

## Thesen zur Dissertation

### Entwicklung eines resorbierbaren Mikrostents – Biomechanische Beiträge zur minimalinvasiven Behandlung von Eileiterverschlüssen

vorgelegt von M.Sc. Ariane Dierke

---

Ungewollte Kinderlosigkeit belastet ca. jedes sechste Paar in Deutschland. Eine der häufigsten Ursachen ist eine eingeschränkte Tubendurchgängigkeit. Aktuelle Methoden der Reproduktionsmedizin erzielen nur geringe Geburtenraten, stellen eine starke psychische, physische und finanzielle Belastung dar und sind teilweise nicht für alle Betroffenen zugänglich. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist ein innovatives Konzept für einen resorbierbaren Mikrostent zur minimalinvasiven Behandlung von Eileiterverschlüssen entwickelt worden. Wichtige Schwerpunkte sind dabei die Designentwicklung unter Berücksichtigung der Tubenperistaltik sowie umfangreiche *in silico* und *in vitro* Charakterisierungen bis hin zur simulierten Anwendung *ex vivo*. Die Ergebnisse der Dissertation werden in den folgenden Thesen zusammengefasst:

1. Bei ungewollter Kinderlosigkeit, bedingt durch die Infertilität der Frau, wird primär auf die assistierte Reproduktionsmedizin (ART) als Goldstandard zurückgegriffen. Die Schwangerschaftsraten liegen bei ca. 26 %, die Geburtenraten bei 17 % und die Abortrate bei 5 %. Bei Betrachtung eines Zeitraumes von 20 Jahren (2002 bis 2022) ist ein deutlicher Zuwachs in der Anzahl durchgeführter Follikelpunktionen von Frischzyklen und Auftauzyklen zu erkennen. 2022 wurden 123.332 plausible Behandlungszyklen in Deutschland durchgeführt.
2. Weitere Methoden der Reproduktionsmedizin sind die Tubenchirurgie und die transzervikale Katheterisierung (TFTC). Die irreversible Tubenchirurgie erzielt mit einer Schwangerschaftsrate von ca. 43 %, einer Geburtenrate von 29 % und einer Abortrate von 6 % die höchsten Kennwerte trotz des Operationsrisikos. Jedoch liegt die Eileiterschwangerschaftsrate bei fast 10 %. Die TFTC erzielt Schwangerschaftsraten von 27 %, Geburtenraten von 22 % und eine Abortrate von 6 %. Es treten jedoch in den ersten sechs Monaten nach der Behandlung bei 50 % der Patientinnen Reokklusionen auf, die das Risiko für Eileiterschwangerschaften erheblich steigern.
3. Somit sind wesentlichen Limitationen aktueller Methoden der Reproduktionsmedizin die hohen psychischen, physischen und finanziellen Belastungen sowie die geringen Erfolgsraten. Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren Auswirkungen der reproduktionsme-

dizinischen Maßnahmen auf die Kindergesundheit untersucht. Erste Zusammenhänge zwischen Krankheiten und ART werden diskutiert, wodurch eine natürliche Empfängnis und der Eileiter als Ort der Befruchtung stärker fokussiert werden.

4. Durch die Etablierung eines minimalinvasiven Verfahrens werden das Operationsrisiko minimiert und ethische Kontraindikationen vermieden. Ein Mikroimplantat verringert das Reokklusionsrisiko und bewirkt eine Wiederherstellung der Funktionalität der Tuba uterina. Durch das Konzept wird eine natürliche Empfängnis adressiert.
5. Biodegradierbare Implantate sind ein zentraler Ansatz innovativer Forschungen. Insbesondere in der Stenttechnologie besteht ein hohes Potenzial, da ein dauerhafter Verbleib des Implantates im Gefäß nach der Behandlung in der Regel nicht nötig ist. Durch die Resorption wird das Risiko einer Restenose minimiert eine erneute Implantation kann bei Bedarf erfolgen. Dabei lag der Fokus in den letzten 20 Jahren auf der Forschung und Entwicklung resorbierbarer Materialien wie metallischen Werkstoffen, bspw. Magnesium, oder thermoplastischen Polymeren, bspw. Poly-L-lactid (PLLA).
6. Unter Berücksichtigung der Einsatzdauer eines Mikrostroms zur Behandlung proximaler Okklusionen ist eine Degradationszeit von 6 bis 24 Monaten erstrebenswert und somit ist PLLA als Werkstoff besonders geeignet.
7. Das Degradationsverhalten und die mechanische Performance während des Degradationsvorganges zur Beurteilung der Eignung des bioresorbierbaren Polymers als Werkstoff für einen selbstexpandierenden Mikrostrom zur Behandlung proximaler Okklusionen der Tuba uterina lässt sich im Rahmen von ersten *in vitro* Degradationsstudien und Dauerbelastungstests bei 37°C untersuchen.
8. Ein biegeweiches Implantat ist für die Vermeidung von Reokklusionen und Gewebebeschädigungen im Eileiter unbedingt erforderlich. Zudem stellt die Biokompatibilität mit den spezifischen Epithelzellen der Eileiter, den Spermien und allen Stadien der Eizelle eine besondere Herausforderung dar.
9. Die Biokompatibilität ist nicht nur vom Material, sondern auch von der Implantatgeometrie abhängig. Hieraus leiten sich in Kombination mit den Anforderungen aus den physiologiebedingten, mechanischen Lastfällen Vorgaben an die Implantatgeometrie ab, wie bspw. eine maximale Flächenabdeckung von 25 %.
10. Zur Herstellung von Halbzeugen aus PLLA eignet sich ein Tauchverfahren. Durch die Variation der Fertigungsparameter wird Einfluss auf die Endgeometrie genommen, sodass die Fertigung verschiedener Wandstärken und Durchmesser erfolgen kann.

11. Mit dem Femtosekundenlaserschneiden erfolgt die Mikrostrukturierung. Durch das Hochpräzisionsschneiden sind Strukturierungen im Mikrobereich möglich, welche für das Mikrostromtentdesign notwendig sind.
12. Um anatomische Gegebenheiten zu berücksichtigen, und im Hinblick auf die Wahl eines Tiermodells, erfolgt die Entwicklung von drei Größen S, M und L mit unterschiedlichen Außendurchmessern und einer variablen Länge.
13. Zur Validierung einer näherungsweise durchmesserunabhängigen mechanischen Performance (Kompressionsbeständigkeit und Radialbeständigkeit) eignet sich eine *in silico* Untersuchung der drei Größen mit einer Finite-Elemente-Methode zur numerischen Bestimmung von auftretenden Spannungsmaxima und Maximalkräften.
14. Experimentelle Tests zur Bestimmung der Biegesteifigkeit, der Kompressions- und Radialbeständigkeit sowie der Dauerbelastbarkeit mit hergestellten Prototypen sind unerlässlich. Hierfür müssen relevante mechanische Kenngrößen und entsprechende Prüfungen, unter Berücksichtigung internationaler Normen ermittelt, bzw. durchgeführt werden.
15. Zur Validierung der *in silico* Ergebnisse müssen diese mit den experimentell ermittelten Kenngrößen verglichen und ins Verhältnis gesetzt werden. Für die Stentgröße L zeigt sich eine sehr hohe Übereinstimmung in den Ergebnissen. Bei Größe S und M treten teilweise moderate Abweichungen auf, die sich auf fertigungsbedingte Abweichungen in der Wandstärke und Strutbreite zurückführen lassen.
16. Zur Bewertung der Funktionalität der Mikrostromtent-Prototypen erfolgt eine simulierte Anwendung in einem entwickelten, technischen Eileitermodell, welches auf mikro-computertomografischen Bilddaten basiert. Durch ein technisches Eileitermodell können Versuche unter den gleichen Laborbedingungen wiederholt und somit der Einfluss spezifischer Anatomien ausgeschlossen werden.
17. Bei der Entwicklung eines Applikationssystems ist die Kompatibilität mit dem Arbeitskanal eines Ureterorenoskop ein zentraler Aspekt. Hieraus leitet sich die Untersuchung zwei verschiedener Varianten für das entsprechende Kathetersystem ab.
18. Durch die Ermittlung der Trackability des entwickelten Applikationssystems und die Untersuchung der Stentfreisetzung werden die Funktionalität des Applikationssystems und des Mikrostromtent-Prototypen unter Laborbedingungen belegt.
19. Für die Vorbereitung der präklinischen Studien werden geeignete Tiermodelle (Schwein und Kaninchen) diskutiert. Obwohl die Eileiter von der Dimension sehr ähnlich sind, unterscheiden sich die Reproduktionstrakte der Tiere untereinander und vom Menschen. So ist insbesondere die Zervix unterschiedlich positioniert.

20. Durch die optische Kohärenztomografie (OCT) ist die Bestimmung der Compliance von Gewebe möglich, wodurch eine mechanische Charakterisierung humaner und tierischer (Schwein und Kaninchen) Eileiter erfolgen kann. Für einen Druckbereich von 10 bis 60 mmHg gibt es eine hohe Übereinstimmung bei den drei Spezies. Dies entspricht dem relevanten Durchmesserbereich für die Implantation, wodurch beide Tierarten als Tiermodell aus mechanischer Sicht geeignet sind.
21. Durch mikro-computertomografische Aufnahmen kann die Anatomie der Tiermodelle analysiert werden. Hierfür werden Eileiter feinpräpariert, fixiert und kontrastiert. Durch die Anwendung einer Software-Lösung werden die Lumenöffnungsfläche und der entsprechende effektive Durchmesser von Schnittebenen im proximalen Bereich der Eileiter ermittelt.
22. Mit dem entwickelten Applikationssystem können Implantationen von Mikrostant-Prototypen in tierischen (Schwein und Kaninchen) Eileitern erfolgen. Hierfür werden die Schweine-Proben zunächst vom Reproduktionstrakt freipräpariert, da die Länge der Uterushörner mit dem Applikationssystem und dem Ureterorenoskop nicht überbrückbar ist. Weitere Mikrostant-Prototypen werden in freipräparierte Eileiter von Kaninchen freigesetzt.
23. Die Implantation eines Mikrostant-Prototypen in einen Kaninchenkadaver bei geöffneter Bauchdecke liefert zielführende Erkenntnisse zu dem Implantationsvorgang. Bei dem Implantationsvorgang muss das Verschieben des Ureterorenoskops durch das Uterushorn manuell assistiert werden. Aufgrund der hohen Elastizität des Gewebes können ohne Assistenz die über 90°-Windungen der Uterushörner nicht überwunden werden, wodurch eine Rupturgefahr besteht.
24. Mikro-computertomografische Aufnahmen sind dazu geeignet Implantationsversuche eindeutig zu dokumentieren. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (ohne Stent) zeigt sich eine deutliche Vergrößerung der Lumenöffnungsfläche und des entsprechenden effektiven Durchmessers. Es wird ebenfalls nachgewiesen, dass der Mikrostant-Prototyp sich dem Verlauf des Eileiters anpasst, wodurch das Gewebe im Übergang zum Stent nicht negativ beeinträchtigt wird.
25. Die umfangreiche Machbarkeitsstudie (inkl. *in silico*, *in vitro* und *ex vivo* Charakterisierungen) zur Entwicklung eines bioresorbierbaren, selbstexpandierenden Polymerstents zur minimalinvasiven Behandlung proximaler Okklusionen der Tuba uterina bei ungewollter Kinderlosigkeit zeigt, dass die Mikrostant-Prototypen das Potenzial zur Wiederherstellung der Funktionalität der Eileiter und damit einhergehend einer natürlichen Empfängnis aufzeigen.