

**Entwicklung experimenteller Methoden
zur Analyse der Ermüdungsbeständigkeit
von Sondenisolationen für Herzrhythmusimplantate**

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

der Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik

der Universität Rostock

vorgelegt von

Dipl.-Ing. Sylvia Pfensig

Rostock, 28.04.2023

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00004507

Dekan: Prof. Dr.-Ing. Bert Buchholz

1. Gutachter: Prof. Dr.-Ing. habil. Klaus-Peter Schmitz
Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V.,
An-Institut der Universität Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Jasmin Ortak
Universitätsmedizin Rostock,
Abteilung Kardiologie,
Zentrum für Innere Medizin

3. Gutachter: Dr. rer. nat. Volker Lang
BIOTRONIK SE & Co. KG

Datum der Einreichung: 28. April 2023

Datum der Verteidigung: 06. November 2023

Inhalt

1	Einleitung und Zielsetzung der Arbeit	1
2	Medizinische Grundlagen zur Elektrostimulation des Herzens	5
2.1	Anatomie des Herzens und herznaher Gefäße.....	5
2.2	Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem des Herzens	6
2.3	Pathophysiologische Veränderungen des Reizbildungs- und Reizleitungssystems	8
2.3.1	Einteilung und Charakteristika von Herzrhythmusstörungen.....	8
2.3.2	Klinisch etablierte Therapieoptionen bei Herzrhythmusstörungen	12
3	Herzrhythmusimplantate – Stand der Wissenschaft und Technik	14
3.1	Konventionelle transvenöse Rhythmusimplantate	14
3.2	Das innovative Konzept der implantierbaren Leadless Pacemaker	17
3.3	Ausblick in die Zukunft der implantatbasierten Herzrhythmustherapie	22
3.3.1	Limitationen aktueller Generationen von Herzrhythmusimplantaten	22
3.3.2	Entwicklungstrends in der implantatbasierten Herzrhythmustherapie.....	23
4	Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden – Aspekte zur Ermüdungsbeständigkeit von Isolationsmaterialien	26
4.1	Aufbau von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden.....	26
4.2	Isolationsmaterialien für Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden.....	28
4.3	Identifikation der physiologischen Beanspruchungssituation von Sonden zur Ableitung relevanter Belastungsparameter.....	33
4.3.1	Aspekte der physiologischen Sondenbelastung entlang der Implantationspfade	33
4.3.2	Die biomechanische Sondenbeanspruchung als mehrachsige Belastung.....	35
4.3.3	Anatomische Untersuchungen an Sonden aus humanen Spenderherzen – Klinisch relevante biomechanische Belastungen und Versagensfälle.....	38
4.4	Limitationen von Sonden – Ermüdungserscheinungen und Versagen von Sondenisolationen.....	42
4.4.1	Biomechanisches Versagen von Sondenisolationen auf Silikonbasis.....	43
4.4.2	Biochemisch bedingte Degradation von Sondenisolationen auf Polyurethanbasis	44
5	Implantatspezifische <i>in vitro</i> Prüftechnologien und -verfahren zur Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden	46
5.1	Bedeutung für den Transfer von Implantat-Innovationen in die klinische Applikation	46
5.2	Einteilung von Implantat-Prüfverfahren für die Ermüdungsanalyse.....	48

5.3	Rahmenbedingungen der dynamischen Ermüdungsanalyse von Sonden	50
5.3.1	Normen und Richtlinien	50
5.3.2	Publikationen und Patente.....	52
5.4	Entwicklungsanforderungen an ein geeignetes <i>in vitro</i> Prüfverfahren zur Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Sonden.....	53
6	Entwicklung eines <i>in vitro</i> Prüfverfahrens zur experimentellen Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen unter biomechanisch-biochemischer Beanspruchung.....	55
6.1	Funktionsprinzip eines Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes	56
6.1.1	Entwicklung eines <i>in vitro</i> Prüfkonzepthes	56
6.1.2	Konstruktive Gestaltung eines Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes.....	57
6.1.3	Technische Umsetzung des Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes	62
6.1.4	Inbetriebnahme des entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes und Validierung relevanter Funktionsparameter.....	63
6.2	Kapazitives Messverfahren zur Untersuchung der Isolationseigenschaften von Sonden während der <i>in vitro</i> Ermüdungsanalyse.....	69
6.3	Definition von Versuchsparametern und Entwicklung von Untersuchungsabläufen	72
6.3.1	Definition der biomechanischen Beanspruchung und Prüffrequenz.....	72
6.3.2	Relevanz von Prüfmedium und Prüftemperatur	74
6.3.3	Vorbereitung und Durchführung von Ermüdungsanalysen.....	76
6.3.4	Methoden zur Bewertung der Ermüdungsbeständigkeit untersuchter Sondenisolationen anhand definierter Kriterien und Kennzahlen	80
6.4	Implementierung eines <i>in vitro</i> Oxidationsmodells zur Abbildung biochemisch bedingter Änderungen in der Biostabilität von Sondenisolationenmaterialien	84
6.5	Machbarkeitsuntersuchungen zur Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand.....	90
6.5.1	Ermüdungsanalyse von Sonden mit Pellethane® Außenisolation	90
6.5.2	Sondenisolationsermüdung im zeitlichen Verlauf der Ermüdungsanalyse.....	95
6.6	Bewertung und Limitationen der entwickelten <i>in vitro</i> Prüftechnologie.....	101
7	Benchmark-Untersuchungen zur Ermüdungsbeständigkeit von Sonden mit verschiedenen Außenisolationen im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand.....	106
7.1	Sondenprüfkörper für die Benchmark-Untersuchungen.....	106
7.2	Definition von Untersuchungsserien und entsprechender Versuchsparameter	108
7.3	Ergebnisse zur Ermüdungsbeständigkeit der Außenisolationen und vergleichende Bewertung anhand definierter Kriterien und Kennzahlen.....	110
7.3.1	Impedanzen der untersuchten Stimulationselektroden im zeitlichen Verlauf der Ermüdungsanalyse.....	111

7.3.2	Veränderung in der Oberflächenmorphologie der Außenisolationen infolge der <i>in vitro</i> Ermüdungsanalyse	115
7.3.3	Veränderung in der Oberflächenrauheit der Außenisolationen infolge der <i>in vitro</i> Ermüdungsanalyse	121
7.3.4	Veränderungen in der chemischen Oberflächenstruktur der Außenisolationen infolge der <i>in vitro</i> Ermüdungsanalyse.....	125
7.3.5	Veränderungen in den mechanischen Eigenschaften der Außenisolationen infolge der <i>in vitro</i> Ermüdungsanalyse	130
7.4	Fazit zur Ermüdungsanalyse verschiedener Sondenisolationen im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand	133
8	Zusammenfassung und Ausblick.....	137
	Abkürzungsverzeichnis	I
	Symbolverzeichnis.....	IV
	Literaturverzeichnis	V
	Anhang	XX
	Danksagung	XLIV
	Selbstständigkeitserklärung.....	XLVI
	Thesen zur Dissertation	XLVII

1 Einleitung und Zielsetzung der Arbeit

Herzrhythmusstörungen zählen zu den Herz-Kreislauf-Erkrankungen, welche im Jahr 2020 die häufigste Todesursache in Deutschland darstellten [1]. Oftmals geht einer Herzrhythmusstörung eine strukturelle Herzerkrankung, wie bspw. die koronare ischämische Herzkrankheit, voraus [2]. Diese stellt die häufigste Ursache für eine akut lebensbedrohliche Rhythmusstörung dar und ist 2020 mit 75.482 Sterbefällen in Deutschland die primäre Todesursache [3, 4]. Herzrhythmusstörungen sind durch Schädigungen des Herzgewebes gekennzeichnet, wodurch es zu einer Störung des Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystems kommt, infolge dessen chaotische elektrische Impulse die Herzfunktion beeinträchtigen. Aufgrund der Altersentwicklung der deutschen Bevölkerung und einer zunehmenden Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen ab einem Alter von 65 Jahren ist auch zukünftig mit einer steigenden Anzahl von Patienten mit Herzrhythmusstörungen zu rechnen [5–8].

Neben der medikamentösen Therapie kommen chirurgische, interventionelle und invasiv-ablative sowie implantatbasierte Verfahren bei der Behandlung von Herzrhythmusstörungen zur Anwendung. So wurden im Jahr 2020 bspw. 73.101 Neuimplantationen von Herzschrittmacherimplantaten und 21.331 von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren registriert [9, 10].

Implantate für das kardiale Rhythmusmanagement durchlaufen seit der Geburtsstunde des Herzschrittmachers einen Optimierungsprozess vor dem Hintergrund des Funktionsumfangs der Devices, der Verlängerung der Implantatlebensdauer und der Miniaturisierung. Das Ziel ist dabei die Behandlung verschiedener kardialer Rhythmusstörungen bei minimaler medizinischer Belastung und maximaler therapeutischer Wirkung für den Patienten.

Die Geschichte der implantatbasierten Rhythmustherapie beginnt im Jahr 1932, als erstmals die erfolgreiche Anwendung eines externen Schrittmachers zur Elektrostimulation des Herzens durch den Amerikaner Albert S. Hyman beschrieben wurde [11]. Die klinische Einführung der temporären externen Elektrostimulation des Herzens erfolgte im Jahr 1952 durch den amerikanischen Kardiologen Paul M. Zoll [12]. Earl Bakken, Gründer der Medtronic, entwickelte im Jahr 1957 den ersten batteriebetriebenen Herzschrittmacher und bereits 1958 erfolgte in Schweden die erste Implantation eines Herzschrittmachers mit myokardialen Sonden in den menschlichen Körper durch den Arzt Ake Senning und Rune Elmqvist, Ingenieur der Firma Siemens Elema [13]. 1960 erfolgte durch William Chardack und Wilson Greatbatch die Entwicklung verbesserter Herzschrittmacher mit verlängerten Akkulaufzeiten. Mit dem System Chardack-Greatbatch 5850 wurde anschließend 1961 die erste erfolgreiche Implantation eines Herzschrittmachers in Deutschland durch Prof. Dr. Heinz-Joachim Sykosch durchgeführt [14]. Im Jahr 1962 wurde durch Greatbatch dann der erste Zweikammerschrittmacher mit zwei Sonden für eine Synchronisation zwischen Vorhof und Ventrikel entwickelt [15]. Durch Lagergren

wurde 1963 die transvenöse Elektrodentechnik eingeführt. Die anschließende Entwicklung des ersten Bedarfsschrittmachers durch Castellanos im Jahr 1964 und die Erfindung der Lithium-Iod-Batterie im Jahr 1972 durch Wilson Greatbatch bildeten die Grundlage für die moderne Herzschrittmachertherapie. Das bereits 1966 von Michael Mirowski entwickelte Konzept zum implantierbaren Defibrillator wurde im Jahr 1980 realisiert [16–18].

Parallel hierzu entwickelten der Physiker Max Schaldach und der Elektroingenieur Otto Franke 1963 in Berlin den ersten deutschen implantierbaren Herzschrittmacher und gründeten mit der BIOTRONIK eines der heute weltweit führenden Medizintechnik-Unternehmen mit Hauptsitz in Berlin-Neukölln. Seither erweitert die BIOTRONIK stetig die Therapielösungen mit den ersten deutschen implantierbaren Defibrillatoren im Jahr 1993, dem Home Monitoring für die telemedizinische Fernnachsorge im Jahr 2000 und 2003 den weltweit ersten implantierbaren Systemen zur kardialen Resynchronisationstherapie mit telemedizinischer Funktion [19].

Während Betroffene von Herzrhythmusstörungen seit über 50 Jahren mit etablierten und fortwährend optimierten konventionellen transvenösen Rhythmusimplantaten erfolgreich versorgt werden können, stellt die Entwicklung innovativer minimalinvasiv implantierbarer Leadless Pacemaker (iLP) im Jahr 2013 einen weiteren Meilenstein mit neuen Möglichkeiten für die zukünftige Versorgung eines wachsenden Patientenkollektivs dar (vgl. Abb. 1).



Abb. 1: Ausgewählte Meilensteine in der geschichtlichen Entwicklung von Implantaten für die Herzrhythmustherapie; mit freundlicher Genehmigung der Agent Gallery Chicago, Biotronik und Medtronic [20, 21].

Bei Betrachtung der aktuellen Einsatzmöglichkeiten von konventionellen transvenösen Herzrhythmusimplantaten und iLP wird die Relevanz beider Implantatsysteme zur Optimierung der implantatbasierten Herzrhythmustherapie deutlich (vgl. Abb. 2).

Eine vollständige Ablösung sondenbasierter Schrittmachersysteme ist, vor dem Hintergrund der Komplexität und Vielfältigkeit transvenöser Implantate, ohne einen erheblichen Entwicklungfortschritt im Bereich der iLP nicht möglich und wird darüber hinaus durch langfristige regulatorische Prozessketten zur Einhaltung relevanter Richtlinien erschwert. ILP sind gegenüber konventionellen transvenösen Schrittmachersystemen hingegen deutlich im Volumen verringert und verzichten vollständig auf transvenöse Sonden zur Impulsvermittlung. Die aktuelle Generation der iLP ist jedoch auf eine Implantation im rechten Ventrikel begrenzt.

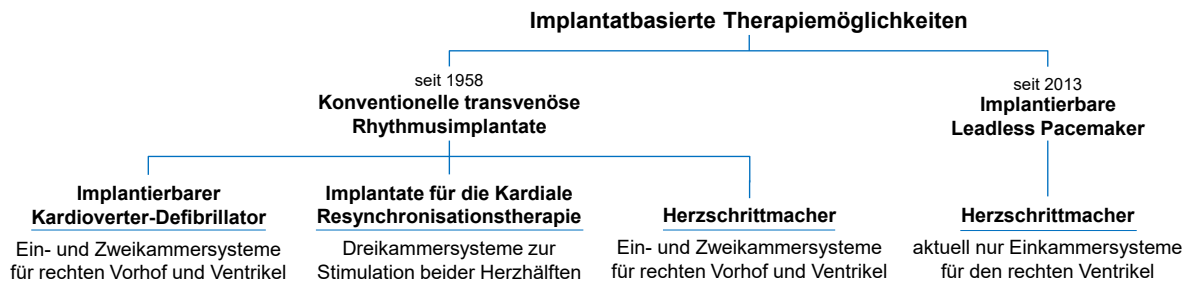


Abb. 2: Erarbeitete Gegenüberstellung der aktuellen implantatbasierten Therapiemöglichkeiten für das Herzrhythmusmanagement mithilfe konventioneller transvenöser Rhythmusimplantate sowie dem implantierbaren Leadless Pacemaker.

Im subkutan implantierten Aggregat konventioneller transvenöser Rhythmusimplantate werden elektrische Impulse erzeugt, welche über transvenös in das Herz geführte Sonden zur Stimulation des Myokards und somit der Regulierung der Erregungsbildung und Erregungsleitung im Herzen führen. Komplikationen treten dabei vor allem im Zusammenhang mit den intrakardial implantierten Sonden auf [22–25].

Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden sind aus elektrischen Leitern aufgebaut, welche von verschiedenen Isolationsschichten umgeben sind. Für Sondenisolationen kommen im Wesentlichen zwei polymere Werkstoffe zur Anwendung. Silikone finden aufgrund der Flexibilität und ausgezeichneten Biostabilität Anwendung als Isolationsmaterial, während Polyurethane eine erhöhte Festigkeit und verbesserte chemische Langzeitstabilität aufweisen. Erfahrungen mit Polyurethanen im Einsatz als Sondenisolationen zeigen jedoch eine Anfälligkeit für Degradationsmechanismen, wie bspw. Hydrolyse, ESC und MIO. Hier können innovative Isolationsmaterialien zu deutlichen Fortschritten gegenüber bereits etablierten Materialien führen [26].

Im Hinblick auf eine Verbesserung der implantatbasierten Herzrhythmustherapie sollen im Rahmen der vorliegenden Arbeit Entwicklungsbeiträge zur Optimierung der Ermüdungsbeständigkeit der Isolationen von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden geleistet werden. Vor diesem Hintergrund erfolgt die Entwicklung eines innovativen *in vitro* Prüfverfahrens zur Untersuchung und Beurteilung von Isolationen für Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden, wobei die folgenden Zielstellungen fokussiert werden:

- Beschleunigtes, entwicklungsbegleitendes Screening innovativer Isolationsmaterialien hinsichtlich Biostabilität und Ermüdungsbeständigkeit, aufbauend auf Erkenntnissen aus Untersuchungen an etablierten Sondenisolationen.
- Abbildung von Versagensmechanismen von Sondenisolationen in Abhängigkeit *in vivo* auftretender dynamisch-biomechanischer Beanspruchungen durch Biegung, Torsion und Zugbelastungen sowie durch physiologische biochemische Beanspruchungen.

Der neuartige Prüfstand dient zunächst der Analyse aktueller Sondenisolationen hinsichtlich der Ermüdungsbeständigkeit und ermöglicht darüber hinaus die vergleichende Bewertung innovativer Isolationsmaterialien mit potentiell verbesserten Eigenschaften. So sollen wertvolle Beiträge zur Entwicklung künftiger Generationen von verbesserten Sonden geleistet werden.

Vor dem Hintergrund der Optimierung von Sondenisolationen durch Entwicklung einer geeigneten *in vitro* Prüftechnologie lassen sich die folgenden Arbeitsschwerpunkte definieren:

- Ableitung physiologischer Worst Case Belastungen von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden anhand wissenschaftlicher Veröffentlichungen und klinischer Daten.
- Entwicklung eines *in vitro* Funktionsprinzips für die vergleichende Ermüdungsanalyse von Isolationsmaterialien herkömmlicher und künftiger Sonden unter Berücksichtigung geltender Normen und Verordnungen sowie den ermittelten *in vivo* Belastungen.
- Modellierung, Umsetzung und Inbetriebnahme eines technischen Prüfverfahrens für die *in vitro* Ermüdungsanalyse von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden.
- Flexibilität des Prüfverfahrens hinsichtlich der Variationsmöglichkeiten von Verfahrensparametern zur Abbildung variierender *in vivo* Belastungssituationen.
- Möglichkeit zur Anwendung physiologischer sowie hyperphysiologischer Prüfbedingungen vor dem Hintergrund des Screenings neuartiger polymerer Sondenisolationen bereits vor Einsatz in Tierversuchsstudien, wie bspw. der Implementierung eines Testmodells zur Provokation der oxidativen Degradation der Sondenisolation.
- Validierung des entwickelten *in vitro* Prüfverfahrens durch den Nachweis der klinischen Relevanz erzeugter Schadbilder.
- Vergleichende Charakterisierung von Sonden mit herkömmlichen und innovativen Isolationsmaterialien unter Anwendung des entwickelten *in vitro* Prüfverfahrens und Analyse der beanspruchten Sondenisolationen durch geeignete Methoden.
- Definition von Zielgrößen für die vergleichende Bewertung von Sondenisolationen.

Die selektierten Schwerpunkte stellen den wesentlichen Inhalt der vorliegenden Arbeit dar und werden in den folgenden Kapiteln detailliert bearbeitet.

Die hohe Relevanz der, im Rahmen der Arbeit behandelten, Thematik begründet sich nicht ausschließlich in den großen Patientenzahlen, die aufgrund der immer älter werdenden Gesellschaft weiter steigen werden, sondern auch in der Risikoklassifizierung von Medizinprodukten, in welcher implantierbare Herzschrittmacher- und Defibrillatoren sowie deren Komponenten in die Risikoklasse III mit sehr hohem Risikopotenzial einzuordnen sind. Teilweise Funktionsverluste sowie ein grundlegendes Versagen von Implantaten oder deren Komponenten mit unmittelbarer Anwendung am Herzen und dem zentralen Kreislaufsystem, führen zu einer akuten Gefährdung des Patientenwohls und bedürfen somit einer verstärkten Aufmerksamkeit im Hinblick auf eine Optimierung und Weiterentwicklung.

2 Medizinische Grundlagen zur Elektrostimulation des Herzens

Für die Entwicklung experimenteller Methoden zur Analyse des Ermüdungsverhaltens von Sondenisolationen für kardiale Rhythmusimplantate ist ein grundlegendes Verständnis für die elektrische Erregung und die daraus resultierende Pumpfunktion des Herzens (Kapitel 2.1) notwendig, welche durch das komplexe Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem des Herzens (Kapitel 2.2) koordiniert wird. Kenntnisse zu Herzrhythmusstörungen als Folge pathophysiologischer Veränderungen dieses Systems (Kapitel 2.3) tragen zu einem verbesserten Verständnis der daraus resultierenden Notwendigkeit von innovativen Implantaten für das Herzrhythmusmanagement bei.

2.1 Anatomie des Herzens und herznaher Gefäße

Der menschliche Organismus ist ein komplexes System aus Zellen, Knochen, Muskeln und Organen und wird über das Herz-Kreislauf-System, bestehend aus dem kleinen Lungenkreislauf zur Gewährleistung des Gasaustausches im Blut und dem großen Körperkreislauf zur Nährstoffversorgung der Peripherie, versorgt. Das Herz bildet, als zentrales Fördersystem, die wichtigste Funktionseinheit zur Gewährleistung der Zirkulation des Blutes im Körper und infolgedessen zur Aufrechterhaltung des Herz-Kreislauf-Systems. Der anatomische Aufbau des Herzens mit relevanten Gefäßen, Herzklappen und Gewebeschichten sowie der Zirkulationsrichtung des Blutes im Herzzyklus sind in Abb. 3 dargestellt.

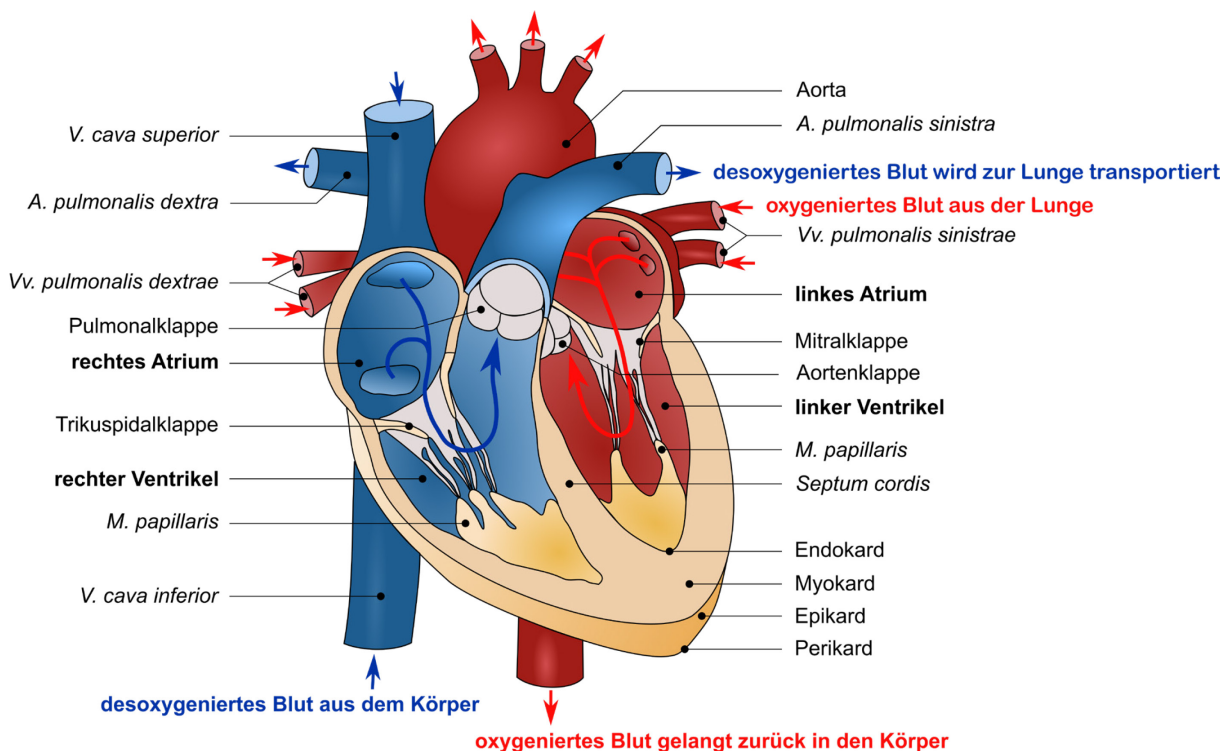


Abb. 3: Anatomie des humanen Herzens in sagittaler Schnittdarstellung; Veranschaulichung der Binnenräume, Herzklappen und relevanter arterieller und venöser Gefäße sowie Visualisierung der Blutströmung innerhalb des Herzens (Pfeile); modifiziert nach [27].

Das Herz als muskulöses Hohlorgan wird durch die Herzscheidewand (*Septum cordis*) in eine linke und rechte Herzhälfte unterteilt. Jede dieser Herzhälften setzt sich aus einem Vorhof (Atrium) und einer Kammer (Ventrikel) zusammen, welche durch vier Herzklappen voneinander getrennt sind. Die Herzklappen stellen sich als Segel- bzw. Taschenklappen dar und vermeiden, durch die Ventilfunktion für einen gerichteten Blutstrom, einen ungewollten Rückfluss des Blutes entgegen der Stromrichtung. Dem Herzen zufließendes, desoxygeniertes Blut gelangt zunächst über die großen Hohlvenen *Vena cava superior* und *inferior* in den rechten Vorhof (*Atrium dextrum*) und durch die Trikuspidalklappe (*Valva atrioventricularis dextra* oder *Valva tricuspidalis*) weiter in die rechte Kammer (*Ventriculus dexter*). Durch die Pulmonalklappe (*Valva trunci pulmonalis*) gelangt das Blut anschließend über die Lungenarterien in die Lunge, wo es mit Sauerstoff angereichert und dem Herzen über die Lungenvene schließlich wieder zugeführt wird. Das sauerstoffreiche Blut gelangt über den linken Vorhof (*Atrium sinistrum*) und durch die Mitralklappe (*Valva atrioventricularis sinistra* oder *mitralis*) in die linke Kammer (*Ventriculus sinistrum*) und wird von dort über die Aortenklappe (*Valva aortae*) in die Hauptschlagader, die sog. Aorta, und weiter in den Körper zur Versorgung der Peripherie gepumpt. [28]

Der aufsteigenden Aorta (*Aorta ascendens*) entspringen die beiden Koronararterien, *Aorta coronaria dextra* und *sinistra*. Diese bilden ein Netzwerk aus feinsten Blutgefäßen und übernehmen wiederum die Versorgung des Herzmuskels [29]. Die Herzkranzgefäße bilden gemeinsam mit Fett- und Bindegewebe die Epikard-Schicht des Herzens. An das Epikard schließt sich der eigentliche Herzmuskel, das sog. Myokard an, welches wiederum durch das Endokard (Herzinnenhaut) vom Organinneren abgegrenzt wird. Der Herzbeutel umgibt als Perikard die Epikard-Schicht und somit das gesamte Organ, wobei zwischen Perikard und Epikard der Perikardspalt liegt [30].

2.2 Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem des Herzens

Ein Herzzyklus setzt sich aus Kontraktionsphase (Systole), auch als Anspannungs- oder Austreibungsphase bezeichnet, in welcher das Blut in den Körper- und Lungenkreislauf ausgeworfen wird sowie Entspannungs- und Füllungsphase (Diastole), innerhalb welcher es zur erneuten Füllung der Herzkammern mit Blut kommt, zusammen [29].

Die gleichmäßige Pumpfunktion des Herzens zur Zirkulation des Blutes ist die Folge einer rhythmischen Muskelkontraktion, welche wiederum durch elektrische Impulse als Folge spontaner Depolarisation gesteuert wird. Solche Erregungen werden in einem System aus spezifischen Muskelzellen (*Systema conducens cordis*) gebildet und verbreitet, sodass eine Kontraktion ohne den Einfluss von Impulsen aus Nervenfasern erfolgt. Diese Eigenschaft zum selbstständigen Antrieb der Herztätigkeit durch spontane Aktionspotentiale wird auch als Automatie bezeichnet [31]. Die Bildung und Weiterleitung sowie die präzise Abstimmung

dieser elektrischen Erregungen aufeinander, wird durch das komplexe Erregungsbildungs- und -leitungssystem (vgl. Abb. 4) koordiniert und setzt sich aus mehreren Strukturen zusammen [29, 31]. Eine Übersicht zu den beschriebenen Strukturen und der jeweiligen Funktion für den Herzrhythmus ist mit Tab. 1 gegeben.

Tab. 1: Zusammenfassung der Strukturen des Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystems und deren Funktionen.

Struktur des Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystems	Funktion
<i>Nodus sinuatrialis</i> (Sinusknoten)	Natürlicher primärer Taktgeber
<i>Nodus atrioventricularis</i> (AV-Knoten)	Sekundärer Schrittmacher, verzögerte Erregungsweiterleitung
<i>Fasciculus atrioventricularis Truncus</i> (HIS-Bündel)	Erregungsweiterleitung von den Vorhöfen in die Ventrikel
rechter und linker Kammerschenkel (TAWARA-Schenkel)	Erregungsweiterleitung zum Arbeitsmyokard
<i>Rr. subendocardiales</i> (PURKINJE-Fasern)	Erregungsweiterleitung zum Arbeitsmyokard

Den natürlichen primären Schrittmacher des Herzens stellt der Sinusknoten (*Nodus sinuatrialis*) dar. Der Herzrhythmus wird bei normaler Herzfunktion, mit dem Sinusknoten als Taktgeber, auch als Sinusrhythmus bezeichnet. Das Nervengeflecht ist im *Sulcus terminalis* zwischen oberer Hohlvene (*Vena cava superior*) und rechtem Vorhofohr (*Auricula dextra*) gelegen und bestimmt die rhythmische Herzkontraktion mit der Bildung von 60 bis 80 elektrischen Erregungen in der Minute (Erregungsbildungssystem) [29, 32]. Für eine effektive Ventrikelkontraktion ist eine rasche Erregung der spezialisierten Myozyten durch die Strukturen AV-Knoten, HIS-Bündel, TAWARA-Schenkel und PURKINJE-Fasern, welche das Erregungsleitungssystem bilden, von großer Relevanz.

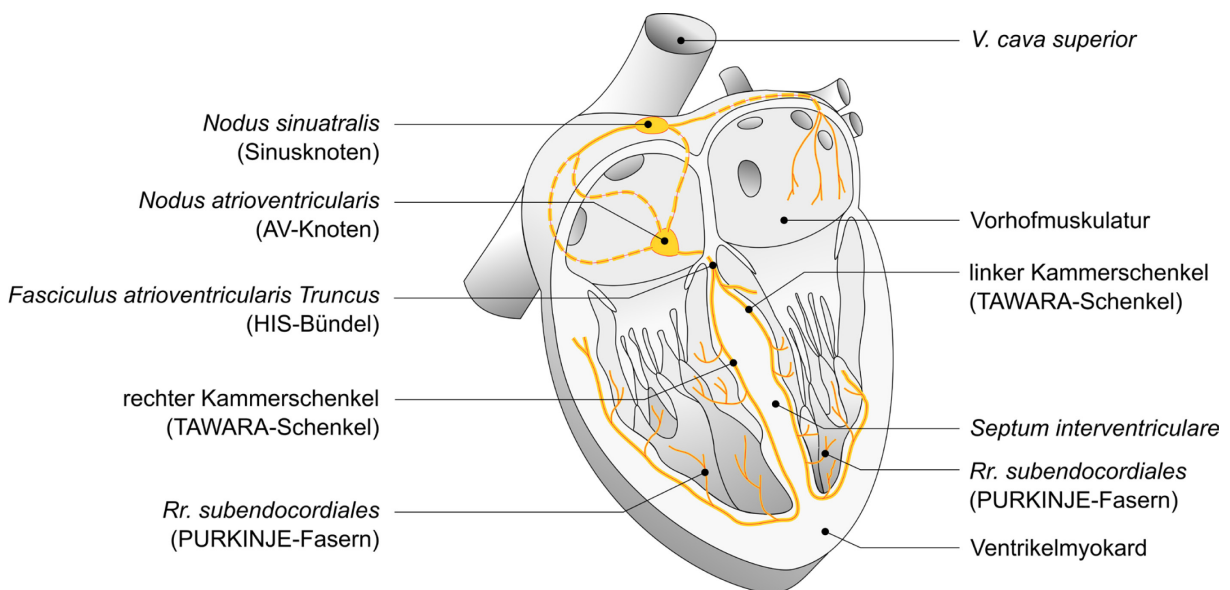


Abb. 4: Strukturen des Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystems in der sagittalen Schnittdarstellung des Herzens; die Leitungsbahnen sind gelb dargestellt; modifiziert nach [29].

Die vom Sinusknoten gebildeten Erregungen werden über die Vorhofmuskulatur entlang bevorzugter Leitungsbahnen zum Atrioventrikularknoten (*Nodus atrioventricularis*), kurz AV-Knoten, als sekundären Schrittmacher fortgeleitet. Durch den AV-Knoten wird in seiner Funktion der Erregungsverzögerung sichergestellt, dass Vorhof- und Kammerkontraktion nacheinander ablaufen. Diese zeitlich koordinierte Abfolge des Zusammenziehens und Erschlaffens des Herzmuskels sichert die physiologische Pumpfunktion des Herzens und bildet die Grundlage für den Herzzyklus. Der AV-Knoten liegt an der Grenze des rechten Atrium zum rechten Ventrikel, dem sog. Koch-Dreieck (*Trigonum nodi atrioventricularis*) und geht nach distal in das Atrioventrikulärbündel (*Fasciculus atrioventricularis Truncus*) über. Diese, auch als HIS-Bündel bezeichnete, Struktur verläuft in der *Pars membranacea* des Ventrikelseptums, wo sich das Leitungssystem in den linken und rechten Kammerchen (*Crus dextrum et sinistrum*), auch als TAWARA-Schenkel bezeichnet, aufteilt. In seiner Funktion leitet es die Erregungswellen von den Vorhöfen in die Ventrikel ein. Die TAWARA-Schenkel setzen sich an beiden Seiten des *Septum interventriculare* in Richtung der Herzspitze fort und verzweigen sich schließlich netzartig in die PURKINJE-Fasern (*Rami subendocardialis*), welche die Erregungen zum Arbeitsmyokard leiten und eine von innen nach außen gerichtete Erregungsausbreitung von der Herzspitze zur Herzbasis bewirken. Bindegewebe umgibt dabei wie eine Isolation HIS-Bündel und TAWARA-Schenkel und beschränkt die Kammererregung über die freiliegend auslaufenden PURKINJE-Fasern. [29, 31, 32]

2.3 Pathophysiologische Veränderungen des Reizbildungs- und Reizleitungssystems

2.3.1 Einteilung und Charakteristika von Herzrhythmusstörungen

Innerhalb des menschlichen Reizbildungs- und Reizleitungssystems kann es zu umfangreichen pathophysiologischen Veränderungen kommen, welche wiederum eine Störung des natürlichen Herzrhythmus zur Folge haben können.

Entsprechend der Einteilung von Herzrhythmusstörungen nach der Herzfrequenz sind langsame Herzrhythmusstörungen (Bradykardie) durch eine Herzfrequenz von unter 60 Schlägen pro Minute gekennzeichnet. Eine Bradykardie kann durch Symptome wie Müdigkeit, Schwindel, Ohnmacht, Sehstörungen und Schweißausbrüche begleitet werden. Als Ursache kann der Sinusknoten erkrankt oder die Impulsübertragung auf die Herzkammern im AV-Knoten gestört sein (SA-Block, AV-Block, Bradyarrhythmia absoluta). Zumeist stehen einfache Behandlungsmöglichkeiten mit guter Prognose und unter kürzerem Krankenhausaufenthalt zur Verfügung. Schnelle Herzrhythmusstörungen (Tachykardie) zeichnen sich durch eine Herzfrequenz von über 100 Schlägen pro Minute und Symptome wie bspw. Herzstolpern, Herzrasen, Unruhe, Angst und Nervosität aus, während ein unregelmäßig auftretender Herzrhythmus als Arrhythmie bezeichnet wird. [31]

Die Diagnostik von Herzrhythmusstörungen erfolgt über das Elektrokardiogramm (EKG) und gibt Aufschluss darüber, ob die Herzfrequenz beschleunigt (tachykard) oder verlangsamt (bradykard) ist, bzw. eine normofrequente Taktung aufweist (vgl. Abb. 5).

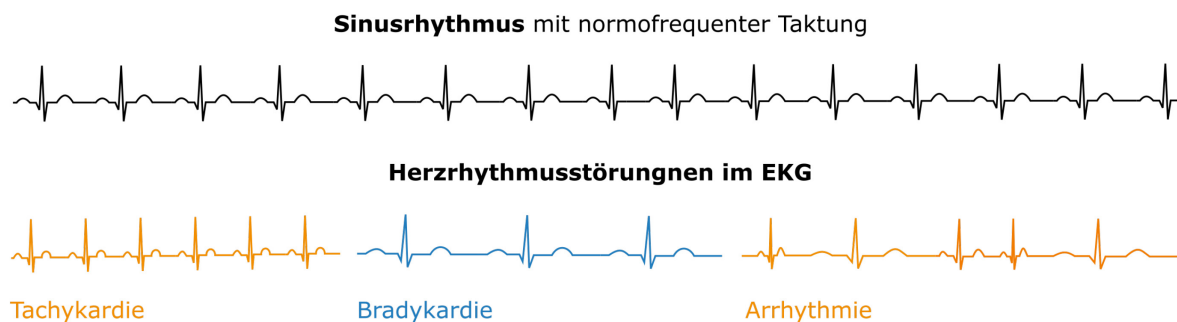


Abb. 5: Darstellung der EKG-Kurven bei bekannten Herzrhythmusstörungen gegenüber dem EKG bei Sinusrhythmus; beschleunigter Herzrhythmus (Tachykardie), verlangsamter Herzrhythmus (Bradykardie) und unregelmäßiger Herzrhythmus (Arrhythmie).

Über das EKG können die sich wiederholenden elektrischen Entladungen des Herzens als Herzschläge aufgezeichnet und somit Störungen des natürlichen Herzrhythmus erkannt und bestimmt werden (schnell/langsam, regelmäßig/unregelmäßig, kurzfristig/lang anhaltend) [29, 31, 33]. Die elektrischen Impulse spiegeln als Wellen die einzelnen Phasen der Herzerregung und somit die Herzaktivität wieder.

- Der Erregungsaufbau beginnt mit einem elektrischen Reiz im Sinusknoten und die P-Welle beschreibt die daraus resultierende Erregung der Vorhöfe.
- Die Überleitung der Signale über den AV-Knoten und das HIS-Bündel bis in die beiden Herzkammern drückt sich in der PQ-Strecke aus.
- Die resultierende Kammererregung und daraus folgende Ventrikelkontraktion wird mit dem QRS-Komplex abgebildet.
- Nach der Kontraktion kommt es zur Erregungsrückbildung in den Kammern, welche sich in der ST-Strecke sowie der T-Welle abzeichnet.

Eine Darstellung der einzelnen Phasen der Herzerregung im EKG erfolgt mit Abb. 6.

Für eine Diagnose von Herzrhythmusstörungen finden drei verschiedene EKG-Typen Anwendung. Das Ruhe-EKG dient der Diagnose chronischer Arrhythmien, während unter dem Langzeit-EKG unregelmäßig auftretende Episoden festgestellt werden können. Das Belastungs-EKG dient der Diagnose von ausschließlich unter Belastung auftretenden Herzrhythmusstörungen [31, 33].

Die zeitlichen Abstände zwischen zwei Herzschlägen weisen bei einem gesunden Organismus Abweichungen voneinander im Millisekundenbereich auf. Diese Fähigkeit des Herzens zur natürlichen Variation des zeitlichen Abstandes von aufeinanderfolgenden Herzschlägen wird als Herzratenvariabilität (HRV) beschrieben und stellt ein Maß für die allgemeine Anpassungsfähigkeit des Organismus an ständig wechselnde Herausforderungen dar [33].

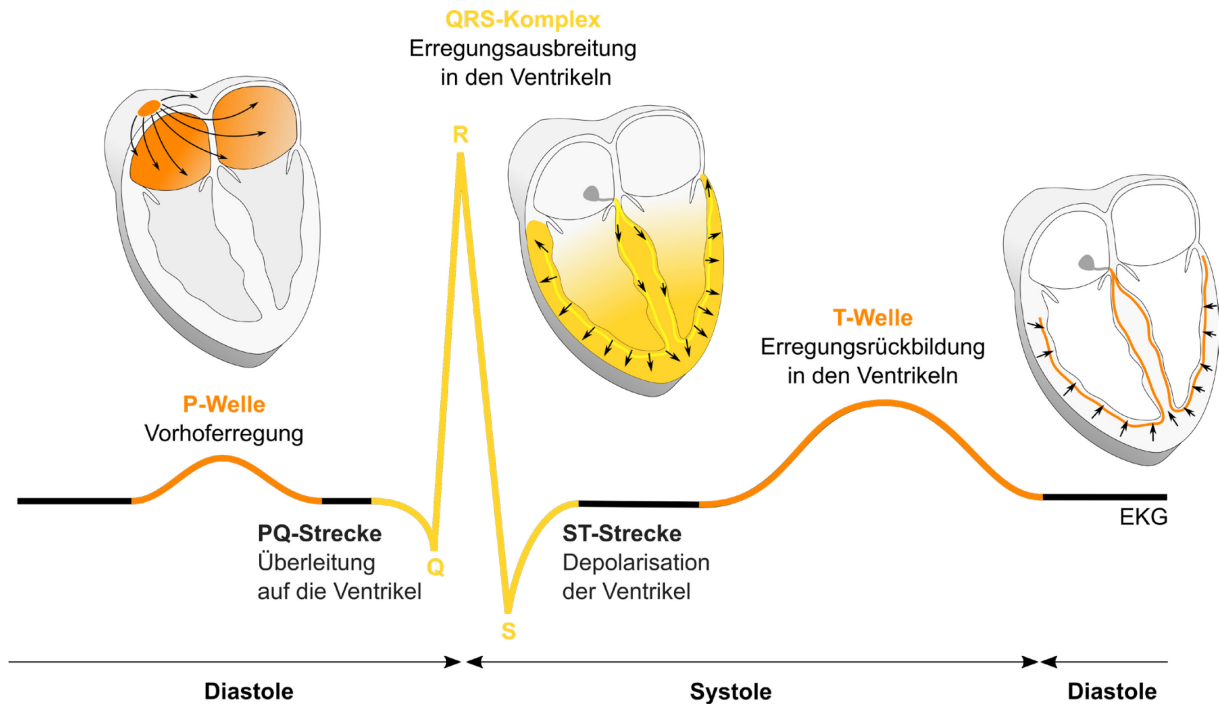


Abb. 6: Zuordnung der einzelnen Phasen der Herzerregung im Elektrokardiogramm; Erregungsaufbau beginnend mit einem elektrischen Reiz im Sinusknoten, welcher zur Erregung der Vorhöfe führt (P-Welle) und nach Weiterleitung über den AV-Knoten (PQ-Strecke) die Kammererregung und somit Ventrikelkontraktion zur Folge hat (QRS-Komplex); mit der Erregungsrückbildung in den Kammern (T-Welle) endet die Austreibungsphase (Systole) am Übergang zur nächsten Füllungsphase (Diastole); Darstellung in Anlehnung an [34, 35].

Weiterhin kann auch eine Einteilung nach Ursache der Rhythmusstörung erfolgen. Herzrhythmusstörungen sind die Folge einer gestörten Koordination der Erregungsbildung und Erregungsleitung elektrischer Impulse im Herzen, sodass Störungen des Reizleitungssystems (Erregungsleitungsstörungen) von solchen des Reizbildungssystems (Erregungsbildungsstörungen) zu unterscheiden sind [29, 32].

Erregungsbildungsstörungen sind durch eine Schlagfolge des Herzens gekennzeichnet, welche nicht mehr durch eine regelrechte Reizbildung erfolgt. Diese können vom Sinusknoten ausgehen (nomotope Reizbildungsstörung) und sich dementsprechend als Sinustachykardie, Sinusbradykardie oder Sinusarrhythmie äußern. Entstehen diese an atypischer Stelle (heterotope Reizbildungsstörung) sind Ersatzrhythmen, Extrasystolen, paroxysmale Vorhof- und Kammer-tachykardien, Vorhofflattern und -flimmern oder Kammerflattern und -flimmern die Folge. Es kommt zu einer Verlangsamung der Erregungsbildung im Sinusknoten, was wiederum zu einer Verlangsamung des Herzschlages (Bradykardie) führt und bspw. durch einen Herzschrittmacher behandelt werden kann. [29]

Erregungsleitungsstörungen äußern sich in einer Verlängerung der Erregungsleitungszeit bis hin zum totalen Block und können sowohl zwischen SA-Knoten und Vorhof (SA-Block) als auch zwischen AV-Knoten und den Kammern (AV-Block) sowie innerhalb der Schenkel des HIS-Bündel (Schenkelblockierungen) auftreten [29, 32].

Darüber hinaus ist eine Unterteilung nach dem Ursprung der Erregungsstörung von klinischer Relevanz. Während sich der Entstehungsort für supraventrikuläre Rhythmusstörungen, wie bspw. Vorhofflimmern und -flattern, Tachykardien, Bradykardien und Extrasystolen im Vorhof oder Bereich des AV-Knoten befindet, werden diese von ventrikulären Herzrhythmusstörungen, wie bspw. Kammertachykardie und Kammerflimmern, als fehlerhafte Impulse mit dem Erregungsbildungszentrum in der Herzkammer unterschieden [31, 36].

Mit Tab. 2 erfolgt eine Zusammenfassung der beschriebenen Einteilungsmöglichkeiten von Herzrhythmusstörungen.

Tab. 2: Kategorisierung ausgewählter Herzrhythmusstörungen unter dem Aspekt der Ursache, des Ursprungs sowie der Frequenz der Rhythmusstörung; Reizleitungsstörungen können als verzögerte (Block I. Grades), zeitweise unterbrochene (Block II. Grades) oder blockierte (Block III. Grades) Erregungsweiterleitungen am Sinusknoten (SA-Block), AV-Knoten (AV-Block) oder in den TAWARA-Schenkeln innerhalb der Herzkammern (Schenkelblockierungen) auftreten; in Anlehnung an [33].

Erregungsbildungsstörungen		Erregungsleitungsstörungen
Vom Sinusknoten ausgehend		SA-Block (I., II., III. Grades)
Sinusbradykardie		AV-Block (I., II., III. Grades)
Sinustachykardie		Schenkelblockierungen
Sinusarrhythmie		
Sick-Sinus-Syndrom		
Von atypischer Stelle ausgehend		Präexzitationssyndrome
supraventrikulär	ventrikulär	AV-Knoten-Re-entry-Tachykardie (AVNRT)
Atriale Extrasystolen	Ventrikuläre Extrasystolen (VES)	AV-Re-entry-Tachykardie (AVRT)
Supraventrikuläre Extrasystolen (SVES)	Kammertachykardien	
Supraventrikuläre Tachykardien (SVT)	Kammerflattern	
Vorhofflattern	Kammerflimmern	
Vorhofflimmern (AF)		

Obgleich das Krankheitsbild der Herzrhythmusstörungen sehr umfangreich ist, treten einige Arten gehäufter auf. Zu diesen zählen das Vorhofflimmern, Extrasystolen und Tachykardien.

Das Vorhofflimmern (engl. atrial fibrillation, kurz AF) zählt auch 2020 zu den zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland [3]. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko besteht vor allem für die ältere Gesellschaft und kann mit schweren Folgen, wie Schlaganfall und Embolien, einhergehen. Bleibt Vorhofflimmern über einen längeren Zeitraum bestehen, kann sich eine Herzinsuffizienz als Folge der Kompensationsarbeit durch die Herzkammern entwickeln [37, 38]. Häufig werden die Wiederherstellung bzw. ein Ersatz der Herzklappen notwendig [39, 40].

Extrasystolen stellen als gelegentliche Herzschläge außerhalb des physiologischen Herzrhythmus eine Form der Arrhythmie dar und sind zumeist unbedenklich [3].

Tachykardien mit Ursprung im Vorhof sind häufig weniger gefährlich als Kammertachykardien. Die Störungen sind einfach zu behandeln, guter Prognose und mit kürzeren Hospitalisationen, gegenüber ventrikulären Rhythmusstörungen, verbunden [4]. Häufig ist ein Patientenkollektiv

mit eher jüngerer Altersstruktur und ohne strukturelle Herzerkrankungen, mit dementsprechend weniger von Komorbiditäten, betroffen [4, 31].

Kammertachykardien gehen mit erhöhtem myokardialen Sauerstoffverbrauch bei verminderter myokardialer Durchblutung einher und können in ein Kammerflimmern mit über 320 Schlägen in der Minute übergehen. Kammerflimmern tritt wesentlich seltener auf, ist aber aufgrund der Erkrankungsschwere mit einhergehendem Herz-Kreislauf-Stillstand zu berücksichtigen und gilt als häufigste Ursache für den plötzlichen Herztod, infolge dessen Schätzungen nach etwa 65.000 Menschen im Jahr in Deutschland versterben [41].

Herzrhythmusstörungen können Symptome einer Vielzahl von Erkrankungen sein. Häufig geht einer Herzrhythmusstörung eine kardiale Erkrankung voraus, wie bspw. Kardiomyopathie, Herzkontusion, Herzklappenerkrankungen, Herzmuskelentzündungen oder Herzinsuffizienz [2]. Die koronare (ischämische) Herzerkrankung stellt die häufigste Ursache für eine akut lebensbedrohliche Rhythmusstörung dar und ist mit 75.482 Sterbefällen in Deutschland im Jahr 2020 die häufigste Todesursache [3, 4]. Zudem können Herzrhythmusstörungen als Folge einer Reanimation auftreten. Darüber hinaus kann die Ursache für einen gestörten Herzrhythmus auch in einer Störung des Elektrolyt- oder Säure-Basen-Haushaltes sowie durch Bluthochdruck oder Schilddrüsenerkrankungen begründet sein, aber auch als eine Folge von Drogen und Medikamenten, einschließlich Antiarrhythmika, auftreten [36].

2.3.2 Klinisch etablierte Therapieoptionen bei Herzrhythmusstörungen

Die Therapieoptionen für Herzrhythmusstörungen sind, unter Berücksichtigung der Art und Ursache der jeweiligen Störung, vielseitig und umfassen medikamentöse Behandlungen sowie die chirurgische und interventionelle Rhythmologie, als auch das Herzrhythmus-Management (engl. cardiac rhythm management, kurz CRM) durch Implantate (vgl. Abb. 7). Bei Herzrhythmusstörungen infolge einer Grunderkrankung steht diese zunächst im Fokus der Behandlung. Bei gesunden Menschen bleiben gelegentliche, leichte Herzrhythmusstörungen darüber hinaus häufig unbehandelt [36].

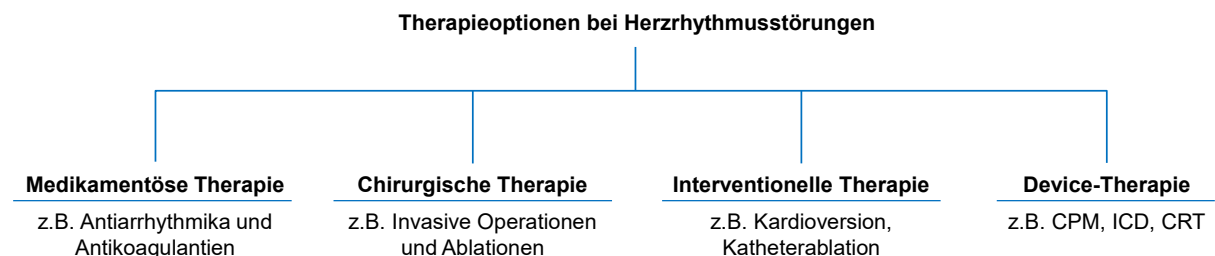


Abb. 7: Erarbeitete Übersicht zu klinisch etablierten Therapieoptionen bei Herzrhythmusstörungen; Herzschrittmacher (CPM), implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) und die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) als Beispiele für die implantatbasierte Device-Therapie.

Für die medikamentöse Behandlung werden sogenannte Antiarrhythmika verabreicht, welche für viele Patienten eine geeignete Behandlungsmöglichkeit darstellen. Es erfolgt eine Unterteilung in Natriumkanalblocker, Beta-Blocker, Kaliumkanalblocker und Calciumantagonisten. Darüber hinaus dienen Antikoagulantien der Gerinnungshemmung, um dem Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und plötzlichen Herztod durch Thrombosen vorzubeugen.

Ablationen können sowohl im Rahmen invasiver Eingriffe als auch kathetergeführt vorgenommen werden und beschreiben die teilweise Verödung von Herzgewebe, bspw. mit Hochfrequenzstrom zur Beseitigung fehlerhafter Störimpulse. Kathetergeführte Verfahren, wie die Radiofrequenzablation und Kryoballoonablation, stellen die effektivste rhythmusstabilisierende Therapieoption für symptomatische Patienten mit Kammerflimmern dar [42, 43].

Der Einsatz von Implantaten, wie bspw. Herzschrittmachern und implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren, stellt neben der medikamentösen, chirurgischen und interventionellen Therapie eine Option zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen mit dem Ziel der langfristigen Rhythmuskontrolle dar [44]. Während zu Beginn der implantatbasierten Therapie durch Senning 1958 die grundlegende Lebenserhaltung den Indikationsschwerpunkt für den Einsatz eines Herzschrittmachers bildete, kam es im Laufe der Jahrzehnte zu einer Differenzierung des Therapiebildes vor dem Hintergrund von Lebensqualität und Leistungsfähigkeit sowie der langfristigen Prognose des Patienten [44, 45]. Die moderne Medizin richtet sich bei der Indikationsstellung zur Therapie komplexer Herzrhythmusstörungen nach den aktuellen Leitlinien zur Herzschrittmacher- und kardialen Resynchronisationstherapie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie [46]. Auf dieser Grundlage wurden 2020 alleine 73.101 Neuimplantationen von Herzschrittmacherimplantaten und 21.331 von implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (engl. Implantable Cardioverter-Defibrillator, ICD) registriert [9, 10].

Dabei kommen die zur Verfügung stehenden Verfahren in der klinischen Praxis häufig in Kombination zum Einsatz. So dienen bspw. die medikamentöse Therapie mit Antiarrhythmika sowie die Vagusstimulation und Kardioversion durch einen externen Defibrillator dem sofortigen Einsatz bei akuten Herzrhythmusstörungen, wie z.B. der Kammertachykardie und dem Kammerflimmern. Nach überstandenen Kammerflimmern kommt es häufig zur Implantation eines Defibrillators. Die Indikationsstellung für die Therapie von Herzrhythmusstörungen ist in entsprechenden Leitlinien definiert. [36, 46, 47]

3 Herzrhythmusimplantate – Stand der Wissenschaft und Technik

3.1 Konventionelle transvenöse Rhythmusimplantate

Die konventionellen Implantatsysteme zur Therapie von Herzrhythmusstörungen unterscheiden sich nach Einsatzgebiet und Funktionalität und werden unter dem Begriff der aktiven kardialen Rhythmusimplantate (engl. cardiac implantable electronic devices, CIED) zusammengefasst [4]. Herzschrittmacher (engl. Cardiac Pacemaker, CPM) und implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) kommen in der rechten Herzhälfte zum Einsatz, während Systeme zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) beide Herzhälften stimulieren. Darüber hinaus besitzen ICD- und CRT-D-Systeme eine zusätzliche Defibrillator-Funktion (vgl. Tab. 3).

Tab. 3: Einteilung konventioneller transvenöser Implantatsysteme für die Herzrhythmustherapie; Ein-, Zwei- und Dreikammersysteme, welche mit bzw. ohne Defibrillatorfunktion ausgestattet sind und entsprechend verschiedene Indikationen für eine Implantation aufweisen.

	Ein- und Zweikammersysteme zur Stimulation der rechten Herzhälfte	Dreikammersysteme (biventrikulär) zur Stimulation beider Herzhälften
ohne Defibrillatorfunktion	Herzschrittmacher (CPM)	Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT-P)
mit Defibrillatorfunktion	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)	Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT-D)

Konventionellen transvenösen Herzrhythmusimplantaten ist ein ähnlicher Aufbau gemein. Das subkutan implantierte Aggregat besteht zumeist aus einem gewebeverträglichen Titangehäuse und befindet sich üblicherweise in einer Gewebetasche unterhalb des Schlüsselbeins zwischen der Epidermis und dem großen Brustmuskel (*M. pectoralis major*) [48]. Neben dem Konnektor zur Anbindung der Sonden und der Batterie als die Laufzeit bestimmende Komponente, enthält das Aggregatgehäuse die gesamte Steuerungselektronik. Ausgehend vom Aggregat stellen ein bis drei intrakardial verlaufende Sonden die Kontaktierung zum Myokard her. Der Aufbau und die Komponenten eines konventionellen transvenösen Herzschrittmachers mit zwei Sonden ist in Abb. 8 dargestellt. Das Implantat wird durch eine Lithium-Batterie mit Energie versorgt und ist für eine Lebensdauer bis zu 10 Jahren ausgelegt.

Herzschrittmacher können zur Therapie von bradykarden Herzrhythmusstörungen mit pathologisch niedriger Herzfrequenz implantiert werden und mit einer oder zwei Sonden zur Stimulation der rechten Herzkammer sowie des rechten Vorhofes ausgestattet sein, je nachdem, ob der AV-Knoten in der rechten Herzkammer oder der Sinusknoten im rechten Vorhof die Ursache der Bradykardie darstellen [49, 50]. Zur Behandlung einer Bradykardie misst der implantierte Herzschrittmacher die Herzfunktion und unterstützt diese durch die Abgabe elektrischer Impulse, welche ausgehend vom Aggregat über die transvenös verlaufenden Sonden bis in den Herzmuskel geleitet werden. Die primären EKG-Indikationen für eine Herzschrittmacher-Implantation stellen der AV-Block, das Sick-Sinus-Syndrom und das Vorhofflimmern dar [24].

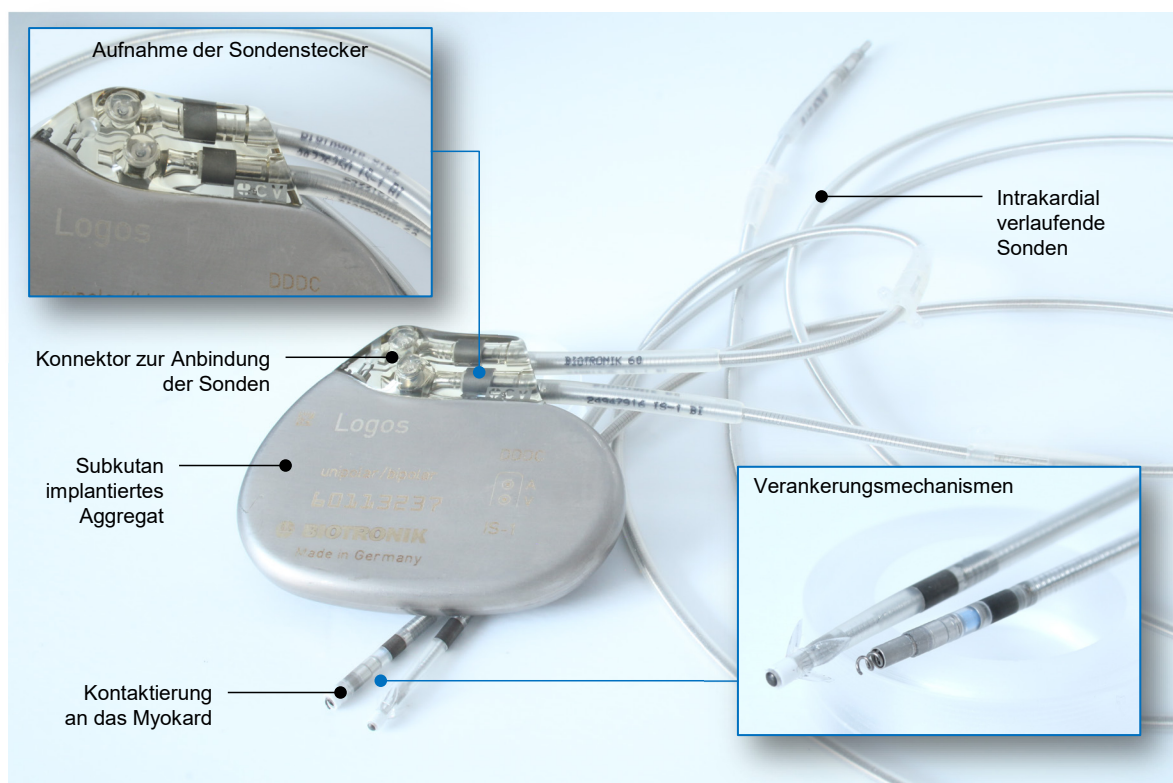


Abb. 8: Aufbau und Komponenten eines konventionellen Implantatsystems für die Herzrhythmus-therapie.

Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) vereinen die Eigenschaften von Herzschrittmacher und Defibrillator in einem Implantat. Die Ein- oder Zweikammer-Systeme ermöglichen zunächst die Stimulation der rechten Herzhälfte durch Kardioversion. Darüber hinaus erfolgt eine permanente Überwachung des Herzrhythmus, mit der Option zur Defibrillation durch gesteuerte Stromstöße zur Unterbrechung eines atypischen Herzrhythmus und Regulation der Herzerregung bei auftretender ventrikulärer Tachykardie [49]. Vor allem Patienten mit einer Herzinsuffizienz, aber auch speziellen Herzmuskelerkrankungen oder Reizbildungsstörungen mit Kammerflimmern als Folge, weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer lebensbedrohlichen Tachykardie auf, deren Behandlung einen ICD erfordern kann [25].

Systeme zur **kardialen Resynchronisationstherapie** dienen der Elektrostimulation beider Herzhälften. So kann bspw. die mit verminderter Pumpleistung des Herzens einhergehende, schwere Herzinsuffizienz durch Implantation eines Dreikammer-Herzschrittmachers (CRT-P) therapiert, das Zusammenspiel der Herzmuskeln wieder synchronisiert und die Pumpleistung des Herzens somit wieder stabilisiert werden [48, 49]. Für die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) werden zwei Sonden in der rechten Herzhälfte positioniert und eine dritte über das venöse Gefäßsystem der linken Herzkammer eingebracht. Kommt es im Rahmen einer Herzrhythmusstörung zu einer ungleichmäßigen Kontraktion, kann das Herz durch das CRT-System stimuliert und wieder synchronisiert werden. Geht eine diagnostizierte schwere Herzinsuffizienz zudem mit einer Störung der Herzfrequenz einher, kann sich, ausgehend von einer

ventrikulären Tachykardie lebensbedrohliches Kammerflimmern entwickeln [31, 51]. Hier kann ein CRT-D System eine geeignete Therapieoption darstellen. Es bietet zusätzlich zur Stimulationsmöglichkeit der beiden Herzhälften (Dreikammerstimulation) die Option zur Überwachung des Herzrhythmus sowie der Abgabe eines Elektroschocks bei auftretendem Kammerflimmern [49, 50].

Datenlage zur Marktsituation und Patientenversorgung

In den vergangenen Jahren wurden jährlich über 73.000 neu registrierte Herzschrittmacher-Implantationen und über 21.000 neu registrierte ICD-Implantationen in Deutschland durchgeführt [24, 25, 52–57]. Dabei sind die Zahlen der Erstimplantationen 2020 im Vergleich zum Vorjahr erneut zurückgegangen. Ein Überblick wird mit Abb. 9 gegeben. Weitere Eingriffe umfassen die Kategorien Aggregatwechsel sowie Revisionen, Systemwechsel und Explantationen. Für die Altersverteilung im Jahr 2020 zeigt sich für alle drei Kategorien der Trend einer Abnahme des Anteils junger Patienten unter 60 Jahre und eines Anstiegs der Eingriffszahlen für Patienten über 90 Jahre [9, 10].

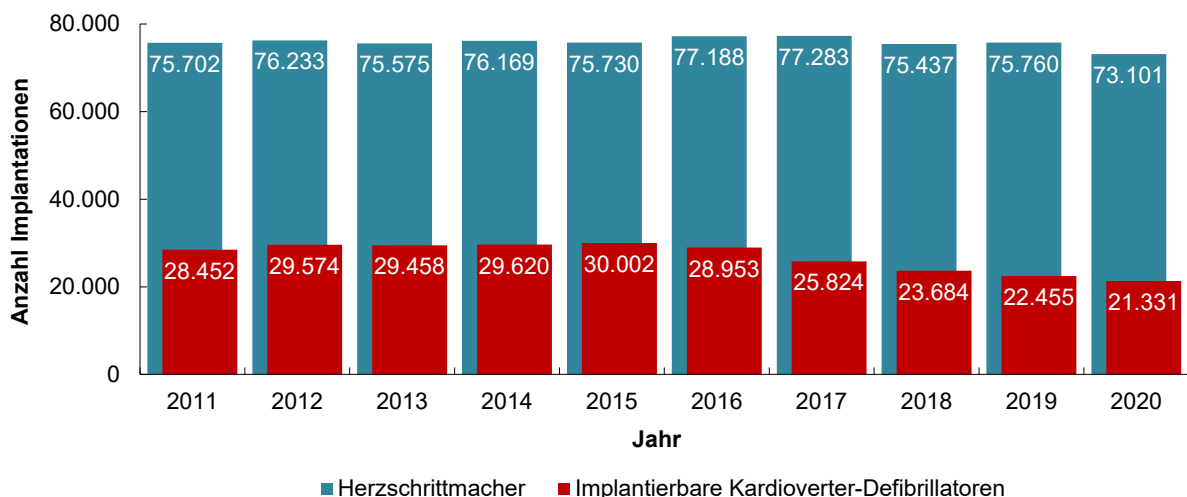


Abb. 9: Vergleich der in Deutschland durchgeführten Herzschrittmacher- und ICD-Implantationen der Jahre 2011 bis 2020; Darstellung nach Daten aus [24, 25, 52–57].

Bei der Systemwahl wird entsprechend Tab. 3 zwischen Ein-, Zwei- und Dreikammersystemen unterschieden. Die Typisierung von Schrittmachersystemen erfolgt dabei unter Anwendung der revidierten NASPE/BPEG-Kodierung (North American Society of Pacing and Electrophysiology and the British Pacing and Electrophysiology Group) (vgl. Anhang A.1) [48, 49]. Ein Vergleich der prozentualen Anteile der Schrittmachersysteme bei Implantation zeigt ähnliche Daten für die Schweiz, Schweden und Deutschland. Während Zweikammersysteme (VDD und DDD) mit einem Anteil von über 70% der ausgewählten Schrittmachersysteme dominieren, kommen Einkammersysteme (AAI und VVI) in unter 20% der Fälle zum Einsatz. CRT-Systeme werden in allen drei Ländern mit einem Anteil von etwa 7% implantiert [24, 58, 59].

Aufgrund der in Deutschland zuletzt 2016 erfassten Daten zu Herstellern verwendeter Herzschrittmacheraggregate (vgl. Tab. 4) wird für eine aktuelle Übersicht auf schwedische Daten aus dem Jahresbericht 2020 des schwedischen Herzschrittmacher- und ICD-Registers zurückgegriffen (vgl. Tab. 5).

Tab. 4: Marktanteile der führenden Hersteller für Herzschrittmacheraggregate in Deutschland 2016; nach Daten aus [60].

Hersteller	Marktanteile in Deutschland 2016 [%]
Medtronic (mit Vitatron)	38,1
Biotronik	32,0
St. Jude Medical	23,4
Boston Scientific	4,4

Es ist ersichtlich, dass eine deutliche Umverteilung der Marktanteile in Schweden gegenüber denen in Deutschland im Jahr 2016 vorliegt. Während Medtronic in Deutschland 2016 die größten Marktanteile hält, behauptet der Hersteller St. Jude Medical seit 2017 seine Anteile in Schweden als Marktführer. Der deutsche Produzent Biotronik konnte seine Marktanteile in Schweden seit 2017 zunehmend steigern. Boston Scientific nimmt sowohl in Deutschland 2016 als auch in Schweden 2020 den vierten Platz unter den führenden Herstellern ein.

Tab. 5: Marktanteile der führenden Hersteller für Herzschrittmacheraggregate in Schweden; Vitatron ist der Medtronic zugehörig; nach Daten aus [59].

Hersteller	Marktanteile in Schweden [%]			
	2017	2018	2019	2020
St. Jude Medical	45,4	48,7	48,4	48,4
Biotronik	14,4	18,9	18,2	19,1
Medtronic	19,6	11,5	11,3	10,4
Vitatron	4,6	10,2	4,9	10,3
Boston Scientific	14,7	10,2	11,5	11,8

3.2 Das innovative Konzept der implantierbaren Leadless Pacemaker

Mit der Entwicklung sondenloser Stimulationssysteme entsteht eine neue Generation von Implantaten für das zukünftige Herzrhythmusmanagement. Die Autoren Spickler et al. publizieren 1970 erstmals Gedanken zu intrakardialen Herzschrittmachern als miniaturisierte Medizintechnik im Bereich des Herzens [61]. Die sog. implantierbaren Leadless Pacemaker (iLP) sind durch einen sondenlosen Aufbau und eine minimalinvasive Verfahrenstechnik zur vollständig intrakardialen Implantation gekennzeichnet. Das kompakte zylindrische Gehäuse enthält die Batterie und Elektronik. Durch den Verzicht auf transvenöse Sonden zur Impulsvermittlung sowie den Konnektor und Impulsgeber als separate Komponenten, sind iLP-Systeme im Volumen deutlich verringert. Diese werden über ein Kathetersystem mit minimalinvasivem Zugang perkutan in das Herz vorgeschoben und durch ein spezielles Verankerungssystem, bspw. Nitinol-Tines, im Herzgewebe platziert und fixiert (vgl. Abb. 10) [62, 63].

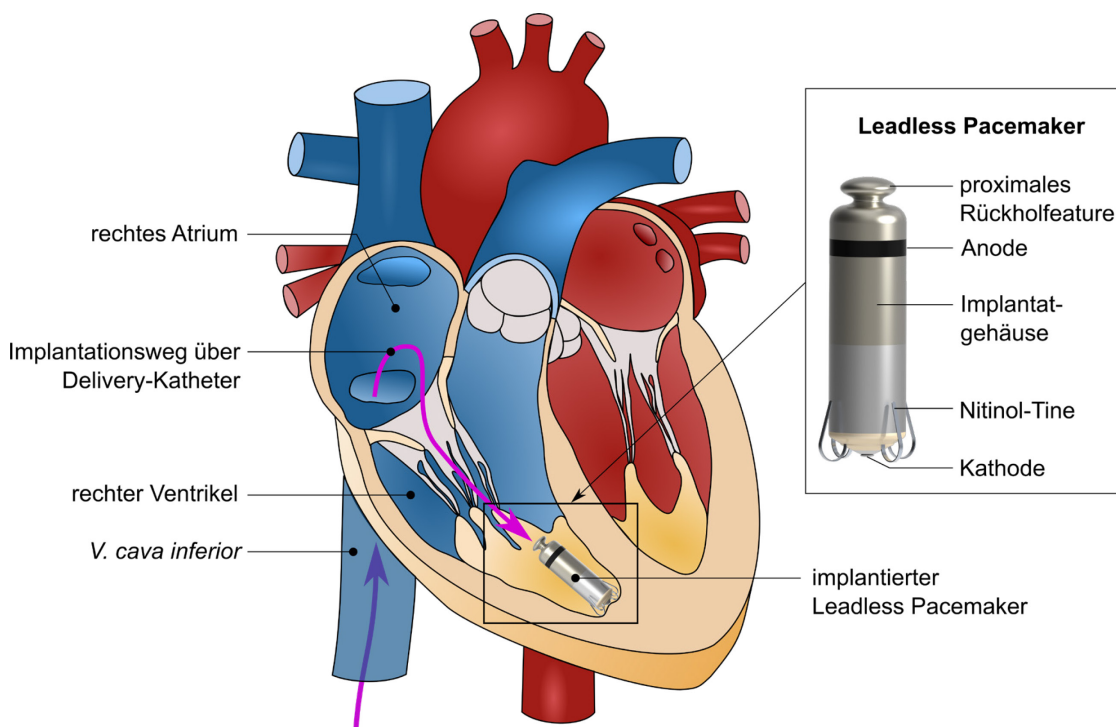


Abb. 10: Beispielhafte Positionierung eines im rechten Ventrikel minimalinvasiv implantierten sondenlosen Herzschrittmachers; der Implantationsweg über den Delivery-Katheter ist farblich dargestellt und die Implantatkomponenten des iLP sind benannt; Darstellung in Anlehnung an [62].

iLP-Systeme stellen eine Alternative für solche Patientenkollektive dar, welche für die Implantation eines konventionellen transvenösen Herzschrittmacher-Systems nicht geeignet sind. Mögliche Gründe hierfür sind bspw. Thrombose, schlechten Venenzugänge die oberen Extremitäten betreffen oder ein hohes Infektionsrisiko. Durch Sonden induzierte Komplikationen herkömmlicher Herzschrittmacher, bspw. Leiterbrüche, Isolationsdefekte, Venenthrombose und Obstruktion sowie Leckagen der Trikuspidalklappe, werden mit den neuartigen Implantatsysteme vollständig umgangen. Dieses gilt auch für Infektionen, Hämatome und Erosionen, welche häufig im Zusammenhang mit dem Taschenbereich rund um das Aggregat eines sondenbasierten Herzschrittmachers auftreten. Weisen Patienten zudem aufgrund eines hohen Alters multiple Begleiterkrankungen auf oder benötigen nur selten die Schrittmacherfunktion kann ein iLP eine geeignete Behandlungsoption darstellen [62, 64, 65].

Zugelassene iLP-Systeme unterscheiden sich in Aspekten des Implantat-Designs, wie bspw. der Dimensionierung und dem Verankerungsmechanismus. Darüber hinaus verfügen die Implantat-Systeme über abweichende Methoden der Kommunikation.

Die Verankerung im Herzgewebe erfolgt aktiv durch Eindrehen einer an der distalen Device-Spitze befindlichen Schraubhelix, welche die Kathode darstellt, in das Endokard oder wird über einen Fixierungsmechanismus, bestehend aus vier elektrisch nicht aktiven Ankerelementen aus Nitinol, den sogenannten Tines, realisiert. Diese gewährleisten den Kontakt zwischen der steroidfreisetzenden Kathode an der distalen Implantatspitze und dem Myokard [66].

Die beschriebenen Implantat-Designs und Verankerungsmechanismen aktueller iLP-Systeme sind in Abb. 11 schematisch gegenübergestellt.

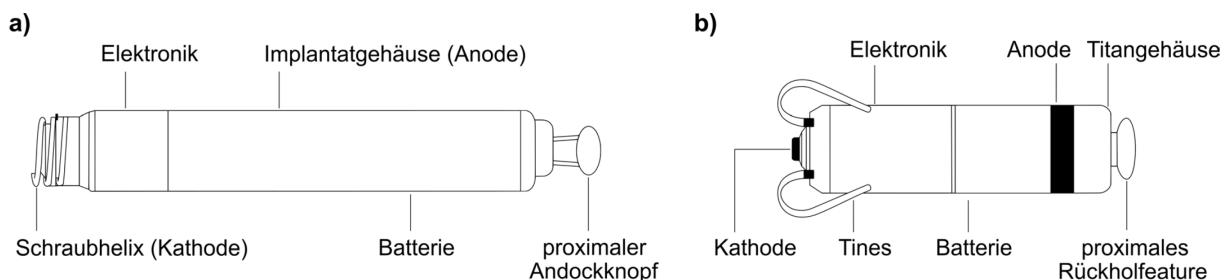


Abb. 11: Aufbau und Implantat-Design von iLP-Systemen; schematische Veranschaulichung der verschiedenen Verankerungssysteme Schraubhelix und Tines bei darüber hinaus ähnlichem Aufbau und Design der iLP-Systeme; eigene Darstellung modifiziert nach [67].

An den distal gelegenen Verankerungsmechanismus schließt sich nach proximal die Elektronik mit Komponenten für Telemetrie und Kommunikation an. Anschließend folgt im Implantat-Aufbau die Batteriekomponente. Beide Implantat-Systeme verfügen weiterhin über ein proximales Feature, welches der Implantation über ein Delivery-Katheter-System dient und eine Rückholoption zur Repositionierung nach gescheiterter Implantation gestattet. Die Implantatgehäuse aus Titan weisen eine zylindrische Form mit einem Durchmesser zwischen 6 mm und 7 mm auf [68, 69]. Entsprechend dem Außendurchmesser des Implantat-Gehäuses ergeben sich verschiedene Innen- und Außendurchmesser für das Deliverykatheter-System.

Eine Übersicht zu relevanten Patenten zur Verankerung von iLP-Systemen ist dem Anhang A.2 zu entnehmen. Eine detaillierte Beschreibung und grafische Veranschaulichung des Designs einer iLP-Verankerung erfolgt innerhalb des US-Patentes mit der Veröffentlichungsnummer US 20200306522 (A1) zu „Fixierungskomponenten für implantierbare medizinische Devices“ (Medtronic plc, Dublin, Irland).

Marktanalyse zu sondenlosen Herzschrittmacher-Systemen

Nach aktuellem Stand der Technik sind sechs iLP-Systeme von drei Herstellern am Markt erhältlich bzw. im Rahmen klinischer Zulassungsstudien von Relevanz. Das Pharmaunternehmen Abbott Laboratories (Chicago, IL, USA) bietet das iLP-System Nanostim™ Leadless Cardiac Pacemaker (LCP) sowie die zwei Nachfolger-Entwicklungsprodukte Aveir™ VR LP und Aveir™ DR an. Das medizintechnische Unternehmen Medtronic plc (Dublin, Irland) bietet mit dem Micra™ VR TPS und dem Micra™ AV TPS zwei zugelassene iLP-Systeme an. Der Empower™ MPS wiederum stellt ein Entwicklungsprodukt des Medizintechnikherstellers Boston Scientific Corporation (Marlborough, MA, USA) dar [69–73]. Die zeitliche Entwicklung der beschriebenen iLP-Systeme ist in Abb. 12 dargestellt.



Abb. 12: Erarbeitete Übersicht zum zeitlichen Verlauf der Entwicklung von iLP-Systemen der Hersteller Abbott, Medtronic und Boston Scientific; Angaben zur Markteinführung für den Nanostim™ LCP, dem VVI-Schrittmachersystem Micra™ VR und dem VDD-Schrittmachersystem Micra™ AV bzw. zu aktuellen klinischen Studien der Entwicklungsprodukte EMPOWER™ MPS als eine Komponente eines neuartigen modularen CRM-Systems, Aveir™ VR und Aveir™ DR; mit freundlicher Genehmigung der Medtronic plc © 2023 und Boston Scientific Corporation © 2022 [74, 75].

Der **Nanostim™ LCP** (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA) ist der erste sondenlose, Herzschrittmacher, der vollständig im Herzen des Patienten implantiert wird. Das iLP-System bietet den Funktionsumfang eines konventionellen Einkammer-Herzschrittmachersystems und wird zur dauerhaften Stimulationstherapie bei bradykarder Herzfrequenz in die rechte Herzkammer implantiert. Im Rahmen klinischer Zulassungsstudien erfolgte Untersuchungen hinsichtlich Sicherheit und Effektivität des Nanostim™ LCP bilden die Grundlage für die CE-Zertifizierung und Beantragung der FDA-Zulassung [76, 77]. Die Markteinführung des Nanostim™ LCP erfolgt im August 2013. Im Oktober 2016 kam es zu einem weltweiten Rückruf implantierter Nanostim™-Schrittmacher aufgrund von Batteriefehlfunktionen und infolge dessen Anfang 2017 zum Vertriebsstopp [78, 79].

Das **Micra™ Transkatheter-Schrittmachersystem (TPS)** (Medtronic plc, Dublin, Irland) wird ebenfalls im rechten Ventrikel des Herzens positioniert. Der Micra™ VR dient als Einkammer-Herzschrittmacher dem Management der Bradyarrhythmie und erzielt große Erfolge im Rahmen klinischer Studien [63, 80–82]. Die erste Implantation eines Micra™ VR wurde im Oktober 2013 durch den Kardiologen Dr. Clemens Steinwender (Kardiologie Allgemeines Krankenhaus Linz, Österreich) vorgenommen. Auf die Erteilung des CE-Kennzeichens im April 2015 folgte im April 2016 die Zulassung durch die FDA. In der Weiterentwicklung erhält der Micra™ AV als erster sondenloser Schrittmacher zur Wiederherstellung einer AV-Synchronität bei Patienten mit AV-Blockade im Juli 2020 die FDA-Zulassung und ist seither der einzige zugelassene sondenlose Zweikammer-Herzschrittmacher. Historisch betrachtet erfolgt die Behandlung von Patienten mit AV-Block über ein konventionelles, sondenbasiertes Zweikammer-Herzschrittmachersystem. Über einen integrierten 3-Achsen-Beschleunigungssensor des im Ventrikels

implantierten Micra™ AV erfolgt die atriale Wahrnehmung mechanischer Vorhofaktivität, wodurch eine entsprechend angepasste Ventrikel-Stimulation möglich wird [69, 83]. Die Ergebnisse zur Durchführbarkeit einer AV-synchronen Stimulation bei AV-Block auf der Basis eines entwickelten Algorithmus wurden im Rahmen der Studien MASS, MASS2 und MARVEL erzielt [84, 85]. Darüber hinaus erfolgt im Rahmen der MARVEL 2 Studie die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit eines auf einem ventrikulären Akzelerometer basierenden Algorithmus für das atriale Tracking mechanischer Wahrnehmungen beim Micra™ TPS [86].

Der **Aveir™ VR Leadless Pacemaker (LP)** (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA) stellt ein Re-Design des Nanostim™ LCP dar und wurde zunächst für den Einsatz im rechten Ventrikel entwickelt. Es erfolgten Optimierungen des Implantates hinsichtlich der Schwächen des Vorgängers die Batteriechemie, den Gehäusedurchmesser und den Andockknopf betreffend. Darüber hinaus wurde ein neuer, anwendungsspezifischer Schaltkreis integriert, welcher als erweiterbare Plattform konzipiert ist und eine Anwendung als Zweikammer-Schrittmachersystem unterstützt [87]. Der Aveir™ wird, wie sein Vorgänger Nanostim™, über eine Schraubhelix am Implantationsort fixiert. Im Rahmen der globalen Leadless II IDE Studie (Phase II) erfolgt seit November 2020 die Untersuchung des Aveir™ LP hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit für ein Kollektiv von 200 Patienten mit Standard-VVI(R)-Stimulationsindikation [87]. Die Rate für eine erfolgreiche Implantation lag bei 98% (196 von 200), wobei für 83,2% der Implantationen keine Notwendigkeit für eine Repositionierung bestand [87].

Der **Aveir™ DR** (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA) ist der erste sondenlose Zweikammer-Herzschrittmacher, welcher im Rahmen der klinischen FDA-Zulassungsstudie AVEIR DR i2i untersucht und im Rahmen dieser im Februar 2022 erstmals erfolgreich implantiert wird [88].

Das **EMPOWER™ Modular Pacing System (MPS)** (Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA) stellt ein sondenloses Schrittmachersystem im Entwicklungsstadium dar und wird im Rahmen der im November 2021 gestarteten klinischen Studie MODULAR ATP untersucht. Während das Implantat-System einerseits für die eigenständige Bradykardie-Stimulationstherapie konzipiert wurde, offeriert es darüber hinaus als eine Implantat-Komponente des modularen CRM-Systems (mCRM™) MODULAR ATP in Zusammenarbeit mit dem EMBLEM™ S-ICD weitere Therapiemöglichkeiten für Patienten mit der Notwendigkeit eines ICD [89, 90].

Eine Zusammenfassung der beschriebenen iLP-Systeme ist mit Tab. 6 gegeben, wobei die beiden iLP-Systeme Micra™ VR TPS und Micra™ AV TPS seit dem Vertriebsstopp des Nanostim™ LCP Anfang 2017 die aktuell einzigen kommerziell erhältlichen Transkatheter-Schrittmachersysteme auf dem Markt darstellen.

Tab. 6: Zusammenfassung aktueller iLP-Systeme mit Marktzulassung bzw. Relevanz im Rahmen aktueller klinischer Studien.

iLP-System	Hersteller	Anwendungsgebiet/ Markteinführung/ Zielimplantationsort	Verankerungs- mechanismus
Nanostim™ LCP	Abbott/ St. Jude Medical	Einkammer-Herzschrittmacher CE 2013 (Vertriebsstopp seit 2017) Zielimplantationsort Ventrikel	Schraubhelix
Micra™ VR TPS	Medtronic	Einkammer-Herzschrittmacher CE 2015, FDA 2016 Zielimplantationsort Ventrikel	Nitinol-Tines
Micra™ AV TPS	Medtronic	Einkammer-Herzschrittmacher, AV-Block FDA 2020 Zielimplantationsort Ventrikel	Nitinol-Tines
Aveir™ VR LP	Abbott	Einkammer-Herzschrittmacher Entwicklungsprodukt Zielimplantationsort Ventrikel	Schraubhelix
Aveir™ DR	Abbott	Zweikammer-Herzschrittmacher Entwicklungsprodukt Zielimplantationsort Ventrikel und Atrium	Schraubhelix
Empower™ MPS	Boston Scientific	Einkammer-Herzschrittmacher bzw. ICD als mCRM™ System Entwicklungsprodukt Zielimplantationsort Ventrikel	Nitinol-Tines

CE = Conformité Européenne; FDA = US-amerikanischen Arzneimittelbehörde „Food and Drug Administration“; ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; mCRM™ = modular Cardiac Rhythm Management“

3.3 Ausblick in die Zukunft der implantatbasierten Herzrhythmustherapie

3.3.1 Limitationen aktueller Generationen von Herzrhythmusimplantaten

Während in Deutschland die konventionellen transvenösen DDD-Herzschrittmacher mit 77% die höchsten Implantationsraten aufweisen, zeigt sich für sondenlose Herzschrittmacher eine steigende Implantationsrate mit bereits 1,1% für das Jahr 2020 [9, 22]. Dabei ist die Entwicklung der minimalinvasiven Therapie von Herzrhythmusstörungen hin zu vollständig intrakardial implantierbaren Schrittmachersystemen von großer klinischer Relevanz und führt zu einer Verschiebung des Forschungsfokus im Bereich der implantatbasierten kardialen Rhythmustherapie. So zeigen bspw. erste Langzeitergebnisse bei Micra™-Patienten nach 12 Monaten ein verringertes Risiko für schwere Komplikationen von 48% gegenüber den Patienten mit konventionellen transvenösen Schrittmachersystemen [82, 84].

Risiken für konventionelle transvenöse Rhythmusimplantate ergeben sich aus Nebenwirkungen die Sonden, die Gewebetasche sowie das Aggregat betreffend [91]. Zu diesen zählen bspw. Infektionen und Hämatom der Gewebetasche, Sepsis durch den Eintritt pathogener Erreger, Fibrosierung der Sonden entlang des Implantationspfades mit erschwerter Explantationsmöglichkeit, Regurgitation der Trikuspidalklappe sowie Sondendislokationen und -defekte [9, 92, 93]. Eine der häufigsten Ursachen für eine Revision von Schrittmachersonden stellen bakterielle Infektionen mit Häufigkeiten zwischen 15% und 39% dar [9, 10].

Limitationen aktueller Generationen von iLP-Systemen begründen sich dabei vor allem auf den als Einkammer-Herzschrittmacher begrenzten Einsatz mit Implantation in den linken Ventrikel, während die überwiegende Zahl der Rhythmusimplantate durch Zweikammer-Schrittmacher gebildet wird [9, 10]. Dabei wird infolge der Markteinführung neuer, sondenloser Zweikammer-Implantatsysteme die Versorgung weiterer Patientenkollektive möglich. Darüber hinaus wird die Thematik der Rückholbarkeit von vollständig intrakardial implantierten iLP-Systemen vor dem Hintergrund der Unklarheit über deren Verbleib nach Ende der Implantat-Lebensdauer zunehmend relevant [44, 57]. Die Wiederverwendung alter Implantationsstellen stellt sich dabei als nicht zielführend heraus [69]. Während durch konventionelle transvenöse Implantatsysteme induzierte Komplikationen vollständig entfallen, treten im Rahmen klinischer Zulassungsstudien zu iLP-Systemen schwerwiegende, implantatbedingte Komplikationen im Zusammenhang mit der Implantat-Verankerung gehäuft auf. Hierzu zählen interventionsbedürftige kardiale Perforationen mit Herzbeuteltamponade und Implantatdislokationen [62, 63, 76, 77, 82, 87, 94–96].

3.3.2 Entwicklungstrends in der implantatbasierten Herzrhythmustherapie

Interessante Ansätze zu aktuellen Forschungstätigkeiten vor dem Hintergrund zukünftiger Technologien und Implantatsysteme für die Device-basierte Therapie von Rhythmusstörungen werden durch die Autoren Steinwender et al., Bencardino et al., Khan et al. und Beurskens et al. beleuchtet und sind in Abb. 13 zusammengetragen [69, 70, 97, 98].



Abb. 13: Ansätze zu aktuellen Forschungstätigkeiten und wesentlichen Entwicklungstrends in der implantatbasierten Herzrhythmustherapie.

Mit der Entwicklung des iLP und den fortschreitenden Verbesserungen hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit der Implantate stellt deren Weiterentwicklung ein Thema von intensiver Entwicklungstätigkeit dar, um bisher unerreichten Patientenkollektiven die Vorteile der katheterplatzierbaren Stimulationssysteme zugänglich zu machen [69].

Der Micra™ AV bietet als erster iLP die Möglichkeit der Detektion der Vorhofaktion mit Hilfe eines integrierten Beschleunigungssensors und einer darauf abgestimmten Stimulation des Ventrikels (VDD) bei Patienten mit AV-Block. Für eine zusätzliche Vorhofstimulation zur Umsetzung eines AAIR- bzw. DDDR-Modus ist die Implantation eines Schrittmachers im Bereich des Vorhofes notwendig, was neue technische Herausforderungen hinsichtlich Implantatgröße und Verankerungsmechanismus zur Fixation im dünnen Gewebe des rechten Atriums mit sich

bringt [99]. Eine von Vatterott et al. veröffentlichte Publikation thematisiert die Implantation eines Micra™-Devices im rechten Atrium von Schafen sowie die Rückholbarkeit des Devices nach einer Implantationsdauer von sechs Monaten [99]. Rashtian et al. veröffentlichen erste Ergebnisse zur Implantation, elektrischen Performance und Sicherheit eines iLP mit Doppelhelix für das rechte Atrium im Rahmen einer präklinischen Studie im Schaf über einen Beobachtungszeitraum von 12 Wochen [71].

Auch die Entwicklungen sondenloser CRT- und ICD-Systeme stellen Schwerpunkte intensiver Forschungstätigkeiten dar [89, 100].

Das WiSE™-CRT System (EBR Systems Inc., Synnyvale, CA, USA) dient der kardialen Resynchronisationstherapie und besteht aus einem subkutan implantierten Impulsgenerator, welcher mit einer linksventrikulär implantierten Stimulationselektrode über akustische Energie (Ultraschall) kommuniziert [100–103]. Die initiale WiSE™-CRT Studie pausierte zunächst nach 17 Implantationen aufgrund erheblicher Komplikationen in Form von Herzbeuteltamponaden [104]. Im Rahmen der Select-LV Studie wurden 35 WiSE™-CRT Systeme implantiert [105]. Eine Bewertung zur Sicherheit und Wirksamkeit erfolgt im Rahmen der randomisierten SOLVE-CRT Studie für ein Kollektiv von 350 Patienten [102, 106].

Weitere Entwicklungen der vergangenen Jahre haben sogenannte S-ICD Varianten, subkutan implantierbare Defibrillator-Systeme, hervorgebracht. Diese kommen ohne Einsatz von Sonden im Herzen oder dem Venensystem aus und bieten neue Möglichkeiten im gemeinsamen Einsatz mit iLP-Systemen. Bereits 6,2% der in Deutschland durchgeführten Implantationen gehen auf subkutane ICD-Systeme zurück [10].

Das sondenlose EMPOWER™ Modular Pacing System (MPS) und das EMBLEM™ MRI (Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA), das einzige kommerziell erhältliche S-ICD-System ohne Kontakt zum Gefäßsystem, bilden zusammen ein neuartiges modulares Therapiesystem für das koordinierte kardiale Rhythmusmanagement (vgl. Abb. 14) [73, 89, 107]. Das System stellt den weltweit ersten sondenlosen Herzschrittmacher dar, welcher sowohl die Bradykardie- als auch Antitachykardie-Stimulation (ATP) unterstützt. ATP stellt eine Therapieform dar, welche Episoden schneller, abnormaler Herzfrequenzen schnell und schmerzlos beendet. Mit der im November 2021 gestarteten klinischen Studie MODULAR ATP soll der Nachweis zur Sicherheit, Leistungsfähigkeit und Wirksamkeit des modularen Herzrhythmus-Management-Systems unter Einbindung eines Kollektivs von 300 Patienten erbracht werden [90]. Darüber hinaus stellt die drahtlose Kommunikation zweier implantierter Systeme vor dem Hintergrund der Umsetzbarkeit, Sicherheit und Batteriekapazität einen herausfordernden Schwerpunkt dar [69, 98]. Bereuter et al. konnten 2018 im Rahmen von Tierversuchen mit Hauschweinen die erfolgreiche und energieeffiziente Umsetzung einer Zweikammer-Stimulation unter Ausnutzung der „interbody“-Kommunikation über das Blut und Herzgewebe zeigen [101].



Image provided courtesy of Boston Scientific. ©2022 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved. The EMPOWER MPS is an investigational device and limited by U.S. law to investigational use only. It is not available for sale in the U.S. or the European Economic Area.

Abb. 14: Rhythmus-Implantate EMBLEM™ S-ICD und EMPOWER™ Leadless Pacemaker, welche in der Gesamtheit das erste modulare CRM-System darstellen; mit freundlichen Genehmigung der Boston Scientific Corporation [75].

Weiterhin wird intensiv an Konzepten zur Entwicklung sondenloser Schrittmachersysteme mit einer Energieversorgung über selbstaufladbare Batterien gearbeitet [108–110]. So wird bspw. durch die Autoren Li et al. von einer im Rahmen einer präklinischen Studie untersuchten neuen und effektiven Strategie berichtet, welche zur direkten Versorgung eines Herzschrittmachers natürliche, aus dem Herzschlag gewonnene Energie nutzbar macht [111]. Obgleich in der Literatur von erfolgreichen Explantationen von iLP-Systemen berichtet wird, würden sich weitere Optionen für einen Umgang mit Komplikationen, welche im Zusammenhang mit dem Lebensende von Device-Batterien stehen, wie bspw. der Explantation des Implantates bzw. der Implantation weiterer iLP bei Verbleib der inaktiven Implantate im Herzen, ergeben [78, 112, 113].

Zusätzlich zu den schnell fortschreitenden Entwicklungen im Bereich der iLP-Systeme wird im Bereich der konventionellen transvenösen Schrittmachersysteme an neuen Konzepten unter dem Begriff der physiologischen kardialen Stimulation gearbeitet mit dem Ziel, sich einer natürlichen Stimulation und Reizleitung anzunähern. Hierzu zählen bspw. die HIS-Bündel- und Linksschenkel-Stimulation [97, 114, 115]. Vor diesem Hintergrund spielen auch Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden mit optimierten, langzeitstabilen Außenisolationen eine entscheidene Rolle.

4 Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden – Aspekte zur Ermüdungsbeständigkeit von Isolationsmaterialien

4.1 Aufbau von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden

Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden dienen, als verbindende Elemente zwischen Impulsgenerator und dem Zielimplantationsort im Herzen, der Kontaktierung des Myokards vor dem Hintergrund der Überwachung (engl. sensing) und Stimulation (engl. pacing) der Herzfunktion. Eine Sonde ist aus mehreren isolierten elektrischen Leitern mit einem proximalen Sondenstecker und distalen Elektroden sowie einem distalen Verankerungsmechanismus zur Fixierung im Myokard, aufgebaut (vgl. Abb. 15). Über den Sondenstecker erfolgt die Verbindung mit dem Konnektor des Aggregates. Vom Implantat ausgesendete elektrische Impulse depolarisieren die mit der Sondenspitze in Kontakt stehenden Zellen. Das erzeugte Aktionspotential breitet sich anschließend auf das gesamte Myokard aus [49].

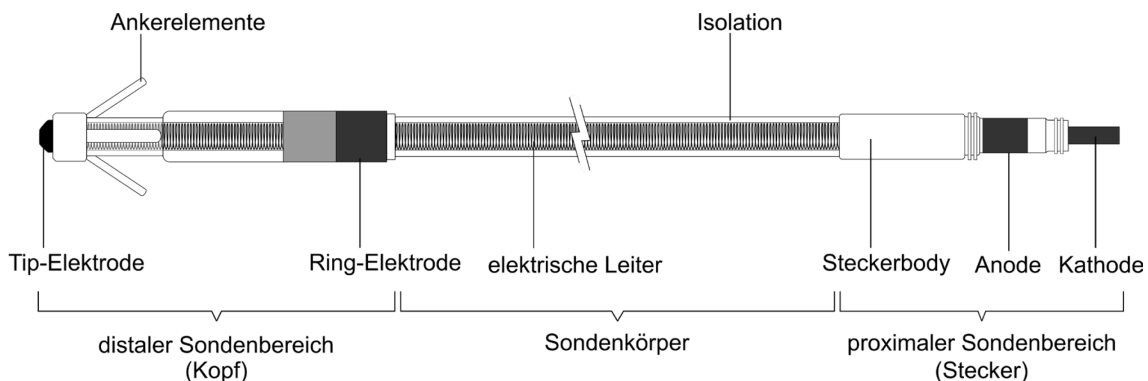


Abb. 15: Schematische Darstellung des Aufbaus einer bipolaren Stimulationselektrode (Sonde) mit IS-1 Konnektorstecker und passivem Verankerungsmechanismus; Darstellung modifiziert nach [34].

Die Normung moderner Sondenstecker und Konnektoren nach internationalen Richtlinien gewährleistet die Kompatibilität von Sonden und Impulsgeneratoren verschiedener Hersteller [116, 117]. Der IS-1-Standard regelt Vorgaben zu Niederspannungssonden, bspw. einen bipolaren Inline-Steckerstift für Sonden mit einem Durchmesser von 3,2 mm [118]. Der DF-1-Standard gewährleistet eine gemeinsame Stelle für Hochspannungsanschlüsse in Defibrillatoren [119]. Der IS-4-Standard erlaubt ein einziges vierpoliges Steckersystem für CRT-Implantate, welches über Funktionen zur Stimulation, Überwachung und Defibrillation verfügt [120].

Ausgehend vom Aggregat als Impulsgeber werden die Sonden eines Herzschrittmachers über die *vena subclavia* und *vena cava superior* in das rechte Atrium bzw. den rechten Ventrikel geführt. Für eine Verankerung der Sondenspitze im Endokard sind zwei Mechanismen zu unterscheiden. Die aktive Sondenfixierung erfolgt über eine ein- und ausschraubbare Helix, welche zeitgleich die Funktion der distalen Tip-Elektrode übernimmt. Die passive Fixierung wird über weiche Ankerfortsätze umgesetzt. Die Kathode im distalen Sondenbereich wird durch eine separate Tip-Elektrode gebildet (vgl. Abb. 16).

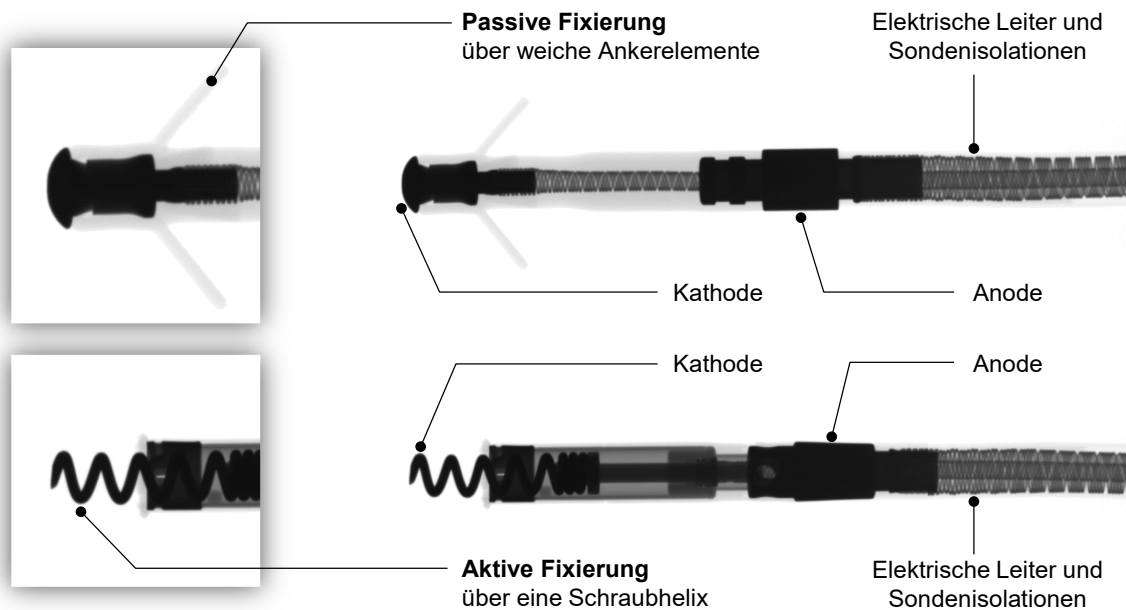


Abb. 16: Mechanismen zur Verankerung der Sondenspitze im Endokard des Atriums bzw. Ventrikels; eigene Darstellung zum Aufbau bipolarer Stimulationselektroden mit aktivem bzw. passivem Verankerungsmechanismus mittels Mikro-Computertomographie (Skyscan 1273, Bruker Corporation, Billerica, MA, USA).

Weiterhin wird zwischen unipolaren und bipolaren Sonden unterschieden. Dabei bildet die Sondenspitze die negative Elektrode (Kathode), während der Impulsgeber (unipolare Sonden) bzw. ein Bipol-Ring im distalen Sondenbereich (bipolare Sonden) die positive Elektrode (Anode) abbilden. Die durch den Impulsgeber angelegte Spannungsdifferenz führt zu einem Elektronenstrom von der Anode zur Kathode, welcher zur Depolarisation des Myokards und der Auslösung von Aktionspotenzialen führt [49, 121]. Die Stimulationsfunktion wird auch als „pacing“ bezeichnet. Werden hingegen elektrische Aktionen zur Überwachung des Herzrhythmus aufgezeichnet, wird von „sensing“ des Rhythmusimplantates gesprochen. Aufgrund der geringeren Anfälligkeit kommen heutzutage überwiegend bipolare Sonden zum Einsatz [34].

Die elektrischen Leiter aktueller Generationen von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden bestehen aus Werkstoffen, wie bspw. MP35N, einer Kobalt-Nickel-Chrom-Molybdän-Legierung sowie Nickel-Silber [34]. Zu einer Wendel gewickelte Leiter aus mehreren Filamenten sind aufgrund der besseren Flexibilität, Zugfestigkeit und Ermüdungsbeständigkeit Leitern aus einem Filament vorzuziehen. Kommerzielle Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden für transvenöse Rhythmusimplantate sind als koaxiales, koradiales und Multilumen-Sondendesign in drei Konfigurationen mit jeweils unterschiedlichem Aufbau verfügbar (vgl. Abb. 17). Die überwiegend angewendeten bipolaren Sonden entsprechen häufig einem koaxialen Design mit einer, zur distalen Kathode verlaufenden, inneren Wendel und einer, diese umgebende und zur proximalen Anode verlaufenden, äußeren Wendel. Während koaxiale Sonden häufig zur Therapie der Bradykardie verwendet werden, kommen Multilumen-Sonden typischerweise bei der Antitachykardie-Therapie zum Einsatz [34]. Herzschrittmachersonden mit koradialem Design weisen im direkten Vergleich den geringsten Durchmesser des Sondenkörpers auf.

Die führenden Akteure auf dem Markt für Herzschrittmacher- und Defibrillatortechnologien sowie der Sonden umfassen die Unternehmen Abbott Laboratories (Chicago, IL, USA) und Boston Scientific Corporation (Marlborough, MA, USA), die Medtronic plc (Dublin, Irland) sowie die Biotronik (Berlin, Deutschland). Diese Hersteller bieten eine Auswahl verschiedener Modelle von Sonden für die Bradykardie-, Tachykardie- und kardiale Resynchronisationstherapie an. Eine Übersicht zu aktuell erhältlichen Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden der genannten Hersteller und den für die im Rahmen der weiteren Arbeiten relevanten Eigenschaften ausgewählter Sondenmodelle und deren Isolationen sind dem Anhang A.3 zu entnehmen. Darüber hinaus bieten weitere Hersteller, wie z.B. LivaNova plc (London, Großbritannien), Medico S.r.l. (Rubano, Italien) oder die Osypka AG (Rheinfelden, Deutschland) in wesentlich geringerem Umfang Sondentechnologien für kardiale Rhythmusimplantate an.

4.2 Isolationen für Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden

Ein Sondendesign umfasst mehrere Isolationsschichten aus verschiedenen polymeren Werkstoffen. Die grundlegende Funktion der Isolation innerhalb der Sonde ist die physische und elektrische Abschirmung der Leiterelemente untereinander und gegenüber der Umgebung sowie zwischen Pulsgenerator und Sonde. Weiterhin trägt die Isolation nachweislich zur strukturellen Festigkeit des gesamten Sondenkörpers bei und ermöglicht sekundäre mechanische Funktionen. In Abb. 17 sind die verschiedenen Sondenkonfigurationen mit möglichen Isolationsschichten gegenübergestellt.

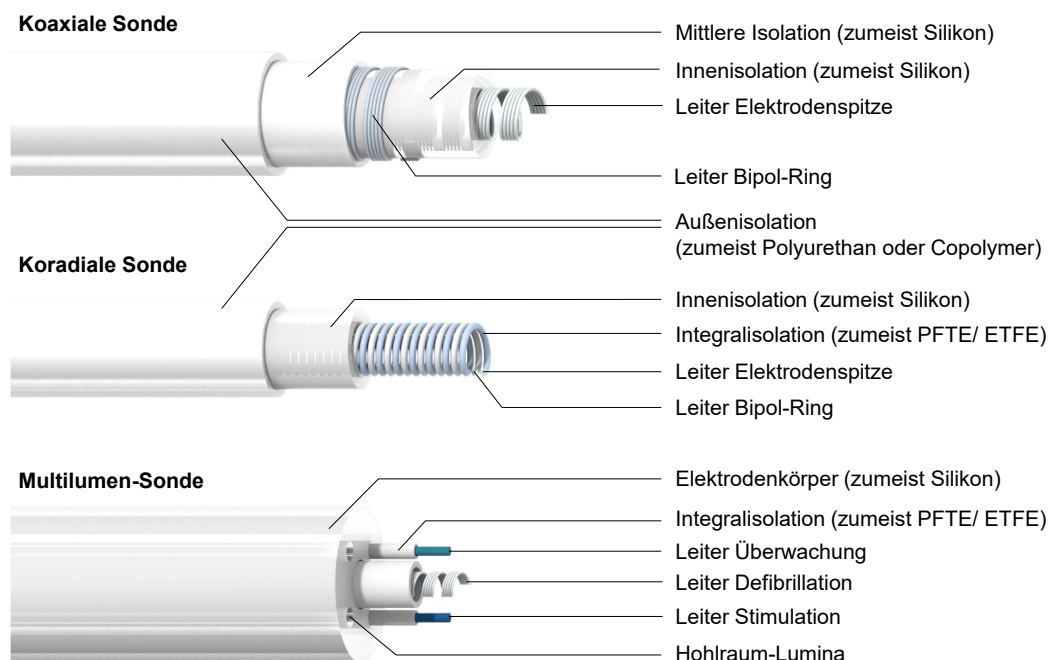


Abb. 17: Vergleichende Darstellung möglicher Sondendesigns mit Aufbau der verschiedenen Isolationsschichten; bipolare Sonde mit koaxialem Design mit mehrfilarem Leiter zur Sondenspitze und innerer Isolation sowie mehrfilarem Leiter zum Bipol-Ring und äußerer Isolation (oben); bipolare Sonde mit separat isolierten Leitern, welche zu einem einzelnen mehrfilaren Leiter gewickelt sind (mitte); multiluminarer Sondenkörper mit einem separaten Lumen für jeden Leiter (unten); Darstellung in Anlehnung an [34, 122–124].

Die primären Isolationsmaterialien für Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden umfassen hochbelastbare Silikon-Elastomere (Sil), thermoplastische Polyurethane (TPU) wie das Polyether-Polyurethane (PEU) Pellethane®, Fluorpolymere und Silikon-Polyurethan-Copolymere auf PDMS-Basis [125–128]. Die Verwendung von Polyethylen als Isolationsmaterial erwies sich aufgrund hoher Steifigkeiten bei zeitgleich geringer Abriebfestigkeit als ungeeignet [125, 129]. Die Vor- und Nachteile der genannten Isolationsmaterialien sind in Tab. 7 gegenübergestellt.

Tab. 7: Vor- und Nachteile aktueller Isolationsmaterialien für Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden [34, 121, 125, 127, 130, 131].

Isolationsmaterial	Vorteile	Nachteile
Silikon-Elastomere	<ul style="list-style-type: none"> - Hervorragende Biostabilität - Hohe Biokompatibilität - Inert - Hohe Flexibilität - Gute Dauerhaltbarkeit - Leistungsnachweis > 4 Dekaden 	<ul style="list-style-type: none"> - Geringe Abriebfestigkeit - Geringere Reißfestigkeit - Anfälligkeit für Kaltflussversagen durch zyklische Kompression - Höherer Reibkoeffizient - Anfälligkeit für Thrombusbildung
Thermoplastische Polyurethane	<ul style="list-style-type: none"> - Hohe Zug-/ Reißfestigkeit - Hohe Abriebfestigkeit - Verbesserte Gleiteigenschaften aufgrund geringer Reibkoeffizienten - Sehr gute Druckeigenschaften - Weniger thrombogen - Gute Biokompatibilität 	<ul style="list-style-type: none"> - Mitunter höhere Steifigkeiten - Vereinzelt verringerte Biostabilität - Anfälligkeit für Polymerdegradation: - Potenzial für Spannungsrissbildung - Potenzial für Metallionen Oxidation - Anfälligkeit für Hydrolyse
Silikon-Polyurethan-Copolymere	<ul style="list-style-type: none"> - Hohe Zug-/ Reißfestigkeit - Hohe Abriebfestigkeit - Geringe Reibkoeffizienten - Gute Biostabilität - Verbesserte Beständigkeit gegen Polymerdegradation 	<ul style="list-style-type: none"> - Mitunter höhere Steifigkeiten - Unklar: Anfälligkeit für Hydrolyse und Ermüdungsbruch - moderate Biokompatibilität
Fluorpolymere	<ul style="list-style-type: none"> - Geringe Reibkoeffizienten - Hohe Biokompatibilität - Hohe Abriebfestigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> - Hohe Steifigkeiten

Zu Beginn der Herzschrittmacher- und Defibrillatorentwicklung bestehen Sondenisolationen aus Silikonkautschuk und erfordern aufgrund geringerer Zugfestigkeiten des Materials Isolationsschichten mit hohen Wandstärken. Darüber hinaus zeigen sich Schwächen im Bereich der Gleiteigenschaften aufgrund höherer Reibkoeffizienten. Als Beispiel sei an dieser Stelle das Silikon MDX4–4515-50A genannt [130]. Intensive Entwicklungen führen schließlich zu heute verfügbaren „High-Performance“ Silikon-Isolationen, bspw. Novus (MED-4719, Avantor, Radnor, PA, USA), mit Durchmessern und Wandstärken ähnlich denen von Polyurethanen und verbesserter Gleitfähigkeit durch gezielte Oberflächenbehandlungen [130].

Polymere Werkstoffe mit optimierten Eigenschaften und verlängerter Dauerfestigkeit sind von großem Interesse für eine künftige Generation von verbesserten Sondenisolationen. TPU's gelangen aufgrund verbesserter mechanischer Eigenschaften und Gleiteigenschaften gegenüber Silikonem schnell in den klinischen Fokus als Isolationsmaterial für Herzschrittmacher-

und Defibrillatorsonden [126, 132]. Zu den, für eine Anwendung im medizintechnischen Bereich (engl. medical grade), zugelassenen Polymeren zählen bspw. aromatische polyester- und polyetherbasierte TPU's sowie auch die aliphatischen und aromatischen polycarbonatbasierte TPU's. In Tab. 8 ist eine Übersicht zu relevanten Sondenisolationsmaterialien auf Polyurethanbasis und deren Zusammensetzung dargestellt.

Tab. 8: Übersicht zu relevanten TPU's führender Hersteller für eine Anwendung als Sondenisolation.

Isolationsmaterial	Klassifikation	Hart-Segment	Weich-Segment	Hersteller	Quellen
Pellethane® 80A	TPEU	MDI/BDO	PTMO	Lubrizol Corporation	[26]
Pellethane® 55D	TPEU	MDI/BDO	PTMO	Lubrizol Corporation	[26, 133]
Elast-Eon™ 2A (Optim™)	TSPU	MDI/BDO	PDMS/PHMO (80:20)	AorTech Biomaterials	[128, 130, 133–135]
PurSil® 35	TSPU	MDI/BDO	PDMS/PTMO	DSM Biomedical	[134–136]
Elasthane™ 80A	TPEU	MDI/BDO	PTMO	DSM Biomedical	[135]
Elasthane™ 55D	TPEU	MDI/BDO	PTMO	DSM Biomedical	[135]
Bionate® 55D	TPCU	MDI/BDO	PHEC	DSM Biomedical	[137, 138]

FP = Fluorpolymer; TPEU = Thermoplastisches Polyether-Polyurethan; TSPU = Thermoplastisches Silikon-Polyether-Polyurethan; TPCU = Thermoplastisches Polycarbonat-Polyurethan; MDI = 4,4-Methylendiphenyldiisocyanat; BDO = 1,4-Butandiol; PTMO = Poly(tetramethylenoxid); PHMO = Poly(hexamethylenoxid); PDMS = Polydimethylsiloxan; PHEC = Poly(1,6-hexyl-1,2-ethyl-carbonat)

Die genannten TPU's sind Blockcopolymerer, aufgebaut aus wechselnden Sequenzen von Hart- und Weichsegmenten. Hartsegmente werden durch die Reaktion kurzketziger Dirole, z.B. Butandiol, mit Diisocyanaten gebildet, während Weichsegmente aus der Reaktion von Diisocyanaten und Polyolen, z.B. einem Polyester-, Polyether- oder Polycarbonat-Diol, hervorgehen [139, 140]. Variationen in der Reaktionsverbindung sind bestimmend für die Materialeigenschaften und ermöglichen eine entsprechende Materialvielfalt [139].

Die aufgeführten Isolationspolymere sind aus einem aromatischen 4,4-Methylendiphenyldiisocyanat-Hartsegment (MDI) in Verbindung mit dem Kettenverlängerer 1,4-Butandiol (BDO) (vgl. Abb. 18) aufgebaut und unterscheiden sich in der Zusammensetzung im Weichsegment.

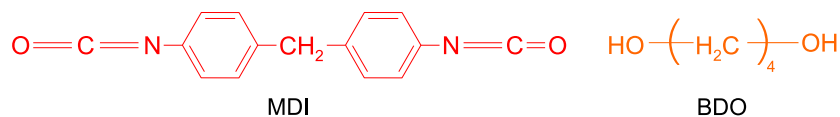


Abb. 18: Chemische Strukturen der Hartsegment-Komponenten 4,4-Methylendiphenyldiisocyanat (MDI) und 1,4-Butandiol (BDO); Darstellung in Anlehnung an [141, 142].

Das polyetherbasierte Polyurethan (PEU) Pellethane® 2363 zeigt bereits in frühen durchgeführten Untersuchungen vielversprechende Ergebnisse [143, 144] und findet neben den Silikonem seit 1977 als erster Polymerwerkstoff in den Shore-Härtegraden 80A und 55D umfassenden Einsatz als Sondenisolationsmaterial [145]. Pellethane® 2363 enthält als Weichsegment Poly(tetramethylenoxid) (PTMO). Die entsprechenden chemischen Strukturen sind in Abb. 19 dargestellt.

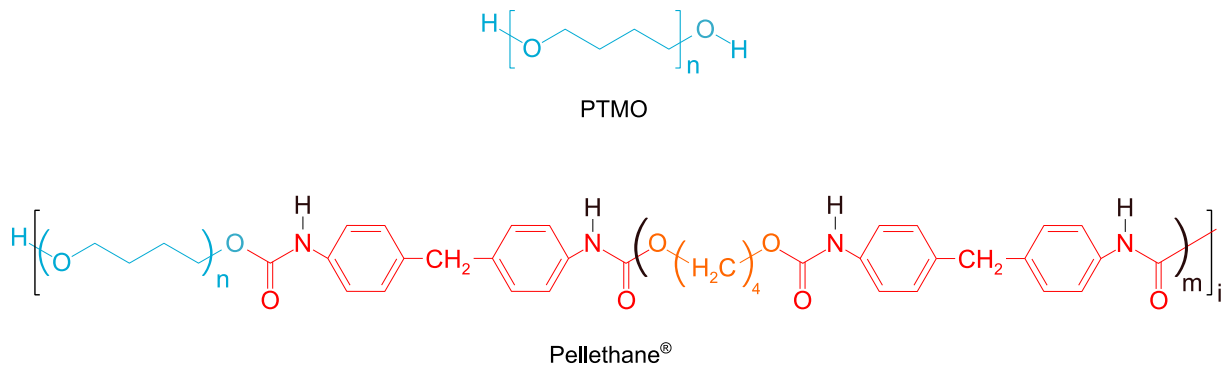


Abb. 19: Chemische Strukturen des Weichsegmentes Poly(tetramethylenoxid) (PTMO) sowie des Isolationspolymers Pellethane®; Darstellung in Anlehnung an [146–148].

Ein prozentual spezifischer Massenanteil des Hartsegmentes führt zu den verschiedenen Härtegraden. Im Verlauf des Einsatzes von PEU's als Isolationsmaterialien zeigen sich jedoch deutliche Schwächen im Bereich der Dauerfestigkeit aufgrund einer verringerten Biostabilität und Anfälligkeit für Biodegradation [145, 149, 150], was zu teilweise hohen Versagensraten von Sonden mit PEU-Isolation führt [125, 145, 151]. Als verantwortliche Mechanismen für das Versagen von Isolationen aus Polyurethanen werden die umgebungsbedingte Spannungsrissbildung (ESC), die Metallionen Oxidation (MIO) und Hydrolyse des Polyether-Weichsegmentes identifiziert [125, 128, 152].

Vor dem Hintergrund der Optimierung von Sondenisolationen erfolgt die Entwicklung hybrider Copolymere aus Silikon und Polyurethan mit verbesserter Stabilität gegenüber hydrolytischer und oxidativer Degradation durch den Einsatz von Polydimethylsiloxan (PDMS) als Weichsegment-Komponente [133]. Elast-Eon™ 2A (E2A) (Aortech Biomaterials, Clayton, Victoria, Australia) stellt den ersten Vertreter der Polyurethan-Copolymere auf Basis von PDMS dar. Erste Ergebnisse zu E2A werden 2005 von Jenney et al. publiziert [153]. Das Isolationsmaterial zeichnet sich durch gute Eigenschaften hinsichtlich Zugfestigkeit, Abriebfestigkeit, Gleitfähigkeit, Flexibilität und Biostabilität sowie Beständigkeit gegen die Degradationsmechanismen ESC und MIO aus. Im Jahr 2006 wird E2A vom Hersteller St. Jude Medical unter dem Namen Optim™ vermarktet [128]. Optim™ kommt als schützende Außenisolation silikonbasierter Sondenkörper mit einer Zusammensetzung von 40% Hartsegmentanteil sowie 48% PDMS und 12% Poly(hexamethylenoxid) (PHMO) als Weichsegment-Komponenten zum Einsatz [130]. Die entsprechenden chemischen Strukturen sind in Abb. 20 dargestellt.

PurSil® 35 stellt einen weiteren Vertreter der Polyurethan-Copolymere auf PDMS-Basis dar und enthält sowohl Polyether- (PTMO) als auch PDMS-Weichsegmente [128]. Verschiedene Studien zeigen gleichwertige oder verbesserte Eigenschaften von Elast-Eon™ 2A und PurSil® 35 hinsichtlich der Biostabilität gegenüber PEU's der Härtegrade 80A und 55D [136, 137, 154–156] sowie der Relevanz hydrolytisch bedingter Degradation [146].

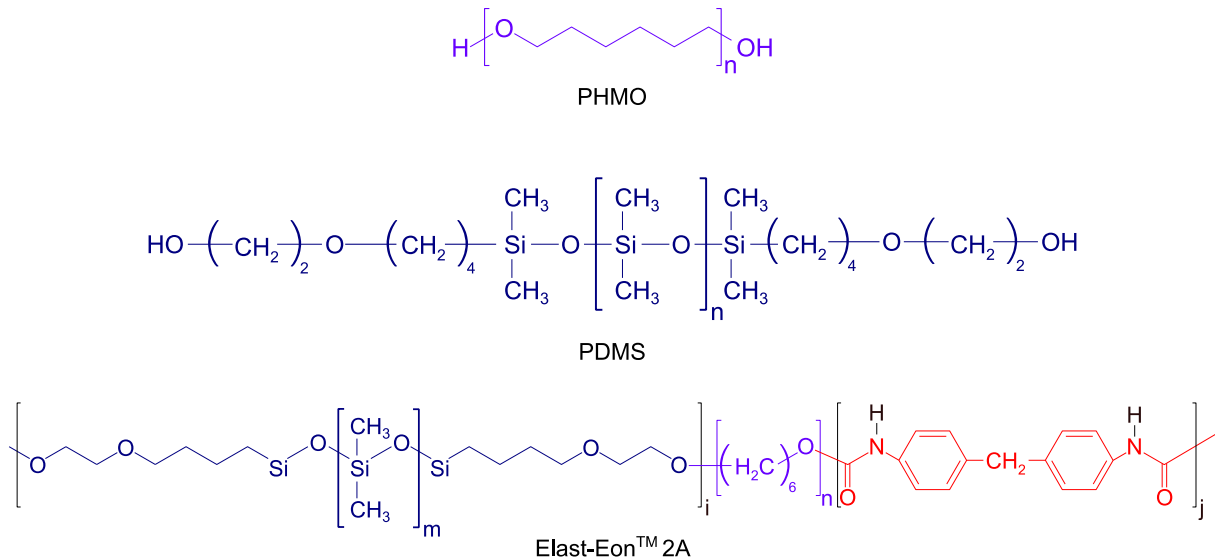


Abb. 20: Chemische Strukturen der Weichsegmente Poly(hexamethylenoxid) (PHMO) und Polydimethylsiloxan (PDMS) sowie des Isolationspolymers Elast-Eon™ 2A; Darstellung in Anlehnung an [146, 154, 157, 158].

Als ein Vertreter der polycarbonatbasierten Polyurethane (PCU) ist Bionate® 55D als Sondenisolationsmaterial zunehmend von Interesse. Das Polymer enthält das aromatische Polycarbonat-Weichsegment Poly(1,6-hexyl-1,2-ethyl-carbonat) (PHEC) und zeigt vielversprechende Eigenschaften im Vergleich bspw. mit Elast-Eon™ 2A und Pellethane® 55D [137, 138, 142]. Die chemischen Strukturen sind in Abb. 21 dargestellt.

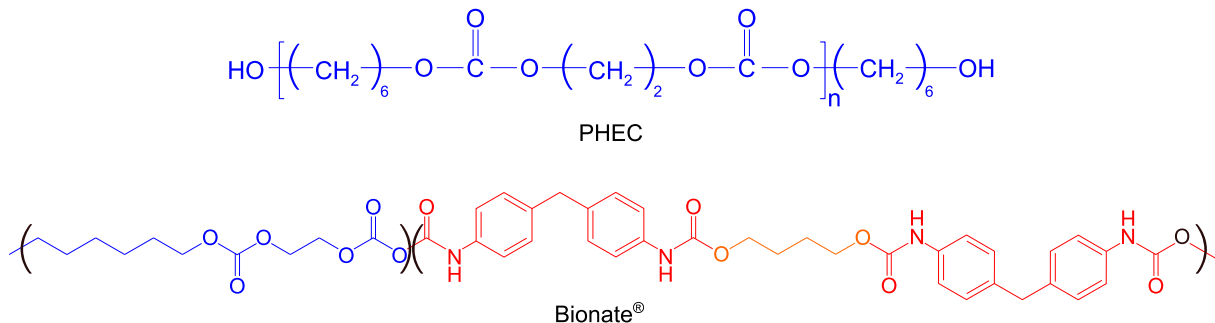


Abb. 21: Chemische Strukturen des Weichsegmentes Poly(1,6-hexyl-1,2-ethyl-carbonat) (PHEC) sowie des Isolationspolymers Bionate®; Darstellung in Anlehnung an [154, 159, 160].

Die Fluorpolymere Poly-Tetrafluorethylen (PTFE) und Ethylen-Tetrafluorethylen (ETFE) dienen aufgrund der hohen Biostabilität und Abriebfestigkeit häufig als Filamentisolationen in Multilumen-Sonden. Als Außenisolationen kommen Silikone und Polyurethane sowie deren Copolymere, zum Einsatz. Durch Kombination der verschiedenen Isolationsmaterialien können die jeweiligen Vorteile zielführend eingesetzt werden. Moderne ICD-Sonden bestehen bspw. aus einem Sondenkörper auf Silikonbasis mit separat isolierten Leitern (Integralisolation) unter Verwendung von ETFE und PTFE und einer Außenisolation aus Polyurethan [130].

Ausgewählte Materialeigenschaften relevanter Isolationspolymere für den Einsatz in Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden sind in Tab. 9 zusammengetragen.

Tab. 9: Materialeigenschaften ausgewählter Isolationsmaterialien mit Relevanz für im Rahmen der Arbeit durchgeführte Untersuchungen; Daten aus [142, 161].

Isolationsmaterial	Pellethane® 2363	Elast-Eon™ 2A	PurSil® 35	Bionate® 55D	
Shore Härte	80A	55DE	90A	80A	56D
Zugfestigkeit [MPa]	39,3	42,7	26	32,2	60,5
Bruchdehnung [%]	560	460	> 450	565	365
Zugspannung [MPa] bei					
50% Dehnung	4,1	11,7	k.a.	4,7	12,2
100% Dehnung	5,9	15,2	8,0	6,2	17,0
300% Dehnung	11,7	29,0	13,0	12,7	48,0
E-Modul (Zug)	23,4	68,9	35	38,3	48,3
Referenzen	[162]	[162]	[163]	[164]	[165]

4.3 Identifikation der physiologischen Beanspruchungssituation von Sonden zur Ableitung relevanter Belastungsparameter

Ein grundlegendes Verständnis für die physiologische Belastungssituation, welcher Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden entlang der Sondenbahn ausgesetzt sind, bildet den Ausgangspunkt für die Entwicklung eines geeigneten *in vitro* Prüfverfahrens zur Analyse der Ermüdungsbeständigkeit der Sondenisolation. Die folgenden Kapitel umfassen Analysen zu relevanten Gefäßgeometrien und Aspekten der biomechanischen und biochemischen Beanspruchung von Sonden unter Auswertung relevanter wissenschaftlicher Veröffentlichungen und durchgeführter anatomischer Untersuchungen. Die Zielstellung besteht in der Ableitung von Anforderungen an ein *in vitro* Ermüdungsprüfverfahren für Sondenisolationen und in der Definition von Lastannahmen, welche die Sondenbeanspruchung *in vivo* widerspiegeln.

4.3.1 Aspekte der physiologischen Sondenbelastung entlang der Implantationspfade

Während das Aggregat konventioneller transvenöser Herzrhythmusimplantate in einer Gewebetasche unterhalb des Schlüsselbeins implantiert wird, durchlaufen die Sonden Teile des herznahen Gefäßsystems, beginnend an einem Venenzugang im Bereich der *vena subclavia* oder auch *vena cephalica* bis zum jeweiligen Zielimplantationsort der bis zu drei Stimulationselektroden innerhalb des Herzens. Die Wahl des Venenzuganges sowie der Sondenbahn erfolgt dabei in Abhängigkeit der individuellen Gefäßsituation des Patienten.

Eine häufig angewendete Implantation des Herzrhythmusystems erfolgt durch Punktion der linken Schlüsselbeinvene (*vena subclavia sinistra*). Nach Zugang in das Venensystem durchlaufen die Sonden die Kopf-Armvene (*vena brachiocephalica*) und gelangen schließlich durch die obere Hohlvene (*vena cava superior*) in die rechte Herzhälfte. Während die Vorhofsonde im rechten Atrium fixiert wird, passiert die Ventrikelsonde die Trikuspidalklappe und wird nahe der Herzspitze im Myokard fixiert (vgl. Abb. 22). Eine Zusammenfassung der Geometrien relevanter Gefäße entlang möglicher Sondenbahnen sind dem Anhang A.4 zu entnehmen [166].

Entlang des beschriebenen Implantationspfades sind Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden variierenden intrakardialen und extravaskulären Belastungen ausgesetzt, welche biomechanische und biochemische Aspekte umfassen.

- Komplexe **biomechanische Beanspruchungen** variieren für verschiedene Sondenbereiche entlang der Sondenbahn und umfassen eine zyklische *in vivo* Deformation durch die physiologische Gefäßdeformation der linken *vena subclavia*, das Heben und Senken des Brustkorbes durch die Atmung sowie die Herzfunktion [167]. Daraus ergibt sich die biomechanische Belastung der Sonde als eine überlagerte Beanspruchung aus dynamischen Biegungen, Dehnungen und Torsionsbelastungen.
- **Biochemische Beanspruchungen** ergeben sich aus der Umströmung der Sonden mit Blut und der daraus folgenden Interaktion der Sondenmaterialien mit Zellen und Gewebe entlang des Implantationspfades. Dabei sind der oxidative Angriff auf Sondenisolationsmaterialien durch Makrophagen sowie Änderungen der Bluttemperatur infolge von Infektionsereignissen relevant [121, 168]. Darüber hinaus können entlang der Sondenbahn Bereiche fibrotischer Verwachsungen der Sonden mit der Gefäßwand überall dort beobachtet werden, wo die Sonden an der Gefäßwand anliegen [169, 170].

Belastungsbereiche von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden entlang der beschriebenen Implantationspfade sind in Abb. 22 veranschaulicht.

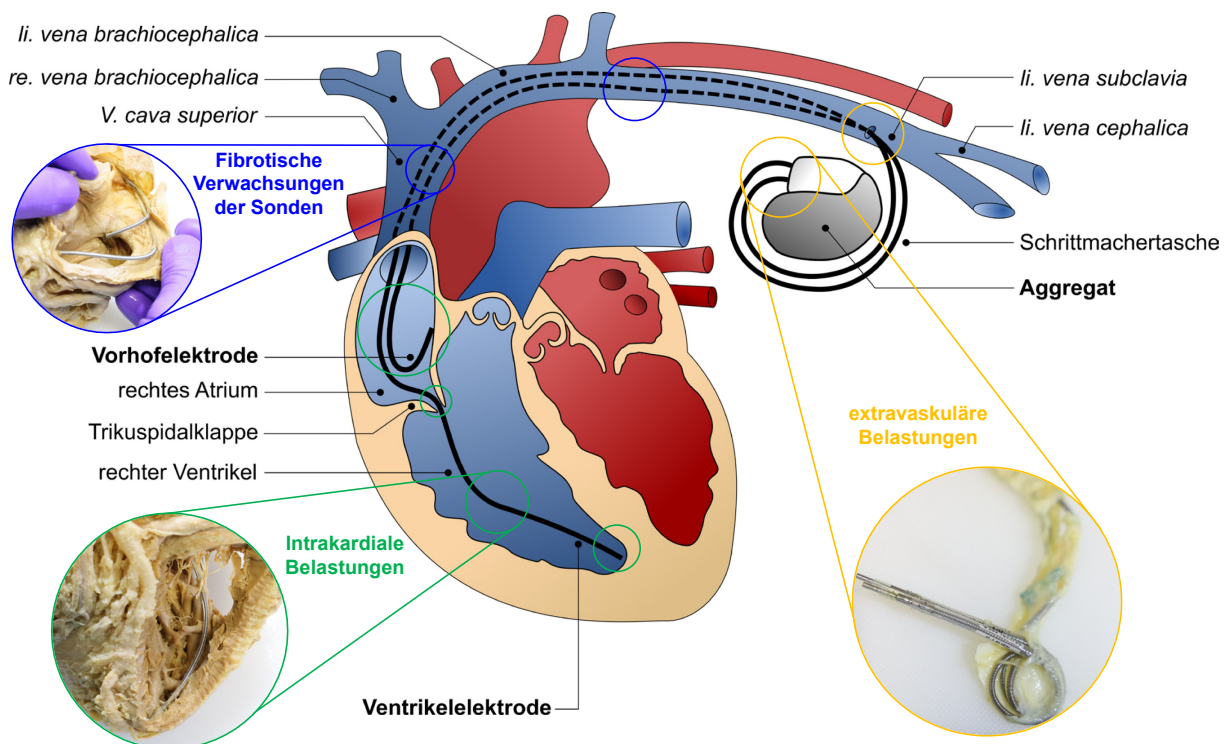


Abb. 22: Lokale Belastungsbereiche entlang der Sondenbahnen der Vorhof- und Ventrikelektrode eines konventionellen transvenösen Herzschrittmachers; Schematische Darstellung intrakardialer und extravaskulärer Belastungsbereiche sowie solchen, in denen Verwachsungen mit der Gefäßwand auftreten können, ergänzt um exemplarische Aufnahmen aus eigenen anatomischen Studien an Körperspender- Herzen.

Es wird in wissenschaftlichen Veröffentlichungen zwischen der intrakardialen *in vivo* Belastungssituation und jener extravaskulären Belastungssituation in unmittelbarer Nähe zum Taschenbereich des aktiven Implantates differenziert. So bringen Krahn et al. das Risiko für Sondenbrüche mit Parametern, wie dem Durchhang der Sonden im Herzen, der Lage des Impulsgebers und der Schlaufe im Bereich der *vena cava superior* sowie dem Austrittswinkel der Sonde aus der Implantattasche in direkten Zusammenhang [171].

Die Identifikation der auf implantierte Sonden wirkenden physiologischen Belastungen ist, vor dem Hintergrund der Abbildung klinisch relevanter Schadbilder, maßgeblich für die Entwicklung eines *in vitro* Prüfverfahrens zur Analyse der Ermüdungsbeständigkeit der Isolation.

4.3.2 Die biomechanische Sondenbeanspruchung als mehrachsige Belastung

Im Rahmen wissenschaftlicher Publikationen wird von Analysen zur physiologisch-biomechanischen Beanspruchung implantierter Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden berichtet. Diese erfolgen mithilfe medizinischer Bildgebungsverfahren zur biplanaren Durchleuchtung und der anschließenden analytischen oder numerischen Berechnung von Krümmungen, Dehnungen und Torsionen der untersuchten Sonden (vgl. Abb. 23) [172–174].

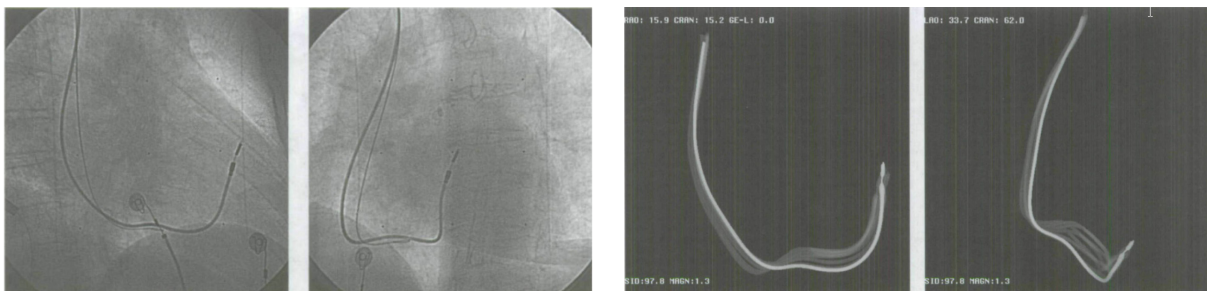


Abb. 23: Bestimmung der dreidimensionalen *in vivo* Sondenposition durch biplanare Cinefluoroskopie (links) und Rekonstruktion der Sondenbewegung (rechts) durch die Autoren Liu et al. [173].

Die Autoren Hoffmann et al. beschreiben 1997 die Möglichkeit zur Bestimmung der sich dynamisch ändernden dreidimensionalen Position von Sonden *in vivo* durch die synchrone Aufnahme von zwei Röntgenbildern aus verschiedenen Blickwinkeln [174]. Hintergrund ist die Fehleranfälligkeit der Krümmungsbestimmungen aus der 1. und 2. Ableitung des Ortes während der dynamischen Herzbewegung und den sich daraus ergebenden hohen Anforderungen an die Genauigkeit bei der Bestimmung der 3D Ortskoordinaten. Alternativ erfolgt zur Erzielung der zeitlichen Synchronie ein retrospektiver Abgleich mit dem EKG-Signal oder anatomischen Herzmakern [175].

Die **intrakardiale Belastung** der, in der Position dort weniger stark eingeschränkten, Sonde wird maßgeblich durch die Bewegung des Herzens bestimmt [167]. Es wurden nur wenige Studien veröffentlicht, die belastbare Daten zur intrakardialen Biegung von Sonden liefern [172, 173, 176, 177]. Einige Literaturdaten sind durch Ergebnisse aus Studien im Hundemodell

sowie Schweinemodell limitiert [178, 179]. Die in Humanstudien erzielten Ergebnisse variieren aufgrund der Komplexität der Methoden zur Bestimmung von *in vivo* Belastungen implantierter Sonden.

Hsiung et al. beschreiben stark beanspruchte Bereiche der Sonden im rechten Vorhof, am Trikuspidalring und im rechten Ventrikel [180]. Harrigan et al. spezifizieren Bereiche großer Krümmungen der Vorhofelektrode von 0 bis 6 cm von der proximalen Elektrode ausgehend im Bereich der J-Schleife. Als Bereiche großer Krümmungen der Ventrikelektrode werden solche entsprechend der Trikuspidalklappenbewegung sowie in der anterior-posterior Richtung benannt [176]. Während die Autoren Baxter et al. auf die hohe interindividuelle Streuung innerhalb der untersuchten Patientenkohorte ($n = 8$) von 25% hinweisen, wird durch Hoffmann et al. die fehlende Synchronisation der Datenaufnahme und Kalibrierung der Parameter für die Bildgebungsgeometrie kritisiert [174, 178].

Liu et al. beschreiben ähnlich hohe intrakardiale Krümmungen von $1,4 \text{ cm}^{-1}$, ermittelt an einem Patientendatensatz für eine Sonde mit Positionierung im rechten ventrikulären Ausflusstrakt [173]. Baxter et al. beschreiben intrakardiale Krümmungen von $0,5 \text{ cm}^{-1}$ bis maximal $0,78 \text{ cm}^{-1}$ für eine Kohorte von $n = 20$ untersuchten Patienten [175].

Die Autoren Szili-Torok et al. zeigen, dass Sondenkrümmungen mit hoher Genauigkeit berechnet werden können und identifizieren den rechten Vorhof als Bereich größter Krümmungen ($0,42 \text{ cm}^{-1}$) während des Herzzyklus (vgl. Abb. 24) [172]. Dabei wurde sowohl die nachträgliche Synchronisierung der Daten durch ein EKG-Signal als auch eine Korrektur der Bildgebungsgeometrie mittels Kalibration berücksichtigt. Aufgrund der Plausibilität der Daten und der größten statistischen Relevanz im Vergleich mit thematisch relevanten Veröffentlichungen stellen die Ergebnisse eine wichtige Grundlage für die Entwicklung eines *in vitro* Prüfverfahrens dar.

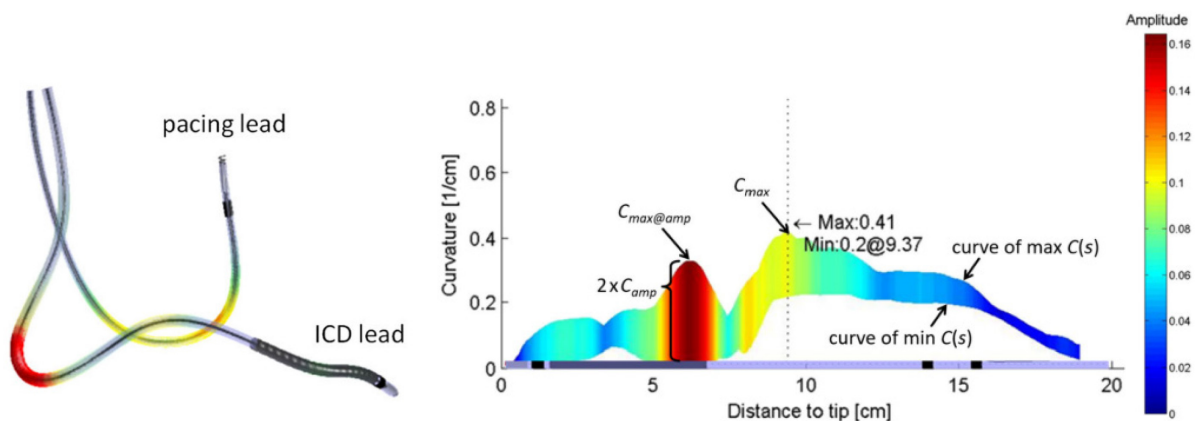


Abb. 24: Unveränderte Darstellungen der Autoren Szili-Torok et al. zur Veranschaulichung von Berechnungen zu Krümmungsamplituden aus der dreidimensionalen Rekonstruktion der ICD-Sondenmittellinie [172].

Die **extravaskuläre Sondenbelastung** nahe des aktiven Implantates wird überwiegend durch die Armbewegung beeinflusst, wodurch Sondenbereiche großer Krümmungen nahe des Schlüsselbeins auftreten [177, 181–183]. Dabei sind der Durchmesser und die Elastizität des Sondenkörpers maßgebliche Parameter mit Einfluss auf die Sondenkrümmung, was im Rahmen durchgeführten Studien für die Sondentypen Fidelis und Quattro (Medtronic plc, Dublin, Irland) mit Krümmungen von $2,6 \text{ cm}^{-1}$ bzw. $1,4 \text{ cm}^{-1}$ gezeigt wurde (vgl. Tab. 10) [177]. Zudem können Implantationstechniken, wie bspw. die Punktion der *vena subclavia* und Patientenfaktoren die Gefahr für Quetschungsfrakturen der Sonde o.ä. erhöhen [184].

Als Ergebnis der Literaturrecherche wird die *in vivo* Belastungssituation von Sonden im Wesentlichen als eine zyklisch alternierende unidirektionale Biegebelastung identifiziert [167, 172, 174, 175, 177–180, 185]. Eine Zusammenfassung der im Rahmen von Literaturrecherchen ermittelten Ergebnisse wird mit Tab. 10 gegeben. Zudem schlussfolgern Zhou et al. eine Dehnung von Sonden [179]. Darüber hinaus wird von Torsion der Sonden als Ergebnis einer Biegung außerhalb der Ebene berichtet [173, 178].

Tab. 10: Zusammenfassung anhand relevanter wissenschaftlicher Veröffentlichungen identifizierter Biegebeanspruchungen; Überführung identifizierter Krümmungen in einen entsprechenden Radius.

Wissenschaftliche Veröffentlichung	Biomechanische Beanspruchung				Referenz
	Krümmung [mm^{-1}]		Biegeradius [mm]		
	Worst Case	durchschnittlich	Worst Case	durchschnittlich	
<i>Harrigan</i> (1996)	0,25 ± 0,05 0,20 ± 0,06	k.A.	4,1 ± 0,9 5,6 ± 0,3	k.A.	[176]
<i>Baxter</i> (2003)	0,078	0,048 - 0,027	12,8	21 - 37	[175]
<i>Baxter</i> (2010)	0,26 ± 0,13 0,14 ± 0,08	k.A.	3,9 ± 0,8 7,2 ± 0,1	k.A.	[177]
<i>Liu</i> (2011)	0,14	k.A.	7,1	29	[173]
<i>Zhou</i> (2017)	0,20	0,03 - 0,04	5,0 ± 0,5	25 - 33	[179]
<i>Szili-Torok</i> (2021)	0,053	0,042	18,8	23,8	[172]
Minimum	0,053 mm^{-1}		18,8 mm		
Maximum	0,260 mm^{-1}		3,9 mm		

Es lässt sich zusammenfassen, dass die höchsten Sondenkrümmungen im extravaskulären Bereich nahe des aktiven Implantates auftreten [177]. Da die Differenzierung von intrakardialem und extravaskulärem Belastungsbereich für die Entwicklung einer *in vitro* Prüftechnologie nur eine untergeordnete Rolle spielt, werden für die Definition der biomechanischen *in vitro* Beanspruchungen ein minimaler Biegeradius im Bereich von 3,9 mm bis 7,2 mm sowie ein maximaler Biegeradius im Bereich von 21 mm bis 37 mm angestrebt.

Darüber hinaus werden, vor dem Hintergrund einer angestrebten Worst Case Beanspruchung der Sondenisolation zur vergleichenden Analyse der Ermüdungsbeständigkeit, die Umsetzung einer *in vitro* Dehnung von 20% in Anlehnung an normative Vorgaben sowie eine Torsion bis zu 30° angestrebt [186].

4.3.3 Anatomische Untersuchungen an Sonden aus humanen Spenderherzen – Klinisch relevante biomechanische Belastungen und Versagensfälle

Ergänzend zur Auswertung wissenschaftlicher Veröffentlichungen zur Identifikation physiologisch-biomechanischer Beanspruchungen von Sonden entlang der Sondenbahn können Analysen von anatomischen Strukturen mit entsprechenden Implantaten wertvolle Erkenntnisse zur *in vivo* Belastungssituation von Sonden liefern. Vor diesem Hintergrund erfolgen anatomische Untersuchungen an 33 humanen Körperspender-Herzen, welche durch das Institut für Anatomie der Universitätsmedizin Rostock zur Verfügung gestellt werden. Die Fixierung der Spenderherzen erfolgt durch Lagerung in Formaldehyd-Lösung. Die untersuchten Spenderherzen entstammen Patienten, die zu Lebzeiten Träger eines Herzrhythmusimplantates waren und denen in diesem Zusammenhang bis zu drei Herzschrittmacher- bzw. Defibrillatorsonden implantiert wurden. Im Rahmen der durchgeführten Analysen wurden 21 Spenderherzen, soweit möglich, den folgenden Untersuchungsschritten unterzogen:

- Fotodokumentation des Herzens mit Sondenlage und -fixierung
- Vermessung von Biegeradien implantierter Vorhof- und Ventrikel Elektroden
- Entnahme ausgewählter Sondenbereiche für die Schadbildanalyse

Abb. 25 zeigt exemplarisch untersuchte humane Körperspender-Herzen jeweils mit Vorhof- und Ventrikel Elektrode.

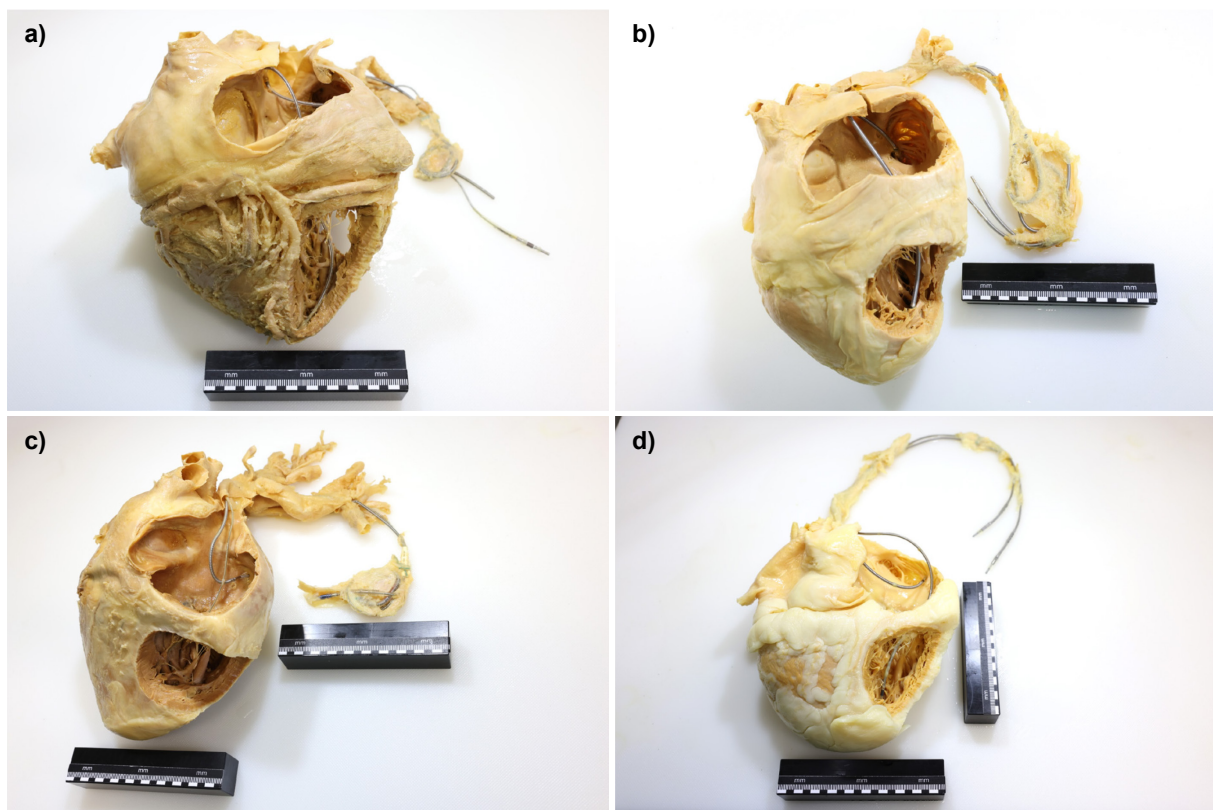


Abb. 25: Fotodokumentation der humanen Spenderherzen Nr. 20 (a), Nr. 9 (b), Nr. 11 (c) und Nr. 18 (d) mit jeweils zwei implantierten Sonden (Vorhof- und Ventrikel Elektrode).

Die fotografische Dokumentation erfolgt unter Anwendung einer Spiegelreflexkamera Eos 70D (Canon, Tokio, Japan) und einem Makroobjektiv 90 mm F/2.8 (Tamron, Saitama, Japan).

Es lassen sich sowohl intrakardiale, wie auch extravaskuläre Belastungsbereiche analysieren. Dabei unterscheiden sich die Sonden deutlich in der Lage, dem Auftreten und der Ausprägung der maximalen Krümmung sowie dem Grad der Einkapselung in umliegendes Gewebe. Für die Untersuchungen wird der Fokus auf die Analyse biomechanischer Biegebelastungen intrakardialer und extravaskulärer Sondenbereiche gelegt.

In Abb. 26 ist die Ermittlung geometrischer Biegeradien im intrakardialen sowie extravaskulären Implantationsbereich der Sonden veranschaulicht. Es wurde eine Vermessung der Sondenbiegungen ohne Einflussnahme des Vermessers auf die Herzverformung angestrebt.

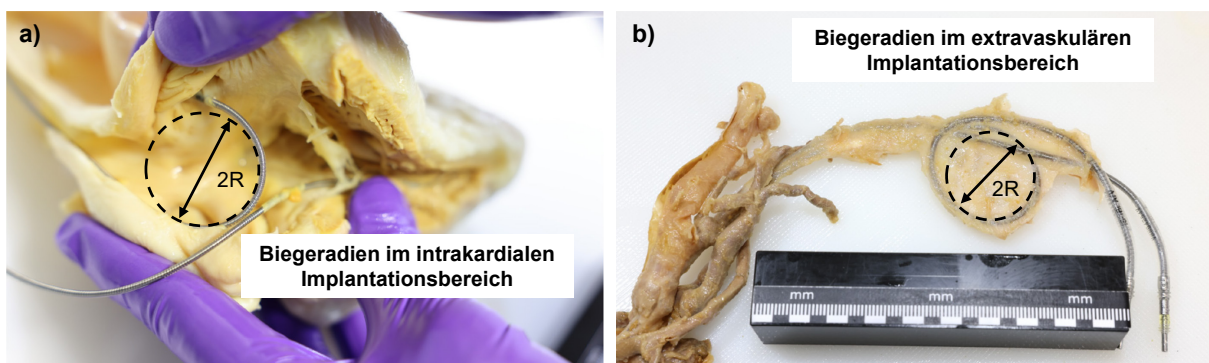


Abb. 26: Darstellung beispielhafter Messbereiche zur Identifikation von Biegeradien der Sonden im intrakardialen (a) und extravaskulären (b) Implantationsbereich.

Eine Zusammenstellung ermittelter intrakardialer und extravaskulärer Biegeradien von 21 untersuchten Körperspender-Herzen erfolgt in Tab. 11. Weitere 12 Körperspender-Herzen fanden aufgrund fehlender Sonden keine Berücksichtigung. Bei der Vermessung erfolgt eine Differenzierung zwischen Vorhof- und Ventrikelelektrode. Krümmungen der Ventrikelelektrode können sowohl im Vorhof als auch im Ventrikel auftreten. Nähere Informationen zu den implantierten Sonden sowie relevanten Patientendaten sind dem Anhang A.5 zu entnehmen.

Eine Auswertung der Mittelwerte zeigt durchschnittliche Biegeradien der Sonden von $10,4 \text{ mm} \pm 2,9 \text{ mm}$ für den extravaskulären Implantationsbereich, wobei minimale Biegeradien von $6,5 \text{ mm}$ gemessen werden können. Für den intrakardialen Implantationsbereich wird zwischen durchschnittlichen Biegeradien der Vorhofelektrode von $18,3 \text{ mm} \pm 5,3 \text{ mm}$ sowie der Ventrikelelektrode von $20,2 \text{ mm} \pm 6,1 \text{ mm}$ differenziert. Es ist zu beachten, dass die anatomischen Untersuchungen nur eine Momentaufnahme der Sondenbiegungen darstellen und daher nur eine begrenzte Aussagekraft bzgl. der dynamischen *in vivo* Sondenbelastung besitzen. Die Ergebnisse der anatomischen Untersuchungen entsprechen denen der Literaturrecherche insoweit, dass maximale Sondenkrümmungen im extravaskulären Bereich auftreten und Biegungen der Vorhofsonden durchschnittlich solche der Ventrikelsonden übersteigen.

Tab. 11: Ergebnisse zu statischen Biegeradien von Sonden im intrakardialen sowie extravaskulären Implantationsbereich humaner Spenderherzen ($n = 21$); Nummerierung entsprechend Anhang A.5.

Spenderherz-Nr.	Sonden	Intrakardialer Biegeradius [mm]		Extravaskulärer Biegeradius [mm]	Probenentnahme für die Schadbildanalyse
		RA	RV		
1	RA/ RV	17,5	k.A.	6,5 - 10	nein
2	RA/ RV	k.A.	17,5	k.A.	nein
5	RV	k.A.	17	k.A.	nein
7	RA/ RV	23	20	k.A.	nein
8	RA/ RV	17,5	10	k.A.	nein
9	RA/ RV	17	19	6,5 – 11,5	RA/RV
11	RA/ RV	12,5	k.A.	10 - 15	nein
13	RA/ RV	8,5	12,5	k.A.	nein
14	RA/ RV	19	13,5	k.A.	RA/RV
16	RV	k.A.	25	7,5 – 12,5	nein
17	RA/ RV	k.A.	22,5	k.A.	nein
18	RA/ RV	25	22,5	k.A.	RA/RV
19	k.a.	k.A.	k.A.	15 – 17,5	nein
20	RA/ RV	18,5	19,5	9,5 – 12,5	RA/RV
22	RV	k.a.	29	8,5	RV
23	RA	13	k.A.	k.A.	nein
26	RV	k.A.	30	8,5 – 10,5	nein
28	RA/ RV	21,5	28,5	k.A.	RA
30	RV	k.A.	16,5	9,5	nein
31	RA/ RV	26,5	k.A.	9	nein
32	k.a.	k.A.	k.A.	8	nein
Mittelwert \pm SD		18,3 \pm 5,3	20,2 \pm 6,1	10,4 \pm 2,9	
Minimum		8,5	10	6,5	
Maximum		26,5	30	17,5	

RA = rechtes Atrium, RV = rechter Ventrikel

Darüber hinaus wurden von Biegebelastung betroffene Segmente ausgewählter Vorhof- und Ventrikel Elektroden ($n = 10$) (vgl. Tab. 11) entnommen und die Außenisolationen hinsichtlich *in vivo* auftretender Schadbilder mikroskopisch analysiert. Für die Entnahme von Sondensegmenten wurden 6 der 33 untersuchten humanen Spenderherzen ausgewählt.

In Abb. 27 sind die, den ausgewählten Körperspender-Herzen entnommenen Bereiche der Vorhof- bzw. Ventrikel Elektroden dargestellt.

Im Anschluss an den Waschprozess erfolgt zunächst die Längenvermessung und Fotodokumentation der entnommenen Sondensegmente (vgl. Anhang A.6). Anschließend werden, in Vorbereitung auf die oberflächenmorphologischen Untersuchungen der jeweiligen Außenisolation, alle Leiterkomponenten sowie innenliegende Isolationsschichten aus den zu untersuchenden Sondensegmenten entfernt. Die lichtmikroskopische Untersuchung der Außenisolationen erfolgt mithilfe des Stereomikroskopes Axioscope 7 (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Deutschland) mit der Kamera AxioCam 105 color (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Deutschland), während die rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen unter Anwendung eines Quattro S (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) durchgeführt werden.

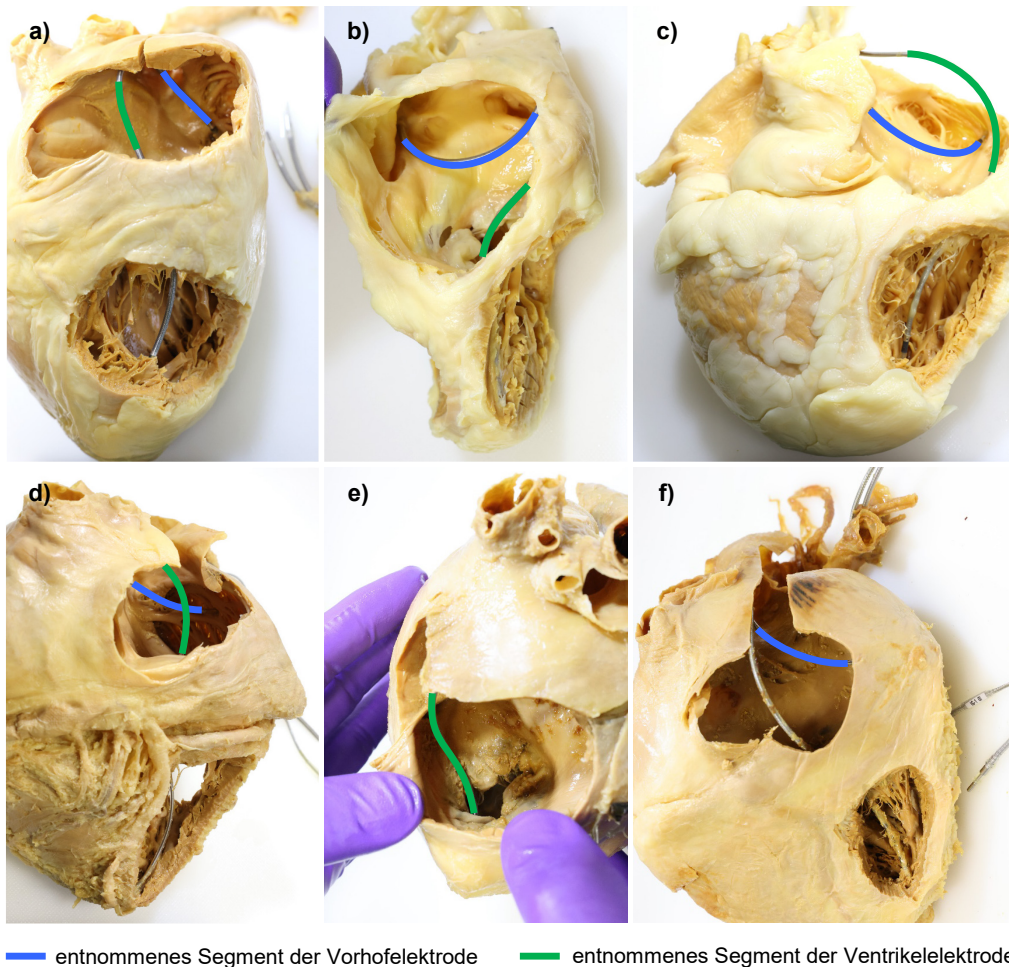


Abb. 27: Farbliche Kennzeichnung selektierter Sondensegmente für die Probenentnahme aus sechs humanen Spenderherzen; es werden Sondensegmente aus Spenderherz-Nr. 9 (a), Spenderherz-Nr. 14 (b), Spenderherz-Nr. 18 (c), Spenderherz-Nr. 20 (d), Spenderherz-Nr. 22 (e) und Spenderherz-Nr. 28 (f) entnommen, welche nicht mit Gewebe bewachsen sind und nach Möglichkeit einer dynamisch-biomechanischen sowie biochemischen Beanspruchung ausgesetzt waren.

Der Fokus liegt auf der oberflächenmorphologischen Analyse der Außenisolationen hinsichtlich klinisch relevanter Schadbilder, welche sich infolge der physiologischen *in vivo* Beanspruchung der Sonden über die Verweildauer der implantierten Sonden im Herzen der Patienten herausgebildet haben.

Beispielhafte Ergebnisse zur morphologischen Schadbildanalyse der Isolationsoberfläche einer Sonde mit Silikon-Außenisolation (RV-Sonde Spenderherz-Nr. 9) sowie Polyurethan-Außenisolation (RV-Sonde Spenderherz-Nr. 18) sind in Abb. 28 dargestellt. Es zeigen sich deutliche Risse in der Isolationsoberfläche der Sonde mit Polyurethan-Außenisolation entsprechen Beschreibungen in der Literatur [26, 133], welche auf Degradationsprozesse zurückzuführen sind. Die Außenisolation der Silikon-Sonde zeigt hingegen eine gleichmäßige Oberfläche mit leichten Ablagerungen. Die vollständigen lichtmikroskopischen Aufnahmen der morphologischen Analyse sind dem Anhang A.7 zu entnehmen. Die Ergebnisse werden im Rahmen der Ausführungen zur Bewertung des entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes vor dem Hintergrund erzielter Schadbilder mit klinischer Relevanz herangezogen.

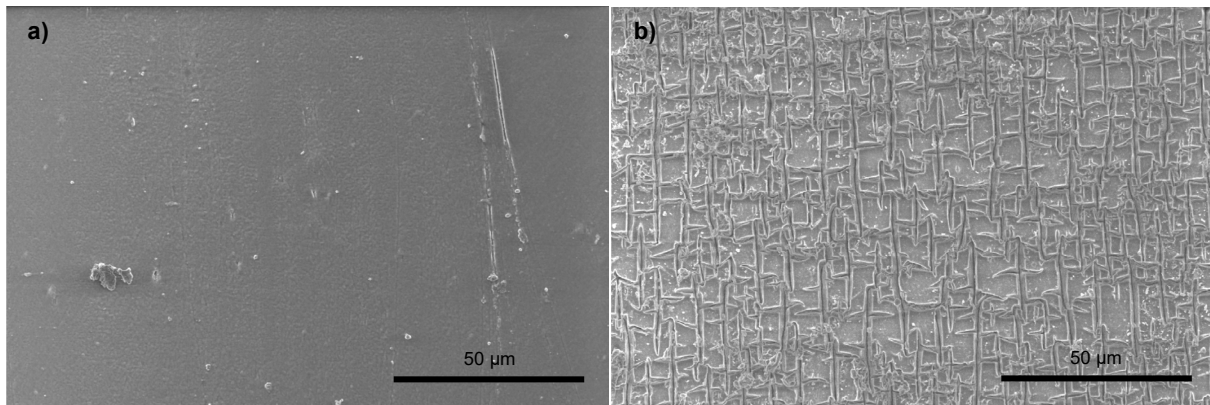


Abb. 28: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Isolationsoberfläche einer Sonde mit Silikon- (a) bzw. Polyurethan- (b) Außenisolation zur Darstellung von *in vivo* auftretenden Schadbildern.

4.4 Limitationen von Sonden – Ermüdungserscheinungen und Versagen von Sondenisolationen

Aus dem Jahresbericht 2020 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillator-Registers geht hervor, dass 10% aller durchgeführten Eingriffe im Bereich der Herzschrittmacher und 20% derer im Bereich der ICD's auf Revisionen und Systemwechsel zurückzuführen sind. Dabei sind die Mehrheit der Revisionseingriffe mit 55% im Bereich der Herzschrittmacher und 47,7% im Bereich der ICD's in Sondenproblemen begründet (vgl. Abb. 29). [24, 25]

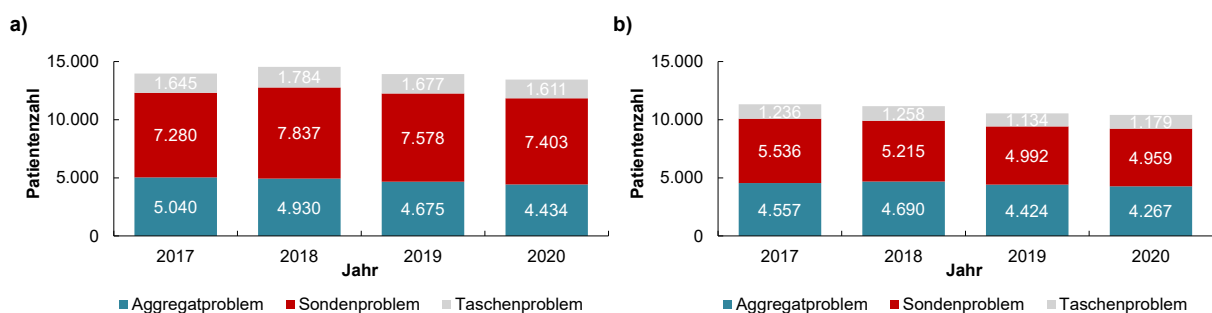


Abb. 29: Indikation zum Revisionseingriff im Bereich der Herzschrittmacher (a) und implantierbaren Kardi-overter-Defibrillatoren (b); erstellt nach Daten aus [22–25].

Als wesentliche Revisionsindikationen bei Sondenproblemen sind Dislokation, Stimulationsverlust und Reizschwellenanstieg, Infektion sowie Sondenbruch und Isolationsdefekte zu nennen [24, 25]. Im Rahmen von single- und multizentrischen Registerstudien wurden umfangreiche Untersuchungen zur Inzidenz des Versagens von Defibrillationssonden durchgeführt [187, 188]. Die Autoren Swerdlow und Ellenbogen identifizieren den Sondenbruch und Isolationsdefekte als primäre Mechanismen für das strukturelle Versagen von Defibrillatorsonden [189].

Ermüdungserscheinungen und das Versagen von Sondenisolationen sind dabei auf werkstoff-spezifische mechanische und chemische Degradationsprozesse zurückzuführen, welche in entsprechender Literatur umfassend beschrieben sind [26, 124, 127, 131, 133, 135, 138, 143, 150, 184, 190–198]. Eine übersichtliche Zusammenfassung zu, in diesem Zusammenhang relevanten, werkstoffspezifischen Degradationsprozessen ist in Abb. 30 dargestellt.

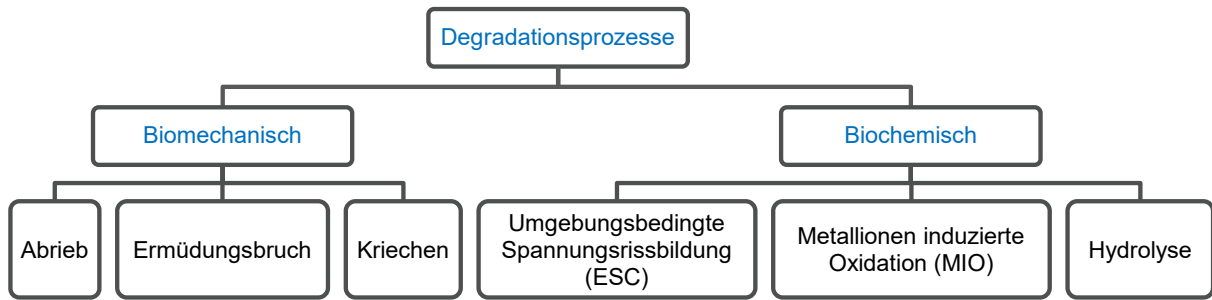


Abb. 30: Mechanismen der Polymerdegradation von Isolationsmaterialien für Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden; biomechanische und biochemische Degradation von Silikonen und Polyurethanen.

4.4.1 Biomechanisches Versagen von Sondenisolationen auf Silikonbasis

Isolationsmaterialien auf Silikonbasis zeigen eine gesteigerte Anfälligkeit für mechanische Degradationsprozesse. Diese umfassen Abrieberscheinungen, Ermüdungsbrüche durch kontaktbedingte Abnutzung zwischen zwei Sonden sowie zwischen Sonde und Aggregat und Kriechprozesse bzw. Kaltfluss durch zyklische Kompression [34, 50, 121].

Die Anfälligkeit silikonbasierter Isolationen für Abrieb an Bereichen intensiver biomechanischer Belastung ist auf die schwächere Molekularstruktur des Werkstoffes zurückzuführen und kann von außen nach innen sowie von innen nach außen auftreten [134, 199–203]. Eine Einteilung kann nach Kontur und Tiefe des Abriebs in mild, moderat und schwer erfolgen [121]. Die Anfälligkeit für Kaltfluss bzw. Kriechen weg von Isolationsbereichen, welche einer höheren Druckbelastung ausgesetzt sind, begründet sich hingegen in der Zusammensetzung von Silikonelastomeren [50]. Solche fortschreitenden Fließprozesse sind als verdünnte oder abgeschliffene Vertiefungen in der Isolationsschicht zu erkennen. Während Abrieb mit einem Volumenverlust des Isolationsmaterials einhergeht, kommt es beim Kriechen zu einer Umverteilung des Materials, was für ein Isolationsversagen von geringerer klinischer Relevanz ist [121]. Zur Verminderung der Konsequenzen auftretender Degradationsprozesse weisen Sondenisolationen auf Silikonbasis erhöhte Wandstärken auf. Ermüdungsbrüche sind für weichere Werkstoffe, wie Silikone, im Zusammenhang mit der Degradation von Sondenisolationen ebenfalls weniger relevant [121]. Abb. 31 zeigt beispielhafte Schadbilder für silikonbasierte Isolationen.

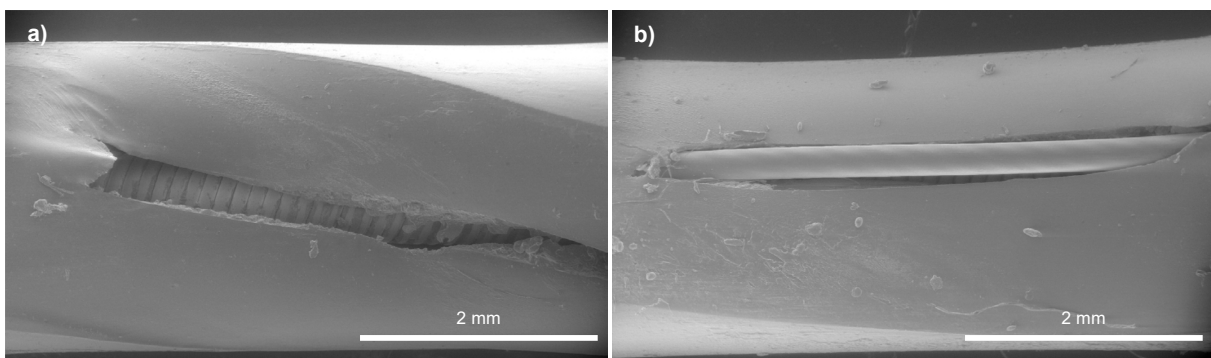


Abb. 31: Isolationsversagen von Schrittmachersonden mit Silikonisolation; eigene Darstellungen zur vollständigen Schädigung der Silikon-Außenisolation und Freilegung der Innenleiter durch Abriebprozesse.

4.4.2 Biochemisch bedingte Degradation von Sondenisolationen auf Polyurethanbasis

Nach Einführung polyurethanbasierter Sondenisolationen wurde bereits frühzeitig über Funktionsverluste und Versagensfälle von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden berichtet, welche auf Integritätsstörungen des PUR-Isolationsschlauches der Außenisolationen zurückzuführen sind [126, 132, 149]. Die Anfälligkeit von Polyurethanen für den biologischen Abbau ist auf die chemische Degradation der Weichsegmentkomponenten des Polymers zurückzuführen. Dabei hat ein höherer Anteil an Weichsegmenten im Allgemeinen verstärkte chemische Degradationsprozesse zur Folge [204, 205].

Als wesentliche chemische Degradationsmechanismen sind die Metallionen Oxidation (MIO), die umgebungsbedingte Spannungsrissbildung (engl. environmental stress cracking, ESC) sowie die Hydrolyse zu nennen [125, 152].

Die **umgebungsbedingte Spannungsrissbildung** manifestiert sich durch Risse auf der Isolationsoberfläche (vgl. Abb. 32). Polyurethanisolationen sind *in vivo* wiederholt mechanischen Belastungen und daraus resultierenden Spannungen innerhalb des Materials in Gegenwart von oberflächenaktiven Substanzen, bereitgestellt durch Makrophagen und α 2-Makroglobulin, ausgesetzt [121, 168]. Infolge dessen kommt es zu einer Umordnung paralleler Molekülketten und zur Schwächung von Interkettenbindungen, was schließlich zur Unterbrechung von Polymermolekülanordnungen und Zwischenkettenbindungen führt [50, 121]. So zeigt im Besonderen das Isolationsmaterial Pellethane® 80A eine hohe Anfälligkeit für ESC [197, 198]. Im Herstellungsprozess entstandene Mikrorisse weiten sich nach erfolgter Implantation infolge der *in vivo* Belastungssituation zu tiefen Rissen aus und führen im weiteren Verlauf zur strukturellen Schädigung der Sonde bis hin zum Isolationsbruch [34].

Die **Metallionen Oxidation** ist eine chemische Reaktion der Sondenisolation, für deren Entwicklung keine mechanische Beanspruchung erforderlich ist. Biologische Oxidationsmittel, wie bspw. Peroxid aus den umgebenden Entzündungszellen, führen zur Freisetzung von Metallkationen aus den Kobalt und Nickel enthaltenden Elektrodenleitern. Durch Kontakt der Isolations-schicht mit den Leitern entsteht oxidativer Stress in den Weichsegmenten, welcher am alpha-Kohlenstoff der Etherbindung beginnt [20] und zum Bruch der Polymerketten (engl. chain break) [50, 121] durch fortschreitende Degradation der Isolation von innen heraus führt (vgl. Abb. 32). So zeigt sich bspw. Pellethane® 55D weniger anfällig für MIO gegenüber dem weicheren Pellethane® 80A. Moderne Sonden enthalten daher häufig silikonisierte Innenleiter, welche von einer Außenisolation auf Polyurethanbasis umgeben sind.

Die klinische Relevanz der Degradationsprozesse ESC und MIO wurde für verschiedene Isolationsmaterialien von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden, wie bspw. Pellethane® der Härtegrade 80A und 55D, umfassend analysiert und bewertet [125, 127, 128, 136, 137, 143, 145, 150, 154, 190, 193, 202, 206–208].

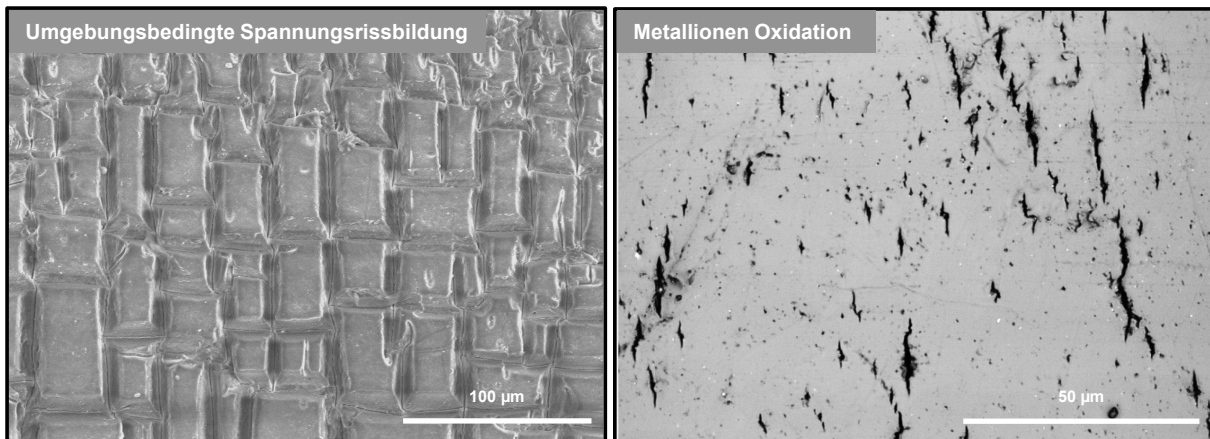


Abb. 32: Veranschaulichung von Isolationsversagen bei Schrittmachersonden mit Polyurethan-Außenisolation; ESC und MIO in der vergleichenden Gegenüberstellung.

Ogleich die **Hydrolyse** von Isolationsmaterialien von eher geringerer klinischer Relevanz ist, sind zahlreiche Untersuchungen zur Biostabilität herkömmlicher und innovativer Isolationsmaterialien vor dem Hintergrund der Hydrolyse durchgeführt und publiziert worden. Die Autoren Mishra et al. erbrachten den Nachweis der sowohl *in vivo* als auch *in vitro* auftretenden Hydrolyse von Isolationsmaterialien [138]. Weitere umfangreiche Untersuchungen zur Hydrolyse von Sondenisolationen erfolgten durch die Autoren Simmons et al. [137], Chaffin et al. [134, 146], Padsalgikar et al. [128, 190], Wilkoff et al. [133] und Cosgriff-Hernandez et al. [135]. Hydrolyseprozesse führen im Laufe der Zeit zur Kettenspaltung und infolgedessen zu einem Molekulargewichtsverlust mit Schwächung der mechanischen Festigkeit des Materials [121].

Für eine künftige Generation von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden ergibt sich ein großer Entwicklungsbedarf hinsichtlich eingesetzter Isolationspolymere vor dem Hintergrund der verbesserten Dauerhaltbarkeit der Implantatkomponente Sonde. Innovative Entwicklungen von Sondenisolationen umfassen bereits Oberflächenmodifikationen im Bereich der Silikone für verringerte Reibwerte im Kontakt mit Blut sowie hybride Beschichtung aus Silikon und Polyurethan. Neben der Entwicklung von Isolationsmaterialien mit optimierten Eigenschaften ergeben sich Entwicklungsanforderungen hinsichtlich geeigneter *in vitro* Untersuchungsmethoden. Diese dienen der Beurteilung des Ermüdungsverhaltens neuentwickelter Isolationsmaterialien unter physiologischen Belastungssituationen zur Abbildung der *in vivo* auftretenden biochemischen und biomechanischen Wirkmechanismen.

5 Implantatspezifische *in vitro* Prüftechnologien und -verfahren zur Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden

5.1 Bedeutung für den Transfer von Implantat-Innovationen in die klinische Applikation

Die Schwachstelle aktueller Generationen konventioneller transvenöser Rhythmusimplantate stellen die Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden dar, wie sich u.a. in der durch Sondenprobleme begründeten Mehrheit der Revisionsoperationen im Bereich der Herzschrittmacher und ICD's zeigt [23, 24]. Dabei gewinnt die implantatspezifische *in vitro* Prüfung, neben der Entwicklung innovativer Herzrhythmusimplantate, an Bedeutung. So kann der Transfer neuer Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden mit innovativen Isolationsmaterialien aus dem Bereich Forschung und Entwicklung in die klinische Anwendung durch implantatspezifische Prüfverfahren beschleunigt werden. Für die Entwicklung einer *in vitro* Prüftechnologie, welche die Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen zur Zielstellung hat, werden die folgenden Aspekte fokussiert.

- Beschleunigung von Entwicklungsprozessen und Reduktion von Entwicklungskosten durch frühzeitige Identifikation optimaler Designs, Materialien und korrespondierender Fertigungsprozesse.
- Nachweis der Sicherheit und des Nutzens für den Patienten entsprechend der neuen europäischen Medizinprodukteverordnung ((EU) 2017/745).
- Einhaltung der Prinzipien der Vermeidung, Verminderung und Verbesserung von Tierversuchen (Richtlinie 2010/63/EU).
- Vorschlag der neuen Prüfmethode in internationalen Normen-Gremien zur Aufnahme in regulatorische Zulassungsprozesse.

Den Hintergrund stellen verschärfte regulatorische Prozesse mit zunehmend strengeren Gesetzgebungen, wie der im Mai 2021 in Kraft getretenen Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte (engl. Medical Device Regulation, MDR) dar, deren Zielstellung die Gewährleistung der Sicherheit und des hohen Standards von Medizinprodukten ist [209]. Die nationale Umsetzung der MDR erfolgt dabei durch das Medizinprodukte-EU-Anpassungsgesetz (MPEU-AnpG) [210].

Für den Transfer von Implantatinnovationen in die klinische Versorgung ist ein Nachweis über die Konformität der Medizinprodukte mit den gesetzlichen Bestimmungen zu erbringen. Grundlegende Anforderungen entsprechend der MDR umfassen ein akzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis, die Sicherheit bzgl. unvertretbarer Risiken, die Gebrauchstauglichkeit und das Einhalten von Software-Lebenszyklusprozessen der Medizinprodukte.

Die CE-Kennzeichnung stellt die Voraussetzung für das Inverkehrbringen von Medizinprodukten auf dem europäischen Markt dar. Diese wird durch eine unabhängige Prüf- und Zertifizierungsstelle (Benannte Stelle) erteilt, wenn die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen an das Medizinprodukt erfüllt und im Rahmen eines Konformitätsbewertungsverfahrens nach MDR nachgewiesen wurden. Die Zulassung und Überwachung von Medizinprodukten auf dem amerikanischen Markt wird durch die FDA (engl. Food and Drug Administration) geregelt.

Die meisten Medizinproduktehersteller nutzen harmonisierte Normen, um die Konformität der Medizinprodukte mit den grundlegenden Anforderungen an die klinische Leistungsfähigkeit und Annehmbarkeit des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses des Produktes nachzuweisen. So wird durch den Hersteller ein akkreditiertes Qualitätsmanagementsystem nach harmonisierter Norm EN ISO 13485 und MDR etabliert, welches die Produktionsqualität und Nachbeobachtung mit entsprechenden Korrektur- und Vorbeugemaßnahmen gewährleistet [211]. Die Anforderungen an ein Risikomanagement werden ausführlich in der europäischen Norm "Medizinprodukte - Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte" DIN EN ISO 14971 sowie in der MDR, insbesondere im Anhang I, beschrieben [209].

Die Optimierung bestehender und die Entwicklung innovativer Sondenisolationen erfolgt von der Idee bis zur Zulassung entlang einer Prozesskette, welche sich in verschiedene Prozessschritte der präklinischen und klinischen Entwicklung unterteilen lässt (vgl. Abb. 33).

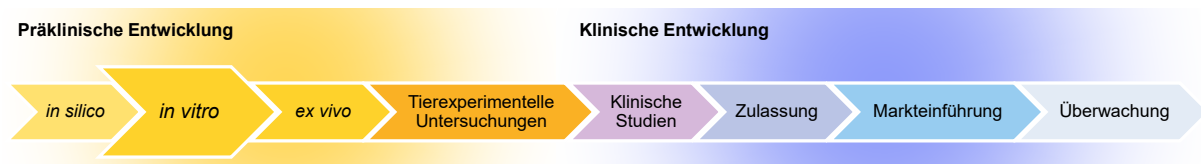


Abb. 33: Veranschaulichung der Prozesskette zur Medizinprodukteentwicklung über die einzelnen Prozessschritte der präklinischen und klinischen Entwicklung.

Im Rahmen der präklinischen Entwicklung wird untersucht, inwiefern die Innovation zielführend ist. Zunächst wird die Idee mithilfe numerischer Berechnungen (*in silico*) und experimenteller Laborversuche (*in vitro*) hinsichtlich der Machbarkeit untersucht. Im Rahmen von Untersuchungen an lebendem, biologischen Material außerhalb des Organismus (*ex vivo*) können erste Wechselwirkungen mit Gewebe und Zellen analysiert werden. Durch tierexperimentelle Untersuchungen im Klein- bzw. Großtiermodell erfolgt darüber hinaus die Bewertung von Biomaterialien sowie von Wachstums- und Alterungsprozessen. Die klinische Entwicklung ist Voraussetzung für die behördliche Medizinproduktezulassung. Im Rahmen klinischer Studien zur Bewertung der Patientensicherheit und Effektivität findet die Implantatinnovation erstmals Anwendung im Menschen. Im Anschluss an die Zulassung erfolgt die Markteinführung und begleitende Überwachung, insbesondere zur Erhebung von Informationen hinsichtlich Nutzen und Wirksamkeit sowie langfristiger Risiken durch das Medizinprodukt.

In vitro Untersuchungen finden zu einem sehr frühen Zeitpunkt innerhalb der vorgestellten Prozesskette statt und können die präklinische Entwicklung somit maßgeblich beeinflussen. Die Untersuchungen umfassen mechanische Materialprüfungen sowie wissenschaftliche Untersuchungen zur Funktionstüchtigkeit von Implantaten im Labormaßstab mithilfe von zumeist hochspezialisierten, experimentellen Prüfverfahren [212]. Die Entwicklung solcher Prüfverfahren erfolgt entsprechend dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik, um sinnvolle Ergebnisse zu erzielen. Diese sollen validiert, nachvollziehbar und wiederholbar sein. Validierte implantatspezifische Prüfverfahren können, bei Berücksichtigung der physiologischen Belastungssituation des Implantates am Zielimplantationsort, aussagekräftige Ergebnisse zu dessen Funktionstüchtigkeit und Ermüdungsbeständigkeit liefern. Geeignete Prüfverfahren stellen somit eine realistische Alternative für tierexperimentelle Studien dar.

Den Hintergrund hierfür bildet das 3R Prinzip mit folgenden Ansätzen als Zielstellung [213]:

- die vollständige Vermeidung von Tierversuchen (engl. Replacement) sowie
- eine Beschränkung der Anzahl von Tieren (engl. Reduction) und
- des Leidens (engl. Refinement) in Versuchen auf ein unerlässliches Maß.

Die Beantragung tierexperimenteller Versuche geht mit einer Prüfung der beschriebenen Ansätze durch die Landesbehörden einher. Als Grundsatz der experimentellen wissenschaftlichen Arbeit stellt das 3R Prinzip eine Bestimmung der Europäischen Richtlinie 2010/63/EU zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere dar und wird durch die Aufnahme in das Tierschutzgesetz (TierSchG) und die Tierschutz-Tierversuchsverordnung (TierSchVersV) im Jahr 2013 in deutsches Recht umgesetzt.

Die Berücksichtigung des 3R Prinzips sowie Optimierungen im Bereich der Sicherheit und Langlebigkeit von Medizinprodukten stellen auch eine treibende Motivation für die vorliegende Arbeit dar, welche die Entwicklung eines Prüfstandes zur Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Isolationen für Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden im Rahmen der präklinischen Implantatentwicklung zur Zielstellung hat. Langfristig wird darüber hinaus die Überführung innovativer *in vitro* Prüftechnologien in harmonisierte Normen angestrebt. So ist bspw. die Norm für transvenöse kardiale Sonden aktuell in der Überarbeitung und wird voraussichtlich als Grundlage für die Zulassung der Medizinprodukte im Sinne der MDR dienen [214].

5.2 Einteilung von Implantat-Prüfverfahren für die Ermüdungsanalyse

Neben der *in vitro* Analyse der Funktionstüchtigkeit von Implantaten durch Funktionsprüfverfahren nimmt die Analyse der Dauerhaltbarkeit von Implantaten und deren Komponenten einen entscheidenden Stellenwert ein. Durch die *in vitro* Lebensdauerprüfung kann bspw. nachgewiesen werden, dass Implantate für strukturelle und rhythmologische Herzerkrankungen über

eine simulierte Lebensdauer von 10 Jahren hinweg zuverlässig arbeiten. Dieser Zeitraum entspricht, bei einer physiologischen zyklischen Belastung von 60 Herzschlägen in der Minute, etwa 400 Millionen Lastzyklen. Mit dem wissenschaftlich-technischen Fortschritt und der Markteinführung innovativer Implantate, wie der iLP-Systeme, steigen auch die Ansprüche an die Dauerhaltbarkeit von Herzrhythmusimplantaten, wodurch zunehmend eine simulierte Implantatlebensdauer von 15 Jahren im Rahmen der Lebensdauerprüfung fokussiert wird.

Bei der *in vitro* Charakterisierung von Implantaten hinsichtlich der Dauerhaltbarkeit kann zwischen den beiden Ansätzen *Fatigue-to-Success* (FtS) und *Fatigue-to-Fracture* (FtF) mit den folgend dargestellten wesentlichen Merkmalen unterschieden werden (vgl. Tab. 12) [215].

Tab. 12: Identifizierte Merkmale des FtS- und FtF-Ansatzes zur Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Implantaten.

Prüfverfahren	Fatigue-to-Success (FtS)	Fatigue-to-Fracture (FtF)
Charakter	Keine zwingende Zerstörung des untersuchten Implantates	Zerstörend für das untersuchte Implantat
Beschleunigung	Zeitliche Beschleunigung (Prüffrequenz) bei darüber hinaus physiologischen Prüfbedingungen	Hyperphysiologische Prüfbedingungen (z.B. biomechanisch, biochemisch) für eine Worst Case Belastungssituation
Ende der Prüfung	Simulierte Lebensdauer einer definierten Anzahl von Lastzyklen	Implantatversagen innerhalb weniger Lastzyklen unter Berücksichtigung klinisch relevanter Schadbilder
Zielstellung	Nachweis der Ermüdungsbeständigkeit eines Implantatdesigns über einen physiologisch relevanten Zeitraum	Identifikation der optimalen Implantatvariante mit den angestrebten Eigenschaften durch vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen Designs oder Materialien

Im Rahmen sogenannter **Fatigue-to-Success** Untersuchungen steht der erfolgreiche Abschluss einer simulierten Anwendung über die angestrebte Implantatlebensdauer ohne Implantatversagen im Fokus der Ermüdungsanalyse. Dabei wird die Untersuchung durch eine Erhöhung der Prüffrequenz derart zeitlich beschleunigt, dass eine Implantatlebensdauer, von bspw. 10 Jahren im kardiovaskulären Anwendungsbereich, innerhalb weniger Monate der *in vitro* Analyse durchlaufen wird. Darüber hinaus werden physiologische Prüfbedingungen zur Abbildung der *in vivo* Belastungssituation angestrebt. Die Zielstellung der *in vitro* Analyse besteht im Nachweis der Dauerhaltbarkeit eines Implantatdesigns unter physiologischen Belastungsbedingungen und über einen physiologisch relevanten Zeitraum [215].

Im Rahmen von **Fatigue-to-Fracture** Untersuchungen werden gezielt biomechanische und/oder biochemische Beanspruchungen derart angepasst, dass sich eine Worst Case Belastungssituation ergibt und somit ein Implantatversagen innerhalb einer deutlich kürzeren Zeitspanne im Vergleich zu einer physiologischen Belastungssituation auftritt [216]. Somit lassen sich vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen Implantatdesigns oder Werkstoffen durchführen und optimale Varianten ermitteln. Dabei ist die klinische Relevanz des provozierten Implantatversagens zu evaluieren, um die Aussagekraft der Ergebnisse zu gewährleisten.

Während die *in vitro* Funktionsprüfung von Herzrhythmusimplantaten häufig durch die Anwendung von Standardverfahren realisiert werden kann, besteht für die *in vitro* Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Herzrhythmusimplantaten aufgrund der Spezifität des zu charakterisierenden Implantates sowie der Komplexität der nachzustellenden *in vivo* Belastungssituation am Zielimplantationsort, ein Bedarf an der Entwicklung hochspezialisierter *in vitro* Prüfverfahren. Dass für die präklinische *in vitro* Ermüdungsprüfung von Herzrhythmusimplantaten derzeit keine definierten Prüfspezifikationen oder Standardverfahren durch die geltenden Richtlinien und Normen gegeben sind, führt bei der Frage nach der Ermüdungsbeständigkeit dieser Implantate häufig unmittelbar zur Durchführung tierexperimenteller Versuche und zeigt wiederholt die Notwendigkeit hochspezialisierter *in vitro* Prüfverfahren.

5.3 Rahmenbedingungen der dynamischen Ermüdungsanalyse von Sonden

5.3.1 Normen und Richtlinien

Entsprechende Richtlinien und Normen können wertvolle Ansätze zur Definition von Anforderungen an eine *in vitro* Prüftechnologie bieten. Relevante Verordnungen, Richtlinien und internationale Standards mit Bezug zu implantierbaren Herzrhythmusimplantaten werden vor dem Hintergrund der Entwicklung implantatspezifischer Prüfverfahren zur Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen identifiziert und ausgewertet (vgl. Tab. 13).

Tab. 13: Zusammenstellung relevanter Verordnungen, Richtlinien und Normen zur Entwicklung von Ermüdungsprüfverfahren für Sonden und Sondenisolationen.

Abkürzung	Titel	Referenz
MDR	Medical Device Regulation	[209]
MPEUAnpG	Medizinprodukte-EU-Anpassungsgesetz	[210]
ISO 14708-1:2014-08	Implants for surgery — Active implantable medical devices — Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer	[217]
ISO 14708-2:2019-09	Implants for surgery — Active implantable medical devices — Part 2: Cardiac pacemakers	[186]
DIN EN 45502-2-1:2003	Aktive implantierbare medizinische Geräte - Teil 2-1: Besondere Festlegungen für aktive implantierbare medizinische Geräte zur Behandlung von Bradyarrhythmie (Herzschrittmacher)	[218]
ISO 10993-13:2010	Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 13: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten in Medizinprodukten aus Polymeren	[219]
ASTM F3211-2017	Standard Guide for Fatigue-to-Fracture (FtF) Methodology for Cardiovascular Medical Devices	[216]
FDA Guidance	Guidance for the Submission of Research and Marketing Applications for Permanent Pacemaker Leads and for Pacemaker Lead Adaptor 510(k) Submissions	[220]

Es lässt sich schlussfolgern, dass eine Untersuchung der Ermüdungsbeständigkeit von Herzrhythmusimplantaten als sinnvoll erachtet wird und anzustreben ist [186, 216–218, 220]. Die Standards liefern jedoch keine gezielten, verfahrensspezifischen Angaben zur *in vitro* Analyse

der Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationmaterialien. Die Normen basieren auf etablierten Prüfverfahren ohne Berücksichtigung spezifischer Einsatzbedingungen, bspw. durch *in vivo* auftretende Sondenkrümmungen und deren zyklische Änderungen. In der ISO 14708-2 und EN 45502-2-1:2003 werden normative Anforderungen an die mechanische Belastbarkeit ausgewählter Sondenkomponenten definiert, jedoch keine Aussagen über anzunehmende physiologische Belastungen getroffen. Dabei ist die Widerstandsfähigkeit von Sondenkomponenten gegen folgende mechanische Beanspruchungen nachzuweisen:

- Statische Zugbelastungen mit einer Dehnung von 20% bzw. einer Mindestzugkraft von 5 N über eine Dauer von einer Minute, ohne Leiterbruch oder Rissbildung in der Isolation [186, 218].
- Dynamische Biegebelastungen bei Raumtemperatur und trockenen Umgebungsbedingungen ohne Leiterbruch zur Sicherstellung von Mindestanforderungen an die Biegefestigkeit durch
 - I. Biegeprüfung der Zuleitungswendel über einen Biegeradius von $(6 \pm 0,1)$ mm bei einer Frequenz von 2 Hz für mindestens 47.000 Lastzyklen unter Anwendung einer speziellen Einspann-Halterung und
 - II. Biegeprüfung des Elektrodensteckers durch beidseitige Schwingung um $(45 \pm 2)^\circ$ bei einer Frequenz von 2 Hz für mindestens 82.000 Lastzyklen unter Anwendung einer speziellen Halterung für den Elektrodenstecker [186, 218].

Dabei gilt die dynamische Ermüdungsprüfung nicht der Sondenisolierung, da Isolationsschäden *in vivo* ohne die Einwirkung biologischer Abbaumechanismen als unbekannt gelten [186, 217, 218]. Eine Entwicklung umfassenderer Ermüdungsprüfungen für Sonden wird derzeit von der „AAMI PC85 Leads Test Task Force“ erwogen [186].

Generelle Randbedingungen für eine Übertragung auf die Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Sonden lassen sich dennoch ableiten. So wird die Durchführung von *in vitro* Analysen nach Lagerung in einem geeigneten Medium, wie physiologischer Kochsalzlösung mit 9 g/l sowie bei einer Prüftemperatur von $(37 \pm 5)^\circ\text{C}$ beschrieben [186, 218]. In einem themenrelevanten Leitfaden der FDA wird im Rahmen der Ermüdungsprüfung zur Berücksichtigung physiologischer Worst Case Belastungen der Sonden aufgerufen, ohne diese zu spezifizieren, und auf die Relevanz der Validierung *in vitro* erzeugter Bruchcharakteristika mit *in vivo* ermittelten Daten verwiesen [220]. Darüber hinaus findet sich in den Standards ein Test zur Prüfung des Potentials eines polymeren Materials, unter Anwendungsbedingungen Spannungsrisse auszubilden, welcher vor dem Hintergrund der in Kapitel 4.4 beschriebenen Degradationsmechanismen von Polyurethanisolationen relevant ist. Als Testmodell für oxidative Mechanismen wird eine Lösung von Wasserstoffperoxid, in einer Konzentration von 5-10%, und Kobalt(II)salz, mit einem Anteil von 0,05 – 0,1 mol/l Kobaltchlorid, beschrieben [219].

Die extrahierten Aussagen zu Lastannahmen aus entsprechenden Normen und Richtlinien können wie folgt zusammengefasst werden:

- Standards liefern keine Aussagen über anzunehmende physiologische Belastungen.
- Als relevante mechanische Beanspruchungen von Sonden werden Zug- und Biegebelastungen berücksichtigt.
- Geeignete Prüflösungen und eine Temperierung von (37 ± 5) °C werden beschrieben.
- Ein geeignetes Lastregime für die Entwicklung eines *in vitro* Ermüdungsprüfverfahrens für Sonden ist selbstständig zu definieren und vor dem Hintergrund der klinischen Relevanz erzeugter Schadbilder zu verteidigen.
- Es ist die Korrelation der gewählten Beanspruchungen mit der Belastungssituation *in vivo* darzulegen.

Vor dem Hintergrund der Formulierung von Anforderungen an die Ermüdungsleistung von Sonden anhand von *in vivo* Daten zur Sondenbewegung und -belastung wird aktuell an der Entwicklung einer neuen Norm für transvenöse Sonden gearbeitet [214]. Die vorliegende Arbeit schlägt ein neuartiges Prüfverfahren mit physiologisch relevanten Lasten sowie biochemisch relevanten Medien vor. Diese Prüfmethode soll zukünftig im Normenausschuss vorgeragen und diskutiert werden.

5.3.2 Publikationen und Patente

Weiterhin stellen Patente und wissenschaftliche Veröffentlichungen zur *in vitro* Ermüdungsprüfung von Herzrhythmusimplantaten und kardialer Implantate weitere Quellen zur Ableitung von Anforderungen an eine *in vitro* Ermüdungsprüftechnologie dar. Eine Auswahl wissenschaftlicher Veröffentlichungen von inhaltlicher Relevanz ist in Tab. 14 zusammengetragen.

Zur dynamischen Ermüdungsprüfung von Komponenten für Herzrhythmusimplantate wird vorrangig über Prüfverfahren zur unidirektionalen Biegebelastung von Elektrodenleitern berichtet. Dabei werden elektrodynamische Universalprüfmaschinen um eine Fixiervorrichtung erweitert und Sonden einer Biegebelastung an der Luft und bei Raumtemperatur ausgesetzt. Identifizierte Prüfsysteme für die Ermüdungsprüfung von Sonden nutzen das Prinzip der Querkraftbiegung für eine überlagerte mehrachsige Beanspruchung, wobei die gezielte Ermüdungsprüfung der Sondenisolation einen untergeordneten Stellenwert einnimmt [167, 221, 222].

Darüber hinaus wurden wissenschaftliche Arbeiten zur *in vitro* Degradation von Sondenisolationen unter Anwendung einer Wasserstoffperoxid-Lösung veröffentlicht, wobei die mechanische Belastung der Sondenisolationen keine Berücksichtigung findet [128, 138, 141, 145, 154, 206]. Die Autoren Gallagher et al. hingegen führten Untersuchungen zum ESC von Sondenisolationen unter Anwendung eines *in vitro* Oxidationsmodells durch, welches zudem eine statische Biegung der untersuchten Sonden umfasste [26].

Tab. 14: Zusammenstellung relevanter wissenschaftlicher Veröffentlichungen zur Thematik der *in vitro* Ermüdungsprüfung von Komponenten für Herzrhythmusimplantate und ähnlichen Implantaten.

Referenz	Inhalt der Veröffentlichung	Art der Belastung	Randbedingungen
Wilkoff et al. 2021 [221]	<i>in vitro</i> Ermüdungsprüfung von Elektrodenleitern	unidirektionale dynamische Biegung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ an Luft, bei Raumtemperatur ▪ Frequenz 5-50 Hz ▪ BOSE Electroforce Prüfstand ▪ bis zu 400 Mio. Lastzyklen
Gallagher et al. 2017 [26]	<i>in vitro</i> Oxidationsmodell zum ESC von Sondenisolationen	statische Biegung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wasserstoffperoxid-Gemisch mit CoCl₂ für Degradation ▪ 0,9% NaCl für Degradation ▪ 37°C Medientemperatur
Kohler et al. 2015 [223]	<i>in vitro</i> Biegetestverfahren für die Charakterisierung von flexiblen Hirnelektroden	zyklische Biegung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ individuelle Prüfvorrichtung ▪ Biegeradius = 6 mm ▪ 35.000 Lastzyklen
Himes and Wilson 2013 [203], Chaffin et al. 2013 [134]	<i>In vitro</i> Untersuchungen zu Abrieb- und Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationenmaterialien	Polymer-zu-Polymer Abrieb	<ul style="list-style-type: none"> ▪ entionisiertes Wasser ▪ 37°C Medientemperatur ▪ Frequenz 4 Hz ▪ Prüfvorrichtung und Aktuator der Serie Bose 3300
Campbell et al. 2010 [167]	<i>in vitro</i> Ermüdungsprüfung von Elektrodenleitern	unidirektionale dynamische Biegung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Raumtemperatur ▪ Frequenz 5 Hz ▪ BOSE Electroforce Prüfstand ▪ 20.000 bis 3 Mio. Lastzyklen
Altmann et al. 1998 [224]	<i>in vitro</i> Ermüdungsprüfung von Elektrodenleitern	Rotationsbiegung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 100 Mio. Lastzyklen

Über *in vitro* Ermüdungsprüfungen, welche sowohl eine dynamisch-biomechanische Belastung als auch das *in vitro* Oxidationsmodell kombinieren, um alle auf die Sondenisolation einwirkenden Beanspruchungen zu berücksichtigen, wird nach aktuellem Stand nicht berichtet. Stattdessen ist in diesem Zusammenhang eine patentierte Prüfvorrichtung des Institutes für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V. (IIB e.V.) zur Prüfung peripherer Stents interessant, da sich mit einer modifizierten Variante der Prüfvorrichtung sowohl biomechanische als auch biochemische Belastungen von Sondenisolationen umsetzen ließen [225].

5.4 Entwicklungsanforderungen an ein geeignetes *in vitro* Prüfverfahren zur Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Sonden

Für die Entwicklung einer *in vitro* Prüftechnologie zur Analyse der Ermüdungsbeständigkeit und Biostabilität der Isolationen von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden sind Lastannahmen zu definieren und Randbedingungen abzuleiten. Diese dienen der Abbildung physiologischer Belastungen und klinisch relevanter Schadbilder der zu untersuchenden Prüfkörper. Weiterhin sind Aspekte der Dauerfestigkeit von Prüfstandkomponenten sowie zur Beschleunigung von *in vitro* Untersuchungen zu berücksichtigen. Wesentliche Anforderungen hinsichtlich der Belastungssituation, Umgebungsbedingungen, Materialien, Prüftechnik und Laufzeit der Prüfung ergeben sich aus den erarbeiteten Erkenntnissen zu:

- Isolationenmaterialien und relevanten Komplikationen der Ermüdungsbeständigkeit der Sondenisolationen (Kapitel 4.2 und 4.4),

- physiologischen Belastungen von Sonden (Kapitel 4.3) und
- Rahmenbedingungen für die dynamische Ermüdungsanalyse von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden (Kapitel 5.2 und 5.3).

Die in Tab. 15 definierten Anforderungen dienen als Leitfaden für die Technologieentwicklung zur experimentellen Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen unter bio-mechanisch-biochemischer Beanspruchung.

Tab. 15: Anforderungsprofil zur Entwicklung eines *in vitro* Ermüdungsprüfverfahrens für Sondenisolationen.

Anforderungen im Bereich „Prüfkörper“

- Möglichkeit zur Untersuchung von
 - Isolationsproben
 - verschiedenen Sondenbereichen (proximal/ distal) und -längen
 - vollständigen Sonden verschiedener Geometrien (Koaxial-, Koradial-, Multilumen-Design)
 - multiple Prüfplätze (min. $n = 6$) mit Option zur Erweiterung
-

Anforderungen im Bereich „Belastungssituation“

- Abbildung repräsentativer biomechanischer Belastungen (durchschnittlich, Worst Case):
 - Biegebeanspruchung mit variablen Biegeradien von 5 mm bis 37 mm (präferierte Auswahl 5 mm und 19 mm)
 - axiale Dehnung der Sonde (max. 20%) mit variablen Belastungshöhen
 - Torsion der Sonde bzgl. der Längsachse um einen definierten Winkel (variabel bis zu 30°)
 - isolierte Belastung sowie kombinierte Überlagerung der Belastungsarten
 - Abbildung biochemischer Belastungen durch ein geeignetes Oxidationsmodell
 - Gewährleistung einer hohen Reproduzierbarkeit
 - Physiologische Relevanz unter Berücksichtigung der Implantationsorte
-

Anforderungen im Bereich „Randbedingungen“

- Untersuchungen in einem Prüfmedium (z.B. Wasser, NaCl, oxidierendes Medium)
 - temperierte Mediumumgebung (z.B. 37°C ± 2°C)
 - variable Lastzyklenzahl bis zur Abbildung einer Einsatzdauer von 10 Jahren
 - bis zu 400 Mio. Lastzyklen für intrakardialen Bereich
 - bis zu 5 Mio. Lastzyklen für extravaskulären Bereich
-

Anforderungen im Bereich „Dauerfestigkeit“

- für den Dauerbetrieb geeignete Antrieb-, Pumpen- und Temperiersysteme
 - Dauerfestigkeit mechanischer Komponenten (z.B. Lager, Welle)
 - Medienbeständigkeit verwendeter Materialien und Werkstoffe
 - Auto-Stopp bei detektierter Undichtigkeit
-

Anforderungen im Bereich „Beschleunigung“

- Anwendung des „Fatigue-To-Fracture“ Ansatzes
 - zeitliche Beschleunigung durch variable Prüffrequenzen (≥ 1 Hz)
 - hyperphysiologische Prüfbedingungen (mechanisch, chemisch)
 - biomechanische Worst Case Belastungsamplituden
 - variierte Umgebung (physiologisch, oxidierend, variabler pH)
 - Medientemperaturen bis zu 40°C
-

Anforderungen im Bereich „Output“

- Möglichkeit für Zwischenkontrollen (Fotos, Medienproben)
 - unveränderte Fortsetzung der Prüfung nach Zwischenkontrollen
 - optischer Zugang für Sichtkontrollen mittels Hochgeschwindigkeits-Kameratechnik
 - Versagen der Prüfkörper ermöglichen
 - detektieren von Versagen, z.B. innerem Leiterbruch
 - elektrische Kontaktierung und Gegenelektrode für Impedanzmessungen
 - erzeugen klinisch relevanter Schadbilder
-

6 Entwicklung eines *in vitro* Prüfverfahrens zur experimentellen Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen unter biomechanisch-biochemischer Beanspruchung

Bei der Ermüdung von Sondenisolationen nehmen Brüche aufgrund von mechanischem Materialversagen und chemischen Degradationsprozessen der Polyurethanmaterialien eine entscheidende Rolle ein. Vor diesem Hintergrund besteht die Zielstellung in der Entwicklung einer implantatspezifischen *in vitro* Prüftechnologie zur Abbildung spezifischer, *in vivo* auftretender Schadbilder.

In Abb. 34 sind die wesentlichen Arbeitsschritte zur Entwicklung und Umsetzung eines **Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes** für die experimentelle Analyse der *in vitro* Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen unter dynamisch-biomechanischer sowie biochemischer Belastung zusammenfassend dargestellt.

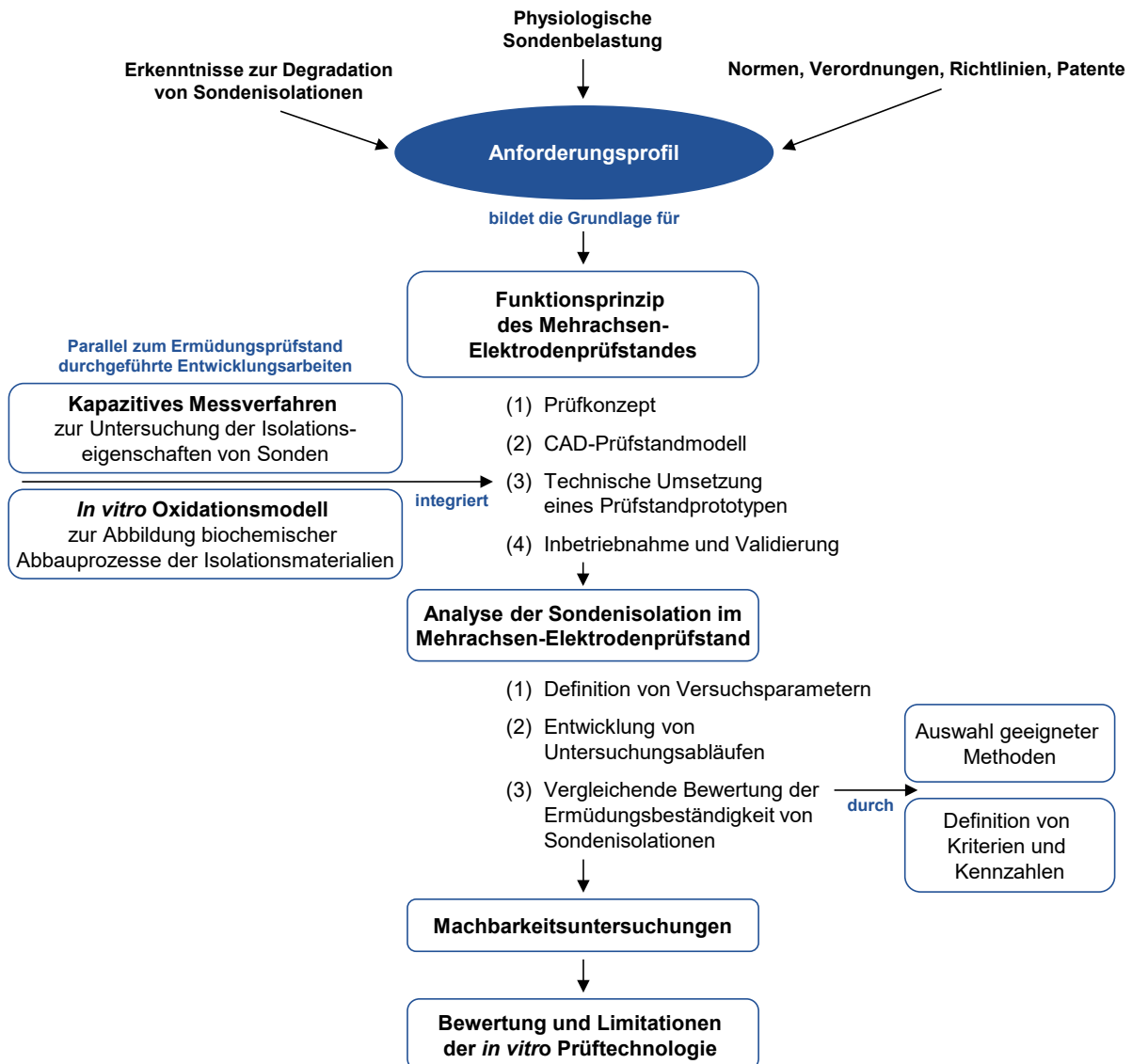


Abb. 34: Workflow zur Entwicklung eines Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes zur *in vitro* Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen unter biomechanisch-biochemischer Beanspruchung.

Aufbauend auf den Untersuchungen zur physiologischen Sondenbelastung und den identifizierten Rahmenbedingungen für die dynamische Ermüdungsanalyse erfolgen entsprechend dem erarbeiteten Anforderungsprofil (vgl. Kapitel 5.4) die Entwicklung eines Funktionsprinzips sowie die technische Umsetzung eines Prüfstandprototypen für die *in vitro* Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Isolationen für Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden (Kapitel 6.1). Im Anschluss werden Untersuchungen zu relevanten Versuchsparametern durchgeführt und Untersuchungsabläufe definiert (Kapitel 6.3). Machbarkeitsuntersuchungen zur Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen im entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand erfolgen durch überlagerte mehrachsige Beanspruchung von Prüfkörpern bestehend aus Biege-, Torsions- und Zugbelastung (Kapitel 6.5) sowie unter Anwendung des implementierten *in vitro* Oxidationsmodells zur Abbildung biochemisch bedingter Änderungen in der Biostabilität von Sondenisolationen (Kapitel 6.4). Zur Beobachtung der Isolationseigenschaften der Sonden während der *in vitro* Ermüdungsanalyse kommt ein ebenfalls in den Prüfaufbau integriertes, kapazitives Messverfahren zur Anwendung (Kapitel 6.2). Abschließend erfolgt die Bewertung des entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes anhand erzielter Versagensfälle von Sondenisolationen im Vergleich mit klinischen Literaturdaten (Kapitel 6.6).

6.1 Funktionsprinzip eines Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes

6.1.1 Entwicklung eines *in vitro* Prüfkonzeptes

Für die Konzeptionierung des Prüfverfahrens wird eine mehrachsige Beanspruchung der Prüfkörper aus Biege-, Torsions- und Zugbelastung entsprechend der in Kapitel 4.3 identifizierten Beanspruchungssituation von Sonden angestrebt. Das in Abb. 35 dargestellte Funktionsprinzip basiert auf einer vom IIB e.V. patentierten Prüfvorrichtung zur Mehrachsen-Stentprüfung [225] und wurde zur Prüfung von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden entsprechend angepasst und umfangreich weiterentwickelt.

Die Fixierung der Prüfkörper erfolgt über zwei funktionsintegrierte Einspannungen an Welleneinheit (Einspannung_W) und Traverseneinheit (Einspannung_T), welche zugleich Fixierung, Abdichtung und Kontaktierung der Sonden ermöglichen. Dabei werden verschiedene Biegebelastungen durch Kurvenscheiben mit definiertem Biegeradius als Teil der Welleneinheit realisiert. Darüber hinaus werden verschiedene Torsionswinkel und Dehnungen durch die zyklische Bewegung der Traverseneinheit in Synchronie zur Biegebeanspruchung erzielt. Die zyklische Wiederholung des mechanischen Belastungsregimes erfolgt mit definierter Prüffrequenz für eine angestrebte Lastzyklenzahl. Zudem wird die Umsetzung einer entsprechenden Prüfumgebung berücksichtigt. Die mechanische Beanspruchung der Sonden erfolgt unter stationärer Umströmung der Prüfkörper mit temperiertem Fluid, welches als Prüfmedium fungiert. Hierfür werden die Prüfkörper innerhalb eines simulierten Gefäßsystems, mit einem Durchmesser ähnlich dem Gefäßdurchmesser entlang der Sondenbahn, beansprucht.

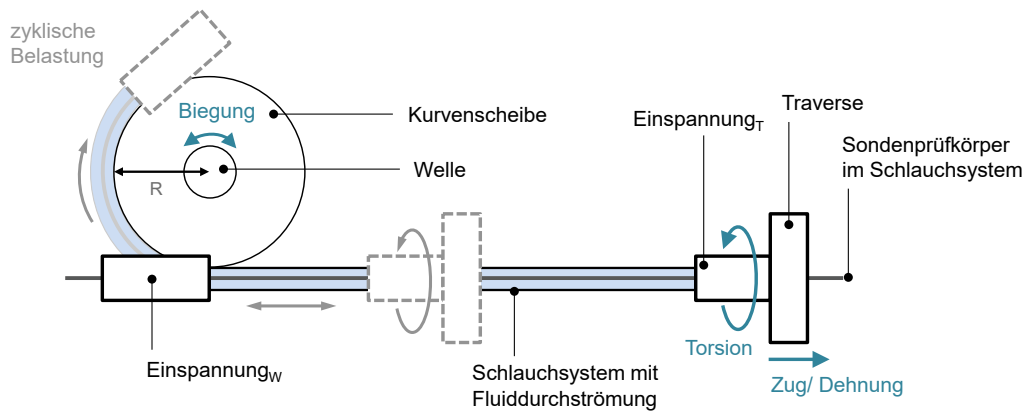


Abb. 35: Schematische Darstellung des erarbeiteten Funktionsprinzips für ein *in vitro* Prüfkonzept zur Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen; überlagerte dynamisch-biomechanische Beanspruchung der fixierten Prüfkörper (Einspannung_w an der Welleneinheit und Einspannung_T an der Traverseneinheit) durch zyklische Wiederholung einer Biege-, Torsions- und Zugbelastung mit definierten Belastungsamplituden.

6.1.2 Konstruktive Gestaltung eines Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes

Mit Hilfe computergestützter Konstruktionstechnik (Creo Parametric 6.0.3.0, Parametric Technology GmbH, Boston, MA, USA) erfolgt die digitale Übertragung des entwickelten *in vitro* Prüfkonzeptes für die mehrachsige Ermüdungsprüfung von Sondenisolationen in ein dreidimensionales CAD-Prüfstandmodell. Ausgangspunkt für die konstruktive CAD-Modellierung des *in vitro* Ermüdungsprüfstandes stellt die Einspannung als kleinste Funktionseinheit zur Aufnahme der Prüfkörper dar.

Es werden zwei Ausführungen einer funktionsintegrierten Einspannung (Einspannung_w, Einspannung_T) für die beidseitige Fixierung des Prüfkörpers als Teil der Welleneinheit (W) sowie der Traverseneinheit (T) entworfen, welche darüber hinaus eine Umströmung mit temperiertem Prüfmedium ermöglichen. Die Beständigkeit verwendeter Werkstoffe gegen potentielle Prüfmedien sowie die Abdichtung gegen Leckage und eine optionale elektrische Kontaktierung zur Messung der Elektrodenimpedanz stellen weitere Anforderungen an die Prüfkörpereinspannungen dar.

Das CAD-Modell der entwickelten Prüfkörpereinspannung der Welleneinheit ist in Abb. 36 dargestellt. Der Sondenprüfkörper wird durch die Einspannung geführt und einseitig über eine kommerziell erhältliche Kabelverschraubung (bg 210ms, PFLITSCH GmbH & Co. KG, Hückeswagen, Deutschland) durch weiche Quetschung fixiert, was zudem eine gute Abdichtung zur Folge hat. Der Anschluss des Schlauchsystems erfolgt durch Aufspannen des Schlauches auf einen Konus und anschließende Fixierung mittels Schraubdeckel, sodass eine Belastung auf Zug bei gleichzeitiger Dichtigkeit möglich wird. Das Prüfmedium wird über einen seitlichen Zugang mit Luer-Anschluss in die Einspannung geführt und umströmt den im Schlauchsystem positionierten Prüfkörper vollständig (vgl. Abb. 36).

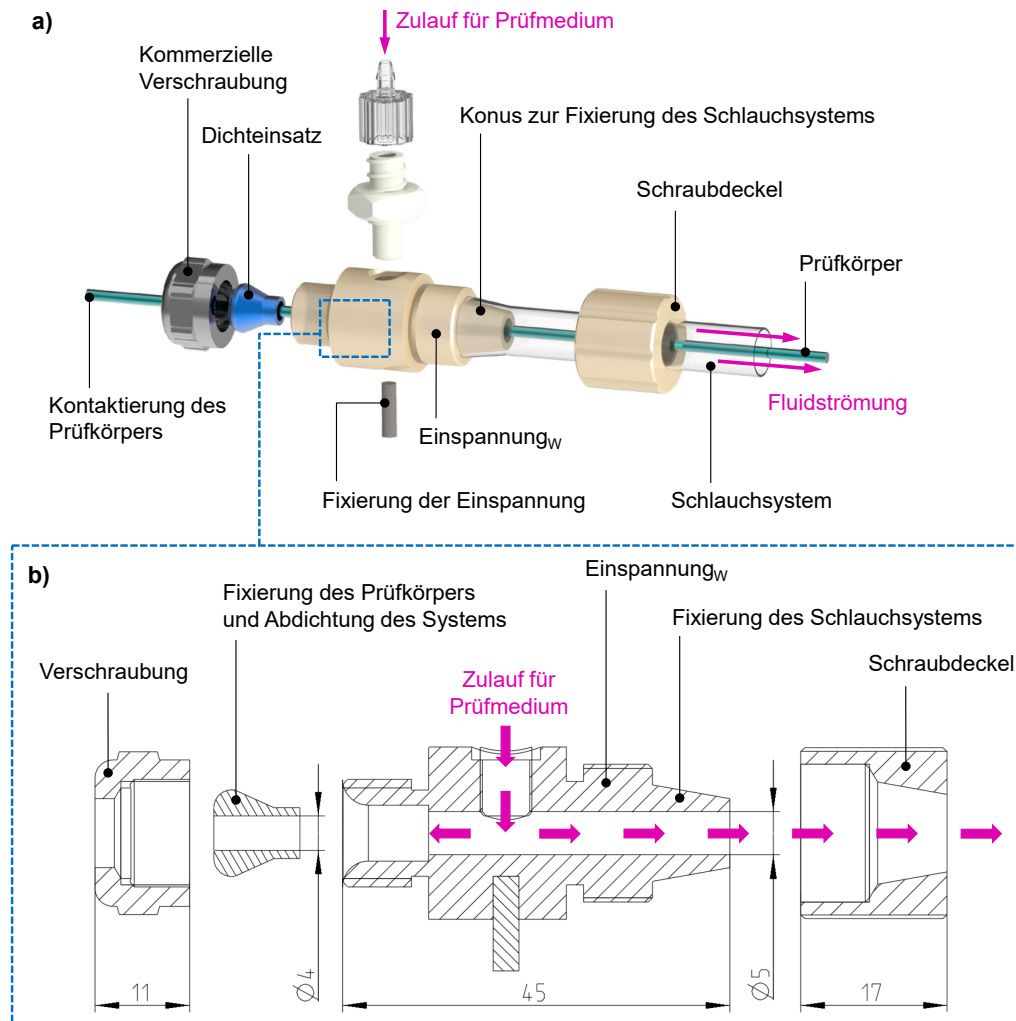


Abb. 36: Entwickelte funktionsintegrierte Einspannung_w zur Aufnahme des Prüfkörpers; Explosionsdarstellung (a) und Schnittansicht zur Veranschaulichung der Durchströmung mit Prüfmedium (b); alle Angaben in mm.

Dabei steht das strömende Fluid in Kontakt mit den Einspannungen (Einspannung_w, Einspannung_T) aus Polyetheretherketon (PEEK), den Dichteinsätzen aus einem thermoplastischen Elastomer (TPE) und Luer-Anschlüssen aus PEEK bzw. Polypropylen (PP) sowie den Schlauchsystemen aus platinvernetztem Silikon. Die genannten Komponenten zeigten sich im Rahmen durchgeführter Beständigkeitsstudien als geeignet hinsichtlich der Beständigkeit gegenüber verschiedenen Medien, wie bspw. Wasser, Kochsalzlösung sowie oxidierend wirkendem Wasserstoffperoxid.

Unter Berücksichtigung der Kompatibilität zu der entwickelten Einspannung erfolgt der Entwurf von Kurvenscheiben mit definierten Biegeradien von 5 mm, 10 mm, 20 mm und 37 mm zur Übertragung einer reproduzierbaren Biegebeanspruchung auf den Sondenprüfkörper mithilfe der konzipierten Prüfstandentwicklung. Die Definition der Biegeradien basiert auf den erarbeiteten Ergebnissen zu Krümmungen von Sonden im intrakardialen und extravaskulären Belastungsbereich (vgl. Tab. 10) und der anschließenden Ableitung von Anforderungen im Bereich der biomechanischen Belastung (vgl. Tab. 15).

Die CAD-Modelle der Kurvenscheiben R5 und R19 mit den zugehörigen Schnittdarstellungen sind in Abb. 37 veranschaulicht.

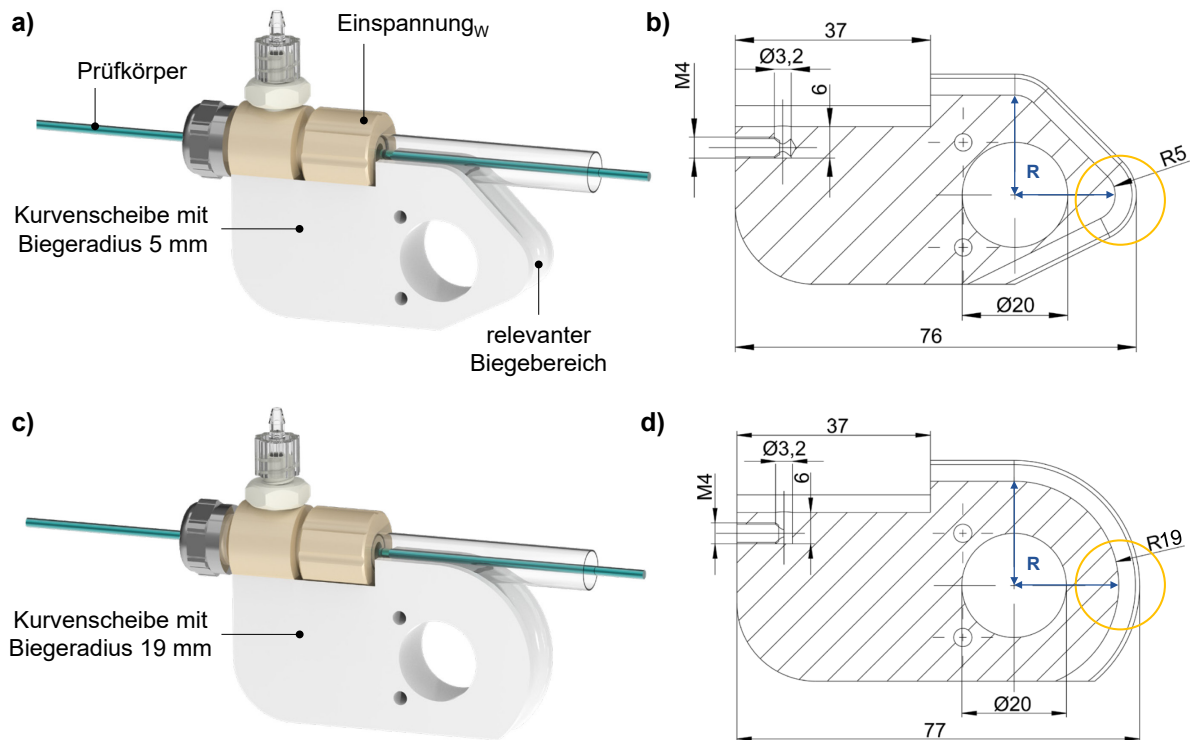


Abb. 37: Umsetzung der Biegebeanspruchung im *in vitro* Prüfstandkonzept; CAD-Modelle der entwickelten Kurvenscheiben R5 (a) und R20 (c) mit aufgesetzter Einspannung_w und technische Zeichnungen mit Schnittansicht der jeweiligen Kurvenscheibe (b, d).

Anschließend erfolgt die Erweiterung der Prüfstandmodellierung um die Wellen- und Traverseneinheit, welche die zentralen Baugruppen zur Umsetzung der mehrachsigen mechanischen Beanspruchung darstellen und von insgesamt drei Antriebssystemen angesteuert werden. Die Zusammenarbeit der beiden Baugruppen, vor dem Hintergrund der mehrachsigen Sondenbeanspruchung, ist in Abb. 38 grafisch dargestellt.

Die Welleneinheit dient zur Übertragung der Biegebewegung auf die Sondenprüfkörper in den bis zu acht Prüfplätzen, welche sich jeweils aus Kurvenscheibe, Klemmring und Einspannung_w zur distalen Prüfkörperfixierung zusammensetzen. Die Traverseneinheit wiederum dient der Übertragung von Torsion und Dehnung auf den in der Einspannung_T proximal fixierten Prüfkörper und umfasst ebenfalls bis zu acht Prüfplätze, bestehend aus Einspannung_T in einem Schrägkugellager und dem Rotationsgestänge. Das Medium strömt als Kreislaufsystem über die Einspannung_w ein, umströmt den Prüfkörper im geschlossenen Schlauchsystem und strömt über die Einspannung_T wieder aus.

Die korrekte Ausrichtung der einzelnen Einspannungen zueinander ist maßgeblich für die reproduzierbare Übertragung der definierten biomechanischen Beanspruchung.

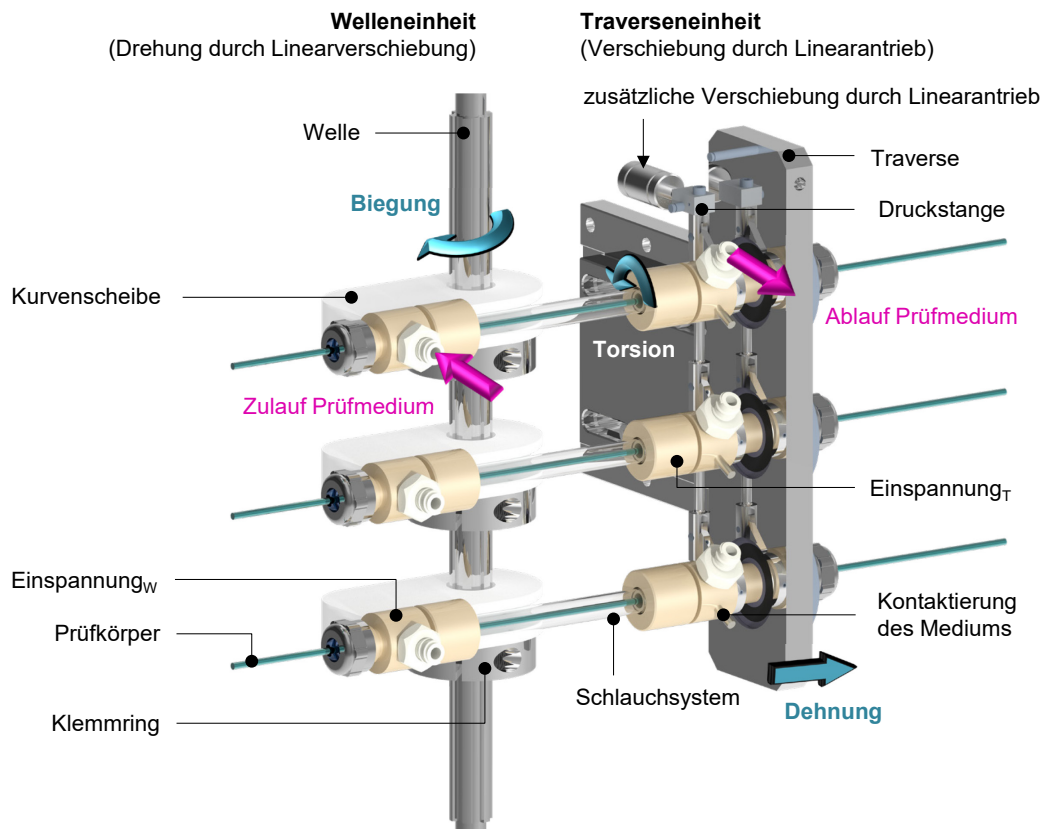


Abb. 38: Entwickelte mehrachsige Ermüdungsprüfung von Sondenprüfkörpern im *in vitro* Prüfstandkonzept; Überlagerung der Beanspruchung durch kombinierte Bewegung der Welleneinheit zur Umsetzung der Biegebeanspruchung und Traverseneinheit zur Umsetzung der Torsions- und Dehnungsbeanspruchung.

Das vollständige CAD-Modell des entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes für die parallele Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von bis zu acht Sondenprüfkörpern ist in Abb. 39 dargestellt. Zusätzlich zur Wellen- und Traverseneinheit mit jeweils einem linearen Antriebsmodul (maximaler Hub 120 mm) umfasst das Prüfstandkonzept eine kleinere lineare Antriebseinheit mit geringerem Hub zur Umsetzung einer Torsionsbeanspruchung, integriert in ein stabiles Rahmensystem. Trennwandsysteme dienen, für den Fall einer auftretenden Leckage, der Abschirmung der Antriebssysteme gegenüber dem mit Medium umströmten Prüfbereich.

Darüber hinaus wird die Hardware zur optionalen kapazitiven Messung von Veränderungen in der Isolationsintegrität mit fortschreitender Prüfdauer (vgl. Kapitel 6.2) in das Prüfstandmodell integriert. Mit dem entwickelten Prüfstanddesign sind zunächst Biegeradien von 5 mm bis 37 mm entsprechend dem Kurvenscheibendesign, Dehnungen von bis zu 20% und ein Torsionswinkel von bis zu 30° realisierbar.

Die in Abb. 39 dargestellte Prüfstandeinheit wird um eine Steuerungseinheit und eine Prüfstandabdeckung erweitert. Es erfolgt eine umfassende technische Dokumentation für den entwickelten Prüfstand zur Untersuchung der Ermüdungsbeständigkeit von Sonden mit innovativen Isolationsmaterialien im Rahmen eines Entwicklungsberichtes des IIB e.V. (Bericht

IIB(R)08/2019, Entwicklung eines instrumentierten Prüfstandes zur Analyse der Dauerfestigkeit der Isolationen von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden unter physiologischer Beanspruchung).

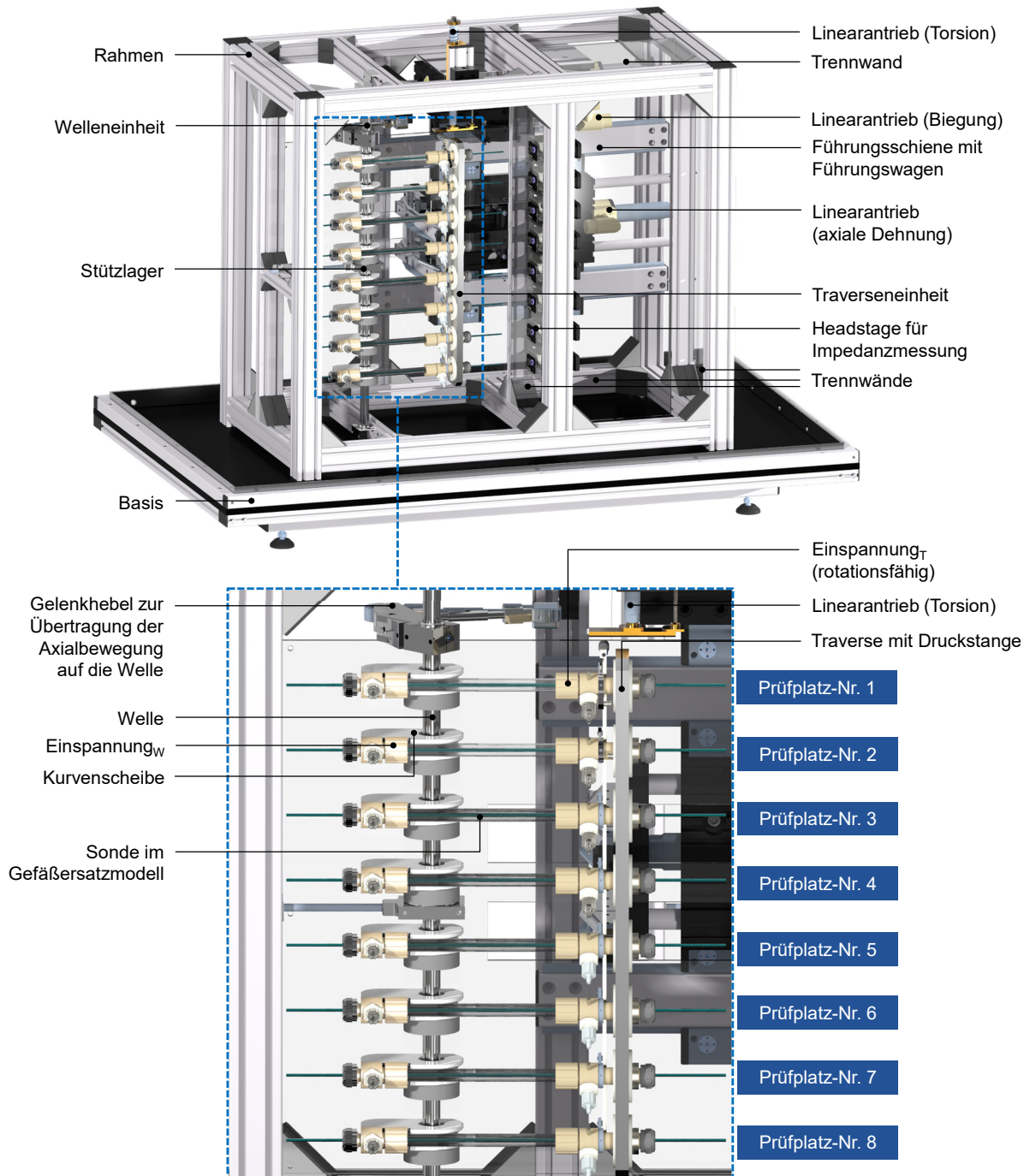


Abb. 39: Konstruiertes Modell des entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes mit acht Prüfplätzen für die Analyse der Ermüdungsbeständigkeit der Isolationen von Schrittmacher- und Defibrillatorsonden in isometrischer Darstellung; gezeigt sind die mechanischen Komponenten und Antriebssysteme für die Aufnahme der Prüfkörper, die mehrachsige Belastung der Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden unter definierten Umgebungsbedingungen sowie die acht Prüfplätze in der Detailansicht.

6.1.3 Technische Umsetzung des Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes

Anhand der technischen Dokumentationsunterlagen zum CAD-Modell des Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes erfolgt die technische Umsetzung des Prüfstandes in der Versuchswerkstatt des IIB e.V. von der Einzelkomponentenfertigung (z.B. Einspannung) bis zur Montage des Prüfstandes, wobei verschiedene Fertigungsverfahren zur Anwendung kommen.

Die für die Prüfung von Sonden entwickelte funktionsintegrale Einspannung ermöglicht, neben der Übertragung von mechanischen Beanspruchungen, die Abdichtung des mit Fluid durchströmten Prüfschlauches sowie eine elektrische Kontaktierbarkeit der Sonde. Die Fertigung des Grundkörpers erfolgt, aufgrund der hohen mechanischen Festigkeit und sehr guten chemischen Beständigkeit, aus PEEK.

Die maßgetreue Umsetzung der Kurvenscheibe als zentrales Element zur Realisierung der Biegebeanspruchung erfolgt mittels additiver Fertigung im Stereolithografie-Verfahren unter Anwendung eines Desktop-SLA-3D-Druckers (Form 2, Formlabs Inc., Somerville, MA, USA) aus einem Polyurethan-Kunstharz (Rigid 1000 Resin, Formlabs Inc., Somerville, MA, USA). Nach Fertigstellung des 3D-Druckes erfolgt die Bauteilreinigung (20 Minuten, Isopropanol) und temperierte Aushärtung unter UV-Lichteinwirkung (405 nm, 80°C, 15 Minuten). Zu den Prozessschritten der Nachbearbeitung sind das Schleifen der Oberflächen und das Anbringen von Gewindebohrungen zu zählen.

Der gefertigte Prüfstand besteht aus verschiedenen Einzelbaugruppen. Für die Fertigung des Rahmens werden Aluminiumprofile (item Industrietechnik GmbH, Solingen, Deutschland) beschafft und entsprechend der Konstruktion angepasst. Drei Linearmotoren (NTI AG LinMot & MagSpring, Spreitenbach, Schweiz) mit geeignetem Hub werden als Antriebssysteme über Schienensysteme für die Realisierung der drei Beanspruchungsarten Biegung, Zug und Torsion in den Rahmenaufbau integriert. Die Anfertigung der Traverse für die Aufnahme der Einspannungen und Umsetzung der Zugbeanspruchung erfolgt aus Stahl, wobei eingesetzte Schrägkugellager zugleich eine umfangreiche Torsionsbewegung der Einspannungen ermöglichen. Die Biegebewegung wird durch die Montage einer Baugruppe, bestehend aus Einspannung, Kurvenscheibe und Klemmring, montiert auf eine Keilwelle mit Verbindung zum entsprechenden Linearmotor über einen Gelenkhebel, erreicht. Eine Sicherheitshaube mit Frontzugang zu den Prüfplätzen dient dem Schutz und der elektrischen Abschirmung des Prüfstandinneren.

Die finale technische Umsetzung des entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes ist in Abb. 40 dargestellt. Konstruktive und fertigungstechnische Modifikationen am Mehrachsen-Elektrodenprüfstand erfolgten aufbauend auf gewonnenen Erkenntnissen während des Konstruktions- und Fertigungsprozesses.

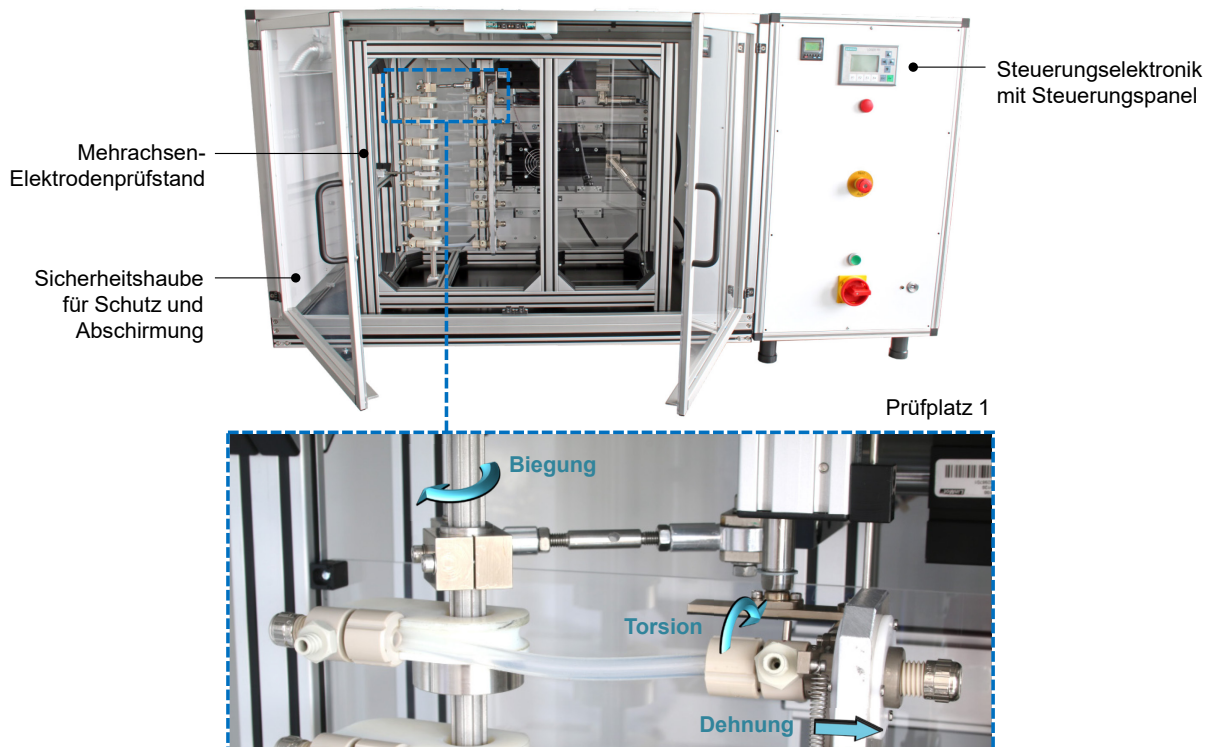


Abb. 40: Technische Umsetzung des entwickelten Prüfstandes; Mehrachsen-Elektrodenprüfstand zur dynamischen *in vitro* Analyse der Ermüdungsbeständigkeit innovativer Isolationen von bis zu acht Herzschrittmarker- und Defibrillatorsonden unter physiologischen sowie hyperphysiologischen Prüfbedingungen mit Darstellung der mehrachsigen Belastungsoptionen am Beispiel des Prüfplatz-Nr. 1.

Für die vollständige Funktionstüchtigkeit des entwickelten Prüfstandes wird das technisch umgesetzte Prüfstandmodell, welches alle mechanischen Komponenten und Antriebssysteme zur Umsetzung der mehrachsigen Beanspruchung von Sonden umfasst, um ein Schlauchsystem zur Umspülung der Sondenprüfkörper mit definiert temperiertem Prüfmedium erweitert.

Die Förderung des Prüfmediums wird über eine für den Dauerbetrieb ausgelegte Schlauchpumpe (MCP Process, Ismatec SA, Glattbrugg, Schweiz) realisiert, während zur Temperierung und Durchmischung des Prüfmediums ein beheizbarer Magnetrührer (MR Hei-Connect und Temperatursensor Pt 1000 mit Glasummantelung, Heidolph Instruments GmbH & Co.KG, Schwabach, Deutschland) implementiert wird. Die Steuerungselektronik enthält die Elektronik und Sensorik zur Steuerung und Regelung der Antriebssysteme sowie zur Kommunikation mit der Software und allen relevanten Sicherheitsprogrammierungen. Ein externer Laptop dient der Programmierung der Antriebssysteme mit Belastungsart und -amplitude sowie der Prüffrequenz.

6.1.4 Inbetriebnahme des entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes und Validierung relevanter Funktionsparameter

Im Anschluss an den Aufbau erfolgt die Inbetriebnahme des entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes. Erste Untersuchungen befassen sich mit der Validierung relevanter Funktionsparameter mit Einfluss auf die Ermüdungsbeständigkeit der Isolation untersuchter Sonden

im Rahmen der Charakterisierung im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand. Diese umfassen:

- die Verfahrenswege der linearen Antriebsysteme und die daraus resultierende mechanische Belastung,
- die Frequenz der mechanischen Belastung sowie
- die Temperatur des Prüfmediums nahe der zu untersuchenden Sondenprüfkörper.

Grundlegende Einstellungen werden zunächst durch Konfiguration der Antriebsysteme vorgenommen. Zielstellung ist hierbei die gesicherte Umsetzung definierter Verfahrenswege der Linearantriebe. Diese richten sich wiederum nach der angestrebten mechanischen Prüfkörperbelastung. So ist bspw. durch experimentelle Ermittlung des Biegewinkels sicherzustellen, dass der zu untersuchende Prüfkörper die Kurvenscheibe zur Umsetzung der angestrebten Biegebeanspruchung in ausreichendem Umfang abläuft (vgl. Abb. 41).

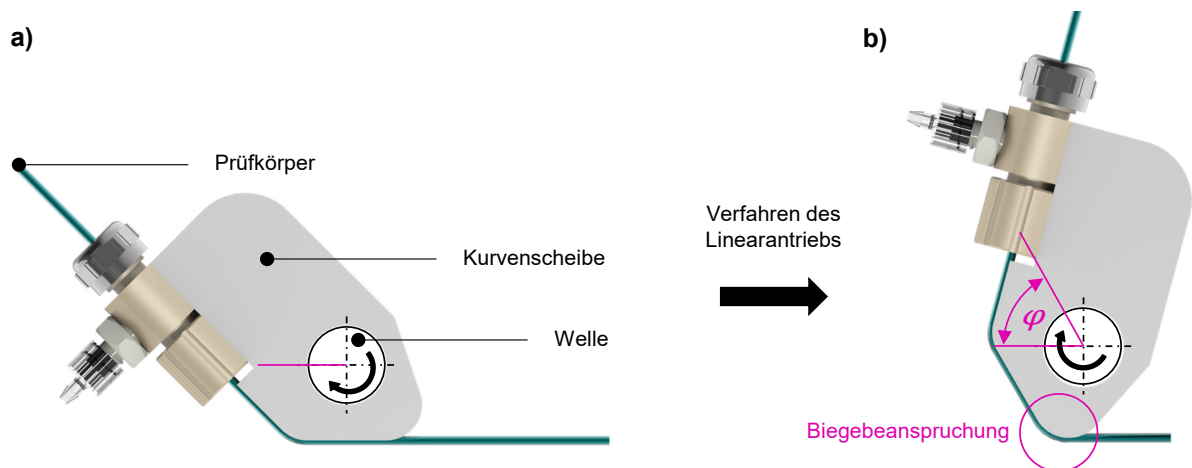


Abb. 41: Darstellung der Drehung der Kurvenscheibe R5 um die Welle bei Verfahren des Linearantriebs für die Biegebelastung; Position der Kurvenscheibe zu Beginn (a) und zum Ende (b) der mechanischen Belastungssequenz; der Biegewinkel (φ) dient als Maß zur Validierung für die Umsetzung der angestrebten Biegebeanspruchung auf den Prüfkörper entsprechend dem Kurvenscheibenradius $R = 5 \text{ mm}$.

Im ersten Schritt der Prüfstandvalidierung erfolgt somit ein Abgleich der konfigurierten mit den tatsächlichen Verfahrenswegen der drei Linearmotoren für die Axial-, Biege- und Torsionsbelastung. Zunächst wird die Konfiguration der Linearantriebe in der entsprechenden Software (LinMot-Talk 6.6, NTI AG LinMot & MagSpring, Spreitenbach, Schweiz) in zeitlicher Abstimmung der drei Linearmotoren zueinander über Angabe der Zielposition und maximalen Verfahrensgeschwindigkeit sowie Be- und Entschleunigung des jeweiligen Vorgangs, durchgeführt. Es erfolgt eine Analyse der tatsächlichen Verfahrenswegen der Linearantriebe mithilfe eines Linealmaßstabes (Genauigkeit 0,5 mm) sowie unter Anwendung von Hochgeschwindigkeitskamera-Technik (IDT Os7, Imaging Solutions GmbH, Eningen unter Achalm, Deutschland) und entsprechender Bildanalyse-Software (ProAnalyst, Xcitex Inc., Woburn, MA, USA) für die Auswertung.

Es werden vier Messungen zur Validierung der Verfahrenwege der drei Linearantriebe an den in Abb. 42 dargestellten Messbereichen des Prüfstandes vorgenommen. Darüber hinaus erfolgen zwei weitere Validierungsmessungen, welche der experimentellen Bestimmung des Torsionswinkels sowie der Bogenlänge an der Kurvenscheibe des Prüfplatzes 1 dienen, aus welcher sich der Biegewinkel entsprechend Abb. 41 berechnen lässt.

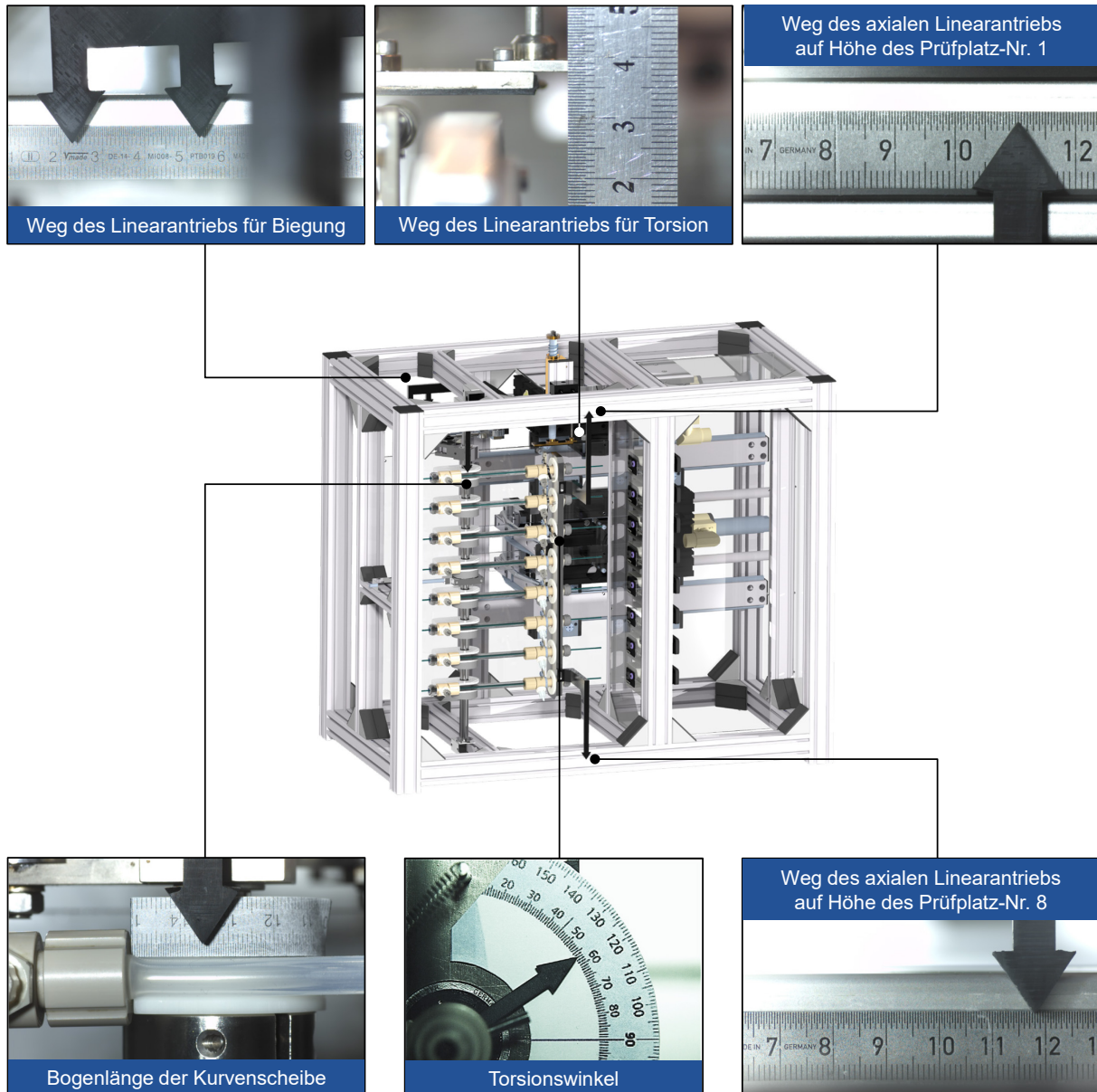


Abb. 42: Darstellung der Messbereiche zur Validierung der Verfahrenwege der Linearantriebe; darüber hinaus erfolgt die experimentelle Bestimmung des Torsionswinkels sowie der Bogenlänge an der Kurvenscheibe des Prüfplatz-Nr. 1 zur Berechnung des Biegewinkels des Sondenprüfkörpers um die Biegeachse.

Für die Validierungsmessungen werden die Prüfschläuche montiert, um den Einfluss auftretender Zugkräfte zu berücksichtigen. Für eine Dauer von 3 Sekunden werden 600 Bilder einer Bewegungssequenz an jedem Messbereich aufgezeichnet. Aus Start-, End- und Umschlagpunkt der Bewegungssequenz erfolgt anschließend die Berechnung der Verfahrenwege der drei Linearantriebe und der Abgleich der ermittelten mit den konfigurierten Werten.

In Tab. 16 sind die Ergebnisse für ein spezifisches Anwendungsbeispiel gegenübergestellt.

Tab. 16: Ergebnisse einer Validierung der Verfahwege der Linearantriebe; Untersuchungen wurden bei überlagerter Biege- und Torsionsbelastung sowie einer Prüffrequenz von 1 Hz durchgeführt.

Messbereich für die Validierung	Konfiguration der Linearantriebe	Tatsächlicher Verfahweg aus Validierungsmessung	Abweichung
Verfahweg des Linearantriebs für Biegung	85 mm	85,5 mm	0,6%
Verfahweg des axialen Linearantriebs auf Höhe des Prüfplatzes 1	42 mm	41,5 mm	1,2%
Verfahweg des axialen Linearantriebs auf Höhe des Prüfplatzes 8	42 mm	41,5 mm	1,2%
Verfahweg des Linearantriebs für Torsion	15 mm	15 mm	0%

Ein Vergleich der Soll- und Ist-Werte zeigt Abweichungen unterhalb der tolerierten Grenze von 2%. Abweichungen zwischen vordefinierten und gemessenen Werten ergeben sich bspw. durch auftretende Kräfte zwischen den Einspannungen bei montierten Schläuchen. Für die Reproduzierbarkeit der Untersuchungen ist eine auf alle Prüfplätze gleichermaßen wirkende Abweichung relevant, welche anhand der durchgeführten Validierung nachgewiesen werden kann. Entsprechend ist nach der Festlegung eines Belastungsregimes eine Validierung an den benannten Messbereichen durchzuführen, um eine Übereinstimmung mit den konfigurierten Werten zu überprüfen und das Belastungsregime gegebenenfalls anzupassen.

Des Weiteren wird anhand der Bestimmung von Start-, End- und Umschlagpunkt einer Bewegungssequenz an der Kurvenscheibe des Prüfplatzes 1 die Prüffrequenz aus der zeitlichen Auflösung der Aufnahmen der Hochgeschwindigkeitskamera bestimmt. Dabei hängt die Prüffrequenz unmittelbar von der Art der mechanischen Belastung ab, welche sich als isolierte Biegung, Torsion oder Dehnung sowie als Überlagerung der genannten Belastungsarten konfigurieren lässt. Hierfür ist zunächst die Dauer für die Aufnahme eines Bildes (d_B) der Serie aus der Zeitspanne der Aufnahme (t) und der Anzahl der aufgenommenen Bilder (N) nach Formel (1) zu berechnen. Die Zeitpunkte für Start- (T_S), und Endpunkt (T_E) einer Bewegungssequenz berechnen sich entsprechend Formel (2) und Formel (3). Abschließend ergibt sich die Frequenz (f) der konfigurierten mechanischen Belastung nach Formel (4).

$$d_B = \frac{t}{N} \quad (1)$$

$$T_S = \frac{\text{Bild - Nr. bei Beginn der Bewegung}}{d_B} \quad (2)$$

$$T_E = \frac{\text{Bild - Nr. bei Ende der Bewegung}}{d_B} \quad (3)$$

$$f [\text{Hz}] = \frac{1}{\frac{T_E - T_S}{1000}} \quad (4)$$

Für die kontinuierliche Überwachung der Frequenz mit einer Genauigkeit von 0,2 Hz sowie das ausfallsichere Erfassen der durchlaufenen Lastzyklen dient ein separates Messtool als Komponente des Mehrachsen-Ermüdungsprüfstandes, welches von Mitarbeitenden des IIB e.V. entwickelt wurde.

Abschließend erfolgt die Validierung der Temperatur des Fluids innerhalb des Schlauchbereiches, in welchem die Sondenprüfkörper umströmt werden (Gefäßersatzmodell). Die Temperatur des die Prüfkörper umströmenden Fluids ist relevant für die *in vitro* Simulation von physiologischen sowie hyperphysiologischen Umgebungsbedingungen. Entsprechend werden für mit dem Mehrachsen-Elektrodenprüfstand durchzuführende Untersuchungen Fluidtemperaturen zwischen 37°C und 42°C, entsprechend relevanter physiologischer Bluttemperaturen, angestrebt [226, 227].

Während der Ermüdungsprüfung wird die kontinuierliche temperierte Fluidumgebung durch ein Kreislaufsystem entsprechend Abb. 43 sichergestellt. Die Durchmischung und Temperierung des Fluids erfolgt innerhalb eines Reservoirs unter Anwendung eines beheizbaren Magnetrührers (MR Hei-Connect, Heidolph Instruments GmbH & Co.KG, Schwabach, Deutschland). Die Konfiguration und Überwachung der Fluidtemperatur im Reservoir erfolgt über einen im Fluid positionierten Temperatursensor (Pt 1000 mit Glasummantelung, Heidolph Instruments GmbH & Co.KG, Schwabach, Deutschland).

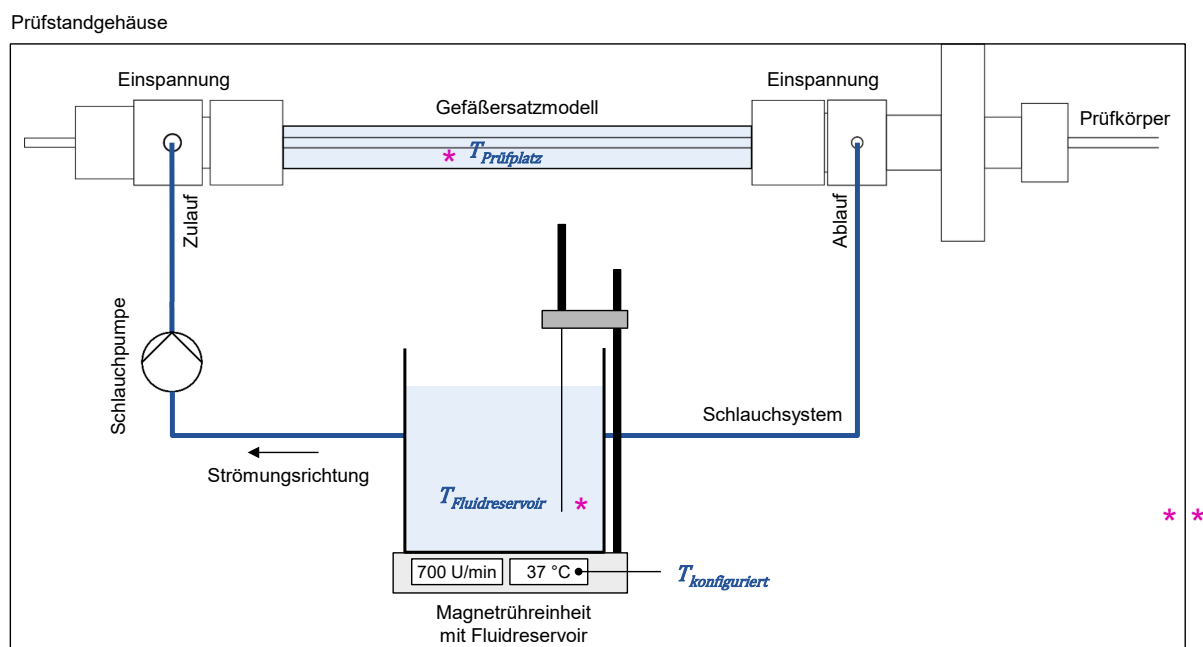


Abb. 43: Aufgebautes Kreislaufmodell zur kontinuierlichen Umströmung der Prüfkörper; das Fluid strömt über eine Schlauchpumpe in das Gefäßersatzmodell und wird anschließend zum Reservoir zurückgeführt, wo die Temperierung und Durchmischung des Fluids mit 700 U/min. bei variabel zu definierender Temperatur erfolgt; * kennzeichnet die Positionierung der Mikrothermoelemente für die Temperaturvalidierung.

Mithilfe eines experimentellen Versuchsaufbaus wird ermittelt, inwiefern die Temperatur eines Liters isotonischer Kochsalzlösung (Fresenius, Bad Homburg vor der Höhe, Deutschland) im

Fluidreservoir ($T_{\text{Fluidreservoir}}$) der durch den Magnetrührer konfigurierten Temperatur ($T_{\text{konfiguriert}}$) entspricht. Zudem wird ermittelt, wie groß der Temperaturabfall entlang des Schlauchsystems, ausgehend vom Fluidreservoir bis zum Gefäßersatzmodell, ist. Rückschließend kann, im Rahmen folgender Untersuchungen, die am Magnetrührer zu konfigurierende Temperatur ($T_{\text{konfiguriert}}$) entsprechend den Abweichungen zur innerhalb des Gefäßersatzmodells ermittelten Temperatur ($T_{\text{Prüfplatz}}$) an die für die Untersuchung angestrebte Fluidtemperatur angepasst werden. Zunächst werden sechs Mikrothermoelemente (5TC-TT-KI-36-1M, Omega Engineering Inc., Norwalk, CT, USA) mit einer Genauigkeit von $0,35^{\circ}\text{C}$ an den entsprechenden Stellen im Kreislaufmodell (vgl. Abb. 43) positioniert und die Temperaturverläufe über einen Zeitraum von jeweils 20 Minuten Messdauer aufgezeichnet (OM-USB-TC, Omega Engineering Inc., Norwalk, CT, USA). Die Temperatur im Gefäßersatzmodell ($T_{\text{Prüfplatz}}$) ergibt sich als gemittelte Temperatur von Messungen an drei Prüfplätzen (Prüfplatz-Nr. 3, 5, 7) im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand. Darüber hinaus wird die Umgebungstemperatur sowohl innerhalb als auch außerhalb des Prüfstandes aufgezeichnet. Anschließend erfolgt die Auswertung mithilfe entsprechender Software (TracerDAQ, Omega Engineering Inc., Norwalk, CT, USA). Eine Auswahl relevanter Ergebnisse aus den durchgeführten Untersuchungen ist in Tab. 17 zusammengefasst.

Tab. 17: Vergleich der im Fluidreservoir ($T_{\text{Fluidreservoir}}$) und innerhalb des Gefäßersatzmodells ($T_{\text{Prüfplatz}}$) ermittelten Temperaturen gegenüber der am Magnetrührer konfigurierten Fluidtemperatur ($T_{\text{konfiguriert}}$); die Abweichungen zwischen den lokalen Temperaturen sind als Temperaturdifferenzen ΔT angegeben.

$T_{\text{konfiguriert}}$ [°C]	$T_{\text{Fluidreservoir}}$ [°C]	$T_{\text{Prüfplatz}}$ [°C]	ΔT (Fluidreservoir - konfiguriert) [K]	ΔT (Prüfplatz - konfiguriert) [K]
37	$35,5 \pm 0,1$	$34,6 \pm 0,1$	1,5	2,4
38	$36,4 \pm 0,1$	$35,4 \pm 0,1$	1,6	2,6
39	$37,3 \pm 0,1$	$36,2 \pm 0,1$	1,7	2,8
40	$38,4 \pm 0,1$	$37,0 \pm 0,1$	1,6	3,0
41	$39,5 \pm 0,1$	$38,0 \pm 0,0$	1,5	3,0
42	$40,6 \pm 0,1$	$38,9 \pm 0,0$	1,4	3,1
43	$41,6 \pm 0,1$	$39,8 \pm 0,1$	1,4	3,2
44	$42,6 \pm 0,1$	$40,8 \pm 0,1$	1,4	3,2
45	$43,4 \pm 0,1$	$41,5 \pm 0,1$	1,6	3,6
46	$44,3 \pm 0,1$	$42,3 \pm 0,1$	1,7	3,7

Die Ergebnisse zeigen Abweichungen zwischen der konfigurierten und im Fluidreservoir gemessenen Temperatur von 1,5 K bis 1,7 K. Entsprechend dem zusätzlichen Wärmeverlust entlang des Schlauchsystems zeigen sich größere Abweichungen zwischen der konfigurierten und der im Gefäßersatzmodell gemessenen Temperatur von 2,4 K bis 3,7 K. Es ist die Tendenz zu erkennen, dass sich mit steigender, durch den Magnetrührer konfigurierten, Temperatur auch die Temperaturdifferenz gegenüber dem Gefäßersatzmodell erhöht. Für folgende Untersuchungen, die bspw. bei einer physiologischen Fluidtemperatur von 37°C angestrebt werden, sollte entsprechend den Ergebnissen eine Temperatur von 40°C am Magnetrührer konfiguriert werden.

6.2 Kapazitives Messverfahren zur Untersuchung der Isolationseigenschaften von Sonden während der *in vitro* Ermüdungsanalyse

Der entwickelte Mehrachsen-Elektrodenprüfstand stellt ein Prüfverfahren zur vergleichenden *in vitro* Analyse der Ermüdungsbeständigkeit der Isolationen von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden dar. Dabei durchlaufen die Prüfkörper eine Ermüdungsanalyse nach dem FtF-Ansatz (vgl. Tab. 12, Kapitel 5.2). Als Ergebnis der Ermüdungsuntersuchung liegen Prüfkörper mit, für das Isolationsmaterial und die angewendeten Versuchsparameter, charakteristischen Ermüdungserscheinungen vor.

Die Laufzeit der Ermüdungsuntersuchung wird als ein definierter Versuchsparameter vorgegeben und ist unabhängig von Veränderungen in der Integrität der zu prüfenden Außenisolation im Verlauf der Untersuchung. Vor diesem Hintergrund wird ein Verfahren zur Messung der Elektrodenimpedanz in den Laboraufbau des Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes implementiert. Ziel des integrierten Messverfahrens ist die Überwachung der Außenisolation und die frühzeitige Identifikation von Veränderungen in den Isolationseigenschaften der zu untersuchenden Sondenprüfkörper. Dabei erfolgt die Messung der Impedanz bei kurzzeitiger Unterbrechung der laufenden Ermüdungsanalyse ohne die Notwendigkeit des Ausbaus der Sondenprüfkörper. Mithilfe des integrierten Impedanzmessverfahrens soll somit eine messwertbasierte Bewertung der Integrität der zu untersuchenden Außenisolation im zeitlichen Verlauf der Ermüdungsanalyse ermöglicht werden.

Zur Erläuterung der Funktionsweise des kapazitiven Messverfahrens wird zunächst der Aufbau einer Sonde mit Koaxial-Design in der Querschnittsdarstellung betrachtet (vgl. Abb. 44).

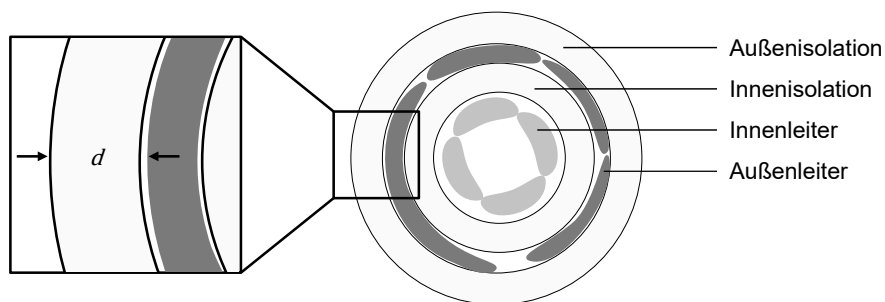


Abb. 44: Exemplarischer Aufbau einer Herzschrittmachersonde mit Koaxial-Design in der Querschnittsdarstellung; dargestellt sind Außen- und Innenisolation sowie Außen- und Innenleiter mit d als relevantem Parameter zur Beschreibung des Dielektrikums.

Der exemplarisch dargestellte Sondaufbau besteht aus zwei Isolationsschichten und zwei Leitern. Unter Anwendung des entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes kommt es infolge der biomechanischen und biochemischen Beanspruchung der untersuchten Sondenprüfkörper zu, im Rahmen von Kapitel 4.4 beschriebenen, Ermüdungserscheinungen, welche vorrangig die Außenisolation betreffen und sich mit fortschreitender Prüfdauer weiter verstärken.

Die Anwendung eines kapazitiven Messverfahrens zur Bestimmung der Elektrodenimpedanzen im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand erfolgt begleitend zur *in vitro* Ermüdungsanalyse mit dem Ziel der Quantifizierung der Integrität der Außenisolation im zeitlichen Verlauf der Untersuchung. Während der Innenleiter dementsprechend keine Berücksichtigung bei der Umsetzung des kapazitiven Messverfahrens findet, wird das Fluid mithilfe eines Titanstabs niederohmig als Gegenelektrode angeschlossen.

In Abb. 45 ist das Prinzip der Impedanzmessung zur Umsetzung im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand dargestellt. Es wird vereinfacht ein RC-Modell angenommen, bei dem das Dielektrikum der Kapazität C durch das Isolationsmaterial bestimmt wird. Die Schichtdicke d des Dielektrikums ist der Abstand zwischen Außenleiter und dem umgebenden Fluid. Der Widerstand R ist definiert durch die Isolation. Risse in der Sondenisolation können zu einem dielektrischen Kurzschluss führen. Die Kontaktierung des Fluids als umgebende Gegenelektrode erfolgt über einen Titanstab, welcher in die Fluidströmung hineinragt. Dabei ist die technische Ausführung des implementierten Impedanzmessverfahrens auf die Anwendung von Sondenprüfkörpern mit IS-1 Steckeranschluss begrenzt. Im Rahmen weiterer Arbeiten könnte die Hardware für das kapazitive Messverfahren um sowohl DF-4 als auch IS-4 Anschlüsse erweitert werden.

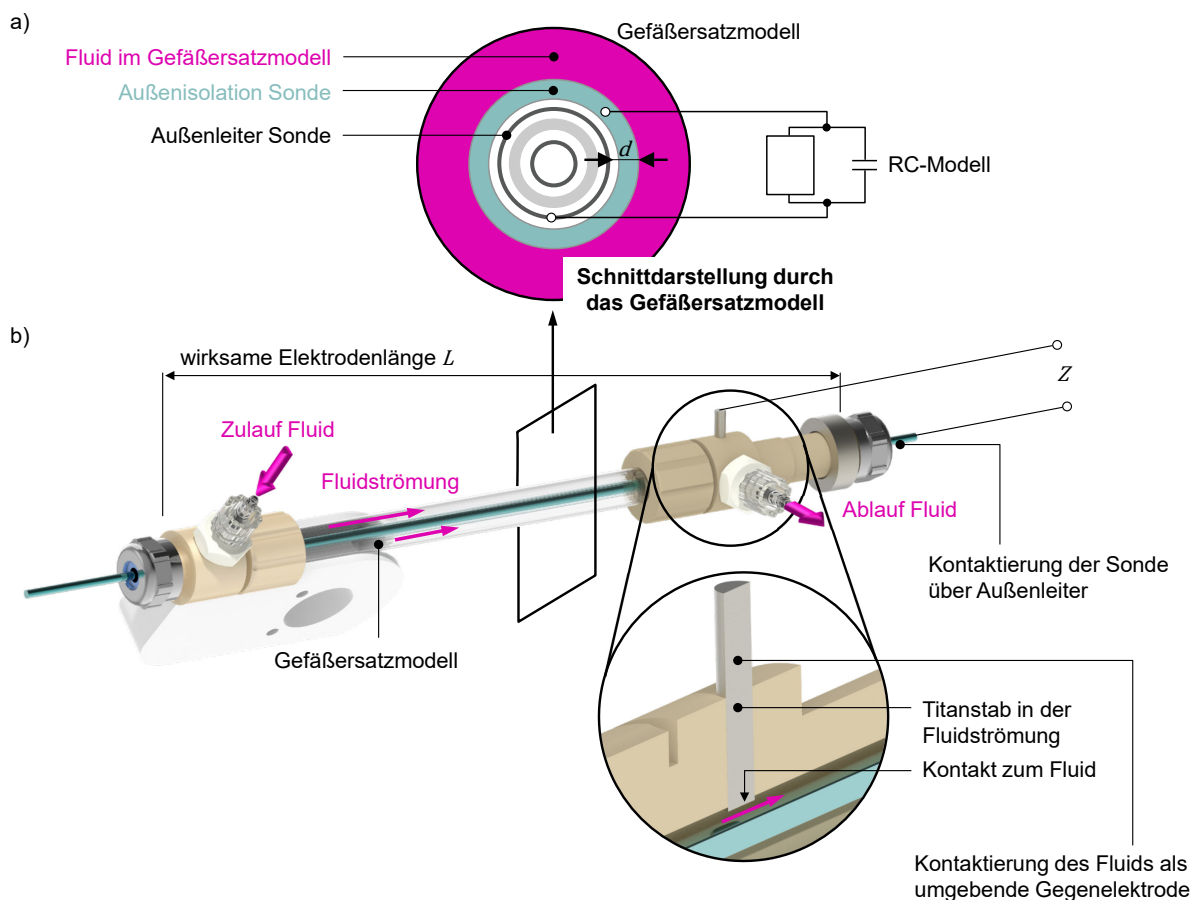


Abb. 45: Prinzip der Elektrodenimpedanzmessung; Querschnittdarstellung durch das Gefäßersatzmodell mit implantiertem Sondenprüfkörper zur Veranschaulichung des RC-Modells (a) und Ableitung der Kontaktierungen im Aufbau des Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes (b) zur Messung der Elektrodenimpedanz (Z).

Im Rahmen umfangreicher Vorarbeiten wurde von Mitarbeitern des Institutes für Biomedizinische Technik (IBMT) und des IIB e.V. auf der Grundlage des dargestellten Prinzips eine Impedanzmesstechnik mit integrierter Software für die Umsetzung der Impedanzmessmethode entwickelt und durch die Autoren Tautorat et al. veröffentlicht [228].

Die entwickelte Impedanzmesstechnik umfasst ein modulares Gerätekonzept, bestehend aus acht Impedanzmesselektroniken (sog. headstages) mit integrierter, hochsensibler Spezialelektronik zur parallelen Messung von bis zu acht Sondenprüfkörpern. Jedem Prüfplatz im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand ist dabei eine spezifische headstage zugeordnet. Bis zu acht headstages sind mit der Steuereinheit (sog. 8-Kanal-Impedanz-Analyzer) verbunden, welche Messung, Steuerung und Regelung des Prozesses sowie auch die Datenspeicherung, übernimmt. Der detaillierte Aufbau und die Funktionsweise der Impedanzmesstechnik sowie erste Ergebnisse sind in Tautorat et al. dargestellt [228].

Die Implementierung der Impedanzmesstechnik in den Aufbau des Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes wird in Abb. 46 veranschaulicht.

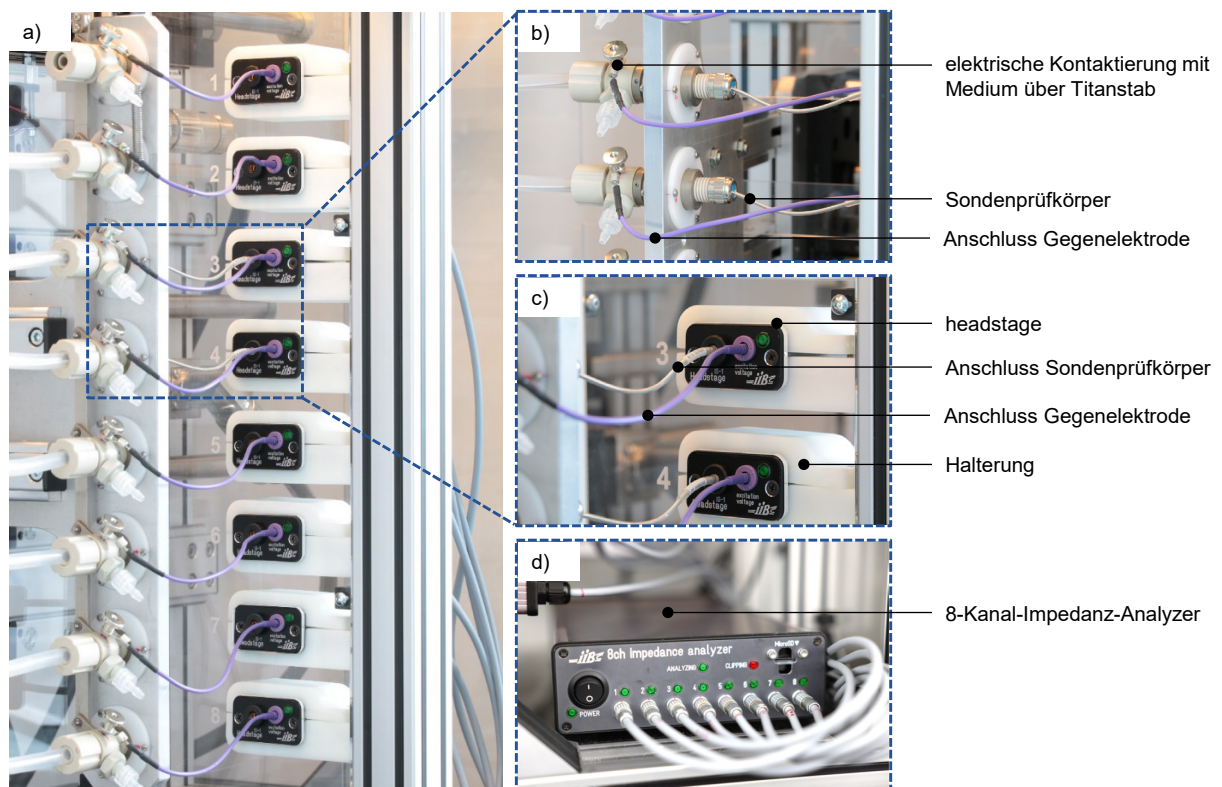


Abb. 46: Implementierung der Impedanzmesstechnik in den entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand; Implementierung der acht headstages in den Mehrachsen-Elektrodenprüfstand und Vorbereitung der Prüfplätze für die Durchführung der Impedanzmessung (a) durch Kontaktierung der Sondenprüfkörper und des Fluids als umgebende Gegenelektrode ausgehend von der Traverseneinspannung (b) mit der headstage (c); anschließend erfolgt der Anschluss der headstages an die Steuereinheit (8-Kanal-Impedanz-Analyzer) (d).

Die Impedanzmessmethode dient der Überwachung der Integrität der Sondenprüfkörper im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand vor dem Hintergrund der frühzeitigen Identifikation einer möglichen Isolationsermüdung. Voruntersuchungen zur Umsetzung und Anwendbarkeit des kapazitiven Messverfahrens haben gezeigt, dass eine Messung der Elektrodenimpedanz bei Umströmung des Sondenprüfkörpers mit isotonischer Kochsalzlösung (0,9%ig) durchzuführen ist. Eine Messung der Impedanz in stark Blasen treibenden Flüssigkeiten, wie bspw. oxidierenden Degradationsmedien auf Basis von Wasserstoffperoxid, ist aufgrund der hohen Fehleranfälligkeit durch ausgeprägte Blasenbildung nicht möglich. Vor diesem Hintergrund besteht, je nach angewendetem Prüfmedium, mitunter die Notwendigkeit eines Medienwechsels vor der Durchführung der Impedanzmessung. Ein entsprechender Workflow zur Durchführung von Impedanzmessungen im entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand ist dem Anhang A.8 zu entnehmen.

6.3 Definition von Versuchsparametern und Entwicklung von Untersuchungsabläufen

6.3.1 Definition der biomechanischen Beanspruchung und Prüffrequenz

Vor dem Hintergrund der biomechanischen Beanspruchung von Sondenisolationen im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand stellen sowohl die Art und die Amplitude der biomechanischen Beanspruchung, als auch die Frequenz der definierten Beanspruchung, relevante Versuchsparameter dar. Entsprechend den erarbeiteten Erkenntnissen zur physiologischen Beanspruchung von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden lässt sich zusammenfassen, dass die höchsten Sondenkrümmungen im extravaskulären Bereich nahe des aktiven Implantates auftreten [177].

Da vor dem Hintergrund der *in vitro* Ermüdungsanalyse von Sondenisolationen die Differenzierung von intrakardialem und extravaskulärem Belastungsbereich nur eine untergeordnete Rolle spielt, werden für die Definition der biomechanischen *in vitro* Beanspruchungen ein maximal belastender Biegeradius im Bereich von 3,9 mm bis 7,2 mm sowie ein minimal belastender Biegeradius im Bereich von 21 mm bis 37 mm angestrebt. Darüber hinaus wird, vor dem Hintergrund einer angestrebten Worst Case Beanspruchung der Sondenisolation, zur vergleichenden Analyse der Ermüdungsbeständigkeit die Umsetzung einer *in vitro* Dehnung von 20% in Anlehnung an normative Vorgaben sowie einer Torsion bis zu 30° angestrebt [186].

Zur Definition einer geeigneten Frequenz und der sich daraus ergebenden Lastzyklenzahl innerhalb eines festgelegten Zeitraumes werden zunächst Untersuchungen zur höchsten, mit dem Prüfstand umzusetzenden, Prüffrequenz bei reiner Biegebeanspruchung bzw. bei mehrachsiger Beanspruchung als überlagerte Biege-, Torsions- und Zubebelastung durchgeführt. Diese richtet sich nach der Programmierung der drei linearen Antriebsysteme.

Hierfür werden die Angaben zur maximalen Geschwindigkeit sowie zur Be- und Entschleunigung, als Aspekte des Kommandoprofils der Antriebssysteme bei darüber hinaus unverändertem Positionsprofil sukzessive gesteigert. Mithilfe von Hochgeschwindigkeitskamera-Aufnahmen der Bogenlänge der Kurvenscheibe R19 (vgl. Abb. 42) wird die Prüffrequenz entsprechend den Ausführungen in Kapitel 6.1.4 ermittelt, während zugleich der Messwert der Bogenlänge b in Abhängigkeit des Kommandoprofils der Linearmotoren dokumentiert wird. Nach Formel (5) wird hieraus der Biegewinkel φ der Kurvenscheibe um die Welle berechnet.

$$\varphi = \frac{b \cdot 180^\circ}{\pi \cdot r_{R19}} = \frac{b \cdot 180^\circ}{\pi \cdot 23 \text{ mm}} \quad (5)$$

Hierdurch wird sichergestellt, dass auf die zu untersuchenden Prüfobjekte das jeweils vordefinierte Belastungsregime wirkt. Bei einer Abweichung zwischen Soll- und Ist-Wert oberhalb einer tolerierten Grenze von 2% werden die Untersuchungen beendet. Die maximal mögliche Prüffrequenz für Ermüdungsanalysen im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand wird als solche definiert, bei der das vordefinierte mechanische Belastungsregime mit Abweichungen kleiner 2% umgesetzt wird.

Für die im Rahmen der Inbetriebnahme des Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes definierten Verfahrenwege (vgl. Tab. 16) sind die ermittelten Ergebnisse der Parameterstudie in Abb. 47 grafisch dargestellt. Die maximal mögliche Prüffrequenz beträgt 2,4 Hz für die reine Biegebeanspruchung bzw. 1,1 Hz bei multiaxialer Beanspruchung der mit dem Prüfstand zu untersuchenden Prüfkörper.

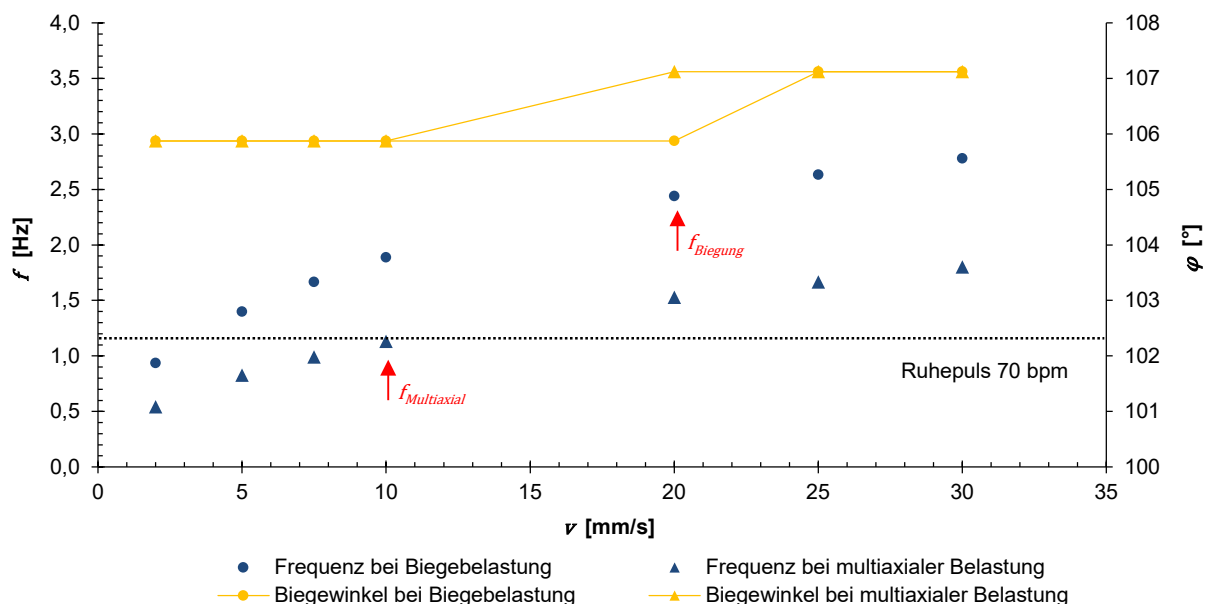


Abb. 47: Prüffrequenz (f) in Abhängigkeit der Geschwindigkeit der Linearmotoren (v) und vergleichende Darstellung von Änderungen im Biegewinkel (φ) mit steigender Prüffrequenz; rote Pfeile markieren die maximale Prüffrequenz bei Biegebeanspruchung ($f_{Biegung}$) sowie multiaxialer Beanspruchung ($f_{Multiaxial}$) von Sonden mit dem entwickelten Prüfstand für das gewählte Parameterset der biomechanischen Beanspruchung.

Ein Vergleich der ermittelten Biegewinkel mit den Soll-Werten zeigt einen Anstieg des Biege- winkels ab einer maximalen Geschwindigkeit der Linearmotoren von mehr als 25 mm/s (vgl. Tab. 18). Eine Abweichung des Biege winkels von mehr als 1% deutet dabei auf eine verän- derte Bewegung der Linearmotoren hin. Oberhalb der genannten Geschwindigkeit wird die mechanische Beanspruchung der Prüfkörper somit undefiniert und ist für reproduzierbare Messungen nicht anzuwenden. Bei verändertem Kommandoprofil der Antriebsysteme hin- sichtlich der maximalen Geschwindigkeit sowie der Be- und Entschleunigung, können die Er- gebnisse von den dargestellten abweichen und eine Ermittlung der maximal umzusetzenden Prüffrequenz ist erneut durchzuführen.

Tab. 18: Unter Biegebelastung sowie multiaxialer Belastung erreichbare Prüffrequenzen für eine definierte Programmierung der linearen Antriebsysteme; mit steigender Frequenz zeigen sich Abweichungen im Biege Winkel mit Einfluss auf die Reproduzierbarkeit von Untersuchungen.

Biegebelastung			Multiaxiale Belastung (Biegung, Torsion und Dehnung)		
Frequenz [Hz]	Biege Winkel [°]	Abweichung [%]	Frequenz [Hz]	Biege Winkel [°]	Abweichung [%]
0,93	105,9	0	0,54	105,9	0
1,40	105,9	0	0,83	105,9	0
1,67	105,9	0	0,99	105,9	0
1,89	105,9	0	1,13	105,9	0
2,44	105,9	0	1,53	107,1	1,1
2,63	107,1	1,1	1,67	107,1	1,1
2,78	107,1	1,1	1,80	107,1	1,1

Bei der Wahl der biomechanischen Biege-, Torsions- und Zugbelastungen entsprechend den o.g. Ausführungen sowie der Festlegung einer Prüffrequenz innerhalb des mit dem Prüfstand möglichen Frequenzbereiches, handelt es sich nur bedingt um hyperphysiologische Prüfpara- meter, da diese innerhalb des physiologischen Beanspruchungsbereiches von Sonden liegen. Jedoch ist der Bereich der mechanischen Biegebeanspruchung mit einem Biegeradius von 4 mm bis 37 mm entsprechend weit gefasst und kann zu verschieden stark ausgeprägten Schadbildern an den Sondenisolationenmaterialien führen, wie durch Pfensig et al. bereits ge- zeigt werden konnte [229].

6.3.2 Relevanz von Prüfmedium und Prüftemperatur

Das Funktionsprinzip des entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes basiert auf der Charakterisierung eines Sondenprüfkörpers, welcher in einem Gefäßersatzmodell positioniert und dort verschiedenen Beanspruchungen ausgesetzt wird. Dabei wird der Prüfkörper in ei- nem definierten Bereich vollständig von Prüfmedium umströmt. Neben der Zusammensetzung des Prüfmediums ist auch die Temperierung von zentraler Bedeutung für die Analyse der Er- müdungsbeständigkeit der zu untersuchenden Prüfkörper. Durch gezielte Anpassung der Pa- rameter können Prüfbedingungen geschaffen werden, welche ein Isolationsversagen inner-

halb der Sondenisolation mit klinisch relevanten Schadbildern innerhalb kürzester Zeit provozieren. Durch Mikrorisse sowie durch das Eindringen von Ionen in das Isolationsmaterial der Sonden kommt es für ausgewählte Polymermaterialien zwangsläufig zu einer Verschlechterung der Isolationseigenschaften. Somit lassen sich vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen Sondendesigns und Isolationsmaterialien durchführen und optimale Varianten ermitteln.

Für die *in vitro* Charakterisierung können verschiedene Fluide ähnlich der bestimmungsgemäßen Umgebung, in der die Sonde *in vivo* zur Anwendung kommt, für die Nachbildung von zunächst physiologischen Prüfbedingungen gewählt werden. Diese umfassen bspw.

- physiologische Kochsalzlösung (0,9% NaCl),
- simulierte Körperflüssigkeit,
- phosphatgepufferte Salzlösung.

Weiterhin ist für den beschleunigten oxidativen Abbau der polymeren Isolation eine Prüflösung entsprechend DIN EN ISO 10993-13:2010-11 von Wasserstoffperoxid und Kobalt(II)-chlorid (engl. oxidative solution, OS) in verschiedenen Konzentrationen interessant [219].

Bei der Anwendung oxidierend wirkender Prüfmedien ist zu berücksichtigen, dass Wasserstoffperoxid und wasserstoffperoxidhaltige Lösungen einem autokatalytischen Zerfall unterliegen. Vor diesem Hintergrund ist eine Bestimmung des tatsächlichen Gehaltes an Wasserstoffperoxid im zeitlichen Verlauf durchzuführen. Hierdurch kann sichergestellt werden, dass das Prüfmedium über den Zeitraum der Untersuchung einen, für den oxidativen Angriff, relevanten Gehalt an Wasserstoffperoxid nicht unterschreitet.

Die Bestimmung des Wasserstoffperoxid-Gehaltes im Degradationsmedium erfolgt durch permanganometrische Gehaltsbestimmung mittels Titration unter Anwendung von:

- Wasserstoffperoxid 30% unstabilisiert, AnalaR NORMAPUR für die Spurenanalyse (VWR International, Radnor, PA, USA),
- di-Natriumoxalat Certipur® (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland),
- Kaliumpermanganat KMnO_4 (Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland) und
- Schwefelsäure H_2SO_4 98%ig (Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland).

Abb. 48 veranschaulicht den signifikanten Abfall des Wasserstoffperoxidgehaltes eines definierten Volumens von 20% unstabilisiertem Wasserstoffperoxid (AnalaR NORMAPUR 30%ig, VWR International, Radnor, PA, USA) sowohl durch Kobalt(II)chlorid-Hexahydrat (Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland) als auch den Werkstoff Titan als den das Medium kontaktierende Komponente (vgl. Abb. 38). Um einen definierten Wasserstoffperoxidgehalt während der Untersuchungen aufrecht zu erhalten, ist ein regelmäßiger Wechsel des oxidierend wirkenden Prüfmediums zu definieren.

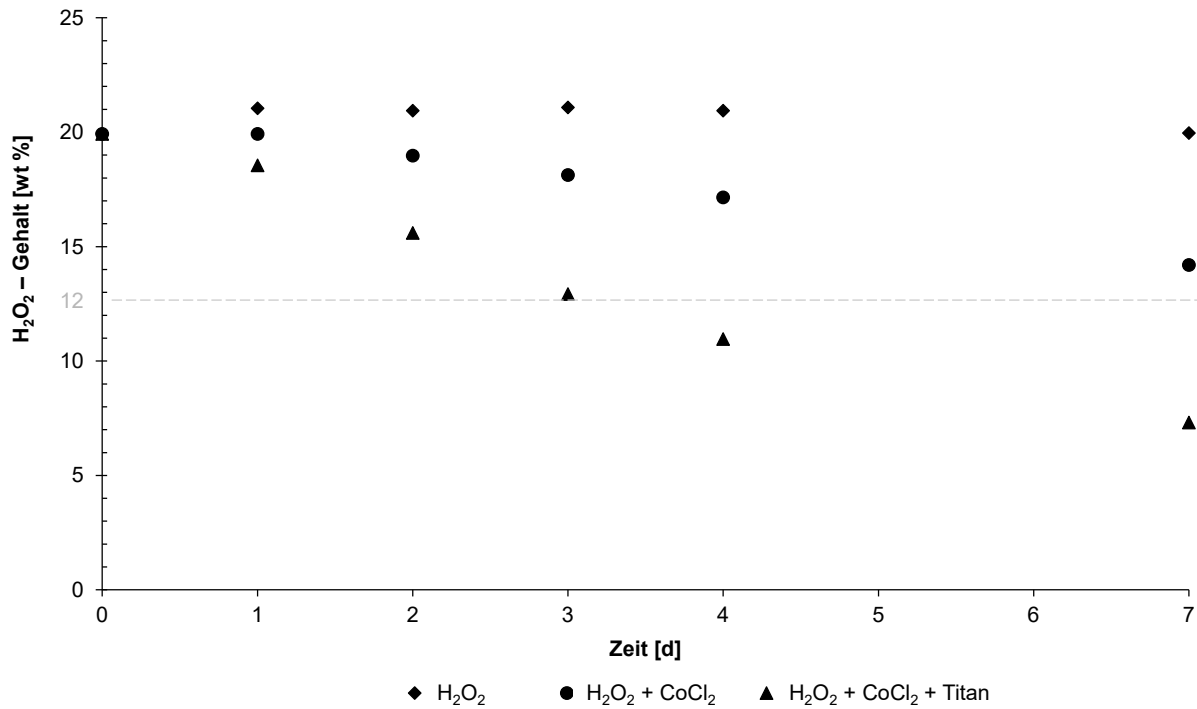


Abb. 48: Autokatalytischer Zerfall von Wasserstoffperoxid; Wasserstoffperoxid-Gehalt in einem oxidierend wirkenden Prüfmedium von 20% Wasserstoffperoxid (H₂O₂) bei Zugabe von Kobalt(II)chlorid-Hexahydrat (CoCl₂) sowie einer Werkstoffprobe aus reinem Titan (99%); als untere Grenze zur Aufrechterhaltung der oxidativen Wirkung des Prüfmediums wird ein Mindestgehalt an Wasserstoffperoxid von 12 wt% definiert.

Für die Temperierung des Prüfmediums sind Aspekte der Lagerung sowie des Einsatzes im menschlichen Organismus von Bedeutung. Vor diesem Hintergrund sind Temperierungen bei Raumtemperatur (22°C) sowie 37°C als Normalkörpertemperatur und 40°C als Körpertemperatur bei Infektionsereignissen relevant [28, 226, 227].

Vor dem Hintergrund der Relevanz von Prüfmedium und Temperierung wurden, parallel zur Prüfstandentwicklung, Untersuchungen zur Entwicklung eines *in vitro* Oxidationsmodells zur Abbildung biochemisch bedingter Änderungen in der Biostabilität von Sondenisolationmaterialien, wie bspw. Pellethane® 80AE, durchgeführt (vgl. Kapitel 6.4).

6.3.3 Vorbereitung und Durchführung von Ermüdungsanalysen

In Vorbereitung auf die Durchführung von Ermüdungsanalysen am Mehrachsen-Elektrodenprüfstand erfolgt zunächst die Erstellung eines Prüfplans für die geplante Untersuchung an Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden. Dieser enthält Beschreibungen zu den zu untersuchenden Sondenprüfkörpern und Festlegungen hinsichtlich der zeitlichen Planung der Untersuchung.

Darüber hinaus werden relevante Versuchsparameter definiert. Hierzu zählen zunächst die Belastungsart und -amplitude der biomechanischen Sondenbeanspruchung, woraus sich bspw. die Wahl einer geeigneten Kurvenscheibe ergibt. Vor dem Hintergrund der biochemischen Sondenbeanspruchung sind das Prüfmedium und die angestrebte Prüftemperatur zu

wählen. Abschließend werden die Prüffrequenz und angestrebte Lastzyklenzahl festgelegt. Wesentliche Inhalte des Prüfplans umfassen die in Tab. 19 aufgeführten Aspekte.

Tab. 19: Inhalte des Prüfplans zur Beschreibung der geplanten Ermüdungsanalyse.

Aspekte des Prüfplans	Erläuterung
Sondenprüfkörper	Anzahl Design Länge des umströmten Sondenbereiches Steckertyp (relevant für Impedanzmessungen)
Zeitliche Planung	Beginn und Ende der Ermüdungsanalyse Durchführung von Impedanzmessungen Lagerung der Sonden in NaCl vor Beginn der Ermüdungsanalyse Durchführung von Medienwechsel Entnahmezeitpunkte für die Sondenprüfkörper
Definition relevanter Versuchsparameter	Art und Amplitude der biomechanischen Sondenbeanspruchung Prüfmedium Prüftemperatur Prüffrequenz Prüfdauer/ Lastzyklenzahl

Nach Fertigstellung des Prüfplans erfolgt zunächst die technische Vorbereitung des Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes. Diese umfasst die Vorbereitung der Prüfplätze für die Umströmung der Sondenprüfkörper mit temperiertem Medium sowie dem Einbau der Kurvenscheiben zur Abbildung des gewählten Biegeradius. Weiterhin ist die Programmierung der Antriebssysteme entsprechend der angestrebten biomechanischen Beanspruchung durchzuführen. Für die Überwachung der Raumtemperatur und der Temperatur innerhalb des Prüfstandes in der Nähe der umströmten Sondenbereiche werden Mikrothermoelemente platziert und die Temperaturüberwachung installiert.

Ist die technische Vorbereitung des Prüfstandes abgeschlossen, erfolgt die Validierung der Verfahrenswege der linearen Antriebssysteme sowie der Prüffrequenz entsprechend den Erläuterungen in Kapitel 6.1.4 und Kapitel 6.3.1. Nach anschließender Initialisierung der Antriebssysteme erfolgt der Einbau der vorbereiteten Sondenprüfkörper in die entsprechenden Prüfplätze des Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes. Hierbei kommt ein Implantationswerkzeug zur Anwendung, welches eine reproduzierbare Handhabung und Belastung der Sondenprüfkörper bei Einbau in den Prüfplatz gewährleistet (vgl. Abb. 49). Mithilfe des Werkzeugs wird der Prüfkörper reproduzierbar positioniert, bis eine Fixierung durch die Verschraubung mit Dichteinsatz (vgl. Abb. 36) erfolgt ist.

Die Vorbereitung und Implantation der Prüfkörper spielt, vor dem Hintergrund der Reproduzierbarkeit von Ermüdungseffekten und der Varianz der Isolationsermüdung in Abhängigkeit vom Isolationsmaterial als Folge der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Ermüdungsprüfstand, eine entscheidende Rolle.

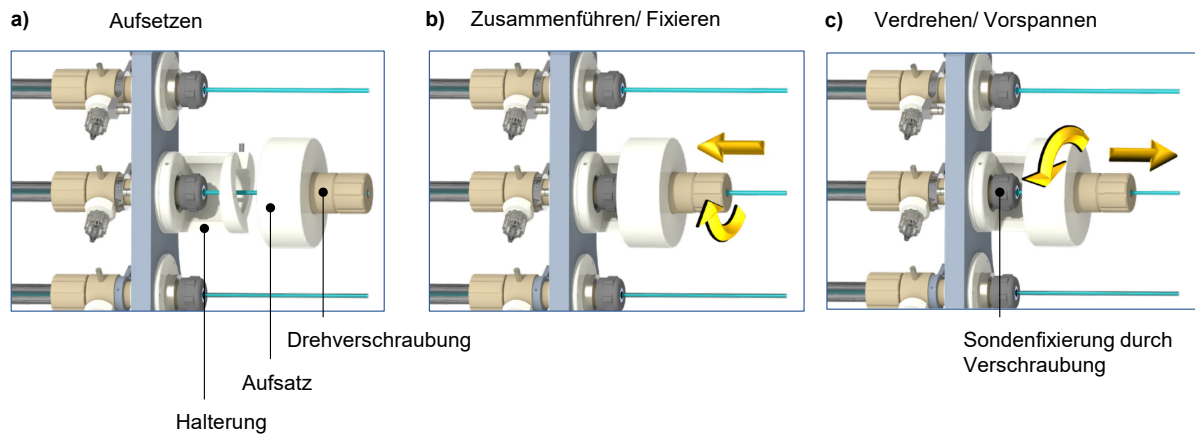


Abb. 49: Darstellung zur Funktionsweise des Implantationswerkzeugs für einen reproduzierbaren Einbau der Sondenprüfkörper in die Prüfplätze des Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes; aufsetzen der einzelnen Komponenten des Implantationswerkzeugs (a), zusammenführen der Komponenten und Fixierung des Sondenprüfkörpers mithilfe der Drehverschraubung (b) und Verdrehung des Implantationswerkzeugs zum Erreichen der reproduzierbaren Einspannpositionierung (c); abschließend erfolgt die Sondenfixierung mithilfe der Verschraubung.

Nach erfolgreicher Implantation der Prüfkörper in die Prüfplätze des Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes wird die Zählung der Belastungszyklen initialisiert. Anschließend erfolgt das Fluten der Prüfkörper mit physiologischer Kochsalzlösung und die Überprüfung des Systems hinsichtlich der Dichtigkeit entlang der Schlauchsysteme und möglicher Leckagen.

Die Prüfkörper verbleiben, entsprechend den normativen Vorgaben, zu Beginn einer jeden Ermüdungsanalyse für 24 Stunden in der physiologischen Kochsalzlösung [186]. Sind begleitende Impedanzmessungen der Sondenprüfkörper vorgesehen, erfolgt die initiale Impedanzmessung nach Abschluss der 24-stündigen Lagerung in physiologischer Kochsalzlösung vor Beginn der Ermüdungsanalyse.

Im Anschluss an den Start der Ermüdungsanalyse erfolgen Impedanzmessungen, Medienwechsel und die Entnahme untersuchter Sondenprüfkörper entsprechend des zuvor definierten Zeitplans. In den Dokumentationsunterlagen erfolgt die Protokollierung von Datum, Uhrzeit und Lastzyklenzahl zu wesentlichen Aktionen (z.B. relevante Zeitpunkte, Sichtprüfungen, Events) über die gesamte Laufzeit der Ermüdungsanalyse.

Zum Zeitpunkt der Entnahme von Prüfkörpern erfolgt vorab die Vermessung der Prüfkörper zur Definition belasteter Bereiche sowie die Durchführung einer abschließenden Impedanzmessung, wenn diese zur Überwachung der Isolationseigenschaften während der *in vitro* Ermüdungsanalyse vorgesehen sind. Nach der Entnahme von Prüfkörpern erfolgt die Wiederherstellung der Funktionstüchtigkeit des Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes und die Fortsetzung der Ermüdungsanalyse der verbliebenen Prüfkörper.

Eine komprimierte Darstellung des Untersuchungsablaufes am entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand erfolgt mit Abb. 50. Ein Workflow für die Durchführung von Impedanzmessungen am Mehrachsen-Elektrodenprüfstand ist dem Anhang A.8 zu entnehmen.

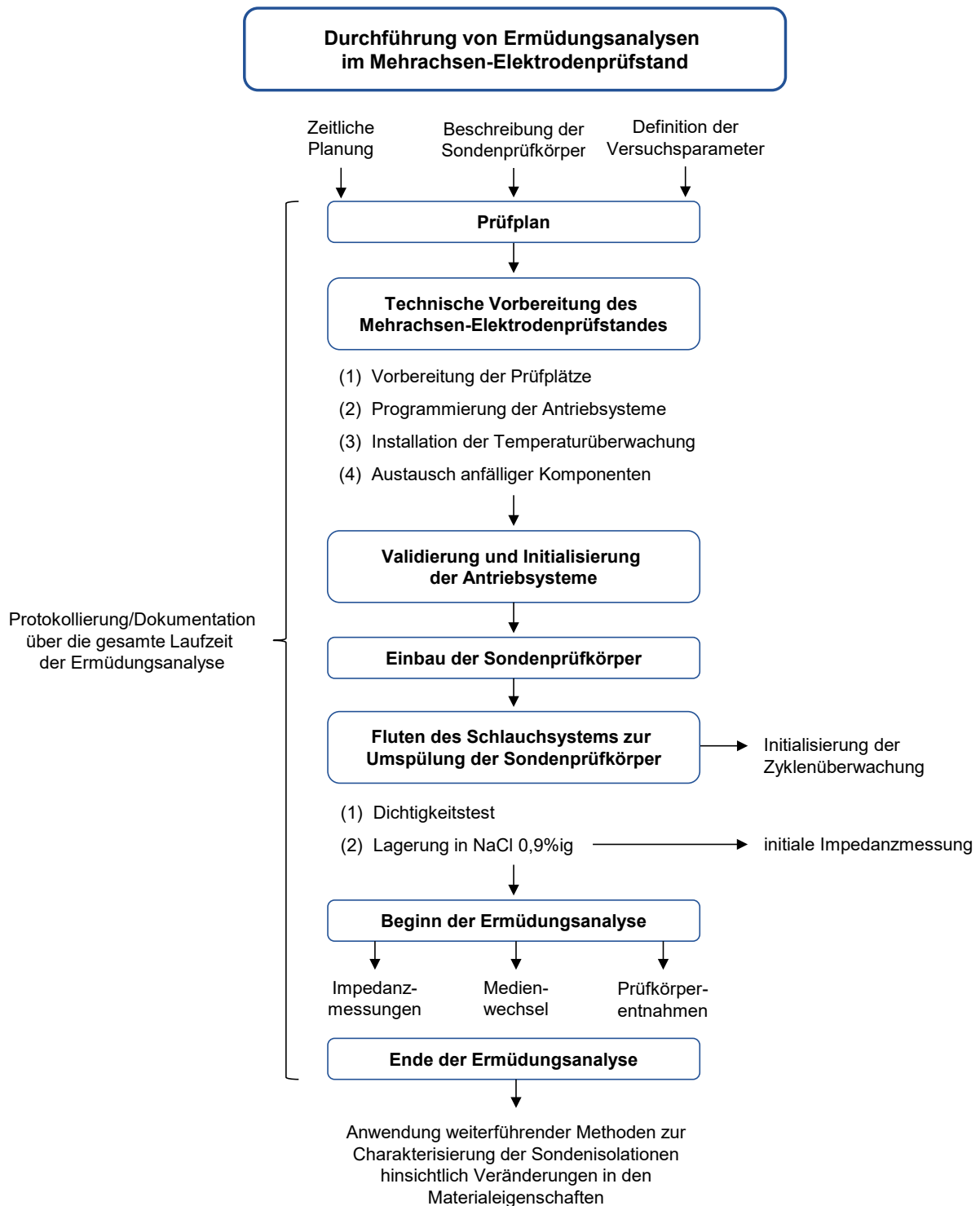


Abb. 50: Ablauf von Ermüdungsanalysen im entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand; von der Vorbereitung von Ermüdungsanalysen mit der Erstellung eines Prüfplans bis zur Entnahme der Prüfkörper und Beendigung der Ermüdungsanalyse durchlaufen die untersuchten Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden einen strukturierten Untersuchungsablauf.

Die Charakterisierung der Prüfkörper hinsichtlich möglicher Veränderungen in den Isolationseigenschaften erfolgt im Anschluss an die Ermüdungsanalyse durch geeignete Methoden zur Bewertung der Ermüdungsbeständigkeit der untersuchten Isolationmaterialien anhand definierter Kriterien und Kennzahlen.

6.3.4 Methoden zur Bewertung der Ermüdungsbeständigkeit untersuchter Sondenisolationen anhand definierter Kriterien und Kennzahlen

Der entwickelte Mehrachsen-Elektrodenprüfstand stellt ein Werkzeug für die beschleunigte *in vitro* Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen dar. In Kombination mit dem Verfahren zur kapazitiven Elektrodenimpedanzmessung lassen sich erste quantitative Aussagen zur Isolationsbeständigkeit der Prüfkörper während der Analyse zur Ermüdungsbeständigkeit treffen. Darüber hinaus ist es notwendig, die im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand belasteten Sondenisolationen nach Untersuchungsende einer weiterführenden Charakterisierung zu unterziehen. Hierdurch lassen sich Kriterien und Kennzahlen erarbeiten und die Ergebnisse mit zuvor definierten Zielgrößen vergleichen.

Im Rahmen der durchgeführten Arbeiten stellen sich verschiedene Untersuchungen zur Charakterisierung morphologischer, struktureller und mechanischer Eigenschaften der Prüfkörper als geeignete Methoden zur Bewertung der Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen nach Untersuchung im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand dar (vgl. Tab. 20).

Tab. 20: Methoden zur Charakterisierung untersuchter Prüfkörper während und nach Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand.

Methoden	Zielstellung/ Ergebnisse
kapazitive Isolationsmessung	Änderung der Elektrodenimpedanz im zeitlichen Verlauf der Ermüdungsanalyse
Fotodokumentation	Sichtprüfung der Prüfkörper
Lichtmikroskopie	Lokalisierung von Isolationsdefekten
Rasterelektronenmikroskopie (SEM)	Klassifizierung von Isolationsdefekten (Score 1 bis 5)
Konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie (CLSM)	Bewertung der Oberflächenrauheit
Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie in abgeschwächter Totalreflexion (ATR-FTIR)	Materialspezifisches Absorptionsspektrum, neue Absorptionsbanden, Änderung von Peakhöhenverhältnissen
Zugfestigkeitsprüfung	E-Modul, Zugfestigkeit, Bruchdehnung

Kapazitive Isolationsmessung im zeitlichen Verlauf der *in vitro* Ermüdungsanalyse

Die Bestimmung der Elektrodenimpedanzen im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand bietet eine Möglichkeit zur Beurteilung der Integrität der Außenisolationen im zeitlichen Verlauf der Ermüdungsuntersuchungen. Im Rahmen der Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Sonden im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand wird zunächst eine Referenzmessung zur Bestimmung der Ausgangsimpedanz und darüber hinaus eine tägliche Messung der Elektrodenimpedanz an den Wochentagen Montag bis Freitag vorgenommen. Ziel der Impedanzmessungen während der Ermüdungsanalyse ist eine messwertbasierte Bewertung des aktuellen Zustandes der zu untersuchenden Außenisolationen hinsichtlich Biostabilität und auftretender Ermüdungserscheinungen. Vor diesem Hintergrund wird die Impedanzänderung ΔI als vergleichende Kennzahl eingeführt. Es erfolgt die Berechnung der prozentualen Änderung der Impedanz einer untersuchten Stimulationselektrode bei Laufzeitende (I_E) gegenüber der Ausgangsimpedanz (I_A) nach Formel (6).

Das Laufzeitende ist dabei definiert als Zeitpunkt, an welchem die angestrebte Lastzyklenzahl erreicht wird. Weist zu diesem Zeitpunkt die Impedanz einen Wert ≤ 50 kOHM auf, so wird stattdessen der nächste Wert ≥ 50 kOHM als Impedanzwert bei Laufzeitende gewählt.

$$\Delta I [\%] = \frac{100}{I_A} \cdot I_E - 100 \quad (6)$$

Die Impedanzänderung ΔI kann als ein erster Indikator für eine Veränderung in den Eigenschaften der Außenisolation des untersuchten Sondenprüfkörpers fungieren. Für eine belastbare Aussage zur Biostabilität der Außenisolation einer im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand untersuchten Stimulationselektrode sind darüber hinaus Ergebnisse aus weiterführenden Untersuchungen zur Charakterisierung morphologischer, struktureller und mechanischer Eigenschaften der Außenisolation innerhalb ausgewählter Sondenbereiche heranzuziehen.

Licht- und Rasterelektronenmikroskopie

Lichtmikroskopische Untersuchungen dienen der vergleichenden Darstellung relevanter Bereiche der Isolationsoberfläche vor und nach Ermüdungsanalyse der Prüfkörper. Vor diesem Hintergrund werden die Prüfkörper zunächst mithilfe eines Axioscope 7 (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Deutschland) hinsichtlich oberflächlicher Unregelmäßigkeiten in der äußeren Isolationsoberfläche untersucht. Die Lokalisierung und Markierung relevanter Bereiche dient der Vorbereitung für die weitere oberflächenmorphologische Charakterisierung mittels Rasterelektronenmikroskopie (engl. scanning electron microscopy, SEM) (Quattro S, Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA). Unter Niederspannung wird ein Bilderstapel definierter Bereiche der im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand untersuchten Isolationen bei verschiedenen Vergrößerungen (50- bis 800-fach) aufgenommen.

Zur Qualifizierung der mittels SEM dargestellten Veränderungen der Isolationsoberflächen der untersuchten Stimulationselektroden wird eine Klassifizierung der untersuchten Sondenbereiche hinsichtlich identifizierter Ermüdungserscheinungen in Anlehnung an die Ausführungen von Wilkoff et al. [133] und Gallagher et al. [26] eingeführt. Die Kategorisierung erfolgt nach einem Wertungssystem von 1 bis 5, beginnend bei 1 für keine bis 5 für deutliche Veränderungen der analysierten Isolationsoberflächen. Die Klassifizierung ist in Tab. 21 zusammenfassend dargestellt.

Tab. 21: Wertungssystem zur Klassifizierung von Ermüdungserscheinungen der Sondenisolationen im Rasterelektronenmikroskop; in Anlehnung an [26, 133].

Wertung	Beschreibung
1	Keine sichtbaren Veränderungen der Isolationsoberfläche
2	Trübung der Isolationsoberfläche, keine Rissbildung
3	Vereinzelte Rissbildung
4	Flächendeckende Rissbildung
5	Bruch durch die Schichtdicke der Außenisolation

Konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie

Charakteristische Schadbilder für ESC und MIO weisen oberflächliche bzw. die Schichtdicke der Isolation durchdringende Risse auf und nehmen somit Einfluss auf die Oberflächenrauheit der Sondenisolation. Vor diesem Hintergrund werden im Rahmen der Arbeit Isolationsoberflächen aus verschiedenen Werkstoffen hinsichtlich der Oberflächenrauheit untersucht.

Die Oberflächenbeschaffenheit als ungefiltertes Primärprofil setzt sich aus Rauheit, Welligkeit und Formabweichung zusammen [230]. Die Bestimmung der Rauheit erfolgt aus Messungen auf Basis der konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopie (engl. confocal laser scanning microscopy, CLSM) unter Anwendung eines LEXT OLS5000 (Olympus AG, Tokio, Japan). Hierzu wird eine laserbasierte Oberflächenvermessung repräsentativer Sondenbereiche bei 100-facher Vergrößerung durchgeführt. Anhand der Aufnahme mikroskaliger Merkmale erfolgt die Beurteilung der Oberflächenrauheit durch Ableitung der flächenbezogenen Rauheitswerte S_a und S_q über das arithmetische bzw. quadratische Mittel der Topographiehöhe unter Anwendung der Auswertesoftware Gwyddion (Version 2.60, Český Metrologický Institut, Brno, Tschechien). Die genannten Kennzahlen dienen der Bewertung von Veränderungen in der Rauheit der Sondenisolation als Folge der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand.

Gestaltabweichungen, wie die Rauheit, werden nach DIN 4760 in sechs Ordnungen unterteilt und kennzeichnen die Abweichungen eines Werkstücks von der geplanten Form. Während Formabweichungen und die Welligkeit Gestaltabweichungen erster und zweiter Ordnung darstellen, bezieht sich die Rauheit auf eine Gestaltabweichung dritter bis fünfter Ordnung. Dabei nimmt die Größenordnung der Gestaltabweichung mit zunehmender Ordnung ab. [230]

Eine vergleichende Bewertung der Oberflächen-Mikrostruktur für untersuchte Isolationsmaterialien erfolgt anhand der Änderung des quadratischen Mittelrauwertes ΔS_q für biomechanisch bzw. biochemisch beanspruchte Sondenbereiche (S_q beanspruchter Sondenbereich) gegenüber einem Referenzbereich (S_q Referenz) entsprechend Formel (7):

$$\Delta S_q [\%] = \frac{S_{q \text{ beanspruchter Sondenbereich}} - S_{q \text{ Referenz}}}{S_{q \text{ Referenz}}} \cdot 100 \quad (7)$$

Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie in abgeschwächter Totalreflexion

Untersuchungen von Veränderungen in der chemischen Struktur der Außenisolation (bis zu einer Tiefe von etwa 1 μm) der im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand belasteten Stimulationselektroden werden unter Anwendung des Spektrometers VERTEX70 (Bruker Corporation, Billerica, MA, USA) für die Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie (FTIR) mit einem Diamant-Kristall unter abgeschwächter Totalreflexion (engl. Attenuated Total Reflectance, ATR) durchgeführt.

Es werden wiederholt Wellenspektren ($n = 3$) zuvor definierter Bereiche der äußeren Isolationsoberfläche zwischen 500 cm^{-1} und 4000 cm^{-1} mit einer Auflösung vom 4 cm^{-1} aufgezeichnet und zunächst eine Grundlinienkorrektur durchgeführt. Für ein jeweils repräsentatives Materialspektrum werden im Rahmen einer jeden Messung jeweils 32 Scans gemittelt.

Anschließend wird eine Normalisierung der Signalhöhen in Bezug auf den aromatischen Absorptionspeak bei 1414 cm^{-1} für Polyurethane [137, 231] bzw. die C-H Biegung in Verbindung mit Si-CH₃ bei 1260 cm^{-1} für Silikone [133, 154, 232] vorgenommen, da diese Peaks in Gegenwart einer oxidativen Umgebung für das jeweilige Material als stabil beschrieben werden [137, 233].

Zur Verdeutlichung von Unterschieden zwischen Isolationsbereichen, welche eine Belastung im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand erfahren haben sowie entsprechenden Referenzen, erfolgt eine Auswertung der Spektren hinsichtlich neuer Absorptionsbanden (Peaks) sowie Änderungen in den Signalhöhen in Bereichen relevanter Wellenlängen. Vor diesem Hintergrund erfolgt die Auswertung des Peakhöhenverhältnisses (PHV) bei ausgewählter Wellenzahl (wz). Die Kennzahl ergibt sich als Änderungsverhältnis der Signalthöhe des Biegebereiches (SHA) gegenüber dem Referenzbereich (SHC) und berechnet sich entsprechend Formel (8).

$$PHV_{wz} [\%] = \frac{(SHA_{wz} - SHC_{wz})}{SHC_{wz}} \cdot 100 \quad (8)$$

In Anlehnung an die Ausführungen der Autoren Gallagher et al. [26] werden Änderungen des Peakhöhenverhältnisses $\leq 5\%$ als Bereich experimenteller Unsicherheit betrachtet. Änderungen des Peakhöhenverhältnisses in einem Bereich von 6-15% werden als schwache, von 16-25% als mäßige und $> 25\%$ als starke Veränderungen bezeichnet.

Mechanische Charakterisierung mittels Zugfestigkeitsprüfung

Die mechanischen Eigenschaften definierter Sondenbereiche der im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand untersuchten Prüfkörper werden mithilfe uniaxialer Zugversuche unter Anwendung einer Universalprüfmaschine mit einer 200 N Kraftmessdose (Zwick0,5, ZwickRoell GmbH & Co. KG, Deutschland) und bei einer Prüfgeschwindigkeit von 20 mm/min bestimmt. Die Einspannung der zylindrischen Probenkörper erfolgt dabei unter Zuhilfenahme von Edelstahlringen, welche dem Innendurchmesser der Probenkörper entsprechen. Es erfolgt eine Auswertung des Elastizitätsmoduls E , der Zugfestigkeit σ_m , der Dehnung bei Maximalkraft ε_m , der Reißfestigkeit σ_R und der Bruchdehnung ε_B anhand der aufgenommenen Kraft-Verschiebungskurven. Alle Zugfestigkeitsprüfungen werden bei 37°C an Luft durchgeführt.

6.4 Implementierung eines *in vitro* Oxidationsmodells zur Abbildung biochemisch bedingter Änderungen in der Biostabilität von Sondenisolationen

Zielstellung der *in vitro* Ermüdungsanalyse von Sondenisolationen ist die Laborsimulation der implantierten, im venösen Blutstrom liegenden Sonde, die neben der mechanischen Belastung verschiedenen biochemischen Degradationsmechanismen ausgesetzt ist. Für die Definition geeigneter Prüfmedien und Prüftemperaturen werden, außerhalb des Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes, Parameterstudien zur Entwicklung eines *in vitro* Oxidationsmodells zur Analyse der Biostabilität von Sondenisolationen unter isolierter biochemischer Beanspruchung durchgeführt. Durch gezielte Anpassung der Parameter soll eine zeitliche Beschleunigung der Materialdegradation mit klinisch relevanten Schadbildern erreicht werden. Somit ließen sich vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen Sondendesigns und Isolationsmaterialien durchführen und optimale Varianten ermitteln.

Aus der Literatur sind bereits *in vitro* Studien zur vergleichenden Untersuchung der Biostabilität verschiedener Sondenisolationen bekannt [26, 154, 206, 234]. Zielstellung ist die Bewertung der Relevanz der Implementierung eines geeigneten *in vitro* Oxidationsmodells in den entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand vor dem Hintergrund der Abbildung klinisch relevanter Schadbilder für ein beschleunigtes entwicklungsbegleitendes Screening innovativer Sondenisolationen.

Zur Untersuchung des Einflusses von Zusammensetzung und Temperierung des Prüfmediums auf das *in vitro* Degradationsverhalten von Isolationsmaterialien für Sonden werden zylindrische Prüfkörper (Länge 30 mm, Innendurchmesser 2,25 mm, Wandstärke von 80 µm) aus dem für Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden relevanten Polymer Pellethane® 80AE außerhalb des Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes untersucht (vgl. Abb. 51).

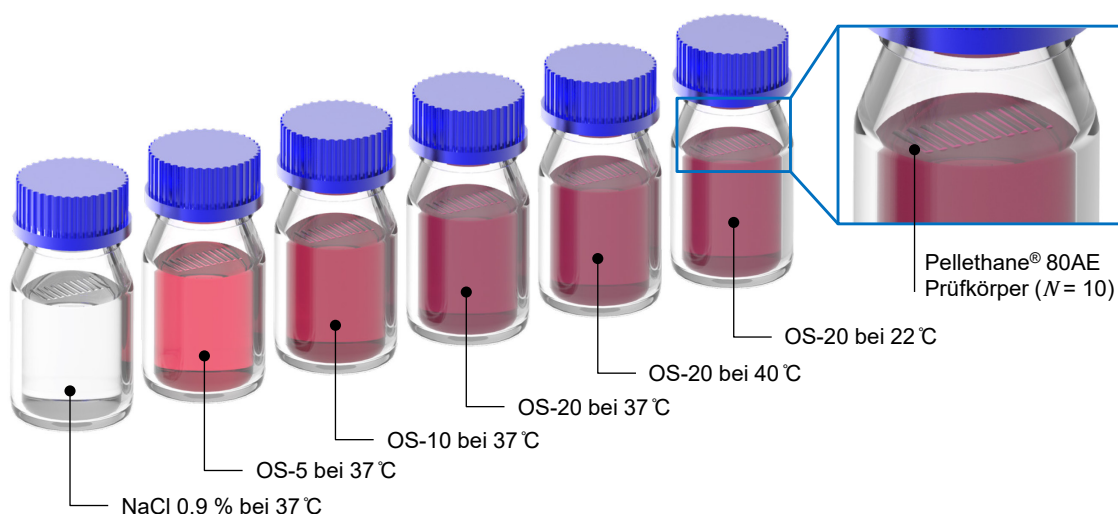


Abb. 51: *In vitro* Degradationsstudie an Pellethane® 80AE Prüfkörpern; als Prüfmedium kommen eine isotoni-sche Kochsalzlösung (NaCl 0,9%ig) sowie oxidierend wirkende Lösungen (OS) in verschiedenen Konzentrationen zur Anwendung, welche eine Temperierung von 22°C, 37°C und 40°C aufweisen.

In Glasvials werden die Prüfkörper (jeweils $n = 10$) für 168 Stunden in 60 ml des jeweiligen Prüfmediums gelagert und entsprechend der angestrebten Temperierung inkubiert (Unimax 101 mit Inkubator 1000, Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Schwabach, Deutschland). Neben der Lagerung in isotonischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9%ig, B. Braun SE, Melsungen, Deutschland) werden zur Provokation der oxidativen Degradation der Sondenisolation oxidierende Prüflösungen aus unstabilisiertem Wasserstoffperoxid (AnalaR NORMAPUR 30%ig, VWR International, Radnor, PA, USA) und Kobalt(II)-chlorid-Hexahydrat (Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Deutschland) in verschiedenen Konzentrationen (OS-5, OS-10, OS-20) hergestellt (vgl. Tab. 22). Zur Umsetzung der Wasserstoffperoxidkonzentration wird Reinstwasser (arium 611UV, Sartorius Stedim Biotech GmbH, Göttingen, Deutschland) verwendet.

Tab. 22: Zusammensetzung für 60 ml der oxidierend wirkenden Prüflösungen für einen beschleunigten oxidativen Abbau der polymeren Isolation; in Anlehnung an DIN EN ISO 10993-13:2010-11 [219].

Komponente	Oxidierend wirkende Prüflösung		
	OS-5	OS-10	OS-20
Konzentration H ₂ O ₂	5%	10%	20%
Anteil CoCl ₂	0,05 M	0,1 M	0,2 M
Volumen H ₂ O ₂	50 ml	40 ml	20 ml
Volumen H ₂ O	10 ml	20 ml	40 ml
Masse CoCl ₂	0,7 g	1,43 g	2,85 g

OS = oxidierende Prüflösung; H₂O₂ = Wasserstoffperoxid; CoCl₂ = Kobalt(II)-chlorid-Hexahydrat; H₂O = Wasser

Nach Abschluss der Degradationsstudie werden die Prüfkörper entnommen, für 65 Stunden einem Waschprozess in Reinstwasser bei 22°C unterzogen und 24 Stunden im Vakuumtrockenschrank (Mettler GmbH + Co. KG, Schwabach, Deutschland) bei 37°C und 5 mbar gelagert. Anschließend erfolgt die Analyse oberflächenmorphologischer, struktureller und mechanischer Veränderungen der Isolationen gegenüber den Referenzen, vgl. Kapitel 6.3.4.

Bewertung oberflächenmorphologischer Veränderungen

Zur Bewertung oberflächenmorphologischer Veränderungen der untersuchten Pellethane® 80A Prüfkörper werden SEM-Untersuchungen (Quattro S, Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) durchgeführt. Diese dienen der Kategorisierung erzielter Isolationsdefekte nach Art und Schweregrad sowie der vergleichenden Gegenüberstellung der untersuchten Proben in Abhängigkeit von Zusammensetzung und Temperatur des Prüfmediums.

In Abb. 52 sind vergleichende Aufnahmen der Isolationsoberflächen nach Degradation in verschiedenen Prüfmedien bei 37°C dargestellt. Gegenüber der Referenz zeigt die Degradation des Isolationsmaterials Pellethane® 80AE in isotonischer Kochsalzlösung keine oberflächenmorphologischen Veränderungen. Die Degradation der Prüfkörper im oxidierend wirkenden Prüfmedium hingegen zeigt mit steigender Konzentration an Wasserstoffperoxid und Kobalt(II)-chlorid-Hexahydrat ein vermehrtes Auftreten von kleinsten Defekten und Schadstellen in der Isolationsoberfläche, welche sich gleichmäßig über den Bildausschnitt verteilen. Dieser Effekt

kann in erheblich gesteigertem Ausmaß für eine Variation der Temperierung des Prüfmediums MIO-20 beobachtet werden (vgl. Abb. 53). Während bei einer Raumtemperatur von etwa 22°C nur geringste oberflächenmorphologische Veränderungen festzustellen sind, zeigen sich bei einer Temperierung des Prüfmediums von 40°C deutlich ausgeprägte Isolationsdefekte auf der gesamten Isolationsoberfläche der Pellethane® 80AE Prüfkörper.

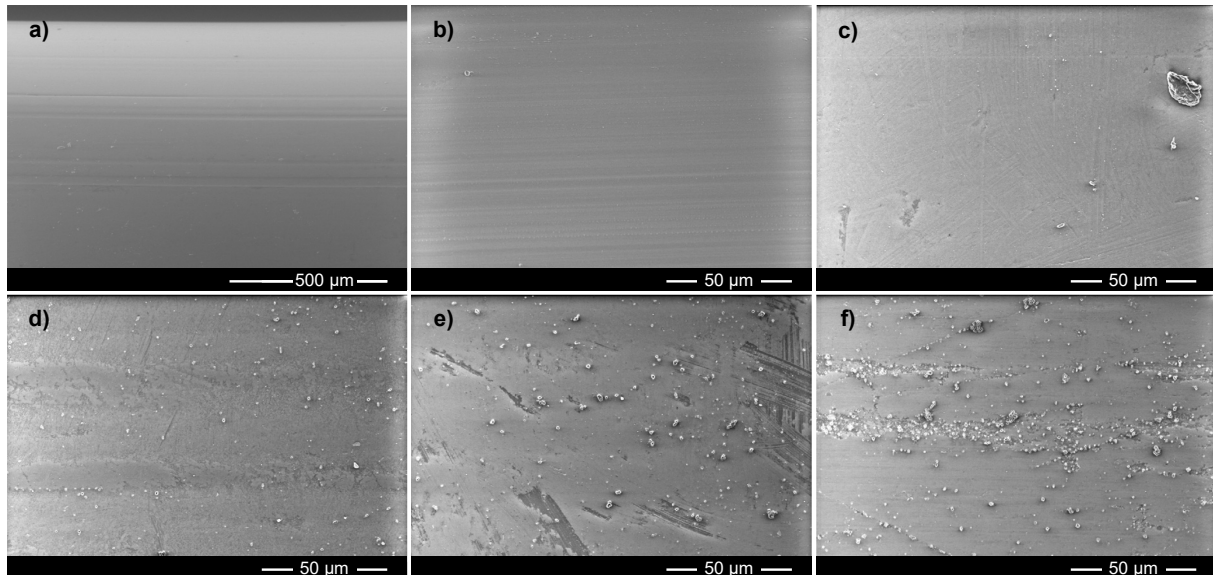


Abb. 52: SEM-Aufnahmen der Isolationsoberflächen der Pellethane® 80AE Prüfkörper vor und nach Degradation bei 37°C; Referenz vor der Degradation bei 100-facher Vergrößerung (a) und 800-facher Vergrößerung (b) sowie nach erfolgter Degradation in isotonischer Kochsalzlösung (c), MIO-5 (d), MIO-10 (e) und MIO-20 (f) bei jeweils 800-facher Vergrößerung; die Aufnahmen wurden im Niedervakuum bei einer Leistung von 6 KV und einem Spot von 3.0 erstellt.

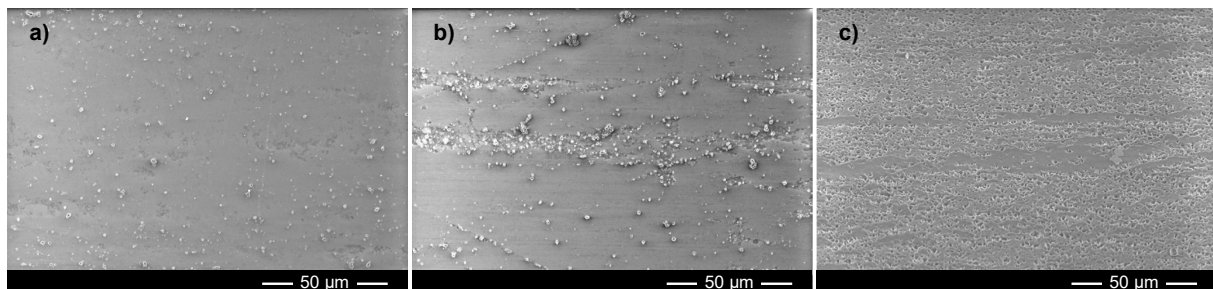


Abb. 53: SEM-Aufnahmen der Isolationsoberflächen der Pellethane® 80AE Prüfkörper bei 800-facher Vergrößerung vor und nach erfolgter Degradation in MIO-20 bei verschiedenen Temperaturen; Oberflächenveränderungen bei einer Temperierung des Prüfmediums von ca. 22°C (a), 37°C (b) und 40°C (c); die Aufnahmen wurden im Niedervakuum bei einer Leistung von 6 KV und einem Spot von 3.0 erstellt.

Bewertung von Veränderungen in der Oberflächenrauheit

Die Quantifizierung von Veränderungen in der Oberflächenmorphologie der untersuchten Prüfkörper erfolgt durch Ableitung der Oberflächenrauheit anhand von CLSM-Aufnahmen entsprechend den Ausführungen in Kapitel 6.3.4. Veränderungen in der Oberflächen-Mikrostruktur der Prüfkörper durch Lagerung in OS-20 bei verschiedenen Medientemperaturen sind in Abb. 54 exemplarisch dargestellt. CLSM-Aufnahmen der Prüfkörper nach Lagerung in verschiedenen Prüfmedien sind dem Anhang A.9 zu entnehmen.

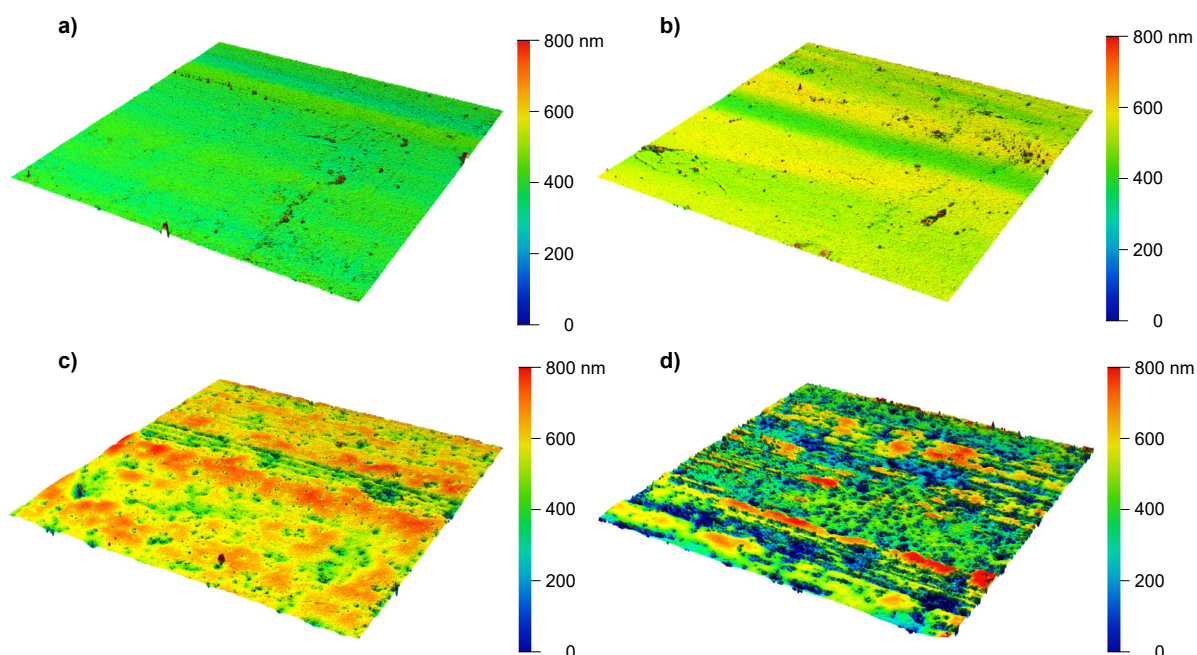


Abb. 54: Exemplarische Höhenprofile der Außenisolationen der untersuchten Pellethane® 80AE Sondenprüfkörper; Referenzprofil (a) und veränderte Oberflächen-Mikrostruktur durch die Lagerung in OS-20 bei einer Temperatur von 22°C (b), 37°C (c) und 40°C (d).

Allgemein zeigen sich deutlich rauere Isolationsoberflächen für die im oxidierenden Medium gelagerten Prüfkörper gegenüber der Referenz sowie bei Lagerung in physiologischer Kochsalzlösung. Während die Lagerung in OS-5 keine Erhöhung der Oberflächenrauheit zur Folge hat, zeigen sich deutlich erhöhte Messwerte der mittleren arithmetischen (S_a) und quadratischen (S_q) Höhe bei weiterer Steigerung der Konzentration des oxidierenden Prüfmediums (vgl. Tab. 23). Die Erhöhung der Medientemperatur führt zu einer weiteren Steigerung der Oberflächenrauheit entsprechend der Reihenfolge 40°C > 37°C > 22°C.

Tab. 23: Oberflächenrauheiten der Isolationsoberflächen der Pellethane® 80AE Prüfkörper; vergleichende Gegenüberstellung von S_a und S_q nach Degradation in verschiedenen Prüfmedien und bei verschiedenen Temperierungen gegenüber der Referenz; Angabe von Mittelwert \pm Standardabweichung ($n = 5$).

Kennzahl	Referenz	NaCl 37°C	OS-5 37°C	OS-10 37°C	OS-20 22°C	OS-20 37°C	OS-20 40°C
S_a [nm]	23,5 \pm 2,6	30,5 \pm 3,6	19,4 \pm 0,9	70,3 \pm 1,5	32,6 \pm 4,3	65,4 \pm 5,6	168,8 \pm 20,3
S_q [nm]	31,1 \pm 2,4	41,5 \pm 5,2	26,2 \pm 1,9	86,4 \pm 2,5	43,0 \pm 5,1	89,7 \pm 8,1	224,2 \pm 27,0

OS = oxidierende Prüflösung

Bewertung von Veränderungen in der chemischen Oberflächenstruktur

Um Veränderungen in der chemischen Oberflächenstruktur der Isolationen gegenüber der Referenz bewerten zu können, erfolgen Untersuchungen mittels Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie in abgeschwächter Totalreflexion (ATR-FTIR) entsprechend der Methodenbeschreibung in Kapitel 6.3.4.

Abb. 55 zeigt repräsentative FTIR Spektren für die Pellethane® 80AE Prüfkörper sowie Änderungen in relevanten Peakhöhenverhältnissen gegenüber der Referenz.

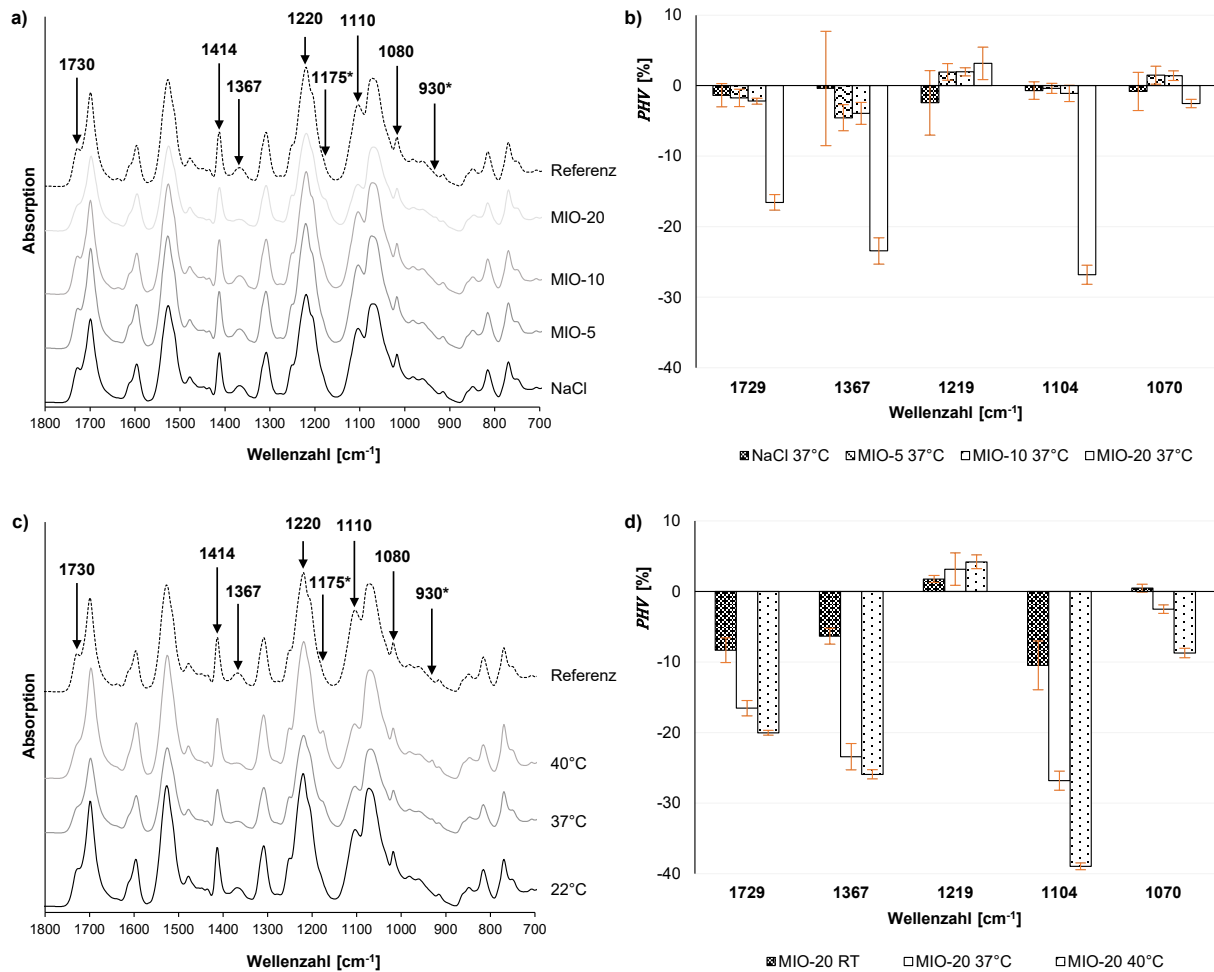


Abb. 55: FTIR Absorptionsspektren (links) und Änderungen ausgewählter Peakhöhenverhältnisse (*PHV*) (rechts) für Prüfkörper aus Pellethane® 80AE; dargestellt sind die Ergebnisse für verschiedene Prüfmedien (a, b) sowie in Abhängigkeit der Prüftemperatur (c, d) gegenüber undegradierten Proben (Referenz), * markiert neue Peaks im Absorptionsspektrum des jeweiligen Sondenbereiches A.

Oxidativ bedingte Veränderungen des Weichsegmentes spiegeln sich in einem relevanten Verlust der Ether-Absorption um 1104 cm^{-1} und der Methylen-Absorption um 1367 cm^{-1} wieder und stellen bekannte Effekte der Polyurethan-Degradation dar [137].

Kennzeichnend für die Hydrolyse der, die Hart- und Weichsegmente verbindenden, Urethanbindungen sind wiederum die mäßige bis starke Abnahme der nicht-wasserstoffgebundenen Carbonyl Absorption bei 1729 cm^{-1} und Urethan-C-O-C-Absorption um 1070 cm^{-1} . Weniger stark ausgeprägt stellt sich die Änderung der Signalhöhe der Urethan-C-N-Absorption nahe 1220 cm^{-1} dar.

Die Änderung der beschriebenen Peakhöhenverhältnisse steigt mit zunehmender Konzentration der oxidierend wirkenden Prüflösung entsprechend $\text{OS-20} > \text{OS-10} > \text{OS-5}$, wobei ein sprunghafter Anstieg für OS-20 zu verzeichnen ist. Simultan zur Prüflösung steigt mit zunehmender Prüftemperatur die Änderung der beschriebenen Peakhöhenverhältnisse entsprechend $22^\circ\text{C} > 37^\circ\text{C} > 40^\circ\text{C}$ an, wobei sich eine stärkere Änderung von 22°C zu 37°C zeigt.

Das Auftreten neuer Peaks um 930 cm^{-1} und 1175 cm^{-1} wird als Hinweis auf Degradationseffekte des Polyether-Weichsegmentes gewertet. Im Vergleich der Prüfmedien zeigen sich neue Peaks um die genannten Wellenlängenbereiche gegenüber der Referenz nur für die MIO-20 Prüflösung. Im Vergleich der Medientemperaturen zeigen sich ausgeprägte neue Absorptionsbanden um die genannten Wellenlängenbereiche gegenüber der Referenz für 37°C und 40°C , wobei die Signalhöhen für eine Temperierung von $40^\circ\text{C} > 37^\circ\text{C}$ ausfallen.

Bewertung von Veränderungen in den mechanischen Eigenschaften

Darüber hinaus erfolgt die Charaktisierung der mechanischen Eigenschaften der untersuchten Prüfkörper vor und nach durchgeführter *in vitro* Degradation. Hierfür werden Kraft-Ver-schiebungs-Kurven entsprechend den Ausführungen in Kapitel 6.3.4 für jeweils $n = 6$ Proben aufgenommen und hinsichtlich relevanter Kennzahlen ausgewertet. Hierzu zählen E-Modul (E), Zugfestigkeit (σ_m), Dehnung bei maximaler Kraft (ε_m), Reißfestigkeit (σ_R) und Bruchdehnung (ε_B). Eine vergleichende Gegenüberstellung der Ergebnisse zu den die mechanischen Eigenschaften beschreibenden Kennzahlen erfolgt mit Tab. 24. Entsprechend erzeugte gemittelte Spannungs-Dehnungs-Kurvenverläufe sind dem Anhang A.10 zu entnehmen.

Tab. 24: Mechanische Eigenschaften der Pellethane® 80AE Prüfkörper; Ergebnisse zu E-Modul (E), Zugfestigkeit (σ_m), Dehnung bei maximaler Kraft (ε_m), Reißfestigkeit (σ_R) und Bruchdehnung (ε_B) für die Referenz sowie die in verschiedenen Prüfmedien bzw. bei variierenden Prüftemperaturen gelagerten Prüfkörper; Angabe von Mittelwert \pm Standardabweichung ($n = 6$).

Umgebungsbedingungen bei Lagerung	E [MPa]	σ_m [MPa]	ε_m [%]	σ_R [MPa]	ε_B [%]
Referenz	$44,4 \pm 1,7$	$15,2 \pm 0,6$	$362,9 \pm 18,5$	$11,9 \pm 0,7$	$401,1 \pm 12,9$
NaCl, 37°C	$40,0 \pm 1,5$	$14,8 \pm 0,8$	$365,7 \pm 14,6$	$11,1 \pm 0,9$	$400,5 \pm 16,8$
OS-5, 37°C	$40,5 \pm 1,4$	$15,2 \pm 0,8$	$356,4 \pm 27,9$	$11,7 \pm 1,0$	$390,5 \pm 27,0$
OS-10, 37°C	$42,2 \pm 1,6$	$14,8 \pm 0,5$	$360,3 \pm 29,0$	$11,7 \pm 0,5$	$395,9 \pm 22,1$
OS-20, 37°C	$42,4 \pm 0,8$	$14,9 \pm 0,5$	$359,7 \pm 12,4$	$11,0 \pm 0,9$	$398,8 \pm 18,5$
OS-20, 22°C	$39,9 \pm 2,5$	$14,7 \pm 0,6$	$363,9 \pm 18,0$	$11,6 \pm 0,9$	$404,3 \pm 22,2$
OS-20, 40°C	$45,1 \pm 2,2$	$15,0 \pm 0,6$	$366,5 \pm 30,8$	$11,1 \pm 0,6$	$408,0 \pm 37,0$

NaCl = physiolog. Kochsalzlösung (0,9%ig); OS = oxidierende Prüflösung

Die Ergebnisse der beschriebenen Kennzahlen zeigen keine wesentlichen Veränderungen der degradierten Proben gegenüber der Referenz. Die Verläufe der gemittelten Spannungs-Dehnungs-Kurven (vgl. Anhang A.10) zeigen nur marginale Abweichungen voneinander sowie dem gemittelten Kurvenverlauf der Referenzen. Es lassen sich keine eindeutigen Aussagen zum Einfluss von Prüfmedium und Medientemperatur auf die mechanischen Eigenschaften der Prüfkörper infolge biochemischer Degradationprozesse treffen. Die anhand der Oberflächenmorphologie und chemischen Oberflächenstruktur nachgewiesenen Veränderungen haben keinen nachweisbaren Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften der untersuchten Prüfkörper.

Schlussfolgerungen zum *in vitro* Oxidationsmodell

Die Anwendung eines *in vitro* Oxidationsmodells ermöglicht die Abbildung biochemisch bedingter Änderungen in der Biostabilität von Isolationsmaterialien, wie bspw. Pellethane® 80AE. Die Untersuchungen zur Etablierung des Modells zeigen, dass zukünftige Untersuchungen bei wenigstens 37°C und in einer OS-20 Prüflösung durchgeführt werden sollten, um eine deutlich beschleunigte chemische Degradation der Isolationsmaterialien zu provozieren.

Die erzielten oberflächenmorphologischen Schadbilder (vgl. Abb. 52 und Abb. 53) sind jedoch nur begrenzt mit klinisch auftretenden Schadbildern (vgl. Kapitel 4.4) zu vergleichen. Aus den ermittelten Ergebnissen wird geschlussfolgert, dass eine isolierte biochemische Beanspruchung ohne Berücksichtigung biomechanischer Belastungen von Sondenisolationen, welche in Kapitel 4.3 identifiziert wurden, für eine geeignete *in vitro* Prüftechnologie zur experimentellen Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen nicht ausreichend ist.

In Pfensig et al. konnte gezeigt werden, dass eine Erweiterung der durch ein *in vitro* Oxidationsmodell erzielten biochemischen Beanspruchung von Sondenisolationen wie Pellethane® 2363-55DE um eine statische biomechanische Biegebeanspruchung zu, mit klinisch aufgetretenen Isolationsdefekten, vergleichbaren Schadbildern der Sondenisolationen führt [229].

Vor dem Hintergrund, dass die *in vivo* Belastungssituation von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden als überlagerte dynamische biomechanisch-biochemische Beanspruchung identifiziert wurde (vgl. Kapitel 4.3.1 und 4.3.2), erfolgt die Implementierung des vorgestellten *in vitro* Oxidationsmodells in den entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand.

Somit steht ein *in vitro* Prüfverfahren zur experimentellen Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen unter kombinierter dynamisch-biomechanischer sowie biochemischer Beanspruchung zur Verfügung.

6.5 Machbarkeitsuntersuchungen zur Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand

6.5.1 Ermüdungsanalyse von Sonden mit Pellethane® Außenisolation

Mit dem entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand soll eine vergleichende Bewertung der für verschiedene Isolationsmaterialien auftretenden Ermüdungserscheinungen nach durchgeführter Ermüdungsanalyse ermöglicht werden. Vor diesem Hintergrund werden zwei Sondenprüfkörper mit verschiedenen Außenisolationen (Pellethane® 80AE, Pellethane® 55DE) einer Ermüdungsanalyse im entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand bei überlagter dynamisch-biomechanischer Belastung aus Biegung, Torsion und Dehnung und biochemischer Beanspruchung unterzogen. Die Versuchsparameter sind in Tab. 25 zusammengefasst. Die Ermüdungsanalyse wird an den Wochenenden pausiert.

Tab. 25: Versuchsparameter zur Ermüdungsanalyse von Sonden mit Pellethane® Außenisolation verschiedener Härtegrade (80AE, 55DE) im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand.

Parameter	Erläuterung
Biomechanische Beanspruchung	Biegeradius 5 mm, Torsionswinkel 30°, Dehnung 10 mm auf 265 mm Einpannlänge
Prüfmedium	OS-20, 0,2 mol, 200 ml
Prüftemperatur	(37 ± 2)°C
Wechsel des Prüfmediums	2x / Woche (Mo/Fr)
Messmedium	0,9% NaCl, 1000 ml
Messtemperatur	RT
Prüffrequenz	1 Hz
Dauer der Ermüdungsanalyse	414.240 Lastzyklen

OS = oxidierende Prüflösung; RT = Raumtemperatur (~ 22°C)

Zunächst werden Schliffpräparationen des Querschnittes der zu untersuchenden Sondenprüfkörper hergestellt. Im Anschluss an die Bettung der Probenkörper schließen sich die Prozessschritte des Schleifens und Polierens zur Nachbearbeitung an. Unter Anwendung lichtmikroskopischer Verfahren, entsprechend Kapitels 6.3.4, werden die Schliffpräparationen der eingebetteten Sondenprüfkörper untersucht und Außendurchmesser sowie Wandstärke der Außenisolation bestimmt.

Die lichtmikroskopischen Aufnahmen zeigen den Aufbau des jeweiligen Sondenprüfkörpers in der Querschnittsdarstellung orthogonal zur Sondenachse (vgl. Abb. 56).

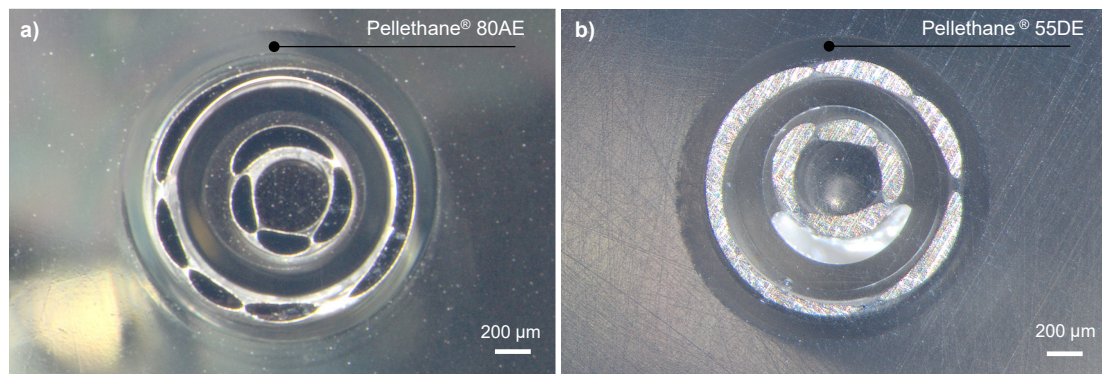


Abb. 56: Lichtmikroskopische Aufnahmen der zu untersuchenden Sondenprüfkörper mit Koaxial-Design in der Querschnittschliffpräparation; die Außenisolation der Sondenprüfkörper besteht aus Pellethane® 80AE (a) bzw. Pellethane® 55DE (b).

Die Ergebnisse zu den ermittelten Außendurchmessern und Wandstärken der Außenisolationen sind in Tab. 26 zusammengefasst.

Tab. 26: Gemittelter Außendurchmesser und der Wandstärke der jeweiligen Außenisolation; Angabe von Mittelwert ± Standardabweichung ($n = 10$).

Sondenprüfkörper	Außendurchmesser [mm]	Wandstärke [µm]
Pellethane® 80AE	1,75 ± 0,02	123 ± 6
Pellethane® 55DE	1,73 ± 0,01	129 ± 5

Die Ergebnisse der begleitend zur Ermüdungsanalyse durchgeführten Impedanzmessungen zeigen zunächst einen Abfall in der Impedanz innerhalb der ersten 175.000 Lastzyklen. Anschließend folgt eine Plateauphase bis es schließlich für das Isolationsmaterial Pellethane® 80AE zu einem plötzlichen Impedanzabfall auf den Nullwert kommt – nach bereits 414.240 Lastzyklen. Das Isolationsmaterial Pellethane® 55DE zeigt hingegen einen weiterhin stabilen Verlauf der Impedanz im Plateaubereich (vgl. Abb. 57).

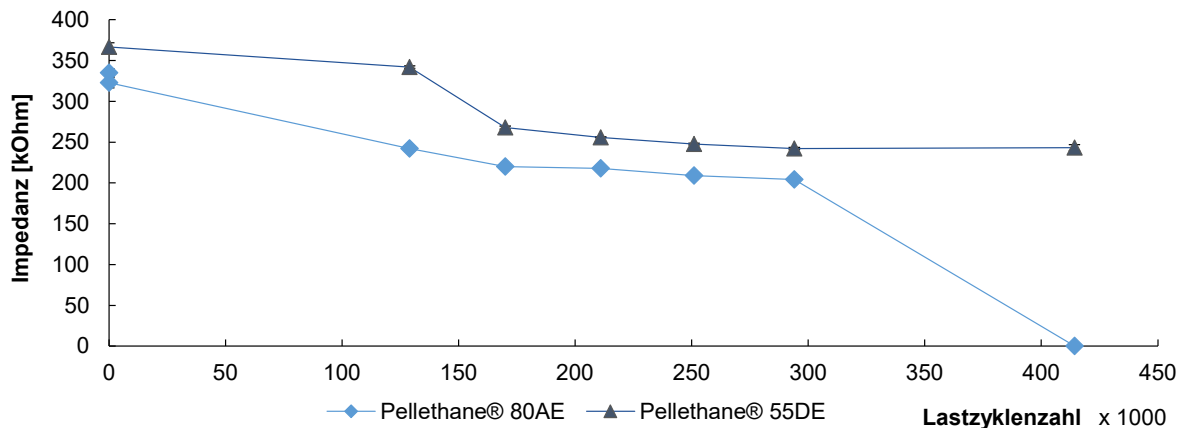


Abb. 57: Impedanzen der untersuchten Sondenprüfkörper mit Pellethane® Außenisolation; Messungen der Impedanzen bei gleicher Lastzyklenzahl erfolgen an Tagen zwischen der Wochenendpauisierung der Ermüdungsanalyse.

Die Ermüdungsanalyse wird infolge des Impedanzabfalls der Sonde mit Pellethane® 80AE Außenisolation nach 414.240 Lastzyklen beendet. Vor der Entnahme der Prüfkörper erfolgt eine Vermessung der beiden Sondenprüfkörper im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand, um eine Korrelation möglicher Isolationsdefekte mit der Belastung im Prüfstand herauszuarbeiten (vgl. Abb. 58).

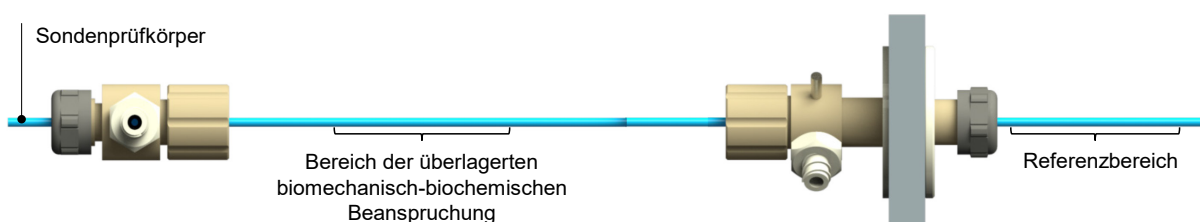


Abb. 58: Veranschaulichung relevanter Isolationsbereiche implantierter Sondenprüfkörper im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand für eine vergleichende Bewertung möglicher Isolationsdefekte.

Beide Sonden werden nach der Entnahme mithilfe der beschriebenen Methoden (vgl. Kapitel 6.3.4) oberflächenmorphologisch untersucht. Dabei zeigen die Oberflächen der Außenisolationen voneinander abweichende Schadbilder. Während die Oberfläche der Isolation Pellethane® 55DE im biomechanisch-biochemisch beanspruchten Bereich vollständig intakt ist, zeigen sich starke Ausprägungen von Ermüdungserscheinungen sowie ein vollständiger Bruch in der Außenisolation für Pellethane® 80AE (vgl. Abb. 59).

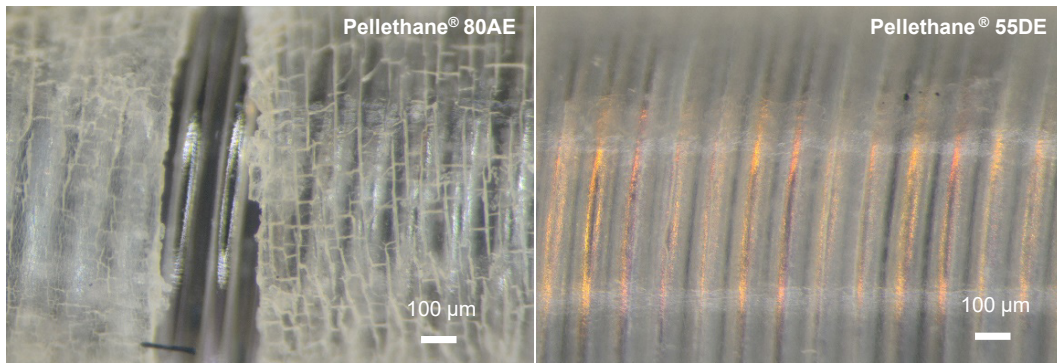


Abb. 59: Lichtmikroskopische Aufnahmen der Pellethane® Außenisolationen verschiedener Härtegrade nach 414.240 Lastzyklen der Ermüdungsanalyse; dargestellt sind Ausschnitte der Isolationsoberfläche im Bereich der überlagerten biomechanisch-biochemischen Beanspruchung.

Ein Vergleich der Oberflächen-Mikrostrukturen der Sonden durch Ableitung der flächenbezogenen Rauheitswerte S_a und S_q zeigt Unterschiede in den Oberflächenrauheiten (vgl.Tab. 27).

Tab. 27: Mittlere arithmetische (S_a) und quadratische (S_q) Höhe der äußeren Isolationsoberfläche von Sonden mit Pellethane® 80AE bzw. Pellethane® 55DE Außenisolation im Bereich der biomechanisch-biochemischen Beanspruchung; Angabe von Mittelwert \pm Standardabweichung ($n = 5$).

Isolationsmaterial	S_a [nm]	S_q [nm]
Pellethane® 80AE	357 \pm 31	770 \pm 193
Pellethane® 55DE	100 \pm 5	149 \pm 8

Die Änderung der mittleren quadratischen Topographiehöhe ΔS_q ist im Bereich der biomechanisch-biochemischen Beanspruchung gegenüber dem Referenzbereich für das Isolationsmaterial Pellethane® 80AE um den Faktor 2 gegenüber Pellethane® 55DE erhöht (vgl. Abb. 60). Darüber hinaus zeigen die Höhenprofile eine deutliche Veränderung der Oberflächen-Mikrostruktur mit verstärkter Oberflächenrauheit im Bereich der überlagerten biomechanisch-biochemischen Beanspruchung gegenüber dem jeweiligen Referenzbereich.

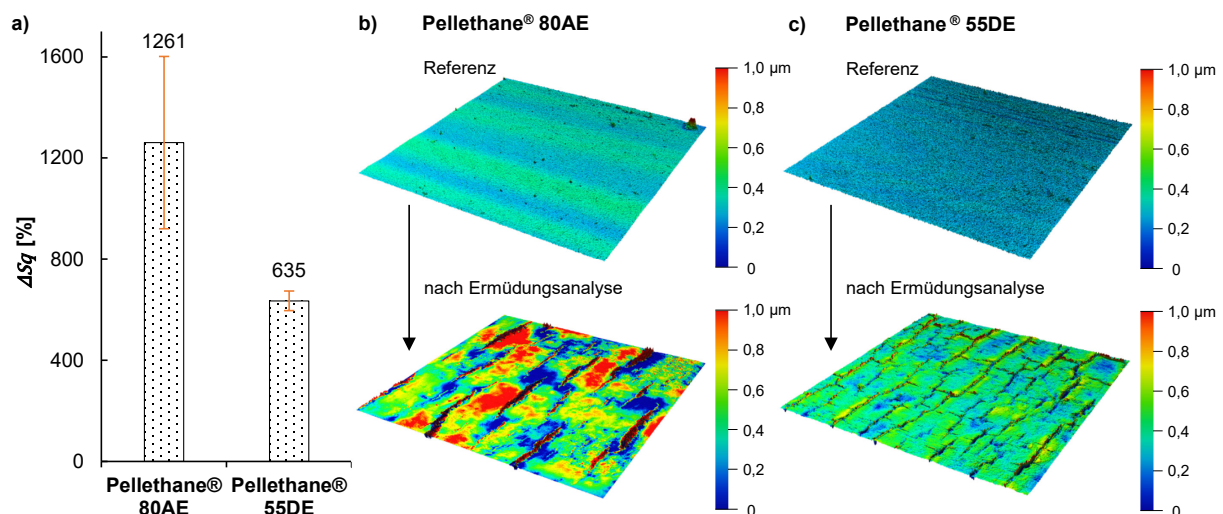
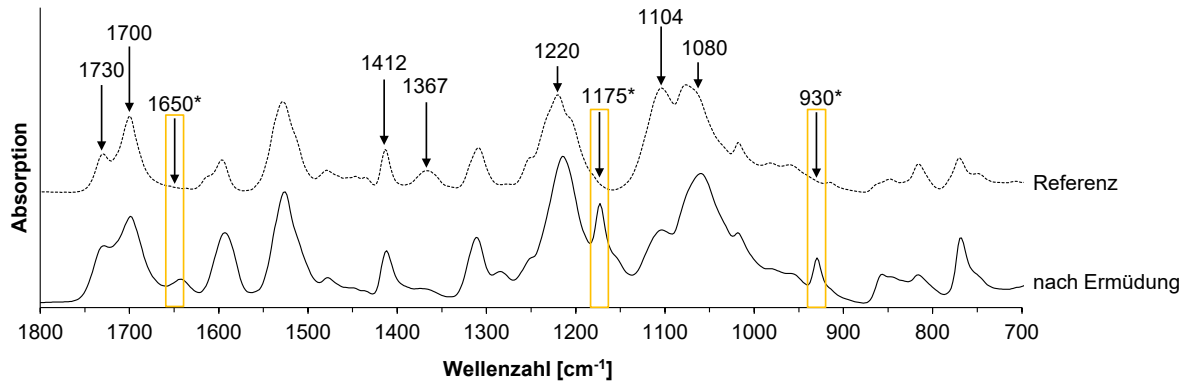


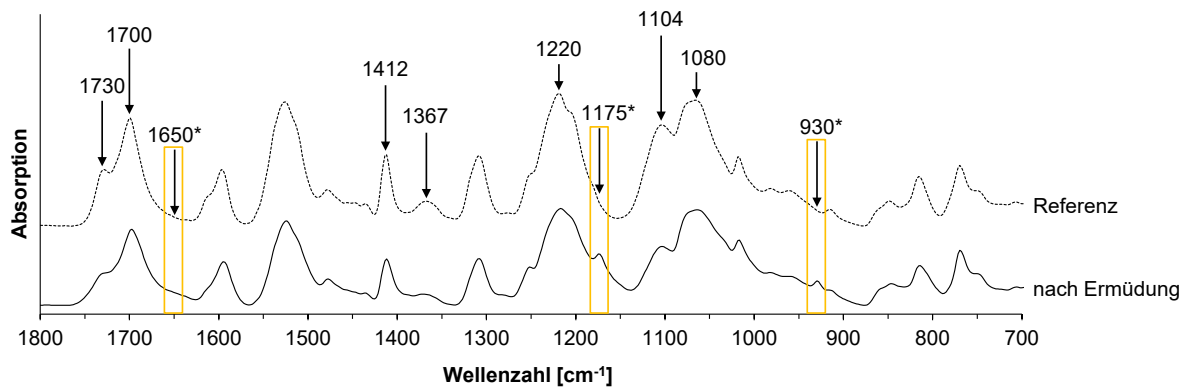
Abb. 60: Ergebnisse zu Untersuchungen der Oberflächen-Mikrostruktur der Pellethane® 80 AE und Pellethane® 55DE Außenisolationen infolge der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand; Änderung der mittleren quadratischen Topographiehöhe ΔS_q (a) sowie exemplarische Höhenprofile (b, c) der Referenzbereiche und beanspruchten Isolationsbereiche nach Ermüdungsanalyse.

Desweiteren erfolgt die Untersuchung von Veränderungen in der chemischen Oberflächenstruktur der beiden Isolationsmaterialien Pellethane® 80AE und 55DE als Folge der durchgeführten Ermüdungsanalyse. Hierzu werden mittels ATR-FTIR zunächst die materialspezifischen Absorptionsspektren für eine jeweilige Referenz sowie den biomechanisch-biochemischen beanspruchten Sondenbereich im Wellenlängenbereich 1800-700 cm^{-1} erstellt und ausgewählte Spektralbereiche in Anlehnung an die Literatur vergleichend bewertet (vgl. Abb. 61).

a) Pellethane® 80AE



b) Pellethane® 55DE



c)

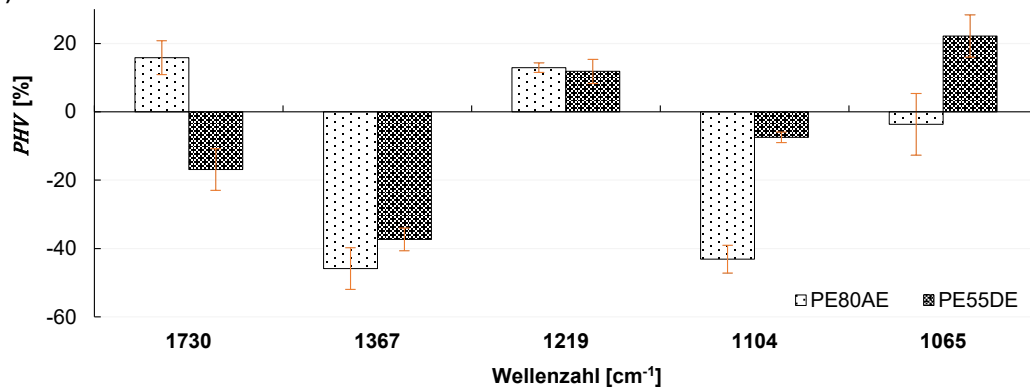


Abb. 61: Ermittelte Daten zu Veränderungen in der chemischen Oberflächenstruktur der Außenisolationen Pellethane® 80AE und 55DE; vergleichend dargestellt sind die Absorptionsspektren einer exemplarischen Referenz und der Isolationsoberfläche im jeweils biomechanisch-biochemisch beanspruchten Sondenbereich nach der Ermüdungsanalyse für Pellethane® (PE) 80AE (a) 55DE (b) sowie Änderungen der Peakhöhenverhältnisse (*PHV*) für relevante Wellenzahlen (c); *markiert neue Peaks im Absorptionsspektrum nach erfolgter Ermüdungsanalyse.

Zunächst zeigen sich für die Sondenbereiche der biomechanisch-biochemischen Beanspruchung neue Absorptionsbanden in den FTIR Spektren gegenüber dem Referenzbereich als Folge der Ermüdungsanalyse. Im Bereich von 930 cm^{-1} und 1173 cm^{-1} sind diese als Hinweis auf eine Degradation der Polyether-Weichsegmente zu interpretieren. Das Auftreten eines neuen Peaks gegenüber der Referenz im Bereich von 1650 cm^{-1} kann als Hinweis auf eine Degradation des Hartsegmentes gedeutet werden. Diese sind für Pellethane® 80AE deutlich stärker ausgeprägt gegenüber Pellethane® 55DE, was auf eine verstärkte Degradation von Pellethane® 80AE mit größerem Anteil an Weichsegmenten in der Polymerstruktur schlussfolgern lässt und in der Literatur ebenfalls beschrieben wird [235].

Ein semiquantitativer Vergleich von Veränderungen relevanter Peakhöhenverhältnisse zeigt eine starke Abnahme der Methylenintensität nahe 1367 cm^{-1} für beide Isolationsmaterialien. Im Vergleich hierzu fällt der Verlust der Ether-Absorption nahe 1104 cm^{-1} für Pellethane® 80AE nachweislich stärker gegenüber der schwachen Änderung im Peakhöhenverhältnis für Pellethane® 55DE aus. Beide Effekte spiegeln oxidativ bedingte Veränderungen des Weichsegmentes im Rahmen der Polyurethan-Degradation wieder [137]. Weniger eindeutig fällt die Abnahme der Absorptionen um 1730 cm^{-1} und 1065 cm^{-1} aus, welche kennzeichnend für die Hydrolyse der die Hart- und Weichsegmente verbindenden Urethanbindungen sind.

Mit der entwickelten Prüfmethode können klinisch relevante Veränderungen der Isolationsoberflächen nachgewiesen werden, welche in der Literatur beschriebenen Effekten des ESC ähnlich sind [235]. So lässt sich, insbesondere für Pellethane® 80AE, die Anfälligkeiten einiger Sondenisolationen für die oxidativ bedingte Degradation mithilfe der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand nachweisen.

6.5.2 Sondenisolationsermüdung im zeitlichen Verlauf der Ermüdungsanalyse

Um das Auftreten von Isolationsdefekten im zeitlichen Verlauf der Ermüdungsanalyse im entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand zu untersuchen, werden acht Sondenprüfkörper mit koaxialem Sondendesign und Pellethane® 2363-55DE Außenisolation einer Ermüdungsanalyse über eine Dauer von 30 Tagen unterzogen.

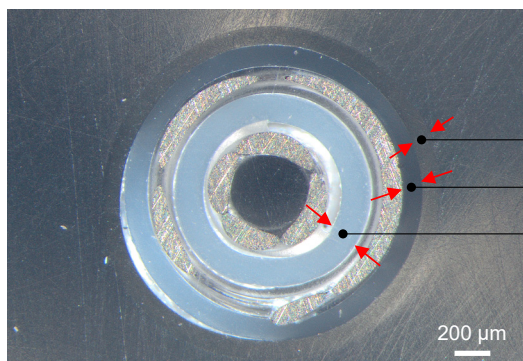
Dabei wird eine überlagerte dynamisch-biomechanische Belastung aus Biegung, Torsion und Dehnung auf die Sondenprüfkörper aufgebracht. Weiterhin erfolgt eine biochemische Beanspruchung durch die Anwendung eines temperierten oxidierenden Prüfmediums. Die Versuchsparameter sind in Tab. 28 zusammengefasst und zielen auf eine beschleunigte Degradation der äußeren Polyurethanisolation ab.

Tab. 28: Versuchsparameter zur Ermüdungsanalyse von Sonden mit Pellethane® 2363-55DE Außenisolation.

Parameter	Erläuterung
Biomechanische Beanspruchung	Biegeradius 5 mm, Torsionswinkel 30°, Dehnung 10 mm auf 265 mm Einpannlänge
Prüfmedium	OS-20 (20% H ₂ O ₂ und 0,2 M CoCl ₂), V= 400 ml
Prüftemperatur	(37 ± 2)°C
Wechsel des Prüfmediums	2x / Woche (Di/Fr)
Messmedium	0,9% NaCl, V= 1000 ml
Messtemperatur	RT
Prüffrequenz	1 Hz

OS = oxidierende Prüflösung; RT = Raumtemperatur (~ 22°C)

Anhand von Schliffräparationen des Querschnittes der zu untersuchenden Sondenprüfkörper werden zunächst die Wandstärken der verschiedenen Isolationsschichten bestimmt. Der Aufbau der Sondenprüfkörper in der Querschnittsdarstellung orthogonal zur Sondenachse sowie die Ergebnisse zu den gemessenen Wandstärken der Pellethane® 2363-55DE Außenisolation und den inneren Silikonisolationen, sind in Abb. 62 zusammenfassend dargestellt.



Isolationsschicht	Wandstärke [µm]
Außenisolation: Pellethane® 2363-55DE	109 ± 7
Mittlere Isolation: Silikon	124 ± 13
Innenisolation: Silikon	166 ± 8

Abb. 62: Lichtmikroskopische Aufnahme der zu untersuchenden Sondenprüfkörper mit koaxialem Design in der Querschnittschliffräparation und Wandstärken ($n = 10$ Messpunkte um den Umfang) der drei Isolationsschichten; Außenisolation aus Pellethane® 2363-55DE und Innenisolationen aus Silikon.

Die Sondenprüfkörper werden für einen definierten Zeitraum der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand unterzogen. Anschließend erfolgt die Entnahme der Sondenprüfkörper zu definierten Zeitpunkten unter Dokumentation der zum Entnahmezeitpunkt durchlaufenen Anzahl von Lastzyklen. Ein Überblick hierzu wird mit Tab. 29 gegeben.

Tab. 29: Entnahme der Sondenprüfkörper nach Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand.

Sondenprüfkörper	Prüfplatz-Nr.	Tage der Ermüdungsanalyse im Prüfstand	Lastzyklenzahl bei Entnahme
Nr. 1	1	2	83.412
Nr. 2	2	7	289.236
Nr. 3	3	10	411.750
Nr. 4	4	14	581.900
Nr. 5	5	17	709.901
Nr. 6	6	21	873.163
Nr. 7	7	24	995.913
Nr. 8	8	30	1.252.524

Die Analyse und Bewertung der Isolationseigenschaften der untersuchten Sondenprüfkörper erfolgt anhand ausgewählter Methoden zur Charakterisierung morphologischer und struktureller Eigenschaftsänderungen (vgl. Tab. 20). Anhand der ermittelten Ergebnisse lassen sich geeignete Zeitpunkte während der *in vitro* Ermüdungsanalyse für eine vergleichende Bewertung von untersuchten Isolationsmaterialien identifizieren.

Die tägliche Dokumentation der Elektrodenimpedanzen dient als ein erster Indikator für das mögliche Auftreten von Degradationsprozessen an den Sondenisolationen. Die Untersuchungen wurden unter Umströmung der Sonden mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9% NaCl) durchgeführt. Die Ergebnisse der Impedanzmessungen zeigen eine Abnahme der Elektrodenimpedanzen der Sondenprüfkörper mit fortschreitender Dauer der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand (vgl. Tab. 30). Eine Ausnahme bildet Sonde Nr. 6.

Nach 30 Tagen der Ermüdungsanalyse bei einer Frequenz von 1 Hz und 1,25 Mio. Belastungszyklen zeigt der Sondenprüfkörper Nr. 8 einen Abfall in der Elektrodenimpedanz von ca. 33% gegenüber dem unbelasteten Sondenprüfkörper zu Beginn der Ermüdungsanalyse. Die Ergebnisse lassen auf einen sukzessiven Eintritt von Prüfmedium durch die äußere Isolationsschicht in das Innere der Sonde schließen, welcher sich mit fortschreitender Dauer der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand weiter verstärkt.

Tab. 30: Ermittelte Impedanzänderung ΔI in Abhängigkeit der Tage der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand.

	Sondenprüfkörper							
	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6	Nr. 7	Nr. 8
Tage der Ermüdungsanalyse	2	7	10	14	17	21	24	30
ΔI [%]	-0,7	-8,0	-6,1	-19,3	-20,6	8,6	-20,6	-32,9

Die morphologische Charakterisierung der Isolationsoberflächen erfolgt mithilfe licht- und rasterelektronenmikroskopischer Untersuchungen. In Abhängigkeit von der Dauer der Ermüdungsanalyse zeigen sich für den Sondenbereich der überlagerten biomechanischen und biochemischen Beanspruchung (vgl. Abb. 58) deutliche Änderungen an den Isolationsoberflächen. Merkmale für ESC und MIO gegenüber dem Referenzbereich lassen sich bereits nach 7 bis 10 Tagen der Ermüdungsanalyse im Rasterelektronenmikroskop nachweisen. Dabei steigern sich Ausprägung und Häufigkeit der Isolationsdefekte mit fortschreitender Dauer der Ermüdungsanalyse. Nach 30 Tagen im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand ist die Außensolationen des Sondenprüfkörpers vollständig mit Isolationsdefekten überzogen.

Exemplarische Aufnahmen der lichtmikroskopischen und rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen der Isolationsoberflächen im zeitlichen Verlauf der Ermüdungsanalyse sind in Abb. 63 und Abb. 64 vergleichend dargestellt.

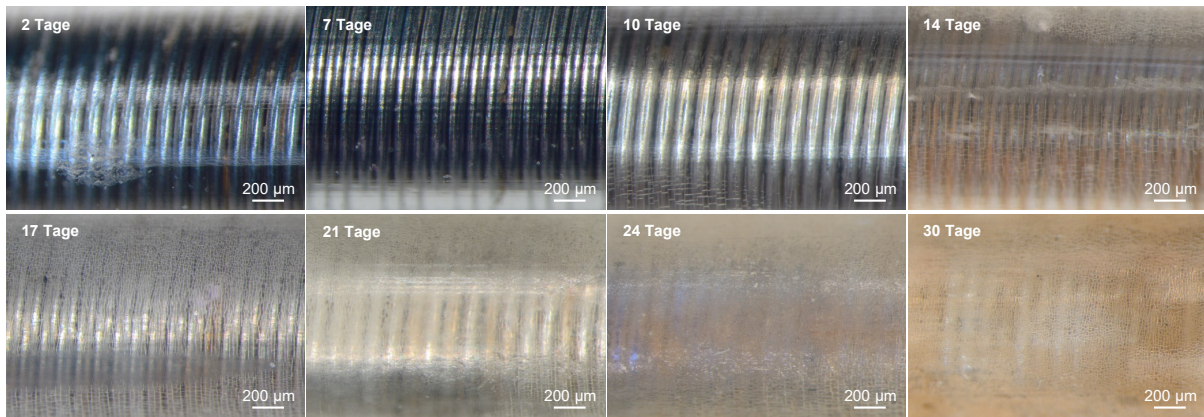


Abb. 63: Exemplarische Aufnahmen aus lichtmikroskopischen Untersuchungen der Sondenprüfkörper Nr. 1 bis Nr. 8 im zeitlichen Verlauf der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand; dargestellt sind analysierte Ausschnitte der Außenisolation im Bereich der überlagerten biomechanisch-biochemischen Beanspruchung.

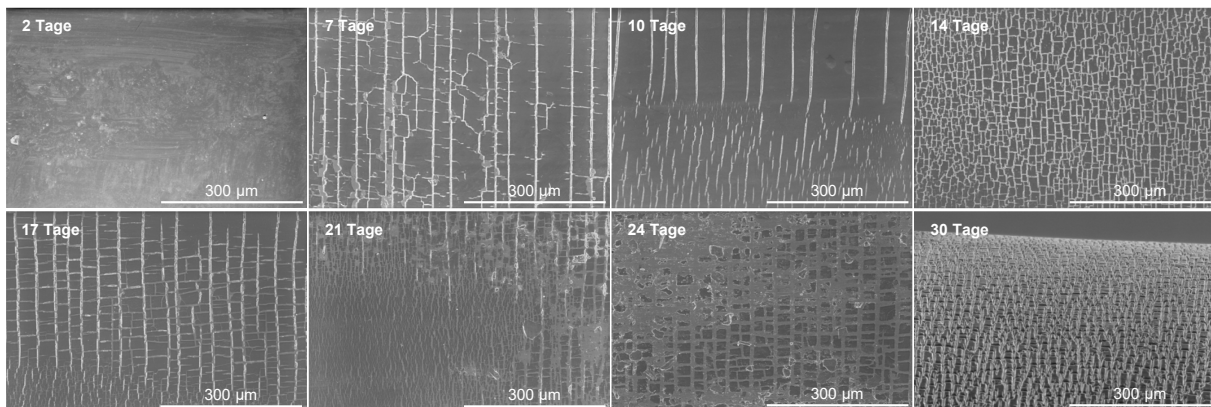


Abb. 64: Exemplarische Aufnahmen aus rasterelektronischen Untersuchungen der Sondenprüfkörper Nr. 1 bis Nr. 8 im zeitlichen Verlauf der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand; dargestellt sind analysierte Ausschnitte der Außenisolation im Bereich der überlagerten biomechanisch-biochemischen Beanspruchung.

Veränderungen in der Oberflächen-Mikrostruktur der Isolationsmaterialien werden anhand von CLSM-Aufnahmen unter Ableitung der Oberflächenrauheit analysiert. Die Ergebnisse der abgeleiteten, flächenbezogenen Rauheitswerte S_a und S_q sind in Tab. 31 aufgeführt.

Tab. 31: Arithmetische (S_a) und quadratische (S_q) Topographiehöhe der Isolationsoberfläche der untersuchten Sondenprüfkörper mit Pellethane® 2363-55DE Außenisolation im Bereich der überlagerten biomechanisch-biochemischen Beanspruchung; Angabe von Mittelwert \pm Standardabweichung ($n = 5$).

	Tage der Ermüdungsanalyse							
	2	7	10	14	17	21	24	30
S_a [nm]	26 \pm 3	40 \pm 4	189 \pm 48	176 \pm 22	272 \pm 45	997 \pm 112	1502 \pm 102	1654 \pm 153
S_q [nm]	35 \pm 3	56 \pm 4	369 \pm 107	331 \pm 43	491 \pm 90	1433 \pm 126	1819 \pm 95	2202 \pm 104

Mit fortschreitender Dauer der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand ist eine zunehmende Rauheit der Isolationsoberfläche zu verzeichnen, welche ebenfalls in den exemplarisch erstellten Höhenprofilen zum Ausdruck kommt (vgl. Abb. 65). Nach 10 Tagen der Ermüdungsanalyse steigt die mittlere quadratische Höhe S_q um den Faktor 10. Nach 21 Tagen liegt die mittlere quadratische Höhe oberhalb von 1 μm . Im Vergleich hierzu ergibt sich

für den Referenzbereich der Sondenprüfkörper ein quadratischer Mittelrauwert von etwa 30 - 40 nm. Darüber hinaus zeigt sich eine deutliche Zunahme der Änderung der mittleren quadratischen Topographiehöhe ΔS_q mit fortschreitender Dauer der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand.

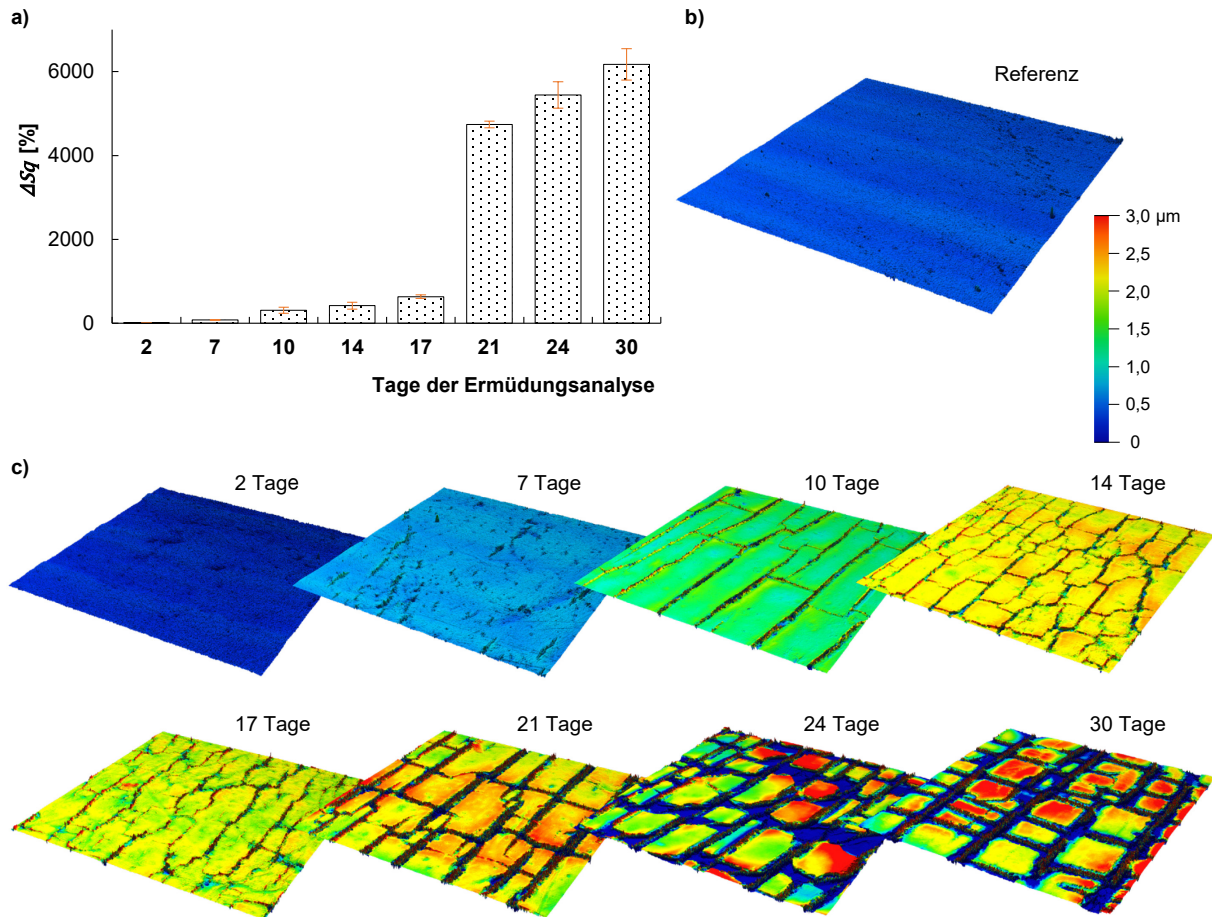


Abb. 65: Änderungen in der Oberflächen-Mikrostruktur der Pellethane® 2363-55DE Außenisolationen im zeitlichen Verlauf der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand; ermittelte Daten zur Änderung der mittleren quadratischen Topographiehöhe ΔS_q (a) und exemplarisch erstellte Höhenprofile der Außenisolationen im Bereich der überlagerten biomechanisch-biochemischen Beanspruchung (c) gegenüber dem Referenzbereich (b) in Abhängigkeit von der Dauer der Ermüdungsanalyse.

Desweiteren erfolgt die Untersuchung von Veränderungen in der chemischen Struktur der Pellethane® 2363-55DE Außenisolationen im zeitlichen Verlauf der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand. Mittels ATR-FTIR werden die materialspezifischen Absorptionsspektren für eine jeweilige Referenz sowie den biomechanisch-biochemischen beanspruchten Sondenbereich der acht Sondenprüfkörper im Wellenlängenbereich $1800-700\text{ cm}^{-1}$ erstellt und ausgewählte Spektralbereiche in Anlehnung an die Literatur vergleichend bewertet.

Eine vergleichende Gegenüberstellung der Änderung der Peakhöhenverhältnisse für relevante Wellenzahlen hinsichtlich der Degradation der Polyurethan-Weichsegmente erfolgt mit Tab. 32.

Tab. 32: Änderungen der Peakhöhenverhältnisse (PHV) der Pellethane® 2363-55DE Außenisolationen im zeitlichen Verlauf der Ermüdungsanalyse der Sonden im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand für relevante Wellenzahlen; Angabe von Mittelwert \pm Standardabweichung ($n = 3$).

	Sondenprüfkörper							
	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6	Nr. 7	Nr. 8
Tage der Ermüdungsanalyse	2	7	10	14	17	21	24	30
PHV [%]								
~ 1730 cm ⁻¹	16 \pm 5	-17 \pm 5	-10 \pm 3	-11 \pm 5	9 \pm 19	-17 \pm 7	-25 \pm 4	-13 \pm 13
~ 1367 cm ⁻¹	-46 \pm 6	-37 \pm 6	-22 \pm 12	-25 \pm 7	-32 \pm 4	7 \pm 19	-56 \pm 9	45 \pm 81
~ 1104 cm ⁻¹	-46 \pm 4	-7 \pm 4	-36 \pm 3	-34 \pm 7	-51 \pm 7	-45 \pm 9	101 \pm 100	-40 \pm 13
~ 1070 cm ⁻¹	-4 \pm 9	22 \pm 9	-2 \pm 8	-8 \pm 12	2 \pm 7	2 \pm 9	169 \pm 123	-18 \pm 9

Es zeigen sich deutliche Abnahmen in der Methylenintensität um 1367 cm⁻¹ und Ether-Absorption nahe 1104 cm⁻¹ für die Pellethane® 2363-55DE Außenisolationen im biomechanisch-biochemisch beanspruchten Sondenbereich gegenüber einer jeweiligen Referenz. Beide Effekte spiegeln oxidativ bedingte Veränderungen des Weichsegmentes im Rahmen der Polyurethan-Degradation wieder [137]. Dabei ist keine eindeutige Tendenz im zeitlichen Verlauf der Ermüdungsanalyse auszumachen.

Im Vergleich hierzu fällt die Abnahme der Absorptionen um 1730 cm⁻¹ und 1065 cm⁻¹, welche kennzeichnend für die Hydrolyse der die Hart- und Weichsegmente verbindenden Urethanbindungen sind, weniger stark aus. Darüber hinaus zeigen sich z.T. hohe Fehlerwerte für die Sondenprüfkörper Nr. 7 und Nr. 8. Diese sind mitunter auf die geringe Anzahl an Messungen ($n = 3$) je Sondenprüfkörper zurückzuführen.

Bei Betrachtung der erstellten Absorptionsspektren (vgl. Abb. 66a) zeigen sich deutlich die veränderten Signalhöhen in der Methylenintensität nahe 1367 cm⁻¹ und Ether-Absorption nahe 1104 cm⁻¹ im zeitlichen Verlauf der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand für die Sondenprüfkörper Nr. 1, Nr. 4 und Nr. 8 gegenüber einem exemplarischen Referenzspektrum. Begleitet werden diese durch neue Absorptionsbanden nahe 930 cm⁻¹, 1175 cm⁻¹ und 1650 cm⁻¹ für die Pellethane® 2363-55DE Außenisolationen im biomechanisch-biochemisch beanspruchten Sondenbereich gegenüber dem jeweiligen Referenzbereich. Neue Absorptionsbanden um 930 cm⁻¹ und 1175 cm⁻¹ können als Hinweise auf Abbauprodukte der oxidativ bedingten Degradation des Weichsegmentes in dem Material gedeutet werden [137, 233], wobei die Änderung der Peakhöhenverhältnisse mit fortschreitender Dauer der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand tendenziell steigt (vgl. Abb. 66b). Ein neuer Absorptionspeak nahe 1650 cm⁻¹ lässt auf ein freies aromatisches Amin als Hinweis auf eine Degradation des Hartsegmentes schließen, während eine neue Absorptionsbande um 1175 cm⁻¹ mit der Bildung eines verzweigten Ethers in Verbindung gebracht wird und auf eine Vernetzung des Polyether-Weichsegmentes hindeutet [206, 236].

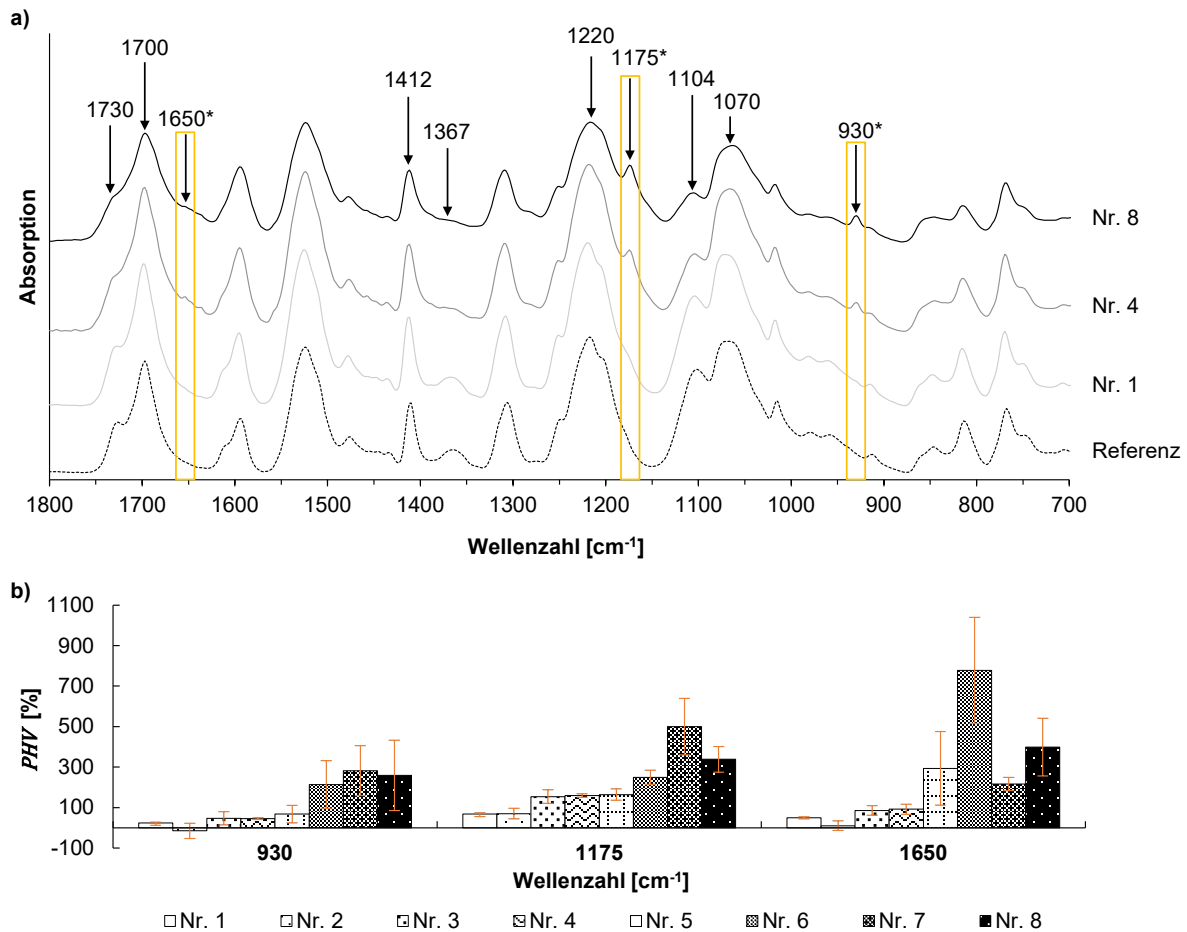


Abb. 66: Ermittelte Daten zu Veränderungen in der chemischen Oberflächenstruktur der Pellethane® 2363-55DE Außenisolationen im zeitlichen Verlauf der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand; vergleichend dargestellt sind die gemessenen Absorptionsspektren der Isolationsoberflächen im jeweils biomechanisch-biochemisch beanspruchten Bereich der untersuchten Sonden Nr. 1, Nr. 4 und Nr. 8 gegenüber einer exemplarischen Referenz (a); dabei zeigen sich Veränderungen in der chemischen Oberflächenstruktur der Außenisolationen durch neue Absorptionsbanden im Absorptionsspektrum der untersuchten Sonden (markiert mit *) mit zunehmend verändertem Peakhöhenverhältnis (*PHV*) im zeitlichen Verlauf der Ermüdungsanalyse (b).

6.6 Bewertung und Limitationen der entwickelten *in vitro* Prüftechnologie

Untersuchungen zur Biostabilität und dem Degradationsverhalten von Isolationsmaterialien für Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden sind aufgrund sondenbasierter Komplikationen herkömmlicher konventioneller Rhythmusimplantate vermehrt Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen.

Wesentliche Erkenntnisse zur *in vivo* Biostabilität von Sondenisolationen wurden durch die Autoren Simmons et al. und Jiahong Tan durch Charakterisierung verschiedener Isolationsmaterialien aus tierexperimentellen Versuchen erzielt [137, 237]. Die Autoren Cosgriff-Hernandez et al. wiederum führten Untersuchungen an klinischen Explantaten durch [135]. Darüber hinaus wurden Untersuchungen zur *in vitro* Degradation von silikon- und polyurethanbasierten Isolationsmaterialien für Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden durch Gallagher et al., Padsalgikar et al., Hernandez et al. und Ward et al. erzielt [26, 128, 136, 154, 231].

Vor dem Hintergrund, dass vor allem die Mechanismen ESC und MIO relevante Abbauprozesse im Zusammenhang mit Polyurethanisolationen darstellen, werden häufig *in vitro* Oxidationsmodelle für eine beschleunigte chemische Degradation der Isolationsoberfläche eingesetzt. Dabei sind Analysen zur Biostabilität von Sondenisolationen durch die Anwendung einfacher *in vitro* Oxidationsmodelle ohne Berücksichtigung physiologisch relevanter dynamisch-biomechanischer Belastungen von Sonden in der Aussagekraft begrenzt. *In vitro* Prüftechnologien, die nach dem Funktionsprinzip einer kombinierten dynamisch-biomechanischen und biochemischen Sondenbeanspruchung zur Beurteilung der Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen arbeiten, werden nach aktuellem Stand in der Literatur nicht beschrieben.

Um diese Limitationen zu adressieren, ist im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein komplexes *in vitro* Prüfverfahren zur experimentellen Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen unter kombinierter biomechanisch-biochemischer Belastung entwickelt worden. Darüber hinaus wurden geeignete Methoden zur Charakterisierung von Sondenisolationen nach der Ermüdungsanalyse im entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand identifiziert und Kennzahlen vor dem Hintergrund der vergleichenden Bewertung abgeleitet. Zur Demonstration der Leistungsfähigkeit des entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes wurden erste Machbarkeitsuntersuchungen zur Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen durchgeführt. Da sowohl in der Literatur als auch in relevanten Normen kein vergleichbares Prüfverfahren zur Anwendung kommt, können die im Rahmen dieser Arbeit erzielten Untersuchungsergebnisse nur partiell mit Literaturdaten verglichen werden.

Bewertung des *in vitro* Ermüdungsprüfverfahrens mit implementiertem Oxidationsmodell

Mit dem entwickelten Mehrachsen-Ermüdungsprüfstand wird die Untersuchung von Sondenisolationen in Dauerbelastungssituationen unter Berücksichtigung der an die polymeren Isolationsmaterialien von Sonden gestellten Anforderungen ermöglicht. Das erarbeitete Funktionsprinzip ist durch die Möglichkeit zur Abbildung klinisch relevanter Schadbilder motiviert und berücksichtigt sowohl biochemische als auch biomechanische Abbauprozesse an der Isolation von Sonden.

Die Gestaltung eines Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes umfasst

- Aspekte der Aufnahme mehrerer Prüfkörper,
- Aspekte der Umsetzung physiologisch relevanter, biomechanischer Belastungen,
- ein Kreislaufmodell zur Realisierung biochemischer Sondenbeanspruchungen durch Umströmung der Prüfkörper mit Prüfmedium bei variabler Prüftemperatur sowie
- Aspekte der Dauerfestigkeit mechanischer Prüfstandkomponenten und verwendeter Antriebsysteme sowie der Medienbeständigkeit verwendeter Materialien und Werkstoffe

mit dem Ziel der Reproduzierbarkeit relevanter Abbauprozesse innerhalb der Sondenisolation für ein beschleunigtes entwicklungsbegleitendes Screening innovativer Isolationsmaterialien.

Mit dem technisch umgesetzten Prüfstandmodell können sowohl isolierte als auch überlagerte dynamisch-biomechanische Sondenbelastungen durch Biegung, Torsion und Dehnung der Prüfkörper reproduzierbar aufgebracht und mithilfe des implementierten Oxidationsmodells um die Komponente der biochemischen Degradation von Sondenisolationen erweitert werden. Versuchsparameter der biomechanischen Sondenbelastung, wie bspw. Biegegradienten, Torsionswinkel und Dehnungsamplituden sowie Prüfdauer und Prüffrequenz, können innerhalb eines definierten Parameterbereiches flexibel gewählt werden. Weiterhin können Versuchsparameter der biochemischen Sondenbelastung, wie das Prüfmedium und die Prüftemperatur, vor dem Hintergrund der Abbildung physiologischer sowie hyperphysiologischer Beanspruchungen von Sondenisolationen, umfassend variiert werden.

Durch die Implementierung kapazitiver Messverfahren zur Bestimmung der Elektrodenimpedanzen während der Ermüdungsanalyse können Veränderungen in der Signalweiterleitung der Prüfkörper fortlaufend beobachtet und Probenentnahmen zu relevanten Zeitpunkten durchgeführt werden. Dabei sind die Untersuchungen zur Analyse der Signalweiterleitung während der Ermüdungsanalyse nur mit einem deutlichen, zeitlichen Mehraufwand durchzuführen und in der Aussagekraft durch die Verarbeitung und Qualität der untersuchten Prüfkörper teilweise eingeschränkt.

Kriterien und Kennzahlen zur vergleichenden Bewertung der Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen

Der entwickelte Mehrachsen-Elektrodenprüfstand ermöglicht die reproduzierbare, dynamisch-biomechanische und biochemische Ermüdungsanalyse von Sondenisolationen bei zugleich begrenzten Möglichkeiten zur quantitativen Bewertung von fortschreitenden Abbauprozessen innerhalb der Isolationsmaterialien. Dies kann ausschließlich durch das implementierte Impedanzmessverfahren erfolgen. Die Bestimmung der Elektrodenimpedanzen bietet zunächst die Möglichkeit zur Beurteilung der Integrität der zu prüfenden Außenisolationen im zeitlichen Verlauf der Ermüdungsuntersuchungen. Die Impedanzänderung ΔI kann dabei als ein erster Indikator für eine Veränderung in den Eigenschaften der Außenisolationen der untersuchten Prüfkörper dienen.

Darüber hinaus werden geeignete Methoden zur oberflächenmorphologischen Analyse und Charakterisierung hinsichtlich mechanischer Werkstoffeigenschaften der untersuchten Prüfkörper vor dem Hintergrund der vergleichenden Bewertung der Ermüdungsbeständigkeit der Sondenisolationen nach der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand identifiziert. Somit wird anhand relevanter Kriterien und Kennzahlen eine vergleichende Bewertung der Biostabilität und möglicher Degradationsprozesse an den Isolationsmaterialien ermöglicht.

Dabei kommen die folgenden Methoden zur Anwendung:

- Die Mikroskopische Untersuchung der Oberflächenmorphologie mittels Licht- und Rasterelektronenmikroskopie dient der vergleichenden Darstellung relevanter Bereiche der Isolationsoberflächen mit der Zielstellung der Lokalisierung und Klassifizierung identifizierter Ermüdungserscheinungen in Vorbereitung auf weitere Untersuchungen.
- Die laserbasierte Vermessung der Oberflächen-Mikrostruktur erfolgt mithilfe der konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopie (CLSM) und ermöglicht durch die Ableitung von flächenbezogenen Rauheitswerten eine vergleichende Bewertung der untersuchten Sondenisolationen.
- Die Analyse von kleinsten Veränderungen in der chemischen Oberflächenstruktur der Sondenisolationen durch biochemisch bedingte Degradationsprozesse erfolgt mithilfe der Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie in abgeschwächter Totalreflexion (ATR-FTIR). Dabei werden für die verschiedenen Isolationsmaterialien charakteristische Absorptionsspektren aufgenommen und für chemische Strukturveränderungen bekannte Banden bei definierten Wellenzahlen vergleichend bewertet.
- Ergänzend zu den umfangreichen oberflächenmorphologischen Untersuchungen der Sondenisolationen können Änderungen in den mechanischen Materialeigenschaften mithilfe von Zugfestigkeitsprüfungen untersucht und durch abgeleitete Werkstoffkennwerte vergleichend gegenübergestellt werden.

Eine Bewertung des entwickelten *in vitro* Prüfverfahrens zur Analyse der Ermüdungsbeständigkeit der Isolationen von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden erfolgt im Rahmen erster Machbarkeitsuntersuchungen anhand erzielter Versagensfälle und im Vergleich mit klinischen Literaturdaten.

Zunächst werden die, in der Literatur bereits umfangreich beschriebenen, Isolationsmaterialien Pellethane® 80AE und Pellethane® 55DE hinsichtlich der Ermüdungsbeständigkeit im entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand untersucht. Die kombinierte biomechanisch-biochemische Sondenbeanspruchung führt innerhalb kürzester Prüfdauer zu erheblichen Isolationsdefekten, welche mit den beschriebenen Methoden umfangreich untersucht und vergleichend bewertet werden. Dabei zeigt sich eine deutlich erhöhte Anfälligkeit von Pellethane® 80AE für die Degradationsmechanismen ESC und MIO gegenüber Pellethane® 55DE sowohl in den mikroskopischen Aufnahmen als auch in deutlich größeren Rauheitswerten. Diese ist in der chemischen Zusammensetzung der Polymere begründet und ist in der Literatur wiederholt beschrieben [125, 143, 205]. Die aus der Literatur bekannte Anfälligkeit von Pellethane® 80AE für oxidativ bedingte Veränderungen des Weichsegmentes im Rahmen der Polyurethan-Degradation wird mithilfe der durchgeführten Ermüdungsanalyse nachgewiesen und zeigt sich deutlich in den Ergebnissen der ATR-FTIR Untersuchungen [137, 235].

Untersuchungen an Pellethane® 2363-55DE Außenisolationen im zeitlichen Verlauf der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand ergaben charakteristische Schadbilder mit ESC und MIO innerhalb einer Prüfdauer von 7 bis 10 Tagen der überlagerten biomechanisch-biochemischen Sondenbeanspruchung, welche sich mit fortschreitender Prüfdauer weiter verstärken. Darüber hinaus zeigen sich im zeitlichen Verlauf der Untersuchungen zunehmende Änderungen in der Elektrodenimpedanz und deutlich gesteigerte Rauheitswerte. Im Rahmen von ATR-FTIR Untersuchungen werden zudem neue Absorptionsbanden für, hinsichtlich der Degradation der Polyurethan-Weichsegmente, relevante Wellenzahlen für die biomechanisch-biochemisch beanspruchten Sondenbereiche gegenüber der Referenz identifiziert. Diese Hinweise auf Abbauprodukte einer oxidativ bedingten Degradation des Weichsegmentes in dem Material verstärken sich mit fortschreitender Dauer der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand.

Aufgrund des innovativen Charakters der entwickelten Prüftechnologie auf dem Gebiet der *in vitro* Charakterisierung von Sondenisolationen sind die erzielten Ergebnisse nicht unmittelbar mit Literaturdaten vergleichbar. Allerdings korrelieren die Ergebnisse der licht- und rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen mit, für die Mechanismen ESC und MIO, charakteristischen Schadbildern aus publizierten *in vitro* Untersuchungen und Aufnahmen klinischer Explantate [26, 133, 136, 205, 233, 237]. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse der ATR-FTIR charakteristische Veränderungen in den aufgenommenen Wellenspektren in Übereinstimmung mit bestehenden Literaturdaten [26, 133, 137, 159, 237, 238].

7 Benchmark-Untersuchungen zur Ermüdungsbeständigkeit von Sonden mit verschiedenen Außenisolationen im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand

Der Stand von Wissenschaft und Technik zu Herzrhythmusimplantaten zeigt, dass die Isolationen von Sonden konventioneller transvenöser Herzrhythmusimplantate vor dem Hintergrund klinischer Komplikationen bei jahrelang hohen Implantationszahlen eine Analyse der Ermüdungsbeständigkeit im Labormaßstab bedürfen, um vielversprechende Materialentwicklungen frühzeitig zu identifizieren und den Einsatz tierexperimenteller Untersuchungen deutlich zu reduzieren. So besteht der Anspruch, Sonden mit verschiedenen Isolationsmaterialien in Dauerbelastungssituationen zu untersuchen, welche die Vielzahl der an die polymeren Isolationsmaterialien der Sonden gestellten Anforderungen berücksichtigen. Es soll eine Laborsimulation der implantierten, im venösen Blutstrom liegenden Sonde erfolgen, die neben der mechanischen Belastung verschiedenen Degradationsmechanismen und Fremdkörperreaktionen ausgesetzt wird. Hierzu erfolgen Benchmark-Untersuchungen an Sonden mit verschiedenen Außenisolationen und unter hyperphysiologischen Prüfbedingungen im entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand. Die Zielstellung besteht darin, innerhalb kürzester Zeit eine vergleichende Bewertung der Isolationsmaterialien hinsichtlich der *in vitro* Ermüdungsbeständigkeit vornehmen zu können.

7.1 Sondenprüfkörper für die Benchmark-Untersuchungen

Vor dem Hintergrund der Analyse der Ermüdungsbeständigkeit verschiedener Isolationsmaterialien werden kommerziell erhältliche (Länge 58 cm) sowie experimentelle (Länge 60 cm) transvenöse Stimulationselektroden mit koaxialem Design und IS-1 Konnektor sowie Außenisolationen aus verschiedenen relevanten Materialien der Ermüdungsanalyse im entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand unterzogen. Tab. 33 stellt die im Rahmen der Benchmark-Untersuchungen verwendeten Stimulationselektroden zusammenfassend dar.

Tab. 33: Stimulationselektroden für die Benchmark-Untersuchungen.

Bezeichnung	Produkt (Hersteller)	Außenisolation
Tendril™	Tendril™ STS 2088TC (St. Jude Medical)	Optim™ mit Fast-Pass™ Beschichtung
IsoFlex™	IsoFlex™ 1948 (St. Jude Medical)	Optim™ mit Fast-Pass™ Beschichtung
FN4076	CapSureFix Novus MRI™ SureScan™ 4076 (Medtronic)	Polyurethan 55D
FN5076	CapSureFix Novus MRI™ SureScan™ 5076 (Medtronic)	Silikon MED-4719
PE55DE	Experimentell (Biotronik)	Pellethane® 2363-55DE
B55D	Experimentell (Biotronik)	Bionate® 55D
PCU-Sil	Experimentell (Biotronik)	aliphatisches Polycarbonat-Polyurethan mit Silikonanteil

Die kommerziellen Stimulationselektroden Tendril™, IsoFlex™, FN4076 und FN5076 stehen als Vertreter mit Außenisolationen aus aktuell am Markt befindlichen Isolationsmaterialien für Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden. Die experimentellen Stimulationselektroden erweitern die Materialauswahl der zu untersuchenden Außenisolationen um das aromatische Polyether-Polyurethan Pellethane® 2363-55DE (Lubrizol Corporation, Wickliffe, OH, USA), das aromatische Polycarbonat-Polyurethan Bionate® 55D (Koninklijke DSM N.V., Heerlen, Niederlande) sowie ein aliphatisches Polycarbonat-Polyurethan mit Silikonanteil (PCU-Sil).

Mikroskopische Aufnahmen repräsentativer Schliffpräparationen der Querschnitte der zu untersuchenden Stimulationselektroden mit Außenisolationen verschiedener geometrischer Maße und Materialzusammensetzung sind in Abb. 67 dargestellt.

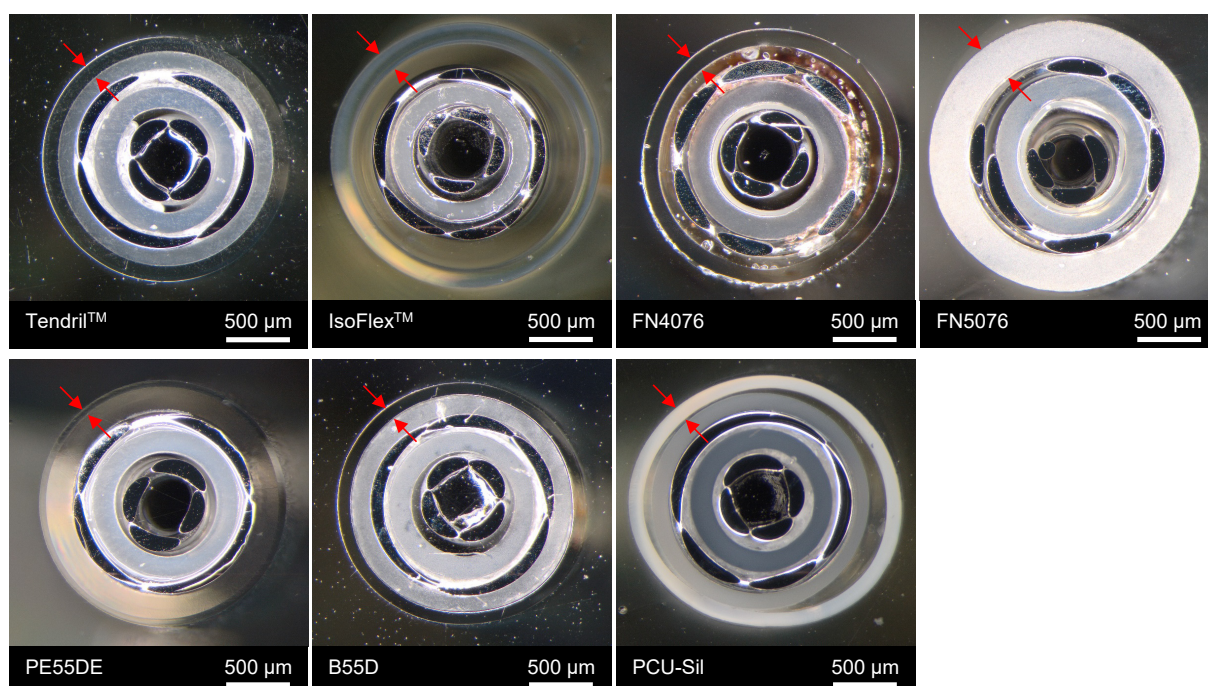


Abb. 67: Schliffpräparate der Querschnitte zu untersuchender Stimulationselektroden; die Position bzw. Wandstärke der jeweiligen Außenisolation ist mit roten Pfeilen gekennzeichnet.

Anhand der Schliffpräparate wird eine Bestimmung des Außendurchmessers der Stimulationselektroden sowie der Wandstärke der jeweiligen Außenisolation durch wiederholte Vermessung ($n = 10$) eines jeweils repräsentativen Querschnittschliffs durchgeführt (vgl. Tab. 34).

Tab. 34: Außendurchmesser der zu untersuchenden Stimulationselektroden und Wandstärke der jeweiligen Außenisolation; Angabe von Mittelwert \pm Standardabweichung ($n = 10$).

Bezeichnung	Außendurchmesser Sonde (gemittelt)	Wandstärke Außenisolation (gemittelt)
Tendril™	1,95 \pm 0,00 mm	120 \pm 4 μ m
IsoFlex™	2,12 \pm 0,01 mm	165 \pm 4 μ m
FN4076	2,02 \pm 0,03 mm	124 \pm 7 μ m
FN5076	2,14 \pm 0,00 mm	286 \pm 14 μ m
PE55DE	1,96 \pm 0,01 mm	55 \pm 4 μ m
B55D	1,94 \pm 0,03 mm	96 \pm 3 μ m
PCU-Sil	2,09 \pm 0,06 mm	115 \pm 6 μ m

7.2 Definition von Untersuchungsserien und entsprechender Versuchsparameter

Die Analyse der Ermüdungsbeständigkeit der genannten Stimulationselektroden mit verschiedenen Außenisolationen erfolgt im entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand mit acht Prüfplätzen. Es werden drei Untersuchungsserien (Benchmark I, Benchmark II und Benchmark III) mit jeweils sieben Stimulationselektroden (entsprechend Tab. 33) bei variierenden Versuchsparametern durchgeführt. Zur Definition der Versuchsparameter werden vorangegangene Untersuchungen und Ergebnisse herangezogen.

Zielstellung ist die vergleichende Charakterisierung der Sondenisolationen hinsichtlich der Ermüdungsbeständigkeit, einerseits zueinander sowie in Abhängigkeit der Anzahl durchlaufener Lastzyklen (Benchmark I vs. Benchmark II) bzw. der Amplitude der biomechanischen Belastung der Sonden (Benchmark II vs. Benchmark III). Vor diesem Hintergrund sollen unter Anwendung des FtF-Ansatzes in möglichst kürzester Zeit klinisch relevante Schadbilder an den Außenisolationen erzeugt werden. Die wesentlichen Aspekte zur Unterscheidung der Untersuchungsserien sind in Tab. 35 zusammengetragen.

Tab. 35: Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Stimulationselektroden mit verschiedenen Außenisolationen (Tendril™, IsoFlex™, FN4076, FN5076, PE55DE, B55D, PCU-Sil) in Abhängigkeit der Belastungsdauer und- amplitude durch die Untersuchungsserien Benchmark I bis III.

Belastung	Untersuchungsserie		
	Benchmark I	Benchmark II	Benchmark III
Amplitude	Worst Case Biegeradius	Worst Case Biegeradius	mittlerer Biegeradius
Dauer	~ 1,6 Mio. Lastzyklen	~ 700.000 Lastzyklen	~ 700.000 Lastzyklen

Zur Definition der mechanischen *in vitro* Beanspruchung wird die Biegebelastung als die primär physiologisch relevante biomechanische Beanspruchung von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden (vgl. Kapitel 4.3) fokussiert. Dementsprechend werden die zu untersuchenden Stimulationselektroden einer Biegebeanspruchung bei

- 1) einem Biegeradius von 5 mm als biomechanische Worst Case Belastungsamplitude bzw.
- 2) einem Biegeradius von 19 mm als mittlere Belastungsamplitude ausgesetzt.

Eine zeitliche Beschleunigung der Untersuchung wird durch hyperphysiologische Prüfbedingungen bzgl. der Prüffrequenz sowie des Prüfmediums erzielt. Die Wahl der Prüffrequenz erfolgt in Anlehnung an Kapitel 6.3.1. Es wird eine Prüffrequenz von 1,67 Hz gewählt, was einem Herzschlag von etwa 100 Schlägen in der Minute entspricht. Die Prüffrequenz ermöglicht das Durchlaufen von etwa 500.000 Lastzyklen pro Woche ohne Beschädigung von Einzelkomponenten des Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes, wie bspw. Schläuchen oder Dreiwegehähnen,

bspw. durch die OS-Prüflösung und somit den längerfristigen Einsatz des Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes über einen für den FtF-Ansatz relevanten Zeitraum.

Die Wahl des Prüfmediums erfolgt in Anlehnung an Kapitel 6.4. Zur Provokation einer oxidativen Degradation der Sondenisolation werden die Untersuchungen in einer OS-20 Prüflösung entsprechend Tab. 22 durchgeführt. Dabei werden die Verhältnisse der Komponenten auf ein Gesamtvolumen der Prüflösung von 400 ml angepasst. Darüber hinaus erfolgt eine Temperierung des Prüfmediums auf $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$ am entsprechenden Prüfplatz (vgl. Kap. 6.1.4). Eine Temperierung auf 40°C wird trotz der nachgewiesenerweise beschleunigten Isolationsschädigung (vgl. Kapitel 6.4.) nicht vorgenommen, um eine möglicherweise vollständige Zerstörung besonders oxidationsanfälliger Isolationsmaterialien über die Dauer der jeweiligen Untersuchungsserie zu vermeiden. Darüber hinaus zeigte eine Temperierung von 37°C in Vorversuchen bereits deutliche Degradationserscheinungen gegenüber Untersuchungen bei Raumtemperatur.

Eine Zusammenfassung der definierten Prüfparameter für die Untersuchungsserien Benchmark I bis III erfolgt mit Tab. 36.

Tab. 36: Definition von Prüfparametern für die Untersuchungsserien Benchmark I bis III.

Prüfparameter	Benchmark I	Benchmark II	Benchmark III
Biegeradius	5 mm	5 mm	19 mm
Prüfmedium	OS-20, 400 ml	OS-20, 400 ml	OS-20, 400 ml
Prüftemperatur	$(37 \pm 2)^\circ\text{C}$	$(37 \pm 2)^\circ\text{C}$	$(37 \pm 2)^\circ\text{C}$
Wechsel des Prüfmediums	2x / Woche (Di/Fr)	2x / Woche (Do/Mo)	2x / Woche (Do/Mo)
Messmedium	0,9% NaCl, 1000 ml	0,9% NaCl, 1000 ml	0,9% NaCl, 1000 ml
Messtemperatur	RT ($\sim 22^\circ\text{C}$)	RT ($\sim 22^\circ\text{C}$)	RT ($\sim 22^\circ\text{C}$)
Prüffrequenz	1,67 Hz	1,67 Hz	1,67 Hz
Dauer der Ermüdungsanalyse	15 Tage 1.622.200 Lastzyklen	7 Tage 710.000 Lastzyklen	7 Tage 714.500 Lastzyklen

OS = oxidierende Prüflösung (nach Tab. 22); RT = Raumtemperatur ($\sim 22^\circ\text{C}$)

Nach Einbau der Stimulationselektroden in die Prüfplätze des Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes mithilfe des Implantationswerkzeugs (vgl. Kap. 6.3.3) erfolgt das Fluten der Sonden mit dem Messmedium (0,9% NaCl, 1000 ml) bei einer Temperierung von $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$. Die Sonden verweilen für eine Dauer von 24 Stunden im Messmedium, bevor die Durchführung einer Referenz-Impedanzmessung zur Bestimmung der jeweiligen Ausgangsimpedanz der zu untersuchenden Stimulationselektroden erfolgt. Im Anschluss erfolgt ein Medienwechsel auf das ebenfalls auf $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$ temperierte Prüfmedium und der Beginn der Ermüdungsanalyse für die in Tab. 36 definierte Prüfdauer. An den Wochentagen Montag bis Freitag bleibt die Ermüdungsanalyse ununterbrochen, während an den Wochenenden eine Lagerung in physiologischer Kochsalzlösung bei Pausierung der Ermüdungsanalyse erfolgt. Ein Wechsel des Prüfmediums findet aufgrund erzielter Erkenntnisse zum autokatalytischen Zerfall von Wasserstoffperoxid an zwei Tagen in der Woche statt (vgl. Kap. 6.3.1). Während einer Woche erfolgen

täglich eine optische Kontrolle der eingebauten Stimulationselektroden und eine Dokumentation hinsichtlich Verfärbungen oder sichtbarer Schädigungen sowie die Messung der Elektrodenimpedanzen im Messmedium (vgl. Kap. 6.3.3).

Nach Ende einer jeden Untersuchungsserie erfolgt eine abschließende Messung der Elektrodenimpedanzen, die Vermessung der eingebauten Sonden im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand hinsichtlich relevanter Bereiche für eine Untersuchung der jeweiligen Außenisolation im Anschluss an die Ermüdungsanalyse und die anschließende Entnahme der Stimulationselektroden.

Jeder Untersuchungsserie geht eine Validierung, wie in Kap. 6.1.4 beschrieben, voraus. Es erfolgt zudem eine Dokumentation der Umgebungstemperaturen, der Prüffrequenz sowie der durchlaufenen Lastzyklen über die Gesamtlaufzeit einer jeden Untersuchungsserie. Dabei werden die Umgebungstemperaturen innerhalb des Prüfstandgehäuses in unmittelbarer Nähe der Prüfplätze sowie außerhalb des Prüfstandgehäuses aufgezeichnet.

7.3 Ergebnisse zur Ermüdungsbeständigkeit der Außenisolationen und vergleichende Bewertung anhand definierter Kriterien und Kennzahlen

Nach Abschluss der in Kap.7.2 beschriebenen Untersuchungsserien wird eine Charakterisierung der Außenisolation einer jeden untersuchten Stimulationselektrode zur vergleichenden Bewertung der Ermüdungsbeständigkeit vorgenommen. Diese erfolgt in Gegenüberstellung der verschiedenen Außenisolationen zueinander sowie in Abhängigkeit der Prüfdauer (Benchmark I vs. Benchmark II) und biomechanischen Belastungsamplitude (Benchmark II vs. Benchmark III).

Zunächst werden die, im zeitlichen Verlauf der Untersuchungen gemessenen, Elektrodenimpedanzen vergleichend gegenübergestellt. Anschließend erfolgt die vergleichende Analyse morphologischer, struktureller und mechanischer Eigenschaften der Außenisolationen innerhalb ausgewählter Sondenbereiche, entsprechend den in Kapitel 6.3.4 beschriebenen Methoden. Eine Darstellung der relevanten Sondenbereiche für die vergleichende Charakterisierung der verschiedenen Außenisolationen erfolgt mit Abb. 68.

Zunächst werden die von Medium umströmten Sondenbereiche ausgewertet, welche eine biomechanische Biegebelastung erfahren haben bzw. außerhalb der mechanischen Biegung von Medium umströmt werden. Darüber hinaus wird zu Referenzzwecken der Sondenbereich, welcher sich außerhalb des Mediums befindet, für eine vergleichende Beurteilung der unbelasteten Sondenisolation herangezogen.

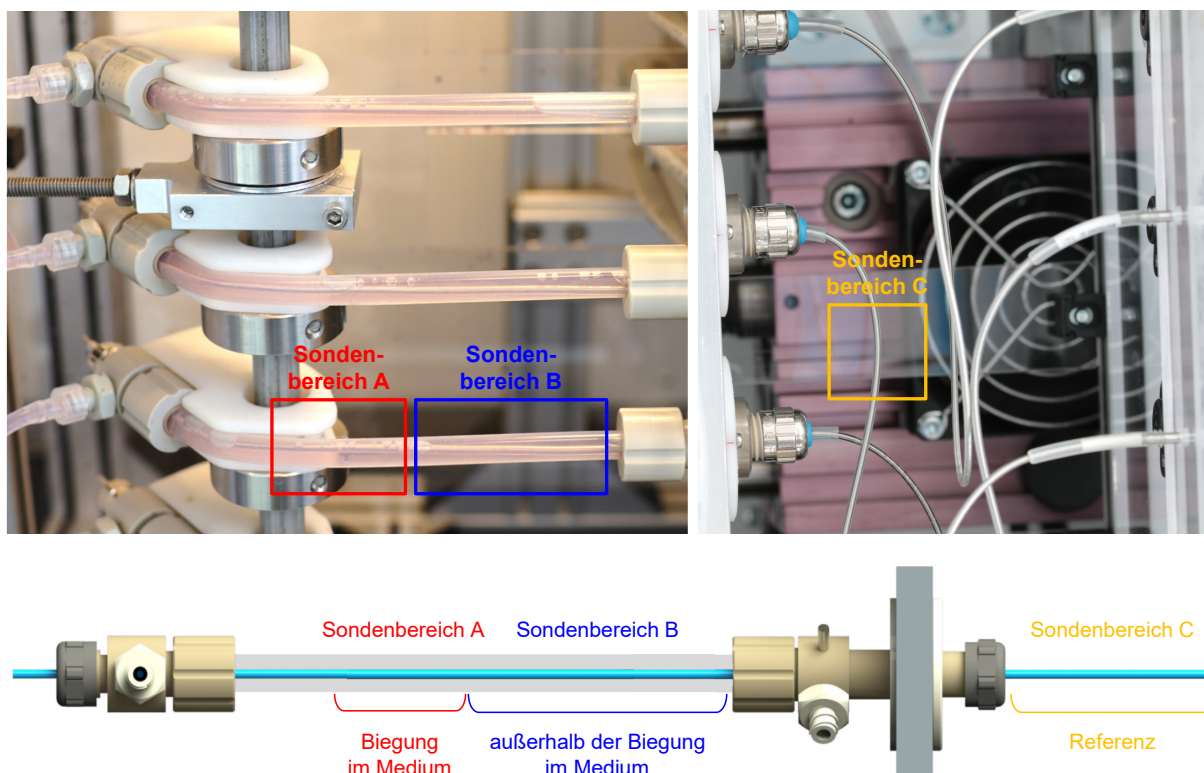


Abb. 68: Sondenbereiche von Relevanz für die vergleichende Charakterisierung der verschiedenen Außenisolationen; von Medium umströmte Sondenbereiche der mechanischen Biegung (A) sowie außerhalb der mechanischen Biegung (B) und Referenzbereich der unbelasteten Sonde (C) im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand.

7.3.1 Impedanzen der untersuchten Stimulationselektroden im zeitlichen Verlauf der Ermüdungsanalyse

Die grafische Darstellung der im Rahmen der Untersuchungsserien Benchmark I bis III ermittelten Elektrodenimpedanzen erfolgt in Abhängigkeit der durchlaufenen Lastzyklen. In Abb. 69 sind die Ergebnisse für die kommerziell erhältlichen Stimulationselektroden Tendril™, IsoFlex™, FN4076 und FN5076 dargestellt. Die Ergebnisse der experimentellen Stimulationselektroden PE55DE, B55D und PCU-Sil sind in Abb. 70 zusammengetragen.

Impedanzmessungen an den Wochentagen Montag und Freitag werden bei jeweils gleicher Lastzyklenzahl durchgeführt. Die Impedanzwerte spiegeln sich in den Diagrammen als dementsprechend zwei Messwerte bei gleicher Lastzyklenzahl (für Benchmark I bei ca. 408.000, 908.000 und 1.480.000 Mio. Lastzyklen, für Benchmark II und III bei ca. 170.000 Lastzyklen) wieder. Abweichungen innerhalb dieser beiden Messwerte sind auf den Einfluss der physiologischen Kochsalzlösung als Lagermedium über die Dauer der Pausierung der Ermüdungsanalyse zurückzuführen, bspw. infolge einer Quellung der Außenisolationen.

Ein Abfall der Impedanz auf den Wert Null deutet darauf hin, dass das Messmedium die Außenisolation vollständig durchdrungen hat und in die Zwischenräume zwischen den einzelnen Leitern und Isolationsschichten (vgl. Abb. 67) eingetreten ist.

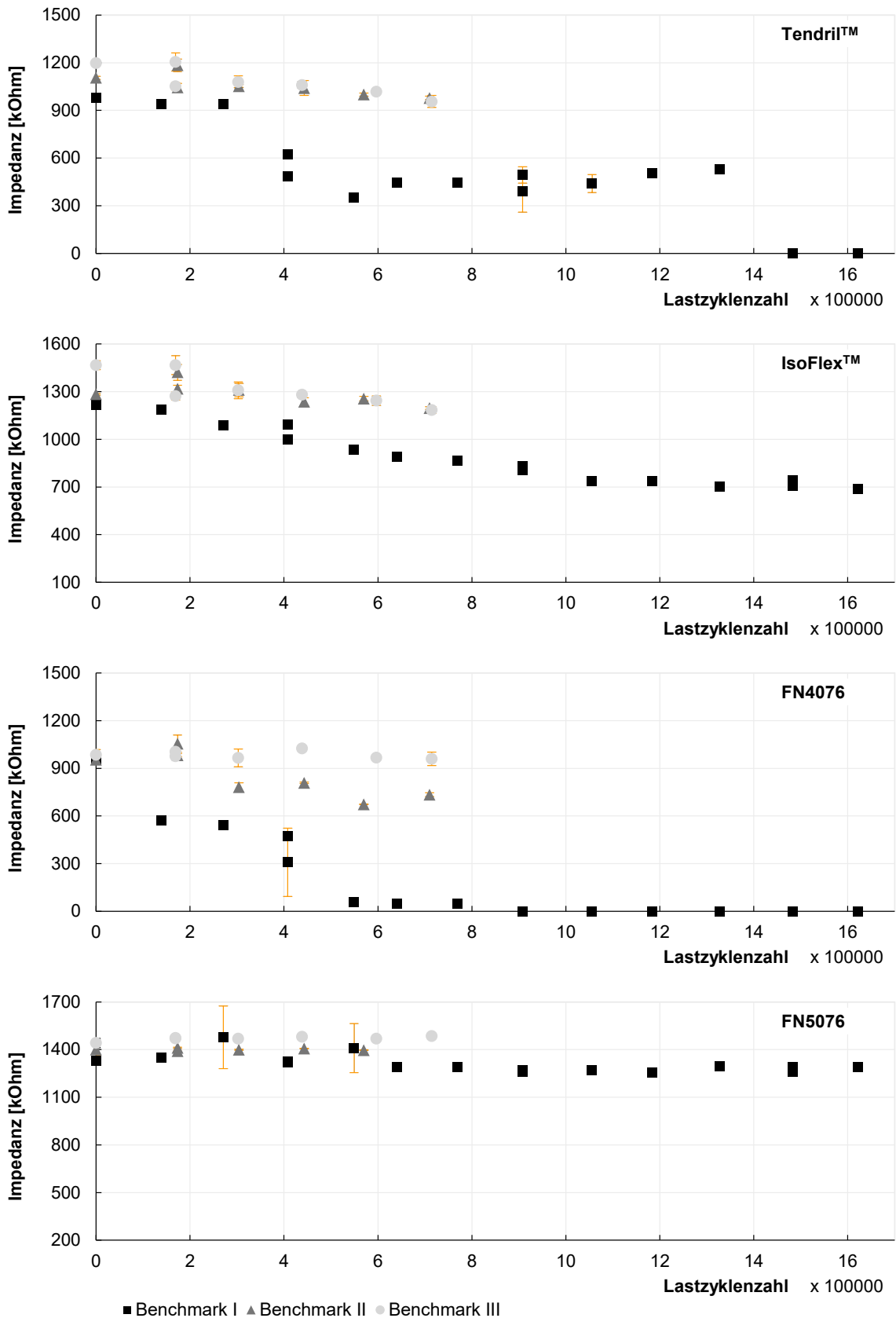


Abb. 69: Impedanzen der kommerziellen Stimulationselektroden Tendril™, IsoFlex™, FN4076 und FN5076 im zeitlichen Verlauf der Benchmarkserien I bis III; Messungen der Impedanzen bei gleicher Lastzyklenzahl erfolgen an Tagen zwischen der Wochenendpausierung der Ermüdungsanalyse.

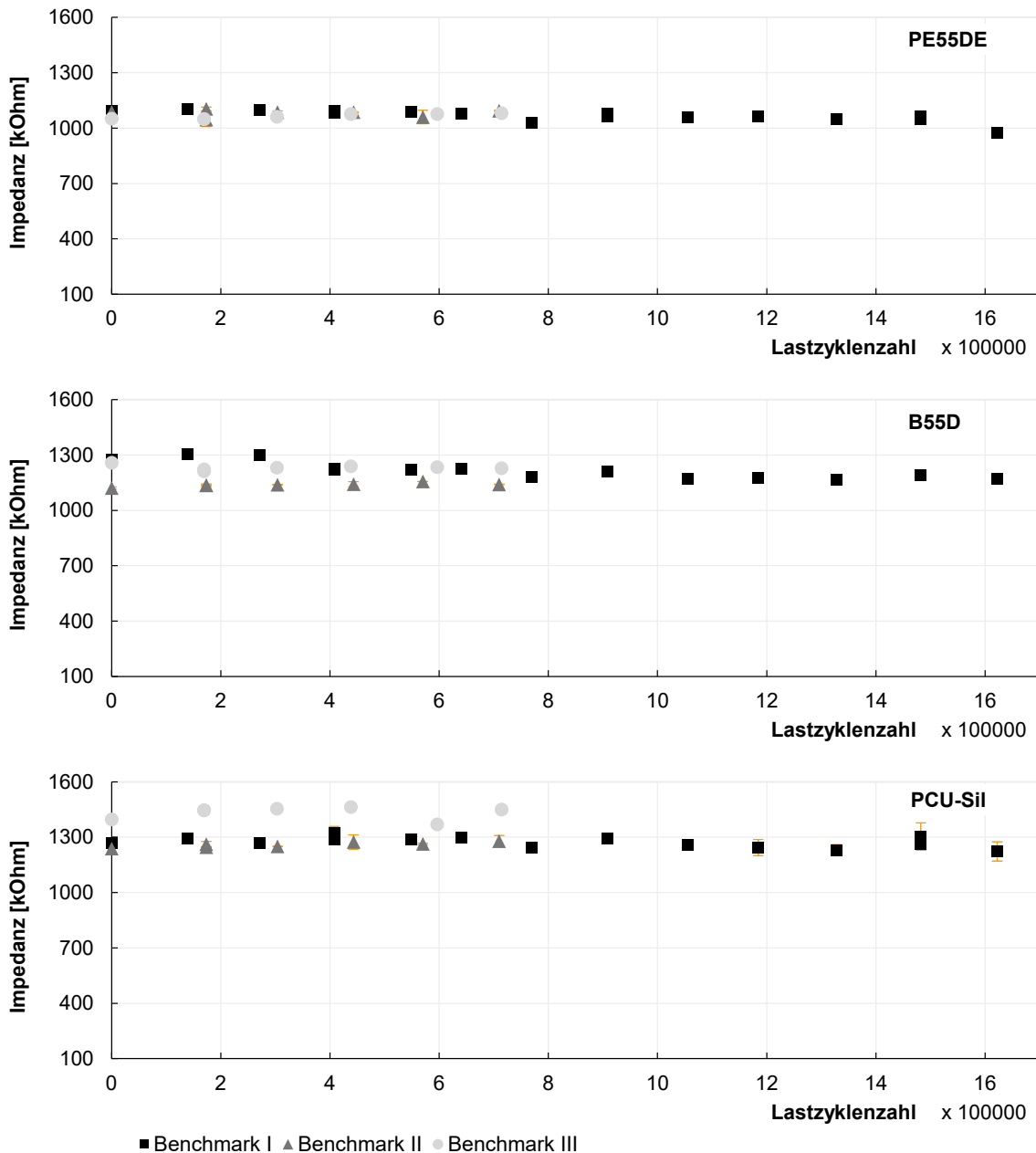


Abb. 70: Impedanzen der experimentellen Stimulationselektroden PE55DE, B55D und PCU-Sil im zeitlichen Verlauf der Benchmarkserien I bis III; Messungen der Impedanzen bei gleicher Lastzyklenzahl erfolgen an Tagen zwischen der Wochenendpausierung der Ermüdungsanalyse.

Eine grafische Darstellung der ermittelten Werte zur Impedanzänderung ΔI erfolgt mit Abb. 71. Es sei darauf hingewiesen, dass die experimentellen Stimulationselektroden gegenüber den kommerziell erhältlichen Stimulationselektroden eine zusätzliche Isolationsschicht aus Silikon zwischen der Außenisolation und dem Außenleiter aufweisen.

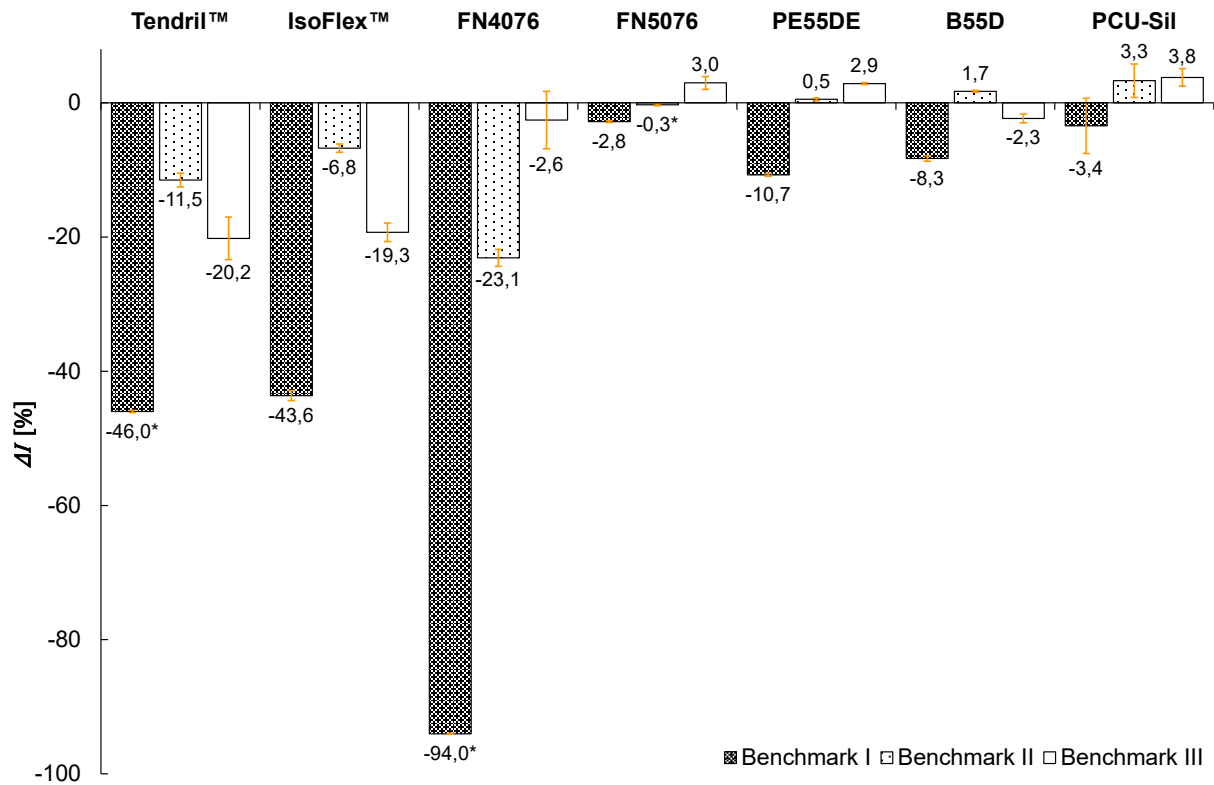


Abb. 71: Impedanzänderung ΔI der im Rahmen der Benchmarkserien I bis III untersuchten kommerziellen und experimentellen Stimulationselektroden; ein ausgeprägter Impedanzabfall kann als Hinweis auf das Eintreten von Flüssigkeit durch die Außenisolation hindurch in das Sondeninnere gewertet werden; eine mit * markierte Impedanzänderung kennzeichnet die Anwendung eines von der angestrebten Lastzyklenzahl abweichenden Impedanzwertes bei Laufzeitende.

Aus den Ergebnissen zur Impedanzänderung ΔI sind im Wesentlichen folgende Erkenntnisse abzuleiten:

- Es zeigen sich deutliche Unterschiede in der Impedanzänderung an den verschiedenen Außenisolationen. Die Impedanzänderungen der kommerziell erhältlichen Stimulationselektroden (mit Ausnahme der FN5076 mit einer Außenisolation aus Silikon) überschreiten deutlich die der experimentellen Stimulationselektroden.
- Ein Impedanzabfall von 94% gegenüber der Ausgangsimpedanz deutet auf ein vollständiges Eindringen von Medium durch die Außenisolation in das Sondeninnere der FN4076 hin. Dieses kann sowohl auf Degradationserscheinungen der PUR 55D Außenisolation zurückzuführen sein, als auch auf eine erhöhte Anfälligkeit der Stimulationselektrode für Beschädigungen im Umgang mit der Sonde hindeuten. Darüber hinaus nimmt die Impedanzänderung mit verringerter Laufzeit (700.000 Lastzyklen) sowie verringerter mechanischer Beanspruchung (Biegeradius 19 mm) deutlich ab.
- Für die Stimulationselektrode FN5076 mit einer Silikon-Außenisolation zeigt sich, unabhängig von der Belastungsdauer oder -amplitude, nur ein geringer Abfall in den gemessenen Impedanzen, was auf die bekanntermaßen sehr gute Biostabilität von Silikon hindeutet [125, 121, 48, 49]. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für PCU-Sil.

- Die Stimulationselektroden mit einer Optim™ Außenisolation (Tendril™, IsoFlex™) zeigen ähnliche Impedanzänderungen in Abhängigkeit der Belastungsdauer und -amplitude.
- Über eine Belastungsdauer von 1,6 Mio. Lastzyklen bei einer mechanischen Biegebeanspruchung mit $R = 5$ mm zeigt sich folgende Tendenz für die Integrität der Außenisolation der untersuchten Stimulationselektroden: FN5076 > PCU-Sil > B55D > P55DE > Tendril™, IsoFlex™ > FN4076.

7.3.2 Veränderung in der Oberflächenmorphologie der Außenisolationen infolge der *in vitro* Ermüdungsanalyse

Zur Beurteilung oberflächenmorphologischer Veränderungen in den Außenisolationen der untersuchten Stimulationselektroden erfolgt zunächst eine Fotodokumentation der in Abb. 68 definierten Sondenbereiche. Die Aufnahmen sind im Anhang A.11 vergleichend dargestellt. Die optische Sichtkontrolle ermöglicht erste Vergleiche hinsichtlich Trübung, Färbung, Abrieb und möglicher Defekte der Außenisolationen innerhalb der Sondenbereiche A und B gegenüber dem Referenzbereich C der jeweiligen Stimulationselektrode.

Eine Trübung der Außenisolation deutet auf strukturelle Veränderungen innerhalb des Isolationsmaterials als Folge der Ermüdungsanalyse hin und stellt ein Indiz für eine mögliche Degradation des Isolationsmaterials dar. Eine gelblich bis bräunliche Verfärbung der Sondenbereiche A bzw. B deutet auf einen Kontakt der Elektrodenleiter mit dem Prüfmedium und daraus folgende chemische Reaktionen des Leitermetalls hin. Abrieb kann vereinzelt im Bereich der mechanischen Biegung auf der Kontaktseite zwischen Stimulationselektrode zu Prüfschlauch und Kurvenscheibe identifiziert werden. Defekte in der Außenisolation wiederum stellen sich als Risse bzw. Fehlstellen dar.

Der Sondenbereich A zeigt stärker ausgeprägte Veränderungen gegenüber dem Sondenbereich B. Darüber hinaus zeigen sich stärker ausgeprägte Veränderungen in Abhängigkeit der Belastungsdauer (Benchmark I vs. Benchmark II) gegenüber der Belastungsamplitude (Benchmark II vs. Benchmark III) über einen kürzeren Belastungszeitraum. Im Vergleich der Stimulationselektroden untereinander zeigt die FN4076 mit einer Polyurethan 55D Außenisolation die stärksten Veränderungen in der optischen Sichtkontrolle gegenüber der Referenz.

Die gezielte Identifikation oberflächenmorphologischer Veränderungen in der Außenisolation erfolgt durch Licht- und Rasterelektronenmikroskopie. Mithilfe der Lichtmikroskopie wird eine vergleichende Analyse der Isolationsoberfläche der Sondenbereiche A bis C sowie die Lokalisierung und Markierung von Ermüdungserscheinungen vorgenommen, welche sich bspw. als Risse in der Isolation äußern (vgl. Abb. 72). Die Stimulationselektroden Tendril™, IsoFlex™, FN5076, B55D und PCU-Sil zeigen im Rahmen lichtmikroskopischer Untersuchungen keine Veränderungen der äußeren Isolationsoberflächen.

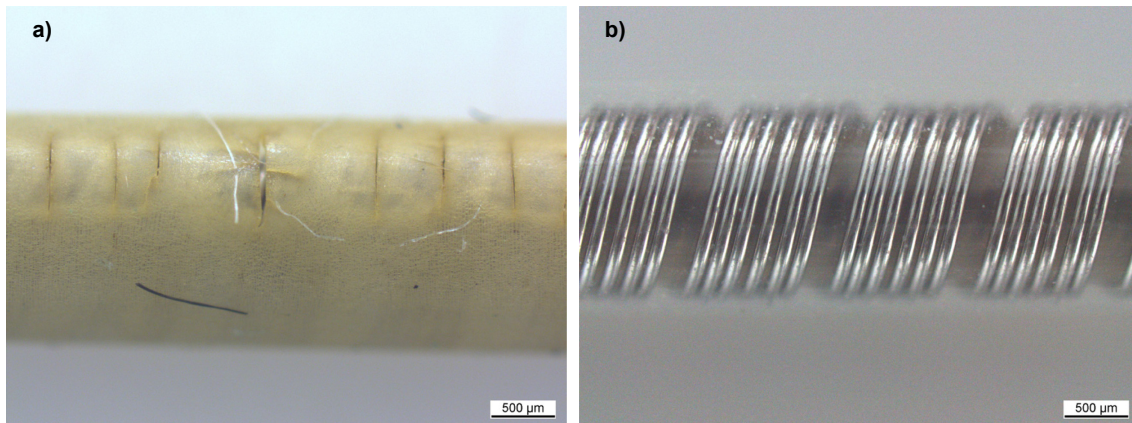


Abb. 72: Lichtmikroskopische Darstellung der Isolationsoberfläche einer FN4076 Stimulationselektrode nach 1,6 Mio. Lastzyklen im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand; Vergleich der Außenisolation des biomechanisch-biochemisch beanspruchten Sondenbereiches mit Anzeichen für eine Materialdegradation (Trübung, Färbung) und Rissbildung in der Isolationsoberfläche (a) mit dem Referenzbereich (b).

Für die Stimulationselektroden FN4076 und PE55DE zeigen sich deutliche Veränderungen in der Isolation der Sondenbereiche A und B gegenüber der Referenz (vgl. Abb. 73 und Abb. 74). Zusätzlich zu einer Trübung und Gelbfärbung der Außenisolation können den Mechanismen ESC und MIO ähnliche Materialdegradationen identifiziert werden. Dabei nimmt das Ausmaß der Materialdegradation mit verringerter Belastungsdauer sowie einer Verringerung der mechanischen Biegebeanspruchung von einer Biegung bei $R = 5$ mm zu $R = 19$ mm ab.

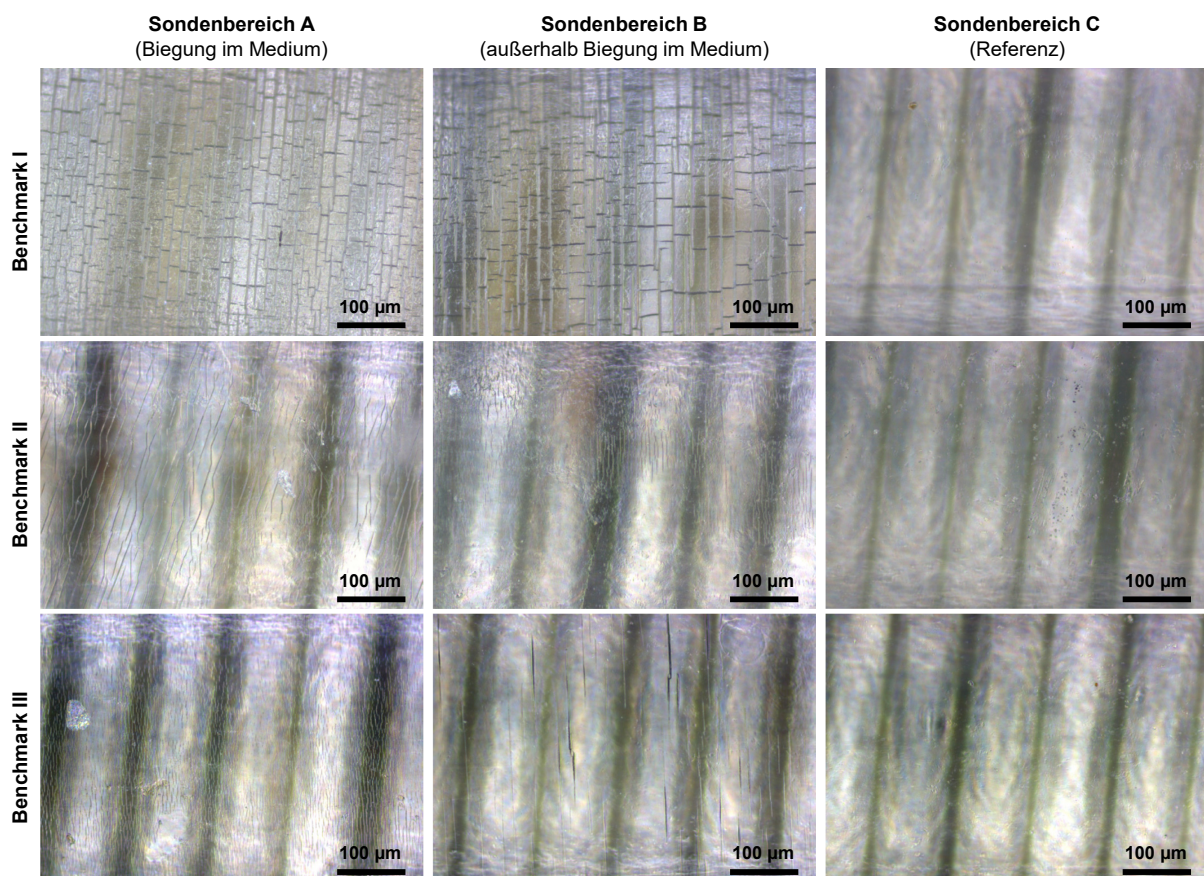


Abb. 73: Lichtmikroskopische Aufnahmen der untersuchten Sondenbereiche A und B gegenüber dem Referenzbereich C der untersuchten Stimulationselektroden PE55DE.

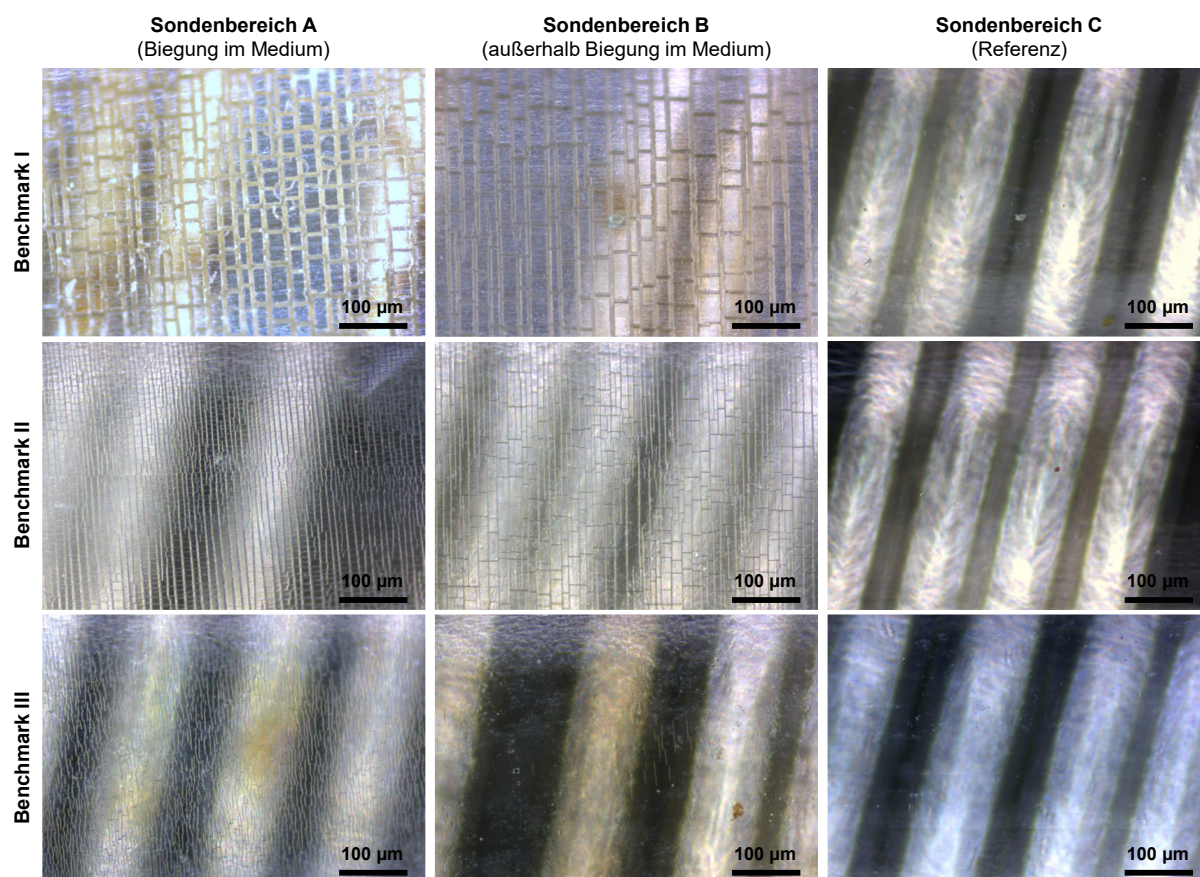


Abb. 74: Lichtmikroskopische Aufnahmen der untersuchten Sondenbereiche A und B gegenüber dem Referenzbereich C der untersuchten Stimulationselektroden FN4076.

Eine Klassifizierung der untersuchten Sonden hinsichtlich Ermüdungserscheinungen der Außenisolationen erfolgt mithilfe rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen der jeweiligen Sondenbereiche A bis C. Die vollständigen SEM-Aufnahmen der Sondenbereiche A bis C zu jeder im Rahmen der Benchmarkserien I bis III untersuchten Sonden sind in Anhang A.12 abgebildet. Deutliche Ermüdungserscheinungen sind als Ergebnis der Benchmarkserie I aufgetreten. Die in Abb. 75 und Abb. 76 dargestellten SEM-Aufnahmen aus der Benchmarkserie I zeigen die Sondenbereiche A (Biegung) und C (Referenz) im direkten Vergleich zueinander sowie für die untersuchten kommerziellen und experimentellen Stimulationselektroden. Die Biegebereiche der Stimulationselektroden mit Polyurethan 55D- (FN4076) sowie Pellethane® 2363-55DE Außenisolation (PE55DE) zeigen jeweils ein ausgeprägtes ESC bis hin zum Isolationsbruch gegenüber der referenzierten Isolationsoberfläche und sind vergleichbar mit den Ergebnissen der anatomischen Untersuchungen an Sonden aus humanen Spenderherzen (Abb. 28). Die Biegebereiche der Stimulationselektroden IsoFlex™ und PCU-Sil zeigen nur geringe Änderungen in der Beschaffenheit der Isolationsoberflächen, während die Biegebereiche der Tendril™- und B55D-Sonden vereinzelte Mikrorisse aufweisen. Der Biegebereich der FN5076-Sonde mit einer Silikon-Außenisolation zeigt keine oberflächenmorphologischen Veränderungen in der Rasterelektronenmikroskopie gegenüber dem Referenzbereich.

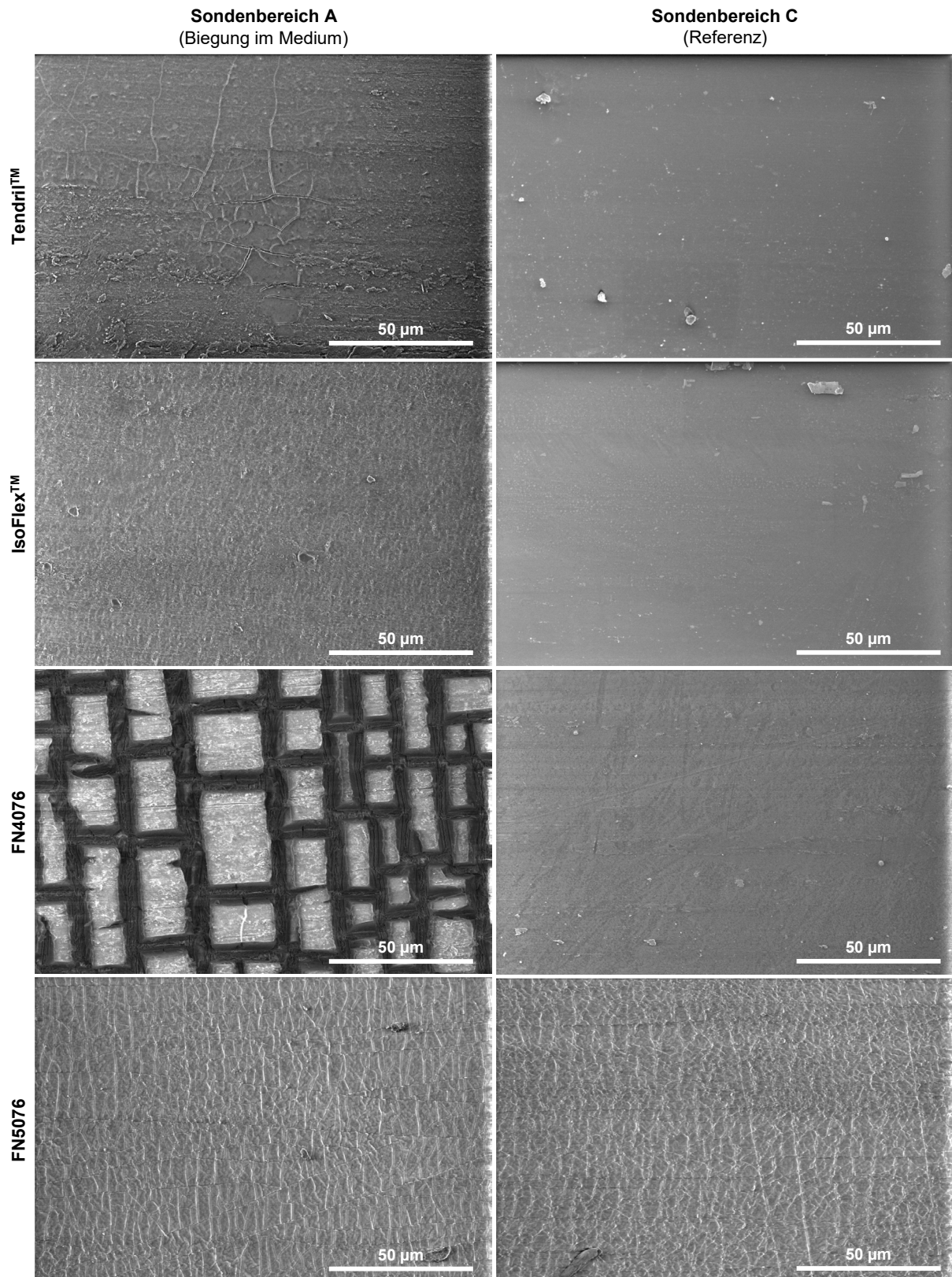


Abb. 75: Vergleichende REM-Aufnahmen der Sondenbereiche A (Biegung im Medium) und C (Referenz) aus der Benchmarkserie I; dargestellt sind die Außenisolationen der kommerziellen Stimulationselektroden Tendril™, IsoFlex™, FN4076 und FN5076.

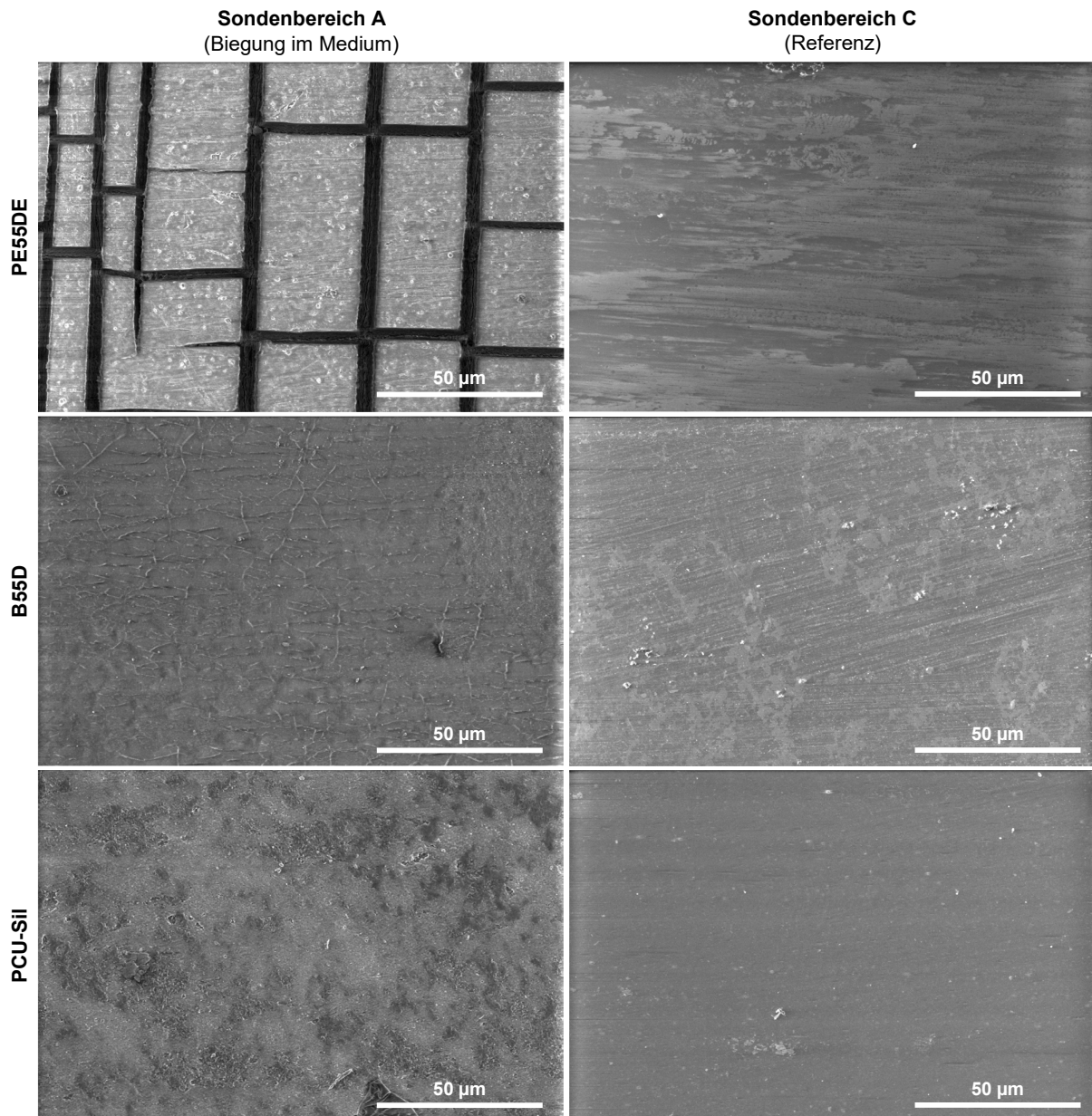


Abb. 76: Vergleichende REM-Aufnahmen der Sondenbereiche A (Biegung) und C (Referenz) aus der Benchmarkserie I; dargestellt sind die Außenisolationen der experimentellen Stimulationselektroden PE55DE, B55D und PCU-Sil.

Eine vergleichende Bewertung der Isolationsmaterialien hinsichtlich der *in vitro* Ermüdungsbeständigkeit erfolgt mithilfe rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen entsprechend dem in Tab. 21 eingeführten Wertungssystem zur Klassifizierung von Ermüdungserscheinungen von Sondenisolationen (Kapitel 6.3.4, S.82). Die Klassifizierung dient der Identifikation von Ermüdungserscheinungen wie ESC und MIO mit potenziellen Auswirkungen auf die strukturelle Integrität der Sondenisolationen. Die Ergebnisse der Klassifizierung der SEM-Aufnahmen aus Anhang A.12 sind in Tab. 37 zusammengetragen.

Tab. 37: Klassifizierung von Veränderungen in der Isolationsoberfläche durch morphologische Charakterisierung mittels SEM-Aufnahmen; die Mindestpunktzahl beträgt 6 und weist auf eine unveränderte Isolationsoberfläche hin, während Oberflächenveränderungen mit maximal 30 Punkten beschrieben werden.

Sonde	Benchmark	Klassifizierung (gegenüber Referenz)		Gesamtpunktzahl (6 bis 30 Punkte)
		Bereich A	Bereich B	
Tendril™	I	3	2	10
	II	2	1	
	III	1	1	
IsoFlex™	I	2	2	9
	II	2	1	
	III	1	1	
FN4076	I	4	5	24
	II	4	4	
	III	4	3	
FN5076	I	1	1	6
	II	1	1	
	III	1	1	
PE55DE	I	4	4	23
	II	4	4	
	III	4	3	
B55D	I	3	2	10
	II	2	1	
	III	1	1	
PCU-Sil	I	2	2	10
	II	3	1	
	III	1	1	

Wertung entsprechend Tab. 21; Skalierung von „keine sichtbaren Veränderungen“ (1 Punkt) bis „Bruch durch die Schichtdicke der Außenisolation“ (5 Punkte)

Aus den Ergebnissen der morphologischen Charakterisierung mithilfe von SEM-Untersuchungen sind im Wesentlichen folgende Erkenntnisse abzuleiten:

- Es zeigen sich deutliche Veränderungen der Isolationsoberflächen für die Stimulations-
elektroden FN4076 und PE55DE. Die SEM-Aufnahmen zeigen Isolationsoberflächen
mit für die Mechanismen ESC und MIO charakteristischen Rissbildern, welche zudem
vergleichbar mit den Ergebnissen der anatomischen Untersuchungen an Sonden aus
humanen Spenderherzen (Abb. 28) sind. Diese treten deutlich bei einer mechanischen
Biegebelastung mit einem Biegeradius von $R = 5$ mm auf und schwächen sich mit ver-
ringelter Biegebelastung ($R = 19$ mm) ab.
- Für die Stimulationselektrode FN5076 mit einer Außenisolation aus Silikon MED-4719
zeigt sich unabhängig von der Belastungsdauer oder –amplitude keine Veränderung
der Isolationsoberfläche.
- Für die Stimulationselektrode B55D mit Bionate® 55D Außenisolation zeigen sich ge-
ring ausgeprägte Rissbilder als Ergebnis der Benchmarkserie I.
- Anhand der Gesamtpunktzahl aus der Klassifizierung zu morphologischen Verände-
rungen der Außenisolationen lässt sich folgende Tendenz für die Integrität der Au-
ßenisolation der untersuchten Stimulationselektroden ableiten: FN5076 > IsoFlex™ >
Tendril™, B55D, PCU-Sil > PE55DE > FN4076.

7.3.3 Veränderung in der Oberflächenrauheit der Außenisolationen infolge der *in vitro* Ermüdungsanalyse

Zur Quantifizierung von Unterschieden in der Oberflächenmorphologie der Stimulationselektroden erfolgt die Ableitung flächenbezogener Rauheitswerte anhand von CLSM-Aufnahmen. Veränderungen in der Oberflächen-Mikrostruktur der jeweiligen Außenisolation der untersuchten Stimulationselektroden sind in Abb. 77 und Abb. 78 anhand von vergleichenden CLSM-Aufnahmen der Sondenbereiche A und C der Benchmarkserie I beispielhaft dargestellt.

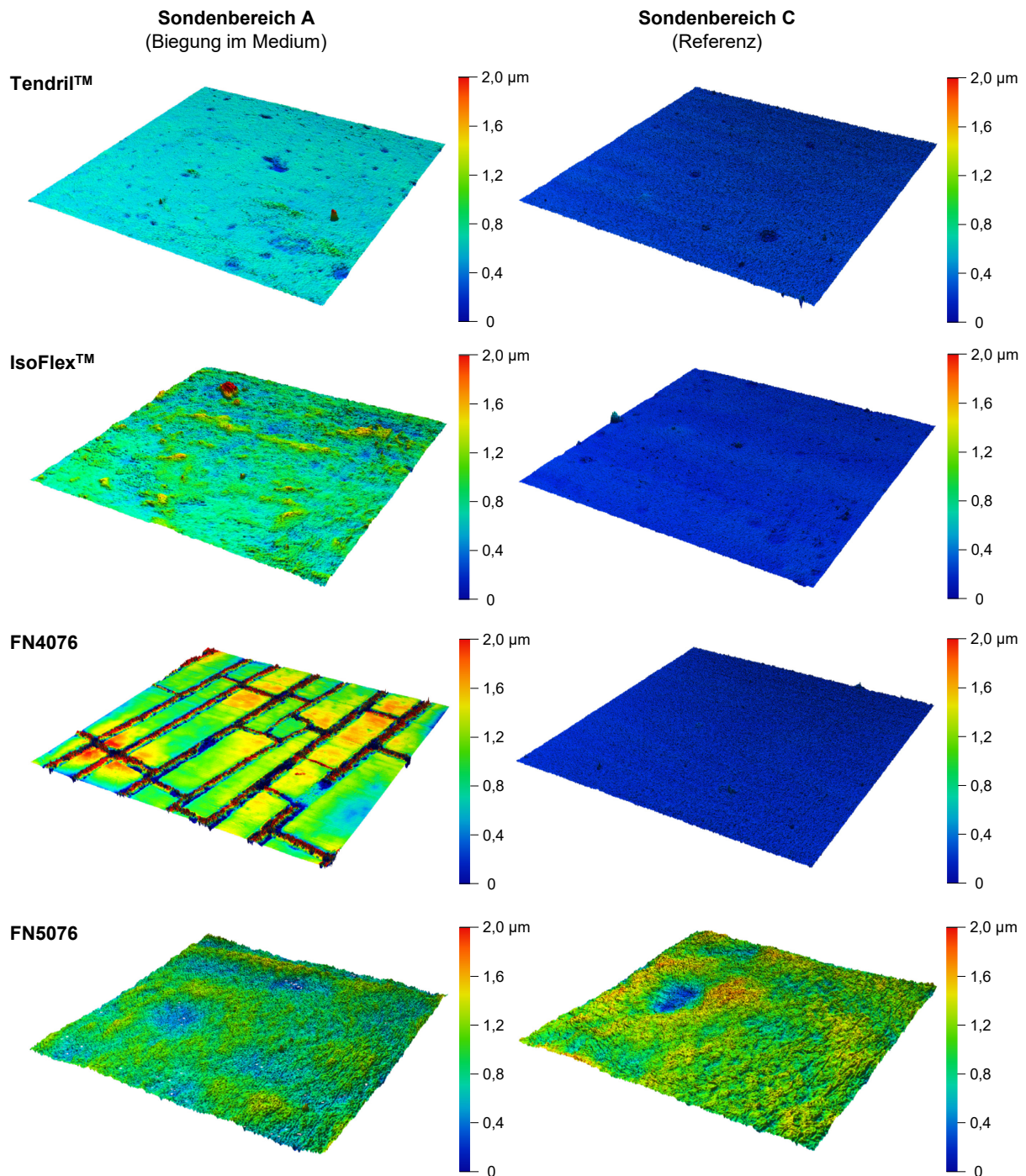


Abb. 77: Oberflächen-Mikrostruktur der Außenisolationen der kommerziellen Stimulationselektroden; vergleichend dargestellt sind exemplarische Höhenprofile des Sondenbereiches A (Biegung im Medium) gegenüber dem Sondenbereich C (Referenz) der Benchmarkserie I.

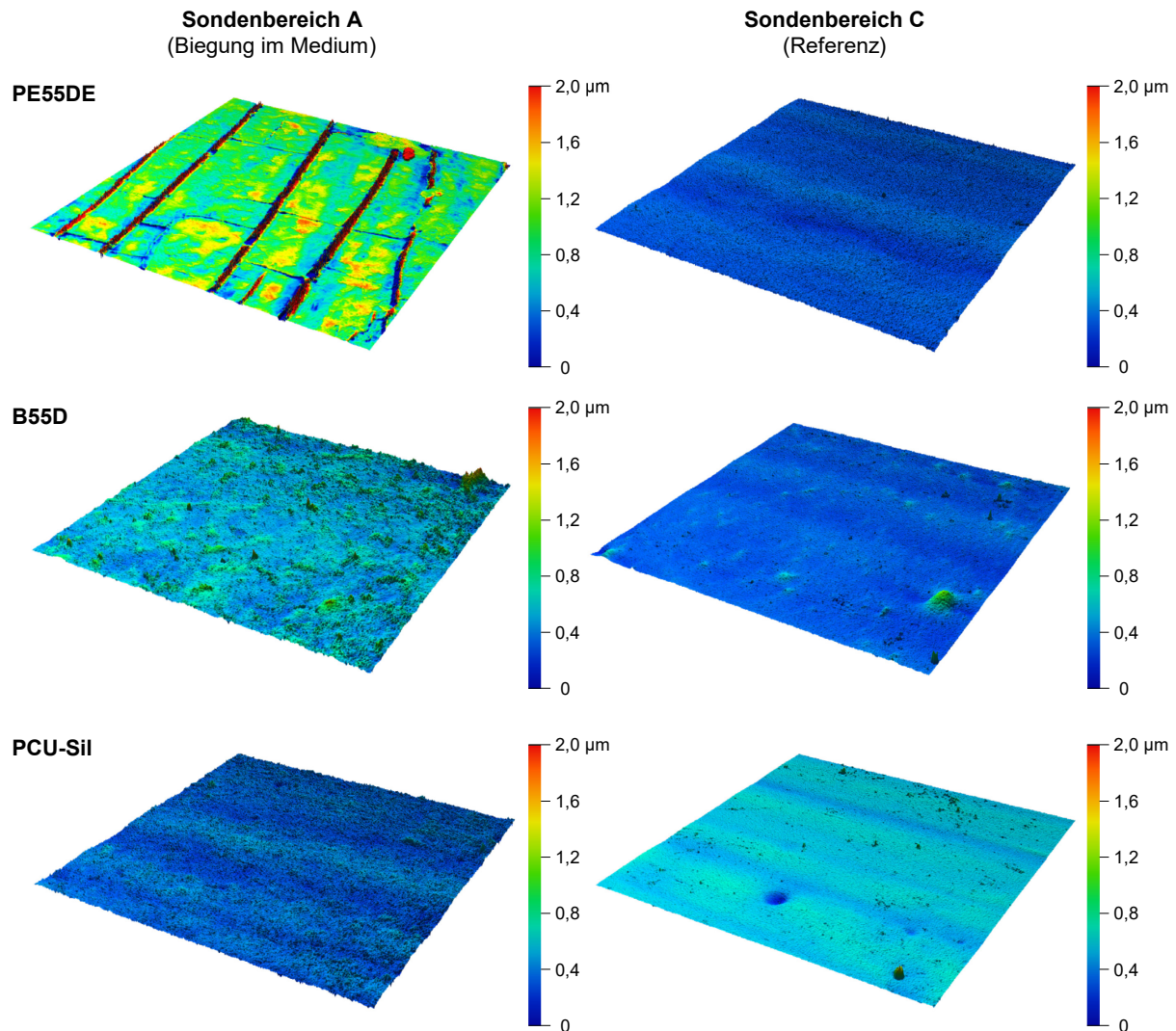


Abb. 78: Oberflächen-Mikrostruktur der Außenisolationen der experimentellen Stimulationselektroden; vergleichend dargestellt sind exemplarische Höhenprofile des Sondenbereiches A (Biegung im Medium) gegenüber dem Sondenbereich C (Referenz) der Benchmarkserie I.

Es zeigen sich deutliche Unterschiede hinsichtlich der Oberflächen-Mikrostruktur im fluidumströmten Biegebereich bei einem Vergleich der Stimulationselektroden untereinander sowie gegenüber den Referenzbereichen. Erhebliche Veränderungen in der Oberflächen-Mikrostruktur können für Sonden mit Polyurethan-Außenisolation (FN4076, PE55DE) identifiziert werden. Diese äußern sich als ESC im fluidumströmten Biegebereich der Sonden. Im Vergleich zeigt die Oberflächen-Mikrostruktur der Silikon-Außenisolation (FN5076) keine Veränderungen im Biegebereich gegenüber dem Referenzbereich. Für die fluidumströmten Biegebereiche der Sonden mit Optim™ Außenisolation (Tendril™, IsoFlex™) sowie B55D und PCU-Sil zeigen sich veränderte Höhenprofile mit erhöhter Oberflächenrauheit.

Die Ableitung der flächenbezogenen Rauheitswerte erfolgt basierend auf der Auswertung von jeweils $n = 5$ Oberflächenprofilmessungen für die Sondenbereiche A bis C der Benchmarkserien I bis III.

Die Ergebnisse sind in Tab. 38 bis Tab. 40 zusammengetragen. Die Messwerte des quadratischen Mittelrauwertes S_q sind aufgrund der höheren Sensitivität gegenüber hohen Spitzen bzw. tiefen Kerben im Profil generell größer im Vergleich zur mittleren arithmetischen Höhe S_a .

Tab. 38: Rauheitskennwerte der Außenisolationen der untersuchten Stimulationselektroden; Mittelwert \pm Standardabweichung ($n = 5$ Oberflächenprofilmessungen) der Sondenbereiche A (Biegung im Medium), B (Biegung außerhalb Medium) und C (Referenz) für die Benchmarkserie I.

Sonde	Sondenbereich A		Sondenbereich B		Sondenbereich C	
	S_a [μm]	S_q [μm]	S_a [μm]	S_q [μm]	S_a [μm]	S_q [μm]
Tendril™	0,060 \pm 0,039	0,114 \pm 0,078	0,036 \pm 0,007	0,054 \pm 0,008	0,014 \pm 0,001	0,020 \pm 0,002
IsoFlex™	0,093 \pm 0,026	0,135 \pm 0,040	0,027 \pm 0,002	0,039 \pm 0,002	0,016 \pm 0,001	0,022 \pm 0,001
FN4076	0,881 \pm 0,172	1,431 \pm 0,154	1,765 \pm 0,120	2,308 \pm 0,150	0,010 \pm 0	0,013 \pm 0,001
FN5076	0,150 \pm 0,014	0,192 \pm 0,016	0,141 \pm 0,011	0,177 \pm 0,014	0,171 \pm 0,007	0,218 \pm 0,010
PE55DE	0,246 \pm 0,069	0,391 \pm 0,187	0,334 \pm 0,019	0,634 \pm 0,079	0,026 \pm 0,003	0,033 \pm 0,004
B55D	0,087 \pm 0,023	0,135 \pm 0,050	0,050 \pm 0,008	0,067 \pm 0,009	0,033 \pm 0,002	0,049 \pm 0,008
PCU-Sil	0,206 \pm 0,158	0,271 \pm 0,203	0,081 \pm 0,012	0,119 \pm 0,035	0,036 \pm 0,008	0,047 \pm 0,010

Tab. 39: Rauheitskennwerte der Außenisolationen der untersuchten Stimulationselektroden; Mittelwert \pm Standardabweichung ($n = 5$ Oberflächenprofilmessungen) der Sondenbereiche A (Biegung im Medium), B (Biegung außerhalb Medium) und C (Referenz) für die Benchmarkserie II.

Sonde	Sondenbereich A		Sondenbereich B		Sondenbereich C	
	S_a [μm]	S_q [μm]	S_a [μm]	S_q [μm]	S_a [μm]	S_q [μm]
Tendril™	0,119 \pm 0,072	0,160 \pm 0,092	0,023 \pm 0,001	0,030 \pm 0,002	0,013 \pm 0	0,018 \pm 0,001
IsoFlex™	0,134 \pm 0,018	0,165 \pm 0,019	0,035 \pm 0,007	0,053 \pm 0,017	0,021 \pm 0,002	0,027 \pm 0,003
FN4076	0,084 \pm 0,021	0,126 \pm 0,024	0,211 \pm 0,004	0,325 \pm 0,016	0,015 \pm 0,004	0,020 \pm 0,005
FN5076	0,157 \pm 0,033	0,218 \pm 0,059	0,169 \pm 0,031	0,246 \pm 0,086	0,151 \pm 0,018	0,194 \pm 0,023
PE55DE	0,113 \pm 0,077	0,157 \pm 0,108	0,072 \pm 0,008	0,098 \pm 0,014	0,026 \pm 0,003	0,033 \pm 0,003
B55D	0,075 \pm 0,008	0,098 \pm 0,013	0,066 \pm 0,021	0,092 \pm 0,026	0,045 \pm 0,005	0,065 \pm 0,007
PCU-Sil	0,131 \pm 0,051	0,178 \pm 0,070	0,105 \pm 0,028	0,150 \pm 0,046	0,035 \pm 0,006	0,045 \pm 0,009

Tab. 40: Rauheitskennwerte der Außenisolationen der untersuchten Stimulationselektroden; Mittelwert \pm Standardabweichung ($n = 5$ Oberflächenprofilmessungen) der Sondenbereiche A (Biegung im Medium), B (Biegung außerhalb Medium) und C (Referenz) für die Benchmarkserie III.

Sonde	Sondenbereich A		Sondenbereich B		Sondenbereich C	
	S_a [μm]	S_q [μm]	S_a [μm]	S_q [μm]	S_a [μm]	S_q [μm]
Tendril™	0,026 \pm 0,010	0,049 \pm 0,025	0,035 \pm 0,015	0,051 \pm 0,022	0,014 \pm 0	0,019 \pm 0,002
IsoFlex™	0,050 \pm 0,015	0,074 \pm 0,025	0,019 \pm 0,006	0,028 \pm 0,011	0,018 \pm 0,005	0,025 \pm 0,008
FN4076	0,085 \pm 0,014	0,127 \pm 0,020	0,055 \pm 0,006	0,078 \pm 0,008	0,025 \pm 0,001	0,035 \pm 0,002
FN5076	0,194 \pm 0,011	0,247 \pm 0,014	0,189 \pm 0,008	0,237 \pm 0,010	0,215 \pm 0,007	0,268 \pm 0,010
PE55DE	0,047 \pm 0,010	0,060 \pm 0,011	0,072 \pm 0,030	0,106 \pm 0,042	0,026 \pm 0,003	0,035 \pm 0,003
B55D	0,111 \pm 0,030	0,165 \pm 0,051	0,095 \pm 0,025	0,140 \pm 0,032	0,038 \pm 0,002	0,055 \pm 0,005
PCU-Sil	0,057 \pm 0,008	0,077 \pm 0,009	0,071 \pm 0,019	0,094 \pm 0,022	0,072 \pm 0,021	0,092 \pm 0,022

Eine vergleichende Bewertung der Oberflächen-Mikrostruktur der untersuchten Isolationsmaterialien erfolgt anhand der Änderung des quadratischen Mittelrauwertes ΔS_q der Sondenbereiche A und B gegenüber dem Referenzbereich C entsprechend Formel (7) (vgl. Kapitel 6.3.4). Die grafische Gegenüberstellung der ermittelten Ergebnisse erfolgt mit Abb. 79.

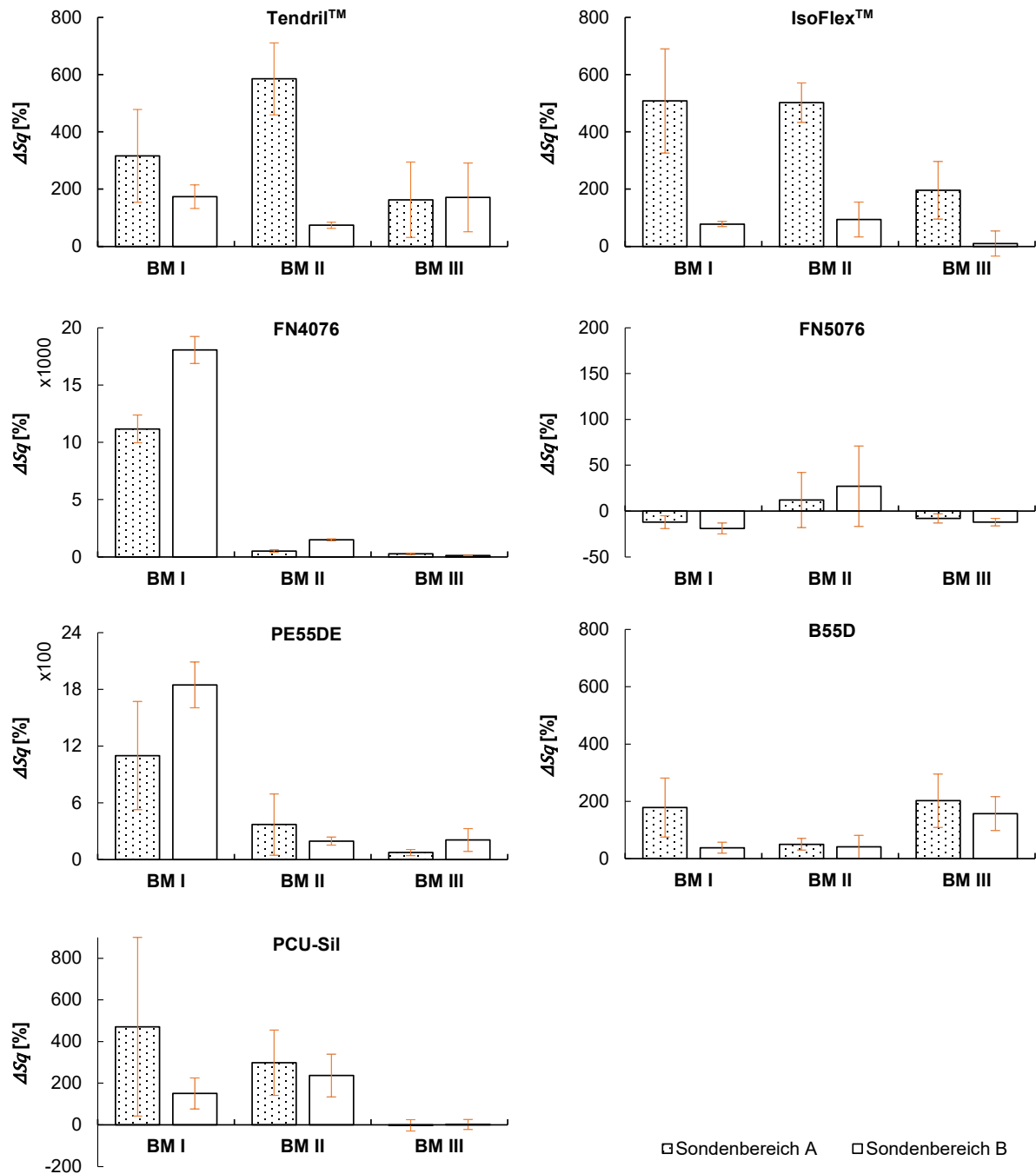


Abb. 79: Änderung des quadratischen Mittelrauwertes ΔS_q der Isolationsoberflächen der Sondenbereiche A (Biegung im Medium) und B (außerhalb Biegung im Medium) gegenüber dem Referenzbereich C für die Benchmarkserien (BM) I bis III; dargestellt sind die Mittelwerte mit Fehlerindikator für die untersuchten Stimulationselektroden ($n = 5$).

Aus den Ergebnissen lassen sich im Wesentlichen die folgenden Erkenntnisse ableiten:

- Es zeigen sich Veränderungen für ΔS_q in Abhängigkeit von der Belastungsdauer und –amplitude. Tendenziell zeigt sich eine verringerte Oberflächenrauheit bei kürzerer Laufzeit der Ermüdungsanalyse sowie einer verringerten Biegebeanspruchung.
- Die Stimulationselektroden FN4076 und PE55DE zeigen, im Rahmen der Benchmarkserie I, eine erheblich gesteigerte Rauheit der Oberflächen-Mikrostruktur gegenüber der jeweiligen Referenz.

- Für die Stimulationselektrode FN5076 mit einer Silikon-Außenisolation zeigen sich nur geringste Änderungen in der Oberflächenrauheit, welche auf bspw. Abriebprozesse zurückzuführen sind.
- Die untersuchten Isolationsoberflächen weisen auf u.a. Silikonablagerungen im fluidumströmten Sondenbereich durch Kontakt der Stimulationselektroden mit dem Schlauchsystem des Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes hin und nehmen Einfluss auf die ermittelten Oberflächenrauheiten.
- Die Ergebnisse zeigen z.T. hohe Standardabweichungen.

7.3.4 Veränderungen in der chemischen Oberflächenstruktur der Außenisolationen infolge der *in vitro* Ermüdungsanalyse

Um Veränderungen in der chemischen Struktur der äußeren Oberfläche der Außenisolationen zu identifizieren und zu quantifizieren, werden die Außenisolationen entsprechend den Ausführungen in Kapitel 6.3.4 mittels ATR-FTIR untersucht und für fokussierte, materialspezifische Spektralbereiche in Anlehnung an die Literatur vergleichend bewertet [235].

Für solche Isolationsmaterialien mit Polyether-Weichsegmenten (z.B. Pellethane® und Elast-Eon™ 2A) liegt der Fokus auf solchen Spektralbereichen, die den Carbonylgruppen (nicht wasserstoffgebundene Urethan-Carbonyl-Streckung bei 1730 cm^{-1} und wasserstoffgebundene Urethan-Carbonyl Streckung bei 1703 cm^{-1}), Ether-Methylen bei 1365 cm^{-1} und Ethergruppen (aliphatische asymmetrische C-O-C Streckung bei 1110 cm^{-1} und aliphatische symmetrische C-O-C Streckung bei 1081 cm^{-1}) entsprechen. [235, 239]

Für Polyurethane mit Polycarbonat-Weichsegmenten (Bionate® 55D, PCU-Sil) liegt der Fokus auf den Spektralbereichen um 1738 cm^{-1} (nicht-wasserstoffgebundenes C=O der Carbonatverknüpfung), 1720 cm^{-1} (wasserstoffgebundene C=O der Carbonatverknüpfung), 1247 cm^{-1} (O-C-O Streckung in Carbonat) und 955 cm^{-1} (symmetrische Streckung von (O-C-O) in Carbonat). Diese sind auf die Anwesenheit von Carbonatgruppen im Weichsegment zurückzuführen [240]. Darüber hinaus sind Peaks um 1730 cm^{-1} (nicht wasserstoffgebundene Urethan-Carbonyl-Streckung) von Interesse, während die wasserstoffgebundene Urethan-Carbonyl-Streckung zwischen 1700 cm^{-1} und 1685 cm^{-1} zu erwarten ist [241].

Es erfolgt ein semiquantitativer Vergleich von Veränderungen in der chemischen Struktur der untersuchten Außenisolationen hinsichtlich:

- dem Auftreten neuer Banden (Peaks) in den Spektren der Außenisolation der Sondenbereiche A (Benchmarkserie I bis III) gegenüber dem Referenzbereich C sowie
- Änderungen in relevanten Signalhöhen im Wellenlängenbereich von $1800\text{--}700\text{ cm}^{-1}$.

Die folgende Tab. 41 gibt einen Überblick über neue Banden in den Spektren der für die verschiedenen Isolationsmaterialien untersuchten Sondenbereiche A gegenüber der Referenz.

Tab. 41: Neue Peaks in den FTIR Spektren des Sondenbereiches A der Benchmarkserien I bis III gegenüber dem Referenzbereich.

Tendril™/ IsoFlex™	FN4076/ PE55DE	FN5076	B55D	PCU-Sil	Zuordnung
1175 cm ⁻¹	1175 cm ⁻¹	-	-	1175 cm ⁻¹	Verzweigter Ether als Hinweis auf Degradation des Polyether-Weichsegmentes
1650 cm ⁻¹	1650 cm ⁻¹	1650 cm ⁻¹	1650 cm ⁻¹	-	freies aromatisches Amin als Hinweis auf Degradation des Hartsegmentes
930 cm ⁻¹	930 cm ⁻¹	-	-	-	-OH oder aliphatisches CO ₂ H als Hinweis auf Degradation des Polyether-Weichsegmentes

Darüber hinaus erfolgt die Bewertung von Änderungen relevanter Peakhöhenverhältnisse (*PHV*) innerhalb der aufgenommenen Spektren. In Anlehnung an die Ausführungen der Autoren Gallagher et al. werden Änderungen der Peakhöhenverhältnisse ≤ 5% als Bereich experimenteller Unsicherheit betrachtet. Änderungen der Peakhöhenverhältnisse in einem Bereich von 6-15 % werden als schwache, von 16-25% als mäßige und >25% als starke Veränderungen bezeichnet [26].

Abb. 80 zeigt repräsentative FTIR Spektren für die **Optim™ Außenisolationen** der Stimulationselektroden Tendril™ und IsoFlex™ sowie Änderungen in den Peakhöhenverhältnissen des fluidumströmten Biegebereiches A der Benchmarkserien I bis III gegenüber dem Referenzbereich C für ausgewählte Wellenzahlen. Es zeigt sich eine sehr schwache Änderung der Ether-Absorption nahe 1110 cm⁻¹ als Hinweis auf eine geringe oxidative Polyurethan-Degradation. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Analyse der Absorptionswerte der Ethergruppen um 1110 cm⁻¹ und 1080 cm⁻¹ durch das Vorhandensein der Absorptionsbande für die Si-O-Si-Bindung um 1085 cm⁻¹ erschwert wird. Darüber hinaus zeigen sich teilweise hohe Fehlerabweichungen für die ermittelten Ergebnisse. Für die IsoFlex™ Stimulationselektrode zeigt sich eine starke Abnahme in der Methylen-Absorption bei 1365 cm⁻¹ als Ergebnis der Benchmarkserie I, welche als Hinweis auf oxidativ bedingte Veränderungen des PHMO-Weichsegmentes gedeutet werden können. Es zeigen sich keine eindeutigen Hinweise für eine Hydrolyse der Interphasenregion des Hartsegmentübergangs. Diese sind durch Abnahme der Peakhöhenverhältnisse um 1728 cm⁻¹ für die nicht-wasserstoffgebundene Carbonyl-Absorption und nahe 800 cm⁻¹ für die Urethan-C-O-C-Absorption gekennzeichnet. Weiterhin deuten stabile Peakhöhen und 1260 cm⁻¹ auf eine sehr gute Biostabilität des PDMS-Weichsegmentes. Die Sondenbereiche A zeigen neue Peaks nahe 930 cm⁻¹, 1175 cm⁻¹ und 1650 cm⁻¹ gegenüber dem Referenzbereich außerhalb der fluidumströmten Sondenbeanspruchung und deuten als solche auf Degradationsprozesse der Hart- und Weichsegmente der Polymere hin.

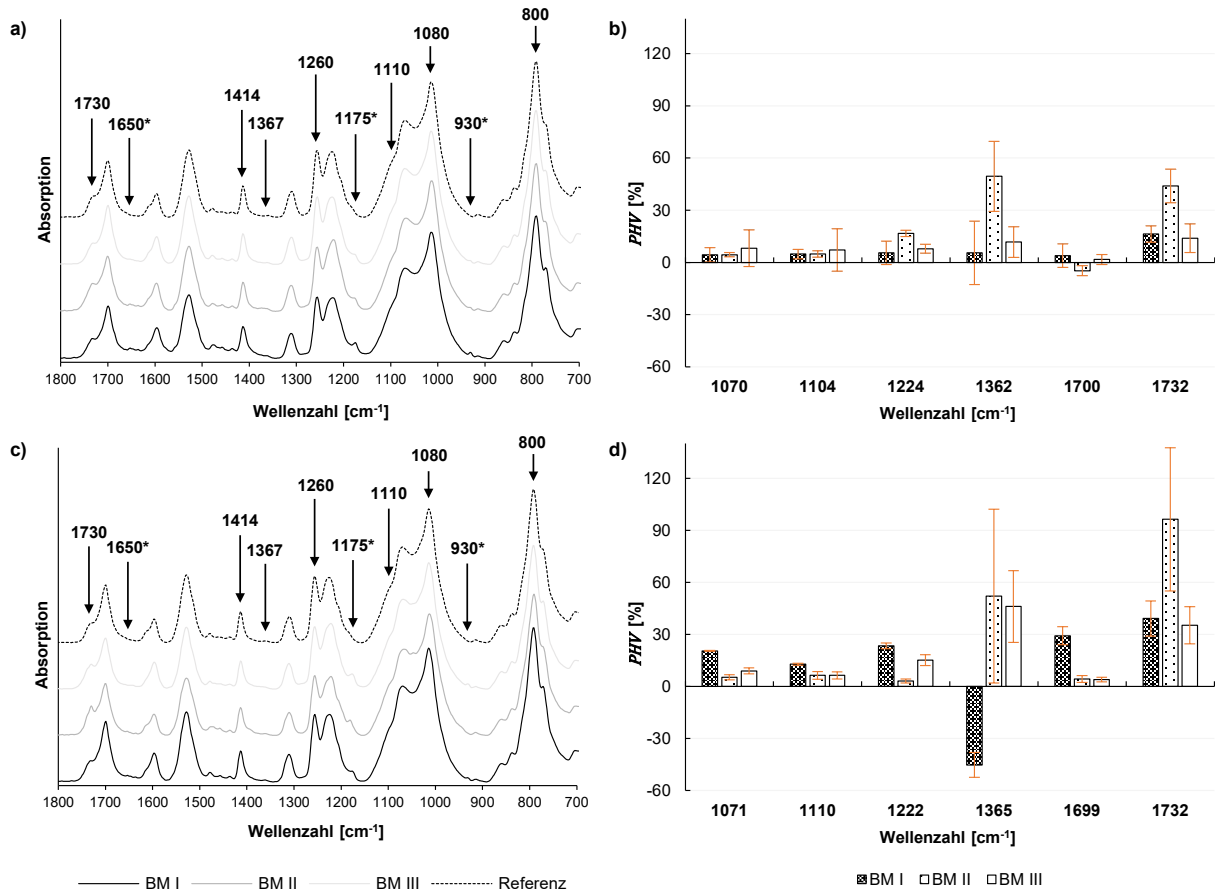


Abb. 80: Ermittelte Daten zur chemischen Oberflächenstruktur der Optim™ Außenisolationen der Stimulationselektroden Tendril™ (a, b) und IsoFlex™ (c, d); dargestellt sind Absorptionsspektren (a, c) und Änderungen der Peakhöhenverhältnisse (PHV) für relevante Wellenzahlen (b, d) des Sondenbereiches A der Benchmarkserien (BM) I bis III gegenüber dem Referenzbereich C; *markiert neue Peaks im Absorptionsspektrum des jeweiligen Sondenbereiches A.

Repräsentative FTIR Spektren für die **thermoplastischen Polyether-Polyurethane** der Stimulationselektroden FN4076 (Polyurethan 55D) und PE55DE (Pellethane® 2363-55DE) sowie Änderungen in den Peakhöhenverhältnissen des fluidumströmten Biegebereiches A der Benchmarkserien I bis III gegenüber dem Referenzbereich C sind in Abb. 81 dargestellt. Die Absorptionsspektren sind sich ähnlich und zeigen eine mäßige bis starke Abnahme der Peakhöhenverhältnisse nahe 1110 cm^{-1} , welche als deutlicher Verlust der Ether-Absorption auf eine ausgeprägte Oxidation des aliphatischen Polyether-Weichsegmentes schließen lassen. Diese fällt in Korrelation zu den Prüfparametern für BM III am schwächsten und für BM I am stärksten aus (vgl. Abb. 81 b, d). Weniger stark fällt die Abschwächung der Methylenintensität nahe 1367 cm^{-1} aus. Beide Effekte sind signifikant für eine Polyurethan-Degradation und spiegeln oxidativ bedingte Veränderungen der Weichsegmente wieder [137]. Kennzeichnend für die Hydrolyse der, die Hart- und Weichsegmente verbindenden, Urethanbindungen ist wiederum die mäßige bis starke Abnahme der nicht-wasserstoffgebundenen Carbonyl-Absorption bei 1728 cm^{-1} und Urethan-C-O-C-Absorption nahe 1081 cm^{-1} , vorrangig für BM I und BM II sowie die weniger stark ausgeprägte Abnahme der Urethan-C-N-Absorption nahe 1220 cm^{-1} für BM I.

Begleitet werden diese durch neue Absorptionsbanden nahe 930 cm^{-1} , 1175 cm^{-1} und 1650 cm^{-1} als Hinweise auf Abbauprodukte der oxidativ bedingten Degradation des Weichsegmentes in dem Material, wobei die Signalhöhe von BM I zu BM III abnimmt. Ein neuer Absorptionspeak nahe 1650 cm^{-1} lässt auf eine mögliche Carbonsäure-Absorption schließen, während ein neuer Peak nahe 1175 cm^{-1} mit der Bildung eines verzweigten Ethers in Verbindung gebracht wird und auf eine Vernetzung des Polyether-Weichsegmentes hindeutet [206, 236].

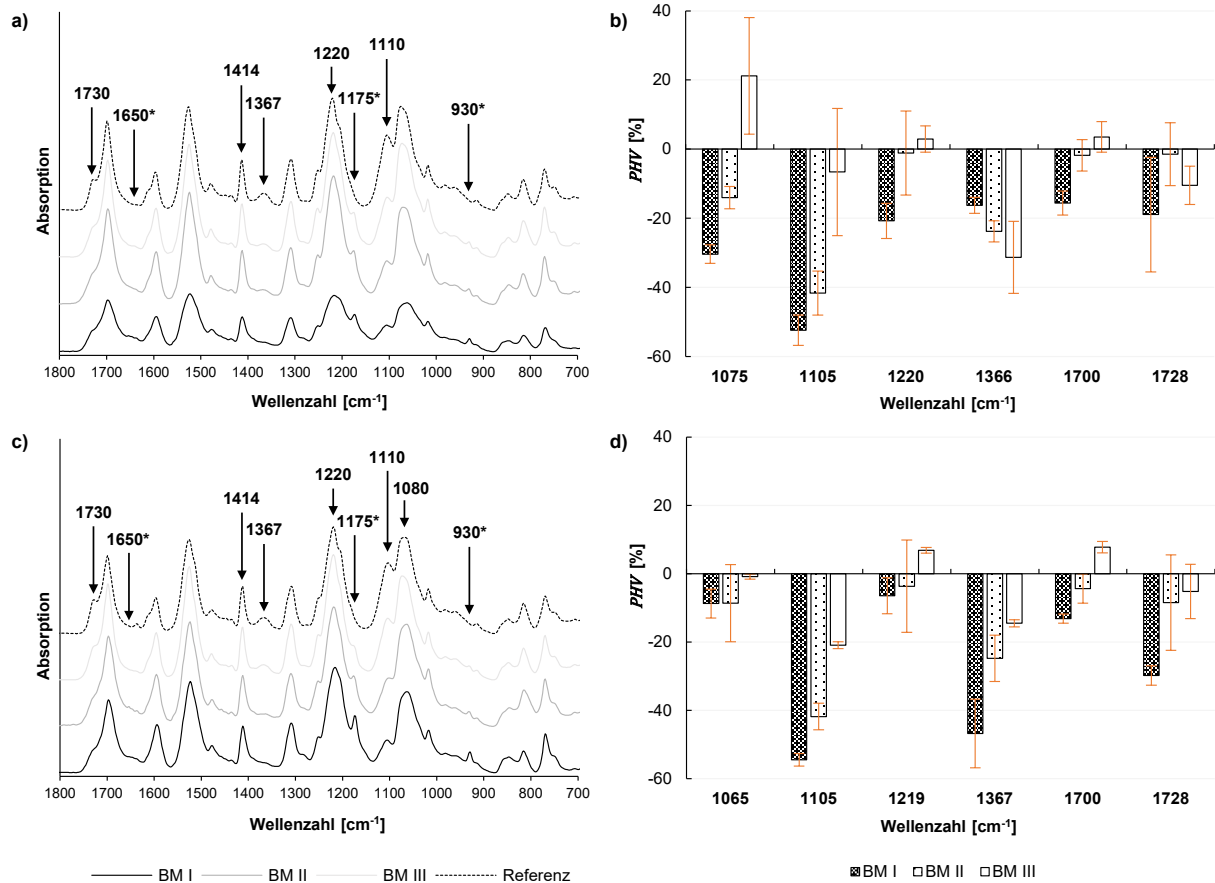


Abb. 81: Ermittelte Daten zur chemischen Oberflächenstruktur der Polyether-Polyurethan Außenisolationen der Stimulationselektroden FN4076 (a, b) und PE55DE (c, d); dargestellt sind Absorptionsspektren (a, c) und Änderungen der Peakhöhenverhältnisse (PHV) für relevante Wellenzahlen (b, d) des Sondenbereiches A der Benchmarkserien (BM) I bis III gegenüber dem Referenzbereich C; *markiert neue Peaks im Absorptionsspektrum des jeweiligen Sondenbereiches A.

Abb. 82 zeigt repräsentative FTIR Spektren für das **Silikon MED-4719** der Stimulationselektrode FN5076 sowie Änderungen in den Peakhöhenverhältnissen des fluidumströmten Biegebereiches A der Benchmarkserien I bis III gegenüber dem Referenzbereich C für ausgewählte Wellenzahlen. Die Absorptionsspektren zeigen neue Banden um 1650 cm^{-1} . Darüber hinaus zeigen sich vergleichbare Spektren für die Sondenbereiche A aller Benchmarkserien gegenüber dem Referenzbereich, ohne aussagekräftige Änderungen in den Peakhöhenverhältnissen. Die Ergebnisse lassen auf eine ausgezeichnete Biostabilität des Silikons MED-4719 ohne erkennbare chemische Abbauprozesse als Folge der durchgeführten *in vitro* Ermüdungsanalysen im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand schließen.

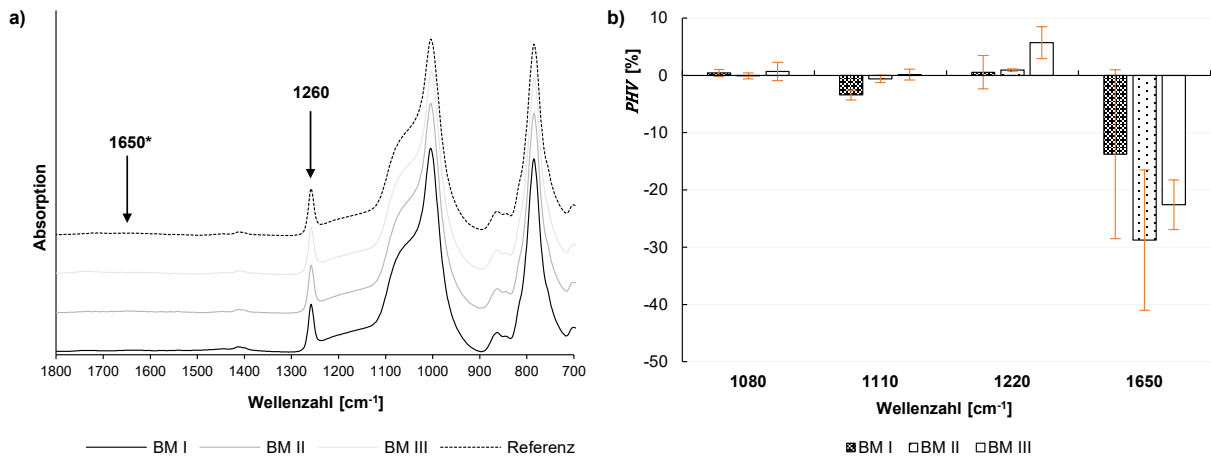


Abb. 82: Ermittelte Daten zur chemischen Oberflächenstruktur der Silicon-Außenisolation (FN5076); dargestellt sind Absorptionsspektren (a) und Änderungen der Peakhöhenverhältnisse (*PHV*) für relevante Wellenzahlen (b) des Sondenbereiches A der Benchmarkserien (BM) I bis III gegenüber dem Referenzbereich C; *markiert neue Peaks im Absorptionsspektrum des jeweiligen Sondenbereiches A.

Abb. 83 zeigt repräsentative FTIR Spektren für das aromatische Polycarbonat-Polyurethan **Bionate® 55D** sowie Änderungen in den Peakhöhenverhältnissen des fluidumströmten Biegebereiches A der Benchmarkserien I bis III gegenüber dem Referenzbereich C für ausgewählte Wellenzahlen. Die Absorptionsspektren zeigen eine starke Abnahme der Absorptionen, welche im Zusammenhang mit der Carbonatbindung um 1247 cm⁻¹ und 1217 cm⁻¹ und somit für Oxidationsmechanismen der Carbonat-Weichsegmente stehen [154, 206], während die Änderung der Peakhöhenverhältnisse um 1738 cm⁻¹ etwas geringer ausfallen. Der Abfall in der Signalhöhe um 1700 cm⁻¹ deutet auf einen Verlust an Urethan-Carbonyl hin. Ein neuer Peak zeigt sich für die durchgeführten Benchmarkserien um 1650 cm⁻¹. Veränderungen in der Urethan-Bindung um den Urethan-Peak bei 1227 cm⁻¹ können als Hinweis auf eine Hydrolyse gedeutet werden, wobei die Analyse durch das Vorhandensein von Carbonat-bezogenen Absorptionsbanden bei 1247 cm⁻¹ und 1217 cm⁻¹ erschwert wird.

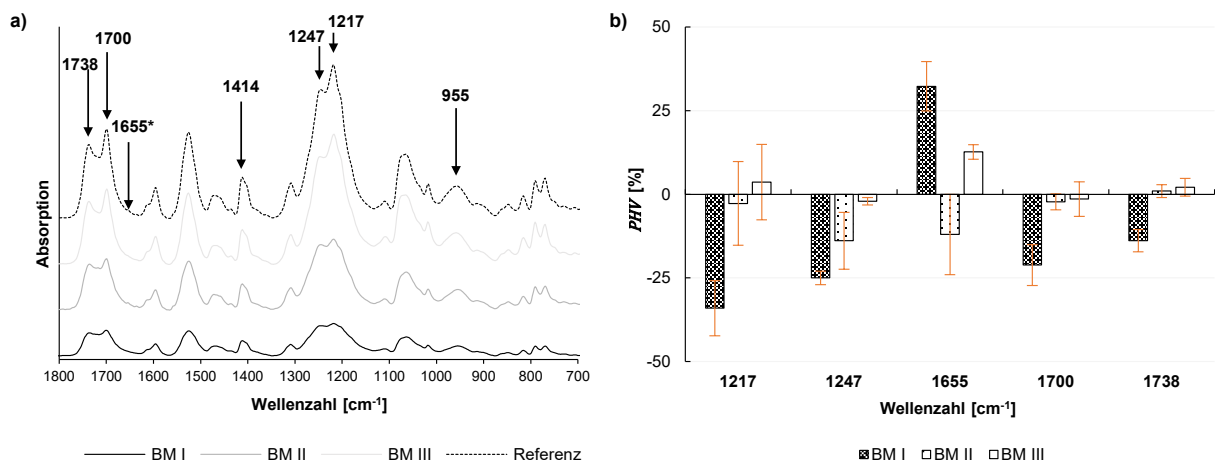


Abb. 83: Ermittelte Daten zur chemischen Oberflächenstruktur der Bionate® Außenisolation (B55D); dargestellt sind Absorptionsspektren (a) und Änderungen der Peakhöhenverhältnisse (*PHV*) für relevante Wellenzahlen (b) des Sondenbereiches A der Benchmarkserien (BM) I bis III gegenüber dem Referenzbereich C; *markiert neue Peaks im Absorptionsspektrum des jeweiligen Sondenbereiches A.

Abb. 84 zeigt repräsentative FTIR Spektren für das aliphatische Polycarbonat-Polyurethan mit Silikonanteil **PCU-Sil** sowie Änderungen in den Peakhöhenverhältnissen des fluidumströmten Biegebereiches A der Benchmarkserien I bis III gegenüber dem Referenzbereich C für ausgewählte Wellenzahlen. Gegenüber dem Polycarbonat-Polyurethan Bionate® 55D zeigen sich für PCU-Sil nur geringe Abschwächungen in den Absorptionen um 1247 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} und 1738 cm^{-1} , was auf eine geringe Degradation der Weichsegmente schließen lässt. Ein neuer Peak zeigt sich für die Benchmarkserie II um 1175 cm^{-1} .

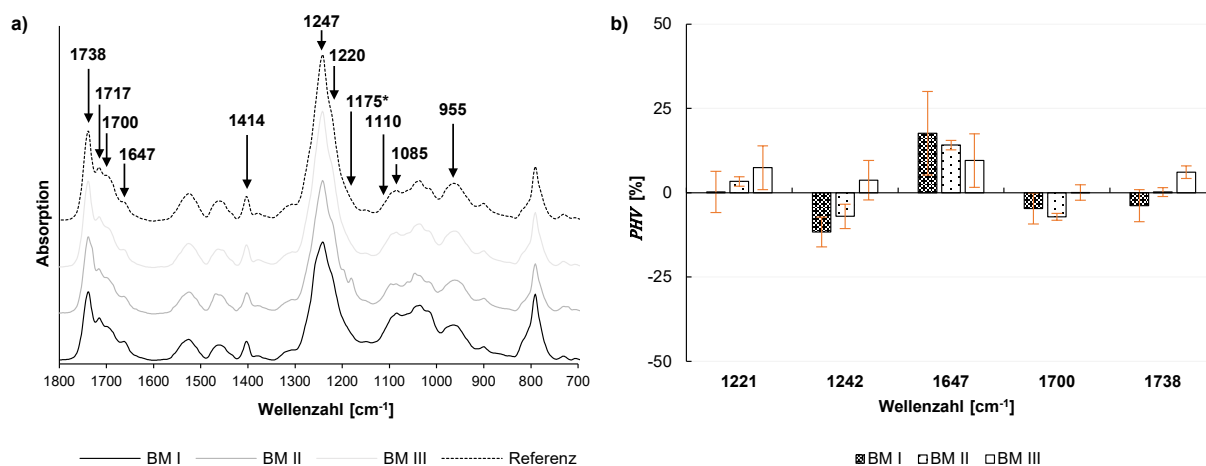


Abb. 84: Ermittelte Daten zur chemischen Oberflächenstruktur der PCU-Sil Außenisolation (PCU-Sil); dargestellt sind Absorptionsspektren (a) und Änderungen der Peakhöhenverhältnisse (*PHV*) für relevante Wellenzahlen (b) des Sondenbereiches A der Benchmarkserien (BM) I bis III gegenüber dem Referenzbereich C; *markiert neue Peaks im Absorptionsspektrum des jeweiligen Sondenbereiches A.

7.3.5 Veränderungen in den mechanischen Eigenschaften der Außenisolationen infolge der *in vitro* Ermüdungsanalyse

Zur Quantifizierung von Änderungen in den mechanischen Eigenschaften der verschiedenen Sondenisolationen untereinander sowie in Abhängigkeit der Prüfdauer und biomechanischen Belastungsamplitude erfolgt die Ableitung nomineller Spannungs-Dehnungs-Diagramme aus den im Rahmen von Zugfestigkeitsprüfungen aufgenommenen Kraft-Verschiebungskurven. Die Untersuchungen erfolgen entsprechend den Ausführungen aus Kapitel 6.3.4. Eine grafische Darstellung der, infolge der Ermüdungsanalysen, veränderten mechanischen Eigenschaften der Isolationsmaterialien innerhalb eines Dehnungsbereiches von 100% erfolgt mit Abb. 85.

Die Kurvenverläufe der untersuchten Außenisolationen im Sondenbereich A der überlagerten dynamisch-biomechanisch-biochemischen Beanspruchung zeigen z.T. deutliche Veränderungen gegenüber dem Referenzbereich. Für die Außenisolationen der Stimulationselektroden FN4076 und PE55DE zeigt sich bspw. ein jeweils deutlich abgeflachter Kurvenverlauf, vorrangig für BM I, gegenüber der Referenzkurve. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein Biegeradius von 5 mm bzw. eine verlängerte Prüfdauer zu einer jeweils verstärkten Änderung in den mechanischen Eigenschaften der beiden Stimulationselektroden führt.

Für die Außenisolationen der Stimulationselektroden FN5076 und PCU-Sil hingegen zeigen sich keine Eigenschaftsänderungen infolge der durchgeführten Untersuchungen.

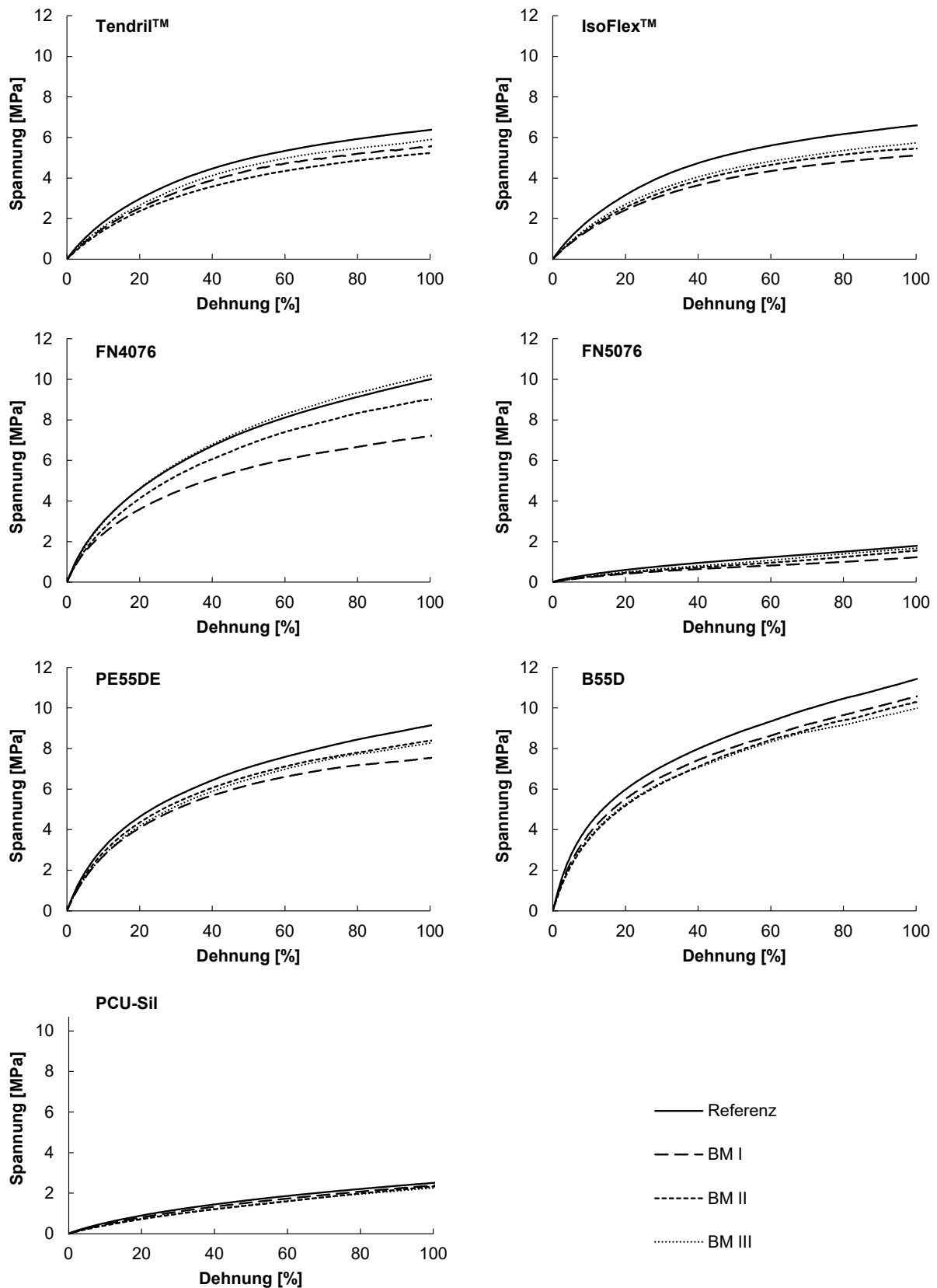


Abb. 85: Ermittelte nominelle Spannungs-Dehnungs-Diagramme der untersuchten Sondenisolationenmaterialien; dargestellt sind die Kurvenverläufe für die Außenisolationen der untersuchten Stimulationselektroden im Sondenbereich A der überlagerten dynamisch-biomechanisch-biochemischen Beanspruchung für die Benchmarkserien (BM) I bis III gegenüber der gemittelten Referenzkurve.

Als Werkstoffkennwerte zur vergleichenden Analyse der Ermüdungsbeständigkeit werden der Elastizitätsmodul E , die Zugfestigkeit σ_m , die Dehnung bei Maximalkraft ε_m , die Reißfestigkeit σ_R und die Bruchdehnung ε_B berechnet. Die vollständigen Datensätze hierzu sind dem Anhang A.13 zu entnehmen. Zur Quantifizierung von Änderungen in den mechanischen Eigenschaften der verschiedenen Sondenisolationen in Abhängigkeit der Prüfdauer und biomechanischen Belastungsamplitude werden exemplarisch die ermittelten Daten zum Elastizitätsmodul E herangezogen und mit Abb. 86 grafisch dargestellt.

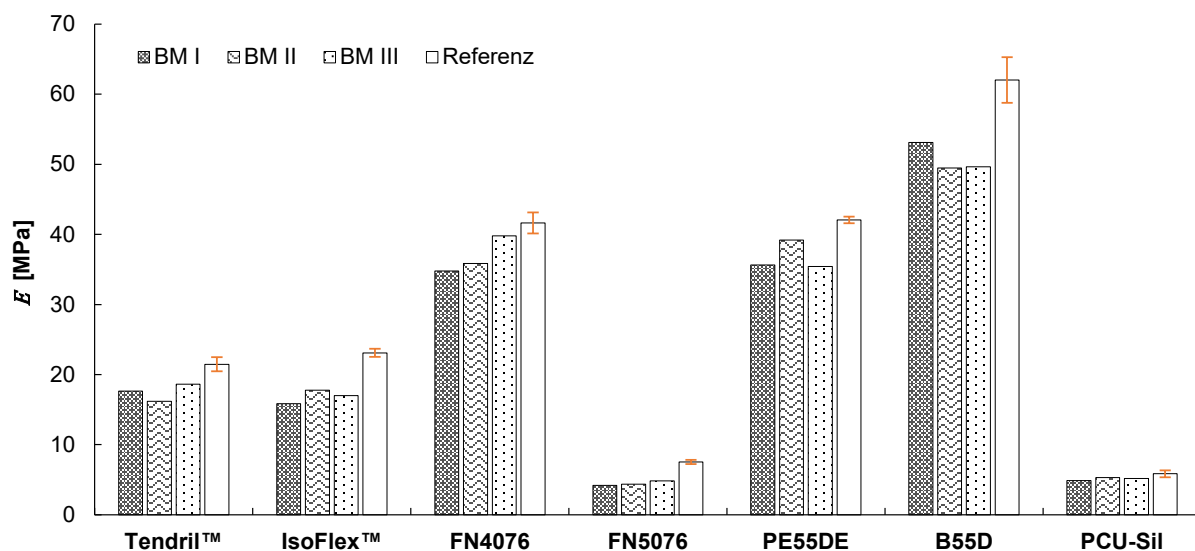


Abb. 86: Ermittelte Daten zum Elastizitätsmodul E der untersuchten Außenisolationen verschiedener Stimulationselektroden; dargestellt sind die Ergebnisse der Isolationsmaterialien für den Sondenbereich A der überlagerten biomechanisch-biochemischen Beanspruchung für die Benchmarkserien (BM) I bis III gegenüber dem Referenzbereich (Bezeichnung der Stimulationselektroden entsprechend Tab. 33).

Die untersuchten Außenisolationen zeigen tendenziell abnehmende Werte für den Elastizitätsmodul der Sondenbereiche A (überlagerte biomechanisch-biochemische Beanspruchung) gegenüber dem Referenzbereich infolge der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand bei erhöhter Prüfdauer (BM I gegenüber BM II) sowie erhöhter biomechanischer Belastungsamplitude (BM II gegenüber BM III).

Dabei variieren die Änderungen im Elastizitätsmodul für die untersuchten Isolationsmaterialien. So zeigt bspw. die aliphatische Polycarbonat-Polyurethan-Außenisolation mit Silikonanteil der experimentellen Stimulationselektrode PCU-Sil nur geringste Veränderungen im Elastizitätsmodul infolge der Ermüdungsanalyse, unabhängig von der Prüfdauer oder Belastungsamplitude. Für die kommerzielle Stimulationselektrode FN4076 mit einer Polyurethan-Außenisolation hingegen zeigt sich ein deutlicher Abfall im Elastizitätsmodul für alle durchgeführten Benchmarkuntersuchungen gegenüber der Referenz. Dabei lässt sich die Tendenz ableiten, dass durch die Amplitude der Biegebelastung ein größerer Einfluss auf Veränderungen im Elastizitätsmodul gegenüber der Prüfdauer ausgeübt wird. Der stärkste Abfall im Elastizitätsmodul zeigt sich dementsprechend für die Benchmarkserie I mit einem Biegeradius der Kurvenscheibe von 5 mm und einer Prüfdauer von etwa 1,6 Mio. Belastungszyklen.

7.4 Fazit zur Ermüdungsanalyse verschiedener Sondenisolationen im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden klinisch etablierte und kommerziell erhältliche, sowie experimentelle Stimulationselektroden mit verschiedenen Außenisolationen auf Silikon- und Polyurethanbasis einer *in vitro* Ermüdungsanalyse im entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand unterzogen und anschließend umfassend hinsichtlich morphologischer, struktureller und mechanischer Eigenschaftsänderungen charakterisiert. Die untersuchten Außenisolationen umfassten dabei aktuell relevante Materialien, wie Silikon und Polyether-Polyurethane, z.B. MED-4719, Pellethane® 2363-55DE sowie das als hybride Silikon-Polyurethan-Copolymer Optim™. Darüber hinaus wurden Polycarbonat-Polyurethane mit und ohne Silikonanteil als potentiell zukunftsweisende Isolationsmaterialien mit vielversprechenden Eigenschaften untersucht. Die Zielstellung der *in vitro* Ermüdungsanalyse der verschiedenen Isolationsmaterialien unter reproduzierbarer biomechanisch-biochemischer Beanspruchung bestand in der vergleichenden Bewertung der Ermüdungsbeständigkeit.

Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit der erhobenen Daten mit künftigen Untersuchungen im entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand wurden erarbeitete Untersuchungsabläufe befolgt und definierte Prüfparameter angewendet.

Die biomechanische Sondenbeanspruchung erfolgte, anhand erarbeiteter Erkenntnisse zur physiologischen *in vivo* Belastungssituation von Sonden entlang des Implantationspfades, durch zyklische Biegung um ein Kurvenscheibenelement mit einem Radius von 5 mm bzw. 19 mm. Hierdurch wurden repräsentative mittlere *in vivo* Beanspruchungen sowie Szenarien der Worst Case Belastung von Sonden abgebildet.

Die biochemische Sondenbeanspruchung erfolgte durch Umströmung der untersuchten Stimulationselektroden mit einer für den oxidativen Abbau polymerer Materialien beschriebenen Prüflösung von Wasserstoffperoxid und Kobalt(II)-chlorid bei einer Medientemperatur von $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$ in Anlehnung an DIN EN ISO 10993-13:2010-11 sowie in Analogie zu bereits veröffentlichten Studien [26, 154, 219]. Die somit geschaffenen Prüfbedingungen beschleunigten biochemische Degradationsprozesse, wie die Spannungsrisskorrosion und MIO, innerhalb der Sondenisolationen.

In Abhängigkeit der Prüfdauer sowie der Belastungsamplitude erfolgte die vergleichende Charakterisierung der Außenisolationen zuvor definierter Sondenbereiche, welche eine biomechanische Biegebelastung erfahren haben bzw. außerhalb der mechanischen Biegung von Medium umströmt werden. Darüber hinaus wurden zu Referenzzwecken unbelastete Isolationsbereiche mithilfe der in Kapitel 6.3.4 beschriebenen Methoden analysiert. Anhand definierter Kriterien und Kennzahlen erfolgte die vergleichende Bewertung der Ermüdungsbeständigkeit der verschiedenen Isolationsmaterialien (vgl. Kapitel 7.3).

Die gemessenen Impedanzen der untersuchten Stimulationselektroden (vgl. Abb. 71) wiesen über eine Belastungsdauer von 1,6 Mio. Lastzyklen bei einer mechanischen Biegebeanspruchung mit $R = 5$ mm Änderungen mit der Tendenz FN4076 > Tendril™, IsoFlex™ > PE55DE > B55D > PCU-Sil > FN5076 auf. Die Ergebnisse deuten auf eine verringerte Integrität der Stimulationselektroden mit Optim™- und Polyurethan 55D Außenisolation gegenüber den Außenisolationen aus Silikon, Pellethane® 2363-55DE und Polycarbonat-Polyurethan hin. Darüber hinaus zeigten sich geringere Impedanzänderungen bei verringerter Laufzeit (700.000 Lastzyklen) sowie verringerter biomechanischer Beanspruchung (Biegeradius 19 mm). Bei der Bewertung der Ergebnisse war der Aufbau der Sonden (vgl. Abb. 67) zu berücksichtigen.

Es zeigten sich oberflächenmorphologische Veränderungen für die untersuchten Außenisolationen verschiedener Ausprägung. Während Silikon keine Veränderungen in der Oberflächenmorphologie und somit eine exzellente Biostabilität aufwies, zeigten sich für Optim™, Bionate® 55D und PCU-Sil nur schwache Materialdegradationen. Für die Isolationsmaterialien Polyurethan 55D und Pellethane® 2363-55DE zeigten sich wiederum eindeutige Veränderungen in der Oberflächenmorphologie der biomechanisch-biochemisch beanspruchten Sondenbereiche mit, für ESC und MIO, charakteristischen Schadbildern gegenüber den referenzierten Sondenbereichen. Dabei nahm das Ausmaß der Materialdegradation mit verringerter Belastungsdauer sowie einer Verringerung der mechanischen Biegebeanspruchung von einer Biegung bei $R = 5$ mm zu $R = 19$ mm ab. Die Ergebnisse stimmen mit Untersuchungen an Sonden aus humanen Spenderherzen (vgl. Abb. 28) überein und stehen, soweit vergleichbar, in Korrelation mit Literaturdaten zu *in vivo* und *in vitro* Studien, in denen bspw. Elast-Eon™ 2A eine vergleichbare oder verbesserte Langzeitbiostabilität gegenüber Pellethane® 2363-55DE und Bionate® 55D aufweist [26, 133, 137, 190].

Die Analyse der Oberflächen-Mikrostruktur der untersuchten Außenisolationen zeigte tendenziell verringerte Oberflächenrauheiten im fluidumströmten Biegebereich gegenüber dem Referenzbereich bei kürzerer Laufzeit der Ermüdungsanalyse sowie einer verringerter Biegebeanspruchung. Diese Ergebnisse sind zunächst kennzeichnend für die Leistungsfähigkeit der Ermüdungsanalyse mithilfe des entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes. Desweiteren zeigten die Stimulationselektroden mit einer Außenisolation aus Polyurethan 55D und Pellethane® 2363-55DE deutlich gesteigerte Oberflächenrauheiten der biomechanisch-biochemisch beanspruchten Sondenbereiche gegenüber den Referenzbereichen infolge der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand und deuten auf erhebliche Veränderungen innerhalb der Oberflächen-Mikrostruktur der Außenisolationen hin. Für die Silikon-Außenisolation zeigten sich hingegen nur geringste Änderungen in der Oberflächenrauheit, was wiederum auf Silikonablagerungen im biomechanisch beanspruchten Sondenbereich durch Kontakt der Stimulationselektroden mit dem Schlauchsystem im Bereich der Kurvenscheibenbiegung zurückzuführen ist und Einfluss auf die ermittelten Oberflächenrauheiten hat.

Untersuchungen zur chemischen Struktur der Isolationsmaterialien mittels ATR-FTIR zeigten Oberflächenveränderungen, die bei allen Materialien, mit Ausnahme des Silikons MED-4719, auf Oxidationsprozesse im Material schließen lassen. Es lässt sich zusammenfassen, dass Degradationsprozesse in Polyether-Polyurethanen vor allem durch Absorptionsbande, welche mit Ether-, Methylen- und Urethanbindungen in Zusammenhang stehen, analysiert werden können [236]. Die ermittelten Ergebnisse zum Verlust der Ether- und Methylabsorptionen legen nahe, dass für die untersuchten Außenisolationen aus Polyurethan 55D und Pellethane® 2363-55DE eine höhere Oxidationsanfälligkeit der Polyether-Weichsegmente gegenüber dem Isolationsmaterial Optim™ besteht. Veränderungen in den Peakhöhenverhältnissen bei Wellenzahlen, welche mit Urethanbindungen im Zusammenhang stehen und kennzeichnend für die Hydrolyse der Interphasenregion des Hartsegmentübergangs sind, fielen für Optim™ deutlich geringer gegenüber den Außenisolationen aus Polyether-Polyurethan aus. Darüber hinaus zeigten die Isolationsmaterialien Bionate® 55D und PCU-Sil geringere Anzeichen für die Abnahme von Absorptionen, welche im Zusammenhang mit Oxidationsmechanismen der Carbonat-Weichsegmente stehen und deuten somit auf eine verbesserte Biostabilität gegenüber den Polyether-Polyurethanen sowie Optim™ hin. Die im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen beobachteten Veränderungen in den ATR-FTIR Absorptionsspektren der Außenisolationen waren darüber hinaus vergleichbar mit solchen, welche bei Isolationsmaterialien mit ESC *in vivo* festgestellt wurden [137, 231, 233, 242].

Im Rahmen von Zugfestigkeitsprüfungen wurden verschiedene Werkstoffkennwerte für die untersuchten Isolationsmaterialien ermittelt und vergleichend gegenübergestellt. Dabei lag der Fokus auf der Auswertung des Elastizitätsmoduls als verlässliche Kennzahl, da die weiteren Werkstoffkennwerte maßgeblich durch die Einspannung und das Bruchverhalten der untersuchten Probenkörper beeinflusst werden. Aufgrund der begrenzten Anzahl an Probenkörpern im Bereich der biomechanisch-biochemischen Sondenbeanspruchung ($n = 1$) und dem häufigen Bruch der Proben nahe der Einspannung der Universalprüfmaschine war für die Zugfestigkeit σ_m , die Dehnung bei Maximalkraft ε_m , die Reißfestigkeit σ_R und die Bruchdehnung ε_B vermehrt von Messungenauigkeiten auszugehen. Diese könnten im Rahmen weiterer Untersuchungen durch größeren Probenumfang und eine optimierte Probeneinspannung maßgeblich verringert werden.

Die anhand der durchgeführten Zugfestigkeitsprüfungen erzeugten Spannungs-Dehnungs-Diagramme zeigten für den biomechanisch-biochemisch beanspruchten Sondenbereiche nahezu aller untersuchten Isolationsmaterialien eine systematische Abflachung der Kurvenverläufe mit verlängerter Prüfdauer bzw. erhöhter Belastungsamplitude gegenüber den referenzierten Sondenbereichen in einem Bereich bis zu 100% Dehnung. In Korrelation hierzu zeigt die Auswertung der Elastizitätsmoduln verringerte Messwerte für den biomechanisch-biochemisch beanspruchten Sondenbereich gegenüber den untersuchten Referenzbereichen. Dabei

wäre, entgegen den ermittelten Ergebnissen, anzunehmen, dass die Degradationsprozesse in den Weichsegmenten der Polymerstruktur zu einer Versprödung der Isolationsmaterialien und infolge dessen zu einem Anstieg im Elastizitätsmodul führen, wie es bereits durch die Autoren Simmons et al. für die Materialien Elast-Eon™ 2A, Pellethane® 2363-55DE und Bionate® 55D gezeigt wurde [137].

Die erzielten Ergebnisse zeigten die Relevanz der Untersuchung von Veränderungen infolge der Ermüdungsanalyse in den mechanischen Werkstoffeigenschaften in Ergänzung zu den umfangreichen oberflächenmorphologischen Charakterisierungen der untersuchten Isolationsmaterialien, da in Abhängigkeit der chemischen Zusammensetzung und Struktur der Isolationspolymere Prozesse der Oberflächen- und Bulkdegradation zu unterscheiden sind.

Aus den Benchmark-Untersuchungen zur Ermüdungsbeständigkeit verschiedener Außenisolationen im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand lassen sich im Wesentlichen die folgenden Erkenntnisse ableiten:

- Der entwickelte Mehrachsen-Elektrodenprüfstand ist für die vergleichende Untersuchung der Ermüdungsbeständigkeit verschiedener Isolationsmaterialien geeignet.
- Im Anschluss an die Ermüdungsanalyse sind umfangreiche Untersuchungen zur Charakterisierung oberflächenmorphologischer, struktureller und mechanischer Eigenschaften der untersuchten Isolationsmaterialien für eine vergleichende Bewertung der Ermüdungsbeständigkeit durchzuführen.
- Die Untersuchungen zeigen systematische Eigenschaftsänderungen in den fluidumströmten Biegebereichen gegenüber den Referenzbereichen in Abhängigkeit der Prüfdauer und Belastungsamplitude und sind somit kennzeichnend für die Leistungsfähigkeit der Ermüdungsanalyse im entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand.
- Während Silikon keine Anfälligkeit für biochemische Degradationsprozesse zeigt, können für die Isolationsmaterialien Polyurethan 55D und Pellethane® 2363-55DE deutliche oberflächenmorphologische und mechanische Veränderungen nachgewiesen werden. Die Isolationsmaterialien Optim™, Bionate® 55D und PCU-Sil zeigen sich hinsichtlich der Ermüdungsbeständigkeit unter biomechanisch-biochemischer *in vitro* Beanspruchung deutlich verbessert gegenüber den herkömmlich als Isolationsmaterialien für Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden verwendeten Polyether-Polyurethanen.
- Im Vergleich mit klinischen Literaturdaten zeigen die Ergebnisse der Benchmark-Untersuchungen vergleichbare Veränderungen in der Oberflächenmorphologie der untersuchten Außenisolationen mit, für ESC und MIO, charakteristischen Schadbildern sowie Veränderungen in den Wellenspektren der biomechanisch-biochemisch belasteten Isolationsbereiche in Analogie mit Literaturdaten zu durchgeführten *in vivo* und *in vitro* Studien [26, 133, 136, 137, 159, 205, 233, 237, 238].

8 Zusammenfassung und Ausblick

Seit über 60 Jahren ist der Einsatz von kardialen Rhythmusimplantaten fester Bestandteil in der Therapie von Herzrhythmusstörungen. So werden in Deutschland jährlich etwa 95.000 Neuimplantationen von Herzschrittmacherimplantaten und implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren zur Behandlung von Schädigungen des Herzgewebes und der Wiederherstellung des gestörten Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystems registriert [9, 10].

Auf die erste Implantation eines Herzschrittmachers mit myokardialen Sonden in den menschlichen Körper durch Senning und Elmqvist im Jahre 1958 folgte eine rasante Entwicklung auf dem Gebiet der kardialen Rhythmusimplantate [13]. Heute stehen Optimierungen hinsichtlich der Vielseitigkeit, verlängerten Implantatlebensdauer und Miniaturisierung zur Behandlung von Rhythmusstörungen bei minimaler medizinischer Belastung und maximaler therapeutischer Wirkung für den Patienten im Fokus. Für die implantatbasierte transvenöse Rhythmustherapie stehen betroffenen Patienten Herzschrittmacher, ICD's und CRT-Systeme zur Verfügung.

Die Entwicklung der iLP-Technologie im Jahre 2013 stellt eine Sprunginnovation auf dem Gebiet der kardialen Rhythmusimplantate mit neuen Möglichkeiten für die künftige Versorgung eines wachsenden Patientenkollektivs dar. Wenngleich iLP-Systeme durch den vollständigen Verzicht auf transvenöse Sonden zur Impulsvermittlung die sondeninduzierten Probleme, wie Sondendislokationen, Sondenbrüche und Isolationsdefekte, umgehen, so sind aktuelle Generationen auf den Einsatz als Einkammer-Herzschrittmacher begrenzt, während die überwiegende Zahl der Rhythmusimplantate durch Zweikammer-Schrittmacher und Resynchronisationssysteme gebildet wird [9, 10]. So machen auch im Jahr 2020 sondenlose Herzschrittmacher eine Implantationsrate von nur 1,1% der implantierten Herzrhythmusysteme in Deutschland aus [9, 22]. Die vollständige Ablösung sondenbasierter Schrittmachersysteme ist vor dem Hintergrund der Komplexität und Vielfältigkeit transvenöser Implantate ohne einen erheblichen Entwicklungfortschritt im Bereich der iLP nicht möglich und wird darüber hinaus durch langfristige regulatorische Prozessketten zur Einhaltung relevanter Richtlinien verzögert.

Obgleich transvenöse Implantat-Systeme die solide Basis der implantatbasierten Therapie von Herzrhythmusstörungen bilden, bestehen aufgrund sondenbasierter Komplikationen damals wie heute große Bedarfe im Bereich der Optimierung aktueller und der Entwicklung innovativer Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden. Besonderer Forschungsbedarf konnte im Rahmen von Literaturrecherchen im Bereich der Sondenisolationen identifiziert werden. Die grundlegende Funktion der Isolation besteht in der physischen und elektrischen Abschirmung der Leiterelemente sowie der Strukturfestigkeit des Sondenkörpers. So wurden u.a. Isolationsdefekte als primäre Mechanismen für das strukturelle Versagen von Sonden identifiziert [189]. Im Besonderen die Biostabilität und Ermüdungsbeständigkeit der Isolationsmaterialien stellt eine wiederkehrende Herausforderung bei der Optimierung von Sondenisolationen dar.

Als Isolationsmaterialien von Sonden kommen verschiedene polymere Werkstoffe zum Einsatz. Hierzu zählen hochbelastbare Silikon-Elastomere, thermoplastische Polyurethane wie das Polyether-Polyurethane Pellethane[®], Fluorpolymere und Silikon-Polyurethan-Copolymere auf PDMS-Basis [125–128]. Durch Kombination der verschiedenen Isolationsmaterialien können die jeweiligen Vorteile zielführend eingesetzt werden. Die Fluorpolymere PTFE und ETFE bspw. dienen aufgrund der hohen Biostabilität und Abriebfestigkeit häufig als Filamentisolationen in Multilumen-Sonden, während Silikone und Polyurethane sowie deren Copolymere als Außenisolationen zum Einsatz kommen. So bestehen moderne ICD-Sonden bspw. aus einem Sondenkörper auf Silikonbasis mit separat isolierten Leitern unter Verwendung von ETFE und PTFE und einer Außenisolation aus Polyurethan [130].

Während Silikone hervorragende Eigenschaften im Bereich der Biokompatibilität und Biostabilität aufweisen, gelangen Polyurethane aufgrund verbesserter mechanischer Eigenschaften, besserer Gleiteigenschaften und erhöhter Abriebfestigkeit gegenüber Silikonen in den klinischen Fokus [34, 125–127, 130, 131, 121, 132]. Erfahrungen der Polymere im Einsatz als Sondenisolationmaterial zeigen jedoch auch Anfälligkeiten für Materialversagen und Ermüdungserscheinungen, welche auf werkstoffspezifische biomechanische und biochemische Degradationsprozesse zurückzuführen und in entsprechender Literatur umfassend beschrieben sind [26, 124, 127, 131, 133, 135, 138, 143, 150, 184, 190–198].

Silikone zeigen sich, aufgrund der schwächeren Molekularstruktur des Werkstoffes, anfällig für Abrieb und Kriechprozesse in Bereichen intensiver mechanischer Belastung. Für Polyurethane hingegen sind biochemische Degradationsmechanismen, wie Hydrolyse, ESC und MIO bekannt [190, 206]. Dabei ist die Anfälligkeit für den biologischen Abbau auf die chemische Degradation der Weichsegmentkomponenten der Polymere zurückzuführen, wodurch ein höherer Anteil an Weichsegmenten im Allgemeinen eine verstärkte chemische Degradation zur Folge hat [190, 204, 205]. Hier können innovative Isolationsmaterialien zu deutlichen Verbesserungen gegenüber herkömmlichen Werkstoffen führen [26].

Vor dem Hintergrund des Transfers innovativer Isolationsmaterialien für Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden aus dem Bereich der Forschung und Entwicklung in die klinische Applikation kommt der Entwicklung implantatspezifischer *in vitro* Prüfungsverfahren eine wachsende Bedeutung zu. *In vitro* Untersuchungen finden zu einem sehr frühen Zeitpunkt innerhalb der Prozesskette der präklinischen Implantatentwicklung statt und können als solche die präklinische Entwicklung maßgeblich beeinflussen. Dabei werden Aspekte der Beschleunigung von Entwicklungsprozessen in Unternehmen, die Kosten- und Zeitersparnis durch Identifikation optimaler Materialien mit vielversprechenden Ergebnissen im *in vitro* Versuch und den frühzeitigen Ausschluss solcher ohne Verbesserungspotenzial sowie der Nachweis von Konformität und Patientensicherheit der Medizinprodukte mit den grundlegenden Anforderungen,

welche in der MDR aufgeführt sind, fokussiert. Darüber hinaus stellt die Thematik tierexperimenteller Studien, welche durch geeignete *in vitro* Prüfverfahren deutlich im Umfang reduziert werden könnten und somit dem Prinzip der Vermeidung, Verminderung und Verbesserung im Bereich von Tierversuchen [213] entsprächen, eine treibende Motivation für die vorliegende Arbeit dar.

Hieraus ergab sich als Zielstellung der vorliegenden Arbeit die Entwicklung einer hochspezialisierten *in vitro* Prüftechnologie zur Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationmaterialien und die vergleichende Bewertung solcher vor der Durchführung von tierexperimentellen Untersuchungen. Unter Berücksichtigung der beschriebenen Herausforderungen mit aktuellen Isolationmaterialien wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit zunächst Entwicklungsanforderungen an ein geeignetes *in vitro* Prüfverfahren abgeleitet. Wertvolle Ansätze hierfür konnten entsprechende Richtlinien und Normen bieten. Nach heutigem Stand der Recherche liefern aktuelle Standards jedoch keine gezielten, verfahrensspezifischen Angaben zur *in vitro* Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationmaterialien. Stattdessen wird lediglich zur Berücksichtigung physiologischer Worst Case Belastungen der Sonden aufgerufen, ohne diese zu spezifizieren und auf die Relevanz der Validierung *in vitro* erzeugter Bruchcharakteristika mit *in vivo* ermittelten Daten verwiesen [220]. Darüber hinaus wird ein Testmodell für oxidative Mechanismen beschrieben [219], welche vor dem Hintergrund beschriebener Degradationsmechanismen von Polyurethanisolationen relevant sind.

Aus dem Stand der Wissenschaft und Technik wurden grundlegende Anforderungen an ein *in vitro* Prüfverfahren abgeleitet. Die physiologische Beanspruchungssituation von Sonden wurde als komplexe dynamisch-biomechanische und biochemische Belastung identifiziert, infolge derer mechanisches Materialversagen und chemische Degradationsprozesse eine entscheidende Rolle einnehmen. Relevante Belastungsparameter der biomechanischen Beanspruchung wurden anhand von Literaturdaten sowie an humanen Spenderherzen durchgeführten Anatomiestudien als im Wesentlichen unidirektionale Biegebelastung sowie deren zyklische Änderung und zusätzlich Dehnungen und Torsionsbelastungen definiert. Weiterhin wurde eine biochemische Beanspruchung als biologischer, vorrangig oxidativer Abbau der polymeren Isolationmaterialien durch chemische Degradation der Weichsegmentkomponenten identifiziert und als *in vitro* Oxidationsmodell in den Prüfaufbau integriert.

Unter Berücksichtigung der erarbeiteten Entwicklungsanforderungen erfolgte die Ableitung eines *in vitro* Funktionsprinzips und die technische Umsetzung eines Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes für die *in vitro* Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Isolationen für Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden. Die Umsetzung der identifizierten physiologischen Beanspruchungssituation von Sonden als komplexe dynamisch-biomechanische und biochemische Belastung wurde mit dem Mehrachsen-Elektrodenprüfstand wie folgt erzielt:

- Biegung der Prüfkörper um eine Kurvenscheibe mit definiertem Biegeradius;
- Axiale Dehnung der Sondenprüfkörper;
- Torsion der Prüfkörper entlang der Längsachse um einen definierten Winkel;
- Umströmung der Sondenprüfkörper mit einem auf die Isolationsmaterialien oxidierend wirkenden temperierten Fluid.

Weiterhin wurde ein kapazitives Messverfahren zur Bestimmung der Elektrodenimpedanzen und Quantifizierung von Veränderungen in der Funktionsfähigkeit untersuchter Stimulationselektroden während der Ermüdungsanalyse in den Mehrachsen-Elektrodenprüfstand implementiert. Im Anschluss an die Inbetriebnahme des Prüfstandes wurden geeignete Prüfparameter und Untersuchungsabläufe definiert. Mit der Validierung relevanter Funktionsparameter wird u.a. die Reproduzierbarkeit künftiger Untersuchungen im entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand gewährleistet.

Der Nachweis der Leistungsfähigkeit des entwickelten *in vitro* Prüfverfahrens erfolgte anhand erster Machbarkeitsuntersuchungen mit den herkömmlichen Isolationsmaterialien Pellethane® 80AE und Pellethane® 55DE. Die Bewertung der erzielten Versagensfälle erfolgte im Vergleich mit klinischen Literaturdaten, um eine Beurteilung der Relevanz der Prüfmethode vornehmen zu können. Zunächst konnte gezeigt werden, dass für ESC und MIO charakteristische Schadbilder von klinischer Relevanz, entsprechend umfangreichen Beschreibungen in der Literatur [26, 137, 149, 150, 154, 238], für die beiden Isolationsmaterialien mit dem entwickelten *in vitro* Prüfverfahren innerhalb weniger Tage der Ermüdungsanalyse abgebildet werden können. Anhand mikroskopischer Aufnahmen sowie Untersuchungen zu den Oberflächenrauheiten der beanspruchten Isolationsmaterialien zeigte sich eine deutlich erhöhte Anfälligkeit von Pellethane® 80AE für die biochemische Degradation gegenüber Pellethane® 55DE, welche in der chemischen Zusammensetzung der Polymere begründet ist und in der Literatur wiederholt beschrieben wird [125, 143, 190, 205]. Untersuchungen an Pellethane® 2363-55DE im zeitlichen Verlauf der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand ergaben für die Degradationsmechanismen ESC und MIO charakteristische Schadbilder innerhalb einer Prüfdauer von 7 bis 10 Tagen, welche sich mit fortschreitender Prüfdauer weiter verstärkten.

Im Anschluss an die Versuche zur Methodenetablierung wurden vergleichende Benchmark-Untersuchungen an Stimulationselektroden mit verschiedenen Isolationsmaterialien im entwickelten *in vitro* Mehrachsen-Elektrodenprüfstand durchgeführt. Die vergleichende Bewertung der untersuchten Außenisolationsmaterialien erfolgte durch ausgewählte Methoden und die Definition relevanter Kriterien und Kennzahlen. Hierbei erwiesen sich umfangreiche Untersuchungen zu oberflächenmorphologischen Veränderungen der untersuchten Isolationsmaterialien sowie die Charakterisierung der mechanischen Werkstoffeigenschaften nach der Ermüdungsanalyse als geeignet.

Zu den relevanten Kriterien und Kennzahlen zählen:

- die Impedanzänderung ΔI ,
- die Klassifizierung untersuchter Sonden hinsichtlich Ermüdungserscheinungen durch SEM-Aufnahmen der untersuchten Außenisolationen,
- die flächenbezogenen Rauheitswerte S_a und S_q über das arithmetische bzw. quadratische Mittel der Topographiehöhe sowie der Änderung der mittleren quadratischen Topographiehöhe ΔS_q im Bereich der überlagerten biomechanisch-biochemischen Sondenbeanspruchung gegenüber dem undegradierten Referenzbereich,
- das Peakhöhenverhältnis PHV relevanter Absorptionsbanden sowie
- der Elastizitätsmodul E .

Im Rahmen der durchgeführten Benchmark-Untersuchungen zeigten OptimTM, Bionate[®] 55D und PCU-Sil deutlich verbesserte Ermüdungsbeständigkeiten gegenüber dem herkömmlichen Isolationsmaterial Pellethane[®] 2363-55DE, für welches deutliche oberflächenmorphologische und mechanische Veränderungen nachgewiesen wurden. Darüber hinaus zeigte Silikon keine Anfälligkeiten für biochemische Degradationsprozesse, was die bekanntermaßen hervorragende Biostabilität des Isolationsmaterials bestätigte.

Im Vergleich mit klinischen Literaturdaten zeigten die Ergebnisse der Benchmark-Untersuchungen Veränderungen in der Oberflächenmorphologie einiger Isolationsmaterialien mit für ESC und MIO charakteristischen Schadbildern, welche auch im Rahmen anatomischer Untersuchungen an Sonden aus humanen Spenderherzen gezeigt werden konnten. Weiterhin zeigten sich Veränderungen in den Wellenspektren der biomechanisch-biochemisch belasteten Isolationsbereiche in Analogie zu *in vivo* und *in vitro* Literaturdaten [26, 133, 137, 159, 237, 238]. Darüber hinaus zeigten Untersuchungen zu oberflächenmorphologischen, strukturellen und mechanischen Materialeigenschaften systematische Veränderungen in den fluidumströmten Biegebereichen. Die Korrelation zu Prüfdauer und Belastungsamplitude sind kennzeichnend für die Leistungsfähigkeit des entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes.

Das entwickelte *in vitro* Prüfverfahren kann durch Berücksichtigung der physiologischen Belastungssituation von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden am Zielimplantationsort aussagekräftige Ergebnisse zur Funktionstüchtigkeit und Ermüdungsbeständigkeit der Isolationsmaterialien durch die Abbildung spezifischer *in vivo* auftretender Schadbilder liefern und stellt eine realistische Alternative für tierexperimentelle Studien hinsichtlich des beschleunigten Screenings innovativer Isolationsmaterialien für künftige Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden dar. Dabei kann die Etablierung des entwickelten *in vitro* Prüfverfahrens in harmonisierte Normen für transvenöse kardiale Sonden, welche aktuell in der Erarbeitung sind und als Grundlage für die Zulassung von Medizinprodukten im Sinne der MDR dienen [214], einen Ausgangspunkt für zukünftige Forschungs- und Entwicklungsarbeiten darstellen.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bezeichnung
A.	Arterie
AF	Atrial Fibrillation (engl.)
ATP	antitachykardes Pacing
ATP	Antitachykardie-Stimulation
ATR-FTIR	Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared Spectroscopy (engl.)
AV	Atrioventrikular
AVNRT	AV-Knoten-Re-entry-Tachykardie
AVRT	AV-Re-entry-Tachykardie
BDO	1,4-Butandiol
BM	Serie der Benchmark-Untersuchung
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BPEG	British Pacing and Electrophysiology Group (engl.)
CAD	Computer-Aided Design (engl.)
CE	Conformité Européenne (franz.)
CIED	Cardiac Implantable Electronic Devices (engl.)
CLSM	Confocal Laser Scanning Microscopy (engl.)
CPM	Cardiac Pacemaker (engl.)
CRM	Cardiac Rhythm Management (engl.)
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy (engl.)
CRT-D	Cardiac Resynchronization Therapy - Defibrillation (engl.)
CRT-P	Cardiac Resynchronization Therapy - Pacing (engl.)
DIN	Deutsches Institut für Normung e.V.
E2A	Elast-Eon™ 2A
Einspannung _T	Einspannung der Traversenseite
Einspannung _w	Einspannung der Wellenseite
EKG	Elektrokardiogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EN	Europäische Norm
ESC	Environmental Stress Cracking (engl.)
et al.	et alii
ETFE	Ethylen-Tetrafluorethylen
FDA	Food and Drug Administration (engl.)
FtF	Fatigue-to-Fracture
FtS	Fatigue-to-Success
HRV	Herzratenvariabilität

Abkürzung	Bezeichnung
IBMT	Institut für Biomedizinische Technik
ICD	Implantable Cardioverter-Defibrillator (engl.)
IIB e.V.	Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V.
iLP	implantable Leadless Pacemaker (engl.)
ISO	International Organization for Standardization
LCP	Leadless Cardiac Pacemaker (engl.)
LP	Leadless Pacemaker (engl.)
M.	Muskel
mCRM™	modular Cardiac Rhythm Management (engl.)
MDI	4,4-Methylendiphenyldiisocyanat
MDR	Medical Device Regulation (MDR)
MIO	Metal Ion Oxidation (engl.)
MP35N	Kobalt-Nickel-Chrom-Molybdän-Legierung
MPEUANpG	Medizinprodukte-EU-Anpassungsgesetz
MPS	Modular Pacing System (engl.)
NASPE	North American Society of Pacing and Electrophysiology (engl.)
OS	Oxidative Solution (engl.)
PCU	Polycarbonat-Polyurethan
PDMS	Polydimethylsiloxan
PDMS	Polydimethylsiloxan
PEEK	Polyetheretherketon
PEU	Polyether-Polyurethane
PHEC	Poly(1,6-hexyl-1,2-ethyl-carbonat)
PHMO	Poly(hexamethylenoxid)
PP	Polypropylen
PTFE	Poly-Tetrafluorethylen
PTMO	Poly(tetramethylenoxid)
PUR	Polyurethan
Rr.	Rami (Äste)
R19	Biegeradius 19 mm
R5	Biegeradius 5 mm
RT	Raumtemperatur
SA	Sinuatril
SEM	Scanning Electron Microscope (engl.)
Sil	Silikon-Elastomer
SLA	Stereolithografie
SSS	Sick-Sinus-Syndrom

Abkürzung	Bezeichnung
SSS	Sick-Sinus-Syndrom
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
TierSchG	Tierschutzgesetz
TierSchVersV	Tierschutz-Tierversuchsverordnung
TPCU	Thermoplastische Polycarbonat-Polyurethane
TPE	thermoplastische Elastomere
TPEU	Thermoplastische Polyether-Polyurethan
TPS	Transcatheter Pacing System (engl.)
TPSU	Thermoplastische Silikon-Polyether-Polyurethane
TPU	Thermoplastische Polyurethane
TPU	thermoplastische Polyurethane
V.	Vene
VES	Ventrikuläre Extrasystole
Vv.	Venae
wz	Wellenzahl
0,9% NaCl	physiologische Kochsalzlösung

Symbolverzeichnis

Symbol	Bezeichnung
ΔS_q	Änderung der mittleren quadratischen Topographiehöhe
d	Schichtdicke des Dielektrikums
d_B	Dauer für die Aufnahme eines Bildes
E	Elastizitätsmodul
ε_B	Bruchdehnung
ε_m	Dehnung bei Maximalkraft
f_{Biegung}	Prüffrequenz bei Biegebeanspruchung
$f_{\text{Multiaxial}}$	Prüffrequenz bei multiaxialer Beanspruchung
ΔI	Impedanzänderung
I_A	Ausgangsimpedanz
I_E	Impedanzwert bei Laufzeitende
L	wirksame Elektrodenlänge
n	Stichprobenumfang
N	Anzahl aufgenommener Bilder
φ	Biegewinkel der Kurvenscheibe
PHV	Peakhöhenverhältnis
PHV_{wz}	Peakhöhenverhältnis bei definierter Wellenzahl
R	Radius
SHA	Signalhöhe des Biegebereiches
SHA_{wz}	Signalhöhe des Biegebereiches bei definierter Wellenzahl
SHC	Signalhöhe des Referenzbereiches
SHC_{wz}	Signalhöhe des Referenzbereiches bei definierter Wellenzahl
σ_m	Zugfestigkeit
σ_R	Reißfestigkeit
S_q	Rauheitswert über das quadratische Mittel der Topographiehöhe
S_a	Rauheitswert über das arithmetische Mittel der Topographiehöhe
t	Zeitspanne der Aufnahme
T_E	Endpunkt einer Bewegungssequenz
$T_{\text{Fluidreservoir}}$	Temperatur im Fluidreservoir
$T_{\text{konfiguriert}}$	vorgegebene Temperatur
$T_{\text{Prüfplatz}}$	Temperatur im Gefäßersatzmodell
T_S	Startpunkt einer Bewegungssequenz
v	Geschwindigkeit der Linearmotoren
Z	Elektrodenimpedanz

Literaturverzeichnis

- [1] Statistisches Bundesamt. "Sterbefälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen insgesamt 2020".
- [2] Bayés de Luna, A., Guindo, J. "Sudden death in ischemic heart disease". In: Portuguese journal of cardiology: an official journal of the Portuguese Society of Cardiology 9.5 (1990), S. 473–479.
- [3] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. "Sterbefälle für die 10 häufigsten Todesursachen 2020 nach ICD-10".
- [4] Deutsche Herzstiftung e.V. "32. Deutscher Herzbericht 2020. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland, 2021. Frankfurt am Main. 196 S.
- [5] DESTATIS Staistisches Bundesamt. "Bevölkerung im Wandel: Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, 2022. Berlin.
- [6] Khurshid, S., Choi, S. H., Weng, L.-C. et al. "Frequency of Cardiac Rhythm Abnormalities in a Half Million Adults". In: Circulation. Arrhythmia and electrophysiology 11.7 (2018), S. 1–9.
- [7] Bradshaw, P. J., Stobie, P., Knuiman, M. W. et al. "Trends in the incidence and prevalence of cardiac pacemaker insertions in an ageing population". In: Open heart 1.1 (2014), S. 1–7.
- [8] Gregoratos, G. "Permanent pacemakers in older persons". In: Journal of the American Geriatrics Society 47.9 (1999), S. 1125–1135.
- [9] Markewitz, A., Bernd Nowak, B., Fröhlig, G. et al. "Jahresbericht 2020 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillator-Registers. Teil 1: Herzschrittmacher". 37 S.
- [10] Markewitz, A., Bernd Nowak, B., Fröhlig, G. et al. "Jahresbericht 2020 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillator-Registers. Teil 2: Implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICD)". 40 S.
- [11] Hyman, A. S. "Resuscitation of the stopped heart by intracardial therapy. II. Experimental use of an artificial pacemaker". In: Archives of internal medicine 50 (1932), S. 283–305.
- [12] Zoll, P. M. "Resuscitation of the heart in ventricular standstill by external electric stimulation". In: The New England journal of medicine 247.20 (1952), S. 768–771.
- [13] Elmqvist, R., Senning, A. "Implantable pacemaker for the heart, In: Proceedings of the Second International Conference on Medical. Paris, France, 1959. London: Iliffe & Son, 1960.
- [14] Effert, S., Greuel, H., Grosse-Brockhoff, F. et al. "Die Therapie mit elektrischen Schrittmachern beim Adams-Stokes-Syndrom". In: Deutsche medizinische Wochenschrift 87.10 (1962), S. 473–479.
- [15] Schaldach, M.; Furman, S. (Hrsg.). "Engineering in Medicine. Volume 1: Advances in Pacemaker Technology". Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1975.
- [16] Aquilina, O. "A brief history of cardiac pacing". In: Images in paediatric cardiology 8.2 (2006), S. 17–81.
- [17] Mirowski, M., Reid, P. R., Mower, M. M. et al. "Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings". In: The New England journal of medicine 303.6 (1980), S. 322–324.
- [18] Deyell, M. W., Tung, S., Ignaszewski, A. "The implantable cardioverter-defibrillator: From Mirowski to its current use". In: British Columbia Medical Journal 52.5 (2010), S. 248–253.

- [19] BIOTRONIK SE & Co. KG. "BIOTRONIK von 1963 bis heute". <https://www.biotronik.com/de-de/about-us/our-company/our-history>. Abrufdatum 26.02.2023.
- [20] Agent Gallery Chicago. "1958 Siemens-Elima Cardiac Pacemaker". <https://agentgallery.com/objects/1958-prototype-siemens-elima-cardiac-pacemaker>. Abrufdatum 14.12.2022.
- [21] Medtronic GmbH. "Nanostim". <https://www.medtronic.com>.
- [22] Markewitz, A. "Jahresbericht 2019 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillator-Registers. Teil 1: Herzschrittmacher". 27 S.
- [23] Markewitz, A. "Jahresbericht 2019 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillator-Registers. Teil 2: Implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICD)". 32 S.
- [24] Markewitz, A., Nowak, B., Fröhlig, G. et al. "Jahresbericht 2020 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillator-Registers – Teil 1: Herzschrittmacher". In: Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie (2022), S. 1–16.
- [25] Markewitz, A., Nowak, B., Fröhlig, G. et al. "Jahresbericht 2020 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillator-Registers – Teil 2: Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD)". In: Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie (2022), S. 1–18.
- [26] Gallagher, G., Padsalgikar, A., Tkatchouk, E. et al. "Environmental stress cracking performance of polyether and PDMS-based polyurethanes in an in vitro oxidation model". In: Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials 105.6 (2017), S. 1544–1558.
- [27] AMBOSS GmbH. "Aufbau des Herzens". https://www.amboss.com/de/wissen/Aufbau_des_Herzens. Abrufdatum 16.12.2022.
- [28] Brandes, R.; Lang, F.; Schmidt, R. F. (Hrsg.). "Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie". 32. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2019. 1057 S.
- [29] Zilles, K.; Tillmann, B. (Hrsg.). "Anatomie". 1. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2011. 1022 S.
- [30] Schmidt, R. F.; Lang, F.; Heckmann, M. (Hrsg.). "Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie". 31., überarbeitete und aktualisierte Auflage. Heidelberg: Springer Medizin-Verlag, 2010. 979 S.
- [31] Schmidt, R. F. (Hrsg.). "Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie". 29., vollst. neu bearb. und aktualisierte Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer, 2005. 994 S.
- [32] Schiebler, T. H., Korf, H.-W. "Anatomie. Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie". 10., vollständig überarbeitete Auflage. Darmstadt: Steinkopff Verlag. 2007. 916 S.
- [33] Korpas, D. "Implantable Cardiac Devices Technology". 1st edition. Boston, MA: Springer US. 2013. 123 S.
- [34] Hayes, D. L., Asirvatham, S. J., Friedman, P. A. "Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization". 3rd edition. Oxford, UK: Wiley-Blackwell. 2013. 668 S.
- [35] Merck & Co., Inc. "MSD Manual Ausgabe für Patienten. EKG: Auswertung der Kurven". <https://www.msdmanuals.com/de/heim/multimedia/figure/ekg-auswertung-der-kurven#>. Abrufdatum 16.12.2022.
- [36] Ziegenfuß, T. "Notfallmedizin". 5. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2011. 590 S.
- [37] Kotecha, D., Piccini, J. P. "Atrial fibrillation in heart failure: what should we do?". In: European heart journal 36.46 (2015), S. 3250–3257.
- [38] Levy, S., Breithardt, G., Campbell, W. F. et al. "Working Group Report. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management". In: European heart journal 19.9 (1998), S. 1294–1320.

- [39] Jovin, A., Oprea, D. A., Jovin, I. S. et al. "Atrial fibrillation and mitral valve repair". In: *Pacing and clinical electrophysiology* 31.8 (2008), S. 1057–1063.
- [40] Biviano, A. B., Nazif, T., Dizon, J. et al. "Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the Placement of Aortic Transcatheter Valve (PARTNER) Trial". In: *Circulation. Cardiovascular interventions* 9.1 (2016), S. 1–9.
- [41] Koplan, B. A., Stevenson, W. G. "Ventricular Tachycardia and Sudden Cardiac Death". In: *Mayo Clinic Proceedings* 84.3 (2009), S. 289–297.
- [42] Wasserlauf, J., Pelchovitz, D. J., Rhyner, J. et al. "Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation". In: *Pacing and clinical electrophysiology* 38.4 (2015), S. 483–489.
- [43] Verma, M. S., Terricabras, M., Verma, A. "The Cutting Edge of Atrial Fibrillation Ablation". In: *Arrhythmia & electrophysiology review* 10.2 (2021), S. 101–107.
- [44] Lemke, B., Fischer, W., Schulten, H. K. "Richtlinien zur Herzschrittmachertherapie Indikationen, Systemwahl, Nachsorge". In: *Zeitschrift für Kardiologie* 85 (1996), S. 611–628.
- [45] Lemke, B., Nowak, B., Pfeiffer, D. "Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie". In: *Zeitschrift für Kardiologie* 94.10 (2005), S. 704–720.
- [46] Glikson, M., Nielsen, J. C., Kronborg, M. B. et al. "2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy". In: *European heart journal* 42.35 (2021), S. 3427–3520.
- [47] Gorenek, B., Blomström Lundqvist, C., Brugada Terradellas, J. et al. "Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and E-APCI task force". In: *Euro Intervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 10.9 (2015), S. 1095–1108.
- [48] Asirvatham, S. J.; Friedman, P. A.; Hayes, D. L. (Hrsg.). "Cardiac pacing, defibrillation and resynchronization. A clinical approach". 4th edition. Hoboken, NJ, Chichester, West Sussex: Wiley Blackwell, 2021. 632 S.
- [49] Brandl, J., Buob, A., Butter, C. et al. "Herzschrittmacher- und Defibrillator-Therapie. Indikation - Programmierung - Nachsorge". 3., überarbeitete und aktualisierte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. 2020. 656 S.
- [50] Ellenbogen, K. A.; Kay, G. N.; Lau, C. P.; Wilkoff, B. L. (Hrsg.). "Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization Therapy". 4th edition: Elsevier, 2011. 1100 S.
- [51] Deutsche Herzstiftung e.V. "33. Deutscher Herzbericht 2021. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland, 2022. Frankfurt am Main. 184 S.
- [52] Markewitz, A. "Jahresbericht 2013 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillatorregisters. Teil 1: Herzschrittmacher". 61 S.
- [53] Markewitz, A. "Jahresbericht 2013 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillatorregisters. Teil 2: Implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICD)". 58 S.
- [54] Markewitz, A. "Jahresbericht 2015 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillatorregisters. Teil 1: Herzschrittmacher". 32 S.
- [55] Markewitz, A. "Jahresbericht 2015 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillatorregisters. Teil 2: Implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICD)". 35 S.
- [56] Markewitz, A. "Jahresbericht 2018 des Deutschen Herzschrittmacher- und DefibrillatorRegisters. Teil 1: Herzschrittmacher". 27 S.
- [57] Markewitz, A. "Jahresbericht 2018 des Deutschen Herzschrittmacher- und DefibrillatorRegisters. Teil 2: Implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICD)". 33 S.

- [58] Schweizerische Stiftung für Rhythmologie. "Schweizerische Statistik für Herzschrittmacher 2021, 2022. 43 S.
- [59] Karolinsky Hospital Department of Cardiology Sweden. "Swedish ICD & Pacemaker Registry. Annual Statistical Report 2020, 2021. 175 S.
- [60] Markewitz, A. "Jahresbericht 2016 des Deutschen Herzschrittmacher- und Defibrillator-Registers. Teil 1: Herzschrittmacher". 31 S.
- [61] Spickler, J. W., Rasor, N. S., Kezdi, P. et al. "Totally Self-Contained Intracardiac Pacemaker". In: *Journal of Electrocardiology* 3.3-4 (1970), S. 235–331.
- [62] Reynolds, D., Duray, G. Z., Omar, R. et al. "A Leadless Intracardiac Transcatheter Pacing System". In: *The New England journal of medicine* 374.6 (2016), S. 533–541.
- [63] Ritter, P., Duray, G. Z., Steinwender, C. et al. "Early performance of a miniaturized leadless cardiac pacemaker: the Micra Transcatheter Pacing Study". In: *European heart journal* 36.37 (2015), S. 2510–2519.
- [64] Della Rocca, D. G., Gianni, C., Di Biase, L. et al. "Leadless Pacemakers: State of the Art and Future Perspectives". In: *Cardiac electrophysiology clinics* 10.1 (2018), S. 17–29.
- [65] Piccini, J. P., Stromberg, K., Jackson, K. P. et al. "Patient selection, pacing indications, and subsequent outcomes with de novo leadless single-chamber VVI pacing". In: *Europace: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 21.11 (2019), S. 1686–1693.
- [66] Sperzel, J., Burri, H., Gras, D. et al. "State of the art of leadless pacing". In: *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 17.10 (2015), S. 1508–1513.
- [67] Kasi, V. S., Kinaga, J., Bello, D. "Successful Percutaneous Retrieval of a Leadless Pacemaker From the Pulmonary Artery. Case Report". In: *Cath Lab Digest* 26.7 (2018), S. 1–4.
- [68] Tjong, F. V. Y., Reddy, V. Y. "Permanent Leadless Cardiac Pacemaker Therapy: A Comprehensive Review". In: *Circulation* 135.15 (2017), S. 1458–1470.
- [69] Steinwender C, Saleh K, Schwarz S et al. "Sondenlose Schrittmachersysteme // Leadless Pacemakers". In: *Journal of Kardiologie* 28.7-8 (2021), S. 234–239.
- [70] Bencardino, G., Scacciavillani, R., Narducci, M. L. "Leadless pacemaker technology: clinical evidence of new paradigm of pacing". In: *Reviews in Cardiovascular Medicine* 23.2 (2022), S. 1–9.
- [71] Rashtian, M., Banker, R., Neuzil, P. et al. "Preclinical safety and electrical performance of novel atrial leadless pacemaker with dual-helix fixation". In: *Heart rhythm* 19.5 (2022), S. 776–781.
- [72] Reddy, V. Y., Exner, D. V., Doshi, R. et al. "Primary Results on Safety and Efficacy From the LEADLESS II-Phase 2 Worldwide Clinical Trial". In: *JACC. Clinical electrophysiology* 8.1 (2022), S. 115–117.
- [73] Tjong, F. V. Y., Brouwer, T. F., Koop, B. et al. "Acute and 3-Month Performance of a Communicating Leadless Antitachycardia Pacemaker and Subcutaneous Implantable Defibrillator". In: *JACC. Clinical electrophysiology* 3.13 (2017), S. 1487–1498.
- [74] Medtronic GmbH. "Micra katheterplatzierbare Stimulationssysteme". <https://www.medtronic.com>. Abrufdatum 26.01.2023.
- [75] Boston Scientific Corporation. "mCRM System Components and EMPOWER Leadless Pacemaker". <https://www.bostonscientific.com>. Abrufdatum 26.01.2023.
- [76] Reddy, V. Y., Knops, R. E., Sperzel, J. et al. "Permanent leadless cardiac pacing: results of the LEADLESS trial". In: *Circulation* 129.14 (2014), S. 1466–1471.

- [77] Reddy, V. Y., Exner, D. V., Cantillon, D. J. et al. "Percutaneous Implantation of an Entirely Intracardiac Leadless Pacemaker". In: *The New England journal of medicine* 373.12 (2015), S. 1125–1135.
- [78] Lakkireddy, D., Knops, R., Atwater, B. et al. "A worldwide experience of the management of battery failures and chronic device retrieval of the Nanostim leadless pacemaker". In: *Heart rhythm* 14.12 (2017), S. 1756–1763.
- [79] Winter, S., Fehske, W., Steven, D. et al. "Kabellose Herzschrittmacher: Erfahrungen und Ausblick". In: *Deutsches Ärzteblatt, Perspektiven der Kardiologie* 114.45 (2017), S. 12–16.
- [80] Piccini, J. P., Stromberg, K., Jackson, K. P. et al. "Long-term outcomes in leadless Micra transcatheter pacemakers with elevated thresholds at implantation: Results from the Micra Transcatheter Pacing System Global Clinical Trial". In: *Heart rhythm* 14.5 (2017), S. 685–691.
- [81] Roberts, P. R., Clementy, N., Al Samadi, F. et al. "A leadless pacemaker in the real-world setting: The Micra Transcatheter Pacing System Post-Approval Registry". In: *Heart rhythm* 14.9 (2017), S. 1375–1379.
- [82] Duray, G. Z., Ritter, P., El-Chami, M. et al. "Long-term performance of a transcatheter pacing system: 12-Month results from the Micra Transcatheter Pacing Study". In: *Heart rhythm* 14.5 (2017), S. 702–709.
- [83] El-Chami, M. F., Bhatia, N. K., Merchant, F. M. "Atrio-ventricular synchronous pacing with a single chamber leadless pacemaker: Programming and trouble shooting for common clinical scenarios". In: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 32.2 (2021), S. 533–539.
- [84] El-Chami, M. F., Al-Samadi, F., Clementy, N. et al. "Updated performance of the Micra transcatheter pacemaker in the real-world setting: A comparison to the investigational study and a transvenous historical control". In: *Heart rhythm* 15.12 (2018), S. 1800–1807.
- [85] Chinitz, L., Ritter, P., Khelae, S. K. et al. "Accelerometer-based atrioventricular synchronous pacing with a ventricular leadless pacemaker: Results from the Micra atrioventricular feasibility studies". In: *Heart rhythm* 15.9 (2018), S. 1363–1371.
- [86] Steinwender, C., Khelae, S. K., Garweg, C. et al. "Atrioventricular Synchronous Pacing Using a Leadless Ventricular Pacemaker: Results From the MARVEL 2 Study". In: *Journal of the American College of Cardiology : Clinical electrophysiology* 6.1 (2020), S. 94–106.
- [87] Reddy, V. Y., Exner, D. V., Doshi, R. et al. "Primary Results on Safety and Efficacy From the LEADLESS II-Phase 2 Worldwide Clinical Trial". In: *Journal of the American College of Cardiology : Clinical electrophysiology* 8.1 (2022), S. 115–117.
- [88] Reddy, V. Y., Exner, D. V., Doshi, R. et al. "1-Year Outcomes of a Leadless Ventricular Pacemaker: The LEADLESS II (Phase 2) Trial". In: *JACC. Clinical electrophysiology* (2023),
- [89] Breeman, K. T. N., Swackhamer, B., Brisben, A. J. et al. "Long-term performance of a novel communicating antitachycardia pacing-enabled leadless pacemaker and subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator system: A comprehensive preclinical study". In: *Heart rhythm* 19.5 (2022), S. 837–846.
- [90] Tjong, F. V. Y., Koop, B. E. "Das modulare Herz-Rhythmus-Management-System: der EMPOWER sondenlose Herzschrittmacher und der EMBLEM subkutane ICD". In: *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 29.4 (2018), S. 355–361.
- [91] Kirkfeldt, R. E., Johansen, J. B., Nohr, E. A. et al. "Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark". In: *European heart journal* 35.18 (2014), S. 1186–1194.

- [92] Chu, E. "Focus on EP | Leadless Technology: A Paradigm Shift in Cardiac Implantable Electronic Devices". In: *Cardiology Magazine* 50.4 (2021), S. 36–37.
- [93] Ellenbogen, K. A., Hellkamp, A. S., Wilkoff, B. L. et al. "Complications arising after implantation of DDD pacemakers: the MOST experience". In: *The American journal of cardiology* 92.6 (2003), S. 740–741.
- [94] Sperzel, J., Hamm, C., Hain, A. "Nanostim – sondenloser Schrittmacher". In: *Herzschriltmachertherapie & Elektrophysiologie* 29.4 (2018), S. 327–333.
- [95] Sperzel, J., Defaye, P., Delnoy, P.-P. et al. "Primary safety results from the LEADLESS Observational Study". In: *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 20.9 (2018), S. 1491–1497.
- [96] Knops, R. E., Tjong, F. V. Y., Neuzil, P. et al. "Chronic performance of a leadless cardiac pacemaker: 1-year follow-up of the LEADLESS trial". In: *Journal of the American College of Cardiology* 65.15 (2015), S. 1497–1504.
- [97] Khan, K., Kim, J. A., Gurgu, A. et al. "Innovations in Cardiac Implantable Electronic Devices". In: *Cardiovascular drugs and therapy* 36.4 (2022), S. 763–775.
- [98] Beurskens, N. E. G., Breeman, K. T. N., Dasselaar, K. J. et al. "Leadless cardiac pacing systems: current status and future prospects". In: *Expert review of medical devices* 16.11 (2019), S. 923–930.
- [99] Vatterott, P. J., Eggen, M. D., Hilpisch, K. E. et al. "Implant, performance, and retrieval of an atrial leadless pacemaker in sheep". In: *Heart rhythm* 18.2 (2021), S. 288–296.
- [100] Bereuter, L., Niederhauser, T., Kucera, M. et al. "Leadless cardiac resynchronization therapy: An in vivo proof-of-concept study of wireless pacemaker synchronization". In: *Heart rhythm* 16.6 (2019), S. 936–942.
- [101] Bereuter, L., Gysin, M., Kueffer, T. et al. "Leadless Dual-Chamber Pacing: A Novel Communication Method for Wireless Pacemaker Synchronization". In: *JACC. Basic to translational science* 3.6 (2018), S. 813–823.
- [102] Singh, J. P., Abraham, W. T., Auricchio, A. et al. "Design and rationale for the Stimulation Of the Left Ventricular Endocardium for Cardiac Resynchronization Therapy in non-responders and previously untreatable patients (SOLVE-CRT) trial". In: *American heart journal* 217.11 (2019), S. 13–22.
- [103] Montemerlo, E., Pozzi, M., Ceglia, S. de et al. "First-in-man fully leadless transvenous CRT-P with a transeptal implant of WISE-CRT® system and Micra® PM". In: *Pacing and clinical electrophysiology* 42.11 (2019), S. 1489–1492.
- [104] Auricchio, A., Delnoy, P.-P., Butter, C. et al. "Feasibility, safety, and short-term outcome of leadless ultrasound-based endocardial left ventricular resynchronization in heart failure patients: results of the wireless stimulation endocardially for CRT (WiSE-CRT) study". In: *European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 16.5 (2014), S. 681–688.
- [105] Reddy, V. Y., Miller, M. A., Neuzil, P. et al. "Cardiac Resynchronization Therapy With Wireless Left Ventricular Endocardial Pacing: The SELECT-LV Study". In: *Journal of the American College of Cardiology* 69.17 (2017), S. 2119–2129.
- [106] Okabe, T., Hummel, J. D., Bank, A. J. et al. "Leadless left ventricular stimulation with WiSE-CRT System - Initial experience and results from phase I of SOLVE-CRT Study (nonrandomized, roll-in phase)". In: *Heart rhythm* 19.1 (2022), S. 22–29.

- [107] Tjong, F. V. Y., Brouwer, T. F., Kooiman, K. M. et al. "Communicating Antitachycardia Pacing-Enabled Leadless Pacemaker and Subcutaneous Implantable Defibrillator". In: *Journal of the American College of Cardiology* 67.15 (2016), S. 1865–1866.
- [108] Zheng, Q., Tang, Q., Wang, Z. L. et al. "Self-powered cardiovascular electronic devices and systems". In: *Nature reviews. Cardiology* 18.1 (2021), S. 7–21.
- [109] Chen, Y., Maguire, Y., Tapscott, C. et al. "An Energy Harvesting Wireless Leadless Multisite Pacemaker Prototype". In: *2018 52nd Asilomar Conference on Signals, Systems, and Computers*. Pacific Grove, CA, USA (2018), S. 218–222.
- [110] Haeberlin, A., Zurbuchen, A., Walpen, S. et al. "The first batteryless, solar-powered cardiac pacemaker". In: *Heart rhythm* 12.6 (2015), S. 1317–1323.
- [111] Li, N., Yi, Z., Ma, Y. et al. "Direct Powering a Real Cardiac Pacemaker by Natural Energy of a Heartbeat". In: *ACS nano* 13.3 (2019), S. 2822–2830.
- [112] Grubman, E., Ritter, P., Ellis, C. R. et al. "To retrieve, or not to retrieve: System revisions with the Micra transcatheter pacemaker". In: *Heart rhythm* 14.12 (2017), S. 1801–1806.
- [113] Afzal, M. R., Daoud, E. G., Cunnane, R. et al. "Techniques for successful early retrieval of the Micra transcatheter pacing system: A worldwide experience". In: *Heart rhythm* 15.6 (2018), S. 841–846.
- [114] Ali, N., Shin, M. S., Whinnett, Z. "The Emerging Role of Cardiac Conduction System Pacing as a Treatment for Heart Failure". In: *Current heart failure reports* 17.5 (2020), S. 288–298.
- [115] Karpenko, I., Skoryi, D., Volkov, D. "The Evolving Concept of Cardiac Conduction System Pacing". In: *Endre Zima (Hrsg.): Cardiac Arrhythmias - Translational Approach from Pathophysiology to Advanced Care*. 2021.
- [116] Sticherling, C., Burri, H. "Introduction of new industry standards for cardiac implantable electronic devices: balancing benefits and unexpected risks". In: *European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 14.8 (2012), S. 1081–1086.
- [117] Mond, H. G., Helland, J. R., Fischer, A. "The evolution of the cardiac implantable electronic device connector". In: *Pacing and clinical electrophysiology* 36.11 (2013), S. 1434–1446.
- [118] International Organization for Standardization, Hrsg. "ISO 5841-3:2013. Implants for surgery - Cardiac pacemakers - Part 3: Low-profile connectors (IS-1) for implantable pacemakers". 2013.
- [119] International Organization for Standardization, Hrsg. "ISO 11318:2002. Cardiac defibrillators - Connector assembly DF-1 for implantable defibrillators - Dimensions and test requirements". 2002.
- [120] International Organization for Standardization, Hrsg. "ISO 27186:2020. Active implantable medical devices - Four-pole connector system for implantable cardiac rhythm management devices - Dimensional and test requirements". 2020.
- [121] Ellenbogen, K. A., Wilkoff, B. L., Kay, G. N. et al. "Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization Therapy". 5th edition. Philadelphia: Elsevier Health Sciences. 2016. 1499 S.
- [122] Eleid, M. F., Asirvatham, S. J., Cabalka, A. K. et al. "Transcatheter tricuspid valve-in-valve in patients with transvalvular device leads". In: *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 87.4 (2016), S. 160–165.
- [123] Israel, C. W., Sheta, M. K. "ICD-Elektroden". In: *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 26.2 (2015), S. 94–104.

- [124] Swerdlow, C. D., Kalahasty, G., Ellenbogen, K. A. "Implantable Cardiac Defibrillator Lead Failure and Management". In: *Journal of the American College of Cardiology* 67.11 (2016), S. 1358–1368.
- [125] George H. Crossley. "Cardiac Pacing Leads". In: *Cardiology Clinics* 18.1 (2000), S. 95–112.
- [126] Stokes, K., Cobian, K. "Polyether polyurethanes for implantable pacemaker leads". In: *Biomaterials* 3.4 (1982), S. 225–231.
- [127] Gradaus, R., Breithardt, G., Böcker, D. "ICD leads: design and chronic dysfunctions". In: *Pacing and clinical electrophysiology* 26.2 Pt 1 (2003), S. 649–657.
- [128] Padsalgikar, A., Cosgriff-Hernandez, E., Gallagher, G. et al. "Limitations of predicting in vivo biostability of multiphase polyurethane elastomers using temperature-accelerated degradation testing". In: *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials* 103.1 (2015), S. 159–168.
- [129] Doležel, B., Adamírová, L., Náprstek, Z. et al. "In vivo degradation of polymers. I. Change of mechanical properties in polyethylene pacemaker lead insulations during long-term implantation in the human body". In: *Biomaterials* 10.2 (1989), S. 96–100.
- [130] Haqqani, H. M., Mond, H. G. "The implantable cardioverter-defibrillator lead: principles, progress, and promises". In: *Pacing and clinical electrophysiology* 32.10 (2009), S. 1336–1353.
- [131] Doležel, B., Adamírová, L., Vondráček, P. et al. "In vivo degradation of polymers. II. Change of mechanical properties and cross-link density in silicone rubber pacemaker lead insulations during long-term implantation in the human body". In: *Biomaterials* 10.6 (1989), S. 387–392.
- [132] Pande, G. S. "Thermoplastic Polyurethanes as Insulating Materials for Long-Life Cardiac Pacing Leads". In: *Pacing and Clinical Electrophysiology* 6.4 (1983), S. 858–867.
- [133] Wilkoff, B. L., Rickard, J., Tkatchouk, E. et al. "The biostability of cardiac lead insulation materials as assessed from long-term human implants". In: *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials* 104.2 (2016), S. 411–421.
- [134] Chaffin, K. A., Wilson, C. L., Himes, A. K. et al. "Abrasion and fatigue resistance of PDMS containing multiblock polyurethanes after accelerated water exposure at elevated temperature". In: *Biomaterials* 34.33 (2013), S. 8030–8041.
- [135] Cosgriff-Hernandez, E., Tkatchouk, E., Touchet, T. et al. "Comparison of clinical explants and accelerated hydrolytic aging to improve biostability assessment of silicone-based polyurethanes". In: *Journal of biomedical materials research. Part A* 104.7 (2016), S. 1805–1816.
- [136] Ward, R., Anderson, J., McVenes, R. et al. "In vivo biostability of polysiloxane polyether polyurethanes: resistance to biologic oxidation and stress cracking". In: *Journal of biomedical materials research. Part A* 77.3 (2006), S. 580–589.
- [137] Simmons, A., Hyvarinen, J., Odell, R. A. et al. "Long-term in vivo biostability of poly(dimethylsiloxane)/poly(hexamethylene oxide) mixed macrodiol-based polyurethane elastomers". In: *Biomaterials* 25.20 (2004), S. 4887–4900.
- [138] Mishra, A., Seethamraju, K., Delaney, J. et al. "Long-term in vitro hydrolytic stability of thermoplastic polyurethanes". In: *Journal of biomedical materials research. Part A* 103.12 (2015), S. 3798–3806.
- [139] Kaiser, W. "Kunststoffchemie für Ingenieure. Von der Synthese bis zur Anwendung". 5., neu bearbeitete und erweiterte Auflage. München: Hanser. 2021.
- [140] Koltzenburg, S., Maskos, M., Nuyken, O. "Polymere. Synthese, Eigenschaften und Anwendungen". Berlin u.a.: Springer Spektrum. 2014.

- [141] Choi, T., Weksler, J., Padsalgikar, A. et al. "Polydimethylsiloxane-Based Polyurethanes: Phase-Separated Morphology and In Vitro Oxidative Biostability". In: *Australian Journal of Chemistry* 62.8 (2009), S. 794.
- [142] Datta, J., Kasprzyk, P. "Thermoplastic polyurethanes derived from petrochemical or renewable resources: A comprehensive review". In: *Polymer Engineering & Science* 58.S1 (2018), S. 14–35.
- [143] Szycher, M., Reed, A. M., Siciliano, A. A. "In vivo testing of a biostable polyurethane". In: *Journal of biomaterials applications* 6.2 (1991), S. 110–130.
- [144] Boretos, J. W., Pierce, W. S. "Segmented polyurethane: a new elastomer for biomedical applications". In: *Science (New York, N.Y.)* 158.3807 (1967), S. 1481–1482.
- [145] Stokes, K. B., Church, T. "Ten-year experience with implanted polyurethane lead insulation". In: *Pacing and Clinical Electrophysiology* 9.6 (1986), S. 1160–1165.
- [146] Chaffin, K. A., Buckalew, A. J., Schley, J. L. et al. "Influence of Water on the Structure and Properties of PDMS-Containing Multiblock Polyurethanes". In: *Macromolecules* 45.22 (2012), S. 9110–9120.
- [147] Park, J. H., Cho, Y. W., Kwon, I. C. et al. "Assessment of PEO/PTMO multiblock copolymer/segmented polyurethane blends as coating materials for urinary catheters: in vitro bacterial adhesion and encrustation behavior". In: *Biomaterials* 23.19 (2002), S. 3991–4000.
- [148] Aytemiz, D., Fukuda, Y., Higuchi, A. et al. "Compatibility Evaluation of Non-Woven Sheet Composite of Silk Fibroin and Polyurethane in the Wet State". In: *Polymers* 10.8 (2018), S. 1–12.
- [149] Stokes, K., Coury, A., Urbanski, P. "Autooxidative Degradation of Implanted Polyether Polyurethane Devices". In: *Journal of biomaterials applications* 1.3 (1986), S. 411–448.
- [150] Wiggins, M. J., Wilkoff, B., Anderson, J. M. et al. "Biodegradation of polyether polyurethane inner insulation in bipolar pacemaker leads". In: *Journal of Biomedical Materials Research* 58.3 (2001), S. 302–307.
- [151] Hayes, D. L., Holmes, D. R., Merideth, J. et al. "Bipolar tined polyurethane ventricular lead: a four-year experience". In: *Pacing and Clinical Electrophysiology* 8.2 (1985), S. 192–196.
- [152] BYRD, C. L., MCARTHUR, W., STOKES, K. E. et al. "Implant Experience with Unipolar Polyurethane Pacing Leads". In: *Pacing and Clinical Electrophysiology* 6.4 (1983), S. 868–882.
- [153] Jenney, C., Tan, J., Karicherla, A. et al. "A new insulation material for cardiac leads with potential for improved performance". In: *Heart rhythm* 2.5 (2005), S. 318–319.
- [154] Hernandez, R., Weksler, J., Padsalgikar, A. et al. "In vitro oxidation of high polydimethylsiloxane content biomedical polyurethanes: correlation with the microstructure". In: *Journal of biomedical materials research. Part A* 87.2 (2008), S. 546–556.
- [155] Choi, T., Weksler, J., Padsalgikar, A. et al. "Influence of soft segment composition on phase-separated microstructure of polydimethylsiloxane-based segmented polyurethane copolymers". In: *Polymer* 50.10 (2009), S. 2320–2327.
- [156] Gallagher G, Ries R, Cobian K, Ebert M, McVenes R. "Biostability of a New Cardiac Lead Insulation Material: PurSil 35, Conference and Exposition of the ASM 2011.
- [157] Pergal, M., Blaban, M. "Synthesis and structure-property relationships of biodegradable polyurethanes". In: Rohman, G. (Hrsg.): *Biodegradable Polymers: Recent Developments and New Perspectives*. 2017.

- [158] Kekec, N. C., Akolpoglu, M. B., Bozuyuk, U. et al. "Calcification resistance of polyisobutylene and polyisobutylene-based materials". In: *Polymers for Advanced Technologies* 30.7 (2019), S. 1836–1846.
- [159] Christenson, E. M., Dadsetan, M., Wiggins, M. et al. "Poly(carbonate urethane) and poly(ether urethane) biodegradation: in vivo studies". In: *Journal of biomedical materials research. Part A* 69.3 (2004), S. 407–416.
- [160] Stokes, K., McVenes, R., Anderson, J. M. "Polyurethane Elastomer Biostability". In: *Journal of biomaterials applications* 9.4 (1995), S. 321–354.
- [161] Gunatillake, P. A., Meijs, G. F., McCarthy, S. J. et al. "Poly(dimethylsiloxane)/poly(hexamethylene oxide) mixed macrodiol based polyurethane elastomers. I. Synthesis and properties". In: *Journal of Applied Polymer Science* 76.14 (2000), S. 2026–2040.
- [162] Lubrizol Life Science (Hrsg.). "Pellethane® 2363 Series TPU. Technical Data Sheet". <https://www.lubrizol.com/-/media/Lubrizol/Health/TDS/Pellethane-2363-Series-TPU-TDS.pdf>. Abrufdatum 16.01.2023.
- [163] RUA Life Sciences (Hrsg.). "Elast-Eon™ Properties". 2022. <https://wp-aortech-2020.s3.eu-west-2.amazonaws.com/media/2022/01/Elast-Eon-Properties.pdf>. Abrufdatum 16.01.2023.
- [164] DSM Biomedical Inc. (Hrsg.). "PurSil® Thermoplastic Silicone Polyether Polyurethane (TSPU). Product sheet". 2020. https://www.dsm.com/content/dam/dsm/biomedical/en_us/documents/document-pursil-tspu-product-sheet.pdf. Abrufdatum 16.01.2023.
- [165] DSM Biomedical Inc. (Hrsg.). "Bionate® Thermoplastic Polycarbonate Polyurethane (PCU). Product sheet". https://www.dsm.com/content/dam/dsm/biomedical/en_us/documents/document-bionate-pcu-productsheet.pdf. Abrufdatum 16.01.2023.
- [166] Yeri, L. A., Houghton, E. J., Palmieri, B. et al. "Cephalic Vein. Detail of its Anatomy in the Deltpectoral Triangle". In: *International Journal of Morphology* 27.4 (2009), S. 1037–1042.
- [167] Campbell, M. P., Johnson, B. E. "Test to Fracture of Cardiac Lead Coils in Unidirectional Bending Fatigue. SBC2010-19145". In: *Proceedings of the ASME 2010 Summer Bioengineering Conference*, June 16-19, Naples, Florida, USA (2010), S. 181–182.
- [168] Anderson, J. M., Hiltner, A., Wiggins, M. J. et al. "Recent advances in biomedical polyurethane biostability and biodegradation". In: *Polymer International* 46.3 (1998), S. 163–171.
- [169] Keiler, J., Schulze, M., Sombetzki, M. et al. "Neointimal fibrotic lead encapsulation - Clinical challenges and demands for implantable cardiac electronic devices". In: *Journal of cardiology* 70.1 (2017), S. 7–17.
- [170] Keiler, J., Schulze, M., Dreger, R. et al. "Quantitative and Qualitative Assessment of Adhesive Thrombo-Fibrotic Lead Encapsulations (TFLE) of Pacemaker and ICD Leads in Arrhythmia Patients-A Post Mortem Study". In: *Frontiers in cardiovascular medicine* 7 (2020), S. 1–14.
- [171] Krahn, A. D., Morissette, J., Lahm, R. et al. "Radiographic predictors of lead conductor fracture". In: *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 7.6 (2014), S. 1070–1077.
- [172] Szili-Torok, T., Rump, J., Luther, T. et al. "Three-Dimensional Analysis of the In Vivo Motion of Implantable Cardioverter Defibrillator Leads". In: *Cardiovascular engineering and technology* 13.1 (2021), S. 129–138. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.
- [173] Liu, L., Wang, J., Yang, W. et al. "In vivo stress analysis of a pacing lead from an angiographic sequence". In: *Journal of biomechanical engineering* 133.4 (2011), S. 1–12.
- [174] Hoffmann, K. R., Williams, B. B., Esthappan, J. et al. "Determination of 3D positions of pacemaker leads from biplane angiographic sequences". In: *Medical physics* 24.12 (1997), S. 1854–1862.

- [175] Baxter, W., Morissette, J., Roberts, D. et al. "Acutely Implanted Cardiac Lead Shape Measurement: Physician Preference Only?". In: 2003 Summer Bioengineering Conference, June 25-29, Sonesta Beach Resort in Key Biscayne, Florida (2003), S. 1–2.
- [176] Harrigan, T., Kirkeeide, R., Jalal, S. et al. "Assessment of pacing lead curvature and strain with three dimensional reconstruction of biplane cineangiographic images in vivo". In: *Journal of the American College of Cardiology* 27 (1996), 345A.
- [177] Baxter, W., Skadsberg, N., Johnson, W. B. et al. "New unanticipated insights on peak lead bending during pectoralis flexure. Supplement PO4-145". In: *Heart rhythm* 7.5 (2010), S. 309.
- [178] Baxter, W. W., McCulloch, A. D. "In vivo finite element model-based image analysis of pacemaker lead mechanics". In: *Medical Image Analysis* 5.4 (2001), S. 255–270.
- [179] Zhou, L., Bar-Cohen, Y., Peck, R. A. et al. "Analytical Modeling for Computing Lead Stress in a Novel Epicardial Micropacemaker". In: *Cardiovascular engineering and technology* 8.1 (2017), S. 96–105.
- [180] Hsiung, H., Zhang, J. Y., Chan, R. et al. "Three-dimensional quantitative motion analysis of cardiac leads implanted in patients.". In: American Society of Mechanical Engineers, Bioengineering Division (Publication) BED 50 (2001), S. 509–510.
- [181] Haddad, T., Himes, A., Campbell, M. "Fracture prediction of cardiac lead medical devices using Bayesian networks". In: *Reliability Engineering & System Safety* 123 (2014), S. 145–157.
- [182] Lau, E. W. "Differential lead component pulling as a possible mechanism of inside-out abrasion and conductor cable externalization". In: *Pacing and clinical electrophysiology* 36.9 (2013), S. 1072–1089.
- [183] Wilkoff, B. L. "Lead failures: dealing with even less perfect". In: *Heart rhythm* 4.7 (2007), S. 897–899.
- [184] Jacobs, D. M., Fink, A. S., Miller, R. P. et al. "Anatomical and Morphological Evaluation of Pacemaker Lead Compression". In: *Pacing and clinical electrophysiology* 16.3 Pt 1 (1993), S. 434–444.
- [185] Walt W. Baxter, D. A. Sigler (Hrsg.). "Medical device deformation in vivo: an implanted force transducer, 2006.
- [186] International Organization for Standardization, Hrsg. "ISO 14708-2. Implants for surgery - Active implantable medical devices - Part 2: Cardiac pacemakers". 2019.
- [187] Kleemann, T., Becker, T., Doenges, K. et al. "Annual rate of transvenous defibrillation lead defects in implantable cardioverter-defibrillators over a period of 10 years". In: *Circulation* 115.19 (2007), S. 2474–2480.
- [188] Borleffs, C. J. W., van Erven, L., van Bommel, R. J. et al. "Risk of failure of transvenous implantable cardioverter-defibrillator leads". In: *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 2.4 (2009), S. 411–416.
- [189] Swerdlow, C. D., Ellenbogen, K. A. "Implantable cardioverter-defibrillator leads: design, diagnostics, and management". In: *Circulation* 128.18 (2013), S. 2062–2071.
- [190] Padsalgikar, A. D., Gallagher, G., Cosgriff-Hernandez, E. et al. "Polyurethanes in cardiac device leads. Effect of morphology on performance". In: *PU Magazine* 12.2 (2015), S. 150–155.
- [191] Antonelli, D., Rosenfeld, T., Freedberg, N. A. et al. "Insulation lead failure: is it a matter of insulation coating, venous approach, or both?". In: *Pacing and clinical electrophysiology* 21.2 (1998), S. 418–421.

- [192] Phillips, R., Frey, M., Martin, R. O. "Long-Term Performance of Polyurethane Pacing Leads: Mechanisms of Design-Related Failures. Performance au Long Cours des Électrodes en Polyuréthane". In: Pacing and clinical electrophysiology 9.6 (1986), S. 1166–1172.
- [193] Helguera, M. E., Maloney, J. D., Pinski, S. L. et al. "Long-term performance of endocardial pacing leads". In: Pacing and clinical electrophysiology 17.1 (1994), S. 56–64.
- [194] Kołodzińska, A., Kutarski, A. "Lead insulation failure, a serious complication: risk factors and management". In: Kardiologia Polska 73.8 (2015), S. 585–591.
- [195] Boczar, K., Małecka, B., Ząbek, A. et al. "Late complication of heart stimulation - lead abrasion in pacemaker pocket". In: Kardiologia polska 72.6 (2014), S. 555.
- [196] Szycher, M. "Biostability of polyurethane elastomers: a critical review". In: Journal of biomaterials applications 3.2 (1988), S. 297–402.
- [197] Hanson, J. S. "Sixteen failures in a single model of bipolar polyurethane-insulated ventricular pacing lead: a 44-month experience". In: Pacing and Clinical Electrophysiology 7.3 Pt 1 (1984), S. 389–394.
- [198] Raymond, R. D., Nanian, K. B. "Insulation failure with bipolar polyurethane pacing leads". In: Pacing and clinical electrophysiology 7.3 Pt 1 (1984), S. 378–380.
- [199] Kolodzinska, K., Kutarski, A., Grabowski, M. et al. "Abrasions of the outer silicone insulation of endocardial leads in their intracardiac part: a new mechanism of lead-dependent endocarditis". In: Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 14.6 (2012), S. 903–910.
- [200] Swerdlow, C. D., Kass, R. M., Khoynezhad, A. et al. "Inside-out insulation failure of a defibrillator lead with abrasion-resistant coating". In: Heart rhythm 10.7 (2013), S. 1063–1066.
- [201] Kutarski, A., Małecka, B., Kołodzinska, A. et al. "Mutual abrasion of endocardial leads: analysis of explanted leads". In: Pacing and clinical electrophysiology : PACE 36.12 (2013), S. 1503–1511.
- [202] Hauser, R. G., Abdelhadi, R. H., McGriff, D. M. et al. "Failure of a novel silicone-polyurethane copolymer (Optim™) to prevent implantable cardioverter-defibrillator lead insulation abrasions". In: Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 15.2 (2013), S. 278–283.
- [203] Himes, A., Wilson, C. "Wear of cardiac lead outer insulation due to internal cable motion". In: Tribology International 62 (2013), S. 177–185.
- [204] Chen, Q., Liang, S., Thouas, G. A. "Elastomeric biomaterials for tissue engineering". In: Progress in Polymer Science 38.3-4 (2013), S. 584–671.
- [205] Pinchuk, L. "A review of the biostability and carcinogenicity of polyurethanes in medicine and the new generation of 'biostable' polyurethanes". In: Journal of biomaterials science. Polymer edition 6.3 (1994), S. 225–267.
- [206] Christenson, E. M., Anderson, J. M., Hiltner, A. "Oxidative mechanisms of poly(carbonate urethane) and poly(ether urethane) biodegradation: in vivo and in vitro correlations". In: Journal of biomedical materials research. Part A 70.2 (2004), S. 245–255.
- [207] Pinchuk, L., Martin, J. B., Esquivel, M. C. et al. "The use of silicone/polyurethane graft polymers as a means of eliminating surface cracking of polyurethane prostheses". In: Journal of biomaterials applications 3.2 (1988), S. 260–296.

- [208] Hayes, D. L., Graham, K. J., Irwin, M. et al. "Multicenter experience with a bipolar tined polyurethane ventricular lead". In: Pacing and Clinical Electrophysiology 18.5 Pt 1 (1995), S. 999–1004.
- [209] Amtsblatt der europäischen Union. "Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates". 2017. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32017R0745&from=IT>. Abrufdatum 12.01.2023.
- [210] Bundesgesetzblatt Jahrgang 2020 Teil I Nr. 23. "Gesetz zur Anpassung des Medizinprodukterechts an die Verordnung (EU) 2017/745 und die Verordnung (EU) 2017/746 (Medizinprodukte-EU-Anpassungsgesetz – MPEUAnpG)". 28. April 2020. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/M/Anpassung_des_Medizinprodukterechts.pdf. Abrufdatum 25.02.2023.
- [211] International Organization for Standardization, Hrsg. "DIN EN ISO 13485:2016-08. Medizinprodukte - Qualitätsmanagementsysteme - Anforderungen für regulatorische Zwecke". 2016.
- [212] Schmidt, W., Brandt-Wunderlich, C., Stiehm, M. et al. "Standardization of in vitro testing for cardiovascular implants in the era of European Medical Device Regulation". In: Current Directions in Biomedical Engineering 6.3 (2020), S. 326–329.
- [213] William M.S. Russell and Rex L. Burch. "The Principles of Humane Experimental Technique". In: Medical Journal of Australia 1.13 (1960), S. 500.
- [214] Cooke, D. J., Himes, A., Swerdlow, C. D. "Improved engineering standards for transvenous cardiac leads: A progress report from the Association for the Advancement of Medical Instrumentation Cardiac Rhythm Management Device Committee Leads Working Group". In: Heart rhythm 16.6 (2019), S. 958–959.
- [215] Gong, X.-Y., Chwirut, D. J., Mitchell, M. R. et al. "Fatigue to Fracture: An Informative, Fast, and Reliable Approach for Assessing Medical Implant Durability". In: Journal of ASTM International 6.7 (2009), S. 1–10.
- [216] ASTM International, Hrsg. "F3211. Standard Guide for Fatigue-to-Fracture (FtF) Methodology for Cardiovascular Medical Devices". 2017.
- [217] International Organization for Standardization, Hrsg. "ISO 14708-1. Implants for surgery - Active implantable medical devices - Part 1: General requirements for safety, marking and for information to be provided by the manufacturer". 2014.
- [218] Deutsches Institut für Normung e.V., Hrsg. "DIN EN 45502-2-1. Aktive implantierbare medizinische Geräte - Teil 2-1: Besondere Festlegungen für aktive implantierbare medizinische Geräte zur Behandlung von Bradyarrhythmie (Herzschrittmacher)". 2003.
- [219] International Organization for Standardization, Hrsg. "EN ISO 10993-13:2010. Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 13: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten in Medizinprodukten aus Polymeren (ISO 10993-13:2010)". 2010.
- [220] U.S. Department of Health and Human Services, FDA, U.S. Department of Health and Human Services, Hrsg. "Guidance for the Submission of Research and Marketing Applications for Permanent Pacemaker Leads and for Pacemaker Lead Adaptor 510(k) Submissions". 2000.
- [221] Wilkoff, B. L., Donnellan, E., Himes, A. et al. "In vitro modeling accurately predicts cardiac lead fracture at 10 years". In: Heart rhythm 18.9 (2021), S. 1605–1612.
- [222] Lewandowski, J. J., Varadarajan, R., Smith, B. et al. "Tension and fatigue behavior of 316LVM 1x7 multi-strand cables used as implantable electrodes". In: Materials science & engineering. A, Structural materials : properties, microstructure and processing 486.1-2 (2008), S. 447–454.

- [223] Kohler, F., Michiels, R., Schuettler, M. et al. "Development of a bending test procedure for the characterization of flexible ECoG electrode arrays". In: *Current Directions in Biomedical Engineering* 1.1 (2015), S. 510–514.
- [224] Altman, P. A., Meagher, J. M., Walsh, D. W. et al. "Rotary bending fatigue of coils and wires used in cardiac lead design". In: *Journal of Biomedical Materials Research* 43.1 (1998), S. 21–37.
- [225] Röhr, U.; Schmitz, K.-P.; Schmidt, W.; Behrend, D. "Patent DE 10 2009 050 576 B4. Vorrichtung und Verfahren zum Prüfen der Dauerfestigkeit eines Gefäßimplantats". 2013.
- [226] Obermeyer, Z., Samra, J. K., Mullainathan, S. "Individual differences in normal body temperature: longitudinal big data analysis of patient records". In: *BMJ (Clinical research ed.)* 359 (2017), S. 1–7.
- [227] Klinke, R., Pape, H.-C., Kurtz, A. et al. "Physiologie". 5., komplett überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 2005. 930 S.
- [228] Tautorat, C., Kamke, F., Pfensig, S. et al. "Multi-channel impedance analyzer for automated testing of networks and biomaterials". In: *Current Directions in Biomedical Engineering* 6.3 (2020), S. 414–417.
- [229] Pfensig, S., Arbeiter, D., Stiehm, M. et al. "In vitro biostability of cardiac pacemaker lead insulations under static mechanical loading". In: *Current Directions in Biomedical Engineering* 8.2 (2022), S. 447–450.
- [230] Volk, R. (Hrsg.). "Rauheitsmessung. Theorie und Praxis". 3., überarbeitete Auflage. Berlin, Wien, Zürich: Beuth Verlag GmbH, 2018. 190 S.
- [231] Ward, B., Anderson, J., Ebert, M. et al. "In vivo biostability of polysiloxane polyether polyurethanes: resistance to metal ion oxidation". In: *Journal of biomedical materials research. Part A* 77.2 (2006), S. 380–389.
- [232] Christenson, E. M., Patel, S., Anderson, J. M. et al. "Enzymatic degradation of poly(ether urethane) and poly(carbonate urethane) by cholesterol esterase". In: *Biomaterials* 27.21 (2006), S. 3920–3926.
- [233] Ebert, M., Ward, B., Anderson, J. et al. "In vivo biostability of polyether polyurethanes with polyethylene oxide surface-modifying end groups; resistance to biologic oxidation and stress cracking". In: *Journal of biomedical materials research. Part A* 75.1 (2005), S. 175–184.
- [234] Martin, D. J., Poole Warren, L. A., Gunatillake, P. A. et al. "New methods for the assessment of in vitro and in vivo stress cracking in biomedical polyurethanes". In: *Biomaterials* 22.9 (2001), S. 973–978.
- [235] McCarthy, S. J., Meijs, G. F., Mitchell, N. et al. "In-vivo degradation of polyurethanes: transmission-FTIR microscopic characterization of polyurethanes sectioned by cryo-microtomy". In: *Biomaterials* 18.21 (1997), S. 1387–1409.
- [236] Schubert, M. A., Wiggins, M. J., Schaefer, M. P. et al. "Oxidative biodegradation mechanisms of biaxially strained poly(etherurethane urea) elastomers". In: *Journal of biomedical materials research* 29.3 (1995), S. 337–347.
- [237] Tan, J. "Biostability of a New Cardiovascular Material". St. Jude Medical, Cardiac Rhythm Management Division, Sylmar, CA, USA. 1S.
- [238] Wiggins, M. J., MacEwan, M., Anderson, J. M. et al. "Effect of soft-segment chemistry on polyurethane biostability during in vitro fatigue loading". In: *Journal of biomedical materials research. Part A* 68.4 (2004), S. 668–683.
- [239] Dillon JG. "Infrared spectroscopic atlas of polyurethanes". Lancaster: PA: Technomic Publishing. 1989. 195 S.

- [240] Zhang, Z., King, M. W., GUIDOIN, R. et al. "Morphological, physical and chemical evaluation of the Vascugraft® arterial prosthesis: comparison of a novel polyurethane device with other microporous structures". In: *Biomaterials* 15.7 (1994), S. 483–501.
- [241] Tang, Y. W., Labow, R. S., Santerre, J. P. "Enzyme-induced biodegradation of polycarbonate polyurethanes: Dependence on hard-segment concentration". In: *Journal of Biomedical Materials Research* 56.4 (2001), S. 516–528.
- [242] Zhao, Q. H., McNally, A. K., Rubin, K. R. et al. "Human plasma alpha 2-macroglobulin promotes in vitro oxidative stress cracking of Pellethane 2363-80A: in vivo and in vitro correlations". In: *Journal of Biomedical Materials Research* 27.3 (1993), S. 379–388.

Anhang

A.1 Typisierung von Schrittmachersystemen (revidierter NASPE/BPEG-Code)

Die NASPE/BPEG-Schrittmacherkodierung dient der Typisierung von Herzschrittmachern und wurde 1988 mit internationalem Geltungsbereich eingeführt. Mithilfe der Kodierung wird eine Einordnung des Schrittmachersystems hinsichtlich Stimulations- und Wahrnehmungsort, der Betriebsart, der Option zur Frequenzadaption (Programmierbarkeit, Fähigkeit zur Telemetrie) und der Art sowie dem Ort der Mehrstellenstimulation möglich. [49]

Stimulationsort	Wahrnehmungsort	Betriebsart	Frequenzadaption	Multifokale Stimulation
0 = keiner	0 = keiner	0 = keine	0 = keine	0 = keiner
A = Atrium	A = Atrium	I = inhibiert	R = Rate Modulation	A = Atrium
V = Ventrikel	V = Ventrikel	T = getriggert		V = Ventrikel
D = Dual (A + V)	D = Dual (A + V)	D = Dual T + I		D = Dual (A + V)
S = single (A oder V)	S = single (A oder V)			

A.2 Übersicht ausgewählter Patente zur Verankerung von iLP-Systemen

Auf dem Gebiet der iLP-Systeme besteht international eine dynamische Schutzrechtssituation. Eine Patentrecherche zum Sektor der iLP-Verankerungssysteme führt zu 20 relevanten Patentedokumenten mit frühester Priorität im Zeitraum 2007 bis 2020. Dabei entfallen 13 der 20 Patente auf den Zeitraum der letzten 5 Jahre. Eine Auswahl relevanter Patente zur Verankerung von iLP-Systemen ist im Folgenden zusammengetragen (Datenbank: espacenet.com, Stand: 11.03.2022). Das Unternehmen Cardiac Pacemakers Inc. ist dabei der Boston Scientific Corporation zuzuordnen.

Titel	Anmelder	Veröffentlichungsnummer	Früheste Priorität	Früheste Veröffentlichung
Biostimulator mit Fixierungselement	Pacesetter Inc.	US 2022047877 (A1)	06.11.2017	17.02.2022
Medizinische Vorrichtung und Befestigungsmechanismus für ein medizinisches Gerät einer medizinischen Vorrichtung	Microport Soaring CRM Shanghai Co. Ltd.	EP 3950051 (A1)	02.04.2019	09.02.2022
Herzschrittmachersystem und Vorrichtung zur Fixierung eines Herzschrittmachers	Microport Soaring CRM Shanghai Co. Ltd.	US 2021402193 (A1)	27.09.2018	30.12.2021
Biostimulator mit koaxialen Fixierungselementen	Pacesetter Inc.	EP 3925664 (A1)	15.03.2019	22.12.2021
Biostimulator-Kopfstück mit keramischer Spiralhalterung	Pacesetter Inc.	US 2021228888 (A1)	27.01.2020	29.07.2021
Fixierungskomponente für eine implantierbare medizinische Vorrichtung mit mehreren Elektroden	Medtronic Inc., US	WO 2021030392 (A1)	13.08.2019	18.02.2021
Fixierungskomponenten für implantierbare medizinische Devices	Medtronic Inc., US	US 20200306522 (A1)	20.03.2020	01.10.2020
Biostimulator mit verriegelbarem Fixierungselement	Pacesetter Inc.	US2020254269 (A1)	11.02.2019	13.08.2020
Sondenloses implantierbares medizinisches Device mit Fixierantenne	Pacesetter Inc.	US 20200101300 (A1)	04.12.2019	02.04.2020
Fixierungsmechanismen für einen sondenlosen Herzbiostimulator	Pacesetter Inc.	US 2020054883 (A1)	20.08.2018	20.02.2020
Intrakardiale Herzschrittmachervorrichtung für VDD- oder VDDR-Schrittmacher	Biotronik SE & Co. KG	EP 3520856 (B1)	06.02.2018	07.08.2019

Fortsetzung der Übersicht von Seite XXI.

Titel	Anmelder	Veröffentlichungsnummer	Früheste Priorität	Früheste Veröffentlichung
Implantierbares medizinisches Gerät mit einziehbarer Fixierungshülse	Medtronic Inc., US	WO 2019055850 (A1)	15.09.2017	21.03.2019
Implantierbare medizinische Vorrichtung mit einer beweglichen Elektrode, die in eine ausgefahrene Position vorgespannt ist	Cardiac Pacemakers Inc., US	US 10905872 (B2)	03.04.2017	04.10.2018
Fixierungsmethoden für sondenlose Herzschrittmacher	Cardiac Pacemakers Inc., US	US 10485981 (B2)	27.12.2016	28.06.2018
Sondenloser Herzschrittmacher mit sekundärer Fixiermöglichkeit	Nanostim Inc.	US 9272155 (B2)	02.02.2009	22.10.2015
Sondenloser Schrittmacher	Biotronik SE & Co. KG	US 9358387 (B2)	09.04.2013	09.10.2014
Sondenloser Schrittmacher mit radialem Fixierungsmechanismus	Nanostim Inc.	CN 103328040 (B)	20.12.2010	25.09.2013
Sondenloser Herzschrittmacher mit Anti-Schraubfunktion	Nanostim Inc.	CN 103249454 (A)	13.10.2007	14.08.2013

A.3 Übersicht zu ausgewählten Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden

Die führenden Akteure auf dem Markt für kardiale Rhythmusimplantate sowie der Sonden umfassen die amerikanischen Unternehmen Abbott, Medtronic und Boston Scientific sowie das deutsche Unternehmen Biotronik. Darüber hinaus bieten weitere Hersteller wie z.B. LivaNova, Medico oder die Osypka AG in wesentlich geringerem Umfang Sondentechnologien für kardiale Rhythmusimplantate an. Die Hersteller Abbott Laboratories, Medtronic plc, Boston Scientific Corporation und Biotronik SE & Co. KG bieten dabei eine Auswahl verschiedener Modelle von Sonden für die Bradykardie-, Tachykardie- und kardiale Resynchronisationstherapie an. Eine Auswahl zu aktuellen Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden der genannten Hersteller und relevanten Eigenschaften ausgewählter Sondenmodelle ist im Folgenden aufgeführt.

Sonde	Modell	Konnektor	Außenisolation	Innenisolation/ Leadbody	DA Leadbody	Anwendungsbereich
Abbott						
Tendril™	STS 2088TC	IS-1	-	Optim™ mit Fast-Pass™ Beschichtung	1,9 mm	Bradykardie
Durata™	7120 7121 7122	DF-1	Optim™	Silikon	2,34 mm	Defibrillation ICD
Quartet	1456Q 1457Q 1458Q 1458QL	IS-4	-	Optim™ mit Fast-Pass™ Beschichtung	5,1 F	LV CRT
Medtronic						
SelectSecure™ MRI SureScan™	3830	IS-1 BI	Polyurethan	Silikon ETFE	4,1 F	Bradykardie
CapSureFix Novus MRI™ SureScan™	5076 4076	IS-1 BI IS-1 BI	Silikon MED-4719 Polyurethan 55D	Silikon MED-4719 Silikon mit Siloxane™	6 Fr (2,0 mm) 5,7 Fr (1,9 mm)	Bradykardie Bradykardie
CapSure Sense MRI™ SureScan™	4074 4574	IS-1 BI IS-1 BI	Polyurethan 55D Polyurethan 55D	Silikon Silikon	5,3 Fr (1,8 mm) 5,3 Fr (1,8 mm)	Bradykardie (Ventrikel) Bradykardie (Atrium)
Sprint Quattro	6935 6935M 6947 6947M 6946M	DF-1 DF-4 DF-1 DF-4 DF-4	-	Silikon mit Isoglide™ Polyurethane	8,6 Fr (2,8 mm)	Defibrillation ICD

Fortsetzung der Übersicht von Seite XXIII.

Sonde	Modell	Konnektor	Außenisolation	Innenisolation/ Leadbody	D _A Leadbody	Anwendungsbereich
Boston Scientific						
INGE-VITY™ MRI	7731	IS-1 BI	Polyurethan (55D)	Silikon PTFE ETFE	6 Fr (2,0 mm)	Bradykardie (Atrium, Ventrikel)
	7732					
	7735					
	7736					
INGEVI-TY™+	7840	IS-1 BI	Polyurethan (55D)	Silikon PTFE ETFE	6 Fr (2,0 mm)	Bradykardie (Atrium, Ventrikel)
	7841					
	7842					
ACUITY™ X4	4671	IS-4	Polyurethan und Silikon	Polyurethan Silikon ETFE	5.2F (1,7mm)	LV CRT
	4672					
	4674					
	4675					
	4677					
	4678					
RELIANCE 4-FRONT™	Single-Coil Dual-Coil	DF-4	Polyurethan und Silikon	Silikon PTFE ETFE	7.3F (2,4 mm)	Defibrillation ICD
Biotronik						
Solia	S, T, JT		Polyurethan	Silikon	5,6 F	Bradykardie
Plexa	-	DF-1	-	Silikon mit SILGLIDE	7,8 F	Defibrillation ICD
		DF-4				
Siello	S	IS-1	Polyurethan	Silikon	5,6 F (1,8 mm)	Bradykardie
Sentus	OTW	IS-1	-	Silikon mit Polyurethanbeschichtung	4,8 F	LV CRT
	BP	IS-4				
	OTW					
	QP					

A.4 Geometriendaten zu relevanten Gefäßen entlang der Sondenbahnen

Die bis zu drei Sonden konventioneller transvenöser Herzrhythmusimplantate durchlaufen, ausgehend von der Gewebetasche unterhalb des Schlüsselbeins und dem Venenzugang im Bereich der *vena subclavia* oder auch *vena cephalica*, entlang des implantationspfades Teile des herznahen Gefäßsystems bis zum jeweiligen Zielimplantationsort innerhalb des Herzens. Dabei weisen die Gefäße des Venensystems variierende Geometrieparameter auf, welche im Rahmen der Prüfstandentwicklung Berücksichtigung bei der Auswahl eines silikonbasierten Gefäßersatzsystems finden und im Folgenden zusammengetragen sind [166].

Gefäß	Durchmesser [mm]			Länge [mm]	
	Mittelwert	SD	Minimum		Maximum
Vena subclavia dextra	10,7 ± 1,6		7	15	60
Vena brachiocephalica dextra	13,8 ± 2,1		10	18	-
Vena jugularis interna dextra	10,3 ± 2,3		6	17	-
Vena cava superior	18,7 ± 2,8		15	26	70
Vena cephalica sinistra	3,7 ± 1,3		1	7,5	380
Vena subclavia sinistra	10,6 ± 1,6		8	15	60
Vena brachiocephalica sinistra	13,7 ± 2,1		8	17	25
Vena jugularis interna sinistra	9,2 ± 2,4		5	15	-

A.5 Patientendaten und Sondeninformationen zu Untersuchungen an humanen Spenderherzen

Ergänzend zur Auswertung wissenschaftlicher Recherchen zur Identifikation physiologischer biomechanischer Beanspruchungen entlang der Sondenbahn können anatomische Analysen von humanen Spenderherzen mit entsprechenden Implantaten wertvolle Erkenntnisse zur *in vivo* Belastungssituation von Sonden liefern. Die in Kapitel 4.3.3 durchgeführten anatomischen Untersuchungen erfolgen an 33 humanen Spenderherzen, welche durch das Institut für Anatomie der Universitätsmedizin Rostock zur Verfügung gestellt werden. Die untersuchten Spenderherzen entstammen Patienten, die zu Lebzeiten Träger eines Herzrhythmusimplantates waren und denen in diesem Zusammenhang bis zu drei Herzschrittmacher- bzw. Defibrillatorsonden implantiert wurden. Ausgewählte Informationen zu den untersuchten Spenderherzen und implantierten Sonden sind im Folgenden zusammengetragen.

Spenderherz Nr.	Spender	Sonde	Hersteller/ Modell	Außenisolation	Sonden-Implantation	Tod des Patienten
1	Weiblich 71 Jahre	RA	Medtronic/ CapSureFix Novus 5076	Silikon MED-4719	05/2014	01/2016
		RV	Medtronic/ CapSure Sense 4074	Polyurethan 55D	05/2014	01/2016
2	Weiblich 87 Jahre	RA	Medtronic/ CapSureFix 4068	Polyurethan 80A	12/1998	06/2015
		RV	Medtronic/ CapSure Z Novus 4033	Polyurethan 55D	12/1998	06/2015
5	Männlich 79 Jahre	RV	Medtronic/ CapSure Sense 4074	Polyurethan 55D	11/2006	03/2017
7	Männlich 82 Jahre	RA-PM	Medtronic/ CapSureFix Novus 4076	Polyurethan 55D	10/2010	08/2017
		RV-ICD	Medtronic/ Sprint Quattro Secure 6947	Polyurethan-Si- likon 55D/80A	10/2010	08/2017
8	Männlich 81 Jahre	LV-CRT	Biotronik/ Corox OTW-L 85-BP	Polyurethan 55D	10/2010	05/2017
		RV-ICD	Biotronik/ Linex Smart SD 65/18	Silikon Silglide	06/2010	05/2017
9	Männlich 75 Jahre	RA-PM	Vitatron/ Crystalline ICF 09B	Silikon MED-4719	04/2010	02/2017
		RV-PM	Vitatron/ Crystalline ICF 09B	Silikon MED-4719	04/2010	02/2017
11	Weiblich 90 Jahre	RA-PM	Medtronic/ CapSure Z Novus 5554	Silikon	k.a.	03/2015
		RV-PM	Medtronic/ CapSure Z 4033	Polyurethan 55D	k.a.	03/2015

Fortsetzung der Übersicht von Seite XXVI.

Spenderherz Nr.	Spender	Sonde	Hersteller/ Modell	Außenisolation	Sonden-Implantation	Tod des Patienten
13	Weiblich 88 Jahre	RA-PM	Biotronik/ Synox SX53 JBP	Silikon	12/2006	08/2013
		RV-PM	Biotronik/ Selox ST 60	Silikon	12/2006	08/2013
14	Weiblich 90 Jahre	RA-PM	Biotronik/ Selox SR 53	Silikon	04/2007	11/2016
		RV-PM	Biotronik/ Selox ST 60	Silikon	04/2007	11/2016
16	Männlich 90 Jahre	RV-PM	Biotronik/ Siello T 60	Polyurethan 55D	04/2010	06/2016
17	Männlich 87 Jahre	RA-PM	Sorin Group/ BEFLEX RF45D	Silikon	k.a.	05/2018
		RV-PM	Sorin Group/ XFINE TX26D	Polyurethan	k.a.	05/2018
18	Weiblich 89 Jahre	RA-PM	Biotronik/ Setrox S 53	Silikon Introtek	07/2010	04/2017
		RV-PM	Biotronik/ Siello S 60	Polyurethan 55D	07/2010	04/2017
19	Weiblich 92 Jahre	RA-PM	Vitatron/ Crystalline ICF 09B	Silikon MED-4719	05/2008	07/2013
		RV-PM	Vitatron/ Crystalline ICL 08	Silikon MED-4719	05/2008	07/2013
20	Männlich 92 Jahre	RA-PM	Biotronik/ Y 53-S BP / 60-BP	Silikon	k.a.	03/2014
		RV-PM	Biotronik/ Polyrox PX 60 UP	Silikon	05/2001	03/2014
22	Männlich 87 Jahre	RV-PM	Medtronic/ CapSure Z Novus 5054	Silikon	09/2007	11/2017
23	Weiblich 89 Jahre	RA-PM	Biotronik/ Arox 53-JBP	Silikon	10/2007	03/2013
26	Männlich 66 Jahre	RV-ICD	Biotronik/ Linux SD 65/18	Silikon Introtek	06/2007	01/2017
28	Männlich 83 Jahre	RA-PM	Medtronic/ CapSureFix Novus 5076	Silikon MED-4719	04/2016	05/2016
		RV-PM	Medtronic/ CapSureFix Novus 4076	Polyurethan 55D	04/2016	05/2016
30	Männlich 90 Jahre	RV-ICD	Medtronic/ Sprint Quattro 6944	Polyurethan	05/2004	06/2016
31	Männlich 84 Jahre	RA-PM	St. Jude Medical/ Optisense 1999	Silikon/PU Optim™	10/2011	12/2016
		RV-ICD	Boston Scientific/ Endotak Reliance S 0138	Silikon	11/2005	12/2016
32	Weiblich 88 Jahre	RA-PM	Biotronik/ Selox SR 53	Silikon	06/2008	05/2013
		RV-PM	Biotronik/ Selox ST 60	Silikon	06/2008	05/2013

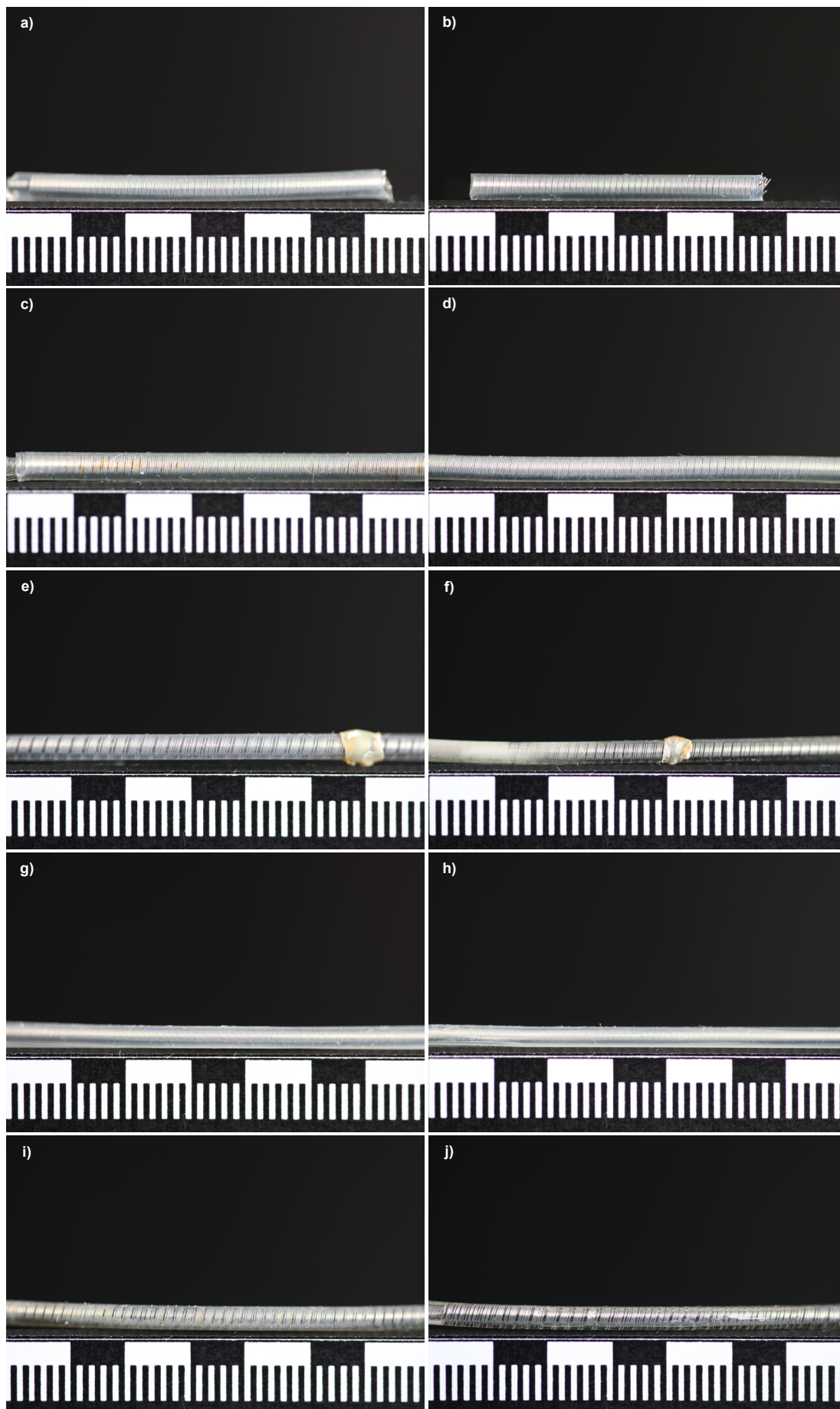
A.6 Längenvermessung und Fotodokumentation entnommener Sondensegmente aus humanen Spenderherzen

Vor dem Hintergrund der Schadbildanalyse der Außenisolationen von Sonden mit klinischer Relevanz wurden im Rahmen der in Kapitel 4.3.3 durchgeführten anatomischen Untersuchungen an humanen Spenderherzen von Biegebelastung betroffene Segmente ausgewählter Vorhof- und Ventrikel Elektroden ($n = 10$) entnommen. Zunächst erfolgte die Vermessung der entnommenen Segmentlängen. Die Ergebnisse sind für die entnommenen Segmente von Vorhof- und Ventrikel Elektroden im Folgenden tabellarisch zusammengetragen.

Spenderherz-Nr.	Segmentlänge der Vorhofelektrode [mm]	Segmentlänge der Ventrikel Elektrode [mm]
9	32	25
14	37	44
18	65	73
20	41	75
22	-	58
28	38	-

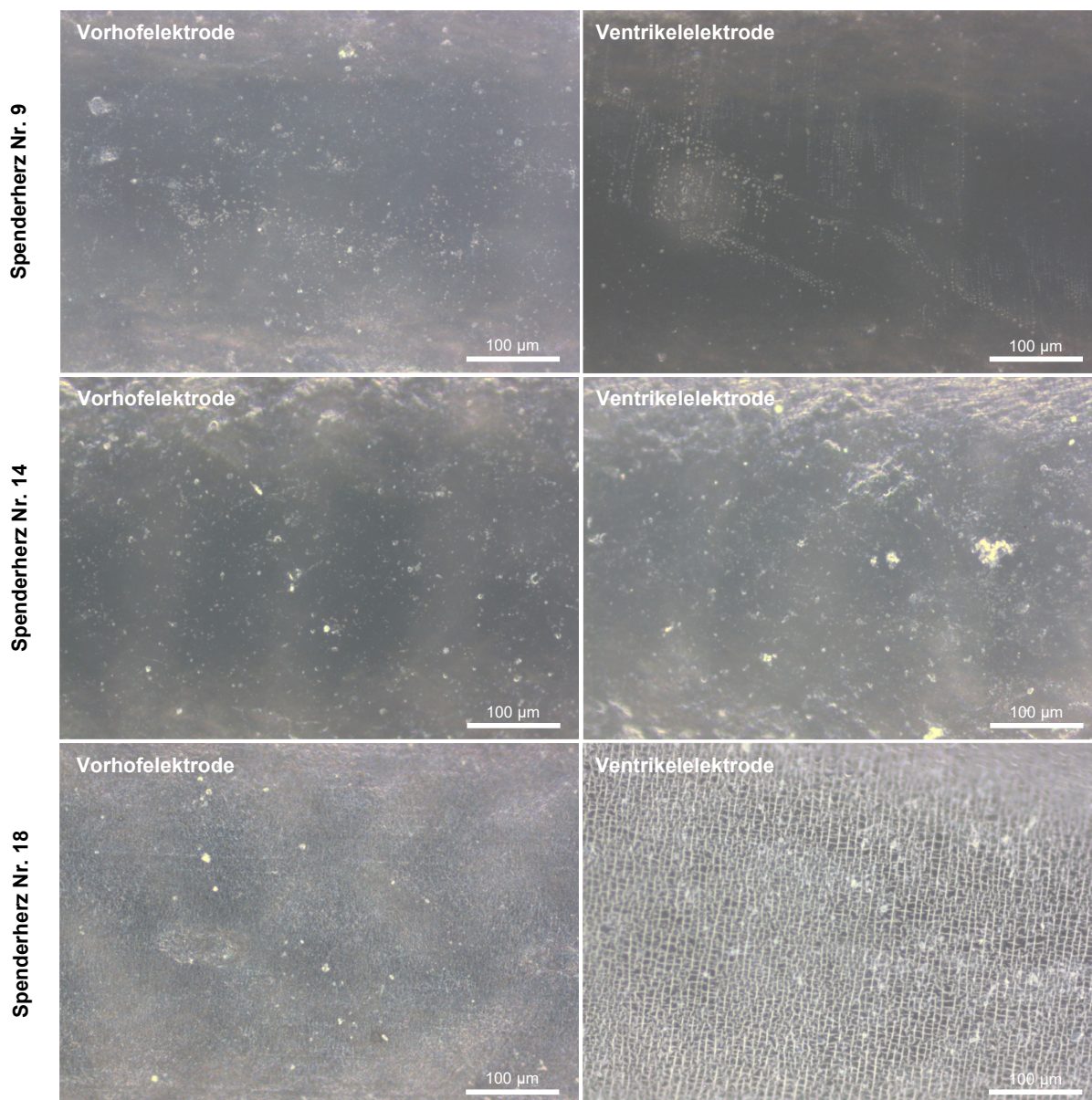
Des Weiteren erfolgt die Fotodokumentation der Sondensegmente in Vorbereitung auf die lichtmikroskopische Untersuchung der Außenisolationen hinsichtlich *in vivo* auftretender Schadbilder. Die Aufnahmen sind in der folgenden Reihenfolge dargestellt:

- a) Spenderherz-Nr. 9, Vorhofelektrode
- b) Spenderherz-Nr. 9, Ventrikel Elektrode
- c) Spenderherz-Nr. 14, Vorhofelektrode
- d) Spenderherz-Nr. 14, Ventrikel Elektrode
- e) Spenderherz-Nr. 18, Vorhofelektrode
- f) Spenderherz-Nr. 18, Ventrikel Elektrode
- g) Spenderherz-Nr. 20, Vorhofelektrode
- h) Spenderherz-Nr. 20, Ventrikel Elektrode
- i) Spenderherz-Nr. 22, Ventrikel Elektrode
- j) Spenderherz-Nr. 28, Vorhofelektrode



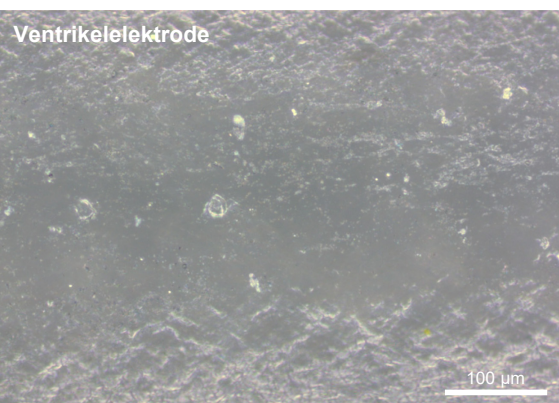
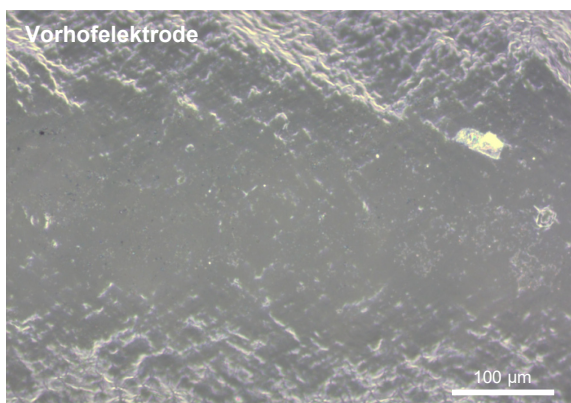
A.7 Lichtmikroskopische Analyse der Isolationsoberfläche entnommener Sonden-segmente aus humanen Spenderherzen

Zur Darstellung *in vivo* auftretender Schadbilder der Außenisolation von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden wurden im Rahmen der in Kapitel 4.3.3 durchgeführten anatomischen Untersuchungen an humanen Spenderherzen von Biegebelastung betroffene Segmente ausgewählter Vorhof- und Ventrikel Elektroden ($n = 10$) entnommen und die Oberflächen der Außenisolationen lichtmikroskopisch analysiert. Die Ergebnisse sind im Folgenden dargestellt.

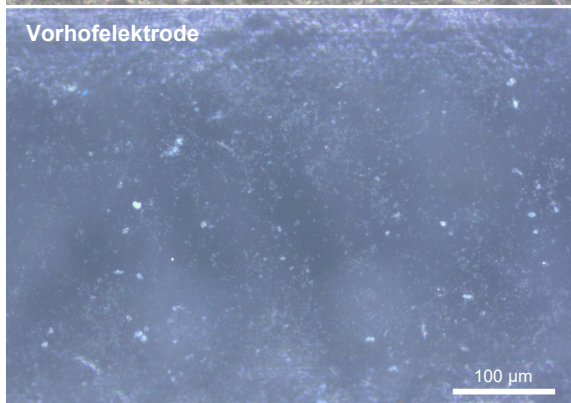


Fortsetzung von Seite XXX.

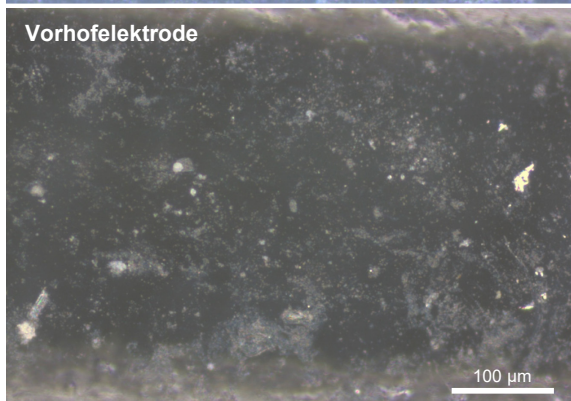
Spenderherz Nr. 20



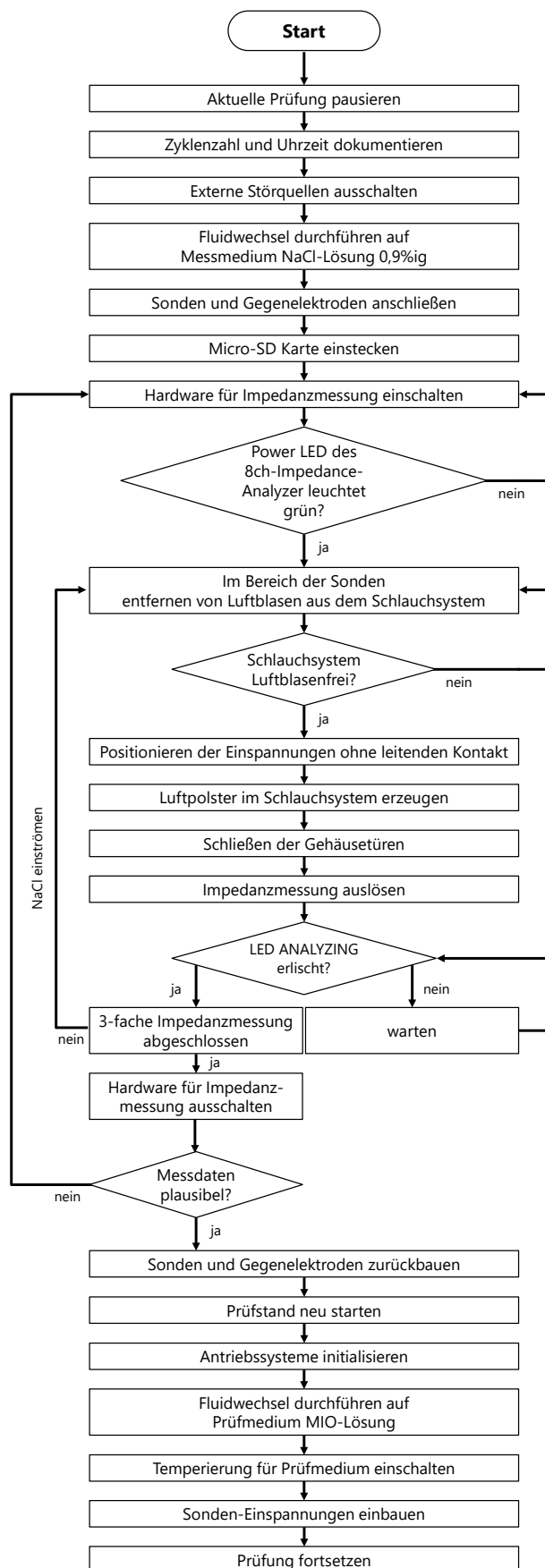
Spenderherz Nr. 22



Spenderherz Nr. 28

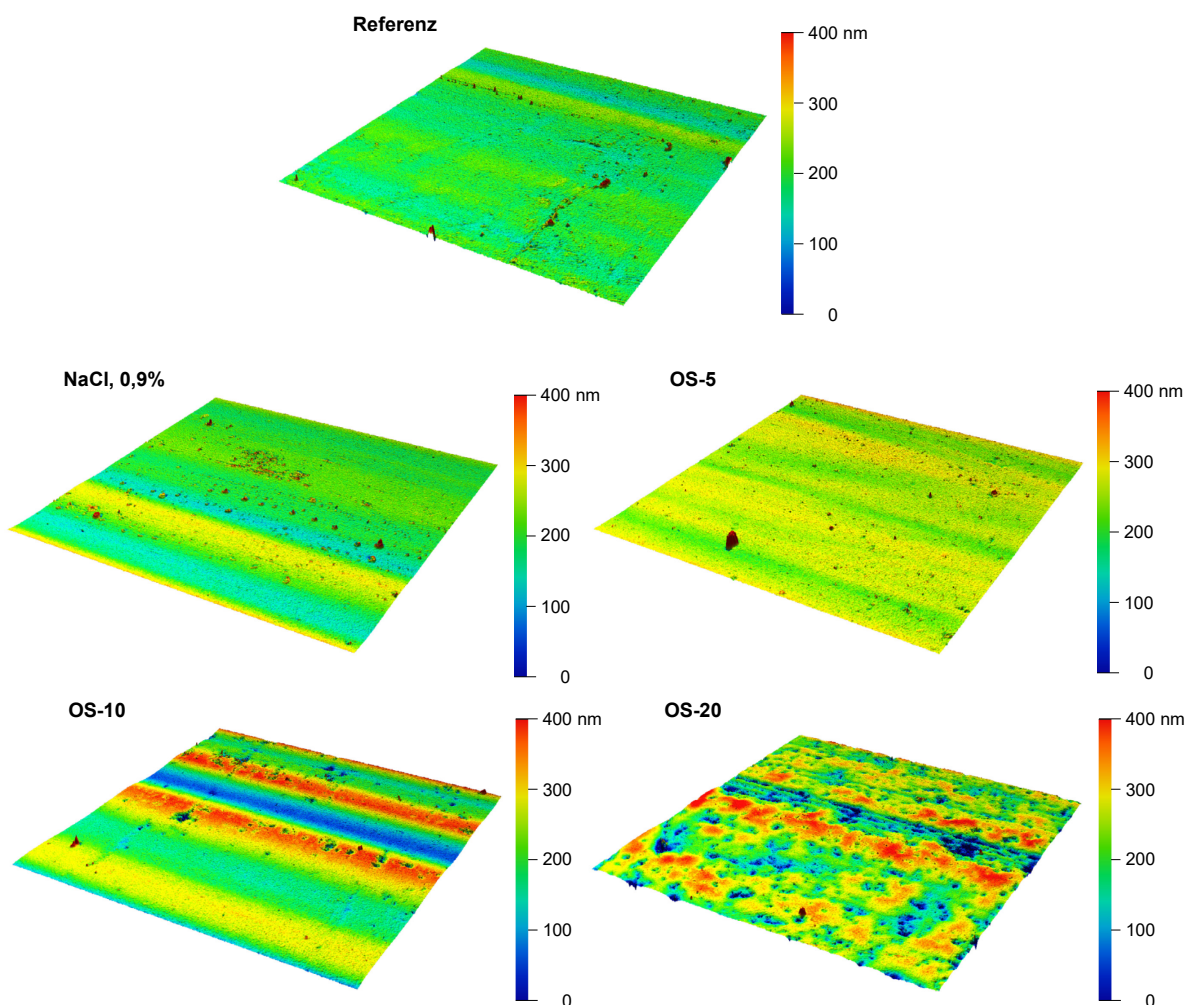


A.8 Workflow zur Durchführung von Impedanzmessungen im entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand



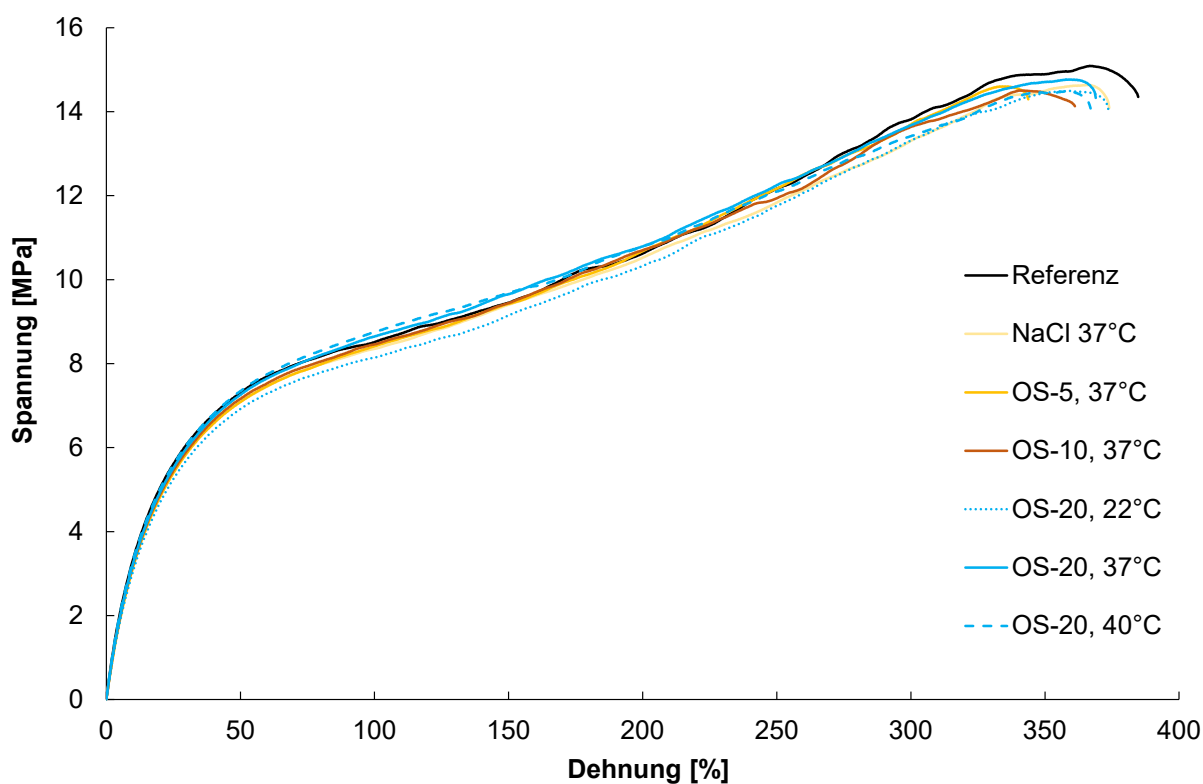
A.9 Exemplarische Höhenprofile von Pellethane® 80AE Prüfkörpern nach Lagerung in verschiedenen Prüfmedien

Im Rahmen der Implementierung eines *in vitro* Oxidationsmodells zur Abbildung biochemisch bedingter Änderungen in der Biostabilität von Sondenisolationmaterialien innerhalb des Kapitels 6.4 erfolgt die Quantifizierung von Veränderungen in der Oberflächenmorphologie untersuchter Pellethane® 80AE Prüfkörper nach Lagerung in verschiedenen Prüfmedien durch Ableitung der Oberflächenrauheiten anhand von CLSM-Aufnahmen entsprechend den Ausführungen in Kapitel 6.3.4. Als Testmodell für oxidative Mechanismen kommt eine oxidierend wirkende Prüflösung (OS) von Wasserstoffperoxid (Konzentration 5% - 20%) und Kobalt(II)-chlorid zur Anwendung. Im Folgenden sind die Ergebnisse zur veränderten Oberflächen-Mikrostruktur anhand exemplarischer Höhenprofile der Isolationsoberflächen nach Lagerung in physiologischer Kochsalzlösung (NaCl, 0,9%ig) sowie den oxidierend wirkenden Prüflösungen OS-5, OS-10 und OS-20 gegenüber einer referenzierten Isolationsoberfläche dargestellt.



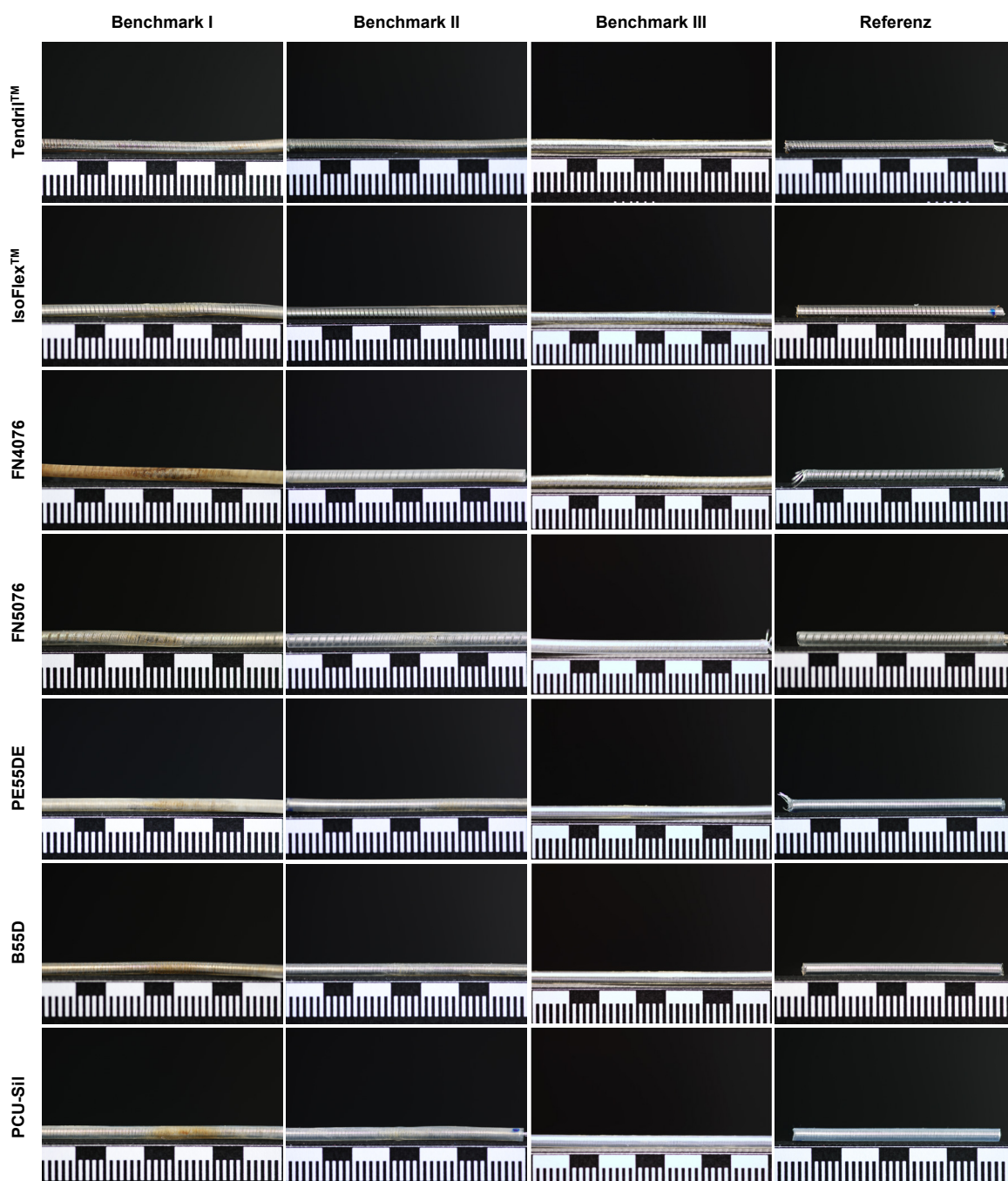
A.10 Mechanische Eigenschaften von Pellethane® 80AE Prüfkörpern im Rahmen der Untersuchungen zur Implementierung eines *in vitro* Oxidationsmodells

Im Rahmen der Implementierung eines *in vitro* Oxidationsmodells zur Abbildung biochemisch bedingter Änderungen in der Biostabilität von Sondenisolationmaterialien innerhalb des Kapitels 6.4 erfolgt die Auswertung von Veränderungen in den mechanischen Eigenschaften untersuchter Pellethane® 80AE Prüfkörper. Im Folgenden sind die Spannungs-Dehnungs-Verläufe gemittelter Kurven der Pellethane® 80AE Prüfkörper nach biochemischer Degradation in verschiedenen Prüfmedien und bei verschiedenen Medientemperaturen gegenüber der Referenz dargestellt. Dabei zeigen sich keine relevanten Veränderungen in den mechanischen Eigenschaften.

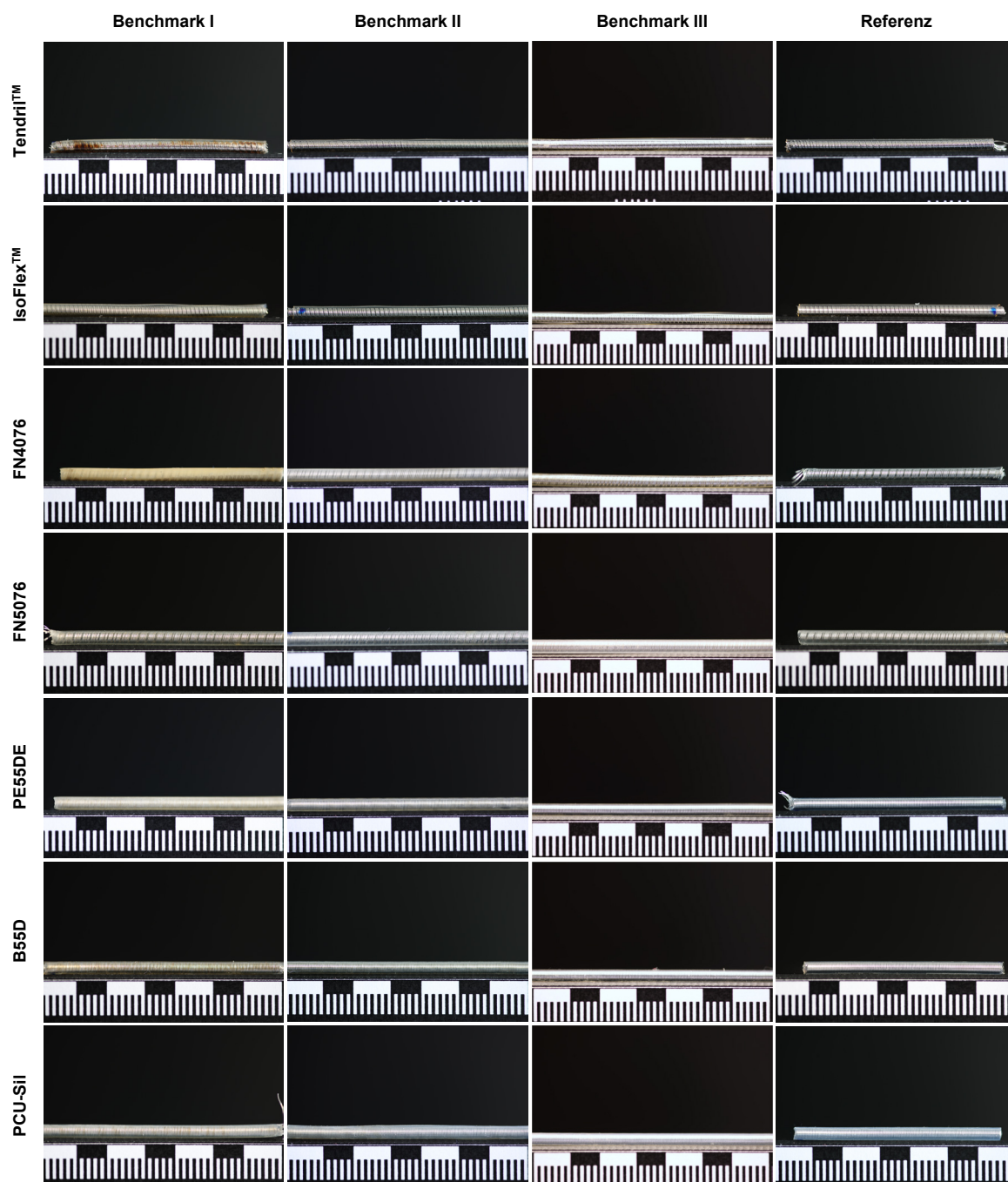


A.11 Fotodokumentation der im Rahmen von Benchmarkanalysen untersuchten Sonden mit verschiedenen Außenisolationen

Im Rahmen von Benchmark-Untersuchungen zur Ermüdungsbeständigkeit von Sonden mit verschiedenen Außenisolationen im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand (Kapitel 7) erfolgt nach Abschluss der Ermüdungsanalyse und Entnahme der Prüfkörper zunächst die vergleichende Fotodokumentation der biomechanisch-biochemisch beanspruchten Sondenbereiche gegenüber einer unbeanspruchten Referenz. Im Folgenden sind die fluidumströmten, biomechanisch beanspruchten Sondenbereiche A nach Abschluss der Untersuchungsserien Benchmark I bis III gegenüber einer exemplarischen Referenz des jeweiligen Sondenbereiches C dargestellt.



Des Weiteren sind die fluidumströmten Sondenbereiche B außerhalb der mechanischen Biegung nach Abschluss der Untersuchungsserien Benchmark I bis III gegenüber einer exemplarischen Referenz des jeweiligen Sondenbereiches C dargestellt.

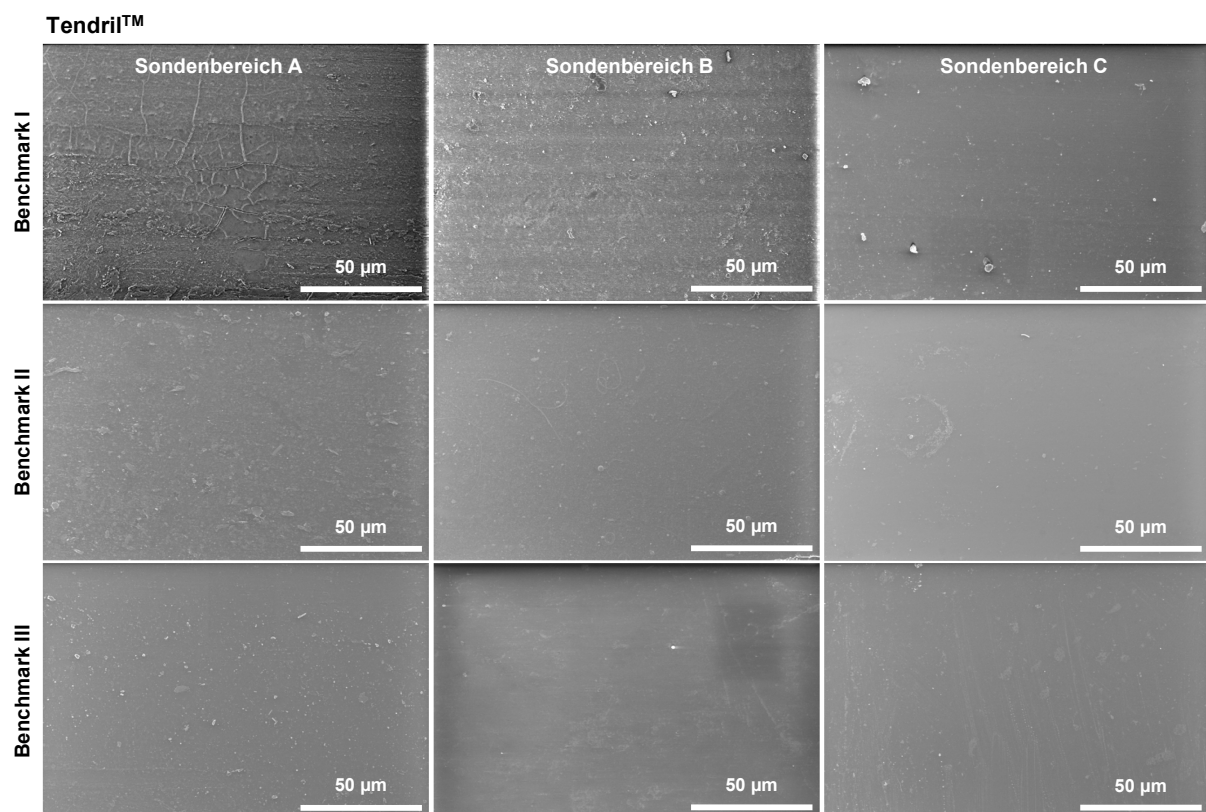


A.12 SEM-Aufnahmen der im Rahmen von Benchmarkanalysen untersuchten Sonden mit verschiedenen Außenisolationen

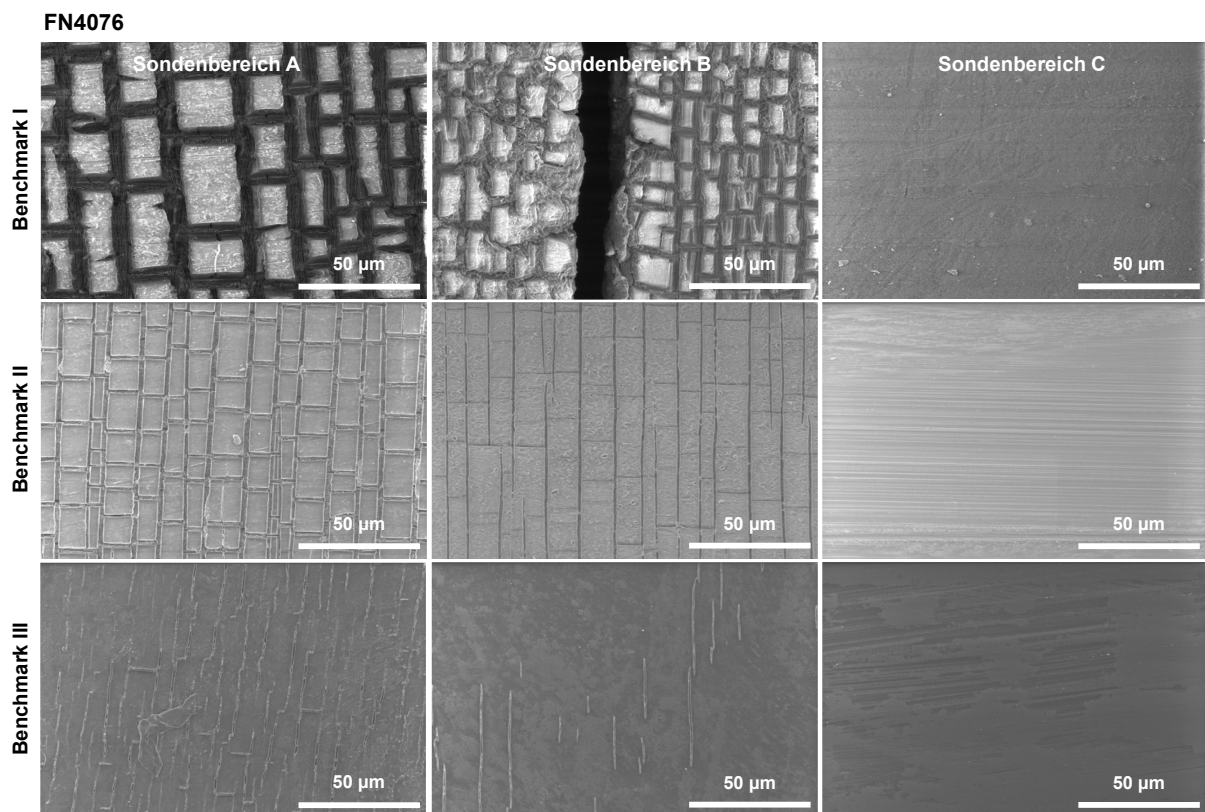
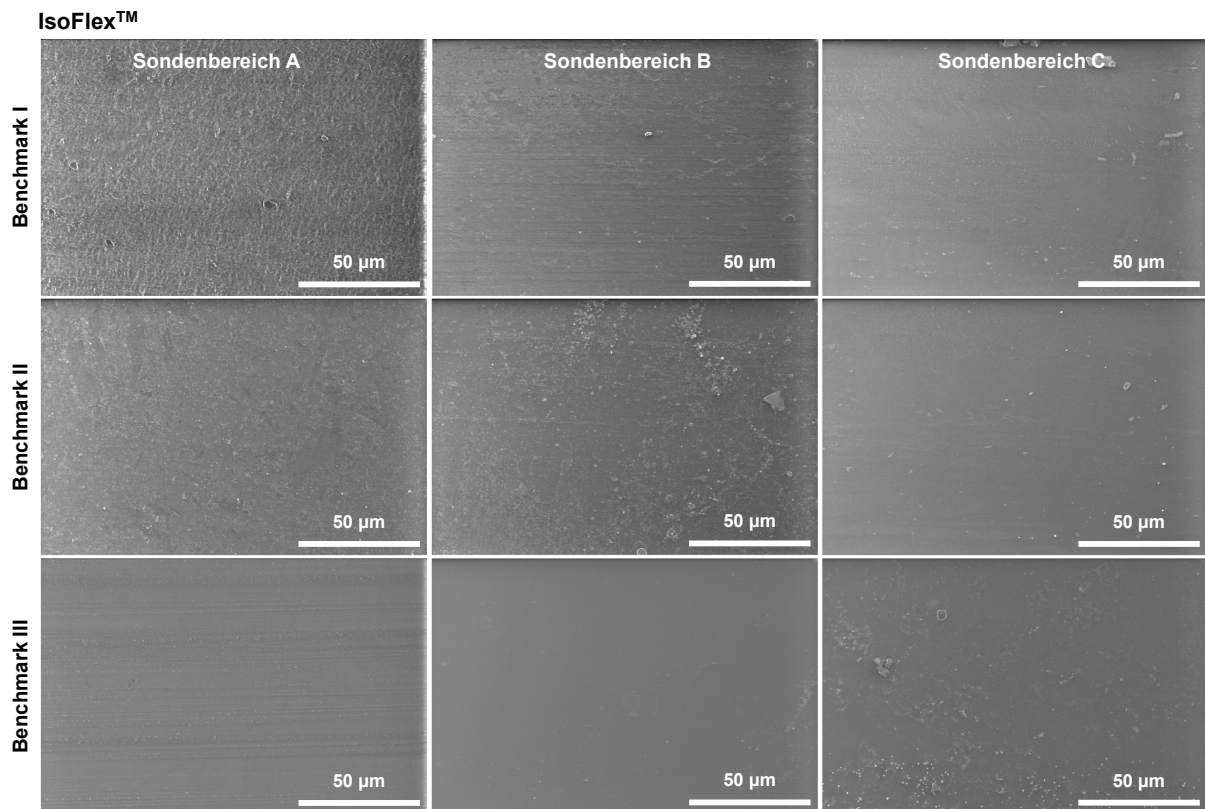
Im Rahmen von Benchmark-Untersuchungen zur Ermüdungsbeständigkeit von Sonden mit verschiedenen Außenisolationen im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand (Kapitel 7) erfolgt die Bewertung untersuchter Außenisolationen mithilfe rasterelektronenmikroskopischer Untersuchungen. Dargestellt sind SEM-Aufnahmen (Vergrößerung 800) der Außenisolationen der Sondenbereiche A (Biegung im Medium), B (außerhalb der Biegung im Medium) und C (Referenz) der im Rahmen der Benchmarkserien I bis III untersuchten Stimulationselektroden. Diese umfassen die Sonden:

- Tendril™ und IsoFlex™ mit Optim™ Außenisolation,
- FN4076 mit Polyurethan 55D Außenisolation,
- FN5076 mit Silikon-Außenisolation,
- PE55DE mit Pellethane® 2363-55DE Außenisolation,
- B55D mit Bionate® 55D Außenisolation und
- PCU-Sil mit einer Außenisolation aus einem aliphatischen Polycarbonat-Polyurethan mit Silikonanteil.

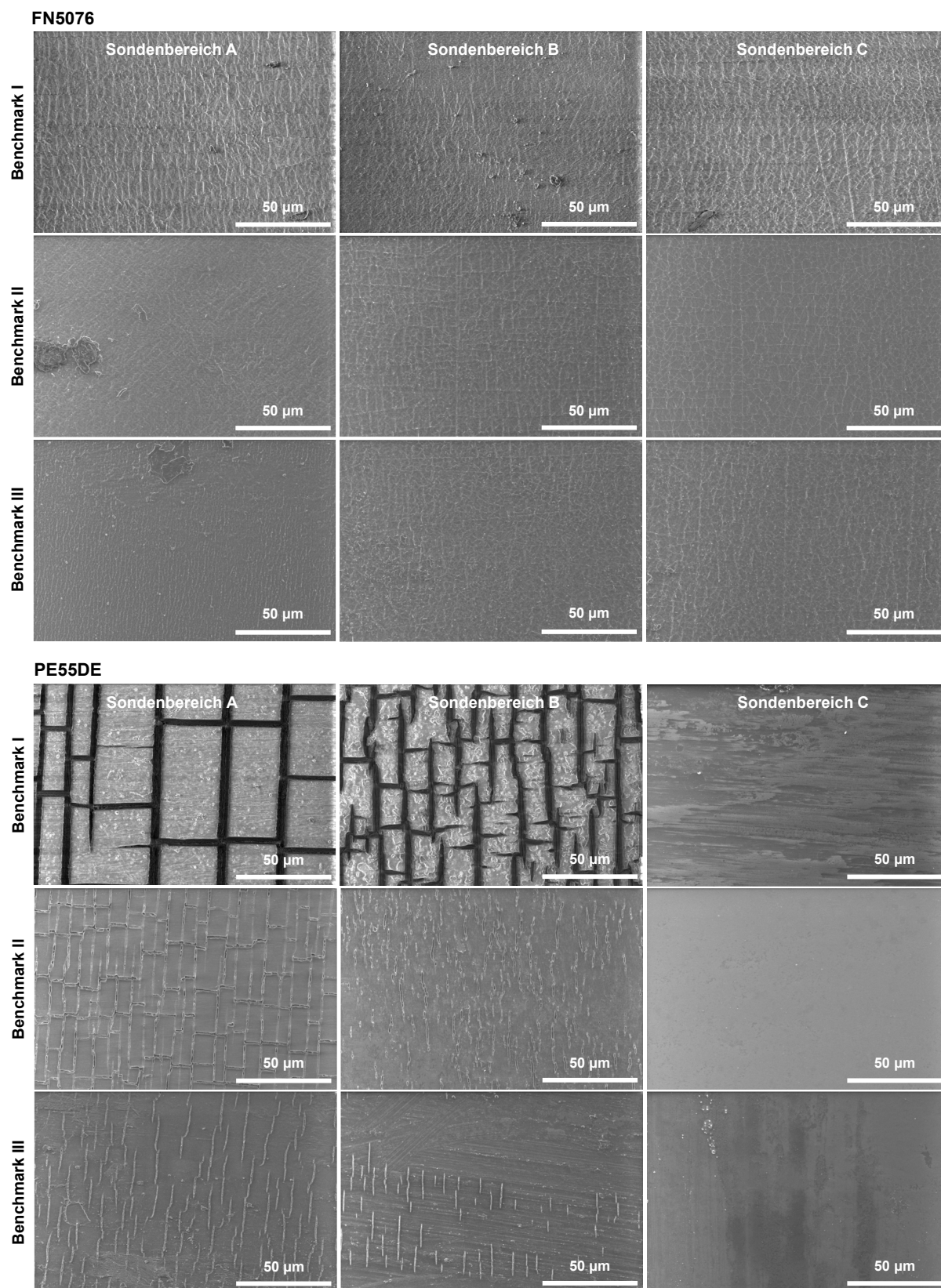
In Abhängigkeit des Isolationsmaterials sowie der Belastungsdauer und -amplitude zeigen sich Ermüdungserscheinungen unterschiedlicher Ausprägung.



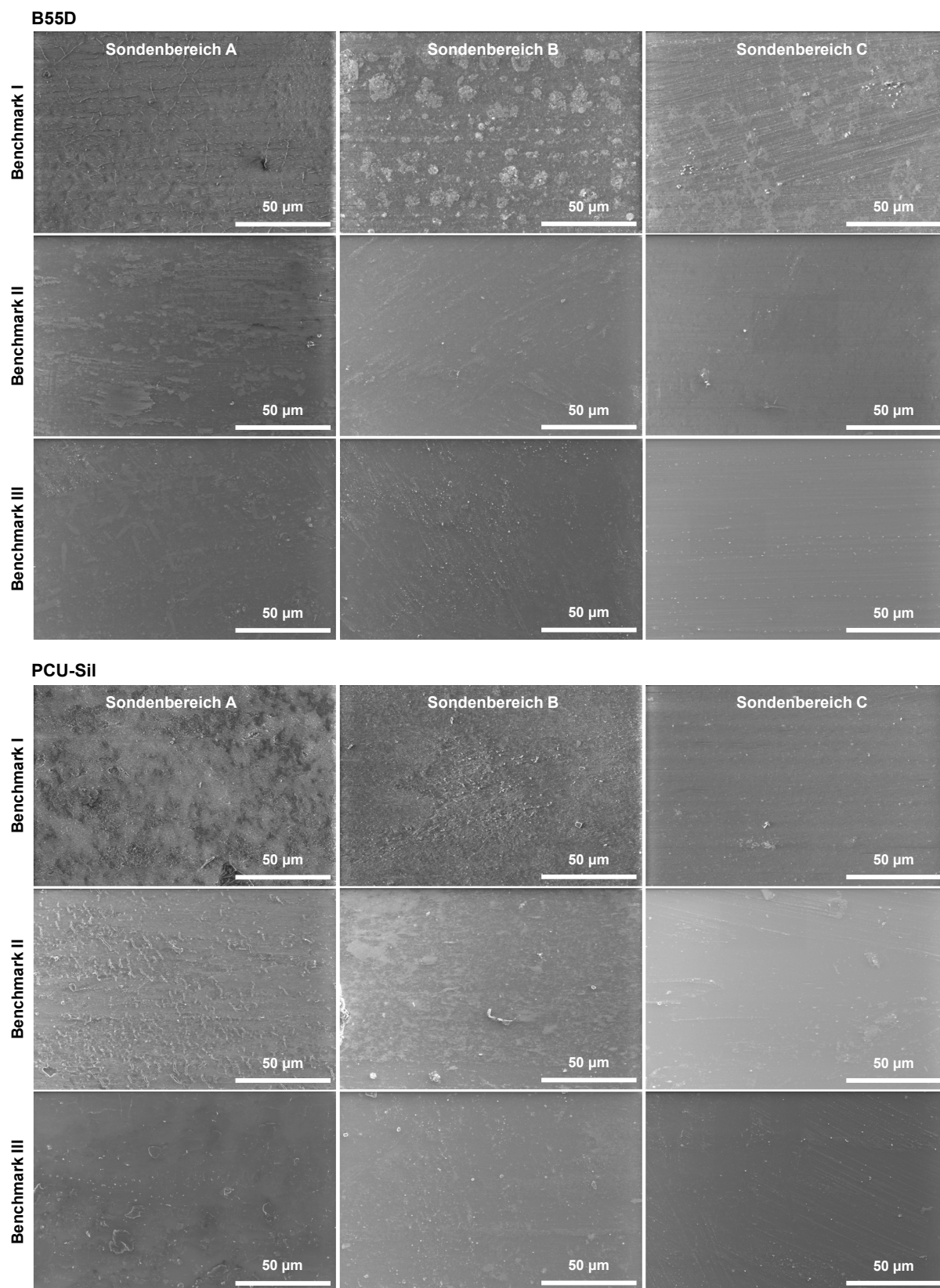
Fortsetzung der SEM-Aufnahmen von Seite XXXVII.



Fortsetzung der SEM-Aufnahmen von Seite XXXVIII.



Fortsetzung der SEM-Aufnahmen von Seite XXXIX.



A.13 Mechanische Eigenschaften der im Rahmen von Benchmarkanalysen untersuchten Sonden mit verschiedenen Außenisolationen

Vor dem Hintergrund der vergleichenden Analyse der Ermüdungsbeständigkeit verschiedener Isolationsmaterialien erfolgt im Rahmen der durchgeführten Benchmark-Untersuchungen die Quantifizierung von Änderungen in den mechanischen Eigenschaften der verschiedenen Außenisolationen sowie in Abhängigkeit der Prüfdauer und biomechanischen Belastungsamplitude anhand ausgewählter Werkstoffkennwerte. Als relevante Kennzahlen werden der Elastizitätsmodul E , die Zugfestigkeit σ_m , die Dehnung bei Maximalkraft ε_m , die Reißfestigkeit σ_R und die Bruchdehnung ε_B gegenübergestellt.

Ergebnisse der Benchmarkstudie I

Die folgende Tabelle zeigt eine Zusammenstellung der Ergebnisse zu den genannten Kennzahlen für die kommerziell erhältlichen Stimulationselektroden.

Kennzahl	Bereich	Tendril™	IsoFlex™	FN4076	FN5076
E	Biegung ($n = 1$)	17,7	15,8	34,8	4,2
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	19,1 ± 0,2	17,6 ± 1,7	30,1 ± 0,4	6,8 ± 0,4
	Referenz ($n = 3$)	21,3 ± 2,3	23,5 ± 1,8	40,0 ± 1,2	7,2 ± 1,6
σ_m	Biegung ($n = 1$)	7,2	6,1	10,3	3,4
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	7,6 ± 1,0	6,9 ± 0,9	10,3 ± 0,7	3,6 ± 1,0
	Referenz ($n = 3$)	9,6 ± 1,6	9,9 ± 0,9	17,2 ± 0,8	3,6 ± 0,3
ε_m	Biegung ($n = 1$)	239,8	233,7	273,1	272,7
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	292,9 ± 93,3	206,6 ± 45,7	357,9 ± 29,3	260,3 ± 71,8
	Referenz ($n = 3$)	391,7 ± 70,3	342,8 ± 5,0	337,9 ± 27,8	254,2 ± 25,3
σ_R	Biegung ($n = 1$)	6,2	5,0	9,4	3,1
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	6,1 ± 1,2	5,5 ± 0,2	8,7 ± 0,6	3,5 ± 1,2
	Referenz ($n = 3$)	7,9 ± 1,6	7,6 ± 0,7	12,3 ± 1,0	3,3 ± 0,2
ε_B	Biegung ($n = 1$)	261,1	249,7	288,0	284,9
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	319,1 ± 72,8	230,9 ± 57,1	384,8 ± 23,3	268,6 ± 60,5
	Referenz ($n = 3$)	441,3 ± 72,3	377,3 ± 4,3	373,9 ± 31,0	262,0 ± 26,4

Die folgende Tabelle zeigt eine Zusammenstellung der Ergebnisse zu den genannten Kennzahlen für die experimentellen Stimulationselektroden.

Kennzahl	Bereich	PE55DE	B55D	PCU-SII
E	Biegung ($n = 1$)	35,6	53,1	4,9
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	35,9 ± 1,3	54,4 ± 1,5	6,3 ± 0,5
	Referenz ($n = 3$)	42,3 ± 1,9	61,5 ± 2,0	6,4 ± 0,3
σ_m	Biegung ($n = 1$)	12,8	19,2	12,0
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	13,2 ± 0,2	19,2 ± 0,9	11,6 ± 1,0
	Referenz ($n = 3$)	15,3 ± 0,4	18,3 ± 0,8	9,2 ± 2,2
ε_m	Biegung ($n = 1$)	319,2	290,0	586,5
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	309,8 ± 1,5	271,9 ± 0,1	504,6 ± 4,0
	Referenz ($n = 3$)	292,2 ± 7,8	235,2 ± 17,6	409,3 ± 82,4
σ_R	Biegung ($n = 1$)	10,5	14,1	11,1
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	10,9 ± 0,6	15,7 ± 0,9	10,5 ± 0,9
	Referenz ($n = 3$)	12,6 ± 0,2	14,7 ± 0,7	7,3 ± 0,6
ε_B	Biegung ($n = 1$)	339,0	310,1	597,3
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	338,1 ± 17,7	288,8 ± 1,2	523,3 ± 6,5
	Referenz ($n = 3$)	312,0 ± 4,9	252,1 ± 22,0	427,2 ± 96,0

Fortsetzung der Ergebnisse von Seite XLI.

Ergebnisse der Benchmarkstudie II

Die folgende Tabelle zeigt eine Zusammenstellung der Ergebnisse zu den genannten Kennzahlen für die kommerziell erhältlichen Stimulationselektroden.

Kennzahl	Bereich	Tendril™	IsoFlex™	FN4076	FN5076
E	Biegung ($n = 1$)	16,2	17,8	35,9	4,4
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	$19,1 \pm 1,5$	$18,7 \pm 1,8$	$39,2 \pm 0,2$	$6,9 \pm 0,9$
	Referenz ($n = 3$)	$22,6 \pm 0,5$	$22,4 \pm 1,1$	$42,9 \pm 1,2$	$7,6 \pm 0,6$
σ_m	Biegung ($n = 1$)	6,4	7,2	11,5	3,6
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	$8,0 \pm 0,8$	$7,4 \pm 0,1$	$17,1 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,4$
	Referenz ($n = 3$)	$9,9 \pm 0,5$	$9,6 \pm 0,6$	$19,2 \pm 0,6$	$4,0 \pm 0,4$
ε_m	Biegung ($n = 1$)	223,2	259,8	212,9	265,7
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	$285,7 \pm 51,0$	$277,4 \pm 40,4$	$369,8 \pm 17,5$	$265,2 \pm 20,5$
	Referenz ($n = 3$)	$347,6 \pm 29,0$	$371,8 \pm 27,2$	$329,6 \pm 8,3$	$259,2 \pm 18,4$
σ_R	Biegung ($n = 1$)	5,4	5,9	9,2	3,2
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	$6,7 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,5$	$13,3 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,7$
	Referenz ($n = 3$)	$8,0 \pm 0,9$	$7,8 \pm 0,7$	$15,1 \pm 0,8$	$3,6 \pm 0,2$
ε_B	Biegung ($n = 1$)	239,9	283,3	236,2	271,9
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	$308,3 \pm 66,0$	$297,3 \pm 31,4$	$394,5 \pm 17,4$	$278,9 \pm 24,1$
	Referenz ($n = 3$)	$385,2 \pm 8,4$	$396,5 \pm 26,6$	$351,4 \pm 11,0$	$268,5 \pm 23,2$

Die folgende Tabelle zeigt eine Zusammenstellung der Ergebnisse zu den genannten Kennzahlen für die experimentellen Stimulationselektroden.

Kennzahl	Bereich	PE55DE	B55D	PCU-Sil
E	Biegung ($n = 1$)	39,2	49,5	5,3
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	$39,4 \pm 2,9$	$52,8 \pm 5,6$	$4,7 \pm 0,8$
	Referenz ($n = 3$)	$42,3 \pm 2,7$	$65,5 \pm 2,6$	$5,8 \pm 0,7$
σ_m	Biegung ($n = 1$)	14,6	17,0	8,5
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	$14,3 \pm 0,8$	$18,0 \pm 1,9$	$9,2 \pm 1,2$
	Referenz ($n = 3$)	$16,3 \pm 0,5$	$21,1 \pm 0,8$	$10,6 \pm 0,7$
ε_m	Biegung ($n = 1$)	324,5	249,4	464,5
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	$303,4 \pm 9,3$	$256,5 \pm 4,5$	$554,8 \pm 32,9$
	Referenz ($n = 3$)	$301,8 \pm 19,0$	$252,1 \pm 1,3$	$466,9 \pm 25,8$
σ_R	Biegung ($n = 1$)	12,1	11,6	6,0
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	$11,3 \pm 0,5$	$13,6 \pm 0,3$	$8,5 \pm 1,2$
	Referenz ($n = 3$)	$13,3 \pm 0,1$	$16,5 \pm 0,9$	$8,6 \pm 1,5$
ε_B	Biegung ($n = 1$)	341,0	280,2	490,6
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	$340,9 \pm 10,3$	$276,6 \pm 8,9$	$548,2 \pm 4,5$
	Referenz ($n = 3$)	$330,4 \pm 14,2$	$267,5 \pm 2,3$	$493,9 \pm 25,0$

Fortsetzung der Ergebnisse von Seite XLII.

Ergebnisse der Benchmarkstudie III

Die folgende Tabelle zeigt eine Zusammenstellung der Ergebnisse zu den genannten Kennzahlen für die kommerziell erhältlichen Stimulationselektroden.

Kennzahl	Bereich	Tendril™	IsoFlex™	FN4076	FN5076
E	Biegung ($n = 1$)	18,7	17,0	39,8	4,9
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	19,9 ± 0,3	20,7 ± 0,5	40,8 ± 0,6	7,5 ± 0,6
	Referenz ($n = 3$)	20,6 ± 0,8	23,4 ± 0,5	42,0 ± 2,1	7,8 ± 1,2
σ_m	Biegung ($n = 1$)	8,0	7,2	17,0	3,4
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	8,1 ± 0,8	9,0 ± 0,8	17,4 ± 0,7	3,9 ± 0,3
	Referenz ($n = 3$)	10,1 ± 0,9	10,3 ± 0,7	17,2 ± 2,0	3,6 ± 0,6
ε_m	Biegung ($n = 1$)	259,5	237,9	298,8	246,7
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	217,2 ± 84,4	375,7 ± 52,6	321,1 ± 17,2	250,4 ± 18,8
	Referenz ($n = 3$)	378,6 ± 70,3	391,4 ± 30,0	309,1 ± 35,1	228,3 ± 16,2
σ_R	Biegung ($n = 1$)	6,1	5,3	11,6	3,1
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	5,9 ± 0,4	6,8 ± 0,6	13,2 ± 1,2	3,5 ± 0,2
	Referenz ($n = 3$)	8,1 ± 0,5	8,0 ± 0,7	13,6 ± 2,2	3,3 ± 0,5
ε_B	Biegung ($n = 1$)	297,9	273,5	330,3	253,4
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	244,3 ± 117,9	409,6 ± 34,8	356,6 ± 33,5	261,0 ± 24,0
	Referenz ($n = 3$)	418,8 ± 74,6	430,9 ± 38,6	333,0 ± 25,2	236,4 ± 16,4

Die folgende Tabelle zeigt eine Zusammenstellung der Ergebnisse zu den genannten Kennzahlen für die experimentellen Stimulationselektroden.

Kennzahl	Bereich	PE55DE	B55D	PCU-Sil
E	Biegung ($n = 1$)	35,4	49,6	5,2
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	41,5 ± 0,9	51,7 ± 4,4	6,3 ± 0,6
	Referenz ($n = 3$)	41,5 ± 1,8	59,1 ± 3,2	5,4 ± 1,0
σ_m	Biegung ($n = 1$)	14,1	16,6	10,2
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	15,4 ± 0,5	18,3 ± 1,2	10,8 ± 0,0
	Referenz ($n = 3$)	16,2 ± 0,8	18,8 ± 0,4	11,3 ± 1,7
ε_m	Biegung ($n = 1$)	302,3	280,1	508,6
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	300,9 ± 6,9	271,9 ± 16,0	478,7 ± 6,2
	Referenz ($n = 3$)	322,9 ± 20,2	234,1 ± 21,8	499,7 ± 93,3
σ_R	Biegung ($n = 1$)	11,2	12,9	8,9
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	12,5 ± 0,0	13,9 ± 0,1	8,2 ± 1,6
	Referenz ($n = 3$)	12,8 ± 0,8	15,1 ± 0,6	10,1 ± 1,3
ε_B	Biegung ($n = 1$)	330,0	304,8	540,3
	außerhalb Biegung ($n = 3$)	336,7 ± 1,4	296,6 ± 12,2	491,9 ± 0,9
	Referenz ($n = 3$)	353,5 ± 30,9	247,8 ± 22,1	516,2 ± 103,9

Danksagung

Die vorliegende Promotionsarbeit entstand während meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V. in Rostock-Warnemünde. Die im Rahmen der Dissertation durchgeführten Arbeiten waren Teil des BMBF-Förderprogramms „Zwanzig20 – Partnerschaft für Innovation“, RESPONSE – Partnerschaft für Innovation in der Implantattechnologie. Ich möchte mich an dieser Stelle gerne bei allen Menschen bedanken, die mich in meinem Promotionsvorhaben unterstützt und somit zum Entstehen und Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr.-Ing. habil. Klaus-Peter Schmitz, für die Anregung zu diesem hochinteressanten und interdisziplinären Forschungsthema. Die von Ihnen geschaffenen Möglichkeiten und Zusammenarbeiten bildeten die Grundlage dieser Arbeit und haben ganz wesentlich zum Erfolg beigetragen. Darüber hinaus möchte ich Ihnen für die persönliche Förderung und Unterstützung über die Jahre hinweg und besonders in allen Lebenslagen ganz herzlich danken.

Darüber hinaus möchte ich mich bei den Kollegen der Biotronik SE & Co. KG, Herrn Karsten Schlodder, Herrn Felix Tschentscher und Herrn Gernot Kolberg für die fachliche Expertise, die für Untersuchungen zur Verfügung gestellten Sondenmaterialien sowie die stete Beratung über die umfangreichen technischen und klinischen Herausforderungen im Rahmen der Aufgabenstellung bedanken. Es war eine äußerst angenehme Zusammenarbeit, die ich immer sehr geschätzt habe und ohne welche die Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen wäre.

Bei meinen Kolleginnen und Kollegen vom Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V. und dem Institut für Biomedizinische Technik der Universitätsmedizin Rostock möchte ich mich für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre und fortwährende Hilfsbereitschaft bei den Herausforderungen des Forschungsalltags bedanken. Mein besonderer Dank gilt hierbei zunächst Herrn Dr.-Ing. Stefan Siewert und Herrn Dr.-Ing. Wolfram Schmidt, die mich maßgeblich begleitet und unterstützt haben. Ich danke euch für die vielen intensiven Diskussionen, die wertvollen Anregungen und Erkenntnisse und konstruktiven sowie motivierenden Gespräche. Nicht selten habe ich durch euch eine neue Perspektive einnehmen können, was ganz entscheidend zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat. Darüber hinaus möchte ich mich bei den vielen Kollegen bedanken, die mich bei den kleinen und großen Arbeiten und Herausforderungen geduldig unterstützt haben. Mein Dank gilt Dr.-Ing. Carsten Tautorat, Frank Kamke, Jörg Kaminsky, Swen Großmann, Dr.-Ing. Michael Stiehm, Andrea Rohde, Inge Rühl, Katja Hahn und Finja Borowski. Den Kollegen Peter Enzenross und Jens Großmann möchte ich ganz besonders für ihre Geduld und Präzision bei der Umsetzung des entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes danken. Es war, im wahrsten Sinne des Wortes, ein Großprojekt.

Nicht zuletzt möchte ich Matthias Leuchter, Dr.-Ing. Daniela Koper und Dr.-Ing. Sebastian Kaule für die Anmerkungen und Korrekturen zu meiner Arbeit danken.

Vielen Dank auch an Herrn Prof. Andreas Wree und Dr. rer. nat. Jonas Keiler aus dem Institut für Anatomie für die Möglichkeit zu anatomischen Untersuchungen an Körperspender-Herzen und der Bereitstellung von *ex vivo* Untersuchungsmaterial.

Mein abschließender und ganz besonderer Dank gilt meiner Familie. Zeit meines Lebens seid ihr an meiner Seite und habt mich immer geduldig und bedingungslos bestärkt und unterstützt.

Jens, Flynn und Leevi, ihr seid die Liebe und das Glück in meinem Leben.

Danke, dass es euch gibt.

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die eingereichte Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt sowie die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich, dass ich ein Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades bisher an keiner wissenschaftlichen Einrichtung beantragt habe. Die eingereichte Dissertation wurde bisher weder im Ausland noch im Inland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Sylvia Pfensig

Ostseebad Rerik, 28.04.2023

Thesen zur Dissertation

Entwicklung experimenteller Methoden zur Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationen für Herzrhythmusimplantate

vorgelegt von Dipl.-Ing. Sylvia Pfensig

Die Versorgung von Herzrhythmusstörungen mit optimierten kardialen Rhythmusimplantaten im Bereich der Sondenisolationen ist aufgrund der hohen Prävalenz von sondenassoziierten Komplikationen für über 1 Mio. Patienten und Patientinnen weltweit von außerordentlicher klinischer Bedeutung. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist ein implantatspezifisches *in vitro* Prüfverfahren für das beschleunigte, entwicklungsbegleitende Screening innovativer Sondenisolationen mit potenziell verbesserten Eigenschaften hinsichtlich Biostabilität und Ermüdungsbeständigkeit entwickelt und angewendet worden. Die Ergebnisse der Dissertation können in folgenden Thesen zusammengefasst werden:

1. Herzrhythmusstörungen zählen zu den häufigsten Herz-Kreislauf-Erkrankungen, welche die primäre Todesursache in Deutschland darstellen. Transvenöse Implantat-Systeme bilden seit über 60 Jahren die Basis der implantatbasierten Therapie von Herzrhythmusstörungen. Allein in Deutschland werden jährlich etwa 95.000 Neuimplantationen von Herzschrittmachern und ICD's und rund 43.000 weitere implantatssoziierte Eingriffe zur Behandlung von Schädigungen des Herzgewebes und der Wiederherstellung eines gestörten Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystems registriert.
2. Heutzutage steht ein großes Produktportfolio von Herzschrittmachern, ICD's und CRT-Systemen mit bis zu drei transvenös implantierbaren Sonden zur Therapie eines, aufgrund der Altersentwicklung der deutschen Bevölkerung und der zunehmenden Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen ab 65 Jahren, wachsenden Patientenkollektivs zur Verfügung.
3. Die Optimierung etablierter und Entwicklung innovativer Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden zählt zu den wesentlichen Herausforderungen bei der Optimierung transvenöser Herzrhythmusimplantate, da die Mehrheit der Revisionseingriffe mit über 50% im Bereich der Herzschrittmacher und ICD's durch sondenbasierte Komplikationen begründet ist.
4. Besonderer Forschungsbedarf konnte dabei im Bereich der Sondenisolationen identifiziert werden. So zählen Isolationsdefekte zu den primären Mechanismen für das strukturelle Versagen von Sonden. Im Besonderen die Biostabilität und Ermüdungsbeständigkeit aktueller Isolationsmaterialien wie Silikone und Polyurethane stellt eine wiederkehrende Herausforderung bei der Optimierung von Sondenisolationen dar.

5. Aktuelle Entwicklungen im Bereich der Isolationsmaterialien fokussieren verbesserte Silikone und Polyurethane sowie deren Copolymere, um die jeweiligen Anfälligkeiten für Materialversagen und Ermüdungserscheinungen aufgrund werkstoffspezifischer biomechanischer und biochemischer Abbauprozesse zu überwinden und mit innovativen Isolationsmaterialien deutliche Verbesserungen gegenüber herkömmlichen Werkstoffen zu erzielen.
6. Zur Analyse und Bewertung innovativer Sondenisolationen kommen im Rahmen der präklinischen Entwicklung häufig tierexperimentelle Studien zur Anwendung, um die Konformität und Patientensicherheit der Medizinprodukte mit den grundlegenden Anforderungen der MDR zu gewährleisten.
7. Mithilfe geeigneter *in vitro* Untersuchungen können tierexperimentelle Studien deutlich im Umfang reduziert und Entwicklungsprozesse in Unternehmen unter Kosten- und Zeiterparnis beschleunigt werden, um innovative Isolationsmaterialien aus dem Bereich der Forschung und Entwicklung in die klinische Applikation zu transferieren.
8. Zulassungsvoraussetzungen für Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden sind in entsprechenden Normen und Richtlinien geregelt, die jedoch keine gezielten, verfahrensspezifischen Angaben zur *in vitro* Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Sondenisolationsmaterialien liefern. Es wird lediglich die Berücksichtigung physiologischer Worst Case Belastungen der Sonden empfohlen und auf die Relevanz der Validierung *in vitro* erzeugter Bruchcharakteristika mit *in vivo* ermittelten Daten verwiesen.
9. Vor diesem Hintergrund wird im Rahmen dieser Arbeit ein implantatspezifisches *in vitro* Prüfverfahren entwickelt, das die Analyse von Sondenisolationsmaterialien und die objektive, vergleichende Bewertung solcher hinsichtlich Ermüdungsbeständigkeit und Biostabilität durch die Abbildung der komplexen Beanspruchungssituation von Sonden im Labormaßstab vor der Durchführung von tierexperimentellen Untersuchungen erlaubt.
10. Die Definition grundlegender Anforderungen an die Entwicklung des Prüfverfahrens erfolgt durch die Identifikation der physiologischen Sondenbeanspruchung als komplexe dynamisch-biomechanische und biochemische Belastung, infolge derer mechanisches Materialversagen und chemische Degradationsprozesse eine entscheidende Rolle einnehmen.
11. Anhand umfangreicher Literaturstudien sowie Anatomiestudien an humanen Körperspender-Herzen wird die biomechanische Sondenbeanspruchung als im Wesentlichen unidirektionale Biegebelastung und deren zyklische Änderung sowie Dehnungs- und Torsionsbelastung identifiziert. Die technische Umsetzung im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand erfolgt durch Biegung der Prüfkörper um eine Kurvenscheibe mit definiertem Radius sowie eine axiale Dehnung und Torsion der Prüfkörper um einen definierten Winkel.

12. Weiterhin wird eine biochemische Beanspruchung als biologischer, oxidativer Abbau der polymeren Isolationsmaterialien durch chemische Degradation der Weichsegmentkomponenten identifiziert und durch Umströmung der Sondenprüfkörper mit einem oxidierenden, temperierten Fluid als *in vitro* Oxidationsmodell in den technischen Prüfaufbau integriert.
13. Die technische Umsetzung eines Mehrachsen-Elektrodenprüfstands dient der beschleunigten reproduzierbaren *in vitro* Ermüdungsanalyse von Isolationen für Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden. Das Funktionsprinzip umfasst die isolierte bzw. überlagerte Belastung einer im Gefäßersatzmodell implantierten Sonde durch Biegung, Torsion und axiale Dehnung durch drei Linearantriebsysteme mit variablen Phasenverschiebungen und Frequenzen.
14. Wesentlicher Bestandteil der Prüfvorrichtung ist die Kurvenscheibe, welche den Biegeradius und die Bahnkurve der Sondenprüfkörper bestimmt und eine gleichförmige reproduzierbare Sondenbewegungen gewährleistet.
15. Mit der Validierung relevanter Funktionsparameter wird die Zuverlässigkeit der Lastübertragung und Reproduzierbarkeit von Untersuchungen im entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstand gewährleistet.
16. Die Leistungsfähigkeit des entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes wird im Rahmen von Machbarkeitsuntersuchungen an Pellethane® verschiedener Härtegrade als etablierte Sondenisolationsmaterialien gezeigt. Charakteristische Schadbilder von klinischer Relevanz, welche für die beiden Isolationsmaterialien umfangreich in der Literatur beschrieben werden, können innerhalb weniger Tage der Ermüdungsanalyse abgebildet und durch ausgewählte Prüfparameter in der Ausprägung variiert werden.
17. Das implementierte kapazitive Messverfahren zur Bestimmung der Elektrodenimpedanzen während der Ermüdungsanalyse im Mehrachsen-Elektrodenprüfstand ist zur Quantifizierung von Veränderungen in der Funktionfähigkeit und der Integrität untersuchter Stimulationselektroden geeignet.
18. In durchgeführten Benchmark-Untersuchungen an klinisch etablierten sowie experimentellen Stimulationselektroden mit verschiedenen Isolationsmaterialien können deutlich verbesserte Ermüdungsbeständigkeiten für die Isolationsmaterialien Optim™, Bionate® 55D und PCU-Sil gegenüber herkömmlichen Sondenisolationen aus Polyether-Polyurethanen wie Pellethane® 2363-55DE, für welche relevante oberflächenmorphologische und mechanische Veränderungen nachgewiesen werden, gezeigt werden.
19. Silikon zeigt keine Anfälligkeiten für biochemische Degradationsprozesse, was die bekanntermaßen hervorragende Biostabilität des Isolationsmaterials bestätigt.

20. Eine vergleichende Beurteilung der untersuchten Isolationsmaterialien erfolgt durch ausgewählte Methoden zur Bewertung von Art und Umfang erzielter Isolationsdefekte und die Definition relevanter Kriterien und Kennzahlen.
21. Umfangreiche Untersuchungen zu oberflächenmorphologischen Veränderungen und die Charakterisierung der mechanischen Werkstoffeigenschaften nach der Ermüdungsanalyse erweisen sich als geeignete Methoden zur Bewertung der untersuchten Isolationsmaterialien.
22. Zu relevanten Kriterien und Kennzahlen sind die Impedanzänderung ΔI , die Klassifizierung von Ermüdungserscheinungen durch SEM-Aufnahmen der untersuchten Außenisolationen, die flächenbezogenen Rauheitswerte S_a und S_q über das arithmetische bzw. quadratische Mittel der Topographiehöhe sowie der Änderung der mittleren quadratischen Topographiehöhe ΔS_q im Bereich der überlagerten biomechanisch-biochemischen Sondenbeanspruchung gegenüber dem undegradierten Referenzbereich, das Peakhöhenverhältnis PHV für relevante Absorptionsbanden sowie der Elastizitätsmodul E zu zählen.
23. Die Ergebnisse der Benchmark-Untersuchungen zeigen Veränderungen in der Oberflächenmorphologie einiger Außenisolationsmaterialien mit, für chemische Degradationsmechanismen, charakteristischen Schadbildern sowie Veränderungen in den Wellenspektren der biomechanisch-biochemisch belasteten Isolationsbereiche in Analogie mit klinischen Literaturdaten zu *in vivo* und *in vitro* Studien.
24. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse der Analysen zur Untersuchung oberflächenmorphologischer, struktureller und mechanischer Veränderungen in den Isolationsmaterialien systematische Eigenschaftsänderungen in den fluidumströmten Biegebereichen gegenüber den Referenzbereichen sowie in Abhängigkeit der Prüfdauer und Belastungsamplitude und sind somit kennzeichnend für die Leistungsfähigkeit des entwickelten Mehrachsen-Elektrodenprüfstandes.
25. Das entwickelte *in vitro* Prüfverfahren kann durch Berücksichtigung der physiologischen Belastungssituation von Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden am Zielimplantationsort aussagekräftige Ergebnisse zur Biostabilität und Ermüdungsbeständigkeit von Isolationsmaterialien durch die Abbildung spezifischer *in vivo* auftretender Schadbilder liefern und stellt eine realistische Alternative für tierexperimentelle Studien hinsichtlich des beschleunigten Screenings innovativer Isolationsmaterialien für künftige Herzschrittmacher- und Defibrillatorsonden dar.