

Klinik und Poliklinik für Allgemeine, Thorax , Gefäß und
Transplantationschirurgie
der Medizinischen Universität Rostock

**EINE TIEREXPERIMENTELLE STUDIE ZUR IN VIVO- TESTUNG
PHARMAKONBELADENER BIODEGRADIERBARER
POLYLACTID-STENTS**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Christina Kröger, geboren 26.10. 1981

in Krasnodar.

Rostock, 2007

urn:nbn:de:gbv:28-diss2008-0084-9

Dekan: Prof. Dr. med Wolfgang Schareck

1. Gutachter:
2. Gutachter:
3. Gutachter:

*In Dankbarkeit meinen
Eltern*

INHALTSVERZEICHNIS.....	1
1 EINLEITUNG	3
1.1. Stents in der Gefäßchirurgie Etablierte Indikationen und Innovatives	3
1.2. Stenting der A. carotis	4
1.3. Der ideale Stent.....	5
1.4. Metall Stent.....	6
1.5. Problematik der Stentimplantation: Thrombose und Restenose	8
1.6. Lösungsstrategien.....	10
1.6.1. Antithrombotika	10
1.6.2. Metall Stent mit Pharmakon Freisetzung:	11
1.6.3. Sirolimus.....	13
1.7. Biodegradierbare Stents.....	15
1.7.1. Metall Stent.....	15
1.7.2. Polymerstent mit Pharmakon Freisetzung	16
2 WISSENSCHAFTLICHE ZIELSETZUNG	18
3 MATERIAL UND METHODEN	20
3.1. Stents	20
3.2. Versuchstiere und Präoperatives Management	23
3.3. Anästhesie, Intubation und Ventilation	24
3.4. Monitoring und Medikamente.....	25
3.5. Operatives Vorgehen	26
3.5.1. Iliakal Anastomosen Modell.....	26
3.5.2. ACC Modell	31
3.6. Postoperatives Management und Follow Up	31
3.7. Probenentnahme und Histologie	33
3.8. Statistische Auswertung	37
4 ERGEBNISSE.....	39
4.1. Iliakal Anastomosen Modell.....	39
4.1.1. Operatives Vorgehen.....	39
4.1.2. Follow Up	41
4.1.3. Histologische Auswertung	42
4.2. ACC Modell.....	46
4.2.1. Operatives Vorgehen.....	46
4.2.2. Histologische Auswertung	47

5	DISKUSSION.....	50
5.1.	Schweinemodell.....	50
5.2.	Biologische und physikalische Eigenschaften des PLLA Stents	51
5.3.	In vivo Polymerstent Testung	54
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	58
7	LITERATURVERZEICHNIS	60
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	76
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	79
10	TABELLENVERZEICHNIS.....	80
11	WISSENSCHAFTLICHE LEISTUNGEN.....	81
12	LEBENS LAUF	83
13	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	85
14	DANKSAGUNG.....	86
15	THESEN.....	87

1 EINLEITUNG

1.1. Stents in der Gefäßchirurgie- Etablierte Indikationen und Innovatives

Neben der Therapie der koronaren Herzkrankheit nimmt die endovaskuläre Behandlung inzwischen auch im Bereich peripherer Gefäßerkrankungen einen großen und immer mehr wachsenden Stellenwert ein [1]. Dies ist vor allem durch die geringere Invasivität endovaskulärer Eingriffe gegenüber dem operativen Vorgehen bedingt, auch wenn letzteres in verschiedenen Lokalisationen noch die besseren Langzeitergebnisse erzielt. Neben den primären endovaskulären Eingriffen werden zunehmend Patienten einer sogenannten Hybridoperation unterzogen, die die Kombination aus endovaskulärem und operativem Eingriff darstellt [2]. Ein klassisches Beispiel ist die operative Ausschälung einer verschlossenen A. femoralis communis, der sich die interventionelle Stentversorgung der ipsilateralen stenosierten A. iliaca communis anschließt. Ein neues Therapiekonzept ist das Überstenten einer Prothesenbypass Anastomose [3 7]. In diesem Bereich liegt häufig ein Missverhältnis der Compliance von Prothese und nativem Gefäß vor, aus dem Inkongruenzen und Dissektionen entstehen können. Als Folge droht ein Bypassverschluss [8 11]. Die Glättung der Stufe durch Stentapplikation zwischen Prothese und Arterie kann diese Komplikation vermeiden. Dies ist aber nur sinnvoll, wenn der applizierte Stent bioresorbierbare Eigenschaften besitzt, da die Implantation eines permanenten Fremdkörpers durch inflammatorische Reaktionen des umliegenden Gewebes über kurz oder lang erneut zu einer Restenose führen kann. Darüber hinaus ist die Stützfunktion nicht lebenslang notwendig, sondern wird nur eine vorübergehende Zeit benötigt. Dieses Intervall beträgt ca. sechs bis zwölf Monate nach Stent Implantation, bis zum Abschluss der Gefäßheilung [12 14]. Da ein erhöhtes inflammatorisches Potential der biodegradierbaren Polymer Stents bekannt ist [15,

16], bietet sich die Verwendung des Drug Eluting Konzepts an, bei dem die Oberfläche des Polymer Stents mit einem antiproliferativ wirkenden Pharmakon beladen wird. Idealerweise verbleibt dabei das Medikament in wirksamer Konzentration so lange, bis der Polymer Stent abgebaut ist.

1.2. Stenting der A. carotis

Die Stenose der A. carotis interna ist ein wichtiger Faktor in der Ätiologie des Schlaganfalls, dessen Risiko mit dem Schweregrad der Stenosierung und dem Vorhandensein einer klinischen Symptomatik direkt korreliert. Zahlreiche klinische Studien (NASCET, ECST, ACST, ACAS) haben die Effizienz der operativen Behandlung durch CEA (Carotid Endarterectomy) mit niedriger Morbidität und Mortalität bei guten Langzeitergebnissen bewiesen [17 23]. Die SAPHIRE Studie zeigte, dass Carotid Artery Stenting (CAS) mit Protektion zur Vermeidung einer zerebralen Embolie bei Hochrisikopatienten mindestens genauso sicher ist wie eine CEA [24]. Zudem reduziert der minimal invasive Eingriff das Risiko kardiopulmonaler und neurologischer Komplikationen. Doch die Limitation liegt auch hier wieder in der Restenose, die mit der Traumatisierung der Gefäßwand assoziiert ist. Die Restenose Rate für CAS mit Nitinol Stents liegt bei 6% und 7.5% nach 1 und 2 Jahren und ist damit höher als die nach operativer Behandlung [25]. Die ersten beiden randomisierten Multicenterstudien EVA 3S und SPACE zum Vergleich von CEA und CAS wurden Ende 2006 publiziert. Im EVA 3S Trial wurde die Anwendung bei 575 Patienten mit symptomatischer schwergradiger Carotisstenose untersucht [26] und musste aus Gründen der Sicherheit vorzeitig beendet werden. Die Inzidenz eines Todesfalls oder Apoplex nach 1 und 6 Monaten war nach Angioplastie fast doppelt so hoch als nach chirurgischer Endarterektomie. Das Sicherheitskomitee warnte nach diesem Zwischenergebnis vor CAS ohne cerebrale

Protektion, da die Todesrate in dieser Versuchsgruppe nach 30 Tagen einen 3.9 fach höheren Wert erreichte [26]. Die Resultate des SPACE Trials, der in noch größerem Umfang durchgeführt wurde, bestätigten die Unterlegenheit der stentgeschützten Angioplastie mit einer Differenz von 0,5% in der Rate der Todes und Schlaganfälle nach 30 Tagen [27]. Die Ergebnisse nach 6 und 12 Monaten liegen noch nicht vor.

Die Anwendung von Drug Eluting Stents bei neurovaskulären Krankheiten ist bisher überwiegend tierexperimentell erforscht. In einer randomisierten Studie implantierten TEPE et al. einen Nitinol Stent mit und ohne Sirolimusbeschichtung in die porcine A. carotis und konnten in der Gruppe des pharmakonbeschichteten Stents eine signifikante Reduktion der neointimalen Hyperplasie feststellen [28]. In einer klinischen Anwendung wurde der Einsatz von Sirolimus oder Paclitaxel beschichteten Stents bei Hochrisikopatienten mit symptomatischer intrakranieller Carotisstenose untersucht und zeigte ein positives Outcome [29]. Innerhalb des sechsmonatigen Follow Up trat kein Schlaganfall oder Todesfall auf, auch nach 12 Monaten blieb die Rate sehr gering.

1.3. Der ideale Stent

Die Anforderungen an den idealen Stent werden wie folgt formuliert [30-32]:

Die optimale Gefäßstütze soll den Teufelskreis aus arterieller Stenose, Intervention und Restenose durchbrechen. Sie muss flexibel sein, um gewundene Gefäßabschnitte und Engstellen passieren zu können, ohne das Endothel zu beschädigen, soll aber andererseits mechanische Stabilität besitzen, um die erforderliche Stützfunktion ausüben zu können. Sie soll biokompatibel sein und eine minimale Thrombogenität aufweisen, weshalb eine möglichst geringe Oberfläche und Strutdicke von Vorteil sind. Diese sind auch entscheidend für ein atraumatisches Design, da die Struts einen wesentlichen Anteil an der Gefäßwandverletzung haben. Durch ein niedriges Profil

soll ein möglichst geringer proliferativer Reiz gesetzt werden. Der Stent muss weiterhin eine verlässliche Entfaltbarkeit besitzen. Eine zu geringe Dilatation kann zur Verengung des Gefäßes führen, eine Überexpansion zu vermehrter Gefäßschädigung und als Folge zur Stenosierung durch erhöhte neointimale Proliferation. Des Weiteren soll der Stent eine radiale Expansionskraft aufweisen, damit eine ausgewogene Druckbelastung zwischen allen Bereichen der Gefäßwand gesichert wird, da Stentasymmetrie und Restenosierung miteinander korrelieren [33]. Um die schnelle Einheilung ins Gewebe zu ermöglichen, muss eine rasche Endothelialisierung gewährleistet sein. Ein Ansatz in Erprobung ist die lokale Freisetzung des Endothelium Derived Growth Factor (EDGF) aus der Beschichtung des Stents [34]. Zudem soll der Stent röntgenologische Darstellbarkeit besitzen, MRT und CT Kompatibilität eingeschlossen, da die Visualisierung der Endoprothese ein Kriterium zur Optimierung der Implantation und der postoperativen Auffindbarkeit darstellt. Der ideale Stent fungiert außerdem als Träger von Medikamenten, die lokal einer protrahierten Freisetzung unterliegen und die an der Restenose beteiligten Prozesse inhibieren. Um eine lebenslange Fremdkörperreaktion zu umgehen, sollte der Stent nach abgeschlossenem „remodeling“ der Gefäßwand vom Organismus abbaubar sein.

1.4. Metall- Stent

Die Begründer der endovaskulären rekanalisierenden Eingriffe sind DOTTER und JUDKINS, die 1964 die Expansion von atherosklerotischen Aa. femorales mit Hilfe von transluminalen Dilatationskathetern vornahmen [35]. Die erste koronare perkutane Angioplastie wurde 1977 von GRUENTZIG erfolgreich angewandt [36]. Die Problematik der Angioplastie liegt in der elastischen Rückfederung des Gefäßes

nach Deflation des Ballonkatheters, die eine erneute Lumenverengung bewirkt. Um eine langfristige Erhaltung der Gefäßaufweitung zu erwirken, wurde eine Gefäßstütze erforderlich, der Stent. Es wird angenommen, dass die Bezeichnung auf den Londoner Zahnarzt C. STENT zurückzuführen ist. Dieser konstruierte Stützmaterialien für medizinische Anwendungen. Bereits 1912 implantierte CARREL Glasröhrchen in die Aorta von Hunden. CARREL beschrieb das Prinzip der dauerhaften mechanischen Stütze als praktikabel und für die Chirurgie am Menschen [37]. 50 Jahre später publizierte DOTTER seine Beobachtungen über die Implantation von Stützen aus Plastik und chirurgischem Stahl in die Poplitealarterien von Hunden. Die Plastikstents wiesen starke Thrombosen auf, die Metallstents dagegen blieben monatelang durchgängig [38]. Mit der Zulassung der Stents für die klinische Anwendung erfolgte ab 1986 ihr Einsatz. SIGWART et al. veröffentlichten ein Jahr später vielversprechende Ergebnisse über die Implantation von Stents aus chirurgischem Stahl in koronare und periphere Gefäße beim Menschen [39]. 1988 publizierte PALMAZ die Ergebnisse der ersten Multicenterstudie über den Einsatz von Stents in artherosklerotisch verengten Aa. iliaca [40].

Heute gibt es eine wahre Vielfalt an Stents. Die Werkstoffe reichen von Cobalt Chromgemischen über Platin Iridium Legierungen bis hin zu Tantal. Am häufigsten werden jedoch rostfreier Stahl (316L) oder Nitinol (Nickel Titan Legierung) eingesetzt. Eine weitere Einteilung kann über unterschiedliche Parameter wie Design, Zusammensetzung, Beschichtung und Applikationsform vorgenommen werden.

1.5. Problematik der Stentimplantation: Thrombose und Restenose

Thrombose

Die Stentimplantation bewirkt einen stärkeren thrombogenen Reiz auf die Gefäßwand als die alleinige PTCA, da die Fremdkorpereigenschaften der Gefäßprothese einen stärkeren gerinnungsfördernden Reiz auslösen und der Stent durch die Strebenverankerung eine tiefere und länger anhaltende Läsion in der Gefäßwand hinterlässt [41-43]. Im ersten postoperativen Stadium (1-4 Tage nach Stentimplantation) steht der Prozess der Thrombogenese im Vordergrund. Unmittelbar nach Endotheldenudation kommt es zur Freilegung von thrombogenen Komponenten der extrazellulären Matrix, Kollagen und Thromboplastin, deren Exposition gegenüber dem Blutstrom zur Anlagerung eines Monolayers von Thrombozyten mit der Bildung eines Abscheidungsthrombus führt [44].

Restenose

Eine Restenose liegt vor, wenn postoperativ eine Verringerung des initialen Weitungserfolges um mindestens 50 % vorliegt [45].

Das Phänomen der Restenose nach Einsatz eines Angioplastieverfahrens geht auf eine Kombination aus elastic recoil, remodeling und intimaler Hyperplasie zurück [46]. Der Recoil beruht auf den elastischen Rückstellungskräften der Gefäßwand durch inhärente Wandspannung. Das Remodeling ist ein Prozess der strukturellen Umgestaltung der Gefäßwand im Zuge von Zellmigration, Zellproliferation und Bildung extrazellulärer Matrix auf einen Reiz durch Gefäßschädigung.

Die pathologische Restenose unterscheidet sich nur in Dauer und Ausmaß der Reaktion von dem physiologischen Prozess der Wundheilung, der ebenfalls Entzündung, Granulation und Matrixbildung aufweist.

Der Metallstent kann durch seine Stützfunktion weitgehend zur Verhinderung des „elastic recoil“ beitragen, die neointimale Hyperplasie, welche einen weiteren entscheidenden Faktor in der Pathogenese der In Stent Restenose darstellt, kann er aber nicht inhibieren [47].

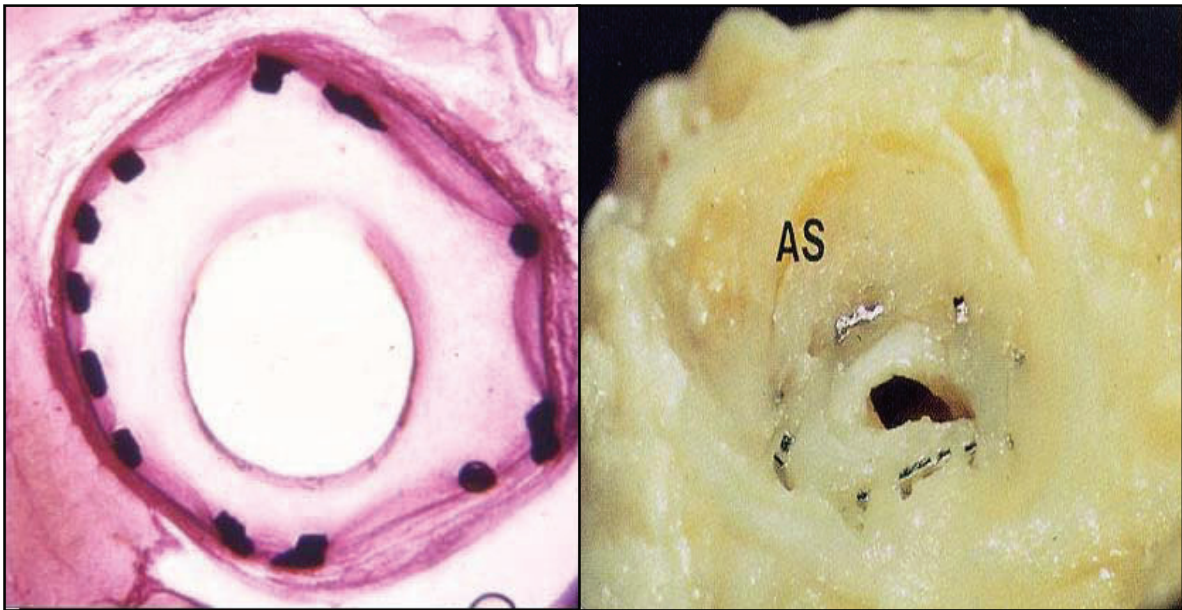


Abb.1: In-Stent-Restenose durch neointimale Hyperplasie, links: histologischer Querschnitt, rechts: makroskopische Querschnittaufnahme, [mit freundlicher Genehmigung von MB Leon, Presbyterian Hospital, New York, USA.]

Diese stellt die Reaktion der Gefäßwand auf feinste mechanische Läsionen dar. Nach Endotheldenudation kommt es durch Exposition subendothelialer Strukturen gegenüber dem Blutstrom zu einer inflammatorischen Reaktion der Gefäßwand. Diese führt über die Ausschüttung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, wie platelet derived growth factor (PDGF), epidermal growth factor (EGF), β transforming growth factor (TGF β) und Heparinasen zur Aktivierung und Proliferation glatter Muskelzellen (smooth muscle cells) in der Tunica media. Nach

einigen Tagen kommt es zur Bildung extrazellulärer Matrix und zur Migration glatter Muskelzellen in die Intima, die der Granulationsphase der physiologischen Wundheilung entspricht. Daraufhin folgt die Synthese extrazellulärer Matrix, wie Kollagen und Elastin, die zu einer erneuten Verengung des Gefäßes führt. Das Ausmaß der Proliferation und Migration hängt von der initialen Entzündungsreaktion ab, was auf eine positive Korrelation zwischen dem Grad der Gefäßwandverletzung (Injury Score), der Thrombusbildung und der neointimalen Proliferation hinweist [48]. SCHWARTZ et al. zeigten außerdem, dass der Integrität der Lamina elastica interna eine maßgebliche Bedeutung zukommt. Die Verletzung dieser Struktur ist mit einem steilen Anstieg der neointimalen Proliferation verbunden. Die Inzidenz der In Stent Restenose (ISR) ist besonders hoch beim Stenten von langen Läsionen, in Bifurkationen und kleinkalibrigen Gefäßen sowie bei Diabetikern [49, 50].

1.6. Lösungsstrategien

1.6.1. Antithrombotika:

Zur Senkung des Thromboserisikos hat sich in der klinischen Praxis die systemische Gabe von Heparin und Thrombozytenaggregationshemmern durchgesetzt. Nach koronarem Stenting beim Menschen reduzierte die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) allein oder in Kombination mit Ticlopidin oder Clopidogrel signifikant die Stent Thrombose Rate [51]. Auch die Wirkung einer lokalen Freisetzung von Heparin, Hirudin und Iloprost wurde ausgiebig tierexperimentell untersucht. HARDAMMER et al. implantierten 1996 erfolgreich heparinbeschichtete Palmaz Schatz Stents im Schweinmodell und beobachteten eine verminderte Thrombosierung gegenüber der

Kontrollgruppe [52]. Seit dem Erscheinen der BENESTENT II Studie ist die lokale Heparinbeschichtung von Stents klinisch etabliert [53].

1.6.2. Metall-Stent mit Pharmakon Freisetzung:

Um die neointimale Hyperplasie und somit die In Stent Restenose zu verringern, ist es sinnvoll, therapeutische Wirkstoffe lokal einzusetzen. Diese sollen die inflammatorische Reaktion der Gefäßwand hemmen und die Proliferation der glatten Muskelzellen blockieren.

Tab.1: Pharmakologische Wirkstoffe zur Senkung der Restenose			
Anti-inflammatorische Immunomodulatoren	Anti-Proliferativa	Migrations-inhibitoren	Re-endothelisations-faktoren
Dexamethason M-Prednisolon Interferon γ -1b Leflunomid Sirolimus Tacrolimus Everolimus Zotarolimus Mycophenol Mizoribin Cyclosporin	Actinomycin Methothrexat Angiopeptin Vincristin Mitomycin Statine	Batimastat Prolyhydroxylase -Inhibitoren Halofuginon C-proteinase -Inhibitoren Probucol	BCP671 VEGF Estradiol NO- Donatoren EPC- Antikörper

Viele Materialien und Medikamente wurden vor diesem Hintergrund als Beschichtung getestet. Der Einsatz von Wirkstoffen aus der Reihe von Immunmodulatoren, Zytostatika und Migrationshemmern wird eingeschränkt durch die essentielle Anforderung, eine Biokompatibilität zwischen Stentoberfläche und fließendem Blut zu erreichen, in die der Stent einheilen und von einer dünnen Neointimaschicht überzogen werden kann, um biologisch inert zu sein. Unspezifisch zytostatische Medikamente sind daher ungeeignet für Stentbeschichtungen, da sie das Wachstum der Endothelzellen und somit die Einheilung und Gewebsverträglichkeit des Stents behindern. Der Drug Eluting Stent setzt sich nach LEON et al. aus drei Komponenten zusammen [54]:

- Stent Design
- Trägermaterial des Medikaments
- Wirkstoff

Die derzeit weltweit am häufigsten in der Koronarangioplastie eingesetzten Drug Eluting Stents sind [32],[55-57]: der Sirolimus beschichtete Cypher Stent™, der Paclitaxel freisetzende Taxus™ Stent sowie V Flex Stent™ und der Dexamethason elutierende Dexamet Stent™. Der ENDEVEAVOR II Trial, eine randomisierte, doppelgeblindete Multicenterstudie mit 1197 Patienten, trat den Vergleich zwischen einem Metall Stent mit und ohne Zotarolimus Beschichtung an und zeigte klinisch und angiographisch eine Reduktion der Restenoserate nach 9, 12 und 24 Monaten in der Gruppe der pharmakonbeschichteten Stents [58]. STONE et al. untersuchten in einer randomisierten Studie mit 1156 Patienten einen Metall Stent, der das Immunsuppressivum Paclitaxel aus einer Polymerschicht freisetzt, vergleichend mit einem Metallkontrollstent und demonstrierten angiographisch eine signifikante Reduktion der Restenoserate der Drug Eluting Stents [59]. In den FUTURE Trials

wurde die klinische Applikation von Everolimus geladenen Metall Stents überprüft, es resultierte in einer Reduktion der neointimalen Hyperplasie und Restenose in einem Zeitraum von 12 Monaten post implantationem [60].

Da eine Senkung der Restenoserate durch DES auf unter 10% in vielen klinischen Studien erwiesen wurde, ist mit der Zulassung weiterer Produkte auf dem medizinischen Markt zu rechnen. Dennoch gibt es einen permanenten Bedarf an Weiterentwicklung, da auftretende Komplikationen, wie Spätthrombosen ausgeschlossen werden müssen. Gegenwärtig sind Drug Eluting Stents, die ihre Anwendung hauptsächlich im Bereich der Koronarangioplastie finden, auch für die Applikation an peripheren Gefäßen in der klinischen Erprobung. Im Zuge der SIRROCO II Studie wurde das Stenting der Arteria femoralis superficialis mit Sirolimus freisetzenden Metall versus Nitinol Stents untersucht, wies jedoch keine signifikanten Unterschiede auf [61].

Die perkutane Stent Angioplastie zur Therapie stenosierter Nierenarterien hat sich aufgrund einer hohen Akut und Langzeiterfolgsrate bereits etabliert, doch die Sicherheit und Wirksamkeit von Drug Eluting Stents in diesem Gebiet ist bisher kaum untersucht. Die partiell publizierte GREAT Studie (Palmaz Genesis peripheral stainless steel balloon expandable stent: comparing a sirolimus coated vs. a bare stent in Renal Artery Treatment) untersuchte den Einfluss eines Sirolimus beschichteten Stents auf die Restenose Rate in 102 Patienten und zeigte eine relative Risikoreduktion einer In Stent Restenose von 50% [62].

1.6.3. Sirolimus:

Die von *Streptomyces hygroscopicus* produzierte Substanz Rapamycin (Sirolimus/Rapamune®) wurde von Forschern vor über 25 Jahren aus einer Bodenprobe der Osterinsel Rapa Nui isoliert [63, 64]. Sirolimus besitzt strukturelle

Ähnlichkeit mit dem, ebenfalls aus einer Streptomyces Art isolierten Tacrolimus. Beide greifen am selben Zielmolekül, dem FK 506 binding Protein 12 (FKBP 12) an, unterscheiden sich aber im Wirkmechanismus. Tacrolimus und Cyclosporin inhibieren Calcineurin, eine Serin Threonin Kinase und greifen somit in die frühe Phase der T Zell Aktivierung ein. Sirolimus hingegen blockiert im Komplex mit FKBP 12 den mammalian target of rapamycine (mTOR), eine Kinase, die essentiell für die Progression des Zellzyklus ist und verhindert damit die Synthese der S6 Kinase (P70SK6) und die Aktivierung des ribosomalen Proteins S6, womit der Übergang von der G1 zur S Phase des Zellzyklus nicht stattfinden kann [65 69]. Des Weiteren aktiviert der Komplex den natürlichen Zellzyklusinhibitor p27 [70]. Zusätzlich zum antiproliferativen Effekt wirkt Sirolimus durch Hemmung proinflammatorischer Zytokine antiphlogistisch [71, 72]. Die Endothelialisierung bleibt aber ungestört, denn der zytostatische Effekt betrifft bevorzugt glatte Muskelzellen und Lymphozyten [73], da in diesen Zellen ein höheres Vorkommen des FKBP 12 zu verzeichnen ist. Diese Eigenschaften prädestinieren Sirolimus für die Strategie der lokalen antiproliferativen und antiinflammatorischen Therapie von Drug Eluting Stents. In der SIRTAX Studie, einer randomisierten, einfach verblindeten klinischen Anwendung mit 1012 Patienten wurden die Wirkstoffe Sirolimus und Paclitaxel in Form des Cypher™ bzw. Taxus™ Stents bei komplexen Koronarläsionen miteinander verglichen und zeigten die deutliche Überlegenheit des Sirolimus, sowohl bei den Parametern des Recoilrate, der Restenose und Revaskularisierung wie auch in der Rate der Komplikationen [74]. Der REALITY Trial zeigte jedoch keine wesentlichen Unterschiede in der koronaren Anwendung beider pharmakologischer Wirkstoffe [75].

1.7. Biodegradierbare Stents

Die Therapie mit konventionellen Metall Stents und DES weist jedoch einen entscheidenden limitierenden Faktor auf: Nach kompletter Freisetzung des Pharmakons bleibt der Metall Stent als permanenter Fremdkörper zurück. Somit wird die inflammatorische Immunantwort zwar zeitlich verzögert, aber nicht umgangen. Das Auftreten von In Stent Restenosen ist die Folge. Ein weiteres Problem besteht in der Unzugänglichkeit einer chirurgischen Revaskularisation nach erfolgtem Permanent Stenting.

Ein Lösungsansatz liegt in der Entwicklung temporärer biodegradierbarer Drug Eluting Implantate, die zunächst die erforderliche Stützfunktion ausüben, außerdem mittels kontinuierlicher Freisetzung eines Medikaments die Restenosierung inhibieren und nach erfolgtem „remodeling“ der Gefäßwand vom Organismus abgebaut werden [76, 77].

Zur klinischen Applikation bioresorbierbarer Stents existiert eine Studie, in der TAMAI et al. einen koronaren Polylactid (PLLA) Stent mit vielversprechenden Resultaten anwendeten: Innerhalb der ersten 30 Tage traten keine In Stent Restenosen und keine klinischen Komplikationen auf [15]. In der Angiographie zeigte sich nach 6 Monaten eine Restenoserate von 6,7 %, intravaskulärer Ultraschall ergab postoperativ keinen signifikanten Recoil.

1.7.1. Metall-Stent:

PEUSTER et al. entwickelten einen, durch Biokorrosion abbaubaren **Eisen-Stent** und implantierten diesen sowie einen 316 L Metall Vergleichsstent, in die porcine Aorta descendens [78]. Das einjährige Follow Up verlief ohne das Auftreten thromboembolischer Komplikationen. Bei histopathologischer Untersuchung der

Organe konnten keine Anzeichen von lokaler oder systemischer Toxizität festgestellt werden. Histologisch ergaben sich keine Unterschiede zwischen Metall und Eisen Stent, in beiden Gruppen zeigte sich eine nicht signifikante inflammatorische Reaktion und neointimale Proliferation. Eine schnellere Degradation ist nach PEUSTER jedoch wünschenswert. Weitere Studien werden sich mit Komposition und Design des Eisen Stents auseinandersetzen müssen, um die Degradation zu beschleunigen.

Ein konkurrierender Ansatz liegt in der Entwicklung des absorbierbaren Metallstents (AMS) aus einer Magnesiumlegierung, welcher die Proliferation glatter Muskelzellen hemmt, deren Vitalität aber nicht behindert. Der Stent wurde 2003 erstmals in periphere und 2004 in koronare Gefäße implantiert und zeigte positive Ergebnisse hinsichtlich der Durchgängigkeit [79]. Der AMS setzt durch Biokorrosion eine kontrollierte Dosis Magnesium frei, das antithrombotische, antiarrhythmische und antiproliferative Eigenschaften hat. Er ähnelt in seiner Kinetik dabei den Drug Eluting Stents. Der Metall Stent wird komplett absorbiert und ist mit der Bildgebung mittels Computer und Magnetresonanztomographie kompatibel [80].

1.7.2. Polymerstent mit Pharmakon-Freisetzung:

Ein anderer vielversprechender Lösungsansatz besteht in der Verwendung bioresorbierbarer Polymermaterialien, wie Polylactid (PLA), Polyglycolid (PGA) und Polycaprolacton (PCL), die bereits zur Herstellung resorbierbaren Nahtmaterials und als Trägersubstanz für lokal applizierbare Pharmaka genutzt werden [81]. In vitro Studien wiesen eine vergleichbare mechanische Stabilität mit Stentmaterialien wie Nitinol oder medizinischem Stahl auf [82, 83]. Bezüglich der Biokompatibilität erscheint Polylactid nach verschiedenen in vitro und in vivo Untersuchungen

Vorteile zu besitzen [84, 85]. Es ist jedoch bekannt, dass Polymere eine initiale Gewebereaktion induzieren, die proportional zum Abbau und somit der Freisetzung der Polymerbestandteile verläuft und im histologischen Bild durch Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen gekennzeichnet ist [86]. Das erhöhte inflammatorische Potential und schlechtere mechanische Eigenschaften werden als Ursachen angeschuldigt, dass Polymerstents die experimentelle Phase bisher nicht überschritten haben. So ergaben zahlreiche Studien eine primär gesteigerte inflammatorische Reaktion [87-89], die durch die lokale Distribution antiinflammatorischer Wirkstoffe aber entscheidend gesenkt werden kann [59, 60, 90]. Über die Pharmakonfreisetzung von Dexamethason und Paclitaxel aus Polylactid Stents liegen inzwischen ermutigende experimentelle Daten vor, die zu einer Reduktion der Inflammation und neointimaler Hyperplasie führten [91, 92].

Im Rahmen des ABSORB Trials wurde erstmals die koronare Applikation eines komplett bioresorbierbaren, Everolimus geladenen Polymerstents an einer Kohorte von 30 Patienten untersucht und resultierte in einer sicheren Anwendbarkeit nach 30 Tagen [90]. Es traten in diesem Zeitraum keine klinischen Komplikationen und keine Thrombosierungen auf. Langzeitergebnisse über Degradationskinetik und Restenoserraten sind abzuwarten.

2 WISSENSCHAFTLICHE ZIELSETZUNG

Diese Arbeit hat zum Ziel, die Anwendbarkeit eines biodegradierbaren Poly L Lactid Stents mit und ohne Sirolimus Beschichtung zu untersuchen und zu charakterisieren. Dazu erfolgen in vivo Tests am Schweinmodell. Um die Biokompatibilität der beiden Testreihen nach Implantation im Versuchstier vergleichend auswerten zu können, wurde die Implantation von Metall Stents in den Versuchsaufbau integriert. Um einen möglichst praxisnahen Bezugspunkt zu schaffen, benutzen wir als Metallstent einen für die Anwendung am Menschen zugelassenen, medikamentenfreien ballonexpandiblen Bare Stent.

Bisher haben biodegradierbare vaskuläre Stents das experimentelle Stadium nicht überschritten, da sie den Ansprüchen einer klinischen Anwendung zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht genügen.

Als Ergebnis der Arbeit wird eine detailliertere Charakterisierung der biodegradierbaren Stents, insbesondere hinsichtlich ihrer Biokompatibilität, der Abbaueigenschaften und der Nebenwirkungen im in vivo Versuch angestrebt.

Die gewonnenen Erkenntnisse sollen die Basis zur Optimierung der Polymer Stent Eigenschaften darstellen und dazu dienen, den resorbierbaren PLLA Stent der klinischen Anwendung näher zu bringen.

Die Charakterisierung wird nach folgenden Parametern vorgenommen:

In vivo Polymerstent Testung :

- Thrombogenität
- Residuallumen

- Neointimale Hyperplasie
- Injury Score Verletzungsgrad der Gefäßwand
- Inflammatory Score Grad der Entzündung

Die erhobenen Daten werden analysiert, untereinander verglichen und im Zusammenhang mit in vitro Untersuchungen des PLLA Stents, die am Institut für Biomedizinische Technik der Universität Rostock erhoben wurden, diskutiert.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1. Stents

Die **Metall-Stents** (Phainon 6.0 x 26 mm, Struttdurchmesser 155 μm) wurden aus rostfreiem Edelstahl (316L) mit einer amorphen Siliziumkarbidbeschichtung gefertigt und anschließend gassterilisiert. Das Design entspricht dem kommerziell zur Verfügung stehenden PEIRON System (Biotronik GmbH & Co. KG, Berlin, Germany). Die Aufdehnung mit dem Ballonkatheter erfolgt innerhalb von Sekunden auf 8 Bar ohne Gefahr der Stentruptur.

Die bioresorbierbaren **Poly-L-Lactid (PLLA)-Stents** wurden im Institut für Biomedizinische Technik der Universität Rostock Warnemünde entwickelt und hergestellt [16].

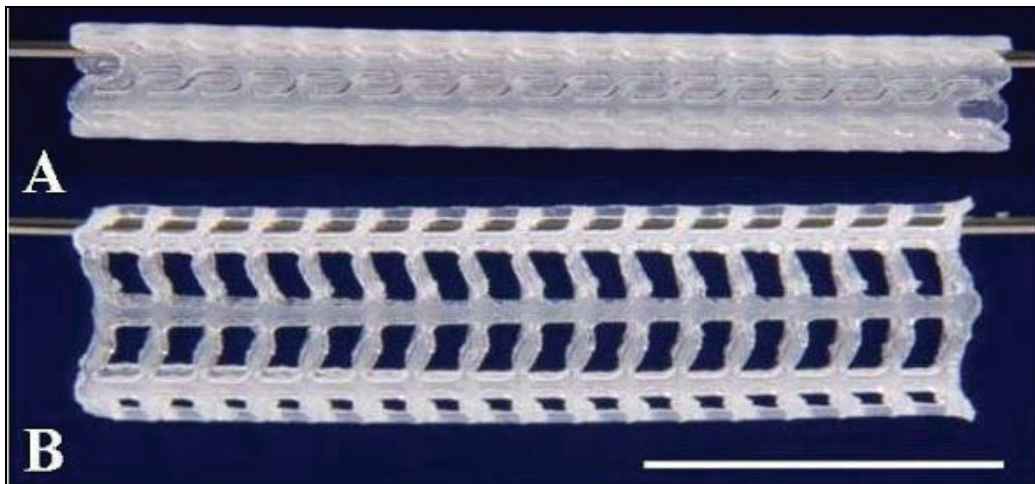


Abb. 2: Ballon-expandierbarer PLLA-Stent vor (A) und nach (B) Ballondilatation
Länge des Balkens=10 mm.

Zur Fertigung wird hochmolekulares Poly L Laktid (PLLA; Resomer® L214 , MG = 640.000 g/ mol, Boehringer, Ingelheim, Deutschland) ohne Zusätze verwendet.

In einem PC gesteuerten teilautomatisierten Beschichtungsprozess (dip coating) werden mit Hilfe eines Tauchroboters die Kerngehäuse aus rostfreiem Stahl (Durchmesser 2,8 mm, Länge 40 mm) in eine PLLA/ Chloroform Lösung abgesenkt.

Die Lösung wird automatisch über ein Spritzensystem nachgefüllt, um eine gleichmäßige Benetzung der Tauchkerne zu gewährleisten. Der Tauchvorgang wird so oft wiederholt, bis ein Mantel mit der gewünschten Wanddicke von 270 µm entsteht. Diese wird berührungslos mit einem zweiachsigen Lasermesskopf (ODAC 32 XY, ZUMBACH Electronic, Orpund, Schweiz) vermessen. Die Polymerröhrchen werden dann mit einem Skalpell vom Tauchkern entfernt und im Vakuum bei 40°C getrocknet bis ein Chloroformgehalt unter 2% erreicht wird. Ein abschließender Waschvorgang mit Wasser und Methanol dient dazu, den Restbestand an Chloroform zu entfernen. In einem zweiten Schritt werden die Röhrchen dann mittels CO₂ Laser (Wild Emco Lasertec, Hallein, Österreich) geschnitten.

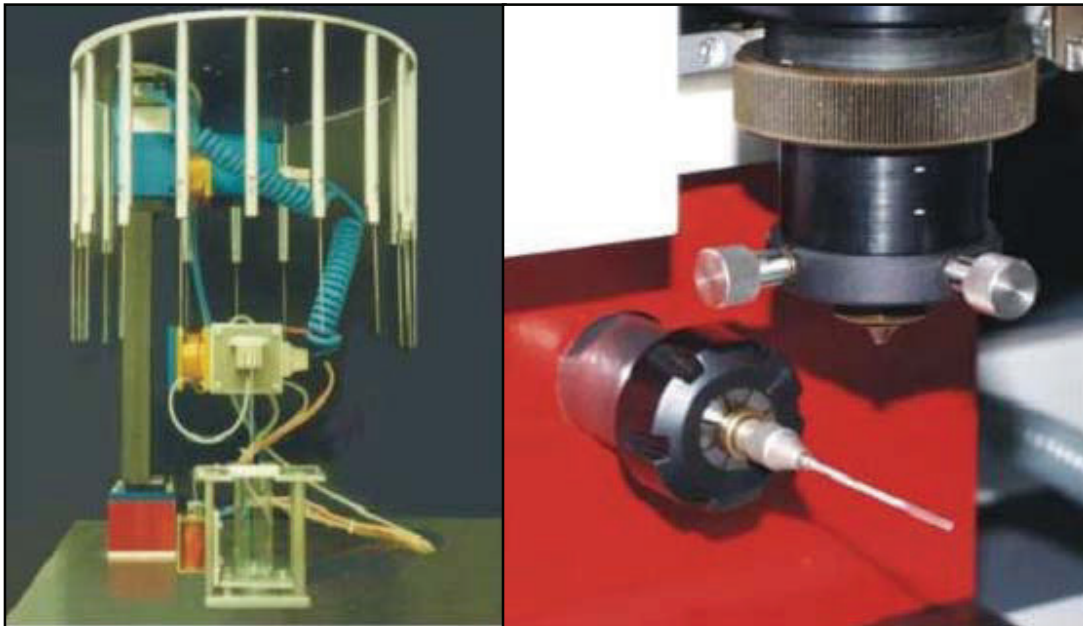


Abb. 3: links: Tauchroboter, rechts: CO₂ Laser

Die Schnitte erfolgen CNC gesteuert. Zur Fixierung werden die Polymerröhrchen auf einen Keramikdorn gesetzt, der eine Vor-, Rück-, sowie Rotationsbewegung des Lasers zulässt. Damit das Material komplett durchschnitten ist, werden alle Schneidebahnen zwei Mal abgefahren. Final entstehen PLLA Stents mit einer Größe von 6.0×25 mm und einem Struttdurchmesser von $270 \mu\text{m}$, die in einem letzten Schritt durch Aufsprühen einer PLLA Sirolimus Lösung im Verhältnis 70:30, dem drug spray coating, komplettiert werden.

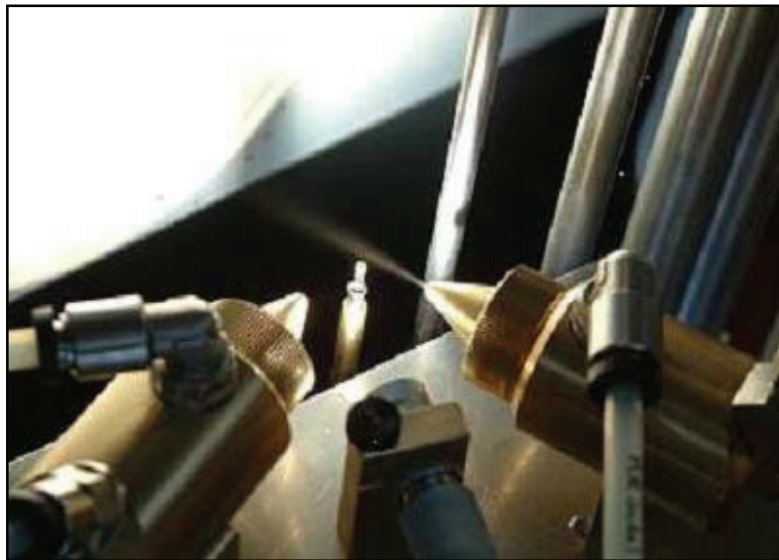


Abb.4: Spray Coating- Aufsprühen der Beschichtungslösung

Die Zusammensetzung der Lösung resultiert aus Vorversuchen, die zeigten, dass eine Freisetzung von Sirolimus erst bei einer Konzentration von mindestens 20% erfolgte [16]. Die daraus resultierende Pharmakon Beschichtung beträgt etwa $1.5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$. Bis zur Verwendung des Stents erfolgt die trockene Lagerung bei $20 \text{ }^\circ\text{C}$, um eine Verlängerung der Haltbarkeit zu erzielen.

Da eine Sterilisation mit der Reduktion der viskoelastischen Eigenschaften assoziiert ist [15, 16], wird darauf verzichtet. Die einminütige Desinfektion des Stents mit Ethanol erfolgt unmittelbar vor der Implantation.

Aufgrund der speziellen viskoelastischen Eigenschaften erfolgt das Dilatieren mit einer Manometerspritze unter Sichtkontrolle stufenweise auf 8 Bar. Die Drucksteigerung erfolgt mit jeweils 1 Bar pro Minute. Dieses Procedere wird exakt eingehalten, da der Stent durch zu schnelles Aufdehnen rupturieren kann. Zum Abschluss werden Katheter und Stent eine Minute lang auf 8 Bar gehalten, bis der Ballon deflatiert und der Katheter reponiert werden kann.

Während der schrittweisen Dilatation erfolgt kontinuierliches Zugeben und Absaugen von etwa 37°C warmem Wasser im Operationsgebiet, abgestimmt auf die viskoelastischen Eigenschaften des Stents.

3.2. Versuchstiere und Präoperatives Management

Als Versuchstiere der experimentellen Studie werden neun klinisch gesunde, weibliche Landschweine mit einem Durchschnittsalter von 13 Wochen und einem durchschnittlichen Gewicht von 37,2 +/- 1,8 kg ausgewählt. Die Tiere stammen vom Gut Rövershagen (Johannes Wübbel Laboratories).

Die Versuchsbedingungen wurden in Übereinstimmung mit § 8 des Deutschen Tierschutzgesetzes durchgeführt.

Gemäß der Auflagen der Tierärztlichen Vereinigung für Tierschutz e.V. werden die Schweine in Bodenhaltung auf Fliesen mit speziellen Matten untergebracht, wo sie räumlich frei beweglich sind. Es herrscht eine relative Raumfeuchte von 60% und eine Temperatur von 17-21°C. Die Beleuchtung wird dem Tagesrhythmus angeglichen. Die gesamte Zeit über haben die Tiere freien Zugang zu Wasser.

Der Nahrungsplan basiert auf einer erprobten natürlichen Getreide Diät (sniff® Futtermittel für Schweine), die vor allem Rohproteine, aber nur geringe Mengen an Fett oder Cholesterin beinhaltet, da Landschweine genetisch frühzeitig zur

Verfettung neigen. Für das Wohlbefinden der Tiere sowie ein ausreichendes Reizangebot sorgt das Team des Tierhauses mit Hingabe.

Nach insgesamt fünf Tagen der Adaption des Organismus an die neuen Bedingungen wird präoperativ eine Nahrungskarenz von mindestens 12 Stunden angesetzt, wobei Trinkwasser weiterhin bereitsteht.

Um den Darm der Versuchstiere zu entlasten und somit eine Verbesserung der operativen Zugänglichkeit wie auch den Bauchdeckenverschluss zu ermöglichen, erfolgt am Tag vor der Operation eine zweimalige orale Gabe Simeticon (Lefax[®], 42 mg, Bayer GmbH, Leverkusen). Zusätzlich wird am Vorabend des Eingriffs eine spezielle Waschung des Schweins zur Anregung der Darmtätigkeit vorgenommen.

Einen Tag vor der Implantation wird damit begonnen, dem Schwein eine orale Dosis von 500 mg Acetylsalicylsäure (ASS, Bayer, Leverkusen) in Kombination mit 75 mg Clopidogrel (Plavix, Sanofi Synthelabo, Berlin) zur Hemmung der Trombozytenaggregation und inflammatorischer Mediatoren zu verabreichen. Die Gabe erfolgt kontinuierlich bis zum Versuchsende. Additiv werden 40 mg Enoxaparin subkutan injiziert (Clexane[®], Sanofi Synthelabo GmbH Berlin), vom ersten präoperativen bis zum zweiten postoperativen Tag.

3.3. Anästhesie, Intubation und Ventilation

Zur initialen Sedierung werden dem Schwein eine subkutane Injektion Azaperon (Stresnil[®], 10mg/kg KGW, Janssen, Neuss) und je eine Injektion Ketamin (2mg /kg KGW, Belapharm GmbH& CO KG, Vechta) sowie Midazolam (Dormicum[®], 0,1mg/kg KGW, Hoffman La Roche AG, Grenzach/Wyhlen) in die seitliche Halsmuskulatur verabreicht.

Um Intubationsfähigkeit zu erlangen, erfolgt kurz vorher eine Einmalgabe von 50 mg Ketamin. Intubiert wird das Tier in Rückenlage mit einem 7.0 7.5 mm ID Endotrachealtubus (Mallinckrodt, Athione, Irland) und anschließend erfolgt die maschinelle volumenkontrollierte Beatmung (Ventilog 2, Dräger, Lübeck) . Eine inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2) von 0.21 0.4 wird gewählt, um den Sauerstoffpartialdruck konstant über 13 kPa zu halten. Während der Operation wird der inspiratorische Atemdruck unter 25 mm Hg gehalten, um der Entstehung eines Barotraumas entgegenzuwirken. Der positive endexpiratorische Druck (PEEP) wird auf 2mm Hg angesetzt, um der Entstehung von Atelektasen vorzubeugen und das Risiko einer Pneumonie zu verringern.

Zur balancierten Analgosedierung wird zusätzlich zur inhalativen Gabe von 0.8 1.5 vol% Isofluran (Abbott GmbH & Co KG Wiesbaden) eine kontinuierliche intravenöse Applikation von Ketamin (1mg/kg KGW/h) und Flunitrazepam (Rohypnol®, 0,05mg/kg KGW, Hoffman La Roche AG, Grenzach/Wyhlen), durchgeführt.

3.4. Monitoring und Medikamente

Am Operationstag erfolgt die Bestimmung der Gefäßdurchmesser der Aa. carotis communes und der Aa. iliacae communes mittels Farbduplexsonographie (Sonoline Sienna, Siemens, München, Germany) sowie eine wave Dopplerflussmessung (4 MHz Sonde, HiDop® 300, Regensdorf, Schweiz), um die nativen Flusseigenschaften in besagten Gefäßen zu dokumentieren.

Ein 20 G Venenverweilkatheter (Vasofix®, Braun Melsungen) wird in der Ohrvene platziert, um daraus die Blutproben für Blutbild, CRP, Laktat und Quick/PTT zu gewinnen. Zusätzlich dient das Legen eines zentralen Venenkatheters (Intrafix Air®, Braun Melsungen) über die rechte V. jugularis externa der Überprüfung der Vitalparameter sowie der Möglichkeit schneller medikamentöser Kreislaufkorrektur.

Die Protokollierung der Vitalparameter Herzfrequenz, Blutdruck, mittlerer arterieller Druck, Sauerstoffsättigung, expiratorisches Kohlendioxid sowie der Urinausscheidung und der Temperatur erfolgt alle 30 Minuten. Eine stündliche Überwachung der Blutgase (RapidLab™, Bayer, Eastwalprode, USA) wird durch das Legen eines arteriellen Katheters (Quick Flash® Radial Artery Catheterization Set, Reading, USA) in der proximalen Aorta ermöglicht.

Zur antibiotischen Prophylaxe werden 30 Minuten vor dem Zeitpunkt des Hautschnitts 1,5 g Ampicillin/Sulbactam (Unacid®, Pfitzer GmbH, Karlsruhe) intravenös verabreicht. Zur Balancierung des Volumen und Elektrolythaushaltes wird eine Dauertropfinfusion Ringer Laktat Lösung (Stereofundin®, ca 10 15 ml/kg/h) angebracht.

3.5. Operatives Vorgehen:

5.5.1. Iliakal-Anastomosen-Modell

Nach gründlicher Rasur an Bauch und Hals erfolgt die großzügige Desinfektion des Operationsgebietes mit Iodid Lösung (Braun Melsungen) und das Abdecken mit sterilen Tüchern. Dann wird der Bauchraum mittels Medianlaparotomie im Bereich der Linea alba eröffnet und Rektusscheide sowie Peritoneum durchtrennt. Nach der Platzierung des suprapubischen Blasenkatheters (Zystofix®) folgt die Exposition der Aorta und der Iliakalregion durch Einschlagen des Darms in ein feuchtes Tuch und Verlagerung nach kranial sowie Retention durch Haken. Die Aorta wird bis zum Mesenterialansatz, ca. 6 cm proximal der Bifurkation freigelegt, anschließend folgen die Freilegung und das Anschlingen der Aa. iliacae communes mit Vessel Loops.



Abb. 5: Exposition des Retroperitonealraums aortoiliakal; die Aa. iliacae communes sind mit Vessel-Loops angeschlossen.

Eine dünnwandige 12/6 mm Polytetrafluoroethylen Bifurkationsprothese (PTFE, Goretex[®], W.L.Gore und Associates, Flagstaff, USA) wird leicht gekürzt und S förmig zurechtgeschnitten. Nach einer Heparinkochsalzspülung erfolgt die fortlaufende End zu Seit Anastomosierung (Prolene[®] 6.0 BV doppelt, Ethicon, Norderstedt) mit der zuvor abgeklemmten Aorta. Diese wird dafür 2 cm längs inzisiert sowie seitlich ovalär exzidiert. Danach wird die Prothesenhose ausgeklemmt und die Aorta freigegeben. Eventuelle Anastomosen Blutungen werden durch einzelne Umstechungen mit Prolene[®] behoben. Der Arterien Katheter wird proximal der Anastomose platziert . Die End zu End Anastomosierung mit den Iliakalarterien erfolgt durch Ausklemmen einer Seite, bifurkationsnahe Durchtrennung und Ligatur (Prolene[®] 3.0), sowie Resektion einer nativen Gefäßprobe von 2 mm Breite mit anschließender Fixierung in Formalin. Der jeweilige Prothesenschenkel wird längenadaptiert und nach Heparinkochsalzspülung mit dem distalen Ende der Iliakalarterie fortlaufend vernäht (Prolene[®] 6.0, BV, doppelt). Vor Beendigung der Naht erfolgt die Überprüfung auf Einstrom aus dem Prothesenschenkel sowie Blutrückstom iliakal. Das gleiche Vorgehen wird auf der anderen Seite vorgenommen.

Der Prozess der Anastomosierung wird unter zu Hilfenahme einer prismatischen Lupe mit 2.5facher Vergrößerung ausschließlich von ein und demselben Chirurgen (C.M.B.) durchgeführt, um eine größtmögliche Standardisierung der chirurgischen Technik zu garantieren.

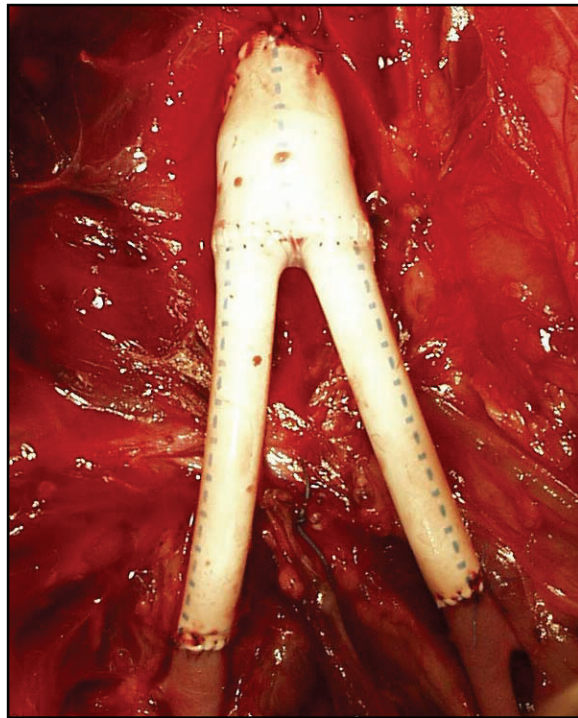


Abb.6 : Implantation einer Bifurkationsprothese aortobiiliakal; intraoperativer Situs.

Die Stentimplantation erfolgt randomisiert. Parallel zu den Vorbereitungen am Stent (3.1.) erfolgen am Tier das Ausklemmen des proximalen (Satinski Klemme) und distalen Schenkels (Bulldog Klemme) der Arteria iliaca communis sowie eine etwa 0,5 cm lange, quere Inzision des ausgeklemmten Prothesenschenkels im Abstand von 2 cm proximal der Anastomose. Durch die Inzision wird zu beiden Seiten des Gefäßes geflusht und mit Heparin Kochsalz gespült.

Nach Vordehnung mit einem Overholt wird der, auf einen 6/ 40 mm Ballonkatheter (PHERON, Biotronik, Berlin, Deutschland) aufgekrumpte Stent ,bis zur Mitte des Anastomosenbereichs eingebracht und unter Sichtkontrolle stufenweise aufgedehnt.

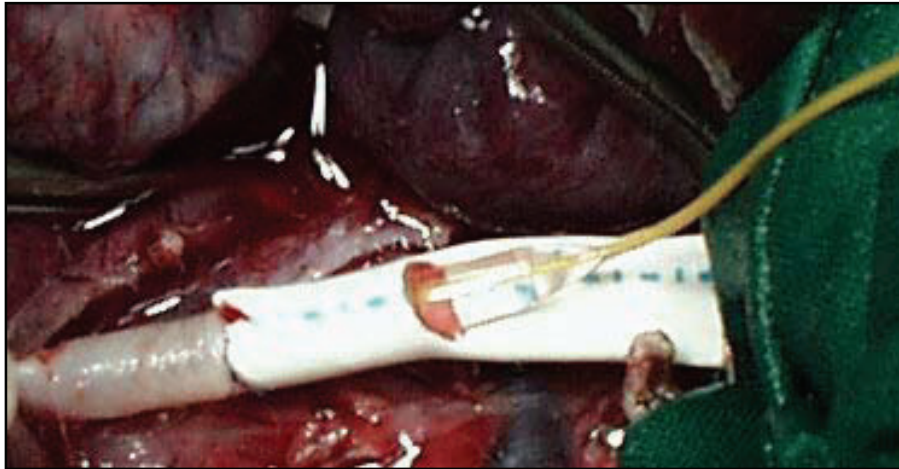


Abb. 7: Implantation des Stents unter Sichtkontrolle

Die Stent Dilatation erfolgt durch Inflation des Ballonkatheters auf 8 bar. Wie oben beschrieben, wird der Metall Stent innerhalb von Sekunden aufgedehnt, während die Aufdehnung beim PLLA Stent 8 Minuten beansprucht (1 bar/ min). Nach Reponierung des Katheters wird die, für den Zugang benötigte Inzision durch Einzelknopfnähte verschlossen (Prolene® 6.0 BV) und die A. iliaca communis nach Entfernen des Bulldogs freigegeben. Abschließend werden die Vitalparameter des Tieres überprüft.

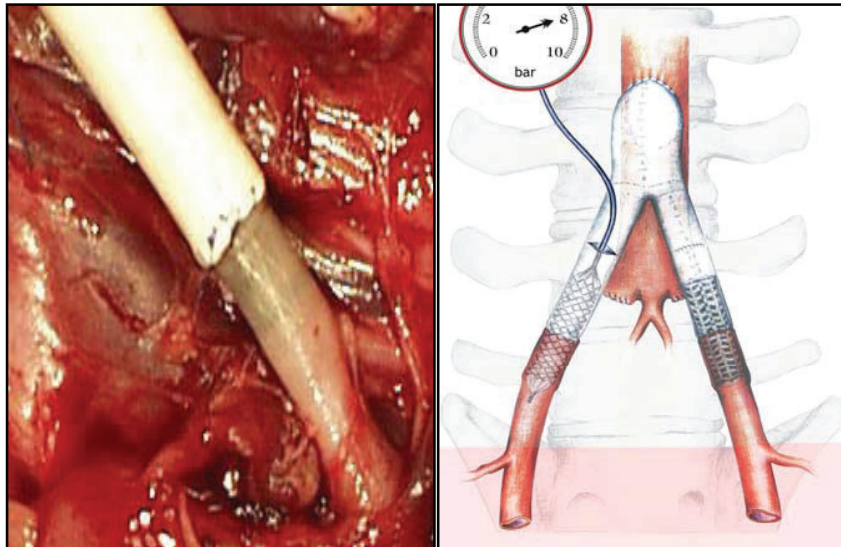


Abb. 8: Inflation des iliakalen Anastomosen-Stents, der makroskopisch durch die Gefäßwand hindurch sichtbar ist.

Nach dem erfolgreichen Einbringen der Stents in die Gefäße wird der Arterien Katheter entfernt und die Aorta mit Prolene® verschlossen. Es folgt die intravenöse Gabe von 1,5 g Ampicillin/Sulbactam (Unacid®) und die Spülung des Abdomens mit einer NaCl Gentamicin Lösung, beides zur antibakteriellen Prophylaxe. Nach Entfernung des suprapubischen Blasenkatheters mit Verschluss durch eine Z Naht (Vicryl® 3.0 SH) und Reposition der Darmschlingen wird das Retroperitoneum fortlaufend mit einer 3.0. Vicrylnaht und das Peritoneum mit Mersilene® verschlossen. Die subkutane Naht erfolgt ebenfalls mit einer fortlaufenden 3.0. Vicrylnaht, die Haut wird nach Desinfektion mit Iodid Lösung mit resorbierbarem Faden genäht. Des Weiteren werden 40 mg Enoxaparin (Clexane®) subkutan und 5 ml des Breitspektrumantibiotikums Oxytetracyclin (Terramycin®, Pfitzer Animal Health, Exton, USA) in die Glutealmuskulatur verabreicht.

3.5.2. ACC-Modell:

Nach gründlicher Rasur und Desinfektion des Halsbereichs mit Jodidlösung erfolgt orientierend am M. sternocleidomastoideus die Freilegung der Aa. carotis communes mit Anschlingen durch Vessel Loops. Für die Stentimplantation wird die jeweilige Seite proximal und distal ausgeklemmt und quer arteriotomiert. Nach Einbringen des Stents mittels Ballonkatheter in Flussrichtung wird das Gefäß mit heparinischer Kochsalzlösung gespült und verschlossen. Der Blutfluss wird freigegeben. Danach wird der ZVK entfernt und nach prophylaktischer Zugabe von NaCl Gentamycin Lösung erfolgt der Verschluss des Zugangs am Hals subkutan mit einer fortlaufenden 3.0. Vicrylnaht. Die Haut wird nach Desinfektion mit Iodid Lösung mit Mersilene® genäht.

3.6. Postoperatives Management und Follow Up:

In der postoperativen Phase wird das Versuchstier in einem angemessen großen Einzelkäfig bis zur Mobilisation am nächsten Tag aufgestellt und kontinuierlich überwacht. Temperatur, Puls, Sauerstoffsättigung und Abgang von Urin/Faeces werden stündlich dokumentiert. In der Aufwachphase wird das Schwein nach Einsetzen des eigenen Atemantriebes extubiert.

Zur Aufrechterhaltung des Volumen und Elektrolythaushaltes erfolgt im Wechsel die Gabe von 5 % Glucose Lösung, Ringer Laktat und NaCl Lösung über den venösen Zugang am Ohr. Für die postoperative Analgosedierung werden die Infusionen mit je 100 mg Tramadol (Tramal®, Grünenthal GmbH) und 3 mg Metamizol (Novamin®) versetzt. Um 24 Uhr erhält das Tier intravenös 1,5 g Ampicillin/Sulbactam (Unacid®) und zur Sekretolyse 15 mg Ambroxol (Mucosolvan®), welches am Folgetag noch

einmal morgens und abends verabreicht wird. Es erfolgt der Rücktransport des Schweines ins Tierhaus.

Doppler Sonographie:

Intraoperativ (nach Prothesen sowie nach Stentimplantation) sowie zwei und sechs Wochen post implantationem werden dopplersonographische Untersuchungen der aortoiliakalen Gefäße durchgeführt. Dabei wird der maximale femoralarterielle Blutfluss (F_{\max} , kHz) in continous wave Technik bestimmt, um die Flusseigenschaften der distalen Anastomose zu beurteilen.



Abb. 9: Dopplersonographische Untersuchung des femoralen Blutflusses

Computertomographie:

Um die Durchgängigkeit der Stents im Zeitverlauf zu erfassen, erfolgen Kontrastmittel unterstützte, computertomographische Untersuchungen (Tomoscan AV, Philips Germany; Aquileon TSX 101A, Toshiba, Germany) der aortoiliakalen Gefäße nach einer, zwei, vier und sechs Wochen unter Anwendung der „volume

rendering technique“ (VRT), die eine simultane Darstellung von Oberflächen und Strukturen ermöglicht und der „maximal intensity projection“ (MIP), einer speziellen volumetrischen Visualisierungstechnik.

Zu den Untersuchungen wurden die Tiere, wie in 3.3. beschrieben, sediert.

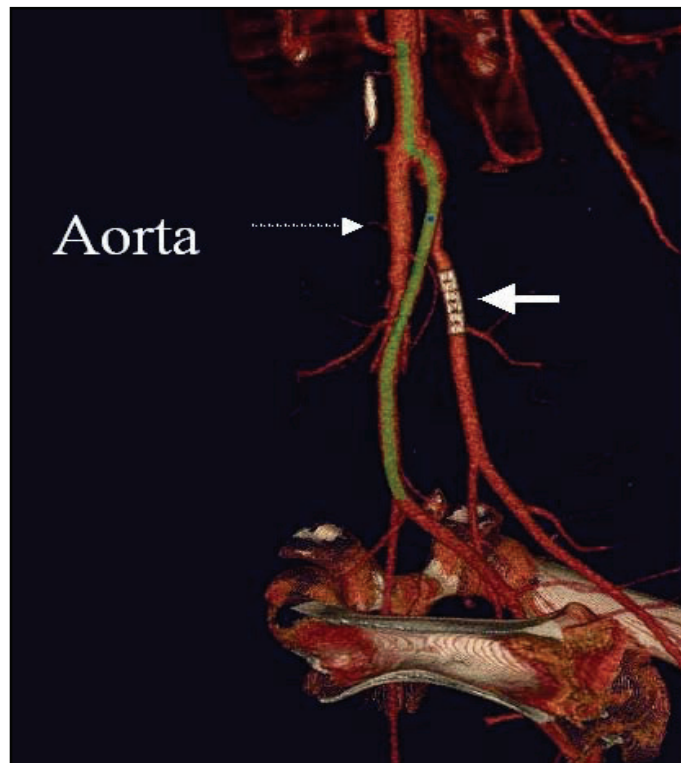


Abb. 10: CT aortoiliakal. Beide Stents sind durchgängig. Dicker Pfeil: Metall- Stent, unterbrochener Pfeil: PLLA- Stent (nicht röntgendicht).

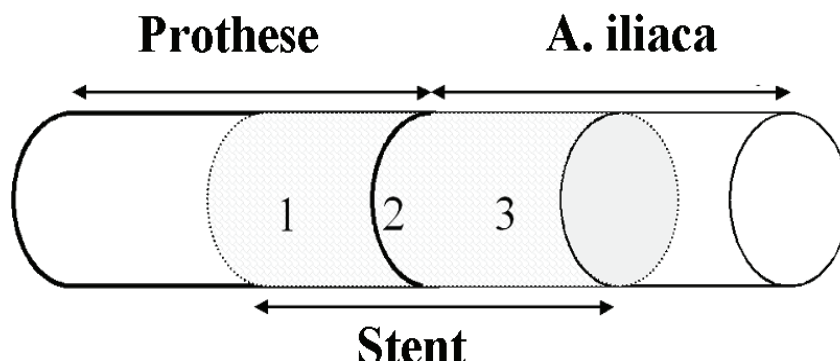
3.7. Probenentnahme und Histologie:

Um die vaskulären und perivaskulären Reaktionen im Stentbereich unter histomorphologischen und planimetrischen Gesichtspunkten auswerten zu können, werden die stenttragenden Gefäßabschnitte sowie die Übergangsbereiche zur Prothese bzw. zum nativen Gefäß nach einem Zeitraum von 6 Wochen explantiert.

Dazu wird das Versuchstier, wie in 3.3. beschrieben, anästhesiert. Wie unter 3.5. aufgeführt, erfolgt nach Abschluß der Operationsvorbereitungen die Eröffnung des Bauchraumes mittels Medianlaparotomie und das Freipräparieren der stenttragenden Iliakalgefäße. Die Proben werden nach Gabe eines intravenösen Heparinbolus (10000 IE) entnommen und es wird mit der Präparation der Aa. carotis communes und Entnahme der Gefäßproben weiterverfahren.

Nach der vollständigen Probenentnahme wird das Tier mit einer intravenösen Überdosis Kaliumchlorid Lösung euthanasiert, die Gefäßstümpfe werden ligiert und der Bauchraum sowie die Halswunden mit Vicryl® 3.0. verschlossen.

Zunächst werden die Gefäßproben makroskopisch auf Deformierungen und Durchgängigkeit untersucht und in einer 10%igen Formalinlösung fixiert. Man verzichtet hierbei bewusst auf vorheriges Spülen mit Kochsalzlösung, um eine vorhandene wandständige Thrombosierung nicht artifiziell zu entfernen. Zur Weiterbearbeitung werden die Proben in die Leibniz Forschungslaboratorien der Medizinischen Hochschule Hannover geschickt, wo sie in einer Serie ansteigender Alkoholgradienten dehydriert und in Polymere eingebettet werden (Technovit 9100, Kulzer, Germany). Anschließend werden jeweils 4 aufeinanderfolgende Querschnitte in folgenden Ebenen angefertigt:



Ebene 1: Proximal der Anastomose Stent und Prothese

Ebene 2: Anastomosennaht

Ebene 3: Distal der Anastomose Stent und Gefäß

Die Gefäßproben werden mit einer Schichtdicke von 10 µm geschnitten und in einer Hämatoxylin/Eosin (H.E.) Lösung angefärbt und getrocknet.

Histoplanimetrie:

Um die histologischen Schnitte morphometrisch auswerten zu können, werden diese mit einem digitalen Kamerasystem für Mikroskope (Axioskop 40, Axio Cam MRc5, Carl Zeiss, Hamburg, Deutschland) fotografiert und auf einen PC übertragen. Alle Schnitte werden für planimetrische Analysen digitalisiert und mit der Software Image J (Version 1.32j) von der Webseite des nationalen Gesundheitsinstituts (<http://rsb.info.nih.gov/ij/>) ausgewertet.

Um die postinterventionelle Durchgängigkeit der Gefäße zu beurteilen, wird der Durchmesser des **Residuallumens (RL, mm)** in den Ebenen 1, 2 und 3 in sechs Messungen, ausgehend von der lumenseitigen neointimalen Begrenzung, in einem Winkel von 60 ° bestimmt und aus dem arithmetischen Mittel berechnet.

Die **neointimale Hyperplasie** wird aus der **Mittleren Intimadicke (MID, mm)**, die über den Struts in Ebene 3 gemessen wurde, bestimmt.

Histomorphologie:

Die histomorphologische Auswertung nehmen zwei, auf das Vorhandensein von Sirolimus in den PLLA Stents geblindete, unabhängige Untersucher vor.

Injury Score

Um das Ausmaß der Gefäßwandverletzung durch den Stent semiquantitativ zu beurteilen, werden 4 aufeinanderfolgende Schnittpräparate distal der Anastomose lichtmikroskopisch untersucht und ein Verletzungsindex erstellt. Es erfolgt die Beurteilung jedes einzelnen Struts eines Schnittpräparates und die Vergabe von numerischen Punktwerten (0-3):

- 0 Lamina elastica interna (LEI) intakt, Tunica media nicht komprimiert, keine Verletzung
- 1 LEI intakt oder geringgradig laceriert, Media komprimiert, nicht laceriert
- 2 LEI und Tunica media laceriert, Adventitia intakt
- 3 Lamina elastica externa (LEE) perforiert, Adventitia beschädigt oder perforiert.

Alle Scores werden addiert und durch die Zahl der beurteilten Struts dividiert, um den Injury Score für den gesamten Stent zu erhalten [48]:

$$\text{Injury Score (IS)} = \frac{\text{Summe aller Scores}}{\text{Anzahl der beurteilten Struts}}$$

Inflammatory Score

Diese Scoreeinteilung dient der Erfassung des Ausmaßes und der Dichte der entzündlichen Gewebsreaktion nach Stentimplantation. Dazu wird jeder einzelne Strut in vier aufeinanderfolgenden Schnittpräparaten distal der Anastomose semiquantitativ auf das Vorkommen von Entzündungszellen untersucht und numerische Punktwerte (0-3) vergeben:

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

Der Inflammatory Score für den gesamten Stent ergibt sich aus der Summe der einzelnen Scores, dividiert durch die Anzahl der ausgewerteten Struts [93].

$$IF = \frac{\textit{Summe aller Scores}}{\textit{Anzahl der bewerteten Struts}}$$

3.8. Statistische Auswertung:

Basisparameter der Operation und histologische Daten werden in der mittleren Abweichung +/- Standardabweichung präsentiert. Unterschiede werden statistisch mittels des unpaarigen zweiseitigen T Test verglichen. Die Darstellung der Messungen des Dopplerultraschalls mittels des arithmetischen Mittelwerts. Die Daten

werden hinsichtlich ihrer Signifikanz mit dem Mann Whitney Rank Sum Test betrachtet, wobei das Signifikanzniveau für $p < 0,05$ festgelegt ist.

4 ERGEBNISSE

4.1. Iliakal- Anastomosen- Modell:

4.1.1. Operatives Vorgehen:

Alle neun Versuchstiere überleben die sechswöchige postoperative Phase bis zur Explantation der Proben ohne klinische Zeichen eines Ischämiesyndroms. Eine operative Revision ist aufgrund der abdominalen Perforation eines Versuchstieres am dritten postoperativen Tag notwendig, ein weiterer Eingriff erfolgt am selben Tier zur Beseitigung eines obstruktiven Ileus am 7. postoperativen Tag. Bei den übrigen Tieren der Versuchsreihe treten keine klinischen Komplikationen auf. Das durchschnittliche Körpergewicht der Versuchstiere am Ende der Studie beträgt 50 ± 5 kg. Die intraoperativen Basisparameter sind in Tabelle 2 dargestellt. Hämoglobin und Hämatokrit fallen von $5.8 \text{ mmol/l} \pm 0.5$ und $29 \% \pm 3$ präoperativ auf $4.2 \text{ mmol/l} \pm 0.6$ und $22 \% \pm 3$ ($p < 0.001$) postoperativ. Am Ende der Studie weisen Hämoglobin ($5.2 \text{ mmol/l} \pm 0.7$; $p = 0.056$) und Hämatokrit ($26 \% \pm 3$, $p = 0.064$) keine signifikanten Unterschiede zu den präoperativen Werten auf.

Sirolimus beschichtete und unbeschichtete PLLA sowie Metall Stents zeigen eine ausreichende, dem elongierten Gefäßverlauf angepasste Flexibilität bei der Positionierung im iliakalen Anastomosenbereich. Bei allen Versuchstieren zeigt sich ein primärer technischer Erfolg bei der Stent Platzierung und Aufdehnung mit makroskopisch sichtbarem Kontakt zwischen Stent und Arterienwand.

Tab. 2: intraoperative Basisparameter im Iliakal-Anastomosen-Modell(Mittelwert \pm Standardabweichung).

Basisparameter	PLLA	SIR-PLLA	METALL
KG(kg)	37.3 \pm 2.0	37.9 \pm 1.7	36.5 \pm 1.7
DM _{iliakal}	5.7 \pm 0.1	5.7 \pm 0.1	5.8 \pm 0.1
pH	7.41 \pm 0.06	7.44 \pm 0.04	7.42 \pm 0.05
pCO ₂ (kPa)	5.6 \pm 0.8	5.5 \pm 0.3	5.7 \pm 0.7
pO ₂ (kPa)	25 \pm 5.6	26 \pm 7	24.0 \pm 4.7
HF (min ⁻¹)	76 \pm 15	84 \pm 17	76 \pm 13
RR _{syst} (mm Hg)	85 \pm 9	86 \pm 12	81 \pm 6
RR _{diast} (mm Hg)	55 \pm 13	59 \pm 15	51 \pm 8
MAP (mm Hg)	65 \pm 5	66 \pm 13	64 \pm 6
Hb (μ mol/l)	5.6 \pm 0.4	5.8 \pm 0.6	5.8 \pm 0.5
Hkt (%)	28 \pm 3	30 \pm 3	30 \pm 3
PTT (Sek.)	31 \pm 10	33 \pm 4	28 \pm 7

4.1.2. Follow-Up

Doppler Sonographie:

Nach Implantation der Prothese zeigen sich in der continuous wave Dopplersonographie Amplitudenminderungen im systolischen Blutfluss, die durch Stentimplantation wiederaufgehoben werden. Nach sechs Wochen ist keine hämodynamische Strömungsverminderung des femoralen Blutflusses in der Gruppe der Metall und Sirolimus beschichteten PLLA Stents zu verzeichnen. Im Gegensatz dazu kommt es zu einem Abfall von F_{\max} in der Gruppe der PLLA Stents.

Computertomographie:

Alle stentversorgten Gruppen haben in der Computertomographie nach 6 Wochen ein offenes Lumen. Die unbeschichtete PLLA Gruppe zeigt Unregelmäßigkeiten, die auf eine Stenosierung hinweisen. Im Gegensatz dazu, ist in der Sirolimus PLLA Gruppe ein nahezu ungestörter arterieller Fluss ersichtlich. Die Beurteilung des Lumens nach Metall Stenting ist problematisch, da das Metall in der Computertomographie Artefakte produziert.

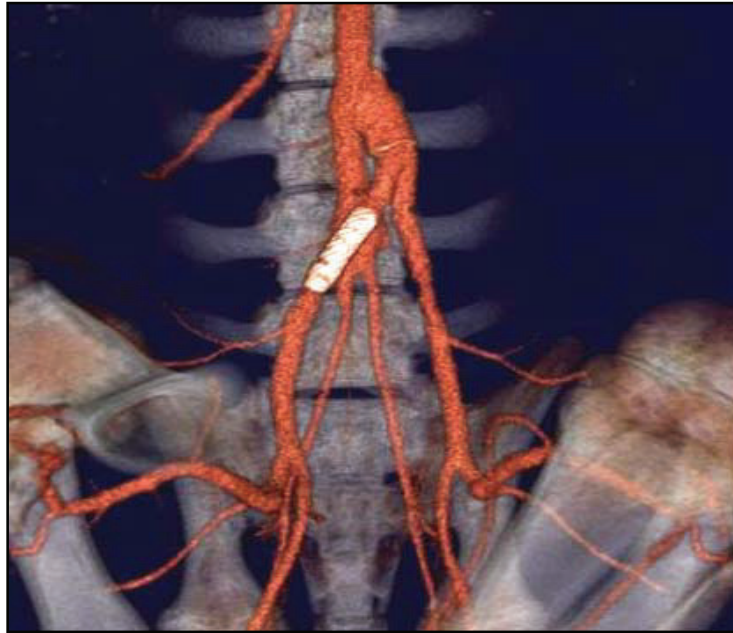


Abb.11: CT aortoilikal. Beide Prothesenschenkel und AIC sind offen (rechts Metall, links PLLA). Im Bereich des PLLA-Stents fallen Unregelmäßigkeiten auf, die zu einer mäßigen Lumeneinengung führen.

4.1.3. Histologische Auswertung

Alle stenttragenden Segmente sind durchgängig, es tritt keine thrombotische Okklusion auf. Die histologische Auswertung ergibt keinen Hinweis auf einen übermäßigen Recoil oder Kollaps eines Stents. In allen Präparaten ist ein intakter kreisförmiger Anschnitt vorzufinden.

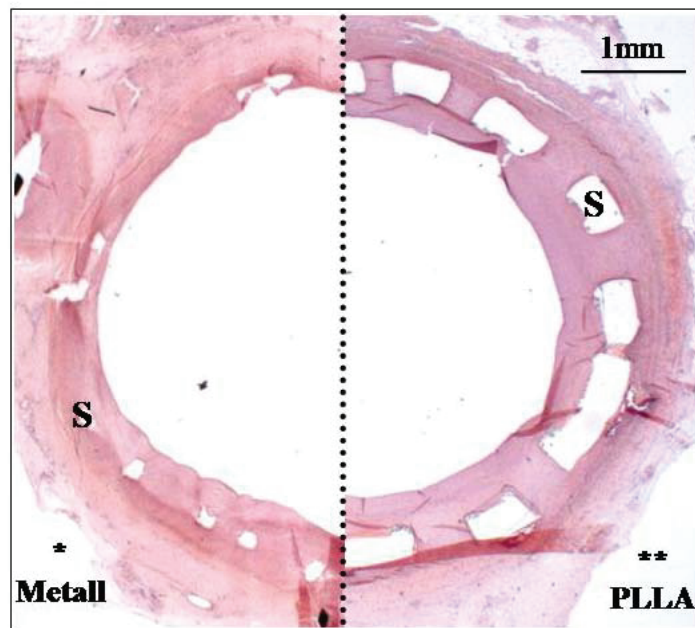


Abb. 12: Histologischer Schnitt mit Nachweis offener Metall (*) und PLLA (**)-Stents. Es zeigt sich über den Stent-Streben (S) eine neointimale Hyperplasie, die bei PLLA ausgeprägter ist. HE-Färbung, Originalvergrößerung 12.5 x.

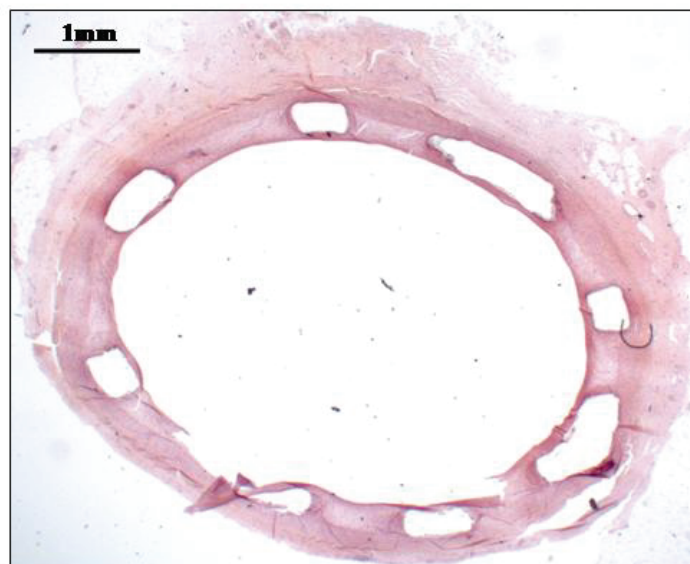


Abb. 13: Histologischer Schnitt eines SIR-PLLA-Stents. Es zeigt sich über den Stent-Streben (S) eine nur minimale neointimale Hyperplasie. ist. HE-Färbung, Originalvergrößerung 12.5 x.

Histoplanimetrie

Der mittlere Durchmesser des **Residuallumens (RL, mm)** der SIR PLLA Stents (1: 4.24 mm \pm 0.13; 2: 3.74 mm \pm 0.15; 3: 4.03 mm \pm 0.13) ist vergleichbar mit den Werten aus der Gruppe der Metall Stents (1: 4.36 mm \pm 0.27; 2: 3.98 mm \pm 0.15; 3: 4.29 mm \pm 0.18), jedoch signifikant höher als der mittlere Durchmesser der unbeschichteten PLLA Gruppe (1: 3.34 mm \pm 0.27, $p < 0.001$; 2: 2.86 mm \pm 0.56, $p=0.001$; 3: 3.46 mm \pm 0.39, $p=0.013$).

Wie in der nachfolgenden Grafik sichtbar ist, zeigt die **mittlere Intimadicke (MID, mm)** der SIR PLLA Stents die geringsten Werte (0.09 mm \pm 0,02), im Vergleich zur Gruppe der unbeschichteten PLLA Stents (0.31 mm \pm 0.15, $p < 0.001$) und Metall Stents (0.19 mm \pm 0.04, $p=0.004$). Daraus ergibt sich eine signifikant geringere neointimale Hyperplasie der Sirolimus beschichteten PLLA Stents im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen.

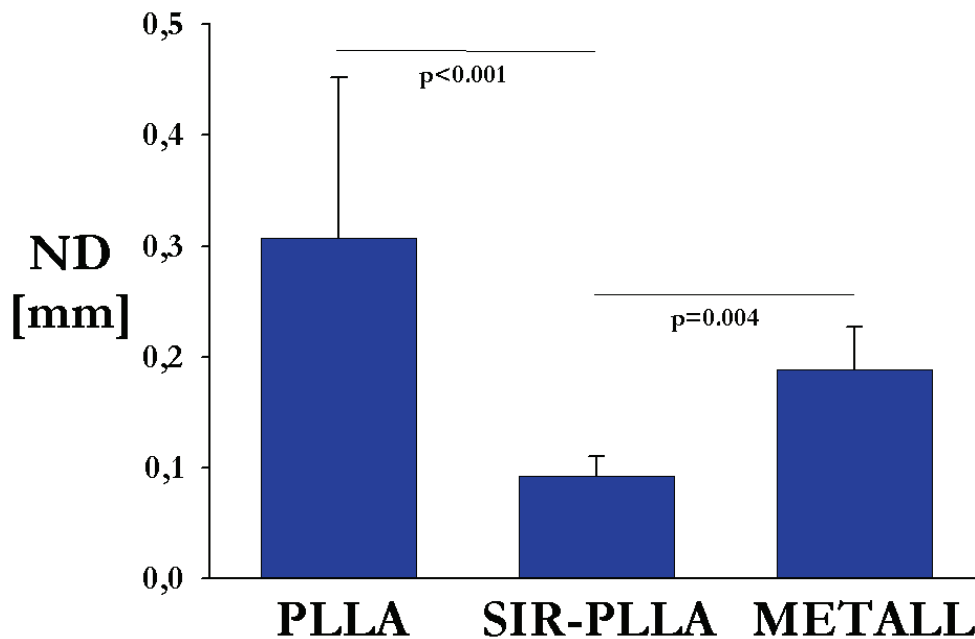


Abb. 14: neointimale Dicke im Bereich der PLLA-, SIR-PLLA- und Metall-Stents

Histomorphologie

Der **Injury Score** ergibt eine milde vaskuläre Verletzung bei allen Stents (SIR PLLA: 0.42 ± 0.63 ; PLLA: 0.53 ± 0.64 ; Metall: 0.50 ± 0.62) ohne signifikante Differenzen.

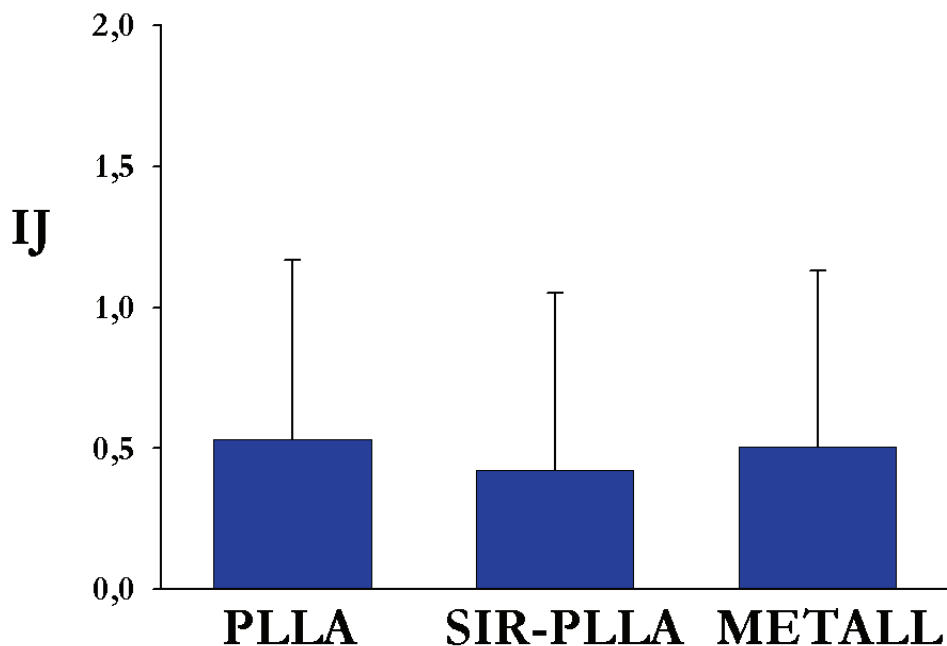


Abb. 15 : Injury-Score (IJ) als Ausdruck der Gefäßverletzung nach Stentimplantation.

Die Stratumgebung der SIR PLLA Stents zeigt eine milde inflammatorische Reaktion (1.14 ± 0.46), die vergleichbar mit der Gruppe der Metall Stents (1.27 ± 0.45), aber signifikant geringer als der **Inflammatory Score** der PLLA Gruppe (1.79 ± 0.56 , $p < 0.001$) ist.

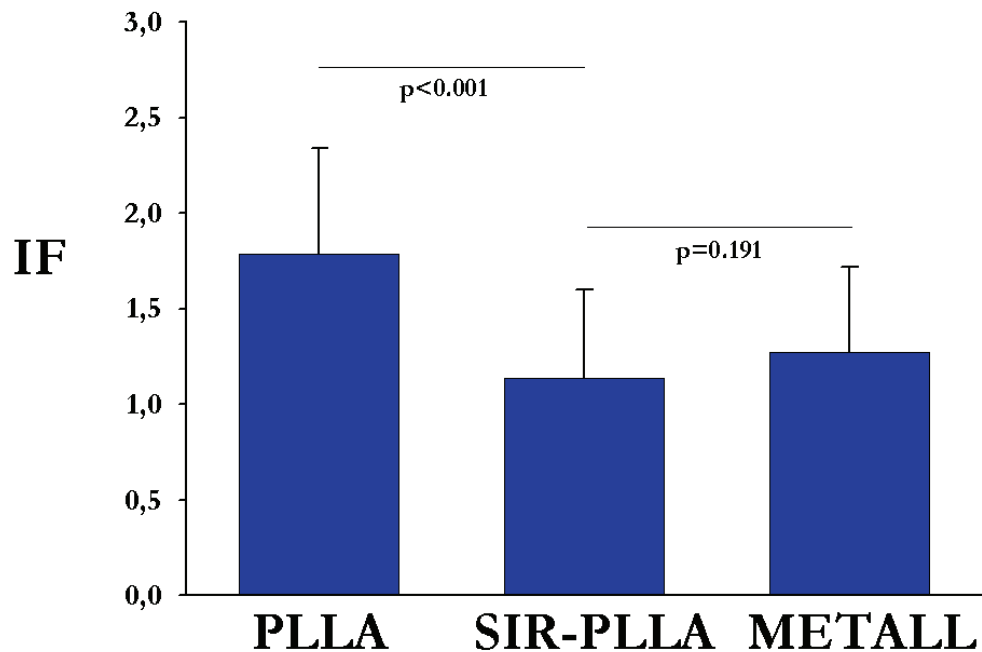


Abb. 16: Inflammatory-Score (IF) als Ausdruck der Entzündungsreaktion um die Stent-Streben.

4.2. ACC Modell

4.2.1. Operatives Vorgehen:

Die Eingriffe verlaufen ohne das Auftreten klinischer Komplikationen. Alle Stents lassen sich mühelos über die Querinzision in der A. carotis communis beidseits implantieren und über den Ballonkatheter dilatieren. Bei allen Aufweitungen resultiert visuell ein Oversizing der Stents, die ACC ist makroskopisch deutlich sichtbar dilatiert. Der Grad des Oversizings kann nicht bestimmt werden, da eine Angiographie nicht zugänglich ist.

4.2.2. Histologische Auswertung:

Alle gestenteten Segmente zeigen ein offenes Lumen, es kommt zu keiner thrombotischen Okklusion in der Versuchsreihe. Bei der histologischen Auswertung ist in allen Segmenten ein intakter kreisrunder Stentanschnitt vorzufinden, es gibt keinen Hinweis auf übermäßigen Recoil oder Kollaps eines Stents.

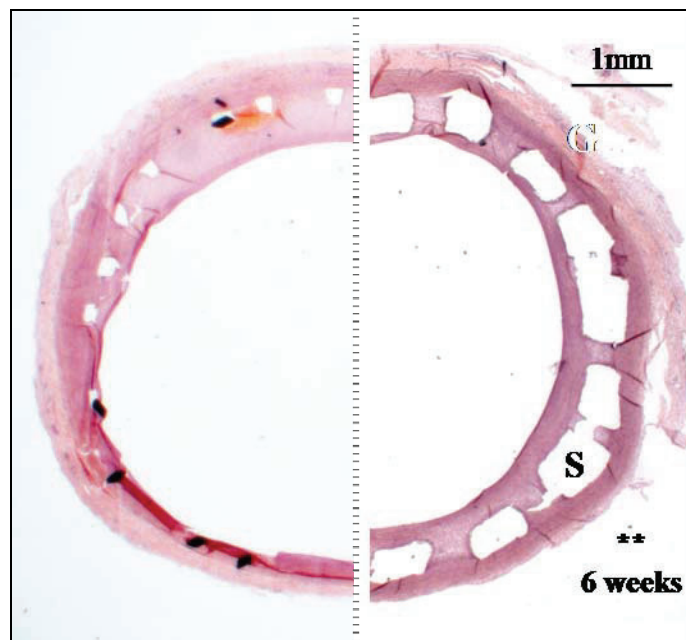


Abb. 17: Histologischer Schnitt im Bereich der ACC, links Metall, rechts PLLA. Es zeigt sich die Bildung einer Neointima über den Stent Streben (S), die bei PLLA ausgeprägter ist. HE-Färbung, Originalvergrößerung 12.5 x.

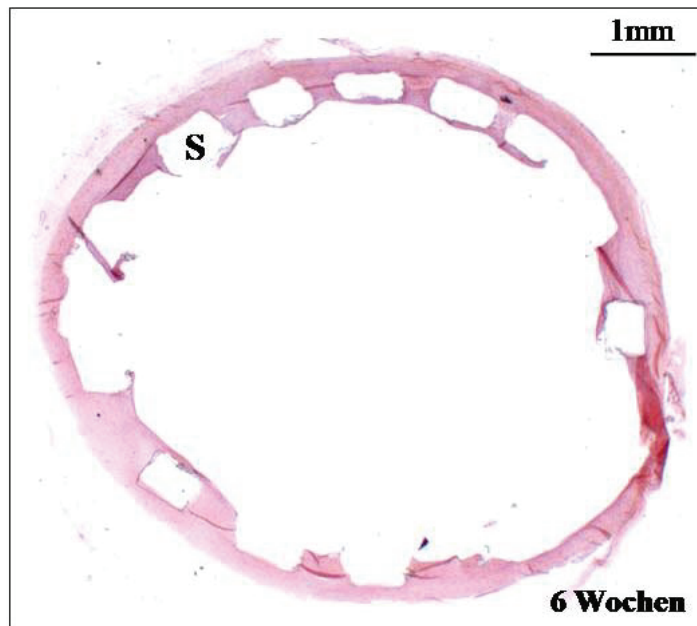


Abb. 18: Histologischer Schnitt nach SIR-PLLA-Stenting im Bereich der ACC. Es zeigt sich über den Stent-Streben (S) eine minimale neointimale Hyperplasie. HE-Färbung, Originalvergrößerung 12.5 x.

Histoplanimetrie

Der mittlere Durchmesser des **Residuallumens (RL, mm)** nimmt den geringsten Wert in der Gruppe der unbeschichteten PLLA Stents (3.82 ± 0.04 , $p < 0.001$) an, verglichen mit den SIR PLLA Stents (4.06 ± 0.05 , $p < 0.001$) und den Metall Stents. Das grösste Residuallumen weist die Gruppe der Metall Stents auf (4.27 ± 0.05 , $p < 0.001$).

Die mittlere Intimadicke (MID, mm) der SIR PLLA Stents zeigt die geringsten Werte ($0.07 \text{ mm} \pm 0.02$, $p < 0.001$). Sowohl die unbeschichteten PLLA Stents (0.17 ± 0.05 , $p < 0.011$) als auch die Metall Stents (0.13 ± 0.04 , $p < 0.01$) weisen ein Zunahme der mittleren Intimadicke auf.

Histomorphologie

Die **Injury Scores** sind nach 6 Wochen als niedrig einzustufen (PLLA: 0.62 ± 0.68 , SIROLIMUS PLLA: 0.57 ± 0.60 , Metall: 0.66 ± 0.77). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die inflammatorische Reaktion nimmt den höchsten Wert in der Gruppe der unbeschichteten PLLA Stents an (1.44 ± 0.54 ; $p < 0.001$) und liegt damit signifikant höher als im Vergleich zu SIROLIMUS beschichteten PLLA Stents (1.06 ± 0.26 ; $p < 0.001$, Abb. 67) und Metall Stents (1.09 ± 0.29 ; $p = 0.18$). Insgesamt zeigt die SIR PLLA Gruppe den geringsten **Inflammatory Score**.

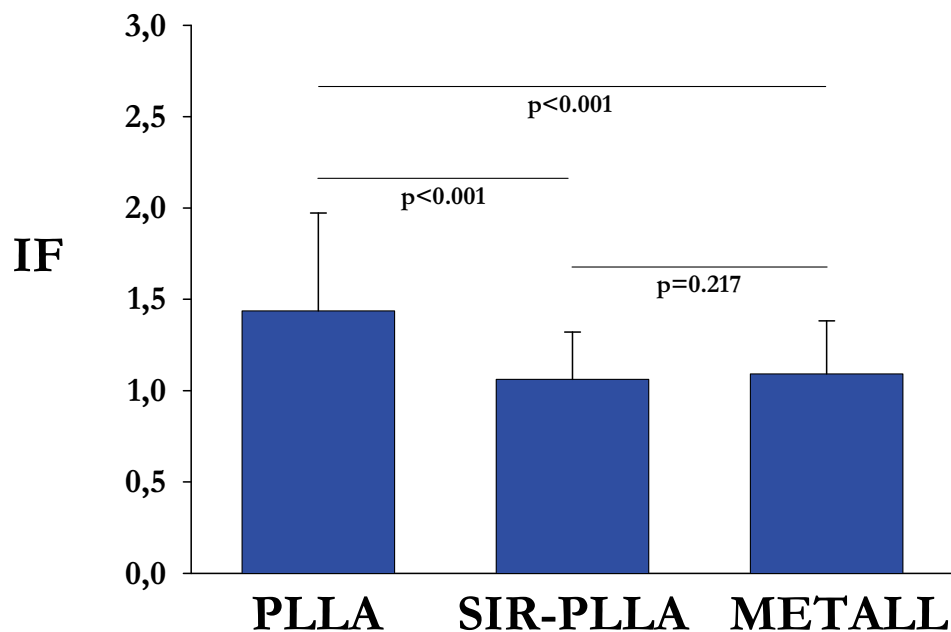


Abb. 19 : Inflammatory-Score (IF) als Ausdruck der Entzündungsreaktion.

5 DISKUSSION

5.1. Schweinemodell

Bei einer tierexperimentellen Studie stellt sich immer die Frage, ob die Ergebnisse auf den humanmedizinischen Bereich übertragbar sind und inwieweit sie eine verlässliche prognostische Aussagekraft besitzen. Die Qualität eines Restenosemodells wird vor allem definiert durch die Ähnlichkeit der anatomischen, physiologischen und pathogenetischen Verhältnisse der Versuchstierspezies zum Menschen. Des Weiteren spielen operationstechnische und ökonomische Aspekte eine wichtige Rolle. Viele Tiere wurden bereits als Restenosemodelle eingesetzt, darunter Ratten, Kaninchen, Schweine und Hunde jedoch nehmen Schweine in dieser Hinsicht eine dominierende Stellung ein, da die porcine makroskopische und mikroskopische Anatomie des Gefäßsystems der des Menschen in Aufbau und Struktur sehr stark ähnelt [94]. Die *A. iliaca communis* ist gut zugänglich und zeigt einen ähnlichen Durchmesser im Vergleich zur *A. femoralis superficialis* beim Menschen. Der Zugang zur *A. carotis communis* beim Schwein ist dem Vorgehen beim Menschen identisch. Vergleichbare anatomische Größenverhältnisse ermöglichen eine Übertragung vieler humanmedizinischer Geräte und Materialien, wie z.B. Katheter und Stents auf das Schwein [95]. Weitere Gründe für den Einsatz des Schweines als Versuchstier in dieser Studie sind die histologische Ähnlichkeit der neointimalen Antwort auf einen gefäßschädigenden Reiz [6].

Aortoiliakale Gefäßoperationen sind anspruchsvoll und beim Menschen mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität assoziiert [96]. Auch beim Schwein muss mit verschiedenen Problemen gerechnet werden. In der Vorbereitung ist zunächst die im Verhältnis zum Menschen schwierigere Intubation durch die lange Epiglottis anzuführen, die häufiger in einer ösophagealen Fehlintonation enden kann [97]. Zum

Anderen zeigt das Schwein eine starke pulmonale Sekretionsneigung, die durch das Auftreten von Atelektasen schnell zu einer Pneumonie führen kann [98]. Beide Komplikationen konnten in unserer Versuchsreihe vermieden werden.

Intestinale Torsionen und Invaginationen stellen in fast 50 % die Ursache für einen plötzlichen Tod nicht operierter Schweine dar [99]. Bei einem Versuchsschwein der Studie trat ein persistierender Ileus bei Dünndarm Invagination auf, der erfolgreich durch eine Dünndarmresektion behoben werden konnte. Die locker aufgehängten Dünndarmschlingen und insbesondere das mobile, im linken Unterbauch liegende Coecum sind prädisponiert für derartige Komplikationen [100]. Eine sorgsame Reposition der Darmschlingen am Operationsende ist Grundvoraussetzung zur Vermeidung dieser Komplikationen. Des Weiteren trat die Ruptur einer Bauchwandnaht auf, welche eine Revision erforderlich machte. Es ist daraus aber auch ersichtlich geworden, dass eine Reintervention chirurgischer Art zu einem erfolgreichen Abschluss des Tierversuchsvorhabens führen kann.

5.2. Biologische und physikalische Eigenschaften des PLLA- Stents

Die einminütige Desinfektion der PLLA Stents mit 70 %igem Ethanol wurde gewählt, da die terminale Sterilisation von PLLA mit einem Verlust der mechanischen Eigenschaften einhergeht [16]. Dieses Vorgehen wurde ebenfalls erfolgreich in einer klinischen Studie des PLLA Stents angewendet [15].

Alle Polymerstents ließen sich erfolgreich durch langsame Inflation des Ballonkatheters dilatieren. Polymerstents benötigen allerdings eine wesentlich längere Aufweitzungszeit (1bar| min) im Gegensatz zu Metallstents, die innerhalb von wenigen Sekunden in einem Schritt dilatiert werden können. In der klinischen Anwendung ist eine möglichst geringe Dilatationszeit erstrebenswert, um die

Blockierung der arteriellen Strombahn durch den Ballon zeitlich kurz zu halten und somit die Induktion von Infarkten im peripheren Perfusionsgebiet zu reduzieren. Die Dilationsempfindlichkeit des PLLA Stents stellt gerade bei der stentgeschützten Angioplastie der Arteria carotis einen Nachteil dar, da hier die Gefahr einer zerebralen Ischämie besteht. Dagegen präsentieren die geringe Recoilrate, der hohe Kollapsdruck und Verformungswiderstand des PLLA Stents günstige mechanische Eigenschaften, die mit Metallstents vergleichbar sind [16].

Die Inkorporation des Pharmakons Sirolimus wurde gewählt, da das Makrolid Lakton die Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen (SMC) inhibiert [65-69], die ein hohes Vorkommen von FKBP12 besitzen. Sirolimus blockiert den FKBP 12 Komplex und wirkt auf diese Zellen zytostatisch. Die Endothelialisierung, die essentiell ist, um eine Biokompatibilität zwischen Stentoberfläche und fließendem Blut in der Umgebung zu erreichen, bleibt dabei ungestört [73]. Sirolimus hat in der Beschichtung von Metall Stents schon vielfach gute Ergebnisse erzielt. Eine erstmalige klinische Anwendung fand in der randomisierten und doppelgeblindeten RAVEL Studie statt [55, 101]. An 238 Patienten mit de novo Koronarläsionen wurden Sirolimus beschichtete Cypher™ Stents einer unbeschichteten Kontrollgruppe gegenübergestellt. Nach sechs Monaten zeigte sich eine Restenoserate von 0% im Vergleich zur Kontrollgruppe (26%) sowie völliges Fehlen von klinischen Komplikationen. Die nachfolgende prospektive, in größerem Umfang durchgeführte SIRIUS Studie bestätigte die geringe Restenoserate in der postinterventionellen Frühphase. Außerdem wiesen sie eine um 93% reduzierte Neointimabildung im Vergleich zum unbeschichteten Metallstent nach. In einer Subgruppenanalyse bei Diabetikern zeigte sich ebenfalls eine signifikant geringere Restenoserate von 17,6% (Cypher™) versus 50,5% [32]. In den Follow Up Analysen wurde eine nachhaltige Effizienz und Sicherheit nach 2 Jahren mit einer den Metall Stents vergleichbar geringen Restenoserate demonstriert [102]. Risikofaktoren für einen wiederholten

Gefäßverschluss sind nach MOSES et al. ein Diabetes mellitus, ein weibliches Geschlecht, eine langstreckige Läsion bei der Primärintervention sowie ein schnelles Auftreten der ersten Restenosis [103].

Heute werden Cypher Stents™ mit guten Erfolgsraten in der Klinik eingesetzt. Es bleiben aber noch Kritikpunkte, wie die erhöhte Thrombogenität von Drug Eluting Stents, die in klinischen Studien belegt wurde [104-108] und der Verbleib des Stents im Organismus. Dies ist die erste Studie, die das Immunsuppressivum Sirolimus in einen biodegradierbaren Polymerstent integriert.

Zur Sirolimuselution aus dem PLLA Stent ergaben die in vitro Untersuchungen von GRABOW et al. [16] eine sehr langsame Freisetzungskinetik des Pharmakons aus dem PLLA Stent über einen Zeitraum von drei Monaten. Nach Ablauf dieser Zeit sind noch 70% des Sirolimus im Stent inkorporiert. Im Gegensatz dazu konnten Vogt et al. in vitro als auch in vivo zeigen, dass Paclitaxel nach 3 Monaten nicht mehr im Stent (Poly D,L Lactid: PDLLA) vorhanden ist [91]. Dies hängt möglicherweise mit der rascheren Degradation des PDLLA Stents zusammen, der histologisch nach 3 Monaten zu mehr als 50 % durch Narbengewebe ersetzt war.

Bei der Degradation von Polylaktid Stents kommt es zur Spaltung der chemischen Bindungen unter Anlagerung von Wassermolekülen zur Hydrolyse [109]. Im wässrigen Milieu wird das PLLA Polymer somit in das monomere Ausgangsmaterial Milchsäure zerlegt. Das degradierte Polymer wird in Leber und Niere metabolisiert bzw. in Form von CO₂ über die Atmung ausgeschieden. Die lange Degradationszeit wird durch den hydrophoben Charakter von PLLA und die dadurch langsame Hydrolyserate verursacht. GRABOW et al. zeigten in einer in vitro Testreihe der PLLA Stents einen mäßigen Abfall des Molekulargewichtes um 28% während einer Degradationsperiode von 24 Wochen und wiesen nach, dass der PLLA Stent seine belastungstragenden mechanischen Eigenschaften über diese Periode beibehält [16]. Des Weiteren beobachteten sie einen überraschenden Anstieg des Kollapsdruckes unter

der Degradation, der seinen Ursprung in der Rekristallisation des Stentmaterials nach dem CO₂ Laserschneiden haben könnte. Dies könnte von Vorteil sein, denn möglicherweise bedingt die in vivo Situation eine raschere Biodegradation. In der dazu einzigen Studie konnten HIETALA et al. zeigen, dass die Hydrolyse des Polylaktid Stents (implantiert in die Aorta vom Kaninchen) bereits nach 9 Wochen beginnt und mit 24 Wochen abgeschlossen ist [110].

5.3. In vivo Polymerstent-Testung

Die In Stent Restenose bzw. Okklusion nach Implantation nicht resorbierbarer Metallstents stellt eine gefürchtete Komplikation dar, die bis zu 30% des Patientengutes innerhalb der ersten sechs Monate betrifft. Unmittelbar nach Endotheldenudation kommt es durch Exposition subendothelialer Strukturen gegenüber dem Blutstrom zur Anlagerung von Thrombozyten an den verletzten Stellen und zu einer inflammatorischen Reaktion der Gefäßwand. Die Folge liegt in der Migration von glatten Muskelzellen in die Tunica media mit Ausbildung einer neointimalen Hyperplasie und erneuter Verengung des Gefäßes, sowie in der Bildung eines Abscheidungsthrombus an den exponierten Endothelläsionen. Jedoch konnte durch Einführung einer dualen antithrombotischen Therapie, z.B. mittels ASS in Kombination mit Ticlopidin oder Clopidogrel, die Häufigkeit akuter und subakuter Stentverschlüsse nach koronarer Intervention drastisch gesenkt werden [51, 111, 112]. Die Polylactidbeschichtung von Metall Stents steigert deren Hämokompatibilität [86]. Im Widerspruch dazu existieren zahlreiche Studien, die eine erhöhte inflammatorische Reaktion und thrombogene Eigenschaften des Polylaktid Materials demonstrieren [84, 85, 91, 110, 113]. Die optimale antithrombogene Therapie nach Implantation von bioresorbierbaren Polymer Stents

ist bislang noch unerforscht, da bioresorbierbare Polymer Stents das experimentelle Stadium, bis auf zwei klinische Anwendungen, noch nicht überschritten haben.

Experimentelle und klinische Daten lassen einen synergistischen Effekt von ASS und Clopidogrel in der Prävention der Thrombozytenaggregation und Thrombose vermuten [114, 115]. Clopidogrel scheint dabei antithrombotisch wirksamer zu sein als ASS, bei geringerer Nebenwirkungsrate. Es zeigt ein höheres Sicherheitsprofil beim Menschen [116, 117]. Es wurden außerdem antiinflammatorische Effekte von Clopidogrel durch eine Reduktion von vaskulären Entzündungsmediatoren gezeigt [118]. Eine Kombinationsbehandlung von ASS und Clopidogrel in der operativen Chirurgie wird allerdings kritisch beurteilt, weil sie mit einer erhöhten Rate von Blutungskomplikationen einhergeht. Klinische Daten deuten darauf hin, dass eine Clopidogrel Monotherapie, einer dualen Therapie ebenbürtig ist, die Rate an Nebenwirkungen aber deutlich geringer [119]. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Implantation einer aortoiliakalen Prothese, die eine Entzündungsreaktion der angrenzenden Gefäßwand auslöst, die erhöhte Thrombogenität der PLLA Stents getriggert hat [120]. Es wurden jedoch auch Metall Stents in die Prothese implantiert, ohne dass thrombotische Verschlüsse auftraten. Der kombinierte Einsatz von PTFE Prothese und biodegradierbarem PLLA Stent scheint daher kein zusätzlicher Stimulus für die Thrombogenese zu sein.

Für die 6 Wochen Studie im Anastomosenmodell wurde das antithrombotische Regime der kombinierten Gabe von ASS und Clopidogrel gewählt. Dies erfolgte in Übereinstimmung zu den Daten eines Single Center Carotid Stent Registry und gemäss den Empfehlungen einer Gruppe, die Drug Eluting Stents in präklinischen Modellen evaluiert [120, 121]. Es trat kein thrombotischer Verschluss auf. Im Iliakal Modell, wie auch im ACC Modell zeigte die Gruppe der unbeschichteten PLLA Stents eine stärkere inflammatorische und neointimale Reaktion als die Gruppe der Metall Stents. Diese Resultate wurden von anderen Forschungsgruppen bestätigt [15,

84, 92]. Die erhöhte neointimale Dicke resultierte in einem kleineren Residualumen der PLLA gestenteten Iliakalarterien und Carotiden. Die Erklärung dafür liegt sowohl in der größeren Strutbreite und somit größeren Oberfläche, als auch im stärkeren inflammatorischem Potential des Polylaktid Stents. Um der gesteigerten entzündlichen Reaktion auf den Polymerstent entgegenzuwirken, wurde die Inkorporation verschiedener Pharmaka, wie Dexamethason, Paclitaxel, Simvastatin und Everolimus getestet [90 92, 122] . Doch der Einsatz von Wirkstoffen aus der Reihe von Immunmodulatoren, Zytostatika und Migrationshemmern wird eingeschränkt durch die essentielle Anforderung, eine Biokompatibilität zwischen Stentoberfläche und fließendem Blut zu erreichen, in die der Stent einheilen und von einer dünnen Neointimaschicht überzogen werden kann. UURTO et al. implantierten 2005 in einer Pilotstudie selbstexpandierende bioresorbierbare Poly D/L Lactidstents als Träger von Dexamethason als auch Simvastatin im Schweinmodell und untersuchten diese im Vergleich zum unbeschichteten Metallkontrollstent [92]. Die Resultate ergaben eine signifikant geringere Neointimahyperplasie des Dexamethason Stents. Angiographisch ergab sich aber eine größere Stenoserate aufgrund eines erhöhten elastischen Recoils, was die Wirksamkeit des Pharmakons bei insuffizienten mechanischen Eigenschaften des Stents demonstriert. Dieses Beispiel zeigt, wie komplex die Interaktionen zwischen physikalischen und biologischen Stellgrößen sind. Offensichtlich ist es durch die Inkorporation vom Medikament zu einer Schwächung der Stabilität des Stents gekommen. Der Simvastatin Stent der Testreihe zeigte eine geringere inflammatorische Reaktion im Vergleich zum Kontrollstent, hatte jedoch keinen Effekt auf die Neointimabildung.

Vogt et al. untersuchten einen Paclitaxel elutierenden biodegradierbaren PDLLA Stent im Bereich der Herzkranzgefäße des Schweins und konnten suffiziente mechanische Eigenschaften sowie eine signifikante Reduktion der Stenosierung im

Vergleich zu unbeschichteten PDLLA und Metall Stents zeigen[91]. Neben zahlreichen Daten zur Wirksamkeit Sirolimus freisetzender Metall Stents gibt es keine validen Untersuchungen im Bereich der Polymerstents. Jedoch existiert aktuell eine klinische Studie in diesem Bereich, die den Einsatz des Sirolimusderivats Everolimus testete, der ABSORB Trial [90]. In dieser Multicenterstudie, die erstmals einen komplett bioresorbierbaren, mit einem Pharmakon beladenen Stent in koronarer Applikation anwendete, wurde ein Everolimus beschichteter Polylaktid Stent erfolgreich bei Patienten mit de novo Koronarläsionen implantiert. Die ersten Ergebnisse zeigten eine sichere Anwendbarkeit und das Fehlen von thrombotischen Verschlüssen oder klinischen Komplikationen nach 30 Tagen. Langzeitresultate über den Verlauf der Degradation bleiben abzuwarten.

Eine Studie, die sich mit Sirolimus beschichteten PTFE Prothesen auseinandersetzte, gibt Anhalt dafür, dass die lokale Applikation von Sirolimus zu einer Verminderung der anastomotischen neointimalen Hyperplasie beitragen kann [108, 123]. Im Vergleich zu unbeschichteten PLLA Stents konnte im Anastomosen Modell wie auch im ACC Modell eine signifikant verminderte inflammatorische und neointimale Reaktion durch die Sirolimusbeschichtung gezeigt werden. Dieses resultierte in einem deutlich erhöhten Residuallumen im Vergleich zu den unbeschichteten PLLA Stents. Doch trotz verminderter neointimaler Hyperplasie bei den SIR PLLA Stents, war die lumenale Durchgängigkeit der Metall Stents größer. Der Hauptgrund liegt ein weiteres Mal in der nahezu doppelten Strut Breite (PLLA: 270 µm vs. Metall: 155 µm), die für den Polymerstent jedoch notwendig ist, um mit Metall Stents vergleichbare mechanische Eigenschaften zu erreichen [16]. Hier muss weitere Forschungsarbeit betrieben werden, um den biodegradierbaren Polymer Stent zu optimieren und für die klinische Anwendung einsatzfähig zu machen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

- Die iliakalen Anastomosen lassen sich problemlos überstenten.
- Die A. carotis communis lässt sich nach operativer Freilegung mühelos mit PLLA und Metall stenten. Die lange Aufdehnungszeit des Polylaktidstents stellt hier einen Nachteil dar, da die Gefahr einer zerebralen Ischämie besteht. Anhaltspunkte für ein embolisches Ereignis liegen nicht vor, sind jedoch im Rahmen der Biodegradation des PLLA Stents nicht ausgeschlossen.
- Unter der kombinierten Gabe von ASS und Clopidogrel bleiben alle PLLA und SIR PLLA Stents durchgängig.
- Die PLLA Stents zeigen im Vergleich zu Metall Stents ein höheres inflammatorisches Potential sowie eine erhöhte neointimale Hyperplasie bei vergleichbarem Ausmaß der stentinduzierten Gefäßverletzung. Daraus resultiert nach 6 Wochen ein deutlich geringeres Residuallumen.
- Die nahezu doppelte Strutbreite, die notwendig ist, um Stabilität zu gewährleisten, steigert die inflammatorische Reaktion und verringert die lumenale Durchgängigkeit im Vergleich zu Metall Stents. Dies ist ein Punkt, den es zu optimieren gilt.
- Die Inkorporation von Sirolimus in den PLLA Stent führt zur signifikanten Reduktion der Entzündungs- und Neointima Reaktion und damit zu einer Erhöhung des luminalen Querschnitts nach 6 Wochen.

- Die Dilatationszeit von 1bar|min birgt die Gefahr einer peripheren Ischämie und sollte für die klinische Anwendung verkürzt werden.
- Der PLLA Stent zeigt im undilatierten Zustand einen Außendurchmesser von über 3 mm. Für den interventionellen Einsatz ist damit mindestens eine 10 F Schleuse nötig. Die Herstellung eines PLLA Stents mit niedrigerem Außendurchmesser ist daher von Vorteil. Dieser könnte durch Tauchkerne mit einem geringeren Durchmesser erreicht werden, wenn vergleichbare physikalische Eigenschaften bestehen bleiben.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Cronenwett JL. Vascular surgery training in the United States, 1994 to 2003. *J Vasc Surg.* 2004; 40:660-9.
2. Nykanen DG, Zahn EM. Transcatheter techniques in the management of perioperative vascular obstruction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005; 66:573-9.
3. Ombrellaro MP, Stevens SL, Sciarrotta J, Schaeffer DO, Freeman MB, Goldman MH. Effect of balloon-expandable and self-expanding stent fixation on endoluminal polytetrafluoroethylene graft healing. *Am J Surg.* 1997; 173:461-6.
4. Ombrellaro MP, Stevens SL, Sciarrotta J, Freeman MB, Goldman MH. Effect of endoluminal PTFE graft placement on cell proliferation, PDGF secretion, and intimal hyperplasia. *J Surg Res.* 1996; 63:110-4.
5. Ohki T, Marin ML, Veith FJ, Yuan JG, Ohki M, Soundararajan K, Sanchez LA, Parsons RE, Lyon RT, Yamazaki Y. Anastomotic intimal hyperplasia: a comparison between conventional and endovascular stent graft techniques. *J Surg Res.* 1997; 69:255-67.
6. Chalmers RT, Hoballah JJ, Sharp WJ, Kresowik TF, Corson JD. Effect of an endovascular stent on healing of an end-to-end polytetrafluoroethylene-artery anastomosis in a canine model. *Br J Surg.* 1994; 81:1443-7.
7. Worsey MJ, Laborde AL, Miller BV, Bower TR, Landas S, Kresowik TK, Sharp WJ, Hoballah J, Corson JD. Endovascular canine anastomotic stenting. *J Surg Res.* 1993; 54:29-33.
8. Tai NR, Salacinski HJ, Edwards A, Hamilton G, Seifalian AM. Compliance properties of conduits used in vascular reconstruction. *Br J Surg.* 2000; 87:1516-24.

9. Ameli FM, Provan JL, Williamson C, Keuchler PM. Etiology and management of aorto-femoral bypass graft failure. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1987; 28:695-700.
10. Cantelmo NL, Quist WC, Lo Gerfo FW. Quantitative analysis of anastomotic intimal hyperplasia in paired Dacron and PTFE grafts. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1989; 30:910-5.
11. Hasson JE, Megerman J, Abbott WM. Increased compliance near vascular anastomoses. *J Vasc Surg*. 1985; 2:419-23.
12. Holmes DR, Camrud AR, Jorgenson MA, Edwards WD, Schwartz RS. Polymeric stenting in the porcine coronary artery model: differential outcome of exogenous fibrin sleeves versus polyurethane-coated stents. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24:525-31.
13. McBride W, Lange RA, Hillis LD. Restenosis after successful coronary angioplasty. Pathophysiology and prevention. *N Engl J Med*. 1988; 318:1734-7.
14. Labinaz M, Zidar JP, Stack RS, Phillips HR. Biodegradable stents: the future of interventional cardiology? *J Interv Cardiol*. 1995; 8:395-405.
15. Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S, Komori H, Tsuji T, Motohara S, Uehata H. Initial and 6-month results of biodegradable poly-l-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation*. 2000; 102:399-404.
16. Grabow N, Schlun M, Sternberg K, Hakansson N, Kramer S, Schmitz KP. Mechanical properties of laser cut poly(L-lactide) micro-specimens: implications for stent design, manufacture, and sterilization. *J Biomech Eng*. 2005; 127:25-31.
17. Van Damme H, Limet R. [Analysis of the results of the main randomized trials on carotid endarterectomy for asymptomatic internal carotid stenosis]. *Rev Med Liege*. 2005; 60:811-3.

18. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1991; 325:445-53.
19. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 1991; 337:1235-43.
20. Carotid endarterectomy for patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *J Neurol Sci.* 1995; 129:76-7.
21. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 363:1491-502.
22. Halliday AW, Thomas DJ, Mansfield AO. The asymptomatic carotid surgery trial (ACST). *Int Angiol.* 1995; 14:18-20.
23. Mohammed N, Anand SS. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. MRC asymptomatic carotid surgery trial (ACST) collaborative group. *Lancet* 2004; 363: 1491-502. *Vasc Med.* 2005; 10:77-8.
24. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2004; 351:1493-501.
25. Groschel K, Riecker A, Schulz JB, Ernemann U, Kastrup A. Systematic review of early recurrent stenosis after carotid angioplasty and stenting. *Stroke.* 2005; 36:367-73.

26. Mas JL, Chatellier G, Beyssen B. Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: clinical alert from the Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial. *Stroke*. 2004; 35:e18-20.
27. Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke W. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006; 368:1239-47.
28. Tepe G, Muschick P, Laule M, Reddig F, Claussen CD, Dinkelborg LM, Tielemans H, Wehrmann M, Duda SH. Prevention of carotid artery restenosis after sirolimus-coated stent implantation in pigs. *Stroke*. 2006; 37:492-4.
29. Qureshi AI, Kirmani JF, Hussein HM, Harris-Lane P, Divani AA, Suri MF, Janjua N, Alkawi A. Early and intermediate-term outcomes with drug-eluting stents in high-risk patients with symptomatic intracranial stenosis. *Neurosurgery*. 2006; 59:1044-51; discussion 1051.
30. Schatz RA. A view of vascular stents. *Circulation*. 1989; 79:445-57.
31. Sigwart U. Coronary stents. *Z Kardiol*. 1995; 84 Suppl 2:65-77.
32. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med*. 2003; 349:1315-23.
33. Schulz C, Herrmann RA, Beilharz C, Pasquantonio J, Alt E. Coronary stent symmetry and vascular injury determine experimental restenosis. *Heart*. 2000; 83:462-7.

34. Ombrellaro MP, Stevens SL, Schaeffer DO, Freeman MB, Sciarrotta J, Carroll R, Goldman MH. The role of endothelium-derived growth factor in intraluminal stented graft healing. *J Am Coll Surg.* 1997; 184:49-57.
35. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application. *Circulation.* 1964; 30:654-70.
36. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* 1979; 301:61-8.
37. Hamm C. Edelstahl für das Herz. *Z Kardiol.* 2000; 89:1053-1056.
38. Dotter CT. Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts. Long-term patency in canine popliteal artery. *Invest Radiol.* 1969; 4:329-32.
39. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 1987; 316:701-6.
40. Palmaz JC, KD, Hayashi H, Schatz RA. Intraluminal stents in arteriosclerotic iliac artery stenosis: preliminary report of a multicenter study. *Radiology.* 1988; 186:727-731.
41. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 331:489-95.
42. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1994; 331:496-501.

43. Yutani C, Ishibashi-Ueda H, Suzuki T, Kojima A. Histologic evidence of foreign body granulation tissue and de novo lesions in patients with coronary stent restenosis. *Cardiology*. 1999; 92:171-7.
44. Baykal D, Schmedtje JF, Jr., Runge MS. Role of the thrombin receptor in restenosis and atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1995; 75:82B-87B.
45. Hombach V WJ, Voisard R, Höher M. Rezidivstenose nach Koronarangioplastie – Klinische, zellbiologische und molekulare Aspekte. *Z Kardiol* 1995; 84:5-21.
46. Post MJ, Borst C, Kuntz RE. The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty. A study in the normal rabbit and the hypercholesterolemic Yucatan micropig. *Circulation*. 1994; 89:2816-21.
47. Edelman ER, Rogers C. Pathobiologic responses to stenting. *Am J Cardiol*. 1998; 81:4E-6E.
48. Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG, Edwards WD, Camrud AR, Vlietstra RE, Holmes DR. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19:267-74.
49. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Stone GW, Leon MB. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999; 100:1872-8.
50. Spanos V, Stankovic G, Tobis J, Colombo A. The challenge of in-stent restenosis: insights from intravascular ultrasound. *Eur Heart J*. 2003; 24:138-50.

51. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998; 339:1665-71.
52. Hardhammar PA, van Beusekom HM, Emanuelsson HU, Hofma SH, Albertsson PA, Verdouw PD, Boersma E, Serruys PW, van der Giessen WJ. Reduction in thrombotic events with heparin-coated Palmaz-Schatz stents in normal porcine coronary arteries. *Circulation.* 1996; 93:423-30.
53. Serruys PW, van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, Sousa E, van der Giessen W, Colombo A, Seabra-Gomes R, Kiemeneij F, Ruygrok P, Ormiston J, Emanuelsson H, Fajadet J, Haude M, Klugmann S, Morel MA. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (Benestent II). *Lancet.* 1998; 352:673-81.
54. Leon MB. Late thrombosis a concern with drug-eluting stents. *J Interv Cardiol.* 2007; 20:26-9.
55. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002; 346:1773-80.
56. Sousa JE CM, Sousa AG, Abizaid AC, Seixas AC, Abizaid AS, Feres F, Mattos LA, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW. Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. *Circulation.* 2003; 107:381-383.
57. Kim YH, Park SW, Lee CW, Hong MK, Gwon HC, Jang Y, Lee MM, Koo BK, Oh DJ, Seung KB, Tahk SJ, Yoon J, Park SJ. Comparison of sirolimus-eluting stent, paclitaxel-eluting stent, and bare metal stent in the treatment of long coronary lesions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006; 67:181-7.

58. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Munzel T, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Bonan R, Kuntz RE. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions. Clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II Trial. *Minerva Cardioangiol.* 2007; 55:1-18.
59. Stone GW ES, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, O'Shaughnessy CD, De Maio S. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *Minerva Cardioangiol.* 2007; 55(1):1-18.
60. Grube E, Sonoda S, Ikeno F, Honda Y, Kar S, Chan C, Gerckens U, Lansky AJ, Fitzgerald PJ. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. *Circulation.* 2004; 109:2168-71.
61. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Tielbeek A, Anderson J, Wiesinger B, Tepe G, Lansky A, Mudde C, Tielemans H, Beregi JP. Sirolimus-eluting versus bare nitinol stent for obstructive superficial femoral artery disease: the SIROCCO II trial. *J Vasc Interv Radiol.* 2005; 16:331-8.
62. Zeller T, Rastan A, Rothenpieler U, Muller C. Restenosis after stenting of atherosclerotic renal artery stenosis: is there a rationale for the use of drug-eluting stents? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006; 68:125-30.
63. Sehgal SN, Baker H, Vezina C. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot (Tokyo).* 1975; 28:727-32.
64. Vezina C, Kudelski A, Sehgal SN. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot (Tokyo).* 1975; 28:721-6.

65. Heublein B RR, Barlach S, Sternberg K, Schmitz K-P, Harder C, Bayer G, Tittelbach M, Diener T, Hartwig S. Stents as carriers for applying a local active agent: the concept of the "drug-eluting-stent. *Progress in Biomed Res.* 2002; 5:216-225.
66. Regar E, Sianos G, Serruys PW. Stent development and local drug delivery. *Br Med Bull.* 2001; 59:227-48.
67. Marx SO, Jayaraman T, Go LO, Marks AR. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1995; 76:412-7.
68. Mohacsi PJ, Tuller D, Hulliger B, Wijngaard PL. Different inhibitory effects of immunosuppressive drugs on human and rat aortic smooth muscle and endothelial cell proliferation stimulated by platelet-derived growth factor or endothelial cell growth factor. *J Heart Lung Transplant.* 1997; 16:484-92.
69. Poon M, Marx SO, Gallo R, Badimon JJ, Taubman MB, Marks AR. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest.* 1996; 98:2277-83.
70. Gallo R, Padurean A, Jayaraman T, Marx S, Roque M, Adelman S, Chesebro J, Fallon J, Fuster V, Marks A, Badimon JJ. Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulators of the cell cycle. *Circulation.* 1999; 99:2164-70.
71. Nuhrenberg TG, Voisard R, Fahlisch F, Rudelius M, Braun J, Gschwend J, Kountides M, Herter T, Baur R, Hombach V, Baeuerle PA, Zohlhofer D. Rapamycin attenuates vascular wall inflammation and progenitor cell promoters after angioplasty. *Faseb J.* 2005; 19:246-8.
72. Sousa JE CM, Abizaid AC. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation.* 2001; 104:2007-2011.

73. Sick P HR, Schuler G. Koronarangioplastie mit beschichteten Stents – Restenose-Problematik gelöst? . *Cardiovasc* 2002;
74. Silber S. Cypher versus taxus: are there differences? *J Interv Cardiol*. 2005; 18:441-6.
75. Morice MC, Colombo A, Meier B, Serruys P, Tamburino C, Guagliumi G, Sousa E, Stoll HP. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial. *Jama*. 2006; 295:895-904.
76. Stack RS, Califf RM, Phillips HR, Pryor DB, Quigley PJ, Bauman RP, Tchong JE, Greenfield JC, Jr. Interventional cardiac catheterization at Duke Medical Center. *Am J Cardiol*. 1988; 62:3F-24F.
77. Peng T, Gibula P, Yao KD, Goosen MF. Role of polymers in improving the results of stenting in coronary arteries. *Biomaterials*. 1996; 17:685-94.
78. Peuster M, Hesse C, Schloo T, Fink C, Beerbaum P, von Schnakenburg C. Long-term biocompatibility of a corrodible peripheral iron stent in the porcine descending aorta. *Biomaterials*. 2006; 27:4955-62.
79. Bose D, Eggebrecht H, Haude M, Schmermund A, Erbel R. First absorbable metal stent implantation in human coronary arteries. *Am Heart Hosp J*. 2006; 4:128-30.
80. Di Mario C, Griffiths H, Goktekin O, Peeters N, Verbist J, Bosiers M, Deloose K, Heublein B, Rohde R, Kasese V, Ilsley C, Erbel R. Drug-eluting bioabsorbable magnesium stent. *J Interv Cardiol*. 2004; 17:391-5.
81. Jain R, Shah NH, Malick AW, Rhodes CT. Controlled drug delivery by biodegradable poly(ester) devices: different preparative approaches. *Drug Dev Ind Pharm*. 1998; 24:703-27.

82. Nuutinen JP, Clerc C, Reinikainen R, Tormala P. Mechanical properties and in vitro degradation of bioabsorbable self-expanding braided stents. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2003; 14:255-66.
83. Zilberman M, Nelson KD, Eberhart RC. Mechanical properties and in vitro degradation of bioresorbable fibers and expandable fiber-based stents. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2005; 74:792-9.
84. Agrawal CM, Haas KF, Leopold DA, Clark HG. Evaluation of poly(L-lactic acid) as a material for intravascular polymeric stents. *Biomaterials.* 1992; 13:176-82.
85. Schellhammer F, Berlis A, Bloss H, Pagenstecher A, Schumacher M. Poly-lactic-acid coating for endovascular stents. Preliminary results in canine experimental arteriovenous fistulae. *Invest Radiol.* 1997; 32:180-6.
86. Gogolewski S, Jovanovic M, Perren SM, Dillon JG, Hughes MK. 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.* 1993; 27:1135-48.
87. van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, van Beusekom HM, Serruys PW, Holmes DR, Jr., Ellis SG, Topol EJ. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation.* 1996; 94:1690-7.
88. Su SH, Chao RY, Landau CL, Nelson KD, Timmons RB, Meidell RS, Eberhart RC. Expandable bioresorbable endovascular stent. I. Fabrication and properties. *Ann Biomed Eng.* 2003; 31:667-77.
89. Unverdorben M, Spielberger A, Schywalsky M, Labahn D, Hartwig S, Schneider M, Lootz D, Behrend D, Schmitz K, Degenhardt R, Schaldach M, Vallbracht C. A polyhydroxybutyrate biodegradable stent: preliminary experience in the rabbit. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2002; 25:127-32.

90. Ormiston JA, Webster MW, Armstrong G. First-in-human implantation of a fully bioabsorbable drug-eluting stent: the BVS poly-L-lactic acid everolimus-eluting coronary stent. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 69:128-31.
91. Vogt F, Stein A, Rettemeier G, Krott N, Hoffmann R, vom Dahl J, Bosserhoff AK, Michaeli W, Hanrath P, Weber C, Blindt R. Long-term assessment of a novel biodegradable paclitaxel-eluting coronary polylactide stent. *Eur Heart J.* 2004; 25:1330-40.
92. Uurto I, Mikkonen J, Parkkinen J, Keski-Nisula L, Nevalainen T, Kellomaki M, Tormala P, Salenius JP. Drug-eluting biodegradable poly-D/L-lactic acid vascular stents: an experimental pilot study. *J Endovasc Ther.* 2005; 12:371-9.
93. Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31:224-30.
94. Bonan R, Paiement P, Scortichini D, Cloutier MJ, Leung TK. Coronary restenosis: evaluation of a restenosis injury index in a swine model. *Am Heart J.* 1993; 126:1334-40.
95. Nikol S HB. Restenose nach Angioplastie – Interventionsmöglichkeiten. *Interventionelle Kardiologie.* 2001; 361-373.
96. de Vries SO HM. Results of aortic bifurcation grafts for aortoiliac occlusive disease: a meta-analysis. *J Vasc Surg.* 1997; 26:558-569.
97. Steffey EP. Some characteristics of ruminants and swine that complicate management of general anesthesia. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 1986; 2:507-16.
98. Hsu TH, Gill IS, Sung GT, Meraney A, McMahon JT, Novick AC. Laparoscopic aortorenal bypass. *J Endourol.* 2000; 14:123-31.

99. Sanford SE, Josephson GK, Rehmtulla AJ. Sudden death in sows. *Can Vet J.* 1994; 35:388.
100. Dyce KM S, Wensing CJG. The Abdomen of the pig. *Phiol WB Company, Philadelphia.* 2002; 3rd edition:776-857.
101. Regar E, Serruys PW, Bode C, Holubarsch C, Guermontprez JL, Wijns W, Bartorelli A, Constantini C, Degertekin M, Tanabe K, Disco C, Wuelfert E, Morice MC. Angiographic findings of the multicenter Randomized Study With the Sirolimus-Eluting Bx Velocity Balloon-Expandable Stent (RAVEL): sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size. *Circulation.* 2002; 106:1949-56.
102. Schampaert E, Moses JW, Schofer J, Schluter M, Gershlick AH, Cohen EA, Palisaitis DA, Breithardt G, Donohoe DJ, Wang H, Popma JJ, Kuntz RE, Leon MB. Sirolimus-eluting stents at two years: a pooled analysis of SIRIUS, E-SIRIUS, and C-SIRIUS with emphasis on late revascularizations and stent thromboses. *Am J Cardiol.* 2006; 98:36-41.
103. Moussa ID, Moses JW, Kuntz RE, Holmes DR, Popma JJ, Teirstein PS, Wong SC, Leon MB. The fate of patients with clinical recurrence after sirolimus-eluting stent implantation (a two-year follow-up analysis from the SIRIUS trial). *Am J Cardiol.* 2006; 97:1582-4.
104. Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, Ohlmann P, Rha SW, Clavijo LC, Kim SW, Bui A, Gevorkian N, Xue Z, Smith K, Fournadjieva J, Suddath WO, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Waksman R. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation.* 2006; 113:1108-13.
105. Kaneda H. Drug-eluting stent thrombosis: a pooled analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:214; author reply 214-5.
106. Ong AT, McFadden EP, Regar E, de Jaegere PP, van Domburg RT, Serruys PW. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45:2088-92.

107. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airoidi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama*. 2005; 293:2126-30.
108. Cagiannos C, Abul-Khoudoud OR, DeRijk W, Shell DHt, Jennings LK, Tolley EA, Handorf CR, Fabian TC. Rapamycin-coated expanded polytetrafluoroethylene bypass grafts exhibit decreased anastomotic neointimal hyperplasia in a porcine model. *J Vasc Surg*. 2005; 42:980-8.
109. Vert M, Li S, Garreau H. New insights on the degradation of bioresorbable polymeric devices based on lactic and glycolic acids. *Clin Mater*. 1992; 10:3-8.
110. Hietala EM, Salminen US, Stahls A, Valimaa T, Maasilta P, Tormala P, Nieminen MS, Harjula AL. Biodegradation of the copolymeric polylactide stent. Long-term follow-up in a rabbit aorta model. *J Vasc Res*. 2001; 38:361-9.
111. Furman MI, Frelinger IA, Michelson AD. Antithrombotic therapy in the cardiac catheterization laboratory: focus on antiplatelet agents. *Curr Cardiol Rep*. 2000; 2:386-94.
112. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 1996; 334:1084-9.
113. Tanguay JF, Zidar JP, Phillips HR, 3rd, Stack RS. Current status of biodegradable stents. *Cardiol Clin*. 1994; 12:699-713.

114. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf.* 1999; 21:325-35.
115. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet.* 1996; 348:1329-39.
116. Samama CM, Bonnin P, Bonneau M, Pignaud G, Mazoyer E, Bailliart O, Maffrand JP, Viars P, Caen JP, Drouet LO. Comparative arterial antithrombotic activity of clopidogrel and acetyl salicylic acid in the pig. *Thromb Haemost.* 1992; 68:500-5.
117. Herbert JM, Tissinier A, Defreyn G, Maffrand JP. Inhibitory effect of clopidogrel on platelet adhesion and intimal proliferation after arterial injury in rabbits. *Arterioscler Thromb.* 1993; 13:1171-9.
118. Bogousslavsky J. Clopidogrel protection is not increased further by ASS. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 2004; 93:1390.
119. Yee DC, Williams SK, Salzmann DL, Pond GD, Patula V, Berman SS, Roach DJ. Stent versus endovascular graft healing characteristics in the porcine iliac artery. *J Vasc Interv Radiol.* 1998; 9:609-17.
120. Schwartz RS, Edelman ER, Carter A, Chronos N, Rogers C, Robinson KA, Waksman R, Weinberger J, Wilensky RL, Jensen DN, Zuckerman BD, Virmani R. Drug-eluting stents in preclinical studies: recommended evaluation from a consensus group. *Circulation.* 2002; 106:1867-73.
121. Bhatt DL, Kapadia SR, Bajzer CT, Chew DP, Ziada KM, Mukherjee D, Roffi M, Topol EJ, Yadav JS. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin after carotid artery stenting. *J Invasive Cardiol.* 2001; 13:767-71.

122. Ribichini F, Tomai F, Paloscia L, Di Sciascio G, Carosio G, Romano M, Verna E, Galli M, Tamburino C, De Cesare N, Pirisi R, Piscione F, Lanteri G, Ferrero V, Vassanelli C. Steroid-Eluting Stents in Patients with Acute Coronary Syndromes. The DESIRE: Dexamethasone Eluting Stent Italian Registry. *Heart*. 2006;
123. Rotmans JI, Pattynama PM, Verhagen HJ, Hino I, Velema E, Pasterkamp G, Stroes ES. Sirolimus-eluting stents to abolish intimal hyperplasia and improve flow in porcine arteriovenous grafts: a 4-week follow-up study. *Circulation*. 2005; 111:1537-42.

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
ACC	A. carotis communis
AMS	Absorbierbarer Metall Stent
ASS	Acetylsalicylsäure
CAS	Carotid Artery Stenting
CEA	Carotid Endarterectomy
CLOP	Clopidogrelbisulfat
C.M.B.	Carsten Michael Bünger
CNC	Computer Numerical Control
CRP	C Reaktives Protein
CT	Computertomografie
DES	Drug Eluting Stent
DM	Durchmesser
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
F _{max}	Maximaler Femoraler Blutfluss
F	French
Hb	Hämoglobin
HE	Hematoxylin und Eosin
HF	Herzfrequenz
Hkt	Hämatokrit
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ID	Innendurchmesser
IF	Inflammatory Score
IJ	Injury Score

i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
ISR	In Stent Restenose
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
kPa	Kilopascal
LEE	Lamina elastic externa
LEI	Lamina elastica interna
MAP	Mittlerer Arterieller Druck
MG	Molekulargewicht
MHz	Megahertz
MIP	Maximal Intensity Projection
MID	Mittlere Intima Dicke
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
ND	Neointima Dicke
Op	Operation
pCO ₂	arterieller CO ₂ Partialdruck
pO ₂	arterieller O ₂ Partialdruck
PDLLA	POLY D L LACTID
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PEEP	Positiver Endexpiratorischer Druck
PLA	POLYLACTID
PGA	POLYGLYKOLID
PLLA	POLY L LACTID
PräOp	präoperativ
PTCA	Perkutane Coronare Angioplastie

PTFE	Polytetrafluorethylen
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RL	Residuallumen
Sek.	Sekunden
SIR	SIROLIMUS
s.c.	subkutan
Syst.	Systolisch
V.	Vena
VRT	Volume Rendering Technique

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	Seite
Abb.1: In Stent Restenosierung durch neointimal Hyperplasie	9
Abb.2: Ballon expandierbarer PLLA Stent	20
Abb.3: Tauchroboter, CO ₂ Laser	21
Abb.4: Spray Coating Aufsprühen der Beschichtungslösung	22
Abb.5: Exposition des Retroperitonealraums aortoiliakal	27
Abb.6: Implantation einer Bifurkationsprothese aortobiliakal	28
Abb.7: Implanatation des Stents unter Sichtkontrolle	29
Abb.8: Inflation des iliakalen Anastomosenstents	30
Abb.9: Untersuchung des femoralen Blutflusses mit Doppler Sonographie	32
Abb.10: CT aortoiliakal	33
Abb.11: CT aortoiliakal	42
Abb.12: Histologischer Schnitt im Iliakalbereich, Metall und PLLA	42
Abb.13: Histologischer Schnitt eines SIR PLLA Stents im Iliakalbereich	43
Abb.14: Intima Dicke im Bereich der PLLA , SIR PLLA und Metall Stents	43
Abb.15: Injury Score im Iliakalmodell	45
Abb.16: Inflammatory Score im Iliakalmodell	46
Abb.17: Histologischer Schnitt im Bereich der ACC, Metall und PLLA	47
Abb.18: Histologischer Schnitt im Bereich der ACC, SIR PLLA	48
Abb.19: Inflammatory Score im ACC Modell	49

10 TABELLENVERZEICHNIS

Tab.1: Pharmakologische Wirkstoffe zur Inhibition der Restenose	11
Tab. 2: Intraoperative Basisparameter im Iliakal Anastomosen Modell	40

11 WISSENSCHAFTLICHE LEISTUNGEN

Publikationen:

- [1] Bünger CM, Grabow N, Sternberg K, Kröger C, Ketner L, Schmitz KP, Kreutzer HJ, Klar E, Schareck W. Sirolimus eluting biodegradable poly L lactide stent for peripheral vascular application: a preliminary study in porcine carotid arteries. *J Surg Res.* 2006; eingereicht.
- [2] Bünger CM, Grabow N, Kröger C, Lorenzen B, Hauenstein K, Goosmann M, Schmitz KP, Kreutzer HJ, Lootz D, Ince H, Nienaber C, Klar E, Schareck W, Sternberg K. Iliac anastomotic stenting with a Sirolimus eluting biodegradable poly L lactide stent: a preliminary study after 6 weeks. *J Endovasc Ther.* 2006; akzeptiert für Oktober Ausgabe
- [3] Bünger CM, Grabow N, Raab U, Ketner L, Kröger C, Sternberg K, Kramer S, Lootz D, Schmitz KP, Kreutzer HJ, Klar E, Schareck W. Anastomotic stenting in a porcine aortoiliac graft model. *Lab Animals.* 2006; akzeptiert
- [4] Bünger CM, Grabow N, Sternberg K, Ketner L, Kröger C, Lorenzen B, Hauenstein K, Schmitz KP, Kreutzer HJ, Lootz D, Ince H, Nienaber CA, Klar E, Schareck W. Iliac anastomotic stenting with a biodegradable Poly L Lactide stent: a preliminary study after 1 and 6 weeks. *J Endovasc Ther.* 2006; in Druck (August Ausgabe).

Zitierfähige Abstrakta:

- [1] Kröger C, Sternberg K, Grabow N, Ketner L, Goosmann M, Bünger CM, Kröger JC. Comparison between the Sirolimus eluting, biodegradable, poly L lactic acid, vascular stent and a stainless steel stent in a porcine model. *Cardiovasc Interv Radiol.* 2006;29.

Vorträge

- [1] Kröger C, Sternberg K, Grabow N, Ketner L, Goosmann M, Bünger CM, Kröger JC. Comparison between the Sirolimus eluting, biodegradable, poly L lactic acid, vascular stent and a stainless steel stent in a porcine model. *CIRSE 2006, Rome, Italy, 9-13 September.*

12 LEBENSLAUF

Persönliches

- Geburtstag: 26. Oktober 1981
- Geburtsort: Krasnodar (Russland)
- Nationalität: Deutsch

Schulbildung

- 1987 1991 Grundschule in Rostock
- 1991 1995 Gymnasium "Grosse Stadtschule" in Rostock
- 1995-2000 "Ostseegymnasium" in Rostock mit Abitur

Medizinstudium

- 2000 Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock
- 2002 Physikum
- 2004 1. Staatsexamen (nach alter Approbationsordnung)
- 2007 2. Ärztliche Prüfung (nach neuer Approbationsordnung)

Famulaturen

- 2003 Herzchirurgie am Auckland District Health Board/ Neuseeland
- 2004 Gynäkologie in einer Praxis in Mannheim
- 2004 Kardiologie an der Universitätsklinik Rostock, sowie Pädiatrie am Hanseklitorium Stralsund
- 2005 Innere Medizin am Victoria Hospital, Mahe', Seychellen

Praktisches Jahr

Feb. Juni 2006	Chirurgie am Inselspital Bern, Schweiz
Juni. Sept. 2006	Anästhesiologie im Universitätsklinikum Rostock
Okt Jan. 2006/07	Innere Medizin an der University of Otago, Wellington, Neuseeland

13 SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

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

Rostock, den

Christina Kröger

14 DANKSAGUNG

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

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. med. habil. Carsten Büniger für die kompetente Betreuung und allzeit tatkräftige fachliche und menschliche Anleitung sowie eine große Portion Geduld. Des Weiteren danke ich den Mitarbeitern des biomedizinisch technischen Instituts der Universität Rostock unter der Leitung von Prof. Dr. Ing. Klaus Peter Schmitz, für die Entwicklung der Polymerstents sowie die Mithilfe bei den Versuchen und Bereitstellung von Publikationsmaterial. Dank gilt außerdem Frau Prof. Dr. med. Brigitte Vollmar für die Möglichkeit der Datenauswertung im Institut für experimentelle Chirurgie und für hilfreiche Hinweise diesbezüglich. Besonders möchte ich auch dem Team der experimentellen Chirurgie, speziell Maren Nerowski, und Dorothea Franz sowie den Mitarbeitern der Zentralen Tierhaltung Katrin Sievert, Karin Gerber und Reinhardt Schwärmer für die Hilfe bei der praktischen Durchführung und Probenaufarbeitung danken. Ohne sie wäre das Projekt nicht denkbar gewesen. Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Mitdoktoranden Frau Lisa Ketner und Herrn Martin Goosmann für die gute Zusammenarbeit. Großer Dank gilt auch meinen Freunden sowie meinem Partner Robert, die mir im Kampf mit dem Schreibprogramm und den Korrekturen zur Seite gestanden, mir durch Krisen geholfen und maßgeblich zum Entstehen der Arbeit beigetragen haben.

Last but not least möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Familie für die liebevolle Unterstützung und den Rückhalt bedanken. Besonders meinem Vater danke ich für das Korrekturlesen und Einbringen von guten Ratschlägen, meinen beiden Eltern bin ich dankbar für die seelische und materielle Unterstützung, die wesentlich zum Gelingen dieser Dissertationsschrift beigetragen hat.

15 THESEN

- (1) Stenosierende Gefäßkrankungen stellen in der modernen Gesellschaft ein vorrangiges gesundheitsökonomisches Problem dar, deren Auftreten sich in der koronaren Herzerkrankung, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder zerebralen und viszeralen Durchblutungsstörungen manifestiert. Durch die zunehmende Lebenserwartung der Bevölkerung treten diese Krankheiten immer mehr in den Vordergrund.
- (2) Die gefäßchirurgischen Eingriffe weisen, abhängig von der Lokalisation der Erkrankung und der Operationsmethode, unterschiedliche peri und postoperative Morbidität und Mortalität auf. Mit der fortschreitenden Verbesserung der Kathetertechniken und der Implantatmaterialien geht die Entwicklung immer mehr in die Richtung der minimal invasiven Behandlung von Gefäßkrankungen. Perkutane transluminale Angioplastie, Stentimplantationen oder endovaskuläre Prothesenversorgung sind aus dem Alltag der Therapie von Gefäßkrankungen nicht mehr wegzudenken.
- (3) In der endovaskulären Therapie haben sich mit Bare Metall Stents und beschichteten Prothesen Materialien etabliert, die nach der Implantation als Fremdkörper im Gefäß verbleiben. Idealerweise aber sollte ein Implantat nach Erreichen der therapeutischen Zielstellung entfernbar sein oder sich im Organismus rückstandsfrei auflösen. Bisherige Studien haben noch nicht zur Entwicklung eines Stents führen können, der die Biodegradierbarkeit mit gleichwertigen mechanischen Eigenschaften der etablierten Metall Stents verbindet.

- (4) Die bisher verfügbaren biodegradierbaren Magnesium oder Polymer Stents weisen sowohl im komplizierten Herstellungsprozess als auch in der Applikation und dem Degradationsverhalten noch Nachteile auf. Diese Situation erfordert eine weitere Forschung auf dem Gebiet der Materialien, der Verarbeitung und der Applikation dieser Stents.
- (5) Das angewandte Vorgehen mit einer praktischen Anwendung am Schweinmodell basiert auf der Vergleichbarkeit menschlicher und porciner Gefäße. Durch die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Implantation biodegradierbarer Stents und etablierter, für die Anwendung am Menschen zugelassener Bare Metall Stents wird eine möglichst praxisnahe Analyse vorgenommen, deren Ziel die Weiterentwicklung biodegradierbarer Endoprothesen auf dem Weg zur humanmedizinischen Therapie ist.
- (6) Die Durchführung der Studie mit Schweinen als Modelltiere erfordert besondere Sorgfalt, da Schweine eine hohe Stressempfindlichkeit aufweisen und die retroperitonealen operativen Eingriffe den Darm als besonders empfindliches Organ beeinträchtigen können.
- (7) Unter der kombinierten Gabe von Acetylsalicylsäure und Clopidogrel als antithrombotisches Regime bleiben alle Metall Stents, sowie alle Sirolimusbeschichteten und unbeschichteten Poly L Lactid Stents durchgängig.

- (8) Biodegradierbare PLLA- Stents zeigen im Vergleich zu Metall-Stents ein höheres inflammatorisches Potential sowie eine erhöhte neointimale Hyperplasie bei vergleichbarem Ausmaß der stentinduzierten Gefäßverletzung. Daraus resultiert nach 6 Wochen ein deutlich geringeres Residuallumen.
- (9) Bisher weisen die Polylactid-Stents eine nahezu doppelte Strutbreite auf, um eine mit Metall-Stents vergleichbare Stabilität zu gewährleisten. Dies steigert jedoch die inflammatorische Reaktion und verringert die lumenale Durchgängigkeit. Dieser Punkt muß optimiert werden.
- (10) Die Inkorporation von Sirolimus in den Polylactid-Stent führt zur signifikanten Reduktion der Entzündungs- und Neointima-Reaktion und damit zu einer Erhöhung des luminalen Querschnitts nach 6 Wochen.
- (11) Die Dilatationszeit von 1 bar|min, die aufgrund der speziellen viskoelastischen Eigenschaften des Polymer- Stents notwendig ist, birgt die Gefahr einer peripheren Ischämie und sollte für die klinische Anwendung verkürzt werden.
- (12) Biodegradierbare Polymer- Stents sind in ihrer Anwendung in zweifacher Funktion vorstellbar: Neben der Rekonstruktion des Gefäßlumens durch die radiale Aufstellkraft können die Stents auch als temporäres Medikamentenreservoir mit kontrollierter Freisetzung einer pharmakologischen Substanz im Rahmen der Degradation einsetzbar werden und neue Möglichkeiten in der lokalen Pharmakotherapie eröffnen.