



## Schlussbericht

**Forschungsvorhaben 14**  
„Transkatheter Aorten- und Venenklappenprothesen“

**Teilvorhaben der Universitätsmedizin Rostock**  
„Polymere Mehrkomponentensysteme für  
artifizielle Aorten- und Venenklappenprothesen unter  
besonderer Berücksichtigung anatomischer Details und  
klinischer Aspekte“

**FKZ 03ZZ0924A**

**Förderzeitraum 1.1.2019 – 31.12.2022**

im Unternehmen Region-Programm  
„Zwanzig20 – Partnerschaft für Innovation“  
des Bundesministeriums für Bildung und Forschung



GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt beim Autor.

**Verbundpartner:**

Antragsteller/Einrichtungen		Ansprechpartner	Hauptarbeitspunkt
<b>CORTRONIK GmbH Rostock</b>	COR	Dr. C. Momma, M. Bosselmann	AP 1, 3, 4, 6
<b>Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Max Schaldach-Stiftungsprofessur für Biomedizinische Technik</b>	MSBT	Prof. Dr. B. Hensel, Dr. A. Rzany	AP 1,3,4,5,6
<b>Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V.</b>	IIB	Dr. M. Stiehm, Prof. Dr. K.-P. Schmitz, Dr. S. Kaule	AP 1, 3, 4, 5, 6
<b>Leibniz-Institut für Polymerforschung Dresden e.V. (IPF)</b>	IPF	Prof. Dr. C. Werner, Dr. M. Nitschke	AP 2
<b>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Herz-, Thorax, Transplantations- und Gefäßchirurgie</b>	MHH HTTG	Prof. Dr. A. Haverich, Dr. T. Schilling	AP 2, 6, 7
<b>Universitätsmedizin Rostock</b>			
Institut für Anatomie	ANAT UR	Prof. Dr. A. Wree, Dr. J. Keiler	AP 4
Institut für Biomedizinische Technik	IBMT	Dr. S. Illner, Prof. Dr. N. Grabow	AP 1, 2, 3, 4, 5, 6
Zentrum für Innere Medizin, Abt. Kardiologie	Kardio UR	Prof. Dr. H. Ince	AP 4, 6
In Kooperation mit Vivantes Kliniken im Friedrichshain und Am Urban Berlin, Klinik für Innere Medizin Kardiologie u. konservative Intensivmedizin			



## Inhalt

1. Aufgabenstellung .....	1
2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde.....	3
3. Planung und Ablauf des Vorhabens.....	4
4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde .....	7
5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen .....	13
6. Verwendung der Zuwendung und erzieltes Ergebnis .....	13
7. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises.....	14
8. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit.....	14
9. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans.....	15
10. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen.....	16
11. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse .....	18
12. Anhang zu Punkt 6 – Ausführliche Darstellung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ereignisse.....	24



## 1. Aufgabenstellung

Partnerübergreifend befasste sich das Forschungsvorhaben 14 mit der Entwicklung von innovativen Aorten- und Venenklappenprothesen, unter Applikation vergleichbarer Entwicklungs- und Untersuchungsprinzipien zur Ausnutzung erheblicher Synergieeffekte, die sich aufgrund ähnlicher Funktionalität beider Implantate ergeben. Durch die Zusammenführung der Expertise und die Erfahrungen aus der Entwicklung beider Implantatanwendungen, nicht zuletzt durch die vorangegangenen Forschungsvorhaben 2 und 4, wurden übergreifende Ansätze entwickelt und Verbundeffekte in übergeordneten Plattformentwicklungen optimal genutzt, siehe Abb. 1.

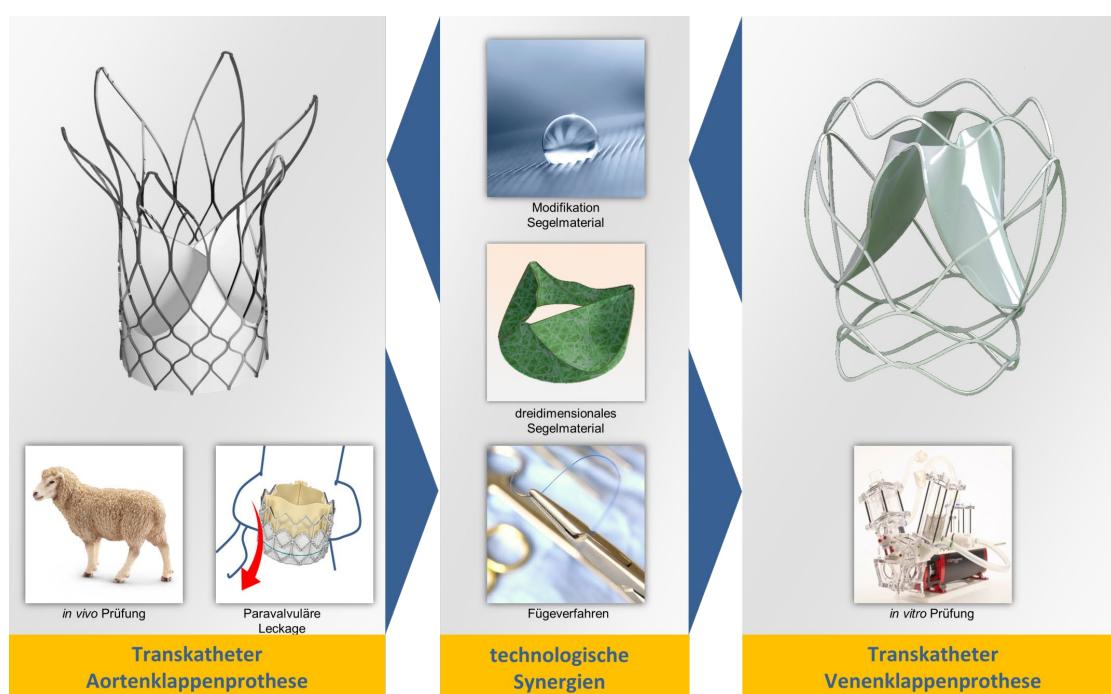


Abb. 1: Struktur des Forschungsvorhabens: Aufbauend auf methodischen Forschungsinhalten zur Entwicklung innovativer Aorten- und Venenklappenmaterialien sowie Fügeverfahren werden Forschungsergebnisse zum Applikationsfeld der Aortenklappen- oder Venenklappenprothese transferiert. Ergebnisse aus Entwicklungen und Erprobung an der Aortenklappen- und Venenklappenprothese werden wiederum zur Optimierung methodischer Aspekte rückgekoppelt.

Im Umfeld international ausgewiesener klinischer Partner und Industriepartner wurden folgende Synergieeffekte geschaffen:

- Identifikation und Entwicklung von artifiziellen und biologischen Klappenmaterialien für die Aortenklappen- bzw. Venenklappenprothese
- Neuartige Modifikationen von Klappenmaterialien
- Optimierung des Fügeverfahrens von Aorten- bzw. Venenklappe und Stent.

Die dauerhafte Funktionalität der Prothesen ist vor allen Dingen für den zukünftigen Einsatz auch bei jüngeren Patienten von höchster Bedeutung, um risikoreiche, belastende und kostenintensive Wiederholungseingriffe zu vermeiden. Dies gilt mittlerweile auch für Patienten, bei denen kein offenchirurgischer, sondern ein interventioneller Aortenklappenersatz vorgenommen werden soll. Die Indikation für die Applikation von Transkatheter-Aortenklappenprothesen hat in der Zwischenzeit eine erhebliche Erweiterung erfahren, sodass zunehmend jüngere Patienten mit interventionell implantierbaren Aortenklappenprothesen versorgt werden. Für die aktuell verfügbaren transkatheterbasierten Modelle, ebenso wie für konventionelle biologische Aortenklappenprothesen, die aus glutaraldehydfixiertem porcinen oder bovinen Perikard bestehen, ist bekannt, dass nach 15-20 Jahren eine kalzifizierende Degeneration einsetzt. Es ist daher zu erwarten, dass sich zahlreiche der mit Transkatheter-Herzkloppenprothesen versorgten Patienten zukünftig einem Wiederholungseingriff unterziehen müssen. Mit regenerativen Klappenprothesen auf Basis dauerhafter oder biodegradierbarer Polymere würden den Aortenklappenzatienten risikoreiche Re-Operationen erspart werden können.

Die Innovation setzt bei Venenklappenprothesen bereits bei der Erstellung eines funktionsfähigen Prototyps an, da zurzeit kein interventionell zu applizierendes Implantat auf dem Markt erhältlich ist und bisherige Prototypen nach kurzer Zeit versagten. Der wissenschaftliche Anspruch ist hier besonders hoch, da es mangels erfolgreicher anderer Lösungen kaum Ansätze zur Orientierung gibt. Eine erste klinisch einsetzbare Lösung stellt dementsprechend eine Sprunginnovation dar.

Die wesentlichen Arbeitsziele des UMR-Teilvorhabens fokussieren sich auf die folgenden drei Entwicklungsstränge:

[Entwicklung von artifiziellen Aorten- oder Venenklappenersatzmaterialien sowie deren Oberflächenmodifikation:](#)

Ein wesentliches Ziel ist die Entwicklung mehrkomponentiger Faservliese mittels Elektrospinning. Dabei werden Vliesstrukturen erzeugt, bei denen unterschiedliche Polymere und Fasermorphologien miteinander kombiniert werden. Für die Herstellung von Nanofaservliesen sind morphologische Parameter, wie unter anderem Faserverteilung, Faserdicke und -dichte von Bedeutung. Notwendige Zielkennwerte dieser und weiterer Parameter ergeben sich aus mechanischen Kenngrößen von humanen Aortenklappensegeln ( $\sigma_M = \text{ca. } 2,5 \text{ MPa}$ , bei 20 % Dehnung). Daneben werden die biologisch relevanten Eigenschaften der Vliesstrukturen entwicklungsbegleitend erarbeitet. Anhand der Ergebnisse der anatomisch-morphologischen Untersuchungen von Körperspenderherzen werden einerseits morphometrische 3D-Modelle des humanen Aortenklappengesamtkomplexes und 3D-Topographien der Kalzifizierungsplaques erstellt. Zum anderen werden mit der histomorphologischen Analyse die differenziellen Faserverläufe (z.B. Kollagen I, III & VI), Verteilung der Zelltypen und

Oberflächeneigenschaften (endothelial/ subendothelial) des humanen Aortenklappenkomplexes aufgeklärt. Die Zielparameter werden in der Prozessführung derart ausgearbeitet, dass eine Reproduktion eingestellter Eigenschaften möglich ist.

Im Rahmen der Prototypisierung werden für beide Implantatanwendungen dreidimensionale Formkörper zur Vliesbeschichtung erarbeitet. Diese können mit Hilfe von anatomisch-histologischen und zellbiologischen Untersuchungen von nativen Aortenklappen genauer in z.B. Dicke, Dickenverteilung, Anisotropie, Geometrie usw. spezifiziert werden.

Auf Grundlage bereits bestehender Oberflächenfunktionalisierungen werden in Zusammenarbeit mit dem Verbundpartner IPF nach Quantifizierung der Funktionalisierungsschritte Prozessprotokolle für eine verbesserte Funktionalisierung in Quantität, Reproduktion und nachträgliche Prozessierbarkeit angestrebt.

#### [Entwicklung von Sealing-Konzepten zur Verhinderung von paravalvulären Leckagen:](#)

Zur Adressierung aktueller Problemstellungen, wie der paravalvulären Leckage, liegt das Ziel in der Entwicklung quellbarer Hybridhydrogele für den Einsatz als Sealing-Konzept. Für ein funktionales Sealing werden relevante Parameter der hergestellten Hybridhydrogele, wie die Quellzeit, die maximale Ausdehnung bei Quellung sowie Requellung nach Trocknung, in enger Abstimmung mit der vorgenommenen Kartierung an die morphologischen Kennwerte nativer Aortenannuli eingestellt. Orientierend werden zu Beginn vereinfachte Annulusmodelle angenommen.

#### [Entwicklung innovativer Fügeverfahren zur Anbindung der Aorten- oder Venenklappenmaterialien an den Klappenstent:](#)

Die Erarbeitung eines nahtfreien Fügeverfahrens zur Konnektierung von artifiziellem Klappenmaterial und Stentgerüst stellt ein weiteres Ziel dar. Hierzu werden verschiedene Ansätze verfolgt und auf ihre Eignung geprüft. Ziel ist es, ein geeignetes Verfahren in der Prototypisierung anzuwenden.

## **2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde**

RESPONSE verfolgte mit der Optimierung und Neuentwicklung von innovativen Implantaten das allgemeine Ziel, die von der immer älter werdenden Bevölkerung geforderte unabhängige Lebensführung mit einer hohen Lebensqualität zu sichern. Durch das Bestreben des Konsortiums, neue regenerative Therapiekonzepte für das Herz-Kreislauf-System, Auge und Ohr zu entwickeln, werden auch die Bedürfnisse der jüngeren Patienten berücksichtigt, was von großer gesellschaftlicher und gesundheitsökonomischer Bedeutung ist.

In der RESPONSE-Strategieentwicklung liefert die Universitätsmedizin Rostock (UMR) innerhalb von Forschungsvorhaben 14 aufbauend auf den Forschungsvorhaben 2 und 4 übergreifend nutzbare Ergebnisse für Implantatinnovationen im Bereich des Herz-Kreislauf-Systems und legt damit die wissenschaftlichen und technologischen Grundlagen der

angestrebten gesellschaftlichen Wertschöpfung auf dem Weg vom Forschungsergebnis zum Medizinprodukt. Gemeinsam mit den auf diesen Gebieten ausgewiesenen Unternehmenspartnern ist der strategische Beitrag dieses Forschungsvorhabens die Identifikation von Innovationen, insbesondere in den Bereichen regenerationsfähiger Implantate, Oberflächenmodifikationen für Implantate und Implantatprüfung.

### **3. Planung und Ablauf des Vorhabens**

Die geplanten Arbeitspakete der Universitätsmedizin Rostock innerhalb des Forschungsvorhabens 14 konnten erfolgreich bearbeitet werden. Die mit Antragstellung zur Verlängerung und Aufstockung des Teilverhabens der UMR zur Minderung der Folgen der Pandemie angepasste zeitliche Planung der Arbeitspakete und Meilensteine entspricht dem aktuellen Stand und ist im Folgenden dargestellt, Tab. 1.

Tab. 1: Arbeitsplanung für das Teilverfahren der Universitätsmedizin Rostock im Forschungsvorhaben 14

		2019	1   2   3   4   5   6   7   8   9   10   11   12   13   14   15   16   17   18   19   20   21   22   23   24   25   26   27   28   29   30   31   32   33   34   35   36   37   38   39   40   41   42   43   44   45   46   47   48	2020	2021	2022
<b>AP 1</b>	<b>Entwicklung der Herz- und Venenklappenmaterialien</b>					
AP 1.5	Elektrogesponnene Mehrkomponentensysteme als Aorten- oder Venenklappenstrukturen (IBMT)					
AP 1.8	Qualitäts sicherung und Prototypisierung der polymeren Aorten- oder Venenklappenstrukturen (IBMT)					
<b>AP 2</b>	<b>Behandlung und Charakterisierung der Aorten- oder Venenklappenmaterialien</b>					
AP 2.1	Oberflächenfunktionalisierung und Sterilisation polymerer Aorten- oder Venenklappenmaterialien (IBMT)					
<b>AP 3</b>	<b>Konkettierung von Klappennmaterial und Stentstruktur</b>					
AP 3.3	Nahlfreies Fügen für elektrogesponnener Aorten- oder Venenklappenmaterialien (IBMT)					
<b>AP 4</b>	<b>Sealing-Konzepte zur Vermeidung paravalvärer Leckagen</b>					
AP 4.1	Karierung der Verkalkung des aortalen Annulus sowie der Aortenwurzel (ANAT UR)					
AP 4.2	Differentielle 3D-Morphometrie humarer Aortenklappen (ANAT UR)					
AP 4.3	Histostrukturelle Charakterisierung der Faserkomponenten humerer Aortenklappen (ANAT UR)					
AP 4.4	Hybridhydrogels zur Vermeidung der paravalvären Leckage (IBMT)					
AP 4.9	Korrelation qualitativer und quantitativer Regurgitationsmessungen (Kardio UR)					
<b>AP 5</b>	<b>Entwicklung und <i>in vitro</i> Testung einer Transkatheter-Venenklappenprothese</b>					
AP 5.1	Prototypisierung polymerer, nahtlos gefügter Venenklappenprothesen (IBMT)					
<b>AP 6</b>	<b>Entwicklung und <i>in vitro</i> Testung einer Transkatheter-Aortenklappenprothese</b>					
AP 6.2	Prototypisierung elektrogesponnener, nahtlos gefügter Aortenklappenprothesen (IBMT)					
AP 6.7	Anforderungen regenerativer Transkatheter-Aortenklappen aus klinischer Sicht (Kardio UR)					
AP 6.8	Bewertung der Applizierbarkeit neuartiger Transkatheter-Aortenklappen aus klinischer Sicht (Kardio UR)					
AP 6.9	Entwicklung einer Selektionsmatrix zur Auswahl von Transkatheter-Aortenklappen unter Einbeziehung hämodynamischer Kriterien (Kardio UR)					
<b>MS1</b>	Entwicklung innovativer Klappennmaterialien					
<b>MS2</b>	Entwicklung von Sealing-Konzepten zur Vermeidung paravalvärer Leckagen					
<b>MS3</b>	Konzepte zur Konnektierung von Klappennmaterial und Stent					
<b>MS4</b>	Prototypisierung zur <i>in vivo</i> und <i>in vitro</i> Testung					

## **Meilensteine im Berichtszeitraum**

Alle Beiträge der UMR zu den geplanten Meilensteinen konnten entsprechend der angepassten und vom Projektträger genehmigten zeitlichen Planung erreicht werden, Tab. 2.

Tab. 2: Meilensteinplanung für das Teilvorhaben der Universitätsmedizin Rostock im Forschungsvorhaben 14

MS Nr.	Meilensteine	betreffende Arbeitspakete
Zeitpunkt	techn. Zielparameter	
<b>MS 1</b>	<b>Entwicklung innovativer Klappenmaterialien</b>	<b>AP 1, 2</b>
Monat 12	<p><b>Ziel:</b> Entwicklung erster Klappenmaterialien mit festgelegter Qualitätssicherheit</p> <p><b>Entscheidungspunkt:</b> Entsprechend der festgelegten Qualitätskriterien, wie bspw. Faserstruktur, -dicke und -dichte für die Vliesstrukturen, werden die angestrebten Klappenmaterialien mit ausreichender Qualitätssicherheit hergestellt, dass eine Prototypisierung erfolgen kann. Hierbei kann es sich um zwei- oder dreidimensionale Vliesstrukturen handeln.</p> <p><b>Beitrag des Teilvorhabens UMR:</b> Bereitstellung erster Faservliesstrukturen zur Fertigstellung von TAVI-Prothesenprototypen.</p>	
<b>MS 2</b>	<b>Entwicklung von Sealing-Konzepten zur Vermeidung paravalvulärer Leckagen</b>	<b>AP 4</b>
Monat 36	<p><b>Ziel:</b> Das Sealing-Konzept steht für eine Prototypisierung zur Verfügung</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen entwickelter Sealing-Konzepte, wird ein geeignetes Konzept für die Prototypisierung eines Klappenimplantats vorgesehen.</p> <p><b>Beitrag des Teilvorhabens UMR:</b> Bereitstellung eines thermoresponsiven Hydrogels für die Sealing-Prototypisierung; Kartierung auftretender Kalzifizierungen in humarer Aortenklappen als Grundlage zur Herstellung des technischen Modells durch den IIB</p>	
<b>MS 3</b>	<b>Konzepte zur Konnektierung von Klappenmaterial und Stent</b>	<b>AP 3</b>
Monat 36	<p><b>Ziel:</b> Ein geeignetes Fügeverfahren kann für den Einsatz an einer Klappenprothese erprobt werden</p> <p><b>Entscheidungspunkt:</b> Entsprechend geeigneter Kriterien, wie bspw. der mechanischen Festigkeit, soll im nächsten Schritt an einer Klappenprothese das Fügeverfahren angewendet und hydromechanisch getestet werden</p> <p><b>Beitrag des Teilvorhabens UMR:</b> Bereitstellung erster Konzepte zu nahtloses Fügeverfahren für polymere Klappenprothesen</p>	
<b>MS 4</b>	<b>Prototypisierung zur <i>in vivo</i> und <i>in vitro</i> Testung</b>	<b>AP 1,5,6</b>
Monat 42	<p><b>Ziel:</b> Es werden Prototypen der Venenklappenprothese und der Aortenklappenprothese zur <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i> Testung erzeugt.</p> <p><b>Entscheidungspunkt:</b> Es existieren Methoden der stabilen und reproduzierbaren Prozessführung für die Herstellung geeigneter Prototypen</p> <p><b>Beitrag des Teilvorhabens UMR:</b> Bereitstellung von 2D-Vliesstrukturen der Aortenklappenmaterialien für die <i>in vivo</i> Testung und Bereitstellung erster 3D-Prototypen der Aortenklappenprothesen mit nahtfreier Fügung zur <i>in vitro</i> Testung. Fertigungsmethoden und Materialentwicklung ist zur Prototypisierung der Venen-klappen gebrauchsfertig.</p>	

#### 4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

**Minimalinvasiv implantierbare Transkatheter-Aortenklappen.** Herzklappenvitien stellen in der alternden Bevölkerung ein zunehmendes Problem dar. Durch die Einführung der TAVI konnte einem neuen Patientenkollektiv von bislang inoperablen Patienten die Therapie des Aortenklappenersatzes verfügbar gemacht werden [1]. Dabei ist die Zahl der TAVI im Vergleich zu offen-chirurgischen Eingriffen von 2009 bis 2018 um das Achtfache in Deutschland gestiegen. Zudem teilt die FDA in einer Pressemitteilung im August 2019 mit, dass nicht mehr nur Patienten mit einem hohen Operationsrisiko, sondern auch Patienten mit einem geringen Sterberisiko, mit TAVI-Prothesen behandelt werden können.

Der Markt für TAVI-Prothesen war durch die Erwartung eines erheblichen Anstiegs geprägt, trotz zuletzt pandemiebedingt rückläufiger Eingriffe in Deutschland [3]. Prognostizierende Studien gehen davon aus, dass sich die Anzahl schwergradiger Aortenklappenstenosen durch die größer werdende Anzahl älterer Patienten (>70 Jahre) in USA und Europa bis zum Jahr 2050 verdoppeln wird [4,5]. Entwickler, Ärzte und andere Institutionen des Gesundheitssystems sehen sich dabei einer Vielzahl von großen Herausforderungen gegenübergestellt.

Von einem technischen Standpunkt aus ist die Dauerfestigkeit der Transkatheter-Aortenklappenprothesen *in vivo* sicherlich eine der wichtigsten zukünftigen Herausforderungen. Erste klinische Ergebnisse nach 7 Jahren Implantationsdauer zeigen, dass zumindest die erste Generation der Transkatheter-Aortenklappenprothesen, d.h. die CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) sowie die Edwards Sapien (Edwards Lifescience, Irvine, CA, USA) noch deutliches Potenzial zur Verbesserung aufweisen [6].

- [1] AQUA-Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, Qualitätsreport 2014.
- [2] Deutsche Herzstiftung e.V. Deutscher Herzbericht 2016: Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. Frankfurt am Main 2016.
- [3] Deutsche Herzstiftung e.V. Deutscher Herzbericht 2021: Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. Frankfurt am Main 2021.
- [4] Durko AP, Osnabrugge RL, Kappetein AP. Long-term outlook for transcatheter aortic valve replacement. Trends in cardiovascular medicine 2017.
- [5] d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. European heart journal 2016; 37: 3515–3522.
- [6] Arora S, Ramm CJ, Misenheimer JA, Vavalle JP. Early transcatheter valve prosthesis degeneration and future ramifications. Cardiovascular diagnosis and therapy 2017; 7: 1–3.

**Minimalinvasiv implantierbare Transkatheter-Venenklappenprothese.** Im Rahmen des RESPONSE Forschungsvorhabens 4 wurden Längsschnittdaten bzgl. der Erkrankungen Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis der unteren Extremitäten, das postthrombotische Syndrom und das Ulcus cruris venosum ausgewertet. Für das Jahr 2015 konnte eine Anzahl von etwa 5.200 Operationen an den tiefen Venen der unteren Extremitäten ermittelt werden. Darüber hinaus kommt es zu folgenden Neuerkrankungen: Venenthrombose: 7.700

Patienten, postthrombotisches Syndrom: 22.300 Patienten und Ulcus cruris venosum: 38.100 Patienten. Diese Patientenkohorte profitiert potenziell von einer Behandlung der venösen Insuffizienzen. Zur Therapie dieser Patientenkohorte steht derzeit kein Transkatheter-basiertes Venenklappenimplantat zur Verfügung. Bisher erprobte Prototypen unterscheiden sich stark im Design, Material der Klappe und der Stützstruktur sowie der Funktionalität [1-3]. Bisher wurde nur ein Venenklappenprototyp an einer kleinen Patientenkohorte erprobt [4,5]. Die Ergebnisse sind dennoch als positiv zu bewerten. Allerdings gehen mit der Verwendung von porciner Submukosa als xenogener Matrix für ein besiedelbares Klappensmaterial die bekannten Risiken und Einschränkungen für die Patienten einher, die mit innovativen, polymerbasierten Materialien vermieden werden könnten.

- [1] Gomez-Jorge J, Venbrux AC, Magee C. Percutaneous deployment of a valved bovine jugular vein in the swine venous system: a potential treatment for venous insufficiency. *J Vasc Interv Radiol.* 2000;11:931-936.
- [2] De Borst GJ, Teijink JA, Patterson M, et al. A percutaneous approach to deep venous valve insufficiency with a new self-expanding venous frame valve. *J Endovascular Ther.* 2003;10:341-349.
- [3] Gale SS, Shuman S, Beebe HG, et al. Percutaneous venous valve bioprostheses: initial observations. *Vasc Endovasc Surg.* 2004;38:221-224
- [4] Pavcnik D, Uchida B, Kaufman J, Keller FS, Rösch J. Percutaneous venous valve implantation in management of chronic deep venous insufficiency: an overview of our experimental work and early clinical experience. *Ces Radiol.* 2007; 6 1(2):129-137.
- [5] Pavcnik D, Uchida B, Kaufman J, Hinds M, Keller FS, Rösch J. Percutaneous management of chronic deep venous reflux: review of experimental work and early clinical experience with bioprosthetic valve. *Vasc Med.* 2008;13(1):75-84.

[Konzepte zur Vermeidung paravalvulärer Leckagen bei Transkatheter-Aortenklappenprothesen](#). Transkatheter-Aortenklappen der ersten Generation konnten die benötigte Abdichtung im Annulusbereich des Ventrikels nicht zufriedenstellend erreichen. Mit der zweiten Generation konnten bereits deutliche Verbesserungen erzielt werden. Obwohl die klinischen Ergebnisse der TAVI zunehmend vielversprechender sind, bleibt die paravalvuläre Regurgitation (engl. paravalvular leakage, PVL), d.h. die diastolische Leckage zwischen Aortenklappenprothese und Gefäßwand der Aorta, eine der postoperativen Hauptkomplikationen [1,2]. Mit einer schwerwiegenden PVL ist eine stark erhöhte 1- sowie 3-Jahres-Mortalität verbunden [3,4]. Geometrische Unterschiede zwischen aortalem Annulus und Aortenklappenprothese, die in den meisten Fällen durch eine starke Kalzifizierung des Annulus, dessen Ovalität oder aber kongenital fehlgebildete, bikuspide Klappentaschen hervorgerufen werden, sind in der Regel ursächlich für eine ausgeprägte PVL [5,6]. Bisherige Konzepte zur Vermeidung der PVL nutzen meist eine zusätzliche Komponente am einflussseitigen Ende der Aortenklappenprothese als eine Art Schirm oder Dichtlippe aus Polymer, wie z.B. Polytetrafluorethylen (PTFE), Polycarbonat-basiertem Polyurethan oder einem quellbaren Material [7–10]. Langzeitdaten zur Bestätigung dieser PVL-Konzepte liegen nicht vor.

- [1] Figulla HR, Webb JG, Lauten A, Feldman T. The transcatheter valve technology pipeline for treatment of adult valvular heart disease. *European heart journal* 2016; 37: 2226–2239.
- [2] Eggebrecht H, Mehta RH. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany 2008-2014: On its way to standard therapy for aortic valve stenosis in the elderly? *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2016; 11: 1029–1033.

- [3] Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): A randomised controlled trial. *The Lancet* 2015; 385: 2485–2491.
- [4] Houghton D, Jones TW, Cassidy S, et al. The effect of age on the relationship between cardiac and vascular function. *Mechanisms of ageing and development* 2016; 153: 1–6.
- [5] Abdelghani M, Tateishi H, Miyazaki Y, et al. Angiographic assessment of aortic regurgitation by video-densitometry in the setting of TAVI: Echocardiographic and clinical correlates. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2017.
- [6] Kong WKF, van Rosendael PJ, van der Kley F, et al. Impact of Different Iterations of Devices and Degree of Aortic Valve Calcium on Paravalvular Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology* 2016; 118: 567–571.
- [7] Menk A, Mosher S, Duffy N, inventors; Medtronic. Anti-paravalvular leakage components for transcatheter valve prosthesis. PCT/US2014/010734. 2014 Jan 8.
- [8] Seguin J, Georg B, inventors; CoreValve. Prosthetic valve for transluminal delivery. 10-412,634. 2003 Apr 10.
- [9] Yohan Z, Gurovich N, Felsen B, Pelled I, Meiri O, inventors; Edwards Lifescience. Paravalvular sealing for transcatheter heart valve. 13/549,068. 2012 Jul 13.
- [10] Spenser B, Benichou N, Bash A, inventors; Edwards Lifescience PVT, Inc. Paravalvular Leak Detection, Sealing and Prevention. 05769359.0. 2005 Jun 30.

**Verfahren zum Konnektieren von Klappe und Stentstruktur.** Allen Transkatheter-Klappenprothesen ist gemeinsam, dass die nativen Klappen- bzw. Skirtmaterialien mit dem Stützgerüst verbunden werden müssen. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bisher kein nahtfreies Fügeverfahren existiert, welches einen dauerhaften Einsatz einer Klappenprothese erlaubt. Zudem stehen innovative Fügeverfahren immer im Zusammenhang mit innovativen und meist artifiziellen Klappenmaterialien.

**Alternative Klappenmaterialien.** Seit mehreren Jahrzehnten sind xenogene Biomaterialien das Material der Wahl als flexible biologische Klappenmaterialien sowohl im Bereich der SAVR (Surgical Aortic Valve Replacement) als auch bei der TAVR (Trans Aortic Valve Replacement). Im Bereich der Dichtung werden von diversen Klappensystemen bereits zusätzlich gewirkte und gewebte Polymere eingesetzt. Aktuelle Prothesen zeigen insbesondere hinsichtlich der Qualität, Verfügbarkeit und Dauerhaltbarkeit des verarbeiteten Perikards als Klappenmaterial noch Optimierungspotenzial. Verschiedene internationale Arbeitsgruppen und Firmen arbeiten daher an Werkstoffen und Verarbeitungsmethoden, um Perikard als Aortenklappenmaterial zu ersetzen. Der Einsatz synthetischer Polymere, hauptsächlich Polysiloxane [2], PTFE [3], Polyurethane [4,5], Styrol-Isopren-Butadien-Styrol-Polymer (SIBS) [6] oder Ethylen-Propylen-Kautschuk (EPR) [7], als Klappenmaterial wird intensiv untersucht [1]. In den letzten Jahren wurden verstärkt auch degradierbare Polymere für Tissue-Engineering-Ansätze verfolgt. Ziel dabei ist es, das Ersatzmaterial *in vitro* mit Zellen zu besiedeln, um auf diesem Weg ein funktionelles bioartifizielles Gewebe zu erzeugen, das weitestgehend dem Gewebe des Zielorganismus entspricht und damit immunologisch inert sein soll [8]. Bei Betrachtung regenerativer Ansätze, ist die Erzeugung fibrillärer Strukturen ein Hauptansatz in der Fertigung und das Elektrospinning ein hierzu häufig eingesetztes Verfahren [9,10].

Die *Technische Universität Eindhoven* entwickelt im Rahmen des Projekts „ImaValve“ eine regenerationsfähige Transkatheter-Aortenklappenprothese basierend auf einem elektro-gesponnenen Nanofaservlies. Zusammen mit dem Unternehmen *Xeltis* (Zürich, Schweiz) hat diese Arbeitsgruppe ein Nanofaservlies aus einem absorbierbaren Polyester-basierten Ureido-Pyrimidinon entwickelt, welches in ein Stentgerüst eingenäht wird [11]. Xeltis selbst entwickelt ein chirurgisches Konzept ohne Stent zur Regeneration der gesamten Aortenwurzel. Ein Implantat für die Pulmonalklappe wird bereits in klinischen Studien an pädiatrischen Patienten getestet, das Implantat für die Aortenklappe befindet sich in präklinischen Versuchen [12].

Das *Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik* in Stuttgart arbeitet an einem Tissue-Engineering basierten Ansatz eines Nanofaservlieses für Herzklappenmaterialien. Es wurde ein Nanofaservlies aus Poly(ethylenglykol)dimethylacrylat (PEGDMA) und Poly(L-Lactid) (PLLA) entwickelt, welches mit valvulären Endothel- sowie Interstitialzellen besiedelt wird [13].

Nach wie vor wird neben den vorgestellten degradierbaren Polymeren der Einsatz permanenter artifizieller Segelmaterialien verfolgt. Es existieren dabei nur wenige Arbeiten, die auf Nanofaservliesstrukturen basieren [14]. Bisher erprobte Prototypen werden weitestgehend durch klassische Verarbeitungstechnologien wie Formpressen, Dipcoating oder durch Tröpfchenabscheidung hergestellt [15]. Beispielsweise wird vom *University City College London* bei der TRISKELE Herzklappenprothese das Klappenmaterial aus Polyhedral-oligomeren-Silsesquioxan Nanopartikeln, die in eine Polycarbonat-basierte Polyurethanfolie inkorporiert sind, erforscht. Das Polymer wird in einem Mikro-Tröpfchen-Prozess auf eine 3D-Form sowie einen Stentrahmen aus Nitinol-Draht abgeschieden [16,17].

Eine weitere Materialklasse entsteht durch ein innovatives Verfahren, bei dem porcines Perikard zunächst mechanisch zerkleinert und homogenisiert wird. Aus dem entstehenden Homogenisat lassen sich anschließend schwammartige, offenporige Materialien und sehr homogene Perikardpatches herstellen. Darüber hinaus ist bakteriell erzeugte Zellulose zu nennen, die in den letzten Jahren vermehrt bei Implantaten im Sinne einer biokompatiblen, passiven Beschichtung erforscht wird [18]. Die bakterielle Zellulose ist aufgrund ihrer Haltbarkeit und der geringen Entzündungsreaktion *in vivo* als Material sehr gut für Implantatanwendungen, u.a. im Bereich der Herzschrittmacher geeignet [19]. Die Biosynthese dieser Zellulose findet dabei in Bakterien der Familie der Acetobacteraceae statt [20]. Durch die bakterielle Fermentation von Glukose können die Eigenschaften und die Reinheit des Endsubstrats spezifisch kontrolliert werden [21,22]. Die Verwendung von prozessiertem Perikard ebenso wie von bakterieller Zellulose als Materialien für Klappenersatzimplantate wurden nach unserer Kenntnis (zum Zeitpunkt der Antragstellung) in keiner anderen Arbeitsgruppe verfolgt.

- [1] Bezuidenhout D, Williams DF, Zilla P. Polymeric heart valves for surgical implantation, catheter-based technologies and heart assist devices. *Biomaterials* 2015;36:6–25.
- [2] Gerring EL, Bellhouse BJ, Bellhouse FH, Haworth WS. Long term animal trials of the Oxford aortic/pulmonary valve prosthesis without anticoagulants. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1974;20 B:703–707.
- [3] Ando M, Takahashi Y. Ten-year experience with handmade trileaflet polytetrafluoroethylene valved conduit used for pulmonary reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:124–131.
- [4] Rahmani B, Tzamtzis S, Ghanbari H, et al. Manufacturing and hydrodynamic assessment of a novel aortic valve made of a new nanocomposite polymer. *J Biomech* 2012;45:1205e11.
- [5] Kütting M, Roggenkamp J, Urban U, et al. Polyurethane heart valves: past, present and future. *Expert Rev Med Devices* 2011;8:227–233.
- [6] Claiborne TE, Sheriff J, Kütting M, et al. *In vitro* evaluation of a novel hemodynamically optimized trileaflet polymeric prosthetic heart valve. *J Biomech Eng* 2013;135:021021.
- [7] Cacciola G, Peters GW, Baaijens FP. A synthetic fiber-reinforced stentless heart valve. *J Biomech* 2000;33:653e8.
- [8] Capulli AK, MacQueen LA, Sheehy SP, et al. Fibrous scaffolds for building hearts and heart parts. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;96:83–102.
- [9] Cheung DY, Duan B and Butcher JT. Current progress in tissue engineering of heart valves: multiscale problems, multiscale solutions. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2015; 15: 1155–1172.
- [10] Capulli AK, MacQueen LA, Sheehy SP, et al. Fibrous scaffolds for building hearts and heart parts. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;96:83–102.
- [11] Bouts CVC, Dankers PYW. The living (from the) dead. *International Innovation* 2016.
- [12] Xeltis. Xeltis 2-year feasibility clinical trial data of a novel bioabsorbable vascular graft in modified Fontan procedure: mid-term results 2016.
- [13] Hinderer S, Seifert J, Votteler M, et al. Engineering of a bio-functionalized hybrid off-the-shelf heart valve. *Biomaterials* 2014; 35: 2130–2139.
- [14] Puperi DS, Kishan A, Punske ZE, et al. Electrospun Polyurethane and Hydrogel Composite Scaffolds as Biomechanical Mimics for Aortic Valve Tissue Engineering. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2016;2:1546–1558.
- [15] Bezuidenhout D, Williams DF, Zilla P. Polymeric heart valves for surgical implantation, catheter-based technologies and heart assist devices. *Biomaterials* 2015;36:6–25.
- [16] Rahmani B, Tzamtzis S, Sheridan R, et al. A new transcatheter heart valve concept (the TRISKELE): Feasibility in an acute preclinical model. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2016; 12: 901–908.
- [17] Rahmani B, Tzamtzis S, Sheridan R, et al. *In Vitro* Hydrodynamic Assessment of a New Transcatheter Heart Valve Concept (the TRISKELE). *Journal of cardiovascular translational research* 2017; 10: 104–115.
- [18] Bottan S, Robotti R, Jayathissa J, et al. Surface-Structured Bacterial Cellulose with Guided Assembly-Based Biolithography (GAB). *ACS Nano* 2015; 9 (1): 206–219.
- [19] Helenius G, Backdahl H, Bodin A, et al. In Vivo Biocompatibility of Bacterial Cellulose. *J. Biomed. Mater. Res., Part A* 2006; 76, 431–438.
- [20] Cleenwerck I, De Wachter M, Gonzalez A, et al. Differentiation of Species of the Family Acetobacteraceae by AFLP DNA Fingerprinting: Gluconacetobacter kombuchae is a Later Heterotypic Synonym of Gluconacetobacter hansenii. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol* 2009, 59, 1771–1786.
- [21] Bodin A, Backdahl H, Fink H, et al. Influence of Cultivation Conditions on Mechanical and Morphological Properties of Bacterial Cellulose Tubes. *Biotechnol. Bioeng.* 2007, 97, 425–434.
- [22] Klemm, D, Heublein B, Fink H, et al. Cellulose: Fascinating Biopolymer and Sustainable Raw Material. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 2005, 44, 3358–3393.

**Oberflächenmodifikation von Aorten- oder Venenklappenmaterialien.** Beim Einsatz synthetischer Polymere als Klappenmaterial kann durch Biofunktionalisierung der Polymeroberflächen eine Verbesserung der Oberflächeneigenschaften hinsichtlich der Unterstützung von Endothelialisierung, Verringerung der Thrombogenität oder Kalzifizierungsneigung erreicht werden [1–4]. Ein großer Forschungsbedarf liegt hierbei in der Stabilität der vorgenommenen Oberflächenmodifikationen und deren Verträglichkeit mit gängigen Sterilisationsverfahren. Anhand der mechanischen Stabilität und des Degradationsverhaltens polymerer Materialien konnte bereits gezeigt werden, dass die Wahl einer geeigneten Sterilisation entscheidend für den Erfolg der Anwendung ist [5].

- [1] Wulf, K; Teske, M; Löbler, M; Luderer, F; Schmitz, KP; Sternberg, K. Surface functionalization of poly( $\epsilon$ -caprolactone) improves its biocompatibility as scaffold material for bioartificial vessel prostheses. In: *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials* 2011; 98: 89–100.
- [2] Zhou M, Liu Z, Wei Z, Liu C, Qiao T, Ran F et al. Development and validation of small-diameter vascular tissue from a decellularized scaffold coated with heparin and vascular endothelial growth factor. *Artificial Organs* 2009;33:230–239.
- [3] Maitz MF; Zitzmann, J; Hanke J; Renneberg C; Tsurkan MV; Sperling, C et al. Adaptive release of heparin from anticoagulant hydrogels triggered by different blood coagulation factors. *J Biomed Mater Res A* 2003;66:385-95.
- [4] Alferiev I, Stachelek SJ, Lu Z, Fu AL, Sellaro TL, Connolly JM, et al. Prevention of polyurethane valve cusp calcification with covalently attached bisphosphonate diethylamino moieties. *J Biomed Mater Res A* 2003;66:385-95
- [5] Ahmed M, Punshon G, Darbyshire A and Seifalian AM. 2013. Effects of sterilization treatments on bulk and surface properties of nanocomposite biomaterials. *J Biomed Mater Res Part B* 2013;101B:1182–1190.

## 5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Die Auswahl der Forschungspartner und Unternehmen erfolgte als Teil der RESPONSE-Strategieentwicklung durch Systematisierung der zu bearbeitenden Problemstellungen, hierzu erforderlicher Kompetenzen und bestehender Unternehmensinteressen. Ausgewiesene Wissenschaftler aus Medizin, Ingenieur- und Naturwissenschaften sowie Akteure aus den beteiligten Unternehmen sichern die wissenschaftliche, wirtschaftliche und klinische Translation entlang der gesamten Innovationskette eines Aorten- und Venenklappenimplantates. Durch die Zusammenarbeit von akademischen und industriellen Kooperationspartnern mit den klinischen Anwendern wurde die Schnittstelle zur medizinischen Bewertung weiter optimiert. Für das im Forschungsvorhaben adressierte medizinische Applikationsfeld wurde als klinischer Partner die Vivantes Kliniken im Friedrichshain und Am Urban einbezogen.

Eine weitere Voraussetzung für die erfolgreiche Umsetzung der RESPONSE-Strategien war die Einbeziehung leistungsfähiger Unternehmen aus der Förderregion, wie der CORTRONIK GmbH.

Als neue Konsortialpartner wurden die Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und das Leibniz-Institut für Polymerforschung Dresden e.V. zur Erforschung innovativer Ansätze in den Verbund mit aufgenommen.

Die Zusammenarbeit in der multidisziplinären Partnerstruktur des Verbundvorhabens war gewährleistet und hat sich im Projektverlauf bewährt. Gemeinsame Forschungsergebnisse wurden durch intensive Vernetzung und Zusammenarbeit unter Einbeziehung aller Partner und Standorte erzielt, z.T. durch die Nutzung von Web-Konferenzen, Projekttreffen, Symposien sowie die Bereitstellung von Informationen auf dem Projektserver. Der gegenseitige Austausch wurde zudem auf nationalen und internationalen Tagungen intensiviert.

## 6. Verwendung der Zuwendung und erzieltes Ergebnis

Auf dem Gebiet der Implantattechnologie besteht im Allgemeinen ein erhebliches wissenschaftlich-technisches Forschungs- und Entwicklungsrisiko. Gleichzeitig bestehen jedoch hohe Chancen, die Ergebnisse des Gesamtvorhabens in wirtschaftlich verwertbare Ergebnisse zu überführen.

Der erreichte technologische Stand in den RESPONSE-Forschungsvorhaben der Umsetzungsphase I & II, insbesondere Forschungsvorhaben 2, 4 und Forschungsvorhaben 14, erhöht die Strahlkraft der Universitätsmedizin Rostock in Bezug auf die Nutzung und Einstellbarkeit von elektrogesponnenen Vliesmaterialien hinsichtlich Porosität, Schichtdicke und Fasermorphologie, Verarbeitung von Mehrkomponentensystemen, neuartiger Füge-

technologien und die Erforschung von Hybridhydrogelen. Im Wesentlichen sind folgende Ergebnisse hervorzuheben:

- Herstellung von 3D-Formkörpern zur Prozessoptimierung und Erzeugung von Prototypen
- Herstellung eines biomimetischen Kompositmaterials für Nanofaser-Vliesklappen
- technische Verbesserungen der Prozessüberwachung
- Plasmaaktivierung und Oberflächenmodifikation
- Testung nahtfreier Fügeverfahren, Weiterentwicklung des Wärmekontaktschweißens
- Anatomische Kartierung und Vermessung von Verkalkungen im Bereich der Klappen und des Aortenannulus mittels radiologischer Daten, sowie fasermorphologische Strukturaufklärung
- Sealingkonzept mit Hybridhydrogelen
- Messungen der realen Klappenregurgitation *in vivo*
- Herstellung und Testung von Klappen-Prototypen aus Nanofasermaterial
- Evaluierung klinisch relevanter Parameter hinsichtlich Implantatdesign, Hydrodynamik und anatomischen Aspekten.

Die erzielten Vorhabenergebnisse liefern damit neue Impulse für Anschlussaktivitäten innerhalb der Universitätsmedizin Rostock und im Rahmen von EU- und BMBF-Förderanträgen und bilden die Grundlage für weitreichende Vernetzungsmöglichkeiten der UMR im medizintechnischen Bereich (Traditio et Innovatio).

## 7. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Das vorliegende Vorhaben ist durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert worden. Die Verwendung der Fördermittel ist im zahlenmäßigen Nachweis detailliert dargestellt.

## 8. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Das Konsortium RESPONSE weist wichtige Stärken im wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Bereich auf. Zur Überwindung der Schwächen, die sich auch aus der besonderen strukturellen Situation in der Förderregion ergeben, bringt RESPONSE eigene Beiträge ein. Der Prozess der Strategieentwicklung, insbesondere die Auswahl der adressierten Themen- und Applikationsfelder, wurde daher genutzt, um vorhandene Stärken sowie wissenschaftliche und ökonomische Chancen zu identifizieren.

RESPONSE bietet eine thematisch fokussierte Plattform zur Ausgestaltung von Kooperationen zwischen Wissenschaft und Wirtschaft zur Gestaltung des Zukunftsfeldes Implantatforschung und -entwicklung entlang der gesamten Wertschöpfungskette - von der Idee bis

zum Medizinprodukt im klinischen Einsatz. Die transsektorale Zusammenstellung von Akteuren mit komplementären Kompetenzen entlang der Innovationsprozesse erhöht dabei insbesondere die Chancen, in einem hochkompetitiven Umfeld mit steigenden regulatorischen Anforderungen, die insbesondere für medizintechnische KMU erhebliche Innovationsrisiken bergen, erfolgreich agieren zu können.

Die Möglichkeit einer Förderung der Projektaktivitäten durch die EU wurde im Vorfeld geprüft: Die Förderung grenzüberschreitender Zusammenarbeit zur Unterstützung von Spaltenforschung und zur Bewältigung der sozialen, wirtschaftlichen, ökologischen und industriellen Herausforderungen Europas erfolgt seit Anfang des Jahres 2014 innerhalb von „Horizon 2020“, dem aktuellen EU-Rahmenprogramm für Forschung und Innovation. Dieses Programm besteht im Wesentlichen aus den Säulen „Wissenschaftsexzellenz“, „Führende Rolle der Industrie“ sowie „Gesellschaftliche Herausforderungen“. Einer der Kernpunkte der Förderung liegt auf dem Themengebiet „Gesundheit, demografischer Wandel und Wohlergehen“. Auf diesem Gebiet fand sich zum Zeitpunkt der Antragstellung keine passende offene oder angekündigte Ausschreibung, womit die Möglichkeit der Förderung durch die EU nicht gegeben war. (<http://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop-en/opportunities/h2020/index.html>, März 2018).

Die Notwendigkeit der finanziellen Zuwendung ergab sich zudem aus der Tatsache, dass die geplanten Tätigkeiten einen hohen finanziellen Aufwand für personelle und sächliche Ressourcen erfordern. An den beteiligten Forschungseinrichtungen standen für das hier beantragte Vorhaben keine Mittel der Grundfinanzierung zur Verfügung.

## **9. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans**

Das Hauptziel des Vorhabens bestand in der Translation von Implantatinnovationen in die klinische Praxis. Im Rahmen des Vorhabens sollten hierzu wichtige wissenschaftliche und technische Grundlagen geschaffen werden. Die wissenschaftlich-technische Verwertung der Vorhabenergebnisse erfolgte für das Teilvorhaben der Universitätsmedizin Rostock, teilweise auch gemeinschaftlich mit den beteiligten Partnern, innerhalb des Bearbeitungszeitraumes des Forschungsvorhabens vorwiegend durch:

- die Anmeldung von Schutzrechten auf technische Innovationen, Technologien oder Prozesse,
- die Präsentation der Forschungsergebnisse auf nationalen und internationalen Fachtagungen sowie
- die diskriminierungsfreie Veröffentlichung in nationalen und internationalen Fachzeitschriften sowie
- Aus- und Weiterbildung sowie Graduierung von Nachwuchswissenschaftlern.

Die innerhalb des Vorhabens generierten Forschungsergebnisse ermöglichen den beteiligten Partnern der Universitätsmedizin Rostock mittelfristig, d.h. mit einem Zeithorizont von ca. fünf Jahren, eine Kompetenzsteigerung auf dem Gebiet der Implantatprototypisierung insbesondere unter Verwendung nano- und mikrostrukturierter polymerer Mehrkomponentensysteme für artifizielle Aorten- und Venenklappenprothesen. Darüber hinaus wurde geprüft, inwiefern neue Prüftechniken und Verfahren selbst entwickelt und vermarktet oder als Komplettlösungen angeboten werden können. Die Übertragung der Ergebnisse auf verwandte Implantatfelder, wie z.B. Mitralklappenersatz und arterielle Stents, aber auch darüber hinaus z.B. für chirurgische Patches, besitzt ebenfalls Potenzial.

## **10. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen**

Durch die Ansiedlung des Forschungsvorhabens zu Transkatheter-Aorten- und Venenklappenprothesen im vorwettbewerblichen Bereich wurden grundsätzlich keinerlei fremde Schutzrechte berührt. Dennoch gab es während der Durchführung des Vorhabens auch Fortschritte auf dem Forschungsgebiet bei anderen Stellen. International zeigt sich eine komplexe Schutzrechtssituation, wobei Patente wichtiger Mitbewerber wie u.a. Medtronic (Minneapolis, MN, USA), Boston Scientific Scimed Inc (Maple Grove, MN, USA) oder St. Jude Medical (Saint Paul, MN, USA) belegen, dass die Entwicklung polymerer Klappensmaterialien ein hochaktuelles Feld der industriellen Forschung darstellt.

Mit Ende der Projektlaufzeit nutzen immer noch alle derzeit CE-zugelassenen [Herzklappenprothesen](#) borbines Perikard mit einem selbstexpandierbaren NiTi- oder ballonexpandierbaren CoCr-Stentsystem. Lediglich für die Randkonstruktion zur u.a. Minimierung pavavalvulärer Leckagen sind polymerbasierte Ansätze bereits zugelassen. So weist die *Sapien 3* (Edwards Lifesciences) eine äußere Dichtmanschette aus Polyethylenterephthalat (PET) auf. In einer Pressemitteilung vom April 2019 teilte Boston Scientific mit, dass die *Lotus Edge* die FDA Zulassung erhalten hat [1]. Doch schon im November 2020 wurde die gesamte Lotus-Edge-Plattform eingestellt und dafür der Fokus auf das *ACURATE neo2* Aortenklappensystem gelegt [2]. Am 16. August 2019 gab die FDA in einer Pressemitteilung bekannt, dass die TAVI-Prothesen *Sapien 3*, *Sapien 3 Ultra*, *CoreValve Evolut R* und *CoreValve Evelute PRO* statt nur für Patienten mit einem hohen Operationsrisiko jetzt auch für Patienten mit geringem Risiko zugelassen sind. Begründet wurde die Entscheidung mit kürzeren Erholungszeit und dem weniger invasiven Verfahren. Die FDA war damit die erste Zulassungsbehörde weltweit, die eine Ausweiterung auf Patienten mit geringem Operationsrisiko zustimmt [3].

In aktuellen Reviewartikeln werden zu den bereits genannten TAVI-Prothesen vergleichend auch die *Allegra* (NVT, New Valve Technology), *Hydra* (SMT), *Navitor* (Abbott) und *Jena*

valve (JenaValve Technology) betrachtet. [4-7] Zusammenfassend ist festzustellen, dass der milliardenschwere globale TAVI Markt (2021: 4,6 Milliarden €, Prognose für 2030: 15,3 Milliarden €) von den führenden Akteuren hart umkämpft ist. Dabei unterscheiden sich die TAVI-Prothesen in ihrer Form sowie dem Stentmaterial sehr stark, allerdings kommen biomimetische oder elektrogesponnene Segelstrukturen bislang bei keiner auf dem Markt befindenen TAVI-Prothese zum Einsatz. Auf dem Gebiet der polymerbasierten Herzklappenprothesen sind als wichtige Mitwettbewerber die *ImaValve* (Eindhoven University of Technology, Niederlande, EU Projekt (Grant no. 604514, 2014-2017) [8-9], die *Triskele Valve* (UCL Cardiovascular Engineering Laboratory, England) [10-11] und die *SAT TAVI* (Strait Access Technologies, Südafrika) [12-13] zu nennen, die parallel zur Durchführung des Vorhabens ebenfalls ihren Technologie-Reifegrade bis zur kommerziellen Umsetzung weiter ausbauen.

Anders verhält es sich auf dem Gebiet der *Transkatheter-Venenklappenprothesen*, hier sind im Rahmen der Durchführung des Forschungsvorhabens keine neuen Fortschritte auf dem Gebiet bei anderen Stellen bekannt geworden.

- [1] Boston Scientific (23.04.2019): Boston Scientific Receives FDA Approval for LOTUS Edge™ Aortic Valve System. Online verfügbar unter <https://news.bostonscientific.com/2019-04-23-Boston-Scientific-Receives-FDA-Approval-for-LOTUS-Edge-TM-Aortic-Valve-System>, zuletzt geprüft am 06.03.2023.
- [2] Boston Scientific (17.11.2020): Boston Scientific Announces LOTUS Edge™ Aortic Valve System Voluntary Recall and Product Discontinuation. Online verfügbar unter <https://news.bostonscientific.com/2020-11-17-Boston-Scientific-Announces-LOTUS-Edge-TM-Aortic-Valve-System-Voluntary-Recall-and-Product-Discontinuation>, zuletzt geprüft am 07.03.2023.
- [3] Food and Drug Administration (16.08.2019): FDA expands indication for several transcatheter heart valves to patients at low risk for death or major complications associated with open-heart surgery. Online verfügbar unter <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-expands-indication-several-transcatheter-heart-valves-patients-low-risk-death-or-major>, zuletzt geprüft am 06.03.2023.
- [4] Santangelo G et al. An Update on New Generation Transcatheter Aortic Valves and Delivery Systems. *Journal of clinical medicine* 2022;11(3). doi:10.3390/jcm11030499.
- [5] Chiarito M et al. Evolving Devices and Material in Transcatheter Aortic Valve Replacement: What to Use and for Whom. *Journal of clinical medicine* 2022;11(15). doi:10.3390/jcm11154445.
- [6] Rudziński PN et al. Current Prostheses for Transcatheter Heart Valve Replacement: A Technical and Clinical Review. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022;23(8):257. doi:10.31083/j.rcm2308257.
- [7] Rotman OM et al. Principles of TAVR valve design, modelling, and testing. *Expert review of medical devices* 2018;15(11):771–91. doi:10.1080/17434440.2018.1536427.
- [8] Besseling PJ et al. The in-vitro biocompatibility of ureido-pyrimidinone compounds and polymer degradation products. *Journal of Polymer Science* 2021;59(12):1267–77. doi:10.1002/pol.20210072.
- [9] ImaValve. <https://imavalve.europescience.eu/>, zuletzt geprüft am 07.03.2023.
- [10] UCL Cardiovascular Engineering Laboratory. TRISKELE - UCL Transcatheter Aortic Valve - UCL Cardiovascular Engineering Laboratory. <https://mecheng.ucl.ac.uk/cvel/research-projects/triskele/>, zuletzt geprüft am 07.03.2023.
- [11] Rahmani B et al. In Vitro Hydrodynamic Assessment of a New Transcatheter Heart Valve Concept (the TRISKELE). *Journal of cardiovascular translational research* 2017;10(2):104–15. doi:10.1007/s12265-016-9722-0.
- [12] SAT Tavi System – Strait Access Technologies. <https://straitaccesstechnologies.com/tavi-system/>, zuletzt geprüft am 07.03.2023.
- [13] Appa H et al. The Technological Basis of a Balloon-Expandable TAVR System: Non-occlusive Deployment, Anchorage in the Absence of Calcification and Polymer Leaflets. *Frontiers in cardiovascular medicine* 2022;9:791949. doi:10.3389/fcvm.2022.791949

## 11. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse

### ***Publikationen im Berichtszeitraum***

#### ***Referierte Veröffentlichungen***

- [1] Götz A, Senz V, Schmidt W, Koper D, Grabow N, Illner S. Detection of acoustic emission from nanofiber nonwovens under tensile strain - An ultrasonic test setup for critical medical device components. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2023;140:105720. doi:10.1016/j.jmbbm.2023.105720.
- [2] Matschegowski C, Kohse S, Markhoff J, Teske M, Wulf K, Grabow N, et al. Accelerated Endothelialization of Nanofibrous Scaffolds for Biomimetic Cardiovascular Implants. *Materials (Basel)* 2022. doi:10.3390/ma15062014.
- [3] Huling J, Götz A, Grabow N, Illner S. GIFT: An ImageJ macro for automated fiber diameter quantification. *PLoS one.* 2022; 17:e0275528. doi:10.1371/journal.pone.0275528
- [4] Grabow N, Illner S, Senz V, Schmitz K-P. Cardiovascular, ophthalmologic and otolaryngologic medical device innovations – Progress report 2022 from the Twenty20 consortium RESPONSE. *Curr Dir Biomed Eng.* 2022;8:731–2. doi:10.1515/cdbme-2022-1186.
- [5] Huling J, Wulf K, Illner S, Grabow N, Teske M. Characterization of Ball-milled Poly(Nisopropylacrylamide) Nanogels. *Curr Dir Biomed Eng.* 2022;8:360–3. doi:10.1515/cdbme-2022-1092.
- [6] Lange H, Eickner T, Grabow N, Wulf K. Surface analysis of different O<sub>2</sub> -activated polyurethane-co-silicones using XPS. *Curr Dir Biomed Eng.* 2022;8:556–9. doi:10.1515/cdbme-2022-1142.
- [7] Teske M, Lange H, Wulf K, Senz V, Grabow N, Eickner T, Oschatz S. Chemical characterization of plasma polymerized allylamine coatings with addition of ammonia and oxygen by XPS. *Curr Dir Biomed Eng.* 2022;8:664–7. doi:10.1515/cdbme-2022-1169.
- [8] Götz A, Grabow N, Illner S. Fiber orientation on 3D structured collectors for electrospinning. *Curr Dir Biomed Eng.* 2022;8:364–7. doi:10.1515/cdbme-2022-1093.
- [9] Götz A, Senz V, Schmidt W, Huling J, Grabow N, Illner S. General image fiber tool: A concept for automated evaluation of fiber diameters in SEM images. *Measurement.* 2021;177:109265. doi:10.1016/j.measurement.2021.109265.
- [10] Schubert J, Arbeiter D, Götz A, Lebahn K, Schmidt W, Grabow N, Illner S. Investigation of physico-chemical properties of TSPCU nonwoven for application in prosthetic venous valves. *Curr Dir Biomed Eng.* 2021;7(2): 613-616 <https://doi.org/10.1515/cdbme-2021-2156>

- [11] Kischkel S, Bünger CM, Grabow N, Erdle B, Kabelitz M, Moreth F, Martin DP, Williams SF, Reske T, Schmitz KP, Schareck W, Püschel A. Vascular Response Toward an Absorbable Sirolimus-eluting Polymeric Scaffold for Vascular Application in a Model of Normal Porcine Carotid Arteries. *Ann Vasc Surg.* 2021 Oct 11:S0890-5096(21)00689-0. DOI: 10.1016/j.avsg.2021.10.001. PMID: 34648854
- [12] Moerke C, Kloss M, Wulf K, Illner S, Kischkel S, Sombetzki M, Grabow N, Reisinger E, Öner A, Ince H. Evaluation of a Murine Model for Testing Antimicrobial Implant Materials in the Blood Circulation System. *Biomedicines.* 2021 Oct 13,9(10):1464. doi: 10.3390/biomedicines9101464. PMID: 34680581
- [13] Fiedler N, Arbeiter D, Oschatz S T, Lebahn K, Grabow N. Definition of test parameters for dynamic mechanical testing of polymeric implant materials. *Curr Dir Biomed Eng.* 2021;7(2): 684-687, <https://doi.org/10.1515/cdbme-2021-2174>
- [14] Illner S, Sühr M, Fiedler N, Arbeiter D, Götz A, Schmitz KP, Grabow N. Fiber composite materials via coaxial, dual or blend electrospinning. *Curr Dir Biomed Eng.* 2021;7(2): 680-683, <https://doi.org/10.1515/cdbme-2021-2173>
- [15] Kaule S, Öner A, Grabow N, Schmitz KP, Siewert S, Stiehm M. Paravalvular leakage of transcatheter aortic valve replacements depending on aortic annulus calcification. *Curr Dir Biomed Eng.* 2021;7(2): 609-612, <https://doi.org/10.1515/cdbme-2021-2155>
- [16] Finck J, Oldenburg J, Kuske T, Grabow N, Schmitz KP, Siewert S, Oschatz S T, Stiehm M, Kaule S. TAVI-Mimic for testing of heart valve leaflet materials in physiological loading situations. *Curr Dir Biomed Eng.* 2021;7(2): 570-573, <https://doi.org/10.1515/cdbme-2021-2145>
- [17] Kischkel S, Grabow N, Bünger C, Püschel A. Impact of statins on vascular scaffolds response in porcine carotid arteries. *Curr Dir Biomed Eng.* 2021;7(2): 101-105, <https://doi.org/10.1515/cdbme-2021-2026>
- [18] Tuladhar S R, Teske M, Oschatz S T, Illner S, Schilling T, Schmidt W, Grabow N, Haverich A, Schmitz KP. Cell colonization potential of thermoplastic silicone-based polyurethane nonwovens for novel heart valve prosthesis. *Curr Dir Biomed Eng.* 2021;7(2): 13-16, <https://doi.org/10.1515/cdbme-2021-2004>
- [19] Borowski F, Kaule S, Oldenburg J, Öner A, Schmitz KP, Stiehm M. Quantification of stent deformation after TAVR into a pathophysiological annulus and its impact on paravalvular leakage. *Curr Dir Biomed Eng.* 2021;7(2): 597-600, <https://doi.org/10.1515/cdbme-2021-2152>
- [20] Ott R, Öner A, Bellé P, Borowski F, Schmitz KP, Stiehm M. Validation of a Fluid-Structure Interaction Model for the Characterization of Transcatheter Mitral Valve Repair Devices. *Curr Dir Biomed Eng.* 2021;7(2): 605-608, <https://doi.org/10.1515/cdbme-2021-2154>

- [21] Oldenburg J, Renkewitz J, Stiehm M, Schmitz KP. Contributions towards Data driven Deep Learning methods to predict Steady State Fluid Flow in mechanical Heart Valves. *Curr Dir Biomed Eng.* 2021;7(2): 625-628, <https://doi.org/10.1515/cdbme-2021-2159>
- [22] Höing S, Borowski F, Oldenburg J, Illner S, Öner A, Stiehm M, Schmitz KP, Kaule S. Particle Image Velocimetry for in vitro characterization of Paravalvular Leakage of TAVR-sealing concepts. *Curr Dir Biomed Eng.* 2021;7(2): 668-671, <https://doi.org/10.1515/cdbme-2021-2170>
- [23] Claus J, Eickner T, Grabow N, Kragl U, Oschatz S. Ion Exchange Controlled Drug Release from Polymerized Ionic Liquids. *Macromolecular bioscience* 2020; 20: e2000152.
- [24] Kreft D, Keiler J, Grambow E, Kischkel S, Wree A, Doblhammer G. Prevalence and Mortality of Venous Leg Diseases of the Deep Veins: An Observational Cohort Study Based on German Health Claims Data. *Angiology* 2020;71: 452–464.
- [25] Maitz MF, Martins MCL, Grabow N, Matschegowski C, Huang N, Chaikof EL, Barbosa MA, Werner C, Sperling C. The blood compatibility challenge Part 4: Surface modification for hemocompatible materials: passive and active approaches to guide blood-material interactions. *Acta Biomater.* 2019;1742-7061(19)30430-1. doi:10.1016/j.actbio.2019.06.019
- [26] Ott R, Kaule S, Großmann S, Pfensig S, Stiehm M, Grabow N, Schmitz KP, Siewert S. Development of an experimental setup for the in vitro investigation of mitral valve repair devices. *Curr Dir Biomed Eng.* 2019;5(1): 501-504, doi.org/10.1515/cdbme-2019-0126
- [27] Stiehm M, Borowski F, Kaule S, Ott R, Pfensig S, Siewert S, Grabow N, Schmitz KP. Computational and experimental flow analysis of the thrombotic potential of transcatheter aortic valve prostheses according to ISO 5840. *Curr Dir Biomed Eng.* 2019;5(1): 123-126, doi.org/10.1515/cdbme-2019-0032
- [28] Grabow N, Senz V, Schmitz KP. Medical device innovations for cardiovascular, ophthalmologic and otolaryngologic applications - Progress report from the Twenty20 consortium RESPONSE. *Curr Dir Biomed Eng.* 2019;5(1): 117-118, doi.org/10.1515/cdbme-2019-0030
- [29] Pfensig S, Arbeiter D, Kohse S, Kaule S, Stiehm M, Grabow N, Schmitz KP, Siewert S. Development of a constitutive law for numerical simulation of artificial leaflet-structures for transcatheter heart valve prostheses. *Curr Dir Biomed Eng.* 2019;5(1): 569-572, doi.org/10.1515/cdbme-2019-0143
- [30] Oschatz S T, Arbeiter D, Eickner T, Grabow N, Illner S. Postprocessive chemical treatment of polyimide electrospun nonwovens with diamines for biomedical applications. *Curr Dir Biomed Eng.* 2019;5(1): 327-330, doi.org/10.1515/cdbme-2019-0082

- [31] Eickner T, Kohse S, Illner S, Oschatz S T, Teske M, Rekowska N D, Senz V, Grabow N. Formation and characterisation of hydrogel diffusion channels for directed drug delivery. *Curr Dir Biomed Eng.* 2019;5(1): 323-326, doi.org/10.1515/cdbme-2019-0081
- [32] Tautorat C, Kaule S, Kaminsky J, Schmitz KP, Grabow N, Schmidt W. Pressure sensor emulator to improve long-term stability of heart valve testing systems. *Curr Dir Biomed Eng.* 2019;5(1): 493-496, doi.org/10.1515/cdbme-2019-0124
- [33] Illner S, Arbeiter D, Teske M, Khaimov V, Oschatz S T, Senz V, Schmitz KP, Grabow N, Kohse S. Tissue biomimicry using cross-linked electrospun nonwoven fiber composites. *Curr Dir Biomed Eng.* 2019;5(1): 119-122, doi.org/10.1515/cdbme-2019-0031
- [34] Kaule S, Pfensig S, Kohse S, Siewert S, Grabow N, Schmitz KP, Stiehm M. Influence of leaflet geometry on hydrodynamic performance of transcatheter aortic valve prostheses. *Curr Dir Biomed Eng.* 2019;5(1): 473-476, doi.org/10.1515/cdbme-2019-0119
- [35] Khaimov V, Reske T, Grabow N, Matschegowski C. Safety evaluation of resveratrol as an active compound for drug-eluting cardiovascular implants. *Curr Dir Biomed Eng.* 2019;5(1): 331-334, doi.org/10.1515/cdbme-2019-0083

#### **Nichtreferierte Veröffentlichungen/Tagungsbeiträge**

- [1] Borowski F, Oldenburg J, Kaule S, Großmann S, Siewert S, Grabow N, Öner A, Schmitz K-P, Stiehm M. Investigation of the hemodynamic properties of transcatheter aortic valve prostheses depending on degrees of degradation of the aortic valve leaflets Fachtagung "Experimentelle Strömungsmechanik" 3. – 5. September 2019, Erlangen S. 1-8
- [2] Kaule S, Siewert S, Dierke A, Keiler J, Wree A, Grabow N, Degen N, Öner A, Schmitz K-P, Stiehm M. 3D-printing of the aortic root for in vitro hydrodynamic assessment of transcatheter aortic valve prostheses Transactions on Additive Manufacturing Meets Medicine Vol 1 No 1 (2019): Trans. AMMM doi.org/10.18416/AMMM.2019.1909S04T02

#### **Abgeschlossene studentische Arbeiten, Doktorarbeiten und Habilitationen**

- [1] Thomas, C. Entwicklung von Mehrkomponentenvliesstrukturen und deren Charakterisierung im Hinblick auf eine Anwendung als Herzklappensegelmaterial. Masterarbeit
- [2] Legler, P. Designentwicklung für ein minimalinvasiv implatierbares Venenklappenimplantat unter Anwendung numerischer Struktursimulation. Studienarbeit
- [3] Krüger, S. Hydrodynamische Charakterisierung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen. Studienarbeit

- [4] Fiedler, N. Entwicklung und Charakterisierung von Beschichtungstechnologien zur Erzeugung wirkstofffreisetzender Klappenstrukturen minimalinvasiv implantierbarer Aortenklappen. Masterarbeit
- [5] Dierke, A. Entwicklung einer Technologie für die formschlüssige Verbindung polymerer Herzklappensegel mit dem Stent von Transkatheter-Aortenklappenprothesen. Masterarbeit
- [6] Oldenburg, J. Bewertung des Thromboserisikos von Transkatheter-Aortenklappenprothesen in Abhängigkeit des Degradationsgrades der Klappentaschen. Masterarbeit
- [7] Saß, J. O. Untersuchung der Betriebsfestigkeit von Transkatheter-Aortenklappenprothesen. Masterarbeit
- [8] Unverferth, O. Dauerfestigkeitsprüfung von Polymerstrukturen für kardiovaskuläre Implantate. Bachelorarbeit
- [9] Oheim, A. Dual-Elektrospinning: Nutzung von zwei Spinndüsen zur Erzeugung von polymeren Fasermaterialien. Bachelorarbeit
- [10] Rabeler, P. Designanpassung und Konstruktion von 3D-Formkörpern für elektrogesponnene Transkatheter-Aortenklappenprothesen. Masterarbeit
- [11] Finck, J. Charakterisierung der Kalzifizierungsneigung von Herzklappensegelmaterien. Studienarbeit
- [12] Hübner, P. Dauerprüfung und dynamische Kalzifizierung von Segelklappenmaterialien. Studienarbeit
- [13] Belle, P. H. Numerische und strukturmechanische Simulation von Herzklappenstrukturen für die Entwicklung innovativer Therapieverfahren. Masterarbeit
- [14] Sühr, M. Evaluierung von Mehrkomponentenvliesstrukturen im Hinblick auf eine Anwendung als Implantatmaterial. Bachelorarbeit
- [15] Höing, S. Hämodynamische Charakterisierung der paravalvulären Leckage von Transkatheter-Herzklappenprothesen. Studienarbeit Msc
- [16] Ringel, A. Prozessierung und Charakterisierung von anti-inflammatorischen Vliesmaterialien. Bachelorarbeit
- [17] Lenz, C. Entwicklung von Gefäßmodellen für die Simulation von Implantationsvorgängen. Bachelorarbeit
- [18] Höing, S. Vergleichende Analyse der paravalvulären Leckage verschiedener selbst-expandierender Transkatheter-Aortenklappenprothese. Masterarbeit
- [19] Hübner, P. Charakterisierung eines kombinierten Verfahrens für die formschlüssige Verbindung polymerer Herzklappensegel mit einer metallischen Stentstruktur für den Transkatheter-Aortenklappenersatz. Masterarbeit
- [20] Koper, D. Entwicklungsbegleitende Untersuchungen polymerbasierter Mehrkomponentensysteme für kardiovaskuläre Implantate. Dissertation

***Erteilte Schutzrechte***

- [1] Degen N, Kaule S, Illner S, Kohse S, Grabow N, Schmitz KP, Multifunktionelle Kompositstruktur, DE 10 2019 128 045.1/ EP 19203801.6, 19.09.2018

***Erfindungen/Schutzrechtsanmeldungen***

- [1] Oschatz ST, Illner S, Ortelt J, Arbeiter D, Teske M, Müller H, Grabow N, Momma C, Schmitz KP, Adaptive chemische Postprozessierung von Nanofaservliesen für kardiovaskuläre Anwendungen besonders im Bereich minimal invasiv implantierter Herzklappen (TAVI) sowie gecoverteter Stentsysteme, 19.292P-EP/20167129.4, 28.11.2019
- [2] Degen N, Kaule S, Illner S, Kohse S, Grabow N, Schmitz KP, Sealing material for a medical implant US 17/768,321, 2022.
- [3] Oschatz ST, Illner S, Khaimov V, Grabow N, Reisinger EC, Schmitz KP, Form-schließende antiinfektive Implantatumhüllung auf Basis elektrogesponnener Faservliese und Herstellung derselben, insbesondere in Hinblick auf eine antibiotika-freisetzende resorbierbare Schrittmachertasche. DE 10 2021 101 064.0, 2021
- [4] Stiehm M, Schmidt W, Grabow N, Keiler J, Boeck M, Wree A, Hof A, Müller H, Momma C, Schmitz KP, Koop K, Schubert J, Schümann K, Illner S, Kischkel S, Ortelt J, Venenklappenprothese. WO2021209334A1, 2021
- [5] Oschatz ST, Illner S, Ortelt J, Arbeiter D, Teske M, Müller H, Grabow N, Momma C, Schmitz KP, Adaptive chemical post-processing of nonwovens for cardiovascular applications. WO2021110559A1, 2021
- [6] Degen N, Kaule S, Illner S, Kohse S, Grabow N, Schmitz KP, Dichtungsmaterial für ein medizinisches Implantat. WO2021073978A1, 2021

## 12. Anhang zu Punkt 6 – Ausführliche Darstellung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ereignisse

Das Konzept der teilvorhabenübergreifenden Forschungs- und Entwicklungsarbeiten spiegelt sich in den nachfolgenden Arbeitspaketen wider und wird in Abb. 2 im Überblick dargestellt.

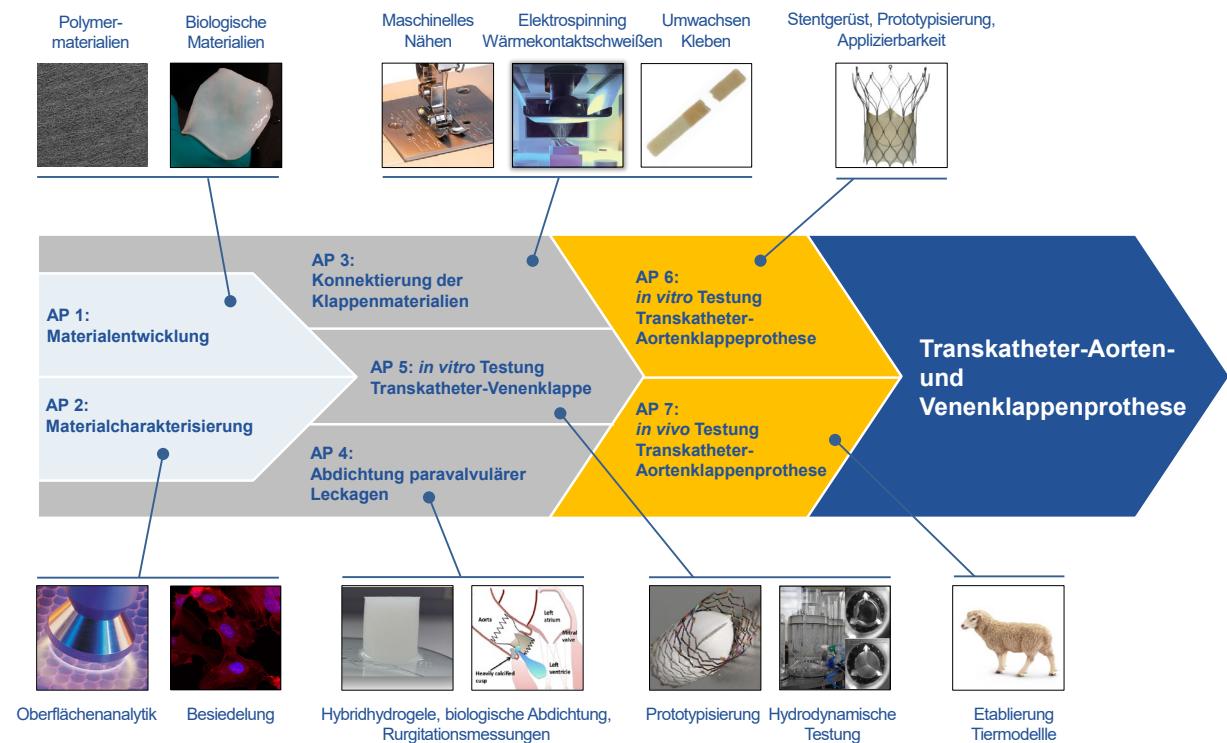


Abb. 2: Innovationskonzept für die Transkatheter-Aorten- und Venenklappenprothese.

**AP 1** Entwicklung von innovativen artifiziellen und biologischen Aorten- und Venenklappenmaterialien

**AP 1.5** Elektrogesponnene Mehrkomponentensysteme als Aorten- oder Venenklappenstrukturen

(IBMT)

Die mechanischen Eigenschaften biologischer Klappen werden wesentlich durch ihre inneren Faserstrukturen charakterisiert, die vor allem aus Kollagen und Elastin bestehen. Bei der Entwicklung innovativer artifizieller Aorten- und Venenklappenimplantate sollen diese biomechanischen Charakteristika mit synthetischen Polymermaterialien abgebildet werden. Hierzu wurden in diesem Arbeitspaket verschiedene Herstellungs- und Verarbeitungsverfahren für unterschiedliche Polymerarten entwickelt oder optimiert.

Nach derzeitigem Wissensstand wird kein einzelnes polymeres Vlies- oder Folienmaterial die geforderten Eigenschaften abbilden, weshalb eine Kombination verschiedener Polymerklassen angestrebt wurde. Ein vielversprechender Ansatz liegt darin, zwei Polymere, wie beispielsweise ein thermoplastisches Silikon-Polycarbonat-Polyurethan (TSPCU) mit sehr

elastischen Fasereigenschaften und ein Polyamid (PA) mit sehr feinen, zugfesten Fasern, zu kombinieren. In einem biomimetischen Kompositmaterial, welches mittels dualem Elektrospinning erzeugt wird, Abb. 3A, werden die elastischen Eigenschaften der einen Faser mit der Zugfestigkeit der zweiten Faser in idealer Weise fusioniert. Erste Arbeiten konnten die erfolgreiche Erzeugung von Kompositvliesstrukturen zeigen, Abb. 3B. Zur Prozessoptimierung wurden Studien unter Variation der extrinsischen Prozessparameter, wie Flussrate, Temperatur, Rotationsgeschwindigkeit und Kollektor-Emitter-Abstand, sowie der intrinsischen Prozessparameter, wie Konzentration der Polymerlösung und Lösungsmittel(gemische), durchgeführt.

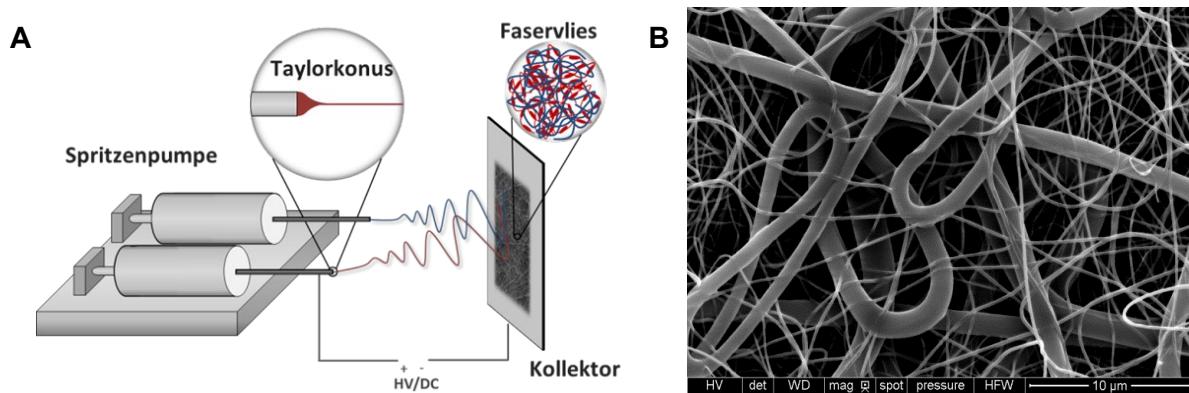


Abb. 3: Herstellung von Vliesstrukturen aus zwei verschiedenen Polymerklassen. A) Schematische Darstellung des Dual-co-Elektrospinnings, B) Biomimetisches Kompositfaservlies aus PA und TSPCU.

In weitergehenden Aktivitäten wurde sich auf Komposit- und Sandwichstrukturen sowie die Etablierung des Verfahrens zur Herstellung dreidimensional geformter Strukturen fokussiert. Es wurde eine Reihe verschiedener Kombinationen aus TSPCU und PA sowie TSPCUs verschiedener Härtegrade (Shore-Härten) untersucht. Darüber hinaus ist es gelungen, das 3D-Formkörperdesign hinsichtlich eines reproduzierbaren Elektrospinning-Prozesses zu optimieren, indem die Segellänge erweitert und die Bauchlinie angepasst wurde. Im Rahmen einer Parameterstudie zur Designanpassung und Konstruktion wurden zunächst drei verschiedene Kommissurlinien und Höhen der Klappensegel untersucht.

Anschließend wurde das finale Design für den Elektrospinningprozess festgelegt und der 3D-Formkörper mittels CNC-Fräsen hergestellt sowie mit verschiedenen Kompositstrukturen besponnen. Im Ergebnis ließ sich die Homogenität der Schichtdicke über die Fertigung und Nutzung CNC-gefräster Formkörper signifikant verbessern.

Über die Fertigung 3D-gedruckter Schablonen ließen sich die Segel in verschiedenen Höhen schneiden und testen. Weiterhin wurde eine Verstärkung der Segel durch Einführung verschiedener Stützstrukturen erforscht. Die neu entwickelten Formkörper aus Edelstahl zeigten eine verbesserte Eignung hinsichtlich der reproduzierbaren Herstellung elektrogesponnener Prototypen.

Es wurden 3D-gedruckte Schablonen als Schnitthilfe erfolgreich getestet, um den Schnitt in den Kavitäten auf gleicher Höhe zu setzen. Die Schablonen erlaubten auch eine Variation der Schnittform und Segellänge. Weiterhin wurde eine Verstärkung der Segel durch Einführung verschiedener Stützstrukturen erforscht. In diesem Rahmen wurde ein Mehrkomponentensystem als Kombination aus Vlies und Folie untersucht. Hierbei wurde auf ein Vlies, mittels einer Schablone, eine Folie mit definierter Struktur aufgebracht. Für Vlies und Folie wurden Polymere gleicher chemischer Struktur, aber mit unterschiedlichen Härtegraden gewählt.

Es wurden Testreihen durchgeführt, um die mechanischen Eigenschaften verschiedener Geometrien und Materialkombinationen zu charakterisieren. Des Weiteren wurden zur Verbesserung der Beschichtungseigenschaften Erweiterungskörper angepasst, die ungünstige Einflüsse der Kantenübergänge vermindern.

#### **AP 1.8 Qualitätssicherung und Prototypisierung der polymeren Aorten- oder Venenklappenstrukturen (IBMT)**

Eine reproduzierbar gleichbleibende Qualität von elektrogesponnenen Vliesmaterialien hat einen hohen Stellenwert und erfordert die Etablierung technischer Methoden zur Prozesskontrolle sowie Qualitätssicherung. Einerseits erfolgt die Prozesssteuerung von erfahrenen Mitarbeitern, die sich im Wesentlichen auf eine visuelle Überwachung stützt und somit regulierende Eingriffe nach eigenem Ermessen erlaubt. Andererseits erfolgt die technische Qualitätskontrolle hauptsächlich erst nach Abschluss des Prozesses. Erst hier können Parameter wie Schichtdicke, Schichtdickenverteilung und fasermorphologische Größen bestimmt werden. Erhebliche Vorteile bieten technische Prüfverfahren, die qualitätsbezogene Aussagen während des Prozesses liefern. Unabhängig vom Bediener können reproduzierbare Messwerte generiert werden, die ein gezieltes Eingreifen in den Prozess erlauben. Für das Elektrospinning stellt die Schichtdicke und deren lokale Verteilung eine der wichtigsten Größen dar. Nach einer ausführlichen Marktrecherche zu Messsystemen wurde die Entscheidung getroffen, ein Kamerasystem sowie ein Laser-Profilsensorsystem anzuschaffen, welches eine optische online Messung der Schichtdicke auf verschiedenen Kollektorsystemen in Echtzeit erlaubt. Zur Beurteilung der generellen Eignung eines derartigen Sensorsystems wurde ein Leihgerät zu Testzwecken an einem Demonstrator betrieben. Die damit gewonnenen Erkenntnisse sind in eine RESPONSE Investitionsmaßnahme zur Beschaffung eines Sensorsystems eingeflossen. Das System soll prozessbegleitend Verbesserungen im Hinblick auf die Prozessstabilität sowie die Reproduzierbarkeit gestatten. Das zugrundeliegende Messverfahren basiert auf Triangulation einer auf den Kollektor projizierten Laserlinie und erlaubt über die Berechnung von Distanzen

schließlich eine Aussage zum Höhenprofil und damit der lokalen Schichtdicke. Das System wird unter Beachtung diverser Sicherheitsaspekte in die Anlage integriert.

## **AP 2** Behandlung und Charakterisierung der Aorten- oder Venenklappenmaterialien

### **AP 2.1** Oberflächenfunktionalisierung und Sterilisation polymerer Aorten- oder Venenklappenmaterialien (IBMT)

Konzepte zur Funktionalisierung von Nanofaservliesoberflächen basieren auf den Ergebnissen der Forschungsvorhaben der Umsetzungsphase I und wurden auf ausgewählte Vliesmaterialien, wie beispielsweise TSPCU I/TSPCU II- und PA/TSPCU-Komposite sowie PLLA-oder TPU-EE-Vliese und TSPCU/HDSMO-Kern/Mantel-Fasern übertragen. Dazu wurden zunächst funktionelle Gruppen auf der Oberfläche der Vliesmaterialien durch eine schonende Niederdruckplasmabehandlung erzeugt, Abb. 4.

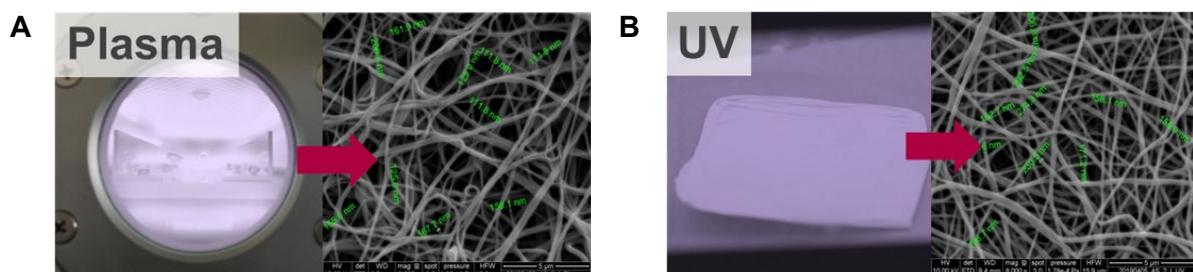


Abb. 4: Plasmabehandlung, A) zur Oberflächenmodifikation und UV-Bestrahlung, B) zur Sterilisation als Postprozessierung von elektrogesponnenen Vliesmaterialien und rasterelektronenmikroskopische Kontrolle der Auswirkungen auf die Fasermorphologie.

Die erzeugten funktionellen Hydroxylgruppen wurden zur Ankopplung der Proteine VEGF, einem endothelspezifischen proliferationssteigernden Wachstumsfaktor, und Fetuin A, einem Calcium-bindenden Blutprotein, über einen Crosslinker genutzt. Die Techniken zur Funktionalisierung und Analyse der Materialien wurden dabei mit dem Projektpartner IPF fortwährend ausgetauscht und weiterentwickelt. So wurden Plasmaaktivierungen der Vliese mit Sauerstoff zunächst am IBMT durchgeführt, wobei ein reproduzierbares, materialschonendes Verfahren für das jeweilige Vlies unter Berücksichtigung der Morphologie und der Benetzung der Vliesoberfläche entwickelt werden sollte. Die dabei generierte Anzahl der Hydroxylgruppen auf der Polymeroberfläche ist polymerspezifisch und variiert. Danach erfolgte polymer- und proteinspezifisch die Ankopplung eines Crosslinkersystems an die Hydroxylgruppen, welches zusätzlich mit den nukleophilen Aminogruppen der Proteine eine stabile kovalente Amidbindung bildet.

Die Untersuchung dieser funktionalisierten Vliese erfolgte am IPF mittels Röntgenphotoelektronenspektroskopie (englisch: X-ray photoelectron spectroscopy, XPS), einem quantitativen, oberflächensensitiven Verfahren.

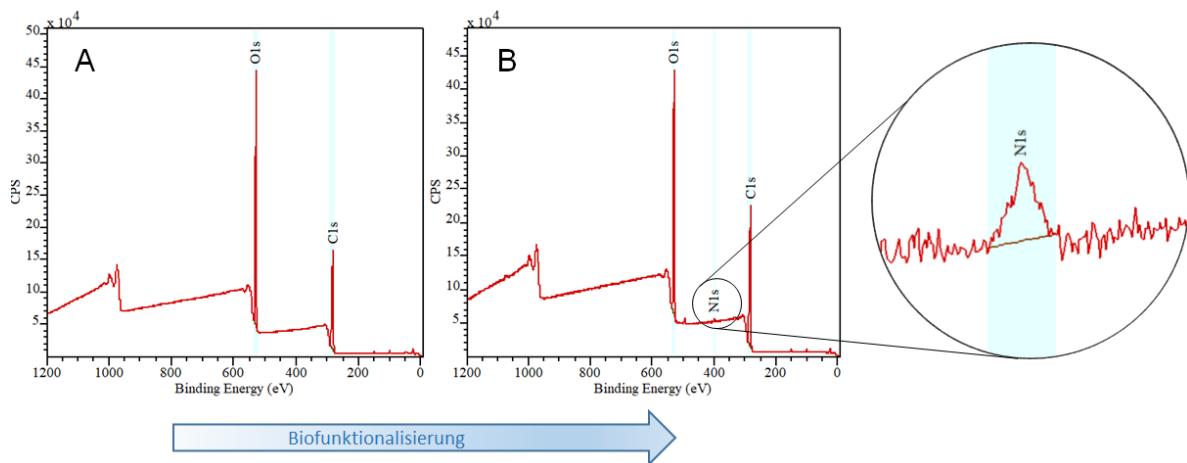


Abb. 5: XPS-Spektrum von A) un behandeltem PLLA und B) nach Ankopplung von VEGF (N1s Signal für Proteinnachweis, Detailvergrößerung).

Nach entsprechender Modifizierung der Messbedingungen zur Kompensation der hohen elektrostatischen Aufladung der Vliese konnte nur eine geringe Anzahl funktioneller Gruppen bestimmt werden. Die anschließende Ankopplung der Proteine wies deshalb ebenfalls ein geringes Signal auf, Abb. 5.

In weiteren Studien wurden in Kooperation der Partner effektivere Plasmaaktivierungen (z. B. Remote-Plasma) ohne Beeinflussung der Vliesmorphologie entwickelt. Dazu wurden mit den Geometrien und Generatoren der Plasmakammern am IPF bessere Ergebnisse bei der Generierung der funktionellen Gruppen auf PLLA-Vliesen erzielt, weshalb der gemeinsam etablierte Ankopplungsprozess mit den Modellproteinen Bovines Serum Albumin (BSA) und Lysozym am IPF erfolgten. Die abschließenden Untersuchungen wurden am IBMT an einem neu angeschafften Röntgenphotoelektronenspektroskop (XPS) durchgeführt. Dabei zeigte sich die Plasmabehandlung von PLLA-Vlies mit Aktivierung 2 für die Lysozym-Ankopplung besser geeignet als Aktivierung 1 und für BSA bei beiden Aktivierungen ähnliche Ergebnisse, Abb. 6.

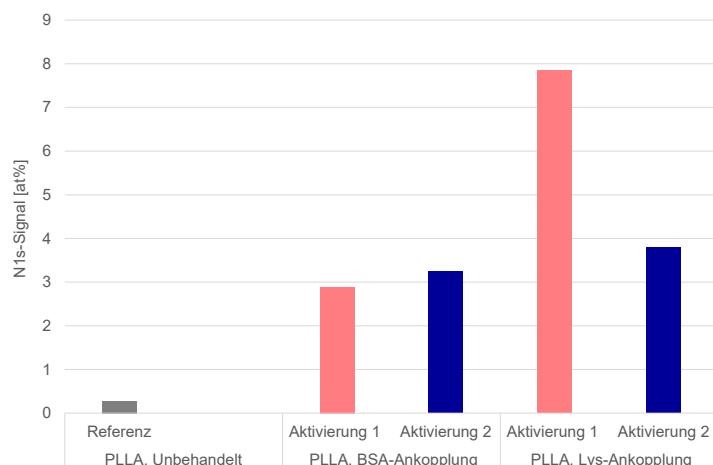


Abb. 6: Signalintensitäten von N1s als Proteinnachweis für die Ankopplung von Bovinem Serum Albumin (BSA) und Lysozym (Lys) auf PLLA-Vlies nach zwei verschiedenen Aktivierungen.

### AP 3 Konnektierung von Klappenmaterial und Stentstruktur

#### AP 3.3 Nahtfreies Fügen elektrogesponnener Aorten- oder Venenklappenmaterialien (IBMT)

Im Rahmen dieses Arbeitspaketes wurden verschiedene Methoden zum Fügen von elektrogesponnenen Vliesmaterialien untersucht. Ein mechanisches Verfahren ist das Ultraschallschweißen, bei dem Ultraschallwellen mittels einer schwingenden Sonotrode in das Material eingeleitet werden und dieses aufgrund der entstehenden Reibungswärme verschmilzt. Zur Voruntersuchung wurden unterschiedliche elektrogespinnene Materialien (u.a. TSPCU) an ein externes Unternehmen versendet, um diese mit verschiedenen Frequenzen, Haltezeiten sowie Werkzeuggeometrien an der Sonotrode verschweißen zu lassen. Die Fügeverbindungen wurden anschließend morphologisch mittels Rasterelektronenmikroskopie sowie mechanisch mittels Zugversuch analysiert. Sowohl TSPCU I (80A) als auch TSPCU II (55D) konnten bei Frequenzen von 35 kHz bzw. 70 kHz mit jeweils variierenden Werkzeugdurchmessern und Haltezeiten gefügt werden. Dabei ist deutlich die Oberflächenstruktur des Werkzeuges auf dem Vlies an den Stellen zu erkennen, welche Kontakt mit dem Stempel hatten. Die REM-Aufnahmen zeigen in Bereichen mit hohem Wärmeeintrag Verschmelzungen der Fasern.

Für die mechanische Testung der Schweißverbindungen wurden Zugversuche bei Raumtemperatur mit einer Prüfgeschwindigkeit von 25 mm/min bei unterschiedlichen Proben einspannlängen durchgeführt. Die getesteten Proben sind dabei entweder am Schweißpunkt gerissen oder die Schweißverbindung löste sich, wie in Abb. 7 dargestellt.

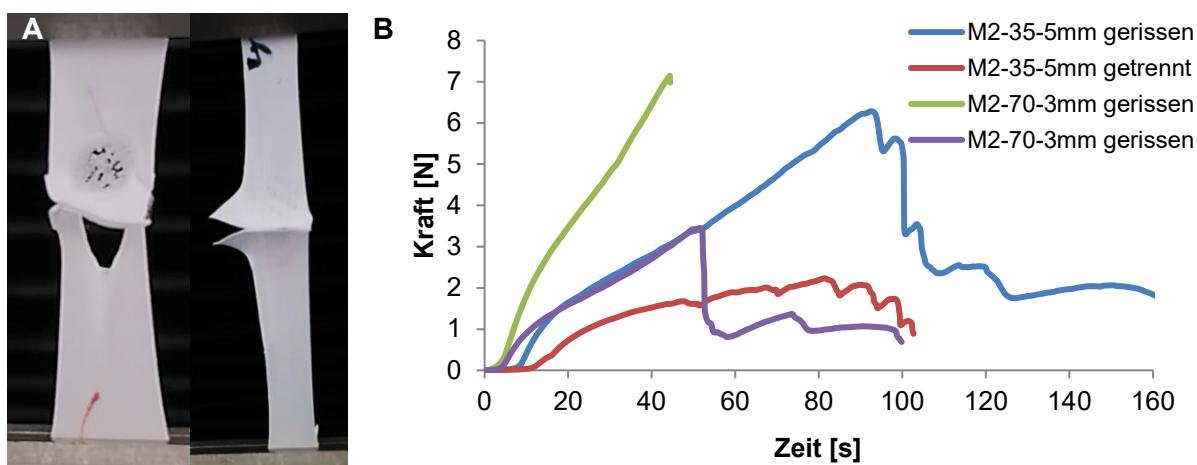


Abb. 7: Mechanische Charakterisierung am Beispiel von TSPCU II - 55D mit A) gerissenen und abgelösten Zugversuchsproben und B) Kraft-Zeit-Kurven der ultraschallverschweißten Vliesproben.

Aufgrund der Streuung der Zugversuchsdaten lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Proben mit einer Frequenz von 35 kHz und 70 kHz in Bezug auf die Zugfestigkeit erkennen. Grundsätzlich ist es möglich, elektrogespinnene Vliese mit der Methode des Ultraschallschweißens zu fügen, allerdings ist diese einem thermischen Verfahren nicht überlegen. Daher wurde im weiteren Projektverlauf das Wärme-

kontaktschweißen als Fügemethode weiterentwickelt und geprüft. Eine entsprechende Vorrichtung zum nahtfreien thermischen Fügen von elektrogesponnenen Vliesmaterialien wurde konzeptioniert. Hierbei können zwei Vliesschichten durch lokalen Wärmeeintrag verbunden werden. Der Stempel, mit dem die Vliese lokal verschweißt werden, kann mit der integrierten Heizpatrone erhitzt und mittels der konstruierten Hebelvorrichtung auf das zu fügende Material gepresst werden. Die entwickelte Temperaturregelung ermöglicht dabei eine definierte und konstante Temperatur an der Werkzeugspitze. Durch das Umschlagen des Vlieses am unteren Stentende und ein Verschweißen des Vlieses in den rautenförmigen Strut-Zwischenräumen wird die Segelstruktur mit dem Stent-Grundkörper verbunden.

Zur Bestimmung geeigneter Parameter zum Verschweißen der Polymervliese wurden zunächst Parameterstudien mit verschiedenen Kombinationen aus Temperatur (90 bis 120°C) und Haltezeit (2 bis 10 s) mit TSPCU-Vliesen durchgeführt. Dabei wurden Zugprüförper aus Flächenvliesen mittels Laserschneiden herausgeschnitten und in der Mitte der parallelen Probenlänge an einem Punkt verschweißt. Auch diese Fügeverbindungen wurden morphologisch sowie mechanisch analysiert. Es zeigte sich, dass das Vlies an der Oberseite, welche in Kontakt mit dem beheizten Stempel kam, nahezu vollständig zu einer Folienstruktur verschmolzen ist. Auf der Unterseite blieb die Vliesstruktur – je nach verwendeter Temperatur und Haltezeit – erhalten.

In Abb. 8 sind Kraft-Weg-Kurven aus Zugversuchen dargestellt, wobei die Fügestellen vergleichend auf Zug und auf Scherung belastet wurden, Abb. 8 A, B. Hierbei zeigte sich eine höhere Maximalkraft bei auf Scherung beanspruchten Proben. Es sind keine deutlichen Unterschiede in der Maximalkraft in Abhängigkeit von Temperatur und Haltezeit im untersuchten Parameterbereich festzustellen, Abb. 8 C.

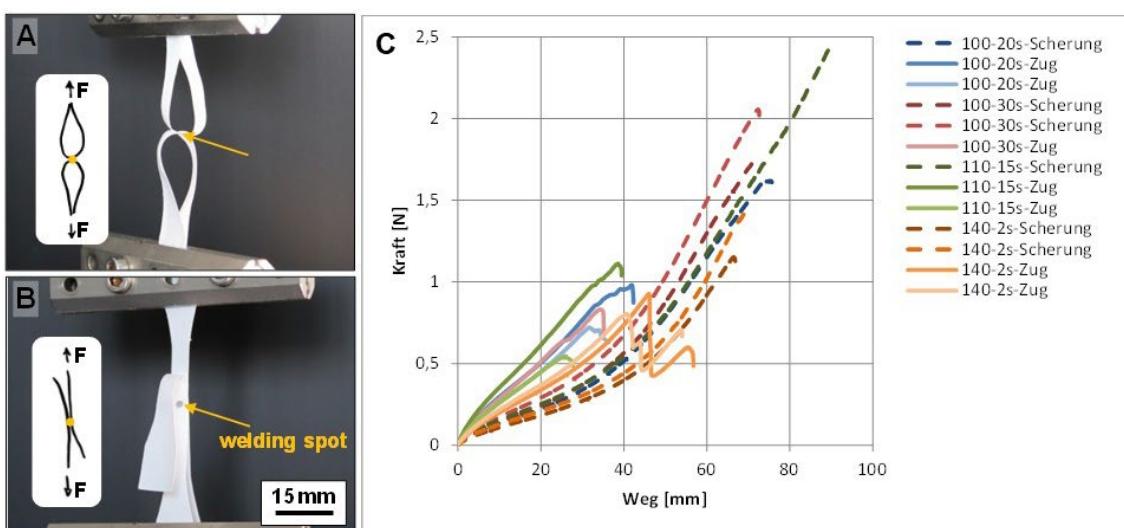


Abb. 8: Schematische Darstellung der Belastungen auf A) Zug und B) Scherung mit C) Kraft-Weg-Kurven aus Zugversuchen verschweißter Vliesproben, verschiedene Kombinationen Fügetemperatur-Haltezeit.

Die entwickelte Methode und die gefertigte Vorrichtung zum thermischen Fügen von elektrogesponnenen Vliesen ermöglichen somit die Fixierung von Segelstrukturen in Venen-

klappen- und TAVI-Stentgerüsten sowie eine Anwendung für vielfältige weitere Applikationen und Prototypisierungen (siehe auch AP 5.1).

#### **AP 4 Sealing-Konzepte zur Vermeidung paravalvulärer Leckagen**

##### **AP 4.1 Kartierung der Verkalkung des aortalen Annulus sowie der Aortenwurzel (ANAT UR)**

Für die morphometrischen Analysen wurde bei 29 Körperspendern post mortem die Herzgröße erfasst, indem der euklidische Abstand zwischen Herzspitze (Apex) und Ventilebene auf Höhe des Sulcus coronarius bzw. der Pulmonalklappe vermessen wurde, Tab. 3.

Ergänzend wurde die Herzbreite in der oberen Ventrikelebene als auch die linksventrikuläre Ausdehnung in AP-Achse gemessen. Die Aorta wurde mitsamt dem Klappenapparat vom oberen linken Ventrikel bis knapp distal des aufsteigenden Abschnitts herauspräpariert und mit einer Voxelsize von ca. 25 µm im MikroCT (60 kV, 250 µA) aufgenommen. Über einen definierten Schwellwert in der Rekonstruktionssoftware (Imaris) wurden die Kalkplaques in Aortenwand, Klappentaschen bzw. Aortenannulus topographisch erfasst und volumetrisch vermessen, Abb. 9.

Tab. 3: Proportionen der untersuchten Körperspenderherzen. Die Ventrikelhöhe ergibt sich aus dem Mittelwert (MW) der Euklidischen Distanzen zwischen der Herzspitze (Apex) und jeweils dem unteren Scheitelpunkt der Valvula semilunaris anterior bzw. der Valv. semilunaris dextra, der Kommissur zwischen diesen beiden Klappen und dem Sulcus Coronarius. Die Herzbreite ergibt sich aus der weitesten seitlichen Ausdehnung von linkem (LV) und rechtem (RV) Ventrikel, die Tiefe aus der AP-Achse des LV. Die resultierende Herzgröße ist dimensionslos und ergibt sich aus dem MW der 3 Herzparameter.

Herz #	Ventrikelhöhe [cm]	Breite [cm]	Tiefe [mm]	Herzgröße [-]
72/015	8.9	9.6	5.7	8.1
14/017	11.7	11.1	5.7	9.5
11/017	9.7	12.1	8.2	10.0
34/017	9.4	12.0	7.6	9.7
59/016	8.6	11.7	7.4	9.2
70/015	9.3	14.4	6.0	9.9
15/013	10.3	11.7	7.6	9.9
26/017	9.6	11.8	7.6	9.7
29/015	8.5	11.0	7.6	9.0
74/016	12.2	14.3	11.1	12.5
05/013	10.2	11.4	7.9	9.8
28/016	9.3	11.9	8.0	9.7
05/017	11.1	12.4	8.2	10.6
02/017	12.1	12.4	7.3	10.6

18/015	9.8	12.0	7.6	9.8
13/013	9.3	9.6	6.8	8.6
31/017	11.0	12.4	9.0	10.8
43/017	11.5	12.6	8.7	10.9
04/016	8.8	9.8	5.8	8.1
44/013	8.7	8.5	7.0	8.1
37/016	11.1	11.8	6.3	9.7
17/014	10.4	10.0	6.8	9.1
59/013	6.2	7.2	5.1	6.1
24/013	6.8	8.2	5.7	6.9
32/013	8.7	9.7	7.4	8.6
52/017	9.2	10.8	8.9	9.6
13/016	11.4	12.4	8.5	10.8
12/017	9.9	12.2	10.0	10.7
47/018	9.5	11.4	7.2	6.2

Nach semimanueller Segmentierung wurde die Gefäß- bzw. Klappenarchitektur als Oberflächenmodell generiert. Entsprechende virtuelle 3D-Modelle wurden den Projektpartnern zur Verfügung gestellt.

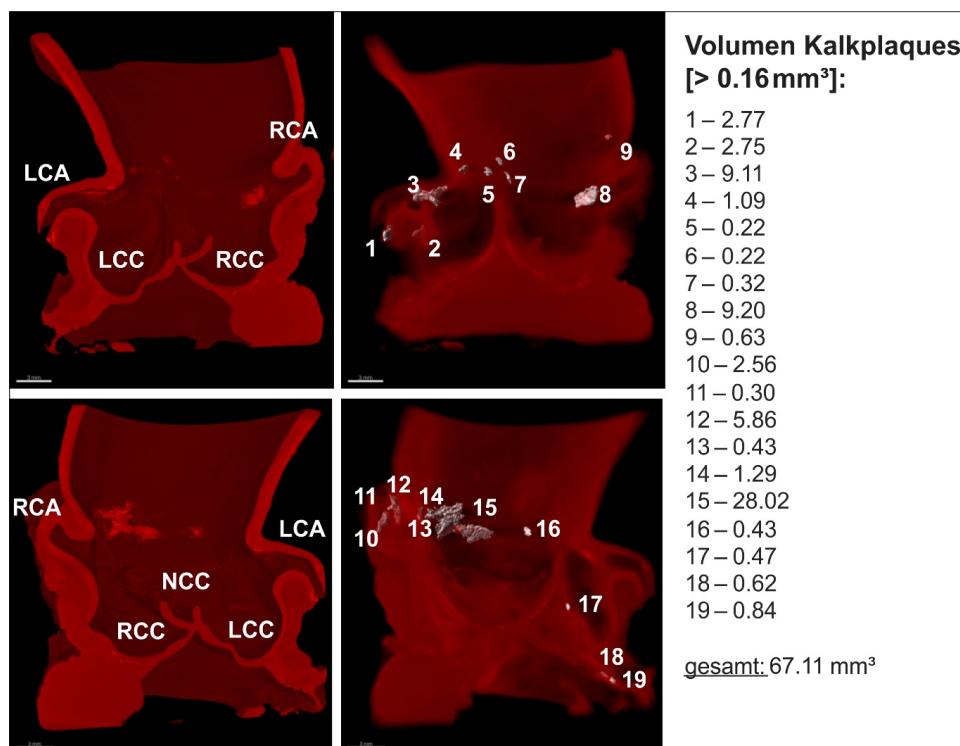


Abb. 9: Exemplarische Darstellung der Verteilung und Volumina der Kalkplaques in der Aortenwurzel eines 77-jährigen Körperspenders. LCA - left coronary artery, LCC - left coronary cusp, NCC - non-coronary cusp, RCA - right coronary artery, RCC - right coronary cusp.

Zu den MikroCT-basierten Daten wurden zusätzlich 63 anonymisierte radiologische DICOM-Datensätze, die aus der Radiologie-Abteilung der UMR zur Verfügung gestellt wurden,

hinsichtlich Kalk-Verteilung und -Volumina bei Patienten, die in Vorbereitung zu TAVI im CT gescannt wurden, vermessen.

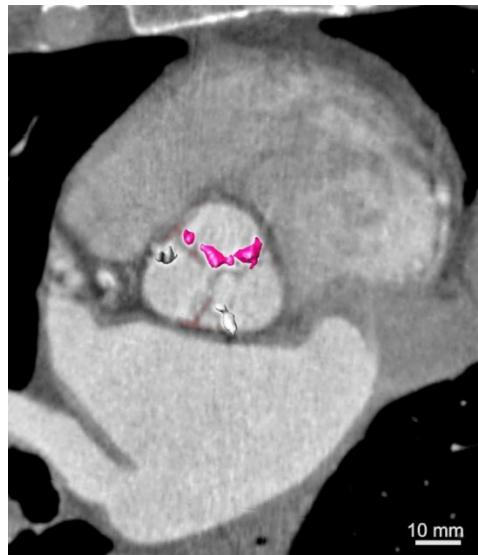


Abb. 10: Virtueller Schnitt im DICOM-basierten 3D-Volumen durch die Klappenebene der Aorta ("Mercedestern") eines TAVI-Patienten. Der Kalkanteil in der rechten Klappe (RCC) ist pink eingefärbt.

Hierfür wurde zunächst der Bereich der Aortenwurzel mit entsprechender 3D-Software segmentiert und als eigener Volumenkanal freigestellt. Analog zu den Untersuchungen der MikroCT-Daten wurden mittels definiertem Grauwert-Schwellwert die einzelnen Kalkplaques freigestellt und als Oberflächen-Objekte den jeweiligen Taschensegeln zugeordnet und volumetrisch vermessen, Abb. 10.

Bei circa einem Drittel der untersuchten Patienten sind ausgeprägte Kalkplaques im Bereich des Aortenannulus vorhanden gewesen, Tab. 4. Alle drei Taschenklappen waren etwa gleich stark von Kalzifizierungen betroffen, wobei bei den hinteren Taschenklappen (NCC) insgesamt etwas häufiger Kalkplaques auftraten.

Tab. 4: Verteilung und Dimensionen von Kalkplaques im Bereich des Aortenannulus basierend auf CT-Datensätzen (DICOM) von Patienten in Vorbereitung auf eine TAVI. LCC - left coronary cusp, NCC - non-coronary cusp, RCC - right coronary cusp.

Nr.	LCC	RCC	NCC
Kalkvolumen MW [mm <sup>3</sup> ]	152.78	207.89	257.40
SD [mm <sup>3</sup> ]	97.66	191.37	238.71

#### AP 4.2 Differentielle 3D-Morphometrie humaner Aortenklappen (ANAT UR)

Für die geometrische Optimierung der TAV-Implantate hinsichtlich Passgenauigkeit und Verhinderung paravalvulärer Leckagen wurden 11 humane Aortenwurzeln *ex vivo* mittels MikroCT erfasst. Für die 3D-Vermessung wurden die Aortenwurzeln zunächst aus den entnommenen Körperspenderherzen präpariert und mit ethanolischer Jodlösung kontrastiert, um Strahlungsartefakte an den Kalkplaques zu minimieren und den Kontrast zum Außen-

medium (Luft) zu erhöhen. Die Erfassung im MikroCT und anschließende Rekonstruktion der Bildstapel erfolgte bei Auflösungen zwischen 26,8 und 48,3 µm und einer Farbtiefe von 8 bis 16 bit im Grauwertkanal. Zur morphometrischen Vermessung wurden jeweils 54 geometrische Parameter mit der 3D-Software Imaris bzw. ImageJ/Fiji erfasst, Abb. 11. Die aus dem Innenumfang abgeleiteten Innendurchmesser wurden für den sinotubalen Übergang, die Ebene der Ostien der Koronararterien, der Sinusebene im Bereich der oberen Koaption (Verschmelzung der seitlichen Segelwurzeln zur Kommissur) und dem basalem Annulus (Basalring auf dem Level der unteren Segelpole) erfasst.

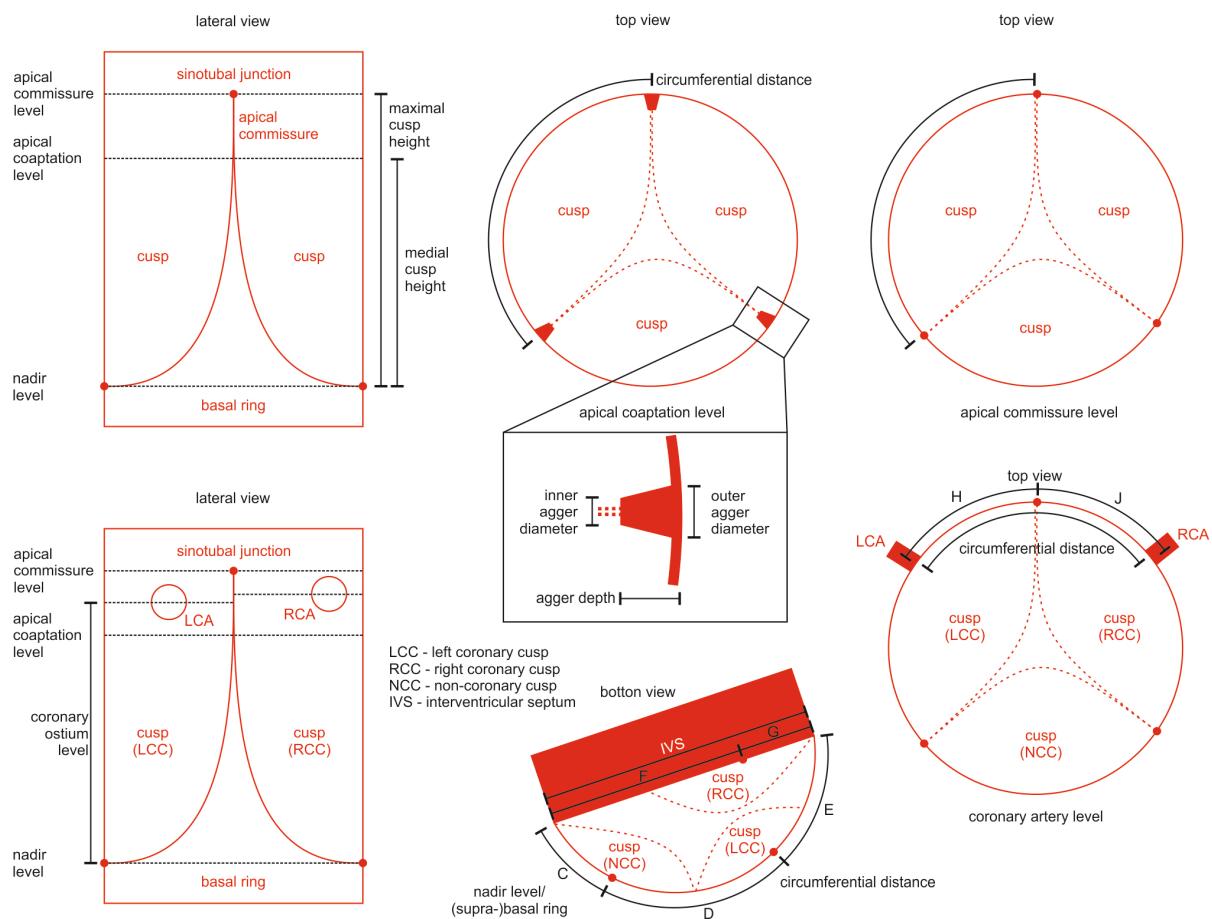


Abb. 11: Schematisches Vermessungskonzept humaner Aortenwurzeln für die Datenaufnahme mittels MikroCT.

Außerdem wurden verschiedene geometrische Parameter vermessen, wie beispielsweise die zirkumferentiellen Abstände zwischen den Scheitelpunkten und Kommissuren der Taschenklappen oder die Position der Ostien der Koronararterien. Von den elf am MikroCT gescannten Aortenwurzeln konnten neun detailliert vermessen und die Daten den Verbundpartnern zur Verfügung gestellt werden. Bei den übrigen zwei Präparaten war aufgrund von stärkeren Scanartefakten ("Beam-Hardening") keine valide Messung möglich, Tab. 5.

Tab. 5: Morphometrische Erfassung ausgewählter Gewebekomponenten humarer Aortenwurzeln aus Körperspenden. MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

Komponente	MW ± SD [mm]	Min [mm]	Max [mm]
Durchmesser Basalring (Nadirs)	23.4 ± 2.4	18.9	26.6
D Basalring min feret	17.9 ± 3.6	10.7	22.2
D Basalring max feret	26.8 ± 3.2	22.7	31.9
D oberes Coaptationslevel (Talsohle d. freien Rands)	33.3 ± 2.6	29.3	37.1
D oberes Kommissurlevel	28.8 ± 2.7	25.1	33.2
Radiäre Aggerprotrusion (oberes Coapt.-Level)	1.6 ± 0.8	0.4	3.4

#### **AP 4.3 Histostrukturelle Charakterisierung der Faserkomponenten humarer Aortenklappen (ANAT UR)**

Um die Faserarchitektur der Klappenkomponenten besser zu verstehen, auch im Hinblick auf mögliche Optimierungen im Prothesen-Design, wurden aus drei Regionen der humanen Aortenklappe Gewebesamples herauspräpariert und hochauflösend im Röntgenmikroskop gescannt: die untere Segelwurzel, das freie Segel mit der Coaptionszone und dem freien Segelrand sowie die obere Segelkommissur.

Die 3D-Volumen wurden dann unter anderem als Heat-Map basierend auf der relativen Röntgendichte und semitransparent dargestellt. So konnten beispielsweise die jeweiligen kollagenen Faserverläufe und damit die lokale Zugfestigkeit morphologisch erfasst werden. Die wesentlichen Strukturkomponenten sind wie auch in der Venenklappe kollagene und elastische Fasern. Die zugfesten Fasern bestehen im Wesentlichen aus den Kollagentypen I und III. Die elastischen Fasern bestehen aus einem amorphen Elastin-Kern, der von Fibrillin-Mikrofibrillen umhüllt wird. Um ein genaueres Bild von der Verteilung dieser Gewebekomponenten zu bekommen, wurden humane Aortenwurzeln aus Körperspenden mit EDTA entkalkt, in Paraffin eingebettet und ca. 5 µm dünne Schnitte am Mikrotom angefertigt. Nach ersten Färbungen mit histologischen Standardfärbungen (HE und Azan) wurden Primärantikörper gegen Kollagen I und III sowie Elastin und Fibrillin getestet und entsprechende Färbeprotokolle etabliert. Vor allem für die spezifische Antikörper-Bindung bei der Elastin-Färbung mussten Anpassungen vorgenommen werden. Neben der Nutzung für angepasste Prüfmodelle und Implantatdesigns werden die Daten publikatorisch verwertet.

#### **AP 4.4 Hybridhydrogele zur Vermeidung paravalvulärer Leckagen (IBMT)**

Durch den Umstand, dass eine TAVI-Prothese einen kreisrunden Querschnitt aufweist, aber die Aortenwurzel der meisten Patienten davon abweicht, kommt es nach der Implantation zu einer gewissen Leckage aufgrund einer unzureichenden Abdichtung.

Auf Basis von Polyacrylamid (PAAm) sowie Poly(N-Isopropylacrylamid) (pNIPAAm) und einer polymerisierbaren ionischen Flüssigkeit (PIL) wurden Hydrogele und vernetzte Hybridhydrogele hergestellt. Zahlreiche Tests zum Trocknungs- und Quellungsverhalten wurden durchgeführt, um die Eignung als quellfähige Abdichtung abzuwägen. Das thermoresponsive Quellverhalten der Hybridhydrogele wurde hinsichtlich der Lage und Steuerbarkeit des Bereichs der Übergangstemperatur untersucht, Abb. 12B. Hierbei konnte eine Beeinflussbarkeit der Übergangstemperatur und somit einer temperaturabhängigen Quellung über das Mischungsverhältnis der Hybridhydrogelkomponenten erreicht werden. Das Applikationskonzept an einer TAVI-Prothese wird in Abb. 12A gezeigt.

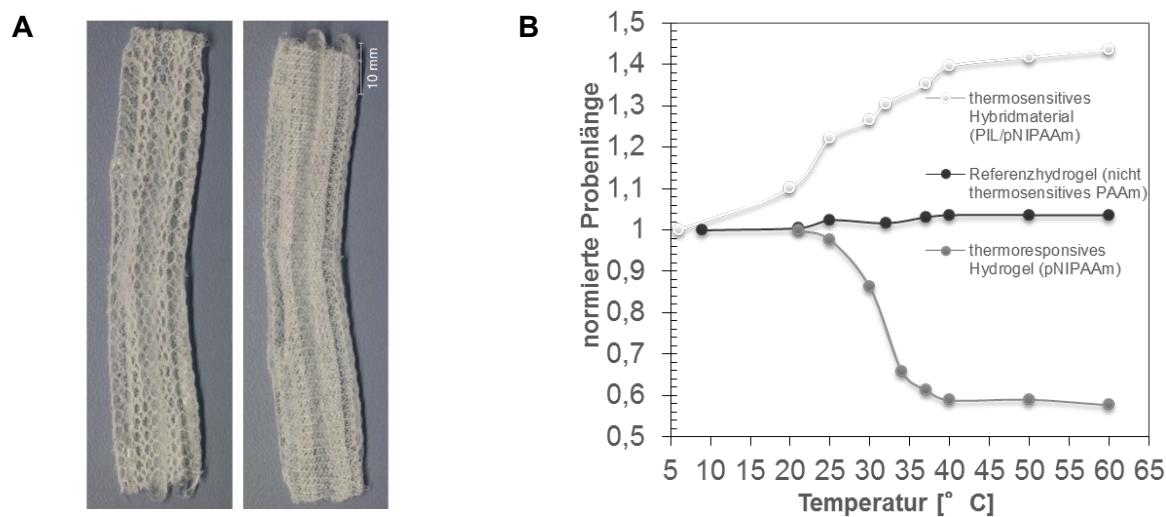


Abb. 12: Entwurf einer Abdichtung zur Applikation an einem TAVI-Implantat zur Vermeidung einer PVL. A) Konzept von Hydrogelstreifen in einem porösen Textilgewebe B) Quellungseigenschaften des thermo-responsiblen Hydrogels

Darüber hinaus wurden Zugversuche zur mechanischen Charakterisierung der Hybridhydrogele durchgeführt. Für den Zugversuch wurden sechs Prüfkörper der PIL/pNIPAAm und PIL/PAAc Hybridhydrogele angefertigt. Je drei der Prüfkörper wurden in isotonischer Kochsalzlösung bei 37°C über 24 Stunden gequollen. Die Zugversuche erfolgten mit einer Universalprüfmaschine bei Raumtemperatur.

Die ermittelten Spannungs-Dehnungs-Diagramme der beiden Hybridhydrogele im Zustand direkt nach der Synthese sowie im gequollenen Zustand sind in Abb. 13 dargestellt. Die Hybridhydrogele zeigten einen nahezu linear-elastischen Anstieg der Spannung mit steigender Dehnung. Es bildeten sich keine Streckgrenzen aus. Es zeigte sich eine deutliche Abnahme der Festigkeit bzw. der mechanischen Stabilität der Gele im gequollenen Zustand.

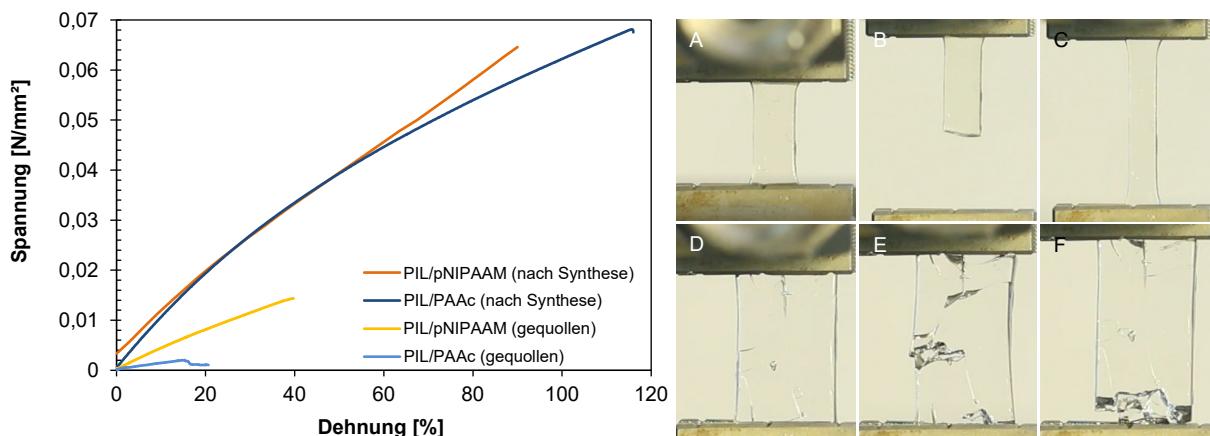


Abb. 13: Repräsentatives Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Hybridhydrogele PIL/PAAc und PIL/pNIPAAm im Vergleich des Zustands nach Synthese sowie gequollen (je  $n = 3$ ) und exemplarische Einzelbildaufnahmen aus dem Zugversuch von PIL/PAAc nach Synthese (A-C) sowie im gequollene Zustand (D-F) vor der Belastung, während der Belastung und nach dem Bruch der Probe.

#### **AP 4.9** Korrelation qualitativer und quantitativer Regurgitationsmessungen

(Kardio UR)

Die Präzisierung paravalvulärer Leckagen (PVL) wurde mittels Auswertung von Regurgitationsmessungen anhand klinischer Daten und eines *In-vitro*-Messsystems vorgenommen. Klappenregurgitationen werden im Klinikalltag mit Hilfe von qualitativen und quantitativen Messmethoden, wie der transthorakalen Echokardiographie (TTE), der transösophagealen Echokardiographie (TEE), Ultraschall oder Sonographie (farbkodierte Doppler Sonographie, Duplex-Sonographie etc.) gemessen. Besonders häufig ist eine Klappenregurgitation in Folge einer Transkatheter-Aortenklappen-implantation (TAVI) zu beobachten. Je nach geografischer Ortung der Leckage sind trans- und paraprothetische Leckagen zu unterscheiden. Jedoch entfallen auf transprothetische Leckagen nur 5 %, sodass paraprothetische Leckagen mit 95 % den überwiegenden Anteil einnehmen. Eine solche Leckage kann entstehen, wenn das Implantat zu hoch oder zu tief gesetzt wurde, das Implantat zu klein oder der Anulus massiv verkalkt ist. Auch größere Anulusabmessungen oder ein elliptischer Anulus tragen zur Undichtigkeit der Klappe bei. Bei Verkalkungen als Ursache für die Entstehung einer PVL spielt die genaue Lage, die Verteilung und der Schweregrad der Verkalkung eine entscheidende Rolle. [1]

Die Häufigkeit des Auftretens einer PVL variiert stark zwischen 7 - 40 % je nach zitierter Studie. Dabei ist zu beachten, dass es in früheren Studien keine einheitliche Einteilung einer PVL gab, was zu schwankenden Inzidenzen führen kann. Im Allgemeinen wird der Schweregrad einer PVL mittels Sellers-Kriterien/VARC eingeordnet. Die Implantate der neueren Generationen versprechen ein geringeres PVL-Risiko aufgrund der Repositionierbarkeit, kleineren Crimpdurchmessern und einer besseren Abdichtung mit der nativen

Klappe, sodass keine Öffnung zwischen Prothese und Anulus entstehen kann. Um eine PVL zu vermeiden, erfolgt im Vorfeld eine individuelle Auswahl des passenden Gerätetypen, der Größe und der Positionierung. Während der Prozedur hat der Operateur mehrere Möglichkeiten, das Regurgitationsausmaß zu verringern, z.B. durch eine Ballon-Postdilatation, die Schlingentechnik (Snare Technique) oder einen interventionellen Verschluss (wie z.B. Amplatzer Vascular Plug). Alle Methoden bringen jedoch auch ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall, Embolisierung oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) mit sich. [2] Zur Optimierung von Klappendesigns werden klinisch häufig auftretende und besonders risikoreiche PVL-Situationen auf ein *in vitro*-Kreislaufsystem übertragen. Es erfolgte eine Korrelation von *in vivo* und *in vitro* gemessenen Parametern, wie die Geschwindigkeit, Form und Größe des Leckage-Jets. Die Regurgitationsmessungen wurden in enger Abstimmung mit den Verbundpartnern durchgeführt. Die grundsätzliche Machbarkeit konnte dargelegt werden, jedoch sind die Validierungen sehr aufwendig und zeitintensiv, besonders da ein solches Vorhaben noch nicht in der Literatur beschrieben wurde.

In der Literatur finden sich als Vorgehensweise unter anderem Muraru et. al., die mit der dreidimensionalen Echokardiographie die Tricuspidalklappe untersuchten, da sie aufgrund der Lage im mediastinum mit der zweidimensionalen Echokardiografie nur unzureichend charakterisiert werden kann. Die Visualisierung des Regurgitationsjets bei der Tricupidalklappe konnte erfolgreich umgesetzt werden. [3] Eine weitere Gruppe um Lancelotti et al. hat verschiedene bildgebende Verfahren bei natürlicher Klappenregurgitation angewandt. Dabei ist deutlich geworden, dass die colorierte Doppler-Fluss-Echokardiografie zur quantitativen Bewertung der Klappenregurgitation nicht geeignet ist. [4] Die Anwendung klinischer Echokardiografie kann Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

- [1] Sinning J-M, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, Adenauer V, Lema Cachiguango SJ, Scheer A-C, et al. Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2012; doi:10.1016/j.jacc.2011.11.048.
- [2] Bhushan S, Huang X, Li Y, He S, Mao L, Hong W, et al. Paravalvular Leak After Transcatheter Aortic Valve Implantation Its Incidence, Diagnosis, Clinical Implications, Prevention, Management, and Future Perspectives: A Review Article. *Curr Probl Cardiol.* 2022; doi:10.1016/j.cpcardiol.2021.100957.
- [3] Muraru D, Hahn RT, Soliman OI, Faletta FF, Basso C, Badano LP. 3-Dimensional Echocardiography in Imaging the Tricuspid Valve. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019; doi:10.1016/j.jcmg.2018.10.035.
- [4] Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, La Canna G, Pepi M, Dulgheru R, et al. Multi-modality imaging assessment of native valvular regurgitation: an EACVI and ESC council of valvular heart disease position paper. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022; doi:10.1093/ehjci/jeab253.

## AP 5 Entwicklung und *in vitro* Testung einer Transkatheter-Venenklappenprothese

### AP 5.1 Prototypisierung elektrogesponnener, nahtfrei gefügter artifizieller Mehrkomponenten-Venenklappen (IBMT)

Im Rahmen der Etablierung eines stabilen Spinningprozesses sind verschiedene Parameterstudien und Testreihen erfolgt. Es hat sich gezeigt, dass sich die komplexe gegenseitige Beeinflussung der Prozessgrößen nicht in vereinfachten Modellen darstellen oder vorhersagen lässt, wodurch u.a. der Einsatz von online-Messtechniken abgeleitet wurde, siehe AP 1.8.

Nicht alle relevanten Parameter fließen direkt in den Spinningprozess ein und stellen somit zusätzliche Einflussgrößen dar. Ein beispielsweise erst nach dem Spinnprozess auftretender Effekt ist die Schrumpfung des Materials bei thermischer Nachbehandlung. Es kann auch eine spätere Quellung im Medium (Kochsalzlösung als Modell für Blut) auftreten, die im Vorfeld der Herstellung berücksichtigt werden muss. Auf Grundlage der ursprünglichen Konstruktion des Venenklappenkörpers wurden in 15 %-Schritten größenskalierte Formkörper mittels 3D-Druck angefertigt und für verschiedene Testreihen mit TSPCU I (80A) und TSPCU II (55D) besponnen. Die Spinningprozesszeit variierte dabei je nach Größe des Formkörpers. Es wurde eine Schichtdicke von 100µm angestrebt, welche mittels eines Zwei-Achsen-Lasermessgerätes geprüft wurde. Die Probenkörper wurden anschließend für vier Wochen bei 37°C in einer 0,9 %igen Kochsalzlösung eingelagert und umfassend morphologisch und mechanisch charakterisiert. Die Quellungsstudie zeigte, dass eine Erhöhung des Faserdurchmessers bei Lagerung im Medium von 23 % für TSPCU I und 39 % bei TSPCU II erreicht wurde.

Die Ergebnisse der durchgeföhrten Zugversuche zeigten signifikante Veränderungen der mechanischen Eigenschaften durch die Probeneinlagerung im Medium in Bezug auf E-Modul und Zugfestigkeit. Die Bruchdehnung wurde hingegen nicht wesentlich beeinflusst. Weiterhin wurde eine Optimierung hinsichtlich des Formkörpermaterials angestrebt. 3D gedruckte Formkörper sind oft nach kurzer Zeit spröde, sodass Teile der Form abbrechen können. Zudem müssen sie metallbesputtert werden (beispielsweise mit Gold), um eine Leitfähigkeit für den Spinningprozess zu erzielen. Diese Schicht kann jedoch teilweise an dem elektrogespunnenen Vlies hängen bleiben und nutzt sich schnell ab. Auch Versuche mit anderen Zusatzbeschichtungen, wie Zinkspray, Graphit oder Kupferpaste bieten keine optimalen Ergebnisse. Daher wurden Vollmetall-Formkörper gefertigt. Mittels einer CNC-Fräse ließen sich Formkörperstrukturen mit ausreichender Genauigkeit herstellen. Bei der Prototypisierung der Venenklappenprothese ließ sich zudem eine Verbesserung in der Homogenität der Vlieslagen erzielen.

Nach der Einlagerung im Medium und dem Ablösen der Vliese von den Formkörpern konnte für die ursprüngliche Form (0 %) eine Schrumpfung von etwa 12 % ermittelt werden. Dies ist vor allem deutlich an der Einwölbung des Materials erkennbar, wenn die Segelstruktur über das Stentgerüst gezogen und befestigt wird, Abb. 14.

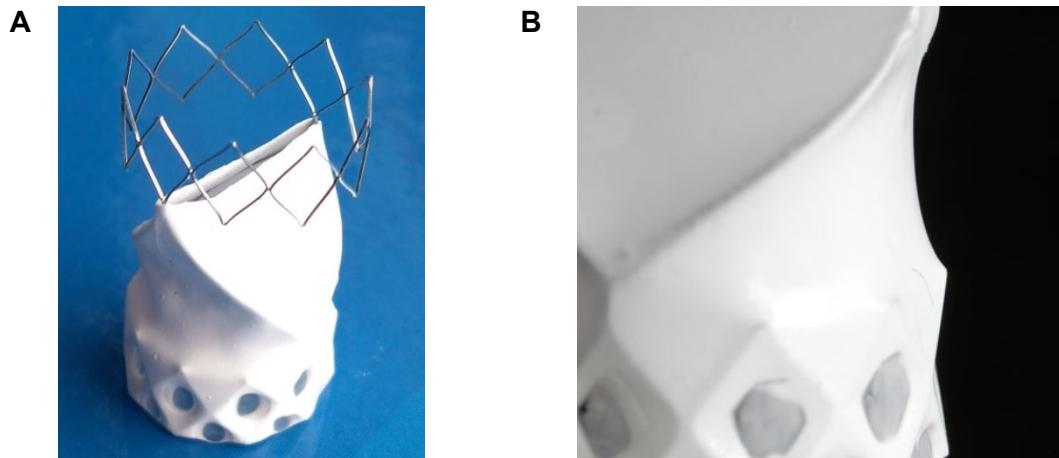


Abb. 14: Artifizieller Venenklappenprototyp mit Nitinolstentgerüst und elektrogesponnener Segelklappe mittels Wärmekontaktschweißen gefügt. A) Großaufnahme des Prototyps, B) Detailaufnahme des geschrumpften elektrogesponnenen Vlieses (TSPCU I) verbunden mit der Stentstruktur.

In diesem Arbeitspaket wurden zahlreiche Prototypen mit elektrogesponnenen Venenklappensegeln gefertigt. Im Zusammenspiel mit der Stentstruktur und einem geeignetem Fügeverfahren sind artifizielle Venenklappen entstanden, welche weiter beispielsweise hinsichtlich der Applizierbarkeit und der hydrodynamischen Performance untersucht wurden.

#### **AP 6 Entwicklung und *in vitro* Testung einer Transkatheter-Aortenklappenprothese**

##### **AP 6.2 Prototypisierung elektrogesponnener, nahtlos gefügter Aortenklappenprothesen (IBMT)**

In Anlehnung an die oben angesprochenen Aspekte ergeben sich hier ähnlich gelagerte Fragestellungen. Da die Formkörper für Herzklappen eine komplexere Geometrie aufweisen und deshalb die Spinningprozesse potenziell instabiler laufen, ist besonderes Augenmerk auf die räumliche Anordnung von Emitter und Kollektor zu richten. Die elektrische Feldgeometrie beeinflusst neben anderen chemisch-physikalischen Größen wesentlich die Beschichtung des Kollektors. Die Verteilung der lokalen Beschichtungsdicken ist nur eingeschränkt vorhersehbar und bestätigt den zusätzlichen Nutzen von Online-Prozessmesstechnik. In Abb. 15 sind Beispiele von Feldsimulationen gezeigt.

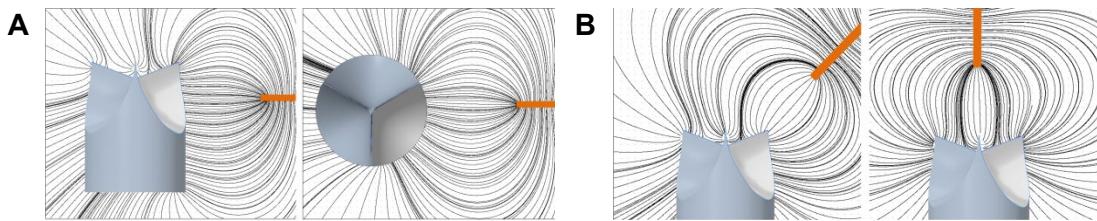


Abb. 15: Beispiele der simulierten Feldgeometrie für einen Herzklappenformkörper in Relation zum Emitter (orange), A) seitliche Emitter-Position und von vorn und oben betrachtet, B) Emitter-Position schräg und oben, seitlich betrachtet.

Auf dem Gebiet der Materialauswahl und -kombination wurden zugfeste mit elastischen Fasern in Faserverbundwerkstoffen und Schichtaufbauten kombiniert. Durch Anwendung verschiedener Elektrospinningtechnologien konnten sowohl Blendsysteme und Komposite als auch Kern-Mantelfasersysteme erzeugt und stabile Prozesse etabliert werden. Mittels Dual-co-Elektrospinning wurden Kompositvliese aus Polyamid (PA) und TSPCU hergestellt. Aufgrund vielversprechender Materialeigenschaften wurden zusätzlich experimentelle Studien mit einem medical-grade Polycarbonatetheran (PCU) und Polyester-Elastomer (TPC-ET) durchgeführt. Im Gegensatz zu TSPCU sind von diesen Polymerverbünden verbesserte mechanische Kennwerte zu erwarten. Weitergehende Arbeiten wurden initiiert, die auf ein neues Stentdesign zugeschnitten waren und eine Adaption mehrerer Prozessparameter erforderten, es wurden hierzu noch keine Teststudien an Prototypen durchgeführt.

#### **AP 6.7 Anforderungen regenerativer Transkatheter-Aortenklappen aus klinischer Sicht (Kardio UR)**

Aus klinischer Sicht werden folgenden Anforderungen an die nächste Generation von Transkatheter-Aortenklappenimplantat (TAVI) gestellt:

**(A)** Das Crimp-Profil muss klein genug sein, um die TAVI höchstens auf einen 16 Fr Katheter montieren und das System über einen 21 Fr Einführschleuse applizieren zu können. Geringere Profilgrößen wären von Vorteil, da dadurch die vaskulären Komplikationen reduziert werden könnten.

**(B)** Eine Feinsteuerung der TAVI-Positionierung muss gegeben sein. Dies umfasst auch eine Repositionierung der Prothese, um die optimale Position zu gewährleisten und Komplikationen wie paravalvuläre Regurgitation zu vermeiden.

**(C)** Das Material des Stentgerüstes muss aufgrund der zuvor aufgeführten Anforderungen starken Belastungen standhalten können. Das Material muss sich so klein wie möglich crimpen und mehrmals expandieren lassen, ohne eine Beeinträchtigung in der Stabilität aufzuweisen. Also muss das Stentmaterial flexibel sein, aber trotzdem genug Festigkeit besitzen, um die TAVI fest im Aortenannulus unter Strömungskräften fixieren zu können.

**(D)** Besonderen Anforderungen muss auch das Klappenmaterial standhalten können. Besonders die Deformation und die Degradation unter den Strömungskräften sollte ver-

mieden werden, damit es zu keiner unzureichenden Schließfunktion der Klappenprothese kommt und die Langlebigkeit der TAVI erhöht wird. Revisionsoperationen sind mit hohen Komplikationen verbunden und sollten daher vermieden werden.

**(E)** Für die Verlängerung der Langlebigkeit der TAVIs wäre es förderlich, wenn eine erneute Aortenstenose verhindert werden könnte, indem die Segelklappen weniger oder gar nicht mehr adhäsiv für Kalzifizierungen wären.

**(F)** TAVI neigen zu Thrombenbildung und bedingen eine Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulanzen, die wiederum zu Blutungen in anderen Geweben führen können. Ein Design der TAVI, die Blutströmungsturbulenzen vermeiden und somit der Thrombenbildung im Bereich der nativen Aortenklappe verhindert, oder Materialeigenschaften, die keine Thrombenaggregation an der Prothese ermöglichen, würden dazu beitragen, die Gabe der Medikamente zu senken. Denkbar wäre auch eine lokale Freisetzung der Antikoagulanzen über die Prothese, um eine Belastung der anderen Körperregionen zu reduzieren.

**(G)** In Zeiten fortschreitender Antibiotikaresistenzen von Erregern wäre auch eine antimikrobielle TAVI aus klinischer Sicht von Nutzen. In diesem Zusammenhang müssen die Segelklappen antiadhäsiv für Bakterien oder antibakteriell funktionalisiert sein, um eine Biofilmbildung bzw. eine Besiedlung des Klappenmaterials zu vermeiden. Besondere Bedeutung würde dieser Ansatz in der Vorbeugung von Endokarditis bzw. im Einsatz bei Endokarditis-Patienten finden.

**(H)** Neben den funktionellen Fähigkeiten der Klappenmaterialien müssen diese auch fest und stabil am Stentgerüst befestigt werden. Bestenfalls erfolgt die Fixierung über ein Naht-freies Fügen, da es bei dem Nähprozess zu kleinen Löchern kommen kann, die wiederum Strömungsturbulenzen oder Regurgitationen zur Folge haben können.

**(I)** Eine der wichtigsten TAVI Eigenschaften ist ein gutes Abdichteverhalten im Aortenannulus zur Vermeidung paravalvulärer Regurgitationen. Dabei sollte die TAVI sich auch an komplexe individuelle Geometrien des Aortenannulus anpassen können. Nicht-zirkuläre Konformationen sollten kompensiert werden können. Dies geschieht nicht nur aufgrund des Abdichtverhaltens, sondern auch um Klappendeformationen zu vermeiden, beispielsweise durchhängende und gespannte Segelklappen mit unzureichender Schließfunktion.

**(J)** Auch wenn die TAVI in dem Aortenannulus stabil fixiert werden muss, sollte das angrenzende Gewebe nicht beschädigt oder beeinträchtigt werden. Durch die Verletzung der Endothelschicht kann es zu inflammatorischen Reaktionen kommen, die einen thrombischen Phänotyp fördern. Besonders in Hinblick auf die erhöhte Blutungsgefahr in Zeitraum von 30 Tagen nach der TAVI könnte die Anzahl an postoperativen thrombischen Komplikationen verringert werden. Ein Abdichtring, der sich positiv auf die Endothelialisierung auswirkt, könnte zu weniger thrombischen Komplikationen führen. Dieser Abdichtring könnte mit

einem Hydrogel funktionalisiert werden, welches der extrazellulären Matrix der Endothelzellen entspricht oder auch anti-inflammatorische Wirkstoffe freisetzt und somit die Gewebe-regeneration unterstützt.

(K) Trotz der Notwendigkeit der guten Fixierung der TAVI im Aortenannulus sollte es zu wenigen Veränderungen in der Erregungsleitung und in dem Strömungsprofil des Blutes kommen, auch durch den von der Prothese erzeugten Neosinus. Die Prothese sollte keinen Druck auf die Aortenwurzel ausüben und die Ausprägung der sinus valsalvae nicht beeinträchtigen. Letzterer ist relevant für die Ausprägung einer symmetrischen Blutströmung in die jeweiligen Sinustaschen und ein gleichförmiges Einströmverhalten des Blutes in die Koronarostien zur Versorgung des Myokards. Eine durch die TAVI bedingte Schrittmacher-implantation ist zu vermeiden, da mit ihr viele Komplikationen und Risiken assoziiert sind.

(L) Wie jedes Medizinprodukt unterliegt eine TAVI wirtschaftlichen Abwägungen und muss daher klinisch ökonomisch sein. Dazu gehört die Produktion in hohen Stückzahlen, einer unkomplizierten Lagerung und eine sterile Haltbarkeit von mindestens einem Jahr, um die Logistik zu vereinfachen.

Diese Anforderungen aus den klinischen Bewertungen wurden im Konsortium diskutiert, um neue Konzepte zu entwickeln.

#### AP 6.8 Bewertung der Applizierbarkeit neuartiger Transkatheter-Aortenklappen aus klinischer Sicht

(Kardio UR)

Zunächst wurden physikalisch-technische Zielparameter und klinisch-funktionelle Leistungsparameter zur *in vitro* Testung von Transkatheter-Herzklappenprothesen aufgestellt. Dafür wurden die im Prüfstand (ViVitro Labs Inc, Kanada) zu simulierenden Parameter festgelegt und nach klinischer Relevanz eingeordnet, um einen objektiven Vergleich von Transkatheter-Herzklappenprothesen auch in unterschiedlichen klinischen Szenarien bzw. patientenspezifischen Krankheitsbildern zu ermöglichen.

Anschließend wurde eine Anpassung der Zielparameter gemäß der neuen ISO-Norm 5840-3:2021 durchgeführt. Die neuen Vorgaben zur Validierung und Verifizierung der Risikobewertung des Designs der Transkatheter-Herzklappenprothesen und deren Delivery-Systemen wurden in die aktuellen Analysen aufgenommen. Referenzklappenprothesen sollen standardisierte Einsatzbedingungen für die normgerechte Testung in unterschiedlichen *in vitro* Systemen (z.B. BDC Labs, ViVitro Labs) gewährleisten. Dabei stehen vor allem die simulierte Herzleistung, die Schlagfrequenz, die systolische Dauer, der mittlere arterielle Druck, aber auch die Strömungswellenform und die Orientierung der Störungssonde im Fokus [1].

Nicht nur die neu entwickelten Prototypen mit ihren Delivery-Systemen, sondern auch die sogenannten Valve-in-Valve-Implantationen von Transkatheter-Herzklappenprothesen in schon vorhandene Prothesen sollen nach der neuen ISO-Norm untersucht werden. Bei Valve-in-Valve-Implantation handelt es sich um eine erschwerende Operation, bei der eine Prothese in eine bereits vorhandene Prothese implantiert wird. Dabei sind eine gezielte Positionierung und das Adaptationsverhalten der Prothese essenziell. Bei der Größenwahl der Transkatheter-Herzklappenprothesen für eine Valve-in-Valve-Implantation ist nicht nur das Klappenmaß, sondern auch die hämodynamische Performance von Bedeutung. Vor allem in kleineren Klappen wurden hohe Restgradienten nach einer Valve-in-Valve-Implantation durch unzureichendes Adaptionsverhalten der Prothese mit sehr schlechten klinischen Ergebnissen assoziiert [2]. Es zeigte sich jedoch ein überlegenes hämodynamisches Verhalten bei größer gewählten selbstexpandierbaren Transkatheter-Herzklappenprothesen in Kombination mit einer höheren Implantationsposition [3].

In Bezug auf die Delivery-Systeme wurden neu zugelassene Systeme, wie beispielsweise das FlexNav™ Delivery-System der 2. Generation von Abbott [4] in ihren Eigenschaften analysiert und in der Zielparameteraufstellung für die Prototypen mit berücksichtigt. Bewertet wurde bei diesen Systemen vor allem ihre Verwendung für selbst- und/oder ballonexpandierende Herzklappenprothesen, der Schutz der Prothese, das gezielte Positionieren und Repositionieren vor kompletter Expansion, die hämodynamischen Veränderungen während der Expansion, eine geringere Einstechkraft, aber auch ein gut gleitendes und flexibles Navigieren durch das Gefäßsystem.

Die neue Generation des FlexNav™ Delivery-System von Abbott bietet momentan mit 5,0 mm das geringste Insertionsprofil von kommerziellen Transkatheter-Aortenklappenprothesen. Zudem ermöglicht eine hydrophile integrierte Ummantelung eine Reduktion des Delivery-Profildurchmessers auf 14-15 Fr und minimiert dadurch das Gefäßtrauma in der Punktions/Zugangsstelle [4].

Die *in vitro* Testung von neuen Implantatdesigns und Delivery-Systemen erfolgte vergleichend und anlehnend an Parameter der schon zugelassenen Produkte.

Es wurden unterschiedliche Szenarien im Prüfstand simuliert, die besondere Herausforderungen im klinischen Alltag darstellen. Eine Herausforderung stellt neben starken Kalzifizierungen und unterschiedlichen Anulusanatomien auch die Valve in-Valve-Implantation dar. Parameter wie das optimale Klappenmaß und die hämodynamische Performance spielen hier eine bedeutende Rolle und sollen im Prüfstand simuliert und beziffert werden können. In die Untersuchung der Applizierbarkeit wurden auch die Delivery-Systeme der neuen Generationen, wie z.B. das FlexNav der Firma Abbott, miteinbezogen. Ein besonderer Fokus lag dabei auf den Neuerungen, wie der(Re-)Positionierung vor Expansion, hämodynamischen Veränderungen während der Expansion, der geringeren Einstechkraft und des

Navigations- und Einführverhaltens im Gefäßsystem [4]. Darüber hinaus sollte auch die geringere Verletzungsgefahr der Zugangsstelle durch den reduzierten Delivery-Profil Durchmesser von 14/15 Fr im Prüfstand verifiziert werden.

Die identifizierten klinischen Parameter wurden zusammen mit den Verbundpartnern diskutiert und analysiert. Aufgrund der Pandemiesituation konnten die aufgestellten Parameter nicht ausreichend *in vitro* getestet und keine generelle Plausibilität der aufgestellten klinischen Zielparameter erreicht werden.

- [1] Wu C, Saikrishnan N, Chalekian AJ, Fraser R, Ieropoli O, Retta SM, et al. In-Vitro Pulsatile Flow Testing of Prosthetic Heart Valves: A Round-Robin Study by the ISO Cardiac Valves Working Group [eng]. *Cardiovasc Eng Technol*. 2019; doi:10.1007/s13239-019-00422-5.
- [2] Webb JG, Mack MJ, White JM, Dvir D, Blanke P, Herrmann HC, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation Within Degenerated Aortic Surgical Bioprostheses: PARTNER 2 Valve-in-Valve Registry [eng]. *J Am Coll Cardiol*. 2017; doi:10.1016/j.jacc.2017.02.057.
- [3] Sathananthan J, Hensey M, Fraser R, Landes U, Blanke P, Hatoum H, et al. Implications of hydrodynamic testing to guide sizing of self-expanding transcatheter heart valves for valve-in-valve procedures [eng]. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020; doi:10.1002/ccd.28537.
- [4] Fontana GP, Bedogni F, Groh M, Smith D, Chehab BM, Garrett HE, et al. Safety Profile of an Intra-Annular Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve and Next-Generation Low-Profile Delivery System [eng]. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020; doi:10.1016/j.jcin.2020.06.041.

#### **AP 6.9 Entwicklung einer Selektionsmatrix zur Auswahl von Transkatheter-Aortenklappen unter Einbeziehung hämodynamischer Kriterien (Kardio UR)**

Essenziell für die Wahl einer geeigneten Prothese für die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) ist die präinterventionelle computertomografische Beurteilung anatomischer Besonderheiten der Aortenwurzel, des aortalen Annulus und des vorliegenden Kalzifizierungsgrades. Der Erfolg einer TAVI bemisst sich hauptsächlich an den postoperativen hämodynamischen Parametern wie dem transvalvulären Druckgradienten, der effektiven Klappenöffnungsfläche (eKÖF) und Regurgitationen, welche ein ausschlaggebendes Indiz für die Überlebensrate nach einer Transkatheter-Aortenklappen-Implantation darstellen. [1]

Bei einer senilen Aortenklappenstenose mit starker Kalzifizierung besteht während der TAVI ein erhöhtes Rupturrisiko des Annulus. Postinterventionell wird besonders bei der Verwendung von selbstexpandierenden Klappen ein vermehrtes Auftreten von paravalvulären Leckagen (PVL) verzeichnet. [2] Die Acurate Neo und die Portico weisen mit 15,9 % und 8,7 % einen sehr geringen Grad an PVL auf, jedoch ist die Inzidenz für eine Postdilation mit 46 % und 40 % im Mittel relativ hoch. [1–5] Bei einem Transkatheter-Aortenklappen-Ersatz mit der Evolut Pro ist im Mittel nur bei 30 % der Patienten eine Postdilatation notwendig, jedoch treten bei 45 % postinterventionelle OVL auf. [6, 7]

Besteht ein erhöhtes Risiko für Koronarobstruktionen, wie eine niedrige Koronarostienhöhe, eine enge Aortenwurzel und niedrigen sinutubulären Übergang, empfehlen sich ebenfalls die selbstexpandierbaren Nitinol-Gerüst-basierten Klappen, da diese eine Repositionierung und damit eine bessere Positionierung erlauben. Allerdings zeigt auch die Sapien-Reihe, bedingt durch die relativ geringe Stenthöhe und weiten Strut-Abstände im Prothesendesign, gute Ergebnisse nach der Implantation bei erhöhtem Koronarobstruktionsrisiko. [3]

Die Anforderungen an TAVI-Prothesen hinsichtlich geringer struktureller Klappendegegeneration und des Erhalts des Zuganges zu den Koronararterien steigen aufgrund des sinkenden Durchschnittsalters der Patienten. Auch sollte die Machbarkeit einer späteren eventuellen Valve-in-Valve-Prozedur in Betracht gezogen werden. Die PARTNER III-Studie zeigt bei den Sapien-Klappen nach 5 Jahren keine Degenerationen, die einen erneuten Eingriff nötig machen. Auch hämodynamisch ist kein Unterschied bei den Sapien-Klappen zu offen-chirurgisch implantierten Klappen erkennbar. [8] Ähnliche Ergebnisse zeigt auch die ADVANCE-Studie mit der Medtronic-Prothese, in der nach 5 Jahren nur 0,9 % der Patienten degenerative Erscheinungen der TAVI aufweisen, die jedoch hämodynamisch keinen Einfluss nehmen. [9] Sollte eine erneute TAVI jedoch notwendig werden, so besteht bei Patienten mit schmaler Aortenwurzel und niedrigem sinutubulärem Übergang ein extrem hohes Risiko des Koronarostienverschlusses, so dass bei solchen Patienten auf eine intraannuläre Prothese mit geringer Stenthöhe, wie sie die Sapien-Reihe aufweist, zurückgegriffen werden sollte. [10]

Herausfordernd ist auch die Behandlung von Patienten mit kleinen Aortenannuli. Hier kommt es häufiger zu einem Prothesen-Patienten-Mismatch (PPM), wenn die effektive Öffnungsfläche der Prothese zu klein für dessen Körpergröße ist und es in diesem Fall zur Verschlechterung der Hämodynamik und Klappenperformance kommt. [11] So zeigten Regazolli et al. im vergangenen Jahr (mittlerer Annulusdurchmesser:  $21,2 - 21,5 \pm 0,1$  mm) für die Portico mit relativ hohen PPM-Zahlen (42 %) im Vergleich zur Evolut-Reihe signifikant höhere mittlere transvalvuläre Druckgradienten ( $8,9 \pm 0,3$  vs.  $6,9 - 8,1 \pm 0,3$  mmHg) und kleinere effektive Öffnungsflächenindizes ( $0,95 \pm 0,03$  vs.  $1,07 - 1,08 \pm 0,3$ ). [12] In einer anderen Studie von Mauri et al. mit Probanden mit kleinen Annulusdurchmessern (21,9 mm) zeigte die Acurate Neo mit einem mittleren Druckgradienten von  $6,6 \pm 2,7$  mm Hg und einer effektiven Öffnungsfläche von  $1,01 \pm 0,3$  mm eine bessere postinterventionelle Hämodynamik im Vergleich zur Sapien 3 ( $17,5 \pm 6,5$  mmHg;  $0,74 \pm 0,2$  mm). [13] Auch traten bei Sapien 3-Patienten ca. 10 % mehr Regurgitationen, hauptsächlich der milden Form, nach der Implantation auf (51 vs. 60 %).

*In vitro* Analysen der CoreValve von Medtronic und der Sapien-Klappe demonstrierten eine signifikant reduzierte Flussgeschwindigkeit im Sinus valsalva. [14] Diese Stagnationsbereiche weisen ein reduziertes Auswaschverhalten auf, was zu einem erhöhten Thrombosierisiko und weiteren hämodynamischen Veränderungen aufgrund der reduzierten Beweglichkeit der Klappen führen kann. [15] Degenerative Veränderungen durch Kalzifizierung und Thrombosebildung und die damit einhergehende Verfestigung des Klappenmaterials wurden in Zusammenarbeit mit den Projektpartnern IIB und IBMT hämodynamisch untersucht und klinisch bewertet. Dabei zeigten die Gebiete mit geringen Strömungsgeschwindigkeiten erhöhte Degradationen und eine Abnahme des maximalen Durchflusses

sowie einen Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit bei dickeren Klappenstrukturen. [16] Diese Erkenntnisse wurden mit klinischen Messungen verglichen und validiert. Auch die Auswirkungen der Annulusfixierung und einer Dislokation der Prothese auf die hämodynamischen Eigenschaften, speziell der PVL und der Kalzifizierung, wurden anhand der im Konsortium gesammelten *in vitro* Untersuchungen klinisch bewertet und verglichen. [17] Ebenfalls wurden von den Verbundpartnern bei *in vitro* Analysen Ausrichtungsfehler in der Umfangsrichtung hämodynamische Veränderungen im Bereich der Klappen erkannt, die den Fluss in den Sinus beeinflussen und zu einer Unterbrechung der Blutzufuhr der Koronararterien und einem erhöhten Thromboserisiko führen können. [18] Auch diese Resultate wurden mit klinischen Messungen verglichen. In der Tab. 6 wurden die wichtigsten hämodynamischen Parameter der am häufigsten verwendeten Transkatheter-Herzklappenprothesen zusammengefasst.

Tab. 6: Hämodynamische Kennwerte von Patienten vor TAVI und 30 Tage post-interventionell. Werte angegeben als MW ± SD, bzw. Spanne von Min. - Max. ± SD; n.a.: nicht angegeben, BMI: Body Mass Index, eKÖF: effektive Klappenöffnungsfläche, PVL: paravalvuläre Leckagen, SD: Standardabweichung.

Hersteller	Edwards Lifesciences		Medtronic		Boston Scientific	Abbott Laboratories
Modell	Sapien XT	Sapien 3	Evolut R	Evolut PRO	ACURATE neo	Portico
Ref.	[11, 19]	[1, 3, 20–22]	[1, 6, 20]	[6, 7]	[1–3]	[3–5]
<b>Baseline</b>						
Alter, Jahre ± SD	81,5 ± 6,7	82,1 ± 6,5	82,2 ± 5,0	83,2 ± 6,3	82,3 ± 6,0	83,3 ± 4,8
BMI, kg/m <sup>2</sup> ± SD	28,6 ± 6,2	27,1 ± 5,1	27,8 ± 7,2	27,5 ± 6,8	28,3 ± 4,9	27,1 ± 4,7
Mittl. Annulusdurchmesser, mm ± SD	n.a.	24,2 ± 3,1	24,3 ± 2,4	n.a.	24,0 ± 1,7	n.a.
Mittl. transvalvulärer Druckgradient, mmHg ± SD	44,9 - 47,6 ± 16,2	0,6 - 0,7 ± 0,2	47 - 50,6 ± 14	n.a.	42,7 - 49,7 ± 15,1	43,3 - 48,0 ± 16,8
eKÖF, mm ± SD	0,7 ± 0,2	0,6 - 0,8 ± 0,2	0,6 - 0,68 ± 0,2	n.a.	0,6 - 0,72 ± 0,2	0,6 - 0,7 ± 0,2
<b>30 Tage Follow up</b>						
Mittl. transvalvulärer Druckgradient, mmHg ± SD	9,7 - 10,2 ± 3,5	9,2 - 12,8 ± 4,3	6,7 - 8,2 ± 4,0	7,9 - 8,5 ± 4,6	8,2 - 9,2 ± 4,4	8,3 - 9,4 ± 6,1
eKÖF, mm ± SD	1,7 - 1,8 ± 0,5	1,37 - 2,0 ± 0,4	1,75 - 1,9 ± 0,5	1,9 - 2,1 ± 0,6	1,17 - 1,77 ± 0,46	1,04 - 1,7 ± 0,4
LVEF, % ± SD	56,9 ± 10,2	53,2 ± 9,2	65,8 ± 9,4	67,9 ± 10,3	55,2 ± 9,5	54,2 ± 9,1
PVL, %						
Keine/Leichte	68,5- 73,7	70,4- 96,7	52,0- 58,7	51,0- 59,2	84,9	91,0
Milde	22,5- 26,1	3,3 - 28,7	30,4- 39,0	37,7- 39,0	15,2	8,7
Moderate	3,4 - 5,3	0,8 - 2,5	9,4- 13,0	1,8- 11,3	0,7 - 4,1	3,8
Schwere	0,2 - 0,3	0	0	0	0	0

Die Berücksichtigung und Einflussnahme dieser hämodynamischen Kennwerte auf die individuelle Wahl der Klappenprothese für den Patienten wurde im Konsortium diskutiert und eine klinische Bewertung für die hämodynamischen Anforderungen von neuen Klappenprothese-Designs aufgestellt.

- [1] Costa G, Buccheri S, Barbanti M, Picci A, Todaro D, Di Simone E, et al. Outcomes of three different new generation transcatheter aortic valve prostheses. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020; doi:10.1002/ccd.28524.
- [2] Möllmann H, Hengstenberg C, Hilker M, Kerber S, Schäfer U, Rudolph T, et al. Real-world experience using the ACURATE neo prosthesis: 30-day outcomes of 1,000 patients enrolled in the SAVI TF registry. *EuroIntervention*. 2018; doi:10.4244/EIJ-D-17-00628.
- [3] Giordano A, Corcione N, Ferraro P, Morello A, Conte S, Testa L, et al. Comparative one-month safety and effectiveness of five leading new-generation devices for transcatheter aortic valve implantation. *Sci Rep*. 2019; doi:10.1038/s41598-019-53081-w.
- [4] Manoharan G, Linke A, Moellmann H, Redwood S, Frerker C, Kovac J, et al. Multicentre clinical study evaluating a novel resheathable annular functioning self-expanding transcatheter aortic valve system: safety and performance results at 30 days with the Portico system. *EuroIntervention*. 2016; doi:10.4244/EIJV12I6A125.
- [5] Möllmann H, Linke A, Holzhey DM, Walther T, Manoharan G, Schäfer U, et al. Implantation and 30-Day Follow-Up on All 4 Valve Sizes Within the Portico Transcatheter Aortic Bioprosthetic Family. *JACC. Cardiovascular interventions*. 2017; doi:10.1016/j.jcin.2017.05.021.
- [6] Rao G, Sheth S, Donnelly J, Scatola A, Tariq U, Laighold S, et al. Early Real-World Experience with CoreValve Evolut PRO and R Systems for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of Interventional Cardiology*. 2019; doi:10.1155/2019/1906814.
- [7] Manoharan G, Grube E, van Mieghem NM, Brecker S, Fiorina C, Kornowski R, et al. Thirty-day clinical outcomes of the Evolut PRO self-expanding transcatheter aortic valve: the international FORWARD PRO study. *EuroIntervention*. 2020; doi:10.4244/EIJ-D-20-00279.
- [8] Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015; doi:10.1016/S0140-6736(15)60308-7.
- [9] Gerckens U, Tamburino C, Bleiziffer S, Bosmans J, Wenaweser P, Brecker S, et al. Final 5-year clinical and echocardiographic results for treatment of severe aortic stenosis with a self-expanding bioprosthesis from the ADVANCE Study. *Eur Heart J*. 2017; doi:10.1093/eurheartj/exh295.
- [10] Miller M, Snyder M, Horne BD, Harkness JR, Doty JR, Miner EC, et al. Transcatheter Aortic Valve-in-Valve Replacement for Degenerated Stentless Bioprosthetic Aortic Valves: Results of a Multicenter Retrospective Analysis. *JACC. Cardiovascular interventions*. 2019; doi:10.1016/j.jcin.2019.05.022.
- [11] Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2016; doi:10.1056/NEJMoa1514616.
- [12] Regazzoli D, Chiarito M, Cannata F, Pagnesi M, Miura M, Ziviello F, et al. Transcatheter Self-Expandable Valve Implantation for Aortic Stenosis in Small Aortic Annuli: The TAVI-SMALL Registry. *JACC. Cardiovascular interventions*. 2020; doi:10.1016/j.jcin.2019.08.041.
- [13] Mauri V, Kim WK, Abumayyaleh M, Walther T, Moellmann H, Schaefer U, et al. Short-Term Outcome and Hemodynamic Performance of Next-Generation Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valves in Patients With Small Aortic Annulus: A Multicenter Propensity-Matched Comparison. *Circulation. Cardiovascular interventions*. 2017; doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005013.
- [14] Ducci A, Pirisi F, Tzamtzis S, Burriesci G. Transcatheter aortic valves produce unphysiological flows which may contribute to thromboembolic events: An in-vitro study. *J Biomech*. 2016; doi:10.1016/j.jbiomech.2016.10.050.
- [15] Stiehm M, Borowski F, Kaule S, Ott R, Pfensig S, Siewert S, et al. Computational flow analysis of the washout of an aortic valve by means of Eulerian transport equation. *Current Directions in Biomedical Engineering*. 2019; doi:10.1515/cdbme-2019-0032.
- [16] Borowski F, Oldenburg J, Kaule S, Großmann S, Siewert S, Grabow N, et al. Untersuchung der hämodynamischen Eigenschaften von Transkatheter-Aortenklappenprothesen in Abhängigkeit des Degradationsgrades der Klappentaschen. 2019:1–8.
- [17] Oldenburg J, Kaule S, Stefan Siewert, Schmitz K-P, Stiehm M, Grabow N. Impact of aortic annulus geometry according to ISO 5840:2019 (draft) on hydrodynamic performance of transcatheter aortic valve prostheses. *Current Directions in Biomedical Engineering*. 2020; doi:10.1515/cdbme-2020-3117.
- [18] Borowski F, Oldenburg Jan, Pfensig S, Kaule S, Siewert S, Schmitz K-P, et al. Investigations of flow alteration of commissural misalignment of TAVR using Particle Image Velocimetry. *Current Directions in Biomedical Engineering*. 2020; doi:10.1515/cdbme-2020-3041.

- [19] Schymik G, Lefèvre T, Bartorelli AL, Rubino P, Treede H, Walther T, et al. European experience with the second-generation Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in patients with severe aortic stenosis: 1-year outcomes from the SOURCE XT Registry. *JACC. Cardiovascular interventions.* 2015; doi:10.1016/j.jcin.2014.10.026.
- [20] Enríquez-Rodríguez E, Amat-Santos IJ, Jiménez-Quevedo P, Martín-Morquecho I, Tirado-Conte G, Pérez-Vizcayno MJ, et al. Comparison of the Hemodynamic Performance of the Balloon-expandable SAPIEN 3 Versus Self-expandable Evolut R Transcatheter Valve: A Case-matched Study [eng]. *Rev Esp Cardiol.* 2018; doi:10.1016/j.rec.2017.10.025.
- [21] Külling M, Külling J, Wyss C, Hürlimann D, Reho I, Salzberg S, et al. Effective orifice area and hemodynamic performance of the transcatheter Edwards Sapien 3 prosthesis: short-term and 1-year follow-up. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018; doi:10.1093/ehjci/jew301.
- [22] Pibarot P, Salaun E, Dahou A, Avenatti E, Guzzetti E, Annabi M-S, et al. Echocardiographic Results of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients: The PARTNER 3 Trial. *Circulation.* 2020; doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044574.





## **Schlussbericht**

**Forschungsvorhaben 14**

**„Transkatheter Aorten- und Venenklappenprothesen“**

**Teilvorhaben der CORTRONIK GmbH**

**„Stententwicklung, Prototypisierung und Prozessevaluierung für Transkatheter Aortenklappenprothesen“**

**FKZ 03ZZ0924B**

**Förderzeitraum 1.1.2020 – 30.09.2022**

im Unternehmen Region-Programm

„Zwanzig20 – Partnerschaft für Innovation“

des Bundesministeriums für Bildung und Forschung



**Verbundpartner:**

Antragsteller/Einrichtungen		Ansprechpartner	Hauptarbeitspunkt
<b>CORTRONIK GmbH Rostock</b>	COR	Dr. C. Momma, M. Bosselmann	AP 1, 3, 4, 6
<b>Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Max Schaldach-Stiftungsprofessur für Biomedizinische Technik</b>	MSBT	Prof. Dr. B. Hensel, Dr. A. Rzany	AP 1,3,4,5,6
<b>Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V.</b>	IIB	Dr. M. Stiehm, Prof. Dr. K.-P. Schmitz, Dr. S. Kaule	AP 1, 3, 4, 5, 6
<b>Leibniz-Institut für Polymerforschung Dresden e.V. (IPF)</b>	IPF	Prof. Dr. C. Werner, Dr. M. Nitschke	AP 2
<b>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Herz-, Thorax, Transplantations- und Gefäßchirurgie</b>	MHH HTTG	Prof. Dr. A. Haverich, Dr. T. Schilling	AP 2, 6, 7
<b>Universitätsmedizin Rostock</b>			
Institut für Anatomie	ANAT UR	Prof. Dr. A. Wree, Dr. J. Keiler	AP 4
Institut für Biomedizinische Technik	IBMT	Dr. S. Illner, Prof. Dr. N. Grabow	AP 1, 2, 3, 4, 5, 6
Zentrum für Innere Medizin, Abt. Kardiologie	Kardio UR	Prof. Dr. H. Ince	AP 4, 6
In Kooperation mit Vivantes Kliniken im Friedrichshain und Am Urban Berlin, Klinik für Innere Medizin Kardiologie u. konservative Intensivmedizin			



## Inhalt

1. Aufgabenstellung .....	1
2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde.....	1
3. Planung und Ablauf des Vorhabens.....	2
4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde .....	2
5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen .....	3
6. Verwendung der Zuwendung und erzieltes Ergebnis .....	3
7. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises.....	11
8. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit.....	12
9. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans.....	12
10. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen.....	13
11. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse .....	13



## 1. Aufgabenstellung

Das übergeordnete Ziel des Forschungsvorhabens stellte zunächst die Entwicklung von Implantaten für die Therapie von Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems des alternden Menschen dar. Dabei sollte der hohe gesellschaftliche Bedarf zur Steigerung der Lebenserwartung als auch die Verbesserung der Lebensqualität von Patienten adressiert werden. Das Konsortium erkannte die enorme Chance, in einem Umfeld mit international ausgewiesenen klinischen Partnern und Industriepartnern Sprunginnovationen auf dem Gebiet der Transkatheter-Aortenklappen zu erreichen. Für das Teilprojekt der CORTRONIK umfasste der ursprüngliche Arbeitsplan folgende Aufgaben:

- Bewertung neuartiger Aortenklappenmaterialien und deren Konnektierung am Stent
- Prototypisierung von Sealing-Konzepten zur Vermeidung paravalvulärer Leckagen
- Entwicklung eines neuen TAVI-Stents

Im November 2020 erfolgte eine Arbeitsplanänderung in deren Folge der Forschungsschwerpunkt im Teilprojekt der CORTRONIK auf die Entwicklung von „Mesh Sleeves“ (Stent ähnliche Komponente eines Katheters für die Neuromodulation) gelegt wurde.

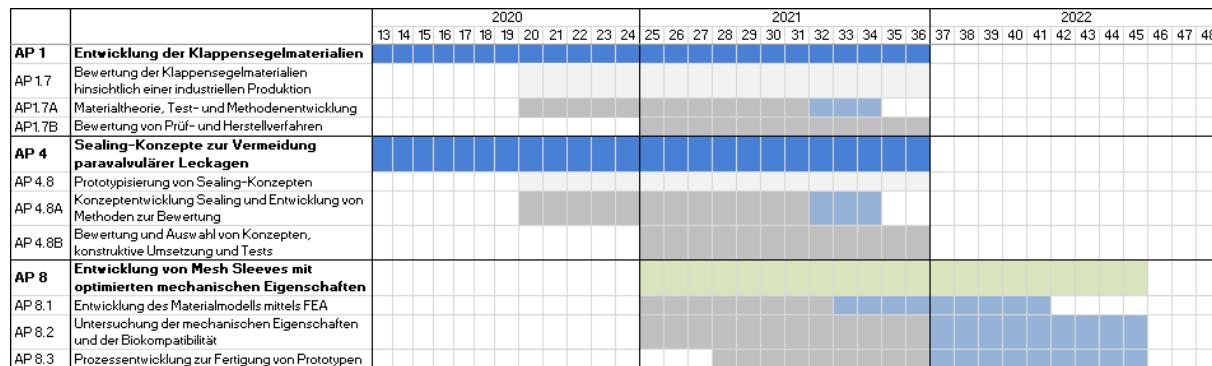
Als zentrale Arbeitsaufgaben wurden die Optimierung des Designs und die Durchführung von Untersuchungen hinsichtlich der mechanischen Eigenschaften sowie der Biokompatibilität definiert. Um die Fertigung von Prototypen reproduzierbar zu gestalten und somit ein Output gleicher Qualität zu erzeugen, sollte abschließend eine Validierung der verschiedenen Herstellprozesse durchgeführt werden.

## 2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

RESPONSE verfolgt mit der Optimierung und Neuentwicklung von innovativen Implantaten u.a. das allgemeine Ziel, der immer älter werdenden Bevölkerung mit innovativen Implantaten eine hohe Lebensqualität zu ermöglichen. Die CORTRONIK besitzt als Industriepartner signifikantes Fachwissen, um innovative metallische Stentmaterialien unter fertigungstechnischen Aspekten zu analysieren und weiterzuentwickeln. Die erfolgreiche Kooperation mit der BOTRONIK SE & Co. KG verbunden mit einer langjährigen Erfahrung auf dem Gebiet der Stententwicklung und -produktion bildeten die Basis für die erfolgreichen Beiträge in diesem Forschungsvorhaben, insbesondere für die Herstellung der Prototypen von „Mesh Sleeves“.

### 3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Mit Änderung des Arbeitsplanes im November 2020 konnten die Aufgaben im Projekt erfolgreich bearbeitet werden. Der zeitliche Ablauf der Arbeitspakete ist in der folgenden Abb. 1 dargestellt.



 Verlängerung       neues Arbeitspaket

Abb. 1: Zeitliche Planung Teilprojekt CORTRONIK

### 4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Durch die demografische Entwicklung, die dazu führt, dass im Jahr 2030 etwa 29 % der deutschen Bevölkerung über 65 Jahre alt sein werden, wird die Multimorbidität der Bevölkerung bei gleichzeitig chronischem Krankheitsverlauf ein immer größeres gesellschaftliches Problem darstellen. Somit wird mit steigender Lebenserwartung der mehrfach erkrankte und in seiner Funktionalität beeinträchtigte Mensch die bestimmende Realität in der Versorgung darstellen, die auch in der Medizintechnik Berücksichtigung finden muss. Ausgangspunkt für dieses Vorhaben war der in der RESPONSE-Vorhabenbeschreibung im Detail dargestellte Stand der Forschung und Entwicklung.

Ein Schwerpunkt dieses Teilverhabens stellte die Entwicklung und Optimierung von speziellen Materialien für den Herzklappenersatz, insbesondere ultradünnes porcines Gewebe, dar. Ferner wurden, aufgrund von aktuellen Entwicklungen und veränderter Prioritäten im Unternehmen, die Entwicklung einer wichtigen Komponente von Elektroden zur Neurostimulation, sogenannter „Mesh Sleeves“ ins Vorhaben integriert. Das wesentliche Ziel war hier die Optimierung der mechanischen und biokompatiblen Eigenschaften. Voraussetzung dafür war die mathematisch korrekte Abbildung des Materialverhaltens mittels FEM-Simulation als Grundlage für ein optimales Design. Da es sich bei den „Mesh Sleeves“ um Komponenten eines Medizinproduktes handelt, welches dauerhaft im Körper verbleibt, spielte die Biokompatibilität eine herausragende Bedeutung. Um diese zu gewährleisten, wurde ein angepasster galvanischer Elektropoliturprozesses zur Oberflächenbehandlung erprobt, entwickelt und optimiert.

## **5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen**

Die Auswahl der Forschungspartner und Unternehmen erfolgte als Teil der RESPONSE-Strategieentwicklung durch Systematisierung der zu bearbeitenden Problemstellungen, hierzu erforderlicher Kompetenzen und bestehender Unternehmensinteressen. Ausgewiesene Wissenschaftler aus der Medizin und den Ingenieur- und Naturwissenschaften sicherten die wissenschaftliche, wirtschaftliche und klinische Translation entlang der gesamten Innovationskette. Durch die direkte Zusammenarbeit mit den klinischen Anwendern wurde die Schnittstelle zur medizinischen Bewertung weiter optimiert. Für das im Forschungsvorhaben adressierte medizinische Applikationsfeld wurden klinische Partner der Medizinischen Universität Rostock und der Vivantes Kliniken Berlin einbezogen.

Die entsprechend der wissenschaftlich/technischen Expertise und der unternehmerischen Kompetenz ausgewählten Antragsteller des Forschungsvorhabens ermöglichen eine interdisziplinäre Bearbeitung des Themas.

## **6. Verwendung der Zuwendung und erzieltes Ergebnis**

Im Rahmen der Projektarbeiten wurde an zwei prioritären Forschungsfeldern gearbeitet. Eines beinhaltete die Entwicklung von speziellen Materialien für den Aortenklappenersatz (AP1.7 und AP4.8), das Andere die Entwicklung von „Mesh Sleeves“ (AP 8).

### AP 1.7 Bewertung neuartiger Klappenmaterialien

Ziel des AP 1.7 war es, innovative Materialien für den Herzklappenersatz zu untersuchen und anschließend stabile Fertigungsprozesse zu entwickeln. Ein vielversprechendes Material, dass die hohen Qualitätsanforderungen erfüllen kann ist ultradünnes porcines Gewebe.

Der Prozess zur Herstellung des UTT (ultrathin tissue) beinhaltet die Reduktion des im Gewebe befindlichen Wassers unter Druck durch Pressen.

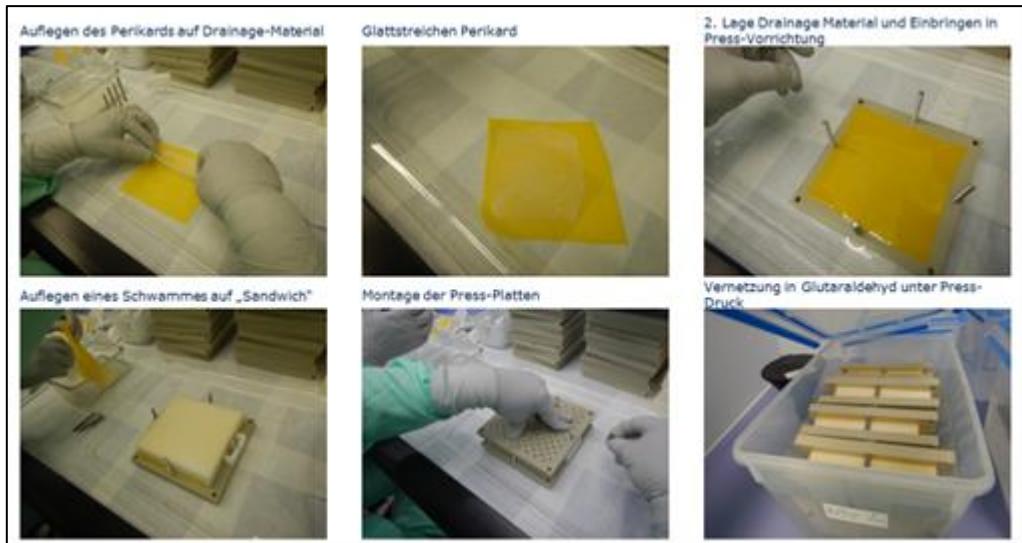


Abb. 2: Herstellungsprozess Ultradünnes Gewebe (UTT)

Im Rahmen der Prozess-Entwicklung wurden folgende Prozess-Parameter untersucht:

- Operator-Abhängigkeit
- Wiederverwendbarkeit der Materialien
- Zustand der Materialien (nass, trocken)
- Drainage-Materialien
- Zeit nach Entnahme der Perikarde
- Dauer des Press-Vorganges

Als Bewertungs-Kriterien wurden die Dicke der Perikarde, die Deflection-Werte und die Oberflächenqualität und Homogenität in der visuellen Kontrolle mit dem Lichtmikroskop herangezogen.

Die Analyse der Gewebedicke ergab eine Operator-Abhängigkeit, welche durch intensives Training deutlich reduziert werden konnte. Auch bei den verwendeten Drainage-Materialien wurden trotz Standardisierung von Prozess-Parametern geringe Unterschiede festgestellt, die sich auf die Eigenschaften des verwendeten Materials zurückführen lassen.

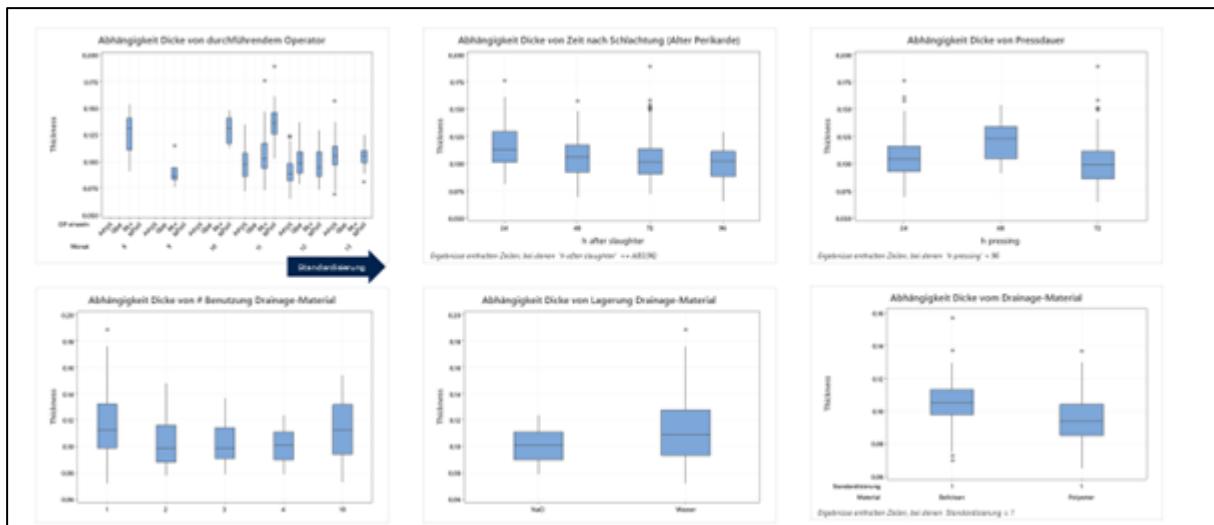


Abb. 3: Abhängigkeit der Gewebedicke von ultradünнем Gewebe von den Prozess-Parametern Operator, Zeit nach Schlachtung, Dauer des Pressens, Drainage-Material, Lagerung und Häufigkeit der Benutzung des Drainagematerials

Auch die Deflection-Werte zeigten Unterschiede bei den Operatoren, was auf die Spannung im Gewebe, die durch das manuelle Auflegen der Perikard-Patche auf das Drainage-Material entsteht, zurückzuführen ist. Um diesen händischen Prozess möglichst zu standardisieren, wurden die Gewebepatche schon während der Präparation auf einheitliche Größen zugeschnitten, und das Drainage-Material wurde vor der Verwendung befeuchtet, was das falten-freie Auflegen des Gewebes ohne nennenswerte Spannungserhöhung erleichterte.

Ein weiteres Qualitätskriterium waren Fehlstellen auf dem Gewebe nach dem Pressen. Das Gewebe soll gleichmäßig strukturiert ohne Verdickungen oder Delaminationen (Schichtablösungen) beschaffen sein. Diese sind als besonders kritisch angesehen, weil das Gewebe in diesen Bereichen zum einen dünner ist, und zum anderen das Risiko besteht, dass sich diese Ablösungen durch den Blutfluss noch verstärken. Bei losen Fasern besteht das Risiko, dass sich Fasern komplett ablösen können und zu Embolien führen. Zur Vermeidung von Delaminationen wurden verschiedene Materialien auf ihre Tauglichkeit als Drainage-Material getestet.



Abb. 4: Einfluss des Drainagematerials auf das Auftreten von Fehlstellen/Fehlerbildern auf den ultradünnen Perikarden

Weiterhin wurden die Projektpartner Institut für Implantat-Technologie und Biomaterialien e.V. (IIB e.V.) bei der Bewertung von Klappenmaterialien hinsichtlich einer industriellen Produktion unterstützt. Für diese Untersuchungen wurden von Seiten der CORTRONIK verschiedene prozessierte Perikard-Materialien hergestellt und für weitere Versuche an den IIB e.V. übergeben. Für jeden zur Verfügung gestellten Perikard-Patch wurden Dickenmessungen entsprechend des Qualitätsmanagementsystems der CORTRONIK durchgeführt. Diese Messergebnisse wurden dem IIB e.V. ebenfalls zur Verfügung gestellt.

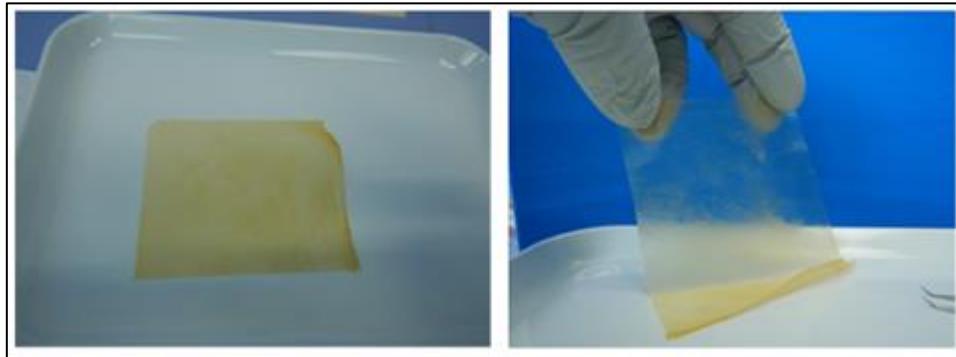


Abb. 5: Ultradünnes stabilisiert und getrocknetes Schweineperikard. Das Perikard stammt von handelsüblichen Schlachtweinen, ca. sechs Monate alt mit einem Gewicht von 120 kg. Die Ausgangsdicke lag bei ca. 160 – 180 µm. Nach der Bearbeitung beträgt die Dicke ca. 70 - 80µm.

#### AP 4.8 Prototypisierung von Sealing-Konzepten

Von entscheidender Bedeutung für den Erfolg eines minimalinvasiven Eingriffes am Herzen eines Menschen und damit der Mortalität der Patienten ist die Dichtigkeit der implantierten Klappenprothese. Ein Ziel war es deshalb, paravalvuläre Leakagen (PVL) mit neuen Konzepten zu reduzieren und im Idealfall zu verhindern. Dazu wurden verschiedene Möglichkeiten für die Nutzung von sog. Outer Skirts analysiert und anschließend Designs entwickelt.

Speziell wurden die wesentlichen Eigenschaften eines planaren Outer Skirt und eines 3D-shaped Bubble Outer Skirt untersucht und hinsichtlich ihrer Performance verglichen. Für die Entwicklung der Bubble Outer Skirts wurde ein neues Verfahren entwickelt und etabliert, wobei insbesondere die Formgebende Vernetzung zum Einsatz kam. Das so erhaltene Gewebe kann geschnitten, getrocknet und in Stents eingenäht werden.

Um Probleme mit den schwierigen Strömungsverhältnissen am Implantationsort zu vermeiden, wurden die Outer Skirts auch als planare Patche weiterentwickelt.

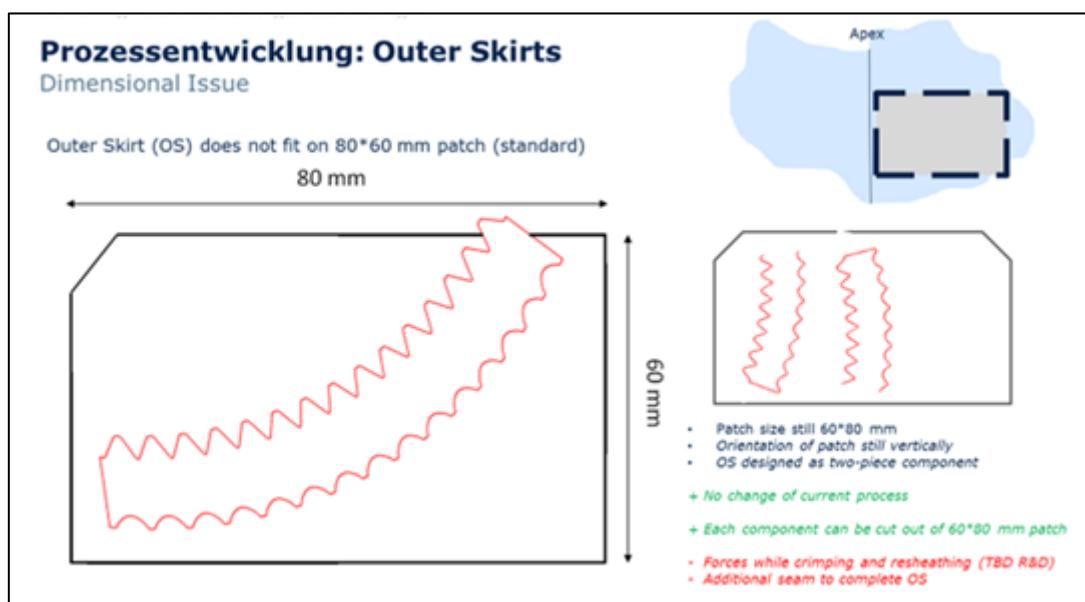


Abb. 6: Anpassung der Standardgröße von vermessenen Patches für die Herstellung von Outer Skirts

Für die veränderte Patch-Größe musste die Messung am ATMD (Automated Thickness Measuring Device) angepasst werden. Um die Routine für die Herstellung der Segel und Inner Skirts beizubehalten, wurden separate Gewebe-Chargen für die Herstellung der Outer Skirts hergestellt. Hierfür wurde bevorzugt Gewebe verwendet, dass bei der Präparation für die Verwendung als Klappenmaterial bereits als dünn auffiel. Diese Patches wurden in der größeren Dimension präpariert, fixiert und der Charge der Outer Skirts zugeordnet.

Innerhalb des AP wurden dem Projektpartner IIB e.V. Prototypen von Herzklappenprothesen zur Verfügung gestellt. Diese wurden anschließend für die Etablierung von Prüfmethoden oder als Referenzen in verschiedenen Prüfverfahren eingesetzt. Darüber hinaus wurden NiTi-Rohrhalze mit einem Außendurchmesser von 7 mm und einer Wandstärke von 560 µm zur Verfügung gestellt, welche am IIB e.V. für die Herstellung von Prototypen genutzt wurde. Mit Hilfe des in AP 1.7 zur Verfügung gestellten Perikards wurden am IIB e.V. Herzklappen-Prototypen mit einem Outer Skirt aus Perikard als Sealing-Ansatz hergestellt und untersucht. Diese Prototypen wurden mit Sealing-Konzepten aus polymerem Nanofaservlies verglichen.

## AP 8 Entwicklung von Mesh Sleeves mit optimierten mechanischen Eigenschaften

Mittels Finite-Elemente-Analysen (FEA) wurden verschiedene Design-Varianten dieser speziellen Klemmvorrichtung für Elektrodendrähte verglichen, um so die mechanischen Eigenschaften zu optimieren. Ohne die Verringerung der auftretenden Dehnungen droht ein Versagen des Bauteils und eine Beschädigung der Zuleitung zwischen Impulsgeber und Elektrode. Für diese Simulationen wurde ein genaues Materialmodell als Input-Parameter benötigt, um exakte Ergebnisse möglichst nah am späteren realen Einsatzfall vorhersagen zu können. Hierzu wurden umfangreiche Materialtests (Zugversuch, Bestimmung der Austenit-Finish Temperatur nach ASTM F2082, Ringfaltversuche, Zugversuche an vollprozessierten Dogbones) durchgeführt, deren Ergebnissen die entsprechenden Kennwerte für die Finite-Elemente-Analysen liefern (vgl. Abb. 7)

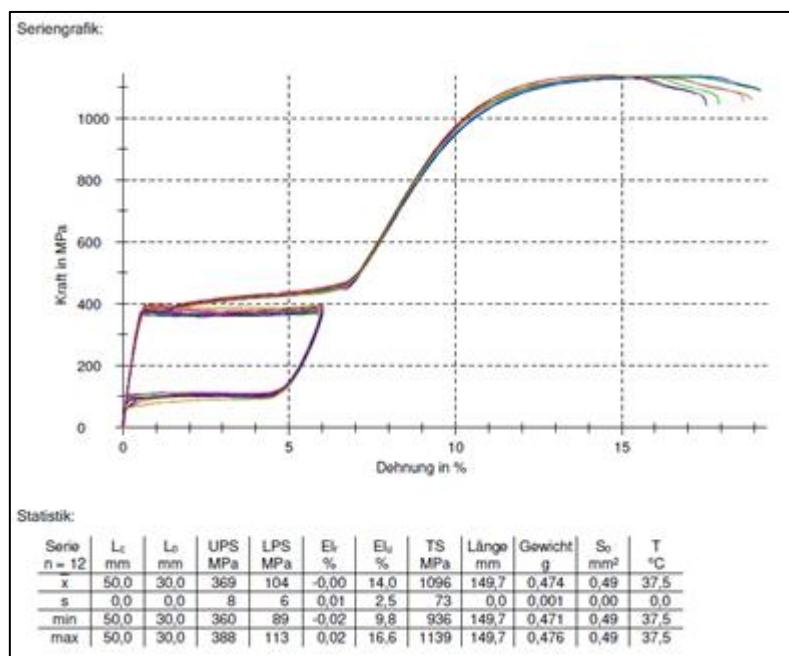
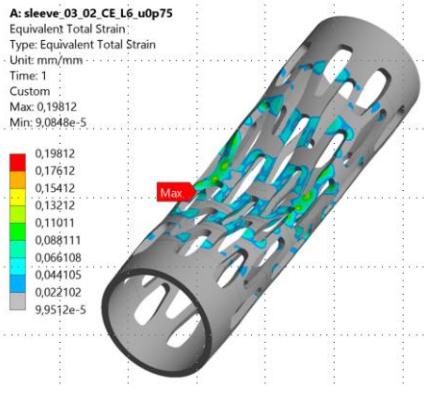
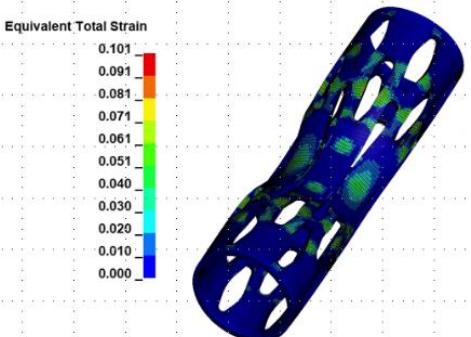


Abb. 7: Ergebnisse von 12 Rohrzugversuchsproben gemäß ASTM F2516

Die durchschnittliche Bruchdehnung ( $E_{lu}\%$ ) nach der Standard-Wärmebehandlung bei CORTRONIK lag bei ca. 14%. Die Bruchdehnung ist ein Materialkennwert und beschreibt die Dehnung, ab der es beim Überschreiten zum Bruch und demzufolge zum Versagen des Bauteils kommt.

Tab. 1: Vergleich der beiden Designvarianten mit den dazugehörigen Dehnungen

	Design	Maximale Dehnung
Original	 <p>A: sleeve_03_02_CE_L6_u0p75 Equivalent Total Strain Type: Equivalent Total Strain Unit: mm/mm Time: 1 Custom Max: 0,19812 Min: 9,0948e-5</p> <p>0,19812 0,17612 0,15412 0,13212 0,11011 0,088111 0,066108 0,044105 0,022102 9,9512e-5</p>	19,8%
Optimiert	 <p>Equivalent Total Strain 0.101 0.091 0.081 0.071 0.061 0.051 0.040 0.030 0.020 0.010 0.000</p>	10,1%

In zahlreichen Designstudien konnte die maximal auftretende Dehnung des Bauteils auf ca. 10% reduziert werden (vgl. Tab. 1). Somit liegt sie unterhalb der maximal zu erwartenden Bruchdehnung von 14% und es kann sichergestellt werden, dass das Design den Anforderungen im Implantat standhält.

Wichtiger Arbeitspunkt zur Sicherstellung einer hohen Biokompatibilität war die Entwicklung eines angepassten galvanischer Elektropoliturprozesses zur Oberflächenbehandlung der Nickel-Titan-Legierung. Durch diese Elektropolitur wird eine nickelverarmte Oberfläche mit einer stabilen Titanoxidschicht erzeugt, welche die Biokompatibilität des Nitinol-Produktes signifikant erhöht.

Es wurde ein Versuchsaufbau realisiert, um die Bauteile mit einem neu entwickelten Elektrolyten mit hoher Qualität elektropolieren zu können. Aufgrund der anspruchsvollen Geometrie (Gitter mit minimalem Durchmesser) musste in vielen Versuchen die passenden Polierparameter ermittelt werden, die einen Einfluss auf den Prozess haben. Dabei spielten neben der Spannung und Stromstärke, der Temperatur des Elektrolyten auch das Material der

Anode, Abstände zwischen Anode und Kathode sowie die Strömungsgeschwindigkeit des Elektrolyten eine wesentliche Rolle.

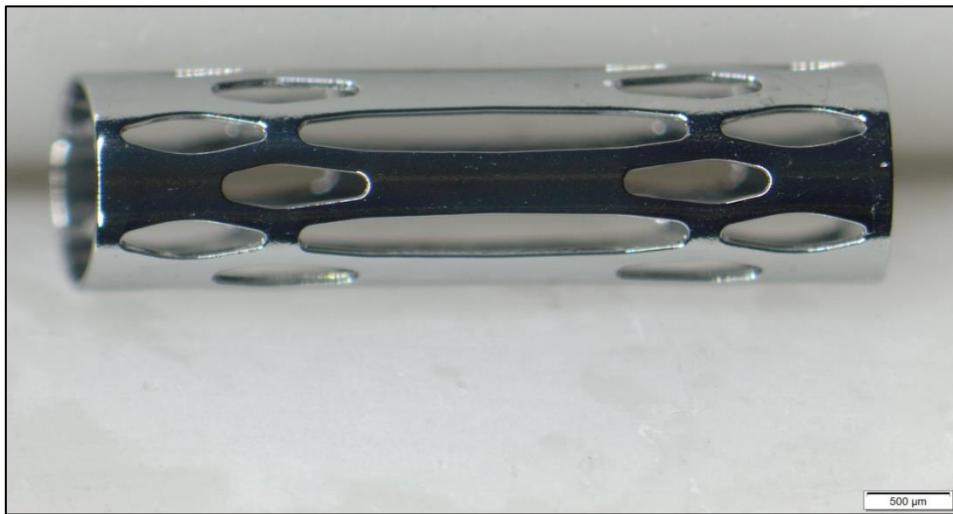


Abb. 8: Mesh Sleeve elektropoliert

Um die notwendige Biokompatibilität zu gewährleisten, muss die Oberfläche des Mesh Sleeves vollständig und ohne Fehlstellen elektropoliert sein (vgl. Abb. 8). Dazu erfolgt eine manuelle Sichtkontrolle auf Fehlstellen (u.a. spitze Erhebungen auf der Innenseite des Bauteils, die die Zuleitung zur Elektrode beschädigen können) unter einem Mikroskop. Von Bedeutung ist ebenso die Vorbehandlung mit Prozessen wie Mikrostrahlen oder Reinigung, da diese das Ergebnis der Elektropolitur stark beeinflussen können. Sollten beispielsweise Verunreinigungen vor der Elektropolitur nicht vollständig entfernt werden, kann die Elektropolitur an diesen Stellen nicht zuverlässig wirken und es entstehen Oberflächenfehler, die zu Ausschuss führen.

Um die geplanten Stückzahlen (vgl. Abb. 10) realisieren zu können, wurde eine Mehrfachanodenhalterung entwickelt, die es ermöglichen sollte, mehrere Mesh Sleeves zeitgleich elektropolieren zu können. An einem Gestell wurden 4 Halter befestigt, an deren Enden sich jeweils eine Anode befindet. Neben der konstruktiven Herausforderung bestand die Schwierigkeit darin, dass der Materialabtrag an jeder einzelnen Anode gleich groß sein muss, um gleichbleibende Produkte zu erzeugen.

Neben der Elektropolitur bestand die Notwendigkeit, die Messung der wichtigsten Materialeigenschaft „Af-Temperatur“ von Nitinol-Bauteilen, zu optimieren. Bei der Messung der Af-Temperatur wird das zu untersuchende Bauteil heruntergekühlt (Überführung in den martensitischen Gefügezustand) und eine Längenänderung aufgebracht. Laut Norm darf diese Längenänderung eine Dehnung von 2,4% im Material nicht übersteigen, da dies zu einer Veränderung der zu messenden Af-Temperatur führt. Durch eine anschließende Erwärmung verformt sich das Bauteil in seinen ursprünglichen Längenzustand zurück. Ein Kamera-

Softwaresystem mit automatischer Kantenerkennung registriert diese Wegänderung und erstellt ein Temperatur-Weg-Diagramm anhand dessen die Af-Temperatur ermittelt wird.

Da die Mesh Sleeves eine geringe Baugröße haben ( $\varnothing$  1,6mm), entspricht diese max. zulässige Wegänderung nur ungefähr 38 $\mu$ m. Die Auflösung der vorhandenen Af-Testgeräte reichte nicht aus, um diese minimalen Wegänderungen zuverlässig erkennen zu können.

Mit einem neu erworbenen Af-Tester der Firma ANV-Laser mit zusätzlichem Vergrößerungslinsenset konnte eine Verbesserung erzielt werden. Dazu waren umfangreiche Entwicklungsarbeiten notwendig, um das Prüfgerät zu qualifizieren und die Fähigkeit der Messmethode zu überprüfen und zu validieren.

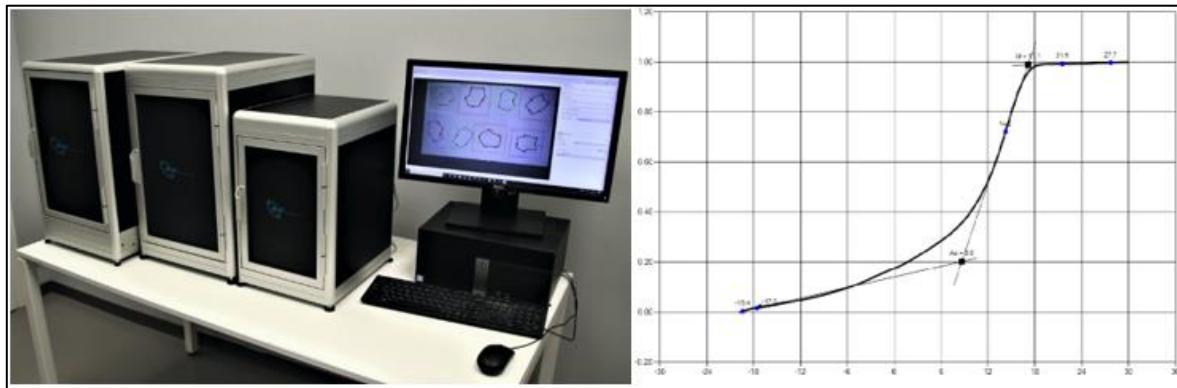


Abb. 9: NCAT Af-Tester mit automatisch generiertem Temperatur-Weg-Verlauf

Zur Sicherstellung eines stabilen Herstellprozesses mit hoher Reproduzierbarkeit und zur Einhaltung der geforderten Toleranzen wurde eine Prozessvalidierung vorbereitet und durchgeführt. Ausgangspunkt für die Validierung war die Erstellung der erforderlichen Dokumentation, wie z.B. eine Prozess-Risikoanalyse zur Ermittlung der kritischen Prozess-Einflussfaktoren, die Entwicklungsdokumentation der einzelnen Fertigungsprozesse, Manufacturing Flowchart, exakte Beschreibungen der Fertigungsabläufe (Arbeitsanweisung) und dazugehörige Prozess-Parameter. Im Rahmen der Prozessentwicklung wurden für jeden einzelnen Prozess Ober- und Untergrenzen ermittelt, bei denen die geforderten Spezifikationen noch erfüllt werden konnten. Von entscheidender Bedeutung ist es, auch nach einem längeren Zeitraum die Spezifikation sicher erfüllen zu können. Die Untersuchungen sind für jeden einzelnen Prozess in einem Entwicklungsreport zusammengefasst worden. Diese Untersuchungen waren die Grundlage für die in der Prozessvalidierung überprüften Parameter.

## 7. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Das vorliegende Teilvorhaben ist durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert worden. Die Verwendung der Fördermittel ist im zahlenmäßigen Nachweis detailliert dargestellt.

## **8. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit**

Das Verbundprojekt RESPONSE bietet eine thematisch fokussierte Plattform zur Ausgestaltung von Kooperationen zwischen Wissenschaft und Wirtschaft zur Gestaltung des Zukunftsfeldes Implantatforschung und -entwicklung entlang der gesamten Wertschöpfungskette – von der Idee bis zum Medizinprodukt im klinischen Einsatz – mit einem Schwerpunkt des Konsortiums in den neuen Ländern. Die transsektorale Zusammenstellung von Akteuren mit komplementären Kompetenzen entlang des Innovationsprozesses erhöht dabei insbesondere die Chancen, in einem hochkompetitiven Umfeld mit steigenden regulatorischen Anforderungen, die erhebliche Innovationsrisiken bergen, erfolgreich agieren zu können.

Zum Zeitpunkt der Antragstellung war die CORTRONIK ein stark wachsendes Unternehmen. Die damit verbundenen finanziellen Aufwendungen beschränken den Anteil an Entwicklungsprojekten mit hohem Innovationsgrad, so dass hier auf öffentliche Hilfen zurückgegriffen werden muss. Die Notwendigkeit der finanziellen Zuwendung ergibt sich zudem aus der Tatsache, dass die geplanten Projektarbeiten einen hohen finanziellen Aufwand für personelle und sächliche Ressourcen erfordern. Durch die Ansiedelung des Projektes im vorwettbewerblichen Bereich kann das wirtschaftliche Risiko bei dem derzeitigen Status der Entwicklung nicht von den beteiligten Partnern allein getragen werden.

Auf dem Gebiet der Implantatechnologie besteht darüber hinaus ein erhebliches wissenschaftlich/technisches Forschungs- und Entwicklungsrisiko, aufgrund der Verwendung aufwendiger Herstellungsprozesse, der Notwendigkeit der Qualitätssicherung, dem Umgang mit neuen Materialien aber auch der notwendigen Eignungsbeurteilung mit zweckmäßigen *in vitro* Methoden. Weiterhin ist durch stetig steigende Zulassungsanforderungen, eine deutlich intensivierte Durchführung von präklinischen und sowie „First-In-Man“-Studien, als noch vor einigen Jahren notwendig. Diese Studien sind sehr kostenintensiv und beinhalten zudem ein erhebliches Risikopotenzial, da sie vergleichsweise weit vor einer etwaigen Produkteinführung durchzuführen sind.

## **9. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans**

Der Geschäftsbereich der CORTRONIK umfasst Design, Entwicklung und Herstellung von koronaren und peripheren Metall-Stents sowie resorbierbaren koronaren Metallgerüsten. Für die Zukunftsfähigkeit der CORTRONIK ist die klinische Einführung von Produktinnovationen extrem wichtig. Durch die enge Verbindung zwischen Produktion und Entwicklung, verfügt sie über die nötige Expertise, innovative Implantate in kurzer Zeit zu entwickeln, zu erproben und darüber hinaus zu produzieren. Mit der Herstellung von „Mesh Sleeves“ für ein Implantat zur

Neurostimulation (AP 8) ergeben sich hervorragende Verwertungspotenziale. Die geplanten Stückzahlen sind in Abb. 10 dargestellt. Die Herstellkosten für die IPG-Komponente „Mesh Sleeve“ werden im Moment auf 24 EUR/Stück kalkuliert (IPG - implantierbarer Puls-Generator).



Abb. 10: Sales Scenarios „Mesh Sleeves“ 2023 – 2026

#### **10. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen**

Im Projektzeitraum sind den Projektbearbeitern keine Kenntnisse über Ergebnisse Dritter bekannt geworden, welche den Erfolg des Projektes gefährden.

#### **11. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse**

Im Berichtszeitraum wurden seitens der CORTRONIK keine Veröffentlichungen vorgenommen.





## Schlussbericht

### Forschungsvorhaben 14

„Transkatheter Aorten- und Venenklappenprothesen“

### Teilvorhaben

„Biologische Klappenmaterialien und  
Fügeverfahren für Transkatheter Aorten- und  
Venenklappenprothesen“

**FKZ 03ZZ0924C**

**Förderzeitraum 1.1.2019 – 31.12.2022**

im Unternehmen Region-Programm

„Zwanzig20 – Partnerschaft für Innovation“  
des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung



Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt beim Autor.

**Verbundpartner:**

Antragsteller/Einrichtungen		Ansprechpartner	Hauptarbeitspunkt
<b>CORTRONIK GmbH Rostock</b>	COR	Dr. C. Momma, A. Hof	AP 1, 3, 4, 6
<b>Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Max Schaldach-Stiftungsprofessur für Biomedizinische Technik</b>	MSBT	Prof. Dr. B. Hensel Dr. A. Rzany	AP 1,3,4,5,6
<b>Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V.</b>	IIB	Dr. M. Stiehm, Prof. Dr. K.-P. Schmitz, Dr. S. Kaule	AP 1, 3, 4, 5, 6
<b>Leibniz-Institut für Polymerforschung Dresden e.V. (IPF)</b>	IPF	Prof. Dr. C. Werner, Dr. M. Nitschke	AP 2
<b>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Herz-, Thorax, Transplantations- und Gefäßchirurgie</b>	MHH HTTG	Prof. Dr. A. Haverich, Dr. T. Schilling	AP 2, 6, 7
<b>Universitätsmedizin Rostock</b>			
Institut für Anatomie	ANAT UR	Prof. Dr. A. Wree, Dr. J. Keiler	AP 4
Institut für Biomedizinische Technik	IBMT	Dr. S. Illner, Prof. Dr. N. Grabow	AP 1, 2, 3, 4, 5, 6
Zentrum für Innere Medizin, Abt. Kardiologie	Kardio UR	Prof. Dr. H. Ince	AP 4, 6
In Kooperation mit Vivantes Kliniken im Friedrichshain und Am Urban Berlin, Klinik für Innere Medizin Kardiologie u. konservative Intensivmedizin			



## Inhalt

1. Aufgabenstellung .....	1
2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde.....	1
3. Planung und Ablauf des Vorhabens.....	2
4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde .....	4
5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen .....	5
6. Verwendung der Zuwendung und erzieltes Ergebnis .....	5
7. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises.....	5
8. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit.....	6
9. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans.....	6
10. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen.....	6
11. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse .....	7
12. Anhang zu Punkt 6 – Ausführliche Darstellung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ereignisse.....	17



## **1. Aufgabenstellung**

Die Aufgabenstellung des Teilvorhabens ergibt sich umfassend aus dem Titel „Biologische Klappenmaterialien und Fügeverfahren für Transkatheter Aorten- und Venenklappenprothesen“. Sie bestand darin, die Biomaterialien porcines Perikard und bakterielle Nanocellulose im Labormaßstab herzustellen, zu charakterisieren und einen industrietauglichen Herstellungsprozess zu definieren. Es sollte durch den Einsatz völlig neuartiger Präparations- und Fügeverfahren die Möglichkeit geschaffen werden, beide genannten biologischen Gewebe mit sich selbst zu verbinden und auf dieser Basis formstabile, dreidimensionale Objekte herzustellen. Gleichzeitig wurde eine bis dahin nicht mögliche Verringerung der Dicke des eingesetzten porcinen Perikards angestrebt. Als Ergebnis der Arbeiten sollten die entwickelten Techniken zusammengeführt werden und in Prototypen von Herzklappenprothesen (TAVIs) münden.

Während der Projektlaufzeit wurde eines der ursprünglichen Teilziele wegen zu geringer Aussichten auf Erfolg aufgegeben, der Prototyp einer künstlichen Venenklappe. Die entsprechenden Arbeitspakete wurden in Abstimmung mit dem Projektträger und den Projektpartnern in diesem Teilvorhaben durch ein neues Teilziel ersetzt, einen Stent mit biologischer Hülle. Hierbei kamen die bis dahin entwickelten Lösungen für die TAVI zum Einsatz. Auch hierfür sollte als Schlussstand ein Prototyp entstehen.

## **2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde**

Nach dem Beginn des Teilvorhabens zum 01.01.2019 konnten zügig und zielgerichtet die ersten Arbeitspakete erfolgreich abgeschlossen werden. Es konnten für dieses Teilvorhaben zwei Doktorandinnen eingesetzt werden, die ebenfalls zum 01.01.2019 ihre Vorhaben begonnen haben. Ursprünglich war der Einsatz von 3 DoktorandInnen geplant, was aber aufgrund der kurzfristigen Absage eines Kandidaten nicht realisiert werden konnte. Dies erwies sich im Nachhinein als Glücksfall, da somit für die pandemiebedingte Verlängerung des Vorhabens mit den ursprünglich bewilligten Mitteln für das Teilvorhaben keine Nachfinanzierung nötig wurde.

Der Projektzeitraum war sehr stark durch die pandemiebedingten Einschränkungen des Universitäts- und Laborbetriebs gekennzeichnet. Phasenweise bestand von Seite der Universität Betretungsverbot für wissenschaftliche Mitarbeiter und Studierende. Dass in diesem Teilvorhaben neben den zwei angesprochenen Dissertationen trotz der widrigen Umstände mehr als hundert experimentelle Bachelor- und Masterarbeiten von Studierenden der Medizintechnik, Physik und Werkstoffwissenschaften entstehen konnten, zeigt die gute Planung und den hohen Einsatz der an der Max Schaldach-Stiftungsprofessur tätigen Mitarbeiter.

Abgesehen von der pandemiebedingten Verlängerung des Vorhabenzeitraums von drei auf 4 Jahre und der erfolgreichen Umwidmung einiger weniger Arbeitspakete verlief das Projekt genau nach Plan. Der ursprünglich vorgegebene Kostenrahmen wurde eingehalten.

### **3. Planung und Ablauf des Vorhabens**

Alle geplanten Arbeitspakete konnten erfolgreich bearbeitet werden. Der zeitliche Ablauf der Arbeitspakete ist in den folgenden Tabellen dargestellt.

<b>AP 1</b>	<b>Entwicklung der Klappensegelmaterialien</b>
AP 1.1	3D-Formgebung mit dünnem Perikard (MSBT)
AP 1.2	Optimierung der Materialeigenschaften bakterieller Zellulose für die Anwendung in einer Klappenprothese (MSBT)
AP 1.3	Etablierung des Herstellungsprozesses für Komponenten einer genähten Transkatheter-Klappenprothese aus bakterieller Zellulose (MSBT)
AP 1.4	Etablierung einer Qualitätssicherung für Klappensegelmaterialien (MSBT)
<b>AP 3</b>	<b>Konnektierung von Herz- oder Venenklappenmaterialien und Stent</b>
AP 3.1	Nahtlose Fügeverfahren für Zellulose (MSBT)
AP 3.2	Nahtlose Fügeverfahren für (ultra-)dünnes Perikard (MSBT)
<b>AP 4</b>	<b>Sealing-Konzepte zur Vermeidung paravalvulärer Leckagen</b>
AP 4.5	Bakterielle Zellulose zur Abdichtung der paravalvulären Leckage (MSBT)
AP 4.6	Perikard zur Abdichtung der paravalvulären Leckage (MSBT)
<b>AP 5</b>	<b>Entwicklung und in vitro Testung einer Transkatheter-Venenklappenprothese</b>
AP 5.2	Entwicklung innovativer Fügeverfahren für neuartige Covered Stents (MSBT)
AP 5.3	Herstellung neuartiger, nahtlos gefügter Covered Stents als Prototypen (MSBT)
<b>AP 6</b>	<b>Entwicklung und in vitro Testung einer Transkatheter-Herzklappenprothese</b>
AP 6.3	Optimierung des Herzklappenstents (MSBT)
MS1	Entwicklung innovativer Klappenmaterialien
MS2	Entwicklung von Sealing-Konzepten zur Vermeidung paravalvulärer Leckagen
MS3	Konzepte zur Konnektierung von Klappenmaterial und Stent
MS4	Prototypisierung zur in vivo und in vitro Testung

In den beiden folgenden Tabellen ist der Zeitraum der starken Einschränkungen durch die Covid-19-Pandemie rot gekennzeichnet.

	2019												2020												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
<b>AP 1</b>																									
AP 1.1																									
AP 1.2																									
AP 1.3																									
AP 1.4																									
<b>AP 3</b>																									
AP 3.1																									
AP 3.2																									
<b>AP 4</b>																									
AP 4.5																									
AP 4.6																									
<b>AP 5</b>																									
AP 5.2																									
AP 5.3																									
<b>AP 6</b>																									
AP 6.3																									
MS1																									
MS2																									
MS3																									
MS4																									

	2021												2022												
	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	
<b>AP 1</b>																									
AP 1.1																									
AP 1.2																									
AP 1.3																									
AP 1.4																									
<b>AP 3</b>																									
AP 3.1																									
AP 3.2																									
<b>AP 4</b>																									
AP 4.5																									
AP 4.6																									
<b>AP 5</b>																									
AP 5.2																									
AP 5.3																									
<b>AP 6</b>																									
AP 6.3																									
MS1																									
MS2																									
MS3																									
MS4																									

### **Meilensteine im Berichtszeitraum**

Mit Verzögerungen durch die Pandemie wurden alle geplanten Meilensteine erreicht:

#### **MS1 Entwicklung innovativer Klappenmaterialien**

Hierzu zählen dickenreduziertes porcines Perikard und bakterielle Nanocellulose.

#### **MS 2 Entwicklung von Sealing-Konzepten zur Vermeidung paravalvulärer Leckagen**

Durch kissenförmige und quellfähige Strukturen aus speziell entwickeltem, bis damals unbekanntem Perikardschwamm oder aus bakterieller Nanocellulose konnten die Leckagen deutlich reduziert werden.

#### **MS 3 Konzepte zur Konnektierung von Klappenmaterial und Stent**

Die Verbindung bzw. das Fügen der biologischen Klappe mit dem metallischen Stent konnte durch die Realisierung einteiliger Klappen (im Gegensatz zu genähten sechsteiligen) deutlich erleichtert werden. Im Fall der bakteriellen Nanocellulose erfolgt das Fügen sogar nahtfrei durch Formschluss beim Umwachsen des Stents mit der Cellulose

#### **MS 4 Prototypisierung zur in vivo und in vitro Testung**

Es wurden Prototypen von Klappen und Stents hergestellt und eingehend auf ihre Funktions- und Leistungsfähigkeit untersucht bei Projektpartnern untersucht, IIB Warnemünde.

### **4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde**

Der Stand, an den in diesem Teilvorhaben angeknüpft wurde, war durch die zum damaligen Zeitpunkt auf dem Markt befindlichen Produkte (minimalinvasiv implantierbare Aortenklappenprothesen, TAVI, und Covered Stents) sowie die zu deren Herstellung zum Einsatz kommenden Materialien und Techniken. Der Stand bei TAVI war, dass die Herzklappen aus sechs planaren biologischen Einzelgeweben durch gegenseitiges Vernähen einer natürlichen Herzklappe nachgeformt wurden und anschließend mit einem metallischen Klappenstent vernäht wurden. Die Dicke des ausschließlich verwendeten porcinen/bovinen Perikards war durch die natürliche Quelle vorgegeben. Covered Stents mit einer biologischen Hülle waren im Markt nicht bekannt und stellten somit eine Innovation dar. Die damals auf dem Markt befindlichen Klappenprothesen wiesen meist noch Undichtigkeiten im Aortenannulus auf, sog. paravalvuläre Leckagen.

Ziel des Teilvorhabens war es, das Vernähen durch direkte 3D-Formung des biologischen Anteils der Klappe weitestgehend zu ersetzen, bzw. durch den Einsatz eines in diesem Bereich völlig neuartigen Materials, der bakteriellen Naocellulose, vollständig zu vermeiden, indem das biologische Material den Stent in einem Bioreaktor umwächst und durch Formschluss die Fügung von Klappe und Gewebe erfolgt. Auch sollten zur Verringerung des Durchmessers des Gesamtsystems auf dem Katheter die Dicken der Gewebe deutlich reduziert werden.

## 5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Es wurde nur in geringem Umfang mit anderen Projektpartnern zusammengearbeitet, da die vorgegebenen Fragestellungen *ab initio* an der Max Schaldach-Stiftungsprofessur gelöst werden mussten und weltweit im öffentlichen Bereich nicht an vergleichbaren Fragestellungen gearbeitet wird. Hier steht, auch wenn es sich um wissenschaftlich-technische Grundlagenforschung handelt, stets das kommerzielle Interesse in Form eines zukünftigen marktfähigen Produkts im Vordergrund. Um dieses Ziel zu erreichen müssen die Schutzrechte gesichert werden.

Die neu entwickelten Materialien und innovativen Prototypen wurden an Projektpartner, das IIB Warnemünde, weitergegeben und von ihnen auf Funktions- und Leistungsfähigkeit getestet.

Auch hier stellte die Pandemie eine zeitweise unüberwindbare Hürde dar.

## 6. Verwendung der Zuwendung und erzieltes Ergebnis

Wie mehrfach in diesem Schlussbericht geschildert wird, wurde die Zuwendung zum weitaus größten Teil in Form von Personalkosten gewährt. Es wurden zwei Doktorandinnen im Förderzeitraum bezahlt. Investitionen wurden nicht getätigt und das Vorhaben mit der vor Ort vorhandenen Laborausrüstung durchgeführt. Lediglich Verbrauchsmittel wurden in gerinem Umfang gefördert. Die Anzahl der Reisen, die gefördert werden können an den Fingern einer Hand abgezählt werden (nicht nur pandemiebedingt). Die Kosten für Veröffentlichungen waren gering, da hauptsächlich Schutzrechte angemeldet wurden und Veröffentlichungen für diesen Prozess schädlich sind.

## 7. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Das vorliegende Teilverfahren wurde zum weitaus größten Teil mit Personalmitteln gefördert, weshalb diese die wichtigste Position des zahlenmäßigen Nachweises darstellen. Investitionen wurden nicht gefördert und auch nicht getätigt. Dies gilt auch für dauerhafte Kleingerätschaften. Das Teilverfahren wurde vollständig mit der vor Ort vorhandenen Laborinfrastruktur durchgeführt. Lediglich Verbrauchsmittel wurden in überschaubarem Umfang gefördert.

Pandemiebedingt waren Reisen zu Konferenzen und Projektpartnern nur zu Anfang des Vorhabens möglich. Im weiteren Verlauf wurde hierbei auf online-Kommunikation zurückgegriffen. Kosten für Publikationen entstanden nur in sehr geringem Umfang, da das wesentliche Ziel des Teilverhabens in der Bereitstellung von neuen Technologien zur Nutzung durch industrielle Projektpartner bestand. Vor der Sicherung der Schutzrechte wäre eine umfängliche Veröffentlichung der Ergebnisse deshalb schädlich gewesen. Dies drückt sich auch in der großen Zahl an eingereichten und z.T. bereits veröffentlichten Patenten im Verhältnis zu den wenigen Veröffentlichungen aus.

## **8. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit**

Ohne die Arbeiten dieses Teilvorhabens wären die bisher 7 Schutzrechtsanmeldungen nicht möglich gewesen. Bei einer Fördersumme von etwa 400.000,- EUR ergibt dies pro Schutzrecht etwas mehr als 50.000,- EUR. Dieser sehr niedrige Betrag ergibt sich aus dem großen Einsatz der Mitarbeiter, von denen die mehr als 100 Bachelor- und Masterstudierenden sämtlich unentgeltlich tätig waren.

*Persönliche Anmerkung:* Dem Autor (B.H.) dieser Zeilen stellt sich die Frage, was eigentlich mit der Notwendigkeit der geleisteten Arbeit gemeint sein könnte. Es wurde ein Förderantrag gestellt und genehmigt. Um die Vorhabenziele zu erreichen, muss an den vereinbarten vorgegebenen Fragestellungen gearbeitet werden. Was sonst? Stehen Antragsteller unter dem Generalvorbehalt, dass sie nicht nötige oder unangemessen wenig Arbeit im Projekt durchführen?

## **9. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans**

Eine Beurteilung der Verwertbarkeit kann an dieser Stelle von einem universitären Projektteilnehmer nicht vorgenommen werden. Die Sicherung der Schutzrechte war hier das einzige Ziel. Ob und wie ein Nutzen für die anderen Projektpartner bzw. den Wirtschaftsstandort Deutschland entstehen wird, muss die Zukunft zeigen. Auf jeden Fall wird dieser Nutzen ohne die weitere Mitwirkung der Max Schaldach-Stiftungsprofessur der Friedrich-Alexander-Universität erfolgen müssen.

## **10. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen**

keine

## 11. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse

### ***Publikationen im Berichtszeitraum***

#### ***Referierte Veröffentlichungen***

- [1] Andree, V., Niopek, D., Müller, C., Eiselt, J-P., Foh, N., Rzany, A., Hensel, B., Influence of drying methods on the physical properties of bacterial nanocellulose Mater. Res. Express 8 (2021) 025402, DOI 10.1088/2053-1591/abe016

#### ***Nichtreferierte Veröffentlichungen/Tagungsbeiträge***

- [1] Andree V., Pieger T., Rzany A., Hensel B., Bacterial Cellulose as a Material for Innovative Cardiovascular Implants  
4<sup>th</sup> International Symposium on bacterial Nanocellulose, October 2019, Porto, Portugal
- [2] Müller, C., Hensel, B., Thickness-reduced pericardial tissue for catheter-based aortic heart valve prostheses  
54<sup>th</sup> Annual Conference of the German Society for Biomedical Engineering (VDE|DGBMT), October 2020, online

### ***Abgeschlossene studentische Arbeiten, Doktorarbeiten und Habilitationen***

- [1] **Dissertation** Andree, Verena:  
Bakterielle Nanocellulose als innovatives Biomaterial für kardiovaskuläre  
Implantatanwendungen  
FAU Erlangen, April 2022  
urn:nbn:de:bvb:29-opus4-191040
- [2] **Dissertation** Müller, Christine:  
Dünnes porcines Perikard für kathetergestützte kardiologische Implantate  
FAU Erlangen, März 2023  
urn:nbn:de:bvb:29-opus4-225625
- [3] Neudecker, Urs: Schnittmuster für Komponenten aus Lichtschnittdaten, 08.01.2019
- [4] Bauer, Franziska: Optimierung der Kultivierung von bakterieller Cellulose hinsichtlich  
deren Eigenschaften, 10.01.2019
- [5] Recher, Franziska: Herstellung von getrocknetem, ultradüninem porcinem Perikard  
mit Prozessoptimierung, 21.01.2019

- [6] Stypa, Jens: Homogenisiertes, porcines Perikard als innovatives Biomaterial, 24.01.2019
- [7] Hoffmann, Maximilian: Optimierung der dreidimensionalen Formgebung von bakterieller Cellulose, 25.01.2019
- [8] Freund, Sebastian: Entwicklung eines Funktionsteststandes zur Untersuchung des Öffnungs- und Schließverhaltens von TAVI-Prototypen, 31.01.2019
- [9] Hackert, Valeska, Eindringverhalten von Glycerin und Polyethylenglycol in ultradünnes Perikard, 25.03.2019
- [10] Mack, Daniela: Optimierung des Verfahrens zur Extraktion von alpha-Galactosidase aus grünen Kaffeebohnen, 25.03.2019
- [11] Letca, Irina-Lenuta: Fundamental considerations for the development of implants for venous valve replacement, 03.04.2019
- [12] Illinger, Nicole: Untersuchung des Wasserrückhaltevermögens einer schwammartigen Struktur aus porcinem Perikard, 08.04.2019
- [13] Al Refai, Roman: Analyse der Mikrostruktur von schwammartigem Perikard mit dem Kryostatmikrotom, 15.04.2019
- [14] Schnehle, Anna: Mapping von Gewebepatchen mit polarisiertem Licht, 24.04.2019
- [15] Burger, Silvana: Wechselwirkung von polarisiertem Licht mit biologischem Gewebe, 29.04.2019
- [16] Beck, Simon: Herstellung und Test von Aortenklappenprothesen aus Bakterieller Cellulose, 03.05.2019
- [17] Hetterich, Sebastian: Dreidimensionale Vernetzung von porcinem Perikardgewebe durch hydrostatischen Druck, 25.05.2019
- [18] Valley, Marvin: 3D Bioplotting von porcinem Perikard mittels modifiziertem Open Source 3D Drucker, 27.05.2019
- [19] Gerlach, Carla: Vernetzung von porcinem Perikard unter Anwesenheit von hochmolekularem Polyethylenglykol, 31.05.2019
- [20] Schäfer, Anne-Mareike: Biotinte aus molekularinem Kollagen für den Bioplotter, 03.06.2019
- [21] Riske, Peter: Periodische Kompression von schwammartigen Perikard zur Optimierung des Vernetzungsprozesses, 03.06.2019

- [22] Bernhard, Pauline: Optimierung der Geometrie und Qualität des programmierten Laserschnitts zur Herstellung dreidimensionaler vernetzter Herzklappenprothesen, 04.06.2019
- [23] Haong, Kelly: Optimierung patchartigen Gewebes durch periodische Kompression, 05.06.2019
- [24] Truong Ngoc, Angela: Korrelation der Pressparameter während der Druckvernetzung von porcinem Perikard mit den Gewebeeigenschaften, 06.06.2019
- [25] Heusler, Christine: Analyse und Weiterentwicklung des Gefriertrocknungsprozesses zur Herstellung von schwammartigem Perikard, 12.06.2019
- [26] Debler, Moritz: Optimierung der 3D-Trocknung von Perikard hinsichtlich der Geometriestabilität für minimalinvasive Herzklappenanwendungen, 25.06.2019
- [27] Limpert, Milena: Entwicklung eines Aortenannulusphantoms und Konzepts zur Druckmessung von Transkatheter-Aortenklappenimplantaten in einem Pulsduplicator, 26.06.2019
- [28] Dafrawi, Raghad: PEG-Nachweis von ultradüninem, stabilisiertem Perikard mittels HPLC, 27.06.2019
- [29] Merten, Verena: Aldehyd- und Aminogruppennachweis in ultradüninem Perikard, 02.07.2019
- [30] Scharf, Tim: Entwicklung eines Dauerteststandes zur Wechselbelastung von biologischem Gewebe, 03.07.2019
- [31] Eiselt, Jan-Philipp: Mikrostrukturanalyse von bakterieller Cellulose (Micro structure analysis of bacterial cellulose), 08.07.2019
- [32] Baier, Melanie: Optimierung der Kultivierungsbedingungen bakterieller Cellulose (Optimization of cultivation conditions of bacterial cellulose), 09.07.2019
- [33] Gebhardt, Jana: Optimierung der Gefriertrocknung zur Herstellung von patchartigem Gewebe aus homogenisiertem porcinen Perikard, 15.07.2019
- [34] Deseyve, Eric: Entwicklung eines Konzepts zur chemischen Verbindung von inner und outer Skirt bei Transkatheter-Aortenklappenimplantaten, 12.08.2019
- [35] Abele, Franziska: Rehydrierung bakterieller Cellulose unter Stoßbelastung zur Verbesserung der mechanischen Eigenschaften, 14.08.2019
- [36] Asakra, Mamoon: Einfluss der Probengeometrie auf die mechanischen Eigenschaften von porcinem Perikard und bakterieller Cellulose (Influence of sample geometry on the mechanical properties of porcine pericardium and bacterial cellulose), 14.08.2019

- [37] Jayethevan, Jathurshan: Experimentelle Analyse der Verhaltensmuster und Eigenschaften einer Vene für einen Venenklappenersatz (Experimental study of vein behaviour patterns and characteristics to create a venous valves replacement), 21.08.2019
- [38] Scherb, David: Optimierung der 3D-Trocknung von Perikard hinsichtlich Geometriestabilität, 02.09.2019
- [39] Wittmann, Ernst: Entwicklung einer Apparatur zum 3D-isostatischen Pressen und Vernetzen von porcinem Perikard, 04.09.2019
- [40] Sukopp, Matthias: Entwicklung eines Messaufbaus zur visuellen Beurteilung und Validierung von biologischen Herzklappenprothesen durch maschinelles Sehen, 27.09.2019
- [41] Brumhard, Matthias: Entwicklung eines Pulsduplikators für die hydrodynamische Untersuchung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen, 30.09.2019
- [42] Römer, Isabelle: Charakterisierung des Trocknungsprozesses von bakterieller Cellulose, 15.11.2019
- [43] Martin, Hanna: Kultivierung bakterieller Cellulose an Silikon zur dreidimensionalen Formgebung (Cultivation of bacterial cellulose against silicone for three-dimensional shaping), 19.11.2019
- [44] Biehler, Korbinian: Entwicklung einer Vorrichtung für das Pressen und Vernetzen von porcinem Perikard unter isostatischem Druck, 11.12.2019
- [45] Borst, Daniel: Entwicklung eines Dauerteststands zur Wechselbelastung von biologischen Gewebe (Development of a fatigue testing machine for biological tissue), 12.12.2019
- [46] Pflüger, Siri: Verfahren zur Dickenreduktion von biologischem Gewebe für Herzklappenprothesen, 18.12.2019
- [47] Kuhn, Sonja: Vernetzungskinetik von porcinem Perikard für Herzklappenprothesen, 18.12.2019
- [48] Krulitsch, Johannes: Simulation der mechanischen Eigenschaften faserartiger biologischer Gewebe, 19.12.2019
- [49] Schötz, Thomas: Entwicklung eines Dauerteststandes zur Wechselbelastung von biologischem Gewebe, 14.01.2020
- [50] Josipovic, Marija: Eindringverhalten von Stabilisatoren in bakterielle Cellulose, 16.03.2020

- [51] Pejkovic, Nikola: Entwicklung einer nahtlosen Hülle aus bakterieller Cellulose zur Anwendung für kardiovaskuläre Implantate, 24.03.2020
- [52] Wolfram, Jennifer: Einfluss der Einlagerung von Stabilisatoren auf die Eigenschaften bakterieller Cellulose (Impact of stabilisers on the properties of bacterial cellulose), 05.05.2020
- [53] Schmidt, Pascal: Vernetzungskinetik von dünnem porcinem Perikard für Herzklappenprothesen (Cross-linking kinetics of thin porcine percardium for heart valves prostheses), 02.06.2020
- [54] Ellinger, Maria: Methoden zur Herstellung von 3D-Strukturen aus Bakterieller Cellulose, 02.06.2020
- [55] Hofmeister, Lea: Konzepte zur dreidimensionalen Formgebung von Bakterieller Cellulose (Concepts for three-dimensional shaping of bacterial cellulose), 25.06.2020
- [56] Eißing, Paul: Messen der Wasseraktivität von porcinem Perikard für die Herstellung von Herzklappenprothesen, 30.07.2020
- [57] de Roy, Luisa: Beeinflussung der physikalischen Eigenschaften bakterieller Cellulose durch die Einlagerung von Stabilisatoren (The influence of plasticizers on the physical properties of bacterial cellulose), 03.08.2020
- [58] Warlo, Jonas: Entwicklung eines Bioreaktors zur dynamischen Kultivierung von bakterieller Cellulose (Development of a bioreactor for the dynamic cultivation of bacterial cellulose), 27.08.2020
- [59] Simon, André: Optimierung eines Pulsduplikators für die hydrodynamische Untersuchung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen, 31.08.2020
- [60] Hannawald, Alexandra Doris Berti: PEGylierung von porcinem Perikard zur Reduzierung der unspezifischen Proteinadsorption, 09.09.2020
- [61] Radius, Marietta: Charakterisierung der mechanischen Eigenschaften von bakterieller Cellulose, 24.09.2020
- [62] Piplat, Charlotte: Charakterisierung der Mikrostruktur von Perikardgewebe für medizinische Anwendungen mittels Rasterelektronenmikroskopie, 22.10.2020
- [63] Ruppenstein, Jens: Dreidimensionale Animation sowie spanende Fertigung eines Modells einer artifiziellen Aortenklappe, 02.11.2020
- [64] Nadler, Katja: Untersuchung des mechanischen Verhaltens von bakterieller Cellulose (Investigation of the mechanical behavior of bacterial cellulose), 01.12.2020

- [65] Müller, Martin: Untersuchung der Wechselwirkung von Permanent- und Elektromagneten für einen Linearantrieb zur Wechselbelastung von biologischem Gewebe, 08.12.2020
- [66] Gilca, Erica: Mechanische Eigenschaften von porcinem Perikard für Herzklappenimplantate, 22.12.2020
- [67] Kaufmann, Lisa: Einfluss der Kultivierung und Nachprozessierung auf bakterielle Cellulose, 23.12.2020
- [68] Baumann, Jonas: Weiterentwicklung eines Dauerteststandes zur Wechselbelastung von biologischem Gewebe (Further development of an endurance test stand for alternating exposure of biological tissue), 27.01.2021
- [69] Sieboldt, Hannes: 3D-Formgebung und Laserzuschnitt von porcinem Perikard für biologischen Herzklappenersatz, 19.02.2021
- [70] Hausladen, Romina: Analyse von Kompositmaterialien aus bakterieller Nanocellulose für kardiovaskuläre Anwendungen, 19.02.2021
- [71] Pfanstiel, Eric: Innovative Verfahren zur Herstellung von dünnem porcinem Perikard für Herzklappenprothesen, 22.02.2021
- [72] Royer, Manuel: Entwicklung eines Bioreaktors zur dynamischen Kultivierung von bakterieller Cellulose für vaskuläre Implantate (Development of a bioreactor for the dynamic cultivation of bacterial cellulose for vascular implants), 19.03.2021
- [73] Waal, Anna: Untersuchung der lokalen Quellfähigkeit von Bakterieller Cellulose mittels Stabilisatoren, 26.03.2021
- [74] Butzke, Julia: ATR-FTIR-Spektroskopie des Eindringverhaltens von Glycerin und Polyethylenglycol in porcines Perikard, 13.04.2021
- [75] Rembold, Nadine: Qualitativer Nachweis der Einlagerung von Stabilisatoren und deren Auswirkung auf die physikalischen Eigenschaften bakterieller Nanocellulose (Qualitative analysis of the absorption of stabilizers and their effect on the physical properties of bacterial nanocellulose), 16.04.2021
- [76] Spiegel, Lena: Untersuchung des Eindringverhaltens von Stabilisatoren in native bakterielle Cellulose mittels Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (Investigation of the penetration behaviour of stabilizers into native bacterial cellulose using Fourier Transform-Infrared-Spectroscopy), 23.04.2021
- [77] Distler, Philipp: Rasterelektronenmikroskopie an biologischen Materialien für kardiologische Implantate, 17.05.2021

- [78] Hayer, Vladislav: Entwicklung und Konstruktion eines innovativ gelagerten Linearmotors zur zyklischen Dauertestung biologischer Gewebeproben, 18.05.2021
- [79] Noori, Mitra: Stabilisierung und Trocknung von dünnem porcinem Perikard für minimalinvasive Herzklappenimplantate, 19.05.2021
- [80] Kern, Felix: Entwicklung einer Vorrichtung für das 3D-isostatische Pressen und Vernetzen von porcinem Perikard, 10.06.2021
- [81] Sen, Cansu: UV/Vis-Spektroskopie und Lichtmikroskopie von porcinem Perikard für Herzklappenimplantate, 22.06.2021
- [82] Eichner, Svenja: Reversible Dickenreduktion von schwammartigem Perikard für Implantatanwendungen, 30.06.2021
- [83] Tharmalingam, Varun: Messung der Vernetzungskraft von porcinem Perikard für kardiovaskuläre Anwendungen, 05.07.2021
- [84] Schwoerer, Lou: Analyse der mechanischen Eigenschaften von bakterieller Nanocellulose (Analysis of the mechanical properties of bacterial nanocellulose), 05.07.2021
- [85] Engl, Julius: Entwicklung eines Stent-Grafts aus porcinem Perikard, 12.07.2021
- [86] Raab, Alexandra: Dreidimensionale Formgebung von Bakterieller Nanocellulose für kardiovaskuläre Implantatanwendung, 26.07.2021
- [87] Czeschka, Frederike: Dreidimensional geformtes porcines Perikard als Hülle für aktive Implantate (3D-crosslinked porcine pericardium that was formed as a cover for active implants), 29.10.2021
- [88] Merten, Verena: Charakterisierung des Eindringverhaltens von Glycerin und Polyethylenglykol in dünnes, porcines Perikard mittels ATR-FTIR-Spetroskopie, 23.11.2021
- [89] Dafrawi, Raghad: Entwicklung einer qualitativen Methode zur Untersuchung und Charakterisierung von Covered Stents, 30.11.2021
- [90] Hübel, Jana: Vernetzungskinetik und biophysikalische Eigenschaften von dünnem porcinem Pericard für Herzklappenimplantate, 01.12.2021
- [91] Klotz, Oliver-Fabian: Berstfestigkeit von porcinem Perikard (Burst strength of porcine pericardium), 18.01.2022
- [92] Wüst, Luca: Prototyp-Entwicklung eines neuartigen Testsystems auf Basis eines Voice-Coil-Aktuators zur Analyse der mechanischen Belastbarkeit von Biomaterialien für den Einsatz in kardiologischen Implantaten, 19.01.2022

- [93] Tu, Wenly: Abriebverhalten von porcinem Perikard, 31.01.2022
- [94] Almohammadi, Fatma: Mechanische Eigenschaften von dünnem porcinem Perikard für minimalinvasive Herzklappenimplantate, 11.02.2022
- [95] Hübner, Shamila: Entwicklung und Automatisierung eines Aufbaus zur hydraulischen Vernetzung biologischer Stent-Grafts, 28.02.202
- [96] Illinger, Nicole: Modifikation der mechanischen Eigenschaften von kollagenhaltigem biologischen Gewebe (Modification of the mechanical properties of collagen-containing biological tissue), 28.03.2022
- [97] Karg, Tim: Simulation faserartiger Biomaterialien in einem Modell linearer Federn und Visualisierung mittels 3D-Rendering, 30.03.2022
- [98] Do, Phi Long: Entwicklung einer biologischen Hülle aus porcinem Perikard für gecovertete Koronar-Stents, 14.04.2022
- [99] Kiesel, Daniel: Mechanische Eigenschaften von dünnem porcinem Perikard für Herzklappenimplantate, 25.04.2022
- [100] Krampe, Willi: Computersimulation von Materialien mit Federmodellen (Numerical Simulation of Materials using Spring Models), 24.06.2022
- [101] Hopfner, Rafael: Strukturelle Modifikation von porcinem Perikard zur Anwendung an Covered Stents, 08.07.2022
- [102] Wolff, Constantin: Biologische Hüllen für aktive Implantate, 29.07.2022
- [103] Nguyen, Benny: Strukturelle Modifikation von porcinem Perikardgewebe für den Einsatz in Covered Stents (Structural modification of porcine pericardial tissue for use in covered stents), 15.08.2022
- [104] Urban, Patricia: Optimierung des Bioreaktors zur Kultivierung bakterieller Nanocellulose für gecovertete Stents und als Bypassmaterial (Optimization of the bioreactor for the cultivation of bacterial nancellulose for covered stents and as a bypass material), 08.09.2022
- [105] Schilbach, Jörn: Vergleich der mechanischen Eigenschaften von Jungtier- und Ferkelperikard für den kardiovaskulären Einsatz (Mechanical properties of Porcine Pericardium used for cardiovascular applications - a comparison between piglets and subadult pigs), 14.09.2022
- [106] Gilca, Erica: Mechanische Eigenschaften von porcinem Perikard in Abhängigkeit unterschiedlicher Trocknungsverfahren, 21.09.2022

- [107] Gerlach, Carla: Kultivierung bakterieller Nanocellulose in Silikonschläuchen zur Herstellung vaskulärer Implantate (Cultivation of bacterial nanocellulose in silicone tubes for the production of vascular implants), 28.09.2022
- [108] Kleta, Kristin: Nahtfreie Verbindung biologischen Gewebes für kardiologische Implantate, 29.09.2022
- [109] Trautmann, Lara: Strukturelle Modifikation von porcinem Perikardgewebe durch enzymatische Einwirkung für den Einsatz im kardiovaskulären Bereich, 13.12.2022
- [110] Martin, Hanna: 3D-Vernetzen und -Falten von porcinem Perikard für biologische Stentcover, 23.12.2022

### ***Erfindungen/Schutzrechtsanmeldungen***

- [1] Patentanmeldung in Europa  
Erfinder: Dr. Alexander Rzany, Daniel Niopek, Nina Foh, Prof. Dr. Bernhard Hensel  
Titel: Process for seamless connecting/joining of tissue comprising crosslinkable groups  
basierend auf PCT/EP2021/080037  
Anmeldetag: 28.10.2021  
Anmelde-Nr.: 21794599.7
- [2] Patent application in Europe  
Erfinder: Dr. Alexander Rzany, Daniel Niopek, Nina Foh, Prof. Dr. Bernhard Hensel, Dr. Giuseppe Pisani, Dr. Matteo Astorino, Dr. Davide Mogentale and Kilian Badrutt  
Titel: Process for the three-dimensional shaping of a tissue or tissue component based on PCT/EP2021/080038  
Filing dates: October 28, 2021  
Application No.: 21794600.3
- [3] Patentanmeldung in Europa  
Erfinder: Dr. Alexander Rzany, Christine Müller, Nina Foh, Judith Flore Solowiej, Prof. Dr. Bernhard Hensel  
Titel: Method for the production of crosslinked and optionally shaped tissue with selective adjustment of thickness, shape and/or flexibility  
Anmeldetag: 28.10.2021  
Anmelde-Nr.: 21794891.8
- [4] Internationale Patentanmeldung (PCT)  
Erfinder: Dr. Alexander Rzany, Verena Andree, Prof. Dr. Bernhard Hensel  
Titel: Bacterial Nanocellulose and method for making the same

Anmeldetag: 17.11.2022  
Anmelde-Nr.: PCT/EP2022/082233  
Veröffentlichungstag: 25.05.2023  
Offenlegungs-Nr.: 2023/089010 A1

[5] Patent application in China

Erfinder: Dr. Giuseppe Pisani, Dr. Matteo Astorino, Dr. Alexander Rzany, Sabine Weingärtner, Prof. Dr. Bernhard Hensel, Kilian Badrutt, Dr. Davide Mogentale, Nadine Troes and Patrik Markovic

Titel: A prosthetic heart valve with improved sealing means

Filing date: June 9, 2021

Application number.: 202180056402.1

Publication date: April 21, 2023

Publication number: 115996691 A

[6] Patent application in USA

based on PCT/EP2021/080038

Erfinder: Dr. Alexander Rzany, Daniel Niopek, Nina Foh, Prof. Dr. Bernhard Hensel, Dr. Giuseppe Pisani, Dr. Matteo Astorino, Dr. Davide Mogentale and Kilian Badrutt

Titel: Process for the three-dimensional shaping of a tissue or tissue component

Filing date: October 28, 2021

Application No.: 18/250,810

[7] Patentanmeldung in USA

basierend auf PCT/EP2021/080040

Erfinder: Dr. Alexander Rzany, Christine Müller, Nina Foh, Judith Flore Solowiej, Prof. Dr. Bernhard Hensel

Titel: Method for the production of crosslinked and optionally shaped tissue with selective adjustment of thickness, shape and/or flexibility

Anmeldetag: 28.10.2021

Anmelde-Nr.: 18/248,445

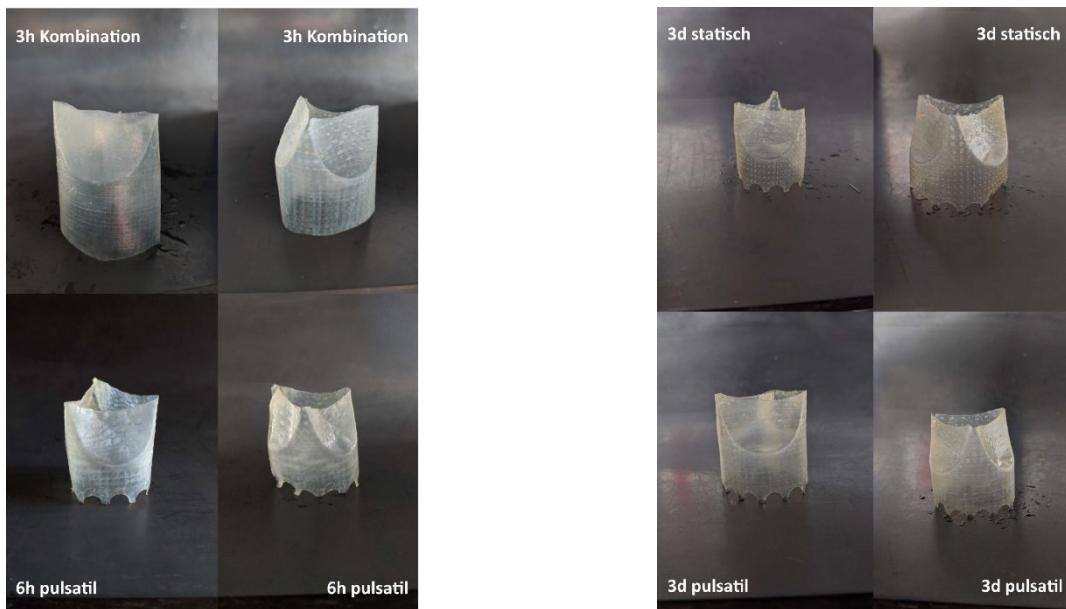
## 12. Anhang zu Punkt 6 – Ausführliche Darstellung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ereignisse

### AP 1 Entwicklung von innovativen artifiziellen und biologischen Aorten- und Venenklappenmaterialien

#### AP 1.1 3D-Formgebung mit dünnem Perikard

(MSBT)

Zu Beginn der Arbeit an diesem Paket wurden zunächst Vorversuche durchgeführt, als deren Ergebnis entschieden wurde, welche Ansätze zu verwerfen sind, da sie sich als zu aufwändig für einen industriellen Herstellungsprozess erweisen, oder generell nicht zum gewünschten Ergebnis führen würden. Es kristallisierte sich schnell ein sehr effizientes Verfahren heraus, das es ermöglicht, die Dicke von konventionellem Perikard bis etwa auf die Hälfte zu reduzieren, ohne auf anderes Ausgangsmaterial ausweichen zu müssen. Hintergrund des Verfahrens ist die Ausübung eines moderaten Pressdrucks auf das Perikard, mit Schaffung eines Abflusses für das austretende Wasser im Sinne einer Drainage und gleichzeitiger Vernetzung.



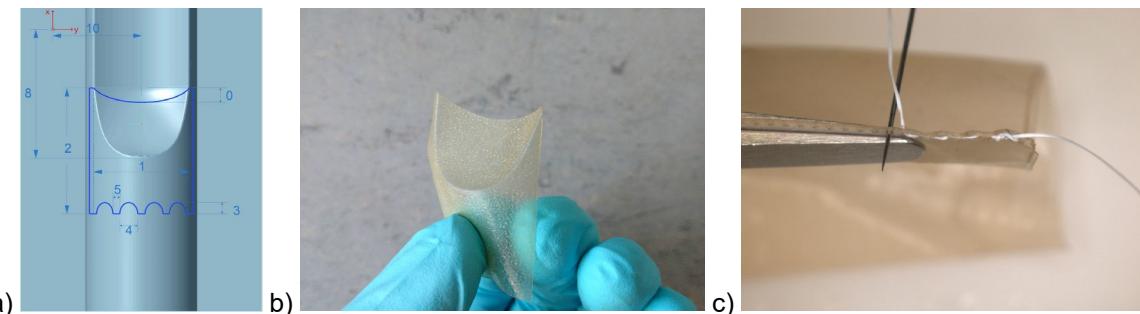
Prototypen von 3D-geformtem Perikard für Aortenklappenimplantate (jeweils zwei Ansichten derselben Klappe aus verschiedenen Blickwinkeln). Die Dauer und Methode der Vernetzung sind jeweils angegeben.

Es konnte nachgewiesen werden, dass ohne die gezielte Ableitung des Wassers (Perikard besitzt im Originalzustand einen Wassergehalt von mehr als 80% zwischen den Kollagenfasern) keine dauerhafte Dickenreduktion in vergleichbarer Größenordnung erzielt werden kann. Die Drainage wurde zunächst mit laser-gelochtem Acrylglas und als letzte Entwicklung durch Zwischenschichten aus technischen Siebgeweben aus Edelstahl oder Kunststoffen realisiert. Letztere kommen in der Siebdrucktechnik zum Einsatz, sind breit verfügbar und

preiswert. Als weiterer Vorteil der Siebdruckgewebe kommt hinzu, dass diese bei erhöhter Temperatur mithilfe von Modellen nahezu beliebig 3D-geformt werden können.

In der zweiten Hälfte des Arbeitspakets wurde der Einsatz von Siebgewebe zur Drainage bei der 3D-Formung weiterverfolgt. Durch den Einsatz neuer 3D-Druckverfahren für die Herstellung der Modeln zur Formung des Perikards konnten Präzision und Formtreue weiter verbessert werden. Schließlich wurde ein Endpunkt in dieser Entwicklung dadurch erreicht, dass mittels CNC-Fräsen hochpräzise Aluminium-Formkörper hergestellt werden. Mit deren Hilfe kann das Siebgewebe durch Warmpressen dauerhaft 3D-geformt werden und anschließend das Perikard in den Modellen sehr gut reproduzierbar in der gewünschten Geometrie vernetzt werden. Alle Verfahren wurden in-house entwickelt und sind auch für andere Anwendungen anpassbar und skalierbar.

Die folgende Abbildung zeigt das CAD-Modell der Model für jeweils ein Drittel des biologischen Klappenteils (Skirt und Leaflet) mit dem Laserschnitt und exemplarisch das Nähen der Drittel. Auf den ersten Blick scheint die Formung der gesamten Klappe aus einem einzigen Perikard-Patch (statt aus drei Stücken) die bessere Wahl zu sein. Zu beachten ist allerdings, dass die eigentliche Klappe noch am Stent befestigt werden muss. Da die neuralgischen Punkte die Verbindungen der Drittel miteinander sind, entfällt der Vorteil wieder und aus Sicht der Produktion in Stückzahlen gewinnt letztlich die Klappe aus den Dritteln. Erst eine direkte, nahtfreie Verbindung einer einteiligen Klappe mit dem Stent würde eine überlegene Variante darstellen.



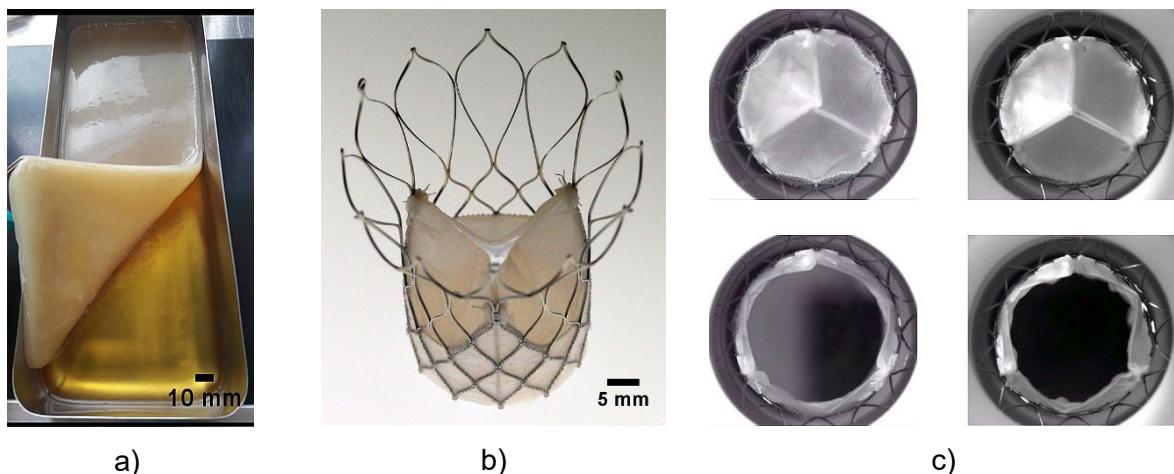
a) CAD-Modell der Model für ein Drittel der Klappe mit Laserschnittkontur b) Perikard-Klappendrittel nach der Vernetzung mit Glutaraldehyd und c) Illustration des händischen Nähprozesses. Bis dato existiert keine Möglichkeit, maschinell zu nähen.

## **AP 1.2 Optimierung der Materialeigenschaften bakterieller Zellulose für die Anwendung in einer Transkatheter-Klappenprothese**

(MSBT)

Aufbauend auf mehrjährigen Vorarbeiten zur Herstellung von Vliesen aus bakterieller Zellulose nach hohen Qualitätsstandards wurde in diesem Arbeitspaket das Ziel erreicht, einen Prozess zu etablieren, der es erlaubt konventionelle biologische Komponenten einer TAVI

herzustellen und einen ersten Prototyp fertig zu stellen. Der Prototyp konnte bereits zu diesem sehr frühen Zeitpunkt im Projektablauf zum Funktions- und Dauertest an den Projektpartner IIB übergeben werden.



Kultur bakterieller Cellulose in der Nährlösung (Vlies) (a). Aus 6 Teilen konventionell genähter Prototyp eines Aortenklappenersatzimplantats (b). Überprüfung des Öffnens und Schließens des Prototyps.

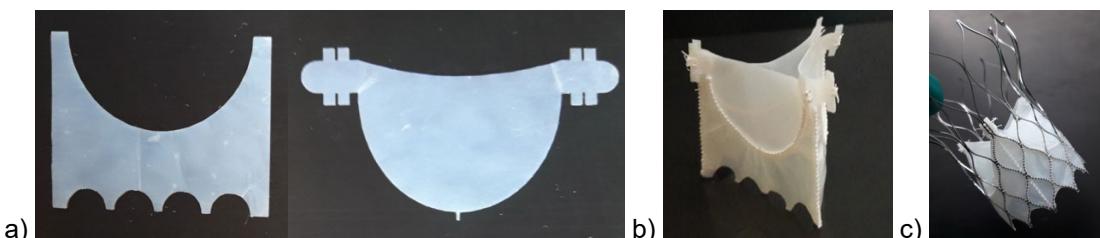
Wie geplant, wurden kontinuierlich die mechanischen Eigenschaften (durch klassische Zugversuche und Bestimmung der Nahtausreißfestigkeit) und mikroskopisch-strukturelle Analysen (REM) durchgeführt.

Weitere Angaben zur Qualitätssicherung finden sich im Abschnitt zum Arbeitspaket 1.4.

Die frühe Bereitstellung eines ersten Prototyps ging über die geplanten Ziele hinaus.

### **AP 1.3 Etablierung des Herstellungsprozesses für Komponenten einer genähten Transkatheter-Klappenprothese aus bakterieller Nanocellulose (MSBT)**

Entlang der einfachsten Entwicklungslinie für die Klappenprothese auf der Basis bakterieller Nanocellulose wurden in diesem Arbeitspaket die klassischen 6 biologischen Komponenten des Implantats aus Cellulose anstelle von Perikard hergestellt, drei Skirts und drei Leaflets. Zur Verifikation wurde anschließend eine Klappe in Manufaktur genäht und auf ihre ordnungsgemäße Funktion getestet.



a) Skirt und Leaflet einer Klappe aus bakterieller Nanocellulose. b) Jeweils drei vernähte Skirts und Leaflets. c) Final vernähtes Klappenimplantat aus bakterieller Cellulose.

Weitere Ansätze mit integrierter quellfähiger Nanocellulose zur Vermeidung paravalvulärer Leckagen erbrachten vielversprechende Ergebnisse.

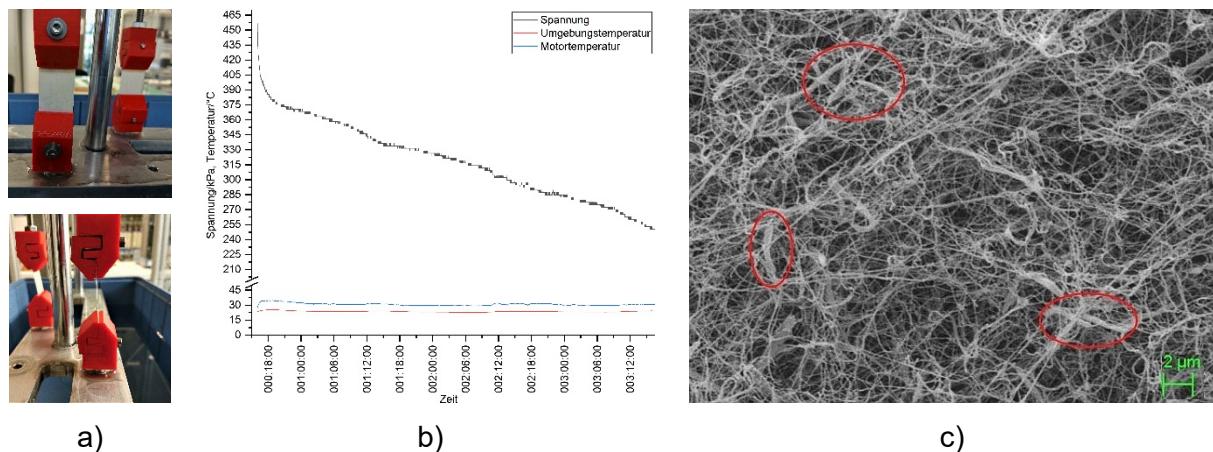


Vorschau der Klappenprothese aus bakterieller Cellulose mit integrierten quellfähigen Bereichen zur Vermeidung paravalvulärer Leckagen. Diese sind im unteren Abschnitt des Skirts zu sehen.

Dieser Ansatz geht weit über die ursprüngliche Zielsetzung des Projekts hinaus, entstand aber spontan aus dem Kontext.

#### **AP 1.4 Etablierung einer Qualitätssicherung für neuartige Klappenmaterialien (MSBT)**

Als Ergänzung zu den Standardverfahren der zerstörenden mechanischen Prüfung in Einmal-Zugversuchen über das Materialversagen hinaus, wurde ein Aufbau entwickelt, der es ermöglicht Langzeit-Belastungstests am Perikard und an der bakteriellen Cellulose durchzuführen. Während die in der realen Anwendung auftretenden Lasten nur einen Bruchteil der Versagenswerte betragen, dafür aber pro Tag 100.000 Lastwechsel erfolgen, hat dieser Test sehr große Bedeutung. Für die Materialentwicklung ergibt sich die Möglichkeit, nicht immer ein ganzes Implantat herstellen zu müssen, sondern am Material selbst testen zu können.



- a) Detailaufnahmen des entwickelten Dauertesters mit Ansichten der Probenhalter von vorne und von der Seite
- b) Verlauf der Spannung einer Perikardprobe bei 2 mm Dehnungshub und 5 Hz Lastwechselrate über 72 Stunden. Das Material verändert sich stetig, ohne jedoch zu versagen. Eine Sättigung im Sinne eines Gleichgewichtszustands wird nach 72 h und 1,3 Millionen Lastwechseln noch nicht erreicht
- c) Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer ungereinigten Probe bakterieller Cellulose. In den Markierungen sind Reste der Bakterien zu erkennen, die durch den Reinigungsprozess entfernt werden müssen, um den Forderungen der FDA zum Endotoxingehalt zu genügen.

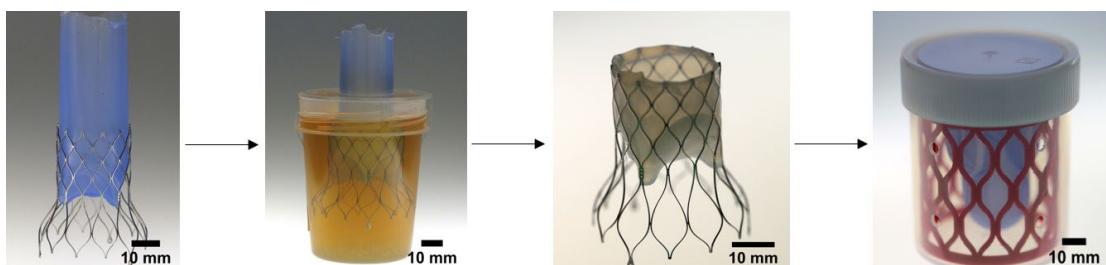
Eine Prozedur zur Qualitätssicherung der bakteriellen Cellulose ist die Kontrolle des abschließenden Reinigungsprozesses. Es wurde hierzu der Limulus-Amöbozyten-Lysat (LAL)-Test zur Bestimmung des Endotoxingehalts der gereinigten Cellulose durchgeführt. Dieser ergab, dass der Gehalt deutlich unter der von der FDA geforderten Höchstgrenze von 0,5 EU/ml liegen (exemplarischer Wert einer Probe: 0,143 EU/ml).

### **AP 3 Fügeverfahren - Verbindung von Aorten- oder Venenklappenmaterialien und Stent**

#### **AP 3.1 Nahtlose Anbindung bakterieller Zellulose an metallische Stützstrukturen mit innovativen, nahtfreien Fügeverfahren**

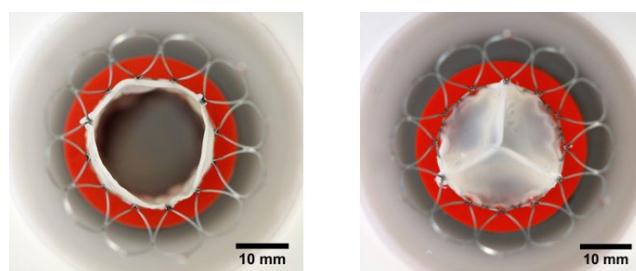
(MSBT)

Als Vorstufe zum einstufigen Umwachsen des Klappenstents mit bakterieller Cellulose wurde als Machbarkeitsstudie zunächst ein zweistufiger Prozess entwickelt, bei dem die Cellulose in zwei Schritten (erst von außen, abschließend von innen) um den Stent wächst.



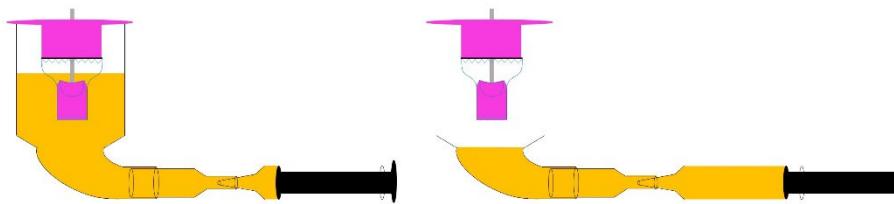
Etappen der Herstellung einer direkt mit bakterieller Cellulose umwachsenen Aortenklappenprothese. Von links nach rechts: Stent auf der Innenform aus Silikon, äußeres Umwachsen von Stent und Innenform, Entfernen der Innenform, Einwachsen der Cellulose in das Innere des Stents.

Mit diesem Verfahren konnte erfolgreich ein Prototyp hergestellt werden, der die wesentlichen Anforderungen an die Funktion der Prothese erfüllt.



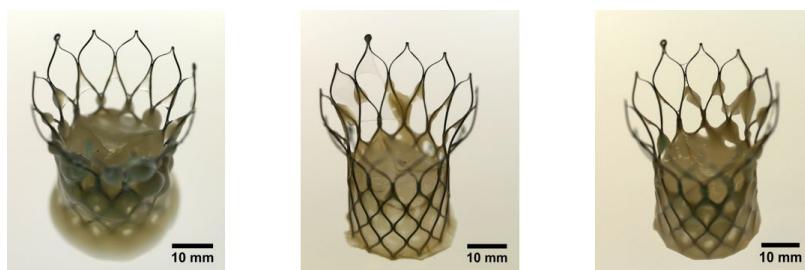
Funktion der direkt umwachsenen Aortenklappenprothese nach Trocknung und Rehydrierung.

Auf dieser Basis wurde ein automatischer Aufbau, ähnlich einem Bioreaktor, entwickelt, der in einem einstufigen Prozess zur Umwachsung des Stents durch die Cellulose führen sollte.



Bioreaktor zum Umwachsen des Klappenstents mit Cellulose. Links die Eintauchphase, rechts die Kultivierungsphase. Die Nährlösung ist gelb dargestellt.

Leider hat sich schnell gezeigt, dass mit einem einstufigen Prozess keine befriedigenden Ergebnisse erhalten werden. Die Ursache liegt hauptsächlich darin, dass nicht definiert werden kann, an welchen Stellen die Cellulose lokal wächst und an welchen nicht.



Unbefriedigende Ergebnisse, die im Bioreaktor mit dem einstufigen Prozess erhalten wurden.

Das wissenschaftliche Ziel des Arbeitspaketes wurde zwar erreicht, eine zum jetzigen Zeitpunkt bereits umsetzbare technische Lösung allerdings nicht. Für dieses Ziel sind weitere Entwicklungen nötig, die auf dem erfolgreichereren direkten Umwachsen beruhen sollten.

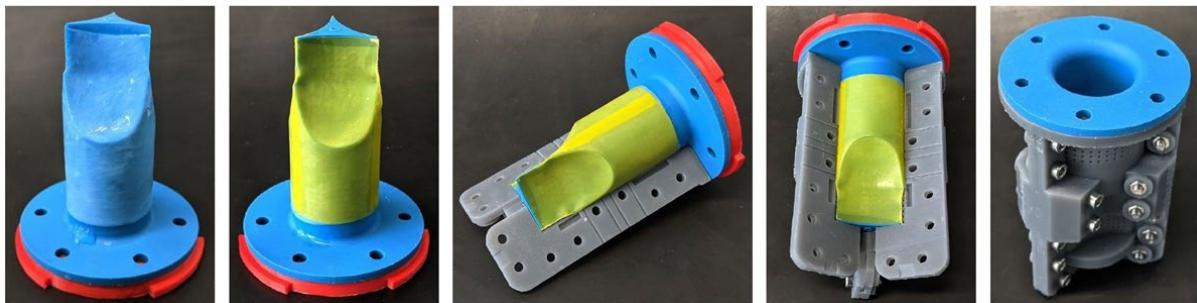
Das Ergebnis des Arbeitspakets machte eine Änderung bei der Bearbeitung von Arbeitspaket 6.3 erforderlich (siehe dort).

Anmerkung: weitere Bemühungen (nach und außerhalb der Förderung durch RESPONSE) zur Verbesserung des direkten Umwachsen eines Klappenstents mit bakterieller Nanocellulose in einem weiterentwickelten Bioreaktor brachten schließlich die gewünschten qualitativ sehr deutlichen Verbesserungen, die damals nicht erzielt werden konnten.

### **AP 3.2 Nahtlose Fügeverfahren für (ultra-)dünnes Perikard (MSBT)**

Die Abbildungen zeigen die Herstellung einer einteiligen, selbstragenden biologischen Komponente für eine Aortenklappenprothese. Als weiterer Effekt der Formung unter hohem Druck während der Vernetzung des Gewebes mit Glutaraldehyd ergibt sich eine deutlich geringere Gewebedicke, was zu einem geringeren Durchmesser des Gesamtsystems auf dem Katheter führt. Dieser Durchmesser ist ein wesentliches Kriterium für die

Leistungsfähigkeit der Methode. Je dünner und leichter handhabbar der Katheter ist, umso mehr PatientInnen können von der Methode profitieren.



Schrittweiser Zusammenbau der Model zum Vernetzen einer einteiligen Aortenklappe. Durch die Zwischenschicht aus Siebdruckgewebe (gelb) wird eine effektive Drainage des Perikards während der Vernetzung im Zusammenspiel mit dem hohen Druck der Silikon-Innenform (blau). Das Perikardgewebe ist auf dem Bild ganz links als aufgelegte transparente Schicht zu erkennen. Sowohl Perikard als auch das Siebgewebe weisen einen Überlapp auf, der zu einer dauerhaften Fügung des Gewebes mit sich selbst führt (einteilig!)



Als Ergebnis des Verfahrens erhält man eine einteilige, selbstragende biologische Klappenkomponente aus besonders dünnem porcinem Perikardgewebe. Mit einer stark reduzierten Anzahl an Nähten können Klappe und Stent zusammengeführt werden und der Prototyp als letztendliches Ziel des Vorhabens realisiert werden. Im mittleren Bild ist die Klappe zu sehen, rechts der Klappenschluss.

Es kann mit dem vorgestellten Konzept eine deutliche Reduktion der Anzahl der erforderlichen chirurgischen Knoten zur Fügung von Klappe und Stent erreicht werden, was sich in einer Erniedrigung der Herstellungskosten durch den geringeren Zeitbedarf für das manuelle Nähen niederschlägt.

#### **AP 4 Sealing-Konzepte zur Vermeidung paravalvulärer Leckagen**

##### **AP 4.5 Integration bakterieller Cellulose in eine konventionelle TAVI-Prothese für die Anwendung zur Abdichtung paravalvulärer Leckagen**

(MSBT)

Dass paravalvuläre Leckagen weitgehend vermieden werden, ist heute Grundvoraussetzung für eine marktfähige Aortenklappenprothese. Es existieren dementsprechend bereits viele Lösungen, so dass dieser Aspekt auch etwas aus dem engeren Fokus der neuesten Ent-

wicklungen gerückt ist. Im Hinblick auf die bakterielle Cellulose wurde im Berichtszeitraum der Schwerpunkt auf die Entwicklung der Prothese selbst gelegt und es konnten erste Prototypen zum weiteren Test an das IIB geliefert werden. Aus der Zielsetzung heraus, eine Innovation zu erreichen, wird deshalb der Schritt der Kombination zweier Materialien in einer Klappe (Klappe aus Perikard + Dichtung aus Cellulose) besser in der Weise verfolgt, dass nur ein Material in einer Prothese zum Einsatz kommt, im vorliegenden Arbeitspaket also eine Dichtung aus bakterieller Cellulose für eine Klappe aus bakterieller Cellulose.

Zugunsten der Verschiebung des Fokus auf die beschleunigte Entwicklung der Prothese selbst wurde das Arbeitspaket in der Entwicklung nach hinten verschoben. Eine Auswirkung auf die Erreichung der übergeordneten Ziele der Cellulose-TAVI und der Perikard-TAVI hatte dies nicht. Die Technologie zur Vermeidung von PVL wurde später zwischen den Varianten austauschbar.

#### **AP 4.6 Perikard zur Abdichtung der paravalvulären Leckage**

(MSBT)

Im Sinne einer klassischen Dichtung wurde in diesem Arbeitspaket eine solche u.a. als Faltenbalg aus Perikard entwickelt. Hierzu wird ein Perikardpatch auf einen 3D-gedruckten Formkörper mit Überlapp aufgelegt und anschließend mit Glutaraldehyd vernetzt. Erste Versuche haben gezeigt, dass die (relativ geringe) mechanische Stabilität der überlappenden Verbindung für diesen Zweck ausreicht, da in Umfangsrichtung keine Kräfte wirken. Im weiteren Verlauf des Projekts wurden neue Erkenntnisse zur Verbesserung der Verbindung (abgeleitet aus den neu hinzugekommenen Arbeitspaketen zu den Covered Stents) auch für diese Anwendung genutzt.

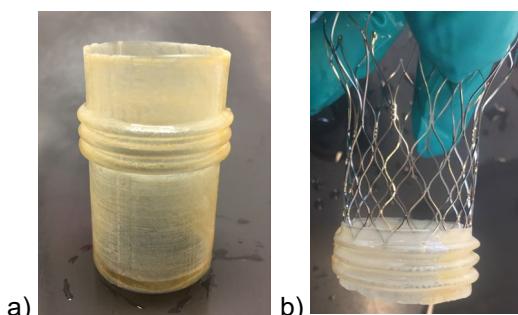


Abb. 1: a) 3D-geformtes Perikard in Form eines Faltenbalgs mit drei Wülsten zur Abdichtung paravalvulärer Leckagen b) Illustration der Funktion des Faltenbalgs anhand eines Klappenstents.

## AP 5 Entwicklung von Covered Stents mit Perikardhülle

### AP 5.2 + AP 5.3

(MSBT)

Es wurden Prototypen von Stents mit einer Hülle aus besonders dünnem Perikard realisiert werden. Der Schwerpunkt lag zunächst bei der Entwicklung einer Vorrichtung, die es durch spezielle Mikrohydraulik ermöglicht, die Vernetzung des Perikards unter hohem Druck (20 bar und mehr) direkt auf dem Stent durchzuführen (AP 5.2). Die erste Version der Apparatur wurde weiterentwickelt und war die Grundlage für das Arbeitspaket 5.3.

Über die ursprüngliche Zielsetzung hinaus wurden auch Prototypen von Covered Stents mit einer Hülle aus bakterieller Nanocellulose hergestellt. Dies hat sich angeboten, da beide Materialien im bisherigen Projekt bearbeitet wurden und wie beim Perikard auch bei der Nanocellulose die sehr positiven Ergebnisse von der TAVI zum Stent übertragen bzw. adaptiert wurden.

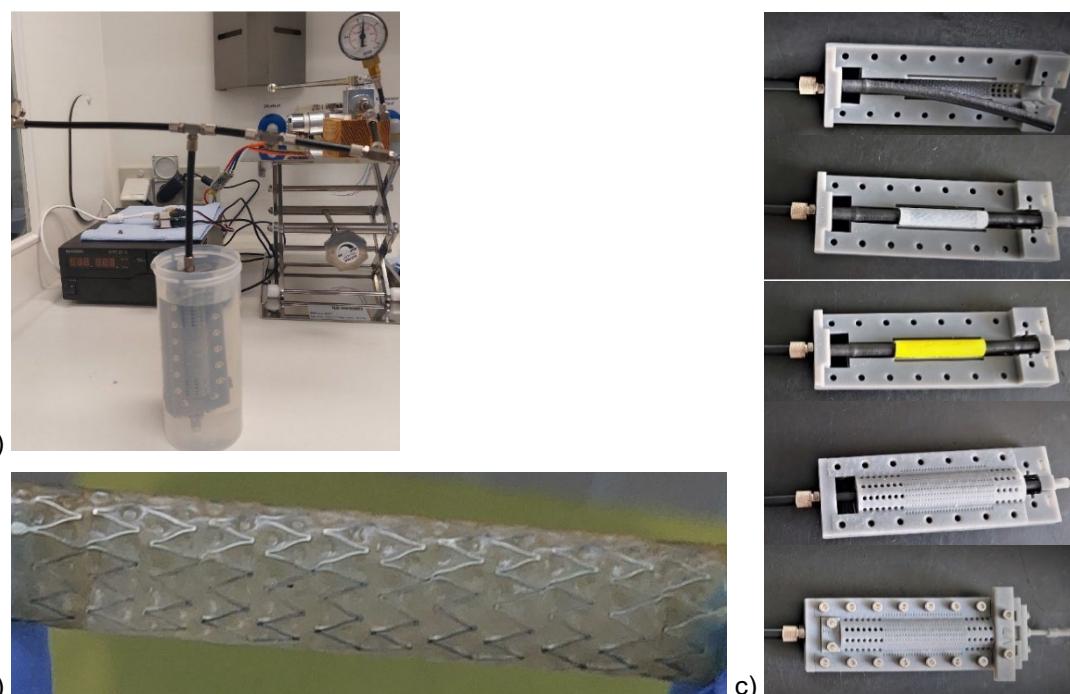


Abb. 2: a) „Mikrohydraulische“ Apparatur mit der Druckvernetzungseinheit, gefüllt mit Glutaraldehyd-Lösung, im Vordergrund b) Prototyp eines Stents mit Perikardhülle und c) Illustration des schichtweisen Aufbaus der Vernetzungseinheit mit dem hydraulisch expandierbaren Schlauch als innerstem Element (oben).

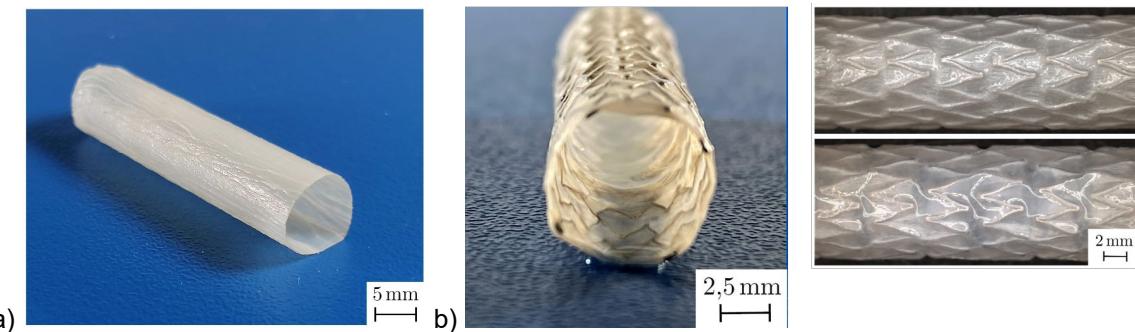


Abb. 2: a) Schlauch aus bakterieller Nanocellulose, erhalten durch dynamische Kultivierung in einem neuartigen Bioreaktor und b) Prototypen von Stents mit einer Hülle aus bakterieller Nanocellulose, ebenfalls mittels dynamischer Kultivierung der Cellulose direkt auf dem Stent erhalten.

#### **AP 6 Entwicklung und in vitro-Testung einer Transkatheter-Aortenklappenprothese**

##### **AP 6.3 Optimierung des Klappenstents zum Aufbau einer Transkatheter-Klappenprothese mit biologischen Komponenten aus bakterieller Nanocellulose und Prototypisierung**

(MSBT)

Dieses Arbeitspaket ist eng mit dem Paket 3.1 verknüpft. Wie bereits dort geschildert, konnte das Umwachsen des Stents mit bakterieller Cellulose in einem automatisierten Prozess bis zum Ende der Projektlaufzeit nicht realisiert werden. Bevor dies nicht der Fall war, erschien auch die Entwicklung einer neuen Geometrie des Stents nicht sinnvoll.

Diese Vorgehensweise schonte Ressourcen und vermied redundante Entwicklungen. Zum damaligen Zeitpunkt fehlte darüber hinaus das erfahrene Fachpersonal, sodass dieses Ziel erst nach Ende des Förderzeitraums erreicht wurde. Ein neues Design des Klappenstents für diesen Zweck fiel schließlich den wirtschaftlichen Rahmenbedingungen zum Opfer. Das wissenschaftliche Ziel und die Sicherung der Schutzrechte ist aber erfolgt.



## Schlussbericht

**Forschungsvorhaben 14**  
„Transkatheter Aorten- und Venenklappenprothesen“

**Teilvorhaben des Leibniz-Instituts für Polymerforschung  
Dresden e.V. „Oberflächenanalytik funktionalisierter  
Klappenmaterialien für Transkatheter Aorten- und  
Venenklappenprothesen“**

**FKZ 03ZZ0924D**

**Förderzeitraum 01.01.2019 – 31.12.2022**

im Unternehmen Region-Programm  
„Zwanzig20 – Partnerschaft für Innovation“  
des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt beim Autor.

**Verbundpartner:**

Antragsteller/Einrichtungen		Ansprechpartner	Hauptarbeitspunkt
<b>CORTRONIK GmbH Rostock</b>	COR	Dr. C. Momma, A. Hof	AP 1, 3, 4, 6
<b>Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Max Schaldach-Stiftungsprofessur für Biomedizinische Technik</b>	MSBT	Prof. Dr. B. Hensel, Dr. A. Rzany	AP 1,3,4,5,6
<b>Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V.</b>	IIB	Dr. M. Stiehm, Prof. Dr. K.-P. Schmitz, Dr. S. Kaule	AP 1, 3, 4, 5, 6
<b>Leibniz-Institut für Polymerforschung Dresden e.V. (IPF)</b>	IPF	Prof. Dr. C. Werner, Dr. M. Nitschke	AP 2
<b>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Herz-, Thorax, Transplantations- und Gefäßchirurgie</b>	MHH HTTG	Prof. Dr. A. Haverich, Dr. T. Schilling	AP 2, 6, 7
<b>Universitätsmedizin Rostock</b>			
Institut für Anatomie	ANAT UR	Prof. Dr. A. Wree, Dr. J. Keiler	AP 4
Institut für Biomedizinische Technik	IBMT	Dr. S. Illner, Prof. Dr. N. Grabow	AP 1, 2, 3, 4, 5, 6
Zentrum für Innere Medizin, Abt. Kardiologie	Kardio UR	Prof. Dr. H. Ince	AP 4, 6
In Kooperation mit Vivantes Kliniken im Friedrichshain und Am Urban Berlin, Klinik für Innere Medizin Kardiologie u. konservative Intensivmedizin			



## Inhalt

1. Aufgabenstellung.....	1
2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde.....	2
3. Planung und Ablauf des Vorhabens .....	2
4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde.....	2
5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen .....	4
6. Verwendung der Zuwendung und erzieltes Ergebnis.....	4
7. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises .....	4
8. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit.....	5
9. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans .....	5
10. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen .....	5
11. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse.....	5
12. Anhang zu Punkt 6 – Ausführliche Darstellung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ereignisse .....	6



## 1. Aufgabenstellung

Ziel des Forschungsvorhabens war die Entwicklung von Implantaten zur Therapie von Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems und hier insbesondere von Transkatheter Aorten- und Venenklappenprothesen. Durch eine breite Zusammenführung der Expertise unterschiedlicher Projektpartner sollten Synergieeffekte erschlossen und übergreifende Ansätze entwickelt werden. Das Teilvorhaben des Leibniz-Instituts für Polymerforschung Dresden (IPF) war dabei auf die Oberflächendiagnostik vorgegebener polymerer Aorten- und Venenklappenmaterialien gerichtet, speziell auf deren Veränderung im Ergebnis von Niederdruck-Plasmabehandlungen sowie auf die nachfolgende Verankerung funktionaler Dünnschichten.

Die nachstehende Grafik veranschaulicht das Konzept der teilvorhabenübergreifenden Forschungs- und Entwicklungsarbeiten sowie die Einordnung der hier berichteten Beiträge zur Oberflächenmodifizierung und Oberflächenanalytik in den Arbeitspaketen 2.2.-2.4.

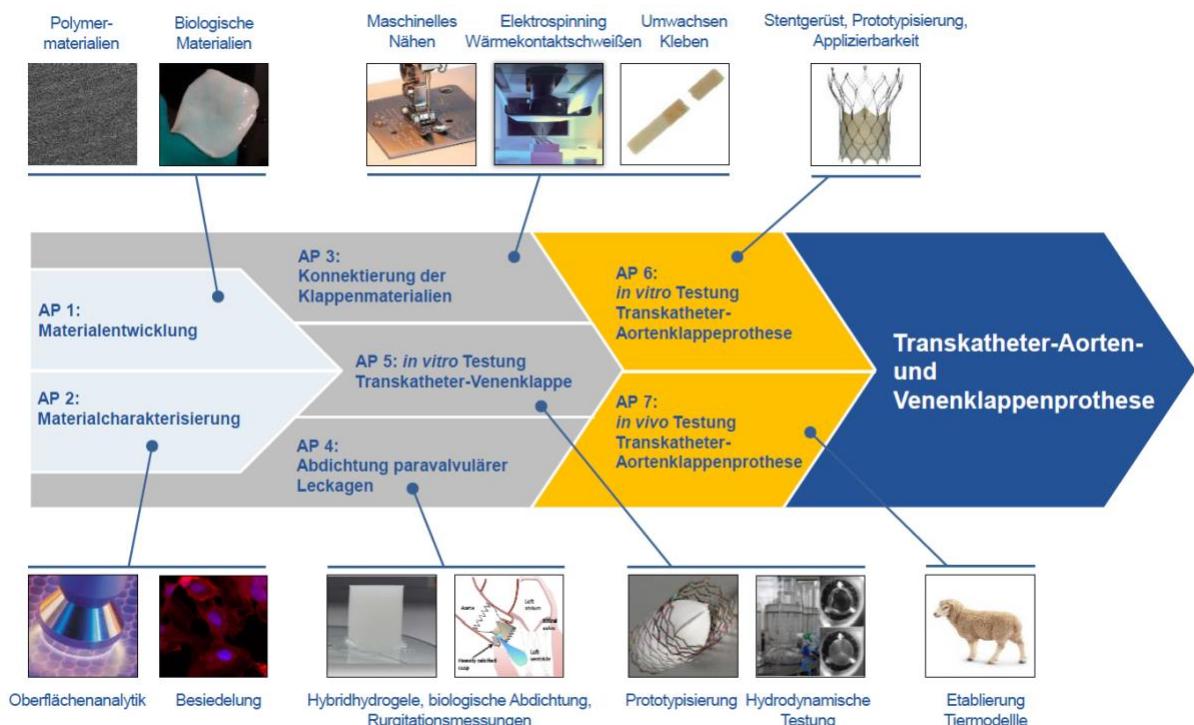


Abb. 1: Innovationskonzept für die Transkatheter Aorten- und Venenklappenprothese

## **2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde**

Die Bearbeitung des Teilvorhabens war auf die Oberflächenmodifizierung und Oberflächenanalytik polymerer Aorten- und Venenklappenmaterialien gerichtet, welche von den Verbundpartnern bereitgestellt wurden. Basierend auf einer sehr guten apparativen Ausstattung und einschlägigen Erfahrungen aus früheren Untersuchungen konnte die grundsätzliche Machbarkeit rasch nachgewiesen werden. Verzögerungen durch technisch bedingte Ausfälle zentraler Analytikmethoden aber auch durch pandemiebedingte Einschränkungen konnten mit entsprechenden Ressourcen bei Verbundpartnern kompensiert werden.

### **3. Planung und Ablauf des Vorhabens**

Die geplanten Arbeitspakete konnten erfolgreich bearbeitet werden. Der tatsächliche zeitliche Ablauf der Arbeitspakete nach Verlängerung des Teilvorhabens sowie nach pandemiebedingten Anpassungen ist im Folgenden dargestellt.

Tab. 1: Arbeitsplan für das Teilvorhaben des Leibniz-Instituts für Polymerforschung Dresden e.V. im Forschungsvorhaben 14, Markierung = Pandemiezeitraum

## ***Meilensteine im Berichtszeitraum***

Der Meilenstein zum Beitrag des Teilvorhabens IPF „MS1 Methode zur Oberflächenanalytik plasmaaktivierter Vliesstrukturen ist etabliert“ wurde wie geplant im Monat 12 und damit noch vor Beginn der pandemiebedingten Verzögerungen erreicht.

#### **4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde**

Die Niederdruck-Plasmaaktivierung von Polymermaterialien mit dem Ziel der Immobilisierung biofunktionaler Wirkstoffmoleküle war zum Zeitpunkt des Projektstarts bereits ein etabliertes Verfahren. Der Verbundpartner IPF verfügte dabei über eine langjährige Erfahrung aus vergleichbar gelagerten Studien sowie eine überdurchschnittliche Ausstattung. Dies betraf

sowohl die Plasmatechnik selbst und deren Anwendung als auch die erforderliche oberflächenselektive Diagnostik (XPS, ToF-SIMS, Kontaktwinkelgoniometrie, etc.).

Die im Rahmen des hier berichteten Teilvorhabens über den Stand der Technik hinausgehende Herausforderung bestand in den Besonderheiten der zu behandelnden Vliesmaterialien. Die vergleichsweise empfindlichen, hochporösen Strukturen erforderten eine speziell entwickelte Prozessführung bei der Plasmabehandlung. Bei der nachfolgenden Charakterisierung mit hochvakuumbasierten Analytikmethoden war eine Reihe von wissenschaftlichen Herausforderungen zu überwinden, die aus der großen effektiven Oberfläche der Vliesstruktur resultierten, aber auch aus der Tatsache, dass es sich um voluminöse Isolatoren mit einer besonders starken Tendenz zur Aufladung handelte.

## **5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen**

Bedingt durch die Art der Aufgabenstellung und deren Integration in das Gesamtvorhaben konzentrierte sich die Zusammenarbeit weitestgehend auf den Verbundpartner IBMT. Dieser stellte verschiedene Varianten der unmodifizierten Ausgangsmaterialien bereit und führte erste Versuche zur Niederdruck-Plasmabehandlung durch. Hierbei auftretende Probleme mit Elastizität und Formstabilität des behandelten Materials konnten überwunden werden indem dieser Arbeitsschritt an das IPF verlagert wurde, wo eine deutlich besser geeignete Apparatur zur Verfügung stand (vergl. Abschnitt 12). Im Gegenzug konnte ein längerfristiger, technisch bedingter Ausfall der XPS Analytik am IPF durch entsprechende Ressourcen am IBMT kompensiert werden.

## **6. Verwendung der Zuwendung und erzieltes Ergebnis**

Im Rahmen der Bearbeitung des Teilverhabens wurden die von Projektpartnern zugelieferten Materialien bezüglich ihrer initialen Oberflächeneigenschaften charakterisiert. Anschließend wurden Protokolle zur Aktivierung im Niederdruckplasma mit nachfolgender Immobilisierung biofunktionaler Wirkstoffmoleküle entwickelt. Eine spezielle Prozessführung ermöglichte die besonders schonende Behandlung der empfindlichen Vliesstrukturen. Zur umfassenden Charakterisierung der Effekte von Plasmaaktivierung, Sterilisation und Biofunktionalisierung wurden verschiedene, komplementäre Methoden zur Oberflächenanalytik etabliert und eingesetzt. Mit den hier berichteten Ergebnissen werden trotz zwischenzeitlich aufgetretener technischer und pandemiebedingter Probleme die ursprünglichen Ziele aus der Vorhabensbeschreibung erreicht.

## **7. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises**

Im Rahmen der Personalressourcen des Teilverhabens wurden eine wissenschaftliche Mitarbeiterin und aufgabenabhängig verschiedene Technikerinnen beschäftigt.

Dabei lag die Entwicklung der Versuchsstrategie sowie die Durchführung und Auswertung oberflächenanalytischer Messungen mittels XPS und ToF-SIMS im Verantwortungsbereich der wissenschaftlichen Mitarbeiterin. Diese wurde durch die technischen Mitarbeiterinnen bei der umfangreichen und anspruchsvollen Probenpräparation, der experimentellen Umsetzung der Sterilisierungsexperimente sowie bei den Experimenten zur Immobilisierung biofunktionaler Wirkstoffmoleküle unterstützt.

## **8. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit**

Die dem Teilvorhaben des IPF zuzuordnenden Arbeitspakete 2.2 bis 2.4 zur Oberflächenmodifizierung und Charakterisierung der Aorten- und Venenklappenmaterialien stellten einen wichtigen und damit notwendigen Beitrag zur Umsetzung des Gesamtkonzepts gemäß Abbildung 1 dar. Die speziellen Eigenschaften der hier zu untersuchenden Vliesmaterialien führten zu besonderen Herausforderungen sowohl bei der Plasmaaktivierung als auch bei der Oberflächenanalyse. In diesem Sinne war der vorgesehene Umfang des Teilvorhabens mit seinem technisch anspruchsvollen Lösungsansatz angemessen.

## **9. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans**

Im Rahmen des Teilvorhabens wurden Strategien zur Niederdruckplasmabehandlung von Vliesmaterialien mit nachfolgender Immobilisierung biofunktionaler Wirkstoffmoleküle entwickelt und Analyseverfahren für die einzelnen Verfahrensschritte (Plasmaaktivierung, Sterilisation, Biofunktionalisierung) etabliert. Die wissenschaftliche Verwertung der gewonnenen Erkenntnisse erfolgt neben der Verwendung für die unmittelbaren Projektziele bei den Verbundpartnern durch Nutzung für benachbarte Fragestellungen und Applikationsfelder. Dies betrifft insbesondere die Niederdruckplasma-basierte Oberflächenfunktionalisierung und Oberfächendiagnostik hochporöser polymerer Strukturen wie sie regelmäßig für die Entwicklung von Scaffold-Materialien etwa im Tissue Engineering gefordert wird.

## **10. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen**

Der Literaturbestand zur Immobilisierung (bio-)funktionaler Wirkstoffmoleküle auf polymeren Oberflächen wächst kontinuierlich. Neuere Arbeiten zu den speziellen, hier untersuchten Systemen sind den Autoren zwischenzeitlich nicht bekannt geworden.

## **11. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse**

### ***Publikationen im Berichtszeitraum***

Keine.

## 12. Anhang zu Punkt 6 – Ausführliche Darstellung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ereignisse

### AP 2 Behandlung und Charakterisierung der Aorten- und Venenklappenmaterialien

#### AP 2.2 Oberflächendiagnostik polymerer Aorten- oder Venenklappenmaterialien: Aktivierung im Niederdruckplasma (IPF)

Vorbereitend wurde zunächst der Einsatz verschiedener oberflächenanalytischer Verfahren wie Röntgen-Photoelektronenspektroskopie (XPS) und Flugzeitsekundärionenmassenspektrometrie (ToF-SIMS) bezogen auf die spezifischen Materialsysteme des Projektes sowie die zu erwartenden analytischen Fragestellungen getestet und etabliert. Die genannten Verfahren besitzen grundsätzlich die nötige Empfindlichkeit und Oberflächenselektivität. Besondere Herausforderungen erwachsen jedoch aus der Morphologie der Vliesstruktur sowie der Tatsache, dass es sich bei den Proben um vergleichsweise voluminöse Isolatoren handelt, die unter der Messung zu starker Aufladung neigen.

Vom Projektpartner IBMT wurde eine Auswahl noch unmodifizierter Klappenmaterialien zur Verfügung gestellt. Diese bereits in Form von Vlies vorliegenden elektrogesponnenen Proben basierten auf Polylactid (PLLA) bzw. auf einem kommerziellen thermoplastischen Elastomer (Chronosil) als wesentlicher Bestandteil von Kompositen bzw. von Core-Shell Filamenten. Die ursprüngliche Idee, die relevanten Klappenmaterialien für vorangestellte Screening-Versuche als wenige 10 Nanometer starke Modellschichten auf leitfähigen Substraten zu präparieren, war zumindest für die letztere Materialklasse erschwert bzw. nicht möglich. In der Konsequenz wurde versucht die jeweilige Oberflächenchemie vor/nach Plasmaaktivierung und perspektivisch auch eine immobilisierte Proteinschicht unmittelbar auf der Vliesstruktur nachzuweisen. Dies gelang letztlich sowohl im Fall der XPS als auch der ToF-SIMS. Es erwies sich, dass für die typischen analytischen Fragestellungen des Projektes XPS die einfachere und direktere Methode sein würde. Die Stärke der ToF-SIMS bestand in einer höheren Aussagekraft bei der stofflichen Differenzierung immobilisierter Proteinschichten bei gleichzeitig höherer Oberflächenselektivität.

Die erhaltenen XPS Spektren der unmodifizierten Klappenmaterialien zeigten grundsätzlich die jeweils erwartete Oberflächenchemie. Störende Präparationsartefakte bzw. Verunreinigungen bedingt durch die Herstellungstechnologie (Elektrospinning) wurden ausgeschlossen. Im Fall der Chronosil-basierten Systeme wurde die konkrete (vom Hersteller nicht offengelegte) Zusammensetzung erkennbar, was potenziell eine wesentliche Information für die spätere Optimierung der Proteinimmobilisierung darstellte.

Die für das Arbeitspaket gesetzten Ziele wurden mit der grundsätzlichen Etablierung relevanter Analytikmethoden an den spezifischen Materialsystemen des Projektes erreicht. Die vom Verbundpartner IBMT nach Projektstart entwickelten und gefertigten, noch unmodifizierten Basismaterialien lagen am IPF erst relativ spät vor. Das Projektziel im Sinne von MS1

(Etablierung von Analytikmethoden) wurde dadurch nicht beeinträchtigt. Die darüber hinaus im AP 2.2 vorgesehene Analytik plasmaaktivierter und funktionalisierter Proben verzögerte sich jedoch bezogen auf die ursprüngliche Planung. Die verbleibenden Arbeiten konnten letztlich ohne nachteilige Auswirkungen über einen längeren Zeitraum gestreckt und damit parallel zu AP 2.3 durchgeführt werden.

### **AP 2.3 Oberflächendiagnostik polymerer Aorten- oder Venenklappenmaterialien: Einfluss von Sterilisierungsverfahren (IPF)**

Mit der Oberflächenanalytik plasmaaktivierter PLLA und Chronosil-Proben wurden zunächst Überhänge aus AP 2.2 aufgeholt. Hierzu wurden verschiedene Varianten einer Sauerstoff-Plasmabehandlung zuerst beim Verbundpartner IBMT und später auf der aufwendigeren Apparatur am IPF realisiert und miteinander verglichen. Zunächst beobachtete Schädigungen der Vliesmaterialien bzgl. Elastizität und Formstabilität konnten durch eine am IPF entwickelte ‚remote‘ Geometrie bei der Plasmaexposition (d. h. weitgehender Ausschluss der Vakuum-UV-Strahlung) vermieden werden.

Die Abbildung 2 verdeutlicht diese Vorgehensweise. Die Plasmaexposition erfolgt in einem Probenhalter der nur einen ‚diffusiven‘ Zutritt aktivierter Spezies aus dem Plasma erlaubt, jedoch keinen direkten Einfall hochenergetischer VUV-Photonen auf die Materialoberfläche.

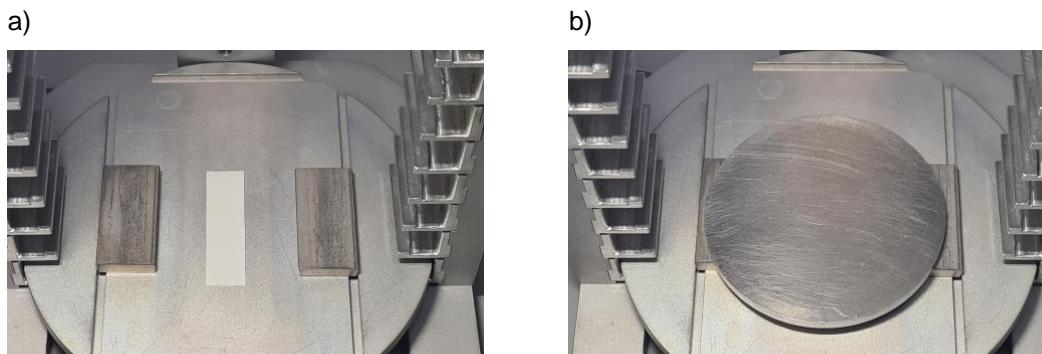


Abb. 2: PLLA-Vlies in der Niederdruck-Plasmaapparatur auf einem leitfähigen, geerdeten Probenträger mit zusätzlicher Abschirmung (links vor, rechts nach Montage). Die hier dargestellte Perspektive aus Richtung der Plasmaquelle verdeutlicht die Beschränkung der Plasmawirkung auf solche aktivierten Spezies aus dem angeregten Plasmavolumen, die den Ort der Probe indirekt über einen seitlichen Spalt wählbarer Größe erreichen können („remote“ Geometrie). Vorder- und Rückseite des Materials wurden dabei in zwei aufeinanderfolgenden Durchgängen behandelt.

Im Ergebnis stand eine schonende und gleichzeitig effektive Aktivierung der empfindlichen Vliesmaterialien. Das Vlies bleibt elastisch und formstabil, während die gesamte poröse Struktur die angestrebte Oberflächenmodifizierung erhält. Abbildung 3 zeigt exemplarisch die Wirkung. Wässrige Medien durchdringen nach Plasmaexposition das zuvor wasser-abweisende Vlies und erlauben die Umsetzung gelöster Substanzen mit reaktiven Gruppen

an der aktivierte Oberfläche als notwendige Voraussetzung für nachfolgende Prozess-Schritte.

Für die Oberflächenmodifizierung der Vliesmaterialien wurde in der Folge durchweg die Niederdruck-Plasmaanlage am IPF genutzt. Auf die unter AP 2.1 eigentlich angestrebte aber für die Projektziele nicht zwingend nötige Übertragung der Plasmaaktivierung auf die technisch einfachere Apparatur beim Kooperationspartner IBMT konnte verzichtet werden.



Abb. 3: Visualisierung des Plasmabehandlungseffektes an einem PLLA-Vlies (links vor, rechts nach Behandlung): Wässrige Medien durchdringen nach Plasmaexposition die zuvor wasserabweisende poröse Vliesstruktur vollständig und erlauben die Umsetzung gelöster Substanzen mit reaktiven Gruppen an der aktivierte Oberfläche.

Der schwerpunktmaßig unter AP 2.3 vorgesehene Nachweis der Sterilisierbarkeit plasmaaktivierter Vliesmaterialien wurde unter den Einschränkungen der Corona-Pandemie und bei entsprechend reduzierter Verfügbarkeit von Spezial-Laboren und zentralen Ressourcen erfolgreich mit dem hauseigenen Elektronenstrahl am IPF geführt.

Als flexible Reaktion auf diese und weitere pandemiebedingte Einschränkungen wurden einzelne, dafür geeignete Inhalte aus AP 2.4 vorgezogen. Dies betraf insbesondere die Entwicklung von Protokollen zur Proteinimmobilisierung. An den aktivierte Proben wurden Vorversuche zur Immobilisierung durchgeführt. Im Ergebnis von Tests mit unterschiedlichen Protokollen konnte die grundsätzliche Machbarkeit über eine XPS Analyse nachgewiesen werden. Exemplarische Spektren aus dieser Untersuchung werden im Schlussbericht zu AP 2.1 des Verbundpartners IBMT (FKZ 03ZZ0924A) gezeigt.

**AP 2.4 Oberflächendiagnostik polymerer Aorten- oder Venenklappenmaterialien: Verankerung funktionaler Beschichtungen (IPF)** Die bereits unter AP 2.3 begonnene Entwicklung und vergleichende Bewertung von Protokollen zur Proteinimmobilisierung auf plasmaaktivierten Vliesmaterialien wurde fortgeführt. Im Sinne einer ohnehin gebotenen Straffung der experimentellen Vorgehensweise konnte wie bereits unter AP 2.2 auf die Untersuchung von Modelloberflächen als Zwischenschritt ohne nennenswerte Nachteile verzichtet werden

Wegen eingeschränkter Verfügbarkeit der XPS wurde für den Nachweis der Proteinanbindung zunächst auf ToF-SIMS Analysen zurückgegriffen. Die im Vergleich zur XPS höhere

Nachweisempfindlichkeit steht einer weitaus indirekteren Information in den erhaltenen Spektren gegenüber. Um diese für eine systematische Bewertung zu erschließen wurde eine Hauptkomponentenanalyse (Principal Component Analysis, PCA) etabliert. Abbildung 4 zeigt ein exemplarisches Beispiel.

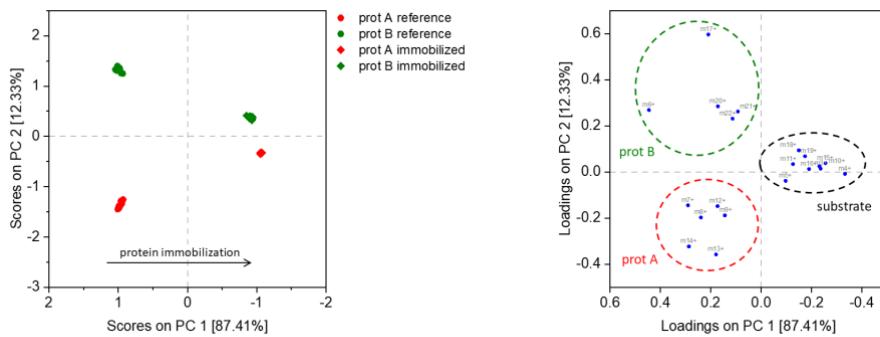


Abb. 4: Hauptkomponentenanalyse von ToF-SIMS Spektren für die Immobilisierung zweier Modellproteine (BSA, Lys) auf PLLA Vlies. Der Score-Plot (links) differenziert einerseits die zwei Proteinstrukturen voneinander (PC2) und andererseits reine Proteinproben von immobilisierten Proteinschichten (PC1). Die Darstellung der zugehörigen Loadings (rechts) verdeutlicht wie einzelne Signale aus den Spektren zu den Hauptkomponenten PC1 und PC2 beitragen. Diese gruppieren sich in proteinspezifische Signale welche jeweils in einem der beiden Proteine dominieren und in markante Signale des PLLA-Substrats nach Immobilisierung.

Die Stärke der Hauptkomponentenanalyse von ToF-SIMS Daten lag in der Möglichkeit zur Unterscheidung verschiedener Proteine nach Immobilisierung auf der Oberfläche. Auch ein potenzieller Abbau nach Sterilisierung im Elektronenstrahl konnte auf diesem Wege beurteilt werden. Die Tatsache, dass die Messung als Scan über ein bestimmtes Probenareal ausgeführt wird erlaubt zudem die unmittelbare Visualisierung der lateralen Homogenität des immobilisierten Moleküls auf einer Mikrometerskala (hier nicht gezeigt).

Ergänzend zu den ToF-SIMS Untersuchungen konnten die zunächst zurückgestellten XPS Analysen mit einem zwischenzeitlich beim Verbundpartner IBMT neu angeschafften Gerät noch vor Projektabschluss nachgeholt werden. Die im Schlussbericht zu AP 2.1 des Verbundpartners IBMT (FKZ 03ZZ0924A) gezeigten Resultate sind insofern komplementär zur ToF-SIMS Analyse als hier ein für die übergreifende Interpretation wertvoller semiquantitativer Vergleich der angebundenen Proteinmenge im Ergebnis verschiedener Aktivierungsprotokolle möglich ist.





## Schlussbericht

### Forschungsvorhaben 14

„Transkatheter Aorten- und Venenklappenprothesen“

**Teilvorhaben „Besiedlung, Hämokompatibilität und in vivo Evaluation von Transkatheter Aorten- und Venenklappenprothesen“**

**FKZ 03ZZ0924E**

**Förderzeitraum 1.1.2019 – 31.12.2022**

im Unternehmen Region-Programm  
„Zwanzig20 – Partnerschaft für Innovation“  
des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt beim Autor.

Verbundpartner:

Antragsteller/Einrichtungen		Ansprechpartner	Hauptarbeitspunkt
CORTRONIK GmbH Rostock	COR	Dr. C. Momma, A. Hof	AP 1, 3, 4, 6
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Max Schaldach-Stiftungsprofessur für Biomedizinische Technik	MSBT	Prof. Dr. B. Hensel, Dr. A. Rzany	AP 1,3,4,5,6
Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V.	IIB	Dr. M. Stiehm, Prof. Dr. K.-P. Schmitz, Dr. S. Kaule	AP 1, 3, 4, 5, 6
Leibniz-Institut für Polymerforschung Dresden e.V. (IPF)	IPF	Prof. Dr. C. Werner, Dr. M. Nitschke	AP 2
Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Herz-, Thorax, MHH Transplantations- und HTTG Gefäßchirurgie		Prof. Dr. A. Haverich	AP 2, 6, 7
Universitätsmedizin Rostock			
Institut für Anatomie	ANAT UR	Prof. Dr. A. Wree, Dr. J. Keiler	AP 4
Institut für Biomedizinische Technik	IBMT	Dr. S. Illner, Prof. Dr. N. Grabow	AP 1, 2, 3, 4, 5, 6
Zentrum für Innere Medizin, Abt. Kardiologie	Kardio UR	Prof. Dr. H. Ince	AP 4, 6
In Kooperation mit			

Vivantes Kliniken im Friedrichshain  
und Am Urban Berlin,  
Klinik für Innere Medizin Kardiologie  
u. konservative Intensivmedizin

---

## Inhalt

1. Aufgabenstellung .....	1
2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde .....	1
3. Planung und Ablauf des Vorhabens .....	2
Meilesteine im Berichtszeitraum .....	3
4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde .....	4
5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen.....	6
6. Verwendung der Zuwendung und erzieltes Ergebnis .....	6
7. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises.....	7
8. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit.....	7
9. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans .....	8
10. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen.....	8
11. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse.....	9
12. Anhang zu Punkt 6 – Ausführliche Darstellung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ereignisse .....	11



## 1. Aufgabenstellung

Das übergeordnete Ziel des Forschungsvorhabens stellt die Entwicklung von Implantaten für die Therapie von Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems des alternden Menschen dar. Im Speziellen befasst sich das Vorhaben mit der vom Konsortium und dem RESPONSE-Beirat priorisierten Entwicklung von Transkatheter-Aortenklappen. Durch die Zusammenführung der Expertise und den Erfahrungen der Projektpartner werden übergreifende Ansätze entwickelt. Die Synergieeffekte spiegeln sich in übergeordneten Plattformentwicklungen wider, welche aufbauend auf den Forschungsvorhaben 2 und 4 präzisiert wurden.

Die Synergieeffekte beinhalten:

- Identifikation und Entwicklung von artifiziellen und biologischen Klappenmaterialien für die Aortenklappen- bzw. Venenklappenprothese
- Modifikation von Klappenmaterialien
- Optimierung des Fügeverfahrens von Aorten- bzw. Venenklappe und Stent.

Das Forschungsvorhaben 14 fokussiert die Aortenklappen und richtet sich in allen Parametern, wie physiologische Belastung, Zellbesiedlung und mechanische Auslegung nach der nativen Aortenklappe. Die dauerhafte Funktionalität der Prothesen ist für den zukünftigen Einsatz auch bei jüngeren Patienten von höchster Bedeutung, um risikoreiche, belastende und kostenintensive Wiederholungseingriffe zu vermeiden. Für die aktuell verfügbaren transkatheterbasierten Modelle ebenso wie für konventionelle biologische Aortenklappenprothesen, die aus glutaraldehydfixiertem porcinen oder bovinen Perikard bestehen, ist bekannt, dass nach 15-20 Jahren eine kalzifizierende Degeneration einsetzt. Es ist daher zu erwarten, dass sich zahlreiche der mit Transkatheter-Herzkloppenprothesen versorgten Patienten zukünftig einem Wiederholungseingriff unterziehen müssen. Aufgabe dieses Teilvorhabens ist es ein biologisches oder synthetisches Material zu finden/ entwickeln, welches eine regenerative Klappenprothese ermöglichen soll.

## 2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Bei dem hier berichteten Vorhaben werden sowohl externe als auch interne Voraussetzungen berücksichtigt, die die Rahmenbedingungen definieren.

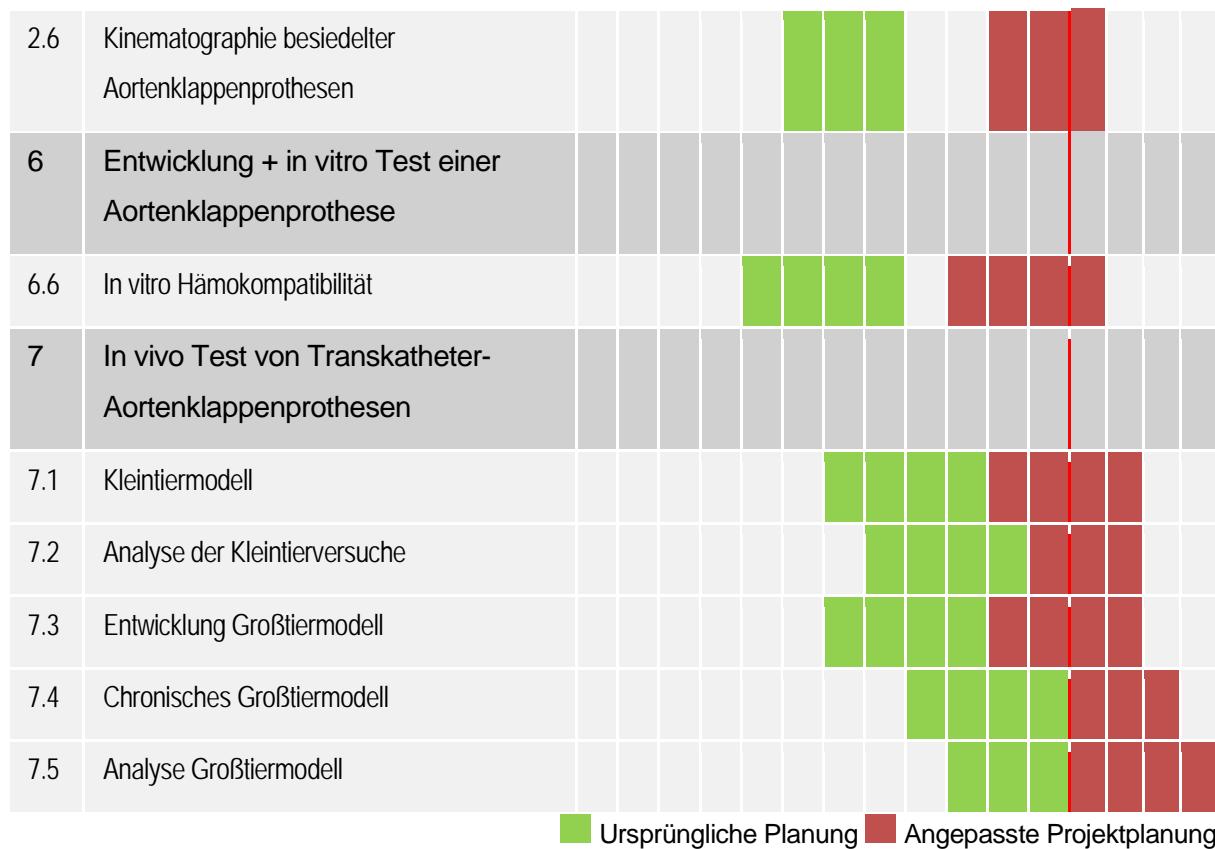
Externe Voraussetzungen umfassen den bekannten demographischen Wandel, der mit einer alternden Bevölkerung einhergeht und einen steigenden Bedarf an Implantaten zur Folge hat. Zudem gibt es einen Trend zur zunehmenden interventionellen Applikation von Aortenklappenprothesen (TAVI) im Vergleich zur abnehmenden Fallzahl der konventionell-chirurgisch implantierten Grafts. Dieser erhöhte Bedarf an TAVI bedingt eine immer frühere Verwendung dieser Klappen auch bei Patienten, die jünger als 70 Jahre sind. Damit steigt die Gefahr einer kalzifizierenden Degeneration der Klappenprothesen und damit die Notwendigkeit

eines erneuten Klappenersatzes. Regenerative TAVI würden durch den Patienten nahezu vollständig in körpereigenes Gewebe umgewandelt. Damit wird die Hoffnung verknüpft, im Verlauf auf Wiederholungseingriffe aufgrund von degeneriertem Klappenmaterial verzichten zu können. Als interne Voraussetzungen sind die Einflussfaktoren des RESPONSE-Konsortiums zu beachten. Ein wichtiger Aspekt ist die Beteiligung einer Vielzahl von Industrieunternehmen, die ein Interesse an den marktfähigen Innovationen von RESPONSE haben. Der Konsortialpartner CORTRONIK bringt umfangreiche klinische Erfahrung in der interventionellen Implantation von Transkatheterherzklappen und versorgt das Teilvorhaben mit Stents. Mit dem IBMT in Rostock, das über eine langjährige Erfahrung im Bereich der elektrogesponnen Polymerscaffolds verfügt, steht ein starker Kooperationspartner zur Verfügung, der die HTTG-Forschung mit regenerativen Polymerfaserkonstrukten versorgt. Darüber hinaus ist die Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover weltweit führend in der Entwicklung und klinischen Anwendung von regenerativen Herzklappenprothesen auf Basis von humanen Spenderklappen.

### 3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Im Teilvorhaben sollte die Machbarkeit von regenerativen Transkatheterherzklappenprothesen erprobt werden. Hierzu wurden zunächst in vitro Herzklappenprothesen auf Basis von Stents der Firma Cortronik unter Verwendung von regenerativen, biologischen oder synthetischen Klappentaschen getestet. Neben der Besiedelung der zellfreien Strukturen sollte auch die Hämodynamik der Prothesen untersucht werden. In geeigneten in vitro Versuchen sollten Hinweise auf die zu erwartende Hämokompatibilität der Substrate gefunden werden. Und schließlich sollten die Klappenprothesen in Tiermodellen getestet werden. Der zeitliche Ablauf der Arbeitspakete hat sich im Vergleich zur ursprünglichen Planung durch die Verzögerungen und Hindernisse, die durch die COVID19-Pandemie in den Jahren 2020 und 2021 verändert. Die folgende Darstellung bildet die Projektplanung unter Berücksichtigung der pandemiebedingten Verzögerungen ab.

		2019	2020	2021	2022
AP	Beschreibung			Einschränkungen	
2	Behandlung + Charakterisierung der Klappenmaterialien				
2.5	Besiedelung von polymerbasierten Klappenprothesenprototypen				



### **Meilensteine im Berichtszeitraum**

<b>MS 5 Evaluierung chirurgischer Konzepte zur in vivo Untersuchung</b>	
24	<p>Etablierung einer chirurgischen Methode zur Verankerung von stentbasierten, nahtlos-implantierbaren Aortenklappen am Aortenannulus</p> <p>Entscheidungspunkt: Abhängig davon, ob es gelingt, eine für die Versuchstiere schonende und dennoch effektive und gut reproduzierbare Methode zur Versteifung des Aortenannulus zu entwickeln, würden im AP 7.4 entweder stentbasierte oder auf Nahtring basierte Aortenklappenprototypen aus innovativen Klappenmaterialien implantiert.</p> <p>Beitrag des Teilvorhabens: Entwicklung und Validierung von chirurgischen Konzepten zur in vivo Untersuchung von Klappenprothesenprototypen</p>

#### 4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Seit mehreren Jahrzehnten sind xenogene Biomaterialien das Material der Wahl als flexible biologische Klappenmaterialien sowohl im Bereich der SAVR (Surgical Aortic Valve Replacement) als auch bei der TAVR (Trans Aortic Valve Replacement). Im Bereich der Dichtung werden von diversen Klappensystemen bereits gewirkte und gewebte Polymere zusätzlich eingesetzt. Für die erste Generation kommerziell vermarkter Transkatheter-Aortenklappen, wie z.B. bei der CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) und der Edwards Sapien (Edwards Lifescience, Irvine, CA, USA) wurden jedoch Dichtungsmaterialien als auch das Klappenmaterial aus xenogenen Biomaterialien eingesetzt.

Aktuelle Transkatheter-Aortenklappenprothesen zeigen insbesondere hinsichtlich der Qualität, Verfügbarkeit und Dauerhaltbarkeit des verarbeiteten Perikards als Klappenmaterial noch Optimierungspotenzial. Internationale Arbeitsgruppen und Firmen arbeiten daher an Werkstoffen und Verarbeitungsmethoden, um Perikard als Aortenklappenmaterial zu ersetzen.

Der Einsatz synthetischer Polymere als Klappenmaterial der Herzklappenprothesen wird seit Jahren intensiv international untersucht [1]. Die Ansätze basieren dabei hauptsächlich auf drei Polymerklassen: Polysiloxane [2], PTFE [3] und Polyurethane [4,5]. Aber auch andere Polymere wie Styrol-Isopren-Butadien-Styrol-Polymer (SIBS) [6] oder Ethylen-Propylen-Kautschuk (EPR) [7] werden verwendet. In den letzten Jahren wurden verstärkt auch degradierbare Polymere für Tissue-Engineering-Ansätze verfolgt. Das Ziel ist es dabei, das Ersatzmaterial in vitro mit Zellen zu besiedeln, um auf diesem Weg ein funktionelles bioartifizielles Gewebe zu erzeugen, das weitestgehend dem Gewebe des Zielorganismus entspricht und damit immunologisch inert sein soll [8]. Bei Betrachtung regenerativer Ansätze, ist die Erzeugung fibrillärer Strukturen ein Hauptansatz in der Fertigung und das Elektrospinning ein hierzu häufig eingesetztes Verfahren [9,10]. Die Technische Universität Eindhoven entwickelt im Rahmen des Projekts „ImaValve“ eine regenerationsfähige Transkatheter-Aortenklappenprothese basierend auf einem elektrogesponnenen Nanofaservlies. Zusammen mit dem Unternehmen Xeltis (Zürich, Schweiz) hat diese Arbeitsgruppe ein Nanofaservlies aus einem absorbierbaren Polyester-basierten Ureido-Pyrimidinon entwickelt, das in ein Stentgerüst eingenäht wird [11]. Xeltis entwickelt ein chirurgisches Konzept ohne Stent zur Regeneration der gesamten Aortenwurzel. Ein Implantat für die Pulmonalklappe wird bereits in klinischen Studien an pädiatrischen Patienten getestet, das Implantat für die Aortenklappe befindet sich in präklinischen Versuchen [12]. Das Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik in Stuttgart arbeitet an einem Tissue-Engineering basierten Ansatz eines Nanofaservlieses für Herzklappenmaterialien. Es wurde ein Nanofaservlies aus Poly(ethylenglykol)dimethylacrylat und Poly(L-Lactid) entwickelt, welches mit valvulären Endothel- sowie Interstitialzellen besiedelt wird [13]. Neben den vorgestellten regenerativen Ansätzen wird auch der Einsatz permanenter Polymere verfolgt. Es existieren dabei nur wenige Arbeiten, die auf Nanofaservliesstrukturen basieren [14]. Bisher erprobte Prototypen

werden weitestgehend durch klassische Verarbeitungstechnologien wie Formpressen, Dipcoating oder durch Tröpfchenabscheidung hergestellt [15]. Ein weiterer Ansatz, Perikard als Herzklappenmaterial zu ersetzen, wird vom University City College London verfolgt. Bei der TRISKELE Herzklappenprothese besteht das Klappenmaterial aus Polyhedral-oligomeren-Silsesquioxan Nanopartikeln, die in eine Polycarbonat-basierte Polyurethanfolie inkorporiert sind. Das Polymer wird in einem Mikro-Tröpfchen-Prozess auf eine dreidimensionale Form sowie einen Stentrahmen aus Nitinol-Draht abgeschieden [16,17]. Eine weitere Materialklasse entsteht durch ein innovatives Verfahren, bei dem das porcine Perikard zunächst mechanisch zerkleinert und homogenisiert wird. Aus dem entstehenden Homogenisat lässt sich durch verschiedene Verfahren anschließend sowohl schwammartiges und offenporiges Material, als auch sehr homogene Perikardpatches herstellen, die das Originalperikard ersetzen können, dabei aber das Problem der Stück-Individualität von aus der Natur gewonnenen Biomaterialien umgeht. Als weitere wichtige innovative Materialklasse ist die bakteriell erzeugte Zellulose zu nennen. So wird in den letzten Jahren der Einsatz dieser bakteriellen Zellulose vermehrt bei Implantaten im Sinne einer biokompatiblen, passiven Beschichtung erforscht, z.B. im Bereich der Herzschrittmacher [18]. Die Zellulose ist aufgrund ihrer Haltbarkeit und der geringen Entzündungsreaktion *in vivo* als Material sehr gut für Implantatanwendungen geeignet [19]. An dieser Stelle sei angemerkt, dass die Verwendung von prozessiertem Perikard ebenso wie von bakterieller Zellulose als Materialien für Klappenersatzimplantate nach unserer Kenntnis in keiner anderen Arbeitsgruppe verfolgt wird.

- [1] Bezuidenhout D, Williams DF, Zilla P. Polymeric heart valves for surgical implantation, catheter-based technologies and heart assist devices. *Biomaterials* 2015;36:6–25.
- [2] Gerring EL, Bellhouse BJ, Bellhouse FH, Haworth WS. Long term animal trials of the Oxford aortic/pulmonary valve prosthesis without anticoagulants. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1974;20 B:703–707. 12
- [3] Ando M, Takahashi Y. Ten-year experience with handmade trileaflet polytetrafluoroethylene valved conduit used for pulmonary reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:124–131.
- [4] Rahmani B, Tzamtzis S, Ghanbari H, et al. Manufacturing and hydrodynamic assessment of a novel aortic valve made of a new nanocomposite polymer. *J Biomech* 2012;45:1205e11.
- [5] Kütting M, Roggenkamp J, Urban U, et al. Polyurethane heart valves: past, present and future. *Expert Rev Med Devices* 2011;8:227–233.
- [6] Claiborne TE, Sheriff J, Kütting M, et al. In vitro evaluation of a novel hemodynamically optimized trileaflet polymer-ic prosthetic heart valve. *J Biomech Eng* 2013;135:021021.
- [7] Cacciola G, Peters GW, Baaijens FP. A synthetic fiber-reinforced stentless heart valve. *J Biomech* 2000;33:653e8.
- [8] Capulli AK, MacQueen LA, Sheehy SP, et al. Fibrous scaffolds for building hearts and heart parts. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;96:83–102.
- [9] Cheung DY, Duan B and Butcher JT. Current progress in tissue engineering of heart valves: multiscale problems, multiscale solutions. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2015; 15: 1155–1172.
- [10] Capulli AK, MacQueen LA, Sheehy SP, et al. Fibrous scaffolds for building hearts and heart parts. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;96:83–102.
- [11] Bouten CVC, Dankers PYW. The living (from the) dead. *International Innovation* 2016.

- [12] Xeltis. Xeltis 2-year feasibility clinical trial data of a novel bioabsorbable vascular graft in modified Fontan procedure: mid-term results 2016.
- [13] Hinderer S, Seifert J, Votteler M, et al. Engineering of a bio-functionalized hybrid off-the-shelf heart valve. *Biomaterials* 2014; 35: 2130–2139.
- [14] Puperi DS, Kishan A, Puniske ZE, et al. Electrospun Polyurethane and Hydrogel Composite Scaffolds as Biomechanical Mimics for Aortic Valve Tissue Engineering. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2016;2:1546–1558.
- [15] Bezuidenhout D, Williams DF, Zilla P. Polymeric heart valves for surgical implantation, catheter-based technologies and heart assist devices. *Biomaterials* 2015;36:6–25.
- [16] Rahmani B, Tzamtzis S, Sheridan R, et al. A new transcatheter heart valve concept (the TRISKELE): Feasibility in an acute preclinical model. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2016; 12: 901–908.
- [17] Rahmani B, Tzamtzis S, Sheridan R, et al. In Vitro Hydrodynamic Assessment of a New Transcatheter Heart Valve Concept (the TRISKELE). *Journal of cardiovascular translational research* 2017; 10: 104–115.
- [18] Bottan S, Robotti R, Jayathissa J, et al. Surface-Structured Bacterial Cellulose with Guided Assembly-Based Bio-lithography (GAB). *ACS Nano* 2015; 9 (1): 206–219.
- [19] Helenius G, Backdahl H, Bodin A, et al. In Vivo Biocompatibility of Bacterial Cellulose. *J. Biomed. Mater. Res., Part A* 2006; 76, 431–438.

## 5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Die Fasevliese wurde in Kooperation mit dem Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) der Universitätsmedizin Rostock entwickelt. Das IBMT hat mit der Elektrospin-Apparatur die Fasevliese hergestellt und charakterisiert während die HTTG der MHH diese auf Zellbesiedlung, Kalzifizierung und Degradationsverhalten hin untersucht hat.

Das Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V. hat die von der HTTG der MHH angefertigten Prototypen der TAVI hinsichtlich der Dauerfestigkeit, der Strömungsbedingungen und der Schließfunktionen untersucht und an die HTTG zurückgemeldet. CORTRONIK GmbH Rostock lieferte die Stentgerüste aus Nitinol, die für die Prototypenherstellung verwendet wurden.

## 6. Verwendung der Zuwendung und erzieltes Ergebnis

Die Zuwendung für das Vorhaben wurde maßgeblich für Personalkosten verwendet. Die finanziellen Mittel wurden ausschließlich projektbezogen eingesetzt. Den Ausgaben stehen Erkenntnisse und Ergebnisse gegenüber, deren voraussichtlicher Nutzen im Kapitel 9 dieses Berichts dargelegt wird. Die wesentlichen Ergebnisse, die dank der Zuwendung erreicht werden konnten und erreicht werden, lassen sich wie folgt inhaltlich und zeitlich kategorisiert zusammenfassen:

Ergebnis	
Akademisch	Masterarbeit zur Entwicklung von polymerbasierten Herzklappenprothesen
Wissenschaftlich	<p>Wissenschaftliche Publikationen:</p> <p>PCL und PLLA als Material im kardiovaskulären System (in Einreichung)</p> <p>Ergebnisse der Tierversuche (in Vorbereitung)</p> <p>Etablierung von Methoden zur Evaluierung von Materialen hinsichtlich der Anforderungen im kardiovaskulären Bereich (in Vorbereitung).</p>
Gesellschaftlich	<p>Das Vorhaben liefert in der RESPONSE-Strategie übergreifend nutzbare Ergebnisse für Implantat-innovationen für das Herz-Kreislauf-System und legt damit die wissenschaftlichen und technologischen Grundlagen der von RESPONSE angestrebten gesellschaftlichen Wertschöpfung auf dem Weg vom Forschungsergebnis zum Medizinprodukt.</p>

## 7. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

F0824	Personalkosten	466.960,67 €
F0835	Vergabe von Aufträgen (Medimplant)	170.004,60 €
F0842	Sachausgaben	30.771,30 €
	<b>Gesamt</b>	<b>667.736,57 €</b>

## 8. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit ergibt sich aus der Aufgabenstellung vor dem Hintergrund des wissenschaftlichen und technischen Standes in der Entwicklung von regenerativen Herzklappenprothesen. Die Entwicklung von TAVI-Klappen auf Polymerbasis ist ein wichtiger Schritt in der medizinischen Forschung und hat das Potenzial, die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit Herzklappenerkrankungen zu revolutionieren. TAVI-Klappen auf Polymerbasis könnten das Potenzial haben, Komplikationen wie Entzündungen, Thrombosen oder Infektionen zu verringern. Durch die Versuche in den einzelnen Arbeitspaketen können die Polymerzusammensetzung und -struktur optimiert werden, um eine bessere Leistung und Haltbarkeit der Klappen zu gewährleisten. Außerdem müssen die Polymere ein komplexes Gleichgewicht aus Degradation und mechanischer Integrität bereitstellen. Das Design muss an die Gegebenheiten im Körper und die Materialbeschaffenheit angepasst werden. Die dazu durchzuführenden Versuche und Experimente sind komplex und aufwendig. Insbesondere die

chirurgische Implantation der komplexen Klappenkonstrukte erfordert ein hocherfahrenes Team aus Chirurgen, Anästhesisten und Tiermedizinern.

## **9. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans**

Die Teilprojektergebnisse ergeben besonders im Zusammenspiel mit den beteiligten Wirtschaftsunternehmen und den Forschungseinrichtungen langfristig Möglichkeiten zur Sicherung und zum Ausbau von Hochtechnologie-Arbeitsplätzen entlang der gesamten medizintechnischen Wertschöpfungskette.

Die gewonnenen Erkenntnisse helfen bei der Weiterentwicklung und Etablierung von Methoden zur Evaluation neuartiger degradierbarer Polymere im kardiovaskulären System. Zudem werden Verfahren entwickelt, die für die zukünftige Erprobung von Klappenprothesen eine Verbesserung der klinischen Ergebnisse und der Wirtschaftlichkeit erwarten lassen. Ein wesentlicher Nutzen des hier berichteten Teilverhabens ist schließlich der Start der Entwicklung von regenerativen TAVI-Prothesen auf Polymerbasis oder auf Grundlage von biologischen, zellfreien Substraten.

## **10. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen**

Im Bereich der Scaffolds aus Polymeren für die Zellbesiedlung gibt es ständige Weiterentwicklungen und Forschungsaktivitäten, um effektivere und biokompatible Materialien zu entwickeln. Biodegradierbare Polymere gewinnen an Bedeutung, da sie sich im Laufe der Zeit im Körper auflösen und den Heilungsprozess fördern können, ohne dass eine Entfernung erforderlich ist. Forscher arbeiten an der Entwicklung von Polymeren wie Polyglykolid (PGA), Polylaktid (PLA), Polycaprolacton (PCL) und deren Copolymeren, die eine kontrollierte Degradation ermöglichen und die Zellbesiedlung unterstützen [1].

Durch die Funktionalisierung von Polymeren können spezifische Eigenschaften eingeführt werden, um die Zellinteraktion und das Gewebewachstum zu verbessern. Dies kann durch die Einbindung von bioaktiven Molekülen, wie Wachstumsfaktoren oder Peptiden, erfolgen, die die Zelladhäsion, Proliferation und Differenzierung fördern können [2].

Der 3D-Druck ermöglicht die präzise Herstellung von maßgeschneiderten Polymer-Scaffolds mit komplexen Strukturen und Architekturen. Forscher nutzen fortschrittliche 3D-Drucktechniken, um Scaffolds herzustellen, die eine bessere Kontrolle über die Porengröße, Porosität und mechanischen Eigenschaften bieten, um die Zellbesiedlung zu optimieren [3].

Diese Entwicklungen zielen darauf ab, die Zellbesiedlung auf Polymer-Scaffolds zu optimieren und die Effizienz bei der Geweberegeneration und dem Tissue Engineering zu verbessern. Sie bieten

vielversprechende Ansätze, um die Behandlung von Gewebeschäden, Verletzungen und Krankheiten zu revolutionieren. Allerdings sind viele dieser Ansätze nur schwer auf das Teilverfahren übertragen und boten häufig keine ausreichend hohe Verbesserung, um eine Umstellung auf andere Ansätze zu rechtfertigen.

[1] Samir, A., Ashour, F.H., Hakim, A.A.A. et al. Recent advances in biodegradable polymers for sustainable applications. *npj Mater Degrad* 6, 68 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41529-022-00277-7>

[2] Shen, Y.; Yu, X.; Cui, J.; Yu, F.; Liu, M.; Chen, Y.; Wu, J.; Sun, B.; Mo, X. Development of Biodegradable Polymeric Stents for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *Biomolecules* 2022, 12, 1245. <https://doi.org/10.3390/biom12091245>

[3] Weijian Hua, Weiliang Shi, Kellen Mitchell, Lily Raymond, Ryan Coulter, Danyang Zhao, Yifei Jin, 3D Printing of Biodegradable Polymer Vascular Stents: A Review, Chinese Journal of Mechanical Engineering: Additive Manufacturing Frontiers, Volume 1, Issue 2, 2022

## 11. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse

Publikationen im Berichtszeitraum

Testing of polymers for TAVI-application in aortic position. (in Einreichung)

Invesigation of longtherm behavior of Decellularized pericard in TAVI with an big animal modell (in Vorbereitung)

Nichtreferierte Veröffentlichungen/Tagungsbeiträge

Tuladhar SR, Teske M, Oschatz S, Illner S, Schilling T, Schmidt W, Grabow N, Haverich A, Schmitz KP

Cell colonization potential of thermoplastic silicone-based polyurethane nonwovens for novel heart valve prosthesis (Vortrag)

55. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizintechnik (DGBMT)  
5.-7.10.2021, Hannover

Tuladhar SR, Schilling T, Haverich A

In vitro evaluation of decellularized pericardium based transcatheter aortic valve for development of regenerative heart valve prosthesis (Vortrag)

Heart Valve Society Annual Meeting. 3.-5.3.2022. Miami, Florida, USA

Abgeschlossene studentische Arbeiten, Doktorarbeiten und Habilitationen

Dipl. Ing. Maxim Petker; „Herstellung von Glutaraldehyd fixierten und dezellularisierten Transkatheter Aortenklappenprothesen“ (Masterarbeit)

## 12. Anhang zu Punkt 6 – Ausführliche Darstellung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ereignisse

### AP 2.5 Besiedelung von polymerbasierten Klappenprothesenprotoypen

In diesem Arbeitspaket sollten besiedelte Polymerstrukturen für die Gewebezüchtung von Herzklappenprothesen unter Flussbedingungen untersucht werden. Es ist bekannt, dass Endothelzellen ihren physiologischen Phänotyp und ihre metabolische Aktivität in einem Milieu exprimieren, das den natürlichen Bedingungen weitgehend entspricht. Nichtsdestotrotz erschien eine initiale statische Besiedelung der Polymerstrukturen indiziert, um eine erste Adhäsion der Zellen auf den Polymeroberflächen zu erreichen.

Es wurden also zunächst Zellbesiedlungsversuche durchgeführt, bei denen Polymervliese mit unterschiedlichen Beschichtungen verwendet wurden. Diese Versuche fanden unter statischen, mäßigen und voll ausgebildeten Strömungsverhältnissen statt. Das Ziel dieser Versuche war es, die Reaktion und Besiedlung der Zellen auf den unterschiedlichen Polymeren in verschiedenen Strömungsszenarien zu untersuchen. Im Fokus stand die Stabilität der Endothelschicht unter hohen Scherkräften, wie sie bei der Strömung im Bereich der Aortenklappe auftreten.

Die Expansion und Reinigung der zur Besiedelung verwendeten Zellpopulationen erfolgten zunächst in einem eigens entwickelten, aber limitierten Bioreaktorsystem. Im Verlauf konnte im Rahmen von RESPONSE jedoch ein leistungsfähiges Eppendorf Bioreaktorsystem angeschafft werden, was die Verfügbarkeit der verschiedenen Zelllinien jedoch erheblich verbesserte (s. Abbildung 1).



Abbildung 1: Eppendorf Bioreaktorsystem Bioflo 320

Die Polymerstrukturen bestanden aus PLLA L210. Zunächst erfolgte eine statische Besiedelung mit ovinen endothelialen Progenitorzellen (OEPC). Die PLLA-Vliese wurden hierzu im ersten Schritt mit Ethylenoxid sterilisiert, was in statischen in-vitro Besiedlungsversuchen zu einer Besiedelbarkeit der an sich kaum zu besiedelnden, biodegradablen Polymere geführt hat. Im zweiten Schritt wurde ein Bioreaktorsystem verwendet, dass die Besiedelung unter Flussbedingungen zuließ (s. Abbildung 2).

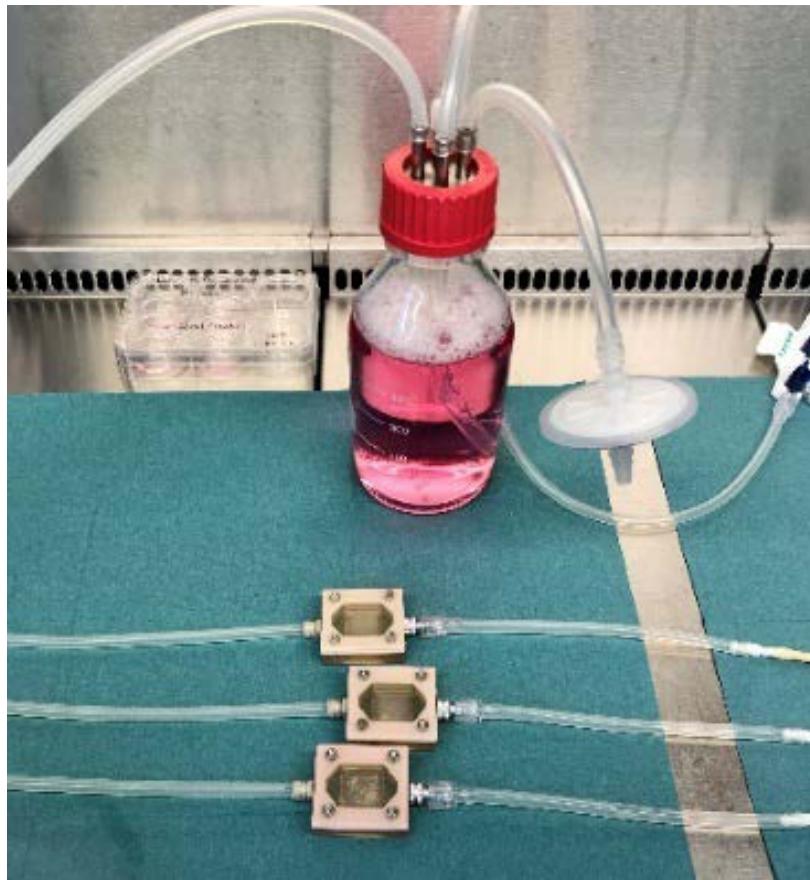


Abbildung 2: Bioreaktorsystem mit drei Flusskammern

Zur Kontrolle der zellulären Adhäsion und Viabilität wurden Stichproben nach der statischen Besiedelung mittels Lebendfärbung und Rasterelektronenmikroskopie durchgeführt (s. Abbildung 3, Abbildung 4).

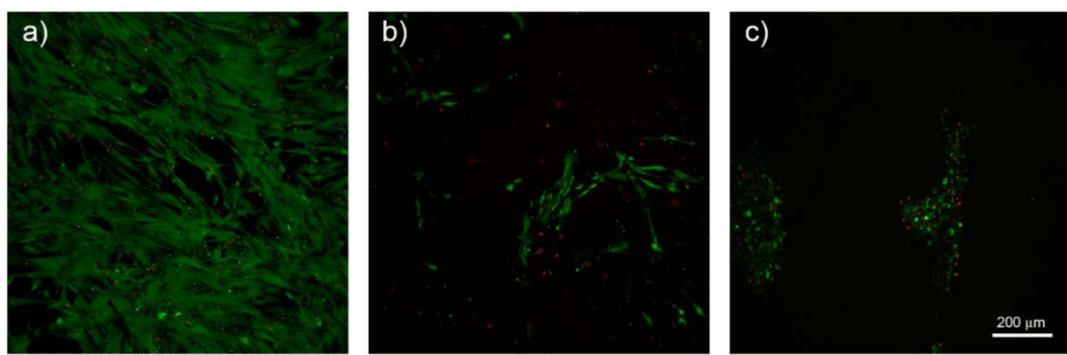


Abbildung 3: Lebendfärbung von Zellen, die auf die Polymervliese kolonisiert wurden.

a) Nach 7 Tagen in statischer Zellkultur, b) Nach 2 Tagen unter Flußbedingungen und c) nach 5 Tagen in der dynamischen Bioreaktorumgebung.

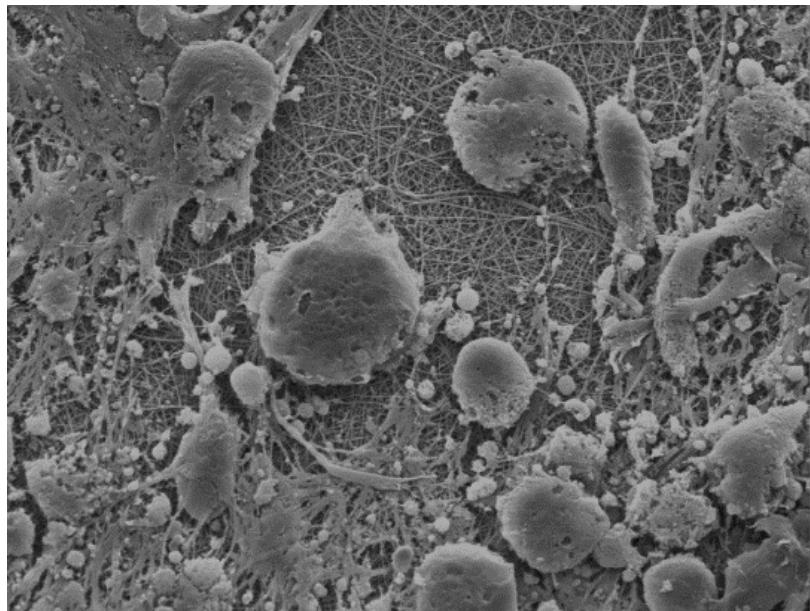


Abbildung 4: Rasterelektronenmikroskopie von besiedelten Polymeroberflächen nach 5 Tagen in der dynamischen Bioreaktorumgebung

Nach der statischen Besiedelung fand sich eine nahezu konfluente Endothelzellschicht auf den Polymerstrukturen. Allerdings konnte bereits nach 2 Tagen Inkubation unter Flußbedingungen eine reduzierte Anzahl der besiedelten Endothelzellen gesehen werden. Nach 5 Tagen im Fluß fanden sich fast keine lebenden ovinen Endothelzellen mehr auf den Polymeroberflächen.

Im Hinblick auf eine spätere klinische Anwendung war es auch ein Ziel dieses Arbeitspakets, humane Endothelzellen zur Adhäsion auf synthetischen, elektrogesponnenen Herzklappenprothesen zu bringen. Daher haben wir im Arbeitspaket 2.5 PLLA L210-Polymerstrukturen mit humanen iPSC-ECs (Endothelzellen aus Induzierten, Pluripotenten Stammzellen) unter Flussbedingungen besiedelt.

Im Verlauf konnte im Rahmen des RESPONSE-Programms ein IBIDI-Pumpsystem angeschafft werden, mit dem physiologische Strömungsbedingungen simuliert werden, um das Verhalten der Zellen in Strömungsbedingungen zu testen (s. Abbildung 5). Zudem ermöglicht das Pumpsystem eine deutlich reproduzierbare Durchführung der Versuchung.



Abbildung 5: Ibidi Pumpsystem

Mit dem IBIDI-Pumpsystem wurden HUVEC-Zellen (Humane Umbilicale Vaskuläre Endothelzellen) auf ibidi Mikrodias gesät. Die Zellen richteten sich entlang der Flußrichtung aus (s. Abbildung 6).

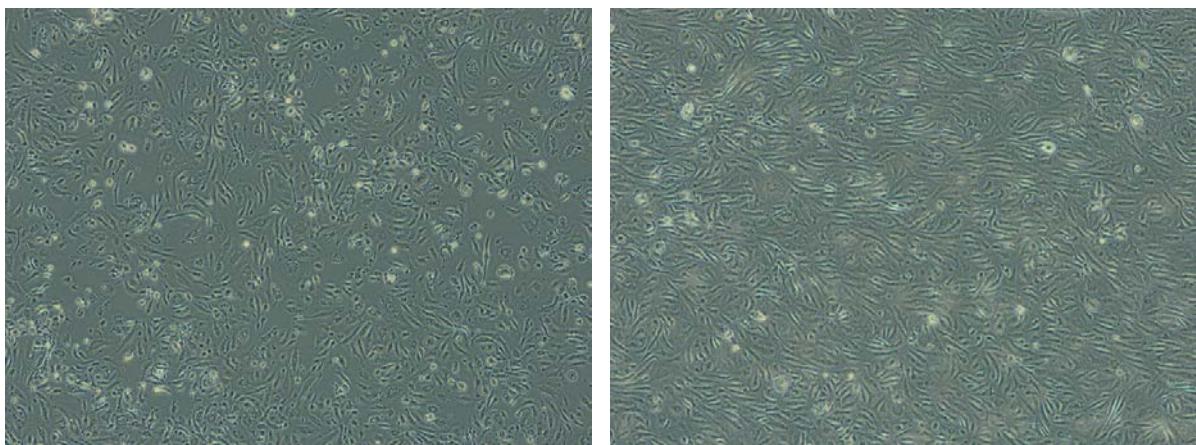


Abbildung 6: HUVEC unter statischer Aussaat (links) und nach Exposition in Strömung (rechts)

Nach der Besiedelung der Vliese mit iPSC-ECs konnten wir mittels Live-Dead-Staining in den zentralen Bereichen der Proben eine gute Dichte vitaler Zellen auf den Polymerstrukturen nachweisen. Der Einfluss der Strömungsverhältnisse im IBIDI-System auf die Zellausrichtung konnte sowohl für iPSC-EC als auch für HUVEC eindeutig nachgewiesen werden (s. Abbildung 7).

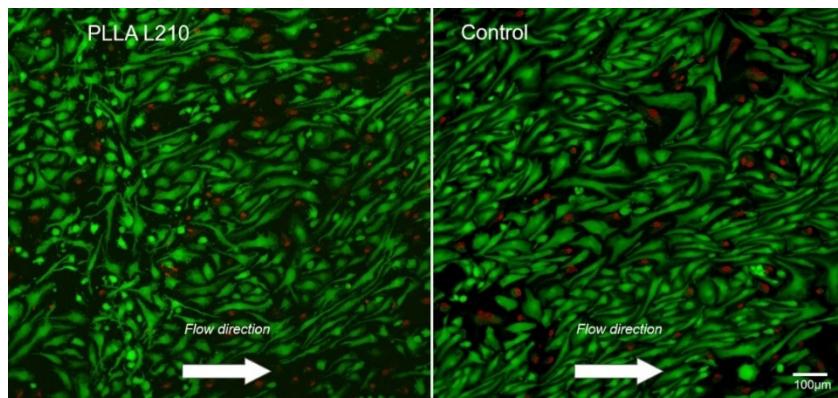


Abbildung 7: Live/Dead Färbung von iPSC-EC auf PLLA L210 unter Flussbedingungen im IBIDI-Pumpsystem.

Die Charakterisierung der besiedelten Proben in der Rasterelektronenmikroskopie ergab eine weitgehende ausgeprägte Endothelzellschicht, die aber durch Überlappungen der Zellen charakterisiert war. Dies deutet darauf hin, dass die Zellen versuchen das Substrat als Kontaktfläche zu vermeiden. (s. Abbildung 8)

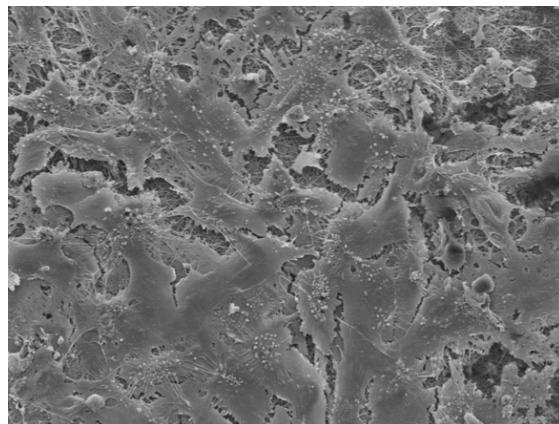


Abbildung 8: REM-Bilder von Human iPSC-ECs auf PLLA L210 nach fünf Tagen statischer Aus-saat (Vergrößerung 500x)

Die sehr hydrophobe Oberfläche der Polymere, die nur kurzzeitig durch die Beschichtung mit Fibronektin überwunden werden konnte, führte jedoch häufig zu unvollständigen Besiedlungen, weshalb von einer weiteren Komplexierung des Versuchs durch das Hinzufügen von MSC und SMC abgesehen wurde (s. Abbildung 9).

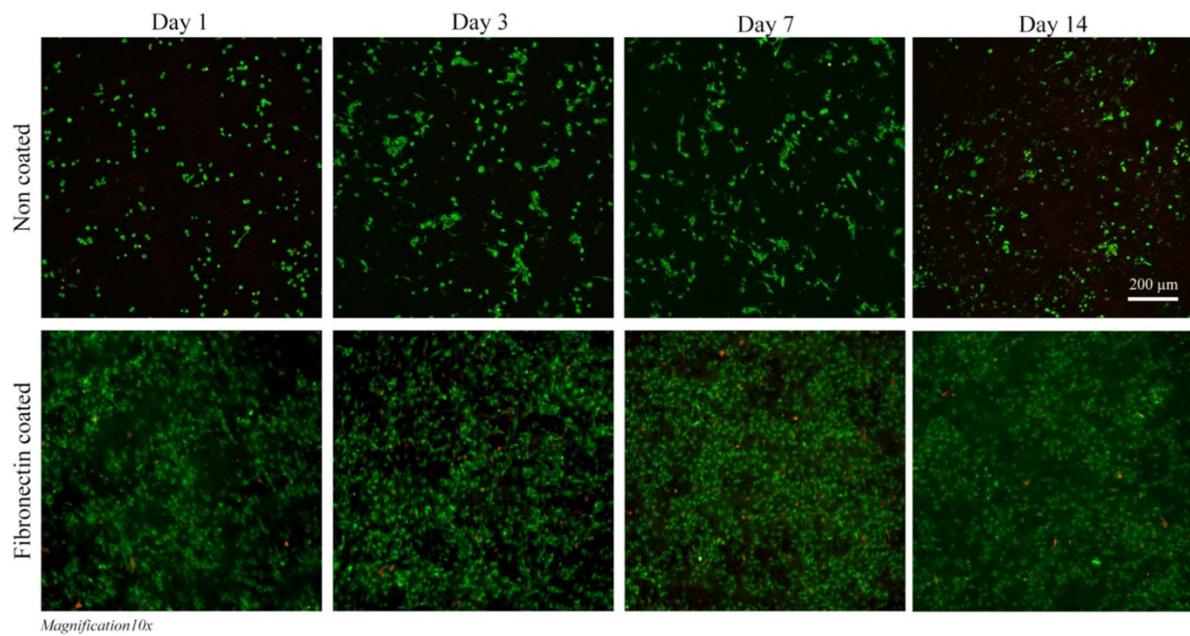


Abbildung 9: In vitro Besiedelung von beschichteten, regenerativen Polymervliesen

#### AP 2.6 Kinematographie besiedelter Aortenklappenprothesen

In einem künstlichen Herzmodell zur hydrodynamischen Testung wurde das Öffnungs- und Schließverhalten von Herzklappenprototypen mit Hilfe einer Hochgeschwindigkeitskamera charakterisiert. Stenosen, Insuffizienzen und schädliche Strömungsmuster der TAVI-Klappen sollten damit frühzeitig detektiert und der Einfluss von Klappengeometrien, Klappenmaterialien und Fertigungstechniken auf die Hämodynamik ermittelt werden.

Hierzu wurden stentbasierte Aortenklappenprothesenprototypen hergestellt, indem BIOVALVE Stents des Konsortialpartners CORTRONIK aufwändig in sorgfältiger Handarbeit mit dezellularisiertem porcinem Perikard vernäht wurden (s. Abbildung 10 links). Das dezellularisierte Perikard diente als Kontrollsubstrat und wurde mit einem hauseigenen, detergensbasierten Protokoll erzeugt. Die Klappentaschen wurden aus tubulären Perikardsegmenten geformt, die ringförmig in den Stent eingenäht wurden, um physiologisch ähnliche Kommissuren zu erzeugen. Zusätzlich wurden Prototypen aus glutaraldehydfixiertem Perikard verwendet, das als Standardmaterial für kommerzielle biologische Herzklappenprothesen gilt (s. Abbildung 10 rechts).

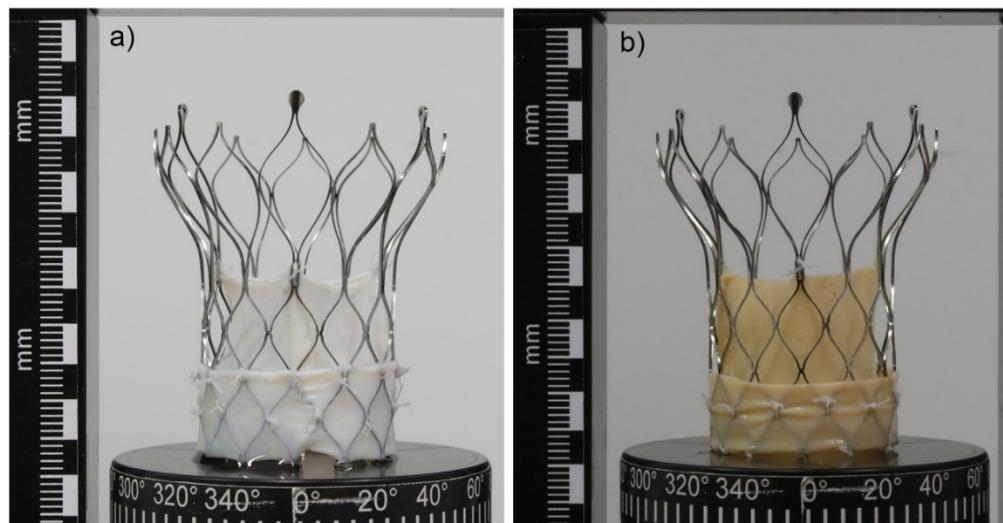


Abbildung 10: Aortenklappenprothesenprototypen

a) Transkatheterklappe: Dezelularisiertes Perikard auf BIOVALVE Stent (weißlich), b)  
Glutaraldehydfixiertes Perikard auf BIOVALVE Stent (gelblich)

Die Funktionalität der Herzklappenprothesenprototypen wurde in einem Pulsduplikatorsystem (HDTi-6000, BDC Laboratories) beim Konsortialpartner IIB nachgewiesen (s. Abbildung 11). Zur weiteren kinematographischen Analyse wurden die Prototypen anschließend in einem Haltbarkeitsprüfgerät (VDTi 3600, BDC Laboratories) getestet. Die Prüffrequenz wurde schrittweise von 5 auf 10 Hz erhöht. Das Öffnungs- und Schließverhalten wurde mit einer Hochgeschwindigkeitskamera festgehalten. Der Test wurde bis zum Versagen nach ca. 85.000 Zyklen fortgesetzt. Die Klappen öffneten und schlossen zu Beginn der Tests ordnungsgemäß (s. Abbildung 11). Am Ende des Beobachtungszeitraums schnitt der Faden der Nahtlinie in das Segelmaterial ein, was als Abbruchkriterium gewertet wurde (s. Abbildung 12).

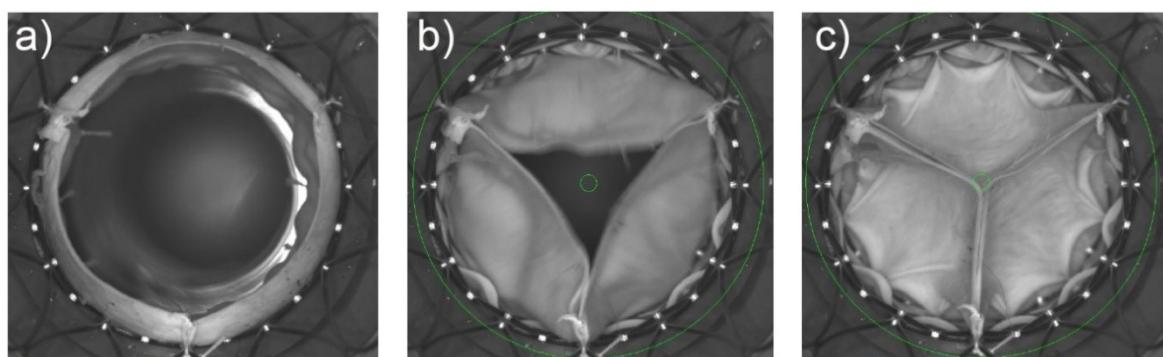


Abbildung 11: In vitro Funktionstest der Prototypen im Pulsduplikator

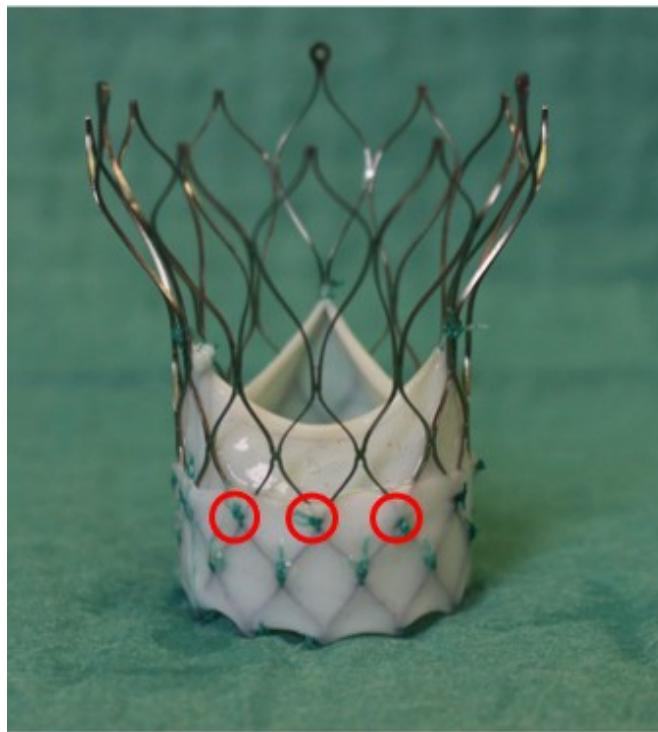


Abbildung 12: Klappenprototyp mit dezellularisiertem Perikard. Rot markiert: Fehlerpunkt

Um dieses Problem zu mildern, wurden Klappenprothesen mit durchgehender Nahtlinie hergestellt (s. Abbildung 13). Die neuen Prototypen erfüllten die hydrodynamischen Leistungskriterien nach ISO.



Abbildung 13: Verbesserte Klappenprototypen mit fortlaufender Naht

Um die Strömungsverhältnisse, die einen relevanten Einfluss auf die Haltbarkeit der Prothese und die physiologischen Anpassungsvorgänge haben können, zu charakterisieren, wurde eine Particle Image Velocimetry durchgeführt (s. Abbildung 14).

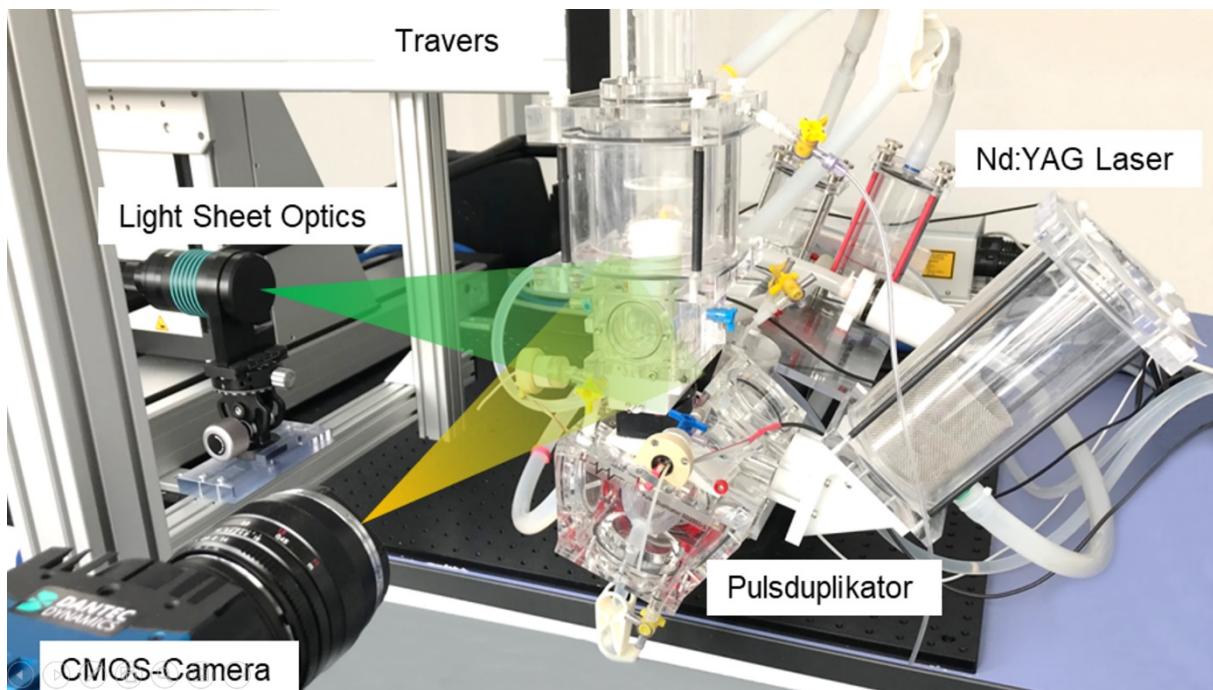


Abbildung 14: Versuchsaufbau der Particle Image Velocimetry.

Die PIV zeigte, dass der Höhepunkt des Scherstresses während der Systole unter 3,23 Pa blieb, was als Grenzwert für die Plättchenaktivierung und die Schädigung der roten Blutkörperchen ermittelt wurde (s. Abbildung 15). Scherstress oberhalb dieses Wertes kann zu einer erhöhten Blutgerinnung an den Klappenstrukturen und damit in der Folge zu einer gefährlichen Thrombus- bzw. Embolus-Bildung führen. Aus den Anfangszeiten der mechanischen Herzklappen ist zudem bekannt, dass eine kontinuierliche mechanische Belastung der roten Blutkörperchen zu deren Lyse führt. Ein zu hoher Scherstress an der Prothese kann daher eine gefährliche Beeinträchtigung der Blutzusammensetzung führen. Der im Berichtszeitraum untersuchte Prototyp unterschreitet diese Werte jedoch und scheint daher aus dieser Perspektive grundsätzlich für den präklinischen sowie den späteren klinischen Einsatz geeignet.

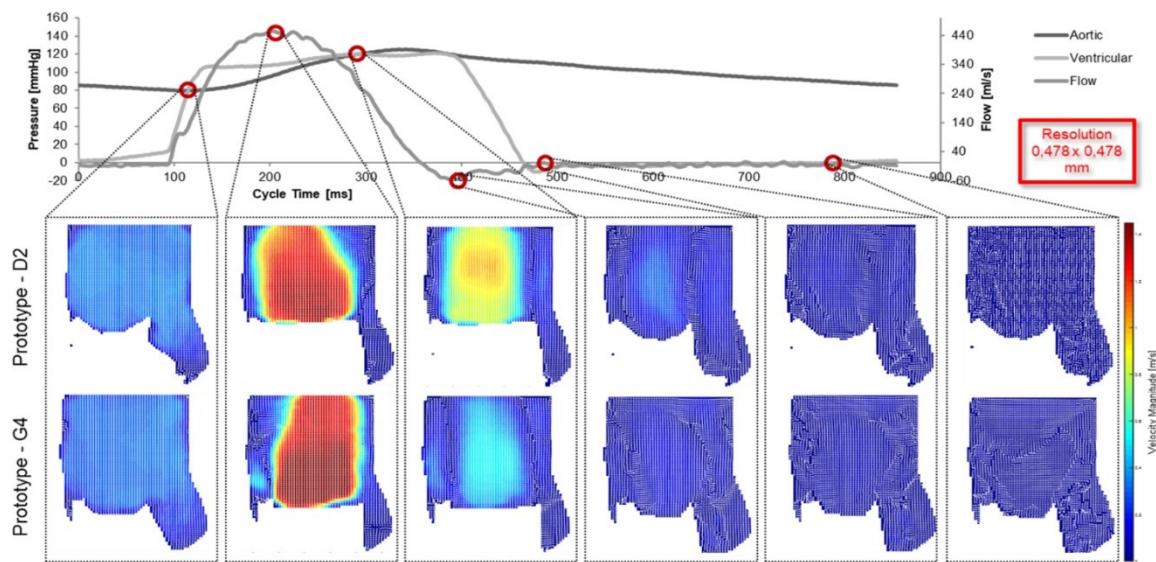


Abbildung 15: Befunde der Particle Image Velocimetry des Herzklappenprototypen

Die Aortenklappenprothesen mit regenerativen Polymervliesen wurden in der gleichen Art und Weise hergestellt, wie die Prototypen aus dezellularisiertem Perikard und glutaraldehydfixiertem Perikard. Die kinematische Betrachtung im VIVITRO-Klappentester zeigten aber, dass schon nach drei Stunden unter Belastung die Vliese anfingen zu „kriechen“ und die Kommissuren unphysiologisch überlappten (s. Abbildung 16). Für die weitere Erprobung der regenerativen TAVI-Klappenprothesen im Tiermodell wurden daher die dezellularisierten biologischen Substrate favorisiert.



Abbildung 16: Unphysiologische Überlappung der Kommissuren bei Aortenklappenprothesen aus elektrogesponnenen Polymervliesen nach 15 min im Vivitro-Klapptester

#### AP 6.6 Hämokompatibilitätsuntersuchungen in vitro

Es wurde zunächst ein Teststand unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine aufgebaut. Hintergrund war die Herstellung möglichst physiologischer Parameter, um die Degradationskinetik der biodegradablen Polymere möglichst naturgetreu in vitro zu simulieren (s. Abbildung 17).

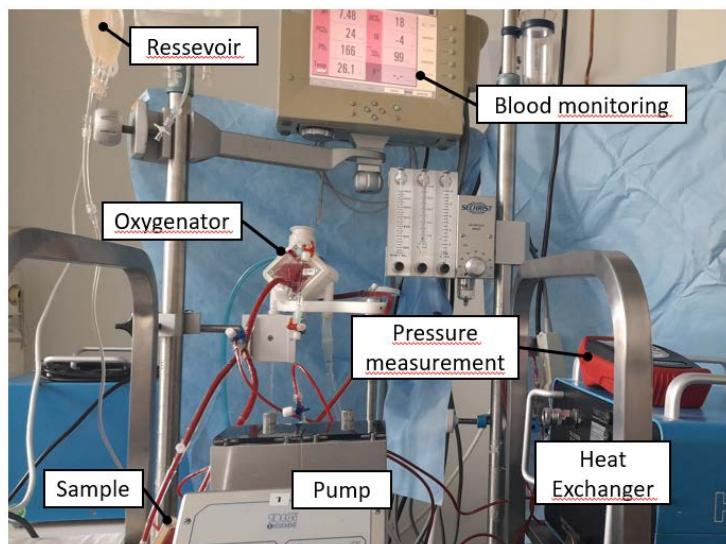


Abbildung 17: Teststand zur Untersuchung von bioresorbierbaren Polymervliesen in vitro unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine und porcinem Vollblut

Das für den Versuch benötigte Blut wurde vom lokalen Schlachter bezogen. Einer bakteriellen Verunreinigung wurde mit Antibiotika vorgebeugt. Die Blutgerinnung wurde mit Heparin verhindert. Ziel war es zunächst, die Umgebungsparameter konstant zu halten und das Blut in dieser künstlichen Umgebung zu stabilisieren. Als Schlüsselindikatoren wurden der pH-Wert, die Sauerstoffsättigung, die CO<sub>2</sub>-Sättigung, gelöstes Hydrogencarbonat (HCO<sub>3</sub>) und der Basenexcess (BE) als Maß für die Pufferkapazität des Bluts herangezogen (s. Abbildung 18).

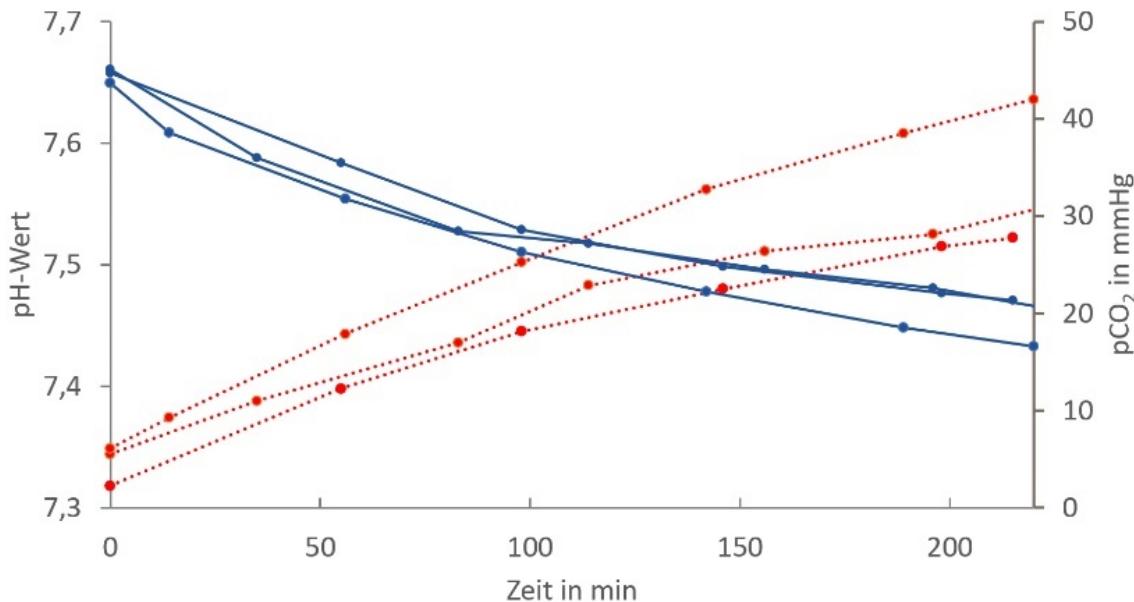


Abbildung 18: Verlauf von pH und pCO<sub>2</sub> im Vollblut ohne Begasung durch Oxygenator

Die Herausforderungen, die durch das Medium Vollblut entstehen, sind zweierlei: Erstens ist der pH-Wert des Mediums in einem physiologischen Bereich zu halten und CO<sub>2</sub>- sowie O<sub>2</sub>-Gehalt sollten ein möglichst physiologisches Milieu bieten. Ohne Begasung würden diese Parameter bereits nach wenigen Stunden aus dem Gleichgewicht geraten (s. Abbildung 18). Zweitens besteht in der Verhinderung von bakteriellen Kontaminationen des Mediums eine in diesem Teilverfahren nicht zuverlässig beherrschbare Herausforderung. Die simulierten physiologischen Bedingungen stellen ein ideales Milieu für das Bakterienwachstum dar. In den im Berichtszeitraum durchgeföhrten Untersuchungen wurden trotz Zugabe einer starken antibiotischen Prophylaxe (Streptomycin/ Penicillin), sorgfältigstem sterilen Arbeiten und Verwendung neuer und sterilisierter Sets regelmäßig Kontaminationen mit Staphylokokken beobachtet (s. Abbildung 19). Ursächlich für die Kontamination schien daher die nicht-sterile Entnahme des Bluts im Schlachthof zu sein. Nur durch sehr aufwendige Blutentnahmen eines für die Entnahme euthanasierten Tieres im sterilen Tier-Op, was sich aus ethischen Gründen verbot, hätte ein reproduzierbarer Ablauf der Degradation von Polymeren in Vollblut stattfinden können.

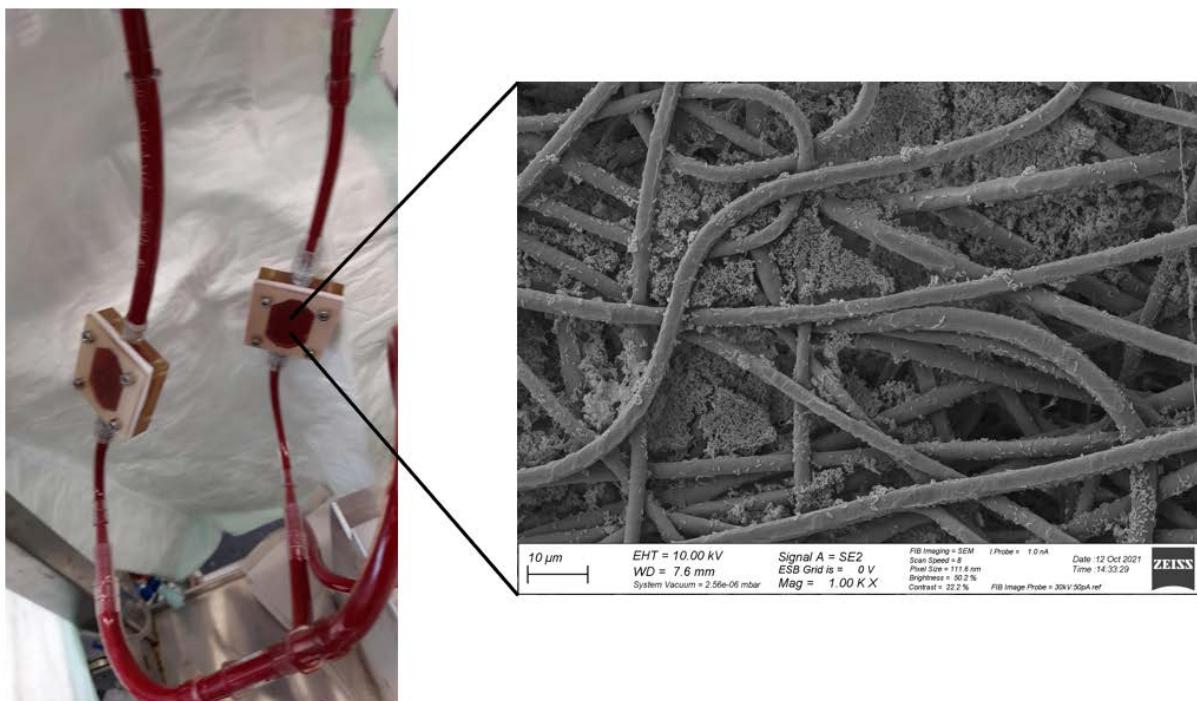


Abbildung 19: Rasterlelektronenmikroskopie von Polymerfasern nach Exposition in Vollblut.  
Stäbchenförmige Auflagerungen auf den Fasern entsprechen Staphylokokkus aureus.

Gleichwohl gelang es vereinzelt, Proben trotz der bakteriellen Kontamination in Vollblut zu inkubieren und anschließend deren mechanische Stabilität zu messen. Hierbei zeigte sich eine deutliche Abnahme der mechanischen Stabilität der Polymere im (kontaminierten) Vollblut als nach Exposition in anderen Medien. Um im Sinne des Arbeitspakets dennoch nutzbarere Aussagen zur Degradationskinetik der Polymere treffen zu können, wurde ein dynamischer Teststand realisiert, bei dem auf die regelmäßige Durchmischung des Testmediums gesetzt wurde. Als Testmedium wurde simuliertes Blutplasma und Zellkulturmedium (EGM) mit einem hohen Anteil an bovinem Bluts serum verwendet, was der Physiologie und Morphologie von Vollblut weitgehend nahekommt. Die Polymervliese wurden nach der Inkubation im Blutplasma mittels Rasterelektronenmikroskopie untersucht. Hierbei zeigten sich sphärische Ablagerungen auf den Polymerfasern (s. Abbildung 20).

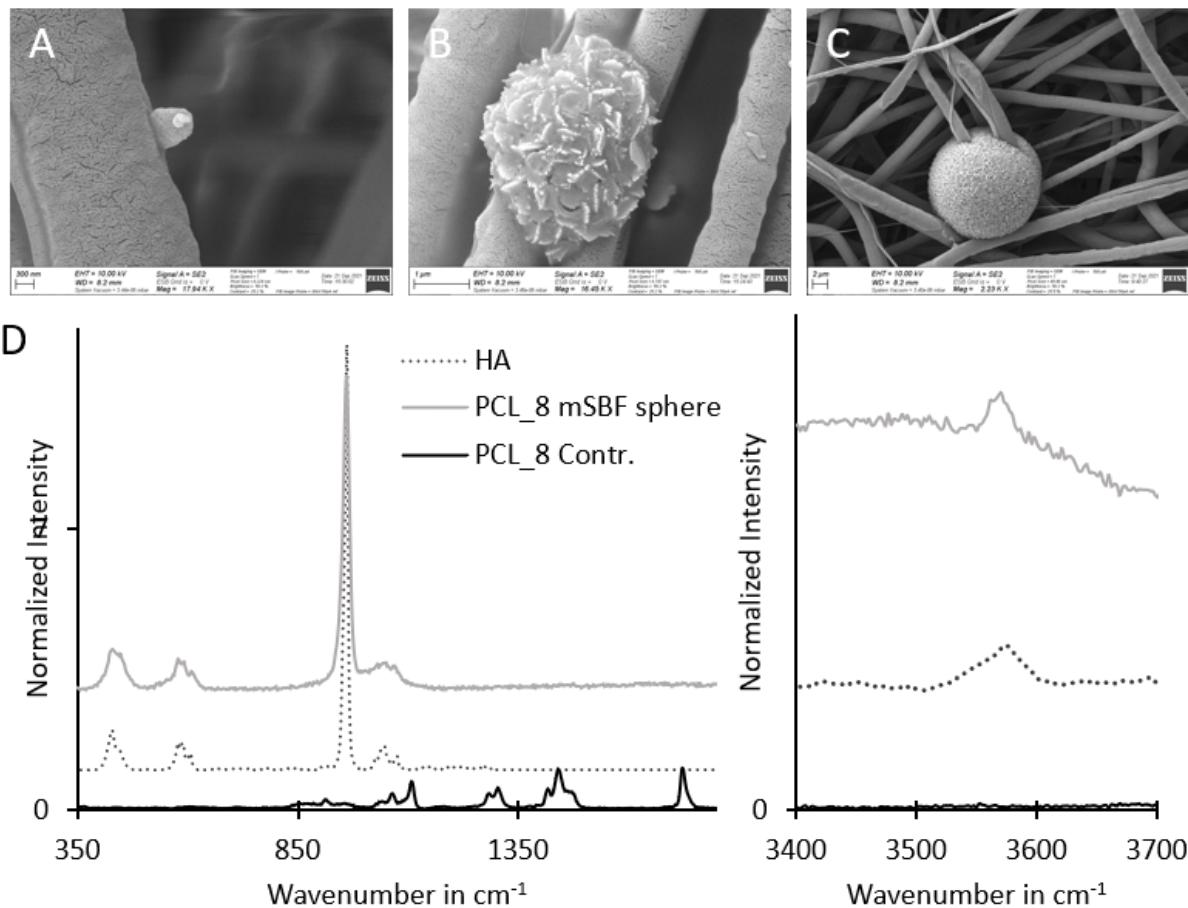


Abbildung 20: Sphärische Ausfällungen in verschiedenen Entwicklungsstadien auf den Polymerfasern in mSBF (A-C). Raman-Spektrum einer Kugel in der Fingerprint-Region und im Bereich von 3400 cm<sup>-1</sup> bis 3700 cm<sup>-1</sup> im Vergleich zu nicht nativen Polymer und Hydroxylapatit

Die Präzipitation begann mit Kristallen mit einem Durchmesser von wenigen Nanometern und mündet in der Ausbildung kristalliner Flocken, die schließlich zu rundlichen Sphären auswachsen. Zur Identifikation der kristallinen Sphären wurde die Raman-Spektroskopie bemüht. Die hohe Spitze der Wellenform entspricht dem Profil von Hydroxylapatit (HAp) (s. Abbildung 20).

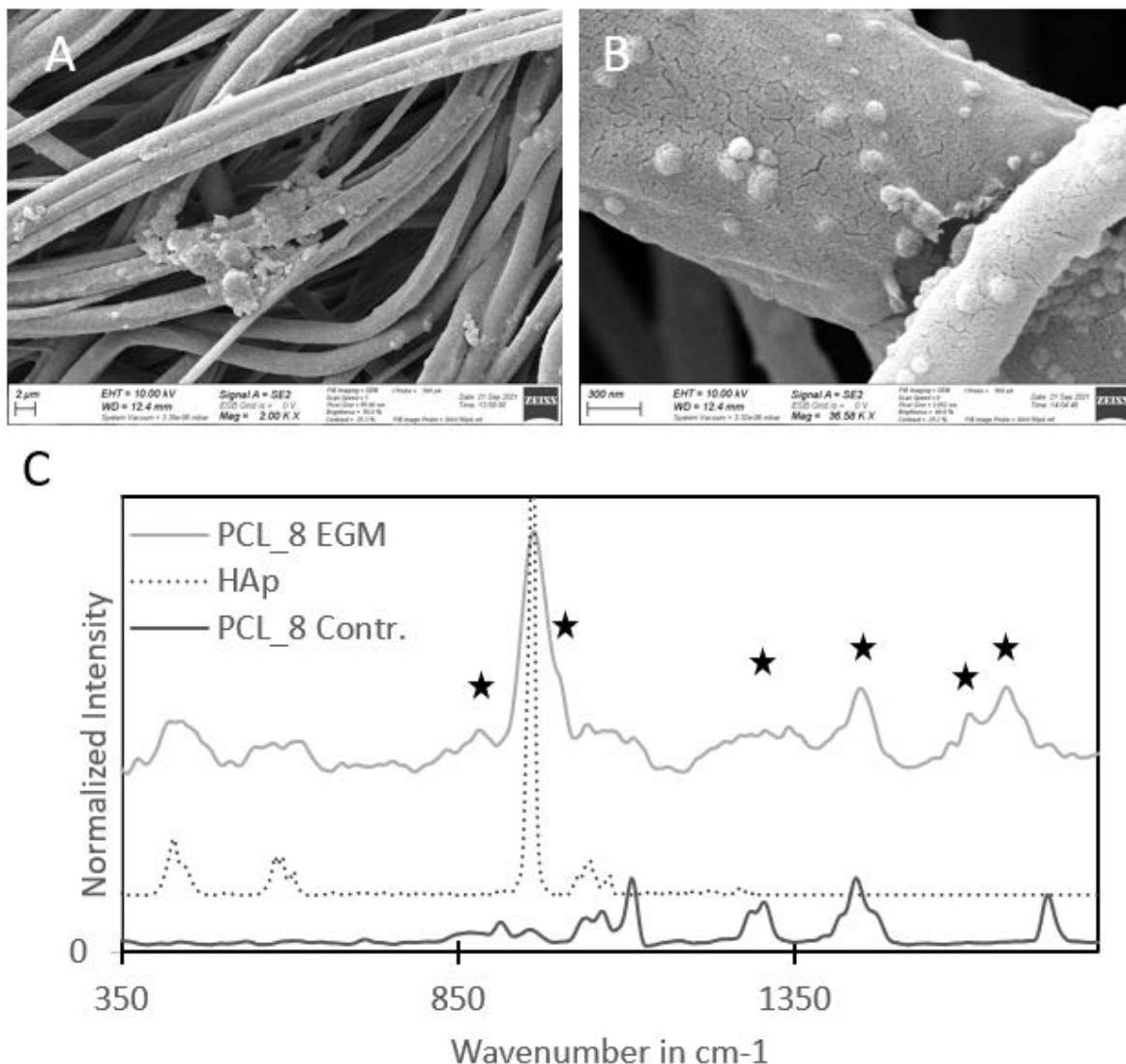


Abbildung 21: Ausfällung auf Polymeren in EGM (A-B). Raman-Spektrum der Ausfällung im Vergleich zu nicht nativen Polymer und Hydroxylapatit (HAp). Die Sterne kennzeichnen typische Banden für Lipide und Proteine (C).

Es kommt offensichtlich zur Ausfällung von schwer löslichen Kalziumphosphaten aus dem übersättigten SBF. Bei Exposition der Polymere in EGM finden sich im oberen Wellenlängenbereich weitere Peaks, die auf Ablagerungen von Proteinen hinweisen.

#### AP 7.1 In vivo Evaluation von biologischer Integrierbarkeit, Biokompatibilität und Degradationskinetik im Kleintiermodell

Aus den vorrangingen Arbeitspaketen erwuchs erheblicher Zweifel an der Eignung der bisher getesteten Polymere für den in vivo-Einsatz. PLLA kann in einem, mit nativen Herzklappen vergleichbaren, Materialdurchmesser nicht ausreichend hohe Belastungen aufnehmen. Die Kraft die PLLA aufnehmen kann, liegt bei nur 10% dessen, was PCL bei gleichem Durchmesser

aufnimmt. Der Durchmesser des Polymervlies ist aber zum einen direkt mit der Degradationskinetik verbunden und zum anderen verhindert eine zu hohe Materialstärke die Versorgung des Gewebes mit Nährstoffen und Sauerstoff über Diffusion. In der Folge wird auch die Immigration von Zellen für die *in situ*-Zellbesiedlung und damit die physiologische Umwandlung der (extrazellulären) Matrix behindert. Aufgrund dieser geringeren mechanischen Festigkeit von PLLA blieb schließlich Polycaprolacton als mögliches Material für eine polymerbasierte Aortenklappenprothese übrig.

Es sollten daher vor dem In-vivo-Einsatz über zusätzlich zu den Testungen der Hämokompatibilität in AP 6.6 und den durchgeföhrten mechanischen Tests nach Exposition im kontaminierten Vollblut noch das Ausmaß der Degradation von Polycaprolacton ermittelt werden. Eine zu schnelle Degradation von implantierten Polymerstrukturen würde zu einem fatalen Funktionsverlust des Implantats föhren, während eine zu langsame Degradation und dem damit ausbleibendem physiologischen Remodelling in einer kalzifizierenden Degeneration enden würde (vergl. „Long term performance of polycaprolactone vascular grafts in a rat abdominal aorta replacement model“. De Valence et al., 2012. *Biomaterials*. 33(1)).

Mit dem Elektrospinning-Prozess konnten die Materialeigenschaften des PCL durch die Variation von gerichteten Fasern zu ungerichteten Fasern angepasst werden (s. Abbildung 22).

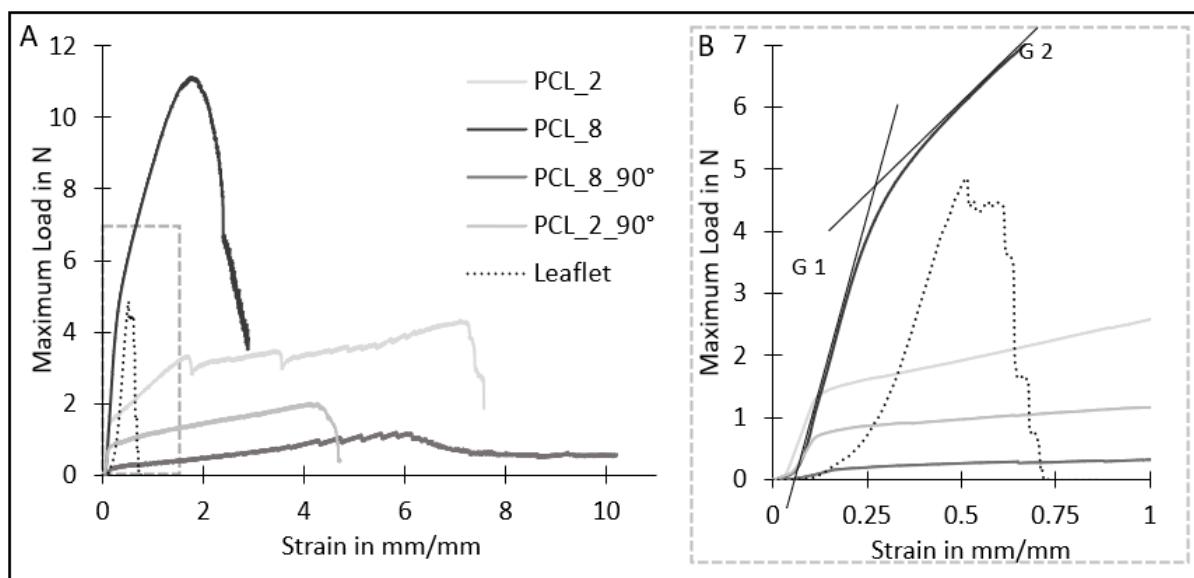


Abbildung 22: Kraft-Dehnungs-Kurven von PCL\_2 und PCL\_8 in primärer Faserorientierung und um 90° gedreht im Vergleich zu einer Kraft-Dehnungs-Kurve einer nativen Herzkloppentasche. B Vergrößerung des gestrichelten Kastens in A: Aus den Kurven der PCL-Fasergerüste kann die Steifigkeit aus der Steigung der Geraden G1 und G2 abgeleitet werden

Ferner wurde in Zugversuchen die maximale Last ermittelt, nachdem die Proben bis zu 7 Monate einem degradierenden Medium (EGM) ausgesetzt wurden (s. Abbildung 23). Selbst nach 7 Monaten konnte keine Änderung in den mechanischen Eigenschaften gesehen werden, was angesichts der erhofften Degradation nicht erwartet wurde.

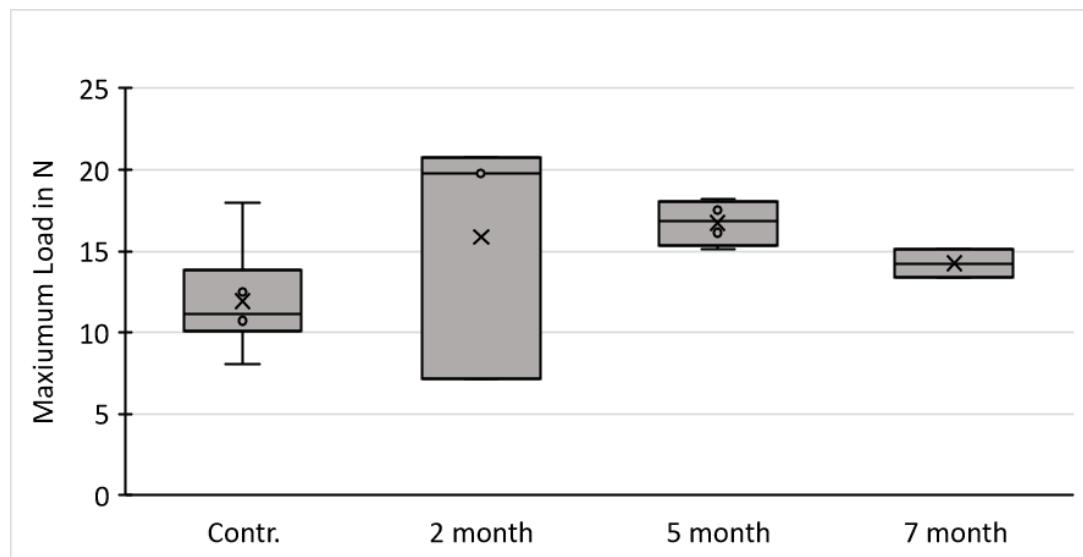


Abbildung 23: Maximale Kraft, die das Polymervlies nach 2, 5 und 7 Monaten Degradation in EGM aufnehmen kann.

Zur Überprüfung dieses Befundes erfolgte eine Gel-Permeations-Chromatographie (GPC) der dem Medium ausgesetzten Polymervliese. Mittels GPC lassen sich die Molekulargewichte der Polymerketten ermitteln. Eine Verringerung des Molekulargewichts deutet auf durch Degradation verkürzte Polymerketten hin. Die elektrogesponnenen Fasern sollten durch ihre große Oberfläche eine besonders schnelle Degradation aufweisen. Allerdings konnte in den Versuchen kaum ein Abbau der Fasern festgestellt werden (s. Abbildung 24). Selbst nach 5 Monaten ergab sich keine Veränderung in den Kettenlängen, was die Befunde aus den mechanischen Tests erklärt.

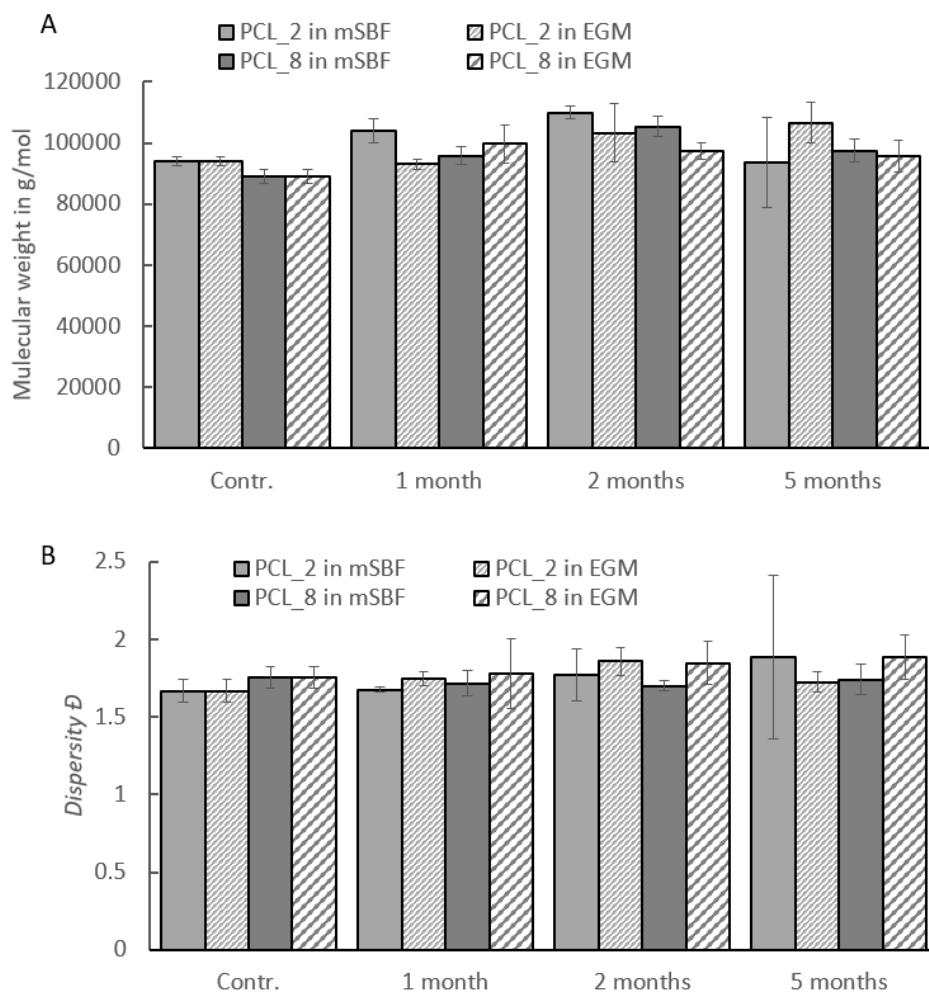


Abbildung 24: GPC-Ergebnisse zur Untersuchung der Degradation von PCL\_2 und PCL\_8, die entweder im SBF oder im EGM abgebaut wurden.

Eine Verringerung des Molekulargewichtes lässt auf die Degradation schließen. A: Molekulargewicht, B: Dispersität  $D = M_w/M_n$

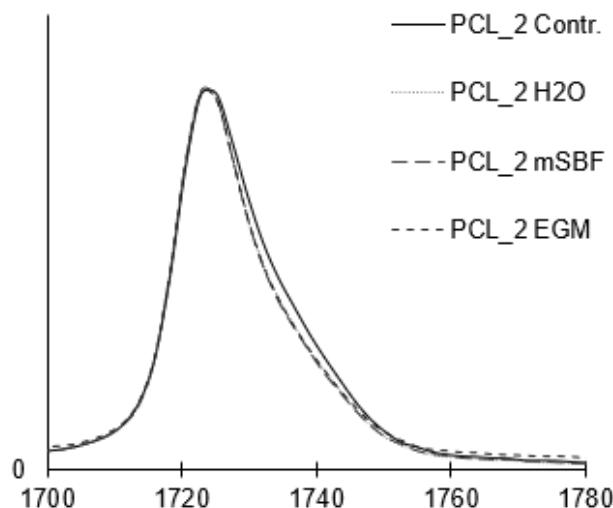


Abbildung 25: Raman-Bande im Bereich des Peaks bei 1726 cm<sup>-1</sup>. Schon im nativen Zustand weisen die PCL-Polymerliese eine sehr hohe Kristallinität auf. Im Verlauf der Degradation erhöht sich dieser Anteil nicht.

Die hohe Kristallinität des PCL geht vermutlich auf die hohe Streckung des Materials während der Herstellung im Elektrospinnprozess zurück. In PCL kann die kristalline Phase durch einen Raman-Peak bei 1726 cm<sup>-1</sup> abgelesen werden. Amorphe Phasen haben einen deutlichen Shift nach links und liegen bei 1736 cm<sup>-1</sup> (s. Abbildung 25). Bei der Degradation von PCL wird davon ausgegangen, dass die amorphen Teile des Materials als erstes degradieren. Und die kristallinen Anteile zunächst unberührt von der Degradation bleiben.

In Anbetracht der in AP 6.6 gezeigten hohen Neigung der Polymerliese, zu kalzifizieren, die in AP 2.5 nur mühselig erreichte zelluläre Besiedelung der Polymere und schließlich der zu langsamen Degradation der Implantate haben sich die im Vorhaben getesteten Polymere bereits *in vitro* als ungeeignet zur Verwendung bei der Entwicklung regenerativer Herzklappenprothesen erwiesen. Nach Verfassen des entsprechenden Tierversuchsantrags und Diskussion der Befunde sowie der verfügbaren Literatur mit den Tierversuchsverantwortlichen der Medizinischen Hochschule sowie den veterinärmedizinischen Expert/innen der Medimplant GmbH erschien eine *in vivo* Untersuchung dieser Substrate weder sinnvoll noch genehmigungsfähig.

#### **AP 7.2 Makroskopische, mikroskopische und immunhistochemische Analyse der explantierten tubulären Polymerstrukturen aus den Kleintierversuchen**

s. AP 7.1.

#### **AP 7.3 Entwicklung Großtiermodell**

Die Implantation von expandierbaren, interventionellen Herzklappenprothesen bei Patienten mit kalzifizierender Aortenklappenstenose erfolgt über ein Aufblasen eines Ballons, der das Stentgerüst des via Katheter in Aortenposition positionierten Implantats aufweitet. Ziel ist es, die Herzklappe mit hohem Druck an die verkalkte, steife Aortenwand zu pressen. Das Nitinolgerüst der Klappe behält seine Form nach der Expansion bei und ist damit fest in dem verkalkten Aortenanulus verankert. Im Tiermodell zur Erprobung innovativer Herzklappenprothesen liegt jedoch keine Verkalkung der Aorta oder des Aortenanulus vor. Vielmehr ist in den gesunden Tieren das Gewebe weich und hochelastisch, so dass es bei der Expansion der Klappe während der Expansion des Ballons ausweicht. Eine Verankerung des Implantats nach dem bei Patienten etablierten Verfahren ist damit nicht möglich. Im hier berichteten Teilverfahren sollte daher zunächst ein Modell entwickelt werden, das die Verwendung von stentbasierten Klappenprothesen im Großtierversuch erlaubt. Hierzu wurde mit den Herzchirurgen der Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie der MHH ein mutmaßlich geeignetes chirurgisches Konzept entwickelt. Anschließend wurde in Zusammenarbeit mit den veterinärmedizinischen Expert/innen der Medimplant GmbH der entsprechende Tierversuchsantrag formuliert und vom Niedersächsischen Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit genehmigt.

Im Arbeitspaket wurde im ersten Schritt in einer Serie von Akutversuchen die Machbarkeit des chirurgischen Konzepts inklusive der Verankerungsfähigkeit der in RESPONSE entwickelten Klappenprothesen erprobt. Erkenntnisse aus den parallelen Arbeiten des TV02 zur Stabilisierung des Aortenanulus flossen in die Entwicklung des Großtiermodells unmittelbar ein.

Nach der üblichen prä-operativen Vorbereitung mit Rechtseitenlagerung, Abdecken des OP-Feldes und Hautdesinfektion erfolgte die Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK) in der Vena jugularis und anschließende arterielle Druckmessung über die Arteria carotis. Zugang über eine laterale Thorakotomie im 5. Zwischenrippenraum mit Eröffnung der Haut- und Muskelschichten. Präparation des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT) und Darstellung von Aorta, Arteria pulmonalis und linkem Ventrikel inkl. Aortenannulus. Zum Anschluss an die Herz-Lungenmaschine (HLM) wurde die proximale Aorta descendens sowie der rechte Vorhof kanüliert. Nach Starten der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) und Heparinisierung Anlage eines Ventkatheters über das linksatriale Atrium (LAA). Durchführen der Standard-Kardioplegie über die Aortenwurzel mit Calafiore-Kardioplegie-Lösung. Eröffnen der Aorta ascendens und Darstellung der Aortenklappe. Exzision der Taschen der Aortenklappe (s. Abbildung 26).

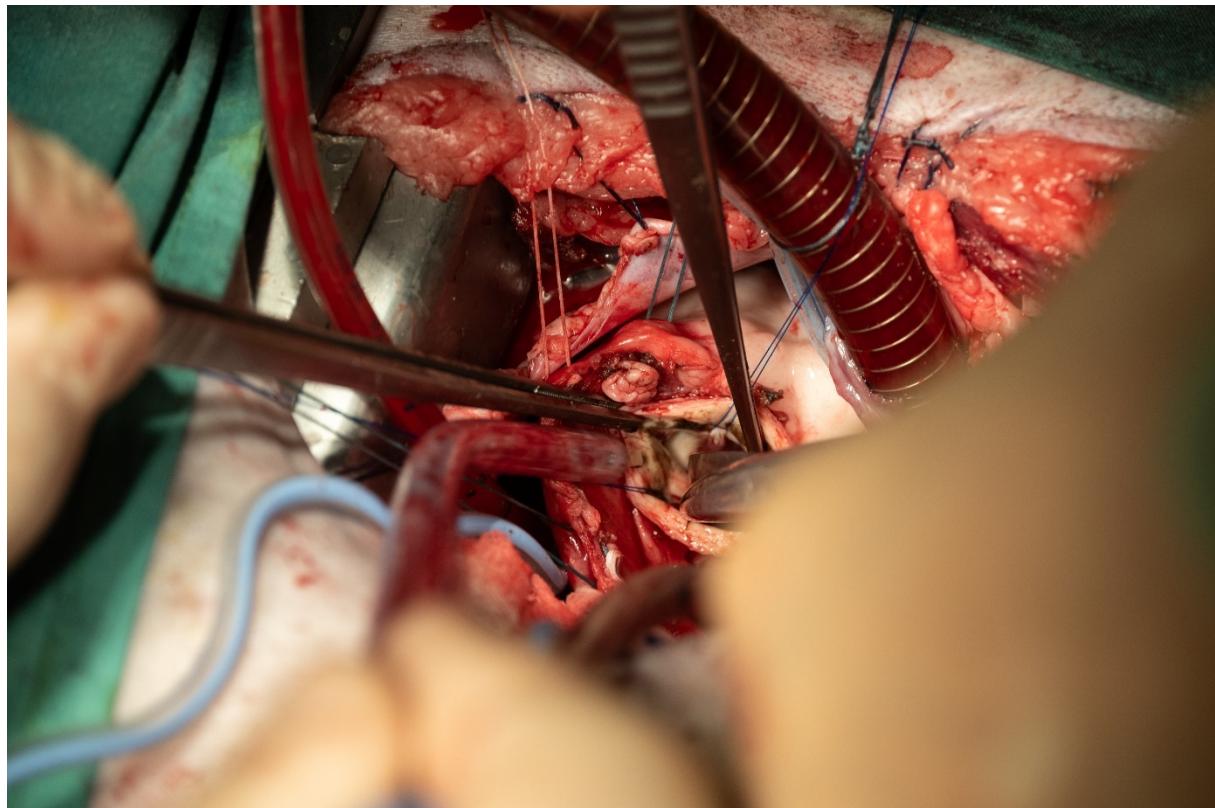


Abbildung 26: Operativer Situs: Eröffnete Aorta ascendens, Darstellung der Aortenklappen und Exzision der Klappentaschen

Aufgrund der elastischen Gewebebeschaffenheit der nativen Aortenwurzel des Schafes ist zur Implantation einer selbstexpandierenden Klappenprothese zunächst eine Annulusstabilisation erforderlich. Andernfalls ist mit einer Klappenmigration und/oder einer schweren paravalvulären Klappeninsuffizienz zu rechnen. Für die Stabilisation des Aortenklappenannulus zur Implantation einer selbstexpandierenden Klappenprothese wurde eine Ring-Stabilisation von intern gewählt. Dazu wurde transaortal nach Exzision der Klappentaschen ein ca. 2mm breiter Streifen einer PE-Prothese (Terumo Aortic, Gelweave) durch Haltenähte und anschließende fortlaufende Naht an den Aortenklappenannulus fixiert (s. Abbildung 27). Dadurch konnte eine Präparation des Aortenklappenannulus von extern bis in die Tiefe der Aortenwurzel vermieden werden. Die Annuloplastik wurde entsprechend der in vitro-Daten zur Geometrie der zu implantierenden Klappenprothese gemessen (22mm).

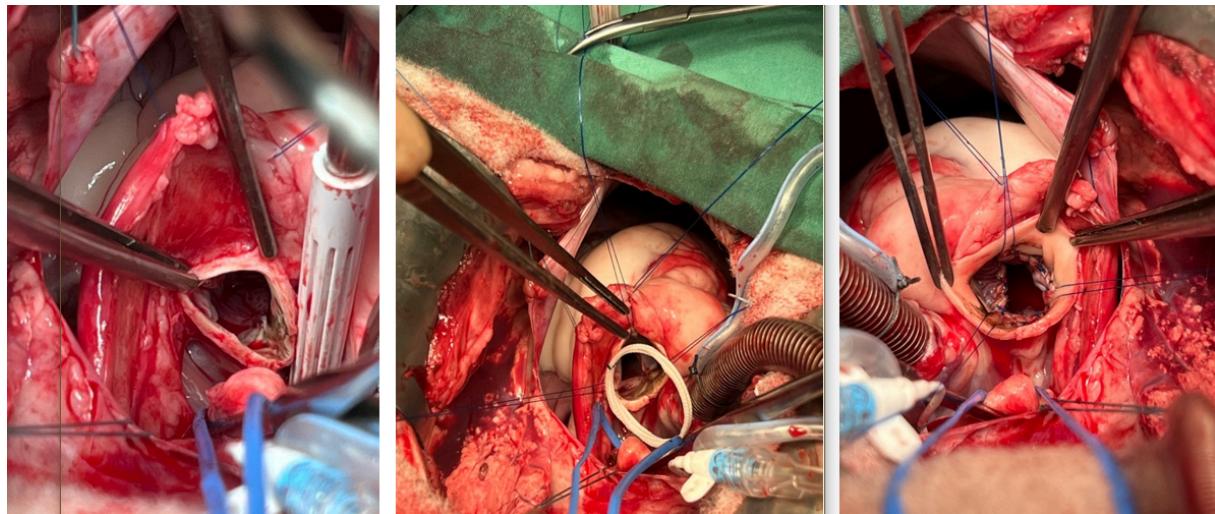


Abbildung 27: Stabilisation des Aortenklappenanus. Links: Eröffnete Aortenwurzel, Mitte: Annuloplastik vor Implantation, Rechts: Implantierte Annuloplastik

Es zeigte sich in den ersten Versuchen, dass die Länge der nativen Aorta ascendens nicht ausreichte, um den Stentgraft der Klappenprothese vollständig aufzunehmen. Daher erfolgte – ebenfalls mit einer PE-Prothese (Terumo Aortic, Gelweave, 30mm) eine Verlängerung der Aorta um ca. 2 cm (s. Abbildung 28).

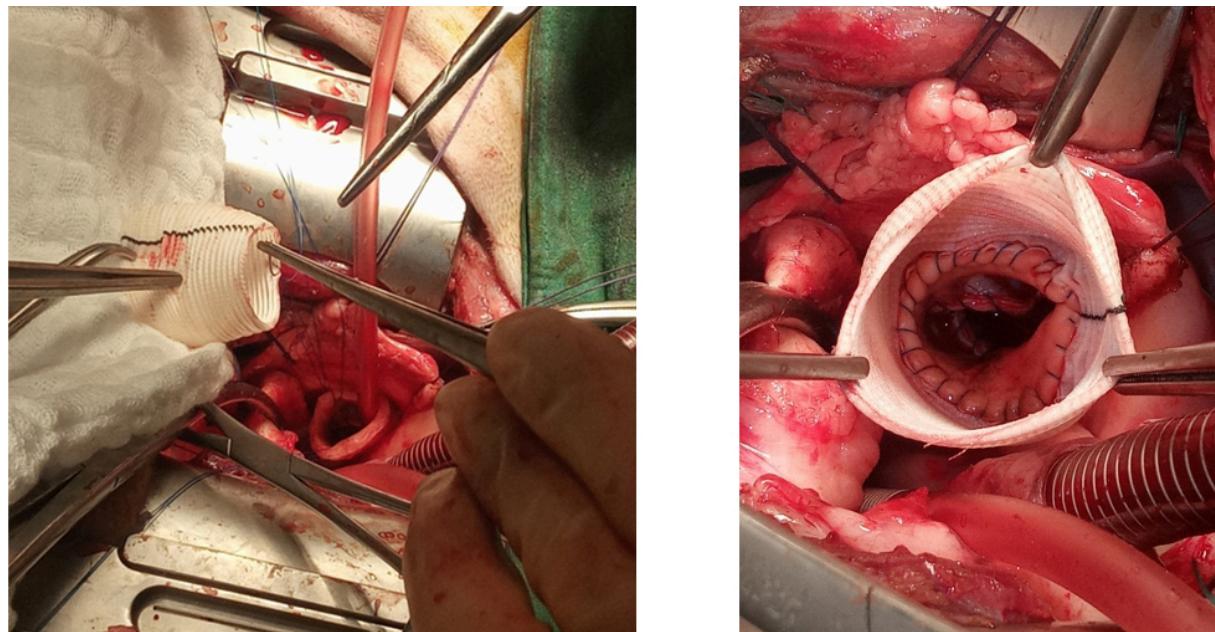


Abbildung 28: Verlängerung der Aorta mit Dacron-Prothese

Im Anschluss konnte die Klappenprothese implantiert werden (s. Abbildung 29).

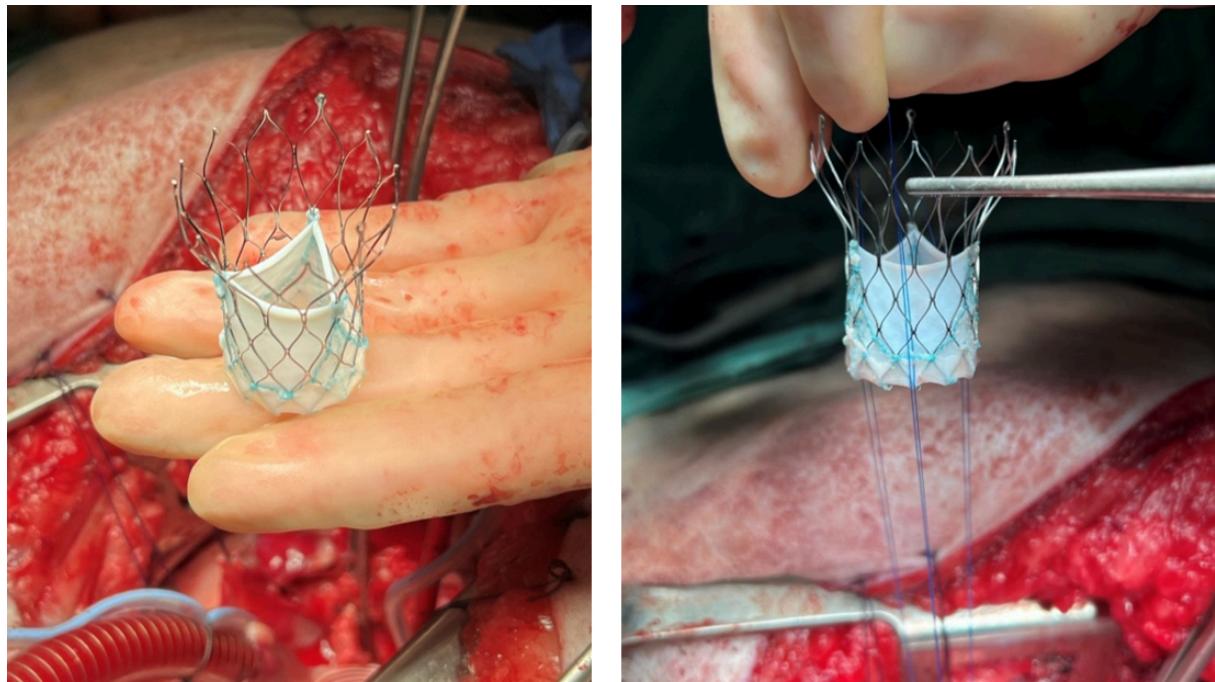


Abbildung 29: Aortenklappenprothese unmittelbar vor Implantation

Hierzu wurde die Klappe in eine modifizierte 10 ml Spritze eingeführt und in die Position im Anulus gebracht, in der der Dacronring vollständig von dem beidseits patcharmierten Teil der Stent-Klappe bedeckt wird und weder herz- noch aortenseitig herausragte (s. **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Die modifizierte 10 ml Spritze wurde zurückgezogen und gab die Expansion des Stentgerüstes frei. Hierbei war sorgfältig auf ein Halten der Position zu achten. Bei Bedarf musste nachjustiert werden bis ein optimaler Sitz der Klappe wie zuvor beschrieben erhalten wurde.

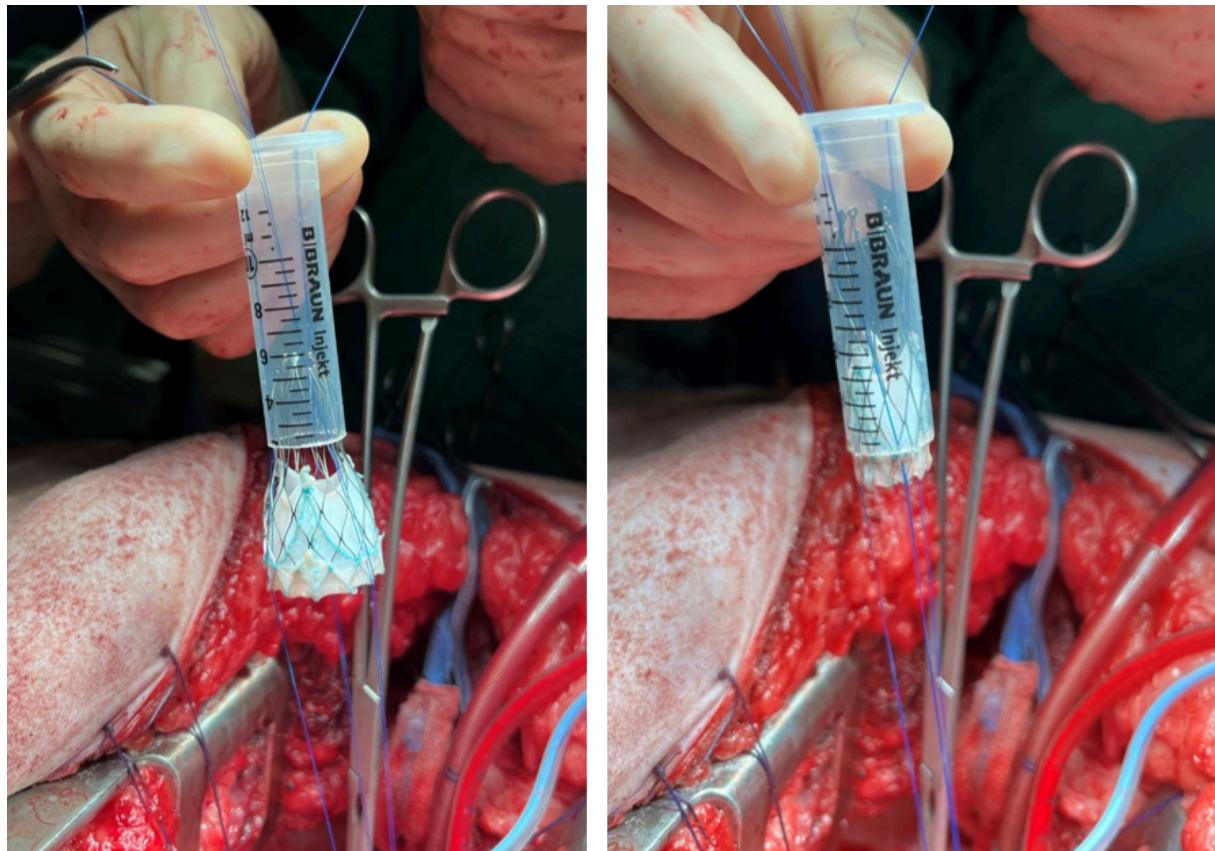


Abbildung 30: Modifizierte 10ml Spritze zur Implantation der „gecrimpten“ Klappenprothese

In den Versuchen zeigte sich eine Migration der Klappenprothese in den LVOT oder nach distal in die Aorta ascendens. Also wurde die Klappenprothese in den folgenden Versuchen mit drei Haltenähten am zuvor implantierten Dacronring fixiert. In der unmittelbar postoperativ durchgeföhrten Echokardiographie zeigte sich trotz dieser Fixierung jedoch regelmäßig ein paravalvuläres Leck, so dass schließlich 6 Fixierungsnähte verwendet wurden, um die Klappe erstens in Position zu halten und zweitens an „kritischen“ Stellen mit den Fixierungsnähten mögliche Leckagen abzudichten.

Die Klappe wurde nun mit einem Ballon mit 4 bar für 30 Sekunden an den Anulus angepresst (Druckballon Perceval-Klappe) (s. Abbildung 31).

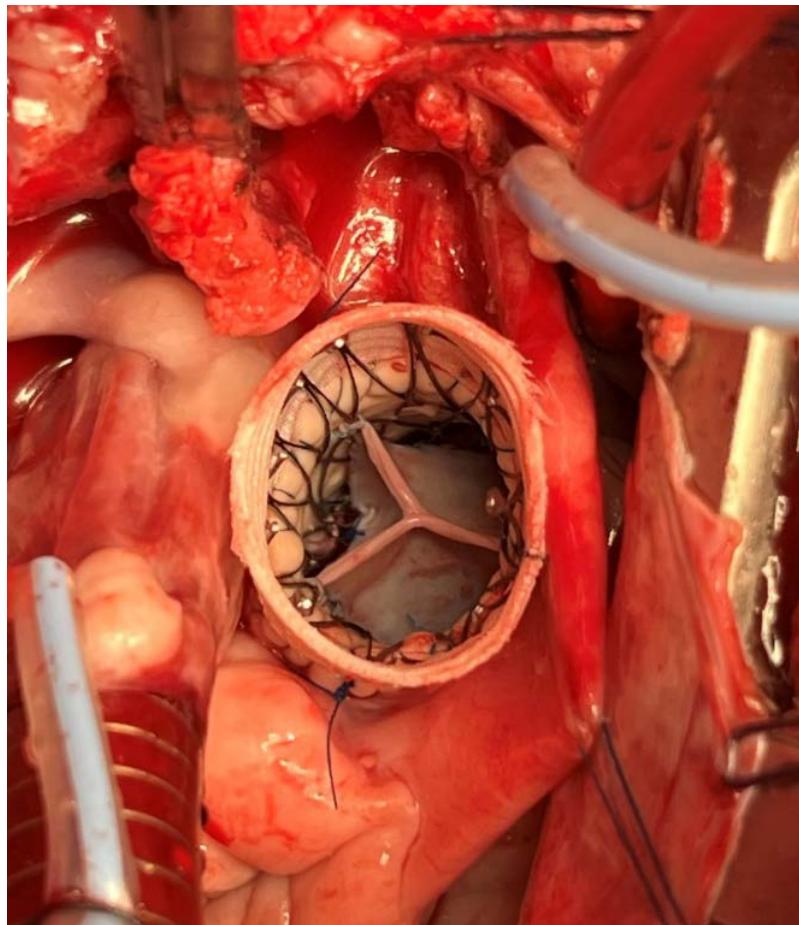


Abbildung 31: Implantierte Aortenklappenprothese und Aortenverlängerung mit Dacronprothese

Zur Sicherstellung der Koronardurchblutung konnten die Koronarostien anschließend sondiert werden. Zur Vorbereitung der distalen Anastomose wurde das distale Ende des Stents mit einer Ligatur zusammengebunden und in die Aorta ascendens eingeführt. Die Ligatur wird im Anschluss entfernt. Das Stentgerüst der Klappe kann oberhalb der Klappen-Prothesen-Kommissuren noch einmal durch Fäden an der Aortenwand bzw. Aortenprothese fixiert werden. Drei kommissurale Nähte werden durch die drei Kommissuren über einen Stentstrang und durch die Aortenprothese nach außen gestochen und dort verknotet. Finale Inspektion der Prothesenlage, diese wird als optimal befunden. Beide Koronarostien sind weiterhin frei sondierbar. Es erfolgte sodann die Konnektion der Aortenprothese an die native Aorta durch fortlaufende Naht. Es bestand eine primäre Bluttichtigkeit der angelegten aortalen Anastomosen (s. Abbildung 32).

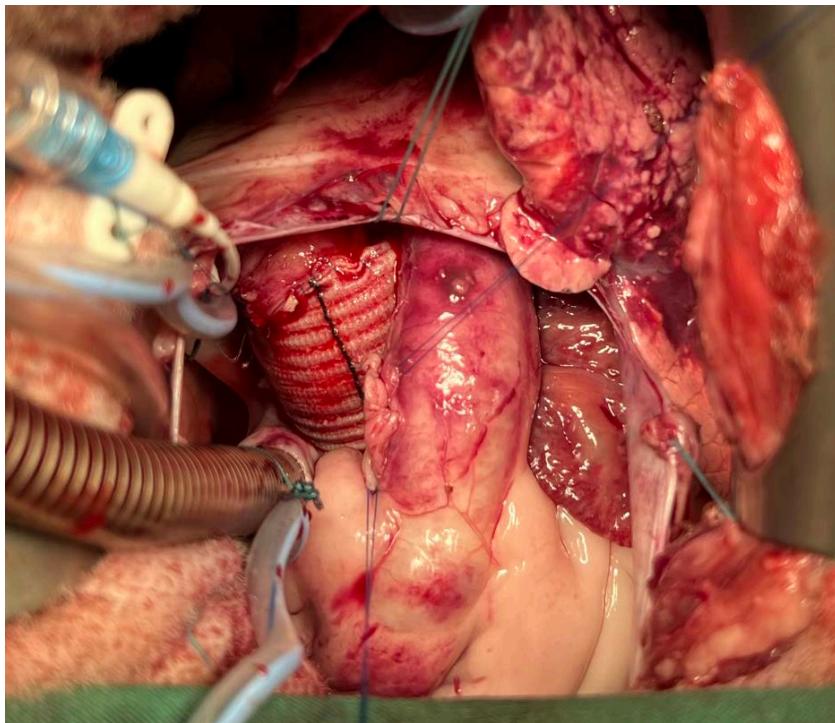


Abbildung 32: Verlängerte Aorta mit implantierter Herzklappe

Zur Stabilisierung des Herzrhythmus und des Auswurfvolumens wurden epikardiale Schrittmachersonden (s. Abbildung 33, blaue und weiße Kabel) fixiert, die postoperativ bei suffizienter Hämodynamik entfernt wurden. Abschließend venöse und aortale Dekanülierung, Blutstillung, Thoraxverschluss und dann schichtweiser Wundverschluss (s. Abbildung 33).

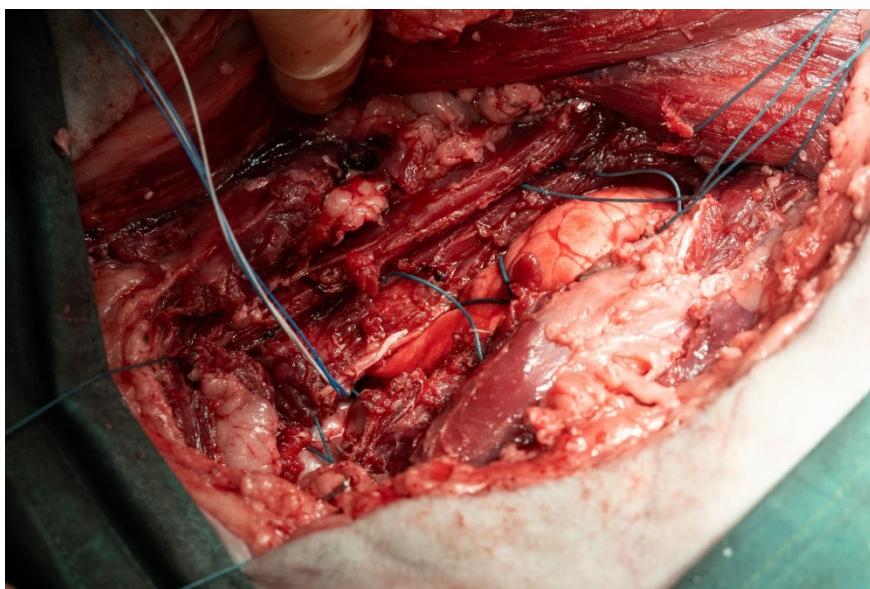


Abbildung 33: Operativer Situs: Thorax- und schichtweiser Wundverschluss

Die Narkose wurde nach sicherer Stabilisierung beendet und es folgt eine Extubation. Anschließend erfolgte der Transport zum Stallbereich mit Überprüfung der Vitalparameter. Dabei

wurde die Atmung noch einige Stunden anhand der Sauerstoffsättigung überprüft und das Tier klinisch beobachtet (siehe Abb. 16). Während der Nachbeobachtungszeit wurde das Tier von einem Team von Tierärzten ordnungsgemäß versorgt (siehe Abb. 17).

Zusammenfassung der wesentlichen Komplikationen und Herausforderungen:

- Migration der Klappenprothese nach distal
- Migration der Klappenprothese in den LVOT
- Paravalvuläre Lecks
- Herzrhythmusstörungen (Kammerflimmern) mit Exitus letalis
- Übermäßige Thrombosierung mit Infarkt und Exitus letalis
- Schwierige Größenverhältnisse: Distaler Stentanteil zu lang für die kurze Aorta ascendens des Schafs
- Interventionelle Applikation aufgrund der Notwendigkeit von Fixierungsnähten nicht möglich

#### **AP 7.4 Chronisches Grosstiermodell**

Nach der Entwicklung des Tiermodells wurde dies auf eine weitere Serie angewendet. Das Modell kam aufgrund der Elastizität des gesunden Aortenannulus nicht ohne den offen-chirurgischen Ansatz aus, so dass alle Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt werden mussten. Die wesentlichen Komplikationen, die perioperativ bei der Entwicklung des Großtiermodells offenbar wurden, zeigten sich in der Folge auch bei der Implantation der weiteren Klappenprothesen. Die Entwicklung von Thromben und Kammerflimmern waren dabei die wesentlichen Ursachen für die perioperative Mortalität der Versuchstiere.

Die überlebenden Tiere wurden gemäß ISO 5840-3 weiterverfolgt. Echokardiographische Untersuchungen zeigten, dass die implantierten Klappen ordnungsgemäß funktionierten (Abbildung 34) und über physiologische Eigenschaften hinsichtlich des mittleren Druckgradienten und der Klappenöffnungsfläche verfügten.

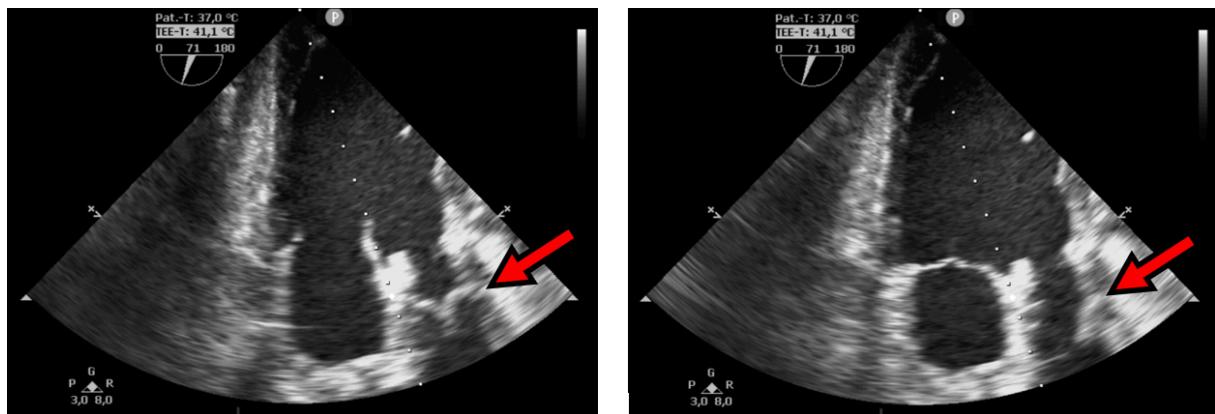


Abbildung 34: Echokardiographie der implantierten Aortenklappe in geschlossener (links) und offener (rechts) Stellung (angezeigt durch roten Pfeil).

In der Dopplersonografie konnte im Verlauf nachgewiesen werden, dass die implantierten Klappen ein normales hämodynamisches Profil aufwiesen. Lediglich leichte Regurgitationen konnten gefunden werden (s. Abbildung 35).

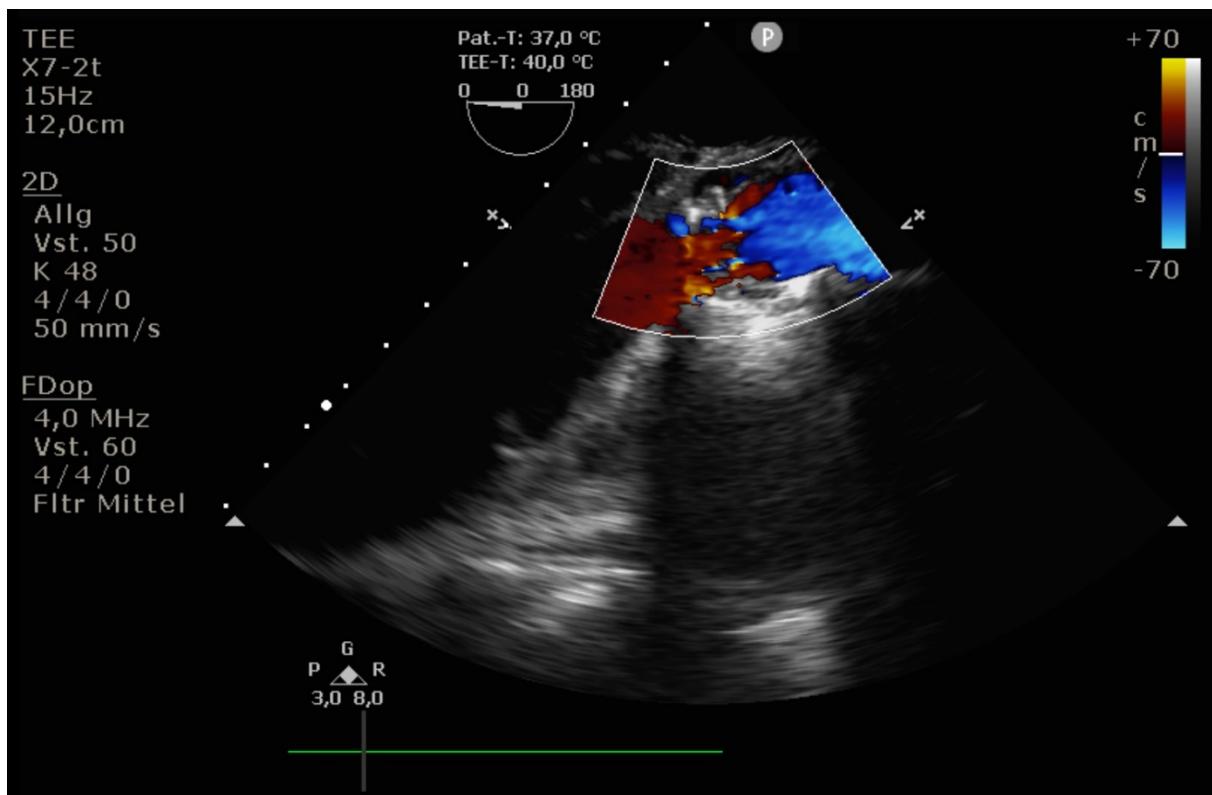


Abbildung 35: Dopplersonografie: Minimale Regurgitation

Die entwickelten Herzklappenprothesen sind damit hämodynamisch kompetent. Die Machbarkeit von regenerativen Implantaten auf Basis von biologischen, zellfreien Matrices in Kombination mit expandierbaren Klappenstents konnte daher im hier berichteten Teilvorhaben gezeigt werden.

Allerdings wurde das Ziel, die stentbasierten Klappen interventionell zu applizieren, in dem zur Verfügung stehenden Modell nicht erreicht. Die in höchstem Maße anspruchsvolle operative Technik ist überdies nur durch äußerst erfahrene Chirurgen erfolgreich anzuwenden. Bei der Anwendung des Modells sollten daher unbedingt umfassende Trainings z.B. an Kadavern oder in Akutversuchen in Erwägung gezogen werden. Die hohe perioperative Mortalität und die postoperativen Komplikationen müssen von einem Team aus Veterinärmedizinern, Herzchirurgen, Kardiologen und Anästhesisten gemeinsam adressiert werden.

#### AP 7.5 Analyse Großtiermodell

Am Ende des Beobachtungszeitraums wurden die Tiere eingeschlafert und die Klappen zur weiteren Analyse explantiert. Es fand sich makroskopisch keine Degradation oder Kalzifizierung der Klappen (s. Abbildung 36, Abbildung 37).

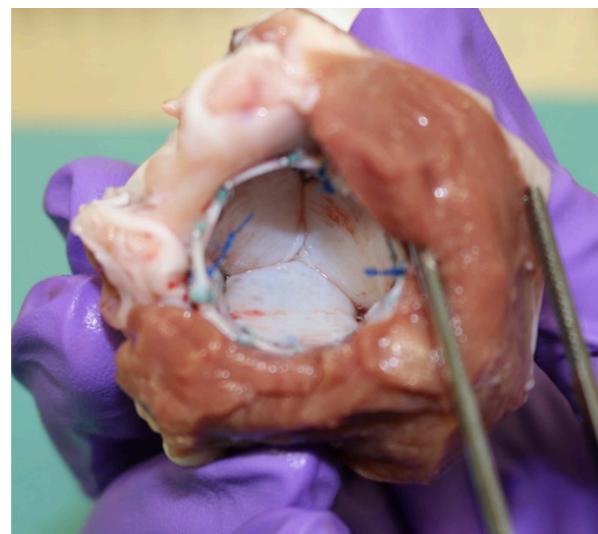


Abbildung 36: Explantierte Herzklappe

Die explantierten Klappen zeigten überdies eine intakte Struktur. Ablösungen der Taschen aus dem zellfreien Perikard von dem Nitinolstent wurden nicht gesehen (s. Abbildung 37).

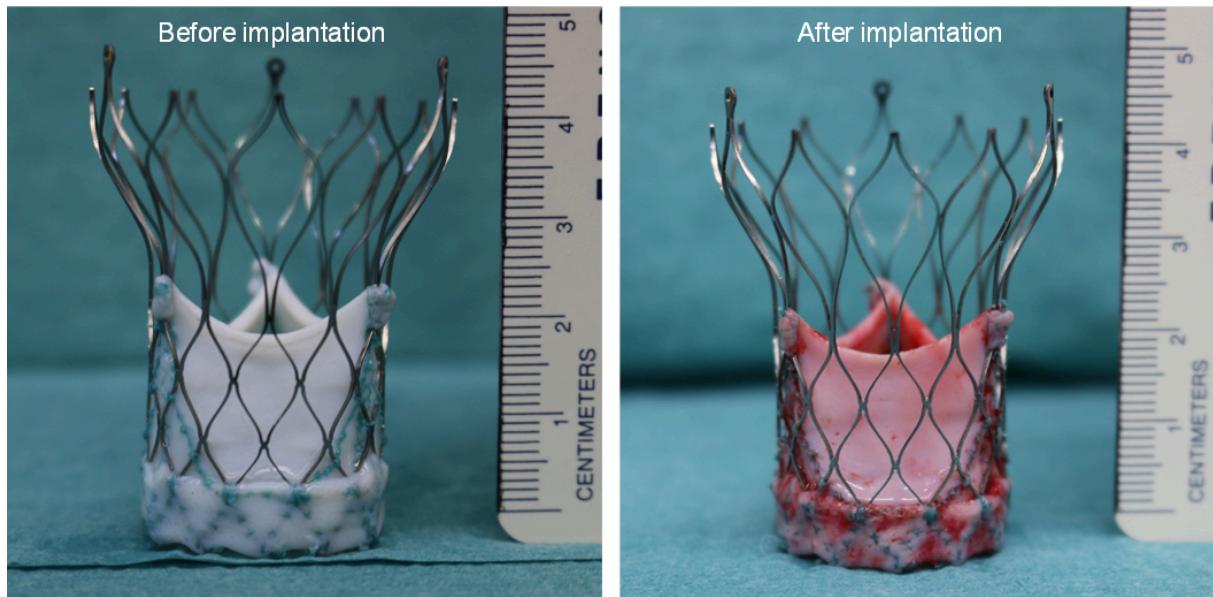


Abbildung 37: Vergleich der Herzklappe vor und nach der Implantation.

In den histologischen Untersuchungen sollte das Gewebe charakterisiert werden. Es wurde im Besonderen nach Anzeichen für entzündliche Reaktion im Sinne von Abstoßungsreaktionen oder Kalzifizierung Ausschau gehalten. Hierzu wurden von den biologischen Komponenten der Klappenprothesen Schnitte angefertigt und mit Hämatoxylin-Eosin, Alizarinrot und Masson-Trichrom eingefärbt.

Die Hämatoxylin-Eosin-Färbung wurde zur orientierenden Charakterisierung der Explantate eingesetzt. Es galt im Wesentlichen, Kollagenstrukturen und Zellen zu identifizieren. In den Schnitten von den Explantaten fanden sich vereinzelt violett gefärbte Zellkerne, die auf eine Immigration von Wirtszellen in das zuvor zellfreie Gewebe schließen lassen (s. Abbildung 38). Ein diskretes Vorkommen von Neutrophilen und Makrophagen lässt auf eine leichte Fremdkörperreaktion schließen. Der xenogene Graft wurde von dem Wirtsorganismus nicht akut abgestoßen.

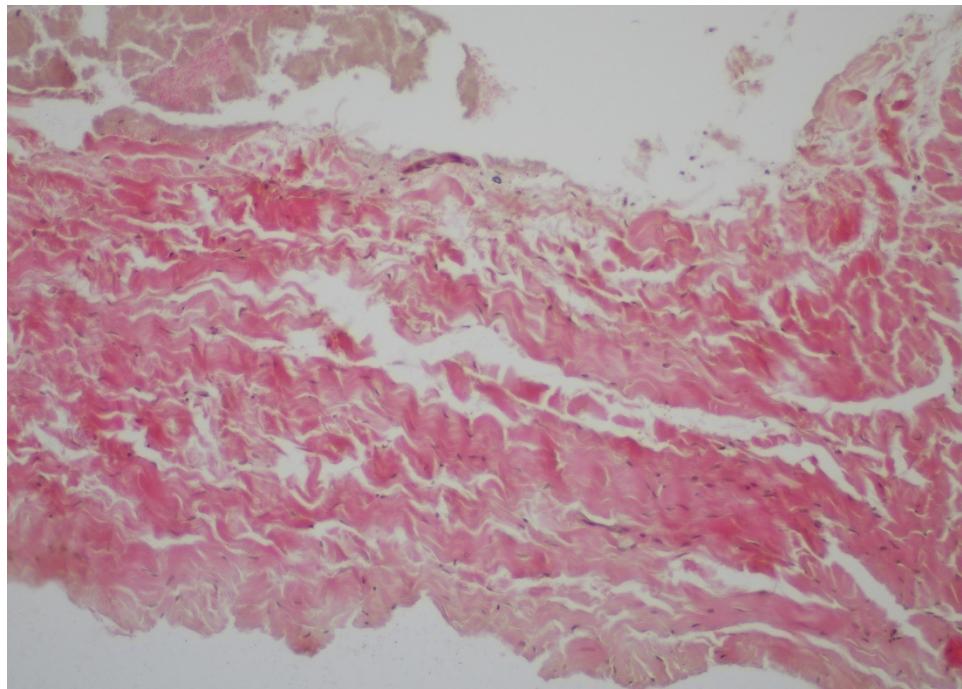


Abbildung 38: HE-Färbung. Violett: Zellkerne, Rot: Kollagen

Mit der Masson-Trichrom-Färbung sollten Muskelfasern, Kollagen, Zytoplasma und Zellkerne dargestellt werden. Die Matrix der Klappentaschen zeigte das typische, wellenförmige, blaugefärbte Kollagen. Gemäß der vorhergehenden Dezellularisierung konnten keine Zellen, bzw. Zellkerne im Präparat gefunden werden (s. Abbildung 39).

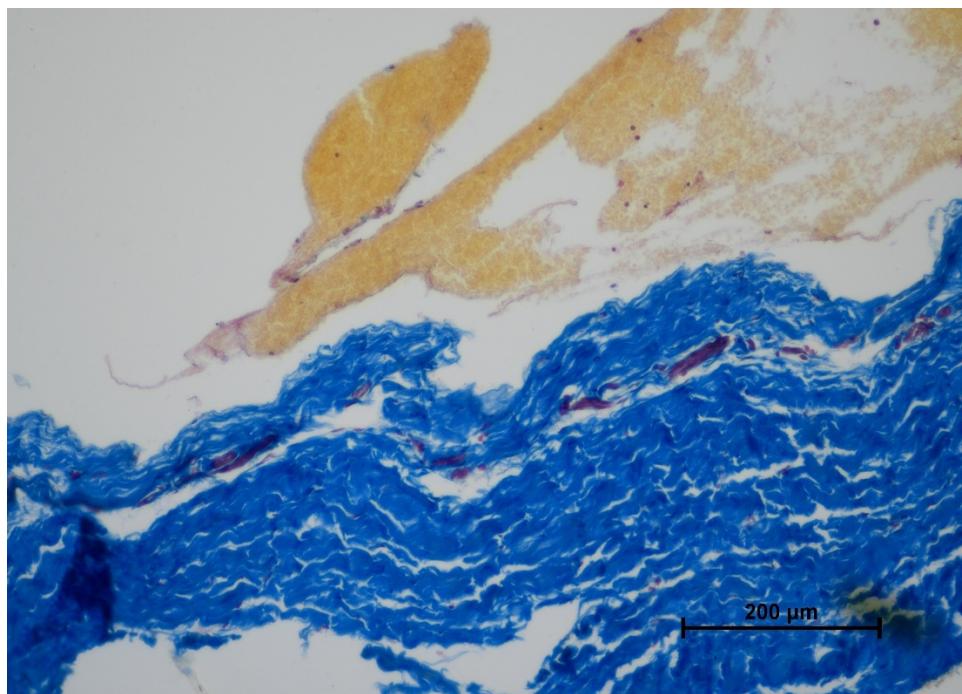


Abbildung 39: Masson-Trichrom-Färbung. Blau: Kollagen, Schwarz: Zellkerne, Rosa: Zytoplasma

Mit der Alizarinrotfärbung sollten Spuren von Kalziumeinlagerungen in den Explantaten detektiert werden. In den untersuchten Proben konnte jedoch auch histologisch kein Hinweis auf eine kalzifizierende Degeneration gefunden werden, was den makroskopischen Befunden entspricht.

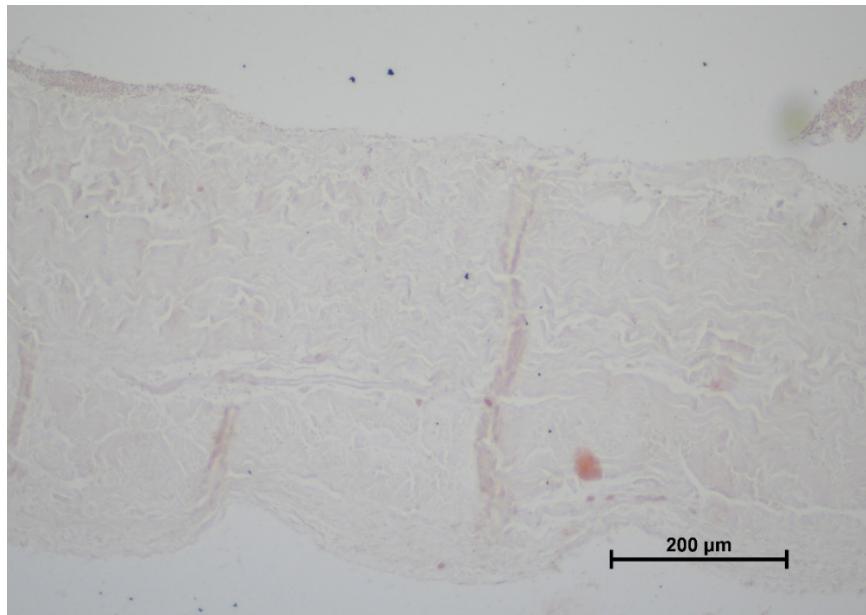


Abbildung 40: Alizarinrot-Färbung: Kein Hinweis auf Kalziumeinlagerungen in den Explantaten

Zusammenfassend wird festgestellt, dass die implantierten Herzklappenprothesen in den überlebenden Tieren biologisch gut integriert worden sind. Es fanden sich keine Hinweise auf akute Entzündungs- oder Abstoßungsreaktionen, das Gewebe wies weitgehend seine physiologische Morphologie auf und Verkalkungen als Marker für degenerative Prozesse wurden ebenfalls nicht gefunden. Diese biologische Kompatibilität spiegelt sich in der makroskopisch beobachteten, strukturellen Integrität der Explantate wider. Die Immigration von Kardiomyozyten oder Endothelzellen des Wirtsorganismus wurde nicht gesehen. Die prä-klinische und spätere klinische Verwendung der hier in RESPONSE erzeugten Herzklappenprothesen erscheint damit grundsätzlich möglich.





## Schlussbericht

### Forschungsvorhaben 14

„Transkatheter Aorten- und Venenklappenprothesen“

### Teilvorhaben

Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V.

„Entwicklung von Klappenkomponenten und Prüfung von  
Transkatheter Aorten- und Venenklappenprothesen“

**FKZ 03ZZ0924F**

**Förderzeitraum 1.1.2019 – 31.12.2022**

im Unternehmen Region-Programm

„Zwanzig20 – Partnerschaft für Innovation“

des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

## Verbundpartner

Antragsteller/Einrichtungen		Ansprechpartner	Hauptarbeitspunkt
<b>CORTRONIK GmbH Rostock</b>	COR	Dr. C. Momma, A. Hof	AP 1, 3, 4, 6
<b>Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Max Schaldach-Stiftungsprofessur für Biomedizinische Technik</b>	MSBT	Prof. Dr. B. Hensel, Dr. A. Rzany	AP 1,3,4,5,6
<b>Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V.</b>	IIB	Dr. M. Stiehm, Prof. Dr. K.-P. Schmitz, Dr. S. Kaule	AP 1, 3, 4, 5, 6
<b>Leibniz-Institut für Polymerfor- schung Dresden e.V. (IPF)</b>	IPF	Prof. Dr. C. Werner, Dr. M. Nitschke	AP 2
<b>Medizinische Hochschule Hanno- ver, Klinik für Herz-, Thorax, Trans- plantations- und Gefäßchirurgie</b>	MHH HTTG	Prof. Dr. A. Haverich, Dr. T. Schilling	AP 2, 6, 7
<b>Universitätsmedizin Rostock</b>			
Institut für Anatomie	ANAT UR	Prof. Dr. A. Wree, Dr. J. Keiler	AP 4
Institut für Biomedizinische Technik	IBMT	Dr. S. Illner, Prof. Dr. N. Grabow	AP 1, 2, 3, 4, 5, 6
Zentrum für Innere Medizin, Abt. Kardiologie	Kardio UR	Prof. Dr. H. Ince	AP 4, 6
In Kooperation mit Vivantes Kliniken im Friedrichshain und Am Urban Berlin, Klinik für Innere Medizin Kardiologie u. konservative Intensivmedizin			

## Inhalt

1. Aufgabenstellung .....	1
2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde .....	2
3. Planung und Ablauf des Vorhabens .....	3
4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde .....	6
5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen .....	13
6. Verwendung der Zuwendung und erzieltes Ergebnis .....	13
7. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises .....	15
8. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit .....	15
9. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans .....	16
10. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen .....	17
11. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse.....	18
12. Anhang zu Punkt 6 – Ausführliche Darstellung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ereignisse .....	22



## 1. Aufgabenstellung

Das übergeordnete Ziel des Forschungsvorhabens stellte die Entwicklung von Implantaten für die Therapie von Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems des alternden Menschen dar. Dabei sollte der hohe gesellschaftliche Bedarf zur Steigerung der Lebenserwartung als auch die Verbesserung der Lebensqualität von Patienten adressiert werden.

Im Speziellen befasste sich das Vorhaben mit der vom Konsortium und dem RESPONSE-Beirat priorisierten Entwicklung von Transkatheter Aortenklappenprothesen sowie Venenklappenprothesen.

Die dauerhafte Funktionalität der Prothesen ist vor allen Dingen für den zukünftigen Einsatz auch bei jüngeren Patienten von höchster Bedeutung, um risikoreiche, belastende und kostenintensive Wiederholungseingriffe zu vermeiden. Dies gilt mittlerweile auch für Patienten, bei denen kein offen-chirurgischer, sondern ein interventioneller Aortenklappenersatz vorgenommen werden soll. Zum Start des Vorhabens ging das Konsortium davon aus, dass die Indikation für die Applikation von Transkatheter-Aortenklappenprothesen in den nächsten Jahren eine erhebliche Erweiterung erfahren, sodass zunehmend jüngere Patienten mit interventionell implantierbaren Aortenklappenprothesen versorgt werden könnten. Die Entwicklungen während der Projektlaufzeit haben diese Einschätzung bestätigt.

Die Innovation setzt bei Venenklappenprothesen bereits bei der Erstellung eines funktionsfähigen Prototypens an, da zum damaligen (und auch zum jetzigen) Zeitpunkt kein Implantat auf dem Markt erhältlich war und bisherige Prototypen nach kurzer Zeit versagten. Der wissenschaftliche Anspruch war hier besonders hoch, da es mangels erfolgreicher anderer Lösungen kaum Orientierung gab. Eine erste klinisch einsetzbare Lösung stellt dementsprechend eine Sprunginnovation dar.

Im Sinne eines offenen Innovationsprozesses wurden am **Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V. (IIB)** schwerpunktmäßig Arbeitsziele in folgenden Bereichen prioritisiert:

### **Entwicklung von Sealing-Konzepten zur Verhinderung von paravalvulären Leckagen**

Zum damaligen Zeitpunkt stellte die paravalvuläre Leckage, d.h. der Rückstrom des Blutes zwischen der geschlossenen Transkatheter-Aortenklappenprothese und dem kalzifizierten Anulus, eine entscheidende postoperative Komplikation dar. Der Grad der paravalvulären Leckage korreliert mit der Mortalität der betroffenen Patienten, woraus eine hohe Relevanz dieser Arbeiten resultierte. Daher sollten verschiedene Ansätze im Rahmen dieses Teilvorhabens genauer erprobt werden, welche eine erhöhte Abdichtung der Transkatheter-Aortenklappen-

prothese erlauben. Neben der Erweiterung ingenieurtechnischer Entwicklungs- und Messmethoden, bspw. durch die Etablierung eines laseroptischen Messsystems, war es geplant, die anatomische Situation sowie klinische Aspekte, bspw. die Erfassung der paravalvulären Leckage im klinischen Alltag oder die Erprobung neuer Konzepte mittels simulierter Anwendung, einzubeziehen.

### **Entwicklung von artifiziellen und biologischen Aorten- oder Venenklappenmaterialien sowie deren Oberflächenmodifikation**

Durch die Entwicklung innovativer artifizieller und biologischer Aorten- oder Venenklappenmaterialien sollte eine optimale *in situ* Integration in den Organismus des Patienten bewirkt werden. Mit der Erschließung eines Grundmaterials, welches viele Nachteile von biologischem nativen oder fixierten Klappenmaterial überwindet, wie bspw. die aufwändige Gewinnung und die anschließende Prozessierung, kann der Herstellungsprozess wesentlich besser kontrolliert werden. Dies erhöht das kommerzielle Verwertungspotenzial und stellt eine außerordentliche Sprunginnovation dar.

### **Entwicklung innovativer Fügeverfahren zur Anbindung der Aorten- oder Venenklappenmaterialien an den Klappenstent**

Zum Projektstart (und auch derzeit) wurde bei der Fertigung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen das Klappenmaterial manuell an den Klappenstent genäht. Entsprechende Nachteile liegen im enormen Zeitaufwand und der Sicherung der Implantatqualität. Im Hinblick auf die katheterbasierte Implantation stellt auch der Platzbedarf der Nähte einen Nachteil dar. Gegenüber herkömmlichen biologischen Substraten bietet die Möglichkeit der direkten dreidimensionalen Formgebung, wie sie in diesem Forschungsvorhaben erprobt werden sollte, einen wesentlichen Vorteil alternativer Klappenmaterialien. Diese ausgeformten und selbsttragenden Klappenkomponenten können ohne intrinsische Nähte generiert werden, was zur wesentlichen Reduktion der Anzahl der Nähte führt. Neben der möglichen Reduktion des gekrümpften Implantatprofils zur Erhöhung der Minimalinvasivität und des Patientennutzens bei der Implantation sowie der Realisierbarkeit filigranerer Strukturen, die keinen Platz für Nähte erlauben, kommt es auch zur Steigerung der Klappenqualität, da die Anteile der manuellen Fertigung und somit mögliche Fehlstellen verringert werden.

## **2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde**

In der RESPONSE-Strategieentwicklung lieferte der IIB innerhalb von Forschungsvorhaben 14 aufbauend auf den Forschungsvorhaben 2 und 4 übergreifend nutzbare Ergebnisse für Implantatinnovationen im Bereich des Herz-Kreislauf-Systems und legte damit die wissenschaftlichen und technologischen Grundlagen der angestrebten gesellschaftlichen Wertschöpfung auf dem Weg vom Forschungsergebnis zum Medizinprodukt.

Die Voraussetzungen unter denen der IIB e.V. dieses Vorhaben begann, sind folgend erläutert. Der IIB ist ein An-Institut der Universität Rostock in der Rechtsform eines außeruniversitären gemeinnützigen Instituts. Der Themenschwerpunkt siedelt sich im Bereich der grundlagenorientierten aber auch wirtschaftsnahen Forschung auf den Gebieten der Biomaterialtestung, Implantatentwicklung, Biomechanik und Sensorik an. Dabei liegt der Fokus auf den Implantaten zur Therapie kardiovaskulärer Krankheiten.

Im akkreditierten und anerkannten Prüflabor des IIB (DAkkS, ZLG) werden unabhängig von Entwicklungsarbeiten Produktprüfungen durchgeführt. Dazu werden am IIB spezielle Prüfstände entwickelt, gefertigt und etabliert, die entwicklungsbegleitende und zulassungsrelevante Untersuchungen ermöglichen [1,2]. Im Bereich der Klappenprüfung sind hierzu mechanische und hydromechanische Prüfstände zur Charakterisierung von Implantaten nach ISO 5840 zu nennen, die im Rahmen des Projekts TheraVista - Verbundforschung zwischen Wissenschaft und Wirtschaft in Mecklenburg-Vorpommern etabliert wurden. Darüber hinaus befasst sich der IIB im Vorhaben RESPONSE mit der mechanischen Untersuchung von Venenklappenträger- und Venenklappen-strukturen, der *in vitro* Untersuchung der Applizierbarkeit und des Expansionsverhaltens von Venenklappenimplantaten, der *in vitro* Testung chemisch modifizierter Klappenmaterialien hinsichtlich ihrer Biokompatibilität sowie der physiko-chemischen Charakterisierung von Nanofaservliesen und der hydromechanischen Testung von Herzklappenimplantaten [3].

- [1] Schmidt W, Behrens P, Brandt-Wunderlich C, Siewert S, Grabow N, Schmitz KP. *In vitro* performance investigation of bioresorbable scaffolds – standard tests for vascular stents and beyond. *Cardiovasc Revasc Med* 2016; 17:375–383.
- [2] Wissgott C, Schmidt W, Brandt C, Behrens P, Andresen R. Preliminary Clinical Results and Mechanical Behavior of a New Double-Layer Carotid Stent. *Journal of Endovascular Therapy* 08/2015; 22(4):634–9. DOI: 10.1177/1526602815593490
- [3] Stiehm M, Schmidt W, Kaule S, Brandt C, Grabow N, Schmitz KP, Experimentelle Untersuchungen des Strömungsfeldes distal einer minimalinvasiv implantierbaren Herzklappenprothese, 23. GALA Fachtagung "Lasermethoden in der Strömungsmesstechnik", 2015.

### **3. Planung und Ablauf des Vorhabens**

Die geplanten Arbeitspakete des IIB innerhalb des Forschungsvorhabens 14 konnten erfolgreich bearbeitet werden. Die mit Antragstellung zur Verlängerung des Teilvorhabens des IIB zur Minderung der Folgen der Pandemie angepasste zeitliche Planung der Arbeitspakete entspricht dem aktuellen Stand und ist im Folgenden dargestellt, siehe Tabelle 1.

Die AP 3.5 und AP 6.1 wurde in Absprache mit dem Projektträger vom Partner CORTRONIK übernommen. Die CORTRONIK stand dem IIB für die beiden AP weiterhin beratend zur Verfügung. Informationen zur Meilensteinplanung finden sich im darauffolgenden Abschnitt.

Tab. 1: Arbeitsplanung für das Teilverfahren des IIB im Forschungsvorhaben 14

Forschungsvorhaben 14											
01.01.2019 - 31.12.2022 -> Verlängerung bis 31.12.2022											
AP 1	Entwicklung der Herz- und Venenklappenmaterialien										
	Entwicklung für Prüfverfahren für die Dauerfestigkeit von Klappenmaterialien (IIB)										
AP 1.6											
AP 3	Konzeptionierung von Klappenmaterial und Stentstruktur										
	Biokompatibilität von Nahtmaterialien (IIB)										
AP 3.4											
AP 3.5	Evaluierung von maschinellem Nähen										
	Numerische und experimentelle Methoden zur Charakterisierung von Fügeverfahren (IIB)										
AP 3.6											
AP 4	Sealing-Konzepte zur Vermeidung paravalvulärer Leckagen										
	Entwicklung eines technischen Modells des aortalen Anulus und hydrodynamische Prüfung (IIB)										
AP 4.7											
AP 5	Entwicklung und <i>in vitro</i> Testung einer Transkatheter- Venenklappenprothese										
AP 5.4											
AP 6	Entwicklung und hydrodynamischer Charakterisierung (IIB) Arterienklappenprothese										
	Entwicklung eines TAVI-Portesegengerüstes										
AP 6.1											
AP 6.4	Applizierbarkeit und hydrodynamische Testung (IIB)										
AP 6.5	Analyse der Thrombogenität von Arterienklappenprothesen (IIB)										
AP 6.6											
AP 6.7											
AP 6.8											
AP 6.9											
AP 6.10											
AP 6.11											
AP 6.12											
AP 6.13											
AP 6.14											
AP 6.15											
AP 6.16											
AP 6.17											
AP 6.18											
AP 6.19											
AP 6.20											
AP 6.21											
AP 6.22											
AP 6.23											
AP 6.24											
AP 6.25											
AP 6.26											
AP 6.27											
AP 6.28											
AP 6.29											
AP 6.30											
AP 6.31											
AP 6.32											
AP 6.33											
AP 6.34											
AP 6.35											
AP 6.36											
AP 6.37											
AP 6.38											
AP 6.39											
AP 6.40											
AP 6.41											
AP 6.42											
AP 6.43											
AP 6.44											
AP 6.45											
AP 6.46											
AP 6.47											
AP 6.48											
AP 6.49											
AP 6.50											
AP 6.51											
AP 6.52											
AP 6.53											
AP 6.54											
AP 6.55											
AP 6.56											
AP 6.57											
AP 6.58											
AP 6.59											
AP 6.60											
AP 6.61											
AP 6.62											
AP 6.63											
AP 6.64											
AP 6.65											
AP 6.66											
AP 6.67											
AP 6.68											
AP 6.69											
AP 6.70											
AP 6.71											
AP 6.72											
AP 6.73											
AP 6.74											
AP 6.75											
AP 6.76											
AP 6.77											
AP 6.78											
AP 6.79											
AP 6.80											
AP 6.81											
AP 6.82											
AP 6.83											
AP 6.84											
AP 6.85											
AP 6.86											
AP 6.87											
AP 6.88											
AP 6.89											
AP 6.90											
AP 6.91											
AP 6.92											
AP 6.93											
AP 6.94											
AP 6.95											
AP 6.96											
AP 6.97											
AP 6.98											
AP 6.99											
AP 6.100											
AP 6.101											
AP 6.102											
AP 6.103											
AP 6.104											
AP 6.105											
AP 6.106											
AP 6.107											
AP 6.108											
AP 6.109											
AP 6.110											
AP 6.111											
AP 6.112											
AP 6.113											
AP 6.114											
AP 6.115											
AP 6.116											
AP 6.117											
AP 6.118											
AP 6.119											
AP 6.120											
AP 6.121											
AP 6.122											
AP 6.123											
AP 6.124											
AP 6.125											
AP 6.126											
AP 6.127											
AP 6.128											
AP 6.129											
AP 6.130											
AP 6.131											
AP 6.132											
AP 6.133											
AP 6.134											
AP 6.135											
AP 6.136											
AP 6.137											
AP 6.138											
AP 6.139											
AP 6.140											
AP 6.141											
AP 6.142											
AP 6.143											
AP 6.144											
AP 6.145											
AP 6.146											
AP 6.147											
AP 6.148											
AP 6.149											
AP 6.150											
AP 6.151											
AP 6.152											
AP 6.153											
AP 6.154											
AP 6.155											
AP 6.156											
AP 6.157											
AP 6.158											
AP 6.159											
AP 6.160											
AP 6.161											
AP 6.162											
AP 6.163											
AP 6.164											
AP 6.165											
AP 6.166											
AP 6.167											
AP 6.168											
AP 6.169											
AP 6.170											
AP 6.171											
AP 6.172											
AP 6.173											
AP 6.174				</td							

## **Meilensteine im Berichtszeitraum**

Alle Beiträge des IIB zu den geplanten Meilensteinen konnten entsprechend der angepassten und vom Projektträger genehmigten zeitlichen Planung erreicht werden, Tab. 1.

Tab. 1: Meilensteinplanung für das Teilvorhaben am IIB im Forschungsvorhaben 14

MS Nr.	Meilensteine	betreffende Arbeitspakete
Zeitpunkt	techn. Zielparameter	
<b>MS 1</b>	<b>Entwicklung innovativer Klappenmaterialien</b>	<b>AP 1, 2</b>
Monat 12	<p><b>Ziel:</b> Entwicklung erster Klappenmaterialien mit festgelegter Qualitätssicherheit</p> <p><b>Entscheidungspunkt:</b> Entsprechend der festgelegten Qualitätskriterien, wie bspw. Faserstruktur, -dicke und -dichte für die Vliesstrukturen, werden die angestrebten Klappenmaterialien mit ausreichender Qualitätssicherheit hergestellt, sodass eine Prototypisierung erfolgen kann. Hierbei kann es sich um zwei- oder dreidimensionale Vliesstrukturen handeln.</p> <p><b>Beitrag des Teilvorhabens IIB:</b> Der Beitrag des Teilvorhabens am IIB bestand in der Bereitstellung von Prüfergebnissen zur Bewertung der Klappenmaterialien hinsichtlich der physikochemische Qualität sowie der Biokompatibilität. Hinsichtlich der Biokompatibilität lässt sich zusammenfassend sagen, dass alle hier untersuchten Nanofaservliese; das Nahtmaterial und der Silikonkleber MED-1511 nicht zytotoxisch sind und sich für weitere Arbeitsschritte eignen.</p> <p>Gemeinsam mit dem Projektpartner IBMT wurden physikochemische Prüfungen entwickelt. Der IIB fokussierte sich auf die Prüfung von TAVI-Prototypen mit neuartigen Klappenmaterialien. So wurde eine Methode zur Prüfung der Dauerfestigkeit unter beschleunigten Bedingungen aufgebaut und Prototypen getestet.</p> <p>Die Ergebnisse sowie die Prüfmethoden wurden dem Konsortium zur Verfügung gestellt.</p>	
<b>MS 2</b>	<b>Entwicklung von Sealing-Konzepten zur Vermeidung paravalvulärer Leckagen</b>	<b>AP 4</b>
Monat 18	<p><b>Ziel:</b> Das Sealing-Konzept steht für eine Prototypisierung zur Verfügung</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen entwickelter Sealing-Konzepte, wird ein geeignetes Konzept für die Prototypisierung eines Klappenimplantats vorgesehen.</p> <p><b>Beitrag des Teilvorhabens IIB:</b> Der Beitrag des IIB bestand in der Bereitstellung eines technischen Annulusmodells für die folgenden hydromechanischen Untersuchungen. Dieser Meilenstein wurde erfolgreich abgeschlossen. Annulusmodelle für die hydromechanische Prüfung mit unterschiedlichen Kalzifizierungsgraden standen zur Verfügung und wurden im Laufe des Projektes für Benchmarkuntersuchungen von TAVI-Prototypen eingesetzt.</p>	
<b>MS 3</b>	<b>Konzepte zur Konnektierung von Klappenmaterial und Stent</b>	<b>AP 3</b>
Monat 18	<p><b>Ziel:</b> Ein geeignetes Fügeverfahren kann für den Einsatz an einer Klappenprothese erprobt werden</p> <p><b>Entscheidungspunkt:</b> Entsprechend geeigneter Kriterien, wie bspw. der mechanischen Festigkeit, soll im nächsten Schritt an einer Klappenprothese das Fügeverfahren angewendet und hydromechanisch getestet werden</p> <p><b>Beitrag des Teilvorhabens IIB:</b> Der Beitrag des IIB bestand darin, Biokompatibilität von Nahtmaterial sowie grundlegende Arbeiten zur experimentellen und numerischen Analyse von Fügeverfahren durchzuführen und die Ergebnisse dem Konsortium zur Verfügung zu stellen. Gemeinsam mit den Projektpartnern wurden dazu verschiedenste numerische und insbesondere experimentelle Tätigkeiten durchgeführt. Die favorisierten Ansätze flossen schließlich in die Prototypisierung von TAVI-Prothesen ein. Der Meilenstein konnte somit erfolgreich erreicht werden.</p>	

#### 4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

##### **Minimalinvasiv implantierbare Transkatheter-Aortenklappen**

Herzklappenvitien stellen in der alternden Bevölkerung ein zunehmendes Problem dar. Seit Beginn der statistischen Aufzeichnungen kann eine Zunahme der Neuerkrankungen sowie der Erkrankungen mit Todesfolge verzeichnet werden [1]. So wurden im Jahr 2015 etwa 90.000 Neuerkrankungen registriert [1].

Die Stenose der Aortenklappe ist die am häufigsten auftretende Herzklappenerkrankung in den entwickelten Industrienationen [2]. Sind Patienten symptomatisch, werden jedoch nicht durch einen entsprechenden Aortenklappenersatz therapiert, liegt die Mortalität bei 30 % nach einem Jahr [3].

Obwohl der chirurgische Aortenklappenersatz aktuell noch als Goldstandard gilt, wurden 2015 in Deutschland bereits 60,2 % aller Aortenklappenimplantationen transkatheter-basiert durchgeführt. 51,8 % der Eingriffe davon an Frauen, 48,2 % an Männern.

Das Durchschnittsalter der TAVI-Patienten liegt bei 80 Jahren, der Großteil der Patienten ist zudem multimorbide, 30 % leiden an Diabetes mellitus [1]. Weltweit wurden in den vergangenen 15 Jahren, seit der ersten TAVI, mehr als 350.000 Prozeduren in über 70 Ländern durchgeführt [4]. Die Anzahl der durchgeföhrten chirurgischen Eingriffe ist dabei etwa konstant geblieben. Das Durchschnittsalter der chirurgisch versorgten Patienten liegt bei 68 Jahren [1].

Durch die Einföhrung der TAVI konnte einem neuen Patientenkollektiv von bislang inoperablen Patienten die Therapie des Aortenklappenersatzes verfügbar gemacht werden [5]. Trotz der bestehenden periprozeduralen Risiken eines interventionellen Aortenklappenersatzes, wie z.B. zerebrale oder kardiale Embolien durch die Freisetzung von Kalkresten, atrio-ventrikuläre Rhythmusstörungen oder paravalvuläre Leckagen, kann die TAVI vor allen Dingen bei inoperablen Hochrisiko-Patienten sowie Patienten mit mittlerem Risiko eine gute Alternative zum chirurgischen Aortenklappenersatz sein [6, 7].

Darüber hinaus haben im März 2016 die ersten Studien zur Evaluation der Sicherheit und Effektivität der TAVI bei Patienten mit niedrigem Operationsrisiko begonnen [8,9]. Es war also davon auszugehen, dass die Indikation für diese Form des Aortenklappenersatzes weiter ausgeweitet wird und die Anzahl der durchgeföhrten Prozeduren weiter ansteigt.

Auch die demografische Entwicklung wird dazu beitragen, dass zunehmend mehr TAVI Prozeduren durchgeführt werden, da das Risiko an einer Herzklappenerkrankung zu erkranken ab dem 65. Lebensjahr deutlich erhöht ist [1]. Prognostizierende Studien gehen davon aus, dass sich die Anzahl schwergradiger Aortenklappenstenosen durch die größer werdende Anzahl älterer Patienten (>70 Jahre) in USA und Europa bis zum Jahr 2050 verdoppeln wird [10,11]. Entwickler, Ärzte und andere Institutionen des Gesundheitssystems sehen sich dabei einer Vielzahl von großen Herausforderungen gegenübergestellt.

Von einem technischen Standpunkt aus, ist die Dauerfestigkeit der Transkatheter-Aortenklappenprothesen *in vivo* sicherlich eine der wichtigsten zukünftigen Herausforderungen. Erste klinische Ergebnisse nach 7 Jahren Implantationsdauer zeigen, dass zumindest die erste Generation der Transkatheter-Aortenklappenprothesen, d.h. die CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) sowie die Edwards Sapien (Edwards Lifescience, Irvine, CA, USA) noch deutliches Potenzial zur Verbesserung liefern [12].

In einer first-in-human-Studie konnte für die BIOVALVE-Herzklappenprothese (BIOTRONIK AG, Bülach, Schweiz) bereits die Implantation, das Re-Sheathing sowie die Kurzzeitsicherheit nachgewiesen werden [13].

- [1] Deutsche Herzstiftung e.V. Deutscher Herzbericht 2016: Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. Frankfurt am Main 2016.
- [2] Indraratna P, Ang SC, Gada H, et al. Systematic review of the cost-effectiveness of transcatheter aortic valve implantation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2014; 148: 509–514.
- [3] Ben-Dor I, Pichard AD, Gonzalez MA, et al. Correlates and causes of death in patients with severe symptomatic aortic stenosis who are not eligible to participate in a clinical trial of transcatheter aortic valve implantation. *Circulation* 2010; 122: S37–42.
- [4] Barbanti M, Buccheri S, Rodés-Cabau J, et al. Transcatheter aortic valve replacement with new-generation devices: A systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology* 2017; 245: 83–89.
- [5] Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine* 2010; 363: 1597–1607.
- [6] Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England journal of medicine* 2011; 364: 2187–2198.
- [7] Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *The New England journal of medicine* 2014; 370: 1790–1798.
- [8] U.S. National Library of Medicine. Medtronic Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low Risk Patients: Medtronic; 2016. Available from: URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02701283>.
- [9] U.S. National Library of Medicine. The PARTNER 3 - Trial: The Safety and Effectiveness of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve in Low Risk Patients With Aortic Stenosis (P3): Edwards Lifescience; 2016. Available from: URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02675114>.
- [10] Durko AP, Osnabrugge RL, Kappetein AP. Long-term outlook for transcatheter aortic valve replacement. *Trends in cardiovascular medicine* 2017.
- [11] d'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *European heart journal* 2016; 37: 3515–3522.
- [12] Arora S, Ramm CJ, Misenheimer JA, Vavalle JP. Early transcatheter valve prosthesis degeneration and future ramifications. *Cardiovascular diagnosis and therapy* 2017; 7: 1–3.
- [13] Treede H, Lubos E, Conradi L, Deuschl F, Asch FM, Weissman NJ, Schofer N, Schirmer J, Koschyk D, Blankenberg S, Reichenspurner H, Schaefer U. Thirty-day VARC-2 and performance data of a new self-expanding transcatheter aortic heart valve. *EuroIntervention* 2015 (11):1-9.

### **Minimalinvasiv implantierbare Transkatheter-Venenklappenprothese**

Im Rahmen von RESPONSE Forschungsvorhaben 4 wurden Längsschnittdaten (Stichprobenumfang: 250.000 Personen im Alter 50+) bzgl. der Erkrankungen Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis der unteren Extremitäten (*Vena femoralis*) (ICD: I80.1 und I80.2), das post-thrombotische Syndrom (ICD: I87.0) und das Ulcus cruris venosum (ICD: I83.0 und I83.2) ausgewertet.

Für das Jahr 2015 konnte eine Anzahl von etwa 5.200 Operationen an den tiefen Venen der unteren Extremitäten ermittelt werden. Darüber hinaus kommt es zu folgenden Neuerkrankungen: Venenthrombose: 7.700 Patienten, postthrombotisches Syndrom: 22.300 Patienten und Ulcus cruris venosum: 38.100 Patienten. Diese Patientenkohorte profitiert potentiell von einer Behandlung der venösen Insuffizienzen.

Zur Therapie dieser Patientenkohorte steht derzeit kein Transkatheter-basiertes Venenklappenimplantat zur Verfügung. Bisher erprobte Prototypen unterscheiden sich stark im Design, Material der Klappe und der Stützstruktur sowie der Funktionalität [1-3]. Bisher wurde nur ein Venenklappenprototyp an einer kleinen Patientenkohorte erprobt [4,5]. Die Ergebnisse sind dennoch als positiv zu bewerten. Allerdings gehen mit der Verwendung von porciner Submukosa als xenogene Matrix für ein besiedelbares Klappenmaterial die bekannten Risiken und Einschränkungen für die Patienten einher, die mit innovativen, polymerbasierten Materialien umgehen werden könnten.

- [1] Gomez-Jorge J, Venbrux AC, Magee C. Percutaneous deployment of a valved bovine jugular vein in the swine venous system: a potential treatment for venous insufficiency. *J Vasc Interv Radiol.* 2000;11:931-936.
- [2] De Borst GJ, Teijink JA, Patterson M, et al. A percutaneous approach to deep venous valve insufficiency with a new self-expanding venous frame valve. *J Endovascular Ther.* 2003;10:341-349.
- [3] Gale SS, Shuman S, Beebe HG, et al. Percutaneous venous valve bioprostheses: initial observations. *Vasc Endo-vasc Surg.* 2004;38:221-224
- [4] Pavcnik D, Uchida B, Kaufman J, Keller FS, Rösch J. Percutaneous venous valve implantation in management of chronic deep venous insufficiency: an overview of our experimental work and early clinical experience. *Ces Ra-diol.* 2007; 61(2):129-137.
- [5] Pavcnik D, Uchida B, Kaufman J, Hinds M, Keller FS, Rösch J. Percutaneous management of chronic deep vein reflux: review of experimental work and early clinical experience with bioprosthetic valve. *Vasc Med.* 2008;13(1):75-84.

### **Konzepte zur Vermeidung paravalvulärer Leckagen bei Transkatheter-Aortenklappenprothesen**

Transkatheter-Aortenklappen der ersten Generation konnten die benötigte Abdichtung im Annulusbereich des Ventrikels noch nicht zufriedenstellend erreichen. Die zweite Generation dieser Klappentypen konnte bereits deutliche Verbesserungen erzielen. Obwohl die klinischen Ergebnisse der TAVI zunehmend vielversprechender sind, bleibt die paravalvuläre Regurgitation (engl. paravalvular leakage, PVL), d.h. die diastolische Leckage zwischen Aortenklappenprothese und Gefäßwand der Aorta, eine der postoperativen Hauptkomplikationen [1,2]. Ihr kommt eine besondere Bedeutung zu, da eine schwerwiegende PVL mit einer stark erhöhten ein- sowie drei-Jahres Mortalität verbunden ist [3,4].

Geometrische Unterschiede zwischen aortalem Annulus und Aortenklappenprothese, die in den meisten Fällen durch eine starke Kalzifizierung des Annulus, dessen Ovalität oder aber kongenital fehlgebildete, bikuspide Klappentaschen hervorgerufen werden, sind in der Regel ursächlich für eine ausgeprägte PVL [5,6].

Konzepte zur Vermeidung der PVL nutzen meist eine zusätzliche Komponente am einflusseitigen Ende der Aortenklappenprothese. Diese zusätzliche Komponente kann eine Art Schirm oder Dichtlippe aus Polymer, wie z.B. Polytetrafluorethylen (PTFE), Polycarbonat-basiertem Polyurethan oder einem quellbaren Material sein [7–10]. Aktuell haben nur zwei Hersteller separate PVL-Konzepte an einer Transkatheter-Aortenklappenprothese umgesetzt. Edwards Lifescience (Irvine, CA, USA) nutzt eine äußere Dichtmanschette aus Polyethylen-terephthalat (PET) zur Vermeidung schwergradiger PVL an der SAPIEN 3 Aortenklappenprothese. Boston Scientific Corporation (Marlborough, MA, USA) bietet die LOTUS EDGE Aortenklappenprothese mit einer sich zusammenfaltenden Manschette aus Polycarbonat-basiertem Polyurethan am einflusseitigen Ende an. Langzeitdaten zur Bestätigung dieser PVL-Konzepte liegen nicht vor.

- [1] Figulla HR, Webb JG, Lauten A, Feldman T. The transcatheter valve technology pipeline for treatment of adult valvular heart disease. European heart journal 2016; 37: 2226–2239.
- [2] Eggebrecht H, Mehta RH. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany 2008–2014: On its way to standard therapy for aortic valve stenosis in the elderly? EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology 2016; 11: 1029–1033.
- [3] Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): A randomised controlled trial. The Lancet 2015; 385: 2485–2491.
- [4] Houghton D, Jones TW, Cassidy S, et al. The effect of age on the relationship between cardiac and vascular function. Mechanisms of ageing and development 2016; 153: 1–6.
- [5] Abdelghani M, Tateishi H, Miyazaki Y, et al. Angiographic assessment of aortic regurgitation by video-densitometry in the setting of TAVI: Echocardiographic and clinical correlates. Catheterization and cardio-vascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions 2017.
- [6] Kong WKF, van Rosendael PJ, van der Kley F, et al. Impact of Different Iterations of Devices and Degree of Aortic Valve Calcium on Paravalvular Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Implantation. The American Journal of Cardiology 2016; 118: 567–571.
- [7] Menk A, Mosher S, Duffy N, inventors; Medtronic. Anti-paravalvular leakage components for transcatheter valve prosthesis. PCT/US2014/010734. 2014 Jan 8.
- [8] Seguin J, Georg B, inventors; CoreValve. Prosthetic valve for transluminal delivery. 10-412,634. 2003 Apr 10.
- [9] Yohanam Z, Gurovich N, Felsen B, Pelled I, Meiri O, inventors; Edwards Lifescience. Paravalvular sealing for transcatheter heart valve. 13/549,068. 2012 Jul 13.
- [10] Spenser B, Benichou N, Bash A, inventors; Edwards Lifescience PVT, Inc. Paravalvular Leak Detection, Sealing and Prevention. 05769359.0. 2005 Jun 30.

## Verfahren zum Konnektieren von Klappe und Stentstruktur

Allen Transkatheter-Klappenprothesen ist gemeinsam, dass die nativen Klappen- bzw. Skirtmaterialien mit dem Stützgerüst verbunden werden müssen. Die derzeit CE-zertifizierten minimalinvasiv implantierbaren Aortenklappenprothesen nutzen dazu das Nähen als Fügetechnologie. Dabei werden die flächigen Einzelteile manuell an das Stentgerüst genäht, wobei die dreidimensionale Formgebung der Klappentaschen Berücksichtigung finden muss. Darüber hinaus muss das Durchstechen des nativen Perikards vermieden werden, um Undichtigkeiten vorzubeugen. Aus technologischer Sicht stellen die manuell hergestellten Nähte einen Schwachpunkt heutiger minimalinvasiver Aortenklappenprothesen dar.

Einige Aortenklappenprototypen, die dreidimensional vorgeformte Klappentaschen aus artifiziellen Materialien, bspw. durch Elektrospinning hergestellte Klappen, verwenden, weisen bereits eine Reduktion der Nähte auf [1].

Bei Venenklappenprototypen konnten durch innovative Herstellungsverfahren, wie dem Abscheiden von Tröpfchen aus unterschiedlich harten Polymeren auf komplexen Freiformflächen und Kanten unter Verwendung von 3D-Drucktechnik, sogar nahtfreie Verbindungen zwischen dem artifiziellen Klappenmaterial und dem Stützgerüst hergestellt werden [2]. Der bisher erfolgversprechendste Venenklappenprototyp wurde jedoch unter Anwendung von Nähen hergestellt [3].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bisher kein nahtfreies Fügeverfahren existiert, welches einen dauerhaften Einsatz einer Klappenprothese erlaubt. Zudem stehen innovative Fügeverfahren immer im Zusammenhang mit innovativen und meist artifiziellen Klappenmaterialien.

- [1] <https://www.tue.nl/en/university/departments/biomedical-engineering/research/research-groups/soft-tissue-engineering-and-mechanobiology/imavalve/>; Zugriff 13.11.2017
- [2] <http://www.ame.hia.rwth-aachen.de/index.php?id=51>; Zugriff am 08.11.2017
- [3] Pavcnik D, Uchida B, Kaufman J, Hinds M, Keller FS, Rösch J. Percutaneous management of chronic deep veinous reflux: review of experimental work and early clinical experience with bioprosthetic valve. *Vasc Med.* 2008;13(1):75-84.

### Alternative Klappenmaterialien

Seit mehreren Jahrzehnten sind xenogene Biomaterialien das Material der Wahl als flexible biologische Klappenmaterialien sowohl im Bereich der SAVR (Surgical Aortic Valve Replacement) als auch bei der TAVR (Trans Aortic Valve Replacement). Im Bereich der Dichtung werden von diversen Klappensystemen bereits gewirkte und gewebte Polymere zusätzlich eingesetzt. Für die erste Generation kommerziell vermarkter Transkatheter-Aortenklappen, wie z.B. bei der CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) und der Edwards Sapien (Edwards Lifescience, Irvine, CA, USA) wurden jedoch sowohl Dichtmaterialien als auch das Klappenmaterial aus xenogenen Biomaterialien eingesetzt.

Aktuelle Transkatheter-Aortenklappenprothesen zeigen insbesondere hinsichtlich der Qualität, Verfügbarkeit und Dauerhaltbarkeit des verarbeiteten Perikards als Klappenmaterial noch Optimierungspotenzial. Verschiedene internationale Arbeitsgruppen und Firmen arbeiten daher an Werkstoffen und Verarbeitungsmethoden, um Perikard als Aortenklappenmaterial zu ersetzen. Der Einsatz synthetischer Polymere als Klappenmaterial der Herzklappenprothesen wird seit Jahren intensiv international untersucht [1]. Die Ansätze basierten dabei hauptsächlich auf drei Polymerklassen: Polysiloxane [2], PTFE [3] und Polyurethane [4,5]. Aber auch andere Polymere wie Styrol-Isopren-Butadien-Styrol-Polymer (SIBS) [6] oder Ethylen-Propylen-Kautschuk (EPR) [7] werden teilweise verwendet. In den letzten Jahren wurden verstärkt auch de-

gradierbare Polymere für Tissue-Engineering-Ansätze verfolgt. Das Ziel ist es dabei, das Ersatzmaterial *in vitro* mit Zellen zu besiedeln, um auf diesem Weg ein funktionelles bioartifizielles Gewebe zu erzeugen, das weitestgehend dem Gewebe des Zielorganismus entspricht und damit immunologisch inert sein soll [8]. Bei Betrachtung regenerativer Ansätze, ist die Erzeugung fibrillärer Strukturen ein Hauptansatz in der Fertigung und das Elektrospinning ein hierzu häufig eingesetztes Verfahren [9,10].

Die Technische Universität Eindhoven entwickelt im Rahmen des Projekts „ImaValve“ eine regenerationsfähige Transkatheter-Aortenklappenprothese basierend auf einem elektrogesponnenen Nanofaservlies. Zusammen mit dem Unternehmen Xeltis (Zürich, Schweiz) hat diese Arbeitsgruppe ein Nanofaservlies aus einem absorbierbaren Polyester-basierten Ureido-Pyrimidinon entwickelt, dass in ein Stentgerüst eingenäht wird [11]. Xeltis selbst entwickelt ein chirurgisches Konzept ohne Stent zur Regeneration der gesamten Aortenwurzel. Ein Implantat für die Pulmonalklappe wird bereits in klinischen Studien an pädiatrischen Patienten getestet, das Implantat für die Aortenklappe befindet sich in präklinischen Versuchen [12].

Das Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik in Stuttgart arbeitet an einem Tissue-Engineering basierten Ansatz eines Nanofaservlieses für Herzklappenmaterialien. Es wurde ein Nanofaservlies aus Poly(ethylenglykol)dimethylacrylat und Poly(L-Lactid) entwickelt, welches mit valvulären Endothel- sowie Interstitialzellen besiedelt wird [13].

Neben den vorgestellten regenerativen Ansätzen wird auch der Einsatz permanenter Polymere verfolgt. Es existieren dabei nur wenige Arbeiten, die auf Nanofaservliesstrukturen basieren [14]. Bisher erprobte Prototypen werden weitestgehend durch klassische Verarbeitungstechnologien wie Formpressen, Dipcoating oder durch Tröpfchenabscheidung hergestellt [15]. Ein weiterer Ansatz, Perikard als Herzklappenmaterial zu ersetzen, wird vom University City College London verfolgt. Bei der TRISKELE Herzklappenprothese besteht das Klappenmaterial aus Polyhedraloligomeren-Silsesquioxan Nanopartikeln, die in eine Polycarbonat-basierte Polyurethanfolie inkorporiert sind. Das Polymer wird in einem Mikro-Tröpfchen-Prozess auf eine dreidimensionale Form sowie einen Stentrahmen aus Nitinol-Draht abgeschieden [16,17].

Eine weitere Materialklasse entsteht durch ein innovatives Verfahren, bei dem das porcine Perikard zunächst mechanisch zerkleinert und homogenisiert wird. Aus dem entstehenden Homogenisat lässt sich durch verschiedene Verfahren anschließend sowohl schwammartiges und offenporiges Material, als auch sehr homogene Perikardpatches herstellen, die das Originalperikard ersetzen können, dabei aber das Problem der Stück-Individualität von aus der Natur gewonnenen Biomaterialien umgeht.

Als weitere wichtige innovative Materialklasse ist die bakteriell erzeugte Zellulose zu nennen. So wird in den letzten Jahren der Einsatz dieser bakteriellen Zellulose vermehrt bei Implan-

ten im Sinne einer biokompatiblen, passiven Beschichtung erforscht, z.B. im Bereich der Herzschrittmacher [18]. Die Zellulose ist aufgrund ihrer Haltbarkeit und der geringen Entzündungsreaktion *in vivo* als Material sehr gut für Implantatanwendungen geeignet [19]. Die Biosynthese dieser Zellulose findet dabei in Bakterien der Familie der Acetobacteraceae statt [20]. Gewonnen wird sie durch die bakterielle Fermentation von Glukose, wobei die Eigenschaften des Endsubstrats spezifisch kontrolliert werden können [21]. Ebenso zeichnet sich die bakterielle Zellulose durch ihre hohe Reinheit aus [22]. Beides sind Eigenschaften, die für einen technischen Werkstoff in der industriellen Fertigung äußerst wichtig sind. An dieser Stelle sei angemerkt, dass die Verwendung von prozessiertem Perikard ebenso wie von bakterieller Zellulose als Materialien für Klappenersatzimplantate nach unserer Kenntnis in keiner anderen Arbeitsgruppe verfolgt wird.

- [1] Bezuidenhout D, Williams DF, Zilla P. Polymeric heart valves for surgical implantation, catheter-based technologies and heart assist devices. *Biomaterials* 2015;36:6–25.
- [2] Gerring EL, Bellhouse BJ, Bellhouse FH, Haworth WS. Long term animal trials of the Oxford aortic/pulmonary valve prosthesis without anticoagulants. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1974;20 B:703–707.
- [3] Ando M, Takahashi Y. Ten-year experience with handmade trileaflet polytetrafluoroethylene valved conduit used for pulmonary reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:124–131.
- [4] Rahmani B, Tzamtzis S, Ghanbari H, et al. Manufacturing and hydrodynamic assessment of a novel aortic valve made of a new nanocomposite polymer. *J Biomech* 2012;45:1205e11.
- [5] Kütting M, Roggenkamp J, Urban U, et al. Polyurethane heart valves: past, present and future. *Expert Rev Med Devices* 2011;8:227–233.
- [6] Claiborne TE, Sheriff J, Kütting M, et al. In vitro evaluation of a novel hemodynamically optimized trileaflet polymeric prosthetic heart valve. *J Biomech Eng* 2013;135:021021.
- [7] Cacciola G, Peters GW, Baaijens FP. A synthetic fiber-reinforced stentless heart valve. *J Biomech* 2000;33:653e8.
- [8] Capulli AK, MacQueen LA, Sheehy SP, et al. Fibrous scaffolds for building hearts and heartparts. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;96:83–102.
- [9] Cheung DY, Duan B and Butcher JT. Current progress in tissue engineering of heart valves: multiscale problems, multiscale solutions. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2015; 15: 1155–1172.
- [10] Capulli AK, MacQueen LA, Sheehy SP, et al. Fibrous scaffolds for building hearts and heartparts. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;96:83–102.
- [11] Bouten CVC, Dankers PYW. The living (from the) dead. *International Innovation* 2016.
- [12] Xeltis. Xeltis 2-year feasibility clinical trial data of a novel bioabsorbable vascular graft in modified Fontan procedure: mid-term results 2016.
- [13] Hinderer S, Seifert J, Votteler M, et al. Engineering of a bio-functionalized hybrid off-the-shelf heart valve. *Bio-materials* 2014; 35: 2130–2139.
- [14] Puperi DS, Kishan A, Punske ZE, et al. Electrospun Polyurethane and Hydrogel Composite Scaffolds as Biomechanical Mimics for Aortic Valve Tissue Engineering. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2016;2:1546–1558.
- [15] Bezuidenhout D, Williams DF, Zilla P. Polymeric heart valves for surgical implantation, catheter-based technologies and heart assist devices. *Biomaterials* 2015;36:6–25.
- [16] Rahmani B, Tzamtzis S, Sheridan R, et al. A new transcatheter heart valve concept (the TRISKELE): Feasibility in an acute preclinical model. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2016; 12: 901–908.
- [17] Rahmani B, Tzamtzis S, Sheridan R, et al. In Vitro Hydrodynamic Assessment of a New Transcatheter Heart Valve Concept (the TRISKELE). *Journal of cardiovascular translational research* 2017; 10: 104–115.
- [18] Bottani S, Robotti R, Jayathissa J, et al. Surface-Structured Bacterial Cellulose with Guided Assembly-Based Bio-lithography(GAB). *ACS Nano* 2015; 9 (1): 206–219.

- [19] Helenius G, Backdahl H, Bodin A, et al. In Vivo Biocompatibility of Bacterial Cellulose. *J. Biomed. Mater. Res., Part A* 2006; 76, 431–438.
- [20] Cleenwerck I, De Wachter M, Gonzalez A, et al. Differentiation of Species of the Family Acetobacteraceae by AFLP DNA Fingerprinting: *Gluconacetobacter kombuchae* is a Later Heterotypic Synonym of *Gluconacetobacter hansenii*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol* 2009, 59, 1771–1786.
- [21] Bodin A, Backdahl H, Fink H, et al. Influence of Cultivation Conditions on Mechanical and Morphological Properties of Bacterial Cellulose Tubes. *Biotechnol. Bioeng.* 2007, 97, 425–434.
- [22] Klemm, D, Heublein B, Fink H, et al. Cellulose: Fascinating Biopolymer and Sustainable Raw Material. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 2005, 44, 3358–3393.

## 5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Die Auswahl der Forschungspartner und Unternehmen erfolgte als Teil der RESPONSE-Strategieentwicklung durch Systematisierung der zu bearbeitenden Problemstellungen, hierzu erforderlicher Kompetenzen und bestehender Unternehmensinteressen. Ausgewiesene WissenschaftlerInnen aus Medizin, Ingenieur- und Naturwissenschaften sowie Akteure aus den beteiligten Unternehmen sicherten die wissenschaftliche, wirtschaftliche und klinische Translation entlang der gesamten Innovationskette eines Aorten- und Venenklappenimplantates. Durch die Zusammenarbeit von akademischen und industriellen Kooperationspartnern mit den klinischen Anwendern wurde die Schnittstelle zur medizinischen Bewertung weiter optimiert. Für das im Forschungsvorhaben adressierte medizinische Applikationsfeld wurde als klinischer Partner die Abt. Kardiologie der Universitätsklinik Rostock sowie die Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Herz-, Thorax, Transplantations- und Gefäßchirurgie einbezogen. Eine weitere Voraussetzung für die erfolgreiche Umsetzung der RESPONSE-Strategien war die Einbeziehung leistungsfähiger Unternehmen aus der Förderregion, wie der CORTRONIK GmbH. Als neue Konsortialpartner wurden die Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und das Leibniz-Institut für Polymerforschung Dresden e.V. zur Erforschung innovativer Ansätze in den Verbund mitaufgenommen. Die Zusammenarbeit in der multidisziplinären Partnerstruktur des Verbundvorhabens war gewährleistet und hat sich im Projektverlauf bewährt. Gemeinsame Forschungsergebnisse wurden durch intensive Vernetzung und Zusammenarbeit unter Einbeziehung aller Partner und Standorte erzielt, z.T. durch die Nutzung von Web-Konferenzen, Projekttreffen, Symposien sowie die Bereitstellung von Informationen auf dem Projektserver. Hinzu kommt der bilaterale Austausch am Standort Warnemünde und standortübergreifend. Der gegenseitige Austausch wurde zudem auf nationalen und internationalen Tagungen intensiviert.

## 6. Verwendung der Zuwendung und erzieltes Ergebnis

Auf dem Gebiet der Implantatechnologie besteht im Allgemeinen ein erhebliches wissenschaftlich-technisches Forschungs- und Entwicklungsrisiko. Gleichzeitig bestehen jedoch

hohe Chancen, die Ergebnisse des Gesamtvorhabens in wirtschaftlich verwertbare Ergebnisse zu überführen. In der nachfolgenden Tabelle sind die geplante Ziele des Teilprojektes am IIB entsprechend des Antrags und dem erreichten Stand des Forschungsvorhabens 14 gegenübergestellt.

Tab 3: Gegenüberstellung von geplanten Zielen und erzielten Ergebnissen aus dem Teilprojekt am IIB e.V. im Forschungsvorhaben 14

Eigene Vorarbeiten / Stand der Technik	Forschungsvorhaben 14
<b>Sealing-Konzepte zur Verhinderung von paravalvulären Leckagen</b>	
Paravalvuläre Leckagen führen zu einer erhöhten Mortalität nach Implantation einer Transkatheter Aortenklappenprothese.	Sealing-Konzepte wurden entwickelt und erprobt, um die Dichtheit von Herzklappenprothesen zu erhöhen. Verwiesen wird an dieser Stelle auf die Erfindungsmeldungen gemeinsam mit dem Projektpartner IBMT und COR/BIO.
Hydrodynamische Prüfungen von Transkatheter Herzklappenprothesen nach DIN EN ISO 5840-3 werden in einem idealen und somit kreisrunden Annulusmodell durchgeführt.	Ein pathophysiologisches Annulusmodell auf Basis von klinischen Daten konnte entwickelt werden. Dadurch war es möglich gezielt paravalvuläre Leckagen bei hydrodynamischen Tests zu erzeugen, um im Benchmark verschiedenste kommerzielle TAVI und eigens hergestellte TAVI-Prototypen zu vergleichen. Im Laufe des Projektes wurde dieser Aspekt in die überarbeitete ISO 5840 mit aufgenommen.
Bisher werden im verwendeten hydraulischen Kreislaufsystem nur globale Werte gemessen (z.B. Volumenstrom, Leckrate, ...).	Es konnte ein laseroptisches Messsystem beschafft und aufgebaut werden, um lokal aufgelöste Strömungsfelder zu messen. Die Messung von räumlich aufgelöster Leckageströmung ist dadurch möglich.
Bisher werden semiquantitative Messmethoden im klinischen Alltag eingesetzt.	Ausgehend von den räumlich aufgelösten Leckageströmungen konnte Vergleichsstudien mit klinischer Bildgebung durchgeführt werden.
<b>Entwicklung innovativer Klappenmaterialien</b>	
Als Klappenmaterial wird derzeit porcines oder bovines Perikard verwendet, welches nur in begrenztem Umfang in ausreichender Qualität verfügbar ist und einer kalzifizierenden Degradation unterliegt.	Im Rahmen des Forschungsvorhabens 14 wurden verschiedenste neuartigen Klappenmaterialien hinsichtlich des Einsatzes als Klappensegelmaterial am IIB getestet. Dazu zählen Nanofaserliese und verschiedene Perikarde. Die Materialien bzw. Prototypen wurden durch Projektpartner wie dem IBMT, der MSBT sowie MHH HTTG zur Verfügung gestellt. Getestet wurden die hydromechanischen Eigenschaften einschließlich der Klappenkinematik sowie die Dauerefestigkeit der TAVI. Die Methodenentwicklung erfolgte auf Basis der ISO 5840.
Derzeit wird planares bovinus oder porcines Perikard als Klappenmaterial verwendet.	In Kooperation mit Projektpartnern IBMT, MSBT und MHH HTTG wurden TAVI-Prototypen gefertigt, welche teilweise aus dreidimensional geformten Tissue-Komponenten aufgebaut wurden. Dadurch konnten Nähte deutlich reduziert werden.

### Innovative Fügeverfahren

Als Fügeverfahren zum Verbinden von Klappenmaterialien, Skirt und Stent wird derzeit manuelles Nähen zur Fertigung einer Transkatheter-Herzklappe eingesetzt

Gemeinsam mit Projektpartnern wurden zwei Ansätze verfolgt. Zum einen sollten über eine 3D-Formgebung der Tissue-Komponenten die Anzahl der Tissue-Komponenten und damit auch die Nahtverbindung zwischen den Komponenten reduziert werden. Zum zweiten wurden Alternativen zum Nähen erprobt. Dies waren bspw. Kleben, Verschweißen oder formschlüssige Verbindungen zwischen den einzelnen Tissue-Komponenten und zwischen Stent und Tissue.

## 7. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Das vorliegende Vorhaben ist durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert worden. Die Verwendung der Fördermittel ist im zahlenmäßigen Nachweis detailliert dargestellt.

## 8. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Das Konsortium RESPONSE wies wichtige Stärken im wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Bereich auf. Zur Überwindung der Schwächen, die sich auch aus der besonderen strukturellen Situation in der Förderregion ergaben, brachte RESPONSE eigene Beiträge ein. Der Prozess der Strategieentwicklung, insbesondere die Auswahl der adressierten Themen- und Applikationsfelder, wurde daher genutzt, um vorhandene Stärken sowie wissenschaftliche und ökonomische Chancen zu identifizieren.

RESPONSE bot eine thematisch fokussierte Plattform zur Ausgestaltung von Kooperationen zwischen Wissenschaft und Wirtschaft zur Gestaltung des Zukunftsfeldes Implantatforschung und -entwicklung entlang der gesamten Wertschöpfungskette - von der Idee bis zum Medizinprodukt im klinischen Einsatz. Die transsektorale Zusammenstellung von Akteuren mit komplementären Kompetenzen entlang der Innovationsprozesse erhöht dabei insbesondere die Chancen, in einem hochkompetitiven Umfeld mit steigenden regulatorischen Anforderungen, die insbesondere für medizintechnische KMU erhebliche Innovationsrisiken bergen, erfolgreich agieren zu können.

Die Möglichkeit einer Förderung der Projektaktivitäten durch die EU wurde im Vorfeld geprüft: Die Förderung grenzüberschreitender Zusammenarbeit zur Unterstützung von Spitzenforschung und zur Bewältigung der sozialen, wirtschaftlichen, ökologischen und industriellen Herausforderungen Europas erfolgt seit Anfang des Jahres 2014 innerhalb von „Horizon 2020“, dem aktuellen EU-Rahmenprogramm für Forschung und Innovation. Dieses Programm bestand im Wesentlichen aus den Säulen „Wissenschaftsexzellenz“, „Führende Rolle der Industrie“ sowie „Gesellschaftliche Herausforderungen“. Einer der Kernpunkte der Förderung lag auf

dem Themengebiet „Gesundheit, demografischer Wandel und Wohlergehen“. Auf diesem Gebiet fand sich zum Zeitpunkt der Antragstellung keine passende offene oder angekündigte Ausschreibung, womit die Möglichkeit der Förderung durch die EU nicht gegeben war. (<http://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/opportunities/-h2020/index.html>, März 2018).

Die Notwendigkeit der finanziellen Zuwendung ergab sich zudem aus der Tatsache, dass die geplanten Tätigkeiten einen hohen finanziellen Aufwand für personelle und sächliche Ressourcen erfordern. An den beteiligten Forschungseinrichtungen standen für das hier beantragte Vorhaben keine Mittel der Grundfinanzierung zur Verfügung.

## **9. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans**

Das Hauptziel des Vorhabens bestand in der Translation von Implantatinnovationen zum Industriepartner und zukünftig in die klinische Praxis. Im Rahmen des Vorhabens sollten hierzu wichtige wissenschaftliche und technische Grundlagen geschaffen werden. Die wissenschaftlich-technische Verwertung der Vorhabenergebnisse erfolgte für das Teilvorhaben am IIB, teilweise auch gemeinschaftlich mit den beteiligten Partnern, innerhalb des Bearbeitungszeitraumes des Forschungsvorhabens vorwiegend durch:

- die Anmeldung von Schutzrechten auf technische Innovationen, Technologien oder Prozesse,
- die Präsentation der Forschungsergebnisse auf nationalen und internationalen Fachtagungen, wie bspw. der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinischen Technik (DGBMT) sowie der Jahrestagung der German Association for Laser Anemometry (GALA)
- die diskriminierungsfreie Veröffentlichung in nationalen und internationalen Fachzeitschriften
- Aus- und Weiterbildung von Studierenden, insbesondere im Studiengang Biomedizinische Technik der Universität Rostock sowie Graduierung von NachwuchswissenschaftlerInnen an der Universität Rostock
- Beantragung und Einwerbung weitere FuE-Vorhaben bei der EU und auf Landesebene.

Die innerhalb des Vorhabens generierten Forschungsergebnisse ermöglichen den beteiligten Partnern der Universitätsmedizin Rostock mittelfristig, d.h. mit einem Zeithorizont von ca. fünf Jahren, eine Kompetenzsteigerung auf dem Gebiet der Implantatprüfung von Klappenprothesen. Durch die Umsetzung der Anforderung der ISO 5840, bspw. im Bereich der hydromechanischen Prüfung von TAVI, wurde die Attraktivität des aufgebauten Methodenspektrums für potentielle internationale Industriepartner erhöht.

Die Erfolgsaussichten für die Weiterführung der wissenschaftlichen Fragestellungen nach Ende der Förderperiode werden grundsätzlich positiv eingeschätzt. So ist geplant gewonnene Ergebnisse, insbesondere in der Biomaterialauswahl, bspw. im Verbundprojekt „ReLumen - Entwicklung von hochbiokompatiblen, gecoverten Stents zur signifikanten Verbesserung von Patientenversorgungsqualität und klinischen Ergebnissen“ (eingereicht beim Wirtschaftsministerium MV) zu verwenden. Hervorzuheben ist, dass ausgehend von den Projekterfolgen aus RESPONSE Forschungsvorhaben 14 das Projekt „SIMCor: In-silico testing and validation of cardiovascular implantable devices“ im Rahmen des EU-Förderprogramms: Horizon 2020 eingeworben werden konnte (<https://www.simcor-h2020.eu/>). Hier forscht der IIB gemeinsam mit nationalen und internationalen Partner an numerischen Methoden zur TAVI-Entwicklung.

## **10. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen**

Klinische Studien haben in den letzten Jahren die Nichtunterlegenheit („non-inferiority“) des Transkatheter-Aortenklappenersatzes (TAVI) gegenüber der offen-chirurgischen Implantation auch bei Patienten mit mittlerem Operationsrisiko bewiesen [1,2]. Diese Ergebnisse bestärken die Implantation der TAVI als Therapieoption zur Behandlung von Aortenklappenstenosen auch bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil sowie jüngere Patienten.

Es kann daher ausgegangen werden, dass auch zukünftig der globale TAVI-Markt von einem starken Wachstum gekennzeichnet ist.

Aufgrund der längeren Lebenserwartung der Patienten wirft die TAVI-Implantation verstärkt Bedenken hinsichtlich der Haltbarkeit des Implantats auf [3]. In diesem Zusammenhang rückt eine detaillierte Untersuchung der Thrombose der Herzklappen und der damit verbundenen Einschränkung der Bewegung als potenzielles Risiko für klinische Spätfolgen in den Fokus der internationalen Forschung [4]. Während der Projektlaufzeit wurde die ISO 5840 „Cardiovascular Implants – Cardiac Valve Prostheses“ dahingehend erweitert, dass vermehrt strömungsmechanischen Methoden u.a. zur Bewertung des Thromboserisikos eingesetzt werden sollen [5]. Dabei hat sich die Particle Image Velocimetry (PIV) in den letzten Jahren als optisches Messverfahren zur Bestimmung des Strömungsfeldes in einer Herzklappe durchgesetzt und wird von Forschenden weltweit eingesetzt. Ebenso spielen numerische Verfahren wie die Fluid-Struktur-Interaktion (FSI) eine wichtige Rolle bei der Analyse des Thromboserisikos [6].

Durch kontinuierliche Recherche und Marktbeobachtung konnte festgestellt werden, dass auch zum Zeitpunkt des Projektendes keine TAVI kommerziell erhältlich sind, welche artifizielle Materialien als Klappentaschen einsetzen. Lediglich wird Polyethylenterephthalat (PET) als Outer-Skirt von Edwards Lifesciences bei der Sapien 3 Aortenklappenprothese eingesetzt. Entsprechend bleibt auch das Nähen als Konnektierungstechnologie aller auf dem Markt befindlichen TAVI bestehen.

Anders verhält es sich auf dem Gebiet der Transkatheter-Venenklappenprothesen; hier sind im Rahmen der Durchführung des Forschungsvorhabens keine neuen Fortschritte auf dem Gebiet bei anderen Stellen bekannt geworden.

- [1] M. J. Reardon, N. M. Van Mieghem, J. J. Popma, et al., "Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients," *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, pp. 1321–1331, 2017.
- [2] N. M. Van Mieghem, G. M. Deeb, L. L. Søndergaard, et al., "Self-expanding transcatheter vs surgical aortic valve replacement in intermediate-risk patients: 5-year outcomes of the SURTAVI randomized clinical trial," *JAMA Cardiol.*, vol. 10, pp. 1000–1008, 2022.
- [3] M. Arsalan and T. Walther, "Durability of prostheses for transcatheter aortic valve implantation," *Nat. Rev. Cardiol.*, vol. 13, no. 6, pp. 360–367, 2016.
- [4] J. C. Laschinger, C. Wu, J. E. Shuren, et al., "Reduced leaflet motion in bioprosthetic aortic valves – the FDA perspective," *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, no. 21, pp. 1996–1998, 2015.
- [5] ISO 5840-1:2021, Cardiovascular Implants – Cardiac Valve Prostheses – Part 1: General Requirements, Geneva, Switzerland, International Organization for Standardization, 2021
- [6] Z. A. Wei, S. J. Sonntag, W. Sun, and S. Singh-Gryzbon, "Computational fluid Dynamics assessment associated with transcatheter heart valve prostheses: a position paper of the ISO working group," *Cardiovasc. Eng. Technol.*, vol. 9, no. 3, pp. 289–299, 2018.

## 11. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse

### *Publikationen im Berichtszeitraum*

#### *Referierte Veröffentlichungen*

- [1] Stiehm M, Borowski F, Kaule S, Ott R, Pfensig S, Siewert S, Grabow N, Öner A and Schmitz KP. Computational flow analysis of the washout of an aortic valve by means of Eulerian transport equation. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2019;5(1):123-126.
- [2] Kaule S, Pfensig S, Kohse S, Siewert S, Grabow N, Öner A, Schmitz KP and Stiehm M. Influence of leaflet geometry on hydrodynamic performance of transcatheter aortic valve prostheses. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2019;5(1):473-476.
- [3] Kaule S, Siewert S, Dierke A, Keiler J, Wree A, Grabow N, Degen N, Öner A, Schmitz KP, Stiehm M. 3D-printing of the aortic root for in vitro hydrodynamic assessment of transcatheter aortic valve prostheses. Conference: *Transactions on Additive Manufacturing Meets Medicine*, Lübeck, 2019 DOI: 10.18416/AMMM.2019.1909S04T02.
- [4] Borowski F, Kaule S, Siewert S, Öner A, Grabow N, Schmitz KP and Stiehm M. Development of an in vitro test procedure for the characterization of left atrial appendage occluder devices. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2019;5(1):461-464.
- [5] Oldenburg J, Borowski F, Öner A, Quirin L, John K, Bruschewski M, Grundmann S, Schmitz KP and Stiehm M. MRV-validated numerical flow analysis of thrombotic potential of coronary stent designs. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2019;5(1):77-80.
- [6] Pfensig S, Arbeiter D, Kohse S, Grabow N, Schmitz KP, Kaule S, Stiehm M, Siewert S. Development of a constitutive law for numerical simulation of artificial leaflet-structures for transcatheter heart valve prostheses. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2019;5(1):569-572

- [7] Ott R, Kaule S, Großmann S, Pfensig S, Öner A, Stiehm M, Grabow N, Schmitz KP and Siewert S. Development of an experimental setup for the in vitro investigation of mitral valve repair devices. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2019;5(1):501-504
- [8] Schubert J, Schümann K, Stiehm M, Pfensig S, Kischkel S, Keiler J, Wree A, Schmidt W, Schmitz KP and Grabow N. Numerical simulation of the functionality of a stent structure for venous valve prostheses. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2019;5(1):477-480
- [9] Illner S, Arbeiter D, Teske M, Khaimov V, Oschatz S, Senz V, Schmitz KP, Grabow N, Kohse S. Tissue biomimicry using cross-linked electro-spun nonwoven fibre composites. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2019;5(1):119-122, DOI: 10.1515/cdbme-2019-0031.
- [10] Eickner T, Kohse S, Illner S, Oschatz S, Teske M, Rekowska N, Senz V, Schmitz KP, Grabow N. Formation and characterisation of hydrogel diffusion channels for directed drug delivery. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2019;5(1): 323-325, DOI: 10.1515/cdbme-2019-0081.
- [11] Oldenburg J, Kaule S, Siewert S, Grabow N, Schmitz KP, Stiehm M, Impact of aortic annulus geometry according to ISO 5840:2019 (draft) on hydrodynamic performance of transcatheter aortic valve prostheses, *Current Directions in Biomedical Engineering*, vol. 6, no. 3, 2020, pp. 454-457.
- [12] Borowski F, Kaule S, Oldenburg J, Schmitz KP, Öner A und Stiehm M. Particle-Image-Velocimetry zur strömungsmechanischen Analyse des thrombogenen Potentials von Transkatheter-Aortenklappenprothesen. *tm – Technisches Messen* 2022; 89(3): 189–200
- [13] Höing S, Borowski F, Oldenburg J, Illner S, Öner A, Stiehm M, Schmitz KP and Kaule. Particle Image Velocimetry for in vitro characterization of Paravalvular Leakage of TAVR-sealing concepts. *Current Directions in Biomedical Engineering*. 2021;7(2): 668-671.
- [14] Oldenburg J, Renkewitz J, Stiehm M and Schmitz KP. Contributions towards Data driven Deep Learning methods to predict Steady State Fluid Flow in mechanical Heart Valves. *Current Directions in Biomedical Engineering*. 2021;7(2): 625-628.
- [15] Kaule S, Öner A, Grabow N, Schmitz KP, Siewert S and Stiehm M. Paravalvular leakage of transcatheter aortic valve replacements depending on aortic annulus calcification. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2021;7(2): 609-612.
- [16] Ott R, Öner A, Bellé P, Borowski F, Schmitz KP and Stiehm. Validation of a Fluid-Structure Interaction Model for the Characterization of Transcatheter Mitral Valve Repair Devices. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2021;7(2): 605-608.
- [17] Finck J, Oldenburg J, Kuske T, Grabow N, Schmitz KP, Siewert S, Oschatz S, Stiehm M and Kaule S. TAVI-Mimic for testing of heart valve leaflet materials in physiological loading situations. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2021;7(2): 570-573.
- [18] Matschegowski C, Kohse S, Markhoff J, Teske M, Wulf K, Grabow N, et al. Accelerated Endothelialization of Nanofibrous Scaffolds for Biomimetic Cardiovascular Implants. *Materials (Basel)* 2022. doi:10.3390/ma15062014.

### Buchbeiträge/Monographien

- [1] Borowski F, Oldenburg J, Kaule S, Großmann S, Siewert S, Grabow N, Öner A, Schmitz KP, Stiehm M. Investigation of the hemodynamic properties of transcatheter aortic valve prostheses depending on degrees of degradation of the aortic valve leaflets. GALA Fachtagung Experimentelle Strömungsmechanik. 3. – 5. September 2019, Erlangen 34.1-8 ISBN 978-3-9816764-6-4

### Abgeschlossene studentische Arbeiten, Doktorarbeiten und Habilitationen

- [1] Ott R. Minimalinvasive Therapie der Mitralklappeninsuffizienz – Entwicklung von Methoden zur Beurteilung innovativer Implantatdesigns und Implantationsstrategien. *Dissertation*. Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik. Universität Rostock.
- [2] Koper D. Entwicklungsbegleitende Untersuchungen polymerbasierter Mehrkomponentensysteme für kardiovaskuläre Implantate. *Dissertation*. Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik. Universität Rostock.
- [3] Höing S. Vergleichende Analyse der paravalvulären Leckage verschiedener selbstexpandierender Transkatheter-Aortenklappenprothesen unter Anwendung der Particle Image Velocimetry. *Masterarbeit*, Studiengang Biomedizinische Technik Universität Rostock.
- [4] Hübner P. Entwicklung eines Verfahrens für die formschlüssige Verbindung von Herzklappensegeln mit einer metallischen Stentstruktur für den Transkatheter-Aortenklappenersatz. *Masterarbeit*, Studiengang Biomedizinische Technik Universität Rostock.
- [5] Tetzlaff L. Entwicklung, Prototypisierung und Erprobung von Applikationssystemen für Transkatheter-Aortenklappenprothesen. *Bachelorarbeit*, Studiengang Biomedizinische Technik Universität Rostock.
- [6] Lange V. Hydrodynamische Prüfung von Herzklappenprothesen in-vitro - interinstitutioneller Vergleich verschiedener Pulse Duplicatoren und Ringversuch. *Bachelorarbeit*, Studiengang Biomedizinische Technik Universität Rostock.
- [7] Höing S. Hämodynamische Charakterisierung der Paravalvulären Leckage von Transkatheter-Herzklappenprothesen. *Studienarbeit*, Studiengang Biomedizinische Technik Universität Rostock.
- [8] Renkewitz J. Trainieren einer künstlichen Intelligenz als Beitrag zum Potential strömungsmechanischer Untersuchungen an kardiovaskulären Implantaten. *Bachelorarbeit*, Studiengang Biomedizinische Technik Universität Rostock.
- [9] Bellé PH. Numerische strukturmechanische Simulation der Mitralklappe zur Bewertung minimalinvasiver Therapieverfahren der Mitralklappeninsuffizienz sowie für die Entwicklung von Therapieverfahren. *Masterarbeit*, Studiengang Biomedizinische Technik Universität Rostock.
- [10] Lippert JK. Shekho A, Dieckmann M, Witt AV. Entwicklung und Prüfung von Transkatheter-Aortenklappen Prothesen. *Projektarbeit*. Studiengang Biomedizinische Technik Universität Rostock.
- [11] Saß JO. Untersuchung der Betriebsfestigkeit von Transkatheter-Aortenklappenprothesen *Masterarbeit*. Studiengang Biomedizinische Technik Universität Rostock.

- [12] Oldenburg J. Bewertung des Thromboserisikos von Transkatheter-Aortenklappenprothesen in Abhängigkeit des Degradationsgrades der Klappentaschen. *Masterarbeit*. Studiengang Biomedizinische Technik Universität Rostock.
- [13] Fiedler N. Entwicklung und Charakterisierung von Beschichtungstechnologien zur Erzeugung wirkstofffreisetzender Klappenstrukturen minimalinvasiv implantierbarer Aortenklappen. *Masterarbeit*. Studiengang Biomedizinische Technik Universität Rostock Universität Rostock.
- [14] Finck J. Charakterisierung der Kalzifizierungsneigung von Herzklappensegel-materialien. *Studienarbeit*, Masterstudiengang Biomedizinische Technik Universität Rostock
- [15] Höing S. Entwicklung von Gefäßmodellen zur hydrodynamischen Charakterisierung von Transkatheter-Aortenklappenprothesen. *Bachelorarbeit*, Studiengang Biomedizinische Technik Universität Rostock
- [16] Dierke A. Entwicklung einer Technologie für die formschlüssige Verbindung polymerer Herzklappensegel mit dem Stent von Transkatheter-Aortenklappenprothesen. *Masterarbeit*. Studiengang Biomedizinische Technik Universität Rostock

#### ***Erteilte Schutzrechte***

- [1] Degen N, Kaule S, Illner S, Kohse S, Grabow N, Schmitz KP, Multifunktionelle Kompositstruktur, DE 10 2019 128 045.1/ EP 19203801.6, 19.09.2018

#### ***Erfindungen/Schutzrechtsanmeldungen***

- [1] Oschatz ST, Illner S, Ortelt J, Arbeiter D, Teske M, Müller H, Grabow N, Momma C, Schmitz KP, Adaptive chemische Postprozessierung von Nanofaservliesen für kardiovaskuläre Anwendungen besonders im Bereich minimal invasiv implantierter Herzklappen (TAVI) sowie gecoverteter Stentsysteme, 19.292P-EP/20167129.4, 28.11.2019
- [2] Degen N, Kaule S, Illner S, Kohse S, Grabow N, Schmitz KP, Sealing material for a medical implant US 17/768,321, 2022.
- [3] Oschatz ST, Illner S, Khaimov V, Grabow N, Reisinger EC, Schmitz KP, Formschließende antiinfektive Implantatumhüllung auf Basis elektrogesponnener Faser-vliese und Herstellung derselben, insbesondere in Hinblick auf eine antibiotika-freisetzende resorbierbare Schrittmachertasche. DE 10 2021 101 064.0, 2021
- [4] Stiehm M, Schmidt W, Grabow N, Keiler J, Boeck M, Wree A, Hof A, Müller H, Momma C, Schmitz KP, Koop K, Schubert J, Schümann K, Illner S, Kischkel S, Ortelt J, Venenklappenprothese. WO2021209334A1, 2021
- [5] Oschatz ST, Illner S, Ortelt J, Arbeiter D, Teske M, Müller H, Grabow N, Momma C, Schmitz KP, Adaptive chemical post-processing of nonwovens for cardiovascular applications. WO2021110559A1, 2021
- [6] Degen N, Kaule S, Illner S, Kohse S, Grabow N, Schmitz KP, Dichtungsmaterial für ein medizinisches Implantat. WO2021073978A1, 2021

## 12. Anhang zu Punkt 6 – Ausführliche Darstellung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ereignisse

### AP 1 Entwicklung der Herz- und Venenklappenmaterialien

#### AP 1.6 Entwicklung für Prüfverfahren für die Dauerfestigkeit von Klappenmaterialien

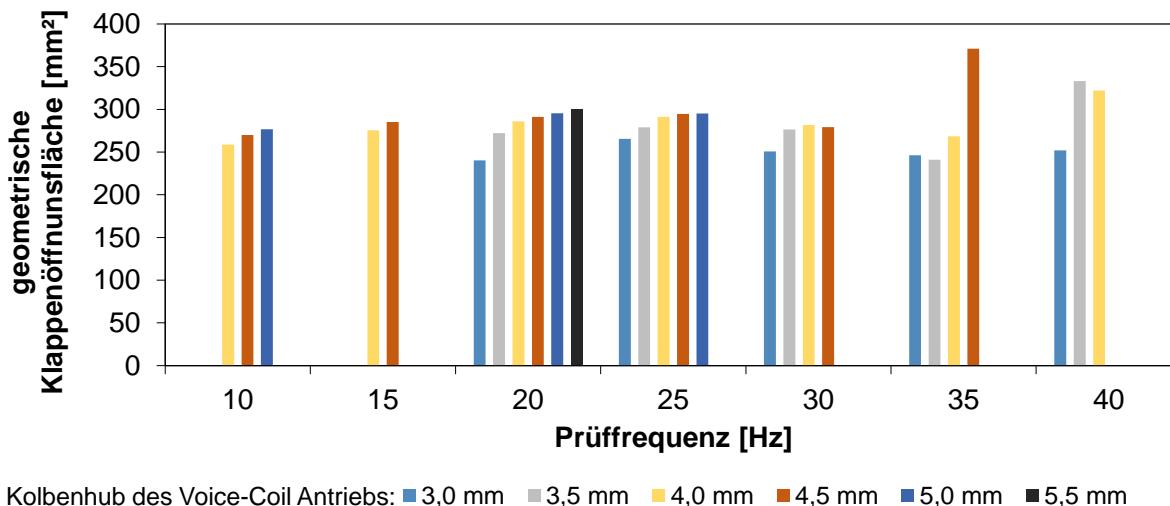
Als Grundlage des Prüfverfahrens zur Prüfung der Dauerfestigkeit von Transkatheter-Aortenklappenprothesen-Prototypen dient die ISO 5840. Im Rahmen des AP wurden entsprechende Prüfvorschriften etabliert, um eine normgerechte Prüfung von TAVI sicherzustellen. Ein Aspekt lag dabei in der Identifikation der Prüffrequenz beim Dauertest.

Während eines Dauertests werden TAVI für mindestens 200 Mio. Lastwechsel belastet. Diese Anzahl an Lastwechseln entspricht einer Standzeit von etwa 5 Jahren bei physiologischer Belastungsfrequenz von etwa 1 Hz bis 1,2 Hz. Zur Verkürzung von Innovationszyklen ist eine möglichst hohe Testfrequenz erforderlich (beschleunigte Prüfung), wobei die TAVI dabei nicht über das physiologische Maß hinaus belastet werden darf. Dies ist insbesondere für die radiale Last-Verformung wesentlich.

Innerhalb des Berichtszeitraums erfolgten Untersuchungen zur Ermittlung der maximal erreichbaren Prüffrequenz bei Dauerfestigkeitsuntersuchungen von TAVI. Das Ziel der Untersuchungen war dabei der Ermittlung der maximalen Prüffrequenz, bei der eine vollständige Klappenöffnung sowie ein vollständiger Klappenschluss der TAVI noch erreicht werden kann. Zu diesem Zweck wurden TAVI in einen Herzklappendauertester (VDT 3600i, BDC Laboratories, Wheat Ridge, CO, USA) eingesetzt und die Prüffrequenz von 10 Hz bis 40 Hz in 5 Hz Inkrementen erhöht. Darüber hinaus erfolgte eine Variation des Kolbenhubs des Voice-Coil Antriebs bei jeder Frequenzstufe zur Modulation des Öffnungs- und Schließverhaltens. Das Öffnungs- und Schließverhalten der TAVI wurde mit Hilfe von High-Speed Videoaufnahmen charakterisiert.

In einem ersten Auswertungsschritt wurde das Öffnungsverhalten der TAVI analysiert. Das Ziel war es, durch geeigneten Kolbenhub bei maximaler Frequenz eine maximale geometrische Klappenöffnungsfläche zu erreichen. Hierfür wurde die maximale Öffnungsfläche durch Auswertung der High-Speed Videoaufnahmen mittels MATLAB-Routine berechnet.

Die geometrische Klappenöffnungsfläche in Abhängigkeit der Prüffrequenz sowie des Kolbenhubs des Voice-Coil-Antriebs im Herzklappendauertester ist in Abb. 1 dargestellt. Es zeigte sich die zu erwartende Tendenz des Anstiegs der Klappenöffnungsfläche mit zunehmendem Kolbenhub. Dieser Anstieg ist jedoch bei einer Testfrequenz oberhalb von 30 Hz deutlich stärker als unterhalb von 30 Hz. Die maximale Klappenöffnungsfläche von ca. 3,7 cm<sup>2</sup> wurde bei einer Testfrequenz von 35 Hz erreicht.



Kolbenhub des Voice-Coil Antriebs: ■ 3,0 mm ■ 3,5 mm ■ 4,0 mm ■ 4,5 mm ■ 5,0 mm ■ 5,5 mm

Abb. 1: Geometrische Klappenöffnungsfläche von TAVI bei steigender Prüffrequenz und unterschiedlichem Kolbenhub des Antriebs des Herzklappendauertesters zur Modulation der Klappenöffnung.

In einem zweiten Auswertungsschritt wurde der Vorgang des Klappenschlusses betrachtet. Das Ziel war hierbei ein vollständiger Klappenschluss. Die Ermittlung der maximal erreichbaren Prüffrequenz erfolgte in iterativer Form durch die Berechnung der geometrischen Klappenöffnungsfläche und die anschließende Analyse des Klappenschlusses. Es zeigte sich, dass ab einer Prüffrequenz von 25 Hz zwar eine vollständige Klappenöffnung aber kein vollständiger Klappenschluss mit gleichmäßiger Koaptationsfläche erreicht wird. Die maximal erreichbare Prüffrequenz beträgt demnach 20 Hz.

Neben den methodischen Arbeiten liefen am IIB Dauertests von Klappenprototypen des Projektpartners MSBT. Zuvor wurden die Prüfprotokolle mit der MSBT und der CORTRONIK / BIOTRONIK abgestimmt. Initial bei Beginn der Testung musste die oben dargestellte Methodenentwicklung zur Identifikation der maximal möglichen Prüffrequenz mit einer exemplarischen TAVI erneut durchgeführt werden. Es zeigte sich, dass mit den zu testenden Prototypen nur eine maximale Prüffrequenz von 13 Hz zu erreichen war.

Alle 25 Millionen Lastzyklen wurden zudem hydromechanische Prüfungen der Prototypen im Pulsduplicatorsystem durchgeführt, um Änderungen der Performance aufgrund der Dauerbelastung zu detektieren. Das Testprotokoll umfasste ebenfalls eine standardisierte Routine zur reproduzierbaren Aufnahme von makroskopischen Aufnahmen. Die Klappenprototypen der Projektpartner MSBT sowie auch die der MHH HTTG zeigten eine sehr gute hydrodynamische Performance, d.h. gleichbleibende hydrodynamische Kennwerte wie PVL oder Klappenöffnungsfläche über den getesteten Zeitraum von bis zu 200 Mio. Lastwechseln

## AP 3 Konnektierung von Klappenmaterial und Stentstruktur

### AP 3.4 Biokompatibilität von Nahtmaterialien

In diesem Arbeitspaket wurden verschiedene Klebstoffe, Nanofaservliese und Nahtmaterialien im Hinblick auf die Biokompatibilität getestet.

Im Vorfeld der Untersuchungen wurden unterschiedliche sowohl kommerziell erhältliche als auch maßgefertigte Befestigungslösungen für membranartige Materialien in Mikrotiterplatten getestet. Dabei hat sich der von uns konzipierter Prototyp aus Teflon als am geeignetsten für das Prüfsystem erwiesen. Dieser wurde zwecks besserer Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in größerer Stückzahl gefertigt und in nachfolgenden biologischen Prüfungen verwendet.

Im ersten Schritt wurden die vorliegenden Materialien der Zytotoxizitätsprüfung nach DIN EN ISO 10993-5 unterzogen. Darunter waren ein Silikon-basierter Klebstoff, zwei verschiedene Cyanacrylat-basierte Sofortklebstoffe, drei Nanofaservliese (Polyamid), Polycarbonat-urethan-co-Silikon sowie ein nach dem Co-Elektrospinning-Verfahren hergestelltes Nanofaservlies aus den beiden Polymeren) und kommerziell erhältliches Nahtmaterial PROLENE 5-0 75 cm (Ethicon, Raritan, NJ, USA). Extrakte der mit Klebstoff-beschichteten Träger, der Vliese und des Nahtmaterials wurden gemäß DIN EN ISO 10993-12 hergestellt und auf humane Fibroblasten HT-1080 gegeben. Als Referenzprobe (NK, 100 % relative Zellvitalität) diente Zellkulturmedium ohne vorherigen Kontakt mit Biomaterialien. Während die Behandlung der Zellen mit den Extrakten der Cyanacrylat-basierten Klebstoffe entweder zu einer vollständigen bzw. moderaten Reduktion der relativen Zellvitalität führte (2 % bzw. 47,2 %), lag die relative Zellvitalität nach der Behandlung mit den Extrakten des Silikonklebers sowie der Nanofaservliese leicht über 100%. Die relative Zellvitalität der mit dem Nahtmaterial-Extrakt behandelten Proben lag mit 91% geringfügig darunter.

Im zweiten Schritt wurden die vorliegenden Nanofaservliese nach dem Direktkontakttestverfahren, bei dem die Zellen unmittelbar auf dem zu untersuchenden Material ausgesetzt werden, hinsichtlich der Zelladhäsion analysiert. Als Referenzmaterial (100%) diente hier Zellkultur-Polystyrol in der Mikrotiterplatte. Die relative Zellvitalität war bei reinen Polymercliesten (91% - 99,7%) deutlich höher als beim Kompositvlies mit 70,1%. Die anschließende Untersuchung des Aktin-Zytoskeletts zeigte, dass die Besiedlung des Kompositmaterials unzureichend war: die Zellen waren stark abgerundet und deuten damit auf eine schwache Adhäsion an die Materialoberfläche hin. Auf Einzelpolymeren waren die Zellen dagegen in der Lage sich am Substrat anzuheften und eine *in vivo* ähnliche Morphologie anzunehmen. Analoge Untersuchungen mit weiteren Zelltypen (Mausfibroblasten L929 und humane Endothelzellen EA.hy926) stützten dieses Ergebnis.

Schließlich wurden Polycarbonat-urethan-co-Silikon- und Komposit-Nanofaservliese mit dem Nahtmaterial vernäht. Polyamid-6 ist für derartige Manipulationen zu spröde und konnte in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt werden. Vernähte Prüfkörper wurden mit humanen

Fibroblasten bedeckt und die Oberfläche nach 48 h rasterelektronenmikroskopisch untersucht. Diese Vorgehensweise erlaubt zusätzlich zu vorherigen Untersuchungen die Einschätzung der Zelladhäsion auf dem Nahtmaterial. REM-Analyse zeigte, dass die Zelldichte auf dem Polycarbonat-urethan-co-Silikon-Nanofaservlies höher war als auf dem Kompositmaterial. Zudem waren kaum Zellen auf dem hier untersuchten Nahtmaterial angesiedelt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle hier untersuchten Nanofaservliese, das Nahtmaterial und der Silikonkleber MED-1511 nicht zytotoxisch sind und sich hinsichtlich ihrer Biokompatibilität für weitere Arbeitsschritte eignen. Darüber hinaus zeichnen sich Nanofaservliese aus nur einem Polymer, im Gegensatz zum Kompositnanofaservlies, durch eine höhere Zelladhäsion aus. Diese Ergebnisse wurden bei der nachfolgenden Materialwahl berücksichtigt.

### **AP 3.5 Evaluierung von maschinellem Nähen**

Im Rahmen von AP 3.5 wurden kommerzielle TAVI und deren Nahttechnologie analysiert und Designvorschläge für die RESPONSE-TAVI abgeleitet. Orientiert wurde sich an der Nahttechnologie der Sapien 3 (Edwards Lifescience, Irvine CA, USA).

Viele TAVI, so auch Prototypen aus dem RESPONSE Verbundprojekt zielen darauf ab, die Klappentaschen und den Outerskirt direkt mit dem TAVI-Stent zu vernähen bzw. zu verknoten. Da es sich hierbei um eine dreidimensionale Struktur handelt, ist dieser Fertigungsschritt äußerst schwer maschinell umzusetzen. Bei der Sapien-TAVI hingegen werden die Klappentaschen vermutlich erst an den Skirt genäht und dieser wird dann anschließend mit dem TAVI-Stent gefügt. Somit kann das Vernähen der Segeltaschen mit dem Skirt auf flachem Untergrund erfolgen, was einen maschinellen Prozess deutlich erleichtern würde. Zusätzlich ist anzumerken, dass bei der Sapien 3 der Skirt samt Klappentaschen lediglich am TAVI-Stent gehaftet ist. Luminal befindet sich dazu ein separater Faden, welcher auch die Kommissurlinie vorgibt. Das Design der Klappentaschen ist dadurch unabhängig vom Stentdesign.

Ein weiteres wichtiges Merkmal liegt in der konstruktiven Ausbildung der Attachments am Stent. An den Attachments laufen jeweils zwei Klappentaschen zusammen und werden an den Stent genäht. Diese Stelle ist besonders beansprucht. Um eine gleichmäßige Lasteinleitung von den Segeltaschen in den Stent zu gewährleisten, sind bei der Sapien 3 die Attachments als Slitze ausgeführt, durch die das Klappentaschenmaterial hindurchgesteckt werden kann. Nach einem rückwärtigen Umfalten werden die Klappentaschen somit mit sich selbst vernäht. Diese Art der Ausführung der Attachments scheint einen großen Vorteil gegenüber früheren Ausführungen mit einfachen Knoten zu haben (hier kam es oft zum Ausreißen des Nahtmaterials aus dem Gewebe). Diese Attachments wurden auch im IIB-Prototyp umgesetzt, siehe AP 6.1.

Grundsätzlich stehen für das Nähen von TAVI verschiedene Knoten zur Verfügung. Aus einer umfangreichen Literaturrecherche wurden zwei geeignete Knotentechniken ermittelt, die bei der Fertigung des RESPONSE-TAVI-Prototyps (vgl. AP 6.1) genutzt wurden. Der erste Knoten, der Jamming Anchor Knot (dt. Klemmanker-Knoten), eignet sich ideal für die Befestigung durch das Ausbilden einer Schlaufe, die beim Knoten entsteht. Die Nadel wurde nach dem Durchdringen des Perikards durch die Schlaufe gezogen. Hieraus resultiert die Befestigung am Attachment des Prototyps.

Der Zweite Knoten, der Square/Slip Knot (dt. Kombination aus Kreuzknoten und Stopperknoten) eignet sich für die Befestigung der abschließenden Naht. Dieser Knoten wurde in doppelter Ausführung für RESPONSE-TAVI-Prototyp angewendet, um die Naht vor dem Öffnen zu sichern. Als Nahtmaterial diente jeweils PROLENE 5-0 75 cm (Ethicon, Raritan, NJ, USA), ein nicht-resorbierbares monofiles Nahtmaterial. Der gefügte RESPONSE-TAVI-Prototyp ist im AP 6.1 näher beschrieben.

### **AP 3.6 Numerische und experimentelle Methoden zur Charakterisierung von Fügeverfahren**

Innerhalb des Teilvorhabens wurde an geeigneten Fügetechnologien zur Verbindung von Patches (Nanofaservlies, Polymer und Perikard) und Stent geforscht.

Dazu wurden jeweils 5 mm breite und 20 mm lange Nanofaservlies-Streifen und Nitinol-Draht mittels einem Silikon-basierten Klebstoff, zwei verschiedenen Cyanacrylat-basierten Sofortklebstoffen oder mittels Elektrospinning miteinander verbunden. Anschließend wurden die Probenkörper mittels Lichtmikroskopie (Stereomikroskop SZX16, Olympus Corporation, Japan) untersucht, in eine Universalprüfmaschine (Zwick/Roell Z2.5, Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland) unter Verwendung der Prüfsoftware testXpert II (V.3.3) bei Raumtemperatur eingespannt und die maximale Kraft gemessen, der die jeweilige Fügeverbindung standhalten konnte. Die Ergebnisse sind in Abb. 2 dargestellt. Es zeigt sich, dass Klebstoffe Einfluss auf die Morphologie des Nanofaservlieses haben können. Weiterhin konnte das Elektrospinning als eine geeignete Technologie identifiziert werden.

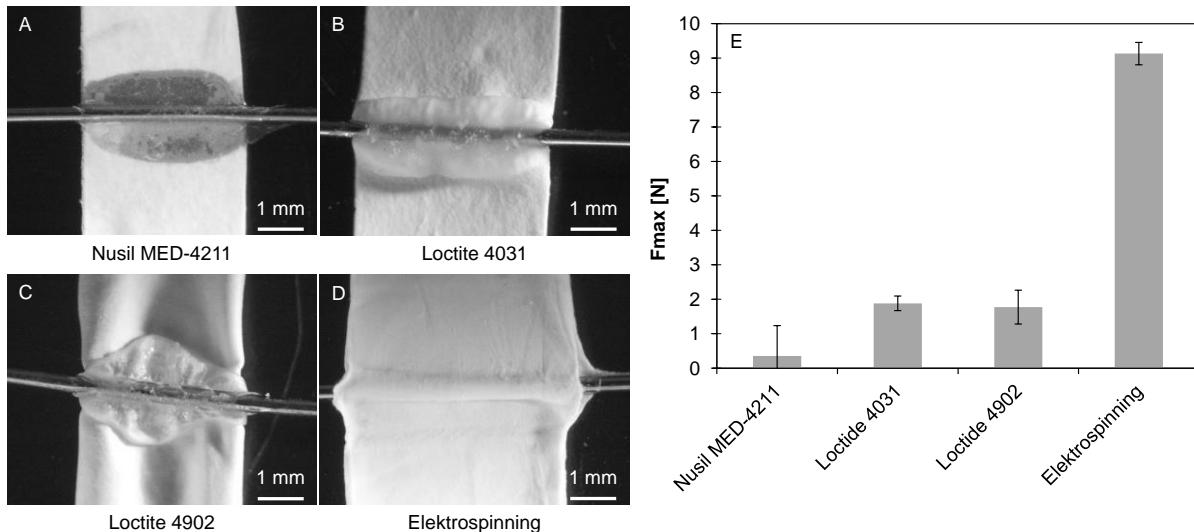


Abb. 2: Lichtmikroskopische Aufnahmen unterschiedlich gefügter Probenkörper aus Nanofaservlies und Nitinol-Draht (A-D) sowie mittels Zugversuch gemessene Maximalkraft der Fügeverbindung (E).

Des Weiteren wurden 5 mm breite und 20 mm lange Probenstreifen (Polymer oder Perikard) mit einem Nitinol-Draht verklebt. Das Perikard wurde vom Partner CORTRONIK hergestellt und in mehreren Chargen an den IIB übergeben. Anschließend wurden die Probenkörper wie zuvor beschrieben analysiert.

Die Arbeiten wurden u.a. durch den Studenten P. Hübner im Rahmen seiner Masterarbeit (Studiengang Biomedizinische Technik, Universität Rostock) unter Anleitung der wissenschaftlichen Mitarbeiter am IIB durchgeführt.

Im Rahmen der numerischen Arbeiten wurden Finite-Elemente (FE) -Berechnungen durchgeführt und die in den Nähten auftretenden/übertragenden Lasten ermittelt. Hierfür wurde die Transkatheter-Aortenklappenprothese bestehend aus Stent und der geschlossenen Klappe modelliert. Aufgrund von Symmetrien war die Modellierung nur eines Drittels der vollständigen Geometrie ausreichend. Die Fäden, die als Verbindung zwischen Stent und dem Klappenmaterial dienen, wurden vereinfacht als starre Verbindung modelliert (Punkt zu Punkt Verbindung).

In der Simulation wurden insgesamt 3 Lastschritte definiert (Schritt 1: Crimpen des Stents auf Kapselinnendurchmesser, Schritt 2: Implantation des Stents – Verbindung von geschlossener Klappe und Stent, Schritt 3: Aufbringen eines Drucks von 130 mmHg auf die geschlossene Klappe). Anschließend wurden die einzelnen Schnittkräfte ermittelt, um zu beurteilen ob die Fügeverbindung den Belastungen standhalten kann. Da die in den Stent eingebrachten Kräfte unterschiedlich verteilt waren, konnte mit Hilfe der FE-Berechnungen die Lage und die Anzahl der Fügestellen im Stent optimiert werden. Dies ist insbesondere hinsichtlich der zukünftigen Produktion wichtig, da das Fügen der Prothesen zeit- und kostenaufwendig ist. Ebenfalls zu beachten ist, dass die Anzahl und die Dicke der Fügestellen Auswirkungen auf das Crimpverhalten der Prothese haben.

In Verbindung mit AP 4 und AP 6 wurden durch das Konsortium neue TAVI-Prototypen aufbauend auf den in diesem AP gewonnen Ergebnissen gefertigt und anschließend am IIB hydromechanisch getestet.

#### **AP 4 Sealing-Konzepte zur Vermeidung paravalvulärer Leckagen**

##### **AP 4.7 Entwicklung eines technischen Modells des aortalen Annulus und hydrodynamische Prüfung**

Aufbauend auf den Untersuchungen des Konsortialpartners ANAT UR an Körperspender-Herzen (AP 4.1) zur Kartierung der Verkalkung des aortalen Annulus sowie der Aortenwurzel erfolgte die Entwicklung eines parametrischen technischen Modells eines kalzifizierten aortalen Annulus (technisches Kalzifizierungsmodell), dass durch die Variation von Modellparametern eine Nachbildung von unterschiedlichen Kalzifizierungsgraden ermöglicht. Die entwickelten technischen Kalzifizierungsmodelle wurden im Rahmen von *in vitro* Untersuchungen verschiedener Transkatheter-Aortenklappenprothesen unter dynamischen Flussbedingungen mit Hilfe des Pulse Duplicator Systems eingesetzt. Die Möglichkeit zur Variation des Innendurchmessers für die Prüfung verschiedener Prothesen-Größen sowie die Kompatibilität der Außengeometrie der technischen Kalzifizierungsmodelle zum Pulse Duplicator System stellten wesentliche Entwicklungsanforderungen dar. Als Kalzifizierungen wurden erhabene Strukturen am Modell realisiert, die in Umfangsrichtung  $120^\circ$  versetzt angeordnet sind (rotations-symmetrisch). Auf diese Weise konnte jeder Sektor der zu prüfenden Herzklappenprothese, welcher vornehmlich durch die drei Klappentaschen bestimmt wird, gleichmäßig belastet werden. Die Variation des Kalzifizierungsgrades erfolgte durch die Variation des Parameters Höhe der Kalzifizierung  $h$  im Bereich von  $0 \text{ mm} \leq h \leq 3 \text{ mm}$ , vgl. Abb. 33.

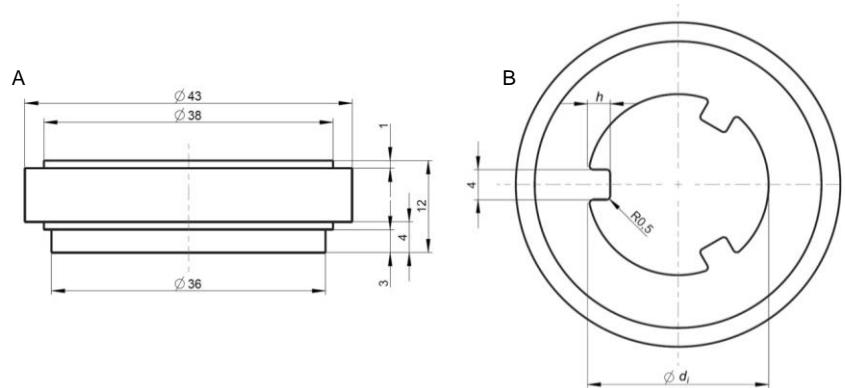


Abb. 3: Beispielhafte technische Zeichnung des aortalen Annulusmodells aus Silikon mit drei erhabenen Strukturen zur Nachbildung der Kalzifizierung des Annulus in der Seitenansicht (A) sowie in der Draufsicht (B), der Grad der Kalzifizierung kann durch die Höhe  $h$  variiert werden (B).

Innerhalb Forschungsvorhabens wurde das entwickelte technische Kalzifizierungsmodell hinsichtlich der Maßhaltigkeit nach der Fertigung mittels Silikonguss charakterisiert. Die Messungen erfolgten mit Hilfe eines Messprojektors (SprintMVP, Quality Vision International, Rochester,

USA). Die Maßabweichung der untersuchten technischen Kalzifizierungsmodelle betrug durchschnittlich  $1,0\% \pm 1,0\%$ . Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die generelle Herstellungstechnologie zu reproduzierbaren Annulusmodellen führt, die standardisierte Messungen im hydrodynamischen Kreislaufmodell ermöglichen.

Die entwickelten technischen Kalzifizierungsmodelle wurden nachfolgend für die hydrodynamische Charakterisierung von TAVI eingesetzt. Die Modelle stellen eine Applikation unter pathophysiologisch veränderten Bedingungen (worst-case) dar und sollen die veränderte Anatomie *in vitro* modellieren. Es wurden zwei kommerzielle TAVI (i) Evolut PRO (Medtronic, Irvine, CA, USA) sowie (ii) Lotus Valve (Boston Scientific, Marlborough, MS, USA) untersucht. Die Prüfbedingungen waren wie folgt: Systolendauer:  $35\% \pm 2\%$ , Herzfrequenz: 70 Schläge/min, mittlerer aortaler Druck:  $100\text{ mmHg} \pm 2\text{ mmHg}$ , Prüfmedium: NaCl(0,9 %), Temperatur:  $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ . Als Schlagvolumen der Kolbenpumpe des Pulse Duplicator Systems wurde derjenige Wert eingesetzt, der zur Erreichung eines Herzminutenvolumens (HMV) von 5 l/min in einem kreisrunden Annulusmodell notwendig war. Der Grad der Kalzifizierung des aortalen Annulus hat entscheidenden Einfluss auf das geförderte HMV.

Der Unterschied wurde voraussichtlich durch Unterschiede im Stentdesign beider TAVI hervorgerufen. Durch die hohe radiale Festigkeit und den sich daraus ergebenden hohen Anpressdruck konnte die *Lotus Valve* deutlich besser zum aortalen Annulus abdichten. Der deutlich flexiblere Stent der *Evolut PRO* Bioprothese konnte die starken Erhebungen nicht ausreichend adaptieren. Die sich ergebenden Spalten zwischen dem Implantat und dem Annulus waren stark ausgeprägt, wodurch es zu sehr großen Regurgitationsverlusten kam. Diese Designaspekte wurden bei der Entwicklung eigener Stentdesigns für TAVI berücksichtigt.

## **AP 5 Entwicklung und *in vitro* Testung einer Transkatheter-Venenklappenprothese**

### **AP 5.4 Applizierbarkeit und hydrodynamischen Charakterisierung**

Das Einbringen der Venenklappenprothese in ein Kathetersystem erfordert die Fähigkeit, diese zu crimpen. Anhand von Radialkraftmessungen konnte nachgewiesen werden, dass die gefertigten Prototypen auf einen Durchmesser von 2 mm gecrimpt werden können. Die Implantation der Klappe über ein 6F-Kathetersystem ist somit denkbar. Für den Crimp- und Ladevorgang wurde sich an vergleichbaren Systemen für Aortenklappenprothesen orientiert. Zu diesem Zweck wurde ein Ladewerkzeug entwickelt, das durch konische Führung eine Durchmesserreduzierung erreicht. Die Crimpvorrichtung konnte mittels 3D-Druck (Stereolithographie) angefertigt werden. Der Projektpartner IBMT plant auch nach Beendigung der Projektlaufzeit das Stentdesign in Bezug auf die Applizierbarkeit zu optimieren

Im Rahmen der hydrodynamischen Prüfung wurden physiologische Belastungsprofile von Venenklappenprototypen erarbeitet. In diesem Zusammenhang wurde eine Literaturrecherche vorgenommen. Die physiologischen Belastungen, denen eine Venenklappenprothese ausgesetzt wäre, sind äußerst vielseitig und hängen individuellen vom Patienten ab. Grundsätzlich beeinflussen zwei Faktoren den Bluttransport: der Einfluss der Atmung und der Einfluss der Muskulatur. Der Einfluss der Muskelpumpe ist insbesondere beim Gehen oder Laufen ausgeprägt. Wohingegen der Einfluss der Atmung bei ruhenden Tätigkeiten gegenüber dem der Muskelpumpe überwiegt.

Tabelle 4: Physiologische Lasten zur hydromechanischen Testung von Venenklappenprototypen

	Frequenz [BPM]	Flussrate [ml/min]	Kurvenform	Mittlerer Systemdruck [mmHg]
Liegen (Atmung)	30	600	Sinus	10
Stehen (Atmung)	60	780	Sinus	10
Gehen (Muskelpumpe)	130	1600	62 % Systolen-dauer	10

Die hydrodynamischen Versuche wurden am Pulsduplicator BDC PD1100 vorgenommen. Der BDC PD1100 ist für die Prüfung von Herzklappenprothesen ausgelegt. Damit die Prüfung von Venenklappenprothesen möglich war, erfolgten einige Modifikationen am Testsystem, speziell am Fixierungssystem für die Venenklappenprototypen. Die Fixierungssysteme besitzen einen Innendurchmesser von 12 mm bzw. 13 mm. Das ist vergleichbar mit der Zielimplantationsdimension, abgeleitet aus Messungen an präparierten Venen (ANAT UR) sowie aus Literaturangaben. Beispielhafte Messwerte von den durchgeföhrten hydrodynamischen Untersuchungen an den Venenklappenprothesenprototypen sind in Abbildung 4 gezeigt.

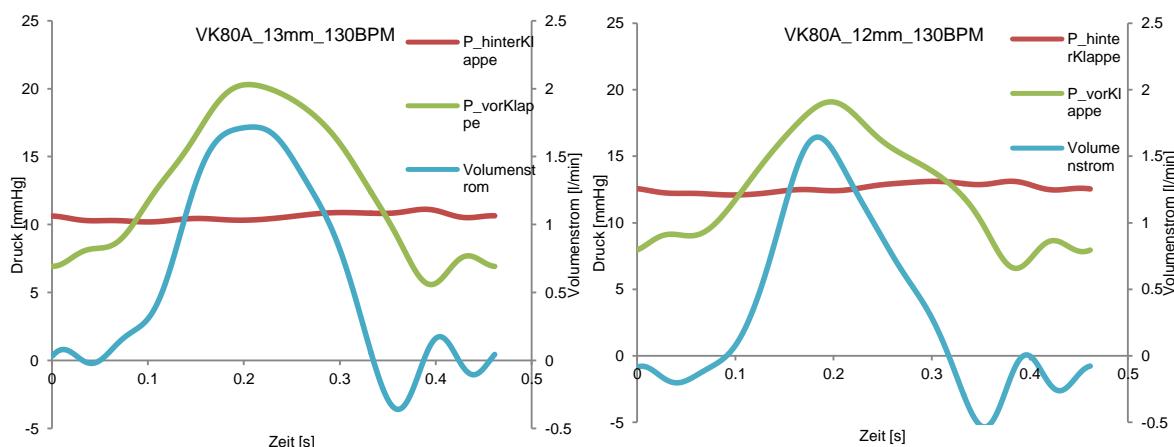


Abb. 4: Hydrodynamische Messungen von zwei Prototypen

Nachfolgend dargestellt ist die Regurgitationsfraktion (errechnet aus hydrodynamischen Messwerten), anhand der die Performanz der Prototypen bewertet werden kann. Die hydrodynamische Testung erlaubte eine Untersuchung des Betriebsbereichs der Venenklappenprototypen.

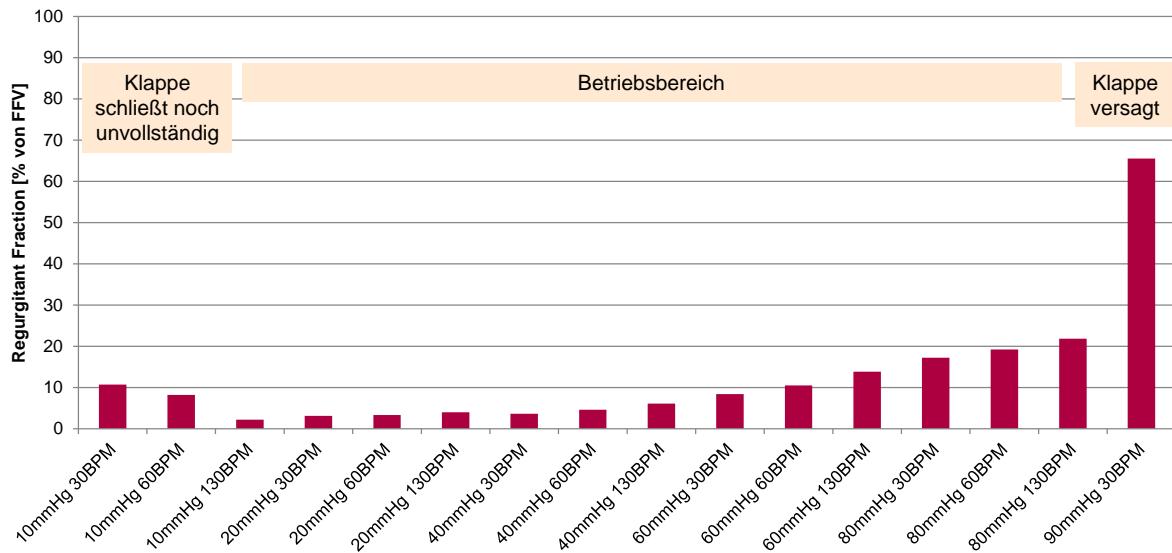


Abb. 5: Regurgitationsfraktion zur Bestimmung des Betriebsbereichs gefertigter Venenklappenprothesen

## AP 6 Entwicklung und in vitro Testung einer Transkatheter-Aortenklappenprothese

### AP 6.1 Entwicklung eines TAVI-Prothesengerüsts

Ziel des Vorhabens war es, einen innovativen und leicht implantierbaren Herzklappenersatz zu entwickeln. Dieser sollte sich hinsichtlich seiner Eigenschaften von bestehenden Prothesen abheben, eine bessere Implantierbarkeit, eine lange Lebensdauer, eine hohe Knickfestigkeit und somit eine hohe Patientensicherheit gewährleisten.

Folgende wichtige Eigenschaften wurden bei der Entwicklung betrachtet:

- Eine Selbstexpandierbarkeit der Prothese durch einen aus der Formgedächtnislegierung Nitinol hergestellten Stent (ein Ballon zum Zwecke der Implantation wird somit nicht benötigt).
- Die Möglichkeit zur Korrektur der Positionierung des Aortenklappenstents (d.h. eine Möglichkeit des mehrmaligen Wiedereinziehens der Prothese in den Katheter und ein erneutes Freilassen).
- Die Reduktion von paravalvulären Leckagen (PVL) durch eine ausreichend hohe, aber nicht zu hohe Radialkraft am Implantationsort und eine angemessene Anzahl von Zellen über den Umfang des Stents, um eine gute elastische Anpassungsfähigkeit im Anulus zu gewährleisten.

- Ein kleiner Crimpdurchmesser des Stents, um einen relativ kleinen Katheter bzw. Kapselfurchmesser zu ermöglichen.
- Eine verbesserte, langlebige Befestigung des Klappenmaterials an die Stentstruktur.

Mit Hilfe von CAD- und CAE-Methoden wurden innovative Stentkonzepte entwickelt und charakterisiert. Durch den konsequenten Einsatz der computergestützten Stententwicklung (virtuelle Produktentwicklung) war es möglich, tiefe Einblicke in die biomechanischen Zusammenhänge zu gewinnen und dadurch Prototypen einzusparen.

Im Rahmen des Vorhabens wurden mehrere, erfolgsversprechende Designs entwickelt und auch Prototypen hergestellt. Für die hier entwickelte finale Generation wurde die äußere Gestalt dermaßen angepasst, dass die Radialkraft über einen weiten Bereich möglicher Implantationsdurchmesser relativ konstant ist. Es wurde eine geschlitzte Aufnahme für die Klappen vorgesehen. Der finale Stent besteht überwiegend aus rhombusförmigen Zellen, ist relativ kurz ausgeführt und lässt sich besonders gut crimpen.

Zur Bewertung des finalen Designs wurden verschiedene Tests (wie bspw. *chronic out-ward force* (COF), *radial resistance force* (RRF) und *crush resistance* nach ISO 5840-3) durchgeführt und mit den Ergebnissen aus den FE-Berechnungen verglichen.

#### **AP 6.4 Applizierbarkeit und hydrodynamische Testung**

Die TAVI-Prototypen (siehe AP 6.1) wurden hinsichtlich ihrer hydromechanischen Eigenschaften im Pulsduplikator BDC PD1100 entsprechend der ISO 5840 vermessen. Beispielhaft ist in Tabelle 5 eine Übersicht der erhaltenen hydromechanischen Kennwerte des TAVI-Prototypen #2 dargestellt. Es wurden drei verschiedene Druckbedingungen (MAP = 80, 100 und 120 mmHg) vorgegeben, um sukzessive die Belastung des Implantats zu erhöhen.

Tab. 5: Messwerte der hydromechanischen Prüfung im BDC PD1100 Pulsduplikatorsystem des Aortenklappen-prototyps #2

	<b>Prototyp2</b>		
<b>MAP [mmHg]</b>	<b>80.9 (0.2)</b>	<b>101.0 (0.2)</b>	<b>120.0 (0.2)</b>
<b>Test frequency [BPM]</b>	70.0 (0.0)	70.0 (0.0)	70.0 (0.0)
<b>Systolic duration [%Pulse]</b>	35.5 (0.1)	35.4 (0.2)	35.5 (0.1)
<b>Cardiac output [L/min]</b>	4.97 (0.01)	4.99 (0.01)	4.96 (0.01)
<b>Temperature [°C]</b>	37.0 (0.0)	37.2 (0.0)	37.3 (0.0)
<b>Mean forward flow [ml/s]</b>	233.9 (19.0)	246.1 (3.2)	239.0 (19.1)
<b>Effective forward flow (<math>q_{VRMS}</math>) [ml/s]</b>	323.8 (1.0)	332.9 (1.1)	338.5 (1.0)
<b>Mean systolic pressure gradient [mmHg]</b>	20.2 (0.2)	21.3 (0.1)	22.1 (0.2)
<b>Mean diastolic pressure gradient [mmHg]</b>	72.1 (0.8)	90.3 (1.1)	107.2 (0.7)
<b>Effective orifice area [cm<sup>2</sup>]</b>	1.40 (0.01)	1.40 (0.01)	1.4 (0.00)

<b>Closing volume [ml]</b>	1.5 (0.1)	1.5 (0.2)	1.5 (0.1)
<b>Leakage volume [ml]</b>	0.5 (0.3)	0.5 (0.3)	0.8 (0.4)
<b>Regurgitant volume [ml]</b>	2.0 (0.3)	2.0 (0.4)	2.3 (0.4)
<b>Forward flow volume (FFV) [ml]</b>	71.0 (0.1)	71.2 (0.1)	70.9 (0.1)
<b>Closing volume [%FFV]</b>	2.1 (0.2)	2.1 (0.2)	2.1 (0.2)
<b>Leakage volume [%FFV]</b>	0.7 (0.5)	0.6 (0.4)	1.2 (0.5)
<b>Regurgitant fraction [%FFV]</b>	2.8 (0.5)	2.8 (0.6)	3.3 (0.6)

Im Rahmen studentischer Arbeiten (Projekt BMT, Bachelorstudiengang BMT) wurden weitere TAVI-Prototypen gefertigt und anschließend sowohl in hydrodynamischen Tests als auch im Dauertest charakterisiert. Die TAVI Prototypen konnten außerdem im Dauertest für die ersten 600.000 Lastzyklen untersucht werden, zeigten danach jedoch vereinzelt Defekte an den Klappentaschen.

Neben den strukturmechanischen und strömungsmechanischen Eigenschaften einer TAVI, welche die Funktionsfähigkeit des Implantats im Herzen des Patienten beschreiben, ist die Durchführung einer minimalinvasiven und somit katheterbasierten Implantation entscheidend. Zur sogenannten Applizierbarkeit zählen das Crimpen, das Laden in den Katheter sowie die Möglichkeit der Re-Positionierung im Annulus des Patienten.

Die Arbeiten wurden u.a. durch den Studenten L. Tetzlaff im Rahmen seiner Bachelorarbeit (Studiengang Biomedizinische Technik, Universität Rostock) unter Anleitung der wissenschaftlichen Mitarbeitenden am IIB durchgeführt. Im Rahmen des AP 6.4 wurden Konzepte für Ladewerkzeuge erarbeitet und mittels 3D-Druck umgesetzt. Ladewerkzeuge dienen dazu eine selbstexpandierende TAVI auf den Durchmesser des Katheters zu crimpeln und diese mit dem Katheter zu verbinden („Konnektieren“). Des Weiteren wurde ein Prüfstand entwickelt, um die Re-Positionierung von Herzklappenprothesen durch die sog. Re-Sheathability (bezeichnet das mehrmalige Freisetzen und Einziehen in den Katheter) zu simulieren.

## AP 6.5 Analyse der Thrombogenität von Aortenklappenprothesen

Im Vorhaben wurden zwei verschiedene Ansätze zur Analyse der Thrombogenität von TAVI verfolgt. Dazu wurden Simulationsmodelle zu Bewertung des Thromboserisikos erarbeitet, sowie experimentelle Arbeiten hinsichtlich verschiedener Schweregrade einer Klappenthrombose untersucht. Zur Beurteilung der Thrombogenität von TAVI mittels numerischer Methoden wurden zunächst strömungsmechanische Prädiktoren definiert, die mit der Entstehung einer Klappenthrombose assoziiert werden. Zu der bereits etablierten Annahme, dass Stagnations- und Rezirkulationsbereiche eine Klappenthrombose begünstigen, wurde das Modell um die Berücksichtigung der Scherbelastung erweitert.

Wie in Abb. 6 dargestellt, wurden im numerischen Modell sowohl die mit Thrombozytenaktivierung assoziierten Scherraten als auch Bereiche geringer Geschwindigkeiten, die prädestiniert für Thrombozytenaggregation sind, berücksichtigt.

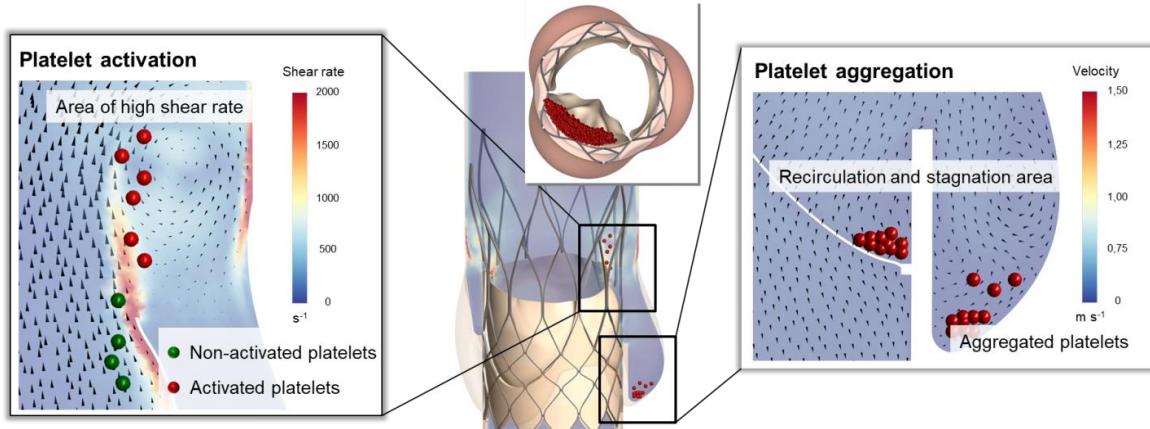


Abb. 6: Schematische Darstellung der strömungsmechanischen Prädiktoren, die zur Thrombozytenaktivierung und -aggregation führen, zwei wesentlichen Bestandteilen der Entstehung einer Klappenthrombose (Abbildung aus Dissertation F. Borowski, Mitarbeiterin IIB).

Die Verbindung beider strömungsmechanischer Prädiktoren ermöglichte die Bewertung des Thromboserisikos von TAVI. Dabei konnten thromboserelevante Bereiche identifiziert werden, in denen sowohl eine erhöhte Scherbelastung als auch lange Blutverweildauern vorlagen. Eine beispielhafte Darstellung der Thromboseprädiktoren, basierend auf den simulierten Geschwindigkeitsfeldern, ist in Abb. 7 dargestellt.

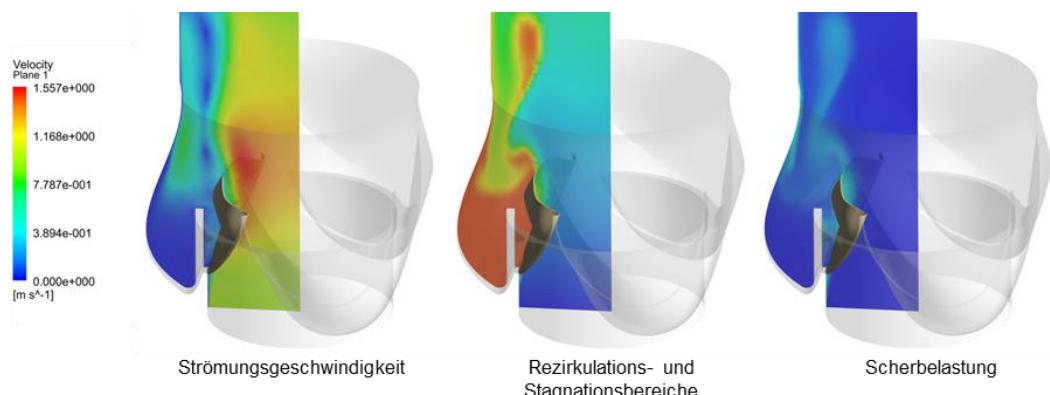


Abb. 7: Ergebnisse des *in silico* Modells zu Analyse der Thrombogenität von Aortenklappenprothesen, mit dem auf Basis des Geschwindigkeitsfeldes die Rezirkulations- und Stagnationsbereiche sowie Bereiche mit erhöhter Scherbelastung detektiert werden können.

Basierend auf den daraus entstehenden Erkenntnissen konnten im Projekt weitere Analysen zum TAVI-Design als auch zum Implantationsprozess durchgeführt und somit Designaspekte für TAVI mit geringerem Thromboserisiko identifiziert werden.

Für die experimentellen Druckmessungen wurden physiologische Fluss- und Druckbedingungen mit einem hydromechanischen Kreislaufmodell erzeugt, in das eine TAVI implantiert wurde. Sowohl proximal als auch distal der TAVI wurden Drucksensoren eingebracht, um die

transvalvuläre Druckdifferenz zu messen. Untersucht wurden drei Modelle, die einen unterschiedlichen Thrombosegrad aufwiesen (Normal, Thrombosegrad 1, Thrombosegrad 2). Die TAVI mit Thrombosegrad 1 bzw. 2 erzeugten jeweils nur noch eine geometrische Öffnungsfläche von 2/3 bzw. 1/3 der nicht thrombogenisierten TAVI. In Tabelle 6 sind der mittlere transvalvuläre Druck, der maximale transvalvuläre Druck sowie die Druckdifferenz während des maximalen Volumenstroms dargestellt.

Tab. 6: Mit den Drucksensoren ermittelte transvalvuläre Druckdifferenz für TAVR mit unterschiedlichen Stenosegraden.

Parameter	Normal	Stenosegrad 1	Stenosegrad 2
<b>TransAortic mean pressure</b>	$13,58 \pm 0,08$ mmHg	$15,88 \pm 0,33$ mmHg	$22,14 \pm 0,12$ mmHg
<b>TransAortic max pressure</b>	$31,35 \pm 0,26$ mmHg	$34,16 \pm 0,24$ mmHg	$45,52 \pm 0,34$ mmHg
<b>TransAortic pressure at peak flow</b>	$5,20 \pm 1,10$ mmHg	$6,74 \pm 1,66$ mmHg	$23,26 \pm 0,93$ mmHg

In Abhängigkeit des Thrombosegrades konnte mit den Drucksensoren ein Druckanstieg detektiert werden. Der Druckanstieg erfolgte exponentiell mit Abnahme des durchströmten. Somit wäre es möglich die Funktionsfähigkeit der Klappe hinsichtlich einer Thromboisierung mittels Drucksensoren zu messen.

