

**Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral- und
Transplantationschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

**Tierexperimentelle Untersuchung von antithrombotisch
beschichteten Gefäßprothesen und deren Einfluss auf
die Intimahyperplasiebildung**

**Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin**

von

**Johannes Sommermeier
aus Magdeburg**

Gutachter: 1.: Priv.-Doz. Dr. med. M. Heise

2.: Priv.-Doz. Dr. med. R. Pfitzmann

3.: Priv.-Doz. Dr. med. J. Brockmann

Datum der Promotion: 14.12.2007

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Klinische Problematik und Zielstellung der heutigen Forschung	1
1.2. Fragestellung	5
2. Material und Methoden	6
2.1. Gefäßprothesen und Beschichtungsmaterial	6
2.2. Versuchstiere	6
2.3. Anästhesie und Prämedikation	7
2.4. Implantation der Gefäßprothesen	8
2.5. Nachuntersuchungen	11
2.6. Explantation der Bypässe	11
2.7. Histologische Aufarbeitung	13
2.8. Histologische Auswertung	14
3. Ergebnisse	17
3.1. Ergebnisse der Flussrate und der Offenheitsrate	17
3.2. Ergebnisse der Intimahyperplasie	23
3.3. Laborparameter	25
4. Diskussion	30
4.1. Endothelzellbeschichtung	31
4.2. Heparinbeschichtung	31
4.3. Hirudin und Iloprost in der Poly(D,L)laktid-Beschichtung	32
4.4. Das Tiermodell	35
4.5. Laborparameter und Messergebnisse	37
4.6. Anwendungsmöglichkeiten für die klinische Praxis	38
5. Zusammenfassung	40

6.	Literaturverzeichnis	42
7.	Tabellen- und Formelanhang	53
7.1.	Tabellen	53
7.2.	Formeln	61
8.	Abkürzungen	62

1. Einleitung

1.1. Klinische Problematik und Zielstellung der heutigen Forschung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) stellt eine häufige Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität dar. Neuere Querschnittsstudien zeigen, dass bis zu 7% der 45- bis 74-jährigen Patienten eine asymptomatische PAVK (Knöchel-Arm-Index <0,9) aufweisen ¹. Bei der Gruppe der über 70-Jährigen und bei Vorliegen von zusätzlichen Risikofaktoren sind es sogar 29% aller untersuchten Patienten ^{2, 3}. Die klassische Claudicatio intermittens als symptomatische Form ist hierbei lediglich bei 5% der über 60-jährigen Patienten zu finden ⁴. Der bevorzugte Befall der unteren Extremität führt durch die zu erwartenden Amputationen im Langzeitverlauf zu einer bedeutenden Invalidisierung der Patienten ^{5, 6}.

Neben den konservativen und interventionellen Therapiestrategien der leichteren Stadien, hat heute die chirurgische Therapie einen besonderen Stellenwert in der Behandlung der fortgeschrittenen PAVK ⁷. Zurzeit wird in der peripheren Bypasschirurgie die Rekonstruktion mit einer körpereigenen Vene (in-situ oder reversed vein) bevorzugt.

Die Geschichte der chirurgischen Behandlung von chronischen Gefäßverschlüssen begann in der Mitte des letzten Jahrhunderts, nachdem nahezu zeitgleich *Cid Dos Santos* (1946) und *Jean Kunlin* (1948) ihre Methoden zur Rekonstruktion von Gefäßverschlüssen im femoro-poplitealen Bereich publiziert und die Grundlage der modernen Gefäßchirurgie geschaffen hatten. Während Dos Santos versuchte, die Verschlüsse über eine lokale Thrombendarteriektomie zu behandeln, war für Kunlin die Überbrückung des Verschlusses das Verfahren der Wahl ^{8, 9}. Er griff damit ein Konzept von *Ernst Jeger* auf, der bereits 1913 eine Bypassanlage im Tierexperiment propagierte und 1914 als Militärarzt seine gefäßchirurgischen Kenntnisse an einer Vielzahl von Kriegsverletzten erfolgreich einsetzte ¹⁰. *Kunlin* führte seine erste Bypassoperation unter

Zuhilfenahme eines freien Venentransplantates durch. Die Vena saphena eines 54-jährigen Patienten wurde präpariert und umgedreht. Sie wurde lateral anastomosiert: das proximale Ende an die A. femoralis communis und das distale Ende an die A. poplitea. Dieser Venenbypass war 24 Monate durchgängig⁸.

Unumstritten stellen auch heute noch die autologen Gefäßtransplantate die beste Wahl für jeden infrainguinalen Bypass dar, und zwar unabhängig von seiner distalen Insertion. Der Vergleich der Offenheitsrate (patency) im Früh- wie auch im Langzeitversuch zwischen der Vene und der künstlichen Gefäßprothese zeigt, dass diese bei letzterer wesentlich schlechter ist. Während bei den Venenbypässen nach 3 Jahren noch über 70% offen geblieben sind, liegt die Rate bei den Polytetrafluorethylen-Prothesen (PTFE) gerade noch zwischen 10% und 34%^{11, 12, 13}. PTFE-Bypässe zeichnen sich durch eine ausgeprägte Thrombogenität aus, welche zu dieser hohen Frühverschlussrate führt und eine systemische Antikoagulation, vor allem mit Vitamin K-Antagonisten, erforderlich macht^{14, 15, 16, 17}. Mittelfristig führt die hohe Thrombogenität zur Pseudointimabildung mit ubiquitärer Bypassstenosierung, welche von der Intimahyperplasie im Bereich der Anastomosen zu unterscheiden ist^{18, 19}. Durch Fortschritte, sowohl auf dem Gebiet der Operationstechnik als auch im peri- und postoperativen Management, sowie durch weitere Verbesserungen der Materialqualität, wird jedoch die Nutzung eines PTFE-Bypasses, als ein Bypassmaterial der zweiten Wahl, immer wahrscheinlicher. Eine Hauptursache dafür ist, dass 40% der Patienten über eine entsprechende körpereigene Vene (meistens Vena saphena magna) nicht verfügen, weil sie entweder bereits für kardiale Revaskularisationen verwendet wurde, schon varikös verändert ist, zu viele Verzweigungen besitzt oder durch Kaliberschwäche nicht dem koronaren Gefäßdurchmesser entspricht²⁰. So bleibt oft keine Alternative zum künstlichen Gefäß aus alloplastischem Material, um die Extremität des Patienten zu erhalten oder um eine schmerzhafteste Gehstreckenverkürzung zu therapieren, auch wenn in Körperregionen bei denen kleinlumige Bypässe notwendig sind, wie im Unterschenkel, die Verschlussrate in den ersten 4-6 Wochen sehr hoch ist. Die Frühverschlussrate hat nicht nur technische Ursachen, auch die Störung der Blutgerinnung und die erhöhte Thrombogenität der künstlichen Materialien im Blutkreislauf verkomplizieren die Situation und erschweren die wissenschaftlichen Bemühungen um ein Bypassmaterial, welches die limitierenden Faktoren der Offenheitsrate auf mehreren Ebenen einschränkt^{18, 21}.

Die Vorteile der körpereigenen Vene ergeben sich aus der verminderten Thrombogenität im Vergleich zu den künstlichen Materialien, sowie der geringen charakteristischen Impedanz, wie auch dem selteneren Auftreten von neointimalen Hyperplasien im Bereich der Anastomose^{20, 22, 23, 24}. Neben dem verwendeten Bypassmaterial ist die chirurgischtechnische Problematik der Bypassanlage selbst, sowie der hohe Strömungswiderstand der cruralen Ausstrombahn von entscheidender Bedeutung für den Erfolg der Bypassoperation^{25, 26}.

Um die körpereigenen Venen zu schonen, wurden seit Beginn der Bypasschirurgie verschiedene, nicht-autologe Materialien auf ihre Eignung als Gefäßersatz untersucht. Einer der Pioniere auf dem Feld der Erforschung von alloplastischen Materialien zum Gefäßersatz war *Alexis Carrel* (1873 - 1944), der schon 1906 versuchte, Arterien mit Hilfe von Röhren aus Glas und Aluminium zu ersetzen, und der für seine Bemühungen in der Gefäßchirurgie 1912 den Nobelpreis für Medizin erhielt²⁷. Erst in den 50er Jahren des vergangenen Jahrhunderts gelang auch der klinische Einsatz von künstlichen Gefäßen. Nachdem zunächst *Voorhees et al.* 1952 den Einsatz von porösen, biologisch inerten Vinyon-N Prothesen beschrieben, kamen später Nylon- und gewebte Teflon-Prothesen auf den Markt²⁸. Seit den tierexperimentellen Erfolgen 1958 von *Szilagy et al.* wird für den Ersatz der thorakalen und abdominellen Aorta sowie der Beckenarterien bis heute in der Regel gestricktes oder gewebtes Dacron (Polyethylenterephthalat) verwendet²⁹. Im Bereich der peripheren Arterien ist heute primär dünnes Polytetrafluoroethylen gebräuchlich.

Die moderne gefäßchirurgische Therapie der PAVK vom Oberschenkel- und Unterschenkeltyp beinhaltet in erster Linie Bypassanlagen zum supragenualen Anteil der A. poplitea (P₁-Segment) bei Verschlüssen der A. femoralis superficialis, sowie zum infragenualen Segment der A. poplitea (P₃-Segment) bei zusätzlichem Verschluss des P₁-Abschnittes. Bei Verschlüssen der Aa. tibiales wird die Anlage von cruralen Bypässen erforderlich, welche aufgrund des Lumens der Anschlussgefäße jedoch eine technische Herausforderung darstellen und darüber hinaus mit hohen Verschlussraten verbunden sind³⁰.

In einer Reihe von Vergleichsstudien konnte gezeigt werden, dass für das P₁-Segment keine deutlichen Unterschiede in den Offenheitsraten von PTFE- und Venenbypässen vorliegen^{23, 31, 32, 33}. Für das infragenuale Segment der A. poplitea und für die cruralen

Gefäße bestehen jedoch deutliche Unterschiede zwischen PTFE und Vene. Gerade im Langzeitverlauf wiesen die Venenbypässe eine signifikant bessere Offenheit auf^{23, 30}.

Mit der Entwicklung nicht-autologer Materialien wurde für viele Patienten die Option auf eine Bypassoperation eröffnet, die für einen autologen Gefäßersatz ungeeignet erscheinen oder bei denen dieser nicht möglich ist. Der zurzeit wohl am häufigsten verwendete nicht-autologe Bypass an der unteren Extremität ist der PTFE-Bypass. 1972 beschrieben *Soyer et al.* erstmals den Einsatz von PTFE-Prothesen als Venenersatz beim Schwein³⁴. Im folgenden Jahr berichteten *Matsumoto et al.* von guten Offenheitsraten der PTFE-Prothesen, die als arterieller Gefäßersatz bei Hunden genutzt wurden³⁵. Durch diese Ergebnisse ermutigt, wurden die PTFE-Prothesen 1974 in den USA und 1976 in Europa in die Klinik eingeführt^{36, 37}. Die Gruppe um *Veith* war eine der ersten, die 1978 über ihre Ergebnisse mit diesem neuen Gefäßersatz berichteten³⁸.

Didisheim und *Ishimaru et al.* untersuchten die Strömungsbeeinflussung in Implantaten und Gefäßen und stellten fest, dass die Materialien Polyethyleneterephthalate (Dacron®) und PTFE sich gut für künstliche Gefäße mit einem Mindestdurchmesser von 6 mm eignen, aber dass es in schmalere Gefäßen nach kurzer Zeit durch luminale Thrombozytose und intimale Hyperplasie zu einer drastischen Senkung der Offenheitsrate kam^{39, 40}. Die chemische Zusammensetzung des Prothesenmaterials mit seiner Porosität und Oberflächenrauigkeit, seiner Hydrophilie und seinen mechanischen Eigenschaften bestimmen die Biokompatibilität eines Bypasses. Diese limitierenden Faktoren der Offenheitsrate eines Gefäßimplantats führten zu wissenschaftlichen Beschreibungen der Notwendigkeit eines Beschichtungsmaterials^{41, 42, 43}.

Es wurden viele Techniken und Methoden für synthetische Materialien entwickelt, mit dem Ziel die Biokompatibilität zu verbessern, wie zum Beispiel mittels Endothelzellverpflanzung, Implantationen von bioaktiven Molekülen und durch verschiedene Beschichtungsarten^{44, 45, 46}. Zahlreiche Studien wurden durchgeführt, in denen versucht wurde antithrombotische Wirkstoffe wie Heparin, Hirudin und Antithrombin-Heparin-Komplexe oder glättende Materialien wie Albumin, Fibrin, Gelatine und Elastin an die Blutkontaktseite der Bypässe anzubinden^{47, 48, 49, 50, 51}.

Eine strömungsstabile Beschichtung von Prothesenmaterial ist aufgrund von technischen Problemen erst in jüngerer Zeit möglich geworden. Die Verbesserung vorangegangener Beschichtungsmaterialien führte zum PLA (Polylaktid Poly-D,L-Laktid),

welches bei der Beschichtung von intravasalen Implantaten nicht nur gute Strömungseigenschaften erzeugt, sondern auch gleichzeitig eine längerfristige lokale Applikation von gerinnungshemmenden Medikamenten erlaubt. *Schmidmaier et al.* machten die nützlichen Eigenschaften des Polylaktid deutlich, indem sie die zur Frakturbehandlung eingesetzten Knochenimplantate mit PLA überzogen, nachdem man in diese bioresorbierbare Substanz Wachstumsfaktoren (den insulin like growth factor-I [IGF-I] und den transforming growth factor-beta 1 [TGF- β 1]) eingearbeitet hatte ⁵². Die vorteilhaften Eigenschaften des Polylaktid an Knochenimplantaten führten auch zu der wissenschaftlichen Anwendung im gefäßchirurgischen Forschungsbereich, mit dem Ziel, die Thrombogenität von Bypassmaterialien und, mittels inkorporierten Antikoagulantien, die hohe Frühverschlussrate von Gefäßprothesen zu senken. In dieser Studie wurden PTFE-Gefäßprothesen mit einem Polylaktid beschichtet, in welches PEG-Hirudin und Iloprost als antithrombotische Substanzen inkorporiert waren.

1.2. Fragestellung

Erhöht eine antithrombotische Beschichtung die Effizienz von PTFE-Gefäßprothesen?

1. Lässt sich durch eine antithrombotische Beschichtung die Thrombogenese von PTFE-Bypässen senken? Ist die antithrombotische Beschichtung mit hoher Sicherheit anzuwenden?
2. Ist die Anwendung mit einer für den Patienten vertretbaren Sicherheit verbunden?
3. Kommt es durch eine etwaige systemische Wirkung der gelösten Substanzen zu einer Veränderung der Gerinnungsparameter?

2. Material und Methoden

2.1. Gefäßprothesen und Beschichtungsmaterial

In dieser Studie wurden mikroporöse Advanta[®]-Gefäßprothesen (Fa. Atrium, USA) aus expandiertem Polytetrafluoroethylen (PTFE) verwendet, mit einem Innendurchmesser von 4 mm und einer Länge von 8 cm. Als Beschichtungsmaterial kam das 8%-ige Polylaktid Poly(D,L-)Laktid, (PLA, MW 30kDa, Resomer R203, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Deutschland) zur Anwendung⁵³. PLA wird im Organismus hydrolytisch abgebaut und vollständig metabolisiert^{52, 54}. Dieser Trägersubstanz wurden gerinnungshemmende Substanzen durch ein speziell entwickeltes Verfahren beigegeben, wobei das 5%-ige Polyethylene Glycol (PEG) Hirudin (Lepirudin[®], Aventis Pharma GmbH, Deutschland) und das 1%-ige Iloprost (Ilomedin[®], Schering AG, Berlin, Deutschland) zum Einsatz kamen⁵⁴. Die Eintauchbeschichtung machte eine gleichmäßige Verteilung der Trägersubstanz im Prothesenlumen möglich. Die beschichteten Bypässe wurden getrocknet und steril verpackt.

Mittels der Cold coating technique konnten Wirkstoffe ohne Wirkungsverlust durch Hitze auf ein Material aufgetragen und somit inkorporierte Proteine denaturierungsfrei und reaktionsfähig im Bypasslumen befestigt werden⁵⁵. Durch den hydrolytischen Abbau der Trägersubstanz und durch direkte Diffusion aus der Beschichtung wurde lokal ein konstant hoher Wirkspiegel erreicht⁵⁶.

2.2. Versuchstiere

15 weibliche Hausschweine (Deutsche Landrasse) im Alter zwischen 10 und 16 Wochen und einem Gewicht zwischen 25 und 40 kg wurden in dieser Studie verwendet. Es folgte

eine Gewöhnungszeit an einen Nacht/Tagrhythmus von 12 Stunden, in der bereits in der tierexperimentellen Einrichtung des Campus Virchow-Klinikum freier Zutritt zu Wasser und standardisierter Nahrung bestand. Jedem Tier wurden randomisiert und für die Beschichtungsgruppe doppelblind 2 Bypassarten zugeteilt.

Die Tierversuche waren nach §8 des Tierschutzgesetzes vom 18.08.1986 (BGB1.I, S. 1319) genehmigt und erfolgten entsprechend den „Principles of Laboratory Animal Care“ der National Academy of Sciences (Quelle: NIH Publication No. 80.23, 1978).

2.3. Anästhesie und Prämedikation

Prämedikativ wurde den Tieren 4 mg/kg Azapiron (Stresnil[®], Fa. Janssen, Deutschland) i.m. mit 10 mg/kg Ketamin (Ursotamin[®], Fa. Serumwerk Bernburg AG, Deutschland) i.m. und 0,05 mg/kg Atropin (B.Braun AG Melsungen, Deutschland) i.m. injiziert. Zur Einleitung des operativen Eingriffs wurden 1-3 mg/kg Etomidat (Etomidat-Lipuro[®], Fa. B. Braun, Melsungen) i.v. und bei Bedarf vor der Intubation 10 mg/kg Trapanal über die Ohrvene appliziert. Nach der Intubation wurden 4 mg Pancuroniumbromid i.v. verabreicht, und es wurde mit ca. 1,5%-igem Isofluran (Baxter AG, München, Deutschland), 40%-igem O₂ und 60%-igem N₂O mittels Narkosegerät (Siemens Servo Ventilator 900 D) beatmet. Die Pancuroniumbromid-Gaben von 2-4 mg i.v. wurden nach Bedarf wiederholt. Die Narkose wurde über ein CO-Modul gesteuert und mittels Monitoranzeige überwacht. Die Beatmung erfolgte mit einem Atemzugsvolumen von 100-150 ml/kg/KG, mit einem angestrebten EtCO₂ von 32-36 mmHg, einer Atemfrequenz von 10/min und einem Beatmungsdruck von 20-25 cm H₂O. Außerdem wurden über ein EKG-Modul die Herzfrequenz und die Herzmuskelerregung kontrolliert.

Die intraoperative antibiotische Prophylaxe bestand aus 1,2 g Amoxicillin (Augmentan[®], GlaxoSmithKline GmbH, München, Deutschland) i.v. und postoperativ aus zweimaliger Wiederholung. Ein Portsystem für intravenöse Injektionen wurde nur den ersten fünf Tieren implantiert. Da nach Infektion eines Portsystems ein Tier verstarb, wurde bei den nachfolgenden Tieren auf eine Implantation verzichtet.

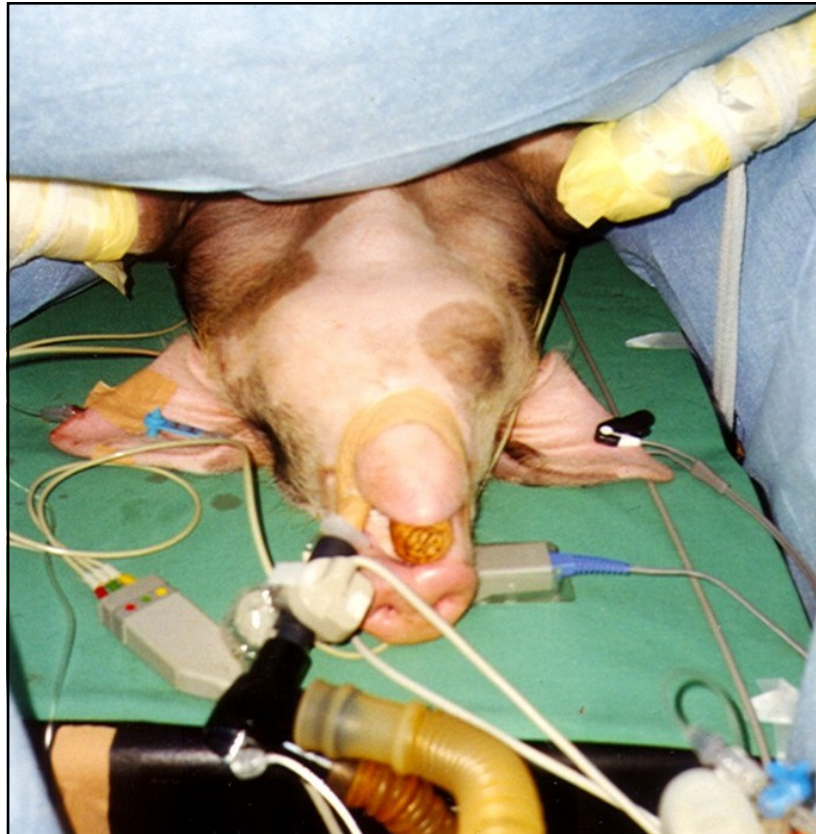


Abb. 2.1: Operationsvorbereitung und Anästhesie. Das intubierte Läuferschwein wird über ein halbgeschlossenes System mit Atem- und Narkosegasen beatmet bis die gewünschte Narkosetiefe erreicht ist.

2.4. Implantation der Gefäßprothesen

Nach Oberschenkelrasur, gründlichem Reinigen, dem Desinfizieren des OP-Gebietes und dem sterilen Abdecken beider Oberschenkel, erfolgte zunächst die 12 cm lange Längsinzision in der Leiste oberhalb der A. femoralis und die Darstellung der Femoralisgabel. Nachdem die A. femoralis vom inguinalen Ligament bis zum ersten Segment der A. poplitea frei präpariert wurde, konnte die A. profunda ligiert und entfernt werden. Mittels einer um die A. femoralis communis gelegten Flussmesssonde (T206,

Transonic Systems, Ithaca, USA) wurde nach erfolgtem Nullabgleich die Flussgeschwindigkeit (ml/min) gemessen.

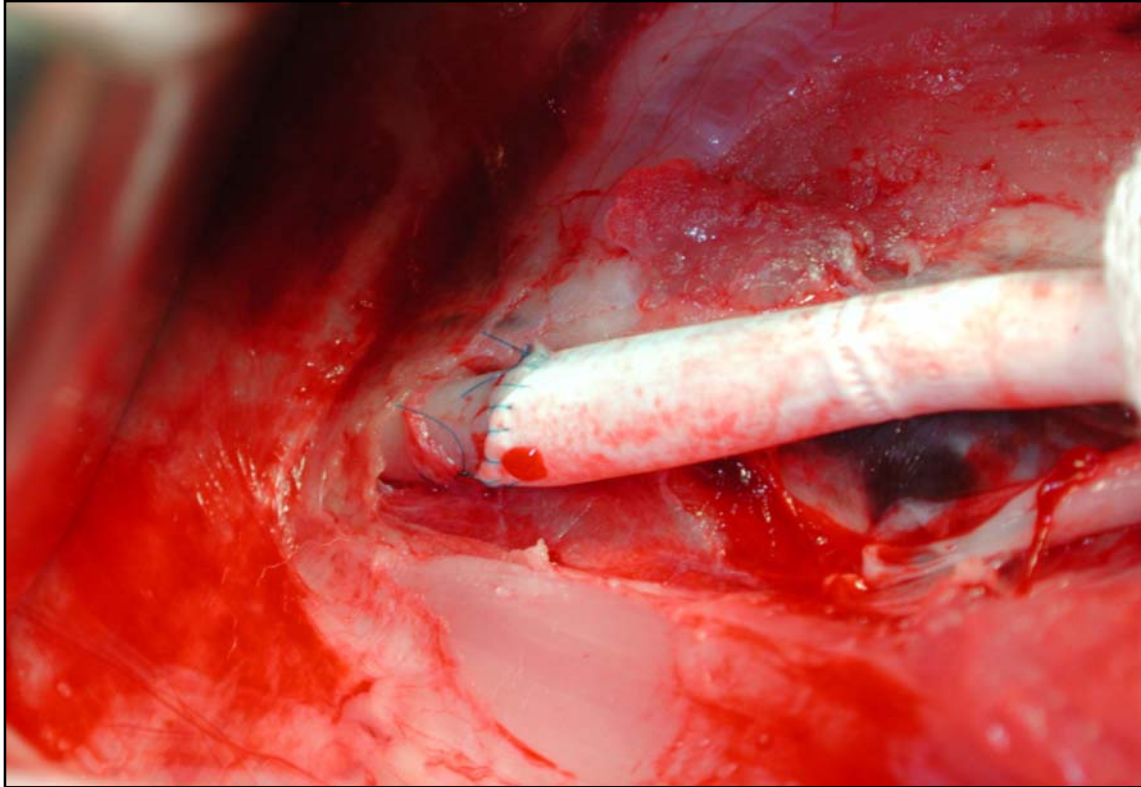


Abb. 2.2: Proximale End-zu-End-Anastomose zwischen A. femoralis und einer Gefäßprothese im Leistenbereich eines Läuferschweins.

Nach erfolgter systemischer Heparinisierung mit 300 IE/kg/KG i.v. konnte die proximale A. femoralis geklemmt und eine End-zu-End-Anastomose zwischen A. femoralis communis und Prothese mittels nicht resorbierbaren 7-0 Prolene-Fäden (Prolene[®], Ethicon, Deutschland) hergestellt werden (siehe Abb. 2.2). Nach Unterbindung der distalen A. femoralis und ihrer vaskulären Abgänge im freigelegten Bereich mit Hilfe von Yasargil-Klemmchen, wurde das proximale Ende ligiert. Es folgte die distale End-zu-Seit-Anastomose zwischen distalem Prothesenende und distalem Arterienbereich mit 7-0 Prolene-Fäden (siehe Abb. 2.3).

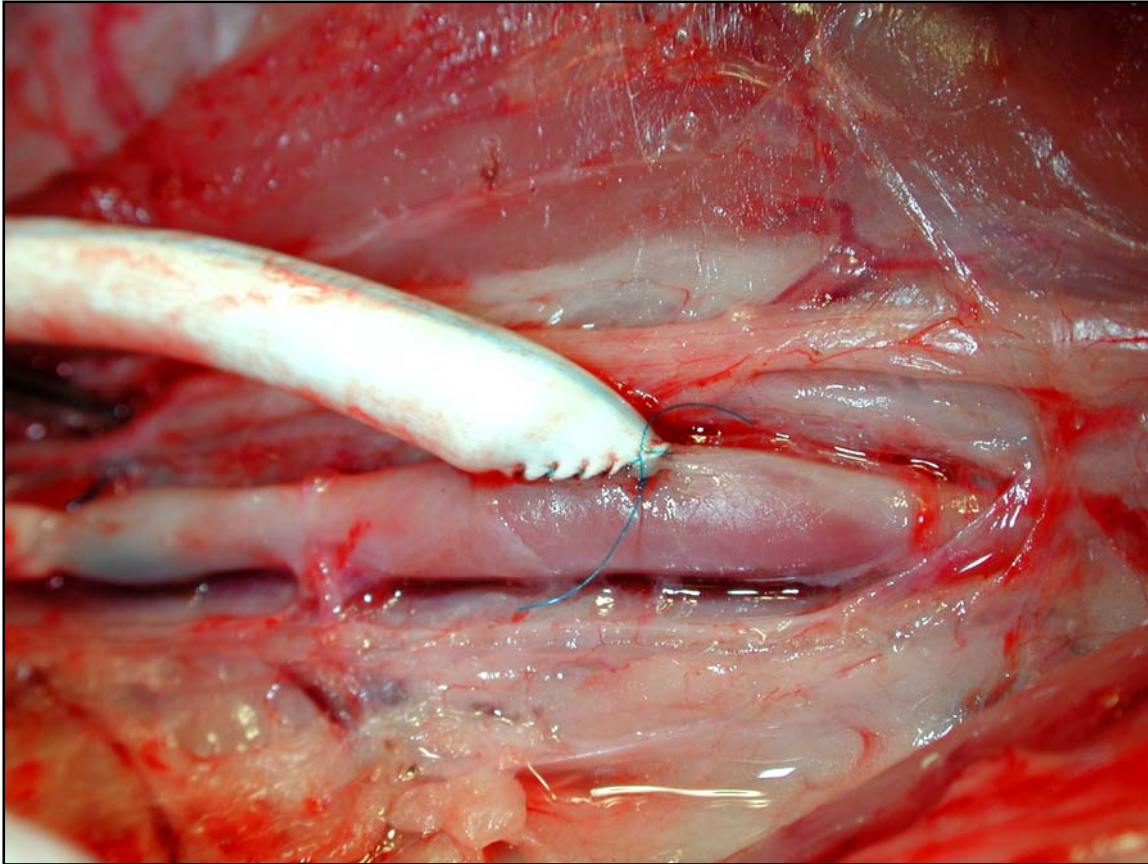


Abb. 2.3: Distale End-zu-Seit-Anastomose zwischen der PTFE-Prothese und der distalen A. femoralis im Leistenbereich eines Läuferschweins.

Der Blutstrom konnte nun durch die entlüftete Prothese freigegeben und die Anastomose auf Blutundurchlässigkeit geprüft werden, um bei Bedarf insuffiziente Bereiche abzudichten. Die Verifizierung der Offenheit erfolgte nun durch erneute Messung der Flussrate mittels Flussmesssonde. Verbliebene Blutungen wurden gestillt und die Gewebsöffnungen an der Leiste zweischichtig verschlossen. Der subcutane Gewebsverschluss erfolgte mit resorbierbaren 4-0 Polyglactin 910-Fäden (Vicryl[®], Ethicon, Norderstedt, Deutschland) und die fortlaufende Intrakutannaht mit resorbierbaren 4-0 Poliglecaprone 25-Fäden (Monocryl[®], Ethicon, Norderstedt, Deutschland). Den Tieren wurden täglich 100 mg Acetylsalicylsäure (Aspirin[®], ratiopharm, Deutschland) appliziert.

2.5. Nachuntersuchungen

Die Offenheit der Bypässe wurde in den folgenden 6 postoperativen Wochen bis zur Prothesenentnahme wöchentlich kontrolliert. Die Versuchstiere wurden hierfür mit 2 ml (= 2 mg) Metomidate hydrochlorid (hypnodil vet. 5%) i.m. sediert. Sichtbare und hörbare Pulsationen der Blutwelle in der Farb-Doppler-Sonographie verifizierten eine bestehende Thrombenfreiheit und die Offenheit des Lumens, welche durch körperliche Befunde wie Veränderungen des Hautkolorits und Temperatur- und Pulsdifferenzen distal der Anastomose bestätigt wurde.

Bei den wöchentlichen Blutentnahmen wurden Blutbild und Gerinnungsparameter bestimmt (*siehe Tabellen- und Formelanhang*). Die angegebenen Blutwerte beschreiben jeweils den Mittelwert \pm SD (Standardabweichung). Differenzen innerhalb der Laborwerte wurden nach einer Aufteilung in eine Gruppe mit antithrombotischer und einer mit nicht-antithrombotischer Beschichtung berechnet.

2.6. Explantation der Bypässe

Nach 6-wöchiger Untersuchungszeit erfolgte die Bypassentnahme, bei der Prämedikation, Narkoseeinleitung und Intubation, wie im Abschnitt 2.4 beschrieben, durchgeführt wurden. Danach wurde das Abdomen per Mittellinien-Schnitt eröffnet und die distale Aorta dargestellt. Beidseits wurden die inguinalen Hautbereiche über dem Implantationsgebiet laparotomiert und die proximale und distale Anastomosenregion dargestellt. Mittels einer um die A. femoralis communis angelegten Flussmesssonde wurde, nach erfolgtem Nullabgleich, die Flussgeschwindigkeit (ml/min) vor der proximalen Anastomose gemessen. Nach Applikation von 300 I.E. Heparin i.v. über das Infusionssystem wurde die Aorta geklemmt und distal der Legierung kanüliert, um Fixationslösung zu infundieren.

Zur Perfusionsfixierung der A. femoralis und des gesamten Bypasses kam 4%-ige Formalinlösung zur Anwendung, welche bei einem Druck von 100 mmHg über 10-15 min per Druckbeutel in die distale Aorta infundiert wurde. Nun wurde der Bypass mit proximaler und distaler Anastomose entnommen und in 4%-iger Formalinlösung bis zur histologischen Aufarbeitung gelagert (siehe Abb. 2.4).



Abb. 2.4: Proximale antithrombotisch beschichtete Gefäßprothese mit End-zu-Seit-Anastomose zur horizontal liegenden A. femoralis nach Explantation. Die Arterie wurde vor der Paraffineinbettung für den Erhalt vollständiger Schnittbilder begradigt.

Die Werte der Flussgeschwindigkeit und die der Offenheitsrate beschreiben jeweils den Mittelwert \pm SD (siehe Abb. 3.3 und 3.4). Die Offenheitsrate wurde mittels Kaplan-Meier-Methode und Log-Reihe analysiert. Unterschiede zwischen Flussraten innerhalb derselben Gruppen wurden mit dem Wilcoxon-Test ermittelt und zwischen den Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test und der Kruskal-Wallis-Test verwendet. P-Werte die 0,05 unterschreiten bezeichnen eine statistische Signifikanz. Alle statistischen

Berechnungen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS 7.5[®] (SPSS Inc., Chicago, USA).

2.7. Histologische Aufarbeitung

Die entnommenen Anastomosenbereiche wurden in einer Entwässerungsmaschine für die Paraffineinbettung dehydriert und in 58 °C heißem Paraffin gelagert. Nun konnten die Präparate formgerecht zugeschnitten und in einen Paraffinblock gegossen werden, von dem mit einem Mikrotom (Leica[®] Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland) 5 µm dicke Schnitte bis zum Erreichen des maximalen Bypassdurchmessers gewonnen wurden. Die Schnitte wurden auf 47 °C warmen Wasser geglättet und auf dem Objektträger fixiert. Von der Anastomose wurden Querschnitte und Längsschnitte erstellt, um sowohl den verkleinerten Radius des Prothesenlumens, als auch die Abnahme der Intimahyperplasie im Längsverlauf der konektierten Arterie darstellen zu können. Nach 24 Stunden Inkubation der Objektträger bei 37 °C konnten die Präparate eingefärbt werden.

Die Präparate durchliefen zur Entparaffinisierung eine 20-minütige Xylol-Lagerung, eine abwärtslaufende Alkoholreihe (je 2 Minuten in 100%-igem bis 50%-igem Alkohol) und eine Aqua-dest-Spülung. Von jeder Schnittfolge einer Schnitttiefe wurden eine HE-Färbung (Hämatoxylin- und Eosin-Färbung) und eine Verhoeff-van-Gieson-Färbung durchgeführt. Innerhalb der HE-Färbung wurden mit dem Hämatoxylin nach Harris die Zellkerne blau und mit Eosin das Cytosol rot gefärbt. Verhoeffs Eisenhämatoxylinlösung lieferte neben distinkter Kernfärbung auch eine scharfe Darstellung der elastischen Fasernetze. Nun erfolgte das Aufbringen der Deckgläser mit Vitro-Clud[®].

2.8. Histologische Auswertung

Die Präparate wurden vom Mikroskop über eine digitale Camera (Leica® Camera AG, Solms, Germany) in den Computer übertragen und die Intimahyperplasie konnte mit Hilfe geeigneter Computerprogramme (Bildverarbeitungsprogramm KS 400®, Ausmessungsprogramm Image J 1.3®, NIH, USA) morphometrisch ausgemessen und verglichen werden.

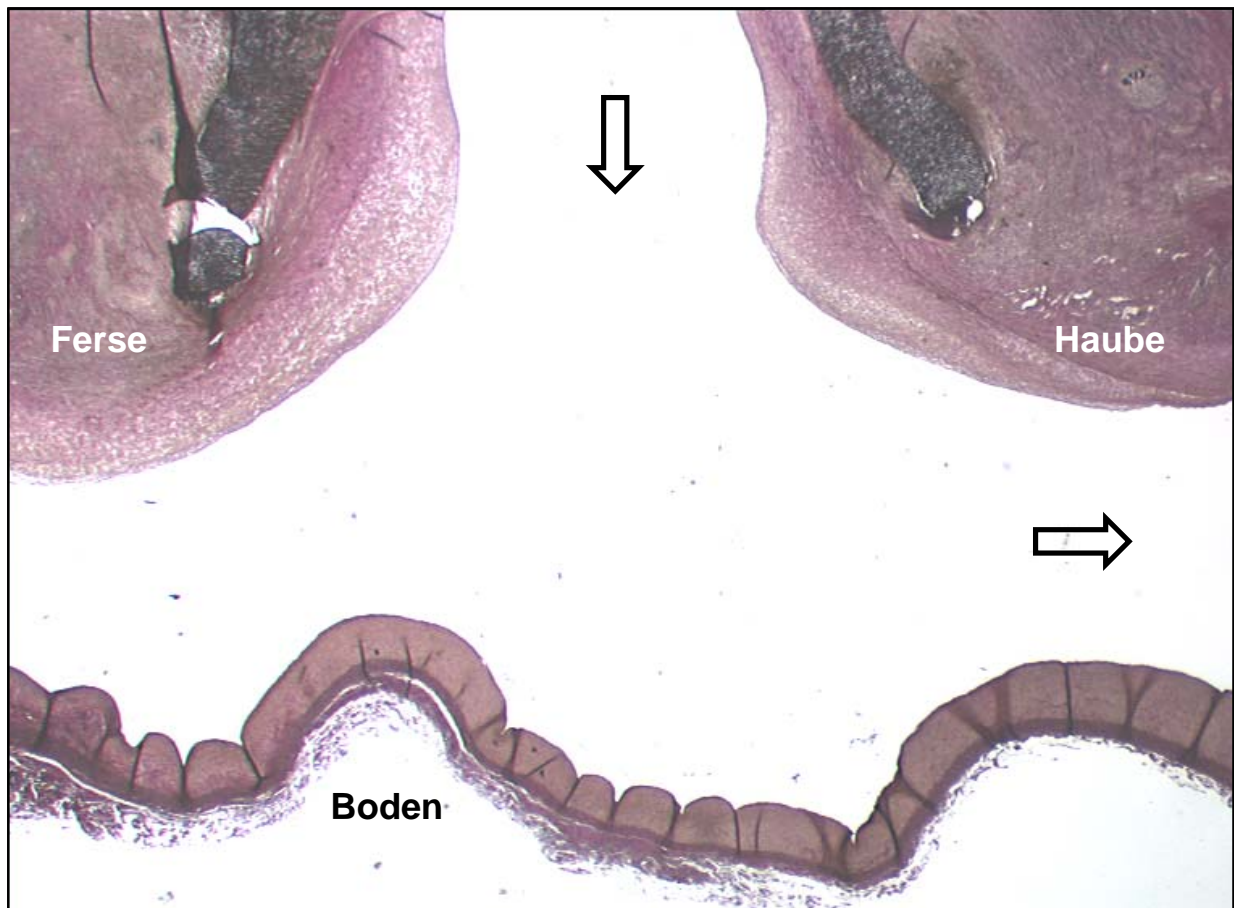


Abb. 2.5: Längsschnitt der distalen Anastomose einer PLA-Gefäßprothese und der A. femoralis nach sechswöchiger Versuchsdauer. Pfeile kennzeichnen die Blutflussrichtung (Einfluss/inflow und Ausfluss/outflow). Benannt sind die Prädilektionsstellen der Intimahyperplasie [Fersen-Bereich (syn. Heel), Hauben-Bereich (syn. Hood) und Boden-Bereich (syn. Floor)].

Die Bereiche im Gefäßlumen der A. femoralis mit der größten Disposition zur Intimahyperplasie grenzten direkt an die distale Anastomosennaht oder lagen im Einströmungsbereich der Prothese auf der kontralateralen Gefäßwand. Die Abbildung 2.5 zeigt die Aufteilung der oberen sich an die Anastomosennaht anschließenden Arterienwand in den proximalen (Ferse) und distalen (Haube) Gefäßbereich und den unterhalb der Protheseneinstrombahn liegenden Gefäßboden (Boden).

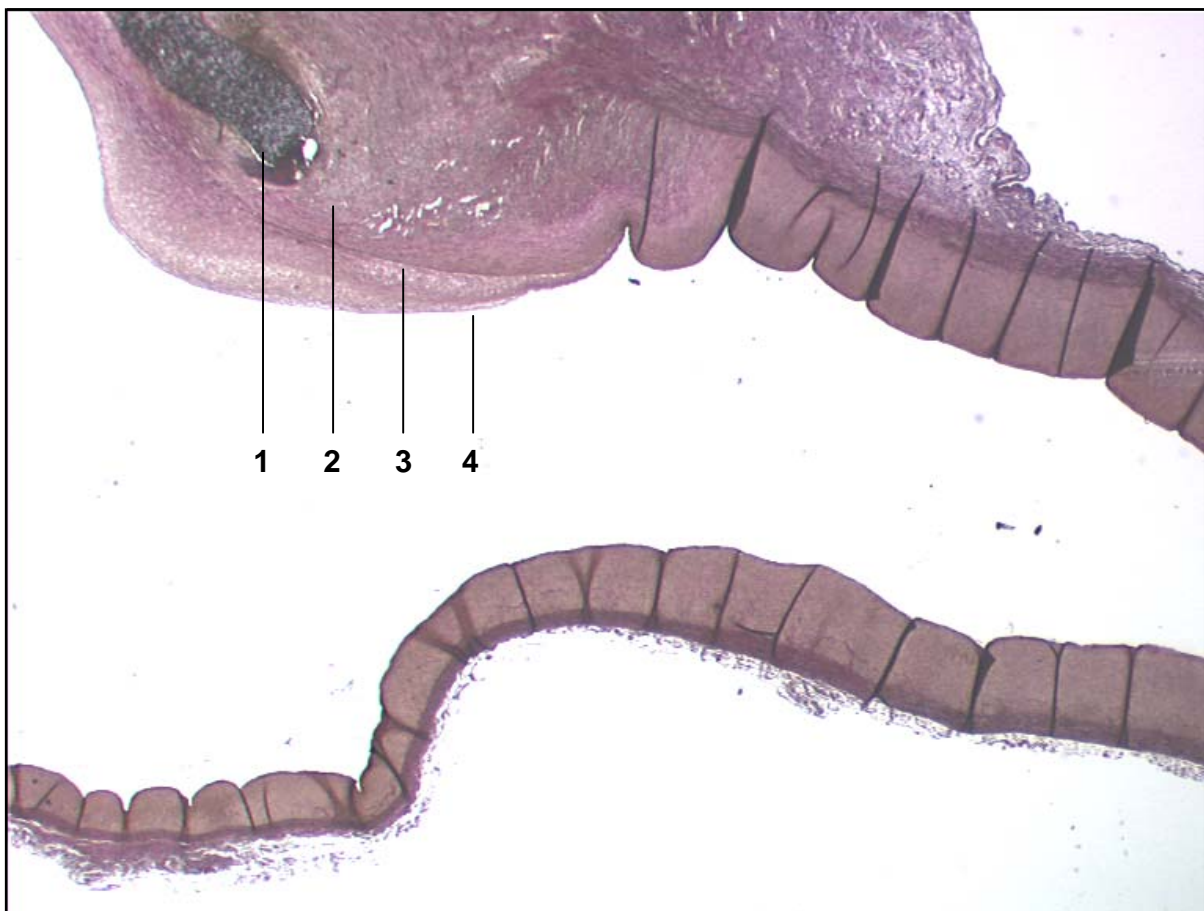


Abb. 2.6: Ausmessungspunkte der Intimahyperplasie unterhalb der distalen Anastomosennahtstelle im Hauben-Bereich. Der erste Messpunkt (1) befand sich am Schnittpunkt der vertikalen Verlängerung des Gefäßprothesenendes mit der Endotheloberfläche. Die weiteren Messpunkte hatten einen Abstand von 0,15 mm.

Die vertikale Auftragung der im Längsschnitt sichtbaren Enden der Prothesenwand auf das Endothel ergeben den ersten Messpunkt proximal (Ferse) und distal (Haube) der distalen Anastomose. Von diesem Punkt ausgehend folgten die drei weiteren

Messpunkte in einem Abstand von je 0,15 mm proximal der Ferse und distal der Haube
(siehe Abb. 2.6).

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der Flussrate und der Offenheitsrate

Die Flussratenergebnisse und die Offenheitsrate sind für die qualitative Einordnung eines Bypasssystems notwendig, da durch koagulative Ablagerungen und Ansammlungen von Zellbestandteilen (Pseudointima) die Strömungsverhältnisse einer Gefäßprothese und damit die Frühverschlussrate wesentlich beeinflusst wird.

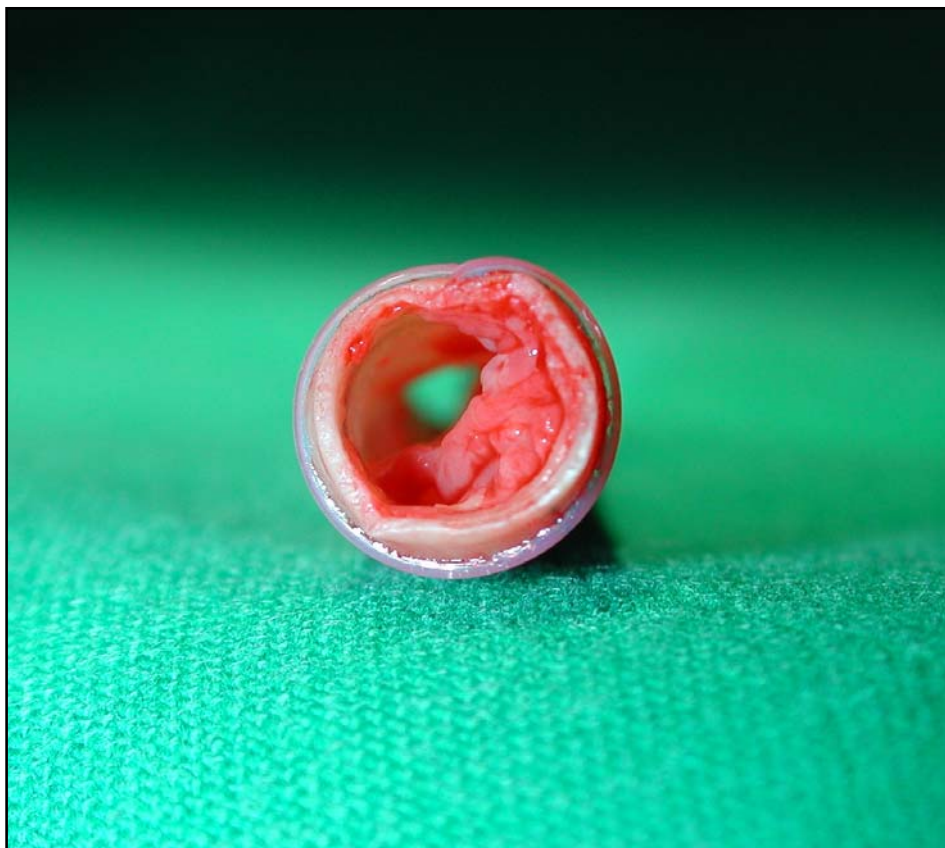


Abb. 3.1: Koagulative Ablagerungen und Bestandteile einer Pseudointima in einer Gefäßprothese.

In Gruppe 1 (9 native PTFE-Bypässe) kam es innerhalb von 6 Wochen bei drei Versuchstieren zum vollständigen Prothesenverschluss (67% Offenheitsrate) (siehe Abb. 3.2a), in Gruppe 2 (10 PLA-beschichtete Bypässe) dagegen zu einem (90% Offenheitsrate). In Gruppe 3 (12 PEG-Hirudin/Iloprost-Bypässe) behielten alle Gefäßprothesen ein durchgängiges Lumen (100 % Offenheitsrate, $p = 0,08$) (siehe Abb. 3.2b).

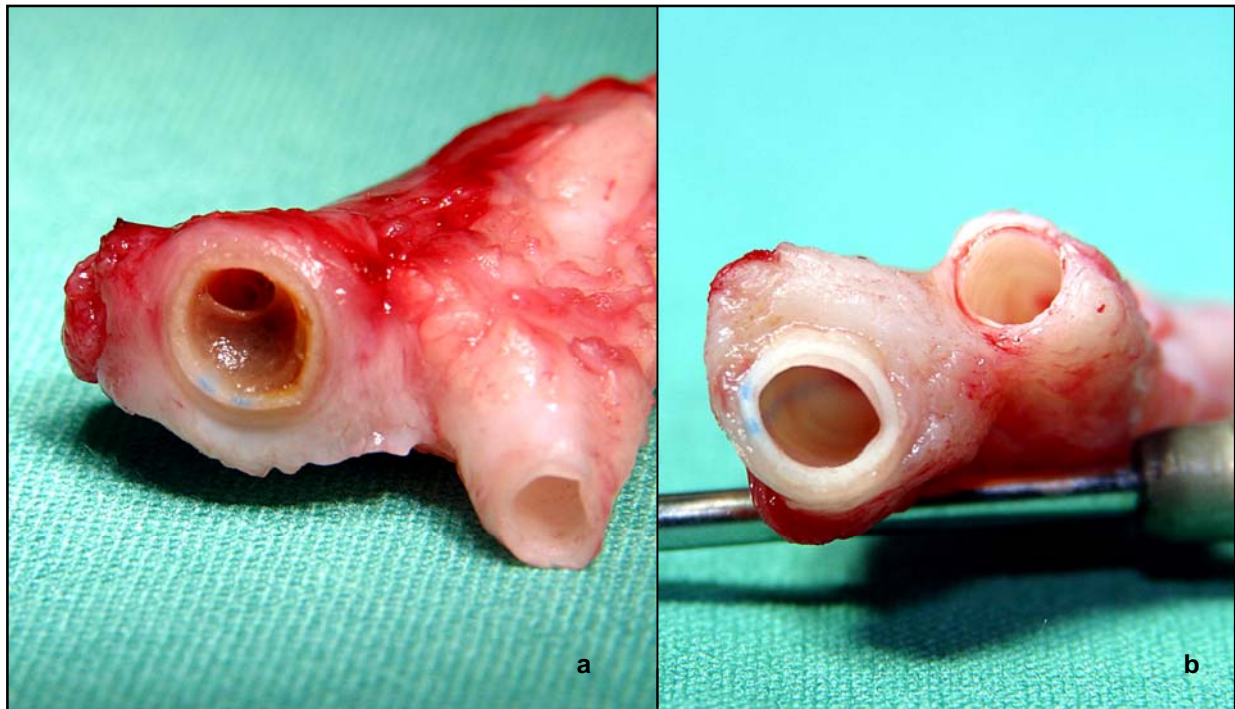


Abb. 3.2a: Eine nach sechs Wochen explantierte distale Anastomose einer PTFE-Prothese. Intraluminal des Bypasses sind Pseudointima und thrombotische Ablagerungen sichtbar.

Abb. 3.2b: Die nach dem Versuchsablauf explantierte distale Anastomose eines Hirudin/Iloprost-Bypasses zeigt ein ablagerungsfreies Lumen.

Die Flussraten der Versuchsgruppen nach Implantation der Gefäßprothesen im distalen Anastomosenbereich zeigen untereinander nur geringe Unterschiede und bewegen sich in einem Ausmaß, der für die großen Arterien im Femoralbereich typisch ist. Es ergaben sich für die drei Versuchsgruppen vergleichbare Mittelwerte zwischen 95 und 115 ml/min (105 ± 2 ml/min, n.s.) (siehe Abb. 3.3).

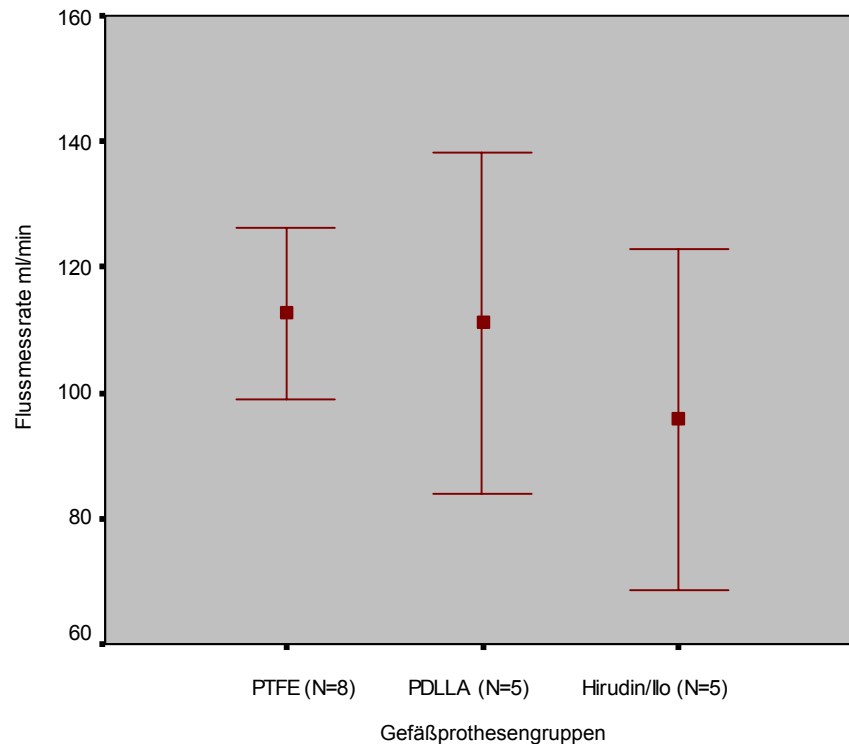


Abb. 3.3: Postimplantative Messergebnisse der Flussratenbestimmung in ml/min (Ordinate) hinter den distalen Anastomosen der drei Versuchsgruppen. Abszisse: PTFE = PTFE-Gruppe 1; PDLLA = PLA-Gruppe 2; Hirudin/Ilo = Hirudin-Iloprost-Gruppe 3; Punkte zeigen Mittelwerte; Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung.

Der Vergleich der nach Implantation gemessenen mit denen nach 6 Wochen erhobenen präexplantativen Flussraten (*siehe Abb. 3.3 und 3.4*) zeigt relativ konstante Ergebnisse in der Gruppe 3, während die Werte der Gruppen 1 und 2 signifikant niedriger zu ihren postimplantativen Werten sind. Der Mittelwert der Gruppe 1 erreichte nach einem postimplantativen Flow von 100 ± 19 ml/min einen präexplantativen Wert von 32 ± 22 ml/min, während es in Gruppe 2 zu einem Flussabfall von 111 ± 30 ml/min auf 26 ± 21 ml/min kam.

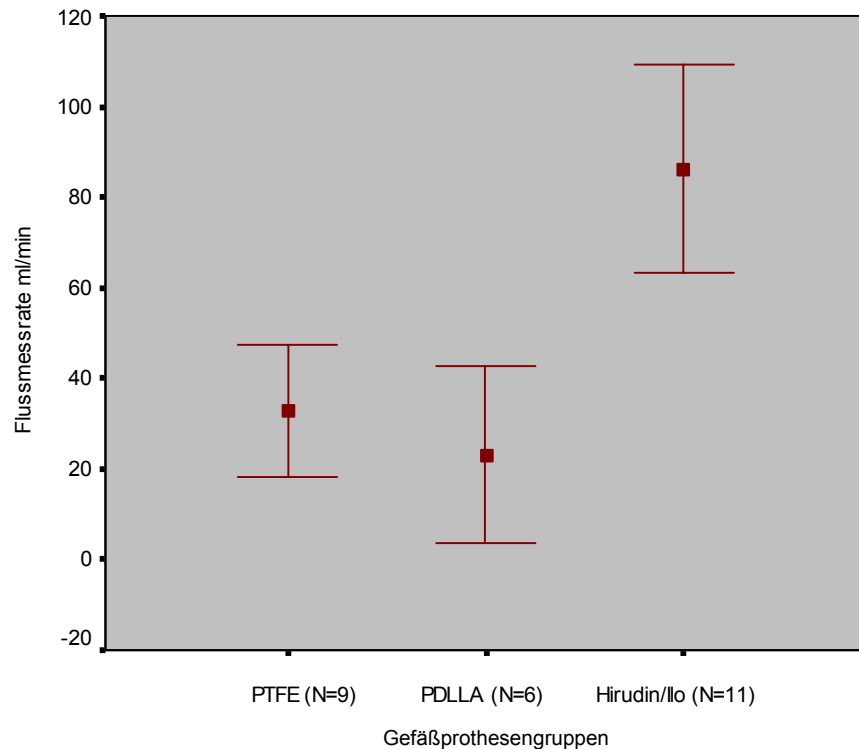


Abb. 3.4

Präexplantative Messungsergebnisse der Flussratenbestimmung. Diese Abbildung zeigt auf der Ordinate die Mittelwerte der Flussraten (ml/min) in den Blutgefäßen nach sechs Untersuchungswochen und die dazugehörigen Konfidenzintervalle. Die Abszisse ordnet nach PTFE-Gruppe 1, PLA-Gruppe 2 und Hirudin-Iloprost-Gruppe 3.

In den Gruppen 1 und 2 zeigte sich eine ausgeprägte Pseudointimabildung, die in allen Fällen zu einer subtotalen Stenosierung und zu einem signifikanten Flussratenunterschied gegenüber Gruppe 3 geführt hatte (*siehe Abb. 3.2 und 3.6*). Im Längsschnitt der PTFE-Gefäßprothese in Abbildung 3.5 wird sichtbar, dass die Ablagerung von Zellbestandteilen oder koagulativen Zusammenschlüssen innerhalb weniger Tage mehr als 50% des Prothesenlumens einengen und die Flussrate empfindlich minimieren können. Gruppe 3 erreichte nach einem postimplantativen Flow von 95 ± 30 ml/min einen Endwert von 86 ± 37 ml/min. In dieser Gruppe kam es lediglich zu einer dünnen transparenten Pseudointimabildung.



Abb. 3.5: Pseudointima und koagulative Ablagerungen in einer PTFE-Gefäßprothese. L = Lumen, PTFE = PTFE - Prothese, PI = Pseudointima.



Abb. 3.6: Innenfläche einer explantierten unbeschichteten Gefäßprothese mit Pseudointima (Rasterelektronenmikroskop mit 200-facher Vergrößerung).

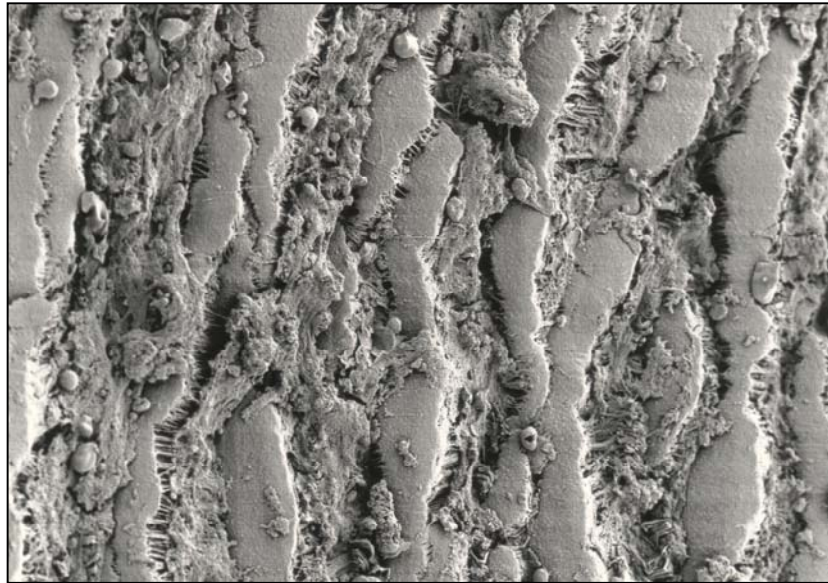


Abb. 3.7: Innenfläche einer unbeschichteten PTFE-Gefäßprothese im Rasterelektronenmikroskop (1000-fache Vergrößerung). Die Unebenheit der Blutkontaktseite führt zu erhöhter Thrombogenität und vergrößertem Strömungswiderstand.



Abb. 3.8: Innenfläche einer PTFE-Gefäßprothese, welche mit Hirudin und Iloprost angereichertem Polylaktid beschichtet wurde (1000-fache Vergrößerung im Rasterelektronenmikroskop).

3.2. Ergebnisse der Intimahyperplasie

Die Intimahyperplasie (IH) ist als die Höhe der Schicht zwischen Gefäßlumen und Lamina elastica interna definiert. Die Resultate der 3 Versuchsgruppen sind in den Tabellen 2 bis 4 dargestellt. In allen Bypassgruppen nahm die Intimahyperplasie kontinuierlich mit dem Abstand zur Anastomose ab. Die Ausbildung der IH in den Hauben-Bereichen war stärker ausgeprägt als in den Fersen-Bereichen. In allen Fällen war die ausgebildete IH in den Bypässen ohne antithrombotische Beschichtung stärker als die der Gruppe mit PEG-Hirudin/Iloprost-Beschichtung. Wenn statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auftraten, dann waren sie stets auf die zentralen Regionen der IH-Flächen der Hauben-Bereiche begrenzt.

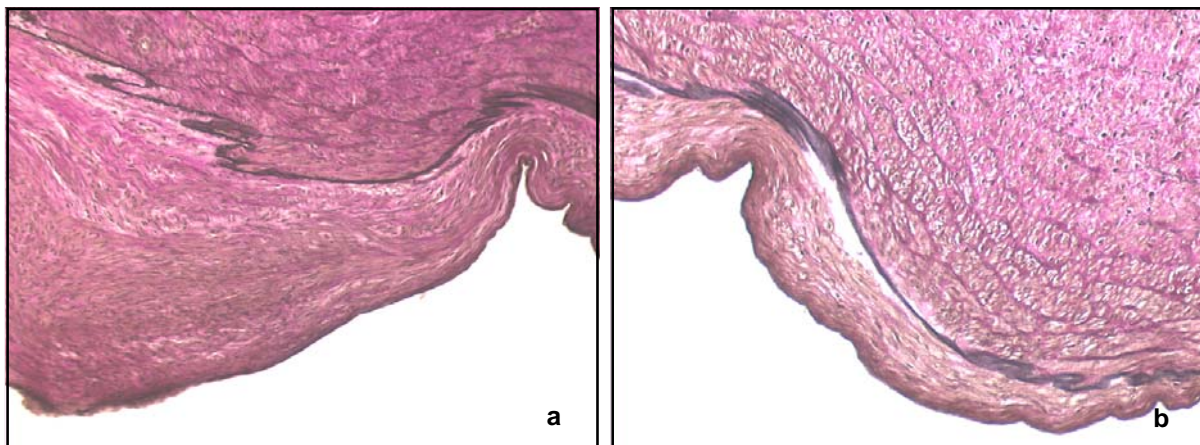


Abb. 3.9a: Intimahyperplasie einer A. femoralis eines Läuferschweins im Hauben-Bereich distal einer PTFE-Gefäßprothese (10-fach vergrößert).

Abb. 3.9b: Intimahyperplasie einer A. femoralis distal eines PLA-Bypasses (20-fach vergrößert).

Die Ergebnisse im Hauben-Bereich der zum Bypass distal liegenden A. femoralis zwischen Gruppe 1 (unbeschichteten PTFE-Prothesen) und Gruppe 2 (PLA-beschichteten Prothesen) zeigten keinen signifikanten Unterschied. Beide Gruppen erreichten höhere Werte als Gruppe 3 (PEG-Hirudin/Iloprost). Die Werte der Gruppe 3 beschrieben im Vergleich mit den Gruppen 1 und 2 einen signifikanten Unterschied.

Zwischen den Gruppen 1 und 3 ergab sich ein p-Wert von 0,03. Die Intimahyperplasie auf Höhe der Anastomosennaht zeigte hier einen signifikanten Unterschied. Zwischen den Gruppen 1 und 2 bestand kein signifikanter Unterschied. Auch zwischen den Gruppe 2 und 3 ergab sich kein signifikanter Unterschied.

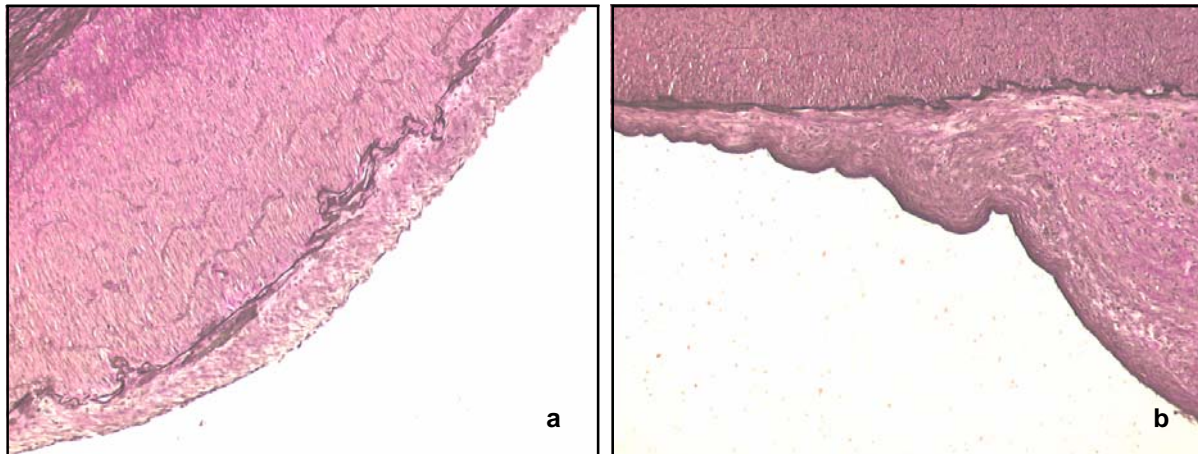


Abb. 3.10a: Intimahyperplasie distal einer Hirudin/Iloprost-Anastomose im Fersen-Bereich (10-fache Vergrößerung).

Abb. 3.10b: Intimahyperplasie distal einer PTFE- Anastomose im Fersen-Bereich (10-fache Vergrößerung).

Die IH im Fersenbereich der Gruppe 1 war stärker ausgeprägt als in Gruppe 2, während Gruppe 3 die geringste Tendenz zur Ausbildung zeigte. Diese Tatsache wird in den Abbildungen 3.10a und 3.10b sichtbar. Der Vergleich aller drei Gruppen zueinander zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Die IH aller drei Gruppen im Bodenbereich lagen in einem viel geringeren Größenbereich. Der Bodenbereich liegt unterhalb der Einstrombahn aus der Prothese und stellt ein größeres Endothelgebiet dar, auf dem sich die hyperplasiepotenzierenden Kräfte gleichmäßiger verteilen, als auf den schmalen Angriffsflächen des Hauben- und Fersenbereichs (*siehe Abb. 2.5*). Die Hyperplasiewerte der Gruppe 3 waren hier geringfügig stärker ausgeprägt, als die der Gruppe 1, während Gruppe 2 die höchsten Werte zeigte. Diese Höhenunterschiede werden in den Abbildungen 3.11a und 3.11b veranschaulicht. Der Vergleich aller drei Gruppen zueinander zeigte keine signifikanten Unterschiede.

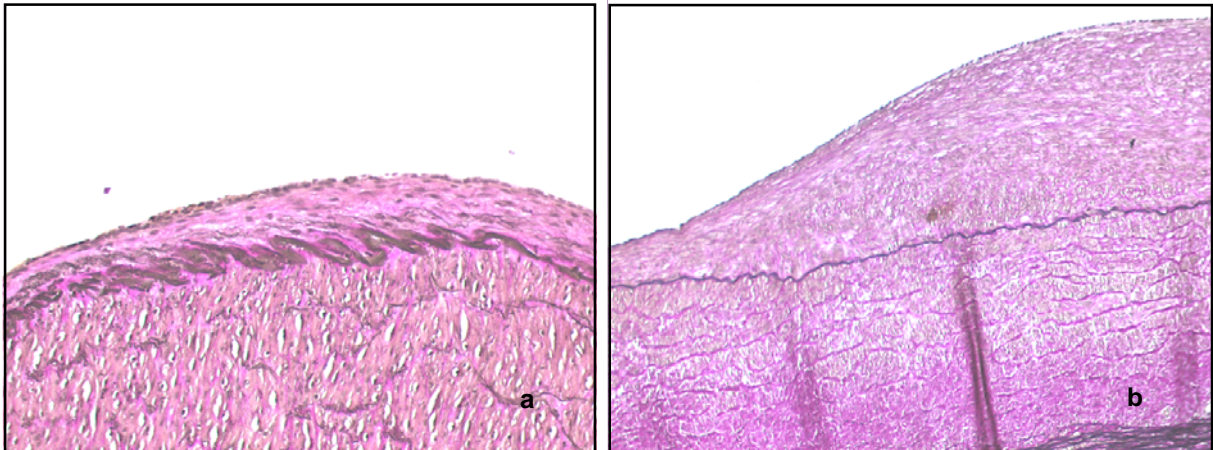


Abb. 3.11a: Boden-Bereich einer A. femoralis distal einer Hirudin/Iloprost-Prothese (10-fache Vergrößerung).

Abb. 3.11b: Boden-Bereich einer A. femoralis distal einer PLA-Prothese (10-fache Vergrößerung).

3.3. Laborparameter

Laborparameter wurden vor jeder Implantation, bei den wöchentlichen Untersuchungen und vor der Prothesenexplantation bestimmt, unter denen die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) für den Ausschluss einer systemischen Wirkung des PEG-Hirudins besondere Bedeutung besaß. Innerhalb der klinischen hämatologischen und hämostatischen Parameter ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Das Blutsystem der Läufer Schweine ist mit den Ausmaßen seiner Blutparameter und seiner Blutbildung dem des Menschen sehr ähnlich und erlaubt die Anwendung humaner Referenzwerte. Die Versuchstiere wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Gruppe 1 enthielt alle Tiere ohne eine antithrombotische Beschichtung (PTFE- und PLA-Bypässe) und Gruppe 2 alle Tiere mit den antithrombotischen Wirkstoffen Hirudin und Iloprost im PLA.

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) der Gruppen 1 und 2 zeigte im Untersuchungszeitraum mit p-Werten zwischen 0,56 und 0,90 keinen statistisch

signifikanten Unterschied (*siehe Tab. 6*). Während Gruppe 1 Werte zwischen 29 ± 6 sec und 32 ± 2 sec ergab, zeigte Gruppe 2 Werte zwischen 29 ± 5 sec und 34 ± 12 sec. Die aus der Prothese freigesetzten antikoagulativen Substanzen wirkten somit nur lokal und es konnte eine systemische Wirkung ausgeschlossen werden.

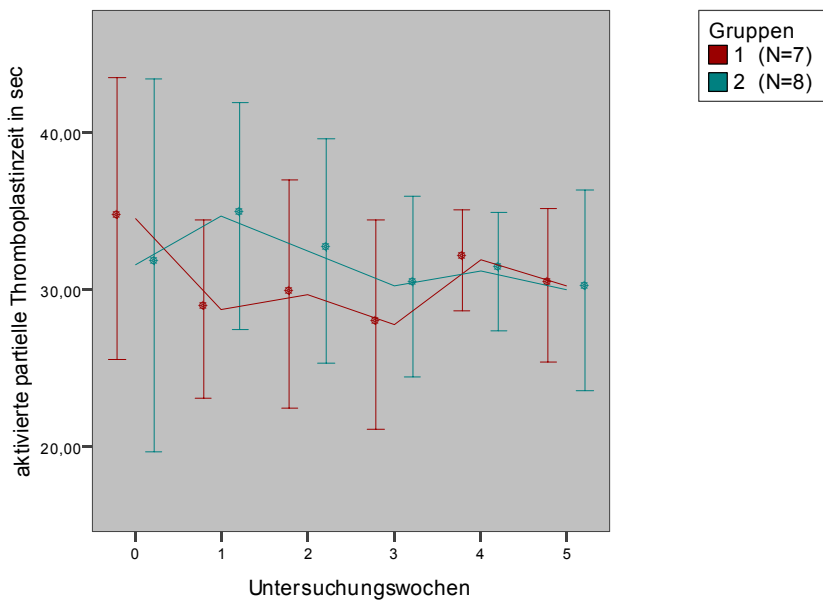


Abb. 3.12: Mittelwerte der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) der Versuchsgruppen 1 und 2 (Ordinate) im zeitlichen Verlauf. Punkt 0 der Abszisse markiert die präoperative Blutentnahme. Die Punkte 1 bis 5 markieren die Untersuchungswochen 1 bis 5. Punkte und Linien zeigen Mittelwerte, Fehlerbalken die Standardabweichungen.

Die Mittelwerte der Thromboplastinzeit (TPZ) der Gruppe 1 lagen zwischen 95 ± 13 % und 106 ± 15 %, die der Gruppe 2 zwischen 90 ± 7 % und 105 ± 18 % (*siehe Tab. 5*). Zwischen beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

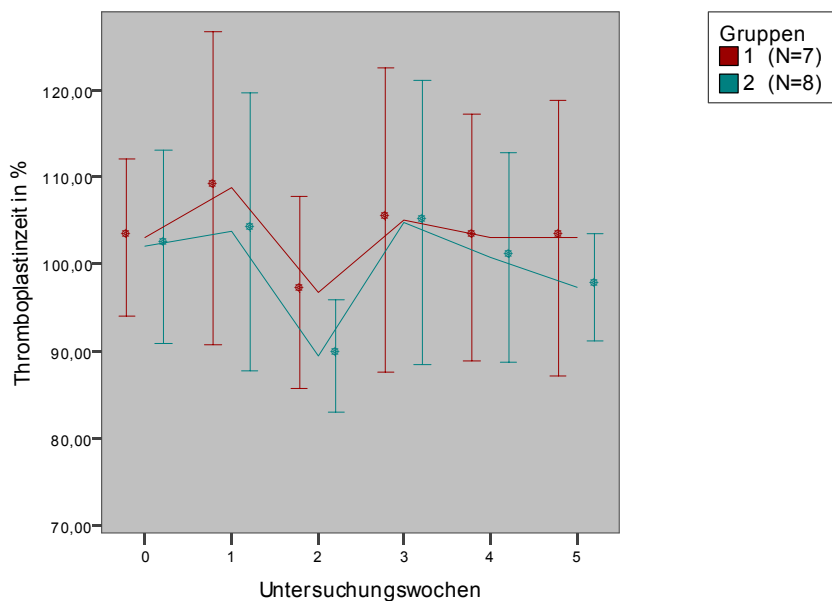


Abb. 3.13: Mittelwerte der Thromboplastinzeit in Prozent (Ordinate) der Versuchsgruppe 1 und 2. Punkt 0 der Abszisse zeigt die Werte der präoperativen Blutentnahme. Es folgen die Werte der Nachuntersuchungen der 1. bis 5. Woche. Punkte und Linien zeigen Mittelwerte, Fehlerbalken zeigen die Standardabweichungen.

Abbildung 3.14 und Tabelle 7 zeigen die Mittelwerte der Thrombozytenzahlen, unter denen Gruppe 1 mit einer Ausnahme stets höhere Thrombozytenzahlen aufwies als Gruppe 2. Die Thrombozytenzahlen der Gruppe 1 lagen zwischen $446 \pm 269/\text{nl}$ und $669 \pm 222/\text{nl}$, die der Gruppe 2 zwischen $460 \pm 134/\text{nl}$ und $547 \pm 206/\text{nl}$. In der vierten postoperativen Woche ergab sich für die Gruppe 1 ein Wert von $639 \pm 74/\text{nl}$ und für Gruppe 2 von $492 \pm 118/\text{nl}$. Der p-Wert lag hier bei 0,03 und beschrieb einen signifikanten Unterschied. Die verbleibenden p-Werte blieben nicht signifikant.

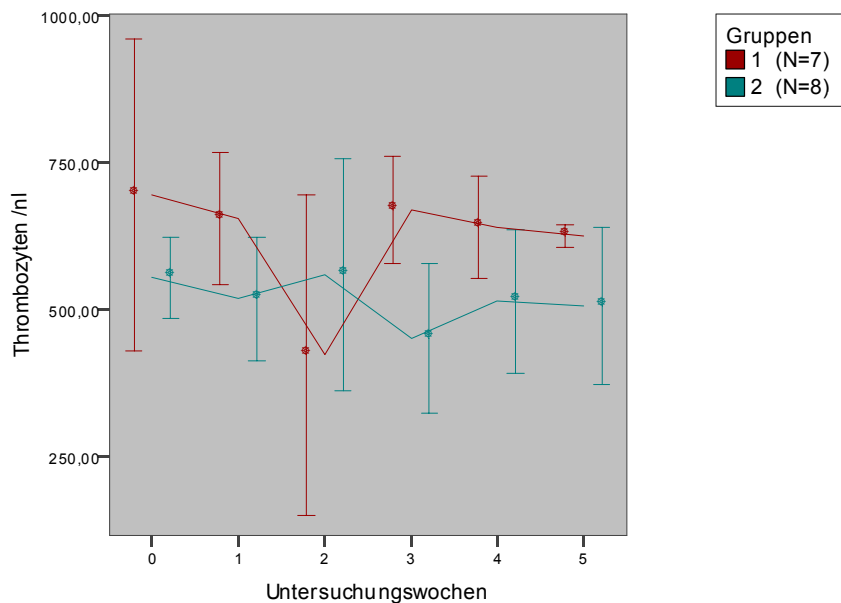


Abb. 3.14: Mittelwerte der Thrombozytenzahl/nl der Versuchsgruppe 1 und 2 (Ordinate). Punkt 0 der Abszisse beinhaltet die präoperative Blutentnahme. Es folgen die Werte der wöchentlichen Nachuntersuchungen der 1. bis 5. Woche. Punkte und Linien zeigen Mittelwerte, Fehlerbalken zeigen die Standardabweichungen.

Die Mittelwerte der Leukozytenzahlen aus Abbildung 3.15 und Tabelle 1 zeigen für Gruppe 2 höhere Mittelwerte im Vergleich zur Gruppe 1. Bis auf den präoperativen Wert der Hirudin-Gruppe von 20 ± 2 /nl befinden sich die Werte im Referenzbereich. Gruppe 1 zeigte einen präoperativen Wert von 19 ± 4 /nl und an den postoperativen Untersuchungstagen Werte zwischen 13 ± 2 /nl und 16 ± 5 /nl. Gruppe 2 zeigte Werte zwischen 17 ± 3 /nl und 20 ± 4 /nl. Die Ergebnisse beider Gruppen weisen nur geringe Differenzen auf und können infektiöse Geschehen im Untersuchungszeitraum ausschließen. Die hohen Mittelwerte beider Gruppen am Operationstag lassen sich am ehesten auf den Stress der Narkoseeinleitung zurückführen. Zwischen den Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied.

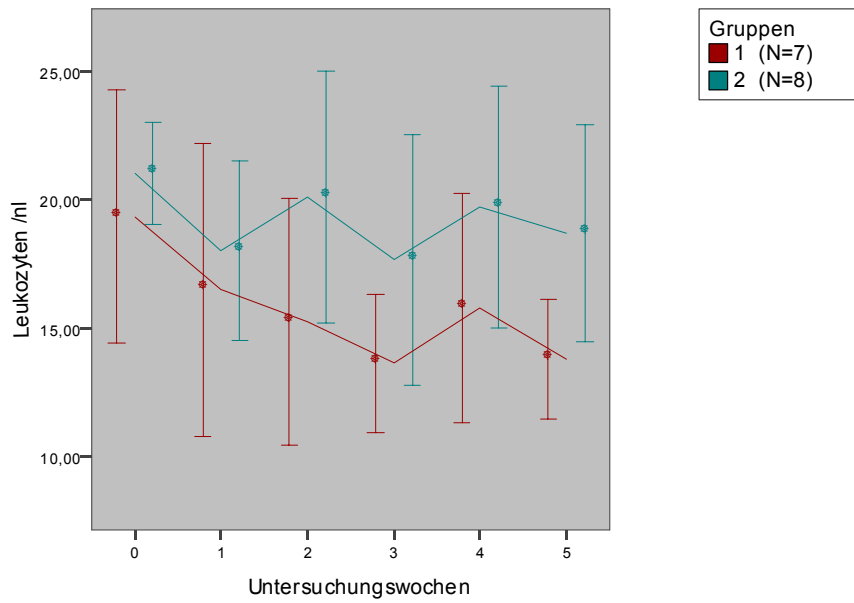


Abb. 3.15: Mittelwerte der Leukozytenanzahl/nl der Gruppe 1 und 2 (Ordinate). Messwerte des Punktes 0 der Abszisse beinhalten die präoperative Blutentnahme. Messwerte der Punkte 1 bis 5 sind die Blutentnahmen der folgenden Untersuchungswochen. Punkte und Linien zeigen Mittelwerte, Fehlerbalken zeigen Standardabweichungen.

4. Diskussion

Diese Studie zeigt, dass die antithrombotische Beschichtung von femoralen Bypässen mit 8%-igem PLA, 5%-igem PEG-Hirudin und 1%-igem Iloprost im Verlauf von 6 Versuchswochen bei Läuferschweinen zu einer Offenheitsrate von 100% und zu einer Verringerung der Intimahyperplasie führt, während die Versuchsgruppe mit einer PLA-Beschichtung eine Offenheitsrate von 90% und die Gruppe ohne Beschichtung 67% erreicht. Im Zusammenhang mit den Beschichtungssubstanzen konnten keine systemischen Wirkungen beobachtet werden.

Die Resultate dieser Studie sind besonders relevant bei der Beobachtung der großen Varianz der Behandlungsergebnisse von langstreckigen Beinarterienverschlüssen mittels Anlage eines femoro-distalen Bypasses. Postoperativ zeigt sich hierbei eine hohe Frühverschlussrate, die durch Entwicklung von Bypässen mit verminderter Thrombogenität und verbesserten Strömungseigenschaften gesenkt werden soll.

Obwohl Gefäßprothesen aus Kunststoff das Mittel der Wahl beim Ersatz der großen Körperarterien sind, ist die autologe Vene das bevorzugte Bypassmaterial bei der operativen Versorgung der peripheren arteriellen Verschluss-Krankheit der unteren Extremität^{14, 16, 17, 18}. Sie besitzt eine geringere Thrombogenität, eine höhere „Resistenz“ gegenüber niedrigen Flussraten und zeigt selteneres Auftreten der myointimalen Hyperplasie^{14, 18}. PTFE ist dem autologen Material im Vergleich der Offenheitsrate im Früh- wie auch im Langzeitversuch klar unterlegen und macht eine stärkere antikoagulative Therapie notwendig^{16, 60}.

40% der Patienten verfügen nicht mehr über eine körpereigene Vene und sind deshalb auf alloplastische Alternativen angewiesen, um die Extremität zu erhalten oder eine schmerzhafteste Gehstreckenverkürzung zu therapieren¹⁴. Es existieren verschiedene Verfahren, die Nachteile der PTFE-Prothesen mit ihrer hohen Thrombogenität zu senken⁶¹.

4.1. Endothelzellbeschichtung

Forschungsgruppen beschäftigen sich seit einigen Jahren intensiv mit dem Auftragen von Endothelzellen auf Bypassinnenflächen^{44, 46}. Es existieren keine Hinweise, dass durch Zellbeschichtung die Frühverschlussrate gesenkt oder die Intimahyperplasie effektiv aufgehalten werden kann. Es wird versucht PTFE- oder Dacronprothesen mit Endothel zu besiedeln, um die Thrombogenität der Materialien zu verringern und die Offenheitsrate zu verbessern^{62, 63, 64}. Die mangelnde Anheftung der Zellen, die durch den hohen Scherstress im Inneren einer Arterie immer wieder von der Wand abgerissen wurden, stellt dabei das größte Problem dar⁴⁶. Eine sichere Anheftung der Zellen ist Gegenstand intensiver Forschungsbemühen^{62, 65}. Das Vorbeschichten (Precoating) mit Fibronectin ist hierfür die sicherste Methode.

Die Endothelzellbesiedelung ist jedoch sehr zeitaufwendig und kostenintensiv, da Endothelzellen von Patientenvenen gewonnen werden und erst nach mehreren Wochen in die bearbeiteten Bypässe implantiert werden können⁶⁴. Außerdem ist ein Abklemmen von zellbeschichteten Bypässen nicht möglich ohne die Zellschicht zu zerstören. Das erklärt auch die weiterhin mangelnde klinische Relevanz. Da Wirkungsnachweise momentan fehlen, muss der Nutzen dieses Verfahrens sehr kritisch hinterfragt werden.

4.2. Heparinbeschichtung

Bei der Reduzierung der Thrombogenität von PTFE-Bypässen durch pharmakologische Modifikation der Blutkontaktfläche, wurden bereits die antikoagulativen Substanzen Heparin, Dipyridamole und Hirudin wissenschaftlich eingesetzt^{45, 54, 66}. Die ersten klinischen Versuche mit Heparin beschichteten PTFE-Bypässen waren vielversprechend, da Heparin Thrombin hemmt, die Thrombozytenaggregation mindert und gleichzeitig die Muskelproliferation reduziert^{67, 68}. Die Heparin-Einbindung in die PTFE-Prothese zeigte im Tierversuch eine Verringerung von thromboembolischen Mikroemboli

⁶⁹. Aber die Differenz zwischen heparinbeschichteten und unbeschichteten Bypässen war auch nach 5 Jahren Versuchszeitraum statistisch nicht signifikant ^{63, 69, 70}. Nachteilig an der antithrombotischen Wirkung des Heparins war die Notwendigkeit des Antithrombins III und die ungenügende Effektivität gegen bereits in Thromben gebundenes Thrombin ⁶⁶. *Klement et al.* versuchten das Wirkspektrum durch zusätzliche Anbindung von Antithrombin-Komplexen an die Blutkontaktfläche zu erhöhen ⁴⁸. Trotz der verbesserten antithrombotischen Wirkung in dieser Studie, blieben die Heparin induzierte Thrombopenie (HIT) mit dem Risiko thrombopenischer Komplikationen und das aufwendige und kostenintensive Beschichtungsverfahren wesentliche Nachteile ²⁰. Das aus der Beschichtung gelöste Heparin kann bei dem HIT-Patienten zu Blutungen und thrombo-embolischen Komplikationen führen. Eine Inzidenz für das Auftreten dieser Krankheit bei gefäßchirurgischen Patienten wird zwischen 2% und 21% beschrieben ^{71, 72, 73}. Zudem besitzt das locker an die Prothesenwand gebundene Heparin nur eine kurze Verfügbarkeit ⁷⁴. Eine hohe Anfälligkeit gegenüber Komplikationen verbunden mit den Gesundheitsrisiken macht den Einsatz von heparinbeschichteten Gefäßprothesen bislang zu einem unsicheren und ineffektiven Therapiekonzept.

4.3. *Hirudin und Iloprost in der Poly(D,L-)laktid-Beschichtung*

Die in dieser Studie verwendete Kombination aus Hirudin und Iloprost, verbunden mit einer Beschichtungstechnik, die ein gleichmäßiges und kontinuierliches Herauslösen der Substanzen ins Bypasslumen garantiert, stellt zum Heparin eine sichere und antikoagulatив wirksamere Alternative dar ⁵³.

Das antithrombotische Wirkprinzip des Prostacyclin-Analogons Hirudin (*Hirudo medicinalis*) besteht aus der direkten Inaktivierung des Thrombins, sowohl des frei gelösten als auch des in Thromben gebundenen. Hirudin hemmt nicht parallel die Thrombozytenaggregation wie das Heparin, wirkt aber spezifischer bei der Ausschaltung des Thrombins und greift weniger zeitaufwendig in die Gerinnungskaskade ein. Eine Notwendigkeit des Antithrombins III besteht nicht.

Forschungsgruppen wie *Prietzl et al.* und *Gallo et al.* zeigten mit ihren Studien schon vor etlichen Jahren, dass Hirudin die Intimahyperplasiebildung deutlich reduziert^{75, 76}. Die rekombinante Form des Hirudins hat sich im Tiermodell als besonders effektive Prophylaxe gegen arterielle Thrombosen herausgestellt⁷⁷. Dessen Konjugation mit Polyethylene Glycol (PEG) verlängert die Wirkungsdauer signifikant⁷⁸. *Bossavy et al.* beschrieben die antithrombotische Überlegenheit des Hirudins gegenüber dem Heparin⁷⁹.

Iloprost (Ilomedin®) zeichnet sich vor allem durch eine starke Inhibition der Thrombozytenaktivität und ihrer Aggregation aus und hat sich bereits in der Behandlung von arteriellen Durchblutungsstörungen bewährt⁸⁰. Zusammen mit seinem starken vasodilatativen Effekt konnte es in Studien von *Heise et al.* periphere Bypässe mit negativem Verlauf günstig beeinflussen^{58, 81}. Zudem zeigte sich unter dem Einfluss von Iloprost ebenfalls eine Reduzierung der Intimahyperplasie^{82, 83}.

Die Kombination der beiden Wirkstoffe unterbindet die lokale Thrombosekaskade an zwei wichtigen Stellen und führt zu einem synergistischen Effekt, der in Versuchen am lebenden Organismus und in vitro aufgezeigt wurde. In etlichen Studien, in denen die Intimahyperplasie unter dem Einsatz von Hirudin und Iloprost gehemmt wurde, konnten die antiproliferativen Fähigkeiten bestätigt werden.^{56, 84, 85, 86, 87, 88}

Herrmann et al. inkorporierten PEG-Hirudin (5%) und Iloprost (1%) in die bio-resorbierbare Trägersubstanz (Polylactid-Säure, PLA) von Koronararterien-Stents. Anhand der spezifischen Marker für aktivierte Koagulation (Prothrombin-Fragment 1-2 und Thrombin-Antithrombin III, TAT) konnte der Unterschied dieses Verfahrens zur unbeschichteten Stent-Kontrollgruppe aufgezeigt werden. Die unbeschichteten Stents waren vollständig mit einem Blutkoagel besetzt und zeigten eine starke Erhöhung der Koagulationsmarker, während die beschichteten Stents frei von Thromben blieben und wesentlich geringere Koagulationsmarkerwerte zeigten^{56, 85}.

Die Kombination aus Hirudin und Iloprost zeigte auch in weiteren Studien einen komplikationslosen und präzisen Einsatz, der sich außerdem durch eine geeignete Kompatibilität zur Trägersubstanz PLA auszeichnete⁸⁹.

In dieser Studie wurde eine Polylaktid-Polymer-Beschichtungstechnologie genutzt, die schon in anderen Forschungsprojekten im Gebiet der kardiovaskulären und unfallchirurgischen Medizin erfolgreich angewendet wurde^{53, 54, 56}.

Sie gewährleistet durch Glättung die Reduzierung der Thrombogenität und bietet die Möglichkeit einer sicheren und gleichmäßigen Wirkstofffreigabe aus der Oberfläche. PLA wird im Blutkreislauf zuverlässig abgebaut und kann so die inkorporierten antithrombotischen Substanzen in Abhängigkeit von der Schichtdicke kontinuierlich über mehrere Wochen und Monate freisetzen⁹⁰. Sowohl durch den hydrolytischen Abbau der Trägersubstanz als auch durch direkte Diffusion aus der Beschichtung wird lokal ein konstant hoher Wirkspiegel für den postoperativen Zeitraum erreicht, in dem die Frühverschlussrate am höchsten ist⁵⁶. Das Ausbleiben von systemischen Nebenwirkungen durch die geringe erforderliche Wirkstoffmenge und deren kontrollierte Freisetzung erweist sich dabei als Vorteil⁵⁴. Die Verhinderung einer lokalen Thrombose bei diesem Versuchsaufbau konnte bereits in einem Niedrigfluss-Modell (Lowflow-Modell) gezeigt werden. *Hermann et al.* konnten im ex vivo Versuch am menschlichen Flussmodell zeigen, dass allein die Glättung einer metallischen Stent-Innenfläche durch die PLA-Beschichtung eine Reduzierung der Thrombogenität bewirkt⁵⁶. Auch bei anderen Forschungsgruppen zeigte das PLA eine gute Verträglichkeit im Organismus und ein Nichtauftreten von negative Reaktionsprozessen^{54, 55}. *Schmidmaier et al.* führten eine Studie durch, in der die zur Frakturbehandlung eingesetzten Knochenimplantate mit PLA überzogen wurden, in welches Wachstumsfaktoren (insulin like growth factor-I [IGF-I] und transforming growth factor- β 1 [TGF- β 1]) inkorporiert waren. Auch auf diesen Materialien (Titanium und Stahl) bestand eine gute mechanische Stabilität des PLA. Nach der Explantation zeigte sich im Elektronen-Mikroskop, dass die PLA-Schicht ohne Beschädigungen immer noch auf der gesamten Implantatoberfläche haftete. Nach 6 Wochen waren von der Trägersubstanz (in-vitro und in-vivo) etwa 8% abgebaut und aus ihr hatten sich durch Diffusion und Erosion in 42 Tagen 3% der Wachstumsfaktoren gelöst. Es bestanden hierbei eine gute Verträglichkeit des sterilisierbaren PLA im lokalen Gewebe und die Wirksamkeit der inkorporierten Substanzen durch osteoinduktive Effekte⁵⁴. Auch andere Studien zeigten, dass sich diese Beschichtungsmethode und die angewendete Trägersubstanz

für den klinischen Gebrauch eignen und eine zuverlässige Wirkung der Wirkstoffe garantiert werden kann ⁵⁵.

Bei diesem Verfahren wurden keine lokalen oder systemischen Effekte der Bypassbeschichtung beobachtet. Es zeigten sich weder lokale inflammatorische Zeichen, noch verminderte Einheilung des Bypasses ins subkutane Gewebe oder periprothetische Reaktionen. Die lokale Substanzlösung minderte nicht die systemische Koagulation, blieb auf die Bypassoberfläche beschränkt und somit nebenwirkungsfrei.

4.4. Das Tiermodell

Da bei der Entstehung einer lokalen Thrombose innerhalb eines Bypasses komplexe hämodynamische Vorgänge eine Rolle spielen, welche in vitro nicht simulierbar sind, da der distale Abstrom des Bypasses in seiner Komplexität bisher nur annähernd nachempfunden werden konnte, wurde für die Fragestellung dieser Studie ein Tiermodell notwendig ⁵⁷. Zudem existieren unter Berücksichtigung unterschiedlicher Offenheitsraten und der Effektivität im Hinblick auf eine Intimahyperplasie keine Alternativen zum Tierversuch. Obwohl die zur Beschichtung verwendeten Medikamente im humanen Bereich eingesetzt werden, ist ihre Wirkung auf eine Intimahyperplasiebildung und die Vermeidung einer lokalen Thrombose im Zusammenhang mit einer peripheren Bypassanlage bisher nicht untersucht worden und auch nicht mit Zellkulturen zu ermitteln ⁵⁸.

Für diese Studie wurde das Schweine-Modell gewählt, da das tierische Kreislaufsystem mit dem humanen weitestgehend vergleichbar ist. Das Gerinnungssystem ist dem Menschen sehr ähnlich und neigt nicht zu Hyperkoagulationszuständen, wie es zum Beispiel bei Hunden der Fall ist ^{91, 92}. Auch der Aufbau der menschlichen Arterien ist kaum von dem der Schweine zu differenzieren (*siehe Abb. 4.1*). Tunica intima, Tunica media und Tunica externa haben vergleichbare Schichtstärken und sind durch gut anfärbbare Trennschichten (Membrana elastica externa und interna) von einander zu unterscheiden. Die durch Bypassanlagen entstehende Intimahyperplasie tritt konstant in

dem Maße auf, wie es auch beim Menschen der Fall ist^{59, 91}. Auch der Blutfluss in der A. femoralis von durchschnittlich 100 ml/min und deren inguinaler Gefäßdurchmesser von durchschnittlich 4 mm gehört zu den Gemeinsamkeiten zwischen Schweine-Modell und humanem Blutsystem⁵⁸. Die Verwendung einer distalen End-zu-Seit-Anastomose diente der Erstellung eines Flussmodells, welches besonders für eine neointimale Hyperplasie anfällig ist^{93, 94}.

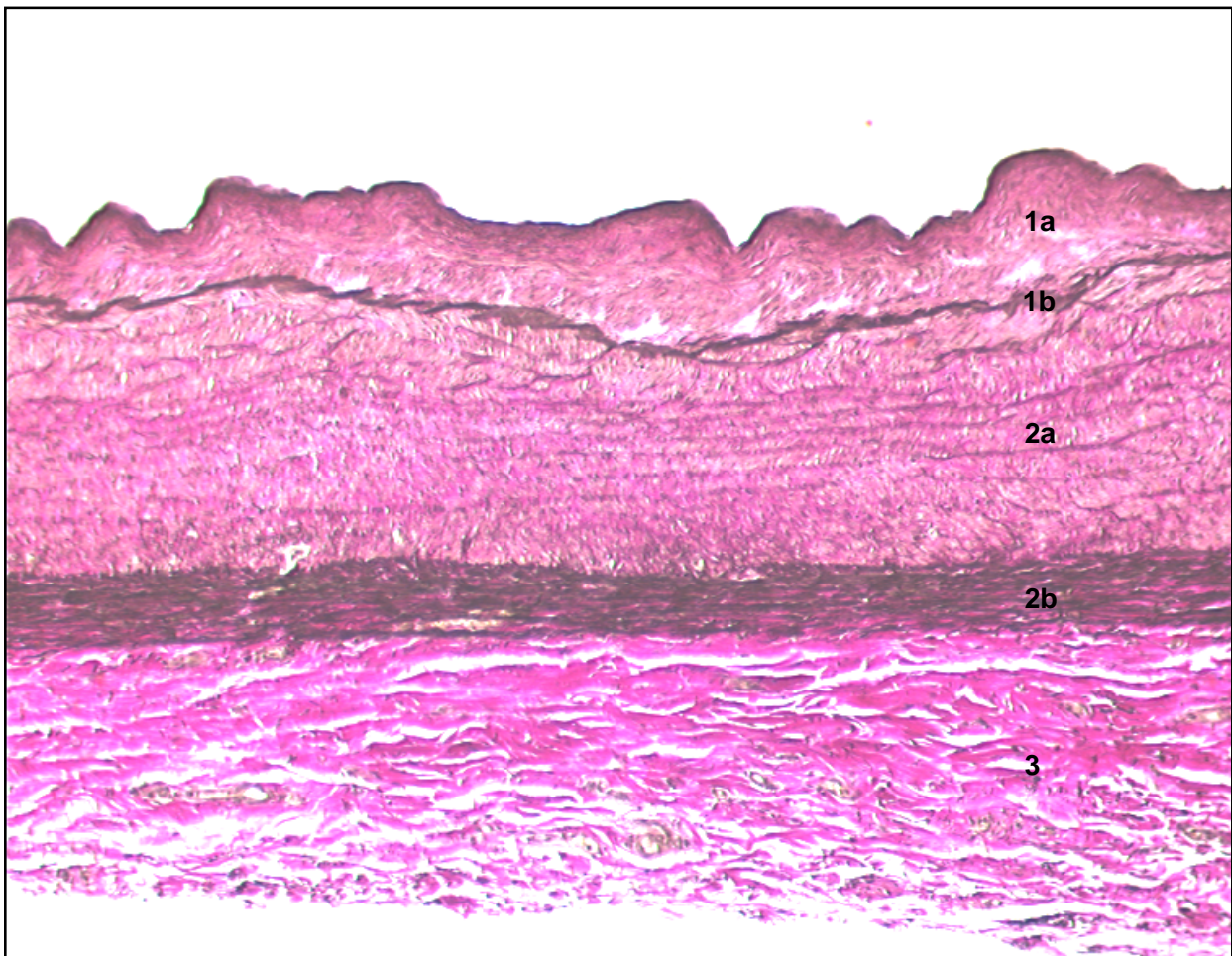


Abb. 4.1: Aufbau der Arterienwand (A. femoralis) eines 20 Wochen alten Läuferschweins (Verhoeff- und van Gieson-Färbung). 1a = Intima; 1b = Membrana elastica interna; 2a = Media; 2b = Membrana elastica externa; 3 = Adventitia

Nachteilig zeigte sich das hohe Risiko einer peripheren Infektion und der Ausbildung von Wundabszessen. Auch die geringe Fallzahl sollte für höhere Aussagekraft bei weiterführenden wissenschaftlichen Arbeiten vergrößert werden.

Die drei Vergleichsgruppen dieser Studie bestanden aus Gruppe 1 mit unbehandelten PTFE-Prothesen (N = 9), Gruppe 2 mit PLA-beschichteten PTFE-Prothesen (N = 10) und Gruppe 3 mit Hirudin und Iloprost in der PLA-Beschichtung (N = 12).

4.5. Laborparameter und Messergebnisse

Die Flussraten der Versuchsgruppen nach Implantation der Gefäßprothesen bewegten sich im typischen Bereich von Femoralarterien. Die Gruppen 1 und 2 zeigten nach 6 Wochen signifikant niedrigere Werte, während Gruppe 3 relativ konstante Flussraten behielt. Schon innerhalb der ersten Wochen wurden häufig fortschreitende Stenosierungen durch Pseudointimabildung und koagulative Ablagerungen im Ultraschall sichtbar. Da mitunter in den Untersuchungswochen falsch negative Ergebnisse entstanden, blieb die Ultraschalldiagnostik dennoch eine unsichere Methode, um die Bypassoffenheit zu verifizieren. Trotz hoher Störanfälligkeit der Ultraschallflussmesssonden blieb die Messung der Flussrate die wichtigste Methode, die Offenheit der Arterien zu bestimmen. Durch die Ergebnisse dieser Studie konnte der Nutzen einer antikoagulativen Beschichtung mit antithrombotischer Wirkstofffreigabe in Gefäßprothesen bestätigt werden.

Der Vergleich der Intimahyperplasiewerte der Gruppen 1 und 2 zeigen, dass PLA die Innenflächen glättet, Strömungsturbulenzen und Thrombogenität reduziert und die Intimahyperplasie in Hauben- und Fersenbereichen vermindert. Unerklärlich zeigt sich dagegen die geringere Intimahyperplasie im Bodenbereich der Gruppe 1 gegenüber Gruppe 2. Alle Mittelwerte der ersten Messpunkte des Boden-, Hauben- und Fersenbereiches der Gruppe 2 waren wesentlich stärker ausgeprägt, als die der Gruppe 3. Das zeigt, dass allein die antithrombotische und strömungsverbessernde Beschichtung nicht ausreicht um die Intimahyperplasie maximal zu senken. Deshalb bleibt PLA den alternativen Beschichtungsmaterialien durch seine zusätzliche Wirkstoffkompatibilität

überlegen. Die Kombination aus Prothesenglättung und dem Einsatz von antithrombotischen Substanzen wurde durch die signifikanten Unterschiede in allen drei Endothelbereichen verdeutlicht.

Da etliche Versuchstiere sowohl eine unbeschichtete als auch kontralateral eine antithrombotisch beschichtete Gefäßprothese erhielten, war die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) ein wichtiger Parameter zur Diagnostizierung einer systemischen Wirkung der aus dem PLA freigesetzten Substanzen. Diese hätte den Ausschluss dieser Tiere aus der Studie zur Folge gehabt, da Offenheitsrate und Intimahyperplasiestärke der Gruppen 1 und 2 beeinflusst worden wären. Da aber alle Mittelwerte der Gruppen den Referenzbereich nicht überschritten, konnte dies ausgeschlossen werden.

4.6. Anwendungsmöglichkeiten für die klinische Praxis

Die Beschichtung mit PEG-Hirudin und Iloprost konnte in dieser Studie die Thrombogenität effektiv senken⁵⁶. Ohne Nebenwirkungen und ohne Beeinflussungen der physiologischen Körperfunktionen wurden die wichtigsten negativen Einflussgrößen der Offenheitsrate reduziert. Die Intimahyperplasie bleibt der initiale kritische Schritt, der das rasche Fortschreiten eines Gefäßverschlusses maßgeblich beeinflusst⁹⁵. Denn 50% aller in den Koronarkreislauf implantierten Vv. saphenae werden nach 10 Jahren vor allem durch diesen Mechanismus verschlossen⁹⁶. Obwohl die körpereigene Vene das Mittel der Wahl beim Überbrücken von Koronarverschlüssen bleibt, gibt es oft keine Alternative zum synthetischen Bypass, da bei 40% der Patienten eine entsprechende Vene nicht mehr verfügbar ist²⁰. Während bei den transplantierten Körpervenen nach 3 Jahren noch über 70% offen sind, ist es bei den PTFE-Prothesen gerade noch eine Rate zwischen 10 und 34%^{11, 12, 13}. Die synthetische Gefäßprothese ist im klinischen Alltag dennoch zu einer Notwendigkeit geworden, obwohl die genannten Nachteile bekannt sind. Deshalb sollte eine randomisierte klinische Studie mit überzeugenden

Ergebnissen und fehlenden Nebenwirkungen so bald als möglich in der Gefäßchirurgie aufgegriffen werden, um in humanen Studien die klinische Überlegenheit gegenüber unbeschichteten Bypässen nachzuweisen. Das unkomplizierte Beschichtungsverfahren dieser Studie erleichtert den Eingang in den klinischen Anwendungsbereich. Überall wo kleinlumige Bypässe notwendig werden, wie im Koronarsystem oder der Körperperipherie, ist dieses System einsetzbar und kann die sonst schwerwiegenden Folgen der Gefäßprothesenimplantation mit erhöhter Morbiditäts- und Amputationsrate reduzieren ¹².

5. Zusammenfassung

Oft gibt es in der Gefäßchirurgie beim Gefäßersatz keine Alternative zur synthetischen Gefäßprothese, wenn körpereigene Venen pathologisch verändert sind oder bereits für Transplantationen verwendet wurden, auch wenn deren höhere Thrombogenität zu einer gesteigerten Frühverschlussrate führt. In der vorliegenden Studie wurden PTFE-Gefäßprothesen mit Poly(D,L-)Laktid (PLA) beschichtet, in welches die beiden anti-thrombotischen Wirkstoffe PEG-Hirudin und Iloprost eingearbeitet waren. Hirudin deaktiviert gezielt Thrombin in der Gerinnungskaskade und Iloprost verhindert die Agglutination von Thrombozyten und reduziert die Intimahyperplasie^{84, 85, 86, 87}. PLA ist eine Substanz, die nicht nur die Innenflächen alloplastischer Gefäßprothesen glättet und die Strömungsbedingungen verbessert, sondern auch im Blutssystem gleichmäßig resorbiert wird, so dass inkorporierte Substanzen kontinuierlich über mehrere Wochen abgegeben werden. So kann eine lokale Thrombosierung des Bypasslumens verhindert und die Intimahyperplasie, der auf die Anastomose folgenden Gefäßabschnitte, wesentlich reduziert werden^{56, 90}. Eine systemische Wirkung der Substanzen konnte ausgeschlossen werden. Die drei Versuchsgruppen von Läufer Schweinen, die sich durch ihre Ähnlichkeit des Blutsystems zum Menschen gut für gefäßchirurgische Studien eignen, bestanden aus Versuchstieren, denen entweder unbeschichtete PTFE-Prothesen (Gruppe 1), mit Polylaktid (PLA) beschichtete Prothesen (Gruppe 2) oder Prothesen, die mit PLA und inkorporiertem Hirudin und Iloprost beschichtet waren (Gruppe 3), innerhalb der A. femoralis inguinal implantiert wurden. Diese Studie zeigte, dass schon nach 6 Wochen durch alleinige PLA-Beschichtung die Thrombogenität und die Strömungsturbulenzen gesenkt und die Intimahyperplasie im Vergleich mit den unbeschichteten Bypässen reduziert werden konnte. In Gruppe 3 war die Intimahyperplasie dabei geringer ausgeprägt als in Gruppe 2. Die Reduktion der Thrombogenität der Bypässe durch die biodegradierbare PLA-Beschichtung von kleinlumigen PTFE-Prothesen mit PEG-Hirudin und Iloprost spiegelt sich in der hohen Offenheitsrate, der sicheren Hemmung der Pseudointima und der konstanten Flussraten wider. Alle antithrombotisch beschichteten Bypässe zeigten nur eine geringe Ausbildung

der Pseudointima, während diese an den Anastomosen der Gruppen 1 und 2 mitunter zu einem vollständigen Verschluss und zu einer gravierenden Senkung der Flussrate führte.

Diese Beschichtungsmethode senkte nicht nur die Thrombogenität der Innenflächen, die damit korrelierende Frühverschlussrate und die Ausbildung einer Pseudointima, sondern auch die intimale Hyperplasie in den distalen Anastomosen. Die verbesserten Strömungsbedingungen in den antithrombotisch beschichteten Bypässen zeigte sich vor allem durch die statistisch signifikant höheren Flussraten ^{76, 85}. Diese Ergebnisse bestätigen den Funktionsmechanismus des PLA und seine verlässliche Freigabe der antithrombotisch wirksamen Substanzen Hirudin und Iloprost.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Hooi JD, Stoffers HE, Kester AD, Rinkens PE, Kaiser V, van Ree JW, et al. Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease. The Limburg PAOD Study. *Peripheral Arterial Occlusive Disease. Scand J Prim Health Care.* 1998;16(3):177-182.
- (2) Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobsen D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001;286(11):1317-1324.
- (3) Hirsch AT, Hiatt WR. PAD awareness, risk, and treatment: new resources for survival - the USA PARTNERS program. *Vasc Med.* 2001;6(3 Suppl):9-12.
- (4) Vogt MT, Wolfson SK, Kuller LH. Lower extremity arterial disease and the aging process: a review. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(5):529-542.
- (5) Dawson I, Van Bockel JH. Reintervention and mortality after infrainguinal reconstructive surgery for leg ischaemia. *Br J Surg.* 1999;86(1):38-44.
- (6) Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation.* 1996;94(11):3026-3049.
- (7) Schmieder FA, Comerota AJ. Intermittent claudication: magnitude of the problem, patient evaluation, and therapeutic strategies. *Am J Cardiol.* 2001;87(12A):3D-13D.
- (8) Kunlin J. Le traitement de l'artérite oblitérante par la greffe veineuse. *Arch Mal Cœur.* 1949;42:371-2.
- (9) Dos Santos C. Sur la désobstruction des thromboses artérielles anciennes. *Mem Acad Chir.* 1947 ;73 :409.
- (10) Jeger E. Die Chirurgie der Blutgefäße und des Herzens. Berlin: Hirschwald, 1913.
- (11) Jacobsen HL, Baekgaard N, Christofferson JK. Below-knee popliteal and distal bypass with PTFE and vein cuff. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998;15:327-330.
- (12) Quinones-Baldrich WJ, Prego A, Ucelay-Gomez R, et al. Failure of PTFE infrainguinal revascularization: patterns, management alternatives, and outcome. *Ann Vasc Surg.* 1991;5:163-169.
- (13) Tilanus HW, Obertop H, Van Urk H, et al. Predictive factors for thrombosis of PTFE femoropopliteal bypass grafts and the management of this complication. *Neth J Surg.* 1988;40:37-40.

- (14) Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic Therapy. *Chest*. Sep 2004;126(3 Suppl):609S-626S.
- (15) Jackson MR, Johnson WC, Williford WO, et al. The effect of anticoagulation therapy and graft selection on the ischemic consequences of femoropopliteal bypass graft occlusion: results from a multicenter randomized clinical trial. *J Vasc Surg*. Feb 2002;35(2):292-298.
- (16) Pumphrey CW, Chesbro JH, Dewanjee MK, et al. In vivo quantitation of platelet deposition on human peripheral arterial bypass grafts using indium-111-labeled platelets. Effect of dipyridamole and aspirin. *Am J Cardiol*. Mar 1 1983;51(5):796-801.
- (17) Goldman MD, Simpson D, Hawker RJ, et al. Aspirin and dipyridamole reduce platelet deposition on prosthetic femoro-popliteal grafts in man. *Ann Surg*. Dec 1983;198(6):713-716.
- (18) Sotturai VS, Yao JS, Flinn WR, et al. Intimal hyperplasia and neointima: An ultrastructural analysis of thrombosed grafts in humans. *Surgery*. Jun 1983;93(6):809-817.
- (19) Imparato AM, Bracco A, Kim GE, et al. Intimal and neointimal fibrous proliferation causing failure of arterial reconstructions. *Surgery*. Dec 1972;72(6):1007-1017.
- (20) Lin PH, Chen C, Bush RL, Yao Q, Lumsden AB, Hanson SR. Small-caliber heparin-coated eptfe grafts reduce platelet deposition and neointimal hyperplasia in a baboon model. *J Vasc Surg*. 2004;22(1):46.
- (21) Gemell CH, Ramirez SM, Yeo EL, Sefton MV. Platelet activation in wholeblood by artificial surfaces – Identification of platelet-derived microparticles and activated platelet binding to leucocytes as material- induced activation events. *J Lab Clin Med*. 1995;125:276-287.
- (22) Schwartz CB, Purut CM, O' Donohoe MK, Smith PK, Hagen PO, Mc Cann RL. Quantitation of vascular outflow by measurement of impedance. *J Vasc Surg*. 1991;14(3):353-363.
- (23) Veith FJ, Gupta SK, Ascer E, White-Flores S, Samson RH, Scher LA, et al. Six year prospective multicenter randomized comparison of autologous saphenous vein and expanded polytetrafluoroethylene graft in intrainguinal arterial reconstructions. *J Vasc Surg*. 1986;3(1):104-114.
- (24) Veith FJ, Gupta S, Daly V. Management of early and late thrombosis of expanded polytetrafluoroethylene (PTFE) femoropopliteal bypass grafts: favorable prognosis with appropriate reoperation. *Surgery*. 1980;87(5):581-587.

- (25) Eickhoff JH, Broome A, Ericsson BF, Buchardt-Hansen HJ, Kordt KF, Mouritzen C, et al. Four years' results of a prospective, randomized clinical trial comparing polytetrafluorethylene and modified human umbilical vein for below-knee femoropopliteal bypass. *J Vasc Surg.* 1987;6(5):506-511.
- (26) Mamode N, Scott RN. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001487.
- (27) Carrel A. The surgery of blood vessels. *Bull Johns Hopk Hosp.* 1906;19:18-27.
- (28) Voorhees AB, Jaretzki A, Blakemore A. The use of tubes constructed from Vinyon "N" cloth in bridging arterial defects. 1952;135:332.
- (29) Hejazi SN. Gefäßchirurgie – ein historischer Rückblick. *Hessisches Ärzteblatt* 8.2001.
- (30) Rutherford RB, Jones DN, Bergentz SE, Bergqvist D, Comerota AJ, Dardik H, et al. Factors affecting the patency of infrainguinal bypass. *J Vasc Surg.* 1988;8(3):236-246.
- (31) Bergan JJ, Veith FJ, Bernhard VM, Yao JS, Flinn WR, Gupta SK, et al. Randomization of autogenous vein and polytetrafluoroethylene grafts in femoral-distal reconstruction. *Surgery.* 1982;92(6):921-930.
- (32) Johnson WC, Lee KK, A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal above-knee revascularisation: a prospective randomized Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Vasc Surg.* 2000;32(2):268-277.
- (33) Sterpetti AV, Schultz RD, Feldhaus RJ, Peetz D-JJ. Seven-year experience with polytetrafluoroethylene as above-knee femoropopliteal bypass graft. Is it worthwhile to preserve the autologous saphenous vein? *J Vasc Surg.* 1985;2(6):907-912.
- (34) Soyer T, Lempinen M, Cooper P, et al. A new venous prosthesis. *Surgery.* 1972;72(6):864-72.
- (35) Matsumoto H, Hasegawa T, Fuse K, et al. A new vascular prosthesis for a small calibre artery. *Surgery.* 1973;74(4):519-23.
- (36) Cambell CD, Goldfarb D, Detton DD, et al. Expanded polytetrafluoro-ethylene as a small artery substitute. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1974;20A:86-90.
- (37) Taylor RS. The use of PTFE in Great Britain. In: Greenhalgh RM, editor. *Femoro-distal Bypass.* London: *Pitman Medical.* 1981;211-17.
- (38) Veith FJ, Moss CM, Daly V, et al. New approaches to limb salvage by extended extra-anatomic bypasses and prosthetic reconstructions to foot arteries. *Surgery* 1978;84(6):764-74.

- (39) Didisheim P, Watson JT, Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, et al. Biomaterials Science, Academic Press, San Diego. 1996;283-297.
- (40) Ishimaru S, Wilson SE, et al. Effect of coacervated alpha-elastin on proliferation of vascular smooth muscle and endothelial cells. *Angiol.* 1998;49:289-297.
- (41) Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobsen D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001;286(11):1317-1324.
- (42) Greenwald SE, Berry CL, et al. Improving vascular grafts: the importance of mechanical and haemodynamic properties. *J Pathol.* 2000;190:292-299.
- (43) Hagerty RD, Salzman DL, Kleinert LB, Williams SK, et al. Cellular proliferation and macrophage populations associated with implanted expanded polytetrafluorethylene and polyethyleneterephthalate. *J Biomed Mater Res.* 2000;49:489-497.
- (44) Rashid ST, Salacinski HJ, Fuller BJ, et al. Engineering of bypass conduits to improve patency. *Cell Prolif.* Oct 2004;37(5):351-366.
- (45) Aldenhoff YB, van Der Veen FH, ter Woorst J, et al. Performance of a polyurethane vascular prosthesis carrying a dipyridamole (Persantin) coating on its luminal surface. *J Biomed Mater Res.* Feb 2001;54(2):224-233.
- (46) Salacinsky HJ, Tiwara A, Hamilton G, et al. Cellular engineering of vascular bypass grafts: role of chemical coatings for enhancing endothelial cell attachment. *Med Biol Eng Comput.* Nov 2001;39(6):609-618.
- (47) Khaffaf HA, Charlesworth D. Albumin-coated vascular prostheses: a five year follow-up. *J Vasc Surg.* 1996;23:686-690.
- (48) Klement P, Du YJ, et al. Blood-compatible biomaterials by surface coating with a novel antithrombin-heparin covalent complex. *Biomaterials.* 2002;23:527-535.
- (49) Shindo S, Takagi A, Whittermore AD. Improved patency of collagen-impregnated grafts after in vitro autogenous endothelial cell seeding. *J Vasc Surg.* 1987;6:325-32.
- (50) Skarja GA, Brash JL, Bishop P, Woodhouse KA. Protein and platelet interactions with thermally denatured fibrinogen and cross-linked fibrin coated surfaces. *Biomaterials.* 1998;19:2129-2138.
- (51) Woodhouse KA, Klement P, Chen V, Gorbet MB, Keeley FW, et al. Investigation of recombinant human elastin polypeptides as nonthrombogenic coatings. *Biomaterials.* 2003;11(43):69.

- (52) Schmidmaier G, Wildemann B, Bail H, Lucke M, Fuchs T, Stemberger A, et al. Local application of growth factors (IGF-I and TGF- β 1) from a biodegradable Poly(D,L-lactide) coating of osteosynthetic implants accelerates fracture healing in rats. *Bone*. 2001;28:341-350.
- (53) Alt E, Seliger C. Antithrombotic stent coatings: hirudin/iloprost combination. *Semin Interv Cardiol*. Sep-Dec 1998;3(3-4):177-183.
- (54) Schmidmaier G, Wildemann B, Stemberger A, et al. Biodegradable poly(D,L-lactide) coating of implants for continuous release of growth factors. *J Biomed Mater Res*. 2001;58:449-455.
- (55) Wildemann B, Lübberstedt M, Haas NP, Raschke M, Schmidmaier G. IGF-I and TGF-beta 1 incorporated in a poly(D,L-lactide) implant coating maintain their activity over long-term storage-cell culture studies on primary human osteoblast-like cells. *Biomaterials*. 2004;25(17):3639-3644.
- (56) Herrmann R, Schmidmaier G, Markl B, et al. Antithrombogenic coating of stents using a biodegradable drug delivery technology. *Thromb Haemost*. 1999;82:51-57.
- (57) Heise M, Kruger U, Settmacher U, et al. A new method of intraoperativ hydraulic impedance measurement provides valuable prognostic information about infrainguinal graft patency. *J Vasc Surg*. 1999;30:301-308.
- (58) Heise M, Kruger M, Pfitzmann R, et al. The influence of intraarterial prostaglandin E(1) on vascular hydraulic impedance and infrainguinal graft patency. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001;22:219-225.
- (59) Kissin M, Kansal N, Pappas PJ, et al. Vein interposition cuffs decrease the intimal hyperplastic response of PTFE bypass grafts. *J Vasc Surg*. 2000;31:69-83.
- (60) Sayers RD, Raptis S, Berce M, Miller JH. Long-term results of femorotibial bypass with vein or polytetrafluorethylene. *Br J Surg*. 1998;85:934-938.
- (61) Seifalian AM, Tiwari A, Hamilton G, et al. Improving the clinical patency of prosthetic vascular and coronary bypass grafts: the role of seeding and tissue engineering. *Artif Organs*. Apr 2002;26(4):307-320.
- (62) Bujan J, Garcia-Honduvilla N, Contreras L, et al. Coating PTFE vascular prostheses with a fibroblastic matrix improves cell retention when subjected to blood flow. *J Biomed Mater Res*. 1998;39:32-39.
- (63) Walpoth BH, Rogulenko R, Tikhvinskaia E, et al. Improvement of patency rate in heparin-coated small synthetic vascular grafts. *Circulation*. 1998;98:II319-II323.

- (64) Meinhart JG, Deutsch M, Fischlein T, et al. Clinical autologous in vitro endothelialization of 153 infrainguinal ePTFE grafts. *Ann Thorac Surg*. May 2001;71(5 Suppl):S327-331.
- (65) Gosselin C, Vorp DA, Warty V, et al. ePTFE coating with fibrin glue, FGF-1, and heparin: effect on retention of seeded endothelial cells. *J Surg Res*. 1996;60:327-332.
- (66) Kidane AG, Salacinski H, Tiwari A, et al. Anticoagulant and antiplatelet agents: their clinical and device applications together with usages to engineer surfaces. *Biomacromolecules*. May-Jun 2004;5(3):798-813.
- (67) Clowes AW, Karnovsky MJ. Suppression by heparin of smooth muscle cell proliferation in injured arteries. *Nature*. 1977;265:625-626.
- (68) Guyton JR, Rosenberg RD, Clowes AW, Karnovsky MJ. Inhibition of rat arterial smooth muscle cell proliferation by heparin: in vivo studies with anticoagulant and nonanticoagulant heparin. *Circ Res*. 1980;46:625-634.
- (69) Devine C, Mc Collum C. Heparin-bonded Dacron or polytetrafluoroethylene for femoropopliteal bypass: five-year results of a prospective randomized multicenter clinical trial. *J Vasc Surg*. Nov 2004;40(5):924-931.
- (70) Devine C, Hons B, McCollum C. Heparin-bonded Dacron or polytetrafluoroethylene for femoropopliteal bypass grafting: a multicenter trial. *J Vasc Surg*. Mar 2001;33(3):533-539.
- (71) Calaites JG, Liem TK, Spadone D, et al. The role of heparin-associated antiplatelet antibodies in the outcome of arterial reconstruction. *J Vasc Surg*. May 1999;29(5):779-785; discussion 785-776.
- (72) Curi MA, Skelly CL, Baldwin ZK, et al. Long-term outcome of infrainguinal bypass grafting in patients with serologically proven hypercoagulability. *J Vasc Surg*. Feb 2003;37(2):301-306.
- (73) Donaldson MC, Weinberg DS, Belkin M, et al. Screening for hypercoagulable states in vascular surgical practice: a preliminary study. *J Vasc Surg*. Jun 1990;11(6):825-831.
- (74) Ritter EF, Kim YB, Reischl HP, et al. Heparin coating of vascular prostheses reduces thromboemboli. *Surgery*. 1997;122:888-892.
- (75) Prietzel K, Pasquantonio J, Fleidner T, Stemberger A, Janczewski M. Inhibition of neointima proliferation with a novel, hirudin, prostacyclin analog eluting stent coating in an animal overstretch model. *Circulation*. 1996;94:A1522.
- (76) Gallo R, Padurean A, Toschi V, et al. Prolonged thrombin inhibition reduces restenosis after balloon angioplasty in porcine coronary arteries. *Circulation*. Feb 17 1998;97(6):581-588.

- (77) Kelly AB, Marzec UM, Krupski W, et al. Hirudin interruption of heparin-resistant arterial thrombus formation in baboons. *Blood*. Mar 1 1991;77(5):1006-1012.
- (78) Esslinger HU, Haas S, Maurer R, et al. Pharmacodynamic and safety results of PEG-Hirudin in healthy volunteers. *Thromb Haemost*. May 1997;77(5):911-919.
- (79) Bossavy JP, Sakariassen KS, Rubsamen K, et al. Comparison of the antithrombotic effect of PEG-hirudin and heparin in a human ex vivo model of arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. May 1999;19(5):1348-1353.
- (80) Grant SM, Goa KL. Iloprost. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischaemia and extracorporeal circulation procedures. *Drugs*. Jun 1992;43(6):889-924.
- (81) Kruger U, Scholz H, Heise M, et al. Effect of intravenous iloprost and alprostadil (PGE1) on peripheral resistance during femoro-distal reconstructions. *Int Angiol*. Dec 2000;19(4):358-365.
- (82) Diehm C, Abri O, et al. Iloprost, ein stabiles Prostacyclinderivat, bei arterieller Verschlusskrankheit im Stadium IV. *Dtsch Med Wochenschr*. 1989;114:783-788.
- (83) Korn RL, Fisher CA, Stenach N, Jeevanandam V, Addonizio VP. Iloprost reduces procoagulant activity in the extracorporeal circuit. *J Surg Res*. 1993;55:433-40.
- (84) Alexander B, Burnand KG, Lattimer CL, Humphries J, Gaffney PJ, Eastham D, Smith A. The effect of anticoagulation with subcutaneously delivered polyethylene glycol conjugated hirudin and recombinant tissue plasminogen activator on recurrent stenosis in the rabbit double-balloon injury model. *Acad Dep of Surg London*. 2004.
- (85) Alt E, Haehnel I, Beilharz C, Prietzel K, Preter D, Stemberger A, et al. Inhibition of neointima formation after experimental coronary artery stenting: a new biodegradable stent coating releasing hirudin and the prostacyclin analogue iloprost. *Circulation*. 2000;101:1453-1458.
- (86) Banning A, Brewer L, Wendt M, Groves PH, Cheadle H, Penny WJ, Crawford N. Local delivery of platelets with encapsulated iloprost to balloon injured pig carotid arteries: effect on platelet deposition and neointima formation. *Thromb Haemost*. 1997;77:190-6.
- (87) Berceli SA, Phaneuf MD, Gerfo PW. Evaluation of a novel hirudin-coated polyester graft to physiologic flow conditions: Hirudin bioavailability and thrombin uptake. *Vasc Surg*. 1998;27:1117-1127.

- (88) Knudtson ML, Flintoft VF, Roth DL, et al. Effect of short-term prostacyclin administration on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. Mar 1 1990;15(3):691-697.
- (89) Volker W, Bohm A, Schmidt A, Svahn CM, Gellerbring AK, Mattsson C, et al. Inhibition of smooth muscle cell proliferation and neointimal growth by low-anticoagulant heparin. *Arzneimittelforschung*. 1995;45: 546-550.
- (90) Brash JL, Hove PT. Protein adsorption studies on `standart` polymeric materials. *J Biomater Sci Polym*. 1993;4:591-599.
- (91) Ducasse E, Fleurisse L, Vernier G, et al. Interposition vein cuff and intimal hyperplasia: an experimental study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. Jun 2004;27(6):617-621.
- (92) Karges HE, Funk KA, Ronneberger H. Activity of coagulation and fibrinolysis parameters in animals. *Arzneimittelforschung*. Jun 1994;44(6):793-797.
- (93) Bassiouny HS, White S, Glagov S, et al. Anastomotic intimal hyperplasia: mechanical injury or flow induced. *J Vasc Surg*. Apr 1992;15(4):708-716; discussion 716-707.
- (94) Heise M, Kruger U, Ruckert R, et al. Correlation of intimal hyperplasia development and shear stress distribution at the distal end-side-anastomosis, in vitro study using particle image velocimetry. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. Oct 2003;26(4):357-366.
- (95) Clowes AW, Gown AM, Hanson SR, Reidy MA. Mechanism of arterial graft failure. I. Role of cellular proliferation in early healing of PTFE prostheses. *Am J Pathol*. 1985;118:43-54.
- (96) Petrofski JA, Hata JA, Gehrig TR, Hanish SI, Williams ML, Thompson RB, et al. Gene delivery to aortocoronary saphenous vein grafts in a large animal model of intimal hyperplasia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(1):27-33.
- (97) Alan BL, Changyi C, Kelly AC et al. Nonporous silicone polymer coating of expanded PTFE grafts reduces graft neointimal hyperplasia in dog and baboon models. *J Vasc Surg*. 1996;24:825.
- (98) Bastounis E, Georgopoulos S, Maltezos C. PTFE-vein composite grafts for critical limb ischemia: a valuable alternative to all-autogenous infrageniculate reconstructions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999;18:127-132.
- (99) Brock FE, Abri O, et al. Iloprost in der Behandlung ischaemischer Gewebläsionen bei Diabetikern. *Schweiz Med Wschr*. 1990;120:7-1482.

- (100) Callow AD. Current status of vascular grafts. *Surg Clin North Am.* 1982;62:501-13.
- (101) Changyi Chen MD, Stephen R, Alan B, et al. Boundary layer infusion of heparin prevents thrombosis and reduces neointimal hyperplasia in venous PTFE grafts without systemic anticoagulation. *J Vasc Surg.* 1995;22:237-47.
- (102) Chen C, Lumsden AB, Ofenloch JC, et al. Phosphorylcholine coating of ePTFE grafts reduces neointimal hyperplasia in canine model. *Ann Vasc Surg.* 1997;11:74-79.
- (103) Chen C, Mattar SG, Hughes JD, Pierce GF, Cook JE, et al. Recombinant mitotoxin basic fibroblast growth factor-saporin reduces venous anastomotic intimal hyperplasia in the arteriovenous graft. *Circulation.* 1996;94:1989-1995.
- (104) Cheung J, Todd M, Turnbull R, Allison B, Mornin L, et al. Longer term assessment of photodynamic therapy for intimal hyperplasia: a pilot study. *J Photochem Photobiol.* 2004;73:141-147.
- (105) Chiu YL, Chou YL, Jen CYJ. Platelet deposition onto fibrin-coated surfaces under flow conditions. *Blood Cells.* 1998;13:437-447.
- (106) Debus ES, Larena-Avellaneda A, Dietz UA, et al. Die silikonbeschichtete Polyesterprothese. *Gefäßchirurgie.* 2002;7:65-69.
- (107) Donnell TF, Farber SP, Richmand DM, Deterling RA, Callow AD. Above-knee polytetrafluorethylene femoropopliteal bypass graft: is it a reasonable alternative to the above-knee reversed autogenous vein graft?. *Surgery.* 1983;94:26-31.
- (108) Dutoya S, Verna F, Lefebvre F, Rabaud M. Elastin-derived protein coating onto poly(ethylene terephthalate). Technical, microstructural and biological studies. *Biomaterials.* 2000;21:1521-1529.
- (109) Kwon IC, Bae YH, Kim SW. Heparin release from polymer complex. *J Control Release.* 1994;30:155-159.
- (110) Parsons RE, Suggs WD, Veith FJ. Polytetrafluorethylene bypasses to infrapopliteal arteries without cuffs or patches: A better option than amputation in patients without autologous vein. *J Vasc Surg.* 1996;23:347-356.
- (111) Prime KL, Whitesides GM. Self-assembled organic monolayers – Model systems for studying adsorption of proteins at surfaces. *Science.* 1991;252:1164–1167.

- (112) Quinones-Baldrich WJ, Busuttill RW, Baker JD, Vescera CL, Ahn SS, Machleder HI, Moore WS. Is the preferential use of polytetrafluorethylene grafts for femoropopliteal bypass justified? *J Vasc Surg.* 1988;8:219-28.
- (113) Ramesh K, Thomas R, Alexander W. Mechanism of healing in synthetic grafts. *J Vasc Surg.* 1987;6:429-36.
- (114) Rao K, Joseph T. Collagen graft copolymers and their biomedical applications. In: Nimni ME, Editor, *Collagen*, CRC Press, *Boca Raton*. 1988;63-86.
- (115) Rosenthal D, Evans RD, Kinsey J, Seagraves MA, Lamis PA, Clark MD, et al. Prosthetic above-knee femoropopliteal bypass for intermittent claudication. *J Cardiovasc Surg.* 1990;31:462-468.
- (116) Tiwari A, Cheng KS, Salacinski H, Hamilton G, Seifalian AM. Improving the patency of vascular bypass grafts: the role of suture materials and surgical techniques on reducing anastomotic compliance mismatch. *Eur J Vasc Endo Surg.* 2003;25:287-295.
- (117) Tricht IV, Wachter D, Tordoir J, Verdonck P, et al. Hemodynamics in a compliant hydraulic in vitro model of straight versus tapered PTFE arteriovenous graft. *J Surg Res.* 2004;116(2):297-304.
- (118) Tyrell MR, Wolfe JH. Myointimal hyperplasia in vein collars for ePTFE grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997;14:33-36.
- (119) Van Cappelle HG, Deutman R, van Horn JR, et al. Use of Swanson silicone trapezium implant for treatment of primari osteoarthritis: long term results. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83:999-1004.
- (120) Wernecke KD, et al. *Planung und Auswertung medizinischer Studien; Medizinische Biometrie 2001.* Universitätsklinikum Charité der Humboldt-Universität zu Berlin.
- (121) Weyand M, Kerber S, Schmid C, Rolf N, Scheld HH. Coronary artery bypass grafting with an expanded polytetrafluorethylene graft. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:1240-1244.
- (122) Wu MH, Shi Q, Wechezak AR, Clowes AW, Gordon IL, Sauvage LR. Definitive proof of endothelialization of a Dacron arterial prosthesis in a human being. *J Vasc Surg.* 1995;21:862-7.
- (123) Wyers MC, Phaneuf MD, et al. In vivo assessment of a novel Dacron surface with covalently bound recombinant hirudin. *Cardiovasc Pathol.* 1999;8:153-159.

- (124) Zilla P, Deutsch M, Meinhart J, Puschmann R, Eberl T, Minar E, Dudczak R, Lugmaier H, Schmidt P, Noszian I. Clinical in vitro endothelialization of femoropopliteal bypass grafts: An actuarial follow-up over three years. *J Vasc Surg.* 1994;19:540-8.
- (125) Hufnagel CA. Heparin bonded surfaces in vascular grafts. In: Stanley JC, Burkel WE, Lindenauer SM, Bartlett RH, Turcotte JG, eds. *Biologic and synthetic vascular prostheses.* New York: Grune & Stratton, Inc, 1982.
- (126) Cruz D, Karlsberg R, Takano Y, et al. Subacute stent thrombosis associated with a heparin-coated stent and heparin-induced thrombocytopenia. *Catheter Cardiovasc Interv.* Jan 2003;58(1):80-83.
- (127) Allen BT, Long JA, Clark RE, et al. Influence of endothelial cell seeding on platelet deposition and patency in small-diameter Dacron arterial grafts. *J Vasc Surg.* Jan 1984;1:224-33.
- (128) Clowes AW, Kirkman TR, Clowes MM. Mechanism of arterial graft failure. Chronic endothelial and smooth muscle cell proliferation in healing polytetrafluoroethylene prostheses. *J Vasc Surg.* Jun 1986;8:77-84.
- (129) Salacinski HJ, Punshon G, Krijgsman B, et al. A hybrid compliant vascular graft seeded with microvascular endothelial cells extracted from human omentum. *Art Org.* 2001;25(12):974-982.
- (130) Zacharias RK, Kirkman TR, Clowes AW. Mechanisms of healing in synthetic grafts. *J Vasc Surg.* 1987;6:429-36.

7. Tabellen- und Formelanhang

7.1. Tabellen

Tier-Nr./Gr.	leu-0	leu-1	leu-2	leu-3	leu-4	leu-5
116/1	13,8	11,1	8,91	13,2	11,3	13,5
117/1	20,9	17,5		14,6	16,5	15,2
118/1		12,2	14	10,1	12,4	10,6
119/1		15,4	16	16,5	16	15,8
125/1		14,9	14,9			
127/1	23,26	28,4	22,3		22,7	
128/1		15,8				
Mittelwerte	19,81	16,8	15,26	13,58	16,13	15,08
SD	4,14	5,65	4,79	2,33	4,09	3,54
121/2		17,1	19	13,2	16,83	15,7
122/2		12,8	12,6	10,9	12,1	10,8
123/2			20,4	18,6	20,1	19,5
124/2	19,3	20	24,8	20,4	23,4	20,6
126/2	21,3	17,2	15,1	13,5	17,9	20,3
130/2		23,78	22,79	16,84	23,6	19,8
132/2	23,7	19,5	27,43	23,9	26,7	25,4
133/2	19,7	15,6	18,57	23,73	17	17,3
Mittelwerte	20,9	17,66	20,06	18,22	19,96	18,44
SD	2,43	3,69	4,92	4,97	5,01	4,53
t-Werte	-0,39	-0,34	-1,72	-1,92	-1,49	-1,73
P-Werte	0,7	0,73	0,11	0,08	0,16	0,19
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 1: Leukozyten (nl) der Versuchstiere der Gruppe 1 (ohne Hirudin/Iloprost-Bypass) und der Gruppe 2 (mit Hirudin/Iloprost-Bypass)

Die Tiere wurden nach ihrer Nummer und ihrer Gruppe vertikal geordnet; horizontal sind die Untersuchungswochen angegeben: leu-0 = präoperativer Leukozytenwert, leu-1 = Leukozytenwert nach 1 Woche, leu-2 bis leu-5 = Leukozytenwerte der 2. bis zur 5. Woche; SD = Standardabweichung, n.s. = nicht signifikant.

Tier-Nr./Gr.	li-di-fl-1	li-di-fl-2	li-di-fl-3	li-di-ho-1	li-di-ho-2	li-di-ho-3	li-di-ho-4	li-di-he-1	li-di-he-2	li-di-he-3	li-di-he-4
117/PTFE	0,03	0,028	0,026	0,8	0,63	0,5	0,43	0,84	0,7	0,58	0,43
118/PTFE	0,034	0,028	0,023	0,1	0,082	0,066	0,05	0,086	0,076	0,068	0,051
122/PTFE	0,019	0,012	0,0076	1,049	0,067	0,051	0,042	0,106	0,073	0,057	0,03
	re-di-fl-1	re-di-fl-2	re-di-fl-3	re-di-ho-1	re-di-ho-2	re-di-ho-3	re-di-ho-4	re-di-he-1	re-di-he-2	re-di-he-3	re-di-he-4
116/PTFE	0,057	0,046	0,041	0,19	0,15	0,083	0,065	0,26	0,17	0,073	0,054
117/PTFE	0,046	0,045	0,044	0,27	0,19	0,15	0,13	0,36	0,14	0,14	0,13
119/PTFE	0,035	0,029	0,021	0,39	0,32	0,28	0,17	0,18	0,13	0,1	0,098
125/PTFE	0,08	0,06	0,04	0,59	0,35	0,24	0,19	0,78	0,7	0,5	0,31
Mittelwert	0,04	0,03	0,02	0,48	0,25	0,19	0,15	0,37	0,28	0,21	0,15
SD	0,02	0,01	0,01	0,34	0,19	0,16	0,13	0,31	0,28	0,22	0,15
Tier-Nr./Gr.	li-di-fl-1	li-di-fl-2	li-di-fl-3	li-di-ho-1	li-di-ho-2	li-di-ho-3	li-di-ho-4	li-di-he-1	li-di-he-2	li-di-he-3	li-di-he-4
116/PDLLA	0,076	0,063	0,055	0,12	0,092	0,046	0,033	0,23	0,12	0,075	0,033
119/PDLLA	0,015	0,014	0,013	0,29	0,11	0,067	0,053	0,26	0,21	0,15	0,098
121/PDLLA	0,041	0,036	0,033					0,12	0,083	0,047	0,031
127/PDLLA	0,19	0,18	0,16	0,24	0,22	0,2	0,15				
	re-di-fl-1	re-di-fl-2	re-di-fl-3	re-di-ho-1	re-di-ho-2	re-di-ho-3	re-di-ho-4	re-di-he-1	re-di-he-2	re-di-he-3	re-di-he-4
118/PDLLA	0,031	0,025	0,022	0,75	0,56	0,4	0,28	0,44	0,39	0,31	0,21
127/PDLLA	0,21	0,21	0,19	0,82	0,79	0,78	0,63	0,35	0,3	0,25	0,22
128/PDLLA	0,29	0,22	0,14	0,27	0,25	0,21	0,13	0,45	0,43	0,22	0,16
Mittelwert	0,12	0,1	0,08	0,43	0,33	0,28	0,21	0,3	0,25	0,17	0,12
SD	0,1	0,09	0,07	0,27	0,27	0,27	0,22	0,12	0,14	0,1	0,08
t-Wert	-1,91	-2,01	-2,07	0,3	-0,61	-0,72	-0,58	0,47	0,22	0,41	0,45
P-Wert	0,08	0,06	0,05	0,76	0,55	0,48	0,56	0,64	0,82	0,68	0,65
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 2: Intimahyperplasie (mm) der Versuchstiere mit PTFE- und P(D,L)LA-Gefäßprothesen

Die Tiere wurden nach ihrer Nummer und der Bypassart vertikal geordnet; horizontal sind die Messpunkte eines Messbereiches angegeben: li = linke A. femoralis des Versuchstieres, re = rechte A. femoralis, di = distaler Anastomosenbereich, fl = Floor/Boden-Bereich, ho = Hood/Hauben Bereich, he = Heel/Versen-Bereich, 1 - 4 = 1. - 4. Messpunkt, SD = Standardabweichung, n.s. = nicht signifikant.

Tier-Nr./Gr.	li-di-fl-1	li-di-fl-2	li-di-fl-3	li-di-ho-1	li-di-ho-2	li-di-ho-3	li-di-ho-4	li-di-he-1	li-di-he-2	li-di-he-3	li-di-he-4
117/PTFE	0,03	0,028	0,026	0,8	0,63	0,5	0,43	0,84	0,7	0,58	0,43
118/PTFE	0,034	0,028	0,023	0,1	0,082	0,066	0,05	0,086	0,076	0,068	0,051
122/PTFE	0,019	0,012	0,0076	1,049	0,067	0,051	0,042	0,106	0,073	0,057	0,03
	re-di-fl-1	re-di-fl-2	re-di-fl-3	re-di-ho-1	re-di-ho-2	re-di-ho-3	re-di-ho-4	re-di-he-1	re-di-he-2	re-di-he-3	re-di-he-4
116/PTFE	0,057	0,046	0,041	0,19	0,15	0,083	0,065	0,26	0,17	0,073	0,054
117/PTFE	0,046	0,045	0,044	0,27	0,19	0,15	0,13	0,36	0,14	0,14	0,13
119/PTFE	0,035	0,029	0,021	0,39	0,32	0,28	0,17	0,18	0,13	0,1	0,098
125/PTFE	0,08	0,06	0,04	0,59	0,35	0,24	0,19	0,78	0,7	0,5	0,31
Mittelwert	0,04	0,03	0,02	0,48	0,25	0,19	0,15	0,37	0,28	0,21	0,15
SD	0,02	0,01	0,01	0,34	0,19	0,16	0,13	0,31	0,28	0,22	0,15
Tier-Nr./Gr.	li-di-fl-1	li-di-fl-2	li-di-fl-3	li-di-ho-1	li-di-ho-2	li-di-ho-3	li-di-ho-4	li-di-he-1	li-di-he-2	li-di-he-3	li-di-he-4
126/Hiru-Ilo	0,03	0,02	0,01	0,08	0,061	0,057	0,053	0,13	0,1	0,15	0,061
130/Hiru-Ilo	0,076	0,07	0,067	0,23	0,19	0,13	0,13	0,22	0,19	0,14	0,12
132/Hiru-Ilo	0,055	0,046	0,025	0,24	0,21	0,21	0,21	0,057	0,043	0,031	0,022
133/Hiru-Ilo	0,051	0,046	0,035	0,16	0,14	0,13	0,13	0,078	0,051	0,049	0,028
	re-di-fl-1	re-di-fl-2	re-di-fl-3	re-di-ho-1	re-di-ho-2	re-di-ho-3	re-di-ho-4	re-di-he-1	re-di-he-2	re-di-he-3	re-di-he-4
121/Hiru-Ilo	0,0076	0,0076	0,0076	0,028	0,02	0,012	0,0076	0,038	0,022	0,019	0,018
122/Hiru-Ilo	0,06	0,045	0,038	0,047	0,041	0,038	0,034	0,047	0,032	0,031	0,022
123/Hiru-Ilo	0,0068	0,0068	0,0068	0,045	0,041	0,031	0,031	0,023	0,015	0,014	0,014
126/Hiru-Ilo	0,12	0,075	0,048	0,67	0,51	0,34	0,24	0,7	0,63	0,54	0,52
130/Hiru-Ilo	0,087	0,082	0,078	0,26	0,21	0,18	0,14	0,27	0,21	0,19	0,15
132/Hiru-Ilo	0,11	0,084	0,084	0,34	0,16	0,14	0,13	0,25	0,15	0,11	0,11
133/Hiru-Ilo	0,047	0,044	0,032	0,23	0,2	0,17	0,14	0,17	0,13	0,11	0,1
Mittelwert	0,05	0,04	0,03	0,2	0,16	0,13	0,11	0,18	0,14	0,12	0,1
SD	0,03	0,02	0,02	0,16	0,13	0,09	0,07	0,19	0,17	0,14	0,14
t-Wert	-1,04	-1,06	-0,91	2,35	1,18	1,08	0,82	1,62	1,3	1,03	0,72
P-Wert	0,31	0,3	0,37	0,03	0,25	0,29	0,42	0,12	0,2	0,31	0,48
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 3: Intimahyperplasie (mm) der Versuchstiere mit PTFE- und Hirudin/Iloprost-Gefäßprothesen

Die Tiere wurden nach ihrer Nummer und der Bypassart vertikal geordnet; horizontal sind die Messpunkte eines Messbereiches angegeben: li = linke A. femoralis des Versuchstieres, re = rechte A. femoralis, di = distaler Anastomosenbereich, fl = Floor/Boden-Bereich, ho = Hood/Hauben-Bereich, he = Heel/Versen-Bereich, 1 - 4 = 1. - 4. Messpunkt, SD = Standardabweichung, n.s. = nicht signifikant.

Tier-Nr./Gr.	li-di-fl-1	li-di-fl-2	li-di-fl-3	li-di-ho-1	li-di-ho-2	li-di-ho-3	li-di-ho-4	li-di-he-1	li-di-he-2	li-di-he-3	li-di-he-4
116/PDLLA	0,076	0,063	0,055	0,12	0,092	0,046	0,033	0,23	0,12	0,075	0,033
119/PDLLA	0,015	0,014	0,013	0,29	0,11	0,067	0,053	0,26	0,21	0,15	0,098
121/PDLLA	0,041	0,036	0,033					0,12	0,083	0,047	0,031
127/PDLLA	0,19	0,18	0,16	0,24	0,22	0,2	0,15				
	re-di-fl-1	re-di-fl-2	re-di-fl-3	re-di-ho-1	re-di-ho-2	re-di-ho-3	re-di-ho-4	re-di-he-1	re-di-he-2	re-di-he-3	re-di-he-4
118/PDLLA	0,031	0,025	0,022	0,75	0,56	0,4	0,28	0,44	0,39	0,31	0,21
127/PDLLA	0,21	0,21	0,19	0,82	0,79	0,78	0,63	0,35	0,3	0,25	0,22
128/PDLLA	0,29	0,22	0,14	0,27	0,25	0,21	0,13	0,45	0,43	0,22	0,16
Mittelwert	0,12	0,1	0,08	0,43	0,33	0,28	0,21	0,3	0,25	0,17	0,12
SD	0,1	0,09	0,07	0,27	0,27	0,27	0,22	0,12	0,14	0,1	0,08
Tier-Nr./Gr.	li-di-fl-1	li-di-fl-2	li-di-fl-3	li-di-ho-1	li-di-ho-2	li-di-ho-3	li-di-ho-4	li-di-he-1	li-di-he-2	li-di-he-3	li-di-he-4
126/Hiru-Ilo	0,03	0,02	0,01	0,08	0,061	0,057	0,053	0,13	0,1	0,15	0,061
130/Hiru-Ilo	0,076	0,07	0,067	0,23	0,19	0,13	0,13	0,22	0,19	0,14	0,12
132/Hiru-Ilo	0,055	0,046	0,025	0,24	0,21	0,21	0,21	0,057	0,043	0,031	0,022
133/Hiru-Ilo	0,051	0,046	0,035	0,16	0,14	0,13	0,13	0,078	0,051	0,049	0,028
	re-di-fl-1	re-di-fl-2	re-di-fl-3	re-di-ho-1	re-di-ho-2	re-di-ho-3	re-di-ho-4	re-di-he-1	re-di-he-2	re-di-he-3	re-di-he-4
121/Hiru-Ilo	0,0076	0,0076	0,0076	0,028	0,02	0,012	0,0076	0,038	0,022	0,019	0,018
122/Hiru-Ilo	0,06	0,045	0,038	0,047	0,041	0,038	0,034	0,047	0,032	0,031	0,022
123/Hiru-Ilo	0,0068	0,0068	0,0068	0,045	0,041	0,031	0,031	0,023	0,015	0,014	0,014
126/Hiru-Ilo	0,12	0,075	0,048	0,67	0,51	0,34	0,24	0,7	0,63	0,54	0,52
130/Hiru-Ilo	0,087	0,082	0,078	0,26	0,21	0,18	0,14	0,27	0,21	0,19	0,15
132/Hiru-Ilo	0,11	0,084	0,084	0,34	0,16	0,14	0,13	0,25	0,15	0,11	0,11
133/Hiru-Ilo	0,047	0,044	0,032	0,23	0,2	0,17	0,14	0,17	0,13	0,11	0,1
Mittelwert	0,059	0,047	0,03	0,2	0,16	0,13	0,11	0,18	0,14	0,12	0,1
SD	0,037	0,027	0,02	0,16	0,13	0,09	0,07	0,19	0,17	0,14	0,14
t-Wert	1,8	2,01	2	2,16	1,75	1,7	1,37	1,44	1,34	0,71	0,29
P-Wert	0,09	0,06	0,06	0,04	0,09	0,1	0,18	0,16	0,19	0,48	0,76
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 4: Intimahyperplasie (mm) der Versuchstiere mit P(D,L)LA- und Hirudin/Iloprost-Gefäßprothesen

Die Tiere wurden nach ihrer Nummer und der Bypassart vertikal geordnet; horizontal sind die Messpunkte eines Messbereiches angegeben: li = linke A. femoralis des Versuchstieres, re = rechte A. femoralis, di = distaler Anastomosenbereich, fl = Floor/Boden-Bereich, ho = Hood/Hauben-Bereich, he = Heel/Versen-Bereich, 1 - 4 = 1. - 4. Messpunkt, SD = Standardabweichung, n.s. = nicht signifikant.

Gruppen	Quick	tpz-0	tpz-1	tpz-2	tpz-3
ohne Hiru/Ilo: 1	116	98	107	99	92
1	117	102	130		130
1	118		91		104
1	119		93	107	94
1	125		130	100	
1	127	96	90	81	
1	128	116	120		
	Mittelwerte	104	106,7	95,6	105,6
	SD	8,12	15,91	13,31	15,19
mit Hiru/Ilo: 2	121		93	87	84
2	122		84	84	127
2	123	117		83	120
2	124	102	130	102	120
2	126	108	116		108
2	130		105	87	98
2	132	89	107	91	89
2	133	94	91	92	92
	Mittelwerte	100,5	105,7	90,7	104,2
	SD	12,23	18,4	7,04	17,53
	t-Werte	0,51	0,1	0,82	0,13
	P-Werte	0,62	0,91	0,43	0,89
	Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 5: Thromboplastinzeit (TPZ, Quick, in %) der Versuchstiere der Gruppe 1 (ohne Hirudin/Iloprost-Bypass) und der Gruppe 2 (mit Hirudin/Iloprost-Bypass)

Die Tiere wurden nach ihrer Gruppe und ihrer Nummer vertikal geordnet; horizontal sind die Untersuchungswochen angegeben: tpz-0 = präoperativer TPZ-Wert, tpz-1 = TPZ-Wert nach 1 Woche, tpz-2 bis tpz-3 = TPZ-Werte der 2. bis 3. Woche; SD = Standardabweichung, n.s. = nicht signifikant.

Tier-Nr./Gr.	aptt-0	aptt-1	aptt-2	aptt-3	aptt-4	aptt-5
116/1	37,3	34,6	22	33,1	35	34,3
117/1	43,3	27,8		22	29,4	22
118/1		31,4		22	28,3	30,6
119/1		24,1	36,4	34	35,4	33,5
125/1		22				
127/1	35,5	24,5	30,8		31,4	31,1
128/1	22	36,9				
Mittelwerte	31,96	30,61	30,67	29,16	32,03	30,96
SD	9,67	5,21	6,21	6,56	2,89	4,67
121/2		30,6	36,1	33,5	33,7	
122/2		31,7	22	21,5	24,5	22
123/2	47,4		22	34	30,2	24,6
124/2	40,8	38,3	35,3	34,8	35,2	36,4
126/2	21,7	35	33,5	34,7	32,7	34,3
130/2		23,1	31,1	24	26,8	23,5
132/2	21,1	38,6	38,9	34,8	34,1	36,4
133/2	26,9	45,9	41,1	24,7	32,2	32,7
Mittelwerte	34,05	32,88	32,35	29,61	30,95	29,26
SD	12,14	8,68	7,72	5,91	4,01	6,65
t-Werte	-0,28	-0,59	-0,36	-0,12	0,54	0,51
P-Werte	0,78	0,56	0,72	0,9	0,59	0,61
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 6: (aPTT, in sec) der Versuchstiere der Gruppe 1 (ohne Hirudin/Iloprost-Bypass) und der Gruppe 2 (mit Hirudin/Iloprost-Bypass)

Die Tiere wurden nach ihrer Nummer und ihrer Gruppe vertikal geordnet; horizontal sind die Untersuchungswochen angegeben: aptt-0 = präoperativer aPTT-Wert, aptt-1 = aPTT-Wert nach 1 Woche, aPTT-2 bis aPTT-5 = aPTT-Werte der 2. - 5. Woche; SD = Standardabweichung, n.s. = nicht signifikant.

Tier-Nr./Gr.	thr-0	thr-1	thr-2	thr-3	thr-4	thr-5
116/1	981	723	68	775	702	643
117/1	646	742		611	723	605
118/1		579	575	621	583	624
119/1		528				
125/1		798	359			
127/1	458	517	688		548	
128/1		694				
Mittelwerte	669,25	640,71	446,75	598,25	639,8	583,75
SD	222,35	96,12	269,68	160,17	74,92	81,98
121/2		460	494	412	489	465
122/2		560	647	543	658	603
123/2			541	372		456
124/2	520		971	530	520	665
126/2	592	702	456	386	643	463
130/2		399	281	233	297	238
132/2	628	510	524	487	452	602
133/2	476	478	565	646	536	563
Mittelwerte	541,33	534,16	547,75	460,42	492	513,14
SD	78,21	139,84	206,87	134,59	118,24	143,06
t-Werte	0,93	1,62	-0,72	1,53	2,4	0,89
P-Werte	0,39	0,13	0,48	0,16	0,039	0,39
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,05	n.s.

Tabelle 7: Thrombozyten (nl) der Versuchstiere der Gruppe 1 (ohne Hirudin/Iloprost-Bypass) und der Gruppe 2 (mit Hirudin/Iloprost-Bypass)

Die Versuchstiere wurden nach ihrer Nummer und ihrer Gruppe vertikal geordnet; horizontal sind die Untersuchungswochen angegeben: thr-0 = präoperativer Thrombozytenwert, thr-1 = Thrombozytenwert nach 1 Woche, thr-2 bis thr-5 = Thrombozytenwerte der 2. bis zur 5. Woche; SD = Standardabweichung, n.s. = nicht signifikant.

Tier-Nr./Gr.	hb-0	hb-1	hb-2	hb-3	hb-4	hb-5
116/1	9,8	8,5	9	8,1	9,4	8,5
117/1	9,6	9,6		9,2		9,6
118/1		8,7	9,3	10,1	8,6	9,2
119/1		9,3	9,5	10,6	9,2	10,3
125/1		8,2	9,7			
127/1	8,8	9,4	10,6		10	9,2
128/1		10,5				
Mittelwerte	9,3	9,38	9,84	9,72	9,5	9,43
SD	0,47	0,66	0,8	1,07	0,67	0,61
121/2		9,1	10			
122/2		8,1	8,9	9,2	9,3	8,9
123/2			10,5	10,2		10,3
124/2	8,6	9,7	9,9	10	9,8	9,6
126/2	9	9,7	10,8	10,6	10,3	9,8
130/2		7,9	9,1	10,3	10,2	8,6
132/2	9,3	8,4	8,6	10,4	11,3	9,8
133/2	7,7	7,9	7,7	8,3	9,2	7,8
Mittelwerte	8,53	8,47	9,3	9,73	9,96	9,16
SD	0,8	0,67	0,9	0,82	0,85	0,9
t-Werte	1,6	2,54	1,08	-0,02	-0,94	0,59
P-Werte	0,17	0,02	0,29	0,98	0,37	0,56
Signifikanz	n.s.	<0,03	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 8: Hämoglobin (g/dl) der Versuchstiere der Gruppe 1 (ohne Hirudin/Iloprost-Bypass) und der Gruppe 2 (mit Hirudin/Iloprost-Bypass)

Die Versuchstiere wurden nach ihrer Nummer und ihrer Gruppe vertikal geordnet; horizontal sind die Untersuchungswochen angegeben: hb-0 = präoperativer Hämoglobinwert, hb-1 = Hämoglobinwert nach 1 Woche, hb-2 bis hb-5 = Hämoglobinwerte der 2. bis zur 5. Woche; SD = Standardabweichung, n.s. = nicht signifikant.

7.2. Formeln

(1) Stichprobenvarianz s^2

$(\bar{x}_1 - x)^2$ = Abweichung, $(\bar{x}_2 - x)^2$ = Messwert – Mittelwert, $(n-1)$ = Fallzahl

$$s^2 = \frac{(x_1 - x)^2 + (x_2 - x)^2}{(n - 1)}$$

(2) Standardabweichung s

s^2 = Stichprobenvarianz (Streuung)

$$s = \sqrt{s^2}$$

(3) t-Wert

d = Mittelwert der Differenzen, sd = Standardabweichung dieser Differenzen, n = Fallzahl

$$t = \frac{\bar{d}}{sd} \sqrt{n}$$

(4) P-Wert

h = absolute Häufigkeit, n = Anzahl der Ereignisse

$$P(E) = \frac{h}{n}$$

8. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
dl	Deziliter
g	Gramm
hb	Hämoglobin
HIT	Heparin induzierte Thrombopenie
Hiru/Ilo	Hirudin/Iloprost (Ilomedin®)
IGF-I	Insulin like growth factor-I
kg	Kilogramm
leu	Leukozyten
min	Minute
ml	Milliliter
nl	Nanoliter
n.s.	nicht signifikant
P	Wahrscheinlichkeit
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PEI	Polyethylenamine
PTFE	Polytetrafluorethylen
PDLLA	Polylaktid Poly(D,L-Laktid)
PDMS	Polydimethylsiloxan (Silikon)
PLA	Polylaktid Acid (Polylaktid Säure)
SD	Standardabweichung
sec	Sekunde
TGF-β1	Transforming growth factor beta 1
TPZ	Thromboplastinzeit
V.	Vene

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Utz Settmacher möchte ich dafür danken, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, an diesem interessanten Forschungsthema auf dem Gebiet der Gefäßchirurgie mitzuarbeiten.

Ein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Michael Heise, von dessen gefäßchirurgischem Operationstalent das Gelingen dieser Studie abhing und dessen Zielstrebigkeit und durchdachte Organisation des Versuchsaufbaus eine zügige Durchführung ermöglichte.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Gerhard Schmidmaier, unter dessen Leitung das in dieser Studie verwendete Beschichtungsverfahren entwickelt wurde. Herrn Dr. Michael Meissler möchte ich dafür danken, dass er bei den vielen Operationen und Untersuchungen die Anästhesie und die Betreuung der Versuchstiere leitete.

Frau Dr. Inga Husmann und Herr Dr. Christoph Heidenhain unterstützen wesentlich die Implantationen der Bypässe.

Allen Mitarbeitern der experimentellen Abteilung der Unfallchirurgie, die bei dieser Studie mit hilfreichen Ratschlägen zur Seite standen und den Mitarbeitern der tierexperimentellen Abteilung der Charité Campus Virchow, die mit ihrer Einsatzbereitschaft die Operationsabläufe und Untersuchungen ermöglichten, sei an dieser Stelle gedankt.

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Erklärung nach §4 der Promotionsordnung

Ich erkläre, dass ich die der Humboldt Universität zu Berlin zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Tierexperimentelle Untersuchung von antithrombotisch beschichteten Gefäßprothesen und deren Einfluss auf die Intimahyperplasiebildung.

unter Betreuung von Prof. Dr. Utz Settmacher
mit der Unterstützung von PD Dr. Michael Heise

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch diese oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Berlin, den 18.09.07