

Lääkelaitoksen julkaisusarja 8/2003

**Sydänkirurgiassa ja kardiologiassa
käytettävät biomateriaalit**

Ville Waris
Martti Lepojärvi
Lauri Toivonen
Pasi Ruuttila
Yrjö T. Konttinen



LÄÄKELAITOS
LÄKEMEDELVERKET
NATIONAL AGENCY
FOR MEDICINES

SYDÄNKIRURGIASSA JA KARDIOLOGIASSA KÄYTETTÄVÄT BIOMATERIAALIT

OSA 6

Kirjoittajat:

Ville Waris, LL, Biolääketieteen laitos, Anatomian osasto, HY
Martti Lepojärvi, Dos, Kirurgian klinikka, Sydänkirurgia, OYS
Lauri Toivonen, Dos, Sisätautien klinikka, Kardiologia, HUS
Pasi Ruuttila, LK, tekniikan yo, Biolääketieteen laitos, Anatomian osasto, HY
ja Tampereen teknillinen yliopisto, Biomateriaalitekniikan laitos.
Yrjö T. Konttinen, Prof, Kirurginen sairaala, HUS ja
Biolääketieteen laitos, Anatomian osasto, HY

Julkaisija:

Lääkelaitos
PI 55
00301 Helsinki

Puh. (09) 473 34242
Fax (09) 473 34266
www.nam.fi

ISBN 952-5099-61-x
ISNN 1238-8777

SISÄLLYSLUETTELO

1. VERI-BIOMATERIAALI -INTERAKTIOT	3
2. TEKOLÄPÄT	4
2.1 Mekaaniset läpät.....	6
2.2. Bioproteesit.....	12
2.3 Allografitit ja ksenografitit.....	14
3. TAHDISTIMET	16
4. RYTMIHÄIRIÖTAHDISTIMET.....	21
5. VERISUONIPROTEESIT JA KORONAARISTENTIT	25
5.1 Synteettiset proteesit.....	25
5.2 Bioproteesit.....	26
5.3 Koronaaristentit.....	27
6. HAPETUSLAITTEET (SYDÄN-KEUHKOKONEET).....	30
7. SYDÄNTÄ AVUSTAVAT LAITTEET	32
7.1 Aortan sisäiset balonkipumput	32
7.2 Kammioiden supistumista avustavat laitteet ja täydelliset keinosydämet	33
8. KIRJALLISUUTTA.....	34

1. Veri-biomateriaali -interaktiot

Veren kanssa kosketuksiin joutuvat biomateriaalit voivat aiheuttaa verihiutaleiden tarttumista vieraaseen pintaan ja toisiinsa, veren hyytymistä ja verisuonitukoksen (tromboosi), josta voi irrota veritulppa (embolia). Veren kanssa kosketuksiin joutuvat biomateriaalit voivat vaikuttaa myös punasoluihin ja valkosoluihin tai satunnaisesti verenkiertoon joutuviin bakteereihin sekä erilaisiin valkuaisaineisiin kuten komplementtijärjestelmään ja muihin veressä kiertäviin molekyyliin. Ne vaikuttavat myös verenkiertojärjestelmää vuoraavaan endoteelisolukerrokseen ja edelleen ympäröiviin kudoksiin. Kaikki vaikutukset eivät ole haitallisia, mutta joistain vaikutuksista voi olla isännälle merkittävääkin haittaa.

I Pääasiassa materiaaliin ja/tai laitteeseen kohdistuvat vaikutukset; ei välttämättä haitallista vaikutusta potilaalle

1. Plasman proteiinien, lipidien, kalsiumin ja muiden aineiden adsorboituminen materiaalin pinnalle
2. Puna- ja valkosolujen sekä verihiutaleiden adheesio materiaalin pinnalle
3. Pseudointimakerroksen muodostuminen verikontaktissa olevalle materiaalipinnalle, ja/tai materiaalin tai laitteen kapseloituminen sidekuduskapseliin.
4. Muut muutokset laitteen mekaanisissa tai muissa ominaisuuksissa

II Potilaalle mahdollisesti haitalliset vaikutukset

- 1 Valkosolujen tai verihiutaleiden aktivaatio, koagulaatio, fibrinolyysi, ja/tai immunologiset ym. veren ainesosien reaktiot (kuten immunotoksisuus ja vieraan materiaalin aiheuttama krooninen hyljintäreaktio), joiden seurauksena potilaalle

- kehittyy krooninen inflammatorinen hyljintäreaktio.
- 2 Trombimuodostus materiaalin pinnalle
 - 3 Materiaalin pinnalle muodostuneiden trombien tai bakteeripesäkkeiden embolisaatio muualle elimistöön verenkierron kautta
 - 4 Verisolujen mekaaninen tai kemiallinen vaurio, joka aiheuttaa esim. anemiasa, hemolyysia, leukopeniasa, trombosytopeniasa tai muutoksia verisolujen toiminnassa
 - 5 Biomateriaalia tai laitetta ympäröivien solujen tai kudoksen mekaaninen tai kemiallinen vaurio
 - 6 Biomateriaalin rakenteeseen vaikuttavat tekijät, jotka aiheuttavat materiaaliominaisuuksien huononemista. Esimerkiksi siasta saadun biosydänläppäproteesin kalkkeutuminen ja sen seurauksena läppäproteesin vaurioituminen (Fishbein, 1982)
 - 7 (Pseudo) intimakerroksen hyperplasia, joka voi johtaa verenvirtauksen huononemiseen

2. Tekoläpät

Sydän on omistajansa nyrkin kokoinen lihaspumppu. Ohutseinäinen oikea kammio on lihaksikkaamman vasemman kammion vierellä. Kammioden yläpuolella ovat sydämen vasen ja oikea eteinen. Laskimoveri ylä- ja alaonttolaskimosta sekä sepelpoukamasta virtaa oikeaan eteiseen ja edelleen oikean eteiskammioaukon kautta oikeaan kammioon. Kammio ja sitä vastaava eteinen ovat näin yhteydessä toisiinsa – veri virtaa tätä yhdysreitillä.

Kolmiliuskainen trikuspidaaliläppä (kolmiliuskaläppä) sijaitsee tällä oikean eteisen ja kammion välisellä yhdysreitillä ja estää verta virtaamasta takaisin oikeaan kammioon.

Oikean kammion supistuessa (sydämen työvaihe eli systole) trikuspidaaliläppä sulkeutuu, jolloin oikea kammio pumppaa veren keuhkovaltimeen ns. pieneen verenkiertoon.

Keuhkovaltimon läppä estää veren paluuvirtauksen keuhkoverenkierrosta oikeaan kammioon

supistusten välillä diastolen (kammioiden lepovaihe, täyttymisvaihe) aikana. Keuhkoista hapettunut veri laskee keuhkolaskimoiden kautta vasempaan eteiseen. Vasemmassa eteiskammioaukossa sijaitseva kaksiliuskainen mitraaliläppä (hiippaläppä) erottaa vasemman eteisen vasemmasta kammioista. Vasemman kammion supistuessa mitraaliläppä sulkee eteiskammioaukon, jolloin vasen kammiopumppaa veren edelleen aorttaan ja isoon verenkiertoon aorttaläpän kautta. Aorttaläppäkin toimii takaiskuventtiilinä kammion supistusten välillä. Sydänläpät mahdollistavat tehokkaan ja yksisuuntaisen veren virtauksen sydänlihaksen toimiessa mekaanisena pumppuna. Läppäleikkauksen aikana sydän on pysäytettävä, koska sen lokeroita joudutaan avaamaan ja veri joudutaan imemään pois, jotta saadaan näkyvyys läppärakenteisiin. Näin ollen leikkauksen aikana sydän ei voi toimia pumppuna, ja sydänpysähdyksen aikana verenkiertoa ja hapetusta ylläpidetään sydän-keuhkokoneella [ks. alla 6. Hapetuslaitteet (sydän-keuhkokoneet)]. Läppäleikkauksessa voidaan esimerkiksi korvata potilaan oma viallinen läppä tekoläpällä ja/tai korjata potilaan sydämen vialliset rakenteet. Kardiologiaan ja sydänkirurgiaan liittyvää sanastoa löytyy osoitteesta

<http://www.sjm.com/11.0/11.0.htm>.

Tekoläppiä käytetään korvattaessa ahtautuneita ja/tai vuotavia mitraali-, trikuspidaaali-, aortta- tai keuhkovaltimoläppiä. Ensimmäiset tekoläpät asennettiin ihmisille 1960-luvulla. Varsinkin trikuspidaaali- ja mitraaliläppävikoja voidaan hoitaa myös läppien korjausleikkauksilla (Lepojärvi 2000). Korjatut läpät eivät trombosoidu niin kuin mekaaniset tekoläpät, koska korjattua läppää verhoaa oma endoteeli, joka siten myös tuottaa anti-tromboottisesti vaikuttavia aineita (esimerkiksi prostasykliini PGI₂), jolloin vältytään verenohennushoidolta. Korjattu läppä ei omana kudoksena samalla tavalla degeneroidu ja kalkkeudu kuin bioproteesi. Korjauksen yhteydessä voidaan käyttää tukirenkaita, esim. Carpentierin ja Duranin anuloplastia renkaita, jotka on päällystetty Dacron® -tekstiilillä,

(Dacron® on polyeteenitereftalaatin polyesteriä (PET), joka on valmistettu kuitumaiseksi) ja polytetrafluorieteenistä (e-PTFE) valmistettuja jännerihmojen (chordae tendinae) korvikkeita. Termissä e-PTFE oleva e –kirjain viittaa PTFE -sovelluksen valmistusvaiheessa ekstruusion yhteydessä tapahtuvaan ekspansioon. Viällisen läpän korvaamiseen voidaan käyttää autograftia (oma keuhkovaltimoläppäsiirre) tai homografteja, vaikkakin enimmäkseen mekaanisia tekoläppiä tai biologista alkuperää olevia ksenografteja (bioproteeseja). Lisätietoa läpistä, niissä käytetyistä materiaaleista ja valmistajista saa osoitteesta

<http://external.csmc.edu/cvs/md/valve/vlvtypes.htm>.

2.1 Mekaaniset läpät

Käytössä on kahta eri tyyppistä läppämekanismia, kaksilehtiset heilurilevyt (Kuva 1 A-C) ja kehikkoon suljetun kiekon avulla toimiva mekanismi (ks. myös: Lepojärvi 2000). Palloläpät ovat jääneet pois käytöstä. Molemmat ovat oikeastaan passiivisia, paineen ja veren virtauksen vaihtelun avulla toimivia venttiileitä. Yleisimmät tekoläpän valmistuksessa käytettävät biomateriaalit ovat (Lepojärvi 2000 henk. koht. tiedonanto):

- pyrolyyttinen hiili (läpän runko-osassa tai päällysteenä)
- titaani (läpän runko-osassa tai vahvikerenaana)
- grafiitti (läpän runko-osassa, joka päällystetty aina pyrolyyttisellä hiilellä)
- polytetrafluorieteeni (PTFE, kauppanimi: Teflon®) (ompelurenkaan materiaalina)
- Dacron® (PET) (ompelurenkaan materiaalina)
- silikonielastomeerit (tässä silikoni on dimetyylipolysiloksaania (DMPS); läpän ommelrengas, saattaa sisältää bariumsulfaattia radio-opasiteettia parantamassa)

Nykyään markkinoilla ei ole mekaanisia tekoläppiä, jotka sisältävät ferromagneettisia aineita, joten esim. magneettitutkimuksen tekeminen on aina mahdollista.

Pyrolyyttinen hiili valmistetaan hiilivedystä 900-1500 °C:ssa. Siihen lisätään usein piitä (3-20 p-%) lisäämään kulutuskestävyyttä ja kovuutta (Park *et al.*, 1992 ja <http://www.mcritx.com/3.html>).

Pyrolyysi tapahtuu kontrolloidussa ympäristössä lämpötilaa, painetta ja ympäristöä säätelemällä (Park *et al.*, 1992).

Uudella pyrolyyttisellä hiilellä, On-X ® Carbon, voidaan päällystää sydänläppiä käyttämättä piitä seosaineena (<http://www.mcritx.com/>). Näin vältetään piin mahdollinen diffuusio materiaalista kudokseen.

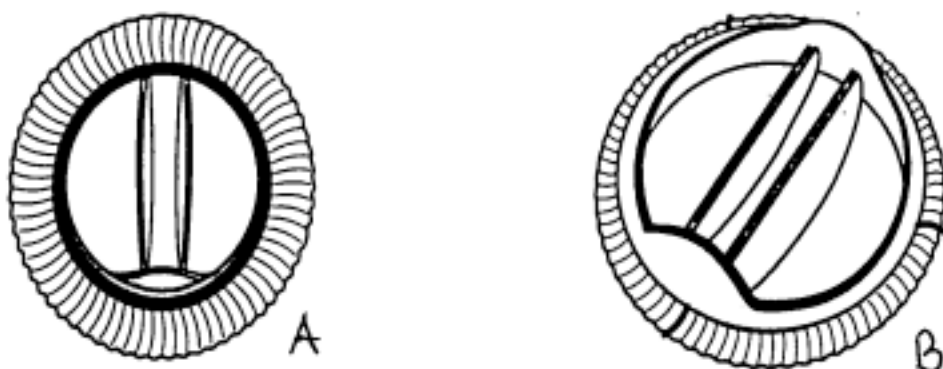
Polytetrafluorieteeni (PTFE) soveltuu alhaisen pintajännityksensä, alhaisen kitkakertoimensa (alhaisin kiinteistä aineista) ja alhaisen abraasioresistanssinsa vuoksi verenvirtauksen aiheuttamaan kuluttavaan rasitukseen (Park *et al.*, 1992 ja Black *et al.*, 1998). PTFE ei myöskään absorboi vettä, joten se soveltuu sovelluksiin vesiympäristössä (Black *et al.*, 1998).

Polyeteenitereftalaatti valmistetaan etyleeniglykolista ja tereftaalihaposta tai vaihtoehtoisesti etyleeniglykolista ja dimetyylitereftalaatista. Syntyvä PET on lineaarinen termoplastinen kondensaatiopolymeeri (Chandra *et al.*, 1991).

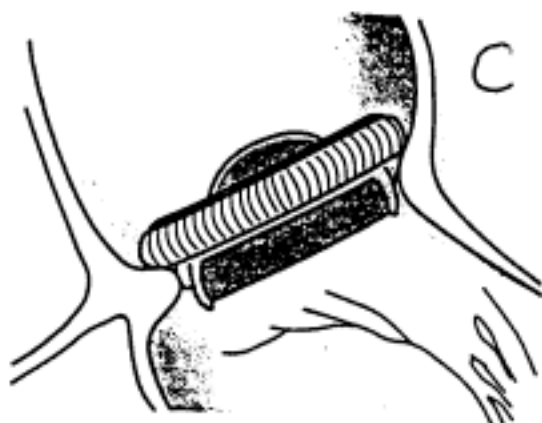
Mekaaniseen tekoläppään kehittyvän veritulppatukoksen ja siitä lähtevien embolusten riski on muutamien prosenttien luokkaa. Tarvitaan pysyvä ja tehokas antikoagulaatiolääkitys, jota ilman mekaaninen läppä vääjäämättä hyytyy. Toisaalta verenohennukseen liittyy lisääntynyt vuoto-riski. Tekoläppään saattaa myös liittyä stenoosi (liian ahdas läppä) tai vuoto (liian väljä läppä). Mikäli asennetaan liian pieni tekoläppä, se voi etenkin rasituksessa olla ahdas, jolloin syntyy liian suuri painegradientti. Mekaanisissa tekoläpissä on aina vähäinen vuoto (enintään

10 %), joka on välttämätön saranakohdan huuhtomiseksi, hyytymisen estämiseksi. Merkittävä vuoto on aina paraproteettinen, ohi läpän ja läppärenkaan virtaava vuoto. Lämpän rungton väsymismurtuma on vakava komplikaatio, mutta sellainen on liittynyt vain yhden tekoläppävalmistajan yhteen malliin, jota ei enää käytetä tai valmisteta. Oikeaa ompelutekniikkaa käytettäessä läppärenkaan osittainen irtoaminen ja vuoto on harvinainen. Paraproteettinen, ompelurenkaan ja anuluksen välistä tapahtuva vuoto, saattaa kehittyä myöhemminkin tekolämpän infektoituessa ja kiinnitysompeleiden siksi irrotessa. Sekä mekaaniset että biologiset tekoläpät saattavat vierasesineinä infektoitua bakteremian yhteydessä. Kyseeseen tulee joko läppävian mukana tai leikkauksessa siirtyvä stafylokokki tms. bakteeri (< 3 kk leikkauksesta), tai myöhemmin esimerkiksi hampaanpoiston yhteydessä bakteremian aiheuttava *Streptococcus viridans* tms. bakteeri (myöhäisinfektiot). Näitä pyritään estämään antamalla leikkauksen yhteydessä esim. kefalosporiinia tai vankomysiiniä ja veriportin auetessa esimerkiksi hammaslääketieteellisten toimenpiteiden yhteydessä esim. amoksisilliiniä tai penisilliiniyliherkille roksitromysiiniä. Yleensä tekoläppiin ei ole liitetty jatkuvaa antibioottihoitoa estämään infektiota. Hyvinkin toimiviin mekaanisiin tekoläppiin liittyy jonkin verran hemolyysiä, varsinkin vanhanmallisissa pallomekanismilla toimivissa tekoläpissä, tai esim. jos korjausleikkauksen jälkeen läppävuotosuihku osuu anuloplastiarenkaaseen. Pannuskasvun tai osittaisen trombosoitumisen jälkeen mekaanisen tekolämpän lehdykkä voi joskus juuttua osittaiseen 'auki'-asentoon, jolloin kehittyy merkittävää, usein runsastakin oireita aiheuttava läppävuoto. Tämä tilanne vaatii uuden läppäleikkauksen.

Kuva 1. Mekaaninen kaksoisläppä kahdesta eri kuvakulmasta (A ja B). Läppäkompleksia ympäröi kudottu rengas, jonka kautta kiinnitysompeleet kulkevat.



Kuva 1 C esittää mekaanista kaksoisläppää paikoilleen asennettuna.



2.1.1 Sydänlähän polymeerimateriaalit

1950-luvulla aloitettiin polymeeriläppien valmistus ja eläinkokeet. Polyvinyylidikloridi oli ensimmäinen materiaali, jota kokeiltiin, mutta sen ongelmana oli trombogeenisyys.

Ensimmäinen raportoitu ihmisläppä oli silikonikumista (SR) valmistettu aorttaläppä 1960-luvulla. Silastic® eli dimetyylisiloksaani tuli 1972 testattavaksi *in vitro* -kokeisiin. (Hyde *et al.*, 1999).

Silastic® sisältää täyteainetta, piidioksidijauhetta, mekaanisten ominaisuuksien parantamiseksi (Park *et al.*, 1992).

Silastic®-proteesit imivät *in vitro* -testauksessa itseensä nestettä, ja eläinkokeet osoittivat veritulpan muodostumista, eli materiaalin trombogeenisyys oli liian suuri. 1977 kokeiltiin silikonikumi-impregnoitua Dacron® -kuitua. Myös Teflon® -läppiä kokeiltiin, mutta niiden ongelmana oli kalkkiutumisen, vaikka trombogeenisyys oli vähäistä. (Hyde *et al.*, 1999)

Vuonna 1982 läpimurto oli segmentoitu polyuretaani (SPU). Ihmissovellukset esti kuitenkin kalkkiutuminen ja tromboosi. 1988 SPU :n eri modifikaatioita testattiin. Biomer® eli lineaarinen segmentoitunut aromaattinen diamiiniketjulla laajennettu polyeetteriuretaani-urea (PEUU), joka oli liuosvalettu, otettiin testaukseen. Lisäksi vakuumimuovattu Pellethane® eli polyeetteriuretaani (PEU) otettiin testaukseen. (Hyde *et al.*, 1999)

Vuonna 1989 saatiin koe-eläimenä ollut lammas elämään vuoden ajan SPU -implantin kanssa. Kalkkiutuminen oli ongelma, mutta veritulppien muodostumista ei havaittu (Hyde *et al.*, 1999).

2.1.2 Silikoni sydänlöpissä

Silikonikumimateriaalia on käytetty Starr-Edwards- ja Smelloff-Cutter -palloläpissä.

Silikonikumilla on myös impregnoitu polypropeenaa. Koska silikonin vetomurtolujuus (1500 psi : Silastic Q7-4750 Medical Grade ETR Elastomer) on pienempi kuin SPU :n (6630 psi: Biomer), ollaan sitä mieltä, että PEU olisi parempi lehtimäinen läppämateriaali. SR on kuitenkin vähemmän trombogeeninen ja voi tulla kyseeseen pienemmissä rasituksissa (Hyde et al. , 1999).

2.1.3 Polyuretaani sydänlähissä

Läketieteellistä SPU-laattaa on käytetty tekosydämissä, sydänkammion apupumpuissa ja veripumpuissa. SPU koostuu tiheistä ja vähemmän tiheistä blokeista, jotka antavat polymeerille suuren veromurtolujuuden. Kun aorttalähä avautuu, tekolähälehdykän on kestävä taivutus, ja sen taivutusmoduulin on oltava riittävän pieni. Toisaalta lähän sulkeutuessa sen täytyy kestää verenpaineen aiheuttama takapaine (Hyde et al. , 1999).

Traditionaalisesti lähät on valmistettu kastamalla lähää monta kertaa laimeaan SPU-liuokseen. Ongelmana on ollut epätarkka lehdykän paksuus. Toinen menetelmä on filmimenetelmä, jossa esivalettu SPU-filmi on liuossidottu lähän kehukseen ja lämpömuovattu lehdykän muotoon. Ruiskuvalu voisi tuottaa toistettavamman tuotteen. 1993 raportoitiin modifioitu SPU-lähä, jonka biokompatibiliteetti oli parempi kuin pelkän SPU:n. Modifioijana oli sulfonoitu polyetylenioksidioksastettu SPU (Hyde et al., 1999).

2.1.4 Polymeeristen sydänlähäimplanttien tulevaisuusnäkyviä

SPU ja SR ovat ehdokkaita polymeerimateriaaleiksi mekaanisiin läppiin. (Hyde et al., 1999)

Tutkimuksissa SR- tai SPU-läppiin on lisätty kalsiumfosfaatin nukleaation estäjää, jotta kalkkiutumisen saataisiin estettyä. Myös trombogeenisyyttä vähennetään ei-trombogeenisillä hydrogeeleillä tai albumiinia sitovilla aineilla (Hyde *et al.*, 1999).

Biohajoavia muoveja voidaan mahdollisesti käyttää kehikkona tehtäessä sydänläppiä kudostekniikalla (*tissue engineering*). Esim. polyglykolihapon polymeeria (PGA) ja polyhydroksialkanoaattia (PHA) on käytetty kehikkona (Sodian *et al.*, 2000).

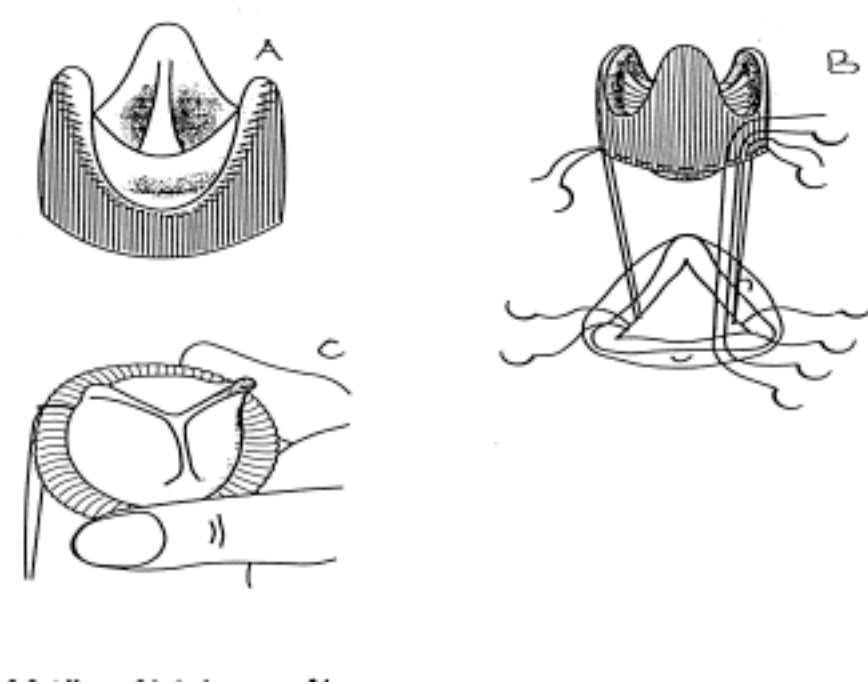
2.2. Bioproteesit

Autografti tarkoittaa potilaan omasta kehosta otettua siirrettä, eli kudosta siirretään samassa kehossa toiseen paikkaan. Allografti tarkoittaa siirrettä kahden saman lajin yksilön välillä, eli ihmisen ollessa kyseessä kudosta siirretään ihmiseltä toiselle. Ihmiseltä toiselle ihmiselle siirrettävästä kudoksesta voidaan käyttää myös nimeä homografti, joka on siis allografti-käsitteen alakäsite. Ksenografti tarkoittaa kudoksen siirtämistä kahden eri lajin yksilön välillä, esim. sialta ihmiselle siirretty kudos on ksenografti. Ksenograftista voidaan käyttää myös nimitystä heterografti.

Bioproteesissa voi samanaikaisesti olla yhdessä ja samassa valmisteessa (Lepojärvi, 2000, henkilökohtainen tiedonanto):

- sian aortan tyvi läppäkuspeineen
- perikardiumia tai dacronia

Kuva 2. Sikaperäinen aortaksenografi (A) ja sen kiinnittäminen (B). Kuva 2C näyttää muovivahvisteisen vasikan perikardiumista valmistettu ksenograftin, jossa näkyy myös kiinnitystä varten valmistettu ommelrengas (C).



- muovi- tai metallilankastentti
- dacron-ompelurengas

Bioproteesi voi joskus olla yksinomaan esim. perikardiumista valmistettu tai pelkkä sian aortan tyvi läppäkuspeineen. Englannissa valmistetaan bioproteesia, jossa naudan perikardiumin sijaan käytetään hevosen perikardiumia, BSE:n (engl. *bovine spongiform encephalopathy*) eli hullun lehmän taudin pelon vuoksi. Kyseinen proteesi ei ole kuitenkaan Suomen markkinoilla saatavissa.

Biologista alkuperää olevia tekoläppiä (bioproteesit, kudosläpät, bioläpät) on käytetty 1960-luvun alusta lähtien (Ross 1982). Homografit ovat joko ihmisvainajien tai sydänsiirtopotilaiden sydänläpistä valmistettuja eli allografteja, tai vaihtoehtoisesti eläinten

sydänläpistä ja/tai sydänpussista (pericardiumista) valmistettuja hetero- eli ksenografteja (Kuva 2 A-C; Lee ja Boughner 1991). Autografteja (potilaan oman keuhkovaltimon tyveä läppineen) ei käsitellä tässä kirjoituksessa. Monet bioproteesit ovat komposiittirakenteisia, koska niissä käytetään läpän rungon (*stent-mounted*) ja ommelrenkaan (*suture ring*) materiaaleina samoja biomateriaaleja kuin mekaanisissa läpissä (metalliseokset, e-PTFE, polyeteenitereftalaatti, polypropeeni, polydimetyylisiloksaani): esimerkiksi bioproteesi, jossa vahvistuksena on polyeteenitereftalaattipinnoitettu polypropeenistentti, johon on kiinnitetty silikoniommelrengas. Useimmissa ksenografteissa käytetään antimineralisaatiokäsittelyä estämään kudoksen kalkkiutumista. Uusimmissa bioproteeseissa ei ole tukikehikkoa, mutta valmistekniikalla on saatu kaivattua lujuutta, ja läpän rungon ja ommelrenkaan puuttuminen avartavat läppäaukon kokoa (parempi hemodynamiikka). Tällaisen läpän asennus on teknisesti vaativaa.

2.3 Allografitit ja ksenografitit

Homografiti-läppäsiirteet kerätään sydäntaudittomilta ihmisvainajilta, ja ksenografteja varten tarvittavat osat varta vasten kasvatetuilta eläimiltä. Osat säilötään antibioottia sisältävään liuokseen tai syväjäädätetään heti irrotuksen jälkeen. Ksenografitit käsitellään lisäksi glutaarialdehydillä, jota lisätään niiden säilytysliuokseen. Glutaarialdehydi lisää kollageenien ristosidoksia, mikä lisää siirteiden kestävyyttä. Lisäksi glutaarialdehydi vähentää grafitien antigeenisyyttä. Allografteja käytetään mieluiten tuoreena, eli ei pakastettuina.

Jääkaappilämpötilassa ne säilyvät antibioottiliuoksessa jopa 9 viikkoa käyttökelpoisina. Mikäli niille ei löydy välitöntä käyttöä, ne tulisi pakastaa. Tällainen läppäkudospankki on HUS:n lastenkliniikalla, joka on ainoa laatuaan Suomessa.

Ksenografit on valmistettu sian aorttaläpistä (sisältää mahdollisesti aortan tyven) ja/tai naudan tai hevosen perikardiumista. Ksenografteja on käytetty 1960-luvun puolivälistä lähtien. Niiden kestävyys ei ole yhtä hyvä kuin mekaanisten läppien tai allograftien. Jopa 40 prosentilla potilaista todetaan läppäfunktion selvä huononeminen kymmenen vuoden seurannassa. Suuri ongelma on läppien kalkkeutuminen. Bioproteeseilla saavutetaan usein hyvät virtausominaisuudet, ja tromboembolisaatio on bioproteeseilla harvinaisempaa (0,1-2 prosentilla potilaista vuodessa) kuin mekaanisilla proteeseilla, joten pysyvä antikoagulaatio ei yleensä ole välttämätön. Toisaalta bioproteesien kestävyys (degeneraatio, rikkoutuminen, kalkkeutuminen) ja antigenisiteetti saattavat aiheuttaa ongelmia. Myös niiden valmistus, säilytys, sterilointi ja niiden mukana mahdollisesti siirtyvät mikrobit (HIV, HCV, prionitaudit) ovat jonkinlainen huolenaihe. Vieraslajibioproteesit tulevat kuitenkin kyseeseen varsinkin vanhempia (>65 v.) ja vähän liikkuvia potilaita hoidettaessa: iäkkäämmillä potilailla proteesit kestävät paremmin kuin nuorilla potilailla, verenkierron kuormitus on vähäisempää ja eikä pysyvää verenohennushoitoa välttämättä tarvita. Homografit, kuten esim. aortan tyvi aorttaläppineen, tulevat kyseeseen vaihdettaessa infektoituneita tekoläppiä tai korjattaessa läppäendokardiitin tuhoamaa aortan tyveä. läppiä (ja aortan tyveä). Jotkut bioproteesit toimitetaan glutaarialdehydiliuoksessa, jolloin niiden käyttö edellyttää perusteellista huuhtelua keittosuolaliuoksessa, jottei kudoksiin joudu toksisia ja allergisoivia aldehydyhdisteitä. Tulevaisuudessa kehitystä tapahtuu erilaisten komposiittimateriaalien käytössä, uuden sukupolven bioproteesien valmistusmenetelmissä ja käytössä sekä hoidon räätälöimisessä (tekoläpät vs. korjausleikkaus). Mekaanisten tekoläppien kehittämissä pyritään mahdollisimman äänettämiin tekoläppiin, joilla on alhainen virtausvastus ja pieni infektoriski ja joilta puuttuisivat trombogeeniset ominaisuudet. Bioproteesien puolella pyritään kehittämään solu-bioproteesi tekoläppäkomposiitteja (kudosteknologia), jotta saataisiin läppä ”omaksi kudokseksi” ja täten vältettäisiin degeneratiiviset muutokset ja kalkkeutuminen (Lepojärvi 2000).Vikojen entistä tarkempi ymmärtäminen (tieteellinen

tutkimus) ja arviointi (esim. 3D-kardiografia), hoitojen optimaalinen ajoitus sekä uusi kirurginen teknologia (esim. leikkausrobotit; Reichenspurner ym. 1999, kolmiulotteinen videokuvantaminen) voivat muuttaa läppäkirurgian tulevaisuudessa vähemmän invasiiviseen suuntaan. Toistaiseksi uusi teknologia on kuitenkin liian kallista otettavaksi laajaan rutiinikäyttöön. On myös kritisoitu sitä, että valmistajien kaupalliset intressit ohjaavat liiaksi kirurgian kehitystä.

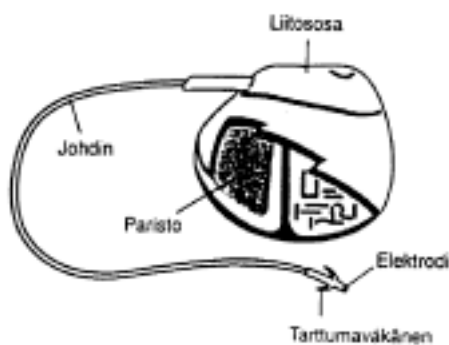
3. Tahdistimet

Sydämentahdistimia käytetään epänormaalien sydämenrytmien korjaamiseen. Tahdistimien tavallisia indikaatioita ovat ns. "sairas sinus" (*sick sinus*) -syndrooma sekä III asteen eteis-kammiokatkos (AV-katkos), joissa esiintyy hidasllyöntisyyttä (bradykardia). Bradykardiassa potilaan eloonjäämisennuste paranee tahdistinhoidon ansiosta. Vaikka tahdistimet tunnetaan parhaiten bradykardioiden hoidosta (*antibradycardia pacing*), myös antitakykardisia tahdistimia on kehitetty, vaikkakaan ne eivät ole saaneet yhtä laajaa käyttöä. Niitä on käytetty tapauksissa, joissa eteisperäisissä takykardioissa ei saada kunnan vastetta lääkehoidolle ja joita ei voida hoitaa katetriablaatiolla (Zhu ja Spencer 1996). Tahdistimen turvin potilasta voidaan myös lääkitä tehokkaasti tapauksissa, joissa bradykardioiden ohella esiintyy nopealyöntisyyskohtauksia (takykardiaa): moneen takykardian hoitoon käytettyyn lääkkeeseen liittyy nimittäin sydäntä "lamaava", bradykardinen vaikutus.

Tahdistin koostuu pulssigeneraattorista, johtimien liitinosasta, johtimista ja sen eristeistä ja elektrodeista ja sen kiinnitinlaitteista (Kuvat 3 ja 4; Barbaro *et al.*, 1991). Tietoa tahdistimista löytyy nettisivulta <http://www.implantable.com/>. Vesitiiviisti suljetussa pulssigeneraattorissa on laitetta ohjaavaa elektroniikkaa ja voimanlähteenä litium-ioniparisto. Virtalähteen takuu-aika on tahdistimesta riippuen 4-7 vuotta, mutta virtalähde voi kestää yli 10 vuotta (Toivonen 2000). Erilaisten tahdistinstrategioiden (VVI, DDD, DVI, AAI, VVIR, AAIR jne)

käyttöindikaatioista sekä eduista ja haitoista käydään vilkasta keskustelua. Ensimmäinen kirjain viittaa siihen, mistä tahdistetaan (voidaan tahdistaa kammiosta - ventricle; eteisestä - auricle; tai molemmista - dual chamber, kaksilokeroinen tahdistus); toinen kirjain siihen, mitä lokeroa tunnustetaan (ks. edellinen kohta); kolmas kirjain siihen, mikä on vaste havaitulle depolarisaatiolle, esimerkiksi tahdistinimpulssin esto – inhibition, tai joko tahdistinimpulssin esto tai sen laukaiseminen - dual function (Kirklin ja Barrat-Boyes 1993); ja neljäs kirjain viittaa siihen, että tahdistin vaihtaa syketaajuutta tarpeen mukaan sensorin antaman tiedon mukaan (rate response). Hoitokäytännöt eri yksiköissä eivät ole yhteneväiset, eikä aihe kuulu tämän kirjoitelman piiriin.

Kuva 3. Sydämentahdistin, jossa näkyy kuoren peittämä paristo ja pulssigeneraattori,



liitinosa, johdin ja elektrodi tartuntaväkinä.

Generaattori on yleensä titaanikuorinen (Bardos 1990). Unipolaarisissa tahdistimissa kotelo toimii toisena elektrodina, anodina (positiivinen elektrodi). Unipolaarisissa tahdistimissa toinen elektrodi eli katodi (negatiivinen elektrodi) on johtimen kärkiosa. Bipolaarisessa

tahdistimessa johtimen kärkiosa on katodi, ja toinen elektrodi eli anodi sijaitsee johtimella muutaman senttimetrin päässä katodista. Kotelo on valmistettu siten, että vain toinen puoli on sähköä johtava: se puoli kotelosta asennetaan ihoa vasten ja sähköeristetty puoli asennetaan kohti ihonalaiskudoksia, jolloin välttyään lihasten tahattomilta supistumisilta. Jos sähkövirta pääsee kotelosta tai viallisesta vuotavasta johdosta lihaskontaktiin, esimerkiksi rintalihaksessa voi aiheutua epänormaalia lihaksen supistumista. Vastaavasti johdon tahdistava kärkiosa voi aiheuttaa pallean tai kylkivälilihasten supistelua. Varsinkin unipolaaristen tahdistimien pitkä virtapiiri on herkkä ulkoisille kentille: tahdistinpotilaiden on syytä välttää läheistä kontaktia esim. transkutaaniseen hermostimulaatio -laitteeseen, käsipuhelimeen, korkeajännite-magneettikenttään ja epäkunnossa olevaan, vuotavaan mikroaaltouuniin, koska ne voivat häiritä sydäntahdistimen toimintaa kuoren läpi. Hoitotilanteissa tahdistin on huomioitava käytettäessä diatermiaa tai ulkoista kardioversiota. Myös muita paikallisia komplikaatioita, esimerkiksi infektoita, painenekroosia ja fisteileitä saattaa esiintyä. Pulssigeneraattori voidaan ohjelmoida jälkikäteenkin niin että taajuutta ja tahdistinjännitettä voidaan muunnella tilanteeseen sopivaksi. Potilasturvallisuuden ja elämänlaadun parantamiseksi on kehitetty automaattisesti tahdistinjännitettä ja herkkyyttä muuntelevia tahdistimia, mutta näiden oletettujen hyötyvaikutusten dokumentoiminen vaatii klinisiä tutkimuksia.

Pariston käyttöään lähetessä loppuaan tahdistimen ominaistajuus saattaa hidastua, mutta joissain tahdistimissa taajuus ei laske. Kaikkien paristojen virtalähde on tarkastettava määräajoin. Kun paristo vanhenee, sen tuottama jännite laskee, teho laskee ja hukkateho lisääntyy. Eräät tahdistimet alkavat virtalähteen ehtyessä toimia yksinkertaisemmalla tavalla virtaa säästääkseen. Tahdistin saattaa kokonaan lakata antamasta impulsseja.

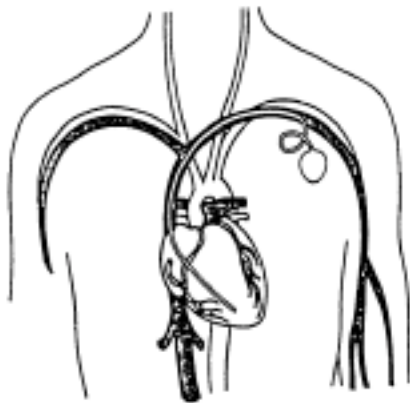
Tunnistusherkyys viittaa siihen, minkä kokoisen kammion (QRS) tai eteisen (P-aalto)

aktivaation tahdistin tunnistaa. Ylitunnistus aiheuttaa tahdistuksen esimerkiksi lihasaktiiviteetin seurauksena, ja vastaavasti alitunnistus johtaa asynkroniseen tahdistukseen. Kumpikin vika voi johtua myös johdon vaurioitumisesta.

Johtimien vesitiivis liitinosa välittää informaatiota johtimien ja pulssigeneraattorin elektroniikan välillä. Liitinosa on usein polyeetteriuretaania. Johtimien metalliseoksissa käytetään kobolttia, kromia, molybdeeniä ja nikkeliä. Johtimien eristeenä käytetään nykyään polyeteenin sijasta silikonikumeja tai polyuretaania. Johdinten on kestävä sydämen supistelusta aiheutuvaa taivutusta 30-40 miljoonaa sykliä/ vuosi. Polyuretaani on silikonikumeja kestävämpää, ja sillä on märkänä niitä pienempi kitkakerroin. Polyuretaanista voidaan valmistaa ohuempia, vahvempia ja alempikitkaisia eristekerroksia kuin silikonista. Polyuretaania kuitenkin heikentää metalli-ionien indusoima hapettuminen, mitä ei tapahdu silikonikumeilla. Asennusvaiheessa on vältettävä johtimiin kohdistuvia, staattista kuormitusta konstruktion jättäviä mekaanisia jännitteitä, sillä ne aiheuttavat hitaasti kuormituskorroosiota ja voivat saada aikaan eristekuoren ja/tai metallin väsymismurtumia (Didisheim ja Watson 1996). Unipolaariset johdot ovat yleensä hieman ohuempia ja kestävämpiä kuin bipolaariset johdot. Tahdistinten viat aiheutuvat enimmäkseen johtojen vaurioista. Liitin- ja johdinosien vaurioituminen saattaa estää tahdistusimpulssin johtumisen tai johtaa näennäiseen ärsytyskynnyksen kohoamiseen. Johdinosia sijaitsee osittain isoissa laskimoissa ja saattaa kasvattaa hyytymiä ympärilleen, jossa ne muuten ovat harvinaisia. Elektrodin siirtyminen voi näkyä EKG:n tahdistinpiikin suunnan muutoksena, jolloin elektrodin paikan tarkastus saattaa olla aiheen. Elektrodien metallimateriaaleina käytetään kultaa, platinaa, hopeaa, titaania, ruostumatonta terästä ja kobolttipohjaisia lejeerinkejä. Elektrodeissa on tarttumisväkäsiä, -koukkuja tai -kierteitä, joilla ne kiinnittyvät eteis- tai kammiolihasen sisäpinnalle. Osa elektrodimalleista voidaan ommella kiinni sydänlihaksen ulkopintaan silikoniverkon avulla. Elektrodien kiinnitysosat voidaan päällystää

polydimetyylisiloksaanimatriksiin imeytetyllä deksametasonilla, jolla yritetään ehkäistä sydämen stimulaatiokynnystä nostavaa sidekudossolujen kiinnittymistä ja kasvua kiinnitysosien pinnalle (Didisheim ja Watson 1996). Tahdistinkynnys saattaa muuttua, jos johdon kärki siirtyy tai kiinnityspaikkaan kehittyvä kudosisreaktio. Tahdistavan jännitteen kynnysarvo saattaa myös vaihdella infektioiden yhteydessä, ja tämän on arveltu selittävän osan tahdistinpotilaiden äkkikuolemista (Kirklin ja Barrat-Boyes 1993).

Kuva 4. Tahdistin paikoilleen asennettuna.



Tahdistimien yhteydessä esiintyy hyvin vähän biomateriaalien käyttöön liittyviä komplikaatioita. Tromboembolisaatio voi olla mahdollinen, jos esimerkiksi johtimien päät aiheuttavat paikallisen kudosisvaurion asetuksen aikana endoteeliin tai endokardiumiin. Tahdistinjärjestelmä voi infektoitua. Tahdistininfektiossa on kyseessä vierasesineinfektio, joka on harvoin parannettavissa ilman vierasesineen poistoa. Generaattori ja johtimet voivat aiheuttaa ihon ja ihonalaisen kudoksen painehaavaumia varsinkin infektioiden yhteydessä.

Herkkyuden lasku voi johtua elektrodin paikan muuttumisesta tai elektrodisydänlihaskohtaan kehittyvästä fibroosista. Johtimien katkeaminen on nykyisin käytössä olevilla tuotteilla harvinaista. Tulevaisuudessa tahdistimet ja niiden johdot tullaan valmistamaan entistä paremmista materiaaleista ja paremmilla valmistusmenetelmillä, jolloin ne kestävät pitkään. Virtalähteet kehittyvät myös niin että niiden käyttöikä pitenee. Samalla laitteiden koko tulee pienenemään. Laitteista itsestään saadaan varsin monipuolisia siten, että niitä jo asennettuina voidaan lukea ja joustavasti ohjelmoida potilaan ja tilanteen mukaan ja että ne itsekin säätelevät esimerkiksi lyöntitaajuuttaan ja tahdistimen toimintaa potilaan tarvetta parhaalla mahdollisella tavalla vastaavaksi.

4. Rytmihäiriötahdistimet

Äkillinen sydänkuolema on tavallinen kuolinsyy, jonka taustalla on yleensä sydäntaudin aiheuttamat kammioperäiset takyarytmiat. Esimerkiksi kammiovärinä (täysin epäsäännöllinen, kaoottinen ja epämuotoinen sydämen sähkökäyrä, "värinä", jonka vuoksi sydän ei pysty toimimaan mekaanisena pumppuna) on vaarallinen rytmihäiriö, jonka yhteydessä potilas menee tajuttomaksi (aivoverenkierto lakkaa). Tilaan liittyy korkea kuolleisuus, koska kammiovärinä ei juuri koskaan lakkaa itsestään. Kammiovärinä- ja kammiotakykardiapotilaat voidaan pelastaa käyttämällä tasavirtasokkia eli ns. defibrillaatiota. Vaikka automaattisia, ulkoisia defibrillaattoreita (AED) on hankittu moniin paikkoihin (lentokoneet, urheiluareenat, hammaslääkärien vastaanotot jne.), ongelmana on tietysti edelleen se, että potilas ei siltikään yleensä saa kammiovärinää sellaisissa olosuhteissa, että defibrillaatio voitaisiin toteuttaa ulkoisella laitteella jonkun toisen toimesta. Elvytetyillä potilailla tai potilailla, joilla elektrofysiologisen tutkimuksen mukaan on suuri äkillisen sydänkuoleman riski, Mirowskin 1980 (Mirowski *et al.*, 1980) keksimä implantoitava defibrillaattori (*implantable cardioverter defibrillator* eli ICD, suomeksi

rytmihäiriötahdistin) on osoittautunut tärkeäksi äkillisiä sydänkuolemia ehkäiseväksi laitteeksi. Rytmihäiriötahdistin antaa sähköshokin 10-20 sekuntia rytmihäiriön alusta. Tässä ajassa potilas on saattanut menettää tajuntansa, joka palautuu defibrillaation jälkeen. Korkeaenerginen sähköshokki on kivulias, mutta potilaat kuitenkin hyväksyvät sen.

Eräiden idiopaattisten, monomorfisten, ei-iskeemisten ventrikulaaristen takykardioiden hoidossa voidaan käyttää katetriablaatiota, jolla rytmihäiriö parannetaan. Iskemiasta johtuvat kammiotakyarytmiat voivat joskus olla hoidettavissa pallolaajenuksella tai ohitusleikkauksella. Varsinaiseen avosydänkirurgiaan turvaututaan harvoin rytmihäiriön hoitona, mutta joskus kuitenkin arpianeurysman poiston tai ohitusleikkauksen yhteydessä, jolloin elektrofysiologisesti tunnistetaan arytmioita aiheuttavat pesäkkeet ja eristetään ne muusta sydänlihaksesta. Krooninen eteisvärinä voidaan valituissa tapauksissa palauttaa sinusrytmiksi ns. sokkeloleikkauksella. Sydämensiirto saattaa olla aiheellinen potilailla, joilla on myös vaikea sydämen vajaatoiminta. Jos rytmihäiriölääkkeet eivät ole riittävä hoito, rytmihäiriötahdistin on tehokkain tapa estää äkillisistä kammiotakykardioista johtuvia sydänkuolemia valtaosalla iskeemistä sydäntautia ja vaikeita kammioperäisiä rytmihäiriöitä sairastavista potilaista (Huikuri 2000). Rytmihäiriötahdistinhoitoon liitetään usein antiarytmien lääkitys estämään toistuvia rytmihäiriökohtauksia. Tässä yhteydessä käytettävät lääkkeet vaikuttavat defibrillaatiokynnukseen: esimerkiksi sotaloli näyttää laskevan sitä, kun taas amiodaroni saattaa nostaa defibrillaatiokynnystä (Movsowitz ja Marchlinski 1998). Myös eteisvärinän hoitoon on kehitelty eteisisäistä defibrillaattoria, joka tulee toimeen pienellä virralla (*intra-atrial atrioverter* eli IAD; Luderitz ja Jung 1999).

Rytmihäiriötahdistin koostuu tahdistavasta ja samalla rytmihäiriön tunnistavasta johdosta, generaattoriosasta ja defibrilloivasta johdosta tai johdoista. Aiemmin käytettiin sydämen pinnalle asennettavia defibrilloivia levykkeitä. Generaattoriosia sisältää virtalähteen, energiaa

varastoivan elektrolyyttisen kapasitaattorin ja elektroniikkaa (O'Callaghan ja Ruskin 1998).

Rytmihäiriön tunnistus perustuu (bipolaariseen tai integroituun bipolaariseen) kammioiden aktivaation rekisteröintiin. Havaitut signaali muokataan (vahvistus, suodatus, tasasuuntaus, sovitus) ja näin saatua signaalivirtaa verrataan eri rytmihäiriöiden algoritmeihin. Esimerkiksi kammiovärinä voidaan todeta, jos vähintään 8 lyönnin kohdalla kahdestatoista kammioaktivaatioiden (R-aaltojen) väliin jää lyhyempi aika kuin ohjelmoitu R-R -väli kammiovärinässä. Vastaavasti kammiotakykardia voidaan todeta, kun esimerkiksi tietty lukumäärä nopeita sydämenlyönnejä (R-aaltoja) esiintyy peräkkäin (jottei sekoitu kammiovasteeltaan vaihtelevaan, nopeaan eteisvärinään). Kone ohjelmoidaan myös tunnistamaan liian hidas rytmi niin että se rupeaa tahdistamaan haitallisessa harvallyöntisyyskohtauksessa. Ohjelmoinnit pyritään suorittamaan potilaskohtaisesti. Asetuksia voidaan muuttaa sitä mukaa kun potilaalle tulee rytmihäiriökohtauksia ja laite rekisteröi niille ominaisia piirteitä.

Rytmihäiriötahdistimeen yhdistetään nykyisin useita osatoimintoja, esimerkiksi kammiotakykardian hoitoon sopiva ylitahdistus (*antitachycardia pacing*) ja matalaenerginen, kaksivaiheinen synkronisoitu kardioversio (*low-energy cardioversion*), joihin yhdistetään suurienerginen, synkronoimattomasti toimiva defibrillointi kammiovärinän varalta, ja vielä tahdistus bradykardioiden hallitsemiseksi (Gillis 1996). Ylitahdistuksella kammiotakykardian kiertorata pyritään sammuttamaan antamalla tahdistuksella sitä taajempaan impulsseja sopivan ajan. Jos se ei sammu tällä menettelyllä, laite on seuraavaksi ohjelmoitu antamaan matalaenerginen, synkronoitu kardioversio. Nopea takykardia tai kammiovärinäksi kääntynyt kammiotakykardia hoituu defibrillaatiolla. Nämä laitteet ovat jo varsin monimutkaisia ja niiden ohjelmointi vaativaa (Estes *et al.*, 1994). Niitä on monipuolisen toiminnan vuoksi parempi kutsua rytmihäiriötahdistimiksi kuin (pelkästään) defibrillaattoreiksi.

Rytmihäiriötahdistimen johto sijoitetaan verisuonia myöten sydämen oikean kammion sisään. Tämän vuoksi defibrillointi saavutetaan vähäisemmällä joulemäärillä kuin käytettäessä ulkoista defibrillaattoria. Rytmihäiriötahdistimien asennuksessa käytettiin aiemmin torakotomiaa etuvasemmalle, sternotomiaa mediaalisesti, rintalastan miekkalisäkkeen alle tehtävää viiltoa tai vasemmalle kylkiluiden alle tehtävää viiltoa (Damiano 1992). Torakotomialta välttyminen parantaa kustannus-hyötysuhdetta, joskin defibrillaation tehokkuus ja johtokomplikaatiot rajoittavat implantointipaikkojen valintaa (Friedman *et al.*, 2000). Kaksivaiheinen (bifaasinen) sähköisku (iskun polariteetti vaihtuu kapasitaattorin purkautuessa) madaltaa defibrillaatiokynnystä ja sallii laskimoteitse asennettavan rytmihäiriötahdistimen käytön. Tällaisen laitteen asennuksessa elektrodikatetri viedään sydämen oikean kammion kärkeen ja rytmihäiriötahdistin asennetaan ihon alle tai syvemmälle lihaksen alle. Asennustekniikka on samanlainen kuin sydämen tahdistimella.

Tulokset ja hoidon teho ovat olleet varsin hyviä, ja äkillisiä sydänkuolemia onkin esiintynyt vain 3%:lla viiden vuoden seurannassa (Damiano 1992). Rytmihäiriötahdistimia on analysoitu myös terveystaloustieteellisesti. Tuoreessa tutkimuksessa päädyttiin siihen, että kammiovärinä- ja kammiotakykardiapotilaiden rytmihäiriötahdistin maksaa itse itsensä noin 1-3 vuoden käytön jälkeen (Stanton ja Bell, 2000). Biomateriaaleihin liittyvät komplikaatiot ovat vähäisiä. Komplikaatiot ovat yleensä samanlaisia kuin edellä on kerrottu tavallisista tahdistimista. Kuolleisuutta voi aiheutua siitä, että rytmihäiriötahdistin ei tahdistaa tai defibrilloi. Toisaalta potilas voi saada tarpeettomia ylitahdistuksia ja sähköiskuja. Rytmihäiriö saattaa pahentua antitakykardiatahdistuksesta. Rytmihäiriötahdistimen johtokomplikaatioita, kuten tromboosia ja katkeamista, saattaa esiintyä, samoin elektrodin sijainnin muuttumista. Tahdistinpesäinfektiot ovat myös mahdollisia.

Materiaalit ovat pitkälti samoja, mitä käytetään myös tahdistimissa. Kehitystyötä tehdään paristojen, kondensaattoreiden, johtimien ja tunnistussysteemien parantamiseksi sekä tahdistinten ja rytmihäiriötahdistinten keskinäisten häiriöiden vähentämiseksi. Eteisjohtimet antavat mahdollisuuden kehittää kahden ontelon tunnistimia, tahdistimia ja defibrillaattoreita. Rytmihäiriötahdistimien niin kuin tavallistenkin tahdistimien kehitystyötä ohjaa paitsi tekninen (ml. biomateriaalit) myös lääketieteellinen tutkimus, jotka antavat uutta tietoa rytmihäiriöiden syntymekanismeista ja luonteesta. Tätä tietoa hyödynnetään kehitettäessä ja ohjelmoitaessa uusia entistä monipuolisempia laitteita.

5. Verisuoniproteesit ja koronaaristentit

5.1 Synteettiset proteesit

Synteettiset verisuoniproteesit ovat parempina syrjäyttäneet lähes täysin allo- ja ksenograffit. Mm. isojen valtimoiden korjaamisessa, kuten vatsa-aortan aneurysmaleikkauksessa, bioproteeseilla ei ole saavutettu yhtä hyviä tuloksia kuin synteettisillä proteeseilla. Lisäksi sopivan kokoisten bioproteesien saatavuus voi olla ongelmallista, kuten vaikkapa sopivan autologisen laskimosiirteen löytyminen koronaariohitusta varten. Koronaarikirurgiassa käytetään yhä enemmän autologisia valtimosiirteitä.

Polytetrafluorieteeni (e-PTFE) on yksi käytetyimmistä polymeereistä. Se on kestävä, sen pintaan kasvava neointima pysyy yleensä riittävän ohuena, ja sen tromboosialttius on pieni. Polyeteenitereftalaatti (Dacron®) on toinen yleinen materiaali keskikokoisissa ja suurissa valtimoproteeseissa. Valmistajat poimuttavat usein putkimaisen PET-proteesin, jotta proteesi ei luhistu kasaan.

Kudotut ja neulotut putket on aiemmin käsitelty potilaan verellä ennen asentamista siten, että hyytynyt veri tukkii proteesin huokoiset aukot vähentäen siirteen läpi tapahtuvaa verenvuotoa leikkauksen jälkeen, mutta nykyään valmistajat ovat esikäsitelleet proteesit pitäviksi albumiinilla tai kollageenilla, jotka ovat kemotaktisia fibroblasteille, jolloin asennusta edeltävä verikäsittely voidaan jättää tekemättä. Verihyytymät korvautuvat leikkausta seuraavina viikkoina fibroblasteilla ja kollageenilla, jolloin muodostuu pseudointima ja proteesia ympäröivä sidekudoskapseli.

5.2 Bioproteesit

Ensimmäisinä biologisina verisuonisiirteinä alettiin 1940-luvun lopussa käyttää autologisia vena saphena -siirteitä. Safeenasiirteitä käytetään polven alapuolelle ulottuvissa valtimo-ohituksissa sekä muiden perifeeristen valtimoiden ja koronaari-, viskeraali- ja munuaisvaltimoiden ohituksissa.

Safeenasiirrettä ei voida käyttää, jos laskimo on liian kapea, tulehduksen ahtauttama, kohjuinen tai jos safeenalaskimot on jo aiemmassa leikkauksessa käytetty. Bioproteesien komplikaatioalttius on huomattavasti pienempi kuin synteettisten siirteiden. Mahdollisia komplikaatioita ovat siirteen varhainen tromboosi ja myöhemmin kehittyvä neointiman hyperplasia. Hyperplasia saattaa johtua leikkauksessa aiheutuneesta endoteelivauriosta tai siitä että laskimo siirretään suuremman paineen alaiseksi valtimoverenkierron puolelle. Vuosien kuluessa laskimosiirteetkin sairastuvat ateroskleroosiin ja tukkeutuvat.

Varsinaisia bioproteeseja - sillä potilaan omia (autologisia) siirteitä ei kaikissa yhteyksissä pidetä bioproteeseina - ovat esimerkiksi napalaskimo (vena umbilicale), naudan thoracica

interna -valtimo tai naudan karotisvaltimo.

Koronaariohituksissa käytetään mammaria interna -valtimoita aina kun se on mahdollista. Niiden sisähalkaisija on safeenasiirteitä pienempi, jolloin veren virtausnopeus on suurempi. Lisäksi niiden endoteelin funktio vastaa paremmin alkuperäisten koronaarisuonten endoteelifunktiota: ne mm. reagoivat paremmin typpioksidille. Yleisestikin voidaan todeta, että autologiset siirteet toimivat synteettisiä siirteitä ja ksenografteja paremmin siksi, että niiden endoteeli tuottaa molekyylejä, jotka ehkäisevät trombien syntymistä, vasokonstriktiota ja intiman hyperplasiaa.

Valtimoksenografteja ei nykyään käytetä paljoakaan, koska ne ovat alttiita tromboosille ja repeytymiselle. Naudan kaulavaltimoita on tosin käytetty menestyksellä aortan ja a. iliaca-alueilla. Ne on esikäsitelty proteolyttisellä entsyymillä ja dialdehydillä kestävyuden lisäämiseksi. Ksenografit eivät sovellu käytettäväksi alaraajan alueella, koska aneurysmamuodostusta on havaittu jopa kuudella prosentilla potilaista ja infektiotkin ovat suhteellisen yleisiä. Laskimohomografitkin on nykyään vähäistä komplikaatioiden yleisyyden takia.

5.3 Koronaaristentit

Sepelvaltimoissa voidaan käyttää iskeemisen sydäntaudin ateroskleroottisten ahtaumien hoidossa ahtauman kohdalle pallolaajennuksen jälkeen asennettavaa endovaskulaarista stenttiä (tukiverkko, verkkoputki). Nämä kehitettiin 1970-luvun lopulla, jolloin tri Cesare Gianturco ja tri Gary Roubin alkoivat kehittää taipuisaa stenttiä, joka voitaisiin kuljettaa perkutaanisesti verisuoniteitse paikoilleen sepelvaltimoon. Andreas Grüntzig teki Zürichissa 1977 ensimmäisen sepelvaltimolaajennuksen. Pallolaajennus aiheuttaa trombogeenisten

vauriopintojen syntyä, ja hyytyminen käynnistyykin nopeasti. Uusia lääkinnällisiä tekniikoita kehitellään tromboosin estämiseksi. Esimerkiksi tavanomainen hepariini ja asetosalisyylihappo ovat olleet käytössä, mutta uusia anti-tromboottisia lääkkeitä (pienimolekyyliset hepariinit) ja verihiutalelääkkeitä (klopidogreeli, gpIIb/IIIa glykoproteiini reseptori vasta-aineet) kokeillaan, ja ne ovat tulossa laajempaan käyttöön.

Koronaaristentin käytön aiheet ovat akuutin tai uhkaavan sepelvaltimon tukkeutumisen hoito (tromboosi, dissektio) ja ahtauman uudelleen palautumisen (restenoosi, joka kehittyy pallolaajennusta seuraavina kuukausina) esto. Restenoosi johtuu monesta tekijästä, joita ovat esimerkiksi suonen elastisuus, hyytymän organisoituminen, suonen uudelleenmuovautuminen laajennuksen jälkeen ja pseudointiman muodostuminen (Heikkilä *et al.*, 2000). Tätä estämään voidaan perkutaanisen, transluminaalisen koronaariangioplastian (PTCA) yhteydessä asentaa pallolaajennettuun sepelvaltimon ahtaumakohtaan stentti. Ensimmäinen stentti asetettiin sepelvaltimeen 1986. Vaikka potilaita, jotka aiemmin hoidettiin leikkauksilla, voidaan yhä enemmän nykyään hoitaa PTCA :lla, ei PTCA ole vähentänyt ohitusleikkausten tarvetta. Pallolaajennuksen yhteydessä pitää käyttää riittävän isoa palloa, niin että jäännösahtauma jää mahdollisimman pieneksi ja saavutetaan hyvä virtaus. PTCA:lla on hankala hoitaa trombotisoitunutta suonta, täydellistä kroonista (>3 kk) tukosta (rekanalisaatio), kalkkeutunutta ahtaumaa (kalkkeumaa voidaan poistaa ennen pallolaajennusta käyttäen suonensisäistä timanttiporaa), pitkää ahtaumaa ja pitkältä matkalta diffuusisti ahtautunutta laskimosiirrestenoosia (Holmes ja King 1996). Samoin suonen mutkikkaus, sivuhaara ahtauman alueella tai plakin sijoittuminen sepelvaltimon alkukohtaan (ostiaalinen ahtauma, sepelvaltimon lähtökohdassa lähellä aortan seinämää) aiheuttavat hankaluuksia. Stentillä vähennetään pallolaajentuman jälkeen tapahtuvaa äkillistä tukkeutumista ja myöhemmin kehittyvää laajennetun suonen uudelleen ahtautumista, jollainen muuten kehittyy 15-30 prosentille PTCA -potilaista (ja angiografisesti havaittava, mutta oireeton restenoosi vielä useammin). Stentti kuljetetaan paikoilleen pallokatetrilla. Pallolaajennuksella se saadaan

levittymään paikoilleen, ja 2-3 viikossa se on integroitunut. Stenttien käytöllä pyritään välttämään ohitusleikkauksen (*coronary artery bypass grafting* eli CABG) tarvetta ja sydäninfarkteja.

STRESS- (Fischman *et al.*, 1994) ja BENESTENT- (Serruys *et al.*, 1994) tutkimukset osoittivat ensimmäisinä, että koronaaristenttien käyttö vähentää angiografisesti havaittavaa restenoosia ja parantaa kliinistä tulosta mutta ei estä ahtautumista kokonaan. PTCA:n jälkeen kehittyvä restenoosi voidaan hoitaa uudella PTCA:lla menestyksekkäästi, ja ahtauman jälleen uusiutuessa PTCA auttaa yhä. Mikäli ensimmäisessä PTCA:ssa laitetaan stentti, tämä metalliverkkoputki estää käytännössä sen sisäpuolelle kasvaneen kiinteän uuden ahtauman uuden laajentamisen pallolla.

Koronaaristentti on yleensä kirurgisesta 316L teräksestä valmistettu putkimaiseen muotoon kierretty verkkoputki (tukiverkko), joka tukee suonta pitäen sitä auki ja edistäen täten verenkiertoa ja ehkäisten iskemiaa. Osa stenteistä on pinnoitettu kullalla. Koronaaristentit ovat läpimitaltaan yleensä 2.5-4.0 mm ja pituudeltaan 8-28 mm:iin ja jopa tätä pidempiä. Koko valitaan hoidettavan suonon terveen osan koon (läpimitta) ja ateroomaplakin pituuden mukaan (pituus).

Pallolaajennuksen aiheuttama kudosaivaurio ja stenteissä käytettävät biomateriaalit saattavat aiheuttaa laajennetun kohdan hyytymisen tukkoon. Stentin ylivenytys pallokatetrilla kovalla paineella vähentää tromboosiriskiä, koska tromboogeeninen stentin pinta painuu suonon seinämään. Tromboemolisen ahtauman (ja osin sen seuraamuksena syntyvän restenoosin) estämiseksi potilaiden on käytettävä verihiutaleita ja/tai hyytymisjärjestelmää estäviä lääkkeitä. Suonen seinämään painettu stentti aiheuttaa myös sidekudosreaktion ja pseudointimakerroksen muodostusta, jotka voivat ajan myötä ahtauttaa suonta (restenoosi).

Tätä voitaisiin estää stentillä, joka paikallisesti ja kontrolloidusti vapauttaa kudiskasvua estävää tekijää, kudosta hajottavaa entsyymiä tai säteilyä. Restenoosin lisäksi muita PTCA:n ja stenttauksen komplikaatioita ovat allergia, spasmi, verenvuoto, repeäminen, dissektio, rytmihäiriöt, kipu, iskemia, infarkti ja infektiot. Mekaanisena komplikaationa stentti voi mennä pois paikoiltaan. Magneettikuvaus ei riitä siirtämään stenttiä paikoiltaan, mutta stentti voi aiheuttaa häiriöitä magneettikuvaan.

6. Hapetuslaitteet (sydän-keuhkokoneet)

Hapetuslaitteilla pumpataan sydämeen palaava laskimoveri keinotekoisien hapetusyksikön kautta hapetettuna valtimoverenkiertoon (*cardiopulmonary bypass* eli CPB). Ensimmäiset laitteet kehitettiin jo 1950-luvulla, ja Gibbon suoritti 1953 ensimmäisen onnistuneen sydänleikkauksen, jossa käytettiin hapetuslaitetta potilaan verenkierron ja elintoimintojen ylläpitämiseksi leikkauksen aikana. Hapetuslaitteet ovat mahdollistaneet avosydänkirurgian nopean kehittymisen. Yleisimpiä hapetuslaitteen avulla tehtäviä leikkauksia ovat koronaarien ohitusleikkaukset, joista osa voidaan nykyään tehdä kokonaan ilman CPB:a, lyövällä sydämellä, potilaan omien keuhkojen hapettaessa veren (*off-pump* = OPCAB).

Laitetta voidaan käyttää myös vaikeiden keuhkosairauksien, kuten neonataalikauden *respiratory distress* -syndrooman (RDS) hoidossa, sekä vaikeiden sydän- tai keuhkovaurioiden (trauma, keuhkoemboliaatio, sydäninfarkti) hoidon yhteydessä. Laite asettaa valmistajalle ja sen käyttäjälle suuria vaatimuksia, koska virtausta, pulssiaaltojen muotoa, systeemistä valtimopainetta, keuhkovaltimopainetta, perfuusionesteen hematokriittia ja koostumusta, valtimoveren happi-, hiilidioksidi- ja typpipainetta ja perfusaatin ja potilaan lämpötilaa voidaan säädellä (Kirklin ja Barratt-Boyes 1987).

Laitteiden komponentteja ovat hapetusyksikkö, veripumput, lämmönvaihtajat, venttiilit,

putkistot, suodattimet, säiliöt ja imuosat. Hapetusyksikkö voi toimia kupla- tai membraanitekniikalla. Membraanihapettimessa verisolujen vaurioituminen on vähäisempää, mutta se on monimutkaisempi ja kalliimpi kuin kuplahapetin. Molemmat menetelmät aiheuttavat samantyyppisesti komplementin aktivoitumista, sekä koagulaatio- ja fibrinolyysikaskadien aktivoitumista. Membraanihapettimet ovat lähes syrjäyttäneet kuplakoneet (engl. *bubble oxygenator*). Kliinisesti tärkein haittavaikutus on verihitaleiden toimintahäiriö, joka osaltaan lisää leikkauksen jälkeistä verenvuototaipumusta.

Hapetuslaitteissa veri joutuu endoteelin sijaan kosketuksiin vieraiden pintojen (kaasukuplat, hapettava membraani, lämmönvaihtajat, vaahdonestäjät, kuplienestäjät, suodattimet, säiliöt, putket, kanyylit), epäfysiologisten leikkausvoimien (*shear force*) ja epätavanomaisten partikkelien (ilmakuplat, fibriini, kuduskappaleet, vaahdonestäjät jne.) kanssa.

Verihitaleiden tai valkosolujen aggregoituminen voi olla osallisena "*post perfusion lung syndrome*" -oireessa, jossa keuhkojen mikroverenkierto häiriintyy. Samantyyppiset häiriöt aivojen mikroverenkierron saattavat aiheuttaa käytös- ja persoonallisuusmuutoksia.

Aggregoituminen välittyy aktivoituneen komplementin kautta. Häiriöt voivat osin selittyä myös mikrokuplien muodostumisella. Häiriöiden syntymistä voidaan ehkäistä suodattimilla. Komplementin aktivoituminen aiheuttaa myös neutropeniaa hapetuskoneen käyttöönoton yhteydessä. Verihyytymien muodostuminen ehkäistään riittäväällä heparinisaatiolla, mutta myös membraanimateriaalien pinnoittamista hepariinilla on tutkittu.

Turvallisimpia materiaaleja komplementin aktivoitumisen kannalta ovat polyakrylonitriili, polysulfoni ja polymetyylimetakrylaatti.

Hapetusyksikön membraanimateriaalina on käytetty paljon silikoni- ja elasteerejä, koska ne

läpäisevät hyvin happea ja hiilidioksidia. Myös mikroporoosia polypropyleeniä on käytetty membraaneissa. Muita hapettimissa käytettyjä biomateriaaleja ovat polyesteri (suodattimissa), akrylonitriili-styreenipolymeerit, polyuretaani, polykarbonaatti ja ruostumaton teräs.

7. Sydäntä avustavat laitteet

7.1 Aortan sisäiset balonkipumput

Nykyään yleisimpiin ulkoisiin verenkiertoa tukeviin laitteisiin kuuluvaa, aortan sisälle asennettavaa balonkipumppua (*intra-aortic balloon pump* eli IABP) on käytetty 1960-luvun lopulta lähtien. Pumppu toimii vastapaineperiaatteella (kontrapulsaatio): aorttaan viety balonki täytetään diastolen aikana aorttaläpän sulkeuduttua ja tyhjennetään nopeasti systolen aikana ja syklistä ulkoisen laitteen avulla. Mekanismi avustaa siten verenkiertoa sekä koronaarisuoniin päin että distaalisuuntaan. Pumppua käytetään tukemaan sydämen heikentynyttä pumppaustoimintaa tarvittaessa esim. infarktin, ohitusleikkauksen tai muun sydänkirurgisen toimenpiteen jälkeen. Laitteen käyttöaika vaihtelee muutamista tunneista vuorokausiin.

Polyuretaaninen, pitkulainen balonki viedään aorttaan reisivaltimosta. Se on katetriyhteydessä ulkoiseen painelaitteeseen. Laajentimena käytetään heliumia tai hiilidioksidia. Nopea virtaus aortassa ehkäisee tehokkaasti trombinmuodostusta, ja vakavimmat komplikaatiot ovatkin kirurgisia, esim. alaraajan verenkierron huononeminen katetrin tukkiessa ahtaan lonkkavaltimon, eivätkä huonosta biokompatibiliteetista johtuvia.

7.2 Kammioiden supistumista avustavat laitteet ja täydelliset keinosydämet

Sydämensiirroissa ongelmana on sopivien luovuttajien puuttuminen. Siirtoa odottelevien potilaiden heikentyvien sydänten tueksi on kehitetty vasemman kammion työtä tukevia laitteita (*ventricular assist device* eli VAD) ja jopa täydellisiä keinosydämiä 1980-luvun alusta lähtien (Pennington *et al.*, 1998). Aluksi laitteita asennettiin pysyviksi sydämen korvaajiksi, mutta nykyään laitteita käytetään vain väliaikaisesti, päivistä kuukausiin, siirtosydäntä tai oman sydämen toiminnan palautumista odottaessa (Nose *et al.*, 1996). Tämä johtuu siitä, että laitteiden pitkäaikaiskäytössä ilmenee runsaasti vaikeita komplikaatioita, kuten tromboembolismia ja siitä aiheutuneita halvauksia. Lisäksi esiintyy runsaasti infektioita sekä munuais- ja keuhkovauriota.

Nämä laitteet ovat monimutkaisimpia ihmiseen asennettavista implanteista. Ne voivat toimia pulsoivasti tai antaa tasaisen virtauksen jatkuvalla syötöllä, olla ulkoisia tai sisäisiä ja yksi- tai kaksikammioisia (Kambic ja Nose 1991). Alla on lueteltu eri osien tyypillisiä materiaaleja.

Pumppausyksikön kuori

- titaani, silikoni

Pumpun rakenteet

- komposiittimuovit, titaani, vanadiini, kupari

Keinokammion sisäpinta

- polyuretaani

Keinokammion läpät

- ksenograftiläpät/ mekaanisen keinoläpän materiaalit

Veriputket verenkierron ja pumppausyksikön välillä

- polyuretaani, polyeteenitereftalaatti (Dacron®)

Lisäosa tilavuuden kompensointiin

- polypropeeni, polyeteeni, polyuretaani, titaani, polyeteenitereftalaatti

Akku, siihen liittyvä elektroniikka ja niiden suojakuori

- nikkeli-kadmium, titaani

Implantoitu virranmuunninvyö ja johtimet

- hopea, kupari, silikoni (eristeenä)

Niin sanotut segmentoituneet polyuretaanit, joita käytetään keinokammion sisäpinnalla, koostuvat kovista ja pehmeistä segmenteistä. Kovat segmentit ovat uretaani- ja ureasidoksien muodostamia, ja pehmeät segmentit ovat polyeetteriosien muodostamia.

Polyuretaanielastomeerejä käytetään pumppujen diafragmassa hyvien mekaanisten ominaisuuksiensa, eli hyvän vetomurtolujuuden ja taivutusväsymislujuuden vuoksi.

Tavoitteena on, että verikontaktissa olevat materiaalit toimisivat ohuen, stabiilin pseudointiman kasvualustana. Se ehkäisisi trombien ja infektiopesäkkeiden muodostumista.

Laitteen osien olisi integroiduttava ympäristöön niin paljon, ettei käytössä aiheutuva liike vahingoita kiinnityskohtia. Luonnollisesti materiaalien on kestävä mekaanisesti moitteettomassa kunnossa koko käyttöikänsä ajan. Tulevaisuuden tavoitteena on rakentaa pysyvä keinosydän, mutta siitä ollaan vielä kaukana: toistaiseksi potilas voi pysyä hengissä keinosydämen varassa alle kaksi vuotta.

8. Kirjallisuutta

Barbaro V, Bartolini P, Caiazza S, Chistolini P, Ialongo D: Cardiac pacing leads. Kirjassa: Blood compatible materials and devices. Perspectives towards the 21st century. Toim. Sharma CP, Szycher M. Technomic, Lancaster. 189-212, 1991

Bardos DI: Titanium and titanium alloys. Kirjassa: Concise encyclopedia of medical & dental materials. Toim. Williams D. Pergamon Press, Oxford. 360-365, 1990

Damiano RJ Jr: Implantable cardioverter defibrillators: current status and future directions. J Card Surg 7:36-57, 1992

Dellsperger KC, Chandran KB: Prosthetic heart valves. Kirjassa: Blood compatible materials and devices. Perspectives towards the 21st century. Toim. Sharma CP, Szycher M. Technomic, Lancaster. 153-165, 1991

Dellsperger KC, Chandran KB: Cardiac pacing leads. Kirjassa: Blood compatible materials and devices. Perspectives towards the 21st century. Toim. Sharma CP, Szycher M. Technomic, Lancaster. 189-212, 1991

Didisheim P, Watson JT: Cardiovascular applications. Kirjassa: Biomaterials science. Introduction to materials in medicine. Toim. Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE. Academic Press, San Diego. 283-297, 1996

Estes NA 3rd, Haugh CJ, Wang PJ, Manolis AS: Antitachycardia pacing and low-energy cardioversion for ventricular tachycardia termination: a clinical perspective. Am Heart J 127:1038-1046, 1994

Fishbein MC, Levy RJ, Ferrans VJ, Dearden LC, Nashef A, Goodman AP, Carpentier A. : Calcification of Cardiac Valve Prostheses. J Thorac Cardiovasc Surg 83:602-609, 1982

Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M ym: A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 331:496-501, 1994

Friedman PA, Glikson M, Stanton MS: Defibrillator challenges for the new millennium: the marriage of device and patient-making and maintaining a good match. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11:697-709, 2000

Gillis AM: The current status of the implantable cardioverter defibrillator. *Annu Rev Med* 47:85-93, 1996

Handbook of Biomaterial Properties: Polytetrafluoroethylene. Toim. Black J, Hastings G. Chapman & Hall. 275-276, 1998

Handbook of Biomaterial Properties: Polytetrafluoroethylene. Toim. Black J, Hastings G. Chapman & Hall. 275-276, 1998

Heikkilä J, Niemelä K, Lindroos M: Sepelvaltimoiden pallolaajennushoito. Kirjassa: *Kardiologia*. Toim: Heikkilä J, Huikuri H, Luomanmäki K, Nieminen MS, Peuhkurinen K. Duodecim, Vammala, 429-441, 2000

Holmes DR Jr, King SB III: Percutaneous coronary revascularization for chronic coronary artery disease. Kirjassa: *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Toim. Fuster V, Ross R, Topol EJ. Lippincott-Raven, Philadelphia. 1485-1503, 1996

<http://external.csmc.edu/cvs/md/valve/vlvtypes.htm>: tietoa tekoläpistä, niissä käytetyistä materiaaleista ja valmistajista

<http://www.implantable.com/>: tietoa tahdistimista

<http://www.mcritx.com/>: tietoa pyrolyyttisen hiilen piittömästä valmistuksesta

<http://www.sjm.com/11.0/11.0.htm>: kardiologiaan ja sydänkirurgiaan liittyvää sanastoa

Huikuri H: Rytmihäiriötahdistinhoito. Kirjassa: Kardiologia. Toim: Heikkilä J, Huikuri H, Luomanmäki K, Nieminen MS, Peuhkurinen K. Duodecim, Vammala, 814-818, 2000

Hyde JAA, Chinn JA, Phillips RE. Polymer Heart Valves. J Heart Valve Dis 8:331-339, 1999

Kambic HE, Nose Y: Biomaterials for blood pumps. Kirjassa: Blood compatible materials and devices. Perspectives towards the 21st century. Toim. Sharma CP, Szycher M. Technomic, Lancaster. 141-151, 1991

Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: Hypothermia, circulatory arrest, and cardiopulmonary bypass. Kirjassa: Cardiac surgery. John Wiley & Sons, New York, 29-82, 1987

Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: Bradycardia. Kirjassa: Cardiac surgery. Morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications. 2. painos. Churchill Livingstone, New York, 1599-1610, 1993

Lee JM, Boughner DR: Bioprosthetic heart valves: tissue mechanics and implications for design. Kirjassa: Blood compatible materials and devices. Perspectives towards the 21st century. Toim. Sharma CP, Szycher M. Technomic, Lancaster. 167-188, 1991

Lepojärvi M: Lämpävikojen kirurgisen hoidon periaatteet. Kirjassa: Kardiologia. Toim: Heikkilä J, Huikuri H, Luomanmäki K, Nieminen MS, Peuhkurinen K. Duodecim, Vammala, 674-687, 2000

Luderitz B, Jung W: Intra-atrial defibrillation in humans. Thorac Cardiovasc Surg 47 (Suppl 3):342-346, 1999

Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, Langer A, Heilman MS, Kolenik SA, Fischell RE, Weisfeldt ML: Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. N Engl J Med 303:322-324, 1980

Movsowitz C, Marchlinski FE: Interactions between implantable cardioverter-defibrillators and class III agents. Am J Cardiol 82:41I-48I, 1998

Nose Y, Ohashi Y, Tasai K, DeBakey ME: Biomaterial considerations for cardiac prosthesis. Kirjassa: Human biomaterials applications. Toim. Wise DL, Trantolo DJ, Altobelli DE, Yaszemski MJ, Gresser JD. Human Press, Totowa. 205-214, 1996

O'Callaghan PA, Ruskin JN: The implantable cardioverter defibrillator. Kirjassa: Hurst's The heart, arteries and veins. Toim. Alexander RW, Schlant RC, Fuster V. McGraw-Hill, New York. 1007-1022, 1998

Pennington DG, Swartz MT, Lohmann DP, McBride LR: Cardiac assist device. *Surg Clin North Am* 78:691-704, 1998

Park JB, Lakes RS. *Biomaterials An Introduction*, 2nd Edition. Plenum Press, NY, USA, 1992

Reichenspurner H, Boehm D, Reichart B: Minimally invasive mitral valve surgery using three-dimensional video and robotic assistance. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 11:235-243, 1999

Ross DN: The evolution of the biologic valve. Kirjassa: *Cardiac bioprotheses. Proceedings of the second international symposium.* Toim. Cohn LH, Gallucci V. Yorke Medical Books, New York. 1-8, 1982

Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P ym: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 331:489-495, 1994

Sodian R, Hoerstrup SP, Sperling JS, Martin DP, Daebritz S, Mayer JE Jr, Vacanti JP. Evaluation of biodegradable, three-dimensional matrices for tissue engineering of heart valves. *ASAIO J* 46:107-110, 2000

Stanton MS, Bell GK: Economic outcomes of implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 101:1067-1074, 2000

Toivonen L: Tahdistinhoito. Kirjassa: Kardiologia. Toim: Heikkilä J, Huikuri H,
Luomanmäki K, Nieminen MS, Peuhkurinen K. Duodecim, Vammala, 804-813, 2000

Zhu DW, Spencer WH 3rd: Pacing therapy for atrial tachyarrhythmias. Clin Cardiol 19:737-
742, 1996