SCHLUSSBERICHT

Verbundprojekt: Okklusionsresistentes Hydrocephalus-Ventil für die Pädiatrie (MPaedi) - Teilvorhaben: Oberflächenanalyse, –modifikation und -beschichtung eines Hydrocephalus-Ventils hinsichtlich Okklusionsresistenz
FKZ 13GW0439B

Verbundpartner:
Christoph Miethke GmbH & Co KG (Dr. L. Thieme), Ulanenweg 2, 14469 Potsdam

Charité Berlin – Pädiatrische Neurochirurgie (Prof. U.-W Thomale), Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

ABSTRACT

Im Verbundvorhaben Mpaedi wurde Ursachforschung zur Okklusion von Hydrocephalusventilen betrieben und polymere Beschichtungen synthetisiert, die die Okklusion reduzieren sollen.

Teilprojektleitung: Prof. Dr. Marie Weinhart
Leibniz Universität Hannover
Institut für Physikalische Chemie und Elektrochemie
Callinstr. 3A, 30167 Hannover

Projektlaufzeit: 01.05.2020 – 31.01.2024

INHALTSVERZEICHNIS

1. Kurzdarstellung des Vorhabens 2
2. Eingehende Darstellung 4
2.1 Verwendung der Zuwendung 4
2.2 Wichtige Positionen des zahlenmäßigen Nachweises 8
2.3 Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit 8
2.4 Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere der Verwertbarkeit der Ergebnisse im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans 9
2.5 Während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordenen Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen 9
2.6 Geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse im Teilprojekt 9

Anlagen (nicht öffentlich publiziert):

(1) Kurzer Erfolgskontrollbericht
(2) Berichtsblatt
(3) Liste der Veröffentlichungen im Rahmen des F+E-Vorhabens inkl. Schutzrechtsanmeldungen und Erfindungen

1. Kurzdarstellung des Vorhabens

Das Teilvorhaben *Oberflächenanalyse, –modifikation und -beschichtung eines Hydrocephalus-Ventils hinsichtlich Okklusionsresistenz* mit dem Förderkennzeichen (FKZ) 13GW0439B wurde vom 01.05.2020 bis 31.01.2024 im Rahmen des Verbundvorhabens Mpaedi durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert. Der Verbund wurde von der Christoph Miethke GmbH & Co. KG in Potsdam koordiniert und bestand aus zwei weiteren Projektpartnern an der Charité Universitätsmedizin Berlin (Paediatrische Neurochirurgie – Prof. Thomale) sowie der Leibniz Universität Hannover (Institut für Physikalische Chemie und Elektrochemie – Prof. Weinhart). Das oben benannte Teilvorhaben wurde an der Leibniz Universität Hannover am Institut für Physikalische Chemie und Elektrochemie sowie der Freien Universität Berlin am Institut für Chemie und Biochemie unter Leitung von Frau Prof. Dr. Marie Weinhart durchgeführt und abgeschlossen. Die Projektlaufzeit enthielt eine 9-monatige kostenneutrale Verlängerung vornehmlich begründet durch Pandemie-bedingte (Covid-19) Verzögerungen im Projektablauf und überraschende Erkenntnisse bezüglich der Okklusionsursachen, die zusätzliche Experimente erforderten und einen neuen Ansatz ermöglichten.

Projektsteckbrief zum Verbund

Das Krankheitsbild Hydrocephalus (HC) beschreibt ein Ungleichgewicht zwischen der Bildung und der Resorption des Hirnwassers (Liquor). Die Standardtherapie erfolgt über ein subkutanes (= unter der Haut), künstlich geschaffenes Ableitungssystem (Shuntsystem). Durch ein mit Kathetern verbundenes Ventil wird der überschüssige Liquor in den Bauchraum abgeleitet. Während ein Shuntsystem im adulten Patienten eine Überlebensdauer von bis zu über 20 Jahren aufweist, beträgt sie bei Kindern und Jugendlichen im Durchschnitt nur 4 Jahre [1]. Dabei müssen über 40 % der bei Kindern implantierten Shuntsysteme bereits im ersten Jahr ausgetauscht werden [1]. Jeder Austausch (Revision) stellt einen operativen Eingriff unter Vollnarkose dar, verbunden mit einem ca. 10 %igen Komplikationsrisiko [2].

Die häufigste Ursache (ca. 31,5 %) für Shunt-Versagen in der Pädiatrie ist die Verstopfung (Okklusion) einer Komponente des Shuntsystems, meist des Ventils, hervorgerufen durch Ablagerungen von körpereigenen Liquorproteinen [2]. Kinder sind, durch einen wesentlich höheren (natürlichen) Proteingehalt im Liquor, häufiger von dieser Komplikation betroffen als Erwachsene [3]. Im Falle einer Okklusion ist eine Revision des Ventils unvermeidbar, da kein Hersteller eine innovative Lösung bietet, um die okklusionsbedingten Ausfallraten der Implantate zu senken oder gar vollständig zu verhindern.

Ziel dieses Projektes ist es, ein okklusionsresistentes HC-Ventil für die Pädiatrie verfügbar zu machen. Die bereits gewonnenen Erkenntnisse zu den von Proteinablagerungen verursachten Okklusionen ermöglichen eine Lösungsfindung mit dem Schwerpunkt Oberflächenmodifikationen.

Das Projekt Mpaedi bietet die Möglichkeit, das Problem der Okklusion von HC-Ventilen im pädiatrischen Bereich zu reduzieren und damit die Ventil-Überlebensdauer zu steigern. So besteht die Chance pädiatrischen HC-Patienten häufige Revisionsoperationen zu ersparen, was außerdem die Gesundheitsausgaben signifikant senkt. Ein okklusionsresistentes HC-Ventil für die Pädiatrie ist eine ideale Erweiterung des Produktportfolios der Firma Miethke und ermöglicht es ihr, sich weiter am internationalen Markt zu etablieren. Dies fördert das Wachstum des Unternehmens und die Schaffung von Arbeitsplätzen am Standort Potsdam.

Aufgabenstellung im Teilprojekt

Im Rahmen des Teilvorhabens soll ein tiefes Verständnis für die bestimmenden Materialoberflächeneigenschaften erlangt werden, die die nicht-spezifische Adsorption von Liquorproteinen pädiatrischer Patienten begünstigen oder reduzieren. Nur so lassen sich neue, verbesserte Ventile erforschen, die ein nachweislich reduziertes Okklusionsrisiko aufweisen. Um die Vorgänge im Ventil zu verstehen, die zur Okklusion führen, ist die Kenntnis der Liquorzusammensetzung der pädiatrischen Patienten notwendig, die im Verbundprojekt mit Hilfe einer detaillierten Proteomiks-Studie okkludierter Ventile nach Revision erlangt wird. Basierend auf diesem Wissen können im vorliegenden Teilvorhaben optimierte Oberflächenbehandlungen und -modifikationen erarbeitet und identifiziert werden, die nachweislich das Okklusionsrisiko pädiatrischer HC-Ventile mindern. Dabei werden alle verwendeten Materialien im Ventil sowie deren Oberflächeneigenschaften nach Oberflächenbehandlung und Fertigung beleuchtet. Zusätzlich werden bioinerte Beschichtungsstrategien für die verarbeiteten Materialien erarbeitet, um das nicht-spezifische Anhaften von Liquorproteinen auch langfristig unterdrücken zu können. Die Vorteile der Oberflächenmodifikation bestehen in der leichteren Übertragung auf bestehende pädiatrische HC-Produkte und dem damit verbundenen Erhalt der Vorzüge der bestehenden HC-Therapie. Mit einem neuen, verbesserten Ventil können darüber hinaus die bereits bestehenden Versorgungslösungen und Arbeitsabläufe des kindlichen Hydrocephalus beibehalten werden, da die Operationstechnik unabhängig vom verwendeten Ventil ist.

Stand der Wissenschaft und Technik zum Projektstart

Liquorproteine lagern sich wie Proteine im Allgemeinen unspezifisch über hydrophob-hydrophobe oder elektrostatische Wechselwirkungen an Materialoberflächen an [4]. So auch im Inneren eines HC-Ventils, wobei es zur Ausbildung einer gelartigen Masse kommen kann, die das Ventil verstopft und eine Revision erfordert. Die Ausbildung solcher Okkludate ist unabhängig vom verwendeten Ventilmaterial, wobei Einblutungen in den Liquor sowie bakterielle oder virale Infektionen ausgeschlossen werden konnten. Material- und Oberflächenparameter nach unterschiedlichen Verarbeitungsschritten der Ventile wie Elektropolieren oder Anodisieren wurden bislang noch nicht auf Ihre Auswirkung auf die unspezifische Adsorption von Liqourproteinen untersucht.

Zusammenarbeit im Verbund

Während der Projektlaufzeit herrschte ein kontinuierlicher Austausch mit den Verbundpartnern der Christoph Miethke GmbH & Co KG sowie den Klinikern der Pädiatrischen Neurochirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Monatliche Online-Treffen sowie Arbeitstreffen in Präsenz bei den Statusseminaren ermöglichten einen umfassenden wissenschaftlichen Austausch und effizienten Projektablauf. Der Projektablauf entsprach bis zum Halbzeitmeilenstein (Oktober 2021) dem ursprünglichen Plan. Neue Erkenntnisse zur Zusammensetzung des Okkludats erforderten eine leichte Anpassung und Erweiterung der Arbeitspakete nach dem Halbzeitmeilenstein in Abstimmung mit dem Projektträger.

Literatur

[1] *Reddy, G.K.; Bollam, P.; Caldito, G.:* Long-term outcomes of ventriculoperitoneal shunt surgery in patients with hydrocephalus. *In:* World neurosurgery, Vol. 81 (2014), Iss. 2, pp. 404-410.

[2] *Drake, J.M.; Kestle, J.R.; Tuli, S.:* CSF shunts 50 years on--past, present and future. *In:* Child's Nervous System, Vol. 16 (2000), 10-11, pp. 800-804.

[3] *Zettl, U.K.; Lehmitz, R.; Mix, E. (Hrsg.):* Klinische Liquordiagnostik. de Gruyter, Berlin, 2005.

[4] *Mitra, S. P.:* Protein Adsorption on Biomaterial Surfaces: Subsequent Conformational and Biological Consequences – A Review. *In*: J. Surf Sci Technol, Vol. 36 (2020), Iss. 1-2, pp. 7–38.

2. Eingehende Darstellung

2.1 Verwendung der Zuwendung

Über die Zuwendung wurde ein Wissenschaftlicher Mitarbeiter finanziert, der in Zusammenarbeit mit dem Verbund Ursachenforschung und Materialcharakterisierung betrieben hat und im Zuge dessen eine proteinresistente, universell einsetzbare und geometrieunabhängige Beschichtungen entwickelt hat. Nachfolgende Punkte sollten dabei adressiert werden:

- Analyse der Materialoberflächen aller Bauteile im Ventil schafft Erkenntnisse zur Proteininteraktion;
- Oberflächenmodifikation, wie zum Beispiel Beschichtung, Nanostrukturierung, Anodisieren oder Geometrieanpassung, hat die Reduktion der Proteinadsorption zum Ziel;
- Synthese proteinresistenter Polymeren erlaubt die Geometrie-unabhängige und Material-effiziente, stabile Verankerung auf Ti-Oberflächen und ermöglicht die einfache Beschichtung bereits fertiggestellter Ventile;
- Umfangreiches Verständnis über die Vorgänge im Ventil, die das Okklusionsgeschehen betreffen;
- Etablierung eines realitätsnahen Okklusionsmodell (Test Beschichtung)

Nachfolgend werden die erzielten Ergebnisse im Einzelnen den vorgegebenen Zielen gegenübergestellt.

<u>Analyse der Materialoberflächen aller Bauteile im Ventil schafft Erkenntnisse zur Proteininteraktion</u>

Für das Projekt relevante Werkstoffe, die in HC-Ventilen verbaut sind, zählen Titian bzw. Titanoxid, Tantal, Edelstahl und Saphir. Die vermeintlichen Hauptfaktoren, welche die unspezifische Proteinadsorption auf Titanoberflächen beeinflussen, sind deren Hydrophilie/Benetzbarkeit sowie deren Morphologie/Topologie. Während erstere hauptsächlich von der Zusammensetzung der Oxidschicht auf der Oberfläche des Titans abhängt, ergibt sich letztere durch die mechanische Verarbeitung des HC-Ventils während der Fertigung. Die Morphologie der aktuell verwendeten HC-Ventile wurde mittels Rasterkraftmikroskopie (AFM) an im Ventil verbauten Titan-Probekörpern untersucht. AFM-Bilder der mechanisch behandelten Probekörper (gedreht, poliert, trovalisiert) gaben Einblicke in Oberflächenmorphologie und Rauheit der Proben nach Bearbeitung. Dabei weisen gedrehte Probenkörper eine streifenartige Morphologie auf, die durch den Polierprozess noch verstärkt wird und auf der trovalisierten Probe nicht zu erkennen ist. Alle Proben weisen nm-Rauheiten im Bereich unter 250 nm auf, wobei die gedrehten Proben die geringsten Rauhigkeitswerte von 40-100 nm haben und dementsprechend auch die geringste relative Oberfläche aufweisen. Trovalisierte Proben haben auf Grund ihrer hohen Rauheit und der inhomogenen Morphologie die größte relative Oberfläche. Die Ventiloberflächen wurden darüber hinaus hinsichtlich ihrer Hydrophilie und Benetzbarkeit durch Wasser mittels Wasserkontaktwinkel-Messungen untersucht. Im Vergleich zu gedrehten und mechanisch polierten Oberflächen, welche mit Wasserkontaktwinkeln von ca. 100° eher hydrophobe Eigenschaften besitzen, sind trovalisierte Prüfkörper mit Werten von ca. 70° weitaus besser

benetzbar, was vermutlich auf deren deutlich unterschiedliche Morphologie zurückzuführen ist. Dies erlaubt eine grobe Einordnung der Oberflächen bezüglich deren Anfälligkeit gegenüber der unspezifischen Proteinadsorption durch hydrophob-hydrophobe Interaktionen.

Oberflächenbenetzbarkeiten in diesem Bereich (60-100°) sind generell ein Indiz für das Auftreten unspezifischer Proteinadsorption, welche im Falle von HC-Ventilen letztendlich zur Okklusion führen kann. Zur Bestimmung der unspezifischen Adsorption von Liquorproteinen auf Titan (Ti)-Modelloberflächen wurden Adsorptionsmessungen mittels Quarzkristall-Mikrowaage mit Dissipation (QCM-D) unter Verwendung von künstlichem Liquor (aCSF) als Spülmedium durchgeführt. Mit dieser Methode kann die Masse adsorbierter Proteine über die Frequenzänderung (Δf) eines Schwingkristalls, der sich direkt unterhalb der Titan-Modelloberfläche befindet, berechnet werden. Auf Titan-Modelloberflächen mit einem Wasserkontaktwinkel zwischen 60-70° liegt die initiale Proteinadsorption aus humanen Liquorproben (CSF) durchschnittlich bei etwa 700 ng cm^{-2}, was die allgemeine Affinität von Titan-Oberflächen gegenüber Liquorproteinen bestätigt.

Um die unspezifische Adsorption von Liquorproteinen und das Anhaften eines Okkludats zu verringern, wurden Ventiloberflächen in der Folge modifiziert und charakterisiert sowie eine proteinresistente Polymerbeschichtung für HC-Ventile entwickelt. Physikalische Oberflächenbehandlungen führten hier nicht zur gewünschten reduzierten Proteinadsorption.

Oberflächenmodifikation von HC-Ventilen durch Anodisieren zur Reduktion der Proteinadsorption

Um den Einfluss der Modifikation von Titanoberflächen auf die Adsorption von Liquorproteinen zu untersuchen, wurde diese mittels Anodisierung bearbeitet und hydrophilisiert oder mittels Elektropolitur homogenisiert. Während die Ventiloberfläche bei der Anodisierung oxidiert wird, was zum Aufbau einer Metalloxidschicht führt, wird die Oberfläche bei der Elektropolitur galvanisch abgetragen. Anodisierte Titanoberflächen weisen eine charakteristische, kraterartige Morphologie mit daraus abgeleiteten Rauheits- und Oberflächenwerten vergleichbar mit mechanisch polierten und trovalisierten Prüfkörpern auf. Der Aufbau der Metalloxidschicht führt dabei zu einer starken Hydrophilisierung der Oberfläche mit Wasserkontaktwinkelwerten von ca. 40°. Die Benetzbarkeit und Hydrophilie der anodisierten Oberfläche kann durch Anpassung der Verfahrensparameter bei der Anodisierung eingestellt und noch dabei noch deutlich geringer Wasserkontaktwinkel liefern (10-20°). Elektropolierte Titanprüfkörper verfügen über die homogenste Oberfläche mit der geringsten Rauheit und dementsprechend auch der geringsten relativen Oberfläche. Die Benetzungswinkeln elektropolierter Oberflächen sind mit denen von trovalisierten Prüfkörpern und QCM-D-Modelloberflächen vergleichbar.

Ein Zusammenhang zwischen der unspezifischen Proteinadsorption und Hydrophilie von Titanoberflächen wurde mittles QCM-D Messungen erstellt. Die initial abgeschiedene Masse aus Liquor korreliert nicht-linear mit der Benetzbarkeit der Oberfläche während mit sinkenden Kontaktwinkelwerten der Oberflächen eine beschleunigte Adsorptionskinetik zu beobachten ist.

Synthese Protein-resistenter Polymeren zur stabilen Verankerung auf Ti-Oberflächen und Ventilen

Auf Basis von Literaturdaten zu Protein-resistenten Polymeren und stabilen Beschichtungen wurden folgende Kriterien angelegt:

- Proteinresistenz gegenüber Blut (Kurzzeit)
- Stabilität gegenüber Hydrolyse und Oxidation (Langzeit)
- Möglichkeit zur kontrollierten Polymerisation

Aus Literaturdaten identifizierte Polymere wurden auf Goldmodelloberflächen evaluiert und zeigten hervorragende proteinresistente Eigenschaften gegenüber Blutplasma, Serum und Liquor. Zur stabilen Beschichtung von Titanoberflächen ist eine Integration titanadhäsiver Ankergruppen in die Polymerstruktur notwendig, welche folgenden Voraussetzungen genügen:

- Hohe Affinität zu Titanoberflächen
- Stabilität gegenüber Hydrolyse und Oxidation (Langzeit)
- Synthetische Realisierbarkeit und Skalierbarkeit
- Möglichkeit zur Abscheidung auf Titanoberflächen aus wässriger Lösung

Anhand dieser Kriterien konnten aussichtsreiche Ankergruppen für die Anbindung proteinresistenter Polymere an Titanoberflächen aus Literaturdaten identifizieren werden. Da es sich im Falle von HC-Ventilen um Implantate mit einer relativ komplexen Geometrie handelt, ist deren Beschichtung mittels eines Adsorptionsverfahrens aus Lösung - idealerweise eine wässrige Polymerlösung - eine praktikable und skalierbare Strategie. Hydrophile Copolymere mit titanadhäsiven Ankergruppen wurden mit Hilfe der kontrollierten Reversiblen Additions-Fragmentierungs-Ketten-Transfer (RAFT)-Polymerisation skalierbar und reproduzierbar im Multigramm-Maßstab synthetisiert. Alle Ansätze zeigten vergleichbare Polymer- und Molekulargewichtscharakteristika.

<u>Oberflächenmodifikation von HC-Ventilen mit einer langzeitstabilen, biokompatiblen Beschichtung zur Reduktion der Proteinanhaftung</u>

Auf Basis des hydrophilen Copolymers mit u.a. titanadhäsiven Ankergruppen wurde eine geometrieunabhängige Beschichtung auf Titanoberflächen mit kovalenter Anbindung etabliert. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass sich die Beschichtung auch auf andere Materialien wie Tantal, Edelstahl und Silikon übertragen lässt (Publikation in Vorbereitung). Die Schichtdicken der Polymerbeschichtung sind über die Beschichtungszeit im nm-Bereich einstellbar, wobei die Wasserkontaktwinkel < 40 ° sind und im Vergleich zu reinem Titan/Titandioxid deutlich reduziert sind. Die Proteinadsorption aus Liquor konnte mit Beschichtungen ab einer Mindestschichtdicke > 10 nm signifikant reduziert werden. Dabei ist die homogene Abscheidung und kovalente Verankerung der Polymerbeschichtung unabhängig von der Vorbehandlung der Titanoberflächen, so dass sowohl trovalisierte als auch gedrehte Komponenten von HC-Ventilen sowie Titanprobekörpern für die externe Drainage erfolgreich mit Polymeren aus unterschiedlichen Chargen beschichtet wurden. Morphologisch blieb die ursprüngliche Oberflächenstruktur der Bodenplatten nach der Beschichtung erhalten, wobei die Benetzbarkeit stark zunahm, was für eine homogene Beschichtung im nm-Bereich unterhalb der ursprünglichen Rauheit (200 nm) der Oberflächen spricht.

Andere Materialoberflächen, die ebenfalls in HC-Ventilen Verwendung finden, wurden ebenfalls erfolgreich beschichtet. Darunter waren Tantal sowie rostfreier Stahl, wobei bei Tantal der Kontaktwinkel von 69 ± 7° auf 10.6 ± 0.9° und bei Stahl von 60 ± 6° auf 15 ± 5° reduziert werden konnte, was auf eine erfolgreiche Funktionalisierung hindeutet.

Die erhaltenen Beschichtungen sind stabil unter physiologischen Bedingungen sowie gegenüber der Sterilisation mit Heißdampf (> 120 °C) und Autoklavieren was die Mindestvoraussetzung für die Translation beschichteter Oberflächen zu einem implementierbaren Produkt darstellt. Darüber hinaus wurde die Sterilisation mittels Elektronenstrahl als eine technisch relevante und industriell häufig genutzte Methode evaluiert. Mit Polymer beschichtete Titanmodelloberflächen (QCM-D Chips) wurden dazu in einem sechsmonatigen Versuch unter Raumbedingungen ohne direkte Lichteinstrahlung gelagert und die Hälfte der Probenkörper im Anschluss mit Elektronenstrahl sterilisiert. Im Anschluss wurden die Proben in Wasser extrahiert, um potenziell abgespaltene Polymerreste zu entfernen, und mittels Schichtdicken- und Kontaktwinkelmessung charakterisiert. Dabei konnte eine Stabilität der Polymerbeschichtung gegenüber Lagerung und Elektronenstrahlsterilisation nachgewiesen werden, sowie der Erhalt der proteinresistenten Eigenschaften.

Weiterhin konnte die Polymerbeschichtung auch auf geometrisch komplexere Ventilkomponenten und zylindrische Prüfkörpern für Experimente zur externen Ventildrainage (EVD) übertragen werden. Eine deutlcih reduzierte Benetzbarkeit eines Ventilgehäuses nach Beschichtung sowie der Innenseite von EVD Prüfkörpern zeigten die erfolgreiche Beschichtung an. Die signifikante Verringerung der Proteinadsorption auf beschichteten gedrehten Titanbodenplatten wurde mittels Fluoresceinisothiocyanat-markierten Proteinen nachgewiesen.

Um die Biokompatibilität der entwickelten Beschichtung zu bewerten und die Freisetzung von eventuell zelltoxischen Beschichtungsbestandteilen auszuschließen, wurden die Polymerbeschichtungen auf gedrehten und trovalisierten Titanbodenplatten für 24 h bei 37 °C in Zellkulturmedium inkubiert. Das inkubierte Medium wurde im Anschluss zur Kultur humaner Zellen auf Standard-Zellkulturschalen verwendet. Als Kontrolle dienten Versuche mit entsprechend nicht-inkubiertem Medium. Die Zellen proliferierten unter allen getesteten Konditionen vergleichbar, was darauf hindeutet, dass sich unter physiologischen Bedingungen keine zelltoxischen Bestandteile aus der Beschichtung lösen.

Zuletzt erfolgte eine Proof-of-Concept-Beschichtung eines fertigen HC-Ventils im geschlossenen Zustand. Neben einer deutlich verbesserten Benetzbarkeit der Oberfläche wurde die chemische Zusammensetzung der Beschichtung im Auftrag an unterschiedlichen Stellen am Innenrotor des Ventils mittels Photoelektronen-Spektroskopie untersucht. Die charakteristische atomare Kohlenstoff- und Sauerstoff-Zusammensetzung der Polymerbeschichtung wurde an allen Messpunkten über die C1s und O1s-Peaks detektiert und war in nahezu vollständiger Übereinstimmung mit dem theoretisch berechneten Werten aus der Polymerzusammensetzung. Die planaren Bodenplatten zeigten eine homogene Beschichtung mit einer Mindestdicke von 10 nm, da die Signale der zugrundeliegenden Titanoberfläche im Sauerstoffspektrum nicht mehr detektierbar waren. Da das Signal der Titanoxidoberfläche auf den beschichteten Innenventilen noch detektierbar war, ist an diesen Positionen von einer Schichtdicke < 10 nm auszugehen. Die erhaltenen Spektren der beschichteten Oberflächen konnten an allen Positionen im Ventil mit gleichbleibender Polymerzusammensetzung modelliert werden, was auf den Erhalt der Polymerstruktur auf der Oberfläche hindeutet. Durch eine Anpassung der Polymerkonzentration und Adsorptionsdauer sollte zukünftig auch eine entsprechend homogene Beschichtung mit Schichtdicken > 10 nm an allen Positionen im Ventil erreicht werden können.

Umfangreiches Verständnis über die Vorgänge im Ventil, die das Okklusionsgeschehen betreffen

Bei zusätzlichen an der Charité durchgeführten neuropathologischen, histomorphologischen Analysen konnten intrazelluläre Proteine und Zellmatrix in den Okkludaten identifiziert werden. Dieser Befund deutet darauf hin, dass eine Kontamination mit Zellen neben der unspezifischen Adsorption von Liquorproteinen einen entscheidenden Faktor zur Okklusionsneigung von HC-Ventilen darstellt. Deshalb wurden die zellabweisenden Eigenschaften Polymerbeschichtung über die Zelladhäsion untersucht. Im Gegensatz zur beobachtbaren Zelladhäsion und Proliferation auf unbeschichteten Titansubstraten, war diese auf Polymer-beschichteten Oberflächen nicht nachweisbar. Sowohl die protein- als auch die zellresistenten Eigenschaften der Beschichtung verdeutlichen deren Leistungsfähigkeit bezüglich der Anwendung als okklusionsresistente, funktionelle Beschichtung für HC-Ventile. Die Stabilität und Sterilisierbarkeit der entwickelten Beschichtung ermöglicht des Weiteren deren Translation in ein anwendbares Produkt.

Etabliertes realitätsnahes Okklusionsmodell (Test Beschichtung)

In Zusammenarbeit mit der Christoph Miethke GmbH wurde ein Prüfstand für Okklusionstests inklusive unterschiedlicher Oberflächenmodifikationen etabliert. Dabei wurde neben der Beschichtung auch Parameter wie die Strömung im Ventil berücksichtigt, vornehmlich um die Zellanhaftung zu verhindern.

2.2 Wichtige Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Die initiale solide Zeit- und Kostenplanung stelle die Basis für die erfolgreiche Arbeit im Mpaedi-Projekt dar. Die Ziele konnten im Rahmen der durch die Pandemie verlängerten Projektlaufzeit innerhalb der avisierten Kostenplanung erreicht werden. Die Zuwendung unterteilte sich in Personalkosten für wissenschaftliche Mitarbeiter (Position 0812), Investitionskosten (Position 0850) zur Beschaffung eines Goniometers und eines Rotationsbeschichters für das Projekt, Sachmittel zur Durchführung der Experimente (Position 0843), einem Auftrag zu XPS-Messungen an den beschichteten Oberflächen (Position 0835) und Dienstreisen (0846). Pandemie-bedingt wurden weniger Reisen im Projekt durchgeführt als ursprünglich geplant. Entsprechende Mittel für Dienstreisen und Investitionen wurden in Absprache mit dem Projektträger während der kostenneutralen Verlängerung in Personalmittel und Sachmittel umgewidmet. Projektbedingt waren weniger XPS-Auftragsanalysen notwendig als ursprünglich veranschlagt, da die Fragestellung mit den durchgeführten Analysen bereits vollständig beantwortet werden konnte.

2.3 Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Durch die Erforschung einer langzeitstabilen und sterilisierbaren proteinresistenten Beschichtung konnte gleichzeitig auch die Adhäsion von Zellen auf dem Ventil verhindert werden. Die Beschichtung wurde auf Reproduzierbarkeit und Skalierbarkeit überprüft, wobei eine leichte Variabilität zwischen den Polymerchargen beobachtet wurde, die jedoch im Rahmen der definierter Grenzparameter funktional war. Die Ursachenforschung zur Okklusion von HC-Ventilen identifizierte Zellen im Liquor als die Hauptursache der Ventilokklusion durch Ausbildung einer gallertartigen Masse, bestehend aus Proteinen des Liquors und einer Zellmatrix. Dieses Wissen zur Okklusionsursache wird Ansatzpunkt zahlreicher Verbesserungen von HC-Ventilen sein. Dies beinhaltet sowohl bioinerte, protein- und zellabweisende Beschichtungen aber auch definierte Strömungsdynamiken im Ventil. Die wissenschaftlichen Ergebnisse werden über öffentlich zugängliche Publikationen nachhaltig bereitgestellt.

Interessanterweise konnte das geometrieunabhängige Konzept zur Beschichtung nicht nur auf Metall und Metalloxid-Oberflächen, sondern auch auf Silikon angewendet werden.

2.4 Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere der Verwertbarkeit der Ergebnisse im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Der voraussichtliche Nutzen der F+E-Ergebnisse aus dem Vorhaben liegt vornehmlich im Bereich der Medizinprodukte und der HC-Ventile im Speziellen. Die über die Ursachenforschung zur Okklusion von HC-Ventilen gewonnen Erkenntnisse ermöglichen neue Wege der Okklusionsbekämpfung und erlauben so die Herstellung verbesserter Produkte mit patentierfähiger Technologie.

2.5 Während der Durchführung des Vorhabens dem ZE bekannt gewordenen Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Bioinerte Polymerbeschichtungen stellen ein aktives Forschungsgebiet dar, auf dem regelmäßig neue Erkenntnisse publiziert werden. Der Inhalt dieser Publikationen war jedoch für das Forschungsvorhaben weder neuheitsschädlich noch erfolgskritisch.

2.6 Geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse im Teilprojekt

Eine Publikation zur geometrieunabhängigen funktionalen Beschichtung von Silikon befindet sich aktuell in Vorbereitung. Eine weitere Publikation der Ergebnisse auf Titanoberfläche befindet sich in der Planung.