

Wissenschaftliche Dokumentation

# Neuro-Patch

Vitalisierung und Einheilung eines synthetischen,  
microporösen Duraersatzmaterials

---

Experimentelle und klinische Resultate

# Inhalt

	Seite
Einleitung.....	3
Material- und Herstellungsverfahren.....	3
Toxikologische Untersuchungen .....	3
Tierexperimentelle Untersuchungen.....	4
– Histologie der Vitalisierung und Einheilung (Hund).....	5
– Histologie der Neomembran (Hund) .....	5
– Histologie der Einheilung des gesamten Implantats (Hund) .....	5
Klinische Prüfungen.....	6
Befunde nach klinischer Implantation .....	7
Schlußfolgerung und Bewertung.....	7

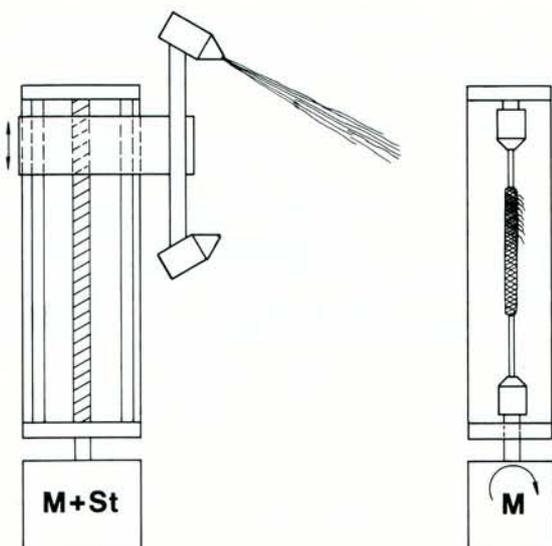
# Neuro-Patch

## Einleitung

Seit Ende der sechziger Jahre steht dem Chirurgen mit Lyodura® (lyophilisierte homologe Dura mater) ein biologischer Bindegewebersersatz zur Verfügung, der sich wegen seiner guten Gewebeverträglichkeit als geeignetes Implantatmaterial erwiesen hat und dadurch weite Verbreitung fand. Als synthetische Alternative zu Bioimplantaten wurde ein mikroporöses, nicht resorbierbares Vlies aus Polyesterurethan entwickelt, welches den Anforderungen eines sofort einsatzbereiten adäquaten Bindegewebersatzmaterials hinsichtlich gleichmäßig reproduzierbarer Qualität entspricht und auf seine Eignung als Duraersatzmaterial überprüft.

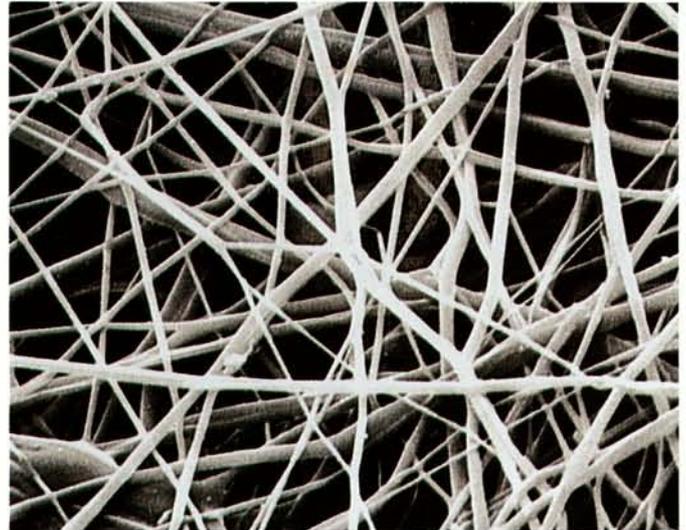
## Material und Herstellungsverfahren

Das neue Produkt ist ein feinfibrilläres, mikroporöses Vlies (Neuro-Patch)\*, hergestellt aus einem speziellen hochreinen Polyesterurethan (PUR). Zur Herstellung der Vliese wird das gelöste Polyesterurethan durch Druckluft über elektronisch gesteuerte Spezialdüsen nach einem patentierten Verfahren versprüht. Dabei bilden sich gleichmäßige Fasern, die von einem rotierenden Zylinder unter definierten wechselnden Winkeln aufgefangen werden. An den Kreuzungsstellen kommt es durch die Verklebungen der Einzelfasern zu einem festen Faser-Faser-Verbund, welcher die Grundlage der vliesartigen Struktur des Materials darstellt. Abb. 1:



\*Produkt der Fa. B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland

Im Raster-Elektronenmikroskop zeigt sich die feinfibrilläre Struktur des PUR-Vlieses besonders deutlich. Die sich unter definierten Vorzugsrichtungen überlagernden Fasern sind an ihren Kreuzungsstellen verklebt. Zwischen den Fasern bleiben kommunizierende Hohlräume (Poren) offen (1000 x). Abb. 2:



## Toxikologische Untersuchungen

Für den Langzeiteinsatz in vivo wurden bei der Entwicklung des Neuro-Patches eine Reihe grundlegender biologischer Aspekte berücksichtigt.

Das Polymer mußte neben einer Resistenz gegen hydrolytische und enzymatische Degradation lokal und systemisch eine gute Verträglichkeit aufweisen, es durfte weder hämolytische oder proteinfällende Wirkung besitzen, noch zytotoxische Erscheinungen zeigen.

### (a) Proteinfällung und Hämolysetest

Die Prüfung eines wäßrigen Eluats aus dem Polymer auf hämolytische und proteinfällende Eigenschaften erfolgte nach dem Standardtest USP XXII in vitro. Das Eluat verursachte im Laufe von 48 Stunden keine Hämolyse und keine Proteinfällung.

### b) Agar-Overlay-Test mit Mausfibroblasten

In einem Agar-Overlay-Test wurde die Zytotoxizität einer Folie dieses Polymers untersucht. Auch hier war kein zytotoxischer Effekt nachzuweisen, d. h. der Zonen- und Lyseindex waren jeweils 0.

### c) Systemische Verträglichkeit

Die Prüfung der lokalen und systemischen Verträglichkeit eines wäßrigen Eluats aus dem Polymer wurde durch eine Standardmethode an Mäusen durch intravenöse Injektionen ermittelt. Es traten keinerlei Anzeichen auf eine Unverträglichkeit auf.

#### **d) Gewebeverträglichkeit**

Die Gewebeverträglichkeit des Polymers wurde im Implantationstest am Kaninchen (USP XXI, pp. 952-953 [1980]) untersucht. Es ergaben sich keine Hinweise auf Unverträglichkeitsreaktionen. Die Anforderungen der USP XXI wurden erfüllt.

#### **e) Akute systemische Toxizität**

Die akute systemische Toxizitätsprüfung erfolgte nach den Vorschriften der USP XXI pp. 1236-1237 (1985). In keinem Versuch traten Todesfälle auf. Die Tiere zeigten keine Anzeichen einer toxischen Wirkung.

### **Tierexperimentelle Untersuchungen**

#### **A. Histologische Untersuchungen nach subkutaner Implantation**

##### **Gewebeverträglichkeit (Ratte)**

Zur Untersuchung auf Gewebeverträglichkeit wurde der Neuro-Patch bei Ratten subkutan implantiert.

Einheilungsvorgänge werden vorwiegend von der Porosität des Implantates beeinflusst. Bei einer makroporösen Struktur kommt es häufig auf Grund der großen Angriffsfläche zur Fremdkörperreaktion durch Riesenzellen, die dann ein Einwachsen von Bindegewebe verhindern.

In mehreren Versuchsreihen wurden deshalb verschiedene Oberflächenstrukturen von PUR-Vliesen auf ihre Gewebeverträglichkeit überprüft und auf Grund dieser Ergebnisse eine optimierte, mikroporöse Struktur für den Neuro-Patch ausgewählt.

In der hier vorliegenden mikroporösen Struktur des Neuro-Patches wandern sofort Fibroblasten ein und es erfolgt durch die Kollagenabscheidung eine Verankerung im Gewebe; eine Infiltration von Fremdkörperriesenzellen bleibt in jedem Fall aus. Bei allen Implantaten fehlt jede Ansammlung von Zellen wie Lymphozyten, eosinophile und neutrophile Granulozyten oder mononukleäre Makrophagen, die auf eine chronische Entzündungsreaktion oder eine hyperallergische Reaktion hinweisen könnten.

##### **Langzeitstabilität (Hund)**

Das zur Herstellung des Neuro-Patches verwendete Polyesterurethan ist vollkommen biostabil.

Zur Feststellung, ob das Material biostabil ist, wurden Biodegradationsuntersuchungen in vivo am Hund durchgeführt. Hierzu wurden Implantate nach verschiedenen Zeiträumen (6 Wochen, 3, 6, 12 Monaten, 2, 4, 6 Jahren) gewonnen und nach Mazeration auf Substanzverlust untersucht sowie einer physikalischen Reißkraftmessung unterzogen und histologisch beurteilt. In diesen Langzeitversuchen zeigte sich, daß selbst nach 6jähriger Implantationszeit kein Substanzverlust und keine Veränderungen in den physikalisch/chemischen Eigenschaften auftraten. Die Poren des Implantates enthalten nur Fibrozyten und Kollagen.

Übereinstimmend weisen diese Ergebnisse darauf hin, daß auch bei einem längeren Verbleib im Organismus keine Veränderungen des Neuro-Patches zu erwarten ist.

#### **B. Experimentelle funktionelle Implantation (Hund)**

Bei 18 Hunden wurden umschriebene Areale der eigenen Dura mater entfernt und durch den neuen Neuro-Patch ersetzt, die Trepanationsöffnung jedoch nicht knöchern, sondern mit dem M. temporalis und seiner Faszie überdeckt. Zwei bis 26 Monate nach dem Eingriff wurden die Implantate entnommen und histologisch untersucht.

##### **Befunde nach experimenteller Implantation als Ersatz der Dura mater encephali**

Das Implantat heilt vollständig ein, d. h. es wird gänzlich in einen Bindegewebskörper integriert. Zunächst füllen sich die Poren mit Serumprotein, welches primär die Poren versiegelt und später für die einwandernden Fibroblasten als Leitschiene dient.

Von anliegenden Geweben oder von auswachsenden Neomembranen wandern Fibroblasten ein, die alle Poren besetzen. Makrophagen, Lymphozyten und Granulozyten fehlen.

Nach 3 bis 4 Wochen ist das Implantat durch eine dichte Fibroblastenpopulation vollständig „vitalisiert“. Die schnelle Immigration von Zellen wird durch die „offenen“ Mikroporen an der Oberfläche des Vlieses wesentlich erleichtert. Danach beginnen die Fibroblasten mit der Synthese von Kollagen, das in zunehmendem Maße die Poren ausfüllt. Mit Kollagenbündeln werden auch die Neomembranen an das Implantat verankert. Nach 6 Monaten sind die Bündel der Kollagenfasern dichter und dicker. Zwischen 12 und 26 Monaten können auch Kapillaren in die Poren einsprossen.

Die Neomembranen, die das als Duraersatz verwendete PUR-Vlies (Neuro-Patch) umgeben, bleiben sehr dünn und bilden keine materialbedingten Adhäsionen mit dem Gehirn. Derartige Adhäsionen entstehen häufiger bei Verwendung synthetischer Produkte mit glatter, aporöser Oberfläche. Die Neomembranen sind hier häufig übermäßig dick, weil die auswachsenden Zellen keinen Halt an der glatten Oberfläche finden und eine Art selbsttragende und vielfach stark vaskularisierte Konstruktion ausbilden. Auch spontane epi- und subdurale Blutungen wurden in diesen Fällen häufig beobachtet.

Die innere Neomembran bleibt stets dünn. Zwischen dieser Membran und den in den Poren des Implantats angesiedelten Fibrozyten bilden sich zelluläre Verbindungen aus. Die Verankerung der Membran erfolgt mittels Kollagenfasern an das in den Poren des Implantats abgesetzte Kollagen. Der Raum zwischen dem Implantat und dem knöchernen Trepanationsrand wird durch ein vaskularisiertes Gewebe gefüllt, das den Raum zwischen der Muskelfaszia und der äußeren Neomembran sowie der inneren Neomembran und der autochthonen Dura mater auffüllt und das Implantat fest mit der Umgebung verbindet.

Makroskopisch zeigen die Implantate zu keinem Zeitpunkt Auflagerungen oder Verwachsungen. Mit zunehmender Implantationsdauer werden jedoch mehr Nahtfäden durch eine Neomembran maskiert.

Die unter den Implantaten liegende Hirnoberfläche bleibt reizlos und frei von Verwachsungen.

## Histologie der Vitalisierung und Einheilung (Hund)

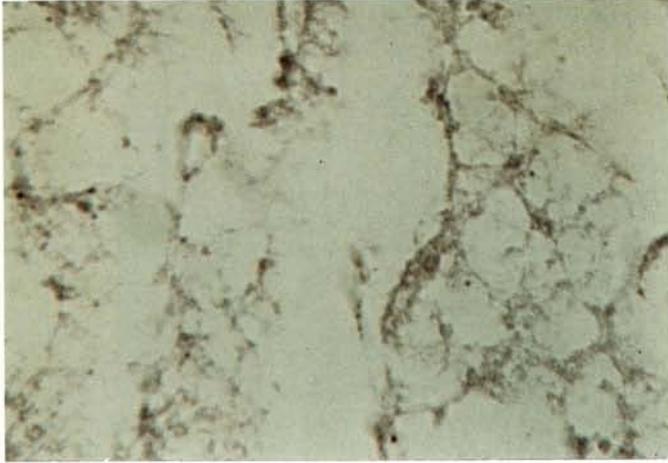


Abb. 3: Sofort nach der Implantation werden die Poren des Neuro-Patches zunächst mit einem schwach eiweißreichen Exudat versiegelt, was eine Liquorleckage verhindert (400 x).

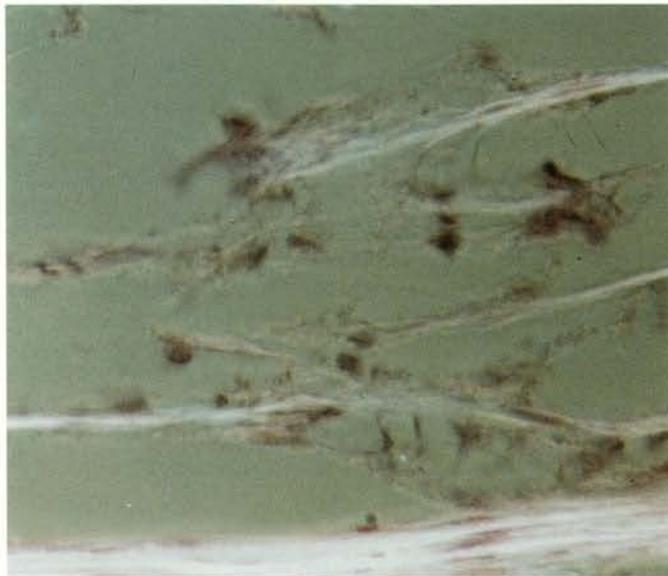


Abb. 4: Das von den Fibrozyten synthetisierte Kollagen ist nach 2 Monaten anfänglich zart und feinfibrillär. (Polarisiertes Licht, 360 x).

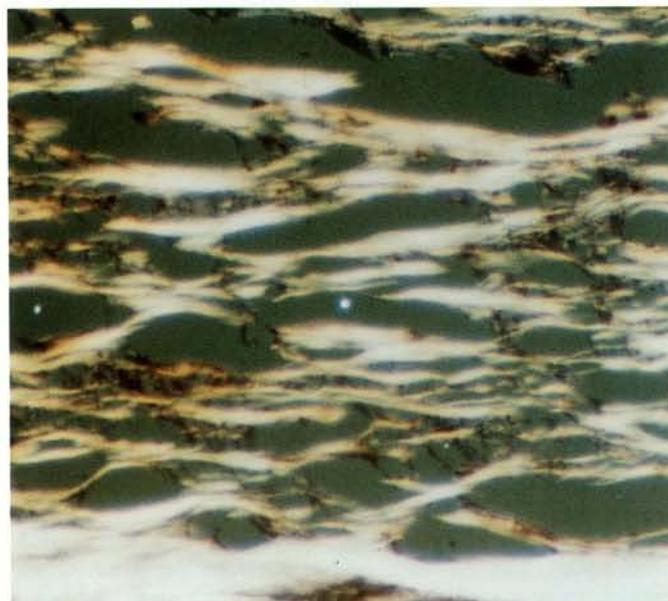


Abb. 5: Nach 18 Monaten sind alle Poren mit einem dichten Netz von Kollagenfasern durchzogen (Polarisiertes Licht, 135 x).

## Histologie der Neomembran (Hund)

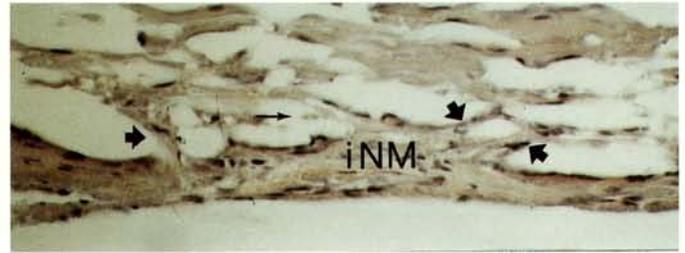


Abb. 6: Die innere Neomembran (iNM) bleibt auch nach einem Jahr dünn bis extrem dünn (hier 0,05 mm). Es bestehen zelluläre Verbindungen (Pfeile) zwischen der Membran und den in den Poren des Implantats angesiedelten Fibrozyten (250 x).

## Histologie der Einheilung des gesamten Implantats (Hund)

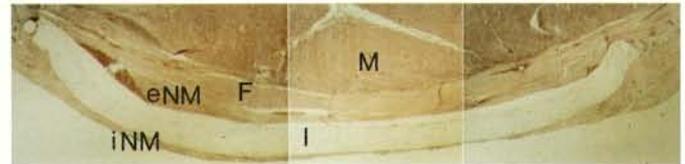


Abb. 7: Zwei Monate nach der Implantation ist der Neuro-Patch (I) reizlos eingeeilt und außen und innen von dünnen Neomembranen umgeben. Bei experimenteller Implantation ist die äußere (externe) Neomembran (eNM) von der Faszie (F) des M. temporalis (M) nicht zu unterscheiden. Abnormale Zellinfiltrationen wurden nicht beobachtet (iNM innere Neomembran). (Montage von 3 Aufnahmen, 40 x).

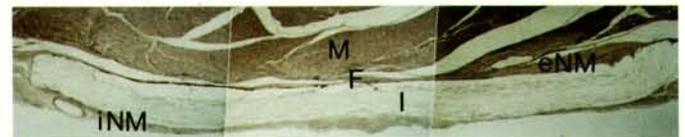


Abb. 8: Nach 6 Monaten weist das Implantat (I) nur individuell bedingte Veränderungen auf. Bei dieser Probe ist sowohl die äußere Neomembran (eNM), als auch die Faszie (F) des Muskels (M) relativ dünn, während die innere Neomembran (iNM) etwas prominenter ist (Montage von 3 Aufnahmen, 40 x).

## Klinische Prüfungen

Der Neuro-Patch wurde als Duraersatzmaterial an **fünf Neurochirurgischen Abteilungen** klinisch untersucht.

In einer prospektiven Studie wurden bisher insgesamt 270 Patienten mit einem PUR-Implantat versorgt. Dabei standen im Hinblick auf Eignung des PUR-Vlieses als Duraersatzmaterial die Einheilungseigenschaften, Komplikations- und Infektionsraten im Vordergrund. Als weiteres Hauptkriterium wurden die Handhabungseigenschaften untersucht.

Bisher liegen bei 176 Neuro-Patch-Patienten Langzeitergebnisse (6, 12 Monate) vor, die für die vorliegende Betrachtung herangezogen wurden.

Die Implantate wurden zur Deckung von zerebralen, zerebellären und spinalen Duralücken verwendet, die z. B. nach Exstirpation von Tumoren entstehen.

Eine Übersicht über alle **Indikationen** zeigt die folgende Tabelle:

Indikation	Neuro-Patch
Gliome	55
Ependymome	1
Neurinome	14
Meningeome (spinale und zerebrale)	48
Mesodermale Tumoren (Angioblastome, Gliosarkome)	7
Kraniopharyngeome	1
diverse metastasierende Tumoren	17
Epidermoid	1
Aneurysma	8
Liquorfistel	2
andere (Blutung, Nekrose, Gefäßkompression, Arnold-Chiari-Syndrom)	14

Die **Geschlechtsverteilung** war mit 48% Frauen und 52% Männern ausgewogen. Das **Alter** der Patienten lag zwischen 6 Jahren und 81 Jahren, wobei der Median der Verteilungen etwas über 50 Jahre liegt. Die **Körpergröße** reichte von 132 cm bis 192 cm, das **Körpergewicht** lag im Bereich zwischen 25 kg und 114 kg. Die Verteilung der Parameter innerhalb der Zentren war nicht immer gleich, da in zwei Zentren gehäuft Kinder behandelt werden.

Die **Operationsdauer** betrug bei beiden Gruppen im Mittel etwas über 5 Stunden.

Die Duradefekte wurden durch ein entsprechend großes Implantat von einer Größe zwischen 2x2 cm und 6x14 cm gedeckt. Dabei wurde das Implantat ausgehend von Haltefäden an den Ecken durch fortlaufende Naht mit nichtresorbierbarem Nahtmaterial eingenäht und fakultativ mit Fibrinkleber zusätzlich geklebt.

## Handhabungseigenschaften

Intraoperativ erfolgte eine **Beurteilung der Handhabungseigenschaften** der Implantate hinsichtlich Schneidbarkeit, Dicke, Modellierbarkeit und Nähbarkeit anhand subjektiver Kriterien (gut, mittel, schlecht) sowie der Nahtausrißfestigkeit und Liquordichtigkeit.

- Bei der **Schneidbarkeit** wurden 96% der Implantate mit gut bewertet und 4% als mittel eingestuft.
- Die **Modellierbarkeit** wurde in 48% der Neuro-Patches als gut, bei 48% als mittel und nur 4% als schlecht bezeichnet.
- Die **Dicke** des Implantatmaterials wurde in 16% mit mittel und 84% mit gut beurteilt.
- **Liquordichtigkeit** war in 97% der Fälle gegeben.
- Ein **Nahtausriß** wurde bei 3% der Fälle (1 Patch) beobachtet.

## Komplikationsrate

Es traten die in der Neurochirurgie bekannten Komplikationen auf, die jedoch in keinem Zusammenhang mit dem Implantat Neuro-Patch standen.

## Histologische Untersuchungen

Bei Reoperationen auf Grund von Tumorrezidiven konnten 5 Biopsien des implantierten PUR-Vlieses gewonnen werden. Die Implantationsdauer betrug 3 Wochen, 2, 3, 4 und 7 Monate. Die untersuchten Neuro-Patch-Implantate erwiesen sich als sehr gut integriert und „vitalisiert“. Bereits nach wenigen Wochen waren Fibrozyten eingewandert. Bei den durchgeführten histologischen Untersuchungen liegen keinerlei Hinweise auf Immun- oder Abstoßungsreaktionen sowie Entzündungsreaktionen vor.

Die histologischen Untersuchungen bestätigen die positiven Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen.

## Befunde nach klinischer Implantation

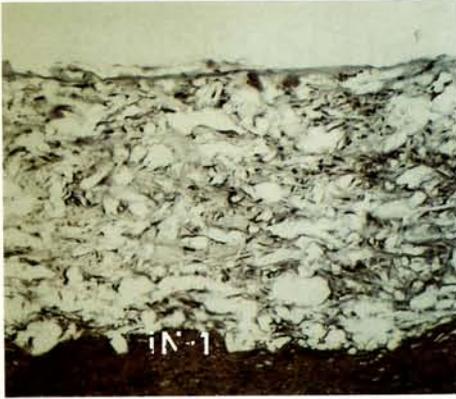


Abb. 9: Trotz Nachbestrahlung sind bei diesem Patienten nach 3 Monaten von einer inneren Neomembran (iNM) aus in alle Poren des Implantats Fibroblasten eingewandert (135 x).

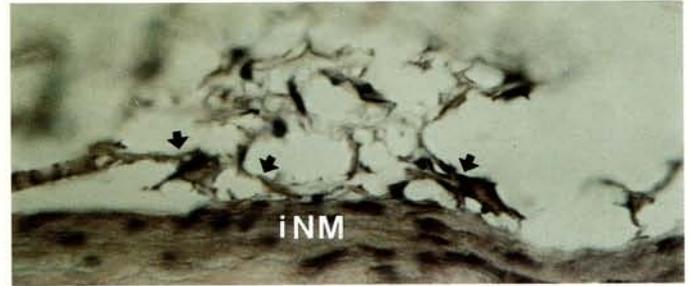


Abb. 12: Die innere Neomembran (iNM) wird auch hier durch kommunizierende Zellausläufer und Stränge von Kollagenfasern (Pfeile) in den Poren des Implantats verankert (360 x).

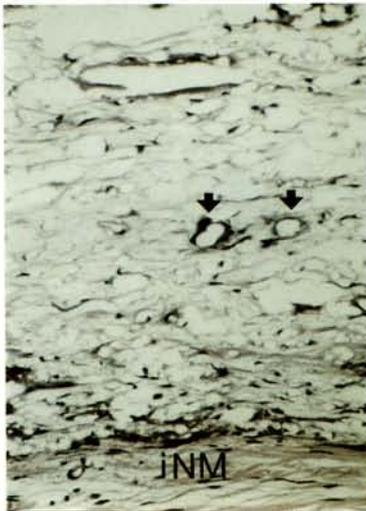


Abb. 10: Nach 4 Monaten hat sich bei diesem Patienten eine zarte innere Neomembran (iNM) gebildet, von der aus in die Poren des Implantats reichlich Fibroblasten eingewandert und einige Kapillaren (Pfeile) eingesproßt sind (220 x).



Abb. 13: Sieben Monate nach Implantation sind einige Nahtfäden von einem dünnen Schleier der inneren Neomembran überdeckt, andere von der Membran gänzlich maskiert.



Abb. 11: Im gleichen Präparat (4 Monate) beweist die Aufnahme im polarisierten Licht zudem, daß von den vitalen Zellen nicht nur zarte Kollagenfasern, sondern bereits auch dichtere Kollagenbündel (Pfeile) gebildet wurden (220 x).

## Schlußfolgerung und Bewertung

Der vorliegende Neuro-Patch wurde toxikologisch an mehreren Spezies überprüft. Dabei konnte kein Hinweis auf eine akute, subakute oder chronische Toxizität nach Injektion oder Implantation festgestellt werden.

Der Neuro-Patch erwies sich im Langzeitversuch (6 Jahre) als absolut biostabil.

Die gute Verträglichkeit der Neuro-Patch-Implantate wurde in mehreren Tierversuchsreihen sowie klinischen Prüfungen gezeigt.

Das Einwachsen von Bindegewebe in die Implantate erfolgt rasch und ohne Immun- oder Abstoßungsreaktionen. Der Neuro-Patch wird vollkommen „vitalisiert“.

Auf Grund der vorliegenden tierexperimentellen Ergebnisse und klinischen Untersuchungen ist daher der Neuro-Patch für eine breite Anwendung am Menschen sehr gut geeignet. Eine Anwendung als Dura mater-Ersatz im Bereich der Neurochirurgie ist auch wegen der guten Handhabungseigenschaften zu empfehlen.

