

**Entwicklung eines resorbierbaren Mikrostents –
Biomechanische Beiträge zur minimalinvasiven
Behandlung von Eileiterverschlüssen**

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

der Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik
der Universität Rostock

vorgelegt von

M.Sc. Ariane Dierke, geb. am 28. Mai 1994 in Rostock
aus Penzin

Rostock, 06.11.2024

Dekan: Prof. Dr.-Ing. Bert Buchholz
Universität Rostock
Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik

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

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

Prof. Dr.-Ing. habil. Niels Grabow
Institut für Biomedizinische Technik
Universitätsmedizin Rostock

Univ.-Prof. Dr. med. Marek Zygmunt
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Universitätsmedizin Greifswald

Jahr der Einreichung: 2024

Jahr der Verteidigung: 2025

Inhalt

1	Einleitung und Zielsetzung der Arbeit	1
2	Medizinische Grundlagen zum unerfüllten Kinderwunsch aufgrund von proximalen Okklusionen der Tuba uterina	5
2.1	Anatomie der weiblichen Geschlechtsorgane	5
2.2	Physiologische Randbedingungen – Veränderungen der Tuba uterina im Zyklus sowie vor und während der Schwangerschaft	8
2.2.1	Physiologie des natürlichen Zyklus – Ableitung relevanter Anforderungen an ein mögliches Implantat für die Tuba uterina	8
2.2.2	Einfluss der Befruchtung auf die Tuba uterina.....	11
2.2.3	Veränderte Anatomie und Physiologie der Tuba uterina während der Schwangerschaft	12
2.3	Pathologische Veränderungen und physische Anomalien der Tuba uterina.....	13
2.4	Übersicht über etablierte Therapiemöglichkeiten proximaler Okklusionen der Tuba uterinae.....	14
2.4.1	Diagnostische Verfahren zur Erkennung von Fertilitätsstörungen aufgrund tubarer Faktoren	14
2.4.2	Assistierte Reproduktion am Beispiel der In-Vitro-Fertilisation	15
2.4.3	Die Tubenchirurgie – Adhäsioolyse und rekonstruktive Eingriffe	18
2.4.4	Transzervikale Katheterisierung für die Wiederherstellung der Durchgängigkeit der Tuba uterina	19
3	Implantate für die inneren weiblichen Geschlechtsorgane zur Kontrazeption	22
3.1	Implantate für die intrauterine Kontrazeption	22
3.2	Implantate für die transabdominelle Sterilisation	22
3.3	Implantate für die intratubale Sterilisation	23
4	Perspektiven der Stenttechnologie – Transfer in neue Anwendungsfelder.....	27
4.1	Die Stenttechnologie der dritten Generation: Bioresorbierbare Implantate	29
4.1.1	Werkstoffe für bioresorbierbare Stents.....	30
4.1.2	Aktuelle Forschungsschwerpunkte und CE-zertifizierte bioresorbierbare Stents	31
4.2	Einflussfaktoren von Designparameter auf die mechanischen Eigenschaften von Stents.....	33
5	Entwicklung eines Konzeptes eines selbstexpandierenden Mikrostantes zur Behandlung proximaler Okklusionen der Tuba uterina	37

5.1	Innovatives Konzept zur minimalinvasiven Behandlung proximaler Okklusionen der Tuba uterina durch den Transfer der Stenttechnologie in die Gynäkologie.....	37
5.2	Entwicklungsanforderungen an ein innovatives Konzept zur minimalinvasiven Behandlung proximaler Okklusionen der Tuba uterina	39
5.3	Innovative Stentdesigns für einen selbstexpandierenden, polymeren Mikrostant zur Behandlung proximaler Okklusionen der Tuba uterina	40
6	Anwendung von numerischen Methoden der Strukturmechanik als Werkzeug zur Designentwicklung.....	42
6.1	Definition eines Materialmodells und Ermittlung von Werkstoffkennwerten für Poly(L-lactid)	43
6.2	Stentgeometrie und Netzkonvergenzstudie für <i>in silico</i> Analysen	46
6.3	Numerische Analyse des Lastfalls „Crush-Resistance“	48
6.4	Numerische Analyse des Lastfalls „Radialkraft“	51
7	Fertigungstechnologien für polymere Mikrostante	56
7.1	Fertigung von rohrförmigen Halbzeugen	56
7.2	Femtosekundenlaserstrahlschneiden als Herstellungsverfahren von Mikrostant-Prototypen	58
7.2.1	Physikalische Grundlagen des Femtosekundenlaserschneidens	58
7.2.2	Laserstrahlschneiden mit einer Femtosekundenlaserschneidanlage zur Etablierung der Eileiterstent-Mikrostruktur	59
8	<i>In vitro</i> Charakterisierung der entwickelten selbstexpandierenden, polymeren Eileiter-Mikrostante.....	63
8.1	Methodenentwicklung – Ableitung relevanter mechanischer Kenngrößen und Prüfmethode für Eileiter-Mikrostante.....	63
8.2	Überblick über die zu charakterisierenden Mikrostant-Prototypen.....	64
8.3	Ermittlung mechanischer Kennwerte und Vergleich mit numerischen Simulationen	65
8.3.1	Analyse der Biegesteifigkeit mittels Drei-Punkt-Biegeversuch.....	65
8.3.2	Untersuchung der Crush-Resistance durch die kontrollierte Ovalisierung zwischen zwei parallelen Platten.....	68
8.3.3	Ermittlung der radialen Steifigkeit von Eileiter-Mikrostante	70
8.3.4	Untersuchung der Ermüdungsbeständigkeit bei zyklischer Belastung zwischen zwei parallelen Platten.....	75
8.4	Entwicklung und Anwendung eines biorelevanten <i>in vitro</i> Systems zur Charakterisierung des Degradationsverhaltens von Eileiterstent-Proben	78
9	Entwicklung eines Applikationssystems zur minimalinvasiven, transzervikalen Implantation.....	81

9.1	Anforderungen an ein Applikationssystem in Bezug auf Funktionalität und Handling für ein minimalinvasives Implantationsverfahren im Bereich der Gynäkologie	81
9.2	Konzeptentwicklung für ein Applikationssystem für einen selbstexpandierenden Mikrostent zur transzervikalen, minimalinvasiven Therapie proximaler Okklusionen der Tuba uterina	82
9.3	Additive Fertigungsmethoden und Herstellung eines Applikationssystems.....	84
10	Entwicklung eines Prüfverfahrens für die simulierte Anwendung des Eileiterstent-Applikationssystems <i>in vitro</i>	87
10.1	Entwicklung eines technischen Eileitermodells	87
10.2	Prüfvorrichtung zur simulierten Anwendung – Trackability-Untersuchungen und Freisetzungverhalten <i>in vitro</i>	88
11	<i>Ex vivo</i> Untersuchungen zu simulierten Anwendung	92
11.1	Identifikation geeigneter Tiermodelle für die simulierte Anwendung.....	92
11.2	Mechanische Analyse humaner und tierischer (Schwein und Kaninchen) Tuba uterina zur Evaluierung geeigneter Tiermodelle	94
11.3	Analyse der Tuba uterina mittels Mikro-Computertomografie.....	97
11.3.1	Grundlagen der Mikro-Computertomografie als bildgebendes Verfahren	97
11.3.2	Probenpräparation für die Mikro-Computertomografie	98
11.3.3	Durchführung der mikro-computertomographischen Aufnahmen und digitale 3D-Rekonstruktion der Proben.....	99
11.4	Simulierte <i>ex vivo</i> Anwendung von Mikrostent-Prototypen	102
11.5	Perspektiven für die Produktisierung und die Translation des Eileiterstents in die Klinik.	107
12	Zusammenfassung und Ausblick	109
	Literaturverzeichnis	I
	Abbildungsverzeichnis	XIII
	Tabellenverzeichnis.....	XXI
	Abkürzungsverzeichnis	XXIII
	Symbolverzeichnis	XXV
	Danksagung	XXVII
	Selbstständigkeitserklärung	XXIX
	Thesen zur Dissertation	XXX

1 Einleitung und Zielsetzung der Arbeit

Ungewollte Kinderlosigkeit ist ein globales Problem – laut der World Health Organization (WHO) sind etwa 15 % aller Frauen weltweit betroffen [1]. Von ungewollter Kinderlosigkeit wird beim Ausbleiben einer Schwangerschaft, trotz regelmäßigem, ungeschütztem Koitus über einen Zeitraum von mehr als zwölf Monaten, gesprochen [2, 3]. Dieser Zustand wird als steril bezeichnet. Im Gegensatz dazu definiert der Begriff Infertilität das Unvermögen des Austragens, bzw. des Gebärens nach erfolgreicher Konzeption [3, 4]. In 30 - 40 % der Fälle ist die Ursache auf die Partnerin zurückzuführen [3, 5, 6]. Die weibliche Infertilität, bzw. Sterilität wird unter anderem durch das voranschreitende Alter, die Anzahl der Schwangerschaften, Infektionen, hormonelle, metabolische oder anatomische Problemstellungen sowie psychische Belastungen bedingt [7, 8]. Insbesondere tubare Faktoren wie proximale Okklusionen, die den Transport von Eizelle und Spermium gravierend einschränken, zählen zu den häufigsten Ursachen für die weibliche Infertilität, bzw. Sterilität [9–12].

Die daraus resultierende ungewollte Kinderlosigkeit führt zur Inanspruchnahme reproduktionsmedizinischer Maßnahmen. Die Anfänge der Reproduktionsmedizin zur Behandlung der weiblichen Infertilität gehen bis in das frühe 20. Jahrhundert zurück. Bereits 1905 wurde die Bestrahlung der Ovarien als Therapieansatz publiziert und bis 1950 durch verschiedene Wissenschaftler untersucht. Laut einer Studie von Finkler 1949 wurden 35 % der behandelten Frauen schwanger, gleichzeitig traten bei 46 % der Probandinnen Blutungen auf. 1994 wurde über die Auswirkungen der Bestrahlung auf die erhöhte Wahrscheinlichkeit von Ovarialkarzinomen durch Ron et al. publiziert [13]. Gleichzeitig wurde in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts die Hormonstimulation durch verschiedene Arbeitsgruppen erforscht. Ein Jahrhundert zuvor wurden bereits die ersten Meilensteine der Inseminationsbehandlung erreicht [13].

Die Basis der heutigen Reproduktionsmedizin bilden die umfangreichen Arbeiten von Robert Edwards. 1965 gelang es Edward et al. Eizellen aus Ovarpräparaten zu isolieren, diese *in vitro* bis zur Metaphase II zu entwickeln und zu fertilisieren. In den frühen 1970er Jahren erfolgte die Eizellengewinnung laparoskopisch, ab 1984 dann transzervikal. Die erste klinische Schwangerschaft durch eine In-Vitro-Fertilisation (IVF) wurde 1976 dokumentiert. 1987 folgte die erste Lebendgeburt. Ab etwa 1980 entwickelte sich die IVF rasant weiter. Durch die Spermieninjektion, erst subzonal (1987), dann intrazytoplasmatisch (1992) wurde die Fertilisation bei eingeschränkter männlicher Fertilität optimiert. 1984 wurden die ersten Lebendgeburten nach einem Kryotransfer dokumentiert [13].

Aktuell werden bei einer tubaren Infertilität, bzw. Sterilität drei gängige Methoden der Reproduktionsmedizin angewendet, um den Kinderwunsch zu realisieren: die assistierte Reproduktionsmedizin (ART), die rekonstruktive Tubenchirurgie und die transzervikale Katheterisierung

(engl. transcervical Fallopian tube catheterization, TFTC). Die ART zählt als Goldstandard-Therapieverfahren bei ungewollter Kinderlosigkeit. Dazu zählt u.a. die IVF. Als IVF wird die mit *in vitro* aufbereiteten Spermazellen extrakorporale Befruchtung einer abpunktierten Eizelle, welche nach einer risikobehafteten Stimulationsbehandlung gewonnen wurde, bezeichnet. Die Schwangerschaftsraten sind abhängig von der Anzahl an durchlaufenen Zyklen und schwanken somit zwischen 11 - 70 % [12, 14]. Die IVF wird mit einem hohen finanziellen Aufwand und insbesondere auch mit ethisch-religiösen Aspekten negativ assoziiert.

Die Tubenchirurgie umfasst pathologieabhängige, mikrochirurgische Eingriffe zur Rekanalisierung der Tube. Es werden Schwangerschaftsraten bei Betroffenen unter 35 Jahren von bis zu 75 % erzielt. Die Rate sinkt auf 45 % bei Patientinnen über 40 Jahren [15]. Die Tubenchirurgie stellt einen irreversiblen operativen Eingriff dar. Zudem treten nach dem Eingriff bis zu 20 % Eileiterschwangerschaften auf [13].

Die TFTC beschreibt die Wiederherstellung der Tubendurchgängigkeit durch das katheterbasierte Freispülen der Blockade. Mit dem minimalinvasiven Verfahren werden Schwangerschaftsraten von 27 % erreicht [16]. Studien belegen jedoch eine hohe Reokklusionsrate von bis 50 % innerhalb der ersten sechs Monate [17].

Aktuelle Trends in der Reproduktionsmedizin bei ungewollter Kinderlosigkeit zeigen eine zunehmende Akzeptanz und Nutzung von assistierten Reproduktionsverfahren. Folgende Entwicklungen sind in Deutschland zu verzeichnen:

- **Zunahme der Kinderwunschbehandlungen:** Die Nachfrage und somit auch die Zahl der Kinderwunschbehandlungen, einschließlich IVF, nimmt stetig zu. Dies ist eine Reaktion auf das wachsende Problem der ungewollten Kinderlosigkeit in Deutschland [14].
- **Erweiterung des Zugangs zur Reproduktionsmedizin:** Die Politik verfolgt das Ziel, den Zugang zu assistierten Reproduktionsverfahren diskriminierungsfrei zu gestalten. Dies beinhaltet die anteilige Kostenübernahme für Behandlungen von gleichgeschlechtlichen Paaren und alleinstehenden Personen sowie die Förderung heterologer Inseminationen [18].
- **Finanzielle Unterstützung und Kostenübernahme:** Im Koalitionsvertrag von 2021 ist eine Kostenübernahme von zunächst 25 % für assistierte Reproduktionsverfahren mit dem langfristigen Ziel einer vollständigen Kostenübernahme verankert [19].
- **Aussicht auf Kinderwunschbehandlungen im Leistungskatalog gesetzlicher Krankenversicherungen:** Es wird das Ziel verfolgt, die Verfahren der Reproduktionsmedizin in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen zu integrieren, um somit den Zugang zu erleichtern, unabhängig vom finanziellen Hintergrund [20].

- **Technologische und medizinische Fortschritte:** Die spezifischen Gesundheitsbedürfnisse der Frauen werden mit der innovativen Female Technology (kurz FemTech) adressiert. FemTech macht auf die historische und systematische Ausgrenzung der Gesundheitsbedürfnisse von Frauen in der Gesundheitsbranche aufmerksam und zeigt Forschungslücken auf. Die Entwicklung von Technologien zur Verbesserung der Fertilität sind ein zentraler Aspekt [21]. Ein weiterer Aspekt des medizinischen Fortschrittes in der Reproduktionsmedizin stellt die Endometriose-Forschung dar. Diese Krankheit zählt nach Tubenpathologien zu den häufigsten Ursachen für Fertilitätsprobleme und bedingt ebenfalls Formen von Tubenpathologien [14]. Aktuell läuft eine Vielzahl an verschiedenen Forschungsprojekten: zur Entstehung, bzw. dem Ausbruch, zu Symptomen, aber auch zur Diagnostik und Therapie. Dabei wird die Forschung aktiv durch Stiftungen und Fördergelder unterstützt [22]. Das Thema gewinnt auch immer mehr an medialer Präsenz [23].
- **Zunahme der medialen Präsenz:** Es ist eine gestiegene Bekanntheit reproduktionsmedizinischer Verfahren als auch eine zunehmende Sensibilisierung für damit verbundene Risiken und ethische Fragen zu verzeichnen. In der Publikation des Bundesministeriums für Familie, Senioren, Frauen und Jugend von 2021 über ungewollte Kinderlosigkeit wurde ermittelt, dass ein Großteil der Befragten mit verschiedenen Methoden der Reproduktionsmedizin vertraut ist. So haben 73 % von der IVF gehört, 77 % kennen die Möglichkeit der Samenspende, und 59 % sind mit dem Konzept des Social Freezing vertraut. Zudem wird ein signifikanter Anstieg der Bedenken gegenüber reproduktionsmedizinischen Behandlungen seit 2013 belegt. Die Sorge um Kosten stieg von 68 % auf 85 %, Bedenken bezüglich der Risiken für Frauen von 66 % auf 74 %, und der Wunsch nach mehr Informationen erhöhte sich von 51 % auf 71 % [24].

Diese Trends fassen die aktuellen Entwicklungen zusammen, verdeutlichen jedoch durch die steigende Nachfrage auch die Notwendigkeit einer alternativen Therapieform. Zentrale Aspekte einer solchen alternativen Therapieform müssen aktuelle Forschungsschwerpunkte der Reproduktionsmedizin berücksichtigen, wie bspw. die Auswirkungen einer natürlichen Befruchtung auf die Embryonalentwicklung und Kindergesundheit.

Im Hinblick auf eine verbesserte, medizinische Versorgung sollen im Rahmen der vorliegenden Arbeit Beiträge zur Entwicklung eines resorbierbaren Mikrostents für die minimalinvasive Behandlung von proximalen Okklusionen der Tuba uterina geleistet werden. Durch das Mikroimplantat wird eine Wiederherstellung der Tubendurchgängigkeit erzielt und somit auch der Funktionalität der Tuba uterina, inkl. dem Transport der Spermien und der Eizelle, aber auch als Ort der Befruchtung. Weitere Ansprüche sind ein minimiertes Operationsrisiko durch das minimalinvasive Applikationsverfahren sowie die vollständige Resorption des Implantates nach einem adäquaten Zeitraum.

Zentraler Beitrag dieser Arbeit ist die Entwicklung des Mikroimplantates. Unter dem Begriff „Stent“ werden primär Gefäßwandstützen zusammengefasst, die eine zylindrische Drahtstruktur aufweisen und minimalinvasiv durch ein Kathetersystem bei einer Gefäßverengung implantiert werden [25]. Stents kommen jedoch auch in Hohlorganen zum Einsatz. Stents zeichnen sich durch eine offene Struktur, hohe Flexibilität und mechanische Belastungsfähigkeit aus, wodurch diese Technologie für das neue Anwendungsgebiet in der Gynäkologie geeignet erscheint.

Ausgangspunkt dieser Arbeit ist die Definition eines Anforderungskataloges für ein temporäres, biodegradierbares Implantat, welches die Funktionalität der Tuba uterina nicht einschränkt und eine hohe Biokompatibilität aufweist. Aufbauend auf der Sollanalyse werden Konzepte für einen Polymerstent entwickelt, computergestützt (engl. computer-aided design, CAD) erstellt und hinsichtlich der strukturmechanischen Eigenschaften numerisch untersucht. Prototypen werden durch die Verarbeitung einer Polymerlösung im Tauchverfahren und anschließende Mikrostrukturierung mittels FemtosekundenLaserschneiden gefertigt.

Es erfolgt eine umfassende *in vitro* Analyse der mechanischen und morphologischen Eigenschaften. Darüber hinaus wird eine simulierte Anwendung in einem eigenentwickelten technischen Eileitermodell durchgeführt. Anhand von *ex vivo* Studien in tierischen (Schweine- und Kanincheneileiter) sowie humanen Proben wird die Implantierbarkeit und die Performance von Prototypen sowie das Handling des zu entwickelnden Applikationssystems beurteilt. Abschließend werden Perspektiven für die präklinische und klinische Erprobung des Eileiterstents gegeben.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Beiträge zur Entwicklung eines innovativen resorbierbaren Mikrostantes für die neuartige minimalinvasive Behandlung von proximalen Okklusionen der Tuba uterina als reproduktionsmedizinische Maßnahme bei ungewollter Kinderlosigkeit, bedingt durch die weibliche Infertilität, zu leisten.

2 Medizinische Grundlagen zum unerfüllten Kinderwunsch aufgrund von proximalen Okklusionen der Tuba uterina

Für den Transfer der Stenttechnologie auf das Anwendungsgebiet der Gynäkologie ist es notwendig, die anatomischen Grundlagen, die physiologischen Veränderungen und das Krankheitsbild zu analysieren, um so entscheidende Anforderungen an das Implantatdesign und das zu verwendende Biomaterial zu definieren. Darüber hinaus lassen sich erste Konzepte anhand aktueller Behandlungsmethoden ableiten.

2.1 Anatomie der weiblichen Geschlechtsorgane

Die weiblichen Geschlechtsorgane werden in äußere (kleine Schamlippen, große Schamlippen, Klitoris, Vorhofdrüsen und Scheidenvorhof – gesamt Vulva) und innere Genitalien (Ovarien, Tuba uterinae, Uterus und Vagina) gegliedert [26, 27]. Im Rahmen dieser Arbeit wird nicht genauer auf die äußeren Genitalien eingegangen, da diese für die Entwicklung eines Eileiterstents eine untergeordnete Rolle spielen. Eine Übersicht der inneren Genitalien ist in Abb. 1 dargestellt. Der Begriff Adnexe beschreibt die Tuba uterinae und Ovarien als Einheit [27].

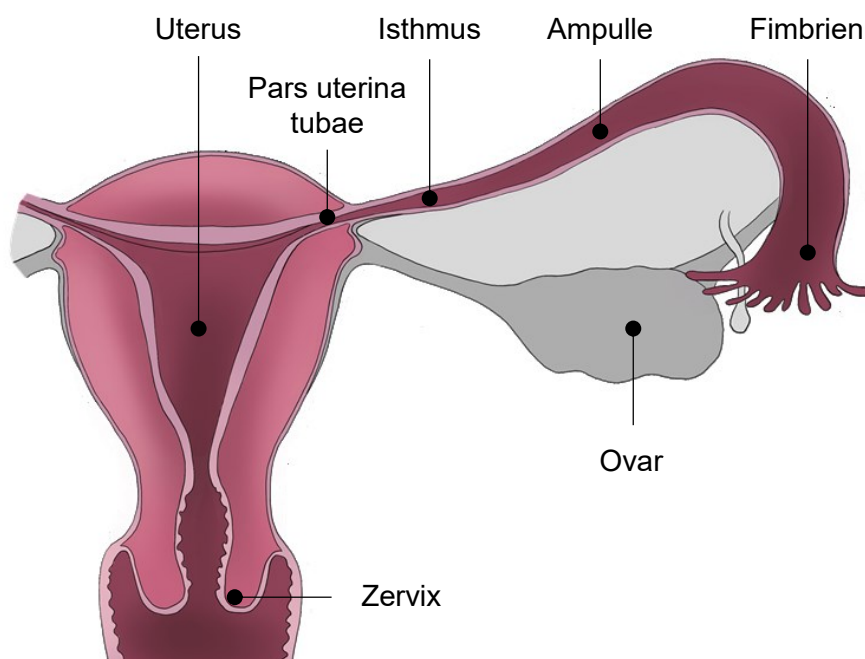


Abb. 1: Anatomie des Uterus, der Tube und Ovar als Frontalschnitt; Ansicht der vorderen Schnittfläche; modifiziert nach [28, 29]

Die Vagina umfasst als elastischer, fibromuskulärer Schlauch eine Länge von 7 - 12 cm [12, 27]. Sie beginnt beim Zervix und mündet in den Scheidenvorhof, wodurch sie als Ausführungsgang für abgestoßene Endometriumsbestandteile und als Teil des Geburtskanals fungiert. Die Vagina wird in einen oberen Teil (bildet das Scheidengewölbe) und einen unteren Abschnitt unterteilt. Mikroskopisch ist die Vagina aus drei Wandschichten aufgebaut: (i) Tunica mucosa,

(ii) Tunica muscularis und (iii) Tunica adventitia. Erstere, innere Schicht setzt sich zum einen aus einem mehrschichtigen, unverhornten Plattenepithel und einer Bindegewebsschicht mit Gefäßen und Querfalten (Lamina propria mucosae) zusammen. Die darüber liegende Tunica muscularis beschreibt eine dünne Schicht glatter Muskulatur mit elastischen Fasern. Außen grenzt die Tunica adventitia, eine Bindegewebsschicht, an [27].

Der Uterus, ein aus glatter Muskulatur aufgebautes, dickwandiges Hohlorgan, umfasst den Raum für die Entwicklung des Embryos, bzw. Fötus. In der Regel weist der Uterus eine Länge von 7 - 8 cm, eine Breite von 5 - 7 cm und eine Dicke von 2 - 3 cm auf [27]. Der Uterus wird in die vier Segmente Fundus, Korpus, Zervix und Portio untergliedert. Er ist im kleinen Becken zwischen dem Rektum und der Blase lokalisiert sowie anteflektiert und wird von verschiedenen Bändern gehalten [26, 27]. Die Segmente Fundus, Korpus und der obere Bereich der Zervix liegen intraperitoneal. Die untere Hälfte der Zervix liegt im Parametrium [26]. Die Gebärmutterhöhle ist vom Endometrium ausgekleidet. Darunter liegt eine Muskelschicht, das Myometrium, und darunter das Perimetrium als mesotheliale Schicht [27]. Der Uterus ist von einer Schleimhaut bedeckt, welche im Rahmen der hormonell bedingten, zyklischen Veränderungen die Phasen Proliferation, Sekretion und Desquamation durchläuft [27]. Zudem wird die befruchtete Eizelle in die Uterusschleimhaut eingelagert und von dieser vollständig umschlossen. Im Voranschreiten einer Schwangerschaft bildet sich zum Teil aus ihr die Plazenta [27].

Die Tuba uterinae weisen im Reproduktionsalter eine Länge von etwa 9 - 18 cm auf [27, 30–32]. Es gibt Studien, die eine Tendenz abzeichnen, in denen der linke Eileiter minimal länger ist, als der rechte [33]. Ihre Hauptfunktion liegt im Transport der Eizelle zum Uterus durch den Flimmerhärchenschlag der Kinozilien und die uteruswärts gerichtete Tubenperistaltik. Die Tuba uterinae sind außerdem der Ort der Befruchtung. Makroskopisch lassen sich die Tuba uterinae in vier Bereiche gliedern (vgl. Abb. 2): (i) die Pars uterina tubae uterinae als Öffnung in den Uterus mit einem Durchmesser von 0,1 - 1 mm, (ii) der Isthmus tubae uterinae mit einer Länge von 2 - 3 cm als proximaler Bereich, (iii) die Ampulla tubae uterinae als längster Abschnitt der Eileiter mit ca. 7 cm und (iv) das laterale Endstück Infundibulum tubae uterinae (Fimbrientrichter) [27, 31]. Die ungefähren Durchmesser der Abschnitte (i) bis (iii) sind in Tab. 1 zusammengetragen. In Abb. 2 sind die drei unterschiedlichen Wandschichten der Tuba uterinae dargestellt. Die Tuba uterinae sind mit einem einschichtigen, hochprismatischen Flimmerepithel, den Kinozilien, und Drüsenzellen ausgekleidet, die Tunica mucosa. Darüber liegt die Tunica muscularis, eine dreischichtige Muskulatur. Die äußerste Schicht bildet die Tunica serosa als plattes Peritonealepithel [27, 32]. Im Bereich der Ampulla weist die Epithelwand ausgeprägte primäre, sekundäre und tertiäre Falten auf, während es im Isthmus ca. 5 - 6 Falten sind [34]. Die Kinozilien sind aktiv bewegliche Zellfortsätze mit einer Länge von 5 - 10 µm [27]. Diese kleiden das Epithel zu 20 - 30 % aus [34].

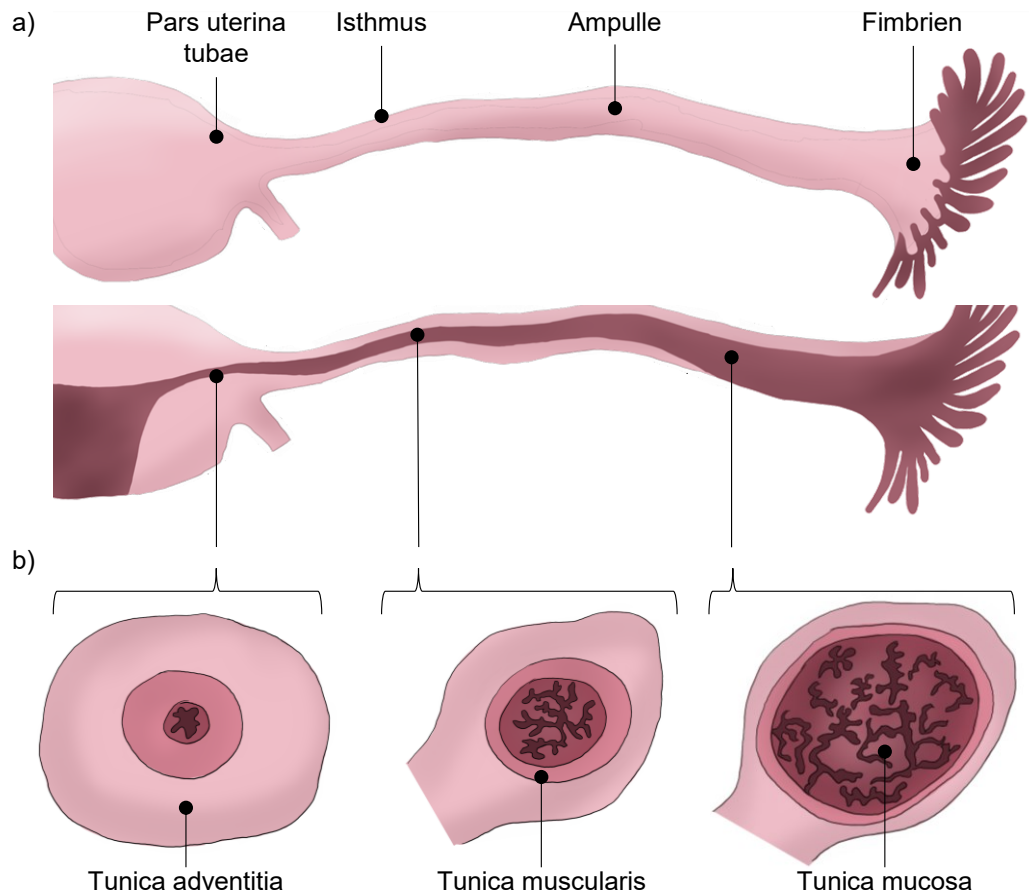


Abb. 2: Gegenüberstellung des histologischen Querschnitts der verschiedenen Tubenabschnitte; a) Pars uterina, b) Isthmus und c) Ampulla; modifiziert nach [32].

Tab. 1: Vergleich ermittelter Innendurchmesser der verschiedenen Abschnitte der Tuba uterinae.

Quelle	Pars uterina	Isthmus	Ampulla
[27]	0,1 – 1 mm	NA	NA
[33]	NA	4,5 – 8,1 mm*	7,0 – 12,0 mm*
[35]	0,2 – 0,4 mm	0,2 – 2,0 mm	1,0 – 10,0 mm

* Außendurchmesser

Die primären Funktionen der paarigen Ovarien sind die Bildung der Oozyten sowie der Hormone Östrogen und Progesteron. Ihre Form wird als mandelförmig mit einer Länge von 3 - 4 cm, einer Breite von 1 - 2 cm und einer Dicke von ca. 1 cm beschrieben [27, 32]. Aufgebaut sind die Ovarien aus einer äußeren Kapsel aus kollagenem Bindegewebe (Tunica albuginea), einer Rindezone (Cortex ovarii) und einer Markzone (Medulla ovarii). Die Befestigung der Ovarien im kleinen Becken erfolgt durch drei Bänder: (i) Ligamentum suspensorium ovarii (vom lateralen Pol zur seitlichen Beckenwand), (ii) Ligamentum ovarii proprium (vom medialen Pol zum Uterus) und (iii) Mesovarium (Teil des Ligamentum latum uteri, verbindet Ovarien mit Beckenwand) [27].

2.2 Physiologische Randbedingungen – Veränderungen der Tuba uterina im Zyklus sowie vor und während der Schwangerschaft

Die Anzahl der Eizellen ist vor der Geburt nach Ausreifung des weiblichen Fetus determiniert. In den Ovarien wurden bis zur 20. Schwangerschaftswoche etwa 6 bis 7 Millionen Eizellen gebildet [12], diese Anzahl sinkt auf etwa eine Million Eizellen zum Zeitpunkt der Geburt [13, 36]. Eine Eizelle weist einen Durchmesser von bis zu 0,15 mm auf und ist von einem Follikel umschlossen. Der Ovarialzyklus beginnt mit der Menarche und endet mit der Menopause während des Klimakterium [12]. Dabei umfasst der monatliche Zyklus durchschnittlich 28 Tage, beginnend mit dem ersten Tag der Periode [37].

2.2.1 Physiologie des natürlichen Zyklus – Ableitung relevanter Anforderungen an ein mögliches Implantat für die Tuba uterina

Der Zyklus wird in die Follikelphase und die Lutealphase gegliedert, siehe Abb. 3 [12, 13]. Er unterliegt einem hormonellen Regelkreis, welcher durch Hormone des Hypothalamus, der Hypophyse und der Ovarien gesteuert wird [12, 13]. Die für den Regelkreis wichtigsten Hormone sind das Gonadotropin Releasing-Hormon (GnRH), das follikelstimulierende Hormon (FSH), das luteinisierende Hormon (LH) sowie die Hormone Östrogen und Progesteron. Während der Follikelphase führt das Hormon GnRH zur Ausschüttung der Hormone FSH und LH. Ersteres bewirkt die Eizellreifung, zweiteres den Eisprung durch einen vermehrten Ausstoß des Hormons LH in der Hypophyse. Im Reifeprozess bildet das Follikel Östrogen, welches zum Aufbau der Gebärmutterschleimhaut führt. Während des Eisprungs wird das Follikel durch die trichterförmige Öffnung eines Eileiters aufgenommen und in Richtung Gebärmutter transportiert. Es bildet sich der Gelbkörper (Corpus Luteum), welcher das Hormon Progesteron bildet. Durch die Wechselwirkung der Hormone Östrogen und Progesteron dehnt sich die Gebärmutter-schleimhaut von 1 mm auf 10 mm Dicke aus. Bei einer ausbleibenden Befruchtung wird der Gelbkörper abgebaut, die obere Schicht der Gebärmutter-schleimhaut löst sich und die Reste werden mit der Monatsblutung abgestoßen. Bei einer Befruchtung nistet sich die befruchtete Zelle im Endometrium in der Gebärmutterhöhle ein [12, 13, 37].

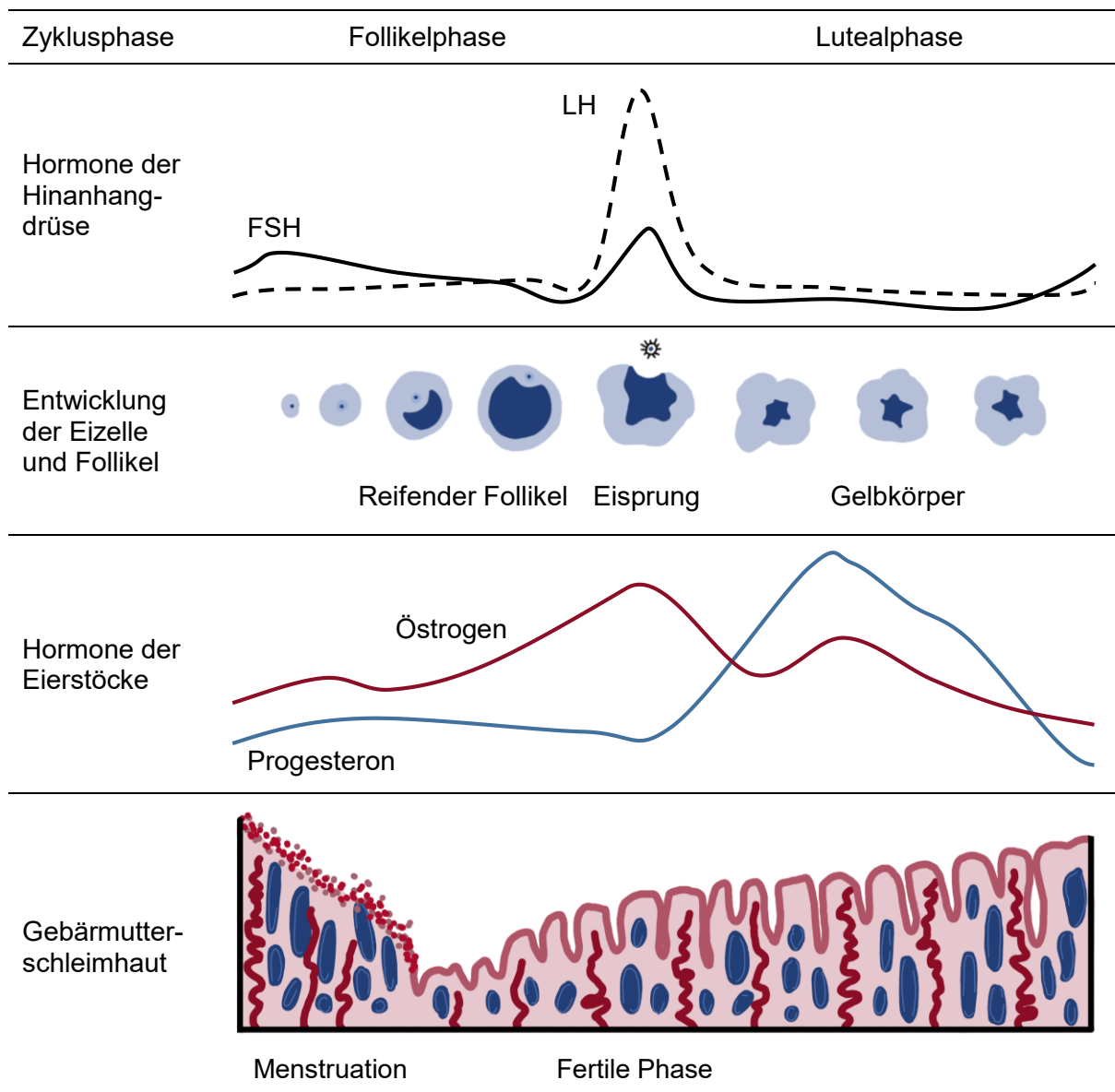


Abb. 3: Übersicht über hormonelle Schwankungen im Rahmen des Monatszyklus sowie daraus resultierende Entwicklung von Eizelle und Follikel bzw. Veränderungen der Gebärmutter-schleimhaut; nach Wischmann (2012) [12].

Der Zyklus beeinflusst die Muskulatur der Tuba uterina und die Zellen der Eileiterwand. Der Transport der Eizelle wird durch das Zusammenwirken der Tuben-Peristaltik und dem Zilienschlag der Tuben-Epithelzellen optimiert. Aufgrund verschiedener Studien liegt es nahe, dass die Zilien primär für den Transport notwendig sind und die Peristaltik ein sekundärer, unterstützender Faktor ist [38].

Die Sekretzellen sowie Zilienstruktur und -bewegung sind zyklusabhängig. Die Zilien haben eine durchschnittliche Länge von 10 μm , einen Durchmesser von 0,25 μm und haben eine refraktile Form. Die Größe der Zellen ist abhängig von der Konzentration von Östrogen und Progesteron im Eileiter. In der Proliferationsphase sind die Zilien und die Sekretzellen gleichhoch, wodurch die Sekretzellen sogenannte Kuppel zwischen den Zilien bilden. Während des

Eisprunges entleeren sich die Sekretzellen. Dadurch schrumpfen die Sekretzellen, der Zilienschlag wird synchron zum Cavum uteri, dem Einnistungsort des Gelbkörpers im Uterus, gerichtet und somit der Transport der Eizelle optimiert. In der anschließenden Lateralphase schrumpfen beide Zelltypen [38, 39].

Die Kinozilien sind an der Spitze der Tubenschleimhautfalten lokalisiert. Die Basis der Kinozilien bildet ein Basalkörper. Zilien sind aus Mikrotubuli aufgebaut, welche für die axonale Bewegung zuständig sind. Durch die strukturelle Asymmetrie wird der Zilienschlag gesteuert. Dieser ist phasenverschoben, wodurch sich metachronale Wellen bilden. Eine wichtige Kenngröße für die Zilienbewegung ist die Zilienschlagfrequenz (engl. ciliary beat frequency, CBF), die bei ca. 5 Hz liegt [38, 39]. Seit über 50 Jahren wird an einem Zusammenhang zwischen dem Zyklus und der CBF geforscht mit unterschiedlichen Ergebnissen [40, 41, 39]. Je nach Messmethode wird eine Zunahme der Frequenz im Isthmus, der Ampulla oder den Fimbrien in der sekretorischen Phase festgestellt [39]. Lyons et al. (2002) stellte jedoch auch fest, dass es kaum Unterschiede zwischen dem Isthmus, der Ampulla oder den Fimbrien im Hinblick auf die CBF gibt [39]. Dafür variiert die Konzentration der Kinozilien stark, so nimmt der prozentuale Anteil von Kinozilien am Zellenspektrum von 50 % bei den Fimbrien zu 35 % im Isthmus ab [38, 39].

Neben dem kontinuierlichen Zilienschlag wird der Sekretstrom durch die Peristaltik gefördert. Wångren et al. (2008) untersuchte die hormonelle Regulierung von Muskelkontraktionen im humanen Eileiter [42]. Dabei stellten sie Variationen in der Frequenz zwischen den Muskelschichten heraus – mit einem Maximum der Kontraktion in der zylindrischen Mittelschicht und einer Grundfrequenz von durchschnittlich 4 Kontraktionen pro Minute. Zudem stellten sie die Vermutung an, dass durch die Relaxation der Muskulatur durch den ansteigenden Progesteron Gehalt die Klappenfunktion des Isthmus aktiviert wird [42]. Diese Vermutung wurde bereits von Lyons et al. (2006) aufgestellt. Die Klappenfunktion soll dazu führen, dass die befruchtete Eizelle im optimalen Zeitpunkt in das Cavum uteri überführt wird [38]. Für den Oozyten-, den Spermatozoen- und den Eizellentransport nach erfolgreicher Befruchtung variiert die Peristaltik. Im Detail wurde dies u.a. von Kunz et al. (1996, 1998 und 2002) untersucht [43–45]. Kunz et al. unterscheiden drei Hauptkontraktionsarten: (i) Typ A: zerviko-fundale Kontraktionen, (ii) Typ B: fundo-zervikale Kontraktionen und (iii) Typ C: isthmische Kontraktionen [45]. Typ A und B umfassen peristaltische Wellen vom Zervix ausgehend bis in den Fundus oder umgekehrt. Kontraktionen ausgehend vom Isthmus bis in die untere Mitte der Gebärmutterhalsregion werden als Typ C definiert [45]. Je nach Zyklusphase treten unterschiedliche Kontraktionsarten mit unterschiedlicher Intensität auf, siehe Abb. 4 [45]. So reichen in der Proliferationsphase die peristaltischen Kontraktionen von Typ A bis zum Fundus uteri. In der späten Lutealphase erreichen nicht mehr alle Wellen den Fundus, sondern klingen etwa auf Höhe des mittleren Cavum uteri ab. Dadurch wird im oberen Teil des Cavum uteri ein Bereich relativer peristaltischer

Ruhe erzeugt [45]. Ähnliche Muster lassen sich in den anderen Phasen erkennen. So treten kaum Kontraktionen von Typ B in der Lutealphase auf um das Infektionsrisiko zu minimieren [45].

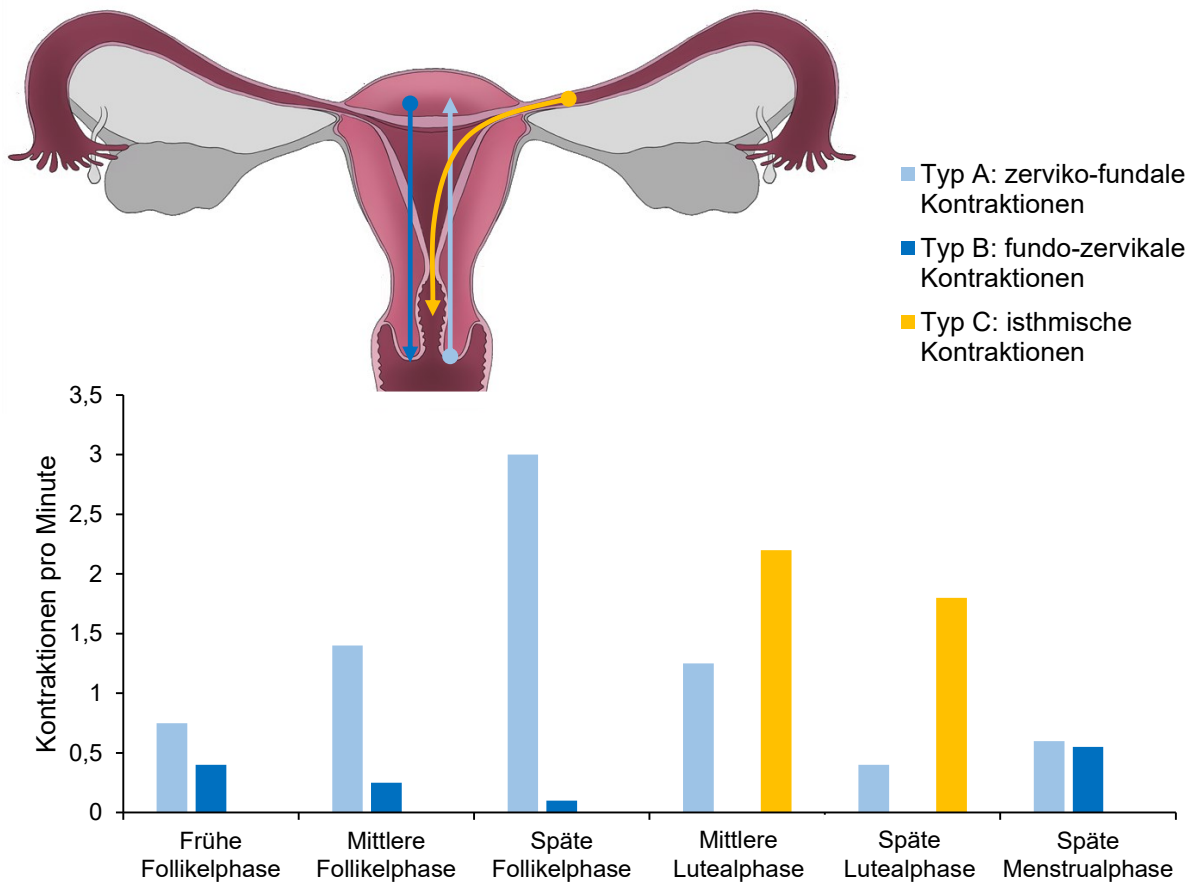


Abb. 4: Durchschnittliche Anzahl an auftretenden Kontraktionen pro Minute nach der Zyklusphase nach Kunz et al. (2002) [45].

2.2.2 Einfluss der Befruchtung auf die Tuba uterina

Der Transport von Spermatozoen und der befruchteten Eizelle wird durch die Hormone Östrogen und Gestagen gehemmt oder gefördert. Ebenso ist eine erfolgreiche Einnistung davon abhängig, ob das Endometrium durch Hormonstimulation einem phasengerechten Zustand entspricht. Für den Spermatozoentransport durch den weiblichen Genitaltrakt sind vier Parameter entscheidend: (i) die Motilität der Spermatozoen, (ii) der Zustand des Zervikalschleims, (iii) die Funktionalität der inneren weiblichen Geschlechtsorgane sowie (iv) das Vorhandensein von Zervixdrüsen (durch Schleimhautfalten entstehende Krypten, in denen sich der Zervixschleim sammelt) [37].

Durch die Motilität der Spermatozoen erfolgt eine natürliche Selektion. Sie passieren die Zervix und sammeln sich in dem Cavum uteri. Hier bleibt die Anzahl von Spermatozoen über einen Zeitraum von 24h konstant. In den Isthmus gelangen etwa 1000 Spermatozoen und in die

Ampulla ca. 200. Die Motilität der Spermatozoen ist von dem Zustand des Zervixschleims abhängig. Dieser variiert in seiner Zusammensetzung je nach Östrogen- oder Progesteroneinfluss. Bei maximalem Östrogen besteht der Zervixschleim zu 95 % aus Wasser und zu 5 % aus fibrillären Glykoproteinen, wie bspw. Glukose, Mannose, Maltose, Lipiden, Peptiden, Aminosäuren, Proteinen und anorganischen Salzen. Dadurch ist der Zervixschleim dünnflüssig und weist eine mizellenartige, parallele Struktur mit Krypten für die Spermienpenetration auf. Diese schrumpfen um den Faktor fünf bis zehn und die Struktur wird gitterartig bei gleichzeitiger Zunahme der Viskosität bei ansteigendem Progesteronspiegel durch einen reduzierten Wassergehalt. In den Zervixkrypten können Spermatozoen für mehrere Tage gespeichert werden [13, 37].

Die Befruchtung findet in der Ampulle statt. Über einen Zeitraum von drei Tagen wird die Zygote durch die Tube transportiert. Währenddessen erfolgt eine mehrfache Zellteilung: beginnend mit dem Pronukleusstadium, anschließend das 2-Zell-Stadium, dann das 4-Zell-Stadium und das 8-Zell-Stadium, in welchem der Übertritt in das Cavum uteri stattfindet, weiter zur Morula und zur Blastozyste, dem Stadium für die Einnistung [13, 37]. Dieser Transport wird durch eine Reihe von Mechanismen ermöglicht: (i) der Hormonbestand, (ii) die Kinozilien und (iii) die Muskulatur, bzw. Peristaltik der Tube. Durch Östrogen wird der Spannungszustand der glatten Muskulatur sowie der osmotische Druck in den Zellen der Tubenwand durch Wassereinlagerungen erhöht und der Zilienschlag verlangsamt. Während des Transports durch die Tube befindet sich das Endometrium in der frühen Lutealphase. Beim Übertritt der Zygote in das Cavum uteri erfolgt die Umwandlung des Endometriums in das Dezidua. Der Prozess beschreibt die Vergrößerung der Stromazellen mit der Einlagerung von Glykogen und Fett, die Bildung einer extrazellulären Matrix und die Einbindung immunkompetenter Zellen [13, 37].

2.2.3 Veränderte Anatomie und Physiologie der Tuba uterina während der Schwangerschaft

Durch eine Schwangerschaft erfolgen drastische Veränderung der inneren weiblichen Geschlechtsorgane. Der Uterus vergrößert sich um ein Vielfaches: die Länge weitet sich von ca. 6 - 7 cm auf 35 - 37 cm aus, die Breite nimmt von 4 - 5 cm bis 25 cm zu, die Dicke wächst von 2 - 3 cm auf 24 cm und die Masse nimmt von 30 - 60 g auf 1000 - 1400 g zu [46, 47]. Eine einzelne Muskelzelle vergrößert sich um das 24-fache [46]. Die Muskelfasern der Gebärmutter weitet sich um die 7 bis 11-fache Länge und um die 2 bis 5-fache Breite [47]. Die Muskelzellen und das Bindegewebe der Tuba uterina hypertrophieren. Die Tube selbst wird gestreckt. Aufgrund der gesteigerten Durchblutung bilden sich breitlumige Venen und ödematöse Fimbrien. Das Epithel wird flach, die Kinozilien werden stark reduziert und die Tube bedeckt sich mit Dezidualgewebe [47, 48].

2.3 Pathologische Veränderungen und physische Anomalien der Tuba uterina

In der Reproduktionsmedizin wird zwischen einer primären Sterilität und einer sekundären Sterilität unterschieden. Letztere beschreibt das Ausbleiben einer Schwangerschaft, obwohl die betroffene Person bereits mindestens einmal schwanger war. Die Begriffe Sterilität und Infertilität werden teilweise in der Literatur kritisch betrachtet, da oftmals nur eine eingeschränkte Fertilität vorliegt [13].

Die Fertilität der Frau wird primär von dem Faktor „Alter“ bestimmt. Die höchste natürliche Fruchtbarkeit wird im Alter von 22 Jahren erreicht [12]. Neben physiologischen Faktoren beeinflussen Alkoholkonsum, Nikotinsucht oder Adipositas die Fertilität [49].

Bei Betrachtung der Tube wird zwischen den folgenden, krankheitsbedingten Beeinträchtigungen unterschieden: (i) entwicklungsbedingte Beeinträchtigungen, (ii) Tubentorsion und Tubenprolaps, (iii) Entzündungen, (iv) Tumore und Zysten sowie (v) Endometriose und Endosalpingiose [34].

Zu entwicklungsbedingten Beeinträchtigungen zählen die Ausbildung von multiplen Ostien (Nebentrichtern) und Nebentuben sowie eine bilaterale Agenesie oder eine Störung der Ausdifferenzierung der Tuben. Tubentorsionen resultieren durch Unterversorgung in Nekrotisierung. Ein Tubenprolaps verursacht häufig starke Entzündungen mit Epithelwucherungen bis hin zu malignen Prozessen. Entzündliche Erkrankungen der Eileiter werden in aufsteigende, hämatogene und sekundäre Infektionen gegliedert. Ursachen sind exogene, endogene oder hämatogene Erreger, bzw. Faktoren sowie übergreifende entzündliche Prozesse von Nebenorganen. Mögliche Befunde sind Nekrosen, Verkalkungen, bzw. Verklebungen oder Zellwucherungen [34].

Mit einer Prävalenz von 20 - 74 % zählt Endometriose zu den häufigsten gynäkologischen Erkrankungen, die mit einem unerfüllten Kinderwunsch im Zusammenhang stehen [12]. Es beschreibt das „Wachsen“ von gebärmutter-schleimhaut ähnlichen Zellen außerhalb der Gebärmutter. Diese Gebilde werden als „Herde“ bezeichnet [12]. Das Krankheitsbild von Endometriose umfasst neurologische Symptome mit Schmerzsyndromatik und körperliche Symptome wie Geschwulsterkrankungen, endokriner Dysfunktion, Follikelreifstörungen, Infertilität und uterinen Blutungsstörungen [13]. Im Durchschnitt werden sechs bis zehn Jahre benötigt bis zu einer positiven Diagnose [12, 13]. Die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung an Endometriose nimmt mit voranschreitender Menstruationszyklusanzahl zu. Hieraus resultiert, dass vor allem kinderlose Frauen, bzw. Frauen mit späterem Kinderwunsch betroffen sind [12].

Endosalpingiose ist vergleichbar mit Endometriose – es unterscheidet sich jedoch die Gewebearbeit. So wuchert bei der Endosalpingiose das zylindrische Tubenepithel mit Flimmerbesatz. Dabei werden zwei Formen unterschieden: die superfizielle und die subseröse Form. Erstere

hat zur Folge, dass sich das Epithel in die äußerste Wandschicht der Tube, die Tunica serosa, ausbreitet. Unter der subserösen Endosalpingiose werden mikrozystische Einschlüsse des zylindrischen Tubenepithels zusammengefasst [34].

2.4 Übersicht über etablierte Therapiemöglichkeiten proximaler Okklusionen der Tuba uterinae

In den nachfolgenden Kapiteln werden die verschiedenen Verfahren zur Diagnostik von Beeinträchtigungen der Tubendurchgängigkeit und entsprechende Behandlungen vorgestellt. Diese Methoden dienen als Ausgangspunkt für die Entwicklung eines neuartigen minimalinvasiven Therapieansatzes zur Behandlung proximaler Tubenverschlüsse mit einem selbstexpandierenden, resorbierbaren Mikrostent. Neben einer prägnanten Beschreibung der einzelnen Verfahren wird primär auf die Vor- und Nachteile im Hinblick auf das Patientenwohl und die Schwangerschaftserfolgsraten eingegangen.

2.4.1 Diagnostische Verfahren zur Erkennung von Fertilitätsstörungen aufgrund tubarer Faktoren

Die Diagnose über mögliche Beeinträchtigung der Tubendurchgängigkeit sind durch verschiedene Verfahren möglich, siehe Tab. 2 [13]. Als Goldstandard wird entweder eine Ultraschalluntersuchung mittels Kontrastmittel (Hysterosalpingo-Kontrastsonografie) oder eine Bauchspiegelung (Laparoskopie) mit Farbstoffdurchspülung der Eileiter (Chromopertubation), welche die Hysterosalpingografie abgelöst hat, durchgeführt [12]. Während einer Hysterosalpingo-Kontrastsonografie wird anhand des Kontrastmittelabflusses die Tubendurchgängigkeit geprüft. Der Eingriff ist ambulant und dauert nur wenige Minuten. Im Falle einer Tubenblockade besteht nicht die Möglichkeit einer sofortigen Behandlung. Bei einer Laparoskopie hingegen besteht nach der Diagnostik einer Beeinträchtigung der Tubendurchgängigkeit die Möglichkeit eines minimalinvasiven mikrochirurgischen Eingriffs. Für dieses Verfahren wird eine Vollnarkose benötigt [12].

Tab. 2: Übersicht diagnostischer Verfahren zur Beurteilung der Tubendurchgängigkeit und des uterinen Cavums, mod. nach [13]. + gute Darstellung, (+) eingeschränkte Darstellung, - keine Darstellung möglich.

Methode	Darstellbarkeit		Vorteile	Nachteile
	Cavum	Tube		
Hysterosalpingografie (HSG)	(+)	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung verschiedener Tubenpathologien ▪ „Tubal flushing“ (therapeutische Lavage) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hohe Falsch-positiv- und Falsch-negativ-Rate ▪ Strahlenexposition ▪ Kontrastmittel-Allergie möglich
Hystero-Hydrosonografie, saline Infusion Sonogram (SIS)	+	+	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geringere Invasivität als HSK ▪ Gute Beurteilbarkeit des Cavums 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geringe Aussagekraft bezüglich Tubendurchgängigkeit
Hysterosalpingo Kontrastsonografie (HyCoSy)	(+)	+	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sehr gute Beurteilbarkeit der gesamten inneren Genitale ▪ Keine Strahlenexposition ▪ Keine allerg. Reaktionen ▪ Geringe Schmerzen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Setzt US-Erfahrung und geeignete apparative Ausstattung voraus ▪ Schließt nichtokklusive Tubenpathologien nicht aus ▪ Tubal-flushing-Effekt nicht nachgewiesen
Hysteroskopie (HSK)	+	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Exakte Aussagen über Anomalien des Cavums ▪ Möglichkeit der gezielten Biopsie und Resektion ▪ Verbesserte Schwangerschaftsrate nach HSK beschrieben 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine/wenig Information zu intrapelviner Situation oder uteriner Anatomie ▪ Höhere Kosten
Laparoskopie (LSK)	-	+	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Beurteilung der anatomischen Verhältnisse im kleinen Becke ▪ Gleichzeitige operative Sanierung möglich 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Allgemeinanästhesie ▪ Längere postoperative Schmerzen ▪ Höhere Kosten

2.4.2 Assistierte Reproduktion am Beispiel der In-Vitro-Fertilisation

Es gibt verschiedene Ansätze zur Erfüllung eines Kinderwunsches bei Beeinträchtigungen der Tubendurchgängigkeit. Ein Ansatz ist die assistierte Reproduktion (ART), zu welcher die In-Vitro-Fertilisation (IVF), die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) und der Kryotransfer (Kryo) als Sonderform zählen.

Die IVF beschreibt die extrakorporale Befruchtung einer abpunktierten Eizelle, welche nach einer risikobehafteten Stimulationsbehandlung gewonnen wurde, mit *in vitro* aufbereiteten Spermienzellen. Nach erfolgreicher Befruchtung und Zellteilung werden maximal drei Prä-Embryonen in die Gebärmutter der Patientin implantiert. Die überschüssigen Prä-Embryonen können kryokonserviert werden und stehen für eine spätere Nutzung zur Verfügung [12]. Bei einer ICSI erfolgt die Befruchtung der abpunktierten Eizelle durch das Injizieren eines einzelnen Spermiums in das Zellinnere [12].

Zur Beurteilung der Erfolgchancen der reproduktionsmedizinischen Maßnahmen werden die Raten klinischer Schwangerschaften, Geburtenraten, und Aborte bestimmt. Als klinische Schwangerschaft wird, neben einem gestiegenen Wert des Schwangerschaftshormons β -hCG, die Identifikation eines Fruchtsacks mit Herzaktivität mittels Ultraschall definiert [12].

Neben den Geburtenraten sind die Risiken der assistierten Reproduktionsmedizin ein entscheidendes Kriterium für die Beurteilung der Verfahren. Es werden körperliche Risiken für die Patientin und das Kind, bzw. die Kinder unterschieden, ebenso psychologische Folgen. In der Literatur werden als Risiken für die Patientin diskutiert: erhöhtes Krebsrisiko, Überstimulation, erhöhte Extrauteringraviditätsraten (EU-Raten), Mehrlingsschwangerschaften, erhöhte Kaiserschnittraten und psychologische Folgen. Für das Kind, bzw. die Kinder werden folgende Risiken diskutiert: Fehlbildungen, epigenetische Veränderungen und psychologische Folgen [12].

Das Deutsche IVF-Register (DIR)[®] publiziert seit 1991 deutschlandweite Statistiken zur assistierten Reproduktion [14]. Dafür werden die Daten von registrierten Mitgliedszentren ausgewertet. In den letzten 20 Jahren (2002 bis 2022) ist die Anzahl registrierter Zentren von 113 auf 140 angestiegen [14]. Bei der Auswertung der Daten der letzten 20 Jahre ist anzumerken, dass es Abweichungen in der Darstellung der Ergebnisse gibt, Kennzahlen über die Jahre nicht mehr publiziert wurden oder neue Kennzahlen ergänzt wurden. In Abb. 5 werden die plausiblen Behandlungszahlen der IVF, der ICSI und des Kryotransfers sowie die abgebrochenen Behandlungen gegenübergestellt. Der zeitliche Verlauf lässt sich in zwei Phasen unterteilen. Die Jahre 2002 und 2003 zählen zu Phase I. Der Umbruch im Jahr 2004 leitet Phase II ein. Hintergrund ist, dass am 1.1.2004 das Gesundheitsmodernisierungsgesetz (GMG) in Kraft getreten ist [14]. Die Änderungen führten zu einem erheblichen Abfall der durchgeführten Behandlungen der ART.

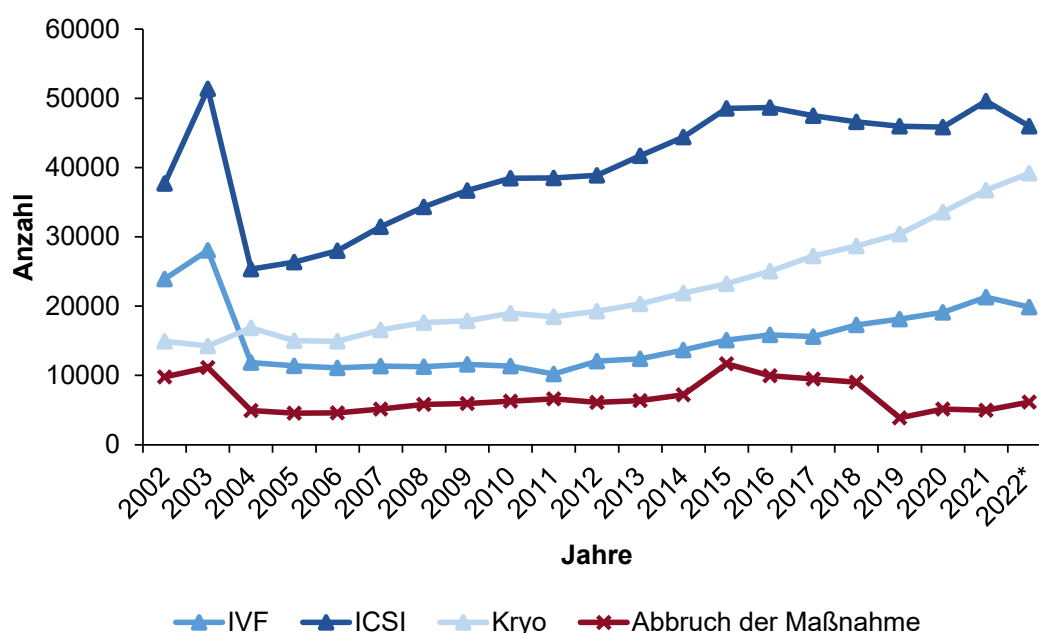


Abb. 5: Zeitliche Entwicklung der jährlich durchgeführten Therapieformen der assistierten Reproduktionsmedizin in Deutschland (IVF: In-Vitro-Fertilisation; ICSI: Intrazytoplasmatische Spermieninjektion; Kryo: Kryotransfer). Vergleich mit der Anzahl jährlicher Abbrüche [14].

Durch die Daten des DIR wird deutlich, dass obwohl umgangssprachlich von der IVF die Rede ist, die ICSI und der Kryotransfer deutlich häufiger durchgeführt werden. Im Jahr 2012 sind die plausiblen Behandlungen von 75.384 wie folgt aufgeteilt: ca. 51 % ICSI, 15 % Kryo, 14 % IVF und 9 % Abbruch. Dagegen teilen sich 2022 die 123.332 plausiblen Behandlungszyklen wie folgt auf: ca. 37 % ICSI, 32 % Kryo, 16 % IVF und 5 % Abbruch. Somit hat vor allem die Bedeutung des Kryotransfers erheblich zugenommen. In Tab. 3 sind für die einzelnen Verfahren (IVF, ICSI und Kryo) die Schwangerschafts-, Geburten-, Aborte- und EU-Raten der Behandlungsanzahl gegenübergestellt. So erzielen im Vergleich die IVF und die ICSI beinahe identische Raten (die ICSI erzielt knapp eine höhere Geburtenrate). Die Zahlen für den Kryotransfer liegen für die Schwangerschafts- und Geburtenrate leicht unter den Werten der anderen Methoden. Dafür liegt die Rate für Aborte leicht höher. Zusammengerechnet ergeben sich für die ART Schwangerschaftsraten von 25,7 %, Geburtenraten von 16,8 %, Abortraten von 5,4 % und EU-Raten von 0,4 % [14].

Tab. 3: Gegenüberstellung der absoluten Kennzahlen (Anzahl Behandlungen, Schwangerschaften, Geburten, Aborte und EUs) und (in Prozent) der Therapieoptionen der assistierten Reproduktionsmedizin in Deutschland im Zeitraum 2002 bis 2022 [14].

Eingriff	IVF		ICSI		Kryotransfer		Gesamt	
Anzahl Behandlungen	302.679	(100,0)	806.036	(100,0)	431.987	(100,0)	1.540.702	(100,0)
Anzahl Schwangerschaften	81.461	(26,9)	215.755	(26,8)	99.147	(23,0)	396.363	(25,7)
Anzahl Geburten	52.063	(17,2)	142.191	(17,6)	64.237	(14,9)	258.491	(16,8)
Anzahl Aborte	16.588	(5,5)	42.537	(5,3)	23.672	(5,8)	82.797	(5,4)
Anzahl EU	1.714	(0,6)	3.040	(0,4)	1.533	(0,4)	6.287	(0,4)

IVF: In-Vitro-Fertilisation; ICSI: Intrazytoplasmatische Spermieninjektion; Kryo: Kryotransfer; EU: Extrauterin gravidität

Somit sind laut DIR im Zeitraum von 2002 bis 2021 258.491 Kinder durch Methoden der ART auf die Welt gekommen. Abb. 6 zeigt die zeitliche Entwicklung der Gesamtanzahl an Geburten durch Methoden der ART. Deutlich wird dabei, dass es in dem Zeitraum keinen relevanten Zuwachs in den Geburtenraten gab, so lag die durchschnittliche Geburtenrate pro Jahr bei $14,7 \pm 2,5$ %. Ähnlich verhält es sich mit den Werten für Aborte und EU [14].

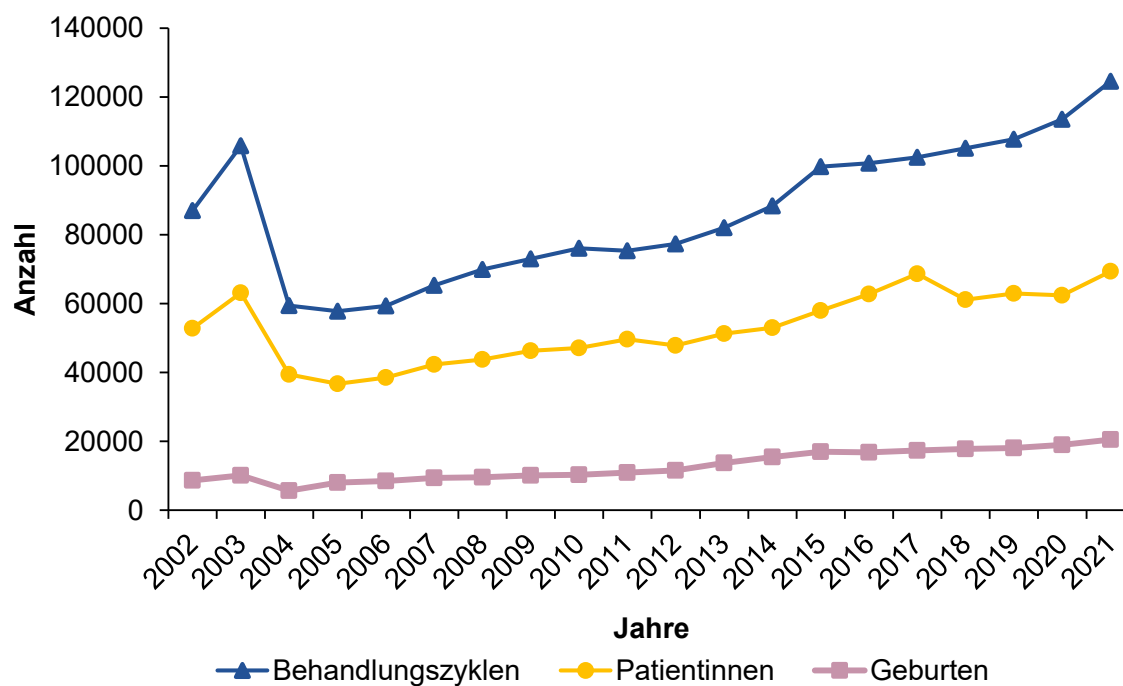


Abb. 6: Zeitliche Entwicklung der Anzahl von jährlichen Behandlungszyklen im Vergleich zur Anzahl von Patientinnen und Geburten der assistierten Reproduktionsmedizin in Deutschland [14].

2.4.3 Die Tubenchirurgie – Adhäsioolyse und rekonstruktive Eingriffe

Unter dem Begriff „Tubenchirurgie“ werden eine Vielzahl verschiedener mikrochirurgischer Eingriffe zur Behandlung von Störungen der Tubenfunktionalität zusammengefasst. Dazu zählen die mikrochirurgisch durchgeführte Adhäsioolyse und rekonstruktive Eingriffe wie die Fimbrioplastik, die Salpingostomie und die Anastomose, aber auch die Refertilisierung von artifiziiell geblockten Eileitern nach einer Sterilisation [13, 37]. Die rekonstruktive Tubenchirurgie war bis zur Einführung der IVF im Jahr 1978 die einzige Methode der Reproduktionsmedizin. Seitdem wird die Tubenchirurgie, zusätzlich als ihre Funktion als Primärtherapie, meist als vorausgehende Korrektur mit anschließender assistierter Reproduktionsmedizin behandelt [13]. Laut Fachliteratur liegen die Inzidenzzahlen zwischen 20 - 40 %. Als absolute Kontraindikatoren werden Entzündungen, Tuberkulose oder das Fehlen der Pars ampullaris tubae und insbesondere eine Tubenlänge nach dem Tubenmikrochirurgischen Eingriff von unter 30 - 40 mm definiert [37]. Der bedeutendste Nachteil der Tubenchirurgie ist die hohe EU-Rate von bis zu 20 % [13]. Bei Betrachtung der Intrauteringraviditätsraten (IU-Raten) zur EU-Rate liegt die Erfolgsquote bei der Salpingolyse und der Refertilisierung höher, als bei der IVF [13].

Die Rekonstruktion eines Ostiums bei distaler Tubenpathologie, welche terminal, ampullär, isthmisch oder kombiniert realisiert werden kann, wird als Salpingoneostomie bezeichnet. Diese erzielt eine IU-Rate von über 30 %, eine Geburtenrate von 22,2 %. Die Abortrate liegt bei 4,6 % und die Rate für das Eintreten von Tubargraviditäten bei 7,8 % [13, 37]. Für die

Adhäsiolyse liegt eine Geburtenrate von 31,9 % vor bei einer geringen Abortrate von 2,6 %. Sie kann im Zuge einer transvaginalen Hydrolaparoskopie durchgeführt werden [37].

Bei der Refertilisierung werden Schwangerschaftsraten von ca. 70 % bei Geburtenraten von 50 % erzielt. Die Abortrate liegt bei 15,7 % [37]. Hintergrund der vergleichsweise hohen Erfolgsquoten ist der punktuelle Verschluss der Eileiter [50]. Die Refertilisierung erfolgt meist durch eine Anastomose [13]. Tubenanastomosen werden in etwa 30 % aller Fälle durchgeführt, wenn rekonstruktive Maßnahmen erforderlich sind [50]. Diese wird primär bei der Resektion proximaler, entzündlich bedingter Tubenverschlüsse angewendet. Schwangerschaftsraten liegen bei 55,9 % mit Geburtenraten von 32,4 % [37].

Die Fimbrioplastik beschreibt die Rekonstruktion vorhandener Fimbrien durch Deagglutination und Dilatation. Die Geburtenrate liegt bei 38,2 % bei einer Abortrate von 10,9 % [37].

Ganzheitlich betrachtet werden nach einem durchgeführten tubenchirurgischen Eingriff Schwangerschaftsraten von ca. 43,4 % und Geburtenraten von ca. 29,2 % erzielt, siehe Tab. 4 [37].

Tab. 4: Schwangerschaftsraten, Abortraten, Tubengraviditätsraten und Geburtenraten für die Methoden der Tubenchirurgie, nach [37]. Anmerkung: Die Primärquelle (Schippert et al. 2010) wurde aufgrund einer Doppelveröffentlichung der Daten zurückgezogen. *287 Patientinnen gesamt. Angaben als absolute Werte bzw. (in Prozent).

Eingriff	Anzahl Patientinnen	Schwangerschaftsraten	Aborte	Tubar-graviditäten	Geburten-rate
Adhäsiolyse	116	49 (42,2)	3 (2,6)	9 (7,8)	37 (31,9)
Fimbrioplastik	55	30 (54,6)	6 (10,9)	3 (5,5)	21 (38,2)
Salpingostomie	153	53 (34,6)	7 (4,6)	12 (7,8)	34 (22,2)
Anastomose	68	38 (55,9)	9 (13,2)	7 (10,3)	22 (32,4)
Gesamt	392*	170 (43,4)	25 (6,4)	31 (7,9)	114 (29,2)

2.4.4 Transzervikale Katheterisierung für die Wiederherstellung der Durchgängigkeit der Tuba uterina

Die transzervikale Eileiter Katheterisierung (engl. transcervical Fallopian tube catheterization, TFTC) ist ein Verfahren zur Diagnostik und Behandlung von Tubenverschlüssen. Die Anfänge der TFTC reichen bis in die Mitte des 19ten Jahrhunderts zurück. Dennoch wurde die Technik erst in den 1980er Jahren praktiziert [51, 17]. Die klassische TFTC erfolgt in fünf Schritten: (i) Durchführung einer HSG, (ii) Applikation eines 5-F Katheters und Injektion von Kontrastmittel, (iii) Passieren der Okklusion mit einem Führungsdraht (Durchmesser: 0,35 mm), (iv) Vorschie-

ben eines 3-F Teflon Katheters über den Führungsdraht und (v) Zurückziehen des Führungsdrahts und Kontrastmittelfreigabe über den 3-F Teflon Katheter [51, 17]. Mit dieser Methode führte Kumpe et al. (1990) eine Studie mit 22 Patientinnen (Durchschnittsalter 33 Jahre und infertil seit durchschnittlich 3,3 Jahren) durch [51]. Mit 24 TFTCs wurden die Patientinnen mit einseitigem oder bilateralen Verschlüssen (gesamt 41 Eileiter) behandelt. Durch die Diagnostik mittels TFTC ergab sich die folgende Verteilung der Okklusionen: bei 32 Eileitern traten sie im Pars uterina (tubocornualer Bereich), bei sieben Eileitern im Isthmus und bei zwei Eileitern in der Ampulla auf. Insgesamt wurde eine erfolgreiche Katheterisierung in 98 % der Fälle erzielt. Für die neun Okklusionen im Tubenbereich wurde eine Erfolgsquote von 33 % ermittelt. Aufgetretene Komplikationen waren Perforationen im Isthmusbereich mit einem Verhältnis von 4:41. Nachuntersuchungen zeigten nach durchschnittlich 37 Wochen bei fünf von 17 Patientinnen Schwangerschaften, wovon drei intrauterin waren [51]. Thurmond et al. (2008) untersuchte eine Patientenkohorte mit ähnlichen Eigenschaften [17]. Es wurden 20 Patientinnen, die infertil aufgrund proximaler Okklusionen der Tuba uterina waren, mit der TFTC behandelt. Die Ergebnisse zeigten eine erfolgreiche Rekanalisierung in 95 % der Fälle mit einer Erfolgsrate von intrauterinen Schwangerschaften von 58 %. Diese liegt damit deutlich höher, als bei Kumpe et al. [51, 17]. Innerhalb von sechs Monaten, beim Ausbleiben einer klinischen Schwangerschaft, wurden in 50 % der Fälle Reokklusionen diagnostiziert [17].

Die Technik der TFTC hat sich in den letzten Jahren weiterentwickelt, wodurch verschiedene Varianten entstanden sind. Allahbadia et al. (2010) verglich sieben Studien zur hysteroskopisch gestützten TFTC und neun Studien zur falloskopisch gestützten TFTC [52]. Für die Studien zur Hysteroskopie schwankten die Erfolgsraten zwischen 40 - 88 % mit Schwangerschaftsraten zwischen 13 - 55 %. Für die Falloskopie lagen die Erfolgsraten zwischen 62 - 95 % und die Schwangerschaftsraten zwischen 12 - 28 %, wobei anzumerken ist, dass lediglich drei von neun Studien eine Schwangerschaftsrate angaben [52].

De Silva & Chu et al. (2017) diskutierten die Ergebnisse von 27 Studien mit gesamt 1.720 Patientendaten [16]. Sie kamen zum Ergebnis, dass mit der TFTC eine durchschnittliche Schwangerschaftsquote von 27 % nach der Behandlung proximaler Okklusionen erzielt wird. Die Geburtenquote beträgt 22 % mit einer Wahrscheinlichkeit von 4 % für eine Eileiterschwangerschaft [16].

Im Vergleich zu etablierten Therapieoptionen proximaler Okklusionen bei ungewollter Kinderlosigkeit zeigt sich, dass die Rate für Aborte bei ca. 6 % für die ART und die Tubenchirurgie liegt [14, 37]. Die ART und die TFTC erzielen mit 26 % und 27 % ähnliche Schwangerschaftsraten, aber auch mit 17 % und 22 % ähnliche Geburtenraten [14, 16]. Die Tubenchirurgie erzielt mit 43 % und 29 % die höchste Schwangerschafts-, bzw. Geburtenraten [37]. Jedoch liegt

die Rate für EU mit 8 % am höchsten. Ganzheitlich lässt sich für die Methoden der Reproduktionsmedizin eine Schwangerschaftsrate von ca. 32 %, eine Geburtenrate von ca. 26 %, eine Abortrate von 6 % und ein EU-Rate von 4 % bestimmen. Tab. 5 stellt die Kennzahlen der Methoden der Reproduktionsmedizin gegenüber. Im Vergleich zu einer natürlichen Empfängnis ohne reproduktionsmedizinische Maßnahmen sind die Schwangerschaftsraten minimal optimiert. Diese liegen bei 10 - 25 % pro Zyklus bei gesunden Frauen [53]. Die Geburtenraten bei einer natürlichen Empfängnis ohne reproduktionsmedizinische Maßnahmen sind dagegen mit 85 - 90 % deutlich höher. Die Abortraten nach einer klinischen Schwangerschaft liegen zwischen 11 - 15 % bei einer natürlichen Empfängnis [54]. Die EU-Rate liegt bei einer natürlichen Empfängnis bei 1 - 2 % [55].

Tab. 5: Schwangerschaftsraten, Geburtenraten, Abortrate und EU-Raten für die Methoden der Reproduktionsmedizin [14, 37, 16]

Eingriff	Schwangerschaftsraten	Geburtenraten	Abortrate	EU-Rate
ART	26 %	17 %	5 %	< 1 %
Tubenchirurgie	43 %	29 %	6 %	8 %
TFTC	27 %	22 %	NA	4 %
Gesamt	32 %	26 %	6 %	4 %

ART: Assistierte Reproduktionsmedizin; TFTC: Transzervikale Katheterisierung (engl. Transcervical Fallopian tube catheterization); EU: Extrauterin gravidität

Somit lassen sich abschließend folgende Vor- und Nachteile der verschiedenen Verfahren der Reproduktionsmedizin herausstellen, siehe Tab. 6. Es wird deutlich, dass jedes Verfahren Potenziale zur Behandlung der ungewollten Kinderlosigkeit aufweist, jedoch gleichzeitig ein Bedarf nach einer optimierten Methode besteht, welche die Vorteile vereint und die Nachteile der reproduktionsmedizinischen Maßnahmen ausschließt.

Tab. 6: Überblick über die Vor- und Nachteile der Methoden der Reproduktionsmedizin [14, 16, 17, 37]

Eingriff	Vorteile	Nachteile
ART	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sehr geringe EU-Raten ▪ Mehrere Zyklen möglich, Schwangerschaftsraten steigen mit zunehmender Anzahl an Zyklen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hoher finanzieller Aufwand ▪ Geburtenraten < 20 % ▪ Eingeschränkte Verfügbarkeit durch rechtliche Rahmenbedingungen
Tubenchirurgie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaftsraten > 40 % ▪ Geburtenraten ~ 30 % 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Operatives Risiko ▪ Hohe EU-Raten von fast 10 % ▪ Verkürzung des Eileiters (einmaliger, nicht reversibler Eingriff)
TFTC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Minimalinvasives Verfahren ▪ Mehrere Behandlungen möglich ▪ Moderate Erfolgsraten (Schwangerschafts- und Geburtenraten) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reokklusionsraten > 50 % innerhalb der ersten 6 Monate nach der Behandlung

ART: Assistierte Reproduktionsmedizin; TFTC: Transzervikale Katheterisierung (engl. Transcervical Fallopian tube catheterization); EU: Extrauterin gravidität

3 Implantate für die inneren weiblichen Geschlechtsorgane zur Kontrazeption

Für die Implantatentwicklung ist die Darlegung des Standes der Technik unerlässlich. Da es bisher noch kein Implantat für die Rekanalisierung der Eileiter gibt, werden zunächst Implantate für die inneren weiblichen Geschlechtsorgane als Vergleichsprodukte vorgestellt. Gynäkologische Implantate umfassen Brustimplantate, Implantate für die Kontrazeption sowie Implantate für pathologischen Veränderungen, bzw. Erkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane. In diesem Kapitel werden die Implantate für die inneren weiblichen Geschlechtsorgane fokussiert. Im Vordergrund stehen intrauterine Kontrazeptiva wie das Intrauterinpressar (IUP) oder das Intrauterinsystem (IUS) sowie die transabdominelle und intratubale Sterilisation.

3.1 Implantate für die intrauterine Kontrazeption

Mit einem Pearl-Index (beschreibt die Zahl der Schwangerschaften von 100 Frauen, die eine Kontrazeptionsmethode ein Jahr lang angewendet haben) von 0,6 bis 3,0 zählt das IUP, auch Kupferspirale genannt, mit zu den sichersten Kontrazeptiva und zu der am häufigsten genutzten Kontrazeptionsmethode [3, 56, 57]. Das Implantat wird während der Menstruation, peri-ovulatorisch oder 6 bis 8 Wochen post partum mit einem Applikator implantiert. Das IUP fungiert als Nidationshemmer, verhindert die Spermienaszension und stört die Tubenkontraktibilität [3]. Das IUP basiert auf zwei Bestandteilen: dem T-förmigen Kunststoffträger und der Spule aus Kupfer oder einer Kupfer-Gold-Legierung. Die Oberflächenabdeckung durch das Metall entspricht etwa 250 - 380 mm² [57]. Die Liegedauer beträgt etwa 5 bis 10 Jahre [57]. Das IUS ist ein intrauterines Kontrazeptivum mit Gestagenen mit einem Pearl-Index von 0,2 bis 0,33 [57, 3]. Das Implantat wird am ersten Tag der Menstruation appliziert [3]. Für das in Deutschland zugelassene Produkt Mirena (Bayer Vital, Deutschland) besteht der T-förmige Grundkörper aus Polyethylen. Statt einer Spule ist der Stab mit einem Zylinder aus einem Polydimethylsiloxan-Elastomer mit einem 52 mg Levonorgestrel-Depot versetzt [57]. Die Liegedauer beträgt 5 Jahre [3, 57]. In Abb. 7c und Abb. 7d werden das IUP und das IUS gegenübergestellt.

3.2 Implantate für die transabdominelle Sterilisation

Für die transabdominelle Sterilisation als Option zur permanenten Kontrazeption ist der dauerhafte Tubenverschluss durch ein Implantat möglich, wie ein Sterilisationsclip oder ein Sterilisationsring [25, 58]. Einer der häufigsten angewendeten Sterilisationsclips ist der Filshie Clip[™] (Femcare Ltd., Nottingham, Vereinigtes Königreich), welcher seit 1982 in die klinische Praxis integriert ist. Die applikatorgesteuerte Implantation erfolgt meist in Kombination mit einer Laparoskopie mit einer Versagensquote von 0,2 - 0,4 % [25, 59, 60]. Das Implantat wird

im 90 Grad Winkel zum Isthmus mit einem Abstand von 10 - 30 mm vom Uterus entfernt appliziert, siehe Abb. 7a. Durch die Abmaße des Implantates wird eine etwa 4 mm lange künstliche Blockade erzeugt. Der Clipgrundkörper besteht aus Titan. An den Clipauflageflächen befinden sich Silikongummieinlagen. Dimensioniert ist das Implantat mit einer Länge von ca. 14 mm, einer Dicke von 3,4 x 4,0 mm und einem Gewicht von 0,4 g [25, 59]. Für die transabdominelle Sterilisation durch einen Sterilisationsring kommt häufig der Yoon Ring (auch Tubal Ring) zum Einsatz. Mit Hilfe eines Applikators wird eine Schlaufe von 20 - 30 mm Länge durch das Implantat fixiert, wodurch die Versorgung des Gewebes beeinträchtigt wird, was nekrotische und fibrotische Gewebeveränderungen zur Folge hat [61]. Die Versagensquote liegt bei ca. 2,0 % [60]. Das Implantat ist in Abb. 7b dargestellt.

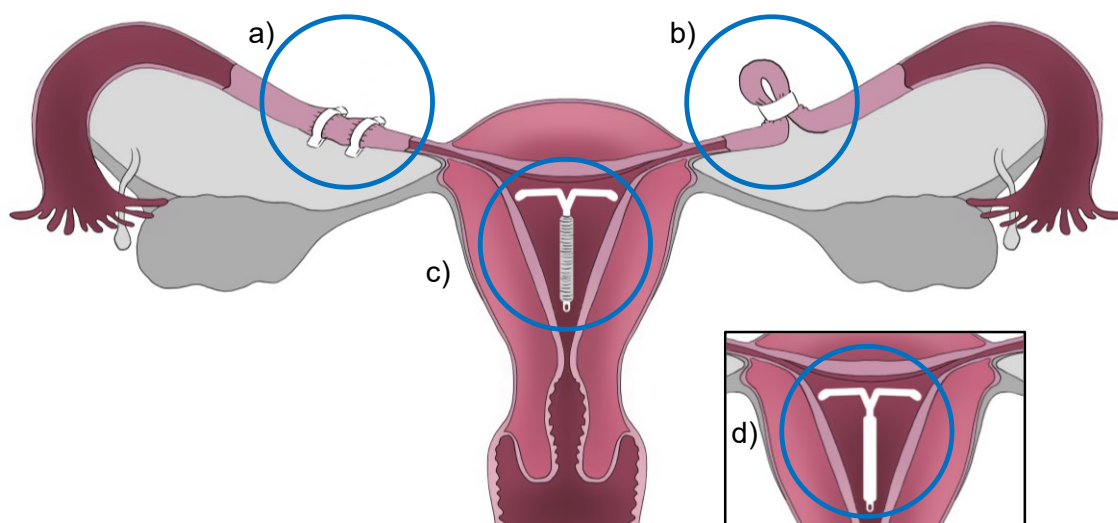


Abb. 7: Implantate für die inneren weiblichen Geschlechtsorgane zur Kontrazeption. a) Sterilisationsclip, b) Sterilisationsring, c) Intrauterinpeßsar (IUP) und d) Intrauterinsystem (IUS).

3.3 Implantate für die intratubale Sterilisation

Für die intratubale Sterilisation gibt es aktuell kein Implantat. Der Essure (Bayer Pharma AG, Deutschland), ehemals das STOP™ Device (Conceptus Inc., USA), erhielt von der Food and Drug Administration (FDA) als erstes permanentes Verhütungsmittel im Jahr 2002 die Zulassung in den USA und wurde bis 2018 implantiert. Ziel war die Erzeugung einer künstlichen Okklusion durch eine immunbedingte Gewebereaktion [25, 62]. Das 4 cm lange Implantat mit einem Durchmesser von 0,8 mm bzw. 2 mm im ursprünglichen bzw. expandierten Zustand beschreibt eine Minispiralfeder aus Nitinol, Platin, rostfreiem Stahl und Fasern aus Polyethylenterephthalat (PET) [25, 63]. Abb. 8 zeigt die einzelnen Bestandteile und die Positionierung innerhalb der Eileiter. Der Implantationsvorgang erfolgt hysteroskopisch als ambulanter Eingriff [25].

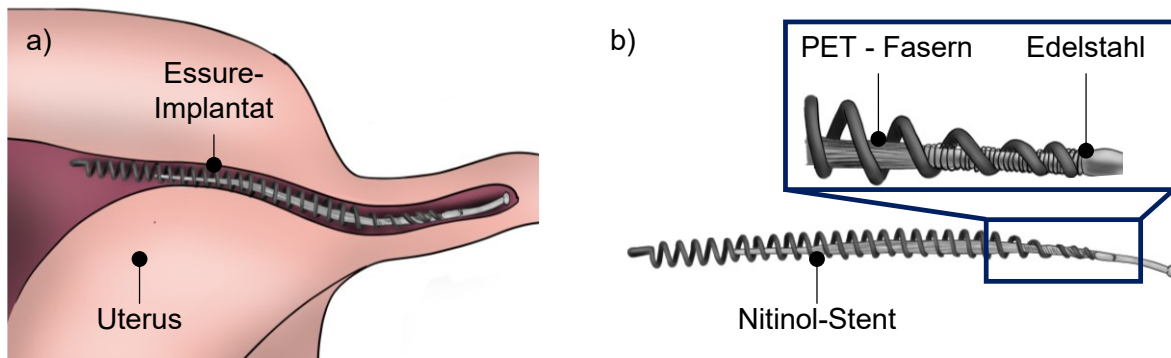


Abb. 8: Das Essure-System fungiert als Kontrazeptions-Implantat zur dauerhaften Verhütung durch einen Verschluss der Eileiter. a) Positionierung im Isthmus und b) Aufbau des Implantates. Das Implantat setzt sich aus einem Nitinol-Stent, PET-Fasern und einem Draht aus Edelstahl zusammen [25, 63].

Laut der Bayer Pharma AG wurden etwa 750.000 Frauen mit dem Essure-System therapiert [62]. Eine erfolgreiche Implantation wurde bei 81 - 98 % erzielt [64]. Durch die Manufacturer and User Facility Device Experience (MAUDE) Datenbank wurden Auffälligkeiten in der Meldung von Nebenwirkungen erkannt, wodurch das Implantat durch Obstetrics and Gynecology Devices Panel der FDA 2015 neu bewertet wurde. Infolge dessen wurde das Implantat 2018 vom Markt genommen [62, 65]. Insgesamt erfolgten über 26.000 Meldungen an die FDA, was 3,5 % der behandelten Frauen entspricht [66]. Nebenwirkungen umfassten Eileiterperforationen, einfache bis mittelstarke Blutungen und Schmerzen, die Hysterektomien zur Folge hatten sowie ungewollte Schwangerschaften [62]. Maassen et al. (2019) publizierte eine retrospektive Kohortenstudie mit dem Ziel, die kurzfristige Wirksamkeit und Symptombekämpfung nach der chirurgischen Entfernung des Essure zu analysieren [65]. Als primäre Nebenwirkung des Essure zeigten sich mit fast 70 % Unterleibsschmerzen. Rückenschmerzen, Müdigkeit sowie Schmerzen in den Beinen und der Hüfte traten bei ca. einem Drittel der Patientinnen auf. Bei ca. 15 - 20 % der Patientinnen zeigte sich ein veränderter Zyklus nach der Implantation des Essure, welcher durch starke Regelschmerzen, starke Blutungen und Hautausschlag gekennzeichnet war [65]. Nach der erfolgreichen Explantation gaben knappe 40 % der Patientinnen an, dass sie symptomfrei geworden sind, für 15 % aller Patientinnen blieb der Zustand jedoch unverändert [65].

Verschiedene Studien befassen sich mit den Ursachen der Nebenwirkungen, dazu zählen eine Nickel-Sensitivität, die Degradation der Zinnschweißnaht und eine mögliche, galvanische Korrosion [67–69]. Catinon et al. (2020) untersuchten zehn Patientinnen - bei 70 % wurde eine Degradation der Schweißnaht festgestellt, obwohl nur bei 50 % Zinnpartikel in den Tuben oder in der Gebärmutter nachgewiesen wurden. Abgesehen von Zinn wurden in der Studie Partikel von Eisen, Chrom, Nickel, Silber und Platin ermittelt [67]. Parant et al. (2020) vermutete als Auslöser für die Beschwerden eine galvanische Korrosion, wodurch der Nachweis von Nickel- und Chrompartikel im Eileitergewebe und im Eileiterfluid fokussiert wurde [68]. Dabei wurden in direkter Implantatnähe höhere Konzentrationen festgestellt. Zudem zeigte sich der folgende

Zusammenhang: Patientinnen, die über Symptome klagten, wiesen in der Regel höhere Konzentrationen von Nickel- und Chrompartikeln auf [68]. Chene et al. (2022) wiesen ebenfalls bei einer Auswertung von 118 Patientendaten, die mit einer Kontrollgruppe (ohne Essure-Implantat) von 141 Patientinnen abgeglichen wurden, eine erhöhte Konzentration von Nickel- und Chrompartikeln bei Patientinnen, insbesondere in Implantatnähe nach [69].

Neben dem Essure gibt es weitere Forschungsansätze für die intratubale Sterilisation. Tang et al. (2013) publizierten über ein polymeres Implantat auf Materialbasis von Poly-D,L-Milchsäure und Polyurethan mit einem Shape-Memory Effekt für eine temporäre Sterilisation [70]. Das Implantat besitzt eine Länge von 10 mm und einen Durchmesser von 2,6 mm. Es wurden *in vivo* Untersuchungen an Kaninchen zur Beurteilung der Gewebereaktion und des Degradationsverhaltens durchgeführt. Ein erfolgreicher Tubenverschluss konnte bewiesen werden [70]. Shveiky et al. (2021) präsentierten erste *in vivo* Tierversuche an Kaninchen zur Charakterisierung eines polymeren, thermoreagierenden Implantates zur Erzeugung künstlicher Okklusionen in der Tuba uterina [71]. Das Implantat wird aus einem synthetisierten Material aus Polyethylenoxid und Polyphenylenoxid hergestellt. Ein weiteres, polymeres Implantat für die intratubale Sterilisation, welches aktuell klinisch untersucht wird, ist femBlock® (Femasys Inc, USA) [63]. Bisher erhielt kein Produkt die Marktzulassung.

Ein neuartiges Implantat in der Entwicklung für die intratubale Sterilisation ist Choice (Choice B.V., Niederlande) [72]. Choice wird als Klasse III Medizinprodukt definiert und soll dauerhaft im Körper verweilen, lässt sich jedoch mit Hilfe eines vom Hersteller entwickelten Tools wieder entfernen. Die Implantation erfolgt minimalinvasiv. Aktuell sind drei Varianten geplant: 2027 Choice One (S) für die Sterilisation, 2030 Choice One (C) für die Kontrazeption und 2032 Choice Two ebenfalls für die Kontrazeption. Die Varianten unterscheiden sich durch ihre Bestandteile. Choice One (S) besteht aus einem Stent und einer dauerhaft geschlossenen Klappe. Choice One (C) besteht aus einem Stent und einer Klappe, die manuell im Rahmen eines minimalinvasiven Eingriffs geöffnet und geschlossen werden kann. Die dritte Generation besteht aus einem Stent, einer Klappe und einem Motor, durch den die Klappe sensorgesteuert geöffnet und geschlossen werden kann, siehe Abb. 9 [72].

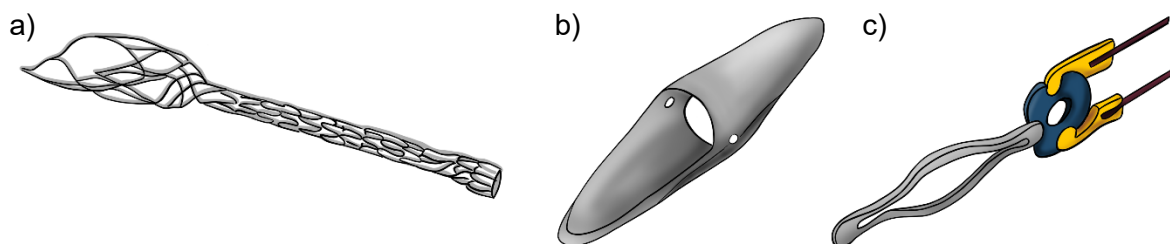


Abb. 9: Das Choice-Implantat zur intratubalen Sterilisation setzt sich aus drei Elementen zusammen: a) Stent, b) Kippklappe und c) Motoreinheit [72].

Der Stent wird aus Nitinol gefertigt. Er lässt sich in drei Abschnitte untergliedern: der Bereich, der sich im Uterus verankert, der Bereich im Isthmus, wo die Klappe sitzt und der Bereich, der sich im Isthmus, verankert. Je nach Bereich variieren der Durchmesser und das Zellenesign. Die Klappe ist patentiert und ein Patent zum Motor ist angemeldet [72]. Das Patent EP 3 188 699 B1 mit dem Titel „System for reversible contraceptive sterilization“ des Unternehmen Choice B.V. beschreibt ein Implantat für ein Gefäß oder den Eileiter, welches durch eine Fernvorrichtung bedient werden kann [73]. Für diesen Zweck wird ein Klappensystem beschrieben, siehe Abb. 10. Als Hauptanspruch wird folgendes definiert: „implantierbares Schlauchventil zum Implantieren in einem menschlichen Gefäß, insbesondere dem Eileiter“, welches einen „Dichtungsrand“ aufweist [73].

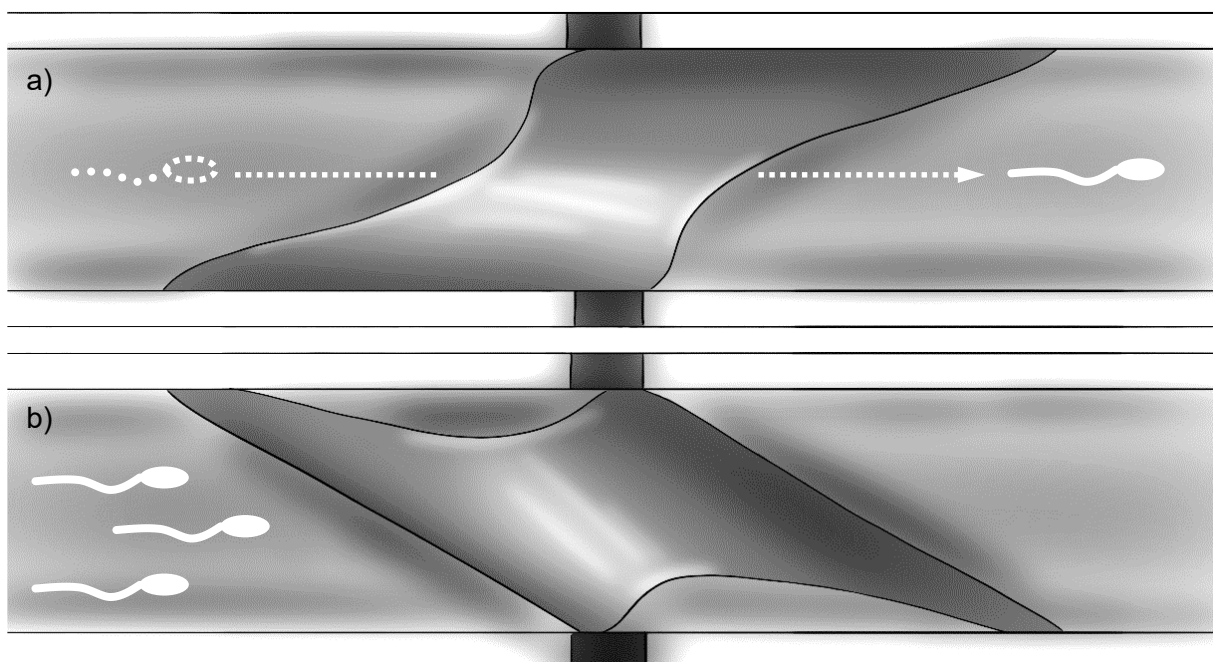


Abb. 10: Funktionsweise des Klappenmechanismus des Choice-Implantats zur dauerhaften Kontrazeption. In Position I ist eine Konzeption möglich (a), während in Position II die Klappe als Barriere fungiert, wodurch keine Konzeption erfolgen kann (b) [73].

Aktuell befindet sich Choice One in Tierstudien nach der ISO 10993. Nach 28 Tagen in Kaninchen und anschließender Explantation zeigten sich nach Herstellerangaben folgende Resultate: i) keine Anzeichen von Toxizität, ii) keine Auswirkung auf die Zellmortalität, iii) begrenzte bis keine Anzeichen von Fibrose und iv) leichte bis keine Wirtsreaktionen [72]. Neben den Tierstudien wurden bereits *ex vivo* Untersuchungen mit einem von Choice entwickelten, kameragestützten Endoskop (Durchmesser von 1,0 mm) an humanen, bovinen und ovinen Eileitern durchgeführt [72].

4 Perspektiven der Stenttechnologie – Transfer in neue Anwendungsfelder

Nachfolgend wird der Stand der Technik der Stenttechnologie mit dem Schwerpunkt auf bioresorbierbare Stents zusammengefasst, inkl. der Erläuterung von Standardmaterialien und aktuellen Forschungsschwerpunkten. Ein weiterer Punkt ist die Diskussion von Designelementen von Stents und deren Einfluss auf die Implantatperformance als Grundlage für die Entwicklung eines innovativen Stentdesigns. Hierfür wird zunächst der Begriff Stent erklärt: Ein Stent ist ein zylindrisches Implantat mit der Funktion, Gefäße oder Hohlorane zu stützen und somit offen zu halten. In der Regel handelt es sich dabei um ein rohrförmiges Gittergerüst [25, 74]. Anhand des Expansionsverhaltens lassen sich Stents in zwei Kategorien einteilen: (i) ballonexpandierbare Stents und (ii) selbstexpandierende Stents. Erstere werden während des Implantationsvorganges durch die Dilatation eines Ballons plastisch deformiert. Selbstexpandierende Stents werden in einem Kathetersystem im gecrimpten Zustand fixiert. Durch das Zurückziehen einer äußeren Hülle erfolgt die Freisetzung des Stents durch die elastische Rückfederung bzw. die Formgedächtniseigenschaften [25, 75].

Aktuell werden Stents nach drei Generationen eingeteilt: (i) Metallstents (Bare-Metal Stent, BMS), (ii) mit Medikamenten beschichtete Stents (Drug-Eluting Stent, DES) und (iii) bioresorbierbare Stents (Bioresorbable Scaffolds, BRS), siehe Abb. 11.

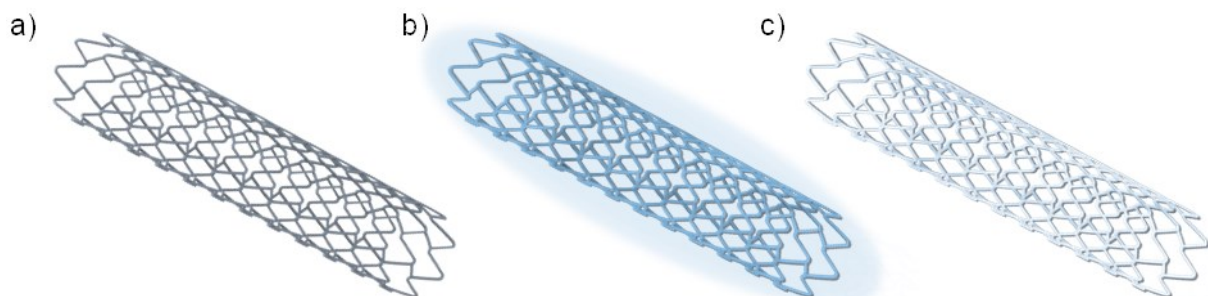


Abb. 11: Übersicht über die Evolutionsstufen der Stenttechnologie: a) Bare-Metal Stent (BMS), b) Drug-Eluting Stent (DES) und c) biodegradierbarer Stent bzw. bioresorbierbares Scaffold (BRS).

Die Stenttechnologie entwickelte sich auf Grundlage der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA), einem minimalinvasiven Verfahren zur Behandlung von verengten, bzw. verschlossenen Koronararterien mittels Ballonkatheter, welche 1977 etabliert wurde [25, 76]. Bis dahin erfolgte die Therapie von Gefäßverengungen durch eine Bypass-Operation. Im Vergleich zur Bypass-Operation waren die Vorteile der PTCA die geringeren Kosten und das niedrige Operationsrisiko, bedingt durch den minimalinvasiven Eingriff. Es traten jedoch bei etwa 50 % der Patienten Restenosen durch die elastischen Rückstellkräfte der Gefäßwand auf. In den 1980er Jahren wurde die PTCA durch die Implantation eines Drahtgerüsts, einem Stent,

erweitert, um somit die Restenoseraten zu senken. Die ersten Stents waren ballonexpandierbare Implantate. Über einen Führungsdraht wurden Ballonkatheter mit fixiertem Stent bis zum Implantationsort geführt und dilatiert, wodurch sich das Drahtgerüst radial aufweitet und das Gefäß gestützt wird [25]. Ebenfalls in den 1980er Jahren wurde über die ersten selbstexpandierenden Stents aus Nitinol, einer Formgedächtnislegierung aus Nickel-Titan, publiziert [74]. Weitere Materialien für BMS sind neben Titan und Titanlegierungen vor allem Chrom-Nickel-Stähle, Kobaltlegierungen sowie Platin-Iridium [74]. Neben unterschiedlichen Materialien etablierten sich verschiedene Fertigungsverfahren. Somit lassen sich Stents im Hinblick auf die Fertigung in fünf Gruppen untergliedern: (i) Maschenstent, (ii) Spiralstent, (iii) Röhrenstent, (iv) Ringstent und (v) Multidesignstent (vgl. Tab. 7). Die häufigste Stentform ist der Röhrenstent [75, 77].

Tab. 7: Einteilung von Stents nach dem Fertigungsverfahren [25, 75, 77]

	Beschreibung	Anwendung
(i)	Maschenstent aus multiplen Drähten gewickelt	selbstexpandierend
(ii)	Spiralstent aus einzelner Draht gewickelt	ballonexpandierbar
(iii)	Röhrenstent aus Rohr geschnitten	selbstexpandierend / ballonexpandierbar
(iv)	Ringstent Drahtringe, die durch Brücken verbunden sind	ballonexpandierbar
(v)	Multidesignstent Mischform aus (i) bis (iv)	selbstexpandierend / ballonexpandierbar

Die Restenoseraten sind nach einer Stentimplantation deutlich niedriger, als nach einer PTCA, dennoch treten Restenosen auf. Ursache für eine Restenose ist eine Intimahyperplasie durch ein Gefäßtrauma während der Implantation. In den 2000ern wurde über die Erfolge der Senkung von Restenoseraten von durchschnittlichen 25 % auf 7 % nach einer Implantation eines DES durch die kontinuierliche Medikamentenabgabe von Immunsuppressiva oder Proliferationshemmern publiziert [74]. Neben der Weiterentwicklung der Stenttechnologie wurde das Anwendungsgebiet ausgeweitet. Die Stenttechnologie etablierte sich zunächst in der koronaren und der peripheren vaskulären Intervention [25, 74]. Mit Voranschreiten der Technologie wurden weitere Anwendungs- bzw. Forschungsgebiete, wie bspw. die Neurologie, Gastroenterologie und Urologie, erschlossen und die Stenttechnologie transferiert, siehe Abb. 12 [78–80].

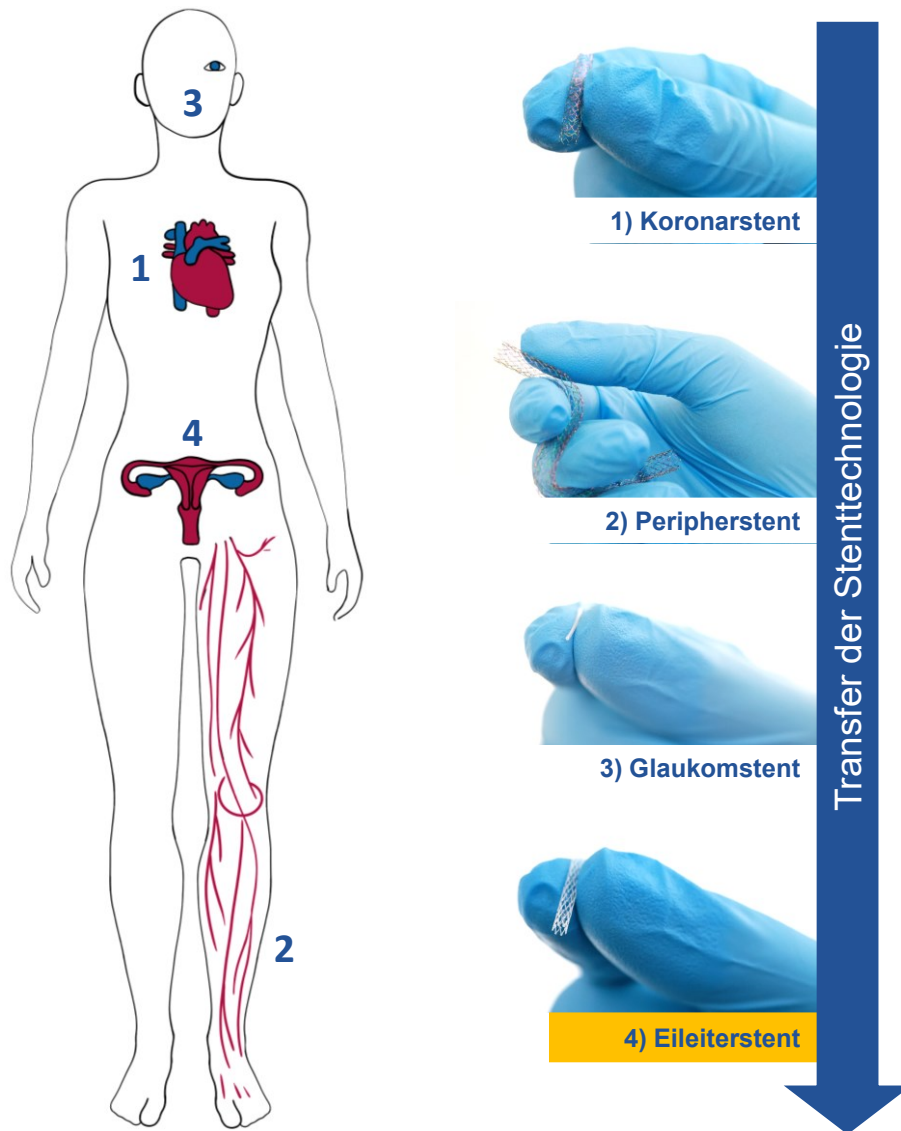


Abb. 12: Transfer der Stenttechnologie aus dem kardiovaskulären Bereich in die peripheren Gefäße, in weitere Anwendungsgebiete wie die Neurologie, Urologie oder Glaukomtherapie, bis hin zu aktuellen Forschungsgebieten wie der Gynäkologie.

4.1 Die Stenttechnologie der dritten Generation: Bioresorbierbare Implantate

Neue Ansätze der Stenttechnologie sind bioresorbierbare Implantate, die die langfristigen Risiken einer Stentimplantation minimieren sollen. So wird eine chronische Fremdkörperreaktion und eine dauerhafte Thrombozytenaggregationshemmung vermieden und Gefäßhomöostasen und Neoatherosklerose verringert. Zudem besteht die Möglichkeit einer sekundären Implantation und Potenziale zur optimierten Pharmakonfreisetzung durch den Degradationsprozess [74, 81]. Nachteilig sind frühzeitige Versagensbrüche durch die eingeschränkte mechanische Performance während des Produktabbaus [82]. Diese Eigenschaften sind durch die Materialwahl und das Stentdesign in einem gewissen Rahmen steuerbar.

4.1.1 Werkstoffe für bioresorbierbare Stents

Für bioresorbierbare Materialien ist, neben einer hohen Biokompatibilität und den anforderungsgerechten mechanischen Kennwerten, das Degradationsverhalten die wichtigste Eigenschaft. Dieses umfasst die Degradationszeit, die Abbauprozesse und die Abbauprodukte [81]. Für bioresorbierbare Stents werden verschiedene Werkstoffe untersucht: im Bereich der Metalle werden Magnesium (Mg) und Eisen (Fe) und im Bereich der Polymere werden u.a. Poly(L-lactid) (PLLA), Polyhydroxybuttersäure (PHB), Polyglycolid (PGA), Poly(lactid-co-Glycolid) (PLGA), Poly(ϵ -caprolacton) (PCL) sowie Poly(DL-lactid) (PDLLA) fokussiert [83]. In Tab. 8 werden die mechanischen Kennwerte und die Degradationszeit der einzelnen Materialien gegenübergestellt. Metallische Werkstoffe bieten den Vorteil optimaler mechanischer Eigenschaften bei geringem Materialbedarf, was die gute Eignung von Metallen für Stents mit geringer Stegbreite und Wandstärke unterstreicht. Die mechanischen Kennwerte von Magnesium liegen in einem ähnlichen Bereich wie die Kennwerte klassischer BMS-Werkstoffe, wodurch ähnlich dünnwandige Stents mit geringer Stegbreite entwickelt werden können. Die Degradationszeit von Magnesium liegt zwischen 2 bis 12 Monaten [84].

Tab. 8: Mechanische Kennwerte von biodegradierbaren Materialien für die Stententwicklung.

Material [Quelle]	E-Modul [MPa]	Zugfestigkeit [MPa]	Bruchdehnung [%]	Degradationszeit [Monate]
Mg [81, 84–86]	45.000	150 - 250	1 - 18	2 - 12
Fe [86–88]	210.000	200	40	6 - 18
PLLA [81, 84, 89–92]	1.400 - 3.000	50	5 - 6	12 - 36
PHB [92–94]	2.000 - 3.500	30 - 45	5 - 7	6
PGA [95]	6.000 - 7.000	90 - 110	1 - 2	4 - 6
PLGA (82:18) [95]	3.300 - 3.500	65	2 - 6	12 - 18
PCL [95, 93]	340 - 360	23	> 300	24 - 36
PDLLA [95]	1.000 - 3.500	40 - 45	1 - 2	1 - 4

Mg: Magnesium; Fe: Eisen; PLLA: Poly(L-lactid); PHB: Polyhydroxybuttersäure; PGA: Polyglycolid; PLGA: Poly(lactid-co-Glycolid); PCL: Poly(ϵ -caprolacton); PDLLA: Poly(DL-lactid)

Seit 20 Jahren wird Eisen als potenzielles Material für biodegradierbare Stents untersucht. Der Vorteil von Eisen im Vergleich zu Magnesium liegt in der Degradationszeit von 6 bis 18 Monaten. Damit ist eine Funktionalität des Implantates für die gesamte Dauer des vaskulären Heilungsprozesses von ca. 6 Monaten gegeben [87].

Polymere Werkstoffe lassen sich in Elastomere, Duromere und Thermoplaste untergliedern. Diese Begriffe beschreiben den Vernetzungsgrad der Kohlenstoffketten. Polymere setzen sich

aus sogenannten Riesenmolekülen zusammen, welche durch Polymerisation aus Monomeren entstehen. Die Anordnung der Moleküle wird in kristallin, teilkristallin und amorph unterschieden. Elastomere haben eine verknäuelte, bzw. schwach vernetzte Struktur und weisen streckfähige Moleküle auf. Duomere besitzen eine stark vernetzte, amorphe Struktur. Thermoplasten weisen unvernetzte, amorphe bis teilkristalline Strukturen auf und sind bei erhöhten Temperaturen plastisch verformbar [96].

Die mechanische Performance von PLLA-Stents lässt sich mit kommerziellen DES vergleichen [84]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die durchschnittliche Stegbreite von Stents aus PLLA zwischen 100 bis 150 μm liegt und damit deutlich massiver ist, als bei Metallstents [84]. Dafür liegt die Degradationszeit bei 12 bis 36 Monaten [81]. PHB und PDLLA besitzen ein ähnliches E-Modul wie PLLA. Die Degradationszeiten sind jedoch deutlich kürzer [94, 95]. PCL dagegen hat ein deutlich geringeres E-Modul, dafür aber eine ähnliche Degradationszeit [95]. Ein deutlich höheres E-Modul als PLLA besitzt PGA, dafür sind die Reißdehnung und die Degradationszeit geringer [95]. Ein ähnliches E-Modul und eine ähnliche Degradationszeit wie PLLA weist PLGA auf. Dafür ist die Zugfestigkeit deutlich geringer [95].

4.1.2 Aktuelle Forschungsschwerpunkte und CE-zertifizierte bioresorbierbare Stents

Bioresorbierbare Stents sind die dritte Evolutionsstufe der Stenttherapie mit dem Ziel, die Herausforderungen permanenter Stents zu minimieren. Dazu zählen erhöhte Biegesteifigkeiten der Gefäße mit Stent im Vergleich zu gesunden Gefäßen, die Blockade von Seitenästen sowie das Auftreten von Entzündungen, die zu neointimaler Hyperplasie, Restenose und Stentthrombose führen können. Durch die Resorption wird auf mittel- bis langfristige Sicht eine vollständige Wiederherstellung eines gesunden Gefäßes ermöglicht [97]. 2011 erhielt der erste resorbierbare Stent die CE-Zulassung, der Absorb GT1 (Abbott Laboratories, Chicago, USA). 2016 folgte die Genehmigung durch die US Food and Drug Administration (FDA). Der PLLA-Stent überzeugte mit ähnlichen radialen Steifigkeiten wie DES, jedoch führten Überdilatationen zu Brüchen und insbesondere traten im klinischen Einsatz gehäuft späte Stent-Thrombosen auf. Bedingt hierdurch wurde der Absorb GT1 2017 vom Markt genommen [98]. Seitdem ist der klinische Einsatz von BRS nahezu vernachlässigbar. Unabhängig hiervon arbeiten aktuell jedoch über 20 Unternehmen an neuen Implantaten oder an der Verbesserung bestehender, resorbierbarer Produkte [99].

Bis 2023 haben acht bioresorbierbare Stents eine CE-Zertifizierung erhalten. Die Strutbreite liegt im Bereich von 120 - 180 μm . In der präklinischen, bzw. klinischen Erprobung sind resorbierbare Stents mit Strutbreiten unter 100 μm . Das häufigste Material für bioresorbierbare Stents ist PLLA. Tab. 9 gibt eine Übersicht über resorbierbare Stents mit Angaben zum Entwickler, zur Medikamentenbeschichtung, zur Strutbreite, zur Degradationszeit und zum Status der Zertifizierung [97–101].

Tab. 9: Überblick über bioresorbierbare Stents mit Angaben zur Medikamentenbeschichtung, der Degradationszeit und Zulassungen [97–101].

Implantat	Material	Beschichtung	Strutbreite [µm]	Degradationszeit	CE-Kennzeichnung	FDA-Ge- nehmigung
Absorb GT1 (Abbott)	PLLA	Everolimus	165	24 - 36 Monate	2011 ¹	2016 ¹
DESolve Nx (Elixir Medical)	PLLA	Novalimus	150	24 - 36 Monate	2014	-
DESolve Cx (Elixir Medical)	PLLA	Novalimus	120	24 - 36 Monate	2017	-
ART Pure (Arterial Remodelling Technologies)	PDLLA	-	170	12 - 24 Monate	2015	-
DREAMS 1G (Biotronik)	Magnesium	Sirolimus	125	9 - 12 Monate	2015	-
Magmaris (Biotronik)	Magnesium	Sirolimus	120 - 150	9 - 12 Monate	2016	-
Freesolve (Biotronik)	Magnesium	Sirolimus	100 - 150	12 Monate	2024	-
Fantom (REVA Medical)	DAT ²	Sirolimus	120 - 150	12 Monate	2017	-
MeRes 100 (Meril Life Sciences)	PLLA	Sirolimus	180	24 Monate	2019	-
ArterioSorb (Arterius)	PLLA	Sirolimus	95 - 120	NA	-	-
FORTITUDE (Amaranth Medical)	PLLA	Sirolimus	150	12 - 24 Monate	-	-
APTITUDE (Amaranth Medical)	PLLA	Sirolimus	115	12 - 24 Monate	-	-
MAGNITUDE (Amaranth Medical)	PLLA	Sirolimus	98	12 - 24 Monate	-	-
DEFIANCE (Amaranth Medical)	PLLA	Sirolimus	85	12 - 24 Monate	-	-
Mirage (Manli)	PLLA	Sirolimus	125 - 150	14 Monate	-	-
NeoVas (Lepu Medical Technology)	PLLA	Sirolimus	180	36 Monate	-	-
Firesorb (Shanghai MicroPort)	PLLA	Sirolimus	100 - 125	36 Monate	-	-
Xinsorb (Shandong Huaan Biotechnology Co.,Ltd)	PLLA	Sirolimus	160	24 - 36 Monate	-	-
IDEAL biostent (Xenogenics)	PAE ³	Sirolimus	200	6 - 9 Monate	-	-
Falcon (Abbott)	PLLA	Everolimus	<100	NA	-	-
IBS (Lifetech Scientific)	Eisen	Sirolimus	70	> 12 Monate	-	-
FAST (Boston Scientific)	PLLA	Everolimus	<100	12 - 24 Monate	-	-
Renuvia (Boston Scientific)	PLLA	Everolimus	<120	12 - 24 Monate	-	-
Unity (Qualimed)	MG/PLLA	Sirolimus	160	NA	-	-
Igaki-Tamai (Kyoto Medical)	PLLA	-	170	24 Monate	-	-
ON-AVS (OrbusNeich)	PLLA/PDLA	Sirolimus ⁴	150	> 6 Monate	-	-

¹ wurde 2017 vom Markt genommen; ² Desaminotyrosine polycarbonate;

³ Poly(anhydrid)ester auf Salicylatbasis; ⁴ mit dem Protein CD34+

4.2 Einflussfaktoren von Designparameter auf die mechanischen Eigenschaften von Stents

Um ein Verständnis der Design-Einflussfaktoren auf dessen mechanische Eigenschaften zu erlangen, wird im Folgenden der Aufbau eines Stents beispielhaft erläutert (vgl. Abb. 13). Die globalen Stent-Abmessungen sind durch die Länge L_S , den Außendurchmesser D_A sowie den Innendurchmesser D_I bzw. die Wandstärke $W_S = (D_A - D_I) / 2$ definiert. I.d.R. lässt sich ein Stent in eine definierte Anzahl n einzelner Ringsegmente gliedern, welche wiederum aus Zellen bestehen und mittels Verbinder-Elemente miteinander verbunden sind.

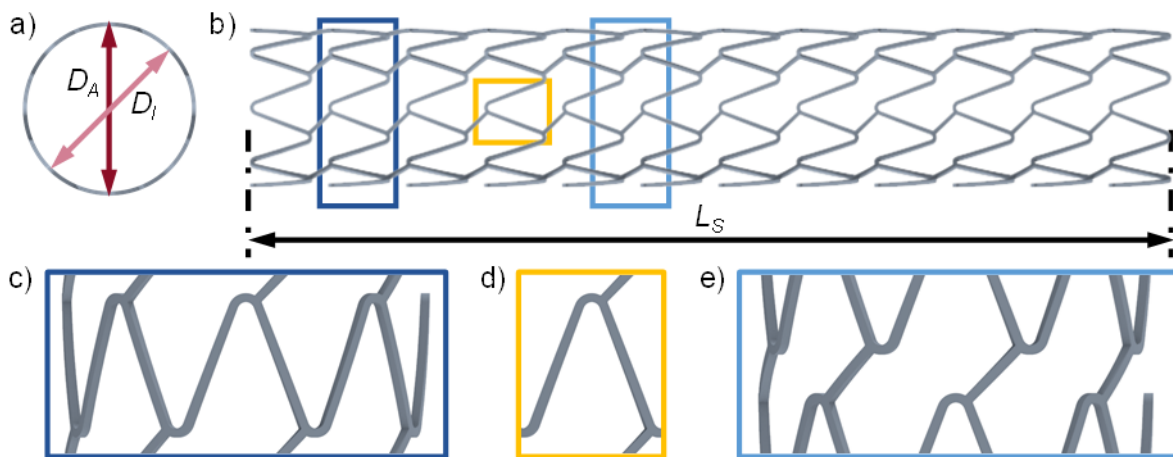


Abb. 13: Aufbau eines Stents: Ein Stent ist ein zylindrisches Implantat (a) mit einem Außendurchmesser D_A , einem Innendurchmesser D_I und einer Länge L_S . Maßgebend ist zudem die Wandstärke $W_S = (D_A - D_I) / 2$, die sich aus dem Außen- und Innendurchmesser ergibt. Ein Stent besteht aus mehreren Ringsegmenten (c), welche sich aus einer Anzahl n einzelner Zellen (d) zusammensetzt. Die Ringsegmente sind durch Verbinder vernetzt (e).

Stents werden aufgrund ihres globalen Designs in zwei Gruppen unterschieden: (i) closed cell design (CCD) und (ii) open cell design (OCD). Eine Sonderform (iii) stellt das helical cell design (HCD) dar, vgl. Abb. 14 [25, 102]. Das Stentdesign, insbesondere das Zelldesign bestimmt maßgeblich die Stentperformance, wie bspw. die Biegesteifigkeit, die Radialsteifigkeit und den minimalen Crimpdurchmesser.

Ein closed cell Design ist dadurch gekennzeichnet, dass jede Zelle in sich abgeschlossen oder mit einem Verbinder verbunden ist. Stents mit einem CCD besitzen aufgrund der Materialmenge und Flächenabdeckung eine hohe Radialsteifigkeit. Durch den symmetrischen Aufbau verteilen sich die Spannungen gleichmäßig. Das Crimp- und Aufweitverhalten ist ebenfalls annäherungsweise symmetrisch. CCD-Stents finden bspw. in Form von Herzklappenstents Anwendung [25]. OCD-Stents weisen in der Regel eine geringere Flächenabdeckung auf. Es ist maximal jede zweite Zelle mit einem Verbinder verbunden. Dadurch nimmt die Radialsteifigkeit ab, aber der Stent wird biegeweicher und damit flexibler. Nachteilig ist die asymmetrische Spannungsverteilung bei Belastung und das mögliche Aufstellen freier Zellen nach außen oder

in das Stentlumen hinein. OCD-Stents werden primär in peripheren Gefäßen appliziert [25]. Ein HCD-Stent besitzt ein komplexes Design, wodurch zusätzliche Faktoren in der Auslegung für die mechanische Performance berücksichtigt werden müssen. Allgemein wird durch die Helixstränge über die Länge kontinuierlich das Lumen gestützt, mit Potenzialen zur Reduktion der Oberflächenabdeckung und Erhöhung der Biegeweichheit [102, 103].

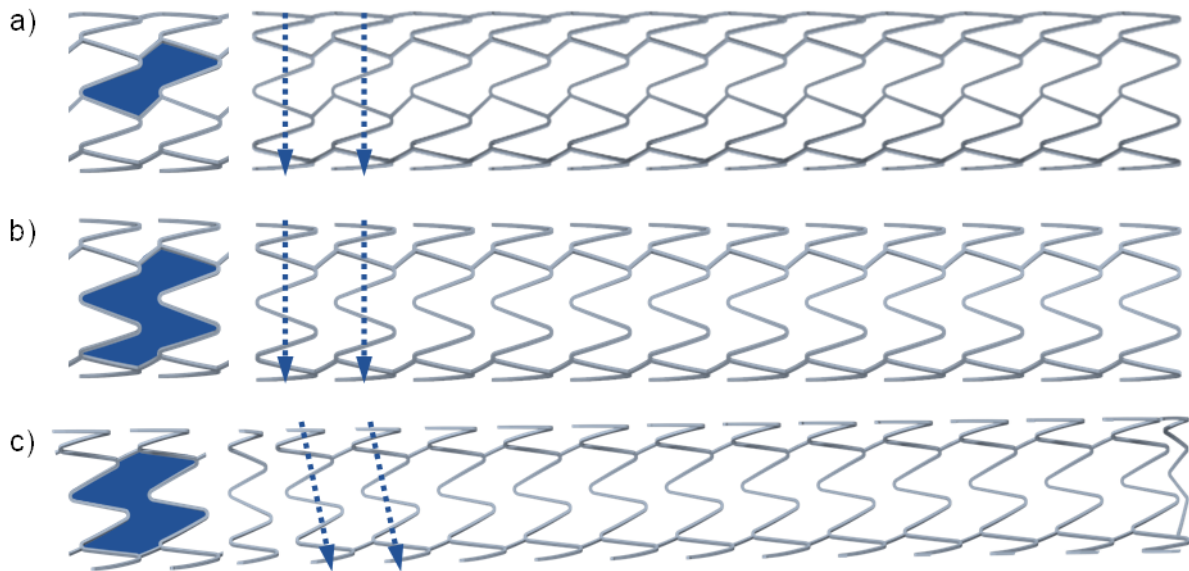


Abb. 14: Globale Designvarianten von Stents: a) closed cell Design, b) open cell Design und c) Helix-Design. Gestrichelte Linien veranschaulichen die Segment-Ausrichtung entlang der Stent-Längsachse.

Neben den globalen Eigenschaften eines Stents wird die Stützfunktion sowie das Freisetzungsverhalten durch den Zellenaufbau gesteuert. Bei einem sich wiederholenden Zellendesign wird von einer sogenannten „Masterzelle“ gesprochen. Sie setzt sich im Wesentlichen aus einem Außenradius R_A und einem Innenradius R_I sowie zwei Struts mit einer definierten Strutbreite S_B und einem Öffnungswinkel W_R zusammen, siehe Abb. 15.

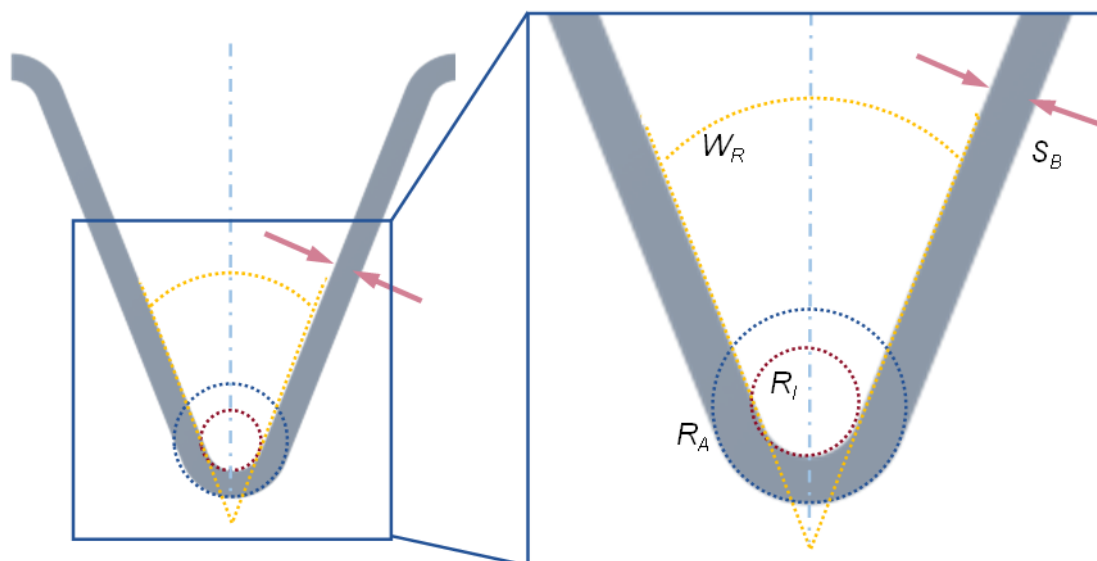


Abb. 15: Aufbau einer Stent-Zelle, bestehend aus zwei durch Radien miteinander verbundene und in einem bestimmten Öffnungswinkel zueinander ausgerichteten Struts. Strutbreite und Wandstärke sind weitere Merkmale. Durch Symmetriebedingungen entsteht aus der Stent-Zelle i.d.R. das globale Stent-Design.

Das Verhältnis des Außen- und Innenradius richtet sich nach der Stegbreite und Wandstärke. Ein Anstieg des Radius führt potenziell zu einer höheren Radialsteifigkeit, allerdings zulasten des realisierbaren minimalen Crimpdurchmessers. Kleinere Radien reduzieren die Radialsteifigkeit. Ein großer Öffnungswinkel bedingt eine höhere Radialsteifigkeit und ein sehr spitzer Winkel reduziert diese.

Die Verbinder zwischen den Ringsegmenten sind von entscheidender Bedeutung für die Performance des Stents. Es lassen sich vorrangig drei Gruppen unterscheiden: (i) peak-to-peak Verbinder, (ii) peak-to-valley Verbinder und (iii) Midstrut-Verbinder [103]. In Abb. 16 sind die Arten gegenübergestellt.

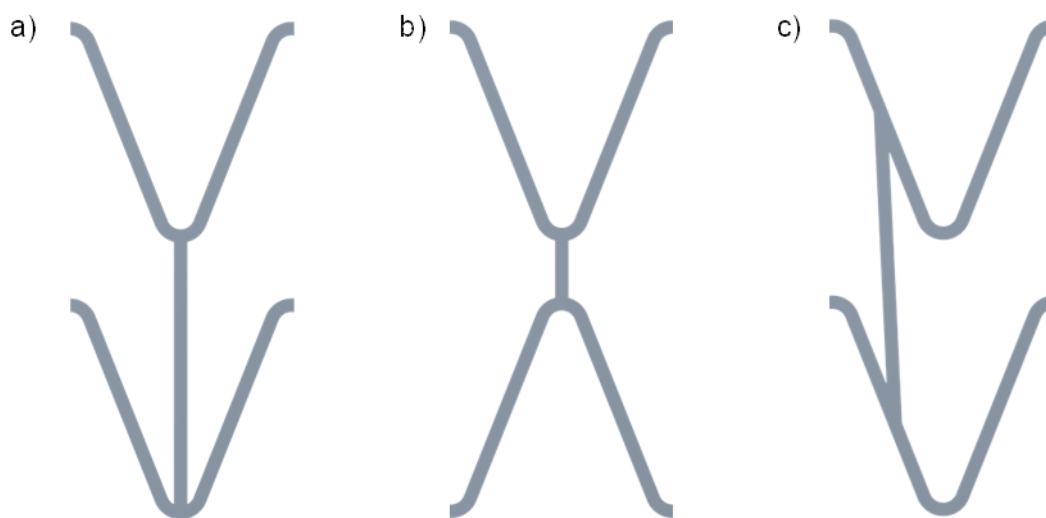


Abb. 16: Ausrichtung von Verbindern zwischen Stent-Segmenten: a) Peak-to-valley Verbinder, b) Peak-to-peak Verbinder und c) Midstrut Verbinder.

Je nach Form wird zudem zwischen geraden, schrägen und geschwungenen Verbindern differenziert. Gerade Verbinder führen zu einem symmetrischen Crimp- bzw. Aufweitverhalten. Schräge Verbinder erhöhen die Radialsteifigkeit [103].

In Tab. 10 werden die elementarsten Designparameter zusammengefasst und im Hinblick auf die Biege- und Radialsteifigkeit sowie das Crimpverhalten für einen selbstexpandierenden Stent bewertet. Anhand der Tabelle können individuelle Stents mit spezifischen Eigenschaften entwickelt werden. Zu beachten ist dabei, dass die Designfeatures einen unterschiedlich starken Einfluss auf die Performance aufweisen. Für einen möglichst biegeweichen Stent mit einem geringen Crimpprofil und ausreichender Radialsteifigkeit bietet sich ein OCD oder HCD Stent an, mit Peak-to-peak Verbindern, einer geringen Wandstärke und Strutbreite, kleinere Radien sowie größere Öffnungswinkel. Diese Eigenschaften werden für einen Stent für die Rekanalisierung der Eileiter angestrebt.

Tab. 10: Überblick über die Einflüsse von Designfeatures auf die Stentperformance. Sortiert nach Stentdesign, Verbinder, inkl. Peak-to-peak (P-to-p), Peak-to-valley (P-to-v) und Midstrut (mids), und das Zelldesign.

			Biegesteifigkeit	Radialsteifigkeit	Crimpverhalten
Stentdesign	CCD		++	++	+ -
	OCD		--	--	+ -
	HCD		-	+++	-
Verbinder	P-to-p		+	+ -	+
	P-to-v		-	+ -	-
	mids		--	+ -	-
Zelldesign	Wandstärke	^	+++	++	---
		v	---	--	+++
	Stegbreite	^	++	+++	---
		v	--	---	+++
	Radien	^	+	+++	--
		v	-	---	++
	Öffnungswinkel	^	+ -	+++	++
		v	+ -	---	--

+ bei Steigerung; - bei Minderung; ^ bei Zunahme; v bei Abnahme

5 Entwicklung eines Konzeptes eines selbstexpandierenden Mikrostents zur Behandlung proximaler Okklusionen der Tuba uterina

Ausgehend von den medizinischen Grundlagen und dem Stand der Technik erfolgt die Entwicklung eines Konzeptes zur minimalinvasiven Behandlung proximaler Okklusionen der Tuba uterina. Hierfür wird zunächst das Implantationskonzept und Wirkungsprinzip dargelegt. Anschließend erfolgt die Definition eines Anforderungskataloges, der die Ansprüche aus Patientensicht, aus Anwendersicht und aus Herstellersicht berücksichtigt. Aufbauend auf den Anforderungen wird ein innovatives Design für ein Implantat entwickelt, welches zum einen für die minimalinvasive Implantation geeignet und zum anderen robust gegenüber den beschriebenen Belastungen, bedingt durch die Peristaltik der Eileiter, ist.

5.1 Innovatives Konzept zur minimalinvasiven Behandlung proximaler Okklusionen der Tuba uterina durch den Transfer der Stenttechnologie in die Gynäkologie

Ziel der vorliegenden Arbeit sind Beiträge zur Entwicklung einer minimalinvasiven Behandlungsoption für Eileiterverschlüsse. Das Konzept zur minimalinvasiven Behandlung besteht aus zwei wesentlichen Komponenten: (i) dem Mikroimplantat und (ii) dem Applikationssystem. Mit dem Konzept wird die Rekonstruktion der biologischen Funktion des Eileiters angestrebt, durch die Wiederherstellung der Tubendurchgängigkeit mittels der Implantation des Eileiterstents. Abb. 17 zeigt das Implantatkonzept sowie das Vorgehen zur minimalinvasiven Applikation. Das Konzept des Eileiterstents wurde 2020 durch Dierke et al. publiziert [104].

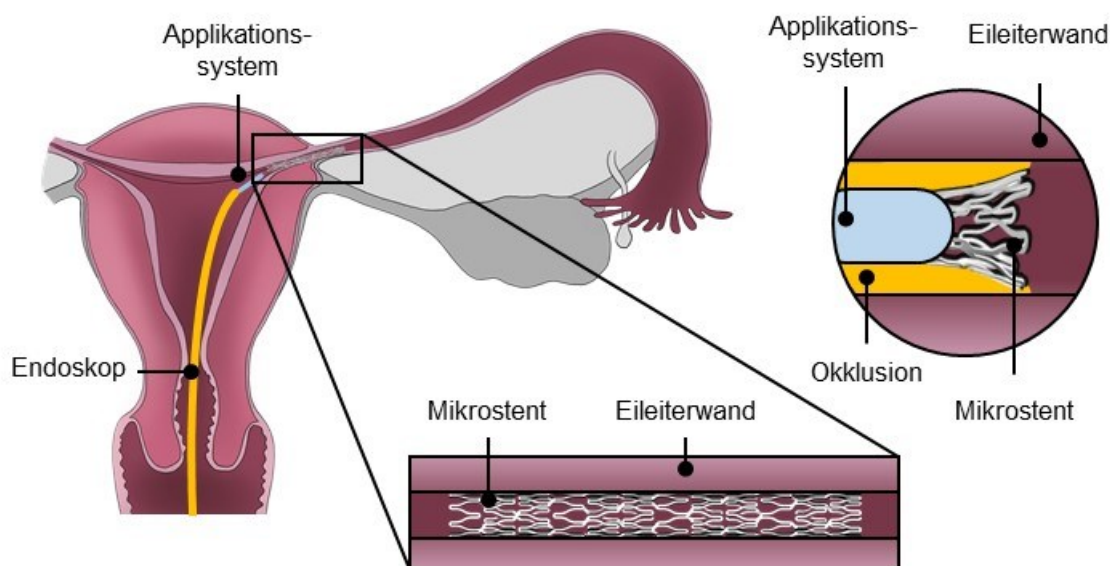


Abb. 17: Visualisierung des Implantatkonzeptes sowie Vorgehen zur minimalinvasiven Applikation. Transzervikale Applikation durch den Arbeitskanal eines Endoskops in den proximalen Bereich der Tuba uterina. Freisetzung durch Selbstexpansion des Mikrostents.

Durch ein kameragestütztes Ureterorenoskop soll transzervikal ein Applikationssystem in den Uterus eingeführt werden. Ein Führungsdraht passiert die proximale Okklusion und das Kathetersystem des Applikationssystems wird vorgeschoben. Durch einen Freisetzungsmechanismus expandiert das Implantat und stellt die Tubendurchgängigkeit wieder her, wodurch im Folgenden eine natürliche Empfängnis ermöglicht werden soll.

Im Vergleich zu den aktuellen Behandlungsmethoden ist dieser minimalinvasive Eingriff potenziell mit einem deutlich geringeren Operationsrisiko verbunden. Zudem wird die Funktionalität der Eileiter wiederhergestellt und eine künstliche Befruchtung ist bei optimalem Therapieverlauf nicht erforderlich, kann aber optional ergänzend durchgeführt werden. Durch die Implantation wird im Vergleich zur transzervikalen Katheterisierung die Reokklusionsrate verringert. Die besondere Innovationshöhe des Implantates basiert dabei auch auf dessen biodegradierbaren Eigenschaften. Es verbleibt kein dauerhafter Fremdkörper im Eileiter der Patientin und wiederholte Implantationen sind möglich. In Abb. 18 ist das Funktionsprinzip des Eileiter-Mikrostents zur Wiederherstellung der Tubendurchgängigkeit visualisiert.

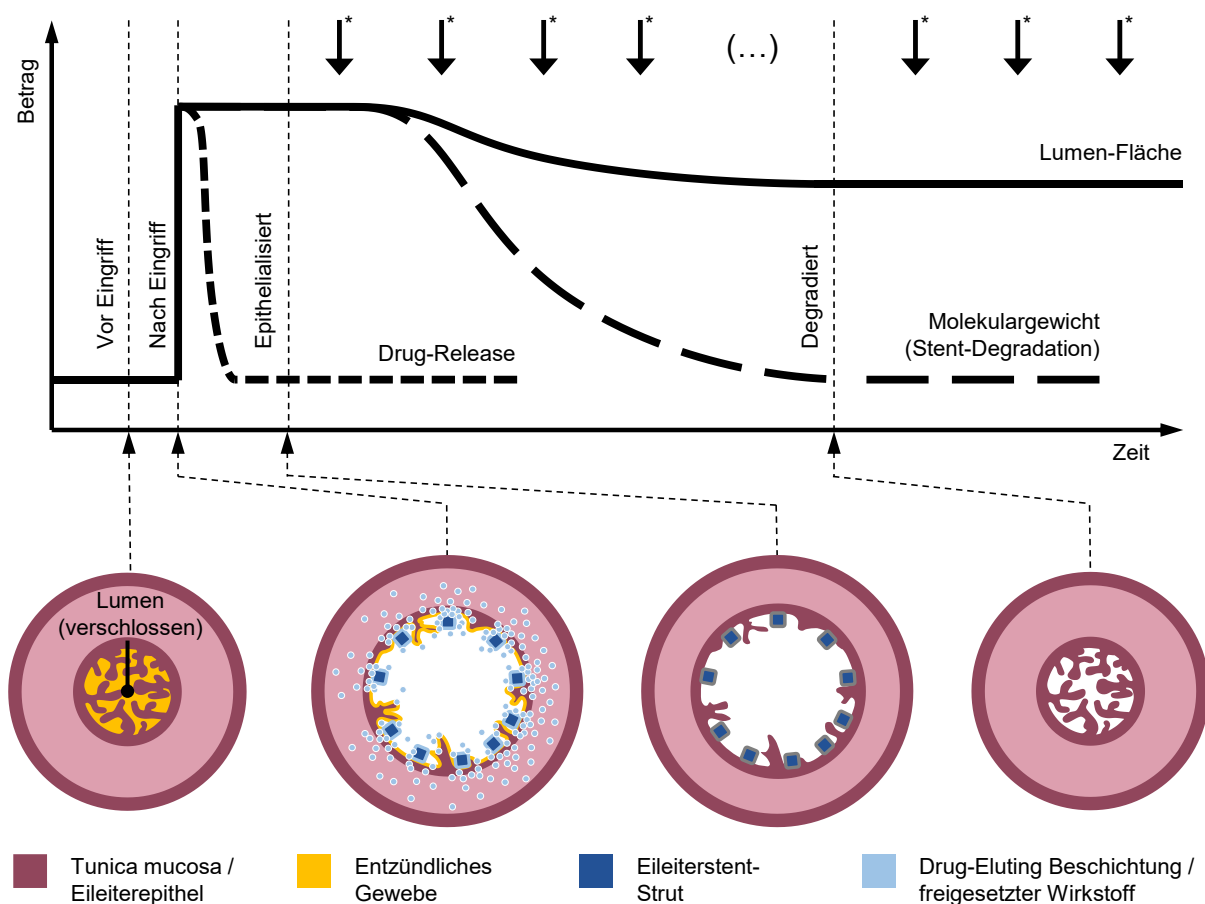


Abb. 18: Schematische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Eileiterstent-Implantation zur Visualisierung des avisierten Funktionsprinzips des Implantates zur Behandlung von proximalen Eileiterverschlüssen. Vor dem Eingriff ist das Eileiterlumen verschlossen. Nach dem Eingriff ist das Lumen eröffnet und es erfolgt ggf. die lokale Freisetzung eines bspw. antiinflammatorischen Wirkstoffes. Ziel ist eine schnelle Epithelialisierung des Implantates bevor die Degradation sukzessive voranschreitet. Während des Voranschreitens der Degradation nimmt das Molekulargewicht des Implantat-Grundwerkstoffes ab und es liegt ein regenerierter Eileiter vor. *mögliche Konzeptionszeitpunkte

5.2 Entwicklungsanforderungen an ein innovatives Konzept zur minimalinvasiven Behandlung proximaler Okklusionen der Tuba uterina

Die Definition eines Anforderungskataloges stellt den ersten Schritt der Realisierung eines innovativen Implantates dar. Hieraus abgeleitet werden verschiedene Bewertungskriterien sowie ein Lasten- und Pflichtenheft. Wichtig ist dabei die Berücksichtigung verschiedener Ausgangspositionen, wie bspw. die Sicht der Patientin, die Sicht des Anwendenden und die Sicht des Herstellenden.

Im Hinblick auf die Zielsetzung stellt die Gewährleistung der Funktionalität des Implantates bei gleichzeitig minimierten Risiken bzw. Nebenwirkungen der Therapieoption die wichtigste Anforderung dar. Hierzu in Verbindung steht eine möglichst risikoarme sowie einfach und schnell durchzuführende Implantation, möglichst durch das niedergelassenen gynäkologische Fachpersonal. Dazu zählen ebenso einfache Nachsorgeuntersuchungen. Um dies zu ermöglichen müssen das Implantat und das Applikationssystem die im Folgenden detaillierten Eigenschaften aufweisen.

Beginnend bei der Funktionalität des Implantates muss die Flächenabdeckung des Epithels durch die Stentstruktur so gering wie möglich gehalten werden (maximal 25 %). Dieser Anforderung entgegen steht die Notwendigkeit einer ausreichenden Radialkraft, um das Lumen wiederherzustellen. Des Weiteren muss das Implantat eine hohe Flexibilität, d.h. eine geringe Biegesteifigkeit aufweisen und auch Torsionsbelastungen standhalten. Eine besondere Anforderung ist die Robustheit gegenüber zyklischen Belastungen, durch die Peristaltik, aber auch hormonelle Schwankungen im Rahmen des Zyklus und einer eintretenden Schwangerschaft.

Unter Berücksichtigung der Anatomie wird ein Außendurchmesser von 1 - 2 mm mit einer maximalen Länge von 20 mm angestrebt. Für den minimalinvasiven Applikationsprozess muss sich das Implantat auf einen Durchmesser von 0,5 - 1,0 mm crimpen lassen. Eine gute Sichtbarkeit während MRT- sowie Ultraschalluntersuchungen ermöglichen eine Nachsorgeuntersuchung zur Kontrolle der Platzierung. Daher stellt es eine Anforderung dar, dass das Material selbst eine gewisse Sichtbarkeit in bildgebenden Verfahren aufweist, alternativ können ggf. Marker-Elemente an das Implantat angebracht werden. Das Material muss zudem eine hohe Biokompatibilität, insbesondere zu den verschiedenen Zelltypen des Eileiterepithels, zu den unterschiedlichen Stadien der Eizelle und gegenüber den Spermien besitzen.

Ein wichtiger Aspekt ist die Möglichkeit eines bioresorbieren Implantates – die Vorteile liegen in der begrenzten Verweildauer im Körper, wodurch ggf. auftretende Nebenwirkungen auf den Degradationszeitraum beschränkt werden und es keinen Dauerhaften Eingriff in den Körper der Patientin gibt. Wichtig ist die Überprüfung der Dauerfestigkeit eines resorbieren Implantates und die Biokompatibilität der Abbauprodukte. Hierdurch muss gewährleistet werden, dass die für die Funktion des Eileiters wichtigen physiologischen Parameter über den gesamten

Degradationszeitraum erhalten bleiben, insbesondere die für die Beweglichkeit der Spermien und den Transport befruchteter Eizellen maßgebliche Eigenschaften wie pH-Wert und Viskosität des Sekrets im Eileiter sowie die Zilienfunktion.

Neben den spezifischen Eigenschaften muss ein Mikrostent zur Behandlung von Eileiterblockaden die allgemeinen Anforderungen an einen Stent erfüllen. Diese umfassen nach der internationalen Prüfnorm DIN EN ISO 25539-2 die folgenden Aspekte: (i) einheitliche, genaue und sichere Entfaltung, (ii) Beibehaltung der Position und Apposition am Implantationsort, (iii) Beibehaltung einer hinlänglichen Unversehrtheit, (iv) Kompatibilität der Stentgröße mit dem Durchmesser des Implantationsortes, (v) Durchflussmöglichkeit und (vi) Sichtbarkeit in der Bildgebung [105].

5.3 Innovative Stentdesigns für einen selbstexpandierenden, polymeren Mikrostent zur Behandlung proximaler Okklusionen der Tuba uterina

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird ein innovatives Stentdesign eines selbstexpandierenden, polymeren Mikrostents entwickelt. Das globale Design des Mikrostents beschreibt eine mäanderförmige, offenzellige Struktur mit jeweils acht Zellen pro Segment und vier Peak-to-peak-Verbindern, siehe Abb. 19 a. Das Design mit der Verbinderanordnung wurde durch Dierke et al. 2021 publiziert [106].

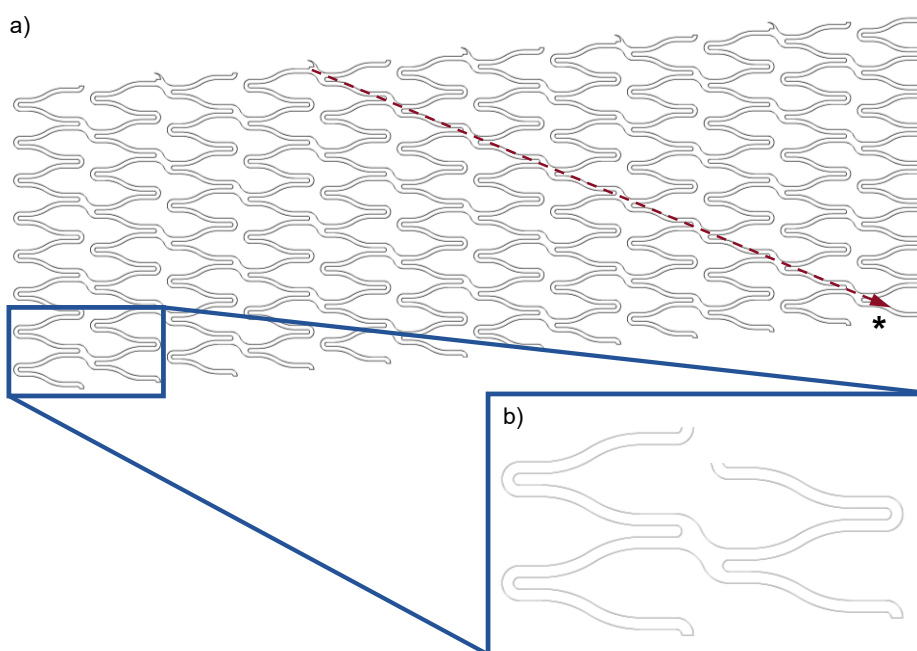


Abb. 19: Darstellung des Stentdesigns in abgewickelter Form. a) Übersichtsdarstellung des globalen Designs, exemplarisch für die Größe L. b) Detailansicht der S-förmigen Verbindern und mäanderförmigen Zellen. *Helixförmig angeordnete Verbindern

Zwischen den einzelnen Segmenten erfolgt eine leichte rotatorische Verschiebung, wodurch eine Helixstruktur nachempfunden wird. Damit soll eine möglichst gleich verteilte radiale Stützwirkung des Stents realisiert werden. Der Aufbau einer Zelle wird durch die Radien, zwei

parallele, gerade Bereiche und eine S-Kurve definiert, siehe Abb. 19 b. Die Vorteile der S-Kurve wurden durch Frank et al. 2021 diskutiert [107].

Um auf verschiedene Durchmesser des Isthmus reagieren zu können, werden drei Stentgrößen eingeführt, die sich in den Außendurchmessern d_o , der Wandstärke w_t , der Strutbreite s_w und der Oberflächenbedeckung s_c unterscheiden (vgl. Tab. 11 und Abb. 20).

Tab. 11: Globale Dimensionen der drei Eileiterstent-Größen

Stentgröße	Außendurchmesser d_o [mm]	Wandstärke w_t [μ m]	Strutbreite s_w [μ m]	Oberflächenbedeckung s_c [%]
S	1,1	70	70	21
M	1,5	80	80	22
L	2,2	100	100	23

Die Länge ist variabel von 10 - 20 mm. Die Mikrostent-Designs werden mit einer kommerziellen CAD-Software (Creo Parametric, Vers. 7.0 and 10.0, PTC Inc., USA) entwickelt.

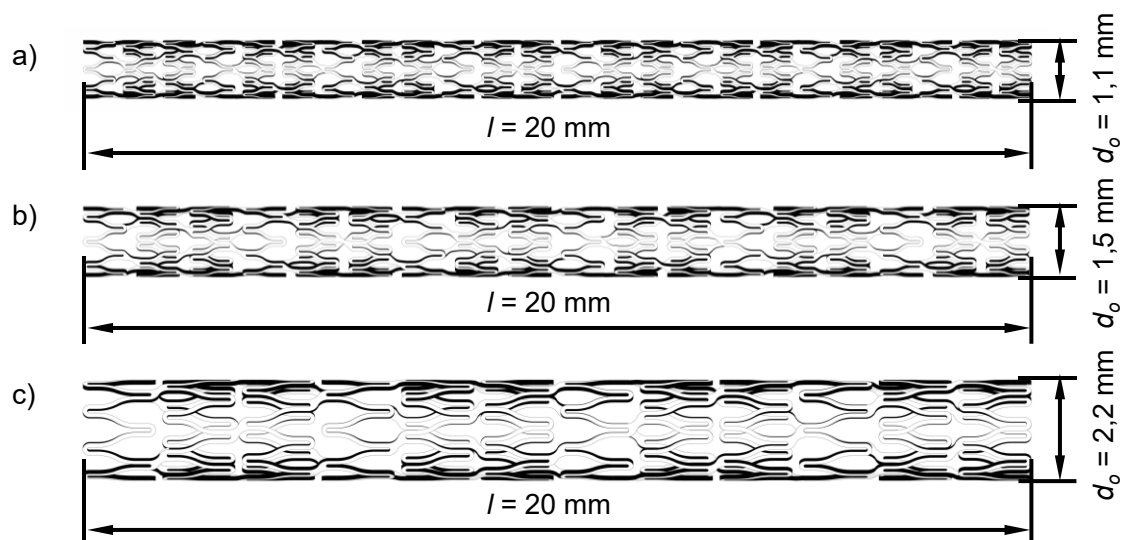


Abb. 20: Gegenüberstellung der drei Eileiterstent-Größen S, M und L mit Angabe der unterschiedlichen Außendurchmesser: a) $d_o = 1,1$ mm für Größe S, b) $d_o = 1,5$ mm für Größe M und c) $d_o = 2,2$ mm für Größe L.

Mit Stegbreiten, bzw. Wandstärken im Bereich von 70 - 100 μ m liegen die Strutabmessungen im unteren Bereich der aktuellen Generation bioresorbierbarer Koronarstents mit Strutabmessungen von 70 - 180 μ m und einem Durchschnittswert von 135 ± 33 μ m (vgl. Tab. 9, Kap. 3.2.3) [97–101]. Durch die geringen Strutbreiten werden eine geringe Oberflächenbedeckung von maximal 23 % erzielt. Diese ist somit geringer, als von dem Absorb (27 %) und dem DESolve (30 %) [108]. Das Zellendesign ist so ausgelegt, dass der Stent eine hohe Flexibilität in radialer Richtung aufweist, wodurch auch ein positiver Einfluss auf die Ermüdungsbeständigkeit unter zyklischer, radialer Belastung genommen werden soll. Durch die parallelen Bereiche der Struts soll die mechanische Beanspruchung im Bereich der Radien verringert werden. Dies wird im Rahmen numerischer strukturmechanischer Simulationen analysiert.

6 Anwendung von numerischen Methoden der Strukturmechanik als Werkzeug zur Designentwicklung

Die Anforderung an Unternehmen, um wettbewerbsfähig zu bleiben, bzw. ihre Wettbewerbsfähigkeit zu steigern, verschärfen sich zunehmend. Neben dem Ziel, sich durch eine optimierte Qualität zu behaupten, müssen Entwicklungszeiten verringert, Herstellereinstellungen gesenkt und Innovationen gesteigert werden [109]. Eine Methode, die sich fest etabliert hat, um den Entwicklungsprozess von Produkten zu beschleunigen, ist die Finite-Elemente-Methode (FEM), auch als Finite-Elemente-Analyse (FEA) bezeichnet. Die FEM beschreibt ein Verfahren zur numerischen Lösung komplexer Problemstellungen, bspw. der Strukturmechanik, Thermodynamik und Strömungsmechanik [110, 111]. Durch die numerische Simulation verschiedener Designvarianten können die Anzahl benötigter Prototypen, aufwendiger Prüfungen und somit benötigte Ressourcen drastisch reduziert werden. Darüber hinaus ermöglicht die FEM eine Analyse mechanischer Beanspruchungen in anwendungsrelevanten Lastszenarien – entsprechende experimentelle Analysen, bspw. von Dehnungen der Mikroimplantat-Struktur, sind i.d.R. nicht oder nur mit extrem hohem Aufwand möglich [109].

Im Rahmen der FEM wird ein komplexes physikalisches System in kleinere, überschaubare Teile, die sogenannten Elemente, untergliedert. Jedes dieser Elemente wird durch einfache Gleichungssysteme beschrieben, die es ermöglichen, die physikalischen Eigenschaften und das Verhalten des gesamten Systems zu analysieren. Die einzelnen Elemente sind durch Punkte verbunden, die als Knoten bezeichnet werden [109].

Diese Knoten dienen als Schnittstellen zwischen den Elementen und spielen eine entscheidende Rolle bei der Berechnung der Gesamtantwort des Modells. Die Vernetzung des Berechnungsgebiets, auch als Netz bezeichnet, ist ein zentraler Aspekt der FEM. Die Anzahl und Form der Elemente im Netz beeinflussen direkt die Genauigkeit der numerischen Ergebnisse. Ein feineres Netz führt in der Regel zu einer höheren Genauigkeit, da es die Geometrie und die physikalischen Eigenschaften des Bauteils detaillierter abbildet. Allerdings ist zu beachten, dass mit einer steigenden Anzahl von Elementen auch die Rechenzeit erheblich ansteigt. Diese Beziehung zwischen Netzfeinheit und Rechenaufwand erfordert eine sorgfältige Balance; oft stagniert der Gewinn an Genauigkeit bei einer sehr feinen Vernetzung. Um ein ausreichend genaues Netz zu generieren, das gleichzeitig eine optimierte Rechenzeit gewährleistet, werden Netzkonvergenzstudien durchgeführt. Diese Studien helfen dabei, den Punkt zu bestimmen, an dem eine weitere Verfeinerung des Netzes keine signifikanten Verbesserungen in den Ergebnissen mehr bringt. Dabei wird untersucht, wie sich die Ergebnisse verändern, wenn das Netz schrittweise verfeinert wird. Ziel ist es, ein Gleichgewicht zwischen Genauigkeit und Effizienz zu finden, sodass die Berechnungen sowohl praktikabel als auch zuverlässig sind [109].

Praktisch beinhaltet die FEA die folgenden Schritte: (i) Aufbau der Geometrie, (ii) Definition von Materialeigenschaften, (iii) Definition von Kontaktbedingungen, (iv) Vernetzung, (v) Definition von Randbedingungen, inkl. der Lasten sowie (vi) Definition der Analyseart und der Analyse-Einstellungen und die eigentliche Durchführung der Berechnung [109]. In den nachfolgenden Kapiteln werden die Erstellung eines Materialmodells, die FEA mit der Software ANSYS Workbench 18 (ANSYS Inc., Canonsburg, USA) und die Ergebnisse der numerischen Simulation präsentiert. Dabei werden die einzelnen Schritte der FEA für den konkreten Anwendungsfall dargestellt.

Die Simulation bildet immer einen idealisierten Lastfall ab. Neben der Vereinfachung der Geometrie zur Verkürzung der Rechenzeit, bspw. durch das Ausnutzen von Symmetriebedingungen, werden Kontakt- und Randbedingungen idealisiert angenommen. So dienen die Ergebnisse einer *in silico* Untersuchung immer nur zur Orientierung und können experimentelle Untersuchungen nicht gänzlich ersetzen [112].

6.1 Definition eines Materialmodells und Ermittlung von Werkstoffkennwerten für Poly(L-lactid)

Das Materialmodell und die Werkstoffkennwerte spielen eine entscheidende Rolle für die Realitätsnähe von FEA. Diese Modelle sind essenziell, um die physikalischen Eigenschaften von Materialien präzise zu quantifizieren und deren Verhalten unter verschiedenen Belastungen zu simulieren. Unterschieden wird zwischen linearen und nichtlinearen Materialverhalten [112]. Poly(L-lactid) ist ein teilkristallines thermoplastisches Polymer mit einem nichtlinearen Materialverhalten, bestehend aus einem elastischen, einem viskoelastischen und einem plastischen Anteil [96]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgt eine Berücksichtigung des elastisch/plastischen Werkstoffverhaltens von PLLA – viskoelastische Materialeigenschaften werden vernachlässigt. Das Materialverhalten lässt sich anhand des Spannungs-Dehnungs-Diagramms veranschaulichen, siehe Abb. 21.

Das linear-elastische Verhalten lässt sich mit dem Hooke'schen Gesetz (vgl. Formel 1) beschreiben, dem Zusammenhang zwischen der Spannung σ , der Dehnung ε und dem Elastizitätsmodul E [112].

$$\sigma = E \varepsilon \quad (1)$$

Um das plastische Verhalten abzubilden, können bilineare, multilineare oder nichtlineare Materialgesetze verwendet werden, siehe Abb. 22 [112, 113]. Im Rahmen dieser Arbeit wird ein bilineares Materialmodell mit linear-elastischem und ideal-plastischem, isotropen Verhalten für PLLA definiert. Hierfür werden die Kenngrößen Elastizitätsmodul E , Fließspannung σ_y , Tangentenmodul E_T und Querkontraktionszahl μ benötigt.

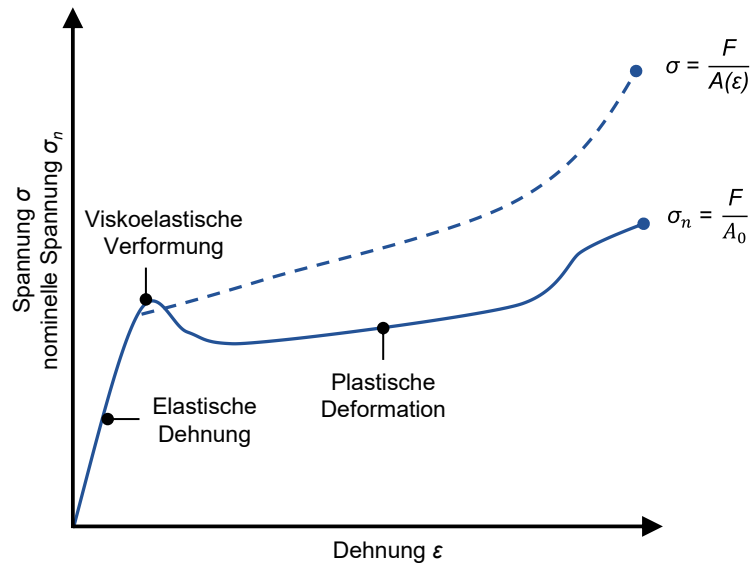


Abb. 21: Nominelles (durchgezogene Linie) bzw. wahres (gestrichelte Linie) Spannungs-Dehnungs-Diagramm thermoplastischer Polymere. Während die nominellen Spannungen σ_n auf den Ausgangsquerschnitt A_0 der Zugprobe bezogen sind, berücksichtigt die wahre Spannung σ die Änderung der Probenquerschnittsfläche $A(\epsilon)$ während des Zugversuchs. nach [96].

Der Tangentenmodul wird auch als „Verfestigungsgerade“ bezeichnet [113]. Für ein ideal-plastisches Verhalten wird ein $E_T = 0$ MPa definiert [113]. Durch die Zuordnung zum isotropen Verhalten wird die Annahme getroffen, dass die Verfestigung in alle Raumrichtungen gleichermaßen wirkt [113].

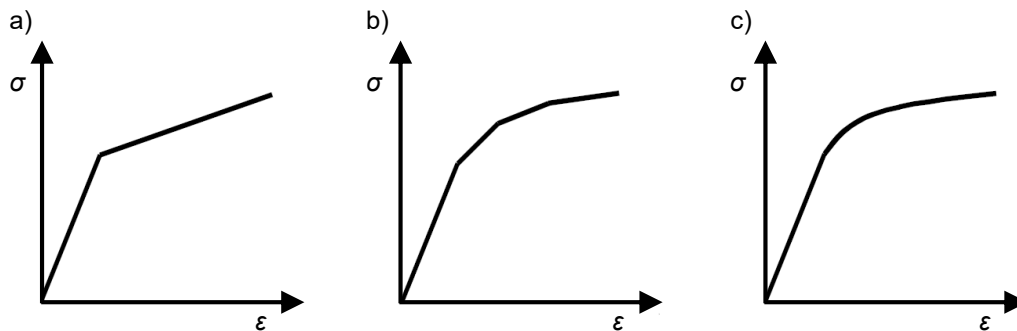


Abb. 22: Gegenüberstellung der Beschreibung des Spannungs-Dehnungs-Verhaltens unterschiedlicher elastisch/plastischer Materialmodelle. a) bilineares Materialgesetz, b) multilines Materialgesetz und c) nichtlineares Materialgesetz [112]

Die Ermittlung von mechanischen Werkstoffkennwerten durch quasistatische, uniaxiale Zugversuche als standardisierte Methode der Kunststoffprüfung wird in der Literatur als „wichtigstes Experiment“ betitelt [96]. Als Werkstoffkennwerte werden der Elastizitätsmodul E , die Zugfestigkeit σ_m und zusätzlich die Streckdehnung ϵ_S sowie die Bruchdehnung ϵ_B aus den aufgezeichneten nominellen Spannungs-Dehnungs-Diagrammen bestimmt. Die Prüfkörper für die Zugversuche sind Schulterstabproben nach der DIN EN ISO 527-3 mit den Geometrieverhältnissen nach Typ 2. Abb. 23 sind die genauen Abmaße der Prüfkörper zu entnehmen [114].

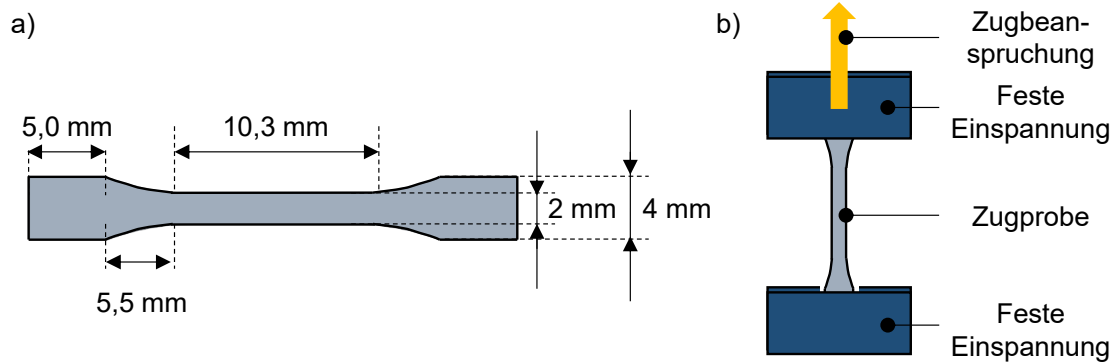


Abb. 23: Ermittlung von Materialdaten durch quasistatischen, uniaxialen Zugversuch. a) Probenmaße nach der DIN EN ISO 527-3. b) schematischer Versuchsaufbau mit der eingespannten Schulterstabprobe [114].

Für die Prüfkörperherstellung wurden zunächst sechs kreisrunde Polymerfolien mit einem Durchmesser von 75 mm gegossen. Hierfür wurde eine Lösung mit dem Verhältnis von 0,7 g PLLA (Resomer® L210, Evonik Industries AG, Essen, Deutschland) auf 24 ml CHCl_3 verwendet. Die Dicke der Folien betrug $0,11 \pm 0,02$ mm. Das Ausschneiden der Prüfkörper aus den Folien erfolgte mittels fs-Lasersystem (StarCut Tube, Coherent, Inc., Santa Clara, Kalifornien, USA) bei einer Frequenz von 10 KHz, einer Pulsbreite von 300 fs, einer Pulsenergie von 30 μJ , einer Schneidgeschwindigkeit von 0,8 mm/s und einem Schneidgasdruck von 1,0 bar.

Die Zugversuche wurden mit der Universalprüfmaschine Zwick/Roell Z 0.5/TN (Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland) und der Software „testXpert III“ (Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland) bei Körpertemperatur ($T_K = 37^\circ\text{C}$) mit jeweils $n = 10$ Proben durchgeführt. In Abb. 24 sind die nominellen Spannungs-Dehnungs-Kurven dargestellt.

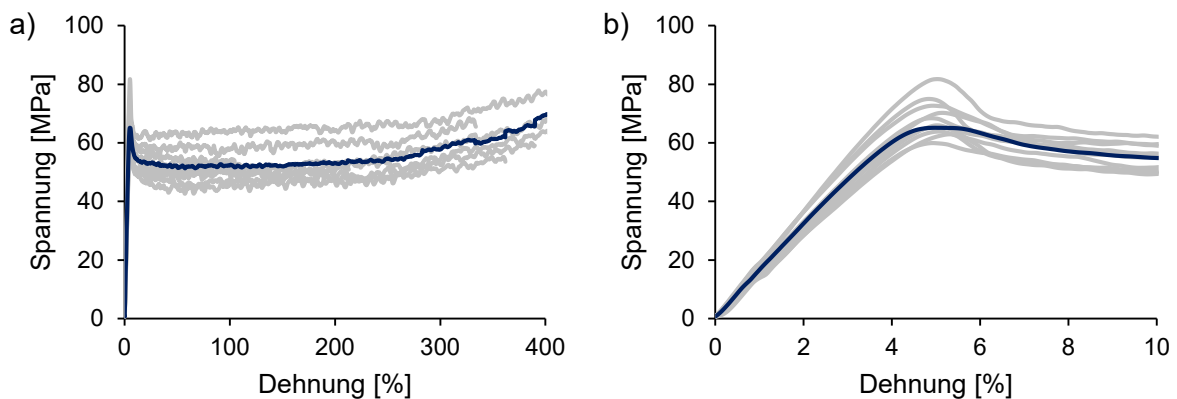


Abb. 24: Ergebnisse des quasistatischen, uniaxialen Zugversuchs in Form von nominellen Spannungs-Dehnungs-Kurven. Grau: $n = 10$ Einzelmessungen. Blau: gemittelte Kurve. a) zeigt den Kurvenverlauf bis zu einer Dehnung von 400 %, während b) eine Detailansicht bis zu einer Dehnung von 10 % darstellt.

Für die E-Modul-Ermittlung wurde ein Dehnungsbereich von $0,05 \leq \varepsilon \leq 0,25$ % und eine Prüfungsgeschwindigkeit von 5 mm/min festgesetzt. Tab. 12 zeigt eine Übersicht der ermittelten mechanischen Kennwerte.

Tab. 12: Mechanische Kennwerte von PLLA auf Basis quasistatischer uniaxialer Zugversuche ($n = 10$)

	E-Modul E [MPa]	Zugfestigkeit σ_m [MPa]	Maximalkraft F_{max} [N]	Streckdehnung ϵ_s [%]	Bruchdehnung ϵ_B [%]
Mittelwert	1477,44	59,51	16,00	5,00	310,19
Standard- abweichung	297,43	12,12	1,73	0,11	152,53

Auf der Basis der gemittelten mechanischen Kennwerte wurde ein bilinear elastisch-plastisches Materialgesetz für das teilkristalline, thermoplastische Polymer PLLA erstellt. Es wurde ein Elastizitätsmodul von 1.480 MPa, ein Tangentenmodul von 0 MPa, eine Fließspannung von 60 MPa und eine Querkontraktionszahl von 0,3 erstellt. Der E-Modul und die Bruchdehnung liegen somit am unteren Ende des Bereichs, der durch die Literatur ermittelt wurde. Die Zugfestigkeit ist leicht erhöht. Somit entsprechen die ermittelten mechanischen Kennwerte der Literatur [81, 84, 89–92].

6.2 Stentgeometrie und Netzkonvergenzstudie für *in silico* Analysen

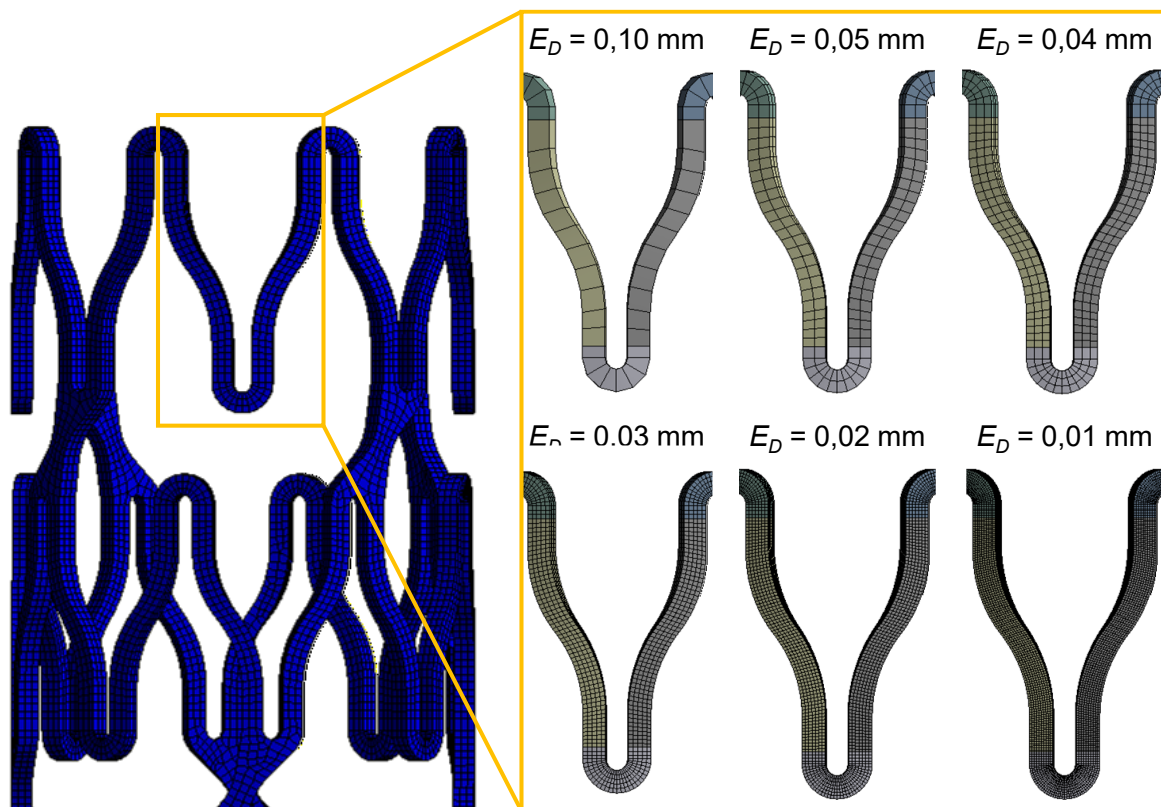
Die FEA werden Rahmen der vorliegenden Arbeit mit reduzierten Modellen durchgeführt. Unter Berücksichtigung der wiederkehrenden Stent-Strukturelemente wird so von den Stentgrößen S, M und L jeweils ein verkürztes Modell verwendet, bestehend aus drei Konturen und zwei Verbinderreihen. Durch die Verwendung der reduzierten Modelle wird die benötigte Rechenzeit optimiert. Diese Vereinfachung muss jedoch in der Auswertung der Ergebnisse Berücksichtigung finden, da keine Symmetriebedingungen verwendet werden.

Für die Netzerstellung wird der Stent virtuell in mehrere Bereiche partitioniert: (i) Radien, (ii) Stege und (iii) Verbinder. Dies erfolgt in der Anwendung Ansys DesignModeler der Software ANSYS Workbench 18 (ANSYS Inc., Canonsburg, USA). Durch die Partitionierung ist es möglich, ein inhomogenes Netz zu erstellen und eine Variation der Elementdichte, bspw. in den Radien, vorzunehmen. Zur Validierung des Netztes wird eine Netzkonvergenzstudie für den Lastfall der Crush-Resistance durchgeführt. Hierfür wird durch die globale Elementgröße die Vernetzungsdichte bestimmt, siehe Tab. 13 und Abb. 25. Während der Netzkonvergenzstudie bleibt die Elementgröße für die parallelen Platten konstant. Für die Bewertung des Netztes werden drei Aspekte berücksichtigt: (i) die Abweichung zwischen der maximalen von Mises Vergleichsspannung σ_{VM-max} bei maximaler Elementanzahl und bei dem aktuellen Netz unterscheiden sich um maximal 5 %, (ii) die Abweichung bei den Spannungswerten zwischen den einzelnen Stufen unterschreiten einen Grenzwert von 3 % und (iii) die Qualität der Vernetzung der Verbinder.

Tab. 13: Übersicht über die verwendete Elementgröße und Elementanzahl bei der Netzkonvergenzstudie mit ermittelten Spannungsmaxima und der Abweichung zwischen den einzelnen Netznummern.

Netznummer	Elementgröße E_D [mm]	Elementanzahl []	Max. von Mises Vergleichsspannung σ_{VM-max} [MPa]	Abweichung * [%]
1	0,10	1.243	32,8	-29,5
2	0,05	7.472	42,6	-8,4
3	0,04	21.433	46,5	0
4	0,03	46.972	45,9	-1,3
5	0,02	105.906	45,5	-2,2
6	0,01	851.016	46,5	2,2

* bezogen auf die max. von Mises Vergleichsspannung, ermittelt bei der feinsten Vernetzung mit einer globalen Elementkantenlänge von 0,01 mm

**Abb. 25:** Übersicht über den Zuwachs der Zellenanzahl innerhalb der Netzkonvergenzstudie durch Minimierung der Elementgröße E_D .

Das Netz mit einer Elementgröße von 0,04 mm weist eine nahezu identische maximale von Mises Vergleichsspannung auf, wie das Netz mit einer Elementgröße von 0,01 mm. Unter Berücksichtigung des Kriteriums (iii) wird allerdings deutlich, dass insbesondere die Radien der Verbinder nicht ausreichend genau vernetzt sind. Für die Durchführung der FEA wird eine Elementgröße von $E_D = 0,02$ mm gewählt, welche alle zuvor definierten Kriterien erfüllt (vgl. Abb. 26).

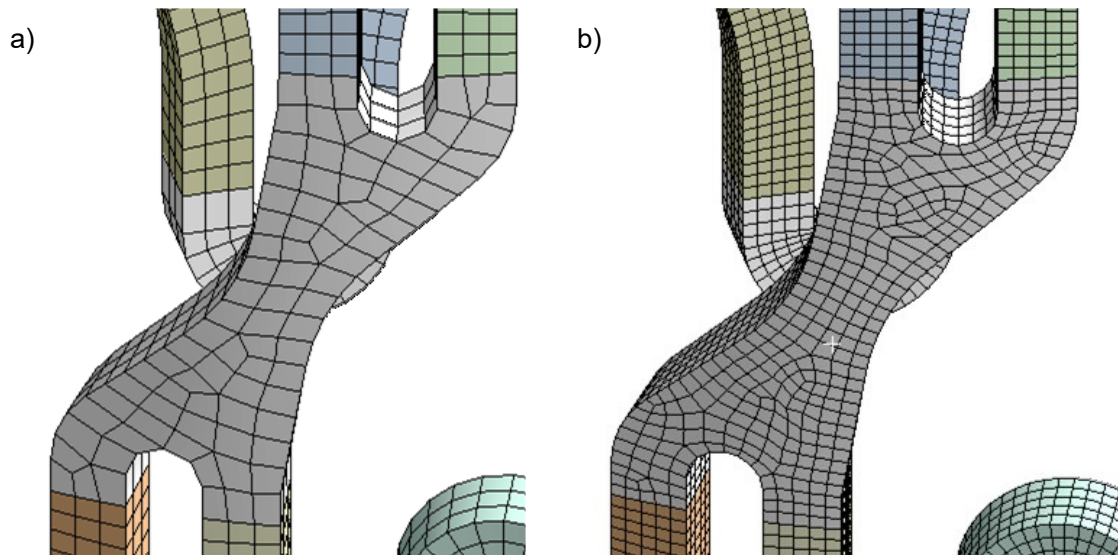


Abb. 26: Gegenüberstellung einer Vernetzung mit einer Elementgröße von $E_D = 0,04$ mm (a) und $E_D = 0,02$ mm (b). Die feinere Vernetzung ermöglicht es, die Radien des Stents abzubilden.

6.3 Numerische Analyse des Lastfalls „Crush-Resistance“

Als erster Lastfall wird die Untersuchung der Crush-Resistance definiert. Dieser Lastfall entspricht der experimentellen Charakterisierung von Gefäßstents nach der internationalen Prüfnorm DIN EN ISO 25539-2 zur Ermittlung der Kompressionsbeständigkeit bei senkrecht aufgebrachter Last von selbstexpandierenden Stents [105]. Das FEA-Modell umfasst das Stentsegment und zwei Platten. Die obere Platte wird als beweglich definiert, während die untere Platte fixiert wird. Die obere Platte bewegt sich bis zu einem Mindestabstand von 50 % des Ausgangsdurchmessers des Stents auf die untere Platte zu, wodurch eine Ovalisierung des Stents vorgenommen wird. Somit entspricht der Simulationsaufbau den Untersuchungen nach der Norm. In Abb. 27 ist der Lastfall dargestellt. Die FEA wird mit der Software ANSYS Workbench 18 (ANSYS Inc., Canonsburg, USA) durchgeführt. Eine erste Untersuchung des Lastfalls erfolgte 2021 [106].

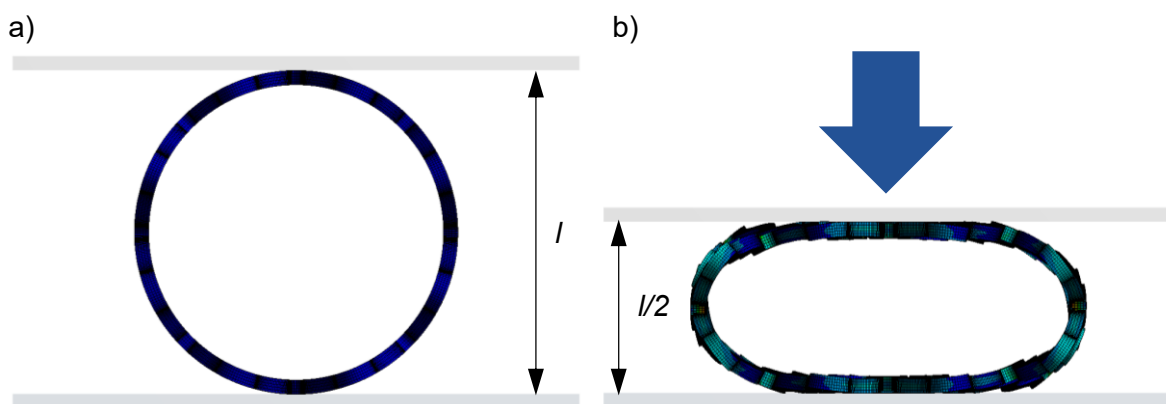


Abb. 27: Schematische Darstellung der numerischen Untersuchung der Crush-Resistance. a) Ausgangssituation mit einem definierten Abstand l zwischen zwei parallelen Platten. b) Ziel des Lastfalls ist eine Reduktion des Abstand l um 50 % des Ausgangsabstandes.

Für die Größe L liegt der Ausgangsabstand der beiden Platten bei 2,3 mm, für Größe M bei 1,6 mm und für Größe S bei 1,2 mm. Der Zielabstand ergibt sich entsprechend aus der Hälfte des Ausgangsabstandes. In Tab. 14 sind die Zielparameter den ermittelten Größen, maximale Kraft F_{max} und maximale von Mises Vergleichsspannung σ_{VM-max} gegenübergestellt.

Tab. 14: Übersicht über Zielparameter sowie in der FEA ermittelte Größen, maximale Kraft F_{max} und maximale von Mises Vergleichsspannung σ_{VM-max} für die drei Größen S, M und L.

Stent-design	Ausgangs-abstand [mm]	Ziel-abstand [mm]	Max. Kraft * F_{max} [mN]	Max. von Mises Vergleichs-spannung σ_{VM-max} [MPa]
S	1,2 mm	0,60 mm	258,82 mN	60,22 MPa
M	1,6 mm	0,80 mm	199,44 mN	51,42 MPa
L	2,3 mm	1,15 mm	175,72 mN	45,36 MPa

* Auf gesamte Stentlänge approximiert.

Im Größenvergleich zeigt sich ein Zuwachs in der Maximalkraft und der maximalen von Mises Vergleichsspannung von der Größe L zur Größe S. Während der Kraftzuwachs zwischen Größe L und M bei ca. 15 % liegt, beträgt der Kraftzuwachs zwischen Größe M und S lediglich etwa 4 %. Der Unterschied zwischen Größe L und Größe S beträgt ca. 18 %. Für die maximale von Mises Spannung ist ein Zuwachs für Größe L zu Größe M von 13 %, für Größe M zu Größe S von ca. 17 % und für Größe L zu Größe S von knapp 33 % zu verzeichnen. Eine mögliche Ursache für den Zuwachs ist ein verändertes Größenverhältnis zwischen Durchmesser und Wandstärke bzw. Strutbreite.

Die Ergebnisse der FEA des Lastfalls Crush-Resistance sind in Abb. 28 und Abb. 29 dargestellt. Abb. 28 zeigt das Verformungsverhalten der Stentstruktur der Größe S, M und L sowie die Verteilung der von Mises Vergleichsspannungen. Die größte Beanspruchung erfolgt in den innenliegenden Radien der Struts. In Abb. 29 sind die maximalen von Mises Vergleichsspannungen in diesem Bereich über der Kompression für die drei Stentdesigns aufgetragen. Bei den Größen M und L wurden maximale Spannungswerte von ca. 50 MPa erreicht. Diese liegen unterhalb der Fließspannung von 60,0 MPa, wodurch plastische Deformationen nicht auftreten. Für Größe S wurde ein Spannungsmaximum von 60,2 MPa ermittelt, welches geringfügig oberhalb der Fließspannung liegt. Die berechneten von Mises Vergleichsdehnungen liegen bei Größe S, M und L bei 4,09 %, 3,52 % und 3,13 %. Der plastische Dehnungsanteil entspricht 0 % für alle drei Größen. Die Ergebnisse der FEA werden in Kapitel 8.3.2 mit einer entsprechenden *in vitro* Prüfung verglichen.

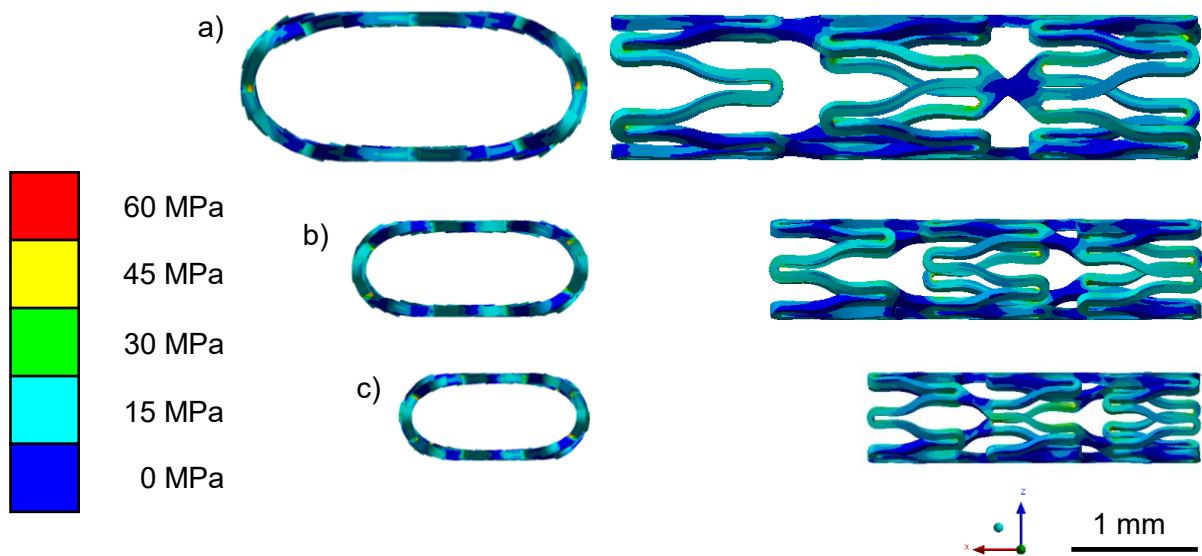


Abb. 28: Darstellung des Verformungsverhaltens der Stentstruktur der Größe S, M und L sowie die Verteilung der von Mises Vergleichsspannungen als Ergebnis der FEA des Lastfalls Crush-Resistance.

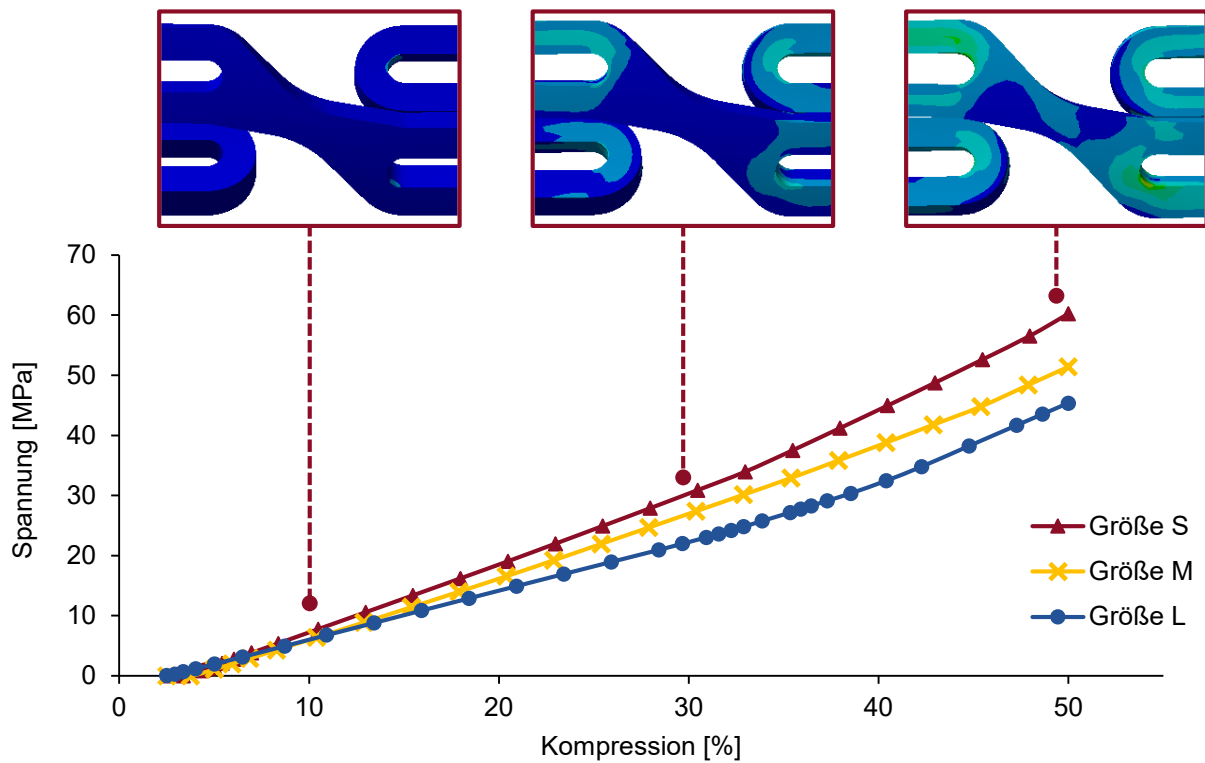


Abb. 29: Maximale von Mises Vergleichsspannung in Abhängigkeit von der Kompression für die drei Stentgrößen S, M und L. Exemplarische Darstellung der Spannungsverteilung im Bereich eines Verbinders für die Größe S (die Farbskala entspricht Abb. 28). Es ist zu erkennen, dass die größte Beanspruchung in den innenliegenden Radien der Struts auftritt und dass diese mit zunehmendem Kompressionsgrad zunimmt.

6.4 Numerische Analyse des Lastfalls „Radialkraft“

Im zweiten Lastfall wird eine radiale Belastung simuliert. Dieser Lastfall entspricht ebenfalls der experimentellen Charakterisierung von Gefäßstents nach der internationalen Prüfnorm DIN EN ISO 25539-2. Ziel ist die Ermittlung der auswärts gerichteten Kraft als Funktion des Durchmessers von selbstexpandierenden Stents [105]. Dieser Lastfall ist von besonderer Relevanz, da die radiale Belastung sowohl durch das Crimpen des Stents in den Katheter als auch nach Implantation durch die Kontraktion der Eileitermuskulatur auftritt.

Die radiale Belastung des Mikrostantes erfolgt durch zwölf polygonal angeordnete Schalenflächen. Während des Belastungsschritts werden die Schalenflächen radial nach innen verschoben, um somit den Stent auf einen vordefinierten Zieldurchmesser zu crimpen, siehe Abb. 30. Es werden die folgenden Zieldurchmesser analysiert: (i) 50 % des Ausgangsdurchmessers, (ii) ein Zieldurchmesser von 1,0 mm und (iii) ein Zieldurchmesser von 0,7 mm, entsprechend des Crimpdurchmessers für das Laden in eines der zur Auswahl stehenden Kathetersysteme für das Applikationssystem. Die Verschiebung wird mit Hilfe einer Oberflächenkontaktdefinition auf die äußere Mikrostantoberfläche übertragen. Zwischen den einzelnen Crimpschalen wird eine Durchdringung zugelassen, ein Kontakt wird hier nicht definiert. Nach der Belastung werden die Crimpschalen wieder in die Ausgangsposition radial nach außen verschoben. Auf Basis der durchgeführten Simulationen werden Aussagen getroffen zum Auftreten eines Eigenkontaktes, zu den maximalen von Mises Vergleichsspannungen und zum Wiederaufweiddurchmesser. Die FEA wird mit der Software ANSYS Workbench 18 (ANSYS Inc., Canonsburg, USA) durchgeführt.

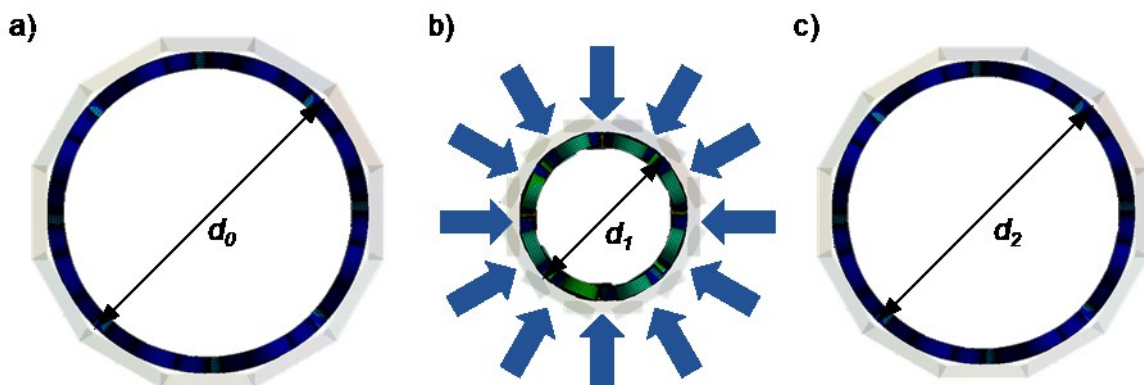


Abb. 30: Schematische Darstellung der numerischen Untersuchung der radialen Belastung der Mikrostant-Struktur. a) Ausgangssituation mit einem definierten Durchmesser d_0 . b) Durch die radiale Verschiebung der Crimpschalen wird der Durchmesser auf den Zieldurchmesser d_1 reduziert, wodurch eine gleichmäßige radiale Belastung des Stents erfolgt. c) Abschließend erfolgt ein Entlasten bis zum Ausgangsdurchmesser. Durch ggf. auftretende plastische Deformationen während des Crimpens kommt es u.U. zu einer bleibenden Durchmesserreduktion – daher wird der Wiederaufweiddurchmesser d_2 bestimmt.

Für die Größen L, M und S beträgt der Durchmesser des Polygons $d_{0,L} = 2,30$ mm, $d_{0,M} = 1,60$ mm und $d_{0,S} = 1,20$ mm. Damit ergeben sich zur Verringerung des Durchmessers um 50 % für die Größen L, M und S Zieldurchmesser von $d_{1,L} = 1,15$ mm, $d_{1,M} = 0,80$ mm und

$d_{1,S} = 0,60$ mm. In Tab. 15 sind die Zielparameter den ermittelten Größen, dem Wiederaufweitdiameter d_2 , der maximalen Kraft F_{max} und der maximalen von Mises Vergleichsspannung σ_{VM-max} , gegenübergestellt.

Tab. 15: Übersicht über Zielparameter sowie in der FEA ermittelte Größen, Wiederaufweitdiameter d_2 maximale Kraft F_{max} und maximale von Mises Vergleichsspannung σ_{VM-max} bei einer Reduktion des Ausgangsdurchmessers für die drei Größen S, M und L um 50 %.

Stent-design	Ausgangsdurchmesser d_0 [mm]	Zieldurchmesser d_1 [mm]	Wiederaufweitdiameter d_2 [mm]	Max. Kraft * F_{max} [N]	Max. von Mises Vergleichsspannung σ_{VM-max} [MPa]
S	1,20	0,60	1,17	9,95	75,22
M	1,60	0,80	1,59	11,8	66,51
L	2,30	1,15	2,29	3,25	67,29

* Auf gesamte Stentlänge approximiert.

Die FEA-Ergebnisse des Lastfalls Radialkraft sind in Abb. 31 dargestellt. Gezeigt ist das Verformungsverhalten der Stentstruktur bei 50 % Durchmessererringerung für die Größen S, M und L sowie die Verteilung der von Mises Vergleichsspannungen. Die Spannungsmaxima sind, wie auch beim Lastfall Crush-Resistance, in den innenliegenden Radien der Struts lokalisiert und erreichen Werte von bis zu 75 MPa. Die Beanspruchung liegt damit deutlich oberhalb der Fließspannung von 60 MPa, weshalb plastische Deformationen zu erwarten sind.

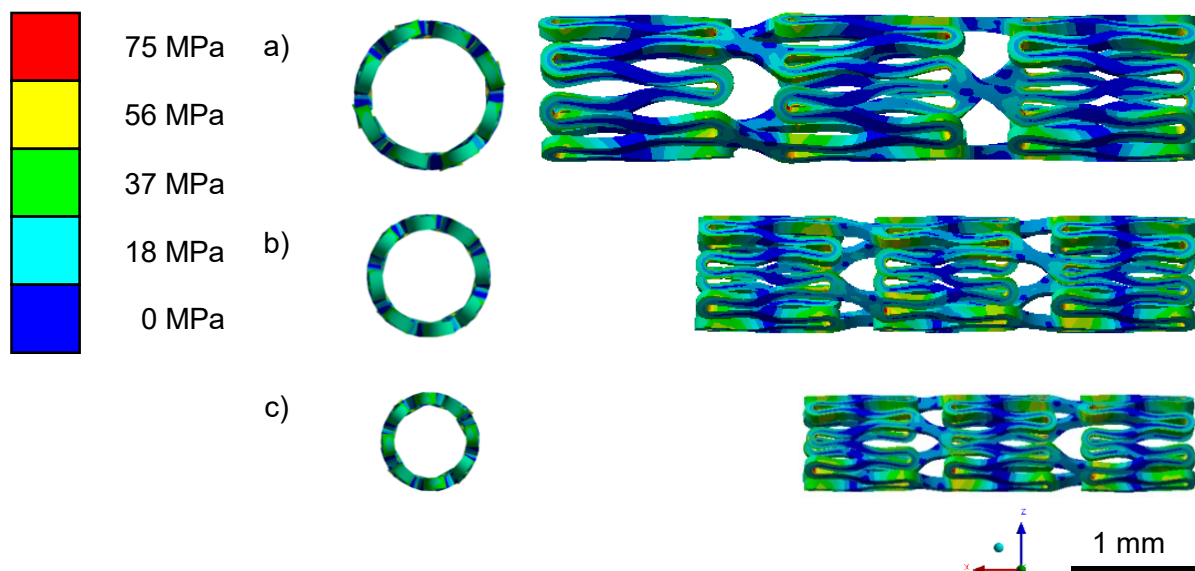


Abb. 31: Darstellung des Verformungsverhaltens der Stentstruktur der Größe L (a), M (b) und S (c) sowie die Verteilung der von Mises Vergleichsspannungen als Ergebnis der FEA des Lastfalls Radialkraft bei einer Durchmessererringerung von 50 % bezogen auf den Ausgangsdiameter.

In Abb. 32 wird die maximale von Mises Vergleichsspannung in Abhängigkeit von der Durchmessererringerung bis auf 50 % des Ausgangsdiameters sowie die Spannungsverteilung im Bereich eines Verbinders, exemplarisch für Größe S, visualisiert. Größe S weist im Vergleich die höchste maximale von Mises Vergleichsspannung auf.

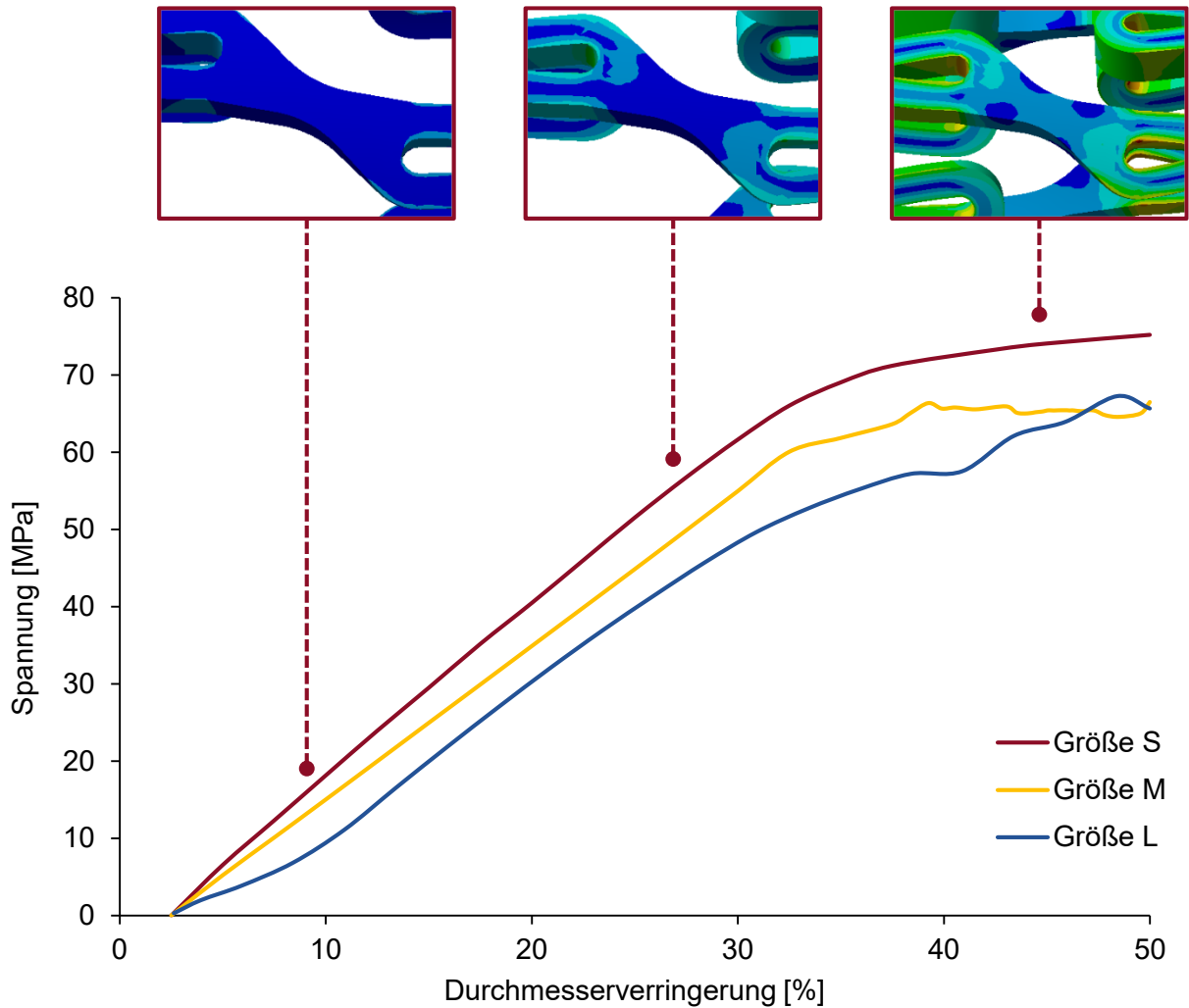


Abb. 32: Maximale von Mises Vergleichsspannung in Abhängigkeit von der Durchmessererringerung für die drei Stentgrößen S, M und L. Exemplarische Darstellung der Spannungsverteilung im Bereich eines Verbinders für die Größe S (die Farbskala entspricht Abb. 31). Es ist zu erkennen, dass die größte Beanspruchung in den innenliegenden Radien der Struts auftritt und dass diese mit zunehmendem Kompressionsgrad zunimmt.

Dies ist, wie bereits bei der Simulation der Kompressionsbeständigkeit, auf das unterschiedliche Verhältnis zwischen Durchmesser und Wandstärke bzw. Stegbreite zurückzuführen, weshalb bei Größe S frühzeitig Eigenkontakt auftritt, vgl. Abb. 33 a. Spannungsmaxima sind bei allen drei Größen in den innenliegenden Radien der Struts lokalisiert, vergl. Abb. 33 b und c.

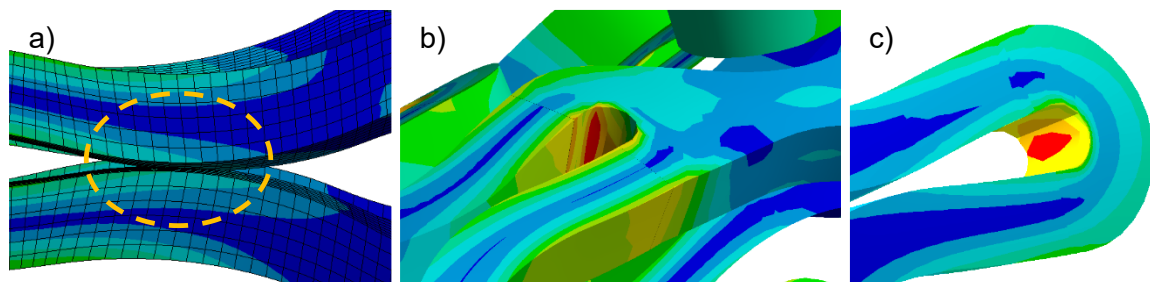


Abb. 33: Beispielhafter Bereich eines Eigenkontaktes (a) sowie lokale Maxima der von Mises Vergleichsspannung (die Farbskala entspricht Abb. 31). Exemplarische Darstellung für die Größe S.

Neben der Vergleichsspannung wurde die bleibende Durchmessererringerung auf der Grundlage des Verhältnisses zwischen Ausgangsdurchmesser d_0 und Wiederaufweiddurchmesser d_2 analysiert. Für die Größe L und Größe M ist diese vernachlässigbar, da die bleibende Durchmessererringerung unter 1 % liegt. Größe S weist mit 2,5 % die größte bleibende Durchmessererringerung auf.

Um die Kompatibilität mit dem geplanten Applikationssystem zu simulieren wurden zudem zwei weitere Zieldurchmesser untersucht: (i) 1,0 mm und (ii) 0,7 mm. Diese Durchmesser entsprechen den Innendurchmessern der Katheterauswahl für das Applikationssystem. In Tab. 16 sind die Zielparameter den ermittelten Größen, Wiederaufweiddurchmesser d_2 , maximale Kraft F_{max} und maximale von Mises Vergleichsspannung σ_{VM-max} , gegenübergestellt.

Tab. 16: Übersicht über Zielparameter sowie in der FEA ermittelte Größen, Wiederaufweiddurchmesser d_2 maximale Kraft F_{max} und maximale von Mises Vergleichsspannung σ_{VM-max} bei einer Reduktion des Ausgangsdurchmessers für die drei Größen S, M und L auf die entsprechenden Durchmesser für das Applikationssystem (0,7 mm und 1,0 mm).

Stent-design	Ausgangsdurchmesser d_0 [mm]	Zieldurchmesser d_1 [mm]	Wiederaufweiddurchmesser d_2 [mm]	Max. Kraft * F_{max} [N]	Max. von Mises Vergleichsspannung σ_{VM-max} [MPa]
S	1,20	1,00	1,20	1,59	35,19
M	1,60		1,59	3,94	63,65
L	2,30		2,29	5,22	68,70
S	1,20	0,70	1,14	5,54	73,30
M	1,60		1,47	13,25	81,85
L	2,30		** -	**130,37	**76,98

* Auf gesamte Stentlänge approximiert.

** Abbruch der Simulation bei einem Durchmesser von 0,79 mm aufgrund von Eigenkontakt, bzw. dem Erreichen des minimalen Crimpdurchmessers aufgrund der Stentgeometrie.

Größe S ist mit beiden Zieldurchmessern kompatibel. So beläuft sich die bleibende Durchmessererringerung bei einem Zieldurchmesser von 0,7 mm auf ca. 1 %. Größe M weist bei einem Zieldurchmesser von 0,7 mm Eigenkontakt im Bereich der Struts auf. Der Stent öffnet sich auf einen Außendurchmesser von 1,47 mm, was einer bleibende Durchmessererringerung von ca. 8,12 % entspricht. Bei der Stentgröße L treten Bereiche mit Eigenkontakt ab einem Zieldurchmesser von 1,2 mm auf. Die bleibende Durchmessererringerung bei einem Zieldurchmesser von 1,0 mm liegt bei ca. 0,6 %, wodurch trotz des Eigenkontaktes eine Kompatibilität mit diesem Zieldurchmesser als Crimpdurchmesser vorliegt. Bei einem Zieldurchmesser von 0,7 mm bricht die Simulation aufgrund der großen Eigenkontaktbereiche trotz einer Durchdringungstoleranz von 25 μ m bei einem Durchmesser von 0,79 mm ab. Der Eigenkontakt wirkt sich auf die ermittelten Maximalkräfte aus. Diese liegt bei dem Durchmesser von 0,79 mm bei

130,37 N und ist damit das 10-fache der ermittelten Maximalkraft der Stentgröße M bei einem Zieldurchmesser von 0,7 mm.

Die FEA als Werkzeug zur Designentwicklung in der Stenttechnologie ist ein etabliertes Verfahren [115–117]. Zur Einsparung von Ressourcen, bspw. Rechenzeit und Rechenleistung, hat sich die Verwendung von vereinfachten Modellen etabliert [118–120]. Die Implementierung von Analysen zur Radialkraft wird in der Literatur auf min. zwei verschiedene Weisen beschrieben: (i) das Crimptool wird durch eine definierte Anzahl von n radial verschiebbaren Platten, simuliert oder (ii) das Crimptool wird als Zylinder konstruiert, dessen Durchmesser zum Crimpen verringert wird [121–123]. Bei dem Crimptool in Form eines Zylinders kommt es während der Durchmesseränderung zu einer Dickenänderung der Zylinderwand und ggf. zu großen Elementverzerrungen, die zum Abbruch der Simulation führen können. Diese Probleme traten bei den Untersuchungen von Dierke et al. 2023 auf [124]. Daher wurde die radiale Belastung innerhalb der vorliegenden Arbeit durch ein Crimptool bestehend aus zwölf polygonal angeordnete Schalenflächen realisiert, in Anlehnung an Mazurkiewicz et al. [122]. Zu berücksichtigen ist, dass die ermittelten Kräfte auf das gesamte Crimptool summiert werden müssen. Hierdurch können geringe Abweichungen zu Ergebnissen entstehen, die numerisch mit einem zylindrischen Crimptool erzeugt oder experimentell ermittelt wurden. Die Ergebnisse der FEA werden in Kapitel 8.3.2 mit entsprechenden *in vitro* Prüfungen verglichen.

Durch die FEA lassen sich kritische Bereiche für Eigenkontakt identifizieren sowie die Beanspruchung der Struktur analysieren. Die Ergebnisse dienen als Ausgangspunkt für die weitere Designoptimierung. Besonders in den Radien und Verbindern sind maximale Beanspruchungen lokalisiert, während die parallelen Bereiche der Struts zum Eigenkontakt führen. Mögliche Optimierungsansätze bestehen zum einen in der Vergrößerung des Öffnungswinkels und zum anderen in einer tangentialen Positionierung der geraden Bereiche der Struts an die Radien. Hierdurch kann die Limitation der Größe L hinsichtlich des minimalen Crimpdurchmessers weiter positiv beeinflusst werden.

7 Fertigungstechnologien für polymere Mikrosten

Die Fertigung von Mikrosten-Prototypen erfolgt in zwei Schritten: (i) Halbzeugfertigung durch ein automatisiertes Tauchverfahren und (ii) Mikrostrukturierung der Halbzeuge mit einer Femtosekundenlaserschneidanlage. Durch den zweistufigen Prozess können die Herstellungsparmeter an verschiedenen Stellen der Fertigung angepasst und frühzeitig Abweichungen in Fertigungschargen erkannt werden.

7.1 Fertigung von rohrförmigen Halbzeugen

Das Ziel ist die Herstellung zylindrischer Polymerhalbzeuge aus dem Werkstoff PLLA in reproduzierbarer Qualität durch einen vollautomatisierten Tauchprozess. Hierfür wird eine Polymerlösung bestehend aus 3 g PLLA (Resomer® L210, Evonik Industries AG, Deutschland) auf 100 ml Chloroform genutzt. Für die drei Stentgrößen werden Tauchdorne mit den Durchmessern 1,0 mm, 1,4 mm und 2,0 mm genutzt. Der Prozessaufbau ist schematisch in Abb. 34 dargestellt. Eine Tauchcharge umfasst 14 Tauchdorne.

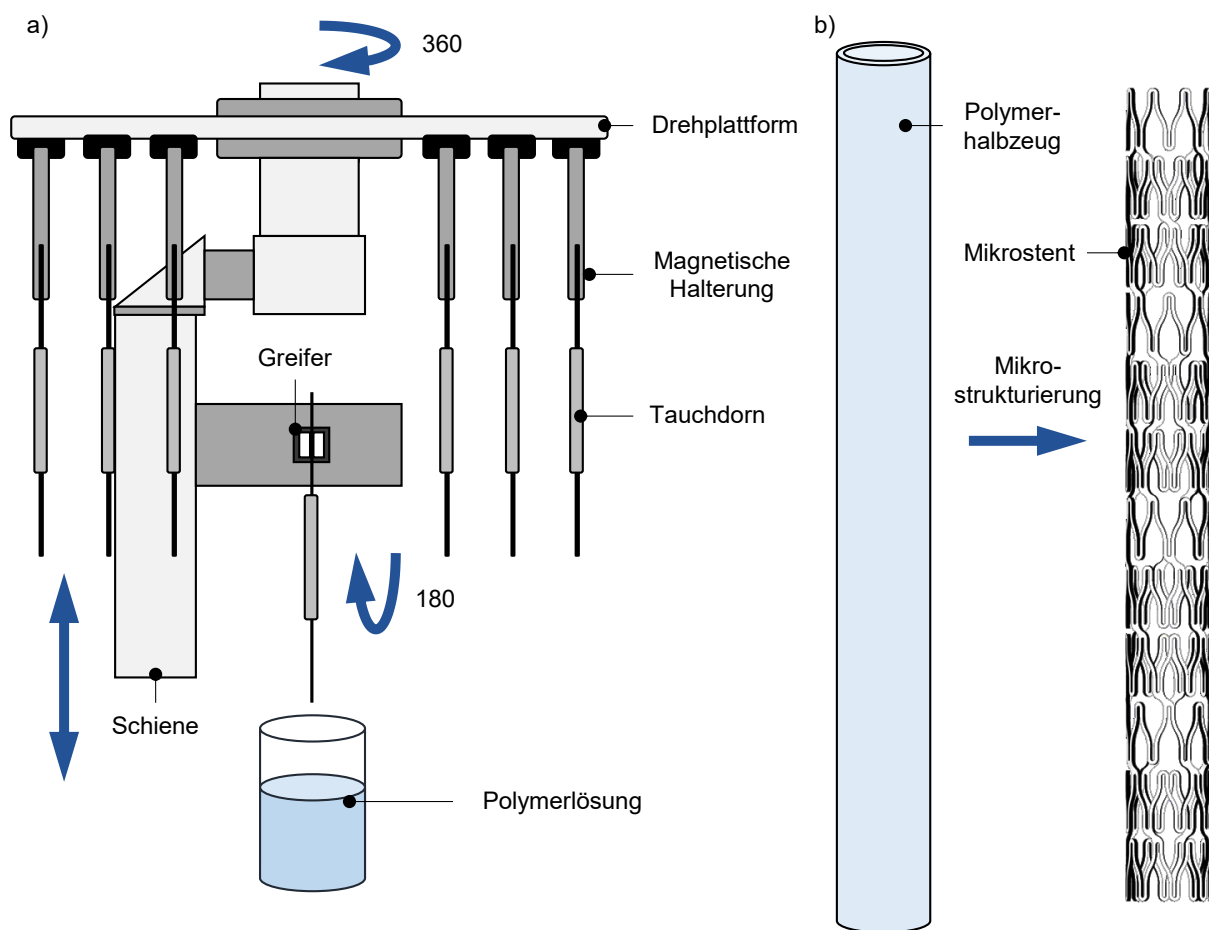


Abb. 34: Schematische Darstellung des Herstellungsprozesses von Polymerhalbzeugen (a) und der anschließenden Mikrostrukturierung der Polymerhalbzeuge durch das Femtosekundenlaserschneiden (b).

Während des bei Raumtemperatur durchgeführten Tauchvorganges wird ein Dorn mit einer definierten Tauch- und Rückzugsgeschwindigkeit (5 mm/s) in die Polymerlösung getaucht und gehalten (Haltezeit = 1 s). Anschließend erfolgt eine 180°-Drehung und die Lösung trocknet über einen definierten Zeitraum (120 s), bis die nächste Tauchschiicht aufgetragen wird. Der Prozess wird solange wiederholt, bis eine gewünschte Wandstärke erreicht ist. Die Überprüfung der Wandstärke erfolgt durch eine Laservermessung mit dem Messsystem DIAMES des akkreditierten Prüflabors für Medizinprodukte am IIB e.V., unter Verwendung eines zweiachsigen Laser-Messkopfes ODAC 34XY (Zumbach Electronic AG, Orpund, Schweiz). Durch den automatisierten Prozess sollen Abweichungen innerhalb einer Tauchcharge und chargenübergreifend reduziert werden.

Zur Minimierung des Chloroform-Restgehaltes werden die Polymerhalbzeuge für 48 h in Methanol und anschließend für 48 h in destilliertem Wasser gewaschen und für sieben Tage in einem Vakuumtrockenschrank des Typs 1450 (Goldbrunn Therm, Deutschland) bei einer konstanten Temperatur von 40°C getrocknet. Es erfolgt eine abschließende Vermessung mit dem Messsystem DIAMES.

Für die im Rahmen der vorliegenden Arbeit hergestellten Polymerhalbzeuge wurden die folgenden Außendurchmesser für die Größen S, M und L ermittelt: $d_{A,S} = 1,19 \pm 0,01$ mm ($n_S = 38$), $d_{A,M} = 1,58 \pm 0,02$ mm ($n_M = 25$) und $d_{A,L} = 2,28 \pm 0,01$ mm ($n_L = 41$). Im Rahmen der Auswertung wurden Differenzen zwischen den minimalen und maximalen gemessenen Außendurchmessern über die Länge der Polymerhalbzeuge von 27 ± 9 µm (Größe S), 29 ± 5 µm (Größe M) und 31 ± 9 µm (Größe L) ermittelt (vgl. Abb. 35).

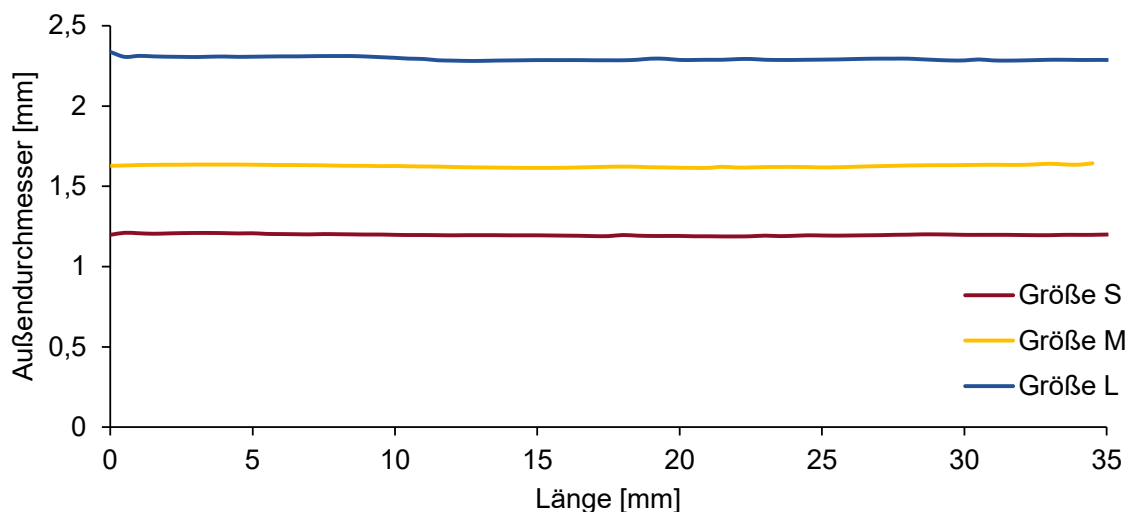


Abb. 35: Exemplarische Darstellung der Halbzeug-Außendurchmesser über der Halbzeug-Länge für Polymerhalbzeuge der Größe S, M und L.

Die vorhandenen Schwankungen lassen sich auf verschiedene Ursachen zurückzuführen: (i) Lufteinschlüsse und angelöste Tauchschiichten oder (ii) eine Verformung der Halbzeuge während des Postprocessings oder (iii) deformierte Tauchdorne. Um Lufteinschlüsse zu vermeiden

wurden die Tauchparameter variiert, wodurch die Blasenbildung reduziert werden konnte. Guerra et al. untersuchte den Einfluss der Rückzugsgeschwindigkeit und des Polymergehalts der Lösung auf die Schichtdicke und Qualität von zylindrischen Tauchkörpern als Halbzeug für die Stentfertigung [125]. Dabei wurde festgestellt, dass eine zu geringe Tauchgeschwindigkeit dazu führt, dass das in der Lösung enthaltene Chloroform die vorherige Tauchsicht anlöst, wodurch keine homogene Wandstärke entstehen kann [125].

Die Deformation der Halbzeuge während des Postprocessings tritt primär beim Lösen der Halbzeuge von den Tauchdornen und im Waschprozess auf. Ein Lösungsansatz war die vollständige Durchführung des Postprocessings, während die Halbzeuge auf den Tauchdornen fixiert waren. Dies resultierte jedoch in einer rauen Oberfläche auf der Innenseite der Polymerhalbzeuge. Ein ähnliches Fehlerbild zeigte sich bei Polymerhalbzeugen, die längere Zeit auf den Tauchdornen gelagert wurden, bevor diese in das Postprocessing überführt worden sind. Hierbei kommt es zur Rillenbildung entlang der Längsachse beim Lösen der Halbzeuge vom Tauchdorn. Die Tauchdorne deformieren zum einen bei fehlerhaften Prozessabläufen durch Kollision und zum anderen während des Lösens der Polymerhalbzeuge. Bereits minimale Krümmungen führen zu Variationen im Durchmesser der Polymerhalbzeuge über die Länge.

7.2 Femtosekundenlaserstrahlschneiden als Herstellungsverfahren von Mikro-stent-Prototypen

Zur Herstellung der Prototypen ist ein Verfahren nötig, welches eine Fertigung auf Mikrometerskala ermöglicht und gleichzeitig das umliegende Material des Halbzeugs so wenig wie möglich beeinflusst. Eine Möglichkeit zur Herstellung von Strukturen auf Mikrometerskala ist die Lasermaterialbearbeitung. Hierbei werden drei Verfahren unterschieden: das Schmelzschneiden, das Brennschneiden und das Bearbeiten durch Laserablation. Bei der Laserablation geht das zu bearbeitende Material direkt von der festen Phase in die Gasphase über. Hierdurch wird das umliegende Material weder aufgeschmolzen noch oxidiert und somit nur minimal beeinflusst. Dies führt im Vergleich zum Schmelz- oder Brennschneiden zu präziser definieren Strukturen. Um den direkten Übergang des Materials von der festen Phase in die Gasphase zu realisieren sind sehr hohen Leistungsdichten notwendig, folglich werden für die Laserablation Ultrakurzpulslaser mit Pulslängen im Femtosekundenbereich eingesetzt [126, 127].

7.2.1 Physikalische Grundlagen des Femtosekundenlaserschneidens

Laserstrahlung ist eine monochromatische elektromagnetische Welle, welche sich durch eine hohe zeitliche und räumliche Kohärenz und in der Regel hohe Energiedichten auszeichnet. Ein Laser besteht mindestens aus drei Grundbauteilen: dem aktiven Medium, einem Resonator und einer Energiequelle zum Pumpen des aktiven Mediums. Wie die Bezeichnung Laser (Light amplification by stimulated emission of radiation) beschreibt, wird Laserstrahlung durch

stimulierte Emission erzeugt. Hierbei wird im Gegensatz zur spontanen Emission der Übergang vom angeregten Zustand des aktiven Mediums in einen energetisch niedrigeren Zustand durch das Auftreffen eines Photons stimuliert. Das dabei entstehende Photon besitzt die Eigenschaften wie Energie, Phase und Ausbreitungsrichtung des auftreffenden Photons. Aufgrund des Resonators werden die Photonen mehrfach durch das aktive Medium, welches permanent gepumpt wird, geleitet. Folglich entstehen kaskadenartig weitere Photonen mit gleichen Eigenschaften. Die dabei generierte Laserstrahlung wird durch einen halbdurchlässigen Spiegel aus dem Resonator freigelassen [126].

Zur Erzeugung von gepulster Laserstrahlung sind weitere Bauteile notwendig. Zur Generierung von ultrakurzen Laserpulsen ist die passive oder aktive Modenkopplung notwendig. Hierbei werden die Phasen der einzelnen Moden des Resonators so gekoppelt, dass ein Puls entsteht. Die Realisierung wird durch die Verwendung von Bauteilen wie sättigbaren Absorbern oder Kerrlinsen erreicht. Die durch Modenkopplung erzeugten Pulse haben Pulslängen im Femtosekundenbereich, wobei die Pulswiederholrate im Bereich von einigen kHz bis zu mehreren MHz reichen kann. Um den Wärmeeintrag, bzw. die Einflusszone so gering wie möglich zu halten, müssen die Parameter des Laserbearbeitungsprozesses spezifisch definiert werden. Die entscheidenden Parameter sind dabei die Frequenz, die Energie, die Pulsdauer, die Schneidgeschwindigkeit und der Schneidgasdruck [126, 128].

7.2.2 Laserstrahlschneiden mit einer Femtosekundenlaserschneidanlage zur Etablierung der Eileiterstent-Mikrostruktur

In Vorbereitung auf den Schneidprozess werden die Schneidpfade durch die Software CAGILA (CAM-Service GmbH, Deutschland) auf Grundlage der erstellten CAD-Modelle festgelegt. Für den Schneidprozess selbst werden die Halbzeuge auf Keramikdornen mit Durchmessern von 1,0 mm (Größe S), 1,4 mm (Größe M) bzw. 2,0 mm (Größe L) fixiert und in die Anlage (StarCut Tube, Coherent, Inc., USA) eingespannt (vgl. Abb. 36).

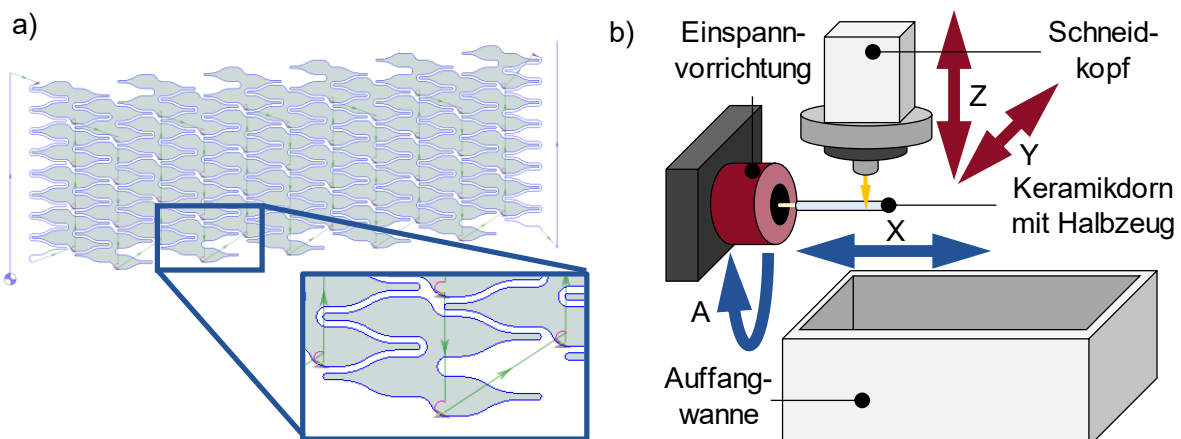


Abb. 36: Beispielhafte Darstellung von Schneidpfaden zum Femtosekundenlaserschneiden eines Eileiter-Mikrostruts (a) und Veranschaulichung der Einspannung des Halbzeuges sowie der Bearbeitungsachsen der verwendeten Femtosekundenlaserschneidanlage.

Neben der Rotationsachse zur Drehung des Halbzeuges verfügt die Anlage über eine x- und z-Achse zur Realisierung einer Relativbewegung zwischen Laser-Schneidkopf und dem Halbzeug in Längsrichtung und in vertikaler Richtung. Die ebenfalls verfügbare y-Achse ist für die Herstellung der Eileiter-Mikrostents nicht erforderlich.

Für das Laserstrahlschneiden werden die in Tab. 17 zusammengefassten Schneidparameter definiert. Das Schneidgas ist Argon. Die Prozessparameter wurden im Rahmen umfangreicher Studien etabliert [129].

Tab. 17: Parameter für die Mikrostrukturierung der von Eileiter-Mikrostents der Größen S, M und L mittels Femtosekundenlaserschneiden

	Größe S	Größe M	Größe L
Frequenz [kHz]	10	10	10
Energie [μ J]	20	22	28
Pulsdauer [fs]	300	300	300
Schneidgeschwindigkeit [mm/s]	0,4	0,7	0,8
Schneidgasdruck [bar]	0,5	0,5	0,5

Die morphologische Analyse der Mikrostant-Prototypen erfolgte durch digitale Fotografie (EOS 70 D, Canon, Japan), optische Mikroskopie (Axioscope 7, Carl Zeiss Microscopy GmbH, Deutschland) und Rasterelektronenmikroskopie (REM, Quattro S, Thermo Fisher Scientific Inc., USA). In Abb. 37 sind Makroaufnahmen beispielhafter mikrostrukturierter Eileiter-Mikrostant-Prototypen der unterschiedlichen Größen dargestellt.

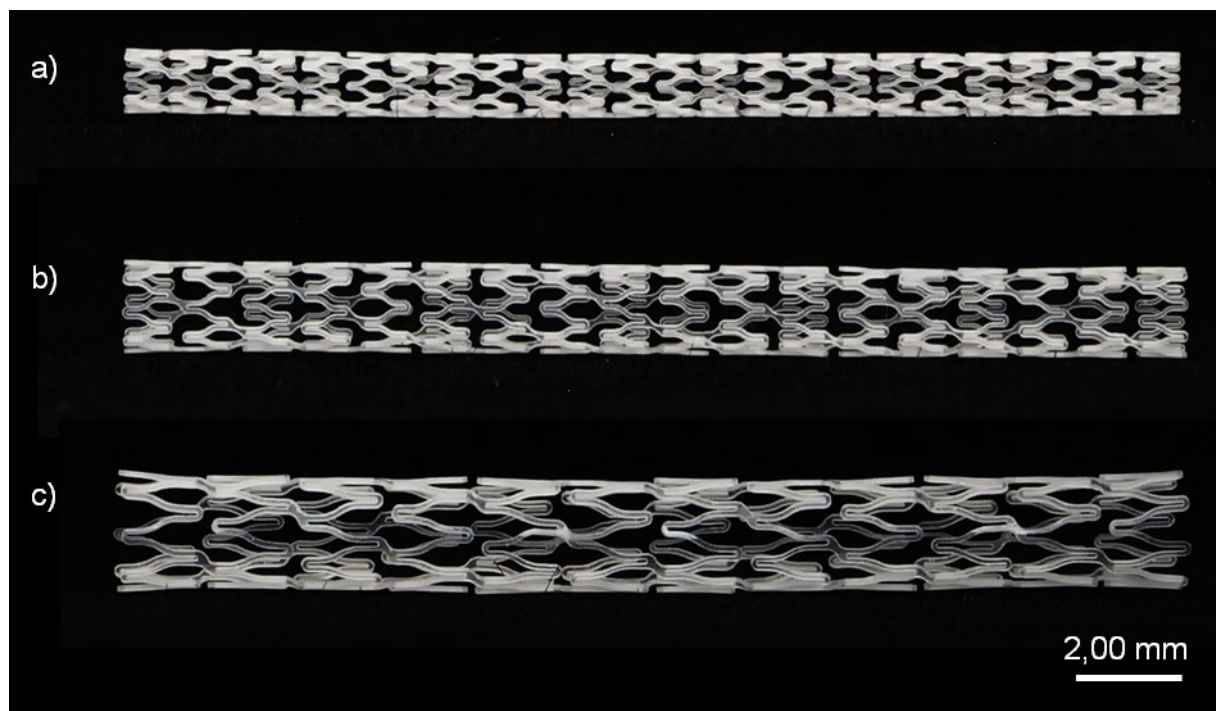


Abb. 37: Makroaufnahmen von Prototypen der Eileiter-Mikrostents der Größen S (a), M (b) und L (c).

Die REM-Aufnahmen wurden im Niedervakuum bei einem Druck von 50 Pa und einer Beschleunigungsspannung von 5 kV ohne weitere Probenvorbereitung durchgeführt. Neben der Beurteilung des Schneidergebnisses erfolgte die Analyse der erzielten Wandstärke und Stegbreite. Der Fertigungstoleranzbereich für die Wandstärke und die Stegbreite liegt bei $\pm 5,0 \mu\text{m}$. In Abb. 38 sind die Eileiterstent-Größen S, M und L in verschiedenen Ansichten dargestellt. Die über die Chargen gemittelten Wandstärken und Stegbreiten sind in Tab. 18 zusammengefasst.

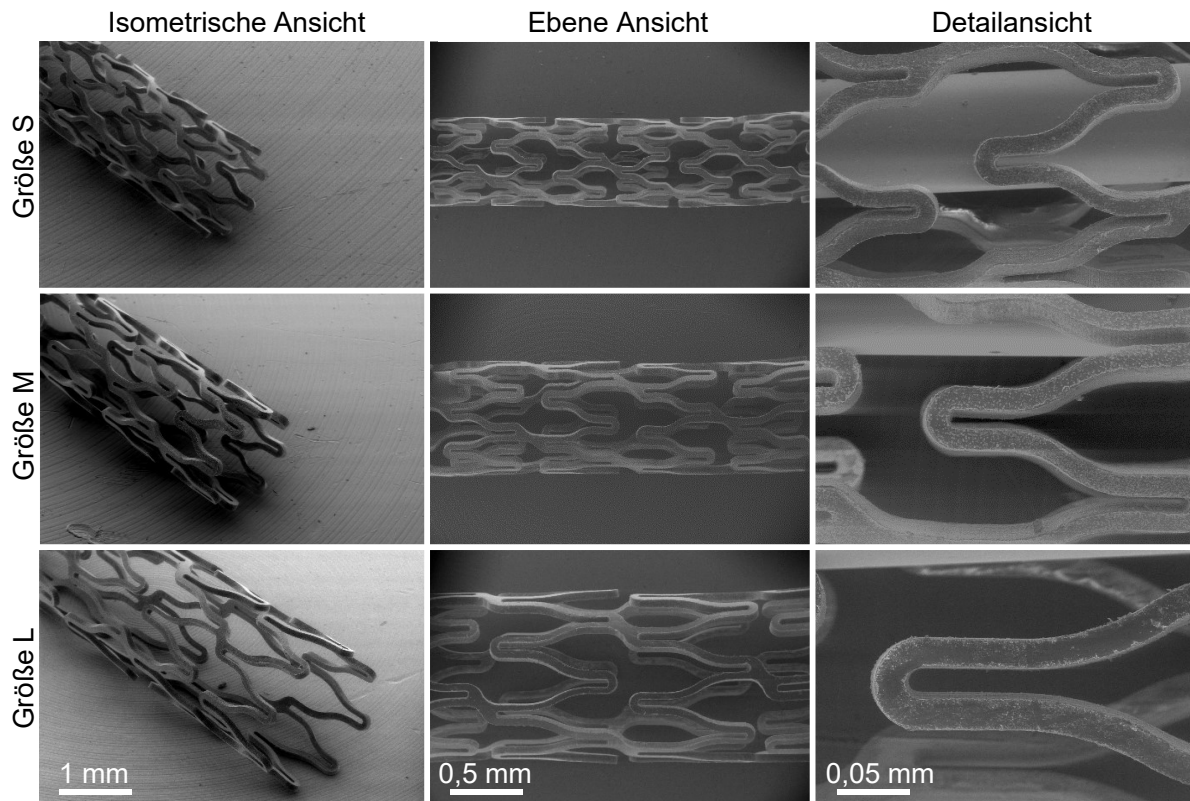


Abb. 38: Gegenüberstellung von REM-Bildern der Mikrosten-Prototypen der Größen S, M und L in isometrischer und ebener Ansicht sowie in der Detailansicht.

Tab. 18: Ermittelte Wandstärke und Stegbreite der jeweiligen Prototypengröße. Für die Analyse wurden jeweils fünf Messungen an drei verschiedenen Stentpositionen (Außenkontur, Verbinder und Zelle) definiert.

	Größe S *	Größe M **	Größe L ***
Wandstärke w_t [μm]	$72,7 \pm 1,1$	$98,5 \pm 2,0$	$105,5 \pm 0,5$
Stegbreite s_w [μm]	$70,2 \pm 9,2$	$81,0 \pm 5,4$	$94,4 \pm 5,1$

* Nominelle Wandstärke und Stegbreite: $70 \mu\text{m}$

** Nominelle Wandstärke und Stegbreite: $80 \mu\text{m}$

*** Nominelle Wandstärke und Stegbreite: $100 \mu\text{m}$

Unter Berücksichtigung der nominellen Wandstärke und Stegbreite der Eileiter-Mikrostens der Größe S, M und L von $70 \mu\text{m}$, $80 \mu\text{m}$ und $100 \mu\text{m}$ liegt die Größe S vollständig innerhalb der avisierten Fertigungstoleranz von $\pm 5,0 \mu\text{m}$. Größe M weist im Durchschnitt eine zu hohe

Wandstärke auf, während die Stegbreite sich innerhalb der Fertigungstoleranz befindet. Größe L befindet sich näherungsweise innerhalb der avisierten Fertigungstoleranz. Bestehende Abweichungen sind insbesondere auf die beschriebenen Qualitätsunterschiede der Tauchhalbzeuge zurückzuführen und bedingen unterschiedliche Fehlerbilder: (i) Polymerreste, (ii) Deformationen und (iii) Stegbreitenvariationen, vergl. Abb. 39. Durch eine erhöhte Wandstärke treten Polymerreste auf, da das Material mit den Standardparametern nicht vollständig geschnitten werden konnte. Während des HerauslöSENS von Polymerresten können Deformationen entstehen. Deformationen der Stentstruktur treten jedoch auch durch Eigenspannungen im Halbzeug auf, wenn diese während des Laserbearbeitungsprozesses frei werden, insbesondere in den Endsegmenten. Bei einer Variation des Durchmessers der Halbzeuge über die Länge entstehen Stegbreitenvariationen. Diese Stegbreitenvariationen zählen zu den häufigsten Fehlerbildern, die mittels REM dokumentiert wurden.

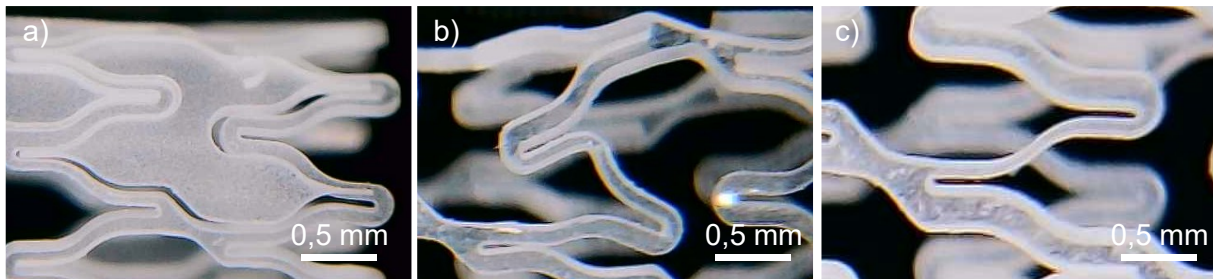


Abb. 39: Übersicht über die drei Fehlerbildkategorien anhand optischer Mikroskopieaufnahmen: a) Polymerreste, b) Deformationen und c) Stegbreitenvariationen.

8 *In vitro* Charakterisierung der entwickelten selbstexpandierenden, polymeren Eileiter-Mikrostents

Zur *in vitro* Nachbildung anwendungsbezogener Belastungsfälle, wie bspw. der radialen Belastung des Implantates durch das Crimpen in den Applikationskatheter oder durch die Peristaltik der Eileiter werden in den nachfolgenden Kapiteln relevante Prüfmethode zur Beurteilung der mechanischen Performance des Eileiterstents abgeleitet und zu ermittelnde Kenngrößen definiert. Hierzu zählen bspw. die radiale Steifigkeit sowie die Ermüdungsbeständigkeit. Ein weiterer zentraler Aspekt ist die *in vitro* Untersuchung des Degradationsverhaltens um Aussagen über die Verweildauer des Implantates im Körper sowie über die mechanischen Eigenschaften während des Implantationszeitraumes treffen zu können.

8.1 Methodenentwicklung – Ableitung relevanter mechanischer Kenngrößen und Prüfmethode für Eileiter-Mikrostents

Ausgangslage für die Ableitung der Prüfmethode und der relevanten mechanischen Kenngrößen bilden das Implantationsverfahren und der Implantationsort. Aus dem **Implantationsverfahren** leiten sich zwei Lastfälle ab:

- das Crimpen während des Ladens des Implantates in das Applikationssystem (je nach Variante des Kathetersystems werden Zieldurchmesser für den Crimpprozess von 1,0 mm und 0,7 mm definiert) und
- das Biegeverhalten während des Implantationsvorganges.

In Bezug auf den Implantationsort werden basierend auf den zu erwartenden physiologischen Belastungsszenarien für das Implantat die folgenden Lastfälle definiert:

- die Formbeständigkeit bei radialer Belastung, bspw. bei Muskelkontraktionen,
- die Formbeständigkeit nach einer Ovalisierung, bspw. bei Muskelkontraktionen,
- die Formbeständigkeit über den Verweilzeitraum und
- das Biegeverhalten, bspw. durch die Krümmung der Eileiter oder bei Bewegung.

Für die Ermittlung geeigneter Prüfmethode und mechanischer Kenngrößen zur Beurteilung der mechanischen Stenteigenschaften werden Normen zur Charakterisierung kardiovaskulärer Stents berücksichtigt. Die Charakterisierung der Biegesteifigkeit erfolgt in Anlehnung an die DIN EN ISO 178 „Kunststoffe – Bestimmung der Biegeeigenschaften“ [130] und den ASTM International (früher American Society for Testing and Materials) Leitfaden F2606 „Standard Guide for Three-Point Bending of Balloon Expandable Vascular Stents and Stent Systems“ [131]. Zur Analyse der Implantatbeständigkeit bei lokaler Kompression, die zur Ovalisierung des Implantates führt, wird die internationale Prüfnorm DIN EN ISO 25539-2 [105] angewen-

det. In dieser Prüfnorm ist ebenfalls die Untersuchung der Radialkraft eines selbstexpandierenden Stentsystems definiert. In Tab. 19 sind die zu ermittelnden mechanischen Kenngrößen sowie die entsprechend geeigneten Prüfmethode zusammengefasst.

Tab. 19: Übersicht der zu ermittelnden mechanischen Kenngrößen mit den geplanten Prüfmethode und der zugehörigen Prüfnorm

Kenngröße	Prüfmethode	Untersuchungsbereich
Biegesteifigkeit	Drei-Punkt-Biegeversuch – Messung einer Kraft-Weg-Kurve	Traversenweg 3 mm
Crush-Resistance	Kompression zwischen zwei parallelen Platten – Messung einer Kraft-Weg-Kurve	50 % Kompression bezogen auf den Ausgangsdurchmesser
Radialkraft	Durchmesserverringerng – Messung einer Radialkraft-Durchmesser-Kurve	50 % Durchmesserverringerng bezogen auf den Ausgangsdurchmesser bzw. Durchmesserverringerng auf $\leq 1,0$ mm (Applikation)

Zusätzlich zu isolierten Prüfmethode erfolgt die Charakterisierung der mechanischen Stenteigenschaften in der simulierten Anwendung. Hierfür ist ein Prüfaufbau zu entwickeln, der den Implantationsablauf und Implantationsort modelliert und somit das Zusammenspiel relevanter Lastfälle abbildet. Die Biegesteifigkeit ist aufgrund des Materials mit den zur Verfügung stehenden Materialien nicht messbar, wodurch die Erprobung in der simulierten Anwendung erfolgt.

Darüber hinaus wird das Degradationsverhalten analysiert. Hierfür wird eine Degradationsstudie für den Zeitraum von 2 Jahren geplant und gemäß der ISO 13781:2017 „Implants for surgery — Homopolymers, copolymers and blends on poly(lactide) — In vitro degradation testing“ durchgeführt [132].

8.2 Überblick über die zu charakterisierenden Mikrostent-Prototypen

Für die *in vitro* Charakterisierung wurden pro Prüfverfahren je 6 Proben pro Größe ausgewählt. Dies umfasst einen Probenumfang von 72 Proben ($n_S = 26$, $n_M = 20$ und $n_L = 26$). Die Mikrostent-Prototypen wurden vor den Untersuchungen mit einer Digitalkamera Canon EOS 75D (Objektive Canon Zoom-Objektiv EF 55-200 mm 1:4,5-5,6 II USM, mit Umkehradapter NOVOFLEX) in einer speziellen Vorrichtung zur Fixierung und Beleuchtung in zwei Ansichten dokumentiert, siehe Abb. 40.

Zur Charakterisierung der bleibenden Durchmesserreduktion durch vorhergehende mechanische Belastungen, wie das Crimpen, wurden vor und nach den Untersuchungen Messungen des Außendurchmessers mit dem Messsystem DIAMES des akkreditierten Prüflabors am IIB e.V., inklusive des zweiachsigen Laser-Messkopfs ODAC 34XY (Zumbach Electronic AG, Orpund, Schweiz) durchgeführt.

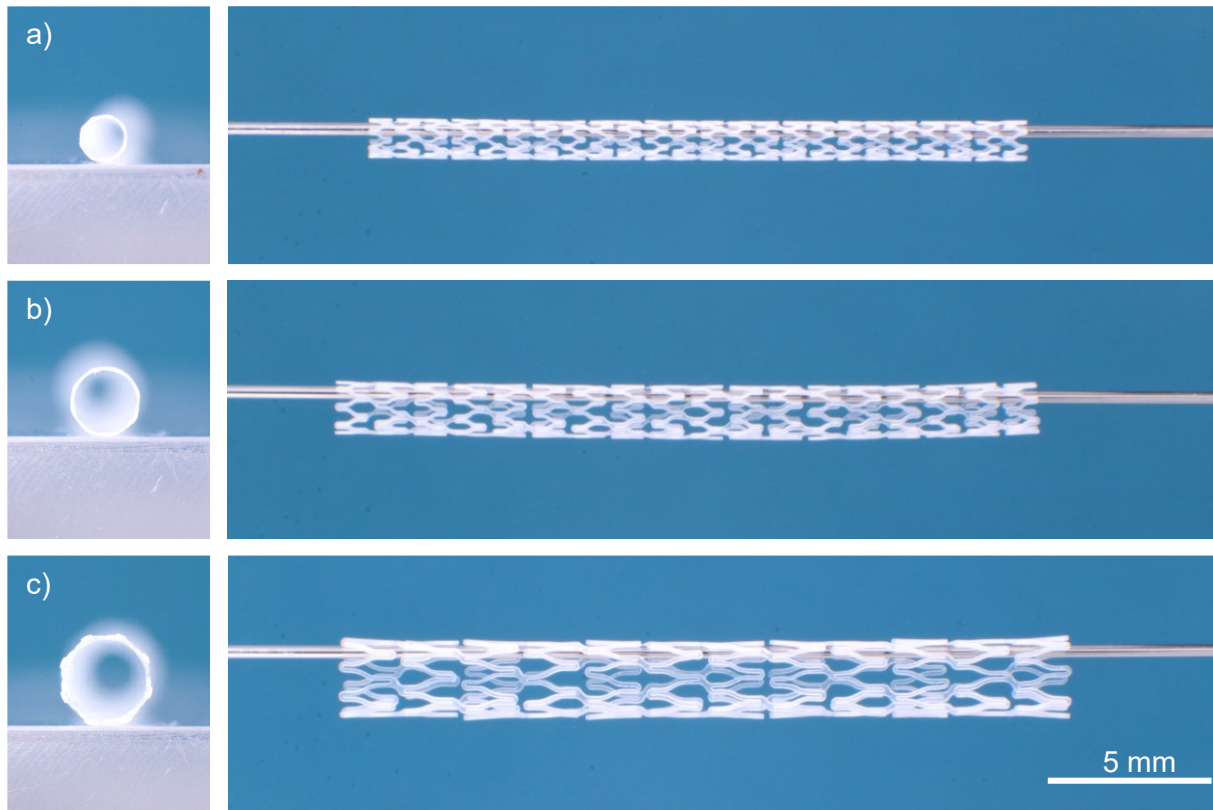


Abb. 40: Makrofotografische Aufnahmen der Mikrostant-Prototypen in den Größen a) S, b) M und c) L in zwei Ansichten.

8.3 Ermittlung mechanischer Kennwerte und Vergleich mit numerischen Simulationen

Nachfolgend werden die mechanischen Kennwerte durch *in vitro* Prüfmethode ermittelt und im Kontext der Anwendungsrelevanz diskutiert. Zur Beurteilung der mechanischen Stenteigenschaften werden in diesem Zusammenhang insbesondere auch Bezüge zu kommerziell verfügbaren Vergleichsprodukten, speziell aus dem Bereich der Kardiologie, hergestellt. Des Weiteren werden die in Kapitel 6.3 und Kapitel 6.4 herausgearbeiteten Simulationsergebnisse mit den experimentellen Ergebnissen abgeglichen.

8.3.1 Analyse der Biegesteifigkeit mittels Drei-Punkt-Biegeversuch

In Anlehnung an die DIN EN ISO 178 „Kunststoffe – Bestimmung der Biegeeigenschaften“ und dem ASTM International (früher American Society for Testing and Materials) Leitfaden F2606 „Standard Guide for Three-Point Bending of Balloon Expandable Vascular Stents and Stent Systems“ erfolgt die Charakterisierung der Biegesteifigkeit [130, 131]. Letzterer ist ausdrücklich für die Charakterisierung von ballonexpandierbaren Stents und Stentsystemen definiert. Es wird jedoch im Leitfaden angemerkt, dass einige Aspekte hilfreich bei der Charakterisierung von selbstexpandierenden Stents sein können. Aufgrund eines fehlenden Leitfadens für selbstexpandierenden Stents wird daher auf diesen Leitfaden verwiesen [131].

Der Drei-Punkt-Biegeversuch dient der Ermittlung der Biegeeigenschaften der Mikrostant-Prototypen, insbesondere der Biegesteifigkeit, des Biegemoduls und der Beziehung der Biegespannung/Biegedehnung. Die Versuche werden mit der Universalprüfmaschine Zwick/Roell Z 0.5/TN (Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland) und der Software „testXpert III“ (Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland) bei Körpertemperatur ($T_K = 37^\circ\text{C}$) mit jeweils $n = 6$ Proben je Größe durchgeführt. Der Versuchsaufbau und -ablauf ist in Abb. 41 dargestellt.

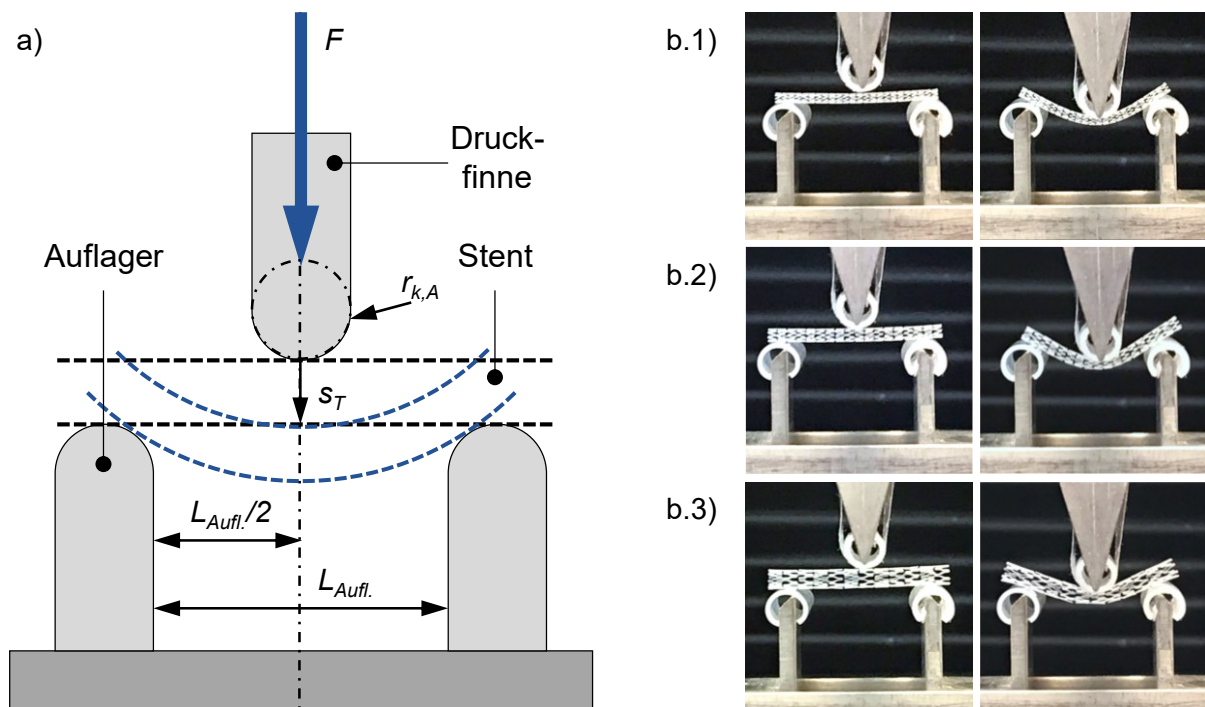


Abb. 41: Versuchsaufbau und -durchführung des Drei-Punkt-Biegeversuchs. a) schematischer Aufbau mit relevanten Kenngrößen wie dem Traversenweg s_T , dem Auflagerabstand $L_{Aufl.}$, dem Krümmungsradius der Auflager und Druckfinne $r_{k,A}$. b) Versuchsdurchführung mit den verschiedenen Stentgrößen S (b.1), M (b.2) und L (b.3).

Der Versuchsaufbau für den Drei-Punkt-Biegeversuch umfasst zwei Auflagern und eine zentrierte Druckfinne mit einem Krümmungsradius $r_{k,A} = 2,6 \text{ mm}$ aus Polytetrafluorethylen (PTFE). Der Auflagerabstand beträgt $L_{Aufl.} = 16 \text{ mm}$. Die Datenerfassung während des Drei-Punkt-Biegeversuchs beginnt nach Erreichen der Vorkraft von $5,0 \text{ mN}$ für die Größen L und M und von $2,5 \text{ mN}$ für die Größe S. Die Prüfgeschwindigkeit nach Erreichen der Vorkraft beträgt 1 mm/min . Der Traversenweg für die maximale Auslastung ist $s_T = 3 \text{ mm}$. Die Ermittlung Randfaserdehnung erfolgte im Bereich von $0,05 \leq \varepsilon \leq 0,25 \%$.

In Abb. 42 sind die gemittelten Kraft-Weg-Kurven für die drei Größen S, M und L gegenübergestellt. Die Größen S und M weisen einen näherungsweise gleichen Anstieg auf. Der Anstieg der Kraft ist bei der Größe L deutlich höher.

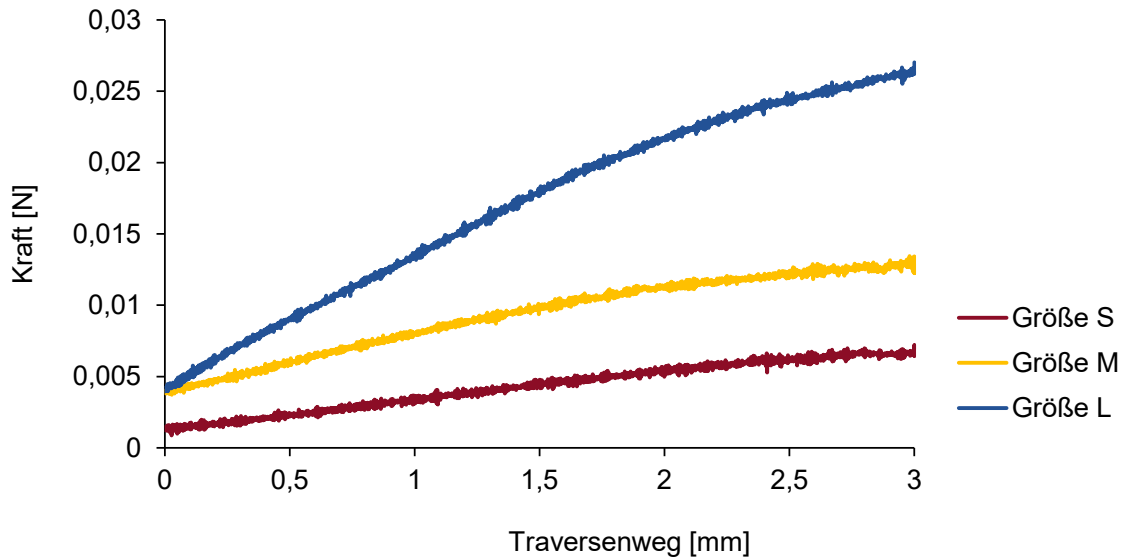


Abb. 42: Gemittelte Kraft-Weg-Diagramme für die Mikrostant-Größen S, M und L für eine Drei-Punkt-Biegeuntersuchung mit einem Traversenweg von 3 mm und einem Auflagenabstand von 16 mm.

Im Rahmen des Drei-Punkt-Biegeversuches wurden für die Größe S eine Maximalkraft von 0,72 mN, für Größe M eine Maximalkraft von 1,35 mN und für Größe L eine Maximalkraft von 2,70 mN ermittelt. Weitere mechanische Kenngrößen sind in Tab. 20 gelistet. Die Biegefestigkeit EI wurde nach der folgenden Gleichung aus der Kraft ΔF in Abhängigkeit vom Weg Δu , der Einspannlänge L ermittelt, unter den Annahmen kleiner Durchbiegungen, konstanter Trägheitsmomente und isotroper Materialeigenschaften (vgl. Formel 2) [131, 133].

$$EI = \frac{\Delta F}{\Delta u} \cdot \frac{L^3}{48} \quad [MPa] \quad (2)$$

Größe L weist das geringste Biegemodul mit $3,67 \pm 0,98$ MPa und die geringste Biegefestigkeit mit $0,30 \pm 0,02$ MPa auf. Bei Größe M wurde mit $5,95 \pm 3,71$ MPa das größte Biegemodul und mit $0,39 \pm 0,01$ MPa die höchste Biegefestigkeit ermittelt.

Tab. 20: Gemittelte mechanische Kenngrößen für die Mikrostant-Größen S, M und L, ermittelt durch einen Drei-Punkt-Biegeversuch mit jeweils $n = 3$ Proben.

	Größe S	Größe M	Größe L
Biegemodul E [MPa]	$5,21 \pm 4,38$	$5,95 \pm 3,71$	$3,67 \pm 0,98$
Biegefestigkeit EI [MPa]	$0,34 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,01$	$0,30 \pm 0,02$
Biegespannung $\sigma_{0,2}$ [MPa]	$0,07 \pm 0,03$	$0,11 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,00$
Randfaserdehnung bei EI ϵ_{EI} [MPa]	$8,46 \pm 0,12$	$9,95 \pm 0,81$	$15,84 \pm 0,21$

Schmidt et al. untersuchten 2016 u.a. die Biegefestigkeit EI der biodegradierbaren Koronarstents Absorb GT1 (Abbott Vascular, USA), DESolve (Elixir Medical Corporation, USA) und Magmaris (BIOTRONIK AG, Schweiz) im expandierten Zustand. Die dort genutzte Methode entspricht einer Auslenkung, während der Stent einseitig eingespannt ist. Hierdurch ergibt sich die Bestimmung von EI entsprechend Formel 3 [134].

$$EI = \frac{\Delta F}{\Delta u} \cdot \frac{L^3}{3} \quad [\text{MPa}] \quad (3)$$

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Einspannungen lassen sich die ermittelten Werte mit den Ergebnissen der Untersuchung der Mikrostent-Prototypen vergleichen. Für den Absorb GT1 wurde eine Biegefestigkeit von ca. $EI = 4,20 \text{ MPa}$, für den DESolve von ca. $EI = 1,50 \text{ MPa}$ und für den Magmaris von ca. $EI = 0,89 \text{ MPa}$ ermittelt [134]. Somit weisen die Mikrostent-Prototypen eine um den Faktor 2 bis 14 geringere Biegefestigkeit auf. Vor dem Hintergrund der filigranen anatomischen Struktur der Tuba uterina erscheint die verringerte Biegesteifigkeit vorteilhaft. Ob die Biegesteifigkeit gering genug ist, um Reizungen oder Schädigungen im Bereich der Tuba uterina zu vermeiden, ist im Rahmen von *in vivo* Erprobungen zu analysieren.

8.3.2 Untersuchung der Crush-Resistance durch die kontrollierte Ovalisierung zwischen zwei parallelen Platten

Die Untersuchung der Crush-Resistance erfolgt in Anlehnung an DIN EN ISO 25539-2 [105]. Diese umfasst die kontrollierte Ovalisierung von Mikrostent-Prototypen durch zwei parallele Platten, die ihren Abstand zueinander verringern, indem sich die freie, obere Platte (Lastplatte) auf die fixierte, untere Platte zubewegt. Es wird eine Ovalisierung von 50 % angestrebt. Ziel ist die Ermittlung der Kraft in Abhängigkeit von der Abstandsverringern. Der Versuch wird mit einer Prüfgeschwindigkeit von 0,005 mm/min bei einer Temperatur von 37°C durchgeführt. Der Prüfaufbau ist in Abb. 43 schematisch abgebildet.

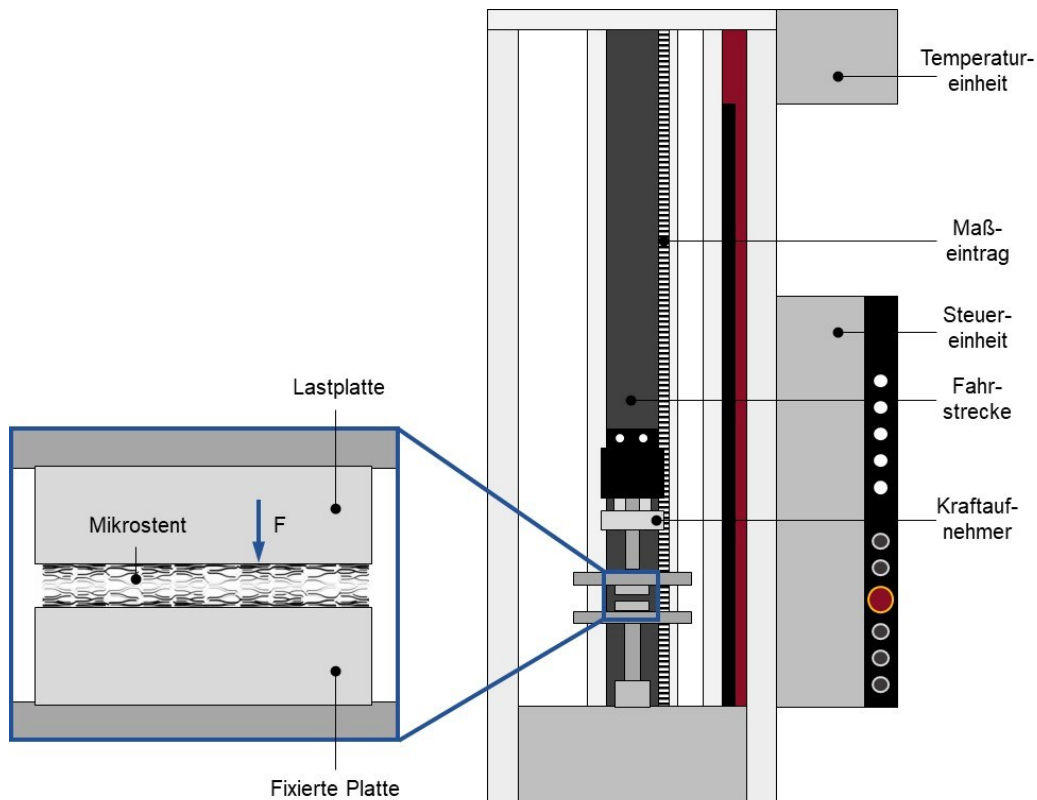


Abb. 43: Schematische Darstellung der Prüfvorrichtung zur experimentellen Ermittlung der Crush-Resistance.

Für die Mikrostents der Größen S, M und L werden Abstandsverringeringen von 1,4 mm auf 0,6 mm, von 1,7 mm auf 0,8 mm und von 2,5 mm auf 1,1 mm vorgenommen. Es werden je Größe $n = 6$ Prototypen untersucht. Abb. 44 zeigt exemplarische Kraft-Weg-Kurven der drei Größen S, M und L, die sich jeweils aus einem Belastungs- und Entlastungsverlauf zusammensetzen. Die Kraft-Weg-Kurve der Stentgröße S weist den höchsten Anstieg und die höchste Maximalkraft $f_{S,max,e} = 315,26$ mN auf. Die Maximalkraft beträgt dabei fast das Doppelte der Stentgröße L mit einer Maximalkraft $f_{L,max,e} = 170,70$ mN.

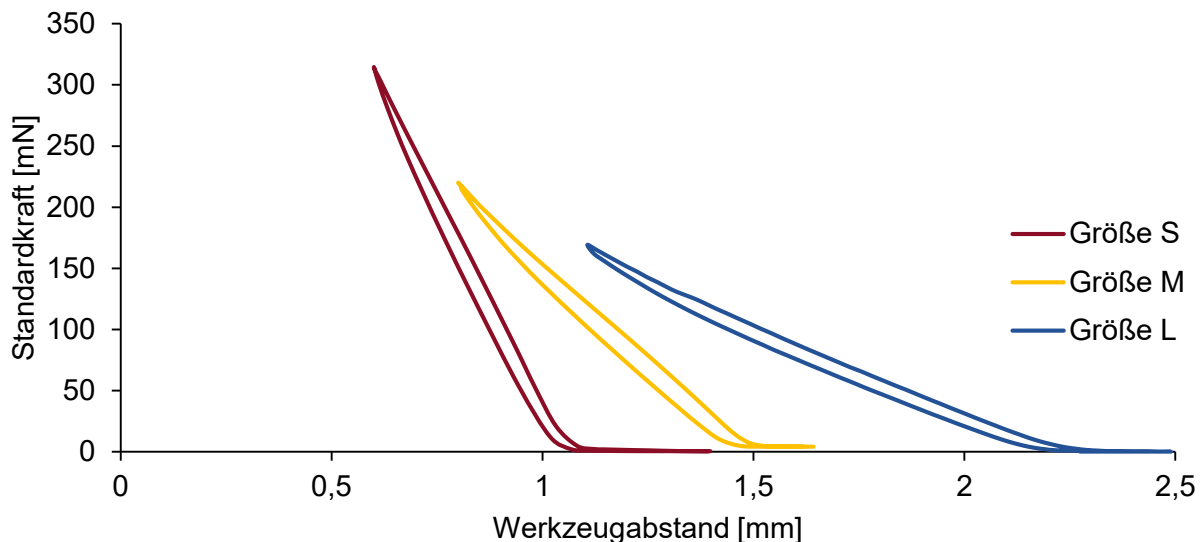


Abb. 44: Darstellung der ermittelten Standardkräfte in Abhängigkeit vom Werkzeugabstand als beispielhafte Kraft-Weg-Diagramme für die drei Stentgrößen S, M und L.

Die Dimension von Stentgröße L mit einem Außendurchmesser von 2,28 mm und einer Länge von 20 mm ist näherungsweise vergleichbar mit dem Absorb GT1 3.0/23 mm (Abbott Laboratories, USA). Lee et al. untersuchten u.a. die Crush Resistance des Absorb Stents bei einer Kompression zwischen zwei parallelen Platten von 50 % bei einer Prüfgeschwindigkeit von 10 mm/min. Dabei wurde eine Maximalkraft von $2,14 \pm 0,03$ N ermittelt, die etwa dem 12-fachen der Maximalkraft der Mikrostent-Prototypen der Größe L entspricht [135].

Nach der Belastung wurden die Mikrostent-Prototypen mit dem DIAMES-Prüfstand vermessen, um die bleibende Durchmesser verringering zu ermitteln. Diese betrug 4,9 % für Größe S, 4,7 % für Größe M und 4,5 % für Größe L. Somit liegt die bleibende Durchmesser verringering bei allen Größen unter 5 %. Im Rahmen der Simulation des Lastfalls „Crush-Resistance“ wurde keine plastische Deformation ermittelt.

Ein Vergleich der *in vitro* und *in silico* Ergebnisse zeigt, dass diese im Wesentlichen mit guter Näherung übereinstimmen, vgl. Tab. 21 und Abb. 45. Für die Größe L beläuft sich die durchschnittliche Abweichung auf 2,94 % bei den ermittelten Maximalkräften. Der Kurvenverlauf belegt die hohe Übereinstimmung. Bei Größe M beträgt die durchschnittliche Abweichung 9,62 %. Größe S weist mit 17,90 % die größte Abweichung zwischen den *in vitro* und *in silico*

Ergebnissen auf. Die Maßhaltigkeit der hergestellten Mikrostent-Prototypen stellt dabei einen entscheidenden Einflussfaktor auf die Übereinstimmung der numerischen und experimentellen Ergebnisse dar. Die entsprechend identifizierten Abweichungen, die insbesondere bei Stentgröße S auftreten, sind so ganz wesentlich auf die gemessenen Abweichungen der realen Strutbreite und Wandstärke von dem nominellen Wert zurückzuführen, welcher den *in silico* Untersuchungen zugrunde gelegt wurde (vgl. Kap. 6.3).

Tab. 21: Gegenüberstellung der experimentell ermittelten Crush-Resistance (Mittelwert \pm Standardabweichung, $n = 6$) und der *in silico* ermittelten Kenngrößen für die Stentgrößen S, M und L.

	Größe S		Größe M		Größe L	
Maximalkraft $f_{\max,e}$ [mN] (Experiment)	315,26	$\pm 30,21$	220,68	$\pm 10,73$	170,70	$\pm 6,37$
Maximalkraft $f_{\max,sim}$ [mN] (Simulation)	258,82		199,44		175,72	
Abweichung [%] (Simulation/Experiment)	17,90		9,62		2,94	

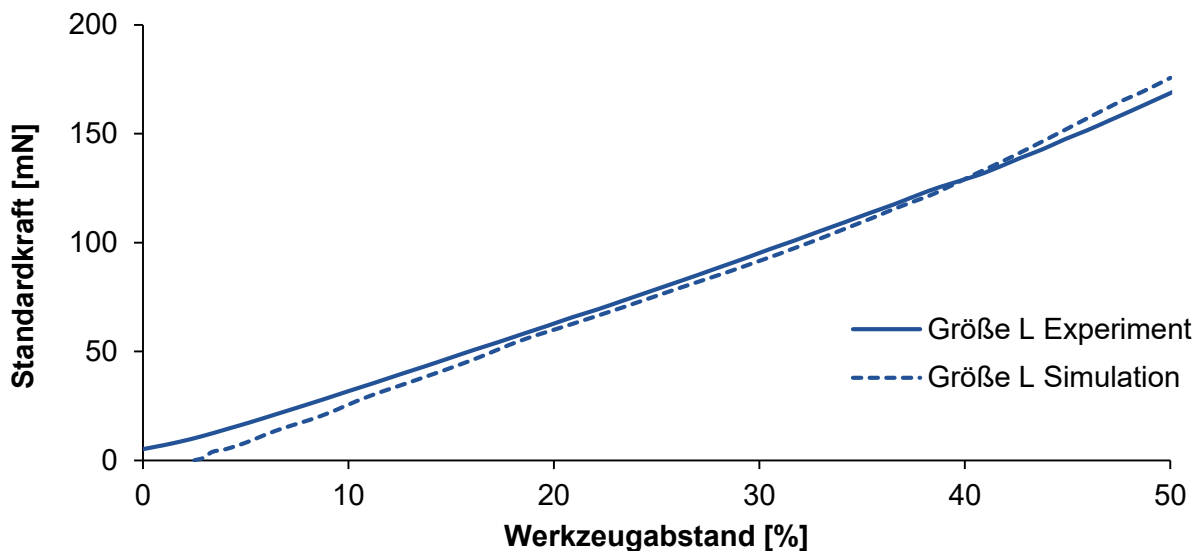


Abb. 45: Gegenüberstellung der experimentell ermittelten Standardkräfte in Abhängigkeit des Werkzeugabstandes in Prozent und der numerisch ermittelten Standardkräfte.

8.3.3 Ermittlung der radialen Steifigkeit von Eileiter-Mikrostents

Die radiale Steifigkeit der Mikrostent-Prototypen wird durch die Messung der Radialkraft in Abhängigkeit vom Durchmesser bestimmt. Hierfür wird ein Radialkraftprüfgerät (Blockwise Engineering LLC, Tempe, AZ, USA) mit einem reibungsarmen Prüfkopf (J-Crimper Station RJU124, Blockwise Engineering LLC, Tempe, AZ, USA) bei einer Prüfgeschwindigkeit von 0,005 mm/min und einer Temperatur von 37 °C verwendet. Der Versuchsaufbau ist in Abb. 46 dargestellt.

Es werden $n = 6$ Prototypen je Größe analysiert. Die Zieldurchmesser für die Durchmesser-
verringering entsprechen 50 % des Ausgangsdurchmessers. Zudem werden die beiden Ziel-
durchmesser 1,0 mm und 0,7 mm untersucht. In Abb. 47 sind die Kraft-Weg-Kurven der drei
Größen S, M und L bei einer Durchmesserreduktion von 50 %, entsprechend $d_{c,50\%} = 0,60$ mm
(Größe S), $d_{c,50\%} = 0,80$ mm (Größe M) und $d_{c,50\%} = 1,15$ mm (Größe L), abgebildet. Die ermit-
telten Maximalkräfte für Größe S, M und L belaufen sich auf $f_{s,max} = 9,55 \pm 0,23$ N,
 $f_{M,max} = 11,27 \pm 0,77$ N und $f_{L,max} = 3,21 \pm 1,80$ N.

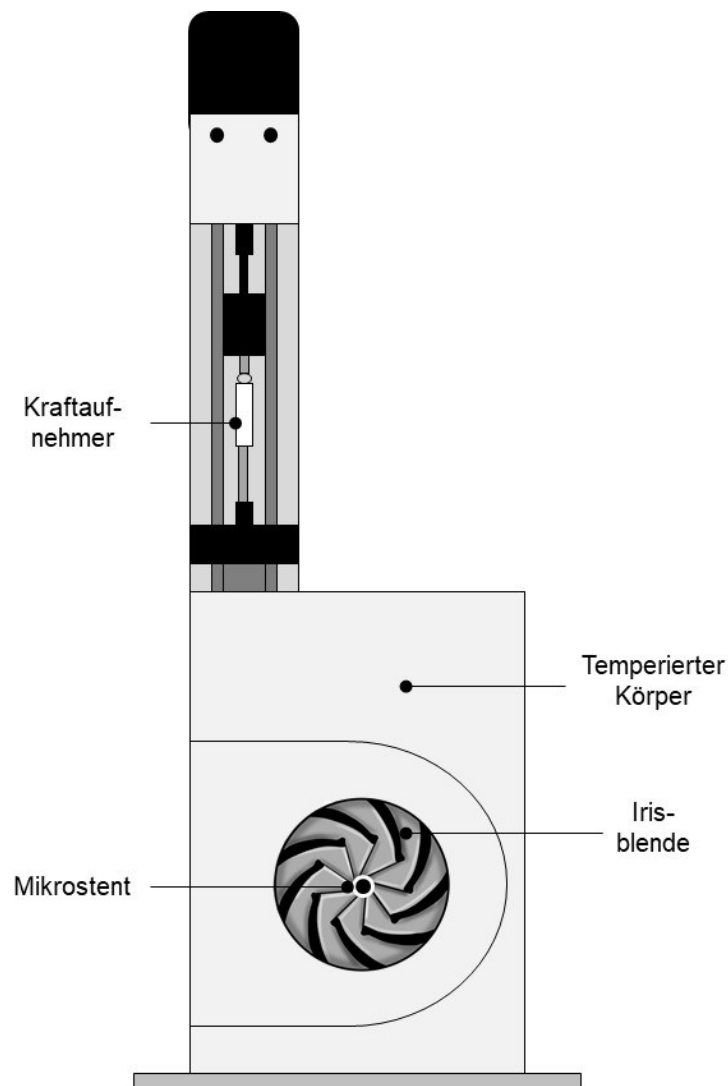


Abb. 46: Prüfaufbau des Radialkrafttesters. In einem temperierten Körper befindet sich die Irisblende, die eine radiale Kompression des Mikrostents ermöglicht. Über einen Kraftaufnehmer wird die hierfür benötigte Kraft in Abhängigkeit vom Durchmesser aufgezeichnet.

Ormiston et al. untersuchten den Absorb GT1 und den DESolve hinsichtlich der maximalen Radialkräfte bei einer Durchmesserreduktion um 25 % [108]. Dies entspricht bei der Mikrostent-Größe L einem ungefähren Crimpdurchmesser von 1,7 mm. Die maximale Radialkraft bei diesem Durchmesser beläuft sich auf $f_{L,max_{1.7}} = 1,08 \pm 0,47$ N, was nach Formel 4 einem Radialdruck von $P_L(d_{1,7}) = 10,11$ kPa entspricht, mit l_0 als Ausgangslänge des Stents.

$$p(d_a) = \frac{F(d_a)}{\pi(d_a)(l_0)} \cdot 1000 \quad (4)$$

Somit ist der Radialdruck der Mikrostent-Größe L deutlich, um ca. eine Größenordnung, geringer im Vergleich zum Absorb GT1 (132 kPa; $1,3 \pm 0,1$ atm) und zum DESolve (111 kPa; $1,1 \pm 0,1$ atm) bei einer Durchmesserreduktion um 25 % des Außendurchmessers [108].

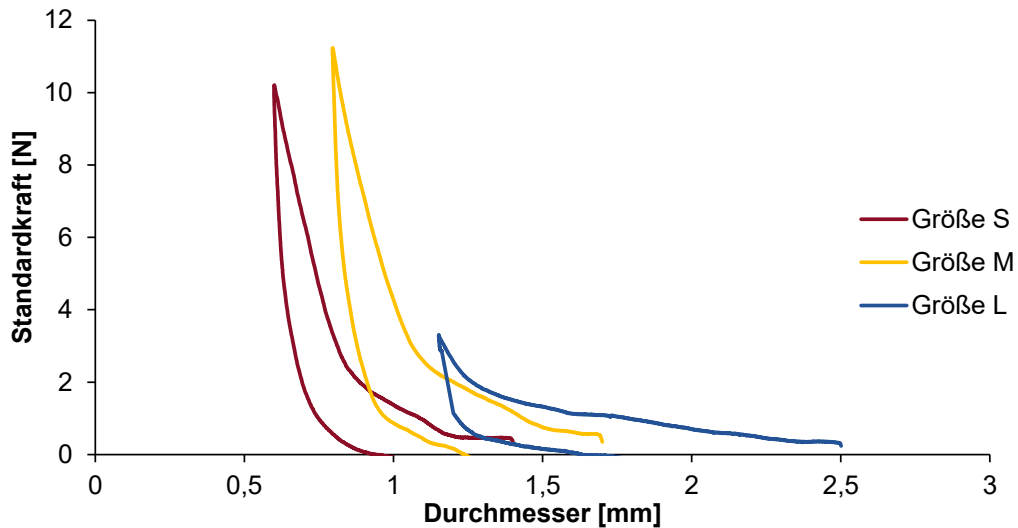


Abb. 47: Darstellung der ermittelten Standardkräfte (Radialkraft) in Abhängigkeit vom Durchmesser der Eileiter-Mikrostents als beispielhafte Kraft-Weg-Diagramme für die drei Stentgrößen S, M und L.

Zur Ermittlung der bleibenden Durchmesserreduktion wurden die Außendurchmesser vor und nach jedem Intervallschritt über die Länge des Stents mit dem DIAMES-Prüfstand vermessen. Durch die Differenz wurde die bleibende Durchmesserreduktion ermittelt, vgl. Abb. 48.

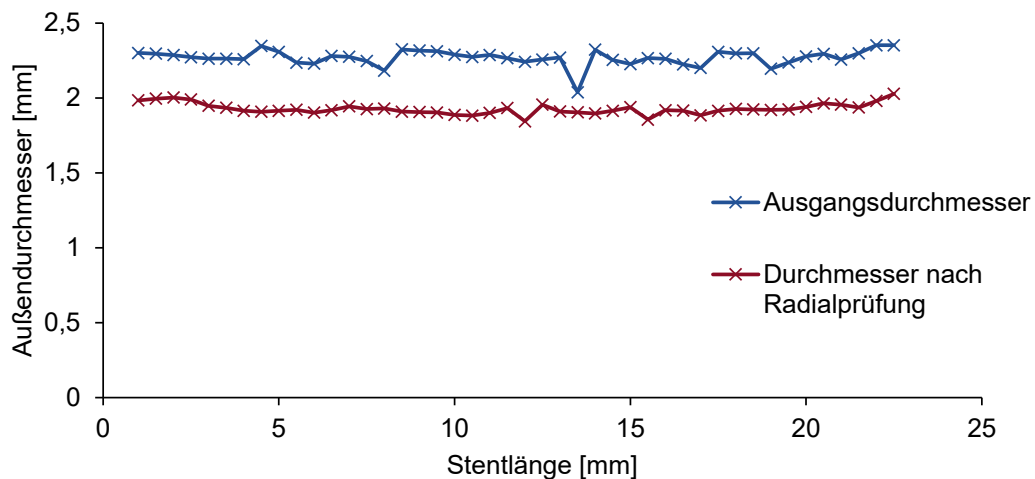


Abb. 48: Exemplarische Gegenüberstellung der Durchmesseränderung eines Eileiter-Mikrostents der Größe L nach Crimpen auf 1,15 mm innerhalb des Radialkrafttesters.

Mit zunehmender Durchmesserverringernung durch das Crimpen nimmt die plastische Deformation und dementsprechend die bleibende Durchmesserreduktion zu. In Abb. 49 ist die prozentuale bleibende Durchmesserreduktion in Abhängigkeit von der prozentualen Durchmesserverringernung durch den Crimpprozess dargestellt.

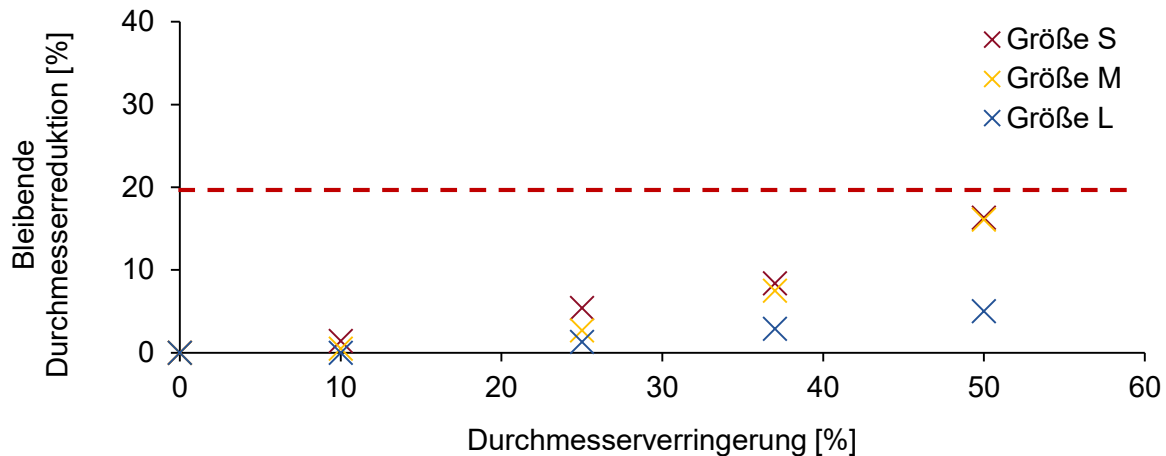


Abb. 49: Bleibende Durchmessererringerung durch plastische Deformation der Größen S, M und L in Abhängigkeit von der Durchmessererringerung durch den Crimpprozess. Die Toleranz (rote, gestrichelte Linie) einer bleibenden Durchmessererringerung von 20 % wurde von keiner Größe überschritten.

In Tab. 22 sind die *in vitro* und *in silico* ermittelten Maximalkräfte für die verschiedenen Mikrostent-Prototypen-Größen bei verschiedenen Zieldurchmessern gegenübergestellt. Abb. 50 zeigt eine Gegenüberstellung der experimentell und numerisch ermittelten Radialkraft in Abhängigkeit vom Durchmesser des Eileiter-Mikrostents am Beispiel der Größe L ($n = 6$).

Tab. 22: Vergleich der *in vitro* (Mittelwert \pm Standardabweichung, $n = 6$) und *in silico* ermittelten Maximalkräfte für die Größen S, M und L bei einer Durchmessererringerung um 50 % und bei den Zieldurchmessern $d_c = 1,0$ mm und 0,7 mm.

S	$d_{c,50\%} = 0,60$ mm	$d_{c,1,0} = 1,00$ mm	$d_{c,0,7} = 0,70$ mm
Maximalkraft $f_{r,max,e}$ [N] (Experiment)	9,55 \pm 0,23	1,59 \pm 0,25	6,17 \pm 1,15
Maximalkraft $f_{r,max,sim}$ [N]* (Simulation)	9,95	1,27	5,54
Abweichung [%] (Simulation / Experiment)	4,21	19,87	10,15
M	$d_{c,50\%} = 0,80$ mm	$d_{c,1,0} = 1,00$ mm	$d_{c,0,7} = 0,70$ mm
Maximalkraft $f_{r,max,e}$ [N] (Experiment)	11,27 \pm 0,77	5,74 \pm 0,55	10,50 \pm 0,07
Maximalkraft $f_{r,max,sim}$ [N] * (Simulation)	8,85	3,94	13,25
Abweichung [%] (Simulation / Experiment)	21,5	31,37	26,18
L	$d_{c,50\%} = 1,15$ mm	$d_{c,1,0} = 1,00$ mm	$d_{c,0,7} = 0,70$ mm
Maximalkraft $f_{r,max,e}$ [N] (Experiment)	3,21 \pm 1,80	5,18 \pm 0,37	155,48 \pm 6,84
Maximalkraft $f_{r,max,sim}$ [N] * (Simulation)	3,26	5,22	**130,37
Abweichung [%] (Simulation / Experiment)	1,40	0,70	**16,15

* Auf gesamte Stentlänge approximiert.

** Abbruch der Simulation bei einem Durchmesser von 0,79 mm aufgrund von Eigenkontakt, bzw. dem Erreichen des minimalen Crimpdurchmessers aufgrund der Stentgeometrie.

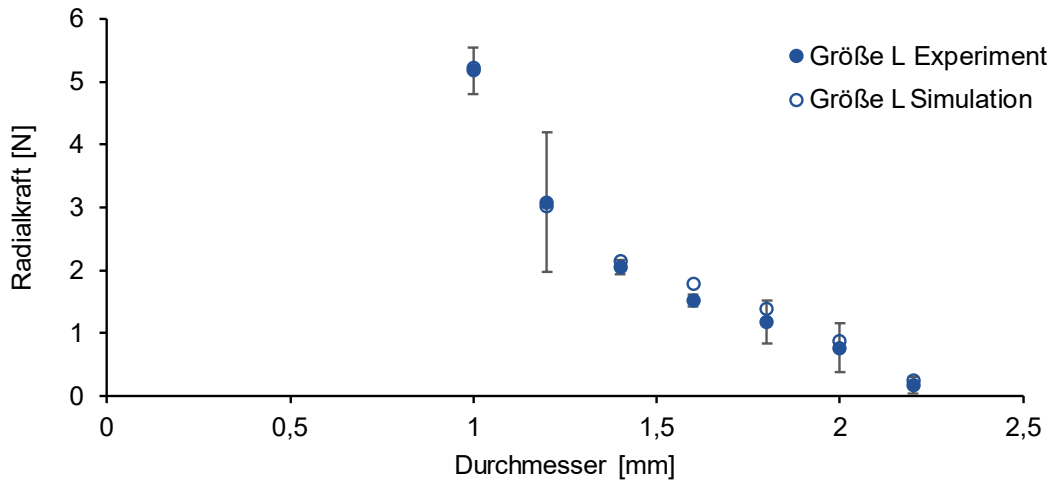


Abb. 50: Gegenüberstellung der experimentell und numerisch ermittelten Radialkraft in Abhängigkeit vom Durchmesser des Eileiter-Mikrostents am Beispiel der Größe L ($n = 6$).

Die experimentellen Ergebnisse zeigen, dass die Simulation die realen Lastfälle im Wesentlichen mit hoher Übereinstimmung wiedergibt, vgl. Tab. 22 und Abb. 50. Größe L zeigt dabei die höchste Übereinstimmung mit Ausnahme des Simulationsabbruchs bei einem Zieldurchmesser von 0,7 mm für die Durchmesserreduktion. Ein Einflussfaktor für die hohe Übereinstimmung liegt darin, dass mit den Tauchhalbbeugen der Größe L das Materialmodell erstellt und in der Fertigung die höchste Reproduzierbarkeit der Qualität der Mikrostent-Prototypen erzielt wurde. Bei Größe M ist die Abweichung zwischen *in silico* und *in vitro* Ergebnissen mit einer durchschnittlichen Abweichung von 26,35 % am höchsten. Diese vergleichsweise hohe Abweichung wird primär durch die fertigungsbedingten Abweichungen bedingt. So wurde die Simulation mit einem idealisierten Stent mit einer Wandstärke von 80 μm durchgeführt. Die gefertigten Prototypen wiesen jedoch eine durchschnittliche Wandstärke von ca. 98,5 μm auf (vgl. Kap. 7.2.2), wodurch der Anstieg der Maximalkraft im Experiment erklärt wird. Um dies zu belegen sind Simulationen mit erhöhter Wandstärke geplant. Zwischen den *in silico* und *in vitro* Ergebnissen der Größe S trat durchschnittlich eine Abweichung von 11,41 % auf. Unter Berücksichtigung der relativ hohen Standardabweichung bei den experimentellen Ergebnissen ist die Übereinstimmung der Simulation mit dem Experiment sehr hoch.

8.3.4 Untersuchung der Ermüdungsbeständigkeit bei zyklischer Belastung zwischen zwei parallelen Platten

Zur Untersuchung der Ermüdungsbeständigkeit werden insgesamt sechs Eileiter-Mikrostents der Größe L, in destilliertem Wasser bei 37°C und bei einer Frequenz von 5 Hz zwischen zwei parallelen Platten ovalisiert. Dabei wird ein minimaler Abstand der parallelen Platten entsprechend 50 % des Ausgangsdurchmessers der Stents realisiert. Wånggren et al. (2008) ermittelten eine Häufigkeit von 4 Eileiterkontraktionen pro Minute [42]. Auf dieser Grundlage wurde die Anzahl zu realisierender Lastzyklen wie folgt definiert: 0 Lastzyklen (entsprechend 0 Tage *in vivo*), 18.000 Lastzyklen (entsprechend 3 Tage *in vivo*), 200.000 Lastzyklen (entsprechend 30 Tage *in vivo*), 500.000 Lastzyklen (entsprechend 90 Tage *in vivo*), 1.000.000 Lastzyklen (entsprechend 180 Tage *in vivo*) und 2.000.000 Lastzyklen (entsprechend 365 Tage *in vivo*). Der Prüfaufbau ist in Abb. 51 dargestellt.

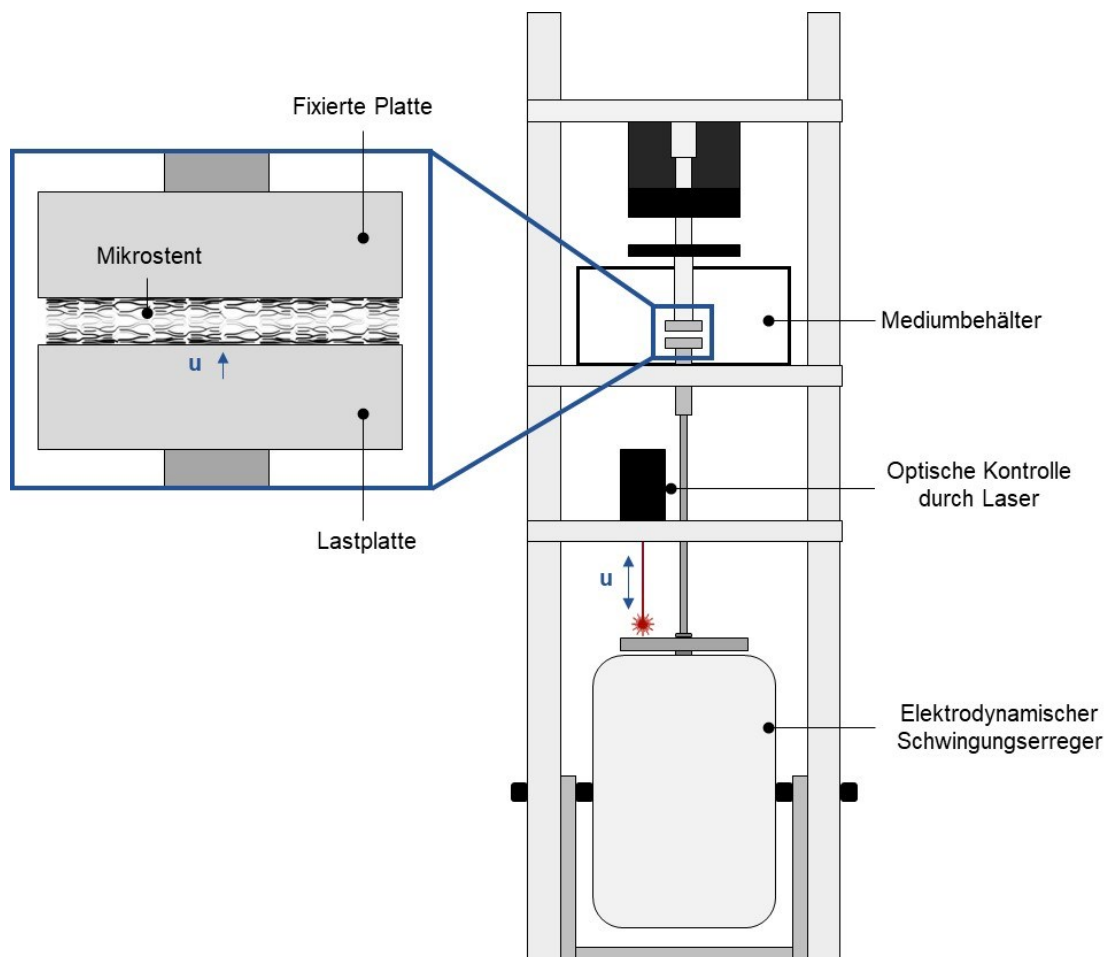


Abb. 51: Prüfaufbau zur Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Eileiter-Mikrostents. In einem Mediumbehälter mit destilliertem Wasser wird der Stent zwischen zwei parallelen Platten eingespannt. Die obere Platte ist fixiert, die untere Platte wird durch einen elektrodynamischen Schwingungserreger vertikal bewegt. Die Bewegung wird durch einen Laser-Abstandsmesser geregelt.

Der Mikrostent-Prototyp wird an der oberen Platte durch einen Draht fixiert. Der Ausgangsabstand beträgt 2,28 mm mit beidseitigem Kontakt des Mikrostent-Prototypen zu den Platten. Damit eine druckschwellige Belastung realisiert werden kann, wird der Abstand der Platten

auf 1,73 mm verringert. Ausgehend von dieser Plattenposition wird eine dynamische Belastung mit einer Peak-to-Peak Amplitude von 590 μm realisiert. Der so entstehende minimale Plattenabstand beträgt 1,14 mm und damit 50 % des Ausgangsdurchmessers (vgl. Abb. 52).

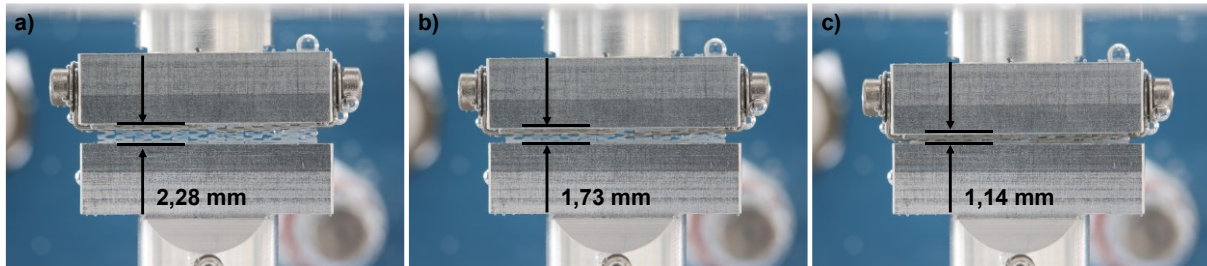


Abb. 52: Gegenüberstellung der Belastungszustände: a) Ausgangsposition mit $d_A = 2,28$ mm bei beidseitigem Kontakt zum Stent, b) Vorspannung mit $d_A = 1,73$ mm als Startposition für die druckschwellende Dauerbelastung um 590 μm und c) Max. Belastung in der Endposition der druckschwellenden Dauerbelastung bei $d_A = 1,14$ mm.

Nach dem Durchlaufen der Lastzyklen erfolgte jeweils eine Analyse des Höhen/Breiten-Verhältnisses der Mikrostant-Prototypen. Hierfür wurden mittels eines Lichtmikroskops die Höhe h und Breite b des ovalisierten Querschnitts der Mikrostant-Prototypen an jeweils $n = 6$ Messpositionen ermittelt. In Tab. 23 sind die Messwerte der Untersuchung zusammengefasst.

Tab. 23: Verhältnis der Ovalisierung (h/b) der Mikrostant-Prototypen in Abhängigkeit von der Anzahl der Lastzyklen entsprechend eines Zeitraumes von 0 bis 360 Tagen.

Lastzyklen []	Zeitraum [d] *	Höhe h [mm]	Breite b [mm]	Verhältnis h/b
** 0	0	$2,38 \pm 0,01$	$2,38 \pm 0,01$	1,00
** 18.100	3	$2,25 \pm 0,02$	$2,44 \pm 0,01$	0,92
80.000	14	$2,05 \pm 0,01$	$2,62 \pm 0,01$	0,78
200.100	30	$1,96 \pm 0,11$	$2,65 \pm 0,03$	0,74
500.100	90	$1,90 \pm 0,09$	$2,81 \pm 0,10$	0,68
1.100.100	180	$1,92 \pm 0,07$	$2,84 \pm 0,00$	0,67
1.918.669	360	$1,73 \pm 0,06$	$2,73 \pm 0,06$	0,63

* Abschätzung der Tage *in vivo* auf der Grundlage von Wänggren et al. (2008), welche eine Häufigkeit von 4 Eileiterkontraktionen pro Minute ermittelten [42]

** Hier wurde derselbe Eileiterstent-Prototyp verwendet

Mit voranschreitender Lastzyklenzahl nimmt das Verhältnis von Höhe zu Breite ab, d.h. es kommt zu einer zunehmenden Ovalisierung. Nach 80.000 Lastzyklen liegt das Verhältnis bei ca. 0,8, bis 1.000.000 Lastzyklen bei ca. 0,7 und nach knapp 2.000.000 Lastzyklen bei ca. 0,6. Die Proben wurden nach der Belastung rasterelektronenmikroskopisch analysiert. Abb. 53 zeigt verschiedene Vergrößerungsstufen (30-fach, 200-fach und 400-fach). Es sind in den REM-Aufnahmen deutlich Degradationserscheinungen erkennbar. Diese sind stärker ausgeprägt im Vergleich zu den Degradationsuntersuchungen unter statischen Bedingungen (vgl. Kap. 8.4).

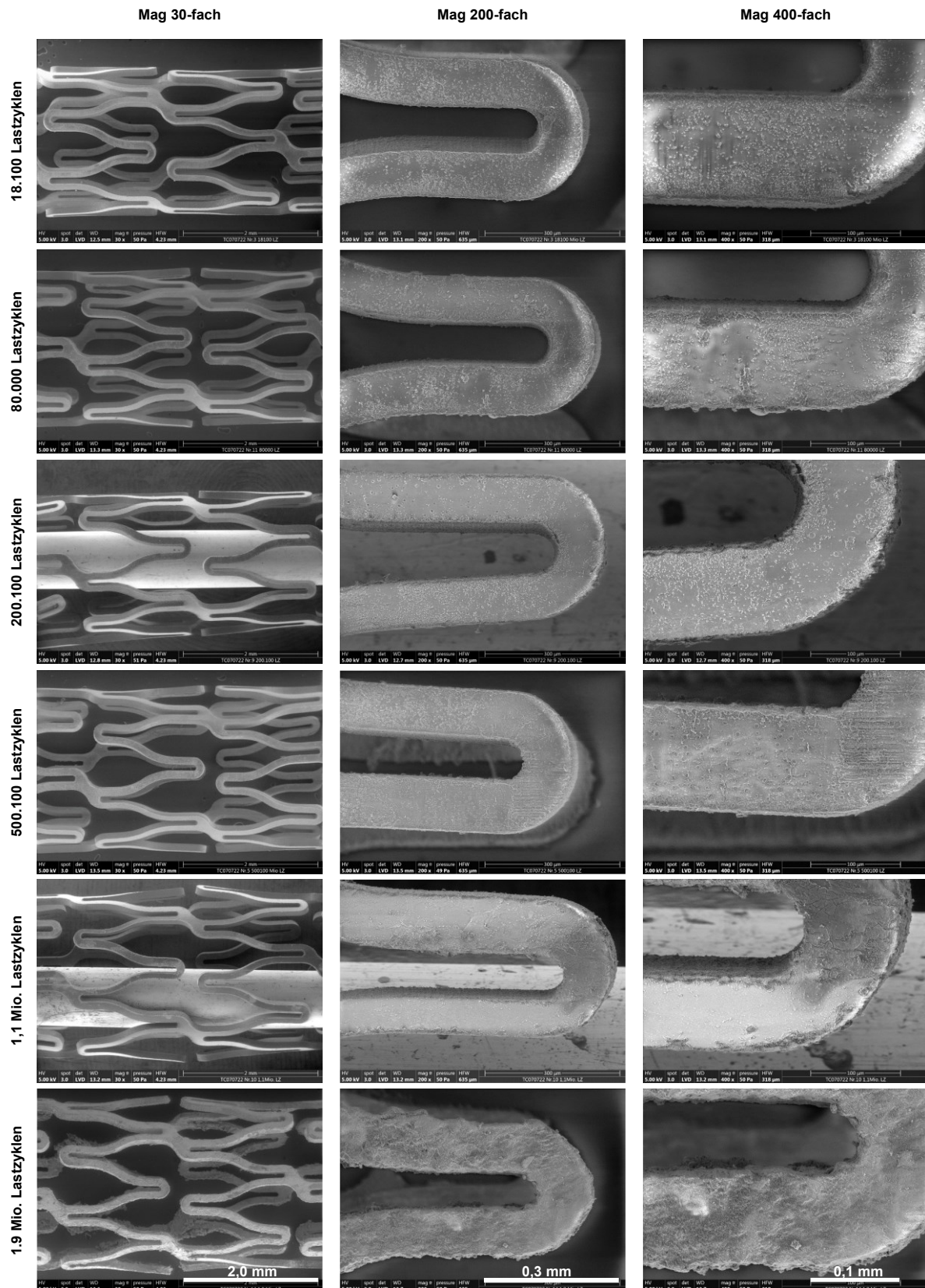


Abb. 53: REM-Aufnahmen von Mikrostent-Prototypen nach unterschiedlichen Lastzyklen der Ermüdungsbeständigkeitsprüfung in 30-facher, 200-facher und 400-facher Vergrößerung.

Hieraus lässt sich ableiten, dass unter Belastung die Degradation zunimmt. Strukturell blieben die Eileiter-Mikrostents allerdings intakt – Brüche oder Risse wurden nicht festgestellt.

8.4 Entwicklung und Anwendung eines biorelevanten *in vitro* Systems zur Charakterisierung des Degradationsverhaltens von Eileiterstent-Proben

Im Rahmen der Arbeit wird eine Echtzeitdegradationsstudie über 24 Monate bei einer Temperatur von 37°C durchgeführt. Als Medium wird ein Sörensenpuffer mit einem pH-Wert von 7,9 - 8,0 genutzt. Dieser Bereich entspricht dem pH-Wert der Eileiter, welcher jedoch zyklusbedingt schwankt [136]. Mit dem Verdickungsmittel Carboxymethylcellulose (1 %-Anteil in der Lösung) wird eine erhöhte Viskosität eingestellt. Parallel erfolgt eine Degradationsstudie im Standardmedium. Das Standardmedium ist ein Sörensenpuffer mit einem pH-Wert von 7,4, welcher aus Kaliumdihydrogenphosphat KH_2PO_4 (Carl Roth GmbH + Co. KG, Deutschland) und Dinatriumhydrogenphosphat Na_2HPO_4 (Carl Roth GmbH + Co. KG, Deutschland) angemischt wird. Über den Zeitraum von 24 Monaten sind elf Entnahmezeitpunkte (0 Tage, 14 Tage, 1 Monat, 3 Monate, 6 Monate, 9 Monate, 12 Monate, 15 Monate, 18 Monate, 21 Monate und 24 Monate) vorgesehen. Zu jedem Entnahmezeitpunkt werden Makro- und REM-Aufnahmen angefertigt sowie die Masse und Molmasse bestimmt. Die Bestimmung der Massen erfolgt durch das Wiegen der getrockneten Proben und die Bestimmung der Molmasse mittels Gelpermeationschromatografie (GPC). Die Probenkörper sind lasergeschnittene Stanzten, entsprechend des Eileiterstent-Designs, mit einem Durchmesser von 6 mm und einer Ausgangsmasse von ca. 2 mg.

Abb. 54 zeigt beispielhaft die Gegenüberstellung der Nullprobe und der Probe nach 24 Monaten *in vitro* Degradation im eileiterspezifischen Medium. In den lichtmikroskopischen Aufnahmen sind nur geringe Unterschiede zu erkennen. In der Detailaufnahme ist ein intransparenter, zentraler Bereich entlang der Stege zu beobachten, welcher am Rand jeweils in einen eher transparenten Bereich übergeht.

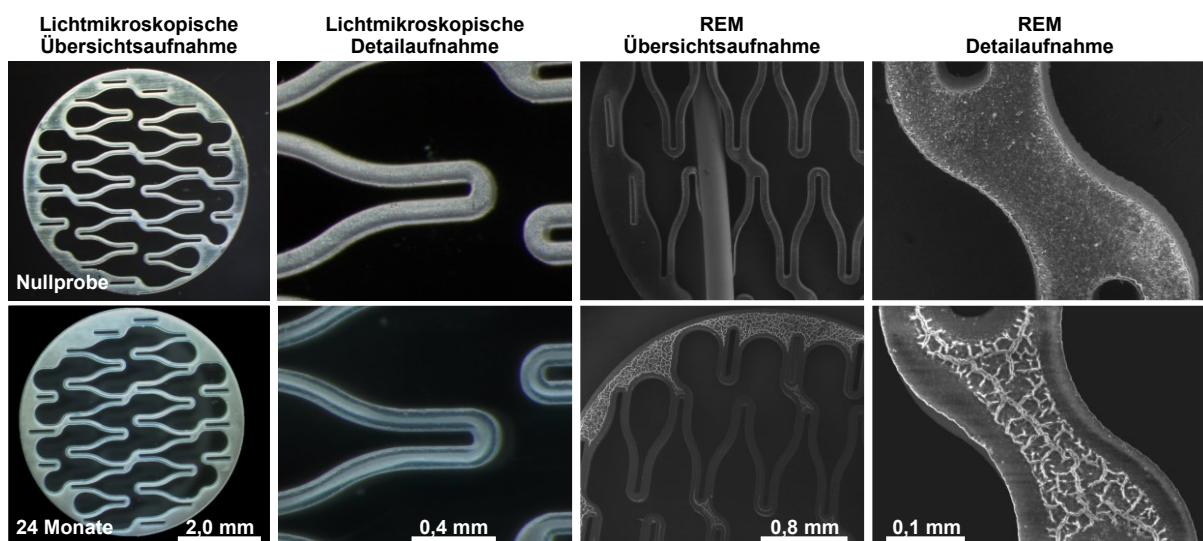


Abb. 54: Gegenüberstellung der Nullprobe und einer Probe nach 24 Monaten im eileiterspezifischen Degradationsmedium *in vitro*. Gegenüberstellung lichtmikroskopischer Übersichts- und Detailaufnahmen sowie rasterelektronenmikroskopischer Übersichts- und Detailaufnahmen. Probendurchmesser 6 mm.

In den REM-Aufnahmen wird deutlich, dass die intransparenten Bereiche eine Oberfläche mit hoher Rauigkeit aufweisen. Anhand dieser Beobachtungen lässt sich schließen, dass eine Nachkristallisation der Proben stattfindet. Aus der Literatur ist bekannt, dass zuerst die amorphen und dann die kristallinen Teile abgebaut werden, was die zunehmende Versprödung der Proben erklärt [137]. Dieses Verhalten zeigt, dass die strukturellen Veränderungen während der Degradation wesentlich zur mechanischen Stabilität und den physikalischen Eigenschaften des Materials beitragen. Das Degradationsverhalten über die Zeit ist in Abb. 55 dargestellt. Es werden der zeitliche Masseabbau und der zeitliche Molmasseabbau des modifizierten und des Standardmediums verglichen.

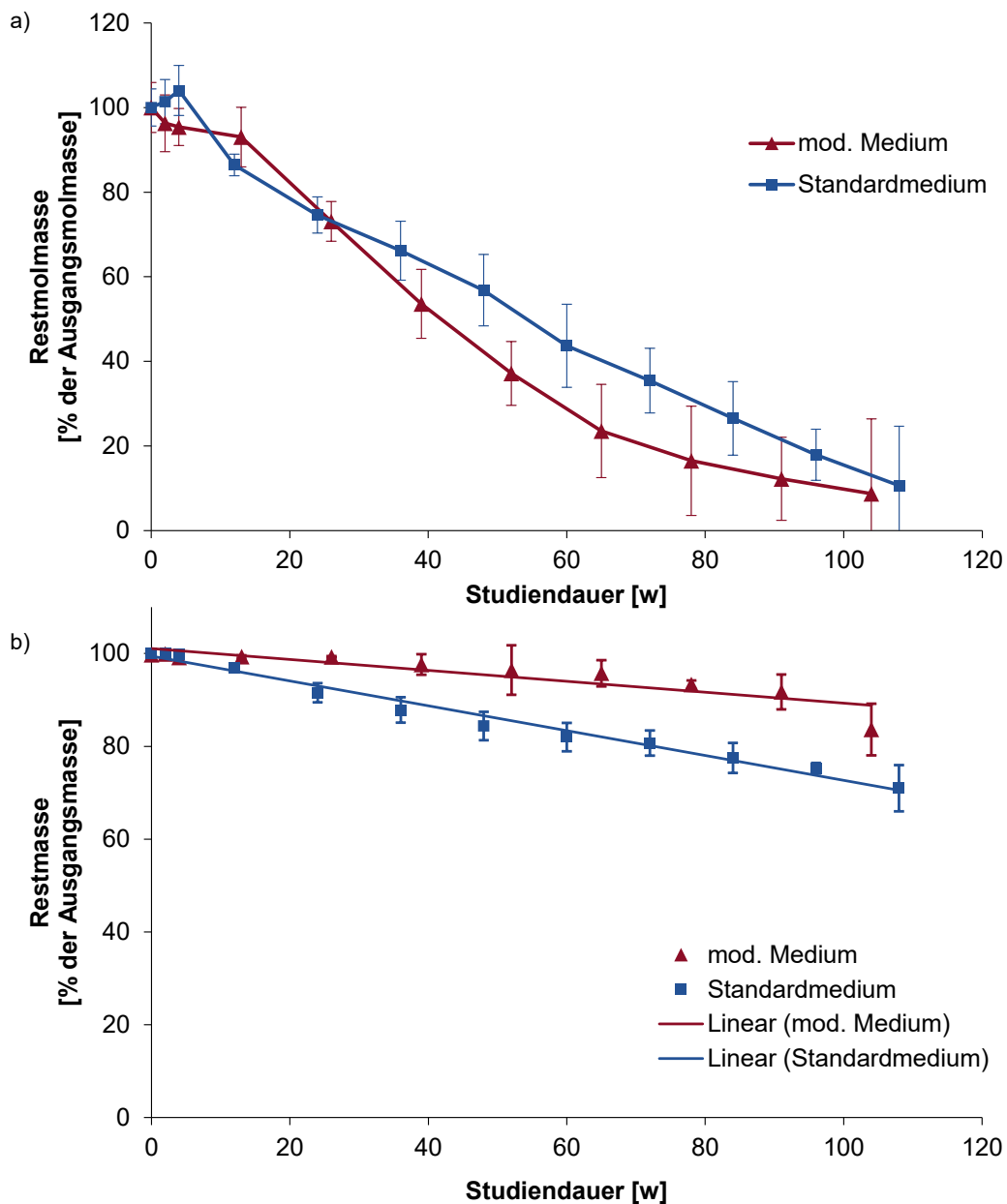


Abb. 55: Gegenüberstellung des Degradationsverhaltens im eileiterspezifischen und im Standardmedium anhand der Abnahme der Molmasse (a) sowie der Masse (b) über der Degradationszeit von 24 Monaten.

Die Restmolmasse liegt nach zwei Jahren im eileiterspezifischen Medium bei 8,7 % und im Standardmedium bei 10,6 %. Somit beträgt die Abweichung 1,9 %. Die maximale Abweichung zwischen dem modifizierten Medium und dem Standardmedium trat im Zeitraum zwischen der 60. und 80. Woche auf. Hier lag die Abweichung bei ca. 15 %. Die Masseabnahme verlief deutlich langsamer. Nach zwei Jahren sind im modifizierten Medium 83,6 % und im Standardmedium 71,0 % der Ausgangsmasse zu finden. Somit beträgt die Differenz 12,6 %. Wie im Dauertest dokumentiert, nimmt unter Belastung die Degradation erheblich zu. Hieraus lässt sich ableiten, dass unter einer dynamischen Belastung, wie im Eileiter vorliegend, eine vollständige Degradation innerhalb von zwei Jahren erfolgt.

Die Ergebnisse der analytischen Charakterisierung der PLLA-Proben *in vitro* bestätigen die Ergebnisse anderer Forschergruppen, die ähnliche bioresorbierbare Polymere untersucht haben [138–140]. Der primäre Abbauprozess von PLLA ist die Hydrolyse. Der Abbau von teilkristallinen PLLA lässt sich durch zwei Stufen erklären [137]. Zunächst erfolgt eine zufällige hydrolytische Spaltung der Esterbindungen mit der Diffusion von Wasser in die amorphen Bereiche. Mit fortschreitendem Abbau nimmt der Kristallinitätsgrad tendenziell zu. In der nächsten Phase erfolgt der hydrolytische Angriff vom Rand zur Mitte der kristallinen Domänen hin, wobei der größte Teil des amorphen Bereichs abgebaut wird [141]. Die Abbaugeschwindigkeit wird vom Verhältnis der Oberfläche zum Volumen der Proben sowie auch von der Anfangskristallinität beeinflusst.

Die in dieser Studie beobachtete Zeitverzögerung vor dem Masseverlust (vgl. Abb. 55) stimmt mit der allgemeinen Abfolge des Abbaus aliphatischer Polyester überein, die auf eine Bulkdegradation hindeutet. Dies bedeutet, dass der Verlust des Molekulargewichts zuerst beobachtet wird, bevor ein Verlust der mechanischen Festigkeit und ein physikalischer Masseverlust eintritt [139]. Dies lässt sich ebenfalls aus den rasterelektronischen Aufnahmen schließen.

9 Entwicklung eines Applikationssystems zur minimalinvasiven, transzervikalen Implantation

Für die Anwendung des Mikrostents erfolgt die Entwicklung eines Applikationssystems zur minimalinvasiven Implantation. Hierfür werden zunächst medizinische und technologische Anforderungen an ein Applikationssystem definiert. Aufbauend auf den Erkenntnissen erfolgt die Entwicklung eines anwendungsorientierten Konzeptes, inkl. eines Mechanismus für eine kontrollierte, sichere Freisetzung. Final wird das Konzept gefertigt und für die *ex vivo* Studien eingesetzt.

9.1 Anforderungen an ein Applikationssystem in Bezug auf Funktionalität und Handling für ein minimalinvasives Implantationsverfahren im Bereich der Gynäkologie

In der DIN EN ISO 14630 werden die allgemeinen Konstruktionsmerkmale für nichtaktive chirurgische Implantate definiert, welche ebenfalls auf das zugehörige Applikationssystem des Implantates anzuwenden sind. Dazu zählt z.B. die Verwendung von Werkstoffen mit entsprechender Biokompatibilität für nicht-implantierbare Komponenten, die in direktem oder indirektem Kontakt mit Gewebe stehen sowie der Einfluss der Sterilisation [142]. Diese Anforderungen werden in der DIN EN ISO 25539-2 um die genaue Positionierung und das sichere Erreichen des Implantationsortes erweitert. Weitere genannte Punkte sind die sichere Freisetzung des Stents und der sichere Rückzug des Applikationssystems [105].

Zusätzlich zu den allgemeinen Anforderungen an ein Applikationssystem werden anwendungsspezifische Bedarfe definiert. Einen zentralen Aspekt stellt die Kompatibilität des Applikationssystems mit den gynäkologischen Instrumenten, die während des minimalinvasiven Eingriffes genutzt werden, dar. Hierzu zählt insbesondere ein Ureterorenoskop, ein Instrument, welches primär in der Ureterorenoskopie Anwendung findet zur Behandlung von Nieren- oder Harnleitersteinen. Das Ureterorenoskop zeichnet sich durch einen Arbeitskanal und eine kameragestützte Bildgebung aus [143, 144]. Für die simulierte Anwendung steht das Ureterorenoskop Boa (Richard Wolf GmbH, Deutschland) mit einem Arbeitskanal von 3,6 Charrière, was einem Durchmesser von 1,2 mm entspricht, zur Verfügung. Hieraus leitet sich ein maximaler Außendurchmesser von 1,15 mm für das Kathetersystem des Applikationssystems ab. Der Arbeitskanal des Ureterorenoskops weist eine Länge von 680 mm auf, wodurch die Mindestlänge des Kathetersystems 700 mm entsprechen muss. Um einen adäquaten Arbeitsradius zu schaffen wird eine Katheterlänge von 1.200 mm angestrebt. Neben der Länge muss die Reibung zwischen Kathetersystem und Ureterorenoskop minimal sein. Zudem muss das Kathetersystem ausreichend elastisch und biegeweich sein, um Krümmungen passieren zu können. Gleichzeitig muss das Kathetersystem formstabil sein, um bei Belastung nicht zu deformieren,

sondern Kraft zu übertragen und somit die Engstelle passieren zu können. Hierfür wird ein Führungsdraht mit einer atraumatischen Spitze integriert.

Durch Krümmungen und Reibung können Druck- und Zugkräfte eventuelle Fixierungspunkte im Applikationsgehäuse belasten. Das Applikationsgehäuse ist so zu konstruieren, dass es leicht bedienbar ist, vorzugsweise einhändig. Zur Visualisierung der Stentfreisetzung sollten Orientierungshilfen platziert werden. Der Freisetzungsmechanismus muss eine sichere und exakte Positionierung gewährleisten. Eine möglichst reibungsarme Freisetzung, eventuell mit variabler Freisetzungsgeschwindigkeit, wäre wünschenswert. Somit leiten sich verschiedene relevante Komponenten für das Applikationssystem ab: (i) Führungsdraht, (ii) Kathetersystem, (iii) Handgehäuse und (iv) Freisetzungsmechanismus.

9.2 Konzeptentwicklung für ein Applikationssystem für einen selbstexpandierenden Mikrostant zur transzervikalen, minimalinvasiven Therapie proximaler Okklusionen der Tuba uterina

Während des minimalinvasiven Eingriffes wird zunächst ein Führungsdraht durch den Arbeitskanal des Ureterorenoskops geführt und die Engstelle passiert. Über den Führungsdraht wird das geladene Kathetersystem durch die Engstelle geführt. Die Freisetzung des selbstexpandierenden Stents erfolgt über das Zurückziehen des äußeren Schaftes, welcher das Implantat bis zur Implantation im gecrimpten Zustand hält, während ein inneres Kapillarröhrchen den Stent für eine genaue Positionierung fixiert, siehe Abb. 56. Hieraus ergibt sich, dass das innere Kapillarröhrchen fest im Applikatorgehäuse verankert sein muss, während der äußere Schaft mit dem beweglichen Freisetzungsmechanismus verbunden ist. Erste Beiträge für die Entwicklung eines solchen Applikationssystems wurden im Rahmen einer Bachelorarbeit (Knorre 2020) erarbeitet. Aufbauend auf dem dort vorgestellten Freisetzungsmechanismus (einer schrägverzahnten Schiene, die durch das Drehen eines Zahnrades vor- und zurückbewegt werden konnte), wurde ein erweitert Mechanismus, der weniger Kraft für die Freisetzung benötigt, entwickelt, inkl. einer Orientierungshilfe als Skala, wie weit der Stent bereits freigesetzt wurde. Die Umsetzung des Konzeptes erfolgte mit der CAD-Software (Creo Parametric, Vers. 10.0, PTC Inc., USA). Das Handgehäuse wurde in zwei Bauteile aufgeteilt, die sich über Steckverbindungen und einzelne Schrauben verbinden lassen. Die zwei Hälften des Handgehäuses sowie das Innenleben des Handgehäuses wird mit der 3D-Druck-Technologie des Polyjet gefertigt (Objet30 Prime, Stratasys, USA; VeroWhitePlus, Stratasys, USA). Das Polyjet-Verfahren ist ein generatives Fertigungsverfahren, bei welchem flüssige Photopolymer-Acrylharz-Tropfen in ultradünnen Schichten auf eine Bauplattform aufgetragen und diese durch UV-Einstrahlung ausgehärtet werden

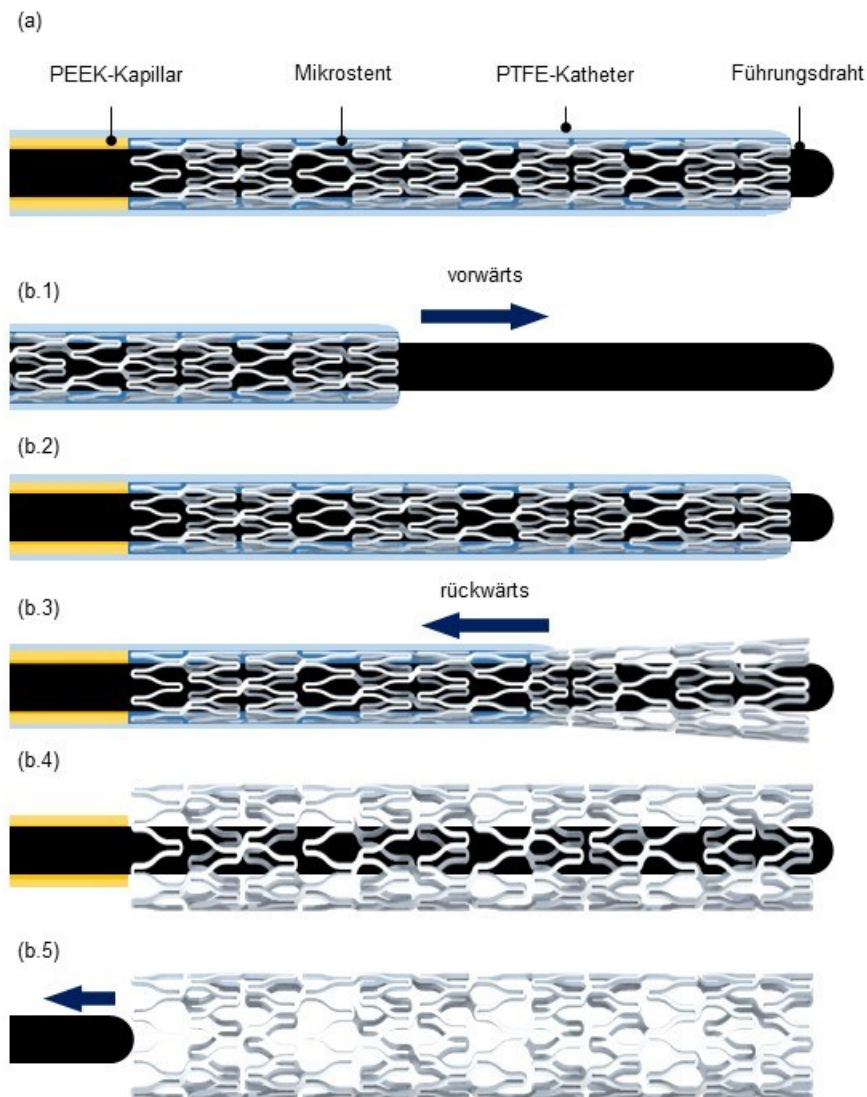


Abb. 56: Schematische Darstellung des Freisetzungsprinzips. a) Detailaufnahme des Aufbaus der Katheterspitze. b) Freisetzungsmechanismus: b.1) Über den Führungsdraht wird das Applikationssystem vorgeschoben. b.2) Ausrichtung, b.3) Zurückziehen des äußeren Katheterschafts, b.4) vollständige Expansion des Implantates. b.5) Der Führungsdraht wird durch das expandierte Implantat zurückgezogen und mitsamt dem Applikationssystem entfernt.

Dabei benötigte Stützstrukturen werden aus wasserlöslichem Material gedruckt [145]. Vom Fertigungsverfahren leiten sich spezielle Anforderungen an die Konstruktion der Bauteile ab. Neben der abnehmenden Oberflächenqualität durch Stützstrukturen, ist eine ausreichende Wandstärke nötig, um somit das gedruckte Bauteil gegenüber Verformungen robuster zu gestalten. Dementsprechend wird bei der Konstruktion eine Mindestwandstärke von 3 mm genutzt. Für eine vollständige Visualisierung wird neben dem Handgehäuse das Kathetersystem, inkl. des Führungsdrahtes als CAD-Baugruppe konstruiert. In Abb. 57 ist die Konstruktion des Applikationssystems dargestellt.

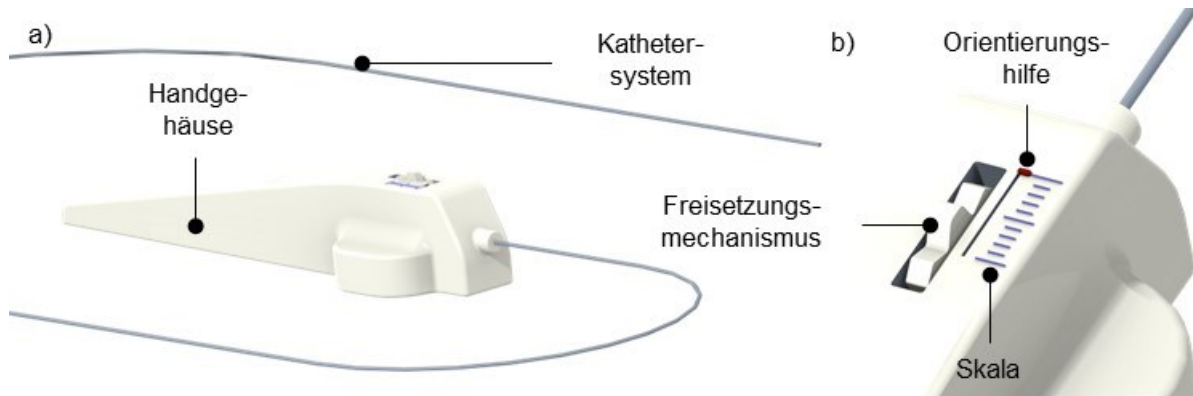


Abb. 57: Konstruktion des Applikationssystems für die minimalinvasive Implantation von Eileiter-Mikrostents: Übersicht (a) und Detail des Freisetzungsmechanismus (b).

9.3 Additive Fertigungsmethoden und Herstellung eines Applikationssystems

Für die additive Fertigung wird ein Volumenmodell benötigt. In der Regel wird das CAD-Modell in eine STL-Datei (Surface Tesselation Language oder Standard Triangulation Language) überführt. Durch die Schnittstelle wird die Oberfläche des Volumenkörpers trianguliert. Hierdurch werden die einzelnen Elemente durch drei Eckpunkte und eine Flächennormale definiert. Die Dimension der Elemente definiert die Auflösung des Objektes. Je höher die Elementanzahl ist, desto genauer werden die Objekte abgebildet [145, 146].

Wie bereits im vorangegangenen Kapitel erwähnt, werden beim Polyjet-3D-Druck-Verfahren komplexe Strukturen schichtweise aufgebaut. Die einzelnen Schichten werden durch UV-Bestrahlung ausgehärtet. Eine Schichtdicke beträgt etwa 16 - 36 μm . Das selektive Auftragen der Photopolymer-Acrylharz-Schichten erfolgt wie bei einem Tintenstrahldruck. Der Druckkopf besteht aus einer Vielzahl von Mikrospritzköpfen, die parallel Material drucken können. Für die Fertigung des Handgehäuse und des Freisetzungsmechanismus wurde der Objet30 Prime (Stratasys, USA) mit dem Material VeroWhitePlus (ein Duomer mit einem E-Modul von 2 - 3 GPa, einer Zugfestigkeit von 50 - 65 MPa und einer Bruchdehnung von 10 - 25 %) verwendet. Der Objet30 Prime fertigt mit bis zu acht Mikrospritzköpfen. Nach der Aushärtung einer Schicht wird die Bauplatzform um die Schichtdicke abgesenkt. Bei diesem Druckprinzip können losgelöste Bereiche entstehen, sogenannte „Inseln“, die nicht mit der restlichen Schicht in Verbindung stehen oder ins Freie gedruckt werden würden. Für diese Bereiche sind Strukturen aus Stützmaterial nötig. Beim Objet30 Prime ist das Material für die Stützstruktur SUP705TM, eine Acrylat-Mixtur, bestehend aus den Hauptkomponenten Polyethylenglycol, 1,2-Propandiol, Glycerol und 2-Hydroxyethylacrylat. Aufgrund der Wasserlöslichkeit des gelartigen SUP705TM lässt sich die Stützstruktur nach erfolgreichem Druck in einem Wasserbad mit geringer mechanischer Belastung entfernen, ohne die Oberflächenqualität stark einzuschränken [147–150].

Nach erfolgter Nachbehandlung wurden zwei Varianten des Applikationssystems zusammengesetzt, die sich in der Dimensionierung des Kathetersystems unterschieden. Für Variante 1 wurde ein äußerer Polytetrafluorethylen (PTFE)-Schlauch ($d_i = 1,0$ mm, $d_o = 1,1$ mm) (RCT Reichelt Chemietechnik GmbH + Co, Deutschland) und ein inneres Polyetheretherketon (PEEK)-Kapillar ($d_i = 0,51$ mm, $d_o = 0,79$ mm) (Proliquid GmbH, Deutschland) verwendet. Als Führungsdraht wurde der CHOICE PT (Boston Scientific, USA) mit einem Durchmesser von 0,37 mm genutzt.

Variante 2 weist einen geringeren Außendurchmesser auf. Für die äußere Hülle wurde ein PTFE-Katheter (RCT Reichelt Chemietechnik GmbH + Co, Deutschland) mit einem Außendurchmesser von 1,01 mm und einem Innendurchmesser von 0,70 mm getestet. Als Innenkatheter wurde ein Ballonkatheter Pantera 3.0/20 (BIOTRONIK AG, Schweiz) modifiziert, sodass ein Außendurchmesser von 0,67 mm und ein Innendurchmesser von 0,36 mm vorlag. Als Führungsdraht wurde ein Stahldraht mit einem Durchmesser von 0,2 mm und einer Kugelspitze mit einem Durchmesser von 0,55 mm eingesetzt (vgl. Abb. 58).

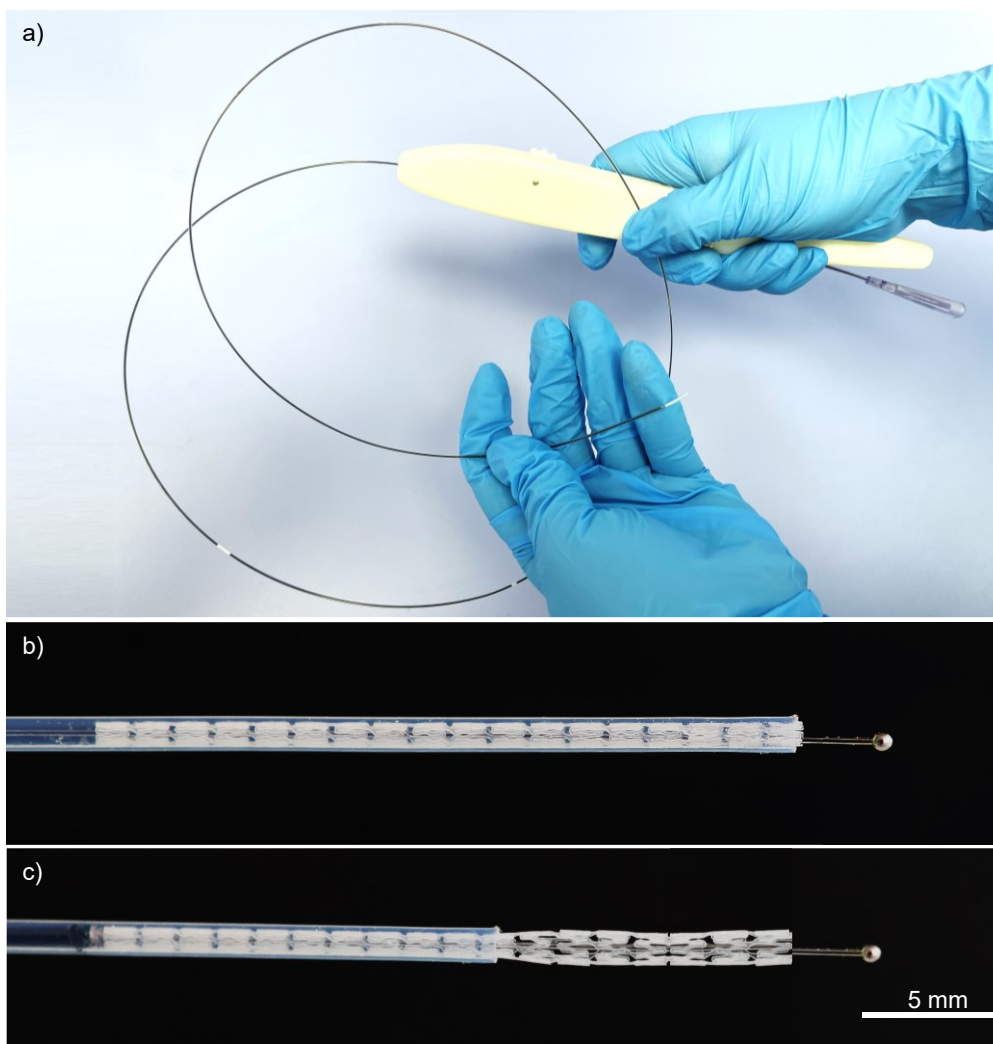


Abb. 58: Prototyp des Applikationssystems (Variante 2) mit Vorgängerhandgehäuse entsprechend Knorre (2020) (a). Detailansicht der Katheterspitze mit geladenem (b) und halb freigesetztem Stent (c).

Bei der Untersuchung der Kompatibilität der Variante 1 und Variante 2 mit dem Ureterorenoskop wurden Unterschiede identifiziert. Variante 1 passierte den Arbeitskanal des Ureterorenoskops mit deutlich höherer Reibung. Mit zunehmendem Krümmungsradius hielten die Klebeverbindungen des inneren Kapillar im Handgehäuse der Belastung nicht dauerhaft stand. Der Führungskatheter CholCE PT ließ sich im Vergleich leichter durch die Windungen von Eileitergewebeprobe führen. Es traten jedoch Perforationen direkt beim Übergang zwischen Gebärmutter und Eileiter auf, wenn der Eingang kollabiert war. Bei Variante 2 trat nur geringe Reibung im Arbeitskanal auf und das Gewebe wurde aufgrund der Kugelspitze nicht perforiert. Durch die geringere Formstabilität kann der Führungsdraht mit Kugelspitze jedoch nur eine geringe Distanz von bis zu 60 mm außerhalb des Kathetersystems überbrücken. Dies ist bei einer durchschnittlichen Okklusionslänge von maximal 20 mm ausreichend, weswegen in den *ex vivo* Untersuchungen mit Variante 2 des Kathetersystems gearbeitet wird.

10 Entwicklung eines Prüfverfahrens für die simulierte Anwendung des Eileiterstent-Applikationssystems *in vitro*

Zur Untersuchung des Applikationssystems wird ein Prüfverfahren zur *in vitro* Untersuchung der Handling-Eigenschaften sowie zur Ermittlung der Trackability entwickelt. Darüber hinaus wird das Freisetzungsverhalten des Mikrostantes aus dem Applikationssystem erprobt. Hierfür wird zunächst ein technisches Eileitermodell aus CT-Daten eines humanen Eileiters abgeleitet und in eine bestehende Prüfvorrichtung am IIB e.V. implementiert. Es erfolgt eine Trackability-Messung unter Berücksichtigung der Wechselwirkung mit einem Ureterorenoskop. Zum Abschluss erfolgt die Freisetzung eines Mikrostant-Prototyps.

10.1 Entwicklung eines technischen Eileitermodells

Auf der Basis von mikrocomputertomografischen Daten humaner Eileiter, bereitgestellt durch das Institut für Anatomie der Universitätsmedizin Rostock, erfolgte eine Rekonstruktion eines dreidimensionalen Lumenpfades. Hierfür wurden 130 Schnittbilder im Isthmus hinsichtlich der Lumenmittelpunkte und des durchschnittlichen Durchmessers analysiert. Die Ergebnisse wurden in ein dreidimensionales CAD-Modell übertragen. Dieses komplexe Modell war Ausgangspunkt für die Entwicklung eines technischen Eileitermodells zur simulierten Anwendung.

Zur Erstellung des technischen Eileitermodells wurde der dreidimensionale Lumenpfad in einen zweidimensionalen Pfad überführt und in zwei Implantationspositionen unterteilt (vgl. Abb. 59). Implantationsposition 1 entspricht einer Implantation im proximalen Bereich des Isthmus und Implantationsposition 2 entspricht einer Implantation im distalen Bereich des Isthmus.

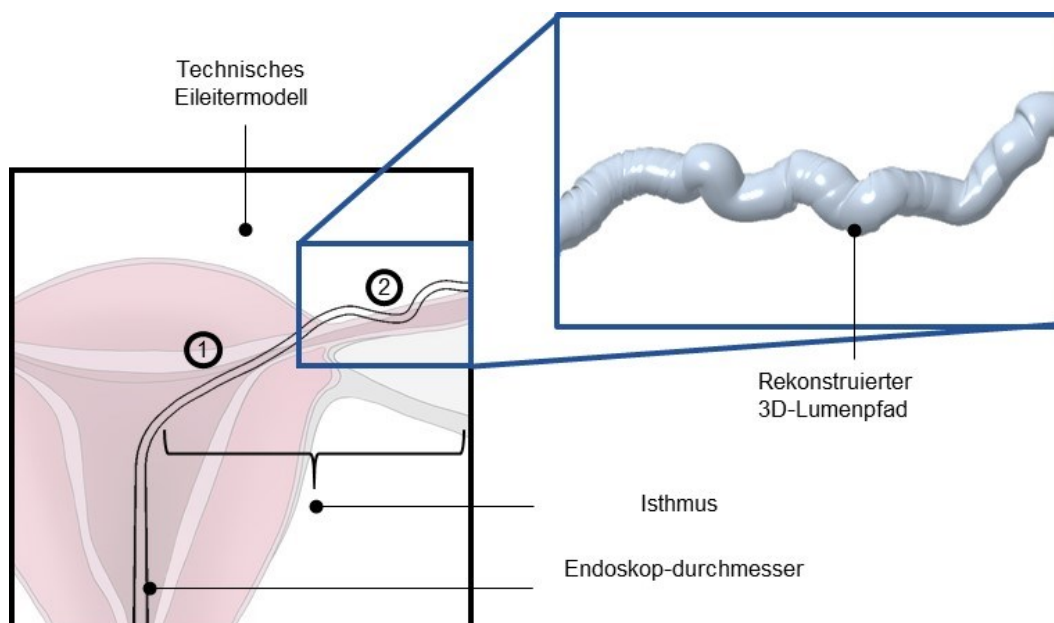


Abb. 59: Überführung des rekonstruierten 3D-Lumenpfades auf Basis von mikrocomputertomografischen Daten humaner Eileiter, bereitgestellt durch das Institut für Anatomie der Universitätsmedizin Rostock, in ein technisches Eileitermodell mit zwei Implantationspositionen 1 und 2.

Somit wird der gesamte Isthmus mit einer Länge von 40 mm simuliert. Der zweidimensionale Lumenpfad wurde um einen Pfad, entsprechend der Dimensionen eines Ureterorenoskops, ergänzt und in eine quadratische Platte mit einer Kantenlänge von 10 cm und einer Stärke von 0,5 cm gefertigt. Das Modell besteht aus einer Ober- und einer Unterhälfte. Die genutzte CAD-Software war Creo Parametric (Vers. 7.0 und 10.0, PTC Inc., USA). Erste Anpassungen wurden im Rahmen einer Bachelorarbeit (Knorre 2020) durchgeführt. Die Hälften wurden mit dem Stereolithografie 3D-Drucker (Form 3, Formlabs, USA) unter Verwendung des Materials Clear Resin V4 (RS-F2-GPCL-04, Formlabs, USA) gefertigt.

10.2 Prüfvorrichtung zur simulierten Anwendung – Trackability-Untersuchungen und Freisetzungsverhalten *in vitro*

Die Ermittlung der Trackability ist eine etablierte Methode zur Bewertung von Stentsystemen aus dem kardiovaskulären Bereich. Die Trackability beschreibt die Fähigkeit eines Systems gewundene Gefäßverläufe zu passieren [151]. Ermittelt wird die benötigte Kraft zur Passage eines bestimmten vaskulären Modells [152]. Die spezielle Messanordnung besteht aus einem auf 37°C beheizten Wasserbad, in welchem das technische Modell, bspw. koronarer, peripherer, neurovaskulärer Blutgefäße oder des Eileiters, implementiert wird, einer Vorschiebevorrichtung mit definierter Verfahrensgeschwindigkeit für den Vorschub des Stentsystems und eine Kraftmessdose (Typ 3482, burster GmbH&Co. KG, Deutschland, Messbereich ± 5 N) zur Ermittlung der Schubkraft. Abb. 60 zeigt den schematischen Versuchsaufbau. Zur Ermittlung der Trackability wird die Messung $n = 3$ Mal wiederholt.

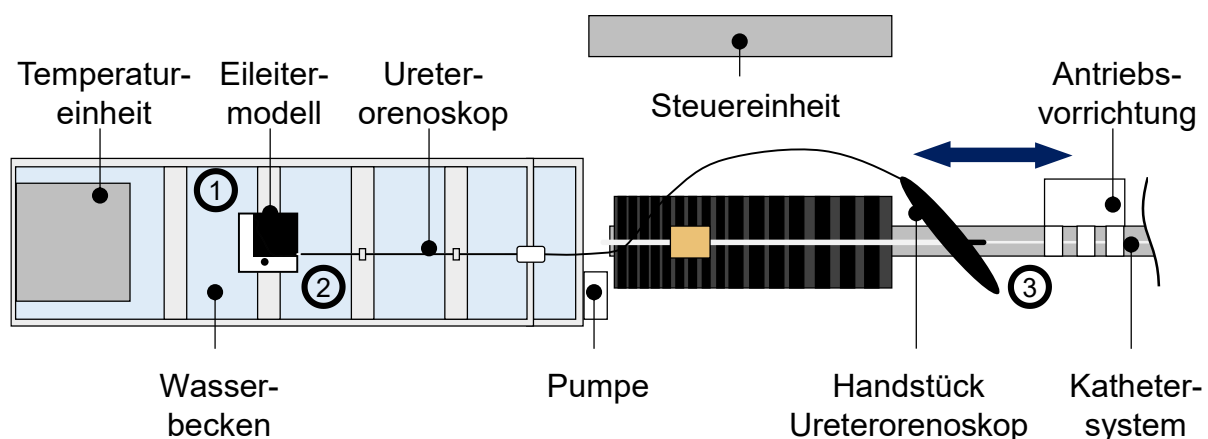


Abb. 60: Schematischer Versuchsaufbau für die simulierte Anwendung im technischen Eileitermodell zur Ermittlung der Trackability und des Freisetzungsverhaltens des Mikrostitents *in vitro*. 1 zeigt die Position des Eileitermodells, 2 markiert den Übergang des Ureterorenoskops in das Eileitermodell und 3 kennzeichnet den Übergang des Kathetersystems in den Arbeitskanal des Ureterorenoskops.

Für die Untersuchung der Trackability im technischen Eileitermodell wurde eine Einspannvorrichtung zur Befestigung des Modells im Wasserbad entwickelt. Durch Klemmen wurde das

Ureterorenoskop vor dem technischen Modell fixiert. In die Verfahrenseinrichtung wurde das Kathetersystem eingespannt, welches durch den Arbeitskanal des Ureterorenoskops geführt wird. Ein Führungsdraht mit einer Kugelspitze wurde bis zur Implantationsposition 1 geführt. In Abb. 61 sind das technische Eileitermodell sowie die Position des Modells im Wasserbad und des Ureterorenoskops dargestellt.

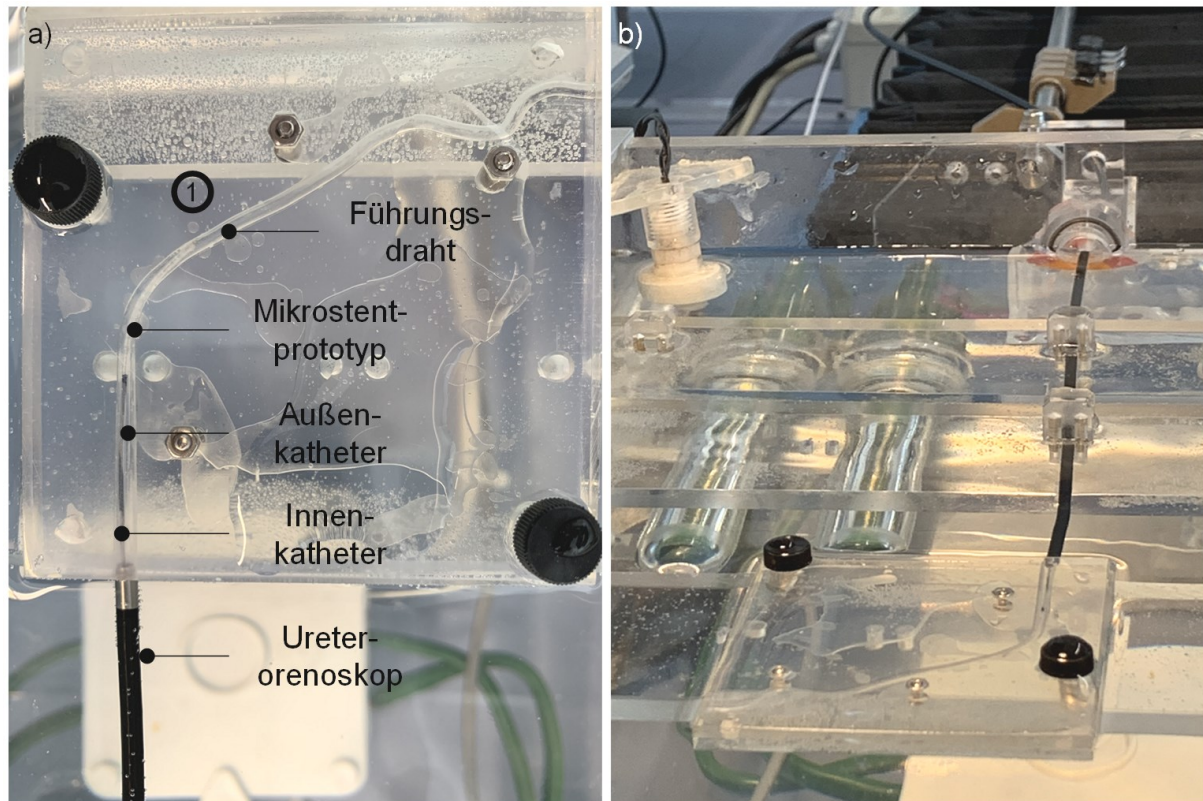


Abb. 61: Simulierte Anwendung im technischen Eileitermodell zur Ermittlung der Trackability *in vitro*. a) technisches Eileitermodell mit markierter Implantationsposition 1 mit vorgeschobenem Stentsystem, bestehend aus dem Führungsdraht mit Kugelspitze, dem geladenen Mikrostant-Prototypen, dem äußeren und dem inneren Katheter sowie dem Ureterorenoskop. b) Position des technischen Eileitermodells und des Ureterorenoskops im Prüfstand.

In Abb. 62 sind die Kraft-Weg-Kurven der $n = 3$ Messungen sowie die entsprechend abgeleitete Mittelwertkurve dargestellt. Die mittlere Schubkraft liegt bei $1,49 \pm 0,13$ N. Für die Mittelwertkurve liegt das Maximum bei 1,84 N. Dazu im Vergleich liegt das Kraftmaximum in den Einzelmessungen bei 2,33 N. Nach einem Kraftanstieg direkt zu Beginn der Messung bleibt die gemessene Schubkraft bis zu einer Distanz von ca. 55 mm näherungsweise konstant, mit einzelnen Peaks. Zum Ende der Messdistanz, ab ca. 55 mm, ist die Implantationsposition 1 (vgl. Abb. 59) erreicht.

Darüber hinaus erfolgte ein Implantationsversuch mit $n = 3$ Stentprototypen in Implantationsposition 2. Hierfür wurde ein vereinfachter Versuchsaufbau zur simulierten Anwendung genutzt. Dieser umfasste ein Wasserbad mit destilliertem Wasser, welches auf 37°C temperiert wurde. Das technische Eileitermodell wurde im Becken fixiert. Der Versuch wurde durch Makroaufnahmen dokumentiert.

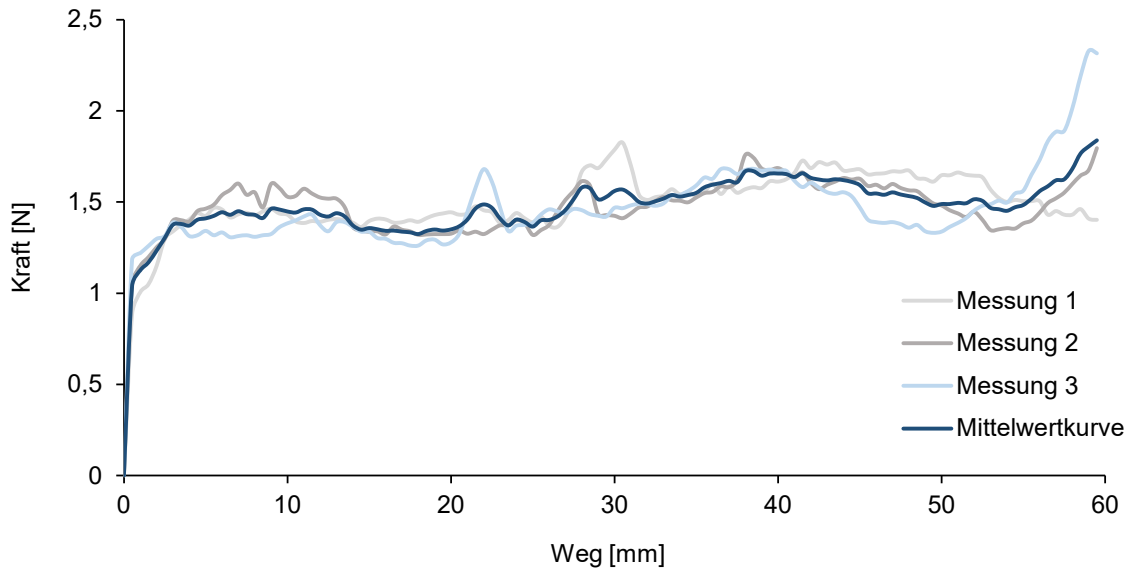


Abb. 62: Ermittelte Kraft-Weg-Diagramme zur Bestimmung der Trackability des entwickelten Applikationssystems inkl. Eileiter-Mikrostent. Gegenüberstellung der Mittelwertkurve und der $n = 3$ Einzelmesskurven. Zum Ende der Messdistanz, ab ca. 55 mm, ist die Implantationsposition 1 (vgl. Abb. 58) erreicht.

Der Versuch umfasste die Schritte: (i) Laden des Mikrostant-Prototypen in das Kathetersystem, (ii) Vorschieben des Führungsdrahts, (iii) Positionierung des Applikationssystems, (iv) Mikrostant-Freisetzung und (v) Zurückziehen des Applikationssystems sowie des Führungsdrahts, vgl. Abb. 63.

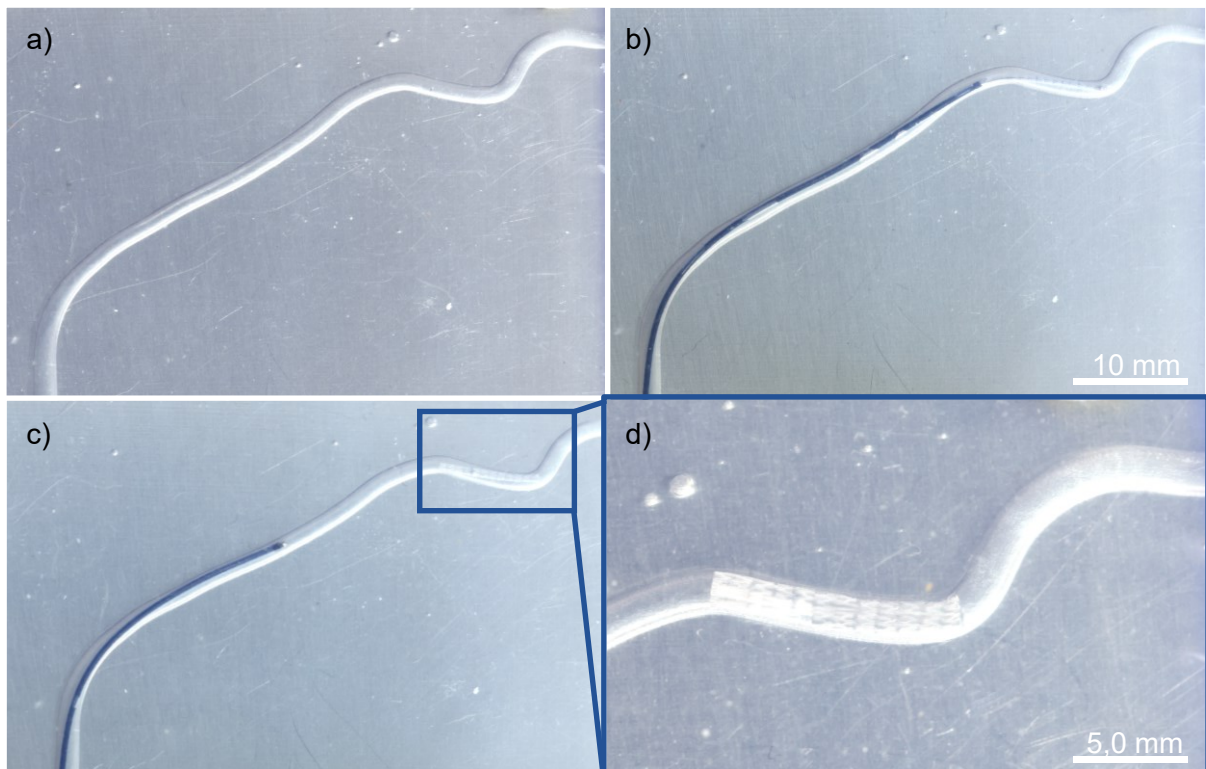


Abb. 63: Simulierte Anwendung mit Implantat der Größe S. a) Vorschieben des Führungsdrahts bis zur Implantationsposition 2. b) Vorschieben des Kathetersystems bis zur Implantationsposition 2. c) Freisetzen des Implantatprototypen und d) Detailansicht des freigesetzten Implantatprototypen.

Die simulierte Anwendung im technischen Eileitermodell wurde mit drei Stents der Größe S durchgeführt. Alle drei Stents wurden an der gewünschten Implantationsstelle appliziert. Ein Stent wanderte beim Freisetzen um 3 mm zurück. Dies ist auf das glatte Material des technischen Eileitermodells zurückzuführen. Ein Implantationsprozess dauerte ca. 5 bis 7 Minuten, die Freisetzung erfolgte in wenigen Sekunden. Der Führungsdraht wurde erfolgreich durch die expandierten Mikrostant-Prototypen zurückgezogen. Als herausfordernd stellte sich das Vorschieben des Katheters um die erste Kurve dar. Durch das Spiel zwischen dem Lumenpfad und dem Kathetersystem drückt sich der Katheter gegen die Außenwand. Erst ab einer bestimmten Druckschwelle gleitet dieser weiter. Bei der Kurve hin zur Implantationsposition tritt das Problem nicht auf. Hieraus wird abgeleitet, dass das Spiel zwischen Kathetersystem und Arbeitskanal des Endoskops so gering wie möglich sein muss, um Reibung in den Kurven zu minimieren.

11 *Ex vivo* Untersuchungen zu simulierten Anwendung

Die im Rahmen der Arbeit durchgeführten *ex vivo* Untersuchungen stellen einen ersten Schritt zur Vorbereitung zukünftiger präklinischer Tierstudien sowie zur Vorbereitung einer zukünftigen klinischen Erprobung dar. Hierfür werden zunächst geeignete Tiermodell identifiziert. Bedingungen sind dabei, neben der Verfügbarkeit, die anatomischen Gegebenheiten, wie die Dimension der Eileiter. Darüber hinaus werden tierische und humane Eileiter-Explantate hinsichtlich der mechanischen Eigenschaften untersucht. Es erfolgten simulierte Implantationen in Eileiterpräparaten, die mittels Mikro-Computertomografie charakterisiert werden. Anhand dieser Daten werden Aussagen über die mechanischen Eigenschaften des Eileiter-Mikrostents in realitätsnahen anatomischen Zielstrukturen getroffen und Perspektiven für die präklinische und klinische Erprobung des Eileiterstents abgeleitet.

11.1 Identifikation geeigneter Tiermodelle für die simulierte Anwendung

Die Dimensionen der Eizelle und des Eileiters sind bei Säugetieren, einschließlich des Menschen, im Wesentlichen ähnlich. Bei den meisten Säugetieren, inklusive des Menschen, hat die reife Eizelle einen Durchmesser von etwa 100 - 150 µm. Die Länge des Eileiters beträgt bei den meisten Säugetieren, einschließlich des Menschen, zwischen 10 und 16 cm. Diese Ähnlichkeit in den Dimensionen spiegelt die evolutionäre Konservierung der Reproduktionsorgane bei Säugetieren wider. Die Übereinstimmung in Größe und Struktur ermöglicht vergleichbare Fortpflanzungsprozesse und -mechanismen bei verschiedenen Säugetierarten [12, 27, 153].

Eileiter tierischen Ursprungs vom Schwein und vom Kaninchen und vom Meerschweinchen wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit analysiert. Daneben erscheint das Tiermodell Rind besonders vielversprechend für zukünftige Analysen. Tierkadaver bzw. Explantate wurden dankenswerter Weise vom Forschungsinstitut für Nutztierbiologie, Dummerstorf, vom Rostocker Zoo sowie vom Institut für experimentelle Chirurgie der Universitätsmedizin Rostock zur Verfügung gestellt. Das Tiermodell Meerschweinchen wurde aufgrund der, für das Ureterorenoskop deutlich zu geringen, Zervix-Dimension verworfen [153]. Die Anatomie des weibliche Geschlechtstraktes der weiter verfolgten Spezies, Schwein und Kaninchen, ist in Abb. 64 dargestellt.

Die Eileiter der Sau verbinden die Ovarien mit den bis zu 150 cm langen Uterushörnern, die in den Uterus münden [154]. Die Eileiter selbst weisen eine Länge von 15 - 30 cm auf und sind stark gewunden. Der Durchmesser der Ampulle beträgt ca. 6 - 8 mm. Dieser Abschnitt ist durch ausgeprägte und komplexe Primär-, Sekundär- und Tertiärfalten gekennzeichnet. Der Isthmus weist einen Durchmesser von 2 - 3 mm auf [155]. Der Übergang in das Uterushorn ist durch sechs bis zwölf Längsfalten geprägt, welche als Verschlussmechanismus dienen [155].

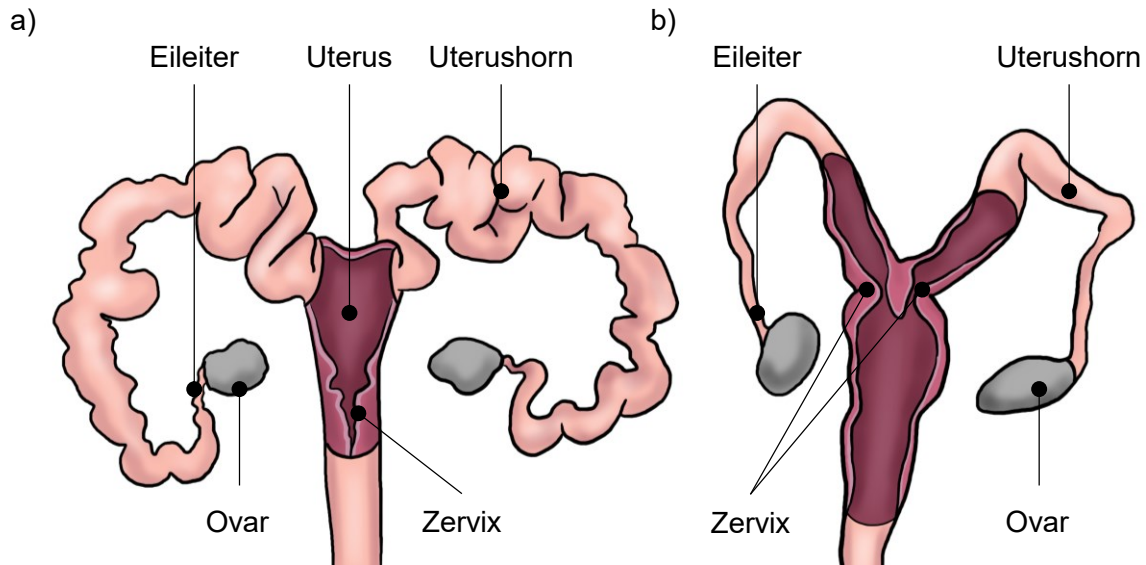


Abb. 64: Schematische Darstellung der Anatomie des weibliche Geschlechtstraktes von Schweinen (a) und Kaninchen (b).

Der Reproduktionstrakt des Kaninchens ist ähnlich aufgebaut. Die Ovarien sind längliche, ovale Gebilde, welche ca. 1,5 cm lang und 0,5 cm breit sind und je nach Rasse ein Gewicht von ca. 20 - 80 mg aufweisen [156–158]. Die Eileiter messen insgesamt eine Länge von ca. 9 - 15 cm und münden proximal in den Uterushörnern [159]. Durch die zwei Uterushörner wird von einem Uterus duplex gesprochen. Die Uterushörner sind im Schnitt 7 - 8 cm lang und enden in jeweils eine Zervix, welche durch ein Septum voneinander getrennt sind, vgl. Abb. 65 [157, 160].

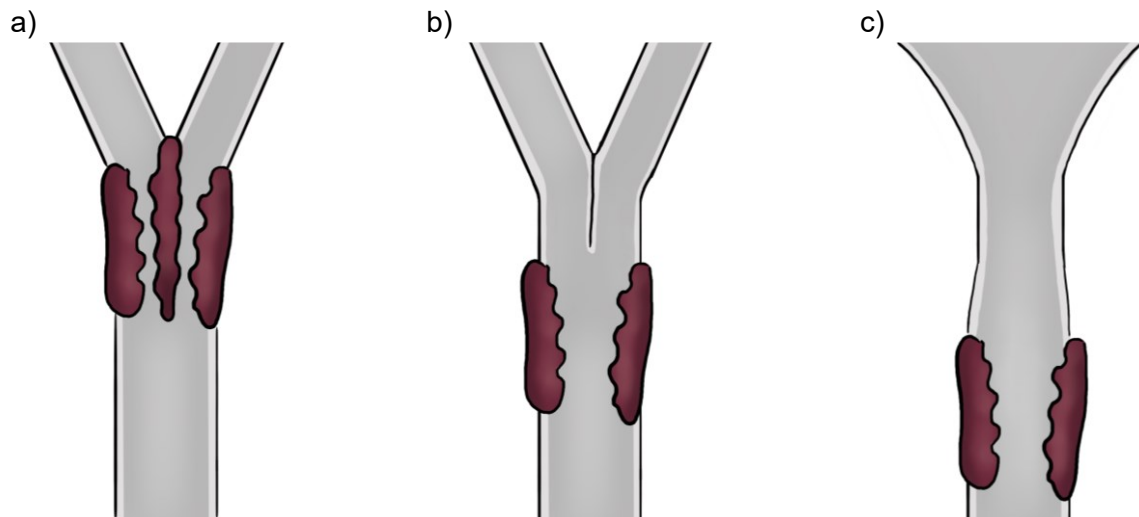


Abb. 65: Gegenüberstellung der Zervix von Kaninchen (a), Schweinen (b) und Menschen (c).

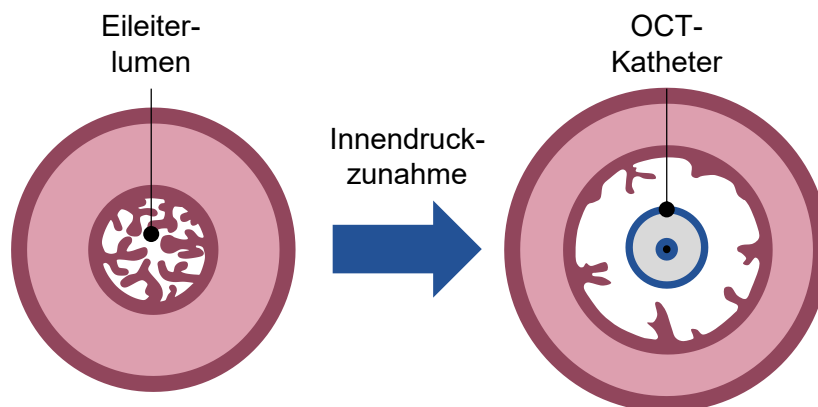
Im Rahmen anatomischer Studien haben Stahnke et al. verschiedene geometrische Daten über den Reproduktionstrakt von Schweine- und Kaninchen-Proben analysiert [153]. In Tab. 24 sind die wichtigsten Kenndaten zusammengefasst. Die gemessenen Längen und Durchmesser für die Eileiter stimmen mit der Literatur überein.

Tab. 24: Übersicht ermittelter Daten zu geometrischen Maßen des weiblichen Reproduktionstraktes vom Schwein und Kaninchen [153].

	Schwein	Kaninchen
Uterushorn Länge [cm]	222,40 ± 9,53	9,10 ± 0,85
Eileiter Länge [cm]	23,97 ± 1,39	3,27 ± 0,25
Ovarien Durchmesser [cm]	4,57 ± 0,45	1,41 ± 0,09
Max. Durchmesser der Zervix [cm]	1,33 ± 0,58	0,54 ± 0,08
Äußerer Durchmesser Isthmus [mm]	5,00 ± 0,17	1,56 ± 0,09
Innerer Durchmesser Isthmus [mm]	1,44 ± 0,06	0,65 ± 0,08

11.2 Mechanische Analyse humaner und tierischer (Schwein und Kaninchen) Tuba uterina zur Evaluierung geeigneter Tiermodelle

Zur mechanischen Analyse der Tuba uterina wird die radiale Compliance der Eileiter mit der optischen Kohärenztomografie (OCT) experimentell bestimmt. Die radiale Compliance beschreibt den Zusammenhang zwischen einem Innendruck und der zugehörigen Lumenfläche und stellt somit ein Maß für die Nachgiebigkeit des Gewebes dar, vgl. Abb. 66. Zur Ermittlung der radialen Compliance von Eileitern wird auf Arbeiten aus dem kardiovaskulären Bereich aufgebaut, die Brandt-Wunderlich et al. 2020 publizierte [161].

**Abb. 66:** Schematische Veranschaulichung der Ermittlung der radialen Compliance. Durch das bildgebende Verfahren wird das Innenlumen in Abhängigkeit von einem definierten Innendruck bestimmt, modifiziert nach [162].

Für das Experiment wird eine Eileiterprobe in einem auf 37°C temperierten Medienbehälter mit phosphatgepufferte Kochsalzlösung (PBS, PAN Biotech GmbH, Deutschland) an beiden Enden mit Luer-Schlauch-Anschlüssen fixiert. Für die Druckaufbringung ist eine Zentrifugalpumpe (BPS-i30, Levitronix GmbH, Schweiz) über einen Tuohy-Borst-Adapter am proximalen Ende der Probe angeschlossen. Im Adapter befindet sich zudem der Zugang für den OCT-

Katheter (Dragonfly OPTIS Imaging Catheter, Abbott Medical, USA). An das distale Ende der Eileiterprobe wird ein Druckmessgerät (86A 3R-000000-005P G, Measurement Specialties Inc., USA) angeschlossen. Der Versuchsaufbau ist in Abb. 67 dargestellt.

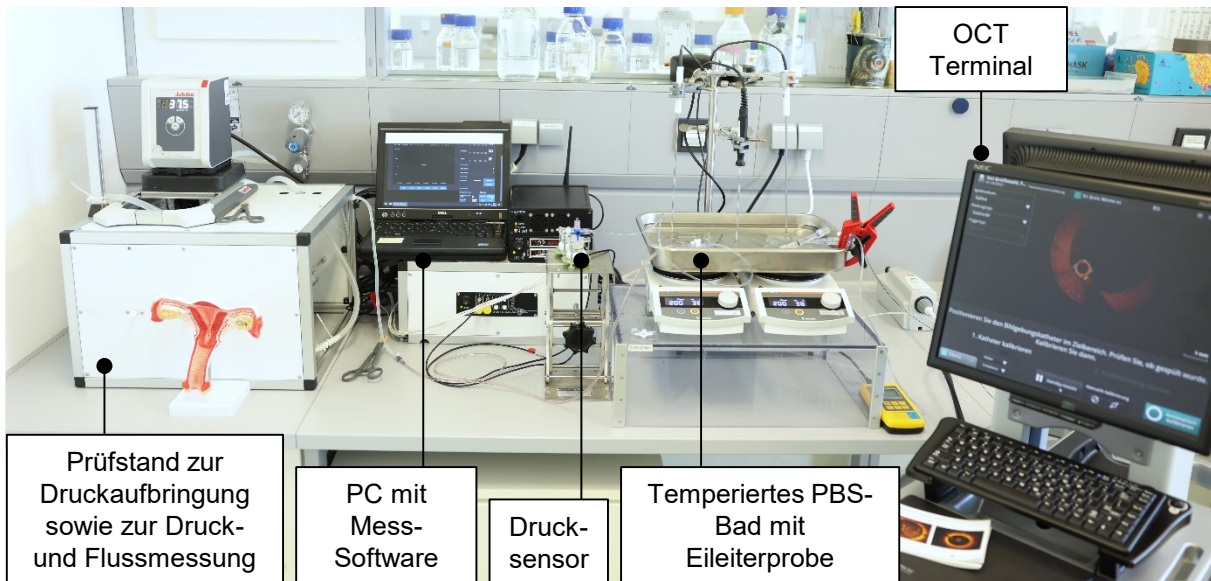


Abb. 67: Versuchsaufbau zur Ermittlung der radialen Compliance, bestehend aus: (i) dem Prüfstand zur Druckaufbringung sowie zur Druck- und Flussmessung, (ii) dem PC mit der Messsoftware, (iii) dem Drucksensor, (iv) dem temperierten PBS-Bad mit der Probe und dem OCT-Terminal.

Die Untersuchung wird an humanen und tierischen (Schwein und Kaninchen) Proben durchgeführt. Der Druckbereich beträgt 0 - 200 mmHg. Dabei wird der Druck bis 100 mmHg in 10 mmHg Schritten und daraufhin bis 200 mmHg in 50 mmHg Schritten erhöht. Während jeder Druckstufe erfolgt eine stationäre OCT-Messung, d.h. die Messung an einer Längsposition und nicht entlang der gesamten Eileiter-Länge. Die dabei erhobenen Bilddaten werden mit der Software GIMP (GNU Image Manipulation Program, Version 2.10.32, Rev. 1) hinsichtlich der Lumenfläche ausgewertet. Hierdurch lässt sich die normierte Compliance C in mmHg^{-1} für einen definierten Druckbereich auf Grundlage der Druck- und Lumenänderungen Δp_i und ΔA_i sowie der Referenzlumenfläche $A_{l,0}$ wie in der nachfolgenden Formel 6 dargestellt, bestimmen.

$$C = \frac{A_{l,1} - A_{l,0}}{p_{i,1} - p_{i,0}} \cdot \frac{1}{A_{l,0}} = \frac{\Delta A_l}{\Delta p_i} \cdot \frac{1}{A_{l,0}} \quad (6)$$

Die Ergebnisse für die Untersuchung von porcinen Eileiterproben wurden 2023 durch Siewert et al. Veröffentlicht [162]. In Abb. 68 werden die Querschnittsaufnahmen des OCT-Scans der verschiedenen Proben zu verschiedenen Druckstufen gegenübergestellt. Auf Grundlage dieser Daten wurden die Fläche und der effektive Radius ermittelt und in Abb. 69 in Zusammenhang zu dem Druck visualisiert.

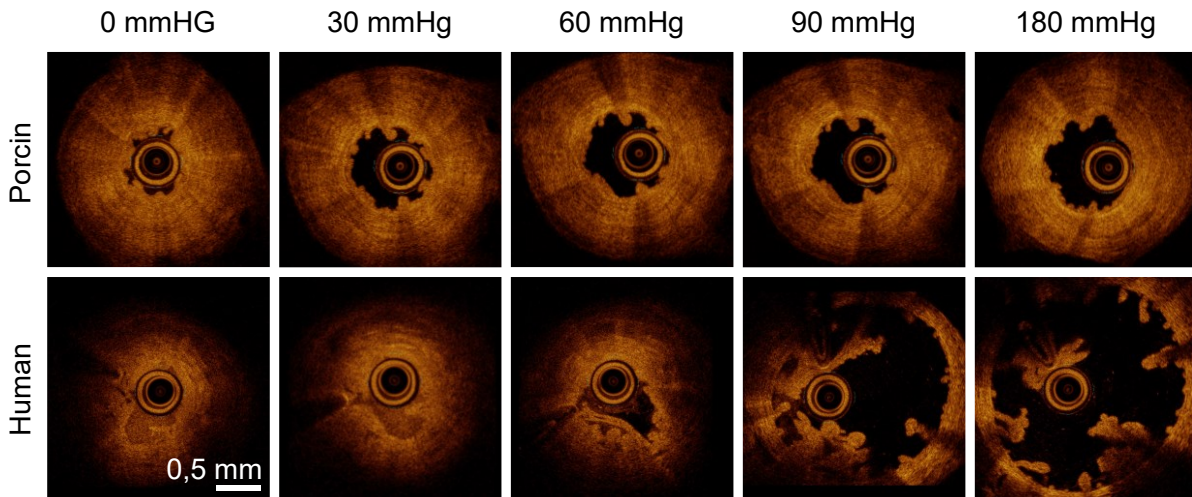


Abb. 68: Gegenüberstellung von OCT-Aufnahmen von porcinen und humanen Eileitern bei verschiedenen Druckstufen. Die OCT-Messung erfolgte jeweils stationär, d.h. an einer definierten Position bzgl. der Eileiter-Längsachse.

Deutlich wird, dass der relevante Druckbereich 10 - 60 mmHg aufgrund der ermittelten effektiven Radien < 1 mm. In diesem Druckbereich stimmt die Druck-Lumen-Beziehung der porcinen und humanen Eileiter-Proben mit guter Näherung überein. Ab einen Druck von ca. 90 mmHg nimmt die Lumenfläche bzw. der effektive Radius bei den humanen Eileiterproben überproportional zu, ein Effekt der bei der porcinen Probe nicht beobachtet wurde (Abb. 69).

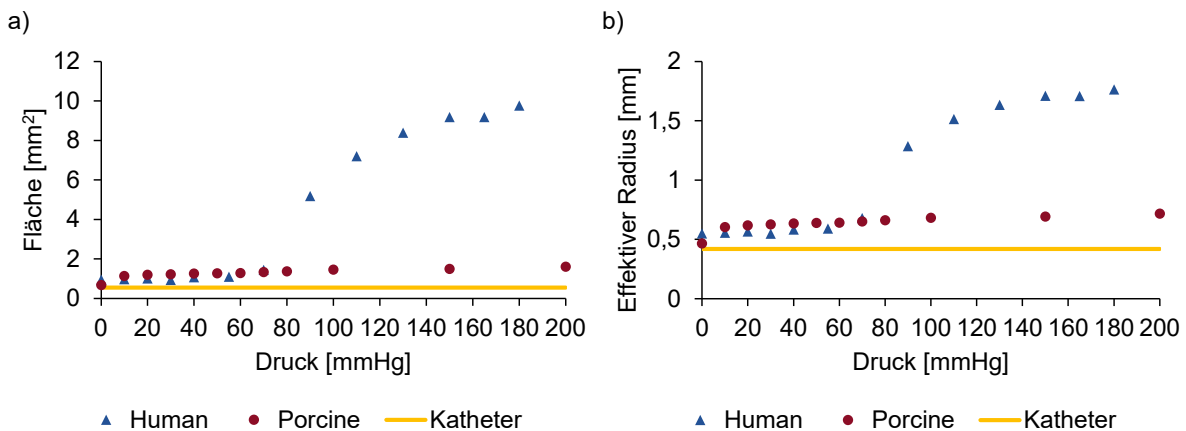


Abb. 69: Vergleich der ermittelten Lumenfläche und des effektiven Radius porciner und humaner Eileiter-Proben in Abhängigkeit vom Druck während der *ex vivo* OCT-Messungen.

Für den Druckbereich 10 - 60 mmHg wurde für die porcinen Eileiterproben eine normierte Compliance von $2,6E^{-3} \text{ mmHg}^{-1}$ und für die humanen Eileiterproben $2,9E^{-3} \text{ mmHg}^{-1}$ ermittelt. Diese Compliancewerte sind gut vergleichbar mit entsprechenden Werten von Koronararterien ($1,7E^{-3}$ bis $2,5E^{-3} \text{ mmHg}^{-1}$), die auf den publizierten Daten von Brandt-Wunderlich et al. (2020) basieren [161].

11.3 Analyse der Tuba uterina mittels Mikro-Computertomografie

In den nachfolgenden Kapiteln werden Analysen der Tuba uterina mittels Mikro-Computertomografie als Grundlage zur Bewertung der Stentperformance nach erfolgreicher Implantation durchgeführt. Hierfür wird zunächst das Verfahren erläutert, die Probenpräparation vorgestellt und die Durchführung dokumentiert. Es werden Eileiterpräparate vom Schwein und Kaninchen genutzt.

11.3.1 Grundlagen der Mikro-Computertomografie als bildgebendes Verfahren

Die Mikro-Computertomografie (μ -CT) dient der zerstörungsfreien, dreidimensionalen Charakterisierung von Objekten (Werkstoffe und biologisches Gewebe) im Mikro-/Nanobereich [163]. Bei einem klinischen CT umkreisen die Strahlenquelle und der Detektor das Objekt vertikal, während bei einem μ -CT das Objekt horizontal zwischen Strahlenquelle und Detektor schrittweise oder kontinuierlich rotiert. Das dreidimensionale Modell entsteht durch die computergestützte Kombination zweidimensionaler Objektebenen, die durch das Schnittverfahren der Tomografie erzeugt werden. Während des Schnittverfahrens werden die einzelnen Objektebenen aus verschiedenen Richtungen auf Detektorebenen projiziert, vgl. Abb. 70.

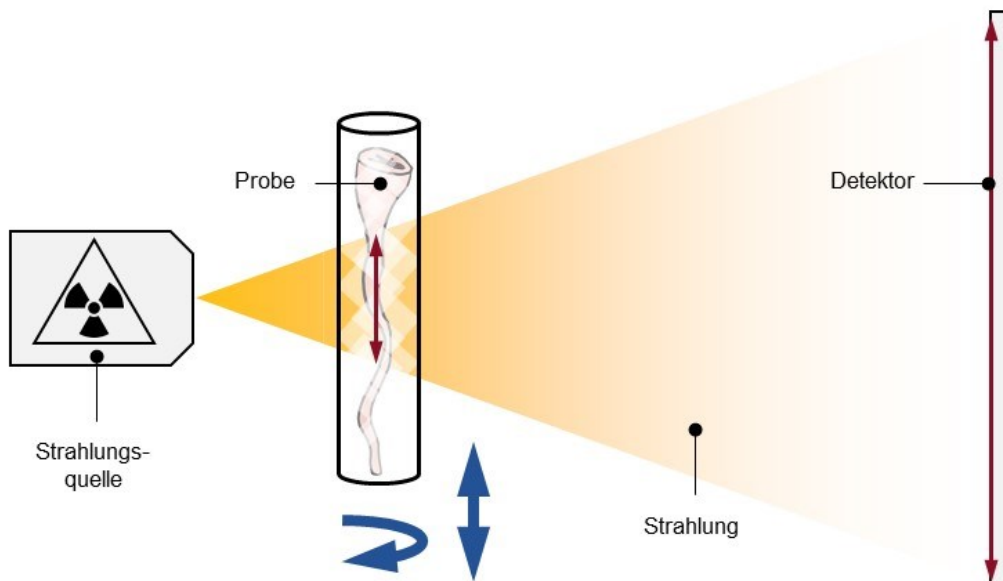


Abb. 70: Prinzipskizze zur Mikro-Computertomografie. Die hier dargestellte Eileiter-Probe kann vor der Strahlungsquelle rotiert und vertikal verschoben werden. Durch den Abstand der Probe von der Strahlungsquelle kann Einfluss auf die Vergrößerung und damit die erzielbare Bildauflösung genommen werden.

Für die Bildgebung werden Röntgen- oder Synchrotronstrahlungsquellen verwendet – im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden nur Röntgenstrahlungsquellen berücksichtigt [163, 164]. Die Computertomografie (engl. X-ray tomography) mit Röntgenstrahlungsquelle wird auch als Röntgentomografie bezeichnet. μ -CTs mit Röntgenstrahlungsquellen können Auflösungen im ein- bis zweistelligen Mikrometerbereich realisieren [164].

Hintergrund der Modellerstellung durch die Rekonstruktion von μ -CT-Daten ist die Kontrastdarstellung durch die Interaktion der Materie mit der Röntgenstrahlung (hochenergetische elektromagnetische Wellen). Die Strahlungsquelle erzeugt ein polychromatisches Röntgenspektrum. Die Röntgenstrahlen durchdringen das Objekt. Verschiedene Strukturen absorbieren, schwächen, reflektieren, streuen oder beugen die Röntgenstrahlung unterschiedlich oder verursachen Phasenverschiebungen [163, 164]. Ein Szintillator wandelt die Intensität, die als Grauwert für jedes Pixel dargestellt wird, der erfassten Röntgenstrahlung in sichtbares Licht um [164]. Der nachgeschaltete Detektor fungiert als Fotodiode und verarbeitet die Lichtdaten in Elektronen [163]. Computergestützt werden aus den Daten des Detektors dreidimensionale Bilderstapel erzeugt, die eine räumliche Lokalisierung von Strukturen sowie die Ermittlung der geometrischen Dimension und der Dichte ermöglichen [164].

Die Graustufendarstellung beruht auf den Schwächungswerten der Strahlungsintensität. Diese Schwächungswerte, CT-Werte genannt, werden in der dimensionslosen Einheit Hounsfield Units (HU) angegeben. Wasser wird ein CT-Wert von 0 HU und Luft ein CT-Wert von -1000 HU zugeordnet. Somit werden die CT-Werte nach folgender Formel 7 in Abhängigkeit von Wasser definiert [165]:

$$CT\text{-Wert} = 1000 \cdot \frac{(\mu - \mu_{\text{Wasser}})}{\mu_{\text{Wasser}}} \quad (7)$$

11.3.2 Probenpräparation für die Mikro-Computertomografie

Zur Vorbereitung einer mikro-computertomographischen Analyse erfolgt die Probenpräparation. Das zu untersuchende Objekt wird von überflüssigen Materialien befreit und auf der Trägerplattform unbeweglich fixiert. Für die Visualisierung von Gewebeproben oder heterogenen Objekten sind Kontrasterhöhungen durch das Bearbeiten von Proben mit Kontrastierungslösungen möglich.

Für die mikro-computertomographische Analyse der tierischen Eileiter wurden die Proben vom umliegenden Gewebe, insbesondere vom Fettgewebe freipräpariert. Für die Schweine-Eileiter umfasste die Präparation das Entfernen des restlichen Reproduktionstraktes (Ovarien, Uterushöhner bis hin zur Zervix) sowie die Feinpräparation. Die finale Probenlänge umfasste ca. 85 mm, die sich aus ca. 15 mm Uterushornübergang und 70 mm Eileiter zusammensetzen. Für die Präparation der Kaninchen-Proben wurde zunächst die Bauchdecke geöffnet und der Reproduktionstrakt herausgenommen. Anschließend erfolgte die Freipräparation vom Uterushorn und den Ovarien, sodass eine Eileiterprobe mit einer Länge von 65 mm (15 mm Uterushornübergang und 50 mm Eileiter) zur Verfügung stand. Jede Probe wurde in einem transparenten Röhrchen (Durchmesser für Schweine-Probe 20 mm, Durchmesser für Kaninchen-Probe 10 mm) zentriert durch die Befestigung eines chirurgischen Fadens gelagert. Die Fixierung erfolgte für 72 h bei Raumtemperatur in Bouin's Fixativ (Merck KGaA, Deutschland) in

dem Überkopfmischer Intelli-Mixer RM-2L (ELMI Ltd, Lettland). Um die Sichtbarkeit in der Bildgebung zu erhöhen, wurden die Proben nach einem Waschprozess 48 h lang bei Raumtemperatur in Lugolscher Lösung kontrastiert und gereinigt. Vor der μ -CT-Analyse wurden die Proben in einem transparenten, luftundurchlässigen Gefäß (Durchmesser für Schweine-Probe 20 mm, Durchmesser für Kaninchen-Probe 10 mm) gelagert und in durchsichtiger Folie fixiert, zur Vermeidung von Bewegungsartefakten, vgl. Abb. 71.

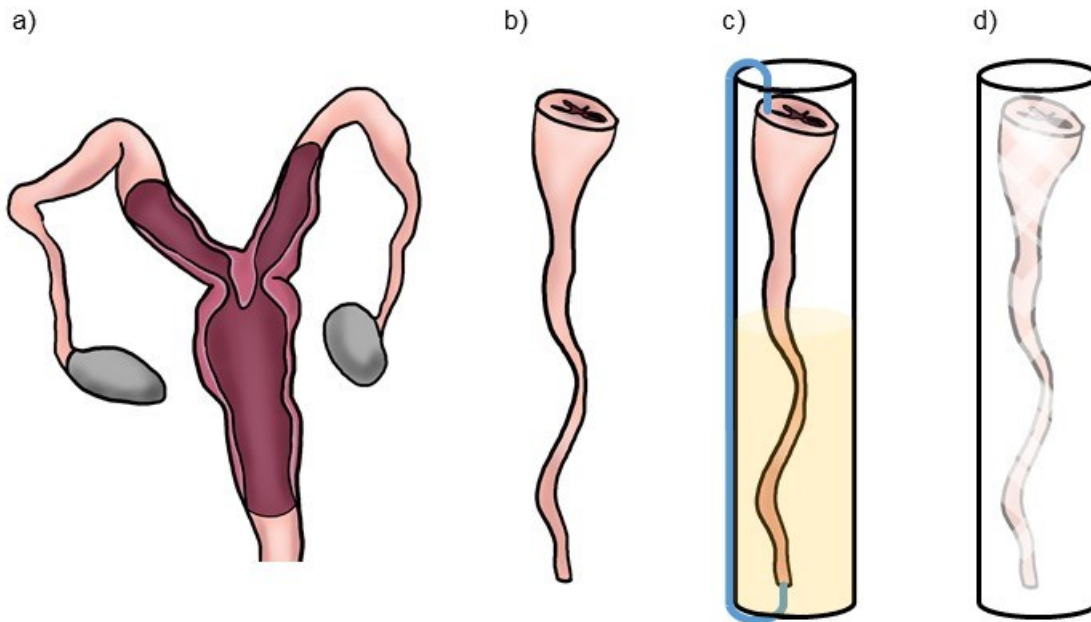


Abb. 71: Probenpräparation für mikro-computertomographische Untersuchungen von Eileiterproben. a) vollständiger Reproduktionstrakt, b) feinpräparierte Eileiterprobe, c) biologisch fixierte Probe und d) mechanisch fixierte Probe.

11.3.3 Durchführung der mikro-computertomographischen Aufnahmen und digitale 3D-Rekonstruktion der Proben

Die mikro-computertomographische Analyse wurde mit einem kommerziellen 3D-Röntgenmikroskop (SKYSCAN 1273, Bruker Corp., USA) bei einer räumlichen Auflösung von $7\ \mu\text{m}/\text{Voxel}$ durchgeführt. Die Probenpositionierung erfolgte möglichst nah am Detektor. Aufgrund der Platzierung erfolgt der Gesamtscan in Teilscans einzelner Probenabschnitte durch eine vertikale Schrittverschiebung. Die Teilscans werden zum Gesamtscan zusammengefügt.

Die Steuerung der Daten der erzeugten dreidimensionalen Bilderstapel erfolgt über die Einstellung der Basisparameter des Röntgenmikroskops. Hierfür wurden Ansprüche an die Eigenschaften der Bilderstapel definiert, wie bspw. die Reproduzierbarkeit der Daten, die Übertragung der Scanparameter auf eine Mehrheit der Proben sowie eine ausreichende Kontrastierung für eine automatisierte Kantendetektion zur Bestimmung geometrischer Maße, wie der Lumenfläche. Zu den Basisparametern zählen die Röhrenspannung, die Stromstärke der Röhre und die Belichtungszeit. Die Rotationsschrittgröße trägt zusätzlich zum Umfang der generierten Bilddaten bei. Für die mikro-computertomographischen Aufnahmen der Schweine- und

Kaninchen-Proben wurden die folgenden Scanparameter genutzt: eine Spannung von 90 kV, eine Stromstärke von 50 μA , eine Belichtungszeit von 300 ms und ein Rotationsschritt von $0,15^\circ$.

Die Rekonstruktion der Rohdaten erfolgte mit der gerätespezifischen Software NRecon (Bruker Corp., USA). Mit der Software erfolgt die Grauwerte-Zuteilung, die durch eine manuelle Festlegung der Intervallgrenzen optimiert werden kann. Zudem sind Nachbearbeitungen möglich, wie bspw. die Reduktion von Ringartefakten, Glättungen oder die Korrektur der Strahlenaufhärtung. Die Bewertung der rekonstruierten Bilddaten erfolgt durch die Auswertung der Graustufen-Histogramme hinsichtlich des Kontrastes, Belichtungsartefakten und des Signal-Rausch-Verhältnisses, vgl. Abb. 72. Der Kontrast ist abhängig von der Intensität, bzw. dem Grauwertmaximum und -minimum der Bilddaten.

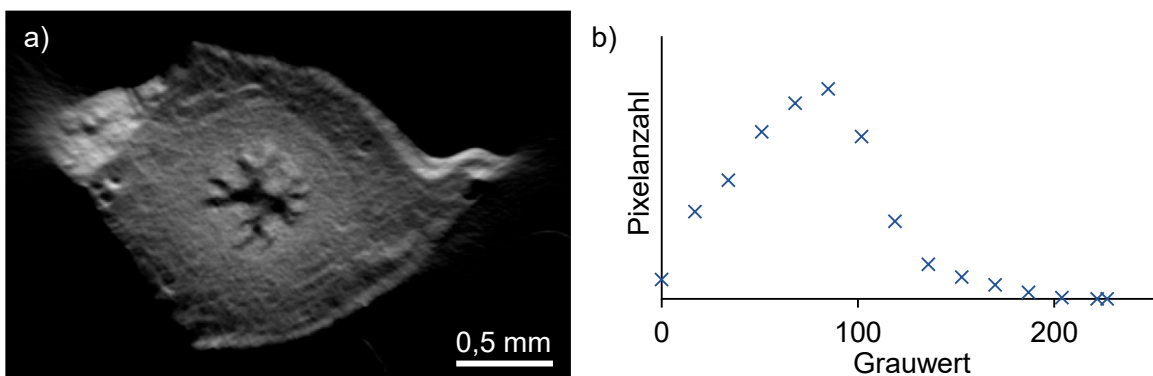


Abb. 72: Beispielhafte Gegenüberstellung von Bilddaten eines Kaninchenleiters und dem entsprechenden Grauwerte-Histogramm. Der Grauwert 85 trat am häufigsten auf. Das Grauwertmaximum liegt bei 227 und das Minimum bei 0. Somit liegt ein Kontrast von 227 vor. Damit ist das Bild ausreichend kontrastiert für eine automatische Kantendetektion, obwohl ein geringes Rauschen vorliegt.

Im Rahmen der Rekonstruktion der Bilddaten der Schweine- und Kaninchen-Proben erfolgten die nachfolgenden Anpassungen: automatische Fehlausrichtungskorrektur und 100%-ige Strahlauvhärtungskorrektur ohne Glättung und Reduktion von Ringartefakten. In Abb. 73 sind 3D-Darstellungen der rekonstruierten Bilddaten einer exemplarischen Schweine- und Kaninchen-Probe gegenübergestellt.

Für die Ermittlung geometrischer Kenngrößen durch die Analyse der $\mu\text{-CT}$ -Daten wurden die Software-Ressourcen CTvox (Bruker Corp., USA) und ImageJ (Rasband W., National Institutes of Health, USA) verwendet. Die zu ermittelnden Kenngrößen sind die Lumenöffnungsfläche A_o und der entsprechende effektive Durchmesser d_{A_o} . Hierfür werden sechs Querschnittsbilder pro Probe im relevanten, proximalen Bereich ausgewertet. Für den proximalen Bereich der Schweineleiter wurden eine gemittelte Lumenöffnungsfläche $A_o = 0,45 \pm 0,15 \text{ mm}^2$ und ein entsprechender effektive Durchmesser $d_{A_o} = 0,74 \pm 0,12 \text{ mm}$ bestimmt. Die Untersuchung der Schweine-Proben wurden durch Dierke et al. veröffentlicht [166].

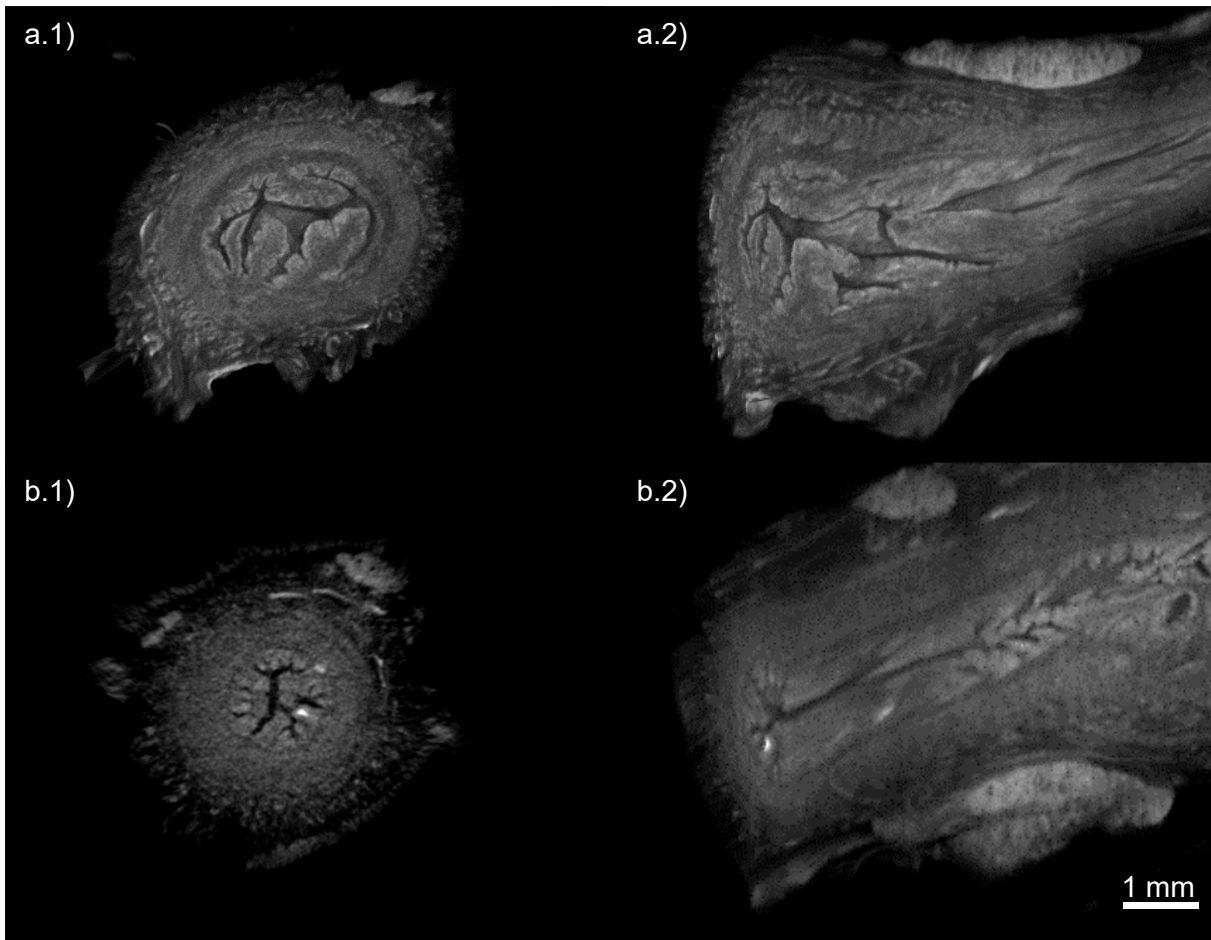


Abb. 73: Rekonstruierte Bilddaten eines exemplarischen Schweineeileiters (a) und eines exemplarischen Kanincheneileiters (b) im Querschnitt (1) und in einer 3D-Schnittdarstellung (2).

Für die Kanincheneileiter wurden eine gemittelte Lumenöffnungsfläche $A_o = 0,16 \pm 0,03 \text{ mm}^2$ und ein entsprechender effektive Durchmesser $d_{Ao} = 0,45 \pm 0,05 \text{ mm}$ ermittelt. In Abb. 74 sind die gemittelten Lumenöffnungsflächen und entsprechenden effektiven Durchmesser in Abhängigkeit von der Messposition dargestellt.

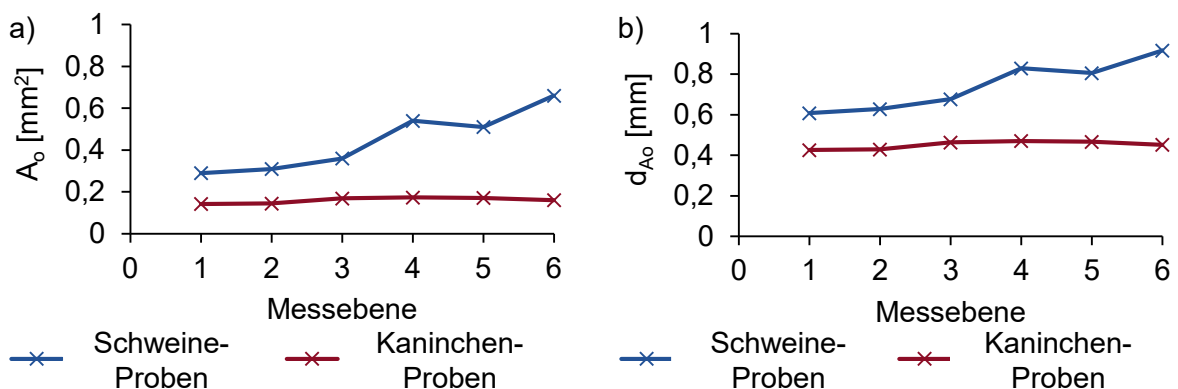


Abb. 74: Gegenüberstellung der gemittelten Lumenöffnungsfläche A_o tierischer Eileitergewebeprobe sowie der entsprechenden effektiven Durchmesser d_{Ao} über sechs Messebenen innerhalb des proximalen Bereichs.

11.4 Simulierte *ex vivo* Anwendung von Mikrostant-Prototypen

Die simulierte *ex vivo* Anwendung ist der Abschluss der Machbarkeitsstudie im Rahmen der vorliegenden Arbeit. Diese dient der Analyse und Beurteilung der Funktionalität des entwickelten Eileiter-Mikrostantes und des dazugehörigen Applikationssystems. Durch die simulierte Anwendung werden näherungsweise realitätsnahe Implantationsbedingungen geschaffen, so dass die Stent-/Gewebe-Interaktion im Hinblick auf die mechanische Funktionalität analysiert werden kann. Die *ex vivo* Untersuchung von Mikrostant-Prototypen erfolgte in Schweine-Proben ($n = 5$), Kaninchen-Proben ($n = 5$) und humanen Proben ($n = 3$). Die Implantation erfolgte in den linken Eileiter. Der rechte Eileiter diente als Kontrollgruppe und wurde zur Analyse der geometrischen Kennwerte der Tuba uterina genutzt, vergl. Kapitel 11.3.

Im Rahmen der simulierten *ex vivo* Anwendung in Schweine-Proben wurden Mikrostant-Prototypen in Eileiter von ausgewachsenen Sauen der Rasse Deutsche Landrasse (*Sus scrofa domesticus* Erleben, 1777) implantiert. Die Uteruspräparate wurden von dem Forschungsinstitut für Nutztierbiologie (FBN) in Dummerstorf, Deutschland, zur Verfügung gestellt. Für die Implantation wurden Mikrostant-Prototypen der Größe L benutzt. Die Implantation erfolgte unter Laborbedingungen. Ein Sensor-Ureterorenoskop BOA VISION (Nr. 7355071, 8,7FR WL 680 mm, RichardWolf GmbH, Deutschland) mit einem Arbeitskanal von 3,6 Fr (1,2 mm) wurde durch den Gebärmutterhals zum Eileitereingang vorgeschoben. Der Führungsdraht wurde durch den Arbeitskanal des Ureterorenoskops geführt und passiert den proximalen Bereich des Eileiters. Über den Führungsdraht wurde das Applikationssystem durch den Arbeitskanal geführt und bis zur Implantationsposition vorgeschoben. Durch Betätigung des Freisetzungsmechanismus am Handstück erfolgte eine erfolgreiche Implantation bei allen fünf Versuchsproben.

Für die *ex vivo* Charakterisierung in Kaninchen-Proben wurden fünf ausgewachsenen Kaninchenkörper weißer Neuseeland-Kaninchen (*Oryctolagus cuniculus* Linnaeus 1758, Charles River Laboratories) verwendet, die vom Institut für experimentelle Chirurgie der Universitätsmedizin Rostock nach Beendigung einer In-vivo-Studie (Nr. 7221.3-1-005/18) zur Verfügung gestellt wurden. Es wurden Mikrostant-Prototypen der Größe S für die Implantation genutzt. Das Sensor-Ureterorenoskop wurde transvaginal eingeführt. Für eine verbesserte Sichtkontrolle des Implantationsprozesses wurde die Bauchdecke geöffnet, siehe Abb. 75. Während des Vorschubens des Sensor-Ureterorenoskops bestand Rupturgefahr. Anstatt dass das Sensor-Ureterorenoskop die ersten Windungen des Uterushorns passierte, dehnte sich der Bereich der Gebärmutter durch die hohe Elastizität des Gewebes auf. Dabei ist zu beachten, dass mehrere Windungen mit Radien von 90° dokumentiert wurden. Um eine Ruptur zu vermeiden, wurde das Sensor-Ureterorenoskop durch manuelle Hilfe bis zum Eileiter geführt. Die Dauer des gesamten Eingriffs umfasste ca. 90 min. Aufgrund der genannten Herausforderungen

wurde nur ein Prototyp im Bauchraum implantiert und vier weitere Mikrostent-Prototypen erst nach der Präparation und Explantation der Reproduktionstrakte. Die Dauer der Implantation nach vorheriger Feinpräparation betrug ca. 10 min. Die Dauer der ex vivo Implantation ist somit nur leicht höher, als bei der simulierten Anwendung im technischen Eileitermodell (5 - 7 min).

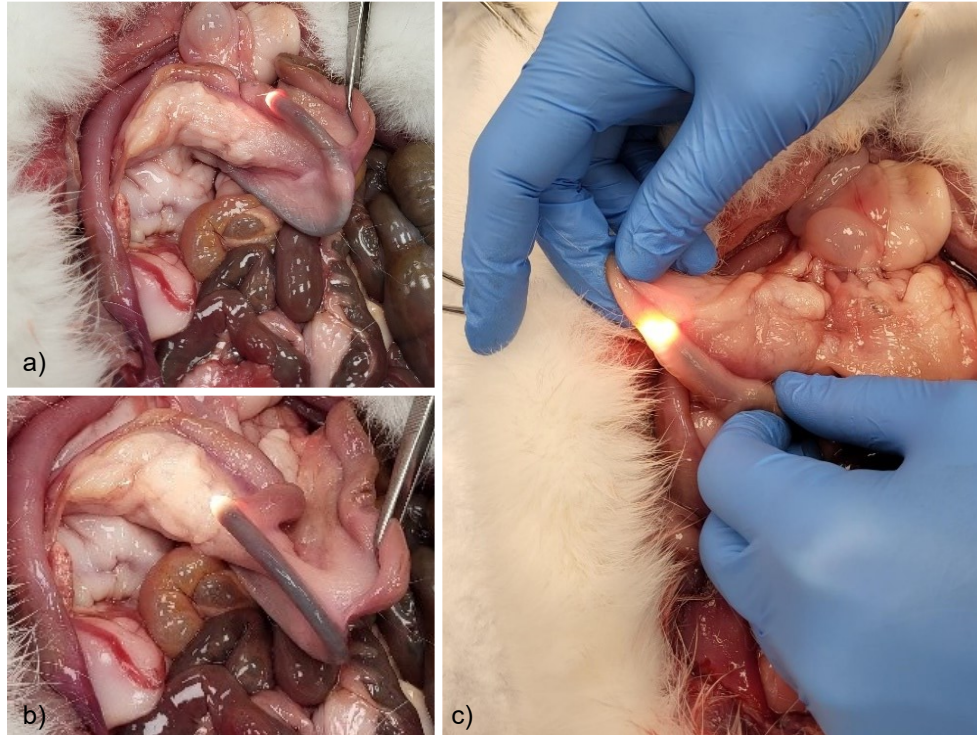


Abb. 75: Einführen des Applikationssystems. a) und b) Die Bauchdecke wurde geöffnet, das Endoskop muss einen um 180 Grad geänderten Weg zurücklegen. c) manuelle Hilfe, um den Eileiter zu erreichen.

Nach erfolgreicher Implantation wurden alle Proben feinpräpariert, fixiert und kontrastiert für die mikro-computertomografische Analyse und Rekonstruktion. Die Analyse erfolgte mit den gleichen Scanparametern, wie bei den Kontrollgruppen. Somit wurde eine Spannung von 90 kV, eine Stromstärke von 50 μ A, eine Belichtungszeit von 300 ms und ein Rotationsschritt von 0,15° verwendet. In Abb. 76 sind die rekonstruierten Bilddaten sowie die gemittelten geometrischen Daten der Stentgruppe und der Kontrollgruppe gegenübergestellt.

Wie bei der Kontrollgruppe wurden zur Ermittlung geometrischer Kenngrößen die μ -CT-Daten mit den Software-Ressourcen CTvox (Bruker Corp., USA) und ImageJ (Rasband W., National Institutes of Health, USA) hinsichtlich der Lumenöffnungsfläche A_o und des entsprechenden effektiven Durchmesser d_{A_o} durch die Analyse von sechs Querschnittsbildern pro Probe ausgewertet.

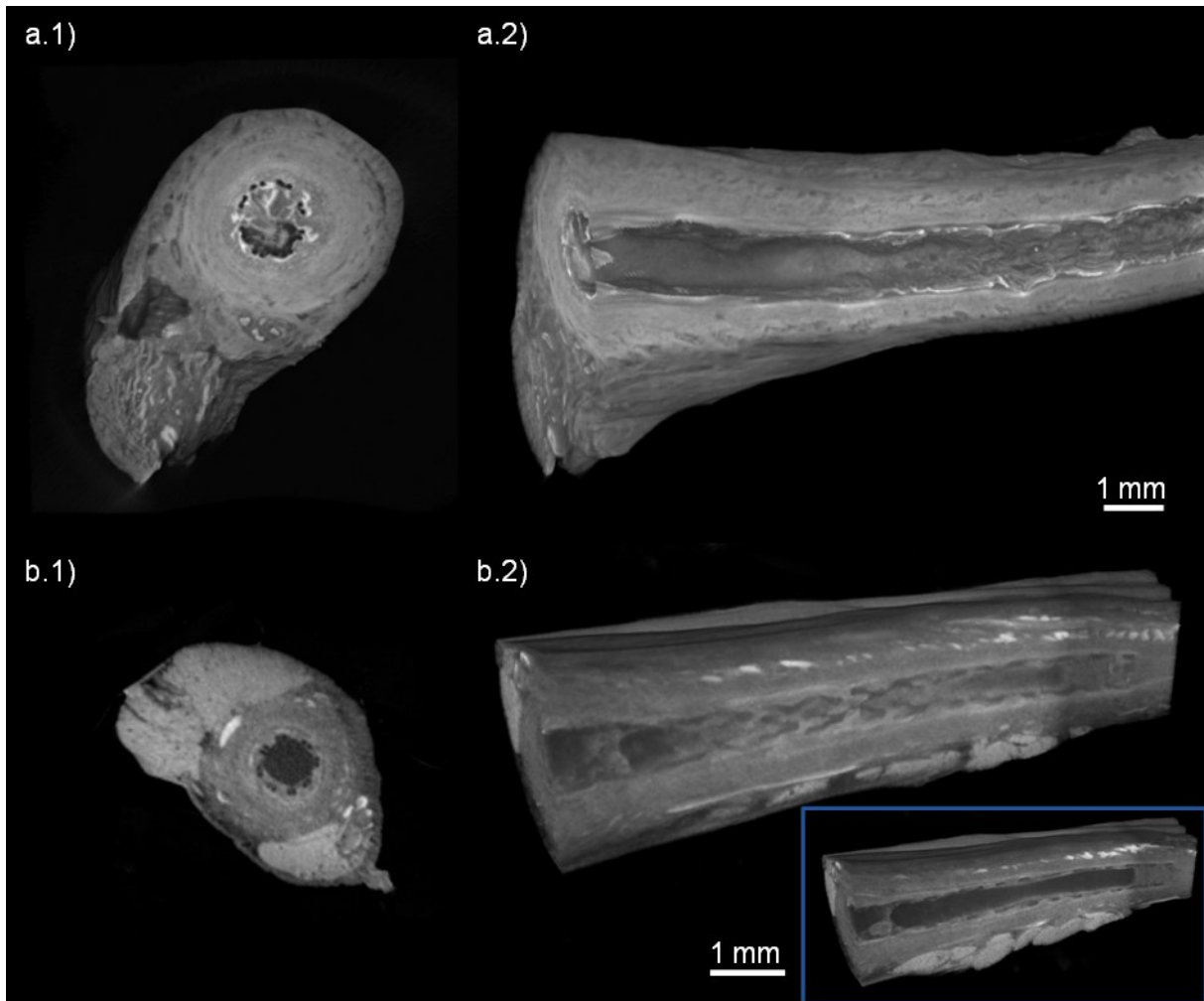


Abb. 76: Rekonstruierte Bilddaten exemplarischer Proben eines Schweineileiters (a) mit Stent und eines Kanincheneileiters (b) mit Stent in der Querschnittsansicht (1) und als dreidimensionales Schnittbild (2).

Für den proximalen Bereich der Schweineileiter wurden eine gemittelte Lumenöffnungsfläche $A_o = 0,98 \pm 0,24 \text{ mm}^2$ und ein entsprechender effektive Durchmesser $d_{Ao} = 1,11 \pm 0,13 \text{ mm}$ bestimmt. Somit ergibt sich ein Zuwachs für die gemittelte Lumenöffnungsfläche von 119,10 % (die Lumenöffnungsfläche hat sich mehr als verdoppelt) und für den entsprechenden effektiven Durchmesser von 48,87 %. Für die Kanincheneileiter wurden eine gemittelte Lumenöffnungsfläche $A_o = 0,39 \pm 0,04 \text{ mm}^2$ und ein entsprechender effektive Durchmesser $d_{Ao} = 0,70 \pm 0,04 \text{ mm}$ bestimmt. Dies entspricht einem Zuwachs, im Vergleich zur Kontrollgruppe, für die gemittelte Lumenöffnungsfläche von 141,83 % (was knapp dem eineinhalbfachen entspricht) und für den entsprechenden effektiven Durchmesser von 55,44 %. In Abb. 77 sind die gemittelten Lumenöffnungsflächen und entsprechenden effektiven Durchmesser der Schweine- und Kaninchen-Proben in Abhängigkeit von der Messposition visualisiert und der Kontrollgruppe gegenübergestellt.

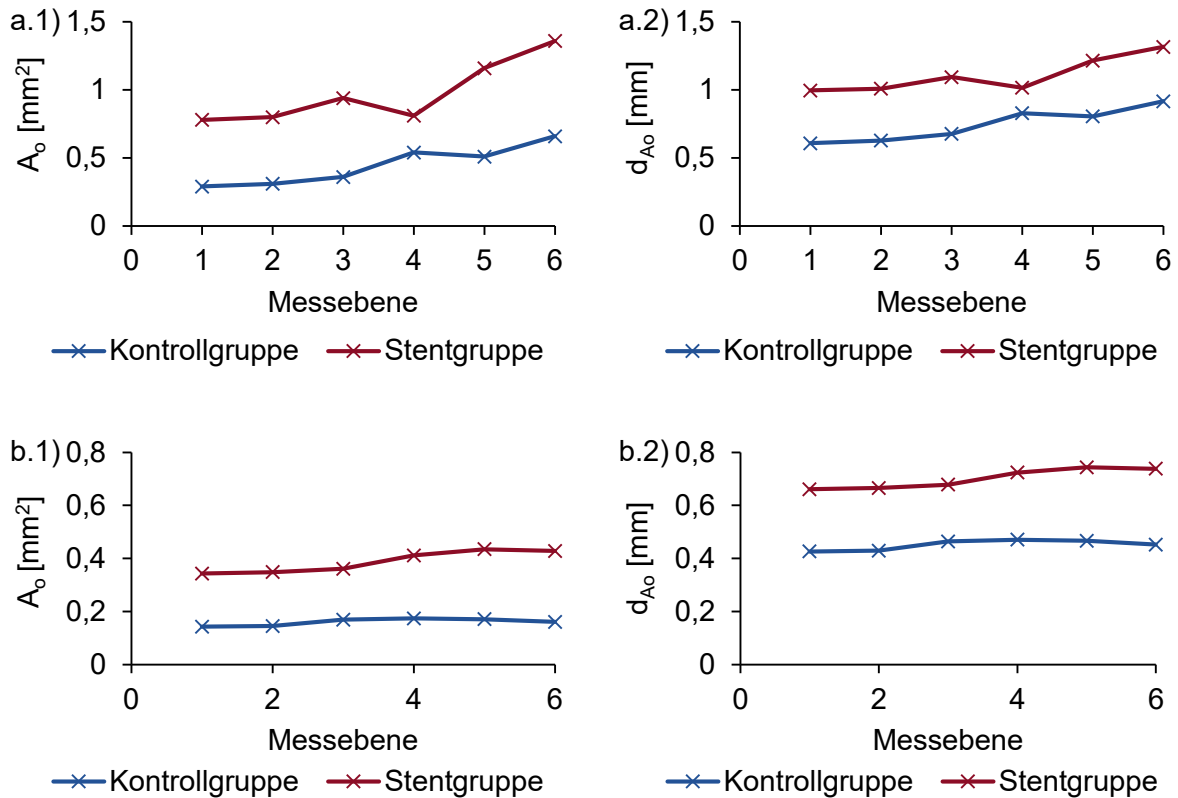


Abb. 77: Gegenüberstellung ermittelter Dimensionen von Scheine-Proben (a) und Kaninchen-Proben (b). Gemittelte Lumenöffnungsfläche A_o (1) sowie der entsprechende effektive Durchmesser d_{A_o} (2) über sechs Messebenen innerhalb des proximalen Bereichs der Kontrollgruppe (ohne Stent) und der Stentgruppe.

Anhand des Kurvenverlaufs wird deutlich, dass der Mikrostant die ursprüngliche Durchmesservariation über die Länge adaptiert und lediglich konsequent die Öffnungsfläche, bzw. den entsprechenden Öffnungsdurchmesser um einen Prozentsatz erweitert. In den rekonstruierten Bilddaten wird deutlich, dass das Gewebe am proximalen und distalen Stentende nicht negativ beeinträchtigt wird, indem bspw. der Eileiter durch veränderte Steifigkeiten abknickt. Stattdessen folgt der Mikrostant dem natürlichen Verlauf der Eileiter. Des Weiteren stimmen die ermittelten Kenngrößen sehr gut mit den von Stahnke et al. publizierten Durchmessern des Isthmus überein [153].

Der Umgang mit humanen Proben erfolgte an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsmedizin Greifswald durch Univ.-Prof. Dr. med. Marek Zygmunt. Es wurden Implantationsversuche nach radikalen Hysterektomien am Präparat durchgeführt. Hierfür wurde das Ureterorenoskop transzervikal eingeführt und über den Arbeitskanal ein Führungsdraht bis zum Bereich der Ampulla und das Applikationssystem über den Führungsdraht in den Isthmus vorgeschoben, vgl. Abb. 78 a. Durch das Auslösen des Freisetzungsmechanismus expandierte der Mikrostant-Prototyp. Der Versuch wurde mit drei Prototypen der Größe L durchgeführt.



Abb. 78: Univ.-Prof. Dr. med. Marek Zygmunt bei der Implantation (a) von Mikrosten-Prototypen in Explantate des humanen Reproduktionstraktes und der anschließenden sonografischen Analyse (b).

Die Auswertung erfolgte sonografisch mit dem Voluson™ E10 Ultraschallsystem (GE Healthcare Technologies, USA), siehe Abb. 78 b. In Abb. 79 wird die Sichtbarkeit des Mikrosten-Prototypen in sonografischen Aufnahmen nachgewiesen. Nach der sonografischen Analyse wurden die Präparate an die Pathologie übergeben. Die Sichtbarkeit des Implantates in der Sonografie ist von entscheidender Bedeutung. Somit lässt sich die Stentposition leicht im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen beim Facharzt kontrollieren. Es ist jedoch davon auszugehen, dass im Laufe der Degradation die Sichtbarkeit abnimmt und zusätzliche Marker von Vorteil sind.

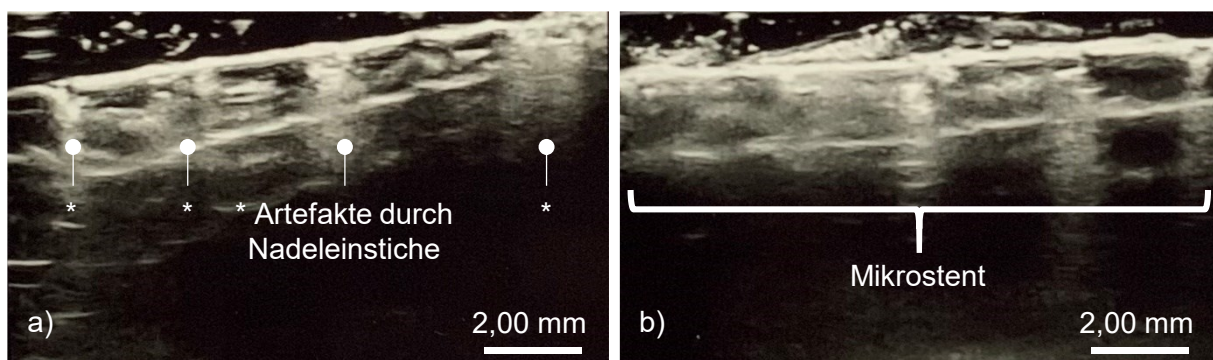


Abb. 79: Sonografische Aufnahmen eines Mikrosten-Prototypen der Größe L. a) Abgrenzung der Stentstruktur von Artefakten durch die Nadeleinstiche der Fixierung für die Implantation. b) Bestimmung der Position und Länge des Mikrosten-Prototypen.

11.5 Perspektiven für die Produktisierung und die Translation des Eileiterstents in die Klinik

Im Zuge der Machbarkeitsstudie wurde am 29. September 2023 ein europäisches Patent mit dem Titel „Implantat zur Wiederherstellung der Durchgängigkeit und Funktionalität des Eileiters im Reproduktionsgeschehen“ zum Schutz der Erfindung eingereicht [167]. Ziel ist es durch die Patentierung der Eileiterstent-Technologie eine wirtschaftliche Verwertung nach dem „Freedom to Operate“ Ansatz zu sichern. Das Patent stellt dabei eine wichtige strategische Entscheidungshilfe für die Produktentwicklungs- und Markteinführungsstrategie dar [168].

In dem Patent liegt der Fokus auf die Rekonstruktion der biologischen Funktion durch die Wiederherstellung der Tubendurchgängigkeit des Eileiters durch die Implantation des Eileiterstents im Sinne des „Fit and Forget“ Ansatzes. Das Ziel des „Fit an Forget“ Ansatzes ist es, Implantate zu entwickeln, die nach der Einbringung in den Körper optimal funktionieren und keine oder nur minimale weitere Eingriffe erfordern. Hierdurch wird die Lebensqualität von Patienten erheblich gesteigert. Insbesondere im Bereich der Reproduktionsmedizin ist die Stressreduktion für die Betroffenen ein wesentlicher Bestandteil [169, 170].

Im Vordergrund des Patents steht ein optimierter Transport der Spermien und Eizelle durch anwendungsspezifische Oberflächenstrukturierungen. Ein zentraler Aspekt ist die Wiederbesiedlung durch die Kinozilien. Durch lokale Wandstärkenschwankungen, wie bspw. in Abb. 80 dargestellt, soll die Eizelle die Stentstruts uneingeschränkt überwinden können [167].

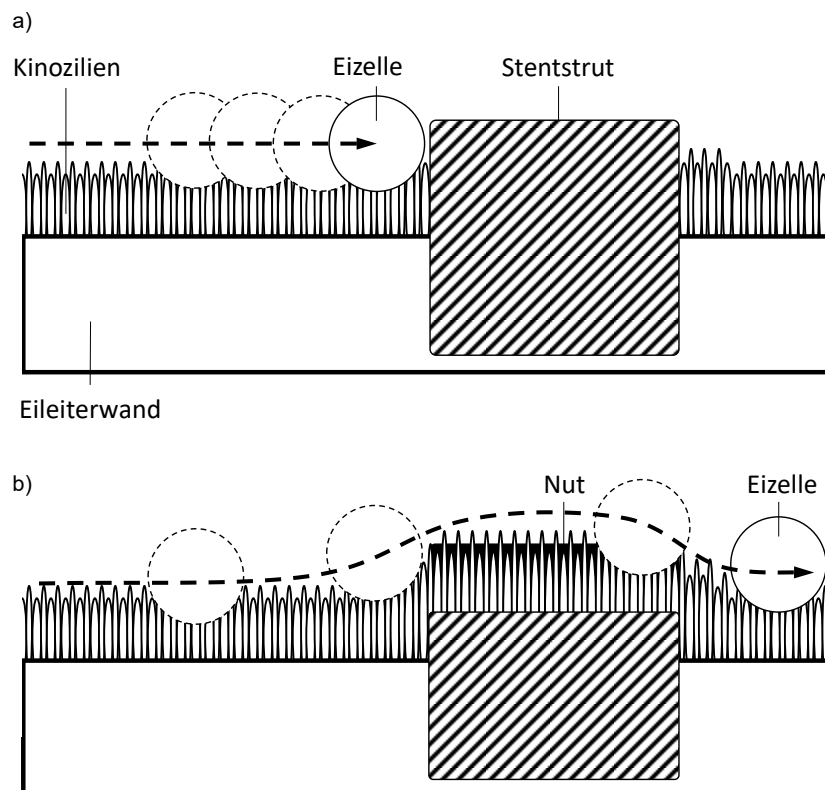


Abb. 80: Optimierter Eizellentransport durch lokale Wandstärkenreduktion für eine beschleunigte Wiederbesiedlung durch Kinozilien (entsprechend Patentanmeldung 1130PP012EP vom 29.09.2023) [167].

Darüber hinaus erfolgte eine internationale Patentanmeldung unter den Bestimmungen des Patentrechtsabkommens (engl. Patent Cooperation Treaty, PCT), in welcher die Mikrostrukturierungen spezifiziert wurden [171]. Dazu zählt bspw. die Vergrößerung der Stentoberfläche durch die Mikrostrukturierungen, indem mikroskopische Buchten entstehen, die positive Auswirkungen auf die Spermienkapazitation haben, vgl. Abb. 81 [171].

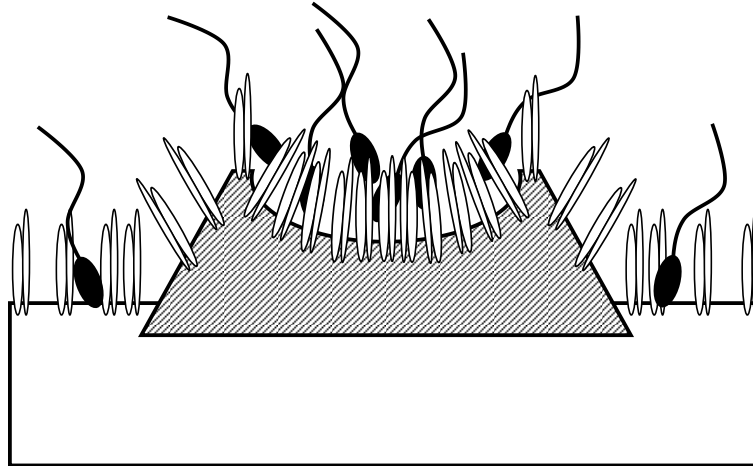


Abb. 81: Optimierung der Spermienkapazitation durch die Entstehung von Buchten in der Stentoberfläche, ähnlich der Krypten in der Eileiterwand (entsprechend Patentanmeldung 1130PP012WO vom 29.09.2024) [171].

Für eine erfolgreiche Translation der Technologie in die Klinik muss der Nachweis der Sicherheit und Effektivität fokussiert werden sowie die Diskussion der Zulassungsvoraussetzung und damit einhergehende Vorbereitungen von Markteinführungsstrategien. Ein zentraler Aspekt der Bestimmung der Zulassungsvoraussetzungen ist die Klassifizierung des Eileiterstents nach der europäischen Medizinprodukteverordnung. Die Kupferspirale als vergleichbares Implantat ist der Medizinprodukt Klasse III zugeordnet [172]. Diese Klasse richtet sich an die höchste Risikostufe und umfasst somit lebenserhaltende Implantate und Systeme zur Verabreichung von Medikamenten wie bspw. Herzschrittmacher oder Drug-Eluting-Stents [173]. Der resorbierbare Eileiterstent, als Therapieoption in der Reproduktionsmedizin mit dem Ausblick einer Drug-Eluting-Beschichtung, wird somit ebenfalls der Medizinprodukt Klasse III zugeordnet. Das bedeutet, dass für die Zulassung die strengsten Auflagen erfüllt werden müssen, aber auch besondere Ansprüche an die Überwachung nach dem Inverkehrbringen und das Risikomanagement gelten [173]. Für die klinische Bewertung sind umfangreiche Tierstudien zu planen, die vor allem die Analyse von Wechselwirkung des Mikrostant-Prototypen mit der Embryonalentwicklung forcieren, unter Berücksichtigung der Nebenprodukte der Degradation.

12 Zusammenfassung und Ausblick

Jedes 6. Paar im reproduktiven Alter leidet an unerfülltem Kinderwunsch. In Deutschland betrifft das stark belastende, emotionale Thema 6 Mio. Menschen [14, 24]. Eileitererkrankungen sind mit 40 % einer der häufigsten Faktoren für die Sterilität der Frau [14]. Der Eileiter als komplexes Organ erfüllt entscheidende biologische Funktionen während des Eisprungs, der Befruchtung und Embryonalentwicklung. Therapien der Tubensterilität, wie die In-Vitro-Fertilisation, erzielen Schwangerschaftsraten von bis zu 30 % und sind mit physischen, psychischen und finanziellen Belastungen sowie ethisch-religiösen Fragen assoziiert [14].

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden Beiträge zur Entwicklung eines innovativen Therapieansatzes zur minimalinvasiven Behandlung proximaler Verschlüsse von Eileitern bei ungewollter Kinderlosigkeit erarbeitet. Zentraler Aspekt war die Erstellung eines Konzeptes für ein selbstexpandierendes, biodegradierendes Implantat in Form einer Produktfamilie, umfassend der Größen S ($d_o = 1,2$ mm), M ($d_o = 1,6$ mm) und L ($d_o = 2,3$ mm). Hierfür wurden die folgenden zentralen Arbeitsschwerpunkte durchgeführt:

- Definition eines umfassenden Anforderungskataloges zur Bestimmung der zentralen Eigenschaften des Mikrostant-Designs aufbauend auf umfangreichen Literaturrecherchen über den weiblichen Reproduktionstrakt, die hormonellen anatomischen Veränderungen sowie zur Eileiterperistaltik und der bioresorbierenden Stenttechnologie,
- Virtuelle Konzeptentwicklung als CAD-Datei als Grundlage für die numerische Designanalyse und Fertigung
- Erstellung eines bilinearen Materialmodells mit elastisch-plastischem Verhalten durch die mechanische Charakterisierung von Polymerfolien,
- *In silico* Analyse relevanter Lastfälle entsprechend der Prüfnormen für kardiovaskuläre Stents (strukturmechanische Charakterisierung des Mikrostant-Designs unter axialer Belastung durch die Durchmesserreduktion zwischen zwei parallelen Platten und unter radialer Belastung durch die Durchmesserreduktion durch ein Crimptool).

Parallel zur virtuellen Entwicklung erfolgte die Fertigung von Mikrostant-Prototypen sowie die mechanische Charakterisierung im Labor entsprechend der Prüfnormen für kardiovaskuläre Stents. Die *in silico* Ergebnisse wurden den experimentellen Untersuchungen gegenübergestellt. Dabei konnten sehr gute Übereinstimmungen zwischen der Simulation und dem Experiment nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurden weitere relevante Lastfälle wie die Charakterisierung der Biegesteifigkeit, der Beständigkeit gegen Dauerbelastungen und des Degradationsverhaltens *in vitro* untersucht.

Ein weiterer Arbeitsschwerpunkt war die simulierte Anwendung sowie *ex vivo* Erprobung von Mikrostant-Prototypen zur Vorbereitung präklinischer Studien. Zentrale Arbeitsschritte waren die nachfolgenden Aspekte:

- Entwicklung eines Applikationssystems, inkl. des Freisetzungsmechanismus für die minimalinvasive Implantation von Mikrostant-Prototypen,
- Simulierte Anwendung in einem eigenentwickelten, technischen Eileitermodell sowie die Untersuchung der Trackability des Applikationssystems und des Stentfreisetzungsverhaltens,
- Charakterisierung geeigneter Tiermodelle durch die mechanische Analyse humaner und tierischer (Schwein und Kaninchen) Eileiter hinsichtlich der Compliance,
- Implantationsversuche mit Mikrostant-Prototypen unter Verwendung des entwickelten Applikationssystems in tierische (Schwein und Kaninchen) Eileiterproben zur Untersuchung der Stentperformance im Gewebe,
- Simulierte Implantation von Mikrostant-Prototypen in humane Hysterektomie-Explantate sowie die sonografische Kontrolle der Positionierung.

Somit wurde eine umfangreiche Machbarkeitsstudie zur Funktionalität der Mikrostant-Prototypen durchgeführt. Durch die Ergebnisse der *ex vivo* Studie wurde die Wiederherstellung der Tubendurchgängigkeit nach erfolgreicher Implantation belegt. Die Implantationen wurden vollständig positiv bewertet.

Potenzielle Optimierungsbedarfe zeigten sich im Stentdesign hinsichtlich des minimalen Crimpdurchmessers. So ist Größe L limitiert auf einen Crimpdurchmesser von 1,0 mm. Ein möglicher Ansatz zur Optimierung ist die Reduktion der Wandstärke, da im Rahmen der Machbarkeitsstudie nachgewiesen werden konnte, dass die Radialkräfte des Stentdesigns überdimensioniert sind und somit das Stentdesign angepasst werden kann. Zudem ist eine robuste Designoptimierung hinsichtlich des Außendurchmessers und der mechanischen Eigenschaften geplant, um eine konstante mechanische Performance unabhängig von der Mikrostant-Größe zu gewährleisten. Hierfür werden zunächst Anpassungen an den bestehenden *in silico* Modellen vorgenommen bei der Größe S und M um die realen, fertigungsbedingten Geometrien widerzuspiegeln.

Darüber hinaus bietet das Applikationssystem Potenziale zur Optimierung. Insbesondere der Verankerungsmechanismus des inneren Kapillares im Handgehäuse und der Freisetzungsmechanismus sollen überarbeitet werden, um die Freisetzung intuitiver zu gestalten und den benötigten Kraftaufwand zu minimieren.

Die Beiträge zur Entwicklung eines minimalinvasiven Therapieansatzes proximaler Okklusionen der Tuba uterina bei ungewollter Kinderlosigkeit bilden die Grundlage für erste Tierstudien und die Vorbereitung der klinischen Translation. Zukünftig müssen die Wechselwirkungen des

Implantates, sowie der Degradationsprodukte mit dem Gewebe und den Einfluss auf die Embryonalentwicklung charakterisiert werden. Dies sind wichtige Schritte zur Vorbereitung erster Humanstudien, die eine Implantation unter Realbedingungen ermöglicht. Die Analyse der Tiermodelle hat gezeigt, dass kein Reproduktionstrakt der vorgestellten Arten mit dem eines Menschen vollständig vergleichbar ist, wodurch der Implantationsablauf nicht vollständig im Tiermodell erprobt werden kann.

Die Entwicklung eines bioresorbierbaren Mikrostents zur Behandlung von proximalen Okklusionen stellt einen innovativen Therapieansatz für die Reproduktionsmedizin dar. Es wird die Funktionalität des Eileiters wiederhergestellt und eine natürliche Empfängnis adressiert. Somit verspricht die Technologie eine hohe Zugänglichkeit für Betroffene, ohne in dem Konflikt mit ethisch-religiösen Aspekten zu stehen, und eine deutlich geringere finanzielle und vor allem körperliche Belastung für Patientinnen.

Literaturverzeichnis

- [1] Sexual, Reproductive Health and Research (2023) Infertility Prevalence Estimates, 1990–2021. World Health Organization
- [2] Vander Borgh M, Wyns C (2018) Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem* 62:2–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
- [3] Uhl B (ed) (2023) Gynäkologie und Geburtshilfe compact. Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung, 7., aktualisierte Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
- [4] Schaaf CP, Zschocke J (eds) (2013) Basiswissen Humangenetik, 2., überarbeitete Auflage. Springer-Lehrbuch. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [5] Stephen EH, Chandra A (2006) Declining estimates of infertility in the United States: 1982–2002. *Fertil Steril* 86:516–523. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.02.129>
- [6] Diedrich K (2008) Reproduktionsmedizin im internationalen Vergleich. Wissenschaftlicher Sachstand, medizinische Versorgung und gesetzlicher Regelungsbedarf. Bio- und Gentechnologie. Universitäts-Buchdruckerei, Bonn
- [7] Strowitzki T (2013) Infertilität bei Frauen: Neueste Entwicklungen (Infertility in women: latest developments). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:1628–1632. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1851-x>
- [8] Lasch L, Fillenberg S (eds) (2017) Basiswissen Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer-Lehrbuch. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [9] Carson SA, Kallen AN (2021) Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA* 326:65–76. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4788>
- [10] Ambildhuke K, Pajai S, Chimegave A et al. (2022) A Review of Tubal Factors Affecting Fertility and its Management. *Cureus* 14:e30990. <https://doi.org/10.7759/cureus.30990>
- [11] Honoré GM, Holden AE, Schenken RS (1999) Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertil Steril* 71:785–795. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00014-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00014-X)
- [12] Wischmann T (2012) Einführung Reproduktionsmedizin, 1. Aufl. UTB GmbH; Reinhardt, Stuttgart
- [13] Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G (eds) (2020) Reproduktionsmedizin, 2., erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage. Springer Reference Medizin. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [14] Deutsches IVF-Register e.V. (D·I·R)[®] (ed) (2002 - 2023) Jahrbücher 2002 - 2022. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie*. <https://www.deutsches-ivf-register.de/jahrbuch-archiv.php>. Zuletzt geprüft am 02.11.24
- [15] Messinger LB, Alford CE, Csokmay JM et al. (2015) Cost and efficacy comparison of in vitro fertilization and tubal anastomosis for women after tubal ligation. *Fertil Steril* 104:32-8.e4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.04.019>

- [16] Silva PM de, Chu JJ, Gallos ID et al. (2017) Fallopian tube catheterization in the treatment of proximal tubal obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 32:836–852. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex022>
- [17] Thurmond AS (2008) Fallopian tube catheterization. *Semin Intervent Radiol* 25:425–431. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1102995>
- [18] Theis S, Fluetsch N (2024) Kinderwunsch bei gleichgeschlechtlichen Paaren – Möglichkeiten der Reproduktionsmedizin in Deutschland. *J Gynäkol Endokrinol CH* 27:44–46. <https://doi.org/10.1007/s41975-024-00342-1>
- [19] Kentenich H, Taupitz J, Hilland U (2022) Der Koalitionsvertrag der Bundesregierung: Was sich in der Reproduktionsmedizin verändern soll. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie - Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*:86–90
- [20] Makowsky M, Taupitz J (2020) Rechtliche Regelungen in Andrologie und Reproduktionsmedizin. In: Nieschlag E, Behre HM, Kliesch S et al. (eds) *Andrologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 1–17
- [21] Chakraborty I, Nandhini K, Ilavarasan PV et al. (2024) Factors of front-end innovation in fem-tech startups: An empirical study. *Technology in Society* 76:102410. <https://doi.org/10.1016/j.techsoc.2023.102410>
- [22] Zeppernick F, Zeppernick M, Janschek E et al. (2020) QS ENDO Real - A Study by the German Endometriosis Research Foundation (SEF) on the Reality of Care for Patients with Endometriosis in Germany, Austria and Switzerland. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 80:179–189. <https://doi.org/10.1055/a-1068-9260>
- [23] Goel R, Modhukur V, Täär K et al. (2023) Users' Concerns About Endometriosis on Social Media: Sentiment Analysis and Topic Modeling Study. *J Med Internet Res* 25:e45381. <https://doi.org/10.2196/45381>
- [24] Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend (ed) (2021) Ungewollte Kinderlosigkeit 2020. Leiden – Hemmungen – Lösungen. <https://www.bmfsfj.de/resource/blob/161018/b36a36635c77e98bcf7b4089cd1e562e/ungewollte-kinderlosigkeit-2020-data.pdf>
- [25] Wintermantel E, Ha S-W (2009) *Medizintechnik. Life science engineering : Interdisziplinariť, Biokompatibilitť, Technologien, Implantate, Diagnostik, Werkstoffe, Zertifizierung, Business, 5., überarbeitete und erw. Aufl.* Springer, Berlin
- [26] Havemann U, Bazargan M (2021) Gynäkologie. In: Liehn M, Lengersdorf B, Steinmüller L et al. (eds) *OP-Handbuch: Grundlagen, Instrumentarium, OP-Ablauf, 7., aktualisierte und erweiterte Auflage*. Springer, Berlin, pp 389–436
- [27] Bommas-Ebert U, Krahn V, Teubner P et al. (2005) *Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie. Kurzlehrbücher (Thieme)*. Thieme, Stuttgart
- [28] Tillmann BN (2016) *Atlas der Anatomie des Menschen*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [29] Netter FH, Machado CAG (2011) *The Netter collection of medical illustrations, 2nd ed.* Elsevier Saunders, Philadelphia

- [30] Stegner H-E (1994) Pathologie der weiblichen Genitalorgane II. Pathologie der Ovarien und Eileiter. Spezielle pathologische Anatomie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [31] Kühnel W (1985) Taschenatlas der Zytologie und mikroskopischen Anatomie. Für Studium u. Praxis, 6., überarb. u. erw. Aufl. Flexibles Taschenbuch. MED. Thieme, Stuttgart, New York
- [32] Fritsch H, Kühnel W, Leonhardt H (2005) Innere Organe. [noch mehr Klinikbezüge], 9., überarb. und erw. Aufl. Taschenatlas Anatomie, vol 2. Thieme, Stuttgart
- [33] Talukdar H, Sahu SK (2016) A morphological study on Fallopian tube. IJAR 4:3066–3071. <https://doi.org/10.16965/ijar.2016.403>
- [34] Stegner H-E (1994) Pathologie der weiblichen Genitalorgane II. Pathologie der Ovarien und Eileiter. Spezielle pathologische Anatomie, Ein Lehr- und Nachschlagewerk, 20 / 2. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [35] Guan J, Watrelot A (2019) Fallopian tube subtle pathology. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 59:25–40. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.12.012>
- [36] Maltaris T, Agorastos T, Beckmann MW et al. (2010) Ovarielle Reserve und Fertilitätsreserve. Gynäkologische Endokrinologie 8:180–185. <https://doi.org/10.1007/s10304-010-0358-x>
- [37] Kaufmann M, Costa SD, Scharl A (2013) Die Gynäkologie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [38] Lyons RA, Saridogan E, Djahanbakhch O (2006) The reproductive significance of human Fallopian tube cilia. Hum Reprod Update 12:363–372. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml012>
- [39] Lyons RA, Djahanbakhch O, Mahmood T et al. (2002) Fallopian tube ciliary beat frequency in relation to the stage of menstrual cycle and anatomical site. Hum Reprod 17:584–588. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.3.584>
- [40] Critoph FN, Dennis KJ (1977) Ciliary activity in the human oviduct. Br J Obstet Gynaecol 84:216–218. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1977.tb12558.x>
- [41] Weström L, Mårdh PA, Mecklenburg CV et al. (1977) Studies on ciliated epithelia of the human genital tract. II. The mucociliary wave pattern of fallopian tube epithelium. Fertil Steril 28:955–961. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)42798-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)42798-6)
- [42] Wånggren K, Stavreus-Evers A, Olsson C et al. (2008) Regulation of muscular contractions in the human Fallopian tube through prostaglandins and progestagens. Hum Reprod 23:2359–2368. <https://doi.org/10.1093/humrep/den260>
- [43] Kunz G, Beil D, Deininger H et al. (1996) The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy. Hum Reprod 11:627–632. <https://doi.org/10.1093/humrep/11.3.627>
- [44] Kunz G, Herbertz M, Noe M et al. (1998) Sonographic evidence for the involvement of the utero-ovarian counter-current system in the ovarian control of directed uterine sperm transport. Hum Reprod Update 4:667–672. <https://doi.org/10.1093/humupd/4.5.667>

- [45] Kunz G, Leyendecker G (2002) Uterine peristaltic activity during the menstrual cycle: characterization, regulation, function and dysfunction. *Reprod Biomed Online* 4 Suppl 3:5–9. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(12\)60108-4](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(12)60108-4)
- [46] Ledermaier O (1959) The myometrium in pregnancy. *Arch Gynakol* 192:109–128. <https://doi.org/10.1007/BF00669825>
- [47] Libow BA (1931) Veränderungen der Größe, Form und Lage der schwangeren Gebärmutter. *Arch Gynak* 147:773–796. <https://doi.org/10.1007/BF01812743>
- [48] Pachmann H (2008) Physiologische Veränderungen in der Schwangerschaft. In: Steck T, Pachmann H, Hertel E et al. (eds) *Kompendium der Geburtshilfe für Hebammen*. Springer Vienna, Vienna, pp 49–70
- [49] Homan GF, Davies M, Norman R (2007) The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. *Hum Reprod Update* 13:209–223. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml056>
- [50] Gauwerky JFH (1999) *Rekonstruktive Tubenchirurgie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [51] Kumpe DA, Zwerdinger SC, Rothbarth LJ et al. (1990) Proximal fallopian tube occlusion: diagnosis and treatment with transcervical fallopian tube catheterization. *Radiology* 177:183–187. <https://doi.org/10.1148/radiology.177.1.2144651>
- [52] Allahbadia GN, Merchant R (2010) Fallopian tube recanalization: lessons learnt and future challenges. *Womens Health (Lond)* 6:531–48, quiz 548–9. <https://doi.org/10.2217/WHE.10.34>
- [53] Gnoth C (2020) Natürliche Fertilität und Alter. *Gynäkologische Endokrinologie* 18:81–87. <https://doi.org/10.1007/s10304-020-00311-4>
- [54] Schneider H, Husslein P-W, Schneider K-TM (2015) *Die Geburtshilfe*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [55] Jacob L, Kalder M, Kostev K (2017) Risk factors for ectopic pregnancy in Germany: a retrospective study of 100,197 patients. *GMS German Medical Science*; 15:Doc19. <https://doi.org/10.3205/000260>
- [56] Alexander Strauss (2008) *Ultraschallpraxis*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [57] Gnoth C, Mallmann P (2014) *Perikonzeptionelle Frauenheilkunde*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [58] Chaovitsaree S, Piyamongkol W, Pongsatha S et al. (2004) Immediate complications of laparoscopic tubal sterilization: 11 years of experience. *J Med Assoc Thai* 87:1147–1150
- [59] Garcia FAR, Barker B, Myloyde T et al. (2001) The Filshie Clip for Laparoscopic Adnexal Surgery. *JSLs* 5:179–181
- [60] Penfield AJ (2000) The Filshie clip for female sterilization: a review of world experience. *Am J Obstet Gynecol* 182:485–489. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.104620>

- [61] Sokal D, Gates D, Amatya R et al. (2000) Two randomized controlled trials comparing the tubal ring and filshie clip for tubal sterilization. *Fertil Steril* 74:525–533. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(00\)00696-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00696-8)
- [62] Dhruva SS, Ross JS, Garipey AM (2015) Revisiting Essure -Toward Safe and Effective Sterilization. *N Engl J Med* 373:e17. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1510514>
- [63] Connor VF (2009) Essure: a review six years later. *J Minim Invasive Gynecol* 16:282–290. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2009.02.009>
- [64] Hurskainen R, Hovi S-L, Gissler M et al. (2010) Hysteroscopic tubal sterilization: a systematic review of the Essure system. *Fertil Steril* 94:16–19. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.080>
- [65] Maassen LW, van Gastel DM, Haveman I et al. (2019) Removal of Essure Sterilization Devices: A Retrospective Cohort Study in the Netherlands. *J Minim Invasive Gynecol* 26:1056–1062. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.10.009>
- [66] Siemons SE, Vleugels MPH, Veersema S et al. (2019) Long-term follow-up after successful Essure sterilization: evaluation of patient satisfaction, symptoms, and the influence of negative publicity. *Fertil Steril* 112:1144–1149. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.08.008>
- [67] Catinon M, Roux E, Auroux A et al. (2020) Identification of inorganic particles resulting from degradation of ESSURE® implants: Study of 10 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 250:162–170. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.04.036>
- [68] Parant F, Bost M, Nohuz E et al. (2020) Potential release of toxic metal elements from Essure® device in symptomatic patients: First results of the French Ablimco cohort. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 252:434–438. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.044>
- [69] Chene G, Bost M, Moret S et al. (2022) 378 Toxic metal elements release from essure device in symptomatic patients: A prospective comparative cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 270:e101. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.11.331>
- [70] Tang S, Zhang C-Y, Huang M-N et al. (2013) Fallopian tube occlusion with a shape memory polymer device: evaluation in a rabbit model. *Contraception* 87:235–241. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.07.002>
- [71] Shveiky D, Cohn D, Elyashiv A et al. (2021) A novel technology for reversible fallopian tubal occlusion using a reverse thermo-responsive polymer-Preliminary results from a rabbit animal study. *Contraception* 104:319–323. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.03.032>
- [72] Choice B.V. Choice - every child desired. <https://www.choice.nu/technology>. Zuletzt geprüft am 03.11.24
- [73] van de Graaf P, Dekkers E (2015) System for reversible contraceptive sterilization. Europäisches Patent: EP3188699B1
- [74] Debus ES, Gross-Fengels W (2012) Operative und interventionelle Gefäßmedizin. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg

- [75] Fischer A, Wieneke H, Brauer H et al. (2001) Metallische Biowerkstoffe für koronare Stents (Metallic biomaterials for coronary stents). *Z Kardiol* 90:251–262. <https://doi.org/10.1007/s003920170171>
- [76] Wall JG, Podbielska H, Wawrzyńska M (2018) Functionalized cardiovascular stents. Woodhead Publishing series in biomaterials. Elsevier, Woodhead Publishing, Duxford, United Kingdom, Cambridge, MA
- [77] Hentrich A (2005) Herstellung von Polymeren Stents als Drug Delivery Systeme durch Tauchen aus der Polymerlösung. Schriftenreihe Kunststoff-Forschung, vol 63. Technische Universität Berlin, Berlin
- [78] Paetow H, Streckenbach F, Brandt-Wunderlich C et al. (2023) Entwicklung eines bioresorbierbaren, selbstexpandierenden Mikrostents für interventionelle Anwendungen – ein innovativer Ansatz für stentgestütztes Coiling (Development of a bioresorbable self-expanding microstent for interventional applications - an innovative approach for stent-assisted coiling). *Rofo*. <https://doi.org/10.1055/a-2211-2983>
- [79] Geavlete P, Georgescu D, Muțescu R et al. (2021) Ureteral stent complications - experience on 50,000 procedures. *J Med Life* 14:769–775. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0352>
- [80] Dumonceau J-M, Tringali A, Blero D et al. (2012) Biliary stenting: indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy* 44:277–298. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1291633>
- [81] Kimble LD, Bhattacharyya D (2015) Biodegradable Polyesters Polymer–Polymer Composites with Improved Properties for Potential Stent Applications. In: Fakirov S (ed) *Biodegradable Polyesters*, vol 4. Wiley, pp 299–320
- [82] Simard T, Hibbert B, Ramirez FD et al. (2014) The evolution of coronary stents: a brief review. *Can J Cardiol* 30:35–45. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.09.012>
- [83] Toong DWY, Toh HW, Ng JCK et al. (2020) Bioresorbable Polymeric Scaffold in Cardiovascular Applications. *Int J Mol Sci* 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21103444>
- [84] Wiebe J, Nef HM, Hamm CW (2014) Current status of bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 64:2541–2551. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.041>
- [85] Seal CK, Vince K, Hodgson MA (2009) Biodegradable surgical implants based on magnesium alloys – A review of current research. *IOP Conf Ser.: Mater Sci Eng* 4:12011. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/4/1/012011>
- [86] Roos E, Maile K, Seidenfuß M (2017) *Werkstoffkunde für Ingenieure*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [87] Peuster M, Wohlsein P, Brüggemann M et al. (2001) A novel approach to temporary stenting: degradable cardiovascular stents produced from corrodible metal-results 6-18 months after implantation into New Zealand white rabbits. *Heart* 86:563–569. <https://doi.org/10.1136/heart.86.5.563>
- [88] Moravej M, Mantovani D (2011) Biodegradable metals for cardiovascular stent application: interests and new opportunities. *Int J Mol Sci* 12:4250–4270. <https://doi.org/10.3390/ijms12074250>

- [89] Grabow N, Bünger CM, Schultze C et al. (2007) A biodegradable slotted tube stent based on poly(L-lactide) and poly(4-hydroxybutyrate) for rapid balloon-expansion. *Ann Biomed Eng* 35:2031–2038. <https://doi.org/10.1007/s10439-007-9376-9>
- [90] Wang Q, Fang G, Zhao Y et al. (2017) Computational and experimental investigation into mechanical performances of Poly-L-Lactide Acid (PLLA) coronary stents. *J Mech Behav Biomed Mater* 65:415–427. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2016.08.033>
- [91] Welch TR, Eberhart RC, Reisch J et al. (2014) Influence of Thermal Annealing on the Mechanical Properties of PLLA Coiled Stents. *Cardiovasc Eng Tech* 5:270–280. <https://doi.org/10.1007/s13239-014-0189-3>
- [92] Abdelwahab MA, Flynn A, Chiou B-S et al. (2012) Thermal, mechanical and morphological characterization of plasticized PLA–PHB blends. *Polymer Degradation and Stability* 97:1822–1828. <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2012.05.036>
- [93] Roohi, Zaheer MR, Kuddus M (2018) PHB (poly- β -hydroxybutyrate) and its enzymatic degradation. *Polymers for Advanced Techs* 29:30–40. <https://doi.org/10.1002/pat.4126>
- [94] Gogolewski S, Jovanovic M, Perren SM et al. (1993) Tissue response and in vivo degradation of selected polyhydroxyacids: polylactides (PLA), poly(3-hydroxybutyrate) (PHB), and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHB/VA). *J Biomed Mater Res* 27:1135–1148. <https://doi.org/10.1002/jbm.820270904>
- [95] Low YJ, Andriyana A, Ang BC et al. (2020) Bioresorbable and degradable behaviors of PGA : Current state and future prospects. *Polymer Engineering & Sci* 60:2657–2675. <https://doi.org/10.1002/pen.25508>
- [96] Hornbogen E, Eggeler G, Werner E (2008) *Werkstoffe*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [97] Forrestal B, Case BC, Yerasi C et al. (2020) Bioresorbable Scaffolds: Current Technology and Future Perspectives. *Rambam Maimonides Med J* 11. <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10402>
- [98] McMahon S, Bertollo N, Cearbhaill EDO et al. (2018) Bio-resorbable polymer stents: a review of material progress and prospects. *Progress in Polymer Science* 83:79–96. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2018.05.002>
- [99] Regazzoli D, Leone PP, Colombo A et al. (2017) New generation bioresorbable scaffold technologies: an update on novel devices and clinical results. *J Thorac Dis* 9:S979-S985. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.07.104>
- [100] Peng X, Qu W, Jia Y et al. (2020) Bioresorbable Scaffolds: Contemporary Status and Future Directions. *Front Cardiovasc Med* 7:589571. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.589571>
- [101] Leesar MA, Feldman MD (2023) Thrombosis and myocardial infarction: the role of bioresorbable scaffolds. *J Cardiovasc Aging* 3. <https://doi.org/10.20517/jca.2022.41>
- [102] Kapoor A, Jepson N, Bressloff NW et al. (2024) The road to the ideal stent: A review of stent design optimisation methods, findings, and opportunities. *Materials & Design* 237:112556. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2023.112556>

- [103] Stoeckel D, Bonsignore C, Duda S (2002) A survey of stent designs. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies* 11:137–147. <https://doi.org/10.1080/136457002760273340>
- [104] Dierke A, Borowski F, Großmann S et al. (2020) Development of a biodegradable microstent for minimally invasive treatment of Fallopian tube occlusions. *Current Directions in Biomedical Engineering* 6:74–77. <https://doi.org/10.1515/cdbme-2020-3019>
- [105] DIN - Deutsches Institut für Normung e.V. Kardiovaskuläre Implantate – Endovaskuläre Implantate – Teil 2: Gefäßstents (ISO 25539-2:2020); Deutsche Fassung EN ISO 25539-2:2020. DIN EN ISO 25539-2
- [106] Dierke A, Kuske T, Frank H et al. (2021) Validation of Finite Element Analysis of a selfexpanding polymeric microstent for treatment of Fallopian tube occlusions. *Current Directions in Biomedical Engineering* 7:700–703. <https://doi.org/10.1515/cdbme-2021-2178>
- [107] Frank H, Dierke A, Brandt-Wunderlich C et al. (2021) Numerical design studies of meander structures for self-expanding absorbable stents. *Current Directions in Biomedical Engineering* 7:735–738. <https://doi.org/10.1515/cdbme-2021-2188>
- [108] Ormiston JA, Webber B, Ubod B et al. (2015) An independent bench comparison of two bioresorbable drug-eluting coronary scaffolds (Absorb and DESolve) with a durable metallic drug-eluting stent (ML8/Xpedition). *EuroIntervention* 11:60–67. https://doi.org/10.4244/EIJY15M02_03
- [109] Gebhardt C (2014) Praxisbuch FEM mit ANSYS Workbench. Einführung in die lineare und nichtlineare Mechanik, 2., überarbeitete Auflage. Carl Hanser Verlag, München
- [110] Knothe K, Wessels H (2017) Finite Elemente. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [111] Fröhlich P (2005) FEM-Anwendungspraxis. Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden
- [112] Steinke P (ed) (2015) Finite-Elemente-Methode. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [113] Rust W (2009) Nichtlineare Finite-Elemente-Berechnungen. Vieweg+Teubner
- [114] DIN - Deutsches Institut für Normung e.V. Kunststoffe - Bestimmung der Zugeigenschaften - Teil 3: Prüfbedingungen für Folien und Tafeln (ISO 527-3:2018); Deutsche Fassung EN ISO 527-3:2018. DIN EN ISO 527-3
- [115] Etave F, Finet G, Boivin M et al. (2001) Mechanical properties of coronary stents determined by using finite element analysis. *J Biomech* 34:1065–1075. [https://doi.org/10.1016/S0021-9290\(01\)00026-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9290(01)00026-4)
- [116] Pant S, Limbert G, Curzen NP et al. (2011) Multiobjective design optimisation of coronary stents. *Biomaterials* 32:7755–7773. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.07.059>
- [117] Toledo JP, Martínez-Castillo J, Cardenas D et al. (2024) Simplified Models to Assess the Mechanical Performance Parameters of Stents. *Bioengineering (Basel)* 11. <https://doi.org/10.3390/bioengineering11060583>

- [118] Li N, Zhang H, Ouyang H (2009) Shape optimization of coronary artery stent based on a parametric model. *Finite Elements in Analysis and Design* 45:468–475. <https://doi.org/10.1016/j.finel.2009.01.001>
- [119] Azaouzi M, Makradi A, Belouettar S (2012) Deployment of a self-expanding stent inside an artery: A finite element analysis. *Materials & Design* 41:410–420. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2012.05.019>
- [120] Azaouzi M, Lebaal N, Makradi A et al. (2013) Optimization based simulation of self-expanding Nitinol stent. *Materials & Design* 50:917–928. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2013.03.012>
- [121] Bukala J, Buszman PP, Małachowski J et al. (2020) Experimental Tests, FEM Constitutive Modeling and Validation of PLGA Bioresorbable Polymer for Stent Applications. *Materials (Basel)* 13. <https://doi.org/10.3390/ma13082003>
- [122] Mazurkiewicz ŁA, Bukala J, Małachowski J et al. (2021) BVS stent optimisation based on a parametric model with a multistage validation process. *Materials & Design* 198:109363. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2020.109363>
- [123] Milosevic M, Anic M, Nikolic D et al. (2021) Application of in silico Platform for the Development and Optimization of Fully Bioresorbable Vascular Scaffold Designs. *Front Med Technol* 3:724062. <https://doi.org/10.3389/fmedt.2021.724062>
- [124] Dierke A, Supp L, Paetow H et al. (2023) Evaluation of loading behavior of a self-expanding polymeric microstent for the treatment of Fallopiian tube occlusions. *Current Directions in Biomedical Engineering* 9:607–610. <https://doi.org/10.1515/cdbme-2023-1152>
- [125] Guerra AJ, San J, Ciurana J (2017) Fabrication of PCL/PLA Composite Tube for Stent Manufacturing. *Procedia CIRP* 65:231–235. <https://doi.org/10.1016/j.procir.2017.03.339>
- [126] Bliedtner J, Müller H, Barz A (2014) *Lasermaterialbearbeitung*. Hanser, München
- [127] Chichkov BN, Momma C, Nolte S et al. (1996) Femtosecond, picosecond and nanosecond laser ablation of solids. *Appl Phys A* 63:109–115. <https://doi.org/10.1007/BF01567637>
- [128] Jesse K (2016) *Femtosekundenlaser*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [129] Bohne E, Grossmann S, Dierke A et al. (2021) Establishment of suitable parameters for laser machining based production of polymeric implants. *Current Directions in Biomedical Engineering* 7:728–730. <https://doi.org/10.1515/cdbme-2021-2186>
- [130] DIN - Deutsches Institut für Normung e.V. *Kunststoffe – Bestimmung der Biegeeigenschaften (ISO 178:2019)*; Deutsche Fassung EN ISO 178:2019. DIN EN ISO 178
- [131] ASTM International (2014) *ASTM F 2606 - Standard Guide for Three-Point Bending of Balloon Expandable Vascular Stents and Stent Systems*.
- [132] International Standard Organisation (2017) *Implants for surgery — Homopolymers, copolymers and blends on poly(lactide) — In vitro degradation testing*. ISO 13781:2017

- [133] Brandt-Wunderlich C, Lenz C, Siewert S et al. (2024) Investigating the bending properties of cardiovascular catheters and stents via three-point bending test setup. In Druck: Current Directions in Biomedical Engineering
- [134] Schmidt W, Behrens P, Brandt-Wunderlich C et al. (2016) In vitro performance investigation of bioresorbable scaffolds - Standard tests for vascular stents and beyond. *Cardiovasc Revasc Med* 17:375–383. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2016.05.001>
- [135] Lee SJ, Jo HH, Lim KS et al. (2019) Heparin coating on 3D printed poly (l-lactic acid) biodegradable cardiovascular stent via mild surface modification approach for coronary artery implantation. *Chemical Engineering Journal* 378:122116. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.122116>
- [136] Ng KYB, Mingels R, Morgan H et al. (2018) In vivo oxygen, temperature and pH dynamics in the female reproductive tract and their importance in human conception: a systematic review. *Hum Reprod Update* 24:15–34. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx028>
- [137] Fischer EW, Sterzel HJ, Wegner G (1973) Investigation of the structure of solution grown crystals of lactide copolymers by means of chemical reactions. *Kolloid-Z.u.Z.Polymere* 251:980–990. <https://doi.org/10.1007/BF01498927>
- [138] Weir NA, Buchanan FJ, Orr JF et al. (2004) Degradation of poly-L-lactide. Part 1: in vitro and in vivo physiological temperature degradation. *Proc Inst Mech Eng H* 218:307–319. <https://doi.org/10.1243/0954411041932782>
- [139] Tsuji H, Ikada Y (2000) Properties and morphology of poly(l -lactide) 4. Effects of structural parameters on long-term hydrolysis of poly(l -lactide) in phosphate-buffered solution. *Polymer Degradation and Stability* 67:179–189. [https://doi.org/10.1016/S0141-3910\(99\)00111-1](https://doi.org/10.1016/S0141-3910(99)00111-1)
- [140] Arbeiter D, Lebahn K, Reske T et al. (2022) Comparison of accelerated and enzyme-associated real-time degradation of HMW PLLA and HMW P3HB films. *Polymer Testing* 107:107471. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2021.107471>
- [141] Elsayy MA, Kim K-H, Park J-W et al. (2017) Hydrolytic degradation of polylactic acid (PLA) and its composites. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* 79:1346–1352. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2017.05.143>
- [142] DIN - Deutsches Institut für Normung e.V. Nichtaktive chirurgische Implantate - Allgemeine Anforderungen (ISO/DIS 14630:2022); Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 14630:2022. DIN EN ISO 14630
- [143] Hofmann R (2009) Endoskopische Urologie. Atlas und Lehrbuch, 2. Aufl. Springer Medizin Verlag, Heidelberg
- [144] Knoll T, Miernik A (2021) Urolithiasis. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [145] Fastermann P (2014) 3D-Drucken. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [146] Fastermann P (2012) 3D-Druck/Rapid Prototyping. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
- [147] Vidakis N, Petousis M, Vaxevanidis N et al. (2020) Surface Roughness Investigation of Poly-Jet 3D Printing. *Mathematics* 8:1758. <https://doi.org/10.3390/math8101758>

- [148] Stratasys Ltd. (2020) Vero Material Data Sheet. https://www.stratasys.com/siteassets/materials/materials-catalog/polyjet-materials/verovivid/mds_pj_vero_1020a.pdf. Zuletzt geprüft am 29.10.24
- [149] Stratasys Ltd. (2021) Objet30 Printer Catalogue. https://www.stratasys.com/siteassets/3d-printers/printer-catalog/objet30-printer/pss_pj_objet30v5_0321a.pdf?v=48eaf5. Zuletzt geprüft am 29.10.24
- [150] Stratasys Ltd. (2021) Support Material SUP705TM Safety Data Sheet. https://www.stratasys.com/siteassets/materials/materials-catalog/polyjet-materials/polyjet-support-materials/sds-06136_26sep21_british-english_eghs_support_sup705.pdf?v=493569. Zuletzt geprüft am 29.10.24
- [151] Schmidt W, Grabow N, Behrens P et al. (2002) Trackability, crossability, and pushability of coronary stent systems--an experimental approach. *Biomed Tech (Berl)* 47 Suppl 1 Pt 1:124–126. <https://doi.org/10.1515/bmte.2002.47.s1a.124>
- [152] Schmidt W, Brandt-Wunderlich C, Behrens P et al. (2023) Revisiting SFA stent technology: an updated overview on mechanical stent performance. *Biomed Tech (Berl)* 68:523–535. <https://doi.org/10.1515/bmt-2022-0412>
- [153] Stahnke T, Dierke A, Strübing J et al. (2023) Fallopian tube occlusion – anatomical ex vivo studies in advance of preclinical in vivo models for future microstent-based therapeutic concept evaluation. *Current Directions in Biomedical Engineering* 9:403–406. <https://doi.org/10.1515/cdbme-2023-1101>
- [154] Gäbel G, Loeffler K, Pfannkuche H (2018) *Anatomie und Physiologie der Haustiere*, 15. vollst. überarb. u. erw. Auflage. UTB, vol 0013. UTB GmbH; Ulmer, Stuttgart
- [155] Hunter RH, Fléchon B, Fléchon JE (1987) Pre- and peri-ovulatory distribution of viable spermatozoa in the pig oviduct: a scanning electron microscope study. *Tissue Cell* 19:423–436. [https://doi.org/10.1016/0040-8166\(87\)90037-1](https://doi.org/10.1016/0040-8166(87)90037-1)
- [156] Cruise LJ, Brewer NR (1994) Anatomy. In: Manning PJ, Ringler Daniel H, Newcomer CE (eds) *The Biology of the Laboratory Rabbit*. Elsevier, pp 47–61
- [157] Janiak MI (1971) *Das endokrine System bei der Fortpflanzung der Versuchs- und Nutztiere und des Menschen*. Verlag M. & H. Schaper, Hannover
- [158] Weisbroth SH, Flatt RE, Kraus AL (1974) *The biology of the laboratory rabbit*. Academic Press, New York
- [159] Pauerstein CJ, Anderson V, Chatkoff ML et al. (1974) Effect of estrogen and progesterone on the time-course of tubal ovum transport in rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 120:299–308. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(74\)90232-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(74)90232-4)
- [160] Göbel T, Ewringmann A (2005) *Heimtierkrankheiten*. UTB GmbH, Stuttgart, Deutschland
- [161] Brandt-Wunderlich C, Bonin F, Schmidt W et al. (2020) A method to determine the radial compliance of porcine coronary arteries ex vivo via optical coherence tomography. *Current Directions in Biomedical Engineering* 6:48–51. <https://doi.org/10.1515/cdbme-2020-3013>

- [162] Siewert S, Dierke A, Stahnke T et al. (2023) Radial compliance of porcine Fallopian tubes ex vivo – perspectives for the development of a gynecological microstent. *Current Directions in Biomedical Engineering* 9:587–590. <https://doi.org/10.1515/cdbme-2023-1147>
- [163] Saldamli B, Müller B (2010) Mikro-Computertomographie für die dreidimensionale Charakterisierung von Implantaten und Geweben. *Sport-Orthopädie - Sport-Traumatologie - Sports Orthopaedics and Traumatology* 26:145–151. <https://doi.org/10.1016/j.orthtr.2010.03.005>
- [164] Handschuh S, Ruthensteiner B (2022) Mit Röntgen in die dritte Dimension. 142-155 Seiten / *Biologie in unserer Zeit - Biuz*, Bd. 52 Nr. 2 (2022): Mit Röntgen in die dritte Dimension. <https://doi.org/10.11576/biuz-5356>
- [165] Dössel O, Buzug TM (2014) *Medizinische Bildgebung*. De Gruyter
- [166] Dierke A, Klußmann-Fricke B-J, Rosam P et al. (2022) Microstent for minimally invasive treatment of Fallopian tube occlusions – porcine implantation ex vivo. *Current Directions in Biomedical Engineering* 8:628–631. <https://doi.org/10.1515/cdbme-2022-1160>
- [167] Schmitz KP, Bock A, Siewert S et al. Implantat zur Wiederherstellung der Durchgängigkeit und Funktionalität des Eileiters im Reproduktionsgeschehen. Europäisches Patent: 1130PP012EP
- [168] Cappelli R, Corsino M, Laursen K et al. (2023) Technological competition and patent strategy: Protecting innovation, preempting rivals and defending the freedom to operate. *Research Policy* 52:104785. <https://doi.org/10.1016/j.respol.2023.104785>
- [169] Strauß B, Beyer K (2004) Ungewollte Kinderlosigkeit. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, H. 20. Robert-Koch-Inst, Berlin
- [170] Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V., Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V., Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2019) Leitlinie Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung (ART). (S2K-Level, AWMF Registry No. 015/085, 02/2019). https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-085I_S2k_Diagnostik-Therapie-vor-ART_2019-04.pdf. Zuletzt geprüft am 03.11.24
- [171] Schmitz KP, Bock A, Siewert S et al. Implantat zur Wiederherstellung der Durchgängigkeit und Funktionalität des Eileiters im Reproduktionsgeschehen. Internationales Patent: 1130PP012WO
- [172] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2023) Empfängnisverhütung: Vergleich von Hormonspirale und Kupferspirale. https://www.iqwig.de/download/ht21-05_verhuetung-vergleich-von-hormon-und-kupferspirale_hta-bericht_v1-0.pdf. Zuletzt geprüft am 03.11.24
- [173] Europäisches Parlament und europäischer Rat (2017) Verordnung (EU) 2017/745 - über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Anatomie des Uterus, der Tube und Ovar als Frontalschnitt; Ansicht der vorderen Schnittfläche; modifiziert nach [28, 29]	5
Abb. 2:	Gegenüberstellung des histologischen Querschnitts der verschiedenen Tubenabschnitte; a) Pars uterina, b) Isthmus und c) Ampulla; modifiziert nach [32].	7
Abb. 3:	Übersicht über hormonelle Schwankungen im Rahmen des Monatszyklus sowie daraus resultierende Entwicklung von Eizelle und Follikel bzw. Veränderungen der Gebärmutter Schleimhaut; nach Wischmann (2012) [12].....	9
Abb. 4:	Durchschnittliche Anzahl an auftretenden Kontraktionen pro Minute nach der Zyklusphase nach Kunz et al. (2002) [45].....	11
Abb. 5:	Zeitliche Entwicklung der jährlich durchgeführten Therapieformen der assistierten Reproduktionsmedizin in Deutschland (IVF: In-Vitro-Fertilisation; ICSI: Intrazytoplasmatische Spermieninjektion; Kryo: Kryotransfer). Vergleich mit der Anzahl jährlicher Abbrüche [14].	16
Abb. 6:	Zeitliche Entwicklung der Anzahl von jährlichen Behandlungszyklen im Vergleich zur Anzahl von Patientinnen und Geburten der assistierten Reproduktionsmedizin in Deutschland [14].....	18
Abb. 7:	Implantate für die inneren weiblichen Geschlechtsorgane zur Kontrazeption. a) Sterilisationsclip, b) Sterilisationsring, c) Intrauterinpessar (IUP) und d) Intrauterinsystem (IUS).	23
Abb. 8:	Das Essure-System fungiert als Kontrazeptions-Implantat zur dauerhaften Verhütung durch einen Verschluss der Eileiter. a) Positionierung im Isthmus und b) Aufbau des Implantates. Das Implantat setzt sich aus einem Nitinol-Stent, PET-Fasern und einem Draht aus Edelstahl zusammen [25, 63].	24
Abb. 9:	Das Choice-Implantat zur intratubalen Sterilisation setzt sich aus drei Elementen zusammen: a) Stent, b) Kippklappe und c) Motoreinheit [72].....	25
Abb. 10:	Funktionsweise des Klappenmechanismus des Choice-Implantats zur dauerhaften Kontrazeption. In Position I ist eine Konzeption möglich (a), während in Position II die Klappe als Barriere fungiert, wodurch keine Konzeption erfolgen kann (b) [73].....	26
Abb. 11:	Übersicht über die Evolutionsstufen der Stenttechnologie: a) Bare-Metal Stent (BMS), b) Drug-Eluting Stent (DES) und c) biodegradierbarer Stent bzw. bioresorbierbares Scaffold (BRS).....	27
Abb. 12:	Transfer der Stenttechnologie aus dem kardiovaskulären Bereich in die peripheren Gefäße, in weitere Anwendungsgebiete wie die Neurologie, Urologie oder Glaukomtherapie, bis hin zu aktuellen Forschungsgebieten wie der Gynäkologie.....	29

- Abb. 13:** Aufbau eines Stents: Ein Stent ist ein zylindrisches Implantat (a) mit einem Außendurchmesser D_A , einem Innendurchmesser D_I und einer Länge L_S . Maßgebend ist zudem die Wandstärke $W_S = (D_A - D_I) / 2$, die sich aus dem Außen- und Innendurchmesser ergibt. Ein Stent besteht aus mehreren Ringsegmenten (c), welche sich aus einer Anzahl n einzelner Zellen (d) zusammensetzt. Die Ringsegmente sind durch Verbinder vernetzt (e)..... 33
- Abb. 14:** Globale Designvarianten von Stents: a) closed cell Design, b) open cell Design und c) Helix-Design. Gestrichelte Linien veranschaulichen die Segment-Ausrichtung entlang der Stent-Längsachse..... 34
- Abb. 15:** Aufbau einer Stent-Zelle, bestehend aus zwei durch Radien miteinander verbundene und in einem bestimmten Öffnungswinkel zueinander ausgerichteten Struts. Strutbreite und Wandstärke sind weitere Merkmale. Durch Symmetriebedingungen entsteht aus der Stent-Zelle i.d.R. das globale Stent-Design..... 34
- Abb. 16:** Ausrichtung von Verbindern zwischen Stent-Segmenten: a) Peak-to-valley Verbinder, b) Peak-to-peak Verbinder und c) Midstrut Verbinder..... 35
- Abb. 17:** Visualisierung des Implantatkonzeptes sowie Vorgehen zur minimalinvasiven Applikation. Transzervikale Applikation durch den Arbeitskanal eines Endoskops in den proximalen Bereich der Tuba uterina. Freisetzung durch Selbstexpansion des Mikrostroms..... 37
- Abb. 18:** Schematische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Eileiterstent-Implantation zur Visualisierung des avisierten Funktionsprinzips des Implantates zur Behandlung von proximalen Eileiterverschlüssen. Vor dem Eingriff ist das Eileiterlumen verschlossen. Nach dem Eingriff ist das Lumen eröffnet und es erfolgt ggf. die lokale Freisetzung eines bspw. antiinflammatorischen Wirkstoffes. Ziel ist eine schnelle Epithelialisierung des Implantates bevor die Degradation sukzessive voranschreitet. Während des Voranschreitens der Degradation nimmt das Molekulargewicht des Implantat-Grundwerkstoffes ab und es liegt ein regenerierter Eileiter vor. *mögliche Konzeptionszeitpunkte..... 38
- Abb. 19:** Darstellung des Stentdesigns in abgewickelter Form. a) Übersichtsdarstellung des globalen Designs, exemplarisch für die Größe L. b) Detailansicht der S-förmigen Verbinder und mäanderförmigen Zellen. *Helixförmig angeordnete Verbinder..... 40
- Abb. 20:** Gegenüberstellung der drei Eileiterstent-Größen S, M und L mit Angabe der unterschiedlichen Außendurchmesser: a) $d_o = 1,1$ mm für Größe S, b) $d_o = 1,5$ mm für Größe M und c) $d_o = 2,2$ mm für Größe L..... 41
- Abb. 21:** Nominelles (durchgezogene Linie) bzw. wahres (gestrichelte Linie) Spannungs-Dehungs-Diagramm thermoplastischer Polymere. Während die nominellen Spannungen σ_n auf den Ausgangsquerschnitt A_0 der Zugprobe bezogen sind, berücksichtigt die wahre Spannung σ die Änderung der Probenquerschnittsfläche $A(\epsilon)$ während des Zugversuchs. nach [96]..... 44

Abb. 22:	Gegenüberstellung der Beschreibung des Spannungs-Dehnungs-Verhaltens unterschiedlicher elastisch/plastischer Materialmodelle. a) bilineares Materialgesetz, b) multilinears Materialgesetz und c) nichtlineares Materialgesetz [112].....	44
Abb. 23:	Ermittlung von Materialdaten durch quasistatischen, uniaxialen Zugversuch. a) Probenmaße nach der DIN EN ISO 527-3. b) schematischer Versuchsaufbau mit der eingespannten Schulterstabprobe [114].....	45
Abb. 24:	Ergebnisse des quasistatischen, uniaxialen Zugversuchs in Form von nominellen Spannungs-Dehnungs-Kurven. Grau: $n = 10$ Einzelmessungen. Blau: gemittelte Kurve. a) zeigt den Kurvenverlauf bis zu einer Dehnung von 400 %, während b) eine Detailansicht bis zu einer Dehnung von 10 % darstellt.	45
Abb. 25:	Übersicht über den Zuwachs der Zellenanzahl innerhalb der Netzkonvergenzstudie durch Minimierung der Elementgröße E_D	47
Abb. 26:	Gegenüberstellung einer Vernetzung mit einer Elementgröße von $E_D = 0,04$ mm (a) und $E_D = 0,02$ mm (b). Die feinere Vernetzung ermöglicht es, die Radien des Stents abzubilden.	48
Abb. 27:	Schematische Darstellung der numerischen Untersuchung der Crush-Resistance. a) Ausgangssituation mit einem definierten Abstand l zwischen zwei parallelen Platten. b) Ziel des Lastfalls ist eine Reduktion des Abstand l um 50 % des Ausgangsabstandes.	48
Abb. 28:	Darstellung des Verformungsverhaltens der Stentstruktur der Größe S, M und L sowie die Verteilung der von Mises Vergleichsspannungen als Ergebnis der FEA des Lastfalls Crush-Resistance.	50
Abb. 29:	Maximale von Mises Vergleichsspannung in Abhängigkeit von der Kompression für die drei Stentgrößen S, M und L. Exemplarische Darstellung der Spannungsverteilung im Bereich eines Verbinders für die Größe S (die Farbskala entspricht Abb. 28). Es ist zu erkennen, dass die größte Beanspruchung in den innenliegenden Radien der Struts auftritt und dass diese mit zunehmendem Kompressionsgrad zunimmt.....	50
Abb. 30:	Schematische Darstellung der numerischen Untersuchung der radialen Belastung der Mikrostant-Struktur. a) Ausgangssituation mit einem definierten Durchmesser d_0 . b) Durch die radiale Verschiebung der Crimpschalen wird der Durchmesser auf den Zieldurchmesser d_1 reduziert, wodurch eine gleichmäßige radiale Belastung des Stents erfolgt. c) Abschließend erfolgt ein Entlasten bis zum Ausgangsdurchmesser. Durch ggf. auftretende plastische Deformationen während des Crimpens kommt es u.U. zu einer bleibenden Durchmesserreduktion – daher wird der Wiederaufweitungsdurchmesser d_2 bestimmt.....	51
Abb. 31:	Darstellung des Verformungsverhaltens der Stentstruktur der Größe L (a), M (b) und S (c) sowie die Verteilung der von Mises Vergleichsspannungen als Ergebnis der FEA des Lastfalls Radialkraft bei einer Durchmesserreduzierung von 50 % bezogen auf den Ausgangsdurchmesser.....	52

Abb. 32:	Maximale von Mises Vergleichsspannung in Abhängigkeit von der Durchmessererringerung für die drei Stentgrößen S, M und L. Exemplarische Darstellung der Spannungsverteilung im Bereich eines Verbinders für die Größe S (die Farbskala entspricht Abb. 31). Es ist zu erkennen, dass die größte Beanspruchung in den innenliegenden Radien der Struts auftritt und dass diese mit zunehmendem Kompressionsgrad zunimmt.	53
Abb. 33:	Beispielhafter Bereich eines Eigenkontaktes (a) sowie lokale Maxima der von Mises Vergleichsspannung (die Farbskala entspricht Abb. 31). Exemplarische Darstellung für die Größe S.....	53
Abb. 34:	Schematische Darstellung des Herstellungsprozesses von Polymerhalbzeugen (a) und der anschließenden Mikrostrukturierung der Polymerhalbzeuge durch das Femtosekundenlaserschneiden (b).....	56
Abb. 35:	Exemplarische Darstellung der Halbzeug-Außendurchmesser über der Halbzeug-Länge für Polymerhalbzeuge der Größen S, M und L.	57
Abb. 36:	Beispielhafte Darstellung von Schneidpfaden zum Femtosekundenlaserschneiden eines Eileiter-Mikrostents (a) und Veranschaulichung der Einspannung des Halbzeuges sowie der Bearbeitungsachsen der verwendeten Femtosekundenlaserschneidanlage.....	59
Abb. 37:	Makroaufnahmen von Prototypen der Eileiter-Mikrostents der Größen S (a), M (b) und L (c).....	60
Abb. 38:	Gegenüberstellung von REM-Bildern der Mikrostent-Prototypen der Größen S, M und L in isometrischer und ebene Ansicht sowie in der Detailansicht.	61
Abb. 39:	Übersicht über die drei Fehlerbildkategorien anhand optischer Mikroskopieaufnahmen: a) Polymerreste, b) Deformationen und c) Stegbreitenvariationen.	62
Abb. 40:	Makrofotografische Aufnahmen der Mikrostent-Prototypen in den Größen a) S, b) M und c) L in zwei Ansichten.	65
Abb. 41:	Versuchsaufbau und -durchführung des Drei-Punkt-Biegeversuchs. a) schematischer Aufbau mit relevanten Kenngrößen wie dem Traversenweg s_T , dem Auflagerabstand $L_{Auff.}$, dem Krümmungsradius der Auflager und Druckfinne $r_{k,A}$. b) Versuchsdurchführung mit den verschiedenen Stentgrößen S (b.1), M (b.2) und L (b.3).....	66
Abb. 42:	Gemittelte Kraft-Weg-Diagramme für die Mikrostent-Größen S, M und L für eine Drei-Punkt-Biegeuntersuchung mit einem Traversenweg von 3 mm und einem Auflagenabstand von 16 mm.	67
Abb. 43:	Schematische Darstellung der Prüfvorrichtung zur experimentellen Ermittlung der Crush-Resistance.....	68
Abb. 44:	Darstellung der ermittelten Standardkräfte in Abhängigkeit vom Werkzeugabstand als beispielhafte Kraft-Weg-Diagramme für die drei Stentgrößen S, M und L.	69

Abb. 45:	Gegenüberstellung der experimentell ermittelten Standardkräfte in Abhängigkeit des Werkzeugabstandes in Prozent und der numerisch ermittelten Standardkräfte.	70
Abb. 46:	Prüfaufbau des Radialkrafttesters. In einem temperierten Körper befindet sich die Irisblende, die eine radiale Kompression des Mikrostents ermöglicht. Über einen Kraftaufnehmer wird die hierfür benötigte Kraft in Abhängigkeit vom Durchmesser aufgezeichnet.	71
Abb. 47:	Darstellung der ermittelten Standardkräfte (Radialkraft) in Abhängigkeit vom Durchmesser der Eileiter-Mikrostents als beispielhafte Kraft-Weg-Diagramme für die drei Stentgrößen S, M und L.	72
Abb. 48:	Exemplarische Gegenüberstellung der Durchmesseränderung eines Eileiter-Mikrostents der Größe L nach Crimpen auf 1,15 mm innerhalb des Radialkrafttesters.	72
Abb. 49:	Bleibende Durchmessererringerung durch plastische Deformation der Größen S, M und L in Abhängigkeit von der Durchmessererringerung durch den Crimpprozess. Die Toleranz (rote, gestrichelte Linie) einer bleibenden Durchmessererringerung von 20 % wurde von keiner Größe überschritten.	73
Abb. 50:	Gegenüberstellung der experimentell und numerisch ermittelten Radialkraft in Abhängigkeit vom Durchmesser des Eileiter-Mikrostents am Beispiel der Größe L ($n = 6$).	74
Abb. 51:	Prüfaufbau zur Analyse der Ermüdungsbeständigkeit von Eileiter-Mikrostents. In einem Mediumbehälter mit destilliertem Wasser wird der Stent zwischen zwei parallelen Platten eingespannt. Die obere Platte ist fixiert, die untere Platte wird durch einen elektrodynamischen Schwingungserreger vertikal bewegt. Die Bewegung wird durch einen Laser-Abstandsmesser geregelt.	75
Abb. 52:	Gegenüberstellung der Belastungszustände: a) Ausgangsposition mit $d_A = 2,28$ mm bei beidseitigem Kontakt zum Stent, b) Vorspannung mit $d_A = 1,73$ mm als Startposition für die druckschwellige Dauerbelastung um 590 μ m und c) Max. Belastung in der Endposition der druckschwelenden Dauerbelastung bei $d_A = 1,14$ mm.	76
Abb. 53:	REM-Aufnahmen von Mikrostant-Prototypen nach unterschiedlichen Lastzyklen der Ermüdungsbeständigkeitsprüfung in 30-facher, 200-facher und 400-facher Vergrößerung.	77
Abb. 54:	Gegenüberstellung der Nullprobe und einer Probe nach 24 Monaten im eileiterspezifischen Degradationsmedium <i>in vitro</i> . Gegenüberstellung lichtmikroskopischer Übersichts- und Detailaufnahmen sowie rasterelektronenmikroskopischer Übersichts- und Detailaufnahmen. Probendurchmesser 6 mm.	78
Abb. 55:	Gegenüberstellung des Degradationsverhaltens im eileiterspezifischen und im Standardmedium anhand der Abnahme der Molmasse (a) sowie der Masse (b) über der Degradationszeit von 24 Monaten.	79

Abb. 56:	Schematische Darstellung des Freisetzungsprinzips. a) Detailaufnahme des Aufbaus der Katheterspitze. b) Freisetzungsmechanismus: b.1) Über den Führungsdraht wird das Applikationssystem vorgeschoben. b.2) Ausrichtung, b.3) Zurückziehen des äußeren Katheterschafts, b.4) vollständige Expansion des Implantates. b.5) Der Führungsdraht wird durch das expandierte Implantat zurückgezogen und mitsamt dem Applikationssystem entfernt.....	83
Abb. 57:	Konstruktion des Applikationssystems für die minimalinvasive Implantation von Eileiter-Mikrostents: Übersicht (a) und Detail des Freisetzungsmechanismus (b).	84
Abb. 58:	Prototyp des Applikationssystems (Variante 2) mit Vorgängerhandgehäuse entsprechend Knorre (2020) (a). Detailansicht der Katheterspitze mit geladenem (b) und halb freigesetztem Stent (c).	85
Abb. 59:	Überführung des rekonstruierten 3D-Lumenpfades auf Basis von mikrocomputertomografischen Daten humaner Eileiter, bereitgestellt durch das Institut für Anatomie der Universitätsmedizin Rostock, in ein technisches Eileitermodell mit zwei Implantationspositionen 1 und 2.	87
Abb. 60:	Schematischer Versuchsaufbau für die simulierte Anwendung im technischen Eileitermodell zur Ermittlung der Trackability und des Freisetzungsverhaltens des Mikrostents <i>in vitro</i> . 1 zeigt die Position des Eileitermodells, 2 markiert den Übergang des Ureterorenoskops in das Eileitermodell und 3 kennzeichnet den Übergang des Kathetersystems in den Arbeitskanal des Ureterorenoskops.	88
Abb. 61:	Simulierte Anwendung im technischen Eileitermodell zur Ermittlung der Trackability <i>in vitro</i> . a) technisches Eileitermodell mit markierter Implantationsposition 1 mit vorgeschobenem Stentsystem, bestehend aus dem Führungsdraht mit Kugelspitze, dem geladenen Mikrostent-Prototypen, dem äußeren und dem inneren Katheter sowie dem Ureterorenoskop. b) Position des technischen Eileitermodells und des Ureterorenoskops im Prüfstand.....	89
Abb. 62:	Ermittelte Kraft-Weg-Diagramme zur Bestimmung der Trackability des entwickelten Applikationssystems inkl. Eileiter-Mikrostent. Gegenüberstellung der Mittelwertkurve und der $n = 3$ Einzelmesskurven. Zum Ende der Messdistanz, ab ca. 55 mm, ist die Implantationsposition 1 (vgl. Abb. 58) erreicht.	90
Abb. 63:	Simulierte Anwendung mit Implantat der Größe S. a) Verschieben des Führungsdrahts bis zur Implantationsposition 2. b) Verschieben des Kathetersystems bis zur Implantationsposition 2. c) Freisetzen des Implantatprototypen und d) Detailansicht des freigesetzten Implantatprototypen.....	90
Abb. 64:	Schematische Darstellung der Anatomie des weibliche Geschlechtstraktes von Schweinen (a) und Kaninchen (b).	93
Abb. 65:	Gegenüberstellung der Zervix von Kaninchen (a), Schweinen (b) und Menschen (c).	93

Abb. 66:	Schematische Veranschaulichung der Ermittlung der radialen Compliance. Durch das bildgebende Verfahren wird das Innenlumen in Abhängigkeit von einem definierten Innendruck bestimmt, modifiziert nach [162].	94
Abb. 67:	Versuchsaufbau zur Ermittlung der radialen Compliance, bestehend aus: (i) dem Prüfstand zur Druckaufbringung sowie zur Druck- und Flussmessung, (ii) dem PC mit der Messsoftware, (iii) dem Drucksensor, (iv) dem temperierten PBS-Bad mit der Probe und dem OCT-Terminal.	95
Abb. 68:	Gegenüberstellung von OCT-Aufnahmen von porcinen und humanen Eileitern bei verschiedenen Druckstufen. Die OCT-Messung erfolgte jeweils stationär, d.h. an einer definierten Position bzgl. der Eileiter-Längsachse.	96
Abb. 69:	Vergleich der ermittelten Lumenfläche und des effektiven Radius porciner und humaner Eileiter-Proben in Abhängigkeit vom Druck während der <i>ex vivo</i> OCT-Messungen.	96
Abb. 70:	Prinzipskizze zur Mikro-Computertomografie. Die hier dargestellte Eileiter-Probe kann vor der Strahlungsquelle rotiert und vertikal verschoben werden. Durch den Abstand der Probe von der Strahlungsquelle kann Einfluss auf die Vergrößerung und damit die erzielbare Bildauflösung genommen werden.	97
Abb. 71:	Probenpräparation für mikro-computertomographische Untersuchungen von Eileiterproben. a) vollständiger Reproduktionstrakt, b) feinpräparierte Eileiterprobe, c) biologisch fixierte Probe und d) mechanisch fixierte Probe.	99
Abb. 72:	Beispielhafte Gegenüberstellung von Bilddaten eines Kanincheneileiters und dem entsprechenden Grauwerte-Histogramm. Der Grauwert 85 trat am häufigsten auf. Das Grauwertmaximum liegt bei 227 und das Minimum bei 0. Somit liegt ein Kontrast von 227 vor. Damit ist das Bild ausreichend kontrastiert für eine automatische Kantendetektion, obwohl ein geringes Rauschen vorliegt.	100
Abb. 73:	Rekonstruierte Bilddaten eines exemplarischen Schweineeileiters (a) und eines exemplarischen Kanincheneileiters (b) im Querschnitt (1) und in einer 3D-Schnittdarstellung (2).	101
Abb. 74:	Gegenüberstellung der gemittelten Lumenöffnungsfläche A_o tierischer Eileitergewebeproben sowie der entsprechenden effektiven Durchmesser d_{A_o} über sechs Messebenen innerhalb des proximalen Bereichs.	101
Abb. 75:	Einführen des Applikationssystems. a) und b) Die Bauchdecke wurde geöffnet, das Endoskop muss einen um 180 Grad geänderten Weg zurücklegen. c) manuelle Hilfe, um den Eileiter zu erreichen.	103
Abb. 76:	Rekonstruierte Bilddaten exemplarischer Proben eines Schweineeileiters (a) mit Stent und eines Kanincheneileiters (b) mit Stent in der Querschnittsansicht (1) und als dreidimensionales Schnittbild (2).	104
Abb. 77:	Gegenüberstellung ermittelter Dimensionen von Scheine-Proben (a) und Kaninchen-Proben (b). Gemittelte Lumenöffnungsfläche A_o (1) sowie der entsprechende effektive Durchmesser d_{A_o} (2) über sechs Messebenen innerhalb des proximalen Bereichs der Kontrollgruppe (ohne Stent) und der Stentgruppe.	105

Abb. 78:	Univ.-Prof. Dr. med. Marek Zygmunt bei der Implantation (a) von Mikrostant-Prototypen in Explantate des humanen Reproduktionstraktes und der anschließenden sonografischen Analyse (b).....	106
Abb. 79:	Sonografische Aufnahmen eines Mikrostant-Prototypen der Größe L. a) Abgrenzung der Stentstruktur von Artefakten durch die Nadeleinstiche der Fixierung für die Implantation. b) Bestimmung der Position und Länge des Mikrostant-Prototypen.	106
Abb. 80:	Optimierter Eizellentransport durch lokale Wandstärkenreduktion für eine beschleunigte Wiederbesiedlung durch Kinozilien (entsprechend Patentanmeldung 1130PP012EP vom 29.09.2023) [167].....	107
Abb. 81:	Optimierung der Spermienkapazitation durch die Entstehung von Buchten in der Stentoberfläche, ähnlich der Krypten in der Eileiterwand (entsprechend Patentanmeldung 1130PP012WO vom 29.09.2024) [171].	108

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Vergleich ermittelter Innendurchmesser der verschiedenen Abschnitte der Tuba uterinae.	7
Tab. 2:	Übersicht diagnostischer Verfahren zur Beurteilung der Tubendurchgängigkeit und des uterinen Cavums, mod. nach [13]. + gute Darstellung, (+) eingeschränkte Darstellung, - keine Darstellung möglich.	15
Tab. 3:	Gegenüberstellung der absoluten Kennzahlen (Anzahl Behandlungen, Schwangerschaften, Geburten, Aborte und EUs) und (in Prozent) der Therapieoptionen der assistierten Reproduktionsmedizin in Deutschland im Zeitraum 2002 bis 2022 [14].	17
Tab. 4:	Schwangerschaftsraten, Abortraten, Tubengraviditätsraten und Geburtenraten für die Methoden der Tubenchirurgie, nach [37]. Anmerkung: Die Primärquelle (Schippert et al. 2010) wurde aufgrund einer Doppelveröffentlichung der Daten zurückgezogen. *287 Patientinnen gesamt. Angaben als absolute Werte bzw. (in Prozent).	19
Tab. 5:	Schwangerschaftsraten, Geburtenraten, Abortrate und EU-Raten für die Methoden der Reproduktionsmedizin [14, 37, 16]	21
Tab. 6:	Überblick über die Vor- und Nachteile der Methoden der Reproduktionsmedizin [14, 16, 17, 37]	21
Tab. 7:	Einteilung von Stents nach dem Fertigungsverfahren [25, 75, 77]	28
Tab. 8:	Mechanische Kennwerte von biodegradierbaren Materialien für die Stententwicklung.	30
Tab. 9:	Überblick über bioresorbierbare Stents mit Angaben zur Medikamentenbeschichtung, der Degradationszeit und Zulassungen [97–101].	32
Tab. 10:	Überblick über die Einflüsse von Designfeatures auf die Stentperformance. Sortiert nach Stentdesign, Verbinder, inkl. Peak-to-peak (P-to-p), Peak-to-valley (P-to-v) und Midstrut (mids), und das Zellendesign.	36
Tab. 11:	Globale Dimensionen der drei Eileiterstent-Größen	41
Tab. 12:	Mechanische Kennwerte von PLLA auf Basis quasistatischer uniaxialer Zugversuche ($n = 10$)	46
Tab. 13:	Übersicht über die verwendete Elementgröße und Elementanzahl bei der Netzkonvergenzstudie mit ermittelten Spannungsmaxima und der Abweichung zwischen den einzelnen Netznummern.	47
Tab. 14:	Übersicht über Zielparameter sowie in der FEA ermittelte Größen, maximale Kraft F_{max} und maximale von Mises Vergleichsspannung σ_{VM-max} für die drei Größen S, M und L.	49

Tab. 15:	Übersicht über Zielparame-ter sowie in der FEA ermittelte Größen, Wiederaufweitdurchmesser d_2 maximale Kraft F_{max} und maximale von Mises Vergleichsspannung σ_{VM-max} bei einer Reduktion des Ausgangsdurchmessers für die drei Größen S, M und L um 50 %.	52
Tab. 16:	Übersicht über Zielparame-ter sowie in der FEA ermittelte Größen, Wiederaufweitdurchmesser d_2 maximale Kraft F_{max} und maximale von Mises Vergleichsspannung σ_{VM-max} bei einer Reduktion des Ausgangsdurchmessers für die drei Größen S, M und L auf die entsprechenden Durchmesser für das Applikationssystem (0,7 mm und 1,0 mm).	54
Tab. 17:	Parameter für die Mikrostrukturierung der von Eileiter-Mikrostents der Größen S, M und L mittels Femtosekundenlaserschneiden.	60
Tab. 18:	Ermittelte Wandstärke und Stegbreite der jeweiligen Prototypengröße. Für die Analyse wurden jeweils fünf Messungen an drei verschiedenen Stentpositionen (Außenkontur, Verbinder und Zelle) definiert.	61
Tab. 19:	Übersicht der zu ermittelnden mechanischen Kenngrößen mit den geplanten Prüfmetho-den und der zugehörigen Prüfnorm.	64
Tab. 20:	Gemittelte mechanische Kenngrößen für die Mikrostant-Größen S, M und L, ermittelt durch einen Drei-Punkt-Biegeversuch mit jeweils $n = 3$ Proben.	67
Tab. 21:	Gegenüberstellung der experimentell ermittelten Crush-Resistance (Mittelwert \pm Standardabweichung, $n = 6$) und der <i>in silico</i> ermittelten Kenngrößen für die Stentgrößen S, M und L.	70
Tab. 22:	Vergleich der <i>in vitro</i> (Mittelwert \pm Standardabweichung, $n = 6$) und <i>in silico</i> ermittelten Maximalkräfte für die Größen S, M und L bei einer Durchmesser- verringerung um 50 % und bei den Zieldurchmessern $d_c = 1,0$ mm und 0,7 mm.	73
Tab. 23:	Verhältnis der Ovalisierung (h/b) der Mikrostant-Prototypen in Abhängigkeit von der Anzahl der Lastzyklen entsprechend eines Zeitraumes von 0 bis 360 Tagen.	76
Tab. 24:	Übersicht ermittelter Daten zu geometrischen Maßen des weiblichen Reproduktionstraktes vom Schwein und Kaninchen [153].	94

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bezeichnung
ART	Assistierte Reproduktionsmedizin
BMS	Bare-Metal Stent
BRS	Bioresorbierbarer Scaffold
CAD	Computer-Aided Design
CBF	Zilienschlagfrequenz (engl. ciliary beat frequency)
CCD	Closed cell design
DES	Drug-Eluting Stent
DIR	Deutsches IVF-Register
EU	Extrauteringraviditätsraten
Fe	Eisen
FEA	Finite-Elemente-Analyse
FDA	Food and Drug Administration
FemTech	Female Technology
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GMG	Gesundheitsmodernisierungsgesetz
GnRH	Gonadotropin Releasing-Hormon
HCD	Helical cell design
HSG	Hysterosalpingografie
HSK	Hysteroskopie
HU	Hounsfield Units
HyCoSy	Hysterosalpingo Kontrastsonografie
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IU	Intrauteringraviditätsraten
IUP	Intrauterinpessar
IUS	Intrauterinsystem
IVF	In-Vitro-Fertilisation
Kryo	Kryotransfer
LH	Luteinisierendes Hormon
LSK	Laparoskopie
MAUDE	Manufacturer and User Facility Device Experience
Mg	Magnesium
OCD	Open cell design
OCT	optischen Kohärenztomografie
PCL	Poly(ϵ -caprolacton)
PDLLA	Poly(DL-lactid)

PET	Polyethylenterephthalat
PGA	Polyglycolid
PHB	Polyhydroxybuttersäure
PLGA	Polylactid-co-Glycolid
PLLA	Poly(L-lactid)
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
PTFE	Polytetrafluorethylen
REM	Rasterelektronenmikroskopie
SIS	Hystero-Hydrosonografie (engl. saline Infusion Sonogram)
STL	Surface Tesselation Language
TFTC	transzervikale Katheterisierung der Tuba uterina (engl. transcervical Fallopian tube catheterization)
μ-CT	Mikro-Computertomografie
WHO	World Health Organization
PCT	Patentanmeldung unter den Bestimmungen des Patentreuearbeitsvertrags (engl. Patent Cooperation Treaty)

Symbolverzeichnis

Symbol	Bezeichnung
A_0	Ausgangsquerschnitt
$A(\varepsilon)$	Dehnungsabhängiger Querschnitt
C	Compliance
d_0	Ausgangsdurchmesser
d_1	Zieldurchmesser
d_2	Wiederaufweitdurchmesser
d_c	Crimpdurchmesser
D_A	Stent-Außendurchmesser
D_I	Stent-Innendurchmesser
E	Elastizitätsmodul
E_D	Elementgröße
EI	Biegesteifigkeit
E_T	Tangentenmodul
F_{max}	Maximalkraft
$f_{max,e}$	Maximalkraft (Experiment)
$f_{max,sim}$	Maximalkraft (Simulation)
L	Einspannlänge
$L_{Aufl.}$	Auflagerabstand
L_S	Stent-Länge
n	Stichprobenumfang
$p(d_a)$	Durchmesserabhängiger Radialdruck
R_A	Außenradius Masterzelle
R_I	Innenradius Masterzelle
$r_{k,A.}$	Radius der Auflager und Druckfinne
S_B	Strutbreite
s_T	Traversenweg
s_c	Oberflächenabdeckung
T_K	Körpertemperatur
W_R	Strut-Öffnungswinkel
W_S	Stent-Wandstärke
ΔA_I	Lumenänderung
ΔF	Kraftänderung
Δp_i	Druckänderung
ΔS_q	Änderung der mittleren quadratischen Topografiehöhe
Δu	Wegänderung

ε	Dehnung
ε_B	Bruchdehnung
ε_S	Streckdehnung
μ	Querkontraktionszahl
σ	Spannung
σ_m	Zugfestigkeit
σ_n	Nominelle Spannung
σ_{VM-max}	Max. von Mises Vergleichsspannung
σ_y	Fließspannung

Danksagung

Die vorliegende Arbeit beruht auf meinen Tätigkeiten am Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V. (IIB e.V.) als An-Institut der Universität Rostock. Sie waren Teil des Projektes „RESPONSE – Partnerschaft für Innovationen in der Implantattechnologie“, welches im Rahmen des Programms „Zwanzig20 – Partnerschaft für Innovation“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung gefördert wurde. Hiermit bedanke ich mich bei all denjenigen, die zur Entstehung der Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr.-Ing. Klaus-Peter Schmitz (Institutsdirektor des IIB e.V.), für die Unterstützung und Betreuung dieser Arbeit. Ich bin Ihnen für jede innovative Idee, jedes konstruktive Gespräch und Ihre unermüdliche Förderung dieser Arbeit dankbar. Ich bedanke mich außerdem für die Möglichkeit in einem interdisziplinären Team zusammenzuarbeiten und somit Aspekte aus verschiedenen Fachdisziplinen in diese Arbeit einzubinden.

Ebenfalls bedanke ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Marek Zygmunt, Direktor der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsmedizin Greifswald, für die fachliche Unterstützung aus medizinischer Sicht. Besonderes möchte ich mich für die wertvolle Möglichkeit bedanken, dass ich in Ihren Laboren arbeiten durfte und Sie zahlreiche Implantationen in tierischen und humanen Präparaten durchführten.

Ich danke all meinen Kolleginnen und Kollegen am Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V. und am Institut für Biomedizinische Technik, die mich bei meiner Forschungstätigkeit unterstützt haben. Besonders hervorheben möchte ich meinen Abteilungsleiter, Herrn Dr.-Ing. Stefan Siewert. Ich danke dir für deine fachliche und persönliche Unterstützung sowie für die unendlich vielen Fachgespräche und Stunden im Labor. Du hast die Arbeit maßgeblich mitgeformt und mit deinen kritischen Fragen mein Blick auf das Thema geschärft.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. Finja Borowski und Frau Dr. Sylvia Pfensig für die fachliche Unterstützung, aber auch für die Weitergabe ihres Wissens rund um das Thema Promotion. Darüber hinaus danke ich Frau Laura Supp, Herrn Eric Bohne, Herrn Swen Großmann, Herrn Christoph Brandt-Wunderlich, Frau Dr. Koper, Herrn Dr. Reske, Herrn Dr. Wolfram Schmidt und Herrn Dr. Peter Behrens für die tatkräftige Unterstützung. Hervorheben möchte ich Frau Claudia Mai, die mich in vielen Bereichen des Arbeitsalltags unterstützt hat. Ich danke dir für alle persönlichen Gespräche und deine Kraft und Energie, die du in mich und meine Arbeit investiert hast.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinem Kollegen Herrn Reinhardt und meiner Kollegin Frau Rohde sowie den Studierenden Yunis Knorre, Marc Rowedder, Anastasia Oheim und Christine Kruse bedanken, die zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei dem Team der Universitätsmedizin Greifswald, insbesondere bei Herrn Dr. Damián Oscar Muzzio und Frau Dr. Nicole Normann. Die Arbeit in dem interdisziplinären Team bildet die Grundlage dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, meinen Geschwistern und meinem Partner, die mich die gesamte Zeit unterstützt und angetrieben haben. Ohne euch, wäre ich nicht hier. Besonders hervorheben möchte ich meinen Bruder Alexander Dierke, der mich immer zu Höchstleistung antreibt und mir Vertrauen in mich selbst gibt.

Diese Arbeit ist dem Andenken an meinen verstorbenen Kollegen Herrn Dr. Stahnke gewidmet, dessen fachliche und persönliche Unterstützung mich und diese Arbeit nachhaltig geprägt haben. Es erfüllt mich mit Stolz, dass ich einen Teil seines Wissens in dieser Arbeit niederschreiben durfte.

Selbstständigkeitserklärung

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

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

Ariane Dierke

Penzin, 06.11.2024

Thesen zur Dissertation

Entwicklung eines resorbierbaren Mikrostents – Biomechanische Beiträge zur minimalinvasiven Behandlung von Eileiterverschlüssen

vorgelegt von M.Sc. Ariane Dierke

Ungewollte Kinderlosigkeit belastet ca. jedes sechste Paar in Deutschland. Eine der häufigsten Ursachen ist eine eingeschränkte Tubendurchgängigkeit. Aktuelle Methoden der Reproduktionsmedizin erzielen nur geringe Geburtenraten, stellen eine starke psychische, physische und finanzielle Belastung dar und sind teilweise nicht für alle Betroffenen zugänglich. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist ein innovatives Konzept für einen resorbierbaren Mikrostent zur minimalinvasiven Behandlung von Eileiterverschlüssen entwickelt worden. Wichtige Schwerpunkte sind dabei die Designentwicklung unter Berücksichtigung der Tubenperistaltik sowie umfangreiche *in silico* und *in vitro* Charakterisierungen bis hin zur simulierten Anwendung *ex vivo*. Die Ergebnisse der Dissertation werden in den folgenden Thesen zusammengefasst:

1. Bei ungewollter Kinderlosigkeit, bedingt durch die Infertilität der Frau, wird primär auf die assistierte Reproduktionsmedizin (ART) als Goldstandard zurückgegriffen. Die Schwangerschaftsraten liegen bei ca. 26 %, die Geburtenraten bei 17 % und die Abortrate bei 5 %. Bei Betrachtung eines Zeitraumes von 20 Jahren (2002 bis 2022) ist ein deutlicher Zuwachs in der Anzahl durchgeführter Follikelpunktionen von Frischzyklen und Auftauzyklen zu erkennen. 2022 wurden 123.332 plausible Behandlungszyklen in Deutschland durchgeführt.
2. Weitere Methoden der Reproduktionsmedizin sind die Tubenchirurgie und die transzervikale Katheterisierung (TFTC). Die irreversible Tubenchirurgie erzielt mit einer Schwangerschaftsrate von ca. 43 %, einer Geburtenrate von 29 % und einer Abortrate von 6 % die höchsten Kennwerte trotz des Operationsrisikos. Jedoch liegt die Eileiterschwangerschaftsrate bei fast 10 %. Die TFTC erzielt Schwangerschaftsraten von 27 %, Geburtenraten von 22 % und eine Abortrate von 6 %. Es treten jedoch in den ersten sechs Monaten nach der Behandlung bei 50 % der Patientinnen Reokklusionen auf, die das Risiko für Eileiterschwangerschaften erheblich steigern.
3. Somit sind wesentlichen Limitationen aktueller Methoden der Reproduktionsmedizin die hohen psychischen, physischen und finanziellen Belastungen sowie die geringen Erfolgsraten. Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren Auswirkungen der reproduktionsme-

dizinischen Maßnahmen auf die Kindergesundheit untersucht. Erste Zusammenhänge zwischen Krankheiten und ART werden diskutiert, wodurch eine natürliche Empfängnis und der Eileiter als Ort der Befruchtung stärker fokussiert werden.

4. Durch die Etablierung eines minimalinvasiven Verfahrens werden das Operationsrisiko minimiert und ethische Kontraindikationen vermieden. Ein Mikroimplantat verringert das Reokklusionsrisiko und bewirkt eine Wiederherstellung der Funktionalität der Tuba uterina. Durch das Konzept wird eine natürliche Empfängnis adressiert.
5. Biodegradierbare Implantate sind ein zentraler Ansatz innovativer Forschungen. Insbesondere in der Stenttechnologie besteht ein hohes Potenzial, da ein dauerhafter Verbleib des Implantates im Gefäß nach der Behandlung in der Regel nicht nötig ist. Durch die Resorption wird das Risiko einer Restenose minimiert eine erneute Implantation kann bei Bedarf erfolgen. Dabei lag der Fokus in den letzten 20 Jahren auf der Forschung und Entwicklung resorbierbarer Materialien wie metallischen Werkstoffen, bspw. Magnesium, oder thermoplastischen Polymeren, bspw. Poly-L-lactid (PLLA).
6. Unter Berücksichtigung der Einsatzdauer eines Mikrostants zur Behandlung proximaler Okklusionen ist eine Degradationszeit von 6 bis 24 Monaten erstrebenswert und somit ist PLLA als Werkstoff besonders geeignet.
7. Das Degradationsverhalten und die mechanische Performance während des Degradationsvorganges zur Beurteilung der Eignung des bioresorbierbaren Polymers als Werkstoff für einen selbstexpandierenden Mikrostant zur Behandlung proximaler Okklusionen der Tuba uterina lässt sich im Rahmen von ersten *in vitro* Degradationsstudien und Dauerbelastungstests bei 37°C untersuchen.
8. Ein biegeweiches Implantat ist für die Vermeidung von Reokklusionen und Gewebebeschädigungen im Eileiter unbedingt erforderlich. Zudem stellt die Biokompatibilität mit den spezifischen Epithelzellen der Eileiter, den Spermien und allen Stadien der Eizelle eine besondere Herausforderung dar.
9. Die Biokompatibilität ist nicht nur vom Material, sondern auch von der Implantatgeometrie abhängig. Hieraus leiten sich in Kombination mit den Anforderungen aus den physiologiebedingten, mechanischen Lastfällen Vorgaben an die Implantatgeometrie ab, wie bspw. eine maximale Flächenabdeckung von 25 %.
10. Zur Herstellung von Halbzeugen aus PLLA eignet sich ein Tauchverfahren. Durch die Variation der Fertigungsparameter wird Einfluss auf die Endgeometrie genommen, sodass die Fertigung verschiedener Wandstärken und Durchmesser erfolgen kann.

11. Mit dem FemtosekundenLaserschneiden erfolgt die Mikrostrukturierung. Durch das Hochpräzisionsschneiden sind Strukturierungen im Mikrobereich möglich, welche für das Mikrostromtentdesign notwendig sind.
12. Um anatomische Gegebenheiten zu berücksichtigen, und im Hinblick auf die Wahl eines Tiermodells, erfolgt die Entwicklung von drei Größen S, M und L mit unterschiedlichen Außendurchmessern und einer variablen Länge.
13. Zur Validierung einer näherungsweise durchmesserunabhängigen mechanischen Performance (Kompressionsbeständigkeit und Radialbeständigkeit) eignet sich eine *in silico* Untersuchung der drei Größen mit einer Finite-Elemente-Methode zur numerischen Bestimmung von auftretenden Spannungsmaxima und Maximalkräften.
14. Experimentelle Tests zur Bestimmung der Biegesteifigkeit, der Kompressions- und Radialbeständigkeit sowie der Dauerbelastbarkeit mit hergestellten Prototypen sind unerlässlich. Hierfür müssen relevante mechanische Kenngrößen und entsprechende Prüfungen, unter Berücksichtigung internationaler Normen ermittelt, bzw. durchgeführt werden.
15. Zur Validierung der *in silico* Ergebnisse müssen diese mit den experimentell ermittelten Kenngrößen verglichen und ins Verhältnis gesetzt werden. Für die Stentgröße L zeigt sich eine sehr hohe Übereinstimmung in den Ergebnissen. Bei Größe S und M treten teilweise moderate Abweichungen auf, die sich auf fertigungsbedingte Abweichungen in der Wandstärke und Strutbreite zurückführen lassen.
16. Zur Bewertung der Funktionalität der Mikrostromtent-Prototypen erfolgt eine simulierte Anwendung in einem entwickelten, technischen Eileitermodell, welches auf mikro-computertomografischen Bilddaten basiert. Durch ein technisches Eileitermodell können Versuche unter den gleichen Laborbedingungen wiederholt und somit der Einfluss spezifischer Anatomien ausgeschlossen werden.
17. Bei der Entwicklung eines Applikationssystems ist die Kompatibilität mit dem Arbeitskanal eines Ureterorenoskop ein zentraler Aspekt. Hieraus leitet sich die Untersuchung zwei verschiedener Varianten für das entsprechende Kathetersystem ab.
18. Durch die Ermittlung der Trackability des entwickelten Applikationssystems und die Untersuchung der Stentfreisetzung werden die Funktionalität des Applikationssystems und des Mikrostromtent-Prototypen unter Laborbedingungen belegt.
19. Für die Vorbereitung der präklinischen Studien werden geeignete Tiermodelle (Schwein und Kaninchen) diskutiert. Obwohl die Eileiter von der Dimension sehr ähnlich sind, unterscheiden sich die Reproduktionstrakte der Tiere untereinander und vom Menschen. So ist insbesondere die Zervix unterschiedlich positioniert.

20. Durch die optische Kohärenztomografie (OCT) ist die Bestimmung der Compliance von Gewebe möglich, wodurch eine mechanische Charakterisierung humaner und tierischer (Schwein und Kaninchen) Eileiter erfolgen kann. Für einen Druckbereich von 10 bis 60 mmHg gibt es eine hohe Übereinstimmung bei den drei Spezies. Dies entspricht dem relevanten Durchmesserbereich für die Implantation, wodurch beide Tierarten als Tiermodell aus mechanischer Sicht geeignet sind.
21. Durch mikro-computertomografische Aufnahmen kann die Anatomie der Tiermodelle analysiert werden. Hierfür werden Eileiter feinpräpariert, fixiert und kontrastiert. Durch die Anwendung einer Software-Lösung werden die Lumenöffnungsfläche und der entsprechende effektive Durchmesser von Schnittebenen im proximalen Bereich der Eileiter ermittelt.
22. Mit dem entwickelten Applikationssystem können Implantationen von Mikrostant-Prototypen in tierischen (Schwein und Kaninchen) Eileitern erfolgen. Hierfür werden die Schweine-Proben zunächst vom Reproduktionstrakt freipräpariert, da die Länge der Uterushörner mit dem Applikationssystem und dem Ureterorenoskop nicht überbrückbar ist. Weitere Mikrostant-Prototypen werden in freipräparierte Eileiter von Kaninchen freigesetzt.
23. Die Implantation eines Mikrostant-Prototypen in einen Kaninchenkadaver bei geöffneter Bauchdecke liefert zielführende Erkenntnisse zu dem Implantationsvorgang. Bei dem Implantationsvorgang muss das Verschieben des Ureterorenoskops durch das Uterushorn manuell assistiert werden. Aufgrund der hohen Elastizität des Gewebes können ohne Assistenz die über 90°-Windungen der Uterushörner nicht überwunden werden, wodurch eine Rupturgefahr besteht.
24. Mikro-computertomografische Aufnahmen sind dazu geeignet Implantationsversuche eindeutig zu dokumentieren. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (ohne Stent) zeigt sich eine deutliche Vergrößerung der Lumenöffnungsfläche und des entsprechenden effektiven Durchmessers. Es wird ebenfalls nachgewiesen, dass der Mikrostant-Prototyp sich dem Verlauf des Eileiters anpasst, wodurch das Gewebe im Übergang zum Stent nicht negativ beeinträchtigt wird.
25. Die umfangreiche Machbarkeitsstudie (inkl. *in silico*, *in vitro* und *ex vivo* Charakterisierungen) zur Entwicklung eines bioresorbierbaren, selbstexpandierenden Polymerstents zur minimalinvasiven Behandlung proximaler Okklusionen der Tuba uterina bei ungewollter Kinderlosigkeit zeigt, dass die Mikrostant-Prototypen das Potenzial zur Wiederherstellung der Funktionalität der Eileiter und damit einhergehend einer natürlichen Empfängnis aufzeigen.