

Gefördert durch:



Bundesministerium
für Forschung, Technologie
und Raumfahrt

UNIVERSITÄTS
FREIBURG · BAD KROZINGEN
HERZZENTRUM

GBi4S: Kanüle zur Ermöglichung katheter- gestützter Interventionen am rechten Her- zen unter direkter Sicht (Oculotec)

Schlussbericht

Laufzeit des Vorhabens
01.10.2023 – 31.03.2025

Förderkennzeichen: 03LW041

Kontaktinformation

Name: Prof. Dr. Wolfgang Bothe
Position: Geschäftsführender Oberarzt und Leiter Minimal-invasive Rekonstruktive Herzklappen-
chirurgie
Institut: Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Einrichtung: Medizinische Fakultät, Universität Freiburg
Adresse: Hugstetter Strasse 55, 79106 Freiburg
Telefon: +49 761 270 24010
Email: wolfgang.bothe@uniklinik-freiburg.de

1 Teil I: Kurzbericht

Ursprüngliche Aufgabenstellung

Die Trikuspidalinsuffizienz ist mit einer stark verringerten Lebensqualität und Überleben assoziiert, die nur wenig durch medikamentöse Therapie beeinflusst werden kann. Kathetergestützte Eingriffe sind wenig traumatisch, können aber durch die indirekte Sicht bildgebender Verfahren erschwert oder nicht möglich sein. Eine direkte Sicht auf das Innere des schlagenden rechten Herzens oder interventionelle Rekonstruktionen über einen peripheren Gefäßzugang sind derzeit nicht möglich. Die Oculotec-Kanüle ermöglicht diese erstmals und kann die Sicherheit und Effektivität der an der Trikuspidalklappe teilweise schwierigen und fehleranfälligen Verfahren wie Klappenrekonstruktionen/-ersätze, Absaugung endokarditischer Strukturen oder Ablationen erhöhen bzw. erst ermöglichen. Ziel des Vorhabens war die Entwicklung der innovativen Oculotec-Kanüle, durch die Kamera oder Instrumente eingebracht und unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine Pathologien des rechten Herzens kathetergestützt unter direkter Sicht behandelt werden können.

Wissenschaftlicher und technischer Ausgangsstand

Vor Antragstellung wurden am Universitäts-Herzzentrum Freiburg – Bad Krozingen erste Voruntersuchungen an Großtieren durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine Visualisierung des rechten Vorhofs mit einer endoskopischen Kamera sowie das Einbringen von Instrumenten am schlagenden Herzen technisch möglich sind. Die zugrundeliegende Idee war zum Zeitpunkt der Antragstellung bereits als Patent formuliert und beim Deutschen Patent und Markenamt angemeldet (DE 10 2023 112 428.5).

Ablauf des Vorhabens

Die Sondierungsphase war in insgesamt sechs Arbeitspaketen (AP 1–6) eingeteilt. Im ersten Schritt wurde ein professionell aufgestelltes Konsortium aufgebaut. Zur Ergänzung der Marktanalyse wurde eine Umfrage unter verschiedenen Anwendern (Kardiologen und Herzchirurgen) durchgeführt, die alle eine hohe Akzeptanz für das Projekt bekundeten. User Needs wurden definiert und verschiedene Design-Varianten der OCULOTEC-Kanüle entwickelt. Ein Konzept für einen in vitro Teststand für den Nachweis des Proof of Principle wurde ausgearbeitet. Die Planung der in vivo Testung des Labormusters in der Machbarkeitsphase wurde abgeschlossen und für den geplanten Nachweis des Proof of Concepts im Großtiermodell ein Tierversuchsantrag beim Regierungspräsidium Freiburg eingereicht und bewilligt. Eine Erfindungsmeldung wurde eingereicht und eine erste FtO-Analyse durchgeführt. Für eine Anschlussfinanzierung wurden entsprechende Förderanträge ausgearbeitet und eingereicht.

Wesentliche Ergebnisse

Mit Abschluss der Sondierungsphase wurden nachfolgende wesentliche Ergebnisse erreicht:

1. Erfolgreich abgeschlossener Verbundaufbau
2. Erfassung der Markt- und Konkurrenzlage
3. Kundenbedürfnisse sowie Zahlungsbereitschaft wurden identifiziert

4. Erfolgreich abgeschlossene Ausarbeitung des FuE-Plans
5. Ausarbeitung verschiedener Kanülenkonzepte inkl. Design Inputs
6. FtO-Analyse und Einreichung einer Erfindungsmeldung
7. Konzipierung des in vitro Versuchsaufbaus
8. Abgeschlossene Planung in vivo Tierversuche inkl. genehmigter Tierversuchsantrag

Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen

Die Sondierungsphase wurde von einem interdisziplinären Netzwerk aus universitären und klinischen Partnern begleitet. Beteiligt waren unter anderem Kardiologen, Herzchirurgen und Kardiotechniker, die ihre fachliche Expertise in die Bedarfsanalyse und die Konzeption der OCULOTEC-Kanüle einbrachten. Ergänzt wurde die Zusammenarbeit durch industrielle Partner mit langjähriger Erfahrung in der Entwicklung von Kanülen- und Endoskopsystemen. Darüber hinaus wurden bereits Kontakte zu potenziellen Herstellern aufgenommen, um die Voraussetzungen für eine spätere Prototypenfertigung und den Technologietransfer in die Anwendung zu schaffen.

Teil II: Durchgeführte Arbeiten

Inhalte

1. Verbundaufbau (AP 1)

Im Rahmen der Sondierungsphase wurde der Verbundaufbau systematisch vorangetrieben, um eine breite Basis für die Entwicklung und zukünftige Anwendung der Technologie zu schaffen. Ein wesentlicher Fokus lag dabei auf der Intensivierung des Kontakts zu potenziellen Anwendern, insbesondere Kardiologen und Kardiotechnikern, um deren Expertise und Anforderungen in den Entwicklungsprozess einfließen zu lassen. Parallel dazu wurden wichtige Schritte zur Vorbereitung der regulatorischen Aspekte unternommen, wobei ein Erstgespräch mit einer regulatorischen Beratungsfirma stattfand, um die notwendigen regulatorischen Schritte zu identifizieren und zu planen. Zur Stärkung der Wertschöpfungskette wurden zudem strategische Partnerschaften angebahnt, unter anderem mit einem spezialisierten Kanülenhersteller und erfahrenem Endoskophersteller. Diese Kooperationen zielen darauf ab, die technologische Expertise und Produktionskapazitäten zu bündeln und somit die Entwicklung eines marktfähigen Produkts zu beschleunigen (MS 1).

2. Markt- und Bedarfsanalyse (AP 2)

In einer umfassenden Markt- und Bedarfsanalyse wurde die Marktsituation und der Kundennutzen analysiert, sowie Wettbewerber analysiert (MS 2).

3. Kundenbedürfnisse und Zahlungsbereitschaft (AP 2)

Im Rahmen einer Expertenbefragung wurden gezielt die Bedürfnisse und Einschätzungen von Kardiologen und Herzchirurgen erfasst, um interne und externe Perspektiven zu gewinnen.

Ziel war es, durch die Einbeziehung verschiedener Kliniken ein umfassendes Bild der Kundenbedürfnisse und potenziellen Zahlungsbereitschaft zu erhalten (MS 2).

4. Ausarbeitung des FuE-Plans (AP 3)

Im Austausch mit den Experten aus dem Netzwerk wurde ein FuE-Plan kollaborativ und sukzessiv erarbeitet. Die Planung bis hin zur Machbarkeitsstudie wurde für entsprechende Förderanträge ausgearbeitet und eingereicht, um eine Anschlussfinanzierung zu gewährleisten.

5. Kanülenkonzepte (AP 4)

Aus den Umfrageergebnisse und User Needs wurden Design Inputs abgeleitet und bei der Konzipierung berücksichtigt. Die ersten Spezifikationen/Dimensionierungen werden in folgenden Tabellen aufgelistet auf Grundlage von Literaturrecherchen. Diese dienen als Basis für die ersten Entwicklungen des OCULOTEC-Kanülensystems.

6. FtO-Analyse und Einreichung einer Erfindungsmeldung (AP 4)

Eine erste Freedom-to-Operate (FtO)-Analyse zu der initialen Idee, die vor Antragsstellung beim DPMA als Patent angemeldet wurde, wurde durchgeführt. Die Patentanmeldung wurde im Verlauf der Sondierungsphase als Offenlegungsschrift veröffentlicht.

Während der Ausarbeitung verschiedener Kanülenkonzepte wurde ein vielversprechendes Konzept als Erfindungsmeldung bei der Universität Freiburg eingereicht. Eine weiterführende FtO-Analyse dieses Konzepts wurde veranlasst und durchgeführt.

7. Konzipierung des in vitro Versuchsaufbaus und orientierende Voruntersuchungen in vitro (AP 5)

Für die präklinische Testung wurde ein in vitro Versuchsaufbau konzipiert. Zur Spezifikation der Design-Inputs für den Aufbau wurden die Dimensionen des rechten Herzens und der betroffenen herznahen Gefäße recherchiert. In Vorbereitung für die geplanten Tierversuche wurden diese und spezielle Dimensionen außerdem anhand von kardialen MRT-Aufnahmen von Schweinen selbst bestimmt. Mithilfe der Anforderungen wurde dann ein sog. Mock Circulatory Loop zur Nachbildung des rechten Herzens und für die in vitro Testung unter physiologischen und pathologischen Bedingungen konzipiert. Für den Versuchsaufbau wurde ein modularer Aufbau mit verschiedenen Komponenten gewählt (u. a. Reservoirs verbunden über Schlauchsystem, Zugänge für Kanülen, Mess- und Kontrollpunkte z. B. für Drücke und Flussraten).

Bis zur Genehmigung des Tierversuchsantrags konnten keine in vivo Versuche durchgeführt werden. Aufgrund des frühen Entwicklungsstandes und gemäß der ethischen 3R-Prinzipien (Replacement, Reduction, Refinement) für Tierversuche haben wir uns gegen orientierende Voruntersuchungen in vivo innerhalb der Sondierungsphase (ursprüngliches AP 5) entschieden. Stattdessen wurden orientierende Voruntersuchungen in vitro und an explantierten Schweineherzen (von einem lokalen Schlachthof) geplant bzw. durchgeführt.

8. Abschluss Planung in vivo Tierversuche inkl. genehmigter Tierversuchsantrag (AP 6)

Für den Nachweis des Proof of Concepts im Großtiermodell wurde ein Tierversuchsantrag beim Regierungspräsidium Freiburg eingereicht. Dieser wurde am 18.10.2024 genehmigt. Der Tierversuchsantrag beinhaltet die vollständige Planung des OP-Ablaufes.

Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Der überwiegende Teil der Projektmittel wurde für Personalkosten verwendet (99,7 %). Nur ein sehr geringer Anteil floss in Sachmittel, namentlich die Anschaffung eines Endoskops im Wert von 43,99 € sowie die Gebühren für den Tierversuchsantrag in Höhe von 200 €. Insgesamt entspricht die Mittelverwendung dem geplanten Ansatz und war für die erfolgreiche Durchführung der Arbeitspakete erforderlich.

Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere die Verwertbarkeit des Ergebnisses - auch konkrete Planungen für die nähere Zukunft – im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Die Ergebnisse der Sondierungsphase bestätigen die hohe Relevanz des OCULOTEC-Kanülensystems für die zukünftige Behandlung von Erkrankungen des rechten Herzens. Durch die Möglichkeit einer direkten endoskopischen Visualisierung können komplexe kathetergestützte Eingriffe, die bislang nur eingeschränkt oder gar nicht möglich waren, künftig sicherer und effektiver durchgeführt werden. Dies eröffnet neue Behandlungsoptionen für Patientinnen und Patienten mit Trikuspidalinsuffizienz und verwandten Krankheitsbildern.

Die Verwertbarkeit der Ergebnisse zeigt sich sowohl im klinischen als auch im wissenschaftlichen Bereich. Klinisch können mit dem Kanülensystem minimalinvasive Verfahren etabliert und die Behandlungsergebnisse verbessert werden. Wissenschaftlich bietet das Projekt die Grundlage für weiterführende Forschung, die Entwicklung neuer Applikationsformen sowie die Ausbildung von Fachpersonal.

Für die nähere Zukunft ist die Entwicklung und Validierung eines funktionsfähigen Prototyps vorgesehen. Dieser soll in einem Großtiermodell getestet werden, um die technische Machbarkeit und Sicherheit des Systems zu belegen. Auf dieser Basis werden die Vorbereitungen für erste klinische Studien getroffen, die im Rahmen der geplanten Machbarkeitsphase eingeleitet werden sollen.

Während der Durchführung des Vorhabens dem Zuwendungsempfänger bekannt gewordenen Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Es wurden keine neuen Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen beobachtet.

Erfolgten oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses nach Nr. 5 der NKBF/NABF

Für die kommende Machbarkeitsphase ist ein systematischer Ausbau des Wissenstransfers vorgesehen. Geplant sind wissenschaftliche Publikationen in Fachzeitschriften sowie Beiträge auf nationalen und internationalen Kongressen im Bereich Herzchirurgie und Medizintechnik. Perspektivisch wird auch eine gezielte Öffentlichkeitsarbeit angestrebt, um die Relevanz der entwickelten Technologie über die Fachwelt hinaus sichtbar zu machen.

Literaturverzeichnis

1. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Blaßfeld D, Böning A. German Heart Surgery Report 2022: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2023 Aug;71(05):340–55.
2. Tricuspid Valve Repair Market Size, Growth & Forecast to 2032 [Internet]. Credence Research. 2024 [cited 2025 Mar 12]. Available from: <https://www.credenceresearch.com/report/tricuspid-valve-repair-market>
3. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015 Apr 18;17(1):29.
4. Tartière D, Seguin P, Juhel C, Laviolle B, Mallédant Y. Estimation of the diameter and cross-sectional area of the internal jugular veins in adult patients. *Crit Care.* 2009;13(6):R197.
5. Gerhard Aumüller, Gabriela Aust, Arne Conrad, Jürgen Engele, Joachim Kirsch, Giovanni Maio, Artur Mayerhofer, Siegfried Mense, Dieter Reißig, Jürgen Salvetter, Wolfgang Schmidt, Frank Schmitz, Erik Schulte, Katharina Spanel-Borowski, Gunther Wennemuth, Werner Wolff, Laurenz J. Wurzinger, Hans-Gerhard Zilch E. *Duale Reihe Anatomie.* Georg Thieme Verlag; 2020.