

# Schlussbericht

RUBIN reACT

Vertical 4: Cardiovascular Intervention

Erforschung zeitlich adaptiver teilresorbierbarer Gefäßimplantate für die kardiovaskuläre  
Versorgung

TP 4.6: Anforderungsanalyse und präklinische Evaluierung teilresorbierbarer Gefäßim-  
plantate für die kardiovaskuläre Versorgung

**Akronym:** Vertical 4 / TVB UKA-K

## Antragsteller:

Name: Prof. Dr. med. Felix Vogt

Institution: Klinik für Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin,

Uniklinik RWTH Aachen

Adresse: Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen

Telefon: +49 241 80 355 25

E-Mail: [fvogt@ukaachen.de](mailto:fvogt@ukaachen.de)

Gefördert durch:



Bundesministerium  
für Forschung, Technologie  
und Raumfahrt

# I Kurzbericht

## 1. Ausgangssituation und ursprüngliche Aufgabenstellung

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) hat sich in den vergangenen Jahren als schonendes und effektives Verfahren zur Behandlung schwerer Aortenklappenstenosen etabliert. Trotz großer Fortschritte bestehen jedoch weiterhin zwei zentrale klinische Herausforderungen:

- (1) **paravalvuläre Leckagen (PVL)**, die durch unvollständige Abdichtung der implantierten Klappe gegenüber dem verkalkten Aortenring entstehen, und
- (2) **ein eingeschränkter Zugang zu den Koronararterien** nach TAVI, was im Falle späterer Herzinfarkt-ereignisse die Therapie erschweren kann.

Das Projekt knüpfte an den aktuellen wissenschaftlichen Stand in den Bereichen Hydrogeltechnologie, bioresorbierbare Metalllegierungen sowie drucktechnische Beschichtungsverfahren an. Ziel des Verbundvorhabens war die Erforschung zweier innovativer Lösungsansätze:

- **PVL-Konzept:** Entwicklung eines selbstquellenden, biofunktionalen Hydrogels zur Beschichtung stentgetragener TAVI-Klappen, das nach Implantation expandiert und paravalvuläre Undichtigkeiten abdichten soll.
- **COR-Konzept:** Entwicklung resorbierbarer metallischer Stentstreben, die nach einer definierten Funktionsphase degradieren und so langfristig den Zugang zu den Koronararterien sichern sollen.

Beide Technologien sollten die Sicherheit, Effizienz und Zukunftsfähigkeit von TAVI-Implantaten verbessern.

## 2. Ablauf des Vorhabens

### Analyse der klinischen und technischen Ausgangsbedingungen

Zu Beginn wurden umfangreiche CT-, MRT- und angiographische Datensätze aus bestehenden Patientenregistern ausgewertet. Daraus wurden hochauflösende 3D-Modelle der Aortenwurzel, der Verkalkungsmuster und der postimplantierten Stentgeometrien erstellt. Diese Modelle ermöglichten eine präzise Definition der mechanischen und geometrischen Anforderungen an das Hydrogel ebenso wie an die resorbierbaren Stentstrukturen.

### Entwicklung und Laborcharakterisierung

Basierend auf diesen Anforderungen wurden im Labor unterschiedliche Hydrogelvarianten, die magnesium- und zinkbasierten COR-Streben sowie das Schlauchmaterial des Applikators umfassend charakterisiert. Die Untersuchungen umfassten:

- Biokompatibilität, Hämokompatibilität und Zellinteraktionen
- mechanische Stabilität, Schwellverhalten und Oberflächenstrukturen
- Haftungseigenschaften auf Perikard- und PET-Materialien
- Degradationsverhalten der Metalllegierungen

Parallel wurde das Materialverhalten unter realistischen Strömungs- und Belastungsbedingungen getestet.

### Ersatzmodelle und präklinische Testvorbereitung

Da weder tierexperimentelle Modelle die für PVL relevanten Verkalkungen ausreichend nachbilden können noch die Funktionsmuster implantierfähig waren, wurde ein alternatives Testsystem entwickelt:

- **Ein patientenspezifisches 3D-Aortenmodell** basierend auf CT-Daten
- **Integration in einen Pulseduplikator**, der physiologische Druck- und Flussbedingungen simuliert
- **Etablierung des CAM-Assays** als in-vivo-nahes Modell zur Untersuchung biologischer Gewebewantworten

Zudem wurden alle notwendigen bildgebenden und histologischen Auswertungsverfahren vollständig vorbereitet, um zukünftige präklinische Studien ohne methodische Verzögerung durchführen zu können.

### 3. Wesentliche Ergebnisse

#### Hydrogel (PVL-Konzept)

Die analysierten Hydrogele zeigten in-vitro eine gute Bio- und Hämokompatibilität, hohe Zellverträglichkeit und die Fähigkeit zur Ausbildung eines endothelialen Monolayers unter physiologischen Flussbedingungen. Das Quellverhalten sowie die Haftung im getrockneten Zustand waren vielversprechend.

Praktisch ergaben sich jedoch grundlegende Limitierungen:

- In der klinischen Feuchtlagerung quillt das Hydrogel bereits vor der Implantation.
- Getrocknete Beschichtungen lösten sich beim Crimpen teilweise von den Stentstreben ab.
- Für die Abdichtung großer PVL-Zonen wären Schichtdicken notwendig, die den maximal crimpbaren Durchmesser überschreiten.

Damit war das PVL-Konzept in dieser Projektphase in vitro aber nicht klinisch umsetzbar.

#### Resorbierbare Streben (COR-Konzept)

Die Metalllegierungen zeigten ein grundsätzlich geeignetes biologisches und hämokompatibles Profil. Die Integration degradierbarer Streben in ein permanentes Stentgerüst erwies sich jedoch als technisch nicht realisierbar, da Hybridstrukturen mechanisch instabil wären und keine verlässlichen Verbindungstechniken zur Verfügung standen.

#### Applikatorschlauch

Das Material zeigt ein geeignetes biologisches und hämokompatibles Profil.

#### Modellentwicklung und Methodenkompetenz

Obwohl kein Tierversuch durchgeführt wurde, konnte das Projekt entscheidende methodische Fortschritte erzielen:

- Etablierung eines **realistischen, patientenspezifischen 3D-Aortenmodells**
- Erweiterung des Pulseduplikators zur in vitro Messung PVL-relevanter Flüsse
- vollständige Vorbereitung bildgebender (CT/MRT/Echo) und histologischer Analyseverfahren
- Aufbau eines **CAM-Assays** als alternatives biologisches Testmodell

Diese Tools stellen einen erheblichen Mehrwert für zukünftige präklinische Forschung dar.

### 4. Zusammenarbeit im Verbund

Das Vorhaben wurde im Rahmen des **reACT-Bündnisses** gemeinsam mit Partnern aus Universität, Klinik und Industrie durchgeführt. Die enge Verzahnung von Produktionstechnik, Materialwissenschaft, Kardiologie und Biologie bildete die Grundlage für das erfolgreiche Erreichen der wissenschaftlichen Ziele. Der kontinuierliche Austausch im Verbund gewährleistete eine effiziente Datenverarbeitung und eine unmittelbare translationale Bewertung der entwickelten Funktionsmuster.

### 5. Schlussfolgerung und Ausblick

Obwohl die beiden ursprünglich entwickelten Funktionsmuster aufgrund technischer und biologischer Limitationen nicht unmittelbar in eine präklinische Implantationsphase überführt werden konnten, hat das Projekt wichtige wissenschaftliche Grundlagen geschaffen. Die gewonnenen Erkenntnisse zu Materialgrenzen, anatomischen Anforderungen und mechanischen Belastungen bilden eine solide Basis für weiterführende Entwicklungen.

Von besonderem Wert für künftige Vorhaben sind die neu etablierten Analyse- und Testsysteme, die patientenspezifische Modellbildung und die umfassenden methodischen Vorbereitungen für zukünftige präklinische Untersuchungen. Damit leistet das Projekt einen bedeutenden Beitrag zur Weiterentwicklung innovativer TAVI-Technologien und bereitet den Weg für zukünftige translational orientierte Forschung.

## II Eingehende Darstellung

Öffentliche Version; wir weisen darauf hin, dass zur Wahrung der Priorität bei Schutzrechtsanmeldungen und wissenschaftlichen Publikationen auf eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse mit Einbindung von Abbildungen, Grafiken und Zeichnungen in dem vorliegenden Bericht verzichtet wird.

### AP 1.01 Indikationsanalyse endoluminaler Implantate mit zeitlichem Funktionsprofil

Im Arbeitspaket AP 1.01 stand die umfassende Analyse der klinischen Einsatzbedingungen endoluminaler Implantate im Vordergrund, deren Funktion sich über die Zeit verändern soll. Ziel war es, ein belastbares, klinisch begründetes Anforderungsprofil für zwei zentrale Funktionskomponenten zu entwickeln: ein biofunktionales, quellfähiges Hydrogel zur Abdichtung paravalvulärer Leckagen sowie resorbierbare, metallbasierte Stentstreben, die langfristig den Zugang zu den Koronarostien sichern sollen. Damit wurden die Grundlagen geschaffen, um im weiteren Projektverlauf die räumlichen, mechanischen und zeitlichen Anforderungen an die Funktionsmuster präzise definieren zu können.

Die Analyse basierte auf umfangreichen Bilddaten aus retrospektiven Patientenkollektiven des ValveCURE-Registers für TAVI-Eingriffe sowie des CoroCURE-Registers für PCI-Patienten. Eingeschlossen wurden ausschließlich Fälle, bei denen sowohl prä- als auch postinterventionelle CT-Datensätze vollständig vorlagen. Diese Daten wurden segmentiert, um das Aortenlumen, die Verkalkungskonfiguration und das implantierte Stentgerüst dreidimensional zu rekonstruieren. Dadurch entstanden realitätsnahe anatomische Modelle, mit denen sich klinisch relevante Leckagezonen, Stent-Geometrien und potenzielle Risikokonstellationen im Bereich der Koronarostien präzise identifizieren ließen. Gleichzeitig dienten diese Modelle als Grundlage für die Weiterverarbeitung durch Verbundpartner, insbesondere zur Entwicklung eines 3D-Biodruckprozesses und zur Ableitung patientenspezifischer PVL-Geometrien.

Die Bilddatenanalyse ermöglichte es, die große Variabilität typischer Verkalkungsmuster sichtbar zu machen und die Interaktion zwischen Verkalkung und Stentgerüst realitätsnah darzustellen. Damit wurden erstmals jene Zonen deutlich, in denen paravalvuläre Leckagen besonders häufig auftreten. Diese Erkenntnisse waren entscheidend, um das notwendige Quellverhalten und die Haftungseigenschaften des Hydrogels einzugrenzen. Darüber hinaus konnten anatomische Situationen identifiziert werden, die für die Implantation besondere Risiken bergen, etwa komplexe, asymmetrische Verkalkungen oder Zugangsprobleme zu den Koronarostien. Diese Beobachtungen gingen direkt in die Spezifikation der mechanischen Anforderungen an die degradierbaren Stentstreben ein, beispielsweise hinsichtlich Radialfestigkeit und kontrollierter Degradation.

Aus der Gesamtheit der Daten wurden schließlich die technischen und klinischen Anforderungen abgeleitet, die für die Entwicklung der Funktionsmuster maßgeblich sind. Für das Hydrogel ergab sich die Notwendigkeit einer klar definierten und reproduzierbaren Quellkinetik, einer sicheren Haftung an Perikard- oder PET-Vliesoberflächen sowie einer hohen Anpassungsfähigkeit an sehr irreguläre PVL-Geometrien. Für die COR-Stentstreben wurde deutlich, dass sie trotz teilweiser Strebendegradation eine ausreichende Anfangsstabilität bieten und sich in der Folge kontrolliert und mechanisch sicher abbauen müssen, ohne den Zugang zu den Koronarostien einzuschränken.

Das Arbeitspaket wurde vollständig umgesetzt. Sämtliche relevanten Datensätze wurden analysiert, dreidimensionale Rekonstruktionen erstellt und klinisch bedeutsame Verkalkungs- und Risikoprofile definiert.

Die daraus abgeleiteten Anforderungen flossen in die nachfolgenden Entwicklungsschritte ein und stehen allen beteiligten Verbundpartnern zur Verfügung. Damit bildet AP 1.01 die klinisch-funktionale Grundlage für die weitere Entwicklung, Optimierung und Prüfung der Funktionsmuster im Projekt.

#### **AP 1.04 Klinische Anforderungsanalyse der Funktionsmuster**

Im Arbeitspaket AP 1.04 wurden die klinischen Anforderungen für die beiden zentralen Funktionsmuster des Projekts – das quellfähige Hydrogel zur Abdichtung paravalvulärer Leckagen und die resorbierbaren Stentstreben zur Sicherung des koronaren Zugangs – systematisch definiert. Grundlage dieser Analyse waren die anatomischen und mechanischen Erkenntnisse aus AP 1.01 sowie der enge interdisziplinäre Austausch innerhalb des Verbunds. Ziel war es, jene Material- und Funktionsparameter zu bestimmen, die notwendig sind, um die angestrebte mechanische Stabilität, die Interaktion mit dem Gewebe und die zeitliche Funktionsentwicklung der jeweiligen Konzepte zu gewährleisten.

Hierzu wurden umfangreiche CT-, MRT- und angiographische Datensätze aus dem ValveCURE- und dem CoroCURE-Register ausgewertet. Die Bilddaten wurden segmentiert und zu dreidimensionalen Rekonstruktionen weiterverarbeitet, um patientenspezifische anatomische Gegebenheiten realitätsnah abbilden zu können. Auf diese Weise konnten sowohl die Aortenwurzel und ihre Verkalkungsstrukturen als auch das postimplantierte Stentgerüst und potenzielle PVL-Zonen räumlich präzise dargestellt werden. Ergänzend wurde das strömungsphysiologische Verhalten in diesen Regionen analysiert, um jene mechanischen Belastungen zu verstehen, denen spätere Funktionsmuster ausgesetzt sein werden. Diese Kombination aus anatomischer und funktioneller Rekonstruktion bildete die Basis für eine belastbare planimetrische und hämodynamische Ableitung der notwendigen Anforderungen.

Für das PVL-Hydrogel zeigte sich, dass ein ausreichendes Quellvermögen eine zentrale Voraussetzung darstellt, um die typischen Leckagevolumina sicher abdichten zu können. Gleichzeitig muss das Quellverhalten unmittelbar nach der Implantation kontrolliert und reproduzierbar ablaufen, um einerseits ein zuverlässiges Aufquellen in unregelmäßigen Verkalkungsarealen zu ermöglichen und andererseits unerwünschte Druckspitzen oder unkontrollierte Materialdeformationen zu vermeiden. Die Haftung an Perikard- und PET-Vliesoberflächen (je nach Hersteller der Prothese) spielt dabei eine ebenso bedeutende Rolle wie die Fähigkeit des Materials, sich flexibel an unregelmäßige Strukturen anzulegen und den hohen Scherkräften in der Aorta standzuhalten. Die dreidimensionalen Rekonstruktionen realer PVL-Zonen waren entscheidend, um die notwendigen Anforderungen hinsichtlich Schichtdicke, Materialsteifigkeit und Adaptationsfähigkeit präzise zu bestimmen.

Im Bereich der COR-Funktionsmuster stand die Analyse der Koronarostien und ihrer postimplantierten Situation im Vordergrund. Die Auswertung der Registerdaten zeigte, dass ungünstige Implantationswinkel, komplexe Verkalkungen oder asymmetrische Öffnungsgeometrien der Aortenklappe zu partiellen Abdeckungen oder Kompressionen der Ostien führen können. Daraus ergab sich die Notwendigkeit, dass resorbierbare Stentstreben trotz reduzierter Strebengeometrie eine ausreichend hohe initiale Radialfestigkeit besitzen müssen. Gleichzeitig dürfen sie sich erst dann abbauen, wenn die mechanisch kritische Frühphase nach TAVI sicher überwunden ist. Die Degradation muss kontrolliert und strukturell sicher verlaufen, ohne vorzeitige Instabilität zu erzeugen oder den späteren Zugang zu den Koronarostien zu be-

einträchtigen. Erste funktionelle Tests mit modifizierten CoreValve-Stents bestätigten, dass auch bei reduzierter Strebenzahl eine ausreichende Radialstabilität erreichbar ist. Dadurch konnten wichtige technische Toleranzen für das COR-Konzept definiert werden.

Neben den spezifischen Anforderungen an Hydrogel und Stentstreben wurden auch gemeinsame Kriterien formuliert, die beide Funktionsmuster gleichermaßen betreffen. Dazu zählen eine hohe mechanische Robustheit während Implantation und Frühphase, eine ausreichende Anpassungsfähigkeit an stark variierende Verkalkungsmuster sowie die Notwendigkeit, hämodynamische Störungen oder Turbulenzen weitgehend zu minimieren. Ebenso sind eine hohe Biokompatibilität und eine geringe Aktivierung thrombozytärer oder entzündlicher Prozesse zentrale Voraussetzungen, um klinische Sicherheit und Langzeitverträglichkeit zu gewährleisten. Diese übergreifenden Anforderungen bilden das Fundament für die weiteren experimentellen Testungen, insbesondere in den Arbeitspaketen AP 4.10 und AP 4.11.

Das Arbeitspaket AP 1.04 wurde vollständig umgesetzt. Sämtliche klinisch relevanten geometrischen und mechanischen Parameter konnten erhoben, analysiert und in Form klarer Anforderungskataloge aufbereitet werden. Die relevanten dreidimensionalen Modelle wurden erzeugt und strukturiert, sodass sie in den folgenden Entwicklungs- und Testphasen unmittelbar einsetzbar sind. Damit liefert AP 1.04 eine präzise definierte klinische und technische Grundlage, auf der die Materialentwicklung und Funktionsmodellierung in den experimentellen Arbeitspaketen aufbauen kann

#### **AP 4.10 In-vitro-Charakterisierung der Funktionsmuster**

Im Arbeitspaket AP 4.10 stand die umfassende in-vitro-basierte Charakterisierung der beiden zentralen technologischen Ansätze des Projekts im Mittelpunkt: der quellfähigen PVL-Hydrogele und der resorbierbaren metallbasierten COR-Stentstreben. Ziel war es, die mechanischen, zellbiologischen, hämokompatiblen und strukturellen Eigenschaften dieser Materialien so detailliert zu untersuchen, dass ihre klinische Eignung im Sinne der in den vorangegangenen Arbeitspaketen definierten Anforderungen zuverlässig bewertet werden konnte. Die Untersuchungen erfolgten unter Orientierung an den relevanten ISO-Normen zur Biokompatibilität und Hämokompatibilität, sodass die gewonnenen Daten als belastbare Grundlage für die weitere Entwicklung dienen konnten. Desweiteren wurde das Schlauchmaterial des Applikators auf seine hämolytische, zytotoxische und komplementaktivierende Wirkung hin untersucht.

Im Fokus der Prüfungen standen Magnesium- und Zinkdrähte als Ausgangsmaterialien für resorbierbare Stentstreben, rCol-MA-Hydrogele mit und ohne Spacer-Komponente sowie das Material der Applikatorschläuche. Die Teststrategie kombinierte Zytotoxizitäts- und Vitalitätsanalysen, statische und dynamische Zelladhäsions- und Migrationsuntersuchungen, elektronenmikroskopische Strukturaufnahmen, Hämokompatibilitätstests sowie mechanische Prüfverfahren zur Kompressions-, Haft- und Schwellcharakterisierung. Damit entstand ein sehr differenziertes Bild des Materialverhaltens unter Bedingungen, die klinischen Belastungen möglichst nahekommen.

Bei den COR-Materialien zeigte sich zunächst ein durchweg günstiges hämokompatibles Profil. Die Hämolyserate lagen deutlich unterhalb des relevanten Grenzwerts und die quantifizierbare Thrombozytenadhäsion war niedrig. Die elektronenmikroskopischen Analysen zeigten typische Korrosionsprozesse,

die zwar eine lückenlose strukturelle Bewertung erschwerten, aber gleichzeitig das erwartete Abbauverhalten der Legierungen bestätigten. Insgesamt deuteten die Ergebnisse darauf hin, dass sowohl Magnesium- als auch Zinklegierungen grundsätzlich für degradierbare Stentkomponenten geeignet sind.

Die Untersuchungen der PVL-Hydrogele ergaben ein ebenfalls überwiegend günstiges biokompatibles Bild. Bei allen Varianten – frische Gele, getrocknete und anschließend rehydrierte Gele sowie Hydrogele mit Spacer-Modifikation – zeigten sich sehr niedrige Zellsterblichkeitsraten. Alle Varianten lagen unter der normrelevanten 30 %-Zytotoxizitätsgrenze. Endothelzellen konnten sich nach anfänglich verzögertem Attachment stabil auf dem Material ansiedeln und mit ausreichender Zeit einen kontinuierlichen Monolayer bilden. Ein Teil der mikroskopischen Analysen erforderte aufgrund der starken Autofluoreszenz der Hydrogele den Einsatz konfokaler Verfahren, ohne dass dies die grundlegenden Ergebnisse beeinflusste. Auch im indirekten Eluat-Test zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Varianten.

Unter strömungsphysiologischen Bedingungen bestätigte sich die grundsätzliche Fähigkeit des Hydrogels zur endothelialen Besiedlung. Die Zellen bildeten unter Scherstress stabile Monolayer, solange die Oberfläche bereits eine initiale Zellbedeckung aufwies. Von Zellen unbedeckte Bereiche reagierten wie erwartet mit Ablösungen bei höheren Scherkräften. Die rCol-MA-Variante ohne Spacer zeigte eine etwas bessere Heilungsdynamik als die Spacer-Version, was für spätere Materialoptimierungen relevant ist.

Die strukturelle Charakterisierung verdeutlichte wesentliche Unterschiede zwischen den Hydrogelvarianten. rCol-MA weist Nanoporen im Bereich von etwa 50 nm auf, die ausreichend groß für eine Monolayerbildung, jedoch zu klein für ein tieferes Einwachsen von Endothelzellen sind. Die Spacer-Variante zeigte modifizierte Porenstrukturen, die auf strukturelle Effekte der Spacer-Einbindung hinweisen. Diese Erkenntnisse waren insbesondere für die Bewertung des Abdichtungspotenzials relevant, da Porengröße und Gerüststruktur unmittelbar das Quell- und Adaptationsverhalten beeinflussen.

Die Hämokompatibilitätsprüfung erforderte die Entwicklung einer modifizierten Testkammer, da das etablierte Chandler-Loop-System für Hydrogele ungeeignet war. Mit der neu entwickelten Hemocompatibility Chamber konnten dynamische Blut-Material-Interaktionen realitätsnah beurteilt werden. Dabei zeigte das Hydrogel eine geringe Thrombozytenadhäsion und nur dezente Aktivierungszeichen, während die Hämolyse minimal blieb. Unterschiede im Komplementsystem wiesen auf eine leicht höhere Aktivierung bei Gelvarianten ohne Spacer hin, insgesamt jedoch innerhalb eines tolerierbaren Bereichs.

Besonders relevant für die spätere Anwendung war die mechanische Charakterisierung. Das Quellverhalten zeigte Unterschiede zwischen den Varianten: rCol-MA erreichte eine rund 6-fache Massezunahme, während rCol-MA-SpL etwa das 4-fache erreichte. Die moderate Quellrate bewirkt ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Stabilität und Aufnahmevermögen.

Trocknungs- und Rehydrierungszyklen führten zu teils irreversiblen dimensionsverändernden Effekten, was für die spätere Implantierbarkeit eine entscheidende Rolle spielt. Die Kompressionstests bestätigten zudem, dass getrocknete und rehydrierte Hydrogele duktile Eigenschaften aufweisen und frisches rCol-MA materialbedingt höhere Festigkeiten erreicht als rehydrierte Formen. Die Spacer-Variante war insgesamt steifer und fester, was für die Auslegung der Beschichtungsstärke von Bedeutung ist.

Ein eigens entwickeltes Flussmodell erlaubte die Untersuchung der Haftung des Hydrogels unter PVL-ähnlichen dynamischen Bedingungen. Hier zeigte sich deutlich, dass nur die getrockneten und rehydrierten Hydrogele eine stabile Adhäsion an Perikard- oder PET-Vliesoberflächen entwickeln. Frische Hydrogele hafteten weniger zuverlässig, was die Bedeutung der Trocknung für eine klinische Anwendung bestätigt.

Abschließend wurde auch das Material des Applikatorschlauchs untersucht, das in allen relevanten Parametern – Hämolyse, Zytotoxizität und Komplementaktivierung – die Anforderungen an kurzzeitig eingesetzte, nicht im Körper verbleibende, biokompatible Materialien erfüllte.

Mit AP 4.10 liegt eine umfassende und vollständig validierte in-vitro-Charakterisierung der PVL- und COR-Materialien vor. Die Ergebnisse zeigen sowohl die grundsätzliche Eignung der Konzepte als auch spezifische Herausforderungen, die in den weiteren Arbeitspaketen adressiert werden müssen. Zudem wurden neue Prüfmethode entwickelt, die die Bewertbarkeit dieser neuartigen Materialien erst ermöglichten. Damit schafft AP 4.10 eine solide experimentelle Grundlage für die nachfolgenden präklinischen und entwicklungsorientierten Arbeitsschritte

#### **AP 4.11 Klinische Fehleranalyse der Funktionsmusterkonzepte**

Im Arbeitspaket AP 4.11 wurde eine umfassende klinische Fehleranalyse der beiden im Projekt entwickelten Funktionsmuster durchgeführt. Nachdem in den vorangegangenen Arbeitspaketen sowohl umfangreiche Bilddatenanalysen als auch in-vitro-basierte Materialcharakterisierungen vorgenommen wurden, bestand die zentrale Aufgabe dieses Arbeitspakets darin, potenzielle Schwachstellen der Konzepte systematisch zu identifizieren und ihre technischen Ursachen zu verstehen. Ziel war es, im Hinblick auf eine spätere Weiterentwicklung klare Hinweise zu gewinnen, welche Aspekte funktionaler, mechanischer oder prozessualer Art angepasst und optimiert werden müssen.

Im Mittelpunkt der Analyse standen die degradierbaren COR-Stentstreben sowie die PVL-Hydrogelbeschichtung. Beide Technologien wurden unter klinisch relevanten Bedingungen betrachtet, wobei besondere Aufmerksamkeit der mechanischen Integrität, dem Verhalten während der Implantationsabläufe, der Degradation, der Haftung und der Maßhaltigkeit unter realistischen Belastungs- und Handhabungsszenarien galt. Zusätzlich wurde die Interaktion mit anatomisch realistischen Geometrien berücksichtigt, da diese den Funktionsmustern im späteren klinischen Einsatz entscheidende Grenzen setzen.

Für das COR-Konzept zeigte sich, dass die ursprünglich angedachte Kombination resorbierbarer Streben mit einem permanenten Stentgerüst technisch nicht zuverlässig realisierbar war. Die erheblichen Unterschiede in Steifigkeit, Elastizität und Belastbarkeit zwischen den beiden Materialarten führten dazu, dass keine stabile, mechanisch belastbare Hybridstruktur aufgebaut werden konnte. Auch die fehlende Möglichkeit, eine verlässliche Verbindung zwischen den Komponenten herzustellen, erwies sich als grundlegende Einschränkung. Diese Schwierigkeiten verstärkten sich dadurch, dass die Hybridstrukturen unter den hohen klinischen Aufdehnungskräften, wie sie während eines TAVI-Eingriffs auftreten, nicht dauerhaft mechanisch beständig blieben. Alternativen mit neuartigen Hybridmaterialien wurden zwar theoretisch betrachtet, konnten jedoch nicht weiterverfolgt werden, da keine geeigneten Herstellungsprozesse

zur Verfügung standen und die zusätzlich erforderliche Entwicklungsarbeit den Rahmen des Projektes deutlich überschritten hätte.

Auch im Bereich des PVL-Konzeptes wurden wesentliche Limitierungen identifiziert, die sich vor allem aus der klinischen Realität der TAVI-Prothesenlagerung ergaben. Herkömmliche biologische TAVI-Prothesen werden in einer wässrigen, glutaraldehydhaltigen Lösung aufbewahrt. Das Hydrogel hätte in dieser Umgebung bereits vor der Implantation zu quellen begonnen, wodurch seine für den klinischen Einsatz notwendige trockene Ausgangsform nicht erhalten geblieben wäre. Im gequollenen Zustand hätte das Material weder die erforderliche Quellrate entwickelt noch die für das Crimpen notwendige Formstabilität behalten. Zusätzlich hätten die durch das Hydrogel entstehenden größeren Außendurchmesser der Prothese eine minimalinvasive Implantation verhindert. Bei den Crimptests an getrockneten Hydrogelen zeigten sich zudem Ablösungen der Beschichtung an den Stentstreben, was das Risiko einer Embolisation erheblich erhöht hätte. Da zum Projektzeitpunkt keine trockengelagerten TAVI-Prothesen, wie etwa Resilia-Klappen, zur Verfügung standen, ließ sich dieses grundlegende Problem nicht umgehen.

Ein weiterer kritischer Aspekt betraf die notwendige Schichtdicke des Hydrogels. Für die Abdichtung ausgeprägter paravalvulärer Leckagen wäre eine deutlich dickere Materialschicht erforderlich gewesen. Eine solche Schicht hätte jedoch weder im getrockneten Zustand noch nach dem Crimpen die notwendigen Geometrievorgaben eingehalten, da sie die maximal crimpbare Größe überschritten hätte. Zudem traten in den mechanischen Tests Ablösungen des Materials auf, sobald es während des Crimpens größeren Scherkräften ausgesetzt war.

Die strukturelle Analyse des Hydrogels verdeutlichte weitere Einschränkungen. Die Variante rCol-MA besitzt Nanoporen, die lediglich eine oberflächliche Endothelzellbesiedlung ermöglichen, jedoch für einen tiefen Einwuchs zu klein sind. Während die Spacer-Variante größere Porenstrukturen aufwies, war ein vollflächiger endoluminaler Einwuchs auch hier nicht realisierbar. Da das Funktionsmuster primär auf eine Abdichtung der PVL-Zonen und nicht auf einen vollständigen Zellintegrationseffekt ausgelegt war, entsprach dies zwar grundsätzlich der Projektzielsetzung, zeigte jedoch, dass die Möglichkeiten zur biologischen Integration begrenzt bleiben.

Hinzu kam das Problem einer unzureichenden Formstabilität des Hydrogels nach Trocknungs- und Rehydrierungsprozessen. Die Materialanalysen machten deutlich, dass die Gele nach einem vollständigen Trocknungszyklus teilweise irreversible Deformationen zeigten und beim anschließenden Rehydrieren nicht wieder in ihre ursprüngliche Geometrie zurückkehrten. Diese Eigenschaft führte dazu, dass das Material für die exakte Maßhaltigkeit, die im Rahmen der Prothesenbeschichtung erforderlich ist, nicht zuverlässig zur Verfügung stand.

Zusammenfassend zeigte die klinische Fehleranalyse, dass sowohl das COR- als auch das PVL-Konzept relevante Limitierungen aufwies, die einen direkten Übergang in präklinische Implantationsstudien verhinderten. Während beim COR-Ansatz insbesondere die fehlende technische Realisierbarkeit belastbarer Hybridstrukturen im Vordergrund stand, waren es beim PVL-Konzept vor allem Lagerungsbedingungen, notwendige Materialschichtdicken, mechanische Ablösungsphänomene und forminstabile Trocknungsprozesse, die die klinische Einsatzfähigkeit maßgeblich einschränkten.

Dennoch wurde das Arbeitspaket vollständig erfüllt, da alle Funktionsmuster systematisch bewertet, wesentliche Schwachstellen klar identifiziert und die notwendigen Optimierungsansätze für spätere Entwicklungsschritte abgeleitet wurden. Damit schafft AP 4.11 die Grundlage für eine gezielte Weiterentwicklung der Konzepte und stellt sicher, dass die im Projekt gewonnenen Erkenntnisse transparent dokumentiert und für zukünftige Forschungsansätze verwertbar sind.

### **AP 7.01 Evaluierung geeigneter Tiermodelle und Kadavertestung**

Im Arbeitspaket AP 7.01 stand die Frage im Mittelpunkt, ob geeignete anatomische Modelle – tierexperimentell oder kadaverbasiert – zur Verfügung stehen, um die im Projekt entwickelten Funktionsmuster unter realitätsnahen Bedingungen testen zu können. Da die Konzepte sowohl mit komplexen Verkalkungsstrukturen der Aortenklappe als auch mit hämodynamisch anspruchsvollen anatomischen Situationen interagieren, war es notwendig zu prüfen, ob diese klinischen Herausforderungen überhaupt durch bestehende Modelle abbildbar sind. Ziel war somit nicht die unmittelbar experimentelle Anwendung, sondern die Identifikation von Modellen, die für eine präklinische Bewertung eine ausreichende Aussagekraft besitzen.

Die Recherche zeigte, dass kein verfügbares Großtiermodell in der Lage ist, die beim Menschen typischen, stark ausgeprägten, asymmetrischen und knotigen Verkalkungen der Aortenklappe abzubilden. Die für die PVL-Problematik charakteristischen Verkalkungsstrukturen entstehen ausschließlich im Rahmen menschlicher degenerativer Prozesse, die weder experimentell am Tier reproduzierbar sind noch durch gängige Modifikationen künstlich erzeugt werden können. Damit war bereits zu Beginn klar, dass eine realistische Bewertung des PVL-Funktionsmusters im Tier nicht möglich sein würde. Zwar wäre ein Schafmodell grundsätzlich geeignet, um Aspekte des COR-Konzepts – insbesondere Fragen des koronaren Zugangs – zu untersuchen, jedoch standen die Stentstreben zum Zeitpunkt der Evaluierung nicht in implantierbarer Form zur Verfügung. Da die COR-Komponenten sich noch in einem frühen Entwicklungsstadium befanden und kein vollständiges Stentdesign vorlag, hätte ein Tierversuch keine zusätzlichen Erkenntnisse generiert. Unter ethischen Gesichtspunkten war ein solcher Einsatz daher nicht zu rechtfertigen.

Auch die Nutzung humanen Kadaver- oder Autopsiematerials erwies sich als problematisch. Zwar lag Autopsiematerial vor, dieses war jedoch formalinfixiert und damit mechanisch so verändert, dass weder die Implantationssituation noch die Interaktion zwischen Implantat und Gewebe realitätsnah hätte nachgebildet werden können. Die für die Funktionsmuster relevanten Parameter – insbesondere Haftung, Verformung, Quellverhalten und hydrodynamische Interaktion – wären unter diesen Bedingungen nicht aussagekräftig zu erfassen gewesen. Unfixiertes menschliches Gewebe hätte prinzipiell eine Alternative darstellen können, jedoch scheiterte diese Option an praktischen und logistischen Hürden: Die Gewebequalität lässt sich ohne geeignete Konservierungsbedingungen nicht stabil erhalten, eingefrorene und wieder aufgetaute Herzen verlieren ihre strukturelle Integrität, und eine CT-Basismessung vor der Anpassung des Hydrogels wäre zeitlich und organisatorisch nicht realisierbar gewesen.

Da weder Tiermodelle noch Kadavermaterial eine ausreichende Grundlage bieten konnten, wurde die Entwicklung eines alternativen, realitätsnahen in vitro Prüfmodells erforderlich. Hierzu wurde ein vorhan-

dener Pulseduplikator gezielt erweitert und so modifiziert, dass er klinisch relevante Druck- und Flussbedingungen abbilden konnte. Der Pulseduplikator wurde so gestaltet, dass paravalvuläre Regurgitationsflüsse quantitativ messbar wurden und unterschiedliche TAVI-Konfigurationen unter standardisierten Bedingungen vergleichend getestet werden konnten. Ergänzend entstand ein patientenspezifisches Aortenmodell, das auf realen post-TAVI-CT-Daten basierte und sowohl weiche Aortenwandstrukturen als auch harte, patientenspezifisch rekonstruierte Verkalkungen integrierte. Dieses Hybridmodell ermöglichte es erstmals, definierte PVL-Zonen unter kontrollierten Bedingungen experimentell zu untersuchen.

Die Tests im Pulseduplikator zeigten jedoch, dass die Hydrogelbeschichtung in dieser Form nicht klinisch funktionsfähig war. Beim Crimpen der Prothesen löste sich das Material teilweise von den Stentstreben ab, die Rehydrierung der zuvor getrockneten Klappensegel verlief unvollständig, und die resultierende Klappenfunktion blieb deutlich eingeschränkt. Trotz funktionalisierter Beschichtung zeigten sich weiterhin hohe Regurgitationsvolumina, sodass sich in keinem der Testläufe eine relevante Verbesserung gegenüber den nicht funktionalisierten Klappen erkennen ließ. Diese Ergebnisse bestätigten die zuvor im Rahmen der Fehleranalyse identifizierten Limitierungen der PVL-Hydrogeltechnologie.

Trotz der Ergebnisse hinsichtlich der Funktionsfähigkeit wurde AP 7.01 vollständig erfüllt. Das Arbeitspaket lieferte eine umfassende und belastbare Bewertung potenzieller Tier- und Ersatzmodelle, identifizierte die grundlegenden Gründe ihrer Nicht-Eignung und entwickelte ein alternatives, patientenspezifisches Prüfmodell, das für präklinische Fragestellungen einen erheblichen Mehrwert bietet. Gleichzeitig wurde die Funktionsfähigkeit der PVL-Technologie unter realistischen Simulationsbedingungen überprüft und transparent dokumentiert. Damit schafft AP 7.01 nicht nur Klarheit über die Grenzen möglicher Testmodelle, sondern auch über die technischen Herausforderungen, die vor einer präklinischen Weiterentwicklung gelöst werden müssen.

## **AP 7.02 Planung der Prüfung und Tierversuchsantrag**

Im Arbeitspaket AP 7.02 stand die Aufgabe im Mittelpunkt, zu bewerten, ob ein Tierversuchsprogramm zur präklinischen Untersuchung der entwickelten Funktionsmuster wissenschaftlich sinnvoll, ethisch vertretbar und technisch überhaupt durchführbar wäre. Das Arbeitspaket knüpfte eng an die Ergebnisse aus AP 7.01 an, in dem bereits detailliert geprüft worden war, ob geeignete Tiermodelle oder anatomische Ersatzmodelle für eine realitätsnahe Testung zur Verfügung stehen. Gleichzeitig war die Funktionsfähigkeit der PVL- und COR-Muster in einem Stadium zu bewerten, das eine sichere Anwendung im lebenden Tier überhaupt erst ermöglichen würde. Erst wenn diese Voraussetzungen erfüllt wären, hätte die Erstellung eines Tierversuchsantrags gemäß § 8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes erfolgen können.

Die Bewertung begann daher mit einer Analyse der in AP 7.01 identifizierten Modellgrenzen. Dort hatte sich eindeutig gezeigt, dass kein verfügbares Tiermodell die beim Menschen typischen, stark verkalkten Aortenklappen reproduzieren kann und damit die für das PVL-Konzept zentrale klinische Ausgangslage nicht abbildbar ist. Auch für die COR-Fragestellungen erwies sich ein Tiermodell zwar grundsätzlich als denkbar, jedoch standen die degradierbaren Stentstreben nicht als implantierfähige, technisch validierte Stentkonfiguration zur Verfügung. Da beide Funktionsmuster somit noch nicht in einem Zustand waren, der einen operativen Einsatz im lebenden Tier erlauben würde, fehlte die technische Grundlage für ein präklinisches Prüfprogramm.

Parallel dazu erfolgte eine ethische Bewertung im Sinne des 3R-Prinzips (Replace, Reduce, Refine). Da der Pulseduplikator mit patientenspezifischem Aortenmodell einen validen Ersatz für erste funktionelle Untersuchungen bot und gleichzeitig aufgrund der fehlenden Implantierbarkeit kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn durch einen Tierversuch zu erwarten war, wäre ein solcher Versuch ethisch nicht vertretbar gewesen. Auch der Aspekt der Risikominimierung sprach deutlich gegen ein Tierexperiment, da die Funktionsmuster in ihrem vorliegenden Zustand keine ausreichende Sicherheit für ein lebendes Tier gewährleisten hätten. Die wissenschaftliche Rechtfertigung, die Voraussetzung jeder tierexperimentellen Maßnahme ist, war damit nicht gegeben.

Im Rahmen der regulatorischen Prüfung wurde zudem deutlich, dass ein Tierversuchsantrag auch formal nicht hätte eingereicht werden können. Ohne ein funktional stabiles, implantierfähiges Funktionsmuster hätte keine Standard-Operations-Prozedur entwickelt werden können, wie sie für eine Antragstellung zwingend erforderlich ist. Auch die Dokumentationsanforderungen – wie z. B. die Angabe eines klar definierten experimentellen Protokolls, konkreter Implantationsschritte und vorhersehbarer Risiken – wären nicht erfüllbar gewesen.

Aus diesen Gründen wurde im Arbeitspaket die klare Entscheidung getroffen, keinen Tierversuchsantrag zu stellen. Diese Entscheidung stellt keinen Abbruch des Arbeitspakets dar, sondern erfüllt sein Ziel: die fundierte und nachvollziehbare Prüfung, ob ein Tierversuch notwendig, sinnvoll und genehmigungsfähig wäre. Da alle relevanten technischen, wissenschaftlichen, ethischen und regulatorischen Kriterien systematisch bewertet wurden, gilt AP 7.02 als vollständig abgeschlossen. Es liegt nun eine klar dokumentierte Grundlage vor, auf deren Basis zukünftige Entwicklungen – etwa nach weitergehender Optimierung der Funktionsmuster – erneut geprüft werden könnten.

### **AP 7.03 Mustererprobung der Tierstudie**

Das Arbeitspaket AP 7.03 war ursprünglich darauf ausgerichtet, die im Projekt entwickelten Funktionsmuster in einem Großtierversuch zu erproben und damit den Übergang in eine echte präklinische Prüfphase vorzubereiten. Da sich jedoch im Rahmen der vorangegangenen Arbeitspakete deutlich gezeigt hatte, dass weder ein geeignetes Tiermodell zur Verfügung stand noch ein Tierversuch aus technischen und ethischen Gründen verantwortbar gewesen wäre, musste der Fokus dieses Arbeitspakets grundlegend angepasst werden. Statt eines Großtiermodells wurde daher ein alternatives, in-vivo-nahes Testverfahren etabliert, das den Anforderungen an eine biologische Bewertung der Materialien entsprach, ohne lebende Wirbeltiere einzusetzen: der Chorioallantoismembran-Assay (CAM-Assay).

Der CAM-Assay bietet die Möglichkeit, die Reaktion lebenden Gewebes auf Fremdmaterial in einem gut kontrollierbaren, ethisch unkritischen Umfeld zu untersuchen. Die Etablierung dieses Modells erwies sich jedoch als anspruchsvoll, da die Chorioallantoismembran extrem sensitiv auf mechanische Belastungen und Umwelteinflüsse reagiert. Insgesamt wurden 90 befruchtete Hühnereier eingesetzt, wobei die Implantation des Hydrogels nach definierten Zeitpunkten der Inkubation erfolgte. Die Exposition über einen Zeitraum von 72 Stunden erlaubte die Analyse akuter Gewebe- und Entzündungsreaktionen. Aufgrund der Komplexität des Modells, der hohen Anfälligkeit für Störungen und der schwierigen Handhabung stand

jedoch nur eine begrenzte Anzahl auswertbarer Versuche zur Verfügung. Dennoch wurde eine ausreichende Datengrundlage erreicht, um erste belastbare Aussagen über die Materialreaktionen treffen zu können.

Die histologischen Untersuchungen zeigten eine milde, lokal begrenzte Entzündungsreaktion im Bereich der Hydrogeloberfläche. Beobachtet wurden multifokale Zellinfiltrate, ödematöse Veränderungen sowie erweiterte Gefäße mit zellreichem Inhalt. Die Intensität der Entzündungsantwort nahm zum Randbereich hin deutlich ab, was auf eine primär lokale und nicht systemische Reizung des Gewebes hinweist. Die Auswertung erfolgte anhand eines standardisierten Inflammationsscores, der im niedrigen Bereich lag (2 von 5), was einer milden biologischen Reaktion entspricht. Diese Reaktion ist teilweise materialbedingt, teilweise aber auch durch die physische Präsenz und Dicke des implantierten Materials erklärbar, da die CAM besonders empfindlich gegenüber mechanischen Belastungen ist.

In der Gesamtschau deuteten die Ergebnisse darauf hin, dass das Hydrogel eine grundsätzlich akzeptable in-vivo-Verträglichkeit aufweist, wenngleich die Versuchsanzahl zu gering war, um statistisch belastbare Schlussfolgerungen zu ziehen. Dennoch liefern die erhobenen Daten wertvolle Hinweise für zukünftige Studien und zeigen, dass der CAM-Assay ein geeignetes Instrument für erste biologische Bewertungen dieser Materialien darstellt. Für weiterführende präklinische Arbeiten empfiehlt sich eine Wiederholung und methodische Verfeinerung des Assays, insbesondere um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und die Anzahl verwertbarer Proben weiter zu erhöhen.

Trotz des Verzichts auf einen Großtierversuch wurde das Arbeitspaket vollständig erfüllt, da ein alternatives, ethisch vertretbares in-vivo-nahes Modell erfolgreich etabliert und für die biologische Testung eingesetzt wurde. AP 7.03 trägt damit entscheidend dazu bei, die biologische Verträglichkeit des Materials einzuordnen und potenzielle Ansätze für eine spätere Weiterentwicklung zu identifizieren. Es schafft zugleich eine methodische Grundlage, auf die in künftigen präklinischen Projekten aufgebaut werden kann.

#### **AP 7.04 Bildgebende und histologische Auswertung und Statistik**

Im Arbeitspaket AP 7.04 lag der Schwerpunkt darauf, alle methodischen Grundlagen für eine spätere bildgebende und histologische Analyse präklinisch implantierter Funktionsmuster zu schaffen. Obwohl im Projektverlauf kein Großtierversuch durchgeführt werden konnte, war es zentral, die notwendigen Verfahren so weit vorzubereiten, dass zukünftige Untersuchungen ohne methodische Lücken umgesetzt werden können. Ziel war es somit, ein vollständiges Analyse-Framework zu entwickeln, das sowohl die präzise Beurteilung von Implantat-Gewebe-Interaktionen als auch die Auswertung funktioneller Parameter erlaubt.

Ein wesentlicher Teil der Arbeiten bestand in der Etablierung eines robusten histologischen Vorgehens, das der komplexen Material- und Gewebekombination eines TAVI-Systems gerecht wird. Hierfür wurde die Einbettung in Methylmethacrylat (Technovit 9100 neu) etabliert. Diese Technik ermöglicht es, sowohl harte Komponenten wie Stentmaterial als auch weiche biologische Gewebe zuverlässig in ein gemeinsames Präparat zu integrieren. Die anschließende Trenn- und Dünnschlifftechnik nach Donath erlaubt es, stabile und detailreiche Schnittpräparate anzufertigen, in denen sich sowohl strukturelle Veränderungen des Implantats als auch feinste Gewebegrenzflächen beurteilen lassen. Damit steht ein Verfahren zur

Verfügung, das den besonderen Anforderungen von TAVI-Systemen mit zusätzlichen Beschichtungen oder degradierbaren Komponenten gerecht wird.

Parallel dazu wurden alle relevanten Standardfärbungen vorbereitet, um im späteren Verlauf entzündliche Reaktionen, Bindegewebsstrukturen und potenzielle Fremdkörperreaktionen zuverlässig identifizieren zu können. Die Kombination aus Kunststoffeinfärbung und klassischen Färbemethoden bietet eine stabile Grundlage, um biokompatible, entzündliche oder degradationsbedingte Prozesse im Detail zu erfassen und zu bewerten.

Auch die bildgebenden Auswertungsmethoden wurden im Rahmen dieses Arbeitspakets vollständig methodisch vorbereitet. Obwohl keine Implantate im Tiermodell getestet wurden, konnten die Workflows für CT- und MRT-basierte Analysen vollständig ausgearbeitet werden. Sie beinhalten die Beurteilung des Prothesensitzes, die Analyse der Interaktion zwischen Prothese und Verkalkungen sowie die Detektion möglicher paravalvulärer Leckagen. Darüber hinaus wurden Prozesse definiert, die eine geometrische Analyse des Stents unter Belastung sowie die Identifikation potenzieller embolischer Ereignisse ermöglichen würden. Ebenso wurde die Anwendung der Echokardiographie strukturiert vorbereitet, einschließlich der Quantifizierung von Regurgitationen und der hämodynamischen Charakterisierung des Klappenflusses.

Durch diese methodischen Vorbereitungen wurde ein vollständiges Set an Analyseverfahren geschaffen, das in zukünftigen präklinischen Studien unmittelbar einsetzbar ist. Obwohl keine Tierversuche stattfanden, konnten sämtliche technischen, histologischen und bildgebenden Grundlagen so weit entwickelt werden, dass eine spätere präklinische Bewertung der Funktionsmuster ohne zusätzliche methodische Entwicklungsarbeit möglich ist.

Damit wurde AP 7.04 erfolgreich abgeschlossen. Es bietet eine umfassende methodische Basis für zukünftige bildgebende und histologische Untersuchungen und stellt sicher, dass alle erforderlichen Analysewege bereits definiert und einsatzbereit sind.

### **Einhaltung der Ausgaben- und Zeitplanung.**

Der finanzielle Gesamtrahmen wurde eingehalten. Im Übrigen verweisen wir auf den Abschlussbericht und den bereits übermittelten detaillierten zahlenmäßigen Verwendungsnachweis der Drittmittelabteilung der Uniklinik Aachen.

Der Projektzeitplan wurde eingehalten.

### **Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Projektarbeiten**

Die Zahl der Transkatheter-Aortenklappenersatzimplantation (TAVI) bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose steigt von Jahr zu Jahr, und die Indikationen werden ständig erweitert (1). Eine der häufigsten Komplikationen nach einer TAVI ist immer noch die paravalvuläre Leckage (PVL), die die akuten

und langfristigen klinischen Ergebnisse beeinflusst (2) (3). PVL tritt auf, wenn die Aortenklappensegel oder die Aortenwand stark verkalkt sind. Sie ist mit einer beeinträchtigten Hämodynamik, Anämie beim Patienten und einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden (4). Die Inzidenz einer mindestens leichten PVL nach TAVI wird auf ca. 20 bis 60 % der Patienten geschätzt, die einer mittelschweren oder schweren PVL variiert zwischen 0 % und 24 % (5). Quantitative Analysen zeigen, dass das Risiko für PVL um 8% je 100 mm<sup>3</sup> Kalklast zunimmt (6). In früheren Studien wurde gezeigt, dass das Auftreten einer mittelschweren bis schweren PVL während der kurz- und langfristigen Nachbeobachtung die Mortalität nach TAVI erhöht (7) (8). Aber selbst milde Formen der PVL nach TAVI sind mit unerwünschten klinischen Ergebnissen verbunden.

### **Voraussichtlicher Nutzen**

Das Projekt hat die Grundlage geschaffen, um zukünftige Entwicklungen im Bereich biofunktionaler Implantatbeschichtungen und resorbierbarer Stentarchitekturen wissenschaftlich und technisch zu unterstützen. Die Ergebnisse liefern ein belastbares Fundament für weitere präklinische oder technologieorientierte Forschungsphasen.

Im Rahmen der Durchführung des Projektes haben sich weitere interessante Fragestellungen ergeben. Die Ergebnisse des Projektes lassen eine wirtschaftliche Verwertung weiterhin möglich erscheinen. Allerdings ist zuvor eine vertiefte Validierung des Modells notwendig.

### **Während der Durchführung des Vorhabens dem Zuwendungsempfänger bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens**

Während der Durchführung des Vorhabens wurden die kommerziell erhältlichen TAVI Prothesen weiterentwickelt.

Bei den am häufigsten verwendeten TAVI-Prothesen der Hersteller Medtronic und Edwards gab es bereits ein Modell mit äußerem Skirt zur besseren Abdichtung. Medtronic erlangte 2023 die Zulassung für das FX-Modell, das integrierte goldene Röntgenmarker im Klappenframe als Orientierungspunkte für eine optimale Freisetzungstiefe und eine ideale kommissurale Ausrichtung besitzt. Aufbauend auf der CoreValve™-Plattform wurde Ende 2024 die Evolut™-FX+-Prothese mit speziellen Designelementen entwickelt, um den Zugang zu den Koronararterien zu ermöglichen. Hierzu wurden Stentstreben zur Verbesserung des koronaren Zugangs entfernt. Auch hier wurde der Skirt nicht weiterentwickelt.

Edwards erlangte im Mai 2024 die Zulassung der Sapien 3 Ultra Resilia, die trocken gelagert wird. Die Sapien X4 mit Resilia Gewebe, einem neu gestalteten Stentrahmen, einem verbesserten Abdichtungsgefüge und der Möglichkeit zur Größenanpassung, um Leckagen nach der Implantation zu minimieren, befindet sich aktuell in der Zulassungsphase.

### **Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses nach Nr. 5 der NKBF/NAB**

Die Ergebnisse des Projektes werden in internationalen peer-review Journalen veröffentlicht. Inklusive Schreibaarbeit, Annahme des Manuskriptes und Veröffentlichung ist dafür ein Zeitraum von ca. einem Jahr einzuplanen.

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Polish Heart Journal (Kardiologia Polska). 2018;76(1):1-62.
2. Kleczyński P, Dziewierz A, Daniec M, Bagieński M, Rzeszutko Ł, Sorysz D, et al. Impact of post-dilatation on the reduction of paravalvular leak and mortality after transcatheter aortic valve implantation. Polish Heart Journal (Kardiologia Polska). 2017;75(8):742-8.
3. Kleczyński P, Zasada W, Bagieński M, Rzeszutko Ł, Sorysz D, Sobczyński R, et al. Paravalvular leak after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): Short-term results. Data from Polish national POL-TAVI registry. Cardiology Journal. 2016;23(2):163-8.
4. Warraich N, Brown JA, Ashwat E, Kliner D, Serna-Gallegos D, Toma C, et al. Paravalvular leak after transcatheter aortic valve implantation: results from 3600 patients. The Annals of thoracic surgery. 2025;119(5):1037-44.
5. Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Monaghan MJ. Assessment of paravalvular regurgitation following TAVR: a proposal of unifying grading scheme. Cardiovascular imaging. 2015;8(3):340-60.
6. Pollari F, Dell'Aquila AM, Söhn C, Marianowicz J, Wiehofszy P, Schwab J, et al. Risk factors for paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2019;157(4):1406-15. e3.
7. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. New England Journal of Medicine. 2012;366(18):1686-95.
8. Généreux P, Head SJ, Hahn R, Daneault B, Kodali S, Williams MR, et al. Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. Journal of the American College of Cardiology. 2013;61(11):1125-36.