

fixieren das Implantat auf der Netzhaut. Dies ist sowohl in vitro, als auch im Tierversuch, in Kooperation mit der Universität Essen bewiesen worden.

Für ein verbessertes Einwachsen der Zellen hat sich eine chemische Oberflächenmodifizierung, die am Deutschen Wollforschungsinstitut entwickelt wurde, als erfolgreich herausgestellt. Nach der Mikrostrukturierung des Implantats kann das Grundmaterial durch das Aufpfropfen eines weiteren Polymers (Pfcopolymerisation) so verändert werden, dass Proteine auf der Oberfläche verankert werden können, die das Anhaften von Zellen erleichtern. Durch die Weiterentwicklung des Verfahrens am Institut für Pathologie ist die biochemische Fixation des Stimulators auf der Netzhaut in greifbare Nähe gerückt. Zur Zeit wird das Verfahren in Kooperation mit den Augenkliniken der Universitäten Essen und Köln im Tiermodell auf seine Langzeitstabilität erprobt.

Weitere Aufgaben sind noch zu lösen, bevor das künstliche Sehen durch ein Elektrodenarray betroffenen Patienten zu „Seh-Wahrnehmungen“ verhilft. Aber es handelt sich um ein gutes Beispiel für eine erfolgreiche interdisziplinäre Forschungs Kooperation, wenn es gelingt, die Umsetzung der Forschungsergebnisse in ein Produkt zu realisieren. ●

Autoren:

Dipl.-Chem. Elke Bremus-Köberling ist Wissenschaftliche Angestellte im Fraunhofer-Institut für Lasertechnik, Forschungsgebiet: Mikrobearbeitung von Polymeren mit Laserstrahlung. Dr.-Ing. Arnold Gillner ist Abteilungsleiter im Fraunhofer-Institut für Lasertechnik, Forschungsgebiet: Mikrotechnik, Lasertechnik. Univ.-Prof. Dr. rer.nat. Hartwig Höcker ist Direktor des Deutschen Wollforschungsinstituts und Inhaber des Lehrstuhls für Textilchemie und Makromolekulare Chemie. Univ.-Prof. Dr. rer.nat. Reinhart Poprawe ist Inhaber des Lehrstuhls für Lasertechnik und Leiter des Fraunhofer-Instituts für Lasertechnik ILT. Dr.-Ing. Horst A. Richter ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Pathologie.

Die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), also die Dehnung krankhafter Blutgefäßverschlüsse mit einem am Katheter befestigten Ballon, stellt seit ihrer Einführung im Jahre 1977 mit jährlich mehr als 1,5 Millionen Eingriffen weltweit den häufigsten kathetertechnischen Eingriff zur Behandlung der akuten sowie der chronischen Durchblutungsstörung des Herzmuskels dar. Probleme des Verfahrens sind der akute Einriss der Gefäßinnenwand (Gefäßwanddissektion) durch die mechanische Gefäßdehnung, das elastische Wiederzusammenziehen der Gefäßwand nach Aufdehnung (Recoil) und die Entwicklung eines chronischen Gefäßverschlusses (Restenose). Der heute übliche Einsatz von Gefäßstützen, so genannter Stents aus rostfreiem Maschendraht, in mehr als 80 Prozent aller PTCA-Prozeduren erlaubt die effektive Behandlung der akuten Koronardissektion (Spaltung der Wand von Herzarterien) und kann das „elastische Recoil“ verhindern. Die Entwicklung einer In-Stent Restenose nach Stentimplantation innerhalb der ersten sechs Monate nach dem Kathetereingriff stellt aber mit weiterhin wenigstens 25 bis 30 Prozent unverändert einen wesentlichen Nachteil der Methode dar, die oft eine erneute kathetertechnische oder chirurgische Revaskularisation nach sich zieht. Die Entstehung der In-Stent Restenose ist gekennzeichnet durch die Umwandlung glatter Gefäßmuskelzellen in der Gefäßwand von einem ruhenden, kontraktile (zusammenziehbaren) in einen proliferativen (wuchernden) Typ. Nachfolgend kommt es zu einer Wanderung in die Gefäßinnenwand mit Sekretion von spezifischen Proteinen der Extrazellulärmatrix. Die hieraus entstehende Gewebswucherung (Neointima) führt zur Wiedereinengung des Gefäßes mit nachfolgender Minderdurchblutung des Herzmuskelgewebes (Myokardischämie) bis hin zum Verschluss mit der Folge eines Herzinfarktes.

Neben der Entwicklung einer In-Stent Restenose in etwa einem Viertel aller Fälle ist die Implantation von Metall-Stents mit weiteren Problemen behaftet. Bei der stetig an Bedeutung gewinnenden nicht-invasiven Magnetresonanz-Koronarangiographie führen Metallstents zu Artefakten in der Bildgebung, ein bisher technisch ungelöstes Problem. Falls eine Bypassrevaskularisation nach vaskulärer Intervention und Stentimplantation notwendig ist, können Metallstentimplantate Probleme bei der Bildung der Gefäßverbindung (Anastomosierung) der Bypassgefäße darstellen. Ferner ist die Langzeitwirkung von Metallimplantaten auf den menschlichen Organismus noch unklar. Auf Grund dieser Limitationen wurde ein neuartiges, alternatives Stentkonzept erprobt, nämlich die Entwicklung von bioresorbierbaren Kunststoffstents, die aus Polylactidsäure (Milchsäure) bestehen. Diese bieten zusätzlich den Vorteil, eine lokale Applikation von biologischen Substanzen durch das Einbringen in das Polymer zu ermöglichen und können nach einem definierbaren Zeitraum von mehreren Monaten im Blutgefäß abgebaut werden.

Die Stents werden im so genannten CESP-Verfahren (Controlled Expansion of Saturated Polymers) hergestellt (Bild 1). Dieses erlaubt das Einwachsen biologisch aktiver Substanzen durch eine niedrige Prozesstemperatur von 37°C und vermeidet somit die biologische Inaktivierung durch Hitze wie bei konventionellen Herstellungsverfahren. Auf diese Weise kann der Stent nicht nur als Gefäßstütze dienen, sondern erlaubt auch die medikamentöse Therapie des krankhaft veränderten Gefäßbereichs vor Ort.

Die das CESP-Verfahren kennzeichnende Phase ist die Druckentlastungsphase, in der der Schäumprozess und damit die Entgasung des Polymers initiiert wird. Aufbauend auf bisher durchgeführten Untersuchungen wird eine Werkzeugkavität aus Lamellenpaketen gestaltet, wobei die Fugen zwischen den Lamellen der Entlüftung dienen. Die Lamellen sind mit einer antiadhäsiven Oberfläche aus einem auf Fluor basierenden Polymer beschichtet.

Eine Gefäßstütze, deren Implantation im Menschen angestrebt wird, muss, abhängig vom Implantationsort, einen Durchmesser zwischen 2,5 bis 4 mm aufweisen. Um eine ausreichende Überdeckung der Gefäßengstelle zu erzielen, sind Stentlängen von etwa 8 bis 30 mm erforderlich. Der Stent wird durch einen Katheter über einen Führungsdraht an den Implantationsort transportiert. Hierbei muss er innerhalb des Gefäßes Richtungsänderungen zwischen 60° und 90° überwinden. Ferner ist es erforderlich den Durchmesser des Stents von 3 bis 4 mm auf 1,5 bis 2 mm verringern zu können, damit der Stent die Engstelle passieren kann. Die Wanddicke des Stents muss so gering wie möglich gehalten werden, da der Strömungsquerschnitt, der nach der Implantation noch zur Verfügung steht, ein weitgehend ungehindertes Abfließen des Blutes gewährleisten muss.

Die Herstellung der Stents erfolgt aus einer im CESP-Verfahren erzeugten Folie. Aus dieser Folie werden Streifen ausgeschnitten, in die eine Leiterstruktur eingebracht wird. Anschließend werden die Streifen zu spiralförmigen Stents gewickelt.

Die spiralförmige Geometrie des Stents ermöglicht es, dass der Stent durch Torsion um die Längsachse auf einen Durchmesser gebracht werden kann, der den Transport des Stents im Katheter gestattet. Darüber hinaus stellt diese Geometrie auf einfache Art und Weise sicher, dass der Stent auch im expandierten Zustand am Implantationsort verbleibt.

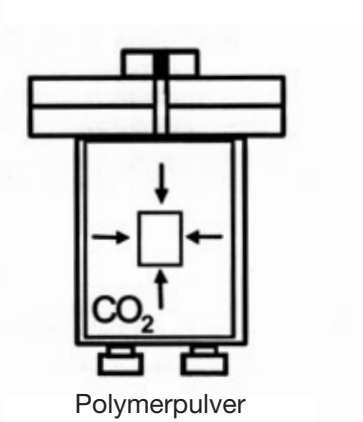
In einem ersten Schritt wurden Stents mit helikalem Design und ein der neuen Geometrie angepasster modifizierter Ballonkatheter hergestellt. Anschließend In-vitro-Studien zeigten die notwendige Bio- und Blutverträglichkeit des Materials sowie ausreichende statische Eigenschaften des Stents. Ferner konnte die Abgabe einer in das Polymer eingebrachten Markersubstanz über einen Zeitraum von sechs Wochen demonstriert werden. Zur Überprüfung des Konzeptes wurde die aus der Tumorthherapie bekannte Substanz Paclitaxel (Taxol®) in die Stents inkorporiert, um die Wucherung von glatten Muskelzellen und

Rüdiger Blindt, Peter Hanrath, Walter Michaeli, Oliver Pfannschmidt, Gösta Rettemeier, Felix Vogt

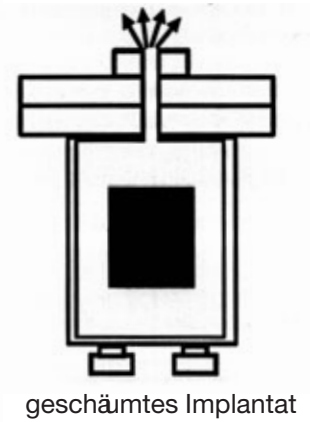
resorbierbaren Gefäßimplantats für Koronararterien

RNTHHEMEN2/2002

Sättigung des Polymers mit CO₂ in einem Autoklav



Controlled Expansion of Saturated Polymers



damit die Restenosebildung zu verhindern. Prototypen der Polymerstents wurden im Tiermodell implantiert. Die korrekte Stentimplantation wurde angiographisch und zum Teil mit Hilfe von intravaskulärem Ultraschall kontrolliert. Die Gewebsanalyse nach drei Wochen erbrachte eine signifikante Reduktion der Restenoseentwicklung in der Taxol®-beladenen Stentgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe der unbeladenen Stents. In In-vitro-Versuchen wurde der Abbau des Polymers über einen Zeitraum von drei bis vier Monaten demonstriert. In einem dreimonatigen In-vivo-Langzeittier-versuch war der Polymerstent jedoch nach drei Monaten noch nicht vollständig abgebaut und damit die Stützfunktion des Stents weiter erhalten.

Diese Daten zeigen, dass Polymerstents in Verbindung mit dem Einsatz neuartiger Verarbeitungsverfahren interessante Alternativen zu herkömmlichen Metallstents darstellen. Problematisch ist die zur Zeit noch bestehende geringere mechanische Belastbarkeit der Polymer- im Vergleich zu den Metallstents und die erhöhte Neigung zur Blutgerinnung. Deshalb sind weitere experimentelle Untersuchungen notwendig, um die Verwendung neuartiger, blutverträglicherer Polymere und die weitere Miniaturisierung der Stents zu erproben.

Autoren:

- Dr. med. Rüdiger Blindt ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Medizinischen Klinik I.
- Univ.-Prof. Dr. med. Peter Hanrath ist Direktor der Medizinischen Klinik I.
- Univ.-Prof. Dr.-Ing. Dr.-Ing. E.h. Walter Michaeli ist Inhaber des Lehrstuhls für Kunststoffverarbeitung und Leiter des Instituts für Kunststoffverarbeitung (IKV).
- Dr.-Ing. Oliver Pfannschmidt ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Kunststoffverarbeitung.
- Dipl.-Ing. Gösta Rettemeier ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Kunststoffverarbeitung.
- Dr. med. Felix Vogt ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter im IZKF „BIOMAT.“ des Universitätsklinikums.

REICHELT
Elektronik

Aus Sande in alle Welt

Bauelemente
Elektrotechnik
Gerätetechnik
Halbleiter
Haustechnik
PC-Technik

Schalter
Steckverbindungen
SMD-Technik
Solartechnik
Telekommunikation
Werkstattausstattung

Reichelt Elektronik
26452 Sande
TEL 04422/ 955333
FAX 04422/955111

www.reichelt.de