

# Künstliche Herzklappe nach dem Vorbild der Natur

Die Chemikerin Svenja Hinderer hat eine künstliche Herzklappe entwickelt, die Proteine enthält und daher körpereigene Zellen binden kann. Nach weiteren Modifikationen will sie die Implantate im Tiermodell an Schweinen testen. Das Potenzial ist enorm. Wenn alle Zulassungshürden genommen sind, könnten Hinderers Herzklappen eines Tages in erkrankte Kinderherzen implantiert werden und mit diesen mitwachsen.

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sind weltweit die häufigste Todesursache. Betroffen sind oft die Herzklappen. Ärztinnen und Ärzte ersetzen erkrankte oder defekte Herzklappen entweder durch künstliche aus Carbonmaterial oder durch natürliche, die von menschlichen Spendern, vom Schwein oder vom Rind stammen. Beide »Ersatzklappen« haben Nachteile: Künstliche Herzklappen halten 15 bis 25 Jahre, erzeugen teils Geräusche und erfordern, dass die Patienten lebenslang gerinnungshemmende Medikamente einnehmen. Transplantierte natürliche Herzklappen verrichten nur etwa zehn bis 15 Jahre ihren Dienst, da sie mit der Zeit verkalken.

Im Gegensatz dazu könnten sich die neuartigen, von Svenja Hinderer entwickelten künstlichen Herzklappen als wartungsfrei erweisen. Ihre Kunstklappen versprechen, nach der Implantation das ganze Leben lang zu halten. Außerdem müssen die Patientinnen und Patienten keinerlei Medikamente einnehmen.

Hinderers Implantate bestehen aus Kunststoffmaterial, das mit einem von ihr modifizierten Spezialverfahren zu Fasern versponnen wird. Außerdem baut die Chemikerin in die Fasern spezielle menschliche Proteine ein. Dadurch können sich körpereigene Zellen, die aus dem Blut und umliegendem Gewebe stammen, im Trägersubstrat »einnisten«. Die Folge: Im Implantat wachsen nach und nach körpereigene Fasern, die denen in natürlichen Herzklappen gleichen. Die anfangs künstliche Herzklappe wird so – zumindest teilweise – selbst zu einem Stück Natur.

## Studienpreis-Juror Prof. Dr. mult. Eckhard Nagel

»Künstliche Herzklappen können bereits im Kleinkindalter zur lebensrettenden Behandlung eingesetzt werden. Allerdings halten die heutigen Materialien nur einen begrenzten Zeitraum und können im Kindeskörper nicht mitwachsen. Svenja Hinderer hat nun mit Kollegen ein Herzklappen-Hybridmaterial entwickelt, das im Bioreaktor vielfältigen natürlichen Anforderungen standhielt. Auf dem Weg zur Lösung eines schwierigen biologischen und medizinischen Problems könnte diese Arbeit als Meilenstein gewertet werden, denn sie gibt Anlass zu realistischen Hoffnungen für schwerstkranken Patienten.«

In Kinderherzen könnten Hinderers Herzklappen sogar mitwachsen. Das wäre für erkrankte Kinder eine große Erleichterung. Denn bislang ist bei ihnen alle zwei bis drei Jahre eine neue Herzoperation erforderlich, bei der die vorherigen Ersatzklappen gegen größere ausgetauscht werden, die besser zum zwischenzeitlich gewachsenen Herzen passen.

## Herzklappen machen das Herz zur Pumpe

Das Herz hat insgesamt vier Herzklappen – zwei in der rechten und zwei in der linken Herzhälfte. Die beiden äußeren sitzen an den »Ausgängen« des Herzens – der Lungenarterie und der Hauptschlagader (Aorta). Sie werden auch als Taschenklappen bezeichnet. Die beiden inneren, die Segelklappen, sitzen jeweils zwischen Vorhof und Herzkammer. Die Klappen arbeiten wie mechanische Ventile. Aufgrund ihrer Form lassen sie das Blut nur in jeweils eine Richtung passieren. Bei Umkehr des Blutstroms verschließen sie sich. Dank dieser Ventilfunktion wird das Herz zur Pumpe und kann den Blutkreislauf in Gang halten. Die rechte Herzhälfte »saugt« sauerstoffarmes Blut aus dem Körper an und pumpt es in die Lunge. Die linke Herzhälfte nimmt das in der Lunge mit Sauerstoff angereicherte Blut auf und pumpt es über die Aorta zurück in den Körper. Im Laufe eines Tages transportiert ein Erwachsenenherz rund 7.000 Liter Blut.

Herzklappendefekte können angeboren sein oder später im Leben entstehen. Verengen die Klappen (Stenose), etwa infolge von Verkalkung, lassen sie zu wenig Blut passieren. Das Herz muss dann stärker pumpen. Dabei wird es überstrapaziert und auf Dauer geschädigt. Das Gleiche geschieht, wenn die Klappen infolge von Verschleiß nicht mehr richtig schließen (Insuffizienz). Auch bakterielle Infektionen können beide Defektvarianten auslösen. Die häufigste Herzklappenerkrankung in Europa ist die Verengung der Aortenklappe, die rund 43 Prozent aller Fälle ausmacht. An zweiter Stelle steht eine Insuffizienz der linken inneren Herzklappe. Vor allem bei schweren Defekten hilft oft nur der Ersatz mit einer künstlichen oder transplantierten natürlichen Herzklappe.

Um deren Nachteile zu umgehen, hat sich Svenja Hinderer in ihrer Doktorarbeit auf die Suche nach Alternativen gemacht.



Svenja Hinderer (30) studierte von 2005 bis 2010 Angewandte Chemie an der Hochschule Reutlingen. Anschließend promovierte sie bis 2014 an der Universität Stuttgart in Kooperation mit dem Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik (Fraunhofer IGB) zu »Electrospinning – a suitable method to generate scaffolds for regenerative medicine applications«. Seit 2014 ist Svenja Hinderer bei der Fraunhofer IGB als wissenschaftliche Mitarbeiterin tätig. Dort ist sie seit Juli 2015 auch Gruppenleiterin. Zudem lehrt sie an der Universitätsfrauenklinik Tübingen im Studiengang Medizintechnik.

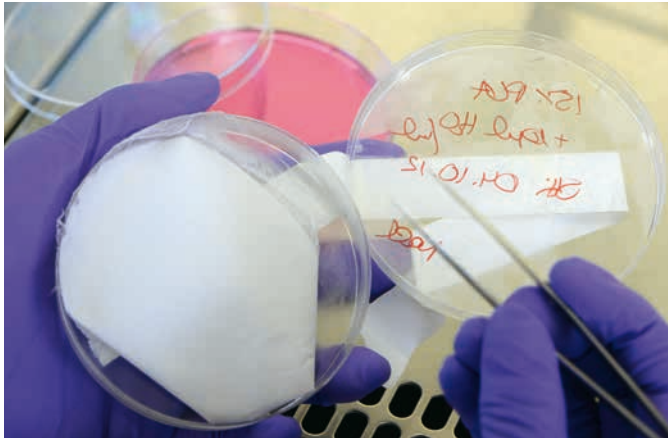
*Beitragstitel* **Eine künstliche Herzklappe am Vorbild der Natur**

**Dr. Svenja Hinderer**

Promotion an der Universität Stuttgart

Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik (IGB), Stuttgart

*E-Mail* svenja.hinderer@igb.fraunhofer.de

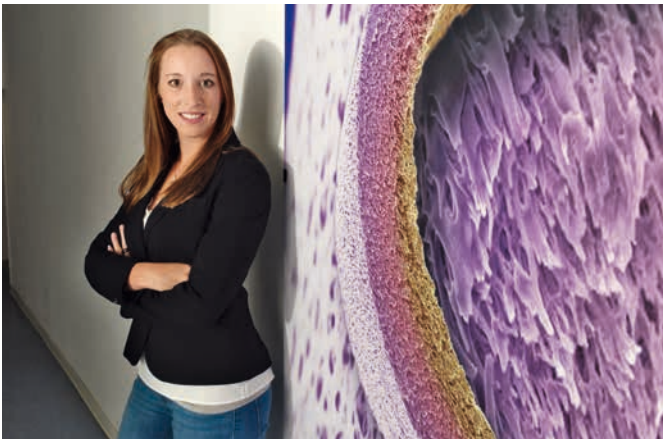


Entsprechend ihrem Motto »Wie macht es die Natur?« untersuchte sie im ersten Teil ihrer Arbeit zunächst detailliert die Struktur menschlicher Herzklappen. Taschenklappen sind nur etwa 0,2–0,4 Millimeter dick und bestehen aus drei Schichten. Die Außenschicht »Fibrosa« enthält vor allem Kollagen – ein Stützprotein, das auch in Knochen und Fingernägeln vorkommt. In der Innenschicht »Ventrikularis« finden sich hauptsächlich elastische Fasern. Dazwischen liegt eine weitere Gleitschicht namens »Spongiosa«, die mit Wasser bindenden Proteinen, sogenannten Proteoglykanen, angereichert ist.

»Diesem Aufbau verdankt das dünne Gewebe seine extreme Robustheit, Elastizität und Dauerbeständigkeit«, sagt Hinderer. Bisherige künstliche Herzklappen hätten »lediglich die Funk-

tion eines Ventils, das den Blutrückfluss verhindert«. Im Vergleich dazu seien natürliche Herzklappen »ein sehr komplexes System, das die Natur nicht ohne Grund so kompliziert gebaut hat«. Ihre Dauerbeständigkeit verdanken sie vor allem den elastischen Fasern, die sich auch in der Haut, in Blutgefäßen und in der Lunge finden. Sie machen das Gewebe flexibel und widerstandsfähig. Bei jungen Menschen sorgen elastische Fasern unter anderem für eine straffe Haut. Im Alter und durch UV-Einwirkung werden die Fasern nach und nach zerstört. Die Folge: Die Haut erschlafft, und Gefäßwände werden schwach. »Der Körper kann zerstörte elastische Fasern nicht wiederherstellen«, sagt Hinderer. »Sie bilden sich nur während der embryonalen Entwicklung und in den ersten Jahren nach der Geburt.«





## Künstliche Fasern – elektrisch »gesponnen«

Um Fasern in ihrem künstlichen Herzklappenmaterial nachzubilden, nutzt Hinderer »Elektro-Spinning« – eine Herstellungsmethode, mit der sich faserförmige Implantate aus Kunststoffen (beispielsweise abbaubaren Polymeren) fertigen lassen. Elektro-Spinning wird schon länger in der Textil- und Filterindustrie angewandt. Die Chemikerin löst dazu Polymere in einem Lösungsmittel auf und gibt die Lösung in eine Spritze. Deren Nadel zeigt auf eine Kupferplatte. Nun legt Hinderer zwischen Spritze und Metallplatte eine hohe elektrische Gleichspannung an (bis zu 25.000 Volt). Das starke elektrische Feld lenkt die Polymerlösung in Richtung der Metallplatte. Ein aus der Nadelspitze quellender Tropfen schießt als hauchdünner Faden auf die Kollektorplatte zu. Der Faden vollführt dabei eine kreisende Bewegung. Auf der Platte wird er als feste Faser abgelegt. Das Lösungsmittel verdunstet auf dem »Flugweg«.

»Die Fasergrößen können durch Änderung von Parametern wie beispielsweise Spannung, Abstand, Wahl des Lösungsmittels und des Polymers, Nadelgröße und Flussgeschwindigkeit variiert werden«, erklärt Hinderer. »Der Vorteil dieser gesponnenen Materialien ist ihre große Oberfläche und die poröse Struktur, die das Eindringen von Körperzellen ermöglicht.«

Die Chemikerin verwendete zunächst das für seine elastischen Eigenschaften bekannte und medizinisch zugelassene Polymer Polylaktid (PLA): »Es gab jedoch kaum Ähnlichkeiten zwischen dem daraus gesponnenen Material und dem natürlichen Herz-

klappengewebe. Die Fasern waren viel zu leicht verformbar und nahmen kaum Wasser auf.« Bei der nächsten Versuchsreihe gab Hinderer daher ein weiteres Polymer in die Lösung – das stark Wasser bindende Poly(ethylenglykol)dimethacrylat (PEGdma). Aus dieser Mischung gesponnene Fasern festigte sie mittels UV-Licht. Nach etlichen Versuchen fand sie das optimale Mischungsverhältnis zwischen beiden Polymeren: »Die Fasern hatten nun etwa die gleiche Größe wie im Original, konnten mehr Wasser aufnehmen und wiesen auch ähnliche mechanische Eigenschaften auf wie das native Gewebe.«

## Belastungstest im Bioreaktor

Hinderer testete ihre neuen Herzklappen in einem Bioreaktor, der die im natürlichen Herzen auftretenden Drücke simuliert. Das Material hielt den Anforderungen hervorragend stand und verhielt sich nicht anders als eine testweise in den Reaktor eingenähte Schweine-Herzklappe. Es gab allerdings noch Abweichungen in der Elastizität sowie in der Fähigkeit, Wasser zu binden. In natürlichen Herzklappen sorgen vor allem Proteoglykane für die Wasserspeicherung und Flexibilität. Daher versuchte Hinderer nun, auch diese menschlichen Proteine ohne Funktionsverlust zu verspinnen. Die Proteoglykane überstanden die »Torturen« des Elektro-Spinning und blieben in den Fasern aktiv.

Im letzten Teil ihrer Arbeit folgte Hinderer ihre Hypothese, dass menschliche Zellen in einer geeigneten Umgebung unter definierten physikalischen Einflüssen elastische Fasern bilden können: Gemeinsam mit ihrem Team entwickelte sie einen neuen Typ von Bioreaktor, in dem ihr elektrogewonnenes Herzklappenmaterial mit menschlichen Zellen kultiviert werden kann. Bereits nach sechs Tagen bildeten sich im Substrat elastische Fasern: »Unter dem Elektronenmikroskop konnte ich die mit Elastin bestückten Mikrofibrillen deutlich erkennen. Das im Bioreaktor gereifte Gewebe wies die gleichen Strukturen auf wie eine sich embryonal entwickelnde natürliche Herzklappe.« Hinderers neuartige Herzklappen versprechen somit, nach der Implantation zu naturähnlichen »nachzureifen«. Dabei würden die Kunstfasern, die biologisch abbaubar sind, sukzessive gegen natürlich gebildete Matrix ausgetauscht. Bei Kindern könnten die Klappen sogar mitwachsen.

Interessante Perspektiven bietet auch das von Hinderer auf die Medizintechnik übertragene Elektro-Spinning: »Ich habe gezeigt, dass man komplexe Gewebe wie die menschliche Herzklappe mit dieser Technik nachbauen und dabei auch biologische Komponenten mit einbringen kann. Das ist eine große Weiterentwicklung, die auch in allen anderen Gebieten der Medizin verwendet werden kann – etwa für Wundauflagen oder Medikamenten-Dosiersysteme.«