Sachbericht zum Verwendungsnachweis
Teil I: Kurzbericht

Verbundprojekt
„Verbundprojekt: Gefäßklappe zur Therapie von Neugeborenen mit hypoplastischem Linksherzsyndrom und Linksherzkomplex – Optimize“

Teilprojekt
„Forschung und Entwicklung eines innovativen Klappenträgers und Klappenstent-Systems“

Förderkennzeichen
13GW0437A

GEFÖRDERT VOM
Bundesministerium für Bildung und Forschung

Laufzeit
01.04.2020 – 30.09.2024

Zuwendungsempfänger
optimed medizinische Instrumente GmbH
Ferdinand-Porsche-Str. 11
76275 Ettlingen

Projektleiter
Herr Dr. Achim Zipse
Tel: +49 7243 7633-726
E-Mail: a.zipse@optimed.com

Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 13GW0437A gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autoren.

1 Ursprüngliche Aufgabenstellung / wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Ziel des Projekts und Aufgabenstellung war die Realisierung und Evaluierung des ersten Ductus arteriosus Klappenstents für Neugeborene mit hypoplastischem Linksherzsyndrom und Linksherzkomplex (HLHS). Dieser angeborene Herzfehler macht 2-3 % der angeborenen Herzerkrankungen aus und tritt bei 2 von 10.000 Lebendgeburten auf.
Eine gut etablierte Behandlungsmöglichkeit für Kinder mit diesem Syndrom besteht darin, z.B. den weltweit einzig für diese Indikation zugelassenen Stent, den sinus-SuperFlex-DS (optimed Medizinische Instrumente GmbH) in den Ductus arteriosus einzusetzen, um die Verbindung zwischen dem rechten, voll entwickelten Herzen und dem Körper offen zu halten. Ohne diesen Stent verschließt sich der Ductus arteriosus normalerweise nach einigen Tagen. Dieses Verfahren stabilisiert das Kind für mehrere Monate, verzögert effektiv die Notwendigkeit sofortiger invasiver Operationen und verschafft somit wichtige Zeit für die Entscheidungsfindung. Der Stent für den Ductus arteriosus ermöglicht den Blutfluss zur Lunge und zum Körper.
Er ist jedoch nicht in der Lage, die Flussrichtung zu regulieren, und kann daher den Rückfluss durch den Ductus arteriosus nicht verhindern. Dies führt zu suboptimalen Blutflussverhältnissen zwischen dem pulmonalen und dem systemischen Kreislauf, einer verminderten Durchblutung des Gehirns und anderer Organe und einem übermäßigen Druck auf das rechte Herz. D.h. obwohl es mit dem chirurgisch-katheter-interventionellen Hybrid-Verfahren, dem sogenannten „Gießen Hybrid I“ gelungen ist, die Mortalität beim HLHS weiter zu senken, führt der diastolische Rückfluss vom Körperkreislauf in den Lungenkreislauf im klinischen Alltag immer wieder zu hämodynamischen Grenzsituationen, die in eine Reanimationssituation mit möglichen zerebralen und kardialen Folgeschäden führen können.
Die Aufgabenstellung war nun, dass die neu zu entwickelnde Gefäßklappe den diastolischen Rückstrom durch den Ductus arteriosus vermeiden soll und dadurch die Körperperfusion relevant verbessern soll. Auf diese Weise würde eine grenzwertige Hämodynamik verhindert werden und die Kurz- und Langzeitergebnisse für die Patienten insgesamt verbessert. Die Entwicklung und Herstellung einer solchen Gefäßklappe stellt jedoch aufgrund der geringen Querschnittsabmessungen des Ductus arteriosus von 6-8 mm eine große Herausforderung dar. Die Implantationsstelle ist kleiner als jeder derzeit verfügbare oder zuvor untersuchte Klappenersatz. Bislang wurde keine Studie veröffentlicht, die sich mit der Herstellung einer Gefäßklappe für den Ductus arteriosus befasst. Bekannt ist, dass ein amerikanisches Start-up Unternehmen an der Entwicklung eines Stents entsprechend dem sinus-SuperFlex-DS arbeitet.
Zu den kleinsten derzeit für den klinischen Einsatz verfügbaren Klappenimplantaten gehören Klappen mit einem Durchmesser von 15-16 mm. Venenklappen mit einem Durchmesser von 12 mm sind als Strukturen mit zwei Flügel konzipiert, um der elliptischen Form der Venen während ihrer Kontraktion Rechnung zu tragen. Ebenso unterliegen sie aufgrund ihrer Lage im peripheren Kreislauf weniger anspruchsvollen hämodynamischen Bedingungen als im Herzen. Aktuell ist noch keine einzige Venenklappe klinisch verfügbar.

2 Ablauf des Vorhabens

Das Vorhaben wurde am 1.4.2020 gestartet, das Projektende war zum 31.03.2023 geplant. Es gab eine Verzögerung im Projekt von 18 Monaten aufgrund der Corona-Pandemie, F&E-Leitung- und Projektleiterwechsel sowie Umzug der optimed Medizinische Instrumente GmbH. Die kostenneutrale Projektverlängerung um 18 Monate erfolgte im Februar 2023. Der Halbzeitmeilenstein fand am 7. Februar 2023 statt. Projektende war schließlich der 30.09.2024. Die Gründe der Projektverlängerung seitens optimed waren im Einzelnen:

1. Coronabedingte, massive Verzögerungen bei vielen Lieferanten führten zu firmeninternen Engpässen bezüglich der benötigten Rohmaterialien und Halbfertigwaren, welche unmittelbare Auswirkungen auf die F&E-Tätigkeiten in der Entwicklungsabteilung hatten. Ebenso führte dies bei externen Dienstleistern zu signifikanten Verzögerungen.
2. Personaländerungen im Projektteam führten zu weiteren Verzögerungen im geplanten Ablauf. Zu nennen ist hier vor allem das Ausscheiden des Entwicklungsleiters [redacted] und Projektleiters [redacted], was dann den Wechsel in der Projektleitung nach sich zog.
3. Verzögerungen aufgrund einer Standort-Verlagerung, die sowohl den Umzug der Entwicklungsabteilung als auch der gesamten Reinraum-Infrastruktur an einen neuen Standort beinhaltete.
4. Mehrfache Iteration des Stentdesign zur Findung des optimalen Trägergerüstes. Dies hatte auch mehrere Iterationen bzgl. der Klappenassemblierung zur Folge, um die Klappenstruktur optimal an das Stentgerüst zu befestigen.

Ähnliche Gründe, wie z.B. die zeitgleich beginnende Corona-Pandemie führten auch bei den Kooperationspartnern, dem Universitätsklinikum Aachen und der Technischen Universität München, zu Verzögerungen.

3 Wesentliche Ergebnisse (sowie ggf. Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen)

In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Aachen und der Technischen Universität München, wurden in mehreren Iterationen Klappen-Demonstratoren mit einem neu konzipierten Stentgerüst, und eingenähtem Klappenmaterial aus elektrogesponnenem Thermoplastischem Polyurethan (TPU) mit und ohne ELR-Hydrogel beschichtet entwickelt. Das Material und die Demonstratoren wurden in Bezug auf die mechanischen Eigenschaften und die biologische Kompatibilität des Biohybridmaterials sowie die hämodynamischen Eigenschaften der Klappen untersucht. Insbesondere wurde deren Krimpbarkeit, Hämodynamik und Ermüdungsverhalten untersucht. Parallel wurden existierende klinische Daten ausgewertet in Bezug auf die anatomischen Bedingungen. Weitere CT-Daten dienten der Erstellung eines geeigneten Gefäßmodells, um das Applikationssystem mit Klappe in einer simulierten Anwendung in-vitro zu testen.

Durch die Kombination von ELR-Hydrogel mit einem elektrogesponnenen Gerüst und einem selbst-expandierenden Nitinol-Stent wurde eine miniaturisierte Biohybridklappe entwickelt, welche der erste Klappenersatz mit derart kleinen Abmessungen ist. Es wurde ein geeignetes, dünnes und flexibles Biohybrid-Material entwickelt, wobei die mechanischen Eigenschaften denen nativer Klappensegeln ähnelten. Durch die Optimierung des Klappendesigns auf der Grundlage hämodynamischer Tests konnte die Zuverlässigkeit der Leistung unter physiologischen Bedingungen gezeigt werden. Ebenso erfüllte und übertraf das Design die kritischen Schwellenwerte für funktionelle Klappen unter nativen pädiatrischen Bedingungen.

Sachbericht zum Verwendungsnachweis
Teil II: Ausführlicher Abschlussbericht

Verbundprojekt
„Verbundprojekt: Gefäßklappe zur Therapie von Neugeborenen mit hypoplastischem Linksherzsyndrom und Linksherzkomplex – Optimize“

Teilprojekt
„Forschung und Entwicklung eines innovativen Klappenträgers und Klappenstent-Systems“

Förderkennzeichen
13GW0437A

GEFÖRDERT VOM
Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Laufzeit
01.04.2020 – 30.09.2024

Zuwendungsempfänger
Optimed medizinische Instrumente GmbH
Ferdinand-Porsche-Str. 11
76275 Ettlingen

Projektleiter
Herr Dr. Achim Zipse
Tel: +49 7243 7633-726
E-Mail: a.zipse@optimed.com

Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung unter dem Förderkennzeichen 13GW0437A gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autoren.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	Durchgeführte Arbeiten im Vergleich zur ursprünglichen Planung	1
2	Erzielte Ergebnisse	18
3	Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises	18
4	Notwendigkeit/Angemessenheit der geleisteten Arbeiten	19
5	Voraussichtlicher Nutzen / Verwertbarkeit der Ergebnisse	19
6	Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen	20
7	Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses	21

1 Durchgeführte Arbeiten im Vergleich zur ursprünglichen Planung

Die ursprüngliche Planung der Arbeitspakete von optimed Medizinische Instrumente GmbH umfasste 6 Arbeitspakete (B1-B6), die im Folgenden kurz zusammengefasst sind. Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Zielerreichung der einzelnen Arbeitspakete.

Arbeitspaket B 1: Klinischer Input
Um das Stentdesign und letztlich die Klappe auf der Basis der klinischen Anforderungen sowie der speziellen Anatomie der Zielregion im Körper anzupassen und zu testen, werden klinisch belegte Angaben der Gefäße (Durchmesser, Längen, Biegungen, etc.), Lastbedingungen sowie ein Gefäßmodell benötigt.

Arbeitspaket B2: Produkt-Design
Auf der Basis der Ergebnisse der klinischen Anforderungen soll ein optimiertes Stent-Design (Klappenträger) erforscht und entwickelt werden. Im weiteren Verlauf soll die Prozessentwicklung zur Fixierung der Klappe an den Klappenträger und die FuE eines optimierten Applikationssystems (Assembly Klappe an Stent) erfolgen. Im letzten Schritt steht die Prozessentwicklung der Anpassung des Gesamt-Implantatsystems an das Applikationssystem an.

Arbeitspaket B3: Aufbau Funktionsmuster/ Demonstratoren (iterativ)
In diesem Arbeitspaket werden seitens optimed iterativ Funktionsmuster bzw. Demonstratoren aufgebaut. Diese Demonstratoren werden in einem Kindergefäßmodell erstmalig auf ihre Funktionalität erprobt. Hierbei ist die Steuerbarkeit und Applizierbarkeit des Gesamtsystems von Interesse. Das Applikationssystem darf jedoch bzgl. des Außendurchmessers nicht zu groß werden, um ein Funktionieren des Gesamtsystems zu gewährleisten.

Arbeitspaket B4: Performance Tests
Auf Basis der klinischen Anforderungen sollen Performance Tests, insbesondere die Krimpbarkeit, untersucht werden. Weitere Charakterisierungstests beinhalten Dimensionen, Radialkraft und Af-Temperatur des Klappenträgers und der Klappe selbst.

Arbeitspaket B5: Biologische Tests Gesamtsystem
Um ein Medizintechnikprodukt als ungefährlich einzustufen, erfolgen in diesem Arbeitspaket die biologischen Tests. Hierbei werden einerseits die Grundsubstanzen als auch das Gesamtsystem auf Ihre Sicherheit geprüft.

Arbeitspaket B6: Dokumentationsmanagement
Im Rahmen des Arbeitspaketes wird gemäß der neuen europäischen MDR (Medical Device Regulation) die entsprechende Technische Dokumentation aus den erlangten Erkenntnissen und Ergebnissen erstellt.

Tabelle 1: Gliederung OPTIMIZE-Vorhaben in 6 übergeordnete Arbeitspakete

Arbeitspaket	Zielsetzung	Ergebnis
B1: Klinischer Input	Retrospektive Datenerhebung und 3D-Daten	Erfolgreich abgeschlossen
B2: Produkt-Design	Mehrere Iterationen von Demonstratoren entwickelt (kein Applikationssystem)	Überwiegend abgeschlossen
B3: Aufbau Funktionsmuster/ Demonstratoren	Mehrere Iterationen von Demonstratoren aufgebaut	Erfolgreich abgeschlossen
Meilenstein 1	**Erste Funktionsmuster entwickelt**	**Erreicht**
B4: Performance Tests	Tests an Funktionsmuster mehrerer Iterationen durchgeführt	Erfolgreich abgeschlossen
Meilenstein 2	**Performance Applikationssystem und Biokompatibilität nachgewiesen**	**Nicht erreicht**
B5: Biologische Tests Gesamtsystem	Biokompatibilität Gesamtsystem	Nicht abgeschlossen
B6: Dokumentationsmanagement	Erstellung Technische Dokumentation	Nicht abgeschlossen

Im Folgenden werden die durchgeführten Arbeiten mit der ursprünglichen Planung im Detail verglichen:

Arbeitspaket B 1: Klinischer Input

B 1.1 Retrospektive Datenerhebung der speziellen Anatomie der Zielregion im Körper

In diesem Arbeitspaket wurde eine umfassende Auswertung von retrospektiven Daten an der Klinik für Kinderkardiologie, Schwerpunkt interventionelle Elektrophysiologie, am Kinderherzzentrum Aachen, Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen durchgeführt und ein entsprechender Bericht von dem CRO Kottmann erstellt. In diese retrospektive Datenerhebung wurden Patienten einbezogen, die zwischen dem 20. Dezember 2010 und dem 31. Dezember 2015 am Kinder-Herz-Zentrum Gießen mit dem sinus-SuperFlex-DS behandelt wurden. Daten von 51 Patienten mit mindestens einem klinischen Datenpunkt vor der Operation und mindestens einem klinischen Datenpunkt nach der Operation wurden analysiert. Der Abschlussbericht wurde nach Begutachtung durch Prof. Gunter Kerst als Prinicipal Investigator und optimed im Dezember 2023 finalisiert und schließlich im Januar 2024 freigegeben. Es gab eine Verzögerung, weil zusätzlich ein SAP (Statistical Analysis Plan) hinzugefügt wurde. Dies erhöht die Qualität der erhobenen Daten und deren Aussagekraft und die weitere Verzögerung wurde deshalb in Kauf genommen. Eine weitere Verzögerung beim Abschlussbericht erfolgte aufgrund des Verkaufs von CRO Kottmann an RQM+ im Sommer 2023. Der ausführliche Abschlussbericht beinhaltet eine Vielzahl an Informationen bzgl. der behandelten Patienten, Prozedur, Verlauf und Erfolg. Exemplarisch zeigt Abbildung 1 die prozentuale Verteilung der eingesetzten Stents bzgl. der Stentlängen und Stentdurchmesser.

Der am häufigsten eingesetzte Stent hatte das Maß 8x20 mm, deswegen lag der Fokus zunächst auf dieser Größe bzgl. erster Muster.

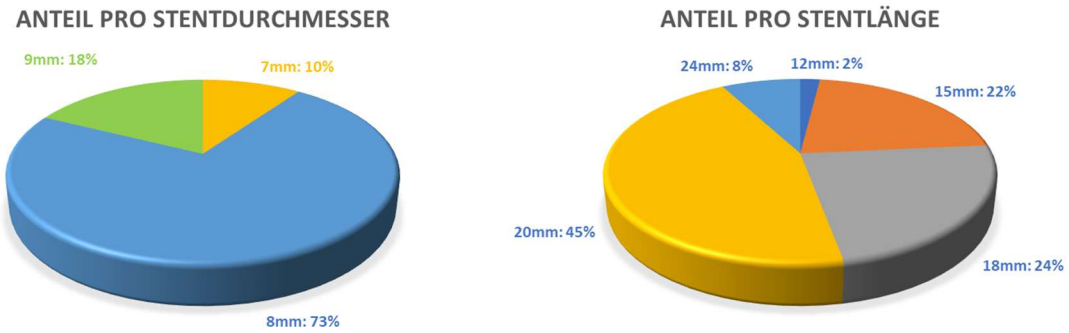


Abb. 1: Anteil der eingesetzten sinus-SuperFlex-DS bzgl. Außendurchmesser und Länge in der retrospektiven Datenerhebung

B 1.2 Angaben zu Gefäßen (Durchmesser, Längen, Biegungen etc.) für die klinischen Randbedingungen und Gefäßmodell

Zur Erstellung eines repräsentativen Gefäßmodelles für eine präklinische Untersuchung des Applikationssystems mit der neu entwickelten Klappe waren CT-Daten erforderlich. Von der retrospektiven Datenerhebung gab es keine Datensätze, da in Gießen nur MRT‘s und keine CT‘s durchgeführt wurden. Die durchgeführten MRT‘s sind gemäß der beauftragten Firma Materialise nicht 3D-fähig. Daher war es notwendig, auf andere CT-Daten auszuweichen. Aus diesem Grund wurden von Prof. Dr. Gunter Kerst, Ärztlicher Direktor Pädiatrische Kardiologie, Pneumologie, Allergologie und Intensivmedizin, Pädiatrie 3/ Olgahospital, Zentrum für angeborene Herzfehler am Klinikum der Landeshauptstadt Stuttgart gKAöR, Kriegsbergstraße 62, 70174 Stuttgart die Daten von 5 Patienten erhoben und an optimed als CT-Daten übermittelt. Diese Daten sind repräsentativ, da keine Vorauswahl getroffen wurde. Für die Datenanalyse wurde die Firma Materialise GmbH beauftragt, die die CT-Daten aufbereitet hat und schließlich die erforderlichen Daten zur Erstellung eines Gefäßmodelles auswertete. Die aufbereiteten CT-Daten sind in den Abbildungen 2 - 6 in drei verschiedenen Ansichten dargestellt.

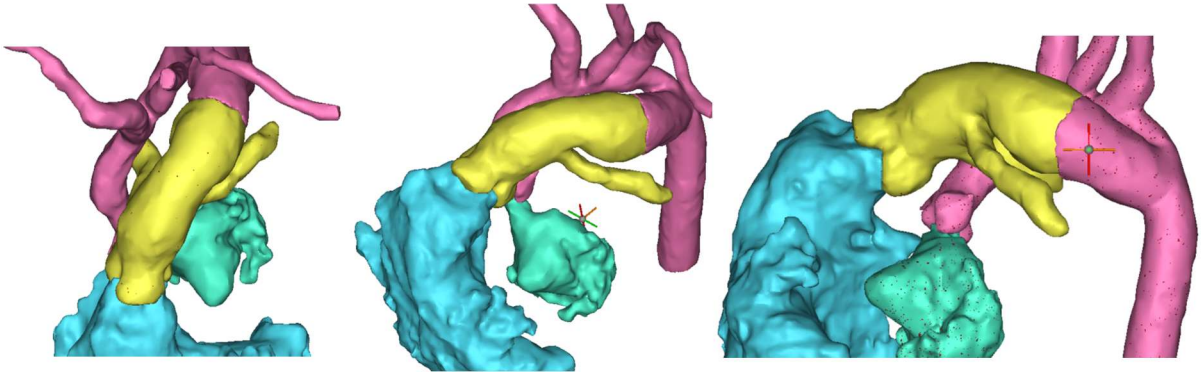


Abb. 2: Darstellung der CT-Daten Patient 1 (Ansicht von links nach rechts: oben, isometrische Ansicht und seitliche Ansicht)

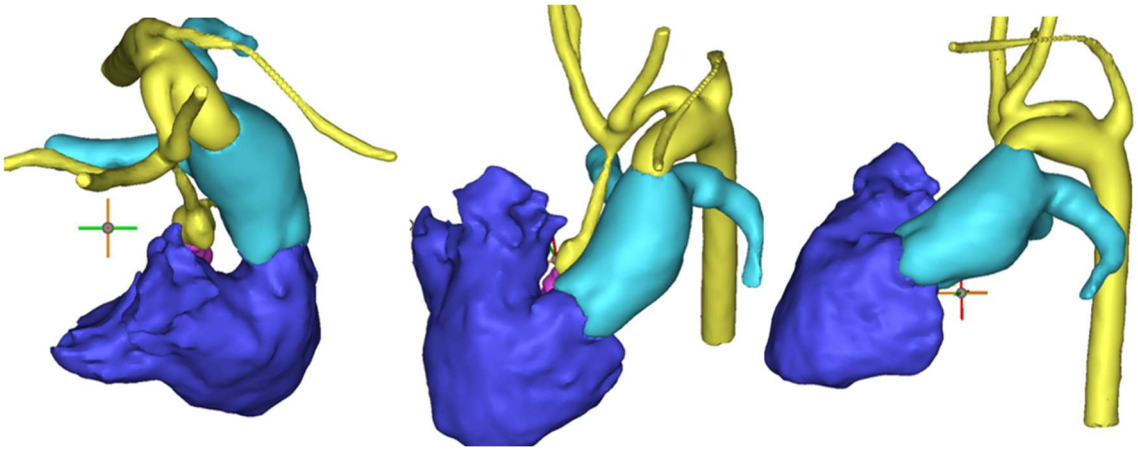


Abb. 3: Darstellung der CT-Daten Patient 2 (Ansicht von links nach rechts: oben, isometrische Ansicht und seitliche Ansicht)

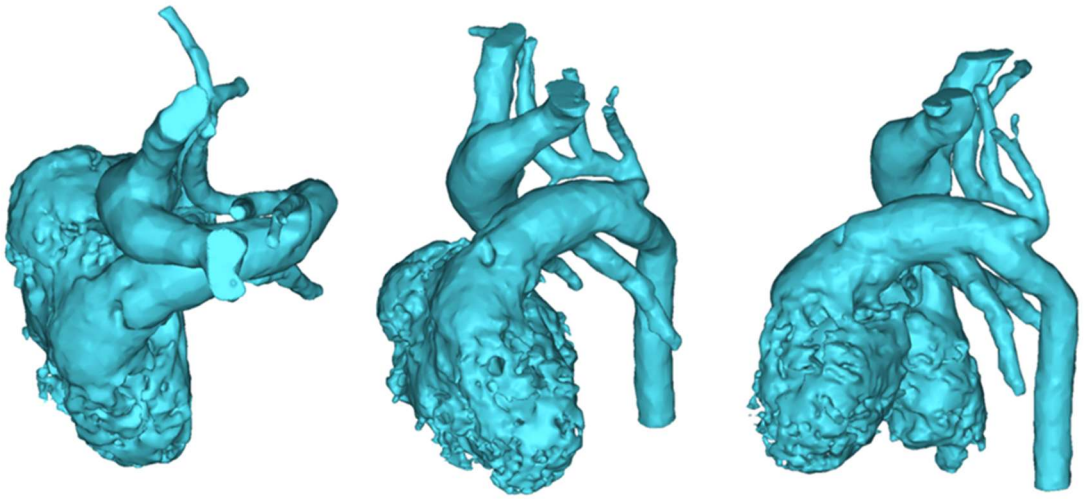


Abb. 4: Darstellung der CT-Daten Patient 3 (Ansicht von links nach rechts: oben, isometrische Ansicht und seitliche Ansicht)

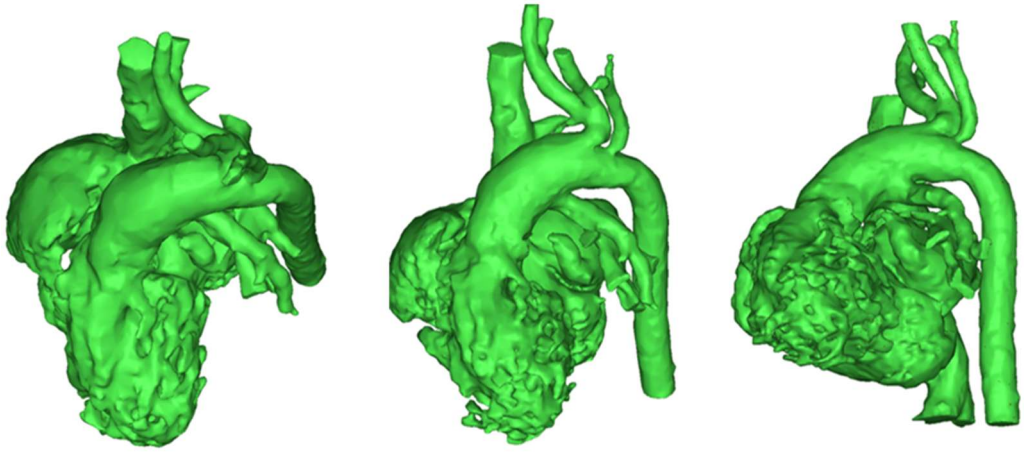


Abb. 5: Darstellung der CT-Daten Patient 4 (Ansicht von links nach rechts: oben, isometrische Ansicht und seitliche Ansicht)

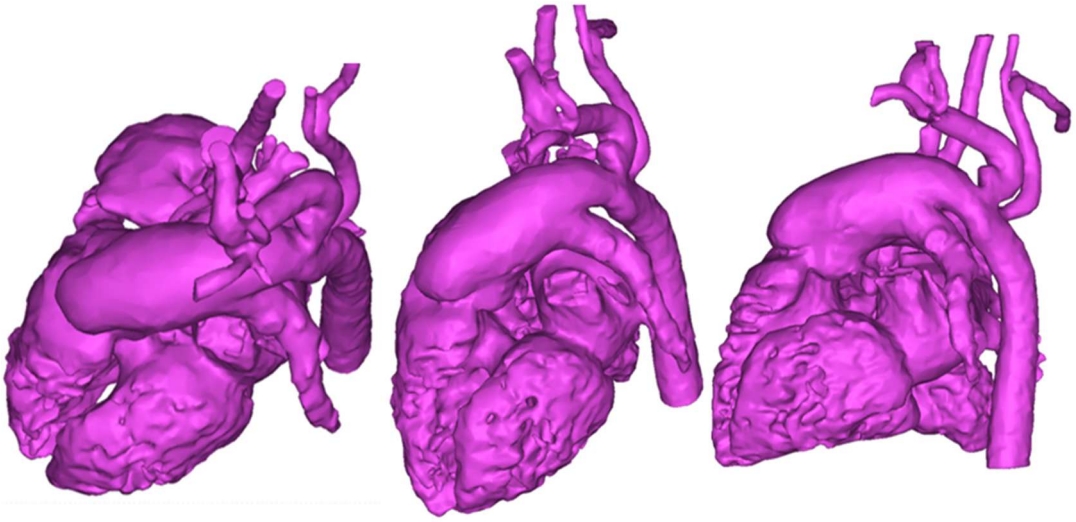


Abb. 6: Darstellung der CT-Daten Patient 5 (Ansicht von links nach rechts: oben, isometrische Ansicht und seitliche Ansicht)

Basierend auf den CT-Daten wurden relevante geometrische Daten für die Erstellung eines Gefäßmodelles ausgewertet und sind im Folgenden zusammengefasst.

Abbildung 7 zeigt eine Skizze zur Definition des Biegewinkels zwischen Ductus arteriosus und absteigender Aorta.

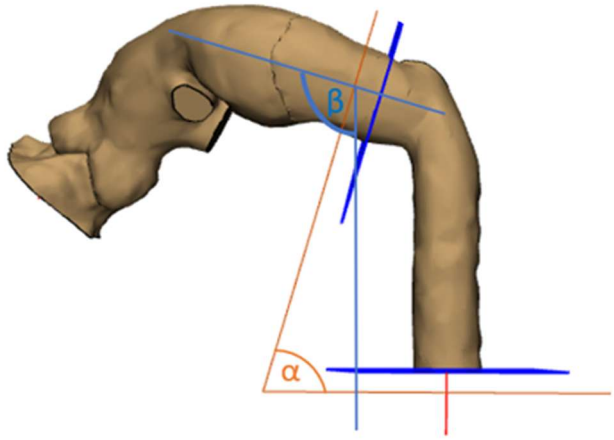


Abb. 7: Definition des Winkels α (Winkel zwischen den Ebenen senkrecht zum Ductus arteriosus und senkrecht zur absteigenden Aorta) und des Winkels β (Winkel zwischen Ductus arteriosus und absteigender Aorta)

In Tabelle 2 sind die gemessenen Einzelwerte des Winkels α (Winkel zwischen den Ebenen senkrecht zum Ductus arteriosus und senkrecht zur absteigenden Aorta) und daraus berechneten Werte des Winkels β für alle fünf Patienten dargestellt.

Tabelle 2: Werte der Winkel α (Winkel zwischen den Ebenen senkrecht zum Ductus arteriosus und senkrecht zur absteigenden Aorta) und daraus berechnete Werte der Winkel β (Biegewinkel zwischen Ductus arteriosus und absteigender Aorta) der fünf Patienten.

Patient Nr.	Winkel α [°]	Winkel β [°]
	gemessen	berechnet: β = 180°- α
1	68,32	111,68
2	78,64	101,36
3	73,76	106,24
4	85,9	**94,1**
5	57,27	122,73

Der kleinste Winkel beträgt 94,1°, der Mittelwert liegt bei 107,22°. Für das Gefäßmodell wurde deswegen ein Winkel von 90° avisiert.
Abbildung 8 zeigt eine Skizze zur Definition des Winkels δ zwischen der Sagittalebene und der Orientierung des Ductus arteriosus.

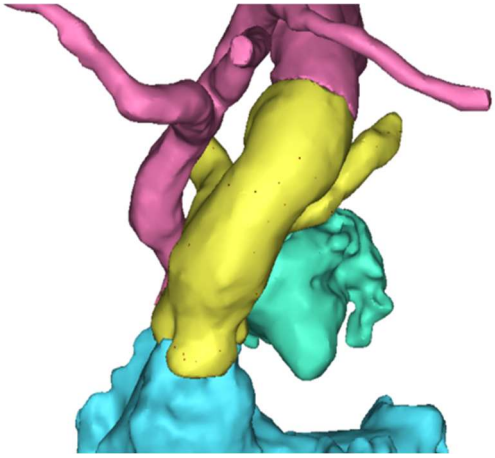


Abb. 8: Definition des Winkels δ (Winkel zwischen der Sagittalebene und Ductus arteriosus)

In Tabelle 3 sind die gemessenen Einzelwerte des Winkels δ zwischen der Sagittalebene und der Orientierung des Ductus arteriosus für alle fünf Patienten dargestellt.

Tabelle 3: Werte des Winkels δ zwischen der Sagittalebene und der Orientierung des Ductus arteriosus.

Patient Nr.	Winkel δ [°]
1	7,92
2	38,16
3	22,3
4	16,15
5	41,36

Der größte Winkel beträgt 41,36°, der Mittelwert liegt bei 25,18°. Für das Gefäßmodell wird deswegen ein Winkel von 45° vorgeschlagen.
In einer persönlichen Mitteilung innerhalb eines Projektmeetings, gab Prof. Dr. Gunter Kerst (Ärztlicher Direktor Pädiatrische Kardiologie, Pneumologie, Allergologie und Intensivmedizin der Pädiatrie 3 / Olgahospital am Zentrum für angeborene Herzfehler beim Klinikum der Landeshauptstadt Stuttgart gKAöR) folgende Werte für die Gefäße von der Punktionsstelle bis zum Ductus arteriosus wie folgt an:

- Durchmesser Femoral: 1,5 - 2,5 mm
- Durchmesser Iliak Arterie: 3 - 4 mm
- Durchmesser Aorta: 5 - 6 mm

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse der Untersuchung von anatomischen Daten anhand von CT-Datensätzen von fünf PatientInnen, konnte ein Gefäßmodell skizziert und hergestellt werden.

B 1.3 Ermittlung der klinischen Randbedingungen für Ermüdungstests

Sowohl aus den retrospektiv ermittelten Daten der Gießen-Studie an 51 Patienten als auch aus den CT-Daten der fünf PatientInnen aus Stuttgart wurden geometrische Daten extrahiert, es konnten hier aber keine klinische Randbedingungen für Ermüdungstests ermittelt werden.

Deswegen wurden Literaturrecherchen durchgeführt und der CSI-Kongress in Frankfurt vom 28.06.2023 – 01.07.2023 besucht. Bei diesem Kongress wurden verschiedene Beiträge zu angeborenen Herzfehlern bei Neugeborenen vorgestellt. Insbesondere der Vortrag von Christopher Cheng, "Impact of stenting on patent ductus arteriosus length and curvature and pulsatile deformations", der sich mit Deformationen vor und nach Stenting, aber auch mit klinischen Randbedingungen nach Stentablage im Ductus arteriosus beschäftigt, kann hier herangezogen werden. Der Vortrag ist mittlerweile im Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions, Volume 2, Issue 6, Part A, November–December 2023, 101134 unter dem Titel "Impact of Stenting on PDA Length, Curvature, and Pulsatile Deformations Based on CT Assessment" veröffentlicht.

Cheng konnte in seinen Untersuchungen zeigen, dass im gestenteten Ductus arteriosus keine signifikanten pulsatilen Deformationen vorliegen, ebenso keine Biege-deformationen: "There were also no significant pulsatile deformations found for the stented PDA;... On average, the PDA stent itself exhibited insignificant and very low levels of pulsatile length and bending deformations, indicating that PDA stent fractures, at least for coronary stent designs, may not be caused by dynamic bending of the PDA vessel." Diese Aussagen decken sich auch mit den Erfahrungen von Prof. Dr. Gunter Kerst, dass keine Deformationen im gestenteten Bereich des Ductus arteriosus zu beobachten sind, so dass die Durchführung von Ermüdungstests nicht erforderlich war.

Arbeitspaket B 2: Produkt-Design

B 2.1 Entwicklung eines optimalen Stentdesigns (Klappenträger)

Es wurden Designvarianten gemäß klinischem Input konstruiert und nach mehreren Iterationen Demonstratoren hergestellt (siehe Abbildung 9, Skizze und Demonstrator). Das Design des Stentgerüst aus Nitinol besteht aus [redacted] Verbindern zur Aufnahme einer Klappenstruktur mit [redacted] Segeln und [redacted] Stegen über dem Umfang.

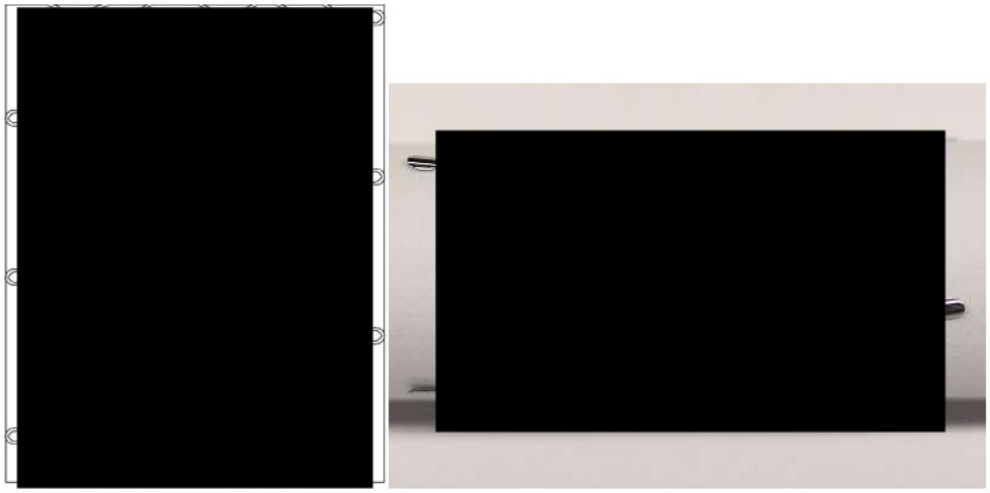


Abb. 9: Skizze (links) und Bild (rechts) des optimierten Stentdesign mit [redacted] Verbindern und Ringstrukturen, Maße: 8x20 mm (Außendurchmesser x Länge).

Der Vorteil des neuen Stentgerüstes liegt in der symmetrischen Anordnung der drei Verbinder. Dadurch kann das dreiteilige Segel der Klappe exakt an diesen Verbindern fixiert werden. Des Weiteren besteht das Design aus zwei geschlossenen Ringsegmenten, welche eine höhere Radialkraft in diesem Bereich erzeugen. Diese beiden geschlossenen Ringsegmente sind für alle Längen identisch, die Längenvariation erfolgt nur durch Hinzufügen bzw. Weglassen von „zig-zag-Strukturen“ über den Umfang (open-cell-Struktur).
Die hergestellten Muster wurden bzgl. Dimensionen (Stegbreiten), Af-Temperatur und Radialkraft vermessen. Die Stegbreiten betrugen im open-cell-Bereich ca. [redacted] µm, im Bereich der geschlossenen Ringe ca. [redacted] µm und an den Verbindern ca. [redacted] µm. Diese Demonstratoren wurden den Partnern zur Verfügung gestellt, damit die Assemblierung der Klappe entwickelt bzw. weiter optimiert werden konnte.

B 2.2 Prozessentwicklung zur Fixierung der Klappe an den Klappenträger (Assembly)
Nach Fertigstellung der optimierten Klappenträger-Demonstratoren erfolgte eine initiale Prozessentwicklung und nachfolgend weitere Optimierungen bzgl. Material, Design und zur Fixierung der Klappe an den Klappenträger am Institut für Angewandte Medizintechnik der Uniklinik Aachen, siehe Arbeitspaket B3.

B 2.3 Entwicklung eines optimalen Applikationssystems (für den Klappenstent)
Für die Herstellung eines Applikationssystems wurde bei optimed der Aufbau eines Arbeitsplatzes für Prototypenbau fortgesetzt (nicht gefördert). Dieser Arbeitsplatz in unserem Testlabor ermöglicht den Bau von Applikationssystemprototypen außerhalb der Produktion im Reinraum.
Der in diesem Arbeitspaket vorgesehene Aufbau eines Applikationssystems war erst möglich nach Abschluss der Entwicklung der Klappe und dadurch definierten Innendurchmesser des Kathetersystems. Wie nachfolgend im Arbeitspaket B 3 erläutert, wurde jedoch bis zum Abschluss des Projektes noch kein optimales Klappendesign gefunden, das sowohl in ein 6 F Applikationssystem krimpbar war und gleichzeitig alle hämodynamischen Tests bestanden hatte. Hierzu bedarf es noch weiterer Iterationen, da die Entwicklung eines ersten Applikationssystems abhängig vom Fortschritt des Klappenstent ist. Erst nach finaler Definition des verfügbaren Innenlumens hätte die Fertigstellung des Applikationssystems erfolgen können.

B 2.4 Prozessentwicklung (Krimpen Klappenstent in Applikationssystem)
Als Teil des Arbeitsplatzes für Applikationssystemprototypen wurde eigens eine Krimpmaschine angeschafft (nicht gefördert) und mit einer zweiten Kühlung erweitert, siehe Abbildung 10. Damit war geplant nach Entwicklung der finalen Demonstratoren (Klappe und Applikationssystem) das Krimpen der Klappe durchzuführen und zu optimieren.

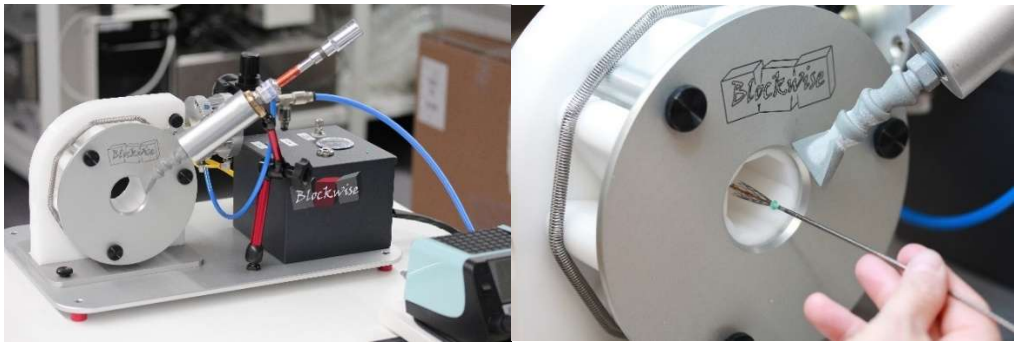
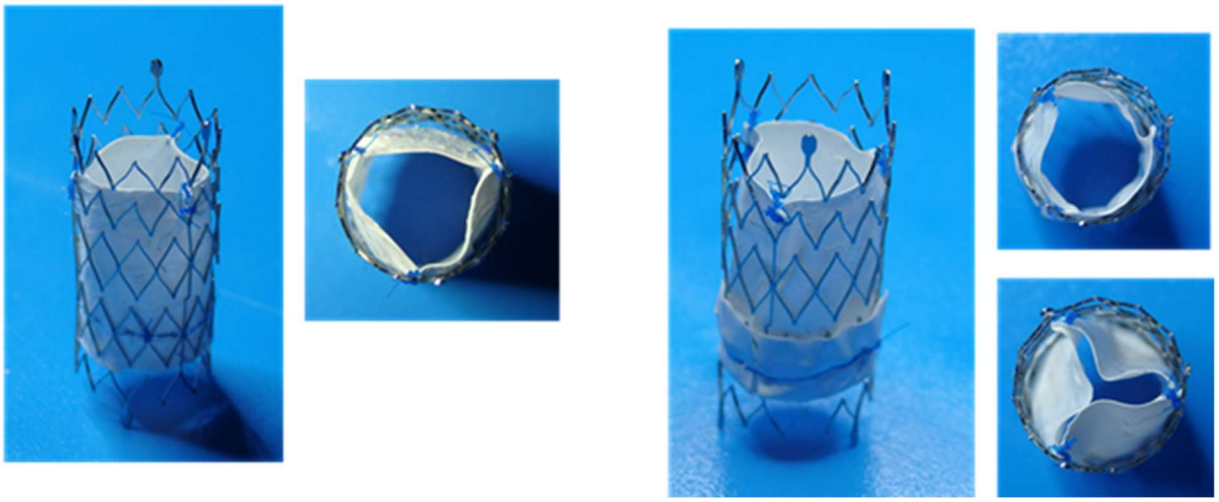


Abb. 10: Krimpmaschine für das Laden der Klappe in das Applikationssystem

Arbeitspaket B3: Aufbau Muster

Im Wesentlichen wurden mit dem neu entwickelten Klappengerüst zwei Iterationen von Klappen aufgebaut und charakterisiert. Die Klappen wurden am Institut für Angewandte Medizintechnik der Uniklinik Aachen aufgebaut, wobei zwischen den beiden Iterationen zahlreiche kleinere Iterationen mit Performancetests durchgeführt wurden. Diese werden im Abschlussbericht der Uniklinik Aachen näher erläutert. Hier sollen nur die beiden Hauptiterationen mit ihren Varianten aufgeführt werden. Die erste Iteration beinhaltete zwei verschiedene Varianten, mit und ohne Saum („skirt“), siehe Abbildung 11. Das Klappenmaterial wurde mittels Elektrospinning aus TPU (Thermoplastisches Polyurethan) hergestellt und dann an das Klappengerüst angenäht.



Design ohne Saum („without skirt”) Design mit Saum („with skirt”)

Abb. 11: Varianten der Klappe aus Iteration 1, links ohne Saum, rechts mit Saum

Das Institut für Angewandte Medizintechnik der Uniklinik Aachen arbeitete weiter an einer Verbesserung der Klappe in Bezug auf dünnere Wandstärken des Klappenmaterial, einer optimierten Nahttechnik und einer Optimierung der hämodynamischen Performance.

Die durchgeführte, systematische Studie zeigte, wie wichtig der Saum war, um perivalvuläre Leckagen zu verhindern und die Regurgitation auf akzeptable Werte zu reduzieren. Ebenso wurden die Saumanteile, d.h. die Länge des Saums variiert.

Des Weiteren wurde eine Beschichtung mit Elastin-ähnlichen Rekombinameren (ELR‘s) erprobt, die nicht nur eine nicht-thrombogene Oberfläche bieten, sondern auch den Raum

zwischen den Fasern des TPU-Scaffolds versiegeln und so zur Verringerung der Permeabilität des Scaffolds und möglicher Leckagen beitragen. Um den variablen und hohen Blutdrücken standzuhalten, und zugleich eine hohe Sicherheit des Implantats zu gewährleisten war ein höherer Berstdruck erforderlich. Dieser war nur zu erreichen durch den Einsatz der ELR-Beschichtung. Die ELR-Beschichtung wurde hierbei verfeinert und optimiert, so dass dünne ELR-Beschichtungen erzeugt werden konnten, die den Zwischenraum zwischen den Fasern des elektrogesponnenen TPU-Scaffolds abdichten. Das Klappenmaterial aus TPU mit ELR-Beschichtung wies deutlich höhere Berstdrücke auf im Vergleich zu TPU ohne Beschichtung und konnte daher das Scaffold wirksam abdichten.

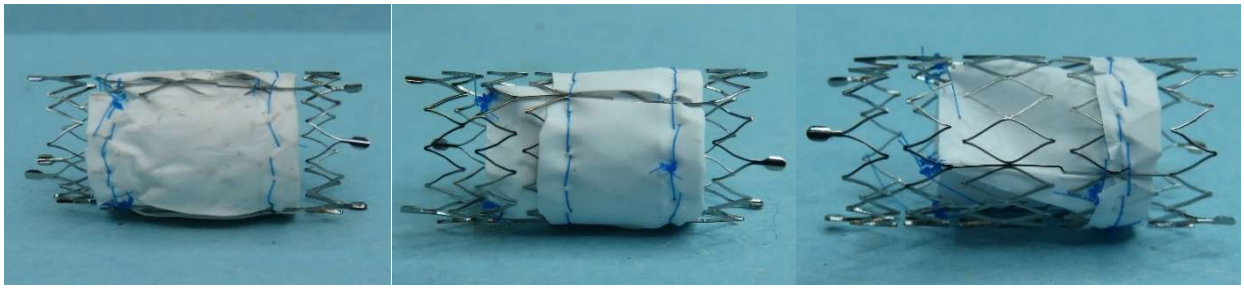
Deswegen beinhaltete die zweite Iteration 6 verschiedene Varianten, siehe Tabelle 4:

Tabelle 4: Übersicht Muster mit Variation der Saumlänge und ELR-Beschichtung

Muster Nr.	Beschreibung Klappe
#1	TPU Klappe hoher Saum (high skirt)
#2	TPU Klappe mittlerer Saum (medium skirt)
#3	TPU Klappe kurzer Saum (low skirt)
#4, #5	TPU Klappe kein Saum (no skirt)
#6	TPU Klappe mittlerer Saum, beschichtet mit ELR (medium skirt)
#7	TPU Klappe kurzer Saum, beschichtet mit ELR (low skirt)

Für diese Klappen wurde das elektrogesponnene TPU-Klappenmaterial für zwei Varianten mit ELR im Tauchverfahren beschichtet. Dieser Prozess ermöglichte die Infiltration von ELR in die Oberfläche des elektrogesponnenen TPU, um eine vollständige, stabile und glatte Schicht aus Hydrogel zu schaffen.

Abbildung 12 zeigt die sechs Varianten der Klappe von Iteration 2.



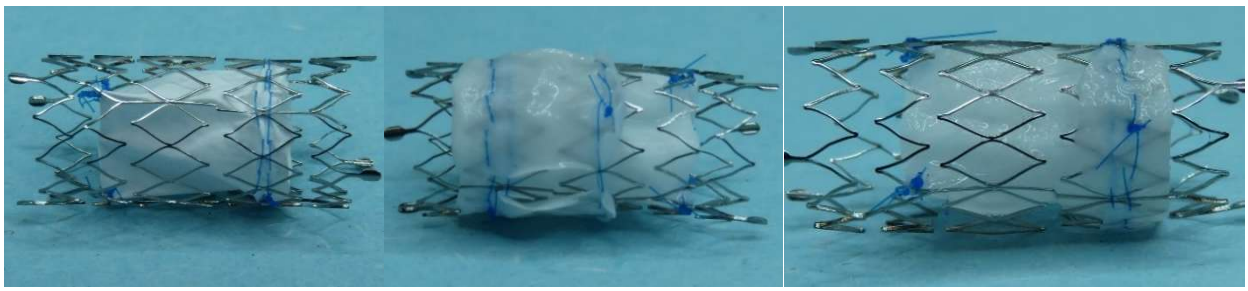


Abb. 12: Varianten der Klappe aus Iteration 2. Von links oben nach rechts unten: TPU Klappe mit high skirt, TPU Klappe mit medium skirt, TPU Klappe mit low skirt, TPU Klappe no skirt, TPU Klappe mit medium skirt (beschichtet mit ELR), TPU Klappe mit low skirt (beschichtet mit ELR)

Arbeitspaket B4: Performance Tests

B 4.1 Performance Tests (Stent und Klappe)

In diesem Arbeitspaket wurden Performance Tests von Stent und Klappe der Iterationen 1 und 2 durchgeführt. Die Muster hatten die Maße 8x20 mm, da diese Größe in der retrospektiven Datenerhebung am häufigsten eingesetzt wurde.

Die Tests beinhalteten:

- Radialkraft
- Krimpbarkeit
- Ladeversuche in entsprechende Katheter

Die Radialkräfte der zwei Klappenvarianten und des Klappenträgers wurden jeweils mit einer Blockwise-Messmaschine (Abbildung 13) ermittelt.

Abb. 13: Radialkraftmessung der Klappe mit Blockwise-Messmaschine

Ergebnisse Iteration 1

Die Ergebnisse der Radialkraftmessung an den Klappenvarianten der Iteration 1 sind in Abbildung 14 dargestellt. Der Kurvenverlauf beginnt vom frei expandierten Zustand bei einem Durchmesser von ca. 8,3 mm. Es zeigte sich, wie zu erwarten, dass bei der Klappe ohne Saum der Anstieg zu deutlich höheren Kraft pro Länge-Werten später erfolgte als bei der Klappe mit Saum (ca. 0,6 mm Unterschied). Dieses Verhalten ist wichtig für die Krimpbarkeit der Klappen. Zur Verdeutlichung sind jeweils die Innendurchmesser der möglichen Applikationssysteme bei 6 F bzw. 10 F gestrichelt eingezeichnet.

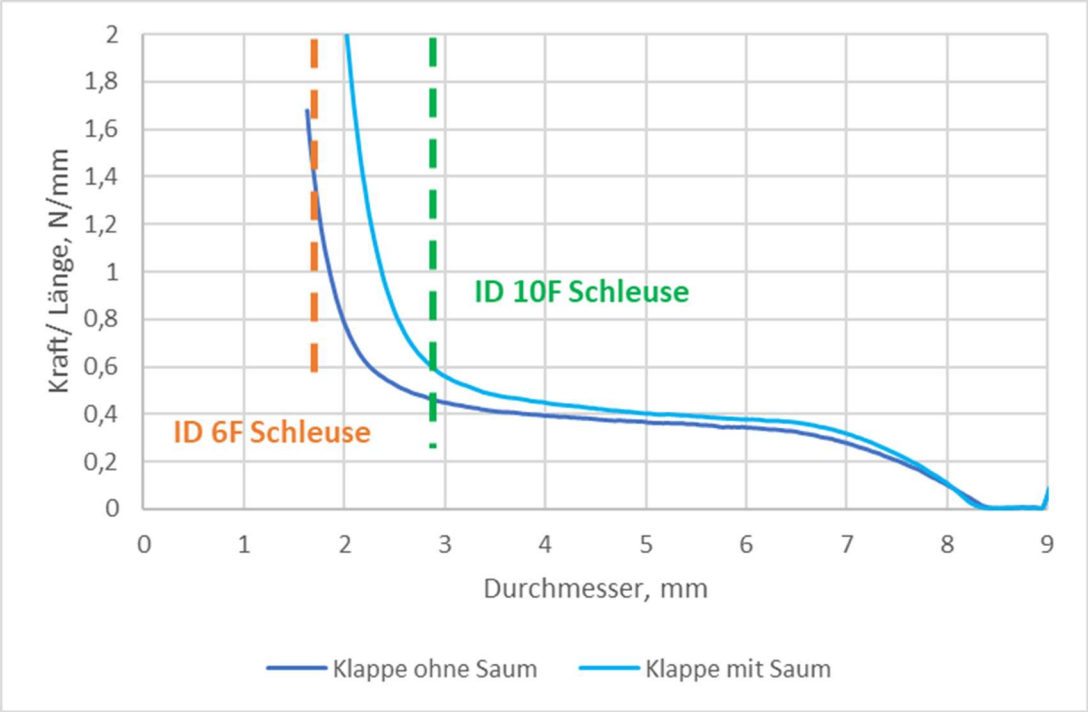


Abb. 14: Kurven der Radialkraftmessung der Klappen aus Iteration 1 mit Blockwise-Messmaschine

Ein Krimpen der Klappen in einen 6 F Katheter erscheint schwierig, in einen 10 F Katheter jedoch möglich, beim Design ohne Saum ist evtl. auch das Laden in einen 8 F Katheter möglich. Das Design ohne Saum (Skirt) wurde aus diesem Gesichtspunkt präferiert. Optimierungsoptionen für eine bessere Krimpbarkeit wären dünnere Wandstärken des Klappenmaterial oder eine optimierte Nahttechnik.

In Abbildung 15 sind die Radialkraft-Werte der Klappen und des Klappenträgers (2 Muster) im Bereich der Anwendung der Klappe dargestellt. Die Kurven liegen in diesem Bereich sehr nahe zusammen, wie auch schon in Abbildung 14 zu sehen war. Hier wurde also kein großer Unterschied in der Performance festgestellt. Der Radialkraftverlauf der beiden Muster des Klappenträger, also des reinen Stentgerüstes, war nahezu identisch zu dem Design mit Saum/ Skirt. Die Klappe erleidet also keine Einbußen bzgl. der Radialkraft, hier der Radial Resistive Force.

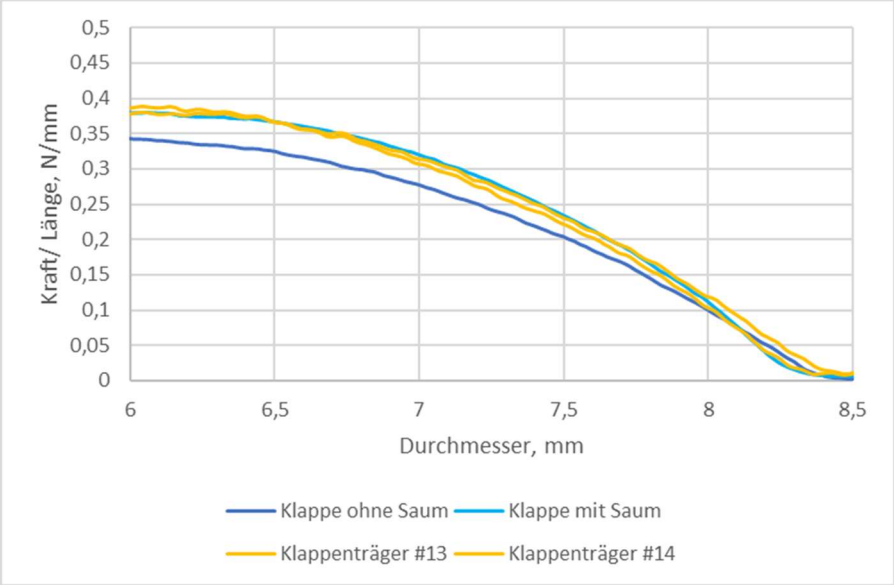
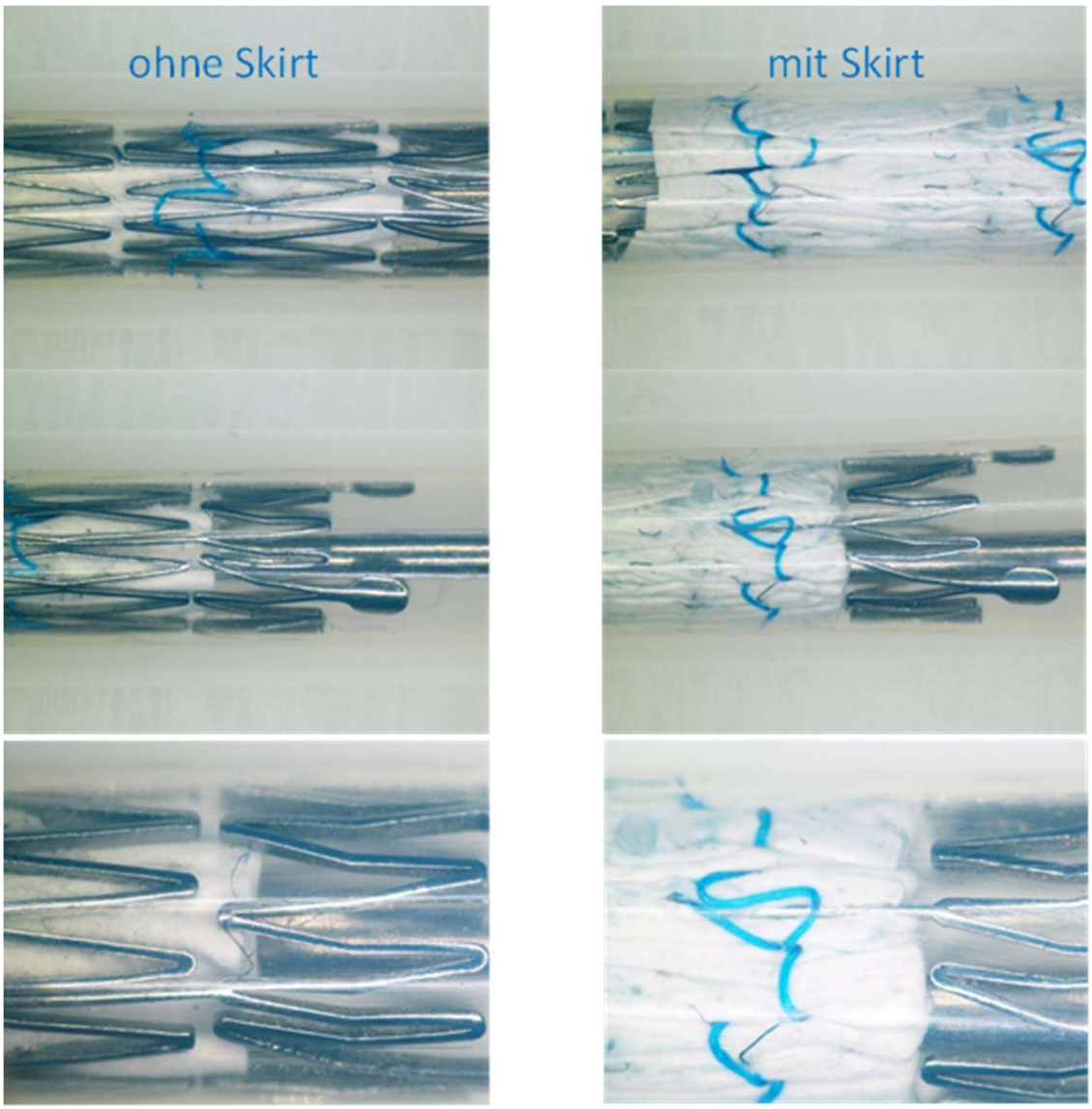


Abb. 15: Kurven der Radialkraftmessung (hier Radial Resistive Force (RRF)) der Klappen aus Iteration 1 und des Klappenträgers (2 Muster) im Bereich der Anwendung der Klappe mit Blockwise-Messmaschine

Nach den Messungen der Radialkraft wurde die Ladbarkeit der beiden Varianten in einen 10 F Katheter in einem Einzugsversuch untersucht. Das Laden in einen 10 F Katheter war bei beiden Varianten möglich, jedoch war das Laden beim Muster ohne Saum einfach möglich, beim Muster mit Saum schwierig. Ebenso haben sich die Muster beim Verschieben im 10 F Katheter verhalten, das Muster ohne Saum ließ sich einfach verschieben, das Muster mit Saum ließ sich schwer verschieben. Diese Ergebnisse bestätigten die Vermutungen aufgrund der Radialkraftmessungen. Abbildung 16 zeigt Bilder der beiden Muster der Klappen im geladenen Zustand innerhalb eines 10 F Katheter. Es ist deutlich zu erkennen, dass das Klappenmaterial die Krimbarkeit begrenzt, insbesondere beim Muster mit Saum zu sehen. Man erkennt, dass zwischen den Stegen des Klappenträgers noch ausreichend Platz vorhanden ist. Beim Muster mit Saum ist das Klappenmaterial in Kontakt mit dem Katheter-Innendurchmesser, beim Muster ohne Saum die Stege des Klappenträgers. Die Reibung zwischen Klappenmaterial und dem Katheter-Innendurchmesser beim Muster mit Saum (das zudem auf der ganzen Fläche in Kontakt ist) ist deutlich höher im Vergleich zur Reibung zwischen den Stegen des Klappenträgers und dem Katheter-Innendurchmesser beim Muster ohne Saum (kein Kontakt zwischen Klappenmaterial und Katheter-Innendurchmesser). Aus diesem Grund waren aus der Sicht der Krimpbarkeit und der Forderung ein möglichst kleines Applikationssystem bzgl. Außendurchmesser zu nutzen eine Klappe ohne Saum präferiert.



Design ohne Saum („without skirt”) Design mit Saum („with skirt”)

Abb. 16: Bilder der Klappen-Designs aus Iteration 1 in einem 10 F Katheter, links ohne Saum, rechts mit Saum

Ergebnisse Iteration 2

Die Einzelergebnisse der Radialkraftmessung an den Klappenvarianten der Iteration 2 sind in den Abbildungen 17-23 dargestellt.

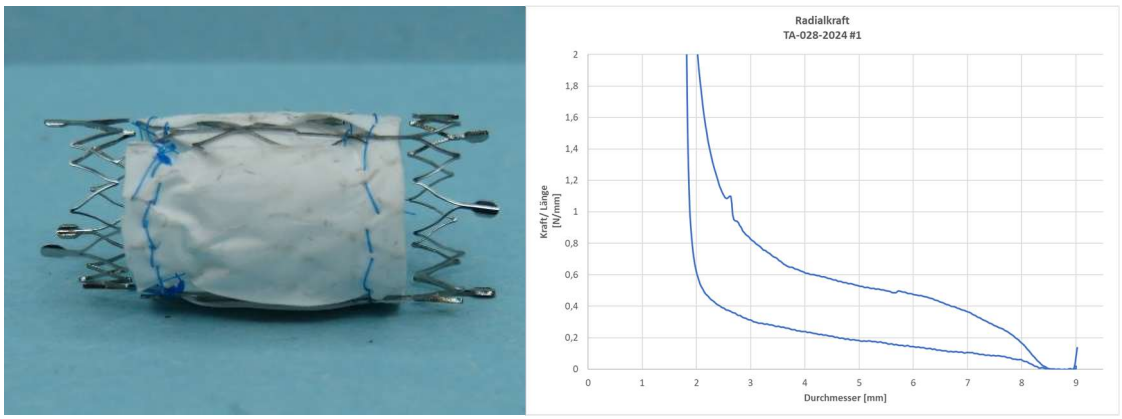


Abb. 17: #1 TPU Klappe high skirt (Bild und Verlauf Radialkraft)

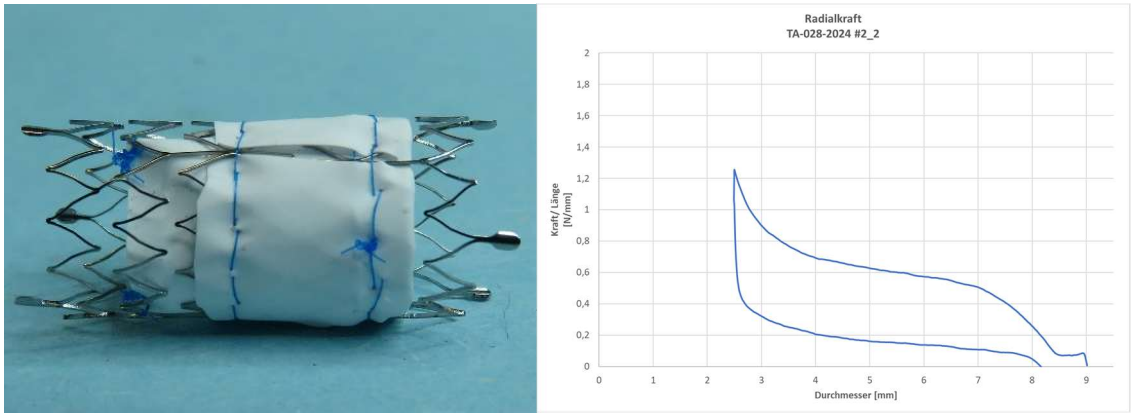


Abb. 18: #2 TPU Klappe medium skirt (Bild und Verlauf Radialkraft)

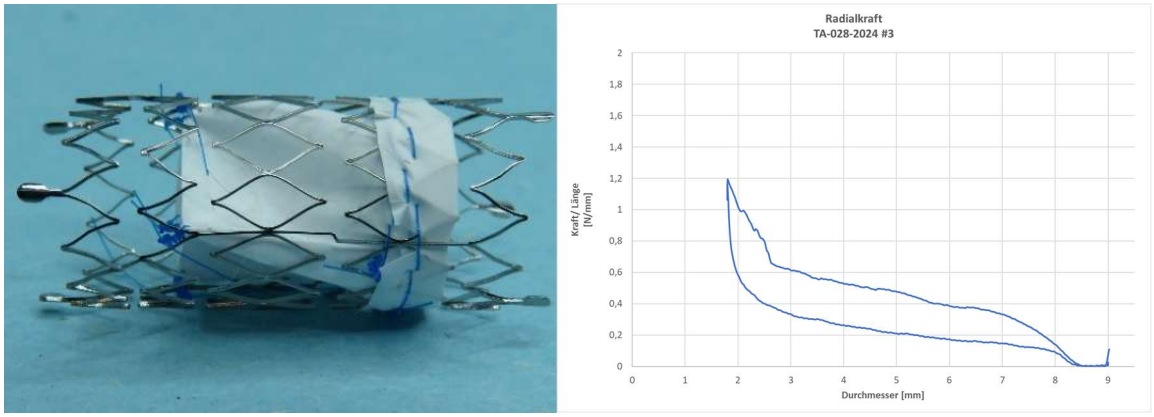


Abb. 19: #3 TPU Klappe low skirt (Bild und Verlauf Radialkraft)

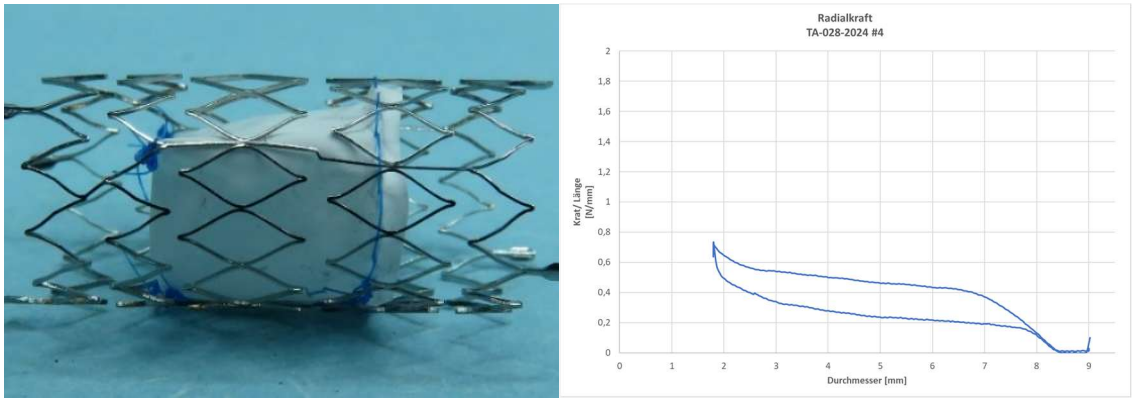


Abb. 20: #4 TPU Klappe no skirt (Bild und Verlauf Radialkraft)

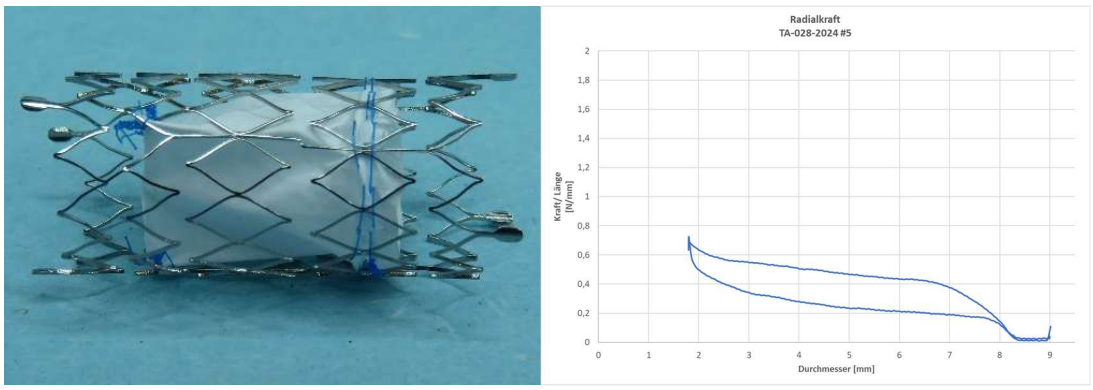


Abb. 21: #5 TPU Klappe no skirt (Bild und Verlauf Radialkraft)

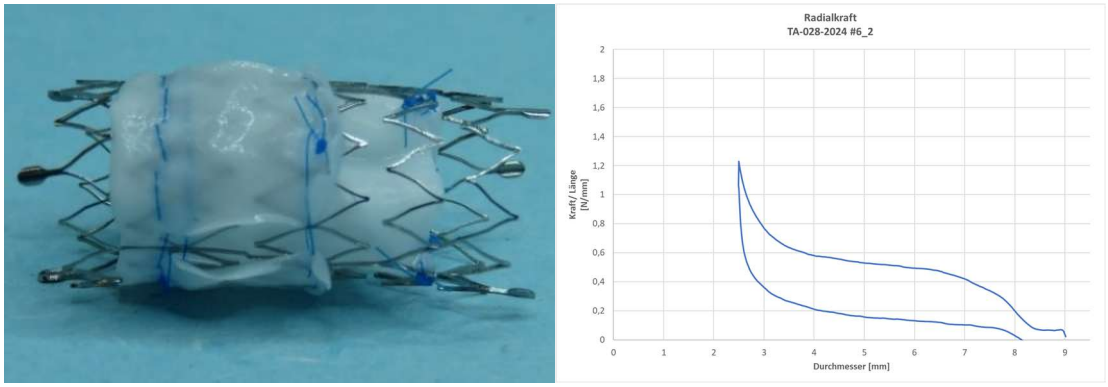


Abb. 22: #6 TPU Klappe medium skirt beschichtet mit ELR (Bild und Verlauf Radialkraft)

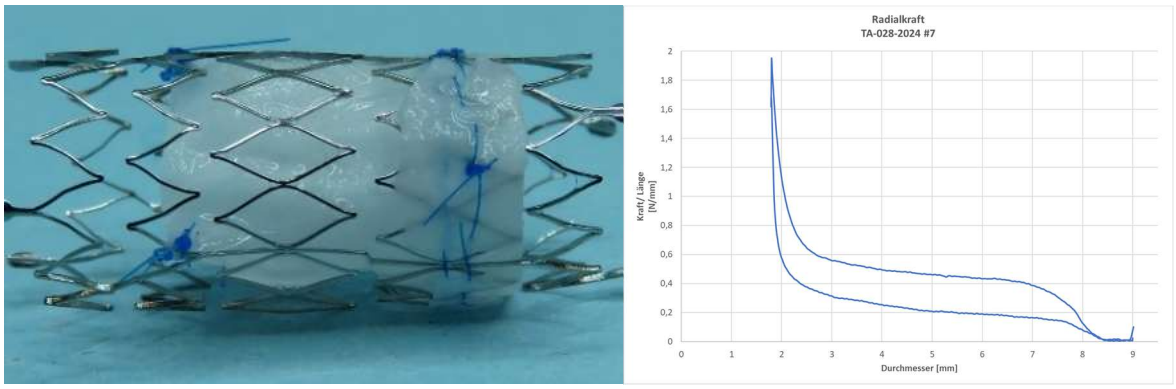


Abb. 23: #7 TPU Klappe low skirt beschichtet mit ELR (Bild und Verlauf Radialkraft)

Bzgl. der Radialkraft (Radial Resistive Force) im Anwendungsbereich der Klappen sind die Muster mit keinem Saum oder kurzem Saum unabhängig von der Iteration vergleichbar und liegen bei Durchmesser 6 mm bei ca. 0,4 N/mm. Bei den Mustern mit mittlerem oder hohem Saum liegen die Radialkräfte höher, bei Durchmesser 6 mm zwischen ca. 0,5 N/mm und 0,6 N/mm.
In Tabelle 5 sind die Radialkräfte (Radial Resistive Force) für das Krimpen bei Durchmesser 2 mm gegenübergestellt.

Tabelle 5: Krimpkraft pro Länge der Muster der Iteration 2 mit Variation der Saumlänge und ELR-Beschichtung im Vergleich zur Iteration 1

Muster Nr.	Beschreibung Klappe	Kraft (RRF)/ Länge bei Durchmesser 2 mm [N/mm]
Iteration 2 #1	TPU Klappe hoher Saum (high skirt)	2,06
Iteration 2 #2	TPU Klappe mittlerer Saum (medium skirt)	5
Iteration 2 #3	TPU Klappe kurzer Saum (low skirt)	1,02
Iteration 2 #4	TPU Klappe kein Saum (no skirt)	0,65
Iteration 2 #5	TPU Klappe kein Saum (no skirt)	0,63
Iteration 2 #6	TPU Klappe mittlerer Saum, beschichtet mit ELR (medium skirt)	7,5
Iteration 2 #7	TPU Klappe kurzer Saum, beschichtet mit ELR (low skirt)	1,12
Iteration 1 #5	TPU Klappe kein Saum (no skirt)	0,78
Iteration 1 #6	TPU Klappe kurzer Saum (low skirt)	2,01

Die Ergebnisse der Radialkraftmessungen zeigen für das Krimpverhalten der verschiedenen Muster aus Iteration 1 und 2,

- die niedrigsten Werte für die Muster mit keinem Saum, gefolgt von den Mustern mit kurzem Saum
- die höchsten Werte für die Muster mit mittlerem oder hohem Saum
- höhere Werte mit ELR-Beschichtung im Vergleich zu den Mustern mit vergleichbarer Saumlänge ohne Beschichtung
- niedrigere Werte der Iteration 2 im Vergleich zu den Mustern mit vergleichbarer Saumlänge der Iteration 1

Zusammenfassend wird bzgl. Krimpverhalten und damit am geeignetsten für ein Applikationssystem mit kleinem Außendurchmesser eine Klappe ohne Saum präferiert. Hier würden weitere Iterationen des Klappenmaterials und Nahtmaterial oder auch der Nahttechnik ggf. eine weitere Verbesserung und damit noch niedrigere Außendurchmesser des Applikationssystems ermöglichen. Dies steht nun aber im Wiederspruch zu der hämodynamsichen Performance, die bei den Mustern mit Saum am besten war.
Untersuchungen am Institut für Angewandte Medizintechnik der Uniklinik Aachen zeigten, dass das Fehlen eines Saums an der Außenseite der Klappe zu hohen Regurgitationswerten von über 30 % führte. Diese hohen Werte standen im Widerspruch zu dem Ziel, den Rückfluss durch die Klappe zu verringern. Ein kurzer Saum an der Außenseite reichte jedoch aus, um eine paravalvuläre Leckage wirksam zu verhindern und reduzierte die Regurgitation auf Werte unter 15 % und damit unter den von der ISO 5840 für Transkatheterklappen empfohlenen Grenzwert von 20 %. Deswegen wurden genauere Untersuchungen des Designs mit kurzem Saum, das wie oben beschrieben, eher geeignet ist für ein Applikationssystem mit geringerem Außendurchmesser in

Aachen durchgeführt. Die zusätzliche ELR-Beschichtung trug ebenfalls zu guten Regurgitationswerten bei was entweder auf eine bessere Abdichtung zwischen dem Hydrogel und dem Silikonschlauch im Testaufbau (Simulation der Gefäßwand), auf die Abdichtung des elektrogesponnenen Gerüsts oder auf eine Kombination aus beidem zurückzuführen sein könnte. Somit erfüllte die miniaturisierte Klappe die Leistungsanforderungen, mit einer Regurgitation von durchgängig unter 15 % und minimaler Leckage unter allen Bedingungen.

Arbeitspaket B5: Biologische Tests Gesamtsystem

Die vorgesehenen biologischen Tests des Gesamtsystems nach Abschluss der Entwicklung der Klappe und des Kathetersystems wurden aufgrund der Verzögerungen im Projekt nicht bis zum Abschluss des Projektes durchgeführt. Die Durchführung dieser Tests wäre nur sinnvoll gewesen, wenn sowohl Klappe und Kathetersystem fertig entwickelt und die zugehörigen Herstellprozesse eingefroren gewesen wären.

Arbeitspaket B6: Dokumentationsmanagement

Das Dokumentationsmanagement wurde aufgrund der Verzögerungen im Projekt nicht bis zum Abschluss des Projektes durchgeführt. Das Dokumentationsmanagement wäre nur sinnvoll gewesen, wenn sowohl Klappe und Kathetersystem fertig entwickelt und die zugehörigen Herstellprozesse eingefroren gewesen wären.

2 Erzielte Ergebnisse

Die erzielten Ergebnisse der einzelnen Arbeitspakete wurden bereits im vorangegangenen Kapitel 1 bei der Darstellung der durchgeführten Arbeiten erläutert und werden hier nicht nochmals aufgezählt.

3 Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Der Schwerpunkt der bewilligten Ausgaben lag mit ca. 70% bei der reinen Entwicklungsleistung in Form der Personalkosten. Nachkalkulatorisch hat sich diese Quote sogar auf knapp über 120% der insgesamt angefallenen Projektkosten erhöht. Grund hierfür war die Projektverlängerung um 18 Monate, die mehrere Gründe hatte:

- Coronabedingte, massive Verzögerungen bei vielen Lieferanten und Dienstleistern, die zu Engpässen bezüglich der benötigten Rohmaterialien und Halbfertigwaren führten
- Personaländerungen im Projektteam und Standort-Verlagerung der Entwicklungsabteilung inkl. neuer Reinraum-Infrastruktur
- Mehrfache Iteration des Stentdesign zur Findung des optimalen Trägergerüstes und der Klappenassemblierung

Die bewilligten Sachmittel setzten sich aus Ausgaben für Material, Reisekosten, Abschreibung und sonstigen unmittelbaren Vorhabenskosten.

Die Ausgaben für Material wurden deutlich um ca. 80% unterschritten, die Kosten für die sonstigen unmittelbaren Vorhabenskosten wurden um 50 % unterschritten. Auf das unter Abschreibung geplante Mikroskop konnte verzichtet werden und die Reisekosten haben wir in Eigenleistung getragen. Aufgrund der Corona-Pandemie fanden die meisten Meetings online statt, so dass hierfür keine erstattungsfähigen Reisekosten entstanden sind.

4 Notwendigkeit/Angemessenheit der geleisteten Arbeiten

Die geleisteten Arbeiten entsprachen im Wesentlichen für die Arbeitspakete B1-B4 den geplanten Arbeiten. Im Arbeitspaket B2 und B3 zeigte sich, dass hier eine größere Anzahl an Iterationen der Klappe notwendig gewesen wäre. Dementsprechend war die Entwicklung eines Applikationssystems nicht möglich aufgrund der nicht vollständig abgeschlossenen Klappenentwicklung, obwohl hier deutliche Fortschritte erzielt wurden. Die Arbeitspakete B5 und B6 konnten aus demselben Grund nicht durchgeführt werden. Da jedoch die Entwicklung der Klappe im Vordergrund des Verbundprojektes stand, war es aus unserer Sicht angemessen hierauf den Fokus zu legen. Die durchgeführten Arbeiten und erzielten Ergebnisse stellen eine sehr gute Basis dar für ein mögliches Anschlussprojekt.
Im Rahmen des **OPTIMIZE**-Vorhabens ist optimed ihren Ansprüchen als FuE-orientiertes Medtech-Unternehmen moderner Prägung bzw. innovationsorientierte Forschungseinrichtung mit konsequenter Ausrichtung auf die Entwicklung innovativer Produkte für den späteren Einsatz im klinischen Bereich gerecht geworden. Die erzielten Projektergebnisse haben die weitere Entwicklung des Unternehmens positiv beeinflusst und werden dies auch nach Ende des Projekts weiterhin tun, da sie bereits während der Projektlaufzeit Einzug in weitere Kooperationsgespräche und Entwicklungsprojekte gehalten haben. Die Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit werden dadurch untermauert.

5 Voraussichtlicher Nutzen / Verwertbarkeit der Ergebnisse

Zum jetzigen Zeitpunkt sind weiterhin keine miniaturisierten Klappen für die Behandlung von angeborenen, kardiovaskulären Krankheiten auf dem Markt verfügbar oder in der Literatur erwähnt. Dies gilt insbesondere für den pädiatrischen Bereich. Im Erfolgsfall bietet der erstmalige Einsatz der neuartigen Klappenstent-Technologie weiterhin einen Zugang zur klinischen Routine innerhalb einer klinisch relevanten Anwendung und gewährleistet optimed ein weltweites Alleinstellungsmerkmal auf dem Markt. Mittelfristig kann auf unternehmerischer Seite eine qualifizierte und effiziente Verwertung entlang der Wertschöpfungskette bei entsprechender Schutzrechtgenerierung (Patentstrategie) erfolgen. Diese wird Wettbewerbern den Zugang zur Technologie verwehren und die Grundlage der nationalen und internationalen Vermarktung bilden. Für die kommerzielle Verwertung wird optimed mit der Uniklinik Aachen Gespräche führen, inwiefern die erzielten Ergebnisse durch Patente geschützt werden können und werden.
Das abgeschlossene Projekt hat wissenschaftliche Fortschritte in verschiedenen Gebieten, wie z.B. Biofabrikationstechniken generiert. Dieses Know-how ist nicht nur auf die im Rahmen dieses Projekts entwickelten Klappen anwendbar, sondern kann auch die Grundlage für andere Anwendungsbereiche im Zusammenhang mit miniaturisierten Geräten, die in Blutkontakt stehen, bilden. Neben den Klappen für Neugeborene und Säuglinge könnten diese kleinen Klappen auch bei anderen Krankheiten wie der chronischen Veneninsuffizienz eingesetzt werden.

Die Zusammenarbeit zwischen den Partnern, hier Klinikern, Industrieunternehmen und Wissenschaftlern hat ein fruchtbares Umfeld für die Entwicklung innovativer biomedizinischer Geräte geschaffen, die das Potenzial für eine klinische Anwendung und Vermarktung haben.
Die wissenschaftliche Anschlussfähigkeit ist einerseits durch die Weiterentwicklung von technologischen Komponenten gegeben, andererseits ist durch den Erkenntniszuwachs ein Wissensvorsprung zu erwarten, der zu einem Alleinstellungsmerkmal führt und dabei die materialwissenschaftliche Forschung innerhalb optimed weiter festigt. Durch die medizinischen Fragestellungen und Kooperationen ergeben sich neue wissenschaftliche Synergien, die eine logische Erweiterung auf das neue Anwendungsgebiet bietet, das in der optimed fest verankert werden soll.
Projektergebnisse wurden in Publikationen und Konferenzbeiträgen vom Institut für Angewandte Medizintechnik der Uniklinik Aachen präsentiert und damit auch anderen Wissenschaftlern zugänglich gemacht.
Eine Fortführung der Arbeiten in einem möglichen Folgeprojekt ist insbesondere mit der Uniklinik Aachen zu erörtern, so dass die vielversprechenden Ergebnisse dieses Projektes weiter optimiert werden könnten und so schließlich die Erfolgsaussichten einer Verwertbarkeit deutlich steigen.
Dieses neuartige Produkt ermöglicht der optimed die Erweiterung der Produktpalette im bereits etablierten Markt. Mittel- bzw. langfristig kann diese Strategie auch ihren Einsatz in größeren Gefäßen und somit auf einen größeren Patientenkreis ihre Anwendung finden. Damit wird das Projekt die technische und wirtschaftliche Wettbewerbsfähigkeit von optimed langfristig ausbauen und den Wissenschafts- und Technologiestandort Deutschland stärken. Die Vermarktung der Produkte wird auf unternehmerischer Seite zur signifikanten Umsatzsteigerung und damit zur Schaffung neuer Arbeitsstellen in Deutschland führen.

6 Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Bislang sind keine Veröffentlichungen, Vorhaben oder Arbeiten bekannt, die sich mit der Herstellung einer Gefäßklappe für den Ductus arteriosus befassen. Es ist jedoch bekannt, dass andere Firmen an der Entwicklung von Stents für den Ductus arteriosus entsprechend dem sinus-SuperFlex-DS arbeiten. So wie z.B. das amerikanische Start-up Unternehmen Starlight Cardiovascular (https://www.starlightcardio.com), das neben der Entwicklung eines Stents entsprechend dem sinus-SuperFlex-DS auch an einer interventionellen Lösung zur Begrenzung des Blutflusses durch die Pulmonalarterien (Pulmonary banding) arbeitet. Diese Implantate zur Begrenzung des Blutflusses durch die Pulmonalarterien (Pulmonary Artery Flow Restrictors) sollen als minimal-invasive Alternative das chirurgische Pulmonalarterienbanding am offenem Brustkorb ersetzen. Starlight Cardiovascular hat vom US-amerikanischen National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) des National Institutes of Health (NIH) im Jahr 2023 und 2024 insgesamt Zuschüsse über 4 Millionen US-Dollar erhalten (SBIR-Zuschuss, Small Business Innovation Research), um die Entwicklung seines Pulmonary Flow Restrictor voranzutreiben.

7 Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses

Folgende Veröffentlichungen der erzielten Ergebnisse sind erfolgt oder geplant im Rahmen des Förderprojektes:

1. **“Small Patients – Big Needs: A Material-Based Approach to Develop Miniaturised Valves for Congenital Heart Diseases”,** Selina Sonntag[1], Sergio Acosta[1], Stephan Rütten[2], José Carlos Rodríguez-Cabello[3], Achim Zipse[4], Gunter Kerst[5], Stefan Jockenhoevel[1], Alicia Fernández-Colino[1]
   1 Department of Biohybrid & Medical Textiles (BioTex), AME-Institute of Applied Medical Engineering, Helmholtz Institute, RWTH Aachen University, Aachen, Germany.
   2 Electron Microscopy Facility, Institute of Pathology, RWTH Aachen University Hospital, Aachen, Germany.
   3 Bioforge Lab, LaDIS, University of Valladolid, CIBER-BBN, Valladolid, Spain.
   4 optimed Medizinische Instrumente GmbH, Ettlingen, Germany.
   5 Klinik für Kinderkardiologie, RWTH Aachen University Hospital, Aachen, Germany.
   To be published in special edition “Multifunctional Materials for Biomedical Applications Emerging in Germany” in Bioactive Materials.

2. **“Biohybrid Miniaturized Valves Based on TPU and Elastin-like Recombinamers”**, Selina Sonntag[1], Sergio Acosta[1], José Carlos Rodríguez-Cabello[2], Achim Zipse[3], Stefan Jockenhoevel[1], Alicia Fernández-Colino[1]
   1 Department for Biohybrid & Medical Textiles (BioTex), AME – Helmholtz Institute for Biomedical Engineering, RWTH Aachen University.
   2 Bioforge Lab, LaDIS, University of Valladolid, CIBER-BBN, Valladolid, Spain.
   3 optimed Medizinische Instrumente GmbH, Ettlingen, Germany.
   Poster, Humboldt meets Leibniz, Emerging Topics in Biomedical Engineering and Implant Research, September 22-24, 2024, Schloss Herrenhausen, Hannover, Germany.

3. **“Biohybrid Miniaturized Valves Based on TPU and Elastin-like Recombinamers (ELR)“**, Selina Sonntag[1], Sergio Acosta[1], José Carlos Rodríguez-Cabello[2], Achim Zipse[3], Stefan Jockenhoevel[1], Alicia Fernández-Colino[1]
   1 Department for Biohybrid & Medical Textiles (BioTex), AME – Helmholtz Institute for Biomedical Engineering, RWTH Aachen University.
   2 Bioforge Lab, LaDIS, University of Valladolid, CIBER-BBN, Valladolid, Spain.
   3 optimed Medizinische Instrumente GmbH, Ettlingen, Germany.
   Poster, 19th Biennial Meeting of the ISACB, International Society for Applied Cardiovascular Biology, October 5-8, 2024, Vienna, Austria.