

Sonderforschungsbereich Transregio 37: Mikro- und Nanosysteme in der Medizin – Rekonstruktion biologischer Funktionen

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich

■ **Geschäftsführer:** Dipl.-Ing. M.Sc. Gerrit Hohenhoff

Tel.: Sekretariat: 0511 / 532-4159 • E-Mail: Bellgardt-Forsblad.Corina@mh-hannover.de • <http://www.sfb-transregio-37.de>

Der Sonderforschungsbereich SFB/Transregio 37 „Mikro- und Nanosysteme in der Medizin – Rekonstruktion biologischer Funktionen“ wird von der Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im ersten Bewilligungszeitraum zunächst von 2007 bis 2011 mit einer Summe von 10,6 Millionen Euro gefördert. Sprecher ist Professor Dr. Axel Haverich, Leiter der MHH-Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie. Beteiligt sind außer der MHH die Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, die Leibniz Universität Hannover, der Laser Zentrum Hannover e.V., die Universität Rostock und die Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen. Ziel dieses Sonderforschungsbereichs ist es, durch transdisziplinäre Zusammenarbeit der verschiedenen Wissenschaftsgebiete Ingenieurs- und Naturwissenschaften sowie Human- und Veterinärmedizin neue, innovative Mikro- und Nanosysteme in der Medizin zu entwickeln, die zum Wohle des Patienten schlussendlich den Einsatz in den klinischen Alltag finden werden. Der Fokus liegt dabei auf der Rekonstruktion biologischer Körperfunktionen.

Die Entwicklung von neuartigen, multifunktionalen und hybriden Materialien für die biologische und medizinische Anwendung gehört gegenwärtig zu den innovativsten Forschungsfeldern. Die Themenfelder der Biomaterial-Forschung sind eng verbunden mit der Entwicklung von chemischen und biochemischen Sensoren, der Erkennung frühzeitiger Gewebeschädigung, der Medikamentenabgabe, Hydrogelen, Membranen und künstliche Organe bzw. Gewebe. Die Natur liefert viele Beispiele für biomimetische Materialien in Form von organisch-inorganischen Komponenten wie Knochen, Zähne, Muscheln und Perlmutter. Ausgehend von diesen biologischen Beispielen können neuartige innovative biologische Materialien (Biometrics) durch Selbst-Organisation oder direkte Strukturierung gestaltet werden. Weitere Entwicklungen von bioaktiven Materialien zielen auf die Regeneration von natürlichem Gewebe und die Beschleunigung oder Verzögerung von biologischen oder biochemischen Prozessen sowie den Einsatz der Zellmanipulation ab. Neue Materialien liefern bedeutende Schritte in Richtung Anwendungsmöglichkeiten. Der erwartete technologische Durchbruch in diesem Bereich wird damit auch von dem Fortschritt in der Mikro- und Nanosystemtechnologie abhängen.

Um die gestellten Aufgaben erfolgreich und effizient zu bearbeiten, wurde ein Ansatz gewählt, bei dem transdisziplinäre und transregionale Verbünde aus Hannover (MHH, TiHo, Leibniz Uni, LZH), Rostock (Uni Rostock) und Aachen (RWTH Aachen) bereits auf der Ebene der Teilprojekte realisiert sind.

Damit richtet sich die Konzeption der Projekte auch auf den Ausbau der Kompetenz und wissenschaftlichen Exzellenz durch direkte interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Zugrunde gelegte Kriterien sind:

- Bezug zum medizinischen Problem
- Innovation auf dem Gebiet der Mikro- und Nanotechnologie
- Zuwendung zu konkreten Medizinprodukten mit Marktpotenzial

Verbindende Fragestellungen zwischen Technik und Medizin sind deshalb Material- und Oberflächenstruktur sowie chemische Funktionalität einerseits gegenüber der Handhabung im OP, Biokompatibilität und in-vivo Stabilität andererseits. Ein weiterer Aspekt betrifft die Anbindung und Freisetzung von Pharmaka sowie mikrofluidische Eigenschaften einerseits gegenüber der biologischen Aktivität andererseits.

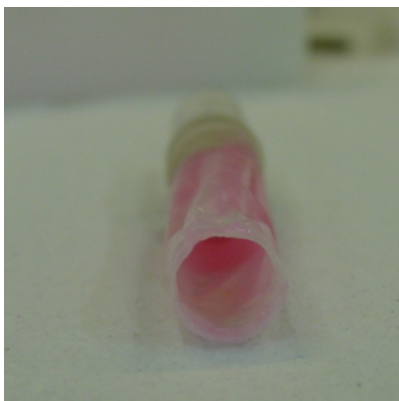


Abb. 1: Zellbesiedelte Gefäßprothese auf Grundlage einer biodegradablen Polymermatrix (6 mm Durchmesser)

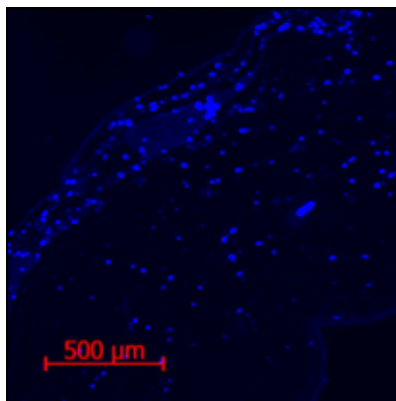


Abb. 2: Querschnitt durch die Wand der Gefäßprothese, DAPI-Färbung (100fache Vergrößerung)

Die Mikro-Implantattechnologie bringt potenzielle Vorteile für Patienten und Patientinnen. Neue Technologien und dadurch hergestellte Implantate eröffnen minimalinvasive Therapien mit verbessertem klinischem Ergebnis. Damit sollen nachhaltig Kosten gespart und wiederholte Behandlungen vermieden werden.

Im Bereich A „Photonen – Zellchirurgie und Zellmanipulation“ wird durch Manipulation biologischer Materialien mittels optischer Verfahren die gentherapeutische Modifikation von Zellen und Zellverbänden ermöglicht. Bereich B „Biointerface – Biofunktionalisierung von Oberflächen“ untersucht die Interaktionen von technischen Oberflächen bzw. Partikeln sowie dreidimensionalen Zellträgerkonstrukten mit den umgebenen Zellen bzw. dem Gewebe. Aufbauend auf den dort gewonnenen Erkenntnissen wird im Bereich C „Funktionen – Intelligente Bauteile und Systeme“ die Fortsetzung der Wertschöpfungskette von der Grundlagenforschung in die Anwendung angestrebt. Dabei stehen neue innovative Materialien, wie z.B. Formgedächtniswerkstoffe, und Nanopartikel-Komposite im Vordergrund. Auch neuartige Applikationen, wie z.B. Mikrostents für die Ophthalmologie und bioartifiziereller Gefäßersatz, sind Ziel der Forschung.

Bereichsübergreifend werden von den Querschnittsprojekten Q1 „Zelluläre Lasermikroskopie“ und Q2 „Biokompatibilität“ neue Methoden zur visuellen Analyse und zur Bestimmung der Biokompatibilität von Produkten entwickelt. Diese sind zentral für einen erfolgreichen Transfer der Erkenntnisse in die spätere klinische Anwendung.

Langfristig ergeben sich durch diesen Sonderforschungsbereich/Transregio Perspektiven in der Einführung neuer Technologien in die Implantattechnologie, in der Kombination von etablierten Techniken (z.B. Stenttechnologie) mit innovativen Ansätzen aus Medizin, Biologie und Technik und in der Erschließung neuer Anwendungsgebiete über die genannten Themen hinaus.

Forschungsprojekte

A2: Lasergestützte Transfektion hämatopoetischer Stammzellen mit dem High Mobility Group Box 1 Gen: Einfluss auf die Immunogenität und das Migrationsverhalten

■ Projektleitung: Nolte, Ingo (Prof. Dr. med. vet.); Lubatschowski, Holger (Prof. Dr. rer. nat.); Jung-hanß, Christian (Prof. Dr. med.)

A4: Entwicklung komplexer dreidimensionaler zellulärer Matrixkonstrukte mittels laser-induziertem Vorwärtstransfer

■ Projektleitung: Chichkov, Boris (Prof. Dr. rer. nat.); Steinhoff, Gustav (Prof. Dr. med.); Vogt, Peter M. (Prof. Dr. med.)

A5: Optisch induzierte Anregung der Cochlea. Entwicklung eines optoakustischen Aktors für die Cochlea mit geeignetem Navigationssystem und Nanoaktoren

■ Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Dr. med.); Klee, Doris (Prof. Dr. rer. nat.)

B1: Kontrolle und Steuerung der Adhäsion und der osteogenen Differenzierung humaner mesenchymaler Stammzellen in Abhängigkeit funktionalisierter Materialoberflächen und mechanischer Integrinstimulation

■ Projektleitung: Möller, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Rychly, Joachim (Prof. Dr. rer. nat.)

B2: Biofunktionalisierte Mikro- und Nanofaserstrukturen als textiles Biointerface zur gesteuerten Proliferation und Differenzierung von humanen Präadipozyten und endothelialen Vorläuferzellen

■ Projektleitung: Klee, Doris (Prof. Dr. rer. nat.); Ma, Nan (Dr. rer. nat.)

B3: Oberflächenmodifikation und Bioaktivierung von Titan- Mittelohrprothesen

■ Projektleitung: Westhofen, Martin (Prof. Dr. med.); Chichkov, Boris (Prof. Dr. rer. nat.)

B4: Stofftransport und Stoffwechselprozesse an Endothelzellen im Scherfeld einer Blutströmung

■ Projektleitung: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr.-Ing.)

B5: Magnetische Polymer-Nanopartikel: Gentransfer/Drug delivery und Stamm-zelldifferenzierung kontrolliert durch magnetische Pol-Zeilen

■ Projektleitung: Steinhoff, Gustav (Prof. Dr. med.)

C1: Generierung und Mikrostrukturierung biodegradierbarer, drei dimensionaler Matrices zur Synthese bioartifizieller Gefäßprothesen

■ Projektleitung: Chichkov, Boris (Prof. Dr. rer. nat.); Keul, Helmut (Dr. rer. nat.); Sternberg, Katrin (Dr. rer. nat.); Wilhelmi, Mathias (Dr. med.); Haverich, Axel (Prof. Dr. med.)

C2: Lasergenerierte mikrofunktionalisierte Implantate aus biokompatiblen metallischen und bioresorbierbaren polymeren Formgedächtnismaterialien

■ Projektleitung: Ostendorf, Andreas (Dr.-Ing. habil.)

C3: Mikrostent mit aktiver Beschichtung als Drainage- und Ventilsystem für die minimalinvasive mikrochirurgische Anwendung in der Ophthalmologie

■ Projektleitung: Schmidt, Wolfram (Dr.-Ing.); Schmitz, Klaus-Peter (Prof. Dr.-Ing.); Guthoff, Rudolf (Prof. Dr. med.); Chichkov, Boris (Prof. Dr. rer. nat.)

C4: Methodenentwicklung zur Herstellung anti-proliferativ und neurotroph wirkender Nanopartikel-Silikonkomposit-Implantate am Beispiel von Cochlea-Implantat-Elektroden

■ Projektleitung: Stöver, Timo (Prof. Dr.); Barcikowski, Stephan (Dr.-Ing. Dipl. Chem.); Schmitz, Klaus-Peter (Prof. Dr.-Ing.)

Q1: Charakterisierung der Laser-Gewebe-Wechselwirkung im Rahmen der linearen und nichtlinearen Laser-Mikroskopie und Entwicklung geeigneter Methoden zur Analyse von Zellen und Gewebeverbänden

■ Projektleitung: Guthoff, Rudolf (Prof. Dr. med.); Heisterkamp, Alexander (Prof. Dr. rer. nat.)

Q2: Entwicklung und Durchführung von Tests zur Biokompatibilität neu entwickelter Biomaterialien und Implantate

■ Projektleitung: Loos, Anneke (Dr. rer. nat.); Glasmacher, Birgit (Prof. Dr.-Ing.); Löbler, Marian (Dr. rer. nat. habil.)

Sonstiges

Im Folgenden wird das Teilprojekt C1 als Beispiel für die Arbeiten im SFB/TR 37 herausgestellt: Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems stehen in den Morbiditäts- und Mortalitätsstatistiken westlicher Industrienationen nach wie vor an erster Stelle.

Therapeutisch ist für viele Patienten die Anlage kardialer und / oder vaskulärer Bypässe unumgänglich, autologe Gefäße stehen hierzu jedoch qualitativ, wie quantitativ nur sehr begrenzt zur Verfügung und auch alloplastische Gefäßprothesen sind mit einer Reihe von Nachteilen behaftet. Innerhalb des SFB / Transregio-37 befasst sich im Teilprojekt C1 die Arbeitsgruppe um Prof. Axel Haverich und PD Dr. Mathias Wilhelmi mit der Generierung einer bioartifiziellen Gefäßprothese. Diese soll ihrem physiologischen Vorbild sowohl strukturell, als auch funktionell möglichst nahe kommen und die Limitierungen bisher bekannter und verfügbarer Bypassmaterialien aufheben. Neben bereits etablierten Zellkultur- und Bioreaktor- Methoden aus dem Bereich des Tissue Engineerings findet in Zusammenarbeit mit dem Laser Zentrum Hannover e.V. die neueste Lasertechnik Einsatz, um gezielt 3-dimensionale, mikrostrukturierte Matrices zu generieren. In Kooperationen mit den Universitäten Rostock und Aachen müssen speziell für diese Anwendung biodegradable, biokompatible Polymere maßgefertigt, oberflächenfunktionalisiert und schließlich den Leistungsanforderungen nach bewertet werden. Die Identifizierung optimaler Polymere ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Erste Matrixstrukturen konnten bereits mit den für Gefäße spezifischen Zellen (Endothel- und glatte Muskelzellen) besiedelt werden. Nach einer in vitro Kultivierungszeit von 20 Tagen waren vitale Zellen innerhalb der Prothesenwand nachweisbar, was als ein wesentlicher Meilenstein in der Entwicklung gewertet werden kann. Die Optimierung der bisher etablierten Einzelschritte im Herstellungsprozess des Graftes und die Langzeitanalyse der Gefäßkonstrukte sind Gegenstand der aktuellen und zukünftiger Förderperioden. [Abbildung1] [Abbildung2] Sonstiges Im Dezember 2008 veranstaltete der SFB/TR 37 in Hannover ein Begriffsseminar für alle Beteiligten. Sinn dieser Veranstaltung war es, sich gegenseitig die disziplinspezifischen Fachtermini zu erläutern und somit eine gemeinsame interdisziplinäre Dialogbasis zu schaffen.