

Christof-Matthias Sommer
Dr. med.

Reduktion der In-Stent Stenose durch Cobalt Chrom Stents mit einer Nanobeschichtung aus Polyzene®-F in einem Koronararterienmodell des Minipigs

Geboren am 03. April 1978 in Aalen (Ostalbkreis)

Staatsexamen am 21. November 2005 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Goetz M. Richter

Das Auftreten einer Restenose ist nach wie vor der limitierende Faktor der minimal-invasiven Therapie atherosklerotischer Gefäße. Die Pathogenese ist multifaktoriell und wird im Detail noch nicht ausreichend verstanden. Nach einer Stentimplantation wird vor allem die Neointima als entscheidend für die Restenose angesehen. Die durch den Stent verursachte Gefäßwandverletzung und Gefäßwandentzündung nehmen grossen Einfluss auf die Neointima. Eine Gefäßwandentzündung kann nach einer Gefäßwandtraumatisierung auftreten, jedoch auch unabhängig von letzterer, z. B. getriggert durch proinflammatorische Stentbeschichtungen. Obwohl verschiedenste Ansätze wie z.B. die Modifikation der Implantationsmethode und der Stentgeometrie die Ergebnisse verbesserten, müssen die Revaskularisationsraten in Zukunft noch deutlicher reduziert werden. Drug-Eluting Stents führen zu einer signifikanten Verminderung der In-Stent Stenose, jedoch werden vermehrt späte Thrombosen, toxische Gefäßwandreaktionen sowie exzessive Gefäßwandentzündungen beobachtet und gewährleistet deshalb nicht in befriedigendem Masse Sicherheit und Verlässlichkeit. Im Rahmen vorliegender Arbeit wurden 10 unbeschichtete Cobalt Chrom Stents, 10 Polyzene®-F-beschichtete Cobalt Chrom und 10 Polyzene®-F-beschichtete Stainless Steel 316L Stents in die rechten Koronararterien von 30 Minipigs (Göttingen Minipigs) implantiert und nach 4 bzw. 12 Wochen hinsichtlich In-Stent Stenose, Thrombogenität, Gefäßwandverletzung und Gefäßwandentzündung angiographisch (qualitativ und quantitativ) sowie mikroskopisch (histomorphometrisch und histomorphologisch)

untersucht. Polyzene®-F, eine besonders reine, hochmolekulare und hochlineare Form des Polyphosphazens PTFEP, diente mit einer Dicke von 25 ± 17 nm als Nanobeschichtung. Die unbeschichteten Cobalt Chrom Stents und die Polyzene®-F-beschichteten Cobalt Chrom Stents wiesen eine Stentstrebendicke von 80 μ m auf. Die Polyzene®-F-beschichteten Stainless Steel Stents hatten eine Stentstrebendicke von 110 μ m. Die qualitative angiographische Auswertung ergab bei keinem Stent Hinweise auf Thrombosierung. Nach 12 Wochen zeigten die Polyzene®-F-beschichteten Cobalt Chrom Stents im Vergleich zu den unbeschichteten Cobalt Chrom Stents einen signifikant geringeren „%average loss“ (2,1 % vs. 9,73 %; $p=0,04$) und „%maximum loss“ (8,75 % vs. 24,24 %; $p=0,04$) sowie einen signifikant grösseren „minimal luminal diameter“ (2,61 mm vs. 2,07 mm; $p=0,04$). Die mikroskopische Auswertung bestätigte die angiographischen Ergebnisse. Nach 12 Wochen zeigten die Polyzene®-F-beschichteten Cobalt Chrom Stents im Vergleich mit den unbeschichteten Cobalt Chrom Stents eine signifikant geringere Neointimadicke (40,71 μ m vs. 74,68 μ m; $p=0,04$). Der Injury Score als Mass für die Gefässwandverletzung war bei allen Stenttypen und Untersuchungsintervallen niedrig und betrug zwischen 0,98 und 1,19 ohne signifikante Unterschiede. Der Inflammation Score sowie der semiquantitative Immunoreaktivitäts Score (SIS) für CRP, TNF-alpha und TGF-beta als Mass für die Gefässwandentzündung war bei allen Stenttypen und Untersuchungsintervallen niedrig und betrug zwischen 0,08 und 0,277 bzw. zwischen 1 und 5,2 ohne signifikante Unterschiede. Der Einsatz von Cobalt Chrom als Stentmetall erlaubt die Herstellung von Stents mit dünnen Stentstreben unter Aufrechterhaltung wünschenswerter Charakteristika wie einer guten röntgenologischen Sichtbarkeit und einem guten Expansionsverhalten. Der Grad der Gefässwandverletzung und Gefässwandentzündung könnte so reduziert und die Neointimabildung vermindert werden. Die vorliegende Studie bestätigt die in Voruntersuchungen beschriebene hervorragende Biokompatibilität von Polyzene®-F hinsichtlich In-Stent-Stenose, Thrombogenität und Gefässwandentzündung. Es liegt nahe, dass dies in der besonders hohen Reinheit, in dem hohen Molekulargewicht sowie in der strikten Linearität von Polyzene®-F begründet ist. Polyzene®-F kann deshalb einerseits als Stentbeschichtung zur Reduktion der Restenose und Thrombogenität und andererseits als Speicherpolymer für Drug-Eluting Stents empfohlen werden. Die in anderen Publikationen postulierte Korrelation zwischen der Stentstrebendicke und der Gefässwandverletzung deutet sich ebenfalls in

vorliegender Arbeit an. Die Neointimadicke nach 12 Wochen ist bei den Polyzene®-F-beschichteten Stainless Steel Stents (Stentstrebendicke 110 µm) im Vergleich zu den Polyzene®-F-beschichteten Cobalt Chrom Stents (Stentstrebendicke 80µm) deutlich höher (141,46 µm vs. 40,71 µm; n. s.), wobei zu vermuten ist, dass aufgrund der hohen Standardabweichung bei den Polyzene®-F-beschichteten Stainless Steel Stents (26,97–295,18 µm) keine statistische Signifikanz erreicht worden ist.