

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Διαδερμική αντικατάσταση και επιδιόρθωση καρδιακών βαλβίδων

Η ανατολή της νέας χιλιετίας, με τις αλματώδεις τεχνικές και τεχνολογικές της εξελίξεις, έφερε αναπόφευκτα μαζί της και μια νέα εποχή στον τομέα της επεμβατικής καρδιακής θεραπευτικής: αυτή της διαδερμικής αντικατάστασης ή της επιδιόρθωσης των πασχουσών καρδιακών βαλβίδων. Κατά την έως τώρα κλασική χειρουργική αντικατάσταση της πάσχουσας καρδιακής βαλβίδας, αυτή αφαιρείται και στη θέση της εμφυτεύεται η προεπιλεγείσα προσθετική. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή, παρά τον υψηλό της δείκτη απόδοσης, αξιοπιστίας και μακροχρόνιας επιβίωσης, αποκλείει κάποιον αριθμό ασθενών. Κι αυτό, εξαιτίας των συνοδών παθήσεών τους, οι οποίες, τελικά, δεν τους επιτρέπουν μια τόσο σοβαρή επέμβαση, με τις πιθανές περιεγχειρητικές επιπλοκές που αυτή ενέχει. Κατά τη νέα, λεγόμενη διαδερμική αντικατάσταση βαλβίδας, η ειδική προσθετική βαλβίδα, που είναι αναδιπλούμενη, ενσωματώνεται σε εκπτυσσόμενο νάρθηκα (stent) και αφού προωθηθεί με ενδοαρτηριακό καθετήρα στην κατάλληλη θέση, απελευθερώνεται. Αντίστοιχα, και με τον ίδιο τρόπο, καθοδηγείται διαγγειακά ένα σύστημα επιδιόρθωσης στην περίπτωση μη ανάγκης ολικής αντικατάστασης της βαλβίδας. Τα πλεονεκτήματα της διαδερμικής αντικατάστασης ή επιδιόρθωσης καρδιακής βαλβίδας είναι καταφανή. Πρόκειται για ελάχιστα επεμβατική μέθοδο, χωρίς τους κινδύνους που συνοδεύουν μια σοβαρή χειρουργική επέμβαση. Εντούτοις, παρά τα εντυπωσιακά, από πρώτη ματιά, αποτελέσματα, για την κλινική εφαρμογή των παραπάνω επεμβατικών μεθόδων υπάρχει ακόμη ένας σημαντικός αριθμός τεχνικών δυσκολιών και μειονεκτημάτων που περιορίζουν την ευρεία χρήση τους. Ο σχεδιασμός περαιτέρω πειραματικών και κλινικών μελετών, που θα βελτιώσουν τη νέα και πολλά υποσχόμενη μέθοδο και θα την καταστήσουν ανταγωνιστική έναντι της ήδη καλά εδραιωμένης χειρουργικής τεχνικής, κρίνεται επιτακτικός. Στο γενικότερο πνεύμα των ελάχιστα επεμβατικών χειρουργικών μεθόδων που κυριαρχεί τα τελευταία χρόνια δεν φαίνεται πλέον υπερβολή να λεχθεί ότι στο εγγύς μέλλον η αντικατάσταση βαλβίδας θα αποτελεί μια διαδικασία ελάχιστα αιματηρή, με τον ασθενή να εγκαταλείπει το νοσοκομείο μόλις 24 ώρες μετά από την επέμβαση.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι πρώτες επεμβάσεις επί των καρδιακών βαλβίδων άρχισαν στις αρχές του προηγούμενου αιώνα με τον Αμερικανό χειρουργό Elliot Cutler, που εκτέλεσε την πρώτη κλειστή διάνοιξη της μιτροειδούς το 1923.¹ Η αλματώδης όμως ανάπτυξη του τομέα αυτού αλλά και της Καρδιοχειρουργικής γενικότερα ξεκίνησε το 1953 με την εφαρμογή της συσκευής εξωσωματικής κυκλοφορίας από τον John Gibbon.²

Η ανατολή της νέας χιλιετίας, με τις αλματώδεις τεχνικές και τεχνολογικές της εξελίξεις, έφερε αναπόφευκτα μαζί της και μια νέα εποχή στον τομέα της επεμβατικής

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(3):286-294
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(3):286-294

Κ. Ακινόσογλου,
Ε. Αποστολάκης

Καρδιοθωρακοχειρουργική Κλινική,
Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα

Percutaneous heart valve
replacement and repair

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Διαδερμική αντικατάσταση βαλβίδας
Διαδερμική επιδιόρθωση μιτροειδούς
Χειρουργική καρδιακών βαλβίδων

Υποβλήθηκε 24.8.2006
Εγκρίθηκε 24.1.2007

καρδιακής θεραπευτικής: αυτή της διαδερμικής αντικατάστασης ή επιδιόρθωσης των πασχουσών καρδιακών βαλβίδων. Πρέπει βέβαια εξ αρχής να λεχθεί ότι οι μέχρι τώρα εφαρμοζόμενες παραδοσιακές χειρουργικές μέθοδοι αντικατάστασης καρδιακών βαλβίδων διατηρούν ακόμα τα σκήπτρα της θεραπευτικής προσέγγισης, καθώς συνδέονται με εξαιρετική απόδοση, αξιοπιστία και μακροχρόνια επιβίωση (95% δεκαετής επιβίωση).³⁻⁵ Από την άλλη πλευρά, όμως, συνδέονται και με σοβαρές περιεγχειρητικές επιπλοκές –«προϊόν» κυρίως της αναπόφευκτα εφαρμοζόμενης εξωσωματικής κυκλοφορίας– δηλαδή, τελικά, με υψηλή χειρουργική θνητότητα και νοσηρότητα, καθώς και υψηλό κόστος νοσηλείας.^{6,7} Με βάση όλα αυτά και μέσα στο γενι-

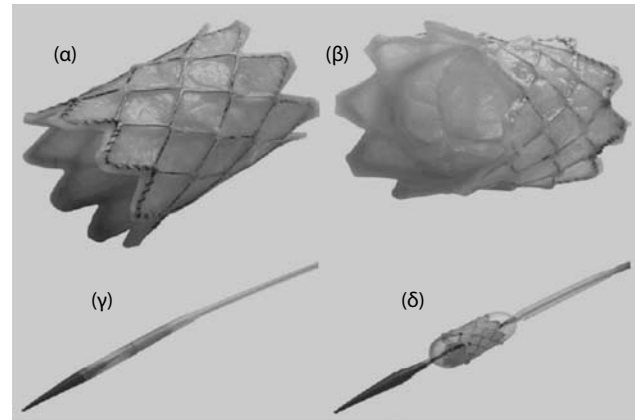
κότερο πνεύμα των ελάχιστα επεμβατικών χειρουργικών μεθόδων (minimally invasive surgery) που κυριαρχεί τα τελευταία χρόνια, η νέα και πολλά υποσχόμενη τεχνική της διαδερμικής αντικατάστασης ή επιδιόρθωσης των καρδιακών βαλβίδων φαίνεται ότι σύντομα θα διεκδικήσει δυναμικά τη θέση της στη θεραπεία των βαλβιδοπαθειών. Δεν θεωρείται πλέον υπερβολή ότι, ακόμη και στο εγγύς μέλλον, η αντικατάσταση βαλβίδας θα αποτελεί μια διαδικασία ελάχιστα αιματηρή, με τον ασθενή να εγκαταλείπει το νοσοκομείο μόλις 24 ώρες μετά από την επέμβαση.

2. ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΑΟΡΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

Κατά την κλασική αντικατάσταση της πάσχουσας καρδιακής βαλβίδας, αυτή αφαιρείται και στη θέση της εμφυτεύεται η προεπιλεγείσα προσθετική. Κατά τη λεγόμενη διαδερμική αντικατάσταση βαλβίδας, η ειδική προσθετική βαλβίδα, που είναι αναδιπλούμενη, ενσωματώνεται σε εκπτυσσόμενο νάρθηκα (stent) και αφού προωθηθεί με ενδοαρτηριακό καθετήρα στην κατάλληλη θέση, απελευθερώνεται.

Το 1986, για πρώτη φορά, οι Cribier et al περιέγραψαν την παραπάνω μέθοδο και λίγα χρόνια αργότερα, το 1992, οι Andersen et al δοκίμασαν πειραματικά με επιτυχία την εμφύτευση μιας τέτοιας βαλβίδας στην αορτική θέση.^{8,9} Στον αρχικό τους σχεδιασμό, η αορτική βαλβίδα, αποτελούμενη από 3 «φύλλα» περικαρδίου, συρράφηκε πάνω σε ένα ατσάλινο εκπτυσσόμενο stent. Η διάμετρος της βαλβίδας, όταν ήταν σε αναδίπλωση, δεν υπερέβαινε τα 12 mm, ενώ μετά την τοποθέτησή της και την πλήρη έκπτυξη του stent αποκτούσε διάμετρο 32 mm. Το εντυπωσιακό είναι ότι αμέσως μετά από την εμφύτευση η μέση συστολική κλίση πίεσης ελαττώθηκε στα 16 mmHg, γεγονός που κρίθηκε ως απόλυτα ικανοποιητικό. Σημειώθηκαν βέβαια κάποια τεχνικά προβλήματα εμφανιζόμενα ευκαιριακά μετά από την εμφύτευση, όπως π.χ. μέτριου βαθμού παραβαλβιδική διαφυγή, παρεμπόδιση της ροής προς τα στόμια των στεφανιαίων αγγείων, που θα αναφερθούν με λεπτομέρεια παρακάτω.^{9,10}

Μετά από την παραπάνω πειραματική αξιολόγηση, η πρώτη διαδερμική προσπάθεια αντικατάστασης βαλβίδας σε άνθρωπο ανακοινώθηκε μόλις το 2000 από τους Bonhoeffer et al.¹¹ Οι ερευνητές αυτοί εμφύτευσαν βαλβιδικό stent, δηλαδή stent από λευκόχρυσο με ενσωματωμένη βόεια βαλβίδα έσω σφαγίτιδας φλέβας, στη θέση της πνευμονικής βαλβίδας ενός δωδεκάχρονου ασθενούς με ατρησία της πνευμονικής και μεσοκοιλιακή επικοινωνία (εικ. 1). Η έκπτυξη του stent έγινε με τη χρήση μπαλονιού, που εισήχθη διαδερμικά αμέσως μετά από την τοποθέτηση του stent στην κατάλληλη θέση.¹¹ Στη συνέχεια, χρησιμοποιήθηκε



Εικόνα 1. (α) Η Medtronic melody transcatheter pulmonary valve αποτελείται από τμήμα σφαγίτιδας βόας, που εμπεριέχει τη φυσική της βαλβίδα. Αυτό ενσωματώνεται σε ένα stent από λευκόχρυσο, που μπορεί να εκπτυχθεί με τη χρήση μπαλονιού. (β) Η βαλβίδα είναι ορατή μέσα από το stent. (γ) Το βαλβιδικό stent προσαρμόζεται επί τα εκτός ενός μπαλονιού και ενός καθετήρα. (δ) Το βαλβιδικό stent, όπως φαίνεται μετά από την πλήρη έκπτυξη του με το μπαλόνι.¹⁸

από τους ίδιους ερευνητές η ίδια πρόθεση σε μια σειρά από ασθενείς με στενωτική βλάβη της πνευμονικής βαλβίδας¹² (εικ. 1). Αμέσως μετά από την εμφύτευση, η συστολική κλίση πίεσης μεταξύ δεξιάς κοιλίας και πνευμονικής αρτηρίας ελαττώθηκε εντυπωσιακά από 50 mmHg σε 25 mmHg. Αξιοσημείωτη ήταν η απουσία παραβαλβιδικής διαφυγής καθώς και η μηδενική χειρουργική θνητότητα σε μεγάλες σειρές ασθενών (συνολικά >100) που ακολούθησαν και αφορούσαν σε πάσχουσα από στένωση ή ανεπάρκεια πνευμονική βαλβίδα.^{13,14} Η σύντομη παρακολούθηση των παραπάνω ασθενών έδειξε –με μέσο χρόνο παρακολούθησης (follow up) 10 μηνών– σημαντική βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας τόσο για τις περιπτώσεις με στένωση όσο και γι' αυτές με ανεπάρκεια, ενώ ο έλεγχος με μαγνητικό συντονισμό ανέδειξε εξίσου εντυπωσιακή βελτίωση στο μέγεθος και τη λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας.¹⁴

Η επιλογή της θέσης της πνευμονικής για τη δοκιμαστική εφαρμογή της νέας αυτής θεραπευτικής μεθόδου στον άνθρωπο δεν έγινε τυχαία. Η ύπαρξη χαμηλών πιέσεων και ταχυτήτων ροής στις δεξιές κοιλότητες υποβάλλει σε χαμηλό stress την εμφυτευόμενη βαλβίδα, αλλά, το βασικότερο, της επιτρέπει να καθηλωθεί στην αρχική θέση χωρίς κίνδυνο απόσπασης. Επιπλέον, κατά κανόνα δεν υπάρχει η εκσεσημασμένη ασβέστωση που παρατηρείται στις πάσχουσες αριστερές καρδιακές βαλβίδες. Γι' αυτό και καθυστέρησε η εφαρμογή της μεθόδου για τις αριστερές καρδιακές βαλβίδες στον άνθρωπο. Η πρώτη αντικατάσταση πάσχουσας αορτικής βαλβίδας επιχειρήθηκε από τους Cribier et al το 2002.¹⁵ Στην περίπτωση αυτή, η προσθετική βαλβίδα αποτελείται από το γνωστό ατσάλινο εκπτυσσόμενο stent, στο εσωτερικό του οποίου συρράπτονται

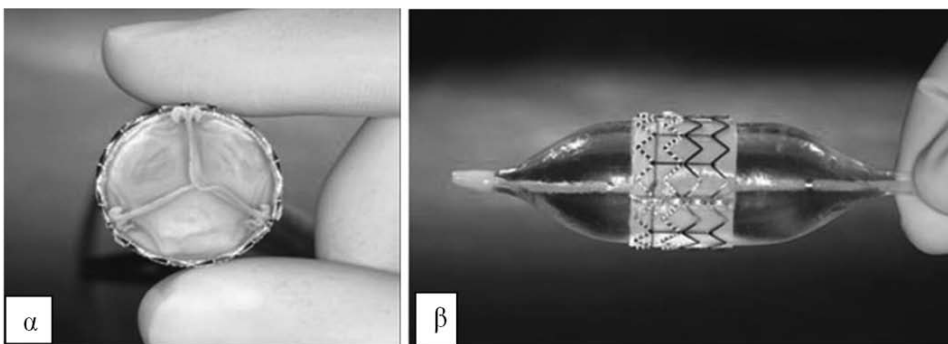
τρία «φύλλα» χοίρειου περικαρδίου (εικ. 2). Η πρόθεση καθοδηγείται με διαδερμικό καθετήρα στην επιθυμητή θέση είτε ορθόδρομα (μηριαία φλέβα-κάτω κοίλη-δεξιός κόλπος-διάτρηση μεσοκοιλιακού διαφράγματος-αριστερός κόλπος-αριστερή κοιλία) είτε ανάδρομα (μηριαία αρτηρία-κατιούσα θωρακική-αορτικό τόξο-ανιούσα αορτή).¹⁶ Όταν το φέρον stent φθάσει στο επιθυμητό ύψος, που είναι ο αορτικός δακτύλιος, εκπτύσσεται αεροθάλαμος (μπαλονάκι) εσωτερικά του stent, εκπτύσσοντας έτσι και τη βαλβίδα. Ταυτόχρονα, τα ελεύθερα άκρα του πλέγματος του stent αγκιστρώνονται, τα μεν κεντρικά στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας, τα δε περιφερικά στη βάση των κόλπων του Valsalva, καθλώνοντας σταθερά την πρόθεση (εικ. 3).

Αντίθετα με την εμφύτευση πρόθεσης στην πνευμονική θέση, για την αορτική θέση τα προβλήματα και οι περιορισμοί είναι εμφανώς περισσότερα. Η κατά κανόνα υπάρχουσα εναπόθεση ασβεστίου στην περιοχή του δακτυλίου καθιστά το «έδαφος» ιδιαίτερα αφιλόξενο για την πρόθεση. Πρώτον, η διάνοιξη του δακτυλίου κατά την έκπτυξη του αεροθαλάμου είναι εργώδης, ασύμμετρη και ενδεχομένως ατελής. Παρά τη μέγιστη έκπτυξη, μπορεί η τελική διάμετρος του δακτυλίου να είναι μικρή και να παραμένει τελικά υψηλή κλίση πίεσης, γεγονός αρνητικό για την υποστροφή της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. Δεύτερον, η ασυμμετρία του δακτυλίου και η ύπαρξη

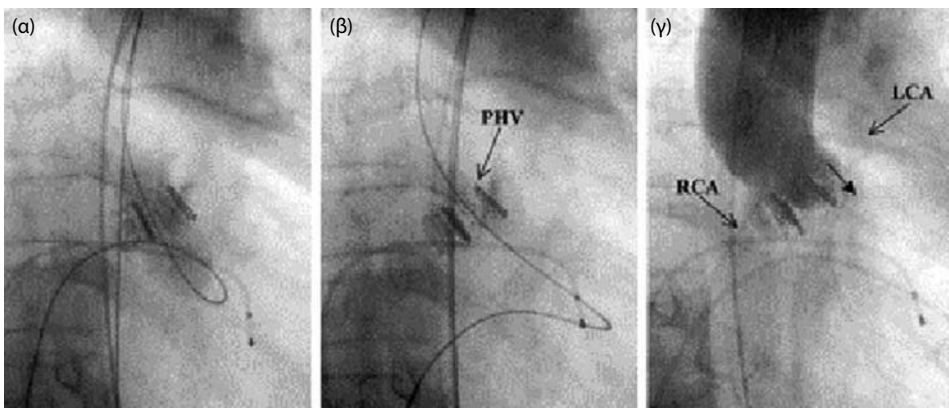
πλακών δεν επιτρέπει την τέλεια αγκίστρωση του stent σ' όλη την περιφέρεια, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη παραβαλβιδικών διαφυγών (εικ. 3). Επιπλέον, είναι αυτονόητος και ο κίνδυνος της αποκόλλησης του υλικού και η εμβολή του σε ζωτικά όργανα (εγκέφαλος, νεφροί κ.λπ.).¹⁶ Όλοι οι παραπάνω κίνδυνοι περιορίζουν, τουλάχιστον μέχρι σήμερα, τις ενδείξεις εφαρμογής της μεθόδου για τη στενωτική αορτική βαλβίδα. Ουσιαστικά, πρόκειται για μέθοδο που ενδείκνυται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με αποπιτανωμένες αορτικές βαλβίδες και πληθώρα συνοδών προβλημάτων, για τους οποίους η χειρουργική επέμβαση κρίνεται ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου.^{16,17} Πράγματι, η έστω περιορισμένη εμπειρία στον τομέα αυτό σε τέτοιους ασθενείς ανέδειξε ως επιπλοκές την εμφάνιση αορτικής ανεπάρκειας λόγω μη καλής εναπόθεσης της βαλβίδας, παραβαλβιδικών διαφυγών ή και αιφνίδιων θανάτων λόγω μετακίνησης της βαλβίδας από την επιθυμητή θέση.¹⁷ Στην πλειοψηφία όμως των ασθενών παρατηρήθηκε μετεγχειρητικά σαφής αιμοδυναμική και κλινική βελτίωση, παρά την προηγούμενη εξαιρετικά βαριά κατάστασή τους.¹⁷

3. ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΗΣ ΜΙΤΡΟΕΙΔΟΥΣ ΒΑΛΒΙΔΑΣ

Οι δυσκολίες στην επεμβατική αντικατάσταση ή την



Εικόνα 2. (α) Η Cribier-Edwards percutaneous aortic bioprosthesis αποτελείται από τρία φύλλα χοίρειου περικαρδίου, που συρράπτονται και ενσωματώνονται σ' ένα ανοξείδωτο ασάλινο stent. Η βαλβίδα είναι ορατή μέσα από το stent. (β) Το βαλβιδικό stent εκπτύσσεται με τη βοήθεια ενός μπαλονιού, που εισάγεται μέσα στο stent.¹⁸



Εικόνα 3. Η πρώτη προσπάθεια εμφύτευσης βαλβιδικού stent στον αορτικό δακτύλιο σε 57χρονο ασθενή. (α) Μέγιστη έκπτυξη του μπαλονιού για καθήλωση της πρόθεσης (PHV) στο ύψος του δακτυλίου. (β) Η διαδερμική βαλβίδα έχει καθηλωθεί. (γ) Σημειώνεται μικρή παραβαλβιδική διαφυγή (βέλος). Σημειώνονται ακόμη τα στόμια της αριστερής (LCA) και της δεξιάς (RCA) στεφανιαίας αρτηρίας και η εγγύτητά τους με το άνω όριο της πρόθεσης.¹⁹

επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας πηγάζουν από την ιδιαίτερη ανατομία της. Πρόκειται για ασύμμετρη βαλβίδα με μεγάλη πρόσθια και μικρή οπίσθια γλωχίνα, με μυϊκό (άρα, με μεταβαλλόμενη διάμετρο) υποβαλβιδικό χώρο και με «εμπλοκή» στο ρεύμα εξόδου της αριστερής κοιλίας. Σ' αυτές τις δυσκολίες προστίθενται, ακόμη, το μεγάλο μέγεθός της καθώς και ο «ευαίσθητος» υποβαλβιδικός χώρος, ακατάλληλος για αγκίστρωση του stent.¹⁸ Ωστόσο, έχουν αναπτυχθεί διάφορες τεχνικές αποκλειστικά για την επιδιόρθωση της μιτροειδούς, οι οποίες βασίζονται κυρίως σε δύο μεθόδους προσπέλασης της βαλβίδας:

- Την «ορθόδρομη» διαφλέβια προσέγγιση της μιτροειδούς βαλβίδας και των γλωχίνων της διαμέσου του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, προκειμένου να πραγματοποιηθεί η επιδιόρθωση «χείλους προς χείλος» (edge-to-edge)
- Την επίσης διαφλέβια προσέγγιση και τον καθετηριασμό του στεφανιαίου κόλπου για την εκτέλεση, μέσω του τελευταίου, έμμεσης πλαστικής του μιτροειδικού δακτυλίου.

Αν και αρχικά οι τεχνικές αυτές απευθύνονται σε συμπτωματικούς ασθενείς με ανεπάρκεια της βαλβίδας λόγω εκφύλισης, είναι τόσο αποτελεσματικές, ώστε φαίνεται να ωφελούν και ασθενείς με συγγενείς παθήσεις της μιτροειδούς.¹⁸

3.1. Διαδερμική τεχνική edge-to-edge

Για πρώτη φορά το 2003, οι St Goar et al ανακοίνωσαν την πρωτότυπη πειραματική μέθοδο σε χοιρίδια, κατά την οποία διόρθωναν διαδερμικά με επιτυχία προκληθείσα ανεπάρκεια της μιτροειδούς.¹⁹ Ουσιαστικά, η μέθοδος αυτή ήταν μια προσπάθεια επεμβατικής εφαρμογής της ήδη εφαρμοσθείσας τεχνικής από τον Αργεντινό χειρουργό Alfieri.²⁰ Σύμφωνα με αυτή την προσέγγιση, που εφαρμόστηκε ως χειρουργική θεραπεία πασχόντων από διατακτική καρδιομυοπάθεια με μεγάλη διάταση της αριστερής κοιλίας και μαζική –ως εκ τούτου– ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας, η απλή συρραφή πρόσθιας και οπίσθιας γλωχίνας της μιτροειδούς κατά τη μεσότητά τους βελτιώνει τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας.²⁰ Πράγματι, με το ράμμα αυτό στη μεσότητα πρόσθιας και οπίσθιας γλωχίνας δημιουργείται διπλό μιτροειδικό «στόμιο» και περιορίζεται η κεντρική ανεπάρκεια της βαλβίδας, χωρίς όμως ταυτόχρονα να προκαλείται στένωση. Βέβαια, η χειρουργική αυτή μέθοδος θεραπείας προϋποθέτει «ανοικτή» επέμβαση καρδιάς, γι' αυτό και συνοδεύεται από υψηλή χειρουργική θνητότητα. Με την εφαρμογή όμως αυτής της επεμβατικής μεθόδου ελαττώνεται η θνητότητα και περιορίζεται κατά πολύ ο χρόνος διόρθωσης. Το μετα-

λικό clip τοποθετείται διαδερμικά μέσω του συστήματος percutaneous mitral clip valve repair system, που είναι συσκευή από πολυεστέρα, η οποία φέρει στο κεντρικό άκρο της αγκυρωμένο συρραπτικό μηχανισμό²¹ (εικ. 4). Μετά από υπερηχογραφική καθοδήγηση, το συρραπτικό μηχανήμα προωθείται μέσα στον αριστερό κόλπο διαμέσου του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και στο επίπεδο επαφής των δύο γλωχίνων. Κατά τη φάση της συστολής, οπότε οι δύο γλωχίνες συμπλησιάζουν, συλλαμβάνονται από το ανοιχτό clip. Στη συνέχεια, η συσκευή αποσύρεται ενώ ταυτόχρονα τα clips κλείνουν, έχοντας συμπλησιάσει τα δύο φύλλα και δημιουργώντας έτσι ένα διπλό λειτουργικό μιτροειδικό στόμιο^{21,22} (εικ. 5). Αντίστοιχες μελέτες σε ζώα ανέδειξαν γρήγορη ενδοθηλιοποίηση των εμφυτευθέντων clips σε διάστημα μόλις 4 εβδομάδων μετά από την επέμβαση, ενώ μετά από διάστημα 6 μηνών παρατηρήθηκε πλήρης «επικάλυψη» των clips από ινώδη ιστό, ώστε η ινώδης γέφυρα να ενώνει πλέον σταθερά τις δύο γλωχίνες.^{20,23} Αν το αποτέλεσμα δεν είναι ικανοποιητικό, υπάρχει η δυνατότητα το clip να ανοιχθεί εκ νέου, να επανατοποθετηθεί ή να απορριφθεί διαδερμικά και πριν από την απόσυρση του προωθητικού συστήματος.²³ Τα αποτελέσματα των αντίστοιχων εφαρμογών, αν και σε περιορισμένο αριθμό ασθενών, κρίνονται ικανοποιητικά.²⁴

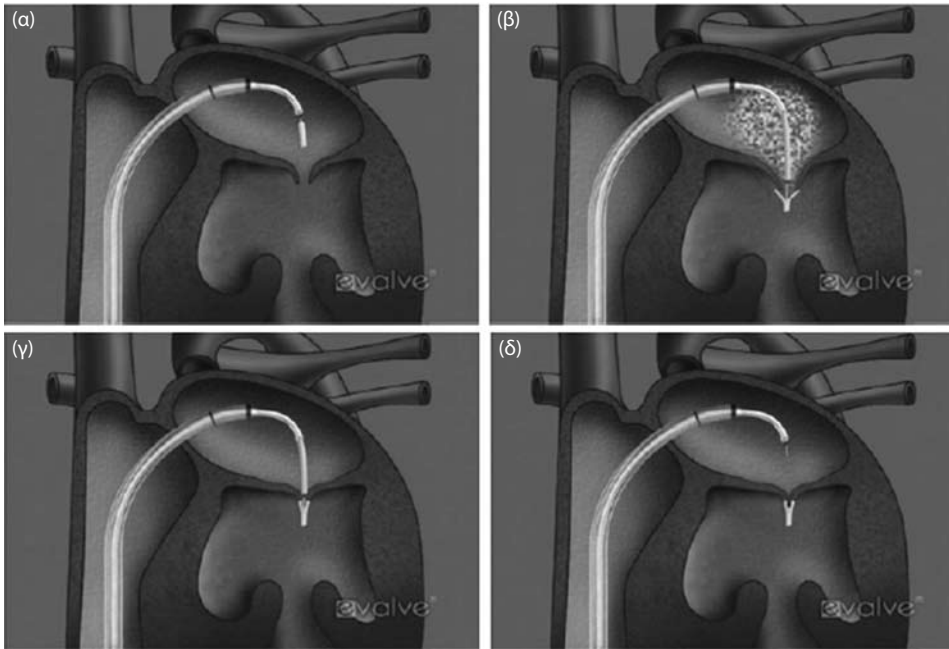
Τελευταία, υπάρχει η δυνατότητα διεκβολής ράμματος αντί της χρησιμοποίησης clip, για μεγαλύτερη εξομίωση προς τη χειρουργική τεχνική.^{20,25}

3.2. Διαδερμική τεχνική πλαστικής του μιτροειδικού δακτυλίου

Η δεύτερη προσέγγιση διαδερμικής επιδιόρθωσης



Εικόνα 4. Η συσκευή MitraClip mitral valve repair για τη διαδερμική edge-to-edge πλαστική της βαλβίδας.¹⁸



Εικόνα 5. Η εκτέλεση της διαδερμικής edge-to-edge πλαστικής της μιτροειδούς σχηματικά. (α) Η κλειστή συσκευή, που προωθείται διαμέσου του μεσοκοιλιακού διαφράγματος προς τη βαλβίδα, εξάγεται έξω από το σύστημα καθετηριασμού. (β) Οι βραχίονες του ανοικτού MitraClip περιστρέφονται σ' έναν άξονα κάθετο της γραμμής επαφής των γλωχίνων. (γ) Τα άκρα των γλωχίνων συλλαμβάνονται από τη συσκευή. (δ) Η συσκευή αποσύρεται.¹⁸

της μιτροειδούς αξιοποιεί την ανατομική γειτνίαση του φλεβώδους κόλπου με το οπίσθιο τμήμα του δακτυλίου της μιτροειδούς βαλβίδας, που παρέχει τη δυνατότητα έμμεσης δακτυλιοπλαστικής διαμέσου του στεφανιαίου κόλπου. Ειδική συσκευή εισάγεται διά της μηριαίας φλέβας επί οδηγού καθετήρα στο στεφανιαίο κόλπο και καθλώνεται κατά μήκος του οπίσθιου δακτυλίου. Έτσι, αλλάζει η γεωμετρία του μιτροειδικού δακτυλίου και βραχύνεται η εγκάρσια διάμετός του (εικόνες 6, 7). Σε ασθενείς με διατεταμένο μιτροειδικό δακτύλιο αναμένεται η αύξηση της επαφής των γλωχίνων της μιτροειδούς, άρα μειώνεται, τελικά, ο βαθμός της μιτροειδικής ανεπάρκειας. Μέχρι στιγμής, η περιορισμένη εμπειρία πάνω στη μέθοδο αυτή εξάγεται από πειραματικές μελέτες.²⁵⁻²⁷ Από τις μελέτες αυτές και παρά το μικρό τους αριθμό, τα αποτελέσματα βελτίωσης της καρδιακής λειτουργίας κρίνονται ιδιαίτερα ενθαρρυντικά.^{28,29}



Εικόνα 6. Η συσκευή Edwards percutaneous mitral annuloplasty system για διαδερμική πλαστική του μιτροειδικού δακτυλίου μέσω του στεφανιαίου κόλπου. Το εγγύς και το άπω άκρο του δακτυλίου φέρουν αγκιστρωτικά stents που τον καθλώνουν, ενώ το ενδιάμεσο σύρμα-γέφυρα προσφέρει τη δυνατότητα βράχυνσης διαδερμικά κατά βούληση και σε απώτερο χρόνο, πραγματοποιώντας με αυτόν τον τρόπο «συρρίκνωση» του δακτυλίου (δακτυλιοπλαστική).¹⁸

Οι δύο παραπάνω πολλά υποσχόμενες μέθοδοι για τη μιτροειδική βαλβίδα, παρά τις τεχνικές δυσκολίες και τα μειονεκτήματα που τις συνοδεύουν (π.χ. το stent εισέρχεται μόνο κατά το οπίσθιο ήμισυ του δακτυλίου), υποθετικά θα μπορούσαν να συνδυαστούν για ένα καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα.



Εικόνα 7. Η συσκευή προωθείται διαμέσου της έσω σφαιγιτίδας στο στεφανιαίο κόλπο, που έρχεται σε στενή επαφή με τον οπίσθιο μιτροειδικό δακτύλιο.²⁷

4. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΥΣΚΟΛΙΕΣ

Παρά τα εντυπωσιακά, από πρώτη ματιά, αποτελέσματα, για την κλινική εφαρμογή των παραπάνω επεμβατικών μεθόδων υπάρχει ακόμη ένας σημαντικός αριθμός τεχνικών δυσκολιών και μειονεκτημάτων που περιορίζουν την ευρεία χρήση τους.

Τέτοιες τεχνικές δυσκολίες συνδέονται με την ασφαλή καθήλωση της προσθετικής βαλβίδας στο stent, τη διατήρηση της λειτουργίας του βαλβιδικού stent μετά από την αναδίπλωση και την επανέκπτυξη του, την εύρεση κατάλληλης απεικονιστικής μεθόδου ελέγχου του αποτελέσματος, καθώς και το σχεδιασμό ενός αποτελεσματικού αγκιστρωτικού μηχανισμού για την πρόληψη παραβαλβιδικών διαφυγών και μηχανικής απόφραξης των στομιών των στεφανιαίων αγγείων.^{30,31}

Από τα διάφορα δοκιμαστικά μοντέλα βαλβίδων που χρησιμοποιήθηκαν τόσο σε πειραματικό έλεγχο όσο και σε κλινική εφαρμογή, μια προσθετική βαλβίδα αποτελούμενη από βιολογικό υλικό (τμήματα χοίρειου περικαρδίου) και ραμμένη σ' ένα εκπτυσσόμενο stent αποτελεί την τελική –μέχρι σήμερα– επιλογή.¹⁰ Οι μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενες βιολογικές βαλβίδες μπορούν να υποβληθούν σε περιορισμένου βαθμού συμπίεση, γι' αυτό και, τελικά, απαιτούν ένα ογκώδες σύστημα εμφύτευσης, άρα και μεγάλου μεγέθους αγγείο διαδερμικής προσπέλασης.²⁹ Είναι ευνόητο ότι ένας τέτοιος περιορισμός δυσχεραίνει την εφαρμογή της μεθόδου στον παιδιατρικό αλλά και στο μικρόσωμο ενήλικο πληθυσμό.^{31,32} Δοκιμάζονται βέβαια και βαλβίδες από συνθετικά πολυμερή υλικά, τα οποία, αν και αποτελούν αξιόλογες εναλλακτικές λύσεις, εγείρουν ερωτήματα ως προς την απώτερη ανθεκτικότητά τους.^{33,34}

Υπό συζήτηση παραμένει ακόμη η ιδεώδης «θύρα εισόδου» για το ογκώδες stent. Η εισαγωγή μέσω των μηριαίων αγγείων θέτει περιορισμούς λόγω μεγέθους για ορισμένους ασθενείς. Η κοινή καρωτίδα θα αποτελούσε ενδεχομένως θύρα εισόδου για την πάσχουσα αορτική βαλβίδα; Πιθανή ύπαρξη όμως αθηρωματικής πλάκας στο αγγείο (κάτι που συνυπάρχει συχνά στον υπερήλικα με στενωτική βλάβη της αορτικής βαλβίδας) θα είχε καταστροφικές συνέπειες για τον ασθενή. Μήπως θα μπορούσε να εισαχθεί με λιγότερα προβλήματα και επιπλοκές, ορθόδρομα, διαμέσου της καρδιακής κορυφής;

Η «αχίλλειος πτέρνα» όμως του συστήματος και ιδιαίτερα για την αορτική θέση, είναι η αδυναμία σταθερής αγκίστρωσης στην αρχική του εμφύτευση. Στόχος είναι να σχεδιαστεί ιδανικός αγκιστρωτικός μηχανισμός, που θα εξασφαλίζει τη σταθερή καθήλωση της πρόθεσης, θα αποτρέπει τη μετακίνησή της, αλλά και θα ελαχιστοποιεί

το ποσοστό των παραβαλβιδικών διαφυγών. Η εφαρμοζόμενη, μέχρι τώρα, μέθοδος αγκιστρωτικών συρμάτων κεντρικά και περιφερικά του stent, τα οποία «πακτώνονται» στο τοίχωμα, φαίνεται ικανοποιητική.^{10,15,16,18} Ωστόσο, για τις περιπτώσεις όπου το τοίχωμα είναι εύθρυπτο ή με «μαλακές» αθηρωματικές πλάκες, η εμφύτευση θα είναι επισφαλής. Για τις περιπτώσεις αυτές, η χρήση clips στις αντίστοιχες θέσεις του stent ίσως αποτελέσει στο μέλλον την πλέον αποτελεσματική λύση.^{35,36}

Ένα άλλο πρόβλημα που μπορεί να προκύψει από την επεμβατική εμφύτευση στη θέση της αορτικής βαλβίδας πηγάζει από τη στενή ανατομική σχέση του αορτικού στομίου με την έκφυση των στεφανιαίων αγγείων. Το stent μπορεί να επιφέρει μηχανική παρεμπόδιση στα στόμια ή αυτό να προκληθεί από τα φύλλα της υπάρχουσας φυσικής βαλβίδας, τα οποία παρεκτοπίζονται.^{30,37} Στο συγκεκριμένο πρόβλημα μπορούν να δώσουν λύση δύο νέες τεχνικές: (α) ο σχεδιασμός βαλβίδας δύο στρωμάτων-stent, ανάμεσα στα οποία θα εγκλωβίζεται η φυσική βαλβίδα,³⁸ ή (β) η κατασκευή διαδερμικού συστήματος εκτομής, αφαίρεσης και απομάκρυνσης της φυσικής (παλαιάς) βαλβίδας, διαδικασία που θα προηγείται της εμφύτευσης της προσθετικής βαλβίδας.^{10,39}

5. ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Τα πλεονεκτήματα της διαδερμικής αντικατάστασης ή επιδιόρθωσης καρδιακής βαλβίδας είναι καταφανή. Πρόκειται για ελάχιστη επεμβατική μέθοδο, χωρίς τους κινδύνους που συνοδεύουν μια σοβαρή χειρουργική επέμβαση (λόγω αναισθησίας, χρησιμοποίησης εξωσωματικής κυκλοφορίας, καρδιοπληγίας, συστηματικής υποθερμίας κ.λπ.). Ο μικρότερος κίνδυνος από την επέμβαση την καθιστά κατάλληλη για την ομάδα υψηλού κινδύνου ασθενών, όπως είναι οι υπερήλικες, ιδιαίτερα γι' αυτούς με πολλαπλά συνοδά προβλήματα. Μια άλλη παρόμοια ομάδα –αν λυθεί το πρόβλημα «σμίκρυνσης» του φέροντος stent– θα είναι τα παιδιά με συγγενή στένωση της αορτικής βαλβίδας, και γιατί όχι, και τα νεογνά με κρίσιμη στένωση της αορτικής βαλβίδας (critical aortic stenosis). Στην τελευταία αυτή περίπτωση, η μέθοδος θα επέτρεπε την επεμβατική προσωρινή διόρθωση της βαλβίδας μέχρι την περαιτέρω σωματική ανάπτυξη του παιδιού, για να εμφυτευτεί πλέον «ανοικτά» σε μεγαλύτερη ηλικία ικανού μεγέθους βαλβίδα.

Από την άλλη πλευρά, για την περίπτωση χρήσης της μεθόδου σε ασθενείς που μπορούν να «ανεχθούν» τις κλασικές χειρουργικές τεχνικές τίθεται το ηθικό ερώτημα σήμερα: πόσο ανεκτικοί σε λιγότερο ικανοποιητικά αποτελέσματα μπορούμε να είμαστε, τη στιγμή που η χειρουργική αντιμετώπιση έχει τόσο υψηλή απόδοση; Σύμφωνα

με την άποψη του καταξιωμένου χειρουργού Harken, «προκειμένου για τις προσθετικές καρδιακές βαλβίδες, μια συσκευή θεωρείται ασφαλής όταν είναι ασφαλέστερη από την πάθηση που διορθώνει και, ταυτόχρονα, η καλύτερα παρεχόμενη δυνατή».⁴⁰

Όπως όμως ισχύει για κάθε νέα τεχνολογική εφαρμογή, πάντα υπάρχει θέση για βελτιώσεις, προσθήκες, αλλά και προοπτικές ακόμα μεγαλύτερης εξέλιξης. Δεν φαίνεται να είναι μακρινή η ημέρα της ιδανικής προσθετικής βαλβίδας, που δεν είναι άλλη από τη λεγόμενη «ιστοεξαντρωμένη» βαλβίδα. Πρόκειται για ένα βιο-επενδεδυμένο καλούπι σε σχήμα βαλβίδας, επιστρωμένο με αρχέγονα βλαστικά κύτταρα, τα οποία πολλαπλασιάζονται, οργανώνονται και παράγουν κυτταρική και εξωκυττάρια ουσία, ενώ βιοδιασπάται το αρχικό πρότυπο.^{41,42} Η μεγαλόπνοη αυτή τεχνική δίνει λύση, όχι μόνο στο πρόβλημα της ιστοσυμβατότητας ή της εκφύλισης, αλλά και σ' αυτό της αναγκαίας χρήσης

αντιπηκτικών, καθώς και των εμπλεκόμενων λοιμώξεων που εγκυμονεί η χρήση των σημερινών προσθετικών βαλβίδων.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η νέα μέθοδος διαδερμικής αντικατάστασης ή επιδιόρθωσης καρδιακών βαλβίδων είναι ένας νέος, πολλά υποσχόμενος τομέας στη θεραπεία των καρδιακών βαλβιδοπαθειών. Ενώ προς το παρόν ενδείκνυται σε ασθενείς λίαν υψηλού κινδύνου για τις κλασικές έως τώρα χειρουργικές μεθόδους θεραπείας, η περαιτέρω βελτίωση αλλά και η αξιολόγηση των απώτερων αποτελεσμάτων θα διευρύνει πιθανότατα το φάσμα των ενδείξεων στο άμεσο μέλλον.

Η άριστη συνεργασία τεχνολόγων, καρδιολόγων και χειρουργών εγγυάται την καλύτερη αξιοποίηση της μεθόδου προς όφελος των ασθενών.

ABSTRACT

Percutaneous heart valve replacement and repair

A. AKINOSOGLOU, E. APOSTOLAKIS

Department of Cardiothoracic Surgery, University Hospital of Rio, Patras, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(3):286–294

The new millennium, with its rapid technical and technological developments, inevitably brought a new era in the field of interventional cardiac treatment, that of percutaneous heart valve replacement and repair. According to the traditional surgical technique of valve replacement, the damaged valve is removed and a new bioprosthetic graft planted in its place. This method, despite its high index of efficiency, credibility and long term survival still excludes a number of patients because of their co-morbidities which do not allow them undergo an interventional procedure of this nature, with its possible complications. The term percutaneous valve implantation defines the development of a foldable heart valve that can be mounted on an expandable stent, delivered percutaneously via standard catheter-based techniques and implanted within a diseased valve annulus. In the case of non-imperative need for valve replacement, the valved stent is substituted by an intra luminary repair device that is put into action *in situ*. The advantages of minimally invasive techniques such as percutaneous valve replacement and repair are obvious, but, in spite of their impressive results, there are still a number of faults and deficiencies that limit their wide application in clinical practice. It is imperative that more clinical trials are carried out so as to make the new method sufficiently competitive with the surgical technique that is already well established. At the dawn of a new era for surgical treatment, a patient undergoing heart valve replacement and leaving the hospital only a few hours later no longer seems a science fiction scenario.

Key words: Heart valve surgery, Minimally invasive surgery, Percutaneous mitral valve repair, Percutaneous valve replacement

Βιβλιογραφία

1. CUTLER E, LEVINE S. Cardiomy and valvulotomy for mitral valve stenosis: Experimental observations and clinical notes concerning an operated case with recovery. *Boston Med Surg* 1923, 188:1023
2. GIBBON J. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954, 37:171
3. IKONOMIDIS JS, KRATZ JM, CRUMBLY AJ 3rd, STROUND MR, BRADLEY SM, SADE RM ET AL. Twenty year experience with St Jude

- medical mechanic valve prosthesis *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003, 126:2022–2031
4. KVIDAL P, BERGSTOM R, HORTE LG, STAHL E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000, 35:747–756
 5. BRAUNBERGER E, DELOCHE A, BERREBI A, ABDALLAH F, CELESTIN JA, MEIMOUN P ET AL. Very long-term results (more than 20 years) of valve repair with Carpentier's techniques in non-rheumatic mitral valve insufficiency. *Circulation* 2001, 104(12 Suppl I):I8–I11
 6. IUNG B, BARON G, BUTCHART EG, DELAHAYE F, GOHLKE-BARWOLF C, LEVANG OW ET AL. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe. The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003, 24:1231–1243
 7. BURR LH, JAMIESON WR, MUNRO AI, MIYAGISHIMA RT, GERMANN E. Porcine bioprostheses in the elderly: Clinical performance by age groups and valve positions. *Ann Thorac Surg* 1995, 60(Suppl 2):S264–S269
 8. CRIBIER A, SAVIN T, SAOUDI N, ROCHA P, BERLAND J, LETAC B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: An alternative to valve replacement? *Lancet* 1986, i:63–67
 9. ANDERSON HR, KNUDSEN L, HASENKAM JM. Transluminal implantation of artificial heart valves: Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J* 1992, 13:704–708
 10. LUTTER G, ARDEHALI R, CREMER J, BONHOEFFER P. Percutaneous valve replacement: Current state and future prospects. *Ann Thorac Surg* 2004, 78:2199–2206
 11. BONHOEFFER P, BOUDJEMLINE Y, SALIBA Z, MERCKX J, AGGOUN Y, BONNET D ET AL. Percutaneous replacement of a pulmonary valve in a right ventricle to pulmonary artery conduit. *Lancet* 2000, 356:1403–1405
 12. BONHOEFFER P, BOUDJEMLINE Y, QURESHI S, LE BIDOISJ, ISERIN L, ACOUR P ET AL. Percutaneous insertion of the pulmonary valve. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39:1664–1669
 13. KHAMBADKONE S, COATS L, TAYLOR A, BOUDJEMLINE Y, DERRICK G, TSANG V ET AL. Percutaneous pulmonary valve implantation in humans. Results in 59 consecutive patients. *Circulation* 2005, 112:1189–1197
 14. BOUDJEMLINE Y, AGNOLETTI G, BONNET D, SIDI D, BONHOEFFER P. Percutaneous pulmonary valve replacement in a large right ventricular outflow tract. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43:1082–1087
 15. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, BASH A, BORENSTEIN N, TRON C, BAUER F ET AL. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: First human case description. *Circulation* 2002, 106:3006–3008
 16. WEBB J, CHANDAVIMOL M, THOMSON C, RICCI DR, CARERE RG, MUNT BI ET AL. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 2006, 113:842–850
 17. ELTCHANINOFF H, TRON C, BAUER F, LESAULT PF, AGATIELLO C, NERCOLINI D ET AL. Acute improvement in global and regional left ventricular systolic function after percutaneous heart valve implementation in patients with symptomatic aortic stenosis. *Circulation* 2004, 110:1473–1476
 18. BEEKMAN RH. Transcatheter cardiac valve replacement and repair. *Congenit Heart Dis* 2006, 1:2–9
 19. GOAR FG, FANN JI, KOMTEBEDDE J, FOSTER F, OZ MC, FOGARTY TJ ET AL. Endovascular edge-to-edge mitral valve repair. Short-term results in a porcine model. *Circulation* 2003, 108:1990–1993
 20. ALFIERI O, ELEFTERIADES JA, CHAPOLINI RJ, STECKEL R, ALLEU WJ, REED SW ET AL. Novel suture device for beating heart mitral leaflet approximation. *Ann Thorac Surg* 2002, 74:1488–1493
 21. YACOB M, COHN L. Novel approaches to cardiac valve repair. From structure to function: Part II. *Circulation* 2004, 109:1064–1072
 22. CONDADO J, VELEZ-GIMON M. Catheter based approach to mitral regurgitation. *J Intervent Cardiol* 2003, 16:523–534
 23. FANN J, GOAR F, KOMTEBEDDE J, OZ WC, BLOCK PC, FOSTER E ET AL. Beating heart edge-to-edge mitral valve procedure in a porcine model. Efficacy and healing response. *Circulation* 2004, 110:988–993
 24. FELDMAN T, WASSERMAN HS, HERRMANN HC, GRAY W, BLOCK PC, WHITLOW P ET AL. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique. Six-month results of the EVEREST phase I clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46:2134–2140
 25. DAIMON M, SHIOTA T, GILLINOV AM. Percutaneous mitral valve repair for chronic ischemic mitral regurgitation. *Circulation* 2005, 111:2183–2189
 26. LIDDICOAT J, MCNEILL B, GILLINOV A, COHN WE, CHIN CH, PRAADO AD ET AL. Percutaneous mitral valve repair: A feasibility study in a bovine model of acute ischemic mitral regurgitation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003, 60:410–416
 27. KAYE M, BYRNE M, ALFERNESS C, POWER J. Feasibility and short-term efficacy of percutaneous mitral annular reduction for the therapy of heart failure-induced mitral regurgitation. *Circulation* 2003, 108:1795–1797
 28. KUEHNET, SAEED M, HIGGINS CB, GLEASON K, KROMBACH GA, WEBER OM ET AL. Endovascular stents in pulmonary valve and artery in swine: Feasibility study of MR imaging-guided deployment and post-interventional assessment. *Radiology* 2003, 226:475–481
 29. GIBBON J. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954, 37:171
 30. HUBER CH, TOZZI P, CORNO AF, MARTY B, RUCHAT P, GERSBACH P ET AL. Do valved stents compromise coronary flow? *Eur J Cardiothorac Surg* 2004, 25:754–759
 31. CRIBIER A, ELTCHANINOFF H, TRON C, BAUER F, AGATIELLO C, SEBAGH L ET AL. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage in operable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43:698–703
 32. LEVI DS, ALEJOS JC, MOORE JW. Future of interventional cardiology in pediatrics. *Curr Opin Cardiol* 2003, 18:79–90
 33. HYDE JA, CHINN JA, PHILLIPS RE Jr. Polymer heart valves. *J Heart Valve Dis* 1999, 8:331–339
 34. FISH RD. Percutaneous heart valve replacement: Enthusiasm tempered. *Circulation* 2004, 110:1876–1878
 35. MAGOVERN GJ, LIEBLER GA, PARK SB, BURKHOLDER JA, SAKERT T,

- SIMPSON KA. Twenty-five-year review of the Magovern-Cromie sutureless aortic valve. *Ann Thorac Surg* 1989, 48(3 Suppl):S33–S34
36. READE C, BOWER CE, MAZIARZ DM, CONQUEST AM, SUN YS, NIFONG LW ET AL. Sutureless robot-assisted mitral valve repair: An animal model. *Heart Surg Forum* 2003, 6:254–257
37. BOUDJEMLINE Y, BONHOEFFER P. Percutaneous valve insertion: A new approach? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003, 125:741–742; author reply: 742–743
38. BOUDJEMLINE Y, BONHOEFFER P. Steps toward percutaneous valve replacement. *Circulation* 2002, 105:775–778
39. LUTTER G, KUKLINSKI D, BERG G, VON SAMSON P, MARTIN J, HANDKE M ET AL. Percutaneous aortic valve replacement: An experimental study. I. Studies on implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002, 123:768–776
40. HARKEN D. Heart valves: Ten commendments and still counting. *Ann Thorac Surg* 1989, 48:S18–S19
41. STOCK UA, VACANTI JP. Tissue engineering: Current state and future prospects. *Annu Rev Med* 2001, 52:443–451
42. STOCK UA, VACANTI JP, MAYER JE Jr, WHALERST. Tissue engineering of heart valves—current aspects. *Thorac Cardiovasc Surg* 2002, 50:184–193

Corresponding author:

K. Akinosoglou, 8–10 Patreos Ave., GR-262 21 Patra, Greece
e-mail: karolakinosoglou@yahoo.gr
and/or
2A Butler Road, West Harrow, Middlesex, London HA1 4DR,
United Kingdom
e-mail: k.akinosoglou07@imperial.ac.uk
