

Aus der Klinik für Innere Medizin II
des Klinikums Südstadt Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. habil. H.-C. Schober

und dem Lehrstuhl Werkstoffe für die Medizintechnik
der Universität Rostock

Lehrstuhlinhaber: Prof. Dr.-Ing. habil. Detlef Behrend

Untersuchung des räumlichen Verlaufs der Inkrustation von explantierten
Gallengangsstents aus Polyethylen und Polytetrafluorethylen mittels quantitativer
Mikroskopie

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von
Anne Käbel

Rostock, 10.02.2017

1. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. H.-C. Schober, Klinik für Innere Medizin II des Klinikums Südstadt Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr.-Ing. habil. Dr. rer. nat. M. Warkentin, Fakultät Maschinenbau und Schiffstechnik der Universität Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. med. M. M. Lerch, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin A der Universitätsmedizin Greifswald

Datum der Abgabe: 10.02.2017

Datum der Verteidigung: 17.01.2018

Inhaltsverzeichnis	
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Abkürzungen und Einheiten.....	IX
1 Einleitung	1
1.1 Indikationen zur Insertion einer Gallengangsendoprothese.....	1
1.2 Stentbegriff	2
1.3 Möglichkeiten der Gallengangsdrainage	2
1.3.1 Kunststoffstents	3
1.3.2 Self expandable metal stents, SEMS	4
1.4 Stentselektion.....	5
1.5 Okklusionsmechanismen	5
1.6 Probleme der Stenttherapie	7
1.7 Zielstellung	8
2 Material und Methoden	9
2.1 Material	9
2.1.1 Gallengangsendoprothesen.....	9
2.1.2 Untersuchungsobjekte.....	10
2.1.3 Verwendete Geräte und Chemikalien.....	13
2.2 Methoden	14
2.2.1 Makroskopie	14
2.2.2 Mikroskopie.....	14
2.2.3 Einbettung und Schnittvorbereitung.....	16
2.2.4 Schnitt- und Schliffpräparation.....	19
2.2.5 Optische Inkrustationsvermessung	23
2.2.6 Statistische Auswertung.....	28
3.1 Deskriptive Analyse des zugrunde liegenden Untersuchungsmaterials	30
3.1.1 Stentmaterial	31
3.1.2 Liegedauer	33
3.1.3 Patientenkollektiv	34
3.2 Evaluierung der Ergebnisse für die weitere Auswertung.....	38
3.3 Parameter Liegedauer	46
3.3.1 Liegedauer vs. Stentlänge.....	46

3.3.2	Liegedauer vs. Geschlecht	47
3.3.3	Liegedauer vs. Diagnose.....	48
3.4	Parameter Stentwechsel	49
3.4.1	Stentwechsel vs. Stentlänge	49
3.4.2	Stentwechsel vs. Liegedauer.....	50
3.4.3	Stentwechsel vs. Geschlecht.....	50
3.4.4	Stentwechsel vs. Diagnosen.....	51
3.5	Inkrustationsklassifizierung	52
3.5.1	Inkrustation vs. Geschlecht.....	52
3.5.2	Inkrustation vs. Stentmaterial	54
3.5.3	Inkrustation vs. Liegedauer	55
3.5.4	Inkrustation vs. Stentwechsel	57
3.5.5	Inkrustation vs. Diagnosen	57
4	Diskussion	60
4.1	Methodendiskussion	61
4.1.1	Methodenverifizierung	61
4.1.2	Präparationsfehler	65
4.1.3	Atypische Querschnitte.....	68
4.1.4	Klassifizierung von Stentquerschnitten	70
4.2	Ergebnisdiskussion	70
4.2.1	Stentspezifische Faktoren	70
4.2.2	Patientenspezifische Faktoren	77
5	Zusammenfassung	83
6	Literaturverzeichnis.....	86
7	Thesen	98
8	Eidesstattliche Erklärung.....	101
9	Danksagung	102

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Schematischer Verlauf der Gallenwege
Abbildung 2	Percuflex™ Biliary Duodenal Bend Biliary Stents von Boston Scientific, USA (unbenutzt). Länge 70 mm, Durchmesser 10 F
Abbildung 3	Soehendra Tannenbaum® Biliary Stents von COOK® Medical, USA (unbenutzt). Länge 100 mm, Durchmesser 10 F
Abbildung 4	Gallengangprothesen aus PE der ENDO-FLEX GmbH, Deutschland. Länge 40 mm, Durchmesser 10 F
Abbildung 5 a	Makroskopische Eingangsdokumentation von Stent_3 (1. Seite)
Abbildung 5 b	Makroskopische Eingangsdokumentation von Stent_3 (2. Seite)
Abbildung 6	Die Übersichtsaufnahme von Stent_8 (AS) zeigt die deutliche Verfärbung des ursprünglich weißen Stents
Abbildung 7	Die Übersichtsaufnahme von Stent_14 (TS) zeigt die deutliche Verfärbung des ursprünglich blauen Stents. Ablagerungen sowohl am Ansatz der proximalen, als auch der distalen Flaps
Abbildung 8	Proximales Ende Stent_14. Sichtbar sind Auflagerungen und Verfärbungen des Stents
Abbildung 9	Proximales Ende Stent_14. Sichtbar sind Auflagerungen und Verfärbungen des Stents
Abbildung 10	Blick in das distale Lumen von Stent_11. Das Lumen ist vollständig verlegt, auch auf der äußeren Oberfläche befinden sich Ablagerungen
Abbildung 11	Silikoneinbettform (140 x 30 mm)
Abbildung 12	Silikonform mit darin liegenden Uni-Clips als Platzhalter (unten links) und mit aufgelegten Stents (oben rechts). Aufgrund einer axialen Deformität konnte der Stent oben links nicht auf Uni-Clips gelegt werden
Abbildung 13	Befüllen eines Stents mit flüssigem Harz
Abbildung 14	Die Pfeile markieren die Stelle, an der der Stent zur Befüllung mit Harz in zwei Teile geschnitten wurde. Hier Stent_14
Abbildung 15	Vorbereitung eines in der Mitte geteilten Stents auf die Einbettung. Hier Stent_08_03
Abbildung 16	Der ausgehärtete Block wurde in gleicher Weise beschriftet, wie vor

	der Einbettung auf Papier durchgeführt. Hier Stent_14
Abbildung 17	Diamantsäge beim Zuschneiden des eingespannten Harz-Blockes
Abbildung 18	In die Diamantsäge eingespannter Stent_10 beim Zuschnitt eines Segmentes
Abbildung 19	Die einzelnen Schnitte werden in je eine zylindrische Einbettform, zum erneuten Einbetten in vertikaler Richtung, eingebracht
Abbildung 20	Ausgehärtete Harzblöcke mit den ausgeschnittenen Stentsegmenten
Abbildung 21	Ein einzelnes Segment mit Beschriftung
Abbildung 22	Polier- und Schleifmaschine TegraPol-15, Struers ApS mit entsprechendem Aufsatz (TegraForce-1, Struers ApS) und 3 Proben-Zylindern
Abbildung 23	Polier- und Schleifmaschine TegraPol-15, Struers ApS mit entsprechendem Aufsatz (TegraForce-1, Struers ApS) und 3 Proben-Zylindern
Abbildung 24	Geschliffener Stentquerschnitt mit dem Stereo-Mikroskop (Stereozoommikroskop SZ x 10, Olympus Corporation) betrachtet. Es befindet sich kein Harz mehr auf der Oberfläche der Probe, wohl aber im Lumen, der Inkrustation anliegend. Hier Segment 15, Stent_11
Abbildung 25 a	Übersichtsaufnahme Stent_13, Segment 6
Abbildung 25 b	Stent_13, Segment 6 mit entsprechenden Messungen
Abbildung 26	Stent_01_03_B, Segment 17. Auf den ersten Blick ist der Stent an der Schnittfläche sehr viel stärker inkrustiert. ROI 3 und ROI 4 markieren die tatsächliche Inkrustation dieser Ebene
Abbildung 27	Stent_18, Segment 8. ROI 1 beschreibt den inneren Umfang, woraus sich der Flächeninhalt ergibt. ROI 3 stellt das freie Lumen dar. Durch Subtraktion der Flächeninhalte von ROI 3 und ROI 1 ergibt sich die Inkrustation
Abbildung 28	Übersicht über alle Stents hinsichtlich Länge und Außendurchmesser (n = 31)
Abbildung 29	Aufteilung der Amsterdam-Stents (n = 6) nach Länge und Außendurchmesser
Abbildung 30	Aufteilung der Endo-Flex-Stents (n = 3) nach Länge und Außendurchmesser

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 31	Aufteilung der Tannenbaum-Stents (n = 22) nach Länge und Außendurchmesser
Abbildung 32	Verteilung der Liegedauer der Stents (n = 31) gemäß einer definierten Klassifikation von Intervallen von je 25 Tagen
Abbildung 33	Verteilung der Stents in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten (n = 31)
Abbildung 34	Anzahl der Stents in Abhängigkeit vom Alter der Patienten (n = 31)
Abbildung 35	Verteilung der Diagnosen für die Stenteinlage (n = 31)
Abbildung 36	Die 14 verschiedene Diagnosen wurden in sechs Gruppen zusammengefasst (n = 31)
Abbildung 37	Darstellung der Art des Stentwechsels (n = 31)
Abbildung 38	Darstellung des Verlaufs von Lumen, freiem Lumen und Inkrustationsgrad (maximaler Inkrustationsgrad 18%) bei Stent_2 (oben) mit der Makroskopie (unten)
Abbildung 39	Darstellung des Verlaufs von Lumen, freiem Lumen und Inkrustationsgrad (maximaler Inkrustationsgrad 49 %) bei Stent_5 (oben) mit der Makroskopie (unten)
Abbildung 40	Reduzierter Querschnitt des Stent_5 beim Stentsegment 42 durch Verformung
Abbildung 41	Darstellung des Verlaufs von Lumen, freiem Lumen und Inkrustationsgrad (maximaler Inkrustationsgrad 98 %) bei Stent_8 (oben) mit der Makroskopie (unten)
Abbildung 42	Abbildung 42: Vollständige Inkrustation des Stent_8 beim Stentabschnitt 22
Abbildung 43	Anzahl der Stents in Abhängigkeit des maximalen Inkrustationsgrades (n = 31)
Abbildung 44	Maximaler Inkrustationsgrad der Stents in Prozent, aufsteigend geordnet
Abbildung 45	Verteilung der Liegedauer der Stents (n = 31) in Abhängigkeit von der Stentlänge
Abbildung 46	Liegedauer der Stents in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten
Abbildung 47	Diagnosen zur Stentimplantation, dargestellt gegen die Liegedauer
Abbildung 48	Art des Stentwechsels dargestellt gegen die Stentlänge

Abbildung 49	Art des Stentwechsels aufgetragen gegen die Liegedauer des Stents
Abbildung 50	Art des Stentwechsels und das Geschlecht der Patienten
Abbildung 51	Art des Stentwechsels in Abhängigkeit von den Diagnosen zur Stentinsertion
Abbildung 52	Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben. Darstellung der Häufigkeiten des Inkrustationsgrades (%) von Stents sowohl von männlichen und weiblichen Patienten
Abbildung 53	Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben (n = 417). Boxplot-Darstellung des Vergleiches der Inkrustation der Stentdrittel bei Stents weiblicher Patienten
Abbildung 54	Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben. Darstellung der Häufigkeiten und des Inkrustationsgrades (%) von Stents aus PE und PTFE
Abbildung 55	Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben (n = 866). Boxplot-Darstellung der Inkrustationsgrade der der Stentgruppen
Abbildung 56	Maximaler Inkrustationsgrad der Stents, aufsteigend geordnet und Liegedauer zugeordnet. Stent_11 hat keine Liegedauer hinterlegt, diese Probe wies mit 1825 Tagen in vivo einen sehr hohen Wert auf, welcher die Grafik verzerrt hätte
Abbildung 57	Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben (n = 820). Boxplot-Darstellung des maximalen Inkrustationsgrades bei unterschiedlichen Liegezeiten der Stents
Abbildung 58	Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben. Darstellung der Häufigkeiten des maximalen Inkrustationsgrades von Stentsegmenten bei geplant explantierten Stents versus ungeplant explantierten Stents
Abbildung 59	Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben (n = 820). Boxplot-Darstellung der Inkrustationsgrades der Stents in Abhängigkeit zu den Diagnosen, die eine Stenteinlage erforderlich gemacht haben
Abbildung 60 a	Ein unbenutzter Vertreter des Stenttyps Tannenbaum, Außendurchmesser 10 F
Abbildung 60 b	Ein unbenutzter Vertreter des Stenttyps Amsterdam, Außendurchmesser 10 F
Abbildung 61 a	Stentsegment Tannenbaum mit den stereomikroskopischen Messungen

- von Wandstärke, Innendurchmesser, Innen- und Außenumfang
- Abbildung 61 b Stentsegment Amsterdam mit den stereomikroskopischen Messungen von Wandstärke, Innendurchmesser, Innen- und Außenumfang
- Abbildung 62 Darstellung der Innenumfänge und Innenlumina aller Stents des Typs Tannenbaum mit einem Außendurchmesser von 10 F (n = 22), verglichen mit einem fabrikneuen Stent (Referenz)
- Abbildung 63 a Stentsegment 20 von Stent_10 mit den stereomikroskopischen Messungen der Wandstärke
- Abbildung 63 b Stentsegment 20 von Stent_11 mit den stereomikroskopischen Messungen der Wandstärke
- Abbildung 64 Stentsegment 20 von Stent_11 mit den stereomikroskopischen Messungen der Wandstärke
- Abbildung 65 a Stentsegment 20 von Stent_4 mit den stereomikroskopischen Messungen der Wandstärke
- Abbildung 65 b Stentsegment 20 von Stent_5 mit den stereomikroskopischen Messungen der Wandstärke
- Abbildung 66 Das Transportgefäß von Stent_18 mit am Boden des Gefäßes abgelagerten Feststoffen unbekannter Herkunft und Genese
- Abbildung 67 a Stent_8, Segment 13 beim Schneiden
- Abbildung 67 b Das mikroskopische Bild dieses Segmentes 8, Stent_13
- Abbildung 68 Stent_8 in vollständiger Abbildung (a), Flap mit Seitenloch in
a bis d Vergrößerung (b), Querschnitt eines Segmentes ohne Seitenloch (c), Querschnitt eines Segmentes auf Höhe eines Seitenloches (d), oben und unten von links
- Abbildung 69 Vier Segmente von PE-Stents (Typ Amsterdam) , Abbildung 65 a zeigt
a bis d ein fabrikneues Produkt, b zeigt das Segment 22 des Stent_8 nach der Explantation; weiterhin Segment 24 des Stent_5 (c) und Segment 31 des Stent_5 (d), oben und unten von links
- Abbildung 70 Vier Segmente von PE-Stents (Typ Tannenbaum), proximales Ende
a bis d Stent_3 (a), Segment 16 des Stent_12 (Liegedauer: 90 Tage) (b), Segment 6 des Stent_20 (Liegedauer: 109 Tage) (c), Segment 15 des Stent_11 (Liegedauer: 1825 Tage) (d), oben und unten von links

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Tabelle 1: Auflistung der untersuchten Stents (n = 31)
Tabelle 2	Tabelle 2: Verwendete Geräte und Chemikalien
Tabelle 3	Gemessene Parameter Stent_13, Segment 6. Die Messungen können am dazugehörigen Segment nachvollzogen werden
Tabelle 4	Darstellung und Beschreibung der aus den Originaldaten berechneten Parameter zur Beschreibung der Inkrustation der untersuchten Stents
Tabelle 5	Anzahl der Segmente pro Stent und Aufteilung in Drittel
Tabelle 6	Gruppenbildung und Bezeichnung in den Grafiken für die Diagnosen zur Stenteinlage
Tabelle 7	Auflistung aller Stents, bei denen das Phänomen des Auswaschens der Inkrustation beim Schneiden auftrat unter Berücksichtigung des maximalen Inkrustationsgrades über den gesamten Stent
Tabelle 8	Auflistung aller PE-Stents (n = 9), bestehend aus sechs Endoprothesen des Typs Amsterdam und drei Vertretern des Typs EndoFlex mit Länge und Außendurchmessern
Tabelle 9	Alle Stents mit einer Länge von 100 – 120 mm (n = 6) dargestellt mit Geschlecht, Stentmaterial, Außendurchmesser, Liegedauer und Wechsel (n.b.: nicht bekannt)

Abkürzungen und Einheiten

Abkürzungen und Einheiten

AS	Amsterdam-Stent
TS	Tannenbaum-Stent
ES	EndoFlex-Stent
PE	Polyethylen
PTFE	Polyflourtetraethylen, Teflon
F	French
Charr	Charriere
n.b.	Nicht bekannt
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangio-Pankreaticographie
SEMS	Selbst expandierbare Metallstents
mm	Millimeter
cm	Zentimeter
ml	Milliliter
min	Minimum
max	Maximum
z.B.	Zum Beispiel
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

1 Einleitung

1.1 Indikationen zur Insertion einer Gallengangsendoprothese

Die klassische Indikation, die eine Stenteinlage in den Gallengang erforderlich macht, ist die Cholestase mit der möglichen Symptomkonstellation: Ikterus, Cholangitis, Pruritus, Malabsorption, Gerinnungsstörung, hepatozelluläre Dysfunktion und einer laborchemischen Erhöhung der Cholestaseparameter wie Alkalischer Phosphatase, Leucin-Aminopeptidase und Gamma-Glutamyl-Transferase als Folge des Zurückhaltens von gallepflichtigen Stoffen, die nicht in den Darm abfließen können und ins Blut gelangen [1,2]. Nach Implantation kommt es durch den Abfluss der Gallengangsflüssigkeit zu einer schnellen Linderung der Cholestasesymptome [3].

Sowohl maligne als auch benigne Ursachen dafür können in verschiedenen Bereichen des Gallengangsystems liegen und sind durch mechanische Abflussbehinderungen innerhalb des Gangsystems oder durch Kompression von außen bedingt. Die wichtigsten Ursachen für einen intrakanalikulären Verschluss sind Choledocholithiasis, Cholangitis, Cholangiokarzinom und Strikturen. So wird auch bei Hochrisikopatienten mit endoskopisch nicht entfernbaren Gallengangssteinen die Stenteinlage empfohlen [4,5]. Als wesentliche Auslöser für die extrakanalikuläre Gangkompression gelten die Pankreatitis und das Pankreaskopfkarzinom [2,6,7].

Die Inzidenz und Prävalenz der chronischen Pankreatitis ist in den letzten Jahrzehnten aufgrund eines veränderten Alkoholkonsums und besserer diagnostischer Möglichkeiten gestiegen, in Europa liegt die Prävalenz derzeit bei 13,6 von 100.000 Einwohnern (14,2 Millionen Menschen), in den USA liegt die Prävalenz bei 13,6 von 100.000 Einwohnern (4,33 Millionen Menschen) [8]. Im Verlauf treten Gallengangsstenosen bei Patienten mit chronischer Pankreatitis in bis zu 30% der Fälle auf [9,10].

An einem Pankreaskarzinom erkranken in Deutschland jährlich etwa 16.000 Menschen. Als Krebstodesursache rangierte das Pankreaskarzinom 2010 mit etwa 15.500 Verstorbenen an 4. Stelle und war damit ursächlich für 6,7% aller Krebstodesfälle bei Männern und 7,9% der Krebstodesfälle bei Frauen [11,12]. Weltweit werden geschätzte 227.000 Todesfälle pro Jahr ursächlich auf das Pankreaskarzinom zurückgeführt [13].

Malignome des Pankreas sind zu 60% am Kopf des Organs lokalisiert, wobei es häufig zu einem Verschlussikterus infolge einer Gallengangskompression kommt [14], welche mit einem Stent überbrückt werden kann.

1.2 Stentbegriff

Der Begriff „Stent“ leitet sich vom Namen eines Englischen Zahnarztes, Charles Stent (1807-1885) ab, der 1856 eine Masse für Zahnabdrücke entwickelte, welche später in die plastische Chirurgie als Fixierungshilfe von Hauttransplantaten bei entstellenden Kriegswunden Eingang fand. Durch Modifizierungen sowohl des Materials als auch der Form entwickelte sich über verschiedene Teilgebiete der Medizin der Stent zu dem, was heute darunter verstanden wird [15]. Gegenwärtig beschreibt „Stent“ ein hohles, manchmal durchbrochenes oder mit Löchern versehenes Rohr aus Kunststoff oder Metall, das in verschiedene anatomische Orte, meist Gefäße oder den urologischen/gastrointestinalen Trakt, implantiert wird [16]. Bezug nehmend zum Thema wird im Folgenden besonders auf Stents im Bereich des Gallenganges eingegangen. Gallengangsstents sind Endoprothesen, die bei stenosiertem Gallengang zur Ableitung der Gallenflüssigkeit in den Verdauungstrakt verwendet werden [17].

1.3 Möglichkeiten der Gallengangsdrainage

Die ableitenden Gallenwege setzen sich aus intra- und extrahepatischen Gallenwegen zusammen (Abbildung 1). Am Anfang stehen die Canaliculi biliferi innerhalb der Leber. Sie setzen sich fort in kurze Schalt- oder Zwischenstücke (Hering-Kanälchen), bilden dann die Ductus interlobulares biliferi, setzen sich fort in die Ductus biliferi, und münden dann schließlich in den Ductus hepaticus dexter oder –sinister.

In der Leberpforte vereinigen sich die beiden Ductus hepatici zum Ductus hepaticus communis, ab hier spricht man von den extrahepatischen Gallenwegen. Vom Ductus hepaticus communis zweigt sich der Ductus cysticus ab, der Anschluss an die Gallenblase hat. Die Gallenblase ist birnenförmig, etwa 8 – 12 cm x 4 – 5 cm groß und fasst ungefähr 40 - 50 ml Volumen. Ab der Abgangsstelle des Ductus cysticus geht der Ductus hepaticus communis in den Ductus choledochus über, der die Galle ins Duodenum abführt.

Der Ductus choledochus ist 6 - 8 cm lang, verläuft zwischen Pankreaskopf und Duodenalschlinge und mündet auf der Papilla duodeni major (Papilla vateri) ins Duodenum. Kurz vor der Papille mündet der Ductus pancreaticus major in den Ductus choledochus. Durch Kontraktion des Sphinkter ampullea hepaticopancreaticae (Sphinkter oddi) kommt es zum Rückstau von Galle in die Gallenblase, die sich so füllt [18].

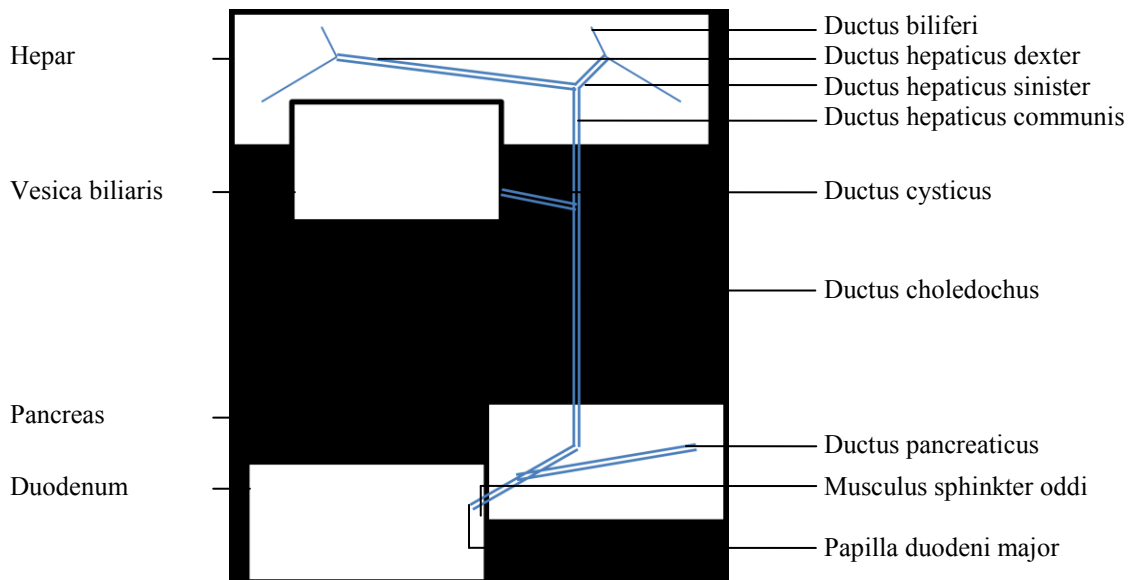


Abbildung 1: Schematischer Verlauf der Gallenwege

Vor der Entwicklung der Stents 1979/1980 [19-21] waren operative Techniken, wie die Cholecystojejunostomie oder die Choledochojejunostomie, wobei entweder die Gallenblase oder der Ductus choledochus mit dem Jejunum verbunden werden, die Methoden der ersten Wahl, um ein Abfließen von Gallensekret sicher zu stellen [22,23]. Seitdem wurde die Stenteinlage mittels der Endoskopischen Retrograden Cholangiopankreatografie (ERCP) aufgrund der geringeren Mortalität und Morbidität verglichen mit den operativen Methoden schnell die Methode der Wahl [24-26].

1.3.1 Kunststoffstents

Insbesondere für eine vorgesehene kurze Liegezeit finden traditionell klassische Kunststoff-/Polymerstents aus Polyethylen (PE) eine breite Anwendung, da sie relativ einfach zu legen und preiswert sind. Auch können sie bei Bedarf vergleichsweise leicht ausgetauscht werden [3].

Ihr bedeutendster Nachteil ist zweifellos die relativ schnelle Okkludierung des Stents durch Inkrustierung, die zu einer Funktionszeit von nur 2 bis 6 Monaten führt [16]. Der im Jahre 1982 eingeleitete Übergang von den zu dieser Zeit gebräuchlichen 8 French (1F entspricht 0,33 mm) durchmessenden Stents auf 10 F verlängerte zwar die Zeit bis zum Verschluss des Stents, jedoch wurde die Situation nicht grundsätzlich verbessert [27]. Tests mit noch größeren Stentdurchmessern führten zu keiner signifikant verringerten Okklusionsrate [28-30]. Auch wird die Weite der Kunststoffstents durch den inneren Stentdurchmesser der verfügbaren Duodenoskope auf maximal 12 F begrenzt [28,31]. Desweiteren ist die Migrationsrate von Kunststoffstents mit 5,9% (distal) und 4,9% (proximal) nicht unerheblich [32,34].

Zur Reduktion der Okklusion von Gallengangsstents aus Kunststoff wurde eine Vielzahl von Anstrengungen unternommen. Weder die Verwendung von hydrophilem Polyurethan (PU), Polytetrafluorethylen (PTFE, Teflon®) [31,34,35], noch die Entwicklung von Kunststoffstents ohne Seitenlöcher und mit Klappen oder die Insertion oberhalb der Papille konnten die Funktionszeit deutlich verbessern [27,28,32,36-48]. Auch Versuche, Stents durch Antibiotika oder Ursodesoxycholsäure [49] länger funktionstüchtig zu halten, haben zu keinem signifikanten Erfolg geführt. Die Verwendung von mehreren Gallengangsendoprothesen parallel kann zu einer längeren Liegezeit führen, jedoch ist eine der Hauptkomplikationen die proximale Migration des erstplatzierten Stents beim Verschieben des Nachfolgenden [50,51].

1.3.2 Self expandable metal stents, SEMS

Um die Okklusionsgeschwindigkeit zu senken, wurden Lösungen mit deutlich größerem Durchmesser und hoher mechanischer Flexibilität der Endoprothesen gesucht. Als Ergebnis werden seit Ende der 1980'er Jahre vermehrt selbstexpandierende Metallstents (self expandable metal stents, SEMS) eingesetzt [52-54], die sich einfacher in den Gallengang insertieren lassen [22,55,56].

Verglichen mit Kunststoffstents zeigen SEMS eine verringerte Okklusionsrate durch Ablagerungen, jedoch kann eine Tumordinfiltration durch oder über das Maschendrahtgitter den Galleabfluss behindern und zum Verschluss führen. Allerdings ist es nahezu unmöglich die unbeschichteten SEMS-Typen zu entfernen [24], weswegen diese Metallstents zumeist in palliativer Situation verwendet werden [57,73]. Mit zum Beispiel

Nanopartikeln aus Silber beschichtete SEMS (cSEMS) zeigen hier bessere Ergebnisse, führen allerdings zu einer höheren Migrationsrate aufgrund der fehlenden Fixierung durch das Gewebe [3,23, 59].

1.4 Stentselektion

In den vergangenen 35 Jahren sind für Gallengangsstents eine Vielzahl von Einsatzmöglichkeiten untersucht und in die tägliche Routine eingeführt worden [2,3,22-24,58].

Hierauf reagierte die European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) 2012 mit einer auch von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) anerkannten Klinischen Leitlinie, in der, in Abhängigkeit von der Indikation, spezielle Stents empfohlen werden [3]. Auch der in den meisten endoskopischen Zentren routinemäßig durchgeführte Tausch von Kunststoffstents im Intervall von 3 Monaten basiert auf dieser Leitlinie [59,60].

Nicht zuletzt wegen des primär höheren Preises der Metallstents gegenüber denen aus Kunststoff kommt dieser Empfehlung hinsichtlich der Frage der Stentselektion Bedeutung zu: z.B. bei Patienten mit distalen malignen Strikturen von nicht resektablen Tumoren mit einer Lebenserwartung von mehr als 4 - 6 Monaten, ist der Metallstent trotz des höheren Materialpreises am kosteneffektivsten [61-72,74], während bei erwarteten kurzen Liegezeiten (bis 4 Monate) ein Kunststoffstent erwogen werden sollte [3]. Die Ausfallrate von Kunststoffstents wird von der ESGE mit 41% angegeben, wobei dies hauptsächlich durch Inkrustation/Ablagerungen in der Endoprothese (33%) verursacht wird. Bei unbeschichteten SEMS mit einer Gesamtausfallrate von 27% trägt einwachsendes Gewebe hauptsächlich (18%) zur Okklusion des Stents bei [3,75-77].

1.5 Okklusionsmechanismen

Aufgrund der Bedeutung der Ablagerungen hinsichtlich der Funktionszeit der Stents ist in einer Reihe von Studien der Vorgang der Stentokklusion, die Zusammensetzung der Einlagerungen und mögliche Risikofaktoren und Beeinflussungsmöglichkeiten untersucht worden.

Die innere Oberfläche der Kunststoffstents wird nach Implantation schnell mit einer Schicht von Proteinen, wie Fibronectin, Vitronectin, Fibrin oder Kollagen bedeckt, die die mikrobielle Ansiedlung fördert [43,78-83]. Es konnte gezeigt werden, dass auch IgA und IgG eine wesentliche Rolle spielen, da sie in der Lage sind, Bakterien zu binden und als einen Komplex an die innere Oberfläche von PE-Stents abzulagern [80]. Diese initiale Schicht bildet den Boden für das weitere Wachstum der Ablagerungen, die auch als des Gallenschlick bezeichnet werden [3,31]. Bei Gesunden dagegen verhindert der Sphinkter Oddi das Eindringen von Mikroorganismen. Durch das Einbringen eines Stents über den Sphinkter Oddi hinaus wird einerseits diese antimikrobielle Barriere aufgebrochen. Zusätzlich erlaubt der niedrige Druck im Gallengang einen Reflux von intestinalem Inhalt, was zusätzlich die mikrobielle Besiedlung unterstützt [85-87].

Der Gallenschlick ist eine bräunliche, weiche bis kristallin-harte Masse und erscheint optisch sehr heterogen. Mittels elektronenmikroskopischer Untersuchungen und biochemischer Analysen konnten die Ablagerungen als eine Mischung von sowohl Mikroorganismen, wobei sowohl aerobe und anaerobe Bakterien als auch Pilze nachgewiesen wurden, sowie eine Reihe von organischen und anorganischen Substanzen und Materialien bestimmt werden. Zu Letzteren zählen Kalziumbilirubin, Kalziumsalzkristalle von Fettsäuren, Cholesterol, Pflanzenfasern, Proteine sowie deren Abbauprodukten [31,67,78,82,84,88-93].

Die enzymatische Aktivität der Bakterien begünstigt diese Kristallablagerungen, indem sie Bilirubin dekonjugieren und das Bilirubin als Kalziumsalz sedimentieren [22,94-96]. Der Einbau von großvolumigen Pflanzenfasern aus dem duodonalen Reflux wird als wesentlich für das schnelle Wachstum der Inkrustation angesehen [91]. Das Gleiche gilt für die Viskosität der Gallenflüssigkeit, die vom Gesundheitsstatus des Patienten abhängt. Mit einer Verlangsamung der Durchflussgeschwindigkeit durch eine krankheitsbedingte höhere Viskosität einerseits und okklusionsverursachtem verringerten Stentdurchmesser erhöht sich die Verweildauer der Flüssigkeit im Stent und entsprechend steigt die Wahrscheinlichkeit für weitere und beschleunigte Ablagerungen [31]. Berechnungen zur Folge führt schon eine Vergrößerung des inneren Stentdurchmessers um 0,2 mm zu einer Erhöhung der Durchflussrate um 300% [97].

Trotz der Fülle an Einzeluntersuchungen und zusammenfassenden Darstellungen gibt es gegenwärtig noch keinen Konsens darüber, welche Faktoren signifikant die Liegezeit von Stents beeinflussen [98]. In verschiedenen Untersuchungen konnten einige Risikofaktoren

für Komplikationen eruiert werden [98,99,100]. Für erstgelegte SEMS bei maligner Gallenobstruktion konnte gezeigt werden, dass Strikturen im Bereich des Leberhilus, metastasierende Tumoren und die Länge des Stents wesentlich zu einer schnellen Okklusion beitrugen [98].

1.6 Probleme der Stenttherapie

Bei mehr als der Hälfte der palliativ behandelten Patienten ist ein mehrfacher Wechsel des Gallengangsstents erforderlich [101-103]. Die Notwendigkeit hierfür ergibt sich aus dem Missverhältnis zwischen den begrenzten turnusmäßigen oder sogar verkürzten Liegezeiten der Stents (Funktionsdauer) aufgrund von Okklusion und Migration und dem lebensverlängerndem Erfolg medizinischer Interventionen z.B. bei der Chemo- und Radiotherapie von nichtoperativen Tumoren von Gallen trakt und Pankreas [102]. Die wiederholten endoskopischen Eingriffe stellen eine physische und psychische Belastung für den Patienten dar und erhöhen das Risiko von Komplikationen wie Cholangitiden, Pankreatitiden, Blutungen oder Aspirationspneumonien in Folge des Eingriffes. Post-ERCP-Cholangitiden sind dabei eine ernste Komplikation mit fatalem Ausgang in 8% - 20% aller Fälle [3]. Daher kann die prospektive Abschätzung der maximalen Liegezeit eines Stents auf der Basis von Risikofaktoren - und damit verbunden die Planung des Wechselintervalls - Belastungen für den Patienten und das Gesundheitssystem reduzieren helfen [31,98]. Insbesondere Patienten, bei denen die Stents vor Ablauf der geplanten Liegezeit okkludieren, könnten von individuell bestimmbaren Wechselzeiten profitieren. In einer Untersuchung zur möglichen sicheren Verlängerung der Liegezeit von Kunststoffstents bei Patienten mit benigner und maligner obstruktiver Gelbsucht stellte sich heraus, dass bei sorgfältig selektierten Patienten ein turnusmäßiger Austausch nicht notwendig sein muss. Allerdings waren bei etwa 20% der einbezogenen Patienten ungeplante Stentwechsel notwendig. Diese Patienten hatten auch die höchste Komplikationsrate beim Stenttausch, verbunden mit der höchsten Mortalität. Dieselben Patienten wiesen gleichfalls eine höhere Wahrscheinlichkeit für zukünftige schnelle Stentokklusionen auf (Median 2,5 Monate), was auf spezielle Risikofaktoren hindeutet [104]. Das vielleicht praktikabelste Herangehen zur Auswahl eines auf den individuellen Patienten optimierten Stents basiert auf einer Kennzahl zur Abschätzung der Liegezeit von Stents (Kunststoff und SEMS), die die Art des Stents, Strikturen, die eine Dilation

notwendig machen und die Höhe des Ausgangsbilirubinniveaus einbezieht [99]. Für die Funktion eines Stents ist es unbedeutend, ob ein Verschluss über die ganze Länge oder nur punktuell manifest ist. Die Kenntnis der quantitativen Verteilung der Inkrustationen kann einen Beitrag zum Verständnis der Dynamik der Ablagerungen liefern. Die sinnvolle Anwendung der Stereomikroskopie zur Bestimmung des Inkrustationsgrades von Gallengangsstents aus PE konnte bereits an explantierten und longitudinal aufgetrennten Proben gezeigt werden [78].

Nach dem aktuellen Stand der Literatur ist bis jetzt die Verteilung der Inkrustation sowohl von planmäßig als auch von unplanmäßig gewechselten Kunststoffstents in Abhängigkeit von Material, Liegedauer und Geometrie noch nicht systematisch untersucht worden.

1.7 Zielstellung

Im Interesse des Patienten kann die individuelle Optimierung der Liegedauer eines Gallengangsstents auf der Basis okklusionsbeeinflussender Faktoren die Anzahl von wiederholten und/oder Notfall-Eingriffen vermindern, damit Risiken für die Patienten vermeiden und Kosten für das Gesundheitssystem senken. Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstens der räumlichen Verlauf der Inkrustation in okkludierten und teilokkludierten Gallengangsstents aus Polyethylen (PE) und Polytetrafluorethylen (PTFE, Teflon®) durch Herstellung von multiplen transversalen Schnitten und Messung derselben mittels quantitativer Mikroskopie dargestellt, und zweitens, ein möglicher Zusammenhang zwischen diesen Ergebnissen und potentiellen Einflussgrößen wie Indikation, Alter, Geschlecht, Liegedauer, Stentmaterial und -länge untersucht. Ziel dieser Arbeit war es, einen Beitrag zum Verständnis des Okklusionsverhaltens von Gallengangsstents aus Kunststoff zu leisten, was perspektivisch zu einer differenzierten Betrachtung der Liegedauer dieser Endoprothesen führen könnte. Damit wäre sowohl dem Interesse der Patienten als auch der Solidargemeinschaft gedient.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Gallengangsendoprothesen

Untersucht wurden 31 unselektierte, explantierte Gallengangs-Endoprothesen aus Kunststoff. Davon waren sechs Percuflex™ Biliary Duodenal Bend Biliary Stents der Firma Boston Scientific, USA. Sie bestanden aus Polyethylen (PE) und hatten an den Enden zwei Widerhaken (Flaps) mit Seitenlöchern. In der vorliegenden Untersuchung waren sie zwischen 100 und 120 mm lang und haben einen Außendurchmesser von 7 bis 10 French (French, 1 F entspricht 0,33 mm). In der klinischen Praxis und auch in der folgenden Arbeit werden sie als Amsterdam-Stents (AS) bezeichnet (Abbildung 2). Die Mehrzahl der untersuchten Endoprothesen (n = 22) waren Soehendra Tannenbaum® Biliary Stents der Firma COOK® Medical, USA. Diese Art von Stents besteht aus dem Polymer Polytetrafluorethylen (PTFE, Teflon®), hat 4 Flaps an beiden Enden und keine Seitenlöcher. Sie waren hier zwischen 50 und 100 mm lang und hatten einen Außendurchmesser von 10 F. Im Folgenden wie auch in der klinischen Praxis werden diese Stents als Tannenbaum-Stents (TS) bezeichnet (Abbildung 3). Weiterhin fanden drei Gallengangsendoprothesen aus PE der ENDO-FLEX GmbH, Deutschland (ES), Eingang in die Untersuchungen. Diese Prothesen besaßen zwei Flaps und Seitenlöcher an den Enden. Sie waren zwischen 20 und 40 mm lang und hatten einen äußeren Durchmesser von 8,5 bis 10 F (Abbildung 4).

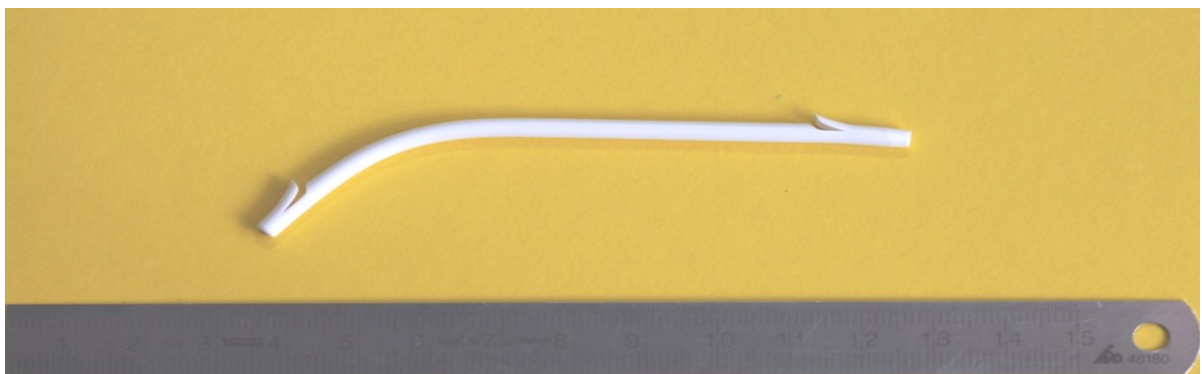


Abbildung 2: Percuflex™ Biliary Duodenal Bend Biliary Stent von Boston Scientific, USA (unbenutzt).
Länge 70 mm, Durchmesser 10 F

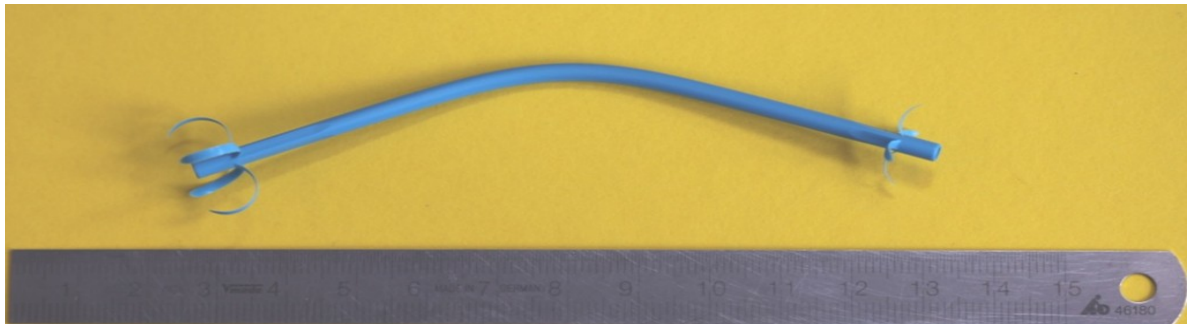


Abbildung 3: Soehendra Tannenbaum® Biliary Stent von COOK® Medical, USA (unbenutzt). Länge 100 mm, Durchmesser 10 F



Abbildung 4: Gallengangprothesen aus PE der ENDO-FLEX GmbH, Deutschland. Länge 40 mm, Durchmesser 10 F

2.1.2 Untersuchungsobjekte

Die untersuchten Gallengangsendoprothesen aus dem Klinikum Südstadt Rostock und dem KMG-Klinikum Güstrow wurden im Zeitraum von März bis August 2014 endoskopisch, wie nachfolgend beschrieben, explantiert und behandelt. Nach der Bergung mittels Schlinge oder Fasszange erfolgte die Lagerung der Stents in einer 2,5 %igen Glutardialdehyd-Lösung (physiologische Kochsalzlösung und 2,5 % Glutardialdehyd) unter Lichtabschluss und bei Raumtemperatur. Von den insgesamt 31 Stents kamen 17 aus Rostock (6 AS, 11 TS) und 14 aus Güstrow (11 TS, 3 ES). Die relevanten Patientendaten (Liegedauer der Stents im Körper, Geschlecht der/des Patientin/en, Diagnose die zur Stentimplantation geführt hat, Größe und Material des Stents, Entnahmegrund) wurden in Güstrow durch Mitarbeiter des KMG-Klinikums über entsprechende Datenerfassungsbogen anonymisiert angegeben. Die Patientendaten aus dem Klinikum

Südstadt in Rostock wurden zunächst handschriftlich anhand der Patientenakten erhoben. Nachfolgend erfolgte die Überführung der Daten gleichfalls anonymisiert in eine einheitliche Datenbank (Tabelle 1). Nicht übermittelt wurde das Geschlecht der Patienten bei zehn Stents, die Liegedauer bei einem und die Diagnosen bei zwei Patienten (in Tabelle 1 durch n.b. markiert). Aufgrund der anonymisierten Datenerfassung konnten die fehlenden Angaben im Nachgang nicht mehr eruiert werden.

Die Endoprothesen wurden zwischen März 2009 und Februar 2014 gelegt und zwischen Februar 2014 und Juli 2014 extrahiert. Dabei handelte es sich sowohl um Patienten mit einem Verschlussikterus, als auch um geplant gewechselte Prothesen von asymptomatischen Patienten. Insgesamt wurden 31 Endoprothesen von 29 verschiedenen Patienten untersucht.

Material und Methoden

Tabelle 1: Auflistung der untersuchten Stents (n = 31)

Bezeichnung	Art/Material		Länge (mm)/ Außen- durchmesser (F)		Geschlecht	Liegedauer (Tage)	Entnahme geplant	Diagnosen
2	TS	PTFE	80	10	weiblich	116	ja	Pankreatitis
3	TS	PTFE	60	10	männlich	83	n.b.*	Dekompensierte Leberzirrhose
4	AS	PE	100	10	weiblich	8	ja	Mirizzi-Syndrom
5	AS	PE	110	10	n.b.*	n.b.*	n.b.*	n.b.*
6	TS	PTFE	80	10	weiblich	77	ja	Cholangiokarzinom
7	TS	PTFE	60	10	weiblich	30	ja	Choledocholithiasis
8	AS	PE	70	10	männlich	7	nein	Pankreaskopfkarzinom
9	TS	PTFE	80	10	weiblich	114	ja	Cholangitis
10	TS	PTFE	80	10	weiblich	27	ja	Choledocholithiasis
11	TS	PTFE	80	10	n.b.*	1825	nein	Cholangitis
12	TS	PTFE	50	10	n.b.*	90	ja	Pankreaskopfkarzinom
13	ES	PE	20	8,5	männlich	90	ja	Anastomosensterenose DHC
14	TS	PTFE	80	10	n.b.*	60	ja	Choledocholithiasis
15	TS	PTFE	80	10	n.b.*	4	nein	Choledocholithiasis
16	TS	PTFE	50	10	n.b.*	90	ja	Choledocholithiasis
17	TS	PTFE	80	10	weiblich	20	nein	Pankreaskopfkarzinom
18	TS	PTFE	50	10	n.b.*	30	nein	Choledocholithiasis
19	TS	PTFE	50	10	n.b.*	30	ja	Cholangiokarzinom
20	TS	PTFE	60	10	n.b.*	109	ja	Choledocholithiasis
22	TS	PTFE	40	10	männlich	30	nein	Choledocholithiasis
23	ES	PE	40	10	männlich	30	nein	Choledocholithiasis
24	ES	PE	40	10	männlich	3	nein	Cholangiokarzinom
25	TS	PTFE	50	10	weiblich	92	ja	Choledocholithiasis
01_03_A	AS	PE	120	7	weiblich	91	ja	Klatskin-Tumor
01_03_B	AS	PE	120	7	weiblich	91	ja	Klatskin-Tumor
02_03	AS	PE	100	10	weiblich	49	ja	postoperative Gallengangs-Leckage
03_03	TS	PTFE	60	10	männlich	68	ja	Fettleber-Hepatitis
04_03	TS	PTFE	100	10	männlich	98	ja	Pankreaskopf-Ca* ³
06_03_A	TS	PTFE	80	10	weiblich	99	ja	Cholangiokarzinom
06_03_B	TS	PTFE	80	10	weiblich	99	ja	Cholangiokarzinom
08_03	TS	PTFE	60	10	männlich	96	ja	Pankreatitis

* nicht bekannt

2.1.3 Verwendete Geräte und Chemikalien

Für die Untersuchungen konnte die apparative Ausrüstung der Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik, Lehrstuhl Werkstoffe für die Medizintechnik der Universität genutzt werden. Die verwendeten Geräte und Chemikalien sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Verwendete Geräte und Chemikalien

Gerät/Chemikalie	Hersteller	Verwendungszweck
Glutardialdehyd, 25% für die Elektronenmikroskopie, 25%ige Lösung in Wasser. 1,5-Pentadial, Glutaraldehyd, Glutaral	Carl Roth GmbH + Co. KG	Präparation
Silikon Spray	Dr. Schumacher GmbH	Einbetten
Universal Schneidekonzentrat	Sommer Präzisionstechnik	Sägen
UniClip (Einbetthilfen zum Kalteinbetten)	Buehler GmbH	Einbetten
Einbetthilfe FixiForm, 4x3,6 cm	Struers ApS	Einbetten
Siliziumcarbid Nassschleifpapier, Körnung P180, P400, P1000, P2500, P4000	Buehler GmbH	Schleifen
Diamantdraht, Ø 0,22mm	Sommer Präzisionstechnik	Sägen
EpoThin® Epoxy Resin 20-8140-032	Buehler GmbH	Einbetten
EpoThin™ Epoxy Hardener 20-8142-016	Buehler GmbH	Einbetten
Kamera Canon EOS 5D Mark II	Canon Inc.	Makroskopie, Dokumentation
Digitalkamera FinePix F40fd	Fujifilm Corporation	Makroskopie, Dokumentation
Kühlschrank Labex 282	Philipp Kirsch GmbH	Aushärten nach Einbettung
Diamantsäge Precision Diamond Wire Saw 3241	Well Diamond Wire Saws, Inc.	Sägen
Schleif- und Poliergerät TegraPol-15	Struers ApS	Schleifen
Stereozoommikroskop SZx10	Olympus Corporation	Mikroskopie, Messungen
Stream Motion, CellSens	Olympus Corporation	Software zum Messen

2.2 Methoden

2.2.1 Makroskopie

Nach Entnahme der Endoprothesen aus dem Transportbehälter und dem sorgfältigen Abtropfen der Fixierlösung erfolgte die makroskopische Eingangsuntersuchung, bei der die Stents mit der Digitalkamera (Canon EOS 5D Mark II) von möglichst allen Seiten fotografiert wurden. Zur Längenbestimmung wurde ein Stahlmaßstab als Referenz mit aufgenommen (Abbildung 5a und 5b).

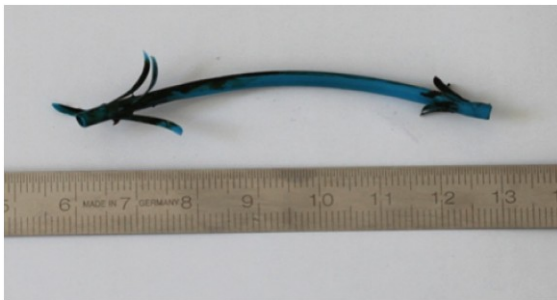


Abbildung 5 a: Makroskopische
Eingangsdokumentation von Stent_3
(1. Seite)



Abbildung 5 b: Makroskopische
Eingangsdokumentation von
Stent_3 (2. Seite)

2.2.2 Mikroskopie

Vor der Einbettung wurde jeder Stent mit einem Stereomikroskop (SZX10, Olympus) fotografiert. Somit konnten Farbe, Form, materialfremde Auflagerungen oder Beschädigungen der Außenflächen der Stents dokumentiert werden. Über einen Videoadapter und entsprechender Software (Stream Motion, Olympus) war es möglich, die Bilder auf einen Monitor zu übertragen. Es wurden sowohl Übersichtsaufnahmen (Abbildung 6 und 7), als auch Nahaufnahmen selektierter Areale (Abbildung 8 und 9) erstellt. Von jedem Stent erfolgten auf diese Weise Übersichtsaufnahmen der Länge nach sowie Nahaufnahmen beider Enden und des Mittelteils. Darüber hinaus wurden makroskopisch auffällige Besonderheiten (Verfärbungen, Verformungen, Auflagerungen) dokumentiert. Wenn es möglich war, erfolgten auch Aufnahmen in das Lumen beider Seiten hinein (Abbildung 10). Bei einigen Endoprothesen wurde diese Option jedoch durch deren Länge und das damit verbundene Unvermögen einer Scharfstellung limitiert.



Abbildung 6: Die Übersichtsaufnahme von Stent_8 (AS) zeigt die deutliche Verfärbung des ursprünglich weißen Stents



Abbildung 7: Die Übersichtsaufnahme von Stent_14 (TS) zeigt die deutliche Verfärbung des ursprünglich blauen Stents. Ablagerungen sowohl am Ansatz der proximalen, als auch der distalen Flaps



Abbildung 8: Proximales Ende Stent_14. Sichtbar sind Auflagerungen und Verfärbungen des Stents



Abbildung 9: Proximales Ende Stent_14. Sichtbar sind Auflagerungen und Verfärbungen des Stents

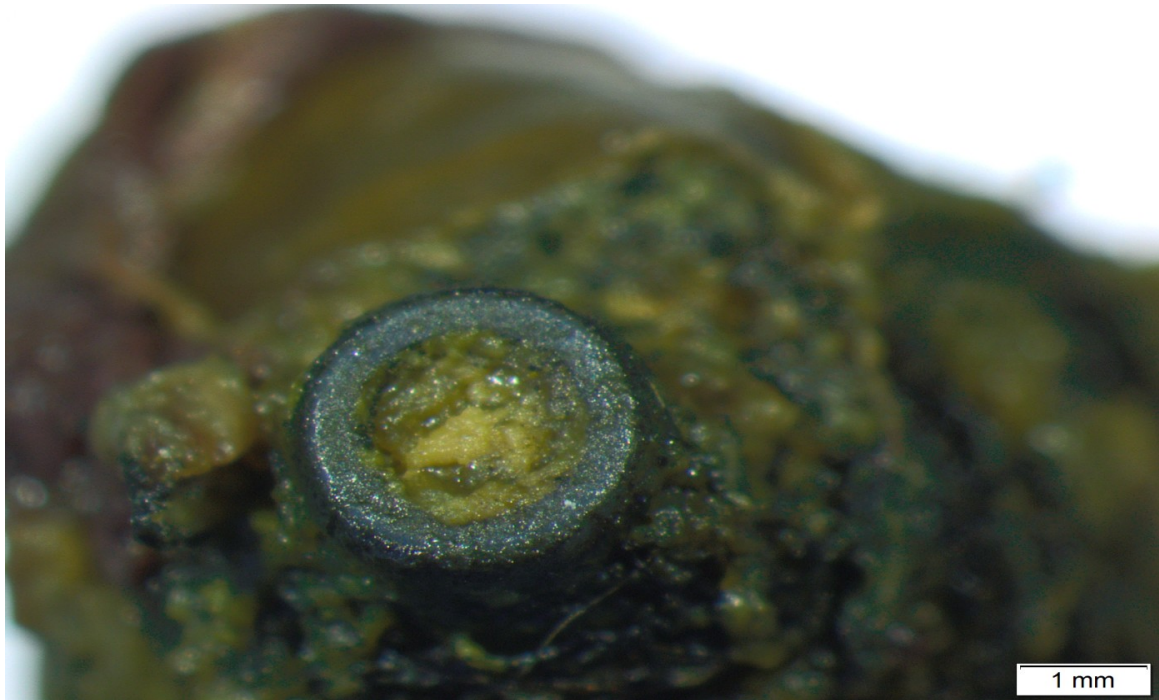


Abbildung 10: Blick in das distale Lumen von Stent_11. Das Lumen ist vollständig verlegt, auch auf der äußeren Oberfläche befinden sich Ablagerungen

2.2.3 Einbettung und Schnittpvorbereitung

Die Einbettung der explantierten Stents (Abbildung 11) erfolgte in einer rechteckigen Silikonform (Innenmaße 140 x 30 mm). Dazu wurden die Stents zunächst gut abgetropft, um die Glutardialdehyd-Lösung zu entfernen, da ein Eintrag des Aldehyds in das Harz den Prozess des Aushärtens verlangsamt hätte. Um zu verhindern, dass sich das Harz mit der Einbett-Form verbindet und sich nach dem Aushärten besser herauslösen lässt, erwies sich das Aussprühen der Silikonform mit Silikonspray (Buehler GmbH) als sinnvoll.



Abbildung 11: Silikoneinbettform (140 x 30 mm)

Material und Methoden

In die Silikonform wurden Fixierhilfen (UniClips, Firma Buehler) gelegt, damit der Stent nicht direkt auf dem Boden der Form aufliegt und vollständig vom Harz umschlossen werden kann (Abbildung 12).



Abbildung 12: Silikonform mit darin liegenden Uni-Clips als Platzhalter(unten links) und mit aufgelegten Stents (oben rechts). Aufgrund einer axialen Deformität konnte der Stent oben links nicht auf Uni-Clips gelegt werden

Zur Harzbereitung erfolgte entsprechend den Herstellervorgaben durch Anmischung von 50 ml Harz (EpoThin® Epoxy Resin, Buehler GmbH) und 20 ml Härter (EpoThin™Epoxy Hardener, Buehler GmbH). Das Gemisch wurde circa drei Minuten vorsichtig mit einem Holzspatel verrührt, bis eine homogene, klare Flüssigkeit entstanden war. Mit einer Pinzette senkrecht gehalten, erfolgte das Eintropfen des Harzes langsam am Holzspatel entlang in das Stentlumen (Abbildung 13).

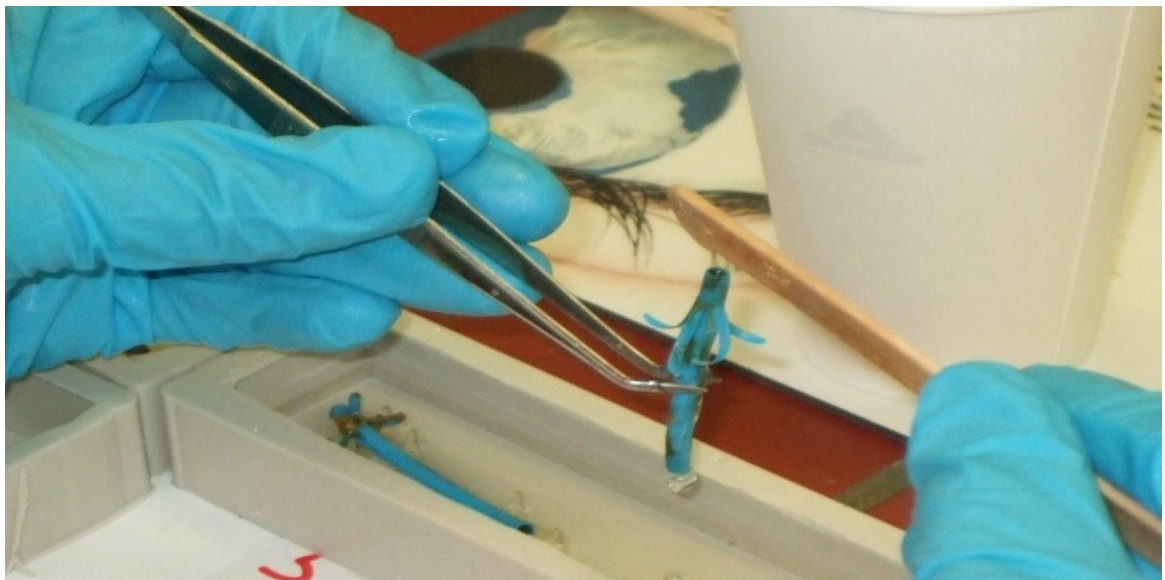


Abbildung 13: Befüllen eines Stents mit flüssigem Harz

Material und Methoden

Während der Arbeiten zeigte sich, dass sich das Harz besser im Lumen der Endoprothese verteilt, wenn die Stents kürzer sind, daher wurden 16 Endoprothesen vor dem Einbetten mit einem Einweg-Skalpell in der Mitte durchgeschnitten, um die Infiltration mit Epoxidharz zu erleichtern. Zur Untersuchung der Inkrustation über die Länge der Endoprothesen, wurde bereits im Vorfeld eine Aufteilung vorgenommen. Diese erfolgte durch das Platzieren des Stents auf eine Papiervorlage, auf welcher Linien in 3 mm Abständen dargestellt waren. Die Mitte des Stents wurde abgeschätzt und markiert. Um ein optimales Ausfüllen zu erreichen erfolgte das Durchtrennen des Explantats an der markierten Stelle (Abbildung 14).

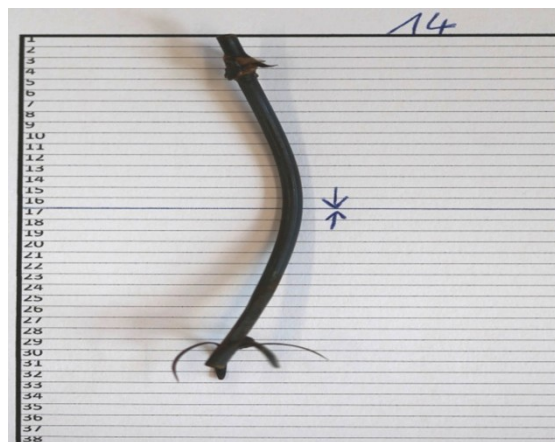


Abbildung 14: Die Pfeile markieren die Stelle, an der der Stent zur Befüllung mit Harz in zwei Teile geschnitten wurde. Hier Stent_14

Nach dem Zerschneiden an der vorher markierten Stelle wurde das Stentlumen mit Harz befüllt, auf die sich in der Silikonform befindlichen Fixierhilfen gelegt und vollständig mit Harz bedeckt (Abbildung 15).

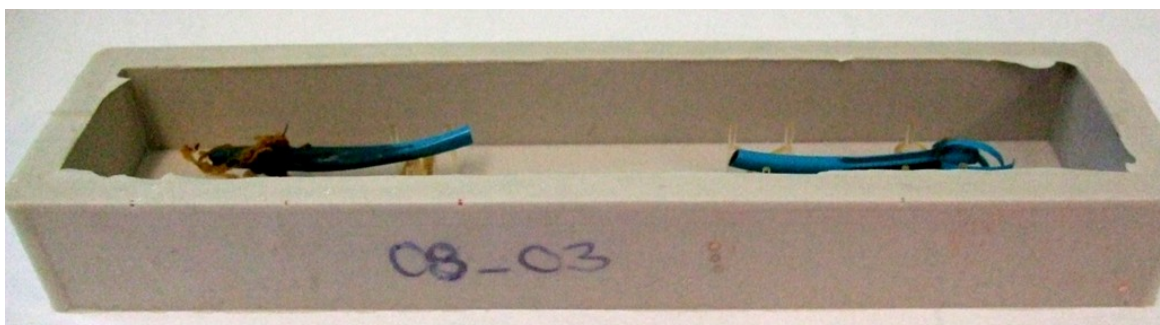
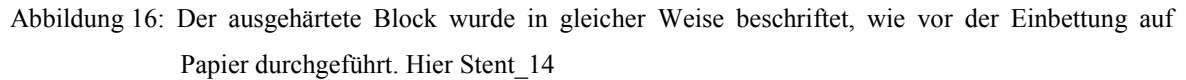


Abbildung 15: Vorbereitung eines in der Mitte geteilten Stents auf die Einbettung. Hier Stent_08_03

Nachdem das Harz ausgehärtet war, konnten die Blöcke vorsichtig aus der Silikonform herausgelöst werden. Die eingebetteten Stents wurden alle 3 mm mit orthograd zum Stentquerschnitt verlaufenden Markierungsstrichen versehen, den späteren Schnittträgern. Die auf die Stentachse im Schnittpunkt bezogene senkrechte Ausführung des Schnittes ist notwendig, damit bei der Betrachtung unter dem Mikroskop keine Messfehler durch schräg angeschnittene Flächen (Flächenvergrößerung) entstehen (Abbildung 16).



Zum Anfertigen der Schnittpräparate wurden die Blöcke in eine Diamantdrahtsäge (Diamantsäge Precision Diamond Wire Saw 3241, Well Diamond Wire Saws, Inc.) eingespannt und durch einen 0,22 mm starken, diamantbeschichteten Draht (Diamantdraht, Ø 0,22 mm, Sommer Präzisionstechnik) in 3 mm breite Abschnitte gesägt (Abbildungen 17 und 18). Die notwendige Kühlung des Schnittes erfolgte mittels Führung des Schneidedrahts durch eine mit Leitungswasser befüllte Wanne. Das Wasser war mit Schneidekonzentrat (Universal Schneidekonzentrat, Sommer Präzisionstechnik) angereichert, um den Draht zu schützen und gleitfähig zu halten.

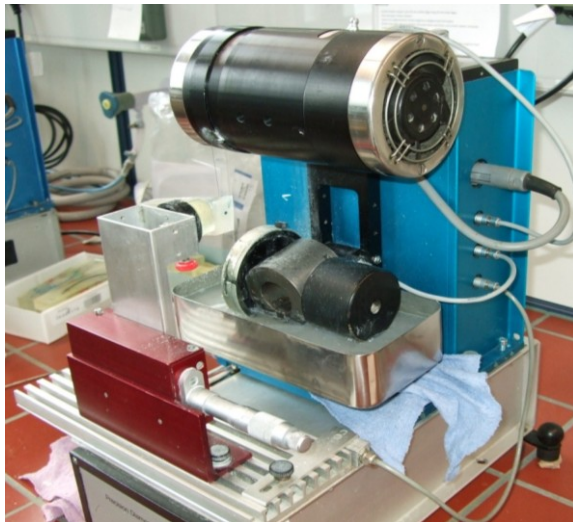


Abbildung 17: Diamantsäge beim Zuschneiden des eingespannten Harz-Blockes

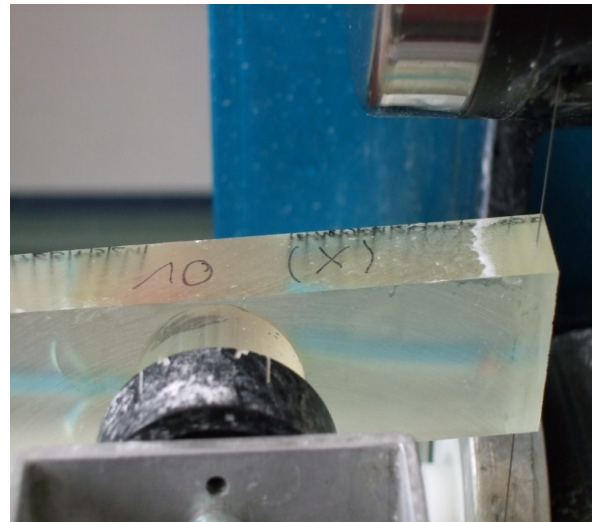


Abbildung 18: In die Diamantsäge eingespannter Stent_10 beim Zuschnitt eines Segmentes

Jeder einzelne Schnitt wurde anschließend in je eine zylindrische Einbettform (Einbetthilfe FixiForm, 4x3,6cm, Struers ApS) mit der proximalen Seite nach unten liegend eingebracht (Abbildung 19) und erneut, wie oben beschrieben, eingebettet.



Abbildung 19: Die einzelnen Schnitte werden in je eine zylindrische Einbettform, zum erneuten Einbetten in vertikaler Richtung, eingebracht

Material und Methoden

Gleichfalls erfolgte eine Lagerung über 12 bis 16 Stunden lang bei 4 °C, um das vollständige Aushärten des Harzes zu erreichen.

Nach der Aushärtung wurden die Blöcke entformt und mit der jeweiligen Stentbezeichnung und der Nummer des entsprechenden Segmentes beschriftet (Abbildungen 20 und 21). Die Nummerierung der Segmente entspricht der Nummerierung auf dem unzerschnittenen Harzblock und der vorher angefertigten Papiervorlage, sodass zu jeder Zeit nachvollzogen werden konnte, welches Teil des Ausgangsmaterials sich in welchem Schnittpräparat befand.



Abbildung 20: Ausgehärtete Harzblöcke mit den ausgeschnittenen Stentsegmenten



Abbildung 21: Ein einzelnes Segment mit Beschriftung

Mit der Schleifmaschine (Schleif- und Poliergerät TegraPol-15, Struers ApS) mit entsprechendem Aufsatz (TegraForce-1, Struers ApS), wurden die Stentquerschnitte in aufsteigender Körnung, bei ständiger Wasserkühlung, geschliffen (Siliziumcarbid Nassschleifpapier, Körnung P180, P400, P1000, P2500, P4000, Buehler GmbH) (Abbildung 22 und 23). Für die anschließenden Messungen war dieser Arbeitsschritt notwendig, um die beim Schneiden verbleibende dünne Harzschicht auf dem Stentquerschnitt, welche die Messungen beeinträchtigt hätte, zu entfernen. Jeder Schleifvorgang dauerte 15 Sekunden, wobei auf die Zylinder eine Kraft von 15 Newton ausgeübt und die Schleifscheibe mit 300 Umdrehungen pro Minute betrieben wurde. Drei Proben konnten gleichzeitig bearbeitet werden. Abbildung 24 demonstriert das fertige Ergebnis nach dem Schleifvorgang unter dem Stereo - Mikroskop (Stereozoommikroskop SZ x 10, Olympus Corporation).



Abbildung 22: Polier- und Schleifmaschine
TegraPol-15, Struers ApS mit
entsprechendem Aufsatz
(TegraForce-1, Struers ApS) und 3
Proben-Zylindern

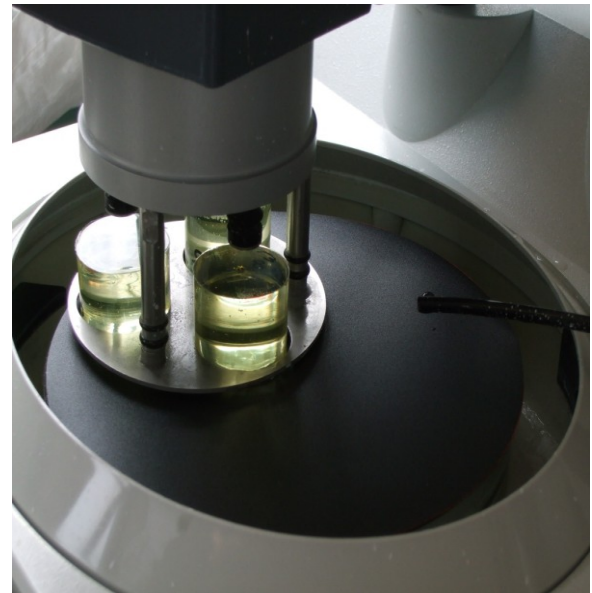


Abbildung 23: Polier- und Schleifmaschine
TegraPol-15, Struers ApS mit
entsprechendem Aufsatz
(TegraForce-1, Struers ApS) und 3
Proben-Zylindern

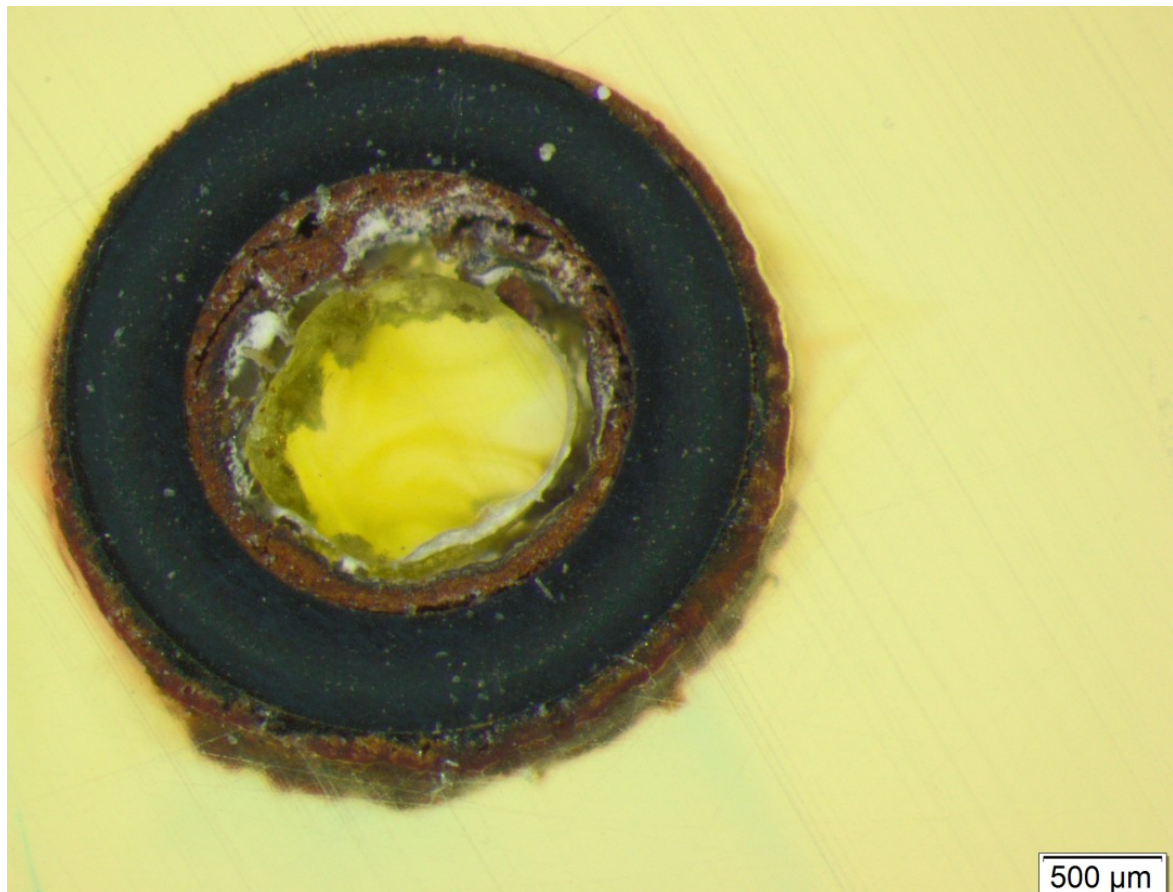


Abbildung 24: Geschliffener Stentquerschnitt mit dem Stereo-Mikroskop (Stereozoommikroskop SZ x 10, Olympus Corporation) betrachtet. Es befindet sich kein Harz mehr auf der Oberfläche der Probe, wohl aber im Lumen, der Inkrustation anliegend. Hier Segment 15, Stent_11

2.2.5 Optische Inkrustationsvermessung

Aus den 31 eingebetteten, explantierten Stents entstanden 894 einzelne Segmente, die alle in gleicher Weise mit Hilfe des Stereo-Mikroskops (Stereozoommikroskop SZx10, Olympus Corporation) vermessen wurden. Über eine Software (Cell Sens Dimension, Olympus Corporation) und einen Videoadapter konnten die Bilder auf einen Computerbildschirm übertragen und bearbeitet werden. Dazu wurden die Zylinder mit der geschliffenen Seite (Stent-Querschnitt enthaltenen Seite) nach oben auf den Objektisch des Stereo-Mikroskops gelegt. Jedes Stentsegment wurde zunächst fotografiert und im Anschluss daran vermessen, sodass zwei mikroskopische Bilder von jedem Abschnitt erzeugt wurden (Abbildungen 25 a und b). Für jedes Segment erfolgte die Bestimmung des Außendurchmessers (mm), des Innendurchmessers (mm) und der Inkrustation (als Umfang (mm)). Mittels der verwendeten Software wurde automatisch zu jedem

Material und Methoden

gemessenen Umfang der Flächeninhalt (mm^2) berechnet. Eine entsprechende Darstellung zeigt beispielhaft Tabelle 3.

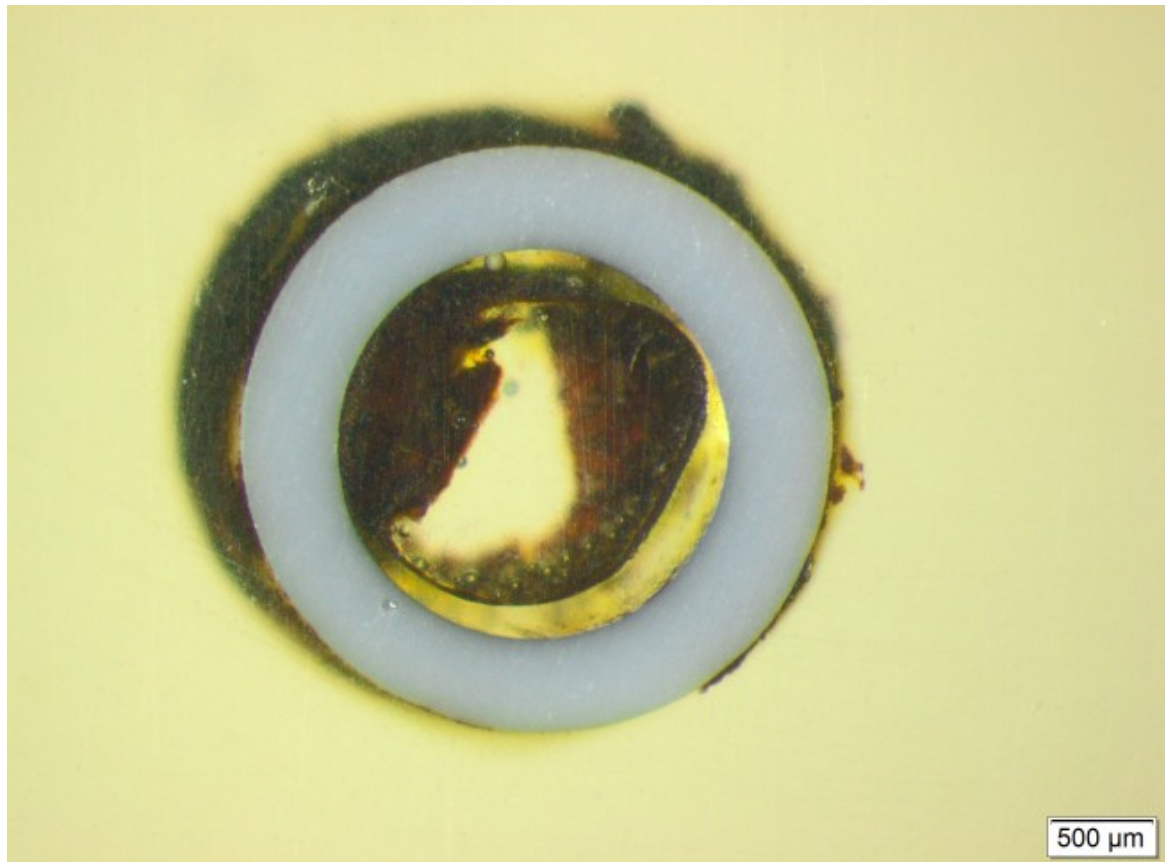


Abbildung 25 a: Übersichtsaufnahme Stent_13, Segment 6

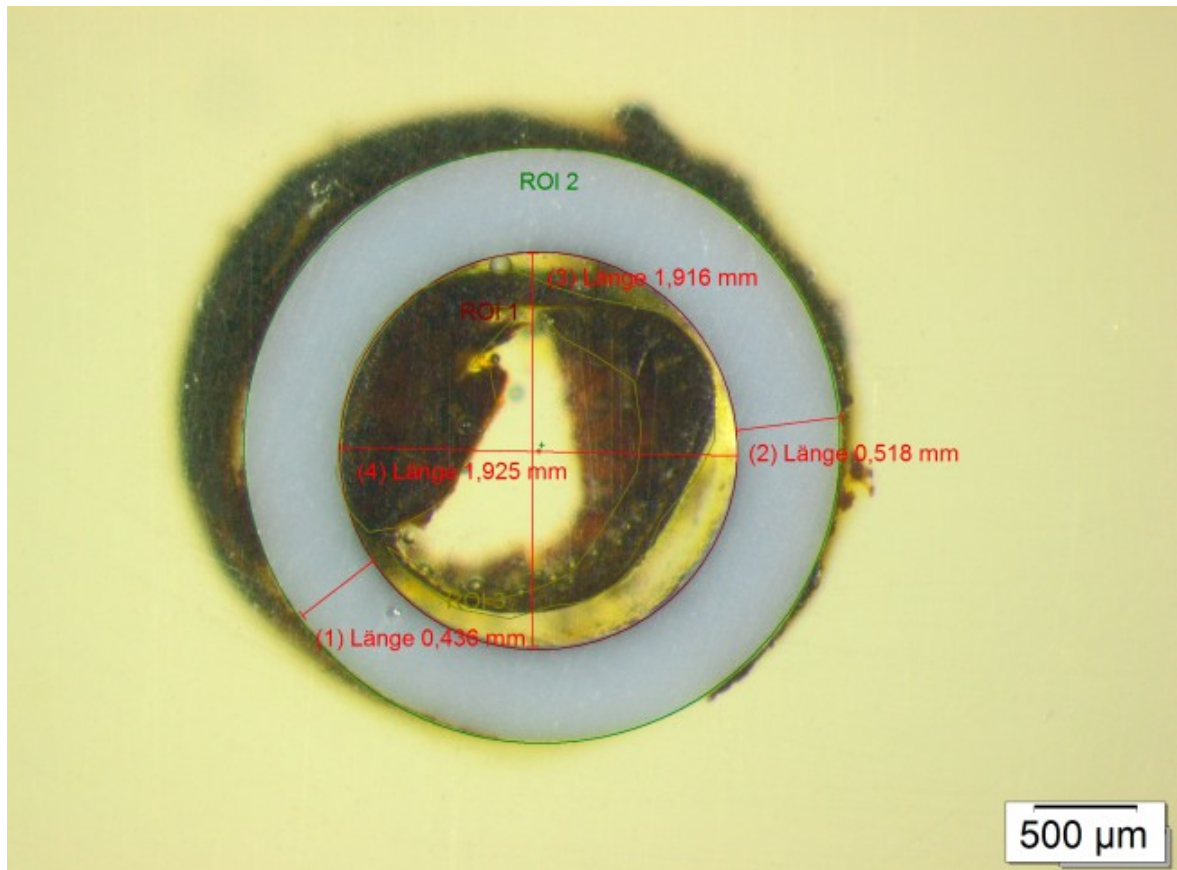


Abbildung 25 b: Stent_13, Segment 6 mit Messwerten, ROI: Region of Interest

Tabelle 3: Gemessene Parameter Stent_13, Segment 6. Die Messungen können am dazugehörigen Segment nachvollzogen werden (Abbildung 25)

Typ	Name	Länge (mm)	Winkel	Fläche (mm ²)	Umfang (mm)
3-Punkt-Kreis (ROI)	ROI 1			2,961661	6,100601
3-Punkt-Kreis (ROI)	ROI 2			6,63518	9,131272
Beliebige Linie		0,436484			
Beliebige Linie		0,517519			
Beliebige Linie		1,915987			
Beliebige Linie		1,924663			
Geschlossenes Polygon (ROI)	ROI 3			1,374544	10,57894

ROI=Region of Interest

Zur Eichung und Referenzbildung wurden ebenfalls die maximale und minimale Wandstärke, sowie der kleinste und größte Innendurchmesser gemessen.

Für die Qualität der Ergebnisse ist es von erheblicher Relevanz, nur den Teil der Inkrustation zu messen, welcher in einer Ebene mit der Schnittfläche stand und nicht die

in tieferen Schichten befindliche, durchscheinende Inkrustation. Diese, manchmal schwierige, Differenzierung gelang durch die duale Betrachtung der Schnittfläche - einmal auf dem Bildschirm und parallel dazu direkt unter dem Mikroskop (Abbildung 26).

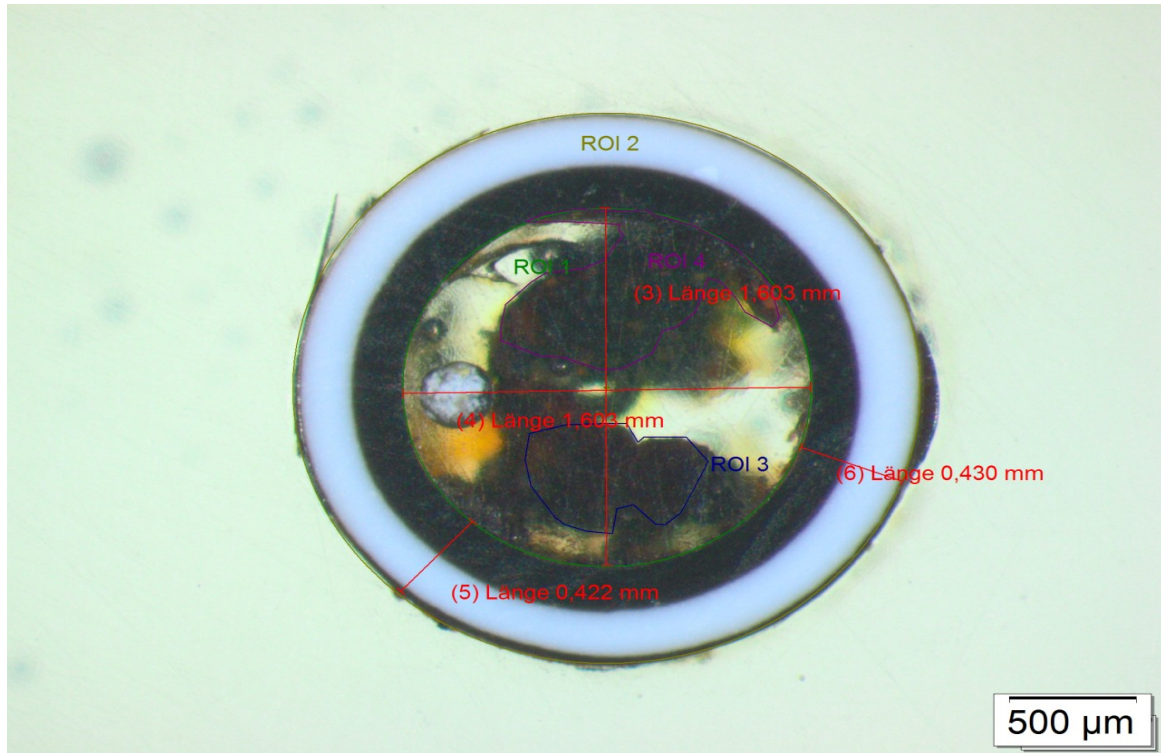


Abbildung 26: Stent_01_03_B, Segment 17. Auf den ersten Blick ist der Stent an der Schnittfläche sehr viel stärker inkrustiert. ROI 3 und ROI 4 markieren die tatsächliche Inkrustation dieser Ebene

Durch Subtraktion der inkrustierten Fläche vom Innenlumen ergibt sich das freie Lumen (Residuallumen), also die Fläche, durch die noch Gallesekret hindurchfließen konnte. Da von jedem Stück separat das Lumen und die Inkrustation, beziehungsweise das freie Lumen vermessen wurde, lässt sich der prozentuale Inkrustationsgrad bestimmen. Es wird davon ausgegangen, dass sich Inkrustation und freies Lumen zum Lumen ergänzen und sich der Inkrustationsgrad auf genau diese Fläche als Basis bezieht. In Tabelle 4 sind die für die im Sinne der Aufgabenstellung wesentlichen Parameter, Definitionen und Berechnungsvorschriften zusammengestellt. Wenn die innere Stentoberfläche zirkulär inkrustiert war, bot es sich an, nicht die Inkrustation selbst als „Region of Interest“ zu markieren, sondern das noch freie Lumen. Später konnte der Flächeninhalt der Inkrustation durch Subtraktion der Innenfläche vom Flächeninhalt des freien Lumens errechnet werden (Abbildung 27).

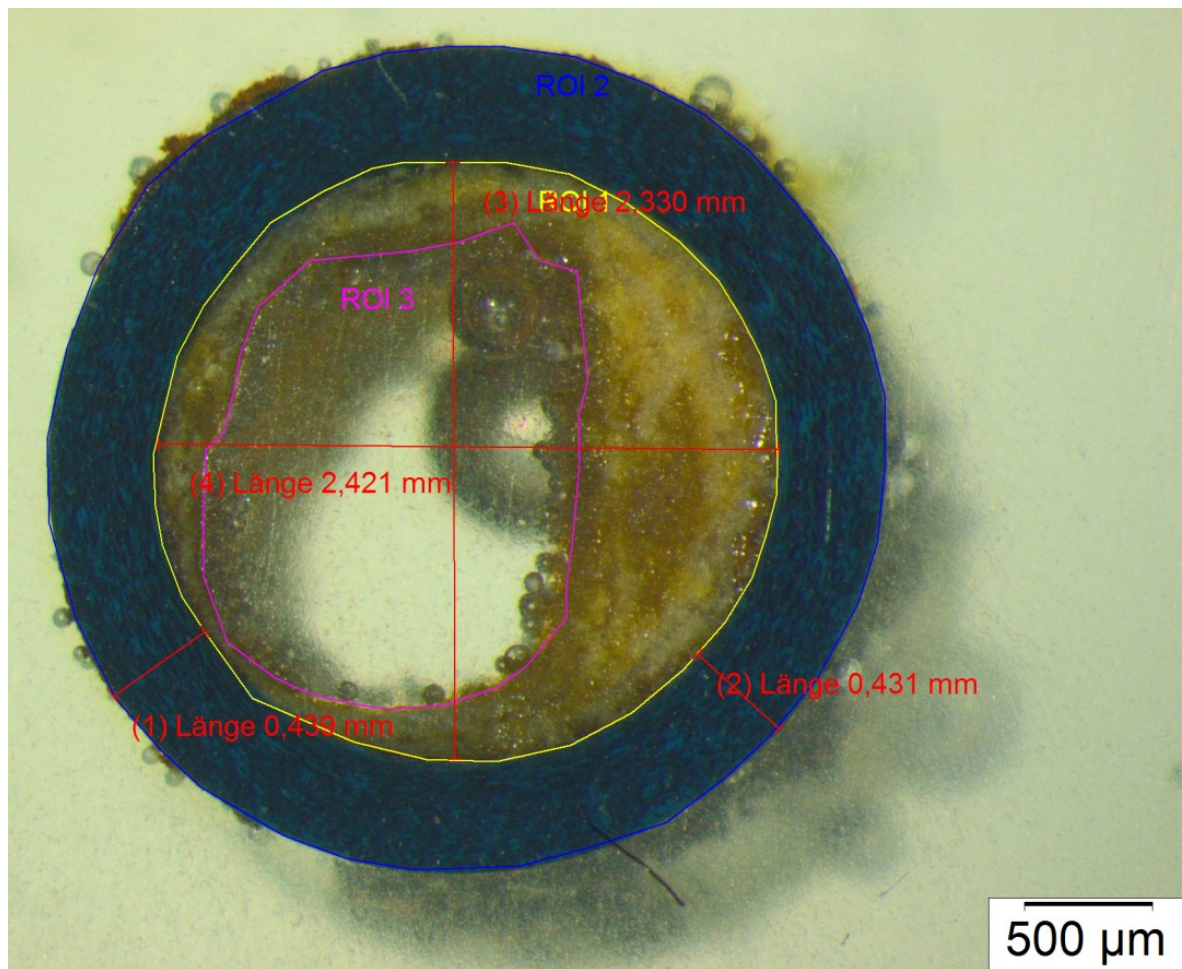


Abbildung 27: Stent_18, Segment 8. ROI 1 beschreibt den inneren Umfang, woraus sich der Flächeninhalt ergibt. ROI 3 stellt das freie Lumen dar. Durch Subtraktion der Flächeninhalte von ROI 3 und ROI 1 ergibt sich die Inkrustation

Material und Methoden

Tabelle 4: Darstellung und Beschreibung der aus den Originaldaten berechneten Parameter zur Beschreibung der Inkrustation der untersuchten Stents

Parameter (Einheit)	Abkürzung	Beschreibung	Berechnung
Lumen (mm ²)	AS	Gesamte Fläche eines Stentschnitts innerhalb der Stentwand	Messwert
Minimales Lumen (mm ²)	ASmin	Minimum aller gemessenen Lumen eines Stents oder Stentteils	
Maximales Lumen (mm ²)	ASmax	Maximum aller gemessenen Lumen eines Stents oder Stentteils	
Freies Lumen (mm ²)	AL	Freier (nicht inkrustierter) Teil des Lumen (Residuallumen)	Messwert oder berechnet aus Inkrustation
Inkrustation (mm ²)	AI	Inkrustierte Fläche eines Stentschnitts	Messwert oder berechnet aus freiem Lumen
Minimale Inkrustation (mm ²)	AImin	Minimum aller gemessenen Inkrustationen eines Stents oder Stentteils	
Maximale Inkrustation (mm ²)	AImax	Maximum aller gemessenen Inkrustationen eines Stents oder Stentteils	
Inkrustationsgrad (%)	I	Anteil der Inkrustation an der gesamten Innenfläche eines Stents	$I = (AI/AS) \cdot 100$
Minimaler Inkrustationsgrad (%)	Imin	Minimum aller gemessenen Inkrustationsgrade eines Stents oder Stentteils	
Maximaler Inkrustationsgrad (%)	Imax	Maximum aller gemessenen Inkrustationsgrade eines Stents oder Stentteils	

2.2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte im ersten Schritt deskriptiv. Um Unterschiede, aber auch Zusammenhänge einzelner aufgenommener Parameter zu beschreiben, folgte eine Analyse der Daten mit Hilfe der Software IBM SPSS für Windows, Version 21.0 (Armonk, NY: IBM Corp.). Hierbei wurde keine Normalverteilung angenommen. Der nicht-parametrischer Test zweier Stichproben erfolgte mittels des Mann-Whitney-U-Tests. Beim Vergleich von mehr als zwei Stichproben kam der Kruskal-Wallis-Test zur Anwendung in Kombination mit einem paarweisen Post-hoc-Test mit einer statistischen Signifikanz von $p < 0,05$. Mit Hilfe einer

Material und Methoden

Spearman Korrelation wurden signifikante lineare Zusammenhänge ($p < 0,05$) zwischen 2 Parametern nachgewiesen.

3 Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 31 explantierte Gallengangsstents hinsichtlich ihres longitudinalen Inkrustationsgrades anhand von transversalen Schnitten untersucht. Die Vielfalt der verwendeten Stentmodifikationen (Art, Material, Durchmesser, Länge) einerseits und die Unterschiede hinsichtlich der Verwendung der Stents (Liegezeiten, Indikationen, Alter der Patienten, Geschlecht), zusammen mit den erfassten Inkrustationsverläufen über die Messung von 894 Einzelproben führten zu einer immensen Zahl von Kombinationsmöglichkeiten der Einflussfaktoren. Im Sinne der Aufgabenstellung wird in dieser Arbeit die Auswertung stets auf die vom Arzt beeinflussbaren Parameter bezogen: die beste Stentwahl für die Behandlung eines Patienten mit einem gegebenen Krankheitsbild bezogen auf Liegedauer und Inkrustationsgrad. Die Vorstellung der Ergebnisse gliedert sich in die Darstellung der relevanten gegenseitigen Beziehungen der explantierten Stents in Bezug auf die vorab erfassten Merkmale, die Ergebnisse der Messungen der Stentschnitte und schließlich die Verbindung (inklusive statistischer Auswertung) von Messergebnissen und Eigenschaften von der untersuchten Gallengangsendoprothesen.

Die untersuchten Stents differenzierten sich hinsichtlich Art und Material in 3 Gruppen. Bei sechs Stents handelte es sich um den Amsterdam-Typ (AS) aus Polyethylen (PE) und drei waren Endo-Flex-Prothesen (ES) aus dem gleichen Material. Die größte Gruppe (n = 22) der Untersuchungsobjekte bildeten Tannenbaum-Stents (TS) aus Polytetrafluorethylen (PTFE, Teflon®).

3.1 Deskriptive Analyse des zugrunde liegenden Untersuchungsmaterials

Die verfügbaren Daten für die Mehrzahl der Endoprothesen sind eindeutig und für eine Auswertung hinreichend. So sind das Material und die Länge der Stents, das Geschlecht der Patienten und die Diagnosen, die zur Stenteinlage geführt haben, überwiegend bekannt. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Datenlage vor Beginn der Untersuchungen. Die angegebenen prozentualen Anteile der jeweils beschriebenen Untergruppe beziehen sich immer auf die Gesamtzahl der Stents (n = 31).

3.1.1 Stentmaterial

Zur Bestimmung der Länge eines Stents wurde, entsprechend der Definition der Hersteller, nur der Mittelteil, also der Teil zwischen den Widerhaken (Flaps) an den Enden, berücksichtigt. Die untersuchten Stents ($n = 31$) waren zwischen 20 und 120 mm lang, wobei die Längen 50 mm ($n = 6$, 19%) und 80 mm ($n = 10$, 32%) am häufigsten vertreten waren. Explantate mit den Längen 40 mm ($n = 2$, 6%), 60 mm ($n = 5$, 16%), 100 mm ($n = 3$, 10%) und 120 mm ($n = 2$, 6%) lagen in mehr als einem Fall vor, während die verbleibenden Stents (20 mm, 70 mm, 110 mm, alle 3%) jeweils einfach Eingang in die Untersuchungen gefunden haben. 28 von 31 Stents (90%) hatten einen Durchmesser von 10 F (3,3 mm). Weiterhin wurden 1 Stent (3%) mit einem Außendurchmesser von 8,5 F (2,8 mm) und 2 Endoprothesen (6%) mit 7 F (2,3 mm) äußerer Weite untersucht (Abbildung 28).

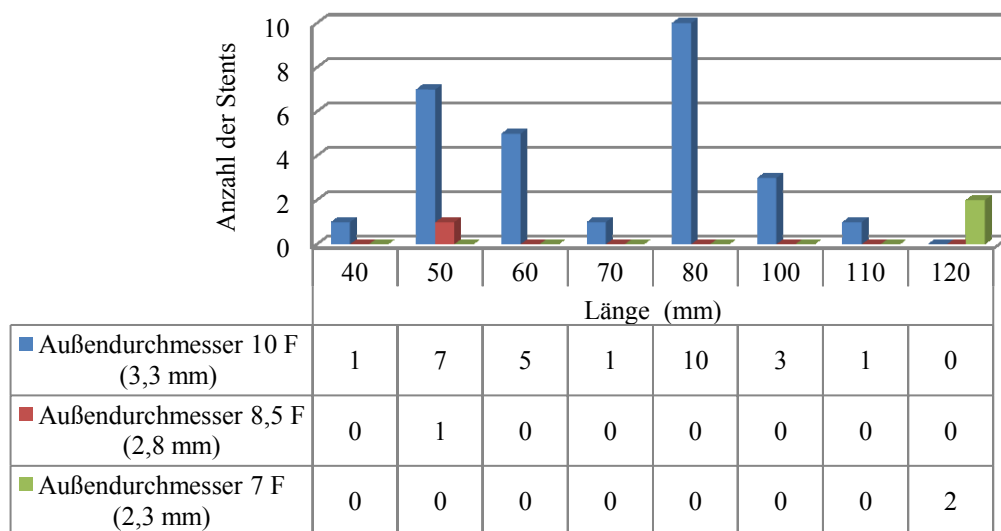


Abbildung 28: Übersicht über alle Stents hinsichtlich Länge und Außendurchmesser ($n = 31$)

Die Länge der 6/31 untersuchten Stents (19%) vom Amsterdam-Typ variierte von 70 mm bis 100 mm zwischen den Flaps. Jeweils 2/31 Prothesen (je 6%) waren 100 mm und 120 mm lang. Die Längen 70 mm und 110 mm waren bei diesem Stenttyp einmal vertreten (je 3%). Die beiden 120 mm langen Explantate (6%) hatten einen Durchmesser von 7 F (2,3 mm), die verbleibenden 3 (10%) einen Durchmesser von 10 F (3,3 mm), welches das am meisten eingesetzte Maß darstellte (Abbildung 29).

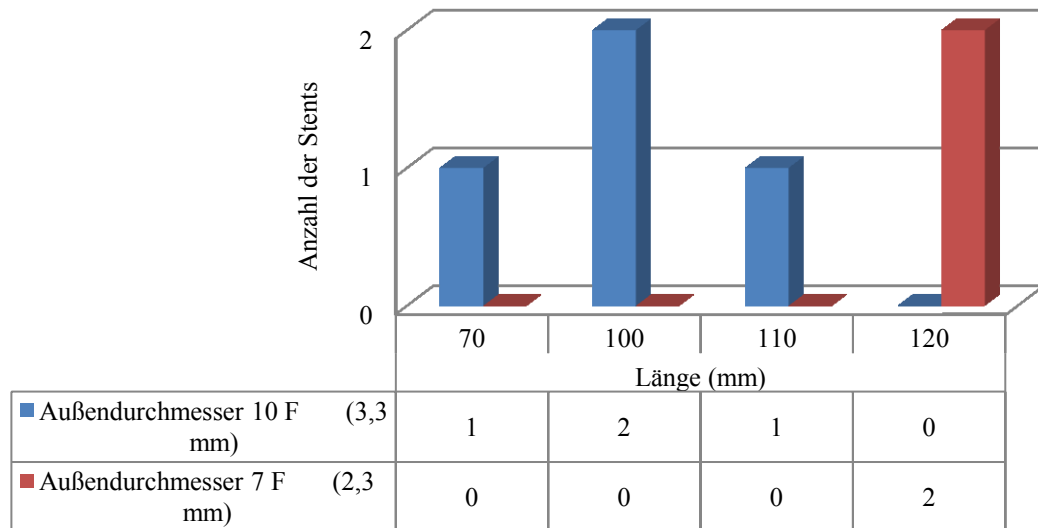


Abbildung 29: Aufteilung der Amsterdam-Stents (n = 6) nach Länge und Außendurchmesser

Die Aufteilung der 3/31 Endo-Flex-Stents nach Durchmesser und Länge zeigt Abbildung 30. Ein Stent war 20 mm lang (3%), zwei 40 mm (6%), wobei beide Längen mit einem Durchmesser von 10 F (6%) vorlagen und der verbleibende Stent von 20 mm Länge (3%) ein Außenmaß von 8,5 F aufwies.

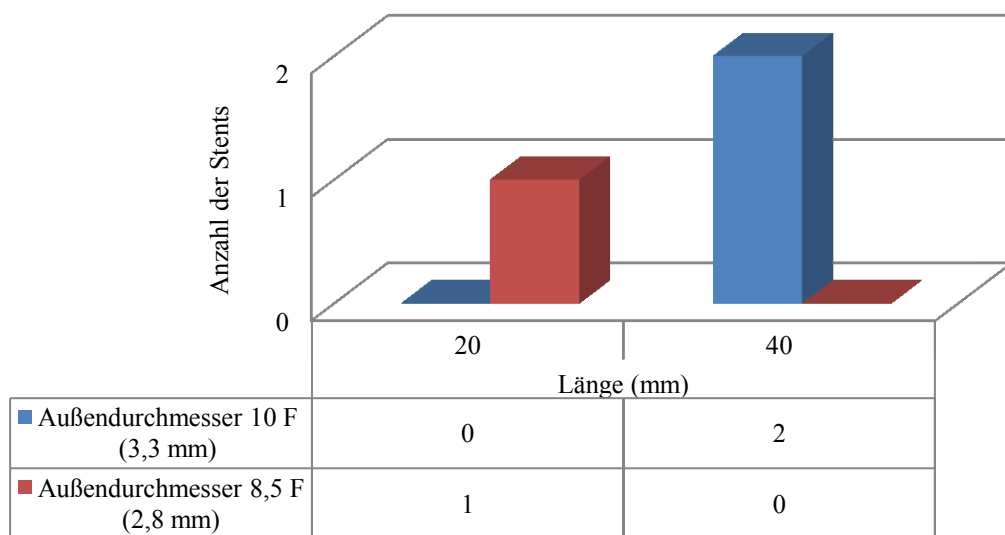


Abbildung 30: Aufteilung der Endo-Flex-Stents (n = 3) nach Länge und Außendurchmesser

Die Länge der 22/31 Tannenbaum-Stents variierte zwischen 50 und 100 mm: 6 x 50 mm (19%), 5 x 60 mm (16%), 10 x 80 mm (32%) und 1 x 100 mm (3%). Alle Endoprothesen (70%, Abbildung 31) hatten einen Durchmesser von 10 F (3,3 mm).

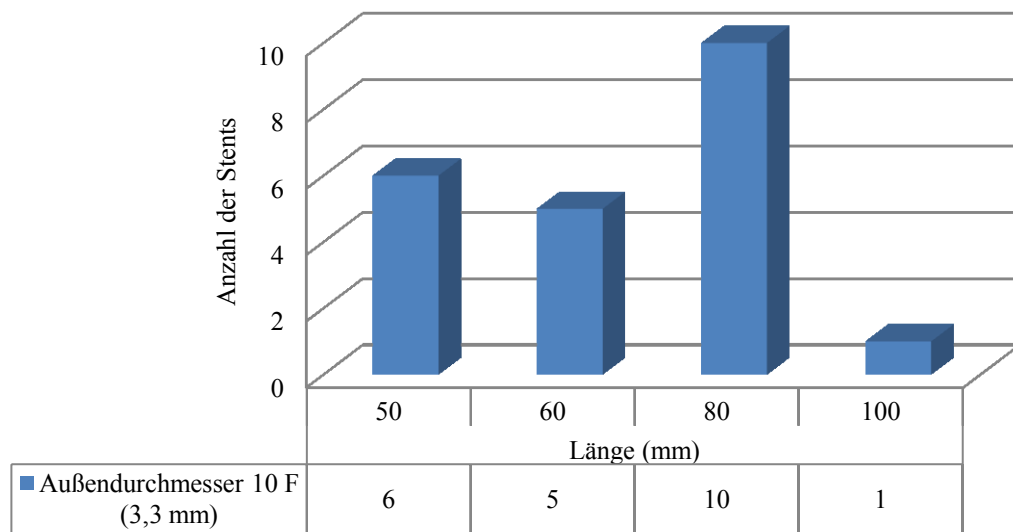


Abbildung 31: Aufteilung der Tannenbaum-Stents (n = 22) nach Länge und Außendurchmesser

3.1.2 Liegedauer

Die Liegedauer beschreibt die Anzahl der Tage, die ein Stent implantiert war. Bei der Interpretation dieses Parameters muss beachtet werden, dass Gallengangsstents unterschiedliche geplante Liegedauern haben, wobei geplante und ungeplante Wechsel bzw. Entnahmen im gleichen Zeitraum liegen können. Desweiteren bedeutet ein geplanter Wechsel auch nicht, dass die Prothese nicht länger hätte liegen können, sodass eine geplant nach 3 Monaten gewechselte Endoprothese mehr Inkrustation zeigen kann als eine ungeplant nach einem Monat ausgetauschte. Die vorliegenden Proben lagen wenigstens drei Tage im Gallengang, das Maximum wurde mit 1825 Tagen angegeben (Stent_11). Da in der Regel ein Stent nach drei Monaten Liegezeit entfernt/gewechselt wird, erscheint eine Liegezeit von 1825 Tagen als sehr ungewöhnlich. Desweiteren ist für einen Stent die Liegezeit nicht berichtet worden (Stent_5). Der Mittelwert der Liegedauer aller verbleibenden Proben (n = 29, 94%) wurde mit 63 ± 38 Tagen (Minimum 3, Maximum 116, Median 77) bestimmt. Zur sinnvollen und praktikablen Behandlung des Parameters Liegedauer wurde eine Gruppenbildung mit einem Intervall von jeweils 25 Tagen eingeführt (Abbildung 32). Die meisten Stents (n = 14, 45%) lagen über einen Zeitraum von mehr als 75 Tagen in situ.

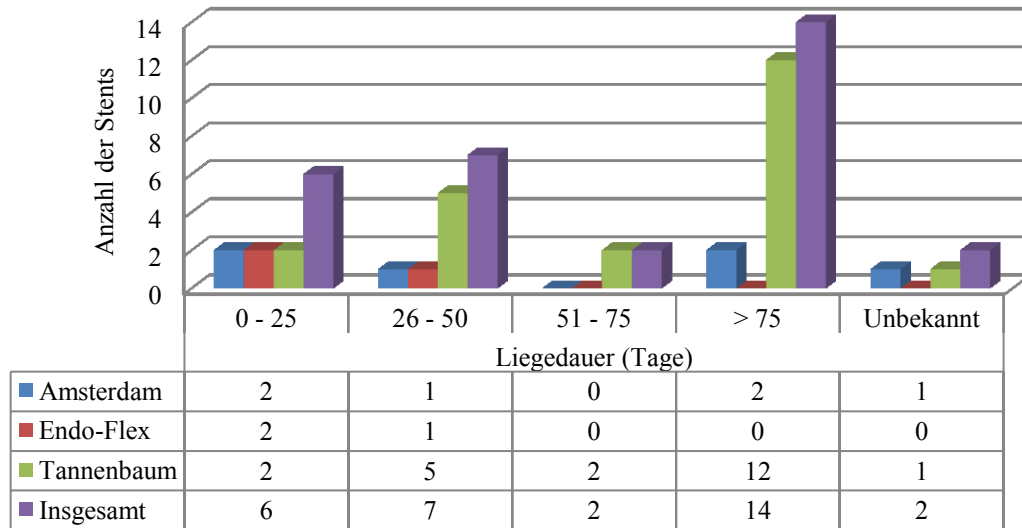


Abbildung 32: Verteilung der Liegedauer der Stents (n = 31) gemäß einer definierten Klassifikation von Intervallen von je 25 Tagen

3.1.3 Patientenkollektiv

Die 31 untersuchten Endoprothesen stammten von 29 verschiedenen Patienten, 11 Frauen (35%) und 9 Männern (29%). Von 9 Patienten (29%) war das Geschlecht nicht bekannt. Jeweils 2 Doppelinsertionen stammten von Frauen, sodass in der Gruppe der Patientinnen 13 Prothesen (42%) in die Untersuchung eingeschlossen werden konnten (Abbildung 33).

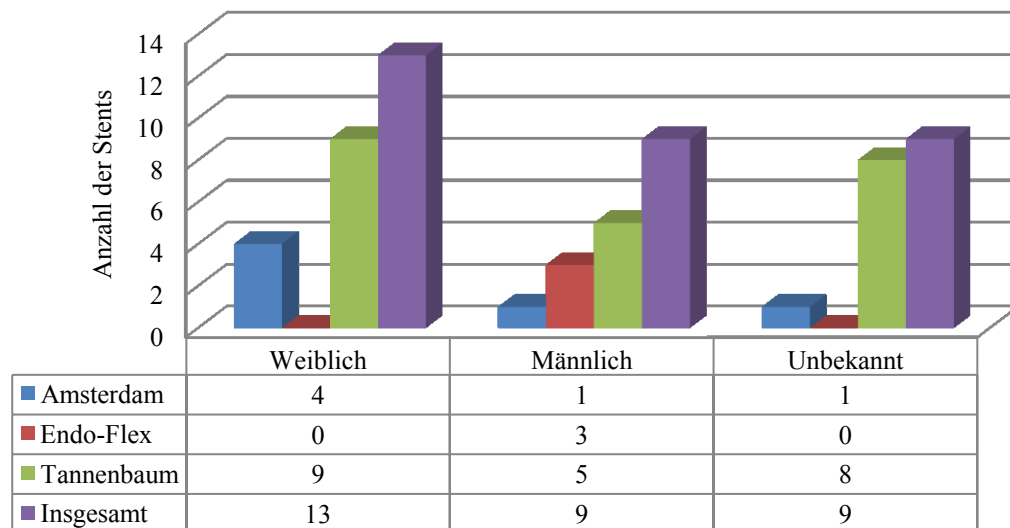


Abbildung 33: Verteilung der Stents in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten (n = 31)

Ergebnisse

Von 12 der 29 Patienten konnte das Alter ermittelt werden. Der Mittelwert des Alters bei Stententnahme für diese Untergruppe beträgt 60 Jahre (Minimum 44, Maximum 79, Median 61). Aufgrund der Dopplung von Stents bei 2 Patientinnen, konnten 14 der 31 Endoprothesen (45%) hinsichtlich dieses Parameters zugeordnet werden. Zur besseren Übersicht wurde eine Altersgruppenbildung vorgenommen (Abbildung 34). Wegen dieser geringen Zuordnungsrate wird im Weiteren auf die Auswertung des Alterseinflusses auf andere Parameter verzichtet.

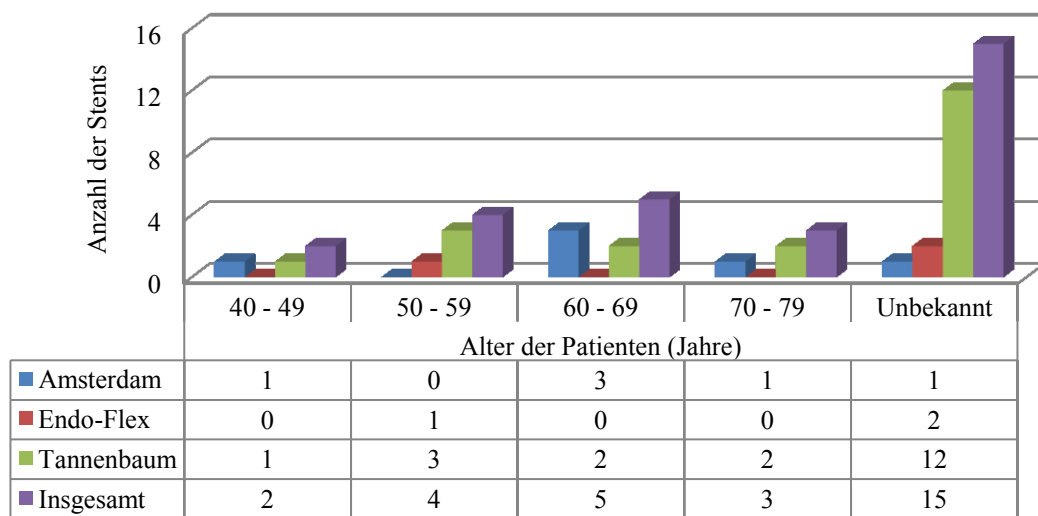


Abbildung 34: Anzahl der Stents in Abhängigkeit vom Alter der Patienten (n = 31)

Die Diagnose zur Stenteinlage der untersuchten Endoprothesen war in 30 von 31 Fällen bekannt (Abbildung 35).

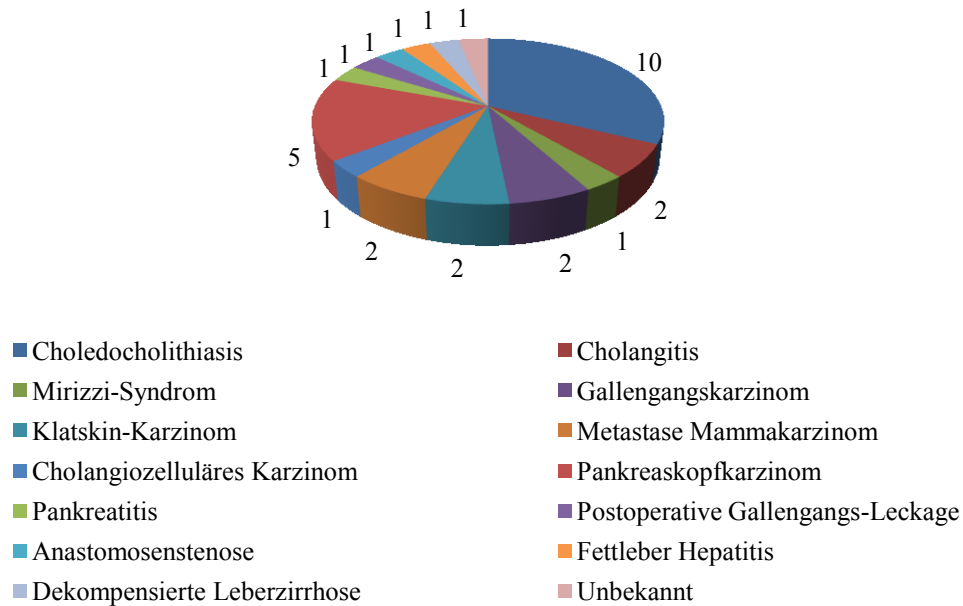


Abbildung 35: Verteilung der Diagnosen für die Stenteinlage (n = 31)

Die Indikation, die in dieser Untersuchung am häufigsten zur Stenteinlage geführt hat, waren Steine und Entzündungen im Bereich der extrahepatischen Gallenwege (n = 13, 5%). Dazu gehörte eine symptomatische Choledocholithiasis (n = 10, entspricht 3%) genauso wie eine zum Zeitpunkt der Stenteinlage bestehende Cholangitis (n = 2, 6%) und das Mirizzi-Syndrom (n = 1, 3%). Neoplasien im Bereich der extrahepatischen Gallenwege bildeten die zweithäufigste Indikationsgruppe (n = 7, 2%). Dazu gehörten Klatskin-Tumoren (n = 2, 6%), Metastasen eines Mamma-Karzinoms, (n = 2, 6%), Cholestase bei cholangiocellulärem Karzinom (n = 1, 3%), sowie nicht näher bezeichnete Karzinome der extrahepatischen Gallenwege, die den Ductus hepaticus communis einengen (n = 2, 6%). Eine weitere Indikationsgruppe fasst Leber-Pathologien zusammen, die eine extrahepatische Cholestase bewirken (dekompensierte Leberzirrhose und Cholestase bei Fettleberhepatitis, n = 2, 6%). Bei insgesamt sechs Stents (19%) führten Raumforderungen am Pankreas, einschließlich Karzinome (n = 4, 13%) und Entzündungen im Bereich des Pankreaskopfes (n = 2, 6%) zur Stenteinlage. Die Zusammenfassung dieser beiden Diagnosen scheint sinnvoll, da die verwendeten Stents aus Kunststoff – im Vergleich zu SEMS - kein Einwachsen des Tumors erlauben. Für die folgende Betrachtung wurden, wegen der besseren Übersicht, die Diagnosen der verbleibenden zwei Stents unter „Sonstiges“ zusammengefasst, da sie jeweils eigene Gruppen darstellen würden. Davon überbrückte ein Stent eine Gallengangs-Leckage ein

weiterer kam bei einer Anastomosenstenose des Ductus hepaticus communis nach einer Operation nach Kausch/Whipple zum Einsatz (Abbildung 36).

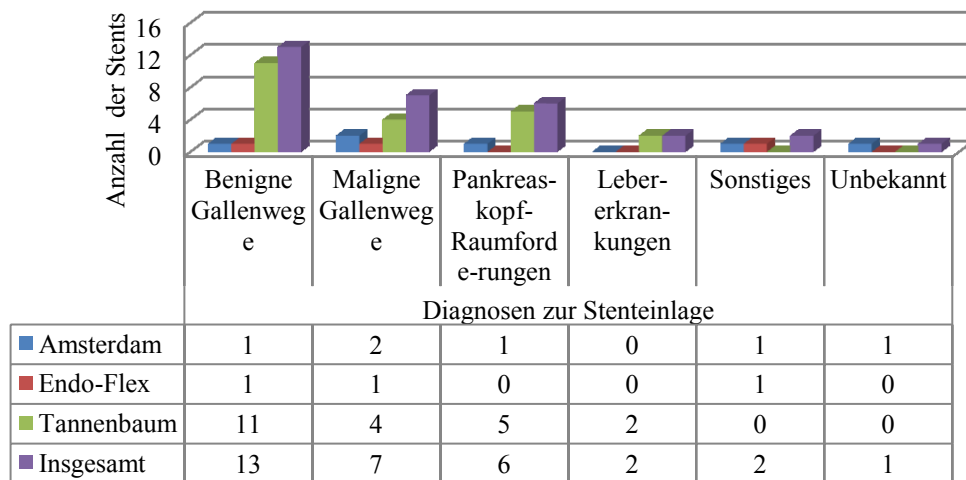


Abbildung 36: Die 14 verschiedene Diagnosen wurden in sechs Gruppen zusammengefasst (n = 31)

21 Stents (68%) wurden planmäßig entnommen bzw. ausgetauscht, 8 Endoprothesen (26%) mussten jedoch vorzeitig explantiert werden, und für zwei Stents (6 %) ist dieser Datenpunkt nicht bekannt. Der angegebene Grund für die ungeplant entnommenen Endoprothesen war in allen Fällen die Verstopfung des Stents bzw. der Verdacht auf Okklusion (Abbildung 37).

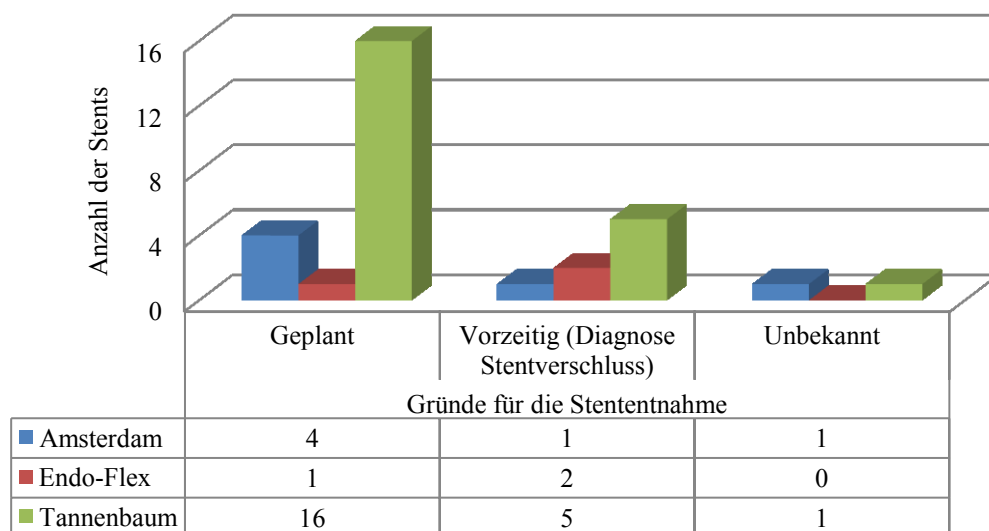


Abbildung 37: Darstellung der Art des Stentwechsels (n = 31)

3.2 Evaluierung der Ergebnisse für die weitere Auswertung

Um die Inkrustation eines Stents über seine Länge erfassen zu können, muss dieser in möglichst viele Querschnitte zerlegt werden. Für diese Untersuchung wurde eine Schnittbreite von 3 mm gewählt, da diese sowohl die Inkrustation hinreichend detailliert darstellt, als auch praktisch umsetzbar ist.

Die erhobenen Messwerte erlauben die Berechnung einer Reihe von weiteren Parametern zur Beschreibung des absoluten und prozentualen Inkrustierung (bezogen auf die ursprünglich gesamte freie Fläche, das Lumen) der einzelnen Schnitte ($n = 894$), sowie der gesamten Endoprothesen ($n = 31$). Das Aneinanderreihen der Oberflächen der einzelnen Segmente lässt den Verlauf der Inkrustation über die Stentlänge zu. Für die Funktion eines Stents ist seine Durchgängigkeit entscheidend. Diese hängt bei ansonsten konstanten weiteren Parametern, wie Material, Geometrie, Durchmesser, Länge, sowie Viskosität der Gallenflüssigkeit, räumliche Lage u.a., hauptsächlich vom Inkrustationsgrad ab. Insbesondere der maximale Inkrustationsgrad entscheidet über das Volumen, das pro Zeiteinheit abfließen kann. Daher wird in vorliegender Untersuchung diesem Wert besondere Bedeutung beigemessen. Daneben wird stets das Lumen betrachtet, da dieses aufgrund von Verformungen des Stents, bis hin zum Abknicken, an diesen Stellen deutlich reduziert sein kann, was schon bei geringer Inkrustation zu einem hohen Inkrustationsgrad führt. Das freie Lumen ist wesentlich zur Interpretation der Durchgängigkeit der Endoprothese allgemein und speziell in der vergleichenden Betrachtung des Inkrustationsgrades von Stents unterschiedlicher Durchmesser.

Abbildungen 38, 39 und 41 zeigen exemplarisch die Verläufe von Inkrustationsgrad, Lumen und freiem Lumen für Stents mit unterschiedlichem maximalem Inkrustationsgrad. Die Bedeutung der Kenntnis des Lumens für die Interpretation der Ergebnisse zeigt Abbildung 38. Die Erhöhung des Inkrustationsgrades im distalen Drittel ist nicht in jedem Fall die Folge vermehrter Ablagerungen, sondern kann auch die Verringerung des Lumens durch Stentverformung ausdrücken.

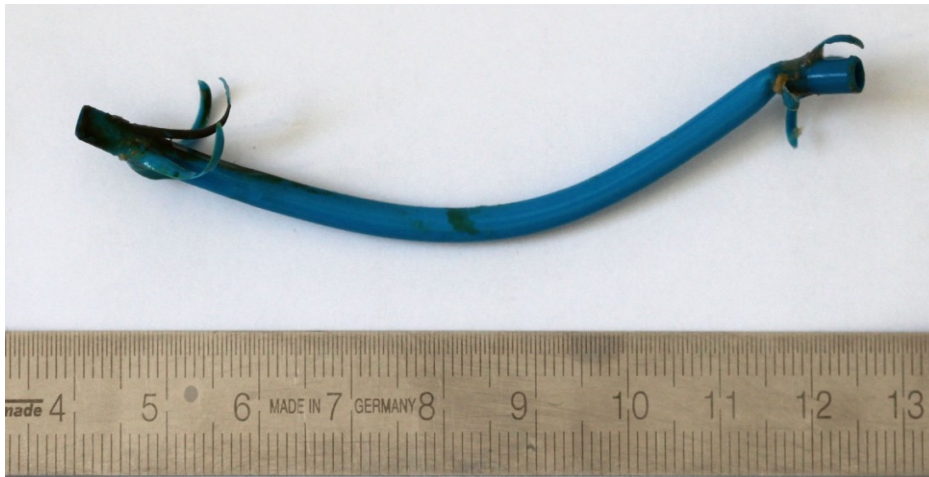
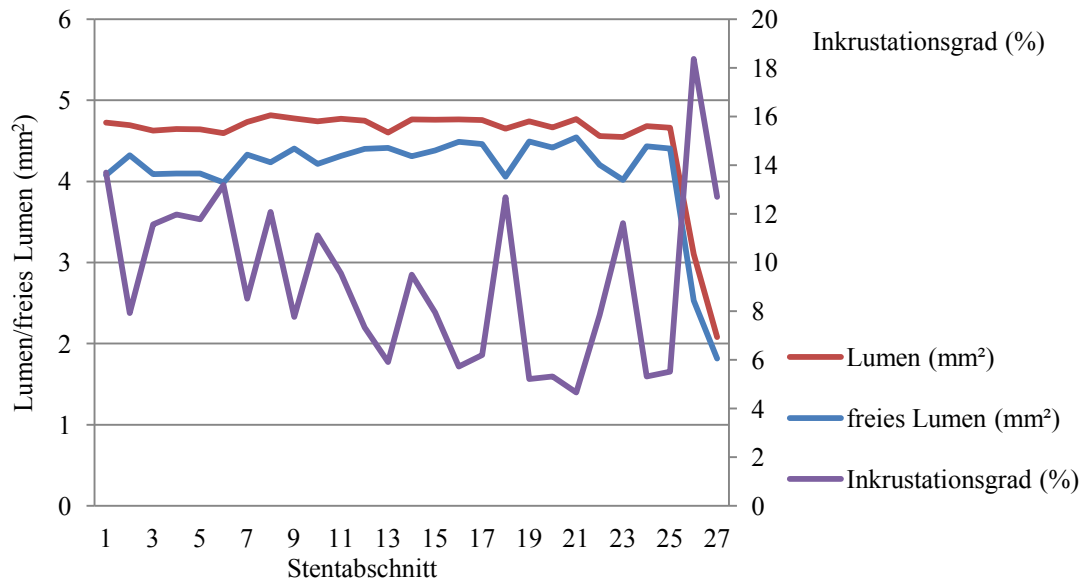


Abbildung 38: Darstellung des Verlaufs von Lumen, freiem Lumen und Inkrustationsgrad (maximaler Inkrustationsgrad 18%) bei Stent_2 (oben) mit der Makroskopie (unten) in näherungsweise korrespondierender Darstellung

Auch Stent_5 zeigt starke Verformungen im distalen Bereich, was sich im gemessenen Lumen widerspiegelt. Die Lumenreduktion im Mittelteil wurde durch eine geometrische Querschnittsveränderung (kreisförmig zu oval) verursacht (Abbildungen 39, 40).

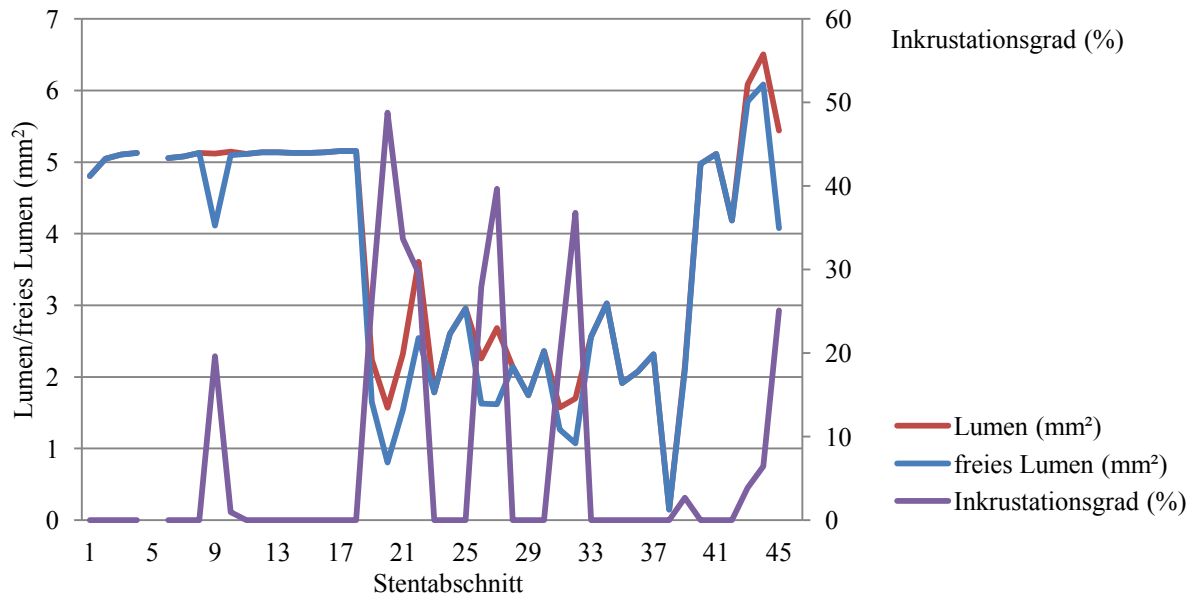


Abbildung 39: Darstellung des Verlaufs von Lumen, freiem Lumen und Inkrustationsgrad (maximaler Inkrustationsgrad 49%) bei Stent_5 (oben) mit der Makroskopie (unten) in näherungsweise korrespondierender Darstellung

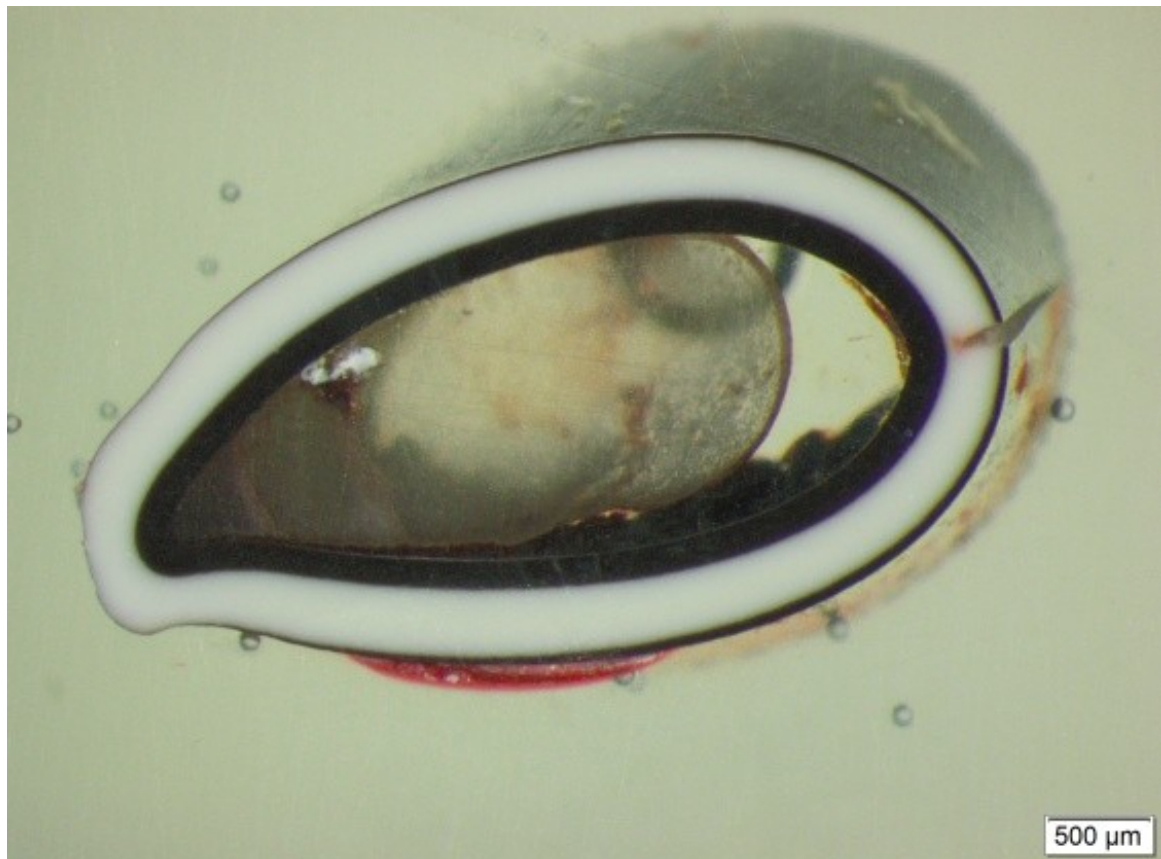


Abbildung 40: Reduzierter Querschnitt des Stent_5 beim Stentsegment 42 durch Verformung

Stent_8 zeigte eine Lumenreduktion durch Abknicken im proximalen Teil. Die resultierende Erhöhung des Inkrustationsgrades war jedoch nicht durchflussbestimmend, da im weiteren Verlauf eine fast vollständige Verstopfung auftrat (Abbildungen 41, 42).

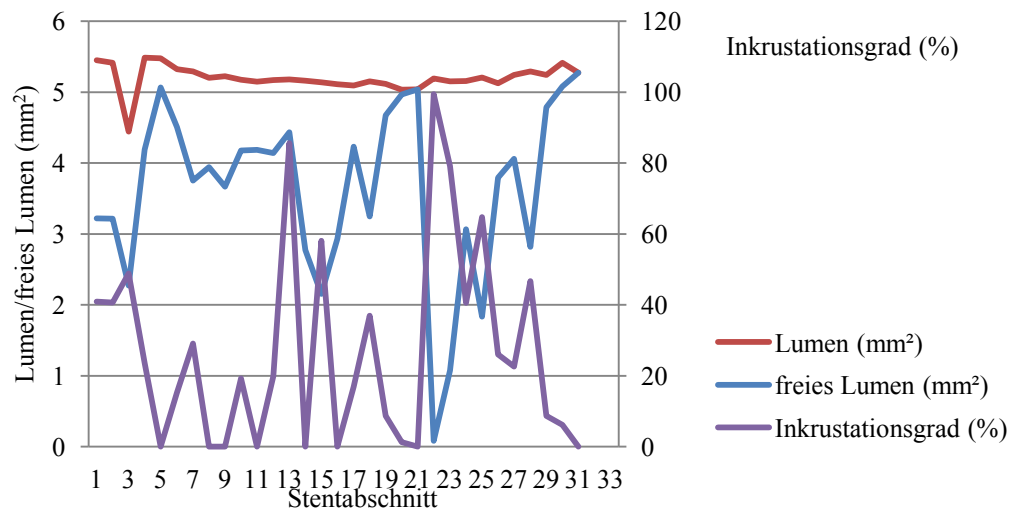


Abbildung 41: Darstellung des Verlaufs von Lumen, freiem Lumen und Inkrustationsgrad (maximaler Inkrustationsgrad 98%) bei Stent_8 (oben) mit der Makroskopie (unten) in näherungsweise korrespondierender Darstellung



Abbildung 42: Vollständige Inkrustation des Stent_8 beim Stentabschnitt 22

Für jeden Stent wurden für Lumen und Inkrustationsgrad die Minima und Maxima bestimmt, sowie der Mittelwert, seine Standardabweichung und der Median berechnet. Von allen gemessenen und abgeleiteten Variablen (Tabelle 4) wird der maximale Inkrustationsgrad als Kernparameter zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit der untersuchten Gallengangsprothesen angesehen, da die engste Stelle die Durchgängigkeit bestimmt. Weiterhin ist der durchschnittliche Inkrustationsgrad von Bedeutung, da er eine Aussage über die Stärke der Inkrustation über die Länge des Stents oder seines Abschnittes erlaubt. Die gemessene Verteilung des maximalen Inkrustationsgrades deckt den vollen Bereich von 0 - 100% ab, wobei eine Häufung bei geringer und hoher Verkrustung auffällt (Abbildungen 43, 44).

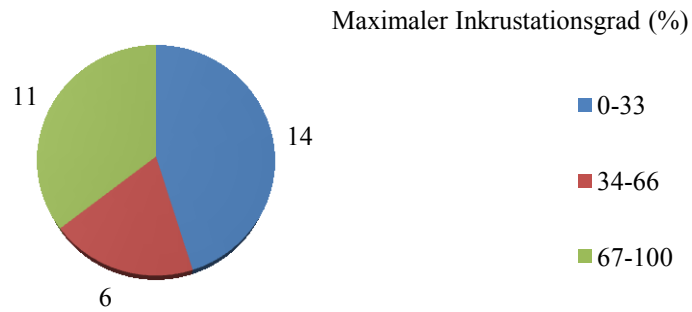


Abbildung 43: Anzahl der Stents in Abhängigkeit des maximalen Inkrustationsgrades (n = 31)

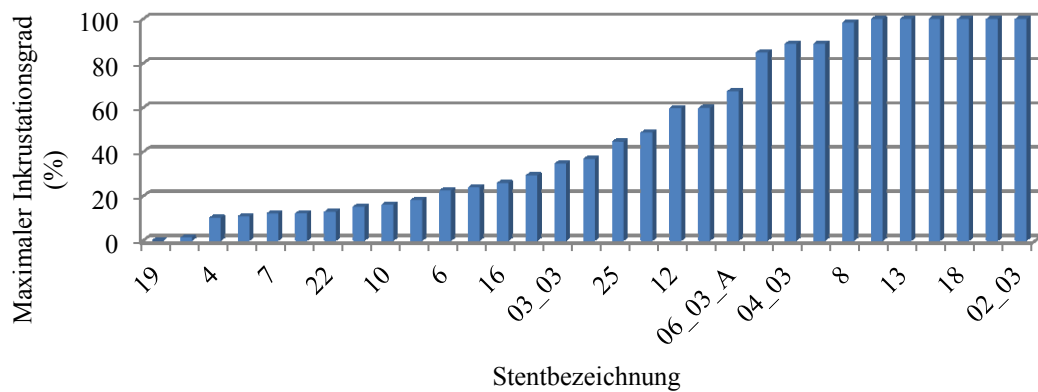


Abbildung 44: Maximaler Inkrustationsgrad der Stents in Prozent, aufsteigend geordnet

Um die unterschiedlichen Endoprothesen miteinander vergleichen zu können, wurden sie in drei gleichmäßige Teile, entsprechend der klinischen Praxis in einen proximalen, medialen und distalen Abschnitt, aufgeteilt. Es soll nachfolgend untersucht werden, in welchem Abschnitt des Stents die stärkste Inkrustation nachzuweisen ist. Dieses Herangehen erlaubt es, Aussagen zur räumlichen Verteilung der Ablagerungen zu treffen und den Einfluss möglicher präparativer Artefakte zu bewerten. Die Drittelung gestattet weiterhin ein Zuordnen der maximalen Inkrustation zu einem Abschnitt und den Vergleich zu anderen Stents, da eine direkte Zuordnung der einzelnen Stentproben nach Nummern aufgrund der verschiedenen Längen der Untersuchungsobjekte nicht sinnvoll ist. Die Drittelung erlaubt eine Normierung der Endoprothesen, wobei auch der, mit 52 einzelnen

Ergebnisse

Abschnitten längste Stent, mit dem 16 Abschnitte umfassenden kürzesten Stent hinsichtlich der Inkrustation verglichen werden kann. (Tabelle 5).

Tabelle 5: Anzahl der Segmente pro Stent und Aufteilung in Drittel

Anzahl der Segmente (n)				
Stent- Bezeichnung	Gesamt	Proximal	Medial	Distal
2	29	10	9	10
3	24	8	8	8
4	43	14	15	14
5	47	16	15	16
6	30	10	10	10
7	25	8	9	8
8	33	11	11	11
9	31	10	11	10
10	30	10	10	10
11	29	10	9	10
12	19	6	7	6
13	16	5	6	5
14	30	10	10	10
15	30	10	10	10
16	19	6	7	6
17	30	10	10	10
18	20	7	6	7
19	19	6	7	6
20	23	8	7	8
22	20	7	6	7
23	23	8	7	8
24	24	8	8	8
25	20	7	6	7
01_03_A	48	16	16	16
01_03_B	52	18	16	18
02_03	42	14	14	14
03_03	23	8	7	8
04_03	34	11	12	11
06_03_A	30	10	10	10
06_03_B	30	10	10	10
08_03	23	8	7	8
Summe	896	300	296	300

Obwohl 896 Einzelproben von 31 Gallengangstents eine profunde Datenbasis für Untersuchungen hinsichtlich der Einflussfaktoren auf die Funktionsfähigkeit von Gallengangstents darstellen, vermindert die Anzahl dieser Einflussgrößen die spezifische Gruppengröße der direkt vergleichbaren Endoprothesen. Als bestmögliche und pragmatische Herangehensweise erschien daher die direkte Bewertung von praxisrelevanten Größen wie die Parameter Liegedauer und Stentwechsel in Abhängigkeit von jeweils einer Einflussgröße unter Vernachlässigung der anderen Faktoren.

3.3 Parameter Liegedauer

3.3.1 Liegedauer vs. Stentlänge

Zur Bewertung der Liegedauer in Abhängigkeit von der Stentlänge wurde für den letzteren Parameter eine Gruppenbildung durchgeführt, wobei jede Gruppe über einen 25 Tage umfassenden bestimmten Zeitraum definiert wird. Bei Stents erfolgte Übermittlung der Liegedauer. Die Stents konnten sinnvoll der Länge nach ebenfalls in drei Gruppen eingeteilt werden. Eine Häufung bestand bei kurzen Stents (40 - 60 mm, $n = 7$, 23%) mit Liegezeiten von mehr als 75 Tagen (Abbildung 45). Bei Betrachtung der Inkrustation in Abhängigkeit von der Stentlänge ergibt sich eine sehr schwache positive Korrelation ($r_s = 0,168$; $p < 0,05$). Eine Zunahme der Stentlänge impliziert dabei einen höheren Inkrustationsgrad. Andererseits verblieben längere Stents auch über eine längere Liegedauer in situ ($r_s = 0,196$; $p < 0,05$), auch war der Wechsel häufiger geplant vorgenommen worden ($r_s = -0,426$; $p < 0,05$). Ein kürzerer Stent wird demzufolge anhand der vorliegenden Ergebnisse eher ungeplant entfernt werden, wobei auch hier ein möglicher Einfluss von Stentmaterial und/oder –durchmesser unberücksichtigt geblieben ist.

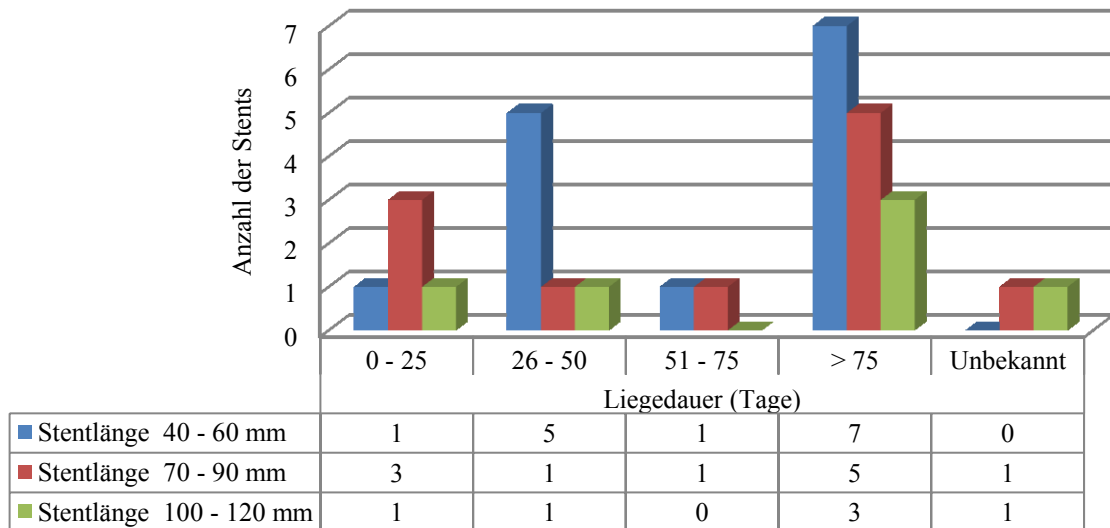


Abbildung 45: Verteilung der Liegedauer der Stents (n = 31, unabhängig von Material und Geschlecht) in Abhängigkeit von der Stentlänge

3.3.2 Liegedauer vs. Geschlecht

Der Parameter Liegedauer zeigt bei Frauen (n = 8, 26%) eine stärkere Häufung in der Gruppe über 75 Tage als bei Männern (n = 4, 13%, Abbildung 46). Die Liegedauer < 75 Tage war gleichmäßig über die Gruppen verteilt und war zudem auch geschlechterabhängig. Es wurde eine sehr schwache Korrelation zwischen Liegedauer und Geschlecht gefunden, wobei die Stents bei Frauen länger in situ verblieben ($r_s = -0,147$; $p < 0,05$). Die oben dargelegten Einschränkungen bei der Bewertung der Liegedauer, zusammen mit der Tatsache, dass in 9 Fällen (29%) das Geschlecht nicht bekannt ist, lassen eine weitergehende verlässliche Interpretation dieser Zusammenhänge nicht zu. Auch bei dieser Betrachtung wurden Stentmaterial und –durchmesser nicht berücksichtigt.

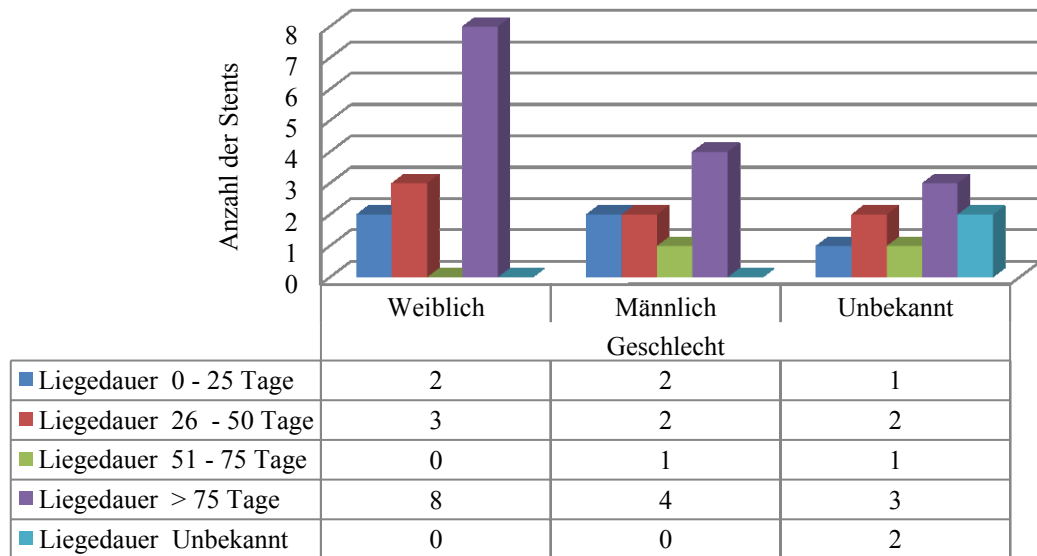


Abbildung 46: Liegedauer der Stents in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten

3.3.3 Liegedauer vs. Diagnose

Eine breite Verteilung des Parameters Liegedauer wurde in der Gruppe der benignen Veränderungen im Bereich der extrahepatischen Gallenwege mit Schwerpunkten im Bereich 26-50 Tage ($n = 5$, 16%) und oberhalb von 75 Tagen ($n = 4$, 13%) gefunden. In der Gruppe der malignen Gallenwegserkrankungen ($n = 5$, 16%) und der Pankreaskopf-Raumforderungen ($n = 4$, 14%) hatten Stents gleichfalls mehrheitlich eine Liegezeit größer als 75 Tage. Die verbleibenden Prothesen zeigen eine Verteilung hinsichtlich Liegedauer und Diagnose ohne ausgeprägte Schwerpunkte (Abbildung 47). Die statistische Auswertung ergab keine Korrelation zwischen den Merkmalen Liegedauer und Diagnose.

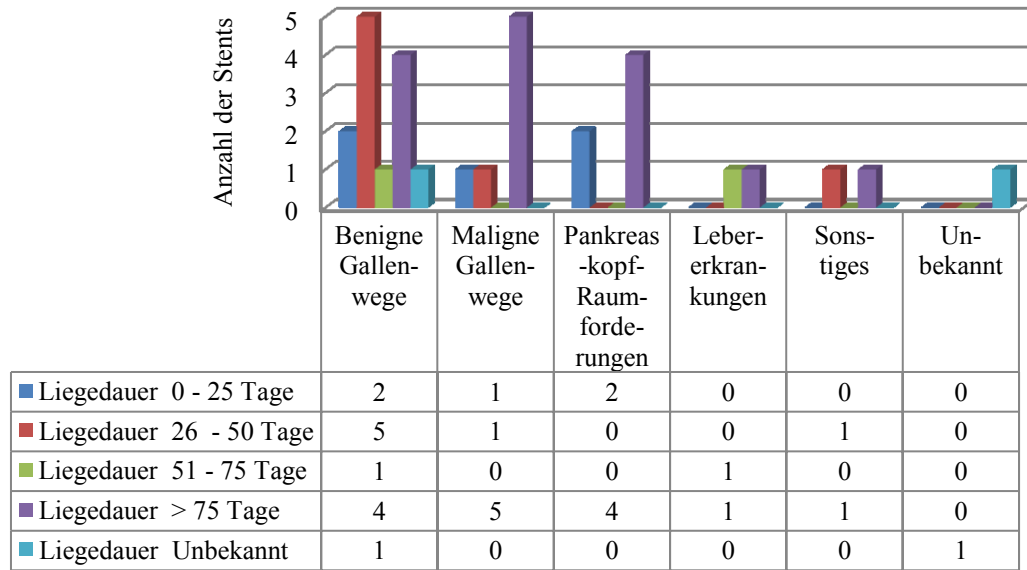


Abbildung 47: Diagnosen zur Stentimplantation, dargestellt gegen die Liegedauer

3.4 Parameter Stentwechsel

3.4.1 Stentwechsel vs. Stentlänge

Bei den geplant gewechselten Stents wurden Prothesen aller Längengruppen gefunden. N = 9 (29%) bei den 40 - 60 mm langen Proben, n = 7 (23%) in der Gruppe 70 - 90 mm und n = 5 (16%) bei den längsten Prothesen (100 - 120 mm). Vorzeitig verschlossen waren jeweils 4 Exemplare (je 13%) der kurzen und mittleren Stents (Abbildung 48).

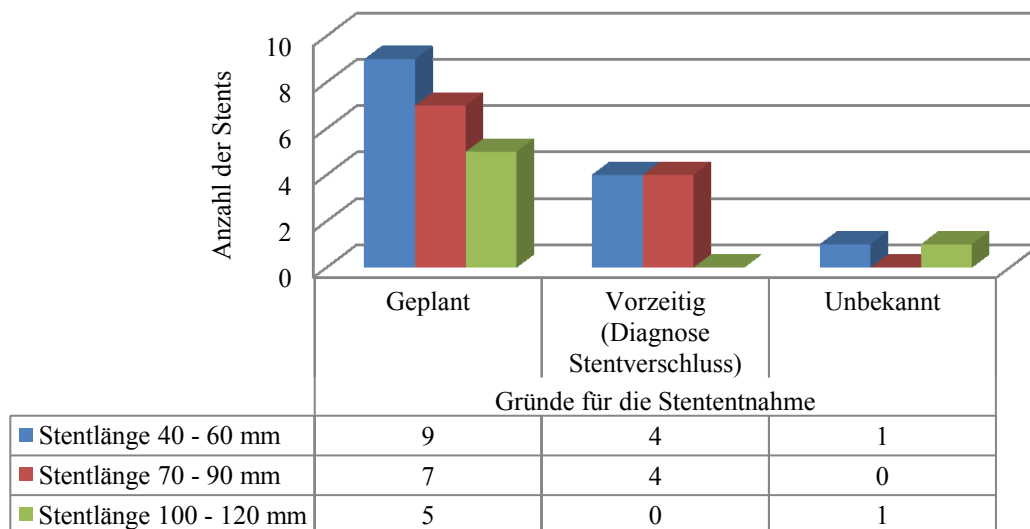


Abbildung 48: Art des Stentwechsels in Abhängigkeit von der Stentlänge

Es wurde keine Korrelation zwischen geplantem/ungeplantem Stentwechsel und der Stentlänge gefunden.

3.4.2 Stentwechsel vs. Liegedauer

Die Mehrzahl der Endoprothesen ($n = 14$, 45%) wurde im Intervall > 75 Tage planmäßig entfernt, während man insgesamt acht Stents (27,5%) früher explantierte. Bei den ungeplanten Entnahmen dagegen wurden sieben (87,5%) Proben nach maximal 50 Tagen explantiert, wobei die größte Häufung ($n = 4$, 50%) in der Gruppe mit der geringsten Liegedauer (0 - 25 Tage) gefunden wurde. Ein Stent wurde erst nach 1825 Tagen entfernt, der Eingriff erfolgte ebenfalls nicht elektiv (Abbildung 49).

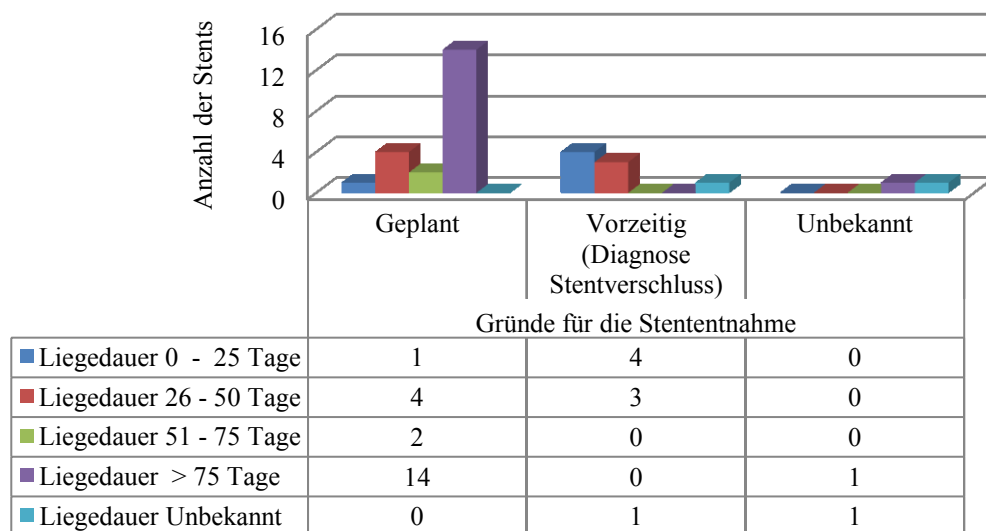


Abbildung 49: Art des Stentwechsels in Abhängigkeit von der Liegedauer des Stents

Die Korrelation der Liegedauer zu (geplantem/ungeplantem) Stentwechsel ($r_s = 0,426$; $p < 0,001$) belegt, dass ungeplante Stentwechsel häufiger bei einer relativ kurzen Liegedauer durchgeführt wurden.

3.4.3 Stentwechsel vs. Geschlecht

Das Geschlecht der Patienten schien einen Einfluss auf eine notwendige vorzeitige Stententnahme zu haben ($r_s = -0,401$; $p < 0,05$). Dieses Ergebnis wird als zufällig, geschuldet der Datenlage, gewertet, da die Gruppen der Patienten, bei denen das Geschlecht unbekannt war und der männlichen Stentträger gleich groß waren ($n = 9$).

In der Gruppe der Patienten, bei denen das Geschlecht bekannt war ($n = 22,71\%$), wurde bei 12 Patientinnen (39%) die Stents planmäßig entnommen und nur bei einer (3%) vorzeitig. Bei den Männern dagegen ist das Verhältnis mit je vier Patienten (je 13%) in beiden Gruppen ausgeglichen (Abbildung 50).

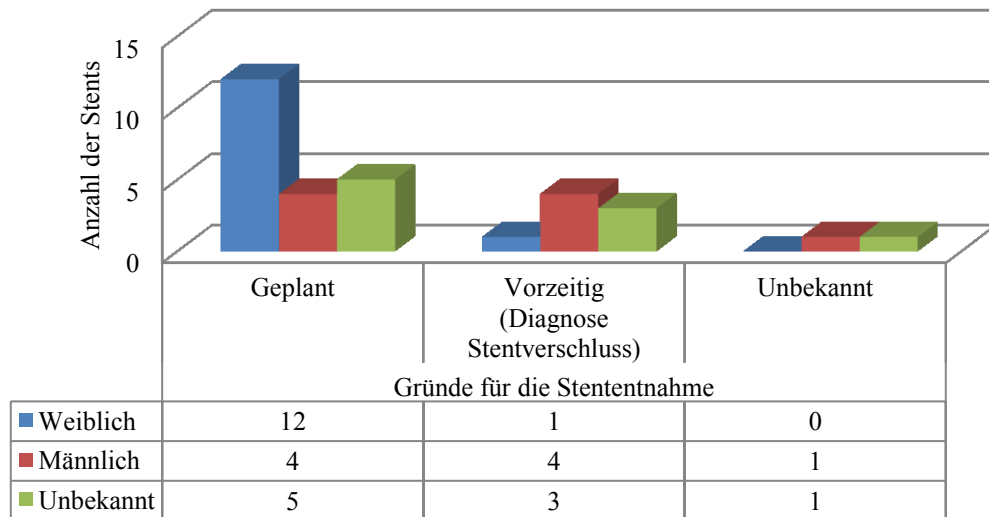


Abbildung 50: Art des Stentwechsels in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten

3.4.4 Stentwechsel vs. Diagnosen

Abbildung 51 zeigt die Verteilung der Diagnosen bezogen auf die Art des Stentwechsels. Auffällig ist die scheinbare Häufung von vorzeitigen Wechseln ($n = 5, 16\%$) bei den Choledocholithiasis-Erkrankungen (Benigne Gallenwege, Abbildung 51). Die ist zwar geringer als die der geplanten Wechsel ($n = 8, 26\%$), jedoch deutlich höher als bei den anderen Indikationen. Die verbleibenden frühzeitigen Entnahmen wurden in der Gruppe der Gallengangskarzinome ($n = 1, 3\%$) und bei den Pankreas-Raumforderungen ($n = 2, 6\%$) gefunden. Die dazugehörigen Fallzahlen für den geplanten Verlauf sind zu $n = 6$ (19%) für die Gallengangserkrankungen und $n = 4$ (13%) für die Störungen am Pankreas bestimmt worden. Eine Korrelation zwischen Stentwechsel (geplant/ungeplant) und den dazugehörigen Diagnosen konnte statistisch nicht gesichert werden.

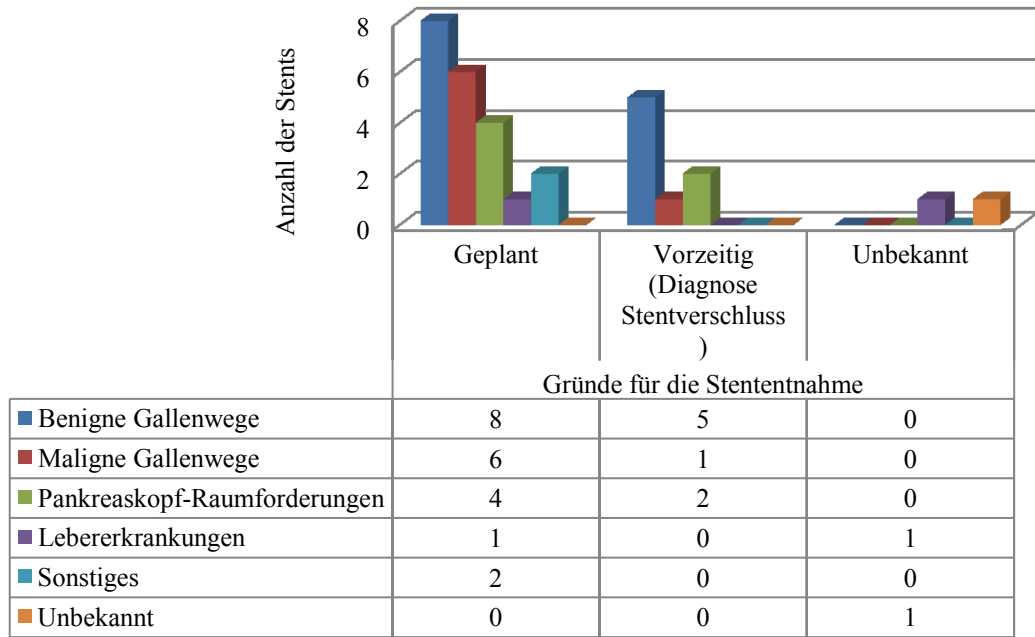


Abbildung 51: Art des Stentwechsels in Abhängigkeit von den Diagnosen zur Stentinsertion

3.5 Inkrustationsklassifizierung

Im Folgenden wurde das Inkrustationsverhalten der Endoprothesen in Abhängigkeit von Stentparametern und Patienteninformationen statistisch ausgewertet, um so relevante Aspekte zur Vorhersage der Funktionstüchtigkeit zu bestimmen.

3.5.1 Inkrustation vs. Geschlecht

Die 31 untersuchten Stents wurden neun Frauen und 13 Männern entnommen, bei weiteren neun war das Geschlecht unbekannt. In Abbildung 49 ist die Verteilung der Häufigkeit des Inkrustationsgrades in Stentsegmenten in Abhängigkeit vom Geschlecht dargestellt. Für diese Darstellung erfolgte eine Kummulation der Schnitte zu Segmenten, sodass bei den Stents von Männern 298 und bei den Stents von Frauen 418 Segmente betrachtet werden konnten. Hinsichtlich des durchschnittlichen Inkrustationsgrades traten keine Unterschiede in Abhängigkeit vom Geschlecht auf ($p=0,472$).

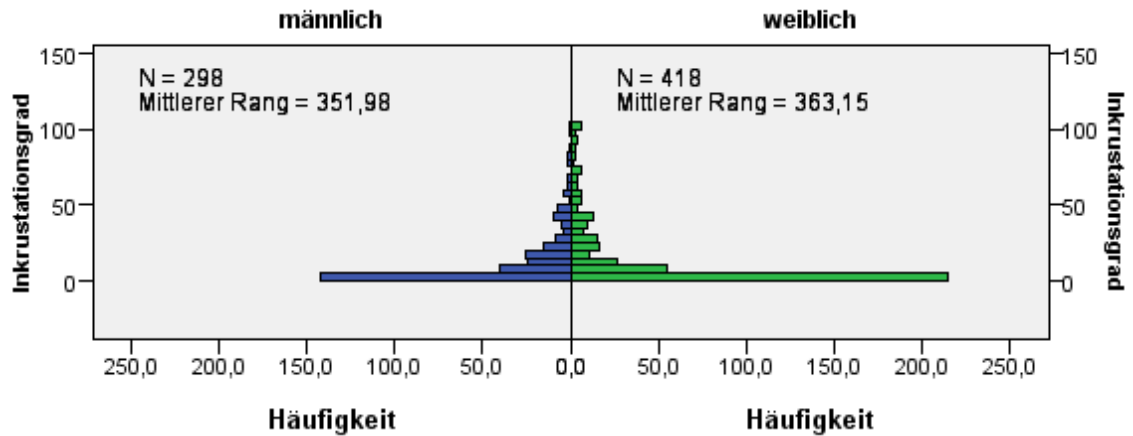


Abbildung 52: Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben. Darstellung der Häufigkeiten des Inkrustationsgrades (%) von Stents sowohl von männlichen und weiblichen Patienten

Zur Bestimmung des Geschlechtseinflusses auf die longitudinale Inkrustation der Stents wurden die Prothesen gedrittelt und die Drittel miteinander verglichen

Von Frauen ($n = 13$) wurden 417 Stentquerschnitte, davon 140 proximal, 142 medial, 136 distal, untersucht (Abbildung 53). Dabei wird auf eine weitere Zuordnung hinsichtlich Stent- und Patienteneigenschaften verzichtet. Der Vergleich der Stentdrittel untereinander zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,340$).

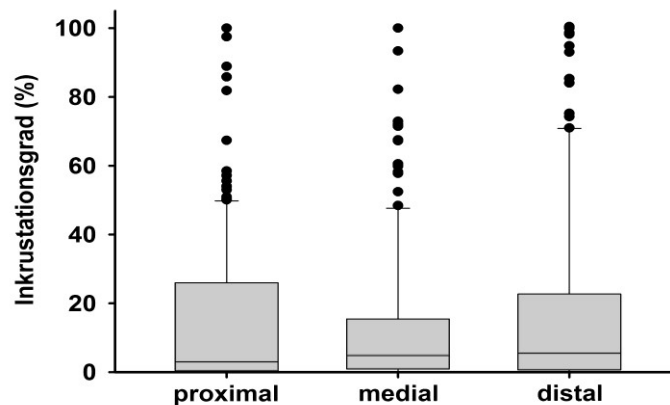


Abbildung 53: Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben ($n = 417$). Boxplot-Darstellung des Vergleiches der Inkrustation der Stentdrittel bei Stents weiblicher Patienten

Die Einteilung der Stents von Männern ($n = 9$, 298 Stentabschnitte) erfolgte entsprechend der für Frauen oben beschriebenen Vorgehensweise. Es bestand gleichfalls kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den maximalen Inkrustationsgrad bei der Betrachtung der proximalen, medialen und distalen Drittel.

3.5.2 Inkrustation vs. Stentmaterial

Untersucht wurden drei verschiedene Stenttypen aus zwei verschiedenen Materialien. Sechs Amsterdam-Stents und drei Endo-Flex-Stents aus Polyethylen sowie 22 Stents der Art Tannenbaum, welche aus Polytetrafluorethylen gefertigt wurden. In der Annahme, dass gleiches Material auch gleiche Materialeigenschaften bedeuten, wurden die AS und ES zu einer Gruppe (PE, $n = 9$) zusammengefasst. Ein Vergleich der beiden Materialien hinsichtlich des durchschnittlichen Inkrustationsgrades zeigte eine starke Signifikanz ($p < 0,001$). Darüber hinaus wurde deutlich, dass Stents aus PE signifikant stärker inkrustiert waren, unter der Annahme, dass auf die Korrektur anderer Einflussgrößen, die sich auf die Inkrustation auswirken können, verzichtet wird. Abbildung 54 zeigt die Darstellung der Häufigkeiten und des durchschnittlichen Inkrustationsgrades (%) von Stents aus PE (linke Spalte, $n = 9$, 304 Segmente) gegen den durchschnittlichen Inkrustationsgrad von Stents aus PTFE bestehend (rechte Spalte, $n = 22$, 562 Segmente).

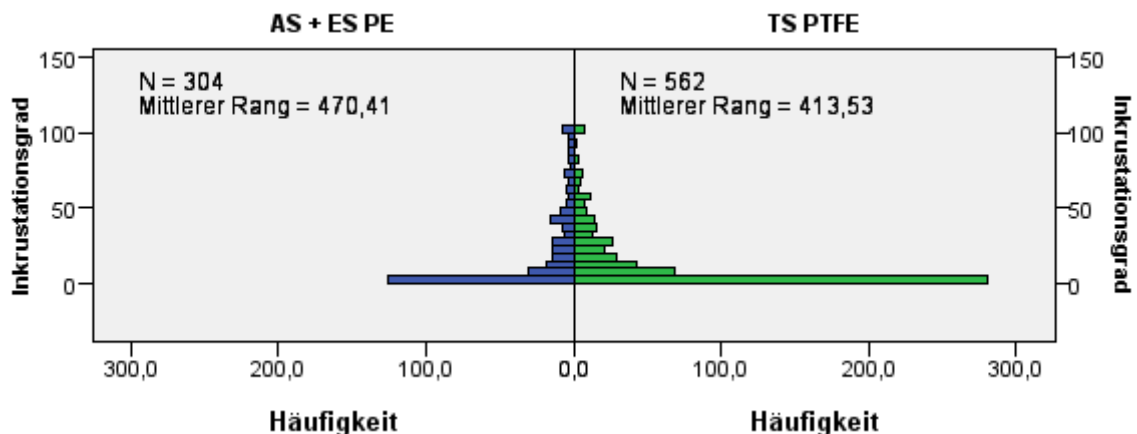


Abbildung 54: Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben. Vergleich der Häufigkeiten und des Inkrustationsgrades (%) von Stents aus PE und PTFE

Beim Vergleich der Inkrustation der Amsterdam-Stents mit der der vom Tannenbaum-Typ wurde eine signifikant stärkere Inkrustation der Amsterdam-Endoprothesen nachgewiesen ($p < 0,05$). Hierbei bleiben allerdings andere potentielle inkrustationsbeeinflussende Faktoren unberücksichtigt.

Der Vergleich der durchschnittlichen Inkrustationsgrade der drei verschiedenen Stentarten miteinander lieferte zwischen ES und TS keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,635$). Die Differenz des durchschnittlichen Inkrustationsgrades zwischen ES und AS (Abbildung 55) ist hingegen signifikant ($p < 0,05$) zugunsten des AS, ebenso wie beim

Vergleich zwischen TS und AS ($p < 0,05$). Dies bedeutet, dass die AS stärker zur Inkrustation neigten als die anderen Stentarten.

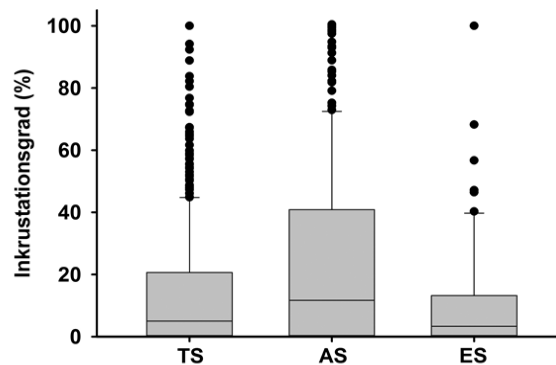


Abbildung 55: Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben ($n = 866$). Boxplot-Darstellung der durchschnittlichen Inkrustationsgrade der Stentgruppen

In den vorangehenden Betrachtungen blieb sowohl die Länge, als auch der Durchmesser der Prothesen unberücksichtigt. Von den sechs Amsterdam-Endoprothesen hatten vier einen Außendurchmesser von 10 F und zwei einen Außendurchmesser von 7 F. Im Vergleich beider Gruppen wiesen die Stents mit geringerem Durchmesser auch einen signifikant höheren Inkrustationsgrad auf ($p < 0,05$).

Unter Nichtberücksichtigung der unterschiedlichen Stentdurchmesser in der Gruppe der AS wurde ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Stentlängen gefunden ($p < 0,05$). Dabei zeigten die längeren Stents eine stärkere Inkrustation. Der entsprechende Vergleich innerhalb der Gruppe der TS zeigt keine Signifikanz ($p = 0,930$).

3.5.3 Inkrustation vs. Liegedauer

Für die Untersuchung der Inkrustation in Abhängigkeit von der Liegedauer wurde die oben beschriebene Einteilung der Liegedauer in vier Gruppen verwendet. Die grafische Darstellung des maximalen Inkrustationsgrades in Abhängigkeit von der Liegezeit lässt nicht erkennen, ob länger in vivo gelegene Stents auch stärker inkrustiert waren (Abbildung 56). Die Liegedauer von Stent_11 ist nicht dargestellt, da diese Probe mit 1825 Tagen in vivo einen sehr hohen Wert aufwies, welcher die Grafik verzerrt hätte.

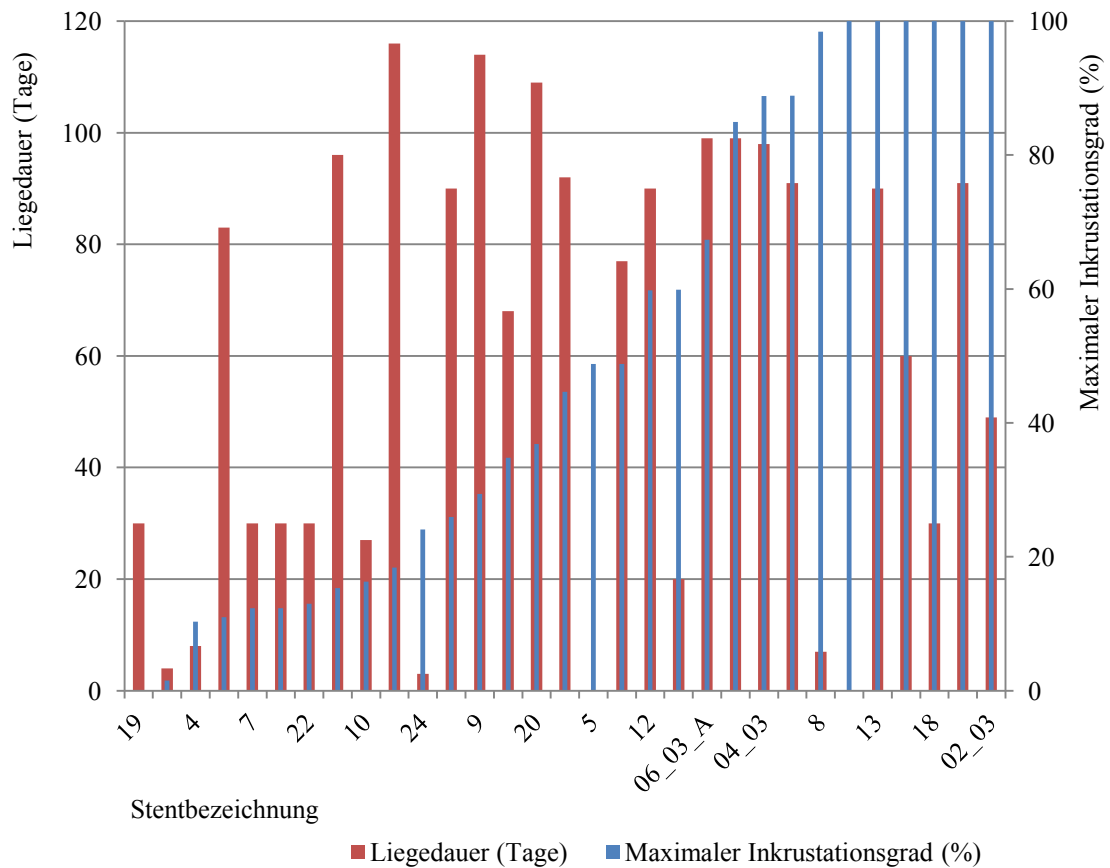


Abbildung 56: Maximaler Inkrustationsgrad der Stents, aufsteigend geordnet und und zusammen mit der Liegedauer dargestellt

Beim Vergleich der Gruppen untereinander war die durchschnittliche Inkrustation in Endoprothesen, die zwischen 36 – 50 Tage in vivo gelegen haben, signifikant höher als in Stents, die weniger als 25 Tage implantiert waren ($p < 0,05$). Die weiteren Gruppen (51 – 75 Tage und mehr als 75 Tage) weisen ebenfalls signifikant mehr Inkrustation auf als die Erstgenannte ($p < 0,005$). Vergleicht man die beiden Gruppen mit den längsten beobachteten Liegezeiten (51 -75 Tage und mehr als 75 Tage in vivo), zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 57) hinsichtlich der Inkrustation ($p = 1,000$).

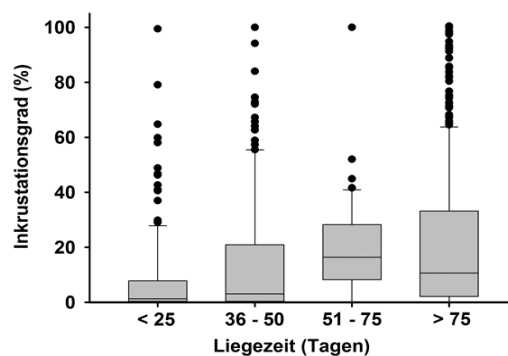


Abbildung 57: Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben ($n = 820$). Boxplot-Darstellung des maximalen Inkrustationsgrades bei unterschiedlichen Liegezeiten der Stents

Die Analyse aller Segmente ($n = 894$) ergab eine schwach positive Korrelation von Liegezeit und Inkrustationsgrad ($r_s = 0,337$; $p < 0,05$).

3.5.4 Inkrustation vs. Stentwechsel

Die Untersuchung ergab, dass von den vorzeitig entnommenen acht Stents drei der Endoprothesen (37,5%) vollständig okkludiert waren. Bei den turnusmäßig entnommenen 21 Stents waren vier (19%) vollständig verlegt. Der Inkrustationsgrad variierte zwischen den Gruppen geplanter Wechsel vs. ungeplanter Wechsel nicht ($p = 0,095$). Dennoch zeigte sich eine tendenziell höhere Inkrustation bei den vorzeitig entnommenen Stents.

Betrachtet man die Häufigkeiten der prozentualen Inkrustation der einzelnen Segmente im Hinblick auf die Verstopfungswahrscheinlichkeit, hier ausgedrückt durch eine relative Inkrustation von mindestens 95%, so wurde kein Unterschied zwischen den vorzeitig (10 von 205 Stentabschnitten, 4,9%) und den planmäßig entnommenen (25 von 591 Stentabschnitten, 4,25%) Stents gefunden (Abbildung 58).

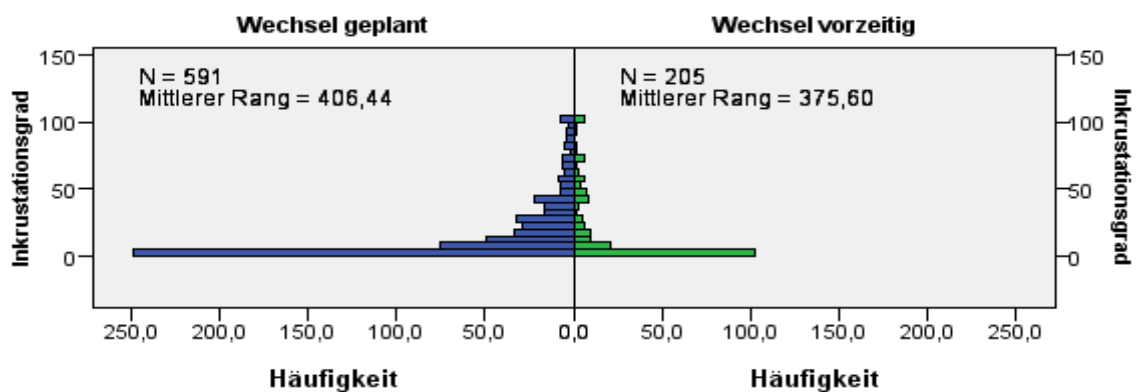


Abbildung 58: Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben. Darstellung der Häufigkeiten des maximalen Inkrustationsgrades von Stentsegmenten bei geplant explantierten Stents versus ungeplant explantierten Stents

3.5.5 Inkrustation vs. Diagnosen

Die verschiedenen Indikationen für die Stenteinlage wurden in sechs inhaltlich sinnvolle und gut handhabbare Gruppen eingeteilt (Tabelle 6).

Tabelle 6: Gruppenbildung und Bezeichnung in den Grafiken für die Diagnosen zur Stenteinlage

Diagnose zur Stenteinlage	Diagnosegruppe	Bezeichnung in Grafiken
Choledocholithiasis Cholangitis Mirizzi-Syndrom	Benigne Veränderungen im Bereich der extrahepatischen Gallenwege	Benigne Gallenwege
Gallengangskarzinom Klatskin-Karzinom Metastase Mammakarzinom Cholangiozelluläres Karzinom	Maligne Veränderungen im Bereich der extrahepatischen Gallenwege	Maligne Gallenwege
Pankreaskopfkarzinom Pankreatitis	Pankreaskopf-Raumforderungen	Pankreaskopf-Raumforderungen
Fettleber Hepatitis Dekompensierte Leberzirrhose	Lebererkrankungen	Lebererkrankungen
Anastomosenstenose Postoperative Gallengangs-Leckage	Sonstige	Sonstige
Unbekannt	Unbekannt	Unbekannt

Der maximale Inkrustationsgrad war über die verschiedenen Diagnosen gleich verteilt. Dabei wird vorausgesetzt, dass die anderen Parameter, welche den Inkrustationsgrad bestimmen könnten, nicht berücksichtigt werden (Abbildung 59).

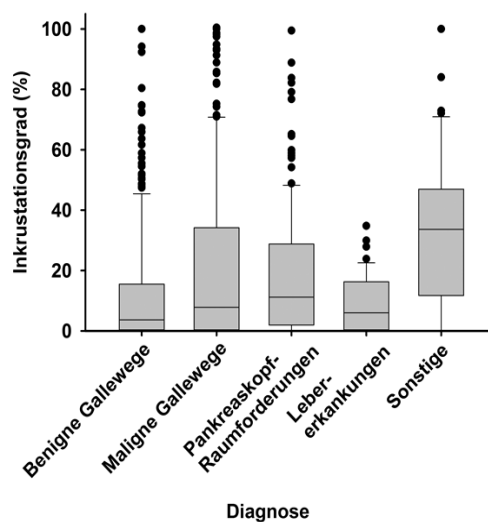


Abbildung 59: Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben ($n = 820$). Boxplot-Darstellung der Inkrustationsgrades der Stents in Abhängigkeit zu den Diagnosen, die eine Stenteinlage erforderlich gemacht haben

Desweiteren wurden die Diagnosegruppen untereinander in Bezug auf den maximalen Inkrustationsgrad miteinander verglichen. Dabei zeigte sich ein signifikant größerer Inkrustationsgrad bei malignen Erkrankungen der Gallenwege oder bei malignen Veränderungen im Bereich des Pankreas im Vergleich zu benignen Erkrankungen der Gallenwege ($p < 0,05$). Im Vergleich von malignen Obstruktionen der Gallenwege zu maligner Obstruktion des Ductus hepatocholedochus auf Seiten des Pankreaskopfes zeigte sich keine Signifikanz ($p = 1.000$).

4 Diskussion

Seit etwa 35 Jahren kommen Kunststoffstents zur Drainage der Gallenwege bei verschiedenen Grunderkrankungen zum Einsatz [19-21]. Vorteil dieser Therapieform ist die komplikationsarme Implantation der Endoprothesen. Darüber hinaus sind sie preiswert und können bei Bedarf leicht ausgetauscht werden [3]. Die gravierendsten Nachteile sind Stentokklusion mit nachfolgender Cholestase, Cholangitis sowie Stentmigration, die zu einer relativ kurzen Funktionszeit von 2 - 4 Monaten führen [16]. Bislang gibt es keinen Konsens darüber, welche Faktoren signifikant die Liegedauer von Gallengangstents beeinflussen [98]. In verschiedenen Untersuchungen wurden unter anderem höheres Alter der Patienten und ein hoher Gesamtbilirubinwert [99] sowie männliches Geschlecht und Strikturen [100] als förderlich für eine schnelle Okklusion identifiziert. Das möglicherweise praktikabelste Herangehen zur Auswahl eines auf den individuellen Patienten optimierten Stent basiert auf einer Kennzahl zur Abschätzung der Liegezeit von Endoprothesen, welche den Typ des Stents, Strikturen, die eine Dilation notwendig machen und die Höhe des Ausgangsbilirubinniveaus einbezieht [127].

Im Interesse des Patienten kann die individuelle Optimierung der Liegedauer eines Gallengangsstents auf der Basis okklusionsbeeinflussenden Faktoren die Anzahl von wiederholten und/oder Notfall-Eingriffen vermindern und damit Risiken für die Patienten vermeiden und Kosten für das Gesundheitssystem reduzieren.

In der vorliegenden Arbeit wurde der räumliche Verlauf der Inkrustation von 31, aus dem Gallengang explantierten, Kunststoffendoprothesen untersucht und anhand von sieben verschiedenen, sowohl material- als auch patientenbezogenen Parametern (Material, Durchmesser und Länge der Stents, Geschlecht der Patienten, Diagnose die zur Stenteinlage geführt hat, Liegedauer und Wechselgrund) miteinander verglichen. Der erhaltene Datensatz ergab ein heterogenes Bild mit zum Teil kleinen Fallzahlen. Vergleiche einzelner Einflussfaktoren sind daher nur durch den Verzicht auf die Korrektur anderer Einflussfaktoren möglich gewesen. Dieses Herangehen erlaubt es jedoch, die Ergebnisse in dieser Arbeit vor allem unter dem Gesichtspunkt der Nachvollziehbarkeit, Reproduzierbarkeit und der klinischen Relevanz zu diskutieren.

4.1 Methodendiskussion

4.1.1 Methodenverifizierung

Obwohl in der Vergangenheit die Inkrustation von explantierten Kunststoff-Gallengangsendoprothesen im Mittelpunkt einer großen Anzahl von Untersuchungen stand, ist keine weitere Arbeit bekannt, bei der die longitudinale Verteilung der Ablagerungen in den Stents untersucht wurde. Costa et al. untersuchten das inkrustierte Material von 33 wegen Okklusion entfernte Gallengangsstents hinsichtlich der qualitativen Zusammensetzung des abgelagerten Materials. Die longitudinale Verteilung der Ablagerungen wurde ermittelt, indem die Endoprothesen der Länge nach aufgeschnitten und gedrittelt wurden. Anschließend erfolgte die separate Untersuchung jedes einzelnen Drittels der Stents [94]. Farnbacher et al. [124] quantifizierten den Okklusionsgrad von Kunststoffendoprothesen, indem sie den Systembetriebsdruck der Endoprothese mittels Durchflussmessungen mit Wasser bei Pankreasgang - Stents von Patienten, die an chronischer Pankreatitis litten, bestimmten. Die Untersuchungsobjekte sind mit einer Gallengangs-Endoprothese vergleichbar, sodass dieses Verfahren auch bei Gallengangsstents angewendet werden könnte, um den Okklusionsgrad zu bestimmen. In einer Arbeit von Coene et al. wurde die Menge des inkrustierten Materials von explantierten Gallengangsstents quantifiziert, in dem die Ablagerungen mit destilliertem Wasser aus der Endoprothese herausgespült (in vitro Test) und nach einer anschließenden Gefriertrocknung gewogen wurden [122]. Van Berkel et al. untersuchten die Funktion von 84 Stents in vivo mittels Bilirubin-Messungen [125]. Die Verteilung der Inkrustation über die Länge des Stents ist mit diesen Techniken allerdings nicht zu ermitteln. Die in der vorliegenden Arbeit angewandte Methode konnte daher nicht mit der aktuellen Datenlage aus der Literatur abgeglichen werden, vielmehr erfolgte die Verifizierung der Daten anhand von Kontrollversuchen mit unbenutzten, fabrikneuen Gallengangsendoprothesen. Als Referenz für die untersuchten explantierten Gallengangstents wurden zwei fabrikneue Endoprothesen (Abbildung 60 a und b) des Typs Tannenbaum, sowie des Typs Amsterdam, mit einem Durchmesser von 10 F, auf die gleiche Art wie die 31 explantierten Stents, behandelt.

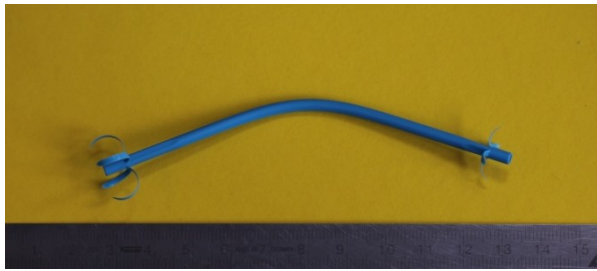


Abbildung 60 a: Ein unbenutzter Stent vom Tannenbaum-Typ, Außendurchmesser 10 F

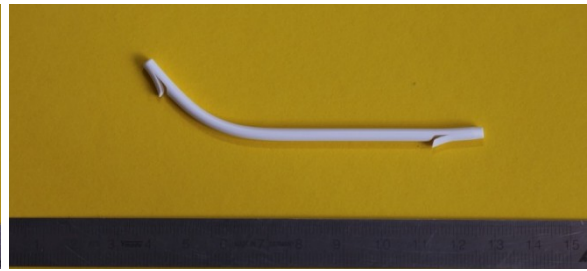


Abbildung 60 b: Ein unbenutzter Vertreter des Stenttyps Amsterdam, Außendurchmesser 10 F

Da diese unbenutzt waren, gab es weder Verformungen durch äußere Einflüsse, noch Auflagerungen an den Oberflächen. Im Anschluss an das Aushärten der Epoxidharzblöcke wurden zwei Segmente aus dem AS und drei Abschnitte aus dem TS, herausgeschnitten. Die Schnittbreite betrug jeweils 3 mm. Die Probenbehandlung erfolgte auf dieselbe Art (erneut eingebettet, geschliffen und stereomikroskopisch vermessen), wie bei den Stentsegmenten der explantierten Endoprothesen (Abbildung 61 a und b). Es wurden die Wandstärke an 2 Stellen vermessen, der Innendurchmesser an der schmalsten und an der weitesten Stelle, sowie der Innen- und Außenumfang des Stents. Aus letzteren konnte der Flächeninhalt des Lumens ermittelt werden. Die Wandstärke, sowie der minimale und maximale Innendurchmesser der Vergleich-Stents wurden als Referenzwert gemessen und zum Vergleich herangezogen.

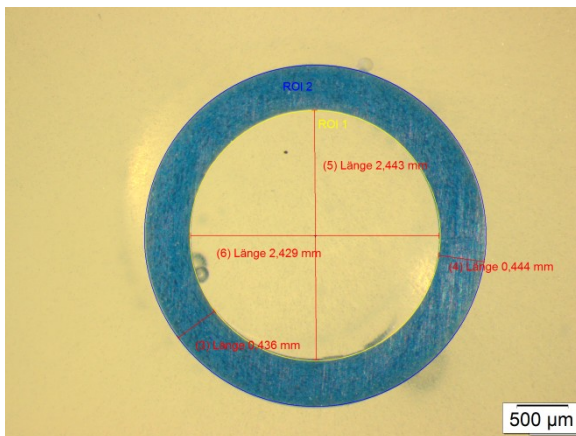


Abbildung 61 a: Stentsegment Tannenbaum mit den stereomikroskopischen Messungen von Wandstärke, Innendurchmesser, Innen- und Außenumfang

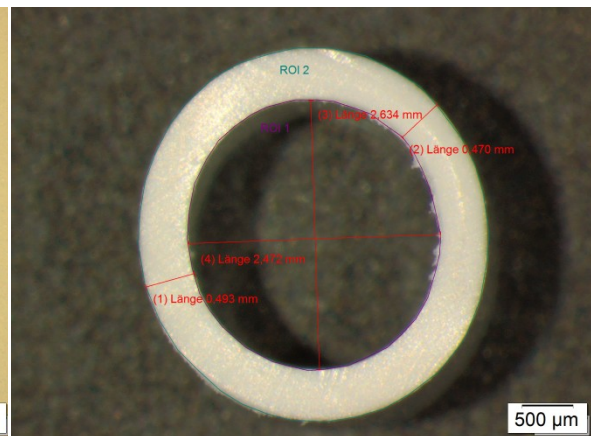


Abbildung 61 b: Stentsegment Amsterdam mit den stereomikroskopischen Messungen von Wandstärke, Innendurchmesser, Innen- und Außenumfang

Innenumfänge und Innenlumina der explantierten Stents konnten mit denen der fabrikneuen Stents verglichen, indem von allen Flächeninhalten der Stentsegmente jeder einzelnen Endoprothese der Durchschnitt errechnet wurde. Berücksichtigt wurden nur Endoprothesen mit den gleichen Außendurchmessern (10 F), bei den Stents des Typs Tannenbaum traf das auf die vollständige Stichprobe zu (n = 22). Im Vergleich mit dem fabrikneuen Stent wurden bei zwei (9%) der explantierten Proben deutliche Unterschiede hinsichtlich Innenumfang und –lumen gefunden (Abbildung 62).

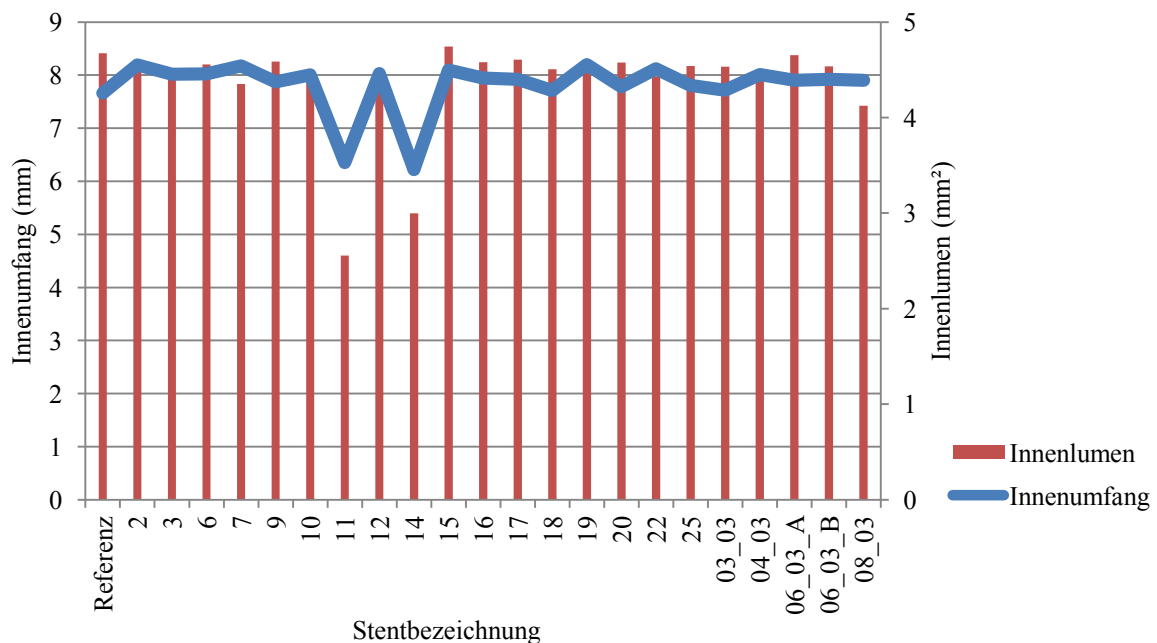


Abbildung 62: Darstellung der Innenumfänge und Innenlumina aller Stents des Typs Tannenbaum mit einem Außendurchmesser von 10 F (n = 22), verglichen mit einem fabrikneuen Stent (Referenz)

Stent_11 und Stent_14 wiesen einen geringeren Außen- und Innenumfang, sowie eine größere Wandstärke verglichen mit den übrigen Endoprothesen auf, was zur Bestimmung von auffällig geringeren Innenlumina führte. Exemplarisch sind in den Abbildungen 63 a und b die stereomikroskopischen Messungen am Segment 20 von Stent_10 und Stent_11 dargestellt. Als Grund kann nur eine Fertigungsanomalie angenommen werden.

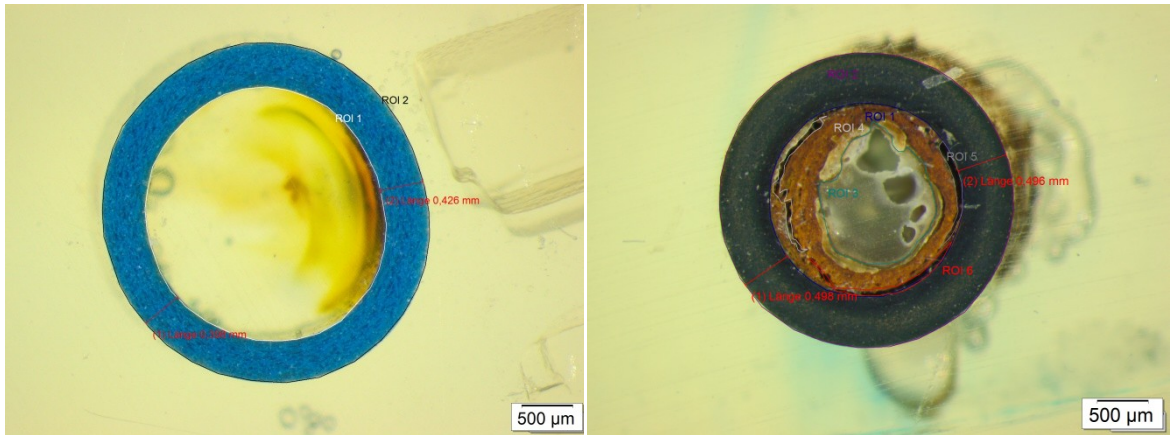


Abbildung 63 a: Stentsegment 20 von Stent_10 mit den stereomikroskopischen Messungen der Wandstärke

Abbildung 63 b: Stentsegment 20 von Stent_11 mit den stereomikroskopischen Messungen der Wandstärke

Endoprothesen des Typs Amsterdam mit einem Außendurchmesser von 10 F weisen mit $n = 4$ Vertretern eine wesentlich kleinere Fallzahl auf als die Tannenbaum-Gruppe. In zwei von vier Fällen (50%) zeigten sich Abweichungen in Bezug auf Innenumfang und – lumen, wodurch das Risiko einer schnelleren Inkrustation steigt [19-21] (Abbildung 64).

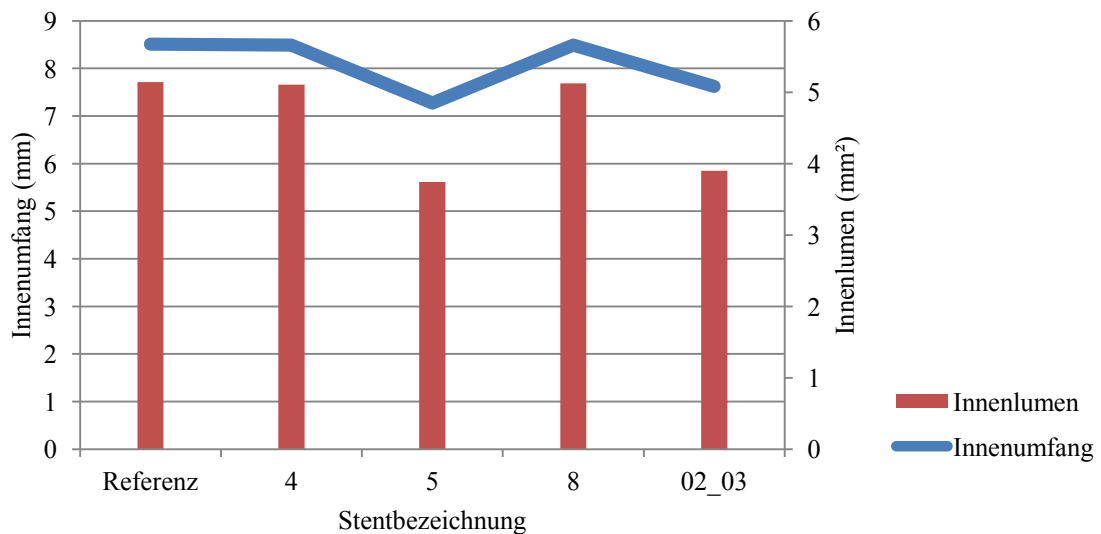


Abbildung 64: Stentsegment 20 von Stent_11 mit den stereomikroskopischen Messungen der Wandstärke

Auch hier wurden Abweichungen der Wandstärke festgestellt. Allerdings ist diese in Abhängigkeit vom Inkrustationsgrad nicht immer eindeutig zu ermitteln (Abbildungen 65 a und b).

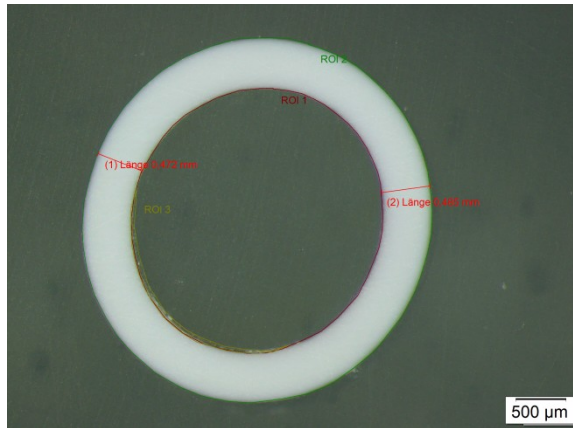


Abbildung 65 a: Stentsegment 20 von Stent_4 mit den stereomikroskopischen Messungen der Wandstärke

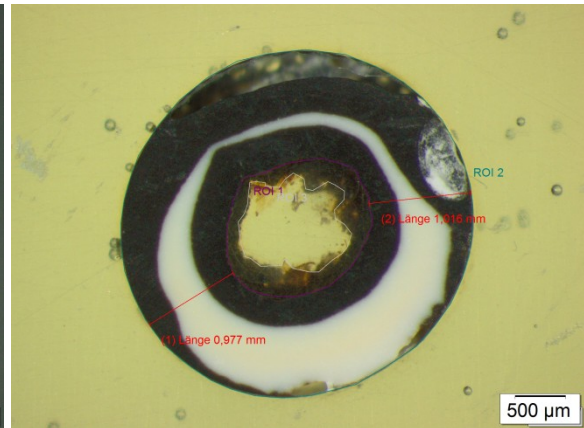


Abbildung 65 b: Stentsegment 20 von Stent_5 mit den stereomikroskopischen Messungen der Wandstärke

4.1.2 Präparationsfehler

Kern dieser Untersuchung ist es, die Menge der intraluminalen Ablagerungen explantierter Gallengangsstents optisch zu vermessen und quantitativ darzustellen. Dazu wurden die Stents nach der Entnahme in einen Transportbehälter mit einer darin enthaltenen Fixierlösung verbracht. Nicht zu verhindern und quantitativ nachzuvollziehen war das Herauslösen eines geringen Teils der Inkrustation von intra- und auch extraluminal durch die Fixierlösung einerseits und die mechanische Bewegung des Transportgefäßes andererseits (Abbildung 66). Weiterhin ist nicht auszuschließen, dass durch das Herausziehen des Stents aus dem Gallengang lose Gallenstoffe und Epithelien aufgeladen wurden, die sich anschließend wieder ablösten und auf dem Boden des Transportgefäßes ablagerten, ohne für die Messungen der Inkrustation relevant zu sein. Qualitativ kann jedoch die so für die Auswertung verlorengegangene Substanz als nicht wesentlich, verglichen mit der Gesamtinkrustation, eingeschätzt werden.

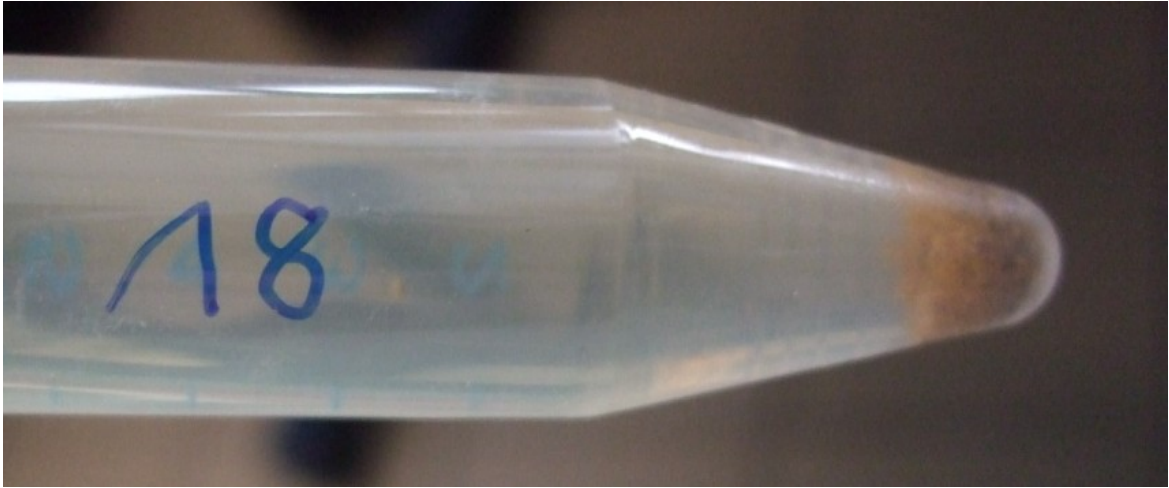


Abbildung 66: Das Transportgefäß von Stent_18 mit am Boden des Gefäßes abgelagerten Feststoffen unbekannter Herkunft und Genese

Eine weitere mögliche Fehlerquelle ist das mechanische Abschilfern der Inkrustation bei der Verteilung des Einbettmittels nach intraluminal. Optimalerweise verteilt sich das Harz sowohl im Stent als auch außen gleichmäßig und frei von Luftblasen. Bei langen Stents (> 90 mm) war der Infiltrationsprozess der Endoprothesen mit Epoxidharz erschwert. Eine Veränderung der Inkrustation durch mechanische Einflüsse wie z.B. das Auswaschen kann nicht ausgeschlossen werden. Um diese Unsicherheit möglichst gering zu halten, wurde das Harz zum Teil vorsichtig vertikal in den Stent getropft, oder die Prothesen wurden zur vollständigen Einbettung in das Harz getaucht. Die längeren Stents wurden teilweise halbiert um eine gleichmäßige Harzinfiltration intraluminal zu erreichen, wobei wiederum eine diskrete, jedoch räumlich genau determinierte mechanische Beeinflussung der Inkrustation nicht auszuschließen war.

Das Auskleiden des Lumens mit Harz zwischen zwei vollständig okkludierten Bereichen gestaltete sich als schwierig bis unmöglich, da diese von außen nicht einzusehen waren. Beim anschließenden Schneiden der ausgehärteten Harzblöcke mit den darin liegenden Stents konnte bei einigen Endoprothesen beobachtet werden, dass während der Schnittpräparation bräunliche Partikel von intraluminal austraten. Dadurch kam es zu einer Unterbestimmung des Inkrustationsgrades in diesen Querschnitten. Abbildungen 67 a und b zeigen dies exemplarisch an Stent_8, Segment 13. In Abbildung 67 a ist der Harzblock in der Säge eingespannt, der Draht hat den Stent bereits passiert. Die bräunlichen Veränderungen unterhalb des Stents entsprechen vorher intraluminal gelegenen Ablagerungen, die durch das Wasser der Säge beim Schneiden herausgelöst wurden. Im mikroskopischen Bild dieses Segments (Abbildung 67 b) ist eine partielle

Diskussion

Okklusion zu erkennen. Es ist davon auszugehen, dass dieser Teil des Stents vor dem Schneiden noch vollständig inkrustiert war.

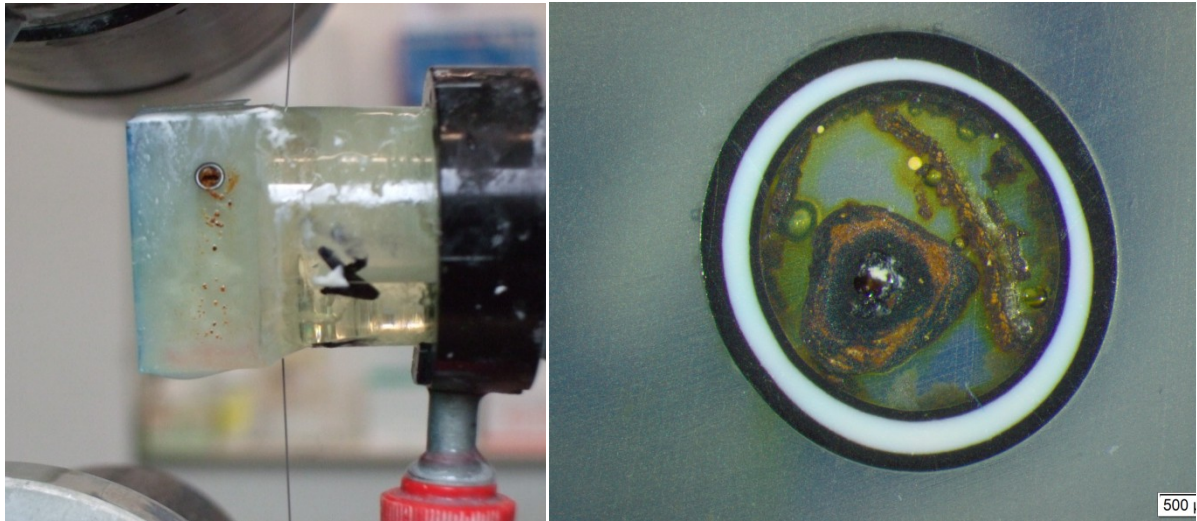


Abbildung 67 a: Stent_8, Segment 13 beim Schneiden

Abbildung 67 b: Das mikroskopische Bild dieses Segmentes 8, Stent_13

Hier kann demzufolge kein Harz eingeflossen sein, welches die Ablagerungen fixiert hätte. Bei drei von sechs Amsterdam-Stents (50%) und bei vier von 22 Tannenbaum-Stents (18%) trat dieses Phänomen auf. Vertreter des Typs EndoFlex waren von diesen Veränderungen nicht betroffen (Tabelle 7).

Tabelle 7: Auflistung aller Stents, bei denen das Phänomen des Auswaschens der Inkrustation beim Schneiden auftrat unter Berücksichtigung des maximalen Inkrustationsgrades über den gesamten Stent

Stent-Bezeichnung	Typ	max. Inkrustationsgrad über den gesamten Stent [%]
4_03	TS	88
06_03_B	TS	84
12	TS	60
18	TS	100
8	AS	98
01_03_A	AS	88
01_03_B	AS	100

Tabelle 7 zeigt, dass zwei von den drei betroffenen AS nur gering von der 100% Okklusion abwichen. Ausgehend davon, dass die Stents vor dem Zersägen auch vollständig verschlossen waren, ist das jetzige Ergebnis nicht sehr different: das

Auswaschen der Inkrustation hat das Ergebnis demzufolge nicht wesentlich beeinflusst. Bei den TS ist ein Explantat mit nur 60% maximaler Inkrustationsrate aufgeführt, was in erheblichem Maße von den vorher wahrscheinlichen 100% abwich. Möglich ist auch, dass in dem Abschnitt proximal oder distal dieses Segmentes eine vollständige Okklusion des Stentes vorlag, sodass das Harz die Auflagerungen des betreffenden Segmentes nicht fixieren konnte, weil durch den Verschluss die Harzinfiltration behindert wurde. Zum Zeitpunkt der Messung gab es in diesem Stent allerdings in keinem Bereich einen Okklusionsgrad von größer als 60%. Die Artefakte wurden segmentgenau deskriptiv erfasst. Aufgrund der im Vergleich zur Gesamtmenge an bearbeiteten Stentsegmenten relativ geringen Anzahl an Artefakten wurde das Ergebnis nur in geringem Maße beeinflusst, wobei die Kernaussagen dieser Arbeit bestehen blieben. Für zukünftige Untersuchungen sollten diese möglichen Fehlerquellen durch eine vorausgehende Durchleuchtung der Proben berücksichtigt werden.

4.1.3 Atypische Querschnitte

Es wurden nur die Stentsegmente vermessen, die ein geschlossenes Lumen im Querschnitt aufwiesen. Da der *Amsterdam*-Stent an jeder Seite ein Flap mit einem Seitenloch hat, gibt es in diesem Bereich kein geschlossenes Lumen (Abbildungen 68 a bis d). Um die Messungen so genau wie möglich zu halten und um Fehler zu vermeiden, die durch das Herausragen des anliegenden Inkrustationsmaterials aus dem Seitenloch entstehen, wurden die betreffenden Segmente bei der optischen Inkrustationsvermessung nicht berücksichtigt.

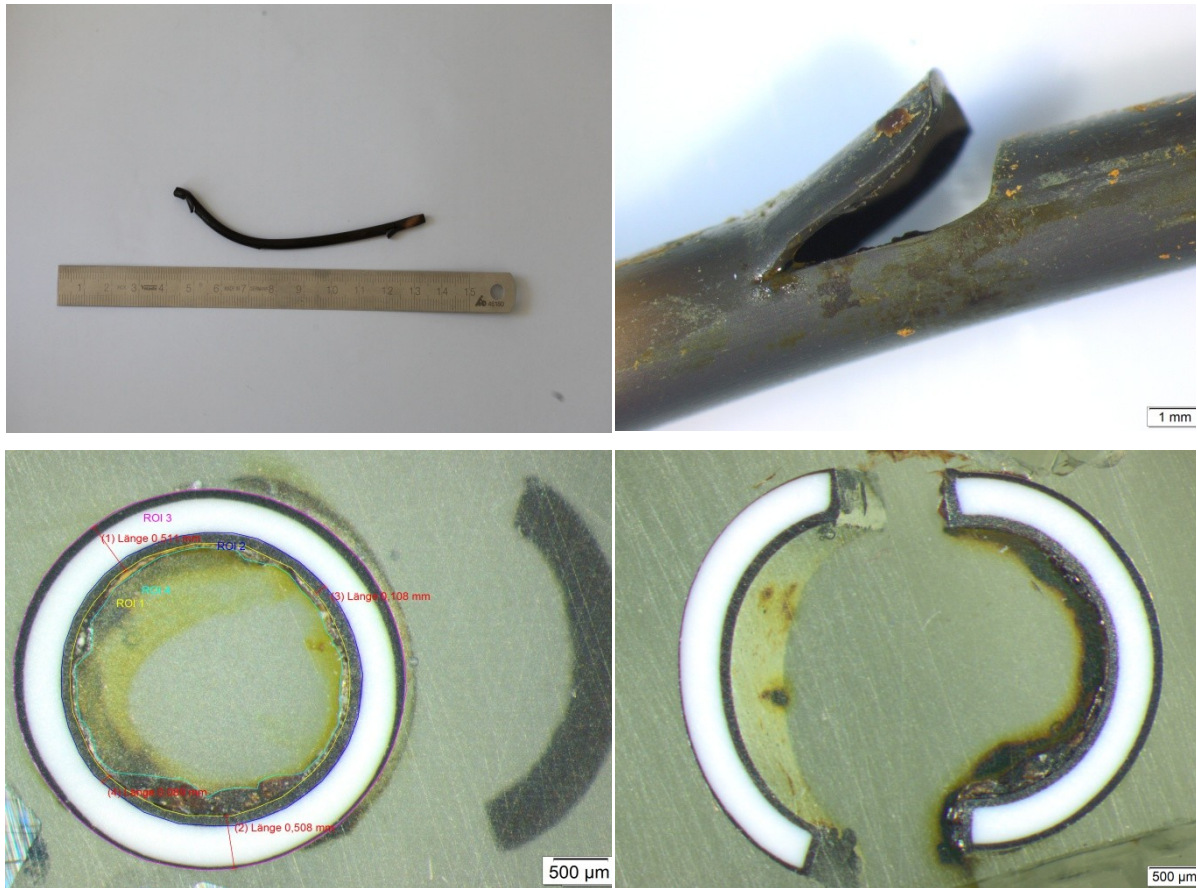


Abbildung 68 a bis d: Stent_8 in vollständiger Abbildung (a), Flap mit Seitenloch in Vergrößerung (b), Querschnitt eines Segmentes ohne Seitenloch (c), Querschnitt eines Segmentes auf Höhe eines Seitenloches (d), oben und unten von links

Somit reduziert sich die Anzahl von 894 bearbeiteten auf 866 in die Untersuchung einfließende Stentquerschnitte (97%). Zu diskutieren ist auch die Frage, inwieweit ein Seitenloch die Inkrustation im Stent beeinflusst. Da in diesem Bereich eine Verbindung nach extraluminal besteht und durch die zusätzliche Oberfläche mehr Reibung, verringerte Strömung der Galleflüssigkeit und Verwirbelungen resultieren können, wäre es denkbar, dass an diesen Stellen eine Zunahme der Inkrustation begünstigt wird, was in früheren Untersuchungen auch so bestätigt wurde [42]. In der vorliegenden Arbeit aber besteht bei Stents mit Seitenlöchern, Amsterdam- und EndoFlex-Stents, eine signifikant geringere Inkrustation als bei Tannenbaum-Stents. Der Grund für diesen Unterschied kann im Material liegen - PE bei den Typen Amsterdam und EndoFlex versus PTFE beim Typ Tannenbaum. In der Literatur gibt es allerdings keinen Hinweis darauf, dass sich durch die verschiedenen Materialien die Funktionszeit, die indirekt auch von der Inkrustation abhängig ist, wesentlich verlängert werden konnte [27,28,32,36-48]. Coene et al. stellten in einer Arbeit heraus, dass die Prothesenwand perforierende Seitenlöcher die Menge von

Ablagerungen in den Stents signifikant erhöhen [42]. Rey et al. fanden ebenfalls eine Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit, bedingt durch Perforationen im Stent, sodass Inkrustationen begünstigt werden [97]. Auch in der Untersuchung von Nakamura et al. an Patienten mit malignen Erkrankungen der Gallenblase, der Gallenwege und des Pankreas werden Stents ohne Seitenlöcher als primäre biliäre Stents bei malignen Erkrankungen empfohlen [107].

4.1.4 Klassifizierung von Stentquerschnitten

Das Einteilen von anatomischen Strukturen in Drittel ist gängige, klinische Praxis. Durch die unterschiedlichen Längen der untersuchten, explantierten Stents (Minimum 20 mm, Maximum 120 mm) ergab sich auch eine unterschiedliche Anzahl der Stentsegmente, die zu einem Drittel gehören. So war ein Drittel von Stent_01_03_B 16 untersuchten Segmenten genauso lang und umfasste ebenso viele Teilstücke, wie der ganze Stent_16. Es sollte eine Aussage darüber getroffen werden, inwieweit eine Endoprothese in Abhängigkeit dieser Gruppenbildung und der damit verbundenen Platzierung im Gallengang Unterschiede im Inkrustationsgrad aufweisen kann. Die Aufteilung der Stents in 3 mm große Segmente lässt zwar eine Aussage über den räumlichen Verlauf der Inkrustation zu, doch können die Abschnitte untereinander nicht verglichen werden. Beispielsweise ist es nicht möglich, das Segment 27 des Stent 01_03_B mit dem Segment 27 von Stent_16 zu vergleichen, da letztgenannter aufgrund seiner Länge aus weniger Segmenten bestand. Durch die Drittelung ist ein relativer Vergleich innerhalb des Stichprobenumfangs zwischen dem proximalen, medialen oder distalen Teil des Stents möglich.

4.2 Ergebnisdiskussion

4.2.1 Stentspezifische Faktoren

Ein möglicher Einfluss des Stentmaterials auf die Funktion der Endoprothese ist naheliegend und daher häufig untersucht worden. Catalano et al. [41] haben PTFE-Tannenbaum-Stents und PE-Stents von 106 Patienten in palliativer Situation bei maligner Grunderkrankung im Bereich der Gallenwege untersucht. Ein Stentwechsel erfolgte aufgrund von klinischen Symptomen (Schmerzen, Fieber, Übelkeit, Erbrechen),

Dunkelfärbung des Urins, Ikterus oder anhand von laborchemischen Parametern (steigende Cholestaseparameter). Es wurde demzufolge keine prophylaktischer Wechsel nach drei Monaten vorgenommen. Der Median der PTFE-Stent-Durchgängigkeit ($n = 54$) lag bei 91 Tagen (Minimum 2, Maximum 365), in der PE-Gruppe ($n = 52$) bei 94 Tagen (Minimum 3, Maximum 349). Es konnte kein signifikanter Unterschied beider Materialien in Bezug auf eine längere Funktion festgestellt werden ($p = 0,40$). Weitere Studien konnten dieses Ergebnis bestätigen [126]. In der vorliegenden Arbeit wurden die biliären Kunststoffendoprothesen, auch wenn keine Komplikation im Sinne steigender Infekt- oder Cholestaseparameter vorlagen, überwiegend routinemäßig nach circa 90 Tagen entfernt. In Ausnahmefällen erfolgte der Austausch auch geplant zu einem früheren Zeitpunkt (Stent_4 geplant nach acht Tagen) oder deutlich später (Stent_11 nach 1825 Tagen). Aus diesen Gründen ist ein Vergleich der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den Angaben in der Literatur nur bedingt möglich. In der vorliegenden Untersuchung wurden intraluminal materialbedingte Unterschiede hinsichtlich der Ablagerungen gefunden. Aus PE bestehende Stents sind signifikant stärker inkrustiert als Stents aus PTFE ($p < 0,05$). Kritisch anzumerken ist, dass in der durchgeführten Untersuchung die aus PE bestehende Gruppe ($n = 9$) aus sechs Amsterdam-Stents und aus drei Vertretern des Typs EndoFlex besteht. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse wird durch weitere einflussnehmende Parameter weiter relativiert, da die EndoFlex-Stents deutlich kürzer als die Amsterdam-Stents waren und mehr Seitenlöcher aufwiesen (Tabelle 8). Kürzere Endoprothesen gelten als protektiv im Hinblick auf Okklusion, migrieren aber stärker als längere [3,105]. Längere Stents neigen tendenziell dazu, schneller zu okkludieren oder duodenale Strukturen zu perforieren [105,106]. Ebenso scheinen Seitenlöcher förderlich für die Entwicklung und Anhaftung von Inkrustationen zu sein [42,107]. Alle neun Vertreter der PE-Gruppe wiesen, im Gegensatz zur Tannenbaum-Gruppe ($n = 22$), Perforationen der Außenwand auf. Coene et al. zeigten in einer in vitro-Studie, dass bei geraden Kunststoffstents ohne Seitenlöcher der Reibungskoeffizient des Materials den Grad der Inkrustation bestimmt. Teflon hat einen signifikant geringeren Reibungskoeffizienten als die anderen, für Kunststoffendoprothesen verwendeten Materialien (Polyurethan, Polyethylen) und ist ihnen in Hinblick auf intraluminale Anlagerung von Inkrustationen überlegen. Gleichfalls wurde der Einfluss von Seitenlöchern auf das Inkrustationsverhalten von Teflon- und PE-Stents untersucht, wobei in beiden Gruppen signifikant erhöhte Ablagerungen gefunden wurden, was auf die Elimination der

Materialunterschiede durch die Seitenlöcher hindeutet. Das Ergebnis konnte in einer anschließenden in vivo-Studie bestätigt werden [42].

Tabelle 8 zeigt die Heterogenität der in der vorliegenden Arbeit untersuchten PE-Endoprothesen. Die Tannenbaum-Stents stellten dagegen einen gleichmäßigeren Stichprobenumfang dar. Es handelte sich hier um $n = 22$ Stents, die alle mit 10 F den gleichen Außendurchmesser hatten, und mit einer mittleren Länge von 68,3 mm (min 50 mm, max 100 mm, median 70 mm) weniger stark variierten als die PE-Stents.

Tabelle 8: Auflistung aller PE-Stents ($n = 9$), bestehend aus sechs Endoprothesen des Typs Amsterdam und drei Vertretern des Typs EndoFlex mit Länge und Außendurchmessern

Stent-Bezeichnung	Typ	Länge [cm]	Außendurchmesser [F]
4	AS	10	10
5	AS	11	10
8	AS	7	10
01_03_A	AS	12	7
01_03_B	AS	12	7
02_03	AS	10	10
13	ES	2	8,5
23	ES	4	10
24	ES	4	10

Zwei Amsterdam- und ein EndoFlex-Stent wiesen einen Durchmesser auf, der geringer war als die in der klinischen Praxis häufiger verwendeten 10 F. Diese Einflussgröße wird in der Literatur bezogen auf den Okklusionsgrad kontrovers diskutiert. Einige Arbeiten beschreiben ihn als negativ Einfluss nehmend [27], in anderen Arbeiten wiederum wird er als nicht relevant dargestellt, zumindest wenn es um den Bereich von 7 – 10 F geht [117]. In der vorliegenden Arbeit erhöhte sich der Grad der Okklusion signifikant ($p < 0,05$) bei kleineren Außendurchmessern.

Auffällig in der vorliegenden Untersuchung war die unterschiedliche Verfärbung der verschiedenen Materialien. Der PE-Stent war vor der Implantation weiß (Abbildung 69 a). Nach der Explantation waren die Stents zumeist nicht nur äußerlich dunkel verfärbt, der Farbumschlag zog sich zum Teil auch zirkulär bis in die Wandung, sowohl von intra- als auch von extraluminal (Abbildung 69 b). In einigen Fällen waren auch scheinbare Destruktionen und eine optische Größenprogredienz der Wandstärke zu verzeichnen, was

wahrscheinlich als Präparationsartefakte zu erklären ist. Daher wirkte die intraluminale Stentbegrenzung zum Teil nicht kreisrund (Abbildungen 69 c und d).

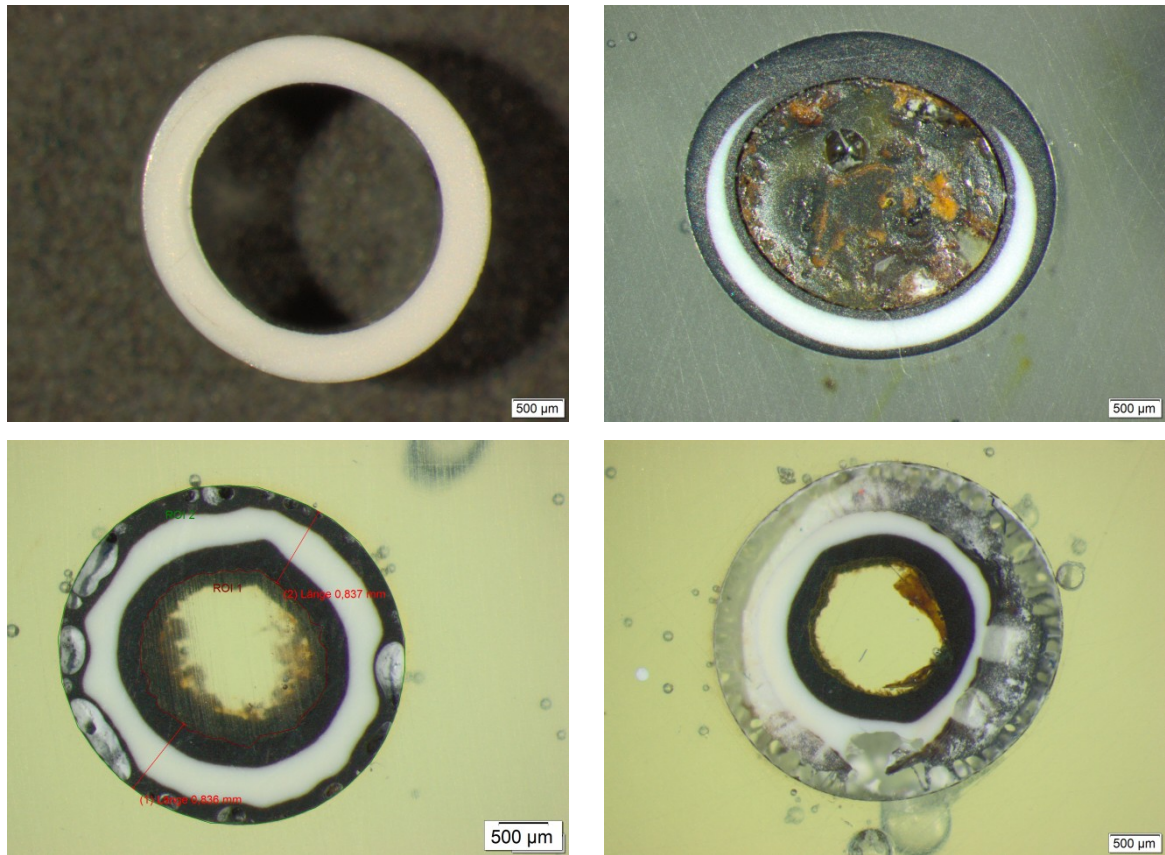


Abbildung 69 a bis d: Vier Segmente von PE-Stents (Typ Amsterdam), Abbildung 65 a zeigt ein fabrikneues Produkt, b zeigt das Segment 22 des Stent_8 nach der Explantation; weiterhin Segment 24 des Stent_5 (c) und Segment 31 des Stent_5 (d), oben und unten von links

Bei den Vertretern des Typs Tannenbaum waren Farbveränderungen nicht in dieser Ausprägung zu beobachten. Die visuelle Einschätzung ergab bei einigen Stents äußerlich dunkle Verfärbungen. Bei anderen Endoprothesen wurde eine gleichmäßige Verfärbung der Stentwand von intraluminal ausgehend, beobachtet (Abbildungen 70 a bis d).

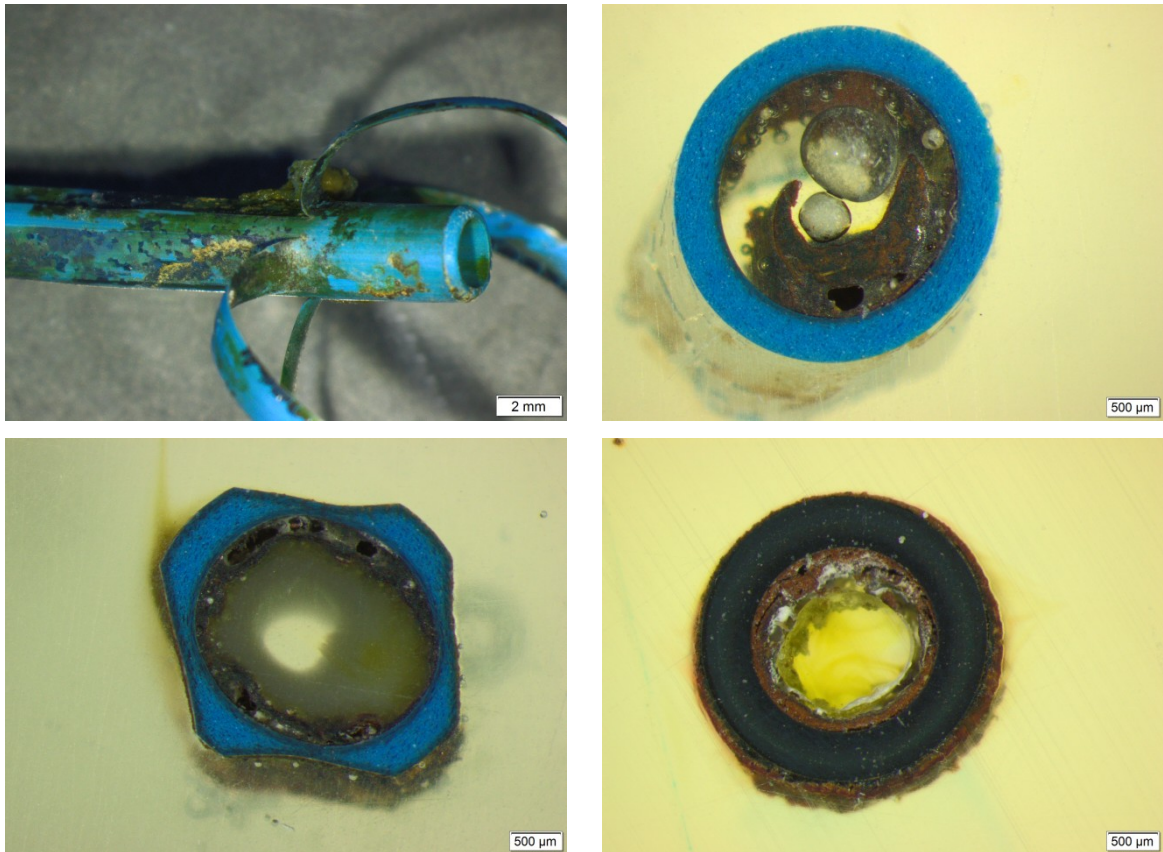


Abbildung 70 a bis d: Vier Segmente von PE-Stents (Typ Tannenbaum), proximales Ende Stent_3 (a), Segment 16 des Stent_12 (Liegedauer: 90 Tage) (b), Segment 6 des Stent_20 (Liegedauer: 109 Tage) (c), Segment 15 des Stent_11 (Liegedauer: 1825 Tage) (d), oben und unten von links

Die Verfärbung nahm mit zunehmender Liegedauer zu (Abbildungen 70 a bis d). Es gab in keiner explantierten Tannenbaum-Endoprothese einen Hinweis auf Veränderungen der Beschaffenheit des Materials, bei Stent_11 in der Abbildung 70 d könnte man vermuten, dass die Wanddicke fertigungsbedingt stärker ausgefallen ist. Die Materialveränderungen der Amsterdam-Stents traten nicht in der ganzen Länge der Endoprothese auf, vielmehr waren bei drei von sechs (50%) der Stents ein Ende betroffen. Zweimal betraf es das duodenale Ende und einmal das hepatische. Die Papilla vateri, die Mündungsstelle des Ductus choledochus communis und des Ductus pancreaticus liegt in der Pars descendens duodeni, 5 - 15 cm aboral des Pylorus [18]. Dort herrscht physiologischerweise ein pH-Wert, der von 1,7 bis zu 5 schwankt, abhängig vom Füllungszustand des Magens [108-110]. Physiologisch bedingt lässt der Sphinkter Oddi den Sekretfluss nur in eine Richtung zu; die Galle fließt in das Duodenum. Überbrückt man ihn aber mit einem Stent oder beraubt man ihn seiner Funktion durch Papillotomie, kann der Verdauungssaft auch

retrograd in den Gallengang fließen [85-87]. Demzufolge unterliegt auch der Gallengang mit gegebenenfalls einliegendem Stent den Schwankungen des pH-Wertes. Da Polyethylen (abhängig vom Grad der Vernetzung) nur eine eingeschränkte Beständigkeit gegen starke Säuren besitzt [128], könnte dieser Reflux, der besonders im duodenalen Teil einiger Stents auftritt, verantwortlich sein für die optisch veränderte Materialbeschaffenheit zweier Endoprothesen. Zu klären ist die Frage, warum ein Stent diese Veränderungen auf der hepatischen Seite aufweist. Nicht ganz auszuschließen ist in diesem Fall ein Beschriftungsfehler bei der Durchführung.

Neben dem Stentmaterial erschien einer Reihe von Autoren der Durchmesser der Endoprothese ein wesentlicher Faktor zur Erhaltung seiner Funktionsfähigkeit zu sein. In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für einen Verschluss des Stents mit größerem Durchmesser desselben abnimmt, da Endoprothesen mit größeren Lumina signifikant weniger inkrustiert waren und damit eine geringere Komplikationswahrscheinlichkeit im Sinne von Cholangitis und Stentokklusion aufwiesen. Das stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren überein [27-29,31,32]. Ein weiteres Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass eine Endoprothese mit einem Außendurchmesser unter 10 F länger in vivo verbleiben und mit einer höheren Wahrscheinlichkeit geplant entfernt werden kann, was gleichfalls eine geringere Komplikationsrate impliziert. Dieses steht jedoch im Widerspruch zu der obigen Aussage und kann auch in der Literatur in Bezug auf biliäre Endoprothesen nicht wieder gefunden werden. Eine mögliche Ursache dieses konträren Ergebnisses liegt in der Heterogenität der Stichprobe und der sehr geringen Fallzahl an Endoprothesen mit einem Außendurchmesser kleiner als 10 French (n = 3 gegen n = 28), wobei zwei davon zum Typ Amsterdam und einer zum Typ Endoflex gehörten. Farnbacher et al. postulierten dagegen, dass ein Stent-Durchmesser über 8,5 French ein Risikofaktor für eine Stent-Okklusion ist [95]. Sie stützten ihre Aussage auf die Beobachtung von Bernoulli, nach dessen Gleichung Flüssigkeiten von einem Ort mit höherem statischen Druck (vor der Endoprothese) zum Ort des niedrigeren statischen Druckes (nach der Endoprothese) hin, beschleunigt werden. Mit zunehmendem Stentdurchmesser nimmt der Druckgradient ab, was eine verlangsamte Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeit nach sich zieht, die durch die Endoprothese fließt. Durch diese Verlangsamung wird, laut der Arbeitsgruppe, eine Okklusion bei Endoprothesen mit einem größeren Durchmesser als 8,5 F provoziert. Farnbacher et al. untersuchten allerdings keine Gallengangsendoprothesen, sondern

Endoprothesen im Bereich des Pankreasganges, die zur Therapie einer Stenose im Rahmen einer chronischen Pankreatitis implantiert wurden. Diese Stents waren ebenfalls aus Kunststoff (PE, Amsterdam) und die physikalischen Eigenschaften von Pankreassaft und Gallenflüssigkeit sind ausreichend vergleichbar, sodass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gallengangsendoprothese gerechtfertigt ist. Weitere Arbeiten zeigten, dass auch größere Durchmesser von Endoprothesen, wie zum Beispiel 11,5 F keine längere Funktionsdauer zur Folge hatten [99,111]. Pedersen et al. [112] führten eine Studie an 89 Patienten durch, wobei kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Durchgängigkeitsrate von Gallengangsstents festgestellt wurde, welche entweder 7 F oder 10 F Außendurchmesser aufwiesen. Es war jedoch ein Trend hinsichtlich einer längeren Durchgängigkeit bei Stents mit einem Außendurchmesser von 10 F erkennbar.

Die Europäische Gesellschaft für Gastrointestinale Endoskopie empfiehlt die Verwendung von möglichst kurzen Stents, um die Funktionsfähigkeit lange zu erhalten [3]. In dieser Untersuchung korrelierten die Inkrustation und die Stentlänge schwach positiv. Das heißt, dass die Ablagerungen mit der Stentlänge zunahmen. Auch Morelli et al. berichteten berichten von einem zunehmenden Okklusionsgrad bei wachsender Stentlänge, was in der Empfehlung für den Einsatz möglichst kurzer Stents mündet [113].

Um einer weiteren Komplikation, der Perforation von duodenalen Strukturen, vorzubeugen, sollten optimal gewählte Stents so gelegt werden, dass das proximale Ende circa 10 - 20 mm über die Stenose im Gallengang reicht und das distale Ende circa 10 mm den Sphinkter Oddi überbrückt und ins Duodenum ragt [106]. Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen nahe, dass eine biliäre Endoprothese eine längere Verweildauer in vivo aufweist, je länger sie ist. Dieser Aspekt ist fraglich, steht er doch in Konflikt mit dem zunehmenden Grad der Okklusion bei längeren Stents. Zwei der sechs längsten untersuchten Stents wiesen einen Außendurchmesser von nur 7 F auf (Tabelle 9). Allerdings handelte es sich bei den beiden 7 F-Stents um parallel eingesetzte Endoprothesen, was wiederum für eine längere Funktionsdauer in vivo spricht [105,114].

Diskussion

Tabelle 9: Alle Stents mit einer Länge von 100 – 120 mm (n = 6) dargestellt mit Geschlecht, Stentmaterial, Außendurchmesser, Liegedauer und Wechsel (n.b.: nicht bekannt)

Stent-Bezeichnung	Geschlecht	Material	Außendurchmesser [F]	Liegedauer [Tage]	Wechsel
4	weiblich	AS	10	8	geplant
5	n.b.	AS	10	n.b.	n.b.
01_03_A	weiblich	AS	7	91	geplant
01_03_B	weiblich	AS	7	91	geplant
02_03	weiblich	AS	10	49	geplant
04_03	männlich	TS	10	98	geplant

Ein weiteres Ergebnis dieser Arbeit ist, dass längere Endoprothesen häufiger geplant entfernt wurden. Ein kürzerer Stent wurde in der vorliegenden Stichprobe häufiger ungeplant explantiert (Tabelle 9). Auch dieser Punkt ist unter dem Aspekt der früheren Inkrustierung längerer Stents eher kritisch zu sehen, in der Literatur finden sich zu diesem Aspekt keine Angaben. Vier der sechs Endoprothesen mit einer Länge von 100 – 120 mm (66 %) sind weiblichen Patienten geplant explantiert worden. Das weibliche Geschlecht gilt ebenfalls als protektiv in Bezug auf Stent-Komplikationen [99,100], inklusive der aus Inkrustation resultierenden Okklusion. Cheon et al. dokumentierten, dass die Länge einer Endoprothese nicht assoziiert ist mit einer höheren Migrationsrate [37], wenn das distale Ende den Sphinkter Oddi überragt [3]. Zu erwähnen ist ebenfalls, dass fünf der sechs Stents (83%) aus der Gruppe der längeren Stents dem Typ Amsterdam zuzuordnen sind und nur einer dem Typ Tannenbaum. In der vorliegenden Untersuchung wurde aber herausgestellt, dass die Amsterdam-Stents signifikant stärker inkrustiert waren als die Tannenbaum-Stents. Das könnte darauf hindeuten, dass den Amsterdam-Stents mehr Material intraluminal anhaftete, der Durchfluss aber nicht wesentlich gestört war. Die Europäische Gesellschaft für Gastrointestinale Endoskopie gibt vor, dass auf der Grundlage einer Cholangiographie, mithilfe von Führungsdrähten oder -kathetern, welche mit Maßeinteilungen versehen sind, die optimale Stentlänge gemessen werden sollte [3,115,116].

4.2.2 Patientenspezifische Faktoren

Die 31 untersuchten Endoprothesen stammten von 29 verschiedenen Patienten, elf Frauen (35%) und neun Männern (29%). Von neun Patienten (29%) ist das Geschlecht nicht bekannt. Es stellte sich heraus, dass die Endoprothesen bei Frauen eine höhere Liegedauer

aufwiesen als bei Männern. An Hand der Literaturdaten kann darauf geschlossen werden, dass es bei Männern häufiger zu Komplikationen kam, was einen vorzeitigen Stentwechsel nach sich zog. Matsuda et al. klassifizierten in einer Studie an 228 Patienten das männliche Geschlecht in Bezug auf Stent-Komplikationen als Risikofaktor [99], Kashab et al. kamen anhand einer Untersuchung von 343 Patienten zum gleichen Ergebnis [100]. Allerdings fanden Cheon et al. in Bezug auf Stent-Migration keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern [37]. Kritisch zu bewerten ist in der vorliegenden Arbeit die geringe Fallzahl an weiblichen und männlichen Stentträgern, ebenso gab es bei zwei Frauen zwei parallel eingesetzte Stents. In der Literatur erzielt dieses Procedere häufig bessere Ergebnisse als das Überbrücken einer Stenose mit nur einem Stent [105,116]. Durch ein homogeneres Ausgangsmaterial und größere Fallzahlen wird das Ergebnis möglicherweise aussagekräftiger ausfallen. In weiteren wissenschaftlichen Arbeiten, welche sich mit Gallengangsendoprothesen beschäftigen, werden Fallzahlen von 11 bis weit über 300 bearbeitet und beschrieben [78,88,90,94,100].

Hinsichtlich der maximalen Inkrustation über den gesamten Stent wurde kein signifikanter, geschlechtsbezogener Unterschied festgestellt, was mit hoher Wahrscheinlichkeit auch den geringen Fallzahlen geschuldet ist. Dieses Ergebnis lässt die Spekulation zu, dass bei Frauen zwar die Rate an Cholangitiden und Stentmigrationen geringer ist, in Bezug auf Stentokklusion aber kein Unterschied zu Männern besteht. Dieser Sachverhalt lässt sich durch darauf Bezug nehmende wissenschaftliche Arbeiten nicht be- oder widerlegen und müsste durch weitere Beobachtungen verifiziert werden.

Neben der maximalen Inkrustation als Maß für die Funktionsfähigkeit wurde auch die durchschnittliche Inkrustation der proximalen, medialen und distalen Stentabschnitte als Maß für den Fortschritt beziehungsweise den zeitlichen Verlauf der Inkrustation ermittelt und in Bezug auf beide Geschlechter miteinander verglichen. Es gab weder signifikante Unterschiede bei der Betrachtung der Inkrustation in den Stentdritteln der einzelnen Endoprothesen, noch im Vergleich beider Geschlechter zueinander. Auf der Basis der untersuchten Endoprothesen gibt es daher keine lokale Tendenz der früheren Inkrustation, der man mit Änderungen der Stentform oder -lage entgegenwirken könnte. Costa et al. [94] haben in einer Publikation ebenfalls 33 biliäre Stents in einen proximalen, medialen und distalen Teil gedrittelt, und die Inkrustation in jedem Abschnitt beschrieben und verglichen. Beobachtet wurde eine stärkere Inkrustation im proximalen Teil der Stents,

wobei sich die Zusammensetzung des anhaftenden Materials über die Länge der Endoprothese aber nicht wesentlich änderte.

Im klinischen Alltag kann die Entnahme oder der Wechsel eines Stents entsprechend einer individuellen Planung oder ungeplant aufgrund von Komplikationen erfolgen. Matsuda et al. konnten zeigen, dass ein ungeplanter Wechsel selbst ein wesentlicher Risikofaktor für eine zukünftige schnelle Okklusion der Austauschstents ist. Das Risiko einer Stentokklusion nach dem dritten Wechsel einer Endoprothese war bereits 2,32 Mal größer als bei der ersten Implantation [99]. Dagegen konnten Terruzzi et al. dieses Ergebnis nicht bestätigen. Sie fanden keinen statistischen Unterschied hinsichtlich der Durchgängigkeit zwischen der ersten, zweiten oder dritten Stent-Implantation [126]. Beide Arbeiten bezogen sich auf Patienten mit malignen Gallenwegserkrankungen. Zu den in dieser Arbeit untersuchten Endoprothesen sind keine Informationen bezüglich der Wechselhäufigkeit verfügbar. Bekannt ist allein, ob die Entnahme des Stents planmäßig erfolgte oder vorzeitig, aufgrund von Komplikationen, vorgenommen werden musste. Komplikationen sind definiert als Zeichen der Cholestase bei Stentokklusion oder auch ansteigende Entzündungsparameter im Sinne einer Cholangitis, mit der Gefahr der Entwicklung einer Sepsis, sowie duodenale Perforationen oder Blutungskomplikationen [16,83]. Tritt allerdings eine durch Cholezystolithiasis verursachte obstruktive Cholangitis auf, ist die endoskopische Steinentfernung mit zusätzlicher Drainage der Gallenwege entweder durch eine nasobiliäre Sonde oder durch Stenteinlage erforderlich. In diesem Fall ist die Cholangitis nicht der Grund für die Entfernung, sondern für die Einlage eines Stents [5]. Die vorliegende Untersuchung ergab, dass von den vorzeitig entnommenen acht Stents drei der Endoprothesen (37,5%) an mindestens einer Stelle vollständig okkludiert waren. Bei den elektiv entnommenen 22 Stents waren vier (8,8%) vollständig verlegt. Zehn von 205 (4,9%) Stentsegmente der ungeplant entfernten Endoprothesen waren zu über 95% inkrustiert. In der Gruppe der planmäßigen Stentwechsel betraf dies 25 von 591 (4,25%) Stentabschnitte. Das Ergebnis war mit $p = 0,095$ nicht signifikant, allerdings ist hier ein Trend zu verzeichnen, der in Richtung zunehmender Inkrustation bei vorzeitigen Stententfernungen geht. Dies zeigt, dass der Stentverschluss durch intraluminale Ablagerungen eine wesentliche Begründung für einen nicht-elektiven Eingriff mit nachfolgender Stententfernung ist. Es müssen jedoch weitere Ursachen für das offensichtliche Versagen der Prothese, wie z.B. die Stentmigration, in Betracht gezogen werden [32,37,106]. In der vorliegenden Untersuchung steht eine relativ geringe

Fallzahl ungeplanter ($n = 8$), einer vergleichsweise hohen Zahl geplanter ($n = 22$) Stententnahmen gegenüber (bei einem Stent war diese Information nicht bekannt), was eine kritische Betrachtung der Ergebnisse der Gegenüberstellung beider Parameter notwendig macht. Vorrangig ist diese Auswertung nur möglich, wenn die anderen material- und vor allem patientenspezifischen Parameter nicht berücksichtigt werden.

Die Bestimmung der optimalen individuellen Liegezeit eines Gallengangsstents ist ein Kernproblem dieser erfolgreichen Methode. Es gibt keine einheitlichen Empfehlungen oder Herstellervorgaben für eine optimale Liegezeit von biliären Kunststoffendoprothesen, vielmehr gelten persönliche Erfahrungswerte und klinikinterne Regelungen. Die durchschnittliche Funktionsdauer eines Stents beträgt zwischen 80 und 126 Tagen, weshalb der routinemäßige Austausch von Endoprothesen in vielen Endoskopie-Zentren nach drei Monaten erfolgt [35,59,61]. Sowohl im Klinikum Südstadt Rostock als auch im KMG-Klinikum Güstrow gelten ebenfalls Stent-Wechsel nach drei Monaten (circa 90 Tage) als normal [118,119]. In der aktuellen Untersuchung wurde der Mittelwert der Liegedauer aller Proben ($n = 30$), bei denen dieses Merkmal bekannt war, zu 63 ± 38 Tagen (Minimum 3, Maximum 116, Median 77) bestimmt. Dies weicht von der in der oben angegebenen Zeitspanne von 80 bis 136 Tagen ab, was daran liegt, dass die Liegezeit der vorliegenden Analyse nicht mit der Funktionszeit eines Stents gleichgesetzt werden kann. Vierzehn Endoprothesen (45%) hatten eine Liegezeit in vivo von über 75 Tagen und wurden planmäßig, d.h. nicht aufgrund klinischer Symptome, entfernt. Es kann damit nicht ausgeschlossen werden, dass diese Stents noch länger hätten im Körper verbleiben können, ohne dass sich ein Funktionsverlust symptomatisch gezeigt hätte. Die statistische Verrechnung aller Stents auf Segmentebene ($n = 894$) ergab eine positive Korrelation von Liegezeit und Inkrustationsgrad ($r_s = 0,337$, $p < 0,05$), sodass davon ausgegangen werden kann, dass auch die standardmäßig nach drei Monaten entnommenen Stents zu einem späteren Zeitpunkt durch Okklusion oder andere Komplikationen aufgefallen wären. Sieben Endoprothesen wurden ungeplant in einem Zeitintervall von weniger als 50 Tagen explantiert, was generell das Vorliegen von Komplikationen indiziert [83].

Die Verschiedenartigkeit der Diagnosen und der dabei ablaufenden Stoffwechselveränderungen, die die Insertion eines Gallengangsstents indizieren können, legen die Vermutung eines Einflusses auf die Funktionsfähigkeit der Endoprothese nahe. Es wurde eine Häufung von Liegezeiten über 75 Tagen in den Gruppen der malignen Gallenwegserkrankungen sowie den Pankreas-Raumforderungen gefunden. Darüber

hinaus ergab die Auswertung der Liegedauer im Zusammenhang mit den verschiedenen Pathologien eine breite Verteilung ohne deutliche Häufungen. Bei allen bekannten, ungeplanten Stentwechseln ($n = 8$), entfielen fünf (16%) auf das Krankheitsbild Choledocholithiasis. Bei der Analyse des Inkrustationsgrades über die einzelnen Erkrankungen ergab sich eine annähernd gleiche Verteilung. Hinsichtlich der Diagnosegruppen zeigte sich ein signifikant größerer Inkrustationsgrad bei malignen Erkrankungen der Gallenwege ($p < 0,05$) oder bei malignen Veränderungen im Bereich des Pankreas im Vergleich zu benignen Erkrankungen der Gallenwege ($p < 0,05$). Weitere Auffälligkeiten ergaben sich in der durchgeführten Untersuchung nicht. Die Gruppenbildung der unterschiedlichen Krankheitsbilder, die für die Prothesenlegung ursächlich waren, erschien sinnvoll, ist aber auch nicht unkritisch zu bewerten. 31 Stents von 29 Patienten mit 13 verschiedenen Diagnosen (zusätzlich wurde eine Diagnose nicht übermittelt) wurden in sechs verschiedene Gruppen aufgeteilt. Somit sind auch die Pathologien in den einzelnen Gruppen nicht einheitlich, was den Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit publizierten Daten erschwert. Jedoch fanden auch Matsuda et al. bei Untersuchungen an 228 Patienten mit malignen, stenosierenden Gallenwegserkrankungen keinen Zusammenhang zwischen spezieller Diagnose oder Lokalität der Stenose und der Funktionsdauer eines Stents [99].

Je nach Gesundheitszustand und Grunderkrankung des Patienten können sich die Zusammensetzung und die Viskosität der Gallenflüssigkeit ändern. Das scheint besonders für die Cholezystolithiasis zu gelten, Jüngst et al. konnten zeigen, dass bei Patienten mit Steinleiden die Viskosität der Blasengalle merklich höher war als in der Lebergalle, was sich in fünf von acht vorzeitigen Stentwechseln bei Patienten mit Gallensteinen manifestierte [120]. Eine erhöhte Viskosität wiederum beeinflusst positiv das Wachsen eines Biofilms im Stentlumen [31,97]. Eine Biofilmbildung tritt auf, wenn eine Anzahl von einzelnen mikrobiellen Zellen den polymeren Oberflächen eines Stents anhaften [31,121]. Gemäß dem Gesetz von Hagen-Poiseuille erfordert eine erhöhte Viskosität eine Erhöhung des inneren Stentdurchmessers, um den gleichen Fluss von Gallenflüssigkeit aufrechtzuerhalten, wobei schon die Zunahme des inneren Durchmessers um 0,2 mm, einen Anstieg des Galleflusses von 300% bewirken kann [31,97]. Ein verringertes Stentlumen und eine daraus resultierende Verlangsamung des Galleflusses fördert neben der Bildung eines Biofilms auch das Ausfällen von Gallensalzen [31]. Die Ergebnisse waren allerdings nicht einheitlich. Dem entgegen steht eine Arbeit von Coene et al., welche die

Viskosität der Galle von 68 Patienten mit einer malignen, distalen Gallengangsobstruktion und Indikation zur Stenttherapie (11 cm, 10 F, PE) gemessen haben. Sie beeinflussten die Viskosität in einer Gruppe durch die Gabe eines Antibiotikums und in der zweiten Gruppe durch die Gabe eines Mukolytikums. Die Kontrollgruppe blieb ohne medikamentöse Therapie. Nach elektivem Stentwechsel zwei Monate später, ergaben sich keine statistisch relevanten Unterschiede bezüglich der Viskosität der Gallenflüssigkeit und dem inkrustierten Material in den Endoprothesen im Vergleich der drei Gruppen untereinander [122]. Auch scheint die Höhe des Bilirubins Einfluss auf die Viskosität zu nehmen. Untersuchungen von Nwose et al. an Blut indizierten, dass eine Hyperbilirubinämie mit einer Hyperviskosität assoziiert und positiv korreliert sein könnten [123]. Aber auch unabhängig von der Viskosität erwies sich ein höheres Bilirubin-Ausgangsniveau als prognostisch ungünstiger Faktor, welcher die zeitliche Funktionsfähigkeit eines Stents limitierte [16,99].

5 Zusammenfassung

Für Patienten mit obstruktiven Erkrankungen im Bereich der Gallenwege ist das Einlegen eines Stents in das Gallengangssystem die schonendste und komplikationsärmste Methode, um die Symptome einer Cholestase zu lindern. Vor allem in palliativer Situation und bei zeitlich definierter Notwendigkeit zur Überbrückung einer Stenose oder einer Leckage wird auf die Einlage von Endoprothesen aus Kunststoff zurückgegriffen. Diese werden in der gängigen klinischen Praxis routinemäßig nach drei Monaten gewechselt oder entfernt, sofern nicht Komplikationen einen früheren Wechsel notwendig machen.

Das Ziel dieser Arbeit war es, Zusammenhänge herzustellen zwischen patientenbezogenen Merkmalen, materialspezifischen Eigenschaften und dem Grad intraluminaler Ablagerungen, welche häufig ursächlich für einen vorzeitigen Stentwechsel sind. Da nicht alle der untersuchten, turnusmäßig entfernten Stents auch okkludiert waren oder andere Funktionseinschränkungen aufwiesen, würde eine prospektive Abschätzung der maximalen Liegezeit einer Endoprothese Belastungen für den Patienten und das Gesundheitssystem reduzieren helfen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Inkrustation anhand von 31 explantierten Gallengangsstents aus Kunststoff (neun bestanden aus PE, 22 aus PTFE) über die Länge der Endoprothese stereomikroskopisch ausgewertet. Es kamen Proben aus zwei Materialien und drei verschiedene Stenttypen (22 Tannenbaum-Stents aus PTFE, sechs Amsterdam-Stents und drei EndoFlex-Stents, beide aus PE) zur Untersuchung. Die Messung der Ablagerungen in den Endoprothesen erfolgte longitudinal alle 3 mm, indem entsprechende Stent-Querschnitte angefertigt wurden. Für die Auswertung konnten 894 Segmente in Form der Querschnitte herangezogen werden, welche dann hinsichtlich der Inkrustation anhand verschiedener Parameter, wie Geschlecht, Liegedauer oder Material miteinander verglichen wurden.

Obzwar die Explantate für die vorliegende Untersuchung eine hohe Varianz hinsichtlich der möglichen Einflussfaktoren auf das Inkrustationsverhalten aufwiesen, was die Gruppengröße für die statistische Bewertung teilweise sehr reduzierte, so konnten doch einige signifikante Zusammenhänge herausgearbeitet werden. Im Wesentlichen stellten sich diese in Bezug auf die Parameter Funktion versus Liegedauer, Inkrustation versus Struktur, Inkrustation versus Material und Funktion versus Material dar.

Erwartungsgemäß konnte ein positiver Zusammenhang der Liegedauer der Stents mit der gefundenen durchschnittlichen Inkrustation belegt werden. Die Korrelation ist allerdings nur schwach ($r_s = 0,337$; $p < 0,05$), was mit der oben dargestellten hohen Varianz und Anzahl der möglichen Einflussfaktoren zu erklären ist.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Struktur der verwendeten Stents einen Einfluss auf die Inkrustation hat. Amsterdam-Stents erwiesen sich als signifikant stärker inkrustiert als Tannenbaum-Endoprothesen ($p < 0,05$), wobei neben den verschiedenen Materialien auch das Vorhandensein von Seitenlöchern bei den Amsterdam-Stents eine Rolle spielt. Desweiteren wurde eine Abhängigkeit des Inkrustationsverhaltens der Stents von den Kunststoffen, aus denen diese gefertigt worden waren, nachgewiesen. Gefunden wurde eine sehr schwache Korrelation zwischen den beiden verwendeten Kunststoffmaterialien PE (ES und AS) und PTFE (TS) und dem Grad der durchschnittlichen Inkrustation, im Sinne eines höheren Grades der intraluminalen Ablagerungen in den Stents, die aus PE bestanden ($r_s = 0,110$; $p < 0,05$). Dieses Ergebnis unterstützt das vorher dargestellte dahingehend, als das in beiden Fällen der AS sich als unterlegen erwies.

Ein weiteres Ergebnis legt nahe, dass der Kunststoff PTFE längere Funktionszeiten der Endoprothesen unterstützt. In der vorliegenden Arbeit konnte eine schwache Korrelation zwischen der zunehmenden Liegedauer der Stents in vivo bei Implantaten aus PTFE ($r_s = -0,328$; $p < 0,05$) gefunden werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass viele Ergebnisse dieser Arbeit mit den Resultaten ähnlicher Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen übereinstimmen. Die quantitative Bestimmung der Inkrustation über die Länge eines Gallengangsstents wurde hingegen vorher noch nicht zureichend untersucht und die hierbei angewandte Methode bisher nicht etabliert; die vorliegende Analyse hat diesbezüglich den Charakter einer Pilotstudie. Dessen ungeachtet sind die Resultate dieser Arbeit als sehr vielversprechend einzustufen und erbringen Aufschluss über ein bislang wenig untersuchtes Gebiet in der Therapie obstruktiver Gallengangserkrankungen. Die Kenntnis der zeitlichen, räumlichen und materialabhängigen Dynamik der Inkrustation von Kunststoffstents, die auch mittels quantitativer Testmethoden nachgewiesen werden kann, könnte die Entwicklung speziell abgestimmter Endoprothesen induzieren. Unter Einbeziehung weiterer Faktoren, wie Alter und Geschlecht des Patienten, sowie Diagnose zur Stentinsertion könnte darüber hinaus eine individuelle Stentwahl getroffen werden, die eine längere Liegezeit erlaubt und somit Patienten verfrühte Stentwechsel erspart. Die in dieser Arbeit erzielten Resultate sind

Zusammenfassung

somit sehr aussichtsreich und zielführend im Sinne der Aufgabenstellung. Um ein aussagekräftigeres Resultat zu erzielen, ist ein größerer Stichprobenumfang mit reduzierten Variablen auf Seiten der Einflussfaktoren zu empfehlen.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993;165:68–72;discussion 72-63
- 2 Hair CD, Sejpal DV. Future developments in biliary stenting. *Clin Exp Gastroenterol*. 2013 Jun 24;6:91-9
- 3 Dumonceau JM, Tringali A, Blero D, Devière J, Laugier R, Heresbach D, Costamagna G; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Biliary stenting: indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy*. 2012 Mar;44(3):277-98
- 4 Chopra K B, Peters R A, O'Toole P A, Williams S G, Gimson A E, Lombard M G, Westaby D, (1996), Randomized study of endoscopic biliary endoprosthesis versus duct clearance for bile duct stones in high-risk patients, *Lancet*, 348, 791-793
- 5 Lammert F, Neubrand M W, Bittner R, Feussner H, Greiner L, Hagenmuller F, Kiehne K H, Ludwig K, Neuhaus H, Paumgartner G, Riemann J F, Sauerbruch T, (2007), S3-guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract, *Z Gastroenterol*, 45 (9), 971-1001
- 6 Ballinger A B, McHugh M, Catnach S M, Alstead E M, Clark M L, (1994), Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction, *Gut*, 35, 467-470
- 7 Davids PH, Tanka AK, Rauws EA, et al. Benign biliary strictures. Surgery or endoscopy? *Ann Surg*. 1993;217(3):237–243
- 8 Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001 Feb;120(3):682-707.
- 9 Abdallah AA, Krige JE, Bornman PC. Biliary tract obstruction in chronic pancreatitis. *HPB*. (Oxford). 9 (2007) 421-8
- 10 Jakobs R, Weickert U, Hartmann D, Riemann JF. Interventional endoscopy for benign and malignant bile duct strictures. *Z Gastroenterol*. 43 (2005) 295-303
- 11 Seufferlein T, Porzner M, Heinemann V, Tannapfel A, Stuschke M, Uhl W. Ductal pancreatic adenocarcinoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 May 30;111(22):396-402
- 12 Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., R.-K.-I., Krebs in Deutschland 2009/2010. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, ed.

- Robert Koch-Institut. Vol. 9. 2013, Berlin: Robert Koch-Institut
- 13 Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009; 6:699–708
 - 14 Deutsche Krebsgesellschaft (Hrsg.). Exokrines Pankreaskarzinom. In: Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinie 2002. Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen, 3.Auflage. W. Zuckschwerdt Verlag München Bern Wien New York:231-239
 - 15 Roguin A, Stent: The Man and Word Behind the Coronary Metal Prosthesis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2001;4;206-209
 - 16 Dumonceau J-M. et al. ESGE Technology Review: Biliary stents: models and methods for endoscopic stenting. *Endoscopy* 2011; 43: 617–626
 - 17 Pfau, Patrick R. et al. Pancreatic and biliary stents *Gastrointestinal Endoscopy*, Volume 77, Issue 3, 319 - 327
 - 18 Schiebler H (Herausgeber). *Anatomie*. Springer Medizin Verlag Heidelberg. 9. Auflage, 2005. Seite 569
 - 19 Soehendra N, Reynders-Frederix V, (1979), Palliative Gallengangdrainage. Eine neue Methode zur endoskopischen Einführung eines inneren Drains. *Dtsch Med Wochenschr*, 104 (6), 206-207
 - 20 Soehendra N, Reynders-Frederix V, (1980), Palliative bile duct drainage - a new endoscopic method of introducing a transpapillary drain, *Endoscopy*, 12 (1), 8-11
 - 21 Laurence BH, Cotton PB. Decompression of malignant biliary obstruction by duodenoscopic intubation of bile duct. *Br Med J*. 1980;280(6213):522–523
 - 22 Srinivasan I, Kahaleh M. Biliary stents in the millennium. *Adv Ther* 2011;28:960–972
 - 23 Mangiavillano B, Pagano N, Baron TH, Luigiano C. Outcome of stenting in biliary and pancreatic benign and malignant diseases: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2015 Aug 14;21(30):9038-54
 - 24 Moy BT, Birk JW. An Update to Hepatobiliary Stents. *J Clin Transl Hepatol*. 2015 Mar;3(1):67-77
 - 25 Almadi MA, Barkun JS, Barkun AN. Stenting in Malignant Biliary Obstruction. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015 Oct;25(4):691-711
 - 26 McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: A preliminary report. *Ann Surg* 1968; 167: 752-6

- 27 Speer AG, Cotton PB, MacRae KD. Endoscopic management of malignant biliary obstruction: stents of 10 French gauge are preferable to stents of 8 French gauge. *Gastrointest Endosc* 1988;34:412–417
- 28 Kadakia SC, Starnes E. Comparison of 10 French gauge stent with 11.5 French gauge stent in patients with biliary tract diseases. *Gastrointest Endosc* 1992;38:454-459
- 29 Pereira-Lima JC, Jakobs R, Maier M, et al. Endoscopic biliary stenting for the palliation of pancreatic cancer: results, survival predictive factors, and comparison of 10–French with 11.5 French gauge stents. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2179-84
- 30 England R E, Martin D F, Morris J, Sheridan M B, Frost R, Freeman A, Lawrie B, Deakin M, Fraser I, Smith K, (2000), A prospective randomised multicentre trial comparing 10 Fr Teflon Tannenbaum stents with 10 Fr polyethylene Cotton-Leung stents in patients with malignant common duct strictures, *Gut*, 46 (3), 395-400
- 31 Donelli G, Guaglianone E, Di Rosa R, Fiocca F, Basoli A. Plastic biliary stent occlusion: factors involved and possible preventive approaches. *Clin Med Res*. 2007 Mar;5(1):53-60
- 32 Johanson JF, Schmalz MJ, Geenen JE. Incidence and risk factors for biliary and pancreatic stent migration. *Gastrointest Endosc*. 1992;38(3):341–346
- 33 Bagul A, Pollard C, Dennison AR. A review of problems following insertion of biliary stents illustrated by an unusual complication. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010 May;92(4):W27-31
- 34 Schilling, D., Rink, G., Arnold, J. C., Benz, C., Adamek, H. E., Jakobs, R. & Riemann, J. F. (2003). Prospective, randomized, single-center trial comparing 3 different 10F plastic stents in malignant mid and distal bile duct strictures. *Gastrointest Endosc*, 58, 54-8
- 35 van Berkel AM, Bruno MJ, Bergman JJ, van Deventer SJ, Tytgat GN, Huibregtse K. A prospective randomized study of hydrophilic polymer-coated polyurethane versus polyethylene stents in distal malignant biliary obstruction. *Endoscopy*. 2003 Jun;35(6):478-82
- 36 Huibregtse K, Tytgat GN. Palliative treatment of obstructive jaundice by transpapillary introduction of large bore bile duct endoprosthesis. *Gut* 1982; 23:371–375
- 37 Cheon YK, Oh HC, Cho YD, Lee TY, Shim CS. New 10F soft and pliable

- polyurethane stents decrease the migration rate compared with conventional 10F polyethylene stents in hilar biliary obstruction: results of a pilot study. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(4):790–797
- 38 Sethi A, Gonzalez S, Gonda TA, Poneros JM, Stevens PD. Evaluation of a flexible multiperforated plastic stent in biliary diseases: an initial single center experience. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(4):AB193
- 39 Osterhoff RA, Valadao RM, Bagatelos KC, Ostroff JW. One-year experience with the successful use of a novel plastic double-pigtail biliary stent. *Gastrointest Endosc.* 2012;75(4):AB312
- 40 Binmoeller K F, Seitz U, Seifert H, Thonke F, Sikka S, Soehendra N, (1995), The Tannenbaum stent: a new plastic biliary stent without side holes, *Am J Gastroenterol*, 90 (10), 1738-1740
- 41 Catalano M F, Geenen J E, Lehman G A, Siegel J H, Jacob L, McKinley M J, Raijman I, Meier P, Jacobson I, Kozarek R, Al-Kawas F H, Lo S K, Dua K S, Baille J, Ginsberg G G, Parsons W, Meyerson S M, Cohen S, Nelson D B, McHattie J D, Carr-Locke D L, (2002), "Tannenbaum" Teflon stents versus traditional polyethylene stents for treatment of malignant biliary stricture, *Gastrointest Endosc*, 55 (3), 354-358
- 42 Coene P P, Groen A K, Cheng J, Out M M, Tytgat G N, Huibregtse K, (1990), Clogging of biliary endoprotheses: A new perspective, *Gut*, 31 (8), 913-917
- 43 Dowidar N, Kolmos H J, Matzen P, (1992), Experimental clogging of biliary endoprotheses. Role of bacteria, endoprosthesis material, and design, *Scand J Gastroenterol*, 27 (1), 77-80
- 44 England R E, Martin D F, Morris J, Sheridan M B, Frost R, Freeman A, Lawrie B, Deakin M, Fraser I, Smith K, (2000), A prospective randomised multicentre trial comparing 10 Fr Teflon Tannenbaum stents with 10 Fr polyethylene Cotton-Leung stents in patients with malignant common duct strictures, *Gut*, 46 (3), 395-400
- 45 Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:Cd004200
- 46 Leong QW, Shen ML, Au KW, Luo D, Lau JY, Wu JC, Chan FK, Sung JJ. A prospective, randomized study of the patency period of the plastic antireflux biliary stent: an interim analysis. *Gastrointest Endosc.* 2015 May 27. pii: S0016-5107(15)02386-X

- 47 van Berkel AM, Huibregtse IL, Bergman JJ, Rauws EA, Bruno MJ, Huibregtse K. A prospective randomized trial of Tannenbaum-type Teflon-coated stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Feb;16(2):213-7
- 48 Baron TH. Best endoscopic stents for the biliary tree and pancreas. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014 Sep;30(5):453-6
- 49 Galandi, D., Schwarzer, G., Bassler, D. & Allgaier, H. P. (2002). Ursodeoxycholic acid and/or antibiotics for prevention of biliary stent occlusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, (2002), CD003043
- 50 Lawrence C, Romagnuolo J, Payne KM, Hawes RH, Cotton PB. Low symptomatic premature stent occlusion of multiple plastic stents for benign biliary strictures: comparing standard and prolonged stent change intervals. *Gastrointest Endosc.* 2010 Sep;72(3):558-63
- 51 Elwir S, Sharzei K, Veith J, Moyer MT, Dye C, McGarrity T, Mathew A. Biliary stenting in patients with malignant biliary obstruction: comparison of double layer, plastic and metal stents. *Dig Dis Sci.* 2013 Jul;58(7):2088-92
- 52 Huibregtse K, Cheng J, Coene PPLO, Fockens P, Tytgat GNJ. Endoscopic placement of expandable metal stents for biliary strictures – a preliminary report on experience with 33 patients. *Endoscopy.* 1989;21(6):280–282
- 53 Neuhaus H, Hagenmüller F, Classen M. Self-expanding biliary stents: preliminary clinical experience. *Endoscopy.* 1989;21(5):225–228
- 54 Irving JD, Adam A, Dick R, Dondelinger RF, Lunderquist A, Roche A. Gianturco expandable metallic biliary stents: results of a European clinical trial. *Radiology.* 1989;172(2):321–326
- 55 Wagner HJ, Knyrim K, Vakil N, Klose KJ. Plastic endoprotheses versus metal stents in the palliative treatment of malignant hilar biliary obstruction a prospective and randomized trial. *Endoscopy.* 1993;25(3): 213–218
- 56 Levy MJ, Baron TH, Gostout CJ, Petersen BT, Farnell MB. Palliation of malignant extrahepatic biliary obstruction with plastic versus expandable metal stents: An evidence-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:273–285
- 57 Cipolletta L, Rotondano G, Marmo R, et al. Endoscopic palliation of malignant obstructive jaundice: an evidence based review. *Dig Liver Dis* 2007;39:375-88
- 58 Boulay BR, Gardner TB, Gordon SR. Occlusion rate and complications of plastic

- biliary stent placement in patients undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer with malignant biliary obstruction. *J Clin Gastroenterol*. 2010 Jul;44(6):452-5
- 59 Schneider J, Hapfelmeier A, Fremd J, Schenk P, Obermeier A, Burgkart R, Forkl S, Feihl S, Wantia N, Neu B, Bajbouj M, von Delius S, Schmid RM, Algül H, Weber A. Biliary endoprosthesis: a prospective analysis of bacterial colonization and risk factors for sludge formation. *PLoS One*. 2014 Oct 14;9(10):e110112
- 60 Di Giorgio P, Manes G, Grimaldi E, Schettino M, D'Alessandro A, Di Giorgio A, Giannattasio F. Endoscopic plastic stenting for bile duct stones: stent changing on demand or every 3 months. A prospective comparison study. *Endoscopy*. 2013 Dec;45(12):1014-7
- 61 Davids PH, Groen AK, Rauws EA, Tytgat GN, Huibregtse K. Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet*. 1992;340(8834–8835):1488–1492
- 62 Chung KH, Lee SH, Park JM, Lee JM, Ahn DW, Ryu JK, Kim YT. Self-expandable metallic stents vs. plastic stents for endoscopic biliary drainage in hepatocellular carcinoma. *Endoscopy*. 2015 Jun;47(6):508-16
- 63 Knyrim K, Wagner HJ, Pausch J, Vakil N. A prospective, randomized, controlled trial of metal stents for malignant obstruction of the common bile duct. *Endoscopy*. 1993;25(3):207–212
- 64 Prat F, Chapat O, Ducot B, et al. A randomized trial of endoscopic drainage methods for inoperable malignant strictures of the common bile duct. *Gastrointest Endosc*. 1998;47(1):1–7
- 65 Kaassis M, Boyer J, Dumas R, et al. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc*. 2003;57(2):178–182
- 66 Moses PL, Alan BN, Gordon SR, Mitty RD, Branch MS, Kowalski TE. A randomized multicenter trial comparing plastic to covered metal stents for the palliation of lower malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2006;63:AB289
- 67 Guaglianone E, Cardines R, Vuotto C, Di Rosa R, Babini V, Mastrantonio P, Donelli G. Microbial biofilms associated with biliary stent clogging. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010 Aug;59(3):410-20

- 68 Dowidar N, Kolmos HJ, Lyon H, Matzen P. Clogging of biliary endoprotheses. A morphologic and bacteriologic study. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1137-1144
- 69 Katsinelos P, Paikos D, Kountouras J, Chatzimavroudis G, Paroutoglou G, Moschos I, Gatopoulou A, Beltsis A, Zavos C, Papaziogas B. Tannenbaum and metal stents in the palliative treatment of malignant distal bile duct obstruction: a comparative study of patency and cost effectiveness. *Surg Endosc.* 2006 Oct;20(10):1587-93. Epub 2006 Aug 7
- 70 Sawas T, Al Halabi S, Parsi MA, Vargo JJ. Self-expandable metal stents versus plastic stents for malignant biliary obstruction: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2015 May 13. pii: S0016-5107(15)02291-9
- 71 Zorrón Pu L, de Moura EG, Bernardo WM, Baracat FI, Mendonça EQ, Kondo A, Luz GO, Furuya Júnior CK, Artifon EL. Endoscopic stenting for inoperable malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015 Dec 21;21(47):13374-85
- 72 Barkun AN, Adam V, Martel M, AlNaamani K, Moses PL. Partially covered self-expandable metal stents versus polyethylene stents for malignant biliary obstruction: a cost-effectiveness analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Oct;29(7):377-83
- 73 Huibregtse I, Fockens P. Plastic biliary stents for malignant biliary diseases. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2011 Jul;21(3):435-45, viii
- 74 ASGE Technology Assessment Committee, Pfau PR, Pleskow DK, Banerjee S, Barth BA, Bhat YM, Desilets DJ, Gottlieb KT, Maple JT, Siddiqui UD, Tokar JL, Wang A, Song LM, Rodriguez SA. Pancreatic and biliary stents. *Gastrointest Endosc.* 2013 Mar;77(3):319-27
- 75 Wilcox CM, Kim H, Seay T, Varadarajulu S. Choice of plastic or metal stent for patients with jaundice with pancreaticobiliary malignancy using simple clinical tools: a prospective evaluation. *BMJ Open Gastroenterol.* 2015 Feb 9;2(1):e000014
- 76 Boulay BR, Parepally M. Managing malignant biliary obstruction in pancreas cancer: choosing the appropriate strategy. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 28;20(28):9345-53
- 77 Schmidt A, Riecken B, Rische S, Klinger C, Jakobs R, Bechtler M, Kähler G, Dormann A, Caca K. Wing-shaped plastic stents vs. self-expandable metal stents

- for palliative drainage of malignant distal biliary obstruction: a randomized multicenter study. *Endoscopy*. 2015 May;47(5):430-6
- 78 Moesch C, Sautereau D, Cessot F, Berry P, Mounier M, Gainant A, Pillegand B. Physicochemical and bacteriological analysis of the contents of occluded biliary endoprostheses. *Hepatology* 1991;14:1142-1146
- 79 An YH, Friedman RJ. Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterial surfaces. *J Biomed Mater Res* 1998;43:338-348
- 80 Chan FK, Suen M, Li JY, Sung JJ. Bile immunoglobulins and blockage of biliary endoprosthesis: an immunohistochemical study. *Biomed Pharmacother* 1998;52:403-407
- 81 Yu JL, Andersson R, Ljungh A. Protein adsorption and bacterial adhesion to biliary stent materials. *J Surg Res* 1996;62:69-73
- 82 Yu JL, Andersson R, Wang LQ, Bengmark S, Ljungh A. Fibronectin on the surface of biliary drain materials—a role in bacterial adherence. *J Surg Res* 1995;59:596-600
- 83 Kwon C, Lehman GA. Mechanisms of Biliary Plastic Stent Occlusion and Efforts at Prevention. *Clin Endosc*. 2016 Mar; 49(2): 139–146
- 84 Leung JW, Liu Y, Chan RC, Tang Y, Mina Y, Cheng AF, Silva J Jr. Early attachment of anaerobic bacteria may play an important role in biliary stent blockage. *Gastrointest Endosc* 2000;52:725-729
- 85 Sung JY, Leung JW, Shaffer EA, Lam K, Olson ME, Costerton JW. Ascending infection of the biliary tract after surgical sphincterotomy and biliary stenting. *J Gastroenterol Hepatol* 1992;7:240-245
- 86 Uchida N, Tsutsui K, Ezaki T, Fukuma H, Kamata H, Kobara H, Matsuoka H, Kinekawa F, Aritomo Y, Yokoyama F, Kita Y, Masaki T, Ogawa M, Nakatsu T, Watanabe S, Kuriyama S. Estimation of the stent placement above the intact sphincter of Oddi against malignant bile duct obstruction. *J Gastroenterol*. 2005 Mar;40(3):291-6
- 87 Swidsinski A, Schlien P, Pernthaler A, Gottschalk U, Bärlehner E, Decker G, Swidsinski S, Strassburg J, Loening-Baucke V, Hoffmann U, Seehofer D, Hale LP, Lochs H. Bacterial biofilm within diseased pancreatic and biliary tracts. *Gut*. 2005 Mar;54(3):388-95
- 88 Groen AK, Out T, Huibregtse K, Delzenne B, Hoek FJ, et al. (1987)

- Characterization of the content of occluded biliary endoprostheses. *Endoscopy* 19: 57–59
- 89 van Berkel AM, van Marle J, Groen AK, Bruno MJ (2005) Mechanisms of biliary stent clogging: confocal laser scanning and scanning electron microscopy. *Endoscopy* 37: 729–734
- 90 Zhang H, Tsang TK, Jack CA. Bile glycoprotein mucin in sludge occluding biliary stent. *J Lab Clin Med* 2003;142:58-65
- 91 Speer A G, Cotton P B, Rode J, Seddon A M, Neal C R, Holton J, Costerton J W, (1988), Biliary stent blockage with bacterial biofilm. A light and electron microscopy study, *Ann Intern Med*, 108 (4), 546-553
- 92 Di Rosa R, Basoli A, Donelli G, Penni A, Salvatori FM, Fiocca F, Baldassarri L. A microbiological and morphological study of blocked biliary stents. *Microbial Ecology in Health and Diseases* 1999;11:84-88
- 93 Basioukas P, Vezakis A, Zarkotou O, Fragulidis G, Themeli-Digalaki K, Rizos S, Polydorou A. Isolated microorganisms in plastic biliary stents placed for benign and malignant diseases. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(4):399-403
- 94 Costa L, Bracco P, Vada S, Trossarelli L, Jacobson K. A chemical analysis of the clogging process of polymeric biliary endoprostheses. *Biomaterials.* 2001 Dec;22(23):3113-9
- 95 Liu F, Li Y, Wei Y, Li B. Preoperative biliary drainage before resection for hilar cholangiocarcinoma: whether or not? A systematic review. *Dig Dis Sci* 2011; 56:663–672
- 96 Hoffman BJ, Cunningham JT, Marsh WH, O'Brien JJ, Watson J. An in vitro comparison of biofilm formation on various biliary stent materials. *Gastrointest Endosc* 1994;40:581-3
- 97 Rey JF, Maupetit P, Greff M. Experimental study of biliary endoprosthesis efficiency. *Endoscopy* 1985;17:145-148
- 98 Hong W, Zhu Y, Dong Y, Wu Y, Zhou M, Ni H. Predictors for occlusion of the first inserted metallic stent in patients with malignant biliary obstruction. *Saudi J Gastroenterol.* 2015 Nov-Dec;21(6):386-90
- 99 Matsuda Y, Shimakura K, Akamatsu T. Factors affecting the patency of stents in malignant biliary obstructive disease: univariate and multivariate analysis. *Am J Gastroenterol.* 1991 Jul;86(7):843-9

- 100 Khashab MA, Kim K, Hutfless S, Lennon AM, Kalloo AN, Singh VK. Predictors of early stent occlusion among plastic biliary stents. *Dig Dis Sci* 2012;57:2446-50
- 101 Seitz U, Vadeyar H, Soehendra N, (1994), Prolonged patency with a new-design Teflon biliary prosthesis, *Endoscopy*, 26 (5), 478-482
- 102 Kida M, Miyazawa S, Iwai T, Ikeda H, Takezawa M, Kikuchi H, Watanabe M, Imaizumi H, Koizumi W. Recent advances of biliary stent management. *Korean J Radiol.* 2012 Jan-Feb;13 Suppl 1:S62-6
- 103 Farnbacher MJ, Kraupa W, Schneider HT. Cleaning of occluded biliary endoprotheses: is shockwave application an alternative to regular stent exchange? *J Med Eng Technol.* 2013 Jan;37(1):10-6
- 104 Aswad MG1, Dennison AR, Neal CP, Metcalfe MS, Garcea G. Biliary stenting for benign and malignant obstructive jaundice: safe use of extended stent-change intervals. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2014 Aug;24(4):385-90
- 105 Dumonceau JM, Macias-Gomez C. Endoscopic management of complications of chronic pancreatitis *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 14; 19(42): 7308–7315. Published online 2013 Nov 14
- 106 Saranga Bharathi R, Rao P, Ghosh K. Iatrogenic duodenal perforations caused by endoscopic biliary stenting and stent migration: an update. *Endoscopy.* 2006 Dec;38(12):1271-4
- 107 Nakamura S, Ohara H, Yamada T, Nakazawa T, Sano H, Ando H, Kajino S, Hashimoto T, Ando T, Nomura T, Joh T, Okayama Y, Uchida A, Iida M, Itoh M. Efficacy of plastic tube stents without side holes for middle and lower biliary strictures. *J Clin Gastroenterol.* 2002 Jan;34(1):77-80
- 108 Hannibal S, Rune SJ. Duodenal bulb pH in normal subjects. *Eur J Clin Invest.* 1983 Dec;13(6):455-60
- 109 Ovesen L, Bendtsen F, Tage-Jensen U, Pedersen NT, Gram BR, Rune SJ. Intraluminal pH in the stomach, duodenum, and proximal jejunum in normal subjects and patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterology.* 1986 Apr;90(4):958-62
- 110 Dressman JB, Berardi RR, Dermentzoglou LC, Russell TL, Schmaltz SP, Barnett JL, Jarvenpaa KM. Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy men and women. *Pharm Res.* 1990 Jul;7(7):756-61
- 111 Pereira-Lima JC, Jakobs R, Maier M, Benz C, Kohler B, Riemann JF. Endoscopic

- biliary stenting for the palliation of pancreatic cancer: results, survival predictive factors, and comparison of 10-French with 11.5-French gauge stents. *Am J Gastroenterol.* 1996 Oct;91(10):2179-84
- 112 Pedersen FM. Endoscopic management of malignant biliary obstruction. Is stent size of 10 French gauge better than 7 French gauge? *Scand J Gastroenterol.* 1993 Feb;28(2):185-9
- 113 Morelli J, Mulcahy HE, Willner IR, Cunningham JT, Draganov P. Long-term outcomes for patients with post-liver transplant anastomotic biliary strictures treated by endoscopic stent placement. *Gastrointest Endosc.* 2003 Sep;58(3):374-9
- 114 Costamagna G, Pandolfi M, Mutignani M, Spada C, Perri V. Long-term results of endoscopic management of postoperative bile duct strictures with increasing numbers of stents. *Gastrointest Endosc.* 2001 Aug;54(2):162-8
- 115 Somogyi L, Chuttani R, Croffie J, Disario J, Liu J, Mishkin D, Shah R, Tierney W, Wong Kee Song LM, Petersen BT; Technology Assessment Committee. Guidewires for use in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2007 Apr;65(4):571-6
- 116 Dumonceau JM, Devière J, Delhaye M, Baize M, Minet M, Cremer M. A guiding catheter to facilitate accurate stent length determination. *Gastrointest Endosc.* 1998 Aug;48(2):203-6
- 117 Yang F, Ren Z, Chai Q, Cui G, Jiang L, et al. A Novel biliary stent coated with silver nanoparticles prolongs the unobstructed period and survival via anti-bacterial activity. *Nature/Scientific Reports.* Feb. 2016, 1-11
- 118 Kleier U. Persönliche Mitteilung. 2016 (Güstrow)
- 119 Beutner I. Persönliche Mitteilung. 2014 (Rostock)
- 120 Jüngst D, Niemeyer A, Müller I, Zündt B, Meyer G, Wilhelmi M, del Pozo R. Mucin and phospholipids determine viscosity of gallbladder bile in patients with gallstones. *World J Gastroenterol.* 2001 Apr;7(2):203-7
- 121 Costerton JW. Overview of microbial biofilms. *J Ind Microbiol.* 1995 Sep;15(3):137-40
- 122 Coene PP, Groen AK, Davids PH, Hardeman M, Tytgat GN, Huibregtse K. Bile viscosity in patients with biliary drainage. Effect of co-trimoxazole and N-acetylcysteine and role in stent clogging. *Scand J Gastroenterol.* 1994 Aug;29(8):757-63
- 123 Nwose EU, Richards RS, Bwititi P, Butkowski E. Serum bilirubin and lipoprotein-

- a: how are these associated with whole blood viscosity? Redox Rep. 2012;17(1):8-13
- 124 Farnbacher MJ, Radespiel-Tröger M, König MD, Wehler M, Hahn EG, Schneider HT. Pancreatic endoprotheses in chronic pancreatitis: criteria to predict stent occlusion. *Gastrointest Endosc.* 2006 Jan;63(1):60-6
- 125 van Berkel AM, Boland C, Redekop WK, Bergman JJ, Groen AK, Tytgat GN, Huibregtse K. A prospective randomized trial of Teflon versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Endoscopy.* 1998 Oct;30(8):681-6.
- 126 Terruzzi V, Comin U, De Grazia F, Toti GL, Zambelli A, Beretta S, Minoli G. Prospective randomized trial comparing Tannenbaum Teflon and standard polyethylene stents in distal malignant biliary stenosis. *Gastrointest Endosc.* 2000 Jan;51(1):23-7
- 127 van Boeckel PG, Steyerberg EW, Vleggaar FP, Groenen MJ, Witteman BJ, Weusten BL, et al. Multicenter study evaluating factors for stent patency in patients with malignant biliary strictures: Development of a simple score model. *J Gastroenterol* 2011;46:1104-10
- 128 Elsner P, Eyerer P, Hirth T. Domininghaus - Kunststoffe, 8., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2012, ISBN 978-3-642-16173-5, S. 224

7 Thesen

1. Zur Behandlung einer Reihe von obstruktiven Erkrankungen der Gallenwege werden neben selbstexpandierenden Metall-Stents Kunststoffstents aus Polyethylen, Polytetrafluorethylen und Polyurthan eingesetzt, um die Symptome der Cholestase zu lindern. Vor allem in palliativer Situation und bei zeitlich definierter Notwendigkeit zur Überbrückung einer Stenose oder einer Leckage wird auf die Einlage von Endoprothesen aus Kunststoff zurückgegriffen.
2. Es wird abgeschätzt, dass bei mehr als der Hälfte der palliativ behandelten Patienten ein mehrfacher Wechsel des Gallengangsstents erforderlich ist. Die Notwendigkeit hierfür ergibt sich aus dem Missverhältnis zwischen den begrenzten turnusmäßigen oder sogar verkürzten Liegezeiten der Stents (Funktionsdauer) aufgrund von Okklusion und Migration und dem lebensverlängerndem Erfolg medizinischer Interventionen z.B. bei der Chemo- und Radiotherapie von nichtoperativen Tumoren von Gallentrakt und Pankreas.
3. Die wiederholten endoskopischen Eingriffe stellen eine physische und psychische Belastung für den Patienten dar und erhöhen das Risiko von Komplikationen wie Cholangitiden, Pankreatitiden, Blutungen oder Aspirationspneumonien in Folge des Eingriffes.
4. Im Interesse des Patienten kann die individuelle Optimierung der Liegedauer eines Gallengangsstents auf der Basis okklusionsbeeinflussender Faktoren die Anzahl von wiederholten und/oder Notfall-Eingriffen vermindern, damit Risiken für die Patienten vermeiden und Kosten für das Gesundheitssystem mindern.
5. Der räumlichen Verlauf der Inkrustation in okkludierten und teilokkludierten Gallengangsstents aus Polyethylen (PE) und Polytetrafluorethylen (PTFE, Teflon®) kann durch Herstellung von multiplen transversalen Schnitten und Messung derselben mittels quantitativer Mikroskopie dargestellt und ein möglicher Zusammenhang zwischen diesen Ergebnissen und potentiellen Einflussgrößen wie Indikation, Alter, Geschlecht, Liegedauer, Stentmaterial und -länge untersucht werden.
6. Die untersuchten 31 unselektierten, explantierten Gallengangs-Endoprothesen aus Kunststoff stellen eine solide Basis für die Bearbeitung der Aufgabenstellung dar, da sowohl Prothesen bei Patienten mit Verschlussikterus, als auch geplant gewechselte Prothesen von asymptomatischen Patienten untersucht wurden.

7. Die Vorbereitung der Stentsegmente mittels Harzeinbettung, Schneiden und Polieren erlaubt reproduzierbare quantitative Messungen von Umfängen und Flächen mit einem Stereomikroskop und kann daher zum Vergleich von vorbereiteten Stentschnitten hinsichtlich deren Inkrustation herangezogen werden.
8. Gemessen wurden der Außendurchmesser, der Innendurchmesser und die Inkrustation (als Umfang). Mittels der verwendeten Software kann zu jedem gemessenen Umfang der Flächeninhalt berechnet werden. Durch Subtraktion der inkrustierten Fläche vom Innenlumen ergibt sich das freie Lumen (Residuallumen), also die Fläche, durch die noch Gallesekret hindurchfließen konnte. Da von jedem Stück separat das Lumen und die Inkrustation bzw. das freie Lumen vermessen wurde, lässt sich der prozentuale Inkrustationsgrad des Stentsegments bestimmen.
9. Der durchschnittliche Inkrustationsgrad des Stents ist von Bedeutung, da er eine Aussage über die Stärke der Inkrustation über die Länge des Stents oder eines Abschnittes erlaubt.
10. Auf der Basis der Vermessung der aus den 31 explantierten Stents nach Einbettung in Harz geschnittenen 894 einzelnen Segmente können Aussagen zum longitudinalen Inkrustationsverhalten von Gallengangsendoprothesen getätigt werden.
11. Die Anzahl der Einflussgrößen (Stentart, -material und -länge, Geschlecht und Diagnosen der Patienten sowie Liegezeit der Stents) verringern die spezifische Gruppengröße der direkt vergleichbaren Endoprothesen. Als bestmögliche und pragmatische Herangehensweise kann die direkte Bewertung von praxisrelevanten Größen wie Liegedauer und Stentwechsel in Abhängigkeit von jeweils einer Einflussgröße unter Vernachlässigung der anderen Faktoren angesehen werden.
12. Um die unterschiedlichen Endoprothesen miteinander vergleichen zu können, ist es sinnvoll, sie in drei gleichmäßige Teile, entsprechend der klinischen Praxis in einen proximalen, medialen und distalen Abschnitt, aufzuteilen.
13. Die Bestimmung der Inkrustation in jedem Stentabschnitt und dessen räumliche Zuordnung zu einer Endoprothese erlaubt es, Aussagen zur räumlichen Verteilung der Ablagerungen zu treffen und den Einfluss möglicher präparativer Artefakte zu bewerten.

14. Der Grad der durchschnittlichen Inkrustation ist mit der Liegedauer schwach ($r_s = 0,337$; $p < 0,05$) korreliert, was unter anderem den definierten Wechselintervallen (Austausch funktionsfähiger Stents) geschuldet ist.
15. Eine zunehmende Liegedauer ist mit dem Material PTFE schwach korreliert ($r_s = -0,328$; $p < 0,05$), was bedeuten könnte, dass der Einsatz von PTFE für geplant längere Liegezeiten geprüft werden sollte.
16. Es wurde eine Abhängigkeit des Inkrustationsverhaltens der Stents von den Kunststoffen, aus denen diese gefertigt worden waren, nachgewiesen. Gefunden wurde eine sehr schwache Korrelation zwischen den beiden verwendeten Kunststoffmaterialien PE (ES und AS) und PTFE (TS) und dem Grad der durchschnittlichen Inkrustation, im Sinne eines höheren Grades der intraluminalen Ablagerungen in den Stents, die aus PE bestanden ($r_s = 0,110$; $p < 0,05$).
17. Je länger ein Stent in vivo verblieb, desto eher war der Wechsel der Endoprothese geplant und erfolgte nicht aufgrund von Komplikationen ($r_s = -0,426$; $p < 0,05$).
18. Amsterdam-Stents waren signifikant mehr inkrustiert als Tannenbaum-Stents, wobei neben den verschiedenen Materialien auch das Vorhandensein von Seitenlöchern bei den Amsterdam-Stents eine Rolle spielen könnte.
19. Es zeigte sich ein signifikant größerer Inkrustationsgrad bei malignen Erkrankungen der Gallenwege und bei malignen Veränderungen im Bereich des Pankreas im Vergleich zu benignen Erkrankungen der Gallenwege ($p < 0,05$).
20. Die Resultate dieser Arbeit tragen Erkenntnisse zu einem bislang wenig untersuchtes Gebiet in der Therapie von obstruktiven Gallengangserkrankungen bei.
21. Die Kenntnis des räumlichen Verlaufs der Inkrustation in einem Gallengangsstent kann die Entwicklung speziell darauf abgestimmter Endoprothesen induzieren, die aufgrund der Berücksichtigung des beobachteten Inkrustationsverhaltens langsamer okkludieren, eine längere Liegezeit erlauben und somit sowohl Patienten unnötige Stentwechsel als auch der Solidargemeinschaft Kosten ersparen.

8 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und ohne fremde Hilfe verfasst habe, keine außer den von mir angegebenen Hilfsmitteln und Quellen verwendet habe und die inhaltlich übernommenen Stellen der benutzten Werke kenntlich gemacht habe.

Rostock, 10.02.2017

Anne Käbel

9 Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. H.-C. Schober, Ärztlicher Direktor, sowie Chefarzt der Klinik für Innere Medizin II des Klinikums Südstadt in Rostock für die Bereitstellung des Themas und die kritischen Anmerkungen bei der Bearbeitung der Promotion.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Prof. Dr.-Ing. D. Behrend und Frau PD Dr. Ing. habil. Dr. rer. nat. M. Warkentin von der Fakultät Maschinenbau und Schiffstechnik, Lehrstuhl Werkstoffe für die Medizintechnik der Universität Rostock für die Unterstützung der praktischen Arbeiten und der Beratung bei der statistischen Auswertung. Deren Geduld und Fachwissen trugen wesentlich zum Gelingen der Promotion bei.

Herrn Dr. Gerd Nürnberg danke ich für die engagierten Diskussionen zur Qualität und Auswertbarkeit der erhobenen Daten.

Besonderen Dank möchte ich meinem Ehemann Guido, sowie meinen Eltern aussprechen, die mich stets motiviert und unterstützt haben.

Rostock, 10.02.2017

Anne Käbel