Aus der Abteilung Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Ernst Klar

Eine tierexperimentelle Studie zur *in-vivo-*Testung eines biodegradierbaren Polylactid Stents aus PLLA/P4HB

Inauguraldissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von Martin Goosmann, geb. am 26.01.1979 in Rostock

Rostock, 15. Januar 2018

https://doi.org/10.18453/rosdok_id00002628

In Dankbarkeit meiner Familie

Dekan:	Prof. Dr. med. habil. Emil Christian Reisinger Medizinische Fakultät, Universität Rostock
1. Gutachter:	Prof. Dr. med. Carsten Bünger Chefarzt Klinik für Gefäßmedizin, Vivantes Humboldt-
2. Gutachter:	Riinikum Berlin PrivDoz. DrIng. habil. Daniel Klüß
	Forschungslabor, Orthopädische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock
3. Gutachter:	UnivProf. Dr. med. C. D. Heidecke
	Direktor der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsmedizin Greifswald

Einreichungsdatum: 31.01.2018

Promotionsverteidigung: 11.12.2019

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Permanente Stents	4
1.2.1 Thrombogenese	5
1.2.2 Inflammation	6
1.2.3 Proliferation und Remodeling	6
1.3 Lösungsstrategien	8
1.4 Biodegradierbare Stents	9
2 Wissenschaftliche Zielsetzung	11
3 Material und Methoden	12
3.1 Metall-Stent	12
3.2 Der biodegradierbare PLLA/P4HB-Stent	12
3.3 Y-förmige aortobiiliakale Polytetrafluroethylen-Prothese	14
3.5 Versuchsaufbau	17
3.5.1 OP allgemein	17
3.5.2 Implantation	18
3.5.3 Explantation	25
3.6 Peri- und postoperative Untersuchungen	25
3.7 Statistik	29
4 Ergebnisse	30
4.1 Iliakal-Anastomosen Modell	30
4.2 Histologische Untersuchung	32
4.3 Verletzung und Entzündung	37
5 Diskussion	38
6 Limitation	47
7 Zusammenfassung	48
8 Literaturverzeichnis	50
9 Abkürzungsverzeichnis	58
10 Abbildungsverzeichnis	60
11 Tabellenverzeichnis	62

12 Publikationen	62
13 Lebenslauf	64
14 Selbstständigkeitserklärung	66
15 Danksagung	67
16 Thesen	68

1 Einleitung

Die Arteriosklerose ist eine Systemerkrankung des Körpers, die mit pathologischen Veränderungen der Gefäßwand der Arterien einhergeht.

Ausgangspunkt ist die Dysfunktion der Gefäßinnenwand. Diese führt durch Anlagerungen von Fetten, komplexen Kohlenhydraten, Kalziumpartikeln und Blutbestandteilen (Makrophagen, T-Lymphozyten) sowie durch Einwanderung und Wachstum glatter Muskelzellen in die Arterienwand, zur Bildung arteriosklerotischer Plaques.

Durch Plaqueruptur, Elastizitätsverlust der Gefäßwand und Lumeneinengung (Stenose) des Gefäßes droht ein Gefäßverschluss, und damit die arterielle Minderversorgung des distalen Gewebes (Ischämie) (1).

Risikofaktoren sind Hyperlipoproteinämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Zigarettenrauchen, Übergewicht, Stress, Bewegungsmangel und das Alter des Patienten.

Je nach betroffener Körperregion (zum Beispiel Halsarterien, Herzkranzgefäße, Bauchschlagader, Nierengefäße, Beinschlagader) kommt es zur Manifestation von schwerwiegenden Folgeerscheinungen:

- Herzinfarkt
 - 23916 Frauen und 30622 Männer erlitten 2013 einen tödlichen Herzinfarkt in Deutschland (2)
- transitorische ischämische Attacke (Schlaganfall)
 - 270000 Schlaganfälle in Deutschland pro Jahr, davon 1/4 -1/3 letal
 (2)
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
 - globale Prävalenz 2010 etwa 202 Millionen Menschen (3)

Bei Versagen der konservativen Therapie höhergradiger Gefäßverengungen oder –verschlüssen kommen vor allem chirurgische und radiologisch-interventionelle Therapieverfahren zum Einsatz.

- Bei den klassischen operativen Methoden, welche Jahrzehnte lang im Vordergrund standen, wird der stenotische Gefäßabschnitt eröffnet und der Thrombus entfernt (Thrombektomie). Alternativ besteht die Möglichkeit einer Gefäßumleitung (Bypass), wobei das Gefäß durch körpereigenes Material, z.B. eine autologe Vena saphena, oder durch körperfremdes Material, z.B. Polytetrafluoroethylen (PTFE), ersetzt werden kann.
- Seit den 1970er Jahren etablierte sich neben den klassischen operativen Ansätzen die radiologisch-interventionelle Methode, wobei hier über eine perkutane Gefäßpunktion unter Röntgendurchleuchtung mittels Führungsdraht ein Ballon bis in den stenotischen Gefäßabschnitt vorgeschoben und durch Inflation des Ballons der kritische Bereich aufgeweitet wird (perkutane Angioplastie, PTA).
- Das dritte, seit Ende der 1980er Jahre zunehmend zum Einsatz kommende Therapiekonzept stellt ein sogenanntes "Hybrid-Verfahren" dar, wobei hier operative und radiololgisch-interventionelle Ansätze kombiniert werden, um das erreichte Angioplastie-Ergebnis durch Implantation von sogenannten "Gefäßstützen" (Stents) dauerhaft zu sichern (4).

In diesem Sinne ist auch die Kombination einer Stentimplantation mit einem Prothesenbypass (zum Beispiel: Aortofemoraler Bypass aus PTFE) zu werten, da hier die lumenseitige Inkongruenz zwischen Prothese und nativen Gefäß (Prothesenbypass-Anastomose) mittels Stentimplantation minimiert wird (Abbildung 1) (5). Weil diese Inkongruenz thrombophil wirkt und so zum Bypassverschluss führen kann, kann der Stent durch Glätten dieser Stufe helfen, diese Komplikationen zu vermeiden (6–9).



Abbildung 1 Glättung einer Intimastufe im Anastomosenbereich durch Stenten eines Prothesenbypasses (hier beispielhaft nach Desobliteration eines verschlossenen Gefäßes durch einen Ringstripper). Quelle (10).

Während die Anwendung von Stents in den Koronarien inzwischen sehr gut untersucht ist, gibt es für die Anwendung im peripheren Gefäßsystem deutlich weniger Erfahrung. Strukturmechanisch sind die Anforderungen an Stentsysteme peripher und koronar ähnlich, deutliche Unterschiede bestehen jedoch in den meist größeren Gefäßdurchmessern vor allem der infrarenalen Arterien, der Beckenarterien sowie der Beinarterien, welche größere Stents mit mechanisch belastbareren Stentdesign und Materialien erfordern. Die Kombination einer PTFE – oder auch Dacron-Prothese mit einem Stent stellt eine wichtige gefäßchirurgische Weiterentwicklung dar. So können die Vorteile der Implantation zum Beispiel einer Bifurkations-Prothese (Y-Prothese) aus PTFE am aortofemoralen Übergang bei Aneurysma genutzt werden, die typischen Komplikationen im Bereich der Anastomosen durch Überstenten dieser Region im gleichen Eingriff aber deutlich reduziert werden.

Die Entwicklung und der Einsatz von Stents hat die Behandlung von Gefäßläsionen revolutioniert und insgesamt bereits ein hohes Niveau erreicht.

3

1.1 Permanente Stents

Die im klinischen Alltag aktuell am häufigsten verwendeten Stentmaterialien sind rostfreier medizinischer Stahl (316L) (Abbildung 2) und Nitinol, eine Nickel-Titanium-Legierung (11). Andere Werkstoffe der Stentherstellung sind Kobalt-Chrom-Gemische, Platin-Iridium-Legierungen, Platinum-Chromium oder Tantal. Nach einer Angioplastie verhindern Metall-Stents zuverlässig den elastischen Recoil des Gefäßes. Das Ergebnis der Aufweitung wird somit gesichert. Die Stents verbleiben jedoch lebenslang als Fremdkörper im Gefäß und provozieren somit die Entstehung einer Intimahyperplasie mit der Gefahr einer Restenose (12).



Abbildung 2 Beispiel für einen permanenten Nitinol-Stent mit Prothese, Quelle (13)

1.2 Restenose

Eine Restenose liegt vor, wenn postoperativ eine Verringerung des initialen Weitungserfolges um mindestens 50% vorliegt (14).

Ursachen für die Restenoseentstehung sind Thrombose und/oder die neointimale Hyperplasie. Die Stentimplantation ist ein traumatischer Eingriff und induziert im Rahmen der Gefäßheilung ein Gewebewachstum. Die Gefäßschädigung als solche sowie der Fremdkörperreiz durch den Stent setzen einen multifaktoriellen Prozess in Gang, bestehend aus:

- Thrombogenese
- Inflammation
- Proliferation und Remodeling

Findet dieser Prozess unkontrolliert statt, ist die Folge eine überschießende neointimale Hyperplasie und damit die Restenose des Stents (15–19).

1.2.1 Thrombogenese

Nach Verletzung der Gefäßwand kommen Bestandteile des Subendotheliums und der Arterienmedia mit dem Blutstrom in Kontakt. Es kommt zu einer Thrombozytenadhäsion. Der Ligand für die Adhäsion, der von Willebrand-Faktor bindet an spezifische Thrombozytenrezeptoren im Membranglycoprotein Ib. Zahlreiche andere Plättchenstimuli wie Thrombin, Kollagen, Thromboxan und Adenosindiphosphat (ADP) können an spezifische Rezeptoren an der Plättchenoberfläche binden und setzen eine Aktivierungskaskade in Gang. Mechanische Scherkräfte fördern außerdem die Plättchenaktivierung. Aktivierte degranulieren ADP frei Thrombozyten und setzen das an ihre Plättchenrezeptoren bindet und die Thrombozytenaktivierung verstärkt. Zuletzt haften die aktivierten und degranulierten Thrombozyten aneinander und bilden einen okkludierenden Thrombus an der Endothelläsion (Abbildung 3) (20).



Abbildung 3 Stadien der arteriosklerotischen Gefässveränderung mit Einwanderung von Monozyten in die Media, Bildung eines zunächst stabilen, abgekapselten Plaques der jedoch weiter proliferiert, rupturiert und eine lokale Entzündungsreaktion mit Gewebereaktionen auslöst, bis durch Thrombusbildung eine Stenosierung des Gefäßes resultiert, Quelle (21).

1.2.2 Inflammation

Die durch die Gefäßwandverletzung verursachte Entzündungsreaktion wird durch Entzündungsmediatoren sowie die Einwanderung von Lymphozyten, Histiozyten und neutrophilen Granulozyten vermittelt und kann eine neointimale Reaktion provozieren und unterhalten. Gefäßwandverletzung sowie Inflammation zeigen diesen Effekt allerdings auch in Abwesenheit des jeweils anderen, wie Kornowski et al. zeigen konnte (12).

1.2.3 Proliferation und Remodeling

Gefäßschädigung und Inflammationsreaktion sind auslösender Reiz für den Prozess des Remodeling, also der strukturellen Umgestaltung der Gefäßwand

durch Zellmigration, Zellproliferation und Bildung extrazellulärer Matrix. Nach Gefäßwandverletzung werden wachstumsstimmulierende Faktoren wie platelet derived growth factor (PDGF), epidermal growth factor (EGF) und ß-transforming growth factor (TGF-ß) sowie chemotaktische Faktoren wie Serotonin, Histamin und Noradrenalin produziert und freigesetzt. Bei gleichzeitigem Verlust inhibitorischer Einflüsse durch das Endothel proliferieren jetzt glatte Muskelzellen (smooth muscle cells) in der Arterienmedia (22). Nach einigen Tagen kommt es zur Migration dieser Zellen aus der Media in die Intima, was der Granulationsphase der physiologischen Wundheilung entspricht. Daraufhin folgt die Synthese extrazellulärer Matrix, wie Kollagen und Elastin, was insgesamt zu einer erneuten Verengung des Gefäßes, einer Restenose, führt.

Schwartz et al. beschrieben 1992 im Schweinemodell, dass der Integrität der Lamina elastica interna eine maßgebliche Bedeutung zukommt. Die Verletzung dieser Struktur ist mit einem steilen Anstieg der neointimalen Proliferation verbunden. Eine positive Korrelation zwischen Grad dem der Gefäßwandverletzung (Injury Score), der Thrombusbildung sowie der neointimalen Proliferation ist beschrieben (12,23–26).

Zudem ist eine erhöhte Inzidenz der In-Stent-Restenose bei besonders traumatischen Eingriffen wie dem Stenten von langen Läsionen und in Bifurkationen sowie nach Intervention in kleinkalibrigen Gefäßen und bei Diabetikern zu beobachten (27,28).

Essentielle Grundlage für den Heilungsprozess des gestenteten Gefäßes ist die Thrombogenese, da der Prozess der Thrombogenese für die benötigte dünne Schicht aus Fibrin und Thromben sorgt, auf welcher Endothel anwachsen und proliferieren kann (29). Die schnelle Endothelialisierung und damit eine kontrollierte. begrenzte Thrombose sind also entscheidend für die Biokompatibilität und damit den erfolgreichen Einsatz eines Stents. Lediglich Dauer und Ausmaß der oben beschriebenen Prozesse markieren den Unterschied zwischen physiologischer Gefäßheilung und pathologischer Überreaktion (Abbildung 4).

7



Abbildung 4 Histologischer Querschnitt einer Stenose nach Stenting einer PTFE Prothese aus früheren Versuchen unserer Gruppe. S: Stent-Strebe (Strut), G: PTFE-Prothese (Graft), HE–Färbung, Originalvergrößerung 12.5 x, Quelle (10).

1.3 Lösungsstrategien

Der ideale Stent muss also komplexen physikochemischen und biologischen Ansprüchen an Design und Material entsprechen, um so den geforderten Eigenschaften, wie Flexibilität und Stabilität, Biokompatibilität, Biodegradation, bilddiagnostischer Darstellbarkeit und eventueller endovaskulärer und minimalinvasiver Anwendbarkeit gerecht zu werden und den Kreislauf aus arterieller Stenose, Intervention und Restenose zu durchbrechen.

Um dem Problem der In-Stent-Restenose durch neointimale Hyperplasie oder Thrombose nach Einbringung permanenter Stents zu begegnen, wurden das Stentdesign bezüglich Flexibilität bei hoher mechanischer Stabilität, schnelle Entfaltbarkeit und guter Biokompatibilität optimiert. Zur Beeinflussung der Thrombogenese sind derzeit Cyclooxygenasehemmer wie Acetylsalicylsäure und Inhibitoren der ADP-abhängigen Thrombozytenaggregation wie Clopidogrel bezüglich der Thrombozytenaggregationshemmung verfügbar. Zur Hemmung der plasmatischen Gerinnung erfolgt die systemische Gabe von Heparinen (30–35). Um die neointimale Hyperplasie und somit die In-Stent Restenose zu verringern, wurde das Drug Eluting Konzept entwickelt. Antiproliferativ- und/oder antiinflammatorisch wirksame Medikamente werden hierbei lokal, also im Bereich der gestenteten Gefäßläsion, durch den Stent freigesetzt. Diese sollen die inflammatorische Reaktion der Gefäßwand hemmen und die Proliferation der glatten Muskelzellen blockieren. Viele Trägermaterialien und Medikamente wurden und werden vor diesem Hintergrund getestet.

1.4 Biodegradierbare Stents

Trotz der erreichten Fortschritte bei Material und Stentdesign der permanenten Stents bleibt als limitierender Faktor der dauerhafte Verbleib der Stents als Fremdkörper im Organismus bestehen. Die Abgabe antiprolifertiver Medikamente der Drug Eluting Stents (DES) ist zeitlich begrenzt, der Kontakt zwischen Stent, Gefäßwand und Blut jedoch unterliegt keiner zeitlichen Begrenzung. Somit werden die Effekte der inflammatorischen Immunantwort bestenfalls verzögert, aber nicht umgangen. Das Problem der Provokation einer Restenose durch die chronische Reizsituation bleibt ungelöst. Das Auftreten von In-Stent Restenosen sind die Folgen. Zudem bleibt das einmal gestentete Gefäß unzugänglich für chirurgische Revaskularisation sowie für Schnittbilddiagnostik.

Diese Nachteile können durch die zeitlich befristete Wirkung eines biodegradierbaren Stents vermieden werden (36,37). Dabei kann das temporäre Stenting solange die Stabilität gewährleisten, bis die körpereigenen Umbauvorgänge in der vaskulären Wand (Remodeling) stattgefunden haben. Reinterventionen, Operationen und bildgebende Diagnostik sind nach Degradation des Stents im Zielgefäß wieder möglich (38–41).

Anfänglich arbeitete unsere Gruppe an der Entwicklung eines polymeren, ballonexpandierbaren, geschlitzten Röhrchen-Stent aus Poly-L-Lactid (PLLA) (5,17). Es

9

zeigte sich jedoch die Notwendigkeit einer langen Ballon-Inflationszeit von 8 Minuten bei der Stent-Dilatation (1 bar/min), da aufgrund der viskoelastischen Eigenschaften eine raschere Stent-Dilatation zur Stent-Ruptur führte. Diese lange Einbringzeit beschränkt die Anwendung dieses PLLA-Stents auf periphere Gefäße, da hier die temporäre, distal der Läsion im Gewebe erzeugte Ischämie auch aufgrund von Kollateralkreisläufen besser vom Organismus toleriert wird.

In weiteren Versuchen implantierte unsere Gruppe im Schweine-Modell Polylactid-Stents mit einem 10% igen Poly-e-caprolacton-Anteil (PCL), um verbesserte mechanische Eigenschaften und damit eine geringere Aufdehnungszeit zu erreichen (3 bar/min). Es zeigte sich jedoch bei allen Stents dieser Gruppe ein kompletter thrombotischer Verschluss aufgrund von Recoil, kein Stent lag nach einer Woche der Gefäßwand an (13).

Um dem Problem der mechanischen Insuffizienz und der daraus folgenden langsamen Expansionszeit der PLLA-Stents zu begegnen, entwickelten wir einen neuen, biodegradierbaren Polymer-Stent, basierend auf einem Materialgemisch aus PLLA und Poly-4-Hydroxybuttersäure (P4HB). Dieser Material-Mix bietet mechanisch deutliche Vorteile und erlaubt eine wesentlich schnellere Dilatationszeit. Grabow et al. demonstrierten das komplikationsfreie, sichere Aufdehnen des neuen PLLA/P4HB-Stents in vitro innerhalb einer Minute auf 8 bar bei einem Kollapsdruck von 1,1 bar und einem Recoil von 4,2% in vitro (42).

2 Wissenschaftliche Zielsetzung

Mit der vorliegenden Arbeit soll der neue biodegradierbare Poly-L-Lactid/Poly-4-Hydroxybuttersäure-Stent am Y-förmigen aortobiiliakalen Polytetrafluroethylen-Prothesen-Schweinemodell in vivo über 6 Wochen erprobt werden. Vergleichend dazu wird der bereits am Menschen zugelassene permanente Metall-Stent (316L) verwendet.

Die gewonnenen Erkenntnisse sollen die Basis zur Optimierung der Polymer-Stent Eigenschaften darstellen und dazu dienen, den resorbierbaren PLLA/P4HB-Stent einer klinischen Anwendung für das periphere Gefäßsystem näher zu bringen.

Folgende Fragestellungen sind dabei von Interesse:

- Wie verhält sich der neue biodegradierbare PLLA/P4HB-Stent bezüglich seiner technischen Anwendbarkeit sowie seiner mechanischen Eigenschaften nach 6 Wochen in Wechselwirkung mit dem Gefäßsystem?
- Welche Vor– und Nachteile bietet die verk
 ürzte Aufdehnungsphase von 2 Minuten?
- Gelingen das sichere Stenten sowie die Glättung der lumenseitigen Stenoseränder im Anastomosenbereich?
- Kommt es akut sowie im Verlauf von 6 Wochen zu Lumeneinengungen (Restenose) durch Recoil, Thrombose oder neointimale Hyperplasie und lassen sich Rückschlüsse bezüglich der Biokompatibilität (Entzündungsreaktion) ableiten?

3 Material und Methoden

3.1 Metall-Stent

Als Kontrollstent wurde ein permanenter, nicht-biodegradierbare-Stent aus medizinischem Edelstahl (316L) mit einer amorphen Siliziumkarbid-Beschichtung verwendet (Phainon, nominelle Abmessungen expandiert 6.0 x 26 mm, Wandstärke: 155 µm; Stentdesign äquivalent dem Stentsystem Peiron, Biotronik GmbH & Co. KG, Berlin, Deutschland) (Abbildung 5). Der Metall-Stent ist auf einem sterilisierten PTA-Katheter-Einführsystem vormontiert und kann innerhalb von wenigen Sekunden mit 8 bar dilatiert werden.



Abbildung 5 permanenter Metall-Stent (316L), entfaltet

3.2 Der biodegradierbare PLLA/P4HB-Stent

Die biodegradierbaren PLLA/P4HB wurden im Institut für Biomedizinische Technik der Universitätsmedizin Rostock-Warnemünde entwickelt und hergestellt.

Zur Fertigung der Stents wurde hochmolekulares Poly-L-Lactid (PLLA; Resomer L214, MG = 640.000 g/mol, Boehringer, Ingelheim, Deutschland) und Poly-4-Hydroxybuttersäure (P4HB; TephaFLEX; Tepha, Inc., Lexington, MA, USA), mit einem Masseverhältnis von 78/22% verwendet. In einem PC-gesteuerten, teilautomatisierten Beschichtungsprozess (dip coating) wurden mit Hilfe eines Tauchroboters die Kerngehäuse aus rostfreiem Stahl (Durchmesser 2,8 mm, Länge 40 mm) in eine 1,6% (w/v) Polymer/Chloroform Lösung abgesenkt. Die Lösung wurde automatisch über ein Spritzensystem nachgefüllt, um eine gleichmäßige Benetzung der Tauchkerne zu gewährleisten. Der Tauchvorgang wurde so oft wiederholt, bis ein Mantel mit der gewünschten Wanddicke entstand. Diese wurde berührungslos mit einem zweiachsigen Lasermesskopf (ODAC 32 XY, ZUMBACH Electronic, Orpund, Schweiz) vermessen. Die Polymerröhrchen wurden dann mit einem Skalpell vom Tauchkern entfernt und im Vakuum bei 40°C getrocknet bis ein Chloroformgehalt unter 2% erreicht wurde. Ein abschließender Waschvorgang mit Wasser und Methanol diente dazu, den Restbestand an Chloroform zu entfernen. In einem zweiten Schritt wurden die Röhrchen dann mittels CO₂-Laser (Wild Emco Lasertec, Hallein, Österreich) geschnitten. Die Schnitte erfolgten CNC-gesteuert (rechnergestützte numerische Steuerung). Zur Fixierung wurden die Polymerröhrchen auf einen Keramikdorn gesetzt, der eine Vor-, Rück-, sowie Rotationsbewegung des Lasers zuließ. Damit das Material komplett durchschnitten werden konnte, wurden alle Schneidebahnen zwei Mal abgefahren. Final entstanden PLLA/P4HB-Stents mit einer Größe expandiert von 6.0 × 25 mm, einem Innendurchmesser von 2,8 mm und einer Wandstärke von 300 µm (Abbildung 6).



Abbildung 6 PLLA/P4HB Stent, Bild oben nicht expandiert, Bild unten expandiert, Quelle (42)

3.3 Y-förmige aortobiiliakale Polytetrafluroethylen-Prothese

Als Stenosemodell verwendeten wir eine dünnwandige, gegabelte 12/6 mm Polytetrafluorethylen-Gefäßprothese (PTFE, Goretex, W.L.Gore and Associates, Inc., Flagstaff, USA). Diese wurde proximal (aortikal) End-zu-Seit und distal (iliakal) End-zu-End mittels fortlaufender Naht mit Polypropylen 6/0 (Prolene, Ethicon, Norderstedt, Deutschland) anastomosiert (Abbildung 7). Die distale Anastomose (iliakal) wurde jeweils mittels inverser Naht realisiert, um so eine künstliche Stenose zu erzeugen.



Abbildung 7 Gefäßprothese (12x6 mm) aus Polytetrafluorethylen (PTFE)

3.4 Tiermodell

Die Genehmigung zur Durchführung des Tierversuchsvorhabens wurde gemäß §8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes in der Fassung vom 25. Mai 1998 durch das Landesamt für Landwirtschaft, Lebensmittelsicherheit und Fischerei Mecklenburg- Vorpommern unter dem Aktenzeichen 7221.3-1.1-017/02 erteilt. Als Versuchstiere dienten fünf klinisch gesunde weibliche Landschweine mit einem Körpergewicht von 35 \pm 2 kg vom Gut Rövershagen bei Rostock (Johannes Wübbel Laboratories, Schweineaufzucht Parkentin GbR, Am Stegebach 34a, 18209 Bartenshagen, Deutschland).

Zur Adaption an die neue Umgebung wurden die Tiere bereits 5 Tage vor Beginn der Operation und bis zum Versuchsende in Einzelboxen (Abbildung 8) der Zentralen Versuchstierhaltung des Instituts für Experimentelle Chirurgie der Universitätsmedizin Rostock untergebracht. Die Raumtemperatur betrug konstant 18-21°C, die relative Luftfeuchtigkeit lag bei 60%. Die Raumbeleuchtung wurde dem Tagesrhythmus angeglichen. Zugang zu Trinkwasser war den Tieren jederzeit gegeben, gefüttert wurden sie mit Alleinfuttermittel für die Schweinehaltung (ssniff MPig-H, Ssniff Spezialdiäten, Soest, Deutschland).



Abbildung 8 Versuchstier in Einzelbox der Zentralen Versuchstierhaltung des Instituts für Experimentelle Chirurgie vor dem Eingriff, Quelle (10).

3.5 Versuchsaufbau3.5.1 OP allgemein

Am Vortag der jeweiligen Operation begann für die Versuchstiere spätestens 12 Stunden präoperativ die Nahrungskarenz, Trinkwasser war weiterhin jederzeit zugänglich.

Um den Darm der Versuchstiere zu entlasten und somit eine Verbesserung der operativen Zugänglichkeit wie auch den Bauchdeckenverschluss zu ermöglichen, erfolgte am präoperativen Tag eine zweimalige orale Gabe Simeticon (Lefax, 42 mg, Bayer, Leverkusen, Deutschland). Bereits einen Tag vor Implantation wurde damit begonnen, den Schweinen eine Dosis von 500 mg Acetylsalicylsäure (Aspirin, 500 mg, Bayer, Leverkusen, Deutschland) in Kombination mit 75 mg Clopidogrel (Plavix, 75 mg; Sanofi-Synthelabo, Berlin, Deutschland) zur Hemmung der Thrombozytenaggregation und inflammatorischer Mediatoren oral über die gesamte Versuchsdauer zu verabreichen. Additiv wurden 40 mg Enoxaparin (Clexane, Sanofi-Synthelabo, Berlin, Deutschland) subkutan injiziert, vom ersten präoperativen bis zum zweiten postoperativen Tag.

Prämedikation

Über eine intramuskuläre Injektion in die Nackenmuskulatur wurden die Versuchstiere mit Azaperon (Stresnil, 5mg/kg KG; Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland), Ketamin (40 mg/kgKG; Bela-Pharm, Vechta, Deutschland), Midazolam (Dormicum, 0,2 mg/kgKG; Hoffmann La Roche, Grenzach/Wyhlen, Deutschland) und Atropinsulfat (0,01 mg/kg KG; Deutschland) prämediziert.

Unmittelbar vor der Operation wurden die Tiere gewogen und gewaschen. Im Operationssaal wurden die Versuchstiere in Rückenlage auf dem Operationstisch positioniert und fixiert.

Ein Pulsoximeter am Schwanz der Tiere erlaubte ein kontinuierliches Monitoring der Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz. Initial wurde ein 20G Venenverweilkanüle (Vasofix, Braun-Melsungen, Melsungen, Deutschland) in der Ohr Vene des Versuchstieres platziert, um daraus Blutproben zu gewinnen sowie

17

für die intravenöse, fortlaufende Anästhesie. Zusätzlich diente das Legen eines zentralen Venenkatheters (Cavafix MT, Braun-Melsungen) in die rechte V. jugularis externa der Überprüfung der Vitalparameter sowie der Möglichkeit schneller medikamentöser Kreislaufkorrektur.

Zur antibiotischen Prophylaxe wurden 30 Minuten vor dem Zeitpunkt des Hautschnitts 1,5 g Ampicillin/Sulbactam (Unacid, Pfitzer GmbH, Karlsruhe, Deutschland) intravenös verabreicht. Zur Balancierung des Volumen-und Elektrolythaushaltes wurde eine Dauertropfinfusion Ringer-Laktat-Lösung (Stereofundin, ca. 10-15 ml/kg/h) angebracht. Die Intubation wurde mittels eines geraden Spatels durchgeführt, ein Endotrachealtubus (7,0 mm ID, Mallinckrodt, Athione, Irland) wurde platziert. Die Beatmung erfolgte volumenkontrolliert (Ventilog 2, Dräger, Lübeck, Deutschland). Der FiO₂ betrug 40%. Dem Atemgas wurde außerdem Isofluran (Abott GmbH& Co KG, Wiesbaden, Deutschland) mit einer Konzentration von 0,8-1,2 Vol% beigemischt. Um Atelektasen zu vermeiden, wurde ein positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) von 2 mmHg aufrechterhalten. Intraoperativ wurde kontinuierlich Ketamin i.v. (2 mg/kg KG; Belapharm, Vechta, Deutschland) und Flunitrazepam i.v. (Rohypnol, 0,05 mg/kg KG/h; Hoffmann La Roche, Grenzach/Wyhlen, Deutschland) bis zum Ende der Operation verabreicht.

3.5.2 Implantation

Nach präoperativer Vorbereitung des Operationsgebietes mit gründlicher Desinfektion und steriler Abdeckung erfolgte eine mediane Längslaparotomie mit Linksumschneidung des Bauchnabels. Das Peritoneum wurde durchtrennt. Nach Platzierung eines suprapubischen Blasenkatheters zur Urinableitung folgte die Exposition der Aorta und der Iliakalregion durch Einschlagen des Darms in ein feuchtes Tuch und Verlagerung nach kranial sowie Retination durch Haken. Die Aorta wurde bis zum Mesenterialansatz, ca. 6 cm proximal der Bifurkation, unter Schonung des Ductus lymphaticus und der A. mesenterica inferior freigelegt.

18

Beide Aa. iliacae communes wurden freipräpariert und mittels Vessel-Loops angeschlungen.

Einbringen der Y-Prothese

Die infrarenale Aorta wurde mittels Satinski-Klemme abgeklemmt (Abbildung 9). Es erfolgte eine Längsinzision von ca. 2 cm und Spülung des Gefäßes mit Sanofi-Synthelabo, Heparinkochsalzlösung (Heparin: Clexane, Berlin. Deutschland). Anschließend wurde die Y-Prothese 12/6 mm aus Polytetrafluorethylen End-zu-Seit und fortlaufend auf die inzidierte Aorta mittels Polypropylen 6/0 (Prolene, Ethicon, Norderstedt, Deutschland) eingenäht (Parachute Technik). Danach wurde die Satinski-Klemme entfernt und die Prothese ausgeklemmt. Potentiell auftretende Blutungen wurden mittels Umstechung durch Prolene behoben. Es folgte das Platzieren des Arterienkatheters (Quick Flash Radial Artery Catheterization Set, Reading, USA) proximal der Anastomose. Die A. iliaca communis wurde proximal und distal ausgeklemmt, durchtrennt, abgangsnah umstochen und mit einer Ligatur (Prolene 3.0) versorgt (Abbildung 9).



Abbildung 9 Situs, Längsinzision der infrarenale Aorta und End-zu-Seit Anastomosierung einer PTFE-Bifurkationsprothese in Parachute-Technik

Inversionsnaht

Nach Spülung mit Heparinkochsalzlösung wurde die A. iliaca communis mittels Naht einer 1-2 mm großen Inversion an einen Schenkel der Y-Prothese End-zu-End anastomosiert (Prolene 6.0, BV, doppelt). Hierbei fand eine Lupenbrille mit 2,5-facher Vergrößerung Verwendung. Die Inversion entspricht einer künstlich gesetzten Stenose im Anastomosenbereich (Abbildung 10, Abbildung 11). Vor Beendigung der Naht erfolgte palpatorisch die Überprüfung auf Einstrom aus dem Prothesenschenkel sowie Blutrückstrom iliakal. Die gleichen Arbeitsschritte wurden kontralateral vorgenommen (Abbildung 12).



Abbildung 10 Schema Inversionsnaht, oben: Parachute-Technik zur Inversion, unten: invertierte A. iliaca in der Prothese, Grafik modifiziert, Quelle (10).



Abbildung 11 Situs, Inversionsnaht, Inversion der A. iliaca in die Prothese



Abbildung 12 Situs, anastomosierte Y-Prothese (12x6 mm) aus Polytetrafluorethylen (PTFE)

<u>Stenting</u>

Der Prothesenschenkel wurde proximal der Iliakalanastomose ausgeklemmt, gefolgt von einer Querinzision der Prothese proximal der Anastomose. Die PLLA/P4HB-Stents sowie der 316L-Stents Implantation der in beide Gefäßschenkel erfolgte randomisiert. Unmittelbar vor der Implantation wurden die PLLA/P4HB-Stents eine Minute mittels Ethanol desinfiziert. Dann erfolgte die Einbringung der Stents mittig über dem Anastomosenbereich (Abbildung 13). Durch Palpation der Katheterspitze ließ sich die intraluminale Lage der Katheterspitze einschätzen und gegebenfalls korrigieren. Zudem waren die Stents durch das Gefäß hindurch makroskopisch sichtbar (Abbildung 14).

Das Dilatieren des Ballons innerhalb der Versuche erfolgte druckkontrolliert mittels Manometerspritze unter Sichtkontrolle. Die PLLA/P4HB-Stents wurden in zwei Minuten auf 8 bar gedehnt, um eine Stent-Ruptur zu vermeiden. Zum Abschluss wurden Katheter und Stent eine Minute lang auf 8 bar gehalten, bis der Katheterballon deflatiert und reponiert werden konnte.

Die Dilatation des 316L-Stents erfolgte mittels Aufdehnung des Ballonkatheters auf 8 bar innerhalb von Sekunden (Abbildung 15).

Der deflatierte Ballonkatheter wurde anschließend entfernt und die Anastomose durch kurzes Flushen mit Heparinkochsalzlösung gespült. Die A. iliaca communis wurde distal des Stents kurzfristig durch einen Vesselloop verschlossen und die Inzision durch Einzelknopfnähte (Prolene) genäht. Die proximale Klemme des Prothesenschenkels wurde entfernt. Entsprechend der Versuchsanordnung erfolgte das gleiche operative Vorgehen auf der Gegenseite.



Abbildung 13 Situs, Stentimplantation in einen Schenkel der PTFE-Prothese, Quelle (10)



Abbildung 14 Situs, mit implantierten makroskopisch sichtbaren 316L-Stent, Quelle (10)



Abbildung 15 Schema der Lagebeziehung Stent, Prothese, natives Gefäß, rechter Prothesenschenkel: Ein Metall-Stent wird dilatiert, linker Prothesenschenkel: einliegender Polymerstent. Quelle (10)

OP-Ende

Anschließend erfolgte der Verschluss des Retroperitoneums mittels fortlaufender Naht (Vicryl 3,0 SH; Ethicon, Norderstedt, Deutschland), die Entfernung des suprapubischen Blasenkatheters und der Verschluss der Eintrittsöffnung durch eine Z-Naht (Vicryl, 3,0 SH). Daraufhin wurde eine sorgfältige Reposition der Darmschlingen sowie ein einschichtiger Verschluss des Peritoneums mittels fortlaufender Naht (Mersilene, Ethicon, Norderstedt, Deutschland) durchgeführt. Abschließend erfolgte eine Subkutannaht fortlaufend mittels resorbierbaren Faden und eine Kutannaht nach entsprechender Desinfektion mit Jodidlösung. Nach Anlage eines Sprühpflasterverbandes verabreichten wir 40 mg Enoxaparin (Clexane, 40 mg, Sanofi-Synthelabo, Berlin, Deutschland) subkutan und 5 ml des Breitspektrumantibiotikums Oxytetracyclin (Terramycin, Pfitzer Animal Health, Exton, USA) in die Glutealmuskulatur des Tieres.

Die Extubation erfolgte bei ausreichender Spontanatmung und einer Sauerstoffsättigung von über 90%. Das Schwein erhielt neben einer

Infusionstherapie mit Ringer Laktat-Lösung eine analgetische Abschirmung mittels 1,25 g Metamizol (Novamin) und 200 mg Tramadol (Tramal, Grünenthal GmbH, Deutschland) über 6 Stunden intravenös. Zusätzlich erhielten die Tiere Metamizol als Tropfen zum Futter.

Das Versuchstier verblieb postoperativ unter permanenter Überwachung bis zur vollen Mobilisation über Nacht in einem Einzelkäfig im Operationssaal. Temperatur, Puls, Sauerstoffsättigung und Abgang von Urin/Faeces wurden im dokumentiert. Das Tier erhielt Verlauf stündlich weiteren eine Infusionstherapie bestehend aus abwechselnd 5% Glucose-Lösung, Ringer-Laktat- und NaCl- Lösung über den venösen Zugang am Ohr. Für die weitere postoperative Analgosedierung wurden die Infusionen mit je 100 mg Tramadol und 3 mg Metamizol versetzt. Um 24 Uhr erhielt das Schwein intravenös 1,5 g Ampicillin/Sulbactam (Unacid, Pfitzer GmbH, Karlsruhe, Deutschland) und zur Sekretolyse 15 mg Ambroxol (Mucosolvan, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Deutschland), welches am Folgetag noch einmal morgens und abends als Saft über das Futter verabreicht wurde. Am nächsten Morgen erfolgte der Rücktransport des Schweines in die Einzelbox der zentralen Versuchstierhaltung, in dem es bis zum Versuchsende verblieb.

3.5.3 Explantation

Das Vorgehen bei Studienende erfolgte in gleicher Weise. Die Tiere wurden 6 Wochen nach Implantation erneut prämediziert, narkotisiert und intubiert. Durch präoperative Angiographie mit Visipaque 270 mg (Amersham, Braunschweig, Deutschland) wurde die Offenheit der implantierten Stents kontrolliert. Wie oben beschrieben erfolgte der Zugang durch das Abdomen zur Freilegung der Aorta sowie der Iliakalgefäße. Die Explantation der Stent- tragenden Gefäßabschnitte einschließlich der angrenzenden proximalen (Prothese) und distalen (Gefäß) Segmente erfolgt nach intravenöser Bolusheparinisierung (10.000 I.E.; Clexane, Sanofi-Synthelabo, Berlin, Deutschland). In tiefer Narkose wurden die Versuchstiere mittels einer Überdosis Kaliumchlorid i.v. (60 mval) euthanasiert. Die Gefäßstümpfe wurden ligiert und der Bauchraum mit Vicryl 3.0. verschlossen.

3.6 Peri- und postoperative Untersuchungen

Basisparameter (Blut und Hämodynamik)

Die Protokollierung der Kreislaufparameter Herzfrequenz (HF), systolischer und diastolischer Blutdruck (RRsyst, RRdiast) und mittlerer arterieller Druck (MAP) erfolgte perioperativ alle 30 Minuten. Zudem wurden die intraoperativen Blutgase Säure-Basen-Konzentration (pH-Wert), Kohlendioxidpartialdruck (PCO₂), Sauerstoffpartialdruck (PO₂), Hämoglobinwert (Hb), Hämatokrit (Hk) und partielle Thromboplastinzeit (PTT) stündlich gemessen.

<u>Histologie</u>

Um die lokalen vaskulären und perivaskulären Gewebereaktionen im Stentbereich unter histomorphologischen und planimetrischen Gesichtspunkten auswerten zu können, wurden folgende Schritte durchgeführt:

Nach Gewinnung der Proben wurden diese makroskopisch auf Deformierung sowie Durchgängigkeit untersucht und in einer 10% Formalinlösung fixiert. Um eine eventuell vorhandene randständige Thrombosierung nicht artifiziell zu entfernen, wurde bewusst auf ein vorheriges Spülen mit Kochsalzlösung verzichtet. Die fixierten Proben der Stent-tragenden Gefäßsegmente wurden im Leibnitz-Forschungslaboratorium der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover weiterverarbeitet. Die Proben wurden in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert, in Kunststoff (Technovit 9100, Heraeus Kulzer, Wehrheim, Deutschland) eingebettet und anschließend mit einem Mikrotrom (HM 355 S, Mikrom International, Walldorf, Deutschland) in 10 µm dicke Scheiben geschnitten. Die Schnitte wurden auf einem mit Polyine bechichteten Objektträger aufgebracht, einer Haematoxylin-Eosin- (HE) Färbung unterzogen und anschließend mittels Deckgläschen und Klebstoff versiegelt.

Es wurden 3 histologische Regionen unterschieden (Abbildung 16)

- 1 proximal der Anastomose (Stent und Prothese)
- 2 Anastomosenbereich
- 3 distal der Anastomose (Stent und Gefäß)



Abbildung 16 Schema der 3 untersuchten Regionen: Region 1 proximal der Anastomose, Region 2 Anastomosenbereich, Region 3 distal der Anastomose, Quelle (10)

Die gefärbten Dünnschnitte (jeweils 6 aufeinanderfolgende Schnitte jeder Region pro Stent) wurden mit einer Mikroskopkamera (Axioskop 40, Axio Cam MRc5, Carl Zeiss, Hamburg) aufgenommen, digitalisiert und hinsichtlich ihrer Offenheit, Morphologie und Planimetrie mikroskopisch untersucht. Dabei erfolgte die semiquantitative Analyse der Morphologie aller Schnitte mit der Vergabe von Vergleichswerten (engl. Scores) als numerische Punktwerte (0-3) durch zwei unabhängige Untersucher. Am Computer konnte mithilfe der Software ImageJ (Version 1.32q, U.S. National Institutes of Health, Bethesade/ML, USA, http://rsb.info.nih.gov/ij/) eine morpho- und planimetrische Analyse von Gefäßwänden und Lumina durchgeführt werden.

<u>Histoplanimetrie</u>

Um die postinterventionelle Durchgängigkeit der Gefäße zu beurteilen, wurden folgende Flächen ermittelt (Abbildung 17):

- 1. Residuallumenfläche (RLF, mm²), entspricht Querschnittsfläche innerhalb des Lumens, luminale Neointimagrenze
- 2. Gefäßfläche (GF; mm²), entspricht Querschnittsfläche innerhalb der Lamina elastica externa (QF-LEE)
- 3. Stentfläche (SF; mm²), entspricht der Summe der Querschnittsflächen innerhalb der Struts
- 4. LEI (Lamina elastica interna), entspricht der abluminalen Neointimagrenze, ursprüngliche Orginallumenfläche (OLF)

Neointimale Fläche (NF)

Durch Subtraktion der Querschnittsfläche des Residuallumens (RLF) vom Orginallumen, der Lamina elastica interna (LEI) wurde die Neointimale Fläche (NF) errechnet.

Restenosegrad (RS)

Die flächenbezogene Restenose in % errechnet sich aus der folgenden Formel: RS (%) = 100 x (1- RLF/LEI)



Abbildung 17 Schema Gefäßquerschnitt: Residuallumenfläche (RLF), Neointimale Fläche (NF), Stentfläche (SF), Lamina elastica interna (LEI), Lamina elastica externa (LEE), Quelle: Kornowski et al. 1998 (modifiziert)

Verletzung und Entzündung

Es wurden 2 Scores zur semiquantitativen Auswertung der histologischen Schnitte erhoben.

Der Injury-Score (IS) stellt ein Maß für die Verletzung der Gefäßwand durch den Stent da (26). Bestimmt wird der Injury-Score lichtmikroskopischer Schnittpräparate der Schnittebene 3. Hierbei wurden die einzelnen Stentstreben untersucht und ein (engl. Struts) Verletzungsindex nach folgendem Punktwertungssystem erstellt:

- 0 keine Verletzung der Gefäßwand
- 1 Unterbrechung der Lamina elastica interna (LEI)
- 2 Perforation der Tunica media, Adventitia intakt
- 3 Perforation der Lamina elastica externa (LEE)

Der Injury-Score für den gesamten Stent ergab sich aus der Summe der einzelnen Scores, dividiert durch die Anzahl der ausgewerteten Struts.

IS = Summe aller Scores / Anzahl der beurteilten Struts

Der **Inflammatory-Score (IF)** ist ein Maß für die Entzündungsreaktion der Gefäßwand (12) im Bereich der Stentstreben und erfasst das Ausmaß und die Dichte der entzündlichen Gewebereaktion. Nach lichtmikroskopischer Untersuchung der einzelnen Stentstreben der histologischen Schnittebene 3 wurde er wie folgt bewertet:

- 0 keine inflammatorische Reaktion
- 1 leichte subintimale Infiltration von Lymphozyten und Histiozyten
- 2 lokale, mäßig bis dichte zelluläre Aggregate
- 3 dichte Infiltration von lymphohistiozytären Komplexen, den gesamten Strut umgebend

Der Inflammatory Score für den gesamten Stent ergab sich aus der Summe der einzelnen Scores, dividiert durch die Anzahl der ausgewerteten Struts. IF = Summe aller Scores / Anzahl der bewerteten Struts

3.7 Statistik

Basisparameter der Operation und histologische Daten wurden als Mittelwert (MW) +/- Standardabweichung (SD) präsentiert. Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurde auf Normalverteilung geprüft. Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden mittels des t-Tests für nicht gepaarte Stichproben verglichen. Für mehr als zwei verbundene Stichproben wurde der Friedmann-Test, für mehr als zwei unverbundene Stichproben die "Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance" angewendet. Das Signifikanzniveau wurde für p < 0,05 definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Iliakal-Anastomosen Modell

Alle 5 Schweine überlebten bis zum Ende der Studie, das Körpergewicht lag nach 6 Wochen bei 47± 4kg. Bei allen Tieren zeigte sich ein primär technischer Erfolg der Einbringung, Platzierung sowie Aufdehnung der Stents. Der PLLA/P4HB-Stent zeigte in vorangegangenen in vitro Versuchen gute mechanische Eigenschaften bei einer Expansionszeit innerhalb von 1 Minute auf 8 bar, ohne dabei die Stentstruktur zu schädigen (42). Um eine größere Sicherheit bei den Tierversuchen zu erzielen, expandierten wir die PLLA/P4HB-Stents innerhalb von zwei Minuten auf 8 bar Ballondruck. Dabei kam es weder wärend der Einbringung noch im weiteren Verlauf zu Stentrupturen. Beide Stent-Typen waren flexibel genug, um sich dem Gefäßverlauf während der Positionierung anzupassen. Trotz der deutlich verkürzten Aufdehnungsphase kam es makroskopisch sichtbar zum Kontakt zwischen Stent und Arterienwand beziehungsweise Stent und Prothesenwand. Die Y-Prothese zeigte jederzeit intakte Anastomosenverhältnisse (Abbildung 18). Das Überstenten der Anastomosenregion geschah zügig, es traten keinerlei Komplikationen auf. Des Weiteren gab es keine Zeichen eines Ischämiesyndroms. Der postoperative Heilungsverlauf verlief ebenso komplikationslos. Alle Stents erwiesen sich bei Versuchsende offen. Tabelle 1 listet die intraoperativen Basisparameter der Versuchstiere während der Implantation auf, welche alle im physiologischen Bereich lagen.



Abbildung 18 Y-Prothese 6 Wochen nach Implantation

Tabelle 1 intraoperative Basisparameter bei Implantation im Iliakal-Anastomosen-Modell (MW \pm SD)

<u>Blutgasanalyse (BGA)</u>	
рН	7.42 ± 0.03
PCO ₂ (kPa)	5.7 ± 0.8
PO ₂ (kPa)	18.2 ± 9.5
Hb (µmol/l)	5.6 ± 0.7
Hkt (%)	29 ± 3
PTT (Sek.)	30 ± 9
<u>Kreislaufparameter</u>	
RR syst (mmHg)	83 ± 10
RR diast (mmHg)	49 ± 9
MAP (mmHg)	62 ± 7
HF (min ⁻¹)	78 ± 18
4.2 Histologische Untersuchung

Die Histologische Analyse bestätigt die Offenheit der Stents ohne Hinweise auf Recoil, Kollaps oder thrombotische Okklusion sowohl in der PLLA/P4HB- als auch in der 316L-Stent-Gruppe. In allen histologischen Präparaten zeigt sich ein intakter, kreisrunder Anschnitt (Abbildung 19).



Abbildung 19 Repräsentative histologische Querschnitte eines PLLA/P4HB- (A: Anastomose, B: distal der Anastomose) und eines 316L Stents (C: Anastomose, D: distal der Anastomose); S: Stent-Strebe; Su: Naht; G: PTFE Graft; HE-Färbung, Orginalvergrößerung x12,5; Quelle (43)

<u>Planimetrie</u>

Aufgrund der dickeren Stent-Streben der PLLA/P4HB-Stents (300 µm) gegenüber den Metall-Stents (155 µm) zeigt sich eine signifikant größere Stentfläche bei den PLLA/P4HB-Stents verglichen mit den Metall-Stents.

Die mit Metall-Stents gestenteten Iliakalarterien weisen eine nur leichte, nicht signifikant vergrößerte Gefäßfläche (entspricht den Querschnittsflächen der LEE) verglichen mit den PLLA/P4HB-Stents auf.

Im Vergleich der Querschnittsflächen der LEI bestehen in beiden Stentgruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 2).

Tabelle 2 Stentfläche (SF), Fläche der Lamina elastica interna (LEI, entspricht Orginallumenfläche OLF) und Fläche der Lamina elastica externa (LEE, entspricht Gefäßfläche GF)

Region 3 (distal)	Fläche in mm²	PLLA/P4HB	316L	p-Wert
	SF	4.31±0.15	2.73±0.29	0.01
	LEI	20.14±0.60	20.45±0.77	0.425,
	LEE	21.11±0.52	21.92±0.34	0.274,

Residuallumenfläche

Im Vergleich mit den Metall-Stents zeigten die PLLA/P4HB-Stents eine signifikant verminderte Residuallumenfläche im Anastomosenbereich sowie proximal und auch distal davon (Abbildung 20). Zwischen den Regionen 1 (proximal), 2 (Anastomose) und 3 (distal) zeigt sich kein signifikanter Unterschied, so dass zur besseren Übersicht die folgenden Flächendaten nur in Region 3 dargestellt werden.



Abbildung 20 Vergleich der Residuallumenfläche in mm² zwischen PLLA/P4HB-Stents und 316L-Stents jeweils in Region 1 (proximal), 2 (Anastomose), 3 (distal); Die Daten beschreiben MW ± SD, Test: unpaariger zweiseitiger T-Test, PLLA/P4HB: Poly-L-Lactid/Poly-4-Hydroxybuttersäure; 316L: rostfreier, medizinischer Stahl

Neointimale Fläche

Im Vergleich mit den Metall-Stents zeigten die PLLA/P4HB-Stents distal der Anastomosenregion eine signifikant erhöhte Neointimale Fläche (Abbildung 21).



Abbildung 21 Vergleich PLLA/P4HB-Stents und Metall-Stents bezüglich Neointimale Fläche in mm2; p < 0,05; Die Daten beschreiben MW ± SD, Test: unpaariger zweiseitiger T-Test, PLLA/P4HB: Poly-L-Lactid/Poly-4-Hydroxybuttersäure; 316L: rostfreier, medizinischer Stahl

<u>Restenose</u>

Die Restenoserate nach 6 wöchiger Implantation ergibt bei den PLLA/P4HB-Stents 39,1% und bei den 316L-Stents 33,8% im Vergleich zum Orginallumen (Abbildung 22).



Abbildung 22 Vergleich PLLA/P4HB-Stents und Metall-Stents bezüglich der Restenoserate in %; PLLA/P4HB: Poly-L-Lactid/Poly-4-Hydroxybuttersäure; 316L: rostfreier, medizinischer Stahl

4.3 Verletzung und Entzündung

Der Injury Score zeigt lediglich ein mildes Trauma aller Gefäße ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Stenttypen. Die Inflammatorische Reaktion um die PLLA/P4HB-Stent Struts ist im Vergleich zum Metall-Stent signifikant erhöht (Abbildung 23).



Abbildung 23 Vergleich PLLA/P4HB-Stents und Metall-Stents bezüglich Injury Score und Inflammatory Score; Die Daten beschreiben MW ± SD, Test: unpaariger zweiseitiger T-Test, PLLA/P4HB: Poly-L-Lactid/Poly-4-Hydroxybuttersäure; 316L: rostfreier, medizinischer Stahl

5 Diskussion

In dieser Studie wurde ein Versuchsmodell zur Erprobung eines neuartigen, biodegradierbaren PLLA/P4HB-Stents untersucht. An diesem konnte demonstriert werden, dass der neue Stent sicher und schnell in die Anastomosenregion einzubringen ist, ohne diese zu beschädigen, adäquat zur Kontrollgruppe aus handelsüblichen permanenten 316L-Stens. Im direkten Vergleich konnten in vivo die mechanische Stabilität und Biokompatibilität nach 6 Wochen aufgezeigt, und innerhalb der beiden Gruppen verglichen werden.

Als Versuchstier wurde das normale Hausschwein verwendet, da dessen makroskopische und mikroskopische Anatomie des Gefäßsystems der des Menschen in Aufbau und Struktur sehr stark ähnelt (44). So entspricht der Durchmesser der A. iliaca communis in etwa dem der menschlichen A. femoralis superficialis. Da diese Arbeit vor allem auch die technische Anwendbarkeit des PLLA/P4HB-Stents prüft, sind die ähnlichen Größenverhältnisse der Gefäße bei Mensch und Schwein ein großer Vorteil. Somit können neben den Stents auch Prothesen, Katheter, Instrumente und andere OP-Materialien, die beim Eingriff am Menschen Verwendung finden, während der Versuche benutzt, und ihre Handhabung bewertet werden (45). Vergleichbare Gewebereaktionen, zum Beispiel die neointimale Antwort eines nativen Gefäßes auf einen gefäßschädigenden Reiz, sowie das ähnliche Gerinnungssystem sind weitere Gründe für die Wahl des Schweinemodells durch unsere Gruppe (46-49). Natürlich ersetzen Untersuchungen am Tiermodell nie die klinische Forschung am Menschen völlig. So wies die Gruppe um Virmani bereits 2003 darauf hin, dass eine hohe Ähnlichkeit des Ablaufes der Gefäßheilung zwischen Tiermodell und Menschen besteht, die zeitliche Abfolge beim Menschen jedoch deutlich verlängert und somit durch das Tiermodell nicht sicher vorhersagbar ist (50).

Um einen möglichst nahen Praxisbezug zu schaffen, integrierten wir in unseren Versuchsaufbau ein Anastomosenmodell mit Stenosenaht. Hierbei verwendeten wir eine Prothese aus Polytetrafluorethylen (PTFE, Teflon). PTFE ist ein unverzweigtes, linear aufgebautes, teilkristallines Polymer aus Fluor und

Kohlenstoff. Erste gefäßchirurgische Versuche mit PTFE-Prothesen wurden bereits in den 50er Jahren unternommen, wobei Teflon innerhalb einer Vergleichsstudie mit anderen Werkstoffen im Bereich der Biokompatibilität sehr gute Ergebnisse erzielte (51). Heute werden PTFE-Materialien in der Medizin häufig für Gefäßprothesen, zum Beispiel für aortofemorale Bypässe, verwendet und werden dabei mittels Anastomose mit dem nativen Gefäß verbunden. Weitere Anwendungsbeispiele sind Dialyseshunts, Venenersatz oder Barrieremembranen zum Knochenaufbau im Rahmen des Guided Bone Regeneration in der Zahnmedizin (52,53).

Als mögliche Komplikation bei der Verwendung von PTFE-Gefäßprothesen sind insuffiziente Anastomosennähte, lokale Stenose oder Aneurysmata zu nennen. Ein weiterer Grund für den akuten Prothesenverschluss ist eine disseziierende Intima nach lokaler Endarteriektomie (54,55). Diese Komplikationen können aufgrund der traumatischen Schädigung des Gefäßes durch die Operation selbst oder im Verlauf durch lumenseitige Inkongruenzen im Übergangsbereich zwischen Prothese und nativen Gefäß entstehen (56).

In unserem Anastomosenmodell anastomosieren wir die beiden distalen Schenkel der Prothese an die nativen Aa. Iliacae communes mittels inverser Naht, um eine lumenseitige Inkongruenz, beziehungsweise Stufe bewusst zu erzeugen. Die Inversionsnaht simuliert somit ein erkranktes Gefäß und bewirkt als lumenseitige Inkongruenz eine zusätzliche Störung des Blutflusses.

In diese Region wurde unser neuer PLLA/P4HB-Stent implantiert. Die PLLA/P4HB Stents zeigten sich dabei flexibel genug, um sich dem Gefäßverlauf problemlos anzupassen. Trotz zügiger Entfaltung der neuen Stents blieben alle Nähte des Anastomosenmodells intakt, es kam zu keiner Anastomoseninsuffiziens.

Das Konzept des Überstentens einer Gefäßanastomose ergibt somit eine vielversprechende Therapieoption um eine frisch genähte Anastomose zu sichern oder beispielsweise eine sekundäre Stent-Implantation im Intervall durchzuführen.

In früheren Versuchen unserer Gruppe mit PLLA-Stents ließ die mechanische Stabilität des Polymermaterials lediglich eine Aufdehnungsgeschwindigkeit von 1 bar pro Minute zu und benötigte somit 8 Minuten bis zur vollständigen Entfaltung des Stents (17,57). Der PLLA/P4HB-Stent kann, wie Grabow et al. in in vitro Versuchen bereits zeigte, aufgrund seines neuartigen Materialmixes (PLLA 78%, P4HB 22%) innerhalb einer Minute sicher auf 8 bar inflatiert werden, ohne Läsionen des Stent-Gerüstes zu provozieren (42). Aus Sicherheitsgründen dehnten wir die Stents in unseren Versuchen innerhalb von zwei Minuten auf 8 bar per Balloninflation auf, Schäden der Stentstruktur traten nicht auf. Dieses Ergebnis ist eine entscheidene Verbesserung im Rahmen der vaskulären Anwendung von Polylaktid-Stents, da die durch den aufgeblasenen Ballon verursachte Lumenverlegung zeitlich verkürzt und damit die Minderdurchblutung im distal gelegenen Gewebe deutlich reduziert wird.

Der gesamte technische Vorgang der Stenteinbringung verlief komplikationsfrei. Im Rahmen der histologischen Auswertung fanden wir in allen Segmenten einen intakten, kreisrunden Stentanschnitt vor, es gab keinen Hinweis auf übermäßigen Recoil oder Kollaps eines Stents, analog zu früheren 6 wöchigen Untersuchungen unserer Gruppe mit beschichteten und unbeschichteten PLLA-Stents (57).

Trotz intakter Stents, Anastomosen und Gefäßprothesen zeigte sich die Residuallumenfläche der PLLA/P4HB-Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe aus Metall-Stents signifikant erniedrigt. Ein wesentlicher Grund hierfür ist die höhere Wandstärke von 300 µm beim PLLA/P4HB-Stent gegenüber 155 µm beim Metallstent. Diese allerdings ist nötig, um trotz der guten viskoelastischen Eigenschaften des neuartigen Polymergemisches die geforderte mechanische Stabilität und Festigkeit zu erreichen. Eine höhere Strebendicke bedeutet mehr Stabilität, bedingt jedoch auch größere Strebenzwischenräume. Hier wächst Gewebe ein und verursacht eine geringere Residuallumenfläche. Zudem führt die höhere Strebendicke zu einer signifikant größeren Stentfläche (4.31±0.15 mm² vs. 2.73±0.29 mm²; p < 0.01), verglichen mit der Metall-Gruppe.

Eine große Strutdicke ist daher in mehrfacher Hinsicht nachteilig. Sie führt wie beschrieben zur vermehrten Einengung des Gefäßlumens (Residuallumenfläche) und die Biokompatibilität wird durch den großflächigeren Kontakt von körperfremden Material mit dem Blutstrom herabgesetzt (58). Beide Einflußgrößen neointimales Gewebewachstum begünstigen (Neointimale Hyperplasie). So zeigte sich die neointimale Fläche in der PLLA/P4HB-Gruppe im Vergleich mit der Metallgruppe signifikant erhöht, die Gefäßfläche entsprechend nach PLLA/P4HB-Stenting im Vergleich mit den Metall-Stents signifikant verkleinert. Ahnliche Ergebnisse mit Polymergemischen sind bekannt und zeigten sich auch in früheren Versuche unserer sowie weiterer Arbeitsgruppen (5, 10, 25, 57, 59, 60).

Bezogen auf den Injury-Score, welcher die Intaktheit der Gefäßschichten beschreibt, ergab sich kein Hinweis auf eine tief gehende Schädigung der Gefäßwand, weder in der PLLA/P4HB-, noch in der Referenzgruppe aus Metall. Die in früheren Versuchen durch unsere Gruppe beschriebenen Drucknekrosen im Intima Bereich der Struts konnten wir nicht beobachten. Dieses Ergebnis ist möglicherweise auf die deutlich reduzierte Einbringzeit der PLLA/P4HB-Stents von 2 Minuten, statt der früher benötigten 8 Minuten mit reinen PLLA-Stents, zurückzuführen (10,43). Ein möglichst atraumatisches Stentdesign ist eine wesentliche Forderung an den idealen Stent und bedeutet einen wesentlichen Fortschritt bezogen auf unsere früheren Versuche.

Die histologische Untersuchung der PLLA/P4HB gestenteten Region zeigte allerdings eine leicht gesteigerte inflammatorische Gewebeantwort im Vergleich zum Metall-Stent. Die Induktion von Gewebereaktionen durch Polymere ist bekannt, sie verläuft proportional zu deren Abbau (23,49,78). Jedoch zeigen die Ergebnisse bereits nach 6 Wochen schon erhöhte inflammatorische Werte. Da die Degradation der PLLA/P4HB-Stents bereits nach 4 Wochen beginnt ist ein Zusammenhang nicht sicher auszuschließen. Van der Giessen et al. beschrieben daneben eine gewisse Hypersensibilität von Gefäßwänden von Schweinearterien auf Polymergemische (25). Die Gruppen um Schellhammer und Uurto kamen zu ähnlichen Ergebnissen in Schweine- und Kaninchengefäßen Versuchen (37,61).

Histologisch zeigt sich dieses durch Migration von Entzündungszellen wie Makrophagen und Riesenzellen in das Gewebe. Ein Trigger für die Gewebereaktion ist sicherlich der vermehrte Kontakt zwischen den relativ dicken Stentstreben aus PLLA/P4HB mit nativem Gewebe und Blut.

Die Degradation des PLLA/P4HB-Stents wurde durch Grabow et al. in vitro untersucht und funktioniert mittels Hydrolyse. Im wässrigen Milieu werden hierbei die chemischen Verbindungen unter Anlagerung von Wassermolekülen aufgespalten. Es entstehen die monomeren Ausgangsmaterialien Milch- sowie Buttersäure, welche körpereigene Abbauprodukte darstellen und über Leber und Niere metabolisiert, bzw. als CO₂ über die Atmung abgegeben werden können. Grabow et al. beschrieben in einem in vitro Versuch einen Abfall des Molekulargewichtes um 82% innerhalb von 48 Monaten, im Vergleich hierzu betrug der Abfall des Molekulargewichtes des reinen PLLA-Stents im gleichen Zeitraum nur 55%. Schon nach 6 Wochen Inkubation ließ sich ein bis zu 30%iger Molekulargewichtsverlust im Vergleich zu nur 10% Verlust bei den PLLA-Stents nachweisen (42). Hietala et al. wiesen den Beginn der Hydrolyse ihres PLLA-Stents nach 9-12 Monaten nach. Nach 24 Monaten waren die Stents zum großen Teil degradiert (62). Nishio et al zeigten, dass der Igaki-Tamai Stent aus PLLA innerhalb der ersten 3 Jahre nach Implantation rückstandsfrei degradierte. Eine erhöhter Anteil von Entzündungszellen im Zielgewebe wurde hierbei nicht nachgewiesen (63).

Aufgrund der auf 6 Wochen begrenzten Zeitrahmens zeigte sich in unserem Versuch makroskopisch kein Hinweis für beginnende Degradation. In diesem Zeitraum behielten alle Stents ihre mechanische Stabilität aufrecht.

Aufgrund der Tatsache, dass durch lokale Verabreichung von antiinflammatorischen Wirkstoffen die primär gesteigerte Entzündungsreaktion entscheidend gesenkt werden kann (25,64–68), erfolgte durch unsere Gruppe als logischer Schritt in weiteren Versuchen die Einbettung des PLLA/P4HB-Stents in ein Drug Eluting Konzept. Nach Beschichtung des Stents mit dem Immunsuppressivum Sirolimus (SIR) wurden in vitro die mechanischen

Eigenschaften des neuen PLLA/P4HB/SIR-Stents über 14 Wochen bezüglich Expansionsverhalten, Materialermüdung und technischer Anwendbarkeit bei Aufdehnung und Überexpansion erfolgreich untersucht. Die PLLA/P4HB/SIR-Stents bewiesen eine stabile strukturelle Integrität über 14 Monate bei Recoil-Raten < 5%. Trotz der im Rahmen des Versuchsaufbaus durchgeführten Überexpansion der Stents von 15% resultierten keine Defekte der Stentstreben. Zudem wurde über diesen Zeitraum unter Variation der Materialzusammensetzung der Stents die Möglichkeit einer Sirolimusbeladung in verschiedenen Mengen untersucht, um diese in vivo den medizinischen Erfordernissen in unterschiedlichen Zielgefäßen anpassen zu können. Die in vitro Versuche zeigten des Weiteren eine konstante Degradation der Stents mit Reduktion des Molekulargewichtes um 46% nach 12 Wochen und um 82% nach 48 Monaten.

Ein weiterer Fortschritt wurde erreicht, in dem die Stentstreben-Dicke bei erhaltener mechanischer Stärke von 300 µm auf 250 µm reduziert wurden. Hiermit wurde die Möglichkeit zur rein endovaskulären Implantation des Stents über eine Schleuse geschaffen. Zudem ist die Forderung nach schlankeren Stentstreben eine zentrale Erkenntnis unserer Studie und somit bereits in die Weiterentwicklung dieses Stent-Typs eingeflossen und umgesetzt worden. Grabow et al zeigten mit ihren Versuchen, dass der PLLA/P4HB/SIR-Stent in vitro optimale Voraussetzungen für die Anwendung in peripheren Gefäßen besitzt (69).

Im Jahr 2016 erfolgte in einem weiteren Schritt die Anwendung des optimierten, jedoch unbeschichteten PLLA/P4HB-Stents innerhalb unseres Schweinemodells zur Testung in der Carotisregion. Über 4 Wochen wurden in die A. carotis communis von 10 Schweinen PLLA/P4HB-Stents und als Kontrollgruppe Metallstents aus medizinischem Stahl (316L) implantiert. 5 Stents jeder Gruppe wurden dabei jeweils unter oraler Gabe eines Statins (Atorvastatin, 60 mg/d, Sortis, Pfizer, Deutschland), welches 5 Tage präoperativ und postoperativ bis zum Ende der Studie verabreicht wurde, eingebracht. Zum Versuchsende zeigten die PLLA/P4HB-Stents in CT gestützten angiographischen Kontrolluntersuchungen eine deutlich höhere Stenoserate als die Kontrollgruppe

auf. Allerdings konnte dieser Unterschied durch die Gabe von Atorvastatin signifikant (p<0.009) auf das Niveau der Metallkontrollgruppe gesenkt werden. Es wurde kein Gefäßverschluss beobachtet, der PLLA/P4HB-Stent zeigte sich geeignet für die klinische Langzeittestung. Zudem scheint die Inkorporation von bioaktiven Substanzen wie Statinen zur weiteren Reduzierung des Auftretens einer neointimalen Hyperplasie beizutragen (70).

Eine weitere attraktive Möglichkeit der Weiterentwicklung der PLLA/P4HB-Stents bei Einbringung in die Anastomosenregion ist die Beladung mit Medikamenten, welche die Wundheilung im Anastomosenbereich positiv beeinflussen. Neben den genannten Vorteilen einer zeitlich begrenzten Gefäßstütze zur Harmonisierung der distalen Anastomose könnten somit lokal Medikamente über den Zeitraum bis zur Auflösung des Stents lokal wirken und die Gefäßheilung verbessern. Die Wirkstoffbeladung der Stents zu optimieren, bleibt Gegenstand weiterer Forschung.

Eine ebenfalls sehr interessante Entwicklung im Bereich der neuartigen Gefäßstützen sind die degradierbaren Magnesium-Stents (AMS-1; DREAMS-1; DREAMS-2, Biotronik GmbH & Co. KG, Berlin, Deutschland) der der 1./2./3. Generation. Magnesium, ein Metall, hat als Grundwerkstoff theoretisch gegenüber Polylaktid Vorteile in der mechanischen Stabilität, kann sich aber ebenso selbst auflösen. In der Progress-AMS-Studie (2007) zeigte sich der Magnesiumstent 4 ohne Beschichtung nach Monaten in der Ultraschalluntersuchung (IVUS) bereits weitestgehend aufgelöst, zudem kam es in 45% der gestenteten Gefäße zu Restenosen. 24% der Zielgefäße mussten reoperiert werden (TLR 24%) (49). Aufgrund der überschießenden Neointima Bildung und der unzureichenden mechanischen Eigenschaften, die vor allem der zu schnellen Degradation zugeschrieben wurden, erfolgten umfangreiche Verbesserungen im Design des Stents. So zeigte Biosolve-1-Studie im Jahr 2013 nach 12 Monaten eine wesentlich geringere Restenoserate eines mit Paclitaxel beschichteten Magnesium-Stents der 2. Generation (71). Bei insgesamt 46 Patienten kam es in 3 Fällen zur Reoperation des Zielgefäßes (TLR 7%). Thrombosen wurden keine beobachtet. Der Stents behielt seine radiale Stärke

über 9 Monate aufrecht. Die Autoren bewerteten jedoch den späten Lumenverlust der Magnesium-Stents (AMS-1: 1,08 mm; Dreams-1: 0,52 mm) im Vergleich zu permanenten Stents (Xience-Stent: 0,24 mm) als noch zu hoch. Die 3. Generation (Dreams-2) des Magnesium-Stents wird aktuell in der Biosolve-II-Studie untersucht. Das Design wurde erneut überarbeitet. Zwar bleibt das Grundgerüst aus Magnesium erhalten, jedoch wurden Änderungen am Polymer sowie eine Beschichtung mit Sirolimus vollzogen. Die Strebendicke beträgt jetzt wieder 150 μm (DREAMS-1: 125 μm), das Polymer besteht nun aus PLLA (Dreams-1: PGLA) und es wurden röntgendichte Metallmarker verwendet.

Das auch ein Polymer-Stent ein schlankes Streben-Design haben kann zeigt der BVS-Stent (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA). Der BVS 1.0-Stent war der erste biodegradierbare Stent mit medikamentöser Beladung (Everolimus) und besteht aus einem PLLA-Gerüst mit PDLLA-Beschichtung. Er ist für die kardiologische Anwendung konzipiert und besitzt mit 156 µm sehr dünne Stent-Streben, Platin Marker zur Röntgendarstellung und degradiert in 18-24 Monaten. Im Rahmen des Absorb-Trials wurde 2007 erstmals die koronare Applikation dieses komplett bioresorbierbaren Polymer-Stents an einer Kohorte von 30 Patienten untersucht mit dem Resultat einer sicheren Anwendbarkeit nach 30 Tagen (68). Nach 10-jährigen follow-up Untersuchungen wurde eine 100% Überlebensrate beschrieben, es traten 3 Stenose-Ereignisse auf, wobei eine auf unzureichende Heparinisierung, und die beiden anderen auf die nötige Anwendung großer Wärme bei der Expansion des Stents zurückzuführen waren. Die 2. Generation des BVS-Stents (BVS 1.1), getestet in der Absorb-Studie Kohorte B, zeigte in 3 Jahren follow up keine Stent-Stenosen, keinen Herztod und 3 Myokardinfarkte. Die TLR lag bei 3,6% in 12 Monaten aufgrund von Ischämien mit einer MACE (major adverse cardiac events) von 10,5%. Der BVS 1.1 degradiert langsamer als sein Vorgänger innerhalb von 24-48 Monaten und hält seine radiale Stärke über 6 Monate konstant.

Der aktuelle, biodegradierbare Absorb GT1 BVS-Stents, der in Europa bereits seit 2011 eingesetzt wird und in den USA 2016 zugelassen wurde, wurde 2017 nach auffälligen Ergebnissen im Vergleich mit dem Xience-Stent (Kobalt-Chrom

Legierung sowie Everolimus Beschichtung) vom Markt genommen. Im zweiten Jahr der Absorb III Studie (1825 Patienten in 2 Gruppen) setzte sich der Trend zu vermehrten Versagerraten (Target Lesions Failures – TLF) des Polymer-Stents im Vergleich zum Metall-Stent fort. So betrug die TLF in der Gruppe mit Absorb GT1-Stents 10,9 Prozent gegenüber 7,8 Prozent nach Implantation von Xience-Stents. Die Zahl der Stentthrombosen war mit 1,9 Prozent gegenüber 0,8 Prozent ebenfalls signifikant erhöht (72). Die Ursache für diese Problematik ist noch unklar. Stent-Design, Stent-Material oder die größeren Stent-Streben des Polymer-Stents könnten zu diesem Ergebnis geführt haben. Denkbar ist auch eine falsche Anwendung, da 19 % der BVS-Stents in kleinere Gefäße als die empfohlenen Gefäß-Mindestdurchmesser von 2,5 mm implantiert wurden. Exakte Herstellervorgaben zur Anwendung der jeweiligen Stents könnten hier Abhilfe schaffen und sollten dringend diskutiert werden.

Dass der ideale Stent noch nicht gefunden ist, zeigt die große Vielfalt an in klinischen Versuchen beteiligten Stents aus verschiedenen Materialen und Designs. Der aktuelle Fokus in der Weiterentwicklung der Stent-Technologie liegt neben der bereits genannten Medikamentenbeladung in der weiteren Verkleinerung der Stent-Streben mit reduziertem Crossing Profile unter Erhalt einer ausreichenden mechanischen Stärke. Dünnere. möglichst stromlinienförmige Streben ermöglichen einen besseren, laminaren Blutfluss, minimieren Verwirbelungen und reduzieren somit thrombogene Reaktionen. Um differenziertere Rückschlüsse auf die Biokompatibilität der PLLA/P4HB-Stents sowie deren Alternativen zu ziehen, werden jedoch weitere Studien mit längeren Versuchszeiträumen benötigt.

6 Limitation

Zum Zeitpunkt der Implantation stand keine intraoperative Angiographie zur Verfügung. Histologisch gab es keinen Anhalt für exzessiven Recoil oder Kollaps der Stent- bzw. Gefäßstrukturen. Die PLLA/P4HB-Stents waren nicht mit Radiomarkern versehen. Als Versuchstiere wurden nur gesunde Schweine ohne Hinweis auf eine Arteriosklerotische Erkrankung ausgewählt. Zudem konnte nicht auf ein einheitliches, steril verpacktes Ballon-Stent-System, entsprechend dem der 316L-Stents, zurückgegriffen werden. Ein Einfluss des für die Desinfizierung der PLLA/P4HB-Stents verwendeten Ethanols auf die inflammatorische Gewebereaktion des Zielgewebes kann nicht ausgeschlossen werden.

Ergebnisse eines Tiermodells können nicht zu hundert Prozent auf den Menschen übertragen werden und stellen idealisierte Bedingungen da.

Der versuchsbedingt kurze Zeitraum von 6 Wochen lässt keinen Rückschluss auf Langzeitergebnisse zu. Hier bedarf es langfristig angelegter Studien.

7 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es, einen neuentwickelten, biodegradierbaren Poly-L-Lactid/Poly-4-Hydroxybuttersäure-Stent (PLLA/P4HB) hinsichtlich seiner technischen Anwendbarkeit und Biokompatibilität in peripheren Gefäßen zu prüfen.

Methoden

Hierfür wurden 5 PLLA/P4HB-Stents in eine Y-förmige aortobiiliakale Polytetrafluroethylen-Prothese in 5 Schweine implantiert. Als Vergleich dienten 5 Stents aus medizinischem Edelstahl (316L). Die Stents wurden nach medianer Längslaparotomie und transverser Inzision der Prothese randomisiert in beide iliakalen Schenkel auf Höhe der Anastomosen mittels 6,0 x 40 mm Ballon-Kathetern eingebracht. Nach 6 Wochen wurden die gestenteten Gefäßabschnitte explantiert und histologisch sowie planimetrisch ausgewertet.

Ergebnisse

Als Resultat zeigte sich, dass alle PLLA/P4HB-Stents innerhalb von 2 Minuten komplikationsfrei inflatiert sowie sicher und schnell implantiert werden konnten, ohne dass Stentrupturen oder Anastomosenschäden auftraten. Alle Stents erwiesen sich nach luminal offen. Die Explantation histologischen Untersuchungen ergaben keinen Hinweis für exzessiven Recoil oder Kollaps der Stents. Die PLLA/P4HB-Stents zeigten aufgrund ihrer größeren Stentfläche eine Residuallumenfläche sowie eine erhöhte neointimale Fläche geringere (12.27±0.62 und 8.40±1.03 mm²) verglichen mit den 316L-Stents (13.54±0.84 und 6.90±1.11). Der Injury-Score zeigte lediglich ein mildes Gefäßtrauma beider Stentgruppen (PLLA/P4HB: 0.41±0.59; 316L: 0.32±0.47), die inflammatorische Reaktion um die PLLA/P4HB Streben war jedoch etwas erhöht im Vergleich zu den Metall-Stents (PLLA/P4HB: 1.39±0.52; 316L: 1.09±0.50).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die schnelle Aufdehnung der problemlos ohne erhöhtes Risiko für Stents und Stentoder Anastomosenrupturen durchführbar ist. Die PLLA/P4HB-Stents demonstrierten innerhalb unserer Versuche eine adäquate mechanische Stabilität. Die geringere Residuallumenfläche der PLLA/P4HB-Stents resultiert aus dem vermehrten Gewebewachstum in die Zwischenräume der Stentstreben (Struts). Die größere Strebendicke der PLLA/P4HB-Stents, verglichen mit den 316L-Stents, bedingt größeren Zwischenräume. Der PLLA/P4HB-Stent hat diese sich als Ausgangsbasis für die Weiterentwicklung zum idealen Stent bewährt. Weitere Verbesserungen wie ein Stent-Design mit schlankeren Stentstreben und der Einsatz antiproliferativer Medikamente sollten zukünftig Beachtung finden.

8 Literaturverzeichnis

- Classen M, Diehl V, Kochsiek K. Innere Medizin. 5th ed. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2004. 2171 p.
- Robert-Koch-Institut. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2015;13–76.
- Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet (London, England). 2013 Oct 19;382(9901):1329–40.
- Nykanen DG, Zahn EM. Transcatheter techniques in the management of perioperative vascular obstruction. Catheter Cardiovasc Interv. 2005 Dec;66(4):573–9.
- Bünger CM, Grabow N SK. Iliac anastomotic stenting with a biodegradable poly-L-lactide stent: a preliminary study after 1 and 6 weeks. J Endovasc Ther. 2006;13(4):539–48.
- Tai NR, Salacinski HJ, Edwards A, Hamilton G, Seifalian AM. Compliance properties of conduits used in vascular reconstruction. Br J Surg. 2000 Nov;87(11):1516–24.
- 7. Ameli FM, Provan JL, Williamson C KPM. Etiology and management of aorto-femoral bypass graft failure. J Cardiovasc Surg. 1987;28:695–700.
- Cantelmo NL, Quist WC LGFW. Quantitative analysis of anastomotic intimal hyperplasia in paired Dacron and PTFE grafts. J Cardiovasc Surg. 1989;30:910–5.
- 9. Hasson JE, Megerman J, Abbott WM. Increased compliance near vascular anastomoses. J Vasc Surg. 1985;2:419–23.
- Bünger CM. Temporäre Implantate für die endovaskuläre Applikation: Entwicklung und in vivo Testung eines biodegradierbaren Polylactid-Stents. Habilitationsschrift. 2006.

- Müller M. Chirurgie für Studium und Praxis 2016/17. 13th ed. Breisach: Medizinische Verlags- u. Informationsdienste; 2016. 544 p.
- Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: Contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. J Am Coll Cardiol. 1998;31(1):224–30.
- Hombach V, Waltenberger J, Voisard R. Rezidivstenose nach Koronarangioplastie: Klinische, zellbiologische und molekulare Aspekte. Z Kardiol. 1995;
- McBride W, Lange RA, Hillis LD. Re-Stenosis after Successful Coronary Angioplasty. N Engl J Med. 1988 Jun 30;318(26):1734–7.
- Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S, et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-l-lactic acid coronary stents in humans. Circulation. 2000;102(4):399–404.
- Grabow N, Schlun M, Sternberg K, Hakansson N, Kramer S SKP. Mechanical properties of laser cut poly(L-lactide) micro-specimens: implications for stent design, manufacture, and sterilization. J Biomech Eng. 2005;127:25–31.
- Van Damme H, Limet R. Analysis of the results of the main randomized trials on carotid endarterectomy for asymptomatic internal carotid stenosis. Rev Med Liege. 2005 Oct;60(10):811–3.
- C Warlow. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99) or with mild (0-29) carotid stenosis. Lancet. 1991;337(1235–43).
- 20. Kastrati A, Schömig A, Dietz R, Neumann FJ, Richardt G. Time course of restenosis during the first year after emergency coronary stenting.

Circulation. 1993;87(5):1498–505.

- Stadien der arteriosklerotischen Gefäßveränderung [Internet]. Deutsche Apotheker Zeitung (DAZ). 2006. p. 37–49.
- Schulz C, Herrmann RA, Beilharz C, Pasquantonio J, Alt E. Coronary stent symmetry and vascular injury determine experimental restenosis. Heart. 83(4):462–7.
- Carter AJ, Laird JR, Farb A, Kufs W, Wortham DC VR. Morphologic characteristics of lesion formation and time course of smooth muscle cell proliferation in a porcine proliferative restenosis model. J Am Coll Cardiol Intv. 1994;24:1398–405.
- Ellis SG, Muller DW. Arterial injury and the enigma of coronary restenosis. J Am Coll Cardiol. 1992;19:275–7.
- van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, van Beusekom HM, Serruys PW, Holmes DR, et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. Circulation. 1996;94(7):1690–7.
- Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG, Edwards WD, Camrud AR, Vlietstra RE, et al. Restenosis and the Proportional Neointimal Response to Coronary Artery Injury: Results in a Porcine Model. JACC. 1992;19(2):267– 74.
- Spanos V, Stankovic G, Tobis J, Colombo A. The challenge of in-stent restenosis: Insights from intravascular ultrasound. Eur Heart J. 2003;24(2):138–50.
- Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. Circulation. 1999 Nov 2;100(18):1872–8.
- 29. Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 25th ed. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und

Toxikologie. Thomas Karow Verlag; 2016.

- Grossman R, Sokolova O, Schnurr A, Bonz A, Porsche C, Obergfell A, et al. Variable extent of clopidogrel responsiveness in patients after coronary stenting. Thromb Haemost. 2004;92:1201–6.
- Silber S, Böhm M, Gottwik M, Borggrefe M, Dietz R. Positionspapier zur Vermeidung von Tod und lebensbedrohlichen Komplikationen nach koronarer Stentimplantation durch die zusätzliche Gabe von Clopidogrel. Positionspapier. 2005.
- 32. Tepe G, Bantleon R, Brechtel K, Schmehl J, Zeller T, Claussen CD, et al. Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy-the MIRROR study: A randomised and double-blinded clinical trial. Eur Radiol. 2012;22(9):1998–2006.
- 33. Strobl FF, Brechtel K, Schmehl J, Zeller T, Reiser MF, Claussen CD, et al. Twelve-month results of a randomized trial comparing mono with dual antiplatelet therapy in endovascularly treated patients with peripheral artery disease. J Endovasc Ther. 2013 Oct;20(5):699–706.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. N Engl J Med. 2001 Aug 16;345(7):494–502.
- 35. Gesellschaft für Gefäßmedizin & Deutsche Gesellschaft für Angiologie. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit., Gesellschaft für Gefäßmedizin; 2015.
- Stack RS, Califf RM, Phillips HR, Pryor DB, Quigley PJ, Bauman RP, et al. Interventional cardiac catheterization at Duke Medical Center. Am J Cardiol. 1988 Oct 1;62(10 Pt 2):3F–24F.
- Uurto I, Juuti H, Parkkinen J, Kellomäki M, Keski-Nisula L, Nevalainen T, et al. Biodegradable self-expanding poly-L/D-lactic acid vascular stent: a pilot study in canine and porcine iliac arteries. J Endovasc Ther. 2004

Dec;11(6):712-8.

- Venkatraman SS, Tan LP, Joso JFD, Boey YCF, Wang X. Biodegradable stents with elastic memory. Biomaterials. 2006;27(8):1573–8.
- Zilberman M, Nelson KD, Eberhart RC. Mechanical properties and in vitro degradation of bioresorbable fibers and expandable fiber-based stents. J Biomed Mater Res - Part B Appl Biomater. 2005;74(2):792–9.
- Waksman R. Update on bioabsorbable stents: From bench to clinical. J Interv Cardiol. 2006;19(5):414–21.
- Agrawal CM, Haas KF, Leopold DA, Clark HG. Evaluation of poly(L-lactic acid) as a material for intravascular polymeric stents. Biomaterials. 1992;13(3):176–82.
- Grabow N, Bünger CM, Schultze C, Schmohl K, Martin DP, Williams SF, et al. A biodegradable slotted tube stent based on poly(I-lactide) and poly(4hydroxybutyrate) for rapid balloon-expansion. Ann Biomed Eng. 2007;35(12):2031–8.
- 43. Bünger CM, Grabow N, Sternberg K, Goosmann M, Schmitz KP, Kreutzer HJ, Ince H, Kische S, Nienaber CA, Martin DP, Williams SF, Klar E SW. A biodegradable stent based on poly(L-lactide) and poly(4-hydroxybutyrate) for peripheral vascular application: preliminary experience in the pig. J Endovasc Ther. 2007;14(5):725–33.
- 44. Bonan R, Paiement P, Scortichini D, Leung TK. Coronary restemosis :, Evahatbn of a. Am Hear J. 1993;126:1334–40.
- Nikol S, Höfling B. Restenose nach Angioplastie Interventionsmöglichkeiten. Interv Kardiol Angiol und Kardiovaskularchirurgie. 2001;361–73.
- Fuster V, Fass DN, Kaye MP, Josa M, Zinsmeister AR, Bowie EJ.
 Arteriosclerosis in normal and von Willebrand pigs: long-term prospective study and aortic transplantation study. Circ Res. 1982;51(5):587–93.

- Kantor B, Ashai K, Holmes DR, Schwartz RS. The experimental animal models for assessing treatment of restenosis. Cardiovasc Radiat Med. 1999;1(1):48–54.
- Lam JY, Chesebro JH, Steele PM, Badimon L, Fuster V. Is vasospasm related to platelet deposition? Relationship in a porcine preparation of arterial injury in vivo. Circulation. 1987 Jan;75(1):243–8.
- Bowie EJ, Owen CA Jr, Zollman PE, Thompson JH Jr FDN. Tests of hemostasis in swine: normal values and values in pigs affected with von Willebrand's disease. Am J Vet Res. 1973;34(11):1405–7.
- 50. Virmani R, Kolodgie FD, Farb A, Lafont A. Drug eluting stents: are human and animal studies comparable? Heart. 2003;89(2):133–8.
- 51. Harisson, Swanson L. Gewebereaktionen auf plastische Kunststoffe. Arch Surg. 1957;74:139.
- Campbell CD, Brooks DH, Webster MW BHT. The use of microporous polytetraflouroethylene for limb salvage: a preliminary report. Surgery. 1976;79(5):485–91.
- Esposito M, Grusovin MG, Worthington H V, Coulthard P. Interventions for replacing missing teeth: bone augmentation techniques for dental implant treatment. Aust Dent J. 2006;54(1):70–1.
- Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. la. 2004;363:1491–502.
- 55. Halliday AW, Thomas DJ, Mansfield AO. The asymptomatic carotid surgery trial (ACST). Int Angiol. 1995;14:18–20.
- Hepp W, Kogel H. Gefäßchirurgie. Vol. 2. München: Urban und Fischer;
 2002.
- 57. Bünger CM, Grabow N, Kröger C, Lorenzen B, Karlheinz Hauenstein,

Goosmann M, Kreutzer HJ, et al. Iliac Anastomotic Stenting with a Sirolimus-Eluting Biodegradable Poly-L-Lactide Stent: A Preliminary Study After 6 Weeks. J Endovasc Ther. 2006;221(1):106–12.

- Bräsen JH, Kivelä A, Röser K, Rissanen TT, Niemi M, Luft FC, Donath K Y-H. Angiogenesis, Vascular Endothelial Growth Factor and Platelet-Derived Growth Factor BB-Expression, Iron Deposition and Oxidation-Specific Epitopes in Stent Human Coronary Arteries. Arter Thromb Vasc Biol. 2001;21:1720–17626.
- Kröger C. Eine Tierexperimentelle Studie zur in-vivo Testung pharmakobeladener biodegradierbarer Polylactid-Stents. Dissertation. 2007;
- Uurto I, Mikkonen J, Parkkinen J, Keski-Nisula L, Nevalainen T, Kellomäki M, et al. Drug-eluting biodegradable poly-D/L-lactic acid vascular stents: an experimental pilot study. J Endovasc Ther. 2005 Jun;12(3):371–9.
- Schellhammer F, Berlis A, Bloss H, Pagenstecher A, Schumacher M. Polylactic-acid coating for endovascular stents. Preliminary results in canine experimental arteriovenous fistulae. Invest Radiol. 1997 Mar;32(3):180–6.
- Hietala EM, Salminen US, Ståhls A, Välimaa T, Maasilta P, Törmälä P, et al. Biodegradation of the copolymeric polylactide stent. Long-term follow-up in a rabbit aorta model. J Vasc Res. 2001;38(4):361–9.
- Nishio S, Kosuga K, Igaki K, Okada M, Kyo E, Tsuji T, et al. Long-term (>10 Years) clinical outcomes of first-in-human biodegradable poly-l-lactic acid coronary stents: Igaki-Tamai stents. Circulation. 2012;125(19):2343–52.
- Su S-H, Chao RYN, Landau CL, Nelson KD, Timmons RB, Meidell RS, et al. Expandable bioresorbable endovascular stent. I. Fabrication and properties. Ann Biomed Eng. 2003 Jun;31(6):667–77.
- Unverdorben M, Spielberger A, Schywalsky M, Labahn D, Hartwig S, Schneider M, et al. A polyhydroxybutyrate biodegradable stent: Preliminary experience in the rabbit. Cardiovasc Intervent Radiol. 2002;25(2):127–32.

- Steffey EP. Some characteristics of ruminants and swine that complicate management of general anesthesia. Vet Clin North Am Food Anim Pract. 1986 Nov;2(3):507–16.
- 67. Grube E, Sonoda S, Ikeno F, Honda Y, Kar S, Chan C, et al. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. Circulation. 2004;109:2168–71.
- Ormiston JA, Webster MWI, Armstrong G. First-in-human implantation of a fully bioabsorbable drug-eluting stent: the BVS poly-L-lactic acid everolimus-eluting coronary stent. Catheter Cardiovasc Interv. 2007 Jan;69(1):128–31.
- N. Grabow, C. M. Bünger, S. Kischkel, J. H. Timmermann, T. Reske, D. P. Martin, S. F. Williams, W. Schareck, K. Sternberg, K.-P. Schmitz N. Development of a sirolimus-eluting poly (I-lactide)/poly(4-hydroxybutyrate) absorbable stent for peripheral vascular intervention. Biomed Tech. 2013;58(5):429–37.
- Kischkel S, Grabow N, Püschel A, Erdle B, Kabelitz M. Biodegradable polymeric stents for vascular application in a porcine carotid artery model. Gefässchirurgie. 2015;21:1–6.
- 71. Haude M, Erbel R, Erne P, Verheye S, Degen H, Böse D, et al. Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo Bouchi and Gogas. Global Cardiology Science and Practice 2015:63 coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOL. Lancet. 2013;381:836–44.
- Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout EK, IJsselmuiden AJ, et al. Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. N Engl J Med. 2017;376(24):2319–28.

9 Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
ASS	Acetylsalicylsäure
EEL	Lamina elastica externa
EGF	epidermal growth factor
GF	Gefäßfläche
GP	Glykoprotein
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
Hkt	Hämatokrit
IEL	Lamina elastica interna
IF	Inflammatory-Score
IJ	Injury-Score
KG	Körpergewicht
MAP	arterieller Mitteldruck
NF	Neointimale Fläche
P4HB	Poly-4-Hydroxybuttersäure
pAVK	periphere arterielle Verschlußkrankheit
PCL	Polycaprolacton
pCO ₂	CO2-Partialdruck
PDGF	platelet derived growth factor
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PLLA	Poly-L-Lactid-Acid
pO ₂	O2-Partialdruck
РТА	perkutane transluminale Angioplastie
PTFE	Polytetrafluoroethylen
pTT	partielle Thromboplastinzeit
RLF	Residuallumenfläche
RRdiast	diastolischer Blutdruck
RRsyst	systolischer Blutdruck
SF	Stentfläche

TEA	Thrombendarterektomie
TGF-ß	β-transforming growth factor
TLR	Target Lesion Revascularisation
ТХА	Thromboxan
VWF	von Willebrand Faktor
WHO	World Health Organization

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2 Beispiel für einen permanenten Nitinol-Stent mit Prothese, Quelle (13)......4

Abbildung 3 Stadien der arteriosklerotischen Gefässveränderung mit Einwanderung von Monozyten in die Media, Bildung eines zunächst stabilen, abgekapselten Plaques der jedoch weiter proliferiert, rupturiert und eine lokale Entzündungsreaktion mit Gewebereaktionen auslöst, bis durch Thrombusbildung eine Stenosierung des Gefäßes resultiert, Quelle (21)......6
 Abbildung 4 Histologischer Querschnitt einer Stenose nach Stenting einer PTFE Prothese aus früheren Versuchen unserer Gruppe. S: Stent-Strebe (Strut), G: PTFE- Prothese (Graft), HE–Färbung, Originalvergrößerung 12.5 x, Quelle (10).

Abbildung 7 Gefäßprothese (12x6 mm) aus Polytetrafluorethylen (PTFE).......15

Abbildung 8 Versuchstier in Einzelbox der Zentralen Versuchstierhaltung des Instituts für Experimentelle Chirurgie vor dem Eingriff, Quelle (10)......16

Abbildung 9 Situs, Längsinzision der infrarenale Aorta und End-zu-Seit Anastomosierung einer PTFE-Bifurkationsprothese in Parachute-Technik .. 19

Abbildung 10 Schema Inversionsnaht, oben: Parachute-Technik zur Inversion, unten: invertierte A. iliaka in der Prothese, Grafik modifiziert, Quelle (10)....20

Abbildung 11 Situs, Inversionsnaht, Inversion der A. iliaca in die Prothese......20

- Abbildung 13 Situs, Stentimplantation in einen Schenkel der PTFE-Prothese, Quelle (10)......22

- Abbildung 15 Schema der Lagebeziehung Stent, Prothese, natives Gefäß, rechter Prothesenschenkel: Ein Metall-Stent wird dilatiert, linker Prothesenschenkel: einliegender Polymerstent. Quelle (10)......23
- Abbildung 17 Schema Gefäßquerschnitt: Residuallumenfläche (RLF), Neointimale Fläche (NF), Stentfläche (SF), Lamina elastica interna (LEI), Lamina elastica externa (LEE), Quelle: Kornowski et al. 1998 (modifiziert)..28

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 intraoperative Basisparameter	31
Tabelle 2 Stentfläche (SF), Fläche LEI und Fläche LEE in mm ²	

12 Publikationen

Jacksteit R, Mau-Möller A, Feldhege F, Goosmann M, Mittelmeier W, Bader R, Wirksamkeit der kontinuierlichen passiven Bewegungstherapie (CPM-Therapie) bei operativen Eingriffen am Schultergelenk bei ausgewählten Erkrankungen und Verletzungen – ein systematisches Literatur-Review Teil 2. Rehabilitation. 2017

Jacksteit R, Mau-Möller A, Feldhege F, Goosmann M, Mittelmeier W, Bader R, Wirksamkeit der kontinuierlichen passiven Bewegungstherapie (CPM-Therapie) am Kniegelenk bei ausgewählten Erkrankungen und Verletzungen – ein systematisches Literatur-Review. Rehabilitation. 2017

Mittelmeier W, Goosmann M, Kluess D, Ellenrieder M, Was gibt es Neues in der Qualitätssicherung der Endoprothetik? Was gibt es Neues in der Chirurgie? Jahresband 2017. 2017;1(8)353-363.

Bünger CM, Grabow N, Sternberg K, Ketner L, Kröger C, Goosmann M, Kreutzer HJ, Lorenzen B, Hauenstein KH, Schmitz KP, Ince H, Lootz D, Klar E, Schareck W, Temporäre Implantate für die endovaskuläre Applikation Biodegradierbarer Polylactidstent Gefäßchirurgie. 2008;2(99):1-7.

Bünger CM, Grabow N, Sternberg K, Goosmann M, Schmitz KP, Kreutzer HJ, Ince H, Kische S, Nienaber CA, Martin DP, Williams SF, Klar E, A biodegradable stent based on poly(L-lactide) and poly(4-hydroxybutyrate) for peripheral vascular application: preliminary experience in the pig. J Endovasc Ther. 2007;14(5):725– 33. Bünger, CM, Grabow N, Sternberg K, Goosmann M, Schmitz KP, Martin DP, Williams SF, Klar E, Schareck W, Ein neuartiger biologisch abbaubarer Stent ermöglicht eine rasche Expansion. VASOMED-BONN. 2007;(19)6:257.

Bünger CM, Grabow N, Kröger C, Lorenzen B, Hauenstein KH, Goosmann M, Kreutzer HJ, Lootz D, Hüseyin I, Nienaber CA, Klar E, Schareck W, Sternberg K, Iliac Anastomotic Stenting with a Sirolimus-Eluting Biodegradable Poly-L-Lactide Stent: A Preliminary Study after 6 Weeks. J Endovasc Ther. 2006;221(1):106–12.

13 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname	: Goosmann, Martin
geboren am	: 26.01.1979
Adresse	: Beim Lokschuppen 25, 18055 Rostock
Geburtsort	: Rostock, Deutschland
Familienstand	: Lebenspartnerin, zwei Kinder

Abitur und Studium

- 1997 Abitur, Käthe-Kollwitz-Gymnasium Rostock, Deutschland1999 Studium der Humanmedizin, Universität Rostock, Deutschland
- 2008 Staatsexamen

Arzt in Weiterbildung

- 2008 2011 Bodden-Kliniken Ribnitz-Damgarten
- CA Dr. med. Svacina
- 2011 2012 Praxis Dr. Krieger, Orthopäde, Fußchirurg
- Dr. med. Krieger
- 2012 2012 Bodden-Kliniken Ribnitz-Damgarten
- CA Dr. med. Svacina
- 2012 2014 Orthopädische Klinik u. Poliklinik, Universität Rostock
- CA Prof. Dr. med. Mittelmeier
- 2014 2015 Klinikum Südstadt Rostock, Klinik für Unfallchirurgie
- CA Dr. med. Westphal
- 2015 aktuell Orthopädische Klinik u. Poliklinik, Universität Rostock
- CA Prof. Dr. med. Mittelmeier

Zusatzbezeichnung

Manuelle Medizin / Chirotherapie

Fachkunden

FK Ultraschalldiagnostik Säuglingshüfte, B-Modus

FK Ultraschalldiagnostik Bewegungsapparat

FK Strahlenschutz nach Röntgenverordnung

Anwendungsgebiete: Skelett, Kinder, intraoperative Röntgendiagnostik

<u>Kurse</u>

Prüfarztkurs, Koordinierungszentrum für Klinische Studien Rostock Ausbildung zum Fachexperten für Endoprothetikzentren, EndoCert AE und AO Kurse Basic Human Factors Training, DGOU und Lufthansa Kinesio-Tape Akupunktur, CAN Colleg für Akupunktur und Naturheilkunde AFOR Expertengremium 2017, Infekt und Defekt – ungelöste Probleme in Orthopädie und Unfallchirurgie, Pontresina

<u>Schwerpunkt</u>

Koordinator des EndoProthetikZentrums der Maximalversorgung seit 2016 Ausbildung zum Hauptoperateur für Endoprothetik seit 2016 (Hüft-TEP, Knie-TEP) Qualitätsmanagment

14 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, diese Arbeit selbstständig angefertigt, die verwendeten Ergebnisse und Daten anderer vollständig angegeben und korrekt zitiert sowie die Mitwirkung Dritter offen gelegt zu haben.

Datum/Unterschrift

15 Danksagung

Für die Überlassung des Promotionsthemas und die freundliche Unterstützung möchte ich herzlich Prof. Dr. med. Ernst Klar danken.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Carsten Bünger und Dr. rer. hum. Sabine Kischkel für die kompetente Betreuung und tatkräftige fachliche Anleitung. Insbesondere bedanke ich mich für die große Portion Geduld.

Des Weiteren danke ich den Mitarbeitern des biomedizinisch technischen Instituts der Universität Rostock unter der Leitung von Prof. Dr.-Ing. Klaus - Peter Schmitz und PD Dr.-Ing. habil. Niels Grabow für die Entwicklung der Polymerstents sowie die Mithilfe bei den Versuchen und Bereitstellung von Publikationsmaterial.

Dank gilt außerdem Frau Prof. Dr. med. Brigitte Vollmar für die Möglichkeit der Datenauswertung im Institut für experimentelle Chirurgie und für hilfreiche Hinweise diesbezüglich. Besonders möchte ich auch dem Team der experimentellen Chirurgie, speziell Maren Nerowksi und Dorothea Franz sowie den Mitarbeitern der Zentralen Tierhaltung Katrin Sievert, Karin Gerber und Reinhardt Schwärmer für die Hilfe bei der praktischen Durchführung und Probenaufarbeitung danken. Ohne sie wäre das Projekt nicht denkbar gewesen. Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Mitdoktoranden Dr. med. Kristina Kröger und Dr. med. Lisa Scherf für die gute Zusammenarbeit.

Mein größter Dank gilt meiner Familie für die Liebe, den Rückhalt und das Vertrauen in mich. Ohne deine Rückendeckung hätte ich diese Arbeit nicht fertiggestellt Kristin.
16 Thesen

Der neue PLLA/P4HB-Stent hat aufgrund seiner Materialzusammensetzung eine größere mechanische Stärke als ein reiner PLLA-Stent und kann somit schneller aufgedehnt werden. Die peripher verursachte Ischämie während der Aufdehnung des Stents wird reduziert, somit verringert sich auch das OP Risiko.

Der PLLA/P4HB-Stent kann schnell und sicher in native, periphere Gefäße als auch in eine PTFA-Gefäßprothese implantiert werden

Trotz schnellerer Aufdehnung des neuen Stents bleibt der Injury Score vergleichbar niedrig in beiden Stentgruppen.

Die PLLA/P4HB-Stents bieten gute Flexibilität bei adäquater mechanischer Stabilität, somit lassen sich Anastomosen problemlos und sicher überstenten.

Die PLLA/P4HB-Stents ermöglichen, verglichen mit den Metall-Stents, aufgrund der größeren Strebendicke und den damit einhergehenden größeren Strebenzwischenräumen ein vermehrtes Einwachsen von Gewebe, welches das Restlumen reduziert. Ein schlankeres Stentdesign und eine antiproliferative Beschichtung des neuen Stents wären wünschenswert.

Der vermehrte Kontakt zwischen Fremdkörper und Blut aufgrund der größeren Stentfläche der PLLA/P4HB-Stents führt zu den in den Versuchen nachgewiesenen erhöhten Entzündungsreaktionen, kleinere Stentstreben wären auch hier vorteilhaft.

Das Polymergemisch der PLLA/P4HB-Stents bietet aufgrund seiner Eigenschaft sowie des biologischen Abbaus Vorteile gegenüber permanenten Stents: Vermeidung einer chronischen Entzündungsreaktion, die Möglichkeit der sekundären chirurgischen Versorgung eines zuvor gestenteten Gefäßabschnittes, die Vermeidung einer ggf. notwendigen lebenslangen

68

Thrombozyten-Aggregationshemmung sowie sehr gute Voraussetzungen für die Einbettung des Drug Eluting-Konzeptes.

Der PLLA/P4HB-Stent ist somit als Ausgangsbasis für die Weiterentwicklung zum idealen Stent unter Beachtung der geforderten Verbesserungen geeignet.

Mit dem beschriebenen Y-förmigen, aortobiiliakalen Polytetrafluroethylen-Prothesen-Modell im Schwein steht ein suffizientes Modell zur Testung der Anastomosensicherheit nach Stenting zur Verfügung.