

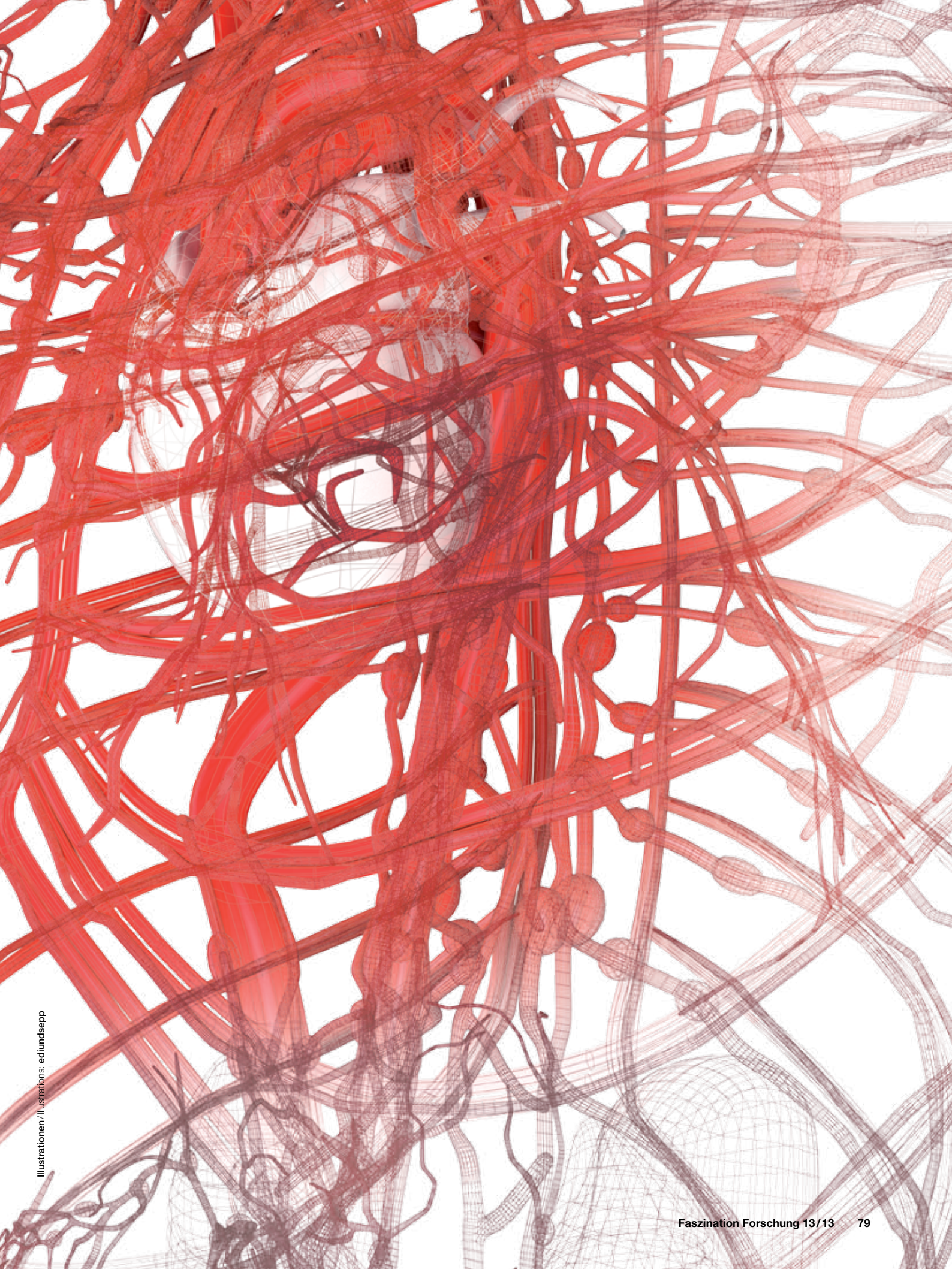
Link

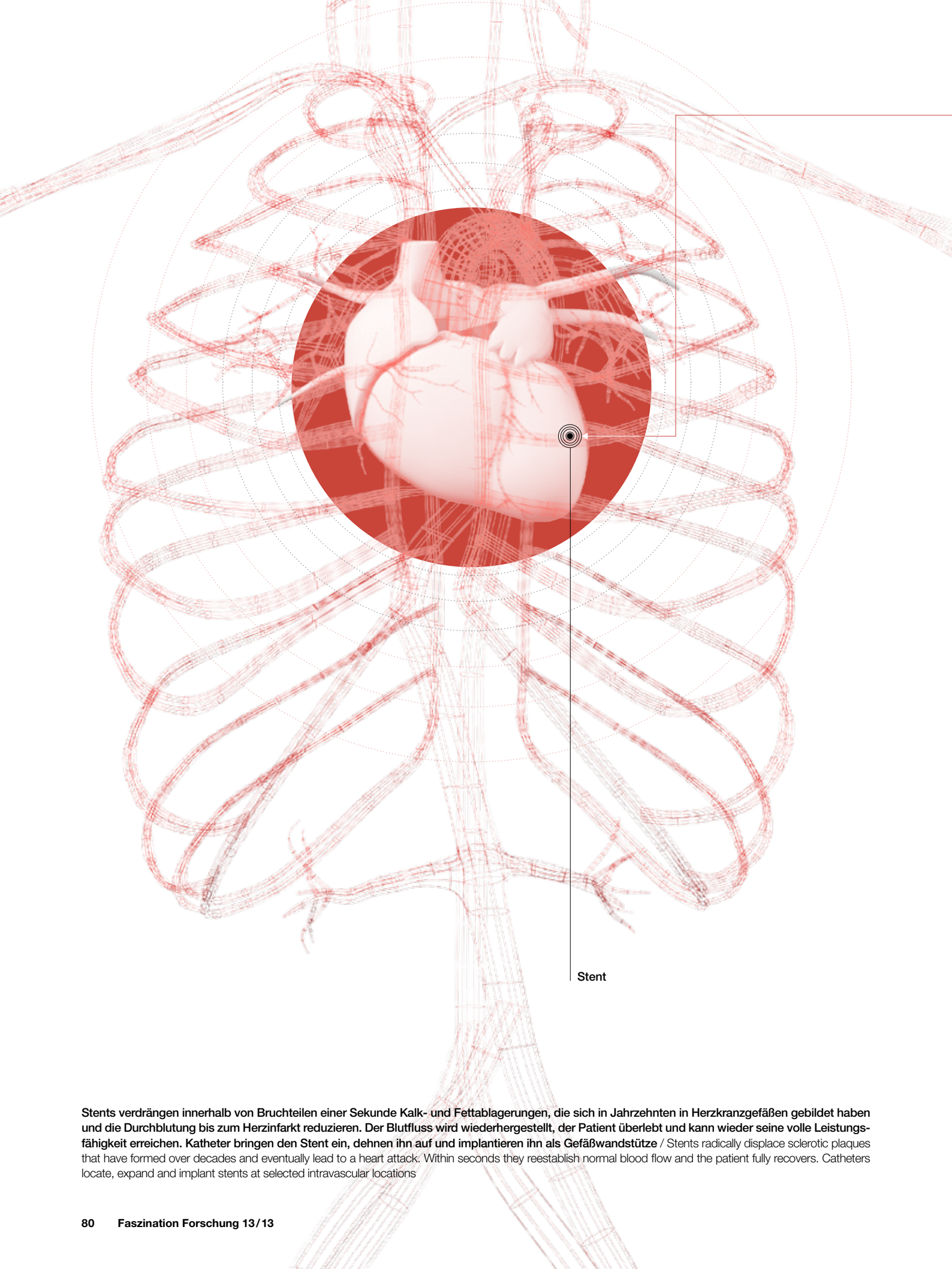
www.medtech.mw.tum.de



Neuartige Stents – schonend und körperverträglich

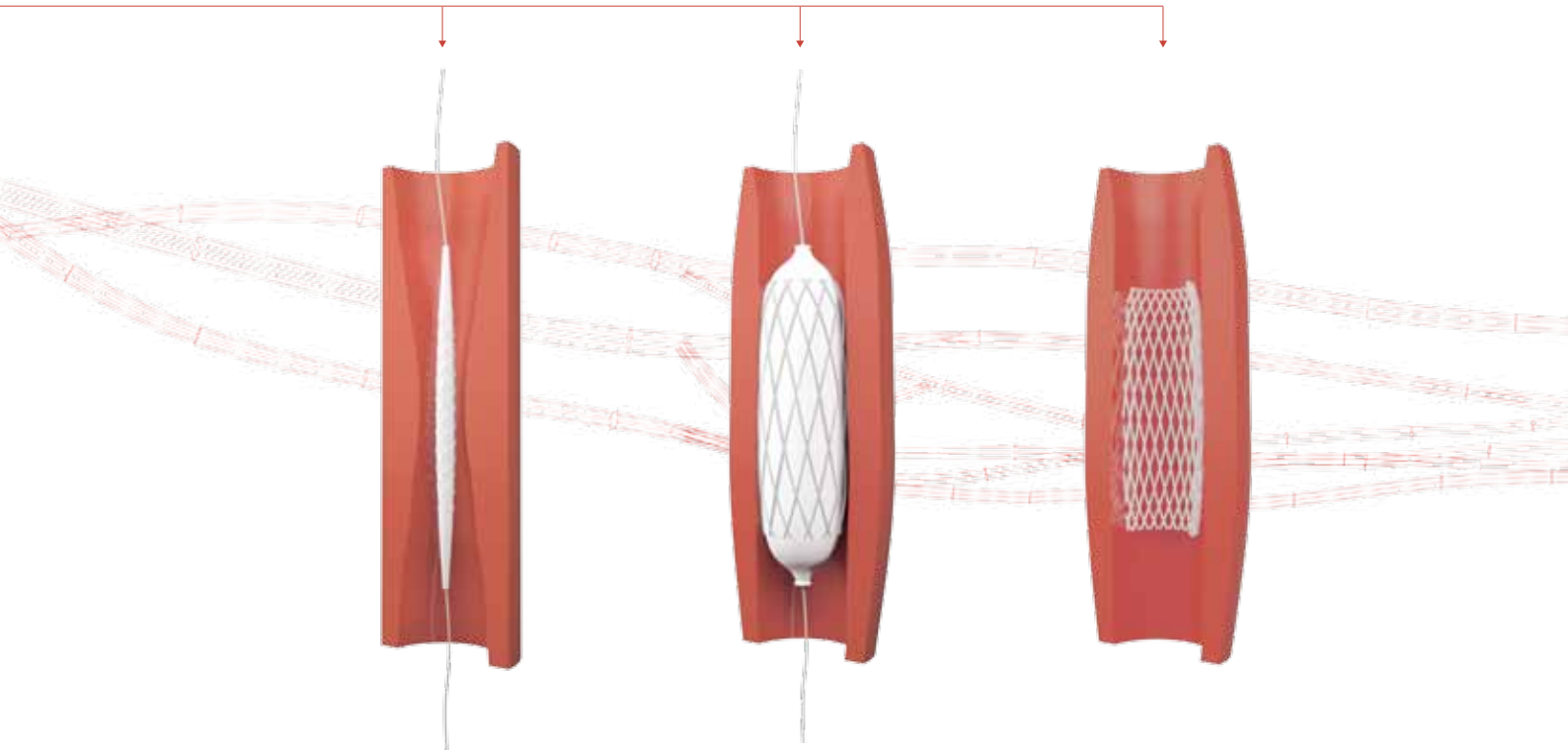
Stents haben schon Hunderttausenden von Herzinfarktpatienten das Leben gerettet, aber dennoch sind sie bei Weitem nicht perfekt. Forscher am Lehrstuhl für Medizintechnik der TUM bemühen sich, die kleinen Wunderwerke weiter zu optimieren **New stent technology – low impact and biocompatible** Hundreds of thousands of heart attack patients owe their lives to stents, yet they are still far from perfect. Researchers at TUM's Institute of Medical and Polymer Engineering are investigating ways to optimize these miniature marvels of technology





Stent

Stents verdrängen innerhalb von Bruchteilen einer Sekunde Kalk- und Fettablagerungen, die sich in Jahrzehnten in Herzkranzgefäßen gebildet haben und die Durchblutung bis zum Herzinfarkt reduzieren. Der Blutfluss wird wiederhergestellt, der Patient überlebt und kann wieder seine volle Leistungsfähigkeit erreichen. Katheter bringen den Stent ein, dehnen ihn auf und implantieren ihn als Gefäßwandstütze / Stents radically displace sclerotic plaques that have formed over decades and eventually lead to a heart attack. Within seconds they reestablish normal blood flow and the patient fully recovers. Catheters locate, expand and implant stents at selected intravascular locations



Kleines Ding, große Wirkung: Wer heute einen Herzinfarkt erleidet, erhält häufig einen Stent, der das verschlossene Herzkranzgefäß wieder öffnet. Es handelt sich um ein kleines, röhrenförmiges Drahtgitter aus Edelstahl, in der Regel wenige Zentimeter lang und zunächst knapp einen Millimeter im Durchmesser. Über einen kurzen Schnitt in der Leiste führt der Arzt einen Katheter – also einen dünnen Schlauch – durch ein Blutgefäß bis zum Herz. Mithilfe von Kontrastmitteln, die in die Herzgefäße gespritzt werden, kann er sehen, wo diese verstopft sind. Nun führt der Kardiologe durch den Schlauch einen weiteren Katheter ein, an dessen Spitze sich ein Ballon mit einem Stent befindet, und schiebt ihn bis zu der Verengung vor. Dort bläht er mit hohem Druck den winzigen Ballon auf. Dieser drückt das Drahtgebilde auseinander, der Durchmesser des Stents wird dadurch auf mehrere Millimeter erhöht und bleibt dann auch so groß. Danach zieht der Arzt den Katheter heraus, das Gefäß ist wieder durchgängig für das lebenswichtige Blut. Allein im Jahr 2011 wurden in Deutschland 11.768 Stents in verstopfte Adern eingesetzt, berichtet das Statistische Bundesamt.

So einfach der Eingriff klingt, es steckt eine Menge Technik dahinter, und die einzelnen Schritte sind immer noch verbesserungsfähig. Ein Team um Prof. Erich Wintermantel am Lehrstuhl für Medizintechnik mit Schwerpunkt biokompatible Materialien und Prozesssysteme, der zur Fakultät für Maschinenwesen der TUM gehört, arbeitet daran, die kleinen Lebensretter noch besser zu machen. ▶

Small in size, big in impact – after a heart attack today, a stent is often inserted to reopen the blocked coronary artery. These small, stainless steel mesh tubes are usually a few centimeters long and have an initial diameter of under a millimeter. The doctor inserts a catheter or thin sheath into a blood vessel through a small incision in the groin and moves it to the heart. A contrast agent is then injected into the coronary blood vessels to identify the blockage. The cardiologist then guides another catheter through the sheath, with the stent mounted on a balloon at its tip, and positions it at the blockage site. Here, high pressure is used to inflate the tiny balloon. This expands the wire mesh structure of the stent, permanently increasing its diameter to several millimeters. The doctor then removes the catheter and blood is able to flow through the artery once more, keeping the patient alive. In Germany alone, 11,768 stents were inserted into blocked blood vessels in 2011, according to the Federal Statistical Office.

While the procedure may sound simple, it relies heavily on technology and there is still plenty of scope to improve the individual steps. At the Institute of Medical and Polymer Engineering, Professor Erich Wintermantel and his team are working to enhance the life-saving stent. Under the umbrella of TUM's Faculty of Mechanical Engineering, this institute focuses on biocompatible materials and process systems.

Beyond metal

The first aspect to explore is the material itself. Today's stents are made of metal, which has the benefits of being easy ▶

Weg vom Metall

Es beginnt schon mit dem Material: Die heutigen Stents bestehen aus Metall. Es hat den Vorteil, dass es sich gut sterilisieren lässt und nach dem Aufweiten am Bestimmungsort seine neue Form beibehält, gegen den Druck der Aderwand. Allerdings stören Metallimplantate bei manchen Verfahren der Bildgebung, außerdem könnten sie Allergien auslösen. „Seit viele junge Leute sich Piercings machen lassen, sind Metallallergien weitverbreitet“, sagt Erich Wintermantel. „Und gerade bei Stents, die ja im Körper verbleiben, können Enzyme Metallatome herauslösen, die unter Umständen allergische Reaktionen hervorrufen. Deshalb wäre es besser, Stents aus Werkstoffen ohne Metall zu fertigen.“ Als Mittel der Wahl gelten Kunststoffe. Viele von ihnen lassen sich unter geeigneten Bedingungen verformen, besitzen hohe Festigkeit, große Steifigkeit und korrodieren nicht. Deshalb machen Mitarbeiter an Wintermantels Lehrstuhl Versuche mit unterschiedlichen Kunststoffen.

Da muss zum Beispiel ein Weg gefunden werden, wie man den Stent aufdehnt, denn die bekannten bioverträglichen Kunststoffe lassen sich bei Körpertemperatur nicht so leicht plastisch verformen wie Edelstahl. Einen Draht kann man verbiegen und er behält dann seine neue Form, bei einem Kunststoffstäbchen geht das nicht. Deshalb sucht man nach Ideen, „wie man einen Kunststoff-Stent im Herz verformbar macht“, so der Professor. Infrage kommt beispielsweise eine kurze und lokal kontrollierte Aufheizung auf hohe Temperaturen. Dann ist der Werkstoff weich, lässt sich aufdehnen und wird beim Abkühlen wieder hart. Wie man das bewerkstelligen könnte, ohne das umliegende Gewebe zu gefährden, damit beschäftigen sich die Garchingener Forscher zurzeit. Ein anderer Weg wäre, die Verformbarkeit über die Geometrie herbeizuführen, indem man schwache Stege einbaut, die man mit Ballonkraft verformen kann. Hier wiederum müsste man sicherstellen, dass die Festigkeit des Stents am Ende immer noch hoch genug ist, um dem Gegendruck der Aderwände standzuhalten.

Entscheidend ist auch die Frage, wie man Kunststoff-Stents sterilisieren kann. Die Metallgitter, die meist mit Lasern aus einem dünnen Metallrohr lasergeschnitten werden, kann man den üblichen Sterilisierungsprozeduren unterwerfen: hohe Temperaturen, hoher Druck, hohe Feuchtigkeit, ionisierende Strahlung. Bei vielen Kunststoffen geht das nicht ohne größere Schädigung, denn das Material wird dadurch spröde oder kann giftige Substanzen freisetzen. Wie kann man dennoch sicherstellen, dass ein Kunststoff-Stent zuverlässig keimfrei ist?

Sterile Fertigung

Der Maschinenbauer Markus Schönberger beschäftigt sich genau mit dieser Frage: „Die beste Herstellungsart für Kunststoff-Stents ist das Spritzgießen. Dabei füllt man mit hohem Druck eine Negativform in einem Werkzeug mit dem heißen, flüssigen Kunststoff, nach dem Abkühlen und ▶



Angusskanäle eines gefrästen Aluminium-Spritzgießwerkzeugs für die Testung der Sterilisierfähigkeit einer Polymerschmelze / Milled aluminum plate with injection openings to provide injection molded polymer specimens with contaminated melt and prove subsequent sterility

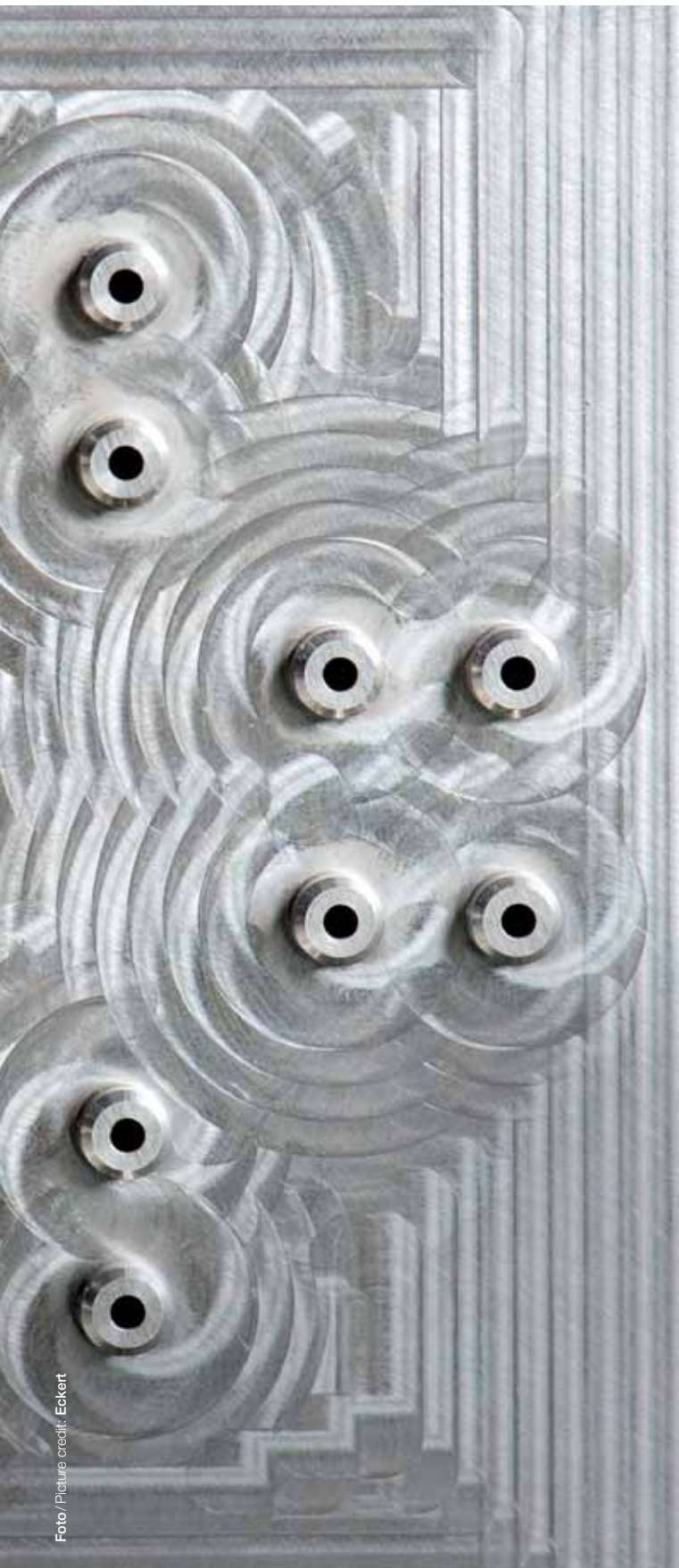


Foto: Picture credit: Eckert

to sterilize and maintaining its new shape after expansion at the blockage site, resisting pressure from the arterial wall. However, metal implants interfere with certain medical imaging procedures and can also trigger allergies. “Now that piercings are so common among young people, metal allergies have become widespread,” explains Erich Wintermantel. “And particularly in the case of stents, which remain in the body, enzymes can release metal atoms that set off allergic reactions in some cases. That’s why it would be preferable to produce stents from materials other than metal.” Plastics are the solution of choice here, since many of them can be shaped under the right conditions while also being highly robust and rigid, as well as resistant to corrosion. Team members at Wintermantel’s institute are conducting trials with various plastics to explore their possibilities.

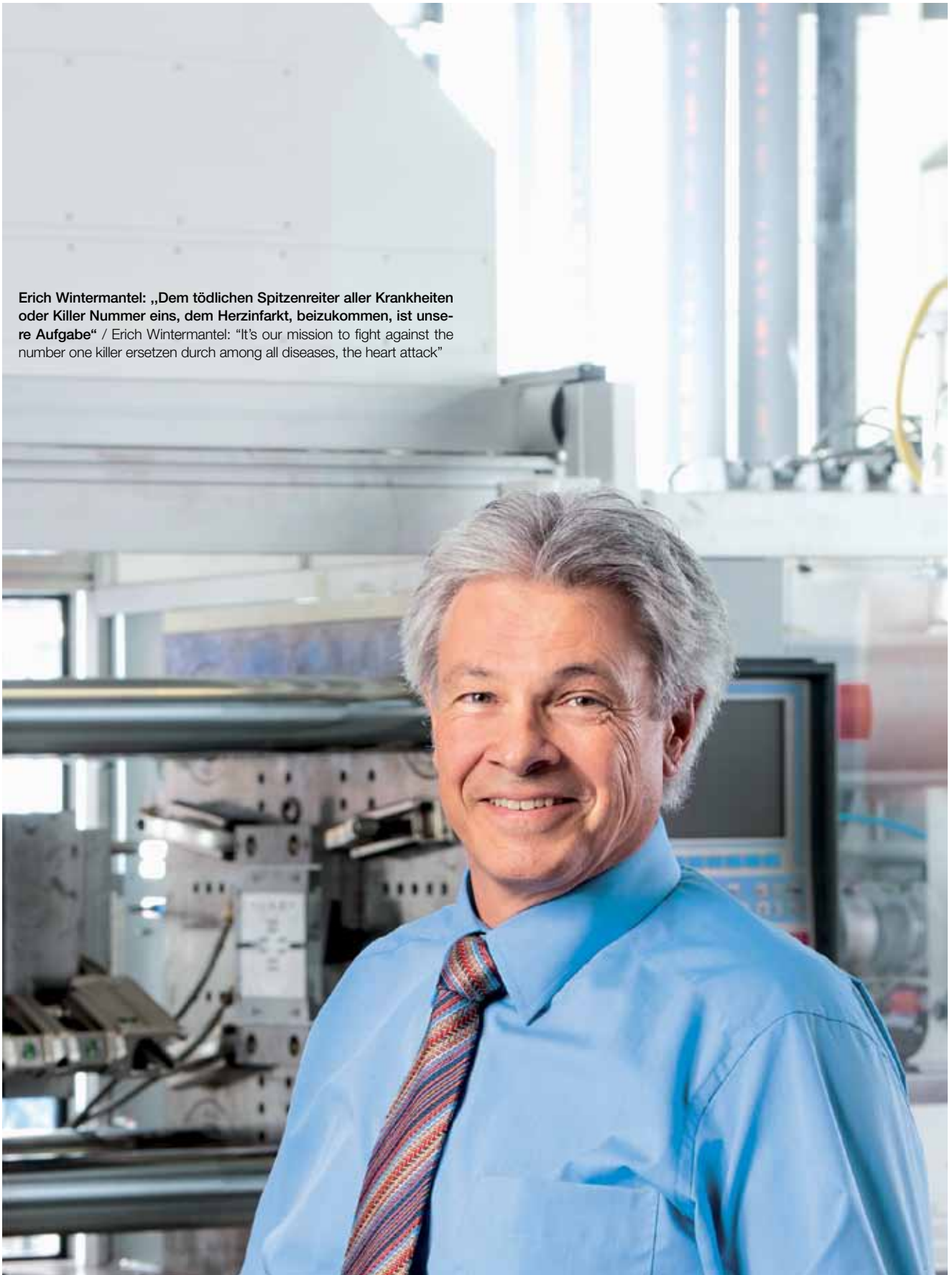
One of the things they are looking at is how to dilate the stent, for example, since established biocompatible plastics are not as easy to precision-mold at body temperature as stainless steel. If you bend a wire, it holds its new shape, but a plastic rod does not have this property. As the professor explains, this calls for a fresh approach – “ways of making a plastic stent pliable within the heart.” One option might be brief, locally controlled heating to high temperatures, for instance. This would soften the plastic to allow dilation before it hardens again on cooling. The Garching researchers are currently investigating how to accomplish this without damaging the surrounding tissue. Another alternative could be to work with geometry, incorporating weak bars within the stent that could be shaped through balloon pressure. Here, the challenge lies in ensuring that the stent is still sturdy enough afterwards to withstand the pressure of the arterial walls.

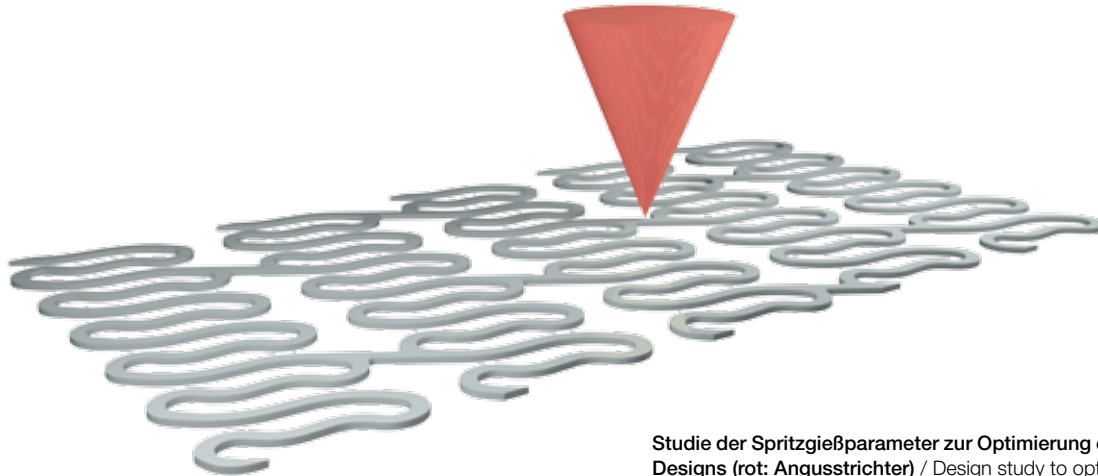
Another crucial consideration is how to sterilize plastic stents. Usually cut from a thin metal pipe using lasers, the stainless steel mesh can be sterilized by standard procedures involving high levels of heat, pressure and humidity, or ionizing radiation. This would do significant damage to many plastics, however, making the material brittle or releasing toxic substances. So how can we ensure that plastic stents are truly microbe-free?

Sterile production

This is precisely the issue that mechanical engineer Markus Schönberger is tackling: “The best way to manufacture plastic stents is injection molding. This means injecting hot liquid plastic into a negative mold at high pressure. Once it has cooled and solidified, you open the mold and the stent falls out.” The high temperatures required to melt the plastic also destroy all microbes, so the stent is sterile when it first leaves the machine. By the time it is packaged, however, it can already be contaminated again. So Schönberger’s plan is to build a micro injection molding machine that avoids this, drawing on the methods already used by the pharmaceutical industry to package drugs in sterile conditions. “The path from machine to container needs to be as short as possible,” he explains, “and it must be enclosed. We are looking to apply the standard ▶

Erich Wintermantel: „Dem tödlichen Spitzenreiter aller Krankheiten oder Killer Nummer eins, dem Herzinfarkt, beizukommen, ist unsere Aufgabe“ / Erich Wintermantel: "It's our mission to fight against the number one killer ersetzen durch among all diseases, the heart attack"





Studie der Spritzgießparameter zur Optimierung eines Polymerstent-Designs (rot: Angusstrichter) / Design study to optimize flow conditions in an injection molded stent (red: injection die)

Erstarren öffnet man dieses, der Stent fällt heraus.“ Da bei den hohen Temperaturen, die nötig sind, um den Kunststoff zu schmelzen, alle Keime zerstört werden, kommt zunächst der Stent steril aus der Maschine. Bis er aber verpackt ist, kann er bereits wieder kontaminiert sein. Schönberger will deshalb eine Mikro-Spritzgussanlage so neu bauen, dass dies nicht geschieht. Man kann dabei von den Verfahren lernen, die heute bereits in der pharmazeutischen Industrie angewandt werden, um Medikamente steril zu verpacken. „Der Weg zwischen Maschine und Behältnis muss möglichst kurz sein“, so Schönberger, „und er muss gekapselt werden. Wir wollen dazu das Prinzip verwenden, das heute in Reinräumen schon Standard ist, nämlich mehrere Räume ineinander zu schachteln, um mehrere Barrieren aufzubauen.“

Dass die Objekte in der Regel keimfrei sind, wenn sie aus der Spritzgussmaschine fallen, konnte Schönberger schon nachweisen. In vielen Versuchsreihen versetzte er zuerst das Kunststoffgranulat mit den besonders widerstandsfähigen Sporen des Bakteriums *Geobacillus stearothermophilus*, die Temperaturen bis 65 Grad Celsius aushalten können. Die anschließende mikrobielle Beurteilung des aus dem Granulat erschmolzenen Werkstücks zeigte, dass die Keime wirkungsvoll zerstört waren. Damit die Objekte aber in den weiteren Verfahrensschritten weder in der Maschine selbst noch beim Verpacken erneut kontaminiert werden, ist noch viel Forschungs- und Entwicklungsarbeit nötig.

Beladung mit Medikamenten

Auch wenn das Einsetzen eines Stents eine relativ harmlose Operation ist, birgt es dennoch Risiken. So wird beim Aufdehnen des Metallgeflechts in kurzer Zeit sehr hoher Druck (15 Bar, das entspricht etwa dem sechsfachen Druck in einem Autoreifen) angewandt. Das Metallgewebe schnell

procedure used in ultraclean rooms – that is, several zones nested inside one another, building up multiple barriers.”

Schönberger has already been able to demonstrate that the objects are generally sterile when released from the injection press. He conducted several test series, first contaminating the plastic granulate with spores of the highly resistant *Geobacillus stearothermophilus* bacteria, which can withstand temperatures of up to 65 degrees Celsius. Subsequent microbial analysis showed that the germs were effectively destroyed in the components cast from the melted granulate. However, ensuring that the objects are not recontaminated in further process steps, either in the machine itself or during packaging, still requires a great deal more research and development work.

Adding medication

Although inserting a stent is a relatively straightforward procedure, it still carries certain risks. When expanding the metal mesh, a short burst of very high pressure is applied (15 bar, or roughly six times the pressure of a car tire). The mesh springs outwards at a speed of up to eight centimeters per second, and can tear fibers in the blood vessel in the process. This immediately stimulates the body's repair mechanisms to heal the damage. To prevent an excessive response, which could ultimately block the artery again, most stents are now coated with a medication to impede cell growth. This is either sprayed onto the surface of the metal stents or they are dipped in it and dried. However, when it comes to sterile production of plastic stents, this method does not appear feasible.

“It is not yet quite clear how we would release the medication using plastic stents,” acknowledges Erich Wintermantel, “but we do have concrete ideas on prospective solutions. For instance, you could make a porous stent and fill it with the

Links: Spritzgieß-Kavitäten zum Nachweis eines autosterilen Prozesses. Rechts: Vorrichtung zur Herstellung eines Dilatationskatheters, mit dem ein Stent in ein Herzkranzgefäß implantiert und dort aufgedehnt wird / Left: Cavities for injection molded specimens to evaluate the sterilization process of contaminated polymer melt (autosterile procedure) Right: Forming device in order to produce the dilatation catheter used to place and dilate the stent within the coronary artery

mit einer Geschwindigkeit von bis zu acht Zentimetern pro Sekunde nach außen und kann dabei Gewebefasern in der Ader zerreißen. Der Körper setzt deshalb sofort Reparaturmechanismen in Gang, um die beschädigte Stelle wieder zu verschließen. Um eine überschießende Reaktion zu verhindern, die letztlich die Ader wieder verstopfen könnte, werden heute die meisten Stents mit einem Medikament beschichtet, das das Zellwachstum verhindert. Bei den Metall-Stents wird es auf die Oberfläche aufgesprüht oder das Metall wird eingetaucht und getrocknet. Will man Kunststoff-Stents keimfrei produzieren, dürfte dieses Verfahren kaum machbar sein.

„Heute ist zwar noch unklar, wie man bei einem Kunststoff-Stent das Medikament freisetzt“, sagt Erich Wintermantel, „aber wir haben schon ganz konkrete Vorstellungen für Lösungen. So könnte man einen porösen Stent herstellen, der gefüllt ist mit dem Medikament.“ Er würde aus einem sehr feinporigen Schaum bestehen, dessen Poren sich bei der Umformung öffnen, damit der Wirkstoff im Körper freigesetzt werden kann. Das Ausgangsmaterial für den Stent wäre dann eine Mischung aus Kunststoff, komprimiertem, also flüssigem Gas plus Medikament, die im Werkzeug aufschäumt. Eine diffizile Sache, da hohe Temperaturen den Wirkstoff zerstören können. „Solche Verfahrensfragen lassen sich am besten wie bei uns in einer Fakultät für Maschinenbau klären“, betont deshalb der Professor.

Schonendes Verformen des Stents

Bis es den ersten steril gefertigten, zugelassenen Kunststoff-Stent gibt, werden wohl noch etliche Jahre vergehen. Aber auch bei den Metall-Stents gibt es Verbesserungen, und die sind der Realisierung bereits etwas näher. Es herrscht großer globaler Wettbewerb. „Die Verletzungen, die ▶



Fotos/Picture credits: Eckert



medication.” This type of stent would consist of a very fine-pored foam, with the pores opening on expansion to release the active ingredient into the body. The primary material for the stent would thus be a mixture of plastic, compressed (i.e. liquid) gas, and the medication, which would foam up inside the device. A tricky proposition, since high temperatures could destroy the active agent. “A mechanical engineering faculty such as ours is ideally equipped to address these kinds of process challenges,” the professor underlines.

Patient-friendly stent expansion

It may take many more years before the first medically approved plastic stent produced in sterile conditions is available to patients. At the same time, though, improvements to metal stents are also underway – and these developments are closer to market maturity. Global competition here is huge. Prof. Thomas Schratzenstaller has found that, “The trauma to the blood vessels caused by the stent is in large part due to the way it behaves on expansion.” Following a period at TUM’s Institute of Medical and Polymer Engineering, Schratzenstaller took up a professorship at the Ostbayerische Technische Hochschule (OTH) Regensburg where he is continuing this research in collaboration with the Garching institute. “Some stents spread out at the ends first and only then spring apart in the middle, so they initially display what is known as a dog-bone effect due to the shape,” he explains. Additionally, the wire mesh turns slightly on its central axis when expanding, which is also very damaging to the blood vessel.

These factors prompted the mechanical engineer to invent a different shape for the complex wire structure, enabling more uniform expansion and thus reducing the adverse impact on the body. He also succeeded in preventing rotation with a new way of folding the balloon inside the stent. “We developed ▶



Kunststoffgranulate verschiedener biokompatibler Polymere werden vor dem Aufschmelzen für den Spritzgießprozess mit Mikroorganismen kontaminiert / Granules of various biocompatible polymers are contaminated with microorganisms before starting the injection molding process

beim Aufweiten des Stents an der Ader auftreten, werden zu einem großen Teil verursacht durch die Art, wie er sich bei seiner Expansion verhält“, hat Prof. Thomas Schratzenstaller erkannt, der nach seiner Zeit am Garching Lehrstuhl Professor an der Ostbayerischen Technischen Hochschule Regensburg wurde und dort in Kooperation mit dem Garching Lehrstuhl die begonnene Forschung fortsetzt. „Manche Stents weiten sich zunächst an den Enden und springen dann erst in der Mitte auf. Zu Beginn zeigen sie dabei eine Form, die an einen Hundeknochen erinnert, man spricht deshalb vom Dogbone-Effekt.“ Hinzu kommt, dass sich das Drahtgeflecht beim Aufweiten auch noch ein wenig um die Mittelachse dreht: sehr schädlich für das Gefäß.

Der Maschinenbauer hat deshalb eine andere Form für die komplexe Drahtstruktur erfunden, die dafür sorgt, dass sie sich gleichmäßiger und damit schonender aufdehnt. Und es gelang ihm, durch eine neuartige Faltung des Ballons im Inneren des Stents zu verhindern, dass er sich dreht. „Wir haben eine Ballonfaltmaschine entwickelt, die dafür sorgt, dass die Lappen des geschlossenen Ballons symmetrisch angeordnet sind. So kann er sich gleichmäßig entfalten und bringt den Stent nicht dazu, sich zu drehen. Alles in allem ist dieses System erheblich schonender für den Patienten.“ So sind es viele verschiedene Neuerungen für einen winzigen Lebensretter, an denen die Forscher am Lehrstuhl für Medizintechnik arbeiten oder gearbeitet haben. Erich Wintermantel ist überzeugt, dass es gerade dieses Zusammenwirken vieler Spezialisten und unterschiedlicher Fachrichtungen ist, das die Forschung fruchtbar macht. „Frei von Profitdruck und in eigener Regie entwickeln zu können, das kann man sich in der Industrie nicht leisten. Deshalb sind wir hier auf vielen Gebieten die Vorreiter.“

Autorin: Brigitte Röthlein

a balloon-folding machine that ensures that the lobes of the closed balloon are arranged symmetrically. This means it can unfold evenly, without turning the stent. Overall, this system is significantly kinder on the patient.”

Altogether, then, the researchers at the Institute of Medical and Polymer Engineering have been working on a wide range of innovations for this tiny but crucial device. Erich Wintermantel is convinced that it is precisely this interaction between many different specialists and disciplines that makes the research so productive. “Industrial players cannot afford to engage in independent development work at the expense of profitability – which is why we have pioneered so many innovations here.”

Author: Brigitte Röthlein

Experimental-Crimpanlage zur zirkulären Fixation und Montage eines Stents auf dem Dilatationskatheter vor der Einführung in ein Herzkranzgefäß / Using a crimping device a stent is mounted and fixed on a dilatation catheter surface before insertion into a coronary artery

