

**Aus der Abteilung Pädiatrie III: Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin**

**(Prof. Dr. med. T. Paul)**

**im Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin**

**der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen**

**Einfluss unterschiedlicher metallischer Stents auf das  
intraluminale Epithelisations- und Granulationsverhalten nach  
Implantation in die großen Atemwege bei New Zealand White  
Rabbits**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

**zur Erlangung des Doktorgrades**

**der Medizinischen Fakultät der**

**Georg-August-Universität zu Göttingen**

**vorgelegt von**

**Julia Klötzer**

**aus**

**Münster**

**Göttingen 2014**

**Dekan:** Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

**I. Berichterstatter:** PD Dr. med M. Sigler

**II. Berichterstatter/in:**

**III. Berichterstatter/in:**

**Tag der mündlichen Prüfung:**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Tracheobronchiale Stenosen im Kindesalter .....	1
1.2	Atemwegstents .....	4
1.2.1	Geschichte der Atemwegstents .....	4
1.2.2	Indikationen und Kontraindikationen von Atemwegstents .....	5
1.2.3	Kindliche Atemwege und Stentimplantation .....	6
1.3	Aktuelle Studien .....	9
1.4	Sirolimus .....	12
1.5	Zielsetzung der Arbeit .....	15
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>16</b>
2.1	Versuchstiere .....	16
2.2	Verwendete Stents .....	17
2.2.1	Modell <i>Bx Sonic</i> .....	17
2.2.2	Modell <i>Cypher Select</i> .....	17
2.3	Versuchsablauf .....	18
2.3.1	Implantation .....	18
2.3.2	Verlaufskontrolle und Abbruchkriterien .....	20
2.3.3	Explantation .....	20
2.4	Implantataufarbeitung .....	21
2.4.1	Gewebefixierung .....	21
2.4.2	Einbettung in Kunstharz .....	21
2.4.3	Histologie .....	22
2.4.4	Immunhistochemie .....	24
2.5	Technische Ausrüstung .....	25
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
3.1	Versuchsverlauf .....	26
3.1.1	Implantationsversuche .....	26
3.1.2	Verlaufskontrollen .....	30
3.1.3	Gewichtsentwicklung .....	33
3.1.4	Explantation .....	35
3.2	Makroskopische Auswertung der Präparate .....	38
3.2.1	Modell <i>Bx Sonic</i> (Gruppe A) .....	38

3.2.2	Modell <i>Cypher Select</i> (Gruppe B).....	39
3.3	Histopathologische Auswertung der Präparate .....	41
3.3.1	Lage der Präparate.....	41
3.3.2	Grad des Einwachsens .....	46
3.3.3	Entzündungsaktivität der Präparate.....	48
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>96</b>
4.1	Entzündungsreaktion.....	96
4.1.1	Die frühe Phase der Entzündung.....	97
4.1.2	Die zweite Phase der Entzündung.....	98
4.1.3	Quantifizierung der Entzündungsreaktion.....	102
4.1.4	Vergleich der Entzündungsaktivität beider Stenttypen.....	103
4.2	Bildung von Granulationsgewebe .....	105
4.2.1	Vergleich der Granulationsgewebebildung beider Stenttypen.....	107
4.3	Gewebe.....	109
4.3.1	Fibromuskuläre Zellen .....	109
4.3.2	Bindegewebe .....	112
4.3.3	Veränderungen des respiratorischen Epithels .....	114
4.3.4	Penetrationsgewebe .....	118
4.3.5	Atypische Knorpelzelllage .....	119
4.4	Metaplasien .....	121
4.5	Zellarme Matrix.....	122
4.6	Versuchsverlauf.....	125
4.6.1	Wahl des Inflationsdruckes und Platzierung des Stents.....	125
4.6.2	Gewichtsentwicklung .....	127
4.6.3	Komplikationen.....	129
4.6.4	Histologische Aufarbeitung.....	132
4.7	Zukunftsausblick.....	133
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>135</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>137</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Tracheobronchiale Stenosen im Kindesalter

Tracheobronchiale Stenosen im Kindesalter stellen eine potenziell lebensgefährliche Erkrankung dar. Prinzipiell können strukturelle von dynamisch-funktionellen Stenosearten unterschieden werden. Freitag et al. entwickelten eine Klassifikation zentraler tracheobronchialer Stenosen im Kindes- und Erwachsenenalter. Strukturelle Stenosierungen wurden anhand ihrer Genese in vier Unterarten differenziert: Exophytisch wachsende-intraluminale Tumoren oder Granulationsgewebe (1), externe Kompressionen (zum Beispiel durch vergrößerte Lymphknoten) (2), bronchiales *kinking* im Rahmen von operativen Eingriffen u.ä. (3) sowie narbig-entzündliche Veränderungen unterschiedlicher Genese (4). Dynamisch-funktionelle Arten einer tracheobronchialen Stenose wurden unterteilt in Knorpelschäden bzw. Malazien (1) und Instabilitäten der membranösen Atemwegsanteile (2) (Freitag et al. 2007).

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stehen die Tracheobronchomalazien des Früh- und Neugeborenenalters. Als Malazie des Tracheo- und Bronchialsystems bezeichnet man eine seltene Erweichung der Knorpelspannen der Atemwege, die zur Instabilität und Beeinträchtigung der notwendigen dynamischen Compliance mit folgender Lumeneinengung und Dyspnoe unterschiedlicher Ausprägung führen kann. Nach Freitag et al. handelt es sich in diesem Fall um eine dynamisch-funktionelle Stenoseart. Der betroffene Bereich variiert von einem Segment bis hin zum Befall der gesamten Lunge und stellt die im Kindesalter wohl häufigste Indikation zur Implantation eines Atemwegstents dar (Nicolai 2008). Tracheobronchomalazien können als kongenital oder erworben klassifiziert werden, idiopathische Formen sind beschrieben, aber extrem selten (Austin und Ali 2003). Meist handelt es sich um angeborene Instabilitäten, welche im Falle einer Tracheomalazie zwischen dem ersten und zweiten Lebensjahr mit zunehmendem Wachstum der Luftröhre eine spontane Heilungstendenz aufzeigen. Eine entsprechende Ausheilung der Bronchomalazien konnte bisher nicht beschrieben werden (Pillai et al. 2005). Gehäuft weisen sie Assoziationen zu bronchopulmonalen Dysplasien, tracheo-ösophagealen und aorto-pulmonalen Fehlbildungen auf und können mit Syndromen wie dem Di-George-Syndrom vergesellschaftet sein. Eine Laryngomalazie oder generalisierte Chondromalazie können koexistieren. Tumoren und

Strumata, äußere Kompressionen durch Gefäßanomalien, die Instabilitäten der Knorpelspannen verursachen, sowie chronische Infektionen oder eine lange Intubationszeit mit hohen Beatmungsdrücken können zur erworbenen Form der Tracheo- und Bronchomalazie führen (Austin und Ali 2003).

Die Symptomatik variiert im Schweregrad der Ausprägung der Wandinstabilitäten, entsprechend der resultierenden verminderten dynamischen Compliance. Sekretstau, Hypoxämie und Hyperkapnie und die Bildung von Atelektasen bedingen chronischen Husten mit expiratorischem Stridor und rezidivierende Atemwegsinfekte. Eine erhöhte Atemarbeit bis zur zyanotischen Episode mit Atemstillstand, Bradykardie und Beatmungspflichtigkeit durch anterior-posterioren Kollaps der Atemwege sind möglich (Furman et al. 1999; Nicolai 2008; Pillai et al. 2005). Betroffene Kinder zeigen ein retardiertes Wachstum aufgrund des erhöhten Kalorienverbrauches durch die vermehrte Atemarbeit oder Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme bedingt durch Dyspnoe (Nicolai 2008). Tracheomalazien korrelieren mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität und stellen eine wesentliche Ursache für eine prolongierte Intubations- und Beatmungspflicht dar (Austin und Ali 2003).

Kindliche Atemwege weisen eine Vielzahl an grundlegenden anatomischen und physiologischen Besonderheiten auf. Es bestehen im Vergleich zum adulten Respirationstrakt ein relativer Larynxhochstand und eine bis an den weichen Gaumen reichende Epiglottis. Die noch sehr weiche Knorpelstruktur begünstigt eine hohe Kompressibilität der oberen Luftwege. Kleinere Atemwegsdurchmesser bedingen bei geringfügigen Kaliberschwankungen eine konsekutive Erhöhung der Resistance. Gemäß dem Gesetz nach Hagen-Poiseuille führt eine Halbierung des Radius zur 16-fachen Erhöhung des Atemwegswiderstandes. Daher sind die Patienten aufgrund ihrer kleinen Atemwegsdurchmesser besonders gefährdet, eine akute Atemnot zu entwickeln. Die Wiederherstellung des Lumens stellt im Rahmen moderater bis ausgeprägter Symptomatiken das vorrangige Therapieziel dar (Carden et al. 2005).

Die konservative Therapie der Tracheobronchomalazie besteht in der Langzeitbeatmung mittels CPAP (Continuous Positive Airway Pressure). Dies ist ein einfaches, nicht-invasives Verfahren, welches sich für alle Atemwegsgrößen eignet und eine effektive Methode zur Schienung der Atemwege darstellt. Allerdings kann es mit den Komplikationen einer dauerhaften Beatmung einhergehen: Einem erhöhten Infektionsrisiko, einer eingeschränkten Mobilität, verzögerter Sprachentwicklung und sekundären Tracheomalazien im Bereich des Tubus oder Tracheostomas. Operative Therapieansätze umfassen die Resektion und

Reanastomose kleinerer betroffener Segmente, die externe Schienung der Atemwege mittels autologer Materialien, welche über eine Sternotomie oder Thorakotomie eingebracht werden, sowie das Verfahren der Pexie von Trachea, Bronchien oder der Aorta. Allgemein handelt es sich um Verfahren, die auch heute noch zahlreiche Komplikationen in sich bergen: Insuffizienzen, Blutungen, Fistel- und Narbenbildungen, Strikturen und Wundinfektionen sowie das Risiko der Vollnarkose und die Notwendigkeit der technischen Durchführbarkeit. Eine Alternative oder Ergänzung zu operativen Therapieverfahren stellen Atemwegstents aus Silikon oder Metall dar, die als temporäre Implantate zur Schienung der Atemwege eingesetzt werden können, um eine mechanische Ventilation oder Tracheostomie zu verhindern (Jacobs et al. 2000). Diese Methode bietet einige Vor- und Nachteile, die im Folgenden näher erläutert werden.

## 1.2 Atemwegstents

### 1.2.1 Geschichte der Atemwegstents

Die ersten Atemwegstents bestanden aus Silikon-Elastomeren und wurden 1965 von Dr. William W. Montgomery zur Therapie subglottischer Stenosen entwickelt. Sie hatten die Form eines flexiblen, einfachen oder verzweigten Silikonrohres, hielten das Lumen offen, verhinderten das Einwachsen von Gewebe und ließen sich relativ komplikationslos entfernen (Montgomery 1965). Nachteilig wirkte sich vor allem eine hohe Rate an Dislokationen der Stents aus, da das geschlossene Design eine Epithelisierung und somit Fixierung des Implantates in den Atemwegen verhinderte. Ende der 1980er Jahre modifizierte Dumon die Silikonstents durch Noppen an der Oberfläche, die eine Beeinträchtigung der mukoziliären Clearance mindern und ihre Fixierung verbessern sollten. Der endoskopische Einsatz erfolgte mit einem starren Bronchoskop und Implantator (Dumon 1990). Heute finden verschiedenste Atemwegstents aus Silikon bevorzugt bei malignen, in das Atemwegslumen wachsenden Prozessen ihren Einsatz, da ihr geschlossenes Design eine intraluminale Ausbreitung verhindert. Silikonstents unterscheiden sich in Form, Länge, Durchmesser und Materialzusammensetzung. Die meist symptomatische Palliativtherapie von Dyspnoe, Stridor und poststenotischen Pneumonien leistet heute einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität betroffener Patienten (Chin et al. 2008).

Seit dem Jahr 1969 finden sogenannte *bare-metal stents* ihren Einsatz in der Therapie der koronaren Herzkrankheit. Sie bestehen aus Streben von chirurgischem Stahl, welche zu einer Röhrenstruktur geformt werden. Ballonexpandierbare Stents wie der weitverbreitete *PalmaZ-Stent* (Johnson und Johnson, Warren, NJ) oder selbstexpandierbare Modelle wie der *Wallstent* (Boston Scientific, Natick, MA) werden mittels perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) in das stenosierte Gefäß eingebracht, um einen adäquaten Blutfluss zu gewährleisten und einem Verschluss entgegenzuwirken. Erstmals berichteten Wallace et al. 1986 von der Implantation eines selbstexpandierbaren Gefäßstents aus Metall in den Tracheobronchialbaum von Hunden. 1988 erfolgten die ersten Implantationen bei Kleinkindern mit kongenitalen tracheobronchialen Stenosen und Bronchomalazie (Loeff et al. 1988). Metallene Atemwegstents unterscheiden sich in ihrem Design, der Materialzusammensetzung, ihrer Festigkeit, Flexibilität, radialen Kraftwirkung auf das umgebende Gewebe, Schärfe der Metallstreben und der Epithelisation nach Implantation (Nicolai 2008).



Anstatt einer risikoreichen Implantation des Silikonstents mittels eines starren Bronchoskopes in Vollnarkose (Chin et al. 2008) können Metallstents über einen Endotrachealtubus relativ komplikationslos und atraumatisch in den Atemwegen platziert werden. Im Fall der ballonexpandierbaren Modelle werden sie bis zu einem gewünschten Durchmesser dilatiert. Die meisten klinischen Studien über endobronchiales Stenting im Kindesalter wurden mit einem *Palmaz-Stent* durchgeführt. Dabei erscheinen seine Materialeigenschaften wie Flexibilität und dynamische Compliance sowie das Ausbleiben von Korrosionen durch Körperflüssigkeiten besonders geeignet. Selbstexpandierbare Modelle weiten sich nach Platzierung auf einen vorgegebenen Durchmesser, zum einen durch die geometrische Expansionskraft ihrer Stahlstreben (*Wallstent*, Boston Scientific, Natick, MA), zum anderen durch den Memory-Effekt sogenannter „intelligenter“ Metalllegierungen aus Nickel und Titan, Nitinol genannt (*Ultraflex-Tracheobronchial-Stent*, Boston Scientific, Natick, MA) (Herth 2007). Eingbracht entfaltet Letzterer sich endobronchial durch den Einfluss der Körpertemperatur. Auch der *Ultraflex-Tracheobronchial-Stent* kam in wenigen klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten zum Einsatz.

### **1.2.2 Indikationen und Kontraindikationen von Atemwegstents**

Indikationen zur Implantation von Atemwegstents bestehen heute v.a. in der Therapie benigner oder maligner Raumforderungen, die mit einer Kompression oder Verlegung der Atemwege einhergehen. Auch in der Behandlung tracheo-ösophagealer Fisteln, bei Patienten mit Stenosen nach Lungentransplantation (Chin et al. 2008) sowie Tracheobronchomalazien des Neonaten und Säuglings (Filler et al. 1998; Nicolai 2008) können Atemwegstents zu einer deutlichen Besserung der respiratorischen Situation führen. Grundsätzlich sollte eine Stentimplantation erst nach Diskussion aller individuellen Risikofaktoren und alternativer Therapieoptionen erwogen werden (Jacobs et al. 2000; Lund und Force 2007), da sekundäre Komplikationen auftreten können und z.B. ein vormals mögliches operatives Vorgehen als Therapieoption verhindern (Gaissert et al. 2003). Aufgrund der hohen Komplikationsrate und Stent-assoziierten Mortalität finden Atemwegstents bei Kindern ihren Einsatz bevorzugt in respiratorischen Notfallsituationen (Furman et al. 1999; Nicolai 2008). Jeder Stenttyp (Silikonstent oder Metallendoprothese) birgt unterschiedliche Vor- und Nachteile in sich, die zu seiner therapeutischen Effektivität und Komplikationsrate beitragen (Zakaluzny et al. 2003). So finden Stents aus Silikon ihren Einsatz z.B. nach operativer Versorgung struktureller Stenosen. Sie verbleiben postoperativ für Tage bis Wochen zur Schienung der Atemwege und können dann entfernt werden (Nicolai 2008). Ein Entfernen

metallischer Stents ist mit hohen Risiken verbunden und sollte, sofern möglich, vermieden werden (Furman et al. 1999; Nicolai 2008; Vinograd et al. 2005). Besteht die Notwendigkeit einer Explantation, so steigt das Komplikationsrisiko für die Prozedur der Entfernung mit der Dauer der Implantation an (Zakaluzny et al. 2003). Da die Ätiologie der Stenose eine wesentliche Rolle für das weitere therapeutische Procedere darstellt, empfiehlt sich die Durchführung einer gründlichen Anamnese, einer klinischen Untersuchung sowie einer radiologischen und endoskopischen Diagnostik (Jacobs et al. 2000). Jede Stentimplantation führt zur Auslösung einer Entzündungsreaktion (Nicolai 2008). Entzündliche Prozesse oder eine Infektion der Atemwege begünstigen die komplikationsreiche Bildung von Granulationsgewebe (Nesbitt und Carrasco 1996; Reza Nouraei 2006; Yao et al. 2005) und stellen somit eine relative Kontraindikation dar. Eine absolute Kontraindikation zur Implantation eines Atemwegstents stellt die Nachbarschaft zu einem Gefäß dar, da es zu einer Gefäßeinengung mit dem Risiko der Erosion der Gefäßwand und konsekutiv erhöhter Mortalität kommen kann (Chin et al. 2008; Nicolai 2008).

### **1.2.3 Kindliche Atemwege und Stentimplantation**

Kindliche Atemwege stellen besondere Anforderungen an die endobronchiale Stentversorgung: Ihr Durchmesser ist im Vergleich schmaler und der Knorpel weicher, die bei einer forcierten Exspiration oder dem Husten erzeugten Drücke sind jedoch nur unwesentlich geringer als die eines Erwachsenen und führen so zu einer Kompression der Atemwege (Nicolai 2008). Aufgrund der Benignität der meisten stenosierenden Prozesse kindlicher Atemwege weisen diese häufig eine weiche Struktur auf und erfordern eine entsprechende radiale Kraftwirkung zur Fixation des Stents, die von dünnwandigen Silikonrohren z.T. nicht erbracht werden kann. Silikonstents sind aufgrund ihrer Größe für kindliche Atemwege ungeeignet, da ihre große Wandstärke zur Minderung des Innenlumens der Atemwege führt. Aufgrund ihrer geschlossenen Bauweise neigen sie zur Sekretretention mit folgender endoluminaler Verkrustung und Verschlechterung der respiratorischen Situation (Nicolai 2008). Hinzu treten rezidivierende virale Infekte, welche von Schleimhautschwellungen und Hypersekretion mit sekundärer Lumeneinengung begleitet werden. Im Gegensatz zu den Montgomery-Atemwegstents aus Silikon weisen Metallstents ein günstigeres Wand-Lumen-Verhältnis auf. Sie bieten somit die erforderliche Wandstärke für die kleinen Durchmesser der kindlichen Atemwege und eignen sich für den Einsatz bei Neugeborenen und Säuglingen (Nicolai 2008). Aufgrund ihrer offenen Maschenstruktur kann (innerhalb von vier bis sechs Wochen) eine physiologische Epithelisierung erfolgen, die zu einer zusätzlichen Fixation des

Implantates beiträgt und das Risiko des Stentverlustes mindert. Die mukoziliäre Clearance ist kaum beeinträchtigt, und der endoluminalen Sekretretention wird entgegengewirkt. Auch die im Vergleich zum Silikonstent erhöhte dynamische Compliance des Metallstents während des Atem- und Schluckaktes mindert das Risiko der Dislokation. Eine Beeinträchtigung der Ventilation durch Bedeckung von Segmentostien, z.B. durch ein geschlossenes Silikonrohr, entfällt. Eine Endoprothese muss prinzipiell über einen längeren Zeitraum toleriert werden können und dem Wachstum des Patienten entsprechend mitdilatierbar sein, um eine optimale, langfristige Positionierung zu gewährleisten. Werden Metallstents dem Wachstum der Patienten entsprechend nachdilatiert, geht dies allerdings mit dem Risiko der Stentfrakturierung und Perforation umgebender Organe durch scharfe Metallteile einher (Nicolai 2008). Das Fremdkörpergefühl wird durch das Design der Metallstents vermindert (Nicolai 2008), vordefinierte Durchmesser und Längen der Silikonstents hingegen erschweren eine individuelle Anpassung an das sie umgebende Gewebe (Zakaluzny et al. 2003). Generell werden steife, lange Stents, die im proximalen, subglottischen Bereich implantiert wurden, von den Patienten weniger gut toleriert als kleine, flexible Modelle im distalen Bereich der Atemwege (Zakaluzny et al. 2003).

Obwohl ein metallischer Atemwegstent im Vergleich zum Silikonstent viele positive Eigenschaften aufweist, kann seine Implantation zum Teil lebensbedrohliche Komplikationen nach sich ziehen. Nicolai errechnete eine Mortalität von 12,9 % pädiatrischer Patienten, bei denen eine Stentimplantation vorgenommen wurde (Nicolai 2008). Bis zu 25 % der implantierten Atemwegstents verursachten Komplikationen, die ein späteres Entfernen notwendig machten (Rampey et al. 2007). Nachteilig wirken sich vor allem ausgeprägte Schleimhautreaktionen im Sinne einer überschießenden Schleimhautwucherung und Vernarbung aus. Das Einwachsen von Granulationsgewebe in das Lumen stellt die Hauptkomplikation bei Metallstents dar (Antón-Pacheco et al. 2008; Carden et al. 2005; Furman et al. 1999; Nicolai 2008; Weinberg et al. 2005), da die offenen Zwischenräume der Stentstreben, im Vergleich zum geschlossenen Design eines Silikonstents, eine ungehinderte Ausbreitung ermöglichen. Die Rigidität der Metallstreben und die entstehenden Scherkräfte zwischen Stentstreben und Bronchuswand begünstigen eine Irritation des Gewebes und die Entstehung von Granulationsgewebe. Dieses beeinträchtigt die Atmung und erschwert ein späteres Entfernen des Stents (Nesbitt und Carrasco 1996). Die Minderung des Innendurchmessers durch einwachsendes Gewebe in das Lumen kann besonders in den engen kindlichen Atemwegen zur schnellen respiratorischen Verschlechterung führen und akut interventionelle Maßnahmen wie die Laserkoagulation und Kryokoagulation bis hin zur

Thorakotomie erforderlich machen. Speziell das Verfahren der Laserkoagulation birgt jedoch die Gefahr der Erwärmung der Metallstreben in sich, welche die Entstehung von Granulationsgewebe zusätzlich fördern kann (Nicolai 2008) und ein späteres Entfernen des Implantates kompliziert (Furman et al. 1999; Vinograd et al. 2005). Auch Blutungen stellen eine mögliche Komplikation dar. Vor allem zyanotische Patienten, deren Mukosa eine kompensatorisch verstärkte Vaskularisierung aufweist, sind davon betroffen (Nicolai 2008). Darüber hinaus kann das Gewebe als Nährboden der Besiedelung pathogener Keime wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* dienen (Jacobs et al. 2000) und somit eine potenzielle Infektionsquelle darstellen. Weitere Komplikationen wie Materialbruch und Migrationen (Nicolai 2008; Zakaluzny et al. 2003) bis hin zur Penetration der Trachealwand (Okuyama et al. 2005) mit nachfolgender Fistelung wurden beschrieben (Gaissert et al. 2003). Auch eine Korrektur der Position nach Implantation ist bei Metallstents im Gegensatz zu Silikonstents nicht möglich (Nesbitt und Carrasco 1996). Um die optimale Größe und den optimalen Stenttyp individuell zu bestimmen und Komplikationen zu vermeiden, ist die Therapie in spezialisierten, erfahrenen Kliniken unumgänglich (Filler et al. 1995; Nicolai 2008).

Der ideale Atemwegstent konnte bisher nicht beschrieben werden. Er ließe sich durch folgende Eigenschaften charakterisieren: Er ermöglicht ein komplikationsloses Implantieren und Entfernen und erzeugt eine radiale Krafteinwirkung, welche die Durchgängigkeit des Lumens gewährleistet und gleichzeitig eine Schädigung des umliegenden Gewebes vermeidet. Die mukoziliäre Clearance wird nicht beeinflusst. Seine Verfügbarkeit in variablen Größen sowie seine flexible Materialstruktur ermöglichen eine optimale Platzierung in den unterschiedlichsten Atemwegsmorphologien. Er ist aus einem Material gefertigt, welches den Druckschwankungen während der Atemexkursionen nachgibt, ohne sich zu verformen, weder zur Migration des Implantates beiträgt noch Entzündungsreaktionen und Bildungen von Granulationsgewebe auslöst (Jacobs et al. 2000).

### 1.3 Aktuelle Studien

Der Einsatz metallischer Atemwegstents ist ein relativ neues Therapieverfahren, welches sich zunächst als vielversprechend erwies, jedoch mit zunehmendem Einsatz physiologische und technische Komplikationen aufzeigte und daher kontrovers diskutiert wird.

Eine der bisher größten in der Literatur erfassten Untersuchungen von Vinograd et al. zu Atemwegstents im Kindesalter schloss 32 Patienten mit insgesamt 42 applizierten Stents ein. Es handelt sich um eine retrospektive Übersichtsarbeit, Indikationen zur Stentimplantation bestanden in der Unmöglichkeit zu Extubieren, rezidivierenden Pneumonien und zyanotischen Episoden. Es zeigten sich deutliche Besserungen der respiratorischen Situation, 23 Patienten konnten von der Beatmung entwöhnt werden. Allerdings lag die Letalität im Beobachtungszeitraum von sechs Jahren bei 47 %. Die Rate der Ausbildung von zum Teil erheblichen Granulationen betrug 81 %. Bei zwei Patienten wurde aufgrund der konsekutiven Atemwegsobstruktion eine Thorakotomie erforderlich, ein Kind verstarb während der Entfernung eines Stents (Vinograd et al. 2005). Nicolai et al. befürworteten den Einsatz metallischer Stents gegenüber Silikonstents bei Kindern mit Atemwegsstenosen, errechneten jedoch eine Stent-assoziierte Mortalität von insgesamt 12,6 %. Sie werteten verschiedenste Studien aus. Zum einen 14 Studien mit 121 Patienten im Alter von 2 Wochen bis 16 Jahren, dabei betrug die post-interventionelle Erfolgsrate 92,6 % (112/121), die Stent-assoziierte Mortalität 11,6 % (14/121). Zum anderen acht Studien mit 49 pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Wochen bis 14 Jahren, dabei betrug die Stent- assoziierte Mortalität 16,3 % (8/49) (Nicolai 2008).

Im Jahr 2008 berichteten Shlomi et al. über den protektiven Effekt einer oralen immunsuppressiven Therapie auf die Granulationsgewebebildung in metallischen, unbeschichteten Atemwegstents. 30 erwachsene Patienten nahmen an dieser Studie teil, ihnen wurde der selbstexpandierbare *Wallstent* implantiert. 19 von 30 Teilnehmern wiesen eine benigne Stenose auf, 11 lungentransplantierte Patienten litten unter einer Stenosierung der Anastomose und erhielten zusätzlich nach Implantation des Metallstents eine systemische, immunsuppressive Therapie mit Methylprednisolon, Mycophenolatmofetil sowie Tacrolimus. Bronchoskopische Kontrollen erfolgten alle drei Monate über einen Zeitraum von zwei Jahren. Es ergab sich eine signifikant geringere Bildungsrate von Granulationsgewebe in der Gruppe der Lungentransplantierten nach drei, 15 und 18 Monaten. Außerdem kam in dieser Gruppe während des zweijährigen *follow up* der Studie weniger Laser- und Brachytherapie zum Einsatz. Die Autoren empfahlen weitere Untersuchungen, zum Beispiel mit einem

Sirolimus(Rapamycin)-beschichteten Stent (Shlomi et al. 2008). Sirolimus-immunomodulatorisch beschichtete Stents in den Atemwegen wurden bislang noch nicht untersucht.

Die erste doppelblinde, randomisierte Studie mit einem *drug-eluting stent* namens RAVEL (RANdomized Study with the Sirolimus-eluting VELocity Balloon-Expandable Stent) schloss 238 Patienten in Europa und Lateinamerika mit de-novo-Läsionen der Koronargefäße ein. Den Probanden wurde ein unbeschichteter metallischer (*bare-metal*) Stent *Bx Velocity* oder ein mit Sirolimus beschichteter metallischer (*drug-eluting*) Stent *Cypher Select* der Firma Johnson und Johnson Cordis (Warren, New Jersey) implantiert. Nach sechs Monaten zeigte die Gruppe der Patienten mit *drug-eluting stent* ein geringeres *Late Lumen Loss* (Differenz zwischen minimalem Gefäßdurchmesser im Stent postinterventionell und minimalem Gefäßdurchmesser bei der Kontrollangiographie nach einem definierten Zeitraum in mm) als die Vergleichsgruppe (0,01 mm vs. 0,80 mm  $p < 0,001$ ). Die binäre Restenoserate (definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit  $>50$  %iger Restenose) der Stents Typ *Cypher Select* betrug 0 %, in der Kontrollgruppe *Bx Velocity* hingegen 26 % ( $p < 0,001$ ). Das *follow up* nach einem Jahr zeigte eine kumulative ereignisfreie Überlebensrate von 94,1 % für den Stent *Cypher Select* gegenüber 70,9 % in der Kontrollgruppe *Bx Velocity*. Die Rate schwerer unerwünschter Herzereignisse, der sogenannten *Major Adverse Cardiac Events* (Herzinfarkt, der Tod des Patienten, die Notwendigkeit eines aortokoronaren-Bypasses oder einer PTCA) betrug nach einem Jahr 5,8 % in der Gruppe *Cypher Select* gegenüber 28,8 % in der Kontrollgruppe *Bx Velocity* ( $p < 0,001$ ) (Morice et al. 2002). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2007 umfasste 38 Studien und schloss 18.023 Patienten mit koronarer Stentversorgung ein. Das *follow up* erfolgte bis zu vier Jahre. Thema der Studien war ein Vergleich von *bare-metal stents* mit *drug-eluting stents* bzw. ein direkter Vergleich von *sirolimus-eluting stents* und den mit einem Taxan beschichteten *paclitaxel-eluting* Koronarstents. Die besten klinischen Ergebnisse zeigte das mit Sirolimus beschichtete Modell: Während sich die Mortalität der beschichteten und unbeschichteten Stenttypen vergleichbar darstellte, bot er das geringste Herzinfarktrisiko (Hazard Rate: 0,81 im Vergleich zu *bare-metal stents*) (Hazard Rate: 0,83 im Vergleich zum *paclitaxel-eluting stent*). Die Notwendigkeit einer Revascularisierung der Zielstenose war im Vergleich zu einem *bare-metal stent* deutlich reduziert (Hazard Rate: 0,7) (Stettler et al. 2007).

Andere große Studien und Metaanalysen hingegen beschrieben ein erhöhtes Risiko der *drug-eluting stents* für die Entstehung von Stentthrombosen in einem Zeitraum von bis zu drei Jahren nach Implantation. Diese in der Literatur als *late drug-eluting stent thrombosis* bezeichnete Komplikation konnte nach Implantation unbeschichteter Stents seltener

beobachtet werden. Lüscher et al. die 2009 den Pathomechanismus dieser Thrombosierung untersuchten berichteten in diesem Zusammenhang u.a. von einer gestörten Reendothelialisierung und verzögerten postinterventionellen arteriellen Heilung. Desweiteren von der Freisetzung des sogenannten *tissue factor* und Entstehung eines Milieus, welches die Bildung einer Thrombose begünstigt. Ein Zusammenhang zwischen der Polymerbeschichtung der Stents und der Thromboseentstehung konnte ebenfalls beobachtet werden Aufgrund der unzureichenden Datenlage empfahlen die Autoren die Durchführung weiterer Studien. Caixeta et al. untersuchten das klinische Outcome von Patienten nach Implantation eines *Cypher Select*-Stent in einem Zeitraum von fünf Jahren. Sie schlossen vier randomisierte Studien mit insgesamt 1.748 Patienten ein und verglichen die Daten mit denen unbeschichteter Metallstents. Eine erhöhte Rate an Stentthrombosen nach Implantation beschichteter Stents im Vergleich zu unbeschichteten Modellen konnten sie nicht feststellen (Caixeta et al. 2009).

## 1.4 Sirolimus

Sirolimus bezeichnet ein Makrolid-Antibiotikum ( $C_{51}H_{79}NO_{13}$ ) namens Rapamycin der Firma Wyeth Europa Ltd., Taplow, Großbritannien. Es handelt sich um ein Fermentationsprodukt des Bakteriums *Streptomyces hygroscopicus*, das in den siebziger Jahren aus einer Bodenprobe der Osterinsel (Rapa Nui) isoliert wurde. Im Jahr 2001 wurde es von der europäischen Zulassungsbehörde EMA für Deutschland zur Prophylaxe der Organabstoßung nach Nierentransplantation bei Erwachsenen zugelassen. In der Kombination mit Kortikosteroiden und Cyclosporin A kommt es bei einem geringen und mittleren Abstoßungsrisiko zum Einsatz (Hofner 2003).

Sirolimus hemmt die Proliferation von T-Zellen und unterdrückt so T-Zell-vermittelte Abstoßungsreaktionen. Das lipophile Rapamycin (SL) diffundiert in die Zelle und bindet an das intrazelluläre Immunophilin *FK binding protein* (FKBP). Der entstehende Komplex aus Sirolimus und FKBP hemmt die durch Zytokine und Wachstumsfaktoren wie Interleukin 2 vermittelte Aktivierung der Kinase mTOR (*mammalian target of rapamycin*) mit konsekutiver Synthese von Zellzyklusproteinen. mTOR reguliert wichtige Wege des Zellwachstums und der Zellproliferation, indem sie den Übergang der späten G1- in die S-Phase des Replikationszyklus gewährleistet und so z.B. die T-Zell-Proliferation fördert (Hofner 2003; Sehgal 2003). Dieser Zellproliferation wird durch eine Hemmung der Kinase  $p34^{cdc2}$  und anschließender Komplexbildung mit Cyclin E entgegengewirkt. Der Abbau des Zellzyklusinhibitors  $p27^{kip}$  wird verhindert, ein Arrest der Zelle in der späten G1-Phase des Zellreplikationszyklus resultiert (Stepkowski 2000). Außerdem führt die Inhibierung verschiedener, wachstumsfördernder Zellzyklusproteine zur indirekten Proliferationshemmung. So wird die Translation von Wachstumsfaktoren durch den eukaryontischen Initiationsfaktor 4E (eIF-4F) gehemmt (Sehgal 2003). Rapamycin verhindert außerdem die Aktivierung der Kinase  $p70^{S6K}$ . Ihre Aufgabe besteht in der Förderung der Translation von Zytokin-mRNAs und reguliert den eukaryontischen Elongationsfaktor 2, der eine wichtige Rolle in der Replikation der DNA spielt (Sehgal 1998)(s. Abbildung 1).



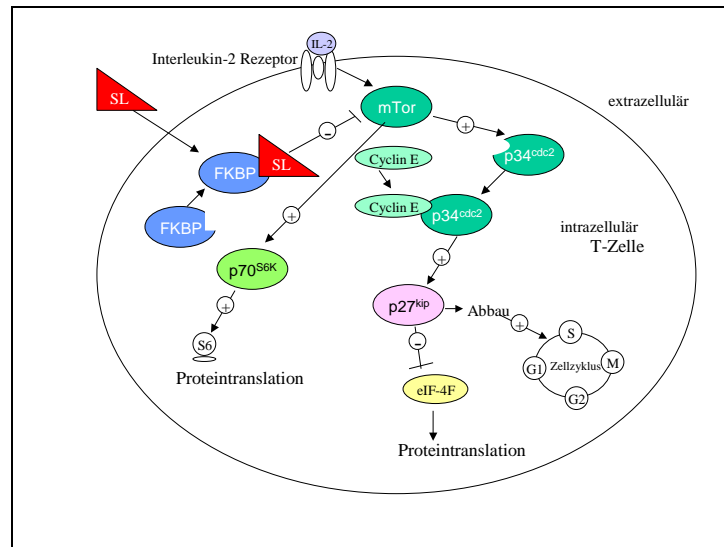


Abbildung 1: Der Sirolimus (Rapamycin)–Wirkmechanismus

Die pharmakologischen Eigenschaften von Sirolimus werden auch im Rahmen der interventionellen Therapie symptomatischer Stenosen bei Patienten mit ischämischen, kardiovaskulären Erkrankungen genutzt. Trotz einer hohen primären Erfolgsrate mit guten angiographischen und klinischen Ergebnissen (Al Suwaidi et al. 2000) stellt das Auftreten einer Hyperplasie der Neointima nach perkutaner Stentimplantation eine gefürchtete Komplikation dar. Dabei migrieren Gefäßmuskelzellen in das gestentete Koronarsegment und führen durch Proliferation zu einer Restenosierung des initial erweiterten Gefäßes (Farb et al. 1999), eine In-Stent-Restenose entsteht: Das während der Stentimplantation entstehende Barotrauma führt zunächst zu einer transmuralen Schädigung, das Gerinnungssystem wird aktiviert und eine vierphasige Entzündungsreaktion ausgelöst (Farb et al. 1999). Thrombozyten und Makrophagen werden aktiviert, Wachstumsfaktoren und Zytokine stimulieren glatte Muskelzellen der Media, die in die Intima des Gefäßes migrieren. Dort proliferieren sie und synthetisieren extrazelluläre Matrix (Bornfeldt et al. 1994, Casscells et al. 1994). Nach zwei bis vier Wochen zeigt sich die Proliferation glatter Muskelzellen regredient und die Synthese extrazellulärer Matrix dominiert den Prozess der Restenosierung.

Die Implantation von Sirolimus-beschichteten Koronarstents verbindet die mechanische Wirkung eines Stents mit den pharmakologischen Eigenschaften des Makrolids. Rapamycin weist bei einer guten Gewebegängigkeit und einer langen Gewebe-Halbwertszeit eine selektiv antiproliferative, antimigratorische Wirkung auf die am Mechanismus der Restenosierung in Blutgefäßen maßgeblich beteiligten glatten Muskelzellen auf. Der Übergang glatter

Muskelzellen von der späten G1-Phase in die S-Phase der Mitose wird verhindert (Leon et al. 2006), die Stimulation glatter Muskelzellen durch Wachstumsfaktoren wie dem *basic fibroblast growth factor* (bFGF) oder dem *platelet-derived growth factor* (PDGF) wird unterbunden (Sehgal 2003). Auch die Produktion des inflammatorischen Zytokins TNF- $\alpha$  wird vermindert. TNF- $\alpha$  findet sich in der Neointima restenosierter Koronargefäße, wird von den glatten Muskelzellen selbst produziert und fördert deren Migration und Proliferation (Adkins et al. 2004). Rapamycin wirkt außerdem antiinflammatorisch, indem es die zytokinvermittelte Entzündungsreaktion an Zelloberflächen und die Funktion von Makrophagen beeinflusst. Unter anderem führt es zu einer Downregulierung der Genexpression des *endothelial monocyte-activating polypeptid-II* (EMAP-II). Dieses proinflammatorische Zytokin fungiert als chemischer Lockstoff für Makrophagen, die sich an den Mechanismus der Restenosierung beteiligten glatten Muskelzellen anlagern (Zohlhöfer et al. 2004).

## 1.5 Zielsetzung der Arbeit

Immunmodulatorisch beschichtete Stents in den Atemwegen wurden bislang noch nicht systematisch untersucht. Die Fragestellung der geplanten Untersuchung zielt darauf ab, den Einfluss Sirolimus-beschichteter Stents auf die Granulationstendenz, Epithelisierung und Entzündungsreaktion des respiratorischen Epithels zu untersuchen. Die antiproliferativen und antiinflammatorischen Eigenschaften der Sirolimus-Polymerbeschichtung metallischer Koronarstents könnten auch im Bronchialsystem zu einer geringeren inflammatorischen Affektion der Bronchialwände mit einem (im Vergleich zu unbeschichteten Metallstents) verminderten Wachstum von Granulationsgewebe führen. Es handelt sich um eine Orientierungsstudie. Hierzu wurden weiblichen Kaninchen der Rasse New Zealand White Rabbits ballonexpandierbare *bare-metal* und *drug-eluting* Metallstents mit Hilfe eines Angiographiesystems in die großen Atemwege implantiert und nach Explantation histopathologisch und immunhistochemisch untersucht. Voraussetzung für diese Reaktionsabläufe (Epithelisierung, Infiltration von Entzündungszellen und Wachstum von Granulationen) ist ein intakter Gesamtorganismus.

Besonderes Augenmerk gilt folgenden Fragestellungen:

1. Welche zellulären Mechanismen führen zu einem Einwachsen der Stentstreben in das umgebende Gewebe und zur Entstehung von Granulationsgewebe?
2. Inwieweit findet eine Beteiligung von Entzündungszellen wie Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten statt?
3. Weisen die mit Sirolimus immunmodulatorisch beschichteten Stents antiproliferative und antiinflammatorische Eigenschaften auf, welche die Granulationstendenz, Epithelisierung und Entzündungsreaktion des respiratorischen Epithels beeinflussen?
4. Besteht ein Unterschied zwischen der Beeinflussung der Granulationstendenz, Epithelisierung und Entzündungsreaktion der beiden Stentmodelle?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Versuchstiere

Die Kaninchenrasse New Zealand White Rabbits wurde aufgrund ihrer anatomischen und physiologischen Speziesbesonderheiten und der besseren Übertragbarkeit der Versuchsergebnisse auf den Menschen gewählt. Der Durchmesser von Trachea und Hauptbronchien eines ausgewachsenen Kaninchens mit einem Gewicht von drei bis vier Kilogramm entspricht etwa dem eines reifen Neugeborenen. Ebenso zwang die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse mit dem Ziel des Vergleiches vorheriger Studien, in denen andere unbeschichtete Stents verwendet wurden, zum Einsatz dieser Tierart (Loeff et al. 1988; Saito et al. 2002). Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte zunächst ein nicht zufriedenstellender erster Implantationsversuch mit 11 weiblichen Kaninchen. Neun dieser Tiere, welche bei der radiologischen Kontrolle nach einem Monat keinen Stent mehr aufwiesen, wurden nach einer Bronchoskopie zum zweiten Mal Metallstents implantiert. Sechs neuen Tieren ohne vorherige Stentimplantation wurde ebenfalls ein Stent implantiert, so dass die Anzahl der Tiere auf insgesamt 17 erweitert wurde. Die Kaninchen wiesen ein Durchschnittsgewicht von 3539 g zum Zeitpunkt des ersten Implantationsversuches sowie ein Durchschnittsgewicht von 3989 g zum Zeitpunkt des zweiten Implantationsversuches auf. Das Alter lag bei 20 bis 30 Wochen. Die Tiere wurden artgerecht gehalten und gefüttert. Die Unterbringung erfolgte in einer speziellen Einrichtung der Tierexperimentellen Abteilung der Universitätsmedizin Göttingen. Da die unterschiedliche Wirkung der beiden Implantate unmittelbar in einem Organismus verglichen werden konnte, entfiel eine Kontrollgruppe.

## 2.2 Verwendete Stents

### 2.2.1 Modell *Bx Sonic*

Es handelt sich um ein *Bx Sonic Balloon-Expandable Stent System* (Johnsen&Johnsen Cordis, Warren, New Jersey), welches einen Koronarstent aus 316L chirurgischem Edelstahl mit einer Länge von 8 mm beinhaltet. Er wird aus nahtlosem Rohrmaterial lasergeschnitten und elektrolytisch poliert. Der Stent ist auf dem Ballon eines Implantationskatheters vormontiert und kann durch Inflation auf einen bestimmten Durchmesser und eine bestimmte Länge expandiert werden. Der *Bx Sonic*-Stent verbessert die Durchgängigkeit des „koronaren arteriellen Lumens bei Patienten mit symptomatischen, ischämischen kardiovaskulären Erkrankungen aufgrund einzelner de-novo-Läsionen oder restenotischer nativer Läsionen der Koronararterien“ und dient der „Behandlung eines drohenden Verschlusses nach erfolgloser interventioneller Therapie“ (Leon et al. 2006).

### 2.2.2 Modell *Cypher Select*

Im Vergleich zum unbeschichteten *Bx Sonic Balloon-Expandable Stent System* weist der *Cypher Select Sirolimus-eluting Coronary Stent* (Johnsen&Johnsen Cordis, Warren, New Jersey) eine zusätzliche Polymerbeschichtung als Trägersubstanz des Pharmakons auf. Es handelt sich um den Metallstent *Bx Velocity* der Firma Johnson&Johnson Cordis, welcher mit einer Polymermatrix versehen wurde. Diese umschließt die Metallstreben mit einer Schichtdicke von 5-10 µm. Sie besteht aus Poly-n-butyl-methacrylat (PBMA) und Polyethylen-vinyl-acetat (PEVA), setzt Sirolimus kontrolliert frei und gibt es an das umliegende Gewebe ab. Polymer, Sirolimus sowie ein Lösungsmittel stehen in einem Verhältnis von 1:1:1. Die Matrix ist laut Hersteller biokompatibel und nicht-thrombogen, bleibt während der Stentimplantation und Stententfaltung unversehrt und beim Vorschieben des Implantates abriebfest. Ein diese Polymerschicht umgebender *topcoat* ohne Pharmazeutikum sorgt für eine verbesserte Kinetik. Da Sirolimus lipophile Eigenschaften besitzt, diffundiert es schnell in das umliegende Gewebe. 50 % des Wirkstoffes diffundieren innerhalb der ersten Woche, 80 % innerhalb von 30 Tagen, nahezu 100 % innerhalb von 3 Monaten. Wie der Stenttyp *Bx Sonic* dient auch der *Cypher Select* „der Verbesserung des Durchmessers des koronaren arteriellen Lumens bei Patienten mit symptomatischen, ischämischen kardiovaskulären Erkrankungen aufgrund einzelner de-novo-Läsionen der nativen Koronararterien“ (Leon et al. 2006).

## 2.3 Versuchsablauf

### 2.3.1 Implantation

Die geplanten Versuche wurden an Kaninchen der Rasse New Zealand White Rabbits durchgeführt. Diese wurden mittels 0,1 ml kg/KG Xylazin 2 % i.m. und 0,5 ml kg/KG Ketanest 50 mg/ml i.m. in Allgemeinnarkose versetzt, fiberoptisch intubiert (Tubus: Portex 3,5 mm ID) und die Kreislaufstabilität via Pulsoxymetrie überwacht. Um intakte Atemwege für die zu untersuchenden Reaktionsabläufe (Wachstum von Granulationen, Epithelisierung, Infiltration von Entzündungszellen etc.) zu gewährleisten, erfolgten vor jeder Implantation Bronchoskopien der Atemwege. Zur orientierenden Bestimmung der Atemwegsdurchmesser wurde bei einem der Versuchstiere (FMG2) der Bronchialbaum unter sterilen Bedingungen mittels Kontrastmittel (1 ml Ultravist 300, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) unter Durchleuchtung dargestellt (s. Abbildung 2).

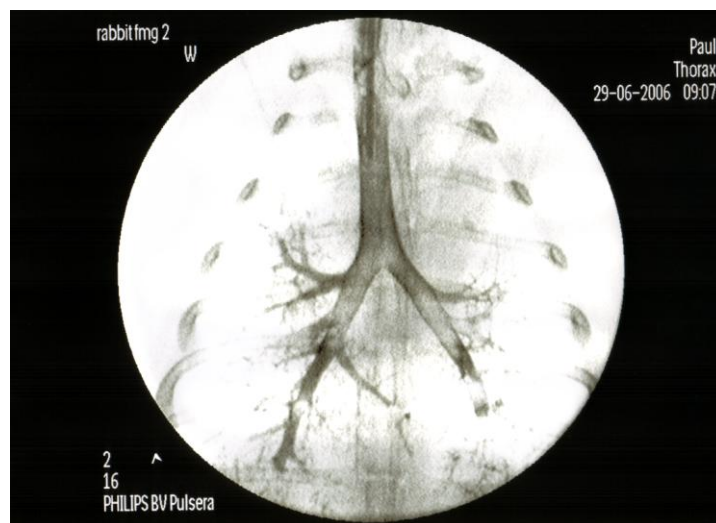


Abbildung 2: Tier FMG2: Darstellung des Bronchialbaumes mittels Kontrastmittelgabe

Am distalen Ende eines Katheters befand sich ein Implantationsballon, auf den ein Koronarstent vormontiert wurde. Dieser wurde mit Hilfe eines Führungsdrahtes über den liegenden Tubus in die Atemwege eingebracht und konnte je nach angewandtem Inflationsdruck auf den gewünschten Durchmesser dilatiert werden (s. Abbildung 3 und Abbildung 4). Unter radiologischer Kontrolle wurden randomisiert jeweils ein unbeschichteter, ballonexpandierbarer Koronarstent *Bx Sonic* sowie ein Sirolimus-beschichteter ballonexpandierbarer

Stent *Cypher Select* in die Hauptbronchien der rechten und linken Lunge implantiert. Im Anschluss daran wurde, soweit möglich, die Lage des Stents mittels flexibler Bronchoskopie kontrolliert und radiologisch mittels C-Bogen dokumentiert. Bei einem ausreichenden Wachheitszustand erfolgte die Extubation der Tiere und ihre Unterbringung in der tierexperimentellen Abteilung der Universitätsmedizin Göttingen.



Abbildung 3: Tier FKZ6: Per Katheter wird ein Stent platziert



Abbildung 4: Tier FKZ6: Mittels eines Ballons wird der Stent dilatiert

### 2.3.2 Verlaufskontrolle und Abbruchkriterien

Zum Vergleich der Bildung von Granulationsgewebe in den Atemwegen der Tiere, dem Ausmaß der Schleimhautwucherungen und der Lage der Stents erfolgten nach einem, drei, sechs und zwölf Monaten eine Kontrollbronchoskopie in Allgemeinnarkose sowie die radiologische Kontrolle mittels C-Bogen (s. Abbildung 5). Das Gewicht, der klinische Zustand und das Verhalten der Tiere wurden regelmäßig überwacht. Vorzeitige Abbruchkriterien des Experimentes stellten Tachypnoe sowie andere Zeichen einer Dyspnoe dar. Sie dienten gemeinsam mit Infekten des Respirationstraktes auch in vergleichbaren Studien als wichtige Verlaufs- und Kontrollparameter nach Stentimplantation (Nicolai 2008).



Abbildung 5: Versuchsaufbau zur Implantation und Verlaufskontrolle

### 2.3.3 Explantation

Nach 12 Monaten wurden die Kaninchen nach letzter Kontrolle mittels Thiopental getötet. Der Bronchialbaum wurde mitsamt der Lunge zur weiteren Untersuchung entnommen und die Präparate samt umgebendem Gewebe freipräpariert.



## 2.4 Implantataufarbeitung

### 2.4.1 Gewebefixierung

Alle explantierten Implantate wurden mit einem schmalen Saum umgebenden Gewebes in Formalin fixiert.

### 2.4.2 Einbettung in Kunstharz

Eine Einbettung in Paraffin, wie sie routinemäßig zur histologischen Auswertung verwendet wird, konnte aufgrund der metallischen Implantate nicht durchgeführt werden. Zur Herstellung dünner Schliffe von nicht in Paraffin eingebetteten Geweben und Materialien dient die „Trenn-Dünnschliff-Technik“ (Donath und Breuner 1982), welche zur Aufarbeitung der Gewebeanteile mit Stent zum Einsatz kam. Die in Formalin fixierten Präparate wurden nach Entwässerung mittels eines speziellen Polymerisationssystems auf der Basis von Methylmethacrylat (Technovit 9100, Kulzer&Co, Werheim, Deutschland) eingebettet. Das Formalin wurde ausgewaschen und das Präparat in einer aufsteigenden Ethanolreihe mehrere Stunden lang bei Raumtemperatur entwässert. Es folgten die Inkubation mit dem Intermediärmedium Xylol sowie Infiltrationsschritte mit Methylmethacrylat. Zur Einbettung des Implantats wurde dieses anschließend in einem Einbettring mit Methylmethacrylat enthaltendem Polymerisationsgemisch übergossen und zur Aushärtung 48 Stunden bei  $-2$  bis  $-4$  °C gelagert (s. Abbildung 6).

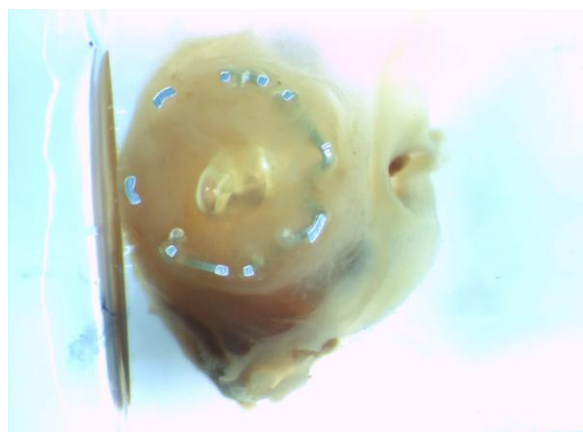


Abbildung 6: Präparat 432: Einbettung in einen Kunstharzblock

(Modell *Bx Sonic*, Vergrößerung 20fach)

### 2.4.3 Histologie

#### Anfertigung von Schleifpräparaten

Nach Einbettung der Präparate in Kunstharz folgte die Herstellung dünner Schnitte von 200 µm Dicke mittels einer Diamantbandsäge (300 CP, Exakt Apparatebau GmbH, Norderstedt, Deutschland). Die zur lichtmikroskopischen Untersuchung erforderlichen Semidünnschnitte mit einer Dicke von ca. 25 µm wurden mit Hilfe eines Mikroschleifsystems hergestellt (400 CS, Exakt Apparatebau GmbH, Norderstedt, Deutschland).

#### Angewandte Färbemethode

Für diese Arbeit erfolgte die histologische Übersichtsfärbung nach Richardson. Die dafür erforderliche Färbelösung enthält Methylenblau, Natriumtetraborat (Borax) und Aqua dest. sowie Azur II und Aqua dest.. Die Präparate wurden für zwei Minuten bei 60° C in der Färbelösung inkubiert. Basophile Strukturen wie Zellkerne färbten sich blau, metachromatische Strukturen rotviolett. Neben der histologischen Standardfärbung wurden in der vorliegenden Arbeit zur Gewebecharakterisierung auch immunhistochemische Färbeverfahren angewandt. Zur Detektierung spezifischer Gewebean Antigene mittels Antikörpern war allerdings ein Herauslösen des Kunststoffes (Methylmethacrylat) erforderlich. Dies war nach Aufbringen der Dünnschliffe auf Glasobjektträger möglich. Die Fixierung auf den Objektträgern erfolgte mit einem speziellen Silikonkleber (Elastosil E41, Wacker Chemie, München, Deutschland) (Quentin et al. 2008). Die nachfolgende Deplastifikation wurde mit Xylol und 2-Methoxyethylacetat (MEA) durchgeführt.

#### Graduierung des Einwachsens der Stentstreben

Die Graduierung des Einwachsens der Stentstreben erfolgte anhand einer modifizierten Punkteskala nach Carter et al. Sie definierten diese für den Grad der Epithelisierung koronarer *drug-eluting stents* und beschrieben die epitheliale Bedeckung von Stentstreben im Gefäßlumen in Prozent (Carter et al. 2004).

„0: kein Einwachsen der Stentstreben“

„1: Einwachsen der Stentstreben im Lumen zu <25 %“

„2: Einwachsen der Stentstreben im Lumen zu 25-75 %“

„3: Einwachsen der Stentstreben im Lumen zu >75 %“

Die Begriffe des Einwachsens und der Inkorporation einer Stentstrebe in das Bronchusgewebe werden im Rahmen dieser Arbeit synonym verwendet. Sie sind definiert als eine Bedeckung der jeweiligen Stentstrebe mit Granulationsgewebe und/oder mehrschichtigem Epithel. Einige Stentpräparate der vorliegenden Arbeit befanden sich im Bereich des Hauptbronchuslumen, andere hatten den Bronchus anteilig penetriert und wiesen eine Lage in den Segmentbronchien und dem umgebenden Lungengewebe auf. Die Beurteilung des Einwachsens von Stentstreben erfolgte daher unter Berücksichtigung der Präparate mit einer regelrechten Lage im Hauptbronchus (Modell *Bx Sonic*: Präparat 432, 488, 495 und Modell *Cypher Select*: Präparat 489, 493, 497).

### **Graduierung der inflammatorischen Prozesse**

Die semiquantitative, histologische Graduierung der inflammatorischen Prozesse erfolgte ähnlich dem sogenannten *inflammatory score*, einer 3-Punkteskala nach Schwartz et al., die bereits von Lim et al. im Rahmen histologischer Untersuchungen restenosierender Koronarstenosen am Tiermodell genutzt wurde (Lim et al. 2008). Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte eine Übertragung auf die durch den Kontakt zu Stentstreben ausgelöste lymphohistiozytäre Entzündungsreaktion des bronchialen Gewebes.

„0: no inflammatory cells surrounding the strut“

„1: light, noncircumferential histiocytic infiltrate surrounding the strut“ - (entspricht einer leichten lymphohistiozytären Infiltration)

„2: localized, moderate to dense cellular aggregate surrounding the strut noncircumferentially“ - (entspricht einer moderaten lymphohistiozytären Infiltration)

„3: circumferential, dense lymphohistiocytic cell infiltration of the strut“ - (entspricht einer starken lymphohistiozytären Infiltration)

#### **2.4.4 Immunhistochemie**

Zur Ergänzung der konventionellen, histologischen Analyse folgten immunhistochemische Untersuchungen, um verschiedene Antigene im Gewebe nachzuweisen.

##### **Etablierung der Differenzierungsmarker**

Zunächst erfolgte die Etablierung der verwendeten Primärantikörper für die Spezies Kaninchen. Ein Tier der Rasse New Zealand White Rabbit wurde mittels Thiopental getötet und Lymphknoten, ein Teil der Milz sowie ein Teil der Aorta entnommen. Alle Präparate wurden in Formalin fixiert. Es folgte die Einbettung in Paraffin sowie ein Zuschnitt der Präparate und ihre Fixierung auf einem Objektträger. Mittels Xylol und einer absteigenden Alkoholreihe wurden sie deparaffinisiert und rehydriert. Im Anschluss an eine Antigen-demaskierung mittels Citratpuffer oder Tris/EDTA-Puffer (pH9) erfolgte eine Blockierung der endogenen Peroxidase. Zur Reduzierung unspezifischer Hintergrundfärbung wurde eine Inkubation mit einem Antikörperdiluent durchgeführt. Der Primärantikörper wurde in verschiedenen Verdünnungen auf den Objektträger gebracht und bei 4°C über Nacht inkubiert. Eine Negativkontrolle ohne Antikörper wurde ebenfalls angefertigt. Am nächsten Tag schloss sich die 60-minütige Inkubation des Sekundärantikörpers an. Eine Inkubation mit einem DAB Chromogen System für 5-10 Minuten zur Visualisierung sowie eine Gegenfärbung durch Hämalaun folgten. Die Schnitte wurden mittels einer aufsteigenden Alkoholreihe und Xylol dehydriert und in Entellan® der Firma Merck eingebettet (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland).

##### **Verwendete Antikörper**

Es handelte sich um Antikörper gegen Aktin und Myosin glatter Muskelzellen zum Nachweis dieser Mikrofilamente in Muskelzellen, Myofibroblasten und myoepithelialen Zellen. Antikörper gegen Vimentin dienten dem Nachweis von Zellen mesenchymaler Herkunft. Das Intermediärfilament Desmin wurde zum Nachweis differenzierter Muskelzellen genutzt sowie CD3 für T-Lymphozyten und CD 79 für B-Lymphozyten. Es wurden folgende antigenspezifische Antikörper etabliert und angewandt (s. Tabelle 1):

<b>Primärantikörper</b>	
Smooth Muscle Aktin (SMA)	Monoclonal Mouse Anti-Human Smooth Muscle Actin Clone 1A4 DAKO M0851 (Dako Deutschland GmbH, Hamburg, Deutschland)
Smooth Muscle Myosin (SMMMyosin)	Mouse Anti-Human Smooth Muscle Myosin, Heavy Chain Chemicon MAB 3568 (Millipore GmbH, Schwalbach/Ts., Deutschland)
Vimentin	Monoclonal Mouse Anti-Vimentin Clone V9 DAKO M0725 (Dako Deutschland GmbH, Hamburg, Deutschland)
Desmin	D9 Mouse monoclonal Ig G Progen No. 10519 (PROGEN Biotechnik GmbH, Heidelberg, Deutschland)
CD 3	Goat polyclonal anti CD3 IgG (M-20) Santa Cruz sc-1127 (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Heidelberg, Deutschland)
CD79	Monoclonal Mouse Anti-Human CD79 $\alpha$ cy Clone HM57 DAKO M7051(Dako Deutschland GmbH, Hamburg, Deutschland)
<b>Sekundärantikörper</b>	
SMA, SMMMyosin, Vimentin und Desmin	Polyclonal Rabbit Anti-Mouse Immunglobulins DAKO P0260 (Dako Deutschland GmbH, Hamburg, Deutschland)
CD3 und CD79	Polyclonal Rabbit Anti-Goat Immunglobulin DAKO (Dako Deutschland GmbH, Hamburg, Deutschland)

Tabelle 1: Etablierte und verwendete Antikörper

## 2.5 Technische Ausrüstung

Die Kaninchen wurden direkt vor und unmittelbar nach der Implantation der Stents radiologisch und bronchoskopisch untersucht. Dies wurde im Tierstall der Universitätsmedizin Göttingen mit Hilfe eines BiCor Plus/T.O.P. Geräts (Anlage für Koronarangiographie und Intervention der Firma Siemens AG, München, Deutschland) und eines hochauflösenden digitalen Bildsystems HICOR T.O.P. durchgeführt. Bei dem verwendeten flexiblen 2,5 mm Bronchoskop handelt es sich um ein Modell der Firma Storz (Karl Storz GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland). Zur histologischen Auswertung wurde das Lichtmikroskop LEICA DM LB (Leica Mikrosystems GmbH, Wetzlar, Deutschland) benutzt. Eine hochauflösende CCD-Farbkamera Color View II für biomedizinische und material-wissenschaftliche Untersuchungen wurde zur Bilddokumentation verwendet. Die Bildbearbeitung wurden mit der Software Analysis 3.2 der Firma Olympus (Olympus Europa Holding GmbH, Hamburg, Deutschland) durchgeführt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Versuchsverlauf

#### 3.1.1 Implantationsversuche

##### Erster Implantationsversuch

Es erfolgte die Implantation von 22 Stents in 11 weibliche Kaninchen. Der Innendurchmesser der Implantate betrug bei einem Inflationsdruck von durchschnittlich 12,5 atm (12-14 atm) zwischen 3,61 mm und 3,70 mm. Vereinzelt bestand die Notwendigkeit einer Nachdilatation der initial platzierten Stents, um die Adhärenz zur Bronchialwand zu gewährleisten (Tier FKY8, FKZ6 und FLS3). Es handelte sich in allen Fällen um das in den rechten Hauptbronchus platzierte Implantat, zweimal um das Modell *Bx Sonic* und einmal um das Modell *Cypher Select*. Bei neun von 11 Tieren wurde der Stent im Bereich des vierten Interkostalraumes (ICR) platziert, unmittelbar nach dem Bronchusabgang von der Trachea (s. Abbildung 7). Ausnahmen boten zwei Tiere: Kaninchen FMK7 zeigte eine beidseitige postinterventionelle Stentlage im Bereich der fünften Interkostalräume medial der Medioklavikularlinie (s. Abbildung 8). Die implantierten Stents des Tier FLS3 lagen im vierten Interkostalraum links, sowie im fünften Interkostalraum rechts, medial der Medioklavikularlinien (s. Abbildung 9).

Alle Narkosen verliefen komplikationslos. In der nach Implantation durchgeführten Bronchoskopie zeigte Kaninchen FLO6 am rechten Stent leichte Schleimhautblutungen. Dyspnoe oder Infekte der Atemwege traten im weiteren Verlauf nicht auf, die Nahrungsaufnahme der Tiere und ihr Sozialverhalten blieben unauffällig. Die bronchoskopische und radiologische Kontrolle im darauffolgenden Monat zeigte einen Verlust von insgesamt 19 der 22 Stents, entsprechend 86,4 % der eingesetzten Implantate (s. Tabelle 2). Kaninchen FMK7 wies einen Stent auf (Modell *Bx Sonic*/Präparat 432). Kaninchen FLS3 trug zwei dislozierte Stents in sich (Modell *Bx Sonic* und *Cypher Select*), eins der Implantate saß in der Trachea (s. Abbildung 10).

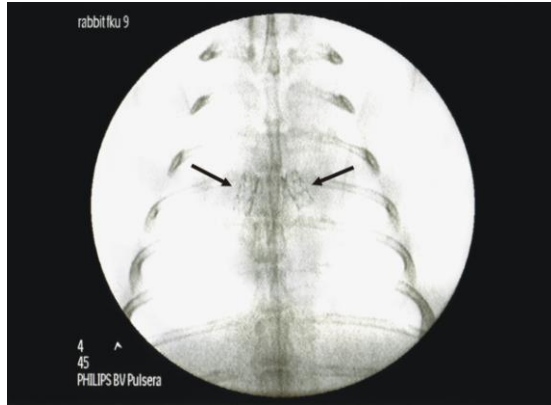


Abbildung 7: Tier FKU9: Typische Stentlokalisierung des 1. Versuchsdurchlaufes im 4. ICR bds. nahe der Trachea (schwarze Pfeile)

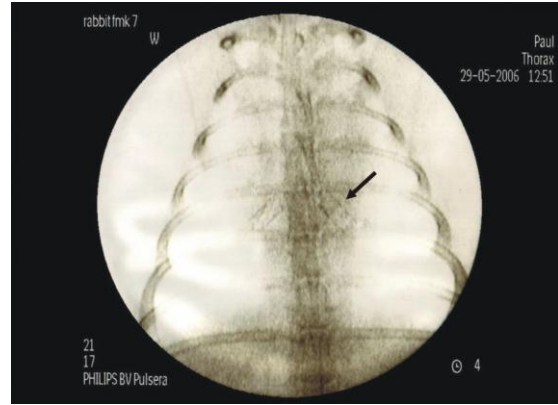


Abbildung 8: Tier FMK7: Präparat 432 links im 5. ICR medial der Medioklavikularlinie gelegen (schwarzer Pfeil)

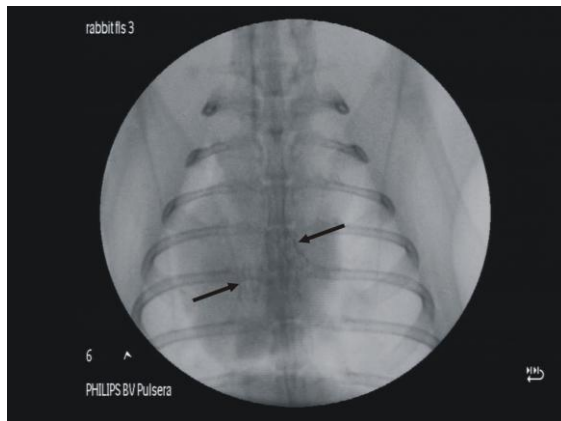


Abbildung 9: Tier FLS3 mit postinterventioneller Stentlage im 4. ICR links und 5. ICR rechts medial der Medioklavikularlinie (schwarze Pfeile)

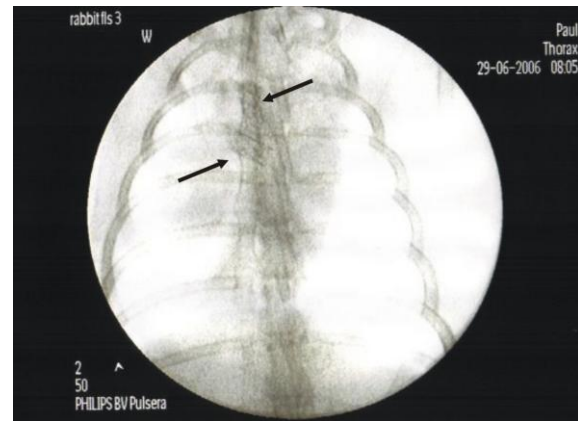


Abbildung 10: Tier FLS3 nach vierwöchiger Kontrolle, beide Stents sind nach kranial disloziert (schwarze Pfeile)

Kaninchen	Cypher rechts	Cypher links	Sonic rechts	Sonic links	follow up 01. Monat	Anzahl der verbliebenen Stents	untersuchtes Präparat
FKU9	12 atm			12 atm	expektoriert	0	
FLO6		12 atm	12 atm		expektoriert	0	
FKZ6	12 atm			12 atm	expektoriert	0	
FKY8	14 atm			14 atm	expektoriert	0	
FMG2		14 atm	14 atm		expektoriert	0	
3AAX	12 atm			12 atm	expektoriert	0	
3FTQ	14 atm			14 atm	expektoriert	0	
JKF8	12 atm			12 atm	expektoriert	0	
3AGX	14 atm			14 atm	expektoriert	0	
FMK7	12 atm			12 atm	Sonic links	1	432 Sonic
FLS3		12 atm	12 atm		Sonic rechts Cypher links	2	

Tabelle 2: Inflationsdruck der verwendeten Stentmodelle und follow up der 1. Versuchsdurchführung nach einem Monat

### **Zweiter Implantationsversuch**

Sechs Monate nach der ersten Implantation erfolgte ein erneuter Implantationsversuch. Die Gruppe der vorhandenen Versuchstiere wurde um sechs Kaninchen erweitert und eine exemplarische, orientierende Bronchographie zur Darstellung der Atemwege durchgeführt (s. Abbildung 2, S.18). 15 Tieren wurden 30 neue Stents implantiert. Ein Tier (3AGX) verstarb an einem iatrogenen Pneumothorax, die übrigen Implantationen verliefen unauffällig, so dass am Ende des zweiten Implantationsversuches 14 Tieren 28 Stents erfolgreich implantiert werden konnten. Der Innendurchmesser der Implantate wurde bei einem Inflationsdruck von durchschnittlich 14,4 atm (12-20 atm) auf 3,61mm bis 3,9 mm erhöht. Die Platzierung der Atemwegstents erfolgte unterhalb des vierten Interkostalraumes, da alle Tiere im Rahmen der ersten Versuchsdurchführung ihre Stents in dieser Position expektoriert hatten. Alle gewonnenen Stentpräparate mit einer Lage im Hauptbronchus erfuhren einen durchschnittlichen Inflationsdruck von 14 atm und lagen im Bereich des 5.-6. Interkostalraumes medial der Medioklavikularlinie (488, 489, 493, 495 und 497) (s. Markierungen in Tabelle 3). Bei zwei Tieren wurden in der postinterventionellen Bronchoskopie leichte Schleimhautblutungen festgestellt (FKY8 linker Stent /Präparat 491 Modell *Cypher Select*, 3AAX linker Stent/Präparat 497 Modell *Cypher Select*). Die Narkosen konnten erneut komplikationslos durchgeführt werden.



Kaninchen	Cypher rechts	Cypher links	Sonic rechts	Sonic links	Lage im Interkostalraum	Lage zur Medioklavikularlinie	am Versuchsde untersuchtes Präparat	Präparatlage
FKU9	14 atm				7	medial	expektoriert	
FLO6	<b>12 atm</b>			16 atm	7	lateral	494 Sonic	Segmentbronchus
FKZ6				12 atm	7	<b>medial</b>	<b>493 Cypher</b>	<b>Hauptbronchus</b>
FKY8					7	lateral	492 Sonic	Segmentbronchus
FMG2					<b>5</b>	<b>medial</b>	<b>489 Cypher</b>	<b>Hauptbronchus</b>
3AAX			<b>10 atm</b>		<b>5</b>	<b>medial</b>	<b>488 Sonic</b>	<b>Hauptbronchus</b>
3FTQ					7	lateral	491 Cypher	Lungengewebe
JKF8	14 atm		16 atm		6	lateral	490 Sonic	Lungengewebe
3AHP	12 atm		20 atm		6	medial	486 Sonic	Segmentbronchus
3FGK	16 atm			16 atm	5-6	medial	expektoriert	
3EXS	14 atm				<b>6</b>	<b>medial</b>	<b>497 Cypher</b>	<b>Hauptbronchus</b>
3EUP			16 atm		7	medial	expektoriert	
3FFE				<b>14 atm</b>	5-6	medial	expektoriert	
3EVS					6	medial	expektoriert	
				16 atm	6-7	medial	expektoriert	
				16 atm	6	medial	expektoriert	
				14 atm	5-6	medial	expektoriert	
				14 atm	6	medial	expektoriert	
				14 atm	6	medial	expektoriert	
				14 atm	6-7	medial	expektoriert	
				14 atm	6	medial	expektoriert	
				14 atm	6-7	medial	expektoriert	
				14 atm	6	medial	expektoriert	
				14 atm	6-7	medial	expektoriert	
				14 atm	6	medial	expektoriert	
				14 atm	7	medial	expektoriert	

Tabelle 3: : Inflationsdruck, Platzierung und Lage der einzelnen Stentmodelle der 2. Versuchsdurchführung zum Zeitpunkt der Implantation, Markierungen = Präparate mit einer korrekten Lage im Hauptbronchus

### 3.1.2 Verlaufskontrollen

Es folgten die bronchoskopischen und radiologischen Verlaufskontrollen nach einem, drei, sechs und zwölf Monaten. Die zwei Tiere des ersten Versuchsdurchlaufes (FMK7 und FLS3 mit insgesamt drei Stents) wurden in die folgenden Untersuchungen miteingeschlossen. Bei ihnen erfolgte das *follow up* daher nach einem, acht und dreizehn Monaten. Kaninchen FLS3 der ersten Versuchsdurchführung hatte acht Monate nach Stentimplantation beide dislozierte Implantate expektoriert, Kaninchen FMK7 wies bis zum Versuchsende einen Stent Modell *Bx Sonic* auf (s. Tabelle 4).

Kaninchen	01 Monat	8 Monate	13 Monate	untersuchtes Präparat
FMK7	Sonic links	Sonic links	Sonic links	432 Sonic
	expektoriert			
FLS3	Cypher links	expektoriert		
	Sonic rechts	expektoriert		
<b>Anzahl der verbliebenen Stents</b>	3	1	1	1
Stentverlust	1	2	0	0
<i>davon Sonic</i>	0	1	0	0
<i>davon Cypher</i>	1	1	0	0

Tabelle 4: *Follow up* der Tiere mit Stent der 1. Versuchsdurchführung

Einen Monat nach Durchführung der zweiten Implantation ließen sich im Rahmen des bronchoskopischen und radiologischen *follow up* 15 der initial 28 platzierten Stents nachweisen. Sechs Stents Modell *Bx Sonic* und sieben Modelle *Cypher Select* waren expektoriert worden. Nach drei Monaten betrug die Anzahl der Implantate 11. Erneut war es zum Verlust von vier Exemplaren gekommen, drei *Cypher Select* und ein *Bx Sonic*. Nach einem halben Jahr ließen sich zehn Stents nachweisen, ein weiterer unbeschichteter Stent *Bx Sonic* war expektoriert worden. Bis zum Ende des Versuches kam es zu keinen weiteren Verlusten (s. Tabelle 5). Die nach einem Monat durchgeführten Kontrollen zeigten in beiden Versuchsdurchführungen eine besonders hohe Rate an Expektionen. In der ersten Versuchsdurchführung betrug der Verlust 86,4 % (19 von 22 Stents). In der zweiten Versuchsdurchführung nach einem Monat 53,6 % (15 von 28 Stents), insgesamt betrug die Expektationsrate nach zwölf Monaten 64,3 % (18 von 28 Stents). Ein Zusammenhang zwischen Stenttyp und Expektationsrisiko oder Stenttyp und Zeitpunkt des Verlustes konnte nicht festgestellt werden.

Kaninchen	01 Monat	03 Monate	06 Monate	12 Monate	untersuchtes Präparat
FKU9	Cypher rechts	expektoriert			
	Sonic links	Sonic links	Sonic links	Sonic links	494 Sonic
FLO6	Cypher rechts	Cypher rechts	Cypher rechts	Cypher rechts	493 Cypher
	Sonic links	Sonic links	Sonic links	Sonic links	492 Sonic
FKZ6	Cypher links	Cypher links	Cypher links	Cypher links	489 Cypher
	Sonic rechts	Sonic rechts	Sonic rechts	Sonic rechts	488 Sonic
FKY8	Cypher links	Cypher links	Cypher links	Cypher links	491 Cypher
	Sonic rechts	Sonic rechts	Sonic rechts	Sonic rechts	490 Sonic
FMG2	Cypher links	expektoriert			
	Sonic rechts	Sonic rechts	Sonic rechts	Sonic rechts	486 Sonic
3AAX	Cypher links	Cypher links	Cypher links	Cypher links	497 Cypher
	Sonic rechts	Sonic rechts			
3FTQ	expektoriert				
	Sonic links.	Sonic links	Sonic links	Sonic links	495 Sonic
JKF8	Sonic links	expektoriert			
	expektoriert				
3AHP	expektoriert				
	expektoriert				
3FGK	Cypher rechts	expektoriert			
	expektoriert				
3EXS	expektoriert				
	expektoriert				
3EUP	expektoriert				
	expektoriert				
3FFE	expektoriert				
	expektoriert				
3EVS	expektoriert				
	expektoriert				
<b>Anzahl der verbliebenen Stents</b>	15	11	10	10	10
Stentverlust	13	4	1	0	0
<i>davon Sonic</i>	6	1	1	0	0
<i>davon Cypher</i>	7	3	0	0	0

Tabelle 5: Follow up der 2. Versuchsdurchführung

### Narkoseüberhang

Drei Kaninchen zeigten während des *follow up* einen deutlichen Narkoseüberhang (FLO6, FKY8, FMG2). Sie boten somit Anzeichen einer geminderten Adaptationsfähigkeit an diese respiratorische, wie kardiovaskuläre Belastungssituation. Retrospektiv handelte es sich bei diesen Tieren um Implantate, die die Bronchien zum Teil durchwandert hatten (Präparat 486 und 492) oder in das Lungengewebe migrierten (Präparat 490 und 491) (s. Tabelle 6). Diese Präparatlage wird im Folgenden als „irregulär“ bezeichnet, da bei der Implantation eine Platzierung der Stents im Hauptbronchus angestrebt wurde. Zeichen von Dyspnoe oder Infekte der Atemwege traten im weiteren Verlauf nicht auf. Die Nahrungsaufnahme aller Tiere und ihr Sozialverhalten blieben weiterhin unauffällig. Eine Analgesie zur Schonung während des Heilungsverlaufes wurde nicht erforderlich.

Kaninchen	Narkoseüberhang	Präparat	Präparatlage
FMK7	nein	432 Sonic	Hauptbronchus
		expektoriert	
FKU9	nein	494 Sonic	Segmentbronchus
		expektoriert	
<b>FLO6</b>	<b>ja</b>	<b>492 Sonic</b>	<b>Segmentbronchus</b>
		493 Cypher	Hauptbronchus
FKZ6	nein	488 Sonic	Hauptbronchus
		489 Cypher	Hauptbronchus
<b>FKY8</b>	<b>ja</b>	<b>490 Sonic</b>	<b>Lungengewebe</b>
		<b>491 Cypher</b>	<b>Lungengewebe</b>
<b>FMG2</b>	<b>ja</b>	<b>486 Sonic</b>	<b>Segmentbronchus</b>
		expektoriert	
3AAX	nein	497 Cypher	Hauptbronchus
		expektoriert	
3FTQ	nein	495 Sonic	Hauptbronchus
		expektoriert	

Tabelle 6: Kaninchen, die einen Narkoseüberhang zeigten, wiesen Atemwegstents mit einer irregulären Lage auf (siehe Markierungen)

### 3.1.3 Gewichtsentwicklung

#### Initialgewicht im ersten Versuchsdurchlauf

Der erste Versuch einer Implantation von 22 Stents in 11 Kaninchen verlief bis auf eine Schleimhautblutung bei Kaninchen FLO6 komplikationslos. Das Gewicht der Tiere zu diesem Zeitpunkt betrug durchschnittlich 3539 g (3100 g-4000 g).

#### Gewichtsentwicklung im Verlauf der ersten Versuchsdurchführung

Das erste *follow up* im folgenden Monat zeigte einen Verlust von 86,4 % der implantierten Stents. Neun von 11 Tieren nahmen an Gewicht zu. Dabei wiesen Kaninchen FMK7 und FLS3, welche als einzige nach einmonatiger Kontrolle noch Implantate aufzeigten, eine mit 130 g und 140 g geringere Gewichtszunahme als Tiere ohne Stent auf. Diese zeigten eine Gewichtszunahme von mind. 170 g bis 390 g. Zwei Kaninchen boten einen Gewichtsverlust. Kaninchen FLO6 mit postinterventioneller Schleimhautblutung verlor 190 g. Tier FKZ6 verlor 310 g, nachdem es zwei Wochen nach Implantation einen stark blutenden Krallenabriss erlitt (s. Tabelle 7).

	Gewicht bei Implantation	Gewicht nach 01 Monat	Gewichtsentwicklung	Anzahl der verbliebenenStents
Kaninchen FMK7	4000 g	4140 g	+140 g	1
Kaninchen FLS3	3380 g	3510 g	+130 g	2
Kaninchen FKU9	3390 g	3760 g	+370 g	0
Kaninchen FLO6	3580 g	3390 g	-190 g	0
Kaninchen FKZ6	3900 g	3590 g	-310 g	0
Kaninchen FKY8	3770 g	4040 g	+270 g	0
Kaninchen FMG2	3450 g	3840 g	+390 g	0
Kaninchen 3AAX	3170 g	3360 g	+190 g	0
Kaninchen JKF8	3770 g	3950 g	+180 g	0
Kaninchen 3AHP	3100 g	3270 g	+170 g	0
Kaninchen 3AGX	3420 g	3700 g	+280 g	0
Durchschnittsgewicht	3539 g	3686 g	+147 g	

Tabelle 7: Gewichtsentwicklung der Kaninchen der 1. Versuchsdurchführung bis zum Zeitpunkt des ersten *follow up* nach 1 Monat

### **Initialgewicht beim zweiten Versuchsdurchlauf**

Es folgte der zweite Versuchsdurchlauf, an dessen Ende zehn Präparate gewonnen werden konnten. Das durchschnittliche Gewicht aller Tiere zum Zeitpunkt der zweiten Implantation betrug 3989 g (3530 g-4760 g). Das Gewicht der Kaninchen der ersten Versuchsdurchführung betrug durchschnittlich 4280 g und somit 741 g mehr als zum Zeitpunkt der ersten Versuchsdurchführung. Das Gewicht der sechs neuen Kaninchen (3AHP, 3FGK, 3EXS, 3EUP, 3FFE und 3EVS) betrug durchschnittlich 3600 g und entsprach somit etwa dem Gewicht der Tiere aus der ersten Versuchsdurchführung (3539 g).

### **Gewichtsentwicklung im Verlauf**

Die Gewichtsentwicklung unterlag hohen Schwankungen. Im Vergleich des Implantationsgewichtes zum Explantationsgewicht der Kaninchen mit Stent zeigte sich letztendlich ein Verlust von durchschnittlich 199 g Körpergewicht nach zwölf Monaten. Eine Ausnahme stellte Tier 3FTQ dar, welches trotz Stent eine regelmäßige Gewichtszunahme aufwies.

Die erste Kontrolle nach vier Wochen ergab zunächst eine Gewichtszunahme aller Tiere mit Implantat von durchschnittlich 122 g. Während dieses Zeitraumes hatten die Kaninchen 53,6 % der Stents expektoriert. Auch im Rahmen der ersten Versuchsdurchführung war es in diesem Zeitraum zu einer vergleichbaren Gewichtszunahme von durchschnittlich 147g gekommen. Lediglich FKZ6 in seinem Zustand nach Krallenabriss zeigte weiterhin einen minimalen Gewichtsverlust. In den darauffolgenden sechs Monaten zeigte sich bei allen Tieren mit Stent eine Gewichtsreduktion von durchschnittlich 154 g nach drei Monaten (vier weitere Stents wurden expektoriert) und durchschnittlich 254 g nach einem halben Jahr (ein Stent wurde expektoriert). Nach zwölf Monaten wiesen sechs der sieben Tiere mit Stent wieder eine Gewichtszunahme von 89 g auf, ihr Ausgangsgewicht konnten sie jedoch nicht mehr erreichen (s. Tabelle 8).

FMK7 der ersten Versuchsdurchführung hatte innerhalb der ersten acht Monate 644 g Körpergewicht gewonnen und nach dreizehn Monaten 444 g verloren (s. Tabelle 9).

	Gewicht bei Implantation	01 Monat		03 Monate		06 Monate		12 Monate		Gewichtsentwicklung insgesamt
		Gewicht	Anzahl der verbliebenen Stents	Gewicht	Anzahl der verbliebenen Stents	Gewicht	Anzahl der verbliebenen Stents	Gewicht	Anzahl der verbliebenen Stents	
Kaninchen FKU9	4170 g	+340 g	2	-300 g	1	-380 g	1	+030 g	1	-310 g
Kaninchen FLO6	4300 g	+040 g	2	-140 g	2	-030 g	2	-020 g	2	-150 g
Kaninchen FKZ6	4760 g	-020 g	2	-390 g	2	-270 g	2	+100 g	2	-580 g
Kaninchen FKY8	4500 g	+080 g	2	-150 g	2	-270 g	2	+070 g	2	-270 g
Kaninchen FMG2	4300 g	+130 g	2	-090 g	1	-240 g	1	+120 g	1	-080 g
Kaninchen 3AAX	4110 g	+100 g	2	-020 g	2	-640 g	1	+280 g	1	-260 g
Kaninchen 3FTQ	3900 g	+180 g	1	+010 g	1	+050 g	1	+040 g	1	+280 g
Kaninchen JKF8	4200 g	+070 g	1		0		0		0	
Kaninchen 3AHP	3950 g		0		0		0		0	
Kaninchen 3FGK	3560 g	+180 g	1		0		0		0	
Kaninchen 3EXS	3660 g		0		0		0		0	
Kaninchen 3EUP	3530 g		0		0		0		0	
Kaninchen 3FFE	3470 g		0		0		0		0	
Kaninchen 3EVS	3430 g		0		0		0		0	
Durchschnittsgewicht	3989 g	+122 g		-154 g		-254 g		+089 g		-199 g

Tabelle 8: Gewichtsentwicklung der Kaninchen mit Stent aus der 2. Versuchsdurchführung

	Gewicht bei Implantation	01 Monat		8 Monate		13 Monate		Gewichtsentwicklung insgesamt
		Gewicht	Anzahl der verbliebenen Stents	Gewicht	Anzahl der verbliebenen Stents	Gewicht	Anzahl der verbliebenen Stents	
Kaninchen FMK7	4000 g	+140 g	1	+644 g	1	-444 g	1	+340 g
Kaninchen FLS3	3380 g	+130 g	2		0		0	

Tabelle 9: Gewichtsentwicklung der Kaninchen mit Stent aus der 1. Versuchsdurchführung

### 3.1.4 Explantation

Nach letzter Kontrolle wurden die Kaninchen mittels Thiopental getötet. Komplikationen traten nicht auf. Der Bronchialbaum wurde mitsamt der Lunge zur weiteren Untersuchung entnommen und die zu untersuchenden Präparate fixiert. Ein Tier (FKY8) zeigte eine beidseitige Penetration der initial sehr tief (im 6. und 7. Interkostalraum) und lateral der Medioklavikularlinie platzierten Atemwegstents (s. Tabelle 3, S.29). Sie befanden sich außerhalb des Bronchus auf der Lungenflügeloberfläche (Präparat 490 und 491) (vgl. Abbildung 11). Schließlich konnten acht Tieren insgesamt 11 Präparate entnommen werden. Siebenmal das Modell *Bx Sonic*, viermal das Modell *Cypher Select*. Drei der acht Kaninchen wiesen zwei Implantate auf, fünf Kaninchen einen Stent (s. Tabelle 10).

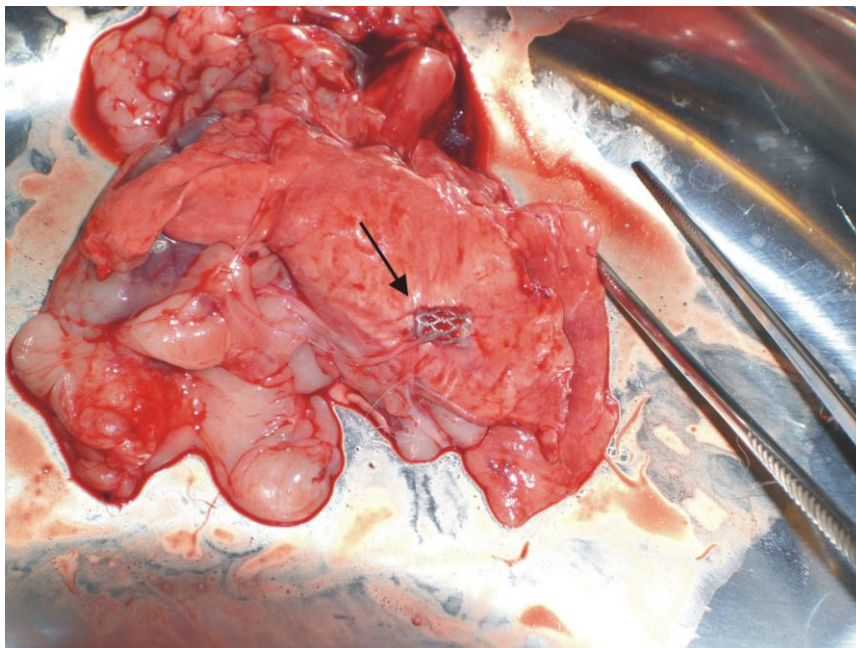


Abbildung 11: Präparat 491: Nach der Penetration des Bronchus befindet sich der Stent an der Lungenflügeloberfläche (schwarzer Pfeil)



Kaninchen	Cypher Rechts	Cypher Links	Sonic Rechts	Sonic Links	Stentplatzierung	Narkoseüberhang	Gewichtsentwicklung	untersuchtes Präparat	Präparatlage
FMK7				12 atm	5. ICR medial der Medioklavikularlinie	nein	+340 g	432 Sonic	Hauptbronchus
FKU9				16 atm	7. ICR lateral der Medioklavikularlinie	nein	-310 g	494 Sonic	Segmentbronchus
FLO6	12 atm				5. ICR medial der Medioklavikularlinie	ja	-150 g	493 Cypher	Hauptbronchus
				12 atm	7. ICR lateral der Medioklavikularlinie				Segmentbronchus
FKZ6			10 atm		5. ICR medial der Medioklavikularlinie	nein	-580 g	488 Sonic	Hauptbronchus
		20 atm			5. ICR medial der Medioklavikularlinie				Hauptbronchus
FKY8			16 atm		6. ICR lateral der Medioklavikularlinie	ja	-270 g	490 Sonic	Lungengewebe
		14 atm			7. ICR lateral der Medioklavikularlinie				Lungengewebe
FMG2			20 atm		6. ICR medial der Medioklavikularlinie	ja	-080 g	486 Sonic	Segmentbronchus
3AAX		16 atm			6. ICR medial der Medioklavikularlinie	nein	-280 g	497 Cypher	Hauptbronchus
3FTQ				14 atm	5. ICR medial der Medioklavikularlinie	nein	+280 g	495 Sonic	Hauptbronchus

Tabelle 10: Übersicht über den verwendeten Inflationsdruck, die Stentplatzierung, mögliche Assoziation zum Narkoseüberhang, Gewichtsentwicklung der Tiere, Stenttypen und Präparatlage aller explantierten Stents

## 3.2 Makroskopische Auswertung der Präparate

Die makroskopische Auswertung der Präparate erfolgte im Vergleich aller unbeschichteten Stentpräparate Typ *Bx Sonic* (Gruppe A) zu den mit einer Sirolimus-Polymerbeschichtung versehenen Stentpräparaten Typ *Cypher Select* (Gruppe B).

### 3.2.1 Modell *Bx Sonic* (Gruppe A)

Diese Gruppe beinhaltete die Präparate 432, 486, 488, 490, 492, 494 und 495. Eine regelrechte Lage im Bronchus konnte bei drei der sieben explantierten Stents gesehen werden (432, 488 und 495). Sie waren von Knorpel umschlossen und dieser in das umgebende Lungengewebe eingebettet (s. Abbildung 12). Das Lumen des Präparates 495 war mit körnigem, gelb-gräulichen Material verlegt (s. Abbildung 13). Stent 486 befand sich nur partiell im Bronchuslumen, einige Stentstreben penetrierten den Bronchus und zeigten sich an der Präparatoberfläche (s. Abbildung 14). Präparat 490 wies eine komplette Durchwanderung des Bronchus auf, es ließ sich erst nach Entnahme des kompletten Thoraxpaketes an der Dorsalseite der Lungenflügel sicherstellen. Der Stent saß in einer Ummantelung aus Binde- und Fettgewebszellen, die ihn vollständig umgab und eine diskrete Gefäßzeichnung zeigte (s. Abbildung 15). Die Metallstreben der Stents 492 und 494 konnten in der makroskopischen Untersuchung nicht gesehen werden, da sie allseits von Lungengewebe umgeben waren.



Abbildung 12: Präparat 432: Stentlage im Bronchialsystem, im Lumen kommt grau-gelbes Material zur Darstellung

(Modell *Bx Sonic*, Vergrößerung 32fach)

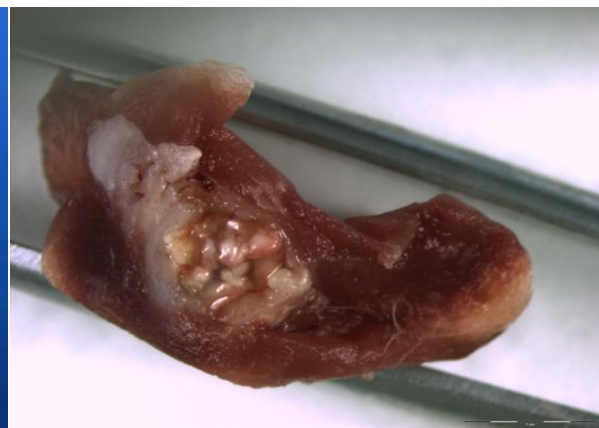


Abbildung 13: Präparat 495: Stentlage im Bronchialsystem, körniges Material im Lumen des Bronchus

(Modell *Bx Sonic*, Vergrößerung 10fach)

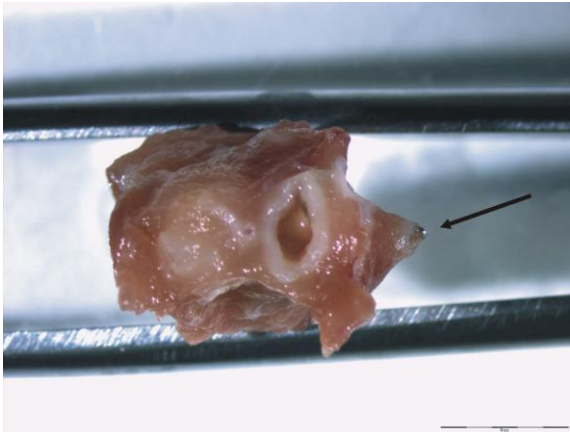


Abbildung 14: Präparat 486: Bronchuslumen und lateral herausragende Stentstrebe (schwarzer Pfeil)

(Modell *Bx Sonic*, Vergrößerung 10fach)

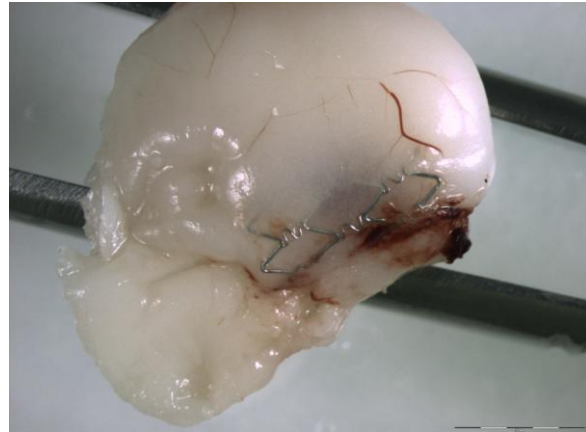


Abbildung 15: Präparat 490: Von einer lipomatösen Ummantelung (mit einer diskreten Gefäßzeichnung) umgebener Stent außerhalb der Lunge

(Modell *Bx Sonic*, Vergrößerung 10fach)

### 3.2.2 Modell *Cypher Select* (Gruppe B)

Diese Gruppe beinhaltete die Präparate 489, 491, 493 und 497. Eine regelrechte Lage im Bronchialsystem wiesen drei der vier explantierten Stents auf (489, 493 und 497). Auch sie waren von Knorpel umschlossen und dieser in das umgebende Lungengewebe eingebettet (vgl. Abbildung 16). Zum Teil konnten unbedeckte Stentstreben gesehen werden (s. Abbildung 17).

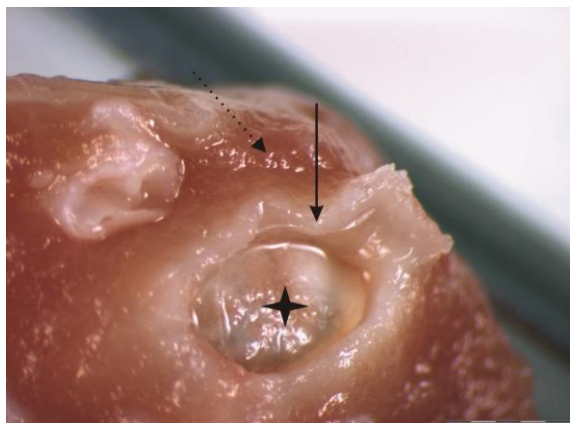


Abbildung 16: Präparat 489: Regelrechte Stentlage im Bronchus, der Stent (Stern) ist von Knorpel (schwarzer Pfeil) und Lungengewebe (gestrichelter Pfeil) umgeben

(Modell *Cypher Select*, Vergrößerung 10fach)

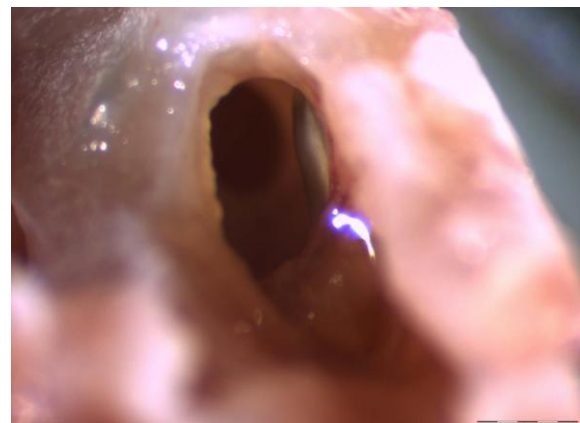


Abbildung 17: Präparat 493: Blick durch das Bronchuslumen mit Sicht auf eine unbedeckte Stentstrebe

(Modell *Cypher Select*, Vergrößerung 40fach)

Das Lumen des Präparates 497 war mit körnigem, braun-grünem Material verlegt. Einige Stentstreben zeigten sich innerhalb des Materials (s. Abbildung 18).

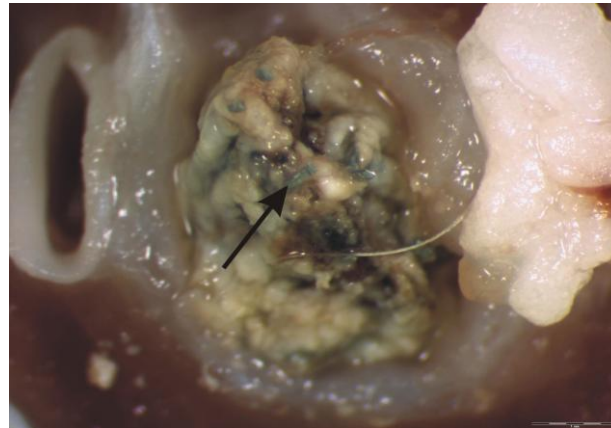


Abbildung 18: Präparat 497: Körniges, braun-grünes Material im Bronchuslumen, einige Stentstreben (schwarzer Pfeil) zeigen sich innerhalb des Materials

(Modell *Cypher Select*, Vergrößerung 10fach)

Präparat 491 wies wie Präparat 490 der Gruppe *Bx Sonic* eine vollständige Bronchuspenetration auf und ließ sich erst nach Entnahme des Thoraxpaketes an der Dorsalseite der Lungenflügel sicherstellen. Es handelte sich um das selbe Versuchstier (FKY8). Eine dünne Schicht aus Bindegewebe umgab das Maschengeflecht (s. Abbildung 19). Auch dieses Präparat zeigte eine spärliche Gefäßzeichnung (s. Abbildung 20).



Abbildung 19: Präparat 491: Der Stent ist nach Bronchuspenetration und Migration in das Lungengewebe von Bindegewebe umgeben

(Modell *Cypher Select*, Vergrößerung 20fach)

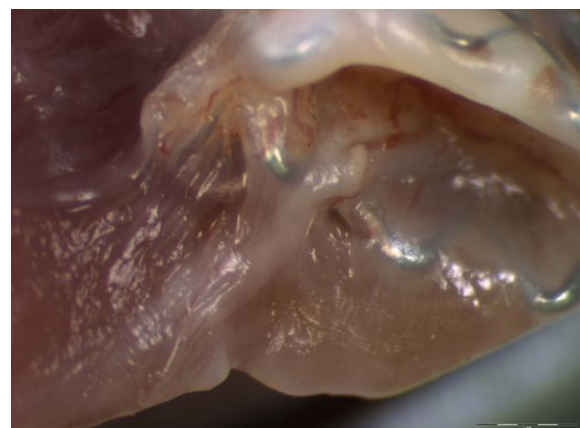


Abbildung 20: Präparat 491: Spärliche Gefäßzeichnung des den Stent umgebenden Bindegewebes

(Modell *Cypher Select*, Vergrößerung 40fach)

### 3.3 Histopathologische Auswertung der Präparate

Auch die histopathologische Auswertung der Präparate erfolgte im Vergleich der unbeschichteten Stentpräparate Typ *Bx Sonic* (Gruppe A) zu den mit einer Sirolimus-Polymerbeschichtung versehenen Stentpräparaten Typ *Cypher Select* (Gruppe B). Es wurden die Lage der Stents zu ihrem umgebenden Gewebe, der Grad ihres Einwachsens sowie die durch ihre Implantation ausgelöste Entzündungsreaktion beurteilt.

#### 3.3.1 Lage der Präparate

Die Lagebeschreibung der Stentstreben erfolgte in Beziehung zu dem sie umgebenden Gewebe.

##### **Lage der Präparate Modell Bx Sonic (Gruppe A)**

Drei der sieben explantierten Stents wiesen in den mikroskopischen Untersuchungen eine „regelrechte“ Lage im Hauptbronchus auf (432, 488 und 495). Sie waren von Knorpel umgeben, die Metallstreben bildeten im Querschnitt einen gleichförmigen Kreis ohne Anzeichen einer Verformung oder offensichtlicher Penetration in das umliegende Gewebe (s. Abbildung 21, Abbildung 22 und Abbildung 23). Stent 488 befand sich in unmittelbarer Nachbarschaft zu einem Blutgefäß, welches keine Anzeichen einer Schädigung oder entzündlichen Infiltration zeigte. Präparat 490 hatte den Bronchus komplett durchwandert und war in das Lungengewebe migriert. Umgeben waren die Metallstreben von Bindegewebszellen, die sich zwischen ihnen ausspannten. Es schlossen sich Adipozyten zum Lumen hin sowie nach außen an (s. Abbildung 24).

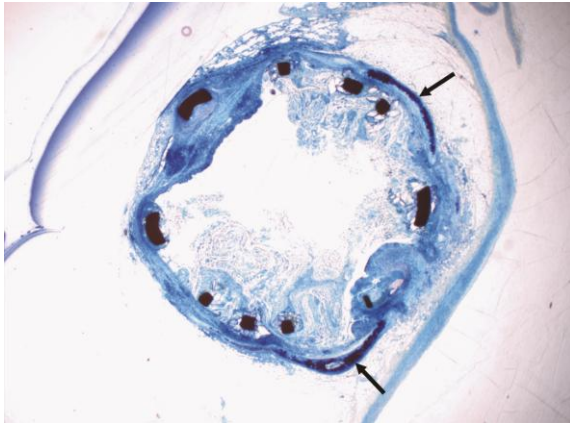


Abbildung 21: Präparat 432: Regelrechte Stentlage im Bronchus, Knorpelspangen umgeben den Stent (schwarze Pfeile), Granulationsgewebe wölbt sich flächig in das Lumen vor

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 4fach)

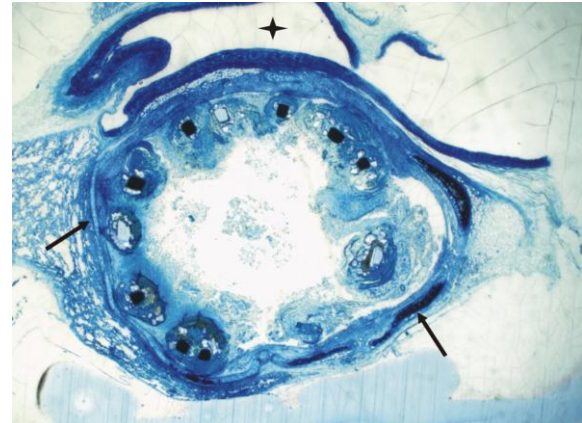


Abbildung 22: Präparat 488: Regelrechte Stentlage im Bronchus, Knorpelspangen umgeben den Stent (schwarze Pfeile) in der Nähe eines Blutgefäßes (Stern)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 4fach)

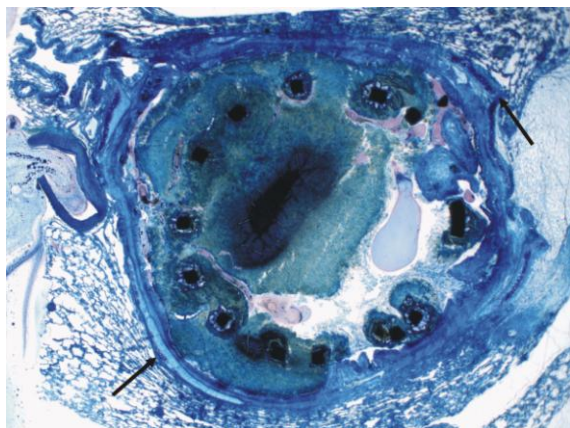


Abbildung 23: Präparat 495: Regelrechte Stentlage im Bronchus, Knorpelspangen (schwarze Pfeile) umgeben den Stent

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 4fach)

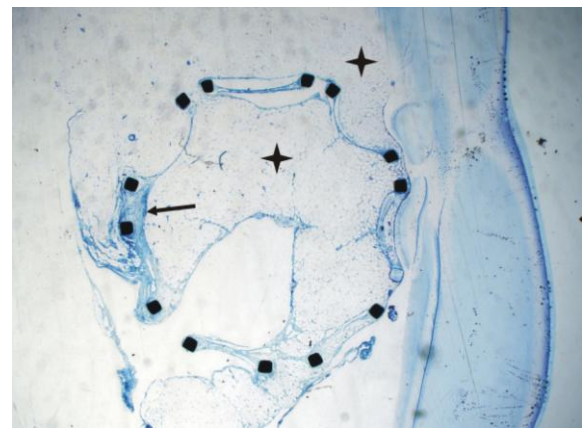


Abbildung 24: Präparat 490: Stentlage außerhalb des Bronchus, Bindegewebszellen (schwarzer Pfeil) umspannen die Stentstreben, Adipozyten (Sterne) schließen sich an

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 4fach)

Stent 486, 492 und 494 zeigten eine anteilige Durchwanderung des Bronchus (s. Abbildung 25, Abbildung 26, Abbildung 27 und Abbildung 28). Präparat 486, dessen Stentstreben in der makroskopischen Auswertung das Bronchusgewebe nach lateral penetrierten, zeigte inkorporierte Metallstreben im Lumen (unter einer Schicht aus neugebildetem Granulationsgewebe) sowie außerhalb des Bronchus im Bereich der Alveolen.

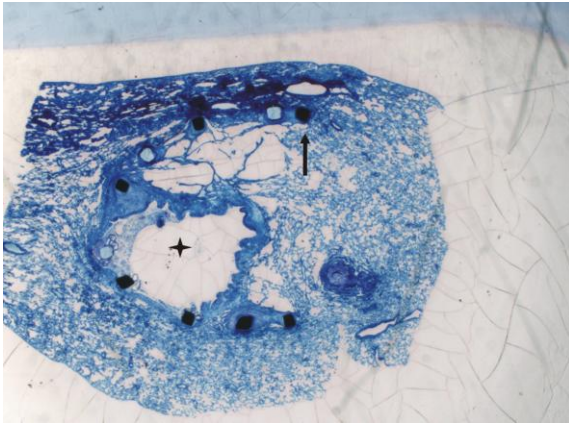


Abbildung 25: Präparat 492: Stentstreben im Bronchuslumen (schwarzer Stern) und von alveolärem Gewebe umgeben (schwarzer Pfeil)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 1,6fach)

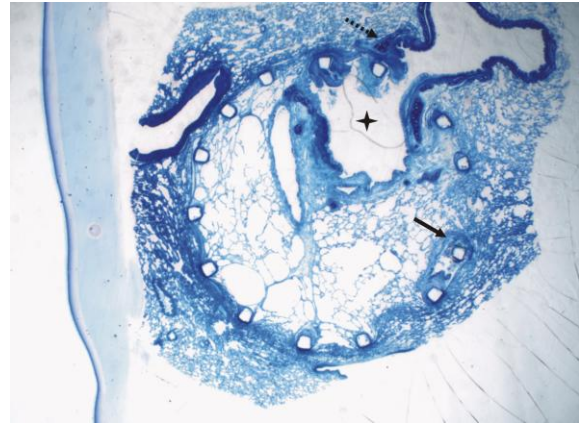


Abbildung 26: Präparat 494: Stentstreben im Bronchuslumen (schwarzer Stern) und von alveolärem Gewebe umgeben (schwarzer Pfeil), Knorpelzellen (gestrichelter Pfeil)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 1,6fach)

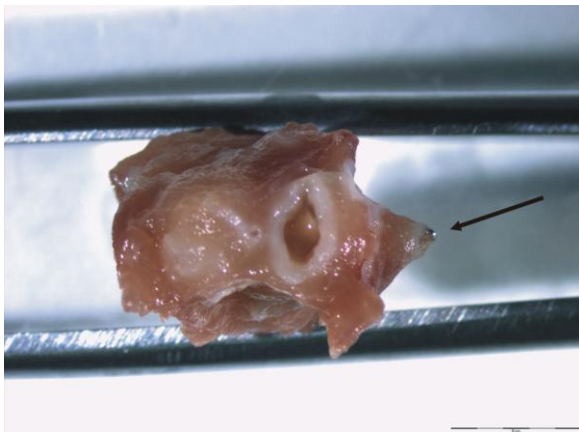


Abbildung 27: Präparat 486: Bronchuslumen und lateral herausragende Stentstrebe (schwarzer Pfeil)

(Modell *Bx Sonic*, Vergrößerung 10fach)

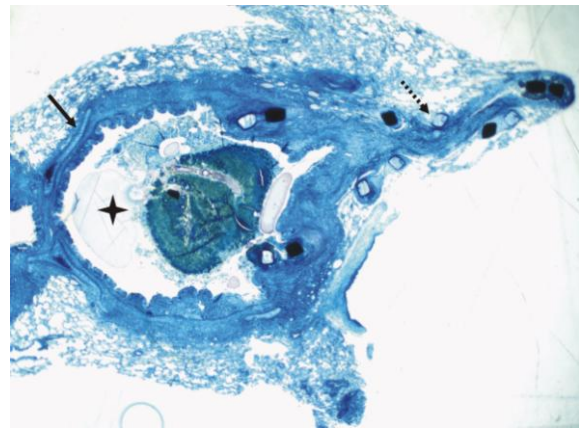


Abbildung 28: Präparat 486: Stentstreben im Bronchuslumen (schwarzer Stern) sind von alveolärem Gewebe umgeben (gestrichelter Pfeil), Knorpelzellen (schwarzer Pfeil)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 1,6fach)

**Lage der Präparate Modell *Cypher Select* (Gruppe B)**

Drei der vier explantierten Stents wiesen eine regelrechte Lage im Hauptbronchus auf (489, 493 und 497). Sie waren von Knorpel umgeben, die Metallstreben bildeten im Querschnitt einen gleichförmigen Kreis ohne Anzeichen einer Verformung oder offensichtlicher Penetration des umgebenden Bronchus (s. Abbildung 29, Abbildung 30 und Abbildung 31).

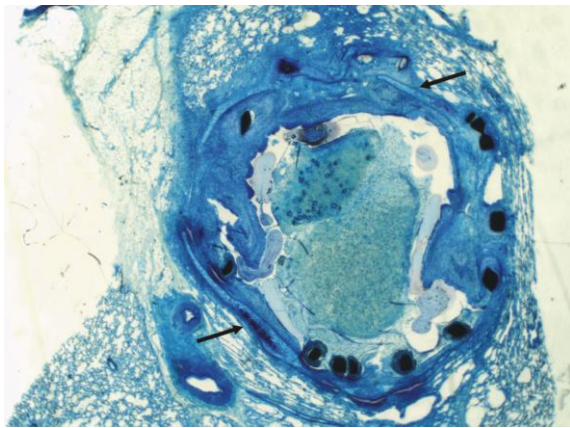


Abbildung 29: Präparat 489: Regelrechte Stentlage im Bronchus, Knorpelspangen (schwarze Pfeile) umgeben den Stent

(Modell *Cypher Select* Select, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 1,6fach)

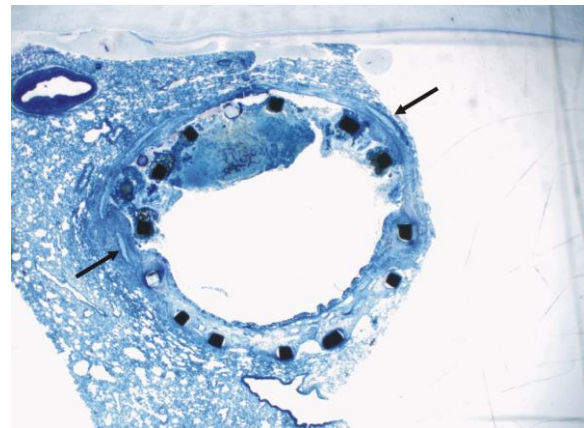


Abbildung 30: Präparat 493: Regelrechte Stentlage im Bronchus, Knorpelspangen (schwarze Pfeile) umgeben den Stent

(Modell *Cypher Select* Select, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 1,6fach)

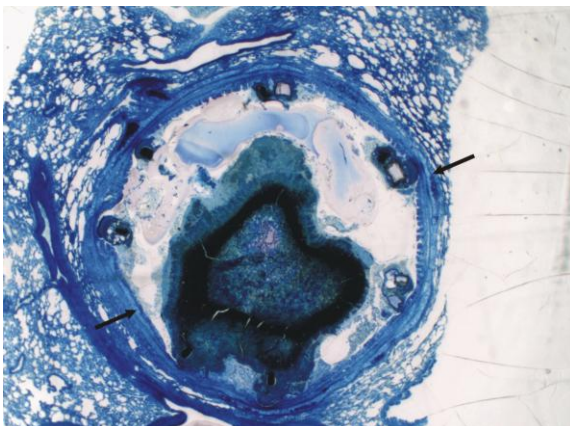


Abbildung 31: Präparat 497: Regelrechte Lage im Bronchus, Knorpelspangen (schwarze Pfeile) umgeben den Stent

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 1,6fach)



Präparat 493 zeigte dabei eine atypische Lage von Knorpelzellen lumenwärts der Stentstreben. Knorpelzellen befanden sich im neugebildetem Granulationsgewebe. Unterhalb und neben dem Metall kam Lungengewebe zur Darstellung (s. Abbildung 32 und Abbildung 33). Eine ähnlich atypische Lage von Knorpelgewebe zeigte Präparat 489. Hier lag eine Stentstrebe unterhalb einer Knorpelspange (s. Abbildung 34). Stent 491 hatte den Bronchus komplett durchwandert und war von einer zarten Bindegewebsschicht umgeben (s. Abbildung 35).

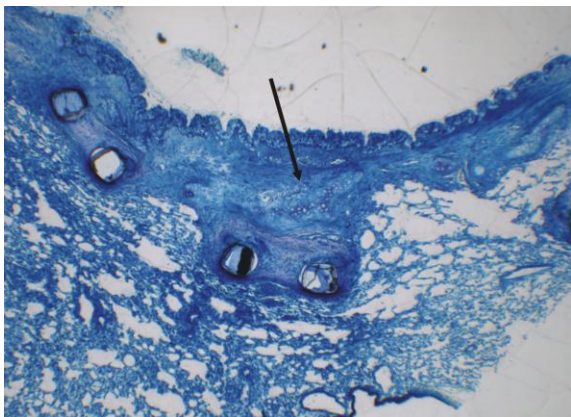


Abbildung 32: Präparat 493: Atypische Lage von Knorpelzellen (schwarzer Pfeil) über den Stentstreben im Granulationsgewebe

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 4fach)

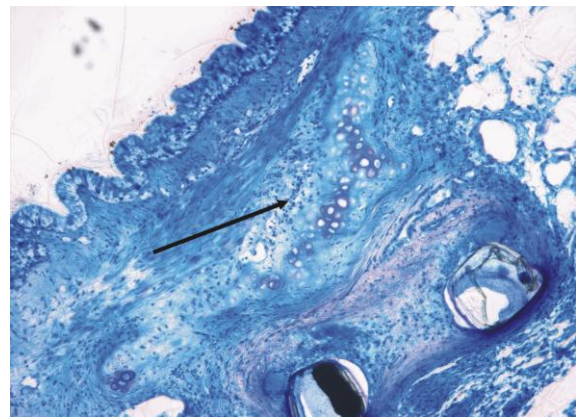


Abbildung 33: Präparat 493: Atypische Lage von Knorpelzellen (schwarzer Pfeil) über den Stentstreben

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 10fach)

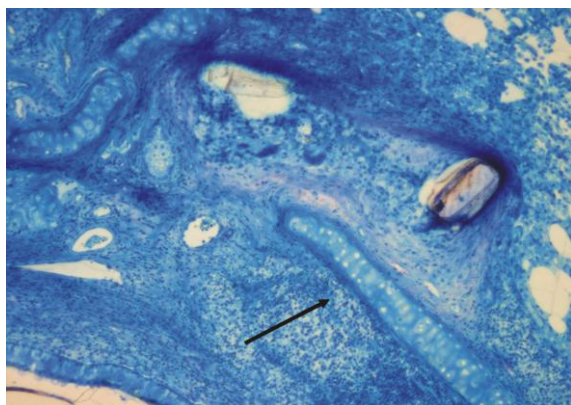


Abbildung 34: Präparat 489: Atypische Lage von Knorpelzellen in Form einer Knorpelspange (schwarzer Pfeil) über der Stentstrebe zum Lumen hin

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 10fach)

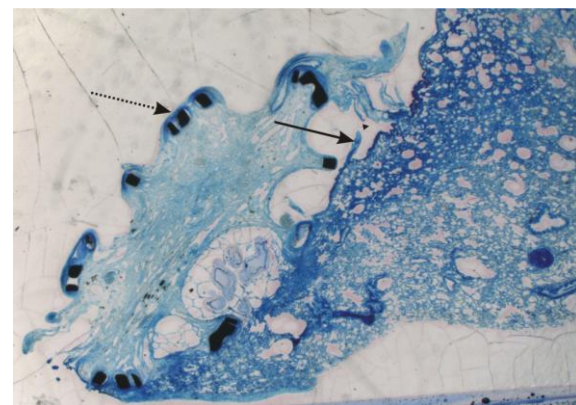


Abbildung 35: Präparat 491: Der Stent hat den Bronchus komplett durchwandert, er ist von einer Bindegewebsschicht umgeben (gestrichelter Pfeil) und der Lungenflügeloberfläche angelagert (schwarzer Pfeil)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 1,6fach)

### 3.3.2 Grad des Einwachsens

Die Graduierung des Einwachsens erfolgte nach einer modifizierten 3-Punkteskala nach Carter et al. (s. Seite 22). Es wurden nur Stents mit einer regelrechten Lage im Hauptbronchus berücksichtigt.

#### Grad des Einwachsens Modell *Bx Sonic* (Gruppe A)

Präparat 488 und 495 zeigten kein Einwachsen (Grad 0), alle Stentstreben waren von zellularer Matrix, fibrinösem Material und Entzündungszellen umgeben (s. Abbildung 36 und Abbildung 37). Präparat 432 wies einen geringen Grad des Einwachsens von <25 % der Stentstreben im Lumen auf (Grad 1) (s. Abbildung 38).

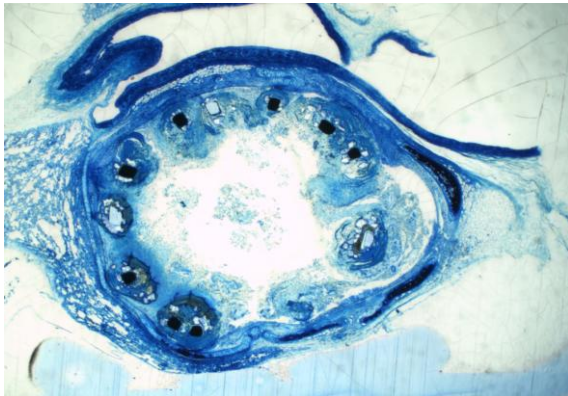


Abbildung 36: Präparat 488: Kein Einwachsen der Stentstreben (Grad 0)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 1,6fach)

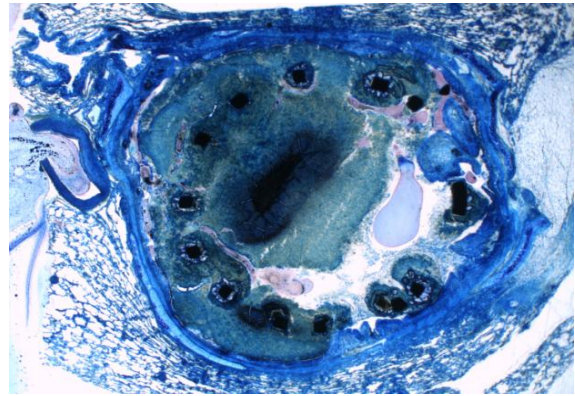


Abbildung 37: Präparat 495: Kein Einwachsen der Stentstreben (Grad 0)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 1,6fach)

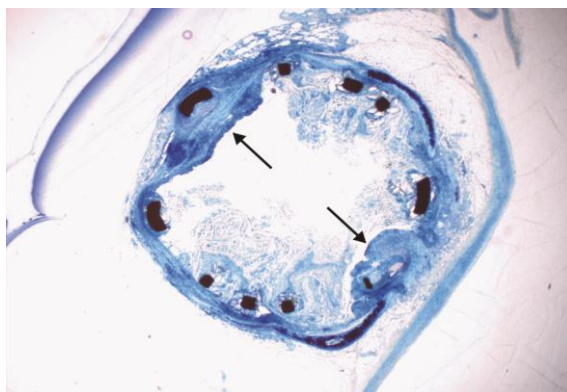


Abbildung 38: Präparat 432: Das Präparat zeigt eine Bedeckung der Stentstreben mit neugebildetem Gewebe (schwarze Pfeile) zu <25 % (Grad 1)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 1,6fach)

### Grad des Einwachsens Modell *Cypher Select* (Gruppe B)

Kein Einwachsen der Stentstreben konnte bei Präparat 497 festgestellt werden (Grad 0) (s. Abbildung 39). Präparat 489 und 493 zeigten eine Bedeckung der Stentstreben mit neugebildetem Gewebe zwischen 25 und 75 % (Grad 2) (s. Abbildung 40 und Abbildung 41).

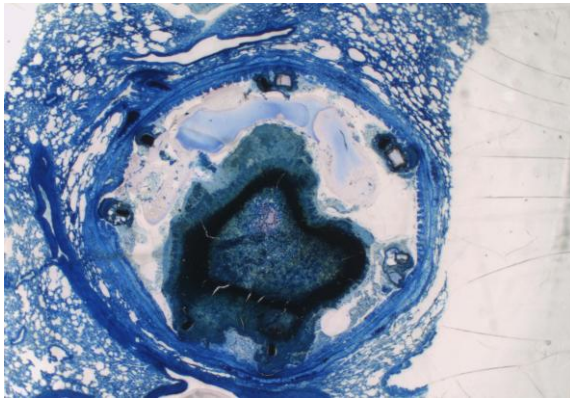


Abbildung 39: Präparat 497: Kein Einwachsen der Stentstreben (Grad 0)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 1,6fach)

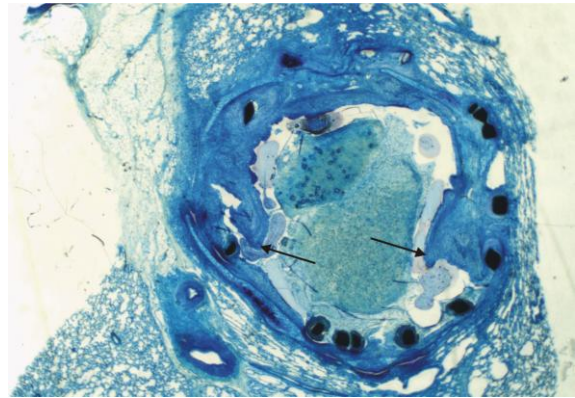


Abbildung 40: Präparat 489: Das Präparat zeigt eine Bedeckung der Stentstreben mit neugebildetem Gewebe (schwarze Pfeile) zwischen 25 und 75 % (Grad 2)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 1,6fach)

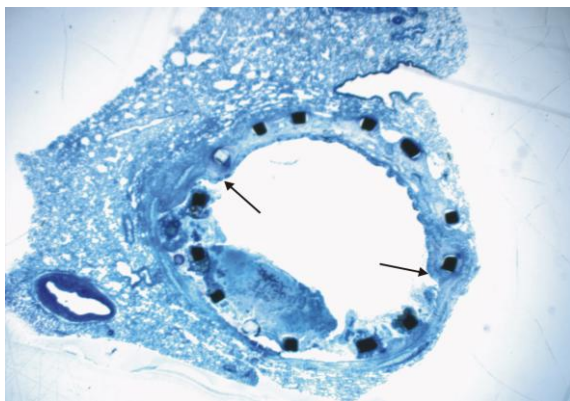


Abbildung 41: Das Präparat zeigt eine Bedeckung der Stentstreben mit neugebildetem Gewebe (schwarze Pfeile) zwischen 25 und 75 % (Grad 2)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 1,6fach)

### 3.3.3 Entzündungsaktivität der Präparate

Die semiquantitative, histologische Graduierung erfolgte anhand einer modifizierten 3-Punkteskala nach Schwartz et al. (s. Seite 23). Besonderes Augenmerk galt der Infiltration von Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten im neugebildeten Granulationsgewebe um eingewachsene Stentstreben, sowie den Entzündungszellen um nicht-inkorporierte Stentstreben. Auch eine mögliche Bildung von Fremdkörperriesenzellen wurde in Betracht gezogen.

#### Entzündungsaktivität Modell *Bx Sonic* (Gruppe A)

Jedes Stentpräparat zeigte eine chronische Entzündungsreaktion unterschiedlichen Ausmaßes. Sechs der sieben Präparate charakterisierte eine moderate (Grad 2) bis dichte (Grad 3) lymphohistiozytäre Infiltration. Trotz der langen Implantationszeit von zwölf Monaten zeigten sich nicht nur Lymphozyten als typisches Anzeichen einer chronischen Entzündungsreaktion sondern auch Granulozyten als Vermittler der frühen Immunantwort. Makrophagen und Granulozyten gruppierten sich um eingewachsene Stentstreben im neugebildeten Granulationsgewebe. Es folgten fibromuskuläre Zellen, meist von Makrophagen durchsetzt, denen sich zum Lumen hin Lymphozyten anschlossen. Stents mit dichten lymphohistiozytären Infiltrationen (Grad 3) wiesen zum Teil dichte Ansammlungen von Lymphozyten auf (Präparat 432 und 486). Drei der sechs Präparate zeigten besonders dichte Ansammlungen von Makrophagen (486, 488 und 495). Stent 492 wies eine Fremdkörperriesenzelle auf.

Nicht in die Bronchialwand eingewachsene Metallstreben waren umgeben von zellularer Matrix und fibrinösem Material. Granulozyten und Makrophagen lagerten sich der freien Metalloberfläche an. Unterhalb der Metallstrebe (zur Bronchuswand hin) konnte eine deutliche Verdichtung des Gewebes und Rarefizierung der Entzündungszellen beobachtet werden. Präparat 490 migrierte komplett durch den Bronchus und war von einer lipomatösen Kapsel umgeben. Hier konnte eine leichte Infiltration mit Entzündungszellen festgestellt werden (Grad 1).

Es erfolgt zunächst die Beschreibung der drei Stentpräparate mit einer korrekten Lage im Hauptbronchus. Daran schließt sich die Beschreibung der drei Präparate mit einer atypischen Lage im Bereich der Segmentbronchien und des Präparates im Lungengewebe.

### Präparat 432 (Hauptbronchus)

Implantat 432 zeigte unter anteiliger Inkorporation des Stents (<25 % Grad 1) in den Bronchus eine dichte lymphohistiozytäre Infiltration (Grad 3) mit zum Teil dichten Ansammlungen von Lymphozyten. Lymphozyten sammelten sich vereinzelt in der näheren Umgebung eingewachsener Stentstreben (s. Abbildung 42), in regelmäßigen Reihen entlang der Knorpelspannen sowie unterhalb des mehrschichtigen Epithels (s. Abbildung 43). Eine zum Lumen hin zunehmende Infiltration des Gewebes charakterisierte das Zellbild.

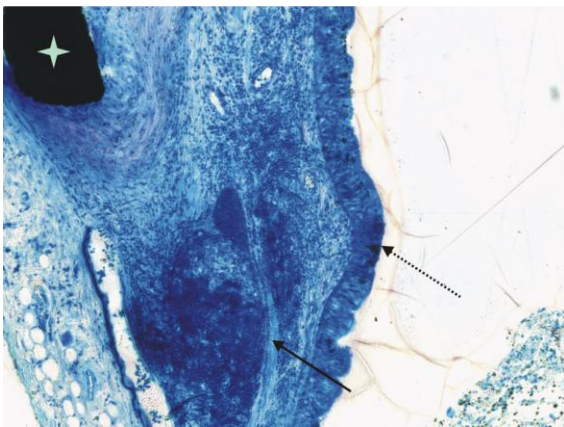


Abbildung 42: Präparat 432: Dichte Ansammlungen von Lymphozyten (schwarzer Pfeil) in der Nähe einer Metallstrebe des Stent (Stern), deutliche Vorwölbung von Granulationsgewebe ins Lumen (gestrichelter Pfeil)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 10fach)

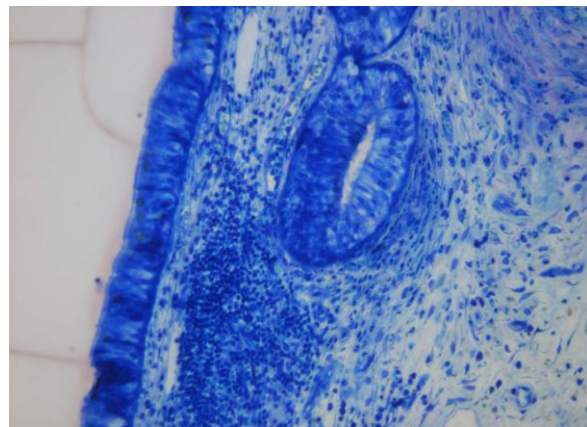


Abbildung 43: Präparat 432: Ansammlung von Lymphozyten unterhalb des mehrschichtigen Epithels

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 20fach)

Die eingewachsenen Stentstreben waren umgeben von neugebildetem entzündungszellreichen Granulationsgewebe, welches sich in das Lumen vorwölbte (s. Abbildung 21, S.42). An der Metalloberfläche eingewachsener Stentstreben zeigten sich viele Granulozyten und Makrophagen. Sie bildeten eine konusartige Struktur und grenzten sich zum Teil deutlich von den umgebenden fibromuskulären Zellen und dem Bindegewebe ab (s. Abbildung 44 und Abbildung 45). Eine solche Abgrenzung von Entzündungszellen um eine inkorporierte Stentstrebe konnte in dieser Ausprägung in den anderen Präparaten nicht gesehen werden.

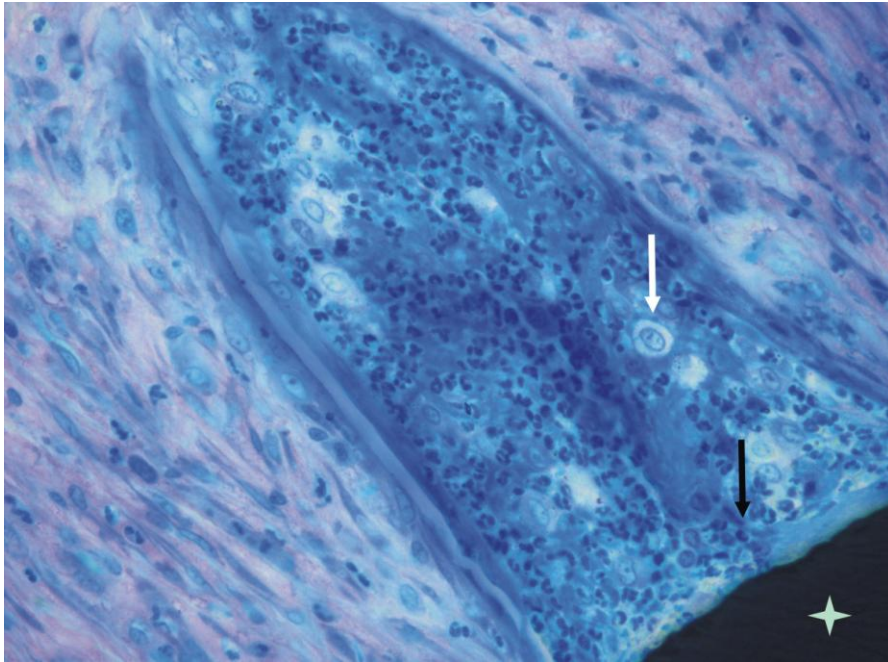


Abbildung 44: Präparat 432: Granulozyten (schwarzer Pfeil) und Makrophagen (weißer Pfeil) in der Nähe der Metalloberfläche einer eingewachsenen Metallstrebe (Stern)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

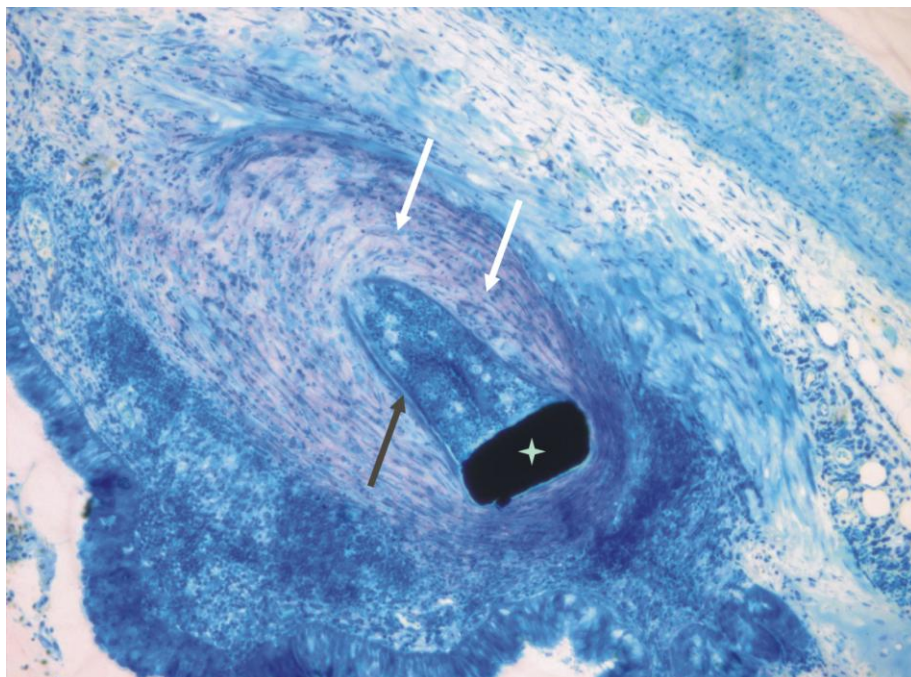


Abbildung 45: Präparat 432: Fibromuskuläre Zellen und Bindegewebe (weiße Pfeile) um eine inkorporierte Stentstrebe (Stern), deutliche Abgrenzung (schwarzer Pfeil) von Entzündungszellen

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 20fach)

In der weiteren Peripherie eingewachsener Stentstreben sammelten sich in engem Kontakt stehende Granulozyten und Makrophagen (s. Abbildung 46).

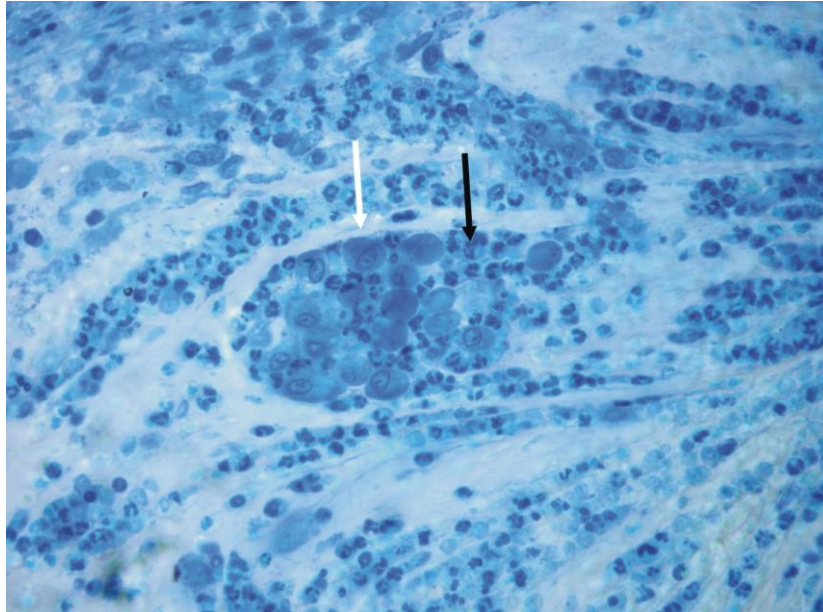


Abbildung 46: Präparat 432: Granulozyten (schwarzer Pfeil) und Makrophagen (weißer Pfeil) in engem Kontakt in der weiteren Peripherie einer inkorporierten Metallstrebe (nicht im Bild)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

Granulozyten fanden sich im Präparat außerdem an freien Metallstreben im Lumen des Bronchus und das mehrschichtige Epithel infiltrierend. Einige Stentstreben befanden sich im Stadium der Inkorporation. Es konnten verschiedene Phasen beobachtet werden: Zunächst sammelten sich Granulozyten und Makrophagen an der Oberfläche nicht-eingewachsener Metallstreben und infiltrierten das Epithel (s. Abbildung 47). In der zweiten Phase umschlossen mehrschichtiges Epithel, fibro-muskuläre Zellen und Granulationsgewebe das Metall von den Seiten her und bewirkten so zum Teil eine Abkapselung von Makrophagen und Granulozyten um den Stent zur Umgebung (s. Abbildung 48). Lymphozyten konnten nur in der weiteren Umgebung inkorporierter Stentstreben gesehen werden, nicht in direktem Kontakt zur Metall-oberfläche. Vermutlich lagerten sie sich im Anschluss in einer dritten Phase dem Stent-umgebenden Gewebe an (s. Abbildung 49). Unter dem Metall liegende Zellschichten wurden komprimiert und zeigten eine Reduktion der Entzündungszellzahl (s. Abbildung 50).

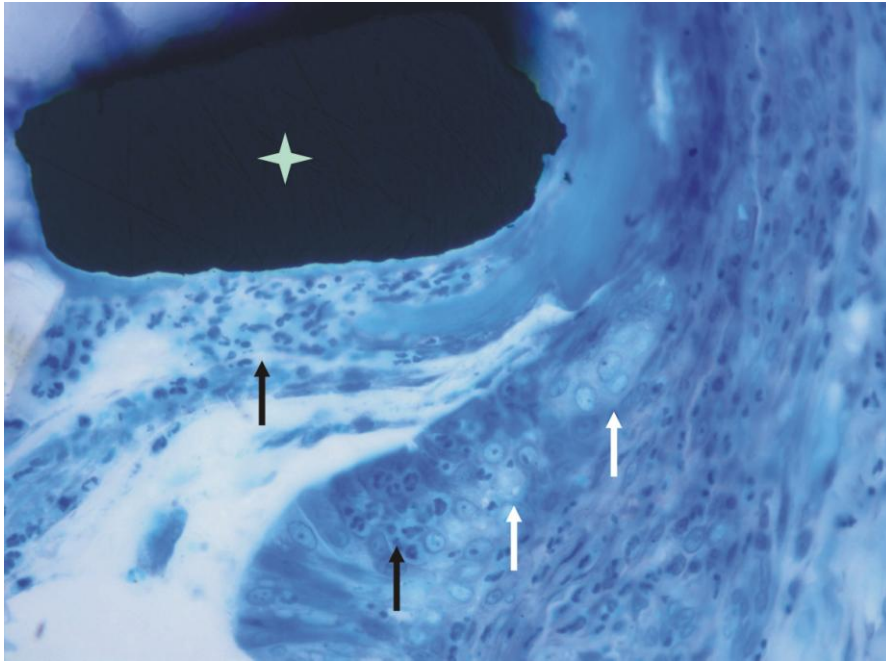


Abbildung 47: Präparat 432: Erste Phase der Inkorporation. Granulozyten (schwarze Pfeile) lagern sich der freien Stentstrebe (Stern) im Lumen an und infiltrieren das mehrschichtige Epithel (weiße Pfeile)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

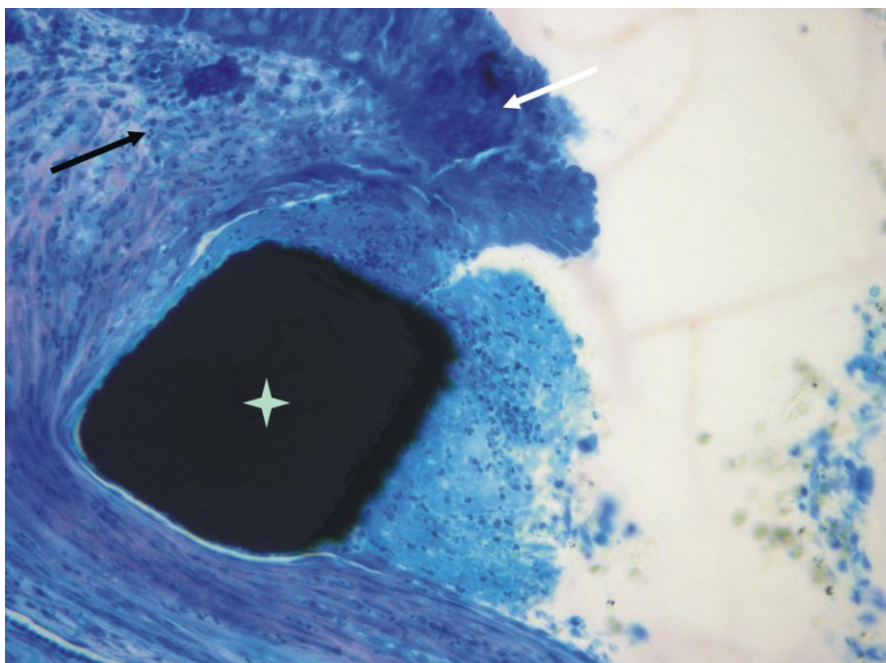


Abbildung 48: Präparat 432: Zweite Phase der Inkorporation. Mehrschichtiges Epithel (weißer Pfeil) und Granulationsgewebe (schwarzer Pfeil) umschließen eine freie Stentstrebe (Stern) im Lumen, die von Entzündungszellen umgeben ist

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)



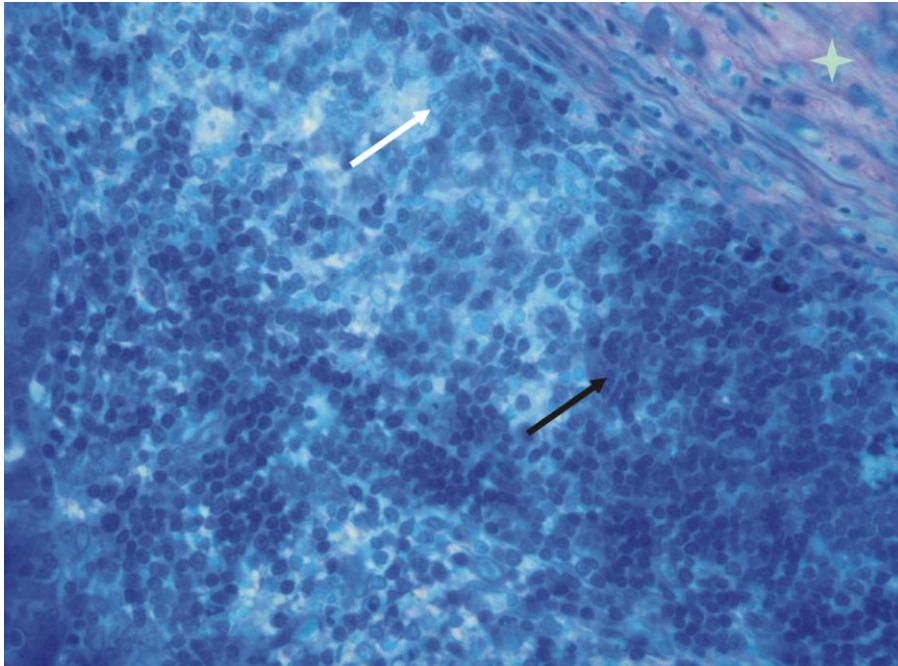


Abbildung 49: Präparat 432: Dritte Phase der Inkorporation. Lymphozyten (schwarzer Pfeil) und Makrophagen (weißer Pfeil) lagern sich den den Stent umgebenden fibromuskulären Zellen (Stern) an

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

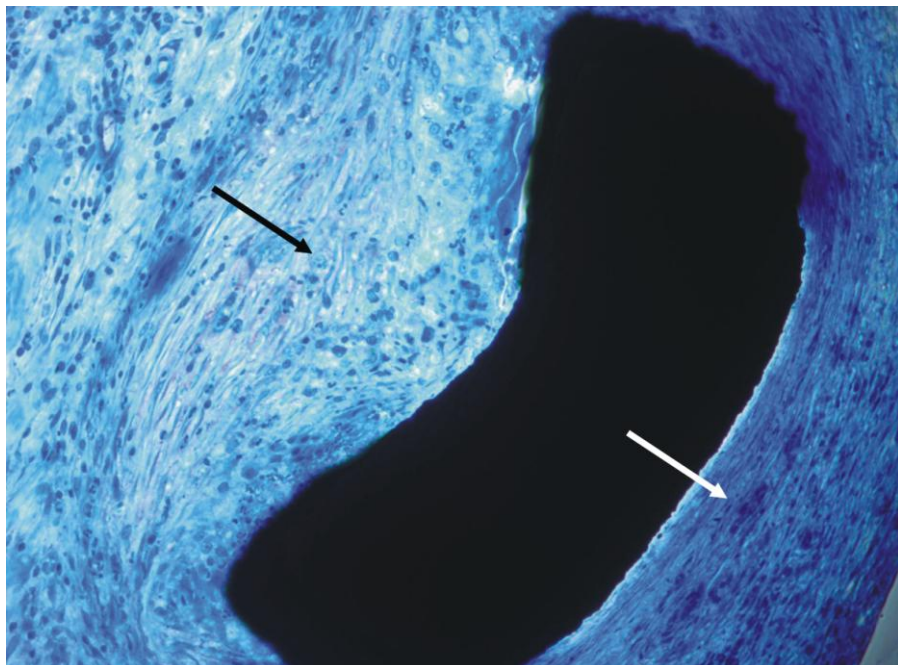


Abbildung 50: Präparat 432: Deutlich Kompression unter dem Metall liegender Zellschichten (weißer Pfeil) mit einer Reduktion der Entzündungszellzahl, über dem Stent liegendes Granulationsgewebe (schwarzer Pfeil)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

**Präparat 488 (Hauptbronchus)**

Präparat 488 wies bei fehlendem Einwachsen des Stents (Grad 0) eine eher moderate, gleichmäßige lymphohistiozytäre Infiltration auf (Grad 2). Lymphozyten konnten unterhalb des mehrschichtigen Epithels, sowie in regelmäßigen Reihen entlang der Knorpelspannen gesehen werden. Zwischen dem mehrschichtigen Epithel und dem Knorpel kamen kräftige Bindegewebszüge zur Darstellung, zum Teil waren sie mit vielen Lymphozyten und einigen Makrophagen durchsetzt (s. Abbildung 51).

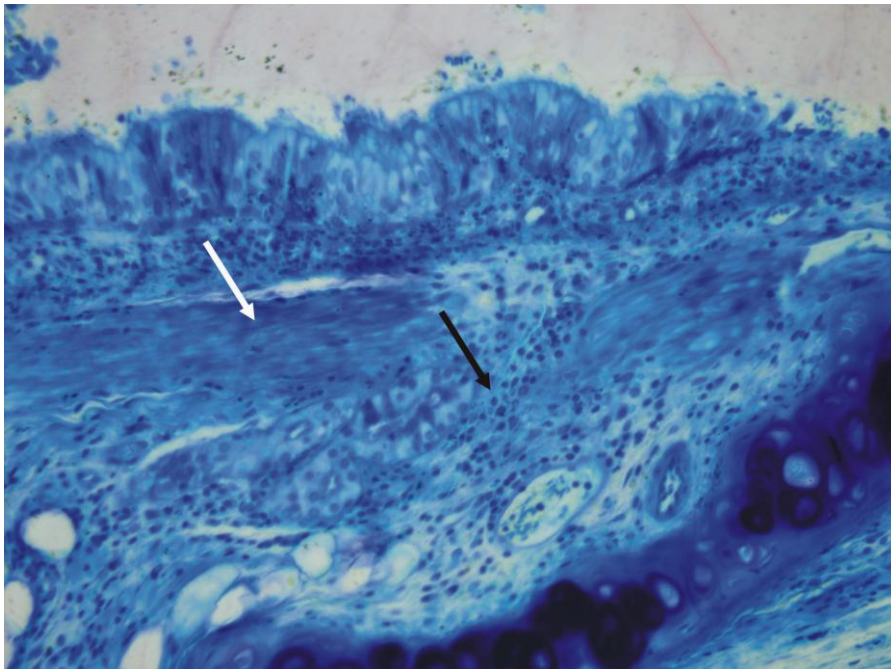


Abbildung 51: Präparat 488: Kräftige Bindegewebszüge (weißer Pfeil) werden durchsetzt mit Entzündungszellen (schwarzer Pfeil)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 20fach)

Unterhalb nicht-inkorporierter Stentstreben konnten Zellen gesehen werden, die in der immunhistochemischen Färbung mit Antikörpern gegen Myosin glatter Muskelzellen positiv färbten (s. Abbildung 52 und Abbildung 53).

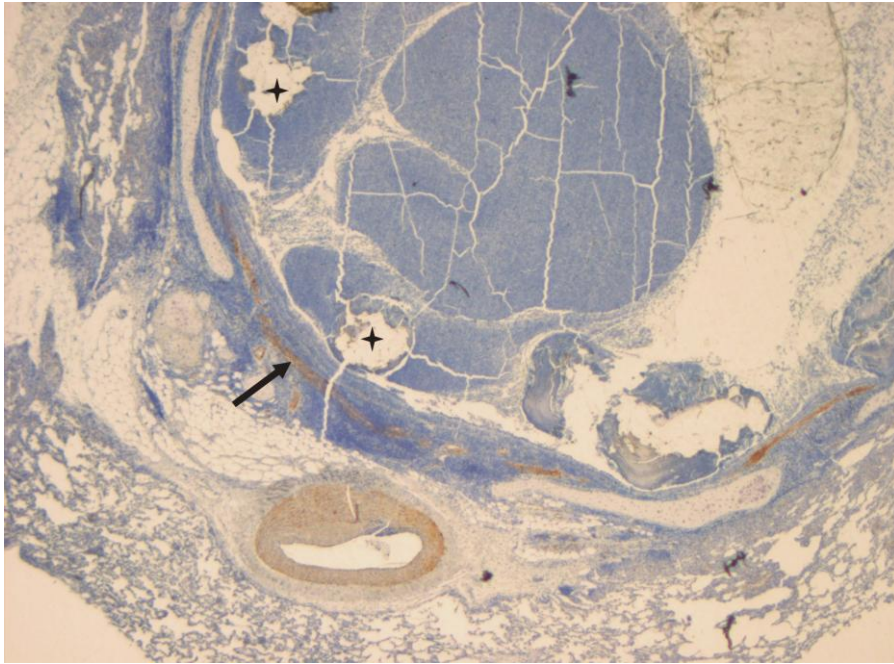


Abbildung 52: Präparat 488: Zellen, die positiv für Myosin glatter Muskelzellen färben (schwarzer Pfeil), durchsetzen das Gewebe unterhalb nicht-inkorporierter Stentstreben (Sterne)

(Modell *Bx Sonic*, immunhistochemische Färbung mit Antikörpern gegen Myosin glatter Muskelzellen, Vergrößerung 4fach)

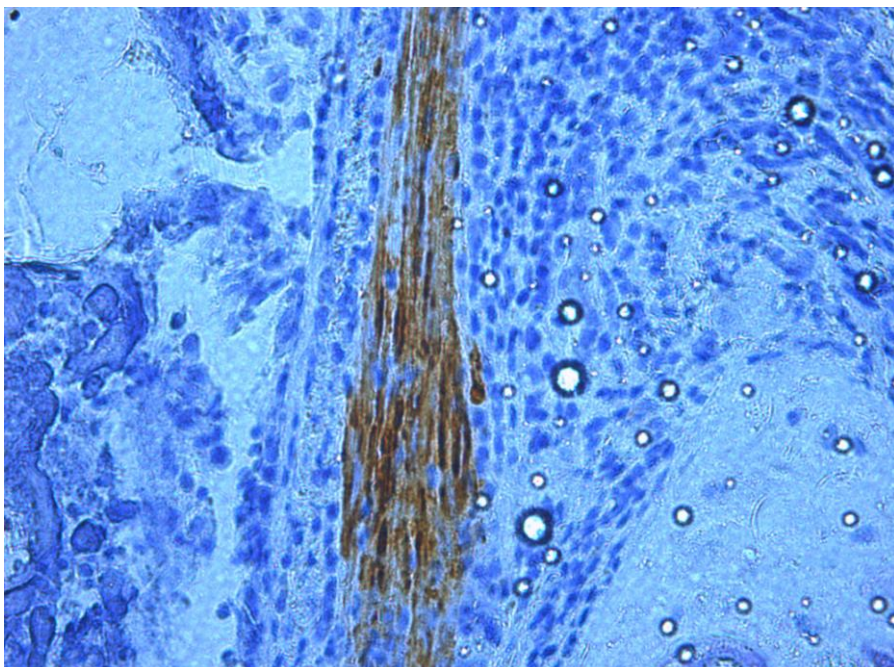


Abbildung 53: Präparat 488: Zellen färben positiv für Myosin glatter Muskelzellen (Modell *Bx Sonic*, immunhistochemische Färbung mit Antikörpern gegen Myosin glatter Muskelzellen, Vergrößerung 40fach)

Granulozyten infiltrierten das mehrschichtige Epithel (s. Abbildung 54).

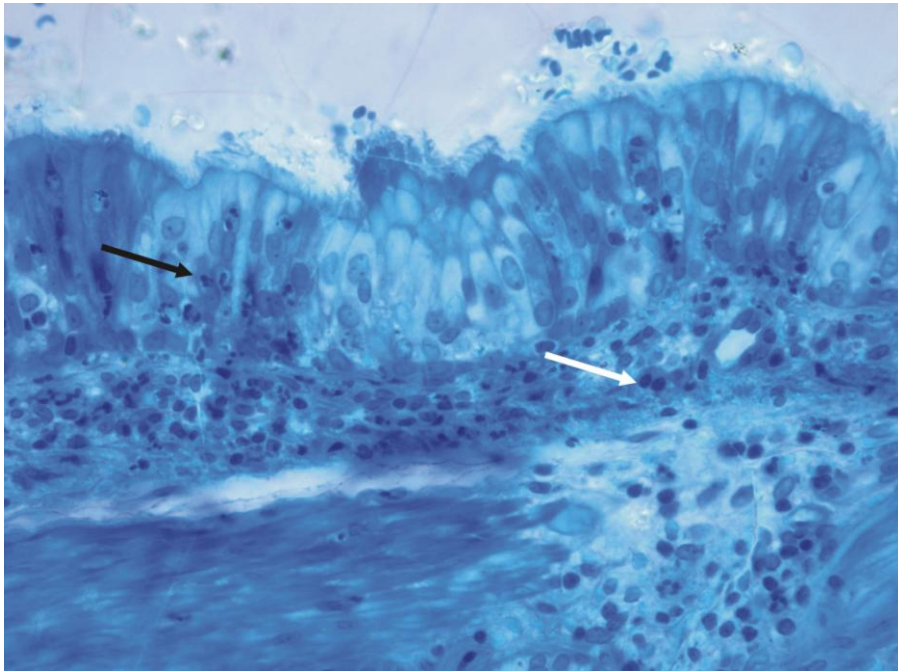


Abbildung 54: Präparat 488: Granulozyten (schwarzer Pfeil) in mehrschichtigem Epithel, Lymphozyten (weißer Pfeil) sammeln sich unterhalb des Epithels (Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

Um die nicht-eingewachsenen Stentstreben kamen zellarme Matrix, fibrinöses Material sowie einige Makrophagen und Granulozyten zur Darstellung (s. Abbildung 55). Das darunterliegende Gewebe zeigte starke Veränderungen im Sinne mehrschichtiger, polygonaler Zellen des respiratorischen Epithels und eine starke Infiltration mit Entzündungszellen. Das Gewebe wölbte sich zum Teil in das Lumen vor (s. Abbildung 56). Granulozyten und Makrophagen dominierten das zelluläre Bild (s. Abbildung 57). Als weiteres Anzeichen einer starken Entzündungsreaktion konnten dichte Ansammlungen von Makrophagen gesehen werden (s. Abbildung 58).

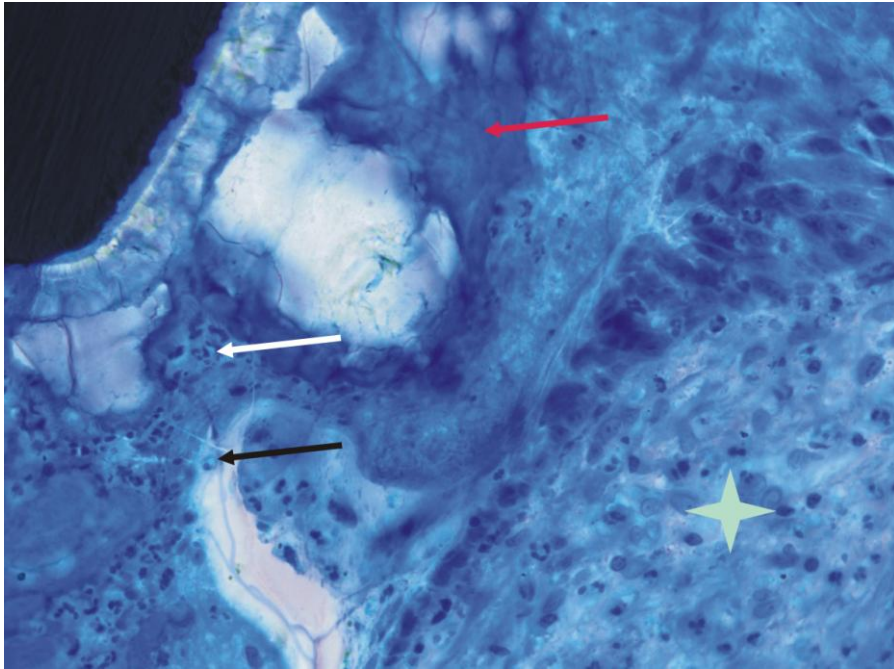


Abbildung 55: Präparat 488: Zellarme Matrix (roter Pfeil) mit Makrophagen (schwarzer Pfeil) und Granulozyten (weißer Pfeil) unterhalb einer nicht eingewachsenen Stentstrebe, darunterliegendes entzündlich verändertes Gewebe (Stern)

(Modell Bx Sonic, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

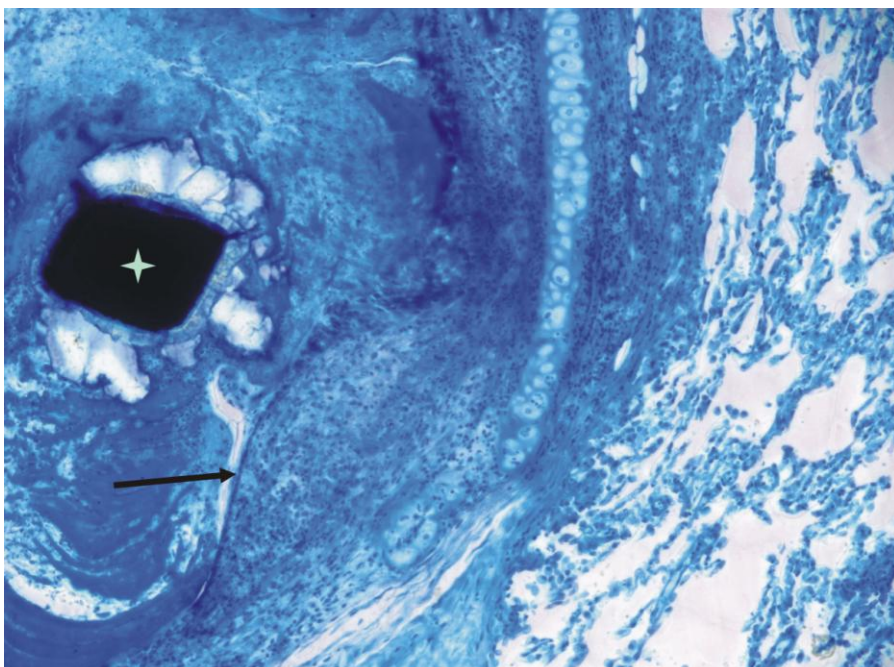


Abbildung 56: Präparat 488: Starke Infiltration des Gewebes unterhalb einer nicht-inkorporierten Stentstrebe (Stern) mit Entzündungszellen und deutlicher Vorwölbung dieses Gewebes in das Lumen (schwarzer Pfeil)

(Modell Bx Sonic, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 10fach)

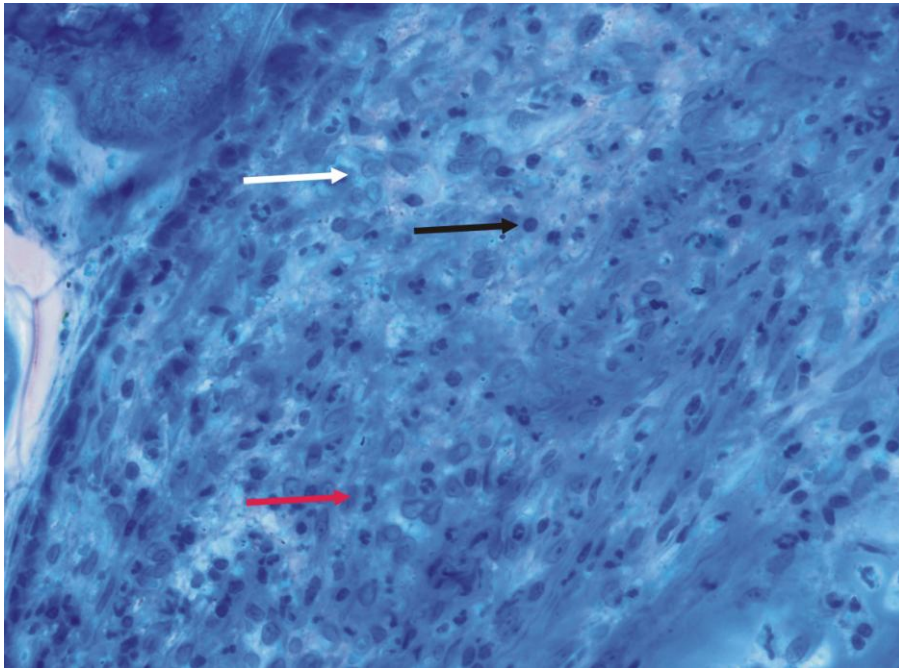


Abbildung 57: Präparat 488: Starke Infiltration des Gewebes unterhalb einer nicht-inkorporierten Stentstrebe mit Granulozyten (roter Pfeil), Makrophagen (weißer Pfeil) und Lymphozyten (schwarzer Pfeil)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

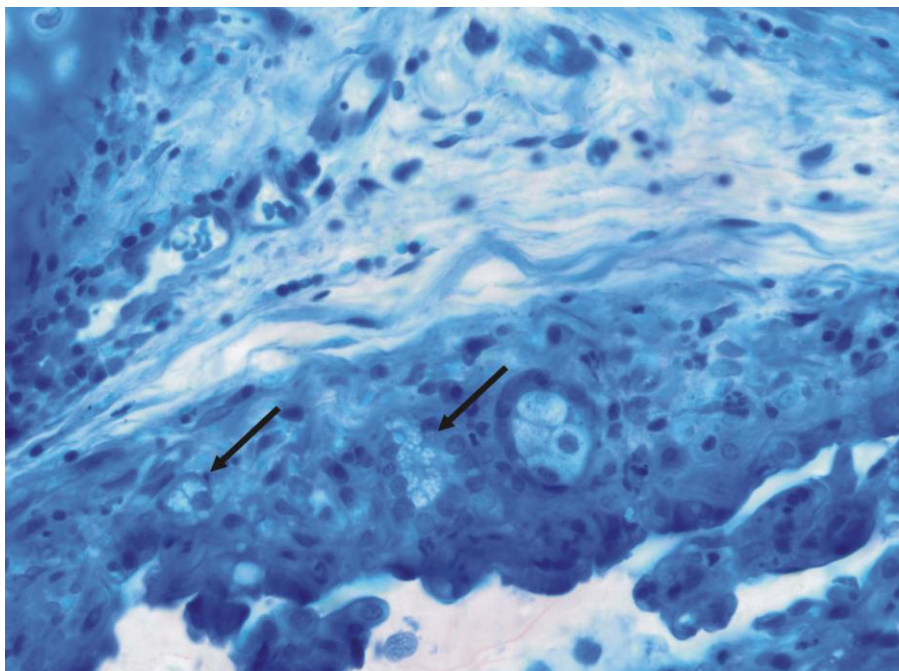


Abbildung 58: Präparat 488: Ansammlungen von Makrophagen (schwarze Pfeile)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

### Präparat 495 (Hauptbronchus)

Unter massiver Bildung zellularer Matrix um die nicht-eingewachsenen Metallstreben des Implantates (Grad 0) zeigte dieses Präparat eine dichte lymphohistiozytäre Infiltration (Grad 3). Bevorzugt kam es zu Ansammlungen von Entzündungszellen unterhalb des mehrschichtigen Epithels (s. Abbildung 59).

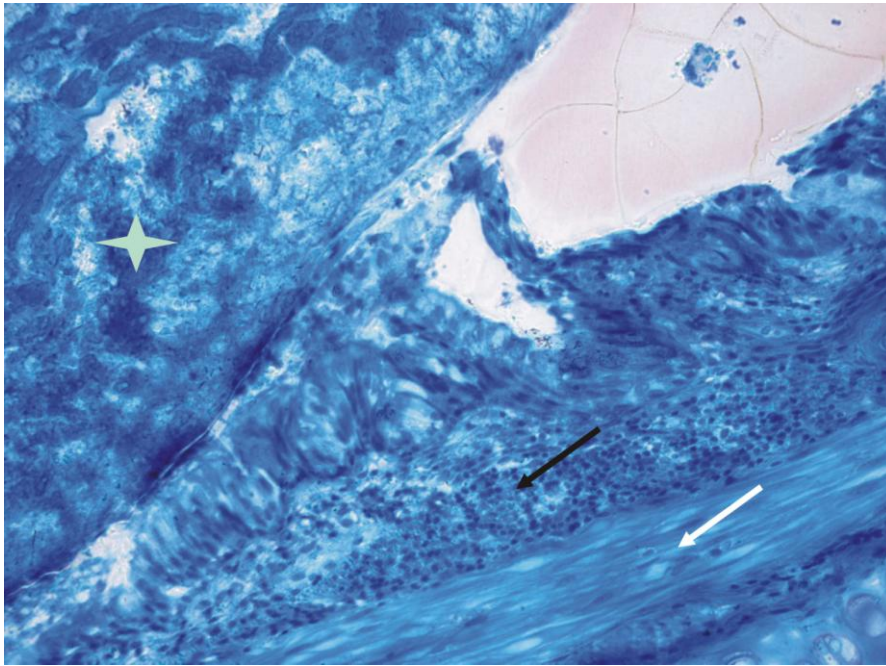


Abbildung 59: Präparat 495: Starke Infiltration mit Lymphozyten (schwarzer Pfeil) unterhalb des mehrschichtigen Epithels unter zellularer Matrix (Stern), kräftige Ausprägung einer bindegewebigen Zellschicht (weißer Pfeil)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

Im Lumen konnten zellarme Matrix, fibrinöses Material sowie einige Makrophagen und Granulozyten um nicht-eingewachsene Stentstreben gesehen werden (s. Abbildung 60). Darunterliegende Zellschichten wurden komprimiert, das respiratorische Epithel konnte sich an diesen Stellen nicht regenerieren (s. Abbildung 61).

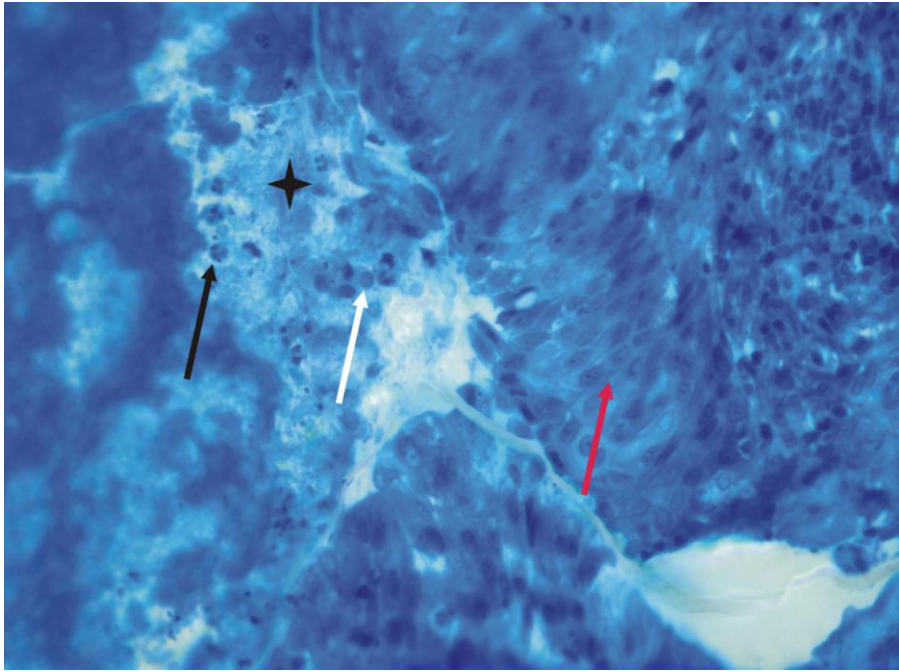


Abbildung 60: Präparat 495: Granulozyten (schwarzer Pfeil) und Makrophagen (weißer Pfeil) im Lumen, zwischen dem Stent (links, im Bild nicht zu sehen) mit zellarmer Matrix und fibrinösem Material (Stern) und mehrschichtigem Epithel (roter Pfeil)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

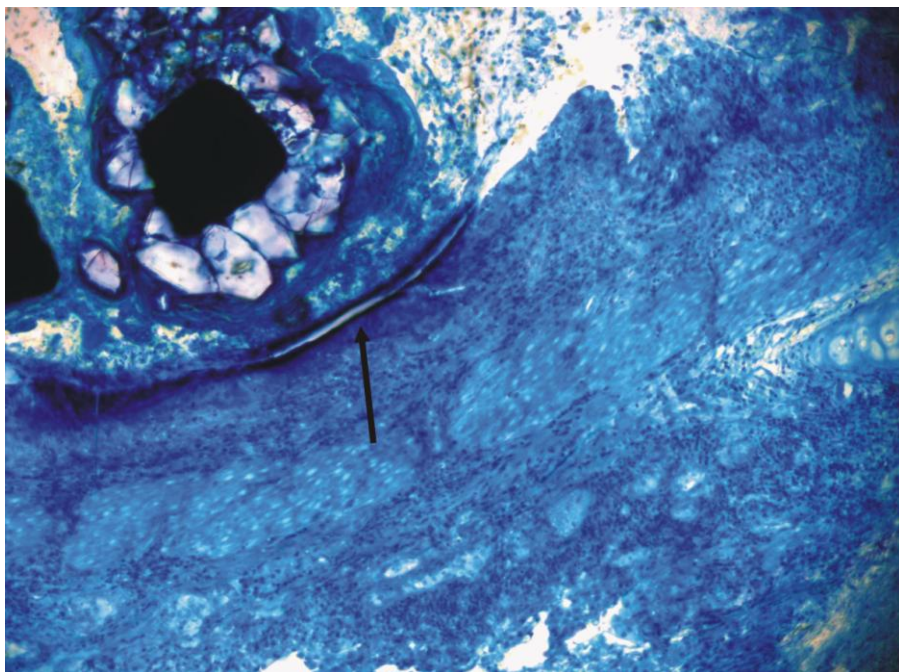


Abbildung 61: Präparat 495: Zellarme Matrix und fibrinöses Material komprimieren darunterliegende Zellschichten, das respiratorische Epithel konnte sich nicht regenerieren (schwarzer Pfeil)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 10fach)



Zwischen den Stentstreben konnten kräftige Vorwölbungen im Sinne einer Granulationsgewebebildung beobachtet werden, die weit bis in das Lumen reichten (s. Abbildung 62).

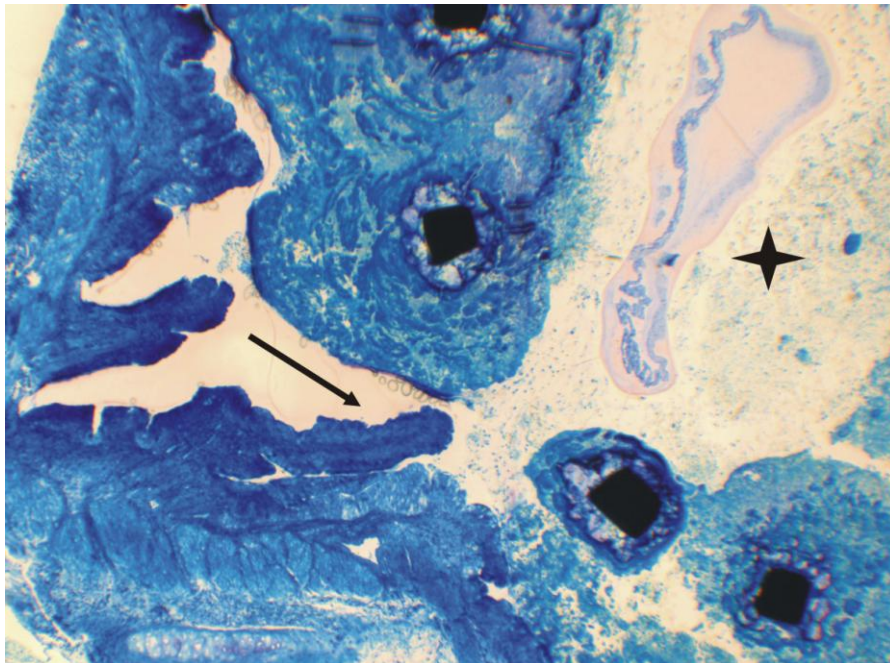


Abbildung 62: Präparat 495: Zwischen nicht-inkorporierten Stentstreben Bildung von Granulationsgewebe (schwarzer Pfeil), weit in das Lumen reichend (Stern)  
(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 10fach)

Diese Vorwölbungen waren charakterisiert durch ungeordnete Züge von Bindegewebe, viele Lymphozyten und Makrophagen (s. Abbildung 63). Granulozyten konnten hier nicht gesehen werden. Ansammlungen von Makrophagen waren umgeben von zahlreichen Lymphozyten. Ein Makrophage zeigte das Stadium einer beginnenden Anaphase der Mitose mit einer deutlichen Kondensation des Chromatins (s. Abbildung 64).

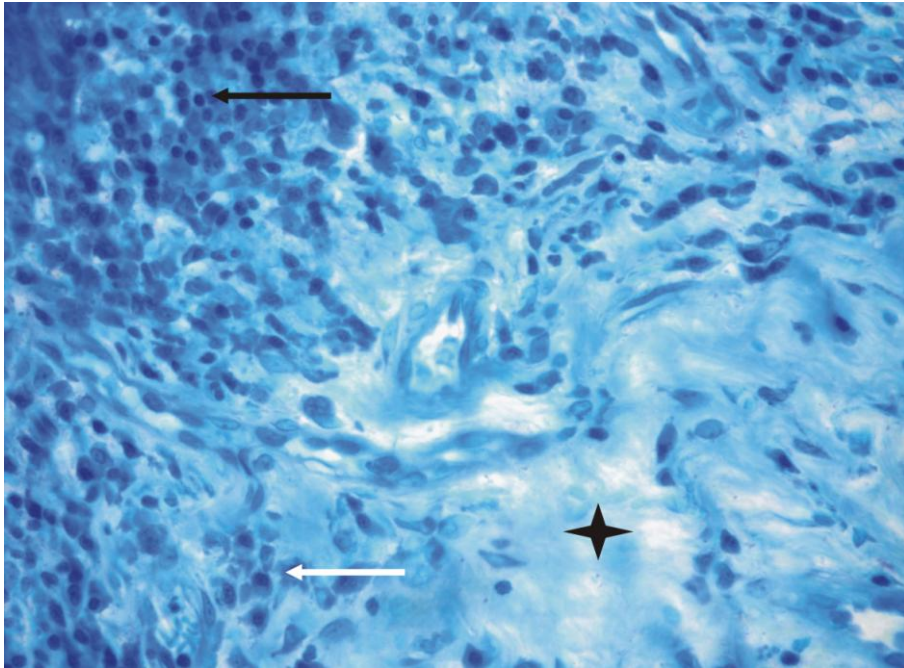


Abbildung 63: Präparat 495: Nahaufnahme der Schleimhautvorwölbungen: Lymphozyten (schwarzer Pfeil) und Makrophagen (weißer Pfeil) zwischen Bindegewebszügen (Stern)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

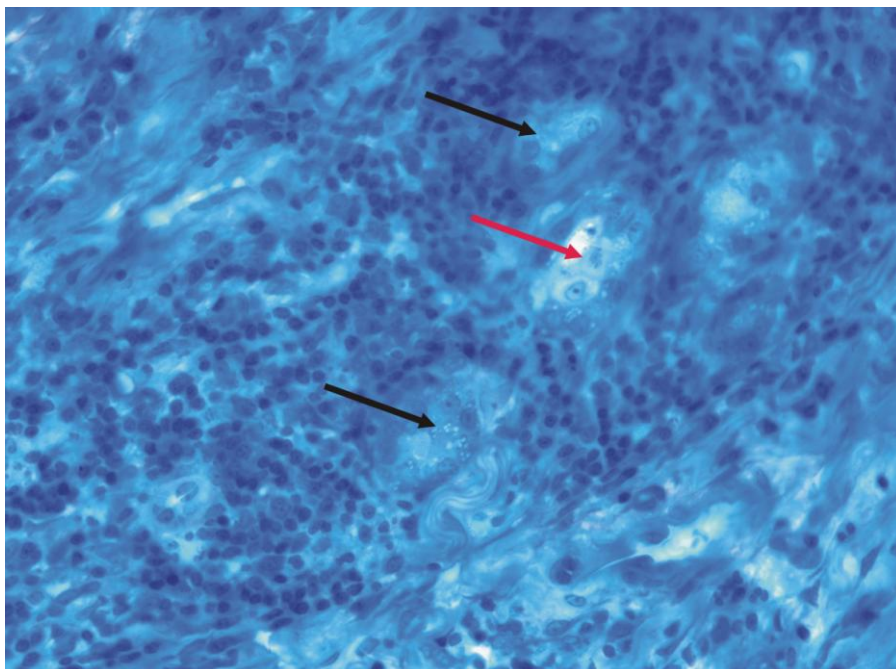


Abbildung 64: Präparat 495: Ansammlungen von Makrophagen (schwarze Pfeile), Makrophage im Stadium einer beginnenden Anaphase der Mitose (roter Pfeil)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

### Präparat 486 (Segmentbronchus)

Präparat 486 zeigte bei einer anteiligen Penetration des Stent eine dichte lymphohistiozytäre Infiltration (Grad 3) mit vielen Granulozyten im gesamten Präparat. Lymphozyten konnten unterhalb des mehrschichtigen Epithels sowie in dichten Ansammlungen um Knorpelspannen gruppiert gesehen werden (s. Abbildung 65).

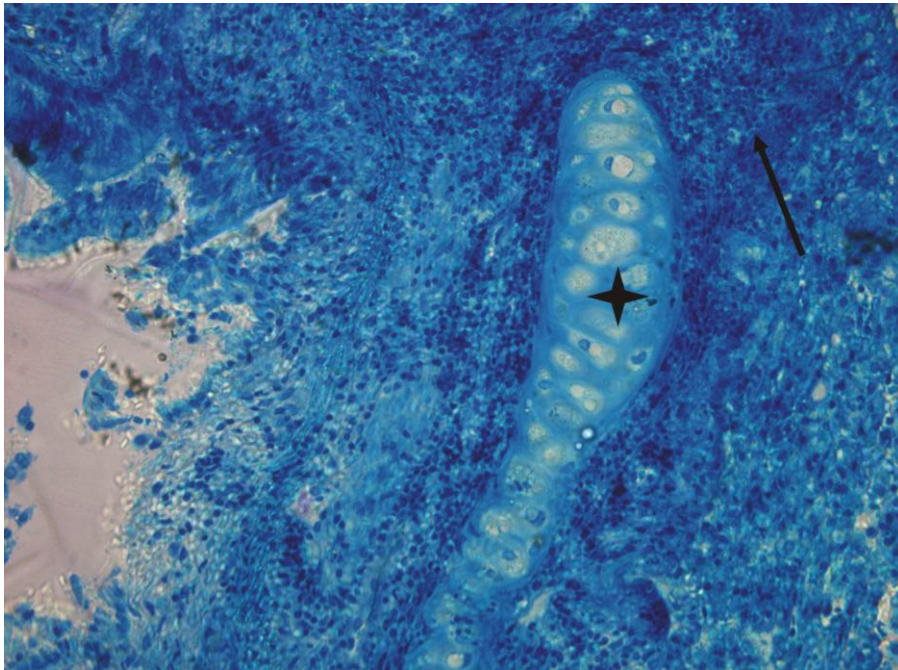


Abbildung 65: Präparat 486: Ansammlung von Lymphozyten (schwarzer Pfeil) um eine Knorpelspanne (Stern)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 20fach)

Eingewachsene Stentstreben waren umgeben von neugebildetem, entzündungszellreichen Granulationsgewebe, welches sich in das Lumen vorwölbte (s. Abbildung 28, S.43). In der Nähe der Metalloberfläche eingewachsener Stentstreben zeigten sich viele Lymphozyten und Makrophagen (s. Abbildung 66). Makrophagen konnten ebenfalls zwischen fibromuskulären Zellen, die den Stent konzentrisch umgaben, gesehen werden. Dem schlossen sich Lymphozyten in der weiteren Peripherie an, sie standen mit Makrophagen in engem Kontakt (s. Abbildung 67).

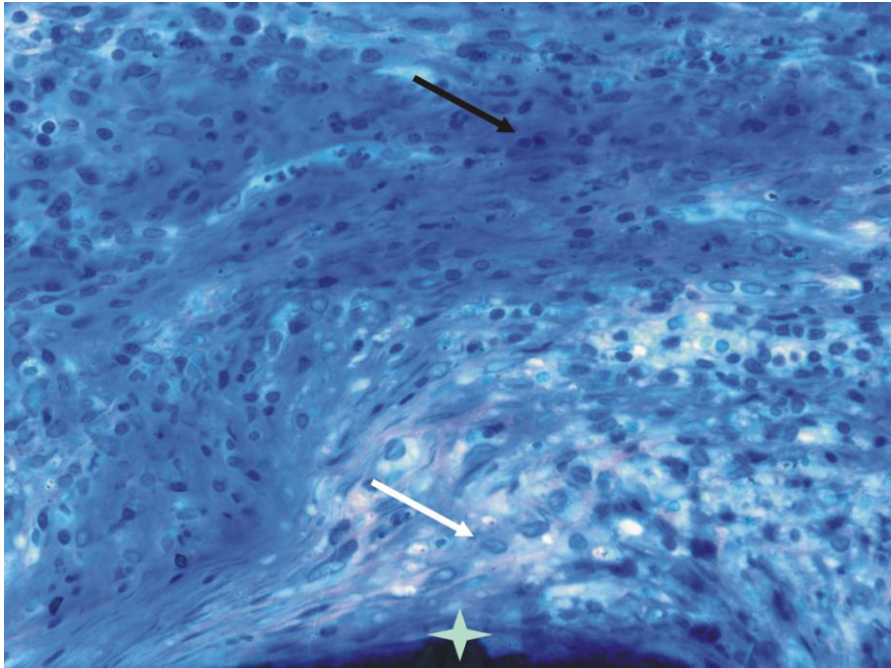


Abbildung 66: Präparat 486: Makrophagen (weißer Pfeil) und Lymphozyten (schwarzer Pfeil) um eine inkorporierte Stentstrebe (Stern)  
(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

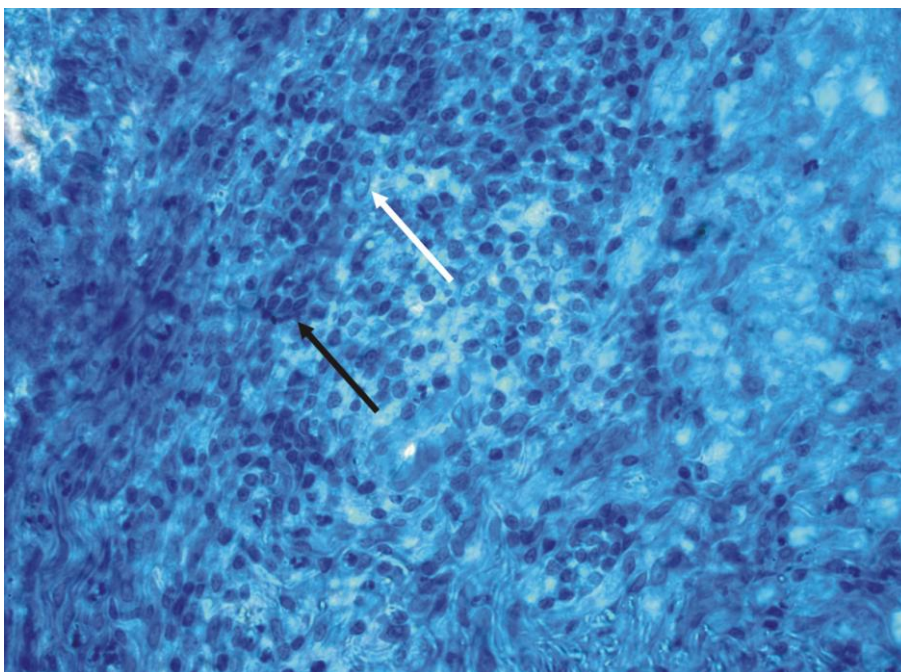


Abbildung 67: Präparat 486: Lymphozyten (schwarzer Pfeil) schließen sich in der weiteren Peripherie einer eingewachsenen Stentstrebe (nicht im Bild) an und stehen in Kontakt zu Makrophagen (weißer Pfeil)  
(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

Eine im Vergleich zu anderen Präparaten hohe Gesamtzahl an Granulozyten konnte festgestellt werden. Sie zeigten sich in der unmittelbaren Nähe eingewachsener Stentstreben sowie im neugebildeten Gewebe lumenwärts inkorporierter Stentstreben. Dort standen sie in engem Kontakt zu Makrophagen. Auch im mehrschichtigen Epithel (s. Abbildung 68) sowie im Lumen, dem freien Metallstent angelagert, konnten Granulozyten gesehen werden (s. Abbildung 69).

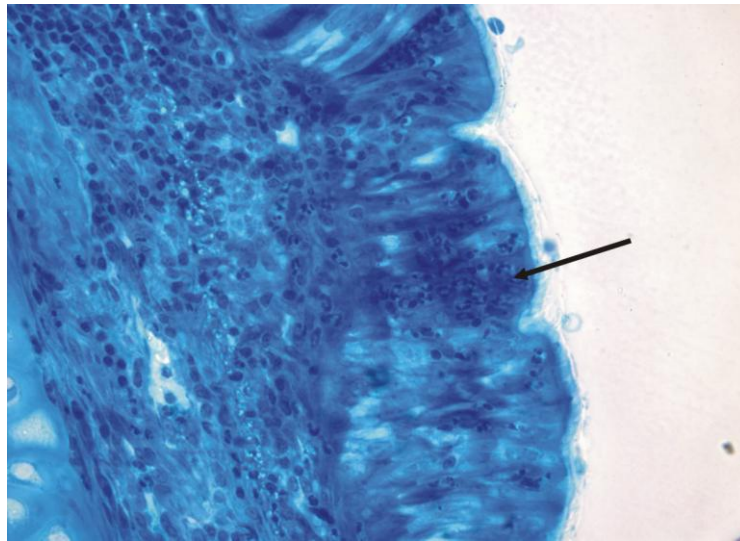


Abbildung 68: Präparat 486: Granulozyten (schwarzer Pfeil) infiltrieren das mehrschichtige Epithel  
(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

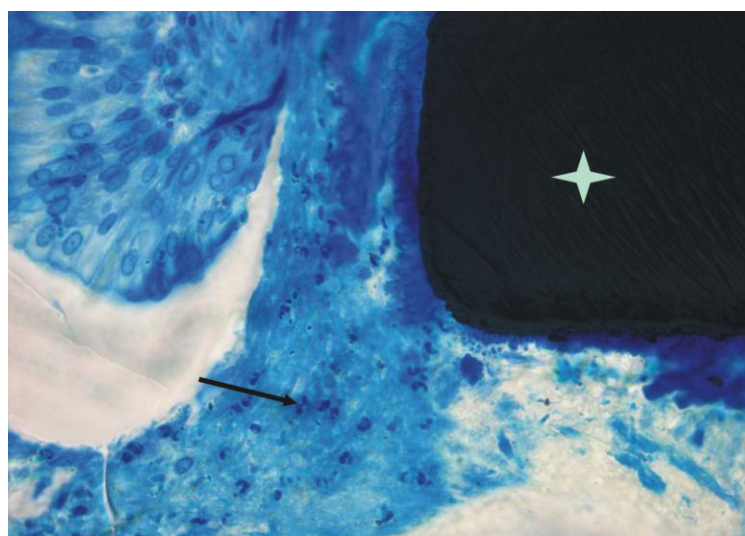


Abbildung 69: Präparat 486: Granulozyten (schwarzer Pfeil) um eine freie Metallstrebe (Stern) im Lumen  
(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

Eine Stentstrebe schien sich in einer Phase der Inkorporation zu befinden, zu ihren Seiten zeigten sich mehrschichtiges Epithel und Granulationsgewebe. Makrophagen und Granulozyten lagerten sich der Metalloberfläche im Lumen an, während es auf der Seite der Bronchialschleimhaut zur Bildung konzentrischer fibromuskulärer Zellen mit einer Infiltration von Makrophagen und Granulozyten kam (s. Abbildung 70).

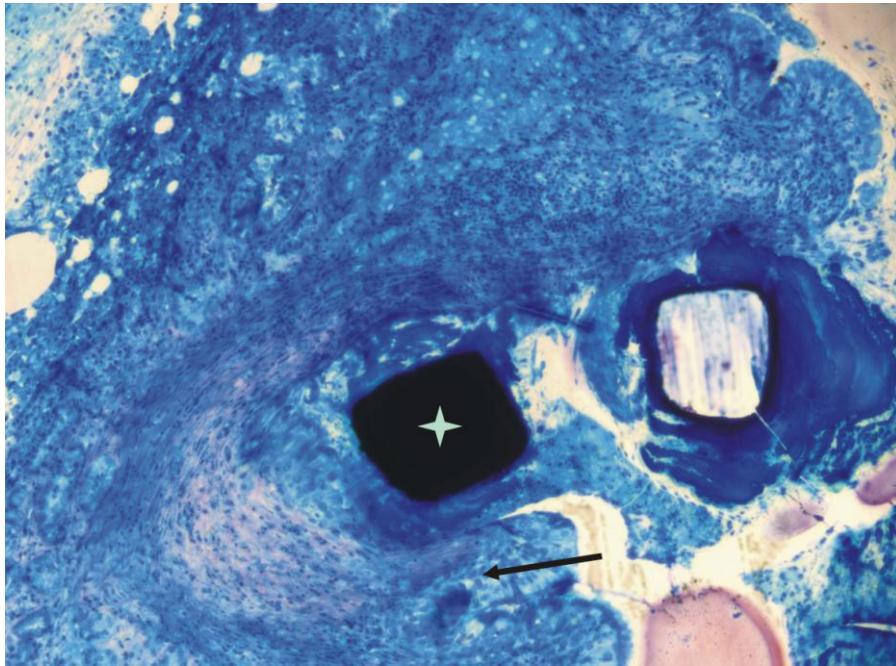


Abbildung 70: Präparat 486: Eine Metallstrebe (Stern) in einer Phase der Inkorporation. Mehrschichtiges Epithel und Granulationsgewebe (schwarzer Pfeil) umschließen das Metall seitlich

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 10fach)

Des Weiteren kamen dichte Ansammlungen von Makrophagen zur Darstellung. Sie standen in engem Kontakt zueinander und waren umgeben von vielen Lymphozyten (s. Abbildung 71). Als Anzeichen einer hohen Proliferationsrate der Makrophagen konnten im vorliegenden Präparat verschiedene Mitosestadien (Interphase und Prophase) gesehen werden (s. Abbildung 72).

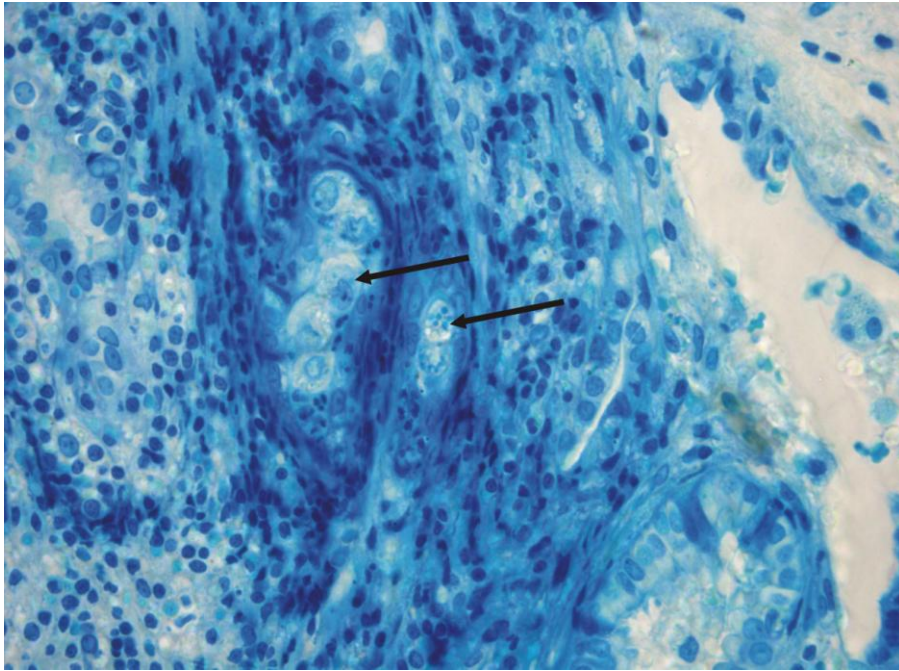


Abbildung 71: Präparat 486: Ansammlungen von Makrophagen (schwarze Pfeile)  
(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

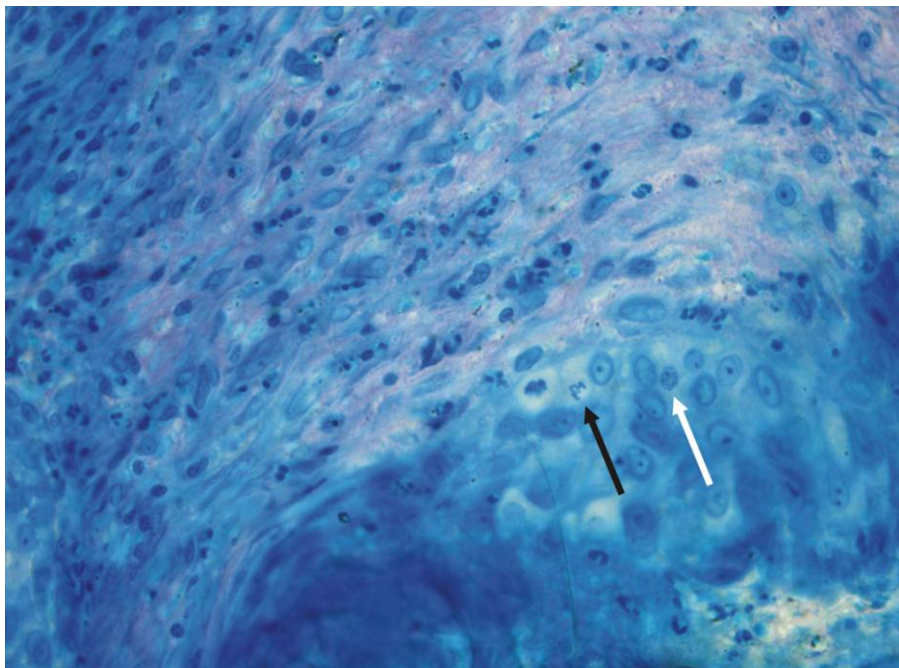


Abbildung 72: Präparat 486: Proliferierende Makrophagen in verschiedenen  
Stadien der Mitose: Interphase (weißer Pfeil) und Prophase (schwarzer Pfeil)  
(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

### Präparat 492 (Segmentbronchus)

Auch Stent 492 wies eine irreguläre Lage im Bronchus auf. Er zeigte eine moderate lymphozytäre Entzündungsreaktion (Grad 2). Lymphozyten gruppieren sich in der weiteren Peripherie einer eingewachsenen Stentstrebe (s. Abbildung 73).

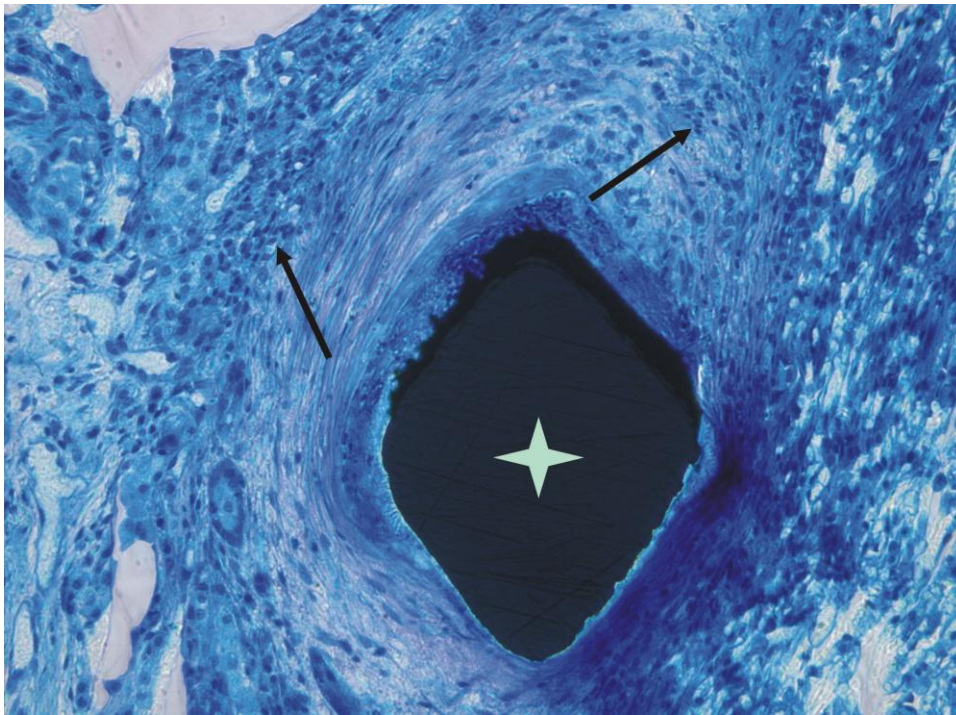


Abbildung 73: Präparat 492: Lymphozyten (schwarze Pfeile) gruppieren sich in der weiteren Peripherie einer eingewachsenen Stentstrebe (Stern)

(Modell Bx Sonic, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 20fach)

Das Einwachsen der Metallstreben gestaltete sich innerhalb des Präparates auf unterschiedliche Art und Weise. Manche Stentstreben waren umgeben von dichtem, makrophagenreichen neugebildeten Granulationsgewebe, welches sich in das Lumen vorwölbte und von mehrschichtigem Epithel überzogen war. An der unmittelbaren Metalloberfläche kamen Makrophagen zur Darstellung (s. Abbildung 74). Andere Metallstreben umgab eine Schicht von zartem, kapillarreichen Bindegewebe mit einem ein- bis zweireihigen Flimmerepithel. Hier dominierte das Bild einer lymphozytären Entzündungsreaktion mit vereinzelt Granulozyten und Makrophagen sowie Fibrozyten (s. Abbildung 75 und Abbildung 76). Dieses Gewebe kann als frühes Granulationsgewebe bezeichnet werden.



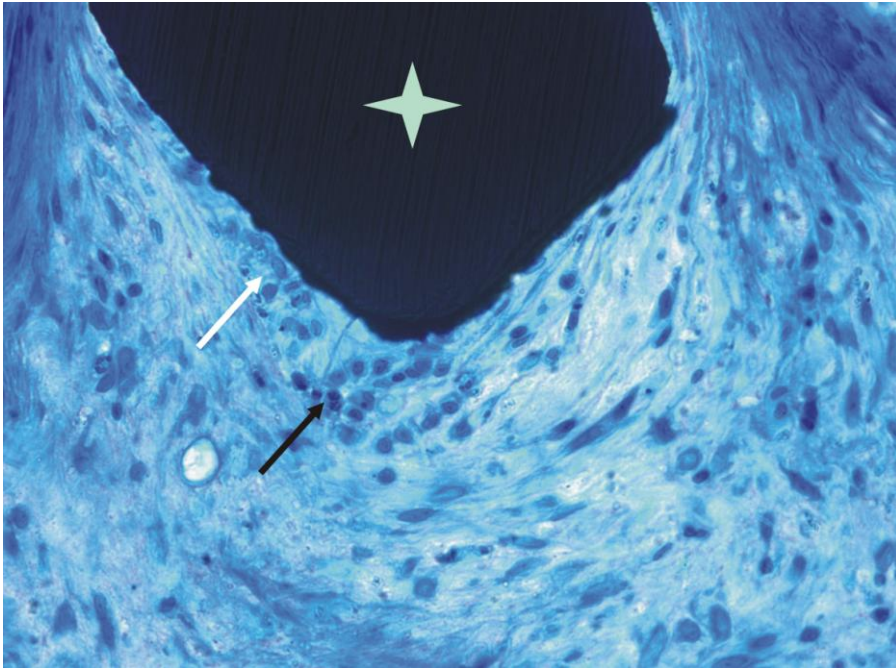


Abbildung 74: Präparat 492: Makrophagen (weißer Pfeil) um eine inkorporierte Stentstrebe (Stern) in dichtem Granulationsgewebe, Granulozyten in der näheren Umgebung (schwarzer Pfeil)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

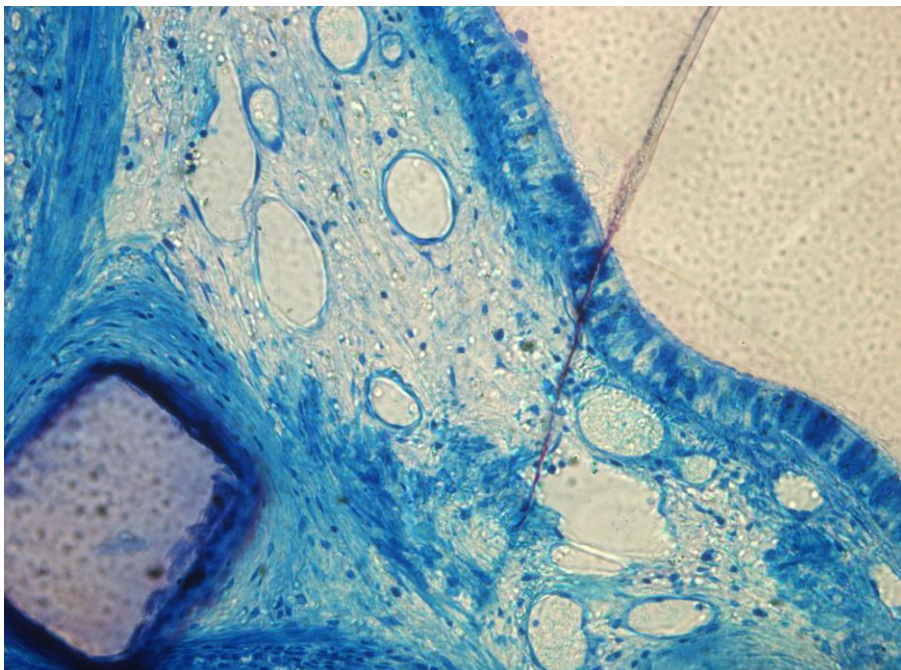


Abbildung 75: Präparat 492: Frühes Granulationsgewebe. Kapillarreiches Bindegewebe, von Entzündungszellen und Fibrozyten durchsetzt

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

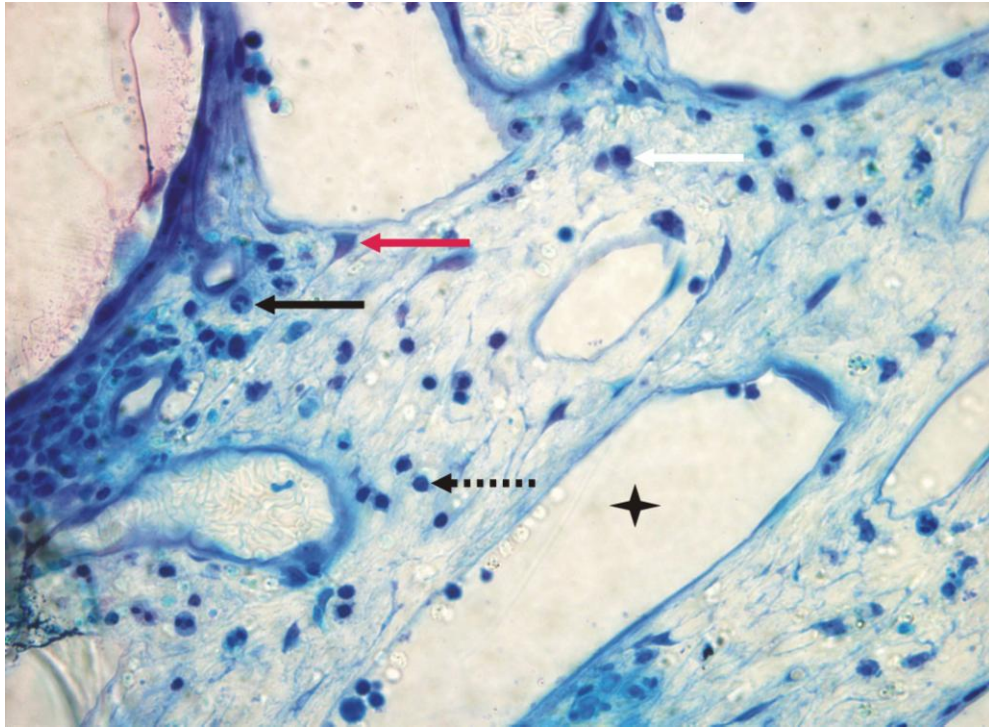


Abbildung 76: Präparat 492: Fibrozyten (roter Pfeil) in frühem, kapillarreichen Granulationsgewebe. Granulozyten (schwarzer Pfeil), Makrophagen (weißer Pfeil) und Lymphozyten (gestrichelter Pfeil) durchsetzen das Gewebe. Im Lumen einer Kapillare (Stern) vereinzelte Entzündungszellen

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

Makrophagen zeigten sich nicht nur im neugebildeten Granulationsgewebe, sondern auch gemeinsam mit Granulozyten im Lumen nahe der Oberfläche nicht-eingewachsener Metallstreben (s. Abbildung 77). Anteile der Schleimhaut ohne Metallstrebe schienen keinen Reiz zur Ansammlungen von Entzündungszellen dieser Art im Lumen hervorzurufen (s. Abbildung 78).

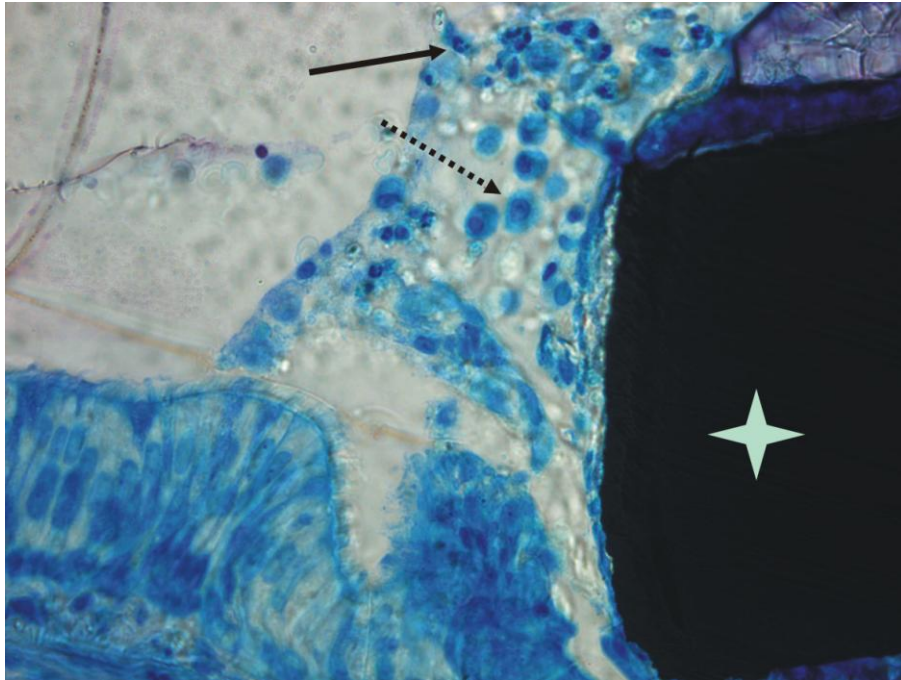


Abbildung 77: Präparat 492: Makrophagen (gestrichelter Pfeil) und Granulozyten (schwarzer Pfeil) lagern sich den nicht-eingewachsenen Metallstreben (Stern) im Lumen an

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

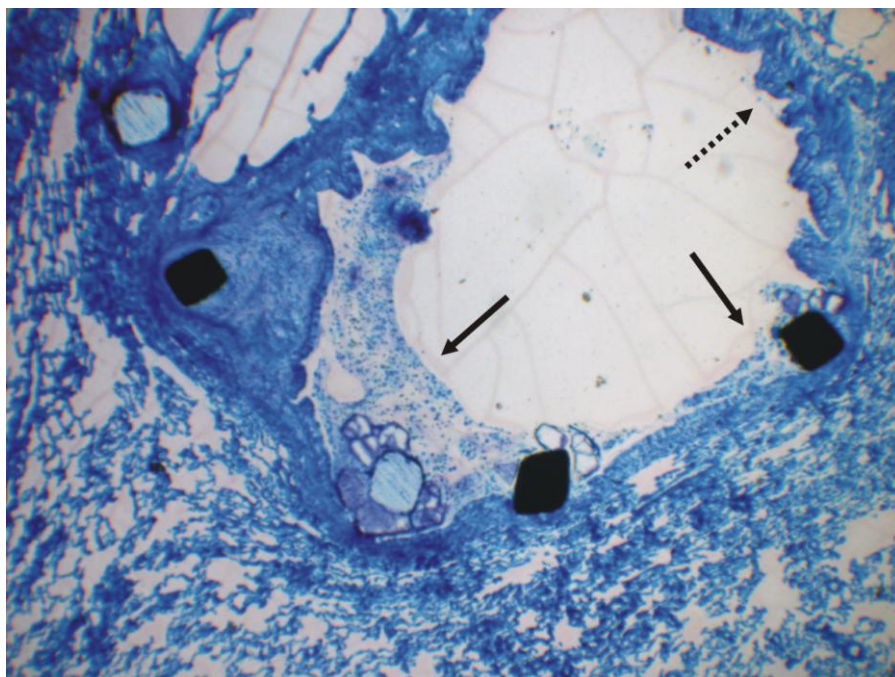


Abbildung 78: Präparat 492: Entzündungszellen (schwarze Pfeile) lagern sich den freien Metallstreben im Lumen an, Schleimhaut ohne Metallstreben scheint keinen Reiz zur Ansammlung von Entzündungszellen auszuüben (gestrichelter Pfeil)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 4fach)

Eine Besonderheit stellte die Bildung einer Fremdkörperriesenzelle dar. Dieser synzytielle Zusammenschluss mehrerer Makrophagen lagerte sich der Metalloberfläche einer von Granulationsgewebe und alveolärem Gewebe umgebenen inkorporierten Stentstrebe direkt an (s. Abbildung 79). Im Gegensatz zur Gruppe B, die mehrere Fremdkörperriesenzellen aufwies, konnte innerhalb der Gruppe A nur diese eine Fremdkörperriesenzelle gesehen werden. Einzelne Lymphozyten konnten in der Umgebung beobachtet werden.

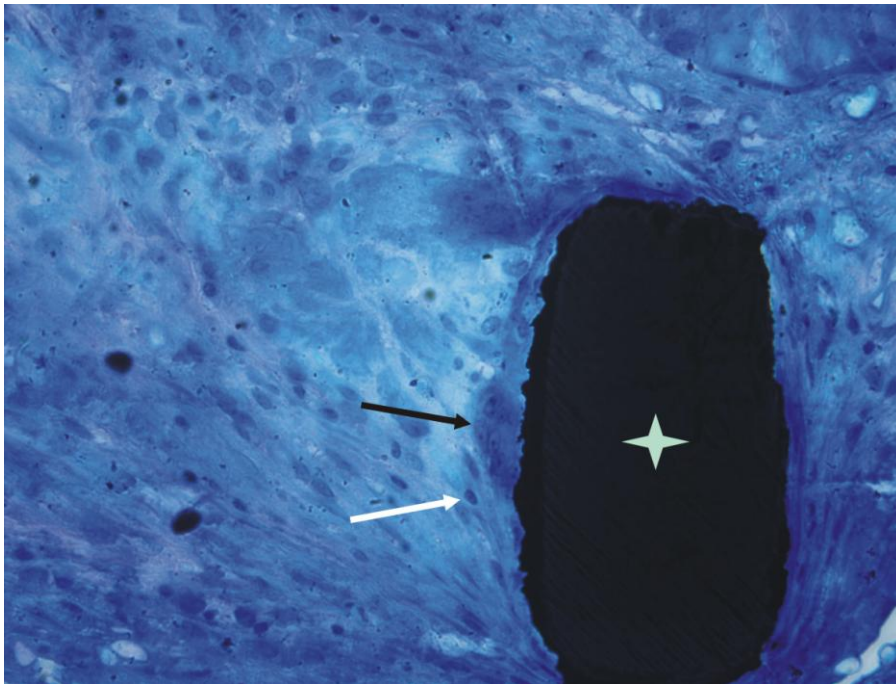


Abbildung 79: Präparat 492: Synzytieller Zusammenschluss mehrere Makrophagen (schwarzer Pfeil) an der Metalloberfläche einer inkorporierten Stentstrebe (Stern), vereinzelte Lymphozyten in der Umgebung (weißer Pfeil)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

### Präparat 494 (Segmentbronchus)

Eine moderate Infiltration mit Lymphozyten und Makrophagen konnte bei diesem Stent festgestellt werden (Grad 2). Er hatte den Bronchus zum Teil durchwandert. Lymphozyten sammelten sich bevorzugt in der weiteren Umgebung inkorporierter Stentstreben (s. Abbildung 80) sowie unterhalb des mehrschichtigen Epithels.

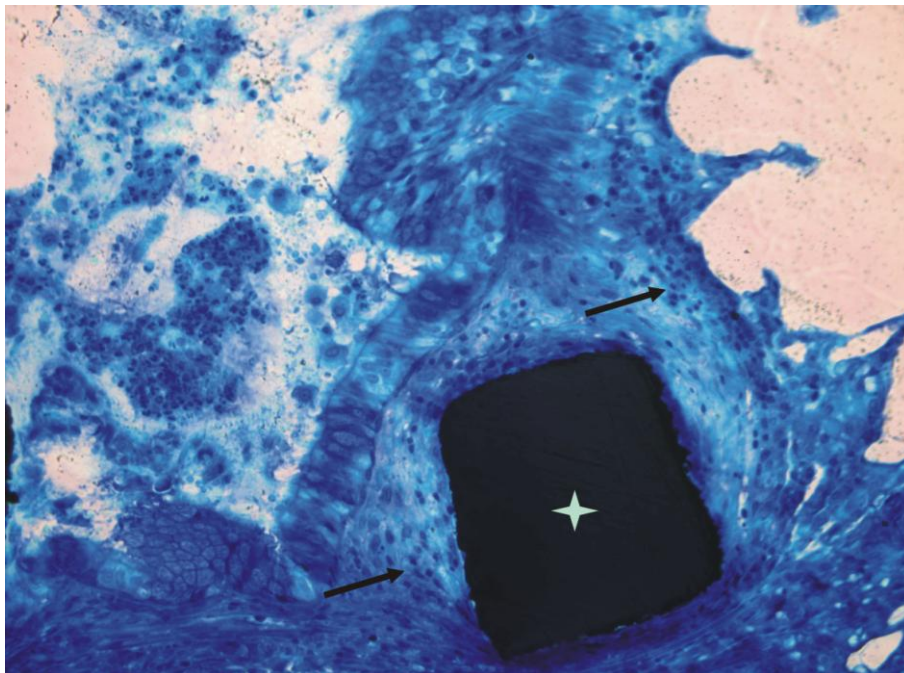


Abbildung 80: Präparat 494: Lymphozyten (schwarze Pfeile) in der weiteren Umgebung einer eingewachsenen Stentstrebe (Stern)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 20fach)

Ähnlich Präparat 492 gestaltete sich das Einwachsen der Metallstreben auf unterschiedliche Art und Weise. Manche Stentstreben waren umgeben von dichtem, lymphozytenreichen neugebildeten Granulationsgewebe (s. Abbildung 81). Andere Metallstreben umgab frühes Granulationsgewebe in Form zarter Schichten von Bindegewebszellen und einzelnen Makrophagen (s. Abbildung 82). Granulozyten zeigten sich lediglich im Lumen an der Oberfläche nicht-ingewachsener Stentstreben (s. Abbildung 83). Eine Metallstrebe befand sich in einer Phase der Inkorporation. Mehrschichtiges Epithel und Granulationsgewebe zeigten sich zu beiden Seiten, das Metall und angelagerte Granulozyten umschließend (s. Abbildung 84).

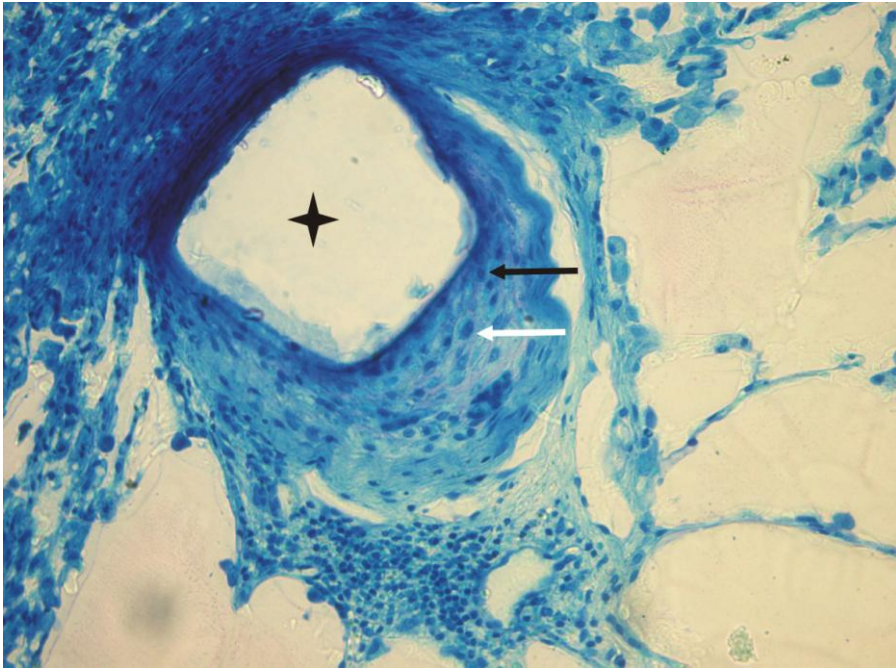


Abbildung 81: Präparat 494: Lymphozyten (schwarzer Pfeil) und Makrophagen (weißer Pfeil) in der Umgebung einer inkorporierten Stentstrebe (Stern)

(Modell Bx Sonic, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 20fach)

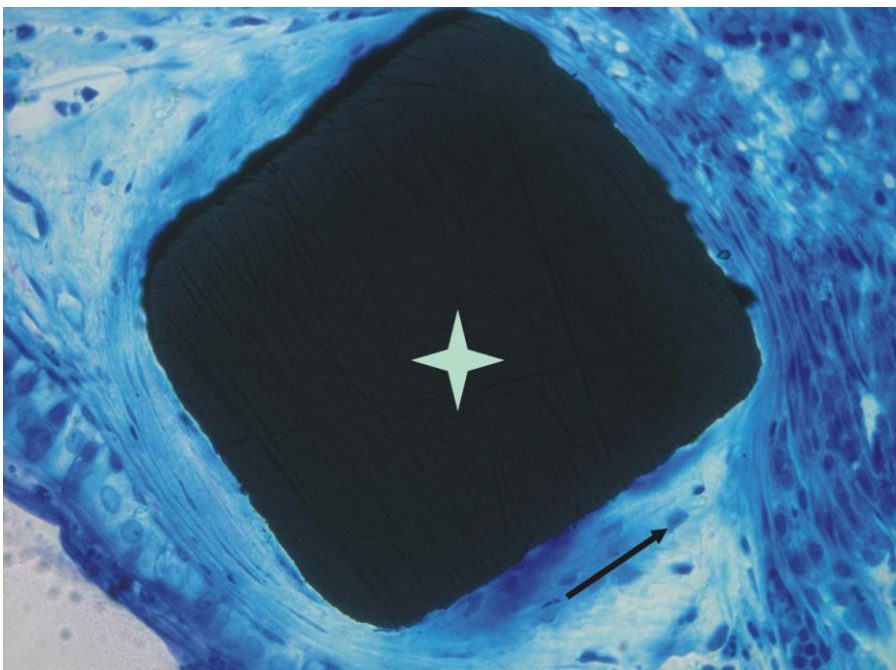


Abbildung 82: Präparat 494: Frühes Granulationsgewebe mit einzelnen Makrophagen (schwarzer Pfeil) um eine inkorporierte Stentstrebe (Stern)

(Modell Bx Sonic, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

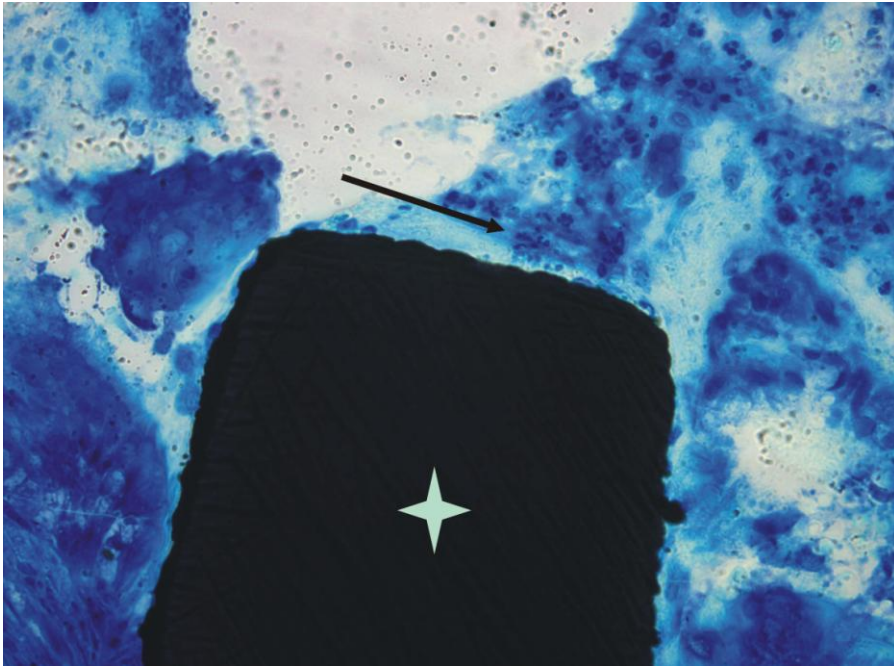


Abbildung 83: Präparat 494: Granulozyten (schwarzer Pfeil) im Lumen nahe der Oberfläche einer Metallstrebe (Stern)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

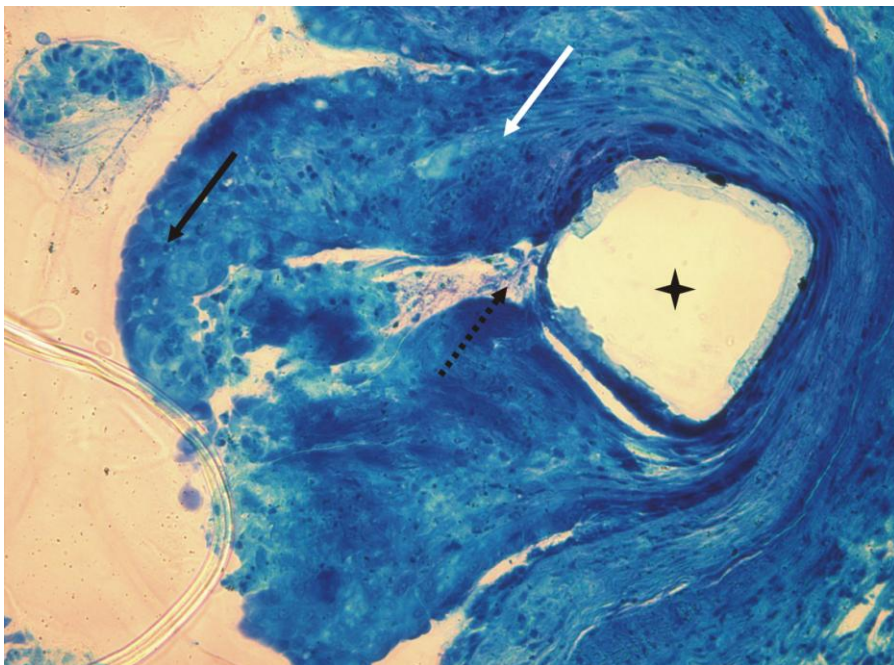


Abbildung 84: Präparat 494: Phase der Inkorporation. Entzündungszellen (gestrichelter Pfeil) an der Oberfläche einer Metallstrebe (Stern), an den Seiten sich vorwölbendes mehrschichtiges Epithel (schwarzer Pfeil) und Granulationsgewebe (weißer Pfeil)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

### Präparat 490 (Lungengewebe)

Präparat 490 migrierte durch den Bronchus und war von einer diskret vaskularisierten, lipomatösen Kapsel umgeben. Hier konnte eine leichte Infiltration mit Entzündungszellen festgestellt werden (Grad 1). Das Metall war ummantelt von Bindegewebszellen und Fasern, die sich zirkulär um die Streben anordneten und nur selten von Makrophagen durchsetzt waren. Auch zwischen den einzelnen Metallstreben zeigten sich zarte Bindegewebszüge. Einzelne Makrophagen sammelten sich an der Metalloberfläche im neu gebildeten Gewebe (s. Abbildung 85).

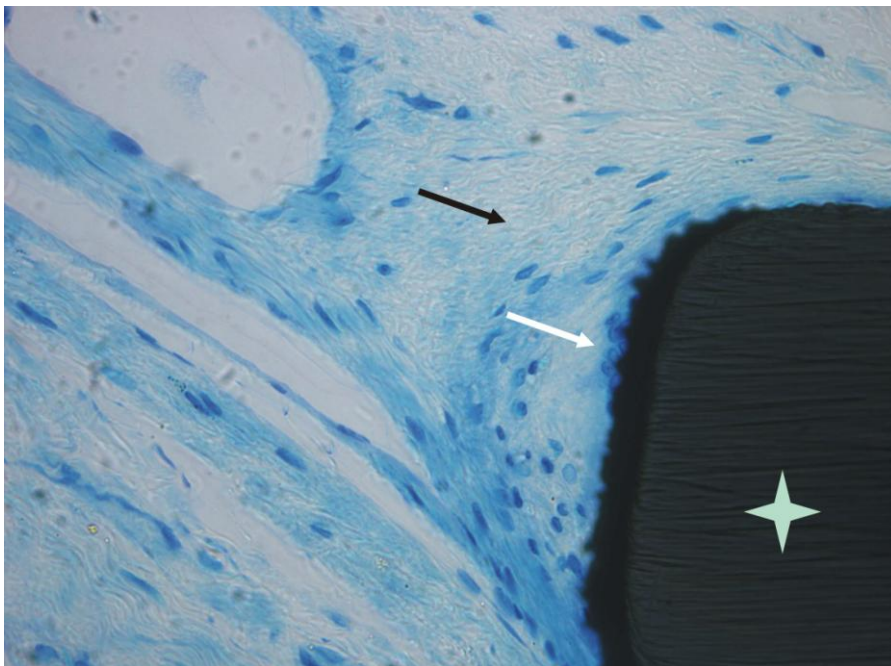


Abbildung 85: Präparat 490: Bindegewebszellen und Fasern (schwarzer Pfeil) mit einzelnen Makrophagen (weißer Pfeil) an der Metalloberfläche einer Stentstrebe (Stern)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

Den Bindegewebszügen schlossen sich univakuoläre Fettzellen an (s. Abbildung 86). Es fanden sich vereinzelt Kapillaren, jedoch keine weitere Infiltration des Gewebes durch Entzündungszellen (s. Abbildung 87). Granulozyten konnten nicht gesehen werden.



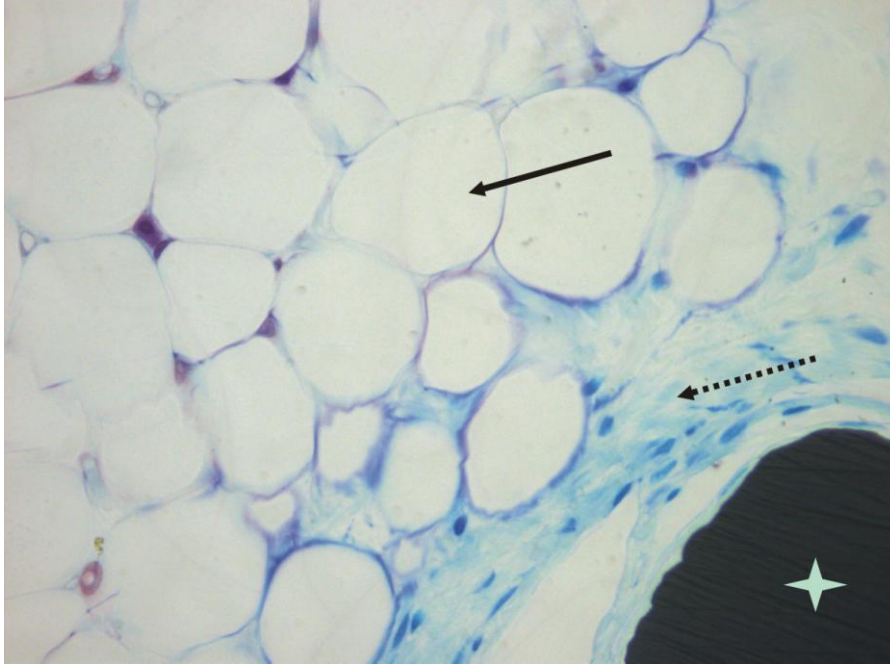


Abbildung 86: Präparat 490: Fettvakuolen (schwarzer Pfeil) lagern sich den Bindegewebszügen (gestrichelter Pfeil) um eine Metallstrebe (Stern) an  
(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

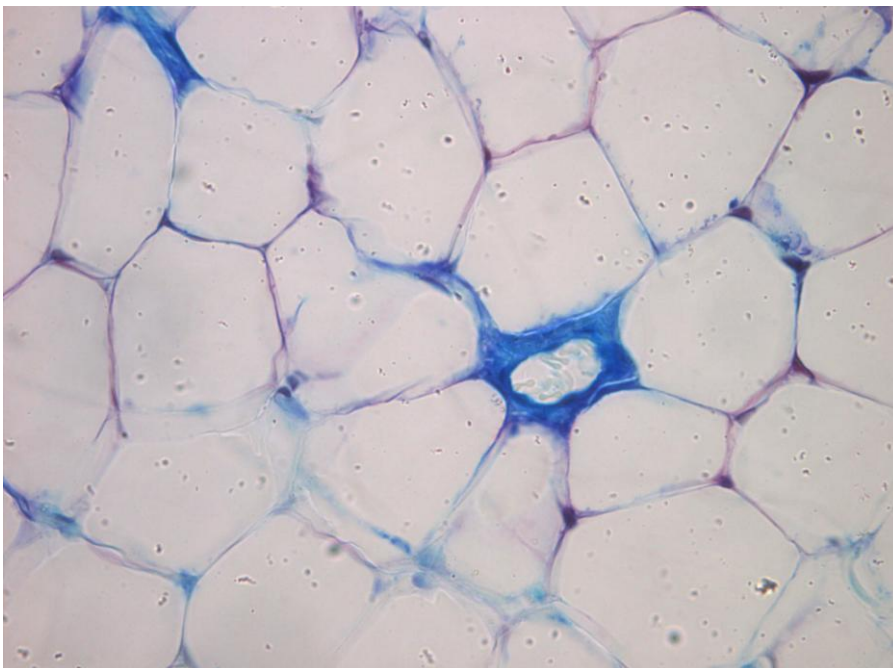


Abbildung 87: Präparat 490: Fettvakuolen mit Kapillarlumen, keine Infiltration mit Entzündungszellen  
(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

**Entzündungsaktivität Modell *Cypher Select* (Gruppe B)**

Jedes Stentpräparat zeigte eine persistierende, lymphohistiozytäre Entzündungsreaktion unterschiedlichen Ausmaßes. Bei drei der vier Präparate handelte es sich um eine moderate (Grad 2) bis dichte (Grad 3) lymphohistiozytäre Infiltration. Dichte Ansammlungen von Lymphozyten konnten bei Präparat 489 und 493 gesehen werden. Dichte Ansammlungen von Makrophagen, wie sie sich in der Gruppe A zeigten, traten nicht in Erscheinung. Trotz der langen Implantationszeit von zwölf Monaten konnten auch in dieser Gruppe Granulozyten als Vermittler der frühen Immunantwort gesehen werden. Entzündungszellen zeigten ähnliche Infiltrationsmuster wie in der Gruppe A. Granulozyten und Makrophagen gruppieren sich nahe der Oberfläche nicht-inkorporierter Metallstreben im Lumen sowie in der Nähe eingewachsener Stentstreben im neugebildeten Granulationsgewebe. Im umgebenden Gewebe folgten fibromuskuläre Zellen, meist von Makrophagen durchsetzt, denen sich zum Lumen hin Lymphozyten anschlossen. Metallstreben, welche nicht in die Bronchuswand eingewachsen waren, wurden umgeben von zellularer Matrix und fibrinösem Material sowie den beschriebenen Entzündungszellen. Unterhalb der Metallstreben zeigten sich deutliche Verdichtungen des Gewebes und Rarefizierung der Entzündungszellen. Präparat 491 zeigte aufgrund seiner atypischen Lage außerhalb des Bronchus eine minimale Infiltration mit Makrophagen und einzelnen Lymphozyten (Grad 1). Drei der vier mit einer Sirolimus-Polymerbeschichtung versehenen Stentpräparate zeigten Fremdkörperriesenzellen (Präparat 489, 491 und 493). Die Fremdkörperreaktion war deutlich stärker ausgeprägt.

Es erfolgt zunächst die Beschreibung der drei Stentpräparate mit einer korrekten Lage im Hauptbronchus, daran schließt sich die Beschreibung des Präparates mit einer atypischen Lage im Bereich des Lungengewebes an.

**Präparat 489 (Hauptbronchus)**

Implantat 489 zeigte bei einem anteiligen Einwachsen des Stents von 25-75 % (Grad 2) eine dichte lymphohistiozytäre Infiltration (Grad 3) mit dichten Ansammlungen von Lymphozyten. Sie gruppierten sich bevorzugt um Knorpelspangen, an der Unterseite des mehrschichtigen Epithels sowie in der weiteren Umgebung von eingewachsenen Metallstreben (s. Abbildung 88, Abbildung 89 und Abbildung 90). Immunhistochemisch färbten diese Zellen positiv für CD-79 (s. Abbildung 91 und Abbildung 92).

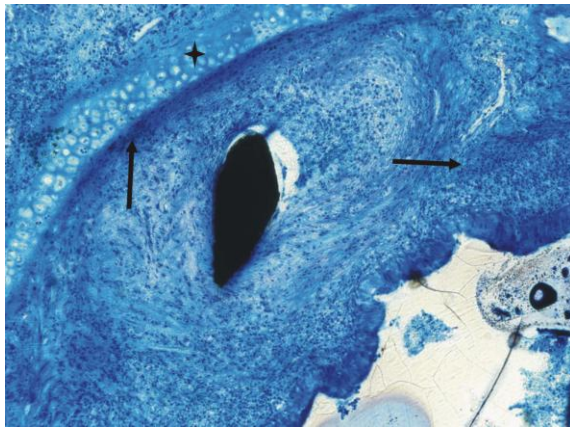


Abbildung 88: Präparat 489: Ansammlung von Lymphozyten (schwarze Pfeile) entlang einer Knorpelspange (Stern) und zum Lumen hin

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 10fach)

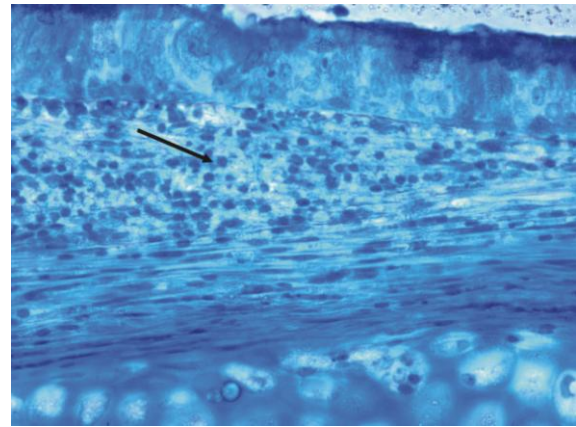


Abbildung 89: Präparat 489: Ansammlung von Lymphozyten (schwarzer Pfeil) unterhalb des mehrschichtigen Epithels

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

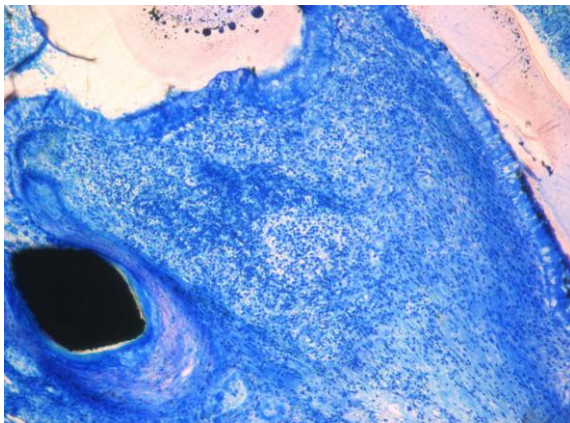


Abbildung 90: Präparat 489: Dichte Ansammlung von Lymphozyten in der unmittelbaren Umgebung einer Metallstrebe

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 10fach)

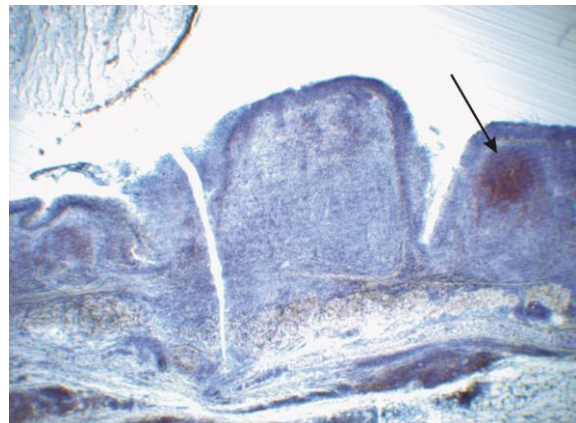


Abbildung 91: Präparat 489: Ansammlung von Lymphozyten, die positiv für CD-79 färben (schwarzer Pfeil)

(Modell *Cypher Select*, immunhistochemische Färbung mit Antikörpern gegen CD79, Vergrößerung 10fach)

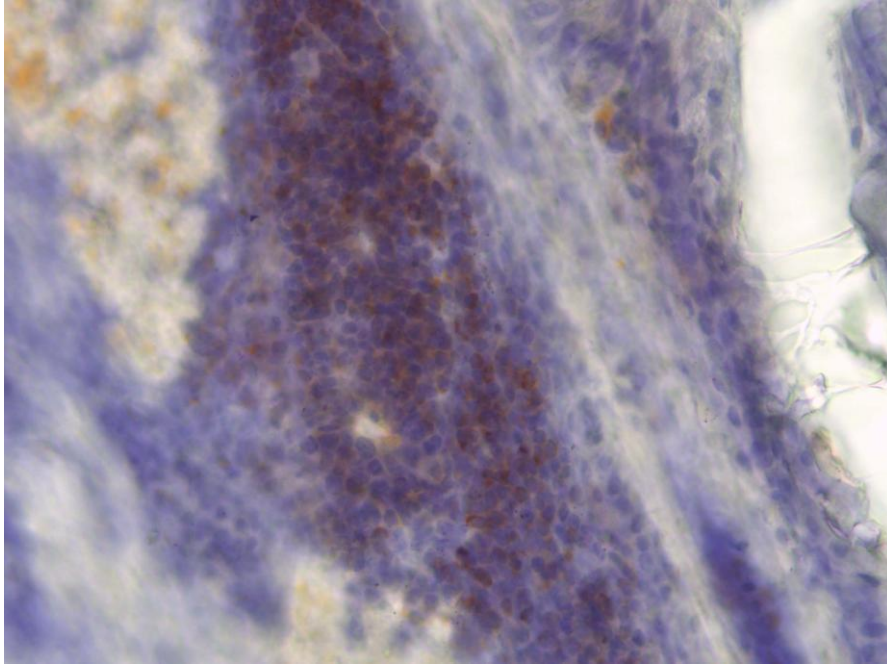


Abbildung 92: Präparat 489: Ansammlung von Lymphozyten, die positiv für CD-79 färben

(Modell *Cypher Select*, immunhistochemische Färbung mit Antikörpern gegen CD-79, Vergrößerung 40fach)

Metallstreben, welche nicht in die Bronchuswand einwuchsen, waren umgeben von zellularer Matrix und fibrinösem Material. Inkorporierte Metallstreben wiesen der Metalloberfläche direkt anhaftende Granulozyten auf, die in der weiteren Umgebung in engem Kontakt zu Makrophagen standen (s. Abbildung 93). Unterhalb der Metallstreben zeigten sich eine deutliche Verdichtung des Gewebes und eine Rarefizierung der Entzündungszellen. Makrophagen befanden sich zwischen konzentrisch angeordneten fibromuskulären Zellen sowie zellarmem Bindegewebe. In der weiteren Peripherie schlossen sich Lymphozyten an (s. Abbildung 94). Granulozyten zeigten sich unterhalb des mehrschichtigen Epithels (s. Abbildung 95).

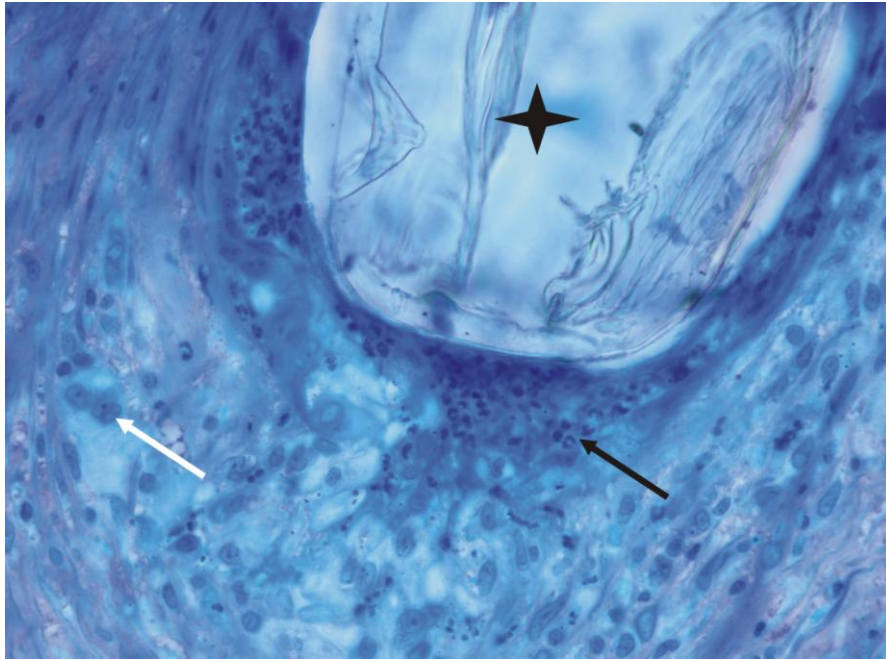


Abbildung 93: Präparat 489: Granulozyten (schwarzer Pfeil) lagern sich dem Metall (Stern) an, Makrophagen (weißer Pfeil) befinden sich in der näheren Umgebung

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

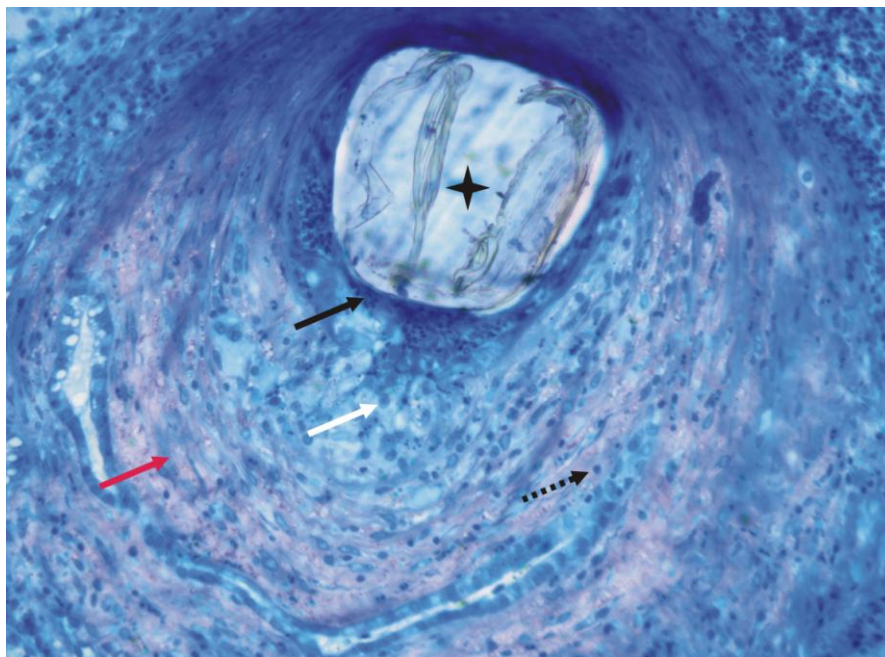


Abbildung 94: Präparat 489: Metallstent (Stern) umgeben von Granulozyten (schwarzer Pfeil), Makrophagen (weißer Pfeil) und Lymphozyten (gestrichelter Pfeil) zwischen konzentrisch angeordneten fibromuskulären Zellen (roter Pfeil), deutliche Verdichtung des Gewebes und Rarefizierung der Zellen unter dem Stent zum Bronchus hin

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 20fach)

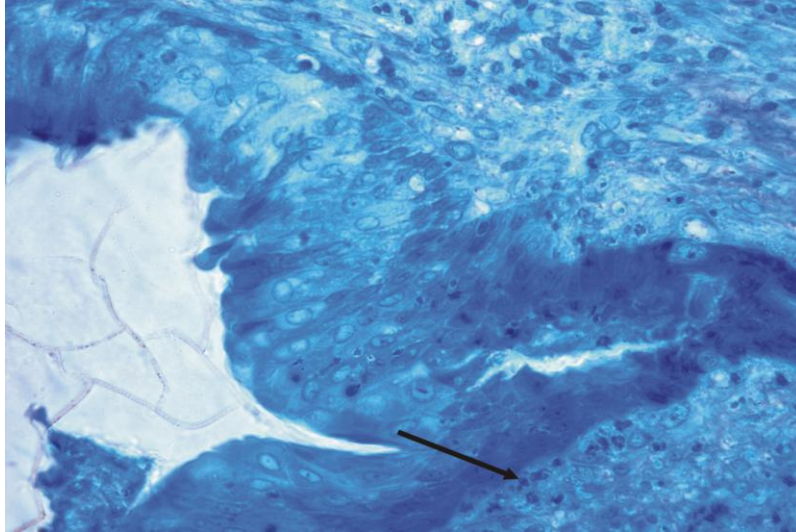


Abbildung 95: Präparat 489: Mehrere Granulozyten (schwarzer Pfeil) unterhalb mehrschichtigen Epithels

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

Zwischen den Stentstreben kamen kräftige Proliferationen im Sinne einer Granulationsgewebebildung zur Darstellung, die weit bis in das Lumen reichten (s. Abbildung 96).

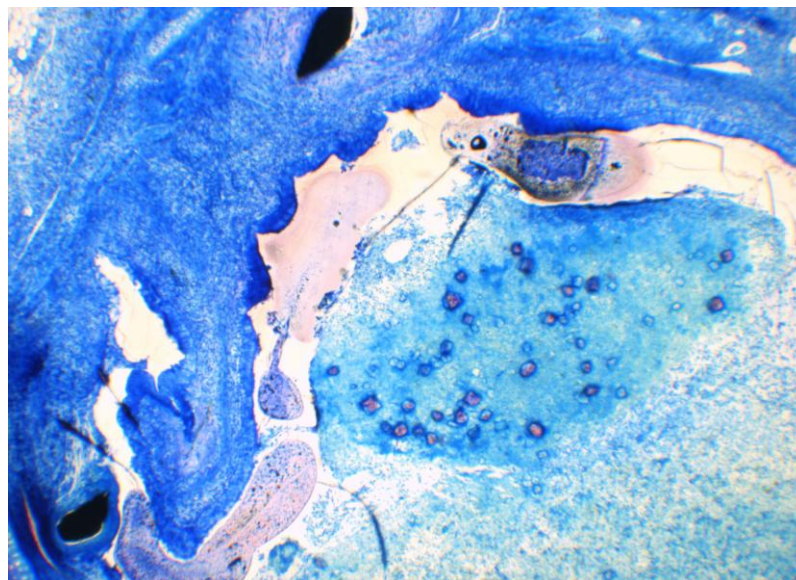


Abbildung 96: Präparat 489: Schleimhautvorwölbung zwischen zwei Stentstreben

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 4fach)

Sie waren charakterisiert durch ungeordnete Züge von Bindegewebe, viele Lymphozyten und Makrophagen (s. Abbildung 97). Ähnliche Ausmaße von Schleimhautproliferationen und zellulärer Infiltrationen konnten bereits bei Präparat 495 Modell *Bx Sonic* festgestellt werden (vgl. Abbildung 62, S.61).

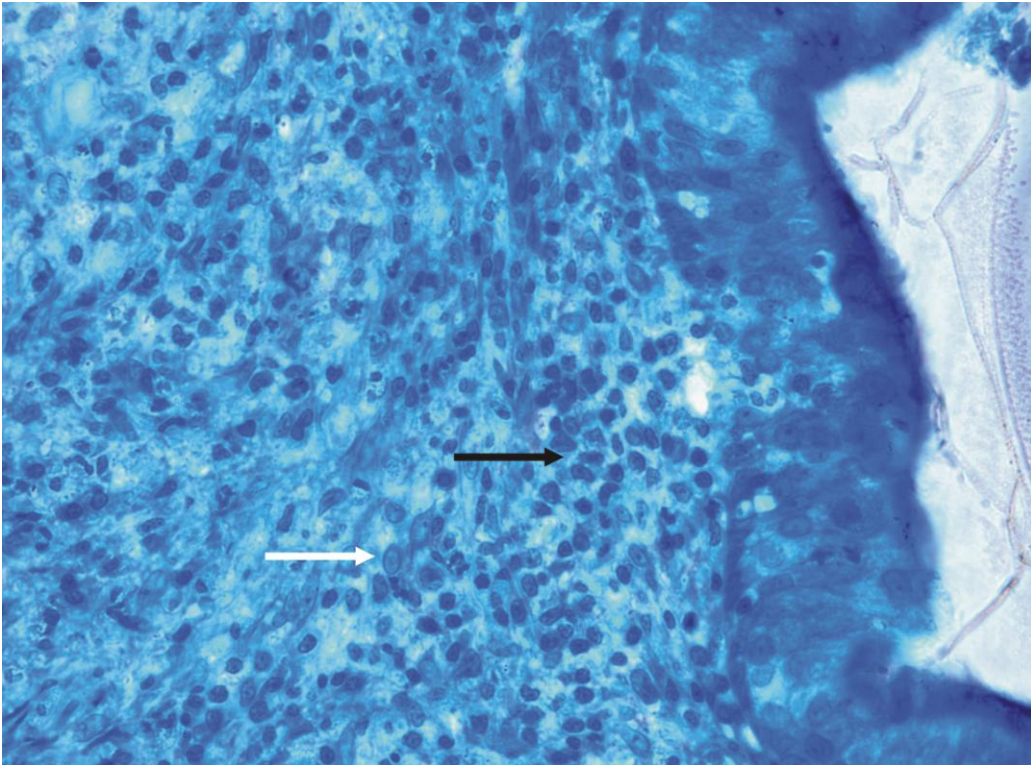


Abbildung 97: Präparat 489: Lymphozyten (schwarzer Pfeil) und Makrophagen (weißer Pfeil) dominieren das Zellbild

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

Eine Besonderheit des Präparates 489 stellte eine atypische Lage von Knorpelzellen lumenseitig der Stentstreben (im Granulationsgewebe) dar. Sie bildeten einen Zellverband in Form einer Knorpelspange. In der näheren Umgebung kamen weitere Knorpelspangen neben einer Metallstrebe zur Darstellung. Die Stentstreben waren zirkulär umgeben von fibromuskulären Zellen, Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten. In der Nähe einer der beiden Metallstreben fanden sich zwei Fremdkörperriesenzellen (s. Abbildung 98). Einer Fremdkörperriesenzelle lagerten sich einzelne Makrophagen an. Vereinzelt fanden sich Lymphozyten und Granulozyten in der näheren Umgebung (s. Abbildung 99).

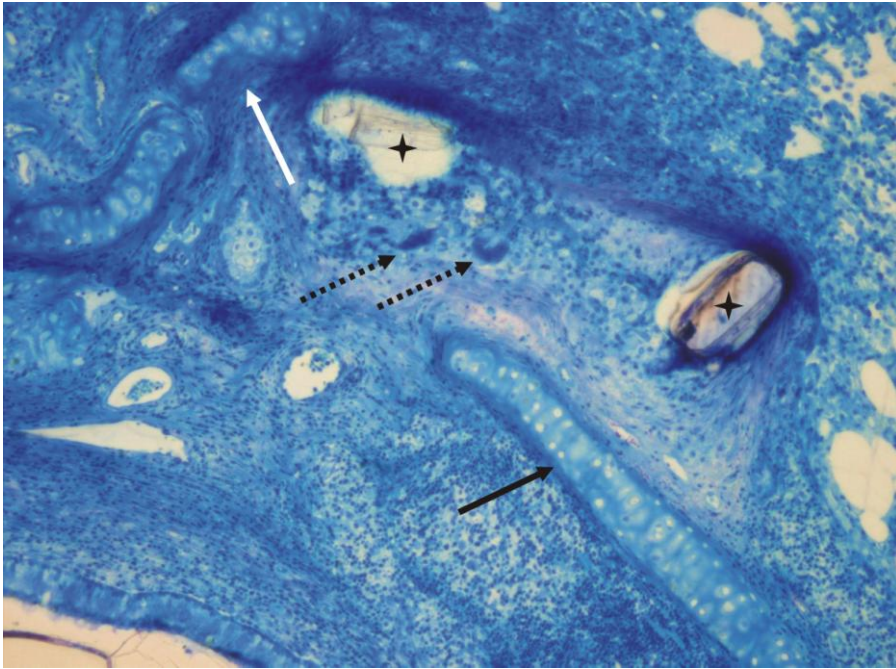


Abbildung 98: Präparat 489: Atypische Lage von Knorpelzellen (schwarzer Pfeil) über inkorporierten Stentstreben (Sterne), Knorpelspannen in der näheren Umgebung kommen neben einer Metallstrebe zur Darstellung (weißer Pfeil), Fremdkörperriesenzellen (gestrichelte Pfeile)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 10fach)

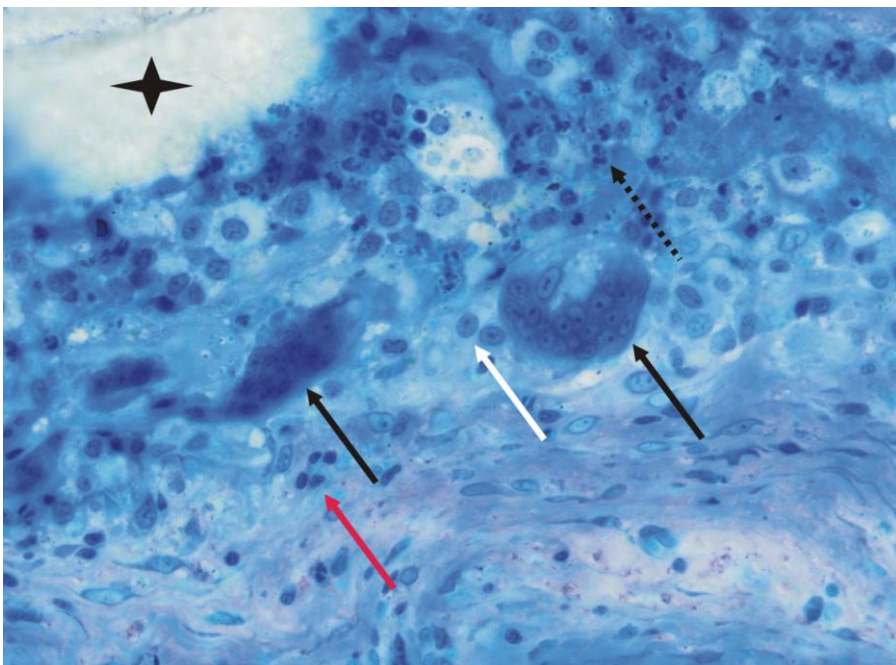


Abbildung 99: Präparat 489: Fremdkörperriesenzellen (schwarze Pfeile) neben einer inkorporierten Stentstrebe (Stern), Makrophagen (weißer Pfeil), Lymphozyten (roter Pfeil) und Granulozyten (gestrichelter Pfeil) in der unmittelbaren Umgebung

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)



### Präparat 493 (Hauptbronchus)

Präparat 493 zeigte bei einem anteiligen Einwachsen der Stentstreben von 25-75 % (Grad 2) eine moderate lymphohistiozytäre Infiltration (Grad 2). Lymphozyten sammelten sich bevorzugt unterhalb des Epithels nicht-inkorporierter Stentstreben und in dichten Ansammlungen um Knorpelspannen (s. Abbildung 100 und Abbildung 101).

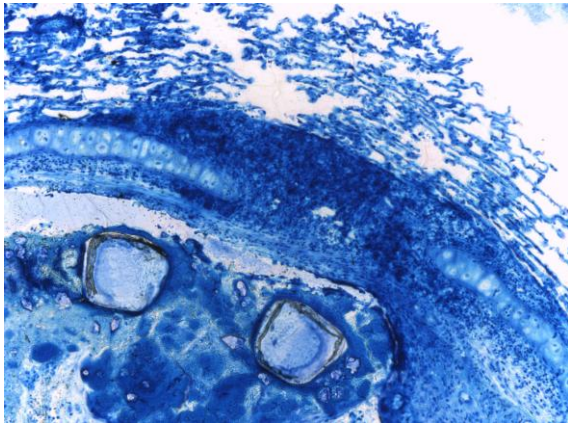


Abbildung 100: Präparat 493: Ansammlung von Lymphozyten in der Nähe von Knorpelgewebe unter nicht-inkorporierten Stentstreben

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 10fach)

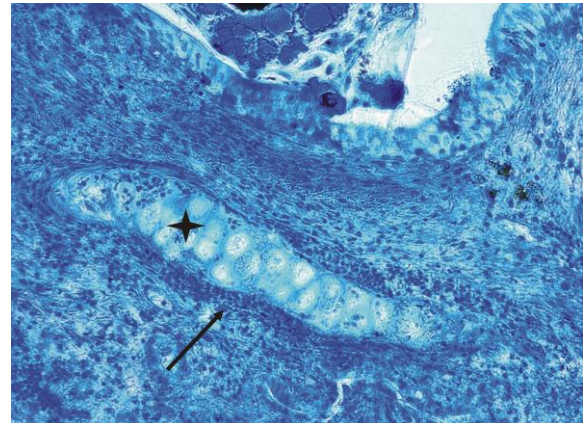


Abbildung 101: Präparat 493: Ansammlung von Lymphozyten (schwarzer Pfeil) in gleichmäßiger Verteilung um eine Knorpelspanne (Stern)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 20fach)

Freie Metallstreben im Lumen umgaben zellarme Matrix mit fibrinösem Material, Granulozyten und Makrophagen (s. Abbildung 102). Unter diesen nicht-eingewachsenen Metallstreben zeigten sich eine dünne Schicht mehrschichtigen Epithels, viele glatte Muskelzellen und weniger Lymphozyten als in dem neugebildeten Gewebe über den Stentstreben.

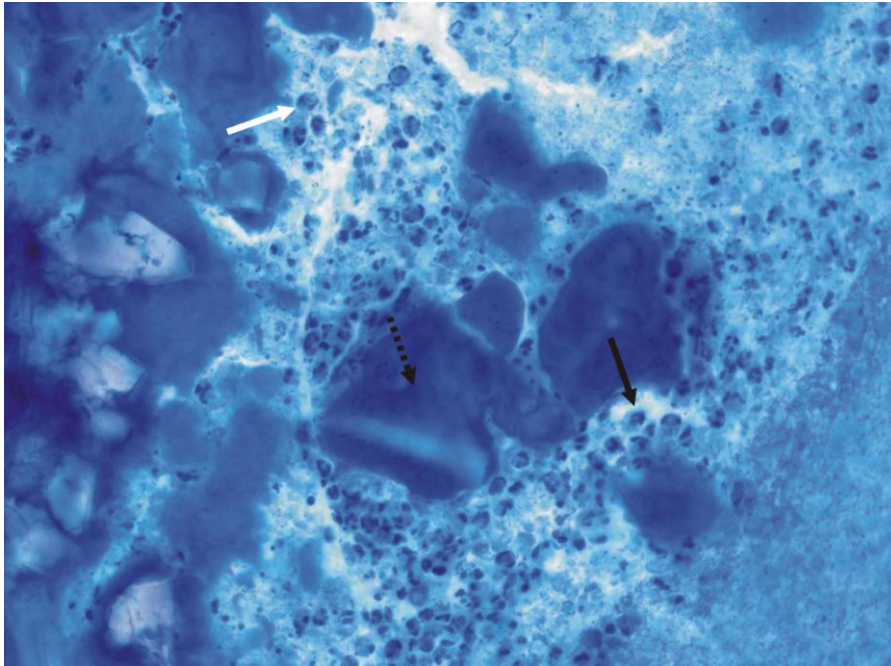


Abbildung 102: Präparat 493: Zellarme Matrix (gestrichelter Pfeil) um eine nicht-inkorporierte Stentstrebe (nicht im Bild), Ansammlungen von Granulozyten (schwarzer Pfeil) und Makrophagen (weißer Pfeil)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

An der unmittelbaren Metalloberfläche eingewachsener Stentstreben lagerten sich einzelne Granulozyten und viele Makrophagen an. Sie waren von fibromuskulären Zellen und Bindegewebe umgeben. In der weiteren Peripherie folgten Lymphozyten unter mehrschichtigem Epithel (s. Abbildung 103 und Abbildung 104). Makrophagen wiesen eine Zwischenposition innerhalb des Präparates auf. Sie kommunizierten mit Granulozyten im Bereich inkorporierter Stentstreben und standen in der Peripherie eingewachsener Metallstreben in engem Kontakt mit Lymphozyten. Außerdem konnte ihr synzytieller Zusammenschluss in Form einer Fremdkörperriesenzelle beobachtet werden (s. Abbildung 105).

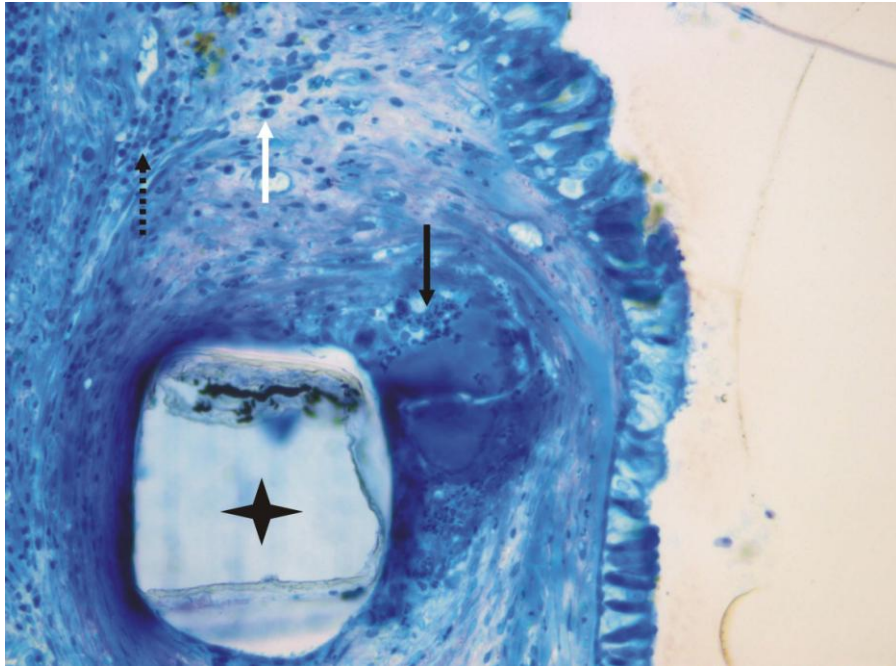


Abbildung 103: Präparat 493: Makrophagen und Granulozyten (schwarzer Pfeil) in unmittelbarer Metallnähe (Stern), Infiltration des Granulationsgewebes mit Lymphozyten (gestrichelter Pfeil) und vielen Makrophagen (weißer Pfeil) zur Peripherie hin

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

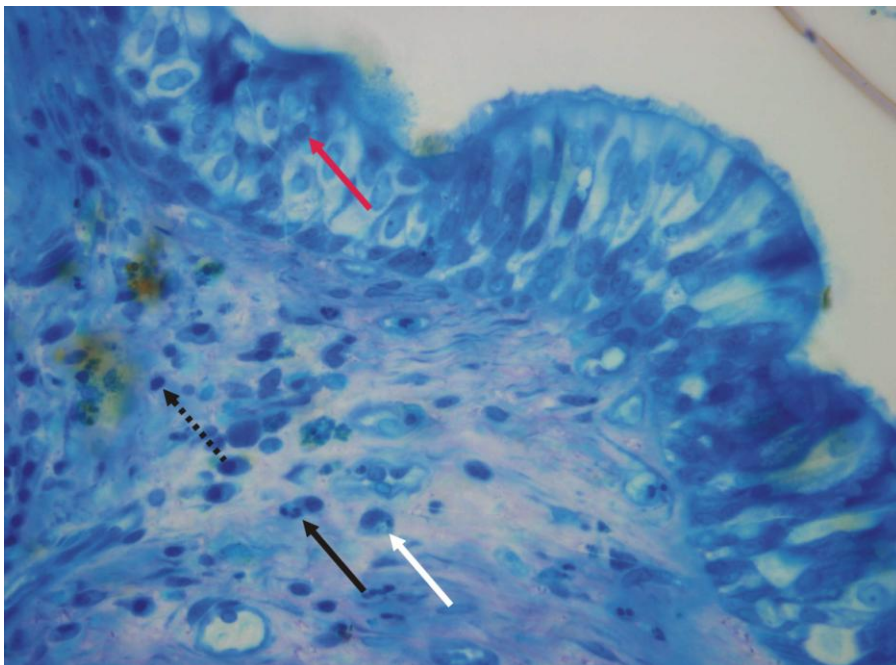


Abbildung 104: Präparat 493: Viele Makrophagen (weißer Pfeil), einige Granulozyten (schwarzer Pfeil) und Lymphozyten (gestrichelter Pfeil) unterhalb des mehrschichtigen Epithels (roter Pfeil)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

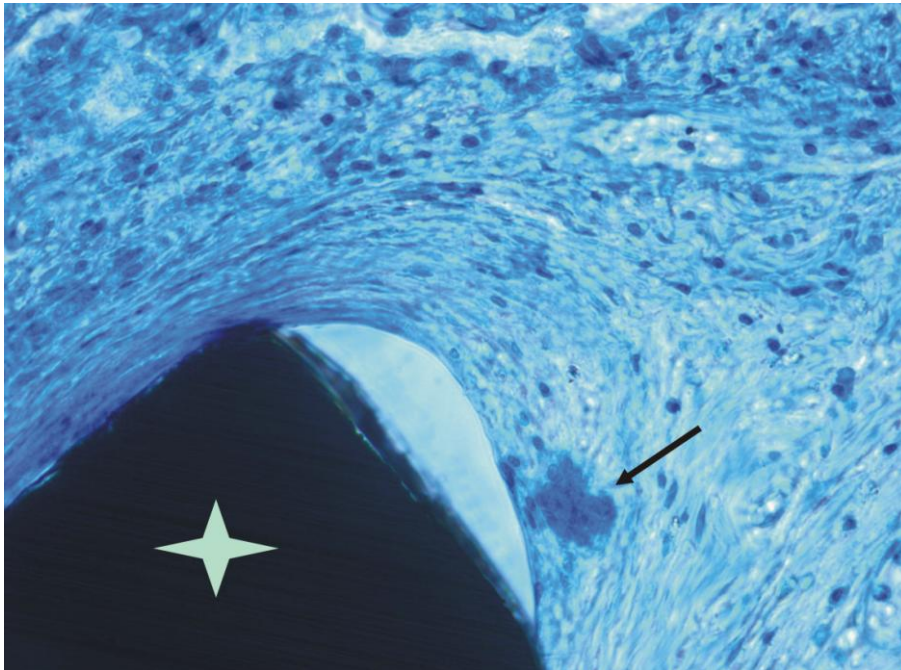


Abbildung 105: Präparat 493: Synzytieller Zusammenschluss von Makrophagen in Form einer Fremdkörperriesenzelle (schwarzer Pfeil) an der Oberfläche einer inkorporierten Metallstrebe (fixationsbedingte Ablösung des Gewebes vom Metall)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

Im gesamten Präparat kamen nur wenige Granulozyten zur Darstellung. Sie lagerten sich bevorzugt der Metalloberfläche eingewachsener Stentstreben an. Gemeinsam mit Makrophagen zeigten sie sich im Bronchuslumen im unmittelbaren Kontakt zur Oberfläche nichteingewachsener Metallstreben. Anteile der Schleimhaut ohne Metallstrebe schienen keinen Reiz zur Ansammlung von Entzündungszellen dieser Art im Lumen hervorzurufen. Vereinzelt wurden Granulozyten außerdem unterhalb des Epithels im neugebildeten Granulationsgewebe gesehen. Das neugebildete Granulationsgewebe über eingewachsenen Stentstreben zeigte eine eher gleichmäßige Auftreibung (s. Abbildung 106), die das Lumen einengte. Es bestand zu großen Anteilen aus locker strukturiertem Bindegewebe und einigen Kapillaren. Hier dominierten Ansammlungen von Makrophagen das Zellbild.

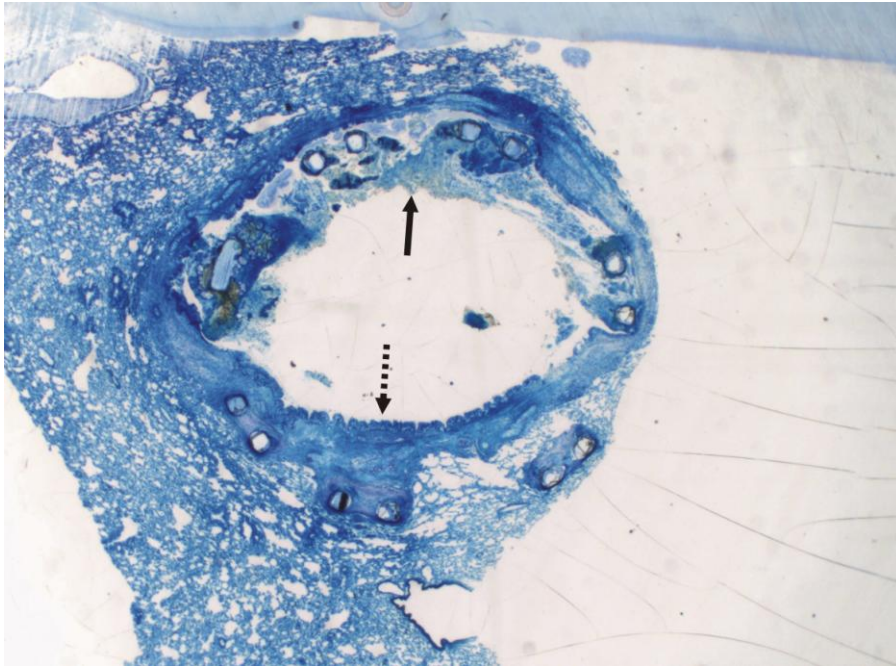


Abbildung 106: Präparat 493: Makrophagen und Granulozyten lagern sich den nicht-inkorporierten Metallstreben im Lumen an (schwarzer Pfeil), inkorporierte Streben scheinen keinen Reiz zur Ansammlung von Entzündungszellen zu bieten (gestrichelter Pfeil)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 4fach)

Eine Besonderheit des Präparates stellte, wie bei Präparat 489 (Modell *Cypher Select*) bereits beschrieben, atypisch gelegenes Knorpelgewebe dar. Während in den übrigen Präparaten der Gruppe Knorpelgewebe unterhalb der Metallstreben zur Darstellung kam, zeigte sich hier ein nahezu geschlossener, unregelmäßiger Verband von Knorpelzellen zwischen dem Epithel und zwei eingewachsenen Stentstreben (s. Abbildung 107). Bindegewebszüge mit Entzündungszellen und großlumige Kapillaren umgaben das Gewebe von allen Seiten. Zur Rechten und Linken der Knorpelzellen schloss sich mit zahlreichen Makrophagen und einigen Lymphozyten durchsetztes Lungengewebe an. Granulozyten konnten im Gefäßanschnitt beobachtet werden und infiltrierte das Gewebe in Richtung der atypisch gelegenen Zellen (s. Abbildung 108).

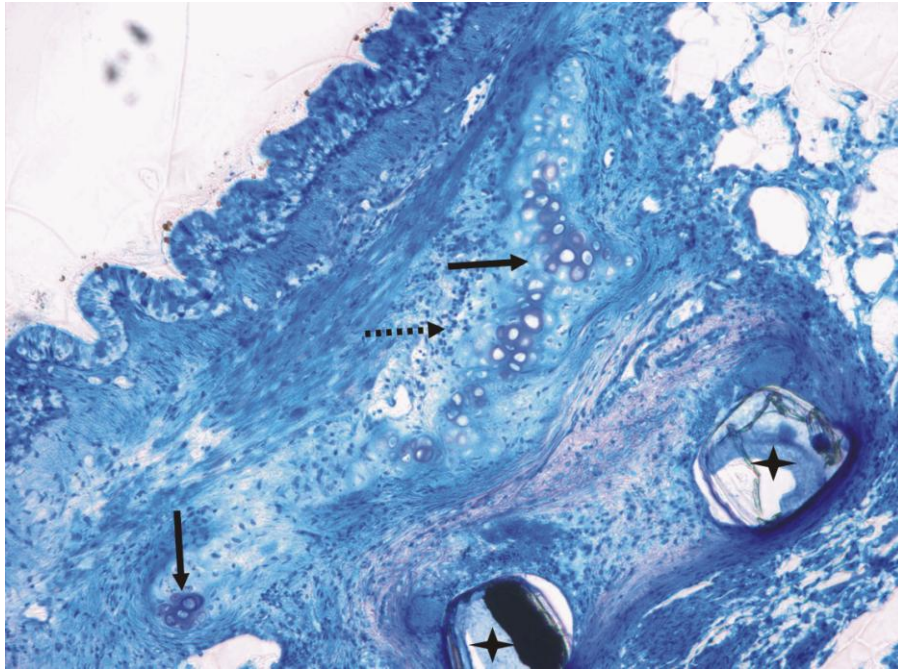


Abbildung 107: Präparat 493: Atypisch gelegene Knorpelzellen (schwarze Pfeile) zwischen dem Epithel und zwei eingewachsenen Stentstreben (Sterne), umgeben von entzündungszellreichem Bindegewebe (gestrichelter Pfeil)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 10fach)

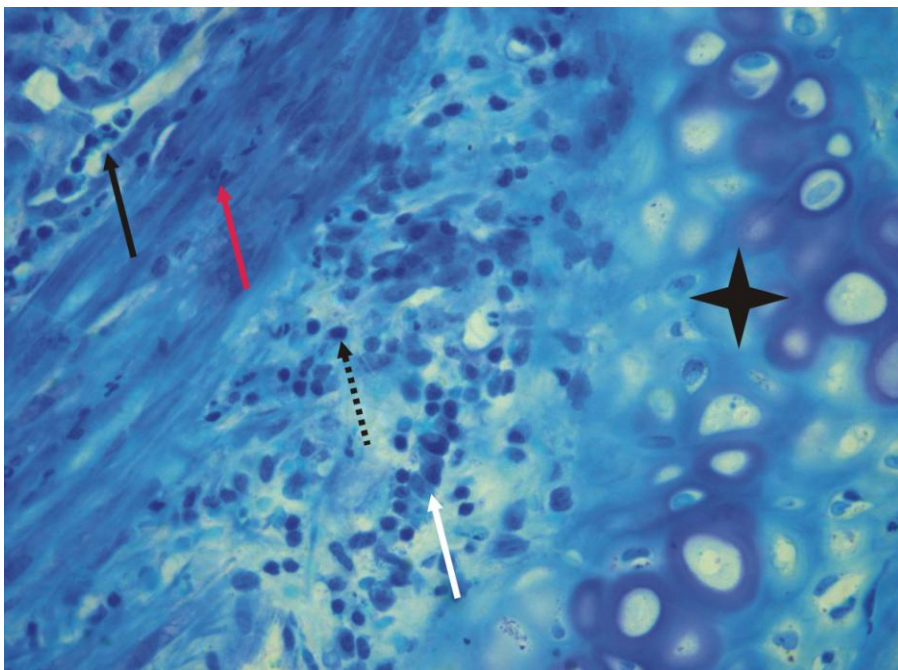


Abbildung 108: Präparat 493: Granulozyten im Gefäßanschnitt (schwarzer Pfeil) – das Gewebe infiltrierend (roter Pfeil), Makrophagen (weißer Pfeil) und Lymphozyten (gestrichelter Pfeil) in der Nähe atypisch gelegener Knorpelzellen (Stern)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

**Präparat 497 (Hauptbronchus)**

Implantat 497 zeigte bei fehlendem Einwachsen des Präparates (Grad 0) eine schmale Schleimhaut mit einer moderaten lymphohistiozytären Entzündungsreaktion (Grad 2). Vorwölbungen in das Lumen wurden nicht gesehen (s. Abbildung 109).

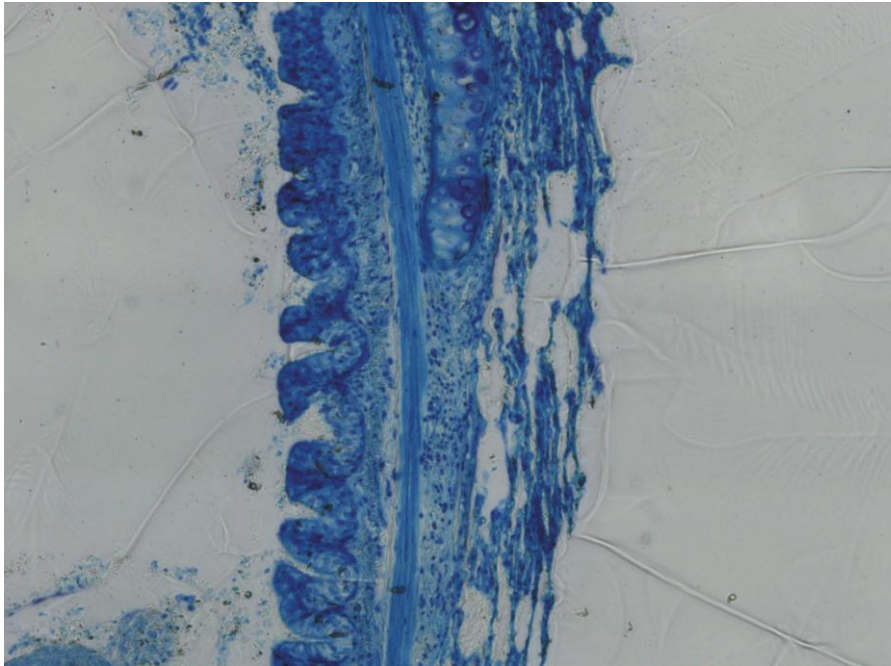


Abbildung 109: Präparat 497: Schmale Schleimhaut ohne Vorwölbungen in das Lumen mit einer moderaten, lymphohistiozytären Entzündungsreaktion (Grad 2)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 10fach)

Unter dem mehrschichtigen Epithel kam eine gleichmäßige Infiltration mit Makrophagen und einzelnen Lymphozyten zur Darstellung. Unterhalb einer kräftigen Schicht aus Bindegewebszügen gestaltete sich die Infiltration dichter, hier fanden sich vor allem Lymphozyten, aber auch einige Makrophagen. Eine minimale Anzahl von Granulozyten konnte zwischen den Bindegewebszügen gesehen werden (s. Abbildung 110). Die nicht-eingewachsenen Stentstreben im Lumen waren umgeben von zellarmer Matrix, fibrinösem Material sowie Makrophagen und Granulozyten (s. Abbildung 111 und Abbildung 112). Unter der Matrix zeigten sich zum Teil komprimierte Zellschichten mit einer deutlichen Schädigung des Epithels (s. Abbildung 113).

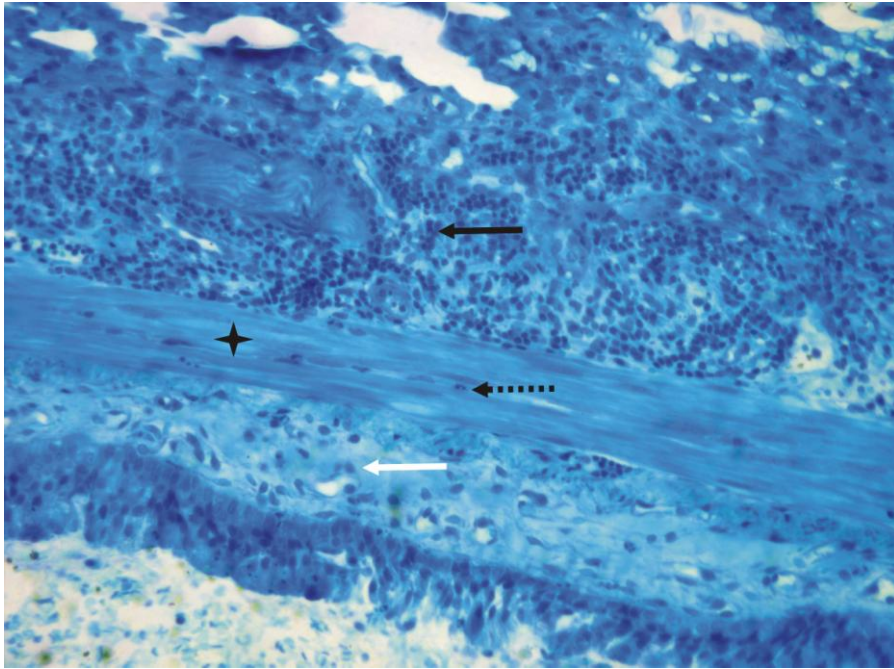


Abbildung 110: Präparat 497: Gleichmäßige Infiltration mit Makrophagen und Lymphozyten, vereinzelte Granulozyten (gestrichelter Pfeil) in einer fibromuskulären Schicht (Stern), viele Makrophagen (weißer Pfeil) oberhalb des fibromuskulären Gewebes, dichte lymphozytäre Infiltration darunter (schwarzer Pfeil)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 20fach)

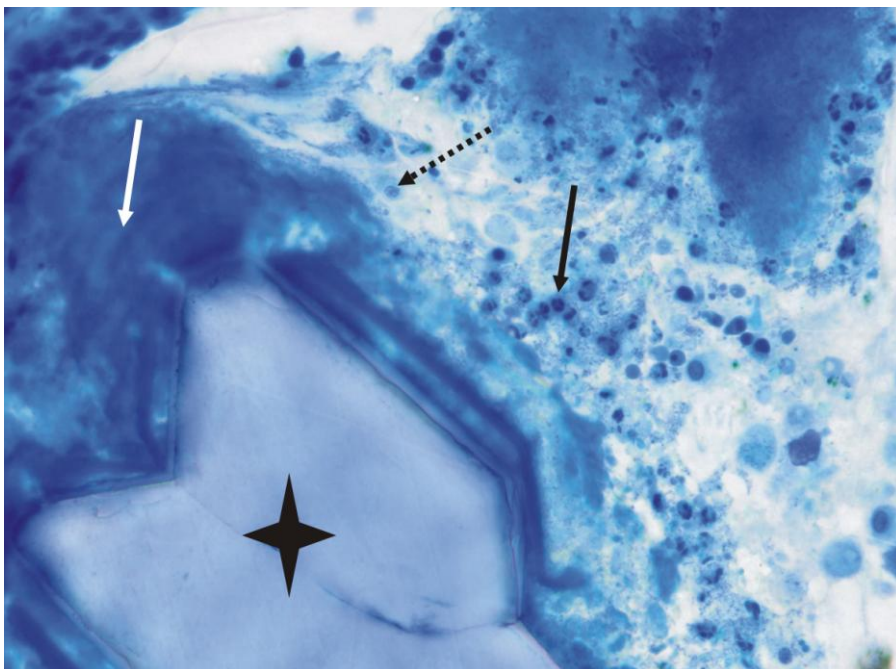


Abbildung 111: Präparat 497: Zellarme Matrix, fibrinöses Material (weißer Pfeil) sowie Makrophagen (gestrichelter Pfeil) und Granulozyten (schwarzer Pfeil) um eine nicht-inkorporierte Stentstrebe (Stern) im Lumen

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)



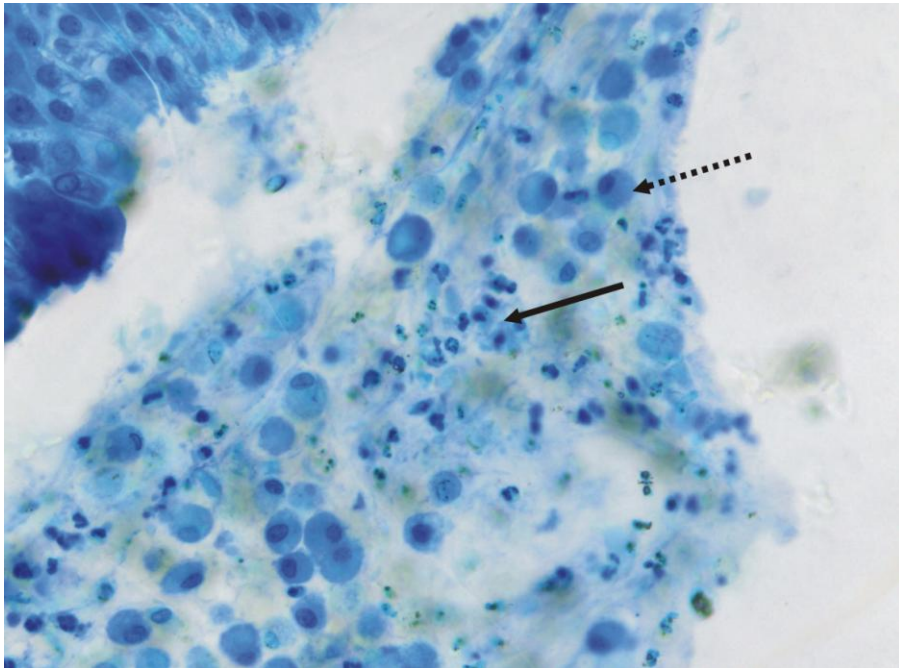


Abbildung 112: Präparat 497: Granulozyten (schwarzer Pfeil) und Makrophagen (gestrichelter Pfeil) im Lumen

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

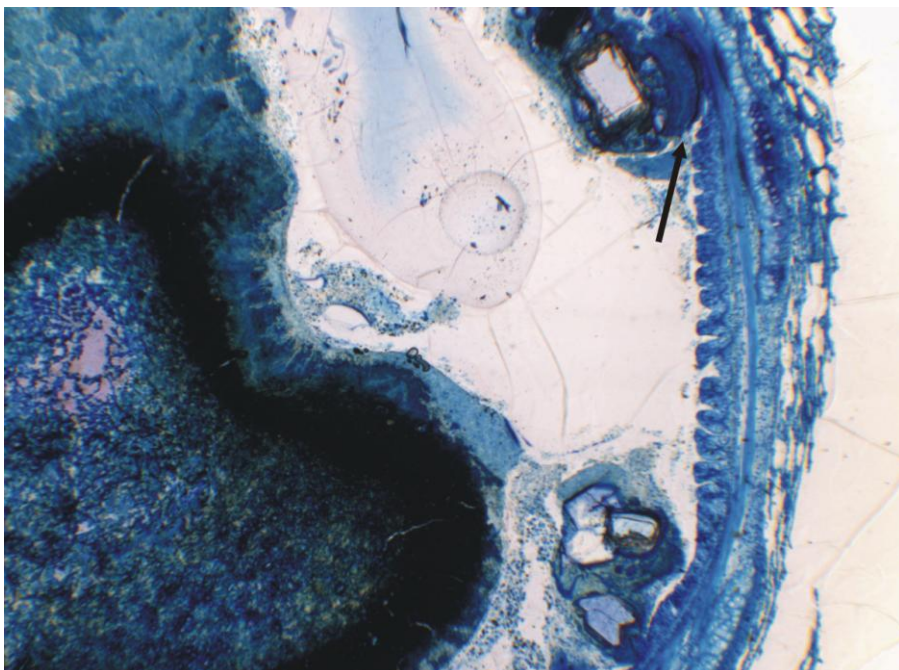


Abbildung 113: Präparat 497: Unter der Matrix um nicht-inkorporierter Metallstreben liegende, komprimierte Zellschichten mit einer deutlichen Schädigung des Epithels (schwarzer Pfeil)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 4fach)

**Präparat 491 (Lungengewebe)**

Aufgrund seiner atypischen Lage außerhalb des Lungengewebes wies dieser Stent im Vergleich einige Besonderheiten auf. Das Metall war umgeben von Bindegewebszellen und Kapillaren in einer faserreichen Matrix (s. Abbildung 114). Auf dieser fand sich eine flache Schicht einreihigen Epithels. Die Infiltration mit Makrophagen und einzelnen Lymphozyten war im gesamten Präparat minimal (Grad 1). Einzelne Stentstreben zeigten eine diskrete Ansammlung von Makrophagen in ihrer unmittelbaren Umgebung (s. Abbildung 115). Im Gegensatz zu dem Präparat 490 Modell *Bx Sonic*, das ebenfalls in das Lungengewebe migrierte, fanden sich keine Adipozyten. Die Bildung einer Fremdkörperriesenzelle in der Nachbarschaft einzelner Lymphozyten ließ sich vermuten (s. Abbildung 116).

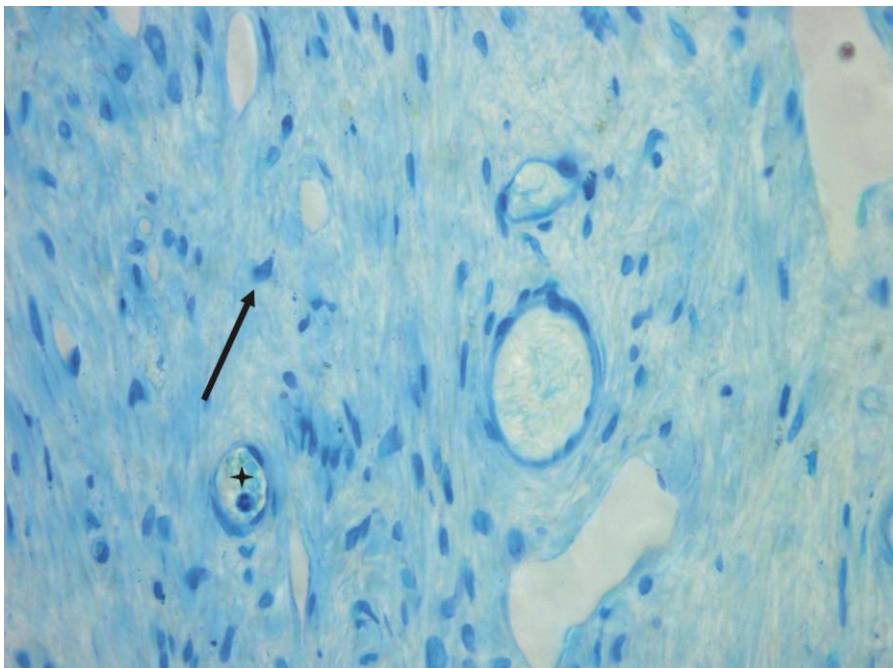


Abbildung 114: Präparat 491: Fibrozyten (schwarzer Pfeil) in einer faserreichen Matrix, Granulozyten im Gefäßanschnitt (Stern)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

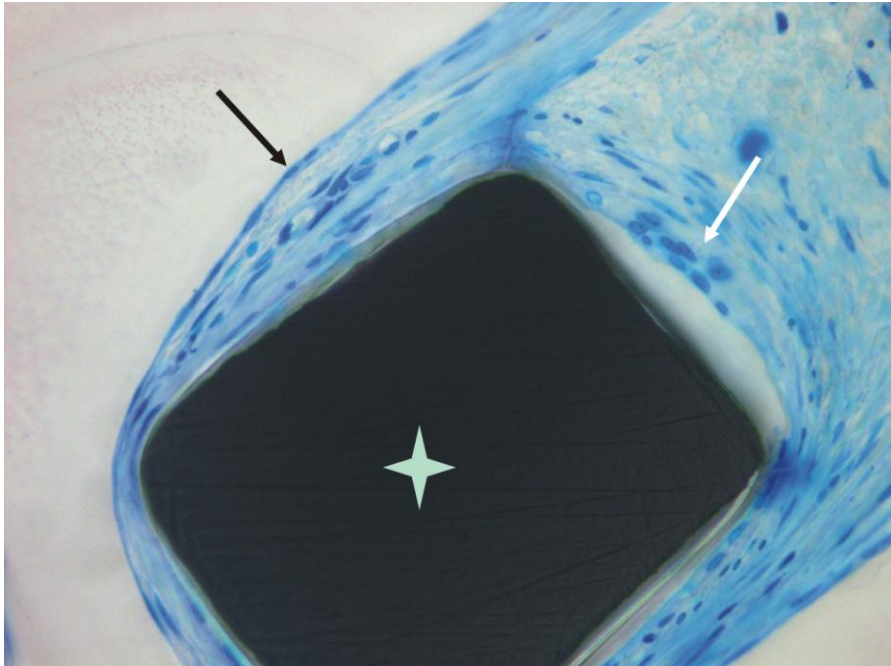


Abbildung 115: Präparat 491: Makrophagen (weißer Pfeil) in unmittelbarer Umgebung der Metallstrebe (Stern) in einer aus Bindegewebe bestehenden Ummantelung, darauf eine flache einreihige Epithelschicht (schwarzer Pfeil)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

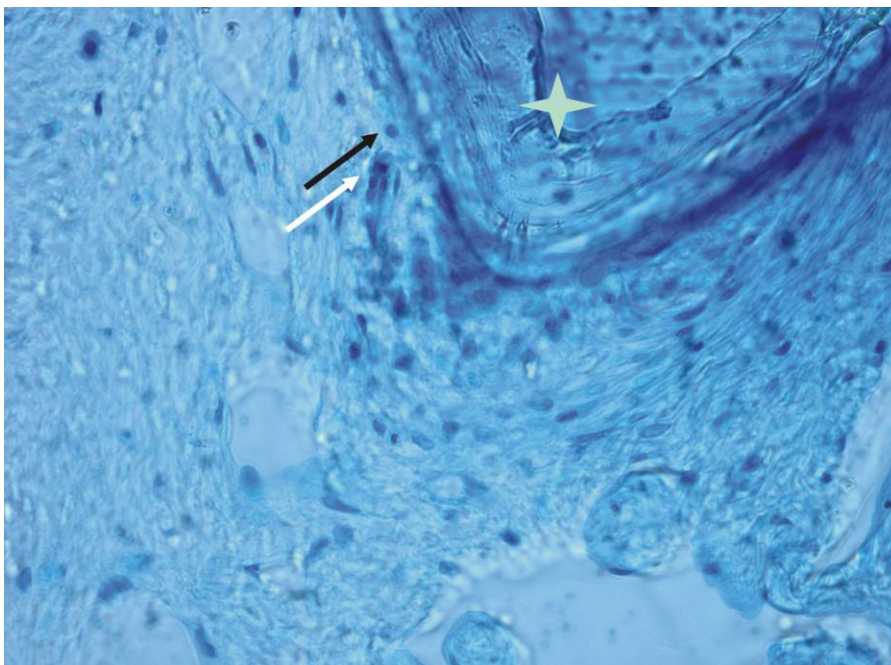


Abbildung 116: Präparat 491: Vermutlich synzytieller Zusammenschluss einzelner Makrophagen zu einer Fremdkörperriesenzelle (weißer Pfeil), Lymphozyt (schwarzer Pfeil) in der näheren Umgebung

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

## 4 Diskussion

Der Einfluss einer immunmodulatorischen Beschichtung metallischer Stents auf das intraluminale Epithelisations- und Granulationsverhalten sowie das Ausmaß der Beteiligung von Entzündungszellen in den Atemwegen bei New Zealand White Rabbits waren Thema dieser Arbeit. Auch im Versuchsverlauf aufgetretene Komplikationen und das Verfahren der Versuchsdurchführung sollen kritisch diskutiert werden.

### 4.1 Entzündungsreaktion

Eine Entzündung bezeichnet eine vitale Abwehrreaktion auf lokale Reize unterschiedlicher Genese. Viren, Bakterien, physikalische und chemische Noxen können Reize auslösen. Auch das Einbringen eines Atemwegstents kann einen Stimulus für eine Entzündungsantwort darstellen. Entzündungsmediatoren werden freigesetzt und führen zu vaskulären und zellulären Reaktionen, welche der Abwehr auslösender Reize dienen und eine Wundheilung gewährleisten sollen. Anderson untersuchte das zeitliche Auftreten von Entzündungszellen in Implantaten. Die Entzündungsreaktion und die sich anschließende Phase der Granulationsgewebebildung verlaufen in mehreren, sich zeitlich überschneidenden Phasen (s. Abbildung 117) (Anderson 1988).

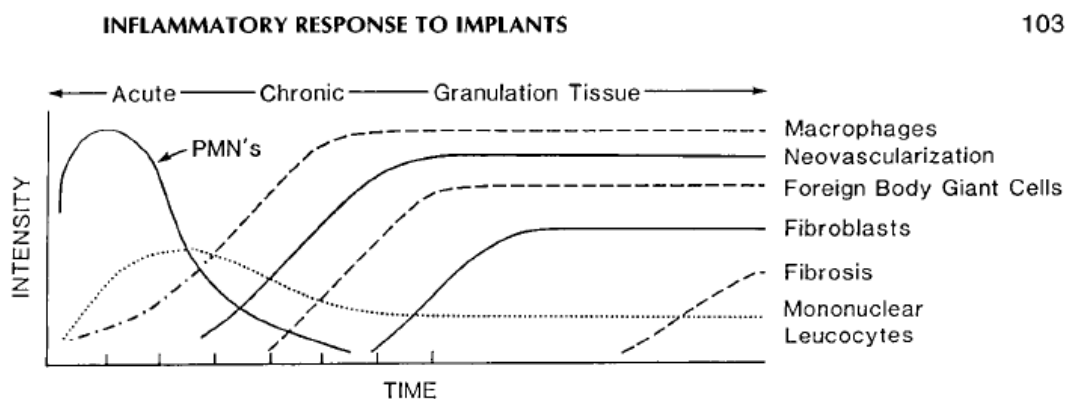


Abbildung 117: Zeitliches Auftreten und Intensität der Entzündungszellen über die Zeit

PMN's = Polymorphonuclear leucocyte (neutrophile Granulozyten) (Anderson 1988, S.103)

Der Druck dieser Abbildung erfolgte mit freundlicher Genehmigung von Lippincott Williams und Wilkins/Wolters Kluwer Health: [ASAIO Journal], (volume 34, issue 2, page 103), 2copyright (1988)

#### 4.1.1 Die frühe Phase der Entzündung

Die frühe Phase der Entzündung beginnt nach etwa sechs bis acht Stunden und zeichnet sich durch eine Permeabilitätssteigerung der Kapillaren sowie eine kapilläre Hyperämie aus. Nach Schädigung der Zellmembran wird das Komplementsystem vor Ort aktiviert und initiiert eine lokale Permeabilitätssteigerung mit folgender enzymatischer Auflösung der geschädigten Zell- und Gewebestandteile. Es entsteht eine Nekrose, am Rand dieser Nekrose entstehen ein Ödem und eine serofibrinöse Exsudation. Die Zellzerfallskomponenten sowie vor dem Zelltod sezernierte Faktoren wirken chemotaktisch und rufen eine Entzündungsreaktion hervor.

#### Neutrophile Granulozyten

Mittels Chemotaxis werden Granulozyten aus dem Blutstrom zur Einwanderung in das Gewebe veranlasst. Büchner, der 1971 im Rahmen tierexperimenteller Studien die durch einen Fremdkörper ausgelöste granulierende Entzündung untersuchte, berichtete, dass die in der Umgebung des Fremdkörpers eingewanderten Granulozyten wie Lymphozyten aus dem Blut stammen. Sie selbst besitzen keine Fähigkeit zur Teilung im Gewebe und müssen bei einem erhöhten Bedarf aus dem Blutstrom rekrutiert werden (van Furth 1976). In der vorliegenden Arbeit konnten in mehreren Präparaten Granulozyten in Gefäßanschnitten und dem umliegenden neugebildeten Granulationsgewebe beobachtet werden (s. Abbildung 108, S.90). Neutrophile Granulozyten spielen aufgrund ihrer raschen Mobilisierbarkeit aus dem Knochenmark, ihrer hohen Verfügbarkeit und ihrer kurzen Lebensdauer im Exsudat eine zentrale Rolle in der akuten Entzündungsphase. Sie sorgen für eine unspezifische Erregerabwehr. Ihre Aufgaben beinhalten die Chemotaxis und Akkumulation am Entzündungsort, Phagozytose von Fremdkörpern oder Erregern und deren proteolytische Resorption (Helpap 1987).

Granulozyten zeigten sich in beiden Stentgruppen den freien Metallstreben im Lumen angelagert. Wies keine der Stentstreben eine Inkorporation auf, fanden sich die Granulozyten nahezu ausschließlich im Lumen und nicht im darunterliegenden Gewebe, da ein entsprechender Entzündungsreiz zur Migration aus den Blutgefäßen in das neugebildete Gewebe zu fehlen schien. Eingewachsene Stentfilamente schienen keinen entsprechenden Reiz zur Ansammlung von Entzündungszellen im Lumen zu bieten, sie zeigten Schleimhautproliferationen, die weit in das Lumen reichten und das Bild einer lymphohistiozytären Infiltration mit wenigen Granulozyten boten. Stent 490 und 491, welche den Bronchus

penetrierten und in die Lunge migrierten, zeigten insgesamt wenige Entzündungszellen und wiesen keine Granulozyten auf. Obwohl Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen laut Anderson die einzigen Entzündungszellen darstellen, welche sich direkt der Metalloberfläche eines Implantates anlagern (Anderson 1988), konnten in den untersuchten Präparaten beider Gruppen auch Granulozyten im unmittelbaren Kontakt zur Stentoberfläche gesehen werden (Präparat 432, 486, 489 und 493). Wuchsen die Stentstreben in das umgebende Gewebe ein, wurde das Metall von Granulationsgewebe und mehrschichtigem Epithel umschlossen. Granulozyten zeigten sich dann in unterschiedlichem Ausmaß der Stentoberfläche angelagert, im umgebenden neugebildeten Granulationsgewebe und dem mehrschichtigen Epithel.

Da die Lebensdauer der Granulozyten lediglich Stunden bis Tage beträgt (Anderson 1988) und sie selbst keine Fähigkeit zur Teilung im Gewebe aufweisen, spricht das Auftreten von Granulozyten in den untersuchten Präparaten für einen andauernden Entzündungsreiz durch den in den Bronchus implantierten, in die Bronchuswand einwachsenden Stent. Es findet eine aktive chronische Entzündung statt. Granulozyten sind außerdem in der Lage, entzündliche Reaktionen zu verstärken. Dank ihrer sekretorischen Aktivität verfügen sie über die Fähigkeit, eine verlängerte Entzündungsdauer, stärkere Gewebedestruktion und letztendlich verzögerte Wundheilung zu bewirken (Helpap 1987). Anderson berichtete von einem Phagozytose- und Degranulationsreiz der Granulozyten, ausgelöst durch polymerische Fremdoberflächen (Anderson 1988). Ein Unterschied zwischen den unbeschichteten Stents *Bx Sonic* und den mit einer Polymermatrix versehenen, immunmodulatorisch beschichteten Modellen *Cypher Select* konnte nicht festgestellt werden.

#### **4.1.2 Die zweite Phase der Entzündung**

Die zweite Phase der Entzündung charakterisiert eine histiozytäre Reaktion, welche nach etwa 48 Stunden einsetzt. Während vorwiegend neutrophile Granulozyten für die Phagozytose von Fremdkörpern und Erregern sorgen, dienen Makrophagen der Wundsäuberung von Zell- und Gewebetrümmern. Durch Einwanderung von Monozyten aus dem Blut und Umwandlung zu Makrophagen wird die Resorptionsleistung gesteigert. Sie spielen außerdem eine wichtige Rolle im Rahmen chronischer Entzündungen, ausgelöst durch persistierende entzündliche Stimuli (Helpap 1987), und dominieren das Bild einer chronischen Entzündungsreaktion z.B. nach Implantation eines Fremdkörpers (Anderson 1988). Nach etwa einer Woche folgt die Einwanderung von Lymphozyten.

### **Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen**

Wird ein Organismus durch Erreger oder entzündungserregende Substanzen angegriffen, reicht die Phagozytose- und Pinozytoseaktivität der residenten Makrophagen nicht mehr aus, um den Erreger, die entstandenen Gewebetrümmer und das nekrotische Material zu entfernen. Daher wandern Monozyten aus dem Blut in das Gewebe ein (Helpap 1987). Makrophagen sind besonders langlebige Zellen und persistieren Tage bis Wochen. Mononukleäre Phagozyten besitzen die Fähigkeit, ihren Aktivitätsgrad zu steigern und in einem begrenzten Rahmen vor Ort zu proliferieren (Helpap 1987). In den vorliegenden Präparaten dieser Arbeit konnten dementsprechende Mitosestadien einzelner Makrophagen beobachtet werden (Präparat 486 und 495). Makrophagen sind mitverantwortlich für Wundheilungsprozesse (Anderson 1988) und von zentraler Bedeutung für die Aufrechterhaltung und den Verlauf chronischer Entzündungen (Helpap 1987). Ihre Aufgaben beinhalten die unspezifische Erregerabwehr via Phagozytose oder Freisetzung toxischer Moleküle, sekretorische Zellfunktionen und Beeinflussung von Vorgängen wie der Erregerabwehr, Zellwanderung, Stammzellproliferation, immunologische Reaktionen, Bindegewebsbildung und Gefäßproliferation, die Regulation spezifischer Immunreaktionen und die Vorbereitung der Wundheilung. Makrophagen stehen in einer vielfältigen Wechselwirkung mit den humoralen und zellulären Komponenten der Immunabwehr. Dabei kann ein entzündungsverstärkender Feedbackmechanismus zum Tragen kommen, der eine Entzündungsreaktion, unabhängig von ihrem auslösenden Faktor, aufrechterhält und in ein chronisches Stadium überführt (Helpap 1987). Sie sind nicht nur in der Lage, eine entzündliche Reaktion zu verlängern, sondern auch eine Resorption des entzündlichen Exsudates zu verzögern und die Bindegewebsbildung zu steigern. Grewe et al. untersuchten die Biokompatibilität und Inkorporation unbeschichteter, selbstexpandierbarer metallischer Stents nach Implantation in das Bronchialsystem beim Menschen. Sie berichteten von einer unspezifischen Entzündungsreaktion. Die Metallstreben führten zunächst zu einer tiefen Kompression der rasch anschwellenden Schleimhäute. Der Stent war mit Mukus, azellulärem Detritus sowie fibrösem Material bedeckt. Unter den Stentstreben kamen Mukus und komprimiertes respiratorisches Epithel, zum Teil verbunden mit einer Zellschädigung und einer Zerstörung der Basalmembran, zur Darstellung. Nach sieben Tagen zeigte sich eine dichte Makrophageninfiltration im Bereich einer oberflächlichen Nekrose unter den Stentstreben. Auch in der Submukosa zeigten sich Ansammlungen von Monozyten und Makrophagen (Grewe et al. 2005).

In allen untersuchten Stentpräparaten dieser Arbeit fanden sich Infiltrationen von Makrophagen in unterschiedlicher Ausprägung. Besonders dichte Ansammlungen konnten in den Präparaten 432, 486, 488 und 495 der Gruppe *Bx Sonic* gesehen werden. Gemeinsam mit Granulozyten lagerten sie sich den freien Metallstreben im Lumen an. Die Gruppe *Cypher Select* zeigte keine derartigen Makrophagenansammlungen. In den histologischen Schnitten der Präparate 490 und 491, die den Bronchus komplett durchwanderten, dominierten Makrophagen neben wenigen Lymphozyten das Zellbild.

Durch Makrophagen sezernierte Mediatoren können Fibroblasten aktivieren (Postlethwaite und Kang 1983) und zu Myofibroblasten umwandeln, die für die Synthese von neuem Gewebe in Form extrazellulärer Matrix sorgen. In den untersuchten Stentpräparaten infiltrierte Makrophagen dementsprechend fibromuskuläre Zellverbände, die sich konzentrisch um inkorporierte Stentstreben gruppierten (s. Kapitel 4.3.1 Fibromuskuläre Zellen).

In der weiteren Umgebung eingewachsener Streben kommunizierten Makrophagen mit Lymphozyten, beide Zelltypen stehen in Wechselwirkung zueinander. Durch ihre Interaktion werden unter anderem bestimmte T-Zellen zur Sekretion von Lymphokinen veranlasst, die Makrophagen die Fähigkeit verleihen, fakultativ intrazelluläre Erreger abzutöten (Helpap 1987). Außerdem werden Makrophagen zur Produktion von Monokinen wie z.B. TNF- $\alpha$  und IL-2 sowie zur Freisetzung von Zytokinen zwecks Stimulation der Angiogenese im neugebildeten Gewebe angeregt (Kibe et al. 2000).

Auch Brodbeck et al. untersuchten das Verhalten humaner Makrophagen und Lymphozyten *in vitro* und beschrieben Zell-zu-Zell bzw. Zell-Lymphokin-Interaktionen (Brodbeck et al. 2005). Sie berichteten von Makrophagen die, in Anwesenheit von Lymphozyten, eine synzytielle Verschmelzung zu Fremdkörperriesenzellen aufwiesen. In Abwesenheit von Lymphozyten war die Bildungsrate geringer. Fremdkörperriesenzellen sind Synzytium aus Monozyten (Anderson et al. 2007), die sich im Rahmen chronischer Entzündungsreaktionen durch persistierende Fremdkörperreize der Implantatoberfläche anlagern. Bevorzugt handelt es sich hier um polymere Oberflächen (Anderson 1988). Ihre genaue Funktion ist nicht bekannt. Makrophagen können den Stent aufgrund seiner Größe nicht phagozitieren, eine granulomatöse Entzündung entsteht, es bilden sich Fremdkörperriesenzellen (Riede und Schaefer 2004). Auch Farb et al., die 1999 die humane Entzündungsreaktion nach Implantation unbeschichteter Koronarstents untersuchten, beobachteten multinukleäre Fremdkörperriesenzellen. Diese traten bei den von Grewe et al. verwendeten unbeschichteten Metallstents im humanen Bronchialsystem nicht in Erscheinung (Grewe et al. 2005). In der



vorliegenden Arbeit konnte die Bildung von Fremdkörperriesenzellen in den Präparaten 489, 491 und 493 gesehen werden. Diese drei mit einer Sirolimus-Polymerbeschichtung versehenen Stents schienen im Gegensatz zu den unbeschichteten Implantaten *Bx Sonic*, bei denen nur eine Fremdkörperriesenzelle in Präparat 492 gesehen wurde, einen besonderen Reiz zu solch einem synzytiellen Zusammenschluss zu bieten.

Letztendlich dient die Makrophagenaktivität der Erregerabwehr und Elimination einer Noxe, der Resorption entzündlichen Exsudates sowie der Stimulation der Wundheilung. Das morphologische Korrelat bildet kapillarreiches Granulationsgewebe mit vielen Makrophagen und Fibroblasten (Helpap 1987).

### **Lymphozyten**

Nach etwa einer Woche erfolgt die Einwanderung von Lymphozyten. Wie Makrophagen sind auch sie in der Lage, Fibroblastenaktivatoren freizusetzen (Postlethwaite und Kang 1983) und bilden zusammen mit ihnen ein entzündliches Infiltrat, das dazu dient, die Integrität des Gewebes wiederherzustellen. Das Wirkungsspektrum der Lymphozyten ist prinzipiell sehr groß und lässt sich anhand der Wirkung ihrer Lymphokine aufteilen in die Beeinflussung von Zellwachstum und Zellproliferation, der Zellwanderung und Chemotaxis von Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten, der Beeinflussung des Funktionszustandes von Zellen wie der Aktivierung von Makrophagen und Hemmung der Antikörperbildung von Lymphozyten, sowie der Induktion des Zelluntergangs (Helpap 1987).

Lymphozyten waren in allen Präparaten dieser Arbeit in unterschiedlicher Ausprägung zu sehen. Unabhängig von der Art des Atemwegstents konnten moderate und dichte Infiltrationen mit Ansammlungen von Lymphozyten (Präparat 432, 486, 489 und 493) bis hin zu leichteren Ausprägungsgraden beobachtet werden. Dichte Ausprägungsgrade (definiert als Grad 3) zeigten vor allem Stents mit einer regelrechten Lage im Hauptbronchus wie Präparat 432, 489 und 495. Ihre eingewachsenen Metallstreben waren von Granulationsgewebe bedeckt und boten einen entsprechenden Entzündungsreiz im Gewebe. Einige dieser Zellen färbten positiv für CD79 (Präparat 489). Auch Implantate, die einen hohen Inflationsdruck aufwiesen (Präparat 486 und 489 mit 20 atm), zeigten dichte Infiltrationen. Weniger Lymphozyten (Grad 2 bis Grad 1) fanden sich in den Präparaten, welche den Bronchus penetrierten und in die Lunge migrierten (Präparat 490 und 491), sowie um Stentexemplare, welche den Bronchus zum Teil durchwandert hatten und somit eine anteilige Lage im Lungengewebe aufwiesen (Präparat 492 und 494, s. Tabelle 11 und 12, S.104).

Lymphozyten befinden sich häufig in der Nähe von Monozyten im Entzündungsgebiet. Zwischen beiden Zelltypen bestehen zahlreiche Wechselwirkungen, die möglicherweise eine wichtige Ursache für das „Zusammentreffen zellulärer Immunreaktionen und lang andauernden entzündlichen Reaktionen wie chronischen Entzündungen“ spielen (Helpap 1987). Brodbeck et al. berichteten von Lymphozyten, die im Kontakt mit Makrophagen erhöhte Proliferationsraten zeigten (Brodbeck et al. 2005). Dementsprechend konnten in Präparat 489 (Modell *Cypher Select*) in der Teilung befindliche Lymphozyten gesehen werden (s. Abbildung 118).

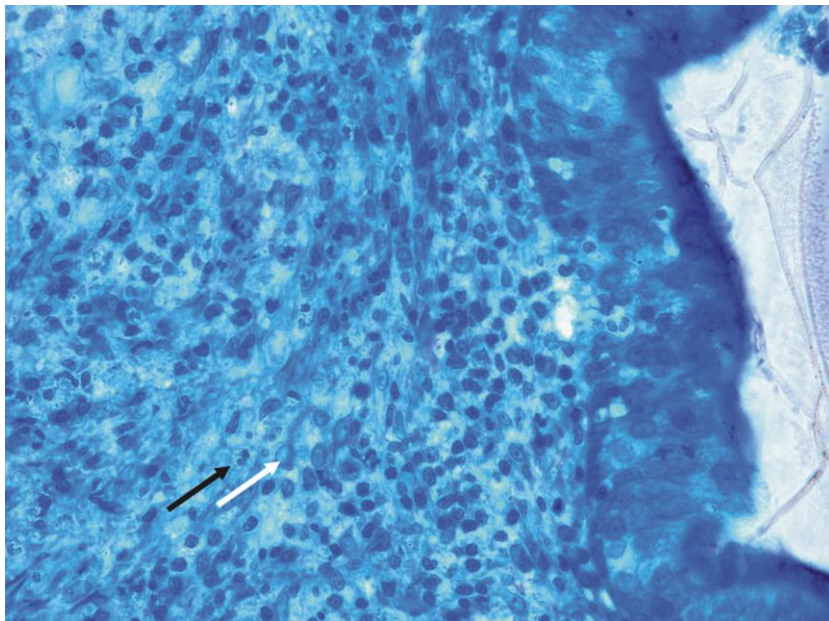


Abbildung 118: Präparat 489: Sich in der Teilung befindende Lymphozyten im Stadium der Zytokinese (schwarzer Pfeil) im Kontakt mit Makrophagen (weißer Pfeil)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

### 4.1.3 Quantifizierung der Entzündungsreaktion

Eine sinnvolle Quantifizierung der Entzündungsreaktion war aufgrund der Heterogenität der untersuchten Präparate nicht möglich.

#### 4.1.4 Vergleich der Entzündungsaktivität beider Stenttypen

Der genaue Pathomechanismus chronischer Entzündungsreize, ausgehend von metallischen Implantaten, ist nicht bekannt. In der Literatur finden sich jedoch Hinweise, dass Metall-Ionen-Elutionen eine Entzündungsreaktion des Gewebes unterhalten können (Haynes et al. 2000).

Beide Stenttypen verursachten eine chronische Entzündungsaktivität. Die semi-quantitative histologische Graduierung der inflammatorischen Prozesse erfolgte anhand einer 3-Punkteskala. Es ergab sich ein Grad der Infiltration von 3x (Grad 3), 3x (Grad 2) und 1x (Grad 1) für die Gruppe A *Bx Sonic*. Dies entsprach bei sieben Implantaten einem durchschnittlichen Grad der lymphohistiozytären Infiltration von 2,3. Zum Teil traten dichte Ansammlungen von Makrophagen auf (s. Abbildung 71, S.67). Es wurde in einem von sieben Präparaten eine Fremdkörperriesenzelle gesehen (1/7). Für die Gruppe B *Cypher Select* ergab sich eine Entzündungsaktivität von 1x (Grad 3), 2x (Grad 2) und 1x (Grad 1). Dies entsprach bei vier Implantaten einem durchschnittlichen Infiltrationsgrad von 2.

Sirolimus wirkt antiinflammatorisch, indem es die zytokinvermittelte Entzündungsreaktion an Zelloberflächen und die Funktion von Makrophagen beeinflusst. Dies könnte für das Fehlen von dichten Makrophagenansammlungen in Präparaten beschichteter Stents sprechen. Die Bildung eines bindegewebigen Stentüberzuges des in das Lungengewebe migrierten Stent *Cypher Select* (im Gegensatz zur Bildung einer lipomatösen Kapsel um den Stent *Bx Sonic*) könnte ebenfalls für einen durch Sirolimus geminderten Entzündungsreiz im Bereich der Alveolen sprechen. Der von Anderson beschriebene, von polymeren Oberflächen ausgehende Reiz zur Bildung von Fremdkörperriesenzellen konnte auch in den untersuchten Präparaten Sirolimus-Polymerbeschichteter Stents bestätigt werden (3/4) (Anderson 1988).

Ein Zusammenhang ergab sich zwischen der Entzündungsaktivität und der Implantatlage. Beide Gruppen wiesen je drei Stents mit einer regelrechten Position im Hauptbronchus und anteiliger Inkorporation in die Atemwege auf, die alle eine moderate (Grad 2) bis dichte (Grad 3) lymphohistiozytäre Infiltration zeigten (s. Tabelle 11 und 12). Diese lymphohistiozytären Infiltrationen bildeten das morphologische Korrelat einer intensiven Auseinandersetzung des (tierischen) Organismus mit den von Atemwegstents ausgehenden chronischen Entzündungsreizen. Auch hohe Inflationsdrücke bei Implantation schienen aufgrund des ausgeübten Druckes eine Bronchuspenetration zu begünstigen und einen zusätzlichen Entzündungsreiz darzustellen (s. Präparat 486, Tabelle 11).

Präparat	Druck bei Inflation	Grad des Einwachsens	Präparatlage	Grad der Entzündung	Besonderheiten
432	12 atm	1	Hauptbronchus	3	Lymphozytenansammlungen Makrophagenansammlungen
488	10 atm	0	Hauptbronchus	2	Makrophagenansammlungen
495	14 atm	0	Hauptbronchus	3	Makrophagenansammlungen
486	20 atm		Bronchuspentration	3	Lymphozytenansammlungen Makrophagenansammlungen
492	12 atm		Bronchuspentration	2	Fremdkörperriesenzelle
494	16 atm		Bronchuspentration	2	
490	16 atm		Lungengewebe	1	

Tabelle 11: Übersicht über den Inflationsdruck, Grad des Einwachsens, die Präparatlage und den Entzündungsgrad der Stentmodelle *Bx Sonic* (Gruppe A)

Präparat	Druck bei Inflation	Grad des Einwachsens	Präparatlage	Grad der Entzündung	Besonderheiten
489	20 atm	2	Hauptbronchus	3	Lymphozytenansammlungen Fremdkörperriesenzelle
493	12 atm	2	Hauptbronchus	2	Lymphozytenansammlungen Fremdkörperriesenzelle
497	16 atm	0	Hauptbronchus	2	
491	16 atm		Lungengewebe	1	Fremdkörperriesenzelle

Tabelle 12: Übersicht über den Inflationsdruck, Grad des Einwachsens, die Präparatlage und den Entzündungsgrad der Stentmodelle *Cypher Select* (Gruppe B)

## 4.2 Bildung von Granulationsgewebe

Im Rahmen der Defektheilung oder Persistenz einer auf das Gewebe einwirkenden Noxe kann es zum Auftreten einer chronischen Entzündung und zur Bildung von Granulationsgewebe kommen. Granulationsgewebe besteht zu großen Anteilen aus Fibroblasten und Gewebemakrophagen in einer Matrix aus kollagenen, retikulären und elastischen Fasern sowie einer sich amorph darstellenden Grundsubstanz aus Glykosaminoglykanen, den Glykoproteinen Fibronectin und Tenascin und Kapillaren. Extrazellulärbestandteile und Produkte aus den Entzündungszellen des Exsudates locken chemotaktisch Fibroblasten in das Wundgebiet und begünstigen ihre Proliferation. Vor Ort werden sie durch Monokine und Lymphokine zur Sekretion hydrolytischer Enzyme und der Bildung von Grundsubstanz und Kollagen stimuliert. Die Bildung der Grundsubstanz geht dabei der Kollagensynthese zeitlich etwas voraus (Heldpap 1987). Der genaue Pathomechanismus der Entstehung von Granulationsgewebe ist auch heute noch unklar. In der Literatur finden sich wenige Angaben bezüglich der molekularen Struktur und Funktionsweise Granulationsgewebe induzierender Mechanismen. So wurde *in vitro* eine Beeinflussung der Kollagensynthese der Fibroblasten durch Wachstumsfaktoren wie PDGF (*platelet-derived growth factor*), FGFs (*fibroblast growth factors*) und TGF- $\beta$  (*transforming growth factor- $\beta$* ) nachgewiesen. Eine Schlüsselfunktion in der Angiogenese und Bildung von Granulationsgewebe scheint der Wachstumsfaktor VEGF (*vascular endothelial growth factor*) zu haben (Howdieshell et al. 2001). Durch Wachstumsfaktoren werden Endothelzellen intakter Gefäße zur Migration angeregt. Sie bilden Gefäßknospen, welche in das neue Gewebe einwachsen und sich teilen, bis sie Anschluss an ein größeres Gefäß finden. Werden diese Gefäße des Granulationsgewebes z.B. im Rahmen einer Stentexplantation verletzt, können lebensbedrohliche Blutungen auftreten.

Auch das Einbringen eines Implantates in die Atemwege ruft eine Entzündungsantwort hervor und kann zur Bildung von Granulationsgewebe führen (Antón-Pacheco et al. 2008; Carden et al. 2005; Furman et al. 1999; Nicolai 2008; Vinograd et al. 2005; Weinberg et al. 2005). Prädisponierende Faktoren stellen dabei eine andauernde Irritation und lokale Gewebeschädigung im Sinne einer Ischämie und Erosion durch die radiale Kraftwirkung des Stents und Scherkräfte zwischen Stent und Bronchuswand dar (Filler et al. 1998; Nicolai 2008; Shlomi et al. 2008). Bei von Grewe et al. untersuchten, humanen Stentpräparaten zeigte sich nach sieben Tagen eine dichte Makrophageninfiltration im Bereich einer oberflächlichen Nekrose unter den Stentstreben (Grewe et al. 2005). Der Begriff der Nekrose lässt sich als intravitale Partialtod verstehen. Die Nekrose ist das irreversible Endstadium einer

Zellschädigung unterschiedlicher Genese, bei der die Mechanismen der Apoptose nicht wirken und prinzipiell die Möglichkeit der Organisation durch Ersatz mit Granulationsgewebe besteht. Aufgrund der mindestens 12-monatigen Implantationszeit der Stents konnten im Rahmen dieser Arbeit keine Nekrosen beobachtet und somit keine näheren Angaben zu diesem frühen Stadium gemacht werden. Drei Wochen nach Stentimplantation waren die von Grewe et al. untersuchten metallischen Trachealstents komplett von Granulationsgewebe bedeckt. Es bestand aus Matrixproteinen sowie unspezifischen Entzündungszellen und wölbte sich vereinzelt polypenförmig in das Lumen vor (Grewe et al. 2005). Ein solches Vorwölben in das Lumen birgt prinzipiell das Risiko einer Verlegung oder Einengung des Lumens mit konsekutiver Verschlechterung der respiratorischen Situation in sich und kann eine spätere Entfernung des Implantates erschweren (Nesbitt und Carrasco 1996).

Verschiedene Faktoren scheinen die Granulationsgewebebildung nach Implantation von Atemwegstents zu beeinflussen. Zakaluzny et al. berichteten von einer im Vergleich zu Silikonstents erhöhten Rate der Granulationsgewebebildung bei Metallstents. Sie verfügen über ein höheres Maß an Rigidität. In Verbindung mit den scharfen Enden der Metallstreben führt dies zu einer höheren Rate an Irritationen des umliegenden Gewebes. Das proximale und distale Ende der Stents stellten dabei die bevorzugten Lokalisationen der Granulationsgewebebildung dar (Zakaluzny et al. 2003, Zhu et al. 2011). Filler et al. implantierten unbeschichtete Metallstents in kindliche Atemwege und führten bronchoskopische Kontrollen durch. Auch sie berichteten von einer besonders starken Ausprägung des Granulationsgewebes an diesen Stellen (Filler et al. 1998). Außerdem scheinen Stents, in Abhängigkeit von ihrer Position in den Atemwegen, im oberen Bereich der Trachea häufiger zu stenosieren als die Metallstents der mittleren und unteren Bereiche (Yao et al. 2005). In der Literatur finden sich außerdem Hinweise, dass entzündliche Prozesse oder Atemwegsinfektionen eine Granulationsentstehung fördern könnten (Filler et al. 1995; Nesbitt und Carrasco 1996; Nicolai 2008; Yao et al. 2005). Reza Nouraei et al. untersuchten die bakterielle Kolonisation von insgesamt 31 Atemwegstents. 90 % der Patienten mit einer signifikanten Bildung von Granulationsgewebe wiesen eine Kolonisation mit *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* auf. Da diese Bakterien bei nur 8 % der Patienten mit milden oder fehlenden Ausprägungen von Granulationsgewebe auftraten, vermuteten sie einen Zusammenhang zwischen diesen Erregern und der Entstehung von Granulationsgewebe (Reza Nouraei et al. 2006). Auch Lund und Force bestätigten einen Zusammenhang der bakteriellen Kolonisation mit einer vermehrten Mukusproduktion und der Entstehung von Granulationsgewebe (Lund und Force 2007). Andererseits könnte das Gewebe selbst als Nährboden der

Besiedelung potenziell pathogener Keime wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* dienen (Jacobs et al. 2000).

#### 4.2.1 Vergleich der Granulationsgewebekonstruktion beider Stenttypen

Die durchgeführten histologischen Untersuchungen der vorliegenden Arbeit ergaben eine persistierende Entzündungsreaktion. Entzündungszellen der akuten und chronischen Entzündungsantwort konnten gesehen werden. Frühes Granulationsgewebe, durchsetzt mit Fibrozyten, Entzündungszellen und vielen Kapillaren, konnte bei insgesamt vier Präparaten beobachtet werden: Präparat 490, 492 und 494 (Modell *Bx Sonic*) und Präparat 491 (Modell *Cypher Select*). Frühes und reifes Granulationsgewebe formierte sich über eingewachsenen Stentstreben und war zum Teil von mehrschichtigem Epithel bedeckt. Fibromuskuläre Zellen lagerten sich konzentrisch den Metallstreben an und bildeten eine von Makrophagen durchsetzte, bindegewebige Matrix. In der weiteren Umgebung schlossen sich Lymphozyten im locker strukturierten Bindegewebe mit einzelnen Kapillaren und Drüsengängen an.

Die Vermutung Sirolimus-beschichtete Stents könnten, im Vergleich zu unbeschichteten Stents, zu einem geringeren Wachstum von Granulationsgewebe führen ließ sich nicht bestätigen. Carter et al. untersuchten die vaskulären Reaktionen und Expression verschiedener Zellzyklusproteine nach Implantation unbeschichteter *Bx Velocity*-Koronarstents sowie Sirolimus-beschichteter *Cypher Select*-Stents im Gefäßsystem des Schweins. Das Intervall zwischen In- und Explantation betrug bis zu 180 Tage. Nach 3, 30, 90 und 180 Tagen erfolgten histologische Untersuchungen sowie Western-Blot Analysen. Nach 30 Tagen zeigte sich zunächst eine um 50 % geringere Intimahyperplasie der Gefäße mit einem Sirolimus-beschichteten Stent im Vergleich zur unbeschichteten Kontrollgruppe. Entgegen der aktuellen Datenlage verschiedener klinischer Studien (Leon et al. 2004; Morice et al. 2002) waren nach 90 und 180 Tagen keine histologischen Unterschiede zwischen den beiden Stenttypen mehr festzustellen. Die Arterienwände der mit Sirolimus-Stents versehenen Tiere wurden mittels Western-Blot Analyse untersucht und ein erhöhtes *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA) nachgewiesen. PCNA kann den Zellzyklus regulieren und ist als Cofaktor der DNA-Polymerase an der Neusynthese von DNA beteiligt. Der Sirolimus-Wirkmechanismus sollte jedoch zu einer Hemmung seiner Synthese führen (Sehgal 2003). Nach 90 Tagen konnten außerdem im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Raten des Zellzyklusinhibitors *p27* nachgewiesen werden, dessen Synthese ebenfalls durch die Wirkung des Pharmakons gehemmt werden müsste. Die Autoren vermuteten einen unzureichenden arteriellen Medikamentenspiegel von Sirolimus nach 90 Tagen, eine Beteiligung unbekannter

Zellzyklusproteine an der Proliferation und Migration glatter Muskelzellen, oder andere, die Proliferation glatter Muskelzellen und neointimale Hyperplasie stimulierende Faktoren, welche durch die applizierte Sirolimusdosis nicht ausreichend gehemmt werden können (Carter et al. 2004). Faktoren die auch für die vergleichbare Granulationsgewebekonstruktion in beiden Stentgruppen der vorliegenden Arbeit verantwortlich sein könnten. Widersprüchlichen Ergebnissen präklinischer Studien am Tier sowie klinischer Studien am Menschen könnten außerdem speziesspezifische pharmako-dynamische Besonderheiten zugrunde liegen.

Im Rahmen der Versuchsdurchführung dieser Arbeit schienen verschiedene Faktoren Einfluss auf die Granulationsgewebekonstruktion zu nehmen. Es ergab sich ein Zusammenhang zwischen der Stentpositionierung und Infiltration mit Entzündungszellen bzw. der Granulationsgewebekonstruktion. Alle sechs Präparate beider Stenttypen mit einer regelrechten Lage im Hauptbronchus und somit radialen Kraftwirkung der Metallstreben auf das umgebende Gewebe zeigten eine moderate bis dichte lymphohistiozytäre Infiltration (432, 488, 489, 493, 495 und 497). Bis auf das Präparat 497 konnte bei all diesen Stents sich in das Lumen wölbendes, neugebildetes Granulationsgewebe gesehen werden. Besonders weit in das Lumen reichende Granulationen boten die Präparate 489 Modell *Cypher Select* sowie 495 Modell *Bx Sonic*. Stent 497 Modell *Cypher Select* zeigte hingegen kaum Granulationsgewebe und nur minimale Veränderungen des unter den Stentstreben liegenden Gewebes. Die übrigen, den Bronchus penetrierenden Stentpräparate boten ein heterogenes Bild der Granulationsgewebekonstruktion. Auch ein überdurchschnittlich hoher Dilatationsdruck führte zu einer dichten lymphozytären Infiltration des Präparates 486, das trotz seiner optimalen Platzierung im Bereich des 6. Interkostalraumes medial der Medioklavikularlinie den Bronchus penetrierte. Nach einer orientierenden Bronchographie und subjektiver Beurteilung der Integrität des bronchialen Systems ohne Granulationen, Verletzungen und Entzündungen erhielten die in dieser Arbeit verwendeten Versuchstiere, welche bereits einen Stent im Laufe der ersten Versuchsdurchführung expektoriert hatten, ein neues Implantat. Nicht auszuschließen waren minimale Irritationen und entzündliche Veränderungen der Atemwege aufgrund von Manipulationen während des ersten Implantationsversuches und durch expektorierte Stents.



## 4.3 Gewebe

### 4.3.1 Fibromuskuläre Zellen

Alle untersuchten Präparate beider Gruppen mit eingewachsenen Stentstreben zeigten Ansammlungen von schmalen, parallel angeordneten Zellen, die das Metall inkorporierter Stentstreben konzentrisch umschlossen (s. Abbildung 119). Präparate, welche den Bronchus komplett durchwanderten oder nicht einwuchsen, zeigten diese Zellen nicht. In der Richardsonfärbung kamen sie in einem rotvioletten Farbton zur Darstellung. Während die Zellstruktur sich nach außen hin lockerte und eine zunehmende Infiltration mit Makrophagen und Lymphozyten aufwies, verdichtete sie sich unter dem Druck des Metalls. Granulozyten und Makrophagen, die in der Nähe der Stentoberfläche angelagert waren, wurden zum Teil durch diese Zellen von dem umgebenden Gewebe abgegrenzt (Präparat 432, 489, 492 und 493) (s. Abbildung 120).

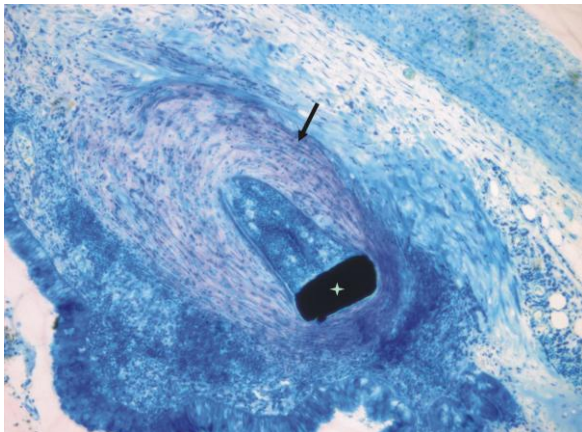


Abbildung 119: Präparat 432: Schmale, parallel und konzentrisch angeordneten Zellen (schwarzer Pfeil) um eine inkorporierte Stentstrebe (Stern) und Ansammlungen von Entzündungszellen

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 20fach)

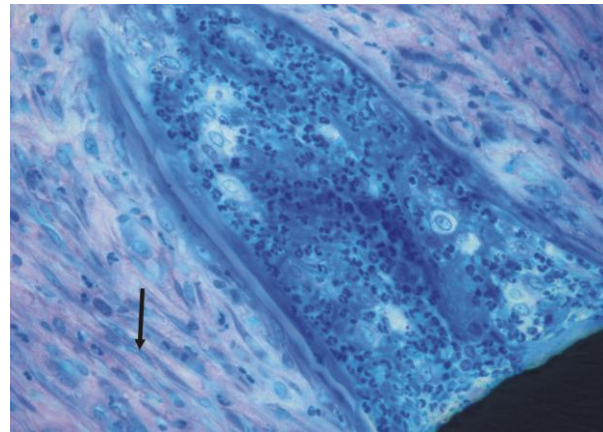


Abbildung 120: Präparat 432: Schmale, parallel angeordnete fibromuskuläre Zellen (schwarzer Pfeil) trennen Entzündungszellen an der Stentoberfläche von der Umgebung ab

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

Farb et al., die humane Koronarstents histologisch untersuchten, berichteten nach zweiwöchiger Stentimplantation von der Bildung einer Neointima aus spindelförmigen Zellen. Anhand immunhistochemischer Färbungen wiesen sie einen mesenchymalen Ursprung nach. Sie färbten sich positiv für Aktin glatter Muskelzellen (Farb et al. 1999). Sigler et al., die Biokompatibilitätsuntersuchungen an kardiovaskulären Implantaten durchführten, konnten nachweisen, dass fibromuskuläre Zellen ebenfalls bei der Organisation des frühen Thrombusgewebes kardiovaskulärer Implantate eine wichtige Rolle spielen (Sigler et al. 2005). Auch in der vorliegenden Arbeit handelte es sich um Zellen, die sich in der immunhistochemischen Färbung mit Antikörpern gegen Antigene wenig differenzierter Muskelzellen Vimentin (s. Abbildung 121, Abbildung 122 und Abbildung 123) und Aktin (s. Abbildung 124) positiv färbten. Sie bilden einen Teil des sich um den Stent neuförmenden Gewebes.

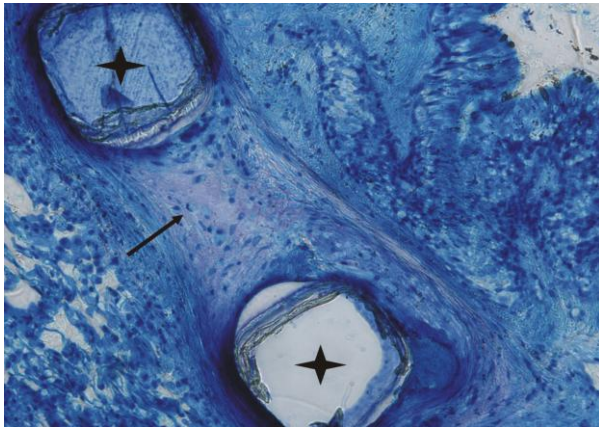


Abbildung 121: Präparat 493: Eingewachsene Stentstreben (Sterne) umgebende fibromuskuläre Zellen (schwarzer Pfeil)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 20fach)

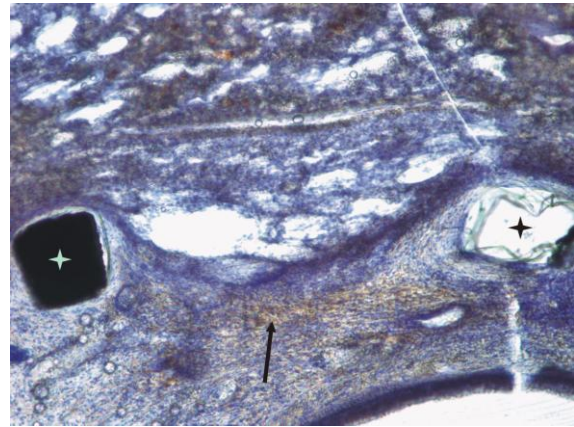


Abbildung 122: Präparat 493: Die fibromuskulären Zellen um inkorporierte Stentstreben (Sterne) färben positiv für Vimentin (schwarzer Pfeil)

(Modell *Cypher Select*, immunhistochemische Färbung mit Antikörpern gegen Vimentin, Vergrößerung 10fach)

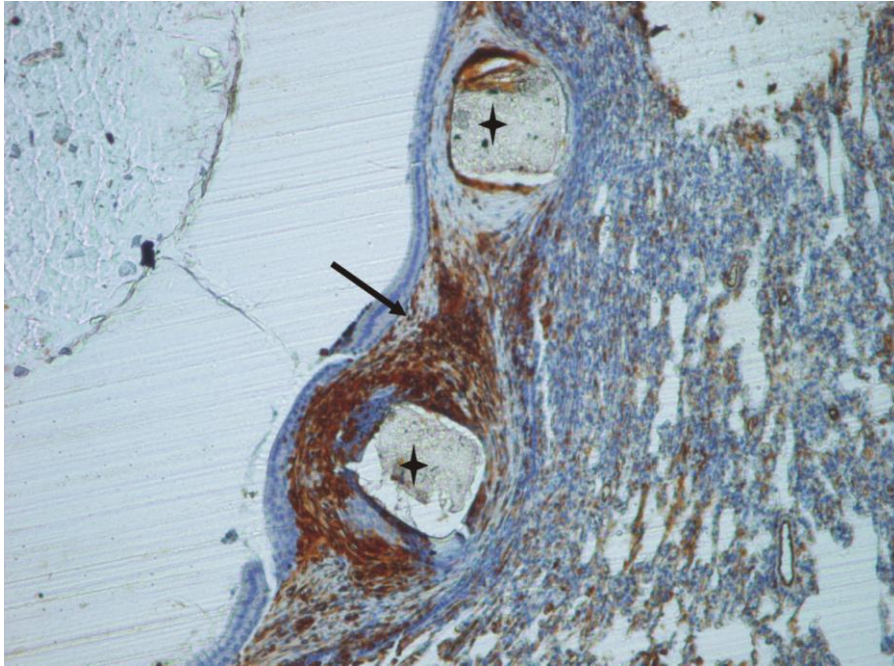


Abbildung 123: Präparat 492: Fibromuskuläre Zellen um inkorporierte Stentstreben (Sterne) färben positiv für Vimentin (schwarzer Pfeil)

(Modell *Bx Sonic*, immunhistochemische Färbung mit Antikörpern gegen Vimentin, Vergrößerung 10fach)

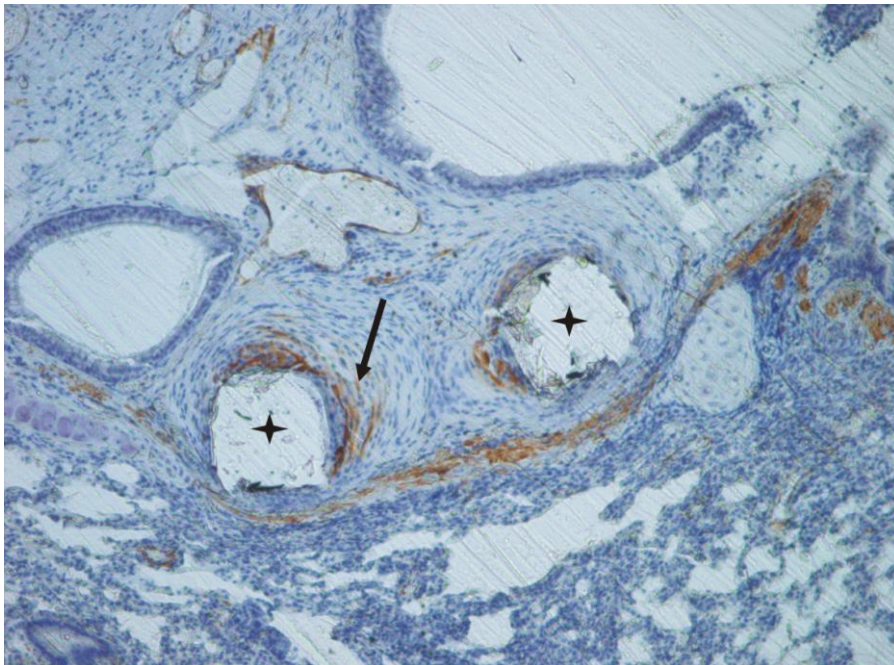


Abbildung 124: Präparat 492: Fibromuskuläre Zellen um inkorporierte Stentstreben (Sterne) färben positiv für Aktin glatter Muskelzellen (schwarzer Pfeil)

(Modell *Bx Sonic*, immunhistochemische Färbung mit Antikörpern gegen Aktin glatter Muskelzellen, Vergrößerung 10fach)

### 4.3.2 Bindegewebe

Locker strukturiertes Bindegewebe zeigte sich als Bestandteil des frühen Granulationsgewebes um eingewachsene Stentstreben der Präparate 490, 492 und 494 Modell *Bx Sonic* und 491 Modell *Cypher Select*. Diese Stents hatten den Bronchus zum Teil durchwandert. Das kapillarreiche, frühe Granulationsgewebe bestand zu großen Teilen aus Fibrozyten in einer extrazellulären Matrix. Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten wanderten in das neu gebildete Gewebe ein (s. Abbildung 125).

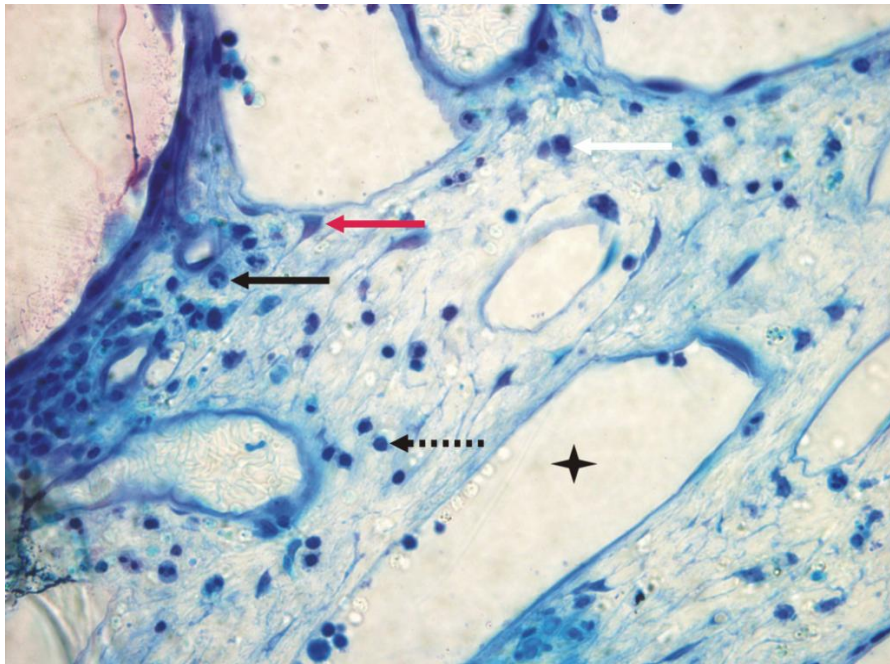


Abbildung 125: Präparat 492: Fibrozyten (roter Pfeil) bilden frühes, kapillarreiches Granulationsgewebe. Granulozyten (schwarzer Pfeil), Makrophagen (weißer Pfeil) und Lymphozyten (gestrichelter Pfeil) durchsetzen das Gewebe. Im Lumen der Kapillare vereinzelte Entzündungszellen (Stern).

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

In den übrigen Präparaten fanden sich zum einen ungeordnete Bindegewebszüge mit einer Infiltration ortsansässiger Fibrozyten und verschiedener Entzündungszellen, zum anderen konnten geordnete kollagene und elastische Faserzüge gesehen werden (s. Abbildung 126 und Abbildung 127).

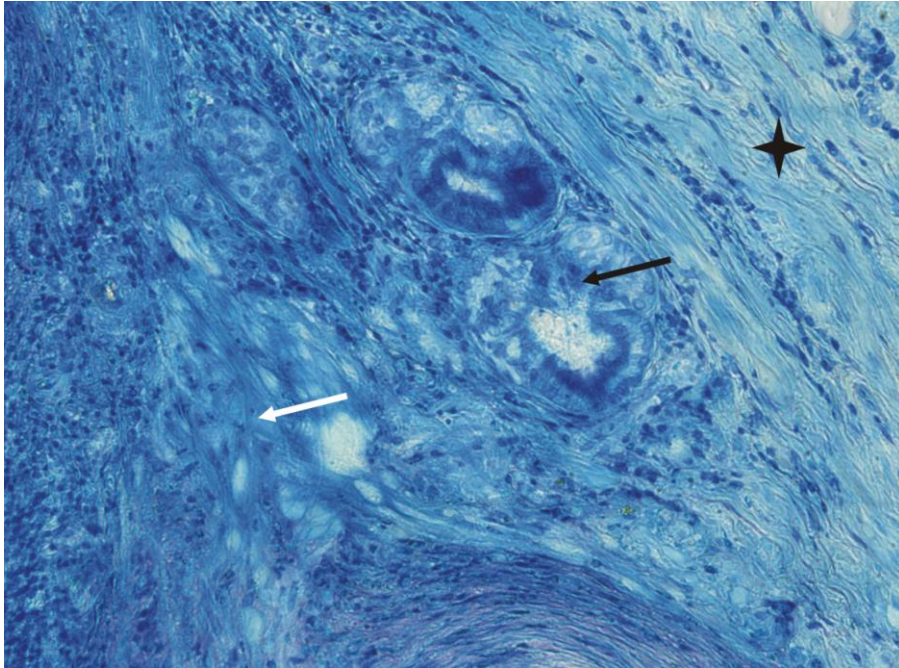


Abbildung 126: Präparat 432: Ungeordnete Bindegewebszüge (weißer Pfeil) um eine inkorporierte Metallstrebe (nicht im Bild), Drüsengänge (schwarzer Pfeil) und Bündel elastischer und kollagener Fasern (Stern)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

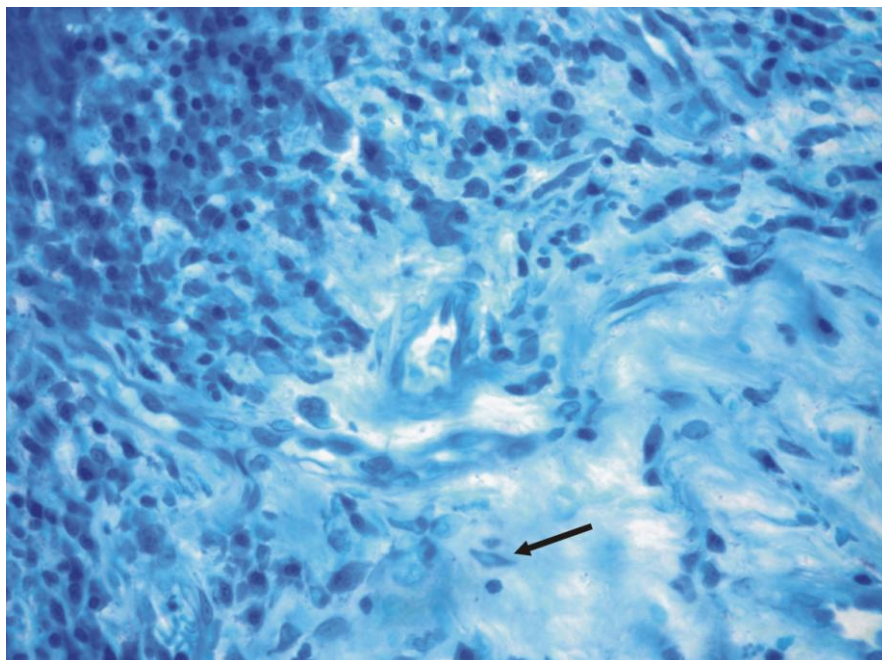


Abbildung 127: Präparat 495: Fibrozyt (schwarzer Pfeil), umgeben von extrazellulärer Matrix

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

### 4.3.3 Veränderungen des respiratorischen Epithels

Grewe et al. untersuchten die Biokompatibilität und Inkorporation tracheobronchialer, unbeschichteter Metallstents am Menschen. Gewebeproben des entstehenden Granulationsgewebes, sowie nach Obduktion gewonnene Präparate wurden entnommen und histologisch untersucht. Innerhalb von drei Wochen waren alle Stentstreben von Granulationsgewebe bedeckt. Nach drei Monaten durchgeführte Biopsien ergaben eine Differenzierung des respiratorischen Epithels in eine squamöse Form mit kubisch-polygonalen Zellen und einer Reduzierung ziliärer Zellen. Das Epithel bedeckte nach 12 Monaten das im weiteren Verlauf sklerosierte Granulationsgewebe, die Anzahl der Entzündungszellen war deutlich rückläufig. Es zeigte sich kein Anhalt für Dysplasien des gestenteten Gewebes (Grewe et al. 2005).

Auch im Rahmen dieser Arbeit konnte in fast allen Präparaten mehrschichtiges Epithel mit kubisch-polygonalen Zellen gesehen werden. Es bedeckte neugebildetes Granulationsgewebe, das sich in das Lumen über eingewachsenen Stentstreben vorwölbte und zum Teil eine deutliche Reduktion des ziliären Besatzes aufwies (s. Abbildung 128). Sechs der sieben unbeschichteten *Bx Sonic*-Stents (Gruppe A) wiesen mehrere Schichten polygonaler Zellen, z.T. ohne ziliären Besatz auf (Präparat 432, 486, 488, 494 und 495). Das Epithel der Präparate 432, 486 und 494 wölbte sich lumenwärts besonders weit vor (s. Abbildung 129). Präparat 492 zeigte eine deutlich geringere Ausprägungen der epithelialen Veränderungen. Das in die Lunge migrierte Präparat 490 zeigte keinen epithelialen Besatz sondern war von Fettvakuolen umgeben.

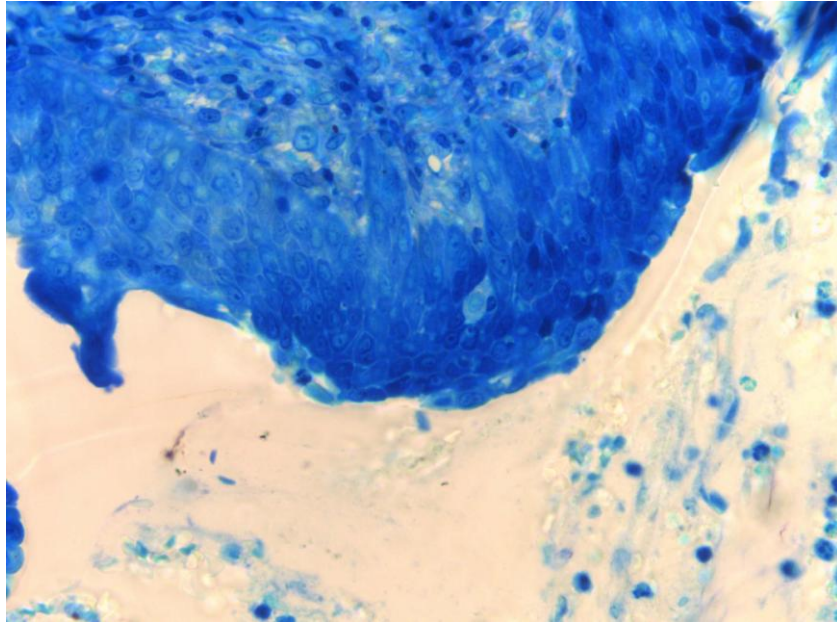


Abbildung 128: Präparat 495: Mehrschichtiges Epithel mit polygonalen Zellen und fehlender ziliärer Besetzung

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

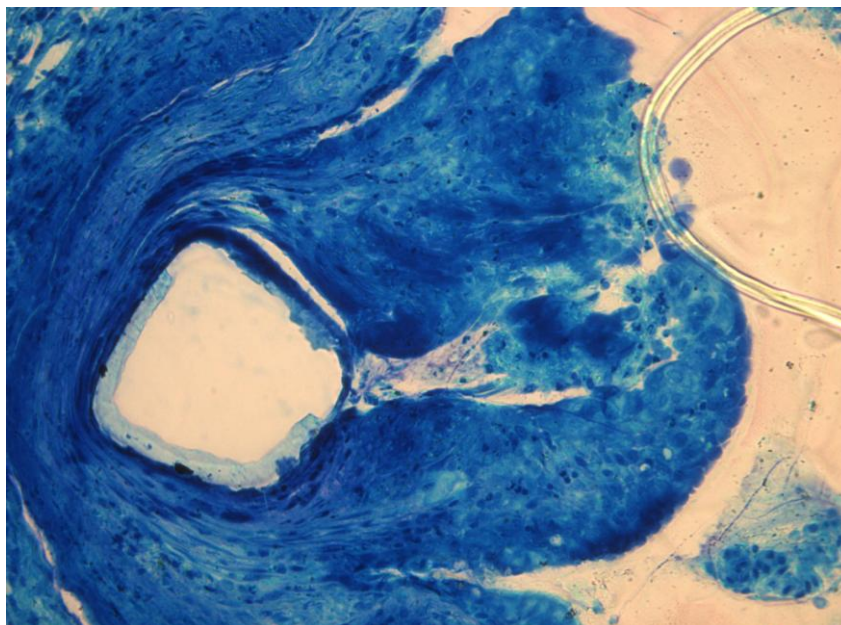


Abbildung 129: Präparat 494: Mehrschichtiges Epithel umschließt eine Metallstrebe von beiden Seiten

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 20fach)

Die Veränderungen des respiratorischen Epithels der Gruppe *Cypher Select* (Gruppe B) zeigten unterschiedlich starke Ausprägungsgrade. Während drei der vier Stents polygonale, geschichtete Zellen zwischen mehrreihig hochprismatischem Epithel zeigten (Präparat 489, 493 und 497) (s. Abbildung 130), konnte in Präparat 491, das den Bronchus komplett durchwandert hatte nur eine schmale Schicht einreihigen Epithels gesehen werden.

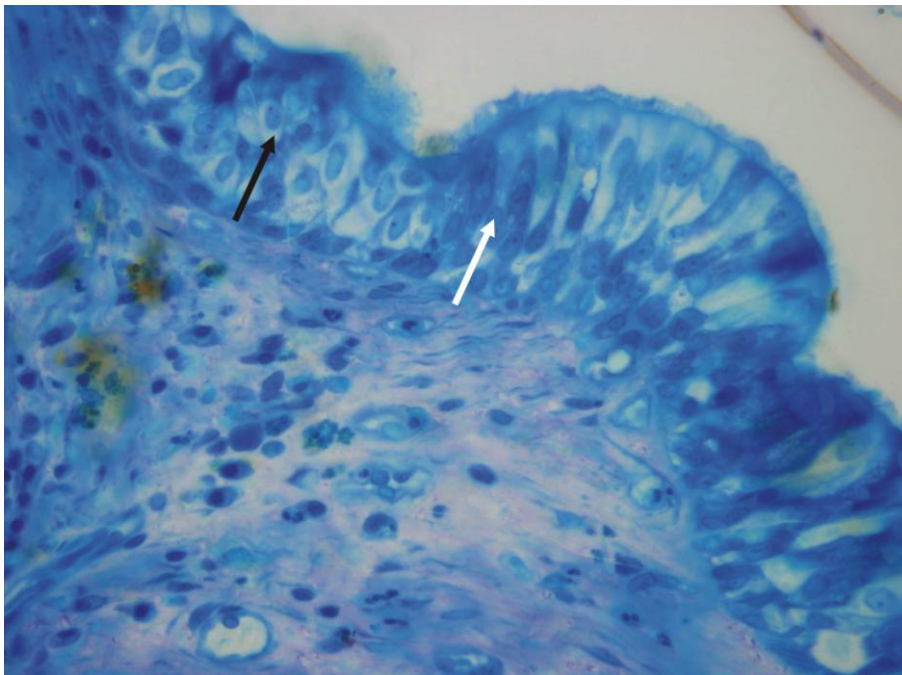


Abbildung 130: Präparat 493: Einzelne polygonale, geschichtete Zellen (schwarzer Pfeil) zwischen mehrreihig hochprismatischem Epithel mit Zilienbesatz (weißer Pfeil)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

Präparat 489 zeigte Anzeichen einer besonders starken Proliferation des Epithels mit verschiedenen Mitosestadien. Es konnten Zellen in der Interphase und Metaphase gesehen werden (s. Abbildung 131). Auch pyknotische Kerne konnten vermutet werden, eine morphologisch ähnliche Infiltration von Granulozyten ließ sich in diesem Fall nicht sicher ausschließen (s. Abbildung 132).



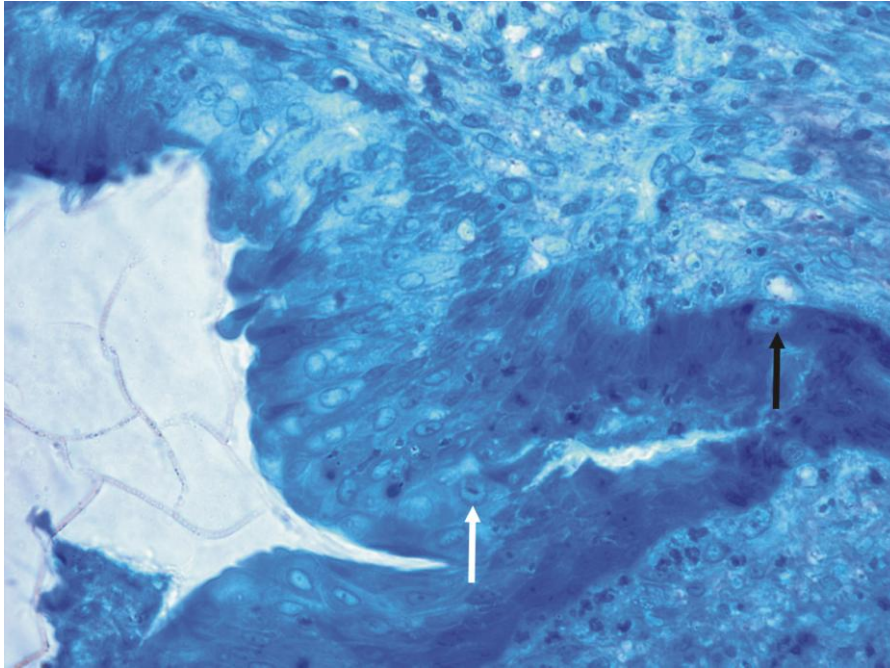


Abbildung 131: Präparat 489: Mitosestadien im mehrschichtigen Epithel, Zellen in der Interphase (schwarzer Pfeil) und Metaphase (weißer Pfeil)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

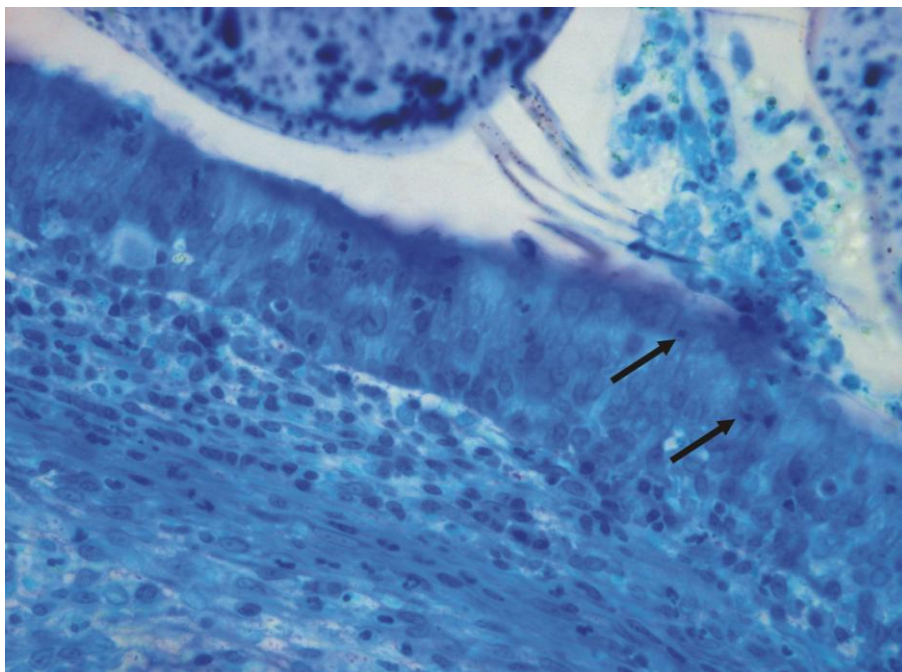


Abbildung 132: Präparat 489: Apoptose (schwarze Pfeile) im mehrschichtigen Epithel

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

#### 4.3.4 Penetrationsgewebe

Während das Präparat 490 Modell *Bx Sonic* von einer diskret vaskularisierten, lipomatösen, mit einigen Bindegewebszügen durchsetzten Ummantelung umschlossen war (s. Abbildung 133 und Abbildung 134), zeigte Präparat 491 Modell *Cypher Select* keine Adipozyten. Es war ausschließlich von Bindegewebszellen umgeben, dem sich ein einreihiges Epithel auflagerte (s. Abbildung 135 und Abbildung 136). Beide Präparate zeigten minimale Infiltrationen mit Makrophagen und einzelnen Lymphozyten. Die Bildung von Adipozyten könnte eine Metaplasie darstellen.



Abbildung 133: Präparat 490: Von einer Fett- und Bindegewebskapsel umgebener Stent nach Migration in das Lungengewebe

(Modell *Bx Sonic*, Vergrößerung 10fach)

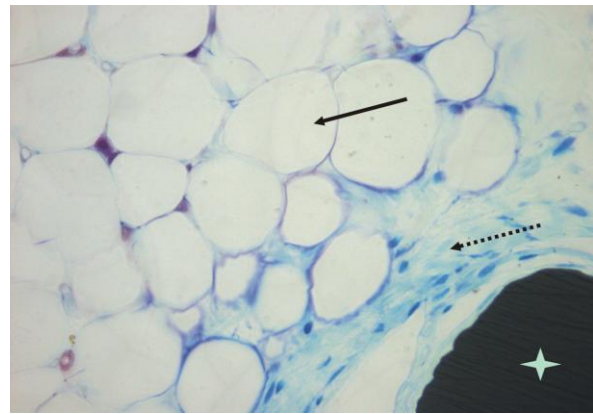


Abbildung 134: Präparat 490: Bindegewebe (gestrichelter Pfeil) und Adipozyten (schwarzer Pfeil), den Stent (Stern) umgebend

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

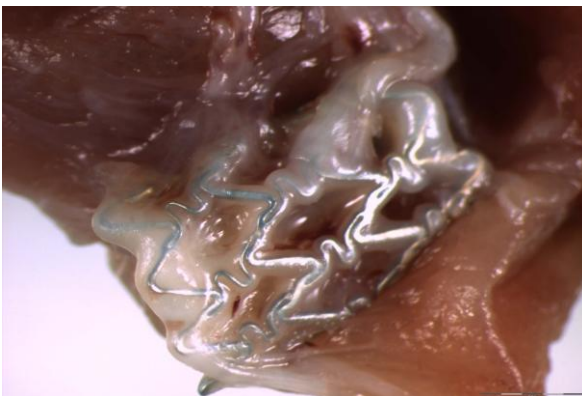


Abbildung 135: Präparat 491: Der Stent ist nach Migration in das umgebende Lungengewebe von einer zarten Bindegewebschicht umgeben

(Modell *Cypher Select*, Vergrößerung 20fach)

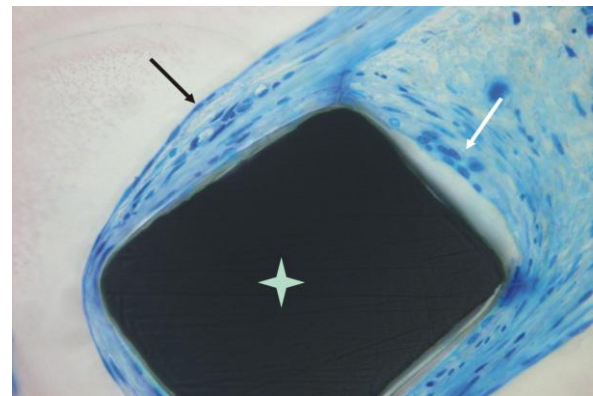


Abbildung 136: Präparat 491: Stentstrebe (Stern) umgeben von Bindegewebszellen mit Makrophagen (weißer Pfeil) und einer einreihigen Epithelschicht (schwarzer Pfeil)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

#### 4.3.5 Atypische Knorpelzelllage

Atypisch gelegenes Knorpelgewebe (als Ausdruck der Ausbildung von vollständig ausdifferenziertem Atemgewebe) stellte eine Besonderheit der Gruppe B *Cypher Select* dar. Während in allen Präparaten Knorpelgewebe unterhalb der Metallstreben zur Darstellung kam, zeigten sich im Präparat 489 und 493 Knorpelzellen lumenseitig zwischen mehrschichtigem Epithel und Stentstreben. Eine mögliche Ursache könnte eine Durchtrennung der Knorpelspange während der mit einem hohen Druck von 20 atm durchgeführten Implantation und ein elastisches Zurückgleiten der Spangen über die Stentstreben sein. Eine Zellmetaplasie wäre ebenso denkbar. Bei beiden Stents handelte es sich um eine reguläre Lage im Hauptbronchus. Die Streben zeigten ein Einwachsen von 25-75 % (Grad 2).

Bindegewebszüge durchsetzt von Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten umgaben die Stentstreben des Präparates 489. In ihrer Umgebung konnten Fremdkörperriesenzellen gesehen werden. Die Knorpelzellen zeigten einen gleichmäßigen Zellverband in Form einer Knorpelspange (s. Abbildung 137).

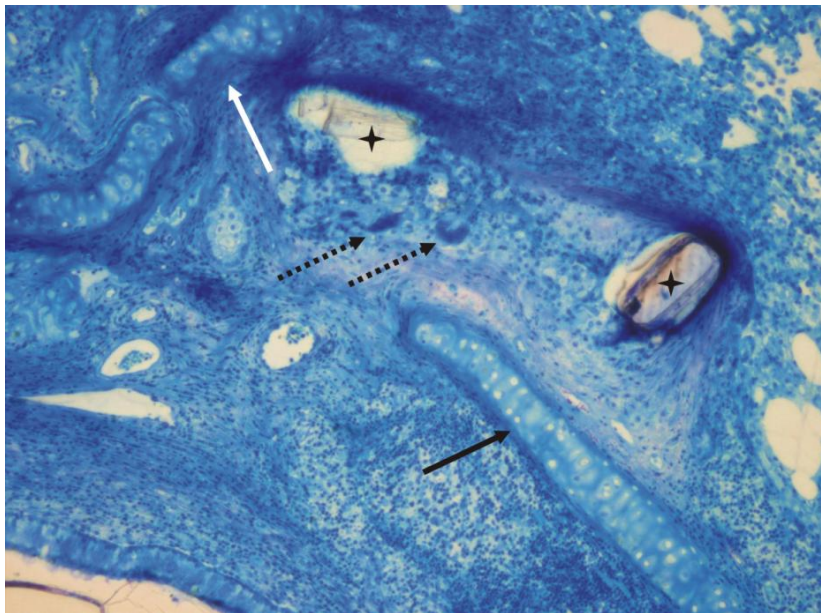


Abbildung 137: Präparat 489: Atypische Lage von Knorpelzellen (schwarzer Pfeil) über einer inkorporierten Stentstrebe (Stern), Knorpelspangen (weißer Pfeil) in der näheren Umgebung kommen neben einer Metallstrebe zur Darstellung, Fremdkörperriesenzellenbildung (gestrichelte Pfeile)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 10fach)

Makrophagen und Lymphozyten umgaben Stent 493, hier konnten außerdem großlumige Kapillaren mit Entzündungszellen im Lumen gesehen werden. Der Knorpelzellverband erschien unregelmäßig strukturiert (s. Abbildung 138 und Abbildung 139).

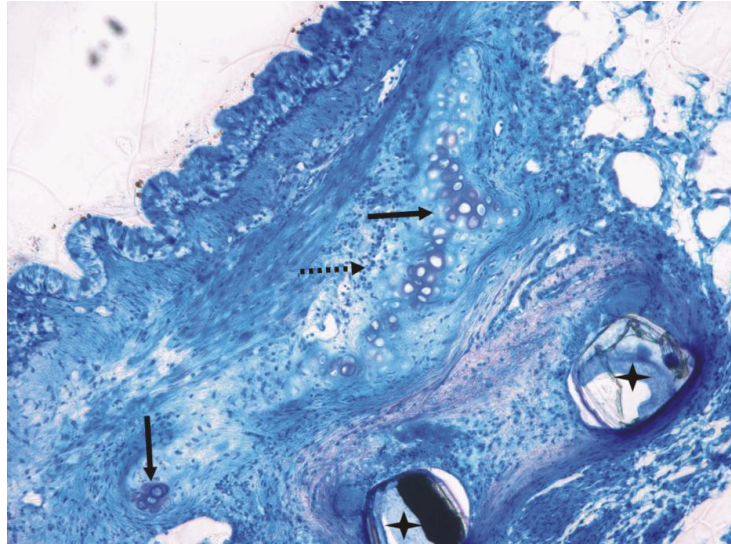


Abbildung 138: Präparat 493: Atypisch gelegene Knorpelzellen (schwarze Pfeile) zwischen mehrschichtigem Epithel und zwei inkorporierten Stentstreben (Stern), umgeben von entzündungszellreichem Bindegewebe (gestrichelter Pfeil)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 10fach)

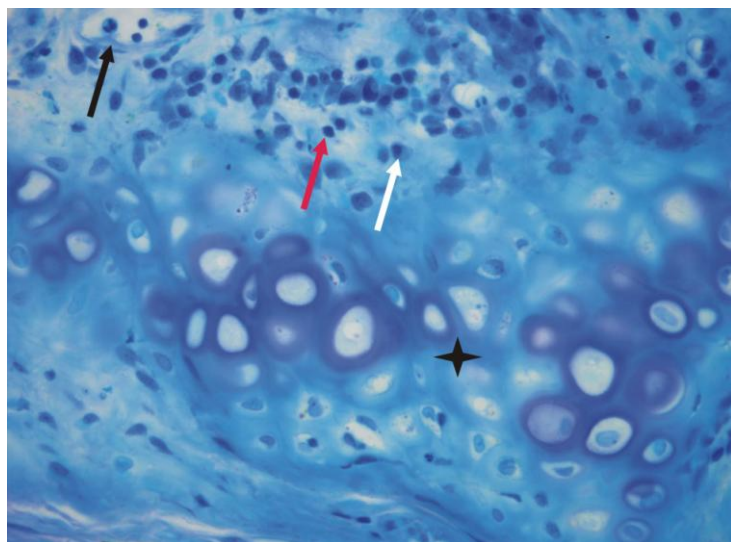


Abbildung 139: Präparat 493. Kapillare mit Granulozyten und Lymphozyten (schwarzer Pfeil) über Knorpelzellverbänden (Stern), Makrophagen (weißer Pfeil) und Lymphozyten (roter Pfeil)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

#### 4.4 Metaplasien

Als Metaplasie bezeichnet man eine Veränderung, bei der eine ausdifferenzierte Zellart in einem bestimmten Gewebeareal durch eine andere ausdifferenzierte Zellart ersetzt wird. Diese Umwandlung ist Ausdruck der Anpassung an chronische Irritationen. Pluripotente Stammzellen können zu physikalisch-chemisch resistenteren Zellen umgewandelt werden (Riede und Schaefer 2004). Die durch Stentimplantation verursachte Gewebeverletzung, der anhaltende Druck und die auf das Bronchusgewebe wirkenden Scherkräfte des Implantates können dementsprechend zu chronischen Irritationen führen. Sie verursachen eine andauernde Entzündungsreaktion, die im Rahmen dieser Arbeit mit Veränderungen verschiedener Zellverbände einherging. Grewe et al. beschrieben die Umwandlung des respiratorischen Epithels in eine mehrschichtige, polygonale Form (s. Seite 114). Dabei gelang den Autoren der immunhistochemische Nachweis einer Epithelmetaplasie (Grewe et al. 2005). Auch in der vorliegenden Arbeit konnte mehrschichtiges, polygonales Epithel nach Stentimplantation gesehen werden.

Präparate 493 und 489 (Modell *Cypher Select*) zeigten eine atypische Lage von Knorpelgewebe über den Stentstreben. Stammzellen des Binde- und Stützgewebes befinden sich in variabler Anzahl in allen mesenchymalen Geweben. Aus ihnen oder wenig differenzierten Mesenchymalzellen können mesenchymale Effektorzellen generiert werden. Mesenchymale Stamm- oder Progenitorzellen können sich in Chondroblasten umwandeln, mit der Folge der Knorpelbildung in verletzten Gewebearealen (Siegenthaler und Blum 2006). Unter der Einwirkung von Kompressionskräften (wie sie auch durch Atemwegstents entstehen können) kommt es bevorzugt zu der Bildung von Hyalinknorpel, während Dehnungskräfte eine Umwandlung zu Sehnengewebe begünstigen (Riede und Schaefer 2004). Dies könnte zu der beschriebenen atypischen Lage von Knorpelzellen der untersuchten Präparate dieser Arbeit beigetragen haben. Auch eine Umwandlung zu Fettzellen aus pluripotenten Mesenchymzellen und Zellen des retikulären Bindegewebes ist möglich (Kühnel 2002) und wäre als Ursache der Bildung einer lipomatösen Ummantelung von Präparat 490 (Modell *Bx Sonic*) in der Lunge denkbar.

## 4.5 Zellarme Matrix

Stentstreben beider Gruppen, welche nicht in die Bronchialwand einwuchsen, waren zu großen Anteilen von einer zellarmen, geschichteten Matrix umgeben (s. Abbildung 140). Die Matrix war an der Unterseite des Metalls besonders ausgeprägt und führte zur Komprimierung der darunterliegenden Zellschichten (s. Abbildung 141 und Abbildung 142). Das respiratorische Epithel konnte sich an diesen Stellen nicht regenerieren.

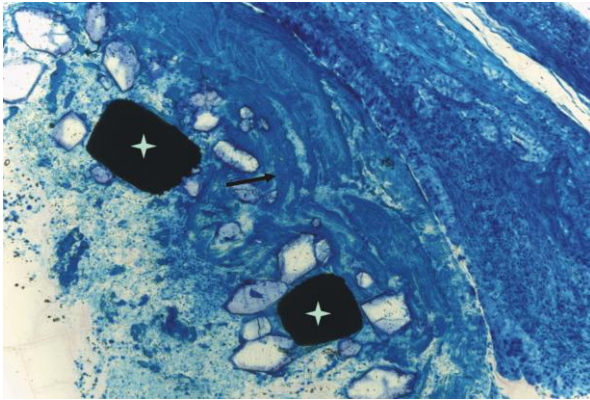


Abbildung 140: Präparat 488: Zellarme, geschichtete Matrix und fibrinöses Material (schwarzer Pfeil) unter nicht-inkorporierten Metallstreben (Sterne)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 10fach)

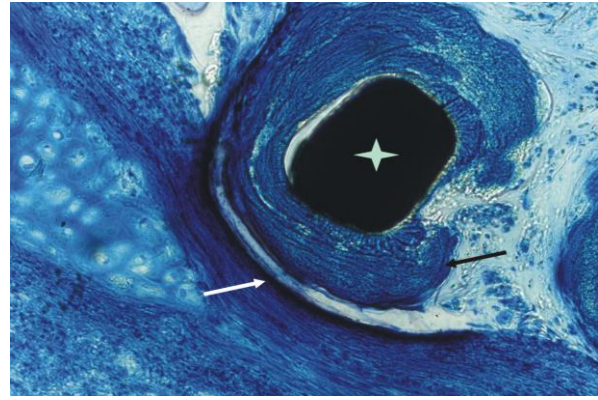


Abbildung 141: Präparat 489: Zellarme, geschichtete Matrix (schwarzer Pfeil) unter einer Metallstrebe des Stent (Stern), deutliche Kompression des darunterliegenden mehrschichtigen Epithels (weißer Pfeil)

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 20fach)

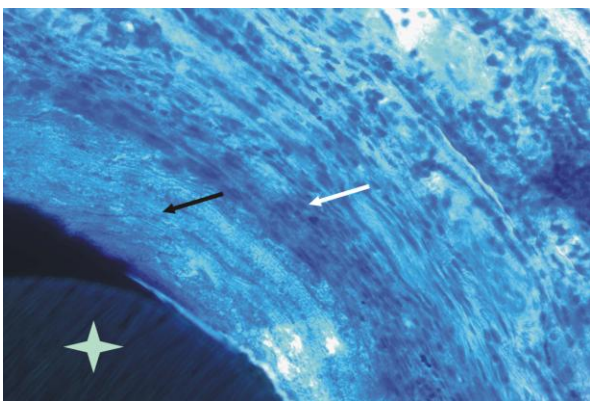


Abbildung 142: Präparat 432: Zellarme, geschichtete Matrix (schwarzer Pfeil) unter einer Metallstrebe des Stent (Stern) und darunterliegende komprimierte Zellschichten (weißer Pfeil)

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, 40fach)

Vereinzelt konnten Infiltrationen der Matrix mit Granulozyten und Makrophagen beobachtet werden (s. Abbildung 143). Blutgefäße fanden sich nicht. Vermutlich handelte es sich um eine luminale Ansammlung von Mukus, fibrinösem Material und azellulärem Detritus aufgrund einer Beeinträchtigung der mukoziliären Clearance durch den Stent.

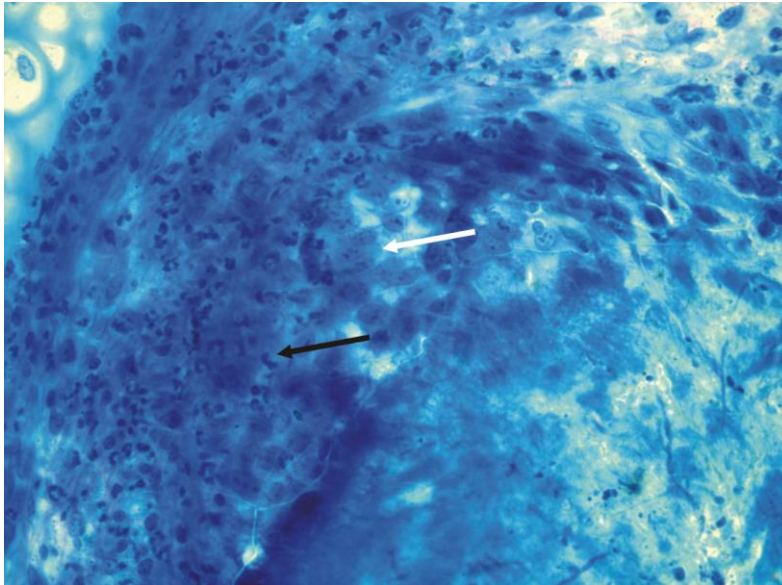


Abbildung 143: Präparat 488: Granulozyten (schwarzer Pfeil) und Makrophagen (weißer Pfeil) zwischen zellularer Matrix

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

Besonders nicht-eingewachsene Stents erzeugten einen Reiz zur Ansammlung zellularer Matrix und Entzündungszellen im Lumen (s. Abbildung 78, S.71). Stent 495 (Modell *Bx Sonic*) und 497 (Modell *Cypher Select*) wiesen in den makroskopischen Untersuchungen bräunlich-gelbes Material auf, das das Lumen verlegte. Dies entsprach in den histologischen Untersuchungen Ansammlungen zellularer Matrix um nicht-inkorporierte Stentstreben (s. Abbildung 144, Abbildung 145, Abbildung 146 und Abbildung 147).

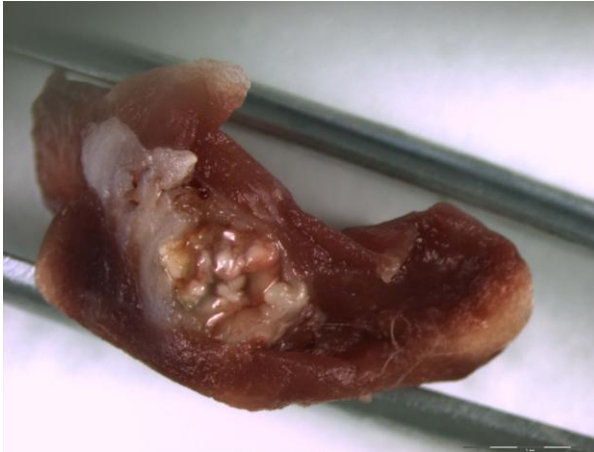


Abbildung 144: Präparat 495: Gelbes, körniges Material verlegt das Lumen des Bronchus

(Modell *Bx Sonic*, Vergrößerung 10fach)

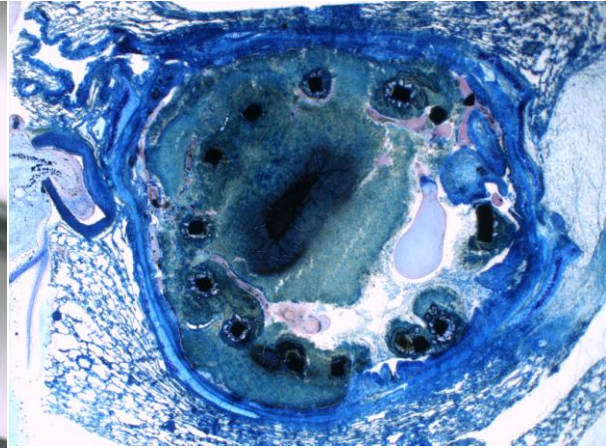


Abbildung 145: Präparat 495: Matrix aus fibrinösem Material, Mukus und Detritus, keine Inkorporation der Stentstreben

(Modell *Bx Sonic*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 4fach)

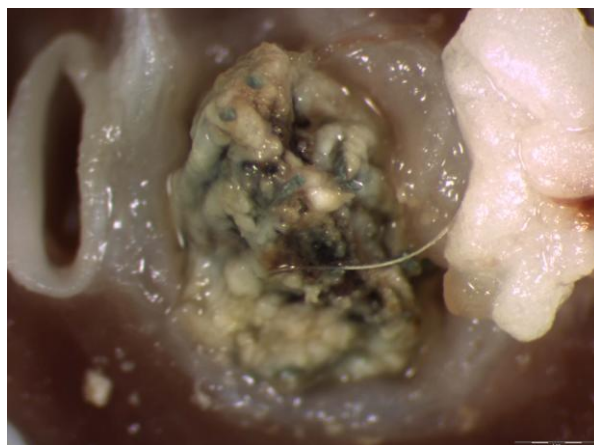


Abbildung 146: Präparat 497: Bräunlich-gelbes Material verlegt das Lumen des Bronchus

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 40fach)

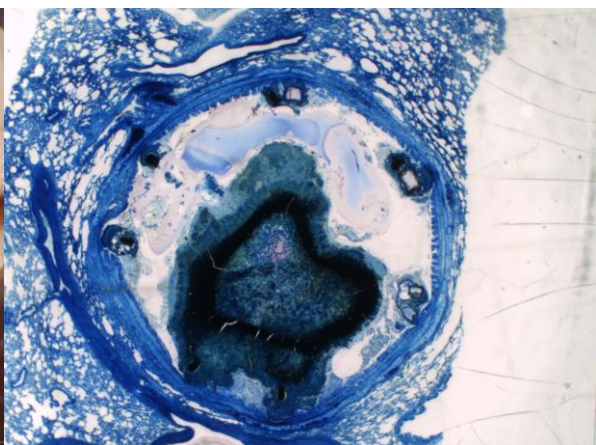


Abbildung 147: Präparat 497: Matrix aus fibrinösem Material, Mukus und Detritus, keine Inkorporation der Stentstreben

(Modell *Cypher Select*, Färbung nach Richardson, Vergrößerung 4fach)



## 4.6 Versuchsverlauf

### 4.6.1 Wahl des Inflationsdruckes und Platzierung des Stents

Eine sichere, zielgenaue Platzierung der Atemwegstents sowie eine individuell an die Atemwegsdurchmesser angepasste Stentgröße stellen wichtige Voraussetzungen dar, die das Risiko zahlreicher Komplikationen wie Materialbruch, Dislokation und Migration mit Penetration der Bronchialwand mindern können (Nicolai 2008). In der Praxis empfehlen Nicolai et al. die Durchführung einer Computertomographie (CT) in Inspiration und Expiration oder das Verfahren der Magnetresonanztomographie (MRT) zur Bestimmung der Atemwegsdurchmesser und idealen Stentgröße (Nicolai 2008). Nachteile einer Computertomographie des Kindes bestehen in einer zum Teil unscharfen Darstellung der Atemwegslumina aufgrund von Atemexkursionen oder Oszillationen des Herzens sowie einer hohen Strahlenbelastung. Zakaluzny et al. befürworten daher die Durchführung einer MRT, um die Lokalisation der Stenose in Bezug zu den umgebenden Strukturen darzustellen und eine Schädigung des umgebenden Gewebes zu vermeiden. Das Risiko einer Irritation und Schädigung der Atemwegsschleimhäute, verbunden mit einem starken Reiz zur Bildung von Granulationsgewebe sollte reduziert werden (Zakaluzny et al. 2003). Aus zeitlichen, technischen und finanziellen Gründen ließen sich CT und MRT-Untersuchungen im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht realisieren.

Da für die hohe Anzahl der Expektorationen im Rahmen des ersten Versuchsdurchlaufes eine ungünstige Positionierung des Stents und/oder ein unzureichender Durchmesser anzunehmen waren, wurde eine Bronchographie zur orientierenden Bestimmung der Atemwegsdurchmesser durchgeführt. Im Zuge des zweiten Implantationsversuches wurden daraufhin 30 neue Stents platziert. Der Inflationsdruck erhöhte sich im Durchschnitt von 12,5 atm auf 14,4 atm. Es ergab sich eine Minderung der Verlustrate nach einem Monat von 86 % (erster Versuch) auf 53,6 % (zweiter Versuch). Insgesamt betrug die Verlustrate im zweiten Versuch nach 12 Monaten 64,3 % der implantierten Stents. Alle sechs gewonnenen Stentpräparate mit einer optimalen Lage im Hauptbronchus (Präparat 432, 488, 495 Modell *Bx Sonic*) (Präparat 489, 493, 497 Modell *Cypher Select*) lagen im Bereich des 5.-6. Interkostalraumes medial der Medioklavikularlinie (s. Tabelle 11, S.104) (s. Abbildung 148, Abbildung 149, Abbildung 150 und Abbildung 151).

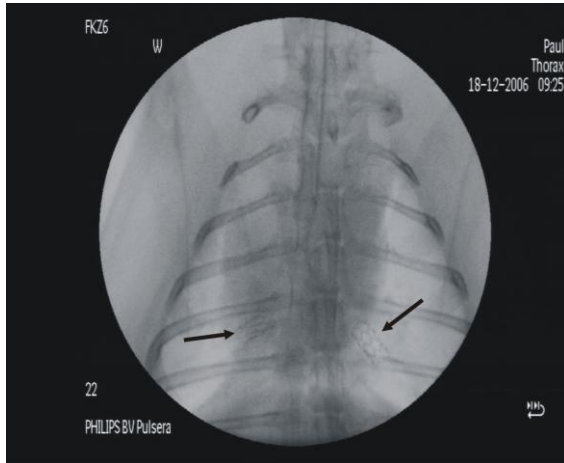


Abbildung 148: Tier FKZ6: Präparat 488 rechts und 489 links, beide im 5. ICR medial der Medioklavikularlinie (schwarze Pfeile)

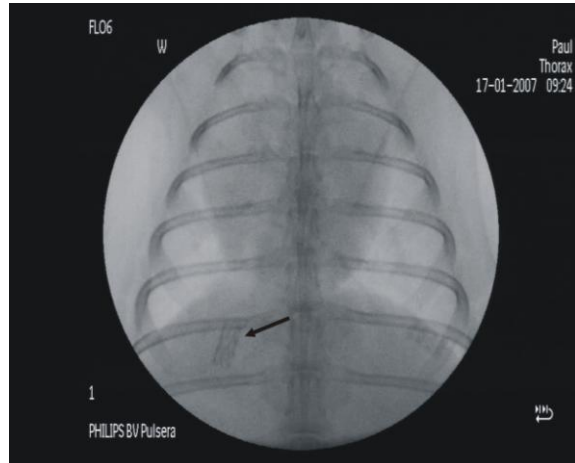


Abbildung 149: Tier FLO6: Präparat 493 rechts im 6. ICR medial der Medioklavikularlinie (schwarzer Pfeil)

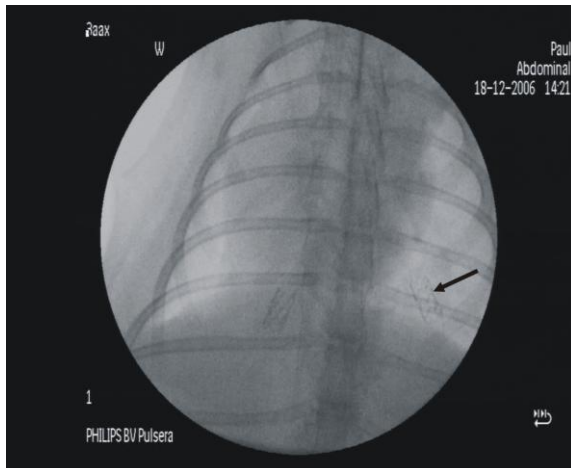


Abbildung 150: Tier 3AAX: Präparat 497 links im 5.-6. ICR medial der Medioklavikularlinie (schwarzer Pfeil)

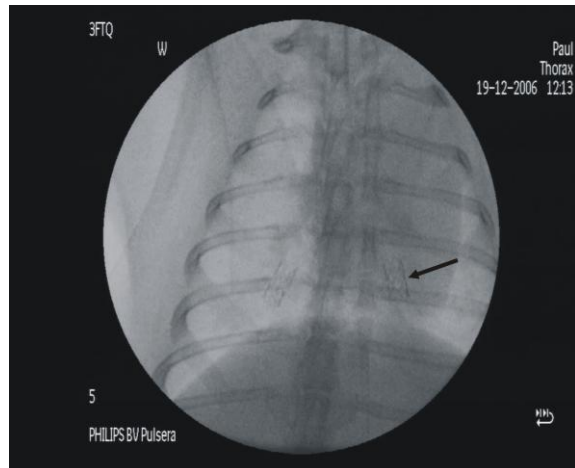


Abbildung 151: Tier 3FTQ: Präparat 495 links im 5. ICR medial der Medioklavikularlinie (schwarzer Pfeil)

## 4.6.2 Gewichtsentwicklung

### Initiales Körpergewicht

Das durchschnittliche Gewicht der Tiere zum Zeitpunkt der ersten Implantation betrug 3539 g. Die Kaninchen nahmen, unabhängig von dem Vorhandensein eines Stent, im ersten Monat an Körpergewicht zu. Kaninchen FMK7 und FLS3, welche als einzige nach einmonatiger Kontrolle Implantate aufzeigten, wiesen jedoch eine mit 130 g und 140 g geringere Gewichtszunahme auf als Tiere ohne Stent. Letztere verzeichneten eine Gewichtszunahme von mindestens 170 g bis 340 g, so dass eine Beeinträchtigung des tierischen Organismus durch die Atemwegstents anzunehmen war.

Die bronchoskopische und radiologische Kontrolle zu diesem Zeitpunkt ergab einen nahezu vollständigen Verlust der Implantate. Ursächlich war ein Wachstum der Tiere mit einer Zunahme der Bronchialdurchmesser und konsekutiver Lockerung mit Expektoration des Stents denkbar. Die Gruppe wurde um sechs neue Tiere erweitert, der Inflationsdruck auf durchschnittlich 14,4 atm erhöht und die Stents in die tiefergelegenen Bronchien platziert (s. Abschnitt 4.6.1 Wahl des Inflationsdruck und Platzierung des Stent). Das durchschnittliche Gewicht der Tiere betrug 3989 g. Das Gewicht der sechs neuen Kaninchen belief sich auf durchschnittlich 3600 g und entsprach somit etwa dem Gewicht der Tiere zum Zeitpunkt der ersten Versuchsdurchführung. Das Gewicht der alten Kaninchen betrug 4280 g und somit durchschnittlich 741 g mehr als im ersten Versuch. Das *follow up* nach einem Monat zeigte, dass fünf der sechs neuen Tiere mit niedrigem Startgewicht ihren Stent expektoriert hatten. Alle Stents (bis auf ein Implantat) ließen sich in den Atemwegen der älteren, schwereren Kaninchen nachweisen. Drei Tiere (FLO6, FKZ6 und FKY8) trugen bis zum Versuchsende beide Stents in sich. Zum Versuchsbeginn wiesen sie ein überdurchschnittliches Körpergewicht von insgesamt 4520 g auf. Kaninchen FLO6 wog 4300 g, Kaninchen FKZ6 4760 g und das Tier FKY8 4500 g (s. Tabelle 9 und 10, S.37 und 104). Das Körpergewicht der Tiere scheint demnach Einfluss auf das Expektorationsrisiko der Implantate aufzuweisen. Je höher das initiale Körpergewicht bei der Implantation, desto weniger wahrscheinlich erschien eine Expektoration des Stents.

### **Gewicht im Versuchsverlauf**

Die Gewichtsentwicklung der Tiere unterlag großen Schwankungen. Am Versuchsende des zweiten Durchlaufes zeigten alle Kaninchen mit Stent eine durchschnittliche Gewichtsreduktion von 199 g. Kaninchen FMK7 des ersten Versuches miteinbezogen, gewannen insgesamt nur zwei der acht Tiere mit Stent an Gewicht. Diese Kaninchen, Tier 3FTQ mit einem im Vergleich geringen Startgewicht von 3900 g und FMK7 mit 4000 g, befanden sich vermutlich in einer Phase körperlichen Wachstums.

Innerhalb des ersten Monats nahmen die Kaninchen zunächst an Gewicht zu. Die meisten Stents wurden in den ersten vier Wochen expektoriert. Das Ausmaß der reaktiven Veränderungen des gestenteten Gewebes war zu diesem Zeitpunkt vermutlich minimal. Am deutlichsten trat der Gewichtsverlust zum Zeitpunkt der drei und sechsmonatigen Kontrollen in Erscheinung. Ursächlich könnte hier eine zunehmende Belastung des tierischen Organismus bedingt durch reaktive Veränderungen der Bronchialschleimhaut mit der Vorwölbung von Granulationsgewebe in das Lumen vorliegen. Die bronchoskopischen Kontrollen dieser Arbeit ergaben dementsprechend ein beginnendes Einwachsen der Stentimplantate nach drei Monaten. Eine weitere Beeinträchtigung der respiratorischen Situation durch die irreguläre Lage mancher Stents mit Bronchuspenetration wäre ebenfalls denkbar. Diese Tiere wiesen als mögliches Zeichen der körperlichen Belastung einen Gewichtsverlust (z.B. durch erhöhte Atemarbeit) und z.T. einen deutlichen Narkoseüberhang auf (s. Tabelle 11, S.104). Eine zu tiefe Platzierung in den Atemwegen und ein überdurchschnittlich hoher Dilatationsdruck scheinen das Risiko von Komplikationen wie das der Bronchuspenetration zu erhöhen (s. Abschnitt 4.6.3 Komplikationen) und so einen Gewichtsverlust zu begünstigen. Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme oder Zeichen einer respiratorischen Beeinträchtigung (Stridor, Tachydyspnoe) traten klinisch allerdings nicht in Erscheinung. Eine vermehrte Gewichtsreduktion durch die Anwesenheit zweier Implantate konnte im Vergleich zu Tieren mit einem Stent nicht beobachtet werden.

### 4.6.3 Komplikationen

#### Stentverlust

In den ersten Wochen nach Implantation eines Atemwegstents sollte eine Epithelisation erfolgen, die seine Fixation in den Atemwegen begünstigt. Grewe et al., die 21 Koronarstents nach Autopsie histologisch untersuchten, beschrieben eine komplette Reendothelialisierung im Gefäßsystem nach 12 Wochen (Grewe et al. 2000). Ebenso konnte innerhalb von drei Wochen eine vollständige Bedeckung unbeschichteter, metallener Atemwegstents mit einwachsendem Gewebe beim Menschen gesehen werden (Grewe et al. 2005). Dieser Zeitraum stellt eine kritische Phase dar, die auch in den durchgeführten Versuchen dieser Arbeit mit einem hohen Risiko des Stentverlustes einherging.

Im ersten Versuchsdurchlauf betrug die Verlustrate nach einem Monat 86 % (19/22) der implantierten Atemwegstents, im zweiten Versuchsdurchlauf 53,6 % (15/28), 64,3 % (18/28) nach 12 Monaten. Wie bereits erwähnt scheint die Stentpositionierung eine wichtige Rolle zu spielen. Zakaluzny et al. beschrieben die Migration eines selbstexpandierbaren *Ultraflex*-Metallstent unmittelbar nach seiner Implantation in den rechten Hauptbronchus eines Patienten mit Tracheobronchomalazie. Aus der Narkose erwacht, kam es zu einem Hustenanfall und der Expektorierung des Implantates. Die Autoren vermuteten begünstigende Faktoren wie eine dynamische Veränderung des bronchialen Innendurchmessers während des Hustens, materialbedingte Schwächen des kurzen, selbstexpandierbaren Stents sowie eine ungünstige Positionierung in einem kleinen Bereich zwischen dem rechten Hauptbronchus und dem Abgang des rechten Oberlappenbronchus (Zakaluzny et al. 2003). In der vorliegenden Arbeit erfolgte im Rahmen der ersten Versuchsdurchführung eine Positionierung der Stents im Bereich des 4. Interkostalraumes, unmittelbar nach dem Abgang des Hauptbronchus von der Trachea. Nach einem Monat wurden 19 der 22 Stents expektoriert. Im zweiten Versuchsdurchlauf erfolgte eine tiefere Platzierung der Stents und eine Erhöhung des Dilatationsdruckes. Alle gewonnenen Stentpräparate mit einer erwünschten Lage im Hauptbronchus lagen im Bereich des 5.-6. Interkostalraumes medial der Medioklavikularlinie. Auch ein unzureichender Inflationsdruck könnte Migrationen begünstigen. Während die Stents der ersten Versuchsdurchführung einen durchschnittlichen Inflationsdruck von 12,5 atm erfuhren, erfolgte bei der tieferen Platzierung eine Erhöhung des Implantationsdruckes auf durchschnittlich 14 atm (s. Tabelle 11, S.104). Die tiefere Platzierung und der erhöhte Implantationsdruck könnten zur Reduzierung der Rate an Expektorationen geführt haben, scheinen jedoch auch mit einem erhöhten Komplikationsrisiko wie einer Bronchuspenetration

und Granulationsgewebbildung einherzugehen. Ein weiterer Risikofaktor besteht neben ungünstigen anatomischen Verhältnissen auch in dem Wachstum der Tiere mit konsekutiver Durchmesserzunahme der Atemwege, Lockerung und Expektion des Stents. Die Sirolimus-Polymerbeschichtung des *Cypher Select* Stent bot im Vergleich zum unbeschichteten *bare-metal stent Bx Sonic* keine Vor- oder Nachteile bezüglich der Verlustrate. Im ersten Versuch expektorierten die Kaninchen 19 von 22 Stents, es handelte sich bei zehn Exemplaren um das Modell *Cypher Select* und neunmal um den Stenttyp *Bx Sonic*. Im zweiten Versuch expektorierten die Tiere im Laufe des Versuches 18 Stents (zehn *Cypher Select* und acht *Bx Sonic*). Obwohl innerhalb der ersten Versuchsdurchführung mehrere Nachdilatationen von in den rechten Lungenflügel platzierten Stents durchgeführt wurden, schien die Wahl des rechten oder linken Lungenflügels der verwendeten Versuchstiere keinen Einfluss auf das Expektationsrisiko aufzuweisen. Die Verlustraten der ersten Versuchsdurchführung betrugen nach einem Monat 9 von 11 platzierten Stents im rechten Bronchus sowie 10 von 11 platzierten Stents im linken Bronchus. Innerhalb des zweiten Versuches migrierten bis zum Versuchsende 10 von 14 Stents des rechten Bronchus und 8 von 14 des linken Bronchus.

### **Stentpenetration**

Ballonexpandierbare Metallstents werden nicht-expandiert in die Atemwege gebracht und vor Ort mittels Ballonkatheter auf einen gewünschten Durchmesser dilatiert. Okuyama et al. berichteten von der Penetration eines in die Trachea implantierten ballonexpandierbaren *Palmaz*-Stents. Es handelte sich um ein drei Monate altes Kind mit einer Tracheobronchomalazie, welches im Verlauf wiederholter Redilatationen bedurfte. Bei der Explantation zeigte sich eine Penetration der Trachea, ursächlich vermuteten die Autoren eine übermäßige Expansion des Implantates während der zahlreichen Nachdilatationen (Okuyama et al. 2005).

In der vorliegenden Arbeit kam es zu einer anteiligen oder vollständigen Bronchuspenetration durch fünf von elf Stents. Drei der fünf Stents wiesen eine inkomplette Penetration auf (Präparat 486, 492 und 494 Modell *Bx Sonic*). Kaninchen FKY8 zeigte eine komplette Bronchuspenetration beider Stentmodelle (Präparat 490 Modell *Bx Sonix* und 491 Modell *Cypher Select*) mit Migration an die Lungenflügeloberfläche. Ursächlich ließen sich eine ungünstige Positionierung im 6.-7. Interkostalraum lateral der Medioklavikularlinie (Präparat 490, 491, 492 und 494) (s. Abbildung 152, Abbildung 153 und Abbildung 154) und/oder ein überdurchschnittlich hoher Inflationsdruck (Präparat 486: 20 atm, Präparat 490: 16 atm und

Präparat 494: 16 atm) im Bereich kleiner Bronchialdurchmesser vermuten. Eine Ausnahme stellte Kaninchen FMG2 dar, denn trotz seiner günstigen Positionierung im 6. Interkostalraum medial der Medioklavikularlinie penetrierte das Präparat 486 den Bronchus (s. Abbildung 155). Ursächlich war ein für diesen Bereich sehr hoher Inflationsdruck von 20 atm anzunehmen. Stentpräparate im Hauptbronchus erfuhren einen durchschnittlichen Inflationsdruck von 14 atm (12 bis 20 atm).

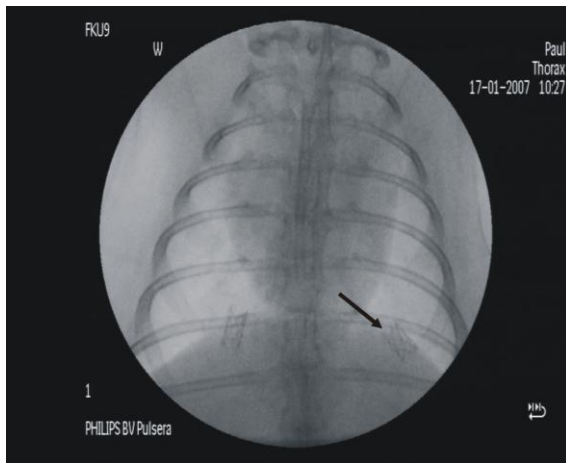


Abbildung 152: Tier FKU9: Präparat 494 links im 7. ICR lateral der Medioklavikularlinie gelegen (schwarzer Pfeil)

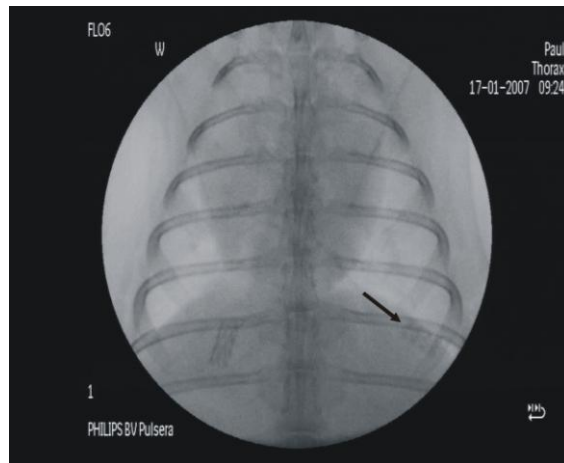


Abbildung 153: Tier FLO6: Präparat 492 links im 7. ICR lateral der Medioklavikularlinie gelegen (schwarzer Pfeil)

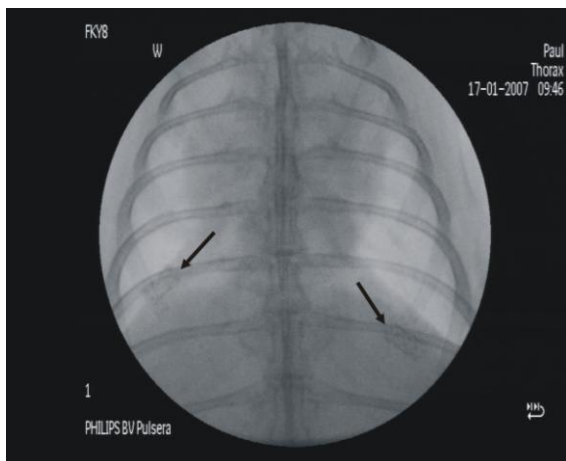


Abbildung 154: Tier FKY8: Präparate 490 rechts im 6. ICR lateral und Präparat 491 links im 7. ICR lateral der Medioklavikularlinie gelegen (schwarze Pfeile)

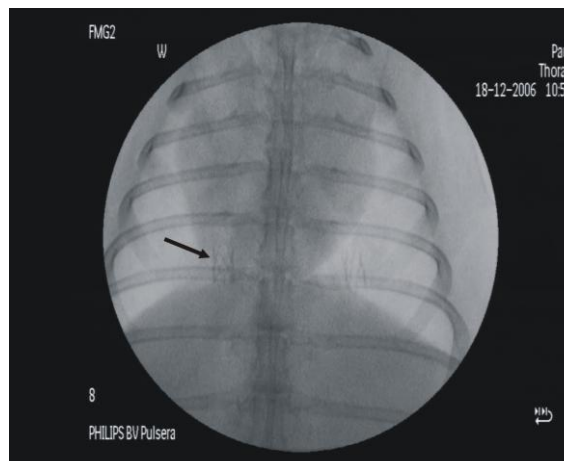


Abbildung 155: Tier FMG2: Präparat 486 rechts im 6. ICR medial der Medioklavikularlinie gelegen (schwarzer Pfeil)

Es konnte keine Assoziation zwischen Stentpenetration und Implantation in den rechten oder linken Lungenflügel gesehen werden (s. Tabelle 3, S.29).

#### 4.6.4 Histologische Aufarbeitung

Zur Aufarbeitung der Gewebeanteile mit Stent diente die „Trenn-Dünnschliff-Technik“ (Donath und Breuner 1982). Die in Formalin fixierten Präparate wurden nach entsprechender Vorbehandlung auf der Basis von Methylmethacrylat (Technovit 9100, Heraeus Kulzer GmbH, Werheim/Ts., Deutschland) eingebettet. Bei dieser Methode liegt eine Begrenzung der Quantität des auszuwertenden Materials vor, da relativ große Schichtdicken des Stent von ca. 200  $\mu\text{m}$  zur weiteren Aufbereitung benötigt und auf eine Präparatschichtdicke von etwa 25  $\mu\text{m}$  heruntergeschliffen werden. Von einem explantierten Stent konnten sechs bis sieben auszuwertende Schnitte angefertigt werden. Zur Durchführung einer immunhistochemischen Färbung besteht die Notwendigkeit des Herauslösen von Methylmethacrylat, dem sogenannten Deplastifizieren. Die dafür erforderliche Fixierung auf einem Glasobjektträger birgt ein hohes Risiko des Materialverlustes durch Ablösen des Präparates während des Färbvorganges in sich. Ein von Quentin et al. entwickeltes Verfahren konnte hier eine erhebliche Verbesserung der technischen Durchführbarkeit erreichen (Quentin et al. 2008).



## 4.7 Zukunftsausblick

Zur Zeit erfolgt die Entwicklung unterschiedlicher Stents aus biologisch resorbierbaren Polymeren. Sie verbleiben für einige Wochen bis wenige Monate im Organismus und werden zu H<sub>2</sub>O/CO<sub>2</sub> degradiert. Der zeitliche Verlauf der Degradation variiert je nach Zusammensetzung der Grundsubstanz und dem Grad der Polymerisation. Vicryl-/ Polydioxanonstents sowie Poly-L-Laktat-Stents könnten in der Zukunft neue Lösungsansätze für die pädiatrische Stentversorgung in den Atemwegen bieten (Jacobs et al. 2000; Nicolai 2008; Saito et al. 2002). Bei möglichst hoher Biokompatibilität üben sie optimalerweise einen geringen Fremdkörperreiz auf das umgebende Gewebe aus und gewährleisten eine ausreichende Stabilität. Aufgrund ihres Designs bewahren sie wie Metallstents die mukoziliäre Clearance, dabei entfällt im Gegensatz zu permanenten Atemwegstents die Notwendigkeit einer späteren komplikationsreichen Entfernung.

1997 untersuchten Lochbihler et al. erstmals die Biokompatibilität und Biodegradation resorbierbarer intratrachealer Stents in 34 Ratten. Sie bestanden aus Vicryl (Polyglactin-910), copolymerisiert mit dem aliphatischen Polyester Polydioxanon (PDS). Nach einer Implantationszeit von 24 Wochen zeigte sich eine vollständige Degradation der Stents bei guter Kompatibilität und geringen Anzeichen einer chronischen Entzündung. Geringe Ausprägungen von Granulationsgewebe wurden beschrieben. Vondrys et al. veröffentlichten 2011 eine erste Pilotstudie über den Einsatz bioresorbierbarer Polydioxanon-Stents in kindlichen Atemwegen. Nach zwölf Monaten zeigten drei von vier Patienten ein gutes klinisches Outcome, Blutungen oder Stentpenetrationen konnten nicht beobachtet werden. Doch auch sie berichteten von einer interventionsbedürftigen Granulationsgewebekonstruktion.

Im Vergleich zu anderen bioresorbierbaren Stents weisen Poly-L-Laktat (PLLA)-Stents mit sechs Monaten die längste Resorptionsphase auf, dabei ist ihre Stabilität (in Abhängigkeit von ihrem Durchmesser) vergleichbar mit derjenigen von Silikonstents (Saito et al. 2002). Im Vergleich zu Silikonstents wurden keine hyperplastischen Polypen an den Stentenden gesehen. Die histologische Untersuchung der Entzündungsreaktion metallischer und PLLA-Stents zeigte vergleichbare Ergebnisse. Nach Implantation in die Trachea von Kaninchen wurden sie gut toleriert und verursachten keine Fremdkörperreaktionen des umgebenden Gewebes (Korpela et al. 1998; Korpela et al. 1999).

In der Literatur finden sich außerdem Hinweise, dass die Entstehung narbiger Veränderungen des Aerodigestivtraktes durch topische Applikation des Wirkstoffes Mitomycin C verhindert werden kann. Im Jahr 2011 implantierten Zhu et al. Mitomycin C beschichtete Poly-L-Laktid-Polycaprolacton (PLLA-PCL)-Stents in die Trachea von fünf New Zealand White Rabbits. Zuvor war im gestenteten Bereich mittels Diathermie eine Stenose induziert worden. Im Vergleich zu implantierten unbeschichteten Poly-L-Laktat Stents und Silikonstents, sowie der Kontrollgruppe ohne Stentversorgung zeigten diese Kaninchen nach zwölf Wochen die geringste Rate an Stenosierungen (10% des Lumens) mit der geringsten Rate an Schleimverlegungen und Atemwegsobstruktionen. Mitomycin C ist ein zytotoxisches Antibiotikum mit antineoplastischen sowie antiproliferativen Eigenschaften. Es hemmt unter anderem die Proliferation von Fibroblasten, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Granulations- und Narbengewebe spielen. Der genaue Wirkmechanismus ist unbekannt (Rahbar et al. 2002). Die Durchführung weiterer Studien wäre wünschenswert.

## 5 Zusammenfassung

Tracheobronchiale Stenosen können zu lebensbedrohlichen Störungen der Atmung führen. Eine therapeutische Option bildet die Implantation von Stents in das Tracheobronchialsystem. Wie im Gefäßsystem können sich nach Stentimplantation auch in den Atemwegen Restenosen bilden. Ein Ansatz zur Reduktion dieser unerwünschten Gewebebildung ist eine Beschichtung mit immunmodulatorisch wirksamen Substanzen. Im Gegensatz zur klinischen Erprobung Sirolimus-beschichteter Stents im humanen Koronarsystem gibt es bisher keine systematische Untersuchung solcher Stents in den Atemwegen. Der Einfluss der Beschichtung mit Sirolimus auf die Epithelisierung sowie die antiproliferativen und antiinflammatorischen Eigenschaften der Polymerbeschichtung im Vergleich zu unbeschichteten Atemwegstents wurden anhand von 11 Stentpräparaten nach Implantation in die Atemwege bei New Zealand White Rabbits histologisch und immunhistochemisch untersucht.

Die untersuchten Präparate der vorliegenden Arbeit zeigten eine aktive, chronische Entzündungsreaktion beider Stentmodelle mit einer vergleichbaren Granulationsgewebebildung. Die Metallstreben übten einen andauernden Entzündungsreiz auf das sie umgebende bronchiale Gewebe aus. Granulozyten und Makrophagen lagerten sich nach der Implantation den freien Stentstreben im Lumen an. Fibromuskuläre Zellen bildeten Granulationsgewebe, welches die Metallstreben umschloss. Dichte lymphohistiozytäre Infiltrationen als morphologisches Korrelat einer ausgeprägten chronischen Entzündungsreaktion konnten bei allen Präparaten mit einer regelrechten Stentposition im Hauptbronchus gesehen werden. Dichte Ansammlungen von Makrophagen zeigten sich nach Implantation unbeschichteter Stents und wurden als Zeichen einer starken Entzündungsreaktion gedeutet. Diese Ansammlungen konnten in den mit Sirolimus beschichteten Stentpräparaten nicht gesehen werden, so dass von einer antiinflammatorischen Wirkung über die Beeinflussung zytokinvermittelter Entzündungsreaktionen an Zelloberflächen und die Beeinflussung der Makrophagenfunktion durch das Pharmakon auszugehen war. Fremdkörperriesenzellen stellten das morphologische Korrelat einer klassischen Fremdkörperreaktion nach Implantation der Stents dar und persistierten während der gesamten Implantationszeit. Dabei übte offenbar die Polymerbeschichtung der beschichteten Stents einen besonderen Reiz zu diesem synzytiellen Zusammenschluss aus. Eine Differenzierung des respiratorischen Epithels in Form mehrschichtiger, polygonaler, sich in das Lumen vorwölbender Zellverbände konnte

bei beiden Stentmodellen in einem vergleichbaren Ausmaß gesehen werden. Ein im Vergleich höherer Grad des Einwachsens der Stentstreben in den Bronchus konnte bei den Präparaten Modell *Cypher Select* vermutet werden, unbeschichtete Stents zeigten dagegen eine geringere Tendenz zur Inkorporation. Aufgrund der unzureichenden Anzahl histologisch auswertbarer Präparate konnte hier nur eine Tendenz beschrieben werden. Nicht eingewachsene Metallstreben im Lumen begünstigten eine Ansammlung von Mukus, fibrinösem Material, Makrophagen und Granulozyten, da sie die mukoziliäre Funktion beeinträchtigten.

New Zealand White Rabbits scheinen prinzipiell als Versuchstiere geeignet. Sie sollten ein Gewicht von 4000 g zum Zeitpunkt der Implantation nicht unterschreiten, empfehlenswert wäre ein initiales Körpergewicht von etwa 4500 g. Schwierigkeiten können in der Wahl des Inflationsdruckes und der optimalen Positionierung der Stents bestehen. Eine Stentplatzierung im Bereich des 5. oder 6. Interkostalraumes medial der Medioklavikularlinie mit einem durchschnittlichen Inflationsdruck von 14 atm ging mit einer verminderten Rate an Expektionen einher. Widersprüchlichen Ergebnissen präklinischer Studien am Tier sowie klinischer Studien am Menschen können speziesspezifische pharmako-dynamische Besonderheiten zugrunde liegen. Unterschiedliche anatomische Substrate sowie unterschiedliche physiologische Stimuli müssen berücksichtigt werden. Aufgrund der hohen Rate an Komplikationen, verbunden mit einer geringen Anzahl der auszuwertenden Präparate in der vorliegenden Untersuchung, wären erneute Implantationsversuche mit einer Berücksichtigung dieser Faktoren wünschenswert, um signifikante, repräsentative Ergebnisse zu erzielen. Denkbar wäre in diesem Zusammenhang auch ein Implantationsversuch mit Poly-L-Lactat-Stents (ggf. in Kombination mit Mitomycin C) da die implantierten *Cypher Select*-Stentmodelle dieser Arbeit mit einer Fremdkörperreaktionen und Granulationsgewebebildung in Verbindung gebracht werden konnten.

Atemwegstents stellen weiterhin eine Option für Patienten dar, bei denen alternative Therapieformen erfolglos blieben und sollten erst nach einer gründliche Anamnese, klinischen Untersuchung sowie radiologischer und endoskopischer Diagnostik durchgeführt werden. Jeder Stenttyp hat unterschiedliche Vor- und Nachteile, die zu seiner therapeutischen Effektivität und Komplikationsrate beitragen. Ein späteres Entfernen metallischer Stents ist mit hohen Risiken verbunden und sollte, sofern möglich, vermieden werden. Die vergleichende Beurteilung der Kompatibilität verschiedener Atemwegstents bildet die Grundlage für die Entwicklung neuer Implantate und wird auch in der Zukunft eine wichtige Rolle spielen.

## 6 Literaturverzeichnis

- Adkins JR, Castresana MR, Wang Z, Newman WH (2004): Rapamycin inhibits release of tumor necrosis factor-alpha from human vascular smooth muscle cells. *Am Surg* 70, 384-387
- Al Suwaidi J, Berger PB, Holmes DR (2000): Coronary Artery Stents. *JAMA* 284, 1828-1836
- Anderson JM (1988): Inflammatory response to implants. *ASAIO Trans* 34, 101-107
- Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT (2008): Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol* 20, 86-100
- Antón-Pacheco JL, Cabezali D, Tejedor R, Lopez M, Luna C, Comas JV, de Miguel E (2008): The role of airway stenting in pediatric tracheobronchial obstruction. *Eur J Cardiothorac Surg* 33, 1069-1075
- Austin J, Ali T (2003): Tracheomalacia and bronchomalacia in children: pathophysiology, assessment, treatment and anaesthesia management. *Paediatr Anaesth* 13, 3-11
- Bornfeldt KE, Raines EW, Nakano T, Graves LM, Krebs EG, Ross R (1994): Insuline-like Growth Factor-I and Platelet-derived Growth Factor-BB Induce Directed Migration of Human Arterial Smooth Muscle Cells via Signaling Pathways That Are Distinct from Those of Proliferation. *J Clin Invest* 93, 1266-1274
- Brodbeck WG, MacEwan M, Colton E, Meyerson H, Anderson JM (2005): Lymphocytes and the foreign body response: Lymphocyte enhancement of macrophage adhesion and fusion. *J Biomed Mater Res* 74, 222-229
- Büchner T: Entzündungszellen in Blut und im Gewebe (Veröffentlichungen aus der Morphologischen Pathologie, 86.Heft). Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1971
- Caixeta A, Leon MB, Lansky AJ, Nikolsky E, Aoki J, Moses JW, Schofer J, Morice MC, Schampaert E, Kirtane AJ, Popma JJ, Parise H, Fahy M, Mehran R (2009): 5-Year Clinical Outcomes After Sirolimus-Eluting Stent Implantation. Insights From a Patient-Level Pooled Analysis of 4 Randomized Trials Comparing Sirolimus-Eluting Stents With Bare-Metal Stents. *J Am Coll Cardiol* 54, 894-902
- Carden KA, Boiselle PM, Waltz DA, Ernst A (2005): Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: an in-depth review. *Chest* 127, 984-1005

Carter AJ, Aggarwal M, Kopia GA, Tio F, Tsao PS, Kolata R, Yeung AC, Llanos G, Dooley J, Falotico R (2004): Long-term effects of polymer-based,slow-release, sirolimus-eluting stents in a porcine coronary model. *Cardiovasc Res* 63, 617-624

Casscells W, Engler D, Willerson JT (1994): Mechanisms of Restenosis. *Tex Heart Inst J* 21, 68-77

Chin CS, Litle V, Yun J, Weiser T, Swanson SJ (2008): Airway stents. *Ann Thorac Surg* 85, 792-S796

Cook CH, Bhattacharyya N, King DR (1998): Aortobronchial Fistula After Expandable Metal Stent Insertion for Pediatric Bronchomalacia. *J Pediatr Surg* 33, 1306-1308

Dumon JF (1990): A Dedicated Tracheobronchial Stent. *Chest Phys* 97, 328-332

Dumon JF, Cavaliere S, Diaz-Jiminez JP, Vergnon J-M (1996): Seven-year experience with the Dumon prosthesis. *J Bronchol* 31, 6-10

Donath K , Breuner G (1982): A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues. The Säge-Schliff (sawing and grinding) technique. *J Oral Pathol* 11, 318-26

Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, Virmani R (1999): Pathology of Acute and Chronic Coronary Stenting in Humans. *Circ J* 99, 44-52

Filler RM, Forte V, Fraga JC, Matute J (1995): The use of expandable metallic airway stents for tracheobronchial obstruction in children. *J Pediatr Surg* 30, 1050-1055

Filler RM, Forte V, Chait P (1998): Tracheobronchial stenting for the treatment of airway obstruction. *J Pediatr Surg* 33, 304-311

Freitag L, Ernst A, Unger M, Kovitz K, Marquette CH (2007): A proposed classification system of central airway stenosis. *Eur Respir J* 30, 7-12

Furman RH, Backer CL, Dunham ME, Donaldson J, Mavroudis C, Holinger LD (1999): The use of balloon-expandable metallic stents in the treatment of pediatric tracheomalacia and bronchomalacia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125, 203-207

Gaissert HA, Grillo HC, Wright CD, Donahue DM, Wain JC, Mathisen DJ (2003): Complication of benign tracheobronchial strictures by self-expanding metal stents. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126, 744-747

Grewe PH, Muller KM, Lindstaedt M, Germing A, Muller A, Mugge A, Deneke T (2005): Reaction patterns of the tracheobronchial wall to implanted noncovered metal stents. *Chest* 128, 986-990

Haynes DR, Crotti TN, Haywood MR (2000): Corrosion of and changes in biological effects of cobalt chrome alloy and 316L stainless steel prosthetic particles with age. *J Biomed Mater Res* 49, 167-175

Helpap B: Leitfaden der Allgemeinen Entzündungslehre; hrsg. v. Helpap B; Springer Verlag, Berlin/Heidelberg 1987

Herth FJF, Eberhardt R (2007): Endobronchiales Stenting. *Kardiovask Med* 10, 101-107

Hofner AF: Sirolimus, ein neues Immunsuppressivum; hrsg.v. Zentrum für Arzneimittelinformation und Pharmazeutische Praxis (ZAPP) der ABDA;GOVI-Verlag, Berlin 2003

Howdieshell TR, Callaway D, Webb WL, Gaines MD, Procter CD, Sathyanarayana, Pollock JS, Brock TL, McNeil PL (2001): Antibody Neutralization of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibits Wound Granulation Tissue Formation. *J Surg Res* 96, 173-182

Jacobs JP, Quintessenza JA, Botero LM, van Gelder HM, Giroud JM, Elliott MJ, Herberhold C (2000): The role of airway stents in the management of paediatric tracheal, carinal, and bronchial disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 18, 502-512

Kibe Y, Takenaka H, Kishimoto S (2000): Spatial and temporal expression of basic fibroblast growth factor protein during wound healing of rat skin. *Br J Dermatol* 143, 720-727

Korpela A, Aarnio P, Sariola H, Törmälä P, Harjula A (1998): Comparison of Tissue Reactions in the Tracheal Mucosa Surrounding a Bioabsorbable and Silikone Airway Stents. *Ann Thorac Surg* 66, 1772-1776

Korpela A, Aarnio P, Sariola H, Törmälä P, Harjula A (1999): Bioabsorbable Sef reinforced Poly-L-Lactide, Metallic, and Silikone Stents in the Management of Experimental Tracheal Stenosis. *Chest* 115, 490-495

Kühnel W: Binde und Stützgewebe; in: Taschenatlas der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie; hrsg. v. Kühnel W; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2002, 126

Leon MB, Abizaid A, Moses JW (2004): The Cypher Stent: A New Gold Standard in The Treatment of Coronary Artery Disease. Written and produced at the Cardiovascular Research Foundation (New York City) and supported by a nondirected educational grant from Cordis

Corporation, a Johnson&Johnson company (Warren, New Jersey); nur auf CD: Cypher Sirolimus-eluting Stent; hrsg. v. Cordis a Johnson&Johnson company, 2006

Lim SY, Jeong MH, Hong SJ, Lim DS, Moon JY, Hong YJ, Kim JH, Ahn Y, Kang JC, (2008): Inflammation and Delayed Endothelization With Overlapping Drug-Eluting Stents in a Porcine Model of In-Stent Restenosis. *Circ J* 72, 463–468

Lochbihler H, Hoelzl HJ, Dietz HG (1997): Tissue Compatibility and Biodegradation of New Absorbable Stents for Tracheal Stabilization: An Experimental Study. *J Pediatr Surg* 32, 717-720

Loeff DS, Filler RM, Gorenstein A, Ein S, Philippart A, Bahoric A, Kent G, Smith C, Vinograd I (1988): A new Intratracheal Stent for Tracheobronchial Reconstruction: Experimental and Clinical Series. *J Pediatr Surg* 23, 1173-1177

Lund ME, Force S (2007): Airway Stenting for Patients with Benign Airway Disease and the Food and Drug Administration Advisory. A Call for Restraint. *Chest* 32, 1107-1108

Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, Virmani R (2007): Drug-Eluting Stent and Coronary Thrombosis. Biological Mechanisms and Clinical Implications. *Circ J* 115, 1051-1058

Montgomery WW (1965): T-TUBE TRACHEAL STENT. *Arch Otolaryngol* 82, 320-321

Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnàr F, Falotico R, for the RAVEL Study Group (2002): A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. *N Engl J Med* 346, 1773-1780

Nesbitt JC, Carrasco H (1996): Expandable stents. *Chest Surg Clin N Am* 6, 305-328

Nicolai T (2008): Airway stents in children. *Pediatr Pulmonol* 43, 330-344

Okuyama H, Kubota A, Kawahara H, Oue T, Nose S, Ihara T (2005): Tracheal obstruction caused by an expandable metallic stent: a case of successful removal of the stent. *Pediatr Surg Int* 21, 573-575

Pillai JB, Smith J, Hasan A, Spencer D (2005): Review of paediatric airway malacia and its management, with emphasis on stenting. *Eur J Cardiothorac Surg* 27, 35-44

Postlethwaite AE, Kang AH (1983): Induction of fibroblast proliferation by human mononuclear leukocyte-derived proteins. *Arthritis Rheum* 26, 22-27



Quentin T, Poppe A, Bär K, Sigler A, Foth R, Michel-Behnke I, Paul T, Sigler M (2008): A novel method for processing resin-embedded specimens with metal implants for immunohistochemical labelling. *Acta Histochem* 111, 538-542

Rahbar R, Jones DT, Nuss RC, Roberson DW, Kenna MA, McGill TJ, Healy GB (2002): The role of mitomycin in the prevention and treatment of scar formation in the pediatric aerodigestive tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128, 401–406

Rampey AM, Silvestri GA, Gillespie MB (2007): Combined endoscopic and open approach to the removal of expandable metallic tracheal stents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133, 37-41

Reza Nouraei SA, Petrou MA, Randhawa PS, Singh A, Howard DJ, Sandhu GS (2006): Bacterial Colonization of Airway Stents. A Promoter of Granulation Tissue Formation Following Laryngotracheal Reconstruction. *Arch Otolaryngol* 132, 1086-1090

Riede UH und Schaefer HE: Störungen der Individualitätswahrung. In: Allgemeine und spezielle Pathologie; hrsg. v. Riede UN, Schäfer HE; Thieme Verlag, Stuttgart 2004, 233-235

Saito Y, Minami K, Kobayashi M, Nakao Y, Omiya H, Imamura H, Sakaida N, Okamura A (2002): New tubular bioabsorbable knitted airway stent: biocompatibility and mechanical strength. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123, 161-167

Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG, Edwards WD, Camrud AR, Vliestra RE, Holmes DR (1992): Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol* 19, 275-277

Sehgal SN (1998): Rapamune (RAPA, Rapamycin, Sirolimus): Mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clin Biochem* 31, 335-40

Sehgal SN (2003): Sirolimus: Its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc* 35, 7-14

Shlomi D, Peled N, Shitrit D, Bendayan D, Amital A, Kramer MR (2008): Protective Effect of Immunosuppression on Granulation Tissue Formation in Metallic Airway Stents. *Laryngoscope* 118, 1383-1388

Siegenthaler W, Blum HE: Klinische Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York 2006, 998-999

Sigler M, Paul T, Grabitz RG (2005): Biocompatibility screening in cardiovascular implants. *Z Kardiol* 94, 383-391

Stepkowski SM (2000): Molecular targets for existing and novel immunosuppressive drugs. *Expert Rev Mol Med* 2, 1-23

Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Claude Morice M, Schömig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, Suarez de Lezo J, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttorp MJ, Kelbaeck H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S, Jüni P (2007): Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 370, 937-948

van Furth R: Cell Kinetics During Inflammation; in: *Inflammation: Mechanisms and their Impact on Therapy*; hrsg. v. Bonta IL, Thompson J, Brune K; Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart 1976, 51-59

Vondrys D, Elliott MJ, McLaren CA, Noctor C, Roebuck DJ (2011): First Experience With Biodegradable Airway Stents in Children. *Ann Thorac Surg* 92, 1870–1874

Vinograd I, Keidar S, Weinberg M, Silbiger A (2005): Treatment of airway obstruction by metallic stents in infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130, 146-150

Wallace JM, Charnsangavej C, Ogawa K, Carrasco CH, Wright KC, McKenna R, McMurtrey M, Gianturco C (1986): Tracheobronchial Tree: Expandable Metallic Stents used in Experimental and Clinical Applications. *Radiology* 158, 309-312

Weinberg M, Sandbank J, Flumenblit Y, Klin B, Vinograd I (2005): Tracheal reaction to three different intraluminal stents in an animal model of tracheomalacia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 15, 333-337

Yao XP, Li Q, Bai C, Huang Y, Dong YC, Liu ZL, Wang Q (2005): Restenosis and its management after metallic stents implantation in benign tracheal and main bronchial stenosis. *Chin J Internal Med* 44, 885-889

Zakaluzny SA, Lane JD, Mair EA (2003): Complications of tracheobronchial airway stents. *Otolaryngol Head Neck Surg* 128, 478-488

Zhu GH, Ng AH, Venkatraman SS, Boey FY, Wee AL, Trasti SL, Yee Lim LH (2011): A novel bioabsorbable drug-eluting tracheal stent. *Laryngoscope* 121, 2234-2239

Zohlhöfer D, Nührenberg TG, Neumann FJ, Richter T, May AE, Schmidt R, Denker K, Clauss MA, Schörnig A, Patrick A, Baeuerle PA (2004): Rapamycin Effects Transcriptional Programs in Smooth Muscle Cells Controlling Proliferative and Inflammatory Properties. *Mol Pharmacol* 65, 880-889

## **Danksagung**

Die vorliegende Arbeit wurde in der Abteilung Pädiatrie III der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Thomas Paul angefertigt. Für die Förderung der Arbeit und die Überlassung des Themas möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Paul bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Matthias Sigler, Oberarzt der Pädiatrie III, Medizinische Fakultät der Universität Göttingen, für seine intensive fachliche Betreuung, unermüdliche Hilfsbereitschaft und unersetzbare, freundliche Unterstützung.

Ebenso möchte ich dem Labor der Pädiatrischen Kardiologie unter der Leitung von Frau Andrea Poppe danken. Ich wurde herzlich in die Arbeitsgruppe aufgenommen und habe mich stets sehr wohl gefühlt. Die geduldige Unterstützung und fachlichen Qualitäten von Frau Poppe, Frau Bär sowie Herrn Dr. rer. nat. Thomas Quentin, Diplom-Biologe der Universitätsmedizin Göttingen, trugen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Außerdem danke ich Herrn Dr. med. Oliver Möller, Chefarzt der Kinder- und Jugendmedizin, Eichsfeld Klinikum, recht herzlich für seine Unterstützung und die angenehme Arbeitsatmosphäre in der Anfangsphase dieser Dissertation.