



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 17 382 T2 2006.03.02**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 176 924 B1**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61F 2/01 (2006.01)**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 17 382.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IE00/00053**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 927 679.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/67668**

(86) PCT-Anmeldetag: **08.05.2000**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **16.11.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.02.2002**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **12.01.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.03.2006**

(30) Unionspriorität:

**PCT/IE99/00036 07.05.1999 WO**

**PCT/IE99/00033 07.05.1999 WO**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:

**Salviac Ltd., Dublin, IE**

(72) Erfinder:

**VALE, David, Clontarf, Dublin 3, IE; BRADY,  
Eamon, Elphin, County Roscommon, IE**

(74) Vertreter:

**Mitscherlich & Partner, Patent- und  
Rechtsanwälte, 80331 München**

(54) Bezeichnung: **VERBESSERTES FILTERELEMENT FÜR EINE EMBOLIESCHUTZVORRICHTUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Kurze Beschreibung der Zeichnungen

**[0001]** Diese Erfindung bezieht sich auf ein Filterelement für eine Transkatheter-Embolieschutzvorrichtung.

## Einführung

**[0002]** Die Erfindung dreht sich besonders um Filterelemente für Transkatheter-Embolieschutzvorrichtungen der in unserer WO-A-99/23976 beschriebenen Art. Eine Art eines solchen Emboliefilters umfasst im wesentlichen ein auf einem assoziierten kollabierbaren Trägerrahmen montierten Filterkörper, der am Führungsdraht mittels eines Katheters zum Ausbringen des Filters durch das Vaskularsystem eines Patienten kollabiert werden kann. Beim Zurückziehen des Katheters expandieren der Trägerrahmen und der Filterkörper von dem Führungsdraht nach außen über ein Blutgefäß, in dem der Filter positioniert ist, um durch das Blutgefäß fließendes Blut zu filtern.

**[0003]** Ein praktisches Problem, das mit Filterelementen bei solchen Embolie-Schutzvorrichtungen auftritt, ist, dass sie in der Lage sein sollten, sich an Blutgefäßen unterschiedlicher Durchmesser anzupassen, da es unpraktisch sein würde, einen großen Bereich von Filtern mit jeweils unterschiedlicher Größe herzustellen, um sich allen möglichen Durchmessern von Blutgefäßen anzupassen. Um Flexibilität bereitzustellen und sich einem Bereich von Gefäßgrößen mit einer gegebenen Filtergröße anzupassen, kann ein relativ weiches und elastisches Filterkörpermaterial verwendet werden. Es ist jedoch wichtig, dass der Filter beim Ausbringen seine Form während der Verwendung behält, und das Verbiegen oder Kollabieren des Filterkörpers bei Verwendung zu verhüten. Deshalb und auch aufgrund des Bedarfs für adäquate Festigkeit beim Körpermaterial neigen die Wände des Filterkörpers dazu, relativ dick zu sein. Dies stellt dahingehend ein Problem dar, dass der Filter dann einen relativ großen Querschnittsumriss aufweist, wenn er in der kollabierten Ausbringposition ist, was unerwünscht ist. Das Dokument WO-A-98/39053 offenbart ein kollabierbares Filterelement für eine Transkatheter-Embolieschutzvorrichtung, die einen mit einer biokompatiblen Membran beschichteten Filterkörper umfasst.

**[0004]** Die vorliegende Erfindung ist auf das Überwinden dieser und anderer Probleme gerichtet.

**[0005]** Die Erfindung ist im Anspruch 1 definiert. Jegliche Ausführungsform, die im Widerspruch zum Gegenstand von Anspruch 1 steht, ist kein Teil der Erfindung

**[0006]** Die Erfindung wird aus der nachfolgenden Beschreibung derselben, die nur beispielhaft unter Bezugnahme auf die beigefügten Zeichnung gegeben ist, klarer verstanden werden, in denen:

**[0007]** [Fig. 1](#) eine partiell geschnittene Aufsicht einer Embolieschutzvorrichtung gemäß der Erfindung;

**[0008]** [Fig. 2](#) eine schematische Schnittauf sicht der Embolieschutzvorrichtung von [Fig. 2](#) ist;

**[0009]** [Fig. 3](#) eine Schnittansicht des distalen Endes der Vorrichtung von [Fig. 1](#) ist, die in ihrem geladenen Zustand innerhalb ihres Zufuhrkatheters gezeigt ist;

**[0010]** [Fig. 4](#) eine Längsquerschnittsansicht der Vorrichtung von [Fig. 1](#) ist;

**[0011]** [Fig. 5](#) eine Querschnittsansicht des distalen Endes der Vorrichtung von [Fig. 1](#) ist;

**[0012]** [Fig. 6](#) eine Sicht auf der Linie A-A in [Fig. 4](#) ist;

**[0013]** [Fig. 7](#) eine perspektivische Sicht eines Filterkörpers der Vorrichtung der [Fig. 1-Fig. 6](#) ist;

**[0014]** [Fig. 8](#) eine Seitenaufsicht des Filterkörpers von [Fig. 7](#) ist;

**[0015]** [Fig. 9](#) eine Sicht auf das proximale Ende des Filterkörpers ist;

**[0016]** [Fig. 10](#) eine perspektivische Ansicht eines Trägerrahmens ist;

**[0017]** [Fig. 11](#) eine Seitenaufsicht des Trägerrahmens ist;

**[0018]** [Fig. 12](#) eine perspektivische Ansicht ist, welche die Herstellung des Trägerrahmens illustriert;

**[0019]** [Fig. 13](#) eine Ansicht der Baugruppe aus Trägerrahmen Filterkörper ist;

**[0020]** [Fig. 14A](#) bis [Fig. 14E](#) Abwicklungen des distalen Endes eines Filterkörpers sind, die verschiedene Anordnungen von Auslasslöchern für Filtergrößen von 6 mm, 4 mm, 4,5 mm, 5 mm bzw. 5,5 mm illustrieren;

**[0021]** [Fig. 15](#) eine Seitenaufsicht eines anderen Filterkörpers der Erfindung sind;

**[0022]** [Fig. 16](#) eine Abwicklung des distalen Endes des Filterkörpers von [Fig. 15](#) ist, welche eine Anordnung von Auslasslöchern illustriert;

[0023] [Fig. 17\(a\)](#) und [Fig. 17\(b\)](#) perspektivische, teilweise geschnittene Querschnittsansichten eines Filterkörpers vor bzw. nach dem Lösungsmittelpolieren sind;

[0024] [Fig. 18](#) eine Graphik von Scherspannung abhängig von Auslasslochgröße und Lochanzahl ist;

[0025] [Fig. 19](#) eine Längsquerschnittsansicht eines Filterkörpers gemäß der Erfindung ist;

[0026] [Fig. 20–Fig. 25](#) Längsquerschnittsansichten verschiedener Ausführungsformen des Filterkörpers gemäß der Erfindung sind,

[0027] [Fig. 26–Fig. 28](#) Längsquerschnittsansichten weiterer Ausführungsformen des Filterkörpers gemäß der Erfindung sind;

[0028] [Fig. 29](#) eine schematische perspektivische Ansicht eines Filterelementes gemäß einem anderen Aspekt der Erfindung ist;

[0029] [Fig. 30–Fig. 33](#) schematische perspektivische Ansichten unterschiedlicher Ausführungsformen des Filterelementes gemäß der Erfindung sind;

[0030] [Fig. 34](#) eine schematische perspektivische Ansicht eines Filterelementes gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung ist; und

[0031] [Fig. 35\(a\)](#) bis [Fig. 35\(d\)](#) Längsseitenansichten eines anderen Filters gemäß der Erfindung in unterschiedlichen Anwendungskonfigurationen sind.

#### Detaillierte Beschreibung

[0032] Unter Bezugnahme auf [Fig. 1](#) bis [Fig. 13](#) ist eine Embolieschutzvorrichtung wie in unserer WO-A-99/23976 beschrieben illustriert, die allgemein durch das Bezugszeichen **100** angezeigt ist. Die Vorrichtung **100** weist einen Führungsdraht **101** mit einem proximalen Ende **102** und einem distalen Ende **103** auf. Eine Rohrbuchse **104** ist gleitbar auf dem Führungsdraht **101** montiert. Ein kollabierbarer Filter **105** ist auf der Buchse **104** montiert, wobei der Filter **105** zwischen der kollabierten Lagerposition an der Buchse **104** und einer expandierten Position beweglich ist, wie in den Zeichnungen gezeigt, sich auswärts von der Buchse **104** zum Ausbringen in ein Blutgefäß erstreckend.

[0033] Die Buchse **104** kann auf dem Führungsdraht **101** zwischen einem Paar voneinander beabstandeter Endanschläge gleiten, nämlich einem inneren Anschlag **106** und einem äußeren Anschlag, der in diesem Fall durch eine Federspitze **107** am distalen Ende **103** des Führungsdrahts **101** gebildet ist.

[0034] Der Filter **105** umfasst einen Filterkörper **110**,

der über einen kollabierbaren Trägerrahmen **111** montiert ist. Der Filterkörper **110** ist auf der Buchse **104** an jedem Ende befestigt, wobei der Körper **110** starr an einem proximalen Ende **112** der Buchse **104** angebracht ist und der Körper **110** an einem Kragen **115** angebracht ist, der längs einem distalen Ende **114** der Buchse **104** verschiebbar ist. Somit ist das distale Ende des Körpers **110** längs der Buchse **104** in Längsrichtung verschiebbar. Der Trägerrahmen **111** ist auch am proximalen Ende **112** der Buchse **104** fixiert. Ein distales Ende **116** des Trägerrahmens **111** ist nicht an der Buchse **104** angebracht und kann sich daher frei in Längsrichtung längs der Buchse **104** bewegen, um das Kollabieren des Trägerrahmens **111** an Buchse **104** zu ermöglichen. Der Trägerrahmen **111** ist so, dass er natürlicherweise expandiert ist, wie in den Zeichnungen gezeigt, und einwärts gegen die Buchse **104** zum Laden in einen Katheter **118** oder dergleichen kollabiert werden kann.

[0035] Der Filterkörper **110** hat große proximale Einlassöffnungen **117** und schmale distale Auslassöffnungen **119**. Die proximalen Einlassöffnungen **117** gestatten es Blut und embolischem Material, in den Filterkörper **110** einzudringen, aber die distalen Auslassöffnungen **119** gestatten den Durchgang von Blut, halten jedoch unerwünschtes Embolienmaterial innerhalb des Filterkörpers **110** zurück.

[0036] Eine Olivenführung **120** ist an einem distalen Ende der Buchse **104** angebracht und weist einen zylindrischen Zentralbereich **121** mit zulaufenden Enden **122**, **123** auf. Das distale Ende **122** kann eine Pfeilspitzenkonfiguration für einen sanften Übergang zwischen dem Katheter und Olivenoberflächen haben. Der Trägerrahmen **111** ist dafür ausgeformt, eine umfängliche Rille **125** im Filterkörper **110** bereitzustellen. Falls der Filter **105** im Gefäß zu groß ist, kann der Körper **110** knittern, und diese Rille **125** stellt sicher, dass sich irgendeine Falte nicht längs des Filters **105** ausbreitet.

[0037] An einem proximalen Ende des Filterkörpers **110** sind vergrößerte Öffnungen vorgesehen, um den Einstrom von Blut und Embolienmaterial in das Innere des Körpers **110** zu gestatten.

[0038] Unter Bezugnahme insbesondere auf die [Fig. 10–Fig. 13](#) weist der kollabierbare Trägerrahmen **111** vier faltbare Arme **290** auf, die zum Ausbringen kollabiert werden und sich bei der Freigabe auswärts strecken, um den Filterkörper **110** zu expandieren.

[0039] Der Trägerrahmen **111** kann aus einer Reihe von Metall- oder Polymerkomponenten hergestellt werden, wie etwa einer Formgedächtnislegierung, wie Nitinol oder einem Formgedächtnispolymer oder einem geformten Edelstahl oder Metall mit ähnlichen Eigenschaften, das sich von der Deformation hinrei-

chend erholen wird, um den Filterkörper **110** dazu zu veranlassen, sich zu öffnen.

**[0040]** Der Trägerrahmen **111** kann, wie in [Fig. 12](#) illustriert, durch Einbringen von Schlitzten in ein Rohr **291** aus Formgedächtnislegierung wie etwa Nitinol gebildet werden. Beim Bearbeiten bildet das ungeschlitzte distale Ende des Rohrs **291** einen Distalkragen **293**, und das ungeschlitzte proximale Ende des Rohrs **291** bildet einen Proximalkragen **294**. Wie oben beschrieben, kann bei Verwendung der Distalkragen **293** gleitbar längs der Rohrbuchse **104** bewegt werden, die wiederum gleitbar auf dem Führungsdraht **101** zum Ausbringen und Zurückziehen montiert ist. Der proximale Kragen **294** ist relativ zur röhrenförmigen Buchse **104** fixiert.

**[0041]** Um den Filter **105** zu laden, wird die Unterbaugruppe aus Trägerrahmen **111** und Filterkörper **110** in den Katheter **118** zurückgezogen, um in Eingriff mit dem distalen Anschlag **107** zu kommen. Die Stützarme **290** werden einwärts eingeklappt und der distale Kragen **293** bewegt sich längs der röhrenförmigen Buchse **104** vorwärts. Wenn die Stützarme **290** den Katheter **118** betreten, streckt sich der Filterkörper **110**, während der Filterkörperkragen **115** längs der röhrenförmigen Buchse **104** proximal zur Olive **120** gleitet. Beim Ausbringen wird der Katheter **118** proximal längs des Führungsdrahts **101** zurückgezogen, um anfangs die kollabierte Filterbaugruppe mit sich zu nehmen, bis sie in Eingriff mit dem proximalen Anschlag **106** kommt. Die Katheterbuchse beginnt dann, den Filter **105** abziehen, was die Stützarme **290** zur Expansion freigibt, und der Filterkörper wird auf die Gefäßwand aufgelagert.

**[0042]** Für die Bergung wird ein Entnahmekatheter durch Schieben über den Führungsdraht **101** eingeführt, bis er am proximalen Ende des Filterkörpers **110** und des Trägerrahmens **111** positioniert ist. Das Ziehen des Führungsdrahtes **101** bringt anfangs den distalen Anschlag **107** in Eingriff mit dem Filterelement und beginnt es in den Entnahmekatheter hineinziehen. Der anfängliche Weg in den Entnahmekatheter dient dazu, die proximalen Öffnungen **117** des Filterelementes zu schließen, wodurch die Embolieladung eingefangen wird. Während der Filter **105** weiterhin zurückgezogen wird, werden der Filterkörper **110** und der Trägerrahmen **111** in den Entnahmekatheter eingehüllt. Der kollabierte Filter **105** kann dann aus dem Patienten entfernt werden.

**[0043]** Konventionellerweise ist die Spitze des Katheters, die ein Gehäuse oder eine Schale zur Aufnahme des Filters bildet, aus elastischem Material, das leicht expandiert werden kann, um den Filter mit dem eingefangenen Embolienmaterial aufzunehmen. Durch korrekte Materialwahl kann derselbe Katheter oder die Schale verwendet werden, um den Filter auszubringen und zu entnehmen. Zum Ausbringen

hält das elastische Material den Filter in einer fest kollabierten Position, um die Größe der Katheterspitze oder Schale zu minimieren. Dann bei Entnahme des Filters ist die Katheterspitze oder Schale hinreichend elastisch, um das Extravolumen des Filters aufgrund des Embolienmaterials aufzunehmen.

**[0044]** Auch ist der Filter nicht auf dem Führungsdraht befestigt und damit wird versehentliche Bewegung des Führungsdrahtes berücksichtigt, ohne den Filter unbeabsichtigt zu bewegen, z.B. während des Austauschens von medizinischen Vorrichtungen oder beim Katheterwechsel.

**[0045]** Man beachte, dass der Filter gemäß der Erfindung keine scharfe äußere Kante hat, wie bei vielen Regenschirmtypfiltern. Stattdessen ist die allgemein röhrenförmige Filterform sich besser an die Innenwände von Blutgefäßen anpassend.

**[0046]** Konventionellerweise kann auch, wenn der Filter in einem Blutgefäß ausgebracht worden ist, der Katheter entfernt werden, was einen blanken Führungsdraht proximal zum Filter zur Verwendung mit bekannten Vorrichtungen wie einem Ballonkatheter und Stentvorrichtungen stromaufwärts vom Filter zurücklässt.

**[0047]** Der äußere Filterkörper **110** ist vorzugsweise ein nachgiebiges, biokompatibles, elastomeres Material. Das Material kann ein Polyurethan-basiertes Material sein. Es gibt eine Reihe von kommerziell erhältlichen Polyurethanmaterialien, die geeignet sein können. Diese basieren typischerweise auf Polyether oder Polycarbonat oder Silikonmakroglykolen zusammen mit Diisocyanat und einem Diol oder Diamin oder Alkanolamin oder Wasser-Kettenverlängerer. Beispiele für diese sind in EP-A-0 461 375 und US 5 621 065 beschrieben. Zusätzlich sind auch Polyurethanelastomere geeignet, die aus Polycarbonatpolyolen hergestellt sind, wie in US 5 254 622 (Szycher) beschrieben.

**[0048]** Das Filtermaterial kann auch ein biostabiler Polycarbonaturethanartikel sein, für den ein Beispiel durch die Reaktion eines Isocyanats, eines Kettenverlängerers und eines Polycarbonatcopolymerpolyols von Alkylcarbonaten hergestellt werden kann. Dieses Material wird in unserer WO 9924084 beschrieben.

**[0049]** Der Filterkörper kann aus einem Block hergestellt und in eine gewünschte Form geschnitten werden. Der Filter kann vorzugsweise ausgebildet werden durch Eintauchen eines Stabes der gewünschten Geometrie in eine Lösung des Materials, welches den Stapel bedeckt. Der Stab wird dann aufgelöst. Die endgültige Geometrie des Filters kann im Tauchschrift bestimmt werden oder es kann die endgültige Geometrie in einem Bearbeitungsvorgang er-

reicht werden. Typischerweise involvieren die Bearbeitungsvorgänge Verfahren wie etwa mechanische Bearbeitungsvorgänge, Laserbearbeitung oder chemische Bearbeitung.

**[0050]** Der Filterkörper ist von hohlem Aufbau und kann, wie oben beschrieben, durch Eintauchen eines Stabs in eine Lösung von Polymermaterial zur Beschichtung des Stabes ausgebildet werden. Der Stab wird dann aufgelöst, was ein hohles Körperpolymermaterial übrig lässt.

**[0051]** Der Stab kann aus einem Acrylmaterial bestehen, das durch ein geeignetes Lösungsmittel wie etwa Aceton aufgelöst wird.

**[0052]** Der derart gebildete Polymerkörper wird in die in [Fig. 1–Fig. 13](#) gezeigte Form gebracht. Der endgültige, bearbeitete Filterkörper umfasst einen Einlass oder einen proximalen Bereich **210** mit einem proximalen Hals **212** und einen Auslass oder distalen Bereich **213** mit einem distalen Hals **214** und einen intermediären bzw. Zwischenbereich **215** zwischen den proximalen und distalen Bereichen. Alternativ kann der Filterkörper durch ein Blasformverfahren unter Verwendung einer geeignet geformten Form ausgebildet werden. Dies führt zu einem Filterkörper, der dünne Wände aufweist.

**[0053]** Die Einlasslöcher **117** sind im proximalen Bereich **210** vorgesehen, was es Blut und Embolienmaterial gestattet, in den Filterkörper zu fließen. In diesem Fall ist der proximale Bereich **210** von allgemein konischer Form, um die Lochgröße zu maximieren.

**[0054]** Der Zwischenbereich **215** ist ebenfalls hohl und ist in diesem Fall von allgemein zylindrischem Aufbau. Dies ist wichtig beim Sicherstellen von mehr als einem einfachen Punktkontakt zum umgebenden Blutgefäß. Die zylindrische Struktur gestattet es dem Filterkörper, in einen weichen Kontakt mit dem Blutgefäß zu gelangen, um eine Beschädigung der Gefäßwand zu vermeiden.

**[0055]** Der Zwischenbereich **215** ist mit einem radialen Versteifungsmittel versehen, in diesem Fall in Form eines Radialverstärkungsringes oder Randes **220**. Der Ring **220** stellt eine lokalisierte Versteifung des Filterkörpers bereit, ohne das in Kontakt mit dem Gefäß befindliche Material zu versteifen. Solch eine Anordnung stellt eine geeignete strukturelle Festigkeit bereit, so dass die Linienaufbringung des Filterkörpers auf die Gefäßwand erreicht wird. Es wird erwartet, dass andere Geometrien oder Versteifungsmittel ein ähnliches Resultat erzielen.

**[0056]** Der rohrförmige Zwischenbereich **215** ist auch beim Bewahren der Stabilität des Filterkörpers in situ wichtig, um die eingefangenen Embolien zurückzuhalten und sicherzustellen, dass der Fluss um

den Filter herum minimiert wird. Wir haben herausgefunden, dass für eine optimale Stabilität das Verhältnis der axialen Länge des Zwischenbereichs **215** des Filterkörpers zum Durchmesser des Zwischenbereichs **215** vorzugsweise zumindest 0,5 und idealerweise größer als 1 ist.

**[0057]** Die Auslasslöcher **119** sind im distalen Bereich **213** vorgesehen, was es Blut gestattet, zu passieren und Embolienmaterial im Filterkörper zurückzuhalten.

**[0058]** Der Zweck des Filters ist es, größere partikuläre Ablagerungen aus dem Blutstrom während Prozeduren, wie etwa Angioplastie, zu entfernen. In einem Fall wird der Filter verwendet, um das Eindringen von Embolienmaterial in die kleineren Blutgefäße distal von einem neu ausgebrachten Karotidenstent zu verhindern. Eine bekannte Eigenschaft des Filters ist es, dass er dem Blutfluss einen Widerstand entgegengesetzt. Der maximale Blutdruck im Arteriensystem wird durch die Muskeltätigkeit des Herzens bestimmt. Das kardiovaskuläre System ist ein multipel-redundantes Netzwerk, das dafür entworfen ist, mit Sauerstoff angereichertes Blut den Geweben des Körpers zuzuführen. Der Pfad vom Herzen durch den Ort des Ausbringens des Filters und zurück zum Herz kann durch das System verfolgt werden. In Abwesenheit des Filters weist dieses System einen Widerstand auf und der Fluss durch irgendeinen Teil von ihm wird durch die Widerstands-Verteilung und durch den vom Herz erzeugten Druck bestimmt.

**[0059]** Die Einführung des Filters fügt einen Widerstand auf einem der Pfade im Netzwerk hinzu und daher wird es einen verminderten Blutfluss durch diesen Teil des Kreislaufs geben. Es ist vernünftig, anzunehmen, dass der Fluss längs der verengten Karotide invers proportional zum Widerstand dieses Zweigs des Kreislaufs ist. Für einen laminaren Fluss in einer Röhre ist der Widerstand unabhängig von der Flussrate.

**[0060]** Die Leistungsfähigkeit vaskulärer Filter und insbesondere vaskulärer Filter für kleinere Blutgefäße wird durch die Beziehung zwischen dem Filter und dem gefilterten Medium bestimmt. Blut ist eine komplexe Suspension verschiedener Zelltypen, die unterschiedlich auf verschiedene Stimuli reagieren. Die definierenden geometrischen Attribute der Filterstrukturen begründen den Widerstand des Filters gegenüber dem Fluss in jeglichem Blutgefäß. Idealerweise wird der gesamte Fluss durch den Filter erfolgen und wird minimaler Beschädigung unterliegen.

**[0061]** Alle Filter, die keinen Dichtmechanismus aufweisen, um den Fluss nur durch sie zu leiten, und haben ein Flusselement um sie herum. Wir haben die Filtergeometrie so konfiguriert, dass der Fluss durch den Filter maximiert wird und der Fluss um den Filter

herum minimiert wird. Druckabfall über die Fläche des Filters, wenn auf den Druckabfall durch den alternativen Pfad gezo-gen, bestimmt die Filtereffizienz.

**[0062]** Mit dem Druckabfall in Verbindung steht die Scherspannung, welche die Blutelemente erfahren. Rote Zellen haben die Fähigkeit, sich unter dem Einfluss von Scherspannungen zu deformieren. Bei niedrigen Spannungen (physiologisch) ist diese Deformation reversibel.

**[0063]** Zusätzlich ist ein Bruchteil der roten Zellpopulation zerbrechlich und fragmentiert selbst bei Patienten mit "gesunden" Zellpopulationen bei niedriger Scherspannung. Während der Körper mit dem Zerreißen und der Fragmentierung von kleinen Zahlen roter Blutzellen klar kommt, ist es wahrscheinlich, dass massive rote Blutzellbeschädigung klinisch problematisch ist. Die Effekte der Scherspannungen, sowohl der Intensität als auch der Dauer, auf die bildenden Blutpartikel und die Hämostase-Mechanismen müssen berücksichtigt werden. Von hauptsächlicher Wichtigkeit sind die Effekte auf die roten Blutzellen und die Plättchen.

**[0064]** Scherspannungen können eine Zerstörung von roten Zellen verursachen, die bei Patienten mit Störungen der roten Zellen, wie etwa Sichelzellenanämie, betonter ist. Hämolyse kann zu Anämie führen, welche den Sauerstofftransport im Körper beeinträchtigen kann und in extremen Fällen Schäden an den Nieren verursachen kann, allerdings ist dies unter Berücksichtigung der relativ kurzen Dauer des Ausbringens von vaskulären Filtern unwahrscheinlich.

**[0065]** Wichtiger ist jedoch, dass eine Scherspannung auch eine Beschädigung an den Plättchen selbst verursacht. Plättchen spielen eine Schlüsselrolle bei der Hämostase und helfen beim Dirigieren der komplexen Ereigniskaskade, die zur Blutgerinnungselbstbildung führt. Die Beschädigung der Plättchen verursacht, dass Kommunikationschemikalien freigesetzt werden und diese "aktivieren" andere Plättchen in der Umgebung. Nach Aktivierung schwellen die Plättchen an und ihre Oberflächen werden klebrig und dies veranlasst sie, zu aggregieren und auf verfügbaren Oberflächen einen "Klumpen" zu bilden. Die freigesetzten Chemikalien ziehen andere Plättchen im Bereich an und aktivieren sie, so dass der Klumpen an Größe wächst. Fibröse Proteine werden auch erzeugt und zusammen wird ein Blutklumpen (Thrombus) gebildet. Abhängig von seiner Größe und Position kann der Thrombus einige der Löcher in einem vaskulären Filter verstopfen. Es ist auch möglich, dass sich der Thrombus löst, insbesondere beim Entfernen der Vorrichtung, und frei stromabwärts weg fließt, um einen Embolus zu werden. Sollte der Embolus groß genug sein, um in einem engen Arteriengefäß weiter längs des Systems gefangen zu wer-

den, würde der Fluss in diesem Gefäß kompromittiert und dies könnte direkt zu einem Schlag führen. Eine Plättchenaggregation tritt am effektivsten in stagnierenden und rezirkulierenden Flussbereichen auf.

**[0066]** Es ist auch bekannt, dass aktivierte Plättchen fremde Körper im Blut, wie etwa intravaskuläre Katheter, bedecken können. Die Fremdmaterialoberfläche wird dann klebrig und damit ein Ort für weitere Aggregation. Dies wiederum könnte die Lokalgeometrie der Vorrichtung und die lokalen Flusseigenschaften beeinträchtigen.

**[0067]** Eine Scherung kann wie folgt ausgedrückt werden:

$$\text{Wandscherspannung: } \tau = 4\mu Q/\pi R^3$$

wobei  $\mu$  die Blutviskosität ist  
 $Q$  die Massenflussrate ist  
 $R$  der Gefäßradius ist.

**[0068]** In [Fig. 18](#) zeigen wir die Beziehung unter spezifischen Flussbedingungen in einem gegebenen Gefäßdurchmesser. Diese Graphik nimmt einen Newtonschen Fluss an, eine gleiche Flussrate durch jedes Loch, eine Flussrate von 270 ml/min und ein 4 mm Blutgefäß.

**[0069]** Die Beziehung zeigt, dass bei sinkender Lochgröße die erforderliche Anzahl von Löchern signifikant ansteigt.

**[0070]** Diese Repräsentation der Scherung ist eine gute allgemeine Repräsentation, jedoch können lokale Bedingungen an den Filterporen einen signifikanten Einfluss auf die Scherung bei kleinen Irregularitäten aufweisen, welche die Möglichkeit erzeugen, dass die Scherniveaus um eine Größenordnung ansteigen. Der Ort der maximalen Scherspannung ist an den Kanten der Filterlöcher auf ihrer Stromabwärtsseite. Das Filterelement der Erfindung weist lokale Radii und die Filtereingangs- und -ausgangslöcher auf, um die Scherspannungsniveaus zu minimieren. Löcher können unter Verwendung mechanischer Bohrer oder Laserschneiden gebohrt werden. Jedoch können diese Verfahren zwar dimensional wiederholbare Löcher herstellen, beeinträchtigen jedoch die Oberflächenbedingungen, die nicht für Filtration kleiner Gefäße geeignet sind. Jedes Ausfransen von Kanten aufgrund des mechanischen Schneidens verursacht sicherlich Flussunterbrechungen und bildet Orte für eine Plättchenaggregation. In ähnlicher Weise führt ein Laserschneiden aufgrund einer lokal intensiven Erhitzung und Verdampfung des Substrats zu einem Pitting, zu Oberflächeneinschlüssen, rauen Kanten und Oberflächenmängeln.

**[0071]** In der Erfindung werden die Löcher nachbearbeitet, um die Oberflächen zu modifizieren und die

Kanten abzurunden. Eine bevorzugte Ausführungsform des Filterelements wird unter Verwendung eines mittelgradigen Polyurethans, wie etwa etwa Chronoflex™, das von Cardiotech Inc. geliefert wird, hergestellt. Die Filterlöcher werden durch Lösungsmittelpolieren unter Verwendung von Aceton oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel nachbearbeitet.

**[0072]** Insbesondere unter Bezugnahme auf [Fig. 17\(a\)](#) wird ein Abschnitt eines polymeren Filterkörpers mit einer Anzahl von herausgearbeiteten Auslasslöchern **119** illustriert. Nach Lösungsmittelpolieren werden die Löcher oberflächenbehandelt, was abgerundete Einlass- und Auslassbereiche bereitstellt.

**[0073]** Das Lösungsmittelpolieren der Membran wird durch Erweichen des Materials in den Oberflächenschichten der Membran erzielt, so dass ein lokaler Rückflussprozess ermöglicht wird. Dieser Rückfluss wird unter Verwendung einer von zwei Klassen von Lösungsmitteln erzielt.

- Lösungsmittel, welche die Fähigkeit haben, das Polymer zu lösen.
- Lösungsmittel, welche die Fähigkeit haben, das Polymer aufzuquellen.

**[0074]** Der Prozess für die erste Klasse Lösungsmittel involviert das Exponieren der Membran gegenüber einer begrenzten Menge des Lösungsmittels. Dies wird durch Eintauchen der Membran in das Lösungsmittel für eine kurze Zeit oder Exponieren der Membran gegenüber konzentrierten Dämpfen des Lösungsmittels für eine Zeit erzielt. Das Lösungsmittel wird in die Oberflächenschichten absorbiert und sie werden solubilisiert. Die solubilisierten Oberflächenschichten verhalten sich wie eine viskose Flüssigkeit und nehmen die Konfigurationen niedrigster Oberflächenenergie ein. Die niedrigste Energiekonfiguration für eine Flüssigkeit ist eine Kugel. Die scharfen Kanten und Ecken werden durch die Solubilisierung der Oberfläche abgerundet. Das Lösungsmittel wird getrocknet, um eine glatte Lösungsmittel-polierete Oberfläche freizugeben.

**[0075]** Aufquellende Lösungsmittel arbeiten etwas anders dahingehend, dass sie das Material nicht lösen können. Jedoch erlaubt ihre Fähigkeit, das Material aufzuquellen, das Auftreten ähnlicher Aufschmelzprozesse. Der Schlüsselunterschied besteht darin, dass die Membran für einen längeren Zeitraum in das Lösungsmittel eingetaucht wird, vorzugsweise über 30 min. Der Lösungsmittelaufquellprozess ist am effektivsten, wenn das Membranmaterial ein Zweiphasenpolymer ist, wie etwa ein Polyurethan oder ein PEBAX, da das Lösungsmittel so ausgewählt werden kann, dass es zu jeder der Phasen passt.

**[0076]** Lösungsmittel lösen Polymere, wenn ihre

Löslichkeitsparameter ähnlich sind. Lösungsmittel schwellen ein Polymer, wenn ihre Löslichkeitsparameter etwas unterschiedlich sind. Vorzugsweise quillt ein Quelllösungsmittel das Material um weniger als 30 %. Oberhalb dieses Niveaus sollte das Lösungsmittel als ein lösendes Lösungsmittel angesehen werden.

**[0077]** Nachdem die lokalen Scherspannungen wie oben beschrieben vermindert worden sind, ist es wünschenswert, die Neigung aktivierter Plättchen zu minimieren, am Filtersubstrat anzuhafte. Die bevorzugtere Ausführungsform des Filters ist eines, bei der die polierte Polymeroberfläche mit einer Beschichtung auf dem Substrat kombiniert wird.

**[0078]** Das Aufquellen der Polymermatrix reduziert die Restspannungen, die sich während des Trocknens des beschichteten Kerns oder während Laserbearbeitung entwickeln können. Während des Laserprozesses ist das Material in unmittelbarer Umgebung des gelaserten Loches einer Hitze ausgesetzt gewesen. Diese Hitze zerreißt Segmentkristallite, und diese reformieren zu metastabilen Strukturen niedrigerer Ordnung oder werden komplett in der weichen Phase gelöst. Die Hitze induziert die weichen Segmente auch dazu, zu kontrahieren, jedoch erlegt die Rearrangierung der harten Segmente der Wiedergewinnung der weichen Segmente in einem Gleichgewichts-(entspannten) Zustand neue Restriktionen auf. Somit hat sich beim Entfernen der Hitzequelle (Laser) die Morphologie des Blockpolymers in dem Sinne verändert, dass die neuen Konfigurationen der harten Segmente und weichen Segmente eingefroren sind. Nach dem Lasern haben die Löcher scharfe und wohldefinierte Geometrien. Nach Exposition des beschichteten Materials gegenüber einem Lösungsmittel wickelt das Lösungsmittel die weichen Segmentketten auf und dissoziiert niedrig geordnete harte Segmente, die in der Weichsegmentphase gelöst sind, so dass beim Entfernen des Lösungsmittels die Polymermatrix in einem entspannteren Zustand trocknet. Dabei werden die scharfen, wohldefinierten Wände der gelaserten Löcher in einen konturierteren entspannten Zustand umgewandelt.

**[0079]** Solch einsetzbare Lösungsmittel für diesen Einsatz sind, aber nicht beschränkt auf, 2-Propanon, Methyläthylketon oder Trichlorethylen.

**[0080]** Die Lösungsmiteleigenschaften werden bei Raumtemperatur wie folgt beschrieben:

- Das Lösungsmittel ist organisch, farblos und liegt in flüssigem Zustand vor.
- Der Gesamtlöslichkeitsparameter des Lösungsmittels wird zwischen 16 und 26 Mpa<sup>0.5</sup> angesetzt.
- Das Lösungsmittel ist polar und auch zu Wasserstoffbindungsinteraktionen fähig.
- Beim Unterteilen des Gesamtlöslichkeitsparameters des Lösungsmittels in Dispersions-, polare

und Wasserstoff-bindende Komponenten wird der Wasserstoffbindewert (in seiner eigenen Lösung) zwischen  $3 \text{ Mpa}^{0,5}$  bis  $8,5 \text{ Mpa}^{0,5}$  angesetzt.

- Das Lösungsmittel ist in Wasser unbegrenzt löslich.
- Das Lösungsmittel ist aprotisch (Protonenakzeptor) gegenüber der Ausbildung von Wasserstoffbindungen zwischen ihm und dem Polymer.

**[0081]** Wir haben herausgefunden, dass der optimale Durchschnittsdurchmesser der Auslasslöcher in der Polymermembran von 100 bis 200  $\mu\text{m}$  beträgt, idealerweise ungefähr 150  $\mu\text{m}$ . Die Anzahl von Löchern im distalen Bereich **213** ist von 200 bis 500, idealerweise etwa 300. Die Lochgröße und Anzahl von Löchern minimiert die Scherpegel durch Vermindern von lokalisierten Flussraten. So haben wir herausgefunden, dass die Scherung unter 800, vorzugsweise unter 500 und idealerweise unter 200 Pa bei einer Blutflussrate von bis zu 270 ml/min in einem 4 mm-Blutgefäß gehalten werden kann. Idealerweise sind die Löcher kreisförmige Löcher.

**[0082]** Wir haben herausgefunden, dass durch Halten der Blutscherung unter 800, vorzugsweise unter 500 und idealerweise unter 200 Pa, der Filter eine geeignete Hämodynamik bereitstellt, um Turbulenz und unangemessene Scherspannung auf native Arterien und Venen zu minimieren. Die Beschädigung am fließenden Blut, wie etwa Hämolyse, welche die Zerstörung von roten Blutzellen durch Zerreißen der Zellhüllen und Freisetzung von enthaltenem Hämoglobin involviert, wird vermieden. Die Auslasslochgröße und Anzahl von Löchern wird optimiert, um Embolienmaterial abzufangen, dem Embolienmaterial zu gestatten, im Filterkörper eingefangen zu werden, und durch eine Zufuhrvorrichtung, wie etwa einen Zufuhrkatheter, unter Kollabieren des Filterkörpers entnommen zu werden.

**[0083]** Die Scherung von rotem Blut und die Beschädigung an den Plättchen während der Filtration ist ein Problem, das in extrakorporalen Kreisläufen leicht durch Bereitstellen großer Filterflächen mit entsprechend niedrigen Flussraten durch einzelne Poren, die so auf Flussraten eingestellt werden, dass die Scherung in Bereichen gehalten wird, die unter bekannten Schwellenwerten von klinischer Relevanz liegen, gelöst wird.

**[0084]** Da die Scherspannung in inverser Proportion zur dritten Potenz des Radius wächst, stellen kleine Blutgefäße jedoch keinen Raum bereit, in dem Scherpegel durch Vermindern lokalisierter Flussraten eingestellt werden können. Für Flussraten bis zu 270 ml/min in einem 4 mm-Blutgefäß haben wir gefunden, dass wir die Scherung auf Pegeln unterhalb 200 Pa mit 150  $\mu\text{m}$  Löchern halten können.

**[0085]** Wir haben auch herausgefunden, dass die

Porosität des distalen Endes der Filtermembran und die Anordnung der Auslasslöcher zum Optimieren des Abfangens von Embolienmaterial wichtig ist, ohne dass die Blutschercharakteristika und die Materialeigenschaften des Filterkörpers nachteilig beeinträchtigt werden, was ihnen gestattet, für die Zufuhr kollabiert, zum Ausbringen expandiert und zur Bergung kollabiert zu werden.

**[0086]** Insbesondere unter Bezugnahme auf die [Fig. 7](#), [Fig. 8](#) und besonders [Fig. 14\(a\)](#) bis [Fig. 14\(e\)](#) haben wir gefunden, dass die Gesamtporosität des Filterelementes vorzugsweise zwischen 5 % und 40 % und idealerweise zwischen 8 % und 21 % beträgt. Die quer laufenden Querschnittsflächen des Filterkörpers bei längs voneinander beabstandeten Orten des distalen Bereichs sind im wesentlichen dieselben. Als am wichtigsten haben wir gefunden, dass die Porosität des distalen Bereichs des Filterkörpers zum distalen Ende hin abnehmen sollte. Anordnungen von distalen Löchern **119** für verschiedene Filterdurchmesser sind in den [Fig. 14\(a\)](#) bis [Fig. 14\(e\)](#) gezeigt. [Fig. 14\(a\)](#) zeigt eine Anordnung für ein 6 mm-Filter, [Fig. 14\(b\)](#) für ein 4 mm-Filter, [Fig. 14\(c\)](#) für ein 4,5 mm-Filter, [Fig. 14\(d\)](#) für ein 5 mm-Filter und [Fig. 14\(e\)](#) für ein 5,5 mm-Filter. Die Anzahl von Auslasslöchern **119** steigt auch zur äußeren Kante des distalen Bereichs des Filterkörpers hin an.

**[0087]** Zusätzlich haben wir gefunden, dass für das optimale Einfangen von Embolienmaterial, während die Bergung des Filters mit eingefangenen Embolienmaterial in einem Entnahmekatheter erleichtert wird, der distale Bereich des Filterelementes einen Blindabschnitt **130** angrenzend am distalen Ende des Filterelementes enthält. Idealerweise erstreckt sich der Blindabschnitt **130** in Längsrichtung um zumindest 5 % und vorzugsweise zumindest 30 % der Länge des distalen Bereichs.

**[0088]** Um den Umriss des Filterkörpers zu vermindern, haben wir die Dicke der Filtermembran signifikant auf typischerweise im Bereich von 25  $\mu\text{m}$  vermindert. Diese Dickenverminderung bedeutet jedoch, dass die verwendete Membran eine relativ hohe Steifheit haben muss, um eine vergleichbare Festigkeit zu erreichen. Jedoch haben wir gefunden, dass solch ein Anwachsen der Steifheit zu einer schlechten Gedächtnisleistung führt und daher unerwünscht ist.

**[0089]** Wir haben überraschenderweise herausgefunden, dass durch Bereitstellen eines Filterkörpers mit einer Laminatkonstruktion, bei der eine Membran mit einer Beschichtung bis zu einer Dicke bis zu etwa 5 % bis 40 % der Dicke der Membran beschichtet ist, wir in der Lage waren, einen Filterkörper bereitzustellen, der einen kleinen Umriss aufweist, aber gute Gedächtnischarakteristika aufweist.



**[0090]** Insbesondere haben wir herausgefunden, dass hydrophile Beschichtungen und Hydrogele hoch geeignete Beschichtungen sind, da sie eine ähnliche Oberfläche wie die endotheliale Auskleidung eines Blutgefäßes haben und vom Körperimmunsystem nicht als fremd wahrgenommen werden. Dies führt zumindest zu einer Reduktion und in einigen Fällen im wesentlichen zu einer Elimination der Plättchenanhaftung und des Fibrinaufbaus, welche andernfalls den Filter verstopfen und/oder einen gefährlichen Thrombus erzeugen können. Die Beschichtung stellt auch eine Oberfläche relativ niedriger Reibung zwischen dem Filterkörper und der empfindlichen endothelialen Auskleidung einer Gefäßwand bereit und minimiert damit das Trauma und die Verletzung an der Gefäßwand, die durch das Ausbringen des Filterkörpers in die Vaskulatur verursacht werden.

**[0091]** Ein Hydrogel absorbiert Wasser, was sein Volumen aufquellen lässt. Das Aufquellen des Hydrogels übt eine Expansionskraft auf die Membran aus, was dabei hilft, sie in ihre wiedergewonnene oder entfaltete Form zu ziehen.

**[0092]** Eine Beschichtung, die sich bei Kontakt mit Blut ausdehnt, übt eine Expansionskraft auf die Membran aus, was ihr hilft, sie in ihre wiedergewonnene oder entfaltete Form zu ziehen.

**[0093]** Eine Beschichtung, die expandiert, wenn sie Körpertemperatur ausgesetzt wird, übt eine Expansionskraft auf die Membran aus, was hilft, sie in ihre wiedergewonnene oder entfaltete Form zu ziehen.

**[0094]** Hydrophile Beschichtungen können anhand ihrer Molekularstruktur klassifiziert werden:

- Lineare hydrophile Polymere können sich in Wasser lösen oder darin dispergiert werden
- Quervernetzte hydrophile Polymere, die Hydrogele beinhalten, können aufquellen und Wasser aufnehmen.

**[0095]** Hydrophile Beschichtungen können auch synthetisch oder natürlich sein. Synthetische hydrophile Polymere beinhalten die folgenden:

- Poly(2-hydroxyethylmethacrylat) – (PHEMA)
- Poly(vinylalcohol) – (PVA)
- Poly(ethylenoxid) – (PEO)
- Poly(carbonsäuren), einschließlich:
- Poly(acrylsäure) – (PAA)
- Poly(methacrylsäure) – (PMAA)
- Poly(N-vinyl-2-pyrrolidon) – (PNVP)
- Poly(sulfonsäuren), Poly(acrylonitril), Poly(acrylamide)

**[0096]** Natürliche Hydrophile beinhalten:

- Celluloseether
- Kollagen
- Carrageen

**[0097]** Kommerziell erhältliche hydrophile Beschichtungen, die zum Beschichten von Filtermembran geeignet sind, beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf, die folgenden:

- Aquamer (Sky Polymers Inc.)
- Phosphorylcholine (PC) (Biocompatibles Ltd.)
- Surmodics (Surmodics Inc. BSI)
- Hydak (Biocoat Inc.)
- Hydomer (Hydormer Inc.)

**[0098]** Wie gesagt, sind Hydrogele quervernetzte hydrophile Moleküle. Die molekulare Beweglichkeit von Hydrogelen ist konstant und ausgedehnt, was zu einer endlosen Molekularbewegung führt, die zur Eigenschaft der Biokompatibilität durch Inhibieren einer Proteinabsorption beiträgt.

**[0099]** Das Ausmaß, in dem ein Hydrogel Eigenschaften der Biokompatibilität, Benetzbarkeit und Schmierfähigkeit verleiht, ist direkt mit der Menge von Wasser verbunden, die es in seine molekulare Matrix absorbiert, was als "Quellgrad" bezeichnet wird.

$$W = [(W_{sw} - W_o)/W_{sw}] \times 100$$

wobei  $W_{sw}$  = Gewicht des aufgequollenen Gels  
 $W_o$  = Gewicht des trockenen Gels

$$\text{Wasseraufnahme} = U = [(W_{sw} - W_o)/W_{sw}] \times 100$$

**[0100]** Ein typisches Hydrogel absorbiert bis zu 20 % seines Trockengewichts an Wasser. Superabsorbens-Hydrogele absorbieren bis zu 2.000 % ihres Trockengewichts an Wasser.

**[0101]** Die Hydrogelfestigkeit ist direkt mit der Quervernetzungsdichte ( $\mu\text{m}$ ) und dem Molekulargewicht zwischen Querverbindungen ( $M_c$ ) verbunden.

**[0102]** Hydrophile Beschichtungen können typischerweise durch Eintauchen, Besprühen und/oder Aufbürsten aufgebracht werden. Die Beschichtungen können auch durch Lösung oder durch kolloidale Dispersion aufgebracht werden.

**[0103]** Die zu beschichtende Membranoberfläche kann durch Reinigen mit einem Lösungsmittel und/oder Ultraschallreinigung vorbereitet werden. Auch ein Plasma oder eine Korona-Entladung können verwendet werden, um die Oberflächenenergie zu vergrößern und damit eine bessere Anhaftung bereitzustellen.

**[0104]** Alternativen zu Hydrophilen beinhalten Fluoropolymer niedriger Reibung, d.h. PTFE&FEP-Beschichtungen, die chemisch inert sind und einen niedrigen Reibungskoeffizienten aufweisen, was ebenfalls dabei hilft, die Adhäsion von Plättchen zu verhindern.

**[0105]** Andere Beschichtungen, die sich darauf stützen, chemisch inert zu sein, beinhalten:

- Poly-para-Xylylol (Paralene N, C & D), hergestellt von Novatron Limited
- Diamant-artiger Kohlenstoff
- Tetrakohlenstoff (Medisyn Technologies Ltd.)

**[0106]** Sowohl Diamant-artiger Kohlenstoff als auch Tetrakohlenstoff stellen auch sehr dünne harte Oberflächenschichten bereit, was dabei hilft, den dynamischen Reibungskoeffizienten für Elastomere zu vermindern.

**[0107]** Die Beschichtung kann typischerweise durch Tauchen, Besprühen und/oder Brüsten aufgebracht werden. Die Beschichtungen können auch durch Lösung oder kolloidale Dispersion aufgebracht werden.

**[0108]** Typischerweise wird, um ein Filter gemäß der Erfindung herzustellen, zuerst eine Polymerfiltermembran durch Erarbeiten eines Kerns gewünschter Form aus einem inerten Material, wie etwa Perspex, hergestellt. Der Perspexkern wird dann in eine Lösung eines Polymermaterials eingetaucht, wie oben beschrieben. Alternativ wird die Membran durch Blasformen hergestellt. Dann werden Löcher in den getauchten Kern lasergebrannt. Der Perspexkern wird durch Auflösen in Aceton entfernt. Restaceton wird mit Wasser abgewaschen.

**[0109]** Ein Filterrahmen aus goldplattiertem Nitinol wird auf einen Filterträger in Form eines Polyimidrohrs montiert. Die Filtermembran wird dann über den Filterträggerahmen geschoben, um eine unbeschichtete Filterbaugruppe bereitzustellen.

**[0110]** Die Filterbaugruppe wird in ein Lösungsmittel, wie Propan-2-ol getaucht, um die Baugruppe zu reinigen. Die gereinigte Baugruppe wird dann in eine Lösung eines Beschichtungsmaterials getaucht. Es wird ein Vakuum angelegt, um überschüssiges Beschichtungsmaterial vor dem Trocknen in einem Ofen zu entfernen. Das Beschichtungsmaterial besteht typischerweise aus Aquamer in einer Wasser/Ethanol-Lösung. Die Dicke der Beschichtung beträgt typischerweise 2 bis 10 µm.

**[0111]** Vorzugsweise enthält der Filterkörper Bereiche variierender Steifheit und Durometerhärte. Die Änderung der Filtersteifheit längs ihrer Geometrie kann durch Variieren der Materialeigenschaften oder durch Modifikationen an der Dicke oder Geometrie der Membran erreicht werden. Die Änderung der Materialhärte wird durch Variieren der Materialeigenschaften erreicht. Das Polymermaterial kann eines der folgenden sein: Polyamide, Polyurethane, Polyester, ein Polyetherblockamid (PEBAX), Olefinelastomer, Styrolelastomer. Idealerweise hat der Filterkörper einen Durometer-Härtegrad zwischen 60D und 70A Shore-Härte.

**[0112]** Unter Bezugnahme auf [Fig. 19](#) ist ein Filterelement illustriert, das einen Filterkörper **2** gemäß der Erfindung umfasst. In diesem Fall weist der Filterkörper **2** einen proximalen Abschnitt **3** und einen distalen Abschnitt **4** auf, die durch einen Zwischenabschnitt **5** verbunden sind. Sowohl der proximale Abschnitt **3** als auch der distale Abschnitt **4** sind aus einem relativ steifen Grad aus Polyurethanmaterial hergestellt, was es ermöglicht, eine niedrige Wanddicke zu erzielen, wodurch vorteilhafterweise das Volumen des Filters minimiert wird, wenn es in seiner kollabierten Position ist, so dass es ein niedriges Querprofil aufweist, während es gleichzeitig adäquate Festigkeit bereitstellt. Der Zwischenabschnitt **5** ist aus einem weiche-lastischen Grad von Polyurethan mit guten Formgedächtnischarakteristika gemacht, was dem Filter dabei hilft, während der Verwendung des Filters die gewünschte expandierte Form zu bewahren. Dieser weiche Bereich gestattet es auch einer Filtergröße, sich einem Bereich von Gefäßgrößen anzupassen, wobei er an der Gefäßwand nahezu konform ist, um zu verhindern, dass Blut und Embolienmaterial den Filter umgeht.

**[0113]** Bei dem in [Fig. 19](#) illustrierten Filterkörper **2** ist der Körper im Querschnitt allgemein von gleichförmiger Dicke. Um jedoch jede gewünschte Variation in den Eigenschaften des Filterkörpers zu erreichen, kann die Dicke variabel sein, wie etwa bei dem in [Fig. 20](#) illustrierten Filterkörper **10**.

**[0114]** Unter Bezugnahme auf die [Fig. 21](#) bis [Fig. 25](#) können vom Filterkörper, der zumindest teilweise von einem Laminataufbau ist, alle benötigten Struktureigenschaften bereitgestellt werden. In der Illustration von [Fig. 21](#) sind der distale Abschnitt **4** und ein Teil des Zwischenabschnitts **5** von einem Zweischicht (**21**, **22**)-Aufbau.

**[0115]** Die Schichten **21**, **22** sind durch mechanische oder chemische Mittel aneinander angebracht, und die Löcher im distalen Abschnitt **4** sind durch Bohren durch die zwei Schichten **21**, **22** ausgebildet.

**[0116]** In der Illustration von [Fig. 22](#) ist der gesamte Filterkörper **30** von einem Dreischicht(**31**, **32**, **33**)-Aufbau. Die Schicht **31** ist eine strukturelle Schicht, die aus einem Material wie etwa Polyetherblockamid (PEBAX), Polyester, Polyethylen, Polyurethan, Terephthalat (PET) oder Nylon hergestellt ist. Die Schichten **32**, **33** sind Abdeckschichten, die aus einem Material, wie etwa einem hydrophilen, Hydrogel-, nicht-thrombogenen oder nicht-klebrigen Material hergestellt sind. Die Schichten **32**, **33** können aus gleichen oder unterschiedlichen Materialien bestehen. Auch die Löcher am distalen Ende **4** werden mit den Abdeckschichten **32**, **33** ausgekleidet.

**[0117]** Wenn die Abdeckschichten **32**, **33** aus verschiedenen Materialien sind, werden sie auf die

strukturelle Schicht **31** wie folgt aufgebracht. Ein vorübergehender Schutzfilm wird zuerst auf der äußersten Oberfläche von Schicht **31** aufgebracht. Dann wird die Abdeckschicht **33** auf die innerste Oberfläche von Schicht **31** aufgebracht, indem der von der Schicht **31** gebildete Körper in eine Beschichtungslösung eingetaucht wird. Überschüssige Beschichtungslösung wird abgesaugt und der Schutzfilm wird von der äußersten Oberfläche von Schicht **31** entfernt. Dann wird ein weiterer vorübergehender Schutzfilm auf die innerste Oberfläche von Schicht **33** aufgetragen. Der von den Schichten **31**, **33** gebildete Körper wird vollständig in eine Beschichtungslösung eingetaucht. Überschüssige Beschichtungslösung wird abgezogen und der Schutzfilm wird von der innersten Oberfläche von Schicht **33** entfernt.

[0118] Falls die Abdeckschichten **32**, **33** aus demselben Material bestehen, können beide Schichten **32**, **33** in einem Schritt ohne die Verwendung von Schutzfilmen auf die strukturelle Schicht **31** aufgebracht werden.

[0119] In der Illustration von [Fig. 23](#) ist der gesamte Filterkörper **45** von einem Dreischichtaufbau **46**, **47**, **48**. Die Schichten **46**, **47**, **48** sind strukturelle Schichten und die Schichten **47**, **48** bestehen aus demselben Material. Die Löcher am distalen Ende **4** werden ebenfalls mit den strukturellen Schichten **47**, **48** ausgekleidet.

[0120] In der Illustration von [Fig. 24](#) ist der gesamte Filterkörper **50** von einem Dreischichtaufbau **51**, **52**, **53**. Die Schichten **51**, **52**, **53** sind strukturelle Schichten und in dieser Ausführungsform sind die Schichten **52**, **53** aus unterschiedlichen Materialien.

[0121] In der Illustration von [Fig. 25](#) ist der gesamte Filterkörper **55** von einem Vierschichtaufbau **56**, **57**, **58**, **59**. Die Schichten **56**, **57** sind strukturelle Schichten und können aus demselben oder unterschiedlichen Materialien bestehen. Die Schichten **58**, **59** sind Abdeckschichten und können aus demselben oder unterschiedlichen Materialien bestehen. Die Löcher an dem distalen Ende **4** werden auch mit den Abdeckschichten **58**, **59** verkleidet.

[0122] Unter Bezugnahme auf [Fig. 26](#) ist ein anderes Filterelement **60** gemäß der Erfindung illustriert, das zu einem Teil des distalen Abschnitts des Filterelementes **2** von [Fig. 19](#) ähnlich ist. Es hat allerdings keine proximalen Gratelemente, was die Größe der Einlassöffnung maximiert.

[0123] [Fig. 27](#) illustriert ein Filterelement **61**, das ähnlich wie der distale Abschnitt **4** und Teil des Zwischenabschnitts **5** von Filterelement **20** von [Fig. 21](#) ist, und die Vorteile der zuvor beschriebenen Laminatstruktur aufweist, kombiniert mit der großen Einlassöffnung von [Fig. 26](#) und der variablen distalen

Geometrie von [Fig. 19](#) (was dem Filter ermöglicht, sich einem Bereich von Gefäßgrößen anzupassen).

[0124] [Fig. 28](#) illustriert ein weiteres Filterelement **65**, das einen Stützring **66** enthält, um den Zwischenabschnitt **5** für den vorrückenden Blutfluss offen zu halten. Der Stützring **66** kann orthogonal zur Richtung des Blutflusses oder unter einem Winkel geneigt angeordnet sein, wie in [Fig. 28](#) illustriert. Der Stützring **66** kann aus einem elastischen, superelastischen oder Formgedächtnismaterial bestehen und kann entweder fernbetätigt sein, um sich der Gefäßwand in einer orthogonalen oder nahezu orthogonalen Position anzunähern, oder im Umfang fixiert sein, so dass seine Neigung und Form durch den Durchmesser des Gefäßes kontrolliert werden.

[0125] Eine andere Schichtstruktur kann an jedem gewünschten Ort des Filterkörpers vorgesehen sein, um die benötigten Eigenschaften zu erzielen.

[0126] Nunmehr unter Bezugnahme auf [Fig. 29](#) wird ein anderes Filterelement gemäß der Erfindung gezeigt, das allgemein durch das Bezugszeichen **70** bezeichnet ist. Das Filterelement **70** weist einen Filterkörper **72** von allgemein ähnlichem Aufbau zum zuvor beschriebenen Filterelement auf, wobei der Körper einen proximalen Abschnitt **73** und einen distalen Abschnitt **74** aufweist, die durch einen Zwischenabschnitt **75** miteinander verbunden sind. In diesem Fall ist der distale Abschnitt **74** aus einem relativ harten Polyurethanmaterial, während der proximale Abschnitt **73** und der Zwischenabschnitt **75** aus einem Polyurethanmaterial eines weicheren Grads bestehen. Eine Anzahl von Längsrippen **76** sind um einen Umfang des Proximalabschnitts **73** herum vorgesehen. Vorteilhafterweise ermöglicht diese Konstruktion den engen Eingriff eines äußeren Umfangs des Proximalabschnitts **73** mit einer Gefäßwand, um das Risiko zu minimieren, dass Embolienmaterial das Filterelement **70** umgeht. Ein interner Trägerrahmen, wie oben beschrieben, drängt den Proximalabschnitt **73** auswärts, so dass er gegen die Wand des Blutgefäßes, in welches das Filterelement **70** bei Verwendung angebracht wird, expandiert und ihr eng entspricht.

[0127] Praktischerweise gestatten die Riffelungen oder Rippen **76** dem proximalen Abschnitt **73** des Filterelements **70**, einen breiteren Bereich von Gefäßgrößen einzunehmen, während ein guter Kontakt zwischen dem äußeren Umfang des proximalen Abschnitts **73** und der Gefäßwand erhalten bleibt und eine verbesserte Filterkörperintegrität bereitgestellt wird.

[0128] Unter Bezugnahme auf [Fig. 30](#) ist ein anderes Filterelement **82** gemäß der Erfindung illustriert. In diesem Fall sind Riffelungen für eine verbesserte Filterkörperintegrität vorgesehen.

**[0129]** Unter Bezugnahme auf [Fig. 31](#) ist ein anderes Filterelement **82** gemäß der Erfindung illustriert. In diesem Fall weist der Querschnitt des Filterelements **82** eine Blumenblattform mit einer Mehrzahl von sich längs erstreckenden Rippen **83** für eine verbesserte Aufbringung auf. Wie in Bezug auf [Fig. 29](#) erläutert, vergrößert der "blumenblattförmige" Querschnitt (wie bei Riffelungen) den Umfang des Filterkörpers, was es dem Körper ermöglicht, eng auf die Gefäßwand durch eine Stützstruktur in einem breiten Bereich von Gefäßgrößen aufgebracht zu werden.

**[0130]** Unter Bezugnahme auf [Fig. 32](#) wird ein anderes Filterelement **85** gemäß der Erfindung illustriert. In diesem Fall werden Schlitze **86** anstelle der Riffelungen oder der oben gezeigten "Blumenblattformen" vorgesehen. Die Schlitze **86** ermöglichen es dem Körper des Filters, zu einem Bereich von Gefäßdurchmessern zu passen, indem in Gefäßen kleinen Durchmessers überlappt und das Falten verhindert wird, oder dem Körper gestattet wird, mit der Hilfe einer Stützstruktur Gefäßen großen Durchmessers zu expandieren. In beiden Fällen wird der enge Eingriff des äußeren Umfangs mit der Gefäßwand ermöglicht, wodurch das Risiko vermindert wird, dass Embolienmaterial den Filter umgeht.

**[0131]** Unter Bezugnahme auf [Fig. 33](#) wird ein anderes Filterelement **88** gemäß der Erfindung illustriert. In diesem Fall sind Rippen **89** vorgesehen, um zu verhindern, dass sich Falten längs des Filterelements **88** in Längsrichtung bilden und auch um die Expansion des Filterelementes **88** zu gestatten.

**[0132]** Unter Bezugnahme auf [Fig. 34](#) wird ein weiteres Filterelement **90** gemäß der Erfindung illustriert, welches von ziehharmonikaartiger Form mit zwei sich umfänglich erstreckenden Rillen **91**, **92** ist. Die umfänglichen Rillen oder Rippen haben mehrere Vorteile. Sie tragen zur Integrität des Filterkörpers bei, wobei sie ihn dabei unterstützen, seine Form im Gefäß nach Ausbringung zu bewahren. Sie hemmen das Fortschreiten von Falten zwischen den Körpersegmenten verschiedenen Durchmessers, so dass ein Filter für einen Bereich von Gefäßgrößen entworfen werden kann. Sie ermöglichen es dem Filter, sich in der Länge auszudehnen, um sein effektives Volumen stark zu vergrößern, ohne zur Länge der ausgebrachten Vorrichtung bei Verwendung beizutragen. Dies ergibt den Vorteil einer sicheren Bergung großer Emboliebeladungen, wie unter Bezugnahme auf dehnbare Membranen unten stehend erläutert.

**[0133]** Unter Bezugnahme auf die [Fig. 35\(a\)](#) bis [Fig. 35\(d\)](#) wird ein weiteres Embolieschutzsystem gemäß der Erfindung illustriert, das ein Filterelement **94** gemäß der Erfindung inkorporiert, das ähnlich zum oben beschriebenen ist. Das Schutzsystem enthält einen Führungsdraht **95** und einen Entnahmekatheter **96**, der über den Führungsdraht vorgeschoben

wird, um den das eingefangene Embolienmaterial **97** enthaltenden Filter zu bergen. In diesem Fall enthält der Filterkörper eine Zwischen- **98** und eine distale **99** Membran, von denen eine oder beide dehnbar sind, um die Entnahme des aufgenommenen Embolienmaterials **97** zu ermöglichen. Das Dehnen der Membran während des Entnahmeverfahrens ist in den [Fig. 35\(b\)](#) bis [Fig. 35\(d\)](#) illustriert.

**[0134]** Die Verwendung einer solchen dehnbaren Filtermembran gestattet es, dass größere Volumina von aufgenommenem Embolienmaterial geborgen werden als es mit einer steiferen Membran möglich wäre. Dies ist möglich, weil, falls ein Filter durch Zurückziehen in oder durch einen Katheter eines gegebenen Innendurchmessers entnommen werden soll, das Maximalvolumen des Materials, das entnommen werden kann, direkt proportional zur Länge des Filters und dem Innendurchmesser des Katheters ist. Die dehnbare Membran gestattet es dem Filter, bei Entnahme in der Länge anzuwachsen, wodurch der für Rückhaltung von aufgenommenem Embolienmaterial verfügbare Raum anwächst. Dies ist besonders in einem Fall großer Volumina von aufgenommenem Embolienmaterial signifikant, dessen sichere Entnahme mit einer nicht dehnbaren Vorrichtung schwieriger ist.

**[0135]** Der dehnbare Abschnitt kann einen Teil oder den gesamten Filterkörper enthalten und muss nicht notwendigerweise den distalen Konus beinhalten. Der distale Konus, der die Auslassporen enthält, kann aus einem Nicht-Dehnmateriale gebildet sein, während der Zwischenfilterkörper dehnbar ist.

**[0136]** Dies hat den Vorteil der Filterausdehnung während der Entnahme, während das Problem einer Freisetzung von aufgenommenem Material durch Expandieren der distalen Poren verhindert wird.

**[0137]** Ein anderer Vorteil des dehnbaren Abschnittes ist, dass das Querprofil vermindert werden kann, da der Filter in einer gezogenen, eher als gestauchten oder gefalteten Konfiguration in die Zuführschale geladen werden kann. Dies verringert das Volumen von in irgendeinem gegebenen Querschnitt der beladenen Zuführschale enthaltenem Filtermaterial.

**[0138]** Zusätzlich kann die Verwendung eines dehnbaren Filtermaterials im Zwischenabschnitt auch vorteilhaft sein, indem ein Abschnitt des Filterkörpers vorgesehen ist, der umfänglich durch einen Trägerahmen expandiert werden kann, um die Wand in einem breiten Bereich von Gefäßgrößen aufzubringen.

**[0139]** Die Erfindung ist nicht auf die vorstehend beschriebenen Ausführungsformen beschränkt, die sowohl im Aufbau als auch im Detail variiert werden können.

**Patentansprüche**

1. Kollabierbares Filterelement für eine Transkatheter-Embolieschutzvorrichtung, wobei das Filterelement Folgendes umfasst:

einen kollabierbaren Filterkörper, der zwischen einer kollabiert gelagerten Position zur Bewegung durch ein Gefäßsystem und einer expandierten Position zum Erstrecken über ein Blutgefäß dergestalt beweglich ist, dass durch das Blutgefäß fließendes Blut durch das Filterelement abgegeben wird;

einen proximalen Einlassanteil des Filterkörpers mit einer oder mehreren Einlassöffnung(en), die so bemessen sind, um Blut und embolischem Material zu ermöglichen, in den Filterkörper einzudringen;

einen distalen Auslassanteil des Filterkörpers mit einer Vielzahl von Auslassöffnungen, die so bemessen sind, um den Durchfluss von Blut zu ermöglichen, aber um embolisches Material im Filterkörper zurückzuhalten;

den Filterkörper, der mindestens teilweise aus einer Laminatkonstruktion besteht, umfassend eine Membran, die mit einer Beschichtung beschichtet ist, die aus einem biokompatiblen Material besteht, das sich von dem der Membran unterscheidet, wobei die Dicke der Beschichtung von 4 % bis 40 % der Dicke der Membran zur Verbesserung der mechanischen Merkmale des Filterkörpers beträgt.

2. Filterelement nach Anspruch 1, worin die Dicke der Beschichtung von 4 % bis 30 % der Dicke der Membran beträgt.

3. Filterelement nach Anspruch 1 oder 2, worin die Dicke der Beschichtung ca. 20 % der Dicke der Membran beträgt.

4. Filter nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin die Membran aus einem Material besteht, das aus einem oder mehreren Polyether-Blockamid(en) (PEBAX), Polyester, Polyethylen, Polyurethan, Terephthalat, Nylon oder gegebenenfalls Copolymeren davon ausgewählt ist.

5. Filterelement nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin die Beschichtung mindestens teilweise aus einem Material besteht, das aus einem nicht thrombogenen Material und einem Fluoropolymermaterial ausgewählt ist.

6. Filterelement nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin die Beschichtung aus einem hydrophilen Material besteht.

7. Filterelement nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin die Beschichtung aus einem Hydrogel-Material besteht.

8. Filterelement nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin die Beschichtung einen physiolo-

gisch verträglichen Zusatzstoff einschließt.

9. Filterelement nach Anspruch 8, worin der Zusatzstoff einen therapeutischen Zusatzstoff darstellt.

10. Filterelement nach Anspruch 8 oder 9, worin der Zusatzstoff einen antithrombogenen Zusatzstoff darstellt.

11. Filterelement nach Anspruch 10, worin der antithrombogene Zusatzstoff Heparin darstellt.

12. Filterelement nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin der Filterkörper vor Applikation der Beschichtung oberflächenbehandelt wird.

13. Filterelement nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin der Filterkörper einen proximalen Körperabschnitt, einen distalen Körperabschnitt und einen intermediären Körperabschnitt umfasst, der den proximalen und den distalen Körperabschnitt miteinander verbindet, wobei einer oder mehrere der Körperabschnitte aus einer Laminatkonstruktion bestehen.

14. Filterelement nach Anspruch 13, worin die Körperabschnitte aus der gleichen Laminatkonstruktion bestehen.

15. Filterelement nach Anspruch 14, worin mindestens zwei der Körperabschnitte von unterschiedlicher Laminatkonstruktion sind.

16. Filterelement nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin der Filterkörper Regionen von verschiedener Härte und Steifheit aufweist.

17. Filterelement nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin der Filterkörper eine Durometer-Härte zwischen 60 Shore D und 70 Shore A aufweist.

18. Filterelement nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin der Filterkörper einen ersten relativ steifen Anteil und einen zweiten relativ weichen Anteil aufweist.

19. Filterelement nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin ein Anteil oder Abschnitt des Filterkörpers eine größere Wanddicke als die Wanddicke eines anderen Abschnitts oder Anteils aufweist.

20. Filterelement nach einem der Ansprüche 13 bis 15, worin der proximale Körperabschnitt eine gerippte Außenfläche aufweist.

21. Filterelement nach einem der Ansprüche 13 bis 15, worin eine Vielzahl von mit Zwischenraum angeordneten länglichen Rippen am proximalen Abschnitt bereitgestellt sind.

22. Filterelement nach einem der Ansprüche 13 bis 15, worin der proximale Körperabschnitt Riffelungen einschließt.

23. Filterelement nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin der Filterkörper ein Expansionsmittel zur Erleichterung der Bergung des eingefangenen embolischen Materials aufweist.

24. Filterelement nach Anspruch 23, worin mindestens der distale Anteil des Filterkörpers aus einem Membranmaterial besteht, das dehnbar ist.

25. Filterelement nach Anspruch 24, worin mindestens die Membran zur Erleichterung der Bergung aus der Vaskulatur in der Längsrichtung dehnbar ist.

26. Filterelement nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin der Filterkörper einen intermediären Anteil einschließt, der sich proximal vom distalen Anteil des intermediären Anteils erstreckt, der aus einem Membranmaterial besteht, das dehnbar ist.

27. Filterelement nach einem der vorangehenden Ansprüche, worin der Filterkörper eine Membran aus einem Memory-Material darstellt.

28. Filterelement nach Anspruch 27, worin die Membran aus dem polymeren Material besteht.

Es folgen 21 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

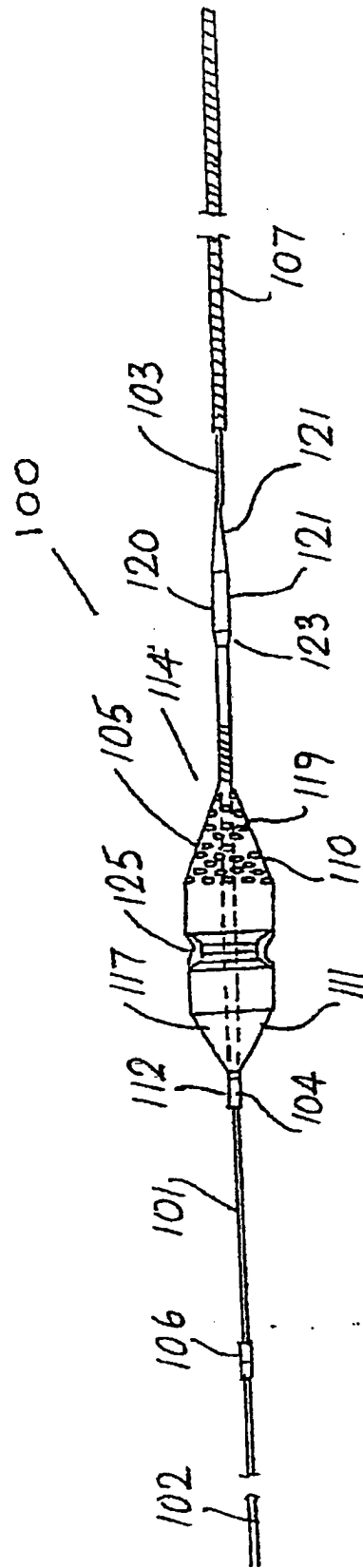


Fig.1

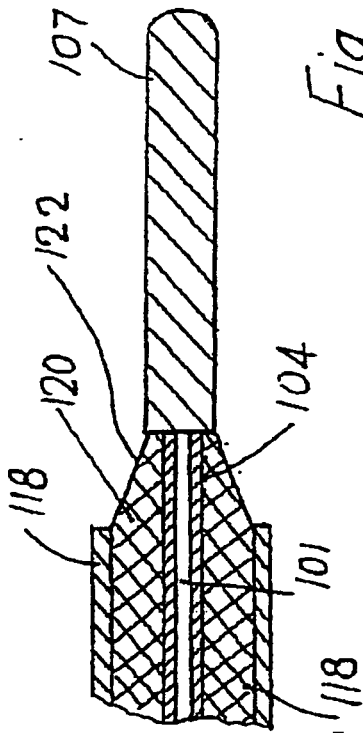


Fig. 3

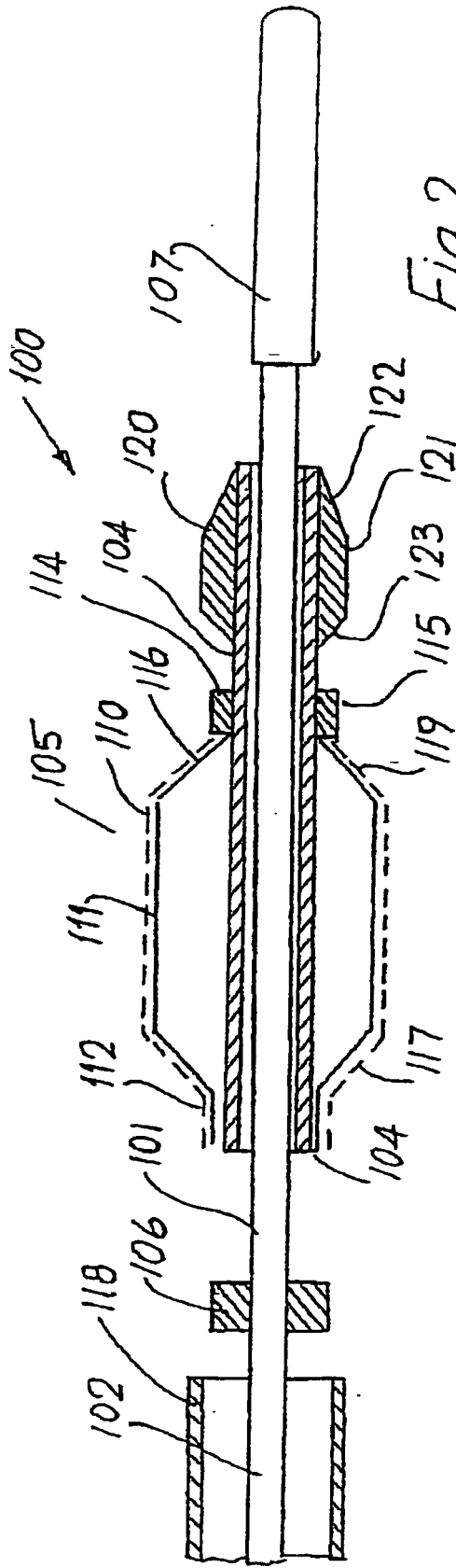
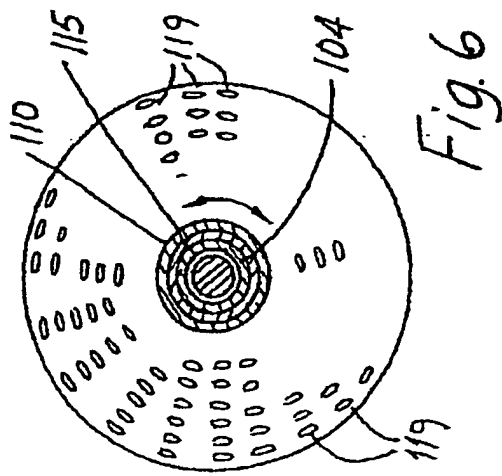
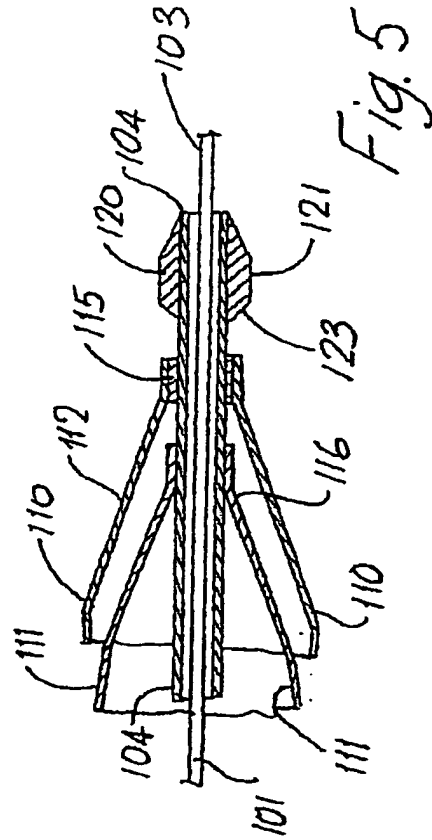
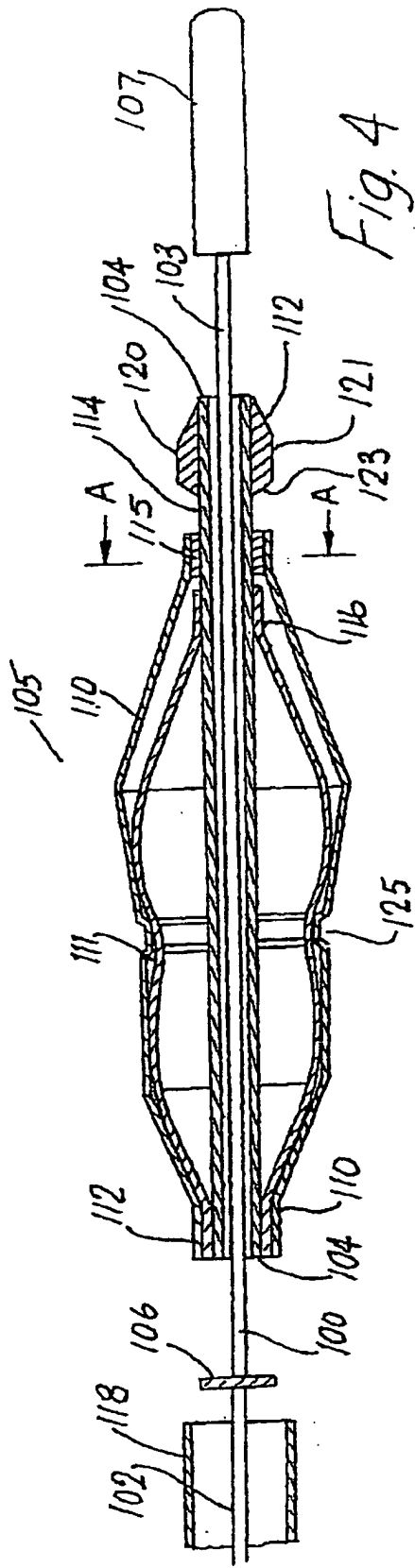
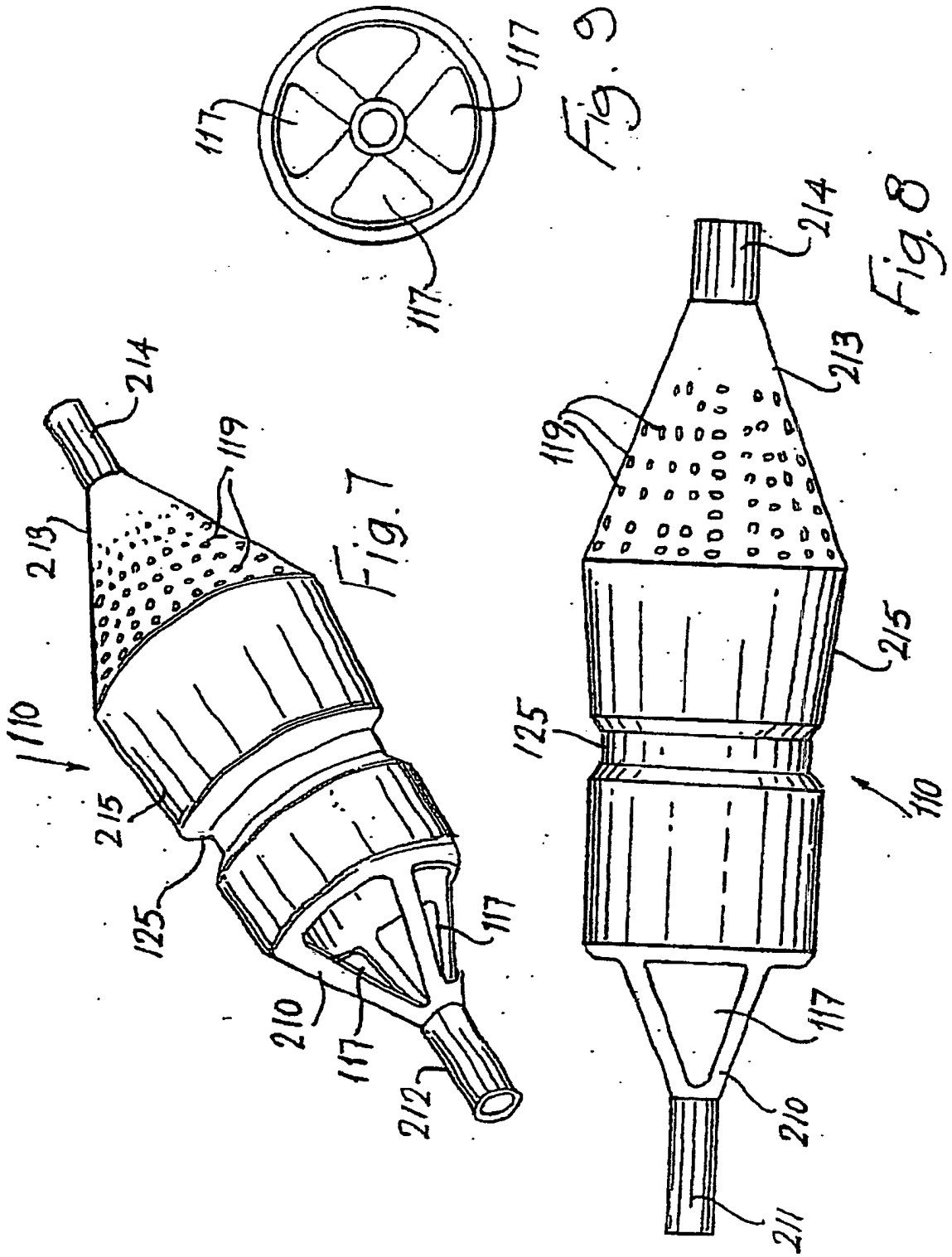
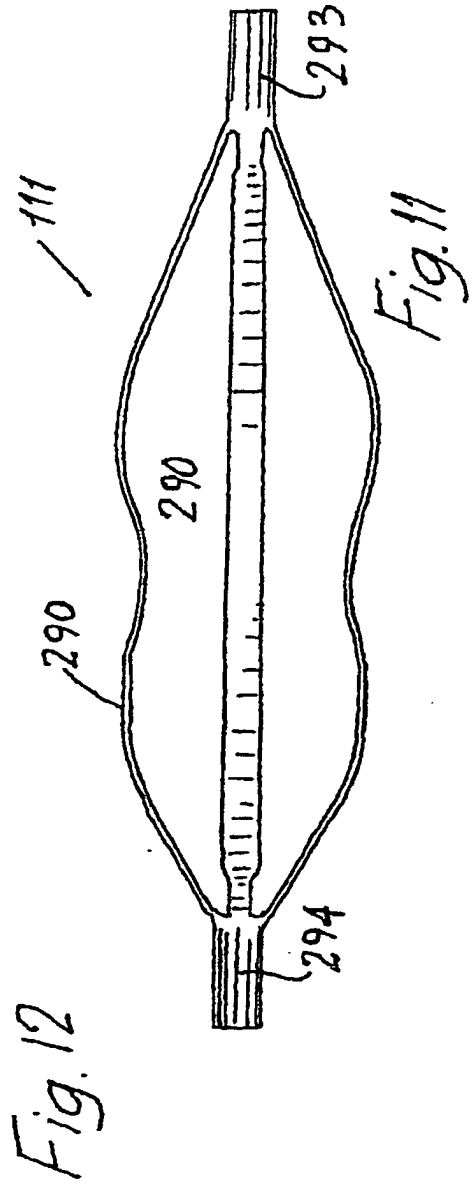
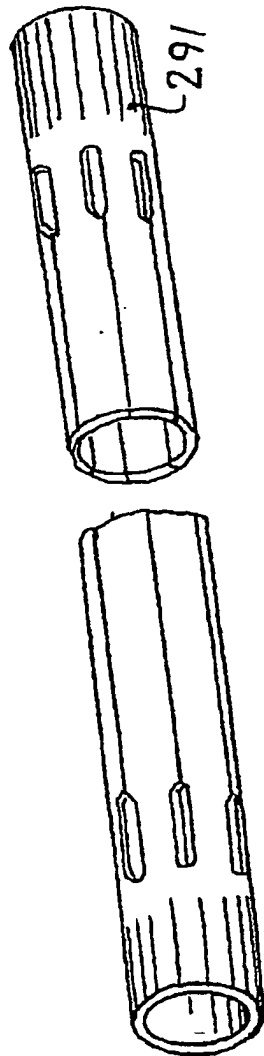
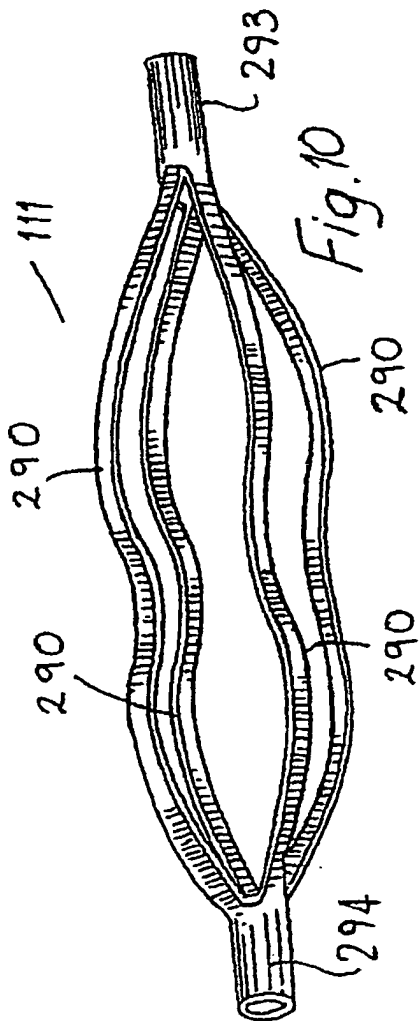


Fig. 2









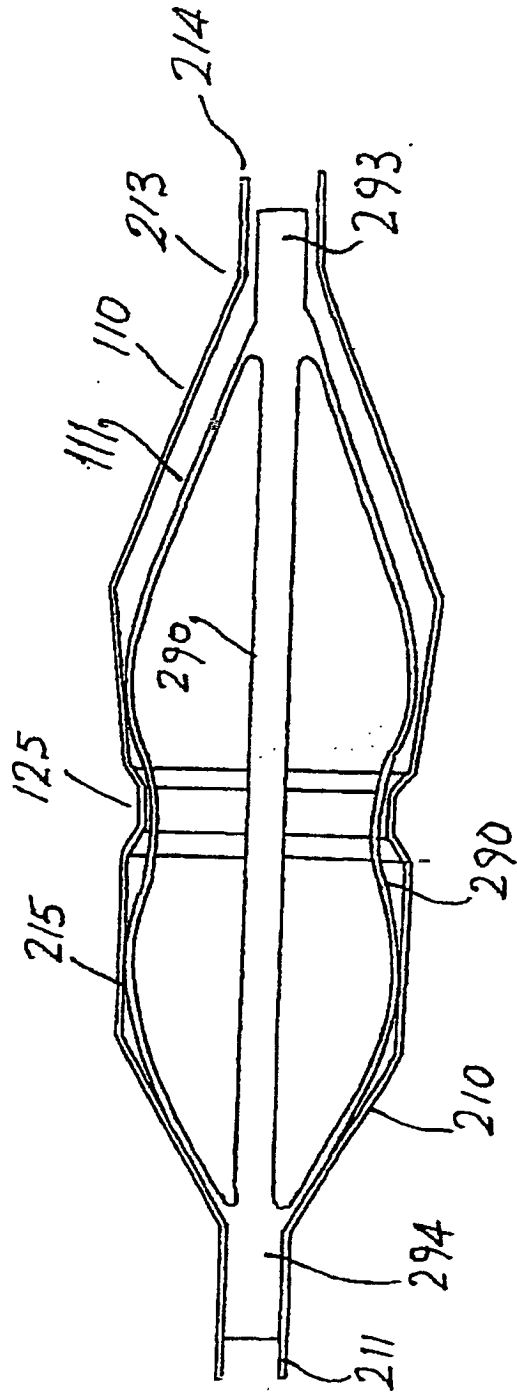
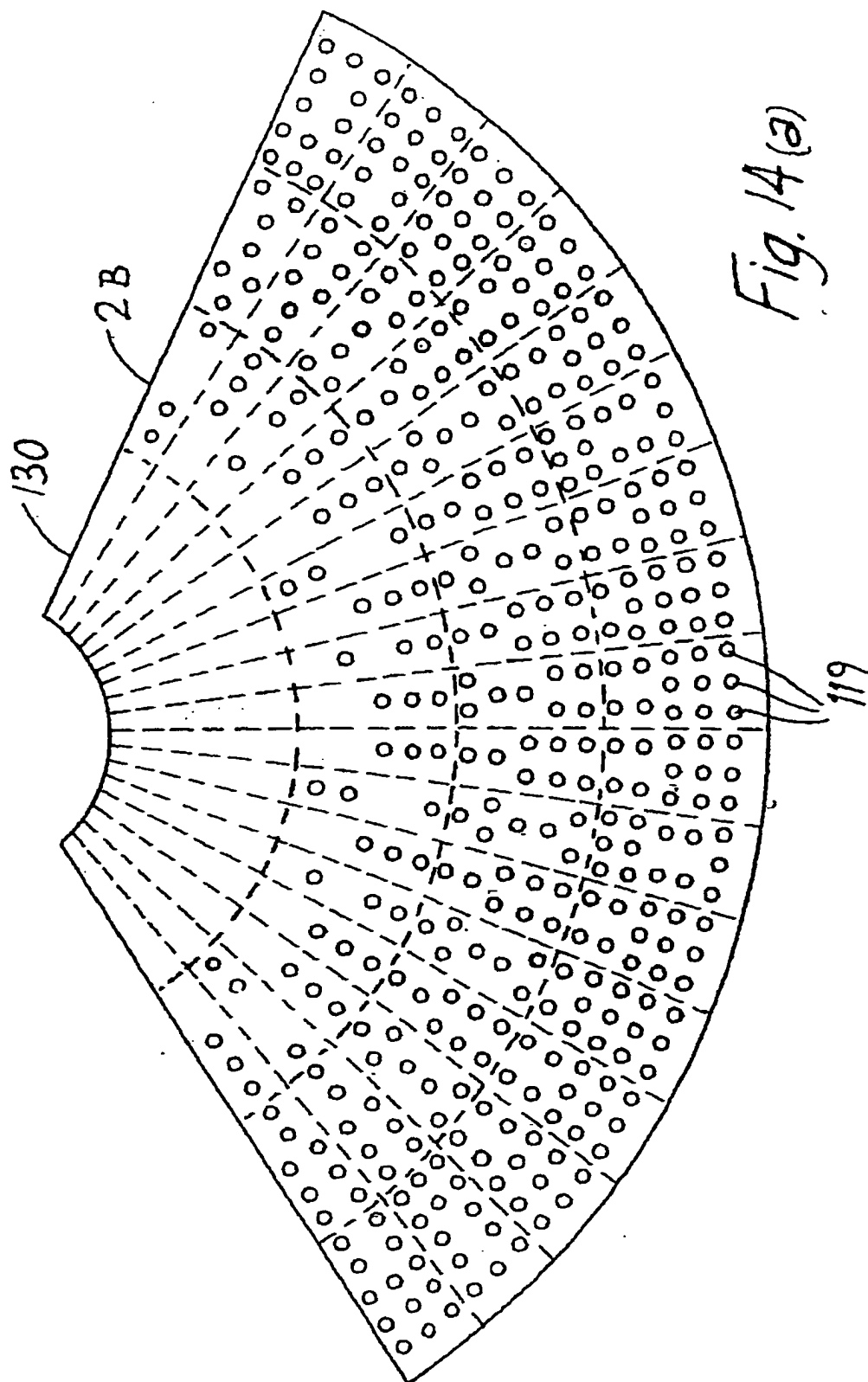


Fig. 13



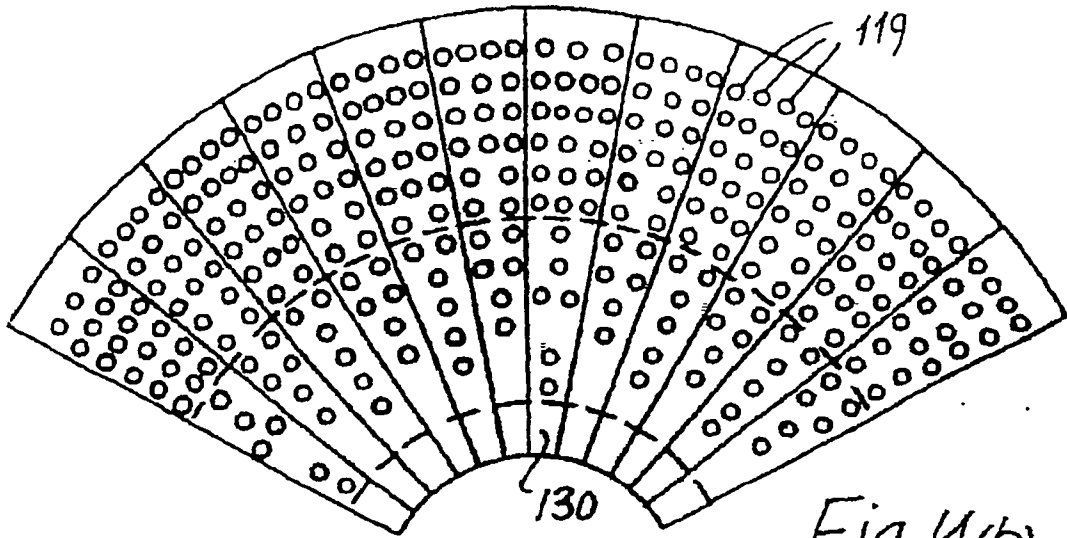


Fig. 14(b)

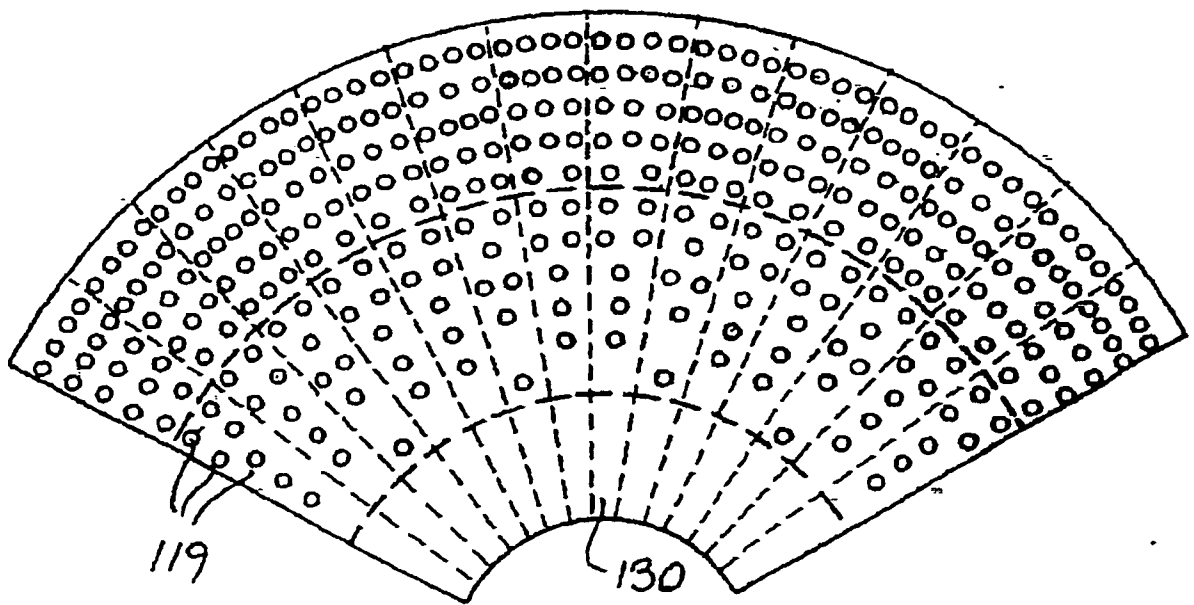


Fig. 14(c)

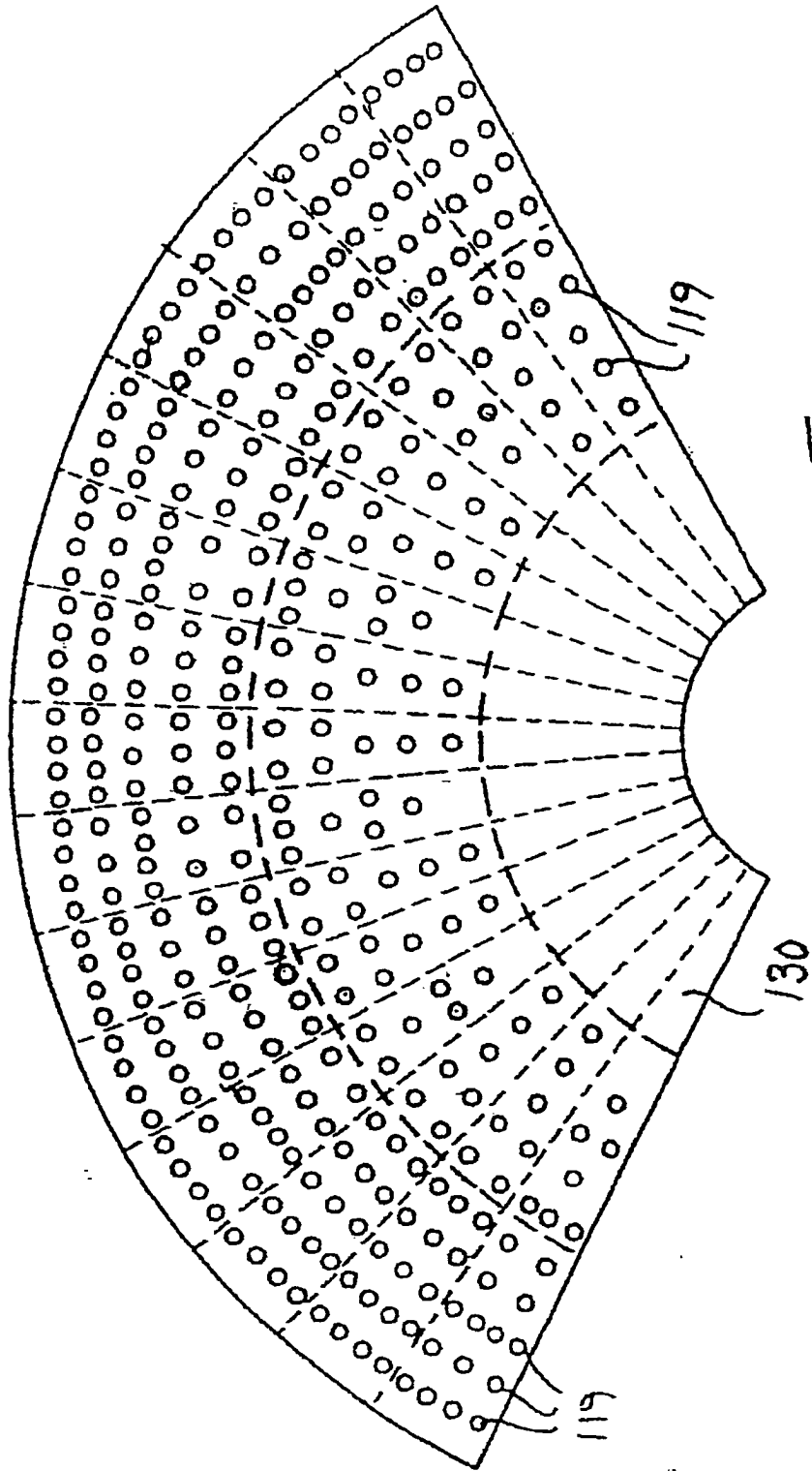


Fig. 14(d)

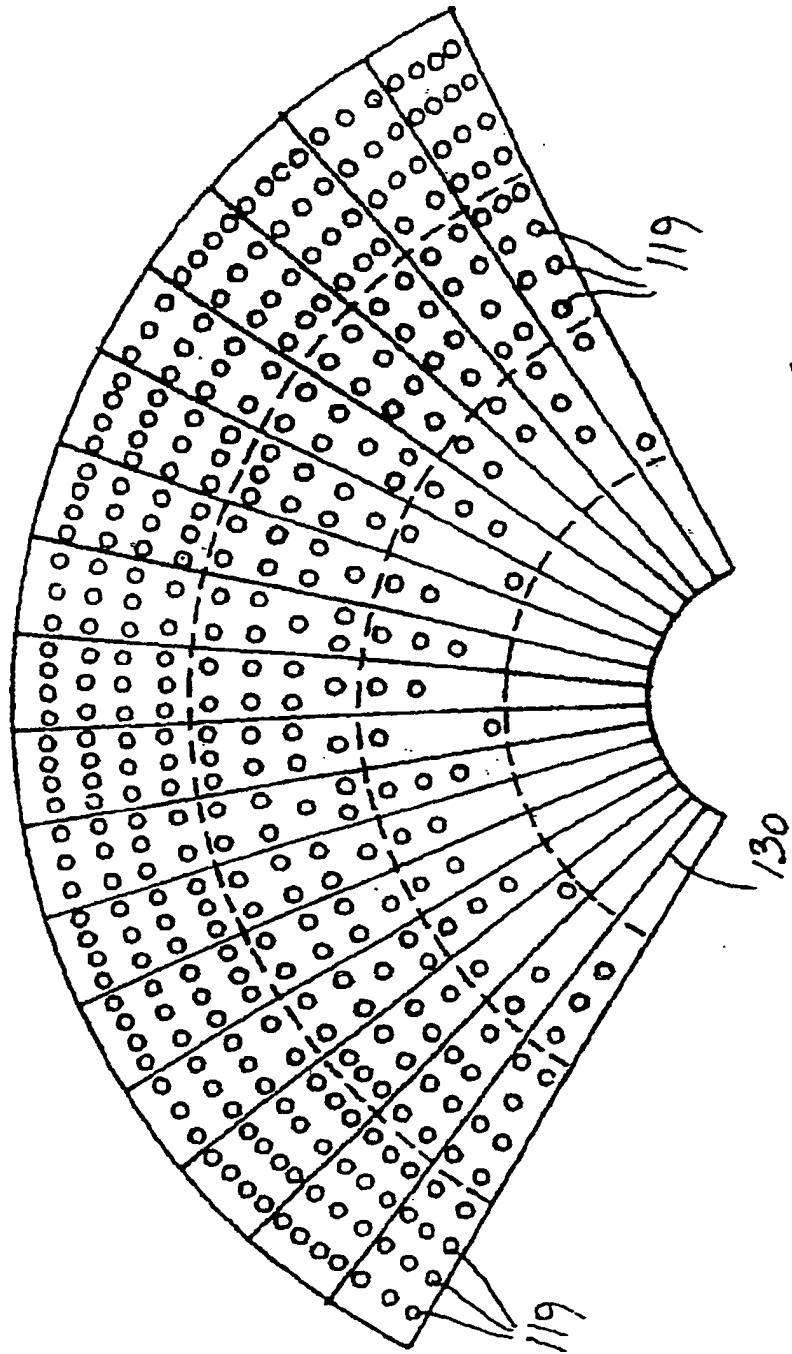


Fig. 14(e)



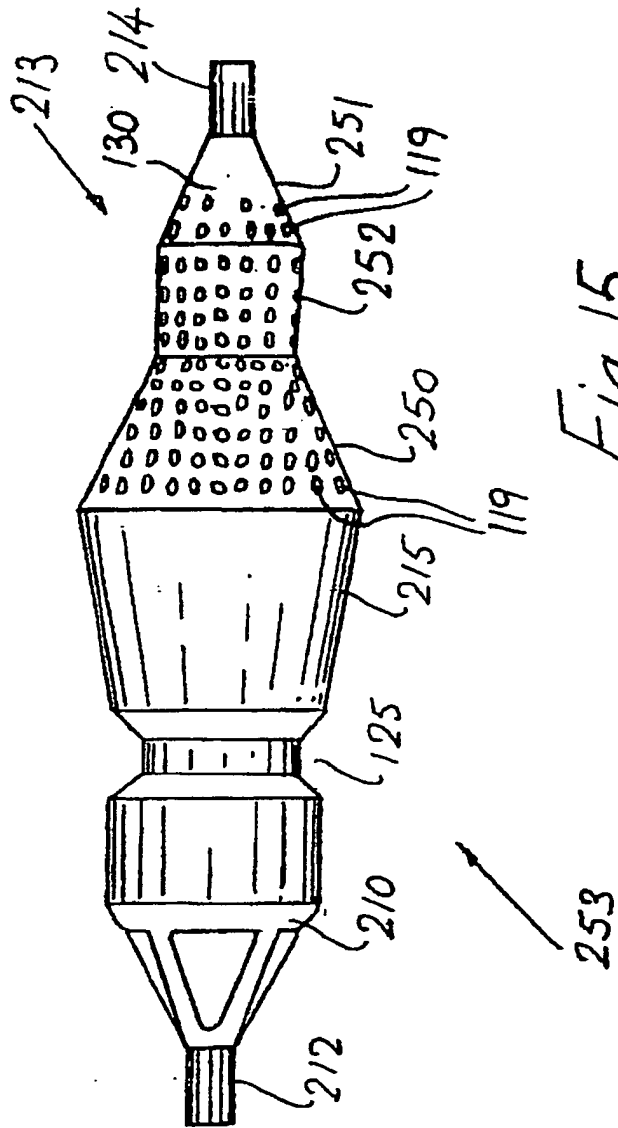


Fig. 15

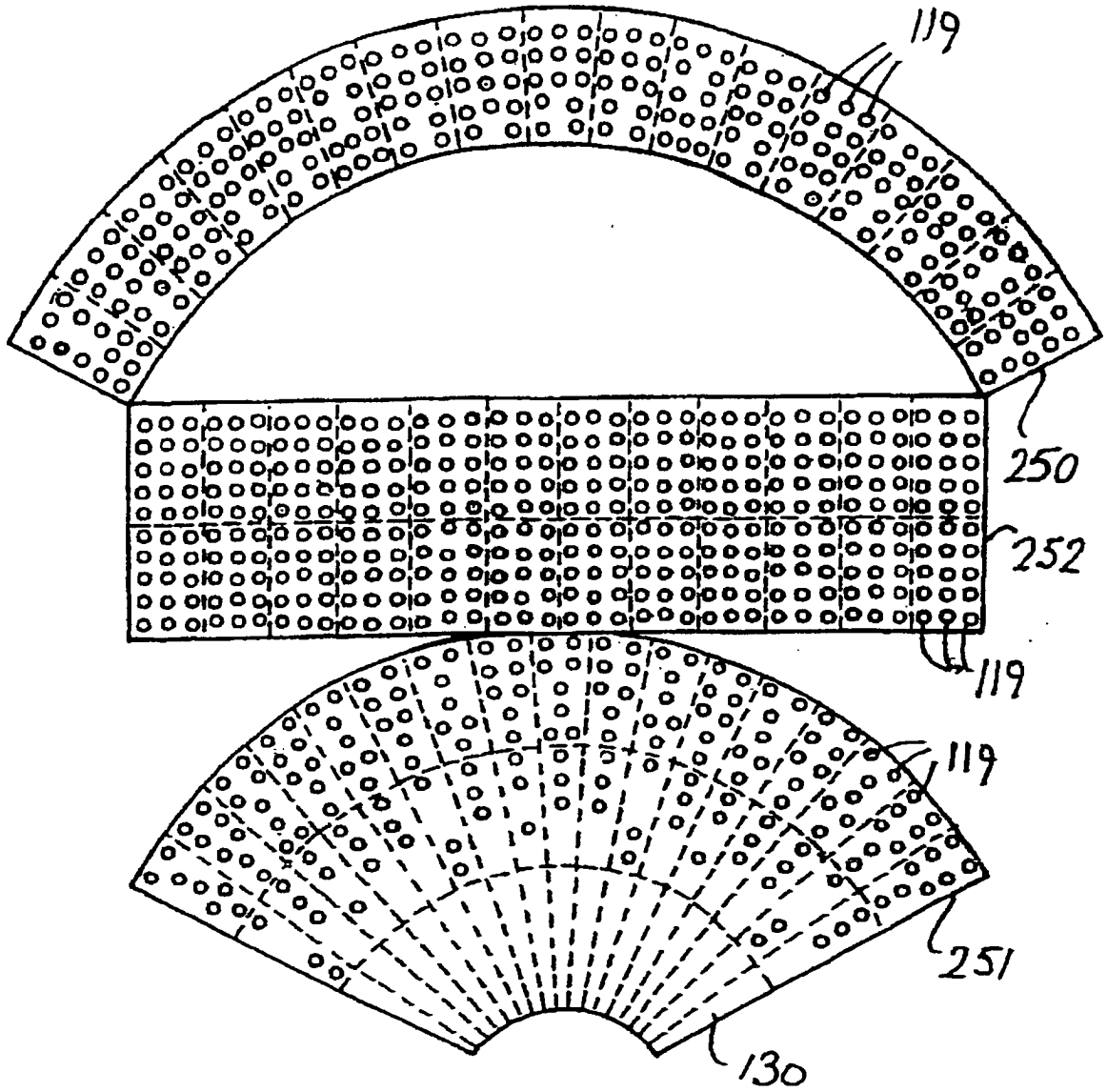


Fig. 16

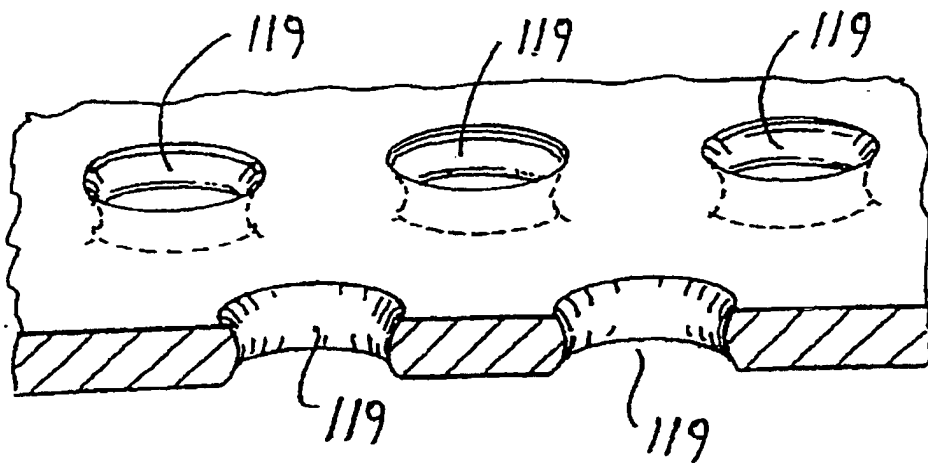
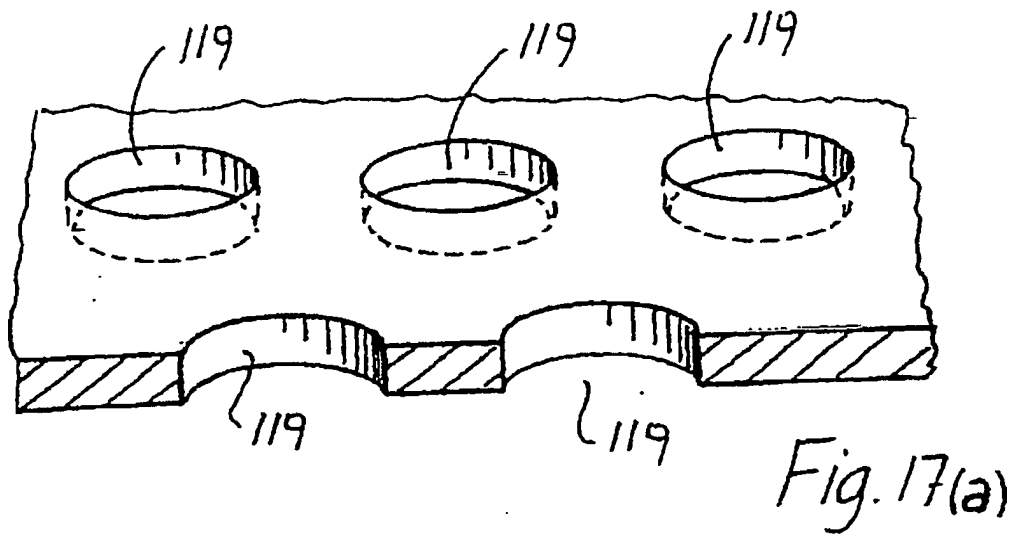
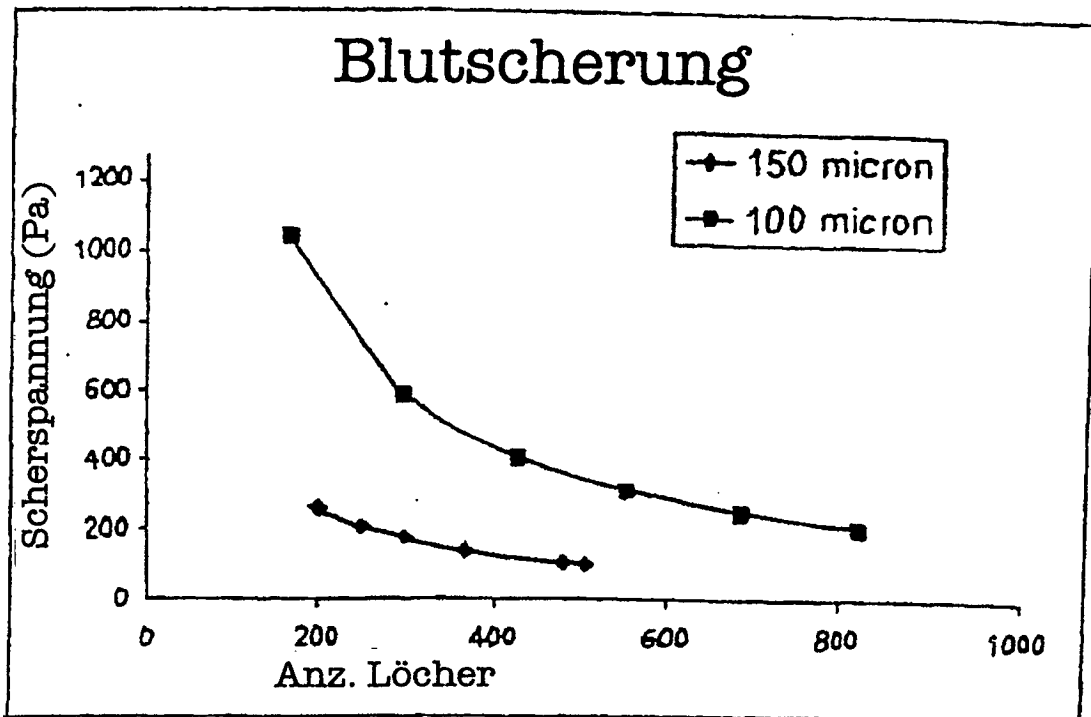


Fig. 17(b)



*Fig. 18*

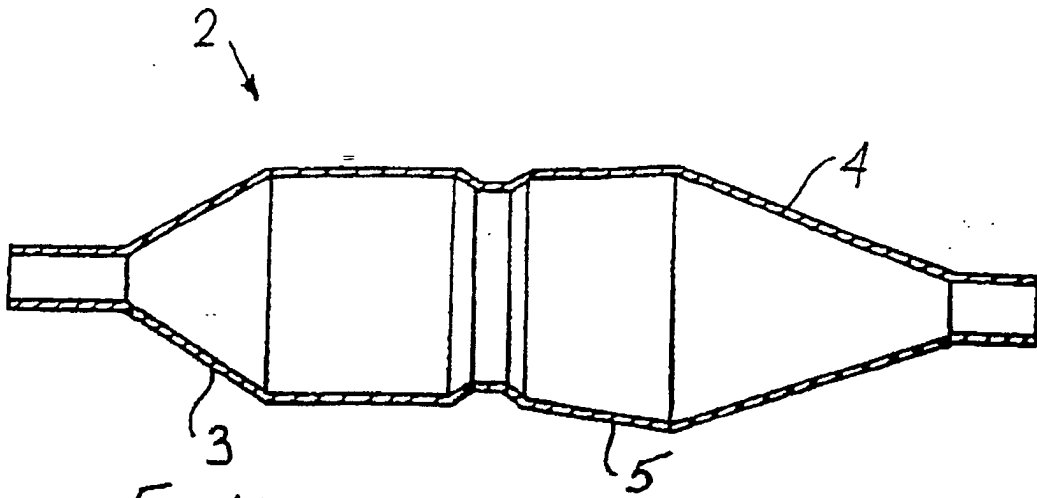


Fig. 19

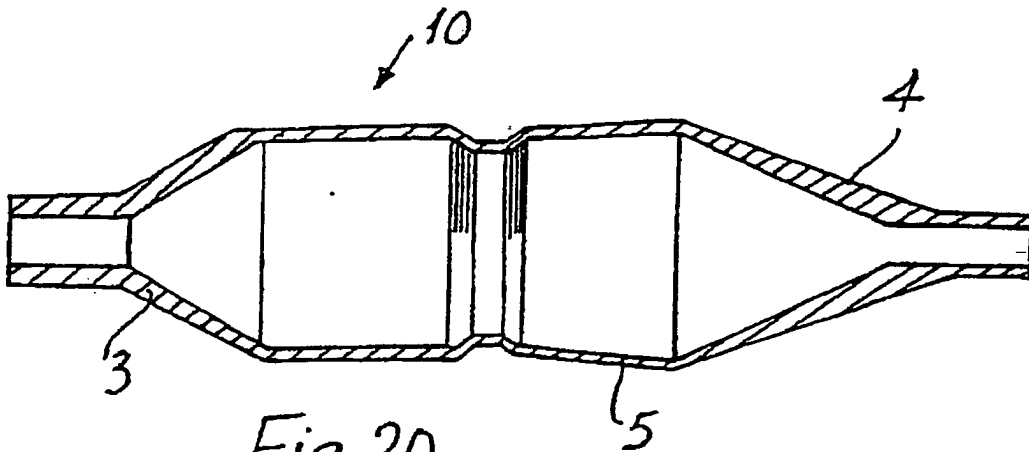


Fig. 20

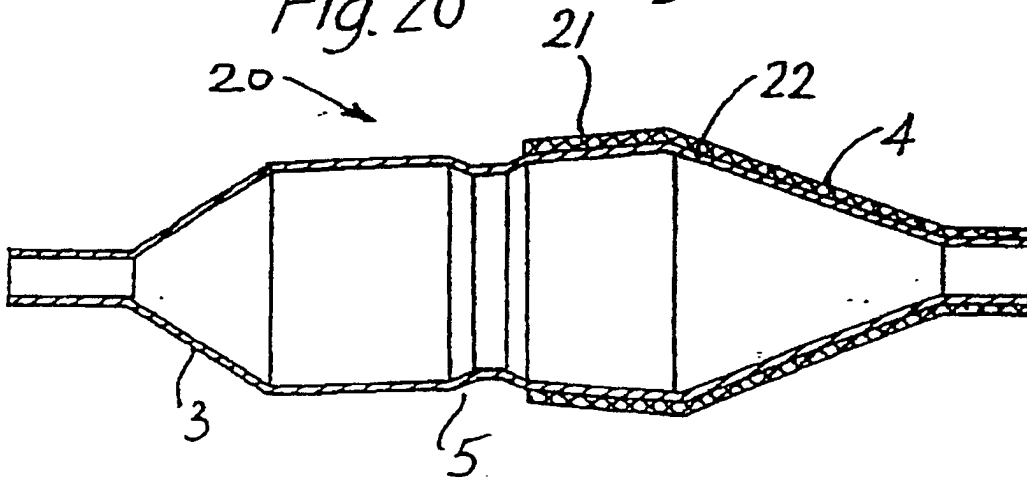
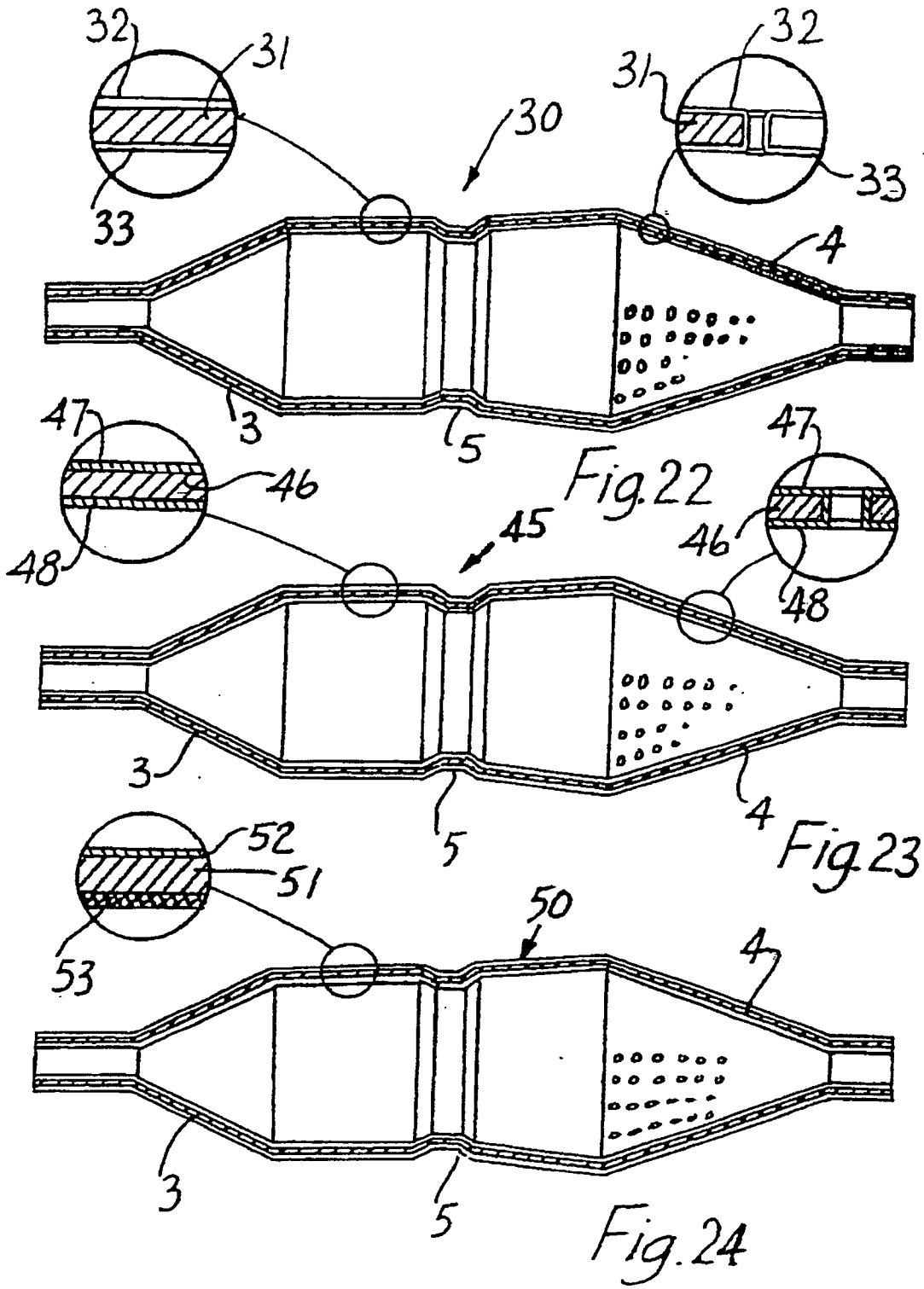


Fig. 21



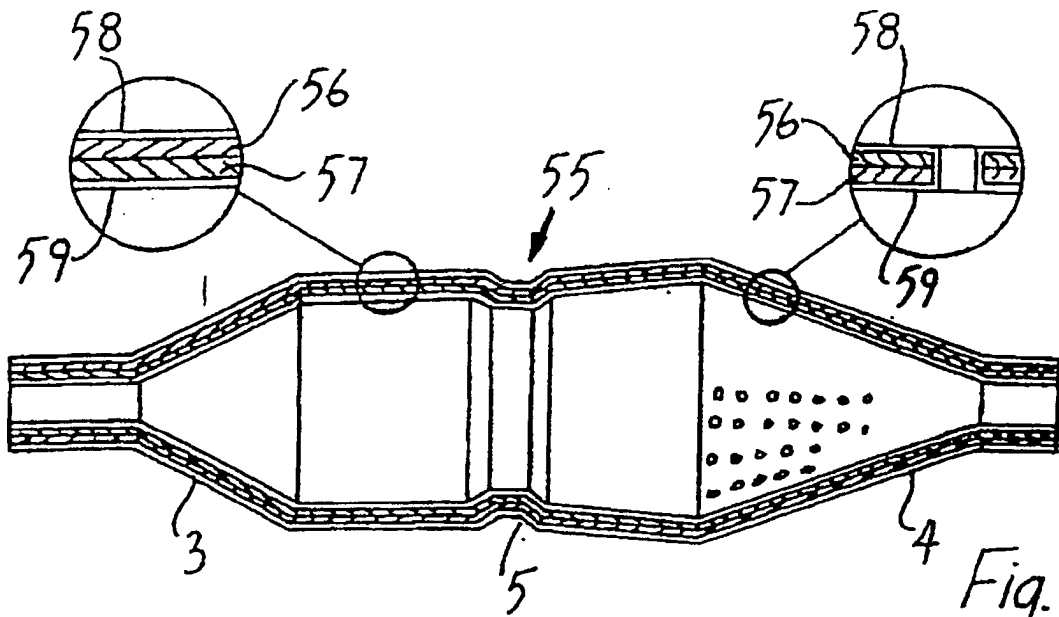


Fig. 25

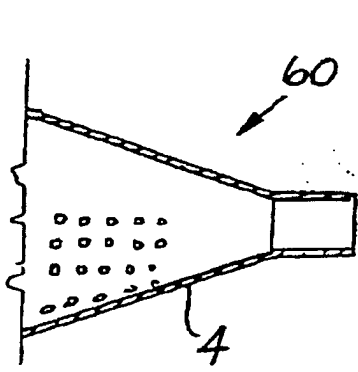


Fig. 26

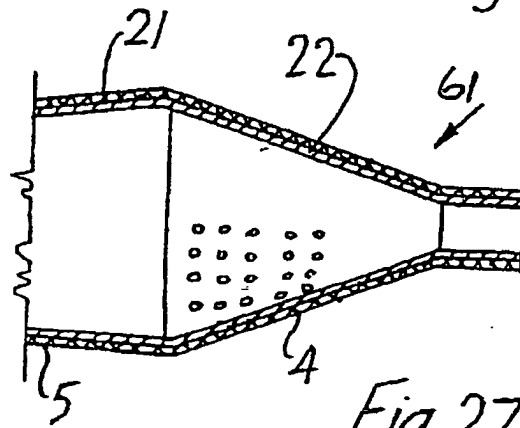


Fig. 27

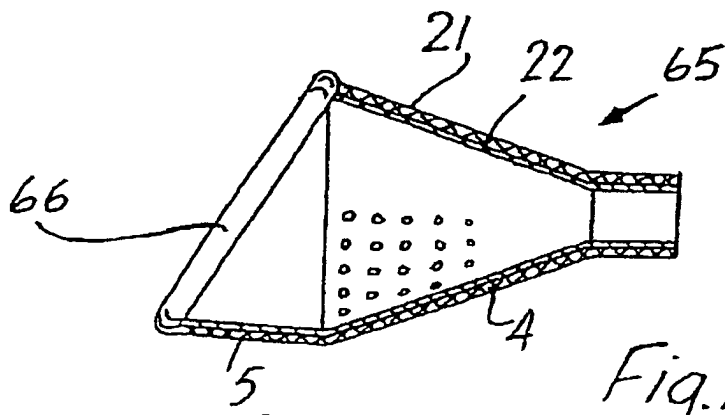


Fig. 28

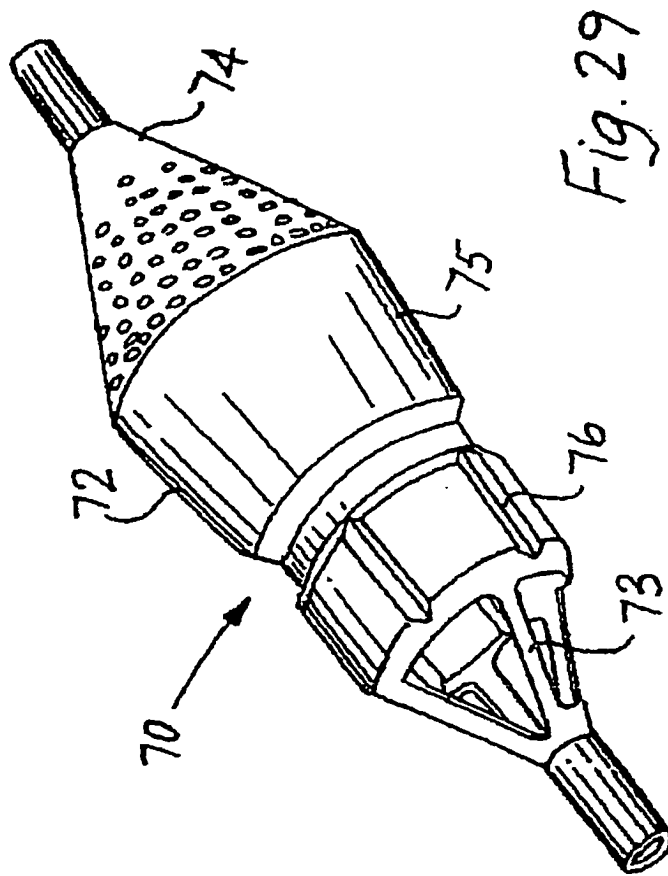
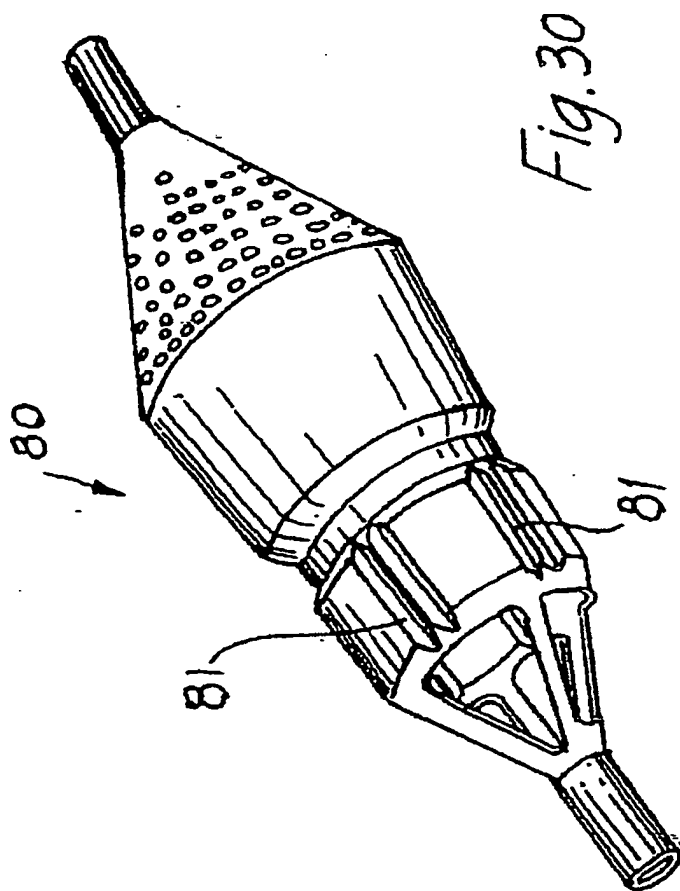


Fig. 29





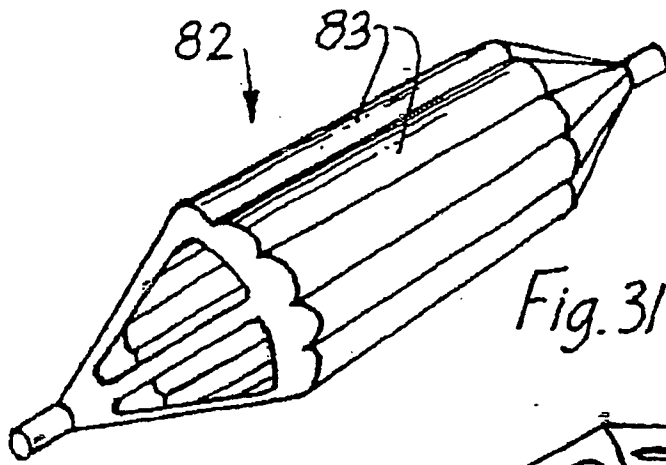


Fig. 31

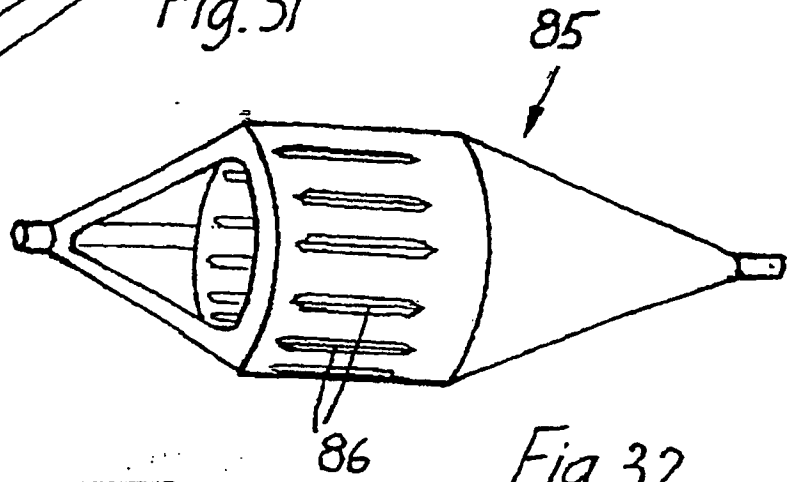


Fig. 32

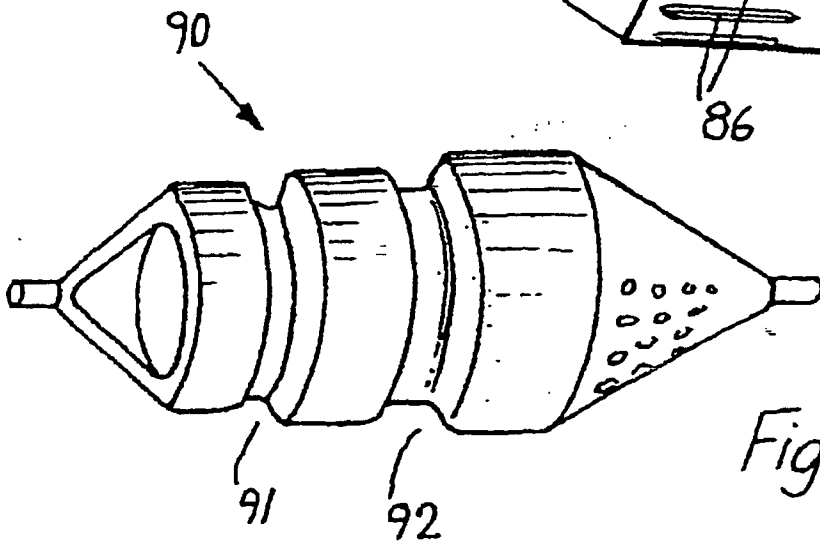


Fig. 34

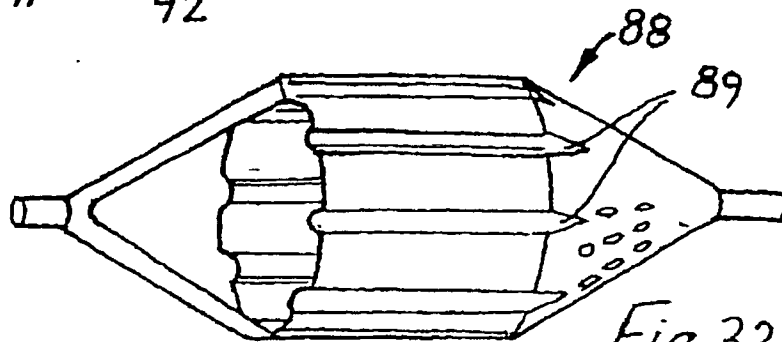


Fig. 33

