

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff)

Konnektorstents für den freien Gewebetransfer-
Eine Produktentwicklung von in vitro getesteten Stents bis zur Anwendbarkeit im
Finalversuch am Versuchstier Ratte

Dr. med. Katrin H. Schütz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Zahnheilkunde

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. Dr. K.-D. Wolff

2. Univ.-Prof. Dr. H. Berger

Die Dissertation wurde am 29.08.2012 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.07.2013 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
1.1.	Plastische und rekonstruktive Chirurgie	4
1.1.1.	Freie Transplantate	5
1.1.2.	Gestielte Transplantate	6
1.1.2.1.	Nahlappen	6
1.1.2.2.	Fernlappen	8
1.1.3.	Mikrovaskuläre Transplantate	9
1.2.	Problemstellung und Zielsetzung	11
1.3.	Stenting	12
1.3.1.	Koronares Stenting	12
1.3.2.	Stenting zur Gefäßkonnektion	13
2.	Material und Methoden	15
2.1.	Konnektorstents	16
2.2.	Humanpräparate	19
2.3.	Versuchstier Ratte	20
2.4.	Ballonkatheter	21
2.5.	Durchflussversuche an Humanpräparaten	22
2.6.	Zugversuche an Humanpräparaten	26
2.7.	Kadaversversuch am Versuchstier Ratte	28
2.8.	Kurzzeit-Prüfung am lebenden Versuchstier Ratte	29

3.	Ergebnisse	33
3.1.	Versuche an Humanpräparaten	33
3.1.1.	Durchflussversuche	36
3.1.2.	Zugversuche	39
3.1.3.	Resümee	41
3.2.	Kadaversuch	42
3.3.	Anpassung von Stent, Katheter, Operationsablauf	44
3.4.	Gruppe 1 der Kurzzeit-Prüfung	46
3.5.	Anpassung von Stent, Katheter, Operationsablauf	48
3.6.	Gruppe 2 der Kurzzeit-Prüfung	50
3.7.	Anpassung von Stent, Katheter, Operationsablauf	53
3.8.	Gruppe 3 der Kurzzeit-Prüfung	54
3.9.	Anpassung von Stent, Katheter, Operationsablauf	57
3.10.	Gruppe 4 der Kurzzeit-Prüfung	58
3.11.	Zusammenfassung der Ergebnisse	61
4.	Diskussion	62
4.1.	Diskussion alternativer Anastomosieretechniken	62
4.1.1.	Alternative Anastomosieretechniken im Allgemeinen	62
4.1.2.	Alternative Anastomosieretechniken im Speziellen	64
4.1.2.1.	Ringsysteme	64
4.1.2.2.	Stapler und Clips	66
4.1.2.3.	Gewebekleber	67
4.1.2.4.	Schweißtechniken	68
4.1.2.5.	Röhrchen und Stents	69
4.2.	Diskussion der Anastomosierung mittels Konnektorstents	70
5.	Zusammenfassung	76
6.	Literaturverzeichnis	78
7.	Abbildungsverzeichnis	106
8.	Tabellenverzeichnis	111
9.	Danksagung	112

1. Einleitung

Gegenwärtiger Goldstandard bei der Vereinigung mikrovaskulärer Gefäße während Organ- und Gewebstransplantationen (Bergmann 2004) sowie mikrovaskulären Rekonstruktionen im Kopf- und Halsbereich (Kruse et al. 2010) stellt die im Jahre 1902 durch Alexis Carrel eingeführte Nahttechnik dar (Carrel 1902). Aufgrund der Komplexität dieser höchst anspruchsvollen und zeitintensiven Technik, die langjähriger Erfahrung und Übung bedarf, kann es für den Patienten zu schwerwiegenden Komplikationen wie Verlust des Transplantates oder Wundheilungsstörungen kommen (Yu et al. 2009). Deshalb ist es Ziel wissenschaftlicher Bestrebungen nach einfacheren, sichereren und schnelleren Möglichkeiten der Gefäßanastomosierung beim mikrovaskulären Gewebetransfer zu forschen.

1.1. Plastische und rekonstruktive Chirurgie

Im Fachbereich der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie kommen plastische und rekonstruktive operative Eingriffe neben der Fehlbildungschirurgie und nach Infektionen vor allem im Bereich von Traumatologie und Tumorchirurgie zum Einsatz (Wolff 2007). Angeborene und erworbene Gewebsdefekte können durch Verlagerung und Transplantation von autogenem Haut-, Fett-, Muskel-, Faszien-, Knochen- und Knorpelgewebe wiederhergestellt werden. Abhängig von der Größe des Defektes, der Art des zu ersetzenden Gewebes und den funktionellen sowie ästhetischen Anforderungen an das verpflanzte Gewebe, muss ein Transplantat unterschiedlichen Ansprüchen gerecht werden (Schliephake et al. 1994, Takushima et al. 2005). Nicht zu vernachlässigen bei der Wahl der rekonstruierenden Operationsmethode sind ferner das Alter sowie der Allgemein- und Ernährungszustand des jeweiligen Patienten (Caliceti et al. 2007, Giuglea et al. 2005).

Bei einer Gewebsverpflanzung können freie Transplantate von gestielten und mikrovaskulären Transplantaten unterschieden werden.

1.1.1. Freie Transplantate

Freie autogene Transplantate werden einer körpereigenen Spenderregion entnommen und fern dieser zur Deckung von Defekten verwendet. Da diese Transplantate ohne lokal gefäßgestielte und ohne mikrovaskulär anastomosierte Blutversorgung gehoben werden, sind eine gute Durchblutung des Empfängerbettes und eine ausreichende Fixierung des Transplantates an der Empfängerstelle wichtige Voraussetzungen für eine erfolgreiche Transplantation. Bis zur Revaskularisation werden sie nur durch Diffusion ernährt (Petruzzelli and Johnson 1994). Je voluminöser das transplantierte Gewebe ist, desto schwieriger gestaltet sich eine Nährstoffversorgung allein durch Diffusion.

Sowohl freie Hauttransplantate als auch freie autogene Knochentransplantate finden in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie häufig Verwendung.

Je nach histologischer Transplantatdicke, werden Spalthauttransplantate von Vollhauttransplantaten unterschieden. Im Gegensatz zur Vollhaut, welche die gesamte Epidermis und Dermis einbezieht, besteht der Spalthautlappen neben der Epidermis nur aus einem Teil des Koriums. Oft kommen Spalthauttransplantate zwischen 0,4-0,6mm zur Anwendung (Housewright et al. 2010), wobei dünne Lappen mit einer Dicke von 0,3mm von mitteldicken (0,4-0,5mm) und dicken (0,6mm) Transplantaten unterschieden werden. Beide Transplantatarten können zur Deckung größerer flacher Schleimhaut-, beziehungsweise Hautdefekte eingesetzt werden. Während sich die Spalthaut intraoral gut bewährte, findet sie extraoral aufgrund ihrer Schrumpfungstendenz und des unterschiedlichen Farbtons im Vergleich zur sonstigen Gesichtshaut kaum Verwendung, wohingegen die weniger zur Schrumpfung neigende Vollhaut sich auch ästhetisch in Bezug auf ihr Kolorit extraoral eignet (Wolff 2007).

Freie autologe Knochentransplantate können als reine Kompakta, reine Spongiosa oder als gemischt kortikospongiöse Transplantate eingesetzt werden. Verglichen mit Hautlappen, weisen diese Transplantate ungleich größere Diffusionsstrecken zur Nährstoffversorgung auf, weshalb es während der frühen Revaskularisation vermehrt zur Resorption speziell der spongiösen Knochenanteile kommt (Chen et al. 1994, Lin et al. 1990, Sullivan and Szwajkun 1991). Dabei trägt eine starre Fixierung der Transplantate zur Volumenbeständigkeit derselben positiv bei (LaTrenta et al. 1989, Lin et al.

1990, Phillips and Rahn 1988). Indikationen für einen Knochenersatz mit freier autogener Knochentransplantation liegen bei nicht bestrahlten, infektfreien und gut vaskularisierten kleineren Knochendefekten vor (Schwenzer 2002).

1.1.2. Gestielte Transplantate

Im Gegensatz zu freien Transplantaten werden gestielte Transplantate nicht vollständig vom Transplantat versorgenden Gefäßsystem gelöst, sondern durch eine bestehen bleibende Verbindung zu vorhandenen lokalen Arterien und Venen mit Nährstoffen versorgt, weshalb eine relative anatomische Nähe zwischen Spenderregion und Defektareal unabdingbar ist. Dabei können Lappen mit einem definierten Gefäßstiel, entsprechend einem anatomisch erkennbaren arteriovenösen System entlang der Lappenlängsachse („axial pattern flaps“) von solchen Lappen, die ausschließlich durch den kapillären Gefäßplexus versorgt werden („random pattern flaps“) unterschieden werden (McGregor and Morgan 1973). Aufgrund dieser differentiellen Versorgung werden gefäßgestielte Transplantate abhängig vom Verlauf der Arterien und Venen in ihrer Größe sehr unterschiedlich gestaltet, während randomisierte Lappen in ihrer Länge das Zwei- bis Dreifache der Lappenbasis nicht überschreiten sollten (Wolff 2007).

1.1.2.1. Nahlappen

Lokale Lappenplastiken werden zur Deckung direkter benachbarter Hautdefekte verwendet und entsprechen deshalb in Farbe, Oberflächenstruktur, Dicke und Konsistenz weitestgehend der zu ersetzenden Gesichtshaut. Daher gelten sie bei kleineren extraoralen Defekten als Methode erster Wahl zur Rekonstruktion (von Domarus 2000). Abhängig vom lokalen Gefäßverlauf handelt es sich um gefäßgestielte oder randomisierte Transplantate. Alternative Lappenvarianten stehen mit Rotations-, Transpositions- und Verschiebelappen zur Verfügung

(Jackson 1997). Bei der Transplantatgestaltung sollte der Verlaufsrichtung der Langer-Linien besondere Beachtung geschenkt werden, wodurch eine relativ unauffällige Narbenbildung durch Schnitte in Längsrichtung erreicht werden kann (von Domarus 2000).

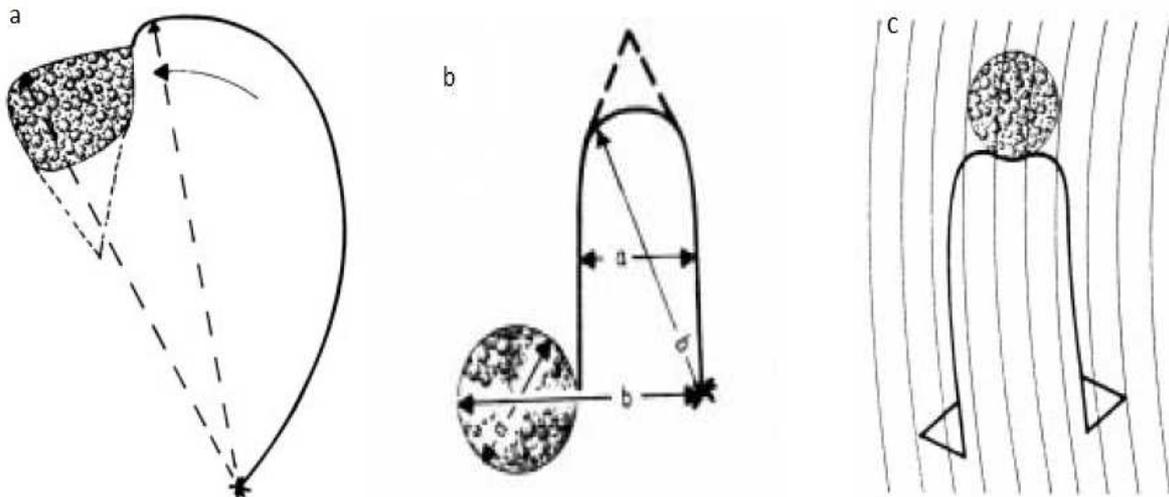


Abbildung 1: Verschiedene Nahlappenplastiken (von Domarus 2000)

- a) Rotationslappen
- b) Transpositions-lappen
- c) Verschiebelappen

Die Deckung eines Defektareals erfolgt mit Hilfe des Rotationslappens durch einen gekrümmten Schnitt und eine Rotation des Transplantats in das Empfängerbett. Der Transpositions-lappen wird dagegen an seiner Basis in den Defekt geschwenkt, während der Verschiebelappen entlang seiner Längsrichtung verlagert wird (vgl. Abbildungen 1a, b und c).

1.1.2.2. Fernlappen

Myokutane- und Muskellappen müssen in relativer Nähe zum Gewebsdefekt gehoben werden, wenn sie nicht durch einen definierten dominanten Gefäßstiel versorgt werden. Im Bereich der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie ist dies vor allem der Platysmalappen, der sich als Muskellappen (Wada et al. 2001) und als Myokutanlappen (Puxeddu et al. 2008, Szudek and Taylor 2007) bewährt hat. Ebenso mit und ohne kutane Komponente werden Temporalislappen (Ael-N 2005, Salgarelli et al. 2006) und Sternocleidomastoideuslappen (Ariyan 2003, Kierner et al. 2001) eingesetzt.

Gefäßgestielte myokutane Transplantate zeichnen sich dagegen durch einen größeren Rotationsradius aus und können bei scharfer Trennung von Arterie und Vene aus der regionalen Anbindung und Neuanschluss an die Blutversorgung der Empfängerregion auch als mikrovaskuläre Transplantate Verwendung finden. Neben dem Pectoralis-major-Lappen (Liu et al. 2001) wurden vor allem der Latissimus-dorsi-Lappen (Abou Mayaleh et al. 2003) und der Trapeziuslappen (Escuder et al. 1998) gestielt eingesetzt.

Obwohl diese gefäßgestielten Fernlappen zugunsten des mikrovaskulären Gewebetransfers an Bedeutung verloren haben, bilden sie in ausgewählten Situationen eine nicht zu vernachlässigende Alternative. So können zum Beispiel Voroperationen oder Bestrahlungen die Gefäße im Empfängerbereich derart schädigen, dass ein mikrovaskulärer Anschluss schwierig beziehungsweise unmöglich wird.

Große Gewebsdefekte, die nicht durch lokale Lappenplastiken gedeckt werden können, stellen Indikationen für Fernlappen und mikrovaskulär anastomosierte Transplantate dar. Im Vergleich zu Regionallappenplastiken bleiben sie extraoral, im Gegensatz zur Anwendung in der Mundhöhle, aufgrund ästhetischer Nachteile die Transplantate zweiter Wahl (von Domarus 2000).

1.1.3. Mikrovaskuläre Transplantate

Obwohl technisch anspruchsvoll, haben sich freie mikrovaskuläre Transplantate wie bereits beschrieben (vgl. 1.1.2.2.) bei ausgedehnten und komplizierten Wunden etabliert (Menick 1998). Sie werden in der Literatur als Standardtechnik bei Rekonstruktionen im Kopf-Halsbereich (Cusano and Fernandes 2010) und als integraler Bestandteil aktueller Behandlungsprinzipien (Thorwarth et al. 2008) mit Erfolgsraten von 90-99% (Kruse et al. 2010) beschrieben.

Entsprechend den freien Transplantaten werden die Lappen beim mikrovaskulären Gewebettransfer entfernt vom Defektareal gehoben. Allerdings erfolgt ihre Ernährung nicht durch Diffusion. Während der Präparation werden die zugehörigen Gefäße zusammen mit dem zu transplantierenden Gewebe entnommen und in der Empfängerregion an das lokale arterielle und venöse System angeschlossen, weshalb sich ausschließlich Gewebe eignen, die sich durch einen dominanten Gefäßstiel auszeichnen.

Je nach Beteiligung verschiedener Komponenten, können kutane, myokutane und osteomyokutane Transplantate sowie solche, die nur aus Muskulatur, Fettgewebe, Mukosa oder bevorzugt Knochengewebe bestehen, unterschieden werden (Wolff 2007).

Neben der Art des zu ersetzenden Gewebes sind vor allem Durchmesser und Tiefe des Defektes entscheidend für die Wahl des geeigneten Transplantates. Daneben müssen Wünsche und Lebenssituation des Patienten Berücksichtigung finden, um postoperative Einschränkungen durch Defizite in der Spenderregion zu minimieren. Weiter ist es vorteilhaft, einen Lappen zu wählen, der ohne intraoperative Umlagerung des Patienten gehoben werden kann.

Ein sehr häufig angewandtes Transplantat, das sich durch seine Zuverlässigkeit und Vielseitigkeit auszeichnet (Medard de Chardon et al. 2009), ist der radiale Unterarm-lappen, dessen Erfolgsquote mit über 95% angegeben wird (Kruse et al. 2011). Vor allem bewährte er sich bei Defekten, die dünne Transplantate mit geringem Volumen zur Deckung benötigen. Auch seine Flexibilität, Plastizität und Leistungsfähigkeit, bezogen auf Phonation und Essgewohnheiten, machen ihn neben seiner filigranen Beschaffenheit besonders geeignet beim Ersatz oraler und pharyngealer Mukosa (Strunski et al. 1987).

Müssen nicht nur rein oberflächliche Defekte gedeckt werden, eignet sich Gewebe aus der Skapularegion oder des lateralen Oberarms. Sowohl beim Skapula- als auch beim Paraskapulalappen wird keine Muskulatur entfernt, was sich günstig auf die Morbidität im Bereich der Spenderregion auswirkt. Da beide Lappen mit einem Teil des Schulterblattes gehoben werden können, ist es möglich, neben dem Weichteilersatz auch gleichzeitig knöchern zu rekonstruieren (Sullivan et al. 1990, Chandrasekhar et al. 1990). Ein Vorteil des lateralen Oberarmllappens im Vergleich zu Transplantaten der Skapularegion besteht darin, bei gleicher Patientenlagerung, im Kopf-Halsbereich zu operieren und zeitgleich mit der Lappenhebung zu beginnen. Geringe Einschränkungen in der Spenderregion am lateralen Oberarm (bei einer Lappenbreite kleiner als sieben Zentimetern kann der Entnahmedefekt primär verschlossen werden) (Wax et al. 1996), führen neben guten Langzeitergebnissen zur breiten Akzeptanz und Zufriedenheit auf Patientenseite (Haas et al. 2007).

Sehr tiefe, voluminöse Weichgewebsdefekte benötigen neben dem Ersatz von Haut und Fettgewebe meist zusätzlich Muskulatur zur Rekonstruktion. Als myokutane Transplantate stehen unter anderen der Latissimus-dorsi-Lappen (vgl. Punkt 1.1.2.2. Fernlappen) und der Vastus-lateralis-Lappen zur Verfügung. Neben ausgedehnten Hautläsionen sowie tiefen und perforierenden Defekten, werden Läsionen, die einer Zungenrekonstruktion bedürfen und große orbito-maxilläre Defekte als mögliche Indikationen beschrieben (Haughey and Fredrickson 1991, Piantanida et al. 1999, Wolff 1998).

Im Gegensatz zu den freien autologen Knochentransplantaten unterliegt mikrovaskulär anastomosierter Knochen deutlich geringeren resorptiven Vorgängen und führt zu stabileren Langzeitergebnissen (Li et al. 2007). Neben dem bereits erwähnten Skapulatrtransplantat kommen zur knöchernen Rekonstruktion im Gesichtsbereich mikrovaskulär anastomosierte Beckenkamm- und Fibulatrtransplantate zum Einsatz (Kim et al. 2008, Mees 1989), wobei bei mikrovaskulärer Rekonstruktion großer, anspruchsvoller Unterkieferdefekte die Rekonstruktion mit Fibulaknochen als vielseitigste, verlässlichste und bestmögliche Methode beschrieben wird (Lopez-Arcas et al. 2010, Papadopoulos et al. 2008).

1.2. Problemstellung und Zielsetzung

Wie bereits in Punkt 1 erwähnt, erfolgt der mikrovaskuläre Anschluss des transplantierten Gewebes standardmäßig durch Nahtanastomosen. Unter dem Operationsmikroskop werden Arterie und Vene der Spenderregion an die entsprechenden Gefäße in der Empfängerregion angeschlossen. Dies geschieht in der Abteilung für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikums rechts der Isar zumeist mit einer End-zu-End-Anastomosierung.

Im Kopf-Halsbereich stehen für den Gefäßanschluss Äste der Arteria carotis externa mit den zugehörigen Venen zur Verfügung. Als häufig verwendete Anschlussgefäße sind beispielhaft die Arteria facialis, Arteria thyroidea superior und die Arteria temporalis superficialis zu erwähnen (Nahabedian et al. 2004, Chia et al. 2011).

Um Misserfolge zu minimieren und Schwierigkeiten beim mikrovaskulären Gewebetransfer zu reduzieren, war es das Ziel unserer Arbeitsgruppe, nach einer zuverlässigeren, leichter erlernbaren und schnelleren arteriellen End-zu-End-Anastomosiertechnik zu suchen und diese an Humanpräparaten und im Tierversuch zu testen.

Die erfolgreiche Anwendung intraluminaler Stents während der perkutanen transluminären coronaren Angioplastie und das innovative Konzept der Firma OPTIRAY Medizintechnik GmbH, die sich neben der Stentfertigung, Stenttestung und Zulassung vor allem mit der Stententwicklung (Neuentwicklungen oder Anpassung bereits bestehender Stentdesigns) auf dem Markt positioniert, führte zur Zusammenarbeit mit unserer Abteilung für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie. Gemeinsames Ziel war es, im Rahmen eines von der Bayerischen Forschungstiftung unterstützten Forschungsvorhabens mit dem Thema „Konnektorstents für den freien Gewebetransfer“ (AZ-818-08) einen Stent zu entwickeln, der es uns möglich machen sollte, kleine arterielle Gefäße zu konnektieren ohne bei der Fixierung der beiden Gefäßenden zusätzliche Nähte zu benötigen.

1.3. Stenting

Das klinische Wörterbuch Pschyrembel (Pschyrembel 2002) beschreibt Stents als (chirurgische) selbstexpandierende, scherengitterartige endoskopisch oder radiologisch platzierbare Prothesen, aus verschiedenen Materialien bestehend, die sich nach Implantation selbsttätig ausdehnen und zur Überbrückung beziehungsweise Erhaltung des Lumens bei tumorbedingter Stenose und Obstruktion von Hohlorganen (zum Beispiel Trachea, Ösophagus) oder bei arteriosklerotisch bedingter kurzstreckiger Gefäßstenose Verwendung finden. Des Weiteren können sie auch im Rahmen von portaler Hypertension als transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunts eingesetzt werden.

Die Grundlage für unser Forschungsvorhaben bildeten die im Bereich des koronaren Stentings eingesetzten zylindrischen Metallstents.

1.3.1. Koronares Stenting

Da arteriosklerotisch verursachte flusslimitierende Koronarstenosen zur Koronarinsuffizienz und folglich zur Myokardischämie führen, ist die Revaskularisation der entsprechenden Gefäßabschnitte von entscheidender Bedeutung (Herold 2005b). Dies kann erreicht werden, indem ein Ballonkatheter unter radiologischer Kontrolle über eine periphere Arterie der Extremitäten in die Koronararterienstenose geschoben wird und durch Dilatation des Ballons eine Aufweitung der Stenose erfolgt. Im Rahmen dieses als perkutane transluminare Angioplastie (PTCA) bezeichneten Vorgangs ist es möglich, sowohl nach erfolgter Ballondilatation oder aber direkt in die unbehandelte Stenose einen Stent intraluminal zu platzieren. Im Gegensatz zur alleinigen Ballondilatation wirkt ein Stent vorteilhaft den elastischen Rückstellkräften entgegen und schützt damit vor einer erneuten Wiederverengung des Gefäßes, was zu besseren Langzeitergebnissen führt (Hoffstetter 2008). Um ihn in das stenosierte Gefäß einzubringen und eine Expansion am gewünschten Ort zu gewährleisten, ist es vorab nötig, einen ballonexpandierenden Stent auf einen entsprechenden

Ballonkatheter zu montieren. Diesen Vorgang bezeichnet man als Crimpen. Ist der auf dem Ballon befestigte Stent in situ gebracht, kann der Ballon mit Hilfe einer Inflationsspritze über den Katheterschlauch dilatiert werden, wodurch der Stent eine radiale Aufdehnung und plastische Deformierung erfährt. Nach erfolgreicher Dilatation wird der Katheter aus dem Gefäß entfernt, während der Stent als Gefäßwandstütze in der Koronararterie verbleibt.

Hinsichtlich ihrer Expansion lassen sich selbstexpandierende Stents von ballonexpandierbaren Stents unterscheiden. Selbstexpandierende Stents benötigen keine mechanische Dilatationshilfe. Sie werden im expandierten Zustand hergestellt und anschließend kontrahiert. Das Wiedererlangen ihres Ausgangsdurchmessers am gewünschten Ort in vivo geschieht durch das Öffnen einer Hülse oder bei Nickel-Titanlegierungen durch eine Temperaturerhöhung auf Körpertemperatur.

Ballonexpandierende Stents werden häufig aus Chrom-Nickel-Stahl hergestellt. Wie bereits beschrieben, verformen sich diese Stents während der Dilatation plastisch und erfahren eine Kaltverfestigung, weshalb sie bedeutend höheren radialen Kräften standhalten können.

Dementsprechend werden derzeit beim koronaren Stenting bevorzugt ballonexpandierende Stents eingesetzt (Vallbracht 2002, Hoffstetter 2008, Meier 2000).

1.3.2. Stenting zur Gefäßkonnektion

Im Unterschied zum koronaren Stenting sollte der zu entwickelnde Konnektorstent keine arteriosklerotisch bedingten Stenosen aufdehnen, sondern wie bei der standardmäßig angewandten Nahtanastomose die arterielle Gefäßkonnektion beim mikrovaskulären Gewebetransfer übernehmen.

Den Ausgangspunkt unserer Entwicklung bildeten ballonexpandierende Koronarstents aus medizinischem Edelstahl.

Obwohl durch die Implantation von Stents während der PTCA der Langzeiterfolg der Revaskularisationstherapie verbessert werden konnte (vgl. Punkt 1.3.1. Koronares Stenting), wird die Restenosierungsrate in der Literatur innerhalb

eines etwa dreijährigen Beobachtungszeitraumes mit 20-30% angegeben. Beim Vergleich unterschiedlicher Gefäßdurchmesser zeigten kleinkalibrige Gefäße mit einem Durchmesser von weniger als 2,5mm signifikant mehr Komplikationen mit erneut auftretender Stenosierung der behandelten Gefäßabschnitte nach einer halbjährigen Angiographiekontrolle, wohingegen sich die Ergebnisse hinsichtlich erfolgreicher Stentimplantation und Restenosierungsrate während des Krankenhausaufenthaltes innerhalb der getesteten Gruppen nicht signifikant unterschieden (Sonmez et al. 2004, Hsieh et al. 2001).

Auch wenn unser Forschungsvorhaben die Gefäßkonnektion im Rahmen des mikrovaskulären Gewebetransfers betrifft und die Durchmesser der zu vereinigenden Arterien dementsprechend gering ausfallen, ist aufgrund einer nach drei bis vier Wochen stattfindenden autonomen Durchblutung durch einsprossende Kapillaren aus dem umgebenden Gewebe (Chen et al. 2002, Salgado et al. 2002, Wolff et al. 2009) keine Gefahr durch eine vermehrte Stenosierungsrate gegeben. Durch die vom anastomosierten Gefäßstil weitestgehend unabhängige Durchblutung des transplantierten Gewebes sollte diese relativ häufige Spätkomplikation des koronaren Stentings für die Anwendung von Stents zur Vereinigung von Arterien, unabhängig von deren Kaliber, keine Relevanz aufweisen.

2. Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit umfasst einen Teilbereich des von der Bayerischen Forschungsstiftung getragenen Projektes „Konnektorstents für den freien Gewebetransfer“ (AZ-818-08).

Dieses auf drei Jahre ausgelegte Forschungsvorhaben diente der Entwicklung eines Stents zur End-zu-End-Vereinigung kleiner arterieller Gefäße (vgl. Punkt 1.2. und Punkt 1.3.).

Ballonexpandierbare zylindrische Metallstents des koronaren Stentings bildeten die Grundlage unserer Stententwicklung.

In verschiedenen Schritten erfolgte zuerst eine Modifikation und Weiterentwicklung unserer Ausgangsstents an thiel-fixierten Humanpräparaten. Die jeweiligen Stent-Prototypen wurden mit Hilfe von Durchfluss- und Zugversuchen auf Retention und Dichtigkeit geprüft.

Nachdem der bis dato optimierte Stent im Kadaversuch an die Rattenanatomie angepasst war, wurde dieser in einer Kurzzeitprüfung am lebenden Versuchstier Ratte weiter verbessert und auf in vivo Tauglichkeit überprüft. Den Abschluss des Projektes bildete die Langzeitprüfung des Konnektorstents am lebenden Versuchstier Ratte.

Während ein Teilbereich der Zug- und Durchflussversuche am Humanpräparat bereits von Herrn Both in seiner Doktorarbeit diskutiert wurde (Both 2010), beschäftigt sich diese Dissertationsschrift neben abschließenden Testungen an menschlichen Arterien schwerpunktmäßig mit der Kurzzeitstudie am lebenden Versuchstier Ratte.

Folgende Hypothese galt es zu untersuchen:

„Konnektorstents ermöglichen nach Durchtrennung der infrarenalen Rattenaorta am lebenden Versuchstier eine komplikationsarme Anastomosierung derselbigen, ohne zusätzlich benötigte Adaptationsnähte im Bereich der Anastomose, bei einem postoperativen Beobachtungszeitraum von einer Stunde“

2.1. Konnektorstents

Die Ausgangsstents mit einem dem koronaren Stenting entliehenen Stentdesign bildeten die beiden Prototypen Mukikon 1-18 und Mukikon 2-24 (vgl. Abbildungen 2-5). Die erste Ziffer bezeichnet die Reihenfolge in der die entsprechenden Stenttypen produziert worden sind, die zweite gibt die Länge des jeweiligen Stents in Millimeter an. Beide Prototypen bildeten die Grundlage für die Entwicklung eines in vivo einsatzfähigen Stents zur arteriellen Gefäßkonnektion.

Alle im Rahmen des Projektes „Konnektorstents für den freien Gewebetransfer“ von der Firma OPTIRAY Medizintechnik GmbH angefertigten Stents bestehen aus medizinischem Edelstahl mit einer chemischen Zusammensetzung aus:

C: 0,020%; Si: 0,51%; Mn: 1,67%; P: 0,018%; S: 0,001%; Cr: 17,51%;
Mo: 2,80%; Ni: 14,20%; N: 0,064%; Fe: Rest; Cu: 0,06%;

Den verschiedenen Stenttypen gemeinsam war eine Produktionsabfolge, die aus Laserstrahlschneiden sowie Reinigen und Beizen bestand. Zuerst wurden die Stents aus Röhrchen mit Hilfe eines Laserstrahls geschnitten. Während der Rohrdurchmesser für die Versuche am Humanpräparat bei 2,0mm lag, wurde dieser im weiteren Verlauf des Projektes für die Anwendung am Versuchstier Ratte auf 1,65mm reduziert. Durch die anschließende Reinigung und chemische Beizung erfolgte eine Säuberung mit leichtem Materialabtrag der Stents.

Auf einen möglichen vierten Arbeitsschritt, das Vakuumglühen, verzichteten wir bei allen Stenttypen, die nach den durchgeführten Versuchen Herrn Boths getestet wurden, da dieser Produktionsschritt das Metall weicher werden ließ und sich dadurch leichter Teile der Stützelemente beim Einführen der Konnektorstents in der Gefäßwand verhakten.

2.2. Humanpräparate

Im Rahmen der „anatomischen Kurse zur Lappenhebung“ in München im Dezember 2008 und 2009 konnten von jeweils 7 mikrochirurgischen Lappen nach Thiel fixierte arterielle Gefäße zur Stent-Testung gewonnen werden. Besonders geeignet für die Testreihen erwiesen sich sowohl die Arteria tibialis anterior als auch die Arteria tibialis posterior. Der Durchmesser beider Gefäße schwankte nur gering um einen Durchschnittswert von 2,5mm, weshalb Vergleichbarkeit und statistische Auswertung gewährleistet werden konnten.

Ebenso wurde darauf Wert gelegt, dass jedes der sechs Präparate pro Gruppe von einem anderen menschlichen Körper stammte.

Nachdem die entsprechenden Arterien unter mikroskopischer Kontrolle aus dem umliegenden Bindegewebe präpariert waren, anschließend in mehrere Präparate geteilt wurden und etwaige Kollateralen durch Clips verschlossen waren, erfolgte eine scharfe mittige Durchtrennung des jeweiligen Arterienabschnittes. Abschließend konnten die zwei getrennten Hälften mittels Konnektorstent wieder vereinigt werden (vgl. Abbildung 6).

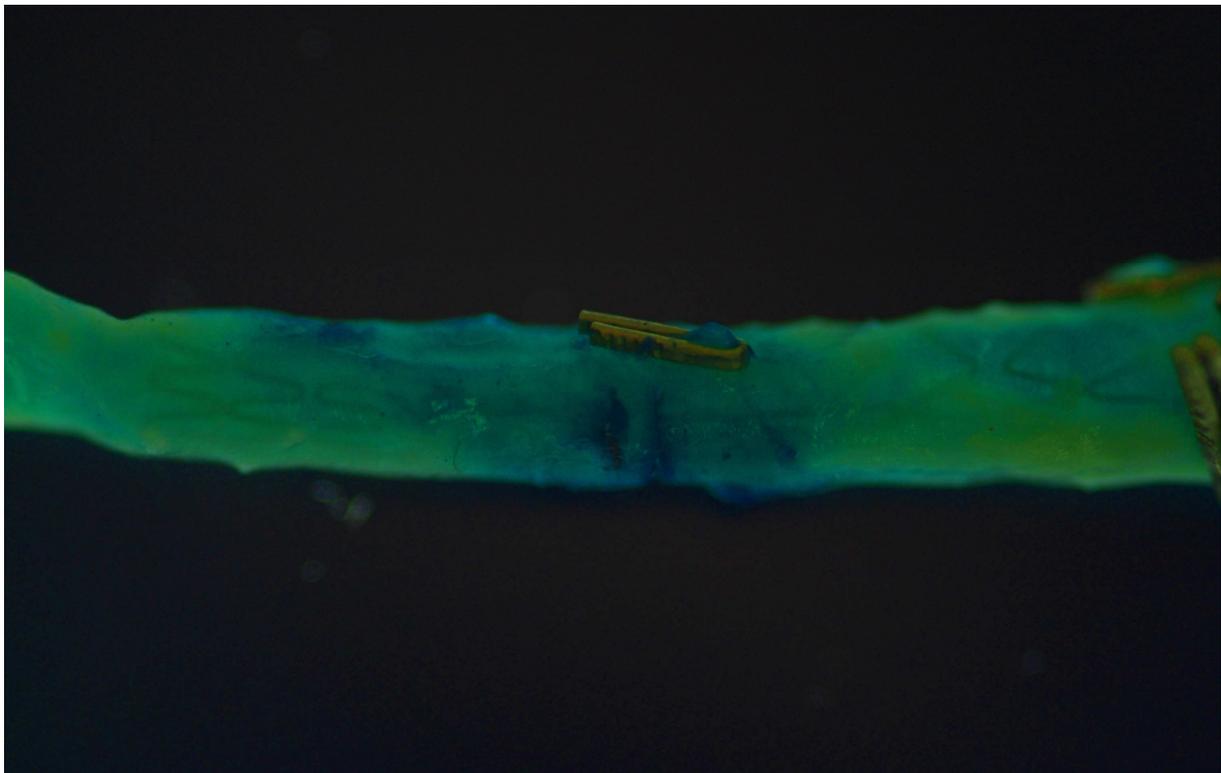


Abbildung 6: Anastomose mittels Konnektorstent; Aufnahme erfolgte nach bereits ausgeführtem Durchflussversuch

Um im Durchfluss- und Zugversuch vergleichende Aussagen zur Standardmethode der Anastomosentechnik treffen zu können, testeten wir vor Beginn der Konnektorstent-Versuchsreihen in denselben Versuchsaapparaturen sechs Arterien, die durch konventionelle Nähte anastomosiert worden sind. Dabei wurde jede getrennte Arterie mit 8 Einzelknopfnähten des Nahtmaterials Ethilon® 9/0 wieder vereinigt.

2.3. Versuchstier Ratte

Ratten werden zum Zwecke wissenschaftlicher Untersuchungen im Bereich mikrochirurgischer Fragestellungen häufig eingesetzt. Eine Medline-Recherche vom 13.10.2011 mit den Schlüsselwörtern „rat AND microsurgery“ zeigte 1325 Treffer. Daneben sammelte der verantwortliche Leiter des Projektes „Konnektorstents für den freien Gewebetransfer“ Herr Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Klaus Dietrich Wolff seit 1989 selbst positive Erfahrungen mit diesem Versuchstier (Wolff and Dienemann 1990, Wolff et al. 1993, Wolff and Stiller 1993). Somit entschieden auch wir uns für die Durchführung der Tierversuche mittels Wistar-Ratten. Diese Tiere fanden als erster Ratten-Stamm Verwendung im Sinne eines Modellorganismus in medizinischer und biologischer Forschung. Es handelt sich bei Wistar-Ratten um einen ausgezüchteten Albino-Ratten-Stamm des Wistar-Instituts im US-amerikanischen Staat Philadelphia. Neben einer pflegeleichten Haltung in Versuchslaboratorien erweisen sich geringe Inzidenz-Raten von Spontan-Tumoren als günstige Versuchsvoraussetzungen (emf-portal 2011). Wir bestellten jeweils zwei Wochen vor Versuchsdurchführung von der Firma Charles-River (Sandhofer Weg 7, 97633 Sulzfeld, Deutschland) 200g schwere Tiere, die im Laufe der Eingewöhnungsphase annähernd weitere 50-100g zunahmen. Sowohl weibliche als auch männliche Tiere kamen während der Versuchsreihen zum Einsatz. Die Haltung der Wistar-Ratten erfolgte im Zentrum für Präklinische Forschung, Tierbereich Bau 552, die Versuchsdurchführungen fanden dagegen im Mikrochirurgischen Labor der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Bau 518 des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München statt.

2.4. Ballonkatheter

Entsprechend dem koronaren Stenting mussten die Konnektorstents vor der Implantation zur Gefäßvereinigung auf Ballonkatheter montiert werden. Die drei Hauptbestandteile eines Ballonkatheters sind das sich am proximalen Ende befindliche Ansatzstück, welches zur Ballonaufdehnung mit der Inflationssspritze verbunden wird, ein Katheterschlauch und der Ballon am distalen Ende.

Während die Stents anfänglich händisch auf den Ballon montiert wurden (dieser Vorgang wird als Crimpen bezeichnet), kam zwischenzeitlich ein von der Firma OPTIRAY Medizintechnik GmbH entwickeltes Crimpgerät zum Einsatz (vgl. Abbildung 7), bevor wir die Firma Bavaria Medizin Technologie GmbH, Oberpfaffenhofen, mit dem Crimpen unserer Stents beauftragten.

Wie bereits im Kapitel Konnektorstents begründet, werde ich die Einzelheiten der Resultate der verschiedenen Crimpmanöver und die Gründe zur Veränderung des Crimpvorganges im Ergebnissteil darlegen.

Da sich Katheter mit einem Ballondurchmesser, der über dem Arterien Durchmesser lag, als vorteilhaft erwiesen (Both 2010), kamen zur Testung der drei Stent-Prototypen Katheter mit einem Durchmesser des Ballons von 4,0mm (Orbus® 24 GF/ 4,0; Bavaria Medizin Technologie GmbH, Oberpfaffenhofen, Deutschland) bei einem durchschnittlichen Arterien Durchmesser von 2,5mm zum Einsatz.

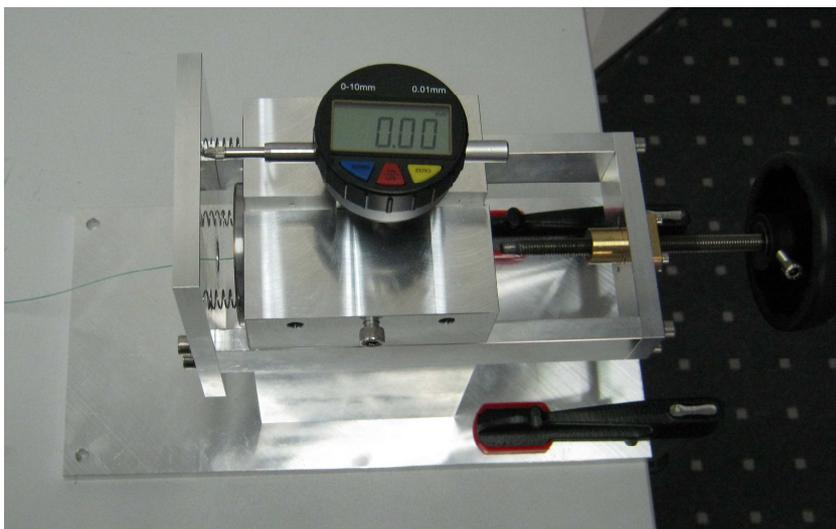


Abbildung 7: von der Firma OPTIRAY Medizintechnik GmbH entwickeltes Crimpgerät

Weitere Katheter für die Kadaverstudie als auch die Kurzzeitstudie wurden ebenso von der Firma Bavaria Medizin Technologie GmbH bezogen. Entsprechend den vorherigen Versuchen erfolgte ein Wechsel des Kathetertyps, beziehungsweise eine Anpassung an unsere Bedürfnisse. Genaue Beschreibungen finden sich dementsprechend auch im Kapitel Ergebnisse.

Für die Anastomosierung der getrennten Humanpräparate durch einen Konnektorstent wurde der sich auf dem Ballonkatheter befindliche Stent von distal kommend Richtung proximal in die erste Gefäßhälfte vorgeschoben, bis die Hälfte des Stents das proximale Arterienende bereits wieder verlassen hatte. Anschließend konnte der zweite Teil der Arterie über den Stent gezogen werden. Besonders war dabei auf eine mittige Platzierung des Stents mit gleichen Anteilen in beiden Arterienhälften zu achten. Nach Anschluss der Inflationsspritze an den Katheterschlauch führte ein erzeugter Wasserdruck von ungefähr sechs bar zur Aufdehnung des gefalteten Ballons und folglich zur Expansion des Stents. Durch anschließende Entlastung konnte der Ballon wieder aus dem Gefäß gezogen werden, wohingegen der Konnektorstent als Stent-Anastomose in situ verblieb. Entsprechend erfolgte auch die Anastomosierung im Tierversuch. Allerdings konnten zur Stent-Expansion hier maximal zwei bar aufgebracht werden, um eine Ruptur der Rattenaorta zu vermeiden (vgl. Punkt 3.5.).

2.5. Durchflussversuche an Humanpräparaten

Basierend auf den Ergebnissen Boths (Both 2010) waren Gegenstand dieser Doktorarbeit drei weitere Stent-Prototypen, die die Durchfluss- und Zugversuche an Humanpräparaten durchliefen, mit konventionellen Nahtanastomosen und den Ergebnissen Boths verglichen wurden und als Grundlage für die Tierversuche dienten.

Die Gruppengröße pro Stenttyp lag bei sechs anastomosierten Humangefäßen (persönliche Rücksprache mit Dipl.-Stat. Dr. T. Schuster, Biometrisches Studienzentrum am Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, Direktor: Prof. Dr. K. A. Kuhn).

Nach Vorbereitung der Präparate (vgl. Punkt 2.2.) erfolgten zuerst die Durchflussmessungen, anschließend konnten dieselben anastomosierten Arterien in der Zugprüfmaschine getestet werden.

Als Anhaltspunkt für Fluss- und Druckparameter unserer Durchflussapparatur wählten wir Werte der proximalen Arteria facialis, ein häufiges Anschlussgefäß im Kopf-Hals-Bereich mit mittleren systolischen Blutdruckwerten von $103\text{mmHg} \approx 140\text{cmH}_2\text{O}$ (Wysluch 2008). Die für unsere Apparatur benötigten Durchflusswerte der Arteria facialis ermittelten wir wie folgt:

Durchfluss = Flussgeschwindigkeit \times Gefäßquerschnitt

- Flussgeschwindigkeit A. facialis: 21cm/s (Jacobovicz et al. 2007)
- Gefäßquerschnitt A. facialis:
 Querschnitt $A = 0,7854 \times d^2$ (Durchmesser)
 Innerer Durchmesser A. facialis: $0,93\text{mm}$ (Wysluch 2008)
 \Rightarrow Querschnitt A. facialis: $0,679\text{mm}^2$

\Rightarrow Durchfluss A. facialis = $21\text{cm/s} \times 0,679\text{mm}^2 = 8,58\text{ml/min} \approx 515\text{ml/h}$

Die Durchflussapparatur bestand aus einer Pumpe, einer Apparatur zur Aufhängung der Anastomose und einer distalen Wassersäule (vgl. Abbildung 8). Als Pumpe diente ein Intramat (Typ Intramat 2000ml, Nr: 06/310, 220V~50Hz 80W, Stomaufnahme 0,5A; MSB, Medizintechnik GmbH, Am Perlacher Forst 170, D-81554 München), der auf Höhe der Anastomose angebracht war und einen gleichmäßigen Durchfluss von 515ml/h durch die Anastomose gewährleistete. Zur Befestigung der anastomosierten Arterie führten wir auf 1cm gekürzte Venenverweilkatheter in beide Gefäßenden ein und fixierten diese durch je eine Naht, die zirkulär das jeweilige Gefäßende mit dem darin befindlichen Katheter fasste. Die Fixierung in der Apparatur erfolgte mittels handelsüblichen Stecknadeln auf Korkplättchen. Dabei waren je zwei Korkplättchen der Größe $4 \times 4 \times 1\text{cm}$ (Höhe somit insgesamt 2cm) in einem Abstand von 5cm auf einer Korkunterlage ebenfalls mit denselben Stecknadeln angeheftet. Zwischen den Korkplattenpaaren wurde ein Auffangbehälter befestigt. Je ein

Venenverweilkatheter war dementsprechend auf einem der beiden Korkplättchenpaare angeheftet, sodass die Anastomose der Arterie frei oberhalb des Auffangbehälters hing.

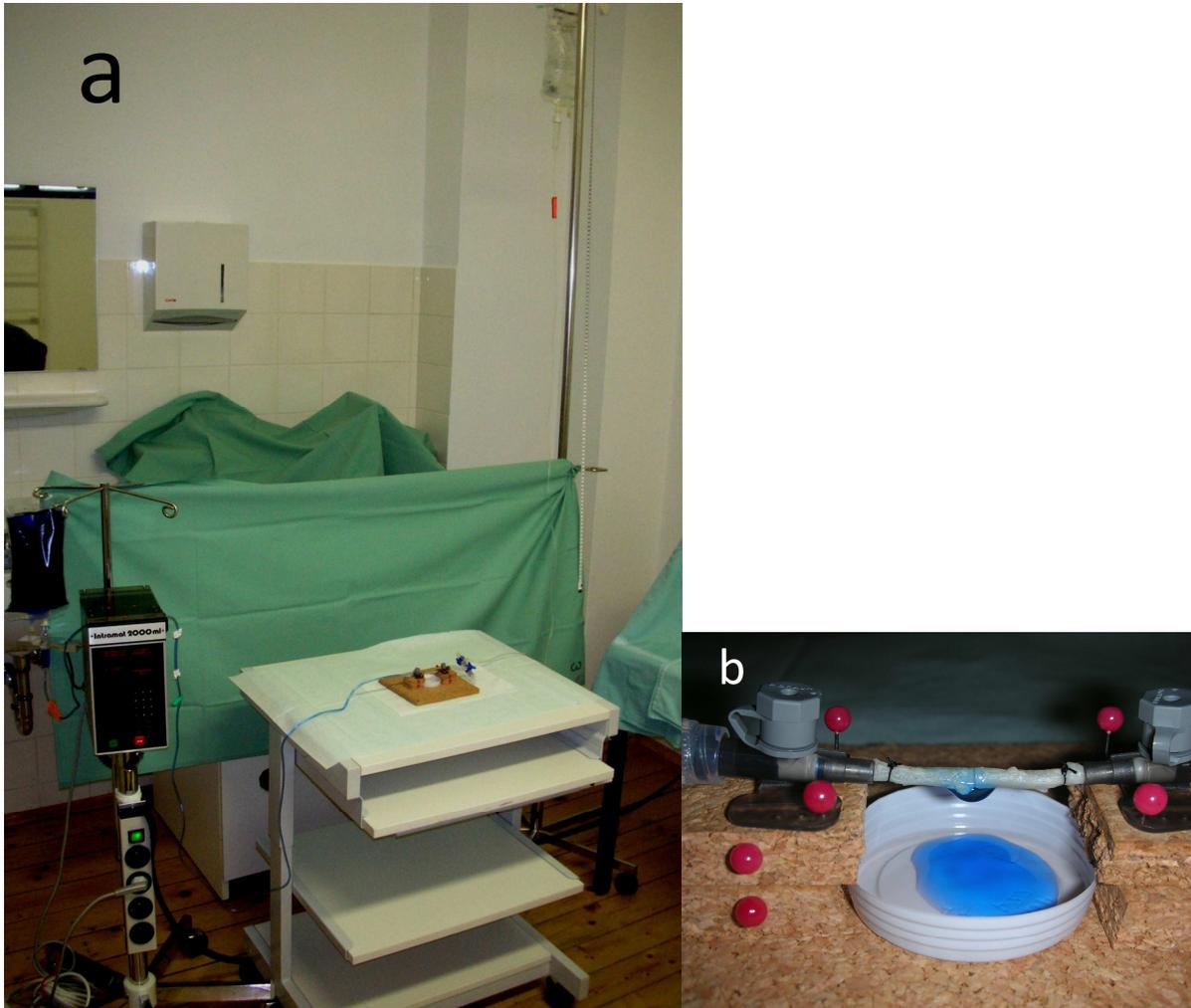


Abbildung 8: Durchflussapparatur

a) Versuchsaufbau gesamt

b) Apparatur zur Aufhängung der Anastomose im Detail

Sowohl Pumpe als auch Aufhängung waren 100cm oberhalb des Fußbodens positioniert.

Der Intramat pumpte über einen Infusionsschlauch mit blauer Tinte gefärbte NaCl-Lösung über den proximalen Venenverweilkatheter durch die Anastomose. Um bei steigendem Gegendruck einen antegraden Fluss zu gewährleisten, war der Venenverweilkatheter distal der aufgehängten Arterie über einen 5cm langen Silikonschlauch an ein Rückschlagventil angeschlossen.

Zur Simulation eines systolischen Blutdrucks von möglichen 103mmHg befestigten wir nach dem Rückschlagventil einen weiteren Infusionsschlauch mit einer Länge von 140cm. Abhängig von der Höhe des Infusionsschlauches konnte der Gegendruck bestimmt werden, bei dem die Anastomose noch völlig dicht oder aber vollständig undicht war (vollständig undicht bedeutet, dass die gesamte Menge der durch die Arterie gepumpten Flüssigkeit durch die Anastomose in den Auffangbehälter austrat), beziehungsweise war es möglich bei einem Gegendruck von 140cmH₂O die Menge an Flüssigkeit im Auffangbehälter zu messen, die durch die Anastomose ausgetreten war. Eine Messlatte direkt neben dem Versuchsaufbau ermöglichte eine genaue Einstellung von Druckwerten zwischen -100cmH₂O (entspricht einem Unterdruck) und +140cmH₂O (entspricht dem mittleren systolischen Blutdruck der Arteria facialis).

Die Versuchsdurchführung erfolgte wie folgt:

1. Messung der Höhe in cm, auf der die Anastomose noch vollständig dicht ist (Messbereich beschränkt auf Werte zwischen -100cmH₂O - +140cmH₂O);
2. Messung der Höhe in cm, auf der die Anastomose gerade vollständig undicht ist (Messbereich beschränkt auf Werte zwischen -100cmH₂O - +140cmH₂O);
wenn Anastomose bei +140cmH₂O nicht völlig undicht ist:
Messung der Menge an Flüssigkeit, die im Auffangbehälter auf dieser Höhe bei einem Durchfluss von 10ml vorhanden ist;
3. Kontrolle auf Gefäßundichtigkeiten außerhalb der Anastomose mittels Operationsmikroskop (mögliche Fehlerquellen: Gefäßverletzungen beim Einbringen des Stents, nicht geclipte kleine Gefäßabgänge);
wenn Undichtigkeit vorliegt:
undichte Stelle mit Gefäßclip verschließen und Versuchswiederholung;

Ziel der Stentmodifikationen war es, einen Prototypen zu entwickeln, der den konventionellen Nahtanastomosen hinsichtlich seiner Dichtigkeit ebenbürtig war. Folgerichtig galten die Dichtigkeitswerte der vorab getesteten Nahtanastomosen als Maßstab und wurden deskriptiv vergleichend in der Auswertung berücksichtigt.

2.6. Zugversuche an Humanpräparaten

Nach Überprüfung der Dichtigkeit der Anastomosen fand eine Kontrolle auf mechanische Stabilität in axialer Richtung statt.

Für unsere Versuche verwendeten wir eine Universalprüfmaschine der Modellreihe „Zwicki“ (vgl. Abbildung 9), TC-FR2.5TN.D09 (Zwick GmbH & Co, Ulm, Deutschland).

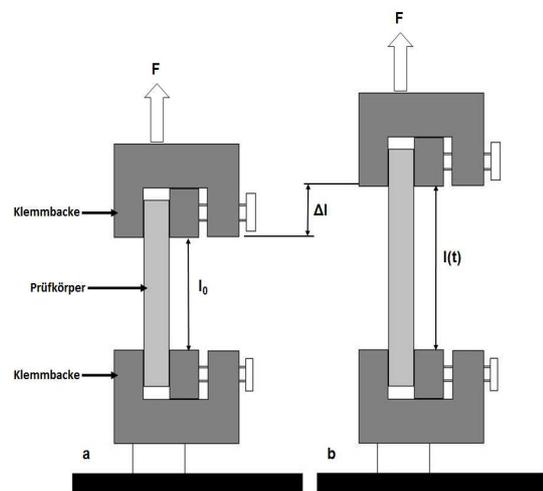
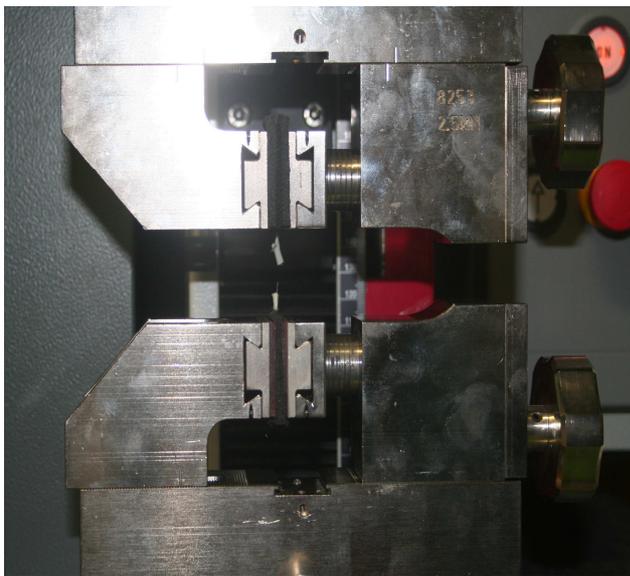


Abbildung 9: Zugprüfmaschine TC-FR2.5TN.D09 (Modellreihe „Zwicki“, Zwick GmbH & Co, Ulm, Deutschland) mit eingespannter, bereits rupturierter Anastomose

Abbildung 10: Schema des Zugversuchs (Opitz 2008, Loeffelbein et al. 2011):

fixe Klemmbacke unten, Prüfkörper in der Mitte, mobile Klemmbacke oben;

a) die Apparatur befindet sich in der Startposition mit einer Länge von l_0

b) der Prüfkörper zeigt eine Dehnung von Δl in einer definierten Zeitperiode $l(t)$

Zuerst wurden die Arterien in der Zugapparatur fixiert. Als gut geeignet zur Befestigung der Gefäße in der Prüfmaschine erwiesen sich verschraubbare Klemmen mit rutschfesten Polymermatten (Opitz 2008). Ausgehend von der Startposition l_0 bei einer Vorkraft von 0N wurde eine axiale Kraft an die obere Klemmbacke angelegt, weshalb sie mit einer definierten Prüfgeschwindigkeit von 20mm/min nach oben glitt und die anastomosierte Arterie eine Dehnung von Δl in einer definierten Zeitperiode $l(t)$ erfuhr (vgl. Abbildung 10). Die Dehnung wurde so lange fortgesetzt bis es zur Ruptur der Anastomose kam (vgl. Abbildung 11). Über einen PC erfolgten die Steuerung der Maschine und die

Erfassung der Messdaten. Kraftmessdosen ermittelten die entstandenen Kräfte. Anschließend wurden diese in elektrische Signale konvertiert und durch die Software TestXpert® (Zwick GmbH & Co, Ulm, Deutschland) prozessiert. Die Software zeichnete Dehnung und Spannung der Arterien auf und ermittelte die maximalen Reißkräfte während der Aufzeichnung. Auf diese Weise konnten die für eine Zerstörung der jeweiligen Anastomose notwendigen Maximalkräfte (F_{\max}) bestimmt werden, was einen Stabilitätsvergleich zwischen Nahtanastomosen und den verschiedenen Stent-Anastomosen ermöglichte.

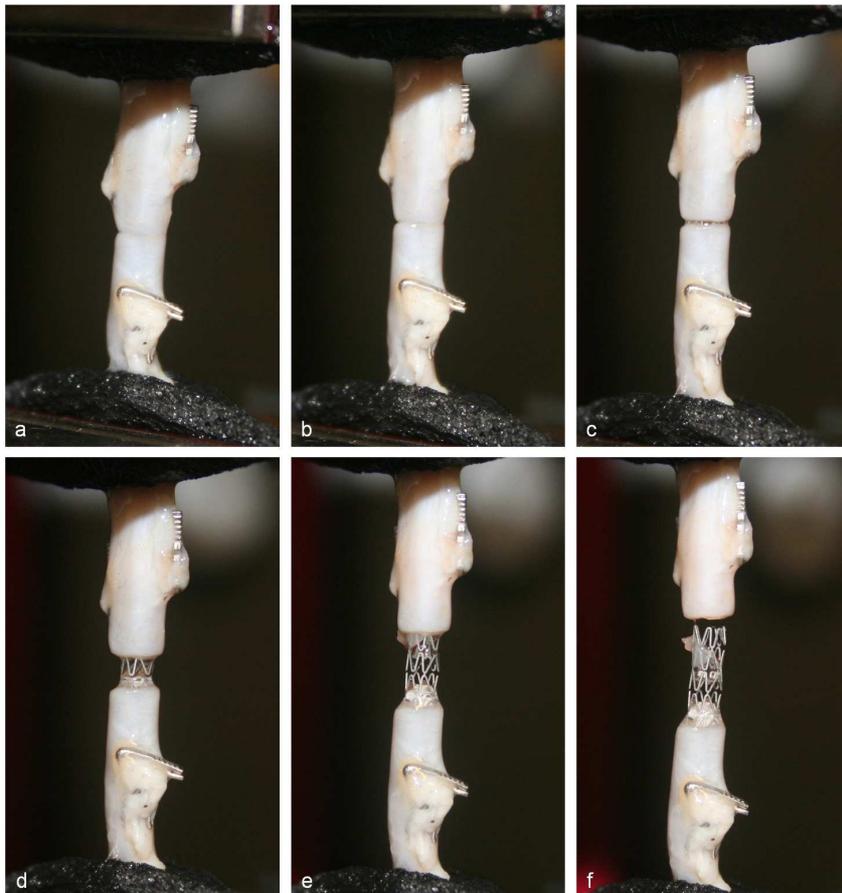


Abbildung 11: Bildserie eines repräsentativen Zugversuchs mit Stent-Anastomosen

In deskriptiver Absicht wurden folgende Ergebnisse (F_{\max} -Werte) der Versuche am Humanpräparat als Boxplotdiagramm dargestellt:

Minimum, unteres Quartil 25%, Median, Mittelwert 50%, oberes Quartil 75%, Maximum;

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Dunnett's t-Test für unverbundene Stichproben (Signifikanzniveau 0,05) durch das Statistikprogramm PASW Statistics 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

2.7. Kadaverversuch am Versuchstier Ratte

Ausgehend von den Ergebnissen der Durchfluss- und Zugversuche, diente der Kadaverversuch am Versuchstier Ratte der Anpassung und Optimierung des sich während der Testreihen am Humangefäß bewährten Stents und Katheters an die Rattenanatomie.

Entsprechend musste der geplante operative Zugang auf Praktikabilität und Durchführbarkeit überprüft werden. Nach abdominaler Rasur des rücklings auf einer Korkplatte fixierten toten Tieres erfolgte ein medianer Hautschnitt mit Eröffnung der Bauchhöhle sowie Darstellung von Bauchaorta, Aortenbifurkation und der linken Femoralarterie. Nach Unterbindung der linken Arteria femoralis und Anbringung eines aortalen temporären Gefäßclips proximal der Nierenabgänge sollten die Aorta infrarenal und die linke Femoralarterie proximal der Unterbindung scharf durchtrennt werden. Zur Anastomosierung der beiden Aortenteile war vorgesehen, den auf dem Katheter montierten Stent durch das Lumen der Femoralarterie Richtung proximal zu schieben. Eine Wiedervereinigung der Aorta mit dem lumenseitigen Stent als Gefäßkonnektor sollte nach Platzierung beider Aortenteile zu gleichen Teilen auf dem Stent durch die Aufdehnung des Ballons gewährleistet werden. Anschließend wären der Ballonkatheter entfernt und das proximale Ende der linken Arteria femoralis ebenfalls ligiert worden (eine Kollateralbildung hätte im Falle eines gewollten Überlebens in späteren Versuchsreihen den linken Hinterlauf trotzdem ausreichend mit Blut versorgt).

Die mechanische Stabilität, rheologische Belastbarkeit und Dichtigkeit der Gefäßverbindung sollten entsprechend der Durchflussversuche am Humanpräparat mit durch Tinte blau gefärbtem NaCl geprüft werden, wobei ein möglicher Austritt von Flüssigkeit im Bereich der Anastomose durch das Operationsmikroskop kontrolliert worden wäre. Da sich sowohl beim Kadaverversuch als auch während der Kurzzeit-Prüfung eine Flussmessung in ml/s, entsprechend des sogenannten Chinese-Tests, als nicht praktikabel erwies, erfolgten zur Kontrolle des Operationserfolges eine Beobachtung durch das Operationsmikroskop mit zeitgleicher Fotodokumentation.

2.8. Kurzzeit-Prüfung am lebenden Versuchstier Ratte

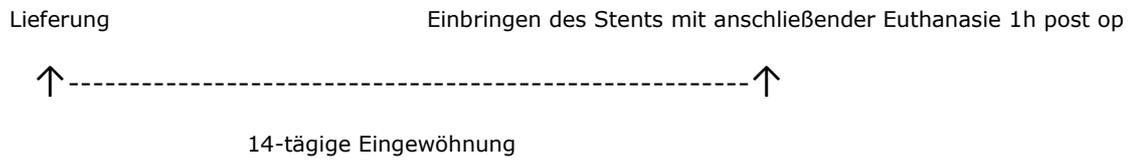
Sowohl der durch den Kadaverversuch auf die Rattenanatomie angepasste Stent als auch der veränderte Katheter wurden während der Kurzzeit-Prüfung am lebenden Versuchstier Ratte (genehmigter Tierforschungsantrag Az: 55.2-1-54-2531-113-09) weiter modifiziert. Zeitgleich erfolgte eine Optimierung des operativen Handlings wie operationsbegleitender Maßnahmen.

Nach einer Versuchsreihe (=eine Gruppe) wurden Stent, Katheter und Operationsablauf bei Bedarf für die folgende Gruppe entsprechend der vorherigen Ergebnisse angepasst. Insgesamt waren für die Kurzzeit-Prüfung vier Versuchsreihen mit je acht Tieren und zwei Reservetieren pro Gruppe vorgesehen, was einer Gesamtzahl von 32 Versuchstieren plus acht Reservetieren entspricht (persönliche Rücksprache mit Dipl.-Stat. Dr. T. Schuster, Biometrisches Studienzentrum am Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, Direktor: Prof. Dr. K. A. Kuhn). Nach Abschluss dieser Verbesserungsschritte sollte ein Stent entwickelt sein, der eine komplikationslose Anastomose ohne zusätzlich benötigte Adaptationsnähte im Bereich der Gefäßverbindung sicherstellt und weiter in der Langzeit-Prüfung am lebenden Tier getestet werden kann. Im Rahmen der Kurzzeit-Prüfung wurde das jeweils operierte Tier für eine weitere Stunde nach Stentimplantation in Narkose gehalten und anschließend euthanasiert.

Dementsprechend waren nur Kurzzeiteffekte der Gefäßdurchgängigkeit nach Konnektorstent-Anastomosierung zu beobachtende Zielgrößen, wobei eine Thrombosierung, eine deutliche Blutung und eine Dislokation des Stents als Misserfolg gerechnet wurden. Wie bereits während der Kadaverstudie konnte mittels direkter Beobachtung durch das Operationsmikroskop und simultaner Fotodokumentation der Operationserfolg validiert werden. Eine weitere Kontrolle der Gefäßdurchgängigkeit erfolgte in ausgewählten Fällen mittels zusätzlich durchgeführter Fluoreszenz-Angiographie (Pulsion PDE, Photodynamic Eye, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) mit Indocyaningrün (ICG), das durch einen Femoraliskatheter der rechten Leiste appliziert wurde.

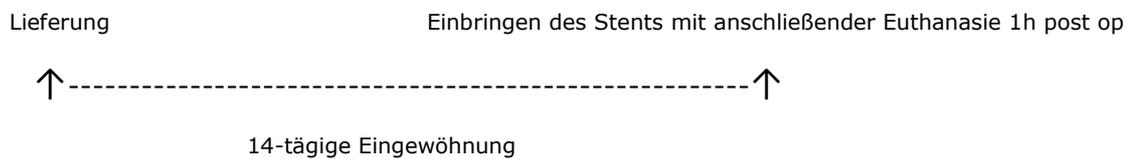
Schematisch kann die Kurzzeit-Prüfung wie folgt dargestellt werden:

Gruppe 1:



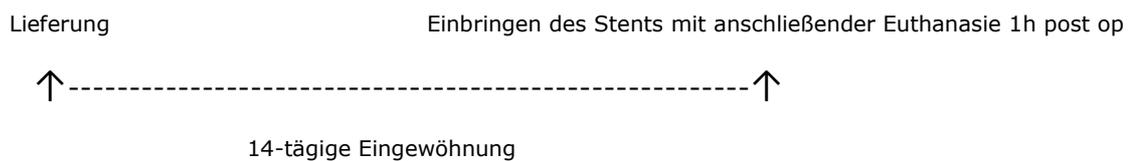
→ Weiterentwicklung mit Verbesserung von Stent/ Katheter/ Operationsablauf

Gruppe 2:



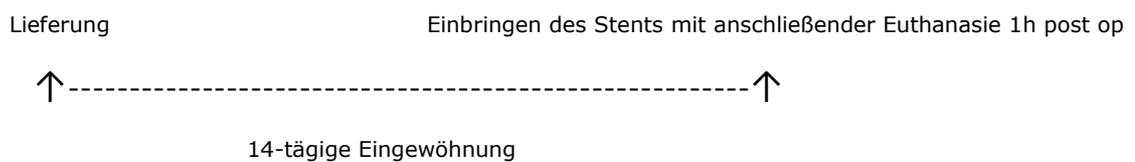
→ Weiterentwicklung mit Verbesserung von Stent/ Katheter/ Operationsablauf

Gruppe 3:



→ Weiterentwicklung mit Verbesserung von Stent/ Katheter/ Operationsablauf

Gruppe 4:



Einen allgemeinen Überblick über die Versuchsdurchführung bietet nachstehende Zusammenfassung:

1. Narkoseeinleitung Isofluran (2-3%) mit Sauerstoff als Trägergas in einer Ganzkörperkammer
2. Narkoseerhaltung mit Ketamin 100mg/kg KGW und Xylazin 5mg/kg KGW intraperitoneal als etablierte Kombinationsnarkose in einer Mischspritze
3. Nassrasur im Abdomenbereich
4. Positionierung des Tieres auf einer Korkplatte
5. Aufrechterhaltung der Narkose mittels Ketamin 33mg/kg KGW und Xylazin 1,6mg/kg KGW i.p. alle 30 Minuten, falls die Herzfrequenz ansteigt, bereits früher
6. Desinfektion des Op-Bereichs mit Cutasept®-Lösung
7. Medianer Hautschnitt
8. Eröffnung der Bauchhöhle (mit Schere unter Anhebung des Peritoneums)
9. Kontinuierliche NaCl Spülungen sobald Situs eröffnet
10. Entleerung der Blase durch Punktion
11. Verdrängung des Darms nach kranial durch Kompressen
12. Darstellung und Freipräparation der Bauchaorta von knapp suprarenal bis distal über die Aortenbifurkation hinaus
13. Proximaler Verschluss der Aorta suprarenal mit temporärem Gefäßclip
14. Distaler Verschluss der Arteriae iliacae mit temporären Gefäßclips
15. Schlitzung der Aortenbifurkation mittels Mikroschere
16. Scharfe Durchtrennung der Bauchaorta mittig zwischen Nierenabgängen und Aortenbifurkation
17. Einführung des Konnektorstents (auf Ballonkatheter montiert) von der Aortenbifurkation Richtung proximal

18. Mittige Platzierung und bündige Adaptation des proximalen und distalen Aortenendes auf dem Konnektorstent
19. Ballondilatation
20. Entfernen des Katheters
21. Naht der Aortenbifurkation (\neq Adaptationsnähte im Bereich der Anastomose)
22. Befestigung einer Membran zur zusätzlichen Abdichtung im Bereich der Anastomose
23. Freigabe des Blutstromes durch Entfernung der temporären Gefäßclips
24. Klinische Kontrolle der Gefäßdurchgängigkeit mit Fotodokumentation
25. Durchtrennung der Aorta distal des Stents eine Stunde nach Stentimplantation, dabei Kontrolle der Anastomosendurchgängigkeit mit Fotodokumentation
26. Euthanasie durch Entbluten
27. Kontrolle möglicher intraluminaler Thrombusbildungen mit Fotodokumentation

3. Ergebnisse

Wie bereits beschrieben, wurden zunächst konventionelle Nahtanastomosen und anschließend Anastomosen mittels dreier Stent-Prototypen in Durchfluss- und Zugversuchen an thiel-fixierten Humanpräparaten getestet. Auf Herrn Boths Ergebnissen aufbauend (Both 2010), konnte ein im Tierversuch einsatzfähiger Stent entwickelt werden.

Durch den sich anschließenden Kadaversuch am Versuchstier Ratte erfolgte eine Anpassung des sich am Humanpräparat bewährten Stents, entsprechend den Anforderungen der Anatomie des deutlich kleineren Versuchstieres.

Den Kern und Abschluss des experimentellen Teils meiner Arbeit bildete eine Kurzzeitstudie am lebenden Versuchstier Ratte. In vier Versuchsreihen und Entwicklungsschritten wurden Stent, Katheter und Operationsablauf derart angepasst, dass die neu entwickelte Anastomosentechnik für die geplante Langzeit-Prüfung einsatzfähig war.

3.1. Versuche an Humanpräparaten

Der bereits in „Material und Methoden“ vorgestellte Stent Mukikon 2-24 (vgl. Punkt 2.1.) mit einem beim koronaren Stenting üblichen Design erreichte bei Dilatation mit einem 3,5mm Ballon (Orbus® 24 GF/ 3,5; Bavaria Medizin Technologie GmbH, Oberpfaffenhofen, Deutschland) vorab die besten Ergebnisse (Both 2010).

Die drei im Rahmen dieser Arbeit am Humanpräparat getesteten Stents wiesen ebenfalls eine Länge von 24mm bei einem Rohrdurchmesser von 2,0mm auf. Sie wurden von Hand (Stentdurchmesser nach dem Crimpvorgang: ca. 1,5mm) auf einen 4,0mm × 24mm Ballonkatheter (Orbus® 24 GF/ 4,0; Bavaria Medizin Technologie GmbH, Oberpfaffenhofen, Deutschland) gecrimpt. Im Unterschied zum Stent Mukikon 2-24 zeichneten sie sich durch ein spiegelbildliches Design aus (vgl. Abbildungen 12–15). Erklärtes Ziel des veränderten Stent-Aufbaus war

es, bei Ballondilatation eine Verkürzung des Stents zur Mitte und daraus resultierend eine Verbesserung der Dichtigkeit zu erreichen.

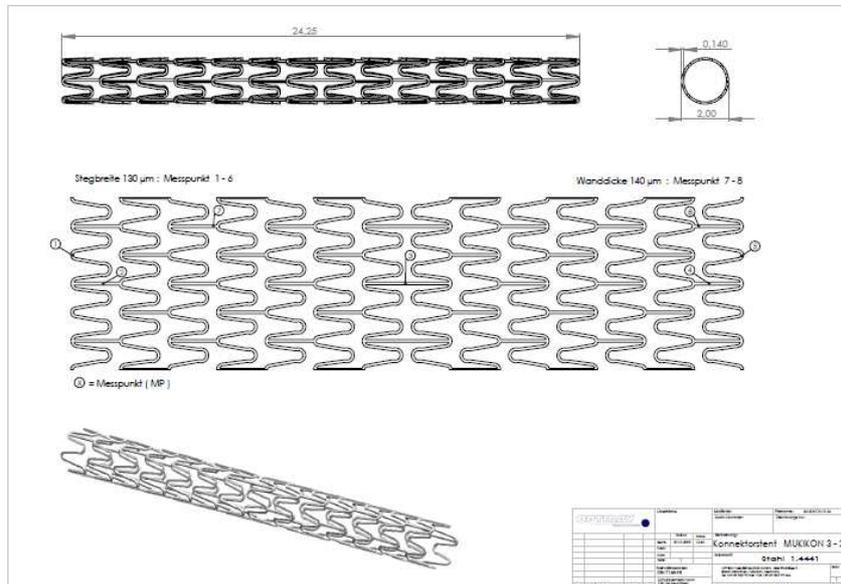


Abbildung 12: Mukikon 3-24, Konstruktionszeichnung

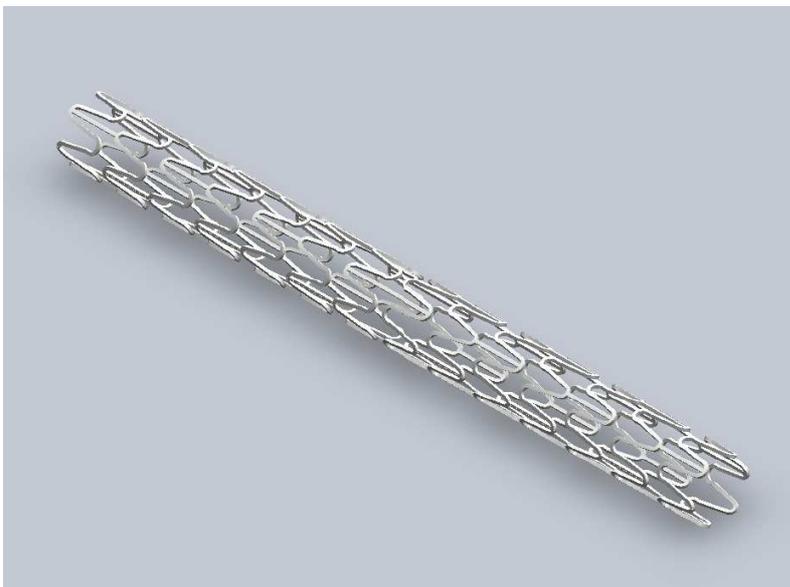


Abbildung 13: Mukikon 3-24, Prototyp

Den Stent Mukikon 3-24 (vgl. Abbildungen 12, 13) prüften wir mit zwei unterschiedlichen Herstellungsvarianten. Die erste Charge war nicht poliert und nicht sandgestrahlt, die zweite poliert und zirkulär sandgestrahlt. Beim Polieren werden Kanten geglättet. Dementsprechend reduzieren sich die retentiven Anteile und damit die Thrombogenität des Stents. Das Sandstrahlen schafft

dagegen eine rauere Oberfläche mit verstärkter Retention. Die Radien der einzelnen Elemente zeigten ein relativ plumpes Design. Um eine Erhöhung der Friktion zu erzielen, sollten sich die Enden während der Ballondilatation aufstellen und in der Gefäßwand verhaken. Da sich diese Theorie allerdings nicht im Zugversuch bestätigte, verkleinerten wir die Radien für den dritten am Humanpräparat getesteten Stent Mukikon 4-24 (vgl. Abbildungen 14, 15). Die dadurch spitzeren Enden hatten eine Erhöhung der Friktion zur Folge.

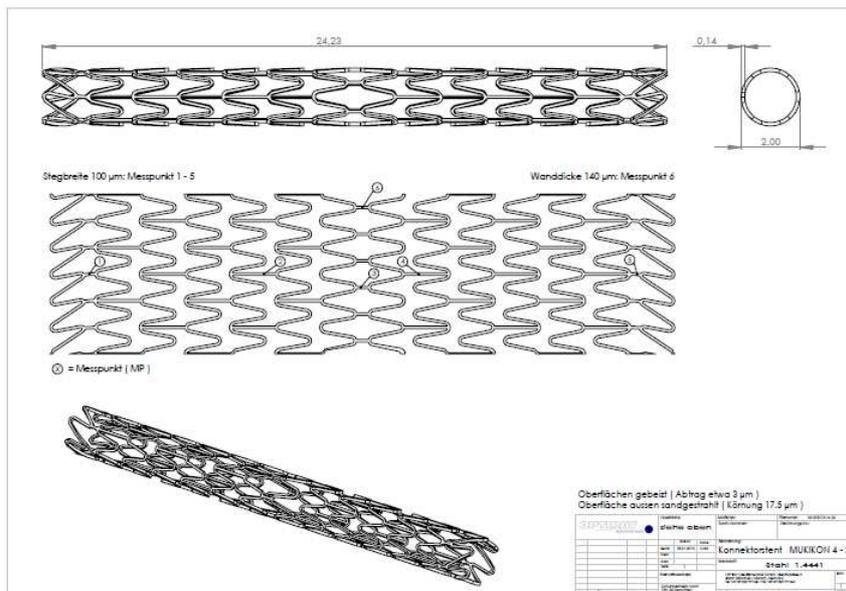


Abbildung 14: Mukikon 4-24, Konstruktionszeichnung



Abbildung 15: Mukikon 4-24, Prototyp

Beim Einführen blieben die geraden freien Enden der endständigen Stützelemente des Stents Mukikon 3-24 an der Gefäßwand hängen und bogen sich um. Wir lösten dieses Problem beim Stent Mukikon 4-24, indem der gerade Verlauf durch eine schräge Ausrichtung ersetzt wurde. Im Herstellungsprozess vereinigten wir diesmal beide Parameter zur Erhöhung der Friktion, die Charge des Stents Mukikon 4-24 wurde sandgestrahlt und zuvor nicht poliert.

3.1.1. Durchflussversuche

Die zuerst getesteten konventionellen Nahtanastomosen erzielten eine nahezu bis vollständige Dichtigkeit im Anastomosenbereich beim Durchflussversuch mit blau gefärbter NaCl-Lösung (vgl. Tabelle 1). Von sechs getesteten Arterien blieben drei auch bei einem Gegendruck von 140cmH₂O komplett dicht. Während der übrigen drei Durchflussversuche traten bei einem Durchfluss von 10ml und einem Gegendruck von 140cmH₂O zwischen 0,8ml – 1,25ml Flüssigkeit in den Auffangbehälter aus.

	Anastomose dicht Höhe in cm	Anastomose vollständig undicht Höhe in cm	Flüssigkeit im Auffangbehälter (in ml) bei 140cmH ₂ O und einem Durchfluss von 10ml
1	7		0,82
2	>140		
3	75		0,8
4	>140		
5	10		1,25
6	>140		

*Tabelle 1: Ergebnisse Durchflussversuche Nahtanastomosen;
Messbereich beschränkt auf Werte zwischen -100 - +140cmH₂O*

Sowohl der durch Herrn Both getestete Stent Mukikon 2-24 als auch die spiegelbildlich orientierten Stents Mukikon 3-24 und Mukikon 4-24 (vgl. Tabellen 2–5) konnten keine ausreichende Dichtigkeit gewährleisten. Während beide Varianten des Stents Mukikon 3-24, ebenso wie der Stent Mukikon 4-24 bereits

bei einem Unterdruck von -100cmH₂O die gesamte durch die Arterie gepumpte Flüssigkeit im Bereich der Anatomose verloren, zeigten zwei mit Mukikon 2-24 getestete Stent-Anastomosen geringfügig bessere Ergebnisse. Allerdings erwiesen sich auch bei diesem Prototyp vier von sechs getesteten Anastomosen als völlig undicht.

Obwohl bei Ballondilatation eine visuell sichtbare Verkürzung des jeweiligen Stents in Richtung Stentmitte sichtbar war, konnte unsere Hoffnung, durch das neu entwickelte spiegelbildliche Design eine Verbesserung der Dichtigkeit zu erreichen, nicht bestätigt werden.

	Anastomose dicht Höhe in cm	Anastomose vollständig undicht Höhe in cm	Flüssigkeit im Auffangbehälter (in ml) bei 140cmH ₂ O und einem Durchfluss von 10ml
1		<-100	
2		10	
3		<-100	
4	-35		0,8
5		<-100	
6		<-100	

Tabelle 2: Ergebnisse Durchflussversuche Stent Mukikon 2-24, 24mm × 3,5mm Ballon (Both 2010); Messbereich beschränkt auf Werte zwischen -100 - +140cmH₂O

	Anastomose dicht Höhe in cm	Anastomose vollständig undicht Höhe in cm	Flüssigkeit im Auffangbehälter (in ml) bei 140cmH ₂ O und einem Durchfluss von 10ml
1		<-100	
2		<-100	
3		<-100	
4		<-100	
5		<-100	
6		<-100	

Tabelle 3: Ergebnisse Durchflussversuche Stent Mukikon 3-24, nicht poliert, nicht sandgestrahlt; Messbereich beschränkt auf Werte zwischen -100 - +140cmH₂O

	Anastomose dicht Höhe in cm	Anastomose vollständig undicht Höhe in cm	Flüssigkeit im Auffangbehälter (in ml) bei 140cmH ₂ O und einem Durchfluss von 10ml
1		<-100	
2		<-100	
3		<-100	
4		<-100	
5		<-100	
6		<-100	

Tabelle 4: Ergebnisse Durchflussversuche Stent Mukikon 3-24, poliert, zirkulär sandgestrahlt; Messbereich beschränkt auf Werte zwischen -100 - +140cmH₂O

	Anastomose dicht Höhe in cm	Anastomose vollständig undicht Höhe in cm	Flüssigkeit im Auffangbehälter (in ml) bei 140cmH ₂ O und einem Durchfluss von 10ml
1		<-100	
2		<-100	
3		<-100	
4		<-100	
5		<-100	
6		<-100	

*Tabelle 5: Ergebnisse Durchflussversuche Stent Mukikon 4-24;
Messbereich beschränkt auf Werte zwischen -100 - +140cmH₂O*

Um dennoch einen im Tierversuch einsatzfähigen Stent zu erhalten, suchten wir nach Abdichtungsmöglichkeiten, die im Zuge dieses Projektes realisierbar waren. Daher entschieden wir uns für eine perivaskuläre Membran, die zirkulär um die bereits erfolgte Gefäßkonnektion mittels Stent-Anastomose gelegt wurde. Zur Befestigung der Membran selbst wurden Gefäßclips verwendet. Aus Kostengründen testeten wir im Rahmen der Versuche am Humanpräparat nur eine Sorte Membran, die abhängig von den Ergebnissen im Tierversuch ausgetauscht werden konnte. Wir wählten Bio-Gide[®] Membranen der Größe 30×40mm (Bio-Gide[®], Geistlich Pharma AG, Geistlich Biomaterials Vertriebs GmbH, Längenbold, Schweiz), die je nach Bedarf zurechtgeschnitten wurden. Die Kollagenmatrix der Bio-Gide[®] Membranen wird aus porcinem Gewebe hergestellt.

Die resorbierbaren Membranen finden vor allem im Gebiet der Implantologie, Parodontologie, Sinusbodenelevation und Defektchirurgie Verwendung. Bei zusätzlicher Membranabdichtung einer Mukikon 4-24 Stent-Anastomose mittels Bio-Gide® Membran wurden entsprechend den konventionellen Nahtanastomosen vergleichbare Ergebnisse erzielt (vgl. Tabelle 6). Zwar blieb bei einem Gegendruck von 140cmH₂O nur eine Anastomose komplett dicht, die Undichtigkeiten dagegen begannen nicht bereits ab einer Höhe größer sieben, zehn und 75cm (vgl. Tabelle 1), sondern erst ab einer Höhe von 140cm. Bei einem Durchfluss von 10ml und einem Gegendruck von 140cmH₂O wurden zwischen 0,01ml – 2,0ml Flüssigkeit im Auffangbehälter gemessen.

	Anastomose dicht Höhe in cm	Anastomose vollständig undicht Höhe in cm	Flüssigkeit im Auffangbehälter (in ml) bei 140cmH ₂ O und einem Durchfluss von 10ml
1	<140		0,6
2	<140		2,0
3	>140		
4	<140		1,0
5	<140		0,15
6	<140		0,01

Tabelle 6: Ergebnisse Durchflussversuche Stent Mukikon 4-24, Abdichtung mit Membran und Clips; Messbereich beschränkt auf Werte zwischen -100 - +140cmH₂O

3.1.2. Zugversuche

Innerhalb der durchgeführten Vorversuche zeigte von zehn getesteten Stent-Varianten alleine das Modell Mukikon 2-24, mittels 24mm × 3,5mm Ballon dilatiert, den konventionellen Nahtanastomosen ähnliche Ergebnisse (Both 2010, Loeffelbein et al. 2011). Bei einem Median von 1,77N (Wertebereich: 0,85N – 3,58N) unterschieden sich die Maximalkräfte zu denen der konventionellen Nahtanastomosen mit einem Median von 2,96N (Wertebereich: 1,78N – 3,81N) nicht statistisch signifikant (Dunnett's t-Test für unverbundene Stichproben, Signifikanzniveau 0,05).

Die Ergebnisse der drei im Rahmen dieser Arbeit getesteten Stent-Prototypen und Nahtanastomosen sind vergleichend zum Stent Mukikon 2-24 (Ballon: 24mm × 3,5mm) in Tabelle 7 und Diagramm 16 dargestellt.

	A	B	C	D	E
Median	2,96N	1,77N	0,97N	1,43N	2,45N
Mittelwert	2,93N	1,93N	0,97N	1,39N	2,44N

Tabelle 7: Ergebnisse der Zugversuche; Median und Mittelwert von fünf vergleichend getesteten Anastomosen;

Legende:

A=konventionelle Nahtanastomosen

B=Mukikon 2-24, 24mm × 3,5mm Ballon

C=Mukikon 3-24, nicht poliert, nicht sandgestrahlt

D=Mukikon 3-24, poliert, zirkulär sandgestrahlt

E=Mukikon 4-24

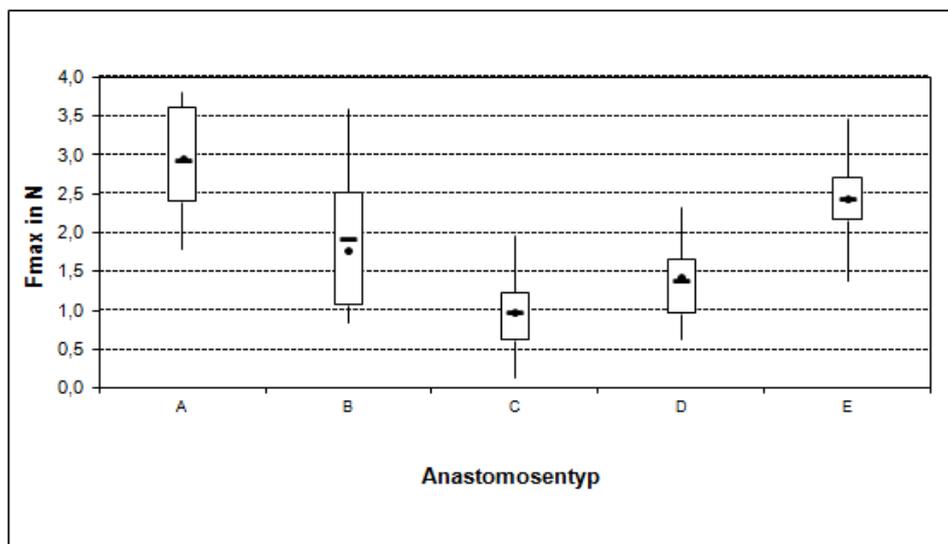


Abbildung 16: Ergebnisse der Zugversuche; die Boxplots zeigen Minimum, unteres Quartil, Median (Punkt), Mittelwert (Strich), oberes Quartil und Maximum von fünf vergleichend getesteten Anastomosen;

Legende:

A=konventionelle Nahtanastomosen

B=Mukikon 2-24, 24mm × 3,5mm Ballon

C=Mukikon 3-24, nicht poliert, nicht sandgestrahlt

D=Mukikon 3-24, poliert, zirkulär sandgestrahlt

E=Mukikon 4-24

Klar ersichtlich konnten beide Prototypen des Stents Mukikon 3-24 die Friktion der konventionellen Nahtanastomosen wie des Stents Mukikon 2-24 (24mm × 3,5mm Ballon) nicht erreichen. Während die nicht polierte, nicht sandgestrahlte Variante einen Wertebereich zwischen 0,13N – 1,96N bei einem Median von 0,97N aufweist, erzielten die polierten, zirkulär sandgestrahlten Stents etwas bessere Ergebnisse mit einem Median von 1,43N und einem Wertebereich zwischen 0,63N – 2,32N.

Der nicht polierte, sandgestrahlte Stent Mukikon 4-24 zeigte dagegen im Vergleich zum Modell Mukikon 2-24, dilatiert mit einem 24mm × 3,5mm Ballon, bei einem Median von 2,45N (Median Mukikon 2-24, 24mm × 3,5mm Ballon: 1,77N) deutlich verbesserte retentive Eigenschaften. Der gemessene Wertebereich zwischen 1,38N – 3,46N unterschied sich ebenfalls nicht statistisch signifikant zu den zuvor getesteten konventionellen Anastomosen (Dunnett's t-Test für unverbundene Stichproben, Signifikanzniveau 0,05). Während der Prototyp 2-24 (24mm × 3,5mm Ballon) ungefähr drei Fünftel der Maximalkräfte konventioneller Nahtanastomosen erreichte, waren dies beim Stent Mukikon 4-24 über vier Fünftel.

3.1.3. Resümee

Der nicht polierte, sandgestrahlte Stent Mukikon 4-24 mit modifiziertem spiegelbildlichem Design, durch einen 24mm × 4,0mm Ballonkatheter (Orbus® 24 GF/ 4,0; Bavaria Medizin Technologie GmbH, Oberpfaffenhofen, Deutschland) dilatiert und im Durchflussversuch durch eine zusätzliche perivaskuläre Membran (Bio-Gide®) abgedichtet, erbrachte sowohl in der Durchfluss- als auch in der Zugprüfung einerseits im Vergleich zu allen weiteren getesteten Stent-Prototypen die besten Ergebnisse, andererseits waren die Werte der Durchfluss- und Zugversuche denen der ebenfalls geprüften konventionellen Nahtanastomosen ebenbürtig beziehungsweise unterschieden sich nicht statistisch signifikant (vgl. Punkte 3.1.1. und 3.1.2.).

Dementsprechend bildete dieser Stent die Grundlage für alle nachfolgenden Tierversuchsreihen.

3.2. Kadaverversuch

Vor Beginn der Kurzzeitstudie am lebenden Versuchstier war es unabdingbar, die Einsatzfähigkeit des Stents Mukikon 4-24 am Rattenkadaver zu überprüfen, um gegebenenfalls Änderungen am Katheter, Operationsablauf oder Stent selbst vorzunehmen.

Wie bereits beschrieben, wurde der spiegelbildlich orientierte Prototyp 4-24 aus einem 2,0mm Rohr geschnitten (für nähere Informationen siehe Punkt 3.1.). Im Unterschied zu den Versuchen am Humanpräparat verwendeten wir für den Kadaverversuch Ballonkatheter der Größe 3,0mm × 25mm (Orbus® 25 GF/ 3,0; Bavaria Medizin Technologie GmbH, Oberpfaffenhofen, Deutschland) bei bereits vorgecrimpten Stents mit Hilfe des von der Firma OPTIRAY Medizintechnik GmbH entwickelten Crimpergerätes (vgl. Abbildung 7). Durch die Reduzierung des Ballondurchmessers von 4,0mm auf 3,0mm und des gecrimpten Stentdurchmessers von ungefähr 1,5mm auf 1,2mm sollte der filigranen Rattenanatomie Rechnung getragen werden.

Zur zusätzlichen Abdichtung war, entsprechend den Durchflussversuchen am Humanpräparat, eine Bio-Gide® Membran vorgesehen.

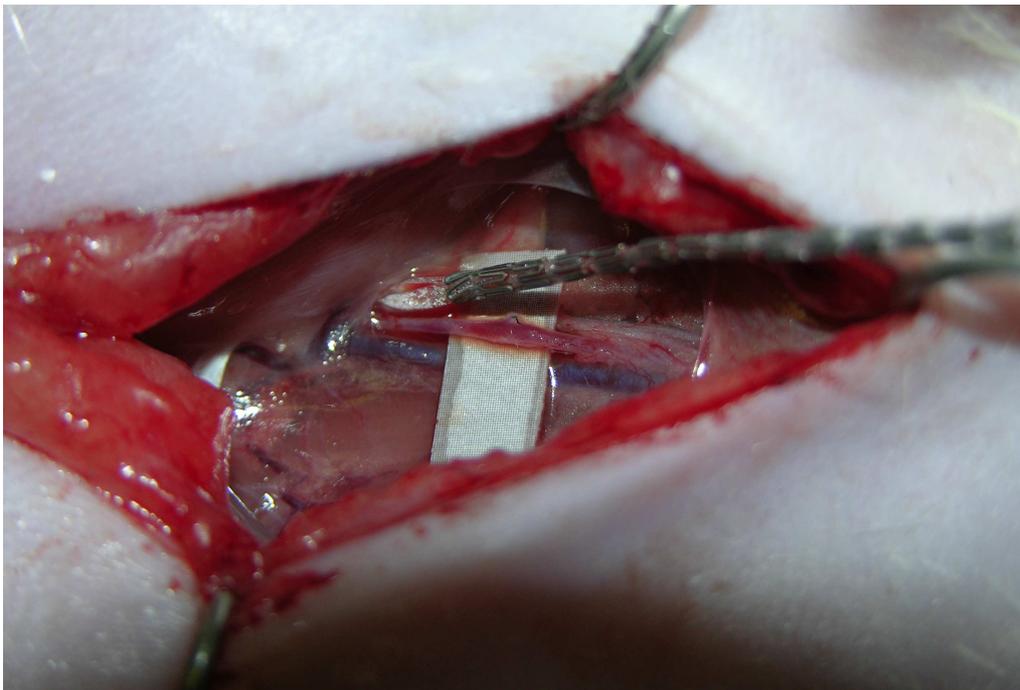


Abbildung 17: Durchmesser im Vergleich:

Arteria femoralis (ca. 0,7mm) und vorgecrimpter Stent Mukikon 4-24 (ca. 1,2mm)

Nach Eröffnung der Bauchhöhle mit Darstellung der Bauchaorta, Aortenbifurkation und linken Femoralarterie erwies sich der bereits reduzierte Stentdurchmesser dennoch als deutlich zu groß. Eine intraaortale Stentplatzierung nach Stent-Einführung durch das Lumen der linken Femoralarterie war bei einem Arteriendurchmesser von circa 0,7mm und einem Stentdurchmesser von ungefähr 1,2mm nicht möglich (vgl. Abbildung 17).

Neben dem Stentdurchmesser zeigte sich auch die Stentlänge von 24mm als überdimensioniert. Bei sehr varianten Gefäßlängen maßen wir zwischen den Abgängen der Arteriae renales und der Aortenbifurkation während der Kadaverstudie einen Abstand von circa 24mm bei gestrecktem Tier (vgl. Abbildung 18).



Abbildung 18: Abstand zwischen Aa. renales und Aortenbifurkation ca. 24mm

Abweichend vom ursprünglichen Versuchsplan führten wir den Stent direkt durch die zuvor geschlitzte Aortenbifurkation ein. Da wir diese Studie am toten Tier durchführten, war es möglich, auf den proximalen temporären Gefäßclip zu verzichten und den Stent über die Nierenabgänge nach weit proximal zu schieben.

Trotz des ebenfalls reduzierten Ballondurchmessers kam es bei Dilatation desselben zur Zerreißung der Aortenwände (vgl. Abbildung 19). Eine Durchführung des eigentlichen Durchflussversuches war deshalb nicht möglich.

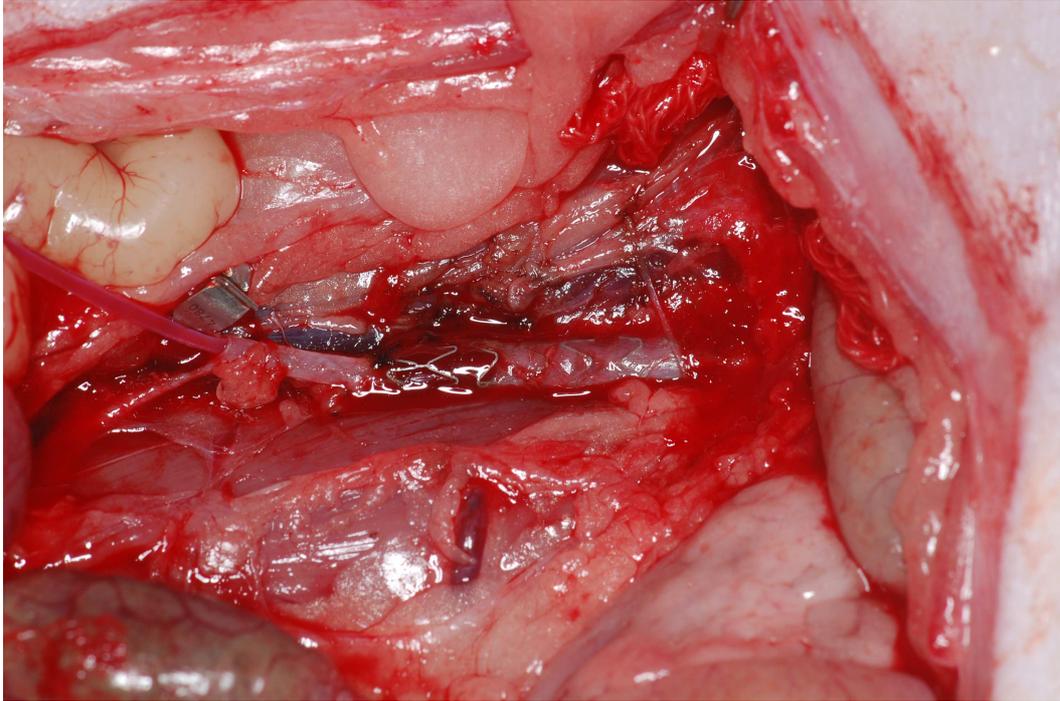


Abbildung 19: Aortenruptur während des Dilatationsvorganges mit 3,0mm × 25mm Ballonkatheter

3.3. Anpassung von Stent, Katheter, Operationsablauf

Der im Kadaversversuch erprobte Zugang über die Aortenbifurkation anstelle der linken Femoralarterie erwies als gut durchführbar und wurde in allen weiteren Versuchsreihen übernommen. Nach erfolgter Dilatation und Entfernung des intraaortal gelegenen Katheters musste die geschlitzte Aortenbifurkation in den folgenden Versuchsreihen genäht werden. Die zuvor vorgesehene Legierung des proximalen Endes der linken Femoralarterie war dementsprechend nicht mehr notwendig.

Beim gleichen Crimpvorgang war es möglich, durch Reduzierung des Rohrdurchmessers von 2,0mm auf 1,65mm (vgl. Punkt 2.1.) den Stentdurchmesser von circa 1,2mm auf ungefähr 1,15mm zu verringern. Alle im Rahmen der Lebendstudie dieses Projektes produzierten Stents wurden aus Rohren des Durchmessers 1,65mm geschnitten.

Für die Gruppe 1 der Kurzzeit-Prüfung am lebenden Versuchstier Ratte entwickelten wir einen im Vergleich zu Mukikon 4-24 in Länge und Durchmesser

Ballondilatation dienen. Deshalb entschieden wir uns bei der 1. Gruppe der Kurzzeitprüfung für 2,5mm × 15mm Katheter (Orbus® 15 GF/ 2,5; Bavaria Medizin Technologie GmbH, Oberpfaffenhofen, Deutschland).

Als perivaskuläre Abdichtungen waren erneut Bio-Gide® Membranen vorgesehen.

3.4. Gruppe 1 der Kurzzeit-Prüfung

Mit der 1. Gruppe der Kurzzeit-Prüfung testeten wir den spiegelbildlich angeordneten, nicht polierten, sandgestrahlten Stent Mukikon 5-14, mit einer Länge von 14mm, aus einem 1,65mm Rohr geschnitten, der mit Hilfe des von der Firma OPTIRAY Medizintechnik GmbH entwickelten Crimpgerätes auf Ballonkatheter der Größe 2,5mm × 15mm gecrimpt war. Die Abdichtung der Anastomosen sollte mit Bio-Gide® Membranen geschehen.

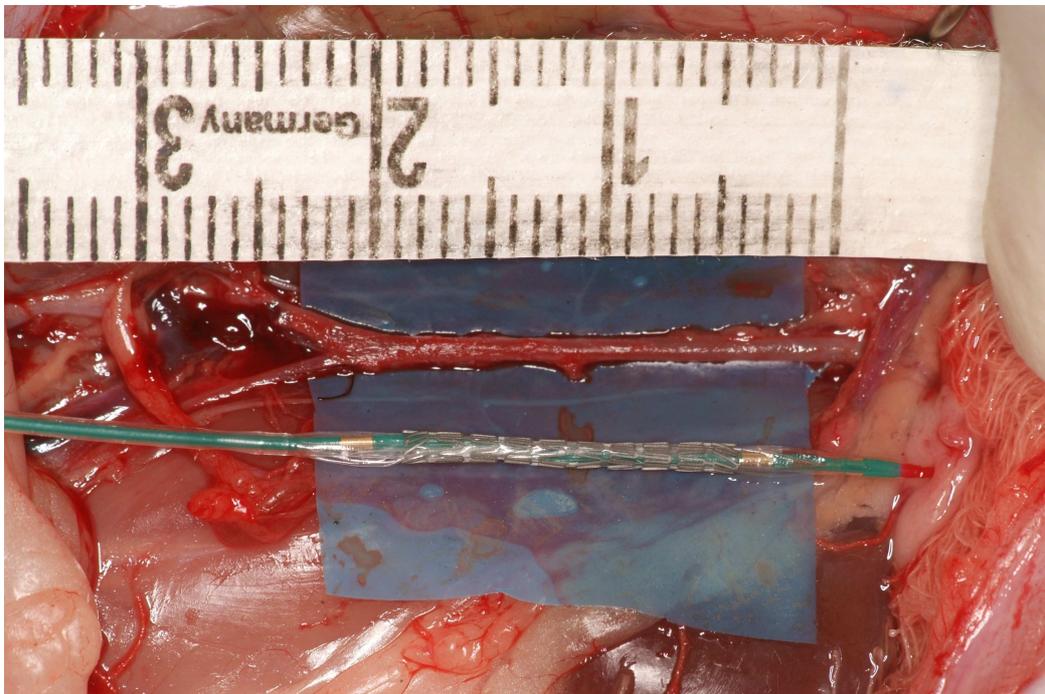


Abbildung 22: Länge Mukikon 5-14 im Vergleich zur Aortenlänge am Versuchstier Ratte

Obwohl Mukikon 5-14 im Vergleich zur Kadaverstudie bereits um 10mm verkürzt worden war, musste, auch durch die handelsüblich lange Katheterspitze bedingt, eine Präparation bis weit proximal der Nierenabgänge erfolgen, um einen

temporären Gefäßclip zur Unterbrechung der Aortenperfusion vor der Stenteinführung zu positionieren (vgl. Abbildung 22). Ein postoperatives Überleben der Versuchstiere wäre durch diese Präparation stark gefährdet gewesen.

Im Gegensatz zur Kadaverstudie war es trotz reduzierten Durchmessern auf circa 1,15mm bei sechs von acht Tieren schwierig bis unmöglich, die Stents über die Aortenbifurkation nach proximal zu schieben. Die freien Enden verhakten sich und führten teils zur Zerreißung der Gefäßwand (vgl. Abbildung 23).

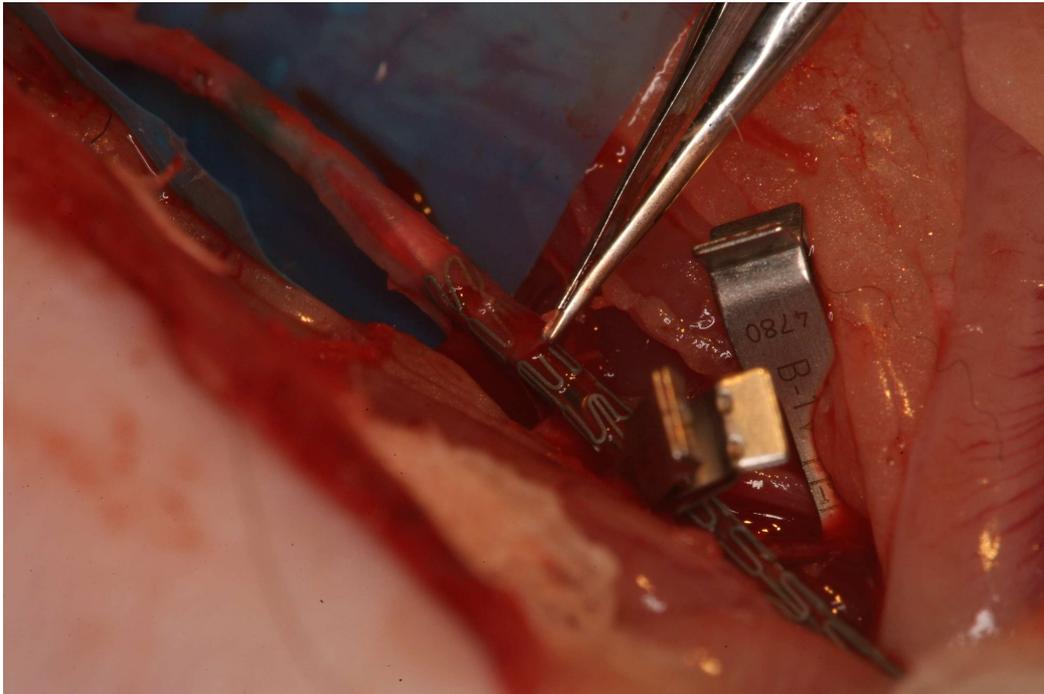


Abbildung 23: problematisches Einführen des Stents Mukikon 5-14

Verglichen mit der Kadaverstudie war festzustellen, dass sowohl Aortenlänge als auch Aortendurchmesser der einzelnen Tiere sehr variant waren (gemessener Abstand zwischen Arteriae renales und Aortenbifurkation: Kadaverstudie: 24mm; Tier Nummer 4 der Kurzzeitstudie Gruppe 1: 10mm)

Trotz Reduktion des Ballondurchmessers auf 2,5mm rupturierte die Aorta während des Dilatationsvorganges bei zwei von acht Tieren (vgl. Abbildung 24). Bedingt durch die Überdimensionierung von Länge oder Durchmesser war eine Stentdilataion bei drei von acht Tieren nicht möglich. Die Aufdehnung der übrigen drei Stents wurde sehr langsam und nicht bis zur vollen Entfaltung des Ballons durchgeführt, sodass es in diesen Fällen nicht zur Aortenruptur kam.

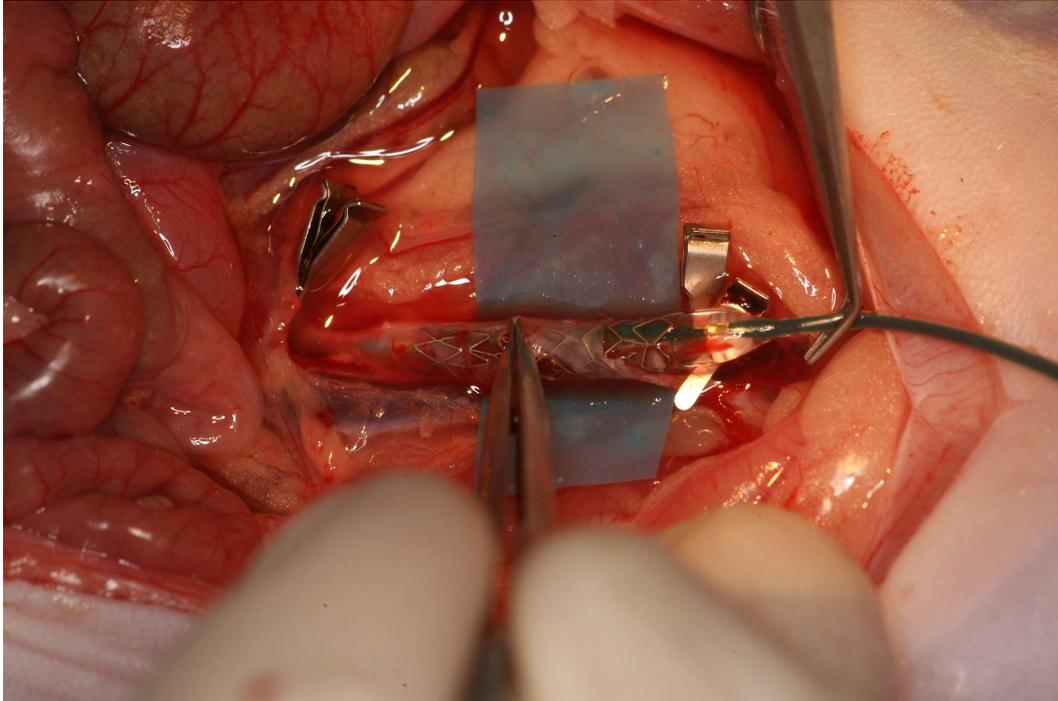


Abbildung 24: Aortenruptur während des Dilatationsvorgangs mit 2,5mm × 15mm Ballonkatheter

Um Aussagen über eine in vivo Tauglichkeit treffen zu können, musste die perivaskuläre Membranabdichtung mit Bio-Gide® aus gegebenen Gründen in kommenden Versuchsreihen nochmals getestet werden. Auch eine möglicherweise vorhandene Thrombogenität des von uns entwickelten Stents konnte nicht eindeutig beurteilt werden.

3.5. Anpassung von Stent, Katheter, Operationsablauf

Den Ergebnissen der 1. Gruppe entsprechend, sollte für die Gruppe 2 der Kurzzeitstudie ein Stent entwickelt werden mit im Vergleich zu Mukikon 5-14 ähnlich guten retentiven Eigenschaften bei gleichzeitiger Längen- und Durchmesserreduzierung und ebenfalls verringertem Ballondurchmesser der verwendeten Katheter. Eine Optimierung der Dichtigkeit und Senkung der thrombogenen Stent-Eigenschaften waren zusätzlich angestrebte Ziele.

Die Reduktion der Stentlänge um weitere 6mm hatte zur Folge, dass ebenfalls die Stützelemente pro Seite auf drei, anstelle der vorherigen fünf, vermindert

werden mussten. Um dabei keinen Verlust an Friktion zu erhalten, verringerten wir für den neu zu entwickelnden Stent Mukikon 6-8 zeitgleich die Menge der Verbinder zwischen den einzelnen Stützelementen (vgl. Abbildungen 25, 26). Damit war es möglich, die Anzahl an freien Enden zu erhöhen und demzufolge die Fläche zu vergrößern, die sich in der Gefäßwand verhakt und zum intraluminalen Halt des Stents beiträgt.

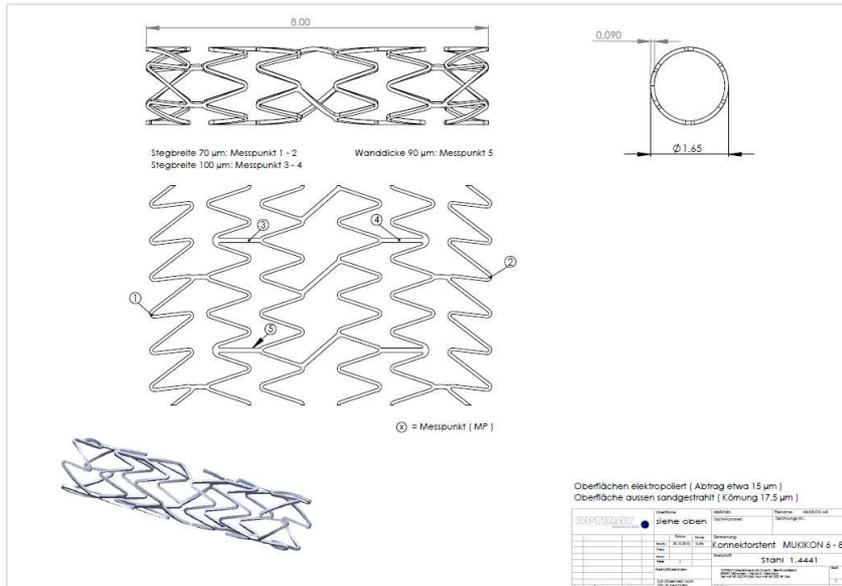


Abbildung 25: Mukikon 6-8, Konstruktionszeichnung

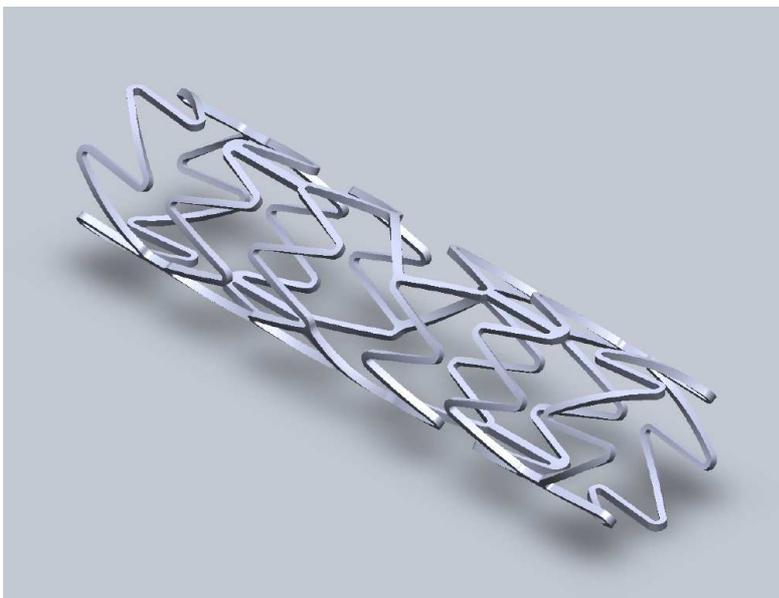


Abbildung 26: Mukikon 6-8, Prototyp

Die im Unterschied zu Mukikon 5-14 schräge Orientierung der mittigen Verbinder sollte vermehrt die Stentverkürzung Richtung Stentmitte forcieren und damit positiv zur Erhöhung der Dichtigkeit beitragen.

Entsprechend dem in Gruppe 1 getesteten Stent erfolgte keine Politur des Prototyps Mukikon 6-8. Allerdings wurde bevorzugt von außen sandgestrahlt und damit der Versuch unternommen, durch den Verzicht auf das innenwandige Sandstrahlen eine thrombogene Disposition zu reduzieren.

Der zuvor bereits verwendete Rohrdurchmesser von 1,65mm wurde beibehalten. Idealerweise hätten wir für die Gruppe 2 der Kurzzeitstudie Ballonkatheter des Durchmessers 1,5mm verwendet. Diese waren allerdings nicht handelsüblich bei der Firma Bavaria Medizin Technologie zu bestellen, sondern hätten erst für unsere Zwecke neu entwickelt werden müssen. Da dies den finanziellen Rahmen unseres Forschungsprojektes gesprengt hätte, entschieden wir uns für Ballonkatheter der Größe 2,0mm × 11mm (Orbus® 11 GF/ 2,0; Bavaria Medizin Technologie GmbH, Oberpfaffenhofen, Deutschland), die bei Dilatation sehr langsam bis maximal 2bar aufgedehnt wurden, um abermalige Rupturen der Aorta zu vermeiden.

Eine weitere Verringerung des Stentdurchmessers nach dem Crimpvorgang war nur durch die Verwendung einer professionellen Crimpanlage möglich. Da eine derartige Anschaffung ebenfalls mit den zur Verfügung stehenden Mitteln unmöglich war, beauftragten wir die Firma BMT (Bavaria Medizin Technologie GmbH, Oberpfaffenhofen, Deutschland), die uns die von der Firma OPTIRAY Medizintechnik produzierten Stents, bereits auf Ballonkatheter montiert, lieferte. Dadurch konnte der Stentdurchmesser von ungefähr 1,15mm auf circa 0,85mm reduziert werden.

3.6. Gruppe 2 der Kurzzeit-Prüfung

Gegenstand der 2. Testserie war der ebenfalls spiegelbildlich orientierte, nicht polierte, bevorzugt extraluminal sandgestrahlte, 8mm lange, aus einem 1,65mm Rohr geschnittene, mittels professioneller Crimpanlage auf 2,0mm × 11mm

Ballonkatheter montierte Stent Mukikon 6-8. Die Membranabdichtung erfolgte mit Bio-Gide® Membranen.

Je kürzer Stent und Katheterspitze sind, desto atraumatischer kann die Aortenpräparation erfolgen und demzufolge günstiger ist die Ausgangssituation für das postoperative Überleben der Tiere. Trotz des kurzen 8mm langen Stents gestaltete sich die durch die bisher ungekürzt lange Katheterspitze (Länge der Katheterspitze distal des montierten Stents: circa 8,5mm) notwendige Präparation des proximal der Nierenabgänge gelegenen Aortenabschnittes als schwierig und belastend für die Tiere.

Durch den geringen Stentdurchmesser von ungefähr 0,85mm konnte der Prototyp Mukikon 6-8 allerdings problemlos in die Rattenaorta (Innendurchmesser >0,9mm-1mm) eingeführt werden (vgl. Abbildung 27).

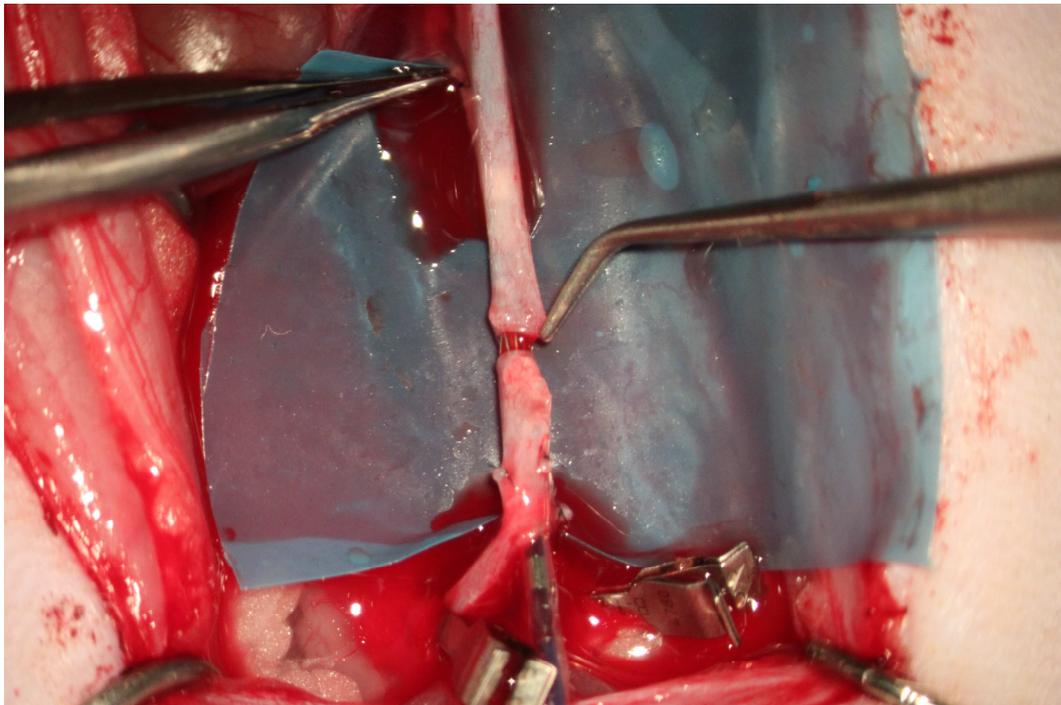


Abbildung 27: problemloses Einführen des Stents Mukikon 6-8 in die Rattenaorta

Die 2,0mm × 11mm Ballonkatheter sicherten bei sehr langsamer Aufdehnung bis maximal 2 bar eine gleichmäßige Stentdilataion ohne erneut auftretende Rupturierung der Rattenaorta (vgl. Abbildung 28).

Aufgrund der veränderten Stentgeometrie wurde eine suffiziente Retention erreicht, obgleich der Stent um 6mm verkürzt war.

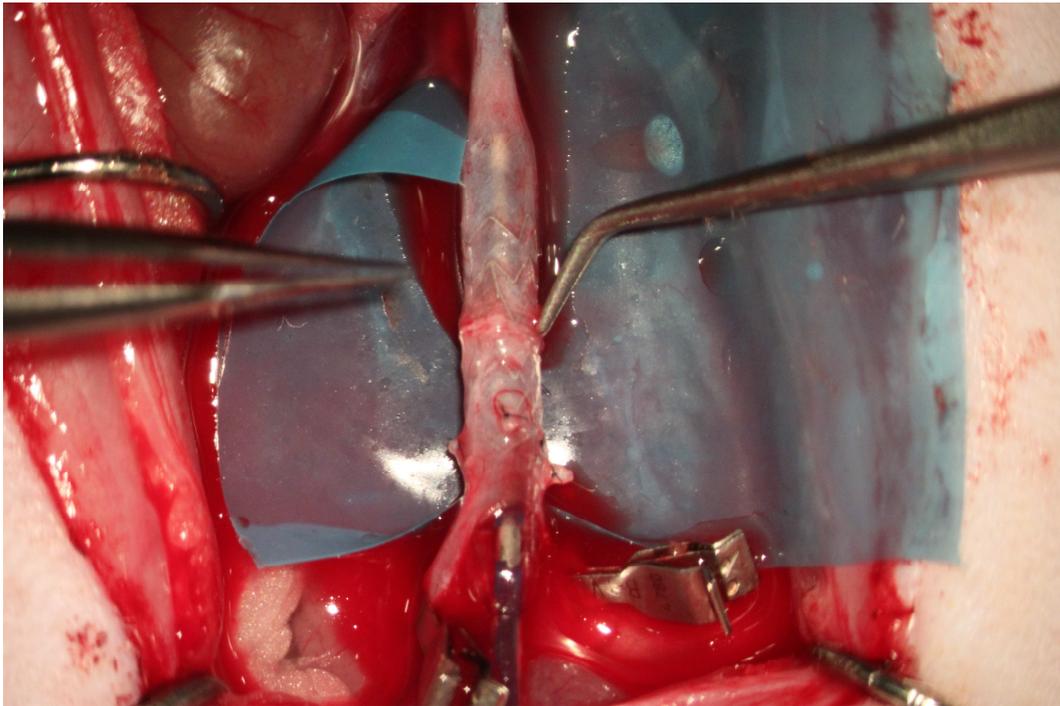


Abbildung 28: gleichmäßige Stentdilataion ohne Rupturierung der Rattenaorta

Eine Anastomosierung der infrarenalen Rattenaorta mittels Konnektorstent und zusätzlicher Bio-Gide® Membran Abdichtung konnte in maximal 10min erreicht werden.

Trotz des Versuches, bevorzugt von extraluminal sandzustrahlen, um die lumenseitige Stentoberfläche nicht zusätzlich aufzurauen, konnten bei allen lebend operierten Tieren intraaortale Thrombusbildungen im Bereich der Anastomose nachgewiesen werden. Diese variierten vom ausschließlich randständig angelagerten Thrombus bis zum kompletten thrombotischen Aortenverschluss (vgl. Abbildung 29).



Abbildung 29: kompletter thrombotischer Verschluss der Rattenaorta nach Stentimplantation

Eine Bewertung der Anastomosendichtigkeit soll aufgrund der eingeschränkten Beurteilbarkeit erst in der Gruppe 3 der Kurzzeitstudie abschließend erfolgen.

3.7. Anpassung von Stent, Katheter, Operationsablauf

Aufgrund der Ergebnisse aus Gruppe 2 blieben Stentlänge und -geometrie ebenso wie Ballondurchmesser und Crimpvorgang für alle weiteren Gruppen unverändert.

Um das thrombogene Potential zu reduzieren, verzichteten wir bei Mukikon 6-8 der 3. und 4. Gruppe abermals auf lumenseitiges Sandstrahlen, integrierten aber zuvor, zur Schaffung einer glatteren Form, den Arbeitsschritt des elektrochemischen Polierens in den Herstellungsprozess. Daneben entschieden wir uns für ein antiaggregatorisches Regime mit Clopidogrel und Aspirin. Während Clopidogrel dreimalig, beginnend zwei Tage präoperativ, pro Tag 1,5mg bei 300g KG, oral verabreicht wurde, spritzten wir ASS, 7,5mg bei 300g KG, i.v. versus i.a. intraoperativ nach Darstellung der Bauchorta.

Um eine atraumatischere Präparation zu gewährleisten, stellten wir folgende Überlegungen betreffend einer möglichen Verkürzung der Katheterspitze an:

1. Neuentwicklung einer Katheterspitze, die mit dem distalen Ende des Ballons abschließt
2. Verzicht auf Röntgenmarker
3. Verringerung der Ballonlänge

Wiederum konnten durch begrenzte finanzielle Möglichkeiten nur eingeschränkte Verbesserungen erreicht werden. Eine Neuentwicklung, die sicherlich die eleganteste und effektivste Methode zur Verkürzung gewesen wäre, war im Rahmen dieses Projektes nicht finanzierbar.

Allerdings war es möglich, durch eine Katheterproduktion ohne handelsübliche Röntgenmarker und eine Verkürzung des Ballons von 11mm auf 9mm, die Länge der Spitze von ungefähr 8,5mm auf 7mm zu verringern. Eine mittige Platzierung des Stents auf dem jeweiligen Ballon der 2,0mm × 9mm Katheter

(Orbus® 9 GF/ 2,0; Bavaria Medizin Technologie GmbH, Oberpfaffenhofen, Deutschland) blieb dabei gewährleistet.

3.8. Gruppe 3 der Kurzzeit-Prüfung

Der spiegelbildlich designte, polierte, von außen sandgestrahlte, 8mm lange, aus einem 1,65mm Rohr geschnittenen, mittels professioneller Crimpanlage auf 2,0mm × 9mm Ballonkatheter ohne Röntgenmarker befestigte Stent Mukikon 6-8 wurde in der Kurzzeit-Studie 3 geprüft. Eine Bio-Gide® Membran bildete die ergänzende perivaskuläre Abdichtung. Als antiaggregatorische Medikation verabreichten wir Clopidogrel und ASS.

Durch die, wenn auch geringe Verkürzung der Katheterspitze auf 7mm, konnte die Aortenpräparation und folglich Platzierung des Konnektorstents im Vergleich zu Gruppe 2 erleichtert werden.

Es traten weder Schwierigkeiten beim Einführen von Mukikon 6-8 noch Aortenrupturen während der Ballondilatation auf.

Trotz erfolgter Politur der eingesetzten Stents waren keine Einschränkungen der Friktion festzustellen.

Erneut kann die Anastomosendauer mit maximal 10min angegeben werden.

Die Kombination aus Bio-Gide® Membran und einer Stentgeometrie mit im Vergleich zu Mukikon 5-14 schräger Orientierung der mittigen Verbinder führte zu relativ dichten Anastomosen trotz angewandter Antiaggregation. Eine vollkommen bündige Membranadaptation war aufgrund der benötigten Clipbefestigung nicht möglich (vgl. Abbildung 30d). Drei der acht überlebenden Tiere bluteten nach Freigabe des Blutstromes nicht, drei wiesen geringe Blutungen auf und zwei Ratten bluteten mäßig stark. Alle auftretenden Blutungen sistierten bereits nach kurzer Zeit.

Die verwendete Antiaggregation und die Integrierung des elektrochemischen Polierens in den Herstellungsprozess sicherten weitestgehend die Vermeidung von Thrombenbildungen. Nur ein Tier entwickelte innerhalb des Beobachtungszeitraumes von einer Stunde einen intraluminalen Thrombus im Bereich der Anastomose. Allerdings bedingte in diesem Fall die mangelhafte

mittige Platzierung (proximales Aortenende fasst nur ein anstatt drei Stützelemente) eine Einstülpung der Adventitia des proximalen Aortenendes. Die Möglichkeit des Vorliegens eines „Aspirin-Versagers“ als weitere Ursache der Thrombenbildung blieb ungeklärt.

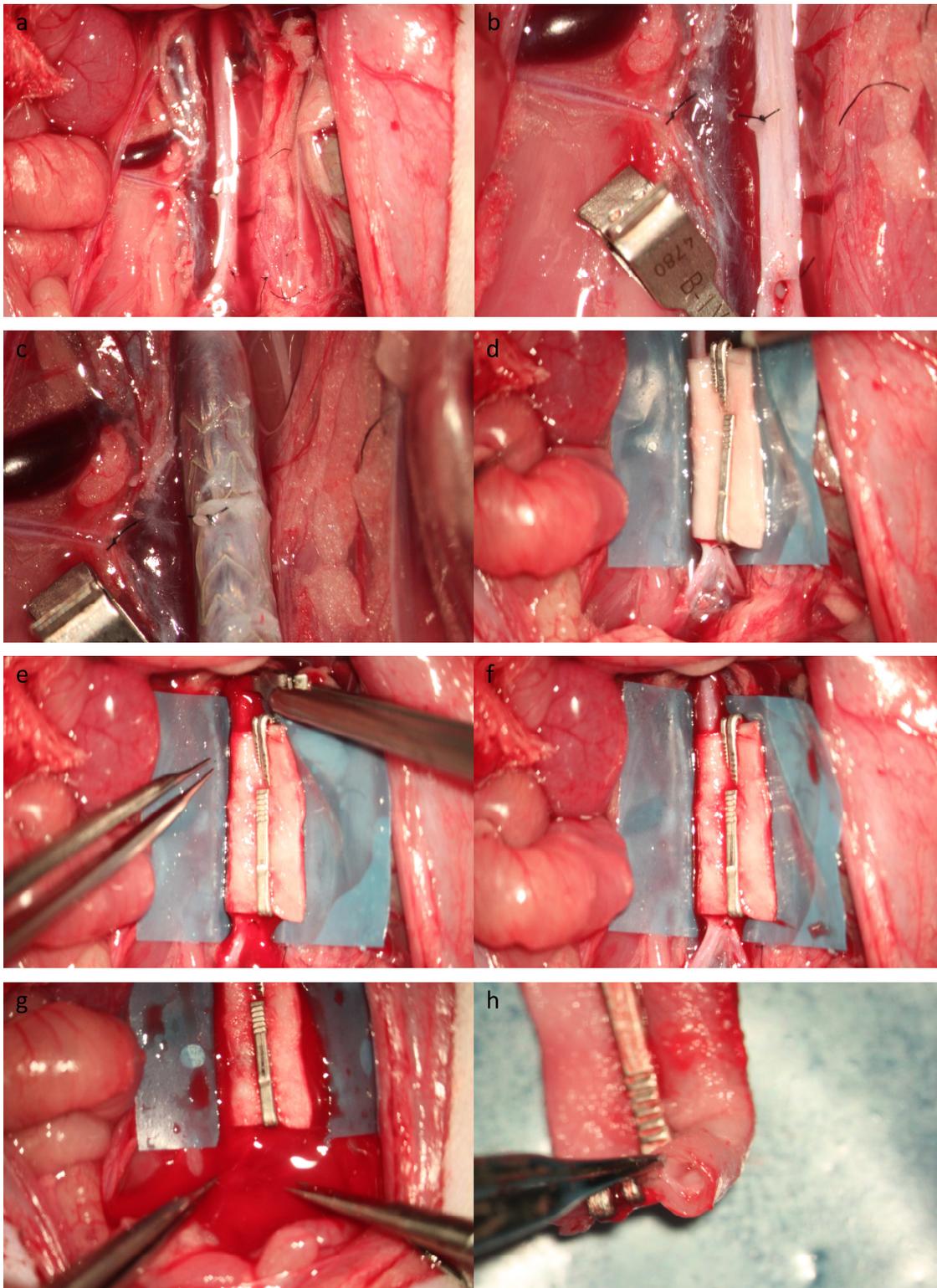


Abbildung 30: erfolgreiche Anastomose mittels Mukikon 6-8 und Bio-Gide® Membran

- a) *Bauchaorta einschließlich Aortenbifurkation dargestellt*
- b) *Unterbrechung der Aortenperfusion durch temporäre Gefäßclips und Schlitzung der Aortenbifurkation als Zugang zur Stenteinführung*
- c) *nach scharfer Durchtrennung der Aorta Anastomosierung mittels Konnektorstent, dilatierter Ballonkatheter noch in situ*
- d) *Naht der geschlitzten Aortenbifurkation, Befestigung der Bio-Gide® Membran mittels Clips zur zusätzlichen Abdichtung (beachte: Membranadaptation nicht bündig)*
- e) *Freigabe des Blutstroms durch Öffnung der temporären Gefäßclips => leichte Blutung*
- f) *Sistieren der Blutung nach kurzem Zeitintervall*
- g) *Kontrolle der Anastomosendurchgängigkeit eine Stunde postoperativ: scharfe Durchtrennung der Aorta distal der Anastomose => starke arterielle Blutung => Nachweis einer erfolgreichen Anastomosierung; Euthanasie durch Entbluten*
- h) *kein intraluminaler Thrombus nachweisbar*

Zusätzlich zur photographischen Dokumentation (vgl. Abbildung 30) bewiesen wir anhand zwei zufällig ausgewählter Tiere die erfolgreiche Anastomosierung der infrarenalen Rattenaorta mittels Konnektorstent durch Fluoreszenz-Angiographien (vgl. Abbildung 31).

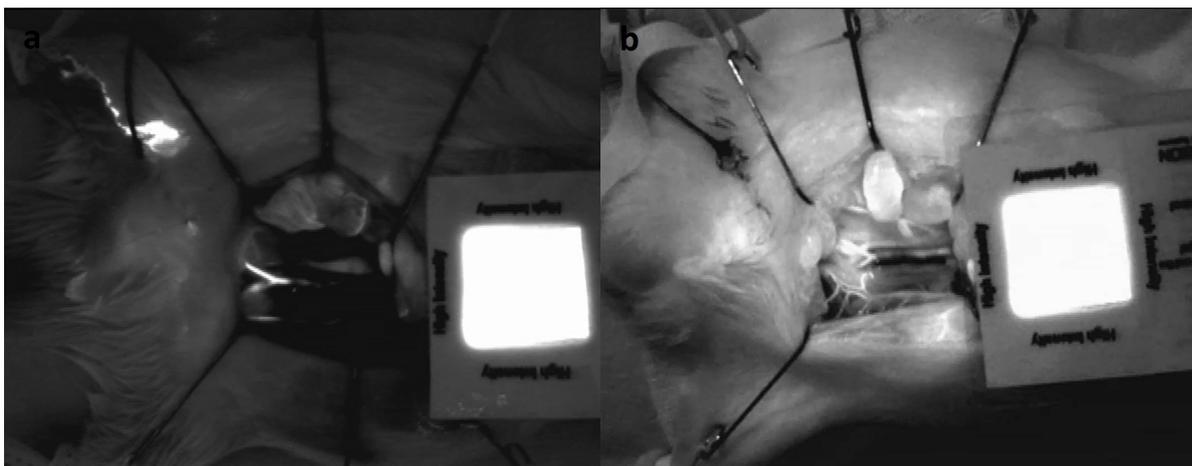


Abbildung 31: Fluoreszenz-Angiographie nach erfolgreicher Anastomose (keine Blutung im Bauchraum sichtbar) mittels Mukikon 6-8 und Bio-Gide® Membran, Gruppe 3 der Kurzzeitstudie:

- a) *Tier Nummer 5, frühe arterielle Phase*
- b) *Tier Nummer 3, späte arterielle Phase*

3.9. Anpassung von Stent, Katheter, Operationsablauf

Gruppe 3 und Gruppe 4 der Kurzzeitstudie unterschieden sich nur durch die Verwendung differenter perivaskulärer Abdichtungen.

Obwohl die Katheterspitze idealerweise deutlich kürzer als 7mm wäre, mussten wir auf eine weitere Anpassung aus Kostengründen verzichten.

Wir betrachteten die angewandte antiaggregatorische Medikation, bestehend aus Clopidogrel und Aspirin in besagter Dosierung, mit zeitgleicher Verbesserung der bis dato thrombogenen Oberflächenstruktur des Stents Mukikon 6-8 anhand der Ergebnisse von Gruppe 3 als ausreichend zur intraluminalen Thromboseprävention. Einzig auf eine mittige Stentplatzierung sollte in folgenden Versuchen Wert gelegt werden.

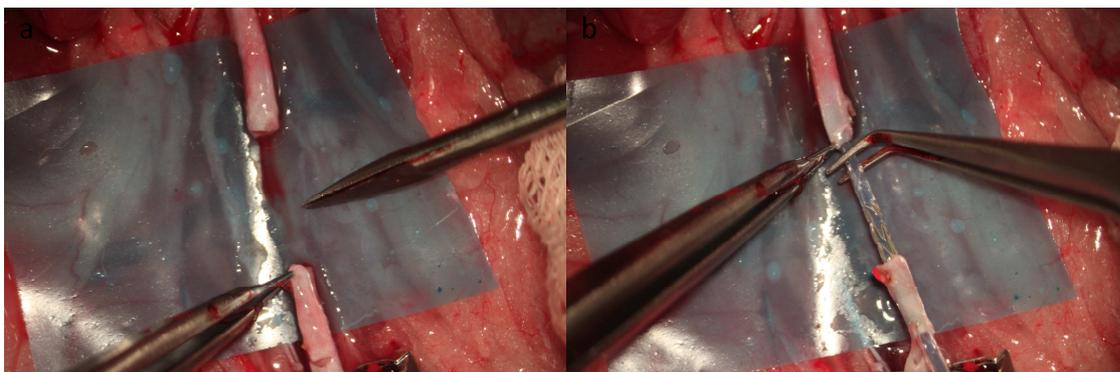
In der Hoffnung auf eine komplett bündige Adaptation ohne zusätzlich erforderliche Clips sowie eine im Vergleich zur Bio-Gide[®] Membran einfachere und schnellere perivaskuläre Abdichtung, verwendeten wir in Gruppe 4 der Kurzzeitprüfung TachoSil[®] der Größe 30×25mm (TachoSil[®], Nycomed Austria GmbH, Linz, Österreich). Hierbei handelt es sich um einen wirkstoffhaltigen Schwamm mit progressivem biologischem Abbau, der mit seiner aktiven gelben Seite durch Selbsthaftung zur Dichtigkeit führen sollte. Regulär eingesetzt werden die Schwämme zur Hämostase im Sinne einer unterstützenden Behandlung in der Chirurgie, wenn Standardtechniken versagen. Für unsere Zwecke wurden sie entsprechend zurechtgeschnitten und um die gestentete Anastomose gewickelt. TachoSil[®], das pro cm² 5,5mg Fibrinogen und 2,0 I.E. Thrombin vom Menschen enthält, sollte zur Verbesserung der Hämostase nach erfolgter Stent-Anastomosierung führen und damit der weiteren Optimierung der Dichtigkeit dienen. Eine erneute intraluminale Thrombusbildung versuchten wir durch die verabreichte Medikation und eine streng extraluminale Anwendung des Koagel fördernden Materials zu verhindern.

3.10. Gruppe 4 der Kurzzeit-Prüfung

Wie bereits in Gruppe 3, testeten wir in Gruppe 4 bei gleichbleibender Medikation, bestehend aus Clopidogrel und Aspirin, erneut den 8mm langen Stent Mukikon 6-8, spiegelbildlich orientiert, poliert, von extraluminal sandgestrahlt, aus einem 1,65mm Rohr geschnitten, der mit Hilfe der professionellen Anlage auf 2,0mm × 9mm Ballonkatheter ohne Röntgenmarker gecrimpt war. Im Unterschied zur vorherigen Gruppe wählten wir als perivaskuläre Abdichtung TachoSil®.

Aortenpräparation und Platzierung des Konnektorstents waren vergleichbar zu Gruppe 3, das Einführen und die Ballondilatation präsentierten sich problemlos bei guter Friktion nach erfolgter Aufdehnung.

Sowohl TachoSil® als auch Bio-Gide® Membran waren in ein bis drei Minuten als perivaskuläre Abdichtung angebracht. Die Anastomosendauer von maximal 10min änderte sich dementsprechend nicht. Der intraoperative Umgang mit TachoSil® erwies sich ohne die notwendige Clipbefestigung als angenehm und einfach. Obwohl der Schwamm der jeweils gestenteten Aorta direkt anlag, kam es allerdings bei sieben von acht überlebenden Tieren zu Blutungen nach Öffnung der temporären Gefäßclips. Im Unterschied zu den Anastomosen mit zusätzlicher Membranabdichtung durch Bio-Gide®, zeigten drei Tiere leichte, zwei mäßig starke und drei Ratten starke Blutungen. Davon sistierten zwei bereits nach kurzer Zeit, alle anderen Tiere wiesen lange währende Sickerblutungen auf, eine Ratte sogar bis zum Zeitpunkt der Euthanasie eine Stunde nach Stentimplantation (vgl. Abbildung 31). Stärke und Dauer der jeweiligen Blutungen korrelierten dabei nicht.



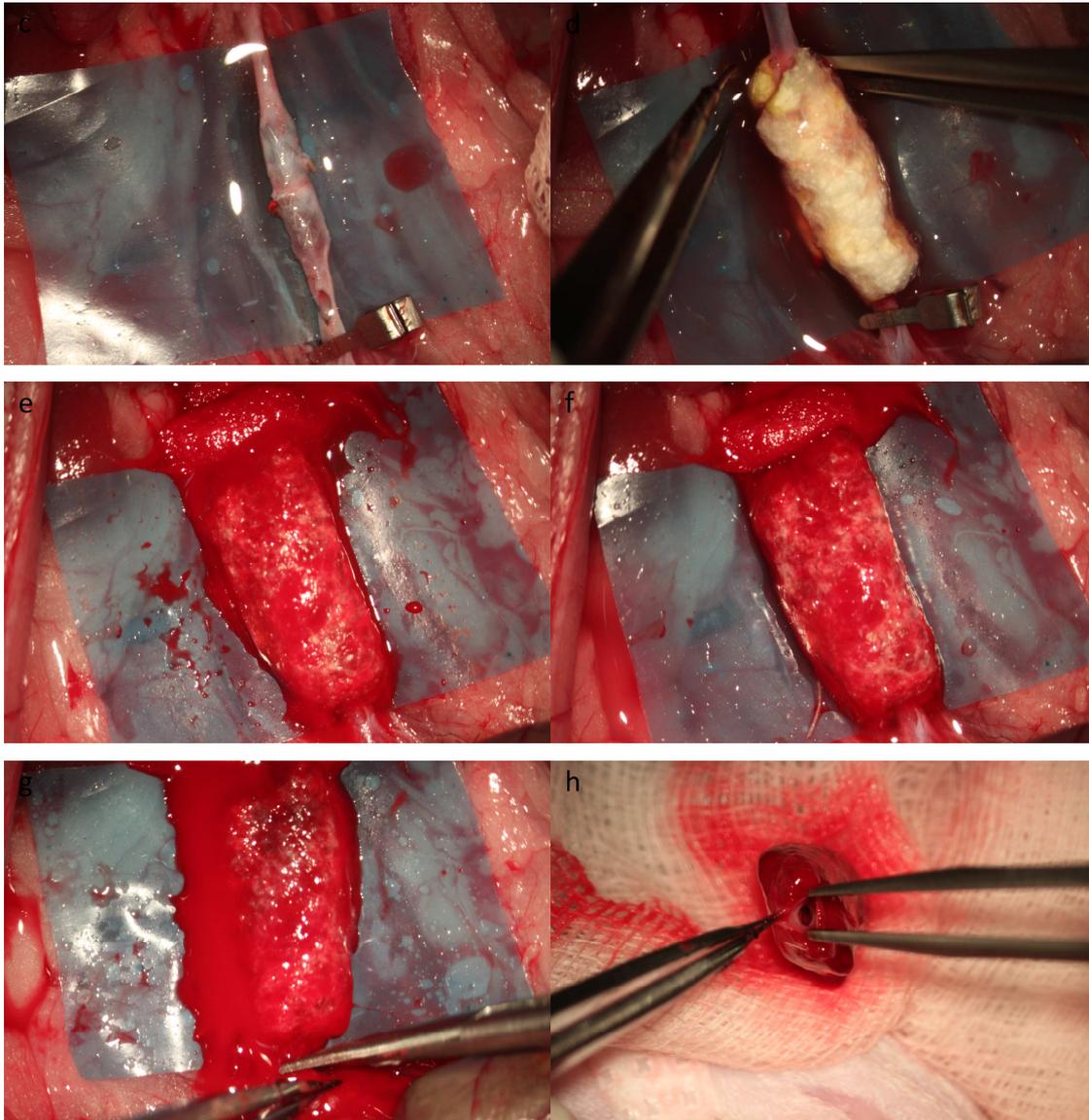


Abbildung 32: Anastomose mittels Mukikon 6-8 und TachoSil®, Tier Nummer 3, Gruppe 4 der Kurzzeitstudie

- a) nach Darstellung der Bauchaorta, Anbringung von temporären Gefäßclips und Schlitzung der Aortenbifurkation, scharfe Durchtrennung der Aorta*
- b) Einführung des Konnektorstents*
- c) Anastomosierung mittels Mukikon 6-8, Ballonkatheter bereits entfernt*
- d) Naht der geschlitzten Aortenbifurkation, zirkulär bündige Abdichtung mittels TachoSil®*
- e) Freigabe des Blutstromes durch Öffnung der temporären Gefäßclips => leichte Blutung*
- f) anhaltende Sickerblutung bis zur Euthanasie eine Stunde nach Stentimplantation*
- g) Kontrolle der Anastomosendurchgängigkeit eine Stunde postoperativ: scharfe Durchtrennung der Aorta distal der Anastomose => nur schwache arterielle Blutung (bedingt durch dauerhafte Sickerblutung);*

*Euthanasie durch Entbluten**h) in diesem Fall kein intraluminaler Thrombus nachweisbar*

Trotz antiaggregatorischer Medikation, der Verwendung von polierten Stents und einer rein extraluminalen Anbringung von TachoSil®, konnten intraluminale Thromben nicht vermieden werden. Tier Nummer 1, das nach Freigabe des Blutstromes als einziges nicht blutete, präsentierte nach Euthanasie einen kompletten thrombotischen Aortenverschluss mit einer Ausdehnung von weit proximal bis weit distal der Konnektorstent-Anastomose, was eine Sofortthrombosierung vermuten lässt (vgl. Abbildung 32).

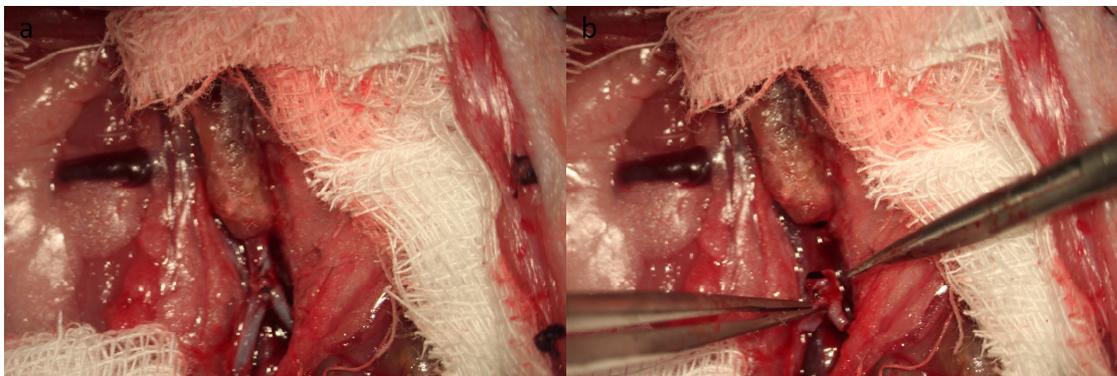


Abbildung 33: vollständiger thrombotischer Aortenverschluss, Tier Nummer 1, Gruppe 4 der Kurzzeitstudie

- a) langstreckiger Thrombus durch livide Färbung der Aorta sichtbar*
- b) scharfe Durchtrennung der Aorta distal der Anastomose => thrombogener Kompletverschluss nachweisbar*

Insgesamt waren intraaortale Thromben bei drei Ratten nachweisbar. Neben dem Kompletverschluss konnten eine weitere große und eine kleine randständige Thrombosierung beobachtet werden.

Aufgrund vermehrter Blutungsereignisse und gesteigerter intraaortaler Thrombenbildungen stufen wir eine Anastomosierung durch Mukikon 6-8 mit perivaskulärer TachoSil®-Abdichtung als mangelhaft ein.

3.11. Zusammenfassung der Ergebnisse

Der sich am Humanpräparat bewährte Stent Mukikon 4-24, nicht poliert, sandgestrahlt (vgl. Abbildungen 14, 15), diente als Basis für alle Tierversuche, eine in vitro dichte Anastomose wurde durch die zusätzliche Anbringung einer mit Clips befestigten Bio-Gide[®]-Membran geschaffen (vgl. Punkte 3.1.1., 3.1.2., 3.1.3.).

Nach der Kadaverstudie produzierten wir für die 1. Gruppe der Kurzzeitprüfung den Stent Mukikon 5-14 (vgl. Abbildungen 20, 21). Die Verringerung des Rohrdurchmessers von 2,0mm auf 1,65mm behielten wir bei allen darauffolgenden Stentproduktionen bei (vgl. Punkte 3.2., 3.3.).

Der daraus entwickelte, 8mm lange Stent Mukikon 6-8 (vgl. Abbildungen 25, 26) ermöglichte bei zusätzlicher Membranabdichtung in maximal 10min eine komplikationsarme Anastomose der infrarenalen Rattenaorta am lebenden Versuchstier ohne zusätzlich benötigte Adaptationsnähte im Bereich der Gefäßverbindung, bei einem postoperativen Beobachtungszeitraum von einer Stunde (vgl. Punkt 3.8.). Zur Vermeidung intraluminaler Thromben verabreichten wir eine antiaggregatorische Medikation (Clopidogrel und Aspirin) und integrierten das elektorchemische Polieren, bei bevorzugt extraluminalen Sandstrahlen, in den Herstellungsprozess der Stents. Durch den Einsatz der professionellen Crimpanlage der Firma BMT war es möglich, den Stentdurchmesser auf 0,85mm zu reduzieren, wodurch Mukikon 6-8 problemlos in die filigrane Rattenaorta eingebracht werden konnte. Finanziell eingeschränkt, mussten wir auf bestmögliche Ballonkatheter des Durchmessers 1,5mm mit kurzer Katheterspitze (<7mm), die idealerweise mit dem distalen Ende des Ballons abschließen sollte, verzichten. Ballonkatheter der Größe 2,0mm × 9mm (Orbus[®] 9 GF/ 2,0; Bavaria Medizin Technologie GmbH, Oberpfaffenhofen, Deutschland) ohne Röntgenmarker sicherten bei sehr langsamer Dilatation bis maximal 2bar trotzdem eine gleichmäßige Stentexpansion ohne Aortenruptur. Eine perivaskuläre Abdichtung mit Bio-Gide[®] gewährleistete bei ausreichender Dichtigkeit und minimaler Thrombenbildung im Vergleich zu TachoSil[®] eine erfolgreiche Anastomosierung mittels Konnektorstent (vgl. Punkte 3.4.-3.10.).

4. Diskussion

Wie bereits zu Beginn des Kapitels „Material und Methoden“ erwähnt, war es das Ziel dieser Arbeit, eine mögliche komplikationsarme Anastomosierung der infrarenalen Rattenaorta am lebenden Versuchstier durch eine Gefäßverbindung mit eigens entwickelten Konnektorstents zu untersuchen (Beobachtungszeitraum bis eine Stunde nach Stentimplantation). Auf eine zusätzliche Nahtfixation der getrennten Aortenenden sollte dabei verzichtet werden.

Vor Diskussion der von uns getesteten neuartigen Technik, möchte ich auf bereits in der Literatur beschriebene, zur konventionellen Nahttechnik alternative, Möglichkeiten der Gefäßkonnektion eingehen.

4.1. Diskussion alternativer Anastomosiertechniken

Während in der Einleitung Prinzipien der plastischen und rekonstruktiven Chirurgie mit verschiedenen Transplantationstechniken zur Wiederherstellung nach angeborenen und erworbenen Gewebsdefekten aufgezeigt wurden, stehen nun im Bereich des mikrovaskulären Gewebetransfers erprobte, alternative Anastomosiertechniken zur Diskussion.

4.1.1. Alternative Anastomosiertechniken im Allgemeinen

Bereits im späten 19. und frühen 20. Jahrhundert wurden nahtfreie Anastomosentechniken und mechanische Hilfsmittel zur Gefäßvereinigung im Sinne verschiedener Ring-, Klemm- und Ankopplungssysteme beschrieben (Abbe 1894, Murphy 1897, Payr 1900, Payr 1904).

Neben den frühen alternativen Techniken ist in dieser Zeit, als Vorreiter der späteren Mikrochirurgie, der Name Alexis Carrel zu nennen, der sich bevorzugt

experimentell mit Gefäßanastomosen und Organtransplantationen beschäftigte und im Jahre 1902 die Nahttechnik zur Gefäßvereinigung vorstellte (Carrel 1902, Carrel 1904, Carrel 1905).

Vor allem während und nach dem zweiten Weltkrieg standen nahtfreie Gefäßanastomosen erneut im Interesse der Wissenschaft (Lee et al. 1980). 1942 beschrieben Blakemore et al. die erfolgreiche Anwendung venös ausgekleideter Vitallium Röhren zur Überbrückung von Gefäßdefekten (Blakemore et al. 1942). Weiss und Lam empfahlen 8 Jahre später stattdessen Tantal aufgrund seiner Reaktionsträgheit (Weiss and Lam 1950) und Egdahl und Hume experimentierten 1956 mit Polyethylen anstelle von Metall (Egdahl and Hume 1956). Daneben berichtete auch Donovan vom Gebrauch von Plastikröhren bei der Wiederherstellung kriegsbedingter Arterienverletzungen (Donovan 1949).

Nach der Einführung des Operationsmikroskops begann eine neue Ära der mikrochirurgischen Gefäßchirurgie (Wintermantel 1981). Bereits 1921 wurde es zum ersten Mal für einen chirurgischen Eingriff herangezogen. An Bedeutung gewann das Operationsmikroskop allerdings erst Anfang der 1950er Jahre aufgrund der Entwicklung von Modellen mit deutlich verbessertem Bedienungscomfort (Mudry 2000) und der Verfügbarkeit graziler mikrochirurgischer Instrumente (Wintermantel 1981).

Schon damals war es bevorzugtes Ziel, die konventionelle mikrochirurgische Nahttechnik durch leichtere und schnellere Alternativen zu ersetzen. Es wurde an Apparaturen gearbeitet, die eine Reduktion von Nähten oder Vereinfachung der Anastomosieretechnik gewährleisten sollten (Lee et al. 1980). Beispielhaft erwähnt seien hier die durch Mozes et al. beschriebene Anwendung einer temporären intraluminalen Nadel zur Unterstützung der Anastomosierung kleiner Gefäße zwischen 0,6mm und 2mm (Mozes et al. 1963), die durch George et al. präsentierte Loop-Technik zur Erreichung einer schnelleren Anastomosierung kleiner Gefäße (George et al. 1975) und die durch Lauritzen erfolgte Anpassung der Gefäßinvaginationstechnik Murphys (Murphy 1897) an mikrovaskuläre Anastomosen mit zusätzlich zwei erforderlichen Nähten (Lauritzen 1978).

Anfang des 21. Jahrhunderts finden sich in der Literatur mehr als 60 Patente zu alternativen Techniken der Gefäßanastomosierung (Loeffelbein et al. 2011). Keine der Methoden ist allerdings frei von technisch bedingten Komplikationen. Deshalb bleibt die konventionelle Nahttechnik als Standardverfahren bisher unangefochten (Zeebregts et al. 2003) und die Suche nach sicheren Techniken

der Anastomosierung speziell mikrochirurgischer Gefäße weiter Gegenstand der Forschung.

4.1.2. Alternative Anastomosiertechniken im Speziellen

Die alternativen Techniken und Systeme zur Anastomosierung von Blutgefäßen können in fünf große Gruppen eingeteilt werden:

Ringsysteme, Stapler und Clips, Gewebekleber, Schweißtechniken sowie Röhren und Stents (Zeebregts et al. 2003).

4.1.2.1. Ringsysteme

Wie bereits erwähnt, stellte Payr das erste Ringsystem schon im Jahre 1900 vor (Payr 1900). Die beiden Gefäßenden wurden dabei über einen resorbierbaren, extraluminal liegenden Magnesiumring gestülpt und mit einer zirkulären Ligatur fixiert. Da der Auflösungsprozess entzündliche Gewebsreaktionen hervorrief, wurde an verschiedenen Modifikationen geforscht, die allerdings nie breit angewendet wurden (Carrel 1902, Tuffier 1915, Carter and Roth 1958, Goetz et al. 1961).

Sowohl Holt und Lewis als auch die Arbeitsgruppe um Nakayama et al. präsentierten Anfang der 60er Jahre des letzten Jahrhunderts Systeme, bestehend aus zwei Ringen mit Stiftlöchern und Pins (Holt and Lewis 1960, Nakayama et al. 1962). Auf Nakayamas Forschung aufbauend, führten Östrup und Berggren gute zwanzig Jahre später das die Gefäßwand nicht penetrierende UNILINK System[®] ein (Zeebregts et al. 2002), das im Gegensatz zu Nakayamas Instrument, dessen kleinster erhältlicher Ring-Pin mit 2,0mm angegeben wurde, auch für arterielle und venöse End-zu-End- und End-zu-Seit-Anastomosen bei Mikrogefäßen eines Durchmessers ab 0,8mm geeignet ist (Ostrup and Berggren 1986). Von den Entwicklern beschriebene Durchgängigkeitsraten von ungefähr

98% und eine durchschnittlich benötigte Anastomosierungsdauer, die in der Literatur mit weniger als fünf Minuten angegeben wird (Cope et al. 2001), führten dazu, dass das UNILINK System[®] bis zum heutigen Tag klinisch eingesetzt wird. Derzeit beinhaltet es vier Ringgrößen zwischen 1,0mm und 2,5mm (Cope et al. 2001). Ein später in der Literatur beschriebenes Ring-Pin-System aus resorbierbaren L-Laktid/Poly-Glykolidssäure-Ringen erwies sich aufgrund der in das System integrierten unauflösbaren Stahlpins und der durch den Resorptionsprozess ausgelösten Entzündungsreaktion im Vergleich zu UNILINK[®] und Nahtanastomosen nicht konsequent vorteilhaft (Qu et al. 1999). Bei der End-zu-End-Anastomosierung von kleinen, biegsamen Gefäßen, deren Durchmesser sich nicht stark unterscheiden, scheint das UNILINK System[®] ideal zu sein, sofern die passende Ringgröße vorhanden und eingesetzt wird. Problematisch ist dagegen die Anwendung an arteriosklerotisch vorgeschädigten Gefäßen (Zeebregts et al. 2002, Berger and Hierner 2003). Zum Einsatz im vorbestrahlten Gewebe existieren differente Meinungen. Während Hierner und Berger sich gegen UNILINK[®] aussprechen (Berger and Hierner 2003), können Ragnarsson et al. keine Unterschiede zwischen Nahtanastomosen und dem UNILINK System[®] im experimentellen Vergleich feststellen (Ragnarsson et al. 1990). Beim Patientenkollektiv im Bereich der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, welches den mikrochirurgischen Gewebetransfer benötigt, handelt es sich bevorzugt um Nikotinabuser höheren Alters, bei denen häufig arteriosklerotische Vorbefunde vorliegen. Des Weiteren werden Lappentransplantationen nicht selten nach bereits erfolgter Strahlentherapie notwendig und auch Größendifferenzen der beiden zu vereinigenden Gefäßvolumina beim Transfer mikrovaskulärer Transplantate sind sicherlich nicht zu vernachlässigen. Die schon 1987 von Berggren et al. beobachtete Mediaatrophie, bevorzugt bei arteriellen Anastomosen auftretend (Berggren et al. 1987), sollte dagegen durch eine nach drei bis vier Wochen vom Gefäßstiel unabhängige Transplantatdurchblutung (vgl. Punkt 1.3.2.) für unsere Patienten unbedeutend sein.

4.1.2.2. Stapler und Clips

Die Grundlage der in der Gefäßchirurgie verwendeten Stapler und Clips bildeten Geräte aus dem gastrointestinalen Bereich (Hütl 1909, von Petz 1924, von Brücke 1935).

Mitte des 20. Jahrhunderts verwendeten diverse Forschungsgruppen Apparaturen desselben Prinzips zur Anastomosierung von Blutgefäßen (Bikfalvi and Dubecz 1953, Samuels 1955, Inokuchi 1958, Vogelfanger and Beattie 1958, Mallina et al. 1962), die aber, bedingt durch ihre mangelnde Anwenderfreundlichkeit, nicht zur allgemeinen Akzeptanz führten (Zeebregts et al. 2003).

Erst Kirsch et al. entwickelten in den 1980ern ein System (Zhu et al. 1985, Kirsch et al. 1992), das später kommerziell als VCS clip applicator system[®] vertrieben wurde und klinisch in Gebrauch ist (Kirsch et al. 2001). Die Food and Drug Administration (FDA) erkannte VCS[®] Clips zum Verschluss von Arterio- und Venotomien, zum Anschluss synthetischer Gefäßprothesen und zur Anastomosierung von Gefäßen und anderen tubulären Strukturen an. Beim mikrovaskulären Gewebetransfer werden arterielle und venöse End-zu-End- und End-zu-Seit-Anastomosen durch Titanclips geschaffen, die von extraluminal nicht penetrierend an die umgestülpten Gefäßenden angebracht werden, ohne Kontakt zum Gefäßlumen aufzuweisen (Zeebregts et al. 2000, Zeebregts et al. 2002). Zur Anastomosierung kleiner Gefäße bietet beispielsweise das VCS-Anastoclip[®]-System, Le Maitre, zwei Clipgrößen an, small (0,9mm) und medium (1,4mm) (Reddy et al. 2012). Ähnlich des UNILINK Systems[®] liegen auch die Vorteile des VCS Systems[®] in einer Zeitreduktion und guten Durchgängigkeitsraten (Zeebregts et al. 2005). Zeebregts et al. gaben in ihrem Artikel zur klinischen Erfahrung mit freien Lappenplastiken bei der Verwendung von Nahtmaterial arterielle Anastomosierzeiten von durchschnittlich 22,3min und Zeiten zur Vereinigung venöser Gefäße von circa 24,7min an. Die Anwendung von Clips verringerte die benötigte Zeit bei arterieller Gefäßverbindung auf 20,9min und bei Venen auf 17,2min (Zeebregts et al. 2002), wobei die Clip-Anastomosierungsdauer trainingsabhängig deutlich reduziert werden konnte (Zeebregts et al. 2000). Nach 13 jähriger Erfahrung beschrieben australische Chirurgen die Durchgängigkeit arterieller und venöser VCS-Clip[®]-Anastomosen als den Nahtanastomosen gleichwertig oder diesen sogar überlegen (Reddy et al.

2012). Einschränkungen des VCS Systems® sind, vergleichbar zu UNILINK®, bei der Anwendung an arteriosklerotisch vorgeschädigtem Gewebe, bei der Anastomosierung von zwei Gefäßen unterschiedlichen Durchmessers und durch die begrenzte Anzahl an Clipgrößen zu sehen (Zeebregts et al. 2003). Daneben befürworten Zdolsek et al. VCS-Clips® erst bei Gefäßinnendurchmessern größer 1,5mm-2mm und machen auf die problematische Handhabung bei sehr dünnen Gefäßwänden, vor allem venöser Anastomosen, aufmerksam (Zdolsek et al. 2005). Vergleichbar zur Mediaatrophie bei Anwendung des UNILINK Systems® dürfte die in der Literatur beschriebene Stenosierung des Lumens nach Anastomosierung mittels VCS® (Kloppel et al. 2007) für den mikrovaskulären Gewebetransfer unbedeutend sein.

4.1.2.3. Gewebekleber

Gewebekleber können in zwei große Gruppen unterteilt werden, Fibrin- und Cyanoacrylatkleber.

Fibrinkleber setzen sich aus zwei Komponenten zusammen, bevorzugt Fibrinogen und Faktor XIII einerseits und Thrombin und Ca^{2+} -Ionen andererseits, allesamt Faktoren des letzten Abschnitts der natürlichen Blutgerinnung. Durch die Mischung beider Komponenten aktiviert Thrombin Fibrinogen zu Fibrin und den Fibrin-stabilisierenden Faktor XIII. Dadurch werden die einzelnen Fibrinfäden zu Fibrin_s (soluble) vernetzt, das vom F.XIIIa, einer Transamidase, die Seitenketten der Fibrinfäden miteinander kovalent verknüpft, zu Fibrin_i (insoluble) stabilisiert wird (Silbernagel and Despopoulos 2001). Die herbeigeführte Bildung eines Fibrinnetzes wird bevorzugt bei Gewebeblutungen oder Blutungen aus parenchymatösen Organen und zur Fixation kleiner Fragmente genutzt (Pschyrembel 2002).

Cyanoacrylate, bei Raumtemperatur flüssige, polymerisierbare, chemische Verbindungen, sind Ester der Cyanacrylsäure mit verschiedenen langen Alkylketten. Vor allem N-Butylcyanoacrylat und 2-Octyl-Cyanoacrylat werden als medizinische Kleber verwendet. Bevorzugte Anwendungsgebiete sind ebenfalls das Erreichen von Blutstillung, Verödungen, die Befestigung von Gewebe, die

Behandlung von Hautverletzungen und der Wundverschluss (Aksoy et al. 2010, Dadas et al. 2007, Bruns et al. 1996, Bozkurt and Saydam 2008, Quinn et al. 2000, Huemer et al. 2011, Fraeman et al. 2011).

Erstmalige Erwähnungen im Zusammenhang mit Gefäßanastomosen lassen sich in den 60er bis 70er Jahren des letzten Jahrhunderts finden (Gottlob and Blumel 1968, Matras et al. 1977).

Sowohl Fibrinkleber als auch Cyanoacrylate wurden als mögliche Gefäßverbinder experimentell getestet (Gestring et al. 1983, Gottlob and Blumel 1968, Green and Milling 1986). Eine standardmäßige Anwendung von Gewebeklebern zur Anastomosierung von Blutgefäßen erfolgte aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen bisher allerdings nicht (Zeebregts et al. 2003). Während Fibrinkleber mit allergischen Reaktionen, Anaphylaxie, reduzierter Zugfestigkeit und erhöhter Gefahr der Thrombusbildung assoziiert sind (Berguer et al. 1991, Mitsuata et al. 1994, Flahiff et al. 1992, Bschorer et al. 1993), wurden Cyanoacrylate mit Histotoxizität, Fremdkörperreaktionen, Gefäßwandschäden und geringen Durchgängigkeitsraten in Verbindung gebracht (Gottlob and Blumel 1968, Green and Milling 1986, Hall et al. 2000).

Auch eine Verringerung der Anzahl an benötigten Nähten durch den zusätzlichen Gebrauch von Gewebeklebern ist mit der Gefahr einer intraluminalen Kontamination (Kim et al. 2004) und dementsprechend mit den bereits genannten Risiken verbunden.

4.1.2.4. Schweißtechniken

Eine Anastomosierung von Gefäßen mit Hilfe von Schweißtechniken kann entweder mit thermischer Energie oder Laserenergie durchgeführt werden. Es wurden zwar experimentelle Untersuchungen zu thermischen Anastomosieretechniken mittels bipolarer Koagulationspinzette des Elektrokauters oder Hitze durch Hochfrequenz-Strom durchgeführt (Sigel and Acevedo 1962, Wintermantel 1981), allerdings lässt sich keine klinische Anwendung derselben erkennen.

Auch die Laserenergie zur Gefäßverbindung wurde bevorzugt experimentell getestet. Daneben sind jedoch einzelne klinische Erfahrungen, vor allem im Bereich der Neurochirurgie, in der Literatur beschrieben (Jain 1984, van Doormaal et al. 2011). Die Verwendung von Lasern in der Gefäßchirurgie stellten Jain und Gorisch im Jahre 1979 vor. Sie beschrieben eine Technik zum Gefäßverschluss kleiner Blutgefäße der Durchmesser 0,3mm – 1,0mm bei Ratten mit Hilfe eines Neodymium-YAG Lasers (Jain and Gorisch 1979). Neben dem Neodymium-YAG Laser wurden auch THC:YAG-Laser, Argon-Laser, Kohlendioxid-Laser, KTP-Laser, Excimer-Laser und Diodenlaser zur Gefäßanastomosierung getestet (Bass et al. 1989, White et al. 1989, White et al. 1990, Godlewski et al. 1986, Quigley et al. 1985a, Ball et al. 1993, Lorincz et al. 2007, van Doormaal et al. 2010, De Boer et al. 2011, Leclere et al. 2011). Aufgrund spezifischer Nachteile, wie geringe Zugfestigkeiten, Wandnekrosen, Aneurysma-Bildungen und eine oftmals benötigte zusätzliche Verwendung von Haltefäden (Jarow et al. 1986, Quigley et al. 1985b, Quigley et al. 1986, McCarthy et al. 1986, Wolf-de Jonge et al. 2004) sowie der Notwendigkeit komplexer physikalischer Vorkenntnisse bezüglich spezifischer Laser Parameter (White et al. 1987, Kopchok et al. 1988, Leclere et al. 2010, Zeebregts et al. 2003), konnten sich auch Laser-assistierte-Anastomosen bei mikrochirurgischer Gefäßvereinigung noch nicht konsequent durchsetzen (Zeebregts et al. 2003). Allerdings lassen im Besonderen Excimer- und Diodenlaser einen zukünftig vermehrten Einsatz auch im Bereich der Mikrochirurgie vermuten (van Doormaal et al. 2011, Leclere et al. 2011).

4.1.2.5. Röhrchen und Stents

Neben den dem klinischen Wörterbuch entnommenen Hauptindikationen (vgl. Punkt 1.3.) wurde bereits im Jahre 1894 erstmals versucht, Röhrchen und Stents zur Gefäßverbindung einzusetzen (Abbe 1894). Abbe verwendete permanent platzierte intraluminale Glasröhrchen für End-zu-End-Anastomosen im Tierversuch, der dauerhafte Erfolg blieb dabei allerdings durch frühzeitigen Gefäßverschluss aus. Nach frühen Erfahrungen mit intraluminalem

Gefäßverbindern um die Jahrhundertwende (Nitze 1897, Carrel 1902) wurde die Forschung bevorzugt im Zeitraum des zweiten Weltkrieges erneut vorangetrieben (vgl. Punkt 4.1.1.). Obwohl in über 100 Jahren eine bedeutende Anzahl nicht resorbierbarer und resorbierbarer Materialien wie Glas, Elfenbein, Vitallium, Tantal, Karamell, Fibrin, Gelatine, Saccharide und Glyzeride erprobt wurden (Abbe 1894, Nitze 1897, Blakemore and Lord 1945, Weiss and Lam 1950, Carrel 1902, Swenson and Gross 1947, Ota et al. 1965, Suzuki and Onuma 1971, Moskovitz et al. 1994), konnte die Stent-Anastomose bisher nicht für den regelmäßigen Gebrauch etabliert werden (Loeffelbein et al. 2011).

Stents wurden nicht ausschließlich zur retentiven Gefäßkonnektion herangezogen, sondern dienten experimentell auch als Positionierungshilfe oder Leitschiene zur Erleichterung von Anastomosen mit anderen Behelfen, wie Laser, Clips oder Nähten (He et al. 1999, Kania et al. 1998, Zhong et al. 1991).

Seit Einführung der Röhren- und Stenttechnik blieb jedoch die oftmals beschriebene geringe Durchgängigkeitsrate nach getätigter Gefäßverbindung problematisch (Abbe 1894, Zeebregts et al. 2003).

Bei Eingabe der Suchbegriffkombinationen „stainless steel AND stent AND anastomosis AND microsurgery“ und „nickel and titanium AND stent AND anastomoses AND microsurgery“ in die Meta-Datenbank Pubmed zeigte die Suchmaschine am 11.02.2012 null Treffer an. Dem koronaren Stenting vergleichbare ballonexpandierende Stents aus medizinischem Edelstahl oder selbstexpandierende Stents aus Nickel-Titanlegierungen sind bisher nicht als erfolgreiche Gefäßverbinder beim mikrovaskulären Gewebettransfer beschrieben worden. Im Gegensatz zu vielen bisher erprobten Röhren- und Stentanastomosen, die häufig einer notwendigen zusätzlichen Sicherung gegen abziehende Kräfte bedürfen, zeichnen sich diese Metallstents durch gute Eigenfraktion aus.

4.2. Diskussion der Anastomosierung mittels Konnektorstents

Von der immensen Zahl an getesteten alternativen Anastomosieretechniken konnten sehr wenige Systeme experimentell und klinisch überzeugen. Sowohl

UNILINK[®] als auch VCS[®] Clips wurden als zeitsparende sichere Methoden von vielen Autoren gepriesen. Allerdings zeigen auch diese spezifische systembezogenen Nachteile und entsprechende Limitationen in ihrer Anwendbarkeit (vgl. Punkte 4.1.2.1. und 4.1.2.2.). Problematisch sind besonders die genannten Einschränkungen bei arteriosklerotisch vorgeschädigten Gefäßen im Fachbereich der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, wie sie häufig bei tumorbedingten Rekonstruktionen vorliegen.

Der im Rahmen dieses Projektes entwickelte Konnektorstent Mukikon 6-8 wurde auf der Basis ballonexpandierender Koronarstents konzipiert, die bekanntermaßen zur Therapie flusslimitierender arteriosklerotisch bedingter Koronarstenosen beitragen. Ein dermaßen erkranktes Gefäßsystem sollte daher keine Kontraindikation beim mikrochirurgischen Lappentransfer mit Konnektorstents darstellen.

Einschränkend auf die Anastomosierung unterschiedlich großer Gefäße desselben Kalibers wirken sich die begrenzte Anzahl an Ring- und Clipgrößen des UNILINK[®]- und VCS Systems[®] aus (vgl. Punkte 4.1.2.1. und 4.1.2.2.). Ein derartiges Problem ließe sich bei Konnektorstent-Anastomosen relativ einfach durch individuell unterschiedliche Stentgrößen und zusätzlich mehrere Ballonkatheter lösen.

Bei angestrebter Anastomosierung zweier Gefäße differenter Durchmesser stoßen neben UNILINK[®]- und VCS System[®] (vgl. Punkte 4.1.2.1. und 4.1.2.2.) auch ballonexpandierende Konnektorstents aus medizinischem Edelstahl an systembezogene Grenzen. Stent- und Ballondurchmesser wären ebenfalls auf die jeweils benötigte Gefäßgröße abgestimmt und nicht imstande, beliebige Größenabweichungen auszugleichen.

Klare Vorteile bieten UNILINK[®]- und VCS System[®], wenn es um Schnelligkeit geht. Die benötigte Zeit zur Vollendung einer Mikroanastomose mittels Mukikon 6-8 inklusive zusätzlicher Membranabdichtung lag mit maximal 10min zwischen den in der Literatur angegebenen Zeiten des UNILINK[®]- und VCS Systems[®] (vgl. Punkte 4.1.2.1. und 4.1.2.2.). Eine im Vergleich zur konventionellen Nahttechnik angestrebte Zeitreduktion kann damit bestätigt werden. Bei weiterer Verbesserung des Kathetersystems sollte es zudem möglich sein, die Anastomosierungsdauer noch zu verkürzen.

Auch die kleinstmöglichen Gefäßgrößen bei einer Anastomosierung lagen zwischen den in der Literatur angegebenen Werten beider Systeme. Während

UNILINK[®] ab einem Durchmesser von 0,8mm verwendet werden kann, müssen die mit Hilfe des Konnektorstents Mukikon 6-8 anastomosierten Arterien Durchmesser größer 0,9mm–1mm aufweisen. Die Verwendung von VCS-Clips[®] bedarf dagegen eines Gefäßdurchmessers von mehr als 1,5mm-2mm (vgl. Punkte 3.6., 4.1.2.1. und 4.1.2.2.). Als limitierender Faktor der Konnektorstent-Anastomose ist die Mindestgröße des Ballons zu nennen, auf den der Stent gecrimpt werden muss. Eine Durchmesserreduktion des Stents nach dem Crimpvorgang kleiner 0,85mm konnten wir im Rahmen dieses Projektes nicht realisieren. Diese war allerdings aufgrund der Aortendurchmesser unserer Versuchstiere auch nicht notwendig.

Da der mikrovaskuläre Anschluss transplantierten Gewebes in unserer Abteilung für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikums rechts der Isar bevorzugt durch End-zu-End-Anastomosen vollzogen wird, sollte, im Gegensatz zum UNILINK[®]- und VCS System[®], die von uns erarbeitete Methode der Gefäßverbindung den Anforderungen bevorzugt dieser Anastomosenart ideal entsprechen. Gegenstand unserer Forschung war die Entwicklung eines Konnektorstents zur mikrochirurgischen Vereinigung von Arterien. Eine Anwendung bei venösen Anastomosen wäre ebenso denkbar, müsste aber in einem gesonderten Projekt evaluiert werden.

Wie in Punkt 4.1.2.5. erwähnt, präsentierten sich Röhren- und Stentanastomosen, ungleich den extraluminalen Techniken UNILINK[®] und VCS[®] Clips, seit Beginn der Forschung als unzuverlässig durchgängig. Durch Veränderung der Stentherstellung zur Schaffung lumenseitig glatterer Oberflächen und der zusätzlichen Verabreichung antiaggregatorischer Medikamente (Clopidogrel und ASS) wurde mit Mukikon 6-8 bei Membranabdichtung durch Bio-Gide[®] eine Durchgängigkeitsrate von 87,5% erreicht (vgl. Punkt 3.8.). Die zu 100% fehlenden 12,5% können durch die nicht korrekte Positionierung des Konnektorstents bei einem von acht Tieren erklärt werden. Zur Prävention thrombotischer Verschlüsse nach mikrovaskulären Lappenplastiken sind in der Literatur Pharmazeutika wie Heparin, Acetylsalicylsäure, Dextrane und Prostaglandin E1 beschrieben (Kruse et al. 2010). Unsere Entscheidung für Clopidogrel und Acetylsalicylsäure gründete auf der standardmäßigen Anwendung beider Therapeutika bei KHK und Myokardinfarkt mit nachfolgender PTCA und Stentimplantation (Herold 2005b, Herold 2005a).

Primäres Ziel unseres Forschungsprojektes sollte nicht die Entwicklung eines zu UNILINK® und VCS® Clips gleichwertigen Systems sein, sondern eine auf unsere Bedürfnisse angepasste neuartige Art der Gefäßanastomosierung zur Reduktion nahtbedingter Schwierigkeiten (vgl. Punkt 1) und zur Erleichterung des Anastomosierprozesses im Allgemeinen.

Mukikon 6-8 ermöglichte bei zusätzlicher Membranabdichtung durch Bio-Gide® im Vergleich zur konventionellen Nahttechnik einfachere, zeitsparendere und unschwer erlernbare arterielle Gefäßverbindungen ohne zusätzlich erforderliche Nähte im Bereich der Anastomose (vgl. Punkte 3.8. und 3.11).

Die erfolgreiche Anastomosierung der infrarenalen Rattenaorta mittels Konnektorstent (postoperativer Beobachtungszeitraum: eine Stunde) konnte in dem von der Bayerischen Forschungstiftung unterstützten Forschungsprojekt des Themas „Konnektorstents für den freien Gewebettransfer“ (AZ-818-08) bewiesen werden (vgl. Punkt 3.8.).

Obwohl die Ergebnisse der Langzeitprüfung noch ausstehen, sind bereits entscheidende Meilensteine der Entwicklung eines neuen Anastomosierverfahrens erreicht worden. Daher sollten auch mögliche Einschränkungen und etwaige Verbesserungsmöglichkeiten zur Diskussion stehen.

Eine ideale Stentanastomose wäre eine einfache Steckanastomose ohne notwendigen Ballonkatheter und ohne zusätzliche Membranabdichtung.

Stents aus medizinischem Edelstahl bedürfen eines Ballonkatheters zur Dilatation. Zur Vereinigung zweier Mikrogefäße beim Lappentransfer müsste der auf den Ballonkatheter gecrimpte Stent durch ein Kollateralgefäß eingeführt werden, das mit einem der zu vereinigenden Gefäße in direkter Verbindung steht und zudem einen Innenurchmesser von mindestens 0,9mm-1mm aufweist (vgl. Punkt 3.6.). Eine routinemäßige Anwendung wäre dementsprechend eingeschränkt. Im Gegensatz zum Tiermodell Ratte würde sich die Länge der Katheterspitze dagegen nicht limitierend auswirken.

Die sich im Rahmen dieses Projektes bewährte Bio-Gide® Membran gewährleistete zwar eine relativ gute Dichtigkeit, auftretende Blutungen ließen sich aber, auch durch die mangelhaft bündige Clipbefestigung, nicht vollständig vermeiden.

Mit den in diesem Forschungsprojekt gewonnenen Daten wäre eine Verwirklichung der angestrebten Steckanastomose durch eine Weiterentwicklung zu selbstexpandierenden Stents aus Nitinol (=eine Nickel-Titanlegierung) mit

lumenseitig integrierter ePTFE-Membran (=expandiertes Polytetrafluorethylen) möglich. Ob eine ausreichende Retention, ähnlich den Edelstahlstents erreicht werden kann, müsste natürlich vorab erneut am Humanpräparat überprüft werden. Idealerweise würde der Nitinolstent zu gleichen Teilen in die beiden zu anastomosierenden Gefäßenden gesteckt werden, die Dilatation wäre durch den automatisch erfolgenden Temperaturanstieg gegeben. Durch die innenwandige Membran sollte eine absolut dichte Gefäßverbindung realisierbar sein.

Sowohl Nitinol als auch ePTFE sind bei ausgewählten Stents wie dem selbstexpandierbaren Fluency plus[®] (angiomed GmbH & Co. Medizintechnik KG, Tochterunternehmen von C. R. BARD, Inc., Karlsruhe, Deutschland) bereits integrale Bestandteile. Dieser Nitinolstent wird von luminal und extraluminal von je einer dünnen ePTFE Schicht umgeben. Laut Hersteller ist der vaskuläre Stentgraft bei Restenosen, Wiederverschlüssen oder Residualstenosen mit Perfusionsstörungen, speziell auch nach bereits erfolgter Ballondilatation oder Thrombolyse, indiziert. Interessanterweise wird er zudem bei Dissektionen angewandt und ist fähig, Kalibersprünge im Gefäßsystem auszugleichen.

Ein weiteres Beispiel für die Verwendung von ePTFE in Zusammenhang mit Stents ist der speziell für akute Notfallsituationen wie Gefäßperforationen, Rupturen und Aneurysmen entwickelte JOSTENT GraftMaster[®] der Firma Abbott (Abbott Vascular International BVBA, Brüssel, Belgien). Im Unterschied zu Fluency plus[®] wird eine dünne ePTFE-Membran von zwei Edelstahlstents umgeben, die materialabhängig durch einen Ballonkatheter dilatiert werden müssen.

In Deutschland zugelassene PTFE-Membranen sind GORE-TEX[®], GORE-TEX[®] titanverstärkt (Medical Product Division, W.L.Gore & Associates Inc., Barcelona, Spanien), TefGen[®]-FD und TefGen[®]-plus (Lifecore Biomedical GmbH, Alfter, Deutschland). PTFE schon in diesem Projekt als extraluminale Membran zu testen, scheiterte an einer verweigerten Zusammenarbeit seitens Medical Product Division und einer Produktionseinstellung von TefGen[®]-Membranen durch die Firma Lifecore. Aufgrund der guten Ergebnisse am Humanpräparat und der komplikationslosen Zusammenarbeit mit der Geistlich Pharma AG entschieden wir uns zu Beginn der Kurzzeit-Prüfung für eine perivaskuläre Abdichtung mit Bio-Gide[®] Membranen, die sich auch gegen TachoSil[®] im weiteren Verlauf klar durchsetzten. Die aus Kollagenmatrix bestehende Membran wäre als lumenseitige Abdichtung eines Nitinolstents nicht nur ihres Volumens wegen

fragwürdig. Extraluminal konnte zwar durch die saugfähige, Hämostase fördernde Membran eine ausreichende Dichtigkeit erreicht werden, innenwandig wäre dagegen eine gesteigerte Thrombenbildung zu befürchten.

Die Idee der Steckanastomose mit Nitinol und ePTFE wurde im Laufe der durchgeführten Versuchsreihen und dabei auftretenden Schwierigkeiten geboren. Aufgrund finanzieller Einschränkungen und der Notwendigkeit der Integration weiterer Industriepartner zur Entwicklung einer derartig innovativen Neuproduktion, war die Verwirklichung der Steckanastomose innerhalb dieses von der Bayerischen Forschungstiftung getragenen Projektes nicht realisierbar.

Im Unterschied zu den zwei vorgestellten Stents müsste sich die ePTFE-Membran bevorzugt intraluminal befinden, um die zur Gefäßverbindung notwendigen retentiven Stenteigenschaften nicht einzuschränken. Vergleichbar zu Fluency plus[®] könnte dieser neu entwickelte Stent idealerweise auch zwei Gefäße unterschiedlicher Durchmesser verbinden. Da weder der Einsatz eines Ballonkatheters noch eine perivaskuläre Membrananbringung notwendig wären, müsste die Anastomosierungsdauer nochmals deutlich reduzierbar sein. Zusätzlich würde der limitierende Faktor bezüglich einer Verbindung von Gefäßen kleiner 0,9mm-1mm wegfallen. Sowohl in Bezug auf Anastomosendichtigkeit als auch -durchgängigkeit sollte eine Anastomosierung mit Nitinolstent und integrierter ePTFE-Membran im Vergleich zu Mukikon 6-8 (Membranabdichtung durch Bio-Gide[®]) die bereits zufriedenstellenden Ergebnisse weiter übertreffen.

Ein Folgeantrag mit Weiterführung des Projektes „Konnektorstents für den freien Gewebetransfer“ wäre aufgrund der positiven Ergebnisse und gewonnenen Erkenntnisse mit Hoffnung auf eine klinisch einsetzbare einfache, sichere und schnelle Möglichkeit der Gefäßanastomosierung beim mikrovaskulären Gewebetransfer mehr als wünschenswert.

5. Zusammenfassung

Die zur mikrovaskulären Gefäßverbindung etablierte konventionelle Nahttechnik ist durch ihre Komplexität höchst anspruchsvoll und zeitintensiv. Komplikationen, wie der Verlust von Transplantaten oder schwere Wundheilungsstörungen, sind mit dieser Technik manchmal nicht zu vermeiden. Daher stehen alternative Methoden zur einfacheren, sichereren und schnelleren Anastomosierung im Interesse der Wissenschaft.

Die vorliegende Arbeit umfasst einen Teilbereich des von der Bayerischen Forschungsförderung getragenen Projektes „Konnektorstents für den freien Gewebetransfer“ (AZ-818-08). Ziel dieses Forschungsvorhabens war es, auf der Grundlage von ballonexpandierbaren Edelstahlstents des koronaren Stentings, einen Stent zur Vereinigung kleiner arterieller Gefäße zu entwickeln, der ohne zusätzlich benötigte Adaptionsnähte im Bereich der End-zu-End-Anastomose auskommt. Insgesamt gliederte sich das Projekt in Versuchsreihen am Humanpräparat, einen Kadaverversuch, eine Kurzzeitprüfung und eine Langzeitprüfung am lebenden Versuchstier Ratte. Gegenstand dieser Dissertationsschrift sind die abschließenden Testungen an Humanpräparaten, der Kadaverversuch und die Kurzzeitstudie an Wistar-Ratten.

Am Humanpräparat setzte sich der nicht polierte, sandgestrahlte Stent Mukikon 4-24 mit perivaskulärer Bio-Gide® Abdichtung (durch Clips befestigt) gegen alle anderen getesteten Stent-Prototypen durch. Die Ergebnisse der Durchfluss- und Zugversuche waren denen der konventionellen Nahtanastomosen äquivalent oder unterschieden sich nicht mehr statistisch signifikant. Daher diente er als Basis für die nachfolgenden Tierversuche.

Mit Hilfe der Kadaverstudie und der anschließenden Kurzzeit-Prüfung konnte der Stent Mukikon 6-8 entwickelt werden. Poliert und von außen sandgestrahlt ermöglichte er bei zusätzlicher Membranabdichtung durch Bio-Gide® in maximal 10min eine einfache, komplikationsarme Anastomose der infrarenalen Rattenaorta am lebenden Versuchstier (postoperativer Beobachtungszeitraum: eine Stunde). Auf eine zusätzliche Nahtadaptation im Bereich der Gefäßverbindung konnte verzichtet werden. Dichtigkeit (alle im Bereich der Anastomose auftretenden Blutungen sistierten nach kurzer Zeit) und Durchgängigkeit (Durchgängigkeitsrate von 87,5%) dieser Konnektorstent-

Anastomosen waren bei zusätzlicher antiaggregatorischer Medikation, bestehend aus Clopidogrel und ASS, als zufriedenstellend einzustufen.

Eine mögliche Weiterentwicklung zur Vermeidung des zwingend notwendigen Ballonkatheters und der perivaskulären Membranabdichtung bei Anastomosierung mit dem Edelstahl-Stent Mukikon 6-8 hin zu selbstexpandierenden Nitinolstents mit lumenseitig integrierter ePTFE-Membran wäre denkbar und wünschenswert. Als einfache Steckanastomose mit innenwandiger Membran sollte die Konnektorstent-Anastomose dadurch noch einfacher, sicherer und schneller werden.

6. Literaturverzeichnis

Abbe, R.

The surgery of the hand.

NY Med J 59 (1894) 33-40

Abou Mayaleh, H., Goubert, J. L., Tort, C.

Le lambeau musculo-cutane pedicule du grand dorsal.

Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord) 124 (2003) 201-2

Ael-N, A. M.

The use of composite lid graft and the adjacent temporal myocutaneous tissue with orbicularis muscle mobilization for full-thickness total and subtotal upper lid reconstruction.

Orbit 24 (2005) 87-93

Aksoy, F., Yilmaz, F., Yildirim, Y. S., Gideroglu, K., Tatar, Z.

Use of N-butyl cyanoacrylate in nasal septoplasty: histopathological evaluation using rabbit nasal septum model.

J Laryngol Otol 124 (2010) 753-8

Ariyan, S.

Further experience with the sternocleidomastoid myocutaneous flap.

Plast Reconstr Surg 111 (2003) 381-2

Ball, R. A., Steinberg, J., Wilson, L. A., Loughlin, K. R.

Comparison of vasovasostomy techniques in rats utilizing conventional microsurgical suture, carbon dioxide laser, and fibrin tissue adhesives.

Urology 41 (1993) 479-83

Bass, L. S., Treat, M. R., Dzakonski, C., Trokel, S. L.
Sutureless microvascular anastomosis using the THC:YAG laser: a preliminary report.

Microsurgery 10 (1989) 189-93

Berger, A., Hierner, R.

Mikrochirurgie peripherer Gefäße.

In: "Plastische Chirurgie; Grundlagen, Prinzipien, Techniken"

Berger, A., Hierner, R. (Hrsg.),

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New-York, 2003, 179-90

Berggren, A., Ostrup, L. T., Lidman, D.

Mechanical anastomosis of small arteries and veins with the unilink apparatus: a histologic and scanning electron microscopic study.

Plast Reconstr Surg 80 (1987) 274-83

Bergmann, P., Huber, S., Keeling, I., Martin, D., Mächler, H., Oberwalder P.J., Rigler, B.

Neue Anastomosendevices in der Herzchirurgie.

Journal für Kardiologie 11 (2004) 153-57

Berguer, R., Staerkel, R. L., Moore, E. E., Moore, F. A., Galloway, W. B., Mockus, M. B.

Warning: fatal reaction to the use of fibrin glue in deep hepatic wounds.

Case reports.

J Trauma 31 (1991) 408-11

Bikfalvi, A., Dubecz, S.

Observations in animal experiments with mechanised vessel suture.

J Int Chir 13 (1953) 481-96

Blakemore, A. H., Lord, J. W.

A nonsuture method of blood vessel anastomosis: experimental and clinical study.

JAMA 127 (1945) 685-91

Blakemore, A. H., Lord, J. W., Stefko, P. L.

The severed primary artery in the war wounded. A nonsuture method of bridging arterial defects.

Surg 12 (1942) 488-508

Both, V.

Qualitätsvergleich gestenteter Anastomosen im Zug- und Durchflussversuch. Medizinische Dissertation, TU München, 2010

Bozkurt, M. K., Saydam, L.

The use of cyanoacrylates for wound closure in head and neck surgery.

Eur Arch Otorhinolaryngol 265 (2008) 331-5

Bruns, T. B., Simon, H. K., McLario, D. J., Sullivan, K. M., Wood, R. J., Anand, K. J.

Laceration repair using a tissue adhesive in a children's emergency department.

Pediatrics 98 (1996) 673-5

Bschorer, R., Frerich, B., Wolburg, H., Gehrke, G., Schwenzer, N.

Fibrin sealing and histometrical changes in conventionally sutured microvascular anastomoses.

J Craniomaxillofac Surg 21 (1993) 192-8

Caliceti, U., Piccin, O., Macri, G., Brusori, S.

Recovery of swallowing function following surgery for advanced buccopharyngeal carcinoma.

Acta Otorhinolaryngol Ital 27 (2007) 277-80

Carrel, A.

La technique operatoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des visceres.

Lyon Med 98 (1902) 859-63

Carrel, A.

Les anastomoses vasculaires et leur technique operatoire.

Union Med Can 33 (1904) 521-27

Carrel, A.

Anastomoses and transplantation of blood vessels.

Amer Med 10 (1905) 284-85

Carter, E. L., Roth, E. J.

Direct non-suture coronary artery anastomosis in the dog.

Ann Surg 148 (1958) 212-8

Chandrasekhar, B., Lorant, J. A., Terz, J. J.

Parascapular free flaps for head and neck reconstruction.

Am J Surg 160 (1990) 450-3

Chen, H. C., Tan, B. K., Cheng, M. H., Chang, C. H., Tang, Y. B.

Behavior of free jejunal flaps after early disruption of blood supply.

Ann Thorac Surg 73 (2002) 987-9

Chen, N. T., Glowacki, J., Bucky, L. P., Hong, H. Z., Kim, W. K.,
Yaremchuk, M. J.

The roles of revascularization and resorption on endurance of craniofacial onlay
bone grafts in the rabbit.

Plast Reconstr Surg 93 (1994) 714-24

Chia, H. L., Wong, C. H., Tan, B. K., Tan, K. C., Ong, Y. S.

An algorithm for recipient vessel selection in microsurgical head and neck
reconstruction.

J Reconstr Microsurg 27 (2011) 47-56

Cope, C., Ng, R. L., Miller, M., Langstein, H.

Technique And Clinical Experience Of The Unilink/3M® Microvascular
Anastomotic Coupling Device In Free Flap Surgery.

Intern J Plast Surg 1:1 (2001)

Cusano, A., Fernandes, R.

Technology in microvascular surgery.

Oral Maxillofac Surg Clin North Am 22 (2010) 73-90

Dadas, B., Alkan, S., Cifci, M., Basak, T.

Treatment of tripod fracture of zygomatic bone by N-2-butyl cyanoacrylate glue
fixation, and its effects on the tissues.

Eur Arch Otorhinolaryngol 264 (2007) 539-44

De Boer, B., Van Doormaal, T. P., Van Der Zwan, A., Tulleken, C. A., Regli, L.

Towards sutureless non-occlusive cerebral revascularization.

J Neurosurg Sci 55 (2011) 117-25

Donovan, T. J.

The use of plastic tubes in the reparative surgery of battle injuries to arteries with and without intraarterial heparin administration.

Ann Surg 130 (1949) 1024-43

Egdahl, R. H., Hume, D. M.

Nonsuture blood vessel anastomosis: an experimental study using polyethylene as the prosthetic material.

Arch Surg 72 (1956) 232-40

emf-portal

Wistar-Ratte.

(http://www.emf-portal.de/gl_detail.php?l=g&id=3391)

Stand: 14.10.2011

Escuder, O., Pericot, J., Piulachs, P., Biosca, J., Garcia-Rozado, A., Gimeno, J., Monner, A.

Reconstruction orale, mandibulaire et de l'oropharynx avec le lambeau pedicule de trapezius.

Rev Stomatol Chir Maxillofac 99 Suppl 1 (1998) 17-21.

Flahiff, C., Feldman, D., Saltz, R., Huang, S.

Mechanical properties of fibrin adhesives for blood vessel anastomosis.

J Biomed Mater Res 26 (1992) 481-91

Fraeman, K. H., Reynolds, M. W., Vaughn, B. B., Hart, J. C.

Patient outcomes associated with 2-octyl cyanoacrylate topical skin adhesive in coronary artery bypass graft surgery.

Surg Infect (Larchmt) 12 (2011) 307-16

George, P. T., Creech, B. J., Buncke, H. J.

A rapid new technique for microvascular anastomosis (the loop technique).

Plast Reconstr Surg 56 (1975) 99-102

Gestring, G. F., Lerner, R., Requena, R.

The sutureless microanastomosis.

Vasc Surg 17 (1983) 364-67

Giuglea, C., Florescu, I. P., Teodorescu, M., Matusz, P., Marinescu, S., Mihai, R.

Modalitati chirurgicale de acoperire a defectelor de parti moi la nivelul capului.

Chirurgia (Bucur) 100 (2005) 465-9

Godlewski, G., Pradal, P., Rouy, S., Charras, A., Dauzat, M., Lan, O.,

Lopez, F. M.

Microvascular carotid end-to-end anastomosis with the argon laser.

World J Surg 10 (1986) 829-33

Goetz, R. H., Rohman, M., Haller, J. D., Dee, R., Rosenak, S. S.

Internal mammary-coronary artery anastomosis. A nonsuture method employing tantalum rings.

J Thorac Cardiovasc Surg 41 (1961) 378-86

Gottlob, R., Blumel, G.

Anastomoses of small arteries and veins by means of bushings and adhesive.

J Cardiovasc Surg (Torino) 9 (1968) 337-41

Green, A. R., Milling, M. A.

Butylcyanoacrylate adhesives in microvascular surgery: an experimental pilot study.

J Reconstr Microsurg 2 (1986) 103-5

Haas, F., Ensat, F., Windhager, R., Stammberger, H., Koch, H., Scharnagl, E.
Reconstructive potential of the lateral arm flap after tumor resection.

Microsurgery 27 (2007) 166-73

Hall, W. W., Wrye, S. W., Banducci, D. R., Ehrlich, P.

Microvascular anastomosis using 2-octyl cyanoacrylate in the rat femoral artery.

Ann Plast Surg 44 (2000) 508-11

Haughey, B. H., Fredrickson, J. M.

The latissimus dorsi donor site. Current use in head and neck reconstruction.

Arch Otolaryngol Head Neck Surg 117 (1991) 1129-34

He, F. C., Wei, L. P., Lanzetta, M., Owen, E. R.

Assessment of tissue blood flow following small artery welding with an intraluminal dissolvable stent.

Microsurgery 19 (1999) 148-52

Herold, G.

Herzinfarkt.

In: "Innere Medizin - eine vorlesungsorientierte Darstellung",

Herold, G. (Hrsg.),

Köln, 2005, 5. Auflage, 208-19

Herold, G.

Koronare Herzerkrankung (KHK)

In: "Innere Medizin - eine vorlesungsorientierte Darstellung",

Herold, G. (Hrsg.),

Köln, 2005, 5. Auflage, 198-208

Hoffstetter, M., Pfeifer, S., Schratzenstaller, T., Wintermantel, E.

Stenting und technische Stentumgebung.

In: "Medizintechnik - Life Science Engineering",

Wintermantel, E. (Hrsg.),

Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2008, 1009-41

Holt, G. P., Lewis, F. J.

A new technique for end-to-end anastomosis of small arteries.

Surg Forum 11 (1960) 242-3

Housewright, C. D., Lenis, A., Butler, D. F.

Oscillating electric dermatome use for harvesting split-thickness skin grafts.

Dermatol Surg 36 (2010) 1179-82

Hsieh, I. C., Chien, C. C., Chang, H. J., Chern, M. S., Hung, K. C., Lin, F. C.,
Wu, D.

Acute and long-term outcomes of stenting in coronary vessel > 3.0 mm,
3.0-2.5 mm, and < 2.5 mm.

Catheter Cardiovasc Interv 53 (2001) 314-22

Huemer, G. M., Schmidt, M., Helml, G. H., Shafighi, M., Dunst-Huemer, K. M.
Effective Wound Closure With a New Two-Component Wound Closure Device
(Prineo) in Excisional Body-Contouring Surgery: Experience in Over 200
Procedures.
Aesthetic Plast Surg 36 (2012) 382-6

Hütl, H.
II Kongress der Ungarischen Gesellschaft für Chirurgie, Budapest, May 1908.
Pester Med Chir Presse 45 (1909) 108-10, 21-22

Inokuchi, K.
A new type of vesselsuturing apparatus.
AMA Arch Surg 77 (1958) 954-7

Jackson, I. T.
Local flap reconstruction of defects after excision of nonmelanoma skin cancer.
Clin Plast Surg 24 (1997) 747-67

Jacobovicz, J., Tolazzi, A. R., Timi, J. R.
Doppler ultrasound evaluation of facial transverse and infraorbital arteries:
influence of smoking and aging process.
Aesthetic Plast Surg 31(2007) 526-31

Jain, K. K.
Sutureless extra-intracranial anastomosis by laser.
Lancet 2 (1984) 816-7

Jain, K. K., Gorisch, W.

Repair of small blood vessels with the neodymium-YAG laser:
a preliminary report.

Surgery 85 (1979) 684-8

Jarow, J. P., Cooley, B. C., Marshall, F. F.

Laser-assisted vasal anastomosis in the rat and man.

J Urol 136 (1986) 1132-5

Kania, N. M., Germann, G., Sauerbier, M., Exner, K., Peek, A., Khouri, R. K.

Eine neue Methode der mikrovaskulären Anastomose: Clips mit einem
auflösbaren Stent.

Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 115 (1998) 245-8

Kierner, A. C., Zelenka, I., Gstoettner, W.

The sternocleidomastoid flap-its indications and limitations.

Laryngoscope 111 (2001) 2201-4

Kim, B. Y., Choi, B. H., Huh, J. Y., Lee, S. H., Zhu, S. J., Cho, B. P.

Microvascular anastomosis using cyanoacrylate adhesives.

J Reconstr Microsurg 20 (2004) 317-21

Kim, E. K., Evangelista, M., Evans, G. R.

Use of free tissue transfers in head and neck reconstruction.

J Craniofac Surg 19 (2008) 1577-82

Kirsch, W. M., Gupta, S., Zhu, Y. H.

Sutureless vascular anastomosis: the VCS clip.

Cardiovasc Surg 9 (2001) 523-5

Kirsch, W. M., Zhu, Y. H., Hardesty, R. A., Chapolini, R.

A new method for microvascular anastomosis: report of experimental and clinical research.

Am Surg 58 (1992) 722-7

Kloppel, M., Tudor, C., Kovacs, L., Papadopoulos, N. A., Hohnke, C., Himsl, I., Hoang, N. T., Biemer, E.

Comparison of experimental microvascular end-to-end anastomosis via VCS-Clips versus conventional suture technique in an animal model.

J Reconstr Microsurg 23 (2007) 45-9

Kopchok, G. E., White, R. A., White, G. H., Fujitani, R., Vlasak, J., Dykhovskiy, L., Grundfest, W. S.

CO₂ and argon laser vascular welding: acute histologic and thermodynamic comparison.

Lasers Surg Med 8 (1988) 584-8

Kruse, A. L., Bredell, M. G., Lubbers, H. T., Jacobsen, C., Gratz, K. W., Obwegeser, J. A.

Clinical reliability of radial forearm free-flap procedure in reconstructive head and neck surgery.

J Craniofac Surg 22 (2011) 822-5

Kruse, A. L., Luebbers, H. T., Gratz, K. W., Obwegeser, J. A.

Factors influencing survival of free-flap in reconstruction for cancer of the head and neck: a literature review.

Microsurgery 30 (2010) 242-8

LaTrenta, G. S., McCarthy, J. G., Breitbart, A. S., May, M., Sissons, H. A.
The role of rigid skeletal fixation in bone-graft augmentation of the craniofacial skeleton.

Plast Reconstr Surg 84 (1989) 578-88

Lauritzen, C.

A new and easier way to anastomose microvessels. An experimental study in rats.

Scand J Plast Reconstr Surg 12 (1978) 291-4

Leclere, F. M., Schoofs, M., Buys, B., Mordon, S. R.

Outcomes after 1.9-microm diode laser-assisted anastomosis in reconstructive microsurgery: results in 27 patients.

Plast Reconstr Surg 125 (2010) 1167-75

Leclere, F. M., Schoofs, M., Buys, B., Mordon, S. R.

1.9 microm diode laser assisted vascular microanastomoses: Experience in 40 clinical procedures.

Lasers Surg Med 43 (2011) 293-7

Lee, S., Wong, L., Orloff, M. J., Nahum, A. M.

A review of vascular anastomosis with mechanical aids and nonsuture techniques.

Head Neck Surg 3 (1980) 58-65

Li, L., Blake, F., Heiland, M., Schmelzle, R., Pohlenz, P.

Long-term evaluation after mandibular reconstruction with fibular grafts versus microsurgical fibular flaps.

J Oral Maxillofac Surg 65 (2007) 281-6

Lin, K. Y., Bartlett, S. P., Yaremchuk, M. J., Fallon, M., Grossman, R. F., Whitaker, L. A.

The effect of rigid fixation on the survival of onlay bone grafts: an experimental study.

Plast Reconstr Surg 86 (1990) 449-56

Liu, R., Gullane, P., Brown, D., Irish, J.

Pectoralis major myocutaneous pedicled flap in head and neck reconstruction: retrospective review of indications and results in 244 consecutive cases at the Toronto General Hospital.

J Otolaryngol 30 (2001) 34-40

Loeffelbein, D. J., Schutz, K., Bauer, F., Wolff, K. D., Schuster, T., Opitz, R., Wintermantel, E., Pfeifer, S.

Experimental analysis of tensile force of individualized stents for microvascular anastomoses.

Biomed Tech (Berl) 56 (2011) 107-13

Lopez-Arcas, J. M., Arias, J., Del Castillo, J. L., Burgueno, M., Navarro, I., Moran, M. J., Chamorro, M., Martorell, V.

The fibula osteomyocutaneous flap for mandible reconstruction: a 15-year experience.

J Oral Maxillofac Surg 68 (2010) 2377-84

Lorincz, B. B., Kalman, E., Gerlinger, I.

KTP-532 laser-assisted microvascular anastomosis (experimental animal study).

Eur Arch Otorhinolaryngol 264 (2007) 823-8

Mallina, R. F., Miller, T. R., Cooper, P., Christie, S. G.
Surgical stapling.
Sci Am 207 (1962) 48-56

Matras, H., Chiari, F. M., Kletter, G., Dinges, H. P.
Zur Klebung von Mikrogefäßanastomosen (Eine experimentelle Studie).
In: "Wiederherstellung von Form und Funktion organischer Einheiten der
verschiedenen Körperregionen",
Schmid, E., Widmaier, W., Reichert, H. (Hrsg.),
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, 357-60

McCarthy, W. J., Hartz, R. S., Yao, J. S., Sotturrai, V. S., Kwaan, H. C.,
Michaelis, L. L.
Vascular anastomoses with laser energy.
J Vasc Surg 3 (1986) 32-41

McGregor, I. A., Morgan, G.
Axial and random pattern flaps.
Br J Plast Surg 26 (1973) 202-13

Medard de Chardon, V., Balaguer, T., Chignon-Sicard, B., Riah, Y., Ihrari, T.,
Dannan, E., Lebreton, E.
The radial forearm free flap: a review of microsurgical options.
J Plast Reconstr Aesthet Surg 62 (2009) 5-10

Mees, K.
Freier mikrovaskularer Gewebettransfer. Klinische Bedeutung in der
rekonstruktiven Kopf- und Halschirurgie.
Laryngorhinootologie 68 (1989) 12-8

Meier, B.

Ballon-Dilatation (PTCA).

In: "Herzkatheter - Einsatz in Diagnostik und Therapie",

Hess, O. M., Simon, R.W.R. (Hrsg.),

Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2000, 399-423

Menick, F. J.

Facial reconstruction with local and distant tissue: the interface of aesthetic and reconstructive surgery.

Plast Reconstr Surg 102 (1998) 1424-33

Mitsuhata, H., Horiguchi, Y., Saitoh, J., Saitoh, K., Fukuda, H., Hirabayasi, Y.,
Togashi, H., Shimizu, R.

An anaphylactic reaction to topical fibrin glue.

Anesthesiology 81 (1994) 1074-7

Moskovitz, M. J., Bass, L., Zhang, L., Siebert, J. W.

Microvascular anastomoses utilizing new intravascular stents.

Ann Plast Surg 32 (1994) 612-8

Mozes, M., Man, B., Agmon, M., Adar, R.

SMALL VESSEL ANASTOMOSES.

Surgery 54 (1963) 609-11

Mudry, A.

The history of the microscope for use in ear surgery.

Am J Otol 21 (2000) 877-86

Murphy, J. B.

Resection of arteries and veins in continuity-end-to-end experimental and clinical research.

Med Record (New York) 51 (1897) 73-88

Nahabedian, M. Y., Singh, N., Deune, E. G., Silverman, R., Tufaro, A. P.

Recipient vessel analysis for microvascular reconstruction of the head and neck.

Ann Plast Surg 52 (2004) 148-57

Nakayama, K., Tamiya, T., Yamamoto, K., Akimoto, S.

A simple new apparatus for small vessel anastomosis (free autograft of the sigmoid included).

Surgery 52 (1962) 918-31

Nitze, F.

Elfenbeinstütze für die Gefäßnaht. Kleinere Mitteilungen. Discussion am Internationalen Medicin Kongreß in Moskau.

Zentralbl Chir 24 (1897) 1042

Opitz, R.

Zugfestigkeitsanalyse von gestenteten Anastomosen.

Semesterarbeit, Lehrstuhl für Medizintechnik der TU München, 2008

Ostrup, L. T., Berggren, A.

The UNILINK instrument system for fast and safe microvascular anastomosis.

Ann Plast Surg 17 (1986) 521-5

Ota, K., Mori, S., Koike, T., Inou, T.

Blood vessel repair utilizing a new plastic adhesive; experimental and clinical studies.

J Surg Res 5 (1965) 453-62

Papadopoulos, N. A., Schaff, J., Sader, R., Kovacs, L., Deppe, H., Kolk, A.,
Biemer, E.

Mandibular reconstruction with free osteofasciocutaneous fibula flap: a 10 years
experience.

Injury 39 Suppl 3 (2008) S75-82

Payr, E.

Beiträge zur Technik der Blutgefäss und Nervennaht nebst Mitteilungen über die
Verwendung eines resorbierbaren Metalles in der Chirurgie.

Arch klin Chir 62 (1900) 67-93

Payr, E.

Zur Frage der circulären Vereinigung von Blutgefäßen mit resorbierbaren
Prothesen.

Arch klin Chir 72 (1904) 32-54

Petruzzelli, G. J., Johnson, J. T.

Skin grafts.

Otolaryngol Clin North Am 27 (1994) 25-37

Phillips, J. H., Rahn, B. A.

Fixation effects on membranous and endochondral onlay bone-graft resorption.

Plast Reconstr Surg 82 (1988) 872-7

Piantanida, R., Roselli, R., Pellini, R., Ferrario, F., Boschini, P., Spriano, G.

Reconstruction of major orbital-maxillary defects with free latissimus dorsi
myocutaneous flap.

Facial Plast Surg 15 (1999) 297-302

Pschyrembel, W.

Pschyrembel Klinisches Wörterbuch

Walter de Gruyter, Berlin-New York, 2002, 1584

Puxeddu, R., Dennis, S., Ferreli, C., Caldera, S., Brennan, P. A.

Platysma myocutaneous flap for reconstruction of skin defects in the head and neck.

Br J Oral Maxillofac Surg 46 (2008) 383-6

Qu, W., Muneshige, H., Ikuta, Y.

An absorbable pinned-ring device for microvascular anastomosis of vein grafts: experimental studies.

Microsurgery 19 (1999) 128-34

Quigley, M. R., Bailes, J. E., Kwaan, H. C., Cerullo, L. J.

Laser-assisted vascular anastomosis.

Lancet 1 (1985) 334

Quigley, M. R., Bailes, J. E., Kwaan, H. C., Cerullo, L. J., Brown, J. T.

Aneurysm formation after low power carbon dioxide laser-assisted vascular anastomosis.

Neurosurgery 18 (1986) 292-9

Quigley, M. R., Bailes, J. E., Kwaan, H. C., Cerullo, L. J., Brown, J. T.,

Fitzsimmons, J.

Comparison of bursting strength between suture- and laser-anastomosed vessels.

Microsurgery 6 (1985) 229-32

Quinn, J., Lowe, L., Mertz, M.

The effect of a new tissue-adhesive wound dressing on the healing of traumatic abrasions.

Dermatology 201 (2000) 343-6

Ragnarsson, R., Berggren, A., Klintonberg, C., Ostrup, L.

Microvascular anastomoses in irradiated vessels: a comparison between the Unilink system and sutures.

Plast Reconstr Surg 85 (1990) 412-8

Reddy, C., Pennington, D., Stern, H.

Microvascular anastomosis using the vascular closure device in free flap reconstructive surgery: A 13-year experience.

J Plast Reconstr Aesthet Surg 65 (2012) 195-200

Salgado, C. J., Smith, A., Kim, S., Higgins, J., Behnam, A., Herrera, H. R., Serletti, J. M.

Effects of late loss of arterial inflow on free flap survival.

J Reconstr Microsurg 18 (2002) 579-84

Salgarelli, A. C., Cangiano, A., Broccaioli, E. A., Collini, M.

Temporal myofascial flap in reconstructive surgery of the oral cavity.

Minerva Stomatol 55 (2006) 281-7

Samuels, P. B.

Method of blood vessel anastomosis by means of metal clips; an experimental study.

AMA Arch Surg 70 (1955) 29-38

Schliephake, H., Neukam, F. W., Schmelzeisen, R., Reiche, C.
Reconstruction of facial soft tissues after resection of skin tumors.
J Craniomaxillofac Surg 22 (1994) 342-8

Schwenzer, N., Ehrenfeld, M.
Plastische und wiederherstellende Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie.
In: "Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde, Lehrbuch zur Aus- und Weiterbildung/
Spezielle Chirurgie",
Schwenzer, N., Ehrenfeld, M. (Hrsg.),
Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2002, 3. Auflage, 379-416

Sigel, B., Acevedo, F. J.
Vein anastomosis by electrocoaptive union.
Surg Forum 13 (1962) 233-5

Silbernagel, S., Despopoulos, A.
Blut.
In: "Taschenatlas der Physiologie",
Silbernagel, S., Despopoulos, A. (Hrsg.),
Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2001, 5. Auflage, 88-105

Sonmez, K., Turan, F., Gencbay, M., Degertekin, M., Duran, N. E.
Long-term (> 3 years) clinical and angiographic outcomes of coronary multilink
stent implantations: a single center experience.
Angiology 55 (2004) 469-77

Strunski, V., Devauchelle, B., Dumont, X., Goin, M.
Les applications du lambeau antibrachial libre en chirurgie cervico-faciale. A
propos de 5 cas et revue de la litterature.
Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 104 (1987) 459-68

Sullivan, M. J., Carroll, W. R., Baker, S. R., Crompton, R., Smith-Wheelock, M.
The free scapular flap for head and neck reconstruction.
Am J Otolaryngol 11 (1990) 318-27

Sullivan, W. G., Szwajkun, P. R.
Revascularization of cranial versus iliac crest bone grafts in the rat.
Plast Reconstr Surg 87 (1991) 1105-9

Suzuki, J., Onuma, T.
A soluble internal splint for experimental vascular anastomosis. Technical note.
J Neurosurg 35 (1971) 355-8

Swenson, O., Gross, R. E.
Absorbable fibrin tubes for vein anastomoses.
Surg 22 (1947) 137-143

Szudek, J., Taylor, S. M.
Systematic review of the platysma myocutaneous flap for head and neck
reconstruction.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 133 (2007) 655-61

Takushima, A., Harii, K., Asato, H., Momosawa, A., Okazaki, M., Nakatsuka, T.
Choice of osseous and osteocutaneous flaps for mandibular reconstruction.
Int J Clin Oncol 10 (2005) 234-42

Thorwarth, M., Eulzer, C., Bader, R., Wolf, C., Schmidt, M., Schultze-Mosgau, S.
Free flap transfer in cranio-maxillofacial surgery: a review of the current data.
Oral Maxillofac Surg 12 (2008) 113-24

Tuffier, M.

De l'intubation dans les plaies des grosses arteres.

Bull Acad Med (Paris) 74 (1915) 455-60

Vallbracht, C., Roth, F.-J., Strauss, A.L.

Konventionelle Ballondilatation von Gefäßstenosen.

In: "Interventionelle Gefäßtherapie",

Vallbracht, C., Roth, F.-J., Strauss, A.L. (Hrsg.),

Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2002, 46-66

van Doormaal, T. P., Klijn, C. J., van Doormaal, P. T., Kappelle, L. J., Regli, L.,

Tulleken, C. A., van der Zwan, A.

High-flow extracranial-to-intracranial excimer laser-assisted nonocclusive anastomosis bypass for symptomatic carotid artery occlusion.

Neurosurgery 68 (2011) 1687-94

van Doormaal, T. P., van der Zwan, A., Aboud, E., Berkelbach van der Sprenkel, J. W., Tulleken, C. A., Krisht, A. F., Regli, L.

The sutureless excimer laser assisted non-occlusive anastomosis (SELANA); a feasibility study in a pressurized cadaver model.

Acta Neurochir (Wien) 152 (2010) 1603-9

Vogelfanger, I. J., Beattie, W. G.

A concept of automation in vascular surgery: a preliminary report on a mechanical instrument for arterial anastomosis.

Can J Surg 1 (1958) 262-5

von Brücke, H.

Über ein neuartiges chirurgisches Nähinstrument.

Zentralbl Chir 29 (1935) 1684-89

von Domarus, H.

Lappenplastiken im Gesicht.

Mund Kiefer Gesichtschir 4 Suppl 1 (2000) 286-98

von Petz, A.

Zur Technik der Magenresektion: Ein neuer Magen-Darmnähapparat.

Zentralbl Chir 5 (1924) 179-88

Wada, T., Okamoto, K., Nakanishi, Y., Nakano, H., Iwagami, Y. Morita, N.

Myofascial flap without skin for intra-oral reconstruction. 2: Clinical studies.

Int J Clin Oncol 6 (2001) 143-8

Wax, M. K., Briant, T. D., Mahoney, J. L.

Lateral-arm free flap for reconstruction in the head and neck.

J Otolaryngol 25 (1996) 140-4

Weiss, E. W., Lam, C. R.

Tantalum tubes in nonsuture method of blood vessel anastomosis.

Am J Surg 80 (1950) 452-54

White, R. A., Kopchok, G., Donayre, C., White, G., Lyons, R., Fujitani, R.,

Klein, S. R., Uitto, J.

Argon laser-welded arteriovenous anastomoses.

J Vasc Surg 6 (1987) 447-53

White, R. A., Kopchok, G. E., Vlasak, J., Hsiang, Y., Fujitani, R. M., White, G. H., Peng, S. K.

Experimental and early clinical evaluation of vascular anastomoses with argon laser fusion and the use of absorbable guy sutures: a preliminary report.

J Vasc Surg 12 (1990) 401-8

White, R. A., White, G. H., Fujitani, R. M., Vlasak, J. W., Donayre, C. E., Kopchok, G. E., Peng, S. K.

Initial human evaluation of argon laser-assisted vascular anastomoses.

J Vasc Surg 9 (1989) 542-7

Wintermantel, E.

The thermic vascular anastomosis (TVA). A new nonsuture method. I. History, instruments, and microsurgical technique.

Acta Neurochir (Wien) 56 (1981) 5-24

Wolf-de Jonge, I. C., Beek, J. F., Balm, R.

25 years of laser assisted vascular anastomosis (LAVA): what have we learned?

Eur J Vasc Endovasc Surg 27 (2004) 466-76

Wolff, K. D.

Indications for the vastus lateralis flap in oral and maxillofacial surgery.

Br J Oral Maxillofac Surg 36 (1998) 358-64

Wolff, K. D.

Plastische und rekonstruktive Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.

In: "Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie",

H. H. Horch, H.-H. (Hrsg.),

Urban und Fischer Verlag, München, 2007, 4. Auflage, 753-95

Wolff, K. D., Dienemann, D.

Vessel preservation with glycerol: an experimental study in rats.

J Oral Maxillofac Surg 48 (1990) 914-8

Wolff, K. D., Mucke, T., Lehmbrock, J., Loeffelbein, D. J., Kesting, M. R., Holzle, F.

Rapid autonomisation of a combined fibular- and anterolateral thigh flap transferred by a wrist carrier to an irradiated and vessel depleted neck.

J Surg Oncol 99 (2009) 123-6

Wolff, K. D., Stiller, D.

Ischemia tolerance of free-muscle flaps: an NMR-spectroscopic study in the rat.

Plast Reconstr Surg 91 (1993) 485-91

Wolff, K. D., Walter, G., Zimmer, C.

Nerve reconstruction with glycerol-preserved allogenic grafts in the rat.

Microsurgery 14 (1993) 315-22

Wysluch, A.

Die Arteria facialis mit retrogradem Fluss als mikrochirurgisches Anschlussgefäß für Perforans-Lappen in der Mund-, Kiefer- und Gesichtsregion.

Medizinische Dissertation, Ruhr-Universität Bochum, 2008

Yu, P., Chang, D. W., Miller, M. J., Reece, G., Robb, G. L.

Analysis of 49 cases of flap compromise in 1310 free flaps for head and neck reconstruction.

Head Neck 31 (2009) 45-51

Zdolsek, J., Ledin, H., Lidman, D.

Are mechanical microvascular anastomoses easier to learn than suture anastomoses?

Microsurgery 25 (2005) 596-8

Zeebregts, C., Acosta, R., Bolander, L., van Schilfgaarde, R., Jakobsson, O.

Clinical experience with non-penetrating vascular clips in free-flap reconstructions.

Br J Plast Surg 55 (2002) 105-10

Zeebregts, C. J., Heijmen, R. H., van den Dungen, J. J., van Schilfgaarde, R.

Non-suture methods of vascular anastomosis.

Br J Surg 90 (2003) 261-71

Zeebregts, C. J., Kirsch, W. M., Reijnen, M. M., Zhu, Y. H.,

van den Dungen, J. J.

Expanding use of nonpenetrating clips in various surgical specialities.

Surg Technol Int 14 (2005) 85-95

Zeebregts, C. J., van den Dungen, J. J., Kalicharan, D., Cromheecke, M.,

van der Want, J., van Schilfgaarde, R.

Nonpenetrating vascular clips for small-caliber anastomosis.

Microsurgery 20 (2000) 131-8

Zhong, C., Tang, N. X., Zheng, C. F., Xu, Y. W., Wang, T. D.

Experimental study on microvascular anastomosis using a dissolvable stent support in the lumen.

Microsurgery 12 (1991) 67-71

Zhu, Y. H., Kirsch, W. M., Cushman, R., Becher, K., McCabe, W., Kornfeld, M.,
Saland, L., Cooper, V. R.

Comparison of suture and clip for microvascular anastomoses.

Surg Forum 36 (1985) 492-95

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verschiedene Nahlappenplastiken (von Domarus 2000)	
a) Rotationslappen	
b) Transpositions-lappen	
c) Verschiebelappen	S. 7
Abbildung 2: Mukikon 1-18, Konstruktionszeichnung	S. 17
Abbildung 3: Mukikon 1-18, Prototyp	S. 17
Abbildung 4: Mukikon 2-24, Konstruktionszeichnung	S. 18
Abbildung 5: Mukikon 2-24, Prototyp	S. 18
Abbildung 6: Anastomose mittels Konnektorstent; Aufnahme erfolgte nach bereits ausgeführtem Durchflussversuch	S. 19
Abbildung 7: von der Firma OPTIRAY Medizintechnik GmbH entwickeltes Crimpgerät	S. 21
Abbildung 8: Durchflussapparatur	
a) Versuchsaufbau gesamt	
b) Apparatur zur Aufhängung der Anastomose im Detail	S. 24
Abbildung 9: Zugprüfmaschine TC-FR2.5TN.D09 (Modellreihe „Zwicki“, Zwick GmbH & Co, Ulm, Deutschland) mit eingespannter, bereits rupturierter Anastomose	S. 26
Abbildung 10: Schema des Zugversuchs (Opitz 2008, Loeffelbein et al. 2011): fixe Klemmbacke unten, Prüfkörper in der Mitte, mobile Klemmbacke oben;	
a) die Apparatur befindet sich in der Startposition mit einer Länge von l_0	
b) der Prüfkörper zeigt eine Dehnung von Δl in einer definierten Zeitperiode $l(t)$	S. 26

Abbildung 11: Bildserie eines repräsentativen Zugversuchs mit Stent-Anastomosen	S. 27
Abbildung 12: Mukikon 3-24, Konstruktionszeichnung	S. 34
Abbildung 13: Mukikon 3-24, Prototyp	S. 34
Abbildung 14: Mukikon 4-24, Konstruktionszeichnung	S. 35
Abbildung 15: Mukikon 4-24, Prototyp	S. 35
Abbildung 16: Ergebnisse der Zugversuche; die Boxplots zeigen Minimum, unteres Quartil, Median (Punkt), Mittelwert (Strich), oberes Quartil und Maximum von fünf vergleichend getesteten Anastomosen; Legende: A=konventionelle Nahtanastomosen B=Mukikon 2-24, 24mm × 3,5mm Ballon C=Mukikon 3-24, nicht poliert, nicht sandgestrahlt D=Mukikon 3-24, poliert, zirkulär sandgestrahlt E=Mukikon 4-24	S. 40
Abbildung 17: Durchmesser im Vergleich: Arteria femoralis (ca. 0,7mm) und vorgecrimpter Stent Mukikon 4-24 (ca. 1,2mm)	S. 42
Abbildung 18: Abstand zwischen Aa. renales und Aortenbifurkation ca. 24mm	S. 43
Abbildung 19: Aortenruptur während des Dilatationsvorganges mit 3,0mm × 25mm Ballonkatheter	S. 44
Abbildung 20: Mukikon 5-14, Konstruktionszeichnung	S. 45

Abbildung 21: Mukikon 5-14, Prototyp	S. 45
Abbildung 22: Länge Mukikon 5-14 im Vergleich zur Aortenlänge am Versuchstier Ratte	S. 46
Abbildung 23: problematisches Einführen des Stents Mukikon 5-14	S. 47
Abbildung 24: Aortenruptur während des Dilatationsvorgangs mit 2,5mm × 15mm Ballonkatheter	S. 48
Abbildung 25: Mukikon 6-8, Konstruktionszeichnung	S. 49
Abbildung 26: Mukikon 6-8, Prototyp	S. 49
Abbildung 27: problemloses Einführen des Stents Mukikon 6-8 in die Rattenaorta	S. 51
Abbildung 28: gleichmäßige Stentdilataion ohne Rupturierung der Rattenaorta	S. 52
Abbildung 29: kompletter thrombotischer Verschluss der Rattenaorta nach Stentimplantation	S. 52
Abbildung 30: erfolgreiche Anastomose mittels Mukikon 6-8 und Bio-Gide® Membran	
a) Bauchorta einschließlich Aortenbifurkation dargestellt	
b) Unterbrechung der Aortenperfusion durch temporäre Gefäßclips und Schlitzzung der Aortenbifurkation als Zugang zur Stenteinführung	
c) nach scharfer Durchtrennung der Aorta Anastomosierung mittels Konnektorstent, dilatierter Ballonkatheter noch in situ	
d) Naht der geschlitzten Aortenbifurkation, Befestigung der Bio-Gide® Membran mittels Clips zur zusätzlichen Abdichtung (beachte: Membranadaptation nicht bündig)	
e) Freigabe des Blutstroms durch Öffnung der temporären Gefäßclips => leichte Blutung	

- f) Sistieren der Blutung nach kurzem Zeitintervall
- g) Kontrolle der Anastomosendurchgängigkeit eine Stunde postoperativ: scharfe Durchtrennung der Aorta distal der Anastomose => starke arterielle Blutung => Nachweis einer erfolgreichen Anastomosierung; Euthanasie durch Entbluten
- h) kein intraluminaler Thrombus nachweisbar S. 55

Abbildung 31: Fluoreszenz-Angiographie nach erfolgreicher Anastomose (keine Blutung im Bauchraum sichtbar) mittels Mukikon 6-8 und Bio-Gide® Membran, Gruppe 3 der Kurzzeitstudie:

- a) Tier Nummer 5, frühe arterielle Phase
- b) Tier Nummer 3, späte arterielle Phase S. 56

Abbildung 32: Anastomose mittels Mukikon 6-8 und TachoSil®, Tier Nummer 3, Gruppe 4 der Kurzzeitstudie

- a) nach Darstellung der Bauchorta, Anbringung von temporären Gefäßclips und Schlitzung der Aortenbifurkation, scharfe Durchtrennung der Aorta
- b) Einführung des Konnektorstents
- c) Anastomosierung mittels Mukikon 6-8, Ballonkatheter bereits entfernt
- d) Naht der geschlitzten Aortenbifurkation, zirkulär bündige Abdichtung mittels TachoSil®
- e) Freigabe des Blutstromes durch Öffnung der temporären Gefäßclips => leichte Blutung
- f) anhaltende Sickerblutung bis zur Euthanasie eine Stunde nach Stentimplantation
- g) Kontrolle der Anastomosendurchgängigkeit eine Stunde postoperativ: scharfe Durchtrennung der Aorta distal der Anastomose => nur schwache arterielle Blutung (bedingt durch dauerhafte Sickerblutung); Euthanasie durch Entbluten
- h) in diesem Fall kein intraluminaler Thrombus nachweisbar S. 58/59

Abbildung 33: vollständiger thrombotischer Aortenverschluss, Tier Nummer 1,
Gruppe 4 der Kurzzeitstudie

- a) langstreckiger Thrombus durch livide Färbung der Aorta sichtbar
- b) scharfe Durchtrennung der Aorta distal der Anastomose =>
thrombogener Kompletverschluss nachweisbar

S. 60

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse Durchflussversuche Nahtanastomosen; Messbereich beschränkt auf Werte zwischen -100 - +140cmH ₂ O	S. 36
Tabelle 2: Ergebnisse Durchflussversuche Stent Mukikon 2-24, 24mm × 3,5mm Ballon (Both 2010); Messbereich beschränkt auf Werte zwischen -100 - +140cmH ₂ O	S. 37
Tabelle 3: Ergebnisse Durchflussversuche Stent Mukikon 3-24, nicht poliert, nicht sandgestrahlt; Messbereich beschränkt auf Werte zwischen -100 - +140cmH ₂ O	S. 37
Tabelle 4: Ergebnisse Durchflussversuche Stent Mukikon 3-24, poliert, zirkulär sandgestrahlt; Messbereich beschränkt auf Werte zwischen -100 - +140cmH ₂ O	S. 38
Tabelle 5: Ergebnisse Durchflussversuche Stent Mukikon 4-24; Messbereich beschränkt auf Werte zwischen -100 - +140cmH ₂ O	S. 38
Tabelle 6: Ergebnisse Durchflussversuche Stent Mukikon 4-24, Abdichtung mit Membran und Clips; Messbereich beschränkt auf Werte zwischen -100 - +140cmH ₂ O	S. 39
Tabelle 7: Ergebnisse der Zugversuche; Median und Mittelwert von fünf vergleichend getesteten Anastomosen; Legende: A=konventionelle Nahtanastomosen B=Mukikon 2-24, 24mm × 3,5mm Ballon C=Mukikon 3-24, nicht poliert, nicht sandgestrahlt D=Mukikon 3-24, poliert, zirkulär sandgestrahlt E=Mukikon 4-24	S. 40

9. Danksagung

Ganz besonders möchte ich mich an dieser Stelle bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Klaus Dietrich Wolff bedanken. Mein Dank bezieht sich sowohl auf die Überlassung des Themas als auf die immerwährende Unterstützung dieser Arbeit sowie auf die Begleitung meines beruflichen Lebenswegs. In einer für mich schwierigen Zeit erfuhr ich absoluten Rückhalt und Wertschätzung. Diese positive Erfahrung wird mir mein Leben lang in Erinnerung bleiben.

Mein weiterer Dank gilt, Dr. med. Thomas Mücke, Dr. med. Andreas Fichter, Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Denys Loeffelbein und Dr. med. Dr. med. dent. Florian Bauer. Sie trugen maßgeblich zur Durchführung des von der Bayerischen Forschungsförderung getragenen Projektes „Konnektorstents für den freien Gewebetransfer“ (AZ-818-08) bei. Ohne sie wäre eine erfolgreiche Umsetzung dieses Forschungsvorhabens undenkbar gewesen.

Herrn Sauer und Herrn Mazurok der Firma OPTIRAY Medizintechnik GmbH möchte ich für die gute Zusammenarbeit während der Projektarbeit danken. Auch nach Abschluss der Entwicklungsphase waren sie nie müde, Hilfestellung bei technischen Fragen zu geben.

„Danke“ sage ich auch Dipl.-Ing. Stefan Pfeifer und seinem Team des Lehrstuhls für Medizintechnik unter der Leitung von Prof. Dr. med. Dr.-Ing. habil. Erich Wintermantel, die die standardisierte Durchführung der Zugversuche etablierten und mit ihrem technischen Wissen stets zur Seite standen.

Einen herzlichen Dank möchte ich auch meinem Vater Ulrich Schütz, meinem Freund Roland Meggle und Sabine Huber für das Lektorat dieser Dissertationsschrift aussprechen. Sie halfen mir bei korrekter Grammatik und Rechtschreibung den richtigen Ton zu treffen.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, meinen Eltern, wie meinen beiden Geschwistern, die bedingungslos hinter mir stehen und mir ein Gefühl von Liebe, Geborgenheit und Lebensfreude vermitteln.