DESIGNANALYSE VON ENDOVASKULÄREN AORTENPROTHESEN

urn:nbn:de:gbv:830-tubdok-7993

Vom Promotionsausschuss der
Technischen Universität Hamburg-Harburg
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)
genehmigte Dissertation

von

ANNE GEBERT DE UHLENBROCK
AUS ULM

2009

Erste Gutachter: Prof. Dr. Michael Morlock

Zweite Gutachter: Prof. Dr.-Ing. Heinz Herwig

Vorsitzender der Prüfungskommission: Prof. Dr.-Ing. Klaus Rall

Tag der mündlichen Prüfung: 18.11.2008

DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich meinem Mann, der wichtigsten Person in meinem Leben, danken; dass er trotz der Entfernung durch die Höhen und Tiefen meiner Promotionsphase stets zu mir gehalten und mich unterstützt hat. Meinem Doktorvater Michael Morlock danke ich für die vielen stürmischen und anregenden Diskussionen, für die Möglichkeit der Bearbeitung des Themas und für die vielen unterschiedlichen Themenaspekte, die er mir während meiner Promotion eröffnet hat.
Professor Imig und Christian Wintzer danke ich für Ihren ansteckenden Enthusiasmus und der konstruktiven Zusammenarbeit sowie für die Darstellung des Themas aus medizinischer Sicht. Dem Allgemeinen Krankenhaus Harburg möchte ich für die Bereitstellung der patienten-spezifischen Daten danken.
Die Firma Aesculap hat dieses Projekt unter der Leitung von Herrn Goldmann durch ihre finanzielle Unterstützung erst ermöglicht. Insbesondere Herrn Langanke möchte ich für die Hilfe bei der Erstellung der Prototypen danken.

Allen meinen Kollegen und Freunden möchte ich für die schöne, chaotische Zeit danken. Die Kollegialität in der Gruppe Biomechanik ist etwas ganz besonderes und ich werde diese Zeit missen. Meinem Vater, Gerd und Nick möchte ich insbesondere für das Korrekturlesen der Rohversion danken; Nick zudem für die außergewöhnlichen Unternehmungen im Namen der Wissenschaft.

Kurzfassung

In den letzten Jahren hat sich die endovaskuläre Versorgung von abdominalen Aorten-Aneurysmen mittels Stentgrafts neben der konventionellen, offenen Operation als Alternativverfahren zur Vermeidung einer Gefäßruptur etabliert. Das erkrankte Gefäß wird durch eine Schlauchprothese überbrückt und somit vom systemischen Druck abgeschirmt. Trotz der Weiterentwicklung von endovaskulären Aortenprothesen in den letzten 15 Jahren weist die minimal-invasive Versorgung noch eine Re-Interventionsrate von 20% innerhalb von 4 Jahren auf. Mangelnde Abdichtung und Migration der Prothesen zählen zu den häufigsten Versagensursachen.

In dieser Arbeit wurden Faktoren für das Versagen von Stentgrafts identifiziert, Grundlagen zur Testung dieser Prothesen gelegt sowie Designkriterien zur Weiterentwicklung dieser Prothesen abgeleitet. Auf Grundlage von klinischen Daten, Experimenten und Berechnungen wurde eine Bestimmung und Beurteilung von Migrations- und Abdichtungsparameter qualitativ und quantitativ ermöglicht.

In 80% der untersuchten Patienten waren ein Fixierungsverlust infolge einer Gefäßdilatation oder das Abknicken der Prothese verantwortlich für die Migration der Prothesen. Es wurde gezeigt, dass die Permeabilität von Thrombus zu einem erhöhten Druck im Aneurysmasack und somit zu einem Versagen der Behandlung bei wasserdurchlässigen Prothesen und kurzen Fixierungszonen führt. Endoleckagen II verursachen eine Wiederbelastung der Gefäßwand bis zu Werten des systemischen Drucks und führen häufig zum Anwachsen des Aneurysmas.

Aufgrund der hohen Inzidenz dieser Leckage wurde ein neues Prothesendesign in Form einer dünnen, überdimensionierten Membran entwickelt, welche einen Verschluss der Kollateralen ermöglicht. Erste Ergebnisse zeigten, dass durch das Auskleiden des Aneurysmas eine verbesserte Abdichtung des Aneurysmas im Vergleich zu einer Standardprothese und eine adäquate Fixierung im Gefäß erzielt werden.

Summary

In recent years minimally-invasive endovascular surgery of abdominal aortic aneurysms by means of stentgrafts has emerged alongside conventional open surgery as an alternative procedure for the prevention of vessel rupture. The degenerated vessel is bridged by a tubular prosthesis and is thereby decoupled from the systemic pressure. Despite the continuous evolution of endovascular stentgrafts over the last 15 years minimally-invasive treatment still suffers a re-intervention rate of 20% within 4 years. Inadequate sealing and migration of the prostheses rank among the most frequent failure causes.

In this study, factors of stentgraft failure were identified, basic principles for component testing were established and design criteria for the development of prostheses were derived. Based on clinical data, parametric and patient-specific in vitro experiments and on mathematical models, fixation and flow forces were related to occurrence of migration in individual patients. Based on in vitro permeability measurements of thrombus and clotted grafts an analytical model was used to investigate the role of the thrombus as a sealing medium against pressure build-up in the aneurysm sac. Additionally, the influence of retrograde flow through the collateral vessels into the bridged aneurysm (endoleak II) on the pressure acting in the aneurysm was analyzed.

In 80% of the patient data examined, a loss of fixation due to vessel dilation in the fixation region, or kinking of the prosthesis, were responsible for migration of the prostheses. The permeability of the thrombus was found to be sufficiently high to lead to pressurisation of the aneurysm sac and thus to a failure of the treatment for a permeable prosthesis and short attachment zones. Endoleak II was found topotentially lead to re-pressurization of the vessel wall up to the systemic pressure and was frequently found to be the cause for dilatation of the aneurysm clinically.

Due to the high incidence of this leakage type a new design was proposed, to completely seal the collateral vessels by means of a thin, oversized membrane. It was demonstrated that sealing of the aneurysm was improved in comparison to a standard prosthesis and appropriate fixation stability could be achieved with the new implant design.

Inhaltsverzeichnis

SYMBOLVERZEICHNIS ..... **V**

GLOSSAR ..... **VII**

KAPITEL 1 EINLEITUNG **11**

1.1 Stentgraftversagen 12

1.2 Zielstellung 14

1.3 Studiendesign 14

KAPITEL 2 HINTERGRUND **17**

2.1 Aneurysma 17

2.2 Behandlung 19

2.2.1 Konventionelle Behandlung 19

2.2.2 Minimal-invasive Behandlung 20

2.3 Klinischer Einsatz 26

2.4 Prä-klinische Untersuchungen 27

KAPITEL 3 MIGRATION **29**

3.1 Methode 33

3.1.1 Überblick 33

3.1.2 Klinische Studie 36

3.1.3 Fixierungskraft: Dislokationstest 37

3.1.4 Fixierungskraft: Drucktest 41

3.1.5 Strömungskraft: Analytisches Modell 42

3.1.6 Kreislaufversuch 45

3.1.7 Migrationsprognose 49

3.1.8 Statistik 53

3.2 Ergebnisse 54

3.2.1 Klinische Studie 54

3.2.2 Dislokationskraft 56

3.2.3 Fixierungskraft: Drucktest ... 61
3.2.4 Kreislaufversuch ... 62
3.2.5 Migrationsprognose ... 67
3.3 Diskussion ... 75

KAPITEL 4 ABDICHTUNG ... 83
4.1 Methode ... 88
4.1.1 Klinische Studie ... 88
4.1.2 In vitro Permeabilitätsbestimmung ... 89
4.1.3 Analytisches Modell ... 97
4.1.4 Statistik ... 103
4.2 Ergebnisse ... 105
4.2.1 Klinische Studie ... 105
4.2.2 In vitro Permeabilitätsbestimmung ... 110
4.2.3 Analytisches Modell ... 118
4.3 Diskussion ... 124

KAPITEL 5 DESIGN ... 133
5.1 Designkriterien ... 133
5.1.1 Graft ... 136
5.2 Designvorschlag ... 140
5.2.1 Auslegung der Membran ... 143
5.2.2 Auslegung der Fixierung ... 147
5.3 Fertigung der Prototypen ... 166
5.3.1 Membran ... 166
5.3.2 Stents ... 168
5.3.3 Verbindung der Stents mit der Membran ... 168
5.4 Prä-klinische Untersuchung ... 170
5.4.1 Methode ... 170
5.4.2 Ergebnisse ... 173
5.4.3 Diskussion ... 177

5.5 Diskussion 180

KAPITEL 6 SCHLUSSBEMERKUNG 183

LITERATURVERZEICHNIS 189

ANHANG 209

ANHANG A DATENBANK 209

ANHANG B PROTHESEN 215

ANHANG C KREISLAUFSYSTEM 217

ANHANG D ANEURYSMAMODELLE 221

ANHANG E 3D-REKONSTRUKTION 225

ANHANG F MEMBRANMATERIAL 241

ANHANG G STENTMATERIAL 243

ANHANG H CURRICULUM VITAE 249

Symbolverzeichnis

Lateinische Formelzeichen

A	Fläche
B	Steigung bei den Regressionsanalysen
d_{prox}	Proximaler Gefäßurchmesser
d_{Stent}	Stentdurchmesser
D	Durchmesser
Dk_{min}	minimaler Kompressionsdurchmesser des Stents
$\vec{e}$	Richtungsvektor
E	Elastizitäts-Modul
F	Kraft
g	Erdbeschleunigung
h	Höhe
I	Impuls
k	Permeabilität
l	Länge
l_{prox}	Proximale Fixierungslänge
m	Masse
$\vec{n}$	Normalenvektor
N	Anzahl der Probenzahl
p	Druck
p_{Migr}	Druck zum Zeitpunkt der Migration
Q	Volumenfluss
r	Radius
R_{korr}	korregiertes Bestimmtheitsmaß
$\vec{R}$	resultierende Kraft
t	Zeit
V	Volumen
w	Geschwindigkeit

Griechische Formelzeichen

$\alpha, \beta, \gamma, \delta, \xi$	Prothesen- und Aortenwinkel
η	Viskosität
ε	Dehnung
μ	Reibkoeffizient
ρ	Dichte
ν	Querkontraktionszahl
σ	Spannung

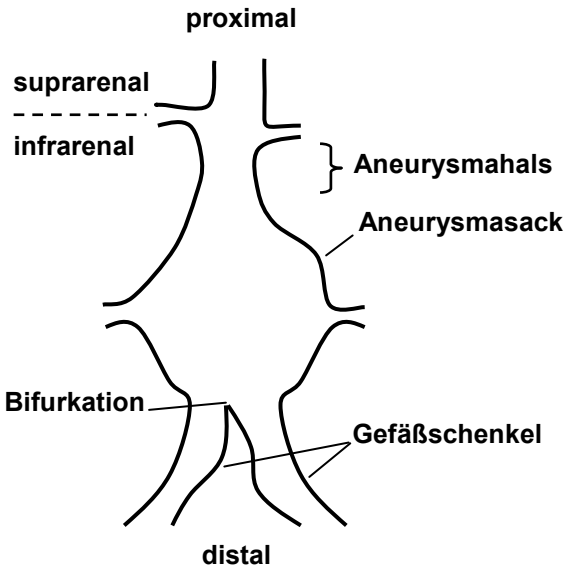
Wichtige Abkürzungen

AAA	Abdominales Aortenaneurysma
DV	Dacron Velour
E I	Endoleckage entlang der Fixierungszone
E II	Endoleckage von den Kollateralen
E III	Endoleckage aus den modularen System oder durch Graftruptur

E IV	Endotension; remanenter Druck ohne diagnostizierte Leckage
EVAR	endovaskuläre Aortenreparatur
FDA	Food & Drug Administration
FE	Finite Elemente
ILT	Intraluminaler Thrombus
PMMA	Polymethylmethacrylat
PU	Polyurethan
PTFE	Polytetrafluorethylen
SMA	Shape Memory Alloy

GLOSSAR

Aneurysmaanatomie



abdominal	zum Abdomen/Bauchbereich gehörend
Aneurysma	krankhafte Aufweitung eines arteriellen Blutgefäßes infolge angeborener oder erworbener Wandveränderungen
Aneurysmaachse	Hauptachse im Ameurysma
Aneurysmasack	Zwischenraum der aufgeweiteten Gefäßwand und der Prothese
Angiographie	röntgenologische Darstellung mithilfe injizierter Kontrastmittel
Aorta	Hauptschlagader
Aortenruptur	Riss der Aorta aufgrund traumatischer oder aneurysmatischer Gefäßwandschädigung, meist unterhalb der Abzweigung der Nierenarterien
Arteriosklerose	Arterienverkalkung
ASA-Klassifikation	Einschätzungskriterium des körperlichen Gesundheitszustandes des Patienten, begründet von der American Society of Anesthesiologists:

I: Patient an allen vitalen Organsystemen gesund.

II: An mindestens einem vitalen Organsystem erkrankt, jedoch vollständig kompensiert.

III: An mindestens einem vitalen Organsystem erkrankt mit einer

ständigen Bedrohung zur Dekompensation, jedoch zum Zeitpunkt der Narkose kompensiert.

IV: An mindestens einem vitalen Organsystem erkrankt und akut insuffizient mit anhaltender Bedrohung für das Leben.

V: An einem oder mehreren vitalen Organsystemen erkrankt und akut insuffizient mit einer 50%-igen Wahrscheinlichkeit, dass der Patient die nächsten 24 Stunden mit und ohne Operation nicht überlebt.

Barespring	Stentsegmente, welche zur Fixierung oberhalb der Nierenarterien verwendet werden. Sie sind nicht vom Graft ummantelt, um einen Nierenarterienverschluss zu verhindern
Bifurkation	Gabelung in zwei Gefäßäste
Bypass	Überbrückung eines Gefäßabschnittes durch eine zum Gefäß parallel operativ angebrachte Gefäßprothese
caudal	zum Schwanze hin (beim aufrecht stehenden Menschen unten)
Coil	Spirale, welche Turbulenzen in der Blutströmung verursacht und so die Bildung von Thrombus fördert.
Diastole	die nach der Systole erfolgende Erschlaffung des Herzmuskels.
Distal	vom Herzen entfernt
elektiv	auswählend, nur bestimmte Teile ergreifend, freiwillig
Embolisation	Kathetergesteuerter Gefäßverschluss mit Spiralen, Mikropartikeln oder Gewebeklebern
Endoleckage	Leckage in den bereits versorgten Aneurysmasack
Endotension	Belastung der Aneurysmawand nach Überbrückung mit einem Stentgraft ohne diagnostizierbare Leckage
endovaskulär	im Gefäß befindlich
Erythrozyt	rotes Blutkörperchen
EVAR	Endovascular Aortic Repair: Medizinsches Verfahren, bei dem eine Prothese in ein Gefäß gebracht wird, um dessen defekte Stellen zu überbrücken.
Femorale	Oberschenkelarterie
FDA	Food and Drug Administration, welche für die Zulassung von Prothesen im amerikanischen Raum zuständig ist

Fibrinogese	Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin zur Bildung eines sekundären Thrombus
Fibrinolyse	Auflösung eines Blutgerinnsels
Graft	dünnes Rohr als Gefäßeinsatz oder –ersatz. Es besteht zumeist aus Polyester oder Polytetrafluorethylen
Granulationsgewebe	im Rahmen der Wundheilung entstehemdes Gewebe
Halswinkel	Winkel zwischen dem proximalen Gefäßhals und der Aneurysmaachse
Iliakale	Beckenarterie
infrarenal	unterhalb der Nierenarterie
Insuffizienz	ungenügende Funktion bzw. Leistung eines Organs
Intervention	Eingriff; therapeutische oder vorbeugende ärztliche Maßnahme
in vitro	(lat.) im (Reagenz-)Glas, d.h. außerhalb des lebenden Organismus
in vivo	(lat.) am Lebendigen, d.h. innerhalb des lebenden Organismus
Kalkplaques	Kalkschichten, die an der Gefäßwand durch arteriosklerotische Veränderungen des Gefäßes entstehen
Katheter	flexibles Instrument zum Einführen in Hohlorgane oder Gefäße. Der Stentgraft wird mit Hilfe eines Katheters implantiert
Katheterballon	Ballon, der minimal-invasiv mit einem Kathetersystem eingebracht wird und zur Aufweitung von Gefäßen oder Stents in der vaskulären Chirurgie verwendet wird.
Kollaterale	Seitenäste: Verbindungsgefäße zu Parallelarterien
koronare Gefäße	Herzkranzgefäße
lateral	von der Mittellinie eines Organs abgewandt; an der Seite gelegen
Leckage	Undichtigkeit der Prothese oder Fluss aus Seitenästen in das BAA; Keine Abdichtung vom äußeren Druck, welches zu einem Versagen der Funktion der Prothese führen kann
Lumen	durchströmter Querschnitt im Gefäß, innerer Durchmesser eines röhrenförmig hohlen Organs
Migration	Abrutschen der Prothese um mindestens 5 mm
minimal-invasiv	Schonende Operationsmethode, bei der ein möglichst kleiner Operationsschnitt zur Operation durchgeführt wird

morbid	kränklich, krankhaft
nativ	unberührt, hier: nicht thrombosiert
Nidus	im CT visualisierte durchströmte Fläche neben der Prothese im aneurysmatischen Bereich bei Auftreten von Endoleckagen.
Okkluder	Implantat zum Verschluß einer Arterie
porcin	vom Hausschwein stammend
post-operativ	nach der Operation
prä-operativ	vor der Operation
proximal	näher am Herzen liegend
Renale	Nierenarterie
Ruptur	Einreißen der Gefäßwand des Aneurysmas durch die Druckbelastung
sekundäre Migration	Abrutschen der Prothese, welches erst nach 12 Monaten post-operativ auftritt
Stase	Stau bzw. Ruhe einer ansonsten bewegten Körperflüssigkeit.
Stent	Drahtgeflecht, welches zur Stützung von Gefäßen oder zur Fixierung von endovaskulären Prothesen verwendet wird
suprarenal	oberhalb der Nierenarterie
Systemischer Blutdruck	Arterieller Blutdruck: Im Normalfall 80/120 mmHg
Systole	mit der Diastole rhythmisch abwechselnde Zusammenziehung des Herzmuskels
Thrombozyt	Blutplättchen
Thrombus	zu einer Thrombose führendes Blutgerinnsel; Blutpfropf
Übermaß	Durchmesserdifferenz zwischen Prothese und Gefäß bezogen auf den Prothesendurchmesser
Überstentung	Flüssigkeitsdurchlässige Verlängerung des Stents
ventral	bauchwärts gelegen; im Bauch lokalisiert, an der Bauchwand auftretend

Kapitel 1

EINLEITUNG

Die Prävalenz von Gefäßkrankheiten nimmt in den westlichen Ländern immer mehr zu (European cardiovascular disease statistics 2005 edition [2]). Zu diesen Krankheiten zählt das Aneurysma, eine lokale Aufweitung von Blutgefäßen um mehr als 50 %. Jährlich starben in den USA Ende des 20. Jahrhunderts 15.000 Menschen an einer Ruptur des abdominalen Aortenaneurymas (AAA) [138]. Somit zählte die Ruptur des AAA zu dieser Zeit zu den 15-häufigsten Todesursachen in den USA. Standardgemäß wird zur Prävention einer Ruptur der krankhaft erweitete Gefäßbereich in einer offenen Operation durch eine Gefäßprothese überbrückt (Abbildung 1.1A). Die Belastung auf das erkrankte Gefäßgebiet durch den systemischen Blutdruck wird dadurch reduziert und eine Ruptur des Gefäßes vermieden. Das Operationsrisiko ist jedoch bei dem zumeist bereits stark erkrankten Patientengut hoch, so dass sich in den letzten 15 Jahren die minimal-invasive Methode der endovaskulären Aortenreparatur (EVAR) mittels Stentgraft (Rohrprothese) als Alternativverfahren etabliert hat [10,30,144] (Abbildung 1.1B). Durch einen kleinen Schnitt in der Leistengegend wird die Gefäßprothese mit Hilfe eines Katheters durch die femoralen Arterien in das Aneurysma implantiert.

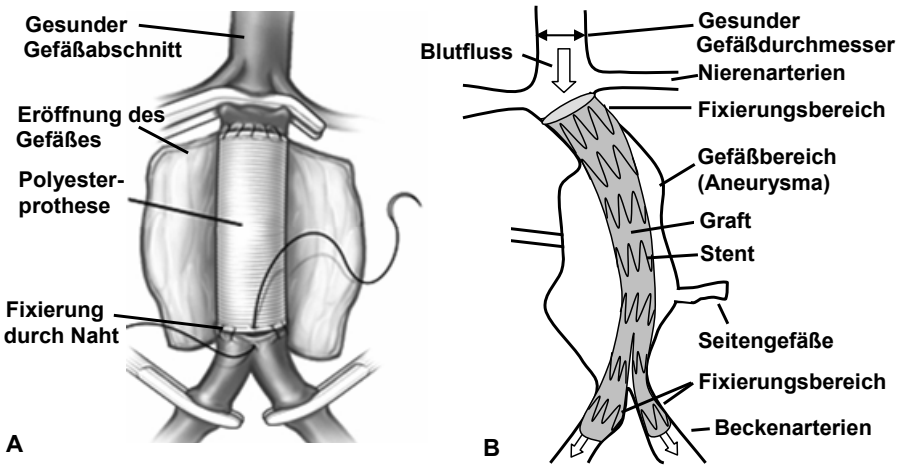


Abbildung 1.1: Überbrückung eines Aneurysmas mit einer Gefäßprothese [3] (A) und einem Stentgraft (B).

Aufgrund der minimal-invasiven, schonenderen Implantationstechnik von EVAR ist die primäre Erfolgsrate (Überleben der ersten 30 Tage nach dem Eingriff) im Vergleich zur konventionellen, offenen Chirurgie hoch [78]. Jedoch sind, seit Einführung dieser Methode 1990, Zweifel an der Effektivität des Verfahrens aufgekommen [145]. Zwar wurden in den letzten 15 Jahren das Design und das Material der Stentgrafts deutlich verbessert und die Erfolgsrate innerhalb der ersten fünf Jahre verdoppelt [191], jedoch liegt bis heute eine hohe sekundäre Komplikationsrate von 41% bei EVAR im Vergleich zu 9% bei der offenen Operation innerhalb von vier Jahren vor [79]. Die Differenz ist dadurch zu erklären, dass bei offener Operation das vorliegende Aneurysma unmittelbar behandelt werden kann. Die Prothese wird direkt mit der Arterie vor und hinter dem Aneurysma vernäht und alle undichten Stellen werden intraoperativ abgedichtet. Die Stentgraftprothese hingegen muss durch einen entfaltbaren Fixierungsmechanismus im Gefäß verankert werden und sich der Geometrie des jeweiligen Aneurysmas anpassen, so dass eine adequate Abdichtung des Aneurysmasacks zum Blutstrom gewährleistet ist. Somit muss eine Stentgraftprothese deutlich höhere Anforderungen als eine konventionelle Prothese erfüllen und nicht alle Aneurysmengeometrien sind für die Implantation eines Stentgrafts geeignet.

1.1 Stentgraftversagen

Ein Versagen der Behandlung liegt vor, wenn trotz Prothese die Spannung in der degenerierten Gefäßwand infolge des Drucks im Aneurysmasack über der Ermüdungsfestigkeit der Gefäßwand liegt [191]. Die Diagnose des Versagens erfolgt visuell mittels Angiographie und Kontrastmittel-Computer-Tomographie. Eine Vergrößerung des Aneurysmas post-operativ resultiert aus einer zu hohen Belastung des dilatierten Gefäßbereichs und entspricht somit einem Versagen der Überbrückung. Mit einem Schrumpfen oder Gleichbleiben des Aneurysmas wird ein Erfolg der Behandlung assoziiert [191]. Die Auswirkung von auftretenden Komplikationen auf die Belastungshöhe des Aneurysmas bzw. das Rupturrisiko kann anhand dieser klinischen Nachuntersuchungen nur im beschränkten Rahmen bewertet werden.

Die häufigsten Komplikationen von Stentgrafts sind das Auftreten von Leckagen in den überbrückten Gefäßbereich und die Migration (Abrutschen) der Prothesen [75,79]. Das Auftreten von Leckagen wird dabei ortsabhängig in drei Gruppen eingeteilt [191]:

- der systemische Blutstrom gelangt bei unzureichender Abdichtung im Fixierungsbereich zwischen Stentgraft und Gefäßwand in den überbrückten Bereich;

- ein retrograder Blutfluss aus den von der Aorta prä-operativ gespeisten Seitengefäßen kann durch die Druckreduzierung im Aneurysmasack induziert werden;
- durch undichte Stellen in der Prothesenwand gelangt das Blut in den Bereich zwischen Stentgraft und Aneurysmawand.

Die Höhe der Belastung des Aneurysmas durch die unterschiedlichen Leckagetypen und die damit bestehende Rupturgefahr werden kontrovers diskutiert [199]. Konsens ist, dass bei einer direkten Verbindung des Aneurysmas zum systemischen Blutfluss keine Druckreduktion im überbrückten Gebiet stattfindet. Die Höhe der Wiederbelastung des Aneurysmas durch einen retrograden Fluss aus den im überbrückten Gebiet abgehenden Seitengefäßen ist unbekannt.
Eine weitere Komplikation besteht in der Zunahme des Aneurysmas ohne diagnostizierbare Ursache: die so genannte Endotension wird in ungefähr 20% der Fälle beobachtet [23,199]. Herkömmlichen Stentgrafts sind in der Regel wasserdurchlässig und sollen durch das Blut, welches am Graft gerinnt, abgedichtet werden. In den Fixierungsbereichen befindet bzw. bildet sich oftmals ein Thrombus (Blutkoagel) zwischen Prothese und Aortenwand. Eine zu hohe Porosität der verwendeten Stentgraftmaterialien oder ein geringer, nicht detektierbarer Flüssigkeitstransfer über den Thrombus im Fixierungsbereich oder den Seitengefäßen in den überbrückten Bereich werden als mögliche Ursache für Endotension genannt [43,208]. Dieses wurde bisher jedoch nicht gezielt untersucht.

Das Auftreten von Komplikationen wurde prothesen- und aneurysmenspezifisch beobachtet [118,191]. Eindeutige Versagensursachen, auf dessen Grundlage eine konstruktive Verbesserung der Prothese erfolgen kann, sind jedoch anhand von klinischen Studien oftmals schwierig zu bestimmen. Betrachtet man die Migration, so ist es auf Basis von Berechnungen und in vitro Untersuchungen möglich, eine Abschätzung der Fixierung und der Belastung einer Prothese durch den im Körper herrschenden Blutfluss durchzuführen [43,70,112,117,118,124,136]. Diese Untersuchungen wurden jedoch bisher nicht mit klinischen Ergebnissen in Beziehung gesetzt. Dadurch ist eine Festlegung der zur Auslegung der Prothese benötigten quantitativen Parameter, wie beispielsweise der benötigten Fixierungskraft einer Prothese, unsicher. Zudem wurden bislang einige Randbedingungen zur Auslegung von Stentgrafts nicht in die Untersuchungen miteinbezogen: Während bei Prothesen, welche im Knochen verankert werden, insbesondere die Primärstabilität im Vordergrund steht, so tritt bei den endovaskulären Prothesen eine Migration insbesondere im späteren post-operativen Verlauf auf [218]. Dies ist vermutlich auf das fehlende Einwachsen und somit der fehlenden sekundären Stabilität der Prothese zurückzuführen. Die Migrationen sind im Allgemeinen nicht auf die Ermüdung des

Stentgrafts zurückzuführen, sondern könnten vielmehr durch die Morphologieänderung des Aneurysmas bei einem Schrumpfen oder Anwachsen des Aneurysmas im späteren post-operativen Zeitraum verursacht worden sein [60,74]. Inwieweit die Fixierung und Abdichtung eines Stentgrafts durch Morphologieänerung bzw. die Prothesenlageänderung beeinflusst werden ist bisher ungeklärt.

1.2 Zielstellung

Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Versagensursachen von EVAR und die Bestimmung notwendiger Kriterien zur Auslegung von Stentgraftprothesen. Basierend auf klinischen Versagensszenarien sollen Testsysteme zur Untersuchung von Fixierungs- und Abdichtungsparameter erstellt und auf ihre Aussagefähigkeit überprüft werden. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse sollen Designkriterien formuliert werden, welche zu einem neuen, verbesserten Stentgraftdesign führen sollen.

1.3 Studiendesign

Diese Studie gliedert sich in die Versagensanalyse von EVAR und in die Umsetzung der auf deren Grundlage gewonnenen Erkenntnisse in ein verbessertes Stentgraftdesign.

Schwerpunkte der Versagensanalyse sind:

- die Ursachen für Migration von Stentgrafts,
- der Einfluss der einzelnen Leckagetypen auf den klinischen Erfolg von EVAR sowie die Untersuchung des Mechanismus zur Entstehung von Endotension.

Ausgangspunkt dieser Arbeit ist eine retrospektiv durchgeführte klinische Studie, die auf Patientendaten des Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Harburg basiert. Relevante, klinische Parameter aus dieser Studie werden experimentell und anhand von mathematischen Modellen untersucht und mit den klinischen Daten in direkten Bezug gesetzt. Dadurch können klinische Parameter evaluiert und die quantitative Bestimmung der Parameter zur Auslegung der Prothesen verbessert werden.

Migration

Schwerpunkt der Migrationsuntersuchung liegt in dieser Studie neben dem Einfluss des Prothesentyps auf dem Einfluss der direkt post-operativ vorliegenden Prothesenlage im Aneurysma und deren Änderung über den Nachuntersuchungszeitraum aufgrund der Morphologie-

änderung des Aneurysmas auf das klinische Auftreten von Migration. Eine Evaluierung der Fixierung und Belastung der Prothese auf Basis patientenspezifischer Parameter erfolgt anhand von mathematischen Modellen in Kombination mit Experimenten. Dabei wird folgende Hypothese überprüft:

Hypothese I:

Das Auftreten von Migration nach 6 Monaten post-operativ wird durch die Prothesenlageänderung aufgrund der Morphologieänderung des Aneurysma hervorgerufen.

Abdichtung

Voraussetzung zur Druckreduzierung im Aneurysmasack ist eine vollständige Abdichtung zum systemischen Blutfluss. Die Inzidenz der einzelnen Leckagen und ihr Einfluss auf den klinischen Erfolg werden anhand der klinischen Studie analysiert. Ein mathematisches Modell wird verwendet, um den Druck, der bei Endoleckage II im Aneurysmasack entsteht, zu berechnen. Des Weiteren wird untersucht, ob das Auftreten von Endoleckagen von dem Prothesentyp oder von Vorerkrankungen der Patienten beeinflusst wird.

Zur Untersuchung des Mechanismus von Endotension wird die Abdichtungseigenschaft von Thrombus bestimmt. Dazu werden Permeabilitätsmessungen an Thromben und thrombosierten Prothesen durchgeführt. Mit Hilfe eines mathematischen Modells wird in Abhängigkeit der Thrombusformierung der resultierende Druck im Aneurysma berechnet. Es wird dabei folgende Hypothese untersucht.

Hypothese II:

Endotension wird durch die mangelnde Abdichtung des Thrombus entlang der Prothese, in den Seitengefäßen und an der Fixierungsregion verursacht.

Basierend auf diesen Ergebnissen werden Designkriterien zur Verbesserung von Stentgraftprothesen zur Vermeidung von Migration und Endoleckagen erarbeitet. Ein Designvorschlag wird vorgestellt, anhand von Berechnungen ausgelegt und gefertigt. Experimentell wird dieser im Vergleich zu Standardprothesen getestet.

Kapitel 2
HINTERGRUND

In diesem Kapitel werden Entstehung und die Problematik der Aortenaneurysmen und deren Versorgungsmöglichkeiten beschrieben. Es wird ein Überblick über die gängigen minimal-invasiven Prothesen sowie deren klinische Erfolgs- und Komplikationsrate im Vergleich zum konventionellen, offenen Verfahren gegeben. Neben den klinischen Studien werden zur Beurteilung und Auslegung der Prothesen prä-klinische Untersuchungen durchgeführt. Eine kurze Zusammenfassung dieser ist angeschlossen.

2.1 Aneurysma

Als Aneurysma bezeichnet man eine spindel- oder sackförmige, permanente Querschnittserweiterung von arteriellen Blutgefäßen auf mindestens den 1,5-fachen Durchmesser bezogen auf den normalen Gefäßdurchmesser entsprechend des Alters und der Größe des Patienten [183] (Abbildung 2.1 A & B). Diese Erweiterung entsteht durch eine krankhafte, degenerative Veränderung der Gefäßwand [93]. Durch die Degeneration wird das Gefäß um das 3-5-fache steifer und die Festigkeit nimmt durchschnittlich um das 1,5-fache ab [50,116,141]. Die Steifigkeitszunahme zieht oftmals eine Blutdruckerhöhung und somit eine erhöhte Belastung des Gefäßes nach sich [68]. Durch die geringere Festigkeit plastiziert das Gefäßgewebe. Tritt eine Zunahme des Gefäßdurchmessers auf, nehmen die Spannungen in der Gefäßwand entsprechend dem Laplace Gesetz weiter zu, so dass sich das Gefäß kontinuierlich aufweitet. Aneurysmen treten in der Regel in Verbindung mit Arteriosklerose auf, jedoch sind auch genetischen Ursachen sowie Rauchen und Bluthochdruck (systemischer Druck >140 mmHg) Auslöser [31,34,48,87,221,221].

Ein Aneurysma kann an diversen Stellen des Gefäßsystems entstehen: beispielsweise auch an Gehirn- oder Beinarterien. Bei 95% aller Patienten tritt es in der Aorta (Bauchschlagader) unterhalb der Nierenarterien auf (Abbildung 2.1 C).

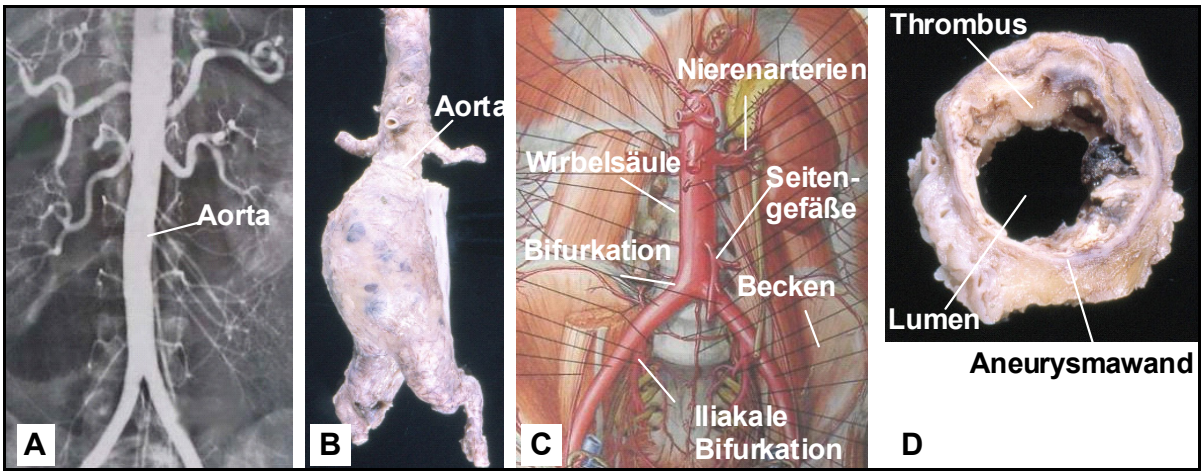


Abbildung 2.1: Angiographie der Aorta eines gesunden Mensches in frontaler Ansicht (A); präpariertes Aneurysma der Aorta im Bauchbereich [96] (B); frontale, graphische Darstellung der gesunden Aorta im Bauchbereich [102] (C) Querschnitt des Aneurysmas mit angelagertem Thrombus [96] (D).

In Deutschland gibt es über 200.000 Menschen mit abdominalen Aorten Aneurysmen (AAA) [58]. Etwa 1% der Männer zwischen 50-79 Jahren haben ein Aneurysma mit mindestens 4 cm Durchmesser, viermal mehr als Frauen der gleichen Altersgruppe [109]. Unbehandelt führt das abdominale Aneurysma in einem Teil dieser Fälle durch das Einreißen der Gefäßwand (Aneurysmaruptur) zum Tod [31,107,108], indem das Blut in die Bauchhöhle ausströmt. Eine Ruptur des Aneurysmas tritt auf, wenn die Wandspannung lokal über die Festigkeit des Gefäßes ansteigt.

Einhergehend mit der Aufweitung des Gefäßes wird die Strömung innerhalb des Gefäßes verändert. Dadurch formiert sich häufig ein Thrombus (Blutkoagel) im aufgeweiteten Bereich (Abbildung 2.1 D). Neben dem Rupturrisiko kann durch ein Ablösen dieser Blutgerinnsel im abdominalen Aneurysma ein Gefäßverschluss der Beine verursacht werden.

Die Diagnose eines AAA's und die Entscheidung für einen Eingriff sind im Allgemeinen auf die Größe des maximalen Gefäßdurchmessers oder auf dessen Wachstumsrate (>5 mm/Jahr) gestützt [31]. Eine gesunde Aorta hat einen Durchmesser von bis zu 30 mm. Die Rupturrate ist bei Aneurysmen ab einem Gefäßdurchmesser von größer 5,5 cm deutlich erhöht [31,108,151]: Diese liegt bei Aneurysmen von 5,5-5,9 cm bei 3-15%, bei einem Durchmesser von 6-6,9 cm bei 10-26% und bei Durchmessern über 7 cm bei 32,5% jährlich. Die Bestimmung des größten Durchmessers erfolgt entweder über eine Kontrastmittel-Computertomographie (CT) oder über Ultraschall. Neben dem maximalen Durchmesser wurden auch andere Einflussfaktoren, welche eine Ruptur begünstigen, gefunden wie Bluthochdruck oder das Vorliegen einer chro-

nischen Lungenkrankheit [45]. Eine patientenspezifische Beurteilung der Rupturgefahr anhand von Wandspannungen und Festigkeit der Aorta unter Einbeziehung von Vorerkrankungen, geometrischen Faktoren, Alter und Geschlecht wird daher angestrebt [103,202]. Dieses Diagnoseverfahren ist jedoch bislang zeitaufwendig, komplex und noch nicht ausreichend validiert: Die Geometrie des Aneurysmas fällt bei jedem Patienten unterschiedlich aus. Zudem variieren die Wandstärke und die Degeneration bzw. Materialparameter der Gefäße im und zwischen den einzelnen Patienten stark [169], so dass eine Vorhersage auf Grundlage von patientenspezifischen Parametern sich bisher nicht durchgesetzt hat.

2.2 Behandlung

Überschreitet das Aneurysma einen Durchmesser von 5 cm erfolgt in der Regel eine präventive Operation, deren Ziel es ist, das degenerative Gewebe vom systemischen Blutdruck abzugrenzen und somit zu entlasten. Diese kann als konventionell offene Operation, welche momentan die Standardbehandlung darstellt, oder als minimal-invasive Operation ausgeführt werden.

2.2.1 Konventionelle Behandlung

Die konventionelle Behandlung wurde 1951 von Dubost et al. das erste Mal erfolgreich am Patienten angewandt [57]. Durch eine Gefäßprothese wird der degenerierte Anteil des Gefäßes überbrückt, so dass dieser durch den systemischen Blutdruck nicht mehr belastet wird und keine Rupturgefahr mehr besteht. Bei dieser Behandlung wird der Bauchraum eröffnet, die Aorta abgeklemmt, ebenfalls eröffnet und eine Gefäßprothese in Form eines flexiblen Rohres in das Gefäß eingenäht (Abbildung 2.2). Das Aneurysma wird während der Behandlung ausgeschält, d.h. die gebildeten Thrombusformationen werden aus dem inneren Gefäßraum entfernt (Abbildung 2.2 B). Die Kollateralen (Seitengefäße) werden im aufgeweiteten Bereich durch eine Naht verschlossen (Abbildung 2.2 C), um einen retrograden Fluss in den überbrückten Bereich zu verhindern. Nach der Fixierung der Prothese mit einer Naht wird die Klemme an der Aorta gelöst und das Gefäß verschlossen (Abbildung 2.2 D).

Dieses Verfahren ist für den Patienten sehr belastend. Insbesondere bei multimorbiden Patienten oder bei Notfalloperationen (im Fall eines bereits rupturierten Aneurysmas) besteht mit einer 7-11%-igen bzw. bei Ruptur mit einer 30-75%-igen Mortalitätsrate ein hohes Operati-

onsrisiko [197]. Bei erfolgreicher Operation wird aufgrund der geringen Spätkomplikationen von Nachuntersuchungen abgesehen.

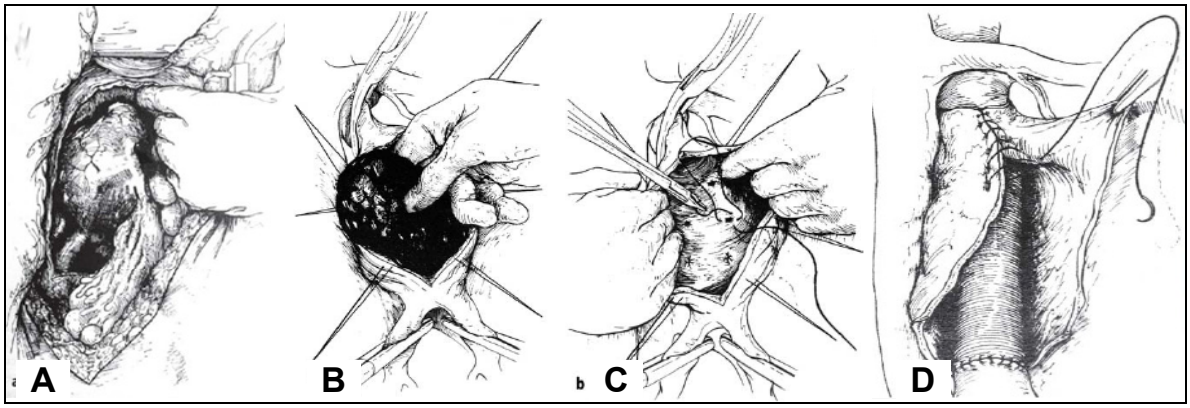


Abbildung 2.2: Ablauf der konventionellen Operation: Eröffnung des Bauchraumes (A), Abklemmen der Gefäße und Entfernung des Thrombus aus dem Aneurysmasack (B), Verschluss der Kollateralen (C) und nach dem Einnähen der Prothese Verschluss der Aorta (D) [125].

2.2.2 Minimal-invasive Behandlung

Die erste Implantation einer endovaskulären Prothese (EVAR) erfolgte 1990 durch Parodi [144]. Die endovaskuläre Prothese besteht aus einem Schlauch, dem so genannten Graft, der das Aneurysma vom systemischen Blutdruck abschirmt, sowie einem oder mehreren Stents, durch die eine Aufweitung, Fixierung und Stabilisierung der Prothese bewerkstelligt wird (Abbildung 2.3 A). Der Stentgraft wird unter Röntgenkontrolle minimal-invasiv über die Femoralen (Oberschenkelgefäße) und Iliakalen (Beckenarterien) mittels Kathetersystem in die Aorta eingebracht (Abbildung 2.3 B & C).

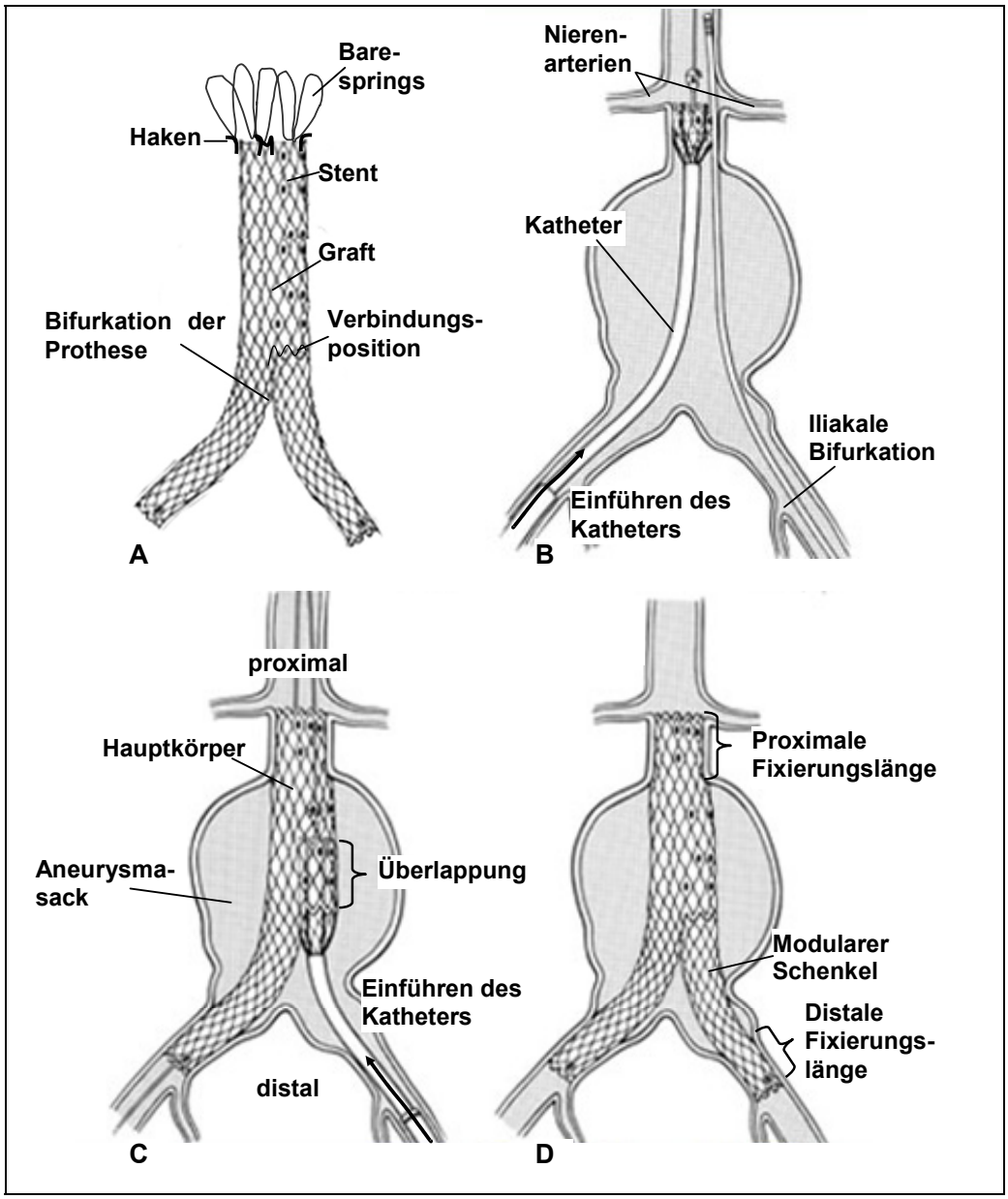


Abbildung 2.3: Ablauf beim minimal-invasiven Vorgehen am Beispiel der Implantation einer bifurkativen, modularen Stentgraftprothese (A): Platzierung des Katheters und Abwurf des Stentgrafts (B); Implantierter Hauptkörper und Implantation des zweiten Prothesenschenkels über die zweite Oberschenkelarterie (C); Implantierte Prothese, eingezeichnet ist die Fixierungs- bzw. Abdichtungslänge (D). Adaptiert nach ACS Surgery [1].

Während der Einführung befindet sich der Stentgraft komprimiert im Katheter (Abbildung 2.4).

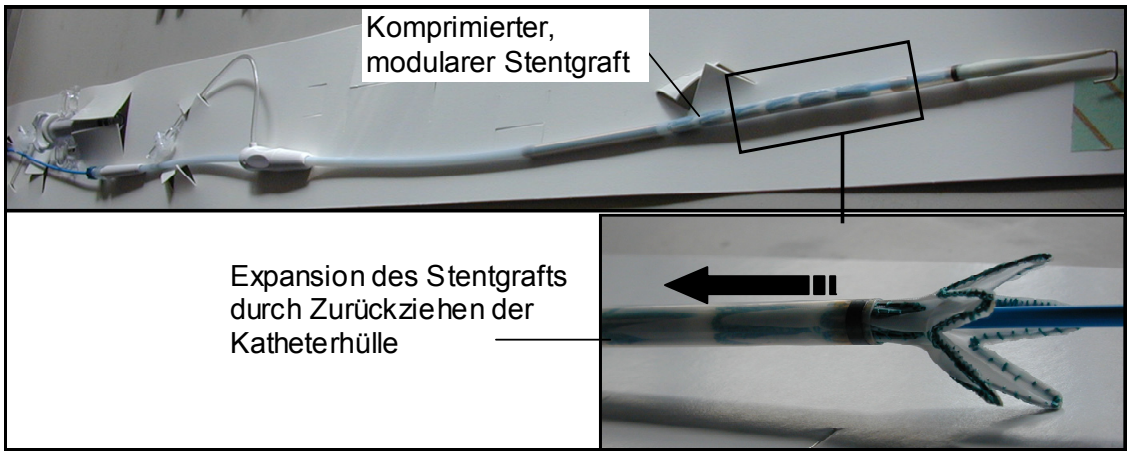


Abbildung 2.4: Katheter zur Implantation von Stentgrafts.

Der Stentgraft wird proximal unterhalb der Nierenarterien und distal oberhalb der iliakalen Bifurkation im gesunden Gefäßabschnitt platziert, indem eine äußere Katheterhülle zurückgezogen wird und der komprimierte Stentgraft sich durch den vorgespannten Stent und den Blutstrom entfaltet. Der Stentgraft wird an der Gefäßwand proximal und distal angepresst, so dass eine Abdichtung vom Blutstrom zum degenerierten Gefäßabschnitt entsteht (Abbildung 2.3 D). Um eine bessere Anpassung und Abdichtung der Prothese im Gefäß zu ermöglichen, wird diese gegebenenfalls mit Hilfe eines dilatierbaren Ballons zusätzlich an die Aorta angedrückt. Die Nierenarterien und die iliakale Bifurkation dürfen zur Aufrechterhaltung der Versorgung der Niere bzw. der Beine nicht von dem Graft überdeckt werden. Die Fixierung erfolgt über den vorgespannten Stent und prothesenabhängig über zusätzliche Komponenten wie Baresprings und Haken, die in das Gefäß gedrückt werden. Bei Baresprings handelt es sich um zusätzliche Stents ohne Graftanteil, welche oberhalb der Nierenarterien (suprarenal) fixiert werden können. Bei einer bifurkativen Prothese wird anschließend der zweite, modulare Prothesenschenkel über die zweite Oberschenkelarterie implantiert (Abbildung 2.3 C). Die Verbindung der beiden Schenkel erfolgt an der Überlappungslänge durch Kraftschluss des radial vorgespannten zweiten Schenkels. Die Endoprothesen müssen sich im Gegensatz zur konventionellen Chirurgie der vorliegenden Gefäßgeometrie anpassen und im Vorfeld entsprechend der Aneurysmageometrie ausgelegt sein. Die Wahl der Prothese erfolgt basierend auf Computertomographie mit Kontrastmittel (CT) und Röntgenaufnahmen mit Kontrastmittel (Angiographie) der Aorta in zwei Ebenen. Bei ungünstiger Anatomie –wie beispielsweise bei einem kurzen proximalen Fixierungsbereich, der durch den Abschnitt zwischen den Nierenarterien und dem Beginn des Aneurysmas vorgegeben ist, großen proximalen oder distalen Durchmessern oder stark tordierten Oberschenkelarterien, welche das Einführen eines Katheter verhindern, wird dieses Verfahren im Allgemeinen nicht angewandt [29]. Die Kollateralen

werden bei der minimal-invasiven Methode nicht zugenäht und der im Aneurysma präoperativ befindliche Thrombus verbleibt im aufgeweiteten Bereich. Im Aneurysmasack befindet sich direkt nach Implantation flüssiges Blut, welches im späteren Verlauf unter Stase thrombosieren und sich verfestigen soll.

Ein klinischer Erfolg ist gegeben, wenn eine Entlastung des überbrückten, degenerierten Gefäßbereiches stattfindet und eine Ruptur vermieden werden kann [191]. Da in der Regel keine Druckmessung im ausgeschalteten Bereich durchgeführt wird, erfolgt eine geometriebasierte Nachuntersuchung mit Kontrast-Computertomographie oder Ultraschall. Ein Schrumpfen des Aneurysmas wird dabei assoziiert mit einem sinkenden Druck im AAA-Bereich und somit mit einer Entlastung der degenerierten Gefäßwand. Eine Komplikation der Behandlung ist eine Zunahme des maximalen Gefäßbereiches über 5 mm oder ein Auftreten von Leckagen (Blutfluss in den überbrückten Gefäßzwischenraum), eine Migration oder Infektion der Prothese sowie ein Gefäßverschluss [52,111]. Aufgrund der Visualisierung ist das Diagnoseverfahren limitiert: Gemäß Literatur korreliert die Abnahme des Aneurysmadurchmessers zwar mit der Prävention einer Ruptur [52], jedoch impliziert diese keine Reduzierung der Spannungsbelastung in der erkrankten Gefäßwand auf einen Wert unterhalb der Ermüdungsspannung: Auch bei schrumpfenden Aneurysmen wurden Rupturen beobachtet. Zudem ist das Diagnoseverfahren wegen der 2-Dimensionalität der ausgewerteten CT-Schnitte und der hohen Intervariabilität der Anwender sehr ungenau [6,37].

Die Nachuntersuchungen erfolgen aufgrund der hohen Komplikationsrate bei endovaskulären Prothesen lebenslang in kurzen Zeitabständen (nach 1,5, 3, 6 und 12 Monaten und anschließend jährlich).

Endovaskuläre Prothesen

Alle EVAR-Systeme sind in ihrem Hauptaufbau identisch (Abbildung 2.5). Sie bestehen aus einem Schlauch aus Polyester oder Polytetrafluoethylen (PTFE) und einer Stentstruktur aus Nitinol (Nickel-Titan-Legierung), Chirurgenstahl (316L) oder Elgiloy (Kobalt-Chrom-Legierung). Zur besseren Nachverfolgung unter der Röntgenkontrolle sind über den Graft röntgensichtbare Marker (z.B. aus Tantal) aufgebracht. Es wird zwischen den Grafts im Allgemeinen zwischen Rohr- (Abbildung 2.5 A), aorto-uni-iliakalen (Abbildung 2.5 B) und bifurkativen Prothesen unterschieden (Abbildung 2.5 C-F). Rohrprothesen können nur verwendet werden, wenn das Aneurysma oberhalb der Bifurkation endet. Uni-iliakale Prothesen verjüngen sich über die Länge konisch und werden distal in nur einer Iliakalen fixiert. Diese

Prothesen erfordern zur Blutversorgung des zweiten Beines zusätzlich einen femoralen Bypass. Die bifurkativen Prothesen sind Y-förmig und versorgen beide Femoralarterien. Eine bifurkative Prothese ist in der Regel modular aufgebaut und besteht aus mehreren Segmenten, wobei die Anzahl der einzelnen Segmente zwischen den Prothesentypen variiert (Abbildung 2.5 D und F). Modulare Systeme haben den Vorteil, dass durch die Einzelkomponenten, ähnlich einem Steckbausystem, weniger Geometrievarianten zur Anpassung an die Gefäßgeometrie benötigt werden. Eine Implantation von modularen Systemen ist jedoch schwieriger und zeitintensiver, da jedes Segment einzeln implantiert werden muss. Zudem stellen die Verbindungspositionen zusätzliche Schwachstellen dar, welche zu einer Undichtigkeit oder einem Abrutschen des modularen Segmentes führen können.

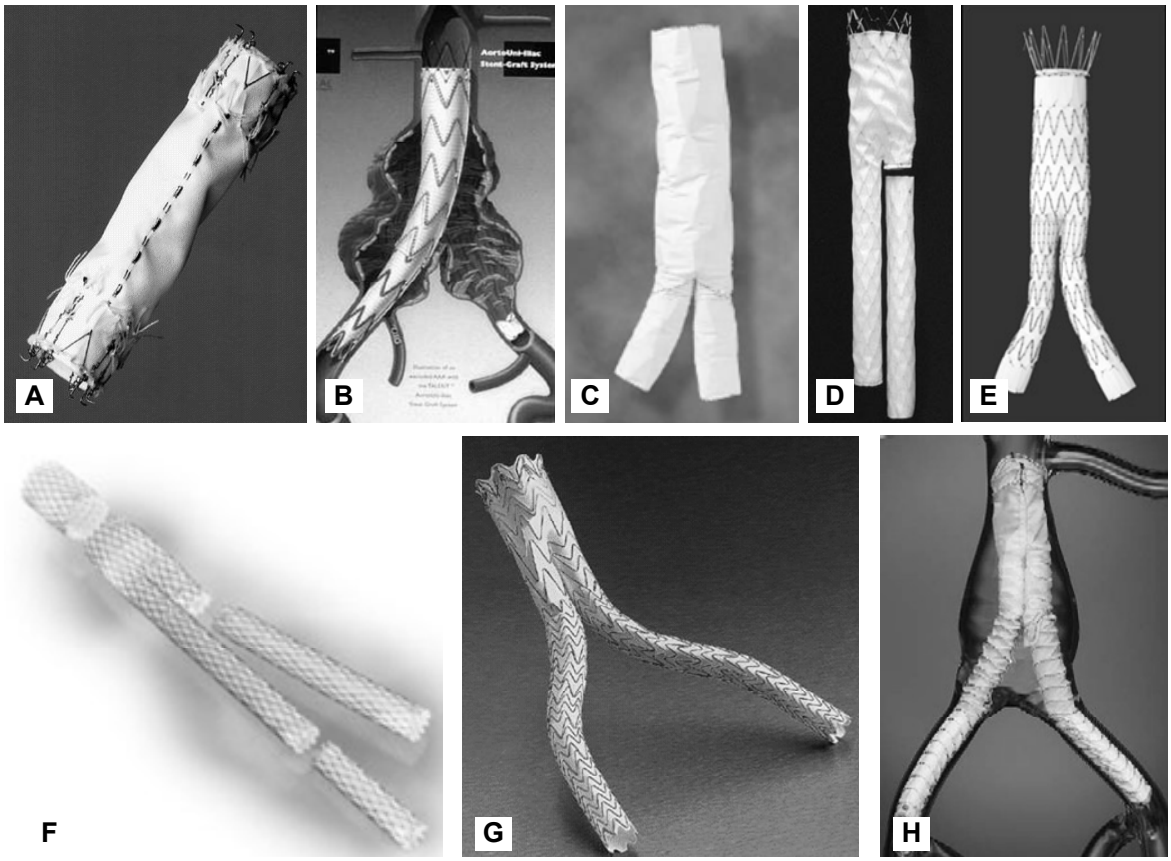


Abbildung 2.5: Gängige Stentgrafts: EVT/Ancure™ (Rohrprothese) (A), Talimed™ (uni-iliakal) (B), Powerlink™ (bifurkativ) (C), Vanguard™ (D), Zenith™ (E), AneuRX™ (F), Excluder™ (G), Anaconda™ (H).

Die Stents sind mit dem Graft entweder durch eine Naht verbunden oder direkt in den Graft eingebettet. Man unterscheidet dabei zwischen teil- und vollskelletierten Prothesen (Abbildung 2.5 A bzw. F). Bei teilskelletierten Prothesen ist nur im distalen und proximalen Fixierungsbereich ein Stent angebracht. Bei vollskelletierten befinden sich über die gesamte

Länge des Stentgrafts Stents und Streben, welche in Längsrichtung eine Stabilisierung der Prothese auf dem distalen Gefäßbereich ermöglichen. Die Art der Graftunterstützung beeinflusst durch dessen Flexibilität die Implantierbarkeit über die zum Teil verwinkelten Gefäße, die Anpassung der Prothese an das Gefäß und damit die Abdichtung zum Aneurysmasack sowie die Fixierung des Grafts. Der Stent befindet sich entweder an der Außen- oder auf der Innenseite des Grafts (Exo- bzw. Endoskelett). Durch die Struktur und das Material des Stents muss eine Komprimierung des Stents in den Katheter (6-9 mm) und eine anschließende Aufweitung auf den Gefäßdurchmesser (20-40 mm) gewährleistet werden.

Die in der endovaskulären Technik verwendeten Graftmaterialien entsprechen den in der konventionellen Aneurysmachirurgie und Bypass-Chirurgie verwendeten Prothesenmaterialien. Der Graft ist mit 40 bis 200 µm jedoch sehr viel dünner, als bei dem konventionellen Verfahren. Je dünner das Graftmaterial ausgelegt ist, desto mehr kann der Stentgraft komprimiert werden, so dass Einführkatheter von geringerem Durchmesser verwendet werden können. Um eine Festigkeit des dünnen Grafts zu gewährleisten, wird die Porengröße bei diesen Grafts gering gewählt. Dennoch sind alle Prothesen - bis auf die Powerlink™ - wasserdurchlässig und sollen über die am Graft entstehende Thrombusstruktur abgedichtet werden. Dieser Abdichtungsmechanismus hat sich bei dem offenen Verfahren in den letzten 50 Jahren bewährt.

Die in Europa zwischen 1996 und 2006 am häufigsten verwendeten Prothesen sind die Zenith™ mit 2486 (48%), die Talent™ mit 1796 (35%) und die Excluder™ mit 901 (17%) Patienten [92]. In Tabelle 1 ist eine Übersicht über die Merkmale gängiger Prothesen aufgeführt. FDA (Food and Drug Administration) zugelassen sind AneuRx™, Zenith™, Powerlink™ und Excluder™ [53].

Tabelle 1: Kurzcharakterisierung der gängigen Stentgrafts.

Stentgraft	Stenttyp	Graft	Systemart	Hersteller
Ancure™	Elgiloy, kein Skelett, Haken	Polyester	ein Segment	Guidant
Anaconda™	Nitinol, Exoskelett, Haken	Polyester	Modular	Vascutec
Powerlink™	Elgiloy, Endoskelett	PTFE	Modular	Endologix
Zenith™	316L, Exoskelett, Haken	Polyester	Modular	Cook
Vanguard™	Nitinol, Endoskelett, Haken	Polyester	Modular	Boston Scientific
AneuRX™	Nitinol, Exoskelett	Polyester	Modular	Medtronic
Excluder™	Nitinol, Exoskelett, Haken	PTFE	Modular	Gore
Talent™	Nitinol, Exoskelett	Polyester	Modular	Medtronic

2.3 Klinischer Einsatz

Die Entscheidung zwischen konventioneller oder minimal-invasiver Operation wird bislang mit Hilfe der ASA-Klassifikation (Einschätzung des körperlichen Gesundheitszustandes des Patienten, begründet von der American Society of Anesthesiologists, 1963), dem Alter des Patienten und der Komplexität der Aneurysma- und Femoralarteriengeometrie getroffen. Der Anteil der endovaskulär behandelbaren Aneurysmen weicht je nach Selektionskriterien und verwendeten Prothesentypen stark voneinander ab und reicht von 10 bis 70% [12,46,173].

Die 30 Tage-Mortalitätsrate ist bei EVAR gegenüber der offenen, elektiven Operation durch die Schonung des Patienten mit 1,7% zu 4,7% deutlich niedriger [78]. Durch EVAR wird ein geringerer Blutverlust während der Operation, ein kürzerer Krankenhausaufenthalt sowie eine schnellere Erholung des Patienten erzielt, und es treten im geringeren Maße Herz-Kreislauf und respiratorische Insuffizienz auf [32,145]. Nach 2 Jahren sind die Gesamtmortalitätsraten identisch, wobei die aneurysmabezogene Mortalitätsrate für EVAR mit 4% geringer gegenüber 7% für die konventionelle Operation ausfällt [79]. Die Prävention einer Ruptur wird für EVAR mit 99,5% innerhalb von 3-4 Jahren angegeben [31].

Der Nachteil bei EVAR liegt jedoch in der hohen sekundären Komplikationsrate von 41% innerhalb von vier Jahren im Vergleich zu 9% bei der konventionellen Operation [79]. Auftretende Komplikation wie Leckagen durch ungenügende Abdichtung (61%), Migration (6%), Graftermüdung (5%), Platzierungsprobleme (3%) oder der Verschluss der Prothese (3%) u.a. führen in 20% der Fälle zu einer Re-Intervention innerhalb von vier Jahren [79]. Der Großteil der Re-Interventionen wird katheterbasiert durchgeführt: Verlängerung der Prothesen durch

einen zusätzlichen Stentgraft, Implantation von Spiralen zur Abdichtung von Endoleckagen etc. [31]. Die Integrität der Stentgraftprothese bleibt dabei zumeist erhalten. Nach Einführung der minimal-invasiven Methode lag die Ursache für eine Revision bei bis zu 10% in technischen Schwierigkeiten während der Implantation, schlechter Patientenselektion und der Unerfahrenheit der Operateure [32,135].

Durch die Verbesserung der Stentgrafts und des Applikationsbestecks kommt es direkt postoperativ selten zu einer Revision, jedoch sind die sekundären Revisionsraten mit 1-2% jährlich immer noch hoch [31]. Insbesondere die Änderung der Morphologie des Aneurysmas nach Überbrückung in Form einer Erweiterung des Durchmessers in den Fixierungsbereichen oder eines Abknickens der Prothese durch eine Verkürzung des Aneurysmas wird als kritisch angesehen [31,74]. Bei der konventionellen Operation treten Spätkomplikationen wie Entstehung von Nahtaneurysmen, Prothesenthrombosen, Protheseninfektionen und Fisteln etc. eher selten auf. Deren Re-Interventionsrate liegt bei ca. 2% innerhalb von 5 Jahren [31]. Der standardgemäße Einsatz von EVAR ist daher umstritten [145,162].

2.4 Prä-klinische Untersuchungen

Bei EVAR handelt es sich um ein relativ junges Verfahren, so dass klinische Erfahrungen insbesondere im Langzeitverlauf mit den einzelnen Stentgrafts gering sind. Die mesiten Publikationen beschreiben nur Befunde an relativ kleinen Patientenzahlen mit inhomogenen Komplikationsraten. Auch bei einer großen Zahl von Patienten ist es schwierig, homogene Gruppen zu bilden, um Versagensursachen und Auswirkungen von Komplikationen eindeutig klinischen Parametern zuordnen zu können. Zudem sind klinische Studien nur selten direkt miteinander vergleichbar, da kein einheitliches Patientenspektrum vorliegt [183] und die Güte der diagnostischen Mittel zur Evaluierung der Versagensursachen beschränkt und teilweise unterschiedlich sind [100,172,214]. Umso wichtiger sind in diesem Fall geeignete prä-klinische Untersuchungen. Die Lebensdauer der Stentgrafts und der Fixierung, die Offenheit des Grafts und die Abdichtung des Systems stehen dabei im Vordergrund [7]. Die hohen Komplikationsraten zeigen allerdings, dass die notwendigen mechanischen und hämodynamischen Eigenschaften von Stentgraftprothesen entweder noch nicht vollständig erfasst oder noch nicht in konstruktive Maßnahmen zur Verbesserung des Stentgrafts umgesetzt worden sind.

Ein ideales Tiermodel zur Evaluierung von Stentgraftprothesen existiert nicht. Insbesondere die pathologischen Faktoren des Aneurysmas wie Arteriosklerose, Thrombus im dilatierten

Bereich, Degeneration der Gefäßwand, verwinkelte Gefäße oder Morphologieänderung des Aneurysmas können nicht nachgestellt werden [7]. Bis auf Ausnahmen wie Truthähne oder genetisch veränderte Mäuse, welche jedoch durch ihre geringen Gefäßdurchmesser ungünstig zur Untersuchung von Stentgraftprothesen sind, treten bei Tieren keine Aneurysmen auf [127]. Zumeist werden Hunde oder Schweine wegen der großen Gefäße und des ähnlichen Aufbaus der Neointima zu Druckstudien im überbrückten Gefäßbereich oder zur Untersuchung des Einwachsverhaltens von Prothesen herangezogen [127]. Als Aneurysmamodell werden zumeist Gefäß- oder PTFE-Flicken verwendet, welche die Aussackung am Gefäß simulieren [127]. Untersuchungen bezüglich Gewebeeinwachsen, Entzündungsreaktionen und Implantation sind in der Regel im Tierversuch durchführbar. Jedoch haben Tiere in der Regel ein höheres Potential zur Endothealisierung als Menschen [27,123,126].

In vitro Versuche bezüglich der Fixierung und Abdichtung bilden die Grundlage der präklinischen Versuche. Jedoch variieren die Versuche in Ihren Randbedingungen, da kein koordinierter Teststandard präzisiert wurde [7]. Die bestehenden Richtlinien zur Testung von Stentgraftprothesen (DIN CEN/TC 285:2003; DIN/ISO 14630:1997; EN 12006-3:1998 und EN ISO 11070:1999) werden als unvollständig angesehen [7], da sie sehr allgemein formuliert sind und sich größtenteils auf die Erfahrung der konventionellen Prothesen- und koronaren Stenttestung stützen. In vitro Experimente sollten jedoch nicht nur an idealisierten Modellen, sondern ebenfalls an Modellen, welche klinische oder „worst-case“ Szenarien widerspiegeln, erfolgen [7]. Erstellung von Sicherheitstoleranzen, Tests bis Versagenseintritt und Versagensgrenzen, nach denen sich der behandelnde Arzt richten kann, fehlen bislang [7].

Kapitel 3
MIGRATION

In diesem Kapitel wird ein Überblick über den Forschungsstand des Migrationsmechanismus und der Migrationsursachen von Stentgraftprothesen gegeben. Darauf aufbauend wird eine Migrationsanalyse vorgestellt und deren Ergebnisse in Bezug auf die Prüfung von Stentgrafts und deren Auslegung diskutiert. Es wird insbesondere auf die Migration der Stentgraftprothese aus der proximalen Verankerung eingegangen.

Prinzip der Migration

Eine mangelhafte Fixierung führt zur Migration des Stentgrafts, d.h. zu einer Abstandsänderung zwischen Renalen und Prothesenbeginn um mehr als 10 mm im post-operativen Verlauf (Abbildung 3.1) [36,76]. Mit einer caudalen Migration der Prothese geht zumeist eine Wiederbelastung des erkrankten Gefäßabschnittes einher [76,218].

Migration tritt auf, wenn die Fixierungskräfte des Stents und zusätzliche Verankerungskomponenten, wie Haken und die Längsstabilität des Stentgrafts, geringer als die durch den Blutfluss an der Prothese angreifenden Kräfte sind. Die Fixierungskraft des Stents setzt sich aus der Radialkraft des Stents und dem Reibkoeffizienten zwischen Stentgraft und Gefäß zusammen. Die Radialkraft des Stentgrafts resultiert aus dem Übermaß des Stents im Vergleich zum Gefäßdurchmesser und der Anzahl der Stentsegmente über der Fixierungslänge (Abbildung 3.1). Die Verankerungskraft der Haken ergibt sich aus der Biegesteifigkeit der Hakenspitzen sowie der Eindringtiefe der Spitzen in die Gefäßwand. Die Höhe der Längsstabilität der Prothese ist abhängig von der Struktursteifigkeit des Prothesenskeletts, vom Prothesenwinkel sowie von der Distanz zwischen den Fixierungsbereichen.

Fixierung der Stentgrafts

Die Fixierungskräfte der einzelne Stentgrafts wurden bislang experimentell durch statische Auszugstests bestimmt [124,156]. Die Fixierungskraft bei rein radial fixierten Prothesen lag bei 4,5 N. Bei der Verwendung von Haken stieg diese auf 9-24 N an [156]. In Kreislaufsystemen

werden Migrationsuntersuchungen unter dynamischen Strömungsbedingungen durchgeführt [7], jedoch sind keine näheren Angaben zu diesen Testsystemen und deren Resultate in der Literatur zu finden.

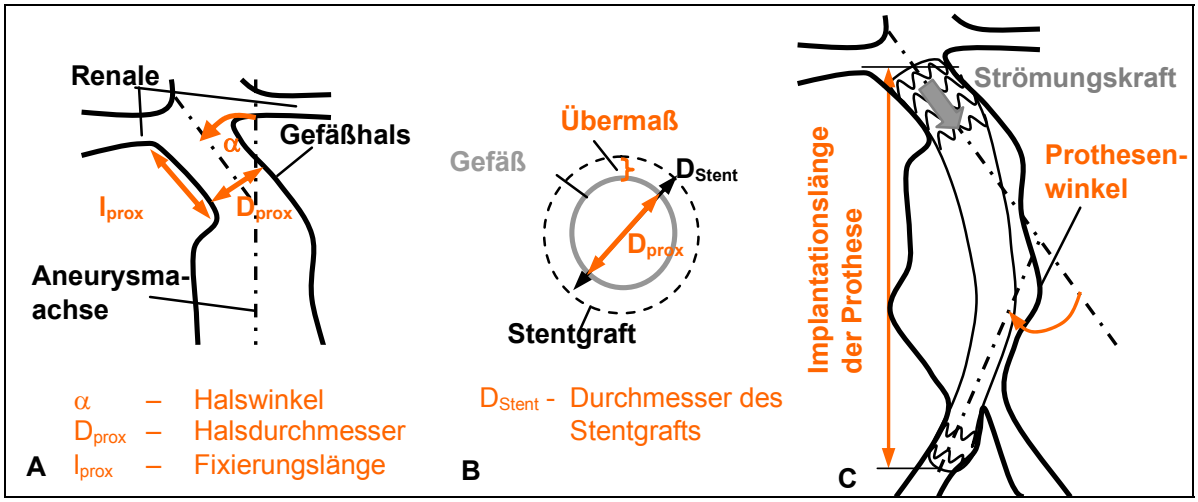


Abbildung 3.1: Geometrische Parameter der Fixierung eines Stentgrafts: Längsschnitt des proximalen Fixierungsbereiches des Aneurysmas (A). Querschnitt des proximalen Gefäßabschnitts (B). Längsschnitt des Aneurysmas (C).

Belastung der Stentgrafts

Auf Grundlage des Impulssatzes und numerischen Berechnungen wurden die Strömungskräfte in Abhängigkeit der Prothesengeometrie, des Prothesenwinkels und der Druckdifferenz zwischen Lumen- und Sackdruck beschrieben (Abbildung 3.2) [117,118,120,136]. Bei den vorliegenden Studien wurde keine Migration der Prothese modelliert, sondern die an der Prothese angreifenden Kräfte in Abhängigkeit der Untersuchungsparameter betrachtet. Dabei wurde die Kraft, welche in der Längsachse der proximalen Einspannung wirkt, als migrationsrelevant angesehen (Abbildung 3.1 C). Die Fluid-Struktur-Interaktion zwischen Gefäß/Prothese und Blutfluss wurde in den Studien von Morris et al. sowie Li und Kleinstreuer mitberücksichtigt [115,136]. Hohe Strömungskräfte wurden in den Berechnungen mit Bluthochdruck (hoher systemischer Druck) sowie großen Prothesenwinkeln, Verwendung von proximal groß- und distal klein-lumigen Prothesen und mit einer hohen Elastizität des Gefäßes assoziiert [117,118,136]. In Berechnungen zeigte sich zudem, dass nicht die Scherkräfte der Strömung die relevante Belastung auf den Stentgraft ausüben, sondern vielmehr die Druckverhältnisse zwischen Lumen und Aneurysmasack die Belastung auf den Stentgraft vorgeben [117,120].

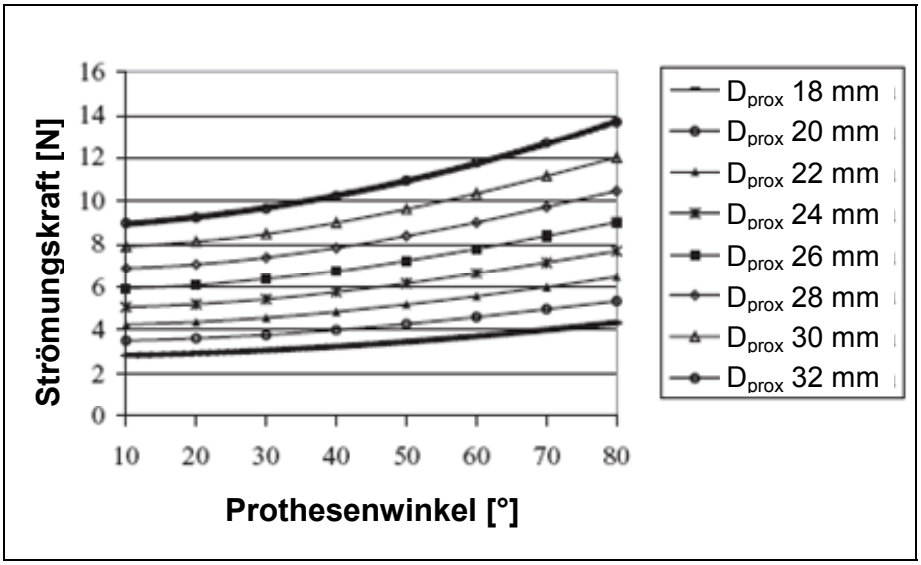


Abbildung 3.2: Strömungskräfte in Abhängigkeit des proximalen Durchmessers D_{prox} und des Prothesenwinkels bei konstantem distalen Prothesendurchmesse adaptiert nach Morris et al. [136].

Klinische Studien

Die Migrationsrate wurde in klinischen Studien, je nach betrachtetem Zeitraum und Stentgrafttyp, zwischen 0,3% und 27% angegeben [7,36,98,149,179,180]. Ein Großteil (>60%) trat davon erst im späteren Verlauf, d.h. nach 12 Monaten, auf [98,218]. Als Ursachen für Migration wurden folgende Parameter genannt:

- Halswinkel > 45° [11,114,174],
- post-operative Fixierungslänge < 10 mm [113,114,218],
- Stabilitätseinbuße durch Ermüdung des Stentgrafts [159,217],
- Prothesenwinkel > 60° bzw. Abknicken der Prothese [67,114,179] und
- Übermaß > 30% oder progressiv zunehmender Halsdurchmesser > 2 mm [35,153,161,176].

Diese migrationsfördernden Faktoren liegen entweder direkt prä- bzw. post-operativ vor oder entstehen im späteren, sekundären Zeitverlauf (≥ 12 Monate) durch eine Morphologieänderung des Aneurysmas [114,161,179,218]. Ursache, Einfluss und Rahmen der Morphologieänderung sind unklar [137]. Entlastete Aneurysmen schrumpfen im Durchmesser innerhalb der ersten zwei Jahren [152]. Eine Abnahme der Strecke zwischen den Fixierungszonen, welche zum Abknicken des Stentgrafts führen kann, wurde in bis zu 70% der Fälle beobachtet [83,155,179]. Innerhalb von drei Jahren wurde eine Zunahme des Halsdurchmessers von ≥ 2,5 mm bei 30% der Patienten im renalen Bereich detektiert [137,152]. Die Halserweiterung scheint insbesondere in den ersten zwei Jahren post-operativ stattzufinden [17,137]. Der Grund für die Erweiterung des

proximalen Halsdurchmessers wird im Fortschreiten der pathologischen Gefäßdegeneration vermutet [110].

Unter Betrachtung prothesenspezifischer Merkmale wurde eine geringere Migrationsrate suprarenal fixierter Stents im Vergleich zu infrarenal fixierten Stents beobachtet [98]. Bei Gefäßprothesen mit Hakensystemen wurde keine Reduktion der Migrationsrate festgestellt [133,176,179], obwohl die Fixierungskraft mit Haken höher als bei rein radial fixierten Prothesen ist. Als Ursachen wurden Kalkanlagerungen in der Fixierungszone, welche das Eindringen der Haken in die Gefäßwand verhindern, sowie die post-operative Aufweitung des Gefäßhalses genannt, bei der die Haken aus der Gefäßwand herausgezogen werden. Stentgraftsysteme ohne Haken und ohne suprarenalen Stent sollen jedoch höhere Migrationsraten aufweisen [42]. Die Höhe der Struktursteifigkeit (Längsstabilität) der Prothesen soll keinen Einfluss auf die Migrationshäufigkeit haben [42,98,218].

Problematik und offene Fragen

Basierend auf klinischen Studien ist es aufgrund der oftmals niedrigen Fallzahlen, der Vielzahl an Einflussparametern und der mangelnden Vergleichbarkeit der einzelnen Studien schwierig, Ursachen und Migrationsparameter, welche konstruktiv umgesetzt werden können, zu bestimmen. Darüber hinaus beruht die Auswertung der klinischen Parameter vielfach auf 2-dimensionalen CT-Daten und Röntgenbildern. Die Genauigkeit dieses diagnostischen Vorgehens ist aufgrund der planaren Beurteilung umstritten [25,54].

Eine Validierung der Experimente oder der Berechnungen im Sinne eines direkten klinischen Vergleichs ist bislang nicht erfolgt. Bei einer Gegenüberstellung der berechneten Strömungsbelastung auf den Stentgraft (2-14 N) [24,136] und der statisch ermittelten Fixierungskraft der Talentprothese (4,5 N) [156], welche häufig bei groß-lumigen Gefäßen Einsatz findet, würde man folgern, dass diese Prothese in vielen Fällen migrieren müsste. Eine erhöhte Migrationsrate im Vergleich zu anderen Prothesen, konnte in klinischen Studien jedoch nicht festgestellt werden. Daher lassen in vitro Experimente und Berechnungen zur Bestimmung der Fixierungs- und Strömungskraft neben einer noch ausstehenden Validierung diverse Fragen offen: Warum tritt Migration erst im späteren Zeitverlauf auf? Inwieweit sind die Fixierungs- und Belastungskräfte von der Implantationssituation (z.B. beim Abknicken) der Prothese abhängig? Welchen Einfluss hat die Gefäßveränderung (z.B. in Form einer Gefäßdilatation oder einer Verwinkelung) auf die Fixierung und die Belastung der Prothese? Ist bei elastischen,

nicht verkalkten Gefäßen von jüngeren Patienten das Migrationsrisiko höher? Ist es ausreichend, die Belastung der Stentgraftprothese durch die Kraft in der Längsachse der proximalen Einspannung zu charakterisieren oder sollten andere Komponenten wie Querkräfte oder Momente in die Modellierung miteingebunden werden?

Ziel der Migrationsuntersuchung

Ziel dieses Studienabschnittes ist es, migrationsfördernde Parameter zu erfassen und deren Einfluss auf die Fixierung und die Belastung von Stentgraftprothesen quantitativ zu bestimmen. Durch diese Herangehensweise soll eine direkte Übertragung der Einflussfaktoren auf die Implantationssituation einer Stentgraftprothese möglich werden. In diesem Zusammenhang wird überprüft, inwieweit experimentell ermittelte Fixierungs- und berechnete Strömungskräfte eine Aussage bezüglich Migration im patientenspezifischen Fall zulassen. Die Hypothese

„das Auftreten von Migration im post-operativen Verlauf (> 12 Monate) ist auf die Morphologieänderung des Aneurysmas zurückzuführen“

wird ebenfalls in diesem Rahmen überprüft.

3.1 Methode

Zur Untersuchung der Migration von Stentgrafts wurden klinischen Daten mit in vitro Experimenten und analytischen Berechnungen kombiniert, so dass sich einzelne Methodenabschnitte ergeben. Zur Erläuterung der Vorgehensweise wird zunächst ein Überblick über die Methode gegeben, um anschließend auf die einzelnen Methodenabschnitte näher einzugehen.

3.1.1 Überblick

Als Grundlage wurden in einer klinischen Studie (n=192) migrationsfördernde Parameter herausgearbeitet (Abbildung 3.3 A). Der quantitative Einfluss einzelner Migrationsfaktoren auf die Fixierungkraft wurde experimentell bestimmt. Zur Bestimmung der Fixierung durch den Stent wurden statische Dislokationstests durchgeführt (Abbildung 3.3 B). Zur Ermittlung der Fixierungskraft der Prothese durch eine distale Abstützung auf das Gefäß (Längsstabilität) dienten Drucktests. Auf Basis des Impulssatzes wurden die an der Prothese angreifenden Strömungskräfte berechnet (Abbildung 3.3 C), welche in den Studienabschnitten D und E

verwendet wurden. Strömungskraftrelevante Parameter wurden nicht gesondert untersucht, sondern es sei hierbei auf die Literatur verwiesen [117,120,136].

Zur Erfassung der physiologischen, dynamischen Strömungsparameter zum Zeitpunkt der Migration der Prothese wurde ein Kreislaufsystem verwendet (Abbildung 3.3 D). Hierbei wurde der Einfluss der Implantationsposition der Prothese im Aneurysma parametrisch untersucht. Zur Verknüpfung der Ergebnisse vom Kreislaufsystem mit den klinischen Ergebnissen wurde ein patientenspezifisches Modell erstellt. Eine direkte Gegenüberstellung von experimentell ermittelten Fixierungs- und berechneten Strömungskräften zum Zeitpunkt der Migration wurde durch Kenntnis der Implantationssituation der Prothese und der Strömungsparametern bei Eintritt von Migration im Kreislaufsystem ermöglicht.

Die klinische Prognose von Migration anhand von Fixierungs- und Strömungskräften auf Grundlage migrationsrelevanter Parameter wurde an einem begrenzten klinischen Patientenpool (n=16) mit und ohne Migrationsvorkommen überprüft (Abbildung 3.3 E). Die Änderung der Morphologie des Aneurysmas und die dadurch bedingte Änderung der Prothesenposition im Aneurysma im Nachuntersuchungszeitraum wurden in diese Untersuchung einbezogen.

Im Rahmen der Prognosestudie und der patientenspezifischen Untersuchung im Kreislaufmodell erfolgte die Prüfung der in der Zielstellung aufgestellten Hypothese.

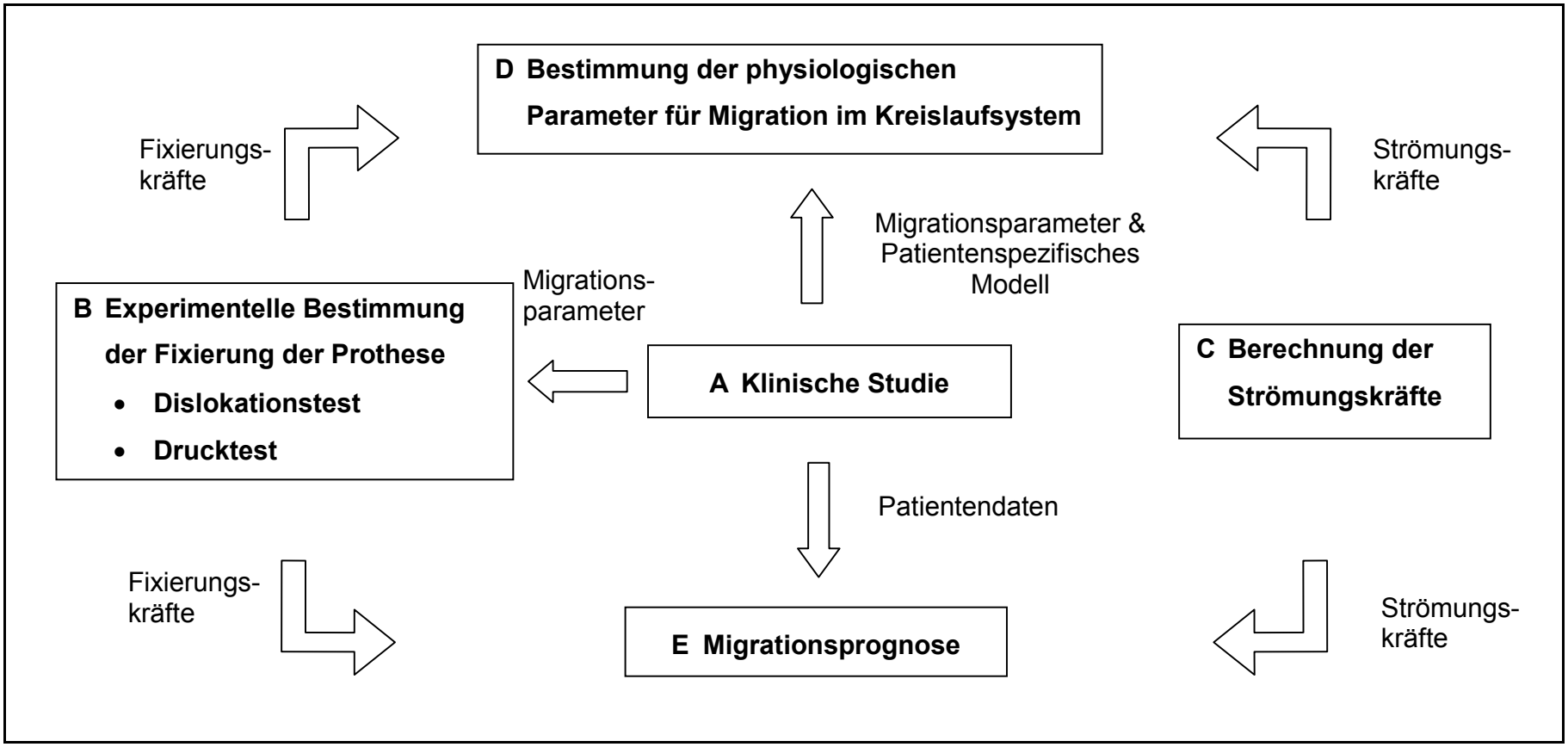


Abbildung 3.3: Schematischer Überblick der Migrationsstudie (A-E). Die klinische Studie war Grundlage der Untersuchung und diente zur Bestimmung migrationsrelevanter Parameter (A). Die Fixierungskräfte wurden auf Basis der Migrationsparameter anhand eines Dislokations- und eines Drucktests bestimmt (B). Die Berechnung der Strömungskräfte erfolgte mittels Impulssatz (C). In einem Kreislaufsystem wurden die für eine Migration notwendigen Strömungsparameter in Abhängigkeit der Migrationsparameter bestimmt. An einem patientenspezifischen Modell wurde der klinische Bezug hergestellt. Die Kräfte aus (B) und (C) wurden zur Bewertung der Migrationsparameter verwendet (D). Anhand von klinischen Patientendaten wurden auf der Grundlage von (B) und (C) Migrationsprognosen erstellt und mit dem klinischen Ausgang verglichen (E).

3.1.2 Klinische Studie

In der klinischen Studie wurde retrospektiv der Einfluss der Krankengeschichte der mit einem Stentgraft versorgten Patienten, der einzelnen Prothesentypen und deren Implantationssituation auf das Migrationsvorkommen untersucht. Die Daten dieser Studie beruhten auf Patienten des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Harburg (Zeitraum 1996-2006; mittlerer Beobachtungszeitraum 19±23 Monaten; n=192, nähere Angaben über die Datenerhebung und den Datenpool in Anhang A). Die untersuchten Faktoren sind in Tabelle 3.1 mit ihren Definitionen aufgeführt. Die betrachteten Geometriedaten beruhten auf 2-dimensionaler CT- oder röntgenologischer Auswertung.

Zur Erfassung der migrationsfördernden Faktoren wurde eine schrittweise Diskriminanzanalyse durchgeführt. Zur Betrachtung einzelner Einflüsse wurde der χ^2-Test verwendet. Neben den prä-operativ vorliegenden Daten, wurde der erste post-operative Zeitpunkt und der letzte Zeitpunkt vor Migration des Stentgrafts oder, bei Ausbleiben einer Migration, der letzte Nachuntersuchungszeitpunkt für die Untersuchung verwendet. Zur Bestimmung der Migrationsinzidenz wurde eine Kaplan-Meyer-Analyse durchgeführt.

Tabelle 3.1: Untersuchte Faktoren bezüglich des Migrationsvorkommens. Binäre Angaben beziehen sich auf ein Auftreten oder ein Ausbleiben der einzelnen Parameter.

Parameter	Definition
Alter [Jahren]	Alter während der Operation
Geschlecht	Männlich, weiblich
ASA-Klassifikation	Gesundheitsstatus des Patienten (1-4); Einteilung erfolgte durch den behandelten Arzt
Bluthochdruck [41]	Systolischer Blutdruck > 140 mmHg; binär
Gefäßvorerkrankungen	Stenosen, weitere Aneurysmen; binär
Aneurysmaruptur	Bereits vorliegende Aneurysmaruptur, binär
Proximale Endoleckagen I im Fixierungsbereich	Während der Migration oder im letzten Untersuchungszeitraum; binär
AAA-Status [59]	$\Delta\varnothing_{max}$ < 5 mm schrumpfend; 5 mm < $\Delta\varnothing_{max}$ < 5 mm stabil ; $\Delta\varnothing_{max}$>5 mm wachsend bezogen auf den prä-operativen maximalen Durchmesser; ordinal: 0-schrumpfend, 1-stabil und 2-wachsend
Platzierungsprobleme	Schwieriger Zugang, Verlängerung oder Coiling notwendig; Binär
Maximale AAA Durchmesseränderung [mm]	Prä- und post-operative Änderung des maximalen Durchmessers $\varnothing_{max}$
Proximale Durchmesseränderung [mm]	Durchmesseränderung bezogen auf CT direkt nach dem Eingriff
Proximale Fixierungslänge [mm][A]	Fixierungslänge vom Beginn der Prothese (inkl. Baresprings) bis ausschließlich zum Beginn des Aneurysmas entlang der CT-Achse.
Halswinkel [°]	Prä-operativer Konuswinkel der proximalen Gefäßregion: atan(Radiusänderung über der Fixierungslänge)
Prothesentyp	Stentgraftmarke, Stentform, Haken

3.1.3 Fixierungskraft: Dislokationstest

Zur Ermittlung der Fixierungskraft der Prothesen wurde ein statischer Dislokationstest durchgeführt. Dazu wurden die Prothesen proximal in ein Gefäßmodell implantiert und sukzessive in 5 g Schritten quasi-statisch belastet (Abbildung 3.4 A & B). Nach jedem Gewichtsinkrement wurde das Gewicht 20 s konstant gehalten. Bei Eintritt einer visuell beobachteten Be-

[A] Diese Länge ist konservativ angegeben. Die Strecke zwischen AAA-Beginn und dem letzten Anliegen der Prothese wurde nicht berücksichtigt, welches in einer Unterschätzung der Fixierungslänge von bis nahezu einer Voxelgröße (max. 5 mm) führen kann. Prä-operativ wurde eine Halsdurchmesseränderung von > 4 mm zwischen einem CT-Abstand von 5 mm als Beginn des Aneurysmas gewertet [113].

wegung des Stentgrafts wurde die Last für 1 min konstant gehalten. Dislozierte die Prothese in diesem Zeitraum nicht vollständig, wurde die Belastung weiterhin erhöht. Diese Prozedur wurde durchgeführt bis eine vollständige Dislokation der Prothese eintrat. Das Endgewicht wurde in die Dislokationskraft umgerechnet ($F_{Dislokation}$=mg).

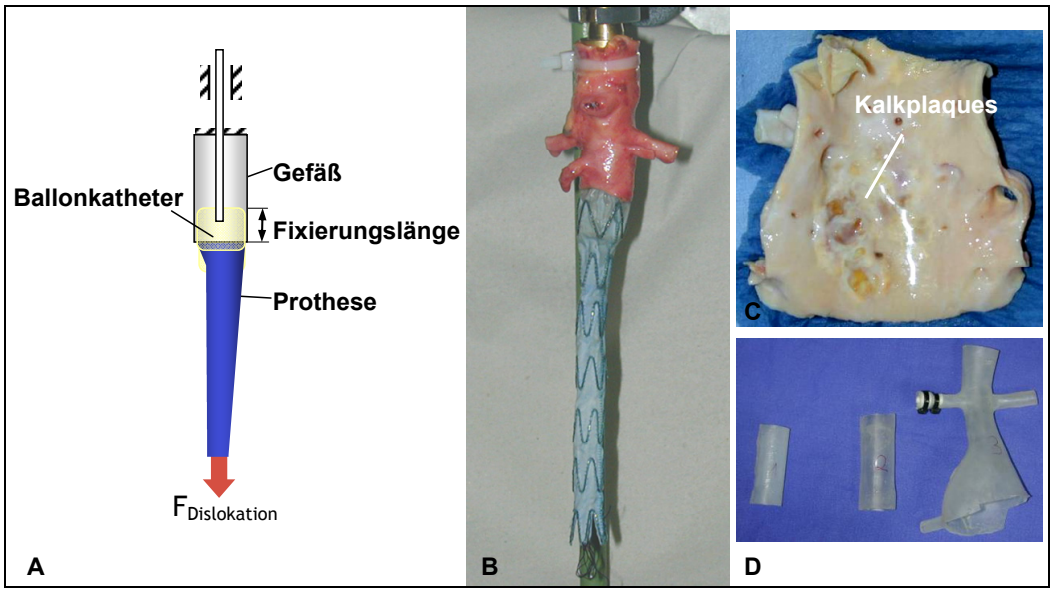


Abbildung 3.4: Schematischer Aufbau des Dislokationstests (A). In humane Aorta implantierte Talimed Prothese (B). Innenfläche eines humanen Gefäßes mit Verkalkungen (C), Silikonersatzgefäße mit unterschiedlichen Durchmessern. Der proximale Gefäßabschnitt eines Aneurysmamodells (rechts) wurde für die Bestimmung der Fixierungskraft im Kreislaufmodell verwendet (D).

Es wurden folgende Fixierungsparameter variiert:

- das Gefäßmaterial,
- die Fixierungslänge,
- das Übermaß[B],
- Prothesengeometrie und
- der systemische Druck innerhalb des Gefäßes.

[B] Die Komprimierung des Stents in Bezug auf den unbelasteten Durchmesser D_{Stent} ist relevant für die Fixierung im Gefäß. Das Übermaß wurde daher definiert durch

$$\left(D_{Stent} - D_{Gefäß}\right)/D_{Stent}\ [\%]$$

und nicht, wie in der Literatur üblich, auf den Gefäßdurchmesser $D_{Gefäß}$ bezogen. Um einen Vergleich mit der Literatur zu ermöglichen, wurden die Werte bezogen auf den Gefäßdurchmesser im Nachfolgenden ebenfalls in Klammern im Text angegeben.

Gefäßmaterial

Als Gefäßmaterial wurden humane Leichenaorten (Alter 57±11 Jahre; n=3), porcine Aorten (n=4) und Silikonrohre als Gefäßersatzmaterial (n=3; Abbildung 3.4 D) verwendet. Die humanen Aorten simulierten den Zustand im Patienten. Die porcinen Aorten wurden als Modell für eine gesunde Aorta eingesetzt. Anhand der Silikonrohre (Chlorosil, Shore-Härte 35A, Otto Bock, Duderstadt) wurde es möglich, definierte Übermaße zu erreichen. Zudem konnten die Versuche ohne Verschleiß des Gefäßes beliebig häufig wiederholt werden. Das gleiche Silikon wurde ebenfalls als Material für das Aneurysmamodell im Kreislaufsystem verwendet (Anhang D).

Die humanen Gefäße wurden direkt nach Entnahme aus dem Körper verwendet und mit Ringerlösung (Ringer-Tabletten, Merck, Darmstadt) feucht gehalten. Eine der drei humanen Aorten wies ateriosklerotische Verkalkungen auf (Abbildung 3.4 C). Die porcinen Aorten wurden nach Schlachtung der Tiere entnommen und bis zum Testbeginn eingefroren. Während der Versuchsdurchführung wurden auch diese mit Ringerlösung befeuchtet. Die Wandstärke des Silikonrohres betrug 1,5 mm. Der Tangentenmodul des Silikons betrug E=1,5 N/mm². Dieser Wert entsprach dem einer Aorta eines älteren Patienten [116].

Inwieweit die Verwendung von Silikon als Gefäßmaterial zu Abweichungen in der Dislokationskraft, d.h. zu einem systematischen Fehler, im Vergleich zur Verwendung humaner oder porciner Gefäßen führt, wurde mit Hilfe eines Vertrauensbereichs um die Messgröße Y beurteilt (DIN 1319-1)

$$y_{ME} - t_{SF} \cdot u(y_{ME}) \leq Y \leq y_{ME} + t_{SF} \cdot u(y_{ME}). \qquad (3.1)$$

Der Student-Faktor t_{SF} wurde durch das Vertrauensniveau (68%) und der Anzahl der getesteten Gefäße bestimmt (DIN 1319-3). Die Messunsicherheit $u(y_{ME})$ um das Messergebnis y_{ME} wurde durch den einfachen Standardfehler der einzelnen Gefäßmessungen eines jeden Materials ausgedrückt. Der durch die Verwendung unterschiedlicher Gefäßmaterialien entstandene systematische Fehler wurde als relevant angesehen, wenn der Mittelwert inklusive des einfachen Standardfehlers der Dislokationskräfte bei Silikongefäßen außerhalb des Vertrauensbereiches der Dislokationskräfte bei humanen oder procinen Gefäße lag.

Fixierungslänge

Die untersuchten Fixierungslängen betrugen 5, 10, 15 und 20 mm ohne Einbeziehung der Baresprings. Die Auszugversuche erfolgten lediglich an porcinen Aorten. Das Übermaß wurde dabei annährend konstant gehalten mit 48,8±6% (96%). Jede einzelne Implantationslänge wurde mindestens fünf Mal getestet.

Übermaß und Prothesengeometrien

Das Übermaß wurde zwischen 4-60% (4-150%) variiert. Das breite Testintervall resultierte aus der Beschränkung der vorliegenden Prothesen- und Gefäßgeometrien. Zur Beurteilung des Einsflusses des Übermaßes auf die Dislokationskraft erfolgte die statistische Auswertung zunächst ausschließlich unter Einsatz von Silikonaorten. Getestet wurden vier unterschiedliche Prothesentypen der Firma Medtronic® mit unterschiedlichen Durchmessern und proximalen Geometrieformen (rohrförmig oder konisch, Anhang B). Die verwendeten Prothesen wiesen keine Haken auf und bestanden aus einem Exoskelett. Jede einzelne Parameterkonfiguration wurde mindestens drei Mal getestet.

Systemischer Druck

Der systemische Druck hat nicht nur Einfluss auf die an dem Stentgraft wirkende Strömungskraft, sondern ebenfalls auf die Fixierung des Stentgrafts. Daher wurden Dislokationstests bei konstanter Fixierungslänge von 20 mm und konstantem Übermaß von 20% (25%) unter Variation des inneren systemischen Drucks (0, 50, 80, 100, 120, 170, 215 und 380 mmHg) durchgeführt. Der systemische Druck wurde mit Hilfe eines Ballonkatheters auf die Fixierungszone aufgebracht (Abbildung 3.4). Der Druck wurde anhand einer Druckspritze (basixCompak, Merit Medical Systems Inc., Utah, USA) erzeugt und mit einem Drucksensor (MX860, Medex Inc., OH, USA) überprüft. Zu einer möglichen Übertragung der Dislokationskräfte auf die Migrationsergebnisse (Kapitel 3.1.6) wurden für diese Dislokationstests silikonbeschichtete Prothesen verwendet (Anhang B). Als Gefäßmodell wurde der proximale Anteil eines Silikonaneurysmas verwendet (Abbildung 3.4 D, rechts).

Aus der Steigung von Dislokation- und Normalkraft (Druck mal Oberfläche plus Radialkraft) wurde der spezifische Reibkoeffizient μ für die Reibpaarung „Stentgraft / Gefäß“ bestimmt, welcher für spätere Berechnungen verwendet wurde (Kapitel 5.3.2).

Der systemische Druck trägt nur im leckagefreien Fall vollständig zur Fixierung der Prothese bei. Eine Leckage im Fixierungsbereich kann durch die entstehende Schmierung oder bei starken Leckagen, durch einen entstehenden Gegendruck zwischen Gefäß und Graft, zu einer Reduzierung der Fixierungskomponente führen. Zur Abschätzung des Einflusses einer Leckage wurde der systemische Druck ebenfalls durch eine Wassersäule induziert (80 und 160 mmHg, jeweils n=5). Bei einer mangelhaften Abdichtung des Stentgrafts am Gefäß, verursacht durch das Übermaß, strömt das Fluid zwischen Stentgraft und Gefäß vorbei, so dass der Effekt einer Leckage simuliert wurde.

Testmatrix

Die einzelnen Testvarianten sind mit deren jeweiligen Anzahl (Messwiederholungen) in Tabelle 3.2 aufgeführt. Die Analyse des Einflusses der Fixierungslänge erfolgte zunächst ausschließlich an porcinen Aorten (n=72). Die Untersuchung des Übermaßes und des systemischen Drucks erfolgte ausschließlich an Silikonaorten (n=53). Dadurch sollte sichergestellt werden, dass andere Einflüsse die Messergebnisse nicht veränderten. Zur Aufstellung einer Funktion zur Berechnung der Fixierungskraft *f(Übermaß, Fixierungslänge, Druck)* wurde eine nichtlineare Regressionsanalyse über alle Gefäßmodelle durchgeführt.

*Tabelle 3.2: Anzahl der Versuche der einzelnen Variablen eingeteilt nach den Gefäßmodellen. * Variable wurde zunächst nur an einem Gefäßmodell betrachtet.*

Gefäßmodell	Humane Aorten	Porcine Aorten	Silikonaorten
Gefäßmaterial	26	66	55
Fixierungslänge	14	72*	53
Übermaß	14	72	53*
Prothesengeometrie	0	40	53
Systemischer Druck	0	0	47*

3.1.4 Fixierungskraft: Drucktest

Die Abstützung der Prothese im distalen Bereich dient bei einigen Stentgrafttypen als weiterer Fixierungsmechanismus. Zur Bestimmung der Größe dieser Fixierungskomponente wurde bei drei verschiedenen Stentgraftprothesen, zwei uni-iliakale Talimed™ Prothesen und einer Talent™ Rohrprothese der Firma Medtronic® (Anhang B), die axiale Knickkraft bestimmt. Die Prothesen wurden dazu entsprechend dem Eulerlastfall II, III und IV eingespannt und auf

Druck mit einer Materialprüfmaschine belastet (Zwicki 1120, Zwick GmbH &. Co. KG, Deutschland, Abbildung 3.5).

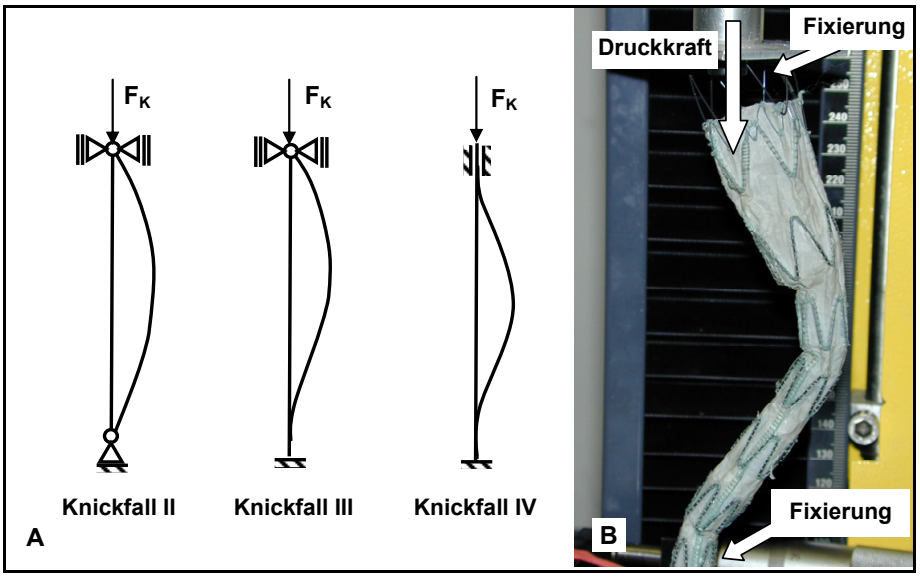


Abbildung 3.5: Eulerknickfälle II-IV im schematischen Aufbau (A). Testaufbau zur Bestimmung der Knickkraft einer uni-iliakalen Prothese für den Eulerlastfall III (B).

Beim Eulerlastfall III und IV wurden die Prothesen distal an einem steifen Rohr fixiert. Die Länge dieser Einspannung betrug 20 mm, der Durchmesser entsprach dem der Prothese. Beim Eulerlastfall IV wurde die Prothese 15 mm über die proximale Länge in einem steifen Rohr eingespannt. Die Vorkraft betrug 0,15 N, die Prüfgeschwindigkeit 1 mm/s. Der Kraftverlauf wurde über die vertikale Verschiebung aufgenommen und die maximale Knicklast bestimmt. Eine im Aneurysmasack gebildete Thrombusstruktur oder der systemische Druck in der Prothese wurden im Experiment nicht berücksichtigt.

3.1.5 Strömungskraft: Analytisches Modell

Die an der Prothese angreifende Strömungskraft wurde analytisch unter folgenden Voraussetzungen berechnet: Bei einem Blutstrom handelt es sich in der Regel um einen instationären, pulsatilen nicht newtonschen Fluss. Für große Gefäße und für große Reynoldszahlen verhält sich der Blutfluss wie ein laminares, inkompressibles, newtonsches Fluid [68]. Zur Überprüfung der Laminarität der Strömung im abdominalen Aortenbereich wurde die Reynoldszahl herangezogen. Die kritische Reynoldszahl für instationäre Blutströmungen ist mit

$$Re_{krit} = C \cdot \alpha_W \qquad (3.2)$$

proportional zur Womersley Zahl α_W, welche $0{,}5 \cdot d\sqrt{\rho\omega / \eta}$ entspricht. Die Konstante C beträgt für die Aortenströmung zwischen 250 und 1.000 [139]. Daraus resultiert mit einer Dichte ρ von 1,06 g/cm³, einer Winkelgeschwindigkeit ω 1 s (entspricht 1 Hz), einer Viskosität η von 0,0035 Pas und einem Gefäßdurchmesser d von 20 mm eine kritische Reynoldszahl Re_{krit} zwischen 3.450 und 13.800. Die vorliegende Reynoldszahl Re

$$Re = \frac{\rho \cdot \overline{w} \cdot d}{\eta} \tag{3.3}$$

liegt bei ~5.800 in dem betrachteten Aortensegment (Aortendurchmesser $d=20\ mm$, mittlere Geschwindigkeit über den Rohrquerschnitt $\overline{w} = 0{,}95\ m/s$ (Volumenfluss von 5 l/min)). Auf dieser Grundlage wurde von einer laminaren Strömung ausgegangen.

Des Weiteren wurde eine stationäre Strömung über ein starres Rohr angenommen, wobei die maximalen Amplituden der Strömungsparameter (Druck p und Geschwindigkeit w) über den instationären Pulszyklus zur Berechnung der Strömungskraft verwendet wurden. Die Scherspannung wird durch

$$\tau = 8\eta \frac{\overline{w}}{d} \tag{3.4}$$

berechnet [68]. Diese lag für die oben bereits verwendeten Parameter unter 0,1e-6 N/mm² und wurde daher im Weiteren vernachlässigt. Die Strömungskraft wurde somit anhand des Impulssatzes bestimmt.

$$\sum \frac{dI}{dt} + \sum \vec{R} = 0 \tag{3.5}$$

dI/dt ist die Änderung des Impulses. Der Vektor $\vec{R}$ entspricht der resultierenden Kraft (geometrische Summe aller auf den Strömungsraum angreifenden äußeren Kräfte), welche sich aus der Gewichtskraft $\vec{F}_G$ des Fluids im Strömungsraum ($\rho g V$), der Kraft an der Mantelfläche der Prothese $\vec{F}_M$ und der Kraft $\vec{F}_E$, die an den Flächen des Fluids angreift, zusammensetzt.

$$\vec{R} = \vec{F}_G + \vec{F}_M + \vec{F}_E \tag{3.6}$$

Die Variable $\vec{F}_E$ setzt sich in diesem Fall aus den von außen angreifenden Druckkräften zusammen (Abbildung 3.6).

$$\vec{F}_E = \sum p_i A \vec{n}_i \tag{3.7}$$

Aus der Kraft $\vec{F}_M$ wurde die Reaktionskraft $-\vec{R}_M$, welche entgegen der Fixierung wirkt und im Folgenden mit der Strömungskraft gleichgesetzt wird, bestimmt. Die Änderung des Impulses wird bei einer Rohrströmung durch

$$I(t) = \int \rho \vec{w} dV \tag{3.8}$$

beschrieben. Die Dichte ρ ist unter Voraussetzung der Inkompressibilität des Fluids im betrachteten Volumen V konstant. Unter der Vorraussetzung der Kontinuität ergibt sich für eine bifurkative Prothese, unter der Annahme, dass sich der Volumenfluss Q gleichmäßig in beide Schenkel aufteilt (Q_2=Q_3),

$$\vec{R}_M = \vec{F}_G + (Q\rho w_1 + p_1 A_1)\vec{n}_1 + \left(\frac{Q}{2}\rho w_2 + p_2 A_2\right)\vec{n}_2 + \left(\frac{Q}{2}\rho w_3 + p_3 A_3\right)\vec{n}_3 \tag{3.9}$$

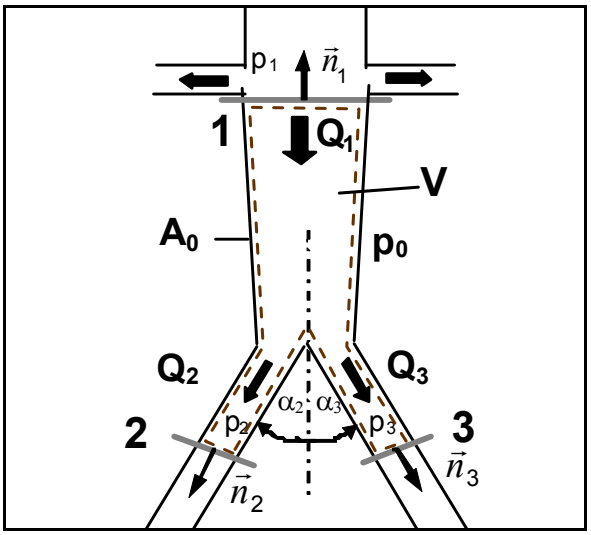


Abbildung 3.6: Berechnungsmodell einer bifurkativen Prothese. Das betrachtete Volumen erstreckt sich über Position 1 bis 3 innerhalb der Prothese. Q_i sind die Volumenflüsse, p_i die Drücke, $\vec{n}_i$ die Flächennormalen und A_i die Fluidflächen an den Positionen 1 bis 3. A_0 ist die Fläche, welche am Aneurysmasack angrenzt, p_0 der Druck im Aneurysmasack, α_i der Implantationswinkel der Prothesenschenkel im distalen Bereich bezogen auf den proximalen Bereich.

Der Druckverlust aufgrund von viskosen Effekten innerhalb einer Rohrströmung ist für laminare Strömung bislang nicht bestimmbar. Die Abschätzung eines „maximalen“ Verlustes erfolgt daher unter der Annahme eines turbulenten Zustandes durch

$$p_V = K_V \frac{\overline{w}^2}{2} \cdot \rho \tag{3.10}$$

mit K_v zwischen 0,1 und 0,5 [120]. Der Druckverlust durch die Verjüngung und Krümmung der Prothese wurde nach Bernoulli abgeschätzt. Beide Verluste sind kleiner 2% und wurden daher im Folgenden vernachlässigt. Die Gewichtskraft des Blutvolumens in der Prothese von ca. 43 cm³ (46 g) wurde mit 0,4 N in die Berechnung integriert.

Zusätzlich auf die Fixierung wirkende Kräfte sind die Gewichtskraft der Prothese (*mg*) mit ca. 1 N und die äußeren Druckkräften, welche durch $\int_{A_0} p_0 dA$ berechnet werden.

Zur Bewertung der Vernachlässigung der Fluid-Struktur-Interaktion von Blutstrom und elastischer Gefäßwand eines älteren Patienten, wurde strichprobenartig ein Vergleich der Ergebnisse von Morris et al. und den hier gewählten Ansatz basierend auf den in der Publikation angegeben Geometrien vorgenommen [136]. Es ergaben sich Abweichungen der Kraftamplituden von bis zu 10%.

3.1.6 Kreislaufversuch

In einem Kreislaufsystem wurde unter dynamischen, physiologischen Bedingungen untersucht, inwieweit eine Migration der Prothese in Abhängigkeit der Prothesenposition, der Prothesengeometrie, der Gefäßmaterialeigenschaft und der Morphologieänderung des Aneurysmas auftritt (Abbildung 3.7). Der Aufbau des verwendeten Kreislaufsystems ist im Detail im Anhang C beschrieben. Auf die Erstellung der Aneurysmamodelle aus Silikon, in denen die Prothesen implantiert wurden, wird in Anhang D näher eingegangen.

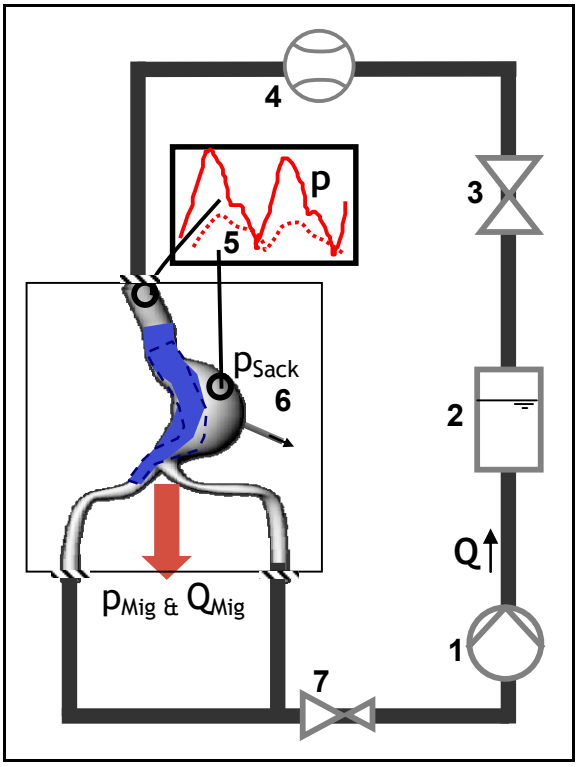


Abbildung 3.7: Kreislaufsystem mit Pumpe (1), Windkessel (2), Ventil zur Erzeugung der pulsatilen Strömung (3), Volumenstrommesser (4), systemischer und Aneurysmasack-Druckmesser (5), Aneurysmamodell mit implantierter Prothese fixiert im Testsystem (6), Widerstandsventil zur Induzierung des peripheren Widerstandes (7).

Testdurchführung

Nach einer manuellen Implantation der Prothese in das Aneurysma und der Entlüftung des Kreislaufsystems wurde der Kreislaufdruck ab einem Basisdruck von 120/70 mmHg systolisch in 10 mmHg Schritten erhöht. Der diastolische Druck p_{diast} wurde anhand der Gleichung

$$p_{diast} = \frac{p_{syst} - 40}{1{,}176} \quad (3.11)$$

[C] Die Gleichung lautet ursprünglich

$$p_{diast} = \frac{p_{syst} - 0{,}33339 \cdot Alter - 0{,}00887 \cdot BMI - 18{,}01}{1{,}176}.$$

Für das Alter wurde 71 Jahre (Anhang A) und für den Body-Mass-Index (BMI) wurde 26,5 entsprechend Patienten über 64 Jahren eingesetzt [4].

anlehnend an den systolischen Druck p_{syst} eingestellt [86]. Der Kreislaufdruck wurde erhöht bis zur Migration der Prothese oder einem systolischen Druck von 380 mmHg. Der mittlere Volumenfluss Q und die Frequenz f wurden entsprechend den Angaben von Taylor et al. nachreguliert (Ruhezustand [p_{syst}=120-140 mmHg]: Q=2,7 l/min, f=1,1 Hz; leichte Bewegung [p_{syst}=140-180 mmHg]: Q=4,2 l/min, f=1,7 Hz; Belastung [p_{syst}>180 mmHg]: Q=5,6 l/min, f=2,2 Hz) [182]. Jede Einstellung wurde 1 Minute konstant gehalten.

Auf Basis von Berechnungen wird angenommen, dass die maximale Druckdifferenz zwischen Lumen und Sack für die maximale Belastung der Prothese maßgeblich ist [117,120,136]. Bei einer Migration des Stentgrafts in das Aneurysma wurde daher der maximale Migrationsdruck p_{Mig} als Migrationsparameter ausgewertet. Der maximale Volumenfluss Q_{Mig} während der Migration wird lediglich für die ersten Messungen angeben, um diese Annahme zu bestätigen.

Infolge der Versuchsdurchführung mit Wasser als Blutersatzmedium war ein Auftreten von Leckagen entlang der proximalen Fixierungszone unvermeidbar. Durch das Übermaß des Grafts im Gefäß bilden sich Falten und somit kleine Kanäle, die den systemischen Fluss mit dem Aneurysmasack verbinden (Abbildung 3.8 C). Durch diese Endoleckage würde sich im geschlossenen Aneurysmasack der Druck erhöhen. Diese Druckerhöhung wurde unterbunden, indem ein Abfluss über die Kollateralen zugelassen wurde. Der Sackdruck entsprach dadurch nahezu dem Umgebungsdruck (p_{Sack}=0-5 mmHg).

Parametrische Untersuchung

In der parametrischen Untersuchung wurden der Prothesenwinkel und die distale Prothesenabstützung variiert (Abbildung 3.8 A & B). Die Versuche wurden an den uni-iliakalen Prothesen Talimed 1 und Talimed 2 durchgeführt (Anhang B). Diese Stentgrafts sind wasserdurchlässig und sollen, im Körper implantiert, durch Blut abgedichtet werden. Die Prothesen wurden zur Abdichtung mit Silikon beschichtet (Schichtdicke: 40-100 µm; Anhang B). Die Geometrie des verwendeten Aneurysmas basierte auf den durchschnittlichen AAA-Abmaßen einer klinischen Studie und wird im Weiteren als „pathologisches“ Aneurysma bezeichnet [13] (Anhang D).

Untersucht wurden die Prothesenwinkel α von 115°, 125° und 135° (Abbildung 3.8 B). Die Winkeleinstellung erfolgte durch eine Längenregulierung des Stentgrafts im distalen Fixierungsbereich ($l_{dist.}$=25-55 mm). Die proximale Fixierungslänge betrug bei beiden Prothesen 15 mm. Die distale Abstützung wurde wie folgt variiert: ein Anliegen der Prothese am bifur-

kativen Bereich (Abbildung 3.8 A) und eine fehlende distale Abstützung wurden als Varianten untersucht (Abbildung 3.8 B). Die einzelnen Parameter wurden jeweils vier Mal getestet.

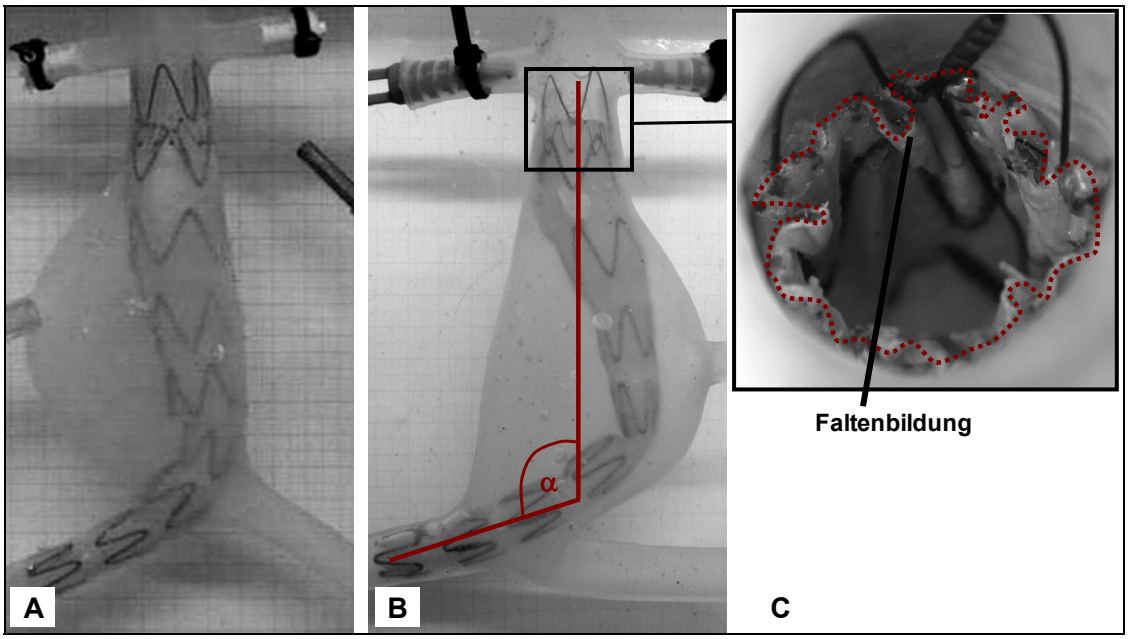


Abbildung 3.8: Prothese im „pathologischen" Aneurysma: Talimed 2 mit distaler Abstützung (A); Talimed 1 ohne distale Abstützung (B), Graft implantiert im proximalen Gefäßabschnitt (C).

Patientenspezifische Untersuchung

Zur Verknüpfung der experimentell ermittelten, physiologischen Migrationsparameter mit dem klinischen Auftreten von Migration wurde ein Patientenfall in vitro nachgestellt (Abbildung 3.9). Bei der betrachteten Patientin (79 Jahre, ASA-Risiko III, Bluthochdruck, Stentgraft: Talimed™) trat nach 24 Monaten eine Migration der Prothese von über 10 mm auf. Auf Basis der 3D-rekonstruktierten AAA-Geometrie wurde für den direkt prä/post-operativen und den letzten, prä-migrativen Nachuntersuchungszeitpunkt ein Silikonaneurysma gefertigt und die jeweilige Prothesensituation im Aneurysma nachgestellt (Anhang D & E). Die Materialeigenschaft der Aneurysmen wurde jeweils entsprechend der eines jungen und eines alten Patienten ausgelegt. Die Silikonsteifigkeit betrug 0,4 N/mm² bzw. 1,5 N/mm² [116]. Die Geometrien der verwendeten Prothesen (Talimed 1 und Talimed 2, Anhang B) wichen von der Geometrie der im Patienten implantierten Prothese ab: Talimed 1 wies einen geringeren proximalen Durchmesser auf. Der proximale und distale Durchmesser der Talimed 2 stimmten zwar mit der im Patienten implantierten Prothese überein, die Prothesenlänge war bei beiden Prothesen jedoch um 30 mm zu kurz. Die Stentgraftlänge wurde daher durch eine modulare Prothesenverlängerung korrigiert.

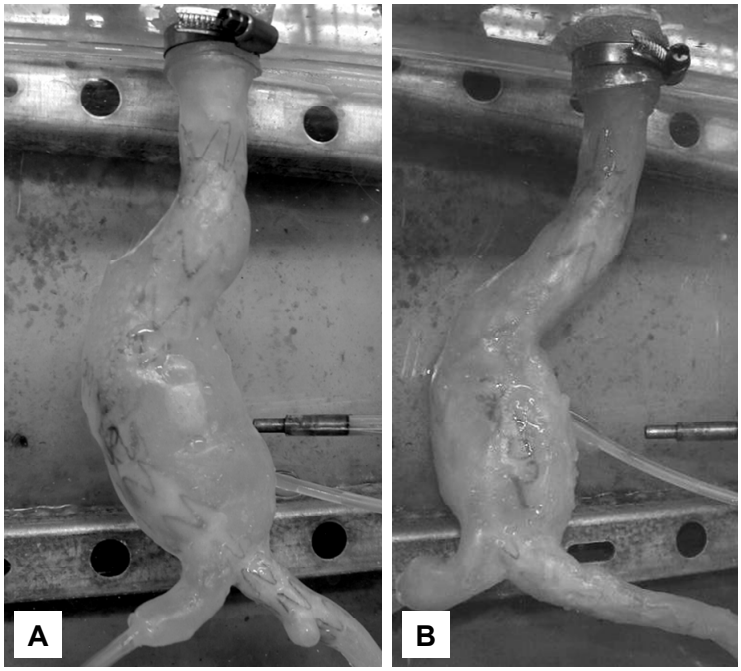


Abbildung 3.9: Patientenspezifische Aneurysmen: Direkt post-operativ (A), prä-Migration (21 Monate) (B).

Als Migrationsgrenze wurde ein systemischer Druckgrenzwert von 180 mmHg festgelegt. Dieser Grenzwert entsprach dem maximal gemessenen, arteriellen Blutdruck dieser Patientin in der Nachuntersuchungsphase in Ruhe. Eine Übereinstimmung der Ergebnisse aus dem Kreislaufmodell und der Klinik liegt vor, wenn im Kreislaufmodell eine Migration unterhalb dieses Grenzwertes ausschließlich im prä-migrativen Fall auftritt.

Für jeden Parameter (Aneurysma, Stentgraftprothese, Gefäßeigenschaft) wurden jeweils drei Versuche durchgeführt.

3.1.7 Migrationsprognose

In diesem Studienabschnitt wurde überprüft, ob auf Grundlage eines Fixierungs- und Belastungskraftsmodells eine Migration von Stentgrafts in der Klinik erklärt bzw. vorhersagt werden kann. Der Einfluss der Morphologieänderung des Aneurysmas über den Untersuchungszeitraum auf diese Kräftebilanz und somit auf die Migration wurde mitberücksichtigt. Es wurde keine Abhängigkeit der Implantationsdauer untersucht.

Dazu wurden klinische Fälle mit und ohne Migration bertachtet. Die Fixierungskraft wurde jedem patientenspezifischen Fall durch den in Kapitel 3.1.3 ermittelten Zusammenhang zwischen Kraft und implantationsbedingten, geometrischen Daten zugewiesen. Die Belastung

wurde in Abhängigkeit der Implantationsituation mittels des Impulssatzes berechnet (Kapitel 3.1.5). Die Differenz beider Kräfte diente als Migrationskriterium. Die Güte dieses Kräftebilanzansatzes wurde verglichen mit der Prognosefähigkeit eines rein geometriebasierten Modells in Verbindung mit der Krankengeschichte des Patienten.

Patientenspezifische Daten

Die Patientendaten (n=16) wurden für den ersten post-operativen und den letzten prämigrativen oder, bei Ausbleiben einer Migration, für den ersten und letzten post-operativen Untersuchungszeitpunkt bestimmt. Eine 2D-Datenerfassung der Aneurysmageometrie ist bislang Standard, deren Genauigkeit ist in der Literatur jedoch umstritten [6,54]. Daher wurde ein 3D-Verfahren mit semi-automatischer Bestimmung der Geometriedaten entwickelt und eine Analyse über mehrere Untersuchungszeiträume durchgeführt (Matlab14®, Mathworks, Massachusetts und Amira™ 3.0, Mercury Systems Inc., Chelmsford; Abbildung 3.10). Eine Beschreibung der einzelnen Arbeitsschritte und Angaben zur Genauigkeit dieses Verfahrens und deren Konsquenz im Vergleich zur 2D-Auswertung finden sich im Anhang E. Die Erstellung und Auswertung der 3D-Daten erfolgte ohne Kenntnis des Migrationsstatus der Patienten.

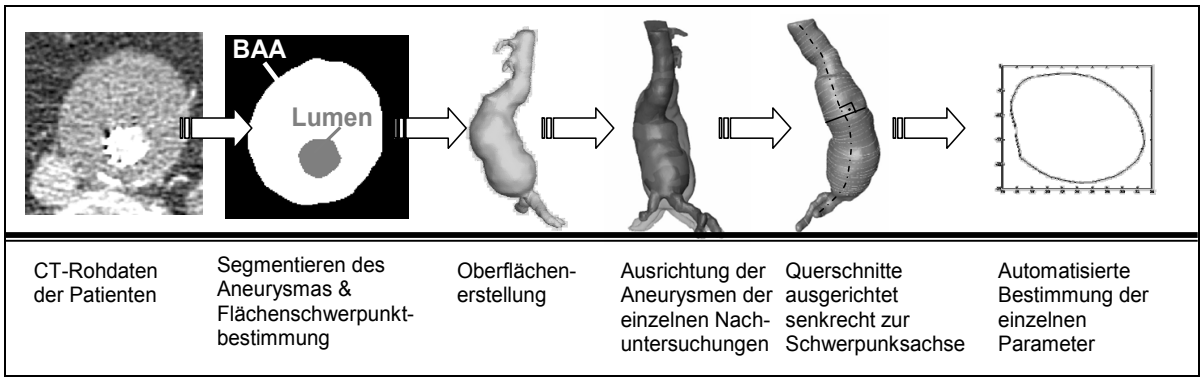


Abbildung 3.10: Schema zur Bestimmung der 3D Geometriedaten der einzelnen Aneurysmen.

Die betrachteten Parameter sind in Tabelle 3.3 aufgeführt. Die Geoemtrie des Aneurysmas verändert sich nach EVAR deutlich. Um die Veränderung der proximalen Fixierungssituation in Abhängigkeit des Weiterwachsens oder Schrumpfens des Aneurysmas zu untersuchen, wurde der Zusammenhang zwischen der proximalen Durchmesseränderung und dem maximalem Aneurysmadurchmesser bzw. –volumen sowie zwischen der proximalen Fixierungslänge analysiert.

Tabelle 3.3: Untersuchte Parameter auf ihre Migrationsrelevanz

Parameter	Definition
Bluthochdruck [41]	Systolischer Blutdruck > 140 mmHg; binär
AAA-Status [59]	$\Delta\varnothing_{max}$ < 5 mm schrumpfend; 5 mm < $\Delta\varnothing_{max}$ < 5 mm stabil; $\Delta\varnothing_{max}$>5 mm wachsend bezogen auf den prä-operativen maximalen Durchmesser; ordinal: 0-schrumpfend, 1-stabil und 2-wachsend
Proximale Durchmesserände-rung [mm]	Durchmesseränderung bezogen auf das CT direkt nach dem Eingriff
Übermaß [%]	Komprimierung des Stents in Bezug auf den unbelasteten Durch-messer
Proximale Fixierungsfläche [mm²]	Proximale Fläche im obersten Graftsegment der Prothese
$A_{prox.-dist.}$ [mm²]	Differenz der proximalen und distalen Querschnittsfläche in den Fixierungsbereichen
Proximale Fixierungslänge [mm][D]	Fixierungslänge vom Beginn der Prothese bis ausschließlich zum Beginn des Aneurysmas entlang der Schwerpunktslinie.
Prothesenwinkel [°]	Prothesenwinkel zwischen proximalem und distalem Bereich ermittelt an den ersten und letzten drei Schwerpunkten der Prothese
Abknicken [92]	Prothesenwinkel < 120° (binäre Angabe)
Krümmungsfaktor[E]	Verhältnis der Prothesenhöhe entlang der CT-Achse zur Prothesen-länge

Patientenselektion

Die Patientenfälle, bei denen eine Migration der Prothese aus der proximalen oder distalen Verankerung auftrat, waren alle in der Untersuchung enthalten (n=5 bzw. n=3). Die Auswahl der Patienten, ohne Migration (n=8), sollte repräsentativ sein und erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten: Vorraussetzung war ein Vorliegen von mindestens drei Nachuntersu-chungszeitpunkten. Zudem durften die Komplikationsrate (Endoleckagen, Platzierungsfehler, Gefäßverschluss, AAA-Status) und die Schwere der Vorerkrankungen (ASA-Klassifikation, Hypertension, Gefäßvorerkrankungen) des ausgewählten Patientenpools nicht signifikant von denen des gesamten Patientenpools abweichen.

[D] Diese Länge ist konservativ angegeben. Die Strecke zwischen AAA-Beginn und dem letzten Anliegen der Prothese wurde nicht berücksichtigt, welches zu einer Unterschätzung der Fixierungslänge von bis nahezu einer Voxelgröße (max. 5 mm) führen kann. Prä-operativ lag der Beginn des Aneurysmas bei einer Halsdurchmesser-änderung von > 4 mm innerhalb eines CT-Abstandes von 5 mm [113].

Fixierungskräfte

Die radiale Fixierungskraft des Stentgrafts wurde anhand der Parameter Übermaß, Fixierungslänge und systemischer Druck im proximalen Bereich bestimmt. Grundlage dafür war die im Dislokationstest ermittelte Gleichung (3.12). Zur Abschätzung der Fixierungskomponente des systemischen Druckes wurden die Patienten in zwei Gruppen, mit und ohne Bluthochdruck, unterteilt. Den Patienten mit Bluthochdruck wurde ein systemischer Druck von 180 mmHg, denen ohne Bluthochdruck von 130 mmHg zugewiesen. Diese Werte entsprachen den gerundeten, mittleren, klinischen Druckangaben dieser Patienten. Die Fläche, auf die der Druck wirkt, war durch die Fixierungslänge und den mittleren Fixierungsdurchmesser (über die Länge) vorgegeben.

Strömungskräfte

Die Strömungskraft wurde anhand des Impulssatzes berechnet (Kapitel 3.1.5). Dazu waren eine Abschätzung des Differenzdrucks zwischen Aneurysmasack p_{sack} und Stentgraftlumen p_{sys} sowie eine Bestimmung der Geometrie des implantierten Stentgrafts notwendig. Der Sackdruck wurde auf Grundlage der Patientenstudien von Ellozy et al. und Dias et al. gewählt [52,59]:

- schrumpfendes Aneurysma → p_{sack} 25 mmHg
- stabiles Aneurysma → p_{sack} 0,5-facher systemischer Druck
- wachsendes Aneurysma → p_{sack} 0,75-facher systemischer Druck.

Der AAA-Status „Schrumpfend“ oder „Wachsend“ wurde durch eine Änderung des maximalen Durchmessers um ±5 mm zugewiesen [59]. Der systemische Druck wurde, wie bereits bei der Fixierungskraft, anhand des Bluthochdruckstatus den Patienten zugeordnet. Die Kraft, verursacht durch die Änderung des Volumenflusses, wurde vernachlässigt [120]. Druckverluste, z.B. verursacht durch ein starkes Abknicken der Prothese, wurden nicht berücksichtigt.

Die Lumenquerschnitte für das proximale und die distalen Enden der Prothesen wurden basierend auf den 3D-Geometriedaten senkrecht zur Schwerpunktslinie ermittelt. Der Prothesenwinkel wurde zwischen Ein- und Ausflussschwerpunktsvektor der Prothese bestimmt (basierend auf den drei äußersten Schwerpunkten).

[E] Der Krümmungsfaktor der Prothese gibt Aufschluss über das Abknicken eine Stentgrafts.

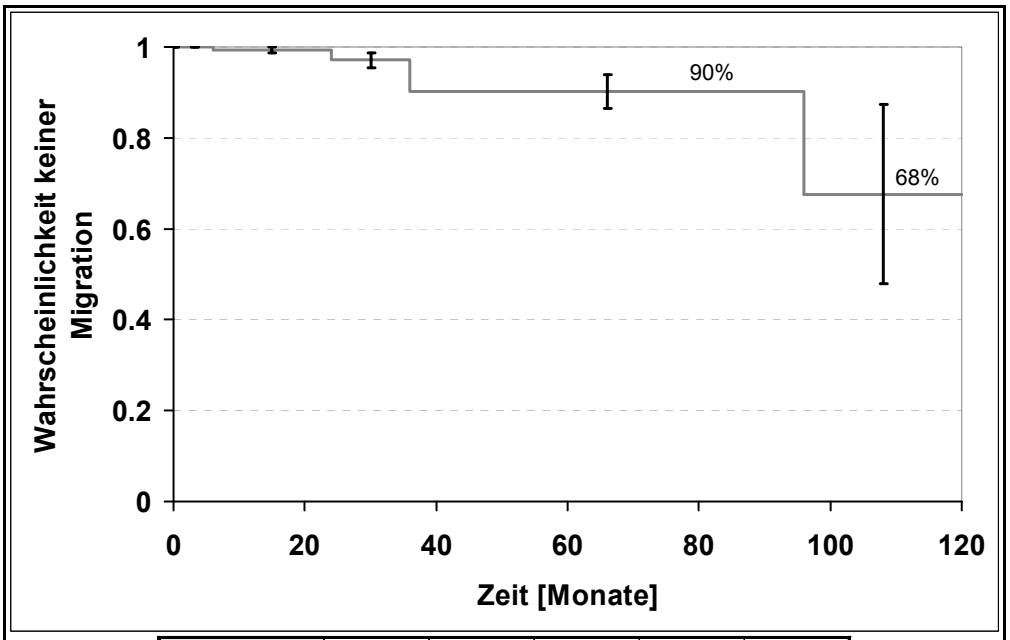
3.1.8 Statistik

Für multi-variate Analysen wurde ein ANOVA-Test durchgeführt, sofern bei den vergleichenden Faktoren die Variablen normalverteilt und deren Varianzen homogen waren. Getestet wurden diese Bedingungen durch den Kolmogorov-Smirnov mit der Korrektur nach Lilliefors bzw. dem Levene-Test. Lag keine Normalverteilung vor, wurde auf den Kruskal-Wallis, Man-Whitney-U, Wilkoxon oder den χ^2 –Test zurückgegriffen. Zur Untersuchungen von Zusammenhängen metrischer Daten wurden Regressionsanalysen durchgeführt. Diskriminanzanalysen wurden zur Unterscheidung von Gruppenvariablen und zur Prognose der Gruppenzugehörigkeit bezüglich des Auftretens von Migration oder keiner Migration eingesetzt [16]. Anhand einer Korrelationsanalyse der einzelnen Einflussparameter wurde kontrolliert, ob die Variablen untereinander unabhängig waren. Kreuztabellierung und Kontingenzanalyse ermöglichten, Zusammenhänge zwischen nominal skalierten Variablen aufzuzeigen. Für alle statistischen Untersuchungen wurde SPSS 13 (SPSS Inc., Illinois, USA) verwendet. Das Signifikanzniveau betrug α=0,05.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Klinische Studie

In fünf von 192 Patienten trat eine Migration des Stentgrafts im proximalen Verankerungsbereich auf. In drei Fällen migrierte die Prothese im distalen Verankerungsbereich. Die erste Migration ereignete sich nach 6 Monaten. Zwei traten nach 24 Monaten, vier nach 36 Monaten und eine nach 96 Monaten auf. Innerhalb der ersten 3 Jahre lag die Wahrscheinlichkeit einer Migration bei 10% (Abbildung 3.11).



Zeit [Monaten]	0,25	6	24	36	96
Anzahl N	178	146	90	56	4

Abbildung 3.11: Kaplan-Meier-Analyse; Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens einer Migration mit Standardfehler.

Bei Verwendung der schrittweisen Diskrimanzanalyse wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen Migration und der Krankengeschichte der Patienten gefunden (Tabelle 3.4). Bei Betrachtung der einzelnen Parameter traten signifikant vermehrt Migrationen bei Patienten ohne weitere Gefäßvorerkrankungen auf (χ^2-Test; p=0,017). In zwei der acht Migrationsfällen trat ein Platzierungsproblem während der Operation auf. In einem der Fälle war eine Verlängerung des Stentgrafts notwendig gewesen. In der Gruppe NM trat ebenfalls in 25% der Fälle ein Platzierungsproblem auf.

Tabelle 3.4: Krankheitsgeschichte eingeteilt nach Migration (Gruppe M) und Ausbleiben von Migration (Gruppe NM) (n=178).

Krankengeschichte	Gruppe M	Gruppe NM
Alter [Jahre]	73±6	71±8
Geschlecht	75% Männer	90% Männer
ASA-Klassifikation	3,6±0,5	3,8±0,5
Bluthochdruck	37%	63%
Gefäßvorerkrankung	0%	42%
Aneurysmaruptur	20%	18%
Proximale Endoleckagen I	4%	0%
AAA-Status	0,88±0,83	0,63±0,52
Platzierungsprobleme	25%	25%

In der 2-dimensionalen Geometrieanalyse konnte keine Abhängigkeit der Migration von den geometrischen Faktoren gefunden werden (Tabelle 3.5). Prä-operativ war der Fixierungsbereich (Halswinkel) bei der Gruppe M tendenziell konusförmiger geweitet im Vergleich zur Gruppe NM. Die Fixierungslänge war im post-operativen Verlauf tendenziell geringer.

Tabelle 3.5: Geometrische Parameter eingeteilt nach Migration (Gruppe M) und Ausbleiben von Migration (Gruppe NM).

Vorerkrankung	Gruppe M	Gruppe NM	n
AAA-Durchmesser prä-operativ [mm]	57,0±12,0	56±9	166
AAA-Durchmesseränderung post-operativ [mm]	-4,7±9,7	-6,3±9,9	109
Proximale Durchmesseränderung [mm]	2,5±0,1	2,7±0,5	37
Fixierungslänge prä-operativ (inkl. Baresprings) [mm]	22±17	22±16	39
Fixierungslänge post-operativ (inkl. Baresprings) [mm]	19±14	40±26	37
Halswinkel prä-operativ (>0, dann konisch nach caudal) [°]	10±5	-1±17	34

Bei den migrierten Prothesen handelte es sich überwiegend um uni-iliakale Prothesen (Tabelle 3.6). Sieben der acht migrierten Prothesen wiesen keine Haken auf (χ^2-Test; p=0,006), wobei eine Migration aus der proximalen Verankerung nur bei Prothesen ohne Haken auftrat. Insbesondere die Talent™ und Vanguard™ Prothesen migrierten.

Tabelle 3.6: *Prothesentypen eingeteilt nach Migration (Gruppe M) und Ausbleiben von Migration (Gruppe NM) (n=178).*

Prothesentyp		Gruppe M	Gruppe NM
Stentform	Rohrprothese	0	21
	Uni-iliakal	5	34
	Bifurkativ	3	115
Stentmarke	Talent	5	61
	Zenith	1	44
	Vanguard	2	4
	Excluder	0	46
	Anaconda	0	2
	EVT	0	13

3.2.2 Dislokationskraft

Gefäßmaterial

Die Dislokationskraft lag bei einer Fixierungslänge von 15 mm zwischen 2,5 und 7,5 N (Abbildung 3.12). Die Dislokationskräfte unterschieden sich zwischen den einzelnen Gefäßmaterialien signifikant voneinander (Human: 6,0±2,8 N, Porcin: 3,5±0,9 N, Silikon: 2,8±0,6 N; Kruskal-Wallis; $p<0{,}001$; n=140). Bei den humanen Gefäßen war die Dislokationskraft der arteriosklerotisch veränderten Aorta (Gefäßnummer 1) signifikant höher als die der beiden anderen Aorten (Bonferroni; $p=0{,}024$ bzw. $p=0{,}013$; 7,2±3,1 N, 4,3±0,9 N, 3,7±0,8 N).

Die Messergebnisse der Silikongefäßmodelle lagen außerhalb des Vertrauensbereichs der Messwerte des porcinen oder humanen Gefäßmaterials (Silikon: 2,9±0,2 N; Vertrauensintervall des porcinen: 2,8 N < Y < 3,5 N und humanen Gefäßmaterials: 3,6 N < Y < 6,5 N).

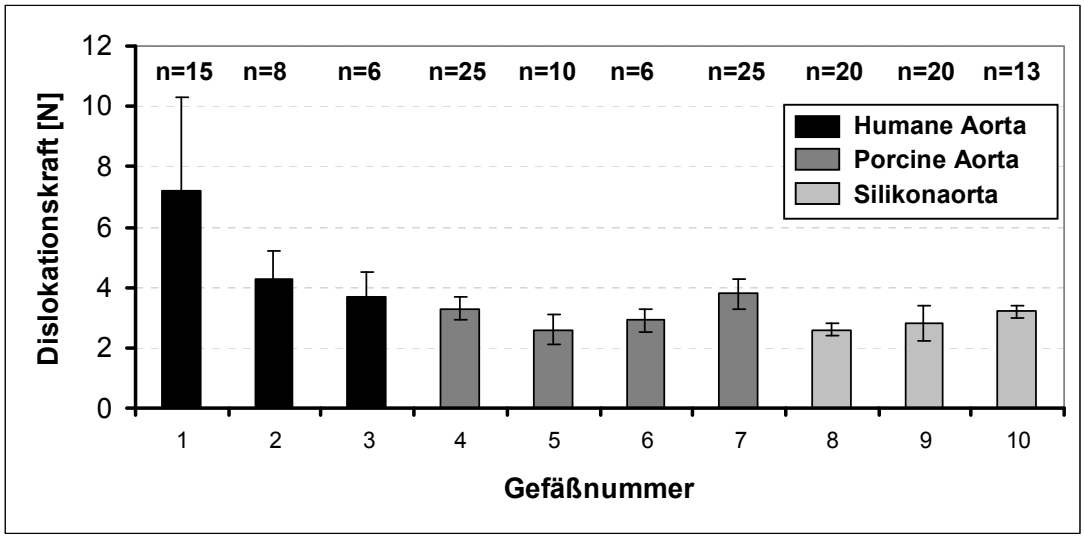


Abbildung 3.12: Dislokationskraft mit Standardabweichung eingeteilt nach den einzelnen Gefäßmodellen. Die Fixierungslänge betrug 15 mm. Gefäßnummer 1 wies starke arteriosklerotische Veränderungen auf.

Fixierungslänge

Mit zunehmender Fixierungslänge (5-20 mm ohne Baresprings) stieg die Fixierungskraft um annährend 600% an ($p<0{,}001$; $R_{korr}^2=0{,}456$ (linear); Steigung B=0,275, n=72, Abbildung 3.13). Ab einer Implantationslänge von 20 mm kam, bedingt durch die Geometrie des Stentgrafts, ein weiteres Stentsegment zur Fixierung hinzu, infolgedessen der größere Anstieg zu erklären ist.

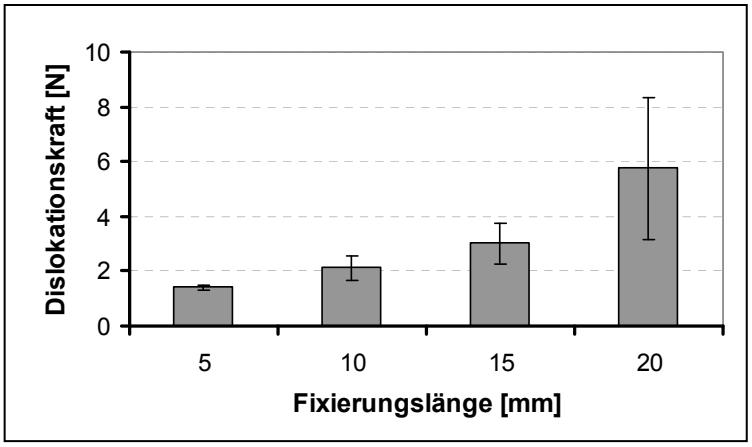


Abbildung 3.13: Dislokationskraft der Talimed 1 (48±8% (96%) Übermaß, porcines Gefäß) in Abhängigkeit der Fixierungslänge (jeweils n>3).

Übermaß

Bei einer konstanten Fixierungslänge von 15 mm lagen die Auszugskräfte für variierende Übermaße im Bereich von 1,5 und 12 N (3±0,7 N) (Abbildung 3.14). Das Übermaß wies im Bereich von 4% (4%)^{B} bis 60% (150%) unter Berücksichtigung aller Gefäßmaterialien keine Korrelation mit der Dislokationskraft auf (p=0,332, n=145).

Der Verlauf der Dislokationskraft der humanen Aorten unterschied sich von dem der anderen Gefäßmaterialien: Bereits bei geringen Übermaßen traten hohe Werte auf. Nur ein Dislokationswert (Übermaß 54% (118%); jüngstes Humanpräparat: 47 Jahre), entsprach der Tendenz der anderen Materialien. Während der Versuche wurde beobachtet, dass sich die Baresprings bei den arteriosklerotisch veränderten Humanpräparaten teilweise in den Kalkplaques verhakten. Unter alleiniger Betrachtung der Silikongefäße nahm die Dislokationskraft über dem Übermaß geringfügig zu (p<0,001; R^2_{korr}=0,411 (linear); Steigung B=0,024; n=53).

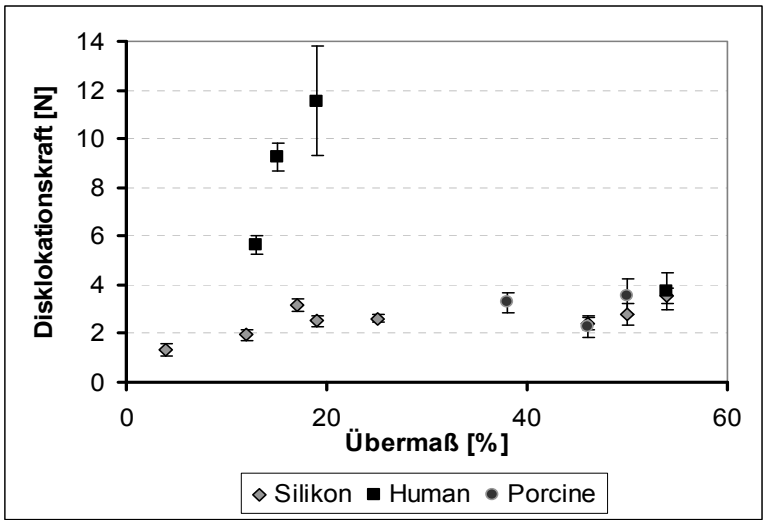


Abbildung 3.14: Dislokationskraft in Abhängigkeit des Übermaßes eingeteilt nach den einzelnen Gefäßmaterialien bei einer konstanten Fixierungslänge von 15 mm (jeweils n>3).

Prothesengeometrie

Bei konstanter Fixierungslänge und einem Übermaß zwischen 15-50 % traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Dislokationskräften einzelner Prothesentypen aus den Silikongefäßen auf (Bonferroni, für alle Varianten p>0,10; Rohrprothese: 2,7±0,3 N; Talimed 1: 2,6±0,3 N; Talimed 2: 3,0±0,6 N und bifurkativer Prothese: 2,6±0,5 N).

Systemischer Druck

Ohne Leckage im proximalen Bereich nahm die Fixierungskraft mit steigendem Druck linear zu (Abbildung 3.15; R_{korr}^2=0,906; Steigung B=0,072, p<0,001; n=47). Der Reibkoeffizient zwischen Gefäß und beschichteter Prothese ergab sich zu μ=0,4.

Beim Aufbringen des Druckes anhand einer Wassersäule, welches mit einer proximalen Endoleckage einhergeht, stimmte die Dislokationskraft bei einem Druck von 80 mmHg mit der Dislokationskraft „ohne Leckage“ überein. Bei einem erhöhten Druck (160 mmHg) nahm die Leckagerate zu und die Dislokationskraft ab (ANOVA; p=0,001).

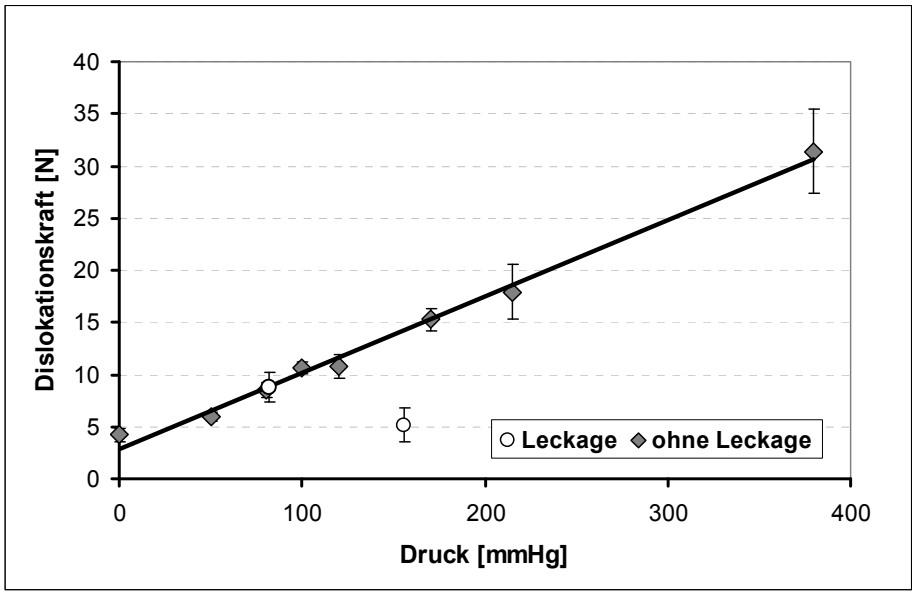


Abbildung 3.15: Dislokationskraft in Abhängigkeit des Druckes bei konstanter Fixierungslänge (20 mm) und konstantem Übermaß (Silikongefäß;n>3). Die Ergebnisse sind unterteilt in die Gruppen “ohne Leckage“ (Ballonkatheter) und „mit Leckage“ (Wassersäule).

Fixierungskraft als Funtkion von Fixierungslänge, Übermaß und systemischen Druck

Zur Bestimmung der Fixierungskraft in Abhängigkeit der Parameter Übermaß, Fixierungslänge l_{prox} und Druck p_{syst} wurde eine nichtlineare Regressionsanalyse über alle Gefäße unter Ausschluss der arteriosklerotisch veränderten Aorta durchgeführt. Für das Übermaß wurde ein asymptotischer Ansatz, für Druck und Länge jeweils ein linearer Ansatz gewählt, wobei die Druckkomponente additiv mit der radialen Stentgraftkomponente verbunden wurde.

$$\left(1 - k_1^{Übermaß[\%]}\right) k_2 \cdot l_{prox}[mm] + k_3 \cdot l_{prox} \cdot p_{syst}[mmHg] + k_4 = F_{Dislokation}\ [N] \qquad (3.12)$$

Die Parameter der Regressionsanalyse ergaben sich zu k_1=0,954; k_2=0,195, k_3=0,004 und k_4=0,639 (R^2=0,947; Abbildung 3.16). Insbesondere bei einem hohen systemischen Druck waren die Streuungen der gemessenen Kräfte bei gleicher erechneter Modellkraft groß. Dies ist wahrscheinlich auf die hohe Sensivität der Fläche, auf die der Druck beaufschlagt wird, zurück zuführen. Ab einem Übermaß von 10% (11%) steigt die Dislokationskraft mit zunehmendem Übermaß nur noch geringfügig an. Bei einem Übermaß < 10% ist die Dislokationskraft auch für größere Fixierungslängen gering ist (ohne Druckkomponente). Große Änderungen der Dislokationskraft wie beispielsweise in Abbildung 3.16 B können in der Modellgleichung nicht abgebildet werden.

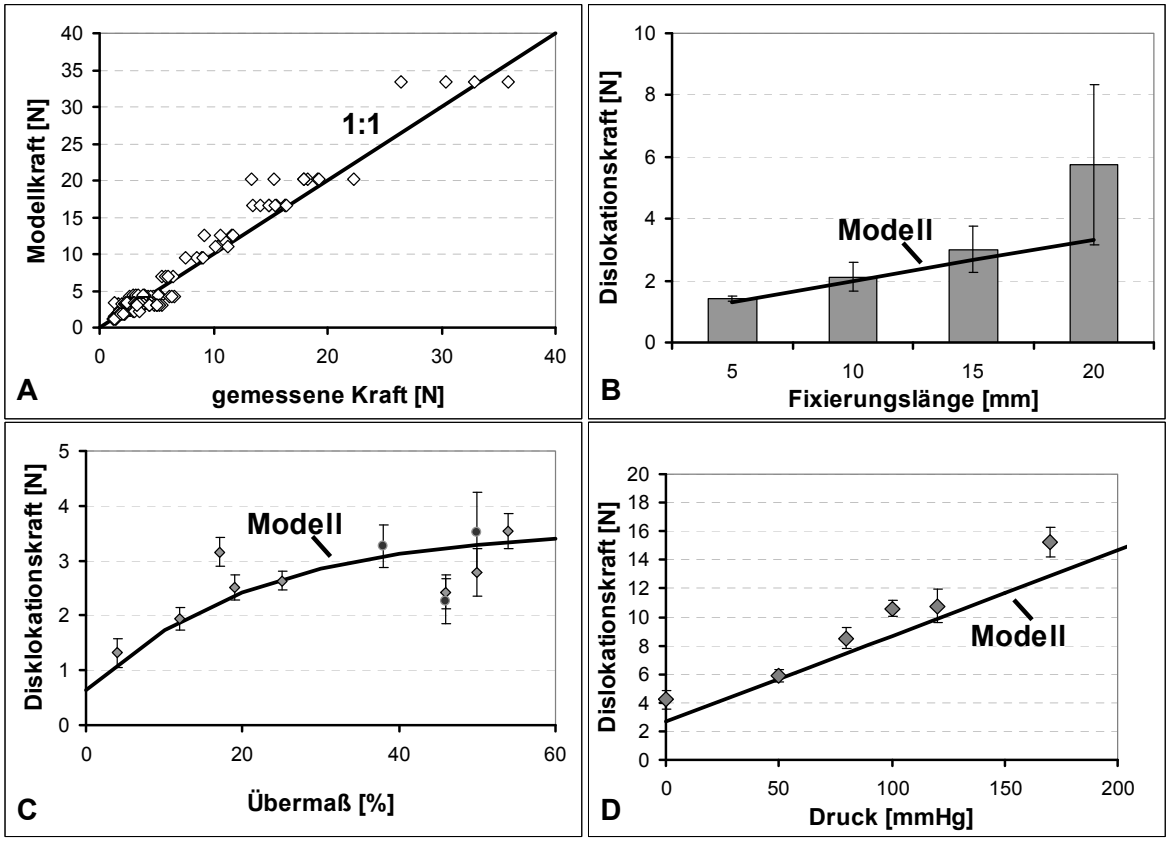


Abbildung 3.16: Dislokationskräfte beschrieben durch Gleichung (3.12) in Relation zu den gemessenen Dislokationskräften in Abhängigkeit der Fixierungslänge, des Übermaßes und des systemischen Druckes (n=186). Die Gerade entspräche einer vollständigen Übereinstimmung von Modell und Messung (A). Modell im Vergleich zur Messung in Abhängigkeit einzelner Parameter (3.13-3.15 ;B-D).

3.2.3 Fixierungskraft: Drucktest

Nach einem anfänglichen Kraftanstieg in einem Bereich von 0 bis 3 mm Kompressionsweg folgte ein Kraftplateau (Abbildung 3.17). Beim Knickfall III (freie Einspannung proximal) der Talimed 1 reduzierte sich die Druckkraft über den Verlauf um die Hälfte. Bei Talimed 2 war dies bei gleicher Einspannung nicht zu beobachten.

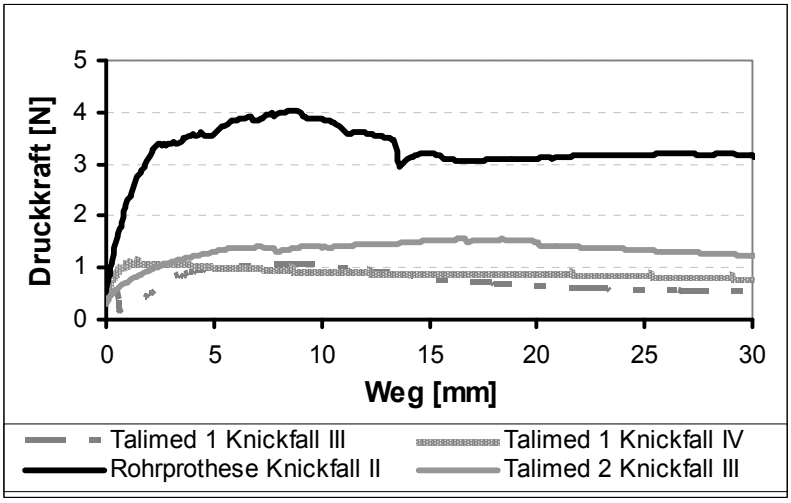


Abbildung 3.17: Repräsentativer Kraft-Weg-Verlauf während der Belastung für die verschiedenen Lastfälle und Prothesen.

Die mittlere maximale Kraft in Längsrichtung der Prothesen lag je nach Prothesentyp zwischen 1 und 4 N (Abbildung 3.18). Es war sowohl ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Prothesen, als auch zwischen der Art der Einspannung (Knickfall III und Knickfall IV) zu erkennen (Kruskal-Wallis-Test; $p<0{,}001$ bzw. Mann-Whitney-U-Test; $p=0{,}031$). Der Unterschied zwischen den einzelnen Knickfällen betrug 0,3 N bei Talimed 1, während die Knickkraft der Talimed 1 in Bezug zu den anderen Prothesen um 0,6 N bzw. 3,8 N kleiner war. Die Rohrprothese wies die höchste Knickkraft bzw. Stabilität auf.

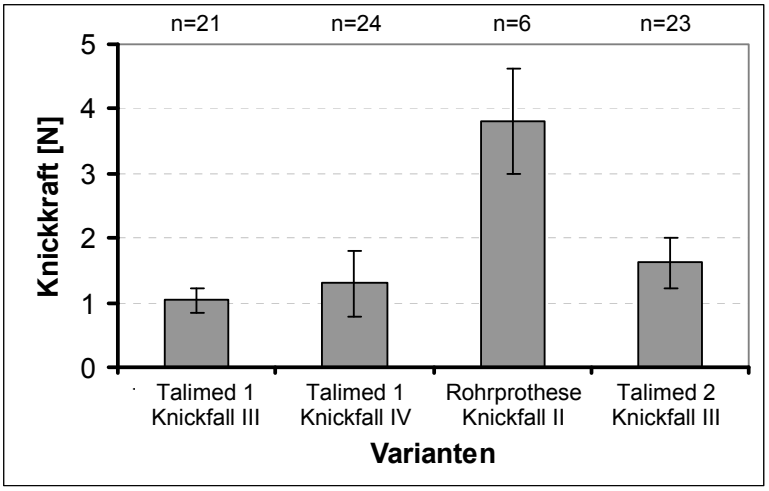


Abbildung 3.18: Mittlere maximale Knickkraft mit Standardabweichung der Prothesen und deren einzelne Lastfälle.

3.2.4 Kreislaufversuch

Parametrische Studie

Bei der Prothesenkonfiguration A „mit Abstützung" trat bei allen Winkelkonfigurationen bis zu einem maximalen Druck von p_{syst}=380 mmHg und einem mittleren Volumenstrom von Q=5 l/min keine Migration auf. Bei der Konfiguration B (ohne Abstützung) trat eine Migration bei Drücken unterhalb von 380 mmHg auf (Abbildung 3.19). Die Prothese migrierte dabei distal-lateral und wurde aus dem proximalen Gefäßabschnitt herausgedreht.

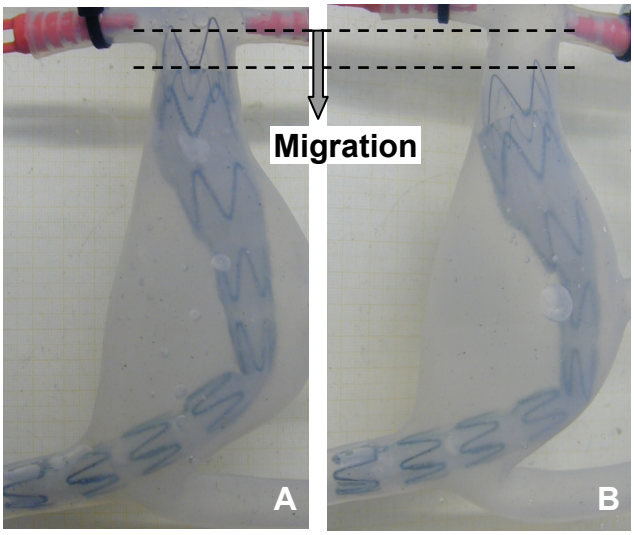


Abbildung 3.19: Migration der Prothese ohne distale Abstützung: vor (A), nach Migration (B).

Mit abnehmendem Implantationswinkel, d.h. bei einem stärkeren Abknicken der Prothese, wurden niedrigere Drücke zur Migration der Prothese benötigt (Tabelle 3.7). Bei einer Änderung der Strömungsgeschwindigkeit im Rahmen des Messbereiches war keine deutliche Änderung (~3%) des benötigten Migrationsdrucks feststellbar, so dass von einer Unabhängigkeit der Migration von der Strömungsgeschwindigkeit unter physiologischen Strömungsbedingungen ausgegangen werden kann.

Tabelle 3.7: Migrationsparameter: systolischer Druck p_{Migr} und Volumenfluss Q_{Migr} unter Variation des Prothesenwinkels α für Prothesenkonfiguration B (n=4).

α [°]	p_{Migr} [mmHg]	Q_{Migr} [l/min]
135	371±5	5,4±0,2
125	212±3	4,3±0,7
115	166±8	3,4±1,0

Entsprechend der Prothesenposition im Aneurysma (Prothesenwinkel, Ein- und Ausströmflächen) und den Migrationsparametern (Migrationsdruck und -volumenfluss) sind die an der Prothese wirkenden Strömungskräfte zum Zeitpunkt der Migration, berechnet auf Grundlage des Impulssatzes, in der Abbildung 3.20 dargestellt. Auf Grundlage der Modellgleichung 3.12 sind die zum Zeitpunkt der Migration abgeschätzten Fixierungskräfte ebenfalls eingezeichnet. Der systemische Druck im Kreislaufsystem ist im Gegensatz zum statischen Auszugstest pulsatil, so dass die Fixierungskraft für Systole und Diastole angegeben wurde.

Die zur Migration führenden Kräfte nahmen nichtlinear mit dem Prothesenwinkels zu. Die Fixierungskräfte wichen von der Strömungskraft in allen drei Prothesenkonfigurationen ab: Bei Verwendung des systolischen Druckes ist die Fixierungskraft größer als die Strömungskraft, so dass keine Migration hätte auftreten sollen. Bei Verwendung des diastolischen Drucks als Fixierungskomponente liegt die Fixierungs- unterhalb der Strömungskraft.

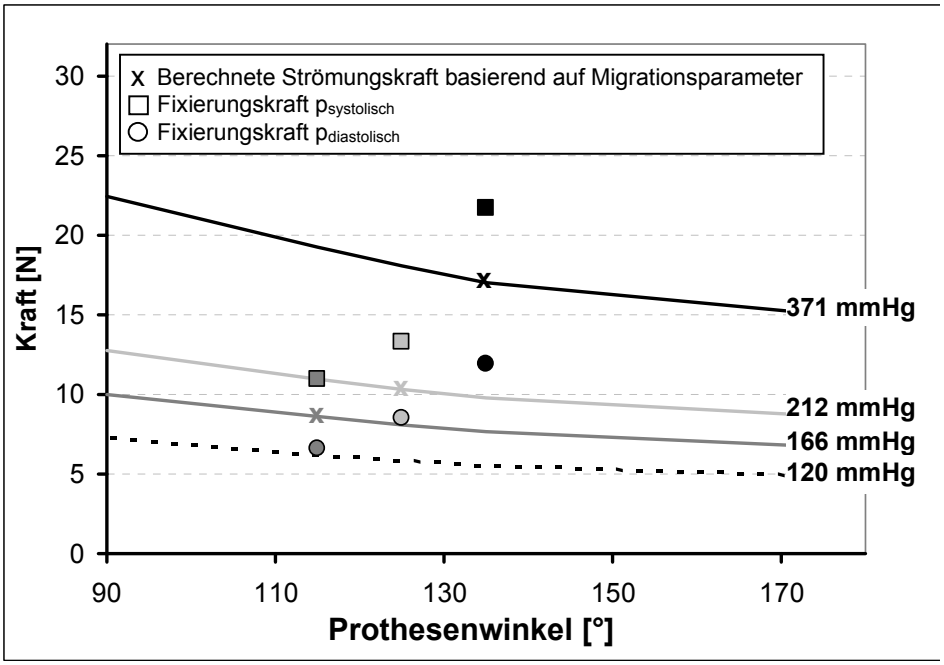


Abbildung 3.20: Horizontale Linien: Strömungskräfte über den Prothesenwinkel entsprechend p_{Migr} und Q_{Migr}; die Markierungen x: berechnete Migrationsströmungskraft für die jeweiligen Prothesenwinkel. Quadrate und Kreise: Der proximalen Implantationssituation im Versuchsstand entsprechende Fixierungskräfte getrennt nach Systole und Diastole. Die Druckzugehörigkeit ist durch die Graustufen gekennzeichnet.

Patientenspezifische Studie

Im Verlauf von „direkt post-operativ" zu „prä-migrativ" verringerte sich der Prothesenwinkel von 133° auf 115° aufgrund des Schrumpfens des Aneurysmas (Abbildung 3.21). In keinem Nachuntersuchungszeitraum lag eine Abstützung des Implantates an der Aneurysmawand vor. Das Übermaß der Prothese verringerte sich vom direkt post-operativen bis zum prä-migrativen Zeitpunkt durch Dilatation der Gefäßwand im proximalen Fixierungsbereich von 24% (22%) auf 14% (10%).

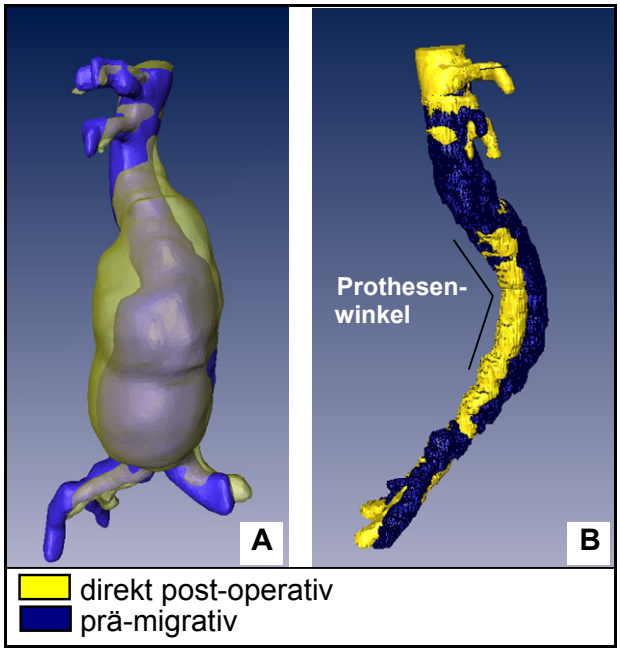


Abbildung 3.21: Veränderung der Aneurysma- und der Prothesengeometrie im Nachuntersuchungszeitraum erstellt durch CT-Rekonstruktion; Aneurysma aus ventraler (A) und Prothese (Lumen) aus lateraler Sicht (B).

Im Kreislaufversuch trat bei allen untersuchten Varianten eine Migration unterhalb eines Druckes von 380 mmHg auf (Abbildung 3.22). Unterhalb der gesetzten Blutdruckgrenze (180 mmHg) migrierten alle Prothesenkonfigurationen bis auf die größere Talimed 2 Prothese implantiert im Aneurysma mit Gefäßeigenschaften eines älteren Patienten. Deren Prothesengeometrie entsprach proximal der Geometrie des Stentgrafts im Patienten.

Bei der schlankeren Talimed 1 trat im Vergleich zur Talimed 2 bei einem niedrigeren systemischem Druck eine Migration auf ($p_{migrTalimed\ 1}$ 124±24 mmHg und $p_{migrTalimed\ 2}$ 184±34 mmHg, Mann-Whitney-U-Test; $p<0{,}001$).

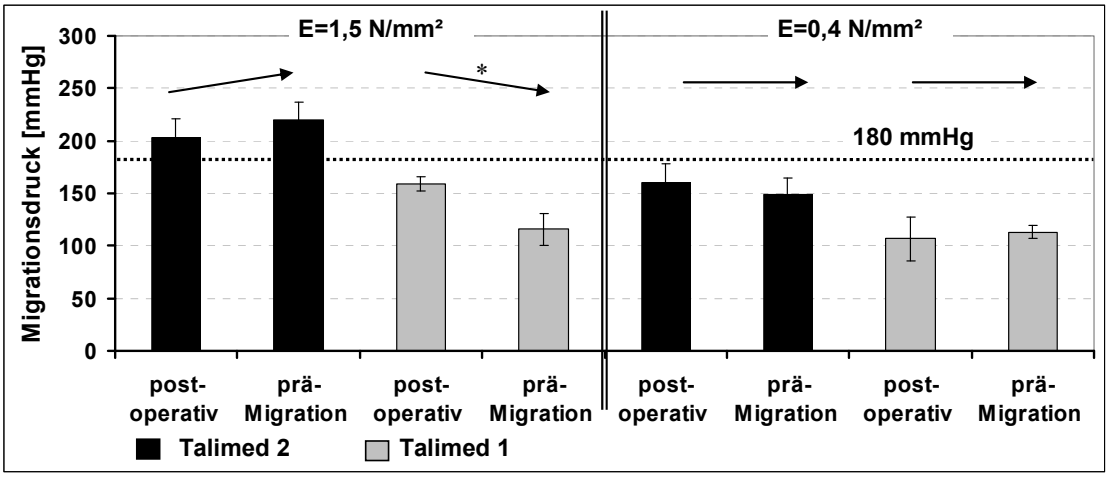


*Abbildung 3.22: Migrationsdruck der Stentgrafts an zwei Nachuntersuchungszeitpunkten („direkt post-operativ“ und „prä-migrativ“). Variiert wurden die Prothesengeometrie und die Materialeigenschaft des patientenspezifischen Aneurysmas. * (Mann-Whitney-U-Test; p=0,05, n=3).*

Im Fall des steiferen AAA bestanden nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ Unterschiede im Migrationsverhalten dieser Prothesengeometrien: Bei der Talimed 2 wurde tendenziell ein niedrigerer Migrationdruck „direkt post-operativ“ als „prä-migrativ“ ermittelt (Mann-Whitney-U-Test; p=0,190). Die proximale Fixierungslänge wurde durch das Schrumpfen des Aneurysmas erhöht (Abbildung 3.23), welches ebenfalls auf Basis der patientenspezifischen CT-Daten bei diesem Patienten beobachtet wurde. Bei Talimed 1 trat ein gegenteiliges Ergebnis auf (Mann-Whitney-U-Test; p=0,050). Es wurde keine Zunahme der Fixierungslänge registriert. Die Geometrie dieser Prothese verjüngt sich zu stark.

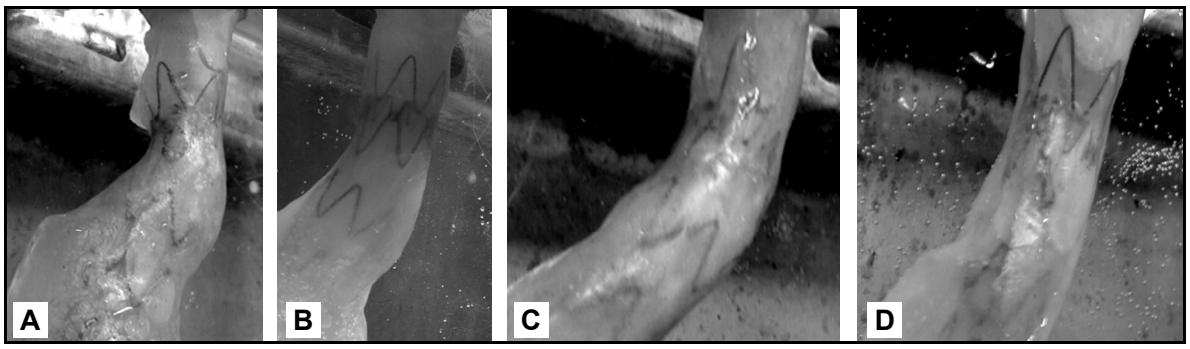


Abbildung 3.23: Prothesen im patienten-spezifischen Silikonaneurysma: Talimed 2 „direkt post-operativ“(A), Talimed 1 „direkt post-operativ“ (B), Talimed 2 „prä-migrativ“ (C); Talimed 1 „prä- migrativ“ (D).

Beim Einsatz des weicheren Gefäßmaterials (Aorta eines jungen Patienten) trat im Vergleich zu dem steiferen Gefäß eine Migration bei einem niedrigerem, systemischen Druck auf

($p_{Migrsteif}$ 176±43 mmHg und $p_{Migrweich}$ 132±27 mmHg, Mann-Whitney-U-Test; p=0,014; Abbildung 3.22). Die Unterschiede der Migrationsdrücke zwischen post-operativer und prä-migrativer Prothesenkonfiguration verschwanden unter Verwendung des weichen Gefäßmaterials (Mann-Whitney-U-Test; Talimed 1: p=0,507; Talimed 2: p=0,275). Tendenziell wurden die benötigten Drücke zur Migration der Talimed 2 Prothese über den Nachuntersuchungszeitraum sogar geringer.

Die zu den Migrationzeitpunkten gehörigen Strömungskräfte, berechnet durch den Impulssatz (Kapitel 3.1.5), fallen trotz Migration geringer aus als die Fixierungskräfte, bestimmt durch die nichlineare Regression (Kapitel 3.2.2). Der Trend der beiden Kräfte war bei dem steiferen AAA ähnlich, welches auf den großen Einfluss des systemischen Drucks und der Fixierungslänge auf die Fixierungs- und Strömungskraft zurückzuführen ist. Bei dem AAA mit niedrigerer Steifigkeit war der Einfluss des systemischen Druckes reduziert. Die Strömungskraft stieg durch das Abknicken der Prothese zwischen den beiden Nachuntersuchungszeiträumen an, während die Fixierungskraft durch den Übermaßverlust geringfügig abnahm.

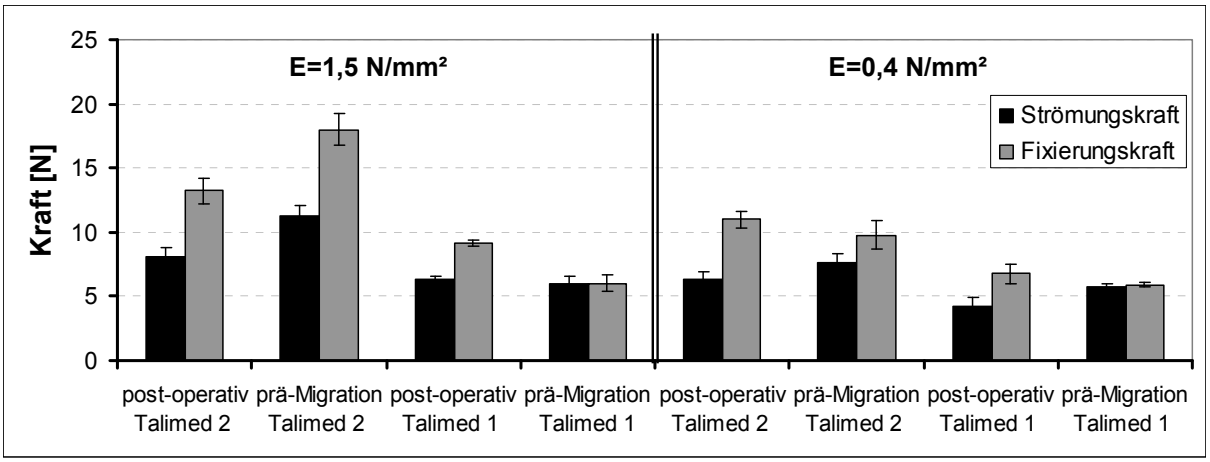


Abbildung 3.24: Strömungs- und Fixierungskräfte zum Zeitpunkt der Migration der Prothese in den patienten-spezifischen AAAs. Variiert wurden die Gefäßsteifigkeit (alter/junger Patient), das Aneurysma entsprechend dem Nachuntersuchungszeitraum und die implantierte Prothese (Talimed 1/Talimed 2).

3.2.5 Migrationsprognose

Zwei Patienten, bei denen die Prothese distal dislozierte, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Entweder lagen die direkt post- oder prä-operativen CT-Daten dieser Patienten nicht vor. Somit reduzierte sich die Gruppe auf 14 Patienten. Die Ergebnisse der einzelnen morphologischer Parameter sind in Tabelle 3.8 aufgeführt und werden im Folgenden näher beschrieben.

Tabelle 3.8: Geometrische Angaben zum Implantationszustand im proximalen Bereich direkt post-operativ (Zeitpunkt 1) und zur letzten Nachuntersuchung bzw. direkt vor der Migration (Zeitpunkt 2). Bei den Patienten 4, 7, 8, 9, 10, trat eine Migration proximal, bei Patient 11 eine Migration distal auf (hellgrau unterlegt).*

Patient	Fixierungslänge		Übermaß		Prothesenwinkel		Krümmungsfaktor	
	L1 [mm]	L2 [mm]	Ü1 [%]	Ü2 [%]	α1 [°]	α2 [°]	K1 [ ]	K2 [ ]
1	6	0	30 (39)	23 (30)	82	106	0,76	0,71
2	11	8	29 (32)	17 (16)	138	151	0,80	0,89
3	48	41	30 (36)	20 (23)	105	131	0,80	0,84
4	15	20	24 (22)	14 (10)	133	115	0,85	0,76
5	20	26	32 (25)	14 (12)	103	107	0,87	0,80
6	11	0	13 (11)	0 (0)	100	88	0,85	0,74
7	10	0	13 (10)	0 (0)	112	122	0,72	0,56
8	11	0	3 (0)	0 (0)	112	108	0,88	0,84
9	13	38	18 (13)	0 (0)	137	128	0,89	0,78
10	5	0	16 (18)	0 (0)	91	115	0,80	0,71
*11	36	38	19 (18)	12 (10)	126	115	0,78	0,72
12	15	21	22 (11)	16 (11)	116	114	0,80	0,80
13	25	22	16 (16)	1 (0)	141	159	0,88	0,90
14	18	38	21 (14)	10 (7)	107	112	0,78	0,86

Prothesenwinkel

Aufgrund der Implantation der Prothese (Vergleich prä- und direkt post-operativ) nahm der Aneurysmenwinkel zwischen proximalem und distalem Bereich durchschnittlich um 12±7° zu: Zwei Aneurysmen zeigten eine Winkelabnahme, die restlichen eine Winkelzunahme. D.h. das Aneurysma wurde durch die Prothese in der Regel begradigt.

Direkt vor Migration waren vier der sechs Prothesen stark geknickt (Winkel<120°). In drei dieser vier verwinkelten Migrationsfälle dislozierte die Prothese aus der proximalen Verankerung. Bei Stentgrafts ohne Migration waren es zum Zeitpunkt 2 fünf von acht. Der mittlere Prothesenwinkel war in beiden Zeiträumen für beide Gruppen nahezu identisch (Zustand 1: Gruppe M 112±16° und Gruppe NM 118±17°; Zustand 2: Gruppe M 117±7° und Gruppe NM 121±24°).

Der Krümmungsfaktor verringerte sich in der Gruppe M über den Nachuntersuchungszeitraum jedoch signifikant von 0,83±0,07 auf 0,73±0,1 (Wilcoxon-Test; p=0.042). Bei einem Patienten trat eine Stauchung der Prothese von nahezu 50% auf, bevor diese migrierte (Abbildung 3.25). In der Gruppe NM betrug der Krümmungsfaktor direkt post-operativ 0,83±0,05 und für den letzten Nachuntersuchungszeitpunkt 0,81±0,07 (Wilcoxon-Test; p=0,484). Beide Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander (Mann-Whitney-U-Test; Zeitpunkt 1: p=0,590 bzw. Zeitpunkt 2: p=0,160).

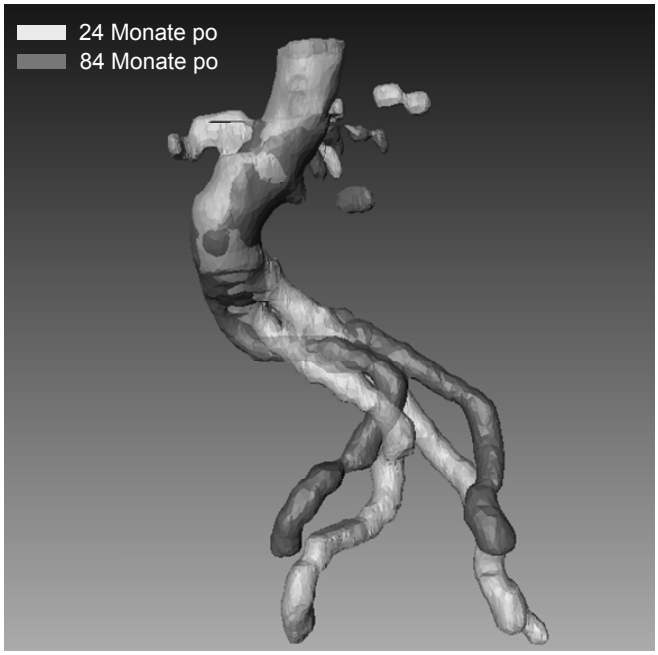


Abbildung 3.25: Post-operativer Lumenverlauf bei Patient #7.

Fixierungslänge

Die Fixierungslänge betrug in der Gruppe NM 21±14 mm bzw. 21±16 mm zum Zeitpunkt 1 bzw. 2. In der Gruppe M betrug diese 11±4 mm bzw. 12±17 mm. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-U; Zeitpunkt 1: p=0,108 bzw. Zeitpunkt 2: p=0,193).

Prothesengeometrie

Sowohl der proximale Stentgraftdurchmesser d_{prox}, als auch die proximal zu distalen Flächendifferenz $A_{prox\text{-}dist}$ der Grafts waren bei beiden Gruppen ähnlich (d_{prox}: Gruppe M 28±5 mm und Gruppe NM 30±4 mm ANOVA p=0,450; $A_{prox\text{-}dist}$: Gruppe M 485±239 mm² und Gruppe NM 364±255 mm² ANOVA p=0,404).

Proximaler Gefäßdurchmesser

Die Zunahme des proximalen Durchmessers im Nachuntersuchungszeitraum betrug bei beiden Gruppen 2,6 mm (2,6±2,8 mm Gruppe M und 2,6±1,9 mm Gruppe NM). Das proximale Übermaß nahm folglich bei allen Patienten über den Untersuchungszeitraum ab (von 20±8 % auf 9±9 %; Wilcoxon; p=0,001). Die Übermaße beider Gruppen zum Zeitpunkt 2 unterschieden sich signifikant (Zeitpunkt 1: 15±8 % (17 %) Gruppe M und 24±7 % (29 %) Gruppe NM mit ANOVA; p=0,071; Zeitpunkt 2: 3±6 % Gruppe M und 13±8 % Gruppe NM mit ANOVA; p=0,035).

Die Dislokationskraft nimmt bei einem Übermaß kleiner 10% deutlich ab (Kapitel 3.2.2). Unterhalb dieses Übermaßes lag in der Gruppe M im direkt post-operativen Zeitpunkt einer der fünf Fälle. Direkt vor Migration waren dies bereits vier von fünf. In der Gruppe NM war direkt post-operativ kein Übermaß unterhalb von 10 %. Im letzten Nachuntersuchungszeitpunkt war das Übermaß bei 2 von 9 Patienten unterhalb von 10 %.

AAA-Wachstum

Es wurde keine Korrelation zwischen AAA-Wachstum und der Änderung des proximalen Durchmessers in Form einer Änderung des maximalen Durchmessers gefunden (p=0,260; Abbildung 3.26). Eine Erweiterung des proximalen Durchmessers ging jedoch mit einer Zunahme des AAA-Volumens einher (R_{korr}^2=0,113; Steigung B=0,112; p=0,017). Die proximale Fixierungslänge sank mit einer Zunahme des proximalen Durchmessers nur tendenziell (p=0,053).

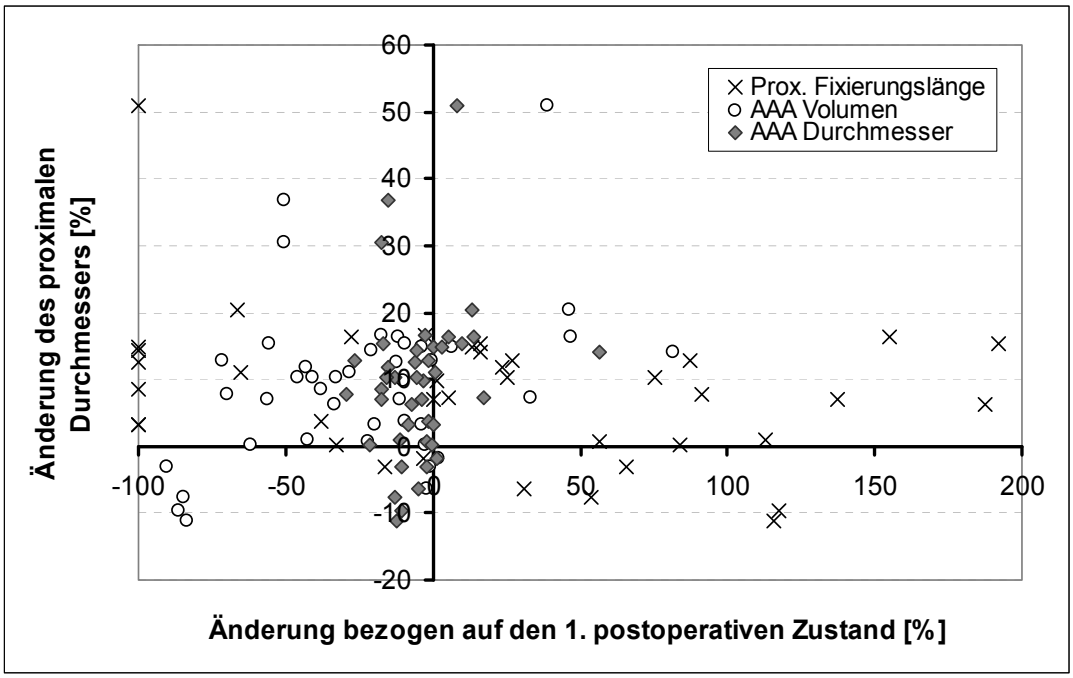


Abbildung 3.26: Änderung des proximalen Durchmessers im post-operativen Nachuntersuchungszeitraum in Abhängigkeit der Änderung des maximalen AAA-Durchmessers, AAA-Volumens bzw. der proximalen Fixierungslänge (n=42).

Klinische Krankengeschichte

Patienten aus der Gruppe M wiesen nicht häufiger Bluthochdruck auf als Patienten der Gruppe NM (40% bzw. 44%; ANOVA, p=0,884). Der AAA-Status war zwischen den Gruppen ebenfalls ähnlich (Gruppe M: 0,6±0,9 und Gruppe NM: 0,7±0,8 ANOVA; p=0,540).

Fixierungs- und Strömungskräfte

In Tabelle 3.10 sind die berechneten Fixierungs- und Strömungskräfte der einzelnen Patienten aufgetragen. Im Ausgangszustand 1 bestand kein signifikanter Unterschied dieser Parameter zwischen der Gruppe M und Gruppe NM (ANOVA; p=0,312 bzw. p=0,167), wobei die Fixierungskraft tendenziell geringer und die Strömungskraft tendenziell größer für die Gruppe M als für die Gruppe NM ausfielen (Tabelle 3.9). Im Zustand 2 war ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Kräfte zwischen den beiden Gruppen zu verzeichnen (ANOVA, Fixierungskraft p=0,172; Strömungskraft p=0,192; Kraftdifferenz p=0,096).

Die Änderungen der Kräfte vom Zustand 1 zum Zustand 2 waren weder für die Gruppe M noch für die Gruppe NM signifikant (gepaarter T-Test; Gruppe M: Fixierungskraft p=0,124; Strömungskraft p=0,094, Kraftdifferenz p=0,067; Gruppe NM: Fixierungskraft p=0,522; Strömungskraft p=0,088, Kraftdifferenz p=0,325). Tendenziell nahmen in der Migrati-

onsgruppe die Fixierungskräfte jedoch ab und die Strömungskräfte zu. Die Änderung der Strömungskraft war dabei sowohl auf eine Lumenänderung der Prothese, als auch auf die Änderung des Prothesenimplantationswinkels zurückzuführen. Der Fixierungsverlust wurde vorwiegend durch den Verlust des Übermaßes hervorgerufen.

Tabelle 3.9: Mittelwert und Standardabweichung der Fixierungs-, Strömungskräfte und der Kräftedifferenz eingeteilt in die Gruppe M (Migration aus der proximalen Verankerung) und Gruppe NM (keine Migration aus der proximalen Verankerung).

Parameter	**Gruppe M (n=5)**	**Gruppe NM (n=9)**
$F_{fix}1$ [N]	6,3±3,5	11,3±10,1
$F_{fix}2$ [N]	3,0±6,7	10,3±9,8
F_S1 [N]	7,8±6,9	4,1±2,5
F_S2 [N]	8,1±6,7	4,7±2,5
$F_{diff}1$ [N]	-1,5±8,3	7,2±9,7
$F_{diff}2$ [N]	-5,1±10,1	5,6±10,8

Tabelle 3.10: Patientendaten: Fixierungskraft F_{fix} und Strömungskraft F_S direkt post-operativ (Zeitpunkt 1) und für den letzte Nachuntersuchungszeitpunkt bzw. direkt vor Migration (Zeitpunkt 2). Bei den Patienten 4, 7, 8, 9, 10 trat eine Migration des Stentgrafts aus der proximalen, bei Patient 11 aus der distalen Verankerung auf (hellgrau unterlegt). Eine Differenzkraft $F_{diff}=F_S-F_{fix}$ kleiner Null würde basierend auf dem Kräftemodell eine Migration der Prothese bedeuten.*

Patienten	Bluthochdruck	AAA-Status	Druckdifferenz	Fixierungskraft		Strömungskraft		Differenzkraft	
			Δp [mmHg]	F_{fix} 1 [N]	F_{fix} 2 [N]	F_S 1 [N]	F_S 2 [N]	F_{diff} 1 [N]	F_{diff} 2 [N]
1	1	schrumpfend	155	5,2	0,6	9,2	10,3	-4,0	-9,7
2	0	stabil	65	5,1	3,6	2,0	3,5	3,1	0,1
3	1	schrumpfend	155	37,5	30,9	6,5	5,1	31,0	25,8
4	1	schrumpfend	155	11,9	14,9	6,1	6,6	5,8	8,3
5	0	stabil	90	10,9	12,4	3,8	3,6	7,1	8,8
6	1	stabil	90	5,6	0,0	5,1	6,8	0,5	-6,8
7	0	stabil	65	4,1	0,0	3,0	3,8	1,1	-3,8
8	0	stabil	65	3,8	0,0	4,2	4,3	-0.4	-4,3
9	0	schrumpfend	105	7,5	0,0	5,7	5,9	1,8	-5,9
10	1	schrumpfend	155	4,3	0,0	19,9	20,0	-15,6	-20,0
*11	0	wachsend	33	9,5	8,9	1,7	2,6	7,8	6,3
12	1	stabil	90	7,9	10,4	1,7	2,2	6,2	8,2
13	0	stabil	65	9,7	6,6	2,8	3,3	6,9	3,3
14	0	schrumpfend	105	10,4	19,4	4,2	5,1	6,2	14,3

Prognosefähigkeit

Zum Zeitpunkt 1 war Aahand aller erhobener geometrischer Daten keine Zuordnung zu den Gruppe möglich (Diskriminanzanalyse p=0,117). Nur anhand des Parameters „Übermaß“ war eine Zuordnung in die jeweiligen Gruppen durchführbar (p=0,050): 72% der Fälle wurden richtig klassifiziert. Ein Patient der Gruppe NM wurde fälschlicherweise der Gruppe M zugeordnet und drei Patienten der Gruppe M fälschlicherweise der Gruppe M.

Zum Zeitpunkt 2 war ebenfalls nur anhand des Übermaßes eine Gruppenzuordnung möglich (p=0,036): 79% wurden den entsprechenden Gruppen korrekt zugeordnet. Ein Patient wurde fälschlicher Weise der Gruppe NM zugeordnet, während zwei Patienten fälschlicher Weise in die Gruppe M eingeordnet wurden.

Auf Basis der Kräftebilanz war keine Zuordnung in die einzelnen Gruppen möglich (p=0,173). Wird die Differenzkraft „kleiner Null“ als Kriterium für eine Migration gesetzt, so sollten bereits direkt post-operativ drei Stentgraftprothesen migrieren. Zum Zeitpunkt 2 würden zur Gruppe M vier von fünf richtig, bei der Gruppe NM zwei von acht Patienten fälschlicherweise der Gruppe M zugeordnet werden. Die Ursache für ein Ausbleiben der Migration der beiden Patienten der Gruppe NM mit der negativen Kraftdifferenz im Zustand 2, lässt sich nur schwer klären. In beiden Fällen war keine direkte Abstützung der Prothese auf dem Aneurysma und somit keine zusätzlichen Fixierungskraft ersichtlich (Abbildung 3.27). Bei beiden Patienten war nur eine geringfügige oder keine Fixierungslänge mehr vorhanden. In beiden Fällen war eine Prothese ohne Haken implantiert worden (Talimed™ und Talent™). Das einzige Merkmal, welches diese beiden Fälle von den Übrigen unterschied, war eine Thrombusformation innerhalb des Prothesenlumens.

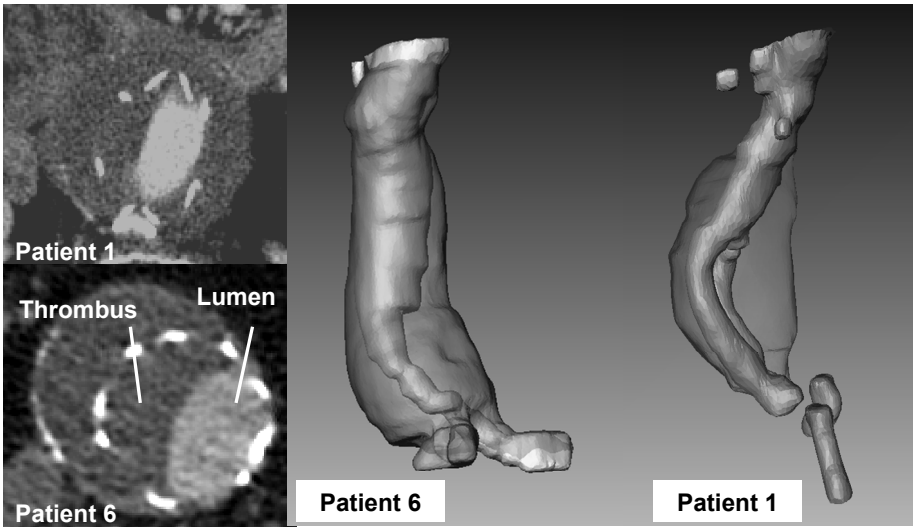


Abbildung 3.27: Thrombusformation innerhalb der Gefäßprothese (links); Position der Prothese im Aneurysma (rechts).

3.3 Diskussion

In diesem Studienabschnitt wurde zum einen untersucht, welche Faktoren und Randbedingungen bei Stentgraftprothesen zu Migration führen. In diesem Rahmen wurde überprüft, ob eine Morphologieänderung des Aneurysmas zu einer höheren Strömungsbelastung und/oder einem Verlust der Fixierungskraft und somit zur Migration der Prothesen führt. Zum anderen wurde evaluiert, inwieweit statische und dynamische Untersuchungen von Prothesen in Verbindung mit einem einfachen Berechnungsmodell Schlussfolgerungen bezüglich des klinisch auftretenden Migrationsverhaltens zulassen. Beide Punkte sind essentiell zur Auslegung und Testung von endovaskulären Prothesen sowie zur Beurteilung des Risikos einer Migration einer Prothese im Patienten.

Klinische Faktoren

Anhand der Patientendaten wurde kein Einfluss von Alter, ASA-Klassifikation usw. auf das Auftreten von Migration von Prothesen gefunden. Bluthochdruck kam bei Patienten ohne Migration, entgegen der Literatur, tendenziell häufiger vor [133]. Ungünstige prä-klinische Geometriebedingungen in der Fixierungszone oder mangelhafte Positionierung des Grafts waren keine Ursachen für Migration. Ebenso wie Zarins et al. in ihrer Studie feststellten, schienen folglich nicht prä-operative Gegebenheiten bereits maßgebend für das Migrationsrisiko zu sein, sondern vielmehr die Veränderung des Gefäßabschnittes im Fixierungsbereich im post-operativen Zeitraum [218]. In den hier betrachteten Migrationsfällen waren insbesondere das Ausbleiben der Erhöhung der Fixierungslänge infolge des Schrumpfens des Aneurysmas

und die Gefäßdilatation für eine Migration der Prothese verantwortlich. Dies bedeutet nicht, dass mangelhafte Implantation keine Förderung von Migration darstellt.

Alle proximal migrierten Prothesen wiesen keine Haken auf. Ob durch eine Prothese mit Haken eine Migration hätte verhindert werden können, bleibt offen. Jedoch zeigten sich in mehreren Studien ebenfalls Migrationen von Prothesen mit Haken, die ebenfalls mit Gefäßaufweitungen einher gingen [133,176,179].

Eine Limitation dieser Studie ist die geringe Fallzahl, welche es in der klinischen Studie nicht ermöglichte, klare Faktoren hinsichtlich der Migration abzugrenzen. Größere, auf rekonstruierten 3D-Daten basierende Studien sind notwendig, um die Änderungen der Morphologie der Aneurysmen zu erfassen.

Fixierungskraft

Im statischen Dislokationstest stellte sich heraus, dass durch die Verwendung eines Silikongefäßmodells die Dislokationskraft im Vergleich zur Dislokationskraft aus porcinen, gesunden Aorta unterschätzt wird (ca. 20%). Die Dislokationskraft auf Basis dieser beiden Gefäßmodelle war wiederum nicht direkt vergleichbar mit den Ergebnissen von ateriosklerotischen, humanen Aorten. Der durch die Verkalkungen vermutlich hervorgerufene höhere Reibkoeffizient und die Verhakung der Prothese in den Kalkplaques resultierten gegenüber den anderen Gefäßmodellen in einer erhöhten Dislokationskraft. Diese Ergebnisse sind gegensätzlich zu den Beobachtungen von Resch et al., wonach Verkalkungen keinen Einfluss auf die Fixierungskraft zeigten [153]. Diese Diskrepanz könnte darauf zurückzuführen sein, dass unterschiedliche Prothesentypen getestet wurden. In dieser Studie wurden größere und dickere Stents entgegen der flächigen, feineren Netzstruktur bei Resch et al. verwendet. In Bezug auf eine Prothesenauslegung und -testung bedeutet dies, dass durch die Verwendung der Modellgefäße (Silikon und porcine Aorta) von einem ungünstigen Fall ausgegangen wird; diese führt bei der Bestimmung der Dislokationskraft zu einer erhöhten Sicherheit gegenüber einem Auftreten von Migration. Der Einfluss eines Thrombussaums im Fixierungsbereich auf die Dislokationskraft wurde im Experiment nicht berücksichtigt. Jedoch wurden in klinischen Studien weder Thrombusformationen noch Kalzifizierungen im Fixierungsbereich mit einem Auftreten von Migration assoziiert [110].

Die gemessenen Dislokationskräfte lagen im gleichen Bereich wie die bisher publizierten Werte [124,156]. Die geringe Kraftzunahme mit steigendem Übermaß ist auf die Materialeigen-

schaften des für den Stent verwendeten superelastischen Materials Nitinol zurückzuführen (Anhang G). Durch dieses Material wird eine nahezu konstante Spannung über einen breiten Dehnungsbereich erreicht [15]. Dies ist einerseits ein Nachteil, da geringere Fixierungskräfte als beispielsweise mit einem Chirurgenstahl erzielt werden. Auf der anderen Seite ist es ein Vorteil, da unabhängig vom Übermaß eine Mindestfixierungskraft erreicht und bei Auslegefehlern eine Überbelastung des Gefäßes vermieden wird. Der Einfluss der Implantationslänge ist im Vergleich zum Übermaß hoch. Er wird durch den im Gefäß herrschenden Innendruck, welcher auf die Fixierungsfläche wirkt, noch verstärkt und ist diejenige Größe, die der Chirurg bei der Operationsplanung beeinflussen kann. Die Fixierungskomponente des systemischen Drucks wächst linear mit steigendem systemischem Innendruck, solange ein Prothesenübermaß vorhanden ist, an. Diese zusätzliche Fixierungskomponente, welche in anderen Studien keine Berücksichtigung findet, könnte erklären, warum die lediglich radialfixierten Prothesen mit geringer Abstützkraft dennoch selten migrieren.

Es wurden keine Unterschiede zwischen den einzelnen Prothesengeometrien (tonnenförmig und konisch zulaufend) bei den Auszugstests beobachtet. Dies unterstreicht den geringen Einfluss des Übermaßes bei gleicher Oberflächenstruktur der Prothesen und gleicher Implantationslänge. In diesem Rahmen ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse des Dislokationstests unabhängig von der hier verwendeten Prothesenform bei gleicher Stentgraftmarke auf klinische Daten und dynamische in-vitro Experimente gegeben.

Durch die Verwendung einer größeren Prothese wurde das Migrationsrisiko in der patientenspezifischen Studie reduziert. Dies ist nicht auf das höhere Übermaß, sondern auf die größere Fixierungslänge zurückzuführen. Für eine zukünftige Auslegung von Prothesen sollte daher ein großer Prothesenrumpf im proximalen Bereich gewählt werden, welcher insbesondere beim Schrumpfen des Aneurysmas von Vorteil ist.

Im Dislokationsversuch können keine Aussagen über den dynamischen Einfluss des Gefäßmaterials getroffen werden. Im Kreislaufversuch wurde ein großer Einfluss des Gefäßmaterials auf die Migration von Prothesen festgestellt, welcher mit dem Auftreten von höheren Strömungskräften [136] und dem Verlust der Fixierungskomponente durch die pulsatile Aufdehnung des Gefäßes im Fixierungsbereich begründet werden kann. Für den Einsatz der Prothesen bei jüngeren Patienten ohne degenerierte Arterien könnte dieser Punkt kritisch sein. Nach Teutelink et al. beträgt die Flächenänderung während eines Pulses ca. 12-14%, welches für eine Kreisfläche 3-4% an Durchmesseränderung bedeuten würde [184]. Bei dem betrachteten

Patientenpool lag in der Gruppe der Patienten mit migrierten Prothesen keine weitere Gefäßerkrankung vor (0% Gruppe M und 40% Gruppe NM). Dies könnte ein Indiz dafür sein, dass sich in der Gruppe M eher Patienten mit gesunden, elastischen Gefäßen befunden haben. Bei beiden Gruppen wurden in der 3D-Analyse allerdings keine Verkalkungen im proximalen Fixierungsbereich vorgefunden. Das Patientenalter unterschied sich ebenfalls nicht.

Chuter erörtert in seiner Studie, dass die Säulensteifigkeit der Prothese einen eher geringen Faktor zur Stabilisierung der Prothese im Gefäß beiträgt [43]. Betrachtet man die Knickkräfte für die beiden uni-iliakalen Prothesen trifft dies zu (1 N). Bei einer kürzeren, breiteren Prothese nehmen die Werte jedoch bereits zu (3 N) und können erheblich zur Fixierung eines Stentgrafts beitragen. In der parametrischen Untersuchung im Kreislaufsystem konnte eine Migration durch eine adäquate Abstützung der Prothese am Aneurysma (Konfiguration A) vermieden werden. Das Konzept der Abstützung an der Gefäßwand könnte somit sehr effektiv sein. Der Einfluss einer Morphologieänderung des Aneurysmas bei Verwendung einer steiferen Prothese ist allerdings noch zu untersuchen. Ein Abknicken der Prothese durch ungenügende Flexibilität des Stentgrafts könnte zu einer Stabilitätseinbuße sowie zu einer Verringerung des Lumens und somit zu einer erhöhten Gefäßverschlussrate sowie erhöhtem Druckverlust führen. Diese Parameter würden ein Migrationsrisiko wieder vergrößern.

Prothesenwinkel

Mit einem spitzeren Prothesenwinkel trat Migration bei einem niedrigeren systemischen Druck auf. Nach dem Impulssatz erhöhen sich einhergehend mit einem spitzen Prothesenwinkel die angreifenden Strömungskräfte, welches sich in einem niedrigeren Migrationsdruck wiederspiegelt. Die berechneten Strömungskräfte, welche zur Auslösung von Migration benötigt wurden, waren jedoch nicht konstant, sondern nahmen mit dem Prothesenwinkel ab. Dies könnte entweder durch eine Vernachlässigung des Druckverlustes, welcher durch die Verengung der Prothese an der Knickstelle entsteht, oder durch eine erhöhte Fixierung mit ansteigendem systemischem Druck erklärbar sein. Ab einem Prothesenwinkel von 125° ist, obgleich die Fixierung mit 15 mm Fixierungslänge und einem Übermaß von ~20% als adäquat angesehen werden kann, bereits im physiologischen Rahmen (~165 mmHg) Migration aufgetreten. Ein Abknicken der Prothese stellt daher einen erheblichen Risikofaktor dar. In der Migrationsprognose wurde kein Unterschied im Prothesenwinkel zwischen den Gruppen mit und ohne Migration beobachtet. Die Stauchung der Prothesen in der Gruppe M war jedoch prä-migrativ größer. Bei verwinkelten Aneurysmageometrie sollte daher ein flexibler

Stentgraft verwendet werden, so dass ein bogenförmiger Verlauf der Prothese entsteht. Bei der Anzahl von 22,2% der Prothesen [92], bei denen ein Winkel unter 120° beobachtet wurde, ist dieses ein wichtiger Parameter.

Simulation im Kreislaufmodell

Bei Testung im patientenspezifischen Aneurysmamodell lagen die für eine Migration erforderlichen systemischen Drücke im klinisch relevanten Bereich. Es kann folglich davon ausgegangen werden, dass eine Migration mit Hilfe eines Kreislaufsystems nachgestellt und untersucht werden kann. Eine Limitation der Studie besteht in der Untersuchung lediglich eines Migrationsfalls. Eine experimentelle Untersuchung von patientenspezifischen Fällen ohne Migrationsvorkommen wäre notwenig, um eine Verifizierung des Modells zu ermöglichen.

Über die quantitativen Drücke lässt sich keine genaue Aussage treffen, da die Migrationsdrücke im Patienten nicht bekannt waren. Bei der im Patienten eingebauten Prothese handelte es sich bei der proximalen Geometrie um die Talimed 2. Der Migrationsdruck bei der Talimed 2 Prothese war mit 230 mmHg größer als der gewählte Druckgrenzwert von 180 mmHg, welcher auf dem maximalen während der klinischen Nachuntersuchungen gemessenen Druck im Ruhezustand basierte. Ursache hierfür könnte eine Versteifung der Prothese infolge der notwendigen Verlängerung des Stentgrafts sein. Daraus könnte im Modell gegenüber der Realität eine erhöhte Abstützung resultieren. Dass dieser Patient mit einem Alter von über 87 Jahren Gefäße mit einem E-Modul von 0,4 N/mm² aufweist, wird ausgeschlossen. Die Ursache der Migration lag daher wahrscheinlich in einer kurzzeitig höheren körperlichen Belastung des Patienten, welche einen erhöhten Blutdruck zur Folge hatte. Das späte Auftreten der Migration (nach 24 Monaten) liegt vermutlich darin begründet, dass nicht der absolute systemische Druck, sondern die Druckdifferenz zwischen Lumen und Aneurysmasack ausschlaggebend für die Belastung auf die Prothese ist. Direkt post-operativ herrscht im Aneurysmasack ein hoher Restdruck, welcher erst nach einem Zeitraum von 6-12 Monaten mit einem einhergehendem Schrumpfen des Aneurysmas abnimmt [59].

Im Kreislaufmodell kam es auch dann zu Prothesenmigration, wenn die Fixierungs- höher als die Strömungskräfte waren. Dies ist zum einen auf die dynamische Komponente zurückzuführen sein. Durch Vernachlässigung der Pulsation des Blutflusses und der Gefäß-Fluid-Interaktion werden die berechneten Strömungskräfte unter- [136] und die Fixierungskräfte überschätzt. Des Weiteren treten nicht nur Kraftkomponenten entlang der proximalen Halsachse

auf: Querkräfte und Momente könnten in Abhängigkeit der Steifigkeit und Länge der Prothese zu zusätzlichen Belastungskomponenten in der Einspannung führen. Dies wird durch die „Art“ der Migration untermauert: die Prothese migriert indem sie aus dem Fixierungsabschnitt herausgedreht wird.

Bei dem statischen Dislokationsversuch unter Druckbelastung zeigte sich bei höheren Drücken und somit stärkeren Leckagen ein Verlust der Fixierungskomponente. Zarins et al. stellten in einer klinischen Studie ebenfalls eine Migrationsinzidenz von 25% mit Auftreten von Endoleckage I fest [218]. Dies würde bedeuten, dass mit steigendem arteriellem Druck die Diskrepanz von Fixierungs- und Strömungskraft ansteigen müsste, da der Leckagestrom ebenfalls zunimmt. Dies war in den Experimenten zu beobachten.

Bei einer Reduzierung des systemischen Drucks sinken die Fixierungskräfte, so dass dieser nicht nur, wie von Mohan et al. und Li et al. diskutiert, migrationsfördernd ist. [117,133]. Dafür spricht auch, dass im klinischen Patientengut kein direkter Einfluss von Bluthochdruck auf die Migrationsrate festgestellt werden konnte. Im Kreislaufsystem wurde allerdings durch eine stetige Druckerhöhung die Migration von Prothesen erzeugt. Ab einem bestimmten Druckwert zieht entweder die durch den Druck hervorgerufene Durchmesseränderung im Fixierungsbereich eine Reduzierung der Fixierungskraft nach sich oder nicht berücksichtigte Kräfte wie Querkräfte und Momente spielen mit ansteigendem Druck eine zunehmende Rolle.

Eine Limitation dieser Studie war die Vernachlässigung des Thrombus im Aneurysmasack. Inwieweit dieser zur Stabilisierung der Prothese dient, ist unklar. Es kann im Aneurysmasack sowohl strukturierter, als auch unstrukturierter Thrombus vorliegen. Letzteres wurde für diese Studie als ungünstigster Fall angenommen.

Qualitativ war der Effekt von den in dieser Studie betrachteten Einflussgrößen reproduzierbar, so dass Untersuchungen im Kreislaufsystem ein probates Mittel zur Testung von Gefäßprothesen darstellen. Rechnungen alleine sollten nicht verwendet werden.

Migrationsprognose und Morphologieänderung

Eine gesicherte Vorhersage von Migration auf Basis der ermittelten Kraftdifferenz aus Strömungs- und Fixierungskraft war in dieser Studie nicht gegeben. Allerdings könnten durch diese Kräftebilanz Risikopatienten, die zu einer Migration der Prothese neigen könnte, herausgefiltert werden.

Als Ursache für die Migration ist insbesondere der Fixierungsverlust zu nennen, welcher aus der Verkürzung der Halslänge, aber vor allem aus dem Verlust des Übermaßes infolge der Halsdilatation (~2.6 mm) resultiert. Die Migration war bei vier von fünf Patienten auf den Verlust des Übermaßes und somit auf die Morphologieveränderung des Aneurysmas zurückzuführen. Das Übermaß eines Stentgrafts im Gefäß ist durch eine 3D-Analyse des Aneurysmas oder durch röntgenologische Aufnahmen einfach zu ermitteln und sollte in den Nachuntersuchungen kontrolliert werden. Bisher wurde das Übermaß nur in der Studie von White et al. angegeben [211].

Die Halserweiterung findet insbesondere innerhalb der ersten zwei Jahre post-operativ statt [17,17,137]. Falls eine fortschreitende Dilatation nach diesem Zeitraum nicht mehr auftreten würde, wäre ein Übermaßverlust von 10-20% zu erwarten, welches bei der Wahl der Prothesengeometrie entsprechend berücksichtigt werden sollte. Längere Untersuchungszeiträume als 2 bis 3 Jahre wurden jedoch bislang nicht betrachtet. Die Halsbereiche mit bereits großem Durchmesser (>25 mm) und Thrombusformation neigen eher zu einer Vergrößerung des Durchmessers und scheinen daher eher gefährdet [35]. Es wurde keine Korrelation zwischen dem direkt post-operativ vorliegendem Übermaß der Prothese und einer Halserweiterung gefunden [35,161,176], so dass eine Überbelastung der Gefäßwand durch die Radialkraft des Stents unwahrscheinlich ist. Die Aufweitung des proximalen Gefäßabschnittes ging mit einer Volumenzunahme, jedoch nicht mit einer Zunahme des maximalen Durchmessers einher. D.h. es ist eher von einer lokalen pathologischen Zunahme des Aneurysmas als von einer Aufweitung des gesamten Aneurysmas verursacht durch die Druckbelastung auf dem Aneurysma auszugehen.

Bei zwei Patienten ohne Migration schien keine Fixierung im proximalen Bereich mehr vorhanden zu sein. Das gleiche Phänomen beobachteten bereits Badran et al. [17], wobei diese Analyse lediglich auf einer 2-dimensionalen CT-Auswertung basierte. Der Grund für ein Ausbleiben der Migration ist unklar. Eventuell ist es auf die Stabilisierung durch die Thrombusbildung innerhalb der Prothese zurückzuführen.

Kein gängiges Stentgraftdesign scheint ein Konzept hinsichtlich eines fortschreitenden Halsdurchmessers vorweisen zu können. Bei allen Patienten war eine mittlere Gefäßaufweitung von über 2 mm innerhalb von 3 Jahren registriert worden. Wever et al. berichteten, dass insbesondere infrarenal eine Aufweitung des Gefäßes stattfindet [206], so dass eine Fixierung der

Prothese ebenfalls im suprarenalem Bereich stattfinden sollte. Insbesondere bei kurzen Fixierungsgeometrien sollte von einer infrarenalen Fixierung abgesehen werden.

Eine Prothese sollte bezüglich der Fixierung mehr auf Sicherheit ausgelegt werden, da eine etwaige Morphologieänderung (Abknicken und Halserweiterung) zu Migration führen kann. Ein hohes Übermaß geht jedoch meistens mit einer schlechteren Abdichtung im proximalen Bereich durch eine Faltenbildung des Stentgrafts einher. Wenn auch ein Übermaß zwischen 20 und 30 % in dieser Studie eine Migration in den meisten Fällen verhindert hätte, muss der Einsatz mit einem so hohen Übermaß kritisch abgewogen werden.

Transrenale Fixierung stellt eine Verankerung dar, welche in einem mäßig erkrankten Gebiet, eine erhöhte Fixierung liefert. Jedoch war auch diese Fixierungsart bei den in dieser Studie betrachteten Prothesen nicht ausreichend. Eine sichere, sekundäre Fixierung über die Implantatlebensdauer wäre ein Einwachsen der Prothese von der Gefäßwand aus. Ein Einwachsen des Stentgrafts wurde bislang jedoch bei den gängigen Prothesen nach zwei Jahren Implantationdauer nicht beobachtet [122].

Kapitel 4
ABDICHTUNG

In diesem Kapitel wird ein Überblick über den Stand der Forschung zur Abdichtung bzw. Ausschalten des Aneurysmascks mittels Stentgraft gegeben. Es wird dabei insbesondere auf die Entstehungsmechanismen/-faktoren und die Folgen von Leckagen eingegangen und diese im Rahmen von Prothesendesigns diskutiert.

Endoleckagen

Mit einem klinischen Auftreten von 11,5-39,6% zählt eine mangelhafte Abdichtung zum erkrankten Gebiet zur häufigsten Komplikation bei EVAR [7,77-79,191]. Erkannt werden Leckagen mittels Angiographie oder kontrastmittelunterstützter CT.

Die einzelnen Leckagen lassen sich anhand von drei Kriterien klassifizieren: Nach dem **Zeitpunkt** des Auftretens wird zwischen „primärer“ und „sekundärer“ Leckage unterschieden. Primär bedeutet direkt post-operativ, sekundär im nachfolgenden post-operativen Zeitraum. Die **Dauer** der Leckage wird eingeteilt in „persistierend“ und „nicht persistierend“. Persistierende Leckagen treten mindestens über zwei Nachuntersuchungszeiträume auf. Die dritte Einteilung erfolgt über den **Ort** des Auftretens. Dabei wird zwischen den einzelnen „Leckagentypen I-IV“ differenziert, auf die im Folgenden näher eingegangen wird (Abbildung 4.1).

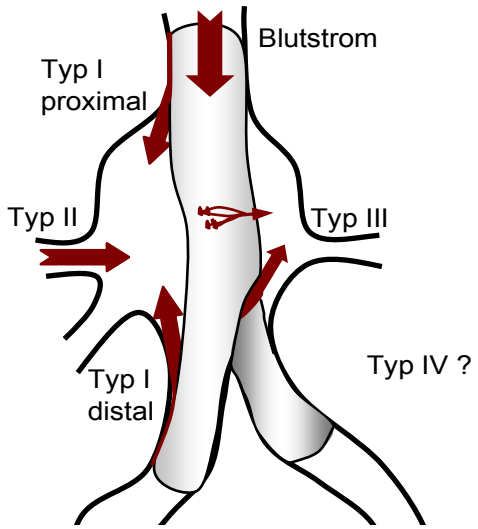


Abbildung 4.1: Endoleckagetypen I-IV am Beispiel einer bifurkativen Prothese.

Endoleckage I

Eine Endoleckage I (E I) entsteht durch eine unzureichende Abdichtung der Prothese im Fixierungsbereich. Diese Leckage tritt direkt nach Implantation oder erst im späteren Verlauf auf, vermutlich durch ein Auflösen des Blutgerinnsels im Fixierungsbereich [191]. Die Inzidenz beträgt ca. 7,5% direkt post-operativ und 10% nach 3 Jahren [199]. Leckagefördernde Faktoren sind Thrombusformationen und Verkalkungen im Halsbereich, eine kurze Abdichtungsstrecke bzw. Fixierungslänge, ein Übermaß kleiner 10%, eine fortschreitende Gefäßdilatation und Verwinkelung des Gefäßhalses sowie Platzierungsprobleme und eine ungeeignete Prothesenwahl [23,134,146,174].

Durch eine E I besteht eine direkte Verbindung vom systemischen Blutdruck zum Aneurysmasack [20,213]. E I ist somit häufig Anlass zur Re-Intervention [199]. Eine Nachbehandlung mit „Coils“, welche eine Thrombosierung der Leckage durch Verwirbelung der Strömung im Aneurysmasack fördern, ist zumeist uneffektiv [128,199]. Daher werden Stentgrafts oftmals verlängert oder überstentet. Ist dies nicht möglich oder erfolgreich, führt dieser Leckagetyp häufig zur Revision der Prothese.

Endoleckage II

Endoleckage II (E II) bezeichnet einen retrograden Fluss von den angrenzenden Kollateralen (Seitenäste) in den Aneurysmasack [191]. Nach Überbrückung des Aneurysmas fällt der Druck im Sackbereich unter den arteriellen Systemdruck, so dass eine Flussumkehr in den normalerweise von der Aorta gespeisten Arterien entstehen kann. Die Inzidenz liegt zwischen 5-43%, wobei 5-25% davon persistierend sind [79,187,199]. Das Auftreten der E II korreliert mit der

prä-operativ vorliegenden Anzahl nicht thrombosierter Seitenäste [63,189]. Je nach Anzahl der offenen Seitenäste und den Druckverhältnissen in den Kollateralen fungieren einige als Ein- und andere als Ausstromgefäße. Der Druck im Aneurysmasack kann dabei Werte bis zum systemischen Druck annehmen [22].

In der Literatur wird kontrovers diskutiert, welche Auswirkungen bei E II auf den klinischen Erfolg vorliegen [21,199]. Einige Gruppen sehen keine klinischen Konsequenzen [154,219], während andere ein Anwachsen des AAA feststellen [18] und für einen präventiven Verschluss bei offenen, großlumigen Kollateralen während des Eingriffes plädieren [216].

Endoleckage III

Endoleckage III (E III) bezeichnet eine fehlende Abdichtung an den Verbindungselementen von modularen Stentgraftsystemen, an den Nahtstellen durch Mikrodefekte oder eine Undichtigkeit am Graft durch Ermüdung [191]. Parodi et al. zeigten, dass Defekte im Graft (3,5 mm) zu einem hohen Druck im Aneurysmasack führen [143].

Aufgrund der Verbesserung der Graftdesigns treten diese Endoleckagen nur noch selten auf und sind zumeist auf eine mangelhafte Platzierung des Prothesenschenkels zurückzuführen [189]. Die Inzidenz ist mit 1-2% angegeben [84]. E III führt zumeist zu einem erhöhtem Druck im Aneurysmagebiet und somit zu einer Re-Intervention [199].

Endoleckage IV / Endotension

Endoleckage IV (E IV) oder Endotension wird definiert als eine persistierende Druckbelastung des Aneurysmassacks <u>ohne diagnostizierbare</u> Leckage, gekennzeichnet durch ein AAA-Wachstum [191]. Der Mechanismus der Druckentstehung wird bislang kontrovers diskutiert.

Stavropoulos et al. zeigten, dass die Sensivität von Angiographie nur 81% beträgt [172], so dass Endotension teilweise auf „nicht entdeckte“ E I, E II oder E III zurückzuführen ist. Jedoch waren bei der Eröffnung von zuvor gestenteten, wachsenden Aneurysmen keine Leckagen visuell zu beobachten [208].

Des Weiteren wird daher vermutet, dass ein hoher Druck im Aneurysma durch eine Flüssigkeitspermeation induziert wird [43,64,193]. Es soll sich dabei um einen sehr geringen Volumenfluss handeln, welcher nicht als Leckage detektiert bzw. beobachtet werden kann [208]. Drei Übertragungswege wurden vorgeschlagen:

- Flüssigkeitstransfer über den Graft. Wie in der konventionellen Chirurgie, sind die meisten Prothesen initial wasserdurchlässig und sollen durch den Thrombus, der sich an der Prothesenwand bildet, abgedichtet werden. In der konventionellen Chirurgie wird dieses Prinzip erfolgreich angewandt. Mit Einführung von dünneren Grafts, welche zur Verringerung des Katheterdurchmessers notwendig sind, wird spekuliert, dass die Abdichtung umzureichend ist [191]. Das Auftreten von E IV hinge somit von der Graftporosität und der Dicke des Graftmaterials ab.

- Flüssigkeitsübertragung durch Permeation des Blutplasmas über den vorliegenden Thrombus im Fixierungsbereich [23,191,199]. Es wurde jedoch bislang kein direkter Zusammenhang zwischen der prä-operativen Thrombusformation und der Zunahme des AAA's beobachtet [129].

- Flüssigkeitsübertragung über die angrenzenden thrombosierten Kollateralen [191].

In den letzten beiden Fällen würden die Thrombusgeometrie und –struktur eine große Rolle spielen.

Bislang konnte jedoch kein konsistenter Zusammenhang zwischen Aneurysmasackdruck und systemischem oder kollateralem Druck in in vivo oder in vitro Studien gefunden werden [82,89,90,193]. Auch die Rolle des Thrombus als Abdichtungsmedium ist umstritten [39,89,90,165,170,193]. In in vitro Studien mit intraluminalem Thrombusstrukturen wurden sowohl reduzierte als auch dem systemischen Druck entsprechende Drücke innerhalb des Thrombus gemessen. Klinische Studien, in denen der Druck zeitweise im Aneurysma gemessen wurde, verzeichneten teilweise eine Abnahme des Drucks und teilweise einen gleich bleibenden Druck im Aneurysmasack nach erfolgreicher Thrombosierung einer Leckage. Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der einzelnen Studie könnten einerseits auf die Messmethode und andererseits auf die variierende Struktur und somit auf ein breites Permeabilitätsspektrum von Thrombus zurückzuführen sein [8,8,91,203].

Die Häufigkeit von Endotension beträgt ungefähr 20% [23,199] und führt oftmals zur Revision der Prothese, da bei nicht diagnostizierbarer Ursache, keine Maßnahmen zur Prävention der Endotension ergriffen werden können.

Problem der Endoleckagen

Die Häufigkeit von Endoleckagen I, III und IV ist prothesenspezifisch, da sich die Prothesendesigns in Porosität, Struktursteifigkeit, Nahtstellen, Oberfläche etc. unterscheiden [40,43,70,175,191]. Nähere Richtlinien zur Auslegung von EVAR Prothesen zur Vermeidung von Leckagen existieren nicht. Das Auftreten von Endoleckage II ist prothesenunabhängig. Kein Stentgraft verschließt die Kollateralen.

Ein Auftreten von Leckagen ist nicht gleichbedeutend mit einem Anwachsen des Aneurysmas. In ca. 36% der Fälle von Endoleckagen wurde eine Durchmesserzunahme des Aneurysmas beobachtet, welches impliziert, dass eine kritische Belastung des Aneurysmas vorlag. Es lassen sich jedoch keine direkten Rückschlüsse auf die Höhe des Drucks im Aneurysmasack aus dem Vorhandensein oder der Art der Leckage ziehen [129,210]. Dies ist problematisch, weil die Druckbelastung ein entscheidender Parameter für die Bewertung der Rupturgefahr ist.

Ziel der Abdichtungsuntersuchung

Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss von Endoleckagen auf den klinischen Erfolg näher zu bestimmen, sowie Faktoren, die ein Auftreten von Leckagen fördern, zu ermitteln.

Die Eignung von Thrombus als Abdichtungsmedium wird gezielt untersucht. Folgende Hypothese wird überprüft: „Endotension wird durch eine mangelnde Abdichtung des Thrombus entlang der Prothese, der Thrombusformation an den Fixierungsarealen und/oder den thrombosierten Kollateralen verursacht“.

4.1 Methode

Dieser Studienabschnitt gliedert sich in drei Teile. Der erste besteht aus der klinischen Studie, welche sich mit den Ursachen und Folgen von Endoleckagen beschäftigt. Der zweite Teil besteht aus einer in vitro Bestimmung der Permeabilität von Thrombus und thrombosierten Graftmaterialien. Im dritten Abschnitt wird der resultierende Druck, der sich aufgrund von Geometrie und Permeabilität von Thrombus und thrombosierten Graftmaterialien einstellt mittels eines analytischen Modells berechnet.

4.1.1 Klinische Studie

In der klinischen Studie wurde zunächst der Erfolg von EVAR anhand der Änderung des maximalen Durchmessers des AAA's bestimmt. Um eine Unabhängigkeit von der prä-operativen Größe des Aneurysmas sicher zu stellen, wurde der Zusammenhang zwischen der Durchmesseränderung und dem prä-operativem Durchmesser betrachtet. Anschließend wurde der Einfluss der einzelnen Endoleckagetypen auf den Erfolg von EVAR untersucht und die Endoleckageinzidenz ermittelt.

Das Auftreten von Endotension wurde mit Hilfe des AAA-Status beurteilt. Dazu wurde dieser mit und ohne Auftreten von Leckagen über den Nachuntersuchungszeitraum bestimmt. Die Einteilung des AAA-Status „wachsend“ oder „schrumpfend“ erfolgte nach einer Zu- bzw. Abnahme des maximalen Durchmessers um 5 mm auf Basis der CT-Daten der Patienten [111]. Aneurysmen ohne eine Durchmesseränderung um 5 mm wurden als „stabil“ definiert.

Um die Folgen einer Endoleckage abzuschätzen, wurden die einzelnen Leckagen in vier Kategorien unterteilt:

- „Spontaner Verschluss“ definierte eine Leckage, die ohne Intervention thrombosierte.
- „Offen/neutral“ waren persistierende Leckagen, bei denen keine AAA-Zunahme zu beobachten war.
- Leckagen, bei denen eine Intervention erfolgte, wurden unterteilt nach „Re-Intervention erfolgreich“ und
- „Re-Intervention nicht erfolgreich“.

Ob Leckagen vermehrt zu Re-Intervention (Coiling, Verlängerung der Prothese etc.) bzw. Revision der Prothese führen, wurde anschließend untersucht.

Neben dem Einfluss der Leckagen wurde der Einfluss der Prothesenwahl auf den Erfolg von EVAR bestimmt. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich dabei über 36 Monate eingeteilt in Intervalle von jeweils 12 Monaten. Zur Beurteilung prothesenspezifischer Einflüsse auf das Auftreten von Leckagen wurde zudem die Häufigkeit der einzelnen Leckagen in Abhängigkeit der implantierten Prothesen evaluiert. Des Weiteren wurde untersucht, inwieweit die vorliegende Implantationssituation eine Auswirkung auf das Auftreten von Leckagen hat: Das Auftreten von proximalen Endoleckgen I wurde in Abhängigkeit der prä- und post-operativen proximalen Fixierungslänge[6] betrachtet. Der Einfluss von Platzierungsproblemen (schwieriger Zugang, Schwierigkeiten beim Abwerfen der Prothese, Unterschätzung der Geometrie), von der prä-operativ vorliegende Thrombusformation (Thrombusschichtdicke) im AAA-Sack und von Gerinnungsstörungen beim Patienten auf das Auftreten von Leckagen wurde untersucht.

Der untersuchte Patientenpool setzte sich aus den Patienten, die im Zeitraum von 1996-2006 im AKH mit einem Stentgraft versorgt worden sind, zusammen (n=192; Untersuchungszeitraum 19±23 Monaten; Anhang A). Die Analyse erfolgte anhand der Krankheitsgeschichte und der 2-dimensional ausgewerteten CT-Daten der Patienten über die einzelnen Nachuntersuchungen. Die Genauigkeit der Geometriebestimmung basierend auf den 2D bestimmten Geomtriedaten ist in der Literatur umstritten. Die Sicherstellung der qualitativen Aussagekraft hinsichtlich des Erfolgs von EVAR anhand der Änderung des maximalen Durchmessers basierend auf 2D-Messungen wurde in einer Vorstudie bestätigt (Anhang E).

4.1.2 In vitro Permeabilitätsbestimmung

Die Permeabilität wurde in einem statischen Druckversuchsstand bestimmt. Untersuchte Variablen waren die verschiedenen Prüfkörper (Gerinnungsthrombus, intraluminaler Thrombus (ILT) und thrombosierte Graftmaterialien) und die Druckbelastung (40 mmHg, 80 mmHg und 120 mmHg). Die Differenzierung der beiden Thrombenarten war notwendig, da sich

[6] Vom Beginn der Prothese bis ausschließlich zum Beginn des Aneurysmas entlang der CT-Achse.

diese in Entstehung und Struktur unterscheiden[7]. Der Einfluss der Druckbelastung auf die Permeabilität des Thrombus wurde analysiert, da die Permeabilität abhängig von der Dichte des Thrombus ist [51] und mit unterschiedlicher Druckbelastung ein unterschiedlicher Komprimierungszustand des Thrombus zu erwarten ist.

Die biomechanische und biochemische Eigenschaften des Thrombus sind abhängig von der Polymerisationsbedingung, der Fibrin-, Thrombin- und der Ionen-Konzentration [51]. Um Rückschlüsse auf die Permeabilität der einzelnen Thromben in Abhängigkeit der Thrombusstruktur ziehen zu können, wurde der Aufbau der Thromben untersucht: Der Wassergehalt, die Zusammensetzung und Gerinnungscharakteristik sowie die Porosität und die Porengröße wurden bestimmt.

Auf die verwendeten Prüfkörper und das Testprotokoll wird im Folgenden detailliert eingegangen.

4.1.2.1 Prüfkörper

Die Permeabilität wurde für porcine Gerinnungsthromben, humane intraluminale Thromben von AAA-Patienten und gängige mit Humanblut thrombosierte Graftmaterialien bestimmt. Porcines Blut wurde als Ersatzmodell für Humanblut verwendet, da Humanblut nur begrenzt zur Verfügung stand.

---

[7] Thromben bestehen aus einem Fibrinnetz, in das Thrombozyten und Erythrozyten eingelagert sind. In Abhängigkeit der Struktur und des Entstehungsprozesses unterscheidet man zwischen Gerinnungs- und Abscheidungsthrombus. Gerinnungsthromben entstehen durch Blutgerinnung bei niedrigem Blutfluss. Die Zellbestandteile entsprechen der Verteilung des flüssigen Blutes. Ein Abscheidungsthrombus entsteht bei Verletzung der Gefäßwand und besteht insbesondere aus Thrombozytenaggregaten.
Bei EVAR bildet sich Gerinnungsthrombus entlang der Prothese und im Restvolumen des überbrückten Areals bei stagnierendem Blutfluss. Der ILT liegt bereits prä-operativ im Aneurysma vor. Er entsteht in der Regel in Regionen mit turbulentem Fluss. ILT ist inhomogen und weist je nach struktureller Beschaffenheit, vermehrt Fibrin, Thrombozyten oder Erythrozyten auf. Im Allgemeinen setzt sich ILT gefäßnah aus einem Abscheidungs- und lumennah aus einem Gerinnungsthrombus zusammen.
Thrombus befindet sich stets im Umbau durch Fibrinolyse und Fibrinogese. Wird die Thrombusstruktur nicht unmittelbar durch Enzyme der Fibrinolyse abgebaut, kommt es im weiteren Verlauf zu einer von der Gefäßwand ausgehenden Organisation des Thrombus durch Granulationsgewebe und schließlich zur Rekanalisierung. Bei Aneurysmen tritt oftmals keine Granulationsbildung auf, da die Gefäßwand bereits zu geschädigt ist. Der Thrombus verdichtet sich in diesem Fall zu einer gelb-grauen kautschukähnlichen Masse.

Gerinnungsthrombus

Das porcine Blut wurde während der Schlachtung der Tiere entnommen und unbehandelt unter Stase gerinnen lassen. Im Anschluss an die primäre Vernetzung wurde der Thrombus gekühlt aufbewahrt. Es wurden zylindrische Prüfkörper aus dem Thrombus gestanzt und zugeschnitten (∅ 20 mm, Höhe 10 mm; Abbildung 4.2).

Abbildung 4.2: Ausgestanzter, zugeschnittener porciner Gerinnungsthrombus.

Intraluminaler Thrombus

Intraluminaler Thrombus wurde im Rahmen konventioneller Operationen von drei Patienten mit Bauchaortenaneurysmen asserviert und in physiologischer Kochsalzlösung gelagert (Abbildung 4.3). Aufgrund des inhomogenen, schichtförmigen Aufbaus von ILT wurden die ILT-Strukturen in aortennah, mittig und lumennah unterteilt und getrennt voneinander untersucht [8,203]. Die Prüfkörper wurden so ausgestanzt, dass die Richtung des Flüssigkeitstransfers vom Lumen zur Aortenwand, d.h. orthogonal zur Schichtstruktur angeordnet war.

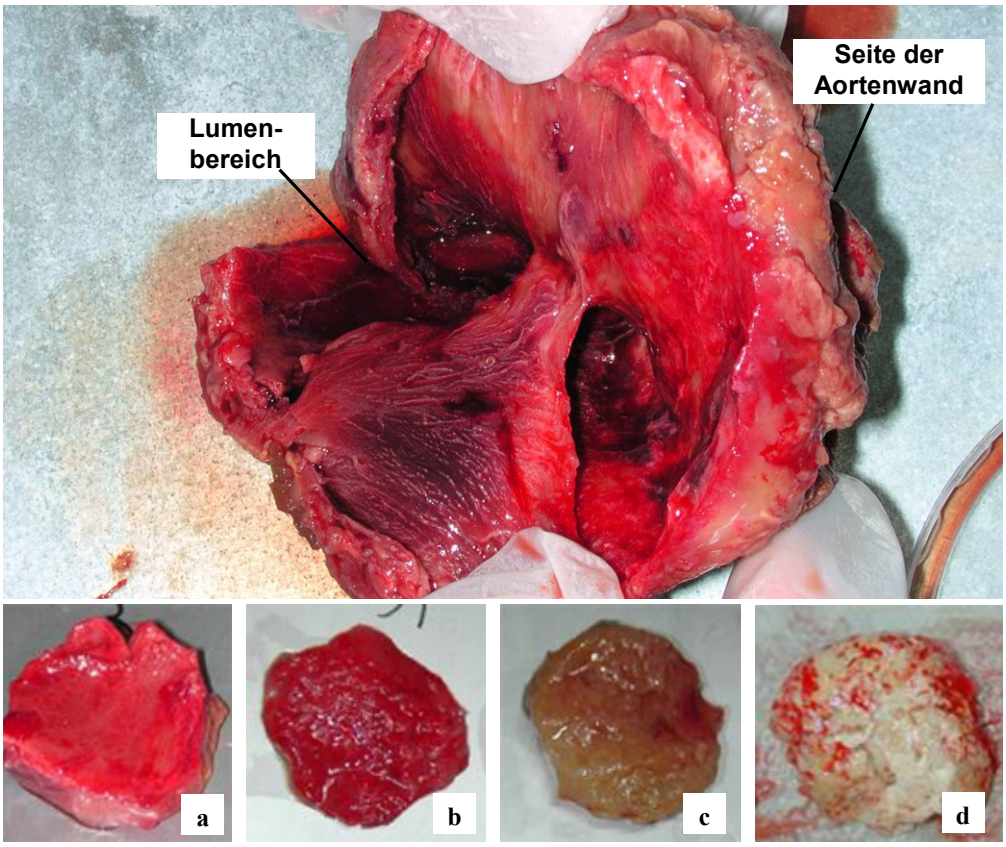


Abbildung 4.3: Zirkulär angeordneter ILT mit unterschiedlichen Proben unterteilt nach dem Schichtaufbau im Aneurysma von a) luminal über b) und c) mittig nach d) aortennah.

Thrombosierte Graftmaterialien

Konventionelle Gefäßprothesen und der textile Anteil von Stentgraftprothesen, die für den Ersatz der Bauchschlagader eingesetzt werden (z.B. Vanguard™, AneuRx™ und Talent™, Ancure™, LifePath™ sowie Zenith™), bestehen heute mehrheitlich aus Polyester. Nur wenige Stentgrafts werden aus Polytetrafluorethylen (PTFE) gefertigt (Excluder™ oder Power-Link™). In dieser Studie wurde die Permeabilität für zwei Polyestervliese mit unterschiedlichen Gewirken (Dacronvelour DV 1900 sowie DV 1500, Aesculap/BBraun, Tuttlingen) und einer PTFE Folie (Vascupatch, W. L. Gore & Associates, Inc., Newark, DE) bestimmt (Abbildung 4.4). Zur besseren Thrombosierung des Blutes am Graft werden konventionelle Prothesen mitunter beschichtet. Daher wurde die Permeabilität ebenfalls von einem mit absorbierbarer Gelatine beschichteten Polyestergraft bestimmt (DVK 1900, Aesculap/BBraun, Tuttlingen). Ebenfalls wurde die Permeabilität von einem hydrophoben Polyurethanvlies (PU 759, Aesculap/BBraun, Tuttlingen) ermittelt, welches als Graftmaterial bisher keinen Einsatz findet, jedoch ein Alternativmaterial für Gefäßprothesen darstellen könnte.

Hersteller geben die Permeabilität der Graftmaterialien im nativen Zustand anhand der Luftdurchlässigkeit nach ISO 7198 an. Ab einem Wert von 800 ml/(cm²·min) ist laut dieser Norm ein „Vorthrombosieren“ der Prothese vor dem Einbau in den Patienten notwendig. Bei den Polyestermaterialien betrug die Luftdurchlässigkeit 1500 ml/(cm²·min), 1900 ml/(cm²·min) und ~0 ml/(cm²·min) für DV 1500, DV 1900 bzw. DVK 1900. Bei PU betrug diese 199 ml/(cm²·min).

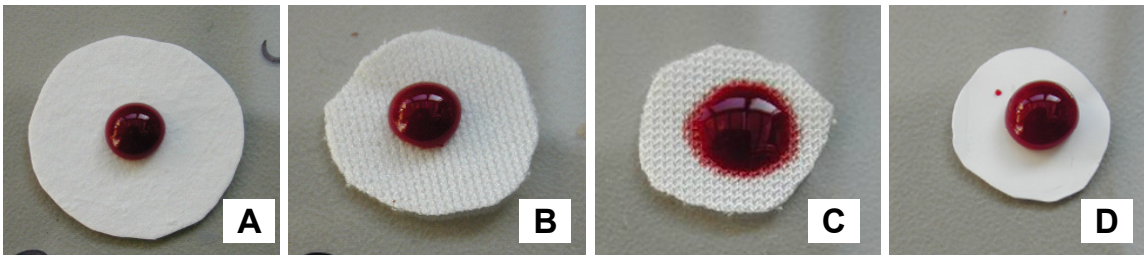


Abbildung 4.4: Graftmaterialien mit Bluttropfen: Polyurethanvlies (A), Polyestervlies DV 1900 (B) Polyestervlies DV 1500 (C) und Polytetrafluorethylen (C).

Die Thrombosierung der Materialproben erfolgte mit Humanblut. Die Graftproben wurden drei Mal innerhalb von 1,5 h mit Blut durchtränkt, wobei die Proben währenddessen stets von Blut eingeschlossen waren. Zur Durchtränkung der Polyestergrafts, bei denen ein Vorthrombosieren notwendig ist, wurden die Proben, wie in der Klinik üblich, während der Thrombosierung manuell gedehnt. Die Höhe der Thrombusformation auf der Materialoberfläche wurde mit einem Messschieber bestimmt und betrug zwischen 1–2 mm. Als Referenz zu den thrombosierten Graftmaterialien wurde die Permeabilität von PU und PTFE im nativen Zustand ermittelt. Die Polyesterproben wurden aufgrund ihrer hohen Permeabilität nicht im unthrombosierten Zustand untersucht.

4.1.2.2 Testprotokoll

Permeabilität

Die Bestimmung der Permeabilität erfolgte anhand der uni-direktionalen Durchflussrate eines Mediums durch den Probekörper hervorgerufen durch einen konstanten Druckgradienten über der Probe. Die Permeabilität k ergab sich nach dem Gesetz von Darcy durch:

$$k = \frac{dm}{dt}\frac{dx}{dp}\frac{1}{\rho \cdot A} \qquad (4.1)$$

dm/dt -Massenstrom
A -durchströmte Fläche
dp/dx -Druckänderung über die Prüfkörperhöhe
ρ -Dichte

Ein statischer Druck p_{ap} wurde über ein Flüssigkeitsreservoir auf den Probekörper aufgebracht (Abbildung 4.5). Der angelegte Druck wurde anhand eines Druckventils reguliert und oberhalb der Prüfkörper mit einem Membrandrucksensor (MX860, Medex Inc., Hilliard, USA) kontrolliert. Unterhalb der Proben herrschte der Umgebungsdruck p_0. Durch das Ventilsystem konnten bis zu acht Proben gleichzeitig getestet werden. Als Testmedium wurde Ringer-Lösung (Ringer-Tabletten, Merck; ρ=1,01 g/cm³) verwand. Die Durchflussrate wurde anhand des Gewichtes des Permeats mit einer Feinwaage (Sartorius BP110S, Data Weighing Systems, Inc., Genauigkeit 0,0004 g) in diskreten Zeitabschnitten (~stündlich) ermittelt. Die Analyse der Permeabilität erfolgte in drei Zeitabschnitten: 0-2 Stunden primäre, 2-5 Stunden sekundäre und >5Stunden tertiäre Permeabilität. Die Prüfdauer betrug 25 Stunden. Ein längeres Zeitintervall wurde nicht untersucht, da Proben von geringer Permeabilität im unteren Bereich austrockneten. Die Versuche wurden bei Raumtemperatur durchgeführt.Die Auflösung der Permeabilität reichte in Abhängigkeit der Prüfparameter (Zeitintervall, Druck und Thrombushöhe) von 7e-5 bis 1,1e-5 mm^4/(Ns).

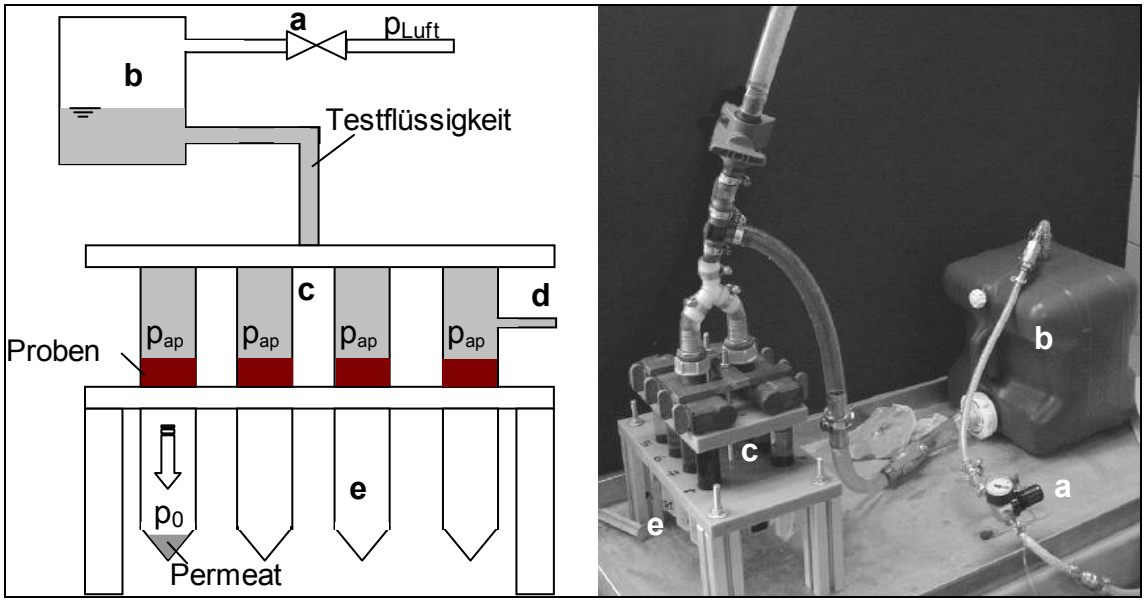


Abbildung 4.5: Permeabilitätsversuchsstand: schematisch (links), Foto (rechts) Regelventil (a), Flüssigkeitsreservoir (b), Probekammern (c), Drucksensor zur Messung des applizierten Drucks p_{ap} (d), Auffangbehälter mit Umgebungsdruck p_0 (e).

Die Thromben wurden mit einem lösungsmittelfreien Epoxid-Klebstoff (Uhu® plus endfest 300, Bühl, Baden) in PMMA-Röhrchen (Polymethylmethacrylat) eingeklebt (Abbildung 4.6 A). Dieses gewährleistete eine Abdichtung an der Grenzfläche zwischen Probenhalter und Probe. Zur Prävention einer starken Dehnung der Thromben wurden diese durch einen darun-

ter liegenden Filter (Drahtgewebe G100; K. & H: Eppensteiner GmbH & Co KG, Ketsch) mit einer Porengröße von 100 µm unterstützt. Die thrombosierten Graftmaterialien wurden zwischen zwei Dichtringen fixiert (Abbildung 4.6 B). Die ILT-Proben wurden je nach Konsistenz und Höhe nach Schema (A) oder (B) fixiert.

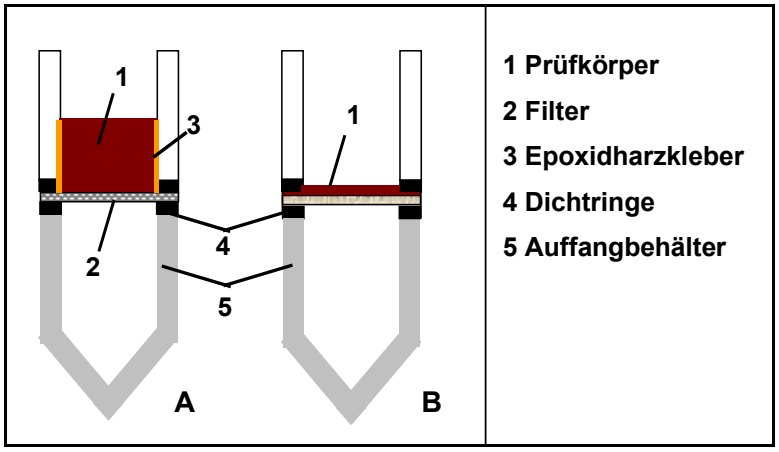


Abbildung 4.6: Fixierung der Prüfkörper in den Probenhaltern: Gerinnungs- (A) und thrombosierte Graftmaterialien (B). ILT war je nach Konsistenz und Höhe nach Schema (A) oder (B) fixiert.

Durch Anfärben der Flüssigkeit wurde stichprobenartig überprüft, dass die Flüssigkeitspermeation durch den Prüfkörper erfolgte (Tinte; Pelikan, Partikelgröße 0,18-0,21 µm, Abbildung 4.7). Proben, bei denen eine seitliche Leckage sichtbar war, wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen.

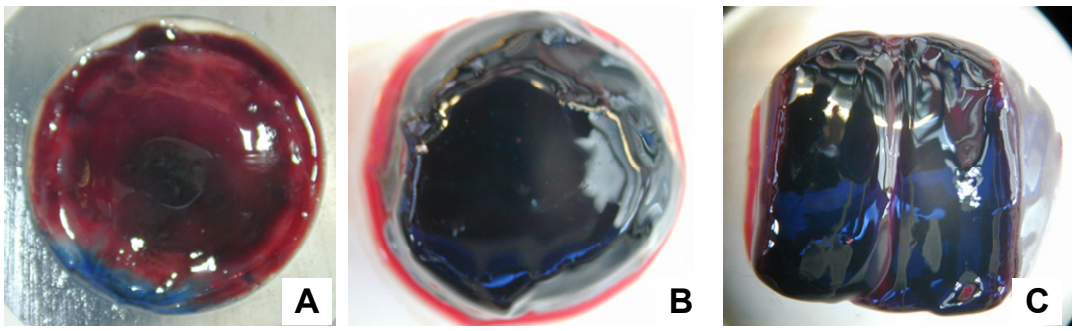


Abbildung 4.7: Angefärbte Thrombusprobe mit seitlicher Leckage (A) und mit vollständiger farblicher Durchdringung als Draufsicht (B) und Querschnitt (C).

Struktur des Thrombus

Der Wassergehalt der Thromben wurde durch den Quotient von Trocken- und Feuchtgewicht bestimmt. Das Feuchtgewicht entsprach dem Gewicht des Thrombus nach Entnahme der Probekörper. Das Trockengewicht wurde nach 6-stündiger Trocknung bei 70°C ermittelt.

Laborchemische Untersuchungen (Blutbild, Gerinnungszeiten und Thrombelastogramme) des Blutes wurden im klinischen Labor des AKH durchgeführt. Zur Untersuchung der Schichtung des ILT's wurden für zwei Patienten histologische Bilder mit Hämatoxilin/Eosin-Färbung (H/E) im medizinischen Labor des AKH erstellt.

Zur Erfassung der Struktur der Proben wurden diese rasterelektronenmikroskopisch (REM) aufgearbeitet. Dazu wurden diese dehydriert und besputtert. Anhand der REM-Bilder wurden Porosität und Porengröße an der Oberfläche der Proben bestimmt. Die Bilder wurden zunächst gefiltert und in Schwarz-Weiß-Bilder transformiert (Matlab 6.5; Mathworks, Massachusetts, USA; Abbildung 4.8). Die Porosität wurde als Verhältnis der Porenflächen zur Gesamtfläche und die Porengröße über einen angenäherten Kreis der Einzelporen bestimmt. Zur Erfassung der Gesamtstruktur wurden jeweils mehrere Probenausschnitte mit drei unterschiedlichen Vergrößerungen, an drei unterschiedlichen Positionen herangezogen. Artefakte wie beispielsweise „dunkle Zonen" wurden aus dem Bild vor der Analyse manuell entfernt.

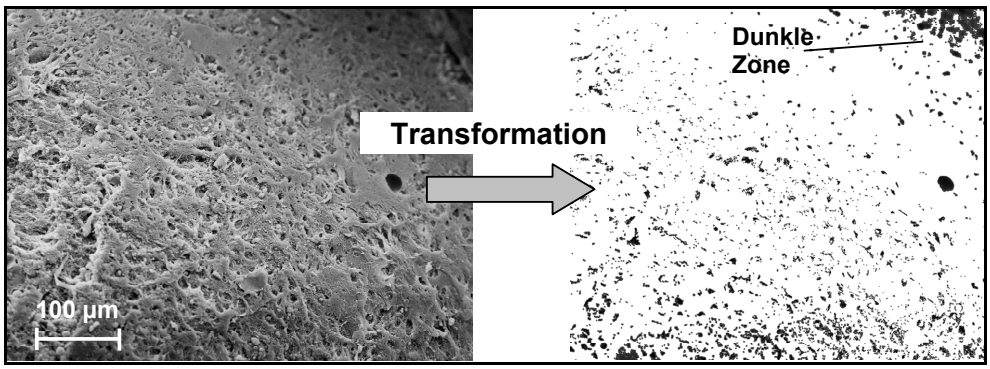


Abbildung 4.8: Bestimmung der Porosität und der Porengröße durch Transformation des REM-Bildes in ein Schwarz-Weiß-Bild am Beispiel des intraluminalen Thrombus.

Testmatrix

Die Testmatrix bezieht sich auf die endgültige Probenanzahlen der einzelnen Analysen (Tabelle 4.1). Der Einfluss des Prüfdrucks wurde nur am Gerinnungsthrombus evaluiert. Die biochemische Analyse erfolgte an porcinen und humanen Blutproben. Unterschiede in den einzelnen Testanzahlen beruhen auf der Beschränkung der Verfügbarkeit der Materialien und des Blutes. Die Ergebnisse der Gerinnungsthromben eines Schweines wurden aus der Auswertung entfernt, da sich keine feste Thrombusstruktur ausbildete. Acht Proben des porcinen Gerinnungsthrombus wurden aufgrund von Leckagen seitlich des Thrombus verworfen. Drei Proben von DV 1900 und zwei Proben von DV 1500 wurden aus der Studie ausgeschlossen,

da der Thrombus während des Versuches vollständig aus dem Graft ausgewaschen wurde und nur noch die Graftpermeabilität vorlag.

Tabelle 4.1: Anzahl der Proben der einzelnen Untersuchungen. In Klammern sind die im nativen Zustand getesteten Proben aufgeführt.*

Prüfkörper	Permeabilität (Prüfdruck)			Wasser-gehalt	Biochemische Analyse	Struktur-analyse
	40 mmHg	80 mmHg	120 mmHg			
Gerinnungs-thrombus	16	26	13	16	11	3
ILT		16		11		9
Graftmaterialien						
Polyester DV1900		8			1	2
Polyester DV1500		14				3
Polyester DVK1900		8			1	3
PU		24 (6)*			2	2
PTFE		8 (8)*				2

4.1.3 Analytisches Modell

Das analytische Modell wurde verwendet, um den sich im Aneurysmasack einstellenden post-operativen Druck zu berechnen. Der Druck im Aneurysmasack resultiert dabei aus den Massesträmen/Permeation in und aus dem Aneurysma über die einzelnen Systemgrenzen (Abbildung 4.9).

4.1.3.1 Berechnungsmodell

Die Druckänderung im Aneurysmsack *dp/dt* wurde mit dem Volumenstrom *dV/dt* mit der Zeit *t* und der Änderung des Aneurysmavolumens dV_e in Beziehung gesetzt. Thrombus und Blut im Aneurysmsack wurden dabei als inkompressibel angesehen. Das Aneurysma wurde als eine kugelförmige, elastische, biegeschlaffe Rotationsmembran modelliert, so dass sich die Umfangsspannung σ_φ in Abhängigkeit des Aneurysmaradius *r,* der Wandstärke h_{Aorta} und des Drucks *p* in einem Kugelkoordinatensystem zu

$$\sigma_\varphi = \frac{pr}{2h_{Aorta}} \qquad 4.2$$

ergibt. Die Spannung war nicht direkt von Interesse, sondern diese wurde in Verbindung mit einem linear elastischen Materialgesetz (Elastizitätsmodul *E)* verwendet, um die Dehnung in Umfangrichtung zu bestimmen.

$$\varepsilon_{\varphi} = \frac{d\varphi}{\varphi} = \frac{dr}{r} = (1-\nu)\sigma_{\varphi}/E\,. \qquad 4.3$$

Die Variable ν ist die Querkontraktionszahl. Durch eine Verknüpfung der Gleichungen (4.2) und (4.3) ergibt sich die Volumenänderung dV_e in Abhängigkeit der Druckänderung dp zu

$$dV_e = \frac{4}{3}\pi\left(r_0 + \frac{1}{4}r_0^2\frac{dp}{(h_{Aorta}\cdot E)}\right)^3 - V_0 \approx \frac{\pi r_0^4}{h_{Aorta}\cdot E}dp\,. \qquad 4.4$$

Aufgrunde der differentiell kleinen Druckänderungen lassen sich die Drucktherme höherer Ordnung vernachlässigen (Fehler <5% im Bereich von 0-120 mmHg). Der Volumenstrom über die einzelnen Systemgrenzen wurde mittels Darcy's Gesetz bestimmt (Gleichung 4.1). Durch eine Verknüpfung der Gleichungen (4.4) und (4.1) ergibt sich für den Druck im elastischen Aneurysmsack infolge der Ein- und Ausströme über die Systemgrenzen folgende Beziehung

$$\frac{dp}{dt} = \frac{\overbrace{k_w A_w \frac{dp_w}{dx_w}}^{\text{Abfluss über AAA-}} + \overbrace{k_a A_a \frac{dp_a}{dx_a}}^{\text{Zufluss über Graft}} + \overbrace{k_b A_b \frac{dp_b}{dx_b}}^{\text{Zufluss über Kollateralen}} + \overbrace{k_c A_c \frac{dp_c}{dx_c}}^{\text{Zufluss über AAA-Hals}}}{\frac{\pi r_0^4}{h_{aorta}\cdot E}}\,. \qquad 4.5$$

Die Indices „a" bis „c" beziehen sich auf die einzelnen Systemgrenzen, über die ein Massetransfer stattfindet: Stromzufluss fand über die Prothese, über die Thrombusformation an der Fixierungsregion oder aus den Kollateralen statt. Ein Stromabfluss war über die Aortenwand möglich (Abbildung 4.9). Innerhalb des Aneurysmasacks lag ein homogener, zeitabhängiger Druck $p_{AAA}(t)$ vor. Das Gleichungssystem wurde iterativ mittels Runge-Kutta-Verfahren gelöst (Matlab 7, Mathworks, Natick). Die Konvergenz der Ergebnisse wurde sichergestellt. Es sei darauf hingewiesen, dass die angegebenen Zeitwerte nicht absolut, sondern nur qualitativ zu betrachten sind, da keiner Veränderung der Thrombusstruktur in Abhängigkeit der Zeit Rechnung getragen wurde.

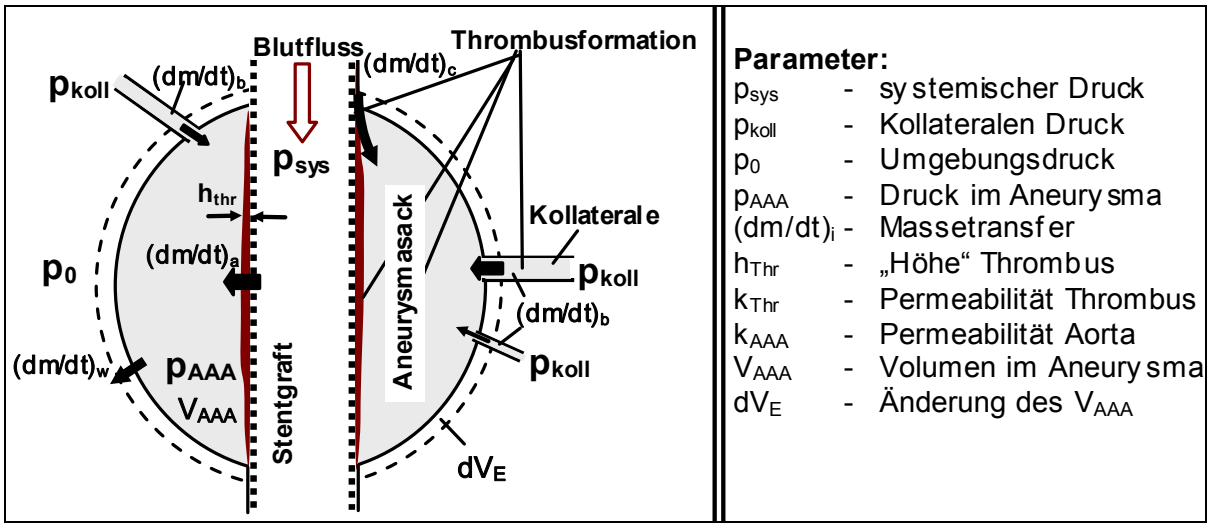


Abbildung 4.9: Modell zur Bestimmung des Aneurysmadruckes.

4.1.3.2 Parameter

Zunächst wurde das Volumen berechnet, welches für die Entlastung bzw. das Schrumpfen eines Aneurysmas notwendig ist. Es wurde dazu von einem intialen Druck im Aneurysma von 100 mmHg ausgegangen (mittlerer systemischer Druck 120/80 mmHg), welcher sich auf 25 mmHg verringern sollte [59]. Der Umgebungsdruck p_0 betrug 0 mmHg. Der Radius des Aneurysmas r_0 wurde zwischen 25 mm (entspricht V_{AAA} ~50 ml), 35 mm (entspricht V_{AAA} ~160 ml) und 45 mm (entspricht V_{AAA} ~350 ml) variiert. Der elastische Elastizitätsmodul des Aneurysmas entsprach mit E_{AAA}=1,5 N/mm² dem eines älteren Patienten [116]. Die Wandstärke des Aneurysmas betrug h_{Aorta}=1,5 mm [56], die Querkontraktionszahl ν=0,5 [101]. Der Stentgraft wurde als Starrkörper modelliert.

Anschließend wurden der Einfluss des Volumentransfers über die einzelnen Systemgrenzen und der Einfluss der Aneurysmageometrie und der Thrombusformation auf den Druck im Aneurysmasack in Abhängigkeit der Zeit untersucht. Bei allen Varianten war ein Strömungsaustritt über die Aneurysmawand möglich. Der Einfluss des Volumenzustroms über die einzelnen Systemgrenzen wurde separat betrachtet, indem die anderen Volumenzuflüsse Null gesetzt wurden.

Zur besseren Einordnung der folgenden Ergebnisse sei auf die von Ellozy et al. im Aneurysmasack gemessene Druckwerte in Abhängigkeit des AAA-Status verwiesen [59]: Bei einem schrumpfenden Aneurysma wurde ein Sackdruck von 25 mmHg, bei einem stabilen Aneurysma von ~50% des systemischen Druckes und bei einem zunehmenden Aneurysma von ~75% des systemischen Druckes gemessen.

Als Grundmodell wurden folgende Parameter verwendet: Es wurde von einem elastischen Aneurysma (E_{AAA}=1,5 N/mm², h_{Aorta}=1,5 mm, r_0=25 mm) und einer starren Stentgraftprothese mit einem Radius von r_{Proth}=10 mm ausgegangen. Direkt post-operativ liegen in der Regel hohe Drücke im Aneurysmasack vor [59]. Daher wurde von einem initialen Sackdruck von 120 mmHg ausgegangen. Der Prothesen- bzw. der Thrombuspermeabilität wurde entsprechend der Ergebnisse aus Kapitel 4.2.2 k=0,055 mm^4/(Ns) als konstanter Wert zugewiesen. Für die Permeabilität der Aneurysmawand wurde der Wert einer porcinen Aorta von k_w=0,0007 mm^4/(Ns) aus der Literatur entnommen [85]. Die einzelnen Varianten der Berechnung, auf die im Folgenden detailliert eingegangen wird, finden sich in Tabelle 4.2 wieder.

Tabelle 4.2: Parametervarianten des Berechnungsmodells.

#	$p_{AAA(t=0)}$ [mmHg]	p_{sys} [mmHg]	k [mm^4/(Ns)]	x_{Proth} [mm]	x_{Koll} [mm]	x_{Fix} [mm]	E_{AAA} [N/mm²]	V_{0AAA} [ml]	D_{Proth} [mm]	h_{Aorta} [mm]
a	120	120/80 140/100 180/120	0,0550 0,0275 0,0138	0,5 5,0 15,0			0,4 1,5 1,5e6	50 150 350	10 16 20	1,50 0,75 0,50
b	120		0,0550		50 100 200		1,5	50	20	1,50
c	120	120/80	0,0550 0,2000 0,4000			5 10 20	1,5	50	20	1,50

a) In dieser Variante wurde der Einfluss des Volumenzuflusses über den Stentgraft auf den Aneurysmasackdruck untersucht. Der systemische Druck p_{sys} innerhalb des Stentgrafts wurde mit einer Sinusschwingung von 120/80 mmHg und einer Herzfrequenz von 1 Hz durch

$$p_{sys} = 80 + 40 \cdot |sin(\pi t)| \qquad 4.6$$

modelliert.

Variiert wurden in dieser Variante der systemische Druck, das Aneurysmavolumen, die Gefäßwanddicke, die Gefäßsteifigkeit, der Prothesendurchmesser, die Graftpermeabilität und die Thrombusorganisation im Aneurysmasack, wobei alle Parameter separat variiert wurden, die restlichen Variablen entsprachen denen des Grundmodells. Die Höhe der Systemgrenze war im Grundmodell h_{Thr}=5 mm

Systemischer Druck

Um zu Überprüfen, ob Hypertonie zu einem erhöhten Risiko eines erhöhten Aneurys-

madrucks führen könnte, wurde der systemische Druck variiert (120/80, 140/100 und 180/120 mmHg).

Aneurysmavolumen

Aneurysmen weisen alle verschiedene Größen und Formen auf. Berechnet wurde daher der Druck, der sich über die Zeit im Aneurysmasack in Abhängigkeit des Aneurysmavolumens (50 ml, 160 ml und 350 ml) einstellt.

Gefäßwanddicke

Die Aortenwandstärke ist in der Literatur mit unterschiedlichen Werten zwischen 0,5 und 1,5 mm angegeben [55]. Daher wurde diese mit 0,5, 0,75 und 1,5 mm variiert.

Gefäßsteifigkeit

Je nach Alter des Patienten differiert die mechanische Eigenschaft der Gefäßwand. Um diesen Einfluss zu untersuchen, wurde die Steifigkeit des Aneurysmas variiert: E_{AAA}=0,4 N/mm² für einen jungen Patienten, E_{AAA}=1,5 N/mm² für einen älteren Patienten, und E=1,5e6 N/mm² für ein nahezu starres Aneurysma [116].

Prothesendurchmesser

Die Stentgrafts weisen je nach Typ unterschiedliche Durchmesser auf. Um den Einfluss der Größe der Prothese auf den Aneurysmadruck aufgrund der Änderung des Aneurysmavolumens erfassen zu können, wurde der Prothesendurchmesser 10 mm, 16 mm und 20 mm gesetzt.

Graftpermeabilität

Die verwendete Thrombuspermeabilität k_{Thr} basierte auf den experimentell ermittelten Werten unter Verwendung einer Ringer-Lösung als Durchflussmedium. Die Viskosität von Blut liegt im Vergleich zur Ringer-Lösung ca. 4 Mal höher und geht in Darcy's Gesetz (4.1) reziprok ein [132]. Um den Einfluss der Permeateigenschaft beurteilen zu können, wurde die Permeabilität um die Hälfte und auf ein Viertel reduziert.

In Kapitel 4.2.2 wurden unterschiedliche Permeabilitäten für die einzelnen thrombisierten Graftmaterialien ermittelt. Um den Einfluss der Permeabilität auf den Sackdruck ermitteln zu können, wurde einerseits die geringste, ermittelte Graftpermeabilität in dem Berechnungsmodell verwendet; andererseits wurde die maximal zulässige Graftpermeabilität bestimmt, welche zu einem Schrumpfen des Aneurysmen führt. Als Druckgrenze wurde 25 mmHg gewählt [59]. In beiden Fällen wurde von einer alleinigen Abdichtung durch den Stentgraft ausgegangen (h_{Thr}=0,5 mm).

Thrombusorganisation im Aneurysmasack

Die Höhe der Systemgrenze bei einer Permeation über den Stentgraft ist abhängig von der Organisation des Thrombus im Aneurysmasack. Die Thrombusformation kann zwischen der Wandstärke der Prothese und dem Radius des Aneurysmas variieren. Daher wurden die folgenden drei Thrombusvarianten untersucht:

- Nach Major et al. bildet sich post-operativ in dem Graft ein dünner Fibrinfilm von einer Höhe von 30-500 µm und ein „unorganisierter", amorpher Thrombus im ausgeschalteten Bereich [122], welcher den Druck ohne Widerstand/Verlust auf die Gefäßwand weiterleitet. Diesem Fall wurde durch eine Thrombusschichtdicke von h_{Thr}=0,5 mm Rechnung getragen.

- Zur Modellierung eines vollständig thrombosierten Aneurysmasacks wurde der zu berechnende Sackdruck auf den Volumenschwerpunkt (h_{Thr}=5 mm) des Aneurysmasacks bezogen.

- Die dritte Thrombushöhe entsprach dem maximalen Abstand zwischen Prothesen- und Aneurysmawand (r_{AAA}-r_{Proth}; h_{Thr}=15 mm), welches einen Extremfall, nämlich den des maximalen Widerstandes durch die Thrombusformation, darstellt.

b) Der zweite Zufluss war über die Kollateralen möglich. Für drei thrombosierte Seitengefäße (Gefäßstrecke dx_b von 10 mm, 50 mm, 100 mm oder 200 mm; Durchmesser von 2 mm, 4 mm und 6 mm wurde der Einfluss des Volumezuflusses auf den Aneurysmasackdruck untersucht. Der anliegende Kollateralendrucks p_{Koll} betrug 100 mmHg. Im Aneurysmasack wurde von einem „unorganisierten" Thrombus ausgegangen. Da der Thrombus in den Kollateralen unter Stase entsteht, entsprach die Thrombuspermeabilität in den Kollateralen der von Gerinnungsthrombus (k_b=0,055 mm4/(Ns)).

c) Ungefähr 86% der Aneurysmen weisen in den Fixierungsbereichen eine Thrombusformation auf [121]. Diese kann an der Gefäßwand unterschiedliche Geometrien annehmen. Daher wurde die Thrombusformation im Fixierungsbereich entweder als Viertel-, Halb- oder Vollkreis modelliert (Abbildung 4.10). Die Thrombusformation wurde über eine Höhe von 5 mm, 10 mm und 20 mm und über eine Thrombusdicke von 1 mm, 2 mm bzw. 5 mm variiert.

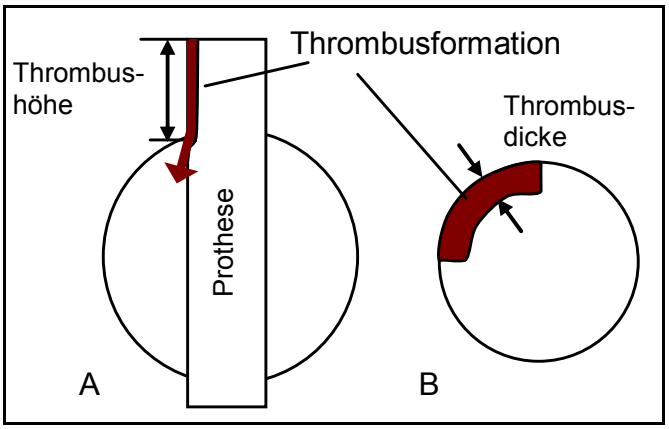


Abbildung 4.10: Thrombus an der Fixierungszone als Viertelkreis modelliert.

Die einzelnen geometrischen Varianten sind in Tabelle 4.3 aufgeführt.

Tabelle 4.3: Thrombusformationen in der Fixierungszone.

Varianten	Thrombushöhe [mm]	Thrombusumfang	Radius [mm]
1	5	halb	1
2	10	halb	1
3	20	halb	1
4	20	viertel	1
5	20	vollständig	1
6	20	vollständig	2
7	20	vollständig	5
8	5	vollständig	5

Im Aneurysmasack wurde ebenfalls von einem „unorganisierten“ Thrombus ausgegangen. Im Fixierungsbereich muss jedoch kein Gerinnungsthrombus vorliegen. Insbesondere in diesem Gebiet treten Gefäßverletzungen durch den Stentgraft auf, welche zur Formung eines Abscheidungsthrombus führen können bzw. liegt bereits prä-operativ eine Thrombusformation vor. Aus diesem Grund wurde die Permeabilität k_c entsprechend der des gemessenen ILT mit k_c=0,055 mm^4/(Ns), k_c=0,200 mm^4/(Ns) und k_c=0,400 mm^4/(Ns) parametrisch verändert (Kapitel 4.2.2). Als Basismodell wurde k_c=0,200 mm^4/(Ns) gewählt.

4.1.4 Statistik

Der Einfluss der klinischen Faktoren auf den Erfolg von EVAR wurde, sofern eine Normalverteilung und homogene Varianzen vorlagen, anhand eines ANOVA-Tests untersucht. Traf diese Vorraussetzung nicht zu, wurde der Kruskal-Wallis Test verwendet. Statistische Zusammenhänge von metrischen Daten wie beispielsweise die Abhängigkeit der Durchmesseränderung vom prä-operativen Durchmesser wurden mittels einer Regressionsanalyse unter-

sucht. Der Exakt-Test nach Fisher wurde zur Analyse von nominellen Daten verwendet. Zur Bestimmung der Leckageinzidenz wurde die Kaplan-Meyer-Methode verwendet. Die Auswirkung von Leckagen auf den Erfolg von EVAR wurde mit Hilfe der Diskriminanzanalyse untersucht. Dabei wurde überprüft, inwieweit auf Basis von Leckagevorkommen und der post-operativen Zeit der AAA-Status zugeordnet werden kann. Zur Beurteilung des Einflusses der Prothesenwahl auf die Durchmesseränderung des Aneurysmas wurde auf die Methode der Messwertwiederholung zurückgegriffen. Von einer Interpolation zwischen zwei Zeitpunkten wurde bei Fehlen eines Nachuntersuchungszeitpunktes abgesehen, da die Durchmesseränderungen innerhalb eines Patienten oft starken Schwankungen unterzogen waren. Dadurch verringerte sich der betrachtete Patientenpool (n=31).

Die Thrombuspermeabilität wurde mit Hilfe des Kruskal-Wallis Tests beurteilt.

Für alle statistischen Untersuchungen wurde SPSS 13.0 (SPSS Inc., Illinois, USA) verwendet. Als Signifikanzniveau wurde α=0,05 festgelegt.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Klinische Studie

Direkt nach der Implantation der Stentgraftprothese war keine Änderung des Aneurysmasdurchmessers im Vergleich zum prä-operativen Zustand zu verzeichnen (Abbildung 4.11). Nach 6 Monaten nahm der Durchmesser des Aneurysmas signifikant ab und stabilisierte sich anschließend (p=0,048). Die Durchmesseränderungen zwischen und innerhalb einzelner Patienten variierten deutlich. Ein Zusammenhang zwischen dem prä-operativ vorliegendem Durchmesser und der post-operativen Durchmesseränderung des Aneurysmas bestand nicht (R_{korr}^2=0,004; p=0,503, n=108).

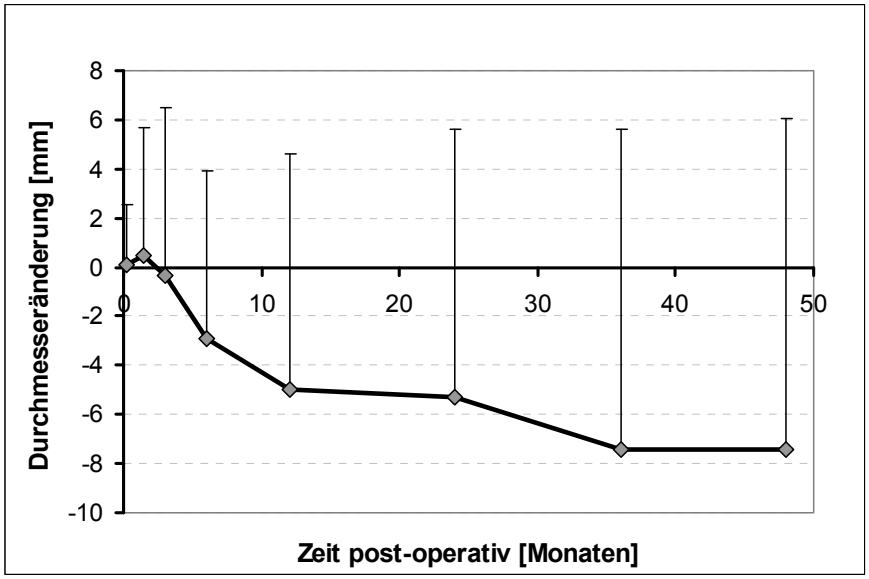
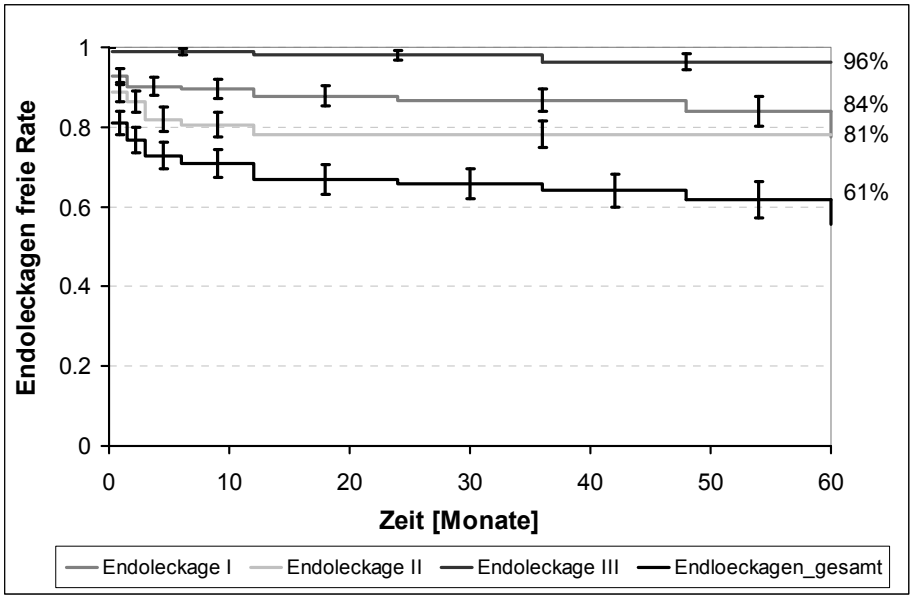


Abbildung 4.11: Durchmesseränderung des AAAs über den Nachuntersuchungszeitraum (Mittelwert und Standardabweichung).

Innerhalb von 5 Jahren lag die Wahrscheinlichkeit einer Leckage bei 39% (Abbildung 4.12). Mit 19% war die Endoleckage II der am häufigsten vorkommende Leckagentyp, wobei dieser lediglich innerhalb der ersten 12 Monate auftrat. Endoleckage III war mit 4% die geringste Komplikation. Endoleckage I trat in 16% der Fälle auf, wobei die Inzidenz über den gesamten Zeitraum anstieg.

Der AAA-Durchmesser stieg bei einem Auftreten von Leckagen deutlich an (Abbildung 4.13). Ab dem 6. Monat waren die Durchmesserzunahme bei einem Auftreten von E I_{prox} oder

E II im Vergleich zum leckagefreien Aneurysma signifikant höher (p<0,001 bis p=0,002 von 6 bis 24 Monaten).



Zeit [Monaten]	0,25	1,5	3	6	12	24	36	48
Anzahl N	178	144	125	116	107	83	61	38

Abbildung 4.12: Kaplan-Meyer-Diagramm der einzelnen Endoleckagetypen mit Standardfehler.

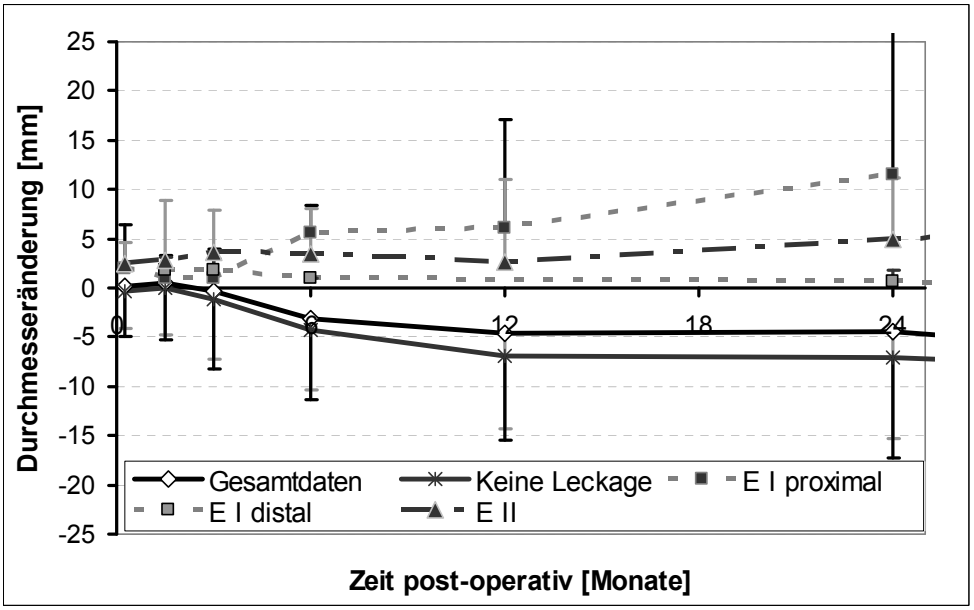


Abbildung 4.13: Änderung des maximalen AAA-Durchmessers über die Zeit in Abhängigkeit der einzelnen Endoleckagetypen E I und E II (n=38-127, Mittelwert und Standardabweichung).

Wird der operative Erfolg an der Stabilisierung oder dem Schrumpfen des Aneurysmas gemessen, so waren 80-90% der Eingriffe erfolgreich (Abbildung 4.14 A). Der Anteil der

schrumpfenden Aneurysmen stieg innerhalb der ersten 48 Monate von 5% auf 50% an. Unter Ausschluss der Patienten, bei denen Leckagen auftraten, reduzierte sich die Anzahl der anwachsenden Aneurysmen insbesondere zwischen 6 und 24 Monaten (Abbildung 4.14 B). In den übrigen Zeitabschnitten waren allerdings bis zu 100% des AAA-Status „wachsend“ nicht auf ein Auftreten von Leckagen zurückzuführen. Das Vorkommen von Endotension schwankte zwischen 0 und 11% je nach Nachuntersuchungszeitpunkt. Bei 13% dieser Endotensionen wurde eine Re-Intervention durchgeführt.

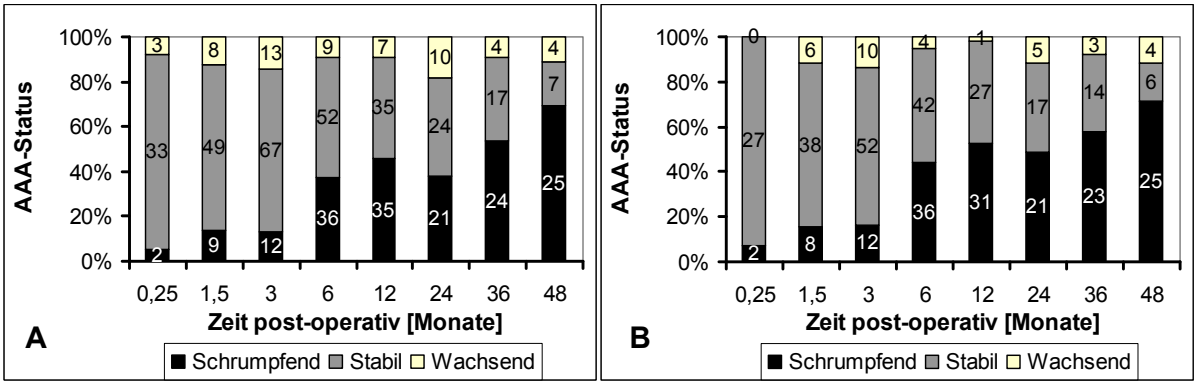


Abbildung 4.14: AAA-Status der Patienten über den Nachuntersuchungszeitraum unter Angabe der Patientenzahlen (A) und AAA-Status unter Ausschluss der Fälle, bei denen Leckagen auftraten (B).

In 59% der Fälle war eine Zuordnung der Patienten in ihre AAA-Stati auf Grundlage der Nachuntersuchungszeit und dem Auftreten einzelner Leckagen möglich (n=558; p<0,001; Tabelle 4.4). Insbesondere die Zuweisung in den AAA-Status „Wachstum“ war fehlerbehaftet.

Tabelle 4.4: Zuordnung der AAA-Stati auf Grundlage der post-operativen Zeit und des Auftretens von E I_{prox}, E I_{dist}, E II und E III (n=558).

DifferenzAAA (In Bereiche eingeteilt)			Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit			
			Schrumpfen	Stabil	Wachstum	Gesamt
Aufgetretene Fälle	Anzahl	Schrumpfen	100	90	6	196
		Stabil	44	195	53	292
		Wachstum	18	21	31	70
Aufgetretene Fälle	Prozent [%]	Schrumpfen	51	46	3	100
		Stabil	15	67	18	100
		Wachstum	26	30	44	100

Bei 25% der Leckagen handelte es sich um primäre Leckagen, wobei sich davon 49% spontan, ohne äußere Einwirkung verschlossen. Ein spontanter Verschluss trat insbesondere bei

proximalen E I und E III auf (Tabelle 4.5). Persistierende Leckagen, bei denen keine Indikation zur Re-Intervention bestand, wurden hauptsächlich bei distalen E I und E II beobachtet. Proximale E I und E III wurden, soweit diese persistierend waren, re-interventiert. Insgesamt wurden 40% bis 55% der Leckagen re-interveniert, wobei bei E I ungefähr 50% und bei E II ungefähr 40% der Re-Interventionen erfolgreich waren.

Tabelle 4.5: Einteilung der einzelnen Endoleckagetypen nach ihrem Zustand (n=192);

Zustand	E I proximal	E I distal	E II	E III
Spontaner Verschluss	8 (57%)	1 (10%)	11 (31%)	2 (50%)
Offen / neutral	1 (7%)	3 (30%)	13 (37%)	0 (0%)
Re-Intervention erfolgreich	2 (14%)	4 (40%)	4 (12%)	2 (50%)
Re-Intervention nicht erfolgreich	3 (22%)	2 (20%)	7 (20%)	0 (0%)
Gesamtanzahl	14	10	35	4

Die Anzahl der Re-Interventionen war bei E I_{prox}, E I_{dist}, E II und E III im Vergleich zu Patienten mit keiner Leckage erhöht (Exakt-Test nach Fisher: p=0,001, p<0,001, p<0,001 bzw. p=0,006). 90% der Re-Interventionen konnten auf Leckagen zurückgeführt werden, jedoch führte nur E I mit 22% vermehrt zu einer Revision der Prothese (Exakt-Test nach Fisher: p=0,023).

Im Nachuntersuchungszeitraum von 36 Monaten wurden Unterschiede in der Durchmesseränderung des Aneurysmas zwischen den einzelnen Stentfabrikaten festgestellt, wobei nur zwischen Talent™, Zenith™ und Sonstige unterschieden wurde (p=0,030; Abbildung 4.15). Dieses Ergebnis ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl und der vielen Einflussfaktoren, mit Vorsicht zu behandeln. Die Re-Interventionsrate war bei beiden Stentfabrikaten fast identisch (Talent™ 30% (n=66) und Zenith™ 27% (n=45)). Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Durchmesseränderung des Aneurysmas und der Stentform (Rohrprothese, bifurkative und uni-iliakale Prothese; p=0,877).

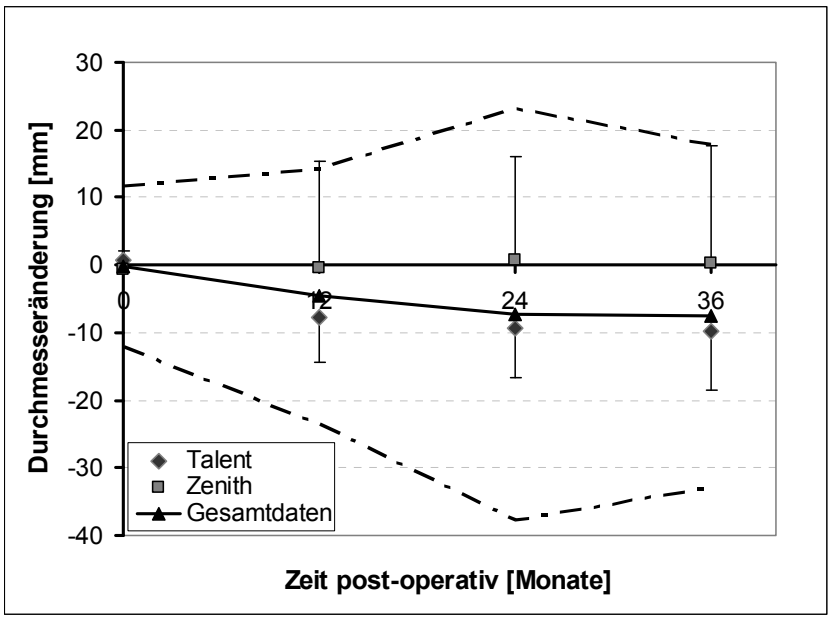


Abbildung 4.15: AAA-Durchmesseränderung unterteilt nach den einzelnen Implantaten (gestrichelte Linie ist die 2-fache Standardabweichung der Gesamtdaten; n=31).

Einzelne Leckagen traten prothesenspezifisch auf. Rohrprothesen wiesen keine Endoleckagen an den distalen Fixierungsbereichen auf. E I_{distal} trat nur bei der Vanguard™ und der Talent™ Prothese auf (Tabelle 4.6; χ^2-Test; p<0,001). Talent™, Vanguard™ und EVT™ Prothesen zeigten ein leicht höheres Vorkommen von E I_{prox} (χ^2-Test; p=0,559). E II trat verstärkt bei Zenith™ Prothesen auf (χ^2-Test; p=0,029). Stentgrafts mit Haken wiesen 43% E I_{prox} gegenüber 58% E I_{prox} bei Prothesen ohne Haken auf (Exakt Fisher-Test; p=0,188).

Tabelle 4.6: Vorkommen der Leckagen eingeteilt nach Prothesentyp (n=189; %-Angabe bezieht sich auf die jeweilige Prothese).

Prothese	E I proximal	E I distal	E II	E III
Talent	7 (10%)	6 (8%)	11 (15%)	0 (0%)
Zenith	2 (4%)	0 (0%)	15 (33%)	1 (2%)
Excluder	2 (4%)	0 (0%)	8 (17%)	2 (4%)
Anaconda	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)
EVT	2 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Vanguard	1 (17%)	4 (67%)	0 (0%)	1 (17%)

Platzierungsprobleme (PP) traten in ~25% der Eingriffe auf. Bei 40% der E I (p=0,117; n=177), bei 14% der E II (p=0,133; n=177) und bei keiner der E III traten zuvor Platzierungs-

probleme auf. Im Fall von E I führten ⅓ der Platzierungsprobleme zu primären Leckagen, die übrigen traten im späteren post-operativen Zeitraum auf.

Bei sieben von 170 Patienten war eine Gerinnungsstörung diagnostiziert worden. Von diesen wies jeweils einer eine Endoleckage I, II und III auf. Es bestand keine Zusammehang zwischen Endoleckage II und dem prä-operativen Durchmesser des Thrombussaums im Aneurysmasack (Thrombussaum ohne E II 21±11 mm; mit E II 22±15 mm, p=0,859, n=36).

Bei Patienten mit einer E I_{prox} betrug die potentielle, prä-operative Fixierungslänge 28±2 mm im Vergleich zu 20±2 mm ohne E I_{prox} (n=35; p=0,334). Die post-operative Fixierungslänge betrug bei Auftreten von E I_{prox} 17±22 mm und 27±17 mm ohne Leckage (n=262; p=0,013).

4.2.2 In vitro Permeabilitätsbestimmung

Die Ergebnisse der Permeabilität sind geordnet nach den einzelnen Prüfkörpern aufgeführt. Anschließend folgen die Ergebnisse der strukturellen Untersuchung.

Gerinnungsthrombus

Nach einem hohen Anfangswert (bis 25 $mm^4/(Ns)$) sank die Permeabilität des Gerinnungsthrombus asymptotisch auf einen niedrigen Grenzwert (Abbildung 4.16).

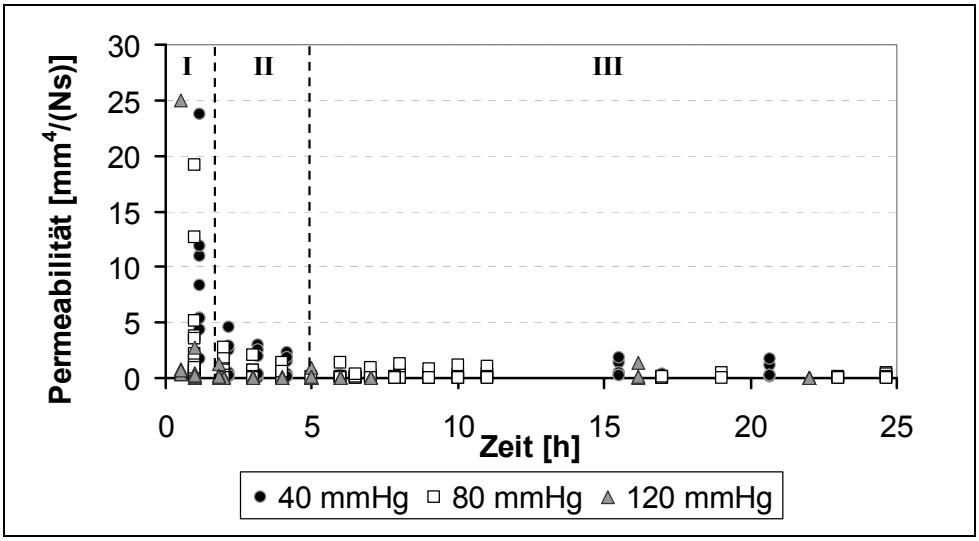


Abbildung 4.16: Permeabilität in Abhängigkeit der Zeit für die unterschiedlichen Belastungsdrücke. Die Zeitintervalle I – III sind eingezeichnet.

In den einzelnen Zeitintervallen wird deutlich, dass mit zunehmendem Prüfdruck die Thrombuspermeabilität abnimmt (Abbildung 4.17). Obgleich die Streuung innerhalb der gruppierten Messgrößen aufgrund der zeitlichen Mittelwertbildung und der Intervariabilität der einzelnen

Thrombusstrukturen groß war, bestand zwischen den Gruppen ein zeit- und druckabhängiger signifikanter Unterschied (Kruskall-Wallis; zeitlich: 40 mmHg p=0,005; 80 mmHg p<0,001; 120 mmHg p=0,008 bzw. druckabhängig: primär p<0,001; sekundär p<0,001; tertiär p<0,001).

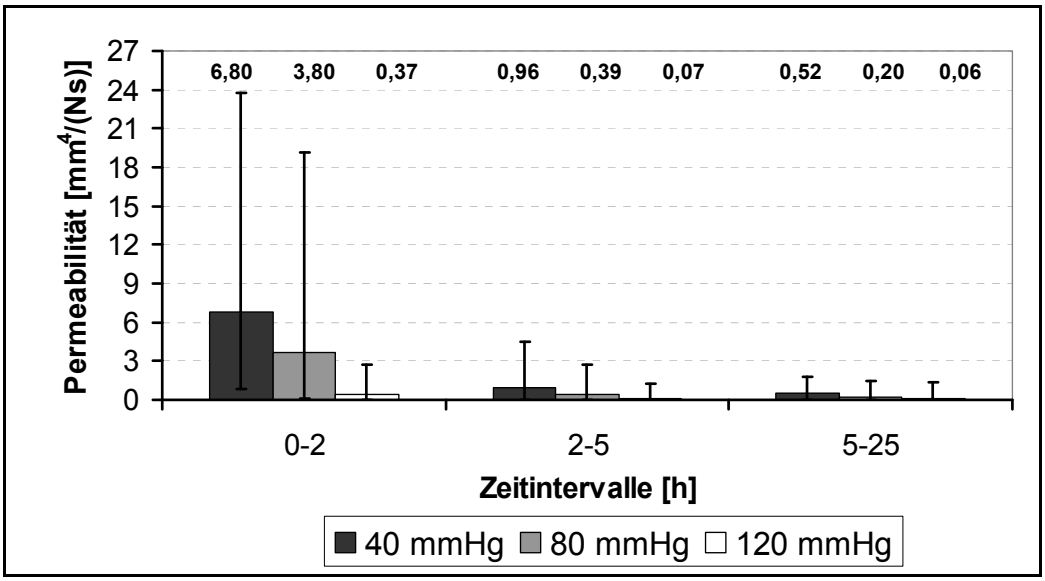


Abbildung 4.17: Permeabilität des Thrombus für die drei Belastungsdrücke eingeteilt in die drei Zeitintervalle (Mittelwert und Spannweite).

Nach dem Permeabilitätsversuch wurde bei allen Proben eine Stauchung von 30±23% unabhängig von dem aufgebrachten Druck festgestellt.

Graftmaterialien

Die Höhe der Permeabilität war in allen drei Zeitabschnitten signifikant abhängig von dem verwendete Graftmaterial (Kruskal-Wallis; primär p<0,001; sekundär p<0,001; tertiär p<0,001). Außer PTFE waren alle thrombosierten Graftmaterialien bis zum Ende der Versuchsdauer permeabel (Tabelle 4.7). PTFE war bereits im nativen Zustand impermeabel. Das thrombosierte Polyestergewirk DV 1900 wies in den ersten beiden Zeitintervallen eine höhere Permeabilität als thrombosiertes DV 1500 auf. Durch die Kollagenbeschichtung der Polyester-Prothesen (DVK 1900) wurde die Permeabilität deutlich reduziert.

Bei den Polyestermaterialien verringerte sich die Permeabilität signifikant über die Zeit (Kruskall-Wallis zeitlich: DV 1900 p<0,001; DV 1500 p<0,001; DVK 1900 p<0,001). Die Permeabilität von DV 1500 und DV 1900 waren im letzten Zeitintervall nahezu identisch. Die Permeabilität von PU zeigte über die Zeit keine signifikante Änderung (p=0,498).

Tabelle 4.7: Permeabilität der thrombosierten Gefäßmaterialien bei einem Belastungsdruck von 80 mmHg.

Material	n	Permeabilität [mm^4/(Ns)]		
		0-2 Stunden	2-5 Stunden	5-25 Stunden
DV 1500	14	0,314±0,270	0,088±0,073	0,082±0,084
DV 1900	8	0,564±0,908	0,489±0,610	0,083±0,158
DVK 1900	8	0,011±0,008	0,004±0,003	0,002±0,002
PTFE	8	0,000±0,000	0,000±0,000	0,000±0,000
PU	24	0,150±0,436	0,038±0,025	0,077±0,147

Beide Polyestergewirke zeigten in der Anfangsphase eine höhere Permeabilität als das Polyurethanvlies. Im letzten Zeitabschnitt war die Permeabilität beider unbeschichteten Materialien annährend identisch und leicht geringer als die Restpermeabilität von Gerinnungsthrombus für den entsprechenden Druck von 80 mmHg (p=0,137).

Die Permeabilität von PU stieg im letzten Zeitintervall tendenziell wieder an. Dies wurde ebenfalls bei nicht thrombosiertem PU beobachtet (n=6): Im ersten Zeitabschnitt betrug die Permeabilität 0,030±0,045 mm^4/(Ns), im zweiten 0,044±0,069 mm^4/(Ns) und im dritten 0,092±0,134 mm^4/(Ns).

Intraluminaler Thrombus

Die Permeabilität der intraluminalen Thromben (ILT) variierte deutlich, bis zum 2000-fachen, zwischen den einzelnen Spendern (Tabelle 4.8). Im primären und tertiären Zeitintervall, waren diese signifikant unterschiedlich (Kruskall-Wallis: primär: p<0,001; sekundär: p=0,521; tertiär p=0,020). Auffällig war, dass ausschließlich bei Spender 2 die Permeabilität über die Zeit abnahm (Kruskall-Wallis p<0,001), wohingegen diese für Spender 1 und 3 nahezu konstant blieb.

Tabelle 4.8: Permeabilität des ILT sortiert nach Spender.

ILT-Spender	n	Mittlere Permeabilität über alle Einzelproben [mm^4/(Ns)]		
		0-2 Stunden	2-5 Stunden	5-25 Stunden
1	6	0,126 ± 0,091	0,133 ± 0,202	0,200 ± 0,429
2	8	46,542 ± 75,062	7,979 ± 10,520	0,270 ± 0,314
3	4	0,020 ± 0,038	0,046 ± 0,058	0,043 ± 0,094

Im primären Zeitintervall war von der lumen- zur aortennahen Schicht eine leichte Zunahme der Permeabilität zu verzeichnen (Abbildung 4.18). Dieses Verhältnis änderte sich mit zunehmender Dauer der Belastung. Der Unterschied in der Permeabilität zwischen den einzelnen Thrombuspositionen streute stark und war für kein Zeitintervall signifikant (Kruskall-Wallis: primär p=0,911; sekundär p=0,583; tertiär p=0,998). Eine signifikante Änderung der Permeabilität über die Zeit war nur für den lumennahen Thrombus ermittelt worden (Kruskall-Wallis: lumennah p=0,012; mitte p=0,085; aortennah p=0,059).

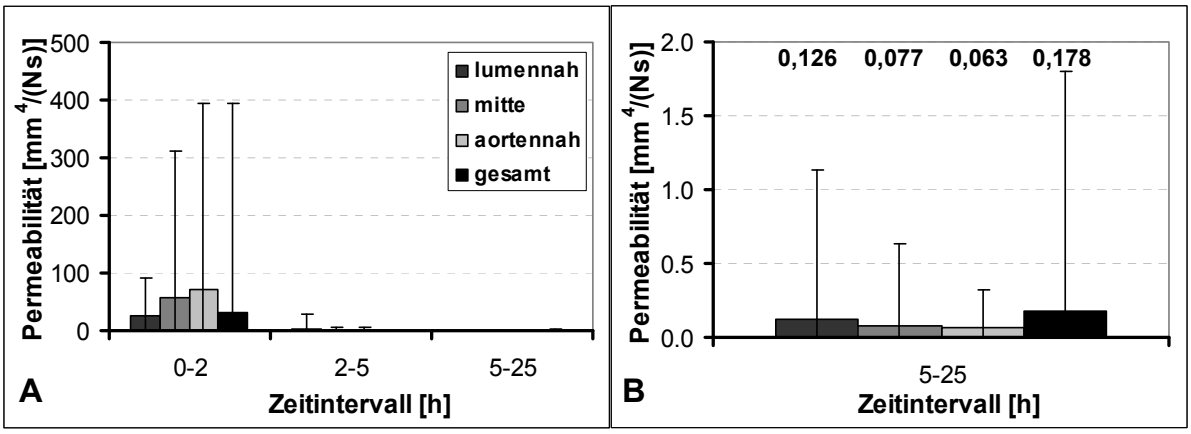


Abbildung 4.18: Mittelwert und Spannweite der Permeabilität des intraluminalen Thrombus für die drei Zeitintervalle gruppiert nach der Position im Aneurysma (A). Zeitintervall 5-25 Stunden vergrößert dargestellt (B).

Strukturelle Untersuchung

Beim Thrombus handelt es sich um eine mit Wasser gesättigte Fibrinstruktur. Der Wassergehalt von porcinem und intraluminalem Thrombus war mit 75±7% bzw. 77±2% annährend identisch.

Die Blutwerte und Gerinnungsparameter der humanen Spender (n=4) lagen in der Norm, so dass auf eine Darstellung verzichtet wurde. Bei einem Vergleich der Basisparameter der Gerinnung des porcinen mit Humanblut wies das porcine Blut einen erhöhten Fibrinogengehalt und einen größeren zellulären Blutanteil auf (Tabelle 4.9). Die Gerinnungszeit war im Mittel kürzer als beim Humanblut. Folglich wäre mit der Entstehung eines kompakteren Thrombus zu rechnen, der einen stabileren Matrixanteil aufweist. Die porcine Thrombusfestigkeit, die durch den Parameter „maximal clotting firmness“ (MCF) charakterisiert wird, lag innerhalb der Norm von Humanthrombus.

Tabelle 4.9: Gerinnungsparameter des porcinen Blutes (n=11) mit Standardabweichung und Spannweite. Zum Vergleich sind die Normwerte des humanen Blutes aufgetragen.

aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit; Aktivierung der intrinsischen Gerinnung

InTeg / ExTeg = intrinsisch, bzw. extrinsisch aktiviertes Thrombelastogramm;

CT = clotting time: Beginn des Gerinnungsprozesses;

CFT = clot formation time: Dynamik des Gerinnungsprozesses;

MCF = maximum clot firmness: Festigkeit des Gerinnsels

Faktoren	Porcines Blut		Humanblut
	porcines Blut	Intervall	Intervall [88]
aPTT [sec]	25±7	16-39	25-40
Fibrinogen [mg/dl]	439±61	368-528	200-400
Quick [%]	131±23	105-167	70-125
InTeg CT [sec]	92±9	76–94	100-200
InTeg CFT [sec]	60±29	39–119	50-180
ExTeg CT [sec]	79±15	41-91	30-60
ExTeg CFT [sec]	57±11	40-81	50-180
InTeg MCF [mm]	63±3	58-67	56-74
ExTeg MCF [mm]	65±3	62-70	56-74
Leukozyten [tsd/mcl]	13,8±5,0	4,9-20,3	4,2-9,4
Hämoglobin [g/dl]	13,2±1,1	11,9-14,9	12,0-16,0
Erythrozyten [mio/mcl]	7,3±0,4	6,4-7,9	4,2-6,3
Thrombozyten [tsd/mcl]	278±72	160-387	150–350

Im Rahmen der Spontangerinnnung des porcinen Blutes in den Sammelgefäßen wurden partiell interindividuelle Unterschiede in der Gerinnungsgeschwindigkeit beobachtet. Eine weitere diesbezügliche Untersuchung oder Klassifizierung wurde nicht vorgenommen. Porcine Thromben, welche initial eine höhere Gerinnungszeit aufwiesen, zeigten nach Einkleben in die Probenhalter häufig Leckagen. Darüber hinaus wiesen diese Thromben gegenüber schnell geronnenen Thromben eine erhöhte Permeabilität auf. Eine Korrelation der subjektiven Güte des Gerinnungsthrombus mit den apparativ ermittelten Blutwerten konnte nicht erhoben werden.

Der Querschnitt des ILT wies eine deutliche Schichtstruktur auf (Abbildung 4.19). Luminal fiel eine stark akzentuierte Anhäufung von Fibrinfibrillen auf, während in den aortenwandnahen Anteilen eine poröse Struktur des Thrombus sichtbar war.

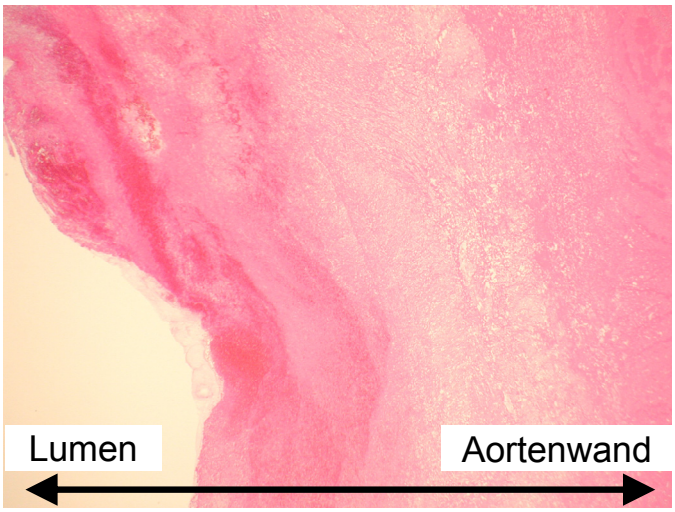


Abbildung 4.19: Histologie einer H/E-gefärbten ILT-Probe. Die poröse Struktur des aortenwandnahen Thrombus ist im hellen Bereich sichtbar.

Auf den REM-Bildern des ILT war eine gerichtete Struktur der Fibrinfäden erkennbar (Abbildung 4.20), welche eine Orientierung der Struktur in die Strömungsrichtung vermuten läßt.

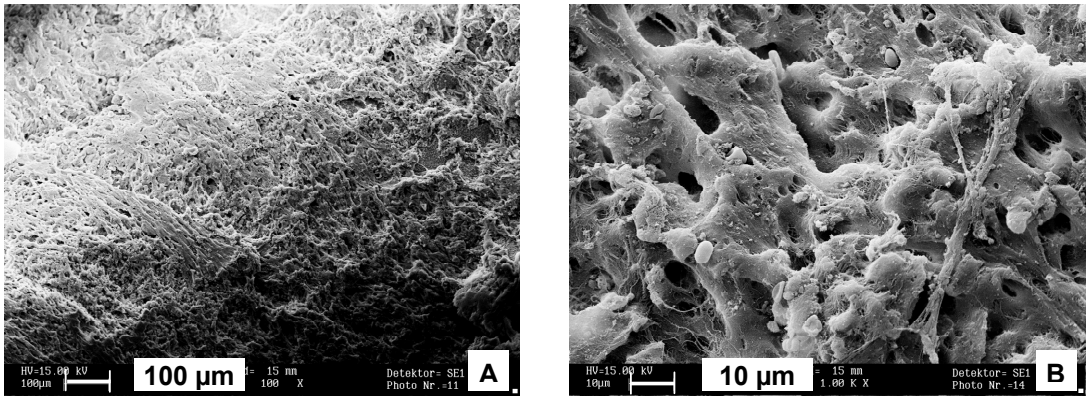


Abbildung 4.20: REM-Bilder vom intraluminalem Thrombus bei 100-facher (A) und 1000-facher Vergrößerung (B).

Porciner Gerinnungsthrombus bildete unter Spontangerinnung ein ungerichtetes Fibrinnetz mit eingelagerten zellulären Anteilen (Abbildung 4.21). Die Fibrinfibrillen waren homogen über den Thrombus verteilt.

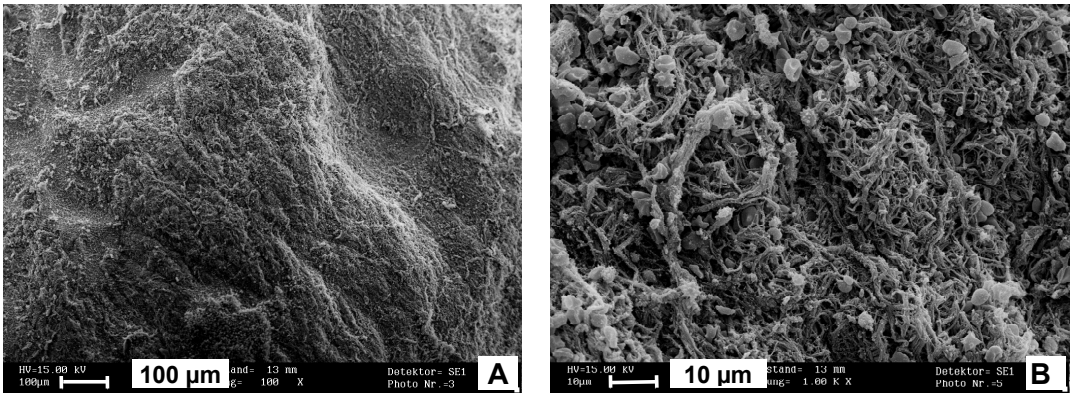


Abbildung 4.21: REM-Bilder von porcinen Gerinnungsthrombus bei 100-facher(A) und 1000-facher Vergrößerung (B).

Die einzelnen Graftmaterialien sind im nativen Zustand in Abbildung 4.22 aufgeführt. DVK 1900 wies keine Porosität auf.

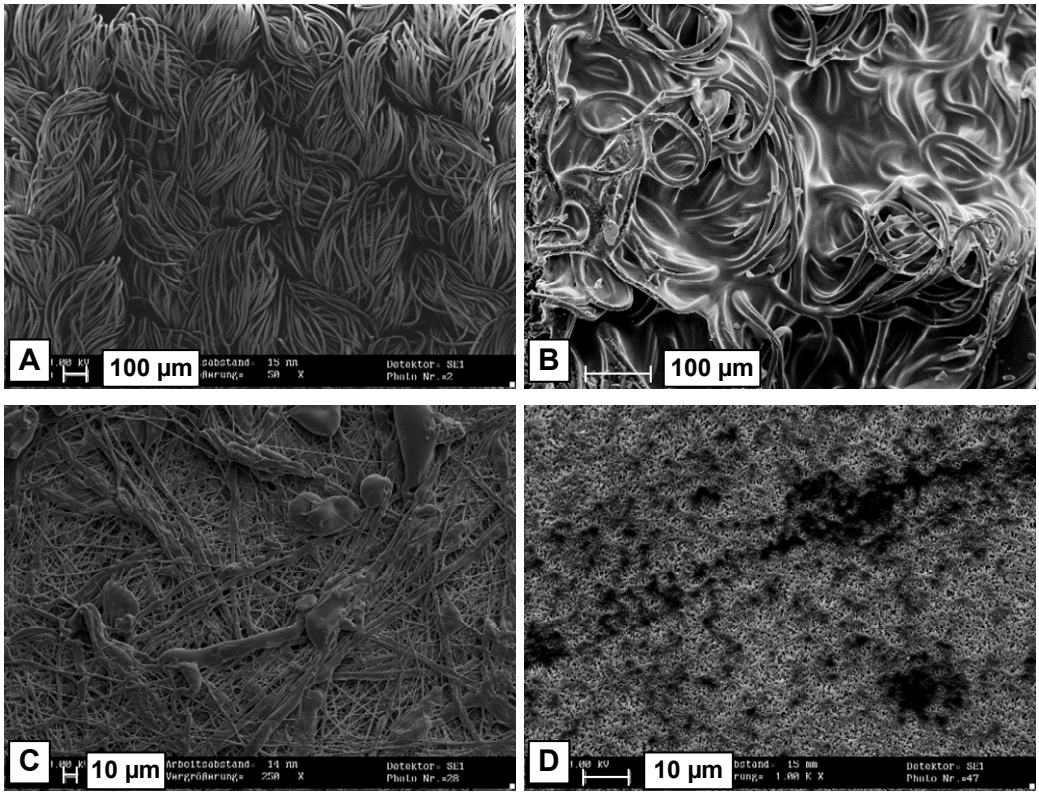


Abbildung 4.22: REM-Bilder von nativen Graftmaterialien: DV 1500 (A) DVK 1900 (B) PU (C) PTFE (D).

Durch die Thrombosierung des Materials, lagerten sich Blutzellen in den Poren an und es bildete sich eine Fibrinstruktur aus (Abbildung 4.23). Die Blutzellen waren bis zum Inneren des Graftmaterials zu beobachten. Bei DV 1500 bildete sich verstärkt eine Fibrinstruktur aus, während sich bei PU vermehrt Erythrozyten anlagerten.

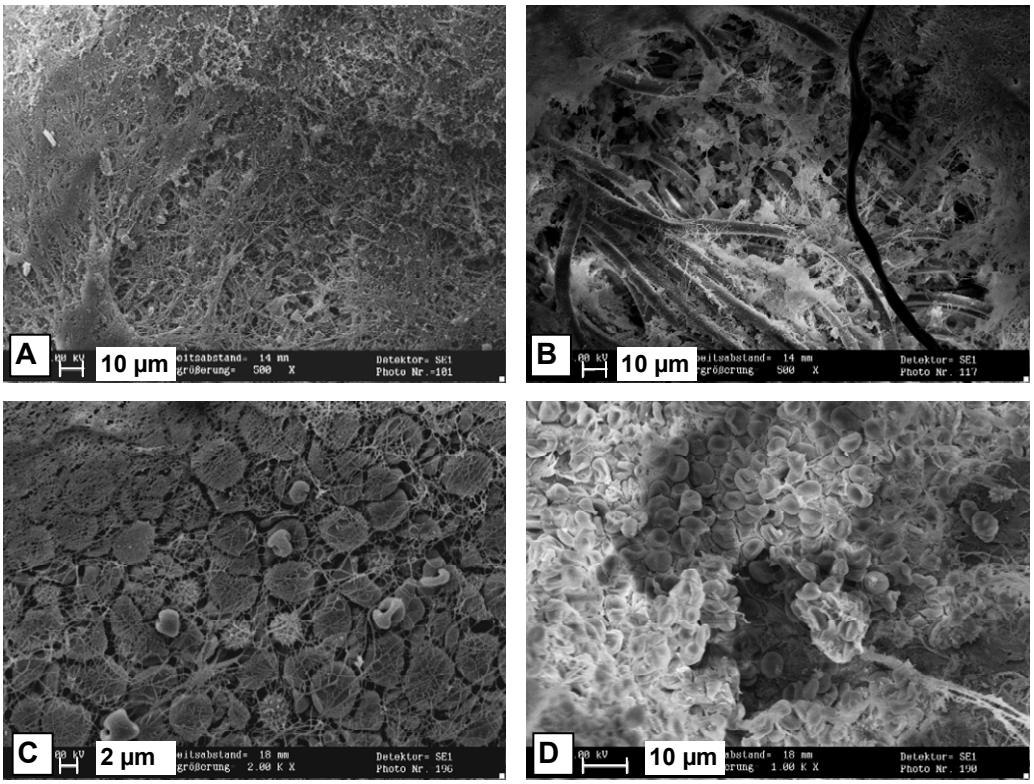


Abbildung 4.23: REM-Bilder thrombosierter Grafts: Fibrinstruktur an der Oberfläche von DV 1500 (A) und Zellanlagerung im Querschnitt von DV 1500 (B) Erythrozytenanlagerungen an der Oberfläche von Polyurethan (C) und im Querschnitt von Polyurethan (D).

Der intraluminale Thrombus wies eine leicht höhere Porengröße als der Gerinnungsthrombus auf (Tabelle 4.10). Die Porengröße und die Porosität waren bei Polyester höher als bei den anderen Materialien; wobei die Porengröße von DV 1500 leicht höher gegenüber DV 1900, die Porosität allerdings leicht geringer war. PU wies Poren in der Größenordnung der Thromben auf. Die Porengröße des untersuchten PTFEs war im Mittel geringer als der Durchmesser von Blutzellen (Thrombozyten 1-4 µm; Erythrozyten 7,5 µm, Leukozyten 7-20 µm).

Tabelle 4.10: Porengröße und Porosität der Thromben und nativen Grafts (Mittelwert und Standardabweichung)

Material	n	Porengröße [µm]		Porosität
		max. Mittelwert±SD	Intervall	Mittelwert±SD
ILT	9	15±9	6-34	0,16±0,07
Gerinnungsthrombus	3	11±7	4-17	0,17±0,17
DV1500	3	176±37	134-203	0,11±0,02
DV1900	2	136±22	121-151	0,14±0,00
PTFE	2	0,8±0,6	0,2-1,5	0,13±0,05
PU	3	9±4	5-12	0,06±0,00

4.2.3 Analytisches Modell

In der Berechnung wurde deutlich, dass nur ein geringer Volumentransfer notwendig ist, um das Aneurysma von dem mittleren systemischen Druck (100 mmHg) auf 25 mmHg zu entlasten: 5 ml waren dies bei einem Aneurysma mit einem Radius von r_0=25 mm (10% vom AAA-Volumen), 21 ml bei einem Aneurysma mit einem Radius von r_0=35 mm mm (14% vom AAA-Volumen) und 57 ml bei einem Aneurysma mit einem Radius von r_0=45 mm mm (17% vom AAA-Volumen).

Variante a

Die resultierenden Drücke infolge des Zustroms über den Stentgraft sind im Folgendem den einzelnen Parametern nach aufgetragen.

Systemischer Druck

Beid der Variation des systemischen Drucks stellt sich ein AAA-Druck leicht unterhalb des systemischen Mitteldruckes ein (Abbildung 4.24).

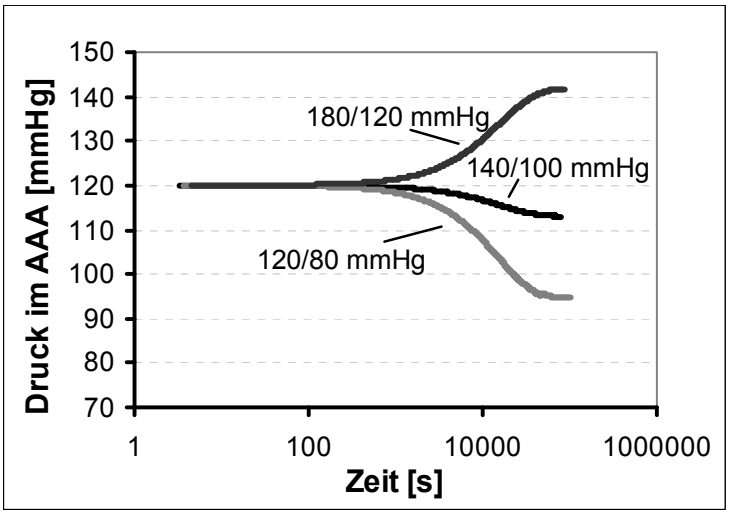


Abbildung 4.24: AAA-Druck über die Zeit für unterschiedliche systemische Drücke.

Aneurysmavolumen

In Abhängigkeit des AAA-Volumens stellt sich ein Druckgleichgewicht von 94 mmHg (78%)[8] bei 50 ml, 91 mmHg (76%) bei 160 ml und 88 mmHg (73%) bei 350 ml ein. Die Dauer bis zum Erreichen des Gleichgewichtzustandes ist linear abhängig vom Volumen des Aneurysmas und beträgt bei einem Volumen von 50 ml 1,4 Tage, bei 160 ml 2,7 Tage und bei 350 ml 5,2 Tage.

Gefäßwanddicke

Für unterschiedliche Wandstärken der Aorta stellt sich ein Druckgleichgewicht im Aneurysmasack von 94 mmHg (78%) für h_{Aorta}=1,5 mm, von 86 mmHg (72%) für h_{Aorta}=0,75 mm und von 78 mmHg (65%) für h_{Aorta}=0,5 mm ein. Die Dauer zum Erreichen des Gleichgewichtszustandes nimmt mit abnehmender Wandstärke zu.

Gefäßsteifigkeit

Mit niedrigerer Aortensteifigkeit nimmt die Dauer bis zum Erreichen des Druckgleichgewicht zu (Abbildung 4.25). Durch die Dehnbarkeit des Aneurysmas wird die Druckamplitude für jeden Pulszyklus eliminiert. Der mittlere Druckwert ist im Gleichgewichtszustand für alle Steifigkeiten identisch und entsprich 94 mmHg.

[8] Angabe des prozentualen Drucks im Aneurysmasack bezogen auf den systemischen, systolischen Druck

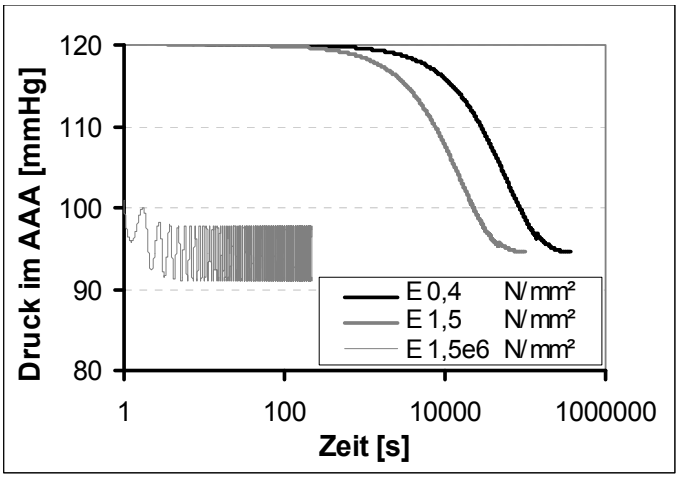


Abbildung 4.25: Druckverlauf im Aneurysmsack über die Zeit für unterschiedliche Aortensteifigkeiten.

Eine Reduzierung der Druckamplitude tritt ebenfalls mit zunehmender Thrombusschichtdicke im Sackbereich auf (Abbildung 4.26).

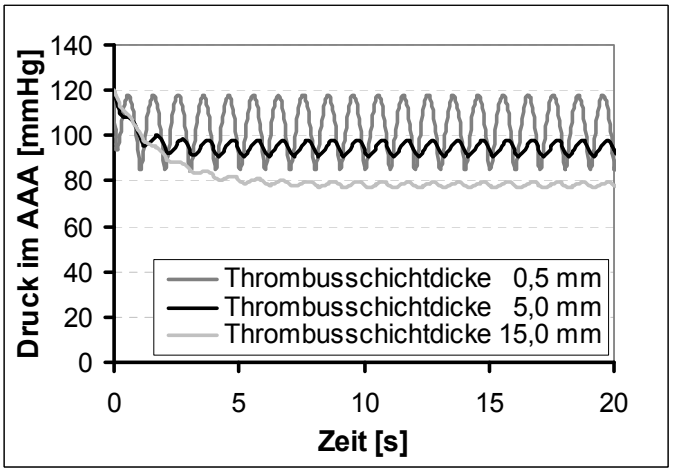


Abbildung 4.26: Druckverlauf über die Zeit im starren Aneurysma unter Variation der Thrombusschichtdicke im Aneurysmasack.

Prothesendurchmesser

Bei der Verwendung von Prothesen unterschiedlichen Durchmessers zeigt sich innerhalb der ersten 11 Stunden ein identischer Verlauf (Abbildung 4.27). Im Gleichgewichtszustand weist die Prothese mit dem geringsten Durchmesser den niedrigsten Sackdruck auf.

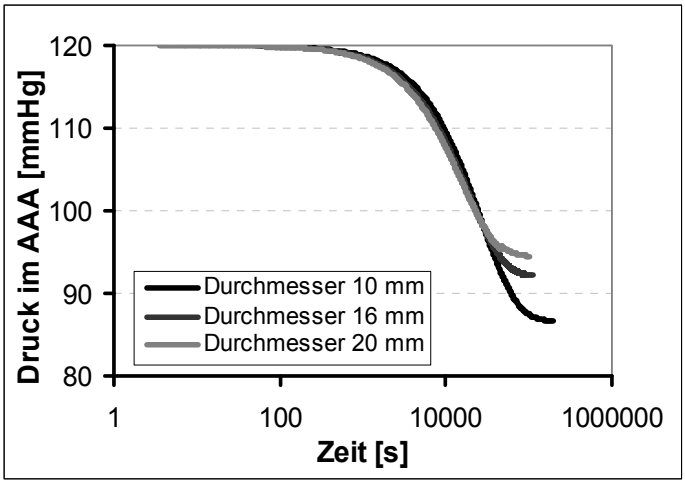


Abbildung 4.27: Druck im elastischen Aneurysma über die Zeit in Abhängigkeit des Prothesendurchmessers.

Graftpermeabilität

Die Reduzierung der Permeabilität auf ein Viertel (Berücksichtigung der Viskosität von Blut) verringert den Aneurysmadruck bei konstanter Aortenpermeabilität von 94 mmHg (78%) auf 72 mmHg (60%). Bei der Hälfte der Thrombuspermeabilität verringert sich der Aneurysmasackdruck auf 86 mmHg (72%). Die Abnahme ist somit nichtlinear.

Bei Verwendung der beschichteten Polyesterprothese DVK 1900[9] würde sich nach Erreichem des Gleichgewichts ein AAA-Druck von 80 mmHg (67%) einstellen. Zur Druckprotektion ohne organisierter Thrombusstruktur im Aneurysmasack ist eine Graftpermeabilität von $k \leq 0{,}0002$ mm^4/(Ns) notwendig, um einen Aneurysmasackdruck von ≤25 mmHg und somit den AAA-Status „schrumpfend“ zu erzielen.

Thrombusorganisation

Der resultierende AAA-Druck nimmt mit zunehmender Thrombusschichtdicke und somit zunehmendem Widerstand für einen Zustrom von Flüssigkeit in den Aneurysmasack ab (Tabelle 4.11). Zudem dauert das Erreichen des Druckgleichgewichtszustandes mit vermehrter Thrombusoragnisation länger.

[9] Unter Ausschluss des wasserdichten PTFE hatte dieser Graft die niedrgiste Permeabilität (k=0,002mm^4/(Ns), h_{Thr}=0,5 mm).

Tabelle 4.11: AAA-Druck im Gleichgewichtszustand. Variiert wurde die Thrombusorganisation in Form der Thrombusschichtdicke im Aneurysma. Die Zeitangabe bezieht sich auf die Dauer zum Erreichen des Gleichgewichtszustandes.

Thrombusschichtdicke [mm]	AAA-Druck	Zeit [h]
0,5	104 (87%)	1,6
5,0	91 (76%)	12,9
15,0	71 (59%)	75,1

Die einzelnen betrachteten Parameter zeigen zu unterschiedlichen Zeitpunkten einen Einfluss auf den Druckverlauf. Im ersten Zeitbereich sind insbesondere die Elastizität der Aortenwand und die Thrombusschichtdicke ausschlaggebend. Die Höhe des systemischen Drucks (ca. nach 20 Minuten) sowie der Durchmesser der Prothese und die Thrombuspermeabilität (11 h) spielen erst im späteren Zeitverlauf eine Rolle.

Variante b

Infolge der Permeation über drei thrombosierte Kollaterale mit den Durchmessern 2 mm, 4 mm und 6 mm, an denen ein konstanter systemischer Druck von 100 mmHg anliegt, ist die resultierende Druckerhöhung im Aneurysmasack marginal (Abbildung 4.28). Die einströmende Fläche ist im Vergleich zur thrombosierten Gefäßlänge gering, so dass der resultierende AAA-Druck sogar bei einer Gefäßstrecke von 10 mm unterhalb von 10 mmHg (8%) fällt.

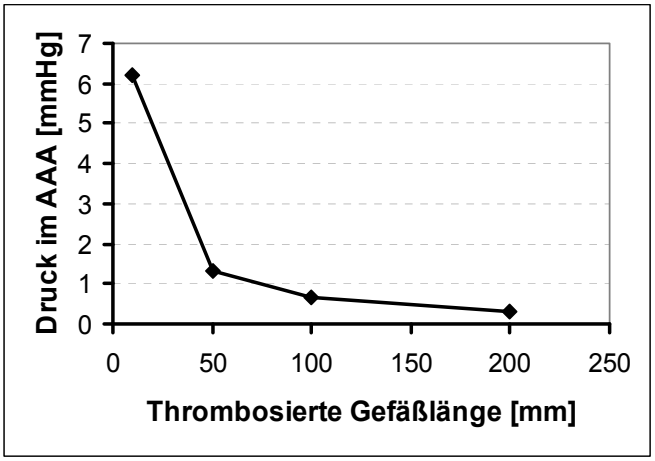
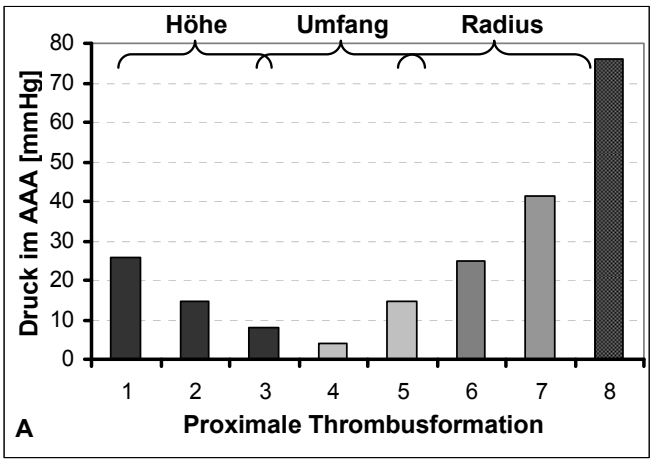


Abbildung 4.28: AAA-Druck in Abhängigkeit der Länge der thrombosierten Gefäßstrecke. Die Kollateraldurchmesser betrugen 2 mm, 4 mm und 6 mm.

Variante c

Unter Variation der Thrombusformation im proximalen Fixierungsbereich reicht der resultierende Druck im Aneurysmasack von 4 bis 76 mmHg (3-63%; Abbildung 4.29). Erst kurze Fixierungslängen (≤5 mm) mit einer Thrombusformation, die einen Großteil des Lumens auskleidet (für einen Prothesenradius von 10 mm würde das einem Radius>2 mm entsprechen) führen zu einem erhöhten Druck im Aneurysma.



Varianten	Thrombus-höhe [mm]	Thrombus-umfang	Radius [mm]
1	5	halb	1
2	10	halb	1
3	20	halb	1
4	20	viertel	1
5	20	vollständig	1
6	20	vollständig	2
7	20	vollständig	5
8	5	vollständig	5

B

Abbildung 4.29: Druck im Aneurysmasack unter Variation der Thrombusformation im Fixierungsbereich (A). Zugehörige Varianten (B).

Zur Variation der Thrombusstruktur im Fixierungsbereich wurde die Permeabilität bei einer Thrombushöhe von 5 mm und einem Radius von 1 mm variiert. Für eine Permeabilität von k=0,100 mm^4/(Ns), k=0,200 mm^4/(Ns) und k=0,400 mm^4/(Ns) würde ein AAA-Druck von 15 mmHg (13%), 26 mmHg (22%) bzw. 42 mmHg (35%) im Aneurysmasack vorliegen.

4.3 Diskussion

In der vorliegenden Teilstudie wurden der Einfluss von Endoleckagen auf den Erfolg von EVAR, deren Ursachen und die Eignung von Thrombus als Abdichtungsmedium zur Prävention von Endotension untersucht.

Endoleckagen

Das Prinzip der Überbrückung des Aneurysmas mittels EVAR scheint im Allgemeinen erfolgreich zu sein: Nach 6 Monaten war eine Reduzierung des Aneurysmadurchmessers zu beobachten. Vier Jahre nach Implantation waren 70% der Aneurysmen geschrumpft und lediglich 10% angewachsen. Die Komplikationsrate ist allerdings hoch. Die Wahrscheinlichkeit einer Leckage lag innerhalb von 5 Jahren bei 39% und gleicht somit den Literaturwerten von 35% [84]. Aufgrund ihrer Häufigkeit, der einhergehenden Zunahme des Aneurysmas und der hohen nach sich ziehenden Re-Interventionsraten sind insbesondere E I und E II problematisch. E I_{prox} führte zudem vermehrt zur Revision der Stentgrafts. Dieses ist auf die schlechte Erfolgsrate bei Re-Intervention (<50%) und auf die durch die Leckage entstehende direkte Verbindung vom Lumen zum Aneurysmasack zurückzuführen. Innerhalb der Leckagen herrscht nämlich, unabhängig von der Größe der Leckage, der Druck aus dem Ursprungslumen [165]. Eine Druckreduzierung an der Aneurysmawand kann durch eine vorhandene Thrombusformation verursacht werden, wobei je nach Trombusfestigkeit diese niedrig oder hoch ausfällt. Einzelnen Leckagen sind daher nicht unbedingt ein Indikator für den AAA-Status: In lediglich 58% der Fälle konnte der AAA-Status mit dem Auftreten von Leckagen unter Berücksichtigung der Implantationszeit erklärt werden. Überwiegend AAA-Wachstum konnte nur unzureichend dem Auftreten von Leckagen zugeordnet werden, welches die Brisanz der Klärung des Mechanismus von Endotension unterstreicht.

25% der Leckagen traten direkt post-operativ auf. D.h., dass die Prothesen an der Aortenwand direkt post-operativ nicht vollständig anlagen (E I) bzw. keine feste Organisierung des Thrombus im Aneurysmasack vorlag (E II). Ursache für die primären Leckagen waren nicht Probleme bei der Platzierung des Stentgrafts, so dass vermutet werden kann, dass aufgrund des Prothesendesigns keine initale Abdichtung des Aneurysmasacks unter den gegebenen AAA-Geometriebedingungen erzielt werden kann. Die Hälfte der primären Leckagen thrombosierte ohne äußere Einwirkung, so dass bei primären Leckagen - soweit kein starkes Aneurysmawachstum zu beobachten ist - zunächst abgewartet werden könnte.

E I traten auch im späten, postoperativen Verlauf auf, welches entweder auf eine Änderung der Halsgeometrie durch die Morphologieänderung des Aneurysmas oder auf eine Degeneration des Thrombussaums in dieser Region zurückzuführen ist. Insbesondere bei aortennahen Thrombusstrukturen können sich über die Zeit kleine Kavitäten ausbilden [8]. Fälle von E I_{prox} zeigten prä-operativ tendenziell eine größere potenzielle Fixierungslänge als ohne Auftreten von E I_{prox}. Während des Auftretens der Leckage lag das Gegenteil vor. Ähnliches berichteten Zarins et al. in ihrer Studie bezüglich der Migration von Stentgrafts [218]. Ob die kurze Fixierungslänge durch die Leckage und somit durch die Wiederbelastung des Aneurysmas oder ob die Leckage aufgrund der kurzen Fixierungslänge durch die Morphologieänderung des Aneurysmas entsteht, lässt sich in dieser Studie nicht klären. Nichtsdestotrotz sollten konstruktive Maßnahmen bezüglich der Anpassung der Prothese an die Gefäßwand unter Vermeidung von Thrombusbildung zwischen Gefäßwand und Prothese sowie bezüglich einer Sicherstellung einer großen Fixierungslänge angestrebt werden.

E II trat ausschließlich innerhalb der ersten 12 Monate auf. Dies lässt den Schluss zu, dass sich Thrombus in den Kollateralen und im AAA-Bereich innerhalb von 12 Monaten ausbildet, verfestigt und im späteren Verlauf nicht mehr degeneriert. Dieses würde durch die Beobachtung gestützt werden, dass ein Schrumpfen des Aneurysmas erst nach 6 Monaten zu erkennen ist. Die durch E II resultierenden Drücke im AAA decken ein großes Spektrum ab und reichen von 20 mmHg bis zum systemischen Druck [52]. Folglich müssen E II nicht unbedingt zu einer hohen Belastung des Aneurysmas führen. Dies spiegelte sich ebenfalls darin wieder, dass ein Drittel der E II keine Re-Interventionen nach sich zog. Da die Inzidenz einer E II jedoch mit 19% innerhalb von fünf Jahren sehr hoch ist, bei einem Drittel der Fälle eine Re-intervention durchgeführt notwendig wurde und diese nur in 40% der Fälle erfolgreich waren, ist ein präventiver Verschluss der Kollateralen oder eine Sicherstellung einer organisierten Thrombusstruktur im AAA ratsam. Ein präventiver Verschluss der Kollateralen ist bisher mit gängigen Prothesen nicht möglich.

Das Auftreten von Leckagen war prothesenspezifisch. Bei Talent™ und Vanguard™ Prothesen trat E I_{dist} vermehrt auf. Die distale Geometrie dieser Prothesen besteht aus einem Zylinder mit großen Ring- bzw. mit gekoppelten Maschenstents, während Zenith™ Prothesen am Ende konisch aufgeweitet sind und die Excluder™ Prothesen feine, fischschuppenartige Stentstrukturen aufweisen (Kapitel 2.2.2). Prothesen mit Haken wiesen kein erhöhtes Vorkommen von E I_{prox} auf, so dass durch die lokale Fixierung in der Gefäßwand keine Ver-

schlechterung in der Abdichtung resultiert. E I_{prox} waren insbesondere bei der Talent™ und EVT™ Prothesen zu beobachten. Dies ist könnte auf die großen Stentstrukturen im proximalen Bereich zurückzuführen sein, aufgrund derer bei einer hohen Überdimensionierung Falten entstehen (Abbildung 3.8). Durch geometriebasierende Maßnahmen kann folglich eine verbesserte Abdichtung an der Gefäßwand erzielt werden.

Keine gängige Prothese dichtet die Kollateralen ab, so dass E II prothesenunabhängig auftreten sollte. Im Vergleich zu den anderen Stentgrafts wies die Zenith™ Prothese allerdings eine erhöhte E II-Rate auf. Ähnliches fanden bereits Sheehan et al. [167]. Uflacker et al. stellten die These auf, dass ein Zusammenhang zwischen E II und der Radialsteifigkeit der Prothese exisitiert. Durch eine zyklische radiale Aufweitung durch den pulsatilen systemischen Druck, soll ein kontinuierlicher Transfer des Volumens innerhalb des Sackes gefördert werden [191]. Ob dies bei der Zenith™ Prothese der Fall ist, läßt sich in dieser Studie nicht klären.

Das schlechtere Schrumpfungsverhalten der Aneurysmen bei Verwendung einer Zenith™ im Vergleich zur Talent™ konnte in anderen Studien nicht bestätigt werden [140,175], und sei aufgrund der geringen Anzahl an untersuchten Patienten, nur als Beobachtung vermerkt.

Es gab keine Verbindung zwischen dem Auftreten von Leckagen und der prä-operativen Thrombusdicke oder Gerinnungsstörungen. Dies legt nahe, dass vielmehr die prä-operative Position des Thrombus, als die Menge an Thrombus eine Rolle zur Prävention von Leckagen spielt. Für Patienten mit Gerinnungsstörungen bedeutet dies, dass diese kein erhöhtes Risiko zur Ausbildung einer Leckage haben.

Permeabilität

Die Permeabilität der Thromben zeigte über einen Zeitraum von 24 Stunden eine hohe Druck- und Zeitabhängigkeit, wobei sich im letzten Zeitintervall eine annährend konstante Permeabilität einstellte. Dieses Verhalten wurde bereits in anderen biologischen Weichgewebe beobachtet [85] und lässt sich wahrscheinlich durch eine Porenverkleinerung infolge von einem Kriechen der Probe erklären. Die primäre Permeabilität von ILT war um ein vielfaches höher und die tertiäre Permeabilität war vier Mal niedriger als die von Adolph et al. gemessenen Werte [8], wobei diese nur eine über 24 Stunden gemittelte Permeabilität bestimmt hatten. Zur Beurteilung des Volumentransfers über die Zeit in das AAA sollte die tertiäre Permeabilität verwendet werden.

Bei den Permeabilitätsmessungen zeigten sich große Schwankungen, welche sich wahrscheinlich ähnlich den unterschiedlichen Aussagen bezüglich der Druckweiterleitung und Druckverteilung im Thrombus [51,166,192] durch die unterschiedliche Thrombusstrukturen erklären lassen. Die Strukturbildung von Thrombus ist sehr komplex und hängt von vielen Faktoren ab [51,131]. Neben hämodynamischen Komponenten sind die Ionen-, Thrombin- und Fibrinkonzentration im Blut Beispiele dafür. Ein eingeschlossener Thrombus kann sich bis auf ein Zehntel seines Volumens zusammenziehen, indem das Plasma herausgedrückt wird. Dies ereignet sich, wenn die Thrombusgrenzfläche sich bewegen kann. Arterieller Thrombus, welcher durch Strömung kompaktiert wird, kann ein noch dichteres Fibrinnetzwerk aufweisen [51]. Mit zunehmendem Abstand vom Lumen nimmt die Fibrinstruktur ab und die effektive Fläche der Kavitäten zu [8]. Ähnliches war in den Schnitten der Thrombusstrukturen zu sehen: Die Struktur wandnah war poröser als lumennah. Entsprechende Unterschiede in der Permeabilität waren in dieser Studie nur tendenziell im primären Zeitabschnitt und nicht mehr im letzten Zeitabschnitt zu beobachten. Dadurch, dass die Proben zerschnitten und identisch belastet wurden, kann der Unterschied der Struktur durch die Komprimierung infolge der Belastung des Thrombus über die Zeit ausgeglichen worden sein.

Bei Thrombus kann nichtbioaktive Vorgänge stattfinden, welche Fibrindegradation und -deposition beinhalten, so dass ein kontinuierlicher Umbauprozeß möglich ist. Von einer langfristigen Abdichtung durch den Thrombus kann daher nicht unbedingt ausgegangen werden, wobei kompakter Thrombus sehr resistent gegen Degradation ist.

Die Permeabilität des intraluminalen Thrombus war nach längerer Belastungsdauer im Vergleich zum Gerinnungsthrombus höher. Porengrößen und Porosität an der Oberfläche unterschieden sich bei beiden Materialien vor der Druckbelastung unwesentlich, so dass kein struktureller Zusammenhang zwischen der Permeabilität und der Thrombusstruktur erfasst werden konnte. Die großen Streubreiten der Messergebnisse sind hauptsächlich auf die Intervariabilität von Thrombus zurückzuführen, welches insbesondere bei den drei ILT-Spendern offensichtlich wurde. Daher sollte nur ein Intervall für die ermittelte Permeabilität (0-0,6mm^4/(Ns)) als Richtlinie für weitere Untersuchungen und nicht ein einziger Thrombuspermeabilitätswert angegeben werden.

Bis auf PTFE waren alle thrombosierten Graftmaterialien permeabel. Die Restpermeabilität der PU- und Polyesterprothesen war nahezu identisch und lag im Rahmen des Gerinnungsthrombus. Die Permeabilität der wasserdurchlässigen Prothesen wird daher vermutlich

von der Permeabilität des entstandenen Gerinnungsthrombus vorgegeben. Neben strukturellen Änderungen der Grafts kann die Permeabilität durch Beschichtung der Prothesen erfolgreich reduziert werden.

Druck im Aneurysmasack

In den Studien von Ellozy et al. und Vallabhaneni et al. war der Druck im Aneurysmasack unabhängig vom Ergebnis der Überbrückung innerhalb des ersten Monates erhöht (90% des systemischen Drucks) [59,193], wobei der Druck in den Kollateralen nur 63% betrug. In dieser Studie wurde ein Schrumpfen des Aneurysmas im Mittel nach 6 Monaten post-operativ vorgefunden. Dies spricht dafür, dass ein Schrumpfen des Aneurysmas und die Druckreduzierung im AAA durch eine langsame Verfestigung der Thrombusstruktur im Aneurysmabereich und einem schleichenden Volumentransfer aus dem AAA hervorgerufen werden. In der initialen Phasen wird die Volumenreduzierung durch die elastische Rückstellung des Aneurysmas kompensiert, so dass kein Druckabfall jedoch ein leichtes Schrumpfen des Aneurysmas auftritt. Diese Durchmesseränderung ist gering (~1 mm) und mittels CT nicht messbar. Folglich können in der Nachuntersuchungsphase in den ersten 6 Monaten bei stabilen Aneurysmen nur geringe Aussagen über den Erfolg von EVAR getroffen werden.

In bis zu 11% der Nachuntersuchungszeitpunkte trat Endotension auf. Die Hypothese, dass Endotension durch einen nicht messbaren Volumentransfers über die Thrombusformation entstehen kann, konnte in dieser Studie bestätigt werden. Es ist nur ein sehr geringer Volumentransfer notwendig, um das Aneurysma zu be- bzw. zu entlasten.

Der Druckaufbau, welcher durch die Permeation über thrombosierte Kollateralen induziert wird, ist vernachlässigbar gering und somit nicht Ursache für Endotension. Bei Thrombus im Fixierungsbereich besteht nur bei kurzen Fixierungslängen mit großen Thrombusstrukturen die Gefahr einer Endotension. Dieser Faktor spielt eine untergeordnete Rolle. Es wird jedoch abgeraten, Aneurysmen mit einer potentiell geringen Fixierungslänge mit einem Stentgraft zu versorgen. Die größte Volumenzufuhr fand über die thrombosierte Prothese statt. Liegt im Aneurysmasack keine organisierte Thrombusstruktur vor, so können unter Verwendung eines permeablen, thrombosierten Grafts Sackdrücke bis zum mittleren systemischen Druck entstehen. Eine organisierte Thrombusstruktur im AAA reduziert den Sackdruck und wirkt somit protektiv; sie muß allerdings nicht zu so niedrigen Drücken führen, welche mit einem Schrumpfen des Aneurysmas assoziiert werden [52,59].

PTFE war das einzige getestete Material, welches eine Endotension verhindern würde. D.h. nicht, dass Endotension aufgrund der Verwendung anderer Graftmaterialien definitiv auftreten muss. Die Permeabilität der thrombosierten Prothesen variierte im Experiment im letzten Zeitintervall zwischen 0 und dem 3-fachen Mittelwert. Dies könnte erklären, warum das klinische Auftreten von Endotension unregelmäßig ist [42]. Eine Beschichtung von Prothesen könnte eine Möglichkeit sein, Endotension zu verhindern. Die Permeabilität des Stentgrafts sollte dabei geringer als k<0,0002 $mm^4/(Ns)$ sein.

Hohe systemische Drücke führen zu einem erhöhten Volumentransfer in den Anuerysmasack und somit zu einem erhöhten Druck im AAA. Patienten mit Hypertension könnten somit ein erhöhtes Risiko für Endotension haben. Dieser Aspekt wurde bislang klinisch nicht untersucht.

Welcher Druck rupturgefährdend ist und ob ein stabiles AAA erfolgreich überbrückt ist, ist umstritten. In der Studie von Ellozy et al. war bei stabilen Aneurysmen durchschnittlich 50% des systemischen Drucks im Aneurysma vorhanden [59]. Bei schrumpfenden Aneurysmen war ein Druck von etwa 25 mmHg nach 12 Monaten zu verzeichnen. Jedoch wurde bei stabilen Aneurysmen ebenfalls ein Druck von 20% und bei schrumpfenden Aneurysmen ein Druck von 80% des systemischen Drucks gemessen. Das Rupturrisiko des AAA's hängt neben der Druckbelastung von weiteren Faktoren ab: Asymmetrie des Aneurysmas führt zu hohen Spannungen im Aneurysma, Verkalkungen führen zu Spannungsüberhöhungen, die Wandfestigkeit variiert innerhalb des Aneurysmas und ist zumeist in Gebieten der Thrombusformation niedrig, und soll zwischen den Geschlechtern und Rauchern/Nichtrauchern unterschiedlich sein sowie alters- und genetisch bedingt variieren [116,171,195,196,200]. Cronwett et al. fanden heraus, dass nicht der systolische Druck, also die Belastungsspitzen, sondern der diastolische Druck das Rupturrisiko vorgeben [47]. Er gab an, dass bei 75 mmHg ein geringes, bei 90 mmHg ein mittleres und bei 105 mmHg ein erhöhtes Rupturrisiko besteht. Auf Basis der Berechnungen würde ein dementsprechend hoher Druck, bei einem unorganisiertem Thrombus im Aneurysmasack und einer durch Gerinnungsthrombus abgedichteten Prothese resultieren können.

Unklar bleibt die Frage, warum bei der konventionellen, offenen Operation keine Endotension auftritt, wenn diese aufgrund der Graftpermeabilität entsteht. Bei der offenen Behandlung werden die Kollateralen zugenäht und der im AAA befindliche Thrombus ausgeräumt. In Tierversuchen wurde eine Bildung von Endothel im Prothesenlumen und ein Einwachsen des umliegenden Gefäßgewebes in die Prothese beobachtet [94]. Dadurch könnte, auch im Fall einer

initial vorliegenden Permeation über den Graft, eine vollständige Abdichtung am Graft im Langzeitverlauf erzielt und Endotension vermieden werden.

Limitationen

Die Permeabilität hängt unter anderem reziprok von der Viskosität des Permeats ab. Blut ist ungefähr 4 Mal visköser als Kochsalzlösung, welches zu einer Überschätzung der Permeabilität führt. Jedoch permeiert vermutlich nicht Blut, sondern Blutplasma, durch die Struktur, welches ähnliche Eigenschaften wie Kochsalzlösung besitzt. Zudem betrug der im AAA resultierende Druck in den Berechnungen auch bei einem Viertel der Permeabilität 60% des systemischen Drucks.

Eine längerfristige Messung der Permeabilität wäre zwar wünschenswert gewesen, war durch eine zunehmende Austrocknung der Proben nicht realisierbar. Ein starker Abfall der Permeabilität über einen längeren Zeitverlauf ist jedoch unwahrscheinlich, weil die Permeabilität über die Zeit asymptotisch verlief.

Eine größere Limitation stellt der in vitro Versuch selbst dar. Die Aspekte der physiologischen Verhältnisse können nicht vollständig erfasst werden. So sind die an vitale, zelluläre Strukturen gebundene Umbauvorgänge des Thrombus nicht simulierbar. Eine „Erneuerung“ des aus dem Graftmaterial ausgewaschenen Gerinnungsthrombus war nicht möglicht. Die Möglichkeit einer langfristigen Abdichtung des Stentgrafts ist zudem nicht nur auf den Gerinnungsthrombus beschränkt. In einer Explantatstudie von Mayor et al. wurde beobachtet, dass sich ein dünner Biofilm im Graft ausbildet, der diesen jedoch nicht vollständig auskleidet. Eine Endothealisierung des Graft blieb aus. Der Thrombus im Aneurysmasack war unorganisiert [122]. Diese Ergebnisse implizieren, dass auch im weiteren post-operativen Zeitraum eine unzureichende Abdichtung der Prothesen vorliegen könnte und Endotension bei mangelnder Abdichtung von Thrombus entstehen kann.

In dieser Studie sind konventionelle Prothesenmaterialien untersucht worden. Stentgraftmaterialien bestehen aus dem gleichen Material, sind jedoch dünner und weisen eine niedrigere Porosität auf. Direkte Aussagen über gängige Stentgrafts können daher nicht getroffen werden. Nichtsdestotrotz, bleibt festzuhalten dass bei EVAR die Endotension prothesenspezifisch und auch in Abhängigkeit der Porosität des Stentgrafts im Tiermodell beobachtet wurde [42,95,190], so dass davon auszugehen ist, dass die Permeabilität der Grafts bislang noch ungenügend ausgelegt wurde.

Schlussfolgerung

Basierend auf diesen Untersuchungen wird postuliert, dass eine vollständige Abdichtung des Aneurysmsacks und somit auch des Stentgrafts die vordringliche Vorraussetzung für eine langfristige Rupturprotektion ist. Es sollten gezielte Maßnahmen zur Organisierung des Thrombus getroffen und die Kollateralen verschlossen werden. Zanchetta et al. schlugen eine präventive Behandlung durch Fibrininjektion in den Aneurysmasack vor, welche eine vollständige Ausschaltung garantieren soll [216]. Solche Maßnahmen sind jedoch umstritten [199], da sie kosten- und zeitintesiv und wie in dieser Studie in Form der Re-Interventionmaßnahmen gezeigt, nicht immer Erfolg versprechend sind.

Im Hinblick auf die Wahl der Porosität und Porengröße des Grafts, muss zwischen dem Ziel einer vollständigen Abdichtung oder einem Einwachsen des Stentgrafts abgewogen werden. Da diese beiden Ziele konträr sind, sollten die Stentgrafts entweder wie bei konventionellen Prothesen mit beipielsweise Kollagen beschichtet werden oder diese von vornherein vollständig dicht sein.

Kapitel 5
DESIGN

Auf Basis der in Kapitel 3 und Kapitel 4 dargestellten Studien sowie der Ergebnisse aus der Literatur werden allgemeine Designkriterien und ein Designvorschlag zur Überbrückung des Aneurysmas erarbeitet[10]. Die Entwicklung eines Kathetersystems steht nicht im Vordergrund, daher werden Aspekte der Implantation nur angerissen. Die Auslegung und Erstellung von Prototypen sowie deren funktionelle Prüfung im Vergleich zu herkömmlichen Stentgraftprothesen werden vorgestellt.

5.1 Designkriterien

Zwei Hauptkriterien muss ein Stentgraft erfüllen: ein Stentgraft muss minimal-invasiv anhand eines Katheters implantierbar sein und eine vollständige Überbrückung des degenerierten Gefäßbereiches über die Lebensdauer des Patienten gewährleisten. Um den Belastungen durch den Blutfluss standhalten zu können, ist eine ausreichende Fixierung für die Funktion des Stentgrafts unerlässlich. Grundelement der Fixierung ist der Stent. Zur Abdichtung und gleichzeitigen Fixierung des Stentgrafts ist eine Balance zwischen Nachgiebigkeit und Radialkraft notwendig. Herkömmliche Prothesen versteifen das System in den Fixierungsbereichen, je nach Struktur des Stentgrafts, um das 2-fache [194], welches zu einer mangelnde Anpassung an die Gefäßwand und zu Endoleckagen sowie zur hohen Belastung des Gefäßes führen kann. Mit einer hohen Nachgiebigkeit kann hingegen eine mangelnde Fixierung einhergehen. Eine Entkopplung von Fixierung und Abdichtung, durch die Verwendung eines suprarenal fixierten Baresprings oder von Haken, ist eine Möglichkeit diesem Problem zu entgegnen. Die Abdichtung wird durch den infrarenalen Stent als Nebenschluss realisiert. Vorraussetzung ist jedoch, dass die Fixierung lediglich durch den Barespring bzw. die Haken bewerkstelligt

[10] Im Rahmen der Designkriterien wird auf einzelne gängige Stentgrafts eingegangen. Nähere Erläuterung und Abbildungen dieser finden sich in Kapitel 2.2.2.

wird. In der klinischen Studie 3.1.2 wurde bei keiner Prothese mit Haken eine Migration beobachtet. Jedoch sollte der Stentgraft nicht ausschließlich auf dieser Fixierungskomponente basieren, da durch Kalzifizierungen am Fixierungsareal und Zunahme des Gefäßdurchmessers diese Fixierungsart ineffizient wird. Fixierungskräfte der untersuchten Stentgrafts bei geringen Fixierungslängen waren nicht ausreichend, um die Prothese sicher zu fixieren (F_{Dis}<2 N; Kapitel 3.2.2), so dass hier keine Entkopplung von supra- und infrarenal möglich wäre. Eine Fixierung im suprarenalen Bereich ist ferner vorteilhaft, da in diesem Gefäßabschnitt eine geringere Gefäßdilatation post-operativ beobachtet wurde [137].

In Kapitel 3.2.4 wurde gezeigt, dass ein großer, proximaler Prothesenrumpf zu einer Vergrößerung der Fixierungs- und der Abdichtungszone führt. Daher sollte dieser Prothesenbereich einen großen Durchmesser über die Länge der Prothese aufweisen (Abbildung 5.1). Der Prothesenrumpf sollte ungefähr ⅓ der Prothesenlänge betragen. Dadurch wird ein sprunghafter Übergang vermieden, so dass eine Strömungsstörung minimiert und ein Abknicken der Prothese infolge eines Steifigkeitssprungs und somit erhöhte Längskräfte und Querkräfte verhindert werden (Kapitel 3.2.4). Letztere betreffen insbesondere die distale Fixierung (ca. 30% der Migrationsfälle).

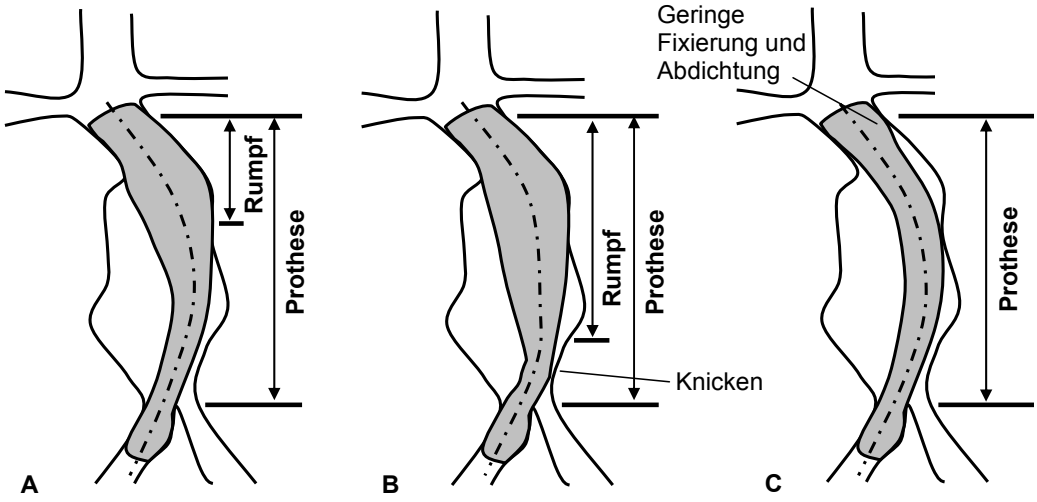


Abbildung 5.1: Schematische Darstellung des Prothesen-Längen-Durchmesserverhältnisses: großer Prothesenrumpf zur sicheren Abdichtung und Fixierung sowie zur Vermeidung des Abknickens der Prothese (A), Großer Prothesenrumpf über eine große Länge, welches jedoch zu einem Abknicken führt (B), kein Prothesenrumpf, welcher zu einer ungenügenden Abdichtung und Fixierung führen kann (C).

E I treten prothesenspezifisch auf (Kapitel 4.2.1). Bei einem Vergleich der Geometrien der untersuchten Stentgrafts wurde darauf geschlossen, dass durch den Einsatz von vielen, ungekoppelten Stentstrukturen mit geringer Stenthöhe und leichter konischen Aufweitung ein Auftreten dieses Leckagetyps vermindert wird.

Stents werden entweder an der Innen- (Ancure™, Vanguard™) oder der Außenseite (Zenith™, Talent™) eines Grafts angebracht. Es wurde kein Einfluss des Ortes der Anbringung auf das Auftreten von proximalen E I beobachtet (Kapitel 4.2.1). Durch eine Platzierung der Stents an der Außenseite wird infolge höherer Reibung eine höhere Fixierung erzielt.

Die Migrationsrate ist ebenfalls prothesenspezifisch (Kapitel 3.2.1). Die flexible Vanguard-Prothese™ wies im Vergleich zu den longitudinal steiferen Prothesen Talent™, Zenith™ und Excluder™ mit 30% eine erhöhte Migrationsrate auf, welche wahrscheinlich auf das Fehlen der Längsstabilität bei ungenügender radialer Fixierung zurückzuführen ist. Strukturierte, flexible Schenkel (z.B. Anaconda™) sind jedoch oftmals leichter mit einem Kathetersystem einzuführen und aufgrund ihrer bogenförmigen Anpassung auch bei Morphologieänderungen des AAA knickresistent (siehe Kapitel 3.2.1). Somit vermindert sich die Verschlussrate und auch die an der Prothese angreifenden Strömungskraft und Belastung infolge einer Verdrehung der Prothese [97](Kapitel 3.2.4). Direkt nach der Implantation wurde eine Änderung der Aneurysmageometrie erzwungen durch die Prothese beobachtet (Kapitel 3.1.2). Ob dieses einen negativen Effekt auf das Gefäß oder eine zusätzliche Belastung des Stentgrafts erzeugt, kann nicht beantwortet werden. Es wird jedoch postuliert, dass eine Anpassung des Stentgrafts an das Gefäß sinnvoller, als eine Anpassung des Gefäßes an den Stentgraft ist. Aus den oben genannten Gründen wird in dieser Studie ein über die Länge flexibler Stentgraft gegenüber einer strukturell stabilen Prothese bevorzugt.

Prä-operative Thrombusformationen am Hals können nicht vermieden werden. Durch dessen gleichmäßige Kompression durch den Stent im Fixierungsbereich und einer äußeren Beschichtung der Prothese mit gerinnungsfördernden Faktoren (Kollagen, Albumin) kann jedoch eine feste, strukturierte Thrombusformation realisiert und somit die Gefahr von E I oder Endotension minimiert werden. Eine Versiegelung der Grafts mit einer Beschichtung kann auch zur generellen Abdichtung zum Aneurysmasack verwendet werden.

5.1.1 Graft

Für Stentgrafts wird im Allgemeinen ein dünnes, engmaschiges Gewebe von niedriger Porosität und hoher Festigkeit verwendet. Beide Parameter haben einen großen Einfluss auf den Durchmesser des Einführbestecks und somit auf die Implantierbarkeit, das Auftreten von Endotension und die Ermüdungsfestigkeit. Veith et al. postulieren, dass die zulässige Graftpermeabilität höher als bei konventionellen Prothesen ausgelegt werden darf, da Blutungen innerhalb des Aneurysmasacks verbleiben und sich im post-operativen Verlauf eine kompakte Fibrinstruktur ausbildet [198]. Basierend auf den Ergebnissen aus Kapitel 4 wird jedoch in dieser Arbeit vom Gegenteil ausgegangen. Die Thrombusformation wird wegen ihrer Bioaktivität als unzuverlässiger Abdichtungsfaktor angesehen. Es wurde bislang kein organisierter Thrombus im Aneurysmasack bei Explantaten beobachtet [122]. Die Graftporosität sollte daher geringer als bei konventionell verwendete Grafts ausgelegt werden. Hütig zeigte in seiner Arbeit, dass bei konventionellen Prothese nach einer Fibrinbildung, mesenchymale Zellen von den Prothesenenden und über das Gefäß einwandern und sich Kollagen anbaut [94]. Die angestrebte geringe Porosität ist allerdings gegensätzlich zu dem gewünschten Ziel des Einwachsens, da nur große Poren (60-100 µm) ein Einwachsen des Grafts ermöglichen [44,126]. Daher sollten die Grafts lediglich im Fixierungsbereich eine hohe Porosität aufweisen, so dass eine sekundäre Fixierung und Abdichtung durch das Einwachsen der Prothese erzielt werden kann.

Die Radialsteifigkeit des Grafts muss über der Länge des degenerierten Gefäßbereiches im Vergleich zur Gefäßsteifigkeit hoch sein, da ansonsten der Druck von dem Graft auf die Wand des Aneurysmas übertragen wird [69]. Der Elastizitätsmodul beträgt bei gängigen Stentgrafts 5-15 MPa (1-5 MPa bei Gefäßen) [116]. Die Wandstärke von Grafts variiert zwischen 100 und 200 µm. Die radiale Steifigkeit darf allerdings die Implantierbarkeit sowie im Fixierungsareal die Anpassung an die Gefäßwand nicht beeinträchtigen. Dies kann durch eine lokal variierende Struktur des Gewebes bzw. der Folie erzielt werden.

Stent

Die Stenttechnik stammt aus der Behandlung von Stenosen (Angioplastie), bei denen koronare Stents zur permanenten Aufweitung von Stenosen verwendet werden [177]. Bei der AAA-Behandlung hat der Stent eine deutlich komplexere Aufgabe, da eine permanente und konstante Radialkraft zur Fixierung und Abdichtung des Grafts auf die Gefäßwand ausgeübt werden muss. Der Durchmesserunterschied vom komprimierten Zustand im Katheter zum Gefäßdurchmesser ist beim Aortenstent mit ungefähr 1:3 ähnlich wie beim Koronarstent [9,164].

Der maximale Katheterdurchmesser wird bei den Stentgrafts durch die Durchmesser der femoralen und iliakalen Gefäße beschränkt.

Wenige, hohe, steife Stentsegmente im Fixierungsbereich führen bei kalzifizierten, verwinkelten Gefäßabschnitten vermehrt zu einem Abknicken oder einem mangelnden Anliegen der Prothese. Eine gleichmäßige Flächenpressung an die Aortenwand durch mehrere kleine Stentsegmenten sollte unabhängig von der Morphologie oder Kalzifizierung der Aorta eine Abdichtung ermöglichen.

Für die Fixierung von Stentgrafts wurden bislang nur wenige Designvarianten verwendet [177]. Bis auf die Ancure™ Prothese sind die gängigen Stentgrafts selbstexpandierbar. Selbstexpandierbare Stents werden im expandierten Zustand hergestellt und anschließend durch Kompression in das Kathetersystem eingebracht [177]. Bei der Freisetzung des Stents, in der Regel durch das Zurückschieben der Katheterhülle, expandiert dieser. Der Gefäßdurchmesser ist geringer als der Stentdurchmesser im unbelasteten Zustand. Durch das entstehende Übermaß resultiert eine Radialkraft, welche als Fixierungskraft des Stentgrafts dient.

Die Ancure™ Prothese ist ballonexpandierbar. Ballonexpandierbare Stents haben nach ihrer Fertigung den Durchmesser des Katheters und werden im Gefäß mit Hilfe eines mit Druck beaufschlagten Ballons auf einen größeren Durchmesser als der des Gefäßes aufgeweitet und dabei plastisch verformt [177]. Nach der Dilatation kommt es zu einer elastischen Rückstellung. Abzüglich dieser radialen Rückstellung resultiert das Übermaß zur Fixierung aus der Überdehnung des Stents im Bezug zum Gefäßdurchmesser. Der Vorteil dieser Methode liegt in der steuerbaren Positionierung des Stentgrafts, da kein plötzliches Aufspringen des Stentgrafts stattfindet.

In Hinblick auf die Geometrie der Stentgrafts werden entweder Maschen- (Powerlink™, AneuRx™ und Vanguard™) oder Ringstents (Anaconda™, Talent™, Zenith™ und Excluder™) verwand.

Maschenstents eignen sich insbesondere für selbstexpandierbare Stents. Diese Stents bestehen aus Materialien mit hoher Streckgrenze [61]. Dadurch ist material- und geometriebedingt ein hoher Durchmesserbereich abdeckbar. Allgemein bieten diese Designs eine sehr gute, gleichmäßige Wandauskleidung sowie eine gute Längsstabilität. Die Radialkraft hängt im hohen Maß vom Design der Stentenden ab. Während der radialen Expansion tritt eine Längsverkürzung auf, so dass diese Stentgrafts im Gefäß schlechter positionierbar sind und eine

Relativbewegung zwischen Stent und Graft möglich sein muss. Durch die Überlagerung der Filamente werden die Wandstärke des Stents und somit der Durchmesser des Katheters erhöht. Zudem kann es zu Reibkorrosion und Abrieb an den Überkreuzungspunkten kommen [178].

Ringstents können aus individuellen oder sequentiell angeordneten Ringen bestehen [177]. Einfache Z-förmige Ringe (Z-Stents) werden bevorzugt bei der AAA-Behandlung verwendet (Talent™, Zenith™, Excluder™). Nachteilig sind die entstehenden Steifigkeitssprünge über die Länge, welche durch die Zwischenräume zwischen den Ringstents entstehen. Die Gefahr eines Abknicken der Prothese ist hierdurch erhöht [43,60]. Daher sind teilweise Längsstreben zur Stabilisierung angebracht (Talent™) oder die Ringsegmente schuppenförmig angeordnet (Excluder™). Im Allgemeinen sind diese Stenttypen sehr flexibel und passen sich in Abhängigkeit der gewählten Höhe der Ringsegmente gut an Gefäßkrümmungen an.

Weitere Geometrievarianten, welche bei koronaren Gefäßstenosen verwendet werden, sind Spiral- und Rohrstents [177].

Rohrstents gehören zu der Gruppe der ballondilatierbaren Stents und werden aus einem Rohr gelasert. Diese Stentgeometrie wird aufgrund der hohen plastischen Verformung, welche problematisch für die Befestigung am Graft und für eine ausreichende Ermüdungsfestigkeit ist, als Designvariante in dieser Studie ausgeschlossen.

Spiralstents bestehen aus nur einem Draht, sind sehr flexibel und weisen eine geringe Radialkraft und longitudinale Steifigkeit sowie eine geringe Expansionsrate auf. Durch interne Verbindungen kann die Längssteifigkeit auf Kosten der Flexibilität erhöht werden [62]. Aufgrund der hohen notwendigen Expansionsrate, welche eine große Längenverkürzung bedingt, ist dieses Design als Fixierungselement am Graft ungeeignet. Als suprarenales Fixierungselement, in Form eines Baresprings, würde diese Variante in Frage kommen, insbesondere da durch die Spiralanordnung keine Überlappung der Stentsegmente bei starken Krümmungen entsteht und auch eine Fixierung über einen längeren Bereich bis hin zur thorakalen Aorta möglich wäre.

Die Stents werden entweder an den Graft durch eine Naht fixiert (Talent™) oder direkt im Graft eingebettet (Excluder™). Zum Beginn der Entwicklung wurde insbesondere zwischen Stent und Graft ein Verschleiß beobachtet [122,158,159], weshalb die Relativbewegung in der Verbindung zwischen Stent und Graft minimiert werden muss. In neueren Prothesendesigns

ist der Stent eng am Graft befestigt. Bei einer festen Anbindung des Stents an den Graft, muss jedoch berücksichtigt werden, dass während der Aufweitung der Stent große Deformationen erfährt, so dass hohe Spannungen in den Verbindungselementen oder im Graft entstehen können bzw. das durch das Übermaß des Stents Falten am Graft entstehen.

Zusammenfassung

In Tabelle 5.1 sind die einzelnen Designkriterien zusammengefasst.

Tabelle 5.1: Designkriterien

Designkriterien	Fixierung	Abdichtung	Implantier-barkeit	Bemerkungen
Viele, dünne Stentsegmente	-	+	+	• niedrige Fixierungskraft • gute Anpassung bei verwinkelten Gefäßen • gute Implantierbarkeit bei verwinkelten Gefäßen
Haken	+		-	• redundante Fixierung • erfolgreich bei unverkalkten Gefäßen • Entkopplung Abdichtung/Fixierung
Baresprings	+			• zusätzliche Fixierung • keine großflächige Überdeckung der Renalen
Hohes Übermaß	+	-	+	• Gefäßdilatation • diagnostische Fehler der Bestimmung des Durchmessers • mangelnde Abdichtung durch Faltenbildung
Großer Prothesenrumpf	+	+		ca. ⅓ der Prothesenlänge
Stentposition außen	+			• Erhöhung der Reibung • keine schlechtere Abdichtung
Skelettierung	+		-	• redundante Fixierung • Gefahr des Abknickens • Erhöhung der Querkräfte • Ermüdung der Stentsegmente/Graft
Stentmechanismus selbstexpandierbar	+		-	• schwierige Positionierung • kein Übermaßverlust durch Rückfederung
Niedrige Graftporosität	-	+		• Vermeidung von Endotension • keine Endothealisierung bzw. kein Einwachsen des Gefäßes

5.2 Designvorschlag

Bisher gewährleistet kein gängiger Stentgraft eine vollständige Abdichtung des Aneurysmas: Die Kollateralgefäße werden im Gegensatz zur konventionellen, offenen Operation nicht verschlossen (Abbildung 5.2 A). Thrombosieren die Kollateralen selbstständig, resultiert kein erhöhter Druck im Aneurysmasack induziert durch den Kollateralendruck (Kapitel 4.2.3). Ist dies nicht der Fall (19%-ige Wahrscheinlichkeit innerhalb von 5 Jahren), herrscht ungefähr der mittlere anliegende Kollateralendruck (ca. 63% des systemischen Drucks) im Aneurysmasack [52,192], welches verstärkt zu einem Anwachsen des Aneurysmas führt (Kapitel 4.2.1). Spätere Re-Interventionen erzielten nur in 40% der Fälle einen Verschluss dieser Leckage. Um diesem Leckagentyp entgegenzuwirken, wurde daher von dem gängigen Prothesendesign abgewichen: Durch eine dünne Membran wird das Aneurysma von Innen vollständig ausgekleidet (Abbildung 5.2 B).

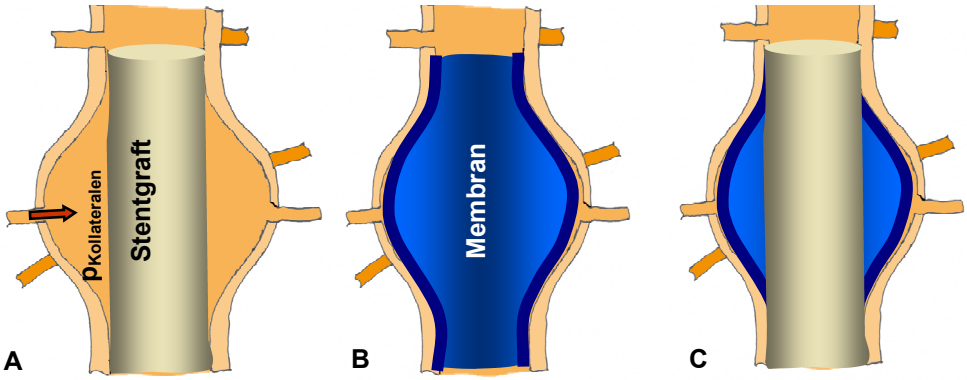


Abbildung 5.2: Prinzip der gängigen Stentgrafts (A), Prinzip der Membranprothese als singuläres System (B) und als duales System (C)[73].

Durch die ellipsoide Form der Membranprothese sollen die Kollateralen verschlossen werden, so dass ein retrograder Fluss in den Aneurysmasack unterbunden wird. Die Strecke zur Abdichtung des Grafts in den Fixierungsbereichen erfolgt entlang der ganzen Aneurysmawand und wird dadurch maximiert. Eine bereits vorliegende Ruptur im AAA wird durch die Membran direkt abgedichtet. Die Implantation erfolgt wie bei den gängigen Stentgraftprothesen mittels Kathetersystem. Die Prothese wird proximal abgeworfen und die Membran durch den Blutfluss an die Aneurysmawand angedrückt.

Die Membranprothese soll als singuläres oder als duales System, in Verbindung mit einem Stentgraft, verwendet werden können (Abbildung 5.2 B & C).

Singuläres System

Die Membran dient initial lediglich zur Abdichtung und nicht zur Lastreduzierung des AAA's. Insbesondere, wenn eine rasche Blutdruckstabilisierung des Patienten bei bereits perforierten Aneurysma im Vordergrund steht, ist die singuläre Variante von Vorteil, da die Prothese schnell implantierbar und weitestgehend größenvariable ist. Im weiteren post-operativen Verlauf soll ein fester Verbund zwischen Membranprothese und Gefäßwand entstehen, so dass eine Stabilisierung des Aneurysmas von Innen erfolgt. Dies kann entweder durch einen Scherverbund mittels Kleber oder durch Einwachsen des Gefäßes in die Membran erreicht werden. Ein Kleber müsste prä-operativ passiviert sein, um ein vorzeitiges Verkleben der Membran während der Implantation zu vermeiden. Die Klebeschicht kann hierzu beispielsweise mit einer degradierbaren Beschichtung maskiert sein. Als Kleber eignen sich vorzugsweise biologische Kleber, die die Blutgerinnung fördern, wie beispielsweise Fibrinkleber. Als Maskierung kann ein Gel verwendet werden, das gleichzeitig als anfängliches Gleitmittel zwischen Membranprothese und Katheter dient und die Entfaltung der Membran während der Implantation begünstigt (z.B. Hydrogel). Zur Förderung des Einwachsens des Gefäßes in die Prothese könnte die zum Gefäß gewandte Oberfläche der Membranprothese eine poröse Struktur aufweisen.

Geeignete Materialien wären Silikonkautschuk, Polyurethan, Polyethylen oder Polytetrafluorethylen, welche hämokompatibel sind und flüssigkeitsdicht ausgelegt werden können.

Duales System

Beim dualen System ist die Membranprothese entweder direkt am Stentgraft fixiert oder Membranprothese und Stentgraft werden nacheinander implantiert. Der Raum zwischen Stentgraft und Membranprothese muss zur Stabilisierung und Abdichtung des Systems, mit einem Medium gefüllt sein (Abbildung 5.3). Aufgrund des gefüllten Zwischenraumes entsteht eine geometrische Verriegelung des Systems. Zudem wird die Belastung des Prothesensystems durch den Blutfluss auf einen großen Wandbereich des distalen Gefäßes übertragen. Zur Auffüllung des Zwischenraumes kommen bei der einteiligen Stentgraftmembranprothese zwei Varianten in Frage:

- der Zwischenraum wird mittels eines Katheters mit Blut oder einer hämokompatiblen Flüssigkeiten (z.B. Kochsalzlösung) gefüllt (Abbildung 5.3),

- durch einen initial permeablen Stentgraft, der im post-operativen Verlauf durch das thrombosierte Blut oder eine Endothelschicht abgedichtet wird, ist ein langsames Auffüllen des Zwischenraumes über die Zeit denkbar.

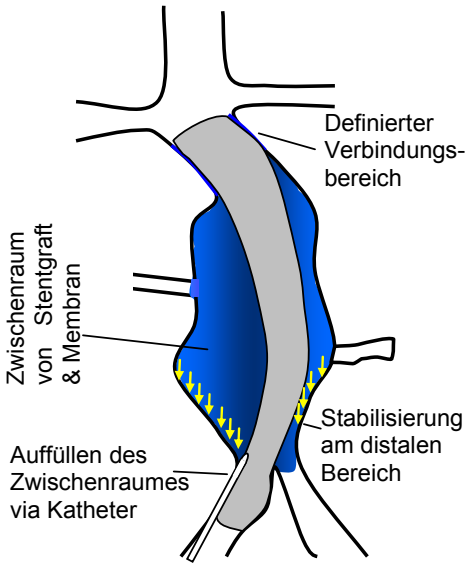


Abbildung 5.3: Auffüllen des Zwischenraumes des dualen Systems mittels Katheter.

Bei einer separaten Implantation von Membranprothese und Stentgraft füllt sich der Zwischenraum bereits während der Implantation mit Blut, welches unter Stase zu einem Thrombus wird. An der zum Zwischenraum angrenzenden Stentgraftfläche könnten blutgerinnungsfördernde Substanzen aufgebracht sein, welche das einströmende Blut verfestigen, so dass schnell stabile Verhältnisse im Zwischenraum vorzufinden sind. In diesem Fall sollte der verwendete Stentgraft impermeabel beispielsweise aus niederporigem (<20 µm) PTFE sein.

Als Stentgraft könnten spezifisch für die Membran ausgelegte oder gängige Stentgrafts eingesetzt werden. Die Verbindung zwischen Stentgraft und Membranprothese erfolgt an einer vordefinierten Fläche (Abbildung 5.3). Somit kann ein Andocksystem beispielsweise ähnlich eines Klettverschlusses an den beiden Adapterflächen vorliegen (Abbildung 5.4). In den Fixierungsbereichen könnten zusätzliche Dichtungsmedien, wie Vliese aus Kollagen oder Polyurethan, angebracht werden.

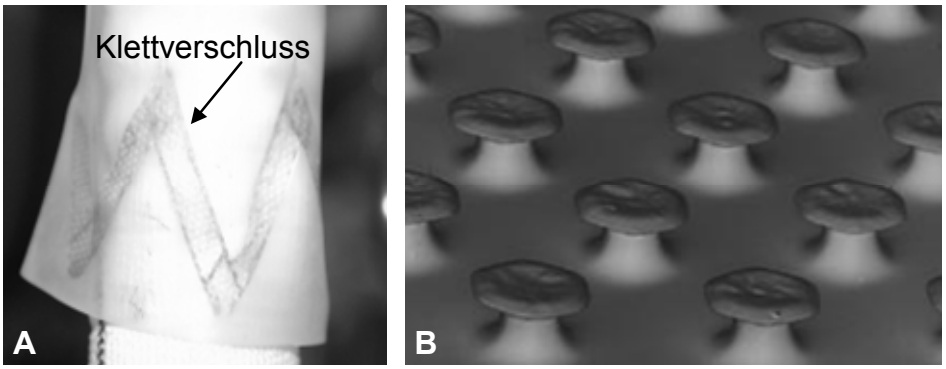


Abbildung 5.4: Fixierung einer Polysterprothese an der Membranprothese durch ein Klettverschlusssegment (A); Vergrößerung des Klettverschlusses Microplast® (Firma Binder, Holzgerlingen, Deutschland) [66].

Die Membranprothese sollte in uni-iliakaler und in bifurkativer Form verwendet werden können. Bei der Verwendung einer uni-iliakalen Variante ist kein Okkluder zum Verschluss der zweiten abgehenden Femoralarterie notwendig, da diese von der Membran verschlossen wird.

5.2.1 Auslegung der Membran

In diesem Abschnitt wird auf die Materialauswahl, die Geometrie und die Implantierbarkeit der Membran eingegangen.

5.2.1.1 Material

Als Material für die Membranprototypen wurde ein aliphatisches Polyurethan (PU, Aesculap, Tuttlingen) gewählt. Es ist hämokompatibel, nicht degradierbar und nach EN 30993 geeignet für den Langzeiteinsatz als Gefäßimplantat. In der klinischen Anwendung sind ein partielles Einwachsen von Gefäßen in PU-Stentgraftprothesen sowie neointimale Formierung im Lumen bereits beobachtet worden [168]. In klinischen Studien zeigte sich bei Polyesterstentgrafts hingegen kein Einwachsen des Gefäßes oder eine Bildung einer Endothelschicht [80,123], so dass die Verwendung von PU als Graftmaterial viel versprechend ist. Definitive Aussagen über eine Endothealisierung der Membran können jedoch erst nach ersten Tier- bzw. Humanstudien getroffen werden und sind neben der Materialauswahl auch von der Struktur des Grafts abhängig.

Das verwendete PU weist eine hohe Rissbeständigkeit auf, so dass die Membran bei einem Einsatz mit einem Stentgraft mit Haken nicht aufreißt. Das Material kann in dünnen Folien gefertigt werden, welche im physiologischen Druckbereich wasserundurchlässig sind.

Zur Ermittlung der mechanischen Kennwerte wurden Zugversuche anlehnend an DIN ISO 527 durchgeführt (Anhang F). Der Tangentenmodul betrug 4,5±0,5 MPa, die Zugfestigkeit R_m 20±3 MPa. Vergleicht man die Steifigkeit der Membran mit der des Aneurysmas (1-5 MPa [116]) ist das PU geringfügig steifer; es liegt jedoch im unteren Bereich der gängigen Stentgraftsteifigkeiten (5-15 MPa). Durch die geringe Steifigkeit des Grafts ist eine gute Anpassung an die Gefäßwand und somit eine guten Abdichtung zu erwarten.

5.2.1.2 Geometrie

Zur vollständigen Abdichtung des Aneurysmas, muss die Membranprothese durchgängig am Lumen anliegen. Aneurysmen weisen in Bezug auf die Aneurysmalänge, dem Aneurysmadurchmesser und der Lumengeometrie große Unterschiede auf (Abbildung 5.5). Da eine patientenspezifische Auslegung der Prothese weder wirtschaftlich ist, noch einen Einsatz der Prothese für Notfalloperationen ermöglichen würde, müssen Einheitsgrößen entwickelt werden. Bei den in der klinischen Studie verwendeten AAA-Geometrien zeigte sich prä-operativ lediglich eine schwache Korrelation zwischen dem maximalen AAA-Durchmesser und der Länge des Aneurysmas (n=34; R_{korr}^2=0,200; p=0,005). Es bestand keine Korrelation zwischen dem maximalen Lumen- und AAA-Durchmesser (n=34; R_{korr}^2=0,068; p=0,068) sowie dem maximalen Lumendurchmesser und der Länge des Aneurysmas (n=34; R_{korr}^2=-0,030; p=0,843). Der maximale Lumendurchmesser betrug 34±10 mm (Spanne 13 mm bis 57 mm). Die Länge des überbrückbaren Bereiches betrug 90±32 mm (Spanne 24 mm bis 180 mm).

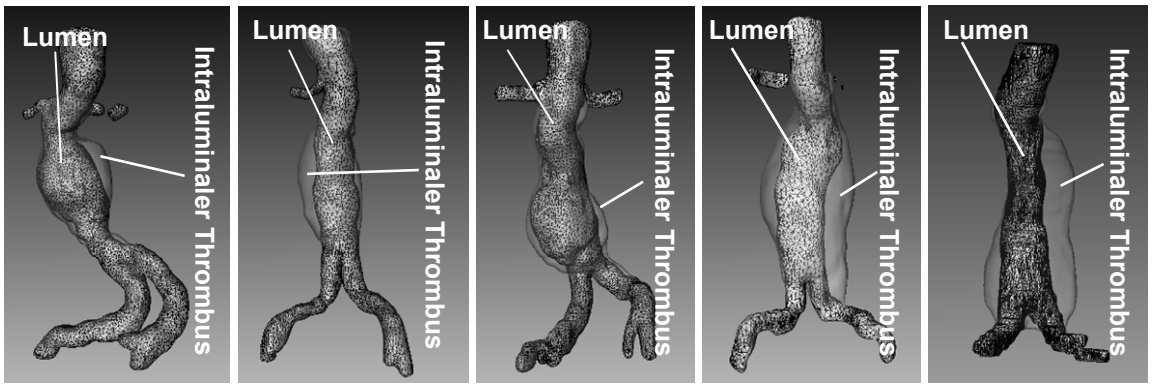


Abbildung 5.5: 3D rekonstruierte Frontalansicht der Aneurysmen verschiedener Patienten.

Eine Anpassung der Membran an das Aneurysma durch eine elastische Verformung ist aufgrund der großen Schwankung der Lumen- und Längengeometrie nicht sinnvoll: Mit einer elastischen Aufweitung würde eine Längenverkürzung einhergehen, die eine zusätzliche Kraftkomponente im Fixierungsbereich erzeugt und somit die Migrationsgefahr erhöht. Durch eine Überdimensionierung der Membran im Vergleich zum Lumendurchmesser und -länge im dilatierten Gefäßbereich werden einheitliche Größen für unterschiedliche Aneurysmen verwendbar. Es wird keine Entlastung des Aneurysmas, sondern lediglich eine Abdichtung des Aneurysmas erreicht. Aufgrund der fehlenden Steifigkeit und dem vollständigen Anliegen der Prothese über die Aneurysmageometrie wird diese durch den systemischen Druck über das gesamte Aneurysma fixiert. Ein maximaler Membrandurchmesser von $d_{Membran,max}$=70 mm würde das Patientenspektrum ($d_{Lumen,min}$=13 mm bis $d_{Lumen,max}$=57 mm) abdecken.

Zu Abdichtung und Fixierung im distalen und proximalen Bereich ist die Prothese verjüngt und passt sich elastisch an die Gefäßwand an. Stents und Haken gewährleisten in diesem Bereich eine Fixierung der Membran, wenn diese nicht direkt am Stentgraft fixiert wird.

Wandstärke

Für den Membrandurchmesser von 70 mm wird eine entsprechende Wandstärke nach folgenden drei Kriterien ausgelegt:

a) geringe Einengung des Lumens durch die Membranprothese nach der Implantation,

b) Berstdruck der Membran größer als der systemischen Druck,

c) Implantierbarkeit mittels eines Kathetersystems.

a) Die Einengung des Lumens in Folge der Faltung der Membran im Lumen sollte begrenzt werden, um eine Veränderung der Strömungscharakteristik und einen hohen Druckverlust in der Prothese sowie, im schlimmsten Fall, einem Lumenverschluss vorzubeugen. Die Verengung des Lumendurchmessers durch die Membran sollte unter 10% betragen (auf Basis der Geometriedaten handelsüblicher Prothesen). Der gefaltete Membranquerschnitt muss folglich geringer als die zugelassene Querschnittsreduzierung ausfallen:

$$\pi \cdot d_{Membran,max} \cdot h_{Membran} < \pi/4 \, (d_{Lumen,min}^2 - 0.90 \, d_{Lumen,min}^2) \qquad 5.1$$

Somit würde sich beispielsweise für den minimalen Lumenbereich von $d_{Lumen,min}$=13 mm bei einem Membrandurchmesser von $d_{Membran,max}$=70 mm eine maximal erlaubte Wandstärke $h_{Membran}$ von 60 µm ergeben.

b) Die erforderlichen Wandstärke $h_{Membran}$ zur Prävention einem Bersten der Membran mit einem Durchmesser $d_{Membran}$ von 70 mm bei einer systemischen Druckbelastung p_{sys} von 200 mmHg ohne Aneurysma wurde anhand der Laplace Gleichung für dünnwandige Rohre abgeschätzt.

$$h_{Membran} = \frac{d_{Membran} \, p_{sys}}{R_m} \qquad 5.2$$

Die Wandstärke muss unter diesen Vorraussetzung mindestens 50 µm betragen.

c) Die Implantation der Membranprothese erfolgt mittels eines Kathetersystems über die femoralen und iliakalen Gefäße. Daher muss die Membranprothese faltbar in ein Kathetersystem eingebracht werden können. Die Querschnittsfläche (Umfang·Wandstärke), die eine Membran mit einem Durchmesser von 70 mm und einer Wandstärke von 50 µm idealer Weise einnehmen würde, beträgt 10 mm². Bei einem Kathetersystem mit einem inneren Führungsstab von 2 mm würde ein Katheterdurchmesser von 6 mm in einer zur Verfügung stehenden Querschnittsfläche von 25 mm² resultieren und somit die Membran fassen können (Abbildung 5.6).

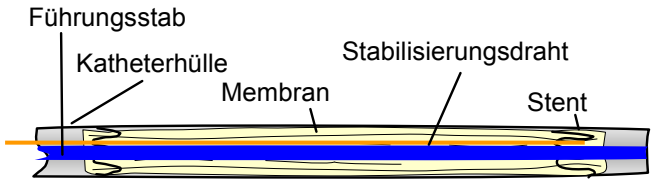


Abbildung 5.6: Längsquerschnitt der Membranprothese im Katheter.

Basierend auf diesen Überlegungen erfüllt eine Membranwandstärke von 50 µm alle Kriterien. Aufgrund der großen Variation des Lumendurchmessers innerhalb des Aneurysmas würden sich jedoch zwei oder drei Größen bezogen auf den maximalen Durchmesser der Membran anbieten, um eine Lumeneinengung gering zu halten. Die Wandstärke könnte somit etwas höher ausgelegt werden.

5.2.1.3 Implantierbarkeit

Eine gute Einführbarkeit und gute Positionierung ist essentiell für eine erfolgreiche Implantation. Durch die fehlende Längsstruktur der Membran ist das System sehr flexibel, so dass die Einführbarkeit insbesondere von den Stents im Fixierungsbereich bestimmt wird.

Das Abwerfen des Stentgrafts erfolgt im Allgemeinen durch das Zurückziehen der Katheterhülle. Während dieses Vorganges darf die Membran nicht mit der Katheterhülle durch die Reibung zwischen Hülle und Membran zurückgezogen werden. Die Verwendung eines Stabilisierungsdrahtes, wie er bei der Anaconda™ verwendet wird, könnte ein Verrutschen der Prothese während der Implantation verhindern (Abbildung 5.6). Dieser Draht könnte an einer Sollbruchstelle des proximalen Bereichs befestigt und nach erfolgreicher Implantation wieder mit dem Katheter entfernt werden.

Zur Sichtbarmachung der Membran im Aneurysma unter Röntgenkontrolle sollten, bedingt durch die schlechte Röntgensichtbarkeit von PU, in die Membran feine, radiopaque Tantalmarker in Fadenform eingebettet werden.

5.2.2 Auslegung der Fixierung

Ziel der Auslegung war es, einen adäquaten Stent, der Basis Designkriterien erfüllt, für die Erstellung von Prototypen der Membranprothese zu erhalten, um diese anschließend im Vergleich zu einem gängigen Stentgrafts zu testen (Kapitel 5.3.1). Es wurde keine Optimierung

auf Basis der Stentgeometrie durchgeführt, sondern lediglich die Wahl des Stentmaterials und der Einfluss der Stentgeometrie auf die Designkriterien anhand von Berechnungen und Dislokationstest untersucht.

Zur Analyse der Stentgraft-Fixierung in Abhängigkeit verschiedener Designparameter ist wenig bekannt. Daher wurden folgende Kriterien zur Auslegung aufgestellt:

Implantierbarkeit

Wichtigstes Kriterium ist die Implantierbarkeit des Stentgrafts. D.h. der Stent muss in das Kathetersystem komprimiert werden können und auf den proximalen Aortendurchmesser expandierbar sein. In dem untersuchten Patientenpool betrug der mittlere prä-operative Durchmesser in der Fixierungszone direkt infrarenal 23±3 mm (16-31 mm) und durch die konische Aufweitung des Gefäßabschnittes am Ende der proximalen Fixierungszone 25±6 mm (12-39 mm) (Anhang A; n=37). Somit ist ein großes Spektrum von Gefäßdurchmessern abzudecken.

Das Kathetersystem muss durch die femoralen und iliakalen Gefäße implantierbar sein. Der maximale Katheterdurchmesser beträgt bei gängigen Systemen 9 mm [9]. Eine Verkleinerung der Katheterdurchmesser wird angestrebt, damit ein breiteres Patientenspektrum, auch mit kleinen, verwinkelten Arterien, versorgt werden kann (Abbildung 5.7). Ab einem Katheterdurchmesser von 5 mm ist überdies eine perkutane Applikation des Stentgrafts über die Bauchdecke möglich, welches ein schonendes Verfahren für den Patienten und ein Einführen unabhängig von der femoralen und iliakalen Gefäßgeometrie bedeutet. Dies würde allerdings eine höhere Anforderung an das Stentdesign und -material zur Folge haben.

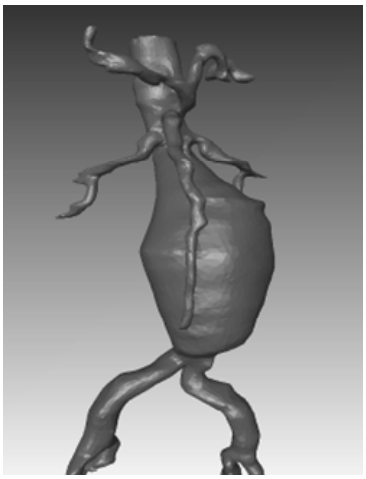


Abbildung 5.7: Aneurysma mit verwinkelten iliakalen Gefäßen.

Fixierung

Eine sichere Fixierung der Membranprothese ist maßgebend für den Erfolg von EVAR. Die Membranprothese weist keine Skelettstruktur über die Prothesenlänge auf, damit eine vollständige Entkopplung zwischen distalem und proximalem Bereich erreicht wird. Die Strömungskräfte, die auf der Membran wirken, sollten somit gering ausfallen und insbesondere durch die Scherkräfte verursacht werden. Allerdings entfällt die Fixierungskomponente durch eine Abstützung der Membranprothese auf den distalen Bereich. Die Fixierung der Membran basiert lediglich auf den Stents im Fixierungsbereich und zusätzlichen Haken.

Die erforderliche Fixierungsgesamtkraft für einen Stentgraft mit durchschnittlichen Abmaßen (proximaler Durchmesser 24 mm, distaler Durchmesser 10 mm) wurde mit 9 N auf Grundlage der erwarteten Strömungskräfte angesetzt (siehe Kapitel 3.2.4 und 3.2.1). Die axiale Stentkraft betrug ~4 N (Kapitel 3.1.3). Fixierungskräfte durch zusätzliche Hakensysteme variieren zwischen 5 N und 25 N; die Fixierungskomponente durch die axiale systemische Druckkraft beträgt 12,5 N bei einer Fixierungslänge von 10 mm (Kapitel 3.1.3). Die Mindestfixierungslänge beträgt 10 mm, da sowohl die Fixierungskomponente aufgrund des systemischen Drucks, als auch die Abdichtung des Stentgrafts mit dieser Größe sichtlich abnehmen (Kapitel 3.1.3). Die radiale Fixierungskraft der Membranprothese setzt sich aus der systemischen Druckkraft und der Fixierungskraft des Stents zusammen und muss größer als die Strömungskraft sein:

$$\mu \times (\text{Stentkraft} + \text{Druckkraft})_{radial} > (\text{Strömungskraft})_{axial} \qquad 5.3$$

Zur Bestimmung der notwendigen Radialkraft durch den Stent wurde der in Kapitel 3.1.3 bestimmte Reibkoeffizient von μ=0,4 zwischen Stent und Gefäß verwendet. Die erforderliche Radialkraft des Stents bei einer Strömungskraft von 9 N (Wert resultiert aus Kapitel 3.1.5) unter Annahme einer radialen Druckkraft von 12,5 N würde somit 10 N betragen. Die Fixierungskraft des Stents muss zudem aufgrund von post-operativ auftretender Gefäßdilatation im Fixierungsbereich und Ungenauigkeit bei der Verwendung von bildgebenden Verfahren bei der Bestimmung des Gefäßdurchmessers über ein Übermaßintervall gewährleistet werden (Kapitel 3.2.1 und Anhang E). Dieses wurde mit 15% festgelegt.

Hakensysteme sind zu den Stents „in Reihe“ angeordnet. D.h. die Fixierungskräfte wirken nicht additiv, sondern es liegt ein redundantes Fixierungssystem vor; d.h. es wird eine ausreichende Fixierung gewährleistet, wenn die Einzelkomponenten eine Fixierung gewährleisten.

Die Kriterien zur Auslegung der Fixierung sind somit:

- die Radialkraft des Stents von mindestens 10 N über einen Übermaßbereich von mindestens 15% bei einer Fixierungslänge von 10 mm. Die Radialkraft kann durch einen Stent am Graft und einem zusätzlichen Barespring erzeugt werden.
- ein erforderliches Übermaß zur Fixierung geringer als 40%, da mit zunehmendem Übermaß eine schlechtere Anpassung an die Gefäßwand und somit eine schlechtere Abdichtung zu erwarten ist.
- die Komprimierbarkeit des Stents auf einen Durchmesser unterhalb von 9 mm. Kleinere erzielbare Durchmesser bei identischer Radialkraft wurden bei einer Stentvariante als vorteilhaft angesehen.

Methode

Eine Auslegung des Stents erfolgte auf Basis einer Parameterstudie anhand der Finiten Elemente (FE) Berechnung (Ansys 11, Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA). Es wurden unterschiedliche Stentgeometrien analysiert und der Einfluss des Designs und des verwendeten Materials auf die Implantierbarkeit und Fixierung des Stents untersucht. Zudem wurde geprüft, für welchen Durchmesserbereich eine Stentgröße eingesetzt werden kann.

Im Anschluß an die FE-Analyse wurden drei Stentvarianten gefertigt und in verschiedenen Kombinationen an der Membran fixiert. Die statische Auszugskraft wurde für diese Stentvarianten mit und ohne Haken ermittelt.

Stentgeometrie

Es wurden verschiedene selbstexpandierbare Z-Stentgeometrien in Abhängigkeit des Übermaßes und des Kompressionsverhaltens untersucht (Abbildung 5.8). Es wurde sich für eine Z-Stentgeometrie entschieden, da der Stent direkt in die Membran eingebettet werden soll. Große Belastungen des Grafts durch die Verformung des Stents während der Expansion sollen durch die Wahl dieser Geometrie vermieden werden (Kapitel 5.1). Die Grundvariante des Stents wurde anlehnend an den Talimedstent erstellt. Als Basisstentdurchmesser wurde entsprechend dem Prototyp der Membran (Kapitel 5.3.1) ein Stentdurchmesser von 20 mm betrachtet. Die Segmentanzahl betrug für die Basisgeometrie 10 (zwei Mal mehr als Talimedstents zur Verbesserung der Anpassung an die Gefäßwand) und der Strebendurchmesser 0,5 mm (identisch Talimedstent). Als betrachtete minimale Fixierungslänge über dem Graft wurden 10 mm angestrebt, so dass die Stenthöhe von 10 mm angesetzt wurde. Variiert wurden der Strebendurchmesser (0,25, 0,35, 0,5 und 0,6 mm), die Querschnittsgeometrie der Streben (Kreis, Quadrat), der Bogenradius (0,3, 0,4, 0,5 und 0,7 mm) und die Segmentanzahl von 10 bis 12 unter Änderung des Strebenwinkels. Der Stentdurchmesser wurde bei konstanter Segmentgeometrie durch Erhöhung der Segmentanzahl variiert. Es wurden Durchmesser von 20, 30 und 36 mm betrachtet.

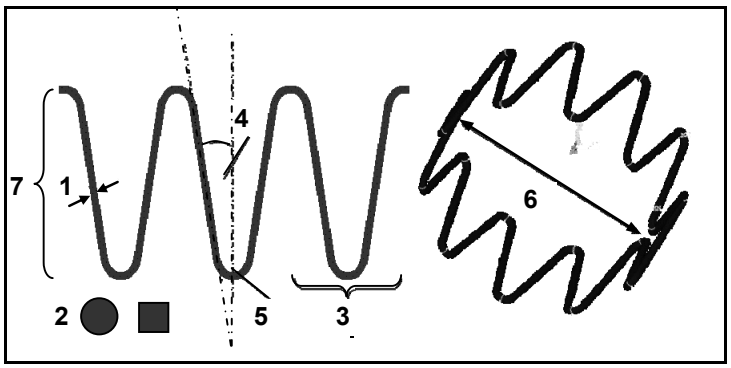


Abbildung 5.8: Z-Stent: Strebendurchmesser (1), Querschnittsform (2), Stentsegment (3), Strebenwinkel (4), Bogenradius (5), Stentdurchmesser (6), Stenthöhe (7).

Stentmaterial

Als Stentmaterial wurden Phynox und Nitinol betrachtet. Beides sind typische Materialien in der Stenttechnik. Phynox ist ein eingetragener Markenname, spezifiziert nach ASTM F1058 und ISO 5832-7.

Phynox ist, ähnlich wie Elgiloy (Ancure™), eine austenitische, härtbare Legierung auf Kobaltchrombasis (40 % Co, 20 % Cr, 16 % Fe, 15 % Ni und 7 % Mo, Ugitech SA, Ugine Cedex, Frankreich), welche sich durch eine hohe Festigkeit und eine ausgeprägte Kaltverfestigung auszeichnet. Phynox eignet sich sowohl als Material für ballondilatierbare Stents, als auch für selbstexpandierbare. Da eine Auslegung eines selbstexpandierenden Stent angestrebt wird, ist insbesondere der elastische Bereich für die Auslegung des Stents relevant. Zur Erhöhung der Komprimierbarkeit des Phynoxstents wurde dennoch eine plastische Deformation von 3% (<maximalen Dehnungsgrenze) zugelassen (Anhang G; Abbildung 5.9 A). Der resultierenden Durchmesserreduktion nach Expansion wurde in der Analyse Rechnung getragen. Zur Modellierung der Materialeigenschaft von Phynox wurde auf ein bi-lineares plastisches Modell mit einem Fließkriterium nach Von-Mises/Hill mit isotroper Verfestigung zurückgegriffen. Dieses Materialmodell liefert eine gute Abbildung für Stähle, welche im koronaren Stentbereich verwendet werden, und eignet sich insbesondere für kaltverfestigende Stähle wie Phynox [14,204].

Bei Nitinol (Nickel-Titan-Legierung) handelt es sich um ein super-elastisches Material, welches infolge einer belastungsinduzierten Gefügeumwandlung (von Austenit zu Martensit) einen großen elastischen Dehnungsbereich von ca. 6-10% aufweist [15]. Die Phase der Gefügeumwandlung ist mit einem Spannungsplateau gekennzeichnet (Abbildung 5.9 B). Bei geringen Spannungen liegt das Material im Austenitzustand vor (0 → 1). Steigt die Spannung an, wird das Gefüge von Austenit in Martensit umgewandelt (1 → 2). Für Spannungen oberhalb der oberen Plateauspannung liegt das Material im reinen Martensitzustand vor. Steigt die Spannung weiter an, stellt sich bis zum Bruch eine plastische Verfestigung des Materials ein (2 → 3). Wird die Belastung vor Erreichen des plastischen Bereichs aufgehoben, kehrt das Material zum undeformierten Austenitzustand zurück (2 → 0). Die Entlastung verläuft bei der Rücktransformation von Martensit zu Austenit auf einem niedrigeren Spannungsniveau (4 → 5).

Für das Design des Stents sind sowohl der obere, als auch der untere Verlauf der Spannungs-Dehnungskurve wichtig. Der obere Bereich beeinflusst die Komprimierung des Stents in den Katheter, während die untere Kurve das Aufweitverhalten des Stents und die Radialkraft an das anliegende Gefäß bestimmt.

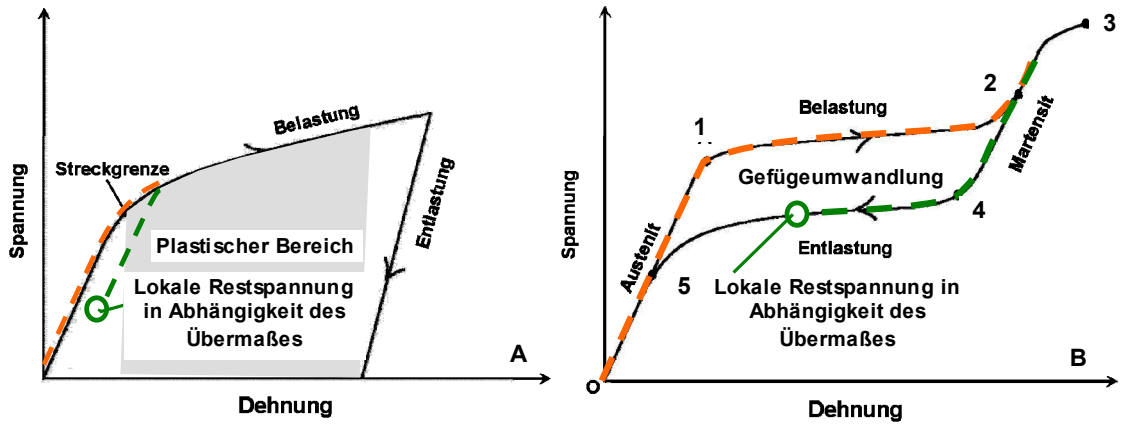


Abbildung 5.9: Unskalierter schematischer Spannungs-Dehnungs-Verlauf von Phynox (A). Schematischer Spannungs-Dehnungs-Verlauf von Nitinol mit Spannungsplateau infolge einer Gefügeumwandlung (B). Relevante Zonen für das Komprimieren des Stents in den Katheter sind durch eine orangene Linie hervorgehoben. Das Verhalten bei Expansion ist durch die grüne Linie gekennzeichnet. Nach Positionierung des Stents bleibt in lokalen Bereichen eine Vorspannung erhalten, welche die Radialkraft des Stents hervorruft (verändert nach [212]).

Aufgrund des Hystereseverhaltens bei Be- und Entlastung sind die Materialeigenschaften von Formgedächtnislegierungen wie Nitinol nicht mit üblichen nicht-elastischen oder multi-elastischen Materialgesetzen modellierbar. Es wurde daher auf ein von Auricchio und Tylor entwickeltes Materialmodell zur Modellierung von Formgedächtnislegierungen (Shape-Memory-Alloy SMA) zurückgegriffen, welches in einer vereinfachten Form in Ansys 11 integriert ist [15].

Das Materialmodell basiert auf der additiven Zerlegung der Dehnung in elastische Dehnungen der einzelnen Gefügezustände und einer Transformationsdehnung während der Gefügeumwandlung [19]. Der Transformationsanteil wird durch die Fließfunktion von Druger-Prager charakterisiert. Das in Ansys implementierte Materialgesetz ermöglicht keine separate Angabe des E-Moduls im martensitischen Bereich. In Voruntersuchungen wurde der Einfluss dieser Beschränkung anlehnend an einem Experiment von Theriault et al. evaluiert [185] (Anhang G). Es zeigten sich Abweichungen zwischen Experiment und Rechnung im höheren Dehnungsbereich (reinem Martensitbereich), so dass keine verlässlichen Aussagen über das Verhalten des Stents in diesem Bereich möglich sind (Anhang G). Daher wurde als Dehnungsgrenze für die Komprimierung des Stents ein Grenzwert von 7,5% gesetzt (Position 2 in Abbildung 5.9 B), so dass der Fehler beim Übergang auf das untere Spannungsplateau nicht in die Berechnung miteinfließt.

Die Materialkennwerte beider Materialien wurden von den Herstellern nur in groben Intervallen angegeben, welche für eine vollständige Materialbeschreibung nicht geeignet sind. Im Anhang G ist eine kurze Beschreibung der Ermittlung der Materialparameter mittels uniaxialem Zugtest gegeben, und die ermittelten Materialkennwerte aufgelistet.

FE-Analyse: Modellierung und Randbedingungen

Die Bestimmung der maximalen Komprimierbarkeit des Stents im Katheter und der Radialkraft in Abhängigkeit des Übermaßes erfolgte ohne Modellierung des Gefäßes. Durch die Symmetrie des Stents war lediglich die Modellierung eines halben Stentsegments erforderlich (ProE Wildfire 2.0, PTC, Needham, MA, USA; Abbildung 5.10 A). Das Einbringen des Stents in den Katheter, wurde modelliert, indem der Stent weggesteuert radial komprimiert wurde. Die radiale Verschiebung wurde über eine Kontaktfläche mit einem Kontaktwinkel von 45° auf der Strebenaußenseite aufgebracht (Abbildung 5.10 B). Der Kontaktwinkel wurde entsprechend einer Eindringtiefe des Stents von 75 µm in das Gefäß für die jeweiligen Stentgeometrien abgeschätzt.

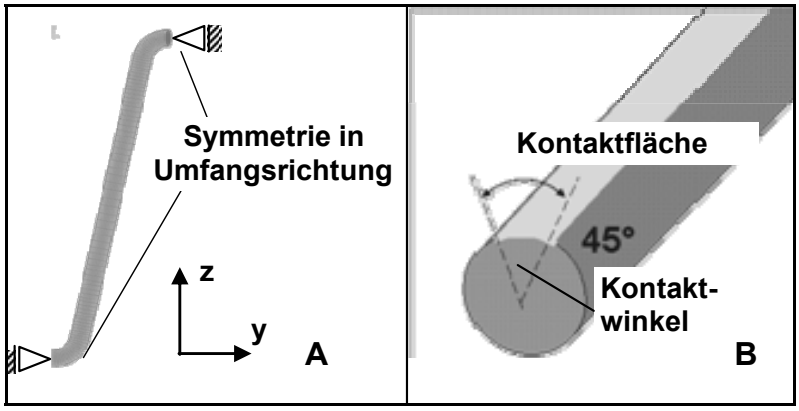


Abbildung 5.10: Modell Stentstrebe (A); Kontaktfläche des Stentsegmentes (B).

Der minimal erzielbare Durchmesser während der Komprimierung des Stents wurde entweder durch gegenseitigen Strebenkontakt oder durch die maximale Dehngrenze des Materials bestimmt (Phynox 3% Dehnung; Nitinol 7,5% Dehnung). Anschließend wurde der Stent auf das entsprechende Übermaß (5 bis 40%) entlastet. Die resultierende Radialkraft entsprach der radialen Reaktionskraft.

Für die Analyse wurde das Element SOLID 185 verwendet. Eine Konvergenzstudie des FE-Modells wurde an dem Nitinolstent mit dem geringsten Bogenradius und größten Strebendurchmesser durchgeführt. Daraufhin wurde ein Strebenmodell mit 56.365 Freiheitsgraden

verwendet (Abbildung 5.11). Bei einer Verdreifachung der Freiheitsgrade, änderte sich die ermittelte Radialkraft lediglich um 0,2%.

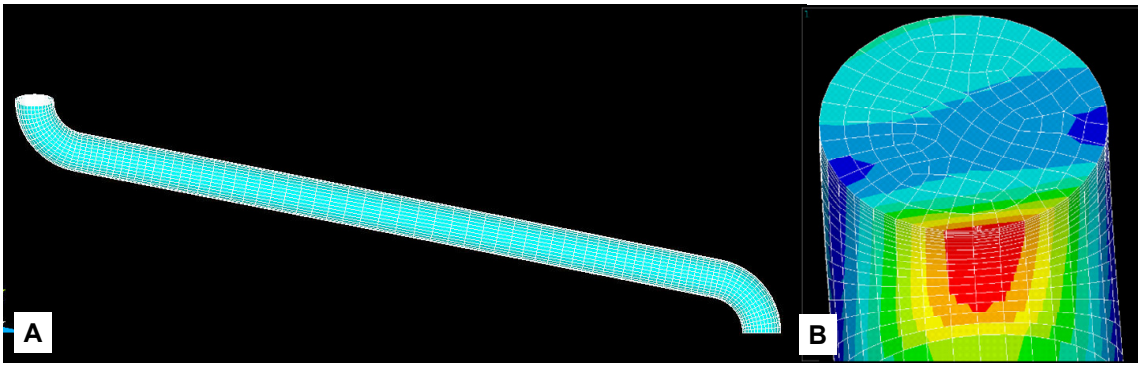


Abbildung 5.11: Vernetzung des Stents: Seitenansicht der Stentstrebe (A) und Querschnitt der Strebe im Bogenradius während der Kompression des Stents (B).

Experimentelle Bestimmung der Dislokationskraft

Zur experimentellen Bestimmung der statischen Fixierungskräfte der Stents wurden die Auszugskraft entsprechend dem Versuchsaufbau aus Kapitel 3.1.2 bestimmt. Die betrachteten Übermaße betrugen 5 oder 20%. Die Dislokation erfolgte an einem Gefäßmodell aus Silikon (Abbildung 5.12). Getestet wurden Membranen mit einem, mit zwei Stents und mit Stents mit vier zusätzlichen angespitzten Haken (Abbildung 5.20). Die Haken bestanden aus Phynox und hatten einen Durchmesser von 0,5 mm, ähnlich wie bei anderen gängigen Stentgrafts. Der Hakenwinkel betrug 90° und die Spitzen waren 2 mm lang (geringfügig länger als die Gefäßwand). Die Strebendicke der Stents betrug entweder 0,5 mm oder 0,3 mm. Der Bogenradius entsprach 0,7 mm. Als Stentmaterialien wurden sowohl Phynox, als auch Nitinol verwendet. Als Referenzwert für die Dislokationskraft diente die Talimed 2 Prothese (Anhang B). Jeder Test wurde mindestens drei Mal durchgeführt. Eine Auswertung erfolgte aufgrund der großen Anzahl an Parametern und der geringen Probenanzahl lediglich deskriptiv.

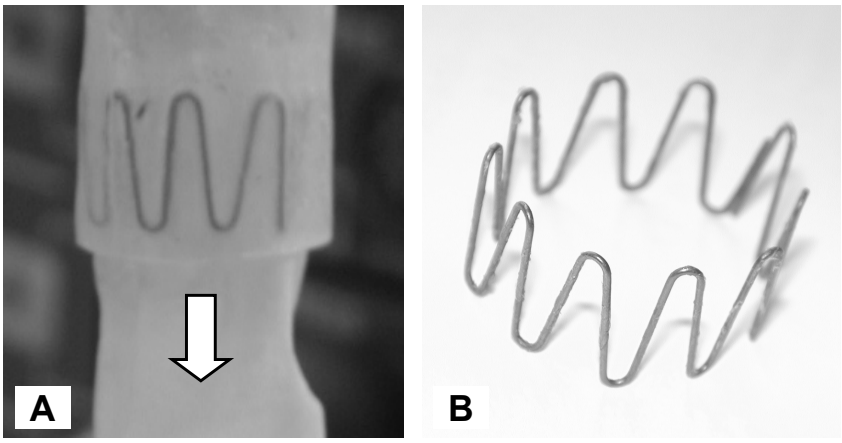


Abbildung 5.12: Dislokation der Prothesenmembran mit einem Stent (A); untersuchter Nitinolstent (Aesculap/BBraun, Tuttlingen)(B).

Ergebnisse

Allgemeine Ergebnisse der FE-Analyse

In Abbildung 5.13 ist die Verformung des Stents im maximal komprimierbaren Zustand und in Abhängigkeit unterschiedlicher Übermaße dargestellt. Die maximalen Spannungen traten am Bogen des Stents auf. Die Komprimierung des Stents wurde in diesem Fall durch die maximale Dehngrenze beschränkt.

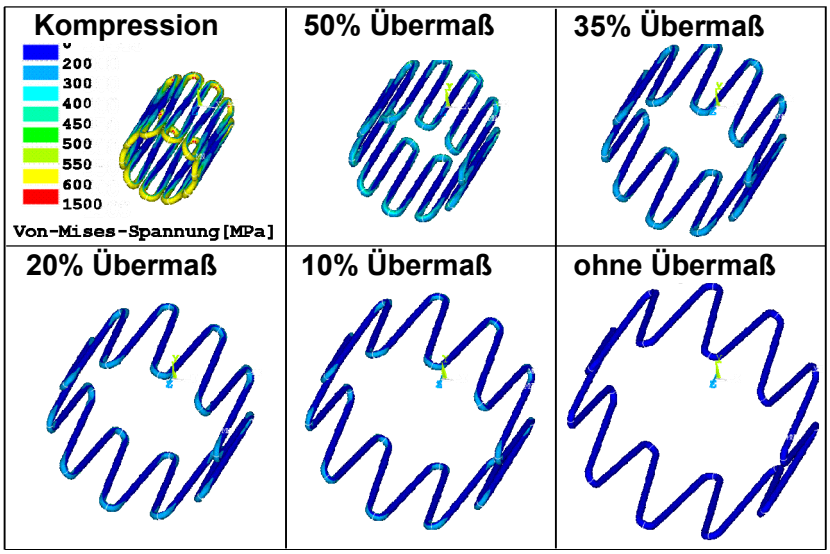


Abbildung 5.13: Von-Mises-Spannungsverteilung bei einem Phynoxstent entsprechend der Basisgeometrie im maximal komprimierbaren Zustand und für einzelne Übermaße nach Expansion des Stents.

Die Streben des Stents wurden während der Komprimierung gebogen und tordiert (Abbildung 5.14). Im Bereich der Strebenbögen war überwiegend die Biegebelastung erkennbar. Torsion war insbesondere im geraden, weniger belasteten Bereich der Streben zu beobachten.

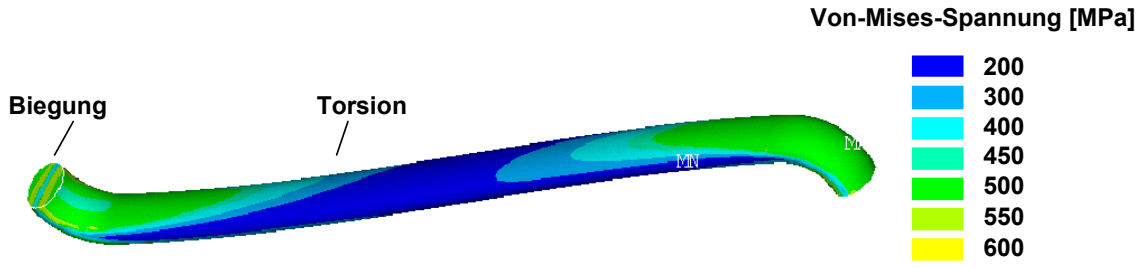


Abbildung 5.14: Von-Mises-Spannungsverteilung über eine Strebe während Kompression.

Ergebnisse der Designparameter der FE-Analyse

Für den Nitinolstent nahm die Radialkraft mit zunehmendem Übermaß nicht-linear zu (Abbildung 5.15 A). Nach einem steilen Anstieg wurde ab einem Übermaß von 15% die Kraftzunahme mit dem Übermaß geringer (ca. 2 N bei einer Übermaßänderung von 35%). Die Radialkräfte des Phynoxstents waren linear vom Übermaß abhängig und betrugen bei gleichem Übermaß und identischer Stentgeometrie bis zum 6-fachen der Radialkräfte von Nitinol (Abbildung 5.15 B). Bei beiden Materialien erreichten nur die Stentgeometrien mit dem größten Strebendurchmesser eine Fixierungskraft über 10 N.

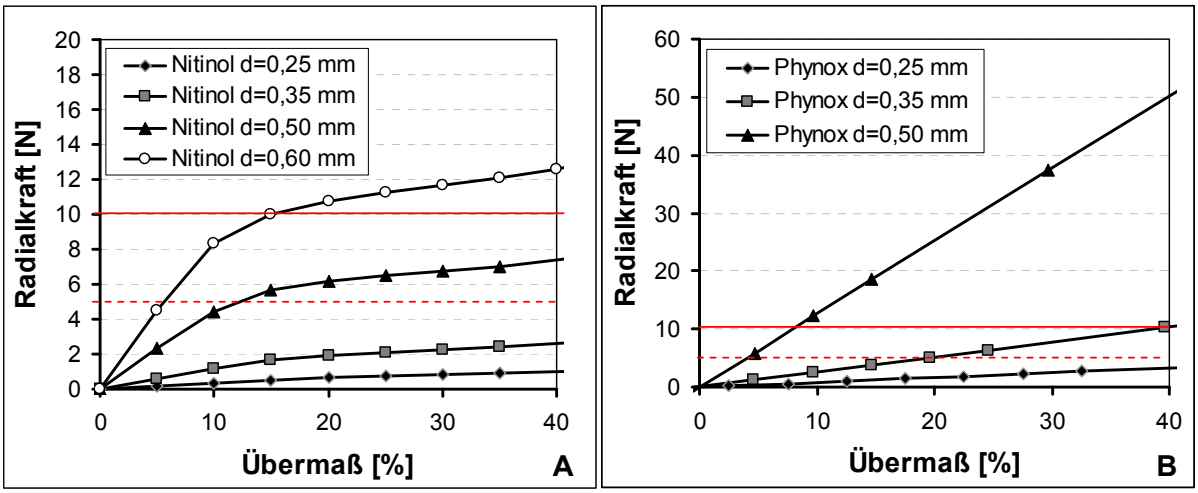


Abbildung 5.15: Radialkraft in Abhängigkeit des Übermaßes und variierender Strebendurchmesser für Nitinol (Stentdurchmesser 20 mm, 10 Segmente, Bogenradius 0,7 mm) (A) und Phynox (B). Die erforderliche radiale Fixierungskraft bei der Verwendung von einem oder zwei Stents ist mit einer geraden bzw. gestrichelten roten Linie gekennzeichnet.

Mit zunehmendem Strebendurchmesser stiegen die Radialkräfte an, wobei ein direkter, linearer Zusammenhang zwischen Flächenträgheits- bzw. Torsionsmoment und der Radialkraft für beide Materialvarianten bestand (Abbildung 5.16).

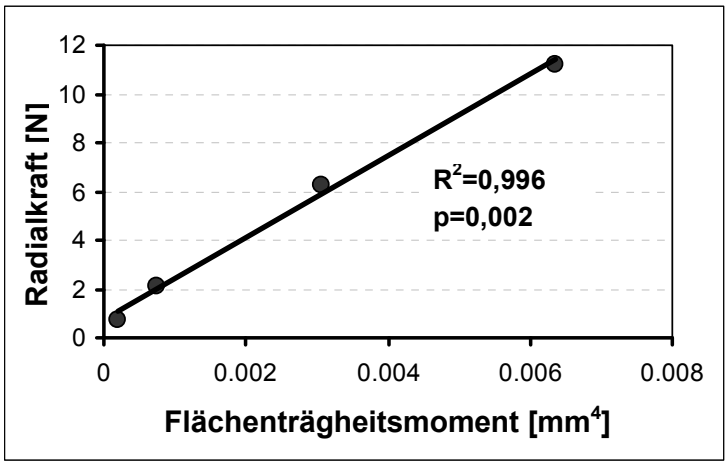


Abbildung 5.16: Radialkraft des Nitinolstents in Abhängigkeit des Flächenträgheitsmomentes bei einem kreisförmigen Strebenquerschnitt (Stentdurchmesser 20 mm, 10 Segmente, Bogenradius 0,7 mm, Übermaß 20%). Ähnliches Verhalten zeigte sich für Phynox.

Der minimale Komprimierungsdurchmesser (Dk_{min}) wurde bei den Nitinolstents mit Ausnahme des Stents mit einem Strebendurchmesser von 0,6 mm durch den Kontakt der Streben beschränkt (Tabelle 5.2). Bei den Phynoxstents waren, abgesehen von dem Strebendurchmesser von 0,25 mm, die minimalen Dk_{min} durch das Erreichen der Dehnungsgrenze vorgegeben. Somit waren diese weniger komprimierbar als die Nitinolstents bei gleichem Strebendurchmesser. Die Stents mit den größten Strebendurchmessern (Nitinol d=0,6 mm, Phynox d=0,5 mm) überschritten den geforderten Kompressionsdurchmesser.

Tabelle 5.2: Minimaler Komprimierungsdurchmesser des Nitinol- und Phynoxstents in Abhängigkeit des Strebendurchmessers. Hellgrau unterlegt sind die implantierbaren Stents mit einem Durchmesser <9 mm (Stentdurchmesser 20 mm, 10 Segmente, Bogenradius 0,7 mm).

Material	d_{Str} 0,25 mm	d_{Str} 0,35 mm	d_{Str} 0,5 mm	d_{Str} 0,6 mm
Nitinol	5,1	5,7	6,3	9,6
Phynox	5,1	6,8	11,2	Nicht berechnet

Die Stents mit einem Kreisquerschnitt zeigten bei gleichem Flächeninhalt leicht geringere Radialkräfte als mit quadratischer Querschnittsfläche aufgrund des niedrigeren Flächenträgheitsmomentes (Abbildung 5.17). Der minimale Dk_{min} nahm für den Nitinolstent von 6,3 mm auf 7,1 mm mit der Änderung des Querschnittes zu. Bei dem Stent mit kreisförmigem Querschnitt war der minimale Dk_{min} durch einen Strebenkontakt begrenzt. Bei dem Stent mit quadratischem Querschnitt wurde während der Komprimierung die Dehnungsgrenze erreicht.

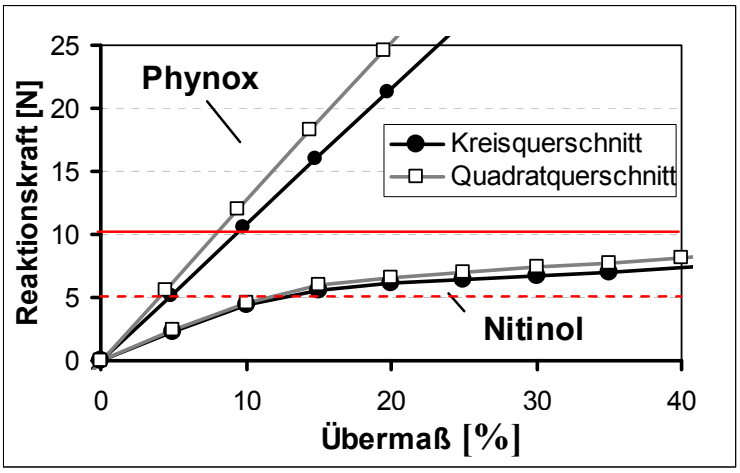


Abbildung 5.17: Reaktionskraft in Abhängigkeit des Übermaßes mit unterschiedlichen Querschnitten von Phynox- und Nitinolstents (Stentdurchmesser 20 mm, 10 Segmente, Bogenradius 0,7 mm). Der Flächeninhalt beider Querschnitte war identisch. Der Durchmesser betrug 0,5 mm beim Kreisquerschnitt, die Höhe 0,43 mm beim quadratischen Querschnitt. Die erforderliche radiale Fixierungskraft bei der Verwendung von einem oder zwei Stents ist mit einer geraden bzw. gestrichelten roten Linie gekennzeichnet.

Durch Erhöhung der Segmentanzahl, d.h. bei gleich bleibender Segmentgeometrie, waren die Reaktionskräfte mit zunehmendem Stentdurchmesser nahezu identisch. Für Nitinolstents mit einem Übermaß von 20% lagen diese bei 5,6 N bei einem Stentdurchmesser von 20 mm, bei 5,5 N bei einem Durchmesser von 30 mm und 36 mm. Dk_{min} stieg mit zunehmendem Durchmesser von 6,3 mm über 7,6 auf 11,1 mm an. D.h. mit einem Stentdurchmesser von 30 mm wäre diese Stentgeometrie noch implantierbar.

Unter Variation des Biegeradius (0,4 mm, 0,5 mm und 0,7 mm) und der Segmentanzahl von 10 bis 12 waren die Radialkräfte beim Nitinolstent ebenfalls annährend konstant. Für ein Übermaß von 20% schwankten die Ergebnisse beispielsweise zwischen 5,9 N und 6,0 N. Dk_{min} stieg mit der Anzahl der Segmente und der Abnahme der Biegeradien von 6,3 auf 9,6 mm bzw. auf 10,3 mm an. Unter Verwendung eines Phynoxstents nahm die Radialkraft bei Verkleinerung des Bogenradius leicht ab (Abbildung 5.18). Der Dk_{min} stieg mit Abnahme des Bogendurchmessers von 5,1 mm auf 6,8 mm, so dass eine Verkleinerung des Bogenradius in Bezug auf die Kriterien einer Mindestfixierungskraft und Implantierbarkeit des Stents nachteilig ausfällt.

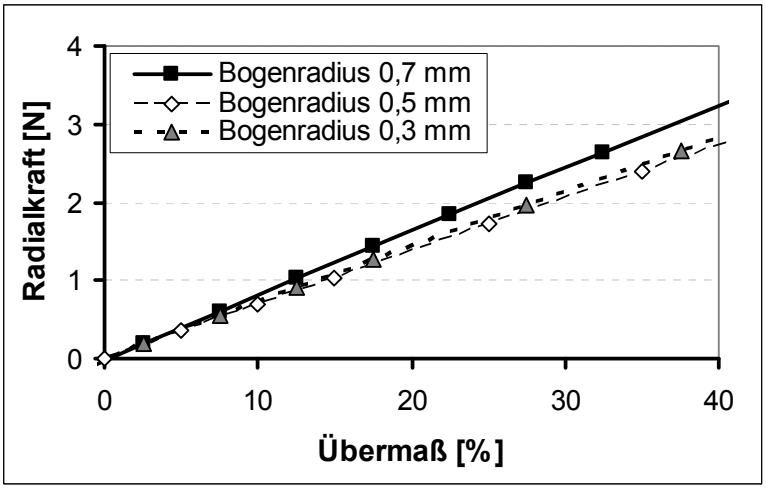


Abbildung 5.18: Einfluss des Bogenradius auf die Radialkraft bei unterschiedlichen Strebenwinkel (Phynoxstent, Strebendurchmesser 0,25 mm, Stentdurchmesser 20 mm, 10 Segmente, Bogenradius 0,7 mm).

Auswahl der Stents auf Grundlage der FE-Analyse

Die Designkriterien Implantierbarkeit (Dk_{min}<9 mm) und Mindestradialkraft (10 N) über ein Übermaßintervall (15% für Übermaße<40%) erfüllte keiner der betrachteten Stentvarianten. Die Stents mit einer hohen Radialkraft (>10 N) waren nicht mehr implantierbar (Dk_{min}>9 mm). Bei einer Fixierung des Stentgrafts mittels 2 Stents (Stent am Graft und Barespring) würden die in der Tabelle 5.3 aufgeführten Stentvarianten alle Kriterien erfüllen.

Tabelle 5.3: Stentvarianten (2 Stents), welche die Auswahlkriterien erfüllen: d_{Str} ist der Strebendurchmesser; r_{Bogen} entspricht dem Bogenradius; Dk_{min} ist der minimale Komprimierungsdurchmesser; minimales Übermaß, bei dem die Mindestfixierungskraft erreicht wird.

Variante	Material	d_{Str} [mm]	r_{Bogen} [mm]	Quer-schnitt-geometrie	Dk_{min} [mm]	Minimales Übermaß [%]
1	Phynox	0,35	0,7	Kreis	6,8	20
2	Nitinol	0,50	0,7	Kreis	6,3	12
3	Nitinol	0,43	0,7	Quadrat	7,1	11

Ergebnisse der experimentell bestimmten Dislokationskraft

Die Ergebnisse des statischen Auszugtests sind in Abbildung 5.19 dargestellt. Ohne Haken nahm die Dislokationskraft mit zunehmendem Übermaß zu: Insbesondere bei dem Phynoxstent mit einem Strebendurchmesser von 0,5 mm war eine große Kraftzunahme (~2,5-fache) zu erkennen. Mit der doppelten Anzahl von Stents verdoppelte sich annährend die Dislokationskraft.

Während der Versuche war zu beobachten, dass nicht alle Haken vollständig in die Wand eingedrungen waren (Abbildung 5.20). Dennoch erhöhte sich bedingt durch die zusätzlichen Haken die Dislokationskraft auf 6,5 N bzw. 5,4 N, wobei eine Verringerung der Dislokationskraft mit zunehmendem Übermaß zu beobachten war. Die Nitinol- oder Phynoxstents mit zwei Stents und einem Strebendurchmesser von 0,5 mm lagen im Dislokationskraftbereich der Talimed 2 Prothese.

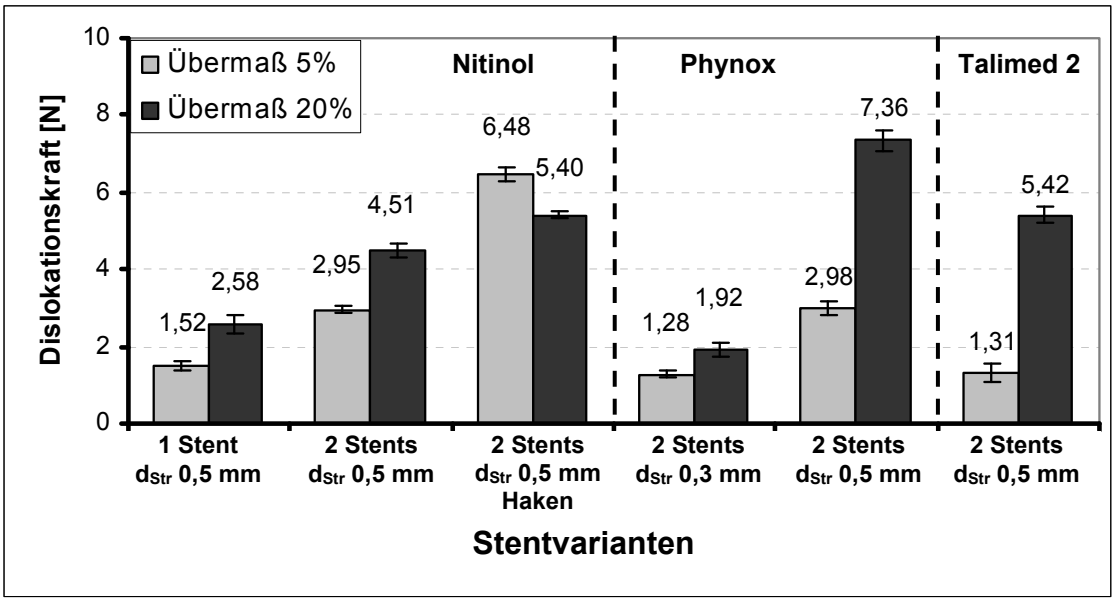


Abbildung 5.19: Dislokationskraft eingeteilt nach Stentmaterial und Referenzprothese Talimed 2, Übermaß, Anzahl der Stents, Strebendurchmesser d_{Str} und Hakenfixierung (Einspannlänge 20 mm). Im Fall von zwei Stents war ein Stent am Graft und einer ein Barespring.

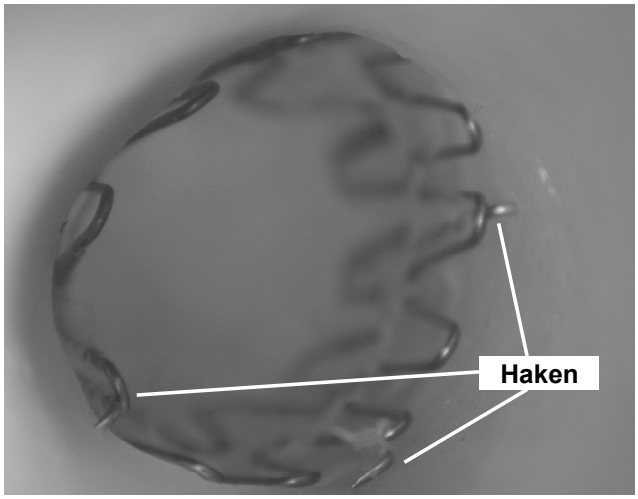


Abbildung 5.20: Stent mit Haken implantiert im Gefäßmodell aus Silikon; Ansicht ist von proximal nach distal. Die Haken waren nicht vollständig in die Gefäßwand aus Silikon eingedrungen.

Vergleich Berechnung und Experiment

Die berechneten Dislokationskräfte stimmten mit den experimentell ermittelten Ergebnissen nur tendenziell überein (Abbildung 5.21). Insbesondere bei dem Phynoxstent mit einem Strebendurchmesser von 0,5 mm trat eine Diskrepanz (~300%) zwischen Rechnung und Experiment auf.

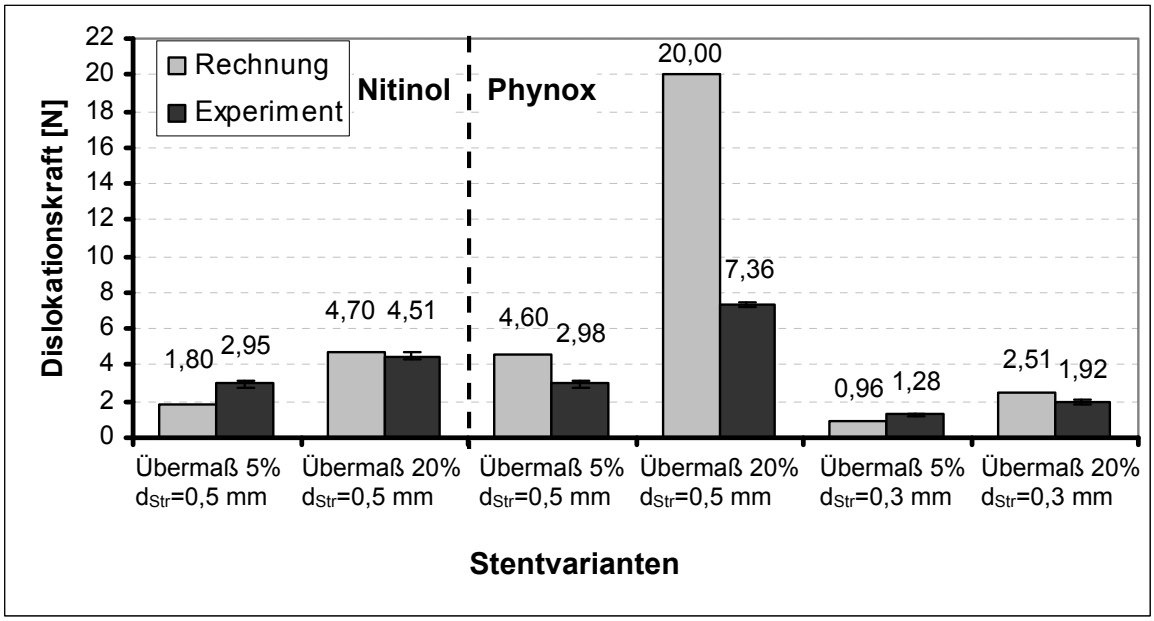


Abbildung 5.21: Berechnete und experimentell ermittelte Dislokationskraft in Abhängigkeit des Übermaßes und des Strebendurchmessers (zwei Stents, μ=0,4).

Diskussion der Auslegung der Fixierung

Designparameter der FE-Analyse

Der Einfluss der Designparameter auf die einzelnen Designkriterien war vorwiegend kontraproduktiv: Mit einer Querschnittszunahme der Streben stieg die Radialkraft und der minimale Kompressionsdurchmesser an, so dass ein Kompromiss zwischen Komprimierbarkeit und Radialkraft getroffen werden muss. Durch den linearen Zusammenhang zwischen Radialkraft und Flächenträgheitsmoment kann eine Auslegung der betrachteten Stentgeometrie auf Basis des Flächenträgheitsmoments erfolgen. Durch die Konstanz der Radialkraft bei Änderung der Stentdurchmessers auf Basis der Stentsegmentanzahl, ist es auf einfache Weise möglich, unterschiedliche Stentgrößen auszulegen: durch Reduzierung der Stentsegmente des proximalen Stents kann beispielsweise der distale Stent ausgelegt werden. Der in dieser Studie untersuchte, maximal noch implantierbare Stentdurchmesser für einen Nitinolstent mit 0,5 mm

Strebendurchmesser betrug 30 mm. D.h., dass Patienten bis zu einem proximalen Gefäßdurchmesser von 18 bis 26 mm zur Gewährleistung eines „sicheren“ Übermaßes mit diesem Stenttypen versorgt werden könnten.

Durch Änderung der Querschnittsgeometrie ist eine Reduzierung des Stentprofils möglich. Eine Verringerung des minimalen Dk_{min}'s konnte auf diese Weise nicht erzielt werden. Durch Reduzierung des Bogenradius verschlechterten sich die Kennwerte der Stentvarianten. Ein größerer Bogenradius als 0,7 mm wurde nicht untersucht, könnte jedoch zu einer Verbesserung der Parameter führen. Viele, übereinander angeordnete, niedrige Stentsegmente (Höhe<10 mm) könnten zudem zu höheren Radialkräften und einer bessere Anpassung an das Gefäß führen.

Eine Optimierung der Stentgeometrie auf Basis der oben aufgeführten Kriterien könnte für eine zukünftige Auslegung des Stents durchgeführt werden. Ein zusätzliches Kriterium, die Belastung des Gefäßes, sollte jedoch in das Modell integriert werden. Durch eine Modellierung des Gefäßes würde zudem eine Beurteilung der Anpassung des Stents an die Gefäßgeometrie möglich.

Auswahl der Stents auf Grundlage der FE-Analyse

Es wurden drei Stentvarianten auf Basis der Berechnung ermittelt, welche als Prototyp in Frage kämen. Beide Materialien sind für die betrachteten Stentgeometrien geeignet. Im Vergleich zu Nitinol kann durch Phynox bei gleicher Radialkraft ein flacheres Stentprofil eingesetzt werden. Die Komprimierbarkeit von Nitinolstents war jedoch gegenüber der von Phynoxstents bei gleicher Radialkraft besser. Bei Phynoxstents würde zudem bedingt durch den linearen Anstieg der Radialkraft in Abhängigkeit des Übermaßes die Radialkraft stark vom Gefäßdurchmesser abhängen. Dieser Gesichtspunkt wirkt sich insbesondere bei einer Gefäßdilatation, bei der Wahl des Stents auf Basis der Genauigkeit der Durchmesserbestimmung des Gefäßes im Patienten und bei der zulässigen Belastung der Gefäßwand nachteilig aus. Hingegen zeigt sich bei Nitinolstents aufgrund der Plateauspannung nach einem Übermaß von 15% eine lediglich geringe Radialkraftänderung in Abhängigkeit des Übermaßes. Dadurch wird eine annährend konstante Fixierungskraft über einen weiten Durchmesserbereich gewährleistet. Im Dislokationstest in Kapitel 3.2.2 wurde ein ähnlicher Kraft-Übermaß-Verlauf für gängige Nitinolstents beobachtet, welches die Rechnung qualitativ bestätigt.

Zusammenfassend: auf Grundlage der Berechnungen eignet sich als Prototyp insbesondere der Stent aus Nitinol mit einem Strebendurchmesser von 0,5 mm.

Experimentell bestimmte Dislokationskraft

Basierend auf den experimentell bestimmten Dislokationskräften würden sowohl der Nitinol-, als auch der Phynoxstent mit einem Strebendurchmesser von 0,5 mm für eine Fixierung des Stentgrafts in Frage kommen. Die Dislokationskraft beider Stents lag im Bereich der Dislokationskraft des Referenzstents Talimed 2. Eine Komprimierbarkeit des Phynoxstents auf einen „adäquaten“ Katheterdurchmesser ist jedoch basierend auf den Berechnungen fraglich.

Durch den Einsatz von Haken wurde eine Erhöhung der Dislokationskraft erzielt. Bei einem Vergleich der Dislokationskräfte mit denen in der Literatur liegen diese im unteren Bereich der angegebenen Werte (5-20 N) [124,156]. Malina et al. beobachteten bei weichen, flexiblen Haken geringere Dislokationskräfte [124]. Eine Definition der Steifigkeit oder Angabe über die Hakengeometrie wurde in der Studie nicht gegeben. Die in diesem Studienabschnitt verwendeten Haken sind im Vergleich zu den Haken gängiger Stentgrafts als steif anzusehen. Die geringe Dislokationskraft ist daher auf eine ungenügende Verankerung der Haken im Gefäßmodell zurückzuführen. Die Abnahme der Dislokationskraft mit höherem Übermaß könnte ein Indiz dafür sein, dass durch die Kompression des Stents die Haken nur ungenügend in die Wand dringen konnten. Ob dies auf den Durchmesser der Haken, auf die Verwendung von Silikon als Gefäßersatzmaterial oder auf eine mangelnde Fixierung der Haken auf dem Graft in Torsionsrichtung zurückzuführen ist, bleibt zu überprüfen.

Vergleich FE-Analyse und Experiment

Anhand der Berechnungen ist eine qualitative Auslegung der Stents möglich. Experimente sind jedoch unabdingbar, um quantitative Aussagen treffen zu können. Die Abweichung zwischen Rechnung und Experiment, welche insbesondere bei der Dislokationskraft der Phynoxstents auftrat, ist wahrscheinlich auf die Vorkonditionierung der Stents zurückzuführen. Bei der Fertigung der Stentmembran und bei der Einbringung des Stents in das Gefäß konnte bei diesem steifen Stent ein Auftreten einer plastischen Deformation nicht ausgeschlossen werden. Dadurch würde ein Übermaß- und somit ein Radialkraftverlust resultieren. Eine weitere Ursache für Abweichungen liegt in der Verwendung des an der Talimed 2 experimentell ermittelten Reibkoeffizienten. Die Geometrie und Oberfläche des getesteten Stentgraftabschnittes kann zu einem abweichenden Reibkoeffizient führen. Des Weiteren blieb sowohl das Gefäß, als auch der Graft in der Berechnung unberücksichtigt. Aufgrund der

geringen Wandstärke und Steifigkeit der Membran im Vergleich zum Stent ($E_{Membran}$~5 MPa, $E_{StentNitinol}$~50 GPa) spielt der Graft für die Höhe der Radialkraft allerdings eine untergeordnete Rolle. Diese Annahme wird unterstützt durch die annährende Verdopplung der Dislokationskraft mit doppelter Anzahl an Stents, wobei der eine Stent am Graft fixiert und der andere ein Barespring war. Ein zunehmender Formschluss des Stentgrafts bei höheren Radialkräften ist möglich, bei steifen, verkalkten Gefäßen jedoch eher auszuschließen.

5.3 Fertigung der Prototypen

Im folgenden Kapitel wird auf die Fertigung der Membranprothese und der Verbindung der Einzelteile Membran, Stent und Haken näher eingegangen. Der Prothotyp wurde als singuläres System, d.h. ohne Stentgraftanbindung, gefertigt.

5.3.1 Membran

Zwecks Untersuchung im Kreislaufmodell wurde die Membranprothese entsprechend der Geometrie des pathologischen Aneurysmas dimensioniert (Anhang D, Abbildung 5.22). Im Hinblick auf eine sichere Auslegung der Membran bei Fertigungsungenauigkeiten wurde die Membranwandstärke für die Prototypen zunächst auf 100 µm festgelegt. Der Berstdruck würde somit ~430 mmHg entsprechen (Kapitel 5.2.1).

Eine Lumenverengung infolge einer Thrombusformation im Aneurysma wurde in den nachfolgenden Untersuchungen (Kapitel 5.4) nicht berücksichtigt. Als maximaler Membrandurchmesser wurde der 2,2-fache maximale Durchmesser des Aneurysmas festgelegt, um das Anliegen der Membran bei einer hohen Überdimensionierung bzw. Lumeneinengung zu untersuchen. Basierend auf Gleichung (5.1) variierte die Lumeneinengung zwischen 1-30%. Die Durchmesser an den Fixierungszonen stimmten mit den Durchmessern des Aneurysmas überein. In Längsrichtung war die Membran 20% überdimensioniert, um eine Belastung der Membran in Längsrichtung zu vermeiden.

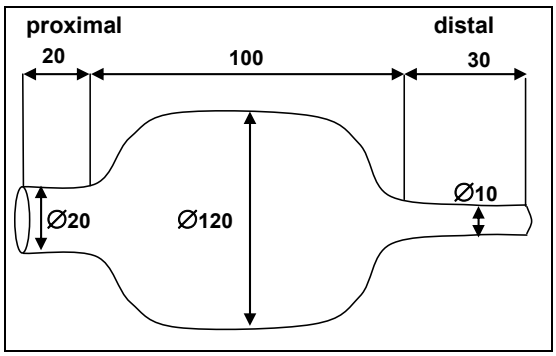


Abbildung 5.22: Schematische Zeichnung des Prototypen (Abmaße in mm).

Das Polyurethan lag in Granulatform vor und wurde mit einem Lösungsmittel (Chloroform, Merck, Darmstadt) in einen flüssigen Zustand gebracht. Die Herstellung der Membran erfolgte durch das Tauchen eines Silikonkernes (Abbildung 5.23 A). In Vorversuchen wurden die wesentlichen Kern- und Tauchparameter erarbeitet. Der Tauchkern bestand aus einer hohlen

Silikonform mit einer Rauhigkeit von 18,3±3,2 µm (n=3), welche während des Tauchvorganges zur Stabilisierung mit Druckluft beaufschlagt wurde. Nach Trocknung der Membran wurde diese durch Überstülpen vom elastischen Tauchkern entfernt (Abbildung 5.23 B).

Abbildung 5.23: Rotation des Tauchkernes zwischen den Tauchvorgängen (A), resultierende Membran (B).

Die Wandstärke der Membran betrug 103±23 µm (n=14), wobei an den Krümmungsbereichen aufgrund des Fertigungsprozesses eine leicht erhöhte und am Äquator eine geringfügig niedrigere Wandstärke auftrat. Die äußere Oberfläche der Membran war glatt (Abbildung 5.24 A). An der Innenfläche wurden Dimple zwischen 0,2 und 2,0 µm erzeugt, um ein Verkleben der Membran zu verhindern (Abbildung 5.24 B).

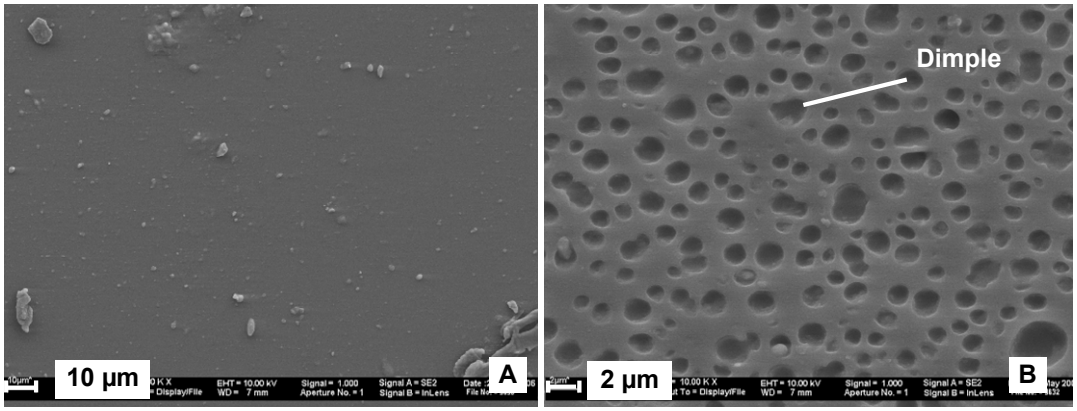


Abbildung 5.24: Rasterelektronische Bilder der Membranoberfläche der Außen- (A) und Innenseite (B).

Zur Evaluierung der Abdichtungseigenschaften wurden Permeabilitätsuntersuchungen entsprechend Kapitel 4.1.2 für 8 Proben über 24 Stunden durchgeführt. Alle Proben waren bei einem Druck von 200 mmHg wasserundurchlässig. Im Kapitel 4.2.2 erhöhte sich bei PU-Fliesen in Abhängigkeit der Zeit die Wasserdurchlässigkeit des Materials. Es wurde angenommen, dass infolge der Druckbelastung eine Dehnung der Membran stattfand, welche zu einer Durchlässigkeit führte. Ähnliches wurde bereits in anderen PU-Studie nach längerer

Implantationsdauer beobachtet [126]. Bei der gefertigten Membran wurde dieses Phänomen über einen Zeitraum von 24 Stunden nicht festgestellt.

Ein Einwachsen des Gefäßes mit dem Ziel einer sekundären Fixierung ist bei dieser Membran aufgrund der fehlenden Porosität nicht erreichbar. Ein Einwachsen könnte allerdings durch eine 3-dimensionale Struktur an der Oberfläche gefördert werden. Nach 2-maligem Tauchen kann eine feine Netzstruktur durch Besprühen der aufgespannten Membran mit der PU-Lösung erstellt werden (Abbildung 5.25).

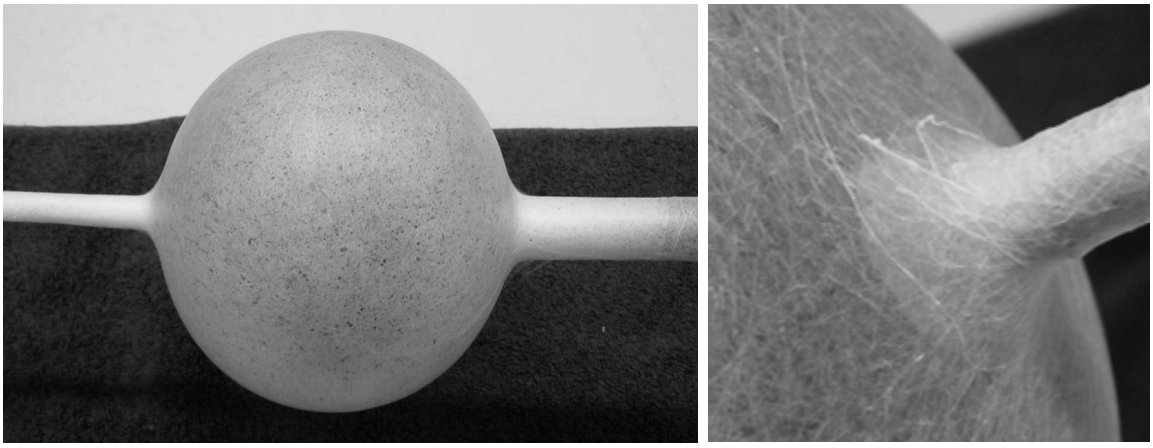


Abbildung 5.25: 3-dimensionale Oberflächenstruktur durch Besprühen der Membran mit Polyurethan.

5.3.2 Stents

Basierend auf Kapitel 5.2.2 wurde ein Nitinol- und ein Phynoxstent (Stentdurchmesser 20 mm, Strebendurchmesser 0,5 mm, Stenthöhe 10 mm, Stentsegmentanzahl 10) für die Membranprothese verwendet. Obwohl sich der Phynoxstents nicht auf den geforderten Katheterdurchmesser komprimieren läßt, wurde dieser als Vergleichsstent in die Untersuchung mit aufgenommen. Dadurch wurde der Einfluss der Stentwahl auf die Abdichtungs- und Fixierungseigenschaften der Membranprothese bestimmt. Durch eine Reduzierung der Stentsegmentanzahl (Kapitel 5.2.2) wurde der distale Stent auf Basis des proximalen Stents ausgelegt. Die Segmentanzahl des distalen Stents betrug fünf. Die Stents wurden von der Firma Aesculap/BBraun (Tuttlingen) gefertigt.

5.3.3 Verbindung der Stents mit der Membran

Während der Herstellung der Membran konnte der Stent nicht integriert werden, da zur Entfernung der Membranprothese vom Kern eine große Durchmesseränderung benötigt wird.

Daher wurde nach Entnahme der Membran vom Kern diese auf eine Halterung fixiert, die Stents aufgebracht und dieser Abschnitt erneut getaucht. Dadurch wurde eine Einbettung des Stents in die Membran erreicht (Abbildung 5.26).

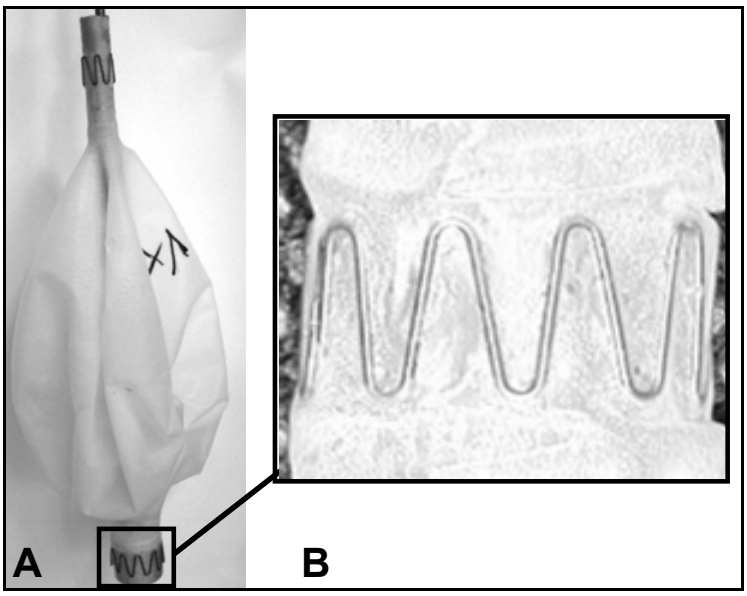


Abbildung 5.26: Vorrichtung zur Befestigung der Stents auf die Membran (A); Stent eingebettet in die Membran (B).

Während der Trocknungsphase wurde das proximale Ende der Membran eingerollt werden, so dass eine Abdichtlippe entstand (Abbildung 5.27 A). Baresprings und Haken wurden in die Membran vernäht und mit flüssigem PU nachträglich abgedichtet (Abbildung 5.27).

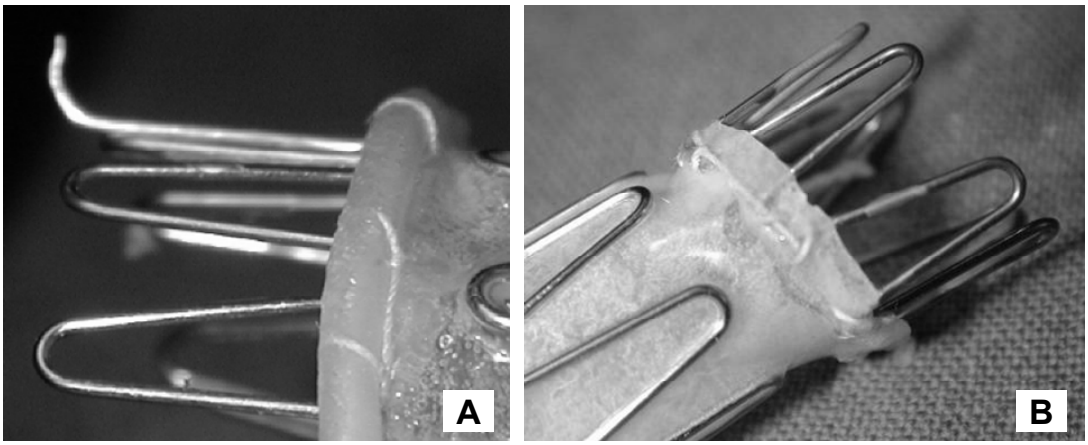


Abbildung 5.27: Proximaler (A) und distaler (B) Bereich der Membranprothese. Eine Abdichtlippe, Baresprings und Haken wurden integriert.

5.4 Prä-klinische Untersuchung

Prä-klinische Untersuchungen für Stentgrafts beinhalten unter anderem die Bestimmung der Ermüdungs- und Rupturfestigkeit, der Flexibilität des Stentgrafts, der Permeabilität, der radialen und longitudinalen Dehnbarkeit, der Kompressionsresistenz, der Hämokompatbilität, der Festigkeit der Verbindung zwischen Stent und Graftfixierung im Gefäß und der Implantierbarkeit des Stentgrafts unter MRI- und Röntgenkontrolle [198]. In diesem Studienabschnitt standen die Abdichtung und die Fixierung der Membran im Vordergrund, da die Membranprothese diese Aspekte im Vergleich zu den Standardsystemen verbessern soll. Es wurden Funktionalitätstests, jedoch keine Dauerversuche durchgeführt. Als Referenzimplantate dienten die von der FDA zugelassenen Prothesen Talimed 1 und Talimed 2 (Anhang B).

Hinsichtlich der Abdichtung stand die Prävention von Endoleckage I und Endoleckage II im Vordergrund. Die Prüfung auf Prävention von Endoleckage I erfolgte statisch und dynamisch. Durch den dynamischen Versuch wurde zusätzlich der Einfluss der Anpassung der Prothese an die Gefäßwand während eines Pulszyklus auf das Auftreten der Endoleckage I erfasst. Das mit der Membranprothese verfolgte Ziel bestand in der vollständigen Ausschaltung des Aneurysmas. Inwiefern eine Abdichtung offener Kollateralen mit dieser Prothese erzielt wird, wurde im zweiten Abschnitt untersucht. Anschließend erfolgte ein Migrationtest anlehnend an Kapitel 3.1.6.

5.4.1 Methode

Die dynamischen Versuche wurden im Kreislaufsystem mit Wasser als Blutersatzmedium durchgeführt (Anhang C). Eine Wasserundurchlässigkeit der getesteten Stentgrafts war Voraussetzung für die Experimente, da ansonsten Endoleckage III das Ergebnis verfälschen. Die Talimed Prothesen wurden aus diesem Grund mit Silikon beschichtet (Anhang B). Die Vollständigkeit der Abdichtung wurde anhand einer statischen Druckbelastung (200 mmHg) vor den Versuchen überprüft.

Die Prothesen wurden für die Experimente in das pathologische Aneurysma mit sechs Kollateralen implantiert (Anhang D). Das proximale Übermaß betrug im implantierten Zustand für die beiden Membranprothesen mit Nitinol oder Phynoxstents 14%, für Talimed 1 17% und für Talimed 2 23%. Das distale Übermaß betrug für die Membranprothesen 15%, für Talimed 1 25% und für Talimed 2 34%. Die getestete Membranprothesen wiesen keine Haken auf,

sondern wurde nur mit jeweils zwei Stents (ein Stent am Graft und ein Barespring) proximal und distal fixiert.

Alle Experimente wurden zehn Mal durchgeführt.

Endoleckage I (statisch)

Die Prothesen wurden proximal an den Renalen ausgerichtet und mit 80 mmHg statisch belastet (Abbildung 5.28). Die Schenkel des Silikonaneurysmas wurden im distalen Bereich durch Klemmen verschlossen. Bei einer unzureichenden Abdichtung der Prothese entlang des Fixierungsbereichs sammelte sich Flüssigkeit im Aneurysmasack. Diese Flüssigkeit wurde seitlich vom Stentgraft über die Kollateralen aus dem Aneurysma abgeführt. Beurteilungsparameter war der Ausfluss über eine Dauer von zwei Minuten. Nach jedem Versuch wurden die Prothesen erneut positioniert. Als Referenzwert des Systems wurde der Ausfluss über die Kollateralen ohne Prothesen ermittelt.

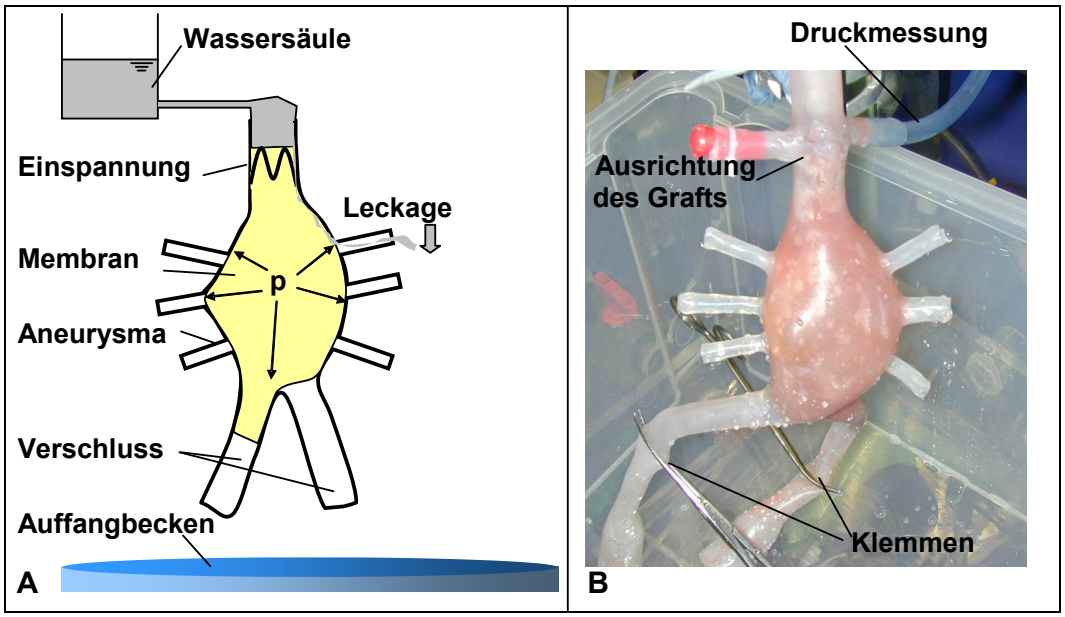


Abbildung 5.28: Testaufbau zur Messung von Endoleckage I bei statischer Druckbelastung p: Schematischer Aufbau (A). Untersuchung der Membranprothese (B).

Endoleckage I (dynamisch)

Die Prothesen wurden im Silikonaneurysma mit dem Graft unterhalb der Renalen positioniert. Das versorgte Aneurysma wurde anschließend in ein Kreislaufsystem integriert (Abbildung 5.29). Das Leckagevolumen entlang der Prothese wurde bei einer pulsatilen Strömung (Druck: 120/80 mmHg, Volumenfluss: 2,7 l/min) gemessen. Die Dauer der Messung betrug eine Minute. Nach jedem Versuch erfolgte eine erneute Positionierung der Prothese im Aneurysma.

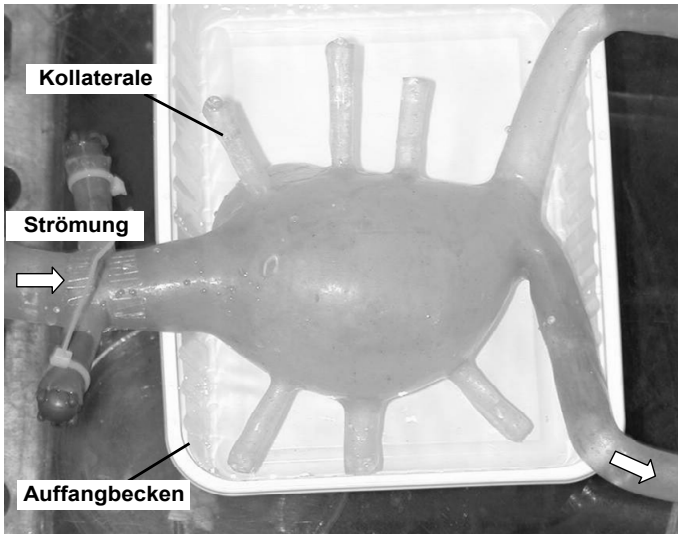


Abbildung 5.29: Testaufbau zur Messung von Endoleckage I unter dynamischer Strömung. Das mit der Membranprothese versorgte Aneurysma wurde in das Kreislaufsystem integriert und unter physiologischen Bedingungen belastet.

Endoleckage II

Diese Untersuchung erfolgte lediglich an der Membranprothese, da durch einen gängigen Stentgraft keine Prävention einer Endoleckage II gewährleistet wird. Die Membranprothese wurde in das Aneurysmamodell implantiert und zur Vermeidung von Endoleckage I direkt an das Rohrsystem des Kreislaufsystems befestigt. Die Membran benötigte aus diesem Grund keine Stents. Das Experiment erfolgte während einer physiologischen Strömung (Druck: 120/80 mmHg, Volumenfluss: 2,7 l/min). An den sechs Kollateralen des Silikonaneurysmas wurde eine Wassersäule mit schwarz eingefärbtem Wasser angeschlossen. Die Drucksäule wurde von einem Basisdruck von 60 mmHg in 10 mmHg Schritten im Minutentakt erhöht. Der systemische Druck wurde währenddessen konstant gehalten. Beurteilungskriterium war der anliegende Kollateraldruck bei einem visuellen Auftreten einer Endoleckage II.

Migration

Die Membranprothesen wurden im Silikonaneurysma mit dem Graft unterhalb der Renalen positioniert. Anlehnend an die Migrationsuntersuchungen (Kapitel 3.1.6) wurde der systemische Druck, welcher zur Migration der Prothesen führt, ermittelt. Der systemische Druck wurde von 120 mmHg bis maximal 380 mmHg in 5 mmHg Schrittweiten erhöht. Der systemische Volumenfluss wurde entsprechend der physiologischen Bedingungen eingestellt (Kapitel 3.1.6).

Statistik

Zur Beurteilung der Leckagerate verschiedener Prothesen wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet (SPSS 13, SPSS Inc., Illinois).

5.4.2 Ergebnisse

Endoleckage I (statisch)

Ohne Prothese betrug der Volumenfluss aus dem Aneurysma 6.676±375 ml/min. Bei der Versorgung des Aneurysmas mit einer Stentgraftprothese war eine proximale Endoleckage entlang der Prothese zu beobachten. Das Leckagevolumen sammelte sich im Aneurysmasack und floss über die Kollateralen in den Auffangbehälter (Abbildung 5.30).

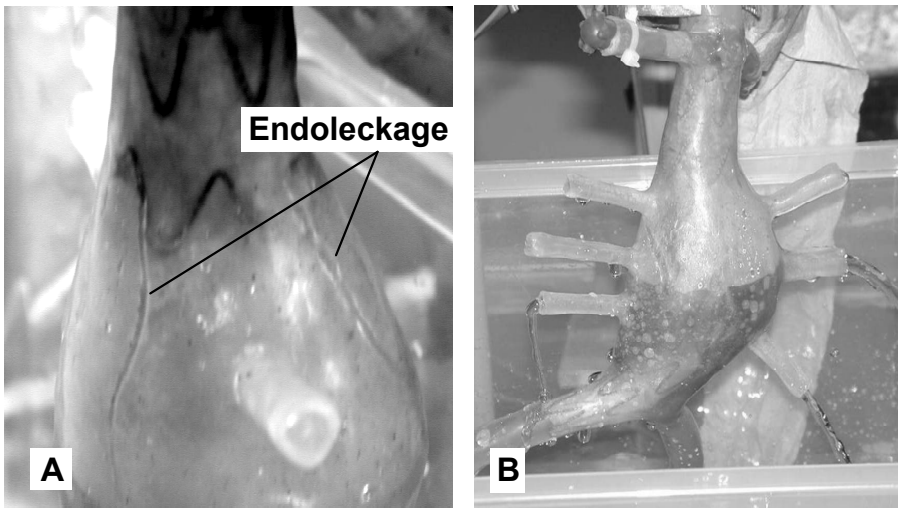


Abbildung 5.30: Messung der Endoleckage I-Rate der Talimed 2 Prothese. Endoleckagen entstammen aus dem proximalen Fixierungsbereich (A). Ausfluss des Leckagevolumens über die Kollateralen in den Auffangbehälter (B).

Im Vergleich zum unversorgten Aneurysma wurde durch die Implantation der Prothesen der Volumenfluss aus dem Aneurysma reduziert (Abbildung 5.31): Die Talimed 2 Prothese wies mit der höchsten Leckagerate noch ca. 25% der Leckagerate des unversorgten Aneurysma auf. Die Leckagerate beider Membranprothesen war im Vergleich zur Talimed 1 und Talimed 2 Prothese gering (15 bzw. 28 Mal geringer; p<0,001). Die Membranprothese mit Nitinolstents zeigte eine 3 Mal geringere Leckagerate als die Membran mit Phynoxstents.

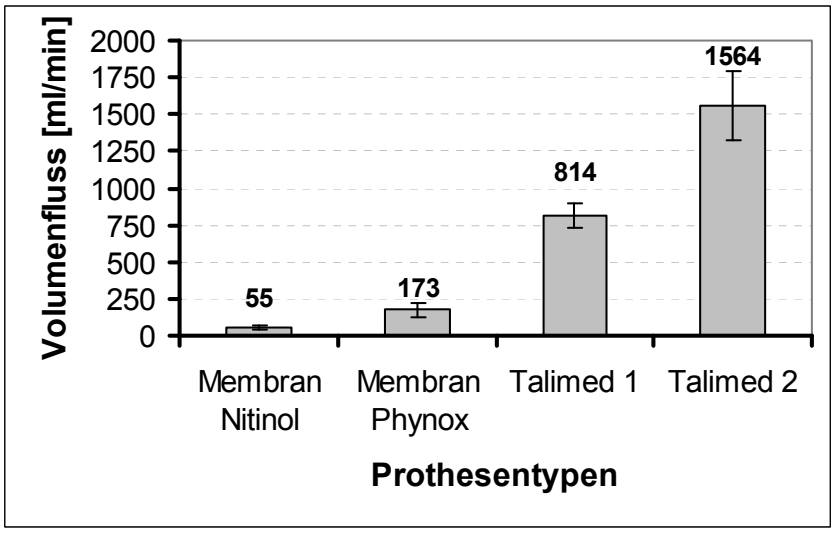


Abbildung 5.31: Volumenfluss pro Minute aufgrund von Endoleckage I bei einer statischen Druckbelastung von 80 mmHg (n=10).

Endoleckage I (dynamisch)

Die Leckagerate erhöhte sich leicht unter der dynamischen Strömungsbelastung im Vergleich zur statischen Belastung (Abbildung 5.32). Im Vergleich zu den Referenzprothesen zeigte sich bei der Membranprothese mit Nitinolstents ein 19 bzw. 28 Mal geringerer Volumenfluss (p<0,001). Die Membranprothese mit Phynoxstents wies eine 3 Mal höhere Leckagerate als mit Nitinolstents auf.

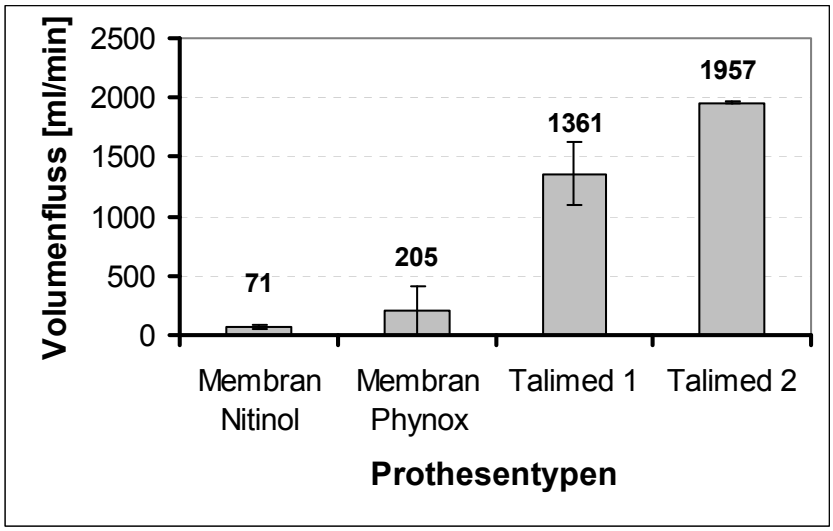


Abbildung 5.32: Volumenfluss pro Minute verursacht durch Endoleckage I bei einer physiologischen Strömungsbelastung (n=10).

Endoleckage II

Entspricht der anliegende Kollateraldruck dem Startdruck von 60 mmHg, so liegt die Membranprothese infolge des systemischen Druckes vollständig an der Aneruysmawand an. Die Kollateralen werden durch die Membran verschlossen und es tritt keine Endoleckage II auf (Abbildung 5.33 A). Erst ab einem Kollateraldruck von 117±6 mmHg, welcher nahezu dem systemischen, systolischen Druck (120 mmHg) entspricht, strömt Flüssigkeit von den Kollateralen zwischen Membran und Aneurysmasack (Abbildung 5.33 B). Bei einer Erhöhung des Kollateraldrucks oberhalb des systolischen Druckes wird die Membran von der Aneurysmawand getrennt (Abbildung 5.33 C).

Bei der untersuchten Membran handelte es sich um eine uni-iliakale Prothese. Während des Experiments zeigte sich, dass der zweite Aneurysmaschenkel von der Membran selbständig verschlossen wurde, obwohl eine direkte Verbindung zum systemischen Kreislaufsystem mit diesem Schenkel vorlag (Anhang C).

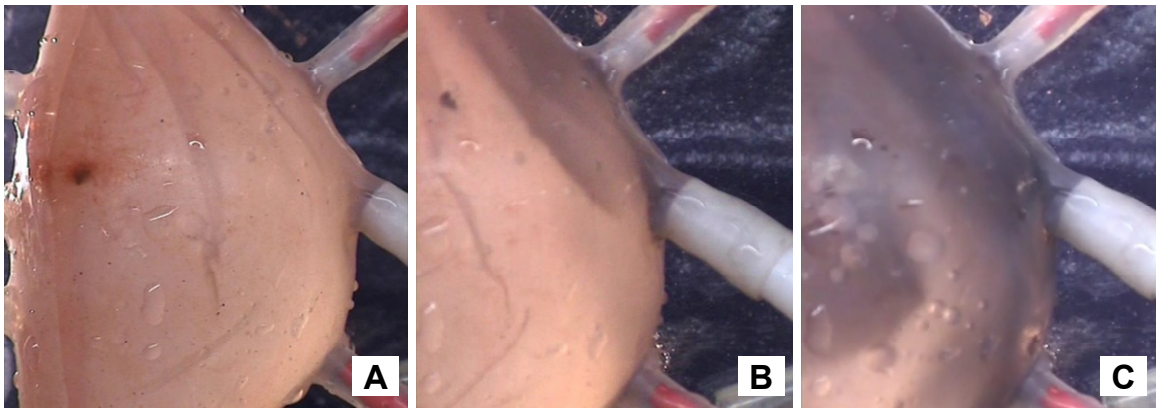


Abbildung 5.33: Abdichtung der Kollateralen durch die Membranprothese bei einem systemischen Druck von 120/80 mmHg und einem Kollateraldruck von 60 mmHg (A). Ab einem Kollateraldruck von 117±6 mmHg trat Flüssigkeit in den Aneurysmasack ein, so dass sich die Membran vom Aneurysma abhob (B) und (C).

Migration

Migration trat bei der Membranprothese mit Phynoxstents bei 178±6 mmHg auf. Kurz vor der Migration der Prothese wurde deutlich eine Endoleckage I sichtbar, welche sich zwischen Graftwand und Membran kurz hinter dem proximalen Bereich sammelte. Mit Nitinolstents erfolgte keine Migration der Membranprothese innerhalb des getesteten Druckbereiches (Abbildung 5.34). Auch in Folge der durch die Druckbelastung erfolgten Aufweitung des Aneurysmas war eine stetige Anpassung der Membran an die Aneurysmawand gegeben.

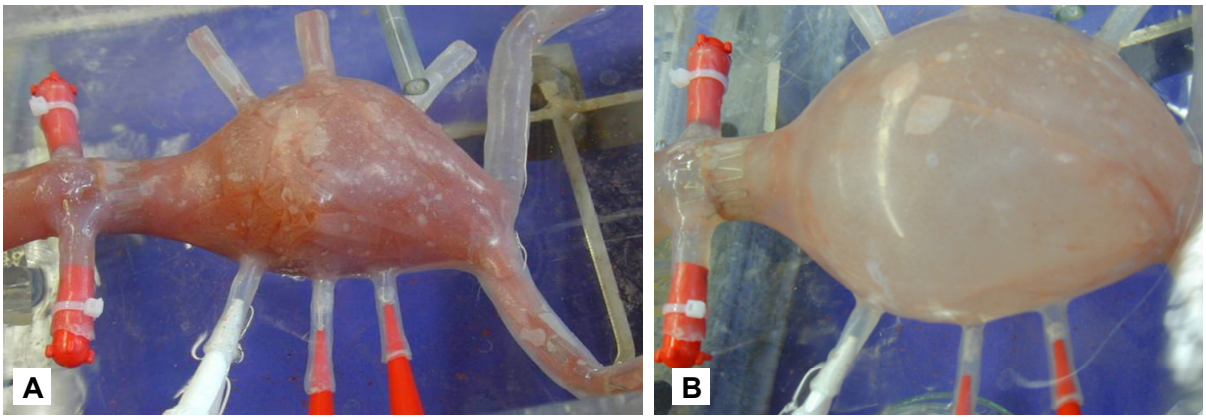


Abbildung 5.34: Membranprothese mit Nitinolstents im Aneurysma bei einer Strömungsbelastung von 120/80 mmHg (A) und von 380/250 mmHg (B).

5.4.3 Diskussion

Endoleckage I

Eine Fixierung durch Nitinolstents gewährleistete eine bessere Abdichtung zwischen Membranprothese und Gefäßwand als durch Phynoxstents. Dieser Effekt war statisch im gleichen Maße wie dynamisch zu beobachten; d.h. allein durch eine statische Druckbelastung bzw. eine konstanten Gefäßdilatation lag eine schlechtere Anpassung der Membranprothese an die Gefäßwand mit Phynoxstents vor. Dies ist wahrscheinlich auf die hohe Steifigkeit des Phynoxstents zurückzuführen. Eine Verwendung eines flexiblen Stents würde folglich zu einer besseren Abdichtung führen. Von jedem Prototyp wurde jedoch lediglich ein Exemplar hergestellt, so dass als Ursache für die Abweichung auch Fertigungsungenauigkeiten im Abdichtungsbereich nicht ausgeschlossen werden können.

Infolge einer dynamischen Strömungsbelastung nahm die Leckagerate zu, welches auf die Pulsierung der Gefäßwand und somit auf die höhere Anforderung an die Flexibiliät der Stentgrafts zurückgeführt werden kann.

Bei den Talimed™ Prothesen trat mit größerem Übermaß eine höhere Leckagerate auf. Durch die Überdimensionierung der Prothese entstehen im Fixierungsbereich Falten am Graft (siehe Kapitel 5.4.2 und Kapitel 3.1.6), welche sich in Form von kleinen Verbindungskanälen zwischen Lumen und Aneurysmasack äußern. Ein großes Übermaß dieses Prothesentypes könnte somit zu einem erhöhten Leckagerisiko führen.

Im Vergleich zu den Talimed™ Prothesen erzielten beide Prototypen eine deutlich verbesserte, proximale und distale Abdichtung. Das Übermaß der Membranprothese war im Vergleich zu den Talimed™ Prothesen leicht geringer. Aufgrund des großen Unterschiedes (bis zum 28-fachen) zwischen den Leckagenraten ist jedoch nicht anzunehmen, dass lediglich durch das niedrigere Übermaß eine Reduzierung der Leckagerate entsteht. Vielmehr ist die verbesserte Abdichtung der Membran auf die große Abdichtungsregion, auf die höhere Anzahl der Stentsegmente, welche eine bessere Anpassung an das Gefäß ermöglichen, auf die Abdichtlippe und auf die höhere Flexibilität der dünnen Membran unter Ausbleiben einer Faltenbildung zurückzuführen. Da die Talimed™ Prothesen in der Klinik größtenteils erfolgreich eingesetzt werden (Kapitel 4.2.1), sind die niedrigen Leckageraten der Membranprothese vielversprechend hinsichtlich der Protktion von Endoleckagen I.

Endoleckage II

Ein vollständiger Verschluss der Kollateralen konnte durch die Membran bis zu Kollateralendrücken nahe dem systolischen Druck erzielt werden. Physiologische Kollateralendrücke liegen unterhalb und niemals über dem systemischen Druck [193], so dass eine Prävention von Endoleckage II durch die Membran gegeben ist. Ungeklärt bleibt allerdings die Auswirkung des im Aneurysmasack befindlichen Thrombus auf den Verschluss der Kollateralen durch die Membran. Die Membran erreicht lediglich ein Auskleiden des Lumens. Eine Thrombusstruktur vor den Kollateralen oder eine schmale Kavität umrahmt von Thrombus könnten einen Verschluss der Kollateralen durch die Membran verhindern (Abbildung 5.35).

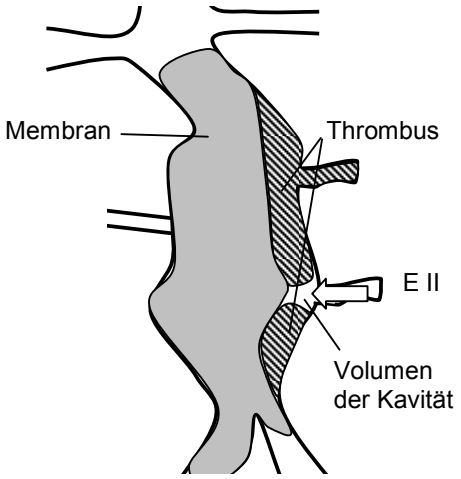


Abbildung 5.35: Membranprothese bei Auftreten einer E II geschützt durch eine Thrombusstruktur.

Ein Auftreten von E II korreliert mit der Anzahl der offenen Kollateralen [63]. D.h. ein Vorliegen eine Thrombusformation vor den Kollateralen verhindert ein Auftreten von E II. Ein sekundäres Auftreten von E II nach 12 Monaten war im untersuchten Patientengut nicht zu beobachten (siehe Kapitel 4.2.1). Dadurch ist eine Degradation des Thrombus entlang der thrombosierten Kollateralen unwahrscheinlich. Eine Bildung von Endotension im Aneurysmasack über die thrombosierten Kollateralen wird basierend auf den Ergebnissen des analytischen Modells ausgeschlossen (siehe Kapitel 4.2.3). D.h. im Fall einer Thrombusformation vor/in den Kollateralen wird E II und Endotension verhindert; ein Verschluss dieser Kollateralen durch die Membran ist im Langzeitverlauf nicht notwendig.

Bei Vorliegen einer kleinen Kavität, welche von einem Thrombussaum umschlossen ist und in der ein retrograder Fluss einströmt, könnte ein Verschluss der Kollateralen durch die Membranprothese eventuell nicht erreicht werden, da diese nicht bis zum Gefäßursprung

vordringt (Abbildung 5.35). Falls kein Verschluss der E II durch die Membranprothese in einem solchen Fall erzielt werden kann, ist der Einfluss dieser Leckage auf die Wiederbelastung des Aneurysmas wahrscheinlich gering. Timaran et al. zeigten in einer in vitro Studie, dass E II mit kleinen Kavitäten (Volumen<3 cm³) lediglich einen geringeren Druck an der Gefäßwand verursachen [188]. Zudem beobachteten sie in einer klinischen Studie, dass bei kleinen Kavitäten (mittlerer Durchmesser 8 mm) im Gegensatz zu großen Kavitäten (mittlerer Durchmesser 23 mm) die Gefahr einer Zunahme des Aneurysmsas deutlich reduziert ist [187]. Eine endgültige Aussage über die Effektivität der Abdichtung von E II durch die Memrbanprothese kann jedoch erst in einer Tierstudie getroffen werden, aber auch hier sehen die Ergebnisse vielversprechend aus.

Migration

Migration trat bei der Verwendung der Membranprothese mit Phynoxstents im klinisch relevanten Bereich auf. Obwohl die statischen Dislokationskräfte bei den Phynoxstents höher als bei den Nitinolstents ausfielen (Abbildung 5.21), migrierte die Membranprothese mit Nitinolstents nicht. Diese Diskrepanz ist wahrscheinlich auf die Durchmesseränderung des Gefäßes während eines Pulszyklus zurückzuführen, welches die Wichtigkeit der Auslegung einer flexiblen, anpassungsfähigen Prothese über einen großen Übermaßbereich unterstreicht.

Während des Migrationsversuches war eine deutliche Aufweitung des Aneurysmas infolge der hohen systemischen Druckbelastung zu beobachten (Abbildung 5.34 B). Dies unterstreicht den Punkt, dass die Membran lediglich die Funktion einer Abdichtung und nicht einer Druckprotektion erfüllt.

Abbildung 5.36: Membranprothese in Verbindung mit der Anaconda™ Prothese.

5.5 Diskussion

Zurzeit sind Migration der Stentgrafts und Endoleckagen häufige Komplikationen von EVAR. Durch die Morphologieänderung des Aneurysmas entstehen ein Abknicken der Prothesen und ein Verlust des Übermaßes in den Fixierungszonen im prä-operativen Zeitraum. Ein Optimieren der Grundstruktur der Stentgraftdesigns wird diese Probleme reduzieren, jedoch nicht vollständig beseitigen. Die Kombination von Membran und Stentgraft ist eine Möglichkeit zur vollständigen Isolierung des Aneurysmas. Eine mögliche Auslegung sowie Herstellung und erste prä-klinische Prüfungen dieser Membranprothese wurden in dieser Arbeit vorgestellt.

Durch den Einsatz der Membranprothese wird eine Abdichtung der Kollateralen und eine verbesserte Abdichtung gegen Endoleckage I erzielt. Durch die Überdimensionierung der Membran ist eine Anpassung dieser an das Aneurysma über ein breites Patientenspektrum möglich.

Singuläres System

Durch die singuläre Membranprothese wird keine Entlastung des degenerierten Gefäßbereiches erreicht. Zur Entlastung der degenerierten Gefäßwand ist daher die Verwendung der Membran in Kombination mit einem Stentgraft notwendig (duales Prothesensystem, Abbildung 5.36) oder aber eine feste Verbindung der Membran mit der umliegenden Gefäßwand (z.B. Verkleben oder Einwachsen) Vorraussetzung. Im zweiten Fall würde durch die Membran eine Verstärkung der Gefäßwand erfolgen, welche eine zukünftige Ruptur verhindern soll. Dieses wäre eine elegante Lösung eine Ruptur zu vermeiden, da Spätkomplikationen infolge Morphologieänderungen des Aneurysmas (auch durch eine Aufweitung des proximalen Gefäßes) nicht mehr auftreten würden. Das Erreichen einer solchen Verbindung ist beim Vorliegen von Thrombus im Aneurysmasack jedoch problematisch. Dieser Aspekt kann nur in Tierstudien näher evaluiert werden. Weitere Untersuchungen hinsichtlich einer Embolieгefahr bei einem singulären Einsatz der Membranprothese sollten ebenfalls in Tierversuchen folgen.

Bei der Versorgung eines bereits rupturierten Aneurysmas muss zudem sichergestellt werden, dass die singuläre, überdimensionierte Membranprothese nicht durch den Rupturschlitz austreten kann (Abbildung 5.37). Die maximale Größe des erlaubten Rupturspaltes muss dem-

nach bestimmt werden. Auch dieses Problem sollte an nativen Gefäßen und nicht an Silikonmodellen geklärt werden. Im Rahmen dieser Arbeit kann nur festgehalten werden, dass ein Rupturspalt in Silikonmodellen unterhalb von 8 mm unproblematisch war und über 30 mm zu einem Austritt der Membran führte.

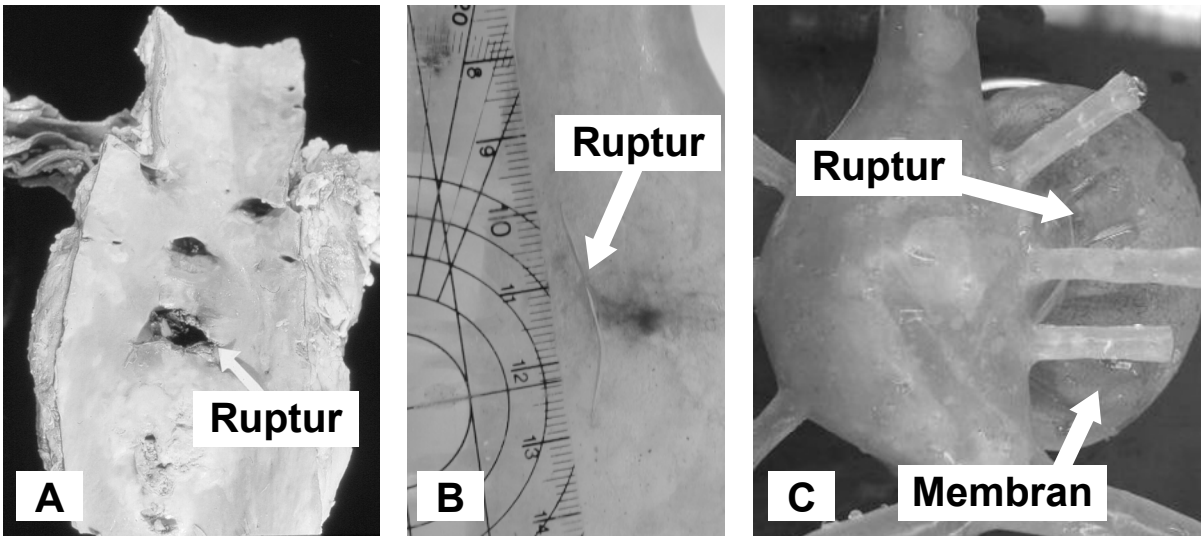


Abbildung 5.37: Rupturiertes Aneurysma (A); künstliche Ruptur im Aneurysmamodell (B); Membran unter physiologischer Belastung im rupturierten Aneurysmamodell (C).

Duales System

Durch den gefüllten Raum zwischen Stentgraft und Prothese entsteht ein Hinterschluss, so dass eine Migration des dualen Prothesensystems, auch bei mangelhaften Fixierungskräften, verhindert wird. Vorraussetzung dabei ist, dass der Stentgraft fest mit der Membran verbunden und die vordefinierte Andockstelle vollständig abgedichtet ist.

Bei einer getrennten Implantation von Membranprothese und Stentgraft könnte die Einführung des Stentgrafts in die Membran problematisch sein. Zwar ist die Membran sehr dünn, so dass kaum eine Verengung der Gefäße vorliegt; allerdings könnte die Katheterspitze in der Membran hängen bleiben, diese verschieben oder beschädigen. Ein einteiliges Stentgraft-Membran-System würde dieses Problem umgehen.

Bei einer Gefäßdilatation im Fixierungsbereich würde das duale System vor ähnlichen Problemen wie gängige Stentgrafts stehen, da auch dieses nur über einem vordefinierten Übermaßbereich fixiert ist. Das duale System würde zwar aufgrund des gefüllten Zwischenraumes nicht migrieren, jedoch würde eine E I nur vermindert, aber nicht verhindert werden. Umso wichtiger ist ein Einwachsen der Stentgraftprothesen in den meist noch gesunden Fixierungs-

abschnitten. Ein Vorschlag über die Änderung der Oberflächenstruktur durch eine zusätzliche Beschichtung wurde in diesem Studienabschnitt vorgestellt. Untersuchungen des Einwachsverhaltens können jedoch nur am Tiermodell erfolgen und später am Menschen beurteilt werden. Diese Versuche waren nicht Rahmen dieser Arbeit.

Kapitel 6
SCHLUSSBEMERKUNG

Aufgrund der ansteigenden Prävalenz von Gefäßkrankheiten in den westlichen Ländern werden zuverlässige Behandlungsverfahren zur Überbrückung von Aneurysmen immer wichtiger. Die endovaskuläre Behandlung mittels Stentgraft hat sich in den letzten Jahren aufgrund der schonenden Implantationstechnik zu einem Alternativverfahren zur Überbrückung von Aneurysmen entwickelt. Vorzugsweise für ältere, multimorbide Patienten wird dieses Verfahren angewandt, obgleich EVAR insbesondere bei diesem Patientengut limitiert einsetzbar ist. Bei stark verwinkelten Gefäßen ist EVAR problematisch, und post-operative Morphologieänderungen des Aneurysmas führen zu hohen Anforderungen an die Adaptationsfähigkeit einer Stentgraftprothese im Gefäß. Die Komplikationsraten sind entsprechend hoch. Bislang sind die Anforderungen an die Stentgraftprothesen nicht vollständig definiert und die prä-klinischen Testsysteme unzureichend.

Diese Arbeit liefert einen Beitrag zur Testung und Auslegung von Stentgraftprothesen. Sie stellt einen weiteren Schritt zur Erfassung der Anforderungen von Stentgrafts und deren Designumsetzung dar.

Prä-klinische Untersuchungen

Zur Untersuchung von Stentgraftprothesen in Hinblick auf Migration und Leckagen wurden Testsysteme erstellt und evaluiert. Es zeigte sich, dass Untersuchungen in einem Modell-Kreislaufsystem ein probates Mittel zur Versagensanalyse ist. Parameter wie beispielsweise die Implantationssituation der Prothesen konnten variiert und reproduzierbar untersucht werden. Klinische Fälle konnten nachgestellt, die Ursachen für die auftretende Komplikation erfasst und die Erkenntnisse zur Auslegung der Prothesen genutzt werden. Die Änderung der Morphologie des Aneurysmas sollten in prä-klinischen Studien berücksichtigt werden, insbesondere da große Stauchungen der Prothese (~50%) und Änderungen der Geometrie der Fixierungszonen im Patienten beobachtet wurden.

Einen großen Unsicherheitsfaktor für die Auslegung einer Prothese stellt die gefundene Diskrepanz zwischen der experimentell bestimmten, statischen Fixierungskraft des Stentgrafts (Dislokationstest) und den berechneten angreifenden Strömungskräften (Impulssatz) zum Zeitpunkt der Migration unter dynamischer Strömungsbelastung dar. Die bestehenden Berechnungsmodelle zur Bestimmung der Strömungskräfte an der Prothese müssen folglich ergänzt werden. Die an der Prothese angreifenden Querkräfte und Momente sollten in Abhängigkeit von der Struktursteifigkeit der Prothese analysiert werden, so dass präzisere Aussagen bezüglich der Belastung der Prothese möglich werden. Die Berücksichtigung dieser Komponenten könnten auch Aussagen in Hinblick der Migration des distalen Schenkels ermöglichen. Der dynamischen Kraftkomponente des systemischen Drucks als Belastungs- und Fixierungskomponente sollte in zukünftigen Modellen Rechnung getragen werden. Soweit diese Aspekte nicht in andere Testsysteme oder Berechnungen integriert worden sind, sind prä-klinische Experimente in einem Modell-Kreislaufsystem unter Variation der Prothesenposition im Aneurysma erforderlich.

FEM erwies sich zur Auslegung der Stents an der Prothese als ein zweckmäßiges Verfahren, jedoch waren in dem verwendeten einfachen Modell lediglich qualitative und keine quantitativen Aussagen über die Fixierung des Stents möglich.

Untersuchungen hinsichtlich der Abdichtung der Gefäßprothese durch Thrombus sind anhand von in vitro Untersuchungen nur im beschränkten Rahmen möglich. Das physiologische System kann in seiner Dynamik nicht vollständig nachgebildet werden. Daher können lediglich Aussagen über den direkt post-operativen Zustand getroffen werden. Jedoch sollte bei der Auslegung der Prothesenpermeabilität und der Beurteilung der prä-operativ vorliegenden Thrombusformation, vom ungünstigsten Fall ausgegangen werden, da sowohl eine Verfestigung, als auch eine Lyse im post-operativen Zeitraum zur Änderung der Abdichtungseigenschaft von Thrombusformationen führt. Die in dieser Studie ermittelten Permeabilität von Thrombus und thrombosierten Gefäßprothesen können in diesem Rahmen als Richtlinie verwendet werden.

Versagensanalyse

Die wichtigsten Parameter bezüglich der Fixierungskomponente der Prothese waren die Länge der Fixierungsstrecke und das Übermaß des Stentgrafts in den Fixierungsregionen. Insbesondere die Länge, welche nicht nur durch die Radialkraft der Prothese, sondern vielmehr durch den systemischen Druck eine hohe Fixierungskraft hervorruft, sollte vom behandelten

Arzt nicht unter 10 mm ausgelegt werden. Der zusätzliche Kraftgewinn durch die Erhöhung des Übermaßes war aufgrund der Eigenschaft des Nitinolstents der Prothesen eher marginal; jedoch wurde die Fixierung bei einem Übermaß unterhalb von 10% stark vermindert. Haken an den Prothesen scheinen eine sichere Fixierung zu gewährleisten, zumal keine Migration von Stentgrafts mit Hakensystemen beobachtet werden konnte.

Die in dieser Arbeit aufgestellte Hypothese I, dass eine Migration im späteren post-operativen Zeitverlauf durch die Morphologieänderung des Aneurysmas hervorgerufen wird, kann aufgrund der ienzelnen Studien gestützt werden. Eine ungünstige prä-klinische Geometriebedingungen in den Fixierungszonen oder eine mangelhafte Positionierung des Stentgrafts während der Implantation zeigte in dem betrachteten Patientenpool keine Relevanz bezüglich der Migration der Stentgrafts. Vielmehr wurde die Fixierung des Stentgrafts infolge des Verlustes an Kontaktfläche zwischen Gefäß und Stentgraft und infolge der Gefäßerweiterung mit entsprechender Übermaßabnahme reduziert sowie durch das Abknicken der Prothese infolge der Gefäßverwinkelung die Belastungskomponente erhöht.
Zur Früherkennung einer Migrationsgefahr sollte daher neben dem maximalen Durchmesser des Aneurysmas bei den post-operativen Nachuntersuchungen der Durchmesser in den Fixierungsbereichen bestimmt und das aktuelle Übermaß der Prothese sowie die Fixierungslänge kontrolliert werden. Die Zunahme der Strömungskraft an der Prothese verursacht durch die Änderung der Position der Prothese im post-operativen Zeitraum war eher gering. Jedoch zeigte sich experimentell, dass bei einem Wegfall der distalen Abstützung einer Standardprothese mit zunehmendem Prothesenwinkel die Wahrscheinlichkeit einer Migration rapide zunimmt, so dass durch eine Optimierung des Prothesendesigns insbesondere dem Abknicken von Stentgrafts entgegen gewirkt werden sollte.

Die Einschätzung eines Erfolgs- oder Misserfolgs der Überbrückung eines Aneurysmas der Bauchaorta durch eine endovaskuläre Prothese ist schwierig, da der Druck im Aneurysmasack und die maximale Festigkeit der Gefäßwand in der Regel unbekannt sind. Standardgemäß, wird als Beurteilungskriterium der maximale Durchmesser des Aneurysmas herangezogen. Bei einem Vergleich dieser Durchmesserbestimmung auf Grundlage von schichtweisen 2D-CT-Untersuchungen oder einer 3D-rekonstruierten Aneurysmageometrie zeigte sich, dass Aussagen über den Erfolg von EVAR bereits verfahrensbedingt in einzelnen Nachuntersuchungszeitpunkten abweichen. Abweichungen im Verfahren, welche fälschlich zu einem Eingriff hätten führen können, sind jedoch nur in einem von sechzehn Patienten aufgetreten,

so dass zwar die Beurteilung anhand von 3D-Datensätzen empfehlenswert, jedoch für die Nachuntersuchungen nicht unbedingt zwingend ist.

Das Rupturrisko eines mit einem Stentgraft überbrückten Bauchaortenaneurysmas liegt bei 2% innerhalb von 6 Jahren [84], so dass das Verfahren prinzipiell Erfolg versprechend ist. Umso schwieriger ist es jedoch, Komplikationen wie Endoleckagen und Endotension einzuordnen. Nicht jeder Endoleckage folgte eine Größenzunahme des Aneurysmas, und nicht alle versorgten Aneurysmen ohne diagnostizierte Leckage schrumpften post-operativ. Endoleckage I, bei der eine direkte Verbindung zwischen systemischen Blutfluss und Aneurysmasack besteht, führte auch in dieser Studie verstärkt zur Re-Intervention sowie zur Revision von Prothesen. Endoleckage II trat im Vergleich zu den anderen Leckagen am häufigsten auf und führte ebenfalls vermehrt zu einer Re-Intervention. Der Erfolg bei einer Re-Intervention von Endoleckage II war mäßig, so dass diese bereits im Vorfeld vermieden werden sollte. Eine feste, organisierte Struktur des im Aneurysmasack befindlichen Thrombus sollte daher sichergestellt werden oder die offenen Kollateralen bereits im Rahmen der Behandlung präventiv verschlossen werden.

Die zweite Hypothese dieser Studie, die Ursache von Endotension liegt in einem schleichenden Volumenstrom durch den Stentgraft, über die Kollateralen oder dem im Fixierungsbereich bestehenden Thrombus, wurde teilweise bestätigt: Ein niedriger Volumeneinstrom über die Prothesenwand oder den Thrombus im Fixierungsbereich kann bereits zur erhöhten Drücken im Aneurysmasack führen. Zwar reduziert organisierter Thrombus im Aneurysmasack diesen Druck, jedoch ist die Permeabilität von Thrombus um ein Vielfaches (1000-faches) höher als die Permeabilität der Gefäßwand. Ein Thrombus im Fixierungsbereich ist lediglich bei kurzer Fixierungszone und gewisser Lumenquerschnittsfläche problematisch. Ein Volumentransfer über thrombosierte Kollaterale wird aufgrund des hohen Widerstandes bedingt durch die Gefäßlänge und dem geringen Gefäßquerschnitt als unproblematisch angesehen.

Designkriterien

Zur Fixierung der Prothese sind steife Haken in Kombination mit einer nachgiebigen Stentstruktur im Fixierungsbereich geeignet. Aufgrund der großen Morphologieänderung des Aneurysmas wird eine flexible, weiche Struktur über die Länge favorisiert. Keine zusätzliche Abstützung der Prothese auf dem Gefäß oder der Bifurkation ist somit möglich, jedoch wird eine Anpassung des Stentgrafts an die Veränderungen des Aneurysmas gewährleistet, welches für eine dauerhafte Überbrückung vorteilhaft ist.

Zur Vermeidung von Endoleckagen ist ein großer Fixierungsbereich sinnvoll. Dieser Aspekt sollte in das Design der Prothese einfließen.

Keine Stentgraftprothese löst bislang das Problem des Fixierungs- und Abdichtungsverlust im oberen Fixierungsbereich aufgrund des fortschreitenden Aortendurchmessers. Unabhängig von der Fixierungsart ist zur Verhinderung des Versagens der Prothese ein großes Übermaß notwendig. Hohe Übermaße bedeuten aufgrund von Faltenbildung des Grafts jedoch eine schlechte Abdichtung am Gefäß. Zudem sind der Reichweite der Aufweitung des Stentgrafts Grenzen gesetzt, da die Stents lediglich über einen gewissen Bereich komprimierbar und expandierbar sind. Eine sekundäre Fixierung durch ein Einwachsen des Gefäßes in die Prothese in den Fixierungsbereichen sollte daher angestrebt werden.

Eine hohe Permeabilität der Graftmaterialien kann eine Endotension verursachen. Durch die Beschichtung der Prothesen kann die Permeabilität von thrombosierten Prothesenmaterialien deutlich gesenkt werden. Zur Gewährleistung einer Prävention von Endotension ist eine Permeabilität $k < 0{,}0002\text{mm}^4/(\text{Ns})$ anzustreben. Dies kann entweder durch einen niedrig porösen Graft oder durch eine Endothealisierung des Prothesenlumens im post-operativen Verlauf erreicht werden.

Design

Konventionelle Stentgraftdesigns weichen in Geometrien und Funktionsweise nur geringfügig voneinander ab. Das in dieser Arbeit entwickelte Prothesendesign nutzt in Hinblick auf die Abdichtung und Fixierung ein neues Wirkprinzip, welches im Rahmen dieser Arbeit patentiert wurde. Durch das vollständige Auskleiden des Aneurysmas mit einer Membran wird eine verbesserte Abdichtung und ein Schutz vor Endoleckage II erzielt. Durch die Überdimensionierung und die fehlende Steifigkeit der Prothese wird ein Abknicken des Grafts vermieden und das Migrationsrisiko minimiert. Fixierungs- oder Abdichtungsverluste aufgrund fortschreitender proximaler Gefäßdilatation kann auch hier nur durch das Einwachsen der Prothese erreicht werden. Erste Ansätze zur Verbesserung des Einwachsverhaltens der Gefäßwand in die Prothese wurden vorgestellt. Inwieweit das Konzept als singuläres System oder in Kombination mit einem Stentgraft funktionell bessere Ergebnisse zeigt, wird sich in nachfolgenden Tierstudien zeigen. Das Risiko einer Embolisatie bei der singulären Variante und die Ermittlung der Dauerfestigkeit der Membran müssen noch näher untersucht werden. Im Fall eines singulären Einsatzes sind eine Optimierung der Fixierung und eine Entwicklung des Implantationsbestecks erforderlich.

Zusammenfassend sind die ersten Ergebnisse im Vergleich zu Standardprothesen vielversprechend, so dass das Auskleiden des Aneurysmas zukünftig eine Alternative zu den Standardprothesen oder eine zusätzliche Erweiterung der Stentgrafts zur Versorgung eines Aneurysmas darstellt.

LITERATURVERZEICHNIS

[1] **Electronic Citation**, http://www.medscape.com, 2003.

[2] **Electronic Citation**, http://www.heartstats.org/datapage.asp?id=1570, 2005.

[3] **Electronic Citation**, www.vascularweb.de, 2004.

[4] **Electronic Citation**, https://www.uni-hohenheim.de/wwwin140/info/interaktives/bmi.htm, 2008.

[5] **Aarts, F., van, S. S., Blankensteijn, J. D.**, 2005. Endovascular aneurysm repair versus open aneurysm repair: comparison of treatment outcome and procedure-related reintervention rate. Ann.Vasc.Surg. 19**,** 699-704.

[6] **Aarts, N. J., Schurink, G. W., Schultze Kool, L. J., Bode, P. J., van Baalen, J. M., Hermans, J., van Bockel, J. H.**, 1999. Abdominal aortic aneurysm measurements for endovascular repair: intra- and interobserver variability of CT measurements. Eur.J Vasc.Endovasc.Surg. 18**,** 475-480.

[7] **Abel, D. B., Dedashtian, M. M., Rodger, S. T., Smith, A., Smith, L. J., Waninger, M. S.**, 2006. Evaluation and future of preclinical testing for endovascular grafts. J.Endovasc.Ther. 13**,** 649-659.

[8] **Adolph, R., Vorp, D. A., Steed, D. L., Webster, M. W., Kameneva, M. V., Watkins, S. C.**, 1997. Cellular content and permeability of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm. J.Vasc.Surg. 25**,** 916-926.

[9] **Ahn, S. S., Ro, K. M.**, 2001. Design of endovascular grafts for abdominal aortic aneurysm repair. Ann.Vasc.Surg. 15**,** 123-127.

[10] **Al-Omran, M., Verma, S., Lindsay, T. F., Weisel, R. D., Sternbach, Y.**, 2004. Clinical decision making for endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. Circulation 110**,** 517-523.

[11] **Albertini, J., Kalliafas, S., Travis, S., Yusuf, S. W., Macierewicz, J. A., Whitaker, S. C., Elmarasy, N. M., Hopkinson, B. R.**, 2000. Anatomical risk factors for proximal perigraft endoleak and graft migration following endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg. 19**,** 308-312.

[12] **Allenberg, J. R., Schumacher, H.**, 1995. Endovascular reconstruction of infrarenal abdominal aortic aneurysm. Chirurg. 66**,** 870-877.

[13] **ASERNIP-S (Chairman Maddern G.)**, 2001. Audit of endoluminal repair of abdominal aortic aneurysm: 18-month progress report.

[14] **Auricchio, F., Loreto, M., Sacco, E.**, 2000. Finite-element analysis of a stenotic artery revascularization through a stent insertion. Computer methods in biomechanics and biomedical engineering 0**,** 1-15.

[15] **Auricchio, F., Tylor, R.**, 1997. Shape Memory Alloys: modelling and numerical simulations of the finite-strain superelastic behavior. Computer Methods Appl.Mech.Engrg 143**,** 175-194.

[16] **Backhaus, Erichson, Plinke, Weiber**, 2000. Multivariate Analysemethoden. Springer, Berlin.

[17] **Badran, M. F., Gould, D. A., Raza, I., McWilliams, R. G., Brown, O., Harris, P. L., Gilling-Smith, G. L., Brennan, J., White, D., Meakin, S., Rowlands, P. C.**, 2002. Aneurysm neck diameter after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. J.Vasc.Interv.Radiol. 13**,** 887-892.

[18] **Bargellini, I., Cioni, R., Petruzzi, P., Pratali, A., Napoli, V., Vignali, C., Ferrari, M., Bartolozzi, C.**, 2005. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: analysis of aneurysm volumetric changes at mid-term follow-up. Cardiovasc.Intervent.Radiol. 28**,** 426-433.

[19] **Barret, P. R., Cinningham, P.**, 2004. Super elastic alloy frame design using the ANSYS workbench envirnment.

[20] **Baum, R. A., Carpenter, J. P., Cope, C., Golden, M. A., Velazquez, O. C., Neschis, D. G., Mitchell, M. E., Barker, C. F., Fairman, R. M.**, 2001. Aneurysm sac pressure measurements after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. J.Vasc.Surg. 33**,** 32-41.

[21] **Baum, R. A., Carpenter, J. P., Stavropoulous, S. W., Fairman, R. M.**, 2001. Diagnosis and management of type 2 endoleaks after endovascular aneurysm repair. Tech.Vasc.Interv.Radiol. 4**,** 222-226.

[22] **Baum, R. A., Carpenter, J. P., Tuite, C. M., Velazquez, O. C., Soulen, M. C., Barker, C. F., Golden, M. A., Pyeron, A. M., Fairman, R. M.**, 2000. Diagnosis and treatment of inferior mesenteric arterial endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. Radiology 215**,** 409-413.

[23] **Baum, R. A., Stavropoulos, S. W., Fairman, R. M., Carpenter, J. P.**, 2003. Endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. J Vasc.Interv.Radiol. 14**,** 1111-1117.

[24] **Beebe, H. G., Kritpracha, B.**, 2004. Computed tomography scanning for endograft planning: evolving toward three-dimensional, single source imaging. Semin.Vasc.Surg. 17**,** 126-134.

[25] **Beebe, H. G., Kritpracha, B.**, 2004. Computed tomography scanning for endograft planning: evolving toward three-dimensional, single source imaging. Semin.Vasc.Surg. 17**,** 126-134.

[26] **Beebe, H. G., Kritpracha, B.**, 2004. Computed tomography scanning for endograft planning: evolving toward three-dimensional, single source imaging. Semin.Vasc.Surg. 17**,** 126-134.

[27] **Berger, K., Sauvage, L. R., Rao, A. M., Wood, S. J.**, 1972. Healing of arterial prostheses in man: Its incompletness. Ann.Surg. 175**,** 118-127.

[28] **Bland, J. M., Altman, D. G.**, 1995. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. pp. 1085-1087.

[29] **Blum, U., Voshage, G., Beyersdorf, F., Tollner, D., Spillner, G., Morgenroth, A., Nagel, G., Schlensack, C., Langer, M.**, 1997. Two-center German experience with aortic endografting. J.Endovasc.Surg. 4**,** 137-146.

[30] **Blum, U., Voshage, G., Lammer, J., Beyersdorf, F., Tollner, D., Kretschmer, G., Spillner, G., Polterauer, P., Nagel, G., Holzenbein, T.**, 1997. Endoluminal stentgrafts for infrarenal abdominal aortic aneurysms. N.Engl.J.Med. 336**,** 13-20.

[31] **Brewster, D. C., Cronenwett, J. L., Hallett, J. W., Jr., Johnston, K. W., Krupski, W. C., Matsumura, J. S.**, 2003. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms: Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. J.Vasc.Surg. 37**,** 1106-1117.

[32] **Brewster, D. C., Geller, S. C., Kaufman, J. A., Cambria, R. P., Gertler, J. P., Lamuraglia, G. M., Atamian, S., Abbott, W. M.**, 1998. Initial experience with endovascular aneurysm repair: comparison of early results with outcome of conventional open repair. J.Vasc.Surg. 27**,** 992-1003.

[33] **Broeders, I. A., Blankensteijn, J. D., Gvakharia, A., May, J., Bell, P. R., Swedenborg, J., Collin, J., Eikelboom, B. C.**, 1997. The efficacy of transfemoral endovascular aneurysm management: a study on size changes of the abdominal aorta during midterm follow-up. Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg. 14**,** 84-90.

[34] **Brown, L. C., Powell, J. T.**, 1999. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. UK Small Aneurysm Trial Participants. Ann.Surg. 230**,** 289-296.

[35] **Cao, P., Verzini, F., Parlani, G., Rango, P. D., Parente, B., Giordano, G., Mosca, S., Maselli, A.**, 2003. Predictive factors and clinical consequences of proximal aortic

neck dilatation in 230 patients undergoing abdominal aorta aneurysm repair with self-expandable stent-grafts. J.Vasc.Surg. 37, 1200-1205.

[36] **Cao, P., Verzini, F., Zannetti, S., De, R. P., Parlani, G., Lupattelli, L., Maselli, A.**, 2002. Device migration after endoluminal abdominal aortic aneurysm repair: analysis of 113 cases with a minimum follow-up period of 2 years. J Vasc.Surg. 35, 229-235.

[37] **Cayne, N. S., Veith, F. J., Lipsitz, E. C., Ohki, T., Mehta, M., Gargiulo, N., Suggs, W. D., Rozenblit, A., Ricci, Z., Timaran, C. H.**, 2004. Variability of maximal aortic aneurysm diameter measurements on CT scan: significance and methods to minimize. J.Vasc.Surg. 39, 811-815.

[38] **Chaikof, E. L., Fillinger, M. F., Matsumura, J. S., Rutherford, R. B., White, G. H., Blankensteijn, J. D., Bernhard, V. M., Harris, P. L., Kent, K. C., May, J., Veith, F. J., Zarins, C. K.**, 2002. Identifying and grading factors that modify the outcome of endovascular aortic aneurysm repair. J.Vasc.Surg. 35, 1061-1066.

[39] **Chaudhuri, A., Ansdell, L. E., Grass, A. J., Adiseshiah, M.**, 2004. Intrasac pressure waveforms after endovascular aneurysm repair (EVAR) are a reliable marker of type I endoleaks, but not type II or combined types: an experimental study. Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg. 28, 373-378.

[40] **Cho, J. S., Dillavou, E. D., Rhee, R. Y., Makaroun, M. S.**, 2004. Late abdominal aortic aneurysm enlargement after endovascular repair with the Excluder device. J.Vasc.Surg. 39, 1236-1241.

[41] **Chobanian, A. V.**, 2003. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. JAMA 289, 2560-2571.

[42] **Chuter, T. A.**, 2003. The choice of stent-graft for endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. J Cardiovasc.Surg.(Torino) 44, 519-525.

[43] **Chuter, T. A.**, 2002. Stent-graft design: the good, the bad and the ugly. Cardiovasc.Surg. 10, 7-13.

[44] **Clowes, A. W., Kohler, T.**, 1991. Graft Endotheliazation: the role of of angiogenic mechanism. J Vasc.Surg. 13, 734-736.

[45] **Cronenwett, J. L.**, 1996. Variables that affect the expansion rate and rupture of abdominal aortic aneurysms. Ann.N.Y.Acad.Sci. 800, 56-67.

[46] **Cronenwett, J. L.**, 2005. Endovascular aneurysm repair: important midterm-results. Lancet 365, 2156-2158.

[47] **Cronenwett, J. L., Murphy, T. F., Zelenock, G. B., Whitehouse, W. M., Jr., Lindenauer, S. M., Graham, L. M., Quint, L. E., Silver, T. M., Stanley, J. C.**, 1985.

Actuarial analysis of variables associated with rupture of small abdominal aortic aneurysms. Surgery 98, 472-483.

[48] **Darling, R. C., III, Brewster, D. C., Darling, R. C., Lamuraglia, G. M., Moncure, A. C., Cambria, R. P., Abbott, W. M.**, 1989. Are familial abdominal aortic aneurysms different? J.Vasc.Surg. 10, 39-43.

[49] **Deplano, V., Knapp, Y., Bertrand, E., Gaillard, E.**, 2007. Flow behaviour in an asymmetric compliant experimental model for abdominal aortic aneurysm. J.Biomech. 40, 2406-2413.

[50] **Di Martino, E. S., Bohra, A., Vande Geest, J. P., Gupta, N., Makaroun, M. S., Vorp, D. A.**, 2006. Biomechanical properties of ruptured versus electively repaired abdominal aortic aneurysm wall tissue. J Vasc.Surg. 43, 570-576.

[51] **Diamond, S. L., Anand, S.**, 1993. Inner clot diffusion and permeation during fibrinolysis. Biophys.J. 65, 2622-2643.

[52] **Dias, N. V., Ivancev, K., Malina, M., Resch, T., Lindblad, B., Sonesson, B.**, 2004. Intra-aneurysm sac pressure measurements after endovascular aneurysm repair: differences between shrinking, unchanged, and expanding aneurysms with and without endoleaks. J.Vasc.Surg. 39, 1229-1235.

[53] **Diethrich, E. B.**, 2006. The bumpy road is over. Endoluminal grafts for abdominal aortic aneurysm repair will be the gold standard. J Cardiovasc.Surg.(Torino) 47, 235-237.

[54] **Dillavou, E. D., Buck, D. G., Muluk, S. C., Makaroun, M. S.**, 2003. Two-dimensional versus three-dimensional CT scan for aortic measurement. J.Endovasc.Ther. 10, 531-538.

[55] **Dobrin, P. B., Schwarcz, T. H., Baker, W. H.**, 1988. Mechanisms of arterial and aneurysmal tortuosity
128. Surgery 104, 568-571.

[56] **Dobrin, P. B., Schwarcz, T. H., Baker, W. H.**, 1988. Mechanisms of arterial and aneurysmal tortuosity. Surgery 104, 568-571.

[57] **Dubost, C., Allary, M., Oeconomos, N.**, 1952. Resection of an aneurysm of the abdominal aorta: reestablishment of the continuity by a preserved human arterial graft, with results after five months. Arch.Surg. 64, 405-408.

[58] **Eckstein, H. H., Knipfer, E.**, 2007. Status quo der Gefäßchirurgie. Chirurg 78, 583-592.

[59] **Ellozy, S. H., Carroccio, A., Lookstein, R. A., Jacobs, T. S., Addis, M. D., Teodorescu, V. J., Marin, M. L.**, 2006. Abdominal aortic aneurysm sac shrinkage after en-

dovascular aneurysm repair: correlation with chronic sac pressure measurement. J Vasc.Surg. 43, 2-7.

[60] **England, A., Butterfield, J. S., Jones, N., McCollum, C. N., Nasim, A., Welch, M., Ashleigh, R. J.**, 2004. Device migration after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: experience with a talent stent-graft. J.Vasc.Interv.Radiol. 15, 1399-1405.

[61] **Erbel, R., Fischer, A.**, 2000. Flexible Unterstützung: Metallische Biowerkstoffe für coronare Stents. Essener Unikate 13.

[62] **Erbel, R., Haude, M., Hopp, H. W., Franzen, D., Rupprecht, H. J., Heublein, B., Fischer, K., de, J. P., Serruys, P., Rutsch, W., Probst, P.**, 1998. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group. N.Engl.J Med. 339, 1672-1678.

[63] **Fan, C. M., Rafferty, E. A., Geller, S. C., Kaufman, J. A., Brewster, D. C., Cambria, R. P., Waltman, A. C.**, 2001. Endovascular stent-graft in abdominal aortic aneurysms: the relationship between patent vessels that arise from the aneurysmal sac and early endoleak. Radiology 218, 176-182.

[64] **Fillinger, M.**, 2006. Three-dimensional analysis of enlarging aneurysms after endovascular abdominal aortic aneurysm repair in the Gore Excluder Pivotal clinical trial. J.Vasc.Surg. 43, 888-895.

[65] **Fillinger, M. F.**, 1999. Postoperative imaging after endovascular AAA repair. Semin.Vasc.Surg. 12, 327-338.

[66] **Internet Communication**,Firma Binder 2005.

[67] **Fransen, G. A., Desgranges, P., Laheij, R. J., Harris, P. L., Becquemin, J. P.**, 2003. Frequency, predictive factors, and consequences of stent-graft kink following endovascular AAA repair. J.Endovasc.Ther. 10, 913-918.

[68] **Fung, Y. C.**, 1996. Biomechanics Circulation. Springer Verlag, New York.

[69] **Gawenda, M., Jaschke, G., Winter, S., Wassmer, G., Brunkwall, J.**, 2003. Endotension as a result of pressure transmission through the graft following endovascular aneurysm repair--an in vitro study. Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg. 26, 501-505.

[70] **Gawenda, M., Knez, P., Winter, S., Jaschke, G., Wassmer, G., Schmitz-Rixen, T., Brunkwall, J.**, 2004. Endotension is influenced by wall compliance in a latex aneurysm model. Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg. 27, 45-50.

[71] **Giachetti, A., Tuveri, M., Zanetti, G.**, 2001. Measurable models of abdominal aortic aneurysm on the Web. Stud.Health Technol.Inform. 81, 158-160.

[72] **Giachetti, A., Tuveri, M., Zanetti, G.**, 2003. Reconstruction and web distribution of measurable arterial models. Med.Image Anal. 7**,** 79-93.

[73] **Goldmann, H., Imig, H., Morlock, M., and Gebert, A.,** Stent-Graft Prosthesis., WO/2007/028452

[74] **Gould, D. A., Edwards, R. D., McWilliams, R. G., Rowlands, P. C., Martin, J., White, D., Fear, S., Bakran, A., Brennan, J., Gilling-Smith, G., Harris, P. L.**, 2000. Graft distortion after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: association with sac morphology and mid-term complications. Cardiovasc.Intervent.Radiol. 23**,** 358-363.

[75] **Greenberg, R. K.**, 2002. Abdominal aortic endografting: fixation and sealing. J.Am.Coll.Surg. 194**,** S79-S87.

[76] **Greenberg, R. K., Turc, A., Haulon, S., Srivastava, S. D., Sarac, T. P., O'hara, P. J., Lyden, S. P., Ouriel, K.**, 2004. Stent-graft migration: a reappraisal of analysis methods and proposed revised definition. J.Endovasc.Ther. 11**,** 353-363.

[77] **Greenhalgh, R. M.**, 2006. Endovascular Aneurysm Repair and Outcome in Patients Unfit for Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm (EVAR Trial 2): Randomized Controlled Trial. Perspect.Vasc.Surg.Endovasc.Ther. 18**,** 76.

[78] **Greenhalgh, R. M., Brown, L. C., Kwong, G. P., Powell, J. T., Thompson, S. G.**, 2004. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. Lancet 364**,** 843-848.

[79] **Greenhalgh, R. M., Brown, L. C., Kwong, G. P., Powell, J. T., Thompson, S. G.**, 2005. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. Lancet.

[80] **Guidoin, R., Marois, Y., Douville, Y., King, M. W., Castonguay, M., Traore, A., Formichi, M., Staxrud, L. E., Norgren, L., Bergeron, P., Becquemin, J. P., Egana, J. M., Harris, P. L.**, 2000. First-generation aortic endografts: analysis of explanted Stentor devices from the EUROSTAR Registry. J.Endovasc.Ther. 7**,** 105-122.

[81] **Hallett, J. W. J.**, 2000. Management of abdominal aortic aneurysms. Mayo Clin.Proc. 75**,** 395-399.

[82] **Hans, S. S., Jareunpoon, O., Huang, R. R.**, 2001. Pressure measurements in closed aneurysmal sac during abdominal aortic aneurysm resection. J.Vasc.Surg. 34**,** 519-525.

[83] **Harris, P., Brennan, J., Martin, J., Gould, D., Bakran, A., Gilling-Smith, G., Buth, J., Gevers, E., White, D.**, 1999. Longitudinal aneurysm shrinkage following

endovascular aortic aneurysm repair: a source of intermediate and late complications. J.Endovasc.Surg. 6, 11-16.

[84] **Harris, P. L., Riambau, V., Buth, J., Mialhe, C., Norgren, L., Bequemin, J.**, 2006. Eurostar Data Registry Centre.

[85] **Harrison, R. G., Massaro, TA.**, 1976. Water flux through porcine aortic tissue due to a hydrostatic pressure gradient. Artheriosclerosis 24, 363-367.

[86] **Hasab, A., Jaffer, A., Hallaj, Z.**, 1999. Blood pressure patterns among the Omani population. Eastern Mediterranean Health Journal 5, 46-54.

[87] **Hatakeyama, T., Shigematsu, H., Muto, T.**, 2001. Risk factors for rupture of abdominal aortic aneurysm based on three-dimensional study. J.Vasc.Surg. 33, 453-461.

[88] **Hildebrandt, H.**, 1998. Pschyrembel. de Gruyter, Berlin.

[89] **Hinnen, J. W., Koning, O. H., van Bockel, J. H., Hamming, J. F.**, 2007. Aneurysm sac pressure after EVAR: the role of endoleak. Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg. 34, 432-441.

[90] **Hinnen, J. W., Koning, O. H., Visser, M. J., Van Bockel, H. J.**, 2005. Effect of intraluminal thrombus on pressure transmission in the abdominal aortic aneurysm. J.Vasc.Surg. 42, 1176-1182.

[91] **Hinnen, J. W., Rixen, D. J., Koning, O. H., Van Bockel, H. J., Hamming, J. F.**, 2007. Aneurysm sac pressure monitoring: does the direction of pressure measurement matter in fibrinous thrombus? J Vasc.Surg. 45, 812-816.

[92] **Hobo, R., Kievit, J., Leurs, L. J., Buth, J.**, 2007. Influence of severe infrarenal aortic neck angulation on complications at the proximal neck following endovascular AAA repair: a EUROSTAR study. J.Endovasc.Ther. 14, 1-11.

[93] **Holmes, D. R., Liao, S., Parks, W. C., Thompson, R. W.**, 1995. Medial neovascularization in abdominal aortic aneurysms: a histopathologic marker of aneurysmal degeneration with pathophysiologic implications. J Vasc.Surg. 21, 761-771.

[94] **Hütig, W.**, 1963. Morphologische und biochemische Befunde im Verlauf der Eingliederung von Kunststoff-Implantaten in die Bauaorta eines Hundes.

[95] **Hynecek, R. L., Sadek, M., DeRubertis, B., Ryer, E. J., Choi, E. T., Hsu, S., Kent, K. C., Faries, P. L.**, 2007. Evaluation of pressure transmission and intra-aneurysmal contents after endovascular repair using the Trivascular Enovus expanded polytetrafluoroethylene stent graft in a canine model of abdominal aortic aneurysm. Journal of vasc.Surg. 46, 1005-1013.

[96] **Imig, H.**, Personal Communication, 2003.

[97] **Jacobs, T. S., Won, J., Gravereaux, E. C., Faries, P. L., Morrissey, N., Teodorescu, V. J., Hollier, L. H., Marin, M. L.**, 2003. Mechanical failure of prosthetic human implants: a 10-year experience with aortic stent graft devices. J Vasc.Surg 37**,** 16-26.

[98] **Kalliafas, S., Albertini, J. N., MacIerewicz, J., Yusuf, S. W., Whitaker, S. C., Davidson, I., Hopkinson, B. R.**, 2002. Stent-graft migration after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. J.Endovasc.Ther. 9**,** 743-747.

[99] **Kaplan EL, Meier P**, 1958. Nonparametric estimation from incomplete observations. Journal of the American Statistical Association 53**,** 457-481.

[100] **Kato, K., Ishiguchi, T., Maruyama, K., Naganawa, S., Ishigaki, T.**, 2001. Accuracy of plastic replica of aortic aneurysm using 3D-CT data for transluminal stent-grafting: experimental and clinical evaluation. J.Comput.Assist.Tomogr. 25**,** 300-304.

[101] **Kenner, T., Waldhaeusle, W.**, 1964. Experimentelle Untersuchung über die Querkontraktionszahl der Aortenwand. Pflügers Archiv - European Journal of Physiology 281**,** 212.

[102] **Kirschner, C. G.**, 2004. Netter's Atlas of Human Anatomy for cpt Coding. American Medical Association.

[103] **Kleinstreuer, C., Li, Z.**, 2006. Analysis and computer program for rupture-risk prediction of abdominal aortic aneurysms. Biomed.Eng Online. 5**,** 19.

[104] **Koop, K., Lootz, D., Kranz, C., Momma, C., Becher, B., Kieckbusch, M.**, 2001. Stent material nitinol - determination of characteristics and component simulation using the finite element method. Progress in Biomed.Res. 6**,** 237-245.

[105] **Kurvers, H., Veith, F. J., Lipsitz, E. C., Ohki, T., Gargiulo, N. J., Cayne, N. S., Suggs, W. D., Timaran, C. H., Kwon, G. Y., Rhee, S. J., Santiago, C.**, 2004. Discontinuous, staccato growth of abdominal aortic aneurysms. J.Am.Coll.Surg. 199**,** 709-715.

[106] **Lederle, F. A.**, 2000. Aneurysm diameter. Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg. 20**,** 316.

[107] **Lederle, F. A.**, 2003. Ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysms. Ann.Intern.Med. 139**,** 516-522.

[108] **Lederle, F. A., Johnson, G. R., Wilson, S. E., Ballard, D. J., Jordan, W. D., Jr., Blebea, J., Littooy, F. N., Freischlag, J. A., Bandyk, D., Rapp, J. H., Salam, A. A.**, 2002. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. JAMA 287**,** 2968-2972.

[109] **Lederle, F. A., Johnson, G. R., Wilson, S. E., Chute, E. P., Hye, R. J., Makaroun, M. S., Barone, G. W., Bandyk, D., Moneta, G. L., Makhoul, R. G.**, 2000. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. Arch.Intern.Med. 160**,** 1425-1430.

[110] **Lee, W. A.**, 2007. Infrarenal aortic devices: failure modes and unmet needs. Semin.Vasc.Surg. 20**,** 75-80.

[111] **Lee, W. A., Wolf, Y. G., Fogarty, T. J., Zarins, C. K.**, 2000. Does complete aneurysm exclusion ensure long-term success after endovascular repair? J.Endovasc.Ther. 7**,** 494-500.

[112] **Leigh, L., Rabkin, D., Berbaum, K., Vrachliotis, T. G., Brophy, D., Lang, E. V.**, 2001. Impact of graft naterial configuration on stent-graft endoleak in vitro. J Vasc Interv Radiol 12**,** 1423-1427.

[113] **Leurs, L. J., Kievit, J., Dagnelie, P. C., Nelemans, P. J., Buth, J.**, 2006. Influence of infrarenal neck length on outcome of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. J Endovasc.Ther. 13**,** 640-648.

[114] **Leurs, L. J., Stultiens, G., Kievit, J., Buth, J.**, 2005. Adverse events at the aneurysmal neck identified at follow-up after endovascular abdominal aortic aneursym repair: how do they correlate? Vascular. 13**,** 261-267.

[115] **Li, Z., Kleinstreuer, C.**, 2005. Blood flow and structure interactions in a stented abdominal aortic aneurysm model. Med.Eng Phys. 27**,** 369-382.

[116] **Li, Z., Kleinstreuer, C.**, 2005. Fluid-structure interaction effects on sac-blood pressure and wall stress in a stented aneurysm. J Biomech.Eng 127**,** 662-671.

[117] **Li, Z., Kleinstreuer, C.**, 2006. Analysis of biomechanical factors affecting stent-graft migration in an abdominal aortic aneurysm model. J Biomech. 39**,** 2264-2273.

[118] **Li, Z., Kleinstreuer, C., Farber, M.**, 2005. Computational analysis of biomechanical contributors to possible endovascular graft failure. Biomech.Model.Mechanobiol. 4**,** 221-234.

[119] **Liepsch, D.**, 2002. An introduction to biofluid mechanics - basic models and applications. Journal of Biomechanics 35**,** 415-435.

[120] **Liffman, K., Lawrence-Brown, M. M., Semmens, J. B., Bui, A., Rudman, M., Hartley, D. E.**, 2001. Analytical modeling and numerical simulation of forces in an endoluminal graft. J.Endovasc.Ther. 8**,** 358-371.

[121] **Machida, K., Tasaka, A.**, 1980. CT patterns of mural thrombus in aortic aneurysms. J Comput.Assist.Tomogr. 4**,** 840-842.

[122] **Major, A., Guidoin, R., Soulez, G., Gaboury, L. A., Cloutier, G., Sapoval, M., Douville, Y., Dionne, G., Geelkerken, R. H., Petrasek, P., Lerouge, S.**, 2006. Implant degradation and poor healing after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: an analysis of explanted stent-grafts. J.Endovasc.Ther. 13**,** 457-467.

[123] **Malina, M., Brunkwall, J., Ivancev, K., Jonsson, J., Malina, J., Lindblad, B.**, 2000. Endovascular healing is inadequate for fixation of Dacron stent-grafts in human aortoiliac vessels. Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg. 19**,** 5-11.

[124] **Malina, M., Lindblad, B., Ivancev, K., Lindh, M., Malina, J., Brunkwall, J.**, 1998. Endovascular AAA exclusion: will stents with hooks and barbs prevent stent-graft migration? J.Endovasc.Surg. 5**,** 310-317.

[125] **Mannick, J. A., Whittemore, A. D., Donaldson, M. C.**, 1990. Elective abdominal aortic aneurysm surgery by the transperitoneal route. The cause and management of aneurysms. Saunders, London.

[126] **Marty, B.**, 2005. Biological fixation of polyester versus polueruthan covered stents in a porcine model. Endovascular Aneurysm Repair. Steinkopff Verlag, Darmstadt, pp. 40-51.

[127] **Marty, B.**, 2005. Animal models for endovascular grat application. Endovascular Aneurysm Repair. Steinkopff Verlag, Darmstadt, pp. 52-65.

[128] **Marty, B., Sanchez, L. A., Ohki, T., Wain, R. A., Faries, P. L., Cynamon, J., Marin, M. L., Veith, F. J.**, 1998. Endoleak after endovascular graft repair of experimental aortic aneurysms: does coil embolization with angiographic "seal" lower intraaneurysmal pressure? J.Vasc.Surg. 27**,** 454-461.

[129] **Matsumura, J. S., Pearce, W. H.**, 1999. Preexisting thrombus and aortic aneurysm size change after endovascular repair. J.Surg.Res. 81**,** 11-14.

[130] **Matsumura, J. S., Pearce, W. H., McCarthy, W. J., Yao, J. S.**, 1997. Reduction in aortic aneurysm size: early results after endovascular graft placement. EVT Investigators. J.Vasc.Surg. 25**,** 113-123.

[131] **Matveyev, M. Y., Domogatsky, S. P.**, 1992. Penetration of macromolecules into contracted blood clot. Biophys.J 63**,** 862-863.

[132] **Milnor, R.**, 1988. Hemodynamics. Sans Tache, Baltimore.

[133] **Mohan, I. V., Harris, P. L., van Marrewijk, C. J., Laheij, R. J., How, T. V.**, 2002. Factors and forces influencing stent-graft migration after endovascular aortic aneurysm repair. J.Endovasc.Ther. 9**,** 748-755.

[134] **Mohan, I. V., Laheij, R. J., Harris, P. L.**, 2001. Risk factors for endoleak and the evidence for stent-graft oversizing in patients undergoing endovascular aneurysm repair. Eur.J Vasc.Endovasc.Surg. 21**,** 344-349.

[135] **Moore, W. S., Brewster, D. C., Bernhard, V. M.**, 2001. Aorto-uni-iliac endograft for complex aortoiliac aneurysms compared with tube/bifurcation endografts: results of the EVT/Guidant trials. J Vasc.Surg. 33**,** S11-S20.

[136] **Morris, L., Delassus, P., Walsh, M., McGloughlin, T.**, 2004. A mathematical model to predict the in vivo pulsatile drag forces acting on bifurcated stent grafts used in endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms (AAA). J.Biomech. 37**,** 1087-1095.

[137] **Napoli, V., Sardella, S. G., Bargellini, I., Petruzzi, P., Cioni, R., Vignali, C., Ferrari, M., Bartolozzi, C.**, 2003. Evaluation of the proximal aortic neck enlargement following endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: 3-years experience. Eur.Radiol.

[138] **National Center for Health Statistics**, 2001. Deaths, percent of total deaths and death rates for the 15 leading causes of death: United States and each state, 2000. Ga: CDC/NCHS, National Vital Statistics System, Atlanta.

[139] **Nerem, R. M., Seed, W. A., Wood, N. B.**, 1972. An experimental study of the velocity distribution and transition to turbulence in the aorta. Journal of Fluid Mechanics 52**,** 137-160.

[140] **Neuhauser, B., Oldenburg, W. A., Hakaim, A. G.**, 2004. Changes in abdominal aortic aneurysm size after endovascular repair with Zenith, AneuRx, and custom-made stent-grafts. Am.Surg. 70**,** 630-634.

[141] **Okamoto, R. J., Wagenseil, J. E., DeLong, W. R., Peterson, S. J., Kouchoukos, N. T., Sundt, T. M., III**, 2002. Mechanical properties of dilated human ascending aorta. Ann.Biomed.Eng 30**,** 624-635.

[142] **Parker, M. V., O'Donnell, S. D., Chang, A. S., Johnson, C. A., Gillespie, D. L., Goff, J. M., Rasmussen, T. E., Rich, N. M.**, 2005. What imaging studies are necessary for abdominal aortic endograft sizing? A prospective blinded study using conventional computed tomography, aortography, and three-dimensional computed tomography. J.Vasc.Surg. 41**,** 199-205.

[143] **Parodi, J. C., Berguer, R., Ferreira, L. M., La Mura, R., Schermerhorn, M. L.**, 2001. Intra-aneurysmal pressure after incomplete endovascular exclusion. J.Vasc.Surg. 34**,** 909-914.

[144] **Parodi, J. C., Palmaz, J. C., Barone, H. D.**, 1991. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. Ann.Vasc.Surg. 5**,** 491-499.

[145] **Pfeiffer, T.**, 2002. Die endovaskuläre Therapie des abdominalen Aortenaneurysmas. Deutsches Ärzteblatt 99**,** 1160-1167.

[146] **Pitton, M. B., Schmiedt, W., Neufang, A., Duber, C., Thelen, M.**, 2005. Classification and treatment of endoleaks after endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms. Rofo 177**,** 24-34.

[147] **Prinssen, M., Verhoeven, E. L., Verhagen, H. J., Blankensteijn, J. D.**, 2003. Decision-making in follow-up after endovascular aneurysm repair based on diameter and volume measurements: a blinded comparison. Eur.J Vasc.Endovasc.Surg. 26**,** 184-187.

[148] **Prinssen, M., Verhoeven, E. L., Verhagen, H. J., Blankensteijn, J. D.**, 2003. Decision-making in follow-up after endovascular aneurysm repair based on diameter and volume measurements: a blinded comparison. Eur.J Vasc.Endovasc.Surg. 26**,** 184-187.

[149] **Qu, L., Hetzel, G., Raithel, D.**, 2007. Seven years' single center experience of Powerlink unibody bifurcated endograft for endovascular aortic aneurysm repair. J Cardiovasc.Surg.(Torino) 48**,** 13-19.

[150] **Raghavan, M. L., Vorp, D. A., Federle, M. P., Makaroun, M. S., Webster, M. W.**, 2000. Wall stress distribution on three-dimensionally reconstructed models of human abdominal aortic aneurysm. J.Vasc.Surg. 31**,** 760-769.

[151] **Reed, W. W., Hallett, J. W., Jr., Damiano, M. A., Ballard, D. J.**, 1997. Learning from the last ultrasound. A population-based study of patients with abdominal aortic aneurysm. Arch.Intern.Med. 157**,** 2064-2068.

[152] **Resch, T., Ivancev, K., Brunkwall, J., Nirhov, N., Malina, M., Lindblad, B.**, 2000. Midterm changes in aortic aneurysm morphology after endovascular repair. J.Endovasc.Ther. 7**,** 279-285.

[153] **Resch, T., Ivancev, K., Brunkwall, J., Nyman, U., Malina, M., Lindblad, B.**, 1999. Distal migration of stent-grafts after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. J.Vasc.Interv.Radiol. 10**,** 257-264.

[154] **Resch, T., Ivancev, K., Lindh, M., Nyman, U., Brunkwall, J., Malina, M., Lindblad, B.**, 1998. Persistent collateral perfusion of abdominal aortic aneurysm after endovascular repair does not lead to progressive change in aneurysm diameter. J.Vasc.Surg. 28**,** 242-249.

[155] **Resch, T., Koul, B., Dias, N. V., Lindblad, B., Ivancev, K.**, 2001. Changes in aneurysm morphology and stent-graft configuration after endovascular repair of aneurysms of the descending thoracic aorta. J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 122**,** 47-52.

[156] **Resch, T., Malina, M., Lindblad, B., Malina, J., Brunkwall, J., Ivancev, K.**, 2000. The impact of stent design on proximal stent-graft fixation in the abdominal aorta: an experimental study. Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg. 20**,** 190-195.

[157] **Rhee, R. Y., Eskandari, M. K., Zajko, A. B., Makaroun, M. S.**, 2000. Long-term fate of the aneurysmal sac after endoluminal exclusion of abdominal aortic aneurysms. J.Vasc.Surg. 32**,** 689-696.

[158] **Riepe, G., Heintz, C., Chakfe, N., Morlock, M., Gross-Fengels, W., Imig, H.**, 2000. Stent wire fractures and mesh loosening in explanted endovascular prosthesis. Zentralbl.Chir 125**,** 22-26.

[159] **Riepe, G., Heintz, C., Kaiser, E., Chakfe, N., Morlock, M., Delling, M., Imig, H.**, 2002. What can we learn from explanted endovascular devices? Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg. 24**,** 117-122.

[160] **Rott, A., Boehm, T., Soldner, J., Reichenbach, J. R., Heyne, J., Bartel, M., Kaiser, W. A.**, 2002. Computerized modeling based on spiral CT data for noninvasive determination of aortic stent-graft length. J.Endovasc.Ther. 9**,** 520-528.

[161] **Sampaio, S. M., Panneton, J. M., Mozes, G., Andrews, J. C., Noel, A. A., Kalra, M., Bower, T. C., Cherry, K. J., Sullivan, T. M., Gloviczki, P.**, 2006. Aortic Neck Dilation after Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair: Should Oversizing Be Blamed? Ann.Vasc.Surg.

[162] **Sandmann, W., Umscheid, T., Stelter, W.**, 2004. Endovaskuläre Aorten-Stentprothesen. Gefäßchirurgie 9**,** 73-76.

[163] **Schei, T. R., Barrett, S., Jones, D., Krupski, W.**, 2003. Automated Abdominal Aortic Aneurysm segmentation using MATLAB. Biomed.Sci.Instrum. 39**,** 53-58.

[164] **Schmidt, W., Behrens, P., Werner, D., Graf, B., Schmitz, K. P.**, 2005. In vitro measurement of quality parameters of stent-catheter systems. Biomedizinische Technik 50**,** 1505-1506.

[165] **Schurink, G. W., Aarts, N. J., van Baalen, J. M., Kool, L. J., van Bockel, J. H.**, 2000. Experimental study of the influence of endoleak size on pressure in the aneurysm sac and the consequences of thrombosis. Br.J.Surg. 87**,** 71-78.

[166] **Schurink, G. W., van Baalen, J. M., Visser, M. J., van Bockel, J. H.**, 2000. Thrombus within an aortic aneurysm does not reduce pressure on the aneurysmal wall. J.Vasc.Surg. 31**,** 501-506.

[167] **Sheehan, M. K., Ouriel, K., Greenberg, R., McCann, R., Murphy, M., Fillinger, M., Wyers, M., Carpenter, J., Fairman, R., Makaroun, M. S.**, 2006. Are type II endoleaks after endovascular aneurysm repair endograft dependent? J.Vasc.Surg. 43**,** 657-661.

[168] **Shin, C. K., Rodino, W., Kirwin, J. D., Ramirez, J. A., Wisselink, W., Papierman, G., Panetta, T. F.**, 1999. Histology and electron microscopy of explanted bifurcated endovascular aortic grafts: evidence of early incorporation and healing. J.Endovasc.Surg. 6**,** 246-250.

[169] **Sonesson, B., Sandgren, T., Lanne, T.**, 1999. Abdominal aortic aneurysm wall mechanics and their relation to risk of rupture. Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg. 18**,** 487-493.

[170] **Sorteberg, A., Sorteberg, W., Rappe, A., Strother, C. M.**, 2002. Effect of Guglielmi detachable coils on intraaneurysmal flow: experimental study in canines. AJNR Am.J.Neuroradiol. 23**,** 288-294.

[171] **Speelman, L., Bohra, A., Bosboom, E. M., Schurink, G. W., van, d., V, Makaorun, M. S., Vorp, D. A.**, 2007. Effects of wall calcifications in patient-specific wall stress analyses of abdominal aortic aneurysms. J Biomech.Eng 129**,** 105-109.

[172] **Stavropoulos, S. W., Clark, T. W., Carpenter, J. P., Fairman, R. M., Litt, H., Velazquez, O. C., Insko, E., Farner, M., Baum, R. A.**, 2005. Use of CT angiography to classify endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. J.Vasc.Interv.Radiol. 16**,** 663-667.

[173] **Stelter, W., Umscheid, T., Ziegler, P.**, 1997. Three-year experience with modular stent-graft devices for endovascular AAA treatment. J.Endovasc.Surg. 4**,** 362-369.

[174] **Sternbergh, W. C., III, Carter, G., York, J. W., Yoselevitz, M., Money, S. R.**, 2002. Aortic neck angulation predicts adverse outcome with endovascular abdominal aortic aneurysm repair. J Vasc.Surg. 35**,** 482-486.

[175] **Sternbergh, W. C., III, Conners, M. S., III, Tonnessen, B. H., Carter, G., Money, S. R.**, 2003. Aortic aneurysm sac shrinkage after endovascular repair is device-dependent: a comparison of Zenith and AneuRx endografts. Ann.Vasc.Surg. 17**,** 49-53.

[176] **Sternbergh, W. C., III, Money, S. R., Greenberg, R. K., Chuter, T. A.**, 2004. Influence of endograft oversizing on device migration, endoleak, aneurysm shrinkage, and aortic neck dilation: results from the Zenith Multicenter Trial. J.Vasc.Surg. 39**,** 20-26.

[177] **Stoeckel, D., Bonsignore, C., Duda, S.**, 2002. A survey of stent designs. Min Invas Ther & Allied Technol 11**,** 137-147.

[178] **Stoeckel, D., Pelton, A., Duerig, T.**, 2004. Self-expanding nitinol stents: material and design considerations. Eur.Radiol. 14**,** 292-301.

[179] **Sun, Z.**, 2006. Three-dimensional visualization of suprarenal aortic stent-grafts: evaluation of migration in midterm follow-up. J.Endovasc.Ther. 13**,** 85-93.

[180] **Sun, Z., Zheng, H.**, 2004. Effect of suprarenal stent struts on the renal artery with ostial calcification observed on CT virtual intravascular endoscopy. Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg. 28**,** 534-542.

[181] **Tam, R. C., Healey, C. G., Flak, B., Cahoon, P.**, 1997. Volume rendering of Abdominal Aortic Aneurysm.

[182] **Taylor, C. A., Hughes, T. J., Zarins, C. K.**, 1999. Effect of exercise on hemodynamic conditions in the abdominal aorta. J.Vasc.Surg. 29**,** 1077-1089.

[183] **Technology Evaluation Center**, 2001. Endovascular Stent-Grafts for Abdominal Aortic Aneurysm. pp. 1-24.

[184] **Teutelink, A., Muhs, B. E., Vincken, K. L., Bartels, L. W., Cornelissen, S. A., van Herwaarden, J. A., Prokop, M., Moll, F. L., Verhagen, H. J.**, 2007. Use of dynamic computed tomography to evaluate pre- and postoperative aortic changes in AAA patients undergoing endovascular aneurysm repair. J.Endovasc.Ther. 14**,** 44-49.

[185] **Theriault, P., Terriault, P., Brailovski, V., Gallo, R.**, 2006. Finite element modeling of a progressively expanding shape memory stent. J.Biomech. 39**,** 2837-2844.

[186] **Tillich, M., Hill, B. B., Paik, D. S., Petz, K., Napel, S., Zarins, C. K., Rubin, G. D.**, 2001. Prediction of aortoiliac stent-graft length: comparison of measurement methods. Radiology 220**,** 475-483.

[187] **Timaran, C. H., Ohki, T., Rhee, S. J., Veith, F. J., Gargiulo, N. J., III, Toriumi, H., Malas, M. B., Suggs, W. D., Wain, R. A., Lipsitz, E. C.**, 2004. Predicting aneurysm enlargement in patients with persistent type II endoleaks. J.Vasc.Surg. 39**,** 1157-1162.

[188] **Timaran, C. H., Ohki, T., Veith, F. J., Lipsitz, E. C., Gargiulo, N. J., III, Rhee, S. J., Malas, M. B., Suggs, W. D., Pacanowski, J. P.**, 2005. Influence of type II endoleak volume on aneurysm wall pressure and distribution in an experimental model. J.Vasc.Surg. 41**,** 657-663.

[189] **Torsello, G., Osada, N., Florek, H. J., Horsch, S., Kortmann, H., Luska, G., Scharrer-Pamler, R., Schmiedt, W., Umscheid, T., Wozniak, G.**, 2006. Long-term outcome after Talent endograft implantation for aneurysms of the abdominal aorta: a multicenter retrospective study. J.Vasc.Surg. 43**,** 277-284.

[190] **Trocciola, S. M., Dayal, R., Chaer, R. A., Lin, S. C., DeRubertis, B., Ryer, E. J., Hynecek, R. L., Pierce, M. J., Prince, M., Badimon, J., Marin, M. L., Fuster, V., Kent, K. C., Faries, P. L.**, 2006. The development of endotension is associated with increased transmission of pressure and serous components in porous expanded polytetrafluoroethylene stent-grafts: characterization using a canine model. J.Vasc.Surg. 43**,** 109-116.

[191] **Uflacker, R., Robison, J.**, 2001. Endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms: a review. Eur.Radiol. 11, 739-753.

[192] **Vallabhaneni, S. R., Gilling-Smith, G. L., Brennan, J. A., Heyes, R. R., Hunt, J. A., How, T. V., Harris, P. L.**, 2003. Can intrasac pressure monitoring reliably predict failure of endovascular aneurysm repair? J.Endovasc.Ther. 10, 524-530.

[193] **Vallabhaneni, S. R., Gilling-Smith, G. L., How, T. V., Brennan, J. A., Gould, D. A., McWilliams, R. G., Harris, P. L.**, 2003. Aortic side branch perfusion alone does not account for high intra-sac pressure after endovascular repair (EVAR) in the absence of graft-related endoleak. Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg. 25, 354-359.

[194] **van Herwaarden, J. A., Muhs, B. E., Vincken, K. L., van, P. J., Teutelink, A., Bartels, L. W., Moll, F. L., Verhagen, H. J.**, 2006. Aortic compliance following EVAR and the influence of different endografts: determination using dynamic MRA. J.Endovasc.Ther. 13, 406-414.

[195] **Vande Geest, J. P., Di Martino, E. S., Bohra, A., Makaroun, M. S., Vorp, D. A.**, 2006. A biomechanics-based rupture potential index for abdominal aortic aneurysm risk assessment: demonstrative application. Ann.N.Y.Acad.Sci. 1085, 11-21.

[196] **Vande Geest, J. P., Sacks, M. S., Vorp, D. A.**, 2004. Age dependency of the biaxial biomechanical behavior of human abdominal aorta. J Biomech.Eng 126, 815-822.

[197] **Veit, F. H., Mendel, H., Deutsch, M.**, 2001. Die Chirurgie der abdominellen Aorta bei Dissektion, Aneurysmen und Ruptur. J Kardiol 8, 34-37.

[198] **Veith, F., Abbott, W. M., Yao, J. S., Goldstone, J., White, R. A., Abel, D. B., Dake, M. D., Ernst, C. B., Fogarty, T. J., Johnston, K. W., Moore, J. E., van Breda, A., Sopko, G., Didisheim, P., Rutherford, R. B., Katzen, B., Miller, C. M.**, 2003. Guidelines for Development and Use of Transluminally Placed Endovascular Prosthetic Grafts in the Arterial System. J Vasc Interv Radiol 14, 405-417.

[199] **Veith, F. J., Baum, R. A., Ohki, T., Amor, M., Adiseshiah, M., Blankensteijn, J. D., Buth, J., Chuter, T. A., Fairman, R. M., Gilling-Smith, G., Harris, P. L., Hodgson, K. J., Hopkinson, B. R., Ivancev, K., Katzen, B. T., Lawrence-Brown, M., Meier, G. H., Malina, M., Makaroun, M. S., Parodi, J. C., Richter, G. M., Rubin, G. D., Stelter, W. J., White, G. H., White, R. A., Wisselink, W., Zarins, C. K.**, 2002. Nature and significance of endoleaks and endotension: summary of opinions expressed at an international conference. J.Vasc.Surg. 35, 1029-1035.

[200] **Vorp, D. A., Lee, P. C., Wang, D. H., Makaroun, M. S., Nemoto, E. M., Ogawa, S., Webster, M. W.**, 2001. Association of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm with local hypoxia and wall weakening. J.Vasc.Surg. 34, 291-299.

[201] **Vorp, D. A., Raghavan, M. L., Muluk, S. C., Makaroun, M. S., Steed, D. L., Shapiro, R., Webster, M. W.**, 1996. Wall strength and stiffness of aneurysmal and nonaneurysmal abdominal aorta. Ann.N.Y.Acad.Sci. 800**,** 274-276.

[202] **Vorp, D. A., Vande Geest, J. P.**, 2005. Biomechanical determinants of abdominal aortic aneurysm rupture. Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol. 25**,** 1558-1566.

[203] **Wang, D. H., Makaroun, M., Webster, M. W., Vorp, D. A.**, 2001. Mechanical properties and microstructure of intraluminal thrombus from abdominal aortic aneurysm. J.Biomech.Eng 123**,** 536-539.

[204] **Wang, W. Q., Liang, D. K., Yang, D. Z., Qi, M.**, 2006. Analysis of the transient expansion beahvior and design optimization of coronary stents bay finite element method. Journal of Biomechanics 21-32.

[205] **Wever, J. J., Blankensteijn, J. D., Th, M. M. W., Eikelboom, B. C.**, 2000. Maximal aneurysm diameter follow-up is inadequate after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg. 20**,** 177-182.

[206] **Wever, J. J., de Nie, A. J., Blankensteijn, J. D., Broeders, I. A., Mali, W. P., Eikelboom, B. C.**, 2000. Dilatation of the proximal neck of infrarenal aortic aneurysms after endovascular AAA repair. Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg. 19**,** 197-201.

[207] **White, G. H.**, 2001. What are the causes of endotension? J.Endovasc.Ther. 8**,** 454-456.

[208] **White, G. H., May, J., Petrasek, P., Waugh, R., Stephen, M., Harris, J.**, 1999. Endotension: an explanation for continued AAA growth after successful endoluminal repair. J.Endovasc.Surg. 6**,** 308-315.

[209] **White, R. A., Donayre, C. E., Walot, I., Woody, J., Kim, N., Kopchok, G. E.**, 2001. Computed tomography assessment of abdominal aortic aneurysm morphology after endograft exclusion. J Vasc.Surg. 33**,** S1-10.

[210] **White, R. A., Donayre, C. E., Walot, I., Woody, J., Kim, N., Kopchok, G. E.**, 2001. Computed tomography assessment of abdominal aortic aneurysm morphology after endograft exclusion. J Vasc.Surg. 33**,** S1-10.

[211] **White, R. A., Donayre, C. E., Walot, I., Woody, J., Kim, N., Kopchok, G. E.**, 2001. Computed tomography assessment of abdominal aortic aneurysm morphology after endograft exclusion. J Vasc.Surg. 33**,** S1-10.

[212] **Whittaker, D. R., Fillinger, M. F., Lebanon, N. H.**, 2006. The Engineering of endovascular stent technology: a review. Vascular and endovascular surgery 40**,** 85-94.

[213] **Wintzer, C., Birken, L., Kleinschmidt, D., Riepe, G., Morlock, M., Müller, J., Debus, E., Imig, H.**, 2003. Systemdruck bei Typ-III-Endoleak - Untersuchungen im Keislaufsimulator. Gefässchirurgie 8**,** 206-211.

[214] **Wolf, Y. G., Tillich, M., Lee, W. A., Rubin, G. D., Fogarty, T. J., Zarins, C. K.**, 2001. Impact of aortoiliac tortuosity on endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: evaluation of 3D computer-based assessment. J.Vasc.Surg. 34**,** 594-599.

[215] **Wyers, M. C., Fillinger, M. F., Schermerhorn, M. L., Powell, R. J., Rzucidlo, E. M., Walsh, D. B., Zwolak, R. M., Cronenwett, J. L.**, 2003. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm without preoperative arteriography. J.Vasc.Surg. 38**,** 730-738.

[216] **Zanchetta, M., Faresin, F., Pedon, L., Riggi, M., Ronsivalle, S.**, 2005. Fibrin glue aneurysm sac embolization at the time of endografting. J.Endovasc.Ther. 12**,** 579-582.

[217] **Zarins, C. K., Arko, F. R., Crabtree, T., Bloch, D. A., Ouriel, K., Allen, R. C., White, R. A.**, 2004. Explant analysis of AneuRx stent grafts: relationship between structural findings and clinical outcome. J Vasc.Surg. 40**,** 1-11.

[218] **Zarins, C. K., Bloch, D. A., Crabtree, T., Matsumoto, A. H., White, R. A., Fogarty, T. J.**, 2003. Stent graft migration after endovascular aneurysm repair: importance of proximal fixation. J.Vasc.Surg. 38**,** 1264-1272.

[219] **Zarins, C. K., White, R. A., Hodgson, K. J., Schwarten, D., Fogarty, T. J.**, 2000. Endoleak as a predictor of outcome after endovascular aneurysm repair: AneuRx multicenter clinical trial. J.Vasc.Surg. 32**,** 90-107.

[220] **Zarins, C. K., White, R. A., Moll, F. L., Crabtree, T., Bloch, D. A., Hodgson, K. J., Fillinger, M. F., Fogarty, T. J.**, 2001. The AneuRx stent graft: four-year results and worldwide experience 2000. J.Vasc.Surg. 33**,** S135-S145.

[221] **Zarins, C. K., Xu, C., Glagov, S.**, 2001. Atherosclerotic enlargement of the human abdominal aorta. Atherosclerosis 155**,** 157-164.

ANHANG

Anhang A DATENBANK

In Kooperation mit der Allgemeinen Klinik Hamburg-Harburg (AKH) wurde zur Erfassung der Versagensursachen von Stentgrafts und zur Beurteilung von Komplikationen eine Datenbank der EVAR-Patienten erstellt (Access 2000; Microsoft; Abbildung A.1). Die Daten von 192 Patienten wurden erfasst und statistisch ausgewertet. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 19±23 Monaten, wobei sich der längste Zeitraum über 10 Jahre erstreckte.

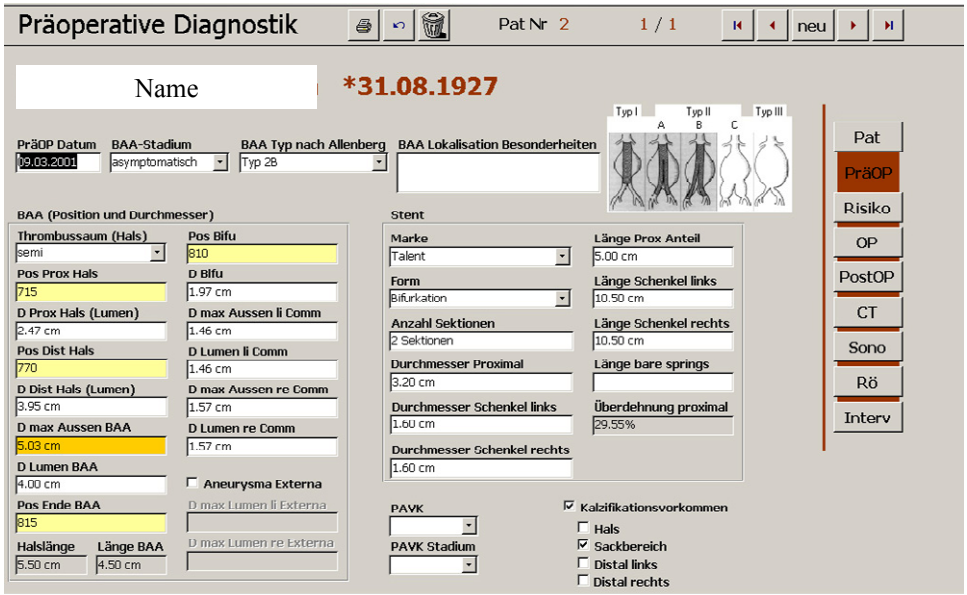


Abbildung A.1: Datenbankmaske zur Aufnahme prä-diagnostischer Daten.

Zur Überprüfung der Übertragbarkeit des hier erhobenen Patientenstamms auf andere klinischer Studien wurde die ASA-Klassifikationen, das Alter und das Geschlecht der Patienten sowie die Geometriedaten der Aneurysmen herangezogen. Als Referenzstudie diente die „Eurostar-Studie 2006“, welche in Kooperation mit verschieden Krankenhäusern in Europa durchgeführt wurde und somit die Studie mit der größten Datenmenge darstellt.

In dieser Studie belief sich der Frauenanteil auf 11% (19 weiblich; 173 männlich), das mittlere Operationsalter auf 71 Jahre (41-90 Jahre) und der mittlere prä-operative AAA-Durchmesser auf 56±9 mm. Die Daten waren ähnlich der Angaben der Eurostar-Studie:

564 weiblich und 7781 männlich (7% Frauen), mittleres Operationsalter 72 Jahre (34-100 Jahre) und mittlerer prä-operative AAA-Durchmesser 58±11 mm.

Die ASA-Klassifikation unterschied sich in den beiden Studien signifikant (in dieser Studie: 2,83±0,47 und in der Eurostar-Studie: 2,49±0,73; p<0,001). Folglich lag in dieser Studie ein Patientengut mit einer schwereren Vorerkrankung als in der Eurostar-Studie vor.

Der Schwerpunkt lag in der Erhebung von prä- sowie post-operativen Aneurysmen- und Prothesengeometriedaten, der Risikofaktoren der Patienten und der Komplikations- und Interventionsrate. Die Untersuchungszeitpunkte erfolgten in der Regel prä-operativ, 6 Wochen, 3 Monate, 6 Monate, 12 Monate und anschließend alle weitere 12 Monate post-operativ. Die Erfassung der Geometriedaten basierte im Allgemeinen auf 2D-Bildern, welche in Form von CT- und Angiographie-Daten vorlagen (Abbildung A.2).

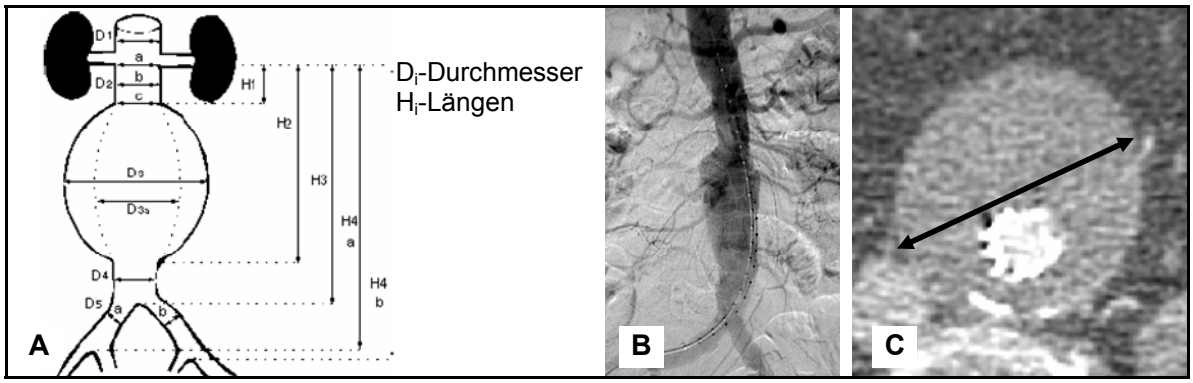


Abbildung A.2: Aufgenommene Geometriedaten nach Eurostar 2006 (A), mittels Angiographie (B) oder CT (C).

Für 41 Patienten wurden die Geometriedaten der Aneurysmen und der Stentgrafts vollständig erhoben. In 9 Fällen handelte es sich um iliakale Aneurysmen, welche aus den Verlaufsbetrachtungen ausgeschlossen wurden. Im AKH wurden insbesondere Talent™, Excluder™ und Zenith™ implantiert (Abbildung A.3).

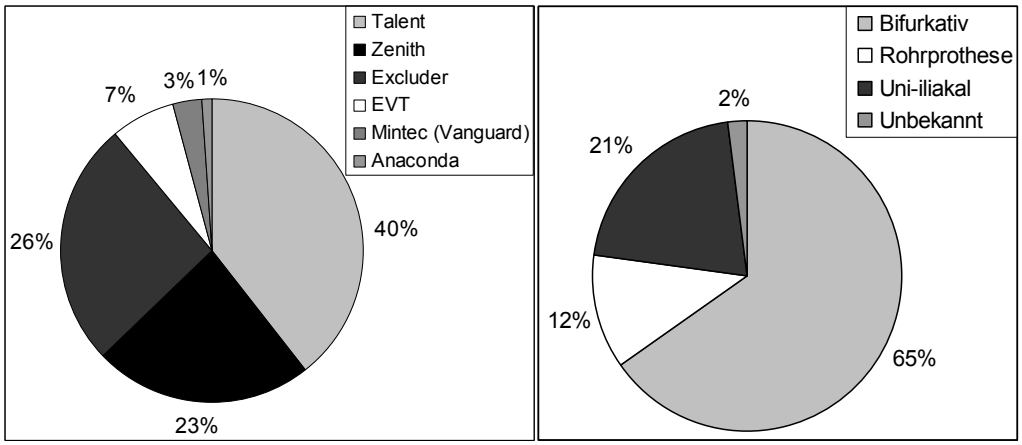
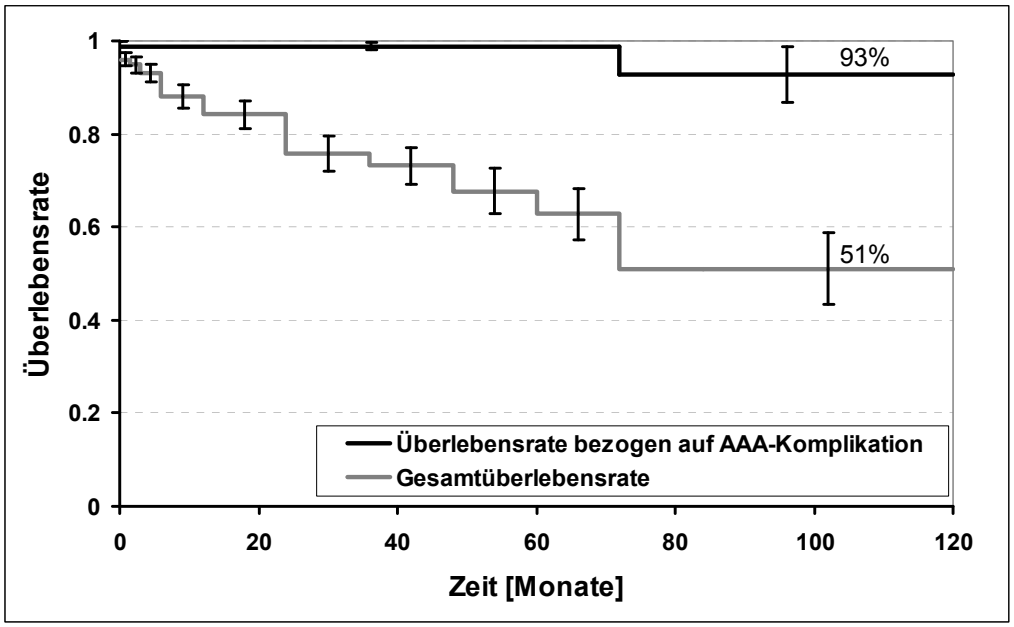


Abbildung A.3: Spektrum der implantierten Prothesen (n=192).

25% (49) der Patienten sind während des Nachuntersuchungszeitraumes verstorben. Bei 2% (4) der Patienten war die Todesursache bedingt durch das Aneurysma. In 17 Fällen war die Todesursache unbekannt. 21 Patienten brachen die Nachuntersuchungen aus verschiedenen Gründen in der Klinik ab.

Zur Bestimmung der Überlebensrate und der komplikationsfreien Rate über die Zeit wurde der Kaplan-Meier-Schätzer verwendet [99]. Die 30-tägige Mortalitätsrate lag bei 4%. Vergleicht man die Überlebensrate innerhalb von 60 Monaten von EVAR mit der Überlebensrate bei offener Operation (60-65%), so liegt diese im gleichen Rahmen (Abbildung A.4) [31,81]. Zu dem gleichen Schluss kamen bereits Greenhalgh et al. und Zarins et al. [79,220]: Innerhalb der ersten 5 Jahre näherten sich die Überlebensraten der offenen und minimal-invasiven Technik an.

Die aneurysmabezogene Sterblichkeit ist in diesem Patientenpool im Vergleich zu „unbehandelten Patienten“ deutlich reduziert. Unbehandelt, führt eine Ruptur des AAA's ungefähr in einem Drittel zum Tode [31,107].

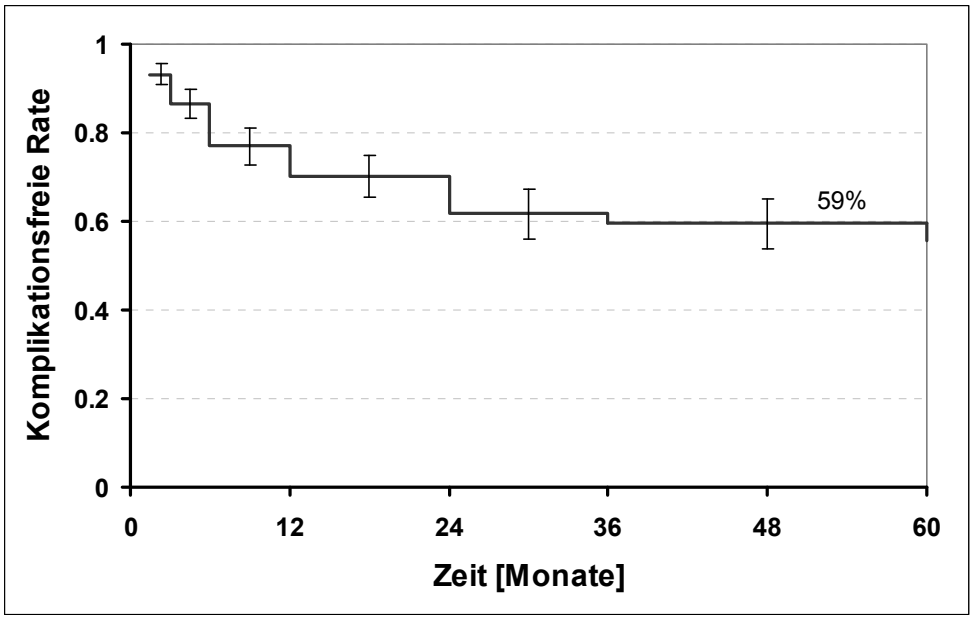


Zeit [Monaten]	0,25	1,5	3	6	12	24	36	48	60	72	84
Anzahl N	183	161	157	146	116	90	58	40	28	16	6

Abbildung A.4: Kaplan-Meier-Diagramm der Überlebensrate unter Berücksichtigung der Aneurysma-bedingten Todesfälle und der Gesamtüberlebensrate der Patienten mit Standardfehler. Die Anzahlen beziehen sich auf die Größe des verbleibenden Patientenpools zu jedem Zeitpunkt.

Die Komplikationsrate lag unter Ausschluss von Komplikationen während der Implantation des Stentgrafts mit ~40% im gleichen Bereich wie in der Studie von Greenhalgh et al. [79]

(Abbildung A.5). Insbesondere innerhalb der ersten 24 Monate traten Komplikationen auf. Nicht jede Komplikation führte zu einer Re-Intervention (Abbildung A.6).

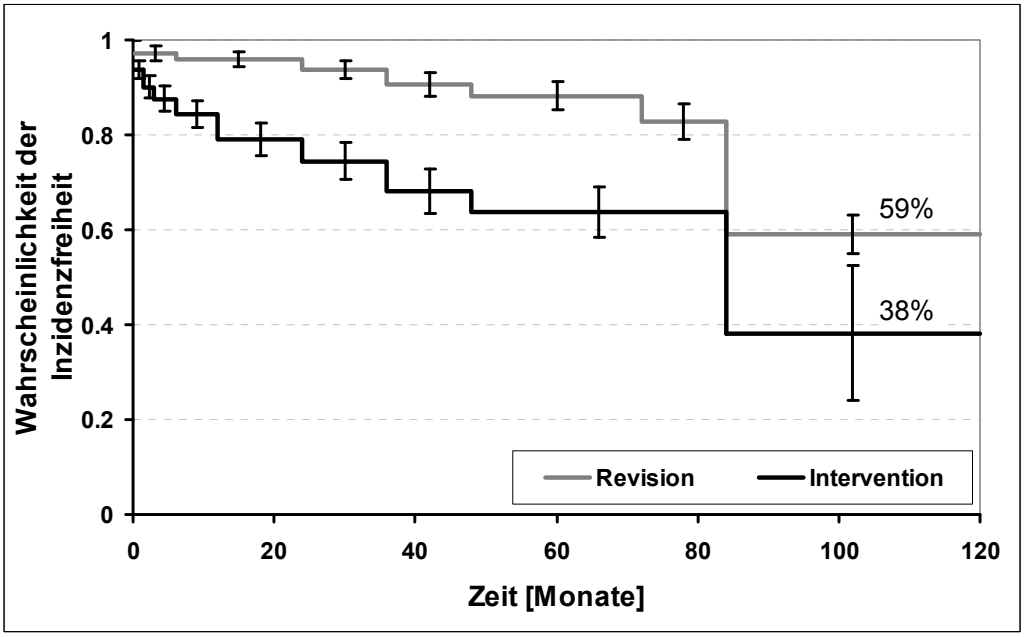


Zeit [Monaten]	0,25	1,5	3	6	12	24	36	48
Anzahl N	180	146	90	58	40	16	7	7

Abbildung A.5: Kaplan-Meier-Diagramm der Komplikationsfreien Rate im postoperativen Zeitraum mit Standardfehler. Die Anzahlen beziehen sich auf die Größe des verbleibenden Patientenpools zu jedem Zeitpunkt.

Innerhalb der ersten fünf Jahre lag die Wahrscheinlichkeit einer Revision der Prothese bei 12% und einer Re-Intervention bei 36% (Abbildung A.6). Im Vergleich mit der Re-Interventionsrate von Greenhalgh et al. mit 20% innerhalb von 4 Jahren und der Eurostar-Studie 2006 mit 17% innerhalb von 5 Jahren liegt die Häufigkeit einer Re-Intervention im oberen Bereich [79,84]. Der Unterschied zwischen den Studien kann auf das stärker vorerkrankte Patientengut oder auf einer vermehrten Verwendung von Prothesen der älteren Generation zurückzuführen sein. Die Re-Interventionsrate bei konventioneller Operation liegt im Vergleich bei ca. 2% in 5 Jahren [31].

Ab einer Nachuntersuchungszeit von 60 Monaten ist den Ergebnissen aufgrund der geringen Anzahl von Patienten nur noch tendenziell Beachtung zu schenken. Jedoch scheint die Revisions- und Interventionsrate auch im längeren Zeitbereich nach der Behebung der ersten Komplikationen nicht zurückzugehen.



Zeit [Monate]	0,25	6	24	36	48	72	84
Anzahl N	183	146	90	58	40	16	7

Abbildung A.6: Kaplan-Meier-Diagramm bezogen auf die Revisions- und Interventionsrate mit Standardfehler. Die Anzahlen beziehen sich auf die Größe des verbleibenden Patientenpools zu jedem Zeitpunkt.

Anhang B PROTHESEN

Für die in vitro Versuche kamen vier Prothesen der Firma Medtronic® zum Einsatz (Abbildung B.1). Die Geometriedaten sind in Tabelle B.1 aufgeführt. Alle Prothesen wiesen proximal Baresprings mit einer Länge von 15 mm auf.

Für die Experimente im Kreislaufsystem war es notwendig, dass die Prothesen impermeabel sind. In der Klinik werden die Stentgrafts mit der Hilfe von Blut abgedichtet. Dadurch, dass die Versuche mit Wasser durchgeführt wurden, war daher eine Beschichtung der Stentgrafts erforderlich. Zur Beschichtung wurde ein mit Essigsäure-Ethylester (Flukan, Steinheim, Deutschland) verdünntes Silikon (Elastosil RT 625, Wacker, Deutschland) verwendet. Die Silikonlösung wurde von außen auf die kontinuierlich rotierende Prothese aufgebracht und ca. 24 Stunden trocknen gelassen. Durch die Verdünnung (Mischungsverhältnis 5:1) konnten geringe Schichtdicken von 40 bis 100 µm erzielt werden, so dass davon ausgegangen wurde, dass die Flexibilität der Prothesen sich nur geringfügig infolge der Beschichtung änderte.

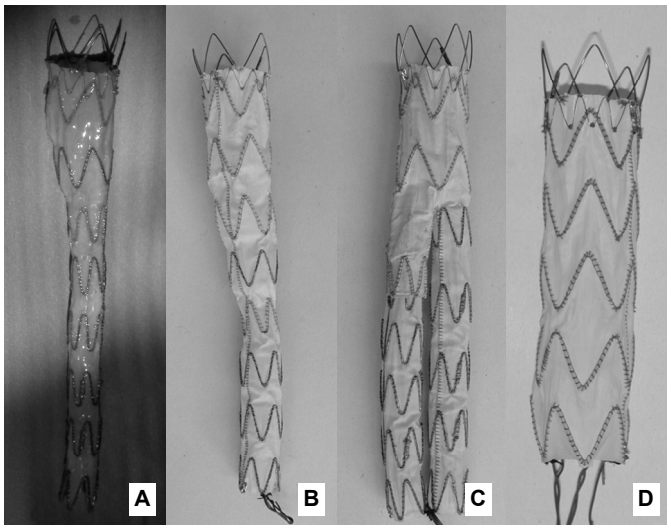


Abbildung B.1: Silikonbeschichtete Talimed 1 (A), Talimed 2 (B), Bifurkative Talent-Prothese (C) und Talent Rohrprothese (D).

Tabelle B.1: Geometrieangaben der Prothesen der Firma Medtronic®.

Prothese	Prothesentyp	Proximaler Durchmesser [mm]	Distaler Durchmesser [mm]		Länge [mm]
Talimed 1	Uni-iliakal	24	14		170
Talimed 2	Uni-iliakal	26	16		170
Talent	Bifurkativ	24	14	14	160
Talent	Rohrprothese	28	28		100

Anhang C KREISLAUFSYSTEM

Zur Bestimmung der Migration- und Abdichtungseigenschaften von Stentgraftprothesen wurde ein in vitro Kreislaufsystem erstellt, durch das die Fluss- und Druckcharakteristik des Blutflusses im menschlichen Körper simuliert werden können. Bei einer Blutströmung handelt es sich um eine instationäre, zumeist laminare Strömung. Je nach Belastungszustand und Erkrankungen (Bluthochdruck) ändern sich die Flussraten, der Druck und die Pulsfrequenz (Abbildung C.1).

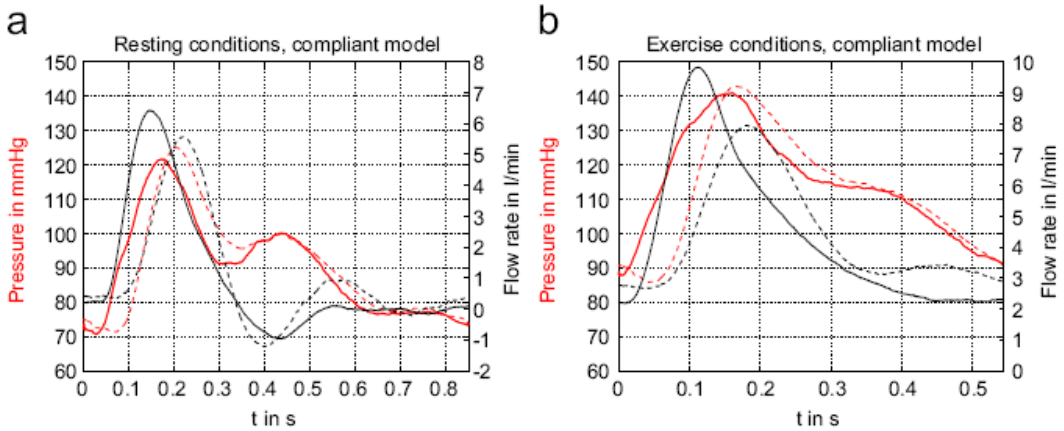


Abbildung C.1: Druck- und Flusskurven für leichte (a) und hohe Belastung (b) während eines Herzpulses (durchgezogene Linien entsprechen den Einstrombedingungen, Punktlinien den Ausstrombedingungen im AAA) [49].

Zur Steuerung dieser Parameter wurde ein Rohr-Ventilsystem konstruiert (Abbildung C.2 & Abbildung C.3). Das System wird über ein Reservoir mit Wasser gespeist (1). Durch die Wasserhöhe im Reservoir wird der statische Druck eingestellt. Der stationäre Volumenstrom wird durch eine Zentrifugalpumpe (Conrad Elektronik, Hamburg) (2) geregelt. Die Pulsation des Blutstroms wird über ein Kugelventil erzeugt (4). Das Ventil wird über ein mechanisches System gesteuert, so dass physiologische Druck- und Strömungsverhältnisse simuliert werden können: Durch zwei mit unterschiedlichen Winkelgeschwindigkeiten ($\omega_1=2\omega_2$) rotierenden Drehscheiben wird über zwei Stangen eine Translationsbewegung auf einen Schlitten und im Nachfolgenden auf das Ventil übertragen. Durch die beiden Drehscheiben werden 2 Sinusschwingungen superponiert, so dass eine physiologische Druckkurve mit zwei Amplituden erzeugt werden kann (Abbildung C.4). Die beiden Stangen sind auf unterschiedlichen Radien auf den Drehscheiben und in unterschiedlichen Abständen zu dem Schlitten angebracht. Durch Änderung der Abstände ist es möglich, die Verhältnisse der beiden Amplituden auszu-

legen. Die Phasenverschiebung der Sinus-Schwingungen kann über die Winkelposition der Fixierung der Drehscheibe verstellt werden. Angetrieben wird das System über einen Gleichstrommotor (Bosch, Stuttgart, Deutschland). Die Frequenz der pulsatilen Strömung wird durch die Drehgeschwindigkeit des Motors reguliert.

Die Einstellungen der Druck- und Flusskurven erfolgte manuell. Die einzelnen Regelparameter wurden in einer Studie iterativ bestimmt, so dass die unterschiedlichen physiologischen Kurven gezielt eingestellt werden konnten.

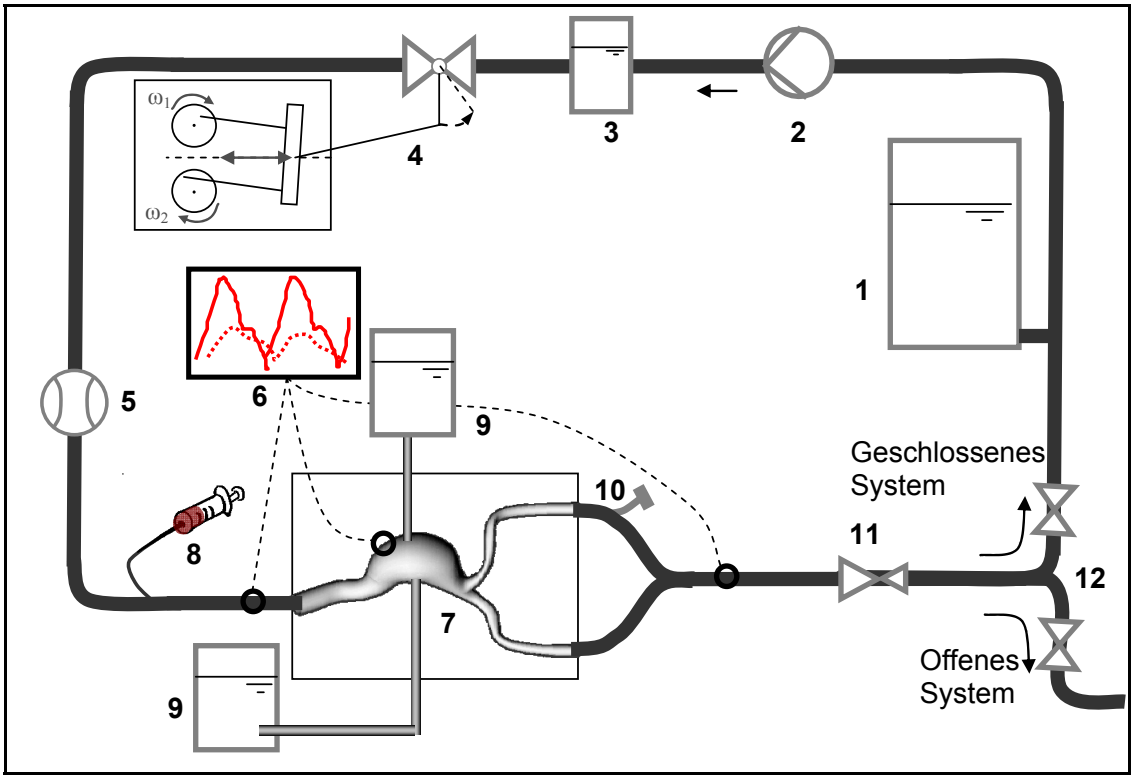


Abbildung C.2: Schematische Darstellung des Kreislaufsystems: Wasserreservoir zur Einstellung des Grunddruckes und Auffüllen des Systems (1), Pumpe (2), Windkessel (3), geregeltes Ventil zur Erzeugung der pulsatilen Strömung (4), Strömungsmesser (5), Druckmesser (6), Aneurysma fixiert in einer Kammer (7), Farbinjizierung zur Sichtbarmachung der Strömung (8), verstellbare Wassersäulen zur statischen Druckaufbringung an den Kollateralen (9), Schleusensystem zur Implantation via Katheter (10), Ventil zur Einstellung des peripheren Widerstandes (11), Ventile zur Einstellung eines offenen oder geschlossenen Kreislaufsystems (12).

Zur Vermeidung von Strömungs- und Druckspitzen verursacht durch das Ventil ist ein Windkessel (3) vor dem Ventil angebracht, welches aus einer PMMA-Kammer mit einem Luftreservoir besteht. Der periphere Widerstand wird über das Ventil (11) eingestellt. Der Volumenstrom wird über einen Flussmesser (Kobold DF-K, Hofheim) (5) gemessen. Der Druck

wird an verschiedenen Positionen im Kreislaufmodell durch Membran-Drucksensoren (MX860, Medex Inc., Hilliard, USA) (6) erfasst und kann entweder mit Monitoren (Sircecust 404-1A; Siemens) visualisiert oder mit einem Datenrecorder (UPM 100, Hottinger Baldwin Messtechnik, Darmstadt) aufgezeichnet werden. Das Kreislaufsystem kann sowohl in einem geschlossenen, als auch in einem offenen Zustand betrieben werden (12). Bei einer Sichtbarmachung der Strömung mittels einer Farbinjektion (8), wurde das System im offenen Zustand betrieben. Der Testaufbau entspricht im Prüfbereich einer 1:1 Nachbildung der menschlichen Gefäße (7). Das Aneurysma wird durch Schlauchklemmen im System befestigt. Zwei an das Aneurysma anschließbare, höhenverstellbare Wassersäulen ermöglichen eine Druckbeaufschlagung an den Kollateralen bis zu 120 mmHg (9). Durch in der Klinik gängige Schleusensysteme (10) kann eine Implantation der Prothese in das Aneurysma durchgeführt werden.

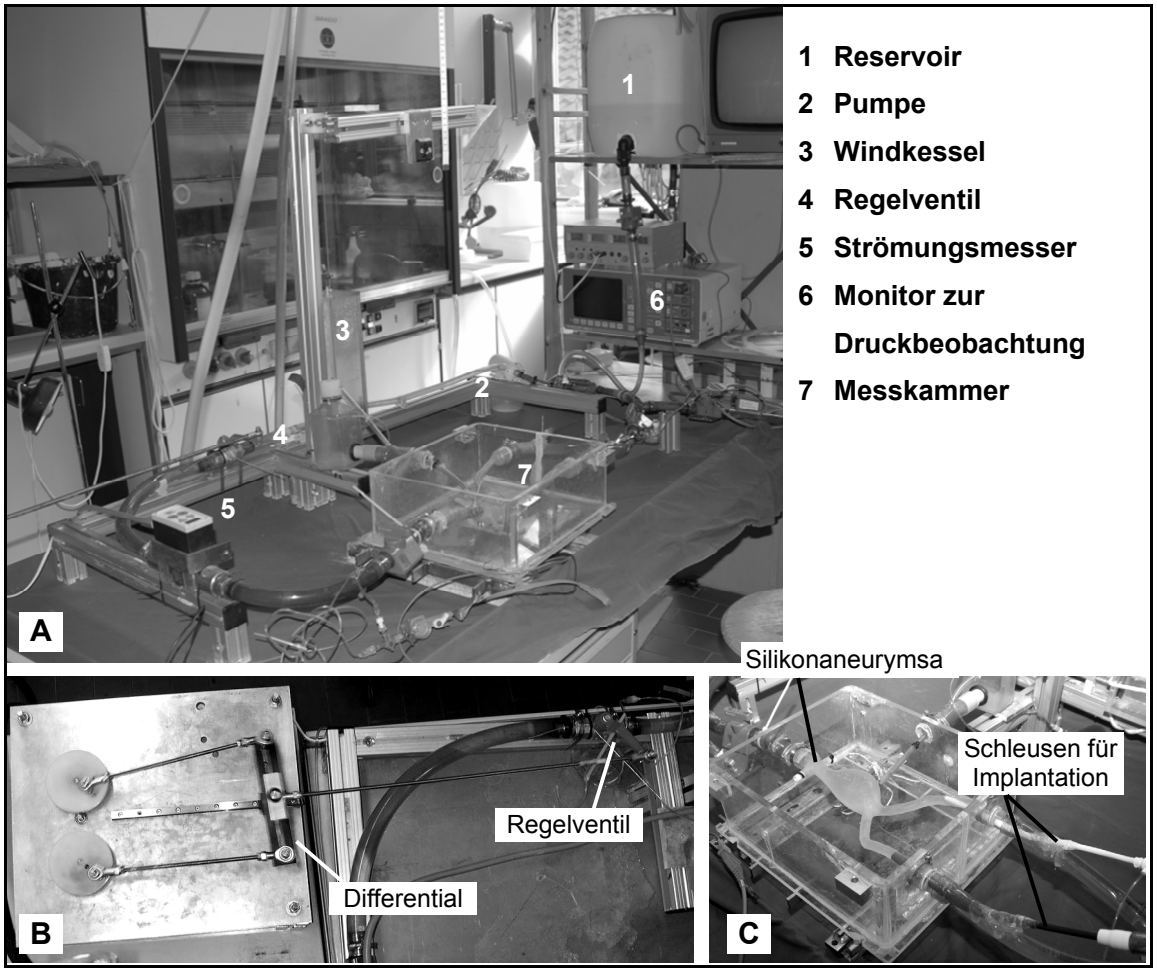


Abbildung C.3: Kreislaufsystem (A); Ventilsystem zur Erzeugung der Pulsation der Strömung (B); Messkammer mit fixiertem Aneurysma (C).

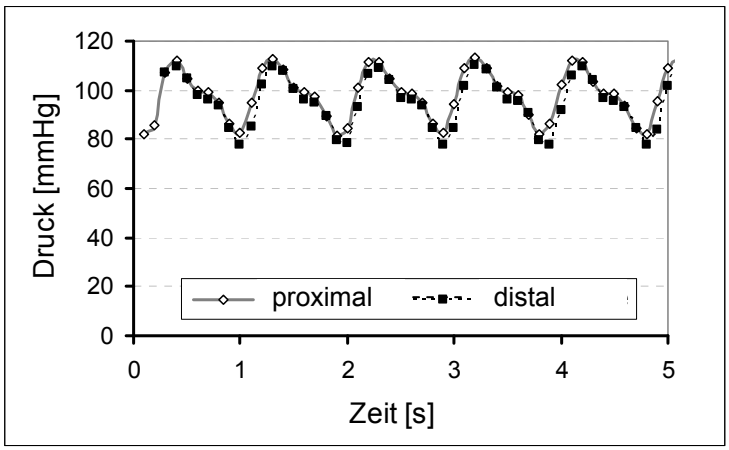


Abbildung C.4: Repräsentative Druckkurve proximal und distal der Prothese.

Als Testmedium wurde Wasser verwendet. Blut weist im Vergleich zu Wasser jedoch eine ungefähr 4 Mal höhere Viskosität auf und ist kein Netwonsches Fluid [132]. Diese Vereinfachung änderte das Scherverhalten der Flüssigkeit insbesondere in Zonen, in denen niedrige Schergeschwindigkeiten auftreten [119]. Blut kann bei großen Gefäßen (∅ > 5 mm) wie ein Newtonsches Fluid behandelt werden [132]. Bei dem in diesem Kreislaufsystem verwendeten Gefäßdurchmessern (>8 mm) wird daher für Blut von newtonschen Eigenschaften ausgegangen. Bei einer stationären Strömung bewirkt Blut bei gleichem Volumenfluss im Vergleich zu Wasser eine viermal höhere Scherspannung bzw. Scherkräfte an dem Gefäß bzw. an der Prothesenwand aufgrund der höheren Viskosität (Gleichung 3.4). Aufgrund des geringen Einflusses der Scherkräfte auf die an der Prothese angreifenden Kräfte wird davon ausgegangen, dass bei der Migrationsanalyse durch die Wahl des Fluides ein vernachlässigbarer Fehler entsteht (Kapitel 3.1.5). Bei der Untersuchung der Abdichtungseigenschaften der Prothesen zur Vermeidung von Endoleckage I hat die Flusseigenschaft des Fluids wahrscheinlich einen großen Einfluss. Nicht nur die Viskosität, sondern vielmehr die Thrombosierung des Blutes im Spalt zwischen Prothese und Gefäßwand spielt eine wichtige Rolle. Daher wurde die ermittelte Leckagerate bei der Untersuchung der Abdichtungseigenschaften der Prothesen in Kapitel 5.4 nur qualitativ beurteilt.

.

Anhang D ANEURYSMAMODELLE

Für die Experimente wurden zwei verschiedene Aneurysmamodelle aus Silikon verwendet: Zum einen das in dieser Studie als *pathologisches Aneurysma* bezeichnete Aneurysmamodell, welches auf den Geometriedaten der Studie „Audit of Endoluminal Repair of abdominal aortic aneurysm“ (n=711) basiert [13] (Abbildung D.1 A). Zum anderen das *patientenspezifisches Aneurysma*, welches auf Basis von CT-Daten eines Patienten der klinischen Untersuchung gefertigt wurde (Abbildung D.1 B). Dieses Aneurysmamodell wurde für jeden Nachuntersuchungszeitpunkt dieses Patienten erstellt, so dass sich dieses in fünf weitere Geometrien untergliederte.

Das pathologische Aneurysma wurde für die Parameterstudie in der Migrationsuntersuchung und zur Testung der Prototypen verwendet. Das patientenspezifische Modell wurde zur Nachstellung eines klinischen Migrationsfalls in der Migrationsstudie eingesetzt.

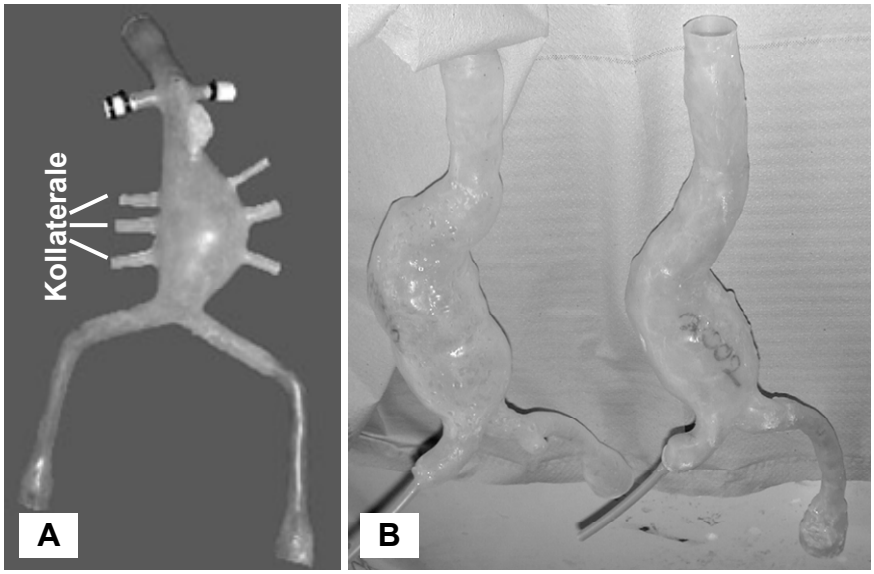


Abbildung D.1: Pathologisches Aneurysma (A) patientenspezifische Aneurysmen für zwei unterschiedliche Nachuntersuchungszeitpunkte (B).

Fertigung

Die Herstellung der Aneurysmen erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurde eine Gussform erstellt, welche zur Fertigung von Kernen diente. Anhand dieser Kerne wurden die einzelnen Silikonaneurysmen gefertigt.

Zur Erstellung der Gussform des pathologischen Aneurysmas wurde ein CAD-Modell auf der Basis von den mittleren Geometriedaten des Patientenguts der Studie „Audit of Endoluminal

Repair of abdominal aortic aneurysm“ erstellt (Rhinoceros©, McNeel, Seattle, USA) (Abbildung D.2 A, Tabelle D.1). Auf Grundlage dieser CAD-Geometrie wurden Schablonen hergestellt, auf deren Basis ein Wachskörper mit Angussstutzen manuell gefertigt wurde. Der Wachskörper wurde anschließend mit Silikon (Reckli-Si-Abformpaste HR-N, Reckli-Chemiewerkstoffe GmbH, Herne) abgeformt (Abbildung D.2 B). Die entstandene Gussform wurde mittels Gips stabilisiert.

Für die Erstellung der Gussformen des patientenspezifischen Aneurymsamodells wurde aus den CT-Daten durch Segmentieren der Aneurysmageometrie ein 3D-Volumenmodell erzeugt (Anhang E). Auf Basis dieses Volumenmodells wurde mittels Rapid-Prototyping (Hochschule für angewandten Wissenschaften, Hamburg) ein Abformkern erstellt (Abbildung D.2 C). Die Erstellung der Gussform erfolgte mit diesem Kern auf gleicher Weise wie bei dem pathologischen Aneurysma.

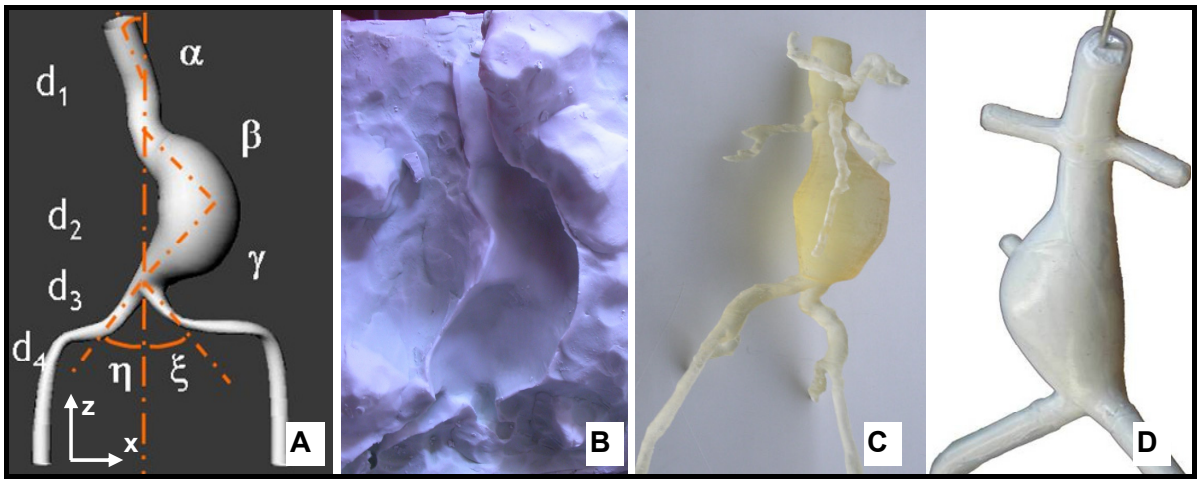


Abbildung D.2: Fertigung der Aneurysmen: CAD-Modell (A), Gussform für die Kernerstellung (B), Abformkern basierend auf Rapid-Prototyping (C) und Silikonschicht auf dem Gipskern (D).

Tabelle D.1: Mittlere Geometriedaten des pathologischen Aneurysmas [13]. Die Indexdaten 1,2 der Winkel geben die Winkel bezogen auf die xz- bzw. yz-Achse an.

d_1 [mm]	d_2 [mm]	d_3 [mm]	d_4 [mm]	α_1 [°]	α_2 [°]	β_1 [°]	γ_1 [°]	η_1 [°]	η_2 [°]	ξ_1 [°]	ξ_2 [°]
20	55	19	10,5	-33	23	133	47	252	37	110	35

Mittels der Gussformen wurden Gipskerne aus Modelliergips (Otto Bock, Duderstadt) gefertigt. Als Aneurysmamaterial wurde ein thermoplastisches Silikon (Chlorosil Shore-Härte 35A, Otto Bock, Duderstadt) verwendet. In Abhängigkeit der Aushärtetemperatur (50-120°C) ließ sich die Materialsteifigkeit variieren, welche für diese Studie entweder mit 0,4 N/mm² (junger Patient) oder 1,5 N/mm² (alter Patient) ausgelegt wurde [116]. Durch Zugversuche nach DIN 53 504 wurde die Materialsteifigkeit innerhalb eines Bereiches von 100% Dehnung überprüft. Gewalzte Silikonplatten mit einer Dicke von 1,5 mm, welche später der Wandstärke des Aneurysmas entspricht [116], wurden auf den Aneurysmenkern gelegt und manuell miteinander verbunden (Abbildung D.2 D). Anschließend wurden mittels einer Vakuumpumpe, die an den Gipskern angeschlossen wurde, Fehlstellen detektiert und das Silikon an den Probekörper angepasst. Nach Aushärten des Silikons wurde der Kern zerstört und aus dem Silikonaneurysma entfernt.

Testspezifisch konnten Kollateralenkonfigurationen mit unterschiedlichen Durchmessern an dem Modell integriert werden (Abbildung D.1 B).

.

Anhang E 3D-REKONSTRUKTION

In diesem Abschnitt wird auf die Methode der Erstellung der 3D-Rekonstruktion und Bestimmung der Geometriedaten eingegangen, welche für die klinische Studie zur Untersuchung der Migration und zur Erstellung des patientenspezifischen Silikonaneurysmen verwendet wurde. Zudem wird ein Vergleich zwischen den einzelnen Evaluierungsmethoden auf Basis von 2D-CT-Schnitte oder 3D-Rekonstruktion durchgeführt.

Hintergrund

Ein großer Nachteil der minimal-invasiven Technik gegenüber der konventionellen Chirurgie beruht in der Abhängigkeit des Diagnose- und Planungsverfahrens von CT und kalibrierter Angiographie. Zur Implantation und richtigen Wahl eines Stentgraft ist die präzise Kenntnis der Aneurysmamorphologie essentiell [65,215]. Eine mangelhafte Implantation kann zu Migration, Leckage und Graftverschluss führen [33]. Aufgrund der hohen Komplikationsrate von EVAR sind zudem entsprechende Methoden zu Überwachung notwendig, welche Komplikationen rechtzeitig erkennen lassen.

Der Einsatz von 3D-Verfahren zur Bestimmung der Geometriedaten des Aneurysmas wird aufgrund der höheren Genauigkeit des Verfahrens in der Literatur gefordert [87,209]. Die Ermittlung der Geometriedaten des AAA auf Basis von 2D-CT-Schnitten und kalibrierter Angiographie ist bislang allerdings Standard in den Kliniken.

Fehlerquellen in der 2D-Bestimmung

Bislang wird die Durchmesseränderung des Aneurysmas als Kriterium für den Erfolg von EVAR verwendet. Die Durchmesserbestimmung basierend auf 2D-CT-Schnitten ist dadurch, dass die Schnittebene der CT's nicht senkrecht zur Aneurysmaachse ausgerichtet ist, fehlerbehaftet (Abbildung E.1 A). Es existieren zudem keine einheitlichen Kriterien zur Bestimmung des Durchmessers: In der Praxis wird entweder der größte Durchmesser oder der darauf senkrecht stehende kleinere Durchmesser zur Beurteilung von EVAR herangezogen [40,130,157,186,214] (Abbildung E.1 B). Eine Intervariabilität der Ärzte nach einer standardisierten und einer nicht standardisierten Methode wurde mit 2,8±4,4 mm (0-28 mm) bzw. 4±5,1 mm (0-35 mm) angegeben [37]. Die Grenzwerte der Beurteilung des Erfolges von EVAR anhand des maximalen Durchmessers sind ebenfalls unterschiedlich und reichen von 3-5 mm [105,111,187]. Neben diesen Abweichungen entstehen zwischen den einzelnen Nachuntersuchungszeitpunk-

ten Fehler durch die unterschiedliche Positionierung des Patienten: die AAA-Gemoentrie ist dadurch nicht kongruent zu der vorhergehenden Untersuchung (Abbildung E.1 C).

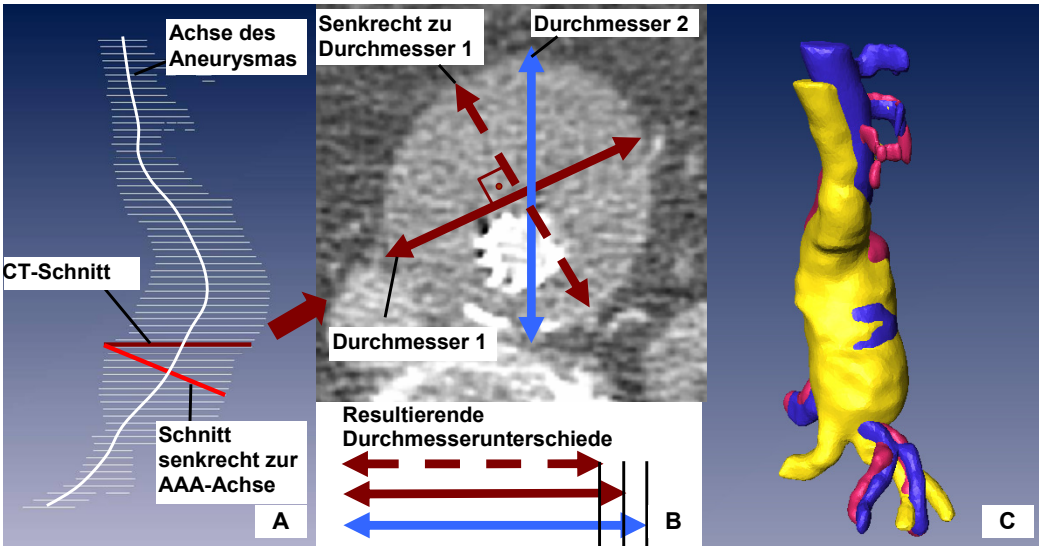


Abbildung E.1: Fehlerquellen durch die Ausrichtung der CT-Schnitte (A), durch Subjektivität des ablesenden Individuums (Durchmesser 1 oder 2) und der Ablesemethode (Durchmesser 1 oder senkrechter Durchmesser) (B), durch die Ausrichtung der Aneurysmen eines Patienten infolge unterschiedlicher Nachuntersuchungen (C).

Ansätze zur Kompensation der Fehler, welche durch die 2-Dimensionalität des Messverfahrens verursacht werden, sind der Einsatz von empirisch ermittelte Faktoren, welche die Verwinkelung des Aneurysmas mitberücksichtigen, oder eine Geometriebestimmung an einem 3-dimensionalen, rekonstruierten Volumenmodell [26,54,72,160]. Es existieren bereits einige wenige kommerziell erhältliche 3D-Rekonstruktions-Progamme wie beispielsweise Preview® (2MS, West Lebanon, NH, USA)[54]. Die Bestimmung der einzelnen Geometrieparameter erfolgt bei diesem Programm jedoch ebenfalls nur semi-automatisch bzw. manuell.

Relevante Parameter zur Beurteilung des Erfolges von EVAR

Im Gegensatz zur offenen Operation existieren bei EVAR keine klaren Kriterien anhand derer Erfolg und Misserfolg des Verfahrens beurteilt werden können [111]. Verschiedene Gruppen zeigten, dass ein Auftreten von Rupturen exponentiell mit dem maximalen Durchmesser oder mit einer rapiden Zunahme des Durchmessers eines Aneurysmas ansteigt [31,106]. Dieser Faktor wird in der klinischen Praxis als relevanter Parameter betrachtet [31], da dieser schnell und nicht nur mit CT, sondern auch mit anderen klinischen Geräten wie Ultraschall bestimmbar ist. Umfangreiche Modelle zur Prognose einer Rupturwahrscheinlichkeit bei unversorgten Aneurysmen sind bereits in der Entwicklung [87,103,202]. Für bereits überbrückte Aneurysmen sind

diese jedoch nicht anwendbar. Auch bei Kenntnis des Aneurysmasackdrucks kann nicht direkt ein Erfolg oder Misserfolg des Verfahrens abgeleitet werden [116]. Neben dem maximalen Durchmesser wurde das Aneurysmavolumen zur Beurteilung vorgeschlagen [18,147]. Dieses Volumen bezieht sich auf den Anteil der Thrombusformation und soll ein sensitiveres Verfahren zur Erfassung von Komplikationen darstellen. Die maximale Querschnittsfläche oder der maximale Umfang wären ebenso Parameter, welche einfach bestimmbar und aufgrund ihrer „Ausdehnung“ zu konsistenteren Ergebnissen führen könnten.

Studiendesign

Aufgrund der Messungenauigkeit der 2-dimensionalen Methode (Schicht-CT) und der hohen Intervariabilität bei der Anwendung wurde ein Verfahren zur automatisierten Erfassung der Geometriedaten basierend auf einer 3D-Rekonstruktion entwickelt und dessen Genauigkeit bestimmt. Das Verfahren wurde an Probekörper evaluiert sowie dessen Ergebnisse im klinischen Einsatz mit den Ergebnissen aus der 2D-Analyse verglichen. Dabei wurde untersucht, inwieweit durch eine 2D- und 3D-Analyse Aussagen bezüglich des Erfolges von EVAR voneinander abweichen und welche Unterschiede unter Verwendung unterschiedlicher Geometrieparameter bezüglich dieser Aussage entstehen.

Methode

Die verwendeten CT-Daten (maximale Voxelgröße 0,5 mm x 0,5 mm x 5 mm) stammten aus dem Patientengut der klinischen Studie (Anhang A, 16 Patienten mit 67 CT-Sätzen). Zur Rekonstruktion des Aneurysmas und der Geometriebestimmung (Durchmesser, Volumen, Fläche und Umfang) wurde ein automatisierter Programmablauf erstellt (Matlab®, Mathworks, Massachusetts, USA und Amira™ 3.0, Mercury Systems Inc., Chelmsford, USA). Die einzelnen Schritte, welche im Folgenden näher erläutert werden, sind in Abbildung E.2 dargestellt.

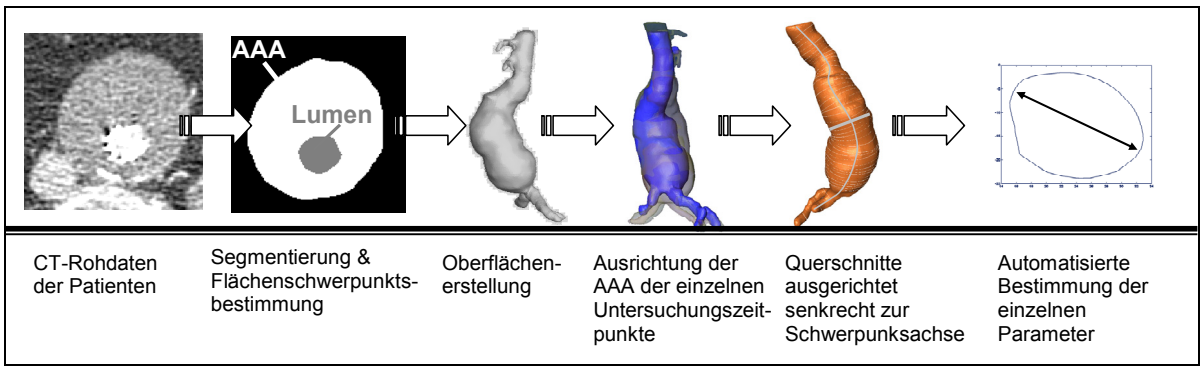


Abbildung E.2: Arbeitsschritte zur Bestimmung der Geometriedaten der einzelnen Aneurysmen.

Segmentierung

Die Segementierung erfolgte anhand der Graustufen der Voxel mit anschließender Erosion und Dilatation der Flächen, ähnlich wie bei Schei et al. beschrieben [163]. Vor der Segmentierung wurden die Daten der CT's einer Tiefpassfilterung zur Homogenisierung des Thrombusraums und einem Medianfilter zur Entfernung von Rauschen unterzogen. Zum Ausschluss fälschlicherweise segmentierter Flächen außerhalb des AAA wurden die segmentierten Gefäßflächen in den einzelnen CT-Schichten automatisch über deren Schwerpunkt dem Aneurysma zugewiesen. An kontrastreichen Stellen wie Verkalkungen etc. wurden die Schnitte manuell nachbearbeitet. Die maximale Intervariabilität des Verfahrens durch eine unterschiedliche Segmentierung lag bei vier Personen für vier Aneurysmen bei 1,5 mm in der Bifurkation und unter 0,5 mm in den übrigen Regionen.

Oberflächenerstellung und Ausrichtung

Nach der Segmentierung wurde anhand der Schnitte eine 3D-Oberfläche erstellt. Die treppenstufenartige Oberflächen des Voxelmodells wurde einheitlich mit einem Glättungsfaktor von λ=0,6 mit 15 Iteration geglättet (Amira™ 3.0, Mercury Systems Inc., Chelmsford, USA). Um eine Vergleichbarkeit innerhalb der einzelnen Nachuntersuchungen zu ermöglichen, wurden die Aneurysmen des jeweiligen Patienten aus den einzelnen Untersuchungszeitpunkten zueinander ausgerichtet (Abbildung E.3 A). Die Ausrichtung erfolgte durch vier bis zehn Markierungen an den Renalen und den suprarenalen Gefäßen. Dieser Gefäßbereich wurde als gesund angesehen und ändert sich in der Regel nur geringfügig.

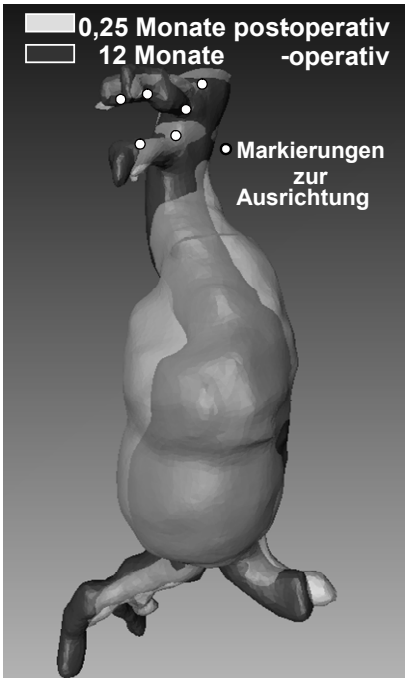


Abbildung E.3: An den proximalen Arterien ausgerichtete Aneurysmen zweier post-operativer Zeitpunkte eines Patienten.

Geometriedaten

Es wurden die Parameter Umfang, Fläche, Volumen, maximaler 2D-Durchmesser und 3D-Durchmesser sowie unter der Annahme eines elliptischen Gefäßquerschnittes die beiden Ellipsenachsen betrachtet. Die Ellipsenachsen im Fixierungsbereich sind für die Wahl einer Stentgraftprothese interessant, da der Gefäßquerschnitt im Allgemeinen nicht kreisförmig ist und das Übermaß in Relation zu beiden Durchmesserangaben gewählt werden kann. Zudem können Aussagen über den Einfluss der Durchmesserbestimmung (maximaler Durchmesser oder der darauf senkrecht stehende Durchmesser) zur Evaluierung des Erfolgs von EVAR getroffen werden. Als Referenz der Änderung der einzelnen Parameter wurden, wie klinisch üblich, die prä-operativen Geometriedaten herangezogen.

Für die Bestimmung fast aller 3D-Parameter ist eine Ausrichtung der Schnitte senkrecht zur Aneurysmaschwerpunktachse notwendig [38,207] (Abbildung E.4 A). Die Schwerpunktsachse wurde dabei durch die Schwerpunkte der segmentierten Flächen definiert. Durch die geringen CT-Abstände wurden bei großen Schwerpunktsänderungen teilweise starke Sprünge in der Schwerpunktsachse registriert, welche zu einer fehlerhaften Schnittachse führten. Zur Vermeidung dieser Sprünge wurden die Schwerpunktsdaten geglättet, indem 30% der stark abweichenden Daten zur Erstellung der Schwerpunktsachse nicht berücksichtigt wurden (Abbildung E.4 B). Im Gebiet der Iliakalen, bei denen große Änderungen der Schwer-

punktsachse durch die starken Krümmungen der Gefäße auftreten, wurde von einer Glättung der Daten abgesehen.

Die einzelnen Geometrieparameter wurden anschließend über alle Schnittebenen an der entstandenen Schnittfläche, welche durch einen Polygonzug definiert war, bestimmt (Abbildung E.4 C). Neben dem maximalen Durchmesser wurden durch eine Ausgleichsellipse die beiden Achsen *a* und *b* bestimmt (Abbildung E.4 C).

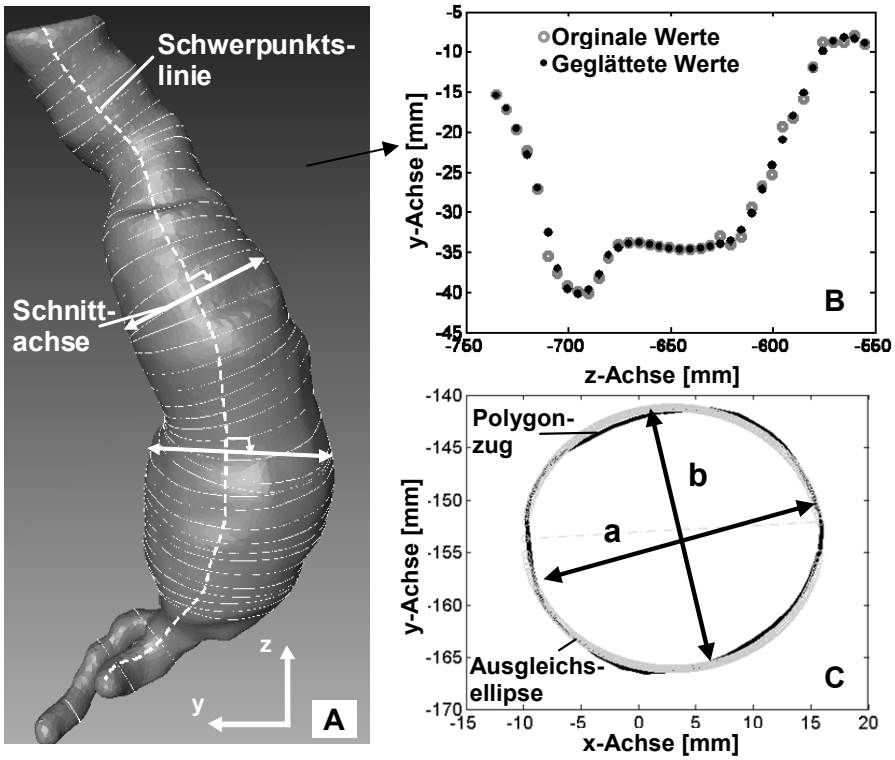


Abbildung E.4: Schnittachse des Aneurysmas senkrecht zur Schwerpunktslinie (A); Glättung der Schwerpunkte unter Berücksichtigung von 70% der Daten (B); Schnitte mit Ausgleichsellipse (C).

Die Querschnittsfläche wurde anhand des geschlossenen Polygonzuges gewonnen. Der Umfang ergab sich aus der Summe der einzelnen Abschnitte des Polygonzuges. Bei der Bestimmung des Volumens wurde nur der Aneurysmasack (Aneurysma abzüglich Lumen) berücksichtigt. Zur Beurteilung der Volumenänderung des AAA's war somit nur ein Vergleich bezogen auf den ersten post-operativen und nicht den prä-operativen Zustand sinnvoll, da sich das Volumen des Lumens bzw. des Aneurysmasacks aufgrund der Implantation der Prothese änderte.

Die Evaluierung der Genauigkeit des Verfahrens erfolgte anhand von drei Körpern, von denen die Schwerpunktsachsen und die Durchmesser über die Länge bekannt waren.

Für den Vergleich der unterschiedlichen Analysemethoden bei Patientendaten wurde die Bland-Altman-Methode verwendet [28]. Diese Methode bzw. dieses Diagramm ermöglicht eine Aussage über die Abweichungen zweier Methoden. Auf der Abszisse werden die Mittelwerte der Ergebnisse der beiden Methoden aufgetragen. Auf der Ordinate sind die Differenzen der beiden Methoden abgebildet, so dass systematische Fehler erfasst werden können. Zudem werden der mittlere Fehler und die 1,96-fache Standardabweichung abgebildet. Bei einem Vergleich der 1,96-fachen Standardabweichung mit der gewünschten klinischen Genauigkeit kann beurteilt werden, ob die beiden Verfahren austauschbar verwendbar wären. Untersucht wurden der maximale und der dazu senkrecht stehende Durchmesser an der Position des proximalen und maximalen Gefäßdurchmessers. Bei den maximalen Durchmessern wurden die absoluten Abweichungen betrachtet, da diese entscheidend für die Beurteilung des AAA-Status sind. Bei den proximalen Durchmessern wurde die prozentuale Abweichung der beiden Verfahren untersucht, da diese Angabe notwendig zur Bestimmung des Übermaßes einer Prothese ist. Der Fehler, der durch das Glätten der Oberfläche bei der 3D-Rekonstruktion entstand, wurde durch die Differenz aus dem maximalen Gefäßdurchmessers der segmentierten 2D-CT-Daten und der senkrechten Schnitten des Aneurysmas entlang der CT-Achse (z-Schnitte) bestimmt.

Für den Vergleich der resultierenden AAA-Stati (schrumpfend, stabil, wachsend) auf Basis der einzelnen Parameter wurden 16 Patienten über die einzelnen Nachuntersuchungszeiträume betrachtet. Untersuchte Parameter waren in der 2D-Analyse der maximale und der dazu senkrecht stehende Durchmesser *b*. In der 3D-Analyse wurden der maximale Durchmesser, die maximale Querschnittsfläche, der maximale Umfang und das Volumen des Aneurysmsacks verwendet. Als Grenzwert für den Erfolg (Schrumpfen des AAA's) oder einer Komplikation (Zunahme des AAA's) wurden für den Durchmesser, wie in der Praxis üblich, 5 mm und bei den übrigen Parametern eine 10%-ige Änderung angesetzt [148]. Zur besseren Einschätzung des AAA-Status wurden beobachtete Komplikationen in Form von Migration oder Leckagen für jeden Nachuntersuchungszeitpunkt angegeben. Zur Bestimmung der Korrelation und der Sensitivität der einzelnen Geometriefaktoren in Bezug auf den standardgemäß bestimmten maximalen Durchmesser wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt (SPSS 13, SPSS Inc., Illinois, USA).

Ergebnisse

Genauigkeit des 3D-Verfahrens

Ohne Glättung der Schwerpunktsachse traten in der Bestimmung des maximalen Durchmessers Fehler von bis zu 30% auf (Abbildung E.5 A). Durch die Glättung der Schwerpunktsachse lag die mittlere Abweichung der 3D-Methode bei allen Probekörpern bei 1±3% (Abbildung E.5 B & C). Bei starken Krümmungen, welche bei den Iliakalen und im proximalen Halsgebiet auftreten, wurden teilweise Anteile des vorhergehenden Gefäßabschnittes geschnitten (Abbildung E.5 C). Dieser Fehler war im Vergleich zu der Änderung der umliegenden Durchmesser groß und konnte automatisch erfasst und eliminiert werden. Als Durchmesser wurde dieser Position der Mittelwert der Durchmesser des vorigen und nachfolgenden Schnittes zugewiesen.

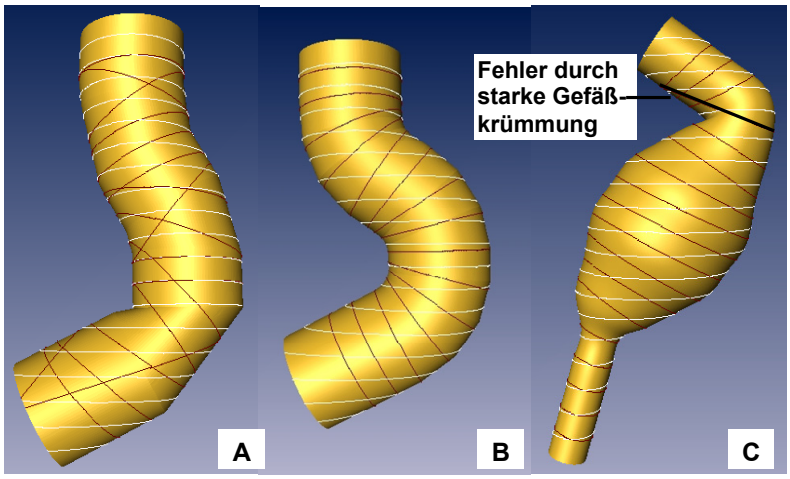


Abbildung E.5: Probekörper zur Evaluierung des 3D-Algorithmus: Probekörper 1 mit senkrechten Schnitten (weiß) und an der Probekörperachse ausgerichteten Schnitten ohne Glättung über die Schwerpunkte (A); Probekörper 2 mit senkrechten Schnitten und ausgerichteten Schnitten mit Schwerpunktsglättung (B); Probekörper 3 mit senkrechten Schnitten und ausgerichteten Schnitten mit Schwerpunktsglättung (C).

Vergleich 2D- und 3D-Durchmesser unter Verwendung von Aneurysmen

Die mittlere Abweichung zwischen 2D- und 3D-Analyse des proximalen Gefäßdurchmessers betrug 11% (Abbildung E.6 A). Die 1,96-fache Standardabweichung reichte von -11% bis 33%. Abgesehen von drei Messungen waren die Ergebnisse basierend auf der 2D-Methode größer als die 3D-bestimmten Durchmesser. Für den senkrechten Durchmesser *b* betrug die mittlere Abweichung 0±3,6% zwischen den beiden Verfahren. Die Abweichungen waren nicht

systematisch. Das Verhältnis zwischen dem maximalem 3D-Durchmesser und dem dazu senkrecht stehenden 3D-Durchmesser *b* betrug 1,08±0,05 und war unabhängig vom maximalem Durchmesser.

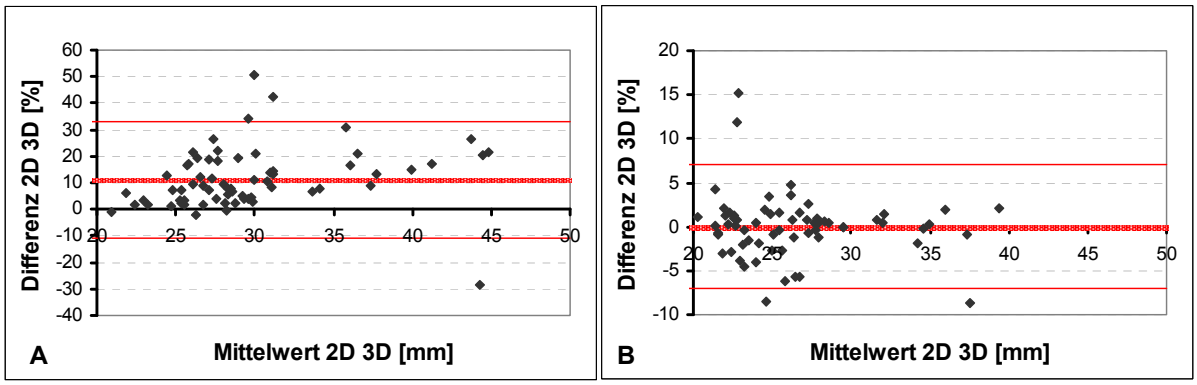


Abbildung E.6: Bland-Altman-Diagramm mit Mittelwert und 1,96-facher Standardabweichung. Vergleich zwischen 2D und 3D des maximalen proximalen Durchmessers (A) und des senkrecht dazu stehenden Durchmessers b (B) (n=67).

Bei dem Vergleich der 3D- mit den 2D-bestimmten maximalen Durchmessern des Aneurysmas wurde eine mittlere Abweichung von 3,6±6,2 mm festgestellt (Abbildung E.7 A). Die Abweichungen korrelierten nur schwach mit den mittleren Durchmessern (p=0,019; R^2_{korr}=0,134; Steigung B=0,186). Infolge der Oberflächenglättung wurde der maximale Durchmesser um durchschnittlich 1 mm unterschätzt (Abbildung E.7 B). Die 1,96-fache Standardabweichung reichte von -1 bis 3 mm.

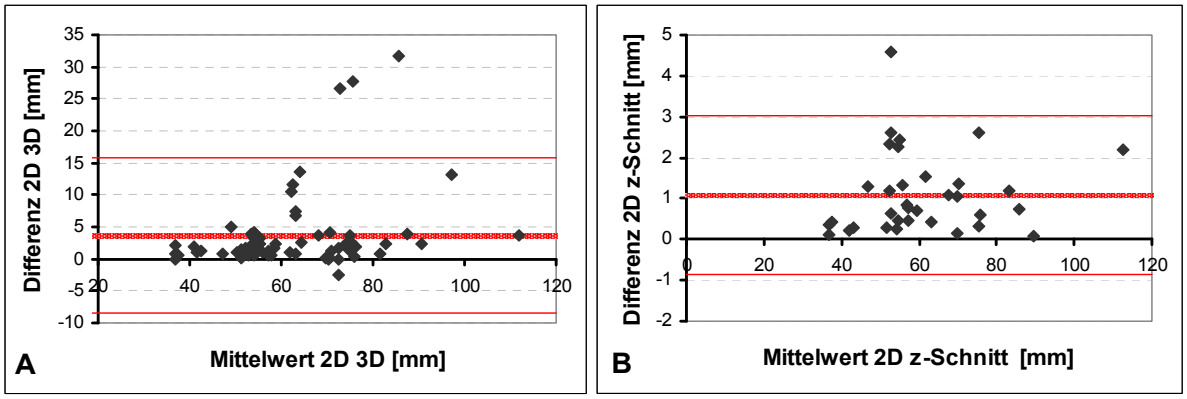


Abbildung E.7: Bland-Altman-Diagramm mit Mittelwert und 1,96-facher Standardabweichung. Vergleich zwischen 2D und 3D des maximalen AAA-Durchmessers (n=67) (A) und zwischen 2D und den z-Schnitten des maximalen AAA-Durchmessers (n=34) (B).

Der Unterschied zwischen den senkrechten Durchmessern *b* der einzelnen Verfahren (2D gegenüber 3D) an der Position des maximalen Durchmessers war im Vergleich zu den Ab-

weichungen zwischen den maximalen Durchmessern gering (Abbildung E.8 A). Die mittlere Abweichung betrug -0,6 mm mit einer 1,96-fachen Standardabweichung von 6,8 mm. Der Unterschied zwischen dem 2D-Durchmesser *b* und dem maximalen 3D-Durchmesser betrug -5,9±3,3 mm (Abbildung E.8 B).

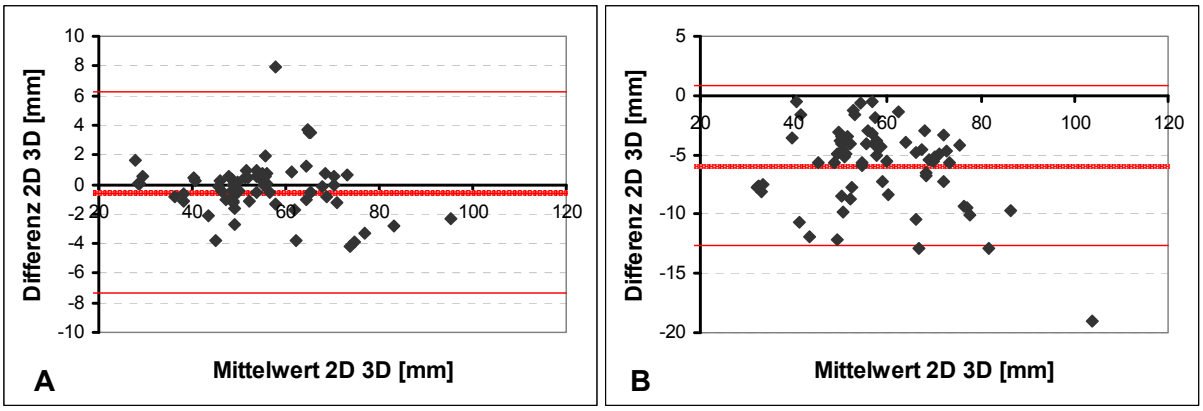


Abbildung E.8: Bland-Altman-Diagramm mit Mittelwert und 1,96-facher Standardabweichung (n=67). Vergleich 2D- und 3D-Analyse des Durchmessers b an der Position des maximalen Durchmessers (A); Vergleich des 2D-Durchmessers b mit dem maximalen 3D-Durchmesser an der Position des maximalen Durchmessers (B).

Die maximalen Durchmesser sowie der senkrechte und der maximale Durchmesser der 2D- und 3D-Analysen korrelierten miteinander (maximale Durchmesser der 2D- und 3D-Analyse: $p<0{,}001$, $R^2_{korr}=0{,}852$; Steigung B=0,81; senkrechter Durchmesser 2D gegen maximalen Durchmesser 3D: $p<0{,}001$; $R^2_{korr}=0{,}943$; Steigung B=1,05).

Der AAA-Stati (schrumpfend, stabil, wachsend) basierned auf der 2D- bzw. 3D-Analyse wichen bei vier von sechzehn Patienten zu einzelnen Nachunteruntersuchungszeitpunkten voneinander ab (Tabelle E.1). Die Änderungen der maximalen Durchmesser entsprachen sich über den allgemeinen Zeitverlauf außer bei Patient #5 qualitativ, d.h. die Abweichungen der AAA-Stati traten nur während eines Nachuntersuchungszeitpunktes auf. Bei Patient #5 war keine Leckage oder Migration beobachtet worden, die ein Anwachsen des Aneurysmas im 2D-Verfahren hätten erklären können.

Unter Verwendung des senkrechten Durchmessers aus der 2D-Analyse und des maximalen 3D-Durchmessers unterschieden sich die Aussagen bezüglich des AAA-Status bei fünf Patienten in einzelnen Nachuntersuchungszeitpunkten. Bei drei Patienten eich wich der AAA-Status über einen längeren Nachuntersuchungszeitraum voneinander ab.

Tabelle E.1: AAA-Status auf Basis der unterschiedlichen Verfahren. Komplikationen (Migration und Endoleckagen) sind für die einzelnen Nachuntersuchungszeiträume angegeben.

Patient	Zeit [Monate]	Migration	Leckage	Beurteilung auf Basis 2D maximalen Durchmesser	Beurteilung auf Basis 2D senkrechter Durchmesser	Beurteilung auf Basis 3D maximaler Durchmesser
1	0,25	0	1	stabil	stabil	stabil
1	6	0	1	schrumpfend	stabil	schrumpfend
1	12	0	1	schrumpfend	stabil	schrumpfend
1	36	0	0	schrumpfend	schrumpfend	schrumpfend
2	6	0	0	stabil	schrumpfend	stabil
2	12	0	1	stabil	stabil	stabil
2	24	0	1	stabil	schrumpfend	stabil
2	48	0	0	stabil	schrumpfend	stabil
3	0,25	0	0	stabil	stabil	stabil
3	6	0	0	schrumpfend	schrumpfend	schrumpfend
3	24	0	0	schrumpfend	schrumpfend	schrumpfend
3	48	0	0	schrumpfend	schrumpfend	schrumpfend
4	0,25	0	1	stabil	stabil	stabil
4	12	0	0	schrumpfend	schrumpfend	schrumpfend
4	24	0	0	schrumpfend	schrumpfend	schrumpfend
4	30	1	0	schrumpfend	schrumpfend	schrumpfend
4	36	1	0	schrumpfend	schrumpfend	schrumpfend
5	0,25	0	0	stabil	stabil	stabil
5	3	0	0	stabil	stabil	stabil
5	6	0	0	schrumpfend	schrumpfend	stabil
5	24	0	0	anwachsend	anwachsend	stabil
6	0,25	0	1	stabil	stabil	stabil
6	12	0	0	stabil	stabil	stabil
6	24	0	1	stabil	stabil	stabil
7	0,25	1	0	stabil	stabil	stabil
7	60	1	0	anwachsend	anwachsend	anwachsend
7	84	1	1	anwachsend	anwachsend	anwachsend

Patient	Zeit [Monate]	Migration	Leckage	Beurteilung auf Basis 2D maximalen Durchmesser	Beurteilung auf Basis 2D senkrechter Durchmesser	Beurteilung auf Basis 3D maximaler Durchmesser
8	24	0	1	stabil	stabil	stabil
8	60	0	0	stabil	stabil	stabil
8	84	0	0	anwachsend	stabil	stabil
8	96	1	0	anwachsend	stabil	anwachsend
9	0,25	0	0	stabil	stabil	stabil
9	6	0	0	stabil	schrumpfend	stabil
9	12	1	0	anwachsend	anwachsend	anwachsend
10	0,25	0	0	stabil	stabil	stabil
10	12	0	0	schrumpfend	schrumpfend	schrumpfend
10	24	0	0	schrumpfend	schrumpfend	schrumpfend
10	36	1	0	schrumpfend	schrumpfend	schrumpfend
10	72	1	0	schrumpfend	schrumpfend	schrumpfend
11	0,25	0	1	stabil	stabil	stabil
11	12	0	1	schrumpfend	schrumpfend	schrumpfend
11	24	1	1	schrumpfend	schrumpfend	schrumpfend
11	48	1	0	anwachsend	anwachsend	anwachsend
12	3	0	1	stabil	stabil	stabil
12	24	0	1	anwachsend	anwachsend	anwachsend
12	36	1	0	anwachsend	anwachsend	anwachsend
13	3	0	1	stabil	stabil	stabil
13	6	0	0	stabil	stabil	stabil
13	12	0	0	stabil	stabil	stabil
13	24	0	0	stabil	stabil	stabil
14	0,25	0	0	stabil	stabil	stabil
14	3	0	0	stabil	stabil	stabil
14	36	0	0	stabil	stabil	stabil
14	60	0	0	stabil	stabil	stabil
15	3	1	0	stabil	stabil	stabil
16	0,25	0	1	anwachsend	stabil	stabil

Patient	Zeit [Monate]	Migration	Leckage	Beurteilung auf Basis 2D maximalen Durchmesser	Beurteilung auf Basis 2D senkrechter Durchmesser	Beurteilung auf Basis 3D maximaler Durchmesser
16	3	0	1	stabil	stabil	stabil
16	6	0	0	schrumpfend	schrumpfend	schrumpfend
16	12	0	0	schrumpfend	schrumpfend	schrumpfend

Vergleich 3D-Durchmesser, Volumen, Fläche und Umfang

Die normierten Parameter Volumen, maximale Querschnittsfläche und maximaler Umfang korrelierten mit dem normierten maximalen Durchmesser für die einzelnen Nachuntersuchungszeiträumen (Tabelle E.2). Mit Zunahme der Sensitivität (Abnahme der Steigung B) nahm die Korrelation ab.

Tabelle E.2: Regressionsanalyse der einzelnen normierten Parameter mit dem normierten maximalen 3D-Durchmesser mit Angabe der Steigung B und des korrigierten R^2 ($p<0,001$).

Parameter	R^2_{korr}	B
Querschnittsfläche	0,877	0,440
Umfang	0,895	0,800
Volumen	0,729	0,292

Bei der Beurteilung des AAA-Status der einzelnen Patienten unterschied sich unter Verwendung der Fläche bei sieben von sechzehn Patienten der AAA-Status im Vergleich zur Verwendung des maximalen 3D-Durchmessers in mindestens einem Nachuntersuchungszeitpunkt. Unter Verwendung des Umfanges oder des Volumens wichen bei einem bzw. bei neun Patienten der AAA-Status von dem AAA-Status basierend auf dem maximalen Durchmesser ab. Bei der Fläche und dem Umfang waren die Unterschiede nur in jeweils einem Nachuntersuchungszeitraum zu beobachten. Ein Schrumpfen oder Anwachsens des Aneurysmas wurde bereits in dem vorigen Nachuntersuchungszeitraum festgestellt. Bei der Verwendung des Volumens wurde bei vier dieser Patienten ein Schrumpfen des Aneurysmas diagnostiziert, auf welches anhand der Durchmesseränderung nicht geschlossen werden konnte (Abbildung E.9). Zwei dieser Patienten wiesen während des Nachuntersuchungszeitpunktes, bei denen die Abweichung der beiden Parameter auftrat, Endoleckagen auf. Bei der Betrachtung der 3-dimensionalen Rekonstruktion war deutlich eine Volumenreduzierung im proximalen und

ventralen Bereich zu erkennen. Der maximale Durchmesser dieses Patienten war annährend konstant.

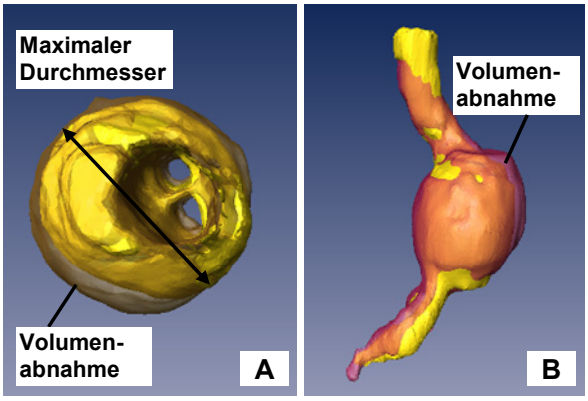


Abbildung E.9: Repräsentatives Beispiel eines Aneurysmas in Drauf- (A) und Seitenansicht (B), bei dem die volumen- von der durchmesserbasierten Methode in Bezug auf den AAA-Status abwich. Das transparente, rote Aneurysma lag direkt post-operativ, das gelbe zu einem späteren Nachuntersuchungszeitpunkt vor.

Diskussion

Die entwickelte 3-dimensionale Methode wies für die untersuchten Probekörper nur geringe Abweichungen auf. Während der Geometriebestimmung der Aneurysmen zeigten sich allerdings Probleme in der Durchmesserbestimmung der Iliakalen. Aufgrund der starken Gefäßkrümmungen traten teilweise verkantete Schnitte auf, welche jedoch nicht durch den Glättungsalgorithmus vollständig beseitigt werden konnten. Eine Optimierung der Methode in diesem Bereich des Aneurysmas ist daher notwendig.

Mängel wurden ebenfalls in der Segmentierung durch den erforderlichen Nachbearbeitungsaufwand offensichtlich. Die Erstellungs- und Vermessungsdauer betrug bei einem routinierten Anwender für jedes Aneurysma ca. 1 Stunde. Dadurch ist dieses Verfahren nur für die Forschung, nicht aber für den klinischen Einsatz geeignet. Der Segmentierungsalgorithmus sollte optimiert werden [71,181].

Der mittlere Segmentierungs- und Glättungsfehler betrug insgesamt 1,5 mm in dieser Methode. Die mittlere Abweichung des maximalen Durchmessers, welche aufgrund der Intervariabilität der Anwender auftritt, war in anderen Studien mit 2-2,8 mm angegeben [5,37]. Durch die automatisierte Geometriebestimmung ist daher eine Verbesserung der Genauigkeit gegeben.

Für die proximale Durchmesserwahl eines Stentgrafts sollte dieser Fehler, welcher bei einem Gefäßdurchmesser von 20 mm ungefähr 5-10% des Übermaßes betragen würde, mitberück-

sichtigt werden. Der Gefäßdurchmesser würde durch die Oberflächenglättung dabei in der Regel unterschätzt werden.
Das Übermaß von Prothesen wird in der proximalen Fixierungszone zwischen 10% und 30% ausgelegt. D.h. die 2D- und 3D-Methode unterschieden sich bei der Bestimmung des proximalen Durchmessers im klinisch relevanten Bereich. Unter der Annahme, dass die 3D-Geometrie-Bestimmung exakter als die 2D-Methode ist, würde die Verwendung der 2D-Methode zu der Wahl einer zu großen Prothese führen. Bezüglich der Fixierung wäre diese Wahl konservativ, jedoch würde sich durch eine Faltenbildung des Grafts die Abdichtung verschlechtern. Die senkrechten Durchmesser *b* beider Methoden wichen nur 7% voneinander ab, wobei dieser Fehler nicht systematisch war. Die Gefäße waren in diesem Bereich ellipsoid ausgeprägt (108±5%), so dass eine Auslegung nach dem kleineren Durchmesser nicht zu empfehlen ist. Bezüglich der Auswahl einer Prothese mit Hilfe von 2-dimensionalen angiographischen Röntgenbildern oder einer 3D-basierten Geometriebestimmung zeigten sich in einer Studie von Parker et al. keine Unterschiede [142]. Die Genauigkeit der Angiographie im Vergleich eines 3D-Verfahrens wurde jedoch bislang nicht untersucht. Aufgrund des geringen Fehlers des 3D-Verfahrens würde sich dieses jedoch zur OP-Planung eignen.

Bei der Erfassung des post-operativen Erfolges stimmte der maximale 2D-Durchmesser mit dem maximalen 3D-Durchmesser größtenteils überein. Der Änderung des AAA-Status war über einen längeren Zeitraum mit der Ausnahme eines Patienten identisch. Dillavou et al. fanden eine bessere Korrelation des maximalen Durchmessers mit dem senkrechten 2D-Durchmesser [54]. Dieses wurde hier ebenfalls beobachtet, jedoch unterschieden sich trotz der guten Korrelation von 0,94 die Aussagen hinsichtlich des AAA-Status bei drei von sechzehn Patienten deutlich. Auf Grundlage dieser Ergebnisse, wäre eine Beurteilung anhand des maximalen 2D-Durchmessers im Vergleich zu dem senkrechten 2D-Durchmesser eher zu empfehlen.
Große Änderungen im Durchmesser wurden in beiden Verfahren registriert, so dass ein akutes Anwachsen, welches einen sofortigen Eingriff bedingt, sowohl mit der 2D- als auch der 3D-Methode erkannt werden würden. Um den AAA-Status bestimmen zu können, ist daher eine 2D-Geomtriebestimmung anhand des maximalen Durchmessers in den meisten klinischen Situationen ausreichend, der Einsatz von 3D basierenden Verfahren jedoch empfehlenswert. Wesentlich bei der Beurteilung des AAA-Status in der klinischen Praxis ist, dass eine einheitliche Methode zur Evaluierung der Aneurysmen verwendet wird. Ansonsten könnten lediglich

durch den Wechsel der Methode unterschiedliche Ergebnisse zur Beurteilung des Aneurysmas Zustande kommen.

Die Beurteilung des Erfolgs von EVAR wird bislang anhand des maximalen Durchmessers evaluiert. Die Verwendung von Umfang, Querschnittsfläche und Volumen zeigten zu einem frühen Zeitpunkt Unterschiede bezüglich eines Wachsens oder Schrumpfens des Aneurysmas. Diese Parameter waren sensitiver als der maximale Durchmesser. Bei Verwendung der Fläche oder des Umfanges zeigten sich qualitativ identische Verläufe des AAA-Status wie in der Analyse anhand des maximalen Durchmessers. Diese Parameter sind daher wahrscheinlich besser geeignet, um den AAA-Status zu beurteilen. Das Volumen zeigte die größten Änderungen bei einem Eintreten von Komplikationen oder in Hinblick auf das Schrumpfen des Aneurysmas nach der Überbrückung mittels Stentgrafts. Jedoch wies der AAA-Status in 25% der Fälle im Vergleich zu der Durchmessermethode Unterschiede auf. Ähnliches beobachtete bereits Wever et al. [205]. Die Hälfte dieser Patienten wiesen Leckagen während der Abnahme des Volumens auf, so dass in diesen Fällen nicht von einer ausreichenden Entlastung des Aneurysmas ausgegangen werde kann. Inwieweit eine Rupturgefahr durch das Volumen oder den Durchmesser besser beurteilt werden kann, kann nicht abschließend geklärt werden, da die maximalen Spannungen an unterschiedlichen Positionen in Abhängigkeit der Aneurysmageomtrie auftreten und die Festigkeit der Aneurysmawand nicht homogen über die Geometrie ist [150,201]. Von einer Beurteilung des Erfolges anhand des Volumens wird, solange keine weiteren Daten bezüglich des Zusammenhanges zwischen Rupturrisikos und Volumen vorliegen, daher abgeraten.

Anhang F MEMBRANMATERIAL

Zur Ermittlung der mechanischen Kennwerte wurde für sechs Membranen an jeweils fünf Proben Zugversuche anlehnend an DIN ISO 527 durchgeführt (Zwicki 1120, Zwick GmbH & Co. KG, Ulm; Prüfgeschwindigkeit 50 mm/min; Vorlast 0,01 N). Die Prüflänge und –breite der Proben betrugen 12 mm bzw. 2 mm. Die Folienstärken variierten zwischen 70-130µm. Es wurden zwei Zyklen bei der Testung durchlaufen: Zunächst wurde die Probe bis 10% Dehnung, anschließend bis zum Zerreißen belastet. Der charakteristische Spannungs-Dehnungs-Verlauf für den zweiten Zyklus ist in Abbildung F.1 zu sehen. Der mittlere Tangentenmodul betrug 4,5±0,5 MPa. Die Zugfestigkeit R_m betrug 20±3 MPa. Es bestand keine Korrelation der Membraneigenschaften mit der Folienstärke oder ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen gefertigten Membranen.

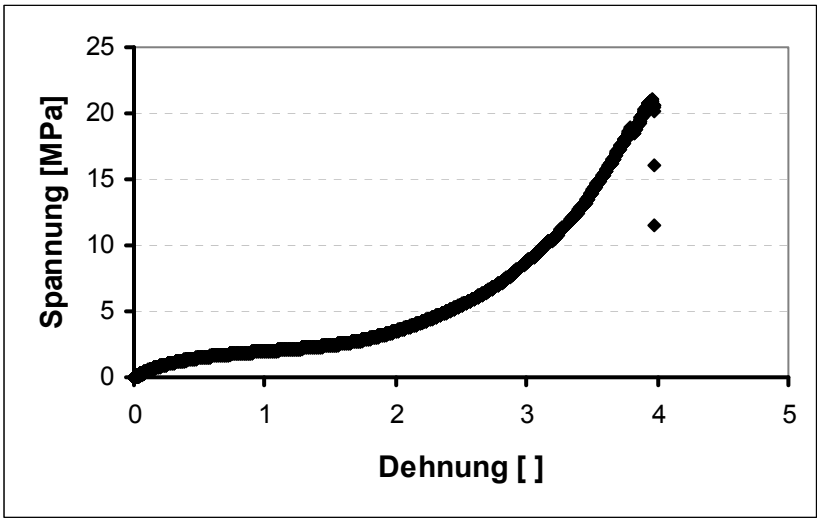


Abbildung F.1: Repräsentativer Spannungs-Dehnungsverlauf der Polyurethan Proben bei uni-axialer Zugbelastung.

Anhang G STENTMATERIAL

Zur Charakterisierung der Materialeigenschaft von Phynox und Nitinol wurden zwei im FE-Programm (Ansys 11, Ansys Inc., Canonsburg, PA, USA) integrierte Materialmodelle verwendet: Für Nitinol das Shape-Memory-Alloy Materialgesetzt (SMA) und für Phynox das plastische „isotrop hardening“ Gesetz. Im Folgenden ist die Bestimmung der erforderlichen Materialkennwerte für beide Materialien dargelegt.
Das Verhalten von Nitinol ist im Zug-Druckbereich nicht identisch [104]. Dies könnte während einer Biegebeanspruchung, welche in den Stentsegmenten auftritt, ein wichtiger Punkt der Modellierung sein. Daher wurde ein Biegeversuch zur Untersuchung der Güte des Materialmodells durchgeführt.

Die Materialkennwerte der Materialien von Nitinol (Aesculap/BBraun, Tuttlingen, Deutschland) und Phynox (Ugitech SA, Ugine Cedex, Frankreich) wurden mittels uni-axialem Zugtest nach DIN EN 10002-1:2001 durchgeführt (jeweils n=5; Vorkraft 5 N, Prüfgeschwindigkeit 0,02 mm/s). Alle Testungen erfolgten bei Raumtemperatur. Die austenitische Umwandlungstemperatur des getesteten Nitinol betrug nach Herstellerangaben $A_f = 15°C$, so dass eine Testung bei Raumtemperatur gerechtfertigt ist. Untersucht wurden Drähte mit einem Durchmesser von 0,5 mm und einer Mindesteinspannlänge von 100 mm. Die Zugproben wurden mehrfach be- und entlastet und schließlich bis zur Reißspannung belastet.

Phynox

Zur Aufstellung des Materialgesetzes von Phynox wurden der E-Modul, der Tangentenmodul, die Streckgrenze, die Zugfestigkeit und die Bruchdehnung bestimmt (Abbildung G.1). Der E-Modul wurde durch die Steigung des Spannungs-Dehnungs-Verlaufes von 0 bis 0,2% der Dehnung vorgegeben. Der Tangentenmodul basierte auf der Steigung der Messwerte im plastischen Bereich zwischen 2 und 2,5% Dehnung. Die Streckgrenze ergab sich aus dem Schnittpunkt von E- und Tangentenmodul.

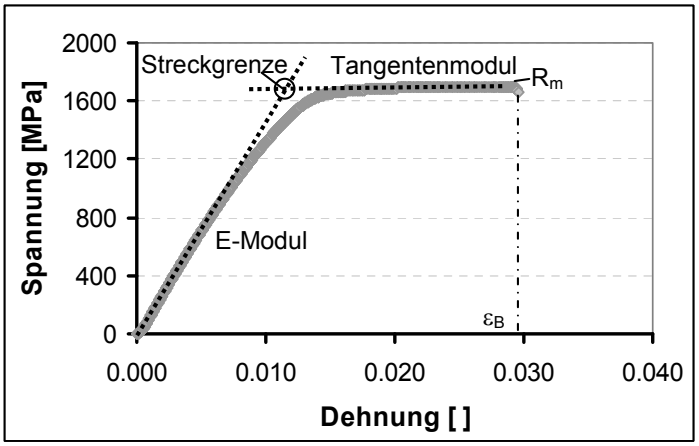


Abbildung G.1: Repräsentativer Spannungs-Dehnungs-Verlauf des Zugversuchs von Phynox bis zum Zerreißen der Probe. Die Tangenten (gepunktet Linien) wurden für die Bestimmung des E-Moduls, des Tangentenmoduls und der Streckgrenze verwendet. Die Zugfestigkeit R_m und die Bruchdehnung ε_B sind eingezeichnet.

Der E-Modul von Phynox betrug 149,5±3,0 GPa (n=5). Die Zugfestigkeit R_m und die Bruchdehnung ε_b lagen bei 1706±6 MPa bzw. 0,0370±0,0007. Die Streckgrenze betrug 1671±14 MPa. Der Tangentenmodul war 2,45±0,06 GPa. Die Poissonzahl wurde vom Hersteller mit ν=0,3 angegeben.

Nitinol

Zur Aufstellung des Materialmodells von Nitinol wurde der Spannungs-Dehnungs-Verlauf des Zugversuches durch Tangenten im Bereich der Plateaus und der Steigungen im reinen Austenit- und Martensitbereich approximiert (Abbildung G.2). Die Materialkonstanten C_1-C_4 ergaben sich durch die Tangentenschnittpunkte, während ε_L aus der Differenz der Dehnung zwischen C_1 und C_2 bestimmt wurde. Die E-Module von reinem Austenit und reinem Martensit entsprechen den Tangenten vor und nach Passieren des Plateaubereichs. In Ansys 11.0 ist eine Verwendung des martensitischen E-Moduls nicht vorgesehen, sondern es wird in dem Materialmodell der gleiche E-Modul für Martensit wie für Austenit implementiert.

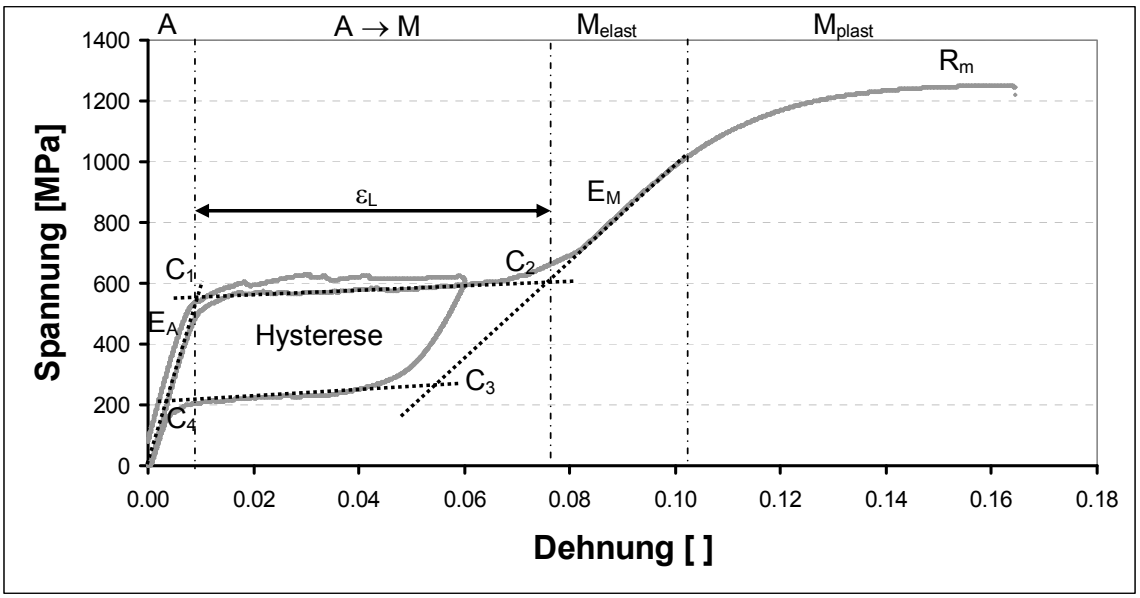


Abbildung G.2: Repräsentativer Spannungs-Dehnungs-Verlauf des Zugversuchs von Nitinol. Die Gefügeumwandlung ist eingezeichnet: A-Austenit; A → M Transitzone von Austenit zu Martensit; Melast–elastischer Martensitbereich; M_{plast} –plastischer Martensitbereich. Die Tangenten (gepunktet Linien) zur Bestimmung der notwendigen Materialkennwerte basierend auf Ansys 11.0 sind eingezeichnet. C_i sind die Spannungen an den Plateaus. E_i die E-Module. ε_L ist die Dehnung in der Gefügeumwandlungszone und R_m die Zugfestigkeit.

Nitinol war im Vergleich zu Phynox deutlich nachgiebiger. In Tabelle G.1 sind die einzelnen Materialkennwerte angegeben. Die Poissonzahl wurde vom Hersteller mit ν=0,3 angegeben.

Tabelle G.1: Materialkennwerte von Nitinol bestimmt im Zugversuch (n=5).

Materialkennwert	**Mittelwert mit Standardabweichung**
E_A (E-Modul Austenit) [GPa]	59,4±1,4
E_M (E-Modul Martensit) [GPa]	15,6±0,9
C_1 (Spannung, bei der Austenit in Martensit übergeht) [MPa]	553±11
C_2 (Spannung, ab der nur Martensit vorliegt) [MPa]	601±6
C_3 (Spannung, bei der Martensit in Austenit übergeht) [MPa]	262±33
C_4 (Spannung, ab der nur Austenit vorliegt) [MPa]	204±8
R_m (Zugfestigkeit) [MPa]	1248±7
ε_L (Dehnung der Gefügetransformation) [ ]	0,0649±0,0008

Biegeversuch

Zur Evaluierung des verwendeten Materialgesetzes wurde ein Biegeversuch anlehnend an Theriault et al durchgeführt [185](n=5, Abbildung G.3 A). Der Nitinoldraht wurde um 180° gebogen eingespannt, um einem großen Dehnungsbereich (>11%) bei einer Belastung zu ermöglichen. Während der Belastung wechselten im Draht lokal die Be- und Entlastungszonen, so dass sich dieser Test gut zu Untersuchung der Materialhysterese eignet. Der Abstand der Drahtenden betrug in y-Richtung 50 mm, die Drahtlänge war 100 mm. Die Belastung erfolgte weggesteuert in z-Richtung (Prüfgeschwindigkeit 10 mm/min; Zwicki 1120, Zwick GmbH & Co. KG, Ulm, Deutschland), wobei die Verschiebung in z-Richtung in Zyklen um jeweils 6 mm gesteigert wurde. Der Kraft-Weg-Verlauf wurde aufgenommen und anschließend mit der FE-Simulation (Freiheitsgrade (FGH) 165.000, Elementtyp: SOLID186) verglichen (Abbildung G.3 B). Die Reaktionskraft F_z am Krafteinleitungspunkt 2 im FE-Modell diente als Vergleichskraft für die experimentell ermittelte Kraft.

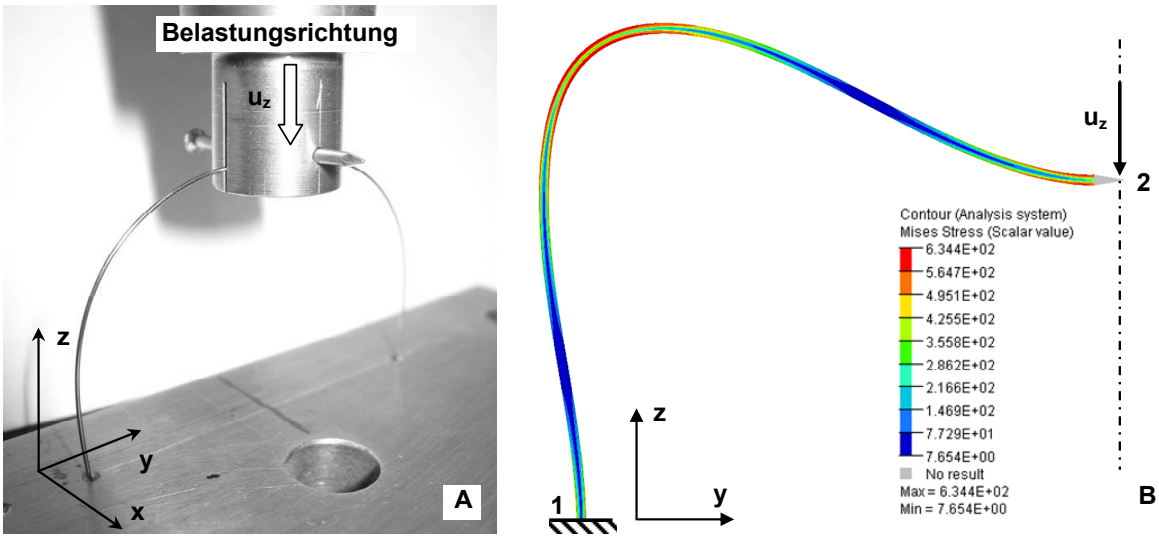


Abbildung G.3: Biegeversuch zur Evaluierung des Materialgesetzes SMA für Nitinol. Der Nitinoldraht wurde mittig ausgerichtet und in z-Richtung verformt. Der Führungsspalt am Bolzen verhinderte ein Verkippen des Drahtes. In der Platte war der Draht mit 0,6 mm durchmessenden und 3 mm tiefen Bohrungen fixiert, welche ab 1 mm konisch aufgebohrt wurden (A). Simulation eines Viertel-Modells. Symmetriebedingungen sind an Position 2 in y-Richtung und entlang des Drahtes in der Längsachse in x-Richtung angebracht. An Position 1 ist der Draht fest eingespannt. An Position 2 wird dieser in z-Richtung verschoben (B).

Nach der Belastung war am Draht visuell eine leicht plastische Deformation zu erkennen, welche bei wiederholter Messung jedoch keine sichtbare Änderung des Kraft-Weg-Verlaufes

sowie keine messbare plastische Verformung in u_z Richtung nach Entlastung hervorrief (Abbildung G.4). Im Anfangsbereich stimmten Experiment und FE-Analyse gut überein. Bei zunehmender Belastung war eine Abweichung der Ergebnisse zu registrieren. Die Hysterese fiel bei der Berechnung deutlich größer als im Experiment aus. Eine resultierende, negative Reaktionskraft war bei der FE-Simulation nach Entlastung zu verzeichnen.

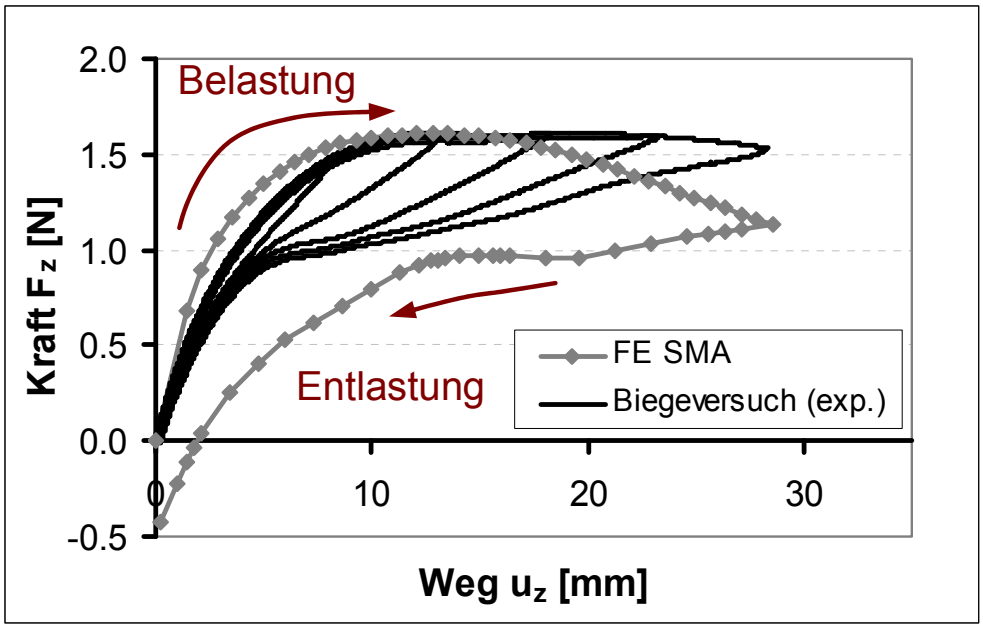


Abbildung G.4: Repräsentativer Kraft-Weg-Verlauf des Experiments und der FE-Simulation unter Verwendung des Shape-Memory-Alloys Materialgesetzes. Positive Kraftwerte entsprechen den Durckkräften in z-Richtung.

Die Abweichungen zwischen Experiment und FEM könnten aufgrund der ungenügenden Modellierung der Einspannsituation 1 zurückzuführen sein: Der Draht konnte aufgrund von Spiel in der Bohrung verkippen. Bei einer Veränderung der Fixierung im FE-Modell (zulassen des Verkippungsfreiheitsgrades), wurde das Plateau im Endbereich besser abgebildet, welches jedoch mit einer Unterschätzung des Kraftverlaufes einherging. Bei dieser Modellierung war ebenfalls eine negative Restreaktionskraft nach Entlastung zu beobachten. In vereinzelten Elementen wurden in beiden Modellen numerische Instabilitäten in Form eines Verlassens der Spannungsdehnungs-Materialkurve, registriert. Dieses könnte die Ursache für die Restkraft sein. Mit erhöhter Netzdichte, war dieser Fehler nicht zu beheben, die Lösung war bereits konvergiert. Dadurch dass sich bei Be- und Entlastung die einzelnen Gefügezonen in Größe und Ort variierten, könnte der Fehler auch auf das Materialgesetz selber aufgrund der komplexen Belastung zurückzuführen sein.

Für die Stentmodellierung bedeutet das Ergebnis, dass nach der Simulierung des „Crimpens“ die Radialkraft eher unterschätzt werden würde.

Anhang H CURRICULUM VITAE

Persönliche Daten

Name:	Anne Gebert de Uhlenbrock
Geburtsdatum:	07.10.1976
Geburtsort:	Ulm a.d. Donau
Familienstand:	verheiratet

Hochschulausbildung

1996-2002	Studium Maschinenbau an der Universität Rostock, Diplom

Berufliche Erfahrung / Praktika

Seit 2002	wissenschaftliche Mitarbeiterin an der technischen Universität Hamburg-Harburg, Institut für Biomechanik
2001	3-monatige studentische Hilfskraft bei der Firma Techno-Trans, Rostock: „Optimierung von laminierten Bauteilen mittels FEM“
2001	1 Semester studentische Hilfskraft am Institut für Werkstoffkunde der Universität Rostock: „Werkstoffprüfung & Laserauftragsschweißen“
1999/2000	6-monatiges Praktikum an der Universität von San Diego, Kalifornien: „Erstellung eines 3D-Modells eines Atriums“
1999	1 Semester studentische Hilfskraft am Institut für Werkstoffkunde der Universität Rostock: „Werkstoffprüfung & Laserauftragsschweißen“
1998	3-wöchiges Praktikum bei Hydro-Agri in Poppendorf bei Rostock: „Schadensanalyse“
1998	4-wöchiges Praktikum bei der Gießerei „Schütte/Meyer“ in Iserlohn
1996	6-wöchiges Grundpraktikum bei der Deutschen Bahn AG Mainz

Veröffentlichungen / Präsentationen

2009 Gebert, A; Peters, J; Bishop, N; Westphal, F; Morlock, M, *Influence of design parameters on primary stability of uncemented femoral resurfacing implants*, Medical Engineering and Physics, 31, 160-164

2007 Goldmann, H; Imig, H.; Morlock, M., Gebert, A; Stent-Graft-Prosthesis, WO/2007/028452, Patent

2006 Gebert, A; Peters, J; Westphal, F; Morlock, M, *Nominal versus actual press fit fixation of a femoral resurfacing implant- an experimental and computational evaluation*, poster presentation, ORS, Chicago

Peters, J; Gebert, A; Goetzen, N; Bishop, N; von Estorff, O; Morlock, M, *Influence of material formulation and interference fit when simulating press fit fixation in femoral resurfacing arthroplasty*, oral presentation, Pre-ORS, Chicago

Gebert, A; Imig, H; Morlock, M; *Investigation of factors influencing the migration of stent-grafts*, oral presentation, worldcongress of biomechanics, München

Gebert, A; Morlock, M¸Goldmann, H; Imig, H, *Experimentelle Untersuchung zum "EndoWrapping" des BAA*, oral presentation, DGG, Mühlheim a.d. Ruhr

2005 Gebert, A; Imig, H; Morlock, M, *Migration behaviour of Stentgrafts*, poster presentation, ESVB, Strasburg

2004 Gebert, A; Wintzer, C; Morlock, M; Imig, H, *The effect of thrombus permeability in endovascular aortic repair: an experimental study*, oral presentation, ESB, Hertogenbosch

Wintzer, C; Gebert, A; Bishop, N; Heintz, C; Debus, S; Imig, H; Morlock, M, *Untersuchung des Einflusses von Gerinnungsthrombus auf die Abdichtung von Stentprothesen nach EVAR*, Karl-Kremer-Preis der Gefäßchirurgie

Gebert, A; Strampe, M; Drösser, T; Wintzer, C; Püschel, K; Imig, H; Morlock, M, *Migrationsverhalten von Stentgraftprothesen*, oral presentation, DGFB, Hamburg

2001 Gebert, A; Behrend, D; Schmitz, C, *Vergleichende Analyse von dynamischen in vitro Hämokompatibilitätsprüfverfahren für kardiovaskuläre Stents*, oral presentation, Biomedizinische Technik, Lübeck

2000 Gebert, A; Röhr, U, *Untersuchung der Fluid-Struktur-Interaktion bei dynamischer Erregung* im *höheren Frequenzbereich*, oral presentation, STG, Rostock