternehmen ist auf die Entwicklung und Produktion von Kollagenimplantaten, vor allem für den menschlichen Knorpel, spezialisiert. Die dabei gewonnene Erfahrung fließt im Rahmen eines REGiNA-Forschungsprojektes in die Entwicklung einer Kollagenmatrix zur Behandlung tiefer Wunden ein. Da es sich um ein zellfreies Produkt handelt, sieht Graeve gute Chancen, zügig ein zugelassenes Produkt anbieten zu können: „Wir sind mit unseren Arbeiten grundsätzlich zellfrei orientiert und entwickeln Medizinprodukte. Hier ist der Weg bis zur Zulassung im Vergleich zu zellbasierten Produkten nicht so langwierig und kostenintensiv.“

Auch zellfreie Implantate zeigen regenerative Wirkung

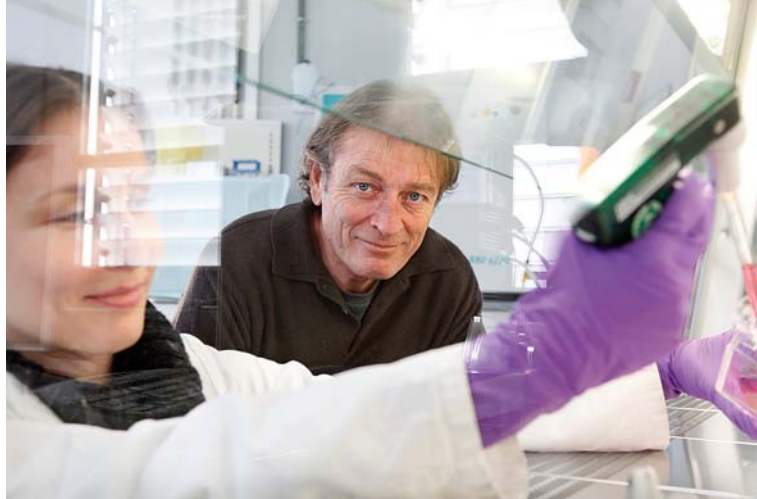
Graeve hat schon als Wissenschaftler am Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB mit



Gelartiger Gewebersatz auf Kollagenbasis kann in Form und Größe entsprechend dem Wundbett maßgeschneidert werden.

Kollagenmaterialien gearbeitet. „Am IGB haben wir eine Kollagenmatrix entwickelt, die sich als attraktiv für die unterschiedlichsten Zelltypen erwiesen hat. Die Zellen wandern in die Matrix ein und proliferieren hier. Die Matrixtechnologie haben wir dann bei Amedrix weiterentwickelt zu einem Gelimplantat bzw. flüssigen Gel, das sich in den Knorpel einspritzen lässt und vor Ort geliert, wobei es sich den individuellen Gegebenheiten des Patienten anpasst“, so der Firmenchef. Die

Gesprächspartner
Dr. Thomas Graeve,
Amedrix GmbH, Esslingen



Kollagenmatrix verfügt über eine relativ hohe Proteinkonzentration, ist nukleinsäurefrei und sterilisierbar. Diese Vorzüge gelten auch für die Variante, die zu einem Hautersatzprodukt entwickelt wurde.

Eine der größten Hürden war es, sowohl das Volumen als auch die Konsistenz der Kollagenmatrix nach Wunsch steuern zu können. Denn dazu müssen bereits die kollagenhaltigen tierischen Sehnen, die als Ausgangsprodukt dienen, speziell behandelt werden. „Wir haben eine sehr schonende Säureextraktion entwickelt, um zunächst die Kollagenfibrillen in

Kollagen, ein besonders wandlungsfähiges natürliches Protein

Das Produkt ist zunächst mehr oder weniger flüssig und lässt sich in beinahe jede gewünschte Form gießen. Damit ist es hervorragend geeignet zur Behandlung der unterschiedlichsten Defektformen und -größen. Speziell für dieses REGINA-Projekt wurde ein Verdichtungsverfahren entwickelt, um besonders feste Implantate herstellen zu können. „Wir können den Kollagengehalt zwar über die Pufferlösung variieren, mehr als zehn Milligramm Kollagen pro Milliliter Lösung sind auf

wurde und allen Anforderungen an die biologische Sicherheit entspricht. Mit diesem Stempel kann die Matrix auf bis zu 100 Milligramm Kollagen pro Milliliter verdichtet werden.

„Wir haben ein In-vitro-Testmodell entwickelt, mit dem wir bereits zeigen konnten, dass Fibroblasten in diese Matrix einwandern, wenn auch umso langsamer, je dichter die Matrix ist“, so Graeve. Die Oberfläche der Implantate kann mit Keratinozyten besiedelt werden. Dies ist deshalb so wichtig, weil diese hornbildenden Zellen rund 90 Prozent der Zellpopulation in der äußersten Hautschicht, der Epidermis, ausmachen. Das Entwicklerteam muss jetzt noch im Tiermodell prüfen, ob sich die Implantate in vivo tatsächlich so gut eignen, wie die In-vitro-Versuche vermuten lassen. Parallel dazu will Graeve eine Oberflächenbehandlung entwickeln, die das Material besonders bakterienabweisend macht.



Die Verdichtungsapparatur (re) liefert besonders feste Kollagenimplantate. Die Abb. links zeigt die Einzelteile, links unten ist der Boden mit einer Filtereinheit aus porösem PTFE zu sehen, im Hintergrund der Verdichtungszyylinder, rechts im Vordergrund der Stempel.

Lösung zu bringen. Durch Zugabe einer Pufferlösung nähern wir uns dann dem pH-neutralen Bereich, in dem das Kollagen anfängt, Quervernetzungen zu bilden. Die Geschwindigkeit können wir über die Temperatur steuern und zwar in einem Bereich zwischen vier und 35 Grad Celsius“, erklärt Graeve.

diese Weise jedoch nicht machbar. Die Lösung wird dann so zähflüssig wie kalter Honig und entsprechend schwer handhabbar“, sagt Graeve. Er hat mit seinem Team ein mechanisches Verfahren entwickelt, um speziell für tiefe Hautwunden feste Implantate herstellen zu können. Dabei kommt ein Stempel aus poröser gebrannter Keramik zum Einsatz – ein Material, das gemeinsam mit dem Fraunhofer-Institut für Keramische Technologien und Systeme IKTS in Dresden entwickelt

Für die mehr oder weniger flüssigen Matrix-Varianten entwickelt Amedrix spezielle Spritzen mit einem Volumen bis zu zehn Millilitern. Damit soll das Kollagenprodukt dann auch unter die Haut gespritzt werden können. „Wir übertragen unser Spritzen-Know-how jetzt aus dem Knorpel- auf den Hautbereich. Damit sind wir dann methodisch in der Lage, Narben zu unterspritzen, um auch optisch ein besseres Ergebnis zu erzielen“, so Graeve. Als weitere Ziele hat er die Produktion von Kollagenmatrices in Schwamm- und Vliesform anvisiert, wodurch sich das Anwendungsgebiet noch erweitern soll.