

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Gefäßmedizin
Universitäres Herzzentrum
der Universität Hamburg

Direktor: Prof. Dr med. E. S. Debus

Korrosion von Nitinol als Versagensmechanismus von Aorten-Endoprothesen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Carsten Christian Heintz
aus Hamburg

Hamburg 2010

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 11.11.2010**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. E. Sebastian Debus

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Michael Amling

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD Dr. Ali Dodge-Khatami

Julia Isabella
und
Greta Sophie
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG **7**

1.1 HISTORIE DER ENTWICKLUNG VON AORTENENDOPROTHESEN

1.2 KONSTRUKTION UND MATERIALIEN DER AORTENENDOPROTHESEN

1.3 MATERIALKUNDE NITINOL

1.4 VERSAGENSMECHANISMEN BEI AORTENENDOPROTHESEN

2 FRAGESTELLUNG **32**

3 MATERIAL UND METHODEN **34**

3.1 MATERIAL

3.2 ERFASSUNG DER BEHANDLUNGSDATEN

3.3 INSPEKTION UND PHOTODOKUMENTATION

3.4 REINIGUNG DER EXPLANTATE

3.5 STEREOMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNG

3.6 RASTERELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNG

3.7 ENERGIEDISPERSIVE RÖNTGEN-MIKROANALYSE

3.8 ZELLKULTURVERSUCHE

3.8.1 MATERIALPROBEN

3.8.2 VORVERSUCHE

3.8.3 HUMANE FIBROBLASTEN

3.8.3.1 GEWINNUNG VON HUMANEN FIBROBLASTEN

3.8.3.2 ZELLKULTUR MIT MATERIALPROBEN

3.8.4 HUMANE MAKROPHAGEN

3.8.4.1 GEWINNUNG EINER HUMANEN MONOZYTENKULTUR

3.8.4.2 DIFFERENZIERUNG ZU MAKROPHAGEN. EINFLUSS VON M-CSF,
HUMANSERUM UND KOLLAGEN-COATING

3.8.4.3 IMMUNZYTOLOGIE

3.8.4.4 STIMULATION ZUM OXIDATIVE BURST

3.8.4.5 STIMULATION ZUR NO⁻-PRODUKTION

3.8.5 KONTROLLVERSUCHE OHNE ZELLEN

3.8.6 PROBEN-AUSWERTUNG

3.8.7 VERWENDETE ZELLKULTUR-CHEMIKALIEN

3.9 DATENAUSWERTUNG

4 ERGEBNISSE 54

4.1 EXPLANTAT-KOLLEKTIV

4.1.1 DEFEKTE DER TEXTILEN HÜLLE

4.2 INSTABILITÄT DER ENDOPROTHESEN

4.3 KORROSION DES NITINOLS

4.3.1 STEREOMIKROSKOPISCHE ERGEBNISSE

4.3.1.1 DARSTELLUNG DER BEFUNDE

4.3.1.2 VERTEILUNGSMUSTER

4.3.1.3 VARIANZ-ANALYSE (GEMISCHTES MODELL) DES
VERTEILUNGSMUSTERS

4.3.2 RASTERELEKTRONENMIKROSKOPISCHE ERGEBNISSE

4.3.2.1 ÜBERPRÜFUNG DER STEREOMIKROSKOPISCHEN BEFUNDE

4.3.2.2 LOCHKORROSION UND MORPHOLOGIE

4.3.2.3 BIZARRE OBERFLÄCHENKORROSION

4.3.2.4 GROßE KORROSIONSDEFEKTE

4.3.2.5 DRAHTBRÜCHE

4.3.2.6 ERGEBNISSE DER BACK SCATTERED ELEKTRONENMIKROSKOPIE

4.3.3 ERGEBNISSE DER ENERGIEDISPERSIVEN RÖNTGEN-MIKROANALYSE

4.4 ZELLKULTURVERSUCHE

4.4.1 FIBROBLASTEN

4.4.2 STIMULIERTE MAKROPHAGEN

4.4.2.1 DIFFERENZIERUNG ZU MAKROPHAGEN, EINFLUSS VON M-CSF, HUMANSERUM UND KOLLAGEN-COATING

4.4.2.2 IMMUNZITOLOGIE

4.4.2.3 STIMULATION ZUM OXIDATIVE BURST

4.4.2.4 STIMULATION ZUR NO⁻-PRODUKTION

4.4.3 KONTROLLVERSUCHE OHNE ZELLEN

5 DISKUSSION 108

5.1 VERSAGENSMECHANISMEN UND DEREN BEDEUTUNG

5.2 MODELL DES MECHANISMUS DER BRUCH-ENTSTEHUNG

5.3 ÄTIOLOGIE DER OBERFLÄCHENKORROSION

5.4 BRUCHENTSTEHUNG

5.5 EINFLUSS DER MATERIALQUALITÄT

5.6 BEWERTUNG DER ZELLKULTURVERSUCHE

5.7 IMPLIKATIONEN FÜR DIE KONSTRUKTION ENDOVASKULÄRER PROTHESEN

6 ZUSAMMENFASSUNG 124

7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 125

8 LITERATURVERZEICHNIS 126

9 DANKSAGUNG 137

10 LEBENS LAUF 138

11 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG 139

1 EINLEITUNG

1.1 HISTORIE DER ENTWICKLUNG VON AORTEN-ENDOPROTHESEN

Bei einem wahren Aneurysma (aneurysma verum) der Bauchaortader handelt es sich um eine Gefäßerweiterung infolge einer Schwächung der Arterienwandstrukturen, insbesondere der Media. Ab einem Durchmesser von 3 cm spricht man nach der Definition von McGregor von einem Aneurysma (McGregor et al 1975). Die Prävalenz beträgt bei den 65-75-jährigen Männern 4-16% (Wanhainen 2008, Lederle et al 1997) und steigt mit höherem Lebensalter stark an (Singh et al 2001, Vardulaki et al 1999, Pleumeekers et al 1995). Etwa 95% aller Bauchaorten-Aneurysmen finden sich rein unterhalb der Nierenarterien (infrarenales Bauchaortenaneurysma). Die Gefahr eines Bauchaortenaneurysmas besteht im Platzen (Ruptur) des Aneurysmas mit konsekutivem Blutungstod. Pro Jahr muss in Deutschland mit etwa 3000 Todesfällen infolge der Ruptur eines Bauchaortenaneurysmas gerechnet werden.

Mit zunehmendem Durchmesser des Aneurysmas nimmt die Rupturgefahr exponentiell zu. So ist bei einem Durchmesser von 4,0-4,9 cm von einem jährlichen Rupturrisiko von 0,5-5%, bei einem Durchmesser von 5,0-5,9 cm von 3-15% und bei 6,0 bis 6,9 cm von 10-20% auszugehen (Brewster et al 2003). Allgemein gilt als anerkannt dass ab 5 cm Durchmesser eine Versorgung des Aortenaneurysmas erfolgen sollte (Brewster et al 2003). Die Mortalitätsrate der klassischen offenen Operation mit Interposition einer Rohr- oder Y-Kunststoff-Prothese ist bei Patienten mit geringem Operationsrisiko mit etwa 3-5% anzusetzen, steigt allerdings bei Patienten mit erhöhtem Risiko stark an (Lederle et al 2002, Menard et al 2003).

Die Problematik der Versorgung großer Bauchaortenaneurysmen bei älteren oder für eine konventionelle Operation ungeeigneten Patienten ist der eigentliche Antrieb für die Entwicklung eines endoluminalen und damit weniger belastenden Verfahrens für die Versorgung von Bauchaortenaneurysmen.

Das Prinzip der transluminalen Behandlung von Gefäßprozessen nahm seinen Anfang als der amerikanische Radiologe Charles T. Dotter versehentlich im Rahmen einer perkutanen retrograden transfemorale arteriellen Angiographie mit dem Katheter die rechte Beckenarterie rekanalisierte. Erstmals berichtete er darüber am 10. Juni 1963 auf dem Czechoslowakischen Radiologischen Kongress in Prag. In der Folgezeit entwickelte er das Prinzip der perkutanen transluminalen Angioplastie mit konisch zulaufenden Dilatationskathetern; und führte am 16. Januar 1964 die erste erfolgreiche Angioplastie einer hochgradigen Stenose am femoropoplitealen Übergang bei einer 82-jährigen Patientin mit einer Vorfußgangrän durch, wodurch es zur Abheilung der Gangrän kam. Dotter und sein Trainee Melvin Judkins berichteten 1964 über ihre Erfahrungen mit der neuen Methode (Dotter und Judkins 1964). Seither gilt Dotter als der Vater der interventionellen Therapie in der Gefäßmedizin.

1958 floh der in Dresden geborene Andreas Grüntzig in die damalige Bundesrepublik Deutschland, nachdem man ihm nach seinem Abitur 1957 eröffnete, dass er nach Vorgaben der Planwirtschaft für eine Lehre als Maurer vorgesehen sei. Nach dem Studium der Medizin an der Universität Heidelberg arbeitete Grüntzig zunächst in Darmstadt und erfuhr in dieser Zeit von der Methode nach Dotter. Nachdem Grüntzig 1969 als Assistent in die Angiologie am damaligen Kantonsspital in Zürich eingetreten war und 1971 in die radiologische Abteilung wechselte, erlernte er die Dilatationsmethode nach Dotter von Eberhard Zeitler aus Engelskirchen; und führte am 15. Dezember 1971 erstmals selbst die Dotter-Methode durch. Die im Weiteren gemachten Erfahrungen mit den Komplikationen der Methode, bei der es durch das antegrade Bougieren häufiger zu embolischen Komplikationen und zu Nachblutungen an der Punktionsstelle kam, veranlassten ihn die Methode weiter zu entwickeln. Grüntzigs entscheidende Idee war die Entwicklung eines Ballons, der durch die zentrifugal auf die Stenose wirkende Kraft die embolischen Probleme vermeiden sollte. Zusammen mit Maria Schlumpf setzte Grüntzig in den nächsten Jahren seine Vorstellung um, und baute zunächst in Heimarbeit am Küchentisch Ballonkatheter. Die erste Ballon-PTA führte Grüntzig am 12. Februar 1974 erfolgreich durch. Ein Jahr später folgte dann die

Weiterentwicklung als doppelumiger Ballon-Katheter, der eine Passage über den Führungsdraht ermöglichte und eine passagere Gefäß-Okklusion nicht mehr erforderlich machte (Grüntzig und Kumpe 1979).

Die Entwicklung der endoluminalen Gefäßstützen (Stents) beginnt 1969 erneut mit Dotter. In den Femoral- respektive Poplitealarterien von insgesamt 19 Hunden implantierte er tubuläre undurchlässige endovasale Prothesen aus Polyäthylen, Polyamid, Silastic und Teflon; bei allen diesen Prothesen ergab sich nach 24 Stunden eine Stent-Occlusion durch Thromben. In weiteren 6 Tierversuchen verwendete er Metall-Spiralen aus rostfreiem Stahl, davon 3 mit Umhüllung und 3 ohne. Während die umhüllten Prothesen alle nach 24h verschlossen waren, blieben 2 von 3 nicht umhüllten Prothesen nach 2 ½ Jahren weiter offen. Dotter schloss aus den Versuchen, dass möglicherweise ein offenes Design des Stents bezüglich der Offenheitsrate vorteilhaft sei und zudem die Möglichkeit biete, mittels Extension eines unter Vorspannung um einen Zentraldraht gewickelten Spiralstents sowohl Applikation als auch die Anpassung des Stents an die Wandbeschaffenheit zu verbessern (Dotter 1969). Somit hatte Dotter die grundsätzlichen konstruktiven Eckpunkte der heutigen Stents beschrieben: Metall, offenes Design und Expandierbarkeit.

Unabhängig voneinander erkannten Dotter und Andrew Cragg 1983 die Vorteile der Formgedächtnislegierung Nitinol, das bei Erwärmung über die Sprungtemperatur - zwischen Martensit- und Austenit-Phase - eine bei hohen Temperaturen in der austenitischen Phase eingeprägte Form wieder einnimmt. Verwandte Dotter noch Nitinol mit einer Sprungtemperatur zwischen 54 und 60 Grad Celsius und brachte den weiter spiralförmigen Stent mittels Injektion von 60 Grad warmer Kochsalzlösung über den zentralen Führungskatheter zur Expansion (Dotter et al 1983), so verwandte Cragg Nitinol-Spiralen mit einer Sprungtemperatur von 25 bis 38 Grad Celcius, war so allerdings bis zur korrekten Platzierung gezwungen den Spiral-Stent mittels Dauer-Infusion von auf 10 Grad Celcius gekühlter Kochsalz-Lösung unter der Sprungtemperatur zu halten. Cragg beschreibt bereits die Möglichkeit, durch die Variation des Verhältnisses von Nickel und Titan eine variable Sprungtemperatur einzustellen und schlägt 36-38 Grad Celsius als ideal vor (Cragg et al 1983). Das von

beiden erkannte Prinzip der Verwendung von selbstexpandierenden Stents aus Formgedächtnis-Materialien hat sich in der heutigen interventionellen Therapie breit durchgesetzt.

Die endoluminale Behandlung des Aortenaneurysmas beim Menschen begann 1985, als Volodos auf der Unionskonferenz der russischen Akademie der Wissenschaften in Irkutsk sein Konzept der endovaskulären Versorgung von Aneurysmen der Aorta und Iliacalarterien vorstellt. Er publizierte erste Ergebnisse 1986 in der russischen Literatur (Volodos et al 1986). Die von Volodos benutzte Endoprothese, die er jeweils unter Freilegung der a. femoralis communis über Katheter von 6-12 mm Stärke retrograd applizierte, bestand in ihrem Stent-Anteil aus zirkulär angeordnetem zickzackförmigem Draht von 0.5-0.6 mm Stärke, die aus der Konfiguration resultierenden Vs messen zwischen Spitze und Basis zwischen 15 und 30 mm, so dass dieses Maß bei immer 6 Vs den Diameter des Stents bestimmt. 1991 berichteten Volodos und Mitarbeiter über die Ergebnisse bei 51 mit dieser Prothese versorgten Patienten. Davon wurden 2 Patienten mit Aneurysmen im Bereich der thorakalen Aorta versorgt, bei 29 Patienten fand die Prothese Anwendung in der abdominellen Aorta. Volodos und Mitarbeiter berichteten kurz über einen 5-Jahres-Nachuntersuchungszeitraum, bei der sich die Prothesen durchgängig ohne Migration zeigten, dazu erfolgten zwischen 3 Monaten und 5 Jahren postoperativ angiographische, computertomographische und sonographische Nachkontrollen. Genauere Ergebnisse wie auch die verwendeten Materialien insbesondere der Hülle wurden nicht berichtet. Volodos bereits benannte das Überstenten der Aa. iliacae internae als eine Limitierung der neuen Methode (Volodos et al 1991).

Parallel zum Fortschritt in der damaligen Sowjetunion entwickelte die Arbeitsgruppe um Cesare Gianturco seit 1976 ein neues Stent-Konzept, dessen Design später als Gianturco-Stent in die Literatur Einzug fand. Der Stent bestand in der ersten Entwicklungsstufe aus kraniokaudal zickzackförmig angeordnetem und zirkulär geschlossenem rostfreiem Stahldraht.

Zunächst fanden eine Reihe tierexperimenteller Studien statt. 1984 wurden bei Hunden Gianturco-Stents in die Jugularvene, die vena cava und die abdominelle Aorta appliziert. Nachdem der komprimierte Stent durch eine Hülle vorgeschoben war, wurde er mittels eines speziellen Führungskatheters in Position gehalten, dann durch Rückzug der Hülle zur Selbstexpansion gebracht. Wright verwendet dazu 1984 für die Aorta Stents von 5,5 cm Länge und 3,5 cm Durchmesser in voll expandiertem Zustand (Wright et al 1985). Das Konzept der Freigabe eines selbstexpandierenden Stents durch Rückzug einer Umhüllung bedeutete einen entscheidenden Fortschritt in der Entwicklung der Applikationssysteme.

In einer tierexperimentellen Machbarkeits-Studie konnten Balko und Mitarbeiter 1986 zeigen, dass eine erfolgreiche Ausschaltung eines Aneurysmas der infrarenalen Aorta mit einer Aortenprothese möglich ist. Dazu wurde an Schafen die infrarenale Bauchschlagader freigelegt, über eine lange Inzision von 1 cm unterhalb der Nierenarterien bis 1 cm oberhalb der Bifurkation wurde ein 6 x 9 cm großer Flicker (patch) aus Dacron aufgenäht und somit ein iatrogenes experimentelles Aneurysma erzeugt. Nach 4-6 Wochen wurden die Schafe erneut operiert, das Aneurysma freigelegt und unter der Kontrolle des Fingers der Stent graft über einen transfemorale eingeführten 15F-Katheter freigesetzt. Nach Applikation erfolgte die Eröffnung des Aneurysmas mit Evaluation von Position und Abdichtung des Stents. Balko berichtete von 3 Schafen, bei denen die Platzierung des Stents zur sofortigen Beendigung der Pulsation des Aneurysmas führte, und die Stent-Prothese sowohl durchgängig als auch in Position blieb. Die anschließende Sektion der Schafe zeigte ein offenes Prothesenlumen und die feste Fixierung der Prothese im Bereich der beiden Andockzonen. Balko verwendete für seine Studie erstmals eine Prothese aus einem festen Verbund aus einer Polyurethan-Hülle und zweier innen liegenden Stents, letztere bestanden aus kraniokaudal wellenförmig zirkulär angeordnetem Draht aus rostfreiem Stahl und/oder Nitinol (Balko et al 1986). Die von Balko verwendete Konstruktion eines Verbundes zwischen einem innenliegenden Stent, der im Bereich der Andockzonen die Fixierung der

Endoprothese sicherstellt, und einer Hülle ist auch heute noch bei allen Aorten-Endoprothesen wesentliches Merkmal.

Somit waren die für die zur klinischen Anwendung notwendigen Konstruktionsprinzipien erarbeitet: ein kompaktierbarer auf einen Führungskatheter applizierbarer Verbund aus einer blutdichten Außenhülle und einem innenliegenden Stent-Gerüst, der mittels einer rückziehbaren Umhüllung bis zur korrekten Positionierung in der kompakten Form gehalten wird und nach Rückzug der Hülle selbst expandiert, entweder aufgrund der Vorspannung bei Stahl (später kommt auch die superelastische Legierung Elgiloy bei Endoprothesen zur Anwendung) oder selbstständig infolge Überschreitung der Sprungtemperatur bei Nitinol. Dabei stellt der expandierte Stent die Fixierung und Abdichtung der Prothese an den Andockzonen sicher.

Die erste Anwendung einer Aortenendoprothese zur Aneurysma-Ausschaltung am Patienten ist in der englischsprachigen Literatur 1991 festgehalten. Vorausgegangen waren erneute tierexperimentelle Machbarkeits-Studien, bei denen ein spindelförmiges Dacron-Conduit in die infrarenale Aorta interponiert wurde. Der Gefäßchirurg Juan Carlos Parodi implantierte zusammen mit dem Radiologen Julio Palmaz am 6. September 1990 in Buenos Aires erfolgreich eine endovasculäre Aortenprothese bei einem 70-jährigen Patienten mit einem 6 cm durchmessenden infrarenalen Aortenaneurysma, der zuvor aufgrund erhöhten perioperativen Risikos bei einer schwergradigen chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung eine offene Operation abgelehnt hatte. Die Prothese bestand aus einer tubulären Dacronhülle, an deren kranialem Ende teilüberlappend ein Palmaz-Stent durch Nähte fixiert war. Die Applikation erfolgte transfemorale, die Freisetzung erfolgte mittels des Stent-tragenden über einen Amplatz-Katheter geführten Ballons im Sinne einer Stent-Angioplastie. Der Dacron-Anteil wurde dann durch Rückzug des inflatierten Ballons gestreckt. Parodi berichtete 1991 über insgesamt 5 Patienten, bei den letzten beiden Patienten wurde die Methode ergänzt durch einen weiteren Palmaz-Stent, der das distale Ende des Dacron-Anteils fixierte (Parodi et al 1991, Parodi 1995).

Die Arbeit von Parodi und Palmaz muss als Beginn der endovaskulären Therapie in der Behandlung des Aortenaneurysmas angesehen werden. Parodi beobachtete bereits damals bei 2 Patienten einen Rückgang des Aneurysma-Durchmessers nach Ausschaltung und erwähnt damit erstmalig einen der noch heute wichtigsten Verlaufsparemeter für eine technisch erfolgreiche endovaskuläre Aneurysma-Ausschaltung.

Des Weiteren berichtete er über anatomische Limitierungen der Methode; und setzt im Bereich der infrarenalen proximalen Landezone 3 cm und im Bereich der distalen Andockzone 2 cm normalkalibrige Aorta voraus. Ebenso erwähnen Parodi und Palmaz wesentliche Voraussetzungen des iliacalen Zugangswegs, der um das Applikationsbesteck einführen zu können nicht zu gewunden und von ausreichendem Lumen sein muss. Die genannten Limits sind im Wesentlichen noch heute gültig.

Am 23. November 1992 erfolgt durch Parodi am Montefiore Hospital in New York die erste Implantation einer Aorten-Endoprothese in den USA (Veith 2005). In der Folgezeit kommt es zu einer ständigen Weiterentwicklung der Prothesen, und die endovaskuläre Versorgung des infrarenalen Bauchaortenaneurysmas etabliert sich als zweite Standard-Methode neben der offenen Operation.

Die erste kommerziell erhältliche Aorten-Endoprothese am Markt war die Stentor®-Prothese (MinTec, Freeport, Bahamas) und wurde seit 1994 implantiert. Im Mai 1996 kaufte die Boston Scientific Corporation die Fa. MinTec und brachte mit der Vanguard®-Prothese ein modifiziertes Nachfolgemodell.

1.2 KONSTRUKTION UND MATERIALIEN DER AORTENENDOPROTHESEN

Die erste Generation der kommerziell erhältlichen Aortenendoprothesen besteht aus einem Körper (Frame) und einer darüber gezogenen textilen Umhüllung. Der Körper besteht aus ringförmig in kraniokaudaler Ausrichtung zickzackförmig angeordnetem Draht aus Nitinol der Stärke 0,014 inch (0,356 mm), der fortlaufend nach Vollendung eines Rings nach distal zur nächsten Ringstruktur zieht. Die einzelnen Ringstrukturen sind an den Spitzen der Zickzack-Elemente mittels geknoteten und verschweißten 0,09 mm starken Polypropylen-Fäden (Ligaturen) verbunden, so dass sich aus dieser Verknüpfung eine tubuläre Struktur aus aneinander verbundenen Ringelementen ergibt. Dabei sind die Ringe durch die Polypropylen-Ligaturen partiell ineinander verschiebbar, so dass sich eine längs stauchbare und durch asymmetrische Stauchung biegefähige und flexibel anpassbare Struktur des Körpers ergibt.

Kranial bildet der fortlaufende Draht vier Ringelemente („body upper rings“) mit je 12 oder 14 Spitzen, die Höhe der Ringelemente beträgt 0,22 inch (5,7 mm). Die im Falle einer Rohrprothese nachfolgenden vier Ringelemente („body middle rings“) weisen die doppelte Höhe auf, woraus sich bei konstantem Prothesen-Durchmesser nur noch 6 oder 7 Spitzen je Ringelement bei einem durchgehenden Biegewinkel von 50 Grad ergeben. Es schließen sich vier weitere Ringelemente nach distal an („body lower rings“), deren Konstruktion den body upper rings entspricht. Bei den Y-förmigen Endoprothesen folgen den body upper rings zwei Reihen der doppelten Bauhöhe mit 6 oder 7 Spitzen und anschließend wieder eine Reihe der einfachen Bauhöhe. Diese letzte Reihe bildet kein Rund mehr aus, sondern ist zu einer ovalären Form verzogen. An diesem Oval des letzten Ringes hängen zwei sich wieder kreisförmig fortsetzende Ringstrukturen mit einer Höhe von 0,22 inch und nur noch 6-7 Spitzen, so dass sich zwei Beinchen entwickeln. Dabei hat das kurze Beinchen konstant zwei Ringe, das lange Beinchen eine den von den anatomischen Gegebenheiten des Patienten vorgegebene Anzahl, um die geeignete Gesamtlänge der Konstruktion einzustellen (Riepe et al 1999).

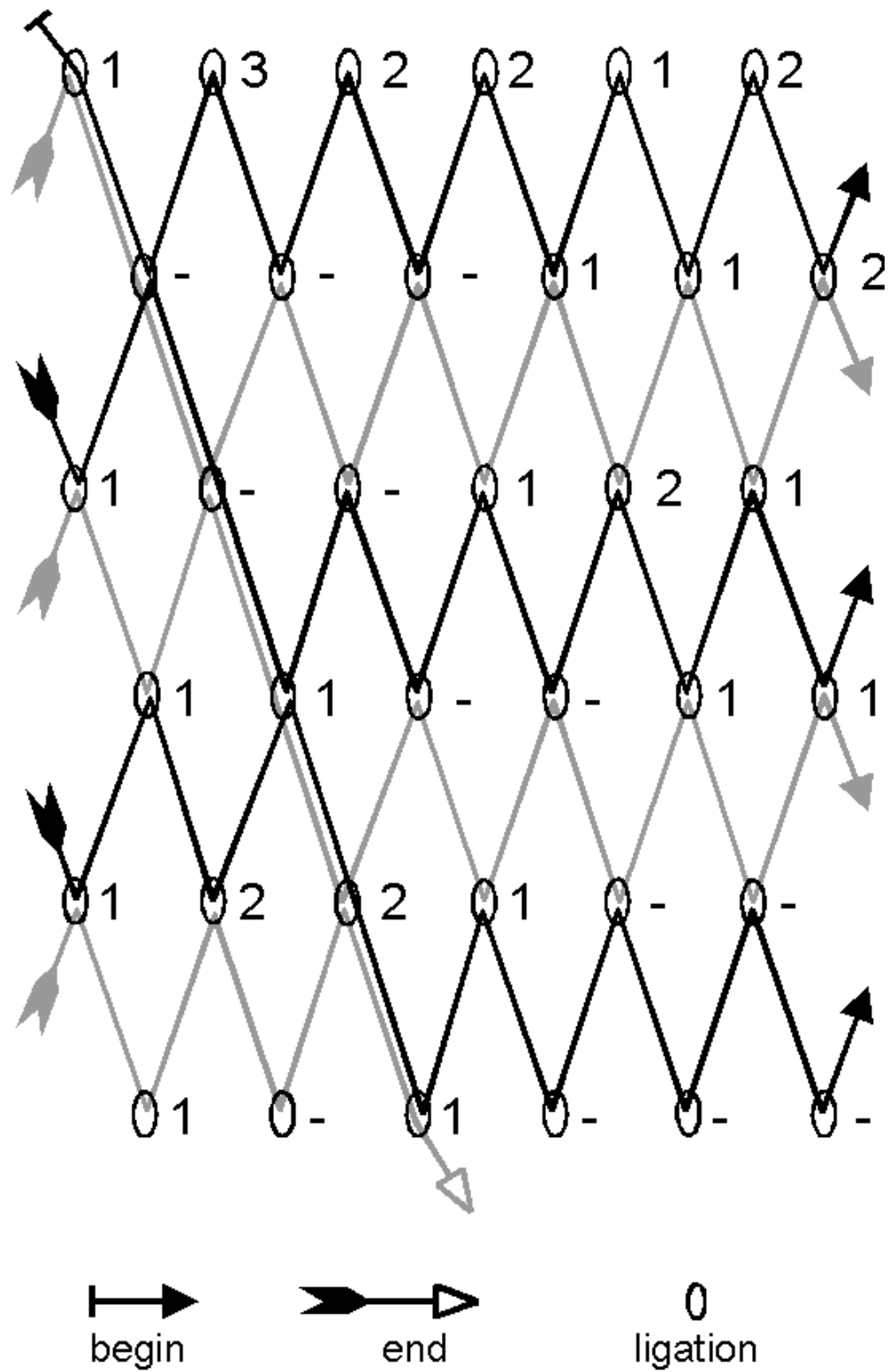


Abb. 1: Aufbau der ersten Endoprothesen-Generation mit Lauf des Nitinol-Drahtes
(modifiziert nach Riepe et al)

Mittels feiner Polypropylen-Fäden sind am zweiten Ringelement vier doppelte Häkchen in Form eines umgedrehten „V“ mit nach außen gebogenen Enden befestigt, die der proximalen Verankerung in der Aortenwand dienen. In der ersten Reihe erfolgt die Befestigung der freien Enden des fortlaufenden Nitinol-Drahtes durch eine Umwicklung mit feinem Stahldraht und bildet so gleichzeitig eine im Röntgen sichtbare Markierung, die bei den Y-Prothesen immer zur Seite des langen Beinchen angebracht ist (ipsilateral) und somit eine Orientierung für den kranialen Prothesenabschluss und die Rotationslage bildet. Weitere Röntgen-Markierungen finden sich ipsilateral in der dritten Reihe – zur Markierung des Beginns der textilen Umhüllung – und an den distalen Abschlüssen, dort am kurzen Beinchen kontra- und am langen Beinchen wieder ipsilateral.

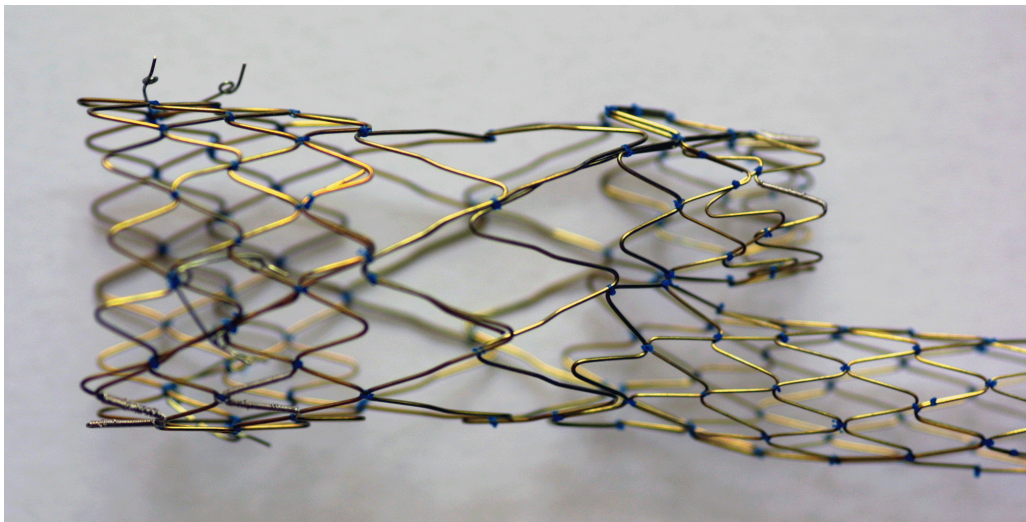


Abb. 2: Körper einer Bifurkations-Endoprothese (MinTec Stentor®)

Diese Konstruktionsweise bedingt eine erhöhte Flexibilität und Längen Anpassungsfähigkeit im Bereich der body middle rings bei steiferer Bauweise im kranialen und distalen Bereich, also der Andockzonen. Durch anatomische Gegebenheiten und die Pulswelle auftretende Biegemomente wirken so verstärkt im Bereich der mittleren Ringstrukturen (body middle rings), ebenso treten hier die größten Längsverschiebungen durch pulswellenbedingte Stauchung auf.

Über den Körper wird eine textile Hülle aus einem Gewirk aus Polyester-Fäden (Dacron®) gezogen. Bei der ersten Entwicklungsstufe der Stentor®-Prothese besteht diese aus 2 Hälften, die durch eine ipsi- und eine kontralaterale Längsnaht verbunden werden. Proximal ist die Hülle in Höhe der Basis der zweiten Drahtreihe mittel 12 oder 14 Polypropylen-Fäden fixiert, so dass die ersten 11.4 mm ohne Umhüllung bleiben („bare stent“). Distal reicht die Hülle bis zum Abschluss des Stent-Körpers und ist an der Basis der vorletzten Nitinol-Reihe in gleicher Weise befestigt. Die nächste Entwicklungsstufe weist dann eine textile röhrenförmige Hülle aus einem Stück ohne Längsnähte auf. Die proximale Befestigung wurde beibehalten, distal war die Hülle um das Stent-Ende invertiert und mit sich selbst vernäht.

Somit hat die Hülle keine stabilisierende Funktion für den Prothesenkörper, und es treten bei Biegemomenten oder Stauchungsmomenten erhebliche Scherkräfte zwischen Frame und textiler Hülle auf. Erwartet werden muss durch die beschriebene Konstruktionsweise, dass jedes Versagen des Frames (Drahtbruch oder Lösen der Polypropylen-Ligaturen) mit der Zeit zu Beschädigungen der textilen Umhüllung und damit zur Undichtigkeit (Endoleak) führen muss.

Erst in späteren Endoprothesen-Modellen wurde durch eine verbesserte Fixierung zwischen Draht und textiler Umhüllung diesen Überlegungen Rechnung getragen.

1.3 MATERIALKUNDE NITINOL

Nitinol ist ein Produkt des kalten Krieges. Seit 1958 synthetisierte und testete der Metallurg William J. Buehler am Naval Ordnance Laboratory (NOL, White Oak, Maryland, USA) verschiedene Legierungen für den Einsatz an Spitzen von Wasser-Luft-Wasser-Raketen im Rahmen des Subroc MK 28-Programms, die mit thermonuklearen Gefechtsköpfen bestückt zur U-Boot-Bekämpfung eingesetzt werden sollten. Insbesondere Austritt aus und Wiedereintritt der Gefechtsköpfe ins Wasser forderten Materialien, die extremen mechanischen und thermischen Belastungen standhalten konnten. Dabei experimentierte er auch mit Nickel-Titan-Legierungen; von diesen erwies sich ein Komposit aus 54,5 Gewichtsprozenten Nickel und 45,5 % Titan als besonders phasenrein mit guter Verformbarkeit sowie hoher Schlagfestigkeit und Hitzebeständigkeit, das er 1959 synthetisierte und Nitinol (Nickel-Titanium Naval Ordnance Laboratory) nannte (Buehler und Wiley 1961).

Ein einfacher Test zur Ermittlung der akustischen Dämpfung des neuen Materials ergab den ersten Hinweis auf eine Gefügeänderung zwischen erhitztem und abgekühltem Nitinol. Buehler ließ kalte und nach dem Schmelzen noch heiße Stäbe aus Nitinol auf den Betonfußboden des Labors fallen. Klängen die noch heißen Stäbe glockenartig-metallisch, so zeigten die erkalteten Stäbe ein bleiern-dumpfes Klangbild. Nach dem wieder Erhitzen der zuvor erkalteten Stäbe ergab sich erneut das glockenartige Klangbild.

Der Zufall half dann bei der Entdeckung der Formgedächtniseigenschaft des Nitinols. Um die außergewöhnliche Resistenz des neuen Materials gegen Materialermüdung bei einem Treffen des Technischen Vorstands am NOL zu demonstrieren, formte Bühler aus einem erkalteten Nitinol-Streifen ein mehrfach ziehharmonika-artig gefaltetes Werkstück. Einer der anwesenden Direktoren, David S. Muzzey, war Pfeifenraucher und erhitze den Nitinol-Streifen mit seinem Pfeifenanzünder, worauf sich der Nitinol-Streifen augenblicklich wieder in eine ungefaltete Form streckte (Kauffman und Mayo 1997).

1962 kam der Physiker und Experte für Kristallographie Frederick E. Wang in die Arbeitsgruppe um Buehler am NOL. Seinen Arbeiten über die mikrokristallinen Strukturen und die Gefügeänderung des Nitinols zwischen

Niedertemperaturphase (Martensit, benannt nach dem deutschen Werkstoffkundler Adolf Karl Gottfried Martens, 1850-1914) und Hochtemperaturphase (Austenit, benannt zu Ehren des britischen Metallurgen Sir William Chandler Roberts-Austen, 1843-1902) legten die Grundlagen für das Verständnis von pseudo-elastischem Verhalten („Superelastizität“) und Formgedächtnisverhalten des Nitinols (Wang 1995).

Nitinol wird hergestellt durch Einschmelzen im Hochvakuum (Vakuumlichtbogen- oder Vakuuminduktionsschmelzen, selten andere Verfahren) bei einer Temperatur von etwa 1300 Grad Celsius (Schmelztemperatur von Nitinol zwischen 1240 und 1328°C). Dabei beträgt der Gewichtsanteil von Nickel 50 bis etwas über 50%, der Rest ist Titan mit nur geringen verunreinigenden durch den Produktionsprozess bedingten Beimengungen. Das Nickel-Titan-Verhältnis bestimmt wesentlich die spätere Sprungtemperatur, bei der die Phasenänderung zwischen Martensit und Austenit stattfindet, wobei schon geringe Verschiebungen des Nickel-Titan-Verhältnisses große Änderungen verursachen. Das Nitinol wird dann zunächst in Blöcke gegossen. Die Herstellung des Nitinol-Drahtes erfolgt dann stufenweise durch Bearbeitung in kaltem Zustand (sog. Kaltziehen) mit mehrfachen Wärmebehandlungen bei etwa 350-550°C über wenige Minuten. Das exakte Herstellungsverfahren unterliegt Firmengeheimnis unter vielfachem patentrechtlichem Schutz. Die Wärmebehandlungen haben Einfluss auf Einstellung von Sprungtemperatur, Elastizität und Einprägung des Formgedächtnisses. Die wesentliche Einprägung des Formgedächtnisses wird dann ebenfalls mittels Wärmebehandlung erreicht. Dazu wird kaltes Nitinol in die gewünschte Form gebracht, in dieser gezwungenen Form gehalten und erneut erwärmt (Stoeckel 2002, Wu 2001).

Formgedächtniseffekt und Superelastizität liegen zwei Mechanismen zugrunde. Zum einen liegt in der Hochtemperaturphase (Austenit) eine regelmäßige kubische Anordnung der Nickel- und Titanatome vor, bei Abkühlung mit Durchlaufen des Sprungtemperatur-Bereichs kommt es zu Scherdeformationen

des Kristallgitters, ohne dass Atome aus dem Gitter verloren gingen oder ihre Position änderten. Man spricht deshalb von einer diffusionslosen oder auch martensitischen Phasenumwandlung (Abbildung 3).

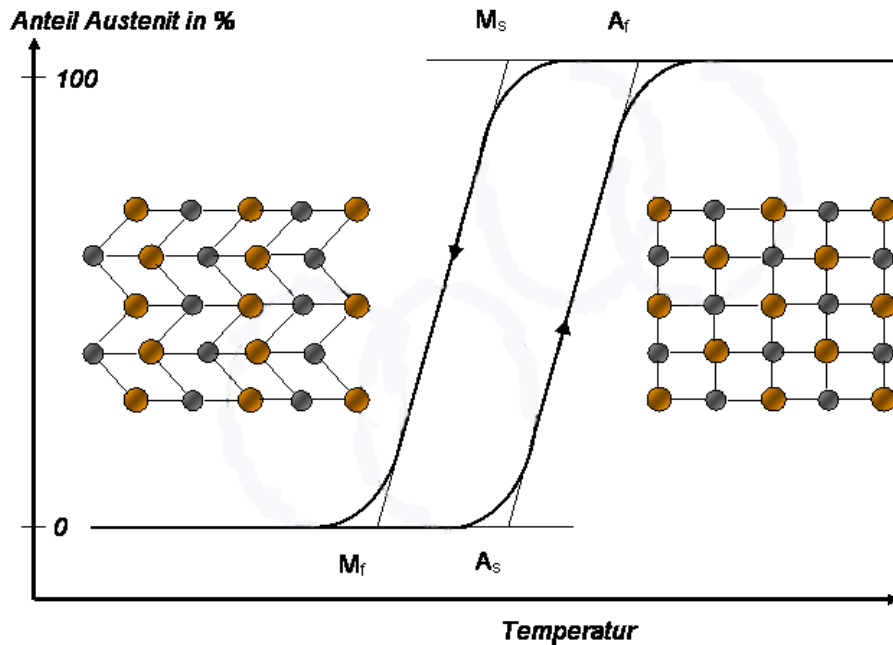


Abb. 3: Phasentransformation zwischen Martensit und Austenit

Dabei existieren für die Umwandlung von der Nieder- in die Hochtemperaturphase und umgekehrt unterschiedliche Temperaturbereiche, in denen die Umwandlung stattfindet. Dies wird als Hysterese bezeichnet.

Zweitens tritt ein weiterer Deformationsmechanismus bei der Hysterese in Erscheinung. Mikroskopisch kleine kristalline homogene Areale, die als Elementarzellen bezeichnet werden, liegen in der Martensit-Phase in Zwillingsanordnung vor und können so gegeneinander leichter deformiert werden. Diese Zwillingsanordnung wird in der Austenit-Phase aufgehoben.

Kristallstruktur-Umwandlung und Bildung einer Zwillingsstruktur in der Niedertemperaturphase erklären das Formgedächtnisverhalten des Nitinols. Im angloamerikanischen Sprachraum hat sich dafür der Begriff shape memory alloy (SMA) etabliert. Weiterhin kann eine Austenit-Bildung auch spannungs-

induziert erfolgen, bei Nachlassen der Spannung erfolgt die Rückkehr in den Martensit, man spricht von spannungsinduzierter Phasenwandlung. Damit und durch Verformung des Kristallgitters ist das außerordentliche elastische Verhalten des Materials zu erklären. Reversible Dehnung ist bis 8-10% möglich (d.h. 8 cm Längenzuwachs bei 100 cm Ausgangslänge), so dass sich der - eigentlich nicht wissenschaftliche - Begriff Superelastizität für das ungewöhnliche pseudoelastische Verhalten etabliert hat.

Die entscheidende Struktur für die Korrosionsresistenz des Nitinols ist die Oberflächen-Oxidschicht. Spontan bildet Nitinol an der Oberfläche eine Titanoxid-Schicht aus. Analoge Vorgänge sind bei vielen Metallen bekannt, z.B. bei Aluminium und chromhaltigen Edelstählen. Deren Korrosionsresistenz beruht auf der Ausbildung einer stabilen Oxidschicht an der Luft, man spricht von Autopassivierung. Ebenso sind bei diesen Metallen Strategien zur definierten technischen Erzeugung einer schützenden Oxidschicht mit dem Ziel der Erreichung einer höheren Korrosionsresistenz bekannt; bei Aluminium ist eine solche Strategie das Eloxieren.

Dicke, Beschaffenheit mit eventuellen Inhomogenitäten (z.B. Einschlusskörperchen), Struktur und Verhalten bei mechanischer sowie chemischer Beanspruchung der oberflächlichen Oxidschicht des Nitinols spielen bei der Resistenz gegenüber Korrosion eine Rolle.

Bei Nitinol hat sich als Meßmethode zur Bestimmung der Korrosionsfestigkeit die potentiostatische und potentiodynamische Polarisierung - nach ASTM G5-94, G61-86, F746-04 und F2129-08 – mit Bestimmung des Durchbruchpotentials (breakdown potential) etablieren können. Dabei wird – vereinfacht dargestellt - die Spannung gemessen, die zum Versagen der Isolatorfunktion der Oberflächenschicht erforderlich ist, bestimmbar durch Auftreten eines erhöhten Stromflusses (Rondelli 1996).

Dabei ist eine Reihe von Einflussfaktoren experimentell nachgewiesen. Zahlreiche Untersuchungen haben sich mit dem Zusammenhang zwischen Eigenschaften des Nitinols, insbesondere der oberflächlichen Oxidschicht, und Korrosionsresistenz beschäftigt.

1997 wurde in einer vergleichenden Studie mit Proben durch chemisches Ätzen behandeltem Nitinol (für wenige Minuten bei Raumtemperatur in 10%iger Salpetersäure), wärmebehandeltem Nitinol (Nitrit-Bad bei 500°C für wenige Minuten), an der Luft hitzebehandelten Proben (bei 450°C für wenige Minuten) und elektropolierten Proben eine Erhöhung des breakdown potentials für die genannten Methoden gegenüber den unbehandelten Vergleichsproben herausgearbeitet. Dabei zeigten insbesondere die chemisch geätzten und elektropolierten Proben eine deutliche Verbesserung der Korrosionsresistenz; beide Methoden führen zu einer ähnlichen und dünnen oberflächlichen Oxid-Schicht von etwa 0,003 μm Dicke und spiegelblanker Oberfläche (Trépanier et al 1998). Shi konnte damit korrelierend zeigen, dass anodisches Ätzen mit Essigsäure, ein technisch einfaches Verfahren (elektrolytisches Prinzip) und im Ergebnis dem chemischen Ätzen ähnlich, ebenfalls die Korrosionsresistenz erheblich verbessert, im zyklischen Polarisationsstest um das 9-fache (Shi et al 2007). Nachgewiesen ist des Weiteren ein Zusammenhang zwischen Dicke der Oxid-Schicht und Korrosionsresistenz. Ein erhöhtes Durchbruchpotential besteht unter 0,05 μm , darüber fällt die Korrosionsresistenz stark ab, um ab etwa 10 μm wieder anzusteigen (Zhu et al 2003, Trépanier et al 2004).

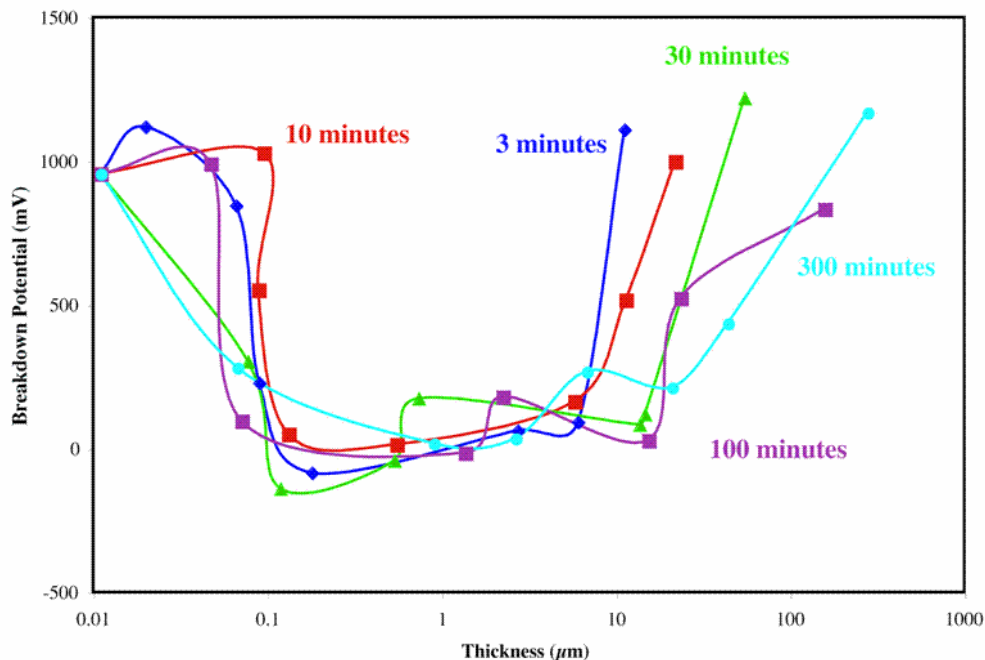


Abb. 4: Korrelation zw. Oxidschichtdicke und Durchbruchpotential (aus Trépanier 2004)

Bei dicken Oxid-Schichten ($> 10 \mu\text{m}$) ist allerdings deren Anfälligkeit gegenüber auf den Nitinol-Draht wirkenden mechanischen Stress bekannt. So konnten bei wärmebehandelten Nitinol-Proben unter Zugspannung auftretende Brüche der Oxid-Schicht mit Abblätterungserscheinungen gezeigt werden (Undisz et al 2009). Die einer Keramik ähnliche Oberflächenschicht, im Wesentlichen aus TiO_2 bestehend, ist aufgrund ihrer ionischen und kovalenten Bindung kaum zur plastischen Deformation in der Lage, sondern wird eher aufbrechen (Shabalovskaya et al 2009). Dagegen scheint dieser Effekt bei electropoliertem Nitinol nicht aufzutreten (Trépanier und Pelton 2004).

Daher hat sich das Elektropolieren zur Verbesserung der Korrosionsresistenz durchgesetzt. Dabei wird die spontan entstandene Oxid-Schicht zunächst mechanisch abradert, um dann in einem Mineralsäurebad mit dem Nitinol als Anode elektrolytisch die Oberfläche abzutragen. Das Funktionsprinzip beruht darauf, dass Rauheitsspitzen schneller abgetragen werden als Rauheitstäler. Somit findet eine Glättung der Oberfläche, also eine Politur mit Homogenisierung der Oberfläche statt.

Die Farbe des Nitinols resultiert ebenfalls aus den Oberflächeneigenschaften und ist als Interferenzfarbe im Wesentlichen eine Funktion der Dicke der oberflächlichen Titanoxidschicht. Farbliche Veränderungen und auftretende Inhomogenitäten stellen Hinweise auf eine Veränderung der schützenden Oxidschicht dar (Trépanier et al 1998, Zhu et al 2003).

Farbe	Dicke der Oxidschicht	
	Å	μm
silbern – spiegelnd	20-50	0,002 – 0,005
helles goldgelb	200 - 250	0,020 - 0,025
gold	560	0,056
blau	700	0,07
dunkelblau	900	0,09
schwarz	10000	1

Tab. 1: Zusammenhang zwischen Dicke der Oxidschicht und Interferenzfarbe

An weiteren Verfahren zur Verbesserung der Korrosionsresistenz der Oberfläche wird aktuell gearbeitet. Dazu gehören chemische und galvanische Niedertemperaturverfahren (Wong et al 2008), Plasmaimmersionsverfahren, Laser-Oberflächenschmelzen, plasmaelektrolytische Oxidation mit Beschichtung durch ultradispersives Polytetrafluorethylen (uPTFE) (Gnedenkov et al 2008), bioaktive Beschichtungen und andere.

Problematisch bleiben, neben dem noch immer nicht ausreichenden materialwissenschaftlichen Erkenntnisstand, mechanische Zerstörungen der Oberflächenschicht (z.B. Kratzer), da die spontane Passivierung des dann „nackten“ Nitinols langsam erfolgt und lokal erheblich geringeren Korrosionsschutz bietet. Jede Oberfläche muss zudem mit der Superelastizität des Nitinols kompatibel sein, muss also unter der durch die Pulsationen ausgelösten Biegestressbelastung stabil bleiben und darf dabei seine schützenden Eigenschaften nicht einbüßen (Shabalovskaya et al 2008).

Die genaue Kenntnis von Herstellungsprozess, Zusammensetzung, Verfahren der Passivierung und resultierenden Oberflächeneigenschaften ist für die Beurteilung von Versagen des hochkomplexen Materials Nitinol von entscheidender Bedeutung und hat somit erheblichen Einfluss auf die Bewertung der in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse.

1.4 VERSAGENSMECHANISMEN BEI AORTENENDOPROTHESEN

Ziel der endovaskulären Versorgung des Bauchaortenaneurysmas ist das Verhindern der lebensbedrohlichen Ruptur. Erreicht werden soll die komplette Ausschaltung des Aneurysmasacks vom Perfusionsdruck des Blutstroms. Durch die Druckentlastung des Aneurysmasacks soll es zum Schrumpfen des Aneurysmasacks kommen (Malina et al 1997). Da eine direkte Messung mittels Sensoren sich noch in der Entwicklung befindet und der Wert einer Druckmessung im Aneurysmasack weiterhin Gegenstand kontroverser Debatten ist (Sonnesson et al 2003, Ohki et al 2007, Springer et al 2008), gilt das Verhalten des Aneurysmasacks nach endovaskulärer Aneurysma-Ausschaltung (EVAR) weiterhin als einer der wichtigsten Indikatoren für eine technisch erfolgreiche Aneurysmaausschaltung. Ein Schrumpfen des Aneurysmasacks – mit gleichzeitig fehlendem bildgebendem Nachweis einer Leckage – indiziert eine erfolgreiche Ausschaltung des Aneurysmas. Eine Zunahme des Aneurysmadurchmessers im Verlauf nach endovaskulärer Versorgung, insbesondere auch im Falle einer vorhergegangenen Regression, stellt immer einen Hinweis auf einen (wieder) erhöhten Perfusionsdruck im Aneurysmasack dar; es muss somit nach einer Leckage gesucht werden. Ebenso bedeutet ein konstant bleibender Aneurysmadurchmesser die Notwendigkeit einer kritischen engmaschigen Kontrolle. Dabei gilt es zu beachten, dass verschiedene Modelle von Endoprothesen offenbar unterschiedliche Regressionsraten nach erfolgreicher Aneurysma-Exklusion aufweisen (Greenberg et al 2004).

Jeder Fall, in dem eine Druckentlastung des Aneurysmasacks primär nicht gelingt oder im Verlauf eine erneute Druckbelastung auftritt, müsste eigentlich als Versagen der endovaskulären Prothese bezeichnet werden. Allerdings bedeutet das Persistieren von Fluss in den Aneurysmasack nicht automatisch eine erhöhte sekundäre Rupturrate und damit das Versagen der endovaskulären Behandlung (Zarins et al 2000).

Kommt es weiterhin zum Einstrom von Blut in oder Übertragung des Blutdrucks auf den Aneurysmasack, spricht man von einem Endoleak. Nachweisbar ist ein

Endoleak mittels kontrastgestützter Spiral-CT-Untersuchung (Chernyak et al 2006) oder alternativ angiographisch (Digitale Subtraktions-Angiographie, DSA). Dabei ist allerdings eine methodenbedingte Nachweisgrenze zu beachten, diese liegt bei der CT-Untersuchung bei einer Leckagerate von etwa 2 ml/min. Neuerdings liegen auch Erfahrungen mit kontrastmittelgestützter farbcodierter Duplexsonographie vor. Diese Methode scheint in der Nachkontrolle den etablierten Methoden CT und Angiographie gleichwertig – bei Anwendung des contrast harmonic imaging - und zumindest bei im Verlauf abnehmendem Aneurysma-Durchmesser als alleinige Kontrolle ausreichend (Bagellini et al 2009, Jung et al 2009, Iezzi et al 2009).

Bei fehlendem oder unter der methodisch bedingten Nachweisgrenze liegendem Leckfluss ist ein Nachweis des Endoleaks bildgebend nicht möglich.

Die klassische Einteilung der Endoleaks geht auf Geoffrey H. White zurück und wurde in der Folgezeit geringfügig modifiziert (White et al 1997, White et al 1998a, White et al 1998b). Gelegentlich werden auch andere Einteilungen mit 5 und 6 Typen verwendet, die sich aber bisher nicht durchsetzen konnten.

Endoleak Typ I auch Perigraft-Leak (proximal oder distal), Andock-Leak. Hierbei liegt ein Blutfluss an der Prothese vorbei im Bereich der proximalen oder der distalen Andockzone vor. Im Falle eines Kollateralabflusses (z.B. über Lumbalarterien) spricht man vom Typ Ib, bei fehlendem Abfluss vom Typ Ia.

Endoleak Typ II auch Kollateral-Leak oder retrogrades Leak. Aus Lumbalarterien, der Arteria mesenterica inferior oder aus akzessorischen Viszeralarterien findet ein Bluteinstrom in den Aneurysmasack statt. Ohne Kollateralabfluss ist die Bezeichnung Typ IIa, mit Typ IIb gebräuchlich.

Endoleak Typ III auch Midgraft-Leak. Definitionsgemäß tritt Blut aus der Prothese selbst aus. Ursächlich kommen Fabrikations-

Fehler, Defekte der Endoprothese und bei Modular-Systemen Diskonnektionen in Betracht.

Endoleak Typ IV auch graft-porosity-Leak Dieser Endoleak-Typ kommt nur bei Endoprothesen mit einer gewebten oder gewirkten textilen Hülle vor (z.B. Dacron Doppelvelours). Bedingt durch Kontrastmittel-Diffusion oder einer porösen textilen Hülle lässt sich in der Frühphase nach Implantation ein diffuser Austritt von Kontrastmittel nachweisen.

Endotension Der Begriff Endotension wurde ebenfalls von White eingeführt (White et al 1999) um zu erklären, warum es in einigen Fällen trotz vermeintlich erfolgreicher Exklusion des Aneurysmas zu einem weiteren Aneurysmawachstum kommen kann. Man versteht darunter einen persistierenden oder wieder aufgetretenen Druck im Aneurysmasack, ohne dass bildgebend ein Endoleak nachweisbar wäre (Gilling-Smith et al 1999).

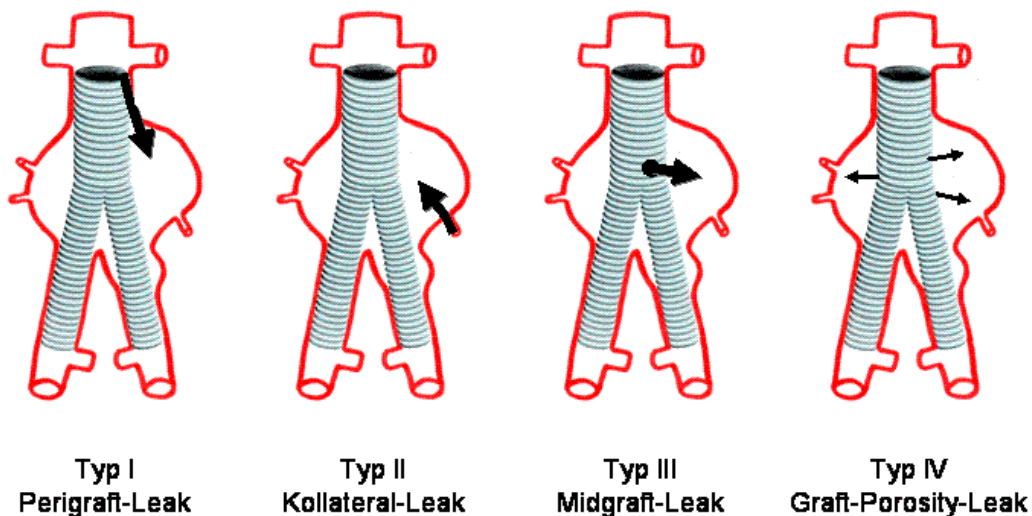


Abb. 5 Einteilung der Endoleak-Typen (schematisch).

In bis zu 50% der Fälle treten Endoleaks auf. Die Rate der primären Typ I-Endoleaks wird zwischen 0 und 30%, die der Typ II-Endoleak zwischen 5 und 40% berichtet. Sekundäre, d.h. im Verlauf auftretende Endoleaks werden in bis zu 30% berichtet. Weiterhin kontrovers diskutiert wird die Bedeutung der Endoleaks für den späteren Verlauf und deren Einfluss auf die Rate sekundärer Aneurysma-Rupturen, dies gilt insbesondere für den Typ II. In Zusammenfassung des vorliegenden Publikations- und Meinungsspektrums haben die aufgeführten Endoleak-Typen signifikant unterschiedliche Bedeutung für die weitere Therapie (van Marrewijk et al 2002, Veith et al 2002, Buth et al 2003, Parent et al 2002).

Der Nachweis eines Typ I-Endoleaks bedeutet immer Handlungsbedarf, da es eine erhöhte Rate sekundärer Aneurysmarupturen bedeutet. Tritt ein Perigraft-Leak intraoperativ in Erscheinung, so sind unmittelbar zusätzliche Maßnahmen erforderlich. Bei einem proximalen Typ können eine craniale Verlängerung (sog. „Cuff“) zusätzlich implantiert werden oder mittels Wall-Stent die craniale Fixierung verbessert werden (Hobo et al 2007, Qu und Raithel 2008). Bei einem distalen Typ I-Endoleak muss die Prothese verlängert werden. Weitere Verfahren wie Verlängerung mit fenestrierten oder mit Seitenarmen versehenen („branched“) Prothesen sowie die Chimney-Technik sind in Einzelfällen anwendbar. Ein endovaskulär nicht zu behebendes Typ I-Endoleak führt zur Konversion auf die offene Operation, hier kommen als Strategien ein Bending (Raffung mittels Umwicklung mit alloplastischem Material) im unmittelbar infrarenalen Bereich oder die – auch partielle - Explantation der Endoprothese und (Teil-) Ersatz durch eine Kunststoffprothese in Betracht (Lipsitz et al 2003, Nabi et al 2009). Gleiche Kriterien sind für ein sekundär auftretendes Endoleak anzulegen, wobei allerdings der Fall einer Prothesenmigration besonders zu beachten ist (s.u.).

Das Kollateral-Leak führt, durch die indirekte retrograde Perfusion des Aneurysmasacks, ebenfalls zu einem Anstieg des Perfusionsdrucks im Aneurysmasack. 30-90% der initial bestehenden Typ II-Endoleaks verschließen

sich spontan, viele Aneurysmen schrumpfen auch bei persistierendem Kollateral-Leak. Selten führt ein Kollateral-Leak zur sekundären Ruptur des Aneurysmas (Buth et al 2003). In aller Regel ist beim Typ II-Endoleak zunächst nur eine Verlaufsbeobachtung erforderlich (van Marrewijk et al 2004, Steinmetz et al 2004). An Behandlungsmethoden stehen bei wieder oder weiter wachsendem Aneurysma neben interventionellen Techniken (Coil-Embolisation, CT-gesteuerte Thrombin-Injektion) auch operative Techniken wie das laparoskopische und roboter-assistierte Ausschalten von Lumbalarterien oder der A. mesenterica inferior durch Clips zu Verfügung (Ermis et al 2000, Rial et al 2004, Jonker et al 2009, Lin et al 2009, Nordon et al 2009, Lawrence-Brown et al 2009, Debus et al 2009).

Ein midgraft-leak stellt einen Defekt der Endoprothese dar, entweder als Diskonnektion bei modularen Systemen oder als Undichtigkeit der Hülle. Es führt zu einem massiven Anstieg des Perfusionsdrucks im Aneurysmasack, in der Regel äquivalent zum intravasalen Druck. Eine Korrektur ist zwingend erforderlich, dabei sind die interventionellen Verfahren (Stent-in-Stent) mit schlechten Ergebnissen behaftet und Sonderfällen vorbehalten. Der Regelfall ist der Ausbau der Endoprothese und konventionelle offene Prothesen-Implantation; allerdings berichten einzelne Arbeitsgruppen über Verfahren einer erneuten endovaskulären Versorgung (Rancic et al 2009). Das Typ III-Endoleak und damit das Materialversagen einer Aorten-Endoprothese stellt deshalb eine schwere Komplikation dar.

Keine klinische Bedeutung kommt dem Typ IV-Endoleak zu, körpereigene Gerinnungsvorgänge führen binnen Stunden zur Abdichtung.

Ein Versagen der Aortenendoprothese im Sinne eines Materialversagens liegt dementsprechend bei den Endoleak-Typen I und III vor. Dabei können nachfolgende zugrunde liegende Mechanismen unterschieden werden:

Migration	Migration ist definiert als Änderung der Lage der Prothese im Bereich der Andockzonen in kraniokaudaler Richtung (Zarins 2004). Im Rahmen des Schrumpfens der Aneurysmen nach erfolgreicher Ausschaltung kommt es immer zu einer Lageänderung der Prothese, welches noch kein Versagen der Prothese bedeutet. Migriert die Endoprothese allerdings im Bereich der Andockzonen, ist die Festigkeit der dortigen Verankerung nicht mehr gegeben. Häufigste Beobachtungen sind ein zentrales Abrutschen der Prothese sowie ein Herausrutschen der Prothesenschenkel aus den Beckenarterien, welche zu einem Typ I-Endoleak führen. Einfluss auf die Migrationrate von Aortenendoprothesen haben deren Konstruktions-Merkmale (Malina et al 1998, Heikkinen et al 2006, Bosman et al 2009, Thomas et al 2009), Länge und Konfiguration des unmittelbar infrarenalen Segmentes zur Verankerung („Aneurysma-Hals“) (May et al 2003, Hobo et al 2007) und auch das Oversizing (van Prehn et al 2009). Gezeigt werden konnte weiterhin ein Einfluss der initialen Aneurysmagröße; große Aneurysmen mit höherer Regression bedingen höhere Komplikations- und auch Migrationsraten (Harris et al 1999, Zarins et al 2006).
Diskonnektion	Bei modularen Systemen kann es zur Diskonnektion kommen. Ursächlich können Materialdefekte mit Destabilisierungen, primär ungenügende Verankerung der Prothesenteile untereinander sowie ausgeprägte Knickbildungen mit Überforderung der Flexibilität der Endoprothese sein. Ein Typ III-Endoleak ist die Folge.
Knickbildung	verbreitet ist der englische Begriff „kinking“. Knickbildungen mit konsekutiver Lumeneinengung

erscheinen bei Materialdefekten des stabilisierenden Prothesenkörpers, aber auch bei Implantationsfehlern. Letztere können zu enge Biegeradien der Beinchen, aber auch die Kompression eines Beinchen durch das andere bei zu enger distaler Aorta sein.

Bei der Schrumpfung des Aneurysmas nach primär erfolgreicher Aneurysma-Exklusion kann es zu einer Lageänderung der Endoprothese kommen mit folgender Knickbildung, in aller Regel im Bereich der Prothesen-Schenkel auftretend. Knickbildungen können einen thrombotischen Schenkelverschluss bedingen. Auch hier stellt die Aneurysmagröße einen Prädiktor dar. Eine interventionelle Therapie ist in den meisten Fällen möglich.

Hüllendefekt	Ein Loch in der Hülle der Endoprothese bedeutet ein Typ III-Endoleak. Defekte der Hülle treten auf infolge von Defekten des frames (Verschleiß oder Drahtbruch), als Folge von Knickbildungen oder Überdehnungen und Reißen von Nähten der Hülle. Die Rolle der Degradation von Polyester (Dacron) ist in diesem Zusammenhang bisher unzureichend geklärt.
--------------	--

Materialdefekte der Aortenendoprothese führen nahezu immer zum Versagen der endovaskulären Therapie und zu erheblichen Konsequenzen für den Patienten. Entweder muss interventionell oder konventionell offen nachbehandelt werden oder die sekundäre Aneurysmaruptur kann die Folge sein.

Somit haben materialtechnische Aspekte für die Langzeitstabilität der Prothesen und damit für Indikation, Therapie, Nachbeobachtung und Nachbehandlung wesentliche Konsequenzen.

2 FRAGESTELLUNG

Die erste Generation der kommerziell erhältlichen Aortenendoprothesen zeigte überraschend hohe Raten an Komplikationen. Mialhe et al berichtete über 17 Fälle von Endoleaks bei 79 Patienten, davon 13 initiale und 6 sekundäre. 9 Endoleaks waren Defekten der textilen Hülle zuzuordnen (Mialhe et al 1997). Umscheid konnte signifikante bis schwere Formänderungen bei 90% der über 3 Jahre alten Stentor®, Vanguard® und Cragg®-Stents demonstrieren und bei 2 von 3 explantierten Prothesen Brüche des Nitinol-Drahtes zeigen (Umscheid und Stelter 1999). Coppi et al präsentierten das Auftreten sekundärer Endo-Leaks in 6 von 57 Fällen nach 5,6,12,14,15 und 20 Monaten (Coppi et al 1998).

Seit 1992 sammelte unsere Arbeitsgruppe am Gefäßchirurgischen Prüflabor (GPL, Leiter Dr Gunnar Riepe) an der Asklepios Klinik Harburg (vormals Allgemeines Krankenhaus Harburg) explantierte Gefäßprothesen zu Materialuntersuchungen, seit 1996 auch Aortenendoprothesen aus dem europäischen Raum. Dabei konnten seit 1998 auch Stentdrahtbrüche mit Zeichen der Korrosion an den explantierten grafts gesehen werden (Riepe et al 1999, Riepe et al 2000). Diese Beobachtungen wurden durch Guidoin gestützt, der an allen 6 explantierten Stentor®-Prothesen Veränderungen fand, die für eine Lochkorrosion sprachen. Eine Prothese zeigte schwere Destruktion des Nitinol-Drahtes (Guidoin et al 2000).

Daraus ergeben sich nachfolgende Fragestellungen:

1. Handelt es sich bei den gezeigten Veränderungen tatsächlich um Korrosion im metallurgischen Sinn, d.h. kann ein Nickel-Verlust demonstriert werden?
2. Führt die Korrosion zu Schäden an der textilen Hülle und damit zum Prothesenversagen?

3. Gibt es ein Verteilungsmuster der Korrosion und treten die Stentdrahtbrüche an bestimmten Lokalisationen auf?
4. Wenn es sich um Lochkorrosion handelt: lässt sich eine Beteiligung von Zellen durch elektrochemische Aktivität – in Analogie zu Korrosionsvorgängen an stählernen Spundwänden in Häfen - nachweisen?
5. Dacron löst nachgewiesen eine inflammatorische Reaktion aus. Verursachen durch Inflammation oder Scherkräfte aktivierte Makrophagen, analog zu aktivierten Osteoklasten auf Knochen oder Dentin-Chips, durch lokale chemische Einwirkung Lochfraß?
6. Welche Rolle spielt die Qualität des verwendeten Nitinols?

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 MATERIAL

Für diese Untersuchung wurden 25 in Frankreich, Österreich und Deutschland explantierte Aorten-Endoprothesen der ersten Generation (MinTec Stentor® / Cragg® und Boston Scientific Vanguard® I / Passenger®) verwendet. 4 Explantate mussten wegen Protokoll-Verletzung – drei Prothesen waren unvollständig, bei einer waren Teile für Schliffpräparate verwendet worden – ausgeschlossen werden. Alle Prothesen waren ungewaschen und es lag ein Begleitschreiben zur Explantation bei. Fehlende Daten wurden telefonisch, per E-Mail oder schriftlich eingeholt.

3.2 ERFASSUNG DER BEHANDLUNGSDATEN

Die Daten wurden in einer selbst erstellten Datenbank in FileMaker Pro 5.5® auf einem Microsoft Windows 2000®-basierenden PC erfasst.

Dabei wurden nachfolgende Daten erfasst:

- Identifikationsnummer des Explantats
- Geburtsdatum des Patienten
- Datum der Implantation der Aortenendoprothese
- implantierende Klinik und Operateur
- zusätzliche Maßnahmen (z.B. Cuff-Implantation) und deren Datum
- Datum der Explantation
- explantierende Klinik und Operateur
- falls der Patient verstarb: Datum des Todes
- Hersteller, Typ und LOT-Nummer des Explantats
- Konfiguration des Explantats: Rohrprothese, Y-Prothese, Iliacal
- Grund der Explantation:
 - Typ des oder der Endoleaks
 - Migration und deren Lokalisation
 - Thrombose und deren Lokalisation

- Beschreibung der intraoperativen Befunde (OP-Kurzbericht), insbesondere Art der mechanischen Behandlung des Stents.
- Art der Einlagerung zum Transport (Formalin, isotonische NaCl-Lösung oder trocken)
- Eingangsphoto

Stent 2004 Nr. GPLatt 236 **405**

Daten

Patient (Nachname, Vorname) 03.11.1925 geboren gestorben

Implantation

01.10.1995 Datum 73 Jahre Patientenalter

Prof. Dr. med. D. Raithel
Klinikum Nürnberg Süd
Breslauer Str. 201
90471 Nürnberg

Klinik

Explantation

23.05.1997 Datum

Raithel Ltd. Arzt Prof. Dr. med. Dieter Raithel
Klinikum Nürnberg Süd
Breslauer Str. 201
90471 Nürnberg

zusendender Kollege

Navigation: <<< zurück vor >>> Suchen (Auswahl) Auswahl aufheben Sortieren A-Z Ende

Abb. 6: Datenbank zur Erfassung von Behandlungsdaten und Befunden.

3.3 INSPEKTION UND PHOTODOKUMENTATION

Die Endoprothesen erhielten eine Eingangsnummer und wurden zunächst wie postalisch eingetroffen mit einer digitalen Kamera (Olympus Camedia C2000Z, Olympus Corp., Tokyo, Japan) fotografiert. Anschließend erfolgte eine systematische Inspektion, alle sichtbaren Veränderungen und Defekte wurden notiert und fotografiert.

3.4 REINIGUNG DER EXPLANTATE

Die Explantate wurden zunächst von groben Verunreinigungen wie Blutresten und Detritus mechanisch befreit. Dabei wurde der Nitinol-Draht nicht berührt. Anschließend erfolgte über 5 Tage eine chemisch-enzymatische Reinigung mit Terg-à-Zyme™ (Alconox, White Plains, NY, USA) in der Dosierung 10g / Liter bei 50 Grad Celsius in Anlehnung an das von Berger und Sauvage (Berger und Sauvage 1981) beschriebene Verfahren. Anschließend erfolgte noch eine Ultraschallreinigung (Sonorex Super RK 31, Bandelin electronic, Berlin) in gleicher Terg-à-Zyme-Lösung bei 50 Grad Celsius. Nach Spülen mit destilliertem Wasser erfolgte die Trocknung an der Luft.

Eine zweite systematische Inspektion wurde angeschlossen. Die Prothese wurde von allen Seiten in toto fotografiert, alle makroskopisch erkennbaren Befunde wurden notiert und auf einem Fototisch digital fotografiert (Canon EOS D30, Canon Inc., Tokyo, Japan. Objektive Sigma 105mm F2,8 EX Makro und Sigma 28-70mm F 2,8-4 UC Zoom, Sigma, Aizu, Japan. Makroringe Kenko Extension Tube 12/20/36 mm, Kenko Co., Tokyo, Japan).

3.5 STEREOMIKOSKOPISCHE UNTERSUCHUNG

Die Endoprothesen wurden so in eine selbst konstruierte Halterung (Abb. 7) eingespannt, dass die berührungslos frei drehbaren Prothesen ausschließlich Kontakt mit vier monofilen Polyamid-Fäden der Stärke 0,30 mm hatten.

Unter stereomikroskopischer Kontrolle (Carl-Zeiss MicroImaging Stemi 2000, Jena, Deutschland) erfolgte zunächst die Entfernung der Dacron-Hülle durch Trennung der feinen das Cover fixierende Polypropylenfäden. Die textilen Hüllen wurden postalisch zur weiteren Untersuchung an das Laboratoire de Physique et Mécanique Textile, Mulhouse, France im Rahmen des GEPROVAS-Programmes verschickt (Chakfé et al 2004).

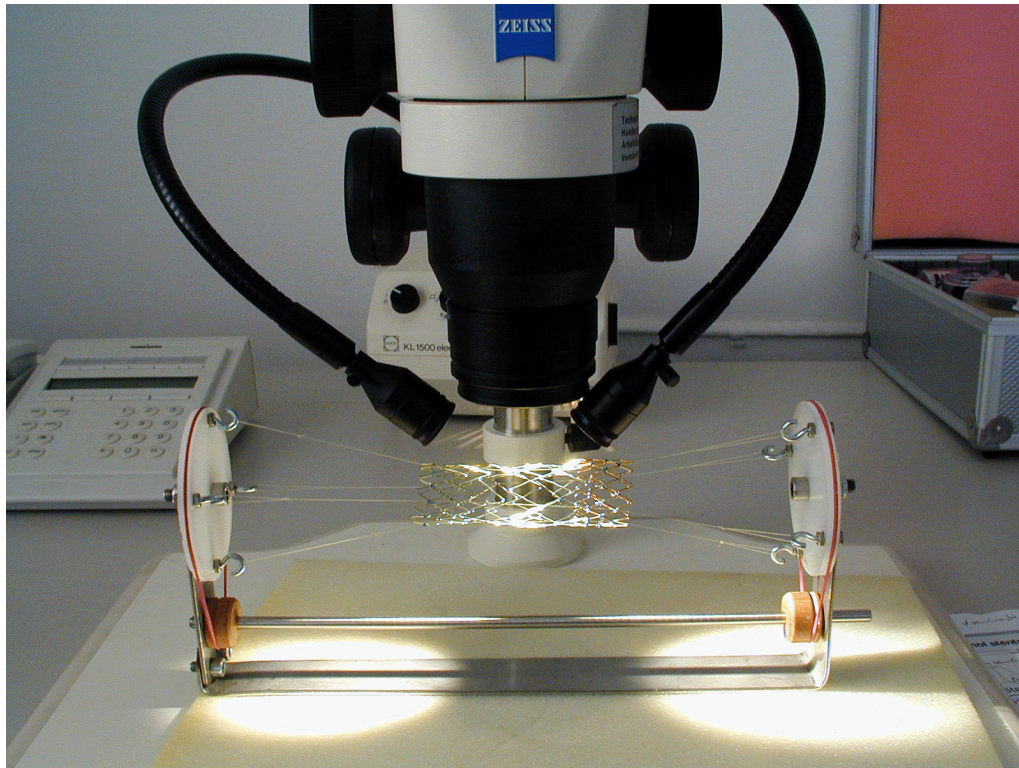


Abb. 7: Aufbau zur stereomikroskopischen Untersuchung

Anschließend erfolgte die systematische stereomikroskopische Inspektion des gesamten Nitinol-Drahtes auf der Außen- und Innenseite der Prothese mit bis zu 90-facher Vergrößerung. Befunde wurden fotografiert (Canon EOS D30 und Nikon P5100 über Photo Tube Adapter) und in ein Schema des Frames der Prothese (Abb. 8) eingetragen. Bei mehrteiligen Prothesen wurde für jedes einzelne Modul ein solches Schema verwendet.

Die Befunde wurden wie folgt klassifiziert:

- | | |
|---|---------|
| • Lochkorrosion (pits) | Typ I |
| • bizarre Korrosionskrater ohne Knickung des Drahtes | Typ II |
| • große Defekte mit Knickbildung des Drahtes | Typ III |
| • Drahtbrüche | Typ IV |
| • unklar: stereomikroskopisch nicht sicher zuzuordnen | |

Nitinol stents - Lokalisation der Drahtdefekte

Modell:

Min Tec Stentor

Bifurkation

Nr.: 328

39 Monate

0 Grad = dorsal

* = Nullpunkt der
Längenangaben
1 Teilstrich = 1 cm

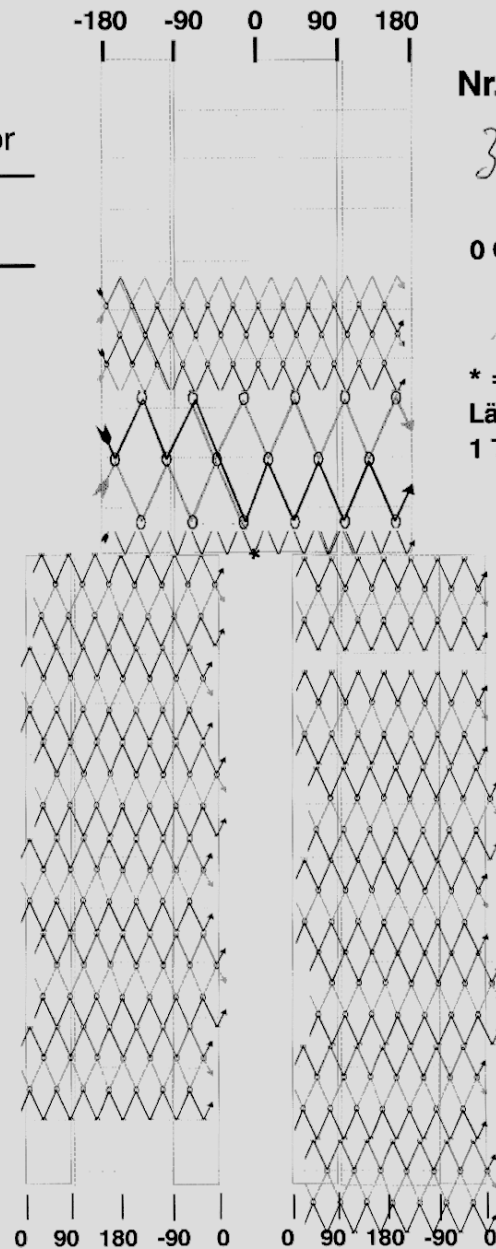


Abb. 8: Schema des Drahtverlaufs, die Prothese ist aufgeklappt dargestellt. Der Draht beginnt immer bei -180 Grad. Pfeilspitzen und -enden symbolisieren die Kontinuität bei 0 Grad. Das linke Beinchen ist separat dargestellt.

3.6 RASTERELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNG

Bei der Rasterelektronenmikroskopie (REM) wird eine Materialprobe im Hochvakuum mittels magnetischer Linsen gebündeltem Elektronenstrahl rasterförmig abgetastet. Für die Bilderzeugung werden die aus der Wechselwirkung mit dem Proben-Festkörper durch inelastische Streuung - oder Abbremsung durch das Coulomb-Feld der Kerne - entstehenden Sekundärelektronen mit einem Detektor (SE-Detektor) aufgefangen und in ein zweidimensionales Bild umgesetzt. Eine Bilderzeugung ist auch aus den elastisch reflektierten Rückstreuelektronen möglich, dazu wird ein Rückstreudetektor (QRE-Detektor) verwendet. Dieses Verfahren hebt topographische Kontraste hervor und macht sich die Eigenschaft schwerer Elemente - also höherer Ordnungszahl - zu nutze Elektronen stärker zu reflektieren als leichte Elemente (Z-Kontrast). Weiterhin ist die Entstehungstiefe größer als die der Sekundärelektronen. Die Helligkeit der Bildbereiche lässt, im Vergleich mit dem SE-Modus, qualitative Rückschlüsse auf die chemische Natur der Probenoberfläche zu. Dieses sog. „back scattered“-Verfahren wurde bei ausgewählten Proben vergleichend eingesetzt.

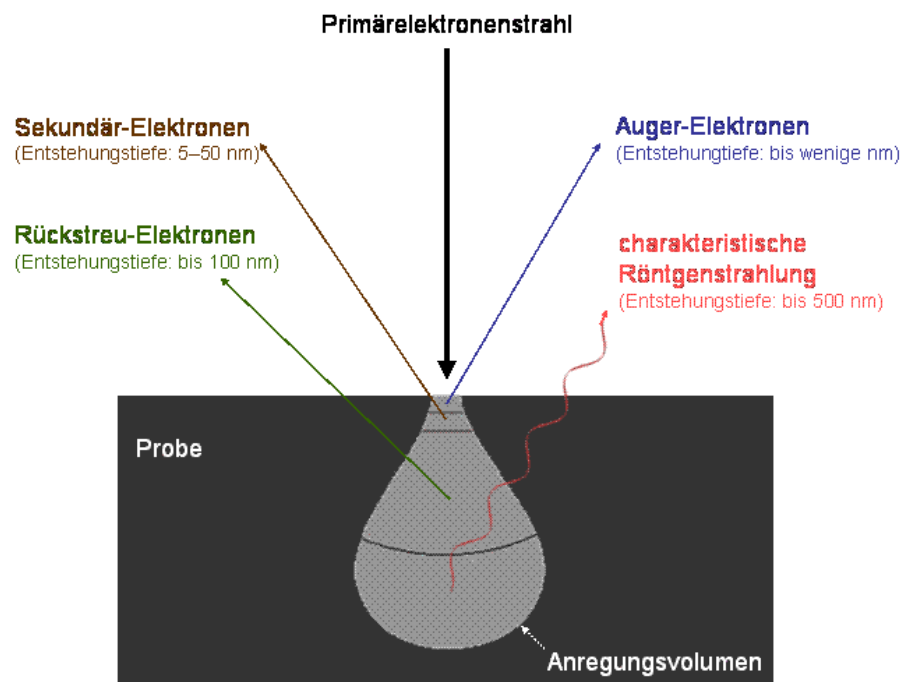


Abb. 9: Wechselwirkungen zwischen Elektronenstrahl und Festkörperoberfläche
(modifiziert nach H. Reuther, Forschungszentrum Dresden-Rossendorf)

Die REM diente zur Verifikation der stereomikroskopisch gesehenen Befunde, zur Größenbestimmung der Defekte und Darstellung deren Morphologie.

Verwendet wurde das Leo 435VP (Carl Zeiss SMT, Oberkochen, Deutschland), das neben einem SE-Detektor auch einen QRE-Detektor eingebaut hat. Ausgewählte Befunde wurden mit einem Leo 1530 (Carl Zeiss SMT, Oberkochen, Deutschland) untersucht, da dieses – neben der höheren möglichen Auflösung – über einen zusätzlichen ringförmigen im Inneren der Säule befindlichen Sekundärelektronendetektor („Inlens“-Detektor) verfügt. Letzterer erlaubt eine feinere und plastischere Strukturdarstellung des Defektinneren.

Lochkorrosion wurde bei jeder Prothese anhand von 3 Stichproben im REM untersucht, da einige Prothesen Hunderte von pits aufwiesen. Alle stereomikroskopischen Befunden der Typen III-IV und unklar wurden unter dem Stereomikroskop ausgeschnitten und rasterelektronenmikroskopisch ohne Goldbeschichtung bei 15 bis 20 keV untersucht.

3.7 ENERGIEDISPERSIVE RÖNTGENMIKROANALYSE

Primärelektronen schlagen Hüllelektronen aus ihrer Bahn und heben sie auf ein höheres Energieniveau. Beim Zurückfallen auf das energetische Ausgangsniveau wird die Energiedifferenz als Röntgen-Photon emittiert, die Energiedifferenzen sind Element-spezifisch. Mittels Detektor lässt sich diese charakteristische Röntgenstrahlung messen und aus dem Energiespektrum eine quantitative Elementanalyse generieren. Die Auswertung des erhaltenen Spektrums erfolgt automatisiert Software-gestützt (eDX ZAF4).

Der EDX-Detektor (EDAX CDU, EDAX Inc., Mahwah, NJ, USA) ist im Leo 435VP fest implementiert. Verglichen wurden die Spektren innerhalb und unmittelbar benachbart außerhalb der Korrosionsareale, um einen Nickel-Verlust in den korrodierten Bezirken nachzuweisen. Dabei wurde eine Beschleunigungsspannung von 20 keV verwendet (Nickel K β 8,3 keV).

3.8 ZELLKULTURVERSUCHE

Um mögliche zelluläre Effekte wie elektrolytische Lochkorrosion oder chemische Oberflächenkorrosion auf das Nitinol zu untersuchen wurden die folgenden Zellkultur-Versuche durchgeführt.

3.8.1 MATERIALPROBEN

Für die Zellkulturversuche wurden fabrikneue Drahtproben aus Nitinol von NDC (Nitinol Devices and Components, 47533 Westinghouse Dr., Fremont, CA, USA) hergestellt. Vier verschiedene Proben wurden verwendet:

- I. elektropoliert gerade 0,5 inch lang (1,27 cm)
- II. elektropoliert, 1 inch lang, gebogen mit Biegewinkel von 50 Grad
- III. elektropoliert und wärmebehandelt, gerade, 0,5 inch lang
- IV. elektropoliert und wärmebehandelt, 1 inch lang, gebogen mit Biegewinkel von 50 Grad

Alle Drahtproben hatten einen Durchmesser von 0,014 inch. Jeweils 3 Proben wurden wie geliefert im REM ohne Goldbeschichtung untersucht.

3.8.2 VORVERSUCHE

Jeweils 3 Proben der 4 Typen wurden über 2 Monate in Formaldehyd bei Raumtemperatur und in Terg-à-Zyme bei 40°C inkubiert. Anschließend erfolgte nach Reinigung mit destilliertem Wasser die Untersuchung der Proben im REM ohne Goldbeschichtung.

3.8.3 HUMANE FIBROBLASTEN

Die Primärkultur von humanen Hautfibroblasten erfolgte in Anlehnung an die von Lindl beschriebene Methode (Lindl 2002a).

3.8.3.1 GEWINNUNG VON HUMANEN FIBROBLASTEN

Als Basismedium wurden 500 ml DMEM 25 mM HEPES mit 1,9 g Glucose sterilfiltriert, 50 ml FCS sowie 5 ml Pen-Strep zugegeben. Die Herstellung des Primärmediums erfolgte aus 100 ml Basismedium mit 10 ml FCS und 100 µl Nystatin.

Am linken medialen Oberarm eines gesunden Mannes wurde steril eine Vollhautbiopsie von 1,5 x 5 mm entnommen, diese in 5 ml Basismedium in die Reinraumwerkbank überführt. Die Biopsie wurde auf einem Petrischalendeckel systematisch mit dem Skalpell in kleine Stücke (~1mm) zerkleinert, dann mit etwas Primärmedium aufgenommen und in Schleifen über den Boden von 3 zuvor mit Primärmedium benetzten 25 cm²-Flaschen verteilt. Das Medium wurde wieder abgesaugt und anschließend je Flasche 15 Tropfen Primärmedium zugegeben, so dass die Hautstückchen nicht schwammen. Ein Wechsel des Primärmediums erfolgte alle 2-3 Tage. Nach 10 Tagen wurden die beiden zellreichsten Flaschen ausgewählt, 2-malig mit PBS gespült, dann trypsinisiert (mit je 2 ml Trypsin). Nach Zentrifugieren (1300 U/min über 3 min) wurde das Pellet mit 4 ml Primärmedium aufgenommen und in eine neue 25 cm²-Flasche gegeben. Nach Konfluenz über die gesamte Bodenfläche erfolgten jeweils Trypsinisieren und Umsetzen nach dem Schema: 25 cm² → 75 cm² → 175+75 cm² → 3 x 175 cm² → 6 x 175 cm².

Ein Teil der Zellen wurde in 20 Einfrierröhrchen mit Basismedium + 10% DMSO in Flüssigstickstoff kryogenisiert.

3.8.3.2 ZELLKULTUR MIT MATERIALPROBEN

In einem 6-well-Versuch wurden jeweils 3 Drähte der 4 verschiedenen Probentypen mit Fibroblasten, eine Kontrolle ohne Drahtproben, sowie eine Mediumkontrolle angesetzt. Der Zellzahlzielwert betrug 1×10^4 Zellen je well. Alle 3-4 Tage erfolgten ein Mediumwechsel mit DMEM+++ sowie eine Kontrolle mittels inverser Mikroskopie. Die Versuchsdauer betrug 56 Tage.

1 3 Proben Typ I	2 3 Proben Typ II	3 Kontrolle ohne Proben
4 3 Proben Typ III	5 3 Proben Typ IV	6 Mediumkontrolle

Tab. 2: Versuchsansatz mit humanen kutanen Fibroblasten

3.8.4 HUMANE MAKROPHAGEN

Die Isolierung von Lymphozyten aus Vollblut mittels Dichtegradienten-Zentrifugation orientierte sich an der von Lindl beschriebenen Methodik (Lindl 2002b)

3.8.4.1 GEWINNUNG EINER HUMANEN MONOZYTENKULTUR

Zur Gewinnung von humanem Serum wurden 30 ml Blut einer männlichen gesunden Person in weißen Monovetten (Serum-Monovette, Sarstedt, Nürnberg, Deutschland) nach Gerinnung mit 1000 U/min für 10 min zentrifugiert. Das mittels Pipette abgezogene Serum wurde im Wasserbad bei 54°C für 2 Std. inaktiviert und portioniert eingefroren.

40 ml Vollblut wurden einem zweiten gesunden Mann abgenommen (grüne 5 ml-Heparin-S-Monovetten, Sarstedt), davon je 5 ml in 8 vorbereitete 15 ml-Gewebe-Kulturröhrchen mit je 5 ml Ficoll vorsichtig unter Vermeidung einer Durchmischung laufen lassen. Es schlossen sich die Zentrifugation mit 1200 U/min über 40 min und 1800 U/min über 10 min an. Die an der Phasengrenze auftretenden Leukocyten-Fraktionen je zweier Röhrchen wurden abpipettiert und mit 4 ml PBS gemischt, anschließend 10 min bei 1800 U/min zentrifugiert. Nach Abziehen des Überstand wurden die Pellets in 5 ml PBS gelöst und erneut 10 min bei 1800 U/min zentrifugiert. Die erhaltenen Pellets wurden dann in 12 ml (je 2 ml für 6 Petrischalen) DMEM+++ gelöst.

3.8.4.2 DIFFERENZIERUNG ZU MAKROPHAGEN. EINFLUSS VON M-CSF, HUMANSERUM UND KOLLAGEN-COATING

Der nachfolgende Versuch diente als Vorversuch zu einer optimalen Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen; der Einfluss von M-CSF, Humanserum und Kollagen auf das Differenzierungsverhalten sollte ermittelt werden.

3 von 6 Petrischalen wurden mit je 1ml 1:10 verdünnter Kollagen-Stammlösung (1µg/ml) über 2 Stunden im Wärmeschrank gecoatet und anschließend mit isotonischer NaCl-Lösung 2 x gewaschen.

Bei 4 erfolgte die Zugabe von macrophage stimulating colony factor (M-CSF) zum Medium, bei 4 wurde Humanserum dem Medium zugegeben. Nachdem den Zellen 4 Stunden Zeit zum Anheften gegeben wurde erfolgte der erste Mediumwechsel.

Versuch-Nr.	1	2	3	4	5	6
Monocyten	+	+	+	+	+	+
M-CSF	+	+			+	+
Kollagen-Coating	+		+		+	
Humanserum			+	+	+	+
DMEM+++	2850 µl		-		-	
DMEM	-		2640 µl		2490 µl	
M-CSF 50ng/ml	150 µl		-		150 µl	
inakt. Humanserum	-		300 µl		300 µl	
L-Glutamin	-		30 µl		30 µl	
Pen-Strep	-		30 µl		30 µl	

Tab. 3: Vorversuch zum Einfluss von M-CSF, Humanserum und Kollagen-Coating auf die Differenzierung zu Makrophagen. Je dish wurden 1,5 ml Medium verwendet.

Mediumwechsel erfolgten dann am 2., 4., 7., und 10. Tag nach Versuchsansatz. Mikroskopisch wurden am 10. Tag nachfolgende Parameter beurteilt:

- Zelltrümmer (viele, wenige, keine)
- Zahl der runden, toten Zellen (viele, wenige oder keine)
- Anzahl der lebenden Zellen (keine, wenige oder viele)
- Größe der Zellen (klein, groß)
- Morphologie der Makrophagen (rundlich oder gespreizt)

Danach wurde das für die nachfolgenden Versuche geeignete Verfahren ermittelt.

3.8.4.3 IMMUNZYTOLOGIE

Für die Immunzytologie wurde als Medium DMEM verwendet mit 10% inaktiviertem Humanserum, 5% M-CSF (Verdünnung 50 ng/ml), 1% Glutamin und 1% Pen-Strep. Dazu wurden die Monocyten auf Deckgläschen angesiedelt. Die Deckgläschen wurden nicht gecoatet, Mediumwechsel und mikroskopische Kontrolle erfolgten nach 4 Stunden und am 4., 7. und 10. Tag analog dem unter 3.8.4.1 beschriebenen Verfahren.

Für die Immunzytologie wurden diese nachfolgend aufgeführten anti-humanen monoklonalen Maus-Antikörper verwendet:

Antikörper	Klon	Hersteller
CD 14	TÜK 4	DAKO
CD 68	KP1	DAKO
CD 68	PG-M1	DAKO
CD 91	A2MR α 2	DAKO
CD 163	Ber-MAC3	DAKO
CD 11c	KB 90	DAKO

Tab. 4: Liste der verwendeten monoklonalen Antikörper

Die Immunzytologie erfolgte nach der APAAP-Methode. Die Deckgläschen wurden 2x mit PBS gewaschen, in -20°C kaltem Aceton für 5 min getrocknet und für 5 min in TRIS-Puffer gegeben. Die Antikörperlösung wurde auf 1:100 verdünnt (CD 11c 1:50), pro Deckgläschen wurden 4 μ l AK-Lösung auf 196 μ l Blockierlösung I verwendet. Nach 1 Stunde wurde 2-malig mit 4 ml TRIS-Pufferlösung gespült. Anschließend wurde die Sekundärantikörper-Lösung aufgebracht, nach 1 Stunde erneut mehrfach über 5 min mit TRIS-Pufferlösung gespült. Über 30 min erfolgte dann das Einwirken des APAAP-Komplexes (1:50 mit Blockierlösung I gemischt). Weitere 2 Mal wurden mit TRIS-Puffer gespült, dann erneut für 10 min der Sekundär-AK aufgebracht und wieder gespült. Nochmals wurde Blockierlösung I mit APAAP-Komplex (50:1) über 10 min aufgebracht, dann wieder 2-malig mit TRIS-Puffer gespült. Nach 20 min Entwicklung (SigmaFAST™ RED Naphthol) wurden die Deckgläschen vorsichtig mit Leitungswasser gespült und anschließend an der Luft getrocknet. Zur Kernfärbung wurde Meyer's Hämalaun verwendet, dies 1:1 mit destilliertem Wasser verdünnt und über 1 min gefärbt. Anschließend wurde vorsichtig mit reichlich fließend Leitungswasser gespült und an der Luft getrocknet.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren erfolgte die Monozytenkultur. Ziele der folgenden Versuche waren der Nachweis einer Differenzierung zu Makrophagen und Eingrenzung des Zeitpunktes der Differenzierung vom Monocyten zum Makrophagen, um bei der in Zellkultur begrenzten Lebensdauer der Makrophagen ein möglichst großes Zeitfenster für die nachfolgenden Stimulationsversuche zu erhalten.

Im ersten Ansatz wurden in zwei 6-wells jeweils 1 dish mit CD 14, den beiden CD 68-Klonen sowie einer Negativkontrollen mit TRIS-Puffer nach 10 Tagen immunzytologisch aufbereitet.

1 CD 68 KP1	2 <i>leer</i>	3 CD 68 PG-M1
4 CD 14	5 <i>leer</i>	6 TRIS-Puffer

Tab. 5: Immunzytologie, 1. Ansatz. (zweiter 6-well analog)

Ansatz 2 erfolgte auch zum Nachweis einer Zunahme der Expression zugehöriger Antigene:

1 CD 91	2 CD 163	3 CD 11c
4 CD 91	5 CD 163	6 CD 11c

Tab. 6: Immunzytologie, 2. Ansatz. (dreifach, erster und zweiter 6-well ohne CD 11c)

Nach 4, 7 und 10 Tagen wurden CD 91 und CD 163 immunzytologisch aufgearbeitet, CD 11c nach 10 Tagen. Mikroskopisch beurteilt wurden die nicht gegengefärbten und die mit Hämalaun gegengefärbten Objektträger nach diesen Kriterien: negativ, schwach positiv, positiv.

3.8.4.4 STIMULATION ZUM OXIDATIVE BURST (NADPH OXIDASE PATHWAY)

Als Primer wurde γ -Interferon, als Trigger PMA verwendet. In 6-wells wurden je well 3 Drahtproben der Typen I bis IV mit Monocyten inkubiert, zusätzlich eine Kontrolle ohne Draht sowie eine Medienkontrolle angesetzt. Die 6-wells wurden nicht gecoatet, der Zellzahl-Zielwert betrug 100.000 Leukozyten je well.

mit Stimulation	1 Makrophagen + Proben I	2 Makrophagen + Proben III	3 Makrophagen
	4 Makrophagen + Proben II	5 Makrophagen + Proben IV	6 Mediumkontrolle
ohne Stimulation	1 Makrophagen + Proben I	2 Makrophagen + Proben III	3 Makrophagen
	4 Makrophagen + Proben II	5 Makrophagen + Proben IV	6 Mediumkontrolle

Tab. 7: Versuchsansatz NADPH oxidase pathway.

Die Monozytenkultur wurde wie unter 3.7.4.1 beschrieben angesetzt. Als Medium wurde DMEM verwendet mit 10% inaktiviertem Humanserum, 1% Glutamin und 1% Pen-Strep wie in den Vorversuchen, 2 ml je Well. Die Konzentration von M-CSF wurde dagegen zu einer maximalen Stimulation der Zellen von 2,5 ng/ml auf 15 ng/ml erhöht. Mediumwechsel erfolgten nach 4 Stunden (Anheftzeit), nach 3 Tagen und am 7. Tag. Mikroskopisch wurde kontrolliert ob morphologisch Makrophagen in der Kultur vorlagen.

Am 7. Tag erfolgte das Priming mit γ -Interferon in einer Medienkonzentration von 2 U/ml über 4 Stunden:

DMEM	1800 μ l
inakt. Humanserum	200 μ l
γ -Interferon	4 Units

Tab. 8: Medium zum Priming: NADPH oxidase pathway.

Nach 2 x waschen mit PBS wurde neues Medium zugegeben. 24 Stunden (8 Tag) nach Priming erfolgte das Triggern mit PMA über 90 min:

DMEM	1796 μ l
inakt. Humanserum	200 μ l
PMA	4 μ l

Tab. 9: Medium zum Triggern: NADPH oxidase pathway.

Mit PBS 2 wurde 2 x gewaschen und neues Medium zugegeben. Eine zweite Stimulation erfolgte am 13. (primer) und 14. (trigger) Tag nach gleichem Schema.

Am 19. Tag wurde der Versuch bei Erreichen der Lebensdauergrenze der Makrophagen beendet.

3.8.4.5 STIMULATION ZUR NO⁻ PRODUKTION (NITRIC OXIDE SYNTHASE PATHWAY)

Als Primer wurde γ -Interferon, als Trigger LPS verwendet. Ansonsten wurde analog zu 3.8.4.4 verfahren. Die 6-wells wurden nicht gecoatet, der Zellzahl-Zielwert betrug 100.000 Leukozyten je Well.

mit Stimulation	1 Makrophagen + Proben I	2 Makrophagen + Proben III	3 Makrophagen
	4 Makrophagen + Proben II	5 Makrophagen + Proben IV	6 Mediumkontrolle
ohne Stimulation	1 Makrophagen + Proben I	2 Makrophagen + Proben III	3 Makrophagen
	4 Makrophagen + Proben II	5 Makrophagen + Proben IV	6 Mediumkontrolle

Tab. 10: Versuchsansatz nitric oxide synthase pathway.

Die Monozytenkultur wurde wie unter 3.8.4.1 beschrieben angesetzt. Als Medium wurde DMEM verwendet mit 10% inaktiviertem Humanserum, 1% Glutamin und 1% Pen-Strep, 2 ml je Well, mit auf 15 ng/ml erhöhter M-CSF-Konzentration. Mediumwechsel erfolgten nach 4 Stunden (Anheftzeit), nach 3 Tagen und am 7. Tag. Mikroskopisch wurde wieder kontrolliert ob morphologisch Makrophagen in der Kultur vorlagen.

Am 7. Tag erfolgte wie bei 3.8.4.4 das Priming mit γ -Interferon in einer Mediumkonzentration von 2 U/ml über 4 Stunden:

Nach 2 x waschen mit PBS erfolgte das Triggern mit LPS in einer Mediumkonzentration von 10 ng/ml über 60 min:

DMEM	1798 µl
inakt. Humanserum	200 µl
LPS (10 µg/ml)	2 µl

Tab. 11: Medium zum Triggern: nitric oxide synthase pathway

Mit PBS 2 wurde 2 x gewaschen und neues Medium zugegeben. Eine zweite Stimulation erfolgte am 13. Tag nach selbigem Schema. Versuchsende war am 18. Tag mit Erreichen der Lebensdauergrenze der Zellen.

3.8.5 KONTROLLVERSUCHE OHNE ZELLEN

Um Effekte des Mediums auszuschließen erfolgte eine Gegenkontrolle ohne Zellen. 2 ml Medium wurden je well verwendet, je Milliliter bestehend aus 879 µl DMEM, 100 µl inaktiviertes Humanserum, 10 µl L-Glutamin, 10µl Pen-Strep und 1 µl Nystatin. Medienwechsel erfolgten analog den verum-Versuchen nach 4 Stunden sowie am 7., 10., 14. und 17. Tag.

1 3 Proben Typ I	2 3 Proben Typ II	3 3 Proben Typ III
4 3 Proben Typ IV		6 Mediumkontrolle

Tab. 12: Kontrollversuch ohne Zellen

3.8.6 PROBEN-AUSWERTUNG

Nach Versuchsende wurden alle Proben mit Terg-à-Zyme bei 40°C über 24 h gereinigt, mit destilliertem Wasser gespült und im REM ohne Goldbeschichtung sowie per EDX untersucht.

3.8.7 VERWENDETE ZELLKULTUR-CHEMIKALIEN

APAAP-Komplex	Dako REAL™ Detection System, APAAP, Mouse (<i>DAKO, Hamburg</i>)
Blockierlösung I	Bovin-Albumin 1g auf 100 ml TRIS-Pufferlösung
Blockierlösung II	Swine-Serum (<i>DAKO</i>), 1 Teil auf 7 Teile Blockierlösung I
Collagen	Collagen-Stammlösung 1:10 verdünnt auf 1µg/ml Human placental collagen type IV (<i>Sigma-Aldrich, München</i>)
DMEM	Dulbeccos Modified Eagle Medium (<i>Gibco BRL, Karlsruhe</i>)
DMEM 25 mM HEPES	DMEM, mit 25mM HEPES, ohne L-Glutamin (<i>Gibco</i>)
DMEM+++	eigener Ansatz aus: DMEM + 10% FCS + 1% Pen-Strep +1% L-Glutamin
DMSO	Dimethylsulfoxid-Lösung (<i>Sigma</i>)
Entwickler	SIGMAFAST™ RED Naphthol (<i>Sigma</i>)
Ficoll	Lymphocyten-Trennmedium (<i>Sigma</i>)
FCS	foetales Kälberserum (<i>Gibco</i>)
γ-Interferon	human recombinant 100 µg, 1 U = 0,397 ng (<i>Sigma</i>)
L-Glutamin	Stammlösung 1:20 verdünnt (<i>Sigma</i>)
LPS	stock: 10 µg/ml, Serotype 026:B6 (<i>Sigma</i>)
Mayers Hämalun	(<i>Merck, Darmstadt</i>)
M-CSF	Macrophage-Colony Stimulating Factor (M-CSF) Human, Recombinant (<i>Sigma</i>)
Nystatin	Nystatin Suspension, 10.000 units/ml nystatin in DPBS (<i>Sigma</i>)
PBS	phosphatgepufferte Salzlösung (<i>Gibco</i>)
Pen-Strep	Penizillin/Streptomycin Lösung 10.000 E/10.000 µg/ml (<i>beide Gibco</i>)
PMA	Phorbol 12-Myristat 13-Acetat solution (<i>Sigma</i>)
Sekundärantikörper	Mouse DAKO A/S Immunoglobulin 1:50 auf Blockierlösung II (<i>DAKO</i>)
TRIS-Pufferlösung	(<i>Sigma</i>)
Trypsin	Trypsin-EDTA (<i>Gibco</i>)

Tab. 13: Auflistung der verwendeten Chemikalien in der Zellkultur

3.9 DATEN-AUSWERTUNG

Die Daten der stereomikroskopischen Befunde wurden in einer tabellarischen Form in Microsoft Excel (Version 2002 SP3) übertragen und die Nitinolfarbe kodiert.

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS (Version 18) als multivariante Analyse am Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

4 ERGEBNISSE

4.1 EXPLANTAT-KOLLEKTIV

21 explantierte Aorten-Endoprothesen wurden untersucht. Die klinischen Daten sind nachfolgend aufgeführt:

Nr	Typ	Implantations-Zeit (Monate)	klinischer Versagensmechanismus
179	Y-Prothese Stentor	5	Graft-Thrombose nach TUR-P bei fortgeschrittenem Prostata-Ca., Tod im MOV
190	monoiliacal Cragg	5	Knickbildung, Graft-Thrombose
236	Rohrprothese Stentor	20	primäres distales Endoleak, Overstenting, sekundär erneut distales Endoleak Typ I
251	Y-Prothese Stentor	16	lumbales Endoleak, Aneurysma-Wachstum von 6 auf 7 cm, Aneurysma-Ruptur
252	Rohrprothese Stentor	20	Formänderung des Stents, Aneurysma-Wachstum, sek. proximales Endoleak Typ I
254	Rohrprothese Stentor	21	Migration mit distalem Endoleak Typ I
264	Rohrprothese Stentor	15	Stentverkürzung mit Knickbildung, Migration mit distalem Endoleak Typ I
290	Y-Prothese Stentor	41	Knickbildung linker Schenkel mit Verschluß, Auftreten midgraft leak (Typ III) rechter Schenkel
296	monoiliacal Cragg	34	Formänderung der Prothese mit Graft-Thrombose
327	Rohrprothese Stentor	27	midgraft leak (Typ III) mit Aneurysma-Wachstum
328	Y-Prothese Stentor	39	midgraft leak (Typ III) am rechten Prothesenschenkel

334	monoiliacal Passenger	31	Dislokation, Formänderung, Graft- Thrombose
336	Rohrprothese Stentor	33	Migration mit proximalem Endoleak Typ I
342	Y-Prothese Stentor	40	Migration mit distalem Endoleak Typ I, Aneurysma-Ruptur
343	Y-Prothese Stentor	39	Diskonnektion linker Schenkel mit midgraft leak (Typ III)
354	Rohrprothese Stentor	33	proximale Migration, Prothese verkürzt, proximales Endoleak Typ I
355	Rohrprothese Stentor	38	Migration, distales Endoleak Typ I
360	Rohrprothese Stentor	51	Migration mit proximalem Endoleak Typ I
362	Y-Prothese Stentor	46	Aneurysmawachstum, Formänderung der Prothese, midgraft leak (Typ III)
375	Y-Prothese Vanguard	29	midgraft leak (Typ III)
377	Y-Prothese Vanguard	21	midgraft leak (Typ III), gedeckte Aneurysma- Ruptur

Tab. 14: Explantat-Kollektiv

Die arithmetische mittlere Zeit zwischen Im- und Explantation der Endo-Prothesen betrug 29 Monate (Range 5-51, Standardabweichung 13, Median 31 Monate).

Als klinischer Versagensmechanismus traten in 4 Fällen eine Graft-Thrombose, in 4 Fällen ein proximales und 5 Fällen ein distales Typ I-Endoleak, in einem Fall ein Typ II-Endoleak (lumbales Endoleak) sowie in 7 Fällen ein Typ III-Endoleak (midgraft leak) in Erscheinung. Klinisch und apparativ-diagnostisch konnte in 14 von 21 Fällen ein Materialversagen (Formänderung, Knickbildung, Dislokation oder Fragmentation von Stent-Anteilen) gesichert werden (siehe auch Tab. 15). Ein Aneurysma-Wachstum war in 4 Fällen zu beobachten. Bei 3

Patienten kam es zur Aneurysma-Ruptur, davon in einem Fall bei abnehmendem Durchmesser des Aneurysmas.

4.1.1 DEFECTE DER TEXTILEN HÜLLE

Die systematische äußerliche Inspektion ergab bei 17 von 21 Explantaten einen Defekt der textilen Hülle von mindestens 1 mm Größe:

Nr	Typ	Implantations-Zeit (Monate)	Defekte der textilen Hülle
179	Y-Prothese Stentor	5	Riss an einer proximalen Nahtfixierung, Dehiszenz der gesamten rechten Längsnaht bis 2 mm, Nahtdehiszenz im Schritt der Y-Prothese bis 2 mm.
190	monoiliacal Cragg	5	keine
236	Rohrprothese Stentor	20	Der Prothesenkörper ist zentral instabil und geknickt. In der rechten Längsnaht findet sich ein 4 mm breiter 18 mm langer Riss, nach weiter distal eine bis 2 mm dehiszente Längsnaht. Im Bereich des mittleren Prothesenkörpers (BMR) findet sich ein 9 x 7 mm großer Defekt.
251	Y-Prothese Stentor	16	Der Prothesenkörper ist im mittleren Bereich instabil. Am rechten Beinchen des Prothesenhauptkörpers findet sich ein 12 mm langer 1 mm breiter Riss der Längsnaht.
252	Rohrprothese Stentor	20	Der zentrale Prothesenkörper ist instabil. Es finden sich Rissbildungen der gesamten beiden Längsnähte bis 2 mm Breite. Am oberen Anteil des Prothesenhauptkörpers findet sich ein 6 mm großes Loch, im mittleren und unteren Anteil des Hauptkörpers je ein 5 mm großer Defekt.

254	Rohrprothese Stentor	21	Die Prothese ist im mittleren Bereich geknickt. Beide Längsnähte sind bis 2 mm dehiszent, an der linken findet sich ein Defekt von 5 x 9 mm.
264	Rohrprothese Stentor	15	Es finden sich feine Dehnungen der textilen Struktur, keine Risse.
290	Y-Prothese Stentor	41	Am oberen Prothesenkörper besteht eine Durchspießung des Covers durch einen gebrochenen Draht aus der 2. Reihe des BUR, am rechten proximalen Beinchen ist die Hülle von einem Drahtbogen durchspießt, ebenso am linken distalen Schenkel und an der linken Verlängerung. Einen Hülldefekt von 4 x 10 mm sieht man am rechts-lateralen distalen aortalen Teil des Hauptkörpers. Am rechten Beinchen findet sich ein 8 x 12 mm großer Defekt im Bereich der Naht, hier sind makroskopisch 3 Drahtbrüche erkennbar. Kleine Defekte von 1 mm finden sich am rechten und linken Bein jeweils in Mitte des Beinchens, im Schritt des Hauptkörpers lässt sich eine Nahtdehiszenz von 2 mm erkennen.
296	monoiliacal Cragg	34	In der Mitte der Prothese finden sich 2 Defekte von je 1 mm Größe.
327	Rohrprothese Stentor	27	Instabiler Mittelteil des Prothesenkörpers. Risse entlang beider Längsnähte. An der rechten Nahtreihe findet über dem BMR ein Defekt von 4 x 7 mm und über dem BLR von 2 x 3 mm mit Durchspießung durch einen Bogen des Nitinol-Drahtes.
328	Y-Prothese Stentor	39	Der aortale Anteil ist im mittleren Bereich ebenso wie die Übergangszone zum rechten Beinchen geknickt und instabil. Im Schritt der Y-Prothese findet sich ein Nahtausriss, ebenso ist die Längsnaht des rechten Beinchens bis 4 mm dehiszent. Am angedockten linken Beinchen finden sich 6 kleine Defekte bis 4 mm.
334	monoiliacal Passenger	31	Im mittleren Bereich ist die Prothese geknickt und instabil, hier finden sich 4 kleine Cover-Defekte von 2-3 mm Größe.

336	Rohrprothese Stentor	33	Die Prothese ist im BMR-Bereich geknickt. Beide Längsnähte der Prothese weisen auf ganzer Länge Dehiszenzen bis 4 mm auf. Die Hülle zeigt multiple feine streifenförmige Ausdünnungen.
342	Y-Prothese Stentor	40	Der Hauptkörper ist im mittleren aortalen Bereich geknickt und instabil. Am mittleren rechten Schenkel findet sich ein 12 mm großer Hülldefekt, am distalen eine Durchspießung der Hülle durch einen Drahtbogen.
343	Y-Prothese Stentor	39	Die gesamte Naht des rechten Beinchen ist bis 4 mm dehiszent mit einem großen Defekt von 8 x 12 mm. In der zentral eingenähten V-förmigen Erweiterung findet sich ein 2 mm großes Loch. Die Naht am linken Schenkel ist ebenfalls auseinander gezogen. Das Cover der rechten Verlängerung weist 2 kleine Löcher von 1 und 2 mm auf, links finden sich ebenfalls zwei kleine Defekte.
354	Rohrprothese Stentor	33	An den distalen Fixationen finden sich 4 dreiecksförmige Einrisse der textilen Hülle, der größte misst 4 mm.
355	Rohrprothese Stentor	38	Der mittlere Anteil der Prothese ist instabil. Distal ist das Cover am Umschlag von Drahtbögen durchspießt.
360	Rohrprothese Stentor	51	Der Stentkörper ist im mittleren Bereich gestaucht und instabil. Die Hülle ist auf einer Länge von 3,5 cm entlang der Längsnaht aufgeplatzt.
362	Y-Prothese Stentor	46	Der aortale Teil des Hauptkörpers ist gestaucht. Im oberen Anteil des Hauptkörpers finden sich 3 Löcher von etwa 3 mm. Eine Durchspießung durch einen verschobenen Drahtanfang besteht am proximalen Hauptkörper. Die Naht im Schritt ist gerissen. Am Ansatz des rechten Beines wird die Hülle zweimal durch einen gebrochenen Draht und einmal durch einen Drahtbogen durchspießt. Am distalen rechten Beinchen finden sich 2 Löcher von

			1-2 mm. Der linke Schenkel weist drei 2 mm große Löcher auf, weiterhin findet sich distal eine Durchspießung mit gebrochenem Draht. Die Verlängerung links zeigt 5 kleine Löcher von 1-2 mm Größe.
375	Y-Prothese Vanguard	29	Der distale Anteil des rechten Beinchen ist instabil. Keine Defekte der Hülle.
377	Y-Prothese Vanguard	21	Im Bereich der BMR ist die Prothese instabil. Am mittleren Anteil des rechten Schenkels findet sich lateral ein Längsriss auf 7 x 2 mm. Das linke Beinchen ist distal geknickt und instabil.

Tab. 15: Befunde an der textilen Hülle

Betrachtet man Defekte der textilen Hülle größer als 1mm unter Ausschluss von je 1 cm proximaler und distaler Landezone als Undichtigkeit der Prothese, stehen 7 klinisch beobachteten Typ III-Endoleaks 15 Undichtigkeiten gegenüber.

Durchspießungen der textilen Hülle durch gebrochenen Nitinol-Draht fanden sich bei 3 von 21 Explantaten.

Die typischen Befunde an der textilen Hülle der Explantate seien nachfolgend anhand von Abbildungen illustriert:



Abb. 10: Nahtruptur mit großem Defekt am rechten proximalen Schenkel (Explantat 343)

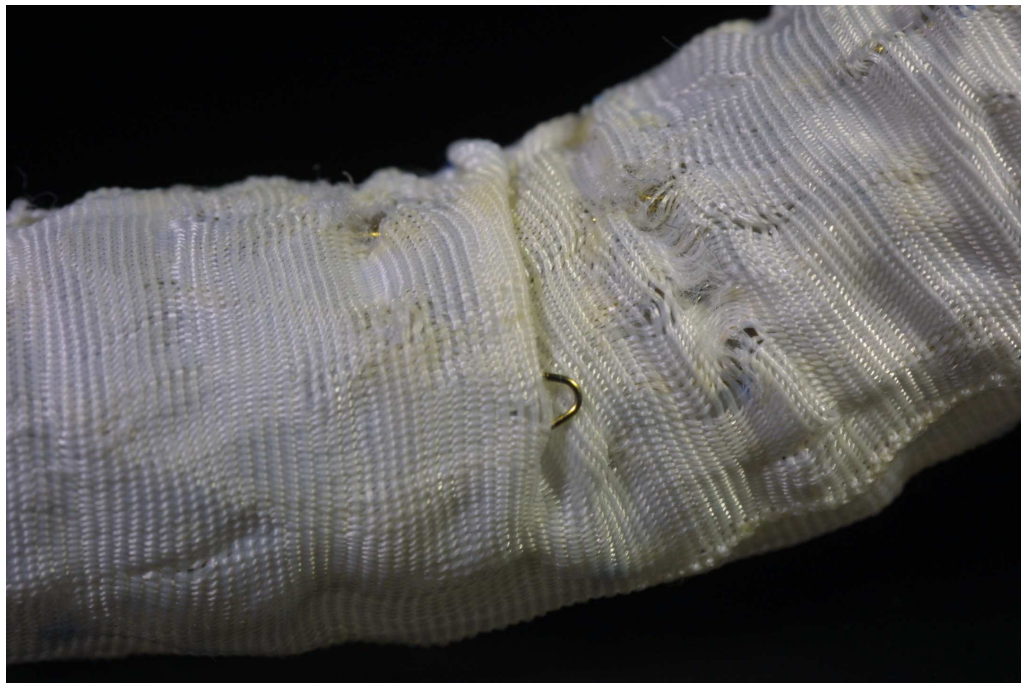


Abb. 11: Durchspießung der Dacron-Hülle durch Drahtbogen (Explantat 342)



Abb.12: Instabilität bei disloziertem Prothesenkörper (Explantat 327)



Abb.13: Durchspießungen an Hauptkörper und Ansatzbereich des rechten Beinchens durch Drahtbrüche sowie Durchspießung mit Drahtbogen (Explantat 362)

4.2 INSTABILITÄT DER ENDOPROTHESEN

Als instabil wurde eine Prothese gewertet, wenn sie in waagrechter Lage an beiden Enden gehalten - bei noch belassener Dacronhülle - unter ihrem Eigengewicht knickte.

Mit Ausnahme eines Explantats - Nr. 290 -, das am distalen Teil des linken Beinchen insgesamt 8 Drahtbrüche aufwies, fanden sich die in Tabelle 14 beschriebenen Instabilitäten der Prothesen in gruppierten Bereichen gerissener oder fehlender Ligaturen. Sämtliche den Nitinoldraht verbindende Polypropylen-Ligaturen der untersuchten Explantate zeigten mikroskopische Zeichen von Verschleiß.

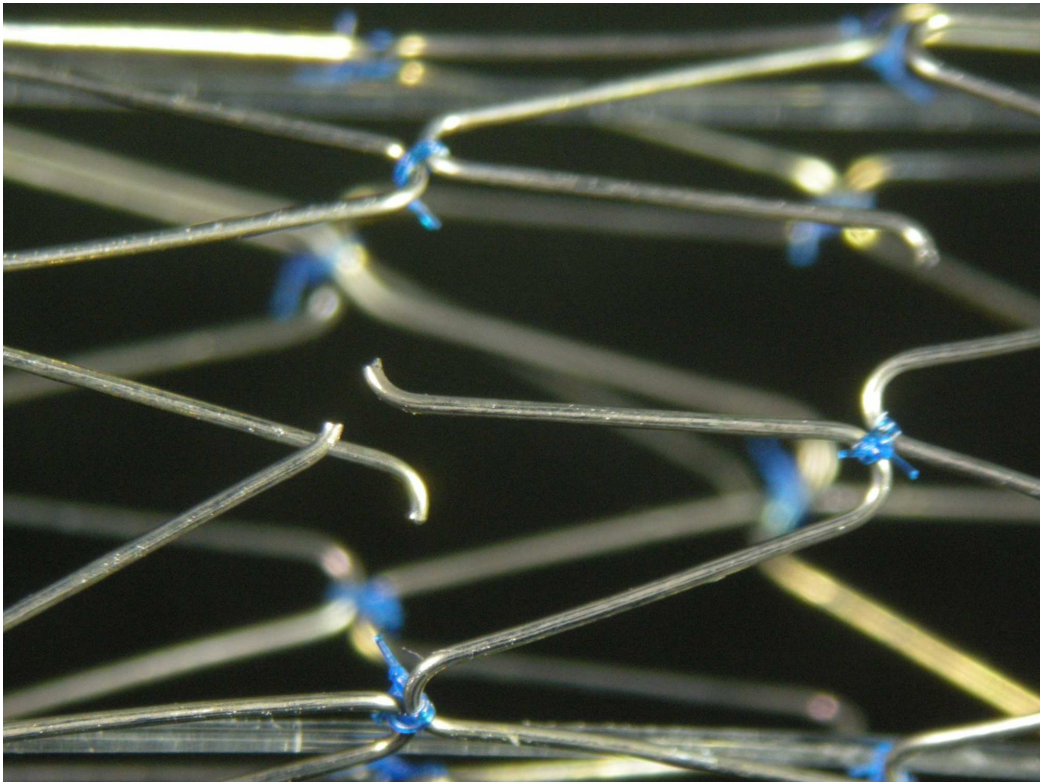


Abb. 14: gruppiertes Auftreten von korrosionsbedingten Drahtbrüchen.
(Explantat 290, linkes Prothesen-Beinchen)

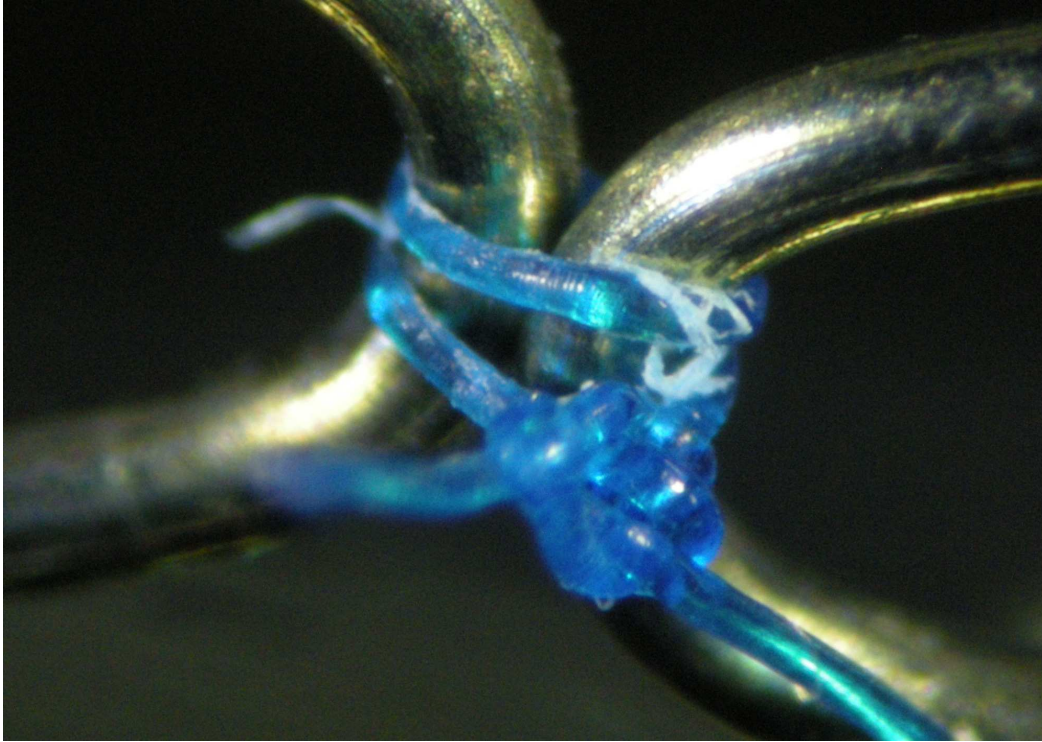


Abb. 15: Verschleiß an einer Ligatur mit fadenförmigen Ausfransungen des Polypropylens.
Stereomikroskopie, etwa 70-fach vergrößert (Explantat 343)

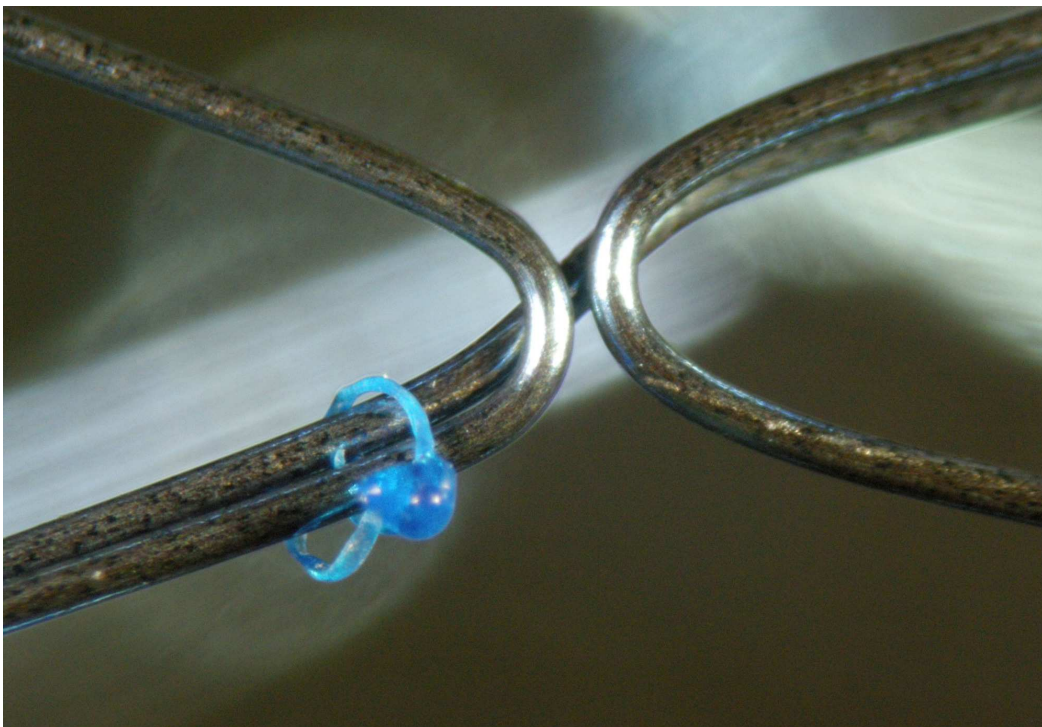


Abb. 16: gerissene Ligatur. Stereomikroskopie, ca. 20-fach vergrößert. (Explantat 377)

4.3 KORROSION DES NITINOLS

Zur Beurteilung der Korrosionserscheinungen an den Endoprothesen muss beachtet werden, dass bei einigen Explantaten Nitinol unterschiedlicher Farbe, also zumindest differenter Oberflächenbeschaffenheit verarbeitet worden ist. Bezüglich der beobachteten farblichen Inhomogenitäten kann dagegen nicht zwingend auf ein inhomogenes Ausgangsmaterial geschlossen werden.

4.3.1 STEREOMIKROSKOPISCHE ERGEBNISSE

Stereomikroskopisch zweifelsfrei waren Zerschneidungen, Kratzer und andere Oberflächenbeschädigungen durch Instrumentarium (z.B. Pinzetten) von Korrosionserscheinungen zu differenzieren. Erstere zeigten an den Schnittkanten metallisch spiegelnde Oberflächen, der nativen Metalloberfläche entsprechend. Korrosionsareale zeigten sich als morphologisch typische Lochkorrosion oder unregelmäßig geformt und von mattem Oberflächenbild.

4.3.1.1 DARSTELLUNG DER BEFUNDE

Lochkorrosion war bei allen Endoprothesen zu finden. Löcher traten bei ausgeprägt korrodierten Prothesen häufig in Gruppen auf, mit teils hunderten von Löchern. Darüber hinaus waren einzelne Löcher zu sehen und Lochgruppen, die in Drahtlängsrichtung in Reihe angeordnet waren. Eine Bevorzugung von Innen- oder Außenseite war nicht zu beobachten, die Verteilung um die Zirkumferenz des Drahts erschien zufällig. Ebenso war ein vermehrtes Auftreten im Bereich der gebogenen Anteile nicht erkennbar.

An allen Prothesen zeigten sich Abschnitte des Nitinol-Drahts ohne sichtbare Korrosionserscheinungen.

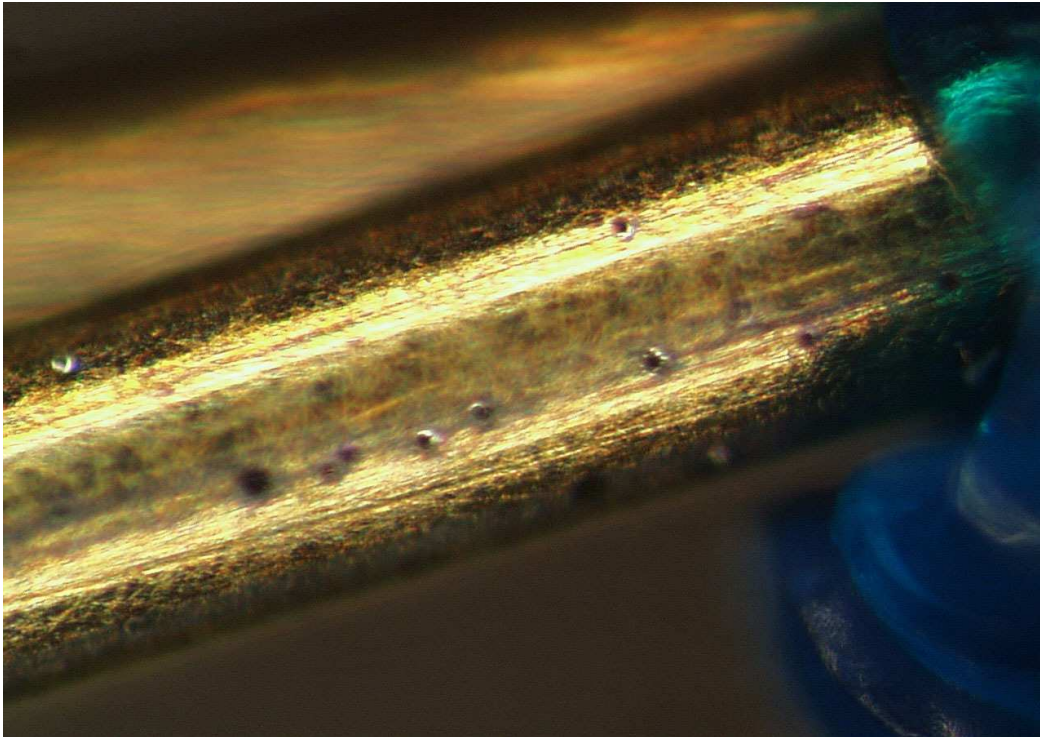


Abb. 17: haufenartige Lochkorrosion, ca. 90-fach vergrößert. (Explantat 375)

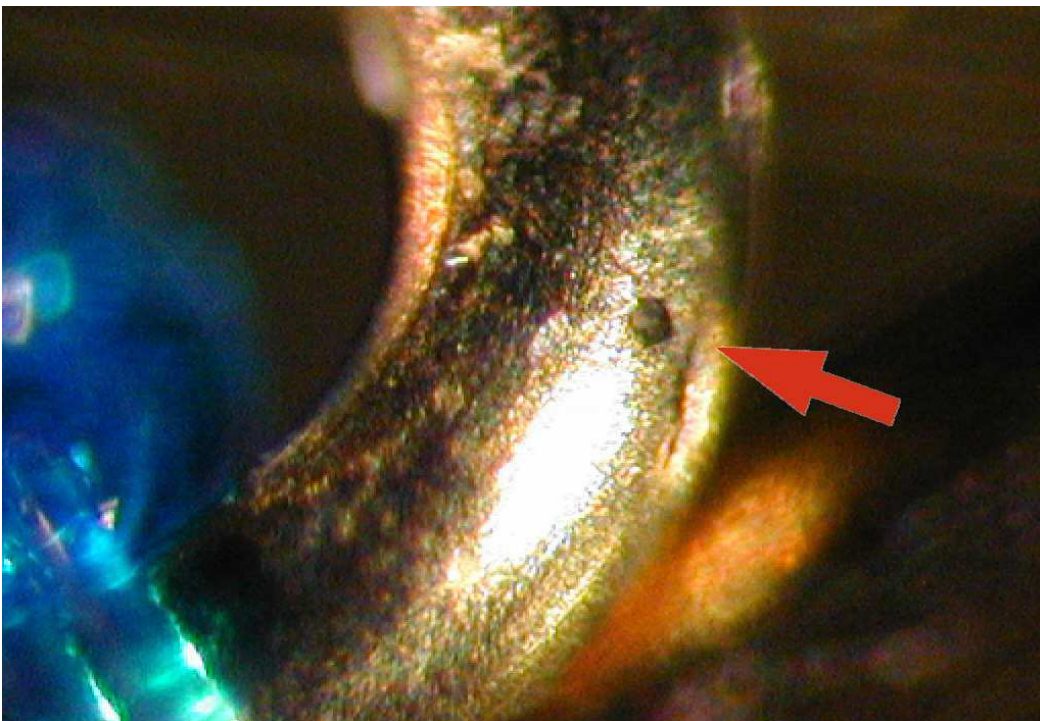


Abb. 18: einzelnes Korrosionsloch, ca. 90-fach vergrößert. (Explantat 264)

Größere, teils bizarr geformte Oberflächendefekte waren bei 18 von 21 Prothesen zu finden. Das morphologische Bild zeigt sich äußerst variabel und lässt auf ein Konfluieren von benachbarten Korrosionslöchern schließen. Teilweise war in den Kratern Material von mattweißem Erscheinungsbild zu sehen.

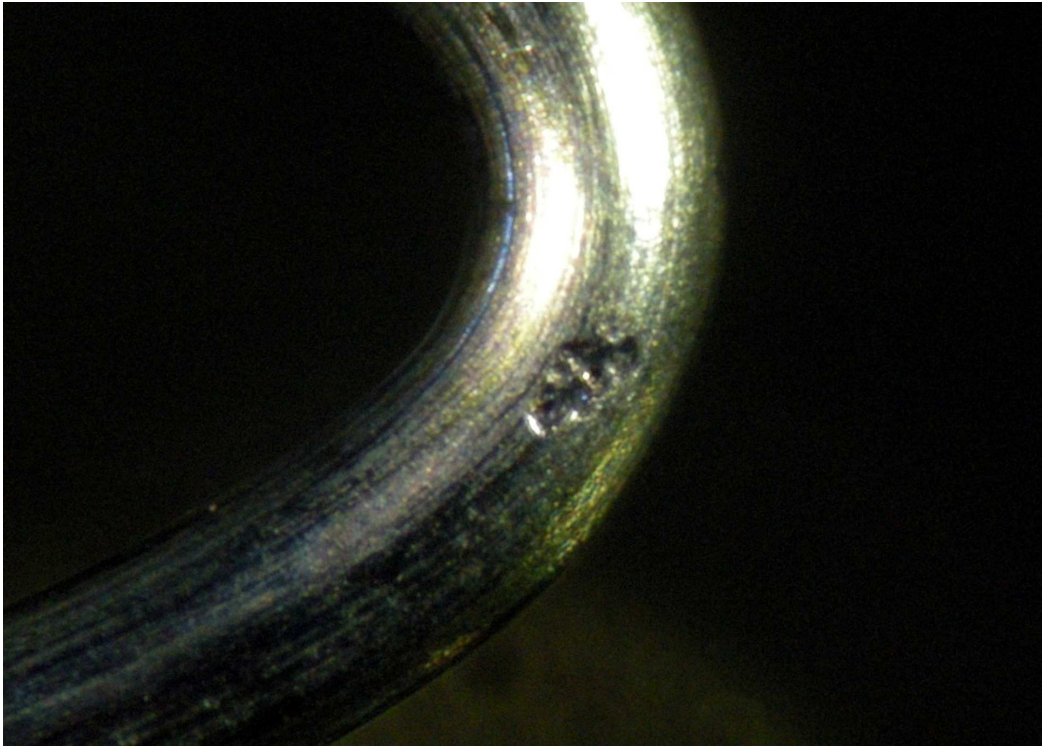


Abb. 19: bizarre Oberflächenkorrosion, ca. 70-fach vergrößert. (Explantat 343)

Große Defekte, teils mit erkennbaren Spaltlinien und verbunden mit einer Achsabweichung des Nitinol-Drahtes, fanden sich bei 5 Explantaten. Bemerkenswert ist, dass diese Explantate alle auch Drahtbrüche aufwiesen. Die großen Defekte können als „Präfraktur“ aufgefasst werden.

Drahtbrüche zeigten 7 Explantate. Mit Ausnahme von Explantat 342, dessen 2 Frakturen in der Stereomikroskopie glatt erschienen, zeigten sich unregelmäßig geformte Brüche mit nicht zueinander passenden Bruchenden i.S.e. Substanzverlustes; weiterhin weißliches mattes Material im Bruchbereich.



Abb. 20: großer Defekt mit Bruchlinie, ca. 70-fach vergrößert. (Explantat 343)

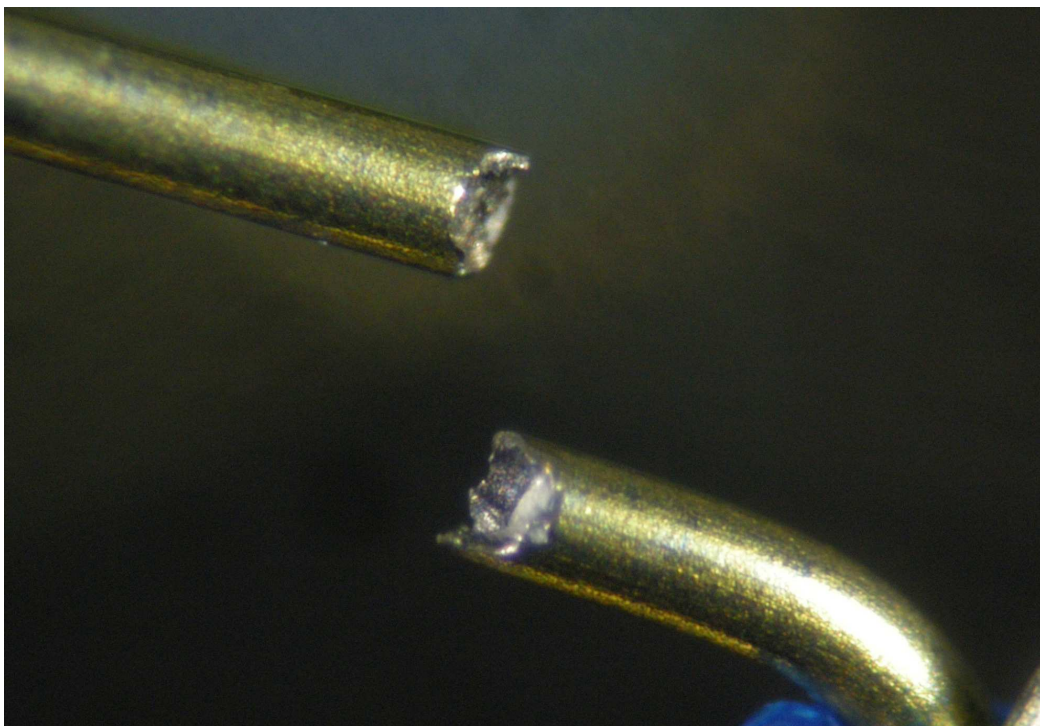


Abb. 21: Drahtbruch mit Inkongruenz, ca. 40-fach vergrößert. (Explantat 362)

4.3.1.2 VERTEILUNGSMUSTER

Eine Messung des Korrosionsvolumens ist technisch – einige Prothesen weisen viele hundert Korrosionsveränderungen auf – nicht möglich.

Um eine Näherung zu erreichen, wurde der Nitinol-Draht in Längeneinheiten (im Weiteren als LE bezeichnet) eingeteilt. Im Bereich der mittleren Abschnitte des Prothesenkörpers (BMR) mit größerer Maschenweite ist die Drahtlänge von Bogenmitte zu Bogenmitte produktionsbedingt exakt doppelt so groß wie in den sonstigen, engermaschigen Arealen:

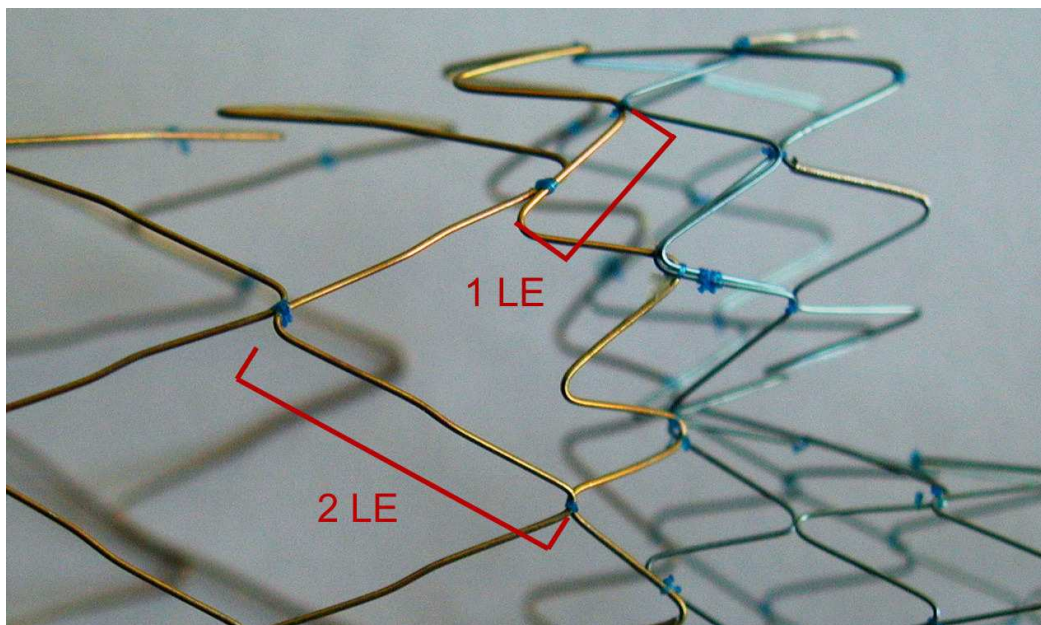


Abb. 22: Einteilung der Drahtlänge in Längeneinheiten

Bei aus verschiedenfarblichen Teilen zusammengesetzten Prothesen war eine differente Häufigkeit der Lochkorrosion an den einzelnen Teilen festzustellen.

(Mindestens) 4 verschiedene Qualitäten des Nitinol-Drahtes ließen sich optisch differenzieren: blauer und hell goldgelber Nitinoldraht, goldfarbenes Nitinol mit teils auffallend inhomogener rotgoldener Verfärbung, sowie silbernes Nitinol. Dabei zeigten sich 14 von 21 Prothesen als Komposition unterschiedlichen Nitinols. Gezählt wurden je Prothesenteil die LE mit Korrosion.

Zwei Beispiele sind nachfolgend zur Veranschaulichung abgebildet:

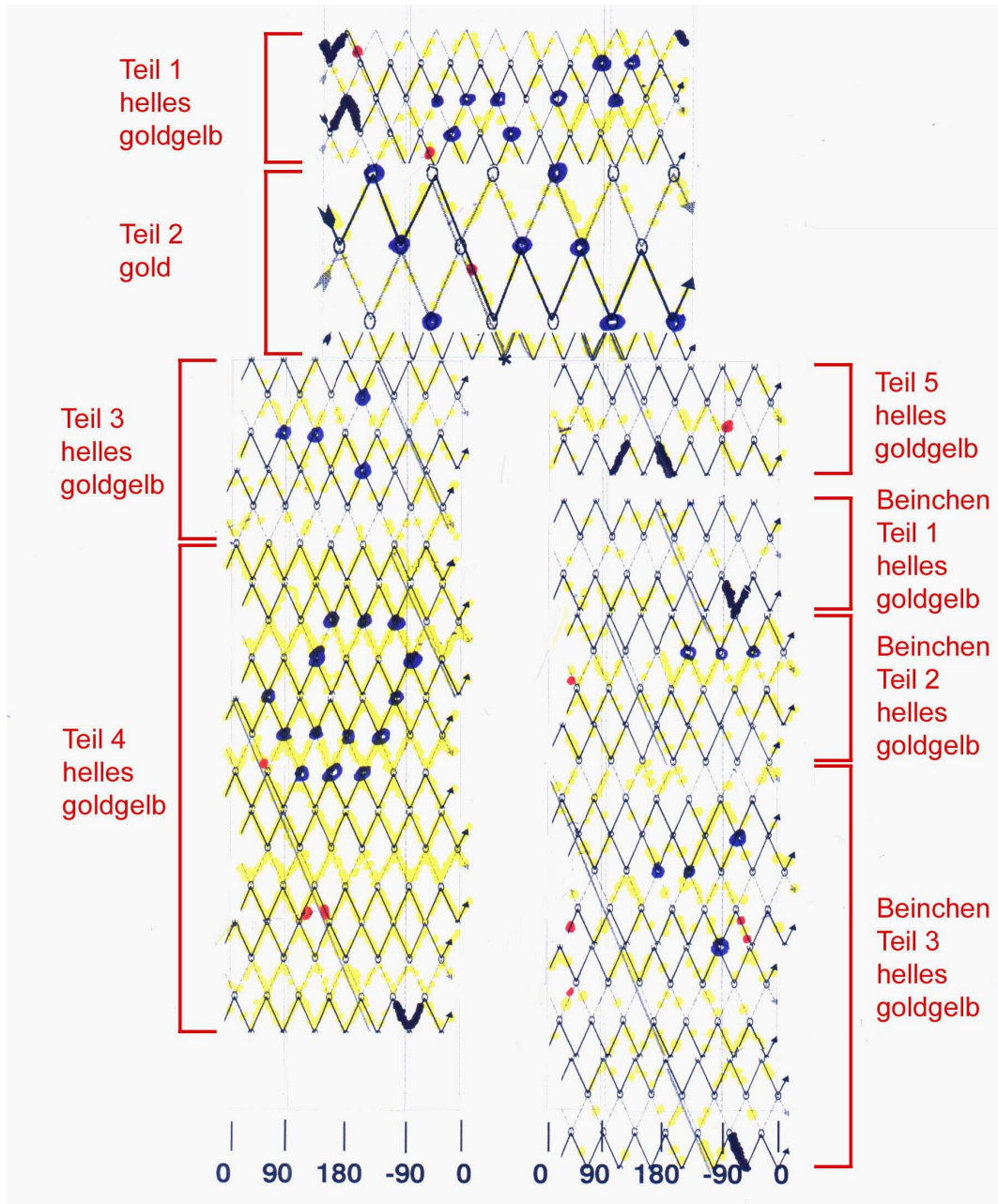


Abb. 23: Verteilungsmuster der Korrosion, Explantat 328. Die Prothese war 39 Monate implantiert. Lochkorrosion ist mit gelbem, Krater sind mit rotem Punkt markiert. Die blauen Kreise stehen für gerissene oder fehlende Ligaturen. Am Teil 4 des Prothesenhauptkörpers zeigen alle Drahtbögen massenhaft pits; die Prothese weist keine Drahtbrüche auf.

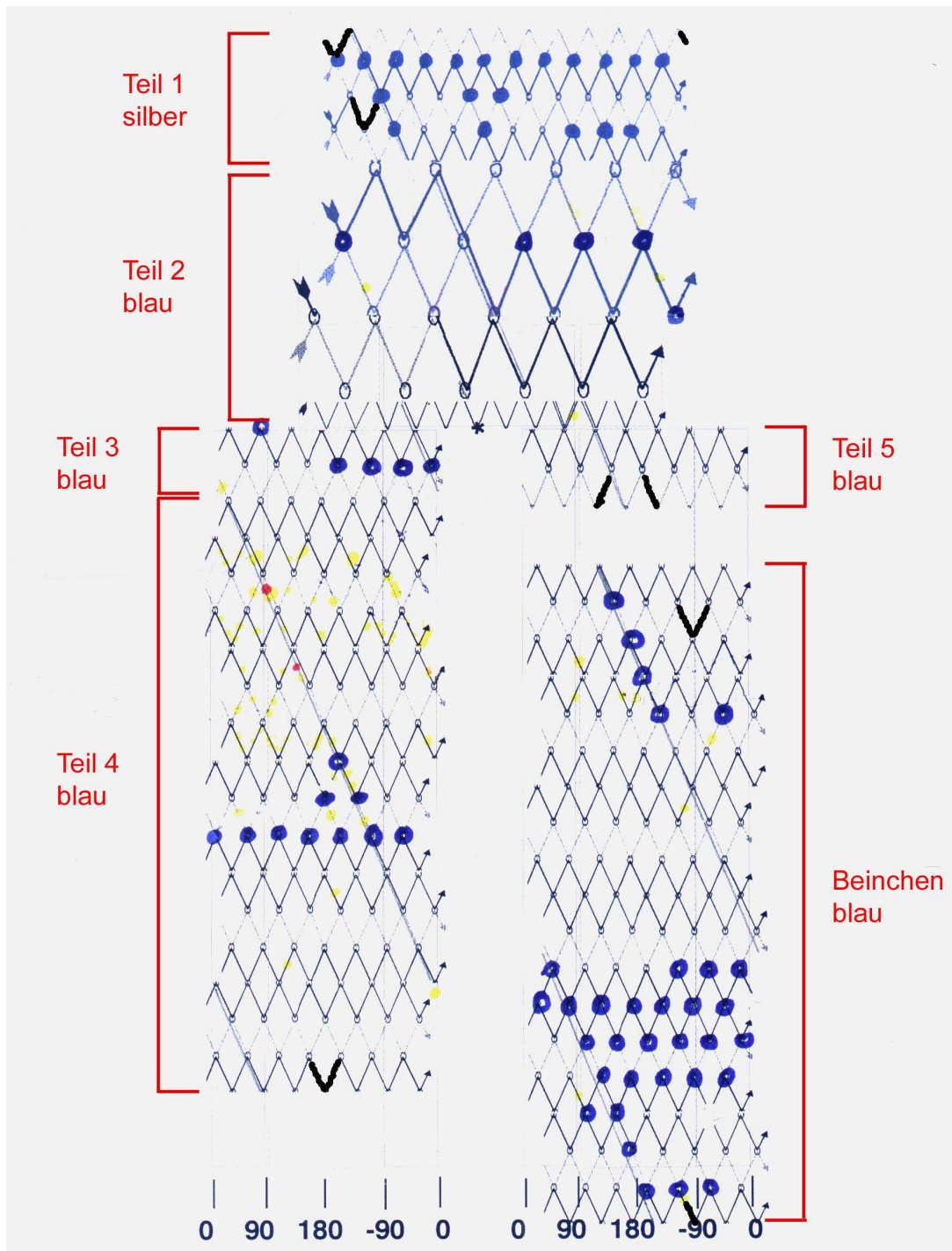


Abb. 24: Verteilungsmuster der Korrosion, Explantat 377. Die Prothese war 21 Monate implantiert. Lochkorrosion ist mit gelbem, Krater sind mit rotem Punkt markiert. Die blauen Kreise stehen für gerissene oder fehlende Ligaturen. Am silberfarbenen Teil 1 des Prothesenhauptkörpers fand sich keine Korrosion. An den blauen Anteilen zeigten sich vereinzelt Korrosionslöcher.

4.3.1.3 VARIANZ-ANALYSE (GEMISCHTES MODELL) DES VERTEILUNGSMUSTERS

Für die multivariante Analyse wurden den verschiedene Nitinol-Farben Codes zugeordnet: 1=silber, 2=blau, 3=gold, 4=helles goldgelb. Es ergaben sich nachfolgende tabellarische Daten:

ID (GPL-Nummer)	Baupform und Typ	Implant.-Datum	Explant.-Datum	Farbe des Nitinols		Länge in LE	Korrosion	
				Teile des frames	Code		pits und Krater	Draht-brüche
179	Y Stentor	06.09.'95	03.02.'96	1: BUR gold	3	92	10	0
				2: BMR+1 gold	3	72	41	0
				3: re: gold*	3	70	70	0
				4: re: gold*	3	180	180	0
				5: li Ansatz: gold	3	40	15	0
				6: Beinchen gold*	3	40	26	0
				7: Beinchen gold*	3	56	53	0
				8: Beinchen gold*	3	149	143	0
190	m Cragg	06.09.'95	03.02.'96	einteilig gold*	3	174	12	0
236	R Stentor	01.10.'95	23.05.'97	1: BUR gold	3	94	90	0
				2: BMR+BLR ggellb	4	214	207	0
251	Y Stentor	01.12.'95	15.03.'97	1: BUR gold	3	94	52	0
				2: BMR+1 gold	3	72	70	0
				3: re goldgelb*	4	28	28	0
				4: re Bein gold*	3	222	61	0
				5: li Ansatz goldgelb*	4	26	23	0
				6: li Bein goldgelb*	4	26	26	0
				7: li Bein goldgelb*	4	222	102	0
252	R Stentor	01.12.'95	05.08.'97	1: BUR + BMR gold	3	214	171	0
				2: BLR goldgelb	4	94	92	0

254	R	12.12.'95	22.08.'97	1: BUR gold	3	94	62	0
	Stentor			2: BMR+BLR ggelb	4	214	204	0
264	R	28.06.'96	09.09.'97	1: BUR gold	3	94	59	0
	Stentor			2: BMR + BLR gold	3	214	124	0
290	Y Stentor	01.11.'94	09.03.'98	1: BUR gold	3	94	83	0
				2: BMR+1 gold	3	96	64	0
				3: re Bein gold*	3	42	39	0
				4: re Bein gold*	3	84	84	0
				5. re Bein goldgelb*	4	96	73	0
				6. li Ansatz gold*	3	40	32	0
				7. li Beinchen gold*	3	40	35	1
				8: li Beinchen ggelb*	4	195	194	8
296	m Cragg	18.04.'95	13.02.'98	einteilig goldgelb*	4	192	192	6
327	R	26.09.'95	12.12.'97	1: BUR gold	3	94	62	0
	Stentor			2: BMR+BLR gold	3	214	193	0
328	Y Stentor	16.06.'95	14.08.'98	1: BUR goldgelb	4	92	70	0
				2: BMR+1 gold	3	96	94	0
				3: re: goldgelb*	4	70	55	0
				4: re goldgelb*	4	180	180	0
				5: li Ansatz: ggelb*	4	40	21	0
				6: Beinchen ggelb*	4	40	23	0
				7: Beinchen ggelb*	4	56	44	0
				8: Beinchen ggelb*	4	153	98	0
334	m Pass.	29.01.'96	29.08.'98	einteilig blau*	2	96	18	0
336	R	27.12.'95	16.09.'98	1: BUR gold	3	94	85	0
	Stentor			2: BMR+BUR ggelb	4	214	139	0

342	Y Stentor	19.09.'95	10.01.'99	1: BUR goldgelb	4	92	76	2
				2: BMR+1 goldgelb	4	96	93	0
				3: re Bein goldgelb*	4	70	59	0
				4: re Bein gold*	3	180	161	0
				5: li Ansatz goldgelb*	4	40	33	0
				6: li Beinchen ggelb*	4	40	40	0
				7: li Beinchen ggelb*	4	56	56	0
				8: li Beinchen gold*	3	181	180	0
343	Y Stentor	05.11.'95	27.01.'99	1: BUR goldgelb	4	70	7	0
				2: BMR+1 goldgelb	4	72	69	0
				3: re goldgelb*	4	42	38	0
				4: re goldgelb*	4	180	176	0
				5: Ansatz li goldgelb*	4	40	23	2
				6: li Beinchen gold*	3	40	31	1
				7: li Beinchen ggelb*	4	195	156	2
354	R Stentor	01.02.'96	21.10.'98	1: BUR goldgelb	4	94	91	0
				2: BMR+BLR gold	3	166	165	0
355	R Stentor	01.09.'95	22.10.'98	1: BUR gold	3	94	93	0
				2: BMR+BLR ggelb	4	214	188	1
360	R Stentor	24.07.'95	22.09.'99	1: BUR gold	3	94	79	0
				2: BMR gold	3	120	95	0
				3: BLR gold	3	94	88	0
362	Y Stentor	14.05.'96	08.03.'00	1: BUR gold	3	92	58	0
				2: BMR + 1 gold	3	96	89	0
				3: re goldgelb*	4	28	28	0
				4: re gold*	3	222	30	5
				5: li Ansatz goldgelb*	4	27	26	1
				6: li Bein gold*	3	251	16	5

375	Y Vang.	13.01.'97	19.05.'99	1: BUR blau	2	92	6	1
				2: BMR +1 gold*	3	72	71	0
				3: re blau*	2	28	0	0
				4: re blau*	2	222	6	0
				5: li Ansatz blau*	3	26	1	0
				6: li Beinchen blau*	2	249	7	0
377	Y Vang.	17.11.'97	01.08.'99	1: BUR silber	1	92	0	0
				2: BMR+1 blau*	2	96	4	0
				3: re blau*	2	28	1	0
				4: re blau*	2	222	44	0
				5: li Ansatz blau*	2	26	0	0
				6: li Beinchen blau*	2	249	9	0

Tab. 16: In der 5. Spalte aufgeführt sind die Teile des Prothesenkörpers und deren Draht-Länge in LE (Bereiche der Röntgen-Marker nicht gewertet) sowie Anzahl der LE, an denen Korrosion gesehen respektive Drahtbrüche gefunden wurden.

* Drahtstärke 0,009 inch, alle anderen 0,014 inch

(zu einer besseren Übersichtlichkeit wurde helles goldgelb als goldgelb oder ggellb abgekürzt entsprechend Farbcode 4)

Zur Varianz-Analyse wurden zuerst alle möglichen Abhängigkeiten untersucht und ins Modell integriert, und dann die nicht signifikanten Paarungen schrittweise herausgenommen. Auch eine signifikante Abhängigkeit der Drahtbrüche von der Lokalisation ergab sich nicht.

Bei der Untersuchung des Verteilungsmusters der Oberflächenkorrosion muss beachtet werden, dass bei einigen Prothesen zwei verschiedene Drahtstärken verwendet worden sind: 0,014 inch und 0,009 inch. Diese vom Hersteller angegebenen Durchmesser wurden im REM nachgemessen und so bestätigt. Oberflächenbezogen ergibt sich bei linearer Abhängigkeit $U = \pi \cdot d$ und konstanter Länge einer LE ein Korrekturfaktor $f = 0,643$ für die Drähte mit Durchmesser 0,009 inch; bei der Analyse der Oberflächenkorrosion anzuwenden auf Spalte 7 (Gesamtzahl Längen-Einheiten) und 8

(Längeneinheiten mit pits oder Kratern) in Tabelle 16. Die Abschnitte mit der Drahtstärke 0,009 inch sind in Tabelle 16 mit Sternchen markiert.

Als abhängige Variable wird zunächst die Anzahl der LE mit pits oder Kratern (Spalte 8) im Verhältnis zur Gesamtzahl der LE (Spalte 7) betrachtet:

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
konstanter Term	1	81	16,898	<0,001
Farbcode (Spalte 6)	3	81	31,301	<0,001
Implantationsdauer (Monate)	1	81	1,430	0,235

Tab. 17: Tests auf feste Effekte, Typ III. Abhängige Variable LE mit pits oder Kratern zu Gesamtzahl der pits

Die Häufigkeit des Auftretens von Oberflächenkorrosion (Lochkorrosion und Krater) ist somit hochsignifikant abhängig von der Nitinolfarbe, dagegen nicht signifikant abhängig von der Implantationsdauer.

Als nächstes soll nun betrachtet werden, welche Unterschiede zwischen den einzelnen Varianten (Farbcodes) des Nitinols bestehen:

Farbe	Mittelwert	Standardfehler	Freiheitsgrade	Konfidenzintervall 95%	
				Untergrenze	Obergrenze
silber	0,023 ^a	0,235	81	-0,445	0,491
blau	0,072 ^a	0,071	81	-0,070	0,214
gold	0,747 ^a	0,037	81	0,673	0,822
goldgelb	0,821 ^a	0,041	81	0,739	0,903

Tab. 18: Schätzungen im mixed model. Abhängige Variable LE mit pits oder Kratern zu Gesamtzahl der LE.

a Die Kovariaten in dem Modell werden anhand der folgenden Werte berechnet:
Implantationsdauer Monate = 29.7182.

(I) Farbe	(J) Farbe	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Standardfehler	Freiheitsgrade	Signifikanz ^a	95% Konfidenzintervall für Differenz ^a	
						Untergrenze	Obergrenze
silber	blau	-0,049	0,245	81	0,842	-0,536	0,438
	gold	-0,724*	0,238	81	0,003	-1,197	-0,252
	goldgelb	-0,798*	0,239	81	0,001	-1,275	-0,322
blau	silber	0,049	0,245	81	0,842	-0,438	0,536
	gold	-0,676*	0,080	81	<0,001	-0,835	-0,517
	goldgelb	-0,750*	0,084	81	<0,001	-0,916	-0,583
gold	silber	0,724*	0,238	81	0,003	0,252	1,197
	blau	0,676*	0,080	81	<0,001	0,517	0,835
	goldgelb	-0,074	0,057	81	0,194	-0,186	0,038
goldgelb	silber	0,798*	0,239	81	0,001	0,322	1,275
	blau	0,750*	0,084	81	<0,001	0,583	0,916
	gold	0,074	0,057	81	0,194	-0,038	0,186

Tab. 19: Paarweise Vergleiche im mixed model, basierend auf geschätzten Randmitteln.

Abhängige Variable LE mit pits oder Kratern zu Gesamtzahl der LE.

^a Anpassung für Mehrfachvergleiche: Geringste signifikante Differenz (entspricht keiner Korrektur).

* Die Differenz der Mittelwerte ist in Stufe 0.05 signifikant.

Silbernes und blaues Nitinol zeigen signifikant weniger Oberflächenkorrosion als goldenes und goldgelbes. Eine weitere Differenzierung erlaubt die geringe Fallzahl mit den daraus resultierenden hohen Standardfehlern nicht.

Um der Frage einer Verbesserung des Materials im Laufe der Zeit nachzugehen, wurde eine neue Variable „Herstellung“ generiert. Die Endoprothesen wurden zur damaligen Zeit auf Bestellung in Handarbeit gefertigt. Dabei dauerte es jeweils etwa 6 Wochen von der Bestellung bis zur Implantation. Die Variable „Herstellung“ wurde als Differenz (in Monaten) zwischen Zeitpunkt der Implantation der ältesten Prothese (Explantat 290, implantiert am 01.11.1994) und Zeitpunkt der Implantation der Variablen-zugehörigen Prothese in Monaten (365,25 Tage / 12) berechnet:

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
konstanter Term	1	83	96,577	<0,001
Herstellung	1	83	50,650	<0,001
Implantationsdauer (Monate)	1	83	0,769	0,383

Tab. 20: Tests auf feste Effekte, Typ III. Abhängige Variable LE mit pits oder Kratern zu Gesamtzahl der LE

Parameter	Schätzung	Standardfehler	Freiheitsgrade	T-Statistik	Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
						Unter-grenze	Ober-grenze
konstanter Term	0,950375	0,096707	83	9,827	<0,001	,758029	1,142722
Herstellung	-0,024408	0,003430	83	-7,117	<0,001	-0,031229	-0,017587
Implantationsdauer (Monate)	0,002033	0,002319	83	0,877	0,383	-0,002579	0,006646

Tab. 21: Schätzungen fester Parameter im mixed model. Abhängige Variable LE mit pits oder Kratern zu Gesamtzahl der LE.

Signifikante Abhängigkeit besteht damit zwischen Häufigkeit der Oberflächen-Korrosion und dem Alter der Prothesen. Explantate jüngeren Implantations-Datums und somit jüngeren Herstellungsdatums zeigen signifikant weniger Lochkorrosion und Krater. Im Laufe der Zeit hat eine Verbesserung der Korrosionsresistenz des Nitinols stattgefunden. Eine Abhängigkeit der Häufigkeit von Oberflächenkorrosion von der Implantationszeit lässt sich auch in diesen statistischen Tests nicht zeigen.

Nach der Oberflächenkorrosion werden jetzt die Nitinol-Brüche betrachtet, ohne Anwendung des Korrekturfaktors f .

Abhängige Variable in den nachfolgenden Tests ist die Anzahl der LE mit Frakturen im Verhältnis zur Gesamtzahl der LE.

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
konstanter Term	1	81	0,674	0,414
Farbcode	3	81	0,383	0,765
Implantationsdauer (Monate)	1	81	5,033	0,028

Tab. 22: Tests auf feste Effekte, Typ III. Abhängige Variable LE mit Frakturen zu Gesamtzahl der LE

Auch in den Schätzungen im mixed model sowie in den paarweisen Vergleichen (entsprechend Tabellen 18 und 19) lies sich keine signifikante Abhängigkeit zwischen einem Farbcode und der Häufigkeit des Auftretens von Drahtbrüchen zeigen. Dagegen ist die Implantationsdauer signifikant mit der Häufigkeit des Auftretens von Frakturen verbunden.

Als nächste Frage wurde untersucht, ob Prothesen älteren Herstellungsdatums (Variable „Herstellung“) mehr Drahtbrüche aufweisen:

Quelle	Zähler-Freiheitsgrade	Nenner-Freiheitsgrade	F-Wert	Signifikanz
Konstanter Term	1	83	0,391	0,534
Herstellung	1	83	0,126	0,724
Implantationsdauer (Monate)	1	83	6,366	0,014

Tab. 23: Tests auf feste Effekte, Typ III. Abhängige Variable LE mit Frakturen zu Gesamtzahl der LE

Parameter	Schätzung	Standardfehler	Freiheitsgrade	T-Statistik	Signifikanz	Konfidenzintervall 95%	
						Unter- grenze	Ober- grenze
konstanter Term	-0,002169	0,003469	83	-0,625	0,534	-0,009069	0,004731
Herstellung	-4,364075 e^{-5}	0,000123	83	-0,355	0,724	-0,000288	0,000201
Implantationsdauer (Monate)	0,000210	8,318676 e^{-5}	83	2,523	0,014	4,443223 e^{-5}	0,000375

Tab. 24: Schätzungen fester Parameter im mixed model. Abhängige Variable LE mit Frakturen zu Gesamtzahl der LE.

Ein häufigeres Auftreten von Frakturen bei älteren Prothesen kann nicht gezeigt werden. Als signifikant verknüpft mit der Häufigkeit von Drahtbrüchen ergab sich die Implantationsdauer. Je länger eine Prothese implantiert war, desto häufiger traten Frakturen auf. Allerdings ist diese Aussage, aufgrund der Nichtberücksichtigung des Durchmessers, als mit deutlichen Einschränkungen verbunden zu werten. Darauf wird in der Diskussion noch weiter eingegangen.

Zusammenfassend zeigt sich die Häufigkeit des Auftretens von Oberflächen-Korrosion signifikant materialabhängig, die Häufigkeit von Frakturen wahrscheinlich zeitabhängig (Zeit, die die Prothese implantiert war).

4.3.2 RASTERELEKTRONENMIKROSKOPISCHE ERGEBNISSE

Korrosion konnte elektronenmikroskopisch bei allen Prothesen bestätigt werden. Es wurden insgesamt 111 Proben mit 156 stereomikroskopisch vermuteten Befunden untersucht. Ein großer Anteil der Proben schloss mehrere beieinander liegende Befunde ein, jede Probe wurde komplett untersucht.

4.3.2.1 ÜBERPRÜFUNG DER STEREOMIKROSKOPISCHEN BEFUNDE

In 3 Fällen - Explantat 190 Probe 1, 334 Probe 7 und 375 Probe 16 - konnte ein stereomikroskopisch vermutetes Loch nicht rasterelektronenmikroskopisch bestätigt werden. Bei den beiden letzten aufgeführten wurde ein kleines Loch vermutet, in beiden Fällen handelt es sich um blaues Nitinol. 190 Probe 1 verblieb unklar, zumal die 5 vermuteten Befunde an den anderen Proben des gleichen Explantats bestätigt wurden.

Alle anderen als lichtmikroskopisch positiv für Lochkorrosion oder bizarre Korrosionskrater bewerteten Proben konnten im REM bestätigt werden, auch alle Fälle von größeren Defekten und Drahtbrüchen. 4 Proben wurden als unklar – und nicht als Korrosion - bewertet, elektronenmikroskopisch fand sich in einem Fall eine unklare nicht-organische kristalline Auflagerung, in 3 Fällen kein Korrelat.

4.3.2.2 LOCHKORROSION UND MORPHOLOGIE

Areale mit massenhaftem Auftreten von Korrosionslöchern fanden sich nur an goldenem und hell goldgelbem Nitinol bei 15 Explantaten. Feldartige Bereiche mit multiplen, teils hunderten von pits zeigten sich neben Arealen, in denen wenige oder auch keine Löcher gefunden wurden.

Die pits zeigten sind rundlich und bis zu etwa 25 µm Durchmesser groß. Dabei findet man differente Morphologien: Löcher mit glattem oder wellenartigem Binnenprofil, und pits mit honigwabenartiger Binnenstruktur. Diese Morphologien kommen unregelmäßig auch nebeneinander und in Haufen gleichzeitig vor. Zu beobachten sind weiterhin Gruppen von Korrosionslöchern, die in axialer Linie auftreten.

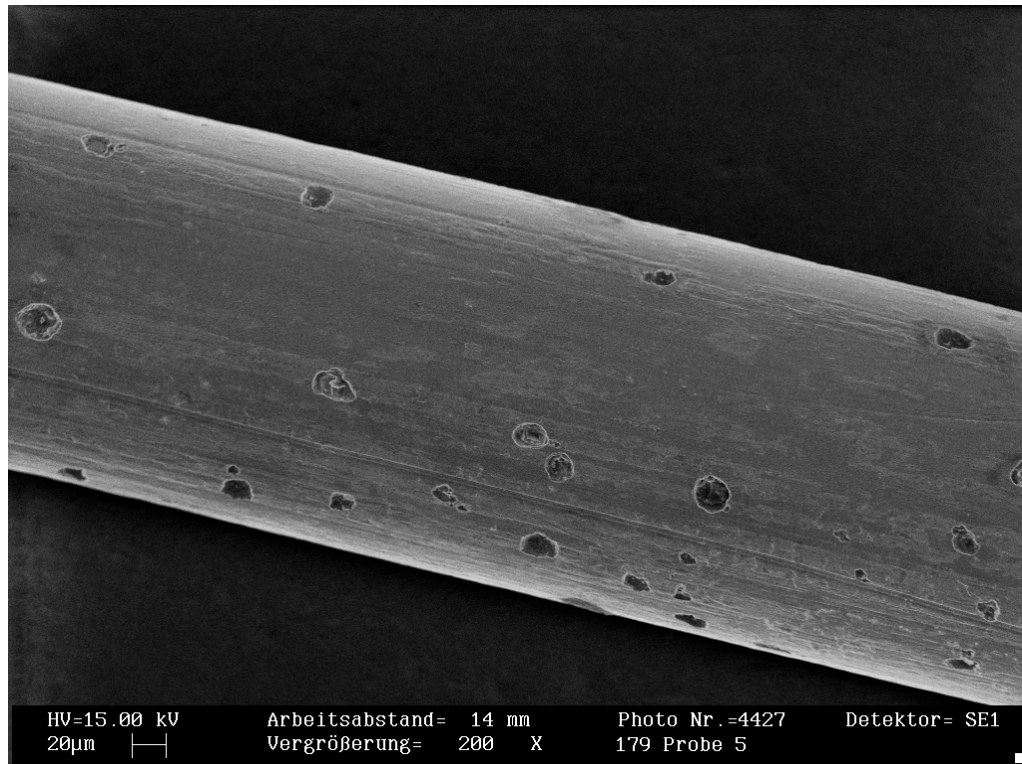


Abb. 25: haufenartige Lochkorrosion (Explantat 179, 5 Monate implantiert)

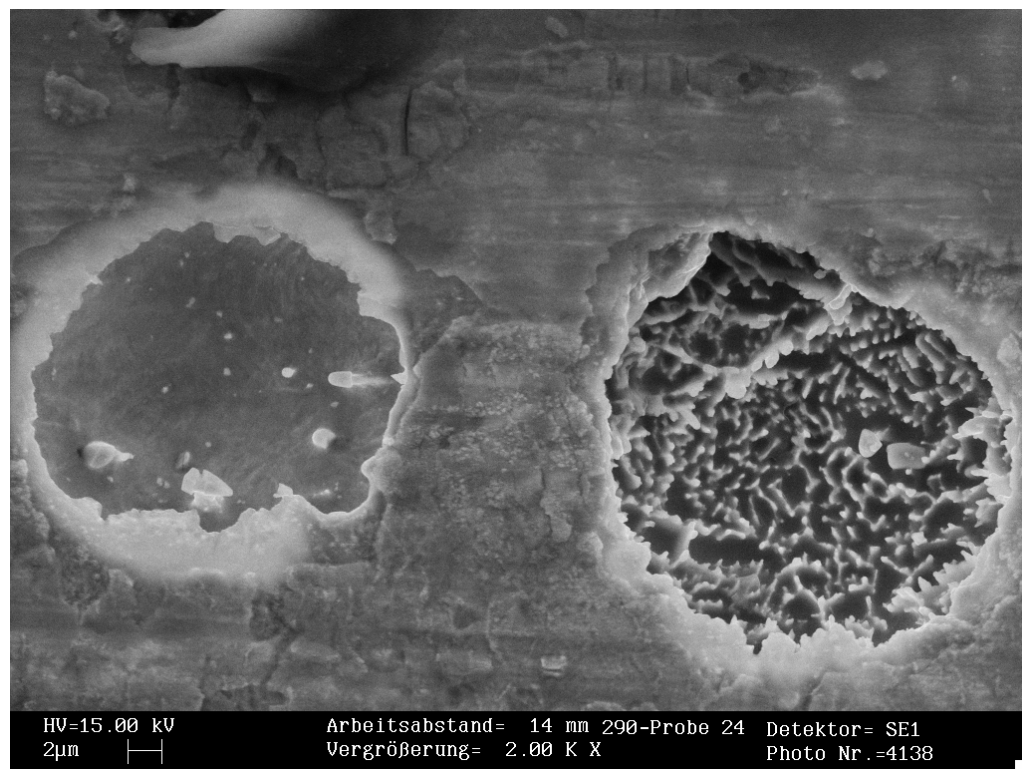


Abb. 26: morphologische Typen der Lochkorrosion (Explantat 290)

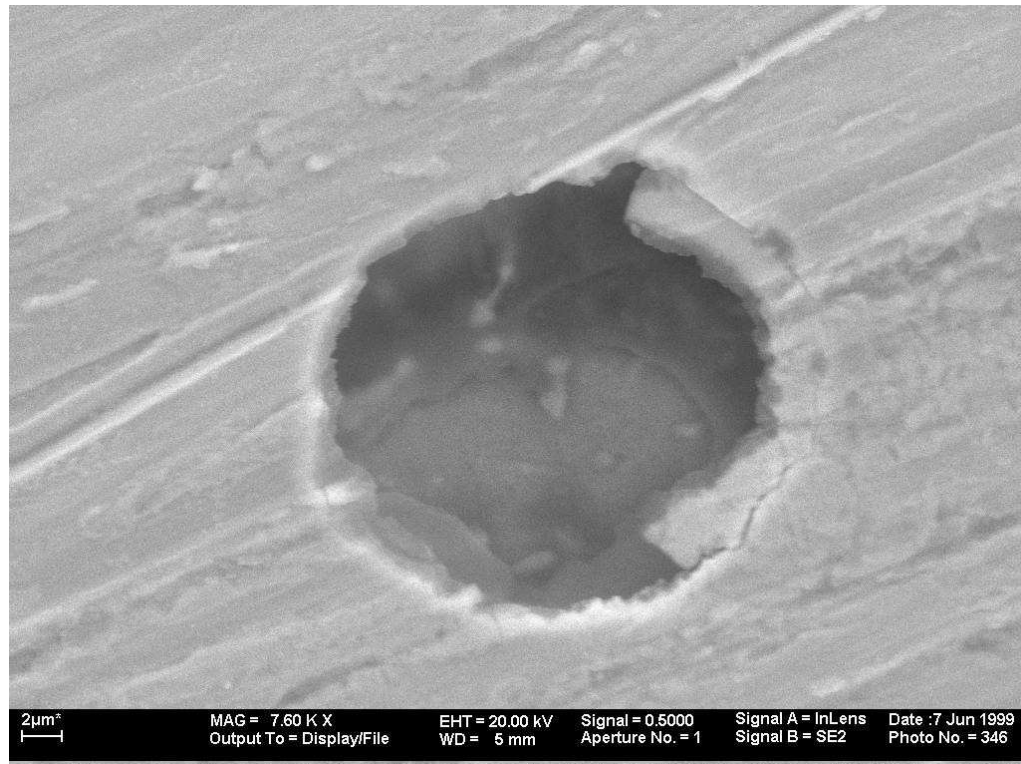


Abb. 27: Loch mit glatter Binnenstruktur, Signalmix 50:50 (Explantat 254)



Abb. 28: Loch mit wellenartiger Binnenstruktur, Signalmix 50:50 (Explantat 375)

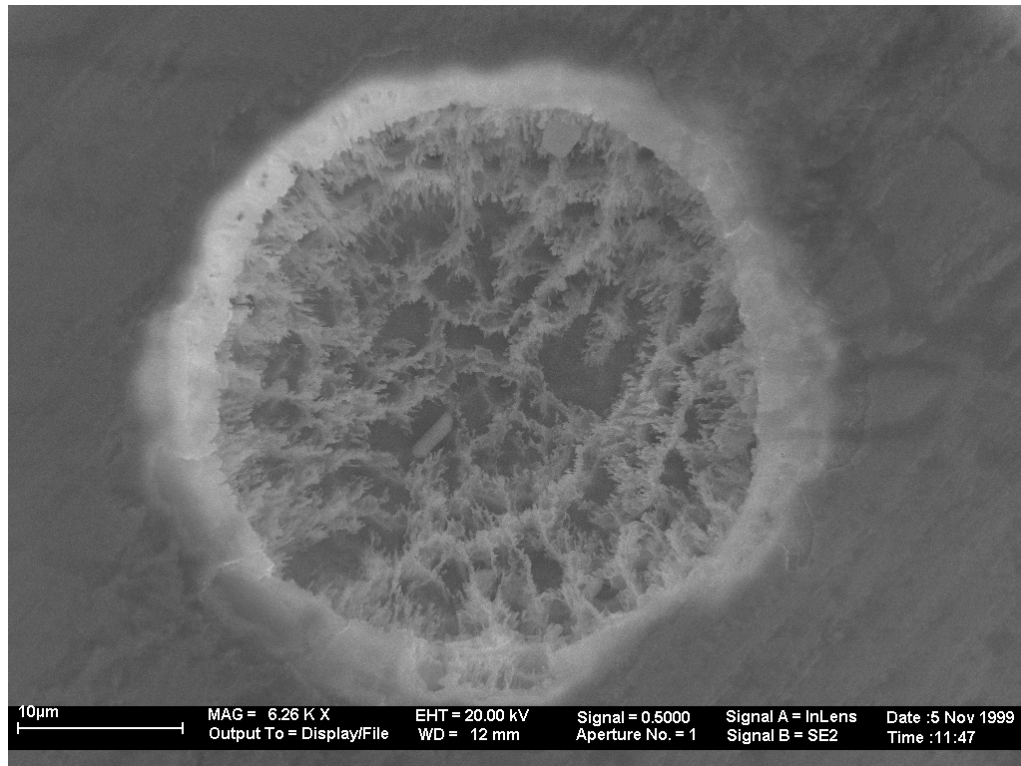


Abb. 29: Loch mit honigwabenartigem Binnenrelief, Signalmix 50:50 (Explantat 375)

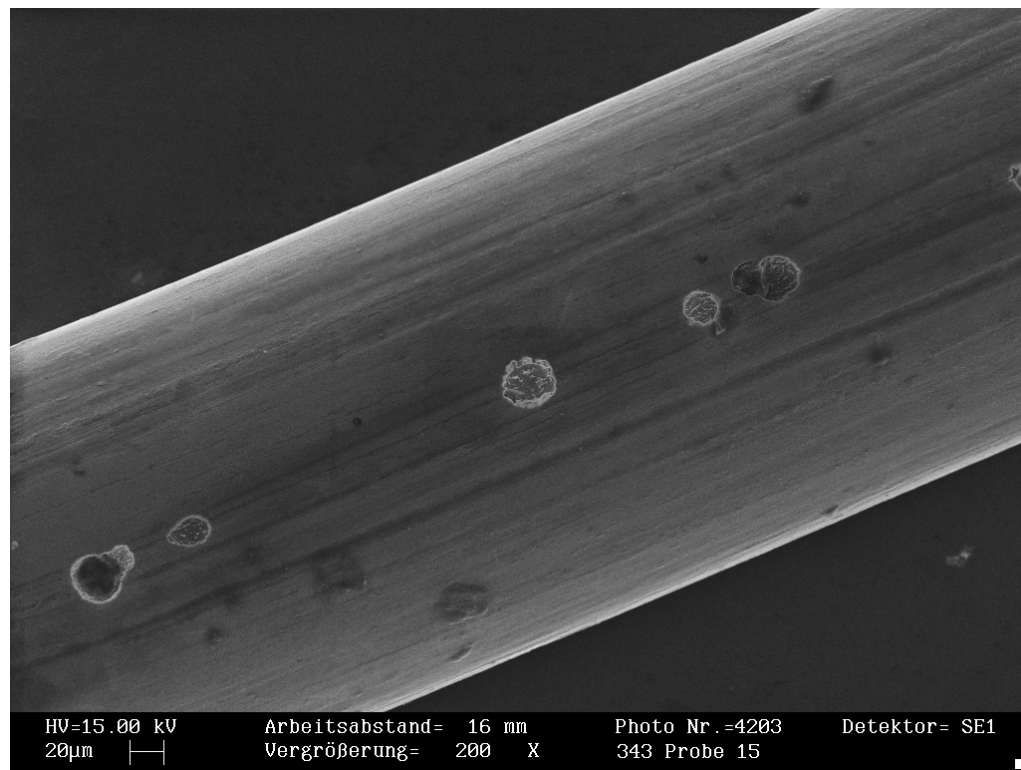


Abb. 30: pits in axialer Linie (Explantat 343)

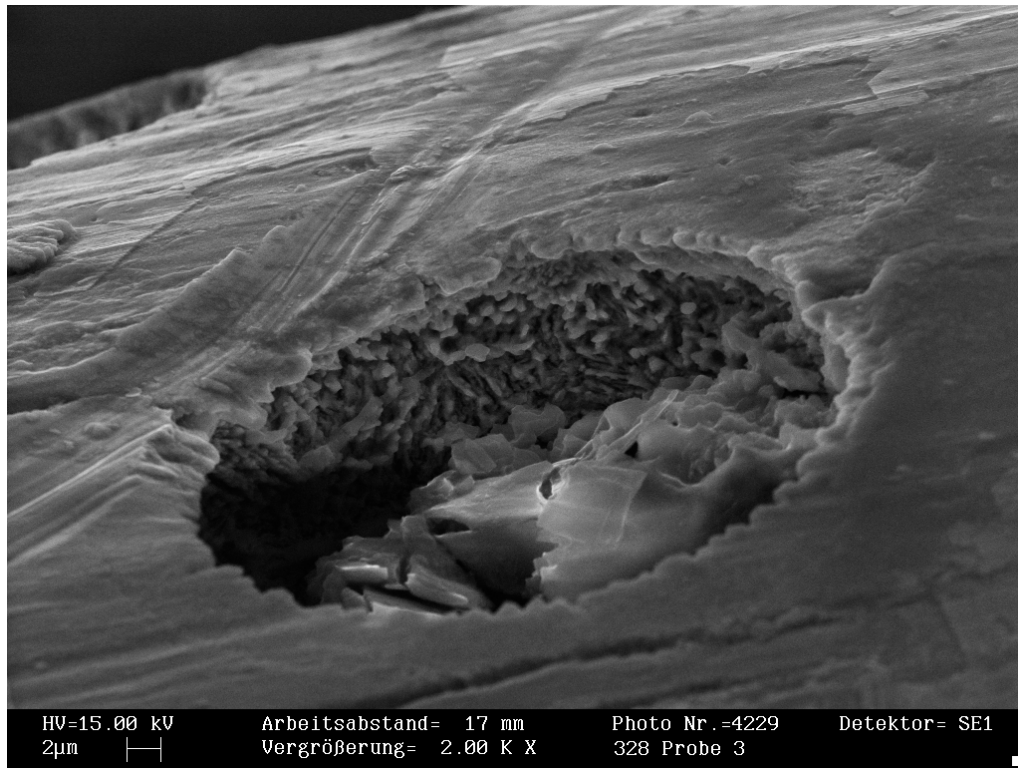


Abb. 31: Demonstration der Tiefe der Korrosionslöcher (Explantat 328)

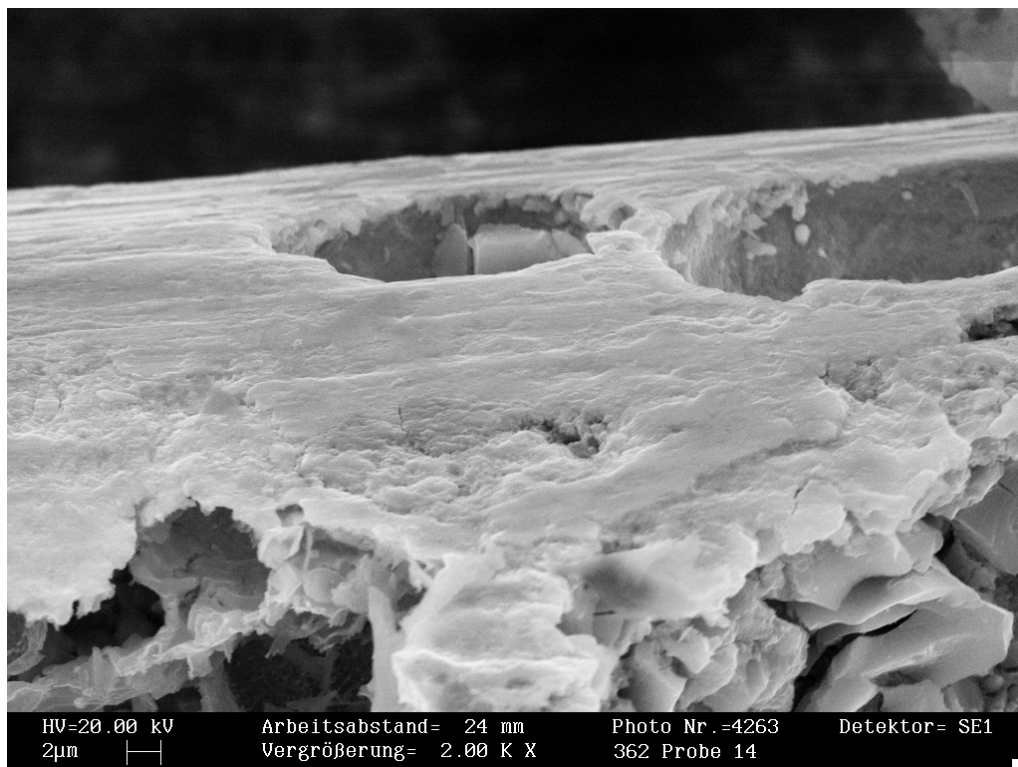


Abb. 32: seitlicher Blick aus einem Loch über zwei weitere (Explantat 362)

4.3.2.3 BIZARRE OBERFLÄCHENKORROSION

Bei 14 Explantaten konnten größere, etwa 25–200 µm durchmessende Formen von unregelmäßig begrenzter Oberflächenkorrosion gezeigt werden. Solche Befunde fanden sich nicht an blauem oder silberfarbenem Nitinol.

Morphologisch zeigten sich alle Formen einer Korrosionsausbreitung von sich unregelmäßig ausdehnenden oder offensichtlich verschmelzenden Löchern bis hin zu großen, irregulär begrenzten bizarren ausgedehnten Oberflächen-Defekten. Regelmäßig zeigte sich in diesen Arealen schollenartig aufgebrochenes Material mit multiplen Spaltlinien, das sich leicht auflädt und somit eine verminderte Leitfähigkeit aufweist. Auf dieses Material wird in Kapitel 4.3.3 noch näher eingegangen werden.

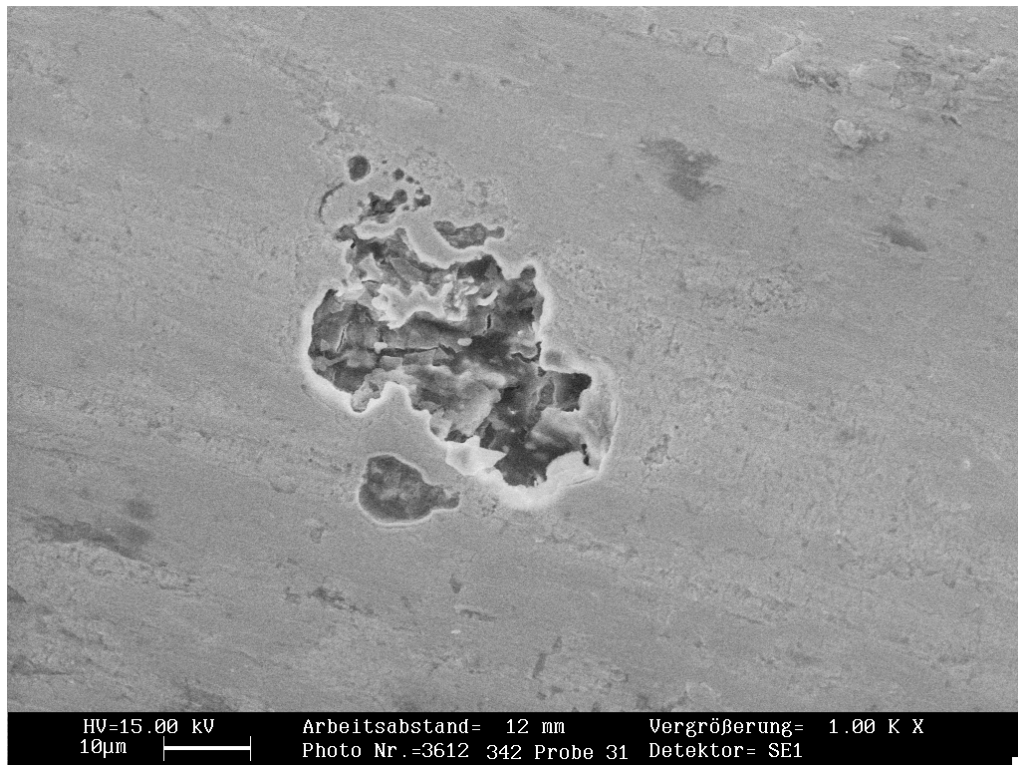


Abb. 33: Korrosionsausbreitung zu bizarren Formen (Explantat 342)

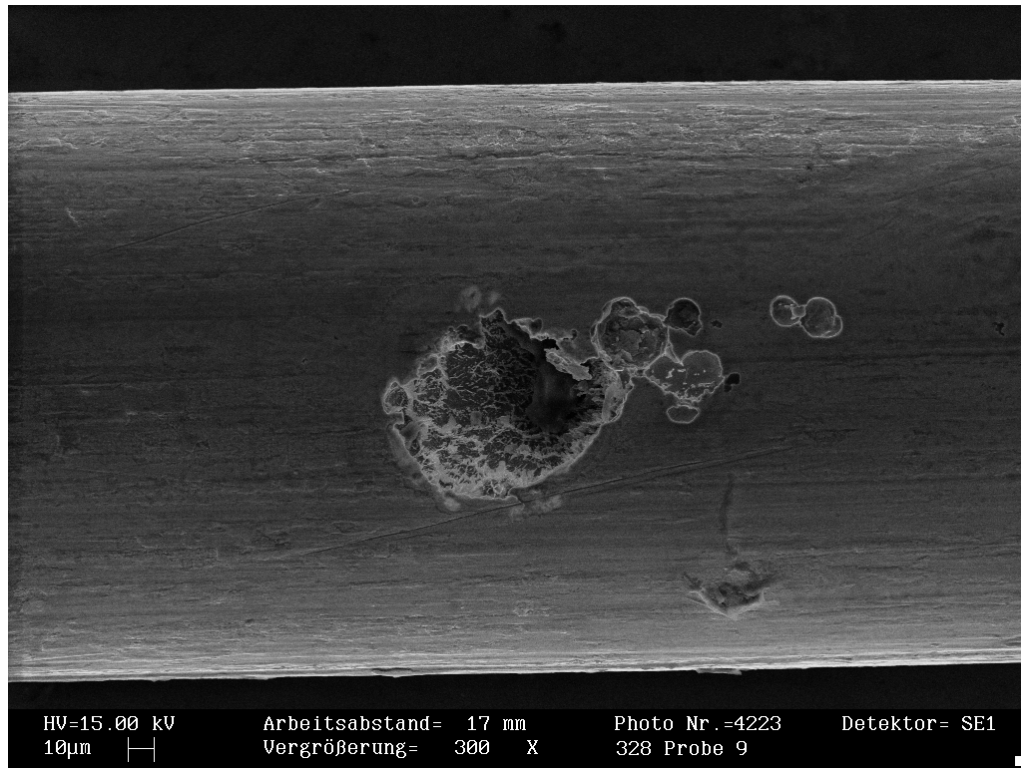


Abb. 34: ausgedehnte bizarre Oberflächenkorrosion (Explantat 328)

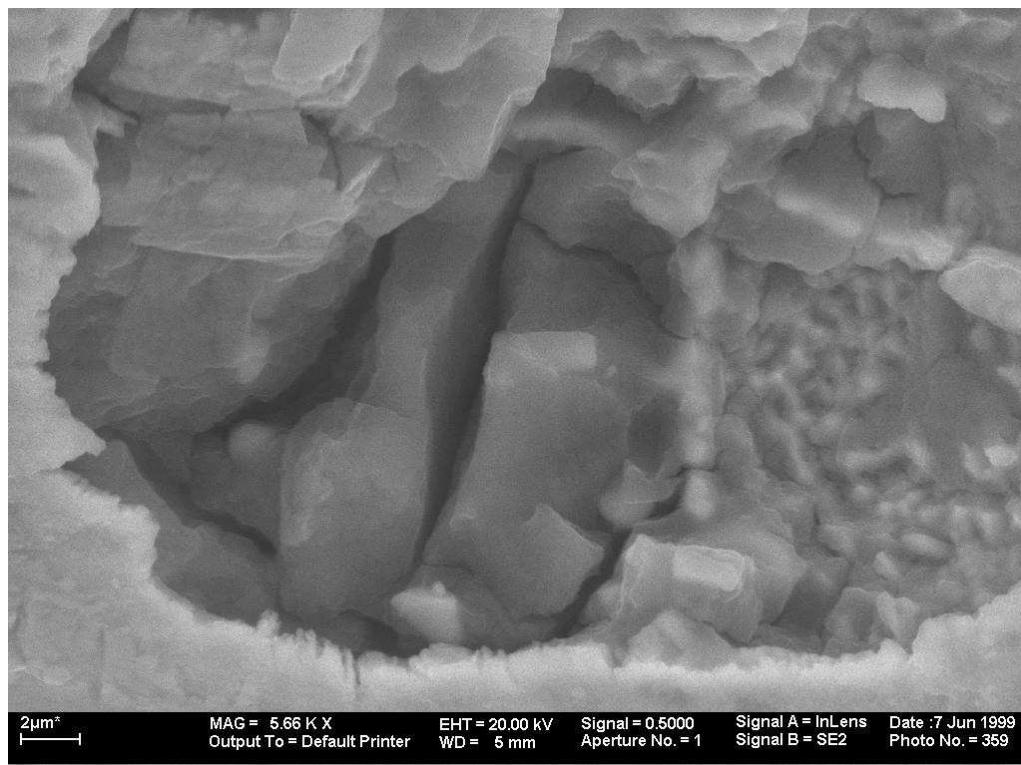


Abb. 35: Detailaufnahme bizarre Oberflächenkorrosion (Explantat 254)

4.3.2.4 GROSSE KORROSIONSEFEKTE

An 5 Explantaten fanden sich große, hemizirkumferente Korrosionsdefekte. Alle diese Areale zeigten bereits beschriebenes schollig aufgebrochenes Material im Bereich des Defektes sowie einen erheblichen Substanzverlust.

Charakteristisch war das Auftreten von Spaltlinien, die vom Korrosionsareal ausgehen und in unregelmäßigem Verlauf quer zur Drahtachse von diesem weg ziehen. Ebenso stellen sich die Zuglinien – entstanden durch den Prozess des Kaltziehens des Nitinoldrahts – im Verlauf geknickt dar.

Typischerweise konnte man auch eine geringe (etwa 5-10 Grad) Abknickung der Drahtachse darstellen.

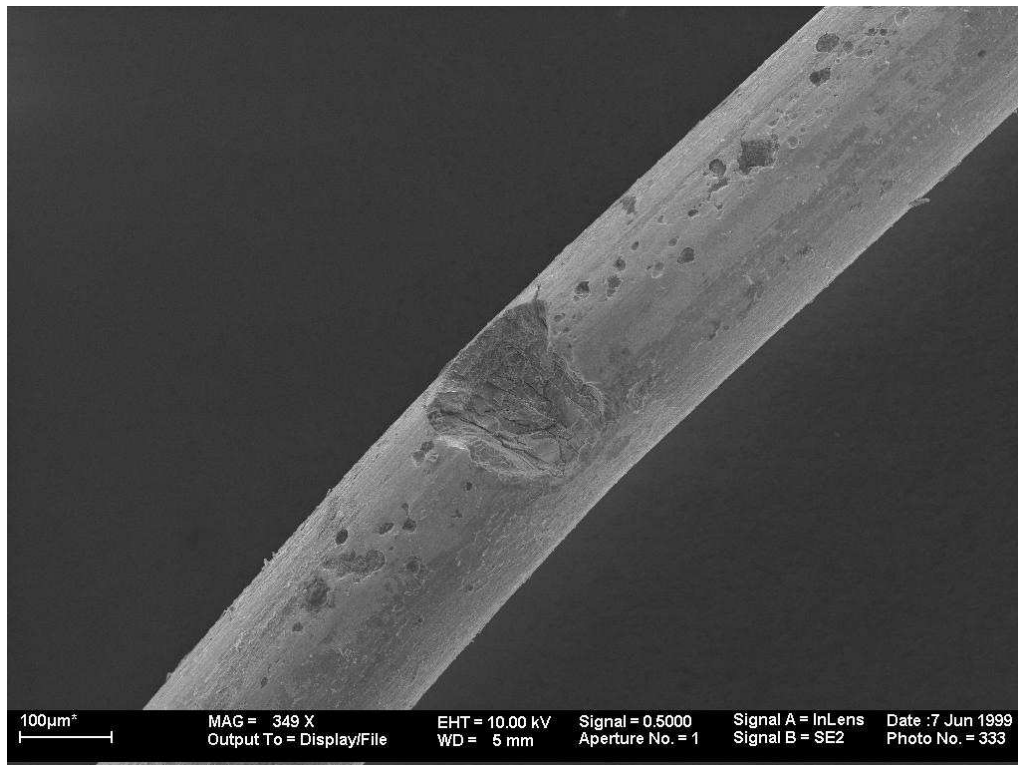


Abb. 36: großer Defekt mit Spaltlinien und Achsdeviation (Explantat 296)

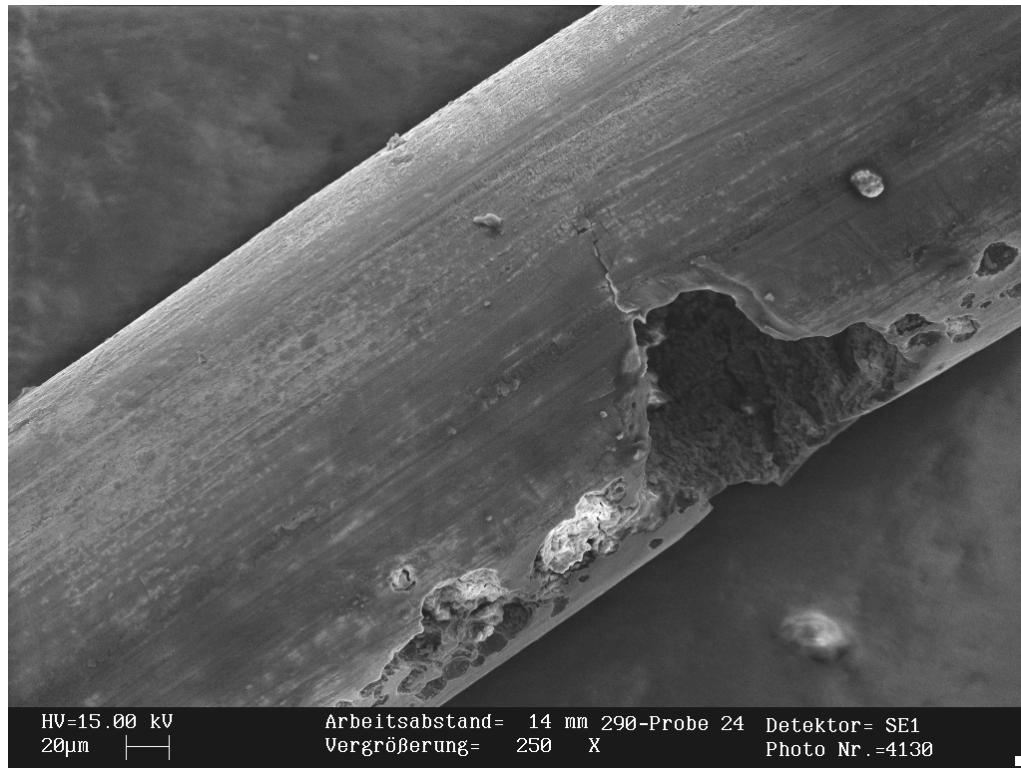


Abb. 37: großer Defekt mit Spaltlinie und Achsdeviation (Explantat 290)

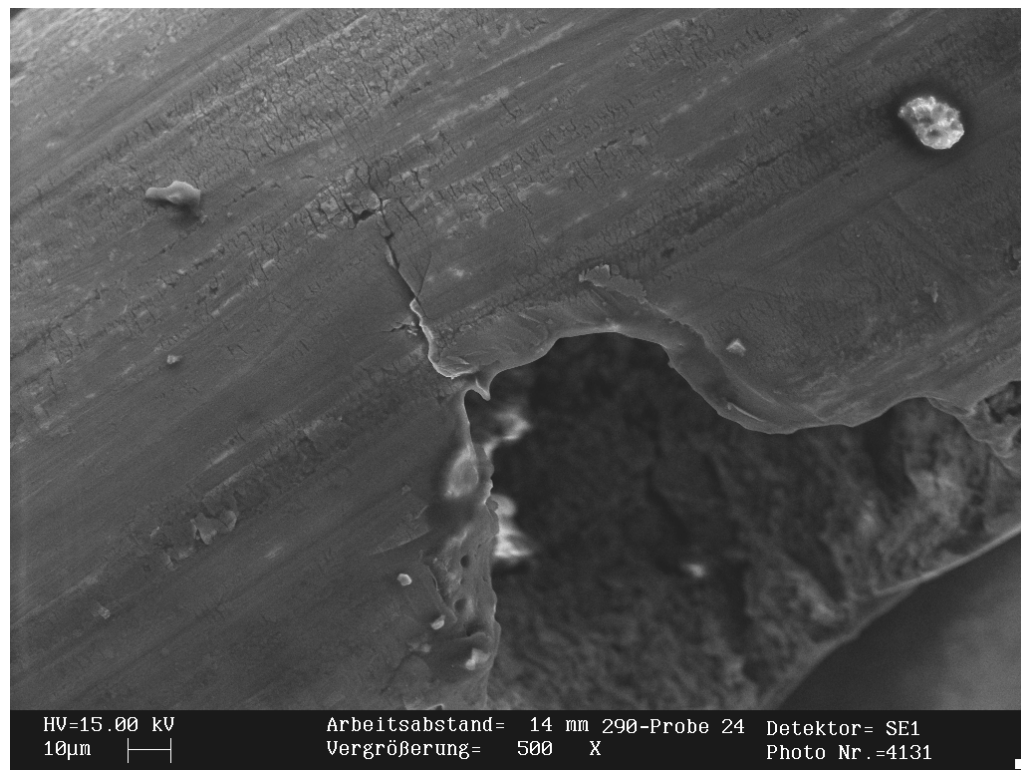


Abb. 38: Ausschnitt Abb. 37. Spaltbildung mit Aufbrechen der oberflächlichen Oxid-Schicht

4.3.2.5 DRAHTBRÜCHE

Korrosionsbrüche waren an 7 Explantaten zu finden. Mit Ausnahme eines Bruches (Explantat 342), der nur kleine Korrosionsspuren aufwies und glatt erschien, zeigten sich unregelmäßige Bruchkonturen, teils mit Spaltlinien.

Ebenso wie bei den großen Defekten lies sich schollenartiges Material im Bruchbereich darstellen.

Die Fraktarenden waren durch Substanzverlust gekennzeichnet, so dass sich diese regelmäßig als inkongruent darstellten.

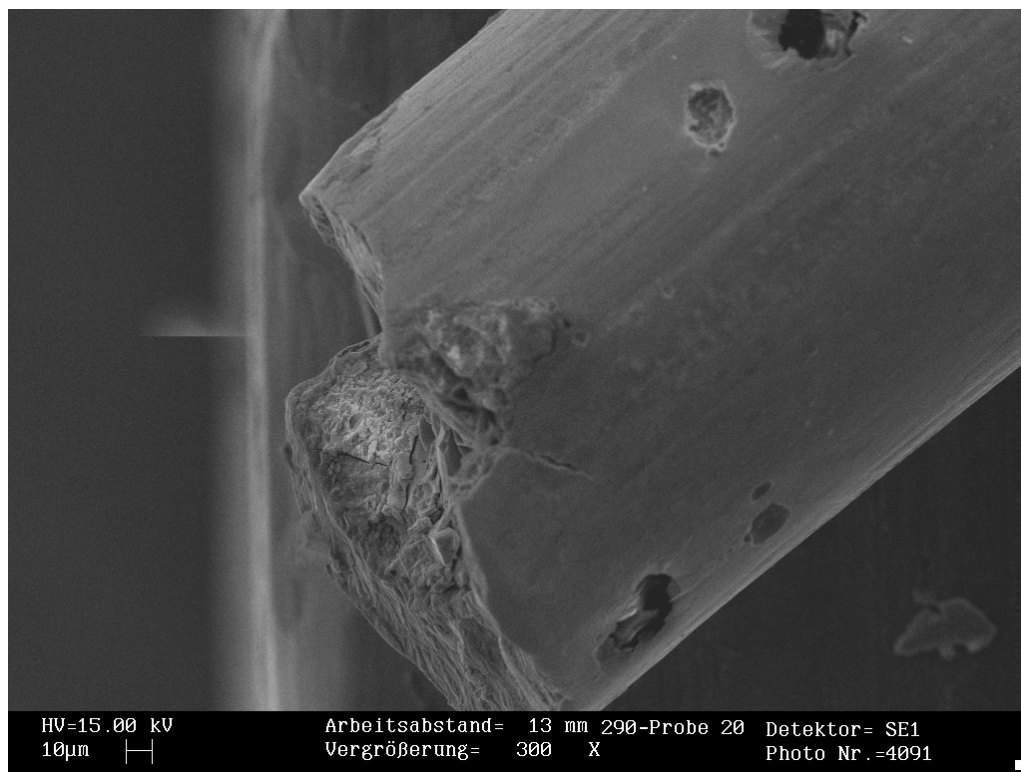


Abb. 39: Korrosionsbruch (Explantat 290)

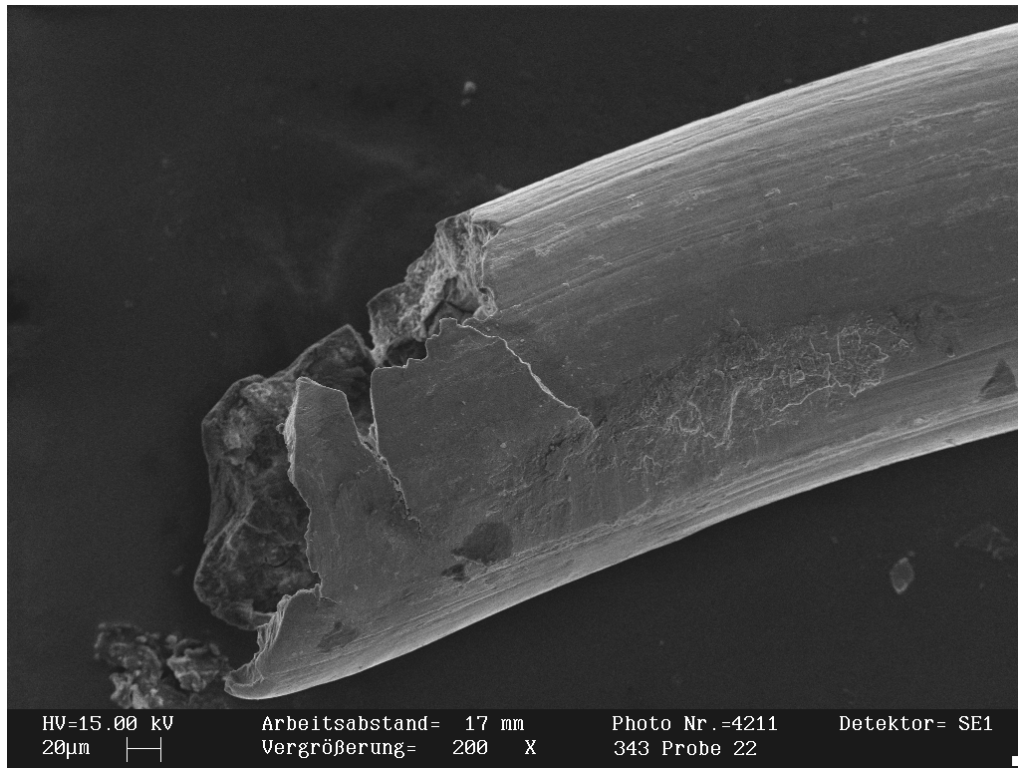


Abb. 40: Korrosionsbruch mit Spaltlinien (Explantat 343)

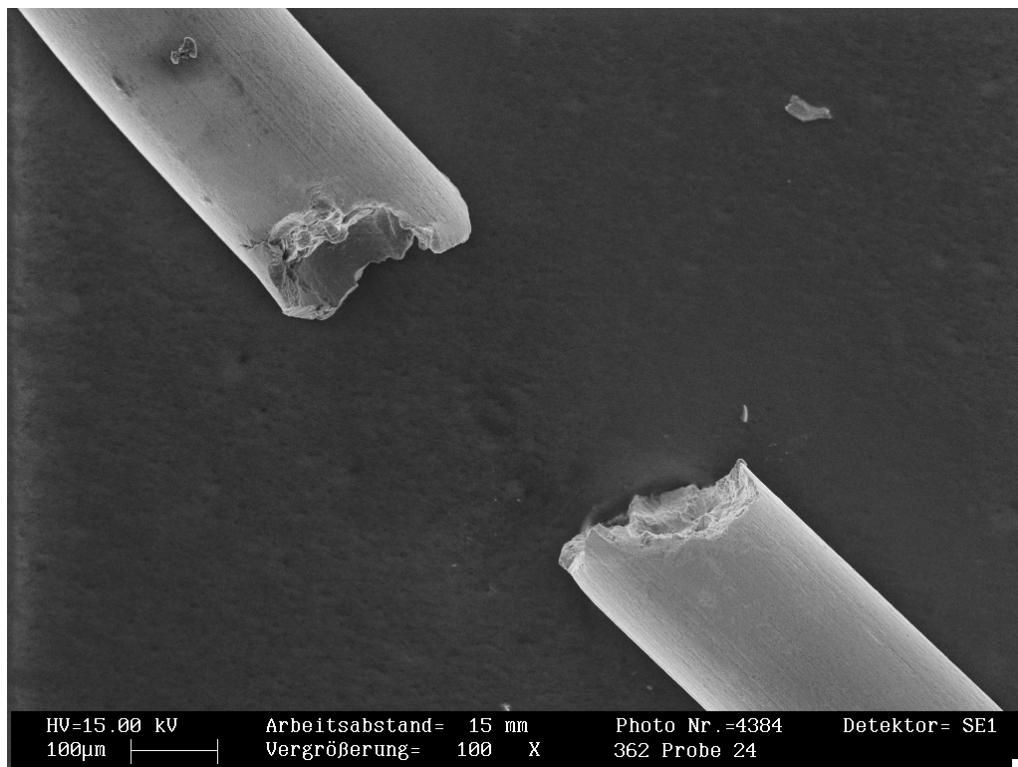


Abb. 41: Inkongruenz der Bruchenden mit Substanzverlust (Explantat 362)

4.3.2.6 ERGEBNISSE DER BACK SCATTERED ELEKTRONENMIKROSKOPIE

12 Korrosionslöcher wurden zusätzlich mittels Rückstreudetektor (back scattered detector) untersucht. In 5 Fällen befanden sich die Löcher in einer Linie mit in Drahtlängsrichtung ziehenden Dichteminderungen.

An Kratern, größeren Defekten und Frakturen lies sich vergleichend zeigen, dass mittels Rückstreudetektor Größe und Ausdehnung des Korrosionsareals häufig besser einzuschätzen sind als alleine im SE-Modus. Des Weiteren treten Spaltlinien deutlicher hervor. 15 dieser Befunde wurden vergleichend untersucht.

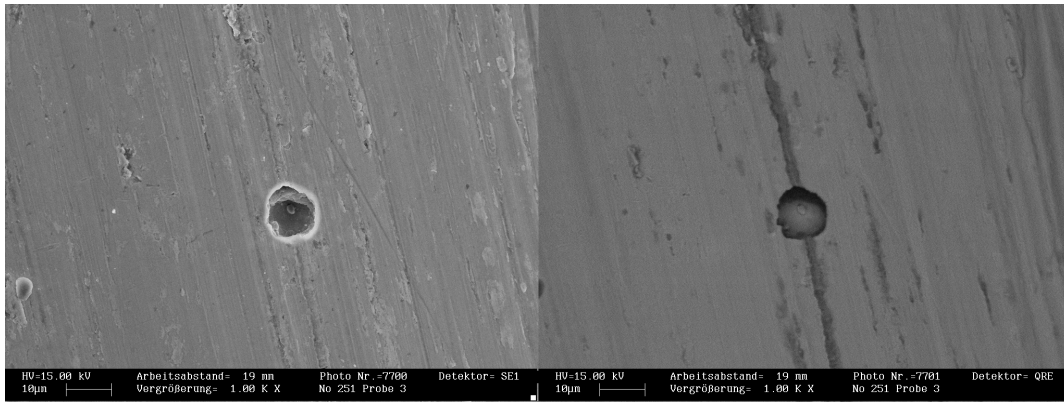


Abb. 42: Im Vergleich zum SE-Modus (links) zeigt der back scattered mode eine streifenförmige Dichteminderung in Drahtlängsrichtung (Explantat 251)

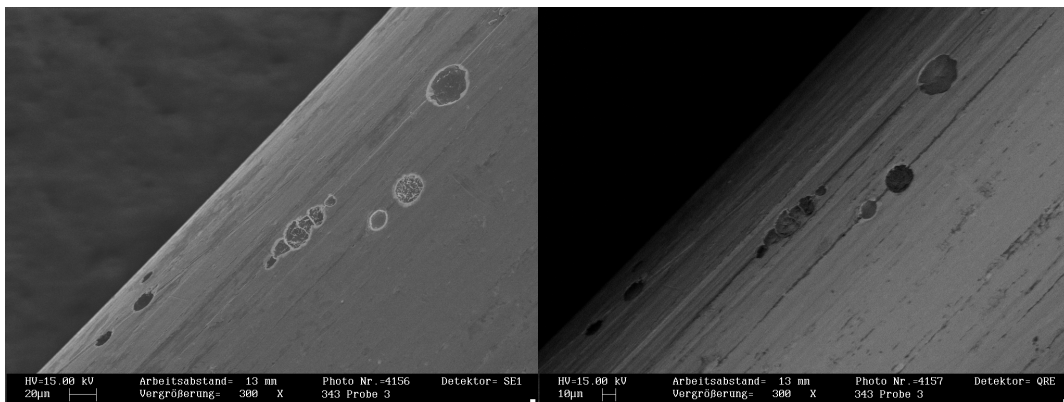


Abb. 43: Typischer Befund von in Linie liegenden Korrosionslöchern mit streifenförmiger Dichteminderung längs durch die pits (Explantat 343)

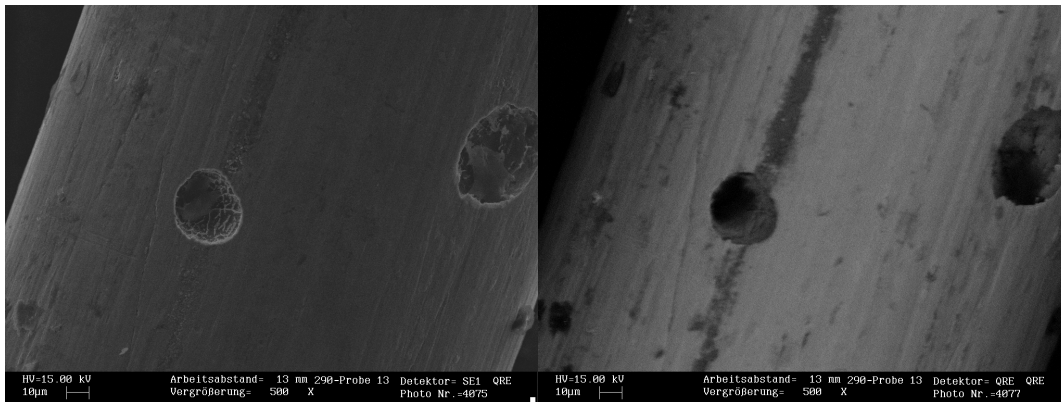


Abb. 44: Hier liegt das linke Loch im Verlauf einer Dichteminderung, am rechten findet sich keine (Explantat 290)

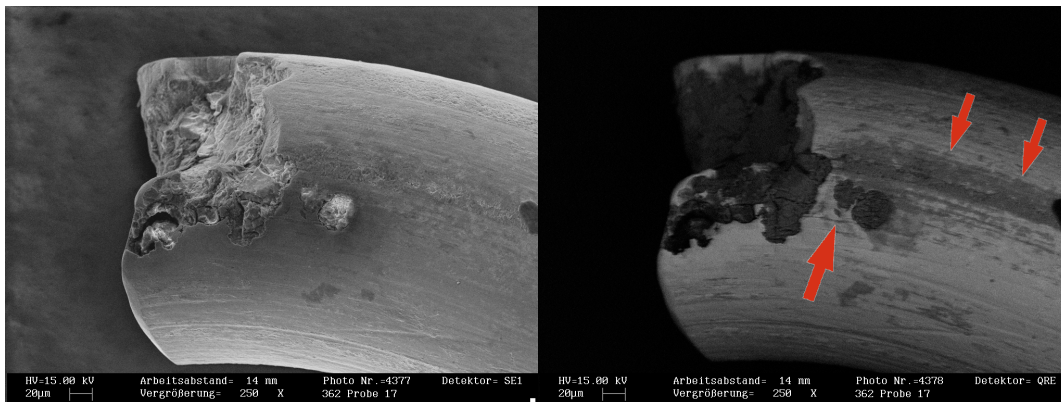


Abb. 45: Dichteminderungszonen nahe einem Drahtbruch, im back scattered mode hervorgehoben (Explantat 362)

4.3.3 ERGEBNISSE DER ENERGIEDISPERSIVEN RÖNTGEN-MIKROANALYSE

Die Auswertung der EDX erfolgte rein qualitativ als Vergleich zwischen Korrosionsareal und benachbarter elektronenmikroskopisch normaler Oberfläche, da die vorgenannten Methodiken keine Aussage über Volumen respektive Dicke des Korrosionsmaterials erlauben. Weiterhin ist die exakte Dicke der intakten oberflächlichen Titanoxidschicht zuvor nicht bestimmt worden; ebenso nicht der Einfluss des Korrosionsmaterials auf die Größe des Anregungsvolumens.

Als Nickelverlust wurde eine Erniedrigung des Verhältnisses der peak-Höhen Nickel K α (7,472 eV) zu Titan K α (4,508 eV) gewertet.

Insgesamt fanden sich an den Explantaten 35 Brüche des Nitinoldrahts. Wies eine Prothese mehr als 3 Frakturen auf, wurden 3 zufällig ausgewählt. Gesamt wurden 17 Frakturen untersucht.

In 16 Fällen konnte ein Nickelverlust nachgewiesen werden. An einem Bruch (Explantat 342) – siehe auch Kapitel 4.3.2.5 – waren die Mengen des verbliebenen Korrosionsmaterials zu gering, um die Detektor-spezifischen Qualitätskriterien der EDX (count rate >1200-3000 cps bei einer Zeitkonstante von 40 ms, und dead time DT zwischen 20 und 40%) einzuhalten.

Von den großen Defekten, den Kratern und den Korrosionslöchern wurden jeweils 3 gemessen, bei allen konnte ein Nickelverlust gezeigt werden.

In jedem Fall, in dem eine ausreichende Fläche des zuvor in Kapitel 4.3.2 beschriebenen schollenartig aufgebrochenen Materials zu finden war, gelang es in der energiedispersiven Röntgen-Mikroanalyse einen Nickelverlust zu demonstrieren.

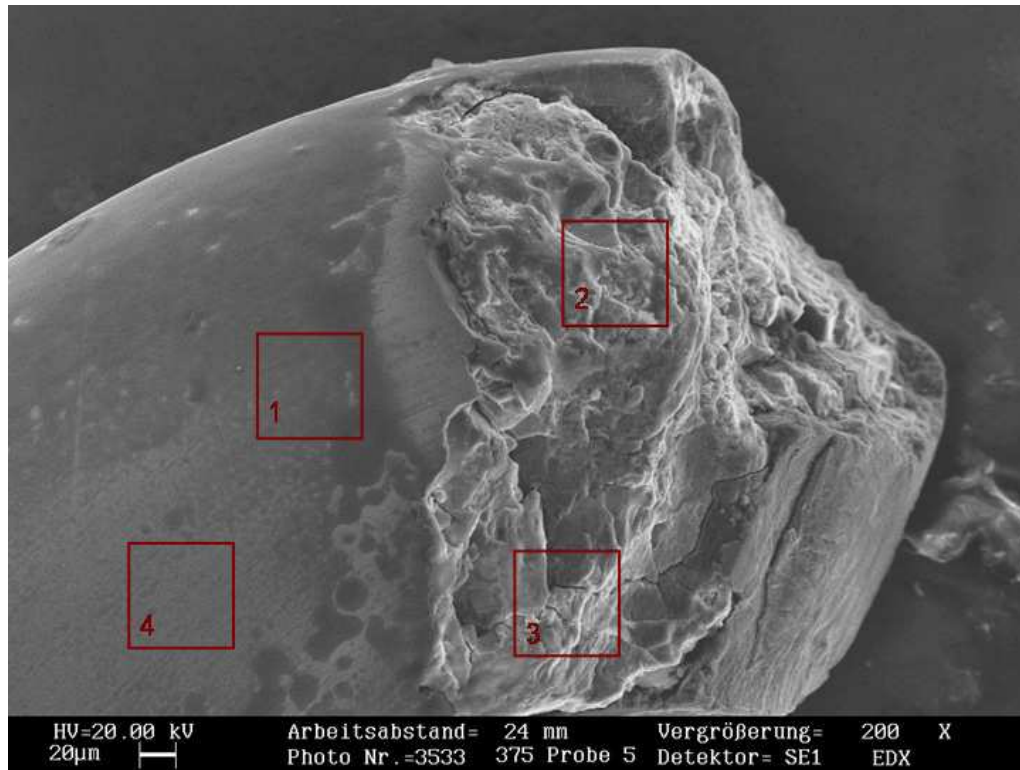


Abb. 46: EDX-Messungen an einem Korrosionsbruch (Explantat 375). Die Messfelder wurden zur übersichtlicheren Darstellung aus den Original-Bildern übertragen.

Messfeld 1

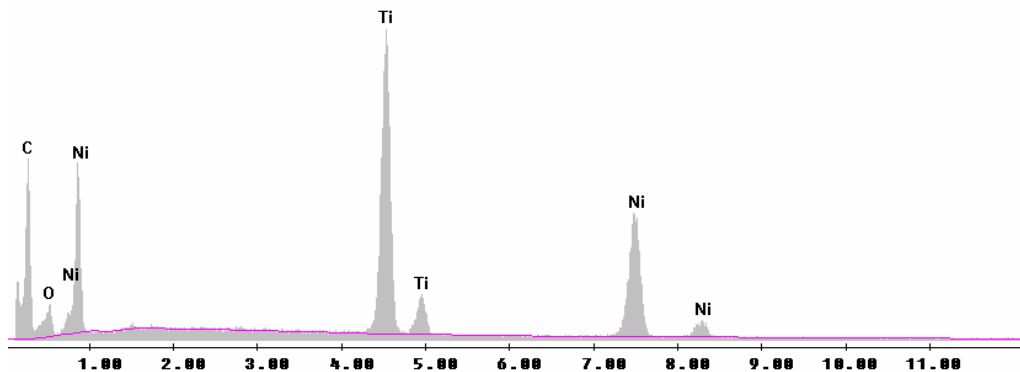
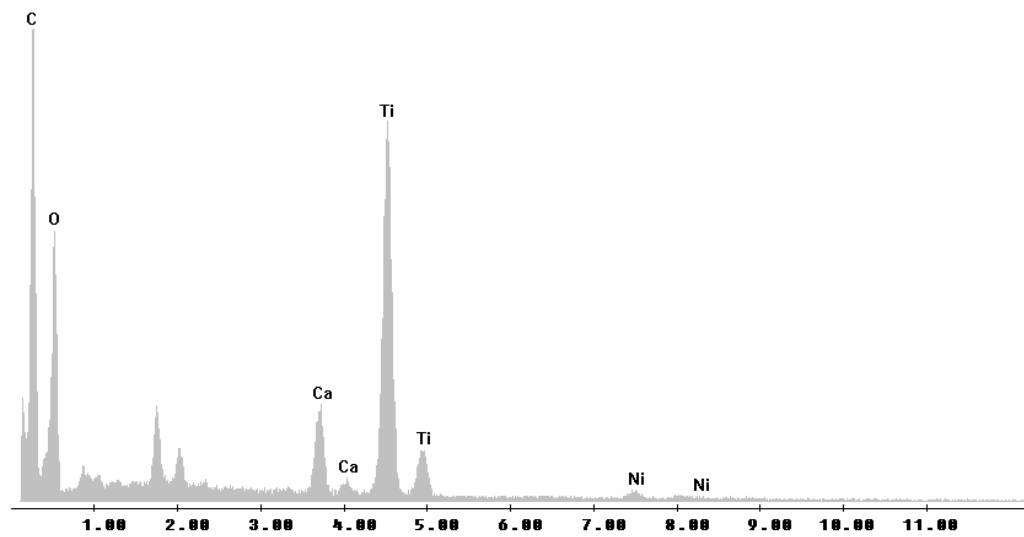
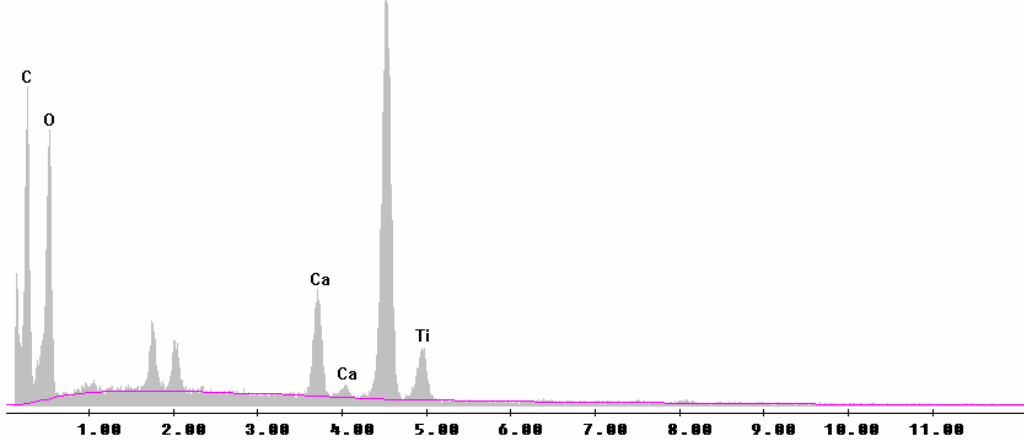


Abb. 47: EDX-Spektrum zu Messfeld 1 in Abb. 46

Messfeld 2



Messfeld 3



Messfeld 4

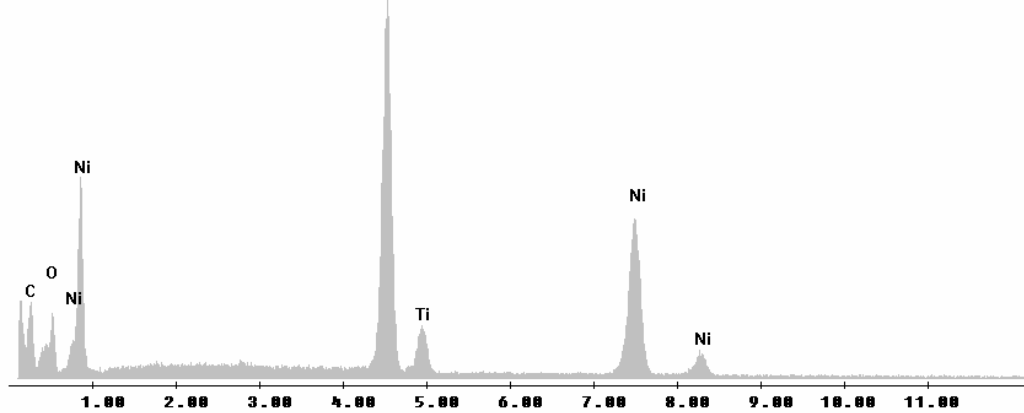


Abb. 48: Spektren der Messfelder 2 bis 4 zu Abb. 46. Nickelverlust in den Feldern 2 und 3

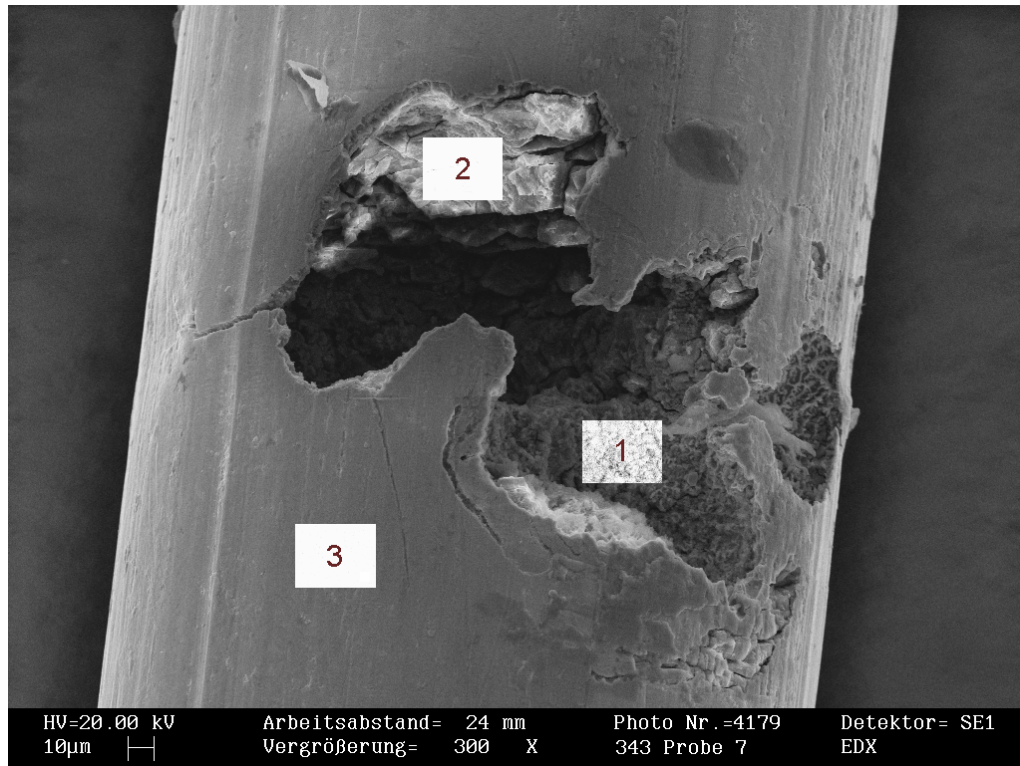


Abb. 49: großer Defekt (Explantat 343), EDX-Messfelder

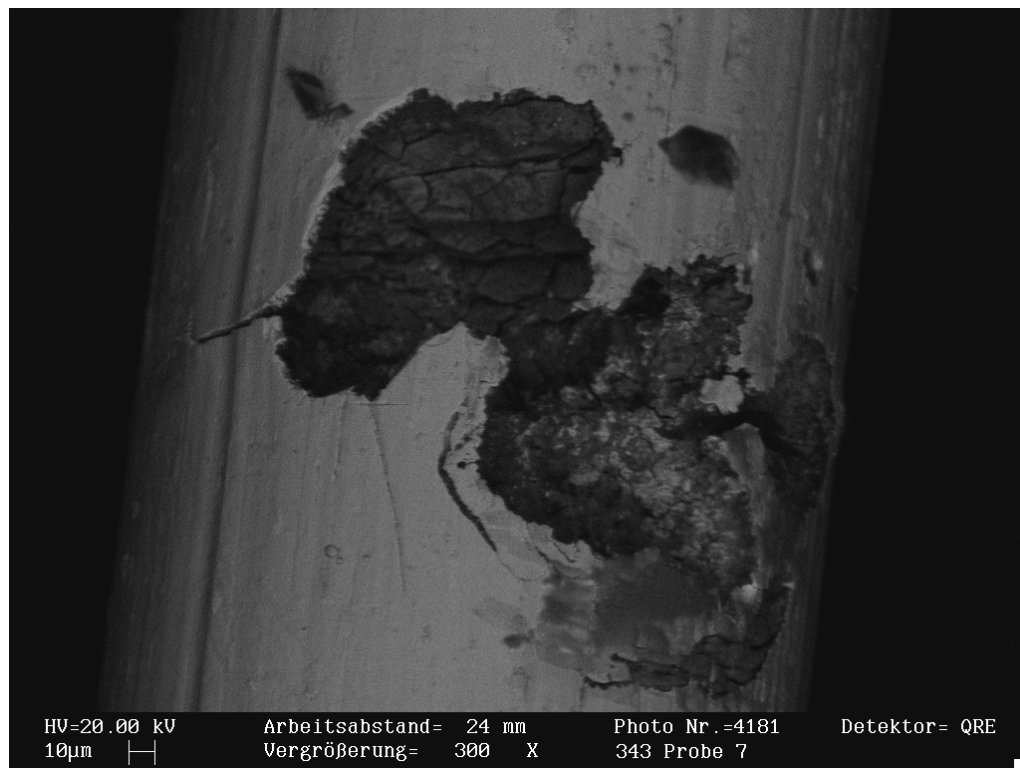
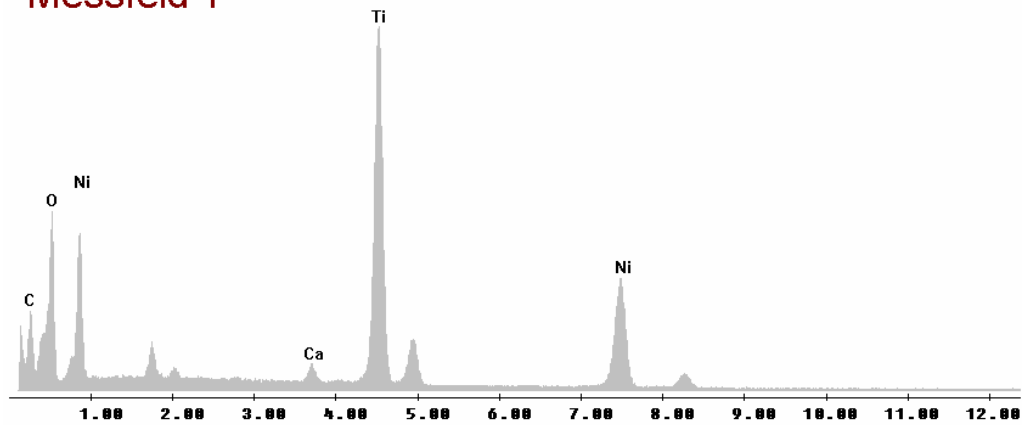
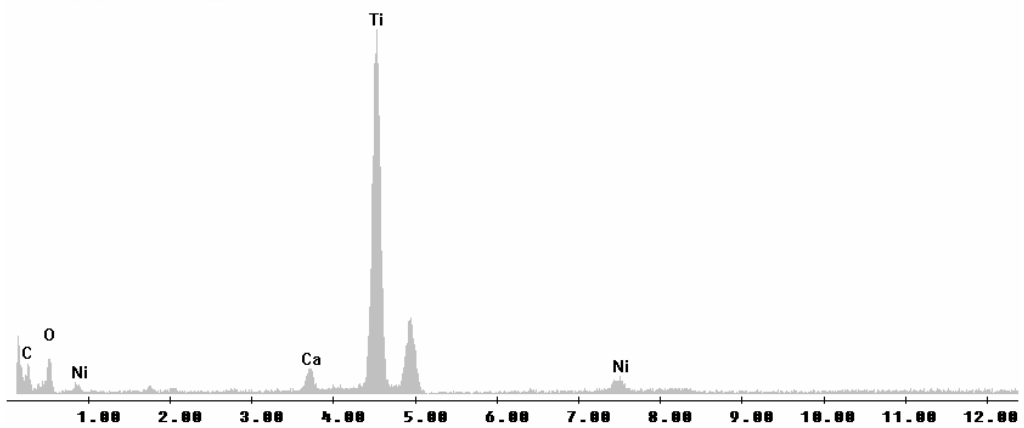


Abb. 50: gleicher Befund mit Rückstreudetektor: inhomogene Dichteminderung im Bereich Messfeld 1, deutliche Dichteminderung über Messfeld 2

Messfeld 1



Messfeld 2



Messfeld 3

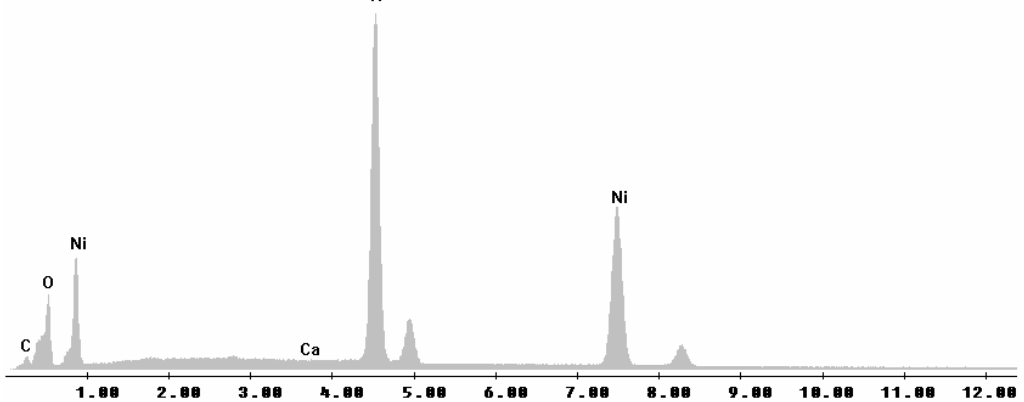


Abb. 51: korrespondierend mit Befund der back scattered EM zeigen die Spektren von Messfeld 1 einen mäßigen und von Messfeld 2 einen subtotalen Nickelverlust gegenüber dem über intakter Oberfläche ermittelten Spektrum des Messfelds 3

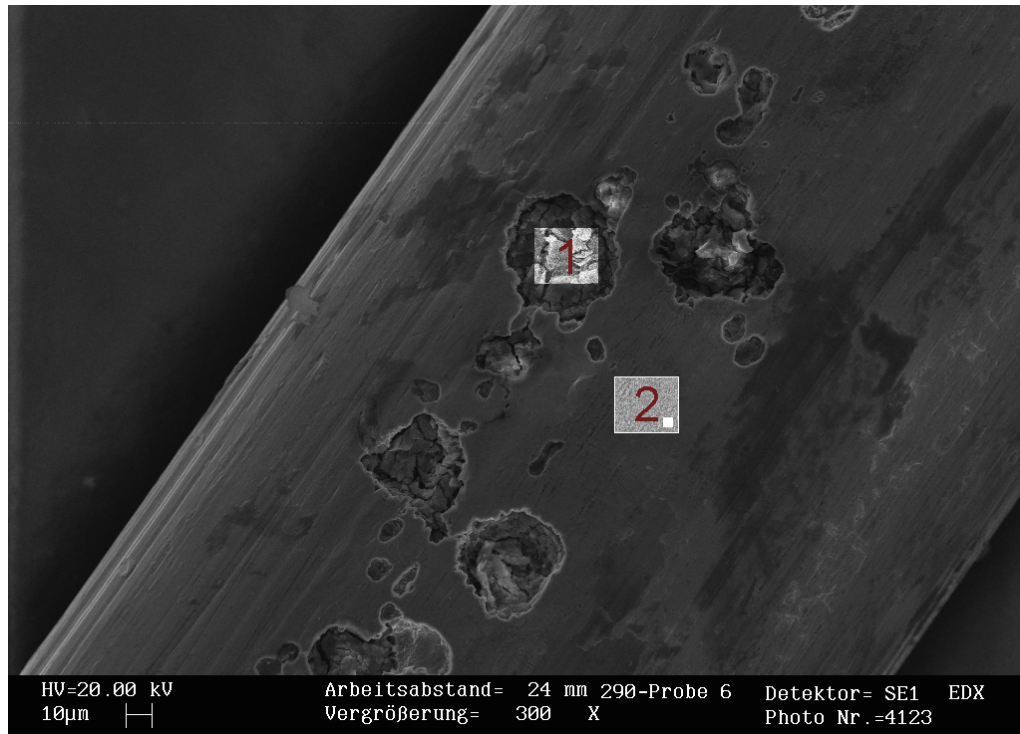


Abb. 52: bizarre Oberflächenkorrosion (Explantat 290)

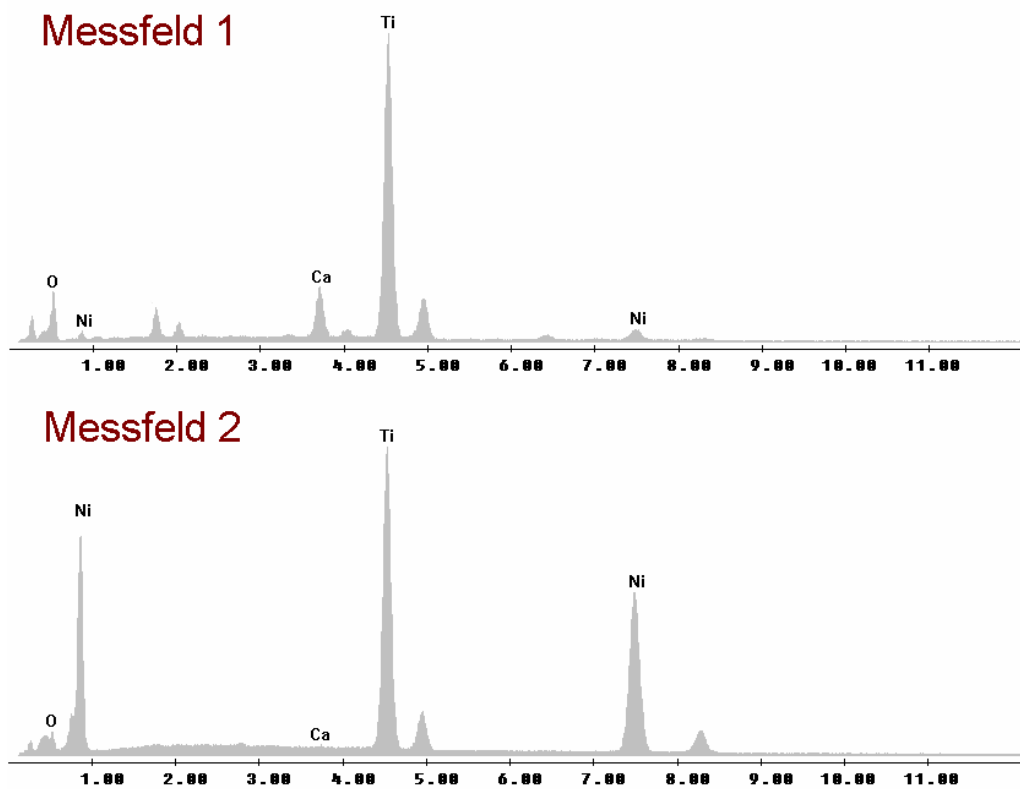


Abb. 53: EDX-Spektren zu Abb. 52. Nickelverlust im Korrosionsareal

An einem pit im Verlauf einer Dichteminderungszone lies sich Eisen nachweisen. Auf diesen Befund wird in der Diskussion weiter eingegangen werden.



Abb. 54: Korrosionsloch (Explantat 375).

Messfeld 1

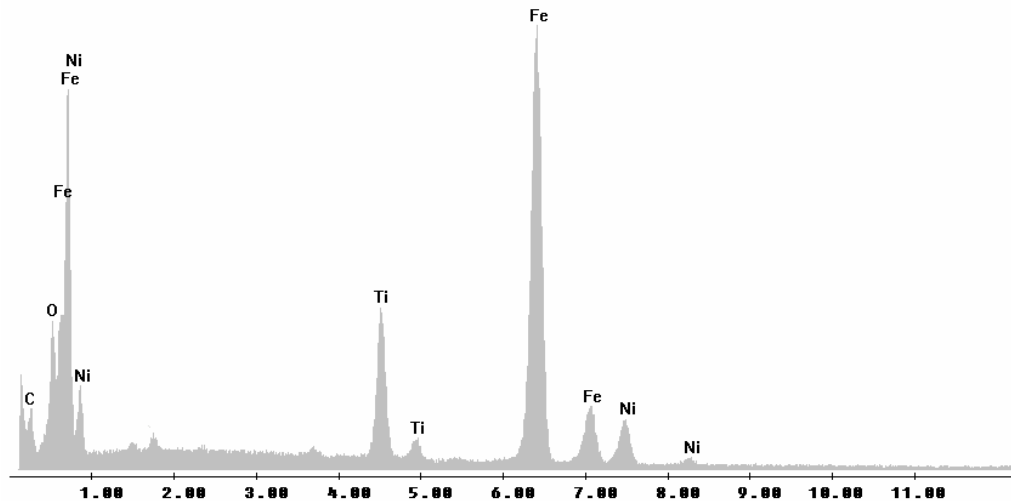


Abb. 55: Nachweis von Eisen im Spektrum Messfeld 1. Im Messfeld 2 ergab sich gleicher Befund, Messfeld 3 zeigte Nickelverlust und 4 ein normales Spektrum.

4.4 ZELLKULTURVERSUCHE

Die elektropolierten Proben zeigten eine silbern spiegelnde Oberfläche, die zusätzlich wärmebehandelten eine goldene ohne farbliche Inhomogenitäten. Elektronenmikroskopisch ließen sich keine Korrosionsspuren an den fabrikneuen Proben zeigen.

An den über 2 Monate in Formaldehyd-Lösung respektive in Terg-á-Zyme inkubierten Materialproben zeigte sich ebenfalls keine Korrosion im REM.

4.4.1 FIBROBLASTEN

Eine Wachstumshemmung der Fibroblasten um die Nitinol-Drähte war nicht zu beobachten, in allen 5 zellbeimpften wells war ein zeitgleiches konfluentes Wachstum über die gesamte Bodenfläche zu sehen, die Nitinol-Proben wurden mit überwachsen.

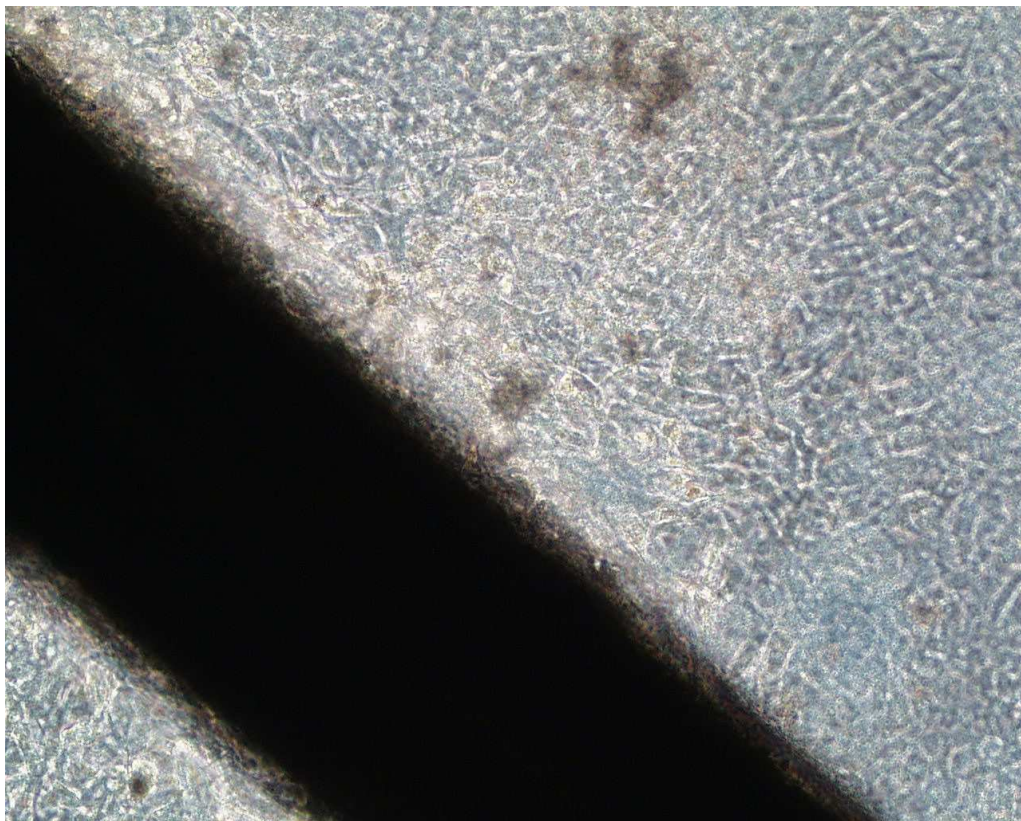


Abb. 56: Durchlichtmikroskopie: konfluentes Wachstum der Fibroblasten, Nitinol-Draht schräg verlaufend (etwa 150x vergrößert wie abgebildet)

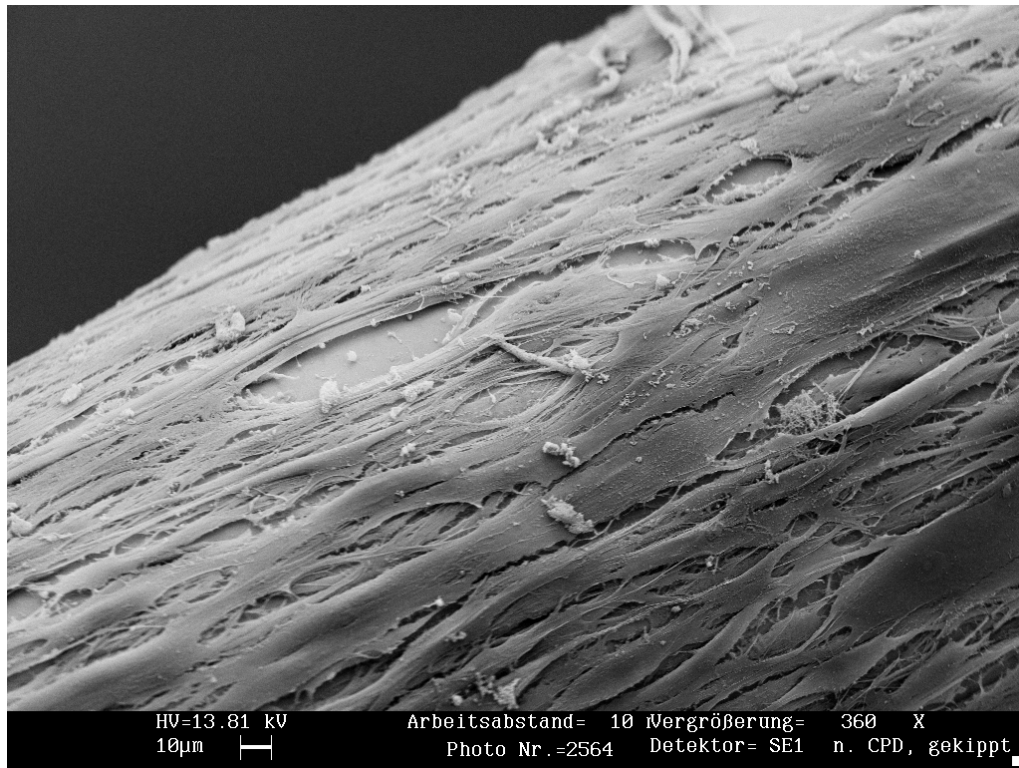


Abb. 57: Rasterelektronenmikroskopie nach kritischer-Punkt-Trocknung und Sputterung mit Gold über 1 min. Zuvor erfolgte eine Fixation mit Glutaraldehyd und Trocknung mittels aufsteigender Aceton-Trocknungsreihe. Darstellung eines konfluenten Zellrasens von Fibroblasten auf dem Nitinol-Draht.

Nach 56 Tagen in der Kultur mit humanen cutanen Fibroblasten fanden sich an den 12 Nitinol-Proben keine elektronenmikroskopischen Zeichen einer Korrosion.

4.4.2 STIMULIERTE MAKROPHAGEN

4.4.2.1 DIFFERENZIERUNG ZU MAKROPHAGEN. EINFLUSS VON M-CSF, HUMANSERUM UND KOLLAGEN-COATING

Der in 3.8.4 beschriebene Versuchsansatz ergab, dass Humanserum zur Differenzierung von Monocyten zu Makrophagen obligat war. Die Zugabe von M-CSF führte zu morphologisch gespreizten Makrophagen. Ein Vorteil eines coatings mit Kollagen war nicht sicher nachzuweisen.

Versuch-Nr.	1	2	3	4	5	6
Monocyten	+	+	+	+	+	+
M-CSF	+	+			+	+
Kollagen	+		+		+	
Humanserum			+	+	+	+
Zelltrümmer	viele	viele	keine	wenige	keine	keine
tote Zellen	viele	viele	keine	viele	keine	keine
Anzahl Zellen	wenige	wenige	viele	wenige	viele	viele
Größe Zellen	klein	klein	groß	groß	groß	groß
Morphologie	-	-	rundlich	rundlich	gespreizt	gespreizt

Tab. 17: Ergebnisse des Vorversuchs zum Einfluss von M-CSF, Humanserum und Kollagen-Coating auf die Differenzierung zu Makrophagen.

Als Resultat dieses Vorversuchs wurden die nachfolgenden Versuche mit dem obligaten Humanserum, mit M-CSF und ohne Kollagen-coating durchgeführt.

4.4.2.1 IMMUNZyTOLOGIE

Die immunzytologische Aufarbeitung erbrachte nach 10 Tagen einen deutlich positiven Befund für CD 68 KP1, CD 68 PGM-1, CD 14 und CD 11c. Die Kontrolle mit TRIS-Puffer verblieb negativ.

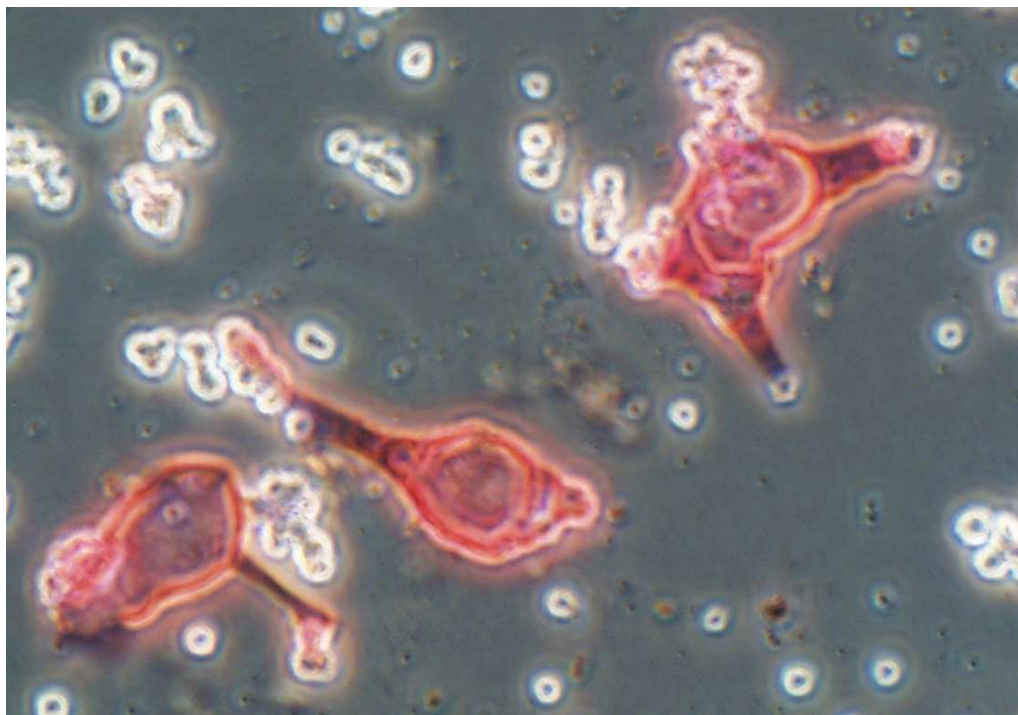


Abb. 58: Immunzytologie Makrophagen, CD 68 Klon KP-1 positiv (ohne Kerngegenfärbung)

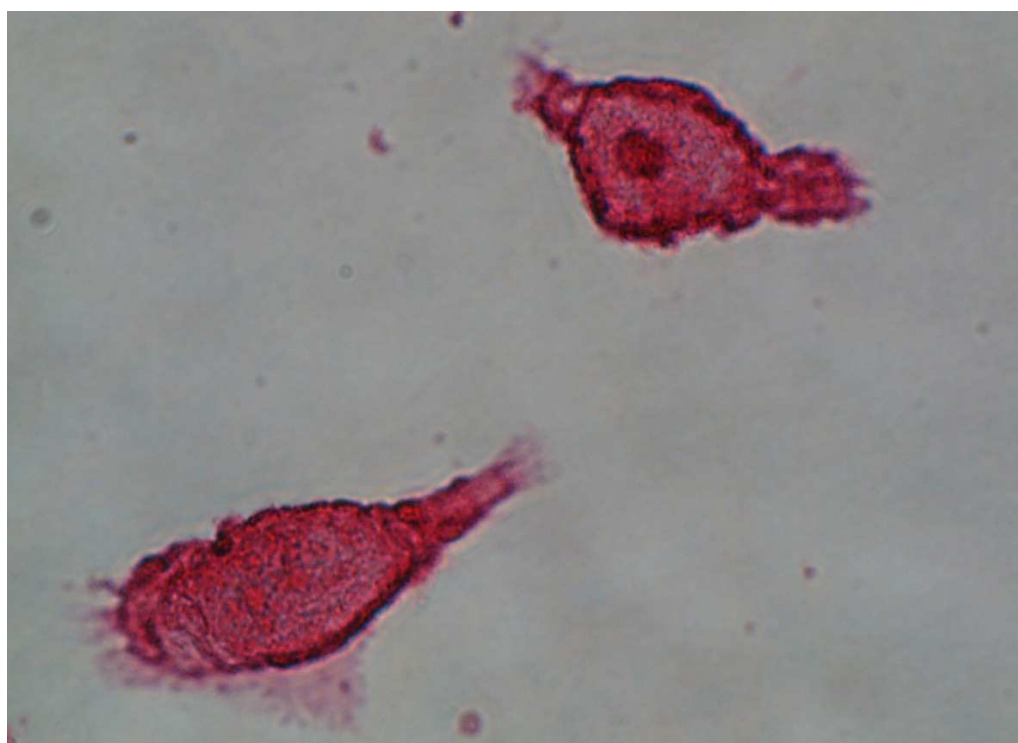
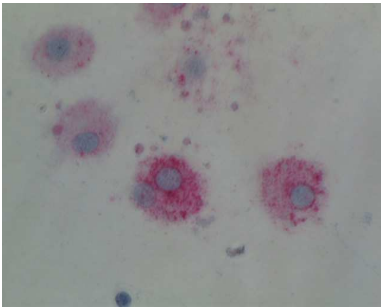
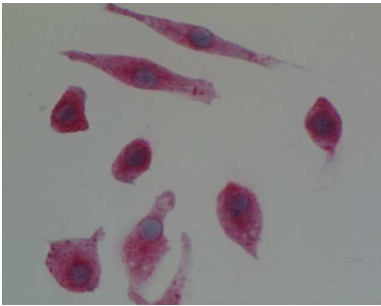
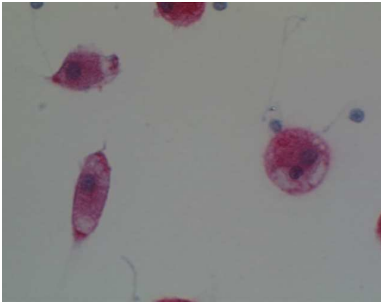


Abb. 59: Immunzytologie Makrophagen, CD 11c positiv (ohne Kerngegenfärbung)

Das Expressionsverhalten der Antigene zu CD 91 und CD 163 ist in nachfolgender Tabelle aufgeführt und bildlich illustriert:

Tag		CD 91		CD 163
4	(+)		(+)	
7	+		+	
10	+		+	

Tab. 18: zeitabhängiges Expressionsverhalten Antigene CD 91 (nach Gegenfärbung) und CD 163 (vor Gegenfärbung). Bewertung: (+) = schwach positiv, + = positiv
(Nebenbefundlich zeigt das Bild links unten eine Mehrkernigkeit der rechten Zelle, eine Fusion ist in der Zellkultur sehr selten)

Bekannt ist, dass die NO^- -Synthese etwa 4-6 Stunden nach Triggerung beginnt und dann bis zu 72 h konstant bleibt um anschließend abzufallen. Bei einer vorab geschätzten Lebensdauer der Makrophagen von 12-14 Tagen wurden für die nachfolgenden Versuche 2 Stimulationszyklen geplant.

4.4.2.2 STIMULATION ZUM OXIDATIVE BURST

Die Makrophagen zeigten sich gleichmäßig in den wells verteilt, ebenso auf den Drähten haftend. Ein verändertes Verhalten der auf dem Draht sitzenden Zellen gegenüber den anderen war nicht zu beobachten.

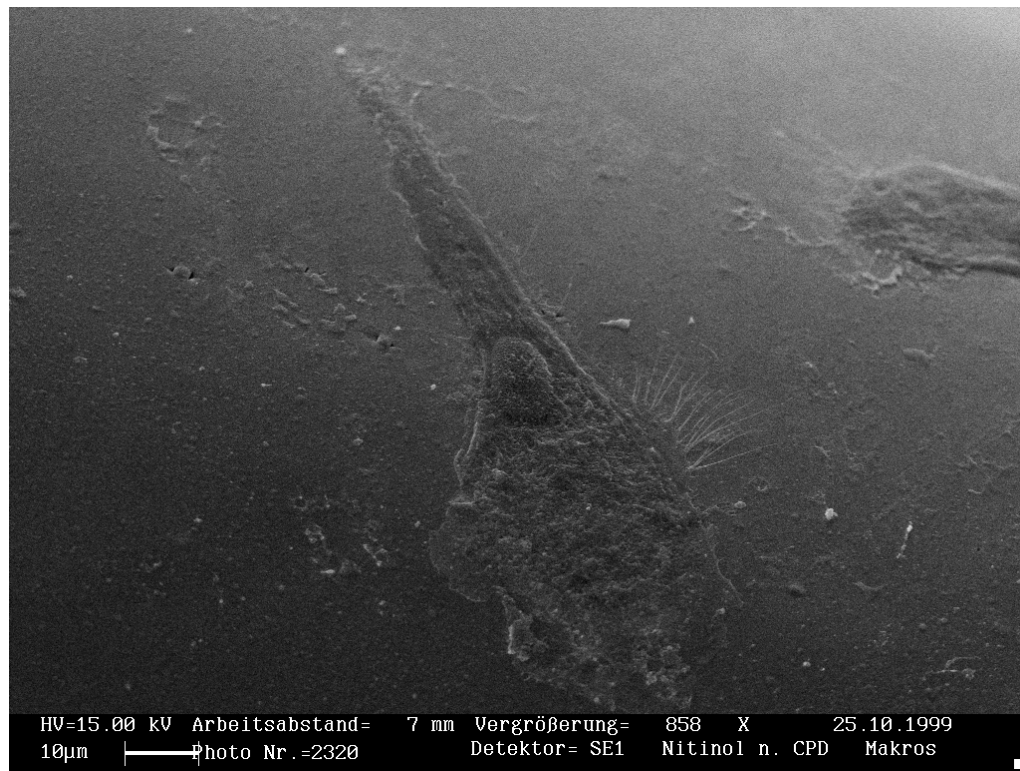


Abb. 60: Rasterelektronenmikroskopie nach kritischer-Punkt-Trocknung und Sputterung mit Gold über 1 min. Zuvor erfolgte eine Fixation mit Glutaraldehyd und Trocknung mittels aufsteigender Aceton-Trocknungsreihe. Darstellung eines Makrophagen auf dem Nitinol-Draht. Deutlich ist mittig der Zellkern erkennbar.

In allen 5 wells kam es jeweils 6 Stunden nach Triggern mit PMA zu einer ausgeprägten Vakuolenbildung. Dabei zeigte sich die Zellzahl gegenüber der unstimulierten Kontrolle nach dem ersten Zyklus nur gering vermindert mit wenig Detritus, nach dem zweiten Zyklus zeigten sich in allen stimulierten wells – weniger in der Kontrolle – die Zellen zunehmend gestresst mit Zellschrott.

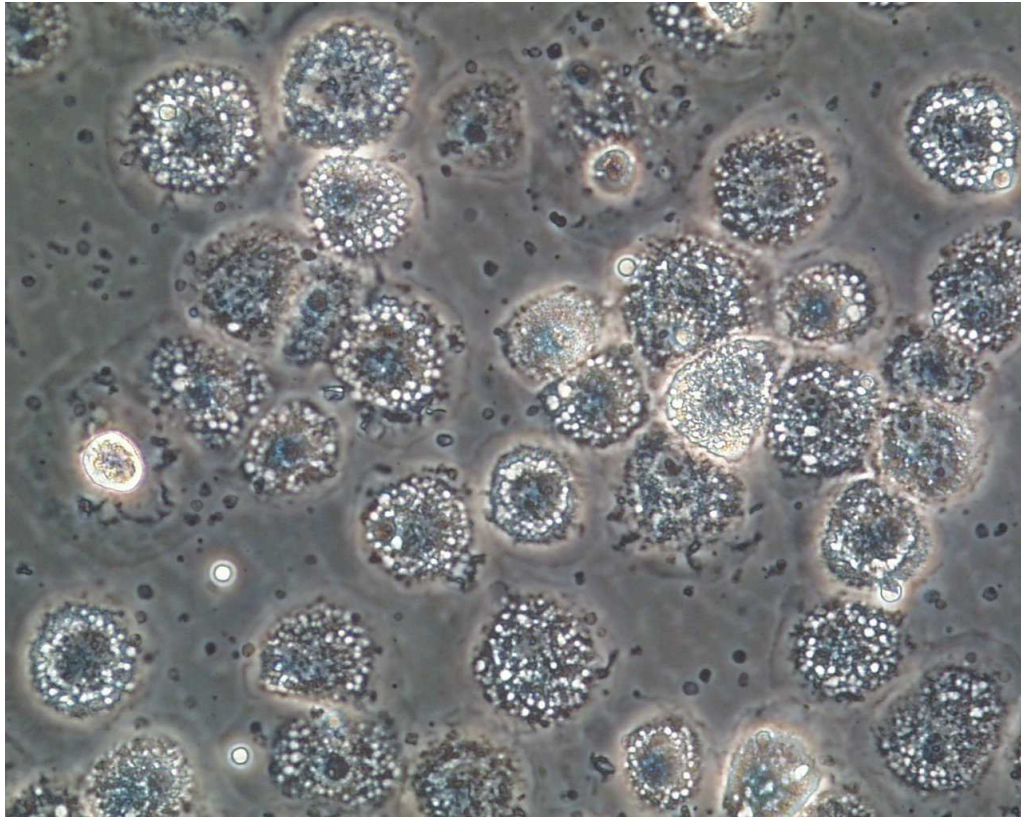


Abb. 61: Makrophagen 6 Stunden nach erstem Stimulationszyklus. In allen Zellen erkennt man eine ausgeprägte Vakuolenbildung.

Die Rasterelektronenmikroskopie der 24 Proben –alle Proben wurden komplett gescannt - erbrachte keinen Nachweis einer Lochkorrosion oder sonstigen Form einer Oberflächenkorrosion.

4.4.2.3 STIMULATION ZUR NO^- -PRODUKTION

Ebenso wie beim vorgenannten Versuch kam es nach jeder Stimulation zu einer ausgeprägten Vakuolenbildung. Die Zellzahl war nach der zweiten Stimulation gegenüber der Kontrolle ohne Draht nur gering vermindert mit wenig Zelldetritus.

Im REM konnte nach Versuchsabschluss an den gereinigten Proben keine Oberflächenkorrosion nachgewiesen werden.

4.4.2.4 KONTROLLVERSUCHE OHNE ZELLEN

Die 12 untersuchten Proben zeigten im REM keine Zeichen einer Korrosion.

5 DISKUSSION

Die endovaskuläre Versorgung von Bauchaorten-Aneurysmen mittels endoluminal eingebrachter Prothesen stellt grundsätzlich ein überzeugendes Konzept dar. Gegenüber der konventionellen Versorgung mittels medianer Laparotomie, Eröffnung des Retroperitonealraumes, Präparation des Aneurysmas und Implantation einer gewirkten Polyethylenterephthalat-Prothese (Dacron®) unter infrarenalem Abklemmen der Aorta und Abklemmen beider Beckenachsen ist die Wundfläche erheblich reduziert und es muss keine Körperhöhle eröffnet werden.

Allerdings gibt das endovaskuläre Konzept aus technischen Gründen zwei Konzepte auf, die in langjähriger Entwicklungszeit zu der guten Langzeitstabilität des klassischen Konzeptes geführt haben: die sichere Fixation mittels kaliberstarker (in der Regel 3x0) nicht resorbierbarer Polypropylen-Naht – die auch die Formstabilität der unter leichter Vorspannung implantierten Polyester-Prothese sichert - und die sicher dimensionierte Wandstärke. Sichere Fixierung, Formstabilität und Abdichtung im Bereich der Andockzonen müssen beim endoluminalen Konzept durch das innere Stützgerüst (frame) sichergestellt werden. Damit kommt einer gegenüber dem konventionellen Konzept neuen Baustruktur zentrale Bedeutung insbesondere auch bezüglich der Langzeitstabilität zu. Neben konstruktiven sind deshalb auch material-technische Aspekte entscheidend.

5.1 VERSAGENSMECHANISMEN UND DEREN BEDEUTUNG

Das untersuchte Explantat-Kollektiv stellt eine Negativauswahl dar. Alle diese Prothesen haben versagt. Unter dieser Prämisse ist die nachfolgende Darstellung zu betrachten.

Den bedeutendsten Versagensmechanismus am frame der ersten Generation von Aortenendoprothesen stellt der Verschleiß dar (Riepe et al 1999). Pulswellenbedingt kommt es bei Bewegung des frames zu Reibung zwischen Polypropylen-Ligatur und Nitinoldraht mit der Folge verschleißbedingter

Rupturen der Ligaturen. Bei 14 von 21 Explantaten war eine durch gruppiertes Fehlen von Ligaturen bedingte Instabilität zu verzeichnen.

In dieser Arbeit wurde auf weitere tribologische Untersuchungen verzichtet. Das Konzept einer Verbindung der frame-Anteile durch Ligaturen wurde zwischenzeitlich komplett verlassen. Keine aktuell auf dem Markt befindliche Aorten-Endoprothese weist noch dieses Konstruktionsmerkmal auf.

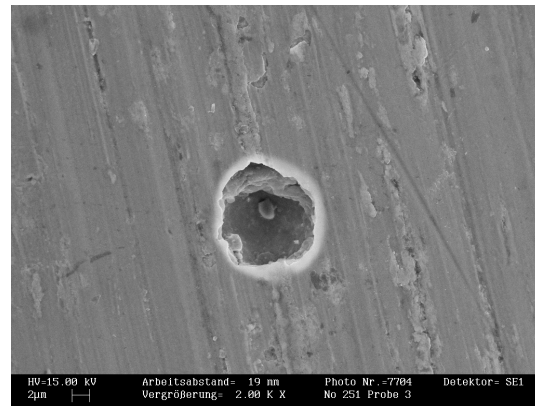
Korrosionsbedingter Bruch des Nitinols konnte am untersuchten Kollektiv als der zweite wichtige Versagensmechanismus gezeigt werden. Bei 3 Explantaten fand sich eine Durchspießung der Dacron-Hülle, eine Prothese war durch gruppiertes Auftreten von Drahtbrüchen instabil; und an allen Endoprothesen fand sich Korrosion. Die Korrosion wurde morphologisch gesichert durch die Elektronenmikroskopie mit Darstellung von Korrosionserscheinungen, Korrosionsprodukt und Substanzverlust; der Nickelverlust wurde in der energiedispersiven Röntgenmikroanalyse bewiesen.

Die Stereomikroskopie hat sich in dieser Arbeit als für eine systematische Untersuchung des frames geeignet herausgestellt. Nur 3 von 156 Befunden konnten im SEM nicht bestätigt werden, davon muss ein Fall als wahrscheinlich technischer Fehler betrachtet werden ($2/156=1,3\%$). Als Screening wäre die Elektronenmikroskopie in dieser Arbeit alleine nicht sinnvoll, bei allen 21 Explantaten fanden sich Bereiche in denen keine Korrosion vorlag. Dies bestätigt den allgemein anerkannten Grundsatz, dass einer Elektronen-Mikroskopie eine lichtmikroskopische Untersuchung vorauszugehen hat.

5.2 MODELL DES MECHANISMUS DER BRUCH-ENTSTEHUNG

Aus den gezeigten Resultaten – unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Varianz-Analyse - lassen sich die Mechanismen der Entstehung von Nitinol-Brüchen ableiten. Die Einflussfaktoren, die letztlich zum Bruch führen, sind Oberflächenkorrosion und somit Bildung eines locus minoris resistentiae, und pulswellenbedingte Schwingbelastung mit dann konsekutivem Auftreten von Schwing-Riss-Korrosion:

Lochkorrosion



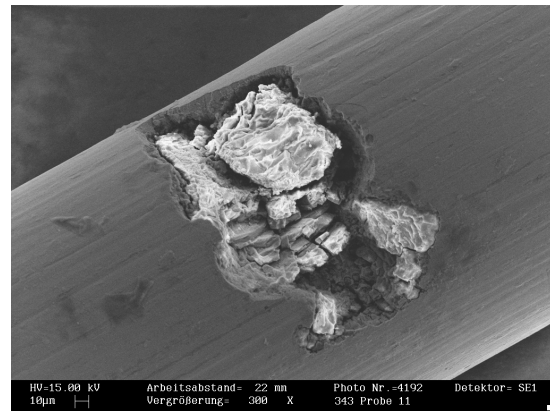
Fortschreiten der elektrolytischen Lochkorrosion unter der Oxidschicht. Die Oxidschicht bricht ab (Pfeil)



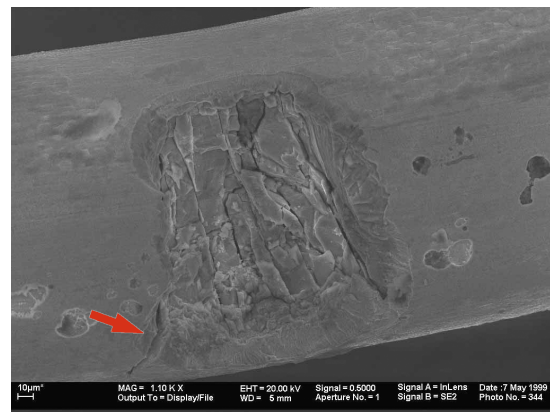
Fortschreiten der Oberflächenkorrosion zu bizarren Formen durch Verschmelzung von Löchern oder Ausbreitung



Entstehung großer Defekte



Entstehung von Bruchlinien
(Pfeil)
unter **Schwingbelastung**



Korrosionsbruch

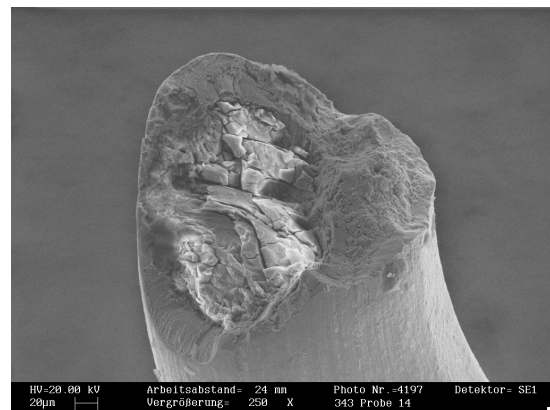


Abb. 62: Mechanismus der Entstehung von Korrosionsbrüchen

Die Lochkorrosion destabilisiert den Nitinol-Draht nicht, bildet aber den letztlich zur Fraktur führenden Ausgangspunkt. Insofern muss die 2001 vorgestellte Klassifikation der Korrosionsformen auf eine zeitliche Kette erweitert werden (Heintz et al 2001).

5.3 ÄTIOLOGIE DER OBERFLÄCHENKORROSION

Entscheidend stellt sich die Frage nach den Anfängen der Korrosion. Als Schwachstellen kommen prinzipiell Beschädigungen oder Veränderungen der oberflächlichen Oxidschicht, biologisch-chemische Effekte durch Zellen oder Bestandteile des Blutserums, Korngrenzen, Martensit-Grenzflächen, Einschlusskörperchen wie primäre titanreiche Ausscheidungen sowie sekundär durch Werkzeuge imprimierte Fremdkörper in Frage.

In dieser Arbeit konnten 3 differente elektronenmikroskopische Morphologien von Korrosionslöchern auch nebeneinander gezeigt werden. In den Aufnahmen mittels Rückstreudetektor fanden sich zudem Löcher im Verlauf einer Dichteminderungszone und solche, die nicht in einer Dichteminderungszone liegen. Diese Befunde legen nahe, dass mehrere der o. g. möglichen Anfangspunkte einer Lochkorrosion vorliegen.

Einige Befunde dieser Arbeit geben nähere Hinweise. Das in 4.3.3 beschriebene Loch (Explantat 375) zeigte im EDX-Spektrum Eisen. Dieser Befund lässt auf eine Abspannung von stählernen Werkzeugen beim Herstellungsprozess, z.B. beim Kaltziehen des Nitinoldrahts, schließen. Das oberflächlich imprimierte Eisenpartikel ist als Ausgangspunkt von elektrolytischer Lochkorrosion vorstellbar. Auch die in Drahtlängsrichtung laufenden Dichteminderungszone und das beobachtete Auftreten von Korrosionslöchern in längs-linearer Anordnung stützen die Annahme werkzeugbedingter Ausgangspunkte der Korrosion.

Am neuen - für die Zellkulturen verwendeten - Material fielen vereinzelt polyedrische, etwa 2-3 µm große oberflächliche Einschlüsse auf. Morphologisch

passen diese Befunde gut zu primären titanreichen Ausscheidungen vom Typ $\text{Ti}_4\text{Ni}_2\text{O}_x$ (Plietsch 1997).

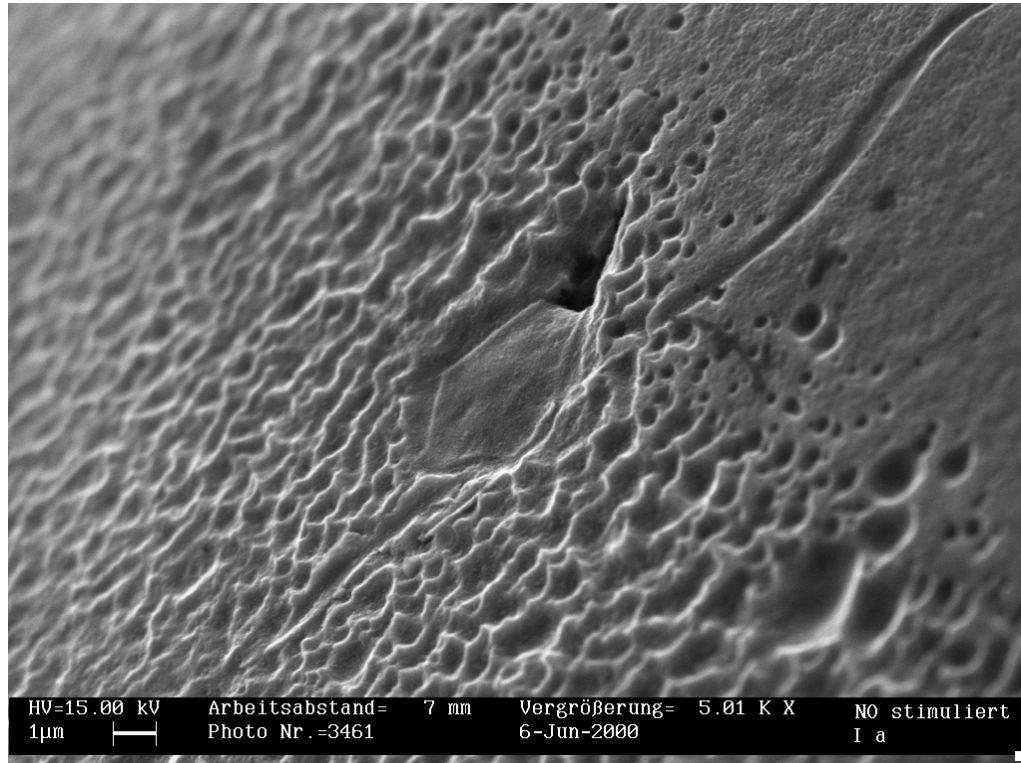


Abb. 62: Einschlusskörperchen (beachte: 5000-fach vergrößert)

Einschränkend muss betont werden, dass dieser Verdacht in dieser Arbeit aufgrund der technischen Limitierungen der EDX nicht bewiesen werden konnte und aus diesem Grund lediglich Einzug in die Diskussion findet. Zum Beweis wäre eine andere Methodik, beispielsweise die Auger-Elektronen-Spektroskopie erforderlich.

Svetlana Shabalovskaya und Mitarbeiter vermuteten, dass eine Verminderung der Zahl der oberflächlichen Einschlusskörperchen die Korrosionsresistenz des Nitinols deutlich steigert. Chemisches Ätzen, Wärmestabilisierung mittels kochenden Wassers und auch Elektropolieren werden als Methoden zur Reduktion der Einschlusskörperchen angegeben (Shabalovskaya et al 2004). Inhomogenitäten der oberflächlichen Oxidschicht werden ebenfalls diskutiert. Bereits ein Nickel-Anteil von 2 % in der oberflächlichen Oxidschicht führt zu

einer Erniedrigung des Durchbruchspotentials (Sedriks et al 1972); eine langsame spontane Bildung der oberflächlichen Oxidschicht mit geringem Potential zur Repassivierung wurde gezeigt (Rondelli und Vincentini 1999). Valeska Schroeder vertritt die Auffassung, dass im Vergleich zu Titan bei Nitinol die langsame Neubildung einer schützenden Oxidschicht nach Beschädigungen oder Aufbrüchen und die nickelreiche Grenzschicht zwischen oberflächlicher Oxidschicht und Nitinol-Kern die höhere Anfälligkeit für Lochkorrosion erklären könnte. Ein alleiniger Zusammenhang mit den Einschlusskörperchen wird in dieser Arbeit als wenig wahrscheinlich dargestellt (Schroeder 2008). Kleine Aufbrüche der oberflächlichen Oxidschicht konnten bei den fabrikneuen Proben vereinzelt dargestellt werden:

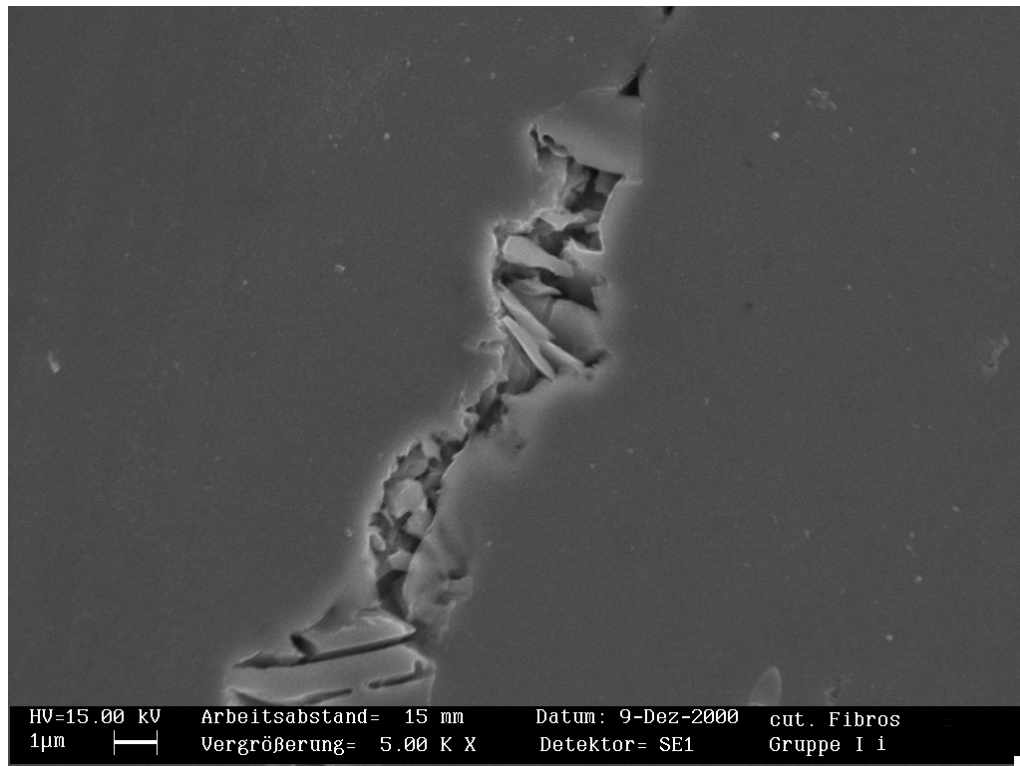


Abb. 63: Aufbruch der Oxidschicht (5000-fach vergrößert)

Eine Umwandlung einer polykristallin strukturierten oberflächlichen Oxidschicht in eine amorphe als Strategie zur Verbesserung der Korrosionsresistenz stellten Shih und Koautoren vor und zeigten im cyclischen anodischen Polarisations-Test eine deutliche Durchbruchpotential-Erhöhung. Das - nach Umwandlung -

Fehlen von Korngrenzen, kristallinen Strukturen und Ausscheidungen wird als Erklärung herangezogen (Shih et al 2000).

Liu et al konnten zeigen, dass mittels der in der eigenen Arbeitsgruppe entwickelten Wasser-Plasma-Immersionen-Ionen-Implantation, bei der sauerstoffreiche Ionen wie H_2O^+ , HO^+ und O^+ in die Oxidschicht implantiert werden, eine Glättung der Oberfläche sowie eine deutliche Erhöhung des Durchbruchpotentials erreicht werden kann (Liu et al 2007).

Zusammenfassend findet sich in der Literatur eine rege und teils auch kontroverse Diskussion über die Ätiologie der Entstehung von Lochkorrosion. Stabile Homogenität und Nickelfreiheit der oberflächlichen Oxidschicht kristallisieren sich als die wesentlichen Parameter zur Erreichung einer hohen Korrosions-Resistenz heraus.

5.4 BRUCHENTSTEHUNG

Die wohl umfangreichste Arbeit zum Ermüdungsverhalten des Nitinols unter mechanischer Wechselbeanspruchung hat Plietsch publiziert. Unter zyklisch reversierender Biegebelastung an Biegeblechen bei Dehnraten zwischen 0,1%/s und 2,2%/s – im medizinischen Bereich werden Dehnraten von 1-4% bei langsamem Oszillieren entsprechend der Herzfrequenz 60/min angenommen – konnte er in Ermüdungs-Last-Kurven zeigen, dass die mechanische Eigenschaften des Nitinols nach etwa 10% der Lebensdauer bis kurz vor Probenversagen stabil bleiben. Dann tritt Spannungs-Riss-Korrosion auf. Dies korreliert gut mit der Beobachtung, dass Korrosionsbrüche häufiger und an 7 Explantaten zu sehen waren, dagegen große Defekte nur an 5 Explantaten gefunden wurden. Überschreitet ein Korrosionsdefekt eine bestimmte Größe, so kommt es unter der Pulswellenoszillation schnell zum Bruch des Nitinol-Drahts (Plietsch 1997).

In der Varianz-Analyse ist die Häufigkeit von Drahtbrüchen signifikant mit der Dauer der Implantation, aber nicht mit dem Farbcode verknüpft. Einschränkend muss ein erheblicher Einfluss der Geometrie auf die Lebensdauer des Nitinols

unter zyklischer reversierender Biegebelastung eingeräumt werden. Diese wesentlichen Aspekte soll nachfolgend weiter beleuchtet werden.

Um den Effekt der Geometrie, d.h. der differenten Durchmesser, auf die Bruch-Entstehung in das statistische Modell einzubringen, müsste ein Finite-Elemente-Modell in die Varianz-Analyse eingebracht werden. Ein solches mathematisches Modell ist derzeit nach Kenntnis des Autors nicht verfügbar.

Zahlreiche Arbeiten beschäftigen sich mit dem Bruchverhalten des Nitinols unter zyklischer oder statischer Biege- respektive Zugbelastung. Yokoyama et al zeigten im Zugversuch an 0,3 mm (0,012 inch) durchmessenden Nitinol-Drähten, dass sich die Lebensdauer des Nitinols sprunghaft verkürzt, wird die Zugkraftgrenze für eine stressinduzierte Martensit-Umwandlung überschritten. Ursächlich dafür ist dann das Auftreten von stressinduzierter Spannungs-Riss-Korrosion (Yokoyama et al 2004). Jiang und Vecchio bestätigten diese Befunde und zeigten auf, dass der Mechanismus der Frakturentstehung wesentlich von der Belastungsrate abhängig ist. Mit höherer Belastungsrate kommt es zu stärkeren Strukturverformungen (Duktilität), die Tendenz zur stressinduzierten martensitischen Transformation nimmt zu (Jiang und Vecchio 2007).

Den Einfluss der Geometrie – Biegeradius, Biegewinkel und Drahtdurchmesser – unter verschiedenen Stärken und Frequenzen einer zyklisch reversierenden Biegebelastung - haben Young und van Vliet systematisch untersucht. Es wurden Drahtproben mit Durchmessern von 0,20, 0,32 und 0,45 mm (entsprechend 0,008, 0,013 und 0,018 inch) getestet. Eine Erhöhung der Lebensdauer ergab sich, wenn das Verhältnis zwischen Drahtdurchmesser d und Biegeradius r kleiner wurde oder das von der Biegebelastung betroffene Stressvolumen (das Volumen des Drahtes, auf das die Biegemomente wirken) kleiner wurde. Dabei zeigte sich, dass die Anzahl der Biegezyklen, die eine Probe bruchfrei übersteht, abhängig ist von der akkumulierten Krafteinwirkung (Young und van Vliet 2005). Schlussfolgern lässt sich daraus, dass keineswegs ein dickerer oder dünnerer Drahtdurchmesser zwangsläufig mit höherer Lebenserwartung unter zyklisch reversierender Biegebelastung verbunden ist. Es wäre also konstruktiv erforderlich, für jeden Ort der Endoprothese die ideale

Geometrie für die dort am Ort erwarteten Biegebelastungen zu suchen. Die sich daraus ergebende Komplexität lässt sich nur über ein Finite-Elemente-Modell lösen.

Somit lässt sich die in dieser Arbeit getroffene Aussage, die Anzahl der Brüche sei wesentlich eine Funktion der Implantationsdauer, als wahrscheinlich aber nicht als gesichert bewerten.

Oberflächeneigenschaften und Entstehung von Ermüdungsbrüchen unter zyklisch wiederholtem Biegemoment sind aber keineswegs unabhängige Faktoren. Diesen Zusammenhang betreffend liegt eine Vielzahl von Arbeiten vor, insbesondere zum Elektropolieren und zur Wärmebehandlung.

Margot Anderson und Mitarbeiter berichten in einer vergleichenden Studie über rotierende Nitinol-Zahnwurzelkanal-Instrumente, dass im zyklischen Ermüdungsversuch elektropolierte Instrumente im Vergleich zu mechanisch polierten eine signifikant höhere Lebensdauer haben. Elektronenmikroskopisch zeigten die elektropolierten weniger Fraßspuren, weniger Risse und Löcher. Als Erklärung wird in dieser Arbeit die Glättung der Oberfläche durch die Elektropolitur mit konsekutiver Minderung von Oberflächenunregelmäßigkeiten, die als Ausgangspunkte für Rissbildung fungieren könnten, angeboten (Anderson et al 2007). In einer vergleichbar angelegten Studie (Cheung et al 2007) konnte letzteres bestätigt werden, allerdings fand sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Zyklen bis zum Bruch. Bui und Koautoren fanden dagegen in Ermüdungstest unter zyklisch reversierender Biegebelastung eine signifikante Reduktion der bruchfreien Zyklen in der elektropolierten Gruppe (Bui et al 2008).

Eine elektronenmikroskopisch ausführliche Studie zum Risswachstum beim Ermüdungsverhalten von Zahnwurzelkanal-Instrumenten aus Nitinol unter zyklisch-reversierender Biegebelastung haben Condorelli et al vorgestellt. Sie konnten zeigen, dass die Ermüdungsbrüche sich in 2 Stufen ausbilden. Zunächst entsteht eine langsam wachsende oberflächliche Rissbildung, die sich im zweiten Schritt schnell auf das gesamte restliche Material ausdehnt und zum Bruch führt. In dieser Studie führten sowohl die Elektropolitur als auch eine

Wärmebehandlung (350-500°C) zu einer signifikanten Verbesserung der Resistenz gegenüber Ermüdungsbrüchen (Condorelli et al 2010).

Der von Condorelli et al dargestellte Verlauf der Rissausbreitung korreliert gut mit den von Plietsch und in dieser Arbeit erhobenen Daten. Als bestätigendes Indiz könnte das Fehlen von Oberflächenkorrosion und Brüchen am silbernen (elektropolierten) Anteil des Explantats 377 gewertet werden

5.5 EINFLUSS DER MATERIALQUALITÄT

Die in Kapitel 4.3.1.3 dargestellte Varianz-Analyse bildet nur eine Näherung. Drahtabschnitte (LE) die Massen von Korrosionslöchern aufweisen, wurden genauso bewertet wie Längeneinheiten, die nur einen oder einzelne pits zeigen. Die Differenz in der Häufigkeit von Oberflächenkorrosion wird in diesem Modell dadurch teilweise nivelliert. Gruppenartiges massenhaftes Auftreten von Korrosionslöchern war aber nur bei goldenen und hell goldgelbem Nitinol zu beobachten, nicht bei blauem oder silbernem. Am silbernen – elektropolierten - Nitinol fand sich keine Korrosion.

Auch wenn die geringe Fallzahl (21 Explantate) im mixed model mit hohem resultierendem Standardfehler keine sichere Differenzierung zwischen den einzelnen Farben erlaubt, muss der Unterschied zwischen silber und blau versus gold und goldgelb als signifikant bewertet werden.

Zusammenfassend müssen die Ergebnisse der Varianz-Analyse als dramatische Verbesserung der Resistenz gegenüber Oberflächenkorrosion auf der zeitlichen Achse bewertet werden. Unter anderen die vorab zu dieser Arbeit erschienene Publikation (Heintz et al 2001) hat zu mehrfachen Folgearbeiten geführt (Trépanier et al 1998, Zhu et al 2003, Trépanier et al 2004, Trépanier und Pelton 2004), denen eine Verbesserung der Materialqualität – gemessen an der in vivo-Korrosionsresistenz – nachfolgte.

Allerdings müssen Einschränkungen eingeräumt werden, die Bedeutung der resultierenden Variablen verbleibt unklar:

14 von 21 Explantaten zeigten sich aus verschiedenen Qualitäten des Nitinol zusammengesetzt. Nitinol leitet elektrischen Strom recht gut (elektrischer Widerstand von NiTi SE 508 bei 20 °C: $0,82 \Omega \cdot \text{mm}^2/\text{m}$, im Vergleich Kupfer $0,017 \Omega \cdot \text{mm}^2/\text{m}$; Aluminium $0,265 \Omega \cdot \text{mm}^2/\text{m}$) und stellt somit einen Leiter an der Grenze zum Halbleiter dar. Die Prothesen sind aufgrund ihrer Konstruktion mit berührenden Drahtbögen ein elektrisch verbundenes System mit erheblich geringerem Widerstand als das umgebende Blut (elektrischer Widerstand $\approx 1,6 \cdot 10^6 \Omega \cdot \text{mm}^2/\text{m}$). Ob es in den aus Nitinol differenter Qualitäten komponierten Prothesen zu einem Opferanodeneffekt zuungunsten der Nitinol-Anteile mit geringer Korrosionsresistenz – niedrigerem Durchbruchspotential - kommt bleibt ungeklärt. Dem Autor sind aus den Literaturrecherchen keine diesbezüglichen Untersuchungen bekannt.

Die Prothesen entstammen verschiedenen Patienten. Es ist anzunehmen, dass Parameter des Bluts - des Blutserums - wie Elektrolyte, Blut-pH, Eiweiß-Konzentration und andere Einfluss auf die Korrosionsgeschwindigkeit, möglicherweise auch auf die Korrosionsentstehung haben. Es darf aber, aufgrund der physiologisch in engen Grenzen geregelten Werte, von geringen interindividuellen Unterschieden ausgegangen werden.

Nur wenige Arbeiten beschäftigen sich mit dieser Thematik. Karen Speck und Anna Fraker haben die anodische Polarisierung von Nitinol in Hanks-Lösung und den Effekt einer Zugabe von Aminosäuren untersucht. In hohen Konzentrationen (0,1 Mol) erniedrigte Cystein das Durchbruchspotential, in physiologischen Dosen (0,023 mMol) war kein Effekt nachweisbar. In dieser Studie wird allerdings nicht von einer zusätzlichen Passivierung der Nitinol-Probe berichtet (Speck und Fraker 1980). Pound untersuchte das Korrosionsverhalten von mechanisch poliertem und elektropoliertem Nitinol in Serum und in PBS mit Zusatz von Aminosäuren (Cystein, Glutamin und Tryptophan). In dieser Studie wird aus den Ergebnissen der zyklischen Polarisierungstests geschlossen, dass möglicherweise Cystein und Tryptophan bei mechanisch poliertem Nitinol eine erhöhte Anfälligkeit für Korrosion

bedingen. Allerdings ist dieser Effekt in Blutserum nicht nachweisbar, vermutet wird ein blockierender Effekt durch Proteine (Pound 2008).

In Zusammenschau der vorliegenden Literatur konnte bisher in keiner Arbeit ein signifikanter Einfluss des Blutes auf Entstehung oder Geschwindigkeit von Oberflächenkorrosion gesichert werden.

5.6. BEWERTUNG DER ZELLKULTURVERSUCHE

Bei den Zellkulturversuchen wurden jahrelang etablierte und wissenschaftliche gut untersuchte Standardverfahren ausgewählt. Das – siehe Kapitel 4.3.1.3 – Verteilungsmuster ergab in der Varianz-Analyse keine signifikante ortsbezogene Abhängigkeit (z.B. BUR vs. BMR). Ein direkter Effekt von endothelialen Zellen erscheint somit unwahrscheinlich.

Kommt es zur Thrombusbildung im exkludierten Aneurysmasack, so wandern im Rahmen der folgenden Umbauvorgänge als erste Zellen Fibroblasten in den Thrombus ein. Über die Blutbahn ist der frame der Prothesen gleichmäßig für Monocyten erreichbar. Diese einfachen Überlegungen führten in dieser Arbeit dazu, drei mögliche und zunächst nahe liegende Modelle zu untersuchen:

1. elektrolytische Lochkorrosion durch Nitinol-adhärente Fibroblasten.

Beispiele für Lochkorrosion, die durch adhärente Zellen verursacht werden, sind diverse bekannt (Beech und Sunner 2004). So beschleunigen Bakterien die Korrosion von stählernen Wasserbehältern (Bolton et al 2010). Bei stählernen Spundwänden in Häfen tragen Bakterien bis zu 30% des Korrosions-Volumens bei (Heitz et al 1996).

2. Induktion des oxidative burst bei Makrophagen durch die Dacron-Hülle oder Dacron-Abriebpartikel.

Eine durch Dacron ausgelöste inflammatorische Reaktion des umgebenden Gewebes mit Makrophagen-Aktivierung ist bei

Gefäßprothesen lange bekannt und umfangreich in der Literatur abgebildet (Salzmann et al 1999), ebenso wie die Superoxid-Produktion durch phagozytierende Leukozyten (Drath und Karnovsky 1975, Johnston et al 1978, Cathcart 2004). Eine Vermehrung der Makrophagenzahl um gewirktes Polyethylenterephthalat (Dacron) mit einem peak zwischen 2 und 4 Wochen konnten u.a. die Gruppe um Hagerty demonstrieren (Hagerty et al 2000). Die inflammatorische Antwort nach EVAR haben Gerasimidis und Mitarbeiter systematisch untersucht. Sie fanden eine Erhöhung der Serum-Konzentrationen von Interleukin-6, TNF- α , hsCRP, α 1-Antitrypsin und C3a-Komplement in den postoperativen 3 Tagen (Gerasimidis et al 2005).

3. Induktion einer NO⁻-Produktion (iNOS) der Makrophagen.

Die NO⁻-Produktion von Monozyten / Macrophagen stellt einen gut untersuchten Zytokin-vermittelten Abwehrmechanismus dar (Lowenstein et al 1993, Micking et al 1997, Cheng et al 2004). Zhang und Koautoren konnten erhöhte Spiegel von iNOS in der Wand von Bauchorten-Aneurysmen nachweisen (Zhang et al 2003).

Denkbar ist auch eine Endothel-Aktivierung durch Scherkräfte, diese erhöhen die GM-CSF-Produktion durch Endothelzellen (Kosaki et al 1998) und führen so zur Monocyten-Adhäsion.

Die in dieser Arbeit erfolgten Zellkulturversuche erbrachten keinen Nachweis einer „zell-induzierten Korrosion“. Betrachtet man die zuvor referierten metallurgischen Arbeiten, so ist eine Einwirkung sauerstoffreicher Radikale wie NO⁻ und O₂⁻ auch nicht als korrosionsfördernder Prozess zu erwarten. Allerdings unterliegen die Versuche mit Makrophagen einer erheblichen zeitlichen Limitierung, vorgegeben durch die Lebensdauer dieser Zellen in Zellkultur. Bewertet werden können die Zellkulturversuche als ein Anfang mit Ausschluss einfacher Mechanismen. Insofern stützen sie das bisherige Ergebnis eines reinen Materialproblems bei den Endoprothesen der ersten Generation. Weiterführende Untersuchungen erforderten andere Methodiken.

Untersuchungen zur Frage eines zellulären Effektes auf das Korrosionsverhalten des Nitinols sind in der Literatur spärlich. Ryhänen und Mitarbeiter haben Biokompatibilität und Korrosionsverhalten von mechanisch poliertem Nitinol in Zellkulturen von humanen Fibroblasten und Osteoblasten untersucht. Gezeigt werden konnte ein im Vergleich zu Stahl erhöhter Anstieg der Nickel-Konzentration im Medium über 2 Tage. Oberflächenkorrosion im Sinne von Lochkorrosion wurde nicht beobachtet (Ryhänen et al 1997). Aus der gleichen Arbeitsgruppe wird über das Verhalten von Nitinol in einer Zellkultur mit ROS-17-Zellen – einer den Osteoblasten verwandten Zelllinie – berichtet. Dargestellt wird eine gute Biokompatibilität des Nitinols im Vergleich zu Titan (Karpanen et al 2002).

5.7 IMPLIKATIONEN FÜR DIE KONSTRUKTION ENDOVASKULÄRER PROTHESEN

Der Fertigungsqualität des Nitinols kommt große Bedeutung zu. Informationen über Fertigungsprozess und Qualitätskontrolle, insbesondere im Hinblick auf die Oberflächeneigenschaften, bestimmen die Materialauswahl. Nach derzeitigem Stand ist elektropoliertes Nitinol als Goldstandard anzusehen, inwiefern zusätzliche Fertigungsmaßnahmen die Resistenz von Nitinol gegenüber Oberflächenkorrosion und Ermüdungsbrüchen verbessern bleibt weiter Gegenstand wissenschaftlicher Debatten.

Das konstruktive Design des zentralen Stützgerüsts und des Applikationsinstrumentariums muss die für die Korrosionsresistenz entscheidende Oberfläche vor Beschädigungen schützen. Zudem sollte es so ausgelegt werden, dass die Dauerschwingbelastung des Nitinols so niedrig wie möglich ausfällt.

Als Instrument der Wahl auf dem Weg zu einer langzeitstabilen Aorten-Endoprothese ist an erster Stelle ein „dynamisches Finite-Elemente-Modell“ zu nennen. Initialer Durchmesser des Aneurysmas, Verhalten des Aneurysma-

Halses im Verlauf, Schrumpfung des Aneurysmasacks konnten als wesentliche Prediktoren für die mittelfristigen- und Langzeit-Ergebnisse gezeigt werden (siehe Seite 30) und müssen in einem FE-Modell Berücksichtigung finden.

Die Anforderungen an ein solches Modell sind somit exorbitant hoch, zudem es die sich nach Aneurysma-Ausschaltung ändernde Konfiguration des Aneurysmas und die sich durch die Umbauvorgänge im Aneurysmasack verändernden e-Module auf einer zeitlichen Achse berücksichtigen muss.

Die in dieser Untersuchung dargestellten Ergebnisse betonen die Wichtigkeit einer interdisziplinären Zusammenarbeit von Ingenieuren, Biologen und Medizinern zur langfristigen Verbesserung der endovaskulären Therapie.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 21 explantierte Nitinol-Aortenendoprothesen der ersten Generation makroskopisch, licht- und rasterelektronenmikroskopisch sowie per energie-dispersiver Röntgen-Mikroanalyse untersucht. Zusätzlich erfolgten an neuen Nitinol-Proben Zellkulturversuche mit humanen Fibroblasten und zur O_2^- und NO^- -Produktion stimulierten humanen Makrophagen.

Es können nachfolgende Aussagen getroffen werden:

- Korrosion des Nitinols ist bei den Endoprothesen der ersten Generation ein wichtiger Versagensmechanismus.
- Korrosion wurde als Nickelverlust in der EDX bewiesen.
- 7 klinisch beobachteten Typ III-Endoleaks stehen 15 makroskopisch sichtbaren Undichtigkeiten der Prothesen gegenüber.
- 7 Explantate zeigten Drahtbrüche; davon 3 eine Durchspießung der Hülle, und eine gruppierte Drahtbrüche mit Instabilität. Es konnte in dieser Arbeit keine Ortsabhängigkeit der Brüche gezeigt werden.
- alle Explantate zeigten Oberflächenkorrosion wie Lochkorrosion und bizarre Korrosionsformen.
- Die Häufigkeit von Oberflächenkorrosion ist materialabhängig, älteres Nitinol zeigte signifikant mehr Oberflächenkorrosion als jüngerer. Folgerichtig zeigten Prothesen jüngerer Herstellungsdatums signifikant weniger Oberflächenkorrosion. Dagegen hängt die Häufigkeit der Drahtbrüche wahrscheinlich von der Implantationsdauer ab.
- Mit Einschlusskörperchen, Oxidschicht-Aufbrüchen und Fremdkörper-Imprimierung wurden drei mögliche Entstehungsursachen von Lochkorrosion aufgezeigt.
- In den Zellkulturversuchen ergab sich kein Nachweis einer durch Fibroblasten oder aktivierte Makrophagen induzierten Korrosion.
- Ein Modell des Mechanismus zur Bruchentstehung aus initialer Oberflächenkorrosion wurde erarbeitet.

7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Å	Ångström 1 Å = 0,1 nm = 0,0001 µm
APAAP	Alkalische Phosphatase Anti-Alkalische Phosphatase
ASTM	früher American Society for Testing and Materials, heute ASTM International
BAA	Bauchaortenaneurysma
BLR	body lower rings (distaler aortaler Anteil des Prothesenhauptkörpers)
BMR	body middle rings (mittlerer Anteil des Prothesenkörpers)
BUR	body upper rings (oberer Anteil des Prothesenhauptkörpers)
CEUS	contrast enhanced ultrasound
DSA	Digitale Subtraktions-Angiographie
EDX	energy-dispersive X-ray microanalysis, auch EDAX
Elgiloy	gebräuchliche Kurzform für Elgin alloy. Superelastische Cobalt-Chrom-Nickel-Molybdän-Legierung
e-Modul	Elastizitätsmodul
EVAR	endovascular aneurysm repair
FE-Modell	Finite-Elemente-Modell
GEPROVAS	Groupe Européen de Recherche sur les Prothèses Appliquées à la Chirurgie Vasculaire
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony stimulating factor
GPL	Gefäßchirurgisches Prüflabor
keV	Kiloelektronenvolt (Beschleunigungsspannung)
MOV	Multiorganversagen
Nitinol	Nickel-Titanium Naval Ordnance Laboratory
NOL	Naval Ordnance Laboratory
NOLTR	Naval Ordnance Laboratory technical report
SMA	shape memory alloy = Formgedächtnislegierung

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Anderson ME, Price JWH, Parashos P (2007). Fracture Resistance of Electropolished Rotary Nickel-Titanium Endodontic Instruments. *J Endodont* 33(10): 1212-16.
2. Balko A, Piasecki GJ, Shah DM, Carney WI, Hopkins RW, Jackson BT (1986). Transfemoral Placement of Intraluminal Polyurethane Prosthesis for Abdominal Aortic Aneurysm. *J Surg Res* 40(4): 305-9.
3. Bargellini I, Cioni R, Napoli V, Petruzzi P, Vignali C, Cicorelli A, Sardella S, Ferrari M, Bartolozzi C (2009). Ultrasonographic Surveillance With Selective CTA After Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *J Endovasc Ther* 16(1): 93-104.
4. Beech IB, Sunner J (2004). Biocorrosion: towards understanding interactions between biofilms and metals. *Curr Opin Biotechnol* 15(3): 181-6.
5. Berger K, Sauvage LR (1981). Late Fiber Deterioration in Dacron® Arterial Grafts. *Ann Surg* 193(4): 477-91.
6. Bolton N, Critchley M, Fabien R, CromarN, Fellowfield H (2010). Microbially influenced corrosion of galvanized steel pipes in aerobic water systems. *J Appl Microbiol* ahead of print, published online Dez 10 2009.
7. Bosman WM, van der Steenhoven TJ, Suárez DR, Hinnen JW, Valstar ER, Hamming JF (2010). The Proximal Fixation Strength of Modern EVAR Grafts in a Short Aneurysm Neck. An In Vitro Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 39(2): 187-92
8. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW Jr, Johnston KW, Krupski WC, Matsumura JS (2003). Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 37(5): 1106-17.
9. Buehler WJ, Wiley RC (1961). The Properties of TiNi and Associated Phases. *U. S. Naval Ordnance Laboratory, NOLTR 08-03-61*: 61-75.
10. Bui TB, Mitchell JC, Baumgartner JC (2008). Effect of Electropolishing ProFile Nickel-Titanium Rotary Instruments on Cyclic Fatigue Resistance, Torsional Resistance, and Cutting Efficiency. *J Endodont* 34(2): 190-3.
11. Buth J, Harris PL, van Marrewijk C, Fransen G (2003). The Significance and Management of Different Types of Endoleaks. *Semin Vasc Surg* 16(2): 95-102.

- 12.Cathcart MK (2004). Regulation of Superoxide Anion Production by NADPH Oxidase in Monocytes/Macrophages. Contributions to Atherosclerosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 24(1): 23-8.
- 13.Chakfé N, Dieval F, Riepe G, Mathieu D, Zbali I, Thaveau F, Heintz C, Kretz JG, Durand B (2004). Influence of the Textile Structure on the Degradation of Implanted Aortic Endoprostheses. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 27(1): 33-41.
- 14.Cheng C, de Crom R, van Haperen R, Helderma F, Mousabi Gourabi B, van Damme LC, Kirschbaum SW, Slager CJ, van der Steen AF, Krams R (2004). The Role of Shear Stress in Atherosclerosis. Action through Gene Expression and Inflammation? *Cell Biochem Biophys* 41(2): 279-94.
- 15.Chernyak V, Rozenblit AM, Patlas M, Cynamon J, Ricci ZJ, Laks MP, Veith FJ (2006). Type II Endoleak after Endoaortic Graft Implantation: Diagnosis with Helical CT Arteriography. *Radiology* 240(3): 885-93.
- 16.Cheung GS, Shen Y, Darvell BW (2007). Does Electropolishing Improve Low-cycle Fatigue Behavior of a Nickel-Titanium Rotary Instrument in Hypochlorite? *J Endodont* 33(10): 1217-21.
- 17.Coppi G, Pacchioni R, Moratto R, Gennai S, Farelo GA, Bergamaschi G, Rabbia C, Rossato D, Ponzio F, Stancaelli V, Piccinini E (1998). Experience With the Stentor Endograft at Four Italian Centers. *J Endovasc Surg* 5(3): 206-15.
- 18.Condorelli GG, Bonaccorso A, Smecca E, Schäfer E; Cantatore G, Tripi TR (2010). Improvement of the fatigue resistance of NiTi endodontic files by surface and bulk modifications. *Int Endod J* ahead of print, published online July 5.
- 19.Cragg AH, Lund G, Rysavy J, Castaneda F, Castaneda-Zuniga W, Amplatz K (1983). Nonsurgical placement of arterial endoprostheses: a new technique using nitinol wire. *Radiology* 147(1): 261-3.
- 20.Debus ES, Kruska P, Ivoghli A, Castan J, Kerner T (2009). Fast Track in der Gefäßchirurgie. *Chirurg* 80(8): 711-18.
- 21.Dotter CT, Judkins MP (1964). Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction. Description of a new technic and preliminary report of its applications. *Circulation* 30: 654-70.
- 22.Dotter CT (1969). Intraluminally-placed coil-spring endarterial tube grafts. Long-term patency in canine popliteal artery. *Invest Radiol* 4(5): 329-32.
- 23.Dotter CT, Buschmann RW, McKinney MK, Rösch J (1983). Transluminal Expandable Nitinol Coil Stent Grafting: Preliminary Report. *Radiology* 147(1): 259-60.

24. Drath DB, Karnovsky ML (1975). Superoxide Production by Phagocytic Leukocytes. *J Exp Med* 141(1): 257-62.
25. Ermis C, Krämer S, Tomczak R, Pamler R, Kolokythas O, Schütz A, Wisianowsky C, Kapfer X, Görich J (2000). Does Successful Embolisation of Endoleaks Lead to Aneurysm Sac Shrinkage? *J Endovasc Ther* 7(6): 441-5.
26. Gerasimidis T, Sfyroeras G, Trellopoulos G, Skoura L, Papazoglou K, Konstandinidis K, Karamansos D, Filaktou A, Parapanisiou E (2005). Impact of Endograft Material on the Inflammatory Response After Elective Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Angiology* 56(6): 743-53.
27. Gilling-Smith G, Brennan J, Harris P, Bakran A, Gould D, McWilliams R (1999). Endotension After Endovascular Aneurysm Repair: Definition, Classification, and Strategies for Surveillance and Intervention. *J Endovasc Surg* 6(4): 305-7.
28. Gnedenkov SV, Khrisanfova OA, Sinebryukhov SL, Puz AV, Gnedenkov AS (2008). Composite Protective Coatings on Nitinol Surface. *Mater Manuf Processes* 23(8): 879-83.
29. Greenberg RK, Deaton D, Sullivan T, Walker E, Lyden SP, Srivastava SD, Ouriel K, Ivanc T, Burton T, Mayo J (2004). Variable sac behaviour after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: Analysis of core laboratory data. *J Vasc Surg* 39(1): 95-101.
30. Grüntzig A, Kumpe DA (1979). Technique of percutaneous transluminal angioplasty with the Grüntzig balloon catheter. *Am J Roentgenol* 132(4): 547-52.
31. Guidoin R, Marois Y, Douville Y, King MW, Castonguay M, Traoré A, Formichi M, Staxrud LE, Norgren L, Bergeron P, Becquemin JP, Egana JM, Harris PL (2000). First-Generation Aortic Endografts: Analysis of Explanted Stentor Devices from the EUROSTAR Registry *J Endovasc Ther* 7(2): 105-22.
32. Hagerty RD, Salzmann DL, Kleinert LB, Williams SK (2000). Cellular proliferation and macrophage populations associated with implanted expanded polytetrafluoroethylene and polyethyleneterephthalate. *J Biomed Mater Res* 49(4): 489-97.
33. Harris P, Brennan J, Martin J, Gould D, Bakran A, Gilling-Smith G, Buth J, Gevers E, White D (1999). Longitudinal Aneurysm Shrinkage Following Endovascular Aortic Aneurysm Repair: A Source of Intermediate and Late Complications. *J Endovasc Surg* 6(1): 11-6.
34. Heikkinen MA, Alsac JM, Arko FR, Metsänoja R, Zvaigzne A, Zarins CK (2006). The importance of iliac fixation in prevention of stent graft migration. *J Vasc Surg* 43(6): 1130-7.

35. Heintz C, Riepe G, Birken L, Kaiser E, Chakfé N, Morlock M, Delling G, Imig H. (2001) Corroded Nitinol Wires in Explanted Aortic Endografts: An Important Mechanism of Failure? *J Endovasc Ther* 8(3): 248-53.
36. Heitz E, Flemming HC, Sand W (Eds.) (1996). Microbially Influenced Corrosion of Materials. Springer Verlag, Berlin.
37. Hobo R, Kievit J, Leurs LJ, Buth J and on behalf of the EUROSTAR Collaborators (2007). Influence of Severe Infrarenal Aortic Neck Angulation on Complications at the Proximal Neck Following Endovascular AAA Repair: A EUROSTAR Study. *J Endovasc Ther* 14(1): 1-11.
38. Hobo R, Laheij RJF, Buth J on behalf of the EUROSTAR collaborators (2007). The influence of aortic cuffs and iliac limb extensions on the outcome of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 45(1): 79-85.
39. Iezzi R, Cotroneo AR, Basilico R, Simeone A, Storto ML, Bonomo L (2010). Endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: value of CEUS. *Abdom Imaging* 35(1): 106-14.
40. Jiang F, Vecchio KS (2007). Fracture of Nitinol under Quasistatic and Dynamic Loading. *Metallurg Mater Transactions A* 38(12): 2907-14.
41. Jonker FH, Aruny J, Muhs BE (2009). Management of Type II Endoleaks: Preoperative versus Postoperative versus Expectant Management. *Sem Vasc Surg* 22(3): 165-71.
42. Johnston RB, Godzik CA, Cohn ZA (1978). Increased Superoxide Anion Production by Immunologically Activated and Chemically Elicited Macrophages. *J Exp Med* 148(1): 115-27.
43. Jung EM, Rennert J, Fellner C, Uller W, Jung W, Schreyer A, Heiss P, Hoffstetter P, Feuerbach S, Kasparzk P, Zorger N, Pfister K (2009). Detection and Characterisation of Endoleaks Following Endovascular Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms using Contrast Harmonic Imaging (CHI) with Quantitative Perfusion Analysis (TIC) Compared to CT Angiography (CTA). *Ultraschall Med*: ahead of print, published online Nov. 25.
44. Karpanen A, Ilvesaro J, Danilov A, Ryhänen J, Lehenkari P, Tuukkanen J (2002). Behaviour of Nitinol in osteoblast-like ROS-17 cell cultures. *Biomaterials* 23(3): 645-50.
45. Kauffman GB, Mayo I (1997). The Story of Nitinol: The Serendipitous Discovery of the Memory Metal and Its Applications. *The Chemical Educator* 2(2): 1-21.

46. Kosaki K, Ando J, Korenaga R, Kurokawa T, Kamiya A (1998). Fluid Shear Stress Increase the Production of Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor by Endothelial Cells via mRNA Stabilization. *Circ Res* 82(7): 794-802.
47. Lawrence-Brown MMMD, Sun Z, Semmens JB, Liffman K, Šutalo ID, Hartley DB (2009). Type II Endoleaks: When Is Intervention Indicated and What Is the Index of Suspicion for Types I or III? *J Endovasc Ther* 16 (Suppl I): I106-18.
48. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Littooy FN, Bandyk D, Krupski WC, Barone GW, Archer CW, Ballard DJ (1997). Prevalence and Associations of Abdominal Aortic Aneurysm Detected through Screening. *Ann Int Med* 126(6): 441-9.
49. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Ballard DJ, Jordan WD, Blebea J, Littooy FN, Freischlag JA, Bandyk D, Rapp JH, Salam AA (2002). Rupture Rate of Large Abdominal Aortic Aneurysms in Patients Refusing or Unfit for Elective Repair. *JAMA* 287(22): 2968-72.
50. Lin JC, Eun D, Shrivastava A, Shepard AD, Reddy DJ (2009). Total Robotic Ligation of Inferior Mesenteric Artery for Type II Endoleak after Endovascular Aneurysm Repair. *Ann Vasc Surg* 23(2): 255e19-21.
51. Lindl T (2002). Zell- und Gewebekultur, 5. Auflage. Spektrum Akademischer Verlag, Gustav Fischer, Heidelberg, 126-7.
52. Lindl T (2002). Zell- und Gewebekultur, 5. Auflage. Spektrum Akademischer Verlag, Gustav Fischer, Heidelberg, 127-8.
53. Lipsitz EC, Ohki T, Veith FJ, Suggs WD, Wain RA, Rhee SJ, Gargiulo NJ, McKay J (2003). Delayed open conversion following endovascular aortoiliac aneurysm repair: Partial (or complete) endograft preservation as a useful adjunct. *J Vasc Surg* 38(6): 1191-8.
54. Liu XM, Wu SL, Chu PK, Chung CY, Chu CL, Yeung KWK, Lu WW, Cheung KMC, Luk KDK (2007). Effects of water plasma immersion ion implantation on surface electrochemical behaviour of NiTi shape memory alloys in simulated body fluids. *Applied Surf Sc* 253(6): 3154-59.
55. Lowenstein CJ, Alley EW, Raval P, Snowman AM, Snyder SH, Russell SW, Murphy WJ (1993). Macrophage nitric oxide synthase gene: Two upstream regions mediate induction by interferon γ and lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA* 90(20): 9730-4.
56. MacMicking J, Xie Q, Nathan C (1997). Nitric oxide and macrophage function. *Ann Rev Immunol* 15: 323-50.

57. Malina M, Ivancev K, Chuter TAM, Lindh M, Länne T, Lindblad B, Brunkwall J, Risberg B (1997). Changing Aneurysmal Morphology After Endovascular Grafting: Relation to Leakage or Persistent Perfusion. *J Endovasc Surg* 4(4): 23-30.
58. Malina M, Lindblad B, Ivancev K, Lindh M, Malina J, Brunkwall J (1998). Endovascular AAA Exclusion: Will Stents With Hooks and Barbs Prevent Stent-Graft Migration? *J Endovasc Surg* 5(4): 310-7.
59. May J, White GH, Ly CN, Jones MA, Harris JP (2003). Endoluminal repair of abdominal aortic aneurysm prevent enlargement of the proximal Neck: A 9-year life-table and 5-year longitudinal study. *J Vasc Surg* 37(1): 86-90.
60. McGregor JC, Pollock JG, Anton HC (1975). The value of ultrasonography in the diagnosis of abdominal aortic aneurysm. *Scott Med J* 20(3): 133-7.
61. Menard TM, Chew DKW, Chan RK, Conte MS, Donaldson MC, Mannick JA, Whittemore AD, Belkin M (2003). Outcome in patients at high risk after open surgical repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 37(2): 285-92.
62. Mialhe C, Amicabile C, Becquemin JP for the Stentor Respective Study Group (1997). Endovascular treatment of infrarenal abdominal aneurysms by the Stentor system: Preliminary results of 79 cases. *J Vasc Surg* 26(2): 199-209.
63. Nabi D, Murphy EH, Pak J, Zarins CK (2009). Open surgical repair after failed endovascular aneurysm repair: Is endograft removal necessary? *J Vasc Surg* 50(4):714-21.
64. Nordon IM, Karthikesalingam A, Hinchliffe RJ, Holt PJ, Loftus IM, Thompson MM (2010). Secondary Interventions Following Endovascular Aneurysm Repair (EVAR) and the Enduring Value of Graft Surveillance. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 39(5): 547-54.
65. Ohki T, Ouriel K, Silveira PG, Katzen B, White R, Criado F, Diethrich EB (2007). Initial results of wireless pressure sensing for endovascular aneurysm repair: The APEX Trial – Acute Pressure Measurement to Confirm Aneurysm Sac EXclusion. *J Vasc Surg* 45(2): 236-42.
66. Parent FN, Meier GH, Godziachvili V, LeSar CJ, Parker FM, Carter KA, Gayle RG, DeMasi RJ, Marcinczyk MJ, Gregory RT (2002). The incidence and natural history of type I and II endoleak: A 5-year follow-up assessment with color duplex ultrasound scan. *J. Vasc Surg* 35(3): 474-81.
67. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD (1991). Transfemoral Intraluminal Graft Implantation for Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Vasc Surg* 5(6): 491-9.

- 68.Parodi JC (1995). Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms and other arterial lesions. *J Vasc Surg* 21(4): 549-57.
- 69.Pleumeekers HJCM, Hoes AW, van der Does E, van Urk H, Hofman A, de Jong PTVM, Grobbee DE (1995). Aneurysms of the Abdominal Aorta in Older Adults. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 142(12):1291-9.
- 70.Plietsch R (1997). Makroskopische und Mikroskopische Phänomene im Ermüdungsverhalten einer pseudoelastischen NiTi-Formgedächtnislegierung unter mechanischer Wechselbeanspruchung. *Forschungs-Zentrum Karlsruhe, Wissenschaftliche Berichte*.
- 71.Pound BG (2008). The electrochemical behavior of nitinol in simulated physiological solutions. *J Biomed Mater Res A* 85(4): 1103-13.
- 72.Qu L, Raithel D (2008). Experience With the Endologix Powerlink Endograft in Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms With Short and Angulated Necks. *Perspectives Vasc Surg Endovasc Ther* 20(2): 158-66.
- 73.Rancic Z, Pfammatter T, Lachat M, Hechelhammer L, Oberkofler C, Veith FJ, Mayer D (2009). Pull-Down Technique to Allow Complete Endovascular Relining of Failed AAA Vanguard Endografts with Excluder Bifurcated Endografts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 38(1): 54-60.
- 74.Rial R, Serrano FJ, Vega M, Rodriguez R, Martin A, Mendez J, Mendez R, Santos E, Gallego J (2004). Treatment of Type II Endoleaks after Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms: Translumbar Puncture and Injektion of Thrombin into the Aneurysm Sac. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 27(3): 333-5.
- 75.Riepe G, Heilberger P, Umscheid T, Chakfé N, Raithel D, Stelter W, Morlock M, Kretz JG, Schröder A, Imig H (1999). Frame Dislocation in Body Middle Rings in Endovascular Stent Tube Grafts. *Eur J Vasc Surg* 17(1): 28-34.
- 76.Riepe G, Heintz C, Chakfé N, Morlock M, Gross-Fengels W, Imig H (2000). Stentdrahtbrüche und Maschenlockerungen explantierter, endovaskulärer Prothesen. *Zentralbl Chir* 125(1): 22-6.
- 77.Rondelli G (1996). Corrosion resistance tests on NiTi shape memory alloy. *Biomaterials* 17(20): 2003-8.
- 78.Rondelli G, Vincentini B (1999). Localized corrosion behaviour in stimulated human body fluids of commercial Ni-Ti orthodontic wires. *Biomaterials* 20(8): 785-92.
- 79.Ryhänen J, Niemi E, Serlo W, Niemelä E, Sandvik P, Pernu H, Salo T (1997). Biocompatibility of nickel-titanium shape memory metal and its corrosion behavior in human cell cultures. *J Biomed Mater Res* 35(4): 451-7.

80. Salzmänn DL, Kleinert LB, Berman SS, Williams SK (1999). Inflammation and Neovascularisation Associated with Clinically Used Vascular Prosthetic Materials. *Cardiovasc Pathol* 8(2): 63-71.
81. Sedriks AJ, Green JAS, Novak DL (1972). Electrochemical behavior of Ti-Ni alloys in acidic chloride solutions. *Corrosion* 28: 137-42.
82. Schroeder V (2008). Evolution of the passive film on mechanically damaged Nitinol. *J Biomed Mater Res A* 90(1): 1-17.
83. Shabalovskaya S, Anderegg J, Rondelli G, Xiong JP (2004). The Effect of Surface Particulates on the Corrosion Resistance of Nitinol Wire. *Proceedings of SMST 2003, Monterey, CA, eds., A.R. Pelton and T.W. Duerig*: 267-76.
84. Shabalovskaya S, Anderegg J, Van Humbeeck J (2008). Critical overview of Nitinol surfaces and their modifications for medical applications. *Acta Biomaterialia* 4(3): 447-67.
85. Shabalovskaya S, Rondelli G, Rettenmayr M (2009). Nitinol Surfaces for Implantation. *J Mater Eng Perf* 18(5): 470-4.
86. Shi P, Cheng FT, Man HC (2007). Improvement in corrosion resistance of NiTi by anodization in acetic acid. *Mater Letters* 61(11-12):2385-8.
87. Shih CC, Lin SJ, Chung KH, Chen YL, Su YY (2000). Increased corrosion resistance of stent materials by converting current surface film of polycrystalline oxide into amorphous oxide, *J Biomed Mater Res* 52(2): 323-32
88. Singh K, Bonna KH, Jacobsen BK, Bjørk L, Solberg S (2001). Prevalence of and Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysms in a Population-based Study. The Tromsø Study. *Am J Epidemiol* 154 (3): 236-44.
89. Sonnesson B, Dias N, Malina M, Olofsson PÅ, Griffin D, Lindblad B, Ivancev K (2003). Intra-aneurysm pressure measurements in successfully excluded abdominal aortic aneurysm after endovascular repair. *J Vasc Surg* 37(4): 733-8.
90. Speck KM, Fraker AC (1980). Anodic Polarisation Behavior of Ni-Ti and Ti-6Al-4V in Simulated Physiological Solutions. *J Dent Res* 59(10): 1590-5.
91. Springer F, Günther RW, Schmitz-Rode T (2008). Aneurysm Sac Pressure Measurement with Minimally Invasive Implantable Pressure Sensors: An Alternative to Current Surveillance Regimes after EVAR? *Cardiovasc Intervent Radiol* 31(3): 460-7

92. Steinmetz E, Rubin BG, Sanchez LA, Choi ET, Geraghty PJ, Baty J, Thompson RW, Flye MW, Hovsepian DM, Picus D, Sicard GA (2004). Type II endoleak after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: A conservative approach with selective intervention is safe and cost-effective. *J Vasc Surg* 39(2): 306-13.
93. Stoeckel D (2002). Umformungen von NiTi-Legierungen - Eine Herausforderung. In: Siegert K (Hrsg): Neuere Entwicklungen in der Massivumformung. MAT-INFO Werkstoff-Informationsgesellschaft, Frankfurt, 141-57.
94. Thomas B, Sanchez L (2009). Proximal Migration and Endoleak: Impact of Endograft Design and Deployment Techniques. *Semin Vasc Surg* 22(3): 201-6.
95. Trépanier C, Tabrizian M, Yahia L'H, Bilodeau L, Piron DL (1998). Effect of Modification of Oxide Layer on NiTi Stent Corrosion Resistance. *J Biomed Mater Res (Appl Biomater)* 43(4): 433-40.
96. Trépanier C, Zhu L, Fino J, Pelton AR (2004). Corrosion resistance of Oxidized Nitinol. *Proceedings of SMST 2003, Monterey, CA, eds., A.R. Pelton and T.W. Duerig*: 267-76.
97. Trépanier C, Pelton AR (2004). Effect of Strain on the Corrosion Resistance of Nitinol and Stainless Steel in Simulated Physiological Environment. *Proceedings of SMST 2003, Monterey, CA, eds., A.R. Pelton and T.W. Duerig*: 393-8.
98. Umscheid T, Stelter WJ (1999). Time-Related Alterations in Shape, Position, and Structure of Self-Expanding, Modular Aortic Stent-Grafts: A 4-year Single-Center Follow-up. *J Endovasc Surg* 6(1): 17-32.
99. Undisz A, Schrepel F, Wesch W, Rettenmayr M (2009). In situ observation of surface oxide layers on medical grade Ni-Ti alloy during straining. *J Biomed Mater Res A* 88(4): 1000-9.
100. van Marrewijk C, Buth J, Harris PL, Norgren L, Nevelsteen A, Wyatt MG (2002). Significance of endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: The EUROSTAR experience. *J Vasc Surg* 35(3): 461-73.
101. van Marrewijk CJ, Fransen G, Laheij RJF, Harris PL, Buth J and for the EUROSTAR collaborators (2004). Is Type II Endoleak a Harbinger of Risk? Causes and Outcome of Open Conversion and Aneurysm Rupture during Follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 27(2): 128-37.
102. van Prehn J, Schlösser FJV, Muhs BE, Verhagen HJM, Moll FL, van Herwaarden JA (2009). Oversizing of Aortic Grafts for Abdominal Aneurysm Repair: A Systematic Review of the Benefits and Risks. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 38(1): 42-53.

103. Vardulaki KA, Prevost TC, Walker NM, Day NE, Wilmink ABM, Quick CRG, Ashton HA, Scott RAP (1999). Incidence among men of asymptomatic abdominal aortic aneurysms: estimates from 500 screen detected cases. *J Med Screen* 6(1): 50-4.
104. Veith FJ, Baum RA, Ohki T, Amor M, Adiseshiah M, Blankensteijn JD, Buth J, Chuter TA, Fairman RM, Gilling-Smith G, Harris PL, Hodgson KJ, Hopkinson BR, Ivancev K, Katzen BT, Lawrence-Brown M, Meier GH, Malina M, Makaroun MS, Parodi JC, Richter GM, Rubin GD, Stelter WJ, White GH, White RA, Wisselink W, Zarins CK (2002). Nature and significance of endoleaks and endotension: Summary of opinions expressed at an international conference. *J Vasc Surg* 35(5): 1029-35.
105. Veith FJ, Marin ML, Cynamon J, Schonholz C, Parodi JC (2005). 1992: Parodi, Montefiore, and the First Abdominal Aortic Aneurysm Stent Graft in the United States. *Ann Vasc Surg* 19(5): 749-51.
106. Volodos NL, Shekhanin VE, Karpovich IP, Troyan VI, Gur'evlu A (1986). [A self-fixing synthetic blood vessel endoprosthesis]. *Vestn Khir Im I I Grek* 137(11): 123-5.
107. Volodos NL, Karpovich IP, Troyan VI, Kalashnikova YV, Shekhanin VE, Ternyuk NE, Neoneta AS, Ustinov NI, Yakovenko LF (1991). Clinical experience of the use of self-fixing synthetic prostheses for remote endoprosthetics of the thoracic and the abdominal aorta and iliac arteries through the femoral artery and as intraoperative endoprosthesis for aorta reconstruction. *Vasa Suppl* 33: 93-5.
108. Wang FE (1995). Bonding Theory for Metals and Alloys, 1 Auflage. Elsevier Science, Amsterdam, 109-51.
109. Wanhainen A. (2008). How to define an abdominal aortic aneurysm – influence on epidemiology and clinical practice. *Scan J Surg* 97(2): 105-9.
110. White GH, Yu W, May J, Chaufour X, Stephen MS (1997). Endoleak as a Complication of Endoluminal Grafting of Abdominal Aortic Aneurysms: Classification, Incidence, Diagnosis and Management. *J Endovasc Surg* 4(2):152-68.
111. White GH, May J, Waugh RC, Yu W (1998). Type I and Type II Endoleaks: A More Useful Classification for Reporting Results of Endoluminal AAA Repair (Letter). *J Endovasc Surg* 5(2): 189-91.
112. White GH, May J, Waugh RC, Chaufour X, Yu W (1998). Type III and Type IV Endoleak: Toward a Complete Definition of Blood Flow in the Sac After Endoluminal AAA Repair. *J Endovasc Surg* 5(4): 305-9.

113. White GH, May J, Petrusek P, Waugh RC, Stephen MS, Harris J (1999). Endotension: An Explanation for Continued AAA Growth After Successful Endoluminal Repair. *J Endovasc Surg* 6(4): 308-15.
114. Wong MH, Cheng FT, Man HC (2008). Comparison of corrosion resistance and apatite-forming ability of NiTi treated by different low-temperature methods. *J Alloys Compounds* 466(1-2): L5-L10.
115. Wright KC, Wallace S, Charnsangavej C, Carrasco CH, Gianturco C (1985). Percutaneous Endovascular Stents: An Experimental Evaluation. *Radiology* 156(1): 69-72.
116. Wu, MH (2001). Fabrication of Nitinol Materials and Components. *Proceedings of the International Conference on Shape Memory and Superelastic Technologies, Kuming, China.* 285-92.
117. Yokoyama K, Kaneko K, Yabuta E, Asaoka K, Sakai J (2004). Fracture of nickel-titanium superelastic alloy in sodium hypochlorite solution. *Mater Sc Eng A* 369(1-2): 43-8.
118. Young JM, van Vliet KJ (2005). Predicting In Vivo Failure of Pseudoelastic NiTi Devices under Low Cycle, High Amplitude Fatigue. *J Biomed Mater Res B: Appl Biomater* 72(1): 17-26.
119. Zarins CK, White RA, Hodgson KJ, Schwarten D, Fogarty TJ for the AneuRx Clinical Investigators (2000). Endoleak as a predictor of outcome after endovascular aneurysm repair: AneuRx multicenter clinical trial. *J Vasc Surg* 32(1): 90-107.
120. Zarins CK (2004). Stent-Graft Migration: How Do We Know When We Have It and What Is Its Significance (commentary). *J Endovasc Ther* 11(4): 364-5.
121. Zarins CK, Crabtree T, Bloch DA, Arko FR, Ouriel K, White RA (2006). Endovascular aneurysm repair at 5 years: does aneurysm diameter predict outcome? *J Vasc Surg* 44(5): 920-9.
122. Zhang J, Schmidt J, Ryschich E, Müller-Schilling M, Schumacher H, Allenberg JR (2003). Inducible nitric oxide synthase is present in human abdominal aneurysms and promotes oxidative vascular injury. *J Vasc Surg* 38(2): 360-7.
123. Zhu L, Trépanier C, Fino J, Pelton AR (2003). Oxidation of Nitinol and Its Effect on Corrosion Resistance. *ASM Materials & Processes for Medical Device Conference 2003*, Anaheim, USA.

9 DANKSAGUNG

Mein Dank gilt meinen Lehrern in der Chirurgie und Gefäßchirurgie, von denen ich hier stellvertretend Prof. K. Rückert, Prof. H. Imig und Prof. E. S. Debus nenne, für die erlangten Fähigkeiten und die Einsicht in die Gefäßmedizin.

Herrn PD Dr G. Riepe danke ich für Beratung und gute Zusammenarbeit über Jahre in gemeinsamen Forschungstätigkeiten. Nicht zuletzt in der Folge seines wissenschaftlichen Engagements ist auch diese Arbeit entstanden. Herrn Prof. E. S. Debus danke ich für die interessante Thematik und die gute Betreuung.

Unter den wertvollsten Erfahrungen meiner Laufbahn waren die Begegnungen und Diskussionen mit Forschern anderer Fachgebiete. Herzlicher Dank gilt aus diesem Grunde Prof. M. Morlock und L. Birken von der Sektion Biomechanik der TU Harburg, Prof. E. Bock und C. Look vom Institut für Allgemeine Botanik der Universität Hamburg, Prof. D. Stöckel und Frau C. Trépanier von Nitinol Devices & Components, und nicht zuletzt Prof. G. Delling, Prof. M. Amling, Frau PD Dr E. Kaiser und Dr M. Hahn vom Zentrum für Osteologie und Biomechanik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf.

Lieben Dank auch an Frau L. Herich und Frau A. Großer vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, die mich sicher durch den Dschungel der höheren Statistik geleiteten.

Meiner lieben Schwester Anke habe ich für unermüdliches Korrekturlesen und ständig verfügbare Beratung zu danken.

10 LEBENSLAUF

ANGABEN ZUR PERSON

Name: Carsten Christian HEINTZ
Geburtsdaten: 01.04.1966 in Hamburg
Adresse: Bartholomäusstraße 69, 22083 Hamburg
Telefon: 040 / 22 698 177
E-Mail: heintz@arcor.de

BERUFLICHER WERDEGANG

01.08.1985 - 31.03.1987	Zivildienst Im Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg
23.03.1987 – 18.11.1993	Studium der Humanmedizin an der Justus Liebig-Universität, Giessen
15.01.1994 – 14.07.1995	Arzt im Praktikum, Chirurgische Abteilung, AK Ochsenzoll, Hamburg Ltd. Arzt Prof. Dr med. K. Rückert
01.02.1996 – 28.02.1998	Assistenzarzt, Chirurgische Abteilung, AK Ochsenzoll, Hamburg
01.03.1998 – 30.05.2006	Assistenzarzt, Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Visceralchirurgie, AK Harburg, Hamburg Ltd. Arzt Prof. Dr med. H. Imig, seit 01.05.2003 Prof. Dr med. E. S. Debus
06.03.2002	Facharzt für Chirurgie
21.07.2004	Schwerpunktbezeichnung Gefäßchirurgie
01.06.2006 – 30.09.2009	Ltd. Oberarzt der Abteilung für Gefäßchirurgie, Asklepios Klinik Wandsbek, Hamburg Ltd. Arzt Dr med. P. Breuer
seit 01.04.2010	Promotionsstudium, Universität Hamburg

11 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: