

Kompetenzzentrum für Kardiovaskuläre Implantate Medimplant

- Sprecher: Prof. Dr. Axel Haverich
- Leiterin: Dr. Sabine Barlach

Profil

Das Kompetenzzentrum für Medizintechnik „Kardiovaskuläre Implantate“ Medimplant besteht seit April 2001 und wird durch das BMBF gefördert. Mitte 2004 wurde die 2. Förderperiode für zwei weitere Jahre bewilligt. Das Kompetenzzentrum entwickelt in Kooperation mit der medizintechnischen Industrie therapeutische Implantate für Herz- und Gefäßpatienten. Innovative Ideen aus der Wissenschaft werden in direkte Produktentwicklungen umgesetzt.

In den Forschungsprojekten der 2. Förderperiode werden kardiovaskuläre Stents, Implantate mit Methoden des Tissue Engineering sowie ein Konduit zum Aortenklappenersatz entwickelt. Ausgewählte Projekte wurden in der 1. Förderperiode von einer sozioökonomischen Technologiebewertung begleitet.

Zur Sicherung der Selbstständigkeit nach Ablauf der Förderung werden eigenständige Querschnittsbereiche aufgebaut. Für die in vivo-Testung therapeutischer Implantate wurde 2001 ein Großtierlabor mit angeschlossener Tierhaltung als eigenständige GmbH ausgegründet (Medimplant Tierlabor GmbH).

Mit dem Biokompatibilitätslabor werden spezifische Technologien zur in vitro und in vivo Beurteilung von Implantaten verfügbar gemacht. In Verbindung mit dem Großtierlabor können somit komplexe Fragestellungen auf dem Gebiet therapeutischer Implantate von der in vitro Testung bis zur Analyse der Explantate aus Tierexperimenten bearbeitet werden.

Das Kompetenzzentrum ist aus der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie hervorgegangen und ist eine Betriebseinheit der MHH.

Forschungsprojekte

Entwicklung und erster klinischer Einsatz einer neuartigen Endoprothese für die Behandlung ausgedehnter Erkrankungen der thorakalen Aorta

Der gefäßprothetische Ersatz des Aortenbogens und der Aorta descendens wird aufgrund der anatomischen Gegebenheiten in der Regel zweizeitig durchgeführt. In einem Ersteingriff wird der Aortenbogen über den operativen Zugang der medianen Sternotomie ersetzt, wobei der zweite Eingriff an der Aorta descendens über eine linkslaterale Thorakotomie erfolgt.

Um die Zweitoperation technisch zu vereinfachen, hat sich weltweit das in Hannover entwickelte „Elephant Trunk“-Prinzip durchgesetzt. Hierbei wird während der Erstoperation ein Gefäßprothesenüberstand in die Aorta descendens vorgeschoben, der nur auf Höhe der Arteria subclavia, nicht aber an seinem distalen Prothesenende durch eine Naht fixiert wird. Dies bedeutet, dass der distale Prothesenüberstand bis zum Zweiteingriff unfixiert bzw. frei flottierend in der Aorta descendens liegt. Der Überstand kann nun im Rahmen des Zweiteingriffes zur Verankerung der nächsten, zum Ersatz der Aorta descendens bestimmten Gefäßprothese, herangezogen werden. Dieses Verfahren hat Operationen dieser Art erheblich vereinfacht, da es leichter ist eine Anastomose an eine schon zuvor implantierte Gefäßprothese anzulegen als an ein aneurysmatisch und arteriosklerotisch verändertes Nativgefäß. Andererseits stellt die Notwendigkeit der Zweitoperation besonders für Patienten mit reduzierter Lungenfunktion eine erhebliche Belastung dar.

Ziel unseres Vohabens war es, eine neuartige Hybrid-Endoprothese zu entwickeln, die die Eigenschaften einer herkömmlichen Gefäßprothese und einer Gefäßstütze (Stent) in einem Produkt kombiniert. Die am distalen Ende dieser Endoprothese fixierten Stents sollen die distale Naht in der absteigenden Aorta ersetzen wodurch der Zweiteingriff gespart werden könnte.

Das initiale Design sah eine Prothese mit einem proximal nicht gestenteten Anteil und einem distal gestenteten Anteil vor. Von der Firma Curative AG wurde ein Prototyp hergestellt. Das Prothesenmaterial bestand aus Dacron und die Stents aus Edelstahl. Die Stents wurden mit Polypropylene-Nähten an das Dacron fixiert. Da die Endoprothese in einem Einführbesteck montiert werden musste, musste zwangsläufig Dacron verwendet werden das dünner als das übliche chirurgische Dacron war. Aufgrund der Tatsache, dass die Endoprothese aus zwei unterschiedlich starren Komponenten bestand, erwies sich die Freisetzung der Endoprothese aus einer Einzelschleuse bei den in vitro Versuchen als äußerst problematisch. Von der Firma Curative wurde daher ein spezielles Einführbesteck mit einem „Sheath-in-Sheath“ Design, bestehend aus einer äußeren und einer inneren Schleuse entwickelt. Der mit Stents versehene Anteil wurde in der äußeren Schleuse montiert während die innere Schleuse lediglich den nicht gestenteten Dacron-Anteil enthielt; diese Schleuse fungierte zugleich als Schubkatheter für den gestenteten Anteil der Endoprothese. Unter Stabilisierung der inneren Schleuse konnte mit Zurückziehen der äußeren Schleuse der gestentete Anteil problemlos freigesetzt werden. Ein innerster „Pusher“ in der inneren Schleuse diente zur Freisetzung des proximalen nicht-gestenteten Anteils aus der inneren Schleuse.

Bei der ersten klinischen Anwendung erwies sich das Konzept der Hybrid-Endoprothese als durchführbar und viel versprechend. Mängel wurden jedoch an folgenden Stellen erkennbar:

- a) Das angewandte Prothesenmaterial war unmittelbar nach der Freisetzung nicht sofort blutdicht was zu einer deutlichen Verlängerung der Operationszeiten führte.
- b) Das Einführbesteck erwies sich als außerordentlich starr; dies führte einerseits zu Schwierigkeiten beim Einführen des Bestecks und andererseits zu erschwelter Freisetzung

der Endoprothese in der descendierenden Aorta.

Diese Mängel wurden unter Berücksichtigung der Änderungswünsche und –ideen der Projektleitern (PD Dr. A. Chavan, Prof. Dr. M. Karck) in der Werkstatt des industriellen Partners behoben.

a) Das Endograftmaterial wurde mit Kollagen imprägniert um eine sofortige Blutdichtigkeit zu gewährleisten. Hierbei wurde auf ein gleichmäßiges Auftragen des Kollagens auf das gesamte Endograftmaterial Wert gelegt. Die Imprägnierung führte zu einer Aufquellung des Materials das wiederum ein größeres Einführsystem notwendig machte.

b) In mehreren Schritten wurde das Einführbesteck so modifiziert, dass die Dicke der Einführschleuse reduzierte wurde. Ein „Sideport“ zum Durchspülen der Schleuse wurde integriert. Durch die hierdurch erzeugte Schmierung wurde die Freisetzung der Endoprothese vereinfacht.

c) Bei der Operation wurde die Implantationstechnik insofern modifiziert, dass ein trans-femoral gelegter Führungsdraht als Schiene benutzt wurde.

Diese drei Modifikationen ermöglichten ein sanfteres Freisetzen der Endoprothese die gleich nach der Freisetzung blutdicht war. Die Implantationszeit konnte auf etwa die Hälfte reduziert werden.

Die Prototyp Endoprothese wurde am 25.09.01 als Gebrauchsmuster zum Bearbeiten der Patenteinreichung angemeldet. Die Patentanmeldung beim Europäischen Patentamt erfolgte am 06.08.02 (Europäische Patentanmeldung Nr. 02017509.7).

Im Rahmen einer durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Hochschule Hannover genehmigten Pilotstudie wurden Patienten mit segmentübergreifenden Aneurysmen der thorakalen Aorta behandelt, wobei ein Aneurysmaanteil den Aortenbogen und ein weiterer die Aorta descendens mit einbeziehen musste. Die Aorta sollte insgesamt einen Mindestdurchmesser von 5 cm aufweisen, da von diesem Durchmesser an ein rapider Anstieg des spontanen Rupturrisikos zu verzeichnen ist. Als alternatives Einschlußkriterium für die Implantation eines CH-Endograftes wurde überdies ein operationsbedürftiges Aorta Descendensaneurysma angesehen, wobei zusätzlich eine weitere kardiale Pathologie bestehen musste, die operativ nur durch den Zugang der medianen Sternotomie versorgt werden konnte.

Bis Ende 2004 wurden insgesamt 24 Patienten in der MHH mit dieser neuartigen Technik behandelt. Durch die stetige Weiterentwicklung der Prothese sowie die ersten positiven mittelfristigen Ergebnisse kann dieses Verfahren nun für Patienten mit den oben genannten Indikationen routinemäßig angewendet werden. Dem gesetzten Ziel, den Patienten einen zweiten risikoreichen Eingriff zu ersparen, scheint man durch den Einsatz dieses Verfahrens näher gekommen zu sein.

■ Projektleiter M. Karck, MHH / A. Chavan, Klinikum Oldenburg; Industriepartner Curative Medical Devices GmbH, Dresden

Weitere durch das BMBF und Industriepartner geförderte Forschungsprojekte des Kompetenzzentrums

1. Förderperiode (1.04.2001-31.03.2004)

Entwicklung und präklinische Testung von biodegradierbaren und mit autologen Zellen besiedelten Implantaten für die Therapie von angeborenen Herz-Scheidewanddefekten

■ Projektverantwortlich: Chr. Jux, Göttingen; Industriepartner NMT Medical Inc., Boston

Biodegradable Gefäßstützen aus korrosiven metallischen Legierungen (NOR-I) Ermittlung der in-vivo und in-vitro Biokompatibilität korrosiver NOR-I-Gefäßstützen

■ Projektverantwortlich: M. Peuster, Bad Oeynhausen; Industriepartner Devon Medical GmbH, Hamburg

Entwicklung und präklinische Testung von biodegradierbaren Gefäßstützen auf der Basis von Magnesium-Legierungen

■ Projektverantwortlich: B. Heublein / R. Rohde; Industriepartner Biotronik GmbH & Co., Berlin / Erlangen

Entwicklung und prä-klinische Testung von Biopolymer-covered Stents als multipotenter Träger für eine lokale Wirkstoffapplikation

■ Projektverantwortlich: S. Barlach / B. Heublein; Industriepartner Biotronik GmbH & Co., Berlin / Erlangen

Der kardiovaskuläre Bioreaktor als medizintechnisches Produkt für die Herstellung von bioartifiziellen Gefäßen und Herzklappen

■ Projektverantwortlich: A. Bader, Leipzig; Industriepartner Jotec GmbH, Hirrlingen

Präklinische in-vivo-Testung kleinlumiger arterieller Gefäße

■ Projektverantwortlich: A. Bader, Leipzig; Industriepartner Jotec GmbH, Hirrlingen

Tissue Engineering von klappentragenden Venensegmenten

■ Projektverantwortlich: A. Haverich / C. Puschmann; Industriepartner Artiss GmbH, Hannover

Innovationsbezogene Technologiebewertung kardiovaskulärer Implantate

■ Projektverantwortlich: A. Gerhardus / Chr. Krauth

2. Förderperiode (ab 1.06.2004)

Entwicklung einer bioartifiziellen Trachea mit Methoden des Tissue Engineering

■ Projektverantwortlich: A. Haverich; Industriepartner ARTISS GmbH, Hannover

Entwicklung und klinische Erprobung eines apiko-descendalen Konduits zum Aortenklappenersatz bei Aortenstenose

■ Projektverantwortlich: M. Wilhelmi; Industriepartner Curative AG, Dresden

Entwicklung und tierexperimentelle Erprobung des Prototypen eines Koronarstents mit biokompatibel integriertem elektrischen Schwingkreis zur Verbesserung des Signal zu Rauschverhältnisses in der Magnetresonanztomographie

■ Projektverantwortlich: Chr. Naber, Universitätsklinikum Essen; Industriepartner aMRIS GmbH i.G., Recklinghausen.

Publikationen

Jux C, Bertram H. Thrombus formation on intracardiac devices: a complex issue. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(8):1712-3.

Peuster M, Fink C, Reckers J, Beerbaum P, von Schnakenburg C. Assessment of subacute inflammatory and proliferative response to coronary stenting in a porcine model by local gene expression studies and histomorphometry. *Biomaterials* 2004; 25(6):957-63.

Di Mario C, Griffiths H, Goktekin O, Peeters N, Verbist J, Bosiers M, Deloose K, **Heublein B**, **Rohde R**, Kasese V, Ilsley C, Erbel R. Drug-eluting bioabsorbable magnesium stent. *J Interv Cardiol.* 2004; 17(6):391-5.

Aper T, Puschmann C, Mertsching H, **Haverich A**, Teebken OE. Bioartifizielle Venenklappe. Biokompatibilität in einer Langzeitstudie im Schafmodell. *Phlebologie* 2004; 33:160-165

Abstracts

2004 wurden 7 Abstracts publiziert.

Patente

US Application Serial No. 10/371,206, International Patent Application PCT/IB2004/000853