

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Dezember 2007 (13.12.2007)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2007/140797 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61B 17/12 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2006/005292

(22) Internationales Anmeldedatum:
2. Juni 2006 (02.06.2006)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): OCCLUTECH GMBH [DE/DE]; Wildenbruchstrasse 15, 07745 Jena (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FIGULLA,

Hans-Reiner [DE/DE]; Ziegenhainer Str. 109b, 07749 Jena (DE). KLEBON, Susann [DE/DE]; Im Krämer 14, 07749 Jena (DE). SCHMIDT, Katrin [DE/DE]; Am Plan 9, 07768 Kahla (DE). OTTMA, Rüdiger [DE/DE]; Dorfstr. 17, 99441 Grossschwabhausen (DE). MOSZNER, Friedrich [DE/DE]; Jenaer Strasse 16, 99441 Hohlstedt (DE). MOSZNER, Robert [DE/DE]; Köstritzer Str. 39, 07639 Bad-Klosterlausnitz (DE). KRIZANIC, Florian [DE/DE]; Am Planetarium 20, 07743 Jena (DE).

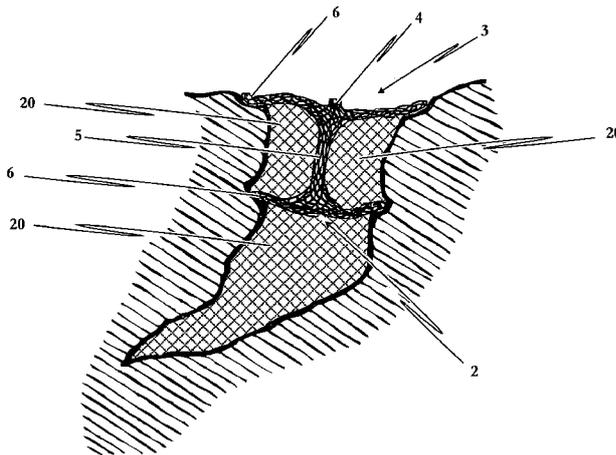
(74) Anwälte: RUPPRECHT, Kay usw.; Meissner, Bolte & Partner GbR, Widenmayerstrasse 48, 80538 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: OCCLUSION INSTRUMENT FOR CLOSING A CARDIAC AURICLE

(54) Bezeichnung: OCCLUSIONSINSTRUMENT ZUM VERSCHLIESSEN EINES HERZOHRES



(57) Abstract: The invention relates to an occlusion instrument for closing a cardiac auricle (100), with a self-expanding occlusion body (1) which is composed of a braid (10) of thin wires or filaments and whose braid (10) is given a suitable configuration by means of a shaping and heating method, wherein the occlusion body (1) has a rear proximal retention area (2) and a front distal retention area (3). The ends of the wires or filaments of the braid (10) run together in a holder (4) in the distal retention area (3), and the occlusion body (1) also has a central area (5) between the proximal and distal retention areas (2, 3), wherein the occlusion body (1) in the collapsed state can be introduced minimally invasively into the body of a patient by means of a catheter and can be positioned in the cardiac auricle (100) of the patient. The object of the invention is to make available an occlusion instrument designed in such a way that it can be anchored in a particularly stable and fixed manner in the cardiac auricle (100). The object is achieved, according to the invention, by the fact that the occlusion instrument also comprises a fixing means (20) with a polymer network which is formed by means of a polyreaction mechanism, preferably taking place in the patient's cardiac auricle (100), and which establishes a force-fit connection between the braid (10) of the occlusion body (1) and the wall of the cardiac auricle.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Occlusionsinstrument zum Verschließen eines Herzohres (100), mit einem Geflecht (10) dünner Drähte oder Fäden bestehenden, selbstexpandierbaren Occlusionskörper (1), dessen Geflecht (10) mittels eines Umformungs- und Wärmebehandlungsverfahrens eine

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2007/140797 A1



FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

geeignete Formgebung erhält, wobei der Occlusionskörper (1) einen rückseitigen proximalen Retentionsbereich (2) und einen vorderseitigen distalen Retentionsbereich (3) aufweist. Dabei ist vorgesehen, dass in dem distalen Retentionsbereich (3) die Enden der Drähte oder Fäden des Geflechts (10) in einer Fassung (4) zusammenlaufen, und dass der Occlusionskörper (1) ferner einen Mitlenbereich (5) zwischen dem proximalen und dem distalen Retentionsbereich (2, 3) aufweist, wobei der Occlusionskörper (1) im zusammengefalteten Zustand mittels eines Katheters in den Körper eines Patienten minimal-invasiv einführbar und in dem Herzohr (100) des Patienten positionierbar ist. Mit dem Ziel, ein Occlusionsinstrument anzugeben, welches derart ausgelegt ist, dass es besonders stabil und fest in dem Herzohr (100) verankerbar ist, ist erfindungsgemäß vorgesehen, dass das Occlusionsinstrument ferner ein Fixiermittel (20) mit einem mittels eines vorzugsweise im Herzohr (100) des Patienten ablaufbaren Polyreaktionsmechanismus gebildeten Polymernetzwerk zum Ausbilden einer kraftschlüssige Verbindung zwischen dem Geflecht (10) des Occlusionskörpers (1) und der Herzohrwandung aufweist.

„Occlusionsinstrument zum Verschließen eines Herzohres“

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Occlusionsinstrument zum Verschließen eines Herzohres. Das Occlusionsinstrument weist einen aus einem Geflecht dünner Drähte oder Fäden bestehenden, selbstexpandierbaren Occlusionskörper auf, dessen Geflecht mittels eines Umformungs- und Wärmebehandlungsverfahrens eine geeignete Formgebung erhält, wobei im einzelnen der Occlusionskörper einen rückseitigen proximalen Retentionsbereich und einen vorderseitigen distalen Retentionsbereich aufweist, in welchem die Enden der Drähte oder Fäden des Geflechts in einer Fassung zusammenlaufen. Ferner weist der Occlusionskörper zwischen dem proximalen und dem distalen Retentionsbereich einen Mittenbereich auf, wobei der Occlusionskörper derart ausgelegt ist, dass er im zusammengefalteten Zustand mittels eines Katheters in den Körper eines Patienten minimal-invasiv einführbar und in dem Herzohr des Patienten positionierbar ist. Des weiteren betrifft die Erfindung eine Verwendung eines Fixiermittels zum Ausbilden einer kraftschlüssigen Verbindung zwischen dem Geflecht eines Occlusionskörpers und einer Herzohrwandung.

Ein derartiges Occlusionsinstrument ist zumindest teilweise dem Prinzip nach aus der Medizintechnik bekannt. Beispielsweise ist in der DE 10 338 702 vom 22. August 2003 ein Occlusionsinstrument zur Behandlung von Septum- Defekten bekannt, welches aus einem Geflecht dünner Drähte bzw. Fäden besteht und mittels eines Umformungs- und Wärmebehandlungsverfahrens eine geeignete Formgebung erhält. Das bekannte Occlusionsinstrument weist einen proximalen Retentionsbereich, welcher besonders flach ausgeprägt ist, einen distalen Retentionsbereich und einen zylindrischen Steg zwischen dem

proximalen und dem distalen Retentionsbereich auf. Am distalen Retentionsbereich laufen die Enden der das Geflecht bildenden Drähte in einer Fassung zusammen. Dabei ist vorgesehen, dass die beiden Retentionsbereiche des bekannten Occlusionsinstruments durch einen meist intravaskulären Operationseingriff beiderseits eines zu verschließenden Shunt in einem Septum zur Anlage kommen, während der Steg durch den Shunt hindurch läuft.

In der Medizintechnik besteht seit längerem das Bemühen, septale Defekte, wie etwa Defekte des Vorhofseptums, mittels eines transvenösen, interventionellen Zugangs nichtchirurgisch, also ohne Operation im eigentlichen Sinne, katheterinterventionell zu verschließen. Dabei wurden verschiedene Occlusionssysteme mit unterschiedlichen Vor- und Nachteilen vorgeschlagen, ohne dass sich bisher ein bestimmtes Verschluss-System durchsetzen konnte. Im Folgenden werden die verschiedenen Systeme „Occluder“ oder „Occlusionsinstrumente“ genannt. Bei allen interventionellen Occlusionssystemen wird transvenös über einen in einem Septum vorliegenden, zu verschließenden Defekt ein selbstexpandierendes Schirmsystem eingebracht. Ein derartiges System könnte beispielsweise aus zwei Schirmchen bestehen, die jeweils an der distalen Seite (d.h. an der weiter von der Körpermitte bzw. vom Herzen entfernten Seite) bzw. an der proximalen Seite (d.h. an der näher zur Körpermitte angeordneten Seite) des Septums positioniert werden, wobei anschließend die beiden Schirmprothesen im Septum-Defekt zu einem Doppelschirm verschraubt werden. Das Verschluss-System besteht somit dann im zusammengebauten Zustand üblicherweise aus zwei aufgespannten Schirmchen, die über einen kurzen, durch den Defekt hindurchlaufenden Stift miteinander verbunden sind.

Bei derartigen aus dem Stand der Technik bekannten Occlusionsinstrumenten stellt es sich jedoch als nachteilig heraus, dass die Implantationsprozedur relativ kompliziert, schwierig und aufwendig ist. Abgesehen von dem komplizierten Implantieren des Verschluss-Systems im zu verschließenden Septum-Defekt besteht bei den verwendeten Schirmchen grundsätzlich die Gefahr der Materialermüdung mit Branchenfraktur. Ferner ist häufig mit thrombembolischen Komplikationen zu rechnen.

Um zu erreichen, dass das erfindungsgemäße Occlusionsinstrument mittels eines Einführbesteckes bzw. eines Führungsdrahtes eingeführt werden kann, ist vorgesehen, dass das Ende des distalen Retentionsbereich eine Fassung aufweist, die in Eingriff mit dem Einführbesteck bzw. Führungsdraht gebracht werden kann. Dabei ist vorgesehen, dass der Eingriff nach der Positionierung des Occlusionsinstruments im Defekt leicht wieder gelöst werden kann. Beispielsweise ist möglich, das Geflecht am Ende des distalen Reten-

tionsbereichs des Occlusionsinstruments derart zu fassen, dass in der Fassung ein Innengewinde hergestellt wird, mit dem das Einführbesteck in Eingriff gelangt. Selbstverständlich sind hier aber auch andere Ausführungsformen denkbar.

Insbesondere wenn ein Patient unter einem so genannten Vorhofflimmern des Herzens leidet, können emboliebedingte Probleme in Erscheinung treten. Hierbei handelt es sich aus einer frequenten Erregung der Vorhöfe des Herzens, die zu keiner Kontraktion der Vorhöfe führt. Folge dieses Kontraktionsverlustes der Vorkammern des Herzens ist es, dass eine wirksame Durchwirbelung und Durchmischung des Blutes ausbleibt und sich Tromben im Vorhof bilden können. Ein erhebliches Risiko bei der Vorhoftrombenbildung infolge Vorhofflimmerns besteht darin, dass solche Tromben mit dem Blutstrom mitgerissen werden können und in die arterielle Zirkulation gelangen. Folgen dieser Embolisation sind insbesondere Schlaganfälle, die in etwa 5% pro Jahr bei Patienten mit Vorhofflimmern auftreten, falls nicht durch eine chronische Behandlung eine Gerinnungshemmung des Blutes mit so genannten Dicumerolen durchgeführt wird. Eine Herbeiführung der Gerinnungshemmung des Blutes mit so genannten Dicumerolen ist allerdings ebenfalls nicht risikolos. Nebenwirkungen der Behandlungen mit Dicumerolen sind vermehrte Blutungen, so dass Kontraindikationen für diese Behandlung bei ca. 20% der Patienten mit Vorhofflimmern besteht und die Patienten somit aufgrund von einer Risikoabwägung Blutung/Schlaganfall das Risiko eines Schlaganfalls in Kauf genommen wird.

Tromben im Vorhof des Herzens entstehen in überwiegender Mehrzahl in den so genannten Herzohren. Die Herzohren sind Ausstülpungen an den Vorhöfen des menschlichen Herzens. Das rechte Herzohr liegt neben der aufsteigenden Aorta, das linke neben der großen Lungenarterie. Dabei ist das linke Herzohr bei Patienten mit Vorhofflimmern der häufige Entstehungsort für Blutgerinnsel, die zu einem Schlaganfall führen können.

Aufgrund der im Zusammenhang mit der zuvor beschriebenen Vorhoftrombenbildung genannten Risiken und Probleme liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Occlusionsinstrument anzugeben, mit dem das Herzohr des linken Vorhofs verschlossen werden kann, um eine Thrombusbildung mit dem Risiko eines Schlaganfalls erheblich zu reduzieren. Insbesondere soll ein Occlusionsinstrument angegeben werden, mit dem das Schlaganfallrisiko auch bei solchen Patienten reduziert werden kann, bei denen eine Gerinnungshemmung mit Dicumerolen (so genannte Antikoagulation) aufgrund von Blutungsneigungen kontra indiziert ist. Insbesondere soll das Occlusionsinstrument derart ausgelegt sein, dass es besonders stabil und fest in dem Herzohr verankerbar ist.

Diese Aufgaben werden mit einem selbstexpandierbaren Occlusionsinstrument der eingangs genannte Art erfindungsgemäß insbesondere dadurch gelöst, dass das Occlusioninstrument neben dem Occlusionskörper ferner ein Fixiermittel mit einem mittels eines vorzugsweise im Herzohr des Patienten ablaufbaren Polyreaktionsmechanismus gebildeten Polymernetzwerk zum Ausbilden einer kraftschlüssige Verbindung zwischen dem Geflecht des Occlusionskörpers und der Herzohrwandung aufweist. Dabei ist vorgesehen, dass nach der Positionierung des Occlusionskörpers das nachfolgend näher beschriebene Fixiermittel insbesondere als niedrig-viskose Flüssigkeit, welche durch eine Kanüle applizierbar und kontrolliert zu einem flexiblen unlöslichen Produkt aushärtbar ist, in das Herzohr des Patienten eingefüllt wird, damit der Occlusionskörper im Herzohr fest verankert werden kann.

Vorteilhafte Weiterentwicklungen des erfindungsgemäßen Occlusionsinstruments sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die erfindungsgemäße Lösung weist eine Reihe wesentlicher Vorteile gegenüber der aus dem Stand der Technik bekannten und vorstehend genannten Occlusionsinstrumenten auf. Zum einen handelt es sich bei dem Occlusionskörper um ein selbst expandierbarer Körper, der auf besonders einfache Weise mit beispielsweise einem geeigneten Einführkatheter implantierbar ist. Hierzu wäre es denkbar, eine Vene im Bereich der Leiste des Patienten zu punktieren und das Einführkathetersystem bis an die Scheidewand des rechten Vorhofs vorzuführen. Mittels einer Punktion der Scheidewand des Vorhofs, was beispielsweise eine bekannte transeptale Punktion sein kann, wird der linke Vorhof des Herzens erreicht, so dass anschließend von der Leistenvene aus das Einführkathetersystem in das linke Herzohr eingebracht werden kann. Über das Einführkathetersystem kann anschließend der selbstexpandierbare Occlusionskörper zum Verschließen des Herzohres eingebracht werden. Anschließend, d.h. nach der Positionierung des Occlusionskörpers im Herzohr, kann das Fixiermittel durch eine Kanüle appliziert und in das Herzohr zumindest teilweise eingefüllt werden. Dabei ist das Fixiermittel ausgelegt, nach dem Applizieren insbesondere in einer kontrollierten Weise zu einem flexiblen unlöslichen Produkt auszuhärten, um somit eine dauerhafte und feste Verankerung zwischen dem Geflecht des Occlusionskörpers und der Herzohrwandung bereitzustellen.

Bei einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Occlusionsinstruments ist ferner vorgesehen, dass der proximale Retentionsbereich des Occlusionskörpers zumindest einen Krepfenbereich aufweist, der im expandierten Zustand des Occlusionskörpers

in dem zu verschließenden Herzohr an den Innenwandungen des Herzohres zur Anlage kommt und mit den Innenwandungen des Herzohres eine kraftschlüssige Verbindung bildet, um derart das implantierte und expandierte Occlusionsinstrument im Herzohr zu halten, wobei der distale Retentionsbereich des Occlusionsinstruments die Öffnung des Herzohres verschließt. Hierbei unterstützt die Verankerungsfunktion des Fixiermittels die kraftschlüssige Verbindung zwischen dem Krempenbereich und der Herzohrwandung.

Der Occlusionskörper, welcher während der Implantation im zusammengefalteten Zustand vorliegt, weist in bevorzugter Weise einen Durchmesser von 6 bis 10 frenches auf, so dass der Eingriff zum Verschließen des Herzohres minimal-invasiv ist.

Nachdem der zusammengefaltete Occlusionskörper mit Hilfe beispielsweise des Einführkatheters in dem zu verschließenden Herzohr positioniert ist, wird der Occlusionskörper von dem Katheter freigegeben, worauf sich dieser infolge seiner selbstexpandierbaren Natur auseinanderfaltet und die mittels des bei Herstellung angewandten Umformungs- und Wärmebehandlungsverfahrens ausgeprägte Formgebung einnimmt. In diesem expandierten Zustand ist der rückseitige proximale Retentionsbereich mit dem daran ausgebildeten Krempenbereich vollständig auseinandergefaltet und kommt an den Innenwandungen des zu verschließenden Herzohres zur Anlage. Dabei dient der proximale Retentionsbereich mit dem daran ausgebildeten Krempenbereich zur Befestigung und Positionierung des expandierten Occlusionskörpers in dem Herzohr. Der sich von dem proximalen Retentionsbereich in Richtung Herzohröffnung erstreckende Mittenbereich sowie der am distalen Ende des Mittenbereiches vorgesehene distale Retentionsbereich füllen dabei den Öffnungsbereich des Herzohres nahezu vollständig aus, so dass der gesamte expandierte Occlusionskörper im eingesetzten Zustand als ein Verschlussstöpsel zum Verschließen des Herzohres dient. Auf diese Weise kann in besonders einfacher und minimal-invasiven Weise eine Thrombusbildung mit dem Risiko eines Schlaganfalls erheblich reduziert werden.

Andererseits wird nach dem Positionieren des Occlusionskörpers im Herzohr das Fixiermittel appliziert, um somit die Verankerung des Occlusionskörpers im Herzohr zu verbessern. Nach dem Aushärten des Fixiermittels im Herzohr ist der Implementationsvorgang des Occlusionsinstruments abgeschlossen.

Insbesondere dadurch, dass bei der erfindungsgemäßen Lösung das Fixiermittel vorgesehen ist, kann bei dem Occlusionsinstrument auf Befestigungshäkchen oder andere Verankerungsmittel verzichtet werden, die üblicherweise bei derartigen Occlusionsinstrumenten

zur Fixierung und Positionierung des Instrumentes im Gewebe verwendet werden. Dabei ist insbesondere zu beachten, dass infolge der äußerst dünnwandigen Ausgestaltung des Gewebes in der Umgebung des Herzohres die üblicherweise eingesetzten Befestigungshäkchen keine dauerhafte Befestigung und Positionierung des Occlusionsinstrumentes bereitstellen können. Mit der erfindungsgemäßen Lösung und insbesondere durch das Vorsehen des Fixiermittels, welches vorzugsweise nach dem Positionieren des Occlusionskörpers im Herzohr appliziert wird, kann die Problematik der Befestigung des Occlusionsinstruments an dem äußerst dünnwandigen und leicht zu verletzenden Herzohrgewebe mittels Häkchen umgangen werden. Dabei dient das Fixiermittel zur vollständigen und dauerhaften Positionierung des Occlusionskörpers im Herzohr.

In einem Fall, wenn der Occlusionskörper zusätzlich zumindest einen Krempebereich aufweist, kann zumindest teilweise auch eine Positionierung und Fixierung des Occlusionskörpers mit Hilfe des an den Innenwandungen des Herzohres zur Anlage kommenden Krempebereiches erreicht werden; dies ist insbesondere dahingehend von Vorteil, dass bereits vor dem Applizieren des Fixiermittels ein relativ sicherer Halt des Occlusionskörpers im Herzohr bereitgestellt werden kann. Nach Erreichung der Endstellung des Occlusionskörpers wird in das Sackloch des Herzohres ein Fixiermittel in Form einer niedrigviskosen Flüssigkeit, die durch eine Kanüle applizierbar ist, zur Fixierung des distalen Retentionsbereiches eingebracht und schließlich kontrolliert zu einem flexiblen, unlöslichen Produkt ausgehärtet.

Nachfolgend wird auf bevorzugte Ausführungsformen der Ausgestaltung des Occlusionskörpers und der Auslegung des Fixiermittels unter Bezugnahme auf die beigefügten Zeichnungen eingegangen. Ferner werden bevorzugte Ausführungsbeispiele des erfindungsgemäßen Occlusionsinstrumentes erläutert.

Es zeigen:

- Fig. 1 eine mögliche Ausgangsform für ein trichterförmiges Hohlgeflecht des Occlusionskörpers;
- Fig. 2 eine mögliche Ausgangsform für ein kugelförmiges, birnenförmig oder tropfenförmig Hohlgeflecht des Occlusionskörpers;
- Fig. 3a ein Ausführungsbeispiel eines Occlusionskörpers mit Trichterform gemäß Fig. 1 in Seitenansicht mit Halbschnitt;

- Fig. 3b den Occlusionskörper gemäß Fig. 3a in Draufsicht;
- Fig. 3c den Occlusionskörper gemäß Fig. 3a in räumlicher Darstellung;
- Fig. 4a ein weiteres Ausführungsbeispiel eines Occlusionskörpers mit Kugelform gemäß Fig. 2;
- Fig. 4b den Occlusionskörper gemäß Fig. 4a in Draufsicht;
- Fig. 4c den Occlusionskörper gemäß Fig. 4a in räumlicher Darstellung;
- Fig. 5a ein weiteres Ausführungsbeispiel eines Occlusionskörpers mit mehrfach abgesetzten Krempebereichen mit Kugelgrundform gemäß Fig. 2;
- Fig. 5b den Occlusionskörper gemäß Fig. 5a in räumlicher Darstellung;
- Fig. 6 eine räumliche Darstellung eines menschlichen Herzohres im linken Vorhof in stilisierter Darstellung;
- Fig. 7a eine Schnittdarstellung, vereinfacht für das linke Herzohr, mit einem eingesetzten Occlusionskörper gemäß Fig. 3a aus Trichterform;
- Fig. 7b eine Schnittdarstellung, vereinfacht für das linke Herzohr, mit dem eingesetzten Occlusionskörper gemäß Fig. 7a und mit einem applizierten Fixiermittel;
- Fig. 8a eine Schnittdarstellung, vereinfacht für das linke Herzohr, mit einem eingesetzten Occlusionskörper gemäß Fig. 4a aus Kugelform;
- Fig. 8b eine Schnittdarstellung, vereinfacht für das linke Herzohr, mit dem eingesetzten Occlusionskörper gemäß Fig. 8a und mit einem applizierten Fixiermittel;
- Fig. 9a eine Schnittdarstellung, vereinfacht für das linke Herzohr, mit einem eingesetzten Occlusionskörper gemäß Fig. 5a;

- Fig. 9b eine Schnittdarstellung, vereinfacht für das linke Herzohr, mit dem eingesetzten Occlusionskörper gemäß Fig. 8a und mit einem applizierten Fixiermittel;
- Fig. 10 ein Beispiel für Komponenten eines Fixiermittels auf der Basis von maßgeschneiderten Polymernetzwerken;
- Fig. 11 ein Beispiel für die Radikalbildung eines Redox-Initiatorsystems aus DBPO und DEPT;
- Fig. 12 ein Beispiel für ein polymerisationsfähiges Peroxid (a) und ein polymerisationsfähiges Beschleunigeramin (b);
- Fig. 13 ein Beispiel für radikalisch polymerisierbare Gruppen;
- Fig. 14 ein Beispiel für Strukturvariationen bei Dimethacrylaten;
- Fig. 15 ein Beispiel für ein Syntheschema für ein Ormocer-Polymernetzwerk;
- Fig. 16 eine Darstellung eines Dendrimer und hyperverzweigten Oligomer;
- Fig. 17 ein Beispiel für Monomerkomponenten für einen einfachen Peptidklebstoff;
- Fig. 18 ein Beispiel für Polymerstrukturen von bioabbaubarer Poly(milchsäure (PLA), Polyglycolsäure (PGA) oder Polybersteinsäureanhydrid (PAB);
- Fig. 19 ein Beispiel für die Synthese, die Polymerisation und den Abbau eines Diacrylat-Reaktionsharzes; und
- Fig. 20 ein Beispiel für Inhibitoren für radikalische Polymerisationsharze.

Fig. 1 zeigt eine mögliche Ausführungsform für ein trichterförmiges Hohlgeflecht 10, welches als Grundkörper für einen Occlusionskörper 1 des Occlusionsinstruments dienen kann.

Fig. 2 zeigt eine alternative Ausführungsform für diesen Grundkörper, wobei hierbei ein kugelförmiges, birnenförmiges oder tropfenförmiges Hohlgeflecht 10 zum Einsatz kommt. Aus dem trichterförmigen Hohlgeflecht 10 (Fig. 1) oder dem kugelförmigen bzw. birnen- und tropfenförmigen Hohlgeflecht gemäß Fig. 2 lassen sich die wichtigsten, aber auch ganz spezifischen Occlusionskörper 1 des Occlusionskörpers 1 herstellen, wie sie nachfolgend beschrieben werden.

In Fig. 1 ist insbesondere zu erkennen, dass das hier dargestellte, dem Occlusionskörper 1 als Grundkörper dienende Geflecht 10 in Form eines am proximalen Retentionsbereich 2 geöffneten trichterförmigen Geflechts 10 gestaltet ist, welches nur am distalen Retentionsbereich 3 mit einer Fassung 4 versehen ist, in welche die Enden der Drähte oder Fäden des Geflechts 10 zusammenlaufen. Alternativ zu dem trichterförmigen Hohlgeflecht 10 gemäß Fig. 1 wäre es aber auch denkbar, das kugelförmige Geflecht 10 gemäß Fig. 2 als Grundkörper des Occlusionskörpers 1 einzusetzen. Der wesentliche Unterschied zwischen den beiden in Fig. 1 und 2 dargestellten Hohlgeflechten 10 ist insbesondere darin zu sehen, dass der proximale Retentionsbereich 2 des Hohlgeflechts 10 gemäß Fig. 2 eine geschlossene Fläche aufweist, wobei das gesamte Geflecht in Form eines nach oben geschlossenen röhrenförmigen bzw. sackförmigen Geflechts gestaltet ist.

In den Fig. 3a bis 3c ist eine mögliche Ausführungsform eines Occlusionskörpers 1 dargestellt, der aus einem Grundgeflecht 10 gemäß Fig. 1 gebildet ist. Hingegen zeigen die Fig. 4a bis 4c eine alternative Ausführungsform für den Occlusionskörper 1, wobei dieser Occlusionskörper aus einem Grundgeflecht 10 gemäß Fig. 2 gebildet ist.

Wie bereits angedeutet, besteht der Occlusionskörper 1 der dargestellten Ausführungsformen aus einem Geflecht 10 dünner Drähte oder Fäden, das mit einem Umformungs- und/oder Wärmebehandlungsverfahren eine geeignete Formgebung erhält. Bei den in den Fig. 3 und 4 dargestellten Formgebungen des Occlusionskörpers 1 handelt es sich jeweils um eine im Wesentlichen hantelähnliche Formgebung bestehend aus einem vorderseitigen distalen Retentionsbereich 3, einem Mittenbereich 5 und einem rückseitigen proximalen Retentionsbereich 2. In dem distalen Retentionsbereich 3 laufen die Enden der Drähte bzw. Fäden des Geflechts 10 in einer Fassung 4 zusammen. Der proximale Retentionsbereich 2 des Occlusionskörpers 1 gemäß Fig. 3 weist eine zum proximalen Ende hin offene Form auf, während der proximale Retentionsbereich 2 des Occlusionskörpers 1 gemäß Fig. 4 am proximalen Ende geschlossen ist.

In den Fig. 3 und 4 ist der Occlusionskörper 1 in seinem expandierten Zustand dargestellt. Wie bereits angedeutet, weist der Occlusionskörper 1 einen proximalen Retentionsbereich 2, einen distalen Retentionsbereich 3 sowie einen taillierten, zylindrischen Mittelbereich 5 auf. Wie es den Figuren zu entnehmen ist, weist der proximale Retentionsbereich zumindest einen Krempebereich 6 auf, der durch zumindest teilweises Zurückstülpen des proximalen und/oder distalen Retentionsbereiches 2, 3 zum jeweiligen Ende hin gebildet wird. Der proximale Retentionsbereich 2 mit dem daran ausgebildeten Krempebereich 6 dient in erster Linie zum provisorischen Befestigen und Halten des im Implantationsvorgang bereits im Herzohr eingesetzten Occlusionskörpers 1. Die endgültige Fixierung des Occlusionskörpers 1 erfolgt durch anschließendes Applizieren eines nachfolgend beschriebenen Fixiermittels.

In den Fig. 5a und 5b ist ein weiteres Ausführungsbeispiel eines Occlusionskörpers 1 gezeigt, der mehrere Krempebereiche 6 aufweist, um einen besseren Halt des im Herzohr eines Patienten eingesetzten Occlusionskörpers 1 zu gewährleisten.

Fig. 6 zeigt eine räumliche Darstellung eines menschlichen Herzohres 100 im linken Vorhof. Insbesondere ist hier ein Herzohr in einer stilisierten Darstellung gezeigt.

Fig. 7a zeigt eine Schnittdarstellung, in welcher der in Fig. 3a gezeigte Occlusionskörper 1 in dem Herzohr 100 eingesetzt ist. Fig. 7 zeigt den im Herzohr 100 eingesetzten Occlusionskörper 1 gem. Fig. 7a, allerdings mit bereits appliziertem Fixiermittel 20.

In analoger Weise zeigen die Fig. 8a, b und 9a, b den Occlusionskörper gemäß Fig. 4a bzw. Fig. 5a jeweils ohne und mit appliziertem Fixiermittel 20. Anhand dieser Figuren ist die Wirkungsweise des Fixiermittels 20 deutlich zu erkennen. Insbesondere ist zu erkennen, dass zunächst der Occlusionskörper 1 in das Herzohr 100 eingesetzt und dort positioniert wird. Diese Positionierung erfolgt in vorteilhafter Weise selbstständig bei der Expansion des beim Implantieren zusammengefalteten Occlusionskörpers 1. Aufgrund des an der Innenwand des Herzohres 100 zur Anlage kommenden Krempebereiches 6 wird eine provisorische Fixierung des Occlusionskörpers 1 im Herzohr 100 sichergestellt.

Nach Erreichen der Endstellung des Occlusionskörpers 1 wird in das Sackloch des Herzohres 100 das Fixiermittel 20 eingebracht. Das Fixiermittel 20 ist vorzugsweise eine niedrig-viskose Flüssigkeit, die durch eine Kanüle applizierbar ist. Indem das Fixiermittel 20 kontrolliert aushärtet und dabei ein Polymernetzwerk bildet, kann eine kraftschlüs-

sige Verbindung zwischen dem Geflecht 10 des Occlusionskörpers 1 und der Herzohrwandung erreicht werden.

Der Occlusionskörper 1 weist insbesondere einen Krempebereich 6 auf, wobei vorzugsweise der proximale Retentionsbereich 2 mit seinem Krempebereich 6 derart ausgelegt ist, dass er sich beim Expandieren des Occlusionskörpers 1 nach außen wölbt, um derart im implantierten Zustand mit den Innenwandungen des Herzohres 100 zur Anlage zu kommen. Mit dieser Ausführungsform ist es demnach möglich, dass der selbstexpandierbare Occlusionskörper 1 mittels eines Einführ-Kathetersystems besonders tief in das zu verschließende Herzohr 100 vorgeschoben werden kann. Der distale Retentionsbereich 3, der in vorteilhafter Weise beispielsweise als distales Schirmchen ausgebildet ist, wird anschließend, d.h. nachdem der Occlusionskörper 1 mit Hilfe des Kathetersystems in dem zu verschließenden Herzohr 100 eingeschoben worden ist, zur Entfaltung gebracht und positioniert, wobei das Schirmchen am Rand der Öffnung des Herzohres 100 zum Eingang des Herzohres 100 anliegt. Gleichzeitig expandiert sich auch der proximale Bereich 2 des Occlusionskörpers 1, d.h. der proximale Schirm, wobei beim Expansionsvorgang des proximalen Schirmchens der proximale Retentionsbereich 2 des Occlusionskörpers 1 weiter in das Herzohr 100 hineingezogen wird und so über den Mittenbereich 5 eine Zugkraft auf das distale Schirmchen ausgeübt wird. Als eine direkte Folge hiervon wird das distale Schirmchen bzw. der distale Retentionsbereich unter einer permanenten Spannung am Eingang des Herzohres 100 zumindest provisorisch gehalten, wobei anschließend eine feste Verankerung des Occlusionskörpers 1 mit dem Fixiermittel 20 realisiert wird.

Der proximale Retentionsbereich 2 des Occlusionskörpers 1 kann eine vollständig geschlossene Proximalwand aufweist, welche eine stetige Fläche aufweist, die das proximale Ende des Occlusionskörpers 1 bildet. Dabei kann die Proximalwand als stetige Fläche eine gekrümmte Fläche aufweisen, die zum Beispiel mit der Oberfläche eines Abschnittes eines kugel-, birnen- oder tropfenähnlichen Körpers übereinstimmt.

Durch das Anliegen des zumindest einen Krempebereiches 6 an der Innenwandung des Herzohres 100 kann ferner erreicht werden, dass das eingesetzte Occlusionsinstrument deutlich schneller als bei den aus dem Stand der Technik bekannten Verschlussystemen vollständig von körpereigenem Gewebe eingeschlossen werden kann.

Aus der Verwendung eines aus dünnen Drähten oder Fäden aufgebauten Geflechts 10 als Ausgangsmaterial für den Occlusionskörper 1 leitet sich der weitere Vorteil ab, dass es

eine langfristige mechanische Stabilität aufweist. Insbesondere kann das Auftreten von Brüchen in der Struktur oder andersartige Materialermüdung des eingesetzten Implantats weitgehend verhindert werden. Ferner besitzt das Geflecht eine ausreichende Steifigkeit.

In einer besonders vorteilhaften Realisierung des Occlusionskörpers 1 kann vorgesehen sein, dass der beispielsweise am proximalen Retentionsbereich 2 gebildete Krempebereich 6 durch Zurückstülpen des proximalen Retentionsbereiches 2 zum distalen Ende 3 hin ausgebildet ist. Hierbei handelt es sich um eine besonders leicht zu realisierende und dabei wirkungsvolle Weise, den Krempebereich 6 beim Occlusionskörper 1 auszubilden. Insbesondere ist es somit möglich, den gesamte Occlusionskörper 1 aus einem einstückigen Geflecht 10 zu bilden, so dass einerseits keine mechanischen Verbindungselemente zwischen dem Krempebereich 6 und dem proximalen Ende 2 notwendig sind, und andererseits die Dimension des Occlusionskörpers 1 im zusammengefalteten Zustand weiter minimiert werden kann. Selbstverständlich sind hier aber auch andere Ausführungsformen zum Ausbilden des zumindest einen Krempebereichs 6 denkbar.

Um zu erreichen, dass der distale Retentionsbereich 3 des Occlusionskörpers 1 im implantierten und expandierten Zustand an dem Randsaum der Herzohröffnung vollständig abflacht, und zwar nahezu unabhängig von dem Durchmesser der Herzohröffnung, ist kann in einer Weiterentwicklung des Occlusionskörpers 1 vorgesehen sein, dass der distale Retentionsbereich 3 eine Vertiefung aufweist, in der die Fassung 4 angeordnet ist. Durch das Anordnen der Fassung 4 in der am distalen Ende 3 des Occlusionskörpers 1 vorgesehenen Vertiefung ragen auch keine Komponenten des Occlusionskörpers 1 über die Herzohrwandung hinaus, so dass ein ständiger Blutkontakt mit Komponenten des Implantats verhindert werden kann. Dies hat den Vorteil, dass Abwehrreaktionen des Körpers und keine thrombotischen Komplikationen zu befürchten sind. Insbesondere dadurch, dass sich der Occlusionskörper 1 selbstständig in der Öffnung des Herzohrs 100 expandiert, positioniert und zumindest provisorisch fixiert, wobei der distale und proximale Retentionsbereich 3, 2 in radialer Richtung vorgespannt sind, kann der Occlusionskörper 1 über einen weiten Bereich unterschiedlich großer Herzohröffnungen eingesetzt werden.

In einer Weiterentwicklung der zuletzt genannten Ausführungsform des Occlusionskörpers 1, bei welcher der distale Retentionsbereich 3 eine Vertiefung aufweist, kann ferner vorgesehen sein, dass am distalen Ende 3 des Occlusionskörpers 1 in der Vertiefung ferner ein Verbindungselement angeordnet ist, wobei das Verbindungselement mit einem Katheter in Eingriff bringbar ist. Mit diesem Verbindungselement, welches vorzugsweise

am Occlusionskörper 1 derart angeordnet ist, dass es nicht über die Herzohrwandung hinausragt, wodurch ein ständiger Blutkontakt mit Komponenten des Implantats verhindert werden kann, weist der Occlusionskörper 1 ferner die Funktionalität der Rückholbarkeit auf. Andererseits erleichtert ein Verbindungselement, welches mit einem Katheter in Eingriff bringbar ist, das Implantieren und Positionieren des (beim Implantationsvorgang zusammengefalteten) Occlusionskörpers 1 in dem zu verschließenden Herzohr 100. Als Verbindungselemente kommen unterschiedliche Einrichtungen in Frage. Denkbar wären beispielsweise Einrastglieder oder auch Haken bzw. Ösen, die mit entsprechend komplementär ausgebildeten Verbindungselementen eines Katheters kraftschlüssig verbunden werden können.

In einer weiteren Weiterentwicklung kann vorgesehen sein, dass der Occlusionskörper 1 reversibel zusammen- und auseinanderfaltbar ausgeführt ist, so dass der Körper 1 in seinem expandierten Zustand beispielsweise mit Hilfe eines Explantationskatheters zusammenfaltbar ist, wobei die provisorische, kraftschlüssige Verbindung zwischen dem beispielsweise am proximalen Retentionsbereich 2 gebildeten, zumindest einen Krempebereich 6 und den Innenwandungen des Herzohres 100 gelöst wird. Dabei ist denkbar, dass zur Explantation ein Katheter beispielsweise an einem am distalen Ende 3 des Occlusionskörpers 1 gebildeten Verbindungselement eingreift und durch eine externe Manipulation mit Hilfe des Katheters das Zusammenfallen des Occlusionskörpers 1 bewirkt wird. Somit ist der Occlusionskörper 1 vollkommen reversibel in den Katheter zurückziehbar, welches das vollständige Entfernen des Körpers 1 ermöglicht.

Um zu erreichen, dass das Geflecht 10 des Occlusionskörpers 1 mittels eines Umformungs- und Wärmebehandlungsverfahrens seine geeignete Formgebung erhalten kann, wäre es denkbar, dass das Geflecht 10 aus einem Formgedächtnis-Material, insbesondere Nitinol oder Polymerkunststoff, gebildet ist. Der Einsatz von Nitinol bei Occlusioninstrumenten ist bekannt. Formgedächtnispolymere gehören zur Gruppe der intelligenten Polymere und sind Polymere, die einen Formgedächtniseffekt zeigen, d.h. unter Einwirkung eines äußeren Stimulus, wie z.B. einer Temperaturänderung, ihre äußere Form ändern können.

Dabei wird das Polymer zunächst durch konventionelle Verarbeitungsmethoden, wie etwa Spritzguss oder Extrusion, in seine permanente Form gebracht. Anschließend wird der Kunststoff deformiert und in der gewünschten temporären Form fixiert, was auch „Programmierung“ genannt wird. Dieser Vorgang kann bei Polymeren einerseits so erfolgen, dass die Probe erwärmt, deformiert und dann abgekühlt wird. Andererseits kann das

Polymer bzw. der Kunststoff auch bei niedriger Temperatur deformiert werden, was als „kaltes Verstrecken“ bezeichnet wird. Damit ist die permanente Form gespeichert, während die temporäre Form aktuell vorliegt. Wird nun der Polymerformkörper auf eine Temperatur höher als die Schalttemperatur erwärmt, kommt es zum Auslösen des Formgedächtnis-Effekts und damit zur Wiederherstellung der gespeicherten permanenten Form. Durch Abkühlen der Probe bildet sich die temporäre Form nicht reversibel zurück, weshalb man von einem so genannten Ein-Weg-Formgedächtnis-Effekt spricht.

Im Vergleich zur bekannten Formgedächtnismaterialien wie z.B. der Formgedächtnislegierung Nitinol, einer äquiatomaren Legierung aus Nickel und Titan, sind Formgedächtnispolymere mit ihren Gedächtnisleistungen um ein Vielfaches Überlegen. Dabei ist nur ein geringer Aufwand (Erwärmen bzw. Abkühlen) zur Programmierung der temporären Form bzw. zur Wiederherstellung der permanenten Form nötig. Darüber hinaus beträgt bei Nitinol die maximale Deformation zwischen permanenter und temporärer Form nur 8%. Formgedächtnispolymere weisen wesentlich höhere Verformbarkeit von bis zu 1.100% auf. Sämtliche vorgenannten Formgedächtnispolymere und Materialien werden mit der vorliegenden Erfindung für die biomedizinische Anwendung des Occlusionskörpers 1 beansprucht.

In einer Weiterentwicklung der zuletzt genannten Ausführungsform des Occlusionskörpers 1, bei welchem das Geflecht 10 aus einem Formgedächtnismaterial gebildet wird, kann vorgesehen sein, dass das Material ein biologisch abbaubares Formgedächtnis-Polymermaterial aufweist. Insbesondere eignen sich synthetische, bioabbaubare Implantatmaterialien. Derartige abbaubare Werkstoffe bzw. Polymere enthalten unter physiologischen Bedingungen spaltbare Bindungen. Dabei spricht man von einer „Bioabbaubarkeit“, wenn der Werkstoff unter Verlust der mechanischen Eigenschaft durch oder in einem biologischen System abgebaut wird. Die äußere Form und die Masse des Implantats bleibt während des Abbaus unter Umständen erhalten. Wird von einer Degradationszeit ohne zusätzliche quantifizierende Angaben gesprochen, so ist die Zeit in der der vollständige Verlust der mechanischen Eigenschaft auftritt, gemeint. Unter biostabilen Werkstoffen versteht man solche, die in biologischen Systemen stabil sind und langfristig zumindest nur teilweise abgebaut werden.

Bei abbaubaren Polymeren unterscheidet man zwischen hydrolytisch und enzymatisch abbaubare Polymere. Der hydrolytische Abbau hat den Vorteil, dass die Abbaugeschwindigkeit unabhängig vom Ort der Implantation ist, da Wasser überall vorhanden ist. Demgegenüber ist die Konzentration an Enzymen lokal sehr unterschiedlich. Bei bioabbauba-

ren Polymeren oder Werkstoffen kann demnach der Abbau durch reine Hydrolyse, enzymatisch induzierte Reaktionen oder durch deren Kombination erfolgen. Typische hydrolysierbare chemische Bindungen sind Amid-, Ester- oder Acetal-Bindungen. Beim Abbau beobachtet man zwei Mechanismen. Beim Oberflächenabbau findet die Hydrolyse chemischer Bindungen ausschließlich an der Oberfläche statt. Aufgrund des hydrophoben Charakters erfolgt der Polymerabbau schneller als die Diffusion von Wasser in das Innere des Materials. Diesen Mechanismus beobachtet man vor allem bei Poly(anhydride)n oder Poly(orthoester)n. Für die vor allem für den Formgedächtnis-Effekt bedeutsamen Poly(hydroxycarbonsäuren), wie Poly(milchsäure) oder Poly(glycosesäure) bzw. entsprechende Copolymere, erfolgt der Polymerabbau im gesamten Volumen. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist hierbei die hydrolytische Bindungsspaltung, da die Diffusion von Wasser in der eher hydrophilen Polymermatrix relativ schnell erfolgt. Für die Anwendung von bioabbaubaren Polymeren ist entscheidend, dass sie einerseits mit einer Kontrollier- bzw. einstellbaren Geschwindigkeit abbauen und andererseits die Abbauprodukte nicht toxisch sind.

Sämtliche vorgenannten biologisch abbaubaren Formgedächtnis-Polymere werden erfindungsgemäß beansprucht.

Hinsichtlich der Formgebung des Occlusionskörpers 1 ist – wie bereits angedeutet – besonders bevorzugt vorgesehen, dass der Occlusionskörper 1 eine kugelhähnliche Formgebung aufweist, wobei sich das verjüngende Ende der kugelhähnlichen Formgebung den distalen Retentionsbereich 3 bildet. Alternativ hierzu kann der Occlusionskörper 1 auch eine pilzhähnliche Formgebung aufweisen, wobei die Kappe der pilzhähnlichen Formgebung den proximalen oder distalen Retentionsbereich 2, 3 bildet. Auch ist denkbar, dass der Occlusionskörper 1 eine hantelhähnliche Formgebung aufweist, wobei das Mittenstück der hantelhähnlichen Formgebung den Mittenbereich 5 zwischen dem proximalen und dem distalen Retentionsbereich 2, 3 des Occlusionskörpers 1 bildet. Selbstverständlich sind hier aber auch andere Formgebungen denkbar, die je nach Anwendung geeignet auszuwählen sind.

Besonders bevorzugt kann ferner vorgesehen sein, dass sich das Geflecht 10 des Occlusionskörpers 1 auf den Durchmesser eines bei dem minimal-invasiven Operationseingriff verwendeten Katheters verjüngen lässt. Der Vorteil dieser Ausführungsform ist darin zu sehen, dass die zur Implantation und Explantation zu verwendenden Kathetersysteme einen deutlich reduzierten Innendurchmesser aufweisen können, was die Manövrierbarkeit des zu implantierenden Occlusionskörpers 1 deutlich erhöht. Von daher kann die

Positioniergenauigkeit des Instruments im Herzohr 100 verbessert werden. Bei einem aus Nitinol bestehenden Occlusionskörper 1 liegt der Innendurchmesser des zur Implantation oder Explantation verwendeten Katheters zwischen 8 bis 10 frenches, wohingegen bei der Verwendung von Occlusionskörpern aus Polymerkunststoff der Innendurchmesser lediglich zwischen 6 bis 8 frenches liegen muss.

Schließlich ist ferner denkbar, dass der Occlusionskörper 1 wenigstens eine (nicht explizit dargestellte) Gewebereinlage aufweist, die zum vollständigen Verschließen des Herzohrs 100 im bzw. am distalen Retentionsbereich 3 oder im Mittenbereich 5 des Occlusionskörpers 1 angeordnet ist. Diese Gewebereinlage dient dazu, die in dem Mittenbereich 5 und in den sich erweiternden Durchmessern des Occlusionskörpers 1 verbleibenden Zwischenräume nach dem Einsetzen und Expandieren des Körpers 1 im Herzohr 100 zu verschließen. Die Gewebereinlage wird beispielsweise am distalen Retentionsbereich 3 am Geflecht 10 des Occlusionskörpers 1 derart befestigt, dass sie wie ein Tuch über den distalen Retentionsbereich 3 gespannt werden kann. Der Vorteil dieser Konstruktion liegt darin, dass sich der Randsaum des distalen Retentionsbereiches 3 bündig an die Herzohröffnung anlegt und weniger Fremdmaterial in den Körper des Patienten eingebracht wird. Die Gewebereinlagen können beispielsweise aus Dacron hergestellt sein. Selbstverständlich sind hier aber auch andere Materialien und andere Positionen der Gewebereinlage im bzw. am Occlusionskörper 1 denkbar.

Nachfolgend wird kurz auf bevorzugte Ausführungsformen der Ausgestaltung des Fixiermittels 20 eingegangen. Bevor eine detaillierte polymerchemische Beschreibung von möglichen, erfindungsgemäßen Fixiermitteln 20 auf der Basis von maßgeschneiderten Polymernetzwerken erfolgt, soll allerdings zum besseren Verständnis kurz eine Bewertung bekannter Gewebeklebstoffe vorgenommen werden.

Ein an sich bekannter Gewebeklebstoff ist der so genannte Fibrinklebstoff, der ein 2-Komponenten-Klebstoff ist, wobei eine Komponente hauptsächlich aus Fibrinogen und einem speziellen Blutgerinnungsfaktor besteht, und wobei die zweite Komponente aus Thrombin mit Zusatz von CaCl_2 besteht. Der Aushärtungsmechanismus entspricht der Blutgerinnung, so dass sie am Herz eher nicht zur Anwendung kommen können.

Ferner ist ein an sich bekannter Gewebeklebstoff, der sogenannte Gelatine-Resorcin-Aldehyd-Klebstoffes. Die Basis des Gelatine-Resorcin-Aldehyd-Klebstoffes bildet eine Mischung aus Gelatine und Resorcin (1,3-Dihydroxybenzol), wobei die Aushärtung

durch Polykondensation mit Formaldehyd erfolgt. Formaldehyd gilt aber als kanzerogen und mutagen.

Auch ist als Gewebeklebstoff der so genannte Gelatine-Resorcin-Dialdehyd-Klebstoff bekannt, der aus einer Mischung von Gelatine und Resorcin besteht. Die Aushärtung erfolgt durch Reaktion mit den weniger toxischen Dialdehyden (Glyoxal, Glutaraldehyd). Man erreicht nur eine geringe Festigkeit bei feuchter Aushärtung.

Als Gewebeklebstoff kommen auch Cyanoacrylate in Frage, die auch als Sekundenkleber in der Technik bekannt sind und z.B. auf n-Butyl-2-cyanoacrylat oder Ethyl-2-cyanoacrylat basieren. Nachteilig sind ihre extreme Feuchtigkeitsempfindlichkeit, da sie in Kontakt mit Wasserspuren aushärten und die ihre Toxizität.

Bei einem Peptidklebstoff werden in Naturstoffe, wie Kohlenhydrate, Lipide, Aminosäuren oder kurzkettige Peptide werden polymerisationsfähige Gruppen eingebracht, die dann zur Polymernetzwerken ausgehärtet werden können. Mit dieser Gruppe Gewebeklebstoff lassen sich gute Biokompatibilitäten erreichen, so dass analoge Monomersysteme auch nachfolgend Berücksichtigung finden.

Im Unterschied zu den an sich aus dem Stand der Technik bekannten und vorstehend erläuterten Gewebeklebstoffen erfüllt das Fixiermittel 20 für das erfindungsgemäße Occlusionsinstrument hingegen das folgende Anforderungsprofil:

- (i) Bei dem Fixiermittel 20 für das erfindungsgemäße Occlusionsinstrument handelt es sich vorzugsweise um niedrigviskose Flüssigkeiten, die durch eine Kanüle applizierbar sind und kontrolliert zu einem flexiblen, unlöslichen Produkt aushärten.
- (ii) Die Aushärtung des Fixiermittels 20 für das erfindungsgemäße Occlusionsinstrument ist vorzugsweise nach ca. 10 Minuten abgeschlossen (Verarbeitungsbreite).
- (iii) Die Verfestigungszeit des Fixiermittels 20 für das erfindungsgemäße Occlusionsinstrument beträgt vorzugsweise ca. 10 bis 20 Minuten (Aushärtungszeit).

- (iv) Das Fixiermittel 20 für das erfindungsgemäße Occlusionsinstrument weist vorzugsweise eine Hafteigenschaft auf dem Occlusionskörper 1 sowie auf dem Gewebe der Herzohrwandung auf.
- (v) Bei dem Fixiermittel 20 für das erfindungsgemäße Occlusionsinstrument besteht vorzugsweise die Wahlmöglichkeit zwischen einem nicht-abbaubaren oder einem biologisch abbaubaren Fixiermittel 20.
- (vi) Das Fixiermittel 20 für das erfindungsgemäße Occlusionsinstrument ist vorzugsweise nicht toxisch bzw. toxikologisch wenig bedenklich und ruft keine unerwünschten Reaktionen bei Blutkontakt hervor.

Dieses Anforderungsprofil kann insbesondere durch maßgeschneiderte Netzwerkpolymere erreicht werden, die durch eine kontrollierte Polyreaktion (Netzwerkbildung) einer flüssigen mehrkomponentigen Mischung von ausgewählten Monomeren bzw. Oligomeren, eines Initiatorsystems und zusätzlicher Additive wie. z.B. Stabilisatoren zugänglich sind.

Die Fig. 10 zeigt in diesem Zusammenhang ein Beispiel für Komponenten eines Fixiermittels 20 für das erfindungsgemäße Occlusionsinstrument auf der Basis von maßgeschneiderten Polymernetzwerken. Wie dargestellt, kann dabei die Verfestigung des applizierten flüssigen Fixiermittels 20 gezielt durch die Zugabe von geeigneten Stoffen, eines sog. Initiator-Systems, erreicht werden, bei dem z.B. durch eine chemische Reaktion zweier Verbindungen (Initiator und Cointiator), die die Polyreaktion auslösende Spezies gebildet wird. Die betreffenden Initiator-Komponenten zusammen sind aber nicht lagerstabil. Damit ergibt sich, dass das gewünschte Fixiermittel nur durch Vermischen von zwei flüssigen Zusammensetzungen vor Applikation hergestellt werden kann.

Weitere Zusätze betreffen z.B. Stabilisatoren, die eine vorzeitige Polyreaktion und damit unkontrollierte Aushärtung von polymerisierbaren Mischungen verhindern. Die Viskosität des Fixiermittels lässt sich vor allem durch die gezielte Auswahl von niedrigviskosen Monomeren einstellen, wobei durch Zugabe von geeigneten Additiven auch strukturviskose Eigenschaften, d.h. geringe Viskosität beim Fliesen, aber Standfestigkeit nach dem Verlassen der Kanüle, erreicht werden kann.

Weiterhin lassen sich durch die Struktur bzw. Funktionalität der Komponenten die Dichte und Polarität des gebildeten Polymernetzwerkes und damit solche Eigenschaften wie die Dehnbarkeit, Quellung, Substrathaftung beeinflussen.

Die Bioabbaubarkeit kann durch Verwendung von bioabbaubaren Monomeren erreicht werden. Durch Polymernetzwerkbildung sollten die multifunktionellen Monomer- bzw. Oligomerkomponenten – einen nahezu vollständigen Umsatz vorausgesetzt – mit hoher Wahrscheinlichkeit in das Netzwerk eingebaut werden, was zur Verbesserung der Biokompatibilität beiträgt.

Schließlich gestattet die Verwendung von nicht in Wasser löslichen bzw. von unpolaren Substanzen eine weitgehende Verhinderung der Durchmischung des zu härtenden Fixierungsmittels mit Gewebe- oder Blutflüssigkeit. Gleichfalls ist auf die Verwendung von hydrolyseempfindlichen Komponenten bzw. mit Wasser reaktiven Verbindungen zu verzichten.

Aufgrund des Kontaktes mit Blut ergeben sich die höchsten Anforderungen an solche sogenannten „Klasse-III-Materialien“, die zu einer deutlichen Einschränkung der in Frage kommenden Komponenten führen. Dementsprechend werden nachfolgend potentiell geeignete Fixiermittel beschrieben, die einerseits nicht-bioabbaubar bzw. bioabbaubar sind und weitgehend dem oben genannten Anforderungsprofil entsprechen.

Im folgenden werden nun polymerchemische Aspekte bzw. potentiell mögliche Komponenten von nicht bioabbaubaren biokompatiblen Fixiermitteln auf der Basis von maßgeschneiderten Polymernetzwerken beschrieben. Die nachfolgend beschriebenen Komponenten bzw. Fixiermittel werden als Fixiermittel 20 für das erfindungsgemäße Occlusionsinstrument beansprucht.

Die bekannten Polyreaktionsmechanismen für eine Polymernetzwerkbildung sind die Polykondensation, Polyaddition und Polymerisation. Da bei Polykondensationen niedermolekulare Stoffe abgespalten werden und diese meist viele Stunden dauern, sind derartige Polyreaktionen für Fixiermittel ungeeignet. Gleichfalls scheiden die in der Technik häufig angewandten Polyadditionen aus, da die eingesetzten Monomerkomponenten, wie z.B. Diisocyanate bzw. Diepoxide sehr toxisch sind. Außerdem können Isocyanate mit Wasser unter Bildung von gasförmigem CO₂ reagieren.

Damit ist als Polyreaktion nur die Polymerisation geeignet, bei der aus ungesättigten oder cyclischen Verbindungen, den sog. Monomeren, sich Polymerketten bilden. Die Polymerisation kann durch Radikale oder Ionen ausgelöst werden. Aufgrund eines möglichen Blutkontaktes kommt keine ionische, sondern nur eine radikalische Polymerisation in Frage.

Die Bildung von Polymerketten wird bei der radikalischen Polymerisation durch Radikale ausgelöst. Radikale sind hochreaktive Spezies, die aus stabilen Stoffen, den sog. Initiatoren, gebildet werden. Dabei kann bekanntlich die Radikalbildung und damit die radikalische Polymerisation u. a. durch Einstrahlung von Licht (Photoinitiatoren), durch Einwirkung von Wärme (thermische Initiatoren) oder durch Redox-Reaktion von einem Oxidationsmittel mit einem Reduktionsmittel (Redox-Initiatorsysteme) ausgelöst werden. Für radikalisch polymerisierbare Fixiermittel kommen aus nahe liegenden Gründen nur Redox-Initiatorsysteme in Frage. Bei Redox-Initiatorsystemen handelt es sich beispielsweise um Kombinationen aus einem Peroxid, z.B. Dibenzoylperoxid (DBPO) und einem tertiären Amin, z.B. N,N-Diethanol-p-toluidin (DEPT), die bei Raumtemperatur im Ergebnis einer Redox-Reaktion die polymerisationsauslösende Radikale $R\cdot$ bilden.

In diesem Zusammenhang wird auch auf Fig. 11 verwiesen, wo ein Beispiel für die Radikalbildung eines Redox-Initiatorsystems aus DBPO und DEPT gezeigt ist.

Redox-Initiatorsysteme sind zwar nicht untoxisch, jedoch lässt sich ihre Biokompatibilität durch Verwendung von polymerisationsfähigen Initiatorbestandteilen deutlich verbessern. Ein polymerisationsfähiges DBPO ist zum Beispiel 4,4'-Divinylbenzoylperoxid. In Fig. 12 ist ferner ein Beispiel für ein polymerisationsfähiges Peroxid (a) und ein polymerisationsfähiges Beschleuniger-Amin (b) gezeigt.

Die Komponenten der Redox-Initiatorsysteme sind gemeinsam nicht lagerstabil und können erst vor Gebrauch als 2-Komponenten-Systeme miteinander in Kontakt gebracht werden. Der Vorteil derartiger Redox-Initiatorsysteme besteht aber darin, dass durch die Wahl der Konzentration der Initiatorbestandteile und durch Variation des Verhältnisses von Peroxid und Aminbeschleuniger die sogenannte Verarbeitungsbreite (d.h. die Zeitspanne vom Zusammenmischen der Komponente bis zum Beginn der Aushärtung) und die Aushärtungszeit (d.h. die Zeitspanne vom Beginn bis zum Ende der Aushärtung) in gewünschter Weise in weiten Grenzen eingestellt werden können.

Radikalisch polymerisierbare Verbindungen (Monomere) enthalten mindestens eine reaktive C=C-Doppelbindung, an die sich die polymerisationsauslösenden Radikale addieren. Die dadurch gestartete Kettenreaktion führt dann innerhalb kurzer Zeit (Sekunden bis Minuten) zur Bildung von linearen Polymeren bei monofunktionellen Monomeren bzw. eines Polymernetzwerkes im Falle von multifunktionellen Monomeren, d.h. von Monomeren die mehrerer polymerisationsfähige C=C-Doppelbindungen enthalten. Dabei nimmt die Reaktivität der Monomeren, d.h. die Polymerisations- bzw. Aushärtungsgeschwindigkeit mit der Funktionalität F, d.h. der Anzahl der polymerisationsfähigen Gruppen pro Monomermolekül zu, wobei F bei kommerziellen Monomeren meist zwischen 1 bis 4 variiert.

Typisch radikalisch polymerisierbare Monomere sind Styrole (a), Diene (b), Vinylmonomere (c), Allylverbindungen (d), Acrylate (e) oder Methacrylate (f), wie es der Fig. 13 zu entnehmen ist, in welcher Beispiele für radikalisch polymerisierbare Gruppen gezeigt sind.

Für die Anwendungen als Fixiermittel haben sich vor allem Methacrylate bewährt, da einerseits Styrole, Diene oder Allylverbindungen zu wenig reaktiv sind und andererseits die reaktiven Acrylate ein hohe Cytotoxizität und teilweise auch Mutagenität zeigen. Denkbar wären hierbei unterschiedliche Methacrylate, vor allem di-, tri oder tetrafunktionelle Methacrylate, deren radikalische Polymerisation zu einem Polymernetzwerk führt.

Dabei lassen sich die Polymernetzwerkeigenschaften durch die Struktur der verwendeten Methacrylate einstellen. So ergeben Tri- oder Tetramethacrylate dichtere Polymernetzwerke im Vergleich zu Dimethacrylaten. Bei den Dimethacrylaten können durch die Struktur der Spacergruppe, d.h. der Abstandsgruppe zwischen den beiden Methacrylatgruppen, die Eigenschaften der Polymernetzwerke gezielt beeinflusst werden. Hierzu sei auf Fig. 14 verwiesen, in welcher ein Beispiel für Strukturvariationen bei Dimethacrylaten gezeigt ist.

Beispielsweise ergeben sich bei langkettigen Spacern (A: Decandioldimethacrylat) flexiblere Netzwerke, bei aromatischen Spacern (B: propoxyliertes Bisphenol-A-dimethacrylat) steife Netzwerke, bei polaren Spacern (C: Triethylenglycoldimethacrylat) hydrophile Netzwerke oder bei perfluorierten (D) oder Dimethylsiloxangruppen-haltigen Spacern (E) wasserabweisende Polymernetzwerke.

Darüber hinaus können weitere Eigenschaftsvariationen durch Copolymerisation mit funktionalisierten Methacrylaten, d.h. mit Methacrylaten, die neben der polymerisationsfähigen Methacrylatgruppe eine weitere funktionelle Gruppen tragen, erreicht werden. Beispielsweise können OH-Gruppen-haltige Methacrylate die Benetzung auf feuchten Oberflächen verbessern, säuregruppenhaltige Methacrylate die Haftung auf Metallen ermöglichen oder CHO- bzw. SH-Gruppen-haltige Methacrylate eine Haftung auf biologischem Gewebe vermitteln.

Dementsprechend lässt sich einerseits durch eine zielgerichtete Auswahl verschiedener Methacrylate und andererseits durch Optimierung der Zusammensetzung der entsprechenden Methacrylat-Mischung das jeweilig gewünschte Eigenschaftsprofil des Polymernetzwerkes realisieren, das aus der Methacrylatmischung durch radikalische Polymerisation hergestellt wird.

Das Fixiermittel 20 für das erfindungsgemäße Occlusionsinstrument sind als Medizinprodukte der Klasse III einzustufen. Hierbei handelt es sich um Werkstoffe, die Kontakt mit dem Herz bzw. dem zirkulierenden Blut haben, und erfordern deshalb ein weitaus höheres Maß an Biokompatibilität, das mit technischen Methacrylaten kaum realisierbar ist. Ursachen dafür liegen unter anderem in der zu geringen Reinheit technischer Chemikalien. Weiterhin sollte die Struktur der Methacrylate der geplanten Anwendung optimal angepasst sein.

Methacrylate mit verbesserter Biokompatibilität sind mit folgenden Strategien zugänglich:

An erster Stelle hinsichtlich der Zugänglichkeit von Methacrylate mit verbesserter Biokompatibilität sei unter Bezugnahme auf Fig. 15 auf Ormocermatrixsysteme verwiesen, wobei in Fig. 15 ein Beispiel für ein Syntheschema für ein Ormocer-Polymernetzwerk gezeigt ist. Der Begriff Ormocer leitet sich von der engl. Wortkombination „organically modified ceramics“ ab. Dabei handelt es um fließfähige oligomere bzw. polymere Polysiloxane, die ausgehend von methacrylatgruppenhaltigen Trialkoxysilanen durch hydrolytische Kondensation (Fig. 15, Stufe A) im Rahmen des sogenannten Sol-Gel-Prozesses hergestellt werden können. Aufgrund der vorhandenen Methacrylatgruppen (MA) lässt sich das gebildete Ormocer-Harz in einem zweiten Schritt (Stufe B) mit Radikalen X· zu einem dreidimensionalen (3D) Ormocer-Polymernetzwerk polymerisieren, wodurch ein sog. anorganisch-organisches Hybridmaterial gebildet wird. Die vorteilhafte Eigenschaften der Ormocer-Harze sind vor allem eine große Biokompatibilität sowie ein geringer Polymerisationsschrumpf.

An zweiter Stelle hinsichtlich der Zugänglichkeit von Methacrylate mit verbesserter Biokompatibilität sei unter Bezugnahme auf Fig. 16 auf Hyperverzweigte bzw. dendritische Oligomere verwiesen, wobei in Fig. 16 eine Darstellung eines Dendrimers und hyperverzweigten Oligomer gegeben ist. Ideal verzweigte Oligomere, sogenannte Dendrimere, und mehr oder weniger regelmäßig aufgebaute stark verzweigte Strukturen, sogenannte hyperverzweigte Oligomere bzw. Polymere, sind in der modernen Polymersynthese eine sehr viel versprechende Stoffklasse für die Herstellung von biomedizinischen Materialien. Aufgrund ihrer besonderen Molekülarchitektur können dabei hochmolekulare Produkte als Flüssigkeiten gewonnen werden, die sich unter anderem durch eine sehr gute Biokompatibilität auszeichnen. Damit lassen sich ausgehend von kommerziellen Produkten, wie z.B. hyperverzweigten Polyglycidolen oder Polypropylenimin-Dendrimern, durch deren chemische Modifizierung mit polymerisationsfähigen Methacrylatgruppen für das Fixiermittel 20 des erfindungsgemäßen Occlusionsinstruments geeignete biokompatible Reaktionsharze herstellen.

An dritter Stelle hinsichtlich der Zugänglichkeit von Methacrylate mit verbesserter Biokompatibilität sei unter Bezugnahme auf Fig. 17 auf Naturstoff-Harze verwiesen, wobei in Fig. 17 ein Beispiel für Monomerkomponenten für einen einfachen Peptidklebstoff gezeigt ist. Diese Strategie leitet sich von den Peptidklebstoffen ab, die auf der Hypothese beruhen, dass eine verbesserte Biokompatibilität von Gewebeklebstoffen mit Stoffen erreichbar ist, die auch im Körper vorkommen. Dementsprechend lassen sich z.B. Kohlenhydrate und deren Bausteine (d.h. Monosaccharide) oder Proteine und deren Bausteine (Aminosäuren) für die Herstellung von Polymerisationsharzen mit verbesserter Biokompatibilität einsetzen. Beispielsweise wurde so durch Lösen eines substituierten Dipeptids von Glycin, das jeweils eine radikalisch polymerisationsfähige Methacryl- und Allylgruppe enthält, in einem methacrylierten Alaninderivat (B) ein radikalisch polymerisierbares Harz erhalten, das sich nach Zugabe eines radikalischen Initiators als biokompatibler Gewebeklebstoff eignet. Analog dazu lassen sich durch Einführung von polymerisierbaren Methacrylgruppen in Oligopeptide mit 3 bis 5 gleichen oder verschiedenen natürlichen Aminosäurebausteinen oder z.B. in natürliche Disaccharide, wie Saccharose mit 7 methacrylierbaren OH-Gruppen, höherfunktionalisierte und massgeschneiderte Reaktionsharze einerseits mit verbesserter Biokompatibilität und andererseits mit den für die jeweilige Anwendung optimal angepassten Eigenschaften herstellen.

Während die voran stehend aufgeführten Matrixsysteme nicht bioabbaubar sind, soll nachfolgend noch kurz auf bioabbaubare radikalisch polymerisierbare Harzsysteme eingegangen werden.

Bioabbaubare Werkstoffe, wie z.B. bioabbaubare Polymerisationsharze, enthalten unter physiologischen Bedingungen spaltbare Bindungen. Bei bioabbaubaren Polymeren kann demnach der Abbau durch reine Hydrolyse, enzymatisch induzierte Reaktionen oder durch deren Kombination erfolgen. Typische hydrolysierbare chemische Bindungen sind Amid-, Ester- oder Acetal-Bindungen.

An dieser Stelle sei auf Fig. 18 verwiesen, in welcher ein Beispiel für Polymerstrukturen von bioabbaubarer Poly(milchsäure (PLA), Polyglycolsäure (PGA) oder Polybersteinsäureanhydrid (PAB) gezeigt ist.

Beim Abbau beobachtet man zwei Mechanismen. Beim Oberflächenabbau findet die Hydrolyse chemischer Bindungen ausschließlich an der Oberfläche statt. Aufgrund des hydrophoben Charakters erfolgt der Polymerabbau schneller als die Diffusion von Wasser in das Innere des Materials.

Diesen Mechanismus beobachtet man vor allem bei Poly(anhydride)n. Demgegenüber erfolgt der Polymerabbau im Falle der Poly(hydroxycarbonsäuren), wie Poly(milchsäure) oder Poly(glycolsäure), im gesamten Volumen. Für die Anwendung von bioabbaubaren Polymeren ist entscheidend, dass sie einerseits mit einer kontrollier- bzw. einstellbaren Geschwindigkeit abbauen und andererseits die Abbauprodukte nichttoxisch sind.

Für bioabbaubare Polymerisationsprodukte sei beispielsweise auf bioabbaubare Hydrogele basierend auf photopolymerisiertem Polyesterdiacrylat-Harz verwiesen. Hierzu zeigt Fig. 19 ein Beispiel für die Synthese, die Polymerisation und den Abbau eines Diacrylat-Reaktionsharzes. Die Synthese der Polymerisationsharze erfolgt schrittweise: Beim ersten Schritt wird durch Ringöffnungspolymerisation von Lactid mit Polyethylenglycol (PEG) ein bioabbaubares Oligomer erzeugt, das endständige OH-Gruppen trägt. Beim zweiten Schritt werden die OH-Gruppen dann mit Acrylsäurechlorid in polymerisationsfähige Acrylatgruppen umgewandelt. Das gebildete Diacrylat-Reaktionsharz kann dann in einem dritten Schritt radikalisch zu einem Polymernetzwerk polymerisiert werden, das in einem vierten Schritt unter physiologischen Bedingungen biologisch abgebaut wird.

Analog lassen sich für das erfindungsgemäße Occlusionsinstrument bioabbaubare Fixiermittel 20 herstellen, wobei statt der Acrylatgruppen Methacrylatgruppen zu bevorzugen sind und durch Auswahl geeigneter Comonomer das gewünschte Eigenschaftsprofil einstellbar ist.

Zur Stabilisierung von Polyreaktionsharzen werden diesen flüssigen Mischungen Stoffe zugesetzt, sogenannte Inhibitoren, die in der Lage sind, bei der Lagerung des Harzes spontan gebildete Radikale so abzufangen, dass keine vorzeitige Polymerisation eintritt. Dabei lassen sich zwei verschiedene Stabilisatorarten einsetzen: aerobe and anaerobe Inhibitoren. Aerobe Inhibitoren sind Phenole, wie z.B. BHT (2,6-Di-tert.-butyl-4-methylphenol) oder MEHQ (Hydrochinonmonomethylether) (Fig. 20), die ihre volle Wirksamkeit nur in Gegenwart von Sauerstoff entfalten, da sie besonders schnell nur mit Peroxidradikalen reagieren. Sie werden in der Regel in Mengen von ca. 100 bis 1000 ppm bezogen auf das Monomer eingesetzt. Demgegenüber ist die Wirkung der anaeroben Inhibitoren, wie z.B. von PTA (Phenothiazin) oder TEMPO (2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy-radikal) nicht an die gleichzeitige Anwesenheit von Sauerstoff gebunden und sie reagieren sehr effizient direkt mit Primärradikalen oder wachsenden Polymerradikalen. Dementsprechend reichen meist 20-50 ppm für eine hinreichende Stabilisierung aus. Um zu vermeiden, dass diese Stabilisatoren zu Biokompatibilitätsproblemen führen, müssten entsprechende polymerisierbare Methacrylatderivate davon eingesetzt werden, wie z.B. ein Methacrylat-Derivat vom BHT (4-Methacryloyloxy-2,6-di-tert.-butylphenol).

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass sich als potentiell Fixiermittel 20 für das Occlusionsinstrument maßgeschneiderte Mischungen von flüssigen, radikalisch polymerisierbaren Reaktionsharzen aus biokompatiblen Multimethacrylaten auf der Basis von hypervverzweigten Oligomeren, Oligopeptiden oder Disacchariden eignen. Im Falle von bioabbaubaren Materialien sind Dimethacrylate mit bioabbaubarem Oligoester- bzw. Oligoanhydrid-Spacer zu verwenden. Die gewünschte Verarbeitungsbreite und Aushärtungszeit kann durch die Auswahl der Konzentration und des Mischungsverhältnisses des verwendeten Redox-Initiatorsystems eingestellt werden. Dabei ist eine Verbesserung der Biokompatibilität durch den Einsatz von polymerisationsfähigen Initiatorbestandteilen möglich. Weiterhin lässt sich die Substrathaftung (Metall bzw. Gewebe) durch die Zugabe geeigneter funktionalisierter Methacrylate beeinflussen. Schliesslich sollten auch zur Stabilisierung des Fixiermittels 20 polymerisierbare Inhibitoren eingesetzt werden.

Es sei darauf hingewiesen, dass die Ausführung der Erfindung nicht auf die in den Figuren beschriebenen Ausführungsbeispiele beschränkt ist, sondern auch in einer Vielzahl von Varianten möglich ist.

Patentansprüche

1. Occlusionsinstrument zum Verschließen eines Herzohres, mit einem aus einem Geflecht (10) dünner Drähte oder Fäden bestehenden, selbstexpandierbaren Occlusionskörper (1), dessen Geflecht (10) mittels eines Umformungs- und Wärmebehandlungsverfahrens eine geeignete Formgebung erhält, wobei der Occlusionskörper (1) einen rückseitigen proximalen Retentionsbereich (2) und einen vorderseitigen distalen Retentionsbereich (3) aufweist, wobei in dem distalen Retentionsbereich (3) die Enden der Drähte oder Fäden des Geflechts (10) in einer Fassung (4) zusammenlaufen, und wobei der Occlusionskörper (1) ferner einen Mittenbereich (5) zwischen dem proximalen und dem distalen Retentionsbereich (2, 3) aufweist, wobei der Occlusionskörper (1) im zusammengefalteten Zustand mittels eines Katheters in den Körper eines Patienten minimal-invasiv einführbar und in dem Herzohr des Patienten positionierbar ist,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, d a s s
das Occlusionsinstrument ferner ein Fixiermittel (20) mit einem mittels eines vorzugsweise im Herzohr des Patienten ablaufbaren Polyreaktionsmechanismus gebildeten Polymernetzwerk zum Ausbilden einer kraftschlüssige Verbindung zwischen dem Geflecht (10) des Occlusionskörpers (1) und der Herzohrwandung aufweist.

2. Occlusionsinstrument nach Anspruch 1, wobei beim Polyreaktionsmechanismus eine Polymerisation von ungesättigten und/oder zyklischen Monomeren bzw. Oligomeren abläuft, bei welcher Polymerketten für das Polymernetzwerk des Fixiermittels (20) gebildet werden.
3. Occlusionsinstrument nach Anspruch 1 oder 2, wobei beim Polyreaktionsmechanismus eine radikalische Polymerisation abläuft, bei welcher die Bildung von Polymerketten des Polymernetzwerkes durch Radikale ausgelöst wird, welche durch Einwirkung eines externen Stimulus auf eine stabile Initiatorzusammensetzung gebildet werden.
4. Occlusionsinstrument nach Anspruch 3, wobei die stabile Initiatorzusammensetzung Initiatoren vom Redox-Typ aufweist, welche durch eine Redox-Reaktion eines Oxidationsmittels mit einem Reduktionsmittel die Radikale zum Auslösen der Polymerkettenbildung bilden.
5. Occlusionsinstrument nach Anspruch 4, wobei die Initiatoren vom Redox-Typ polymerisationsfähige Initiatorbestandteile, insbesondere 4,4'-Divinylbenzoylperoxid, aufweisen.
6. Occlusionsinstrument nach einem der Ansprüche 2 bis 5, wobei die Polymerisations- bzw. Aushärtungsgeschwindigkeit des Polymernetzwerkes insbesondere durch eine geeignete Wahl der bei der Polymerisation verwendeten Monomere einstellbar ist.
7. Occlusionsinstrument nach Anspruch 6, wobei die Monomere Styrole, Diene, Vinylmonomere, Allylverbindungen, Acrylate oder Methacrylate aufweisen.
8. Occlusionsinstrument nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Fixiermittel (20) eine Zusammensetzung aus flüssigen, radikalisch polymerisierbaren Reaktionsharzen aus biokompatiblen Multimethacrylaten auf der Basis von hyperverzweigten Oligomeren, Oligopeptiden oder Disacchariden aufweist.
9. Occlusionsinstrument nach Anspruch 8, wobei die Zusammensetzung ferner Dimethacrylate mit bioabbaubaren Oligoester- und/oder Oligoanhydrid-Spacern aufweist.

10. Occlusionsinstrument nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Fixiermittel (20) eine Initiatorkomposition vom Redox-Typ aufweist, insbesondere eine Kombination aus einem Peroxyd und einem tertiären Armin, wobei die Verarbeitungsbreite und/oder Aushärtungszeit des Polymernetzwerkes durch eine geeignete Wahl der Konzentration und/oder des Mischungsverhältnisses der in der Initiatorkomposition verwendeten Komponenten vorab einstellbar ist.
11. Occlusionsinstrument nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Fixiermittel (20) geeignet funktionalisierte Methacrylate zum Beeinflussen der Stabilität der kraftschlüssigen Verbindung zwischen dem Geflecht (10) des Occlusionskörpers (1) und der Herzohrwandung aufweist.
12. Occlusionsinstrument nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Fixiermittel (20) getrennt von dem Occlusionskörper (1) vorzugsweise mittels eines Katheters in den Körper des Patienten minimal-invasiv einführbar und in das Herzohr des Patienten einbringbar ist.
13. Occlusionsinstrument nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der proximale Retentionsbereich (2) des Occlusionskörpers (1) zumindest einen Krepfenbereich (6) aufweist, der im expandierten Zustand des Occlusionskörpers (1) in dem zu verschließenden Herzohr an der Innenwandung des Herzohrs zumindest teilweise zur Anlage kommt und mit Hilfe des Polymernetzwerkes des Fixiermittels (20) mit der Innenwandung des Herzohres eine kraftschlüssige Verbindung bildet und somit das implantierte und expandierte Occlusionsinstrument in dem Herzohr hält, wobei der distale Retentionsbereich (3) des Occlusionskörpers (1) zumindest teilweise das Herzohr verschließt.
14. Occlusionsinstrument nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der proximale Retentionsbereich (2) des Occlusionskörpers (1) mit seinem zumindest einen Krepfenbereich (6) derart ausgelegt ist, dass er sich beim Expandieren des Occlusionskörpers (1) zumindest teilweise nach außen wölbt, um derart mit der Innenwandung des Herzohres zur Anlage zu kommen.
15. Occlusionsinstrument nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der proximale Retentionsbereich (2) des Occlusionskörpers (1) eine vollständig

geschlossene Proximalwand aufweist, welche eine stetige Fläche aufweist, die das proximale Ende des Occlusionsinstrumentes bildet.

16. Occlusionsinstrument nach Anspruch 15, wobei die Proximalwand als stetige Fläche eine gekrümmte Fläche aufweist.
17. Occlusionsinstrument nach Anspruch 16, wobei die gekrümmte Fläche mit der Oberfläche eines Abschnittes eines kugel-, birnen- oder tropfenähnlichen Körpers übereinstimmt.
18. Verwendung eines Fixiermittels (20) nach einem der vorhergehenden Ansprüche zum Ausbilden einer kraftschlüssigen Verbindung zwischen dem Geflecht (10) eines Occlusionskörpers (1) und einer Herzohrwandung.

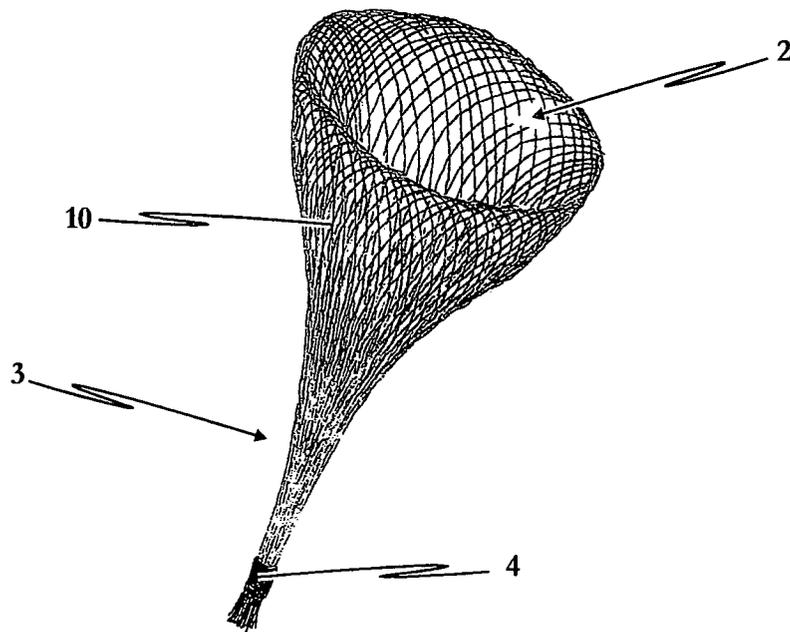


Fig. 1

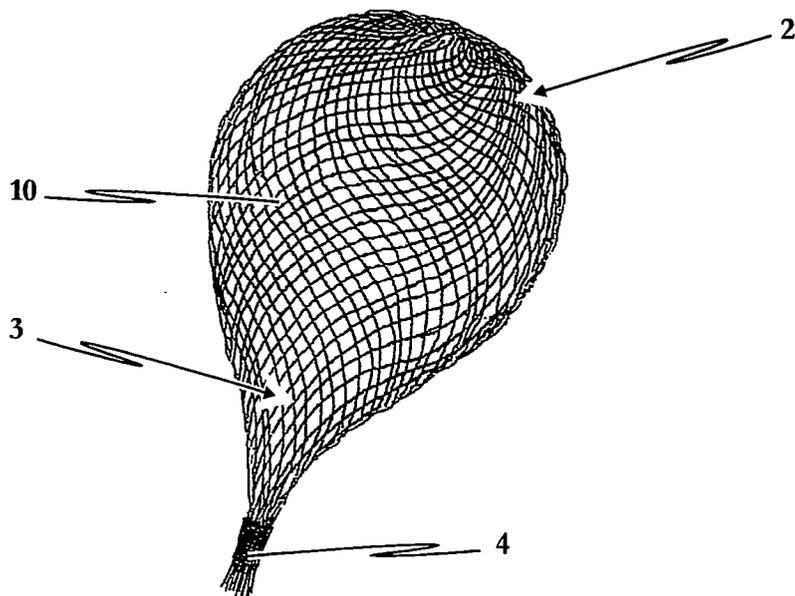


Fig. 2

Fig. 3a

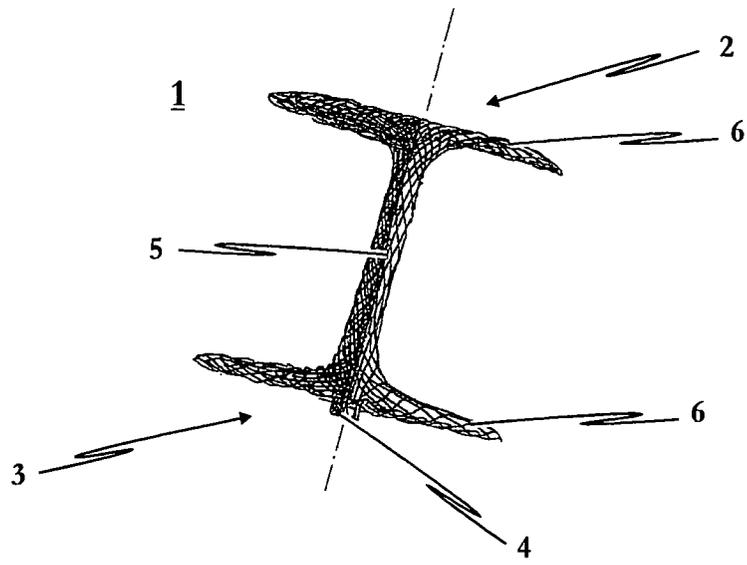


Fig. 3b

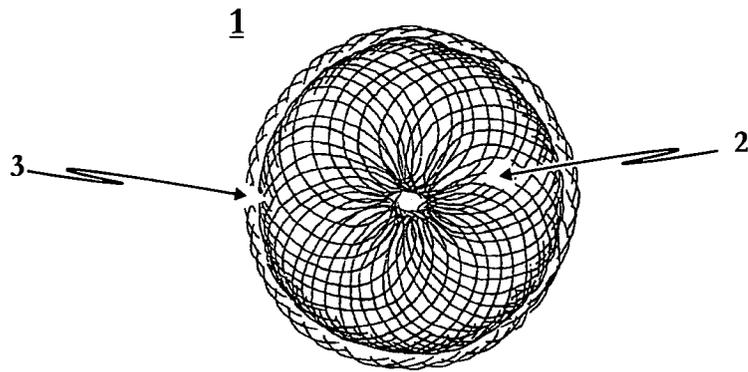


Fig. 3c

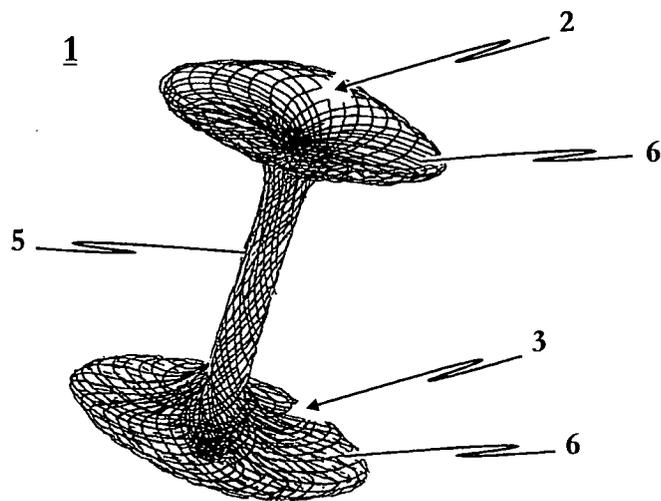


Fig. 4a

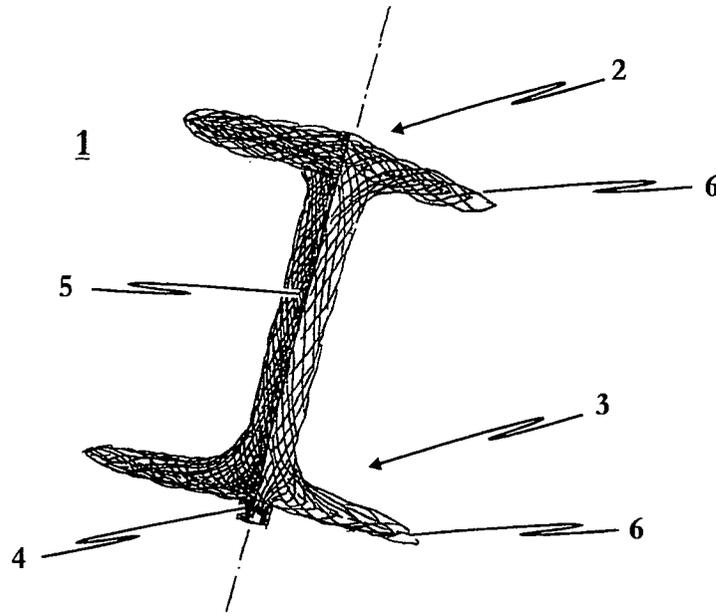


Fig. 4b

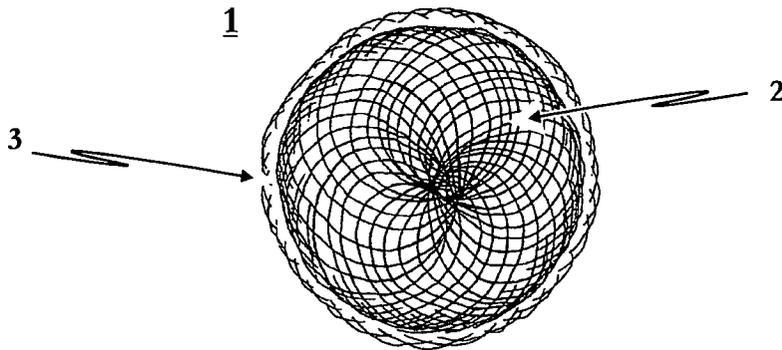


Fig. 4c

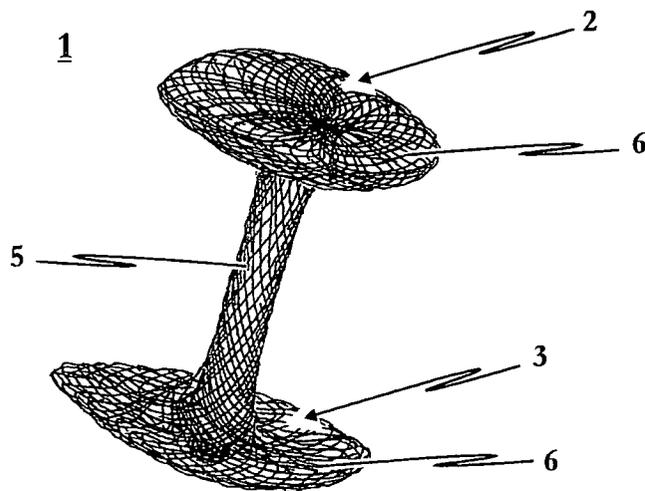


Fig. 5a

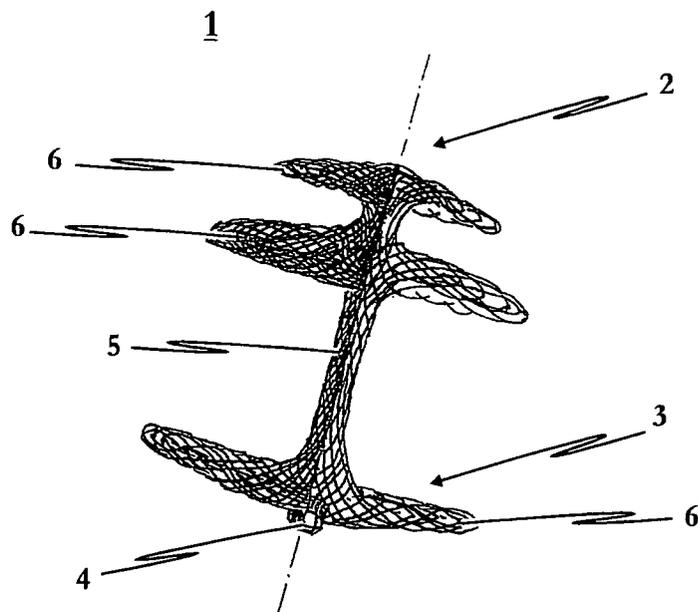
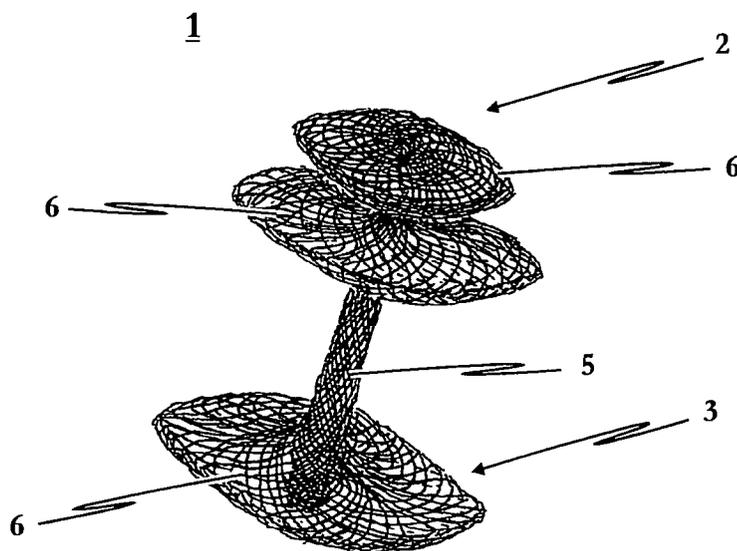


Fig. 5b



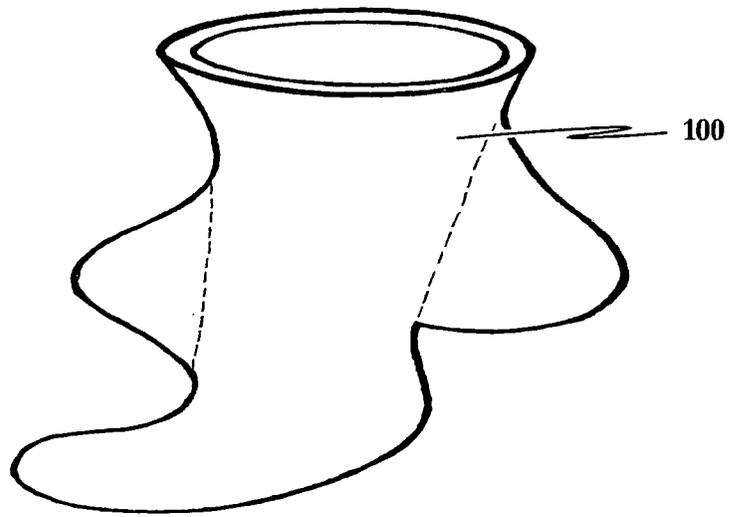


Fig. 6

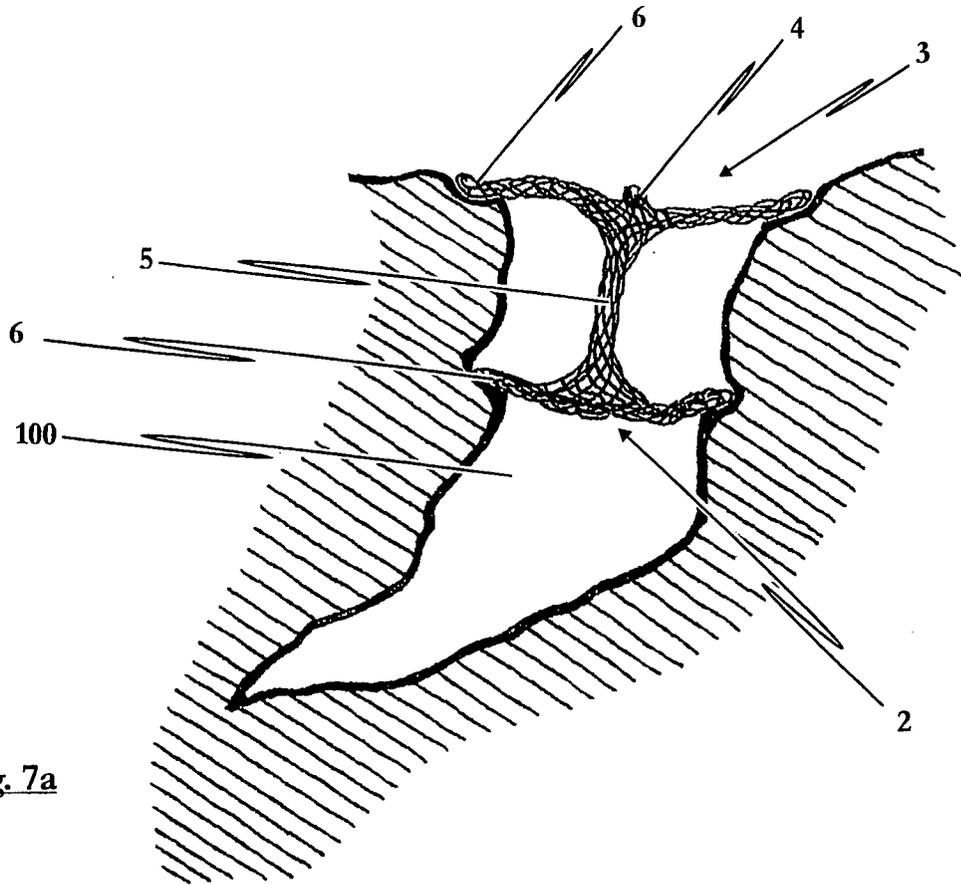


Fig. 7a

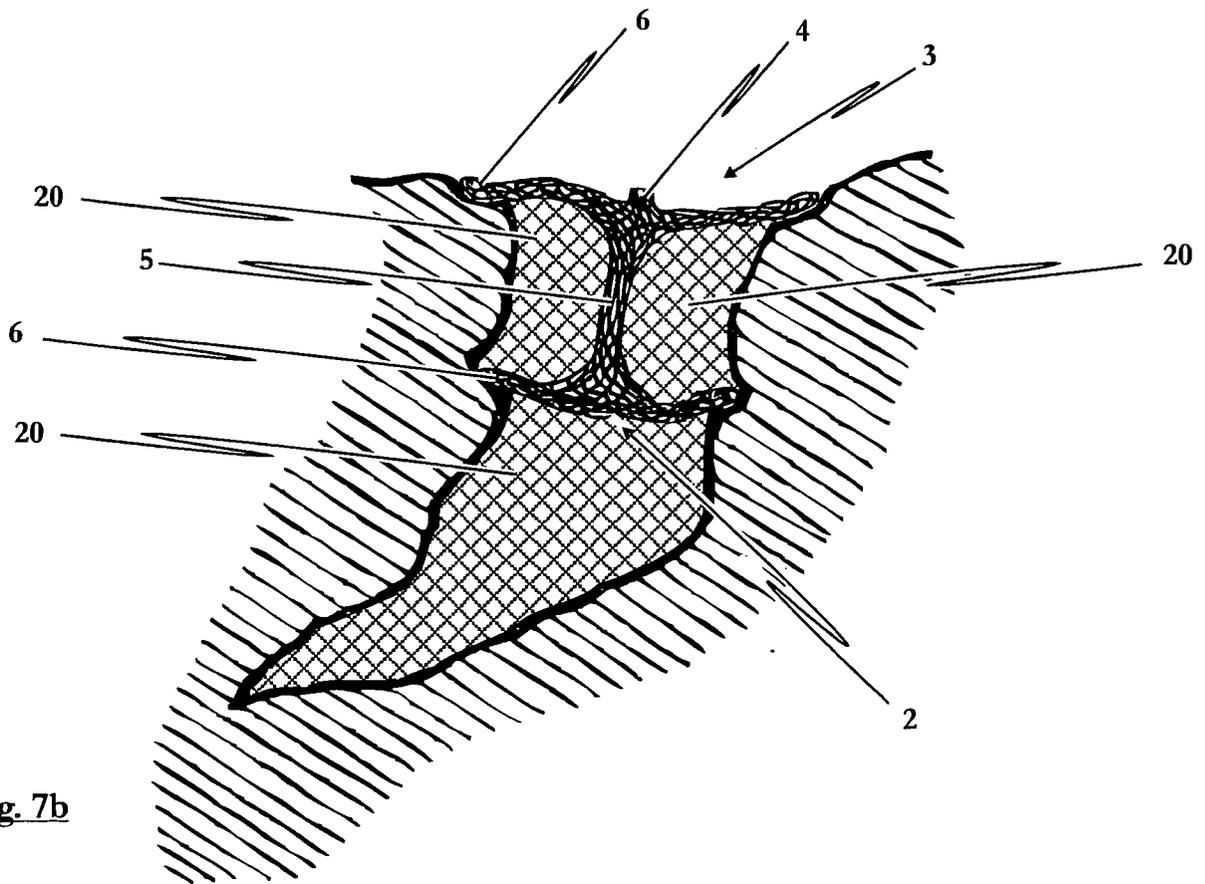


Fig. 7b

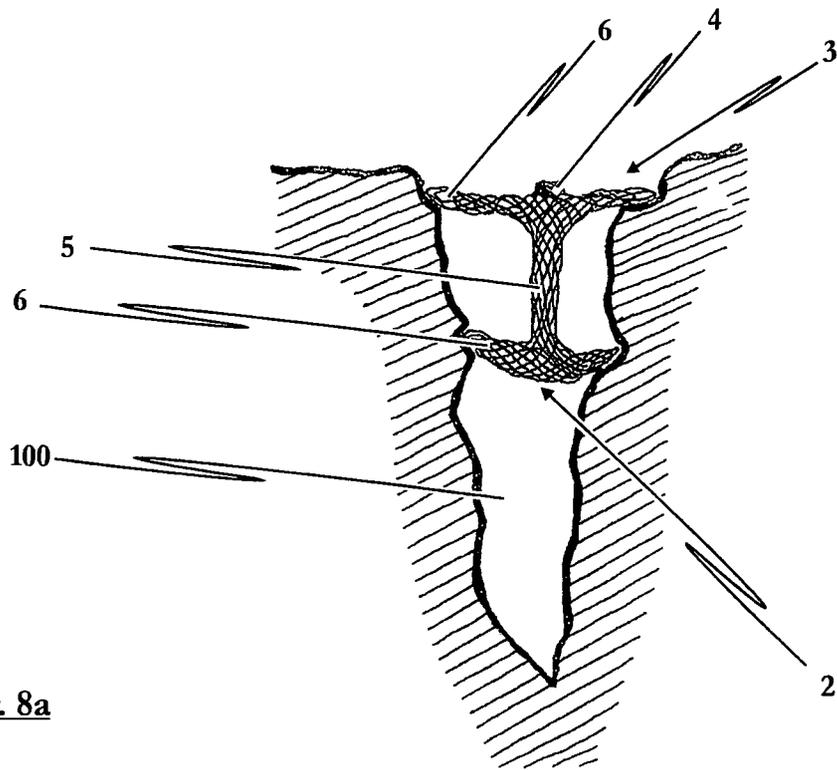


Fig. 8a

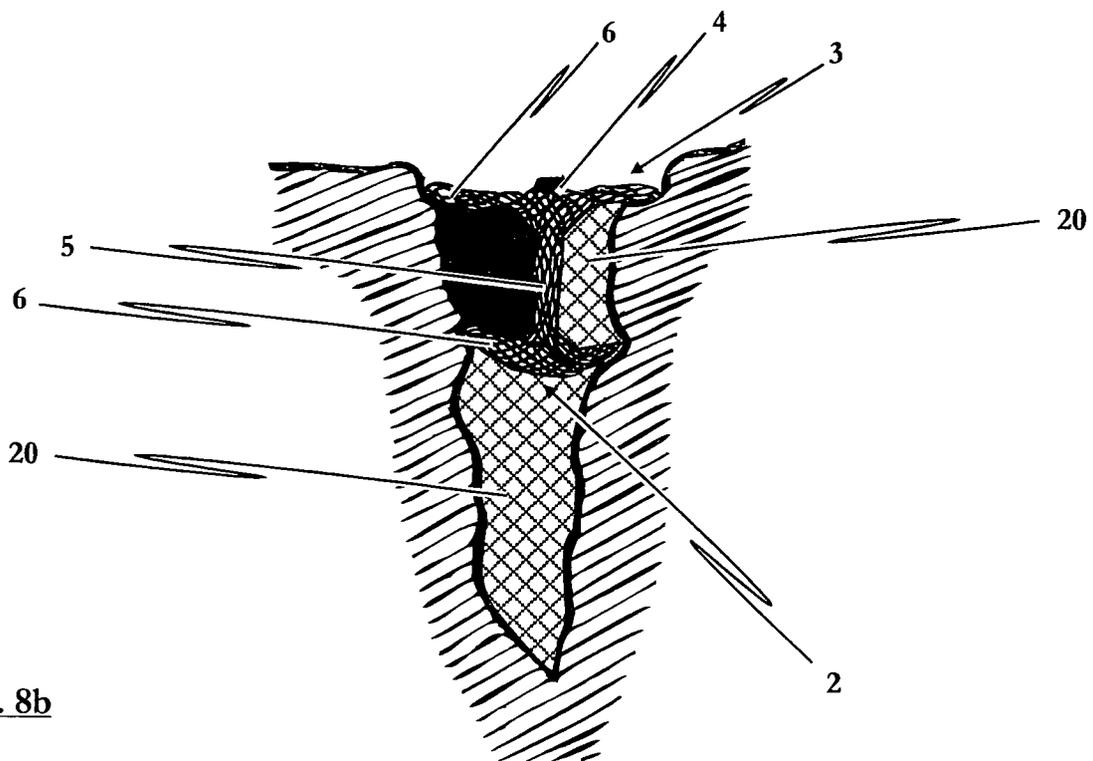


Fig. 8b

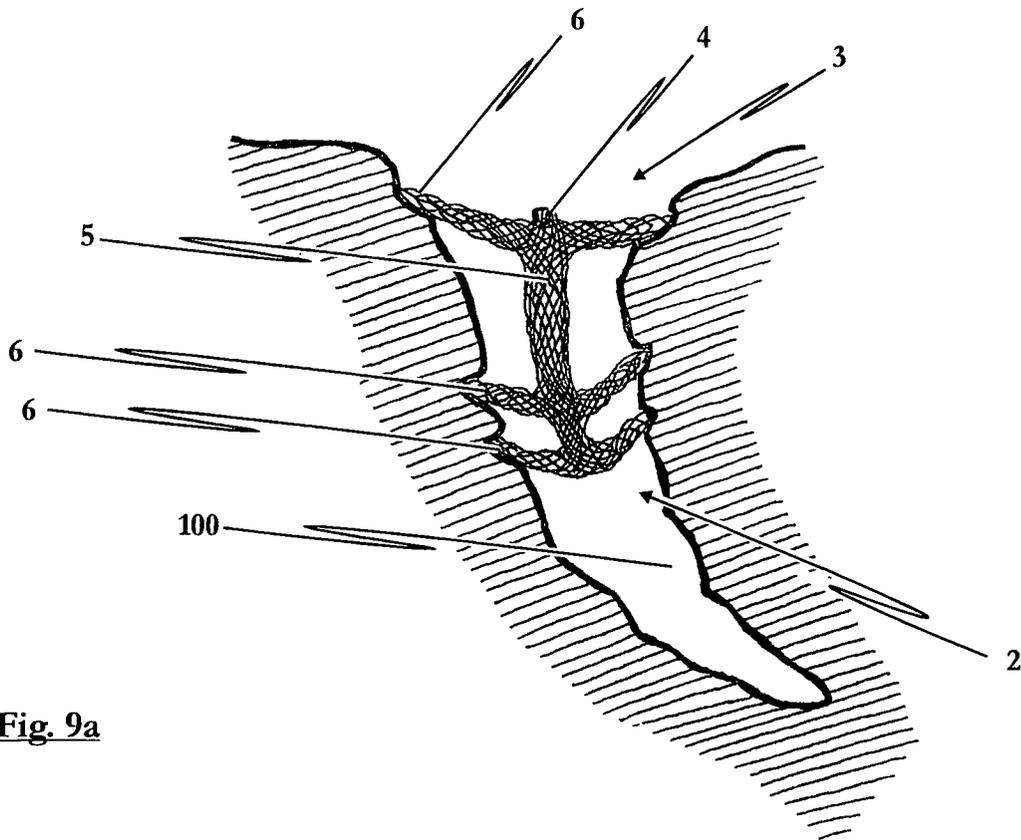


Fig. 9a

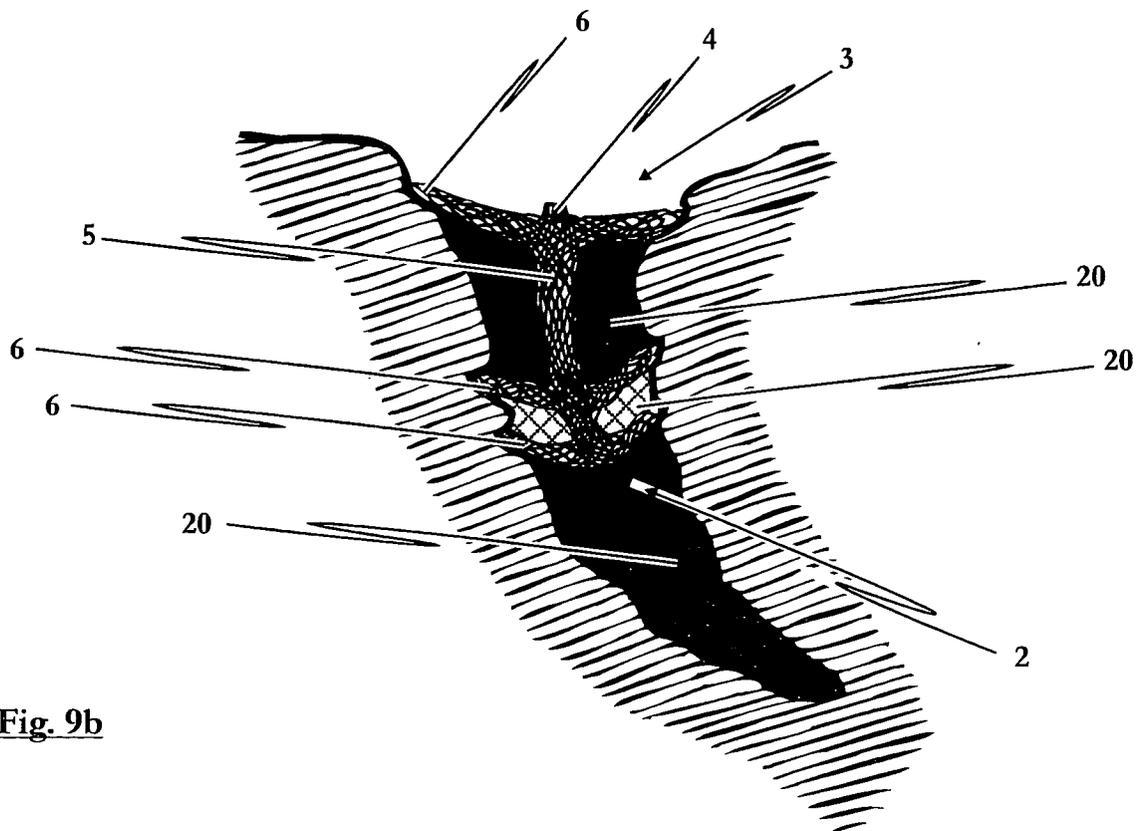


Fig. 9b

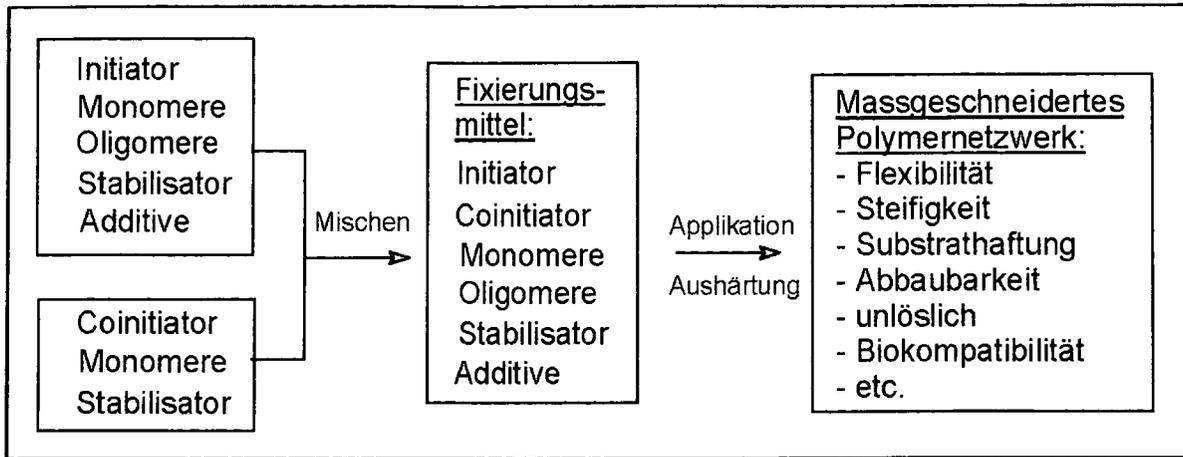


Fig. 10

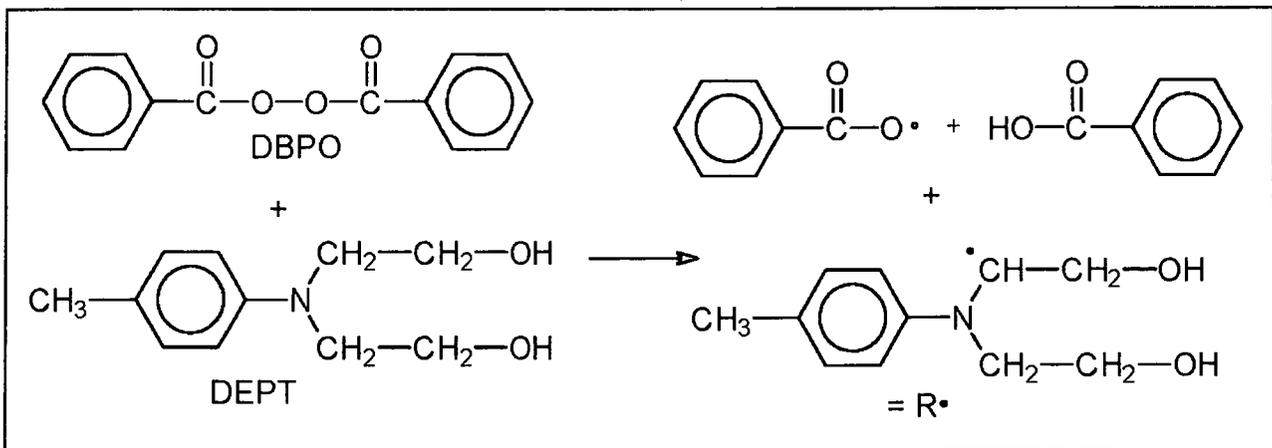


Fig. 11

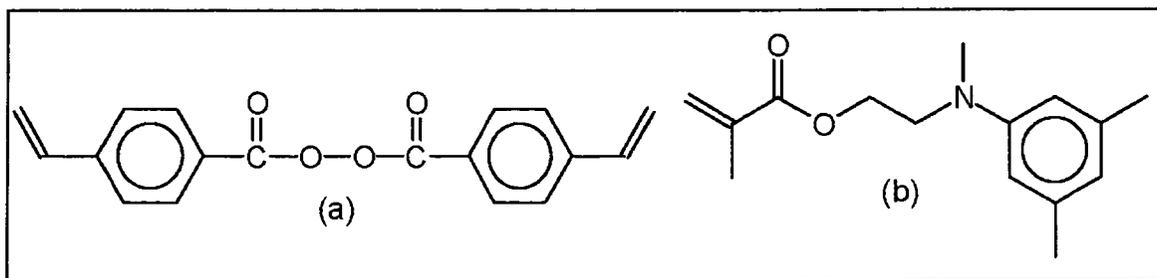


Fig. 12

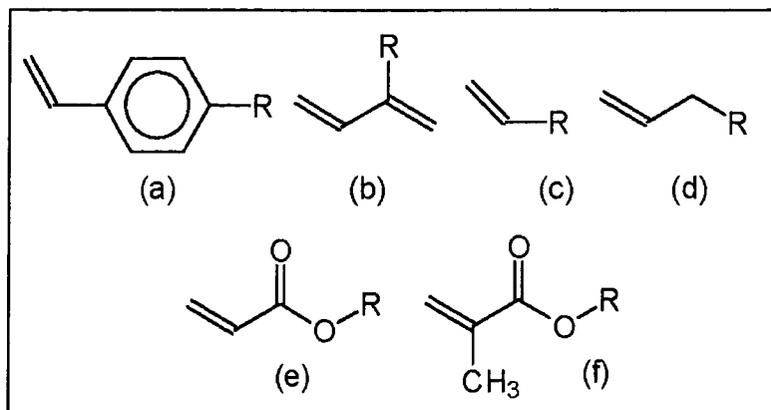


Fig. 13

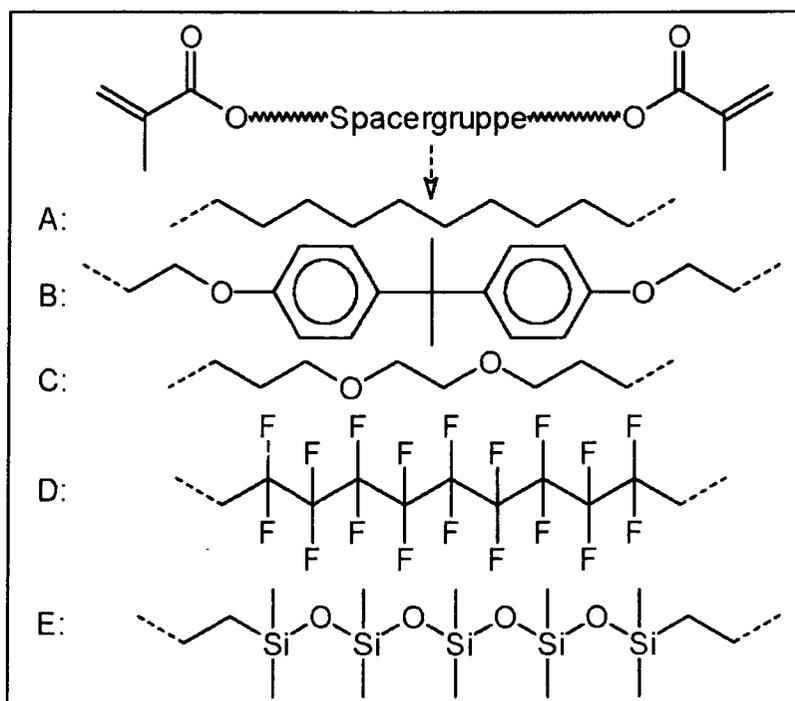


Fig. 14

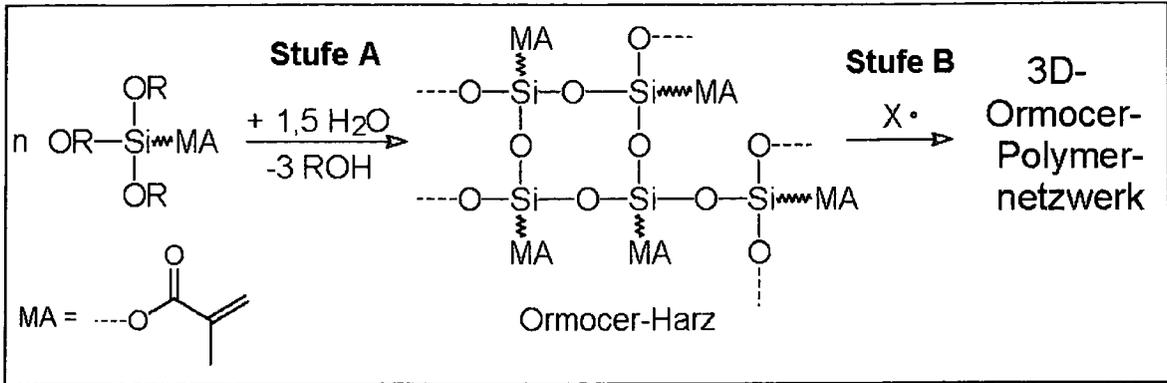


Fig. 15

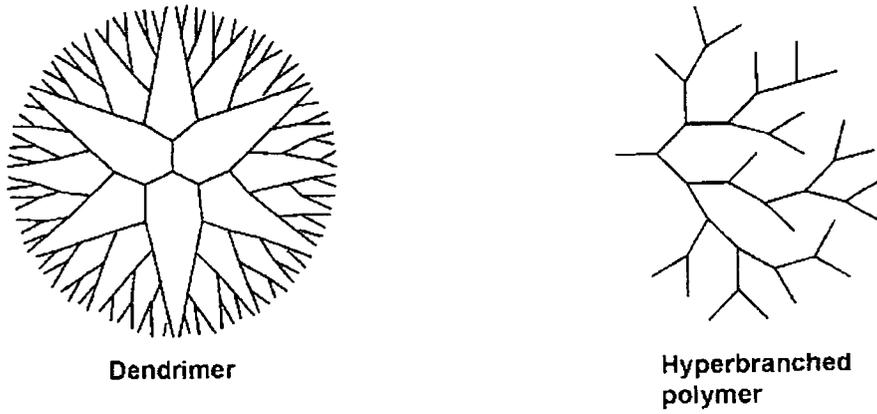


Fig. 16

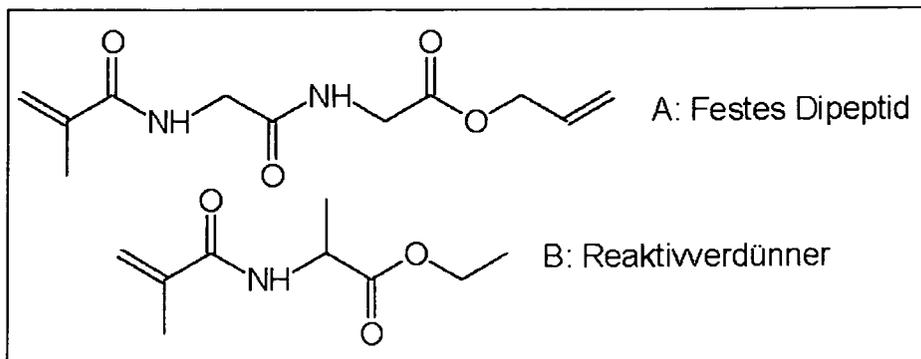


Fig. 17

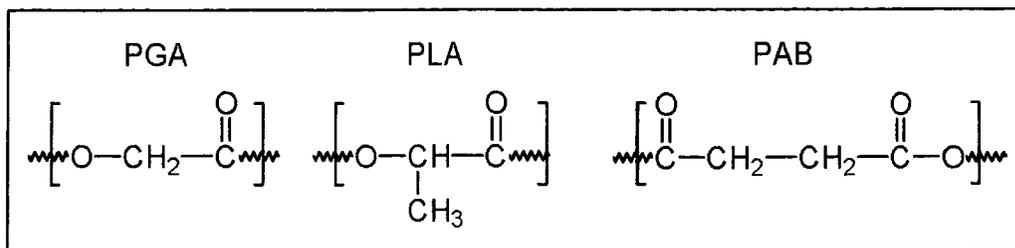


Fig. 18

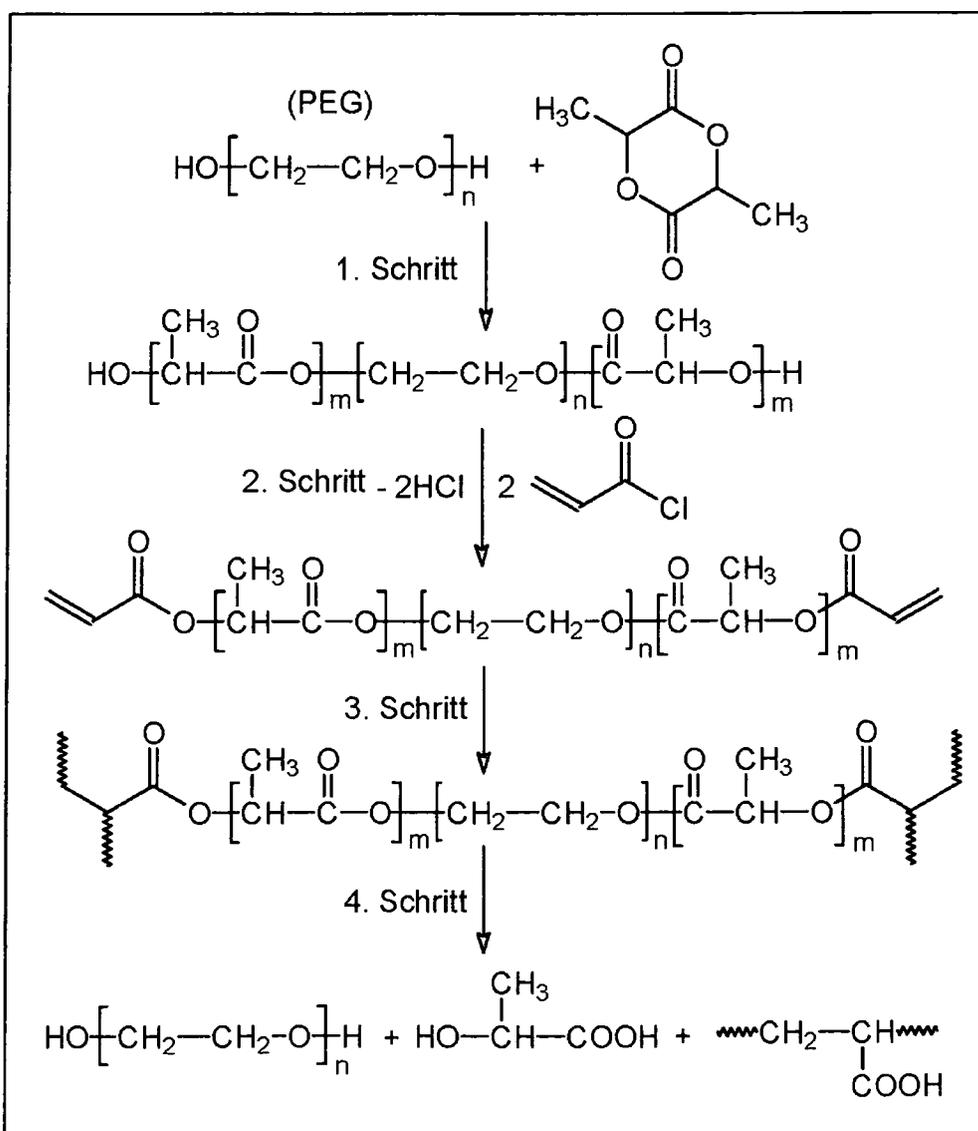
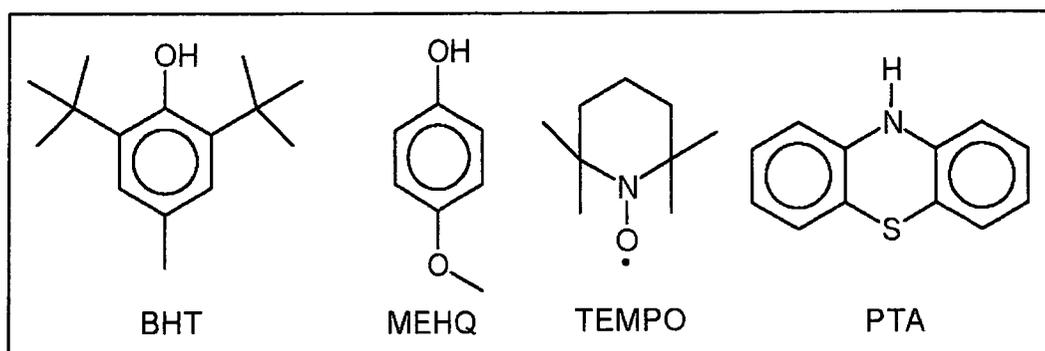


Fig. 19

**Fig. 20**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/005292

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61B17/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2003/195553 A1 (WALLACE ET AL.) 16 October 2003 (2003-10-16) abstract; claims 113,14; figures paragraphs [0030], [0031], [0040]	1-18
Y	WO 00/72909 A (CONCENTRIC MEDICAL, INC.) 7 December 2000 (2000-12-07) abstract; figures 8,9 page 6, line 13 - page 7, line 24 page 9, lines 18-27	1-18
Y	US 2002/082636 A1 (SAWHNEY ET AL.) 27 June 2002 (2002-06-27) paragraphs [0041] - [0046]	2-12
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 February 2007

Date of mailing of the international search report

12/02/2007

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

GIMENEZ BURGOS, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/005292

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2003/057156 A1 (PETERSON ET AL.) 27 March 2003 (2003-03-27) abstract; figures paragraphs [0014] - [0020]	1, 13-18
A	DE 103 38 702 B3 (JEN MEDITEC GMBH) 3 March 2005 (2005-03-03) cited in the application the whole document	1
A	WO 99/12478 A (AGA MEDICAL CORPORATION) 18 March 1999 (1999-03-18) abstract; figures	1
A	US 2002/147462 A1 (MAIR ET AL.) 10 October 2002 (2002-10-10) the whole document	2-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/005292

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 2003195553	A1	16-10-2003	AU 2003224913 A1	27-10-2003
			CA 2481224 A1	23-10-2003
			EP 1494619 A1	12-01-2005
			JP 2005522266 T	28-07-2005
			WO 03086240 A1	23-10-2003
WO 0072909	A	07-12-2000	AU 773570 B2	27-05-2004
			AU 5458000 A	18-12-2000
			AU 2004201784 A1	27-05-2004
			CA 2375660 A1	07-12-2000
			EP 1198270 A1	24-04-2002
			US 2002143349 A1	03-10-2002
			US 6375668 B1	23-04-2002
			US 6746468 B1	08-06-2004
US 2002082636	A1	27-06-2002	NONE	
US 2003057156	A1	27-03-2003	NONE	
DE 10338702	B3	03-03-2005	EP 1651117 A1	03-05-2006
			WO 2005020822 A1	10-03-2005
WO 9912478	A	18-03-1999	AU 727012 B2	30-11-2000
			AU 9374098 A	29-03-1999
			CA 2302164 A1	18-03-1999
			CN 1269707 A	11-10-2000
			EA 1447 B1	23-04-2001
			EP 1011469 A1	28-06-2000
			JP 2001515748 T	25-09-2001
US 2002147462	A1	10-10-2002	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/005292

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61B17/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IFC

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61B

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 2003/195553 A1 (WALLACE ET AL.) 16. Oktober 2003 (2003-10-16) Zusammenfassung; Ansprüche 113,14; Abbildungen Absätze [0030], [0031], [0040]	1-18
Y	WO 00/72909 A (CONCENTRIC MEDICAL, INC.) 7. Dezember 2000 (2000-12-07) Zusammenfassung; Abbildungen 8,9 Seite 6, Zeile 13 - Seite 7, Zeile 24 Seite 9, Zeilen 18-27	1-18
Y	US 2002/082636 A1 (SAWHNEY ET AL.) 27. Juni 2002 (2002-06-27) Absätze [0041] - [0046]	2-12
	-/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- | | |
|--|---|
| <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> | <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*G* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> |
|--|---|

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
2. Februar 2007	12/02/2007

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter GIMENEZ BURGOS, R
---	---

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/005292

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 2003/057156 A1 (PETERSON ET AL.) 27. März 2003 (2003-03-27) Zusammenfassung; Abbildungen Absätze [0014] - [0020] -----	1,13-18
A	DE 103 38 702 B3 (JEN MEDITEC GMBH) 3. März 2005 (2005-03-03) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1
A	WO 99/12478 A (AGA MEDICAL CORPORATION) 18. März 1999 (1999-03-18) Zusammenfassung; Abbildungen -----	1
A	US 2002/147462 A1 (MAIR ET AL.) 10. Oktober 2002 (2002-10-10) das ganze Dokument -----	2-12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2006/005292

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2003195553 A1	16-10-2003	AU 2003224913 A1	27-10-2003
		CA 2481224 A1	23-10-2003
		EP 1494619 A1	12-01-2005
		JP 2005522266 T	28-07-2005
		WO 03086240 A1	23-10-2003
WO 0072909 A	07-12-2000	AU 773570 B2	27-05-2004
		AU 5458000 A	18-12-2000
		AU 2004201784 A1	27-05-2004
		CA 2375660 A1	07-12-2000
		EP 1198270 A1	24-04-2002
		US 2002143349 A1	03-10-2002
		US 6375668 B1	23-04-2002
		US 6746468 B1	08-06-2004
US 2002082636 A1	27-06-2002	KEINE	
US 2003057156 A1	27-03-2003	KEINE	
DE 10338702 B3	03-03-2005	EP 1651117 A1	03-05-2006
		WO 2005020822 A1	10-03-2005
WO 9912478 A	18-03-1999	AU 727012 B2	30-11-2000
		AU 9374098 A	29-03-1999
		CA 2302164 A1	18-03-1999
		CN 1269707 A	11-10-2000
		EA 1447 B1	23-04-2001
		EP 1011469 A1	28-06-2000
		JP 2001515748 T	25-09-2001
US 2002147462 A1	10-10-2002	KEINE	