

Entwicklung von Textilstrukturen mit materialintrinsischem Formänderungsvermögen für die regenerative Medizin (TexMedActor)

Benecke, Lukas; Aibibu, Dilbar; Cherif, Chokri

Institut für Textilmaschinen und Textile Hochleistungswerkstofftechnik, TU Dresden

Einleitung, Problemstellung und Zielsetzung

In Deutschland führt sowohl der demografische Wandel der Gesellschaft als auch Verletzungen infolge von Traumata zu einem hohen Anteil von Personen mit behandlungsbedürftigen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems oder Verletzungen an Gefäßen und inneren Organen. Zur Behandlung von Verletzungen an inneren Organen, Gefäßen oder Nerven sind meist komplexe Eingriffe (Anastomosen) erforderlich, bei denen aufwändige Fixierungen und Nahtführungen erforderlich sind. Diese komplizierten und aufwändigen Prozeduren sind häufig mit langen Eingriffszeiten verbunden, die wiederum direkt mit erhöhten Komplikationsraten korrelieren [1-3]. Zur Überbrückung solcher Defekte werden zunehmend tubuläre Kunststoffimplantate entwickelt, die jedoch kein Einwachsen von Gewebezellen ermöglichen und damit dem Konzept der regenerativen Medizin entgegenstehen, das die Wiederherstellung von Körpergewebe und -zellen anstrebt. Darüber hinaus kommt es bei der Auffüllung der Defekte häufig zu Störungen der Regeneration durch die nicht an die Biomechanik angepassten strukturmechanischen Eigenschaften. Ferner verhindern die fehlende Interkonnektivität der Porenräume der Ersatzstrukturen das Einwachsen von Zellen, das Zellwachstum, die Nährstoffversorgung und den Abtransport der Stoffwechselprodukte.

Im Rahmen des *in vitro* Tissue Engineerings werden neben statischen Zellkultursystemen auch dynamische Systeme entwickelt. Diese basieren beispielsweise auf kontinuierlichen oder pulsierenden Flüssigkeitsströmungen oder auf einer zyklischen Dehnung des eingespannten Zellträgersystems bzw. der Unterlage [4]. Eine Nachbildung der natürlichen mechanischen Wachstumsstimuli ist mit solchen Bioreaktorsystemen jedoch nicht möglich, da sich insbesondere in größeren Strukturen eine lokal erhöhte Strömungsgeschwindigkeit entlang der größten Durchgangsporen bzw. lediglich eine Überströmung des gesamten Zellträgersystems einstellt und in mechanisch stimulierten Systemen unerwünschte Spannungsspitzen und undefinierte Verzerrungen im Bereich der Klemmen und Auflagen auftreten.

Da der native Aufbau der vier wichtigsten Gewebetypen (Binde- und Stützgewebe, Nerven-, Muskel- und Epithelgewebe) aus denen Organe, wie Knochen, Blutgefäße, Muskeln, Sehnen und Bänder, gebildet sind, aus faserartigen Konstrukten besteht, lassen sich diese mit textilen Strukturen besonders gut biomimetisch nachbilden. Mithilfe vorbedachter Faseranordnungen können dreidimensionale, komplexe Geometrien mit interkonnektierenden Porenräumen aufgebaut werden, an der sich Zellen in ihrer Wachstumsrichtung orientieren können [5]. Deshalb sind faserbasierte High-Tech Strukturen zur Überwindung der Limitationen aktuell verfügbarer Implantate besonders prädestiniert.

Daher wurden im Rahmen des IGF-Forschungsvorhabens TexMedActor (21022 BR/1) neuartige Textilstrukturen mit materialintrinsischem Formänderungsvermögen für die regenerative Medizin mit einer Vielzahl von unterschiedlichen Anwendungsfeldern, insbesondere der Anastomose, entwickelt. Das verfolgte Konzept sieht hierbei die textiltechnologische Realisierung von Strukturen mit einem Formgedächtniseffekt vor. Die Textilien sollen gezielt vorbestimmte Geometrien annehmen können, um sich an Defekte interaktiv anzupassen und um komplexe Eingriffe zum Überbrücken bzw. zum Stützen von Defekten an inneren Organen wie Gefäßen und Nerven zu vereinfachen. Ein weiterer Wirkmechanismus soll darüber hinaus die elektromechanische Stimulation mit dem Ziel der aktiven, gezielten Anregung des Zellwachstums ermöglichen. Somit soll die Regeneration beschleunigt bzw. überhaupt erst ermöglicht werden, da die erforderlichen Stimuli zur gewebe- und zellangepassten Wachstumsanregung insbesondere bei schwach bzw. nicht durchbluteten Körpergeweben, wie Knorpeln, Sehnen, Bändern, oder bei

Wundheilungsstörungen oder chronischen Wunden fehlen. Es sollen weiterhin neuartige Bioreaktoren mittels intrinsischen Eigenschaften der textilen Strukturen entwickelt werden, die den Wirkmechanismus zur elektromechanischen Stimulation nutzen, um selbst in hochkomplexen und großskaligen Zellträgerstrukturen die Zellen an jeder Stelle gleichmäßig zu stimulieren. Die mechanischen Reize gehen hierbei vom Material selbst aus. Diese materialintrinsische Stimulation stellt eine neue Methode für die optimale Zellkultivierung dar, sodass die Zellen auf den textilen Zellträgerstrukturen unter Verzicht auf extern angelegte Flüssigkeitsströmungen oder mechanische Verformungen stimuliert werden können. Damit sollen zwei anerkannte medizintechnische Probleme behoben werden: 1) Komplizierte, aufwändige und mit minimalinvasiven Verfahren schwer oder nicht zu realisierende Operationen an innenliegenden Organen, Gefäßen oder Nerven sowie 2) fehlende gewebe- und zellangepassten Stimuli zur Anregung des Wachstums seitens der bisher verwendeten Ersatzstrukturen und -materialien sowie derzeit verfügbarer dynamischer Zellkultursysteme.

Ausgewählte Ergebnisse

Entwicklung von thermoplastischen Formgedächtnisgarnen und -geweben

Zunächst war es notwendig, Garne mit einem materialintrinsischen Formänderungsvermögen zu entwickeln, deren Aktivierungstemperatur im Bereich der Körperkern- (37 °C) bzw. der Körperoberflächentemperatur (~20 – 25 °C) liegt. Hierzu wurde ein thermoplastisches Urethan (TPU) mit Polycaprolacton (PCL) verschiedener Molekulargewichte (1250 g/mol und 80000 g/mol) verblendet. Über die thermische Differenzkalorimetrie (DSC) wurden Phasenumwandlungstemperaturen und den dabei generierten Wärmefluss bestimmt. Anhand der Mengenanteile des zugemischten PCL sowie dessen Molekulargewicht konnte sowohl die Aktivierungstemperatur des Formgedächtniseffekts, als auch die dabei umgesetzte Wärme eingestellt werden (Abb. 1). Insbesondere die Verwendung niedermolekularer PCLs (1250 g/mol) führte zu anwendungsspezifischen Aktivierungstemperaturen.

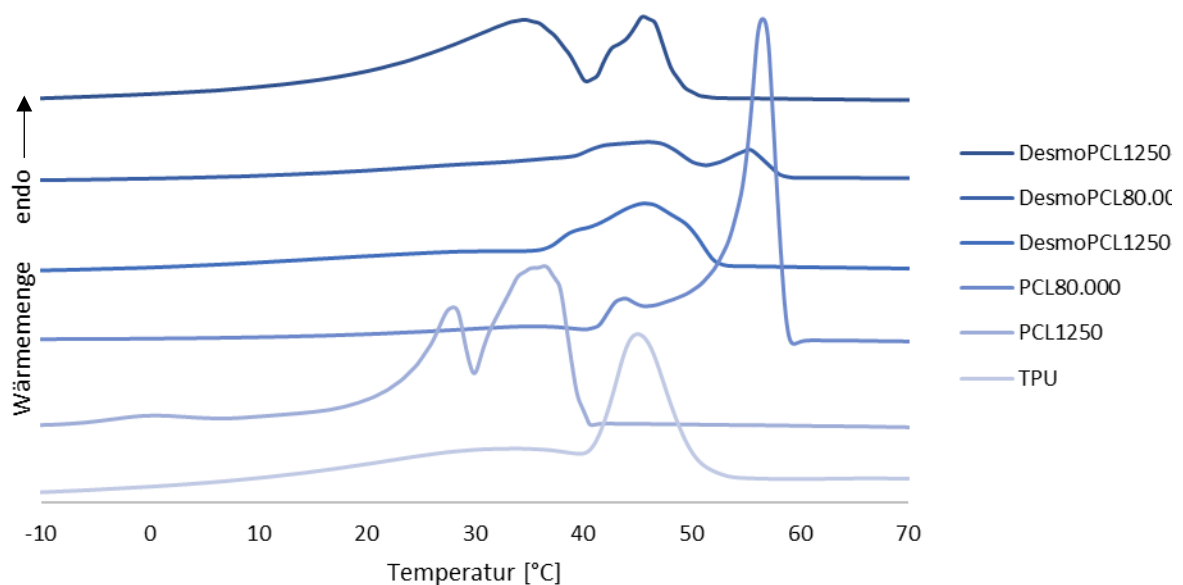


Abbildung 1: DSC-Kurven der untersuchten TPU-PCL-Blends sowie der Einzelkomponenten

Die Garnherstellung wurde zunächst mittels Schmelzspinnen erprobt. Es wurde gezeigt, dass TPU erfolgreich in reproduzierbarer Qualität mit einer Feinheit von 42 tex erspinnbar ist. Jedoch konnten die Blendmaterialien nur bedingt verarbeitet werden. Auf Grund der geringen Molmasse des PCL war bei Temperaturen von ca. 200 °C, die für das aufschmelzen des TPU zwingend erforderlich sind, bereits eine beginnende Zersetzung des Polymers einsetzt. Deshalb wurde ein Lösungsmittelnassspinnprozess

etabliert, mit dem PCL-Anteile von bis zu 33 % im Garn zersetzungsfrei realisierbar sind. Dabei wurden die Polymerblends bei Raumtemperatur in DMF gelöst und in Wasser koaguliert.

Die generierten schmelzgesponnenen sowie nassgesponnenen Garne wiesen ausgeprägte Formgedächtniseigenschaften mit Aktivierungstemperaturen auf Niveau der Körperkern- bzw. Körperoberflächentemperatur (abhängig vom PCL-Gehalt) auf und konnten somit nach einer vorangehenden Programmierung hohe Kontraktionsraten erreichen. Für die Therapie von Hohlorganen ist jedoch keine einfache Kontraktion, sondern eine 3D-Rollung notwendig. Daher wurde bei der Verarbeitung als Gewebe ein gradierter Bindungsaufbau von einer Leinwand- über eine Körper- hin zu einer fünfbindigen Atlasbindung gewählt (Abb. 2A). Dabei sind in den verschiedenen Gewebelagen die Schussfäden unterschiedlich stark eingebunden, sodass es zu Reibungsdifferenzen und damit zu einer unterschiedlich starken Kontraktion der Formgedächtnisgarne nach Aktivierung kommt. Somit konnte eine Rollung der Gewebe bei Körpertemperatur realisiert werden (Abb. 2B+C).

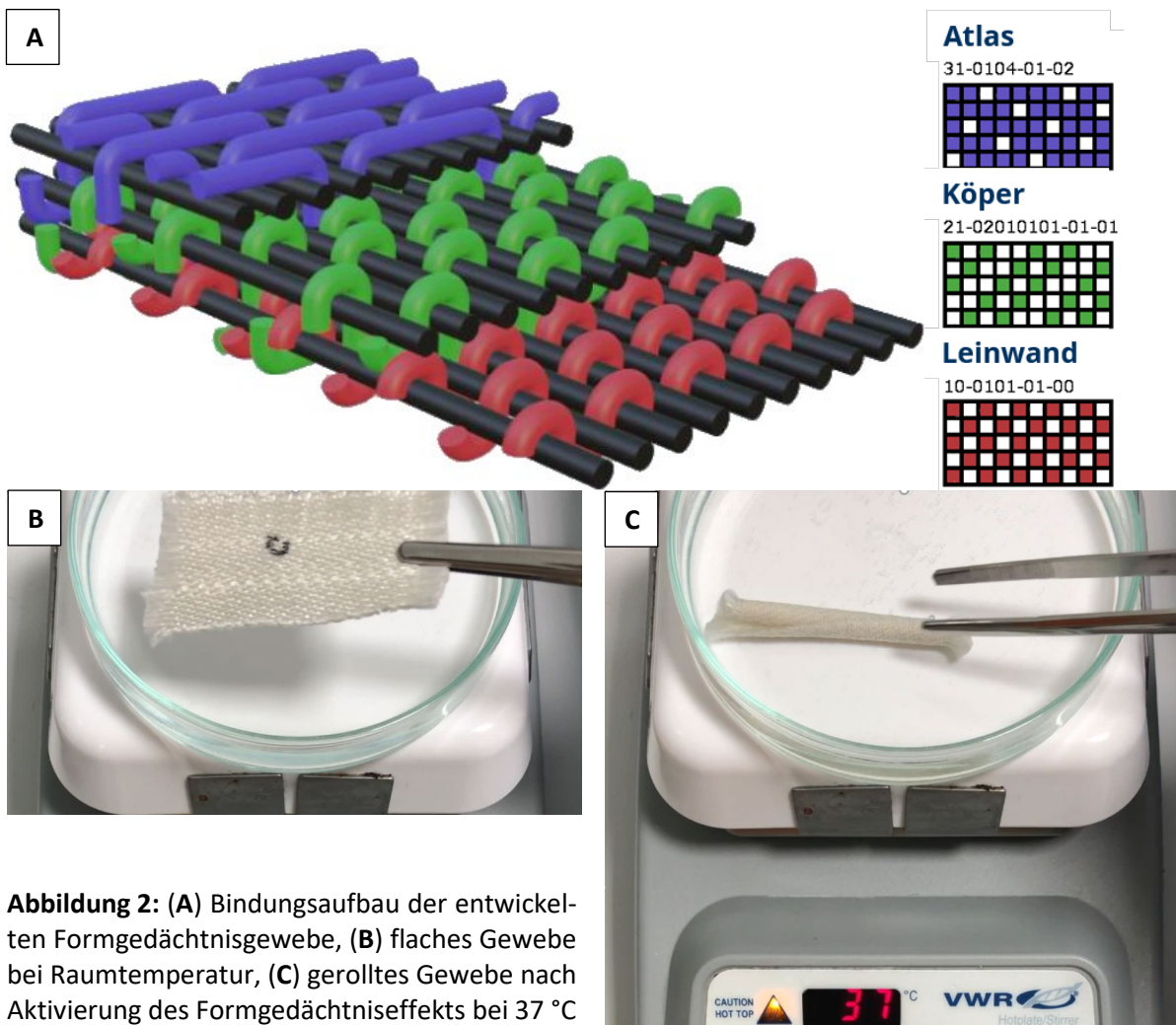


Abbildung 2: (A) Bindungsaufbau der entwickelten Formgedächtnisgewebe, (B) flaches Gewebe bei Raumtemperatur, (C) gerolltes Gewebe nach Aktivierung des Formgedächtniseffekts bei 37 °C

Entwicklung von piezoelektrischen Garnen

Elektroaktive Garne wurden auf Basis von PVDF mittels einem Schmelzspinnverfahren entwickelt. Das Polymer weist ausgeprägte piezoelektrische Eigenschaften in seinen polaren Kristallphasen (vornämlich β und γ) auf. Für einen Einsatz als textile Bioreaktorsysteme ist jedoch eine Steigerung der piezoelektrischen Eigenschaften notwendig, um möglichst große mechanische Stimulationen bei für Zellen unschädlichen sehr geringen Stromstärken im μA Bereich zu realisieren. Daher wurden Methoden

durch spezifische Einstellungen der Spinnparameter, des Melt-Draw-Ratios (MDR), sowie der Nachver-
 streckung entwickelt, um den polaren Phasenanteil der PVDF-Garne zu steigern. Die Phasenanteile
 wurde über eine quantitative Auswertung Fourier-transformierter Infrarotspektren ermittelt. Dabei
 konnte eine Steigerung der polaren β - und γ -Phasen von ca. 45 % auf über 60 % festgestellt werden.

Charakterisierung der Textilstrukturen mit materialintrinsischem Formänderungsvermögen

Die Formgedächtniseigenschaften der schmelz- bzw. nassgesponnenen Garne wurden unter Verwen-
 dung der Zugprüfmaschine Zmart.Pro Z100 (ZwickRoell GmbH & Co. KG, Deutschland) in Kombination
 mit einer Wärmekammer untersucht. Dabei wurde das Dehnungsfixierungs- und Dehnungsrückstell-
 verhalten bei 300 % maximaler Dehnung und thermischer Aktivierung zyklisch bestimmt. Die Kenn-
 werte wurden anhand folgender Gleichungen berechnet:

$$(1) \quad R_f(n) = (\epsilon_f(n) - \epsilon_p(n-1)) / (\epsilon_m - \epsilon_p(n-1)) \quad R_f \quad \dots \quad \text{Dehnungsfixierung}$$

$$(2) \quad R_r(n) = (\epsilon_m - \epsilon_p(n)) / (\epsilon_m - \epsilon_p(n-1)) \quad R_r \quad \dots \quad \text{Dehnungsrückstellung}$$

$\epsilon_f \quad \dots \quad \text{fixierte Dehnung}$
 $\epsilon_p \quad \dots \quad \text{initiale Dehnung}$
 $\epsilon_m \quad \dots \quad \text{maximale Dehnung}$

Anhand der dabei generierten Kraft-Dehnungs-Verläufe sowie den damit berechneten Kennwerten
 wird ersichtlich, dass sowohl das Spinnverfahren, als auch der PCL-Anteil einen erheblichen Einfluss
 auf den Formgedächtniseffekt aufweisen, insbesondere die aufgenommene Kraft und die Dehnungsfi-
 xierung (Abb. 3). Schmelzgesponnene Garne können eine bessere Dehnungsfixierung erreichen, je-
 doch deutlich verminderte Kräfte aufnehmen als nassgesponnene Garne. Durch die Zugabe von PCL
 kann ebenfalls das Dehnungsfixierungsverhalten verbessert werden, wobei die aufgenommene Kraft
 reduziert wird. Es wurden vier Dehnungs- und Kontraktionszyklen getestet, bei denen mit Ausnahme
 des ersten Konditionierungszyklus eine perfekte Dehnungsrückstellung von 100 % erreicht werden
 konnte. Über den Untersuchungszeitraum wurde keine Hysterese des Formgedächtnisverhaltens beob-
 achtet.

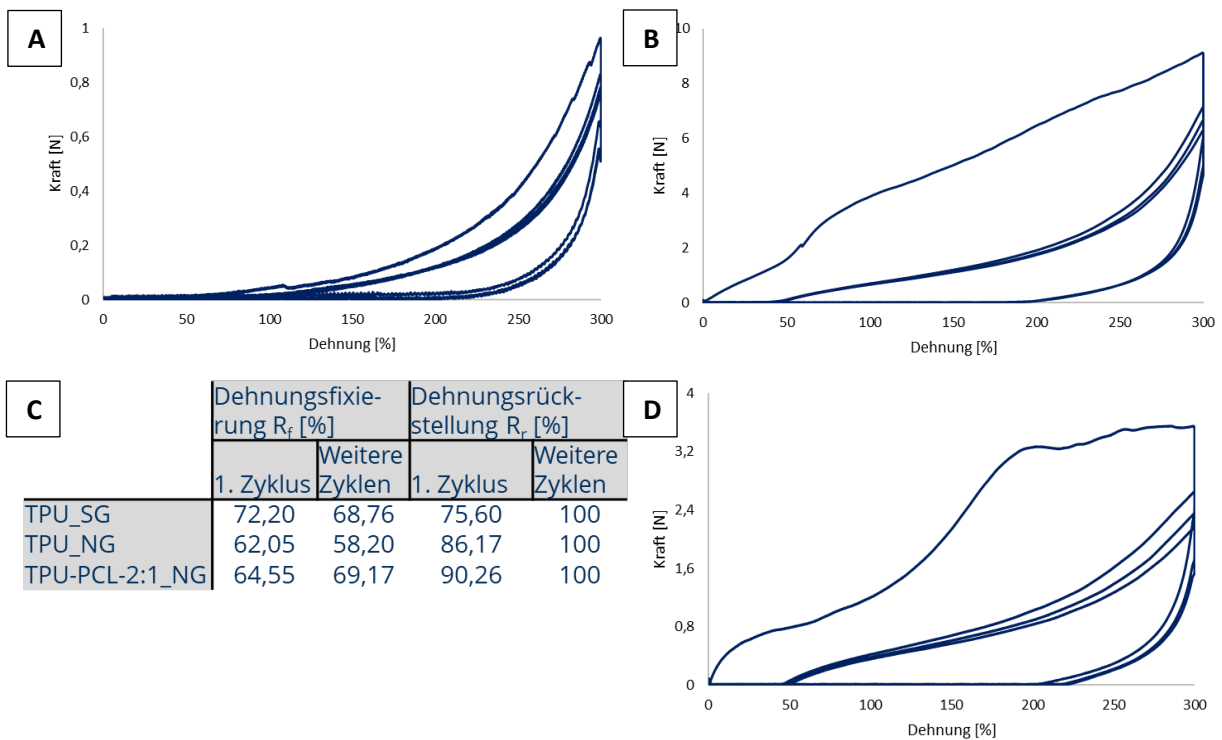
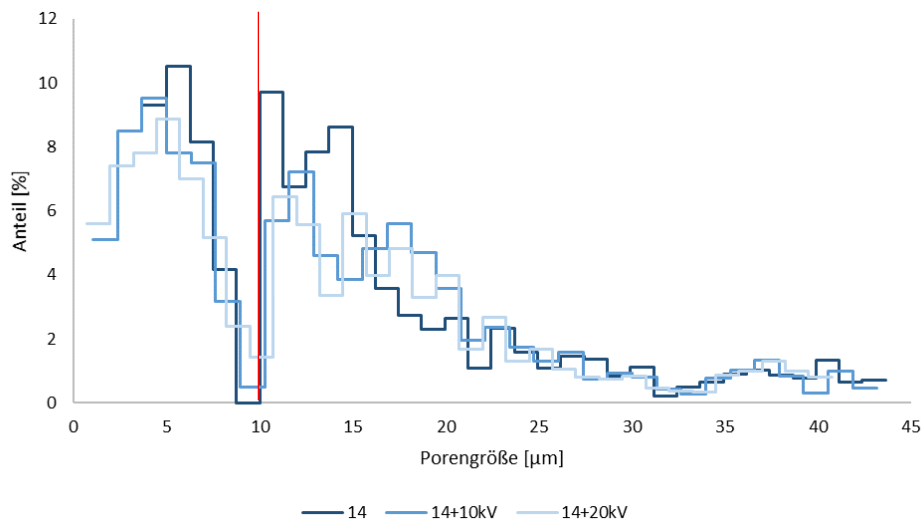


Abbildung 3: Kraft-Dehnungs-Verläufe der schmelzgesponnenen (A) und nassgesponnenen (B) TPU-Garne sowie nassgesponnenen TPU-PCL-Blends (D) und dazugehörige Kennwerte (C)

Für die Entwicklung von textilen Zellträgerstrukturen mit integrierter mechanischer Zellstimulation wurden zunächst Leinwandgewebe mit variierender Porengröße über das das Einstellen der Kett- und Schussfadendichte generiert. Dabei wurden als Schussfäden die entwickelten piezoelektrischen PVDF-Garne verwendet. Für eine erfolgreiche Zellstimulation sind Mikrobewegungen der Gewebefasern in Frequenzen von 1 – 3 Hz erforderlich. Dies konnte durch die Integration der Gewebe in ein alternierendes elektrisches Feld realisiert werden. Bei einer Beaufschlagung von Spannungen im Kilovolt-Bereich wurden dabei Ströme von einstelligen μA gemessen. Die in-situ Charakterisierung der Porengrößen in Abhängigkeit des beaufschlagten E-Felds erfolgte mit Hilfe des Kapillar-Flüssigkeits-Porosimeters PSM165 (Topas GmbH, Deutschland) sowie eines entwickelten Adapters für die Integration des Messgeräts in ein E-Feld. Anhand der dabei ermittelten Daten (Abb. 4, hier beispielhaft für eine Kettdichte von 14 Garnen/cm) konnte gezeigt werden, dass sich die Porengrößenverteilung im E-Feld ändert. Dabei wurde eine Porengröße von 10 μm als Grenzwert für die sichtbaren Effekte definiert, da dieser Wert den Grenzwert zwischen der Porosität des Multifilamentgarns und des Gewebes bildet. Verdeutlicht wird dies dadurch, dass in der Probe außerhalb des E-Felds keine Poren zwischen $\sim 8 \mu\text{m}$ und 10 μm detektiert wurden. Mit steigender Feldstärke erhöhte sich der Anteil Poren $< 10 \mu\text{m}$ deutlich. Die kann lediglich auf den aktivierten piezoelektrischen Effekt und die damit einhergehende Verformung des PVDF-Garns zurückgeführt werden.



Porenanteil	14	14 + 10kV	14 + 20kV
linksseitig 10 μm	32,13%	42,09%	45,66%
rechtsseitig 10 μm	67,87%	57,91%	54,34%

Abbildung 4: Porengrößenverteilung der elektroaktiven Gewebe, hier exemplarisch für ein Gewebe mit Kettdichte 14 Garnen/cm. Die rote Linie markiert den selbstdefinierten Grenzwert von 10 μm . In der Tabelle sind Porenanteile unter- und oberhalb dieses Grenzwertes in Abhängigkeit des beaufschlagten elektrischen Feldes dargestellt

Zusammenfassung

Im IGF-Projekt 21022 BR/1 „TexMedActor“ wurden Gewebe auf Basis von Formgedächtnis- bzw. Elektroaktiven-Garnen entwickelt, die in der Lage sind, einerseits Defekte an Hohlorganen zu umschließen und andererseits durch Mikrobewegungen Zellen stimulieren zu können. Dafür wurden Einflüsse von Spinnverfahren und Materialzusammensetzung auf das Formgedächtnisverhalten TPU-basierter Garne

charakterisiert und insbesondere die Aktivierungstemperatur auf Werte der Körperkern- und Körperoberflächentemperatur eingestellt. Weiterhin wurde piezoelektrische PVDF-Garne entwickelt, deren Anteil polarer Kristallphasen durch die Spinnparameter und Nachbehandlung deutlich erhöht war, wodurch auch das piezoelektrische Verhalten des Materials gesteigert werden konnte. Damit konnten dynamische Veränderungen der Porengröße in situ nachgewiesen werden, die eine stimulierende Wirkung auf Zellen entfalten können. Die Ergebnisse bieten mit einem neuen Verfahren und einer neuen Produktgruppe (Textilien mit intrinsischem, aktivem Formänderungsvermögen) nicht nur bei Medizinprodukten ein hohes Innovationspotenzial, sondern auch bei einer Vielzahl von lukrativen Anwendungen in einer Vielzahl von Nischen, z. B. Sporttextilien und Filtertextilien. Diese können weiterhin als Basis zur Entwicklung von extrakorporalen Medizinprodukten wie Kompressionstextilien, Bandagen und Orthesen genutzt werden.

Danksagung

Das IGF-Vorhaben 21022 BR/1 der Forschungsvereinigung Forschungskuratorium Textil e.V. wurde über die AiF im Rahmen des Programms zur Förderung der industriellen Gemeinschaftsforschung (IGF) vom Bundesministerium für Wirtschaft und Klimaschutz aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages gefördert. Wir danken den genannten Institutionen für die Bereitstellung der finanziellen Mittel. Darüber hinaus möchten wir den Mitgliedern des Projektbegleitenden Ausschusses für ihre Unterstützung während der Projektbearbeitung danken.

Literatur

- [1] CHENG, H. ; CLYMER, J. W. ; PO-HAN, C. ET AL: *Prolonged operative duration is associated with complications: a systematic review and meta-analysis*. In: *Journal of Surgical Research* 229 (2018), S. 134–144
- [2] HARDY, K. L. ; DAVIS, K. E. ; CONSTANTINE, R. S. ; CHEN, M. ; HEIN, R. ; JEWELL, J. L. ; DIRISALA, K. ; LYSIKOWSKI, J. ; REED, G. ; KENKEL, J. M.: *The Impact of Operative Time on Complications After Plastic Surgery: A Multivariate Regression Analysis of 1753 Cases*. In: *Aesthetic Surgery Journal* 34 (2014), Nr. 4, S. 614–622
- [3] DALEY, Brian J. ; CECIL, William ; CLARKE, P. Chris ; COFER, Joseph B. ; GUILLAMONDEGUI, Oscar D.: *How Slow Is Too Slow? Correlation of Operative Time to Complications: An Analysis from the Tennessee Surgical Quality Collaborative*. In: *Journal of the American College of Surgeons* 220 (2015), Nr. 4, S. 550–558
- [4] BROWN, Thomas D.: *Techniques for mechanical stimulation of cells in vitro: a review*. In: *Journal of Biomechanics* 33 (2000), Nr. 1, S. 3–14
- [5] WINTERMANTEL, Erich ; HA, Suk-Woo: *Medizintechnik : Life science engineering : Interdisziplinarität, Biokompatibilität, Technologien, Implantate, Diagnostik, Werkstoffe, Zertifizierung, Business*. 5., überarbeitete und erw. Aufl. Berlin : Springer, 2009