

# 1 EINLEITUNG

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist eine häufige und weit verbreitete Krankheit, welche durch eine hohe Morbidität und Mortalität gekennzeichnet ist. Die Gefäßrekonstruktion mit Bypässen, besonders im Bereich der unteren Extremitäten, stellt ein wichtiges Gebiet der Gefäßchirurgie dar. Limitierend auf den Erfolg der operativen Therapie wirken vor allem fortschreitende arteriosklerotische Veränderungen, sowie die Entwicklung einer subendothelialen Intimahyperplasie (IH) im Bereich der Anastomosen, welcher bei dieser Arbeit eine besondere Bedeutung zukommt. Eine fundamentale Bedeutung bei den Entstehungsprozessen der subendothelialen Intimahyperplasie besitzen strömungsmechanische Phänomene. Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der lokalen Hämodynamik innerhalb unterschiedlicher Gefäßanastomosen.

Bei einer neueren Querschnittsstudie wurde gezeigt, dass bei 9 % der untersuchten Patienten, welche ein Alter von 40-78 Jahren hatten, eine asymptomatische pAVK gefunden wurde [1]. Die symptomatische pAVK fand sich hingegen bei 4 % der untersuchten Patienten [2]. Betrachtet man die Patienten mit den bekannten Risikofaktoren wie z.B. Diabetes mellitus, Hypertonie oder einer familiären Belastung, so fand sich bei den über 70-jährigen Patienten sogar ein Anteil von 29 %, bei denen eine asymptomatische pAVK diagnostiziert werden konnte.

Im Rahmen der arteriellen Verschlusskrankheit werden vier Stadien unterschieden (nach Fontaine-Ratschow) [3]:

- I. *Beschwerdefreiheit* (75% aller Fälle sind asymptomatisch)
- II. *Belastungsschmerz = Claudicatio intermittens*
  - a) Schmerzfreie Gehstrecke > 200m
  - b) Schmerzfreie Gehstrecke < 200m
- III. *Ischämischer Ruheschmerz der Muskulatur*
- IV. *Zusätzlich Nekrosen/Gangrän/Ulkus*

Wichtige Therapieansätze der Claudicatio intermittens liegen in einer Reduzierung oder im Idealfall in der Vermeidung der Risikofaktoren, sowie in weiteren konservativen und interventionellen Therapiestrategien [4]. Im Langzeitverlauf der Erkrankung kommt es in vielen Fällen durch die zu erwartende Amputation zu einer starken Invalidisierung der Patienten [5, 6, 7]. Aus diesem Grund besitzt die heutige chirurgische Intervention eine fundamentale Gewichtung in der Therapie der pAVK in höheren Stadien [4]. Bei einer Störung der Homöostase in diesem empfindlichen System kann es zu einer Minderdurchblutung oder sogar

zu einem totalen Perfusionsverlust der Extremitäten kommen. Es entsteht eine arterielle Verschlusskrankheit (AVK), wobei in 80% die unteren Extremitäten betroffen sind [8]. Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist eine generalisierte, stark einschränkende Erkrankung. Sie ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten assoziiert. Trotz ihrer Häufigkeit und Bedeutung wird die Krankheit vermutlich weiterhin unterschätzt.

### **1.1 Historischer Rückblick und die moderne Gefäßchirurgie**

Die Anfänge der chirurgischen Intervention von chronischen Gefäßverschlüssen finden sich vor fast 100 Jahren. Es war Ernst Jeger, der im Jahr 1913 eine Bypassanlage im Tierexperiment propagierte [9]. Fast drei Jahrzehnte später begannen Cid Dos Santos und Jean Kunlin ihre Methoden der Rekonstruktion von Gefäßverschlüssen im femoro-poplitealen Bereich zu veröffentlichen, weiter zu entwickeln und somit die Fundamente der modernen Gefäßchirurgie zu schaffen. Weitere Versuche, Gefäße zu transplantieren, wurden im 2. Welt- und Koreakrieg unternommen. Dort verwendete man Venen aus verstorbenen Soldaten und transplantierte diese in die Verwundeten [10, 11]. Jean Kunlin war derjenige, welcher am 3. Juni 1948 das Konzept der Bypassanlage von Ernst Jeger wieder aufgriff und durch die Überbrückung des Verschlusses die Engstelle im Gefäß umging [12]. Dabei überbrückte er einen segmentalen Verschluss der Arteria femoralis communis mittels eines Bypasses mit Hilfe der Vena saphena magna. Noch im gleichen Jahr operierte er 13 weitere Patienten. 1972 lebte noch einer dieser Patienten mit durchgängigem Transplantat [12, 13, 14]. Dos Santos hingegen versuchte 1947 den Verschluss mit Hilfe einer lokalen Thrombendarteriektomie zu behandeln [15].

Heute wird die weiterentwickelte Methode von Dos Santos eher in der Chirurgie der Karotidgabel angewandt, wohingegen die obliterierten femoro-distalen Gefäßstrecken mit autologem oder alloplastischem Material umgangen werden. Als Goldener Standard hat sich heute, aufgrund seiner guten Langzeitprognose, der von Kunlin verwendete autologe Venenbypass bewährt. Als autologe Vene wird in der heutigen Chirurgie die Vena saphena magna verwendet, welche jedoch nicht immer bei den Patienten zu gebrauchen ist. Sie kann anlagemäßig zu dünn, varikös verändert oder schon im Vorfeld im Rahmen einer Varizenoperation entfernt worden sein. Als Alternative greift die moderne Chirurgie auf die Verwendung von Kunststoffprothesen zurück. Diese können aus den unterschiedlichsten Materialien gefertigt sein. Die Anfänge der Entwicklung finden sich bei Alexis Carrel, welcher 1906 erstmalig versuchte Venen durch Glas- oder Aluminiumröhren zu ersetzen [16]. In den

50er Jahren gelang dann der klinische Einsatz von alloplastischen Gefäßen [17]. Nachdem zunächst Vinyon-N-Prothesen verwendet wurden, kamen später Nylon- und gewebte Teflon-Prothesen auf den Markt. In der heutigen modernen Medizin finden im Bereich der peripheren Arterien primär Polytetrafluoroethylen-Prothesen (PTFE) Anwendung

Die chirurgische Arterienrekonstruktion am Unterschenkel stellt eine hohe Anforderung an den Operateur. Sie unterscheidet sich deutlich von Eingriffen an anderen Arterien. Zum einen finden sich die schon meist vorhandenen ischämischen Veränderungen am Fuß und distalen Unterschenkel. Somit erfolgt die Operation in unmittelbarer Umgebung von schlecht durchblutetem Gewebe oder sogar schon infiziertem Material und wirkt dadurch limitierend auf den Erfolg der Operation. Zum anderen liegt ein wichtiger Aspekt in den unterschiedlichen Gefäßdurchmessern der Gefäße. So wird distal der A. poplitea ein sprunghaft kleinerer Durchmesser von ca. 3 mm gefunden, was dem Operationsteam ein Höchstmaß an Präzision abverlangt. Schon kleine Fehler können den Operationsverlauf negativ beeinflussen [18].

## **1.2 Vergleich von autologen Venen und alloplastischen Bypässen**

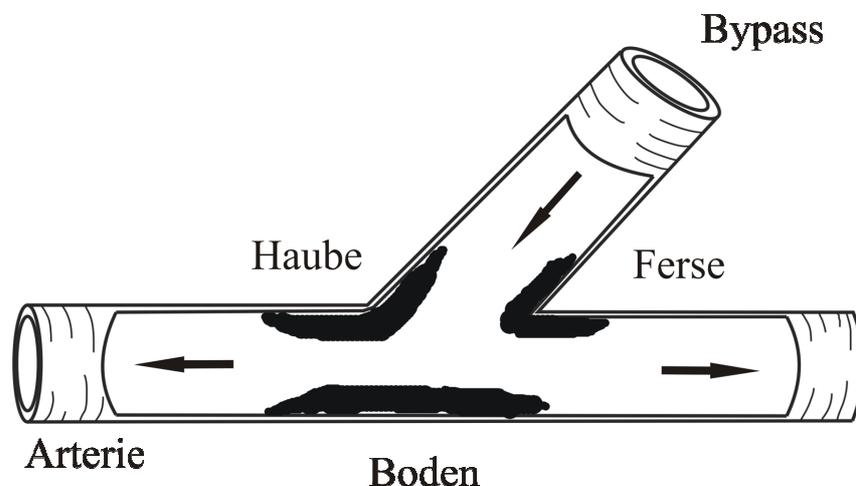
Beim Vergleich von autologen Venen- und alloplastischen PTFE-Bypässen finden sich gerade im Langzeitverlauf deutliche Unterschiede. Während die primären und sekundären Offenheitsraten für die Venenbypässe in den meisten Studien bei 70 % lagen, so wurden nach drei Jahren für crurale PTFE-Bypässe lediglich Raten zwischen 10 und 35 % gefunden [19, 20, 21]. Die Vorteile der Vene ergeben sich aus der verminderten Thrombogenität im Vergleich zu den künstlichen Gefäßen, der geringeren charakteristischen Impedanz, sowie dem selteneren Auftreten von Intimahyperplasien im Bereich der Anastomose [19, 22, 23]. Aufgrund einiger Vorteile stellt die End-zu-Seit-Anastomose die heute am häufigsten angewandte Anschlussmethode dar. Zum einen ist sie in der einfachsten Form technisch relativ unproblematisch auszuführen und ferner spielen die unterschiedlichen Durchmesser von Empfängergefäß und Transplantat keine Rolle, da sie durch einfache Techniken angepasst werden können [24]. Einen weiteren Vorteil dieser Anschlussprothese bietet die Möglichkeit der retrograden Perfusion des Empfängersegmentes proximal der Anastomose, was es möglich macht, den Gefäßanschluss an einem besser zugänglichen und besser erhaltenem Gefäßabschnitt zu verwirklichen [18]. Der größte Nachteil dieser Prothesenart liegt jedoch in der unphysiologischen Hämodynamik im Anastomosenbereich. Sottiurai [25] verweist darauf, dass eine Gefäßgeometrie, so wie sie bei der End-zu-Seit-Anastomose entsteht, im menschlichen Körper nicht zu finden ist. Die künstlichen Gefäßanastomosen dienen auch lediglich der

antegraden und retrograden Perfusion und sind ursprünglich nicht in Hinblick auf optimale hämodynamische Strömungsmuster entwickelt worden [25].

### 1.3 Entstehung der subendothelialen Intimahyperplasie und theoretische Ansätze

Aufgrund der vorherrschenden unphysiologischen Flusseigenschaften der Gefäßanastomosen entwickeln sich früh, mittel- und langfristige Komplikationen. Während bei früh und mittelfristigen Komplikationen, nach Tagen und Wochen, die Gefäßverschlüsse eher durch zu hohe periphere Widerstände entstehen, kommt es bei einem hohen Anteil der operierten Patienten, nach Monaten oder Jahren, zu Verschlüssen [26, 27]. Bei dieser längerfristigen Komplikation spielt in erster Linie die Entwicklung einer subendothelialen Intimahyperplasie eine Rolle [27, 28]. Darunter wird die überschießende Proliferation von glatten Muskelzellen und die Ablagerung von extrazellulären Matrixproteinen im Subendothel verstanden [29]. Die Prädilektionsstellen der IH finden sich in der Hauben- und Fersenregion der distalen Anastomosen und auf dem Boden der Empfängerarterien [25].

**Abb. 1: Prädilektionsstellen der Intimahyperplasie**



Darstellung der für die Intimahyperplasie prädestinierten Regionen in einer End-zu-Seit-Anastomose. Typisch betroffen sind die Hauben- und Fersenregion sowie der Boden der Empfängerarterie [30, 31]. Die Pfeile geben die Richtung des Flusses innerhalb des Modells an.

Der Grund für die Entstehung dieser im Anastomosenbereich auftretenden Wandverdickung ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Eine Untersuchung zeigte, dass die Hyperlipidämie einer der Hauptrisikofaktoren bei der Entstehung der Arteriosklerose sei [32]. So wurde in einer Arbeit gezeigt, dass schlechte Abflussbedingungen bei parallelem Vorliegen einer Hyperlipidämie die Ausbildung der Intimahyperplasie begünstigen. Eine mögliche Ursache für

diesen Befund ist die Sekretion von Wachstumsfaktoren, die durch Makrophagen, welche in diesen Bereich einwandern, freigesetzt werden. Diese Sekretion wird durch eine Stagnation des Blutes unterstützt [32].

Eine weitere Theorie befasst sich mit dem so genannten Compliance-Mismatch, also den unterschiedlichen Elastizitätseigenschaften der verwendeten PTFE-Bypässen und der physiologisch vorkommenden Empfängerarterie [33, 34, 35, 36]. In dem Gebiet der Gefäßanastomose soll es aufgrund der unterschiedlichen Materialien zu abnormen Stressverläufen im Bereich der anastomosennahen Arterienwand kommen. Es soll eine erhöhte zyklische Dehnung der Arterienwand sein, die letzten Endes zur Bildung der störenden Intimahyperplasie führt [37]. Diese Stellen befinden sich primär an den Nahtstellen, an denen die beiden zu verbindenden Gefäßteile zusammengefügt werden.

In den letzten Jahren entwickelten sich zwei weitere grundlegende Theorien, die mögliche Erklärungsversuche der IH liefern. Es gibt zum einen die low-shear und zum anderen die high-shear-Theorie. Bei der von einigen Autoren vertretenden high-shear-Theorie kommt es aufgrund der hämodynamischen Eigenschaften der Gefäßanastomose in den Bereichen, an denen die typischen Intimahyperplasiepolster auftreten, zu einer Erhöhung der lokalen Scherstresswerte. So weist Steinmann et al. bei der IH-Entwicklung auf einen möglichen Zusammenhang mit hohen Scherraten hin [38]. Sterpetti et al. [39] berichtet über die erhöhte Freisetzung von Interleukin-1 und Interleukin-6 aus den das Gefäßlumen umgebenden Endothelzellen bei gleichzeitigem Vorherrschen von hohen Scherkräften. Beide Faktoren, Interleukin-1 und Interleukin-6, sind wichtige Immunregulatoren und spielen ferner eine Rolle in der Proliferation von glatten Muskelzellen.

In den letzten Jahren hat sich jedoch die so genannte low-shear-Theorie durchgesetzt [40]. Da es sich bei der Entstehung der IH um einen zeitlich lang dauernden Prozess handelt, ist der direkte Nachweis schwierig und kompliziert. Nach der low-shear-Theorie kommt es in Bereichen, wo niedrige Wandscherkräfte zu finden sind, zu einem Umbau der Gefäßwandstruktur mit dem Ziel, wieder normale Wandscherverhältnisse aufzubauen und so die empfindliche Homöostase der Gefäßwand wieder herzustellen [41, 42]. Gebiete mit niedrigen Wandscherkräften finden sich in End-zu-Seit-Anastomosen am häufigsten in den Bereichen, in denen es zu Separationszonen mit Flussablösung kommt [43, 44]. Bei diesem Prozess liegt den Endothelzellen eine fundamentale Bedeutung zugrunde. Die Endothelzellen der Intima haben eine besondere anatomische Orientierung. Ihre Längsachse ist parallel zur Richtung des Blutstromes ausgerichtet, nicht genetisch, sondern hämodynamisch bedingt [25, 45, 46]. Sie haben die Aufgabe, den

vorherrschenden Scherstress zu messen und über eine komplexe biochemische Signalkette die Proliferation der subendothelialen glatten Muskelzellen in Gang zu setzen [47, 48, 49].

#### **1.4 Technische Möglichkeiten zur Darstellung von Flussmustern**

Bis heute gibt es kaum eine Methoden zur in vivo Darstellung von Flussmustern innerhalb von Bypassanastomosen. Eine Ausnahme bildet die räumlich schlecht auflösende Duplexsonographie. Eine weitere Methode ist die Magnetresonanztomographie, welche bis jetzt nur an Gefäßstellen wie der Carotidgabel angewandt wurde und ebenfalls keine so präzise Darstellung des Flussverhaltens darstellt [50]. Aufgrund dieser Tatsache werden zur Darstellung der Strömungsmuster und Berechnung von fluiddynamischen Parametern Anastomosenmodelle verwendet [51]. Bei diesen Modellbetrachtungen tritt jedoch die Problematik der Herstellung von möglichst physiologischen Rahmenbedingungen auf. Bei den meisten Methoden, die Strömungsmuster innerhalb von Anastomosen visualisieren, wurden bislang Tracer-markierte Verfahren verwendet, bei denen die Option fehlte, parallel zur Visualisierung auch lokale Strömungsgeschwindigkeiten zu erfassen. Als Tracer wurden in der Regel Tinte oder Wasserstoffblasen verwendet [51, 52]. Ein weiteres Verfahren, bei dem es sich ebenfalls um ein Partikel-basierendes Verfahren handelt, stellt die Laser-Doppler-Anemometrie (LDA) dar. Sie hat sich als Goldener Standard für hoch auflösende Geschwindigkeitsmessungen im Rahmen von Modellbetrachtungen etabliert [53]. Nachteil dieser Methode ist, dass innerhalb der Strömung lediglich einzelne Punkte gemessen werden können [54]. Da es jedoch von Vorteil ist, ganze Strömungsfelder zu betrachten, ist diese Methode, da einzeln und hintereinander gemessen werden muss, sehr zeitaufwendig und in der Regel auch auf lineare Strömungen begrenzt.

Die Anwendung einer aus der Luft- und Raumfahrttechnik stammenden Technik, der Particle Image Velocimetry (PIV), ist es zu verdanken, die Flussvisualisierung erstmals mit einer hochauflösenden Flussgeschwindigkeitsmessung kombinieren zu können [55, 56]. Diese ebenfalls lasergestützte Technik erlaubt die zeitgleiche Darstellung des gesamten Strömungsfeldes innerhalb der End-zu-Seit-Anastomose in hoher, präziser räumlicher Auflösung. Durch die Verwendung einer speziellen Optik (CCD- Kamera) ist es möglich pro Quadratcentimeter bis zu 1200 Messpunkte gleichzeitig zu erfassen. Die PIV ist ein optisches, mit Tracerpartikeln arbeitendes Messverfahren, welches besonders geeignet ist, lokale Geschwindigkeitsverteilungen innerhalb von komplexen Strömungsmustern zu bestimmen. Durch die Verwendung eines Nd:YAG Lasers ist es möglich, die Zentralebene der zu observierenden Strömung durch zwei zeitlich aufeinander folgende Lichtimpulse zu

---

durchleuchten und die Flusseigenschaften zu erfassen. Durch eine anschließende Berechnung in Form von Kreuzkorrelationsalgorithmen wird dann die in der Strömung stattgefundene Tracerpartikelverschiebung ermittelt. Bei der PIV handelt es sich um ein ideales Verfahren zur Untersuchung von pulsierenden und turbulenten Strömungen. Die exakte und hoch auflösende Erfassung von Geschwindigkeitsvektoren ermöglicht, durch die Anwendung von Differentialgleichungen, die Berechnung von fluidodynamisch wichtigen Parametern, wie Scherstress und Rotation der Flüssigkeit in z-Richtung (engl. vorticity) [55, 57]. Es ist mit dieser Methode möglich, hoch auflösend ganze Scherstressfelder zu erfassen, im Gegensatz zur LDA, bei der der Wandscherstress mit Hilfe von Geschwindigkeitsprofilen geschätzt werden muss.

## 1.5 Ziel der Arbeit

Bei höheren Stadien der pAVK wird oftmals die operative Versorgung angestrebt. Hierbei bedient sich die moderne Gefäßchirurgie spezieller Gefäßrekonstruktionen in Form von distalen End-zu-Seit-Gefäßanastomosen. Venenbypässe sind dabei im Vergleich zu femoro-distalen Prothesenbypässen durch deutlich höhere Offenheitsraten gekennzeichnet. Unterschiedliche Erfolge gibt es auch in der klinischen Anwendung von verschiedenen Anastomosenformen. Häufig verwendet werden z.B. die Taylor-Patch-Anastomose, die Miller-Cuff-Form und die femoro-crurale Patch-Prothese (FCPP) [58, 59, 60].

Speziell die längerfristige Offenheitsrate wird primär durch die sich entwickelnde subendotheliale Intimahyperplasie limitiert. Ein wichtiger Aspekt bei der Entstehung von Intimahyperplasien ist der Einfluss der Hämodynamik unter Berücksichtigung von physikalischen und fluiddynamisch wichtigen Eigenschaften.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Hämodynamik und die Visualisierung der Strömungsmuster, sowie die Verteilung von fluiddynamisch wichtigen Parametern, wie Scherstress und Vorticity innerhalb von drei typischen und klinisch häufig verwendeten cruralen End-zu-Seit-Anastomosen. Dabei wurden die physiologischen Strömungswiderstände, eine dem menschlichen Blut vergleichbare Rheologie, physiologische Flussstärken und exakt nachgebaute Anastomosenmodelle für die Versuche verwendet. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte wurde eine Taylor-Patch-Anastomose, eine Miller-Cuff-Form und eine femoro-crurale Patch-Prothese (FCPP) mit Hilfe der PIV (Particle Image Velocimetry) untersucht [58, 59, 60]. Die Besonderheit der PIV ist die exakte Darstellung der Flussmuster innerhalb der Anastomosen und die Möglichkeit hämodynamisch wichtige physikalische Parameter, wie Geschwindigkeit, Scherstress und Vorticity (Rotation in z-Richtung) zu berechnen. Ferner sollen die in der Literatur beschriebenen IH-Prädilektionsstellen mit hier untersuchten Strömungsmustern räumlich korreliert werden.

## **1.6 Fragestellung**

Folgende gezielte Fragestellungen wurden bei dieser Arbeit berücksichtigt:

1. Wie gestaltet sich die lokale Hämodynamik der verschiedenen Bypassanastomosen unter dem Einfluss unterschiedlicher Ausstromverhältnisse?
2. Lassen sich aus dem Anastomosendesign hämodynamisch ungünstige Faktoren ableiten?
3. Finden sich Zusammenhänge zwischen lokaler Hämodynamik innerhalb der Anastomosenformen und dem Auftreten der subendothelialen Intimahyperplasie an speziellen prädisponierenden Zonen?
4. Finden sich individuelle hämodynamische Strömungsmuster bei den drei untersuchten Anastomosenformen (Taylor-Patch, Miller-Cuff und FCPP)?