

Sztentek károsodásanalízise

Kertész Anna^{1,a}, Bognár Eszter^{1,2,b}, Dévényi László^{1,c}

¹Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Gépészmérnöki Kar, Anyagtudomány és Technológia Tanszék. 1111 Budapest, Bertalan Lajos utca 7.

²MTA–BME Kompozittechnológiai Kutatócsoport. 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

^akertesza@eik.bme.hu, ^beszter@eik.bme.hu, ^cdevenyi@eik.bme.hu

Kulcsszavak: sztent, károsodás, felületi érdesség

A szövegben szereplő idegen kifejezések magyarázata

angiogram	angiográfiával végzett röntgenfelvétel
borda	a sztentháló palástja a sztentbordázat, amely elemeit a bordák alkotják
disztális	szívtől távolabb eső
EDS	energiadiszerzív röntgenspektometria
insztent resztenózis	érszűkület visszaalakulása a sztenten belül
intravaszkuláris	éren belüli
krimpelés	a sztent ballonra való rányomása
lézió	sérülés
paclitaxel	hatóanyag, amelyet a sztent bocsát ki; a resztenózis kialakulását gátolja
plakk	az ütőerek falában zsírt és koleszterint tartalmazó lerakódások, úgynevezett plakkok jönnek létre, amely évek-évtizedek alatt fokozatosan növekedve, az erek szűkületét vagy elzáródását okozhatják
proximális	szívhez közelebb eső
resztenózis	az érszűkület visszaalakulása
sirolimus	hatóanyag, amelyet a sztent bocsát ki; a sztent kilökődését gátolja
sztent	csőszerű, belül általában hálós szerkezettel ellátott eszköz, amelyet főként erek elzáródásának vagy szűkületének megoldására, tágítására alkalmaznak

Kivonat. A szív- és érrendszeri betegségek az Európai Unióban a halálesetek majdnem felét okozzák. Az életmód, a környezet valamint az egészségügy döntően meghatározzák e betegségek alakulását. Tekintve, hogy az említett megbetegedések esetében nagy segítséget jelent a sztentbeültetés, az ezzel kapcsolatos kutató-fejlesztő tevékenység rendkívül fontos. Munkánkban elhunytakból eltávolított sztenteken végzünk roncsolásmentes anyagvizsgálatokat optikai, elektron- és konfokális mikroszkóppal a törések, felületi hibák feltárása és a sztentek típusainak

beazonosítása céljából. A vizsgálatok eredményeként megállapítható, hogy az elhunytakból eltávolított sztenteken megfigyelhető jelentős deformációt a sztentek az explantáció során szenvedték el. Az elektronmikroszkópos vizsgálatok segítségével egyértelműen eldönthetővé vált a bevonatok jelenléte vagy hiánya.

Bevezetés

A sztentek olyan hálós szerkezetű implantátumok, amelyek az ér megtámasztásáról és kitérítéséről gondoskodnak a szűkült szakaszokon. Orvosokkal való együttműködésünk kapcsán vetődött fel, hogy az elhunytakból eltávolított sztentek mérnöki, anyagvizsgálati szempontból történő vizsgálata több fontos és új eredménnyel szolgálna, amely meghatározhatná a jövőben folyó sztentfejlesztések irányát.

Célunk tehát egy olyan alapos, átfogó vizsgálatsorozat elvégzése, amelynek eredménye önállóan is, és orvosi eredményekkel kiegészítve is információt adna arra vonatkozóan, hogy mely sztenttulajdonságok befolyásolják leginkább a sztent hatásos élettartamát.

A sztentek széles körű alkalmazása ellenére az elhunytakban lévő sztentek vizsgálatára csekély számú példa található a szakirodalomban, és ezek túlnyomó többsége is orvosi szemléletű.

Grewe és munkatársai a beültetési körülmények hatását vizsgálták élő szervezetbe és elhunytakba történő sztentbeültetések során. Megállapították, hogy az elhunytakon végzett kísérletek rendre összhangban voltak az élő szervezetben történő megfigyelésekkel, tehát ezek jó modellezési lehetőséget biztosítanak. Kísérleteikben a sztentek tágítási nyomásának és a plakkok elhelyezkedésének a sztentre és az érfalra gyakorolt hatását vizsgálták. Eredményeik szerint a plakk elhelyezkedésétől és összetételétől függően nem engedi egyenletesen tágulni a sztentet. Ez a hatás annál erősebb, minél aszimmetrikusabb a plakk lerakódása az érfal kerülete mentén, és minél keményebb. A tágítási nyomás 15-20 bar értékre történő növelésével a sztent egyre inkább felfekszik az érfalra, de nem képes a plakk hatását kompenzálni. Kisebb nyomásértékeknél (5-10 bar) a sztentnek nem minden bordája éri el az érfalat, különösen igaz ez a plakk közvetlen közelében. A plakknál a borda éle belemetsz a plakkba, és nem zavarja a véráramlást. A nagy tágítási nyomás alkalmazásának hátránya, hogy nagyobb valószínűséggel sérül meg az érfal, amely a visszaszűkülést és az egyéb komplikációk valószínűségét fokozza [1].

Chung és munkatársai hatóanyag-kibocsátó sztentek esetében vizsgálták a bordák törését. A bordatörést úgy definiálták, mint az angiográfiás felvételen látható bordaszakadást, vagy az intravaszkuláris ultrahang során a kevésbé látható bordákat a megfigyelt területen. A töréseket típusuk szerint három csoportba sorolták: törés, leszakadás és elmozdulás. Törésnek nevezték azokat az eseteket, amelyeknél a belső és a külső bordák egyaránt elváltak, azonban az angiogramon nem látható elmozdulás. A sztent körkörössége, linearitása megmaradt. Leszakadásnak nevezték azt, amikor a belső bordák összekötése ép maradt, azonban a külső hidak eltörték, elmozdulásként pedig azokat az eseteket írták le, amikor a sztent proximális és disztális részei teljesen különváltak és el is mozdultak, a sztent körkörössége, linearitása megszakadt. Végeredményben azt állapították meg, hogy 0,84%-ban fordult elő bordatörés 13,6 bar átlagos tágítási nyomás mellett. Megfigyeléseik szerint a bevonat nélküli sztentek használata nem volt gyakori a hosszú érszakaszokon a nagy resztenózisarány miatt [2].

Hecht és munkatársai értomográfiai vizsgálat során készült felvételen látható rések előfordulási gyakoriságát vizsgálták, továbbá kapcsolatot kerestek a rések előfordulása és három probléma között, úgy, mint az insztent resztenózis, a sztent törése és az átlapolódási hiba. Az angiográfia és ultrahang mellett 64 detektoros tomográfias angiográfot is alkalmaztak. Ez utóbbi eszköz

nagymértékben megkönnyítette a hibafeltárást, ugyanis térbeli információkat ad, míg a másik két módszer csak vetületi adatokat közvetít. Eredményeik szerint 384 sztentből (143 betegben) 16,9%-on volt megfigyelhető rés, ebből négyenél összenyomódás és egynél teljes szétválás volt látható a felvételeken. Szenttörés az esetek 1,0%-ban jelentkezett, két teljes és két részleges szétválással. A szerzők határozott összefüggést találtak a feltárt rések és a visszaszűkülések között. A rések 46,1%-ban volt visszaszűkülés, míg az összes visszaszűkülés 27,8%-a volt résben. További statisztikai megfigyelésük, hogy a sztent rések megjelenése a 3 mm és annál nagyobb átmérőjű sztentek esetében sokkal valószínűbb (20%), mint a kisebb átmérőjűeknél (3,4%) [3].

Nakazawa és munkatársai 177 sztent-sérülést vizsgáltak nagy kontrasztú, film alapú röntgenképeken. A sztent töréseket I-V. osztályba sorolták. I.: egyetlen borda törése, II. két vagy több borda törése deformáció nélkül, III.: kettő vagy több borda törése deformációval, IV.: sokszoros bordatörés hézag nélkül, V.: a sztent keresztmetszetének teljes átszakadása hézaggal. A sztentbeültetéses lézióknál a meszesedés mértékének fokozatai: nincs; enyhe: a meszesedés csak pontszerű, 25%-a a sztentbeültetett résznek; mérsékelt: sok meszesedett terület; vagy súlyos: nagyon látható szétszórt meszesedés, 70%-a a sztentbeültetett résznek. A patológiai események és a sztenttörés közötti korrelációt szövetmetszetekkel vizsgálták. A sztenttörés előfordulása 29% volt a boncolás eredményei alapján, ez az érték jóval nagyobb a klinikai megfigyelésekhez képest. A sztenttöréseknek 1-2%-a a klinikai behelyezés során következett be. Nagy arányban volt nemkívánatos patológiai eltérés az V. osztályba tartozó sztent sérüléseknél, míg az I-IV. osztályokba tartozó töréseknek nem volt szignifikáns hatása a patológiai következményekre. A bevonat nélküli, valamint a polimerbevonatú sirolimus vagy paclitaxel hatóanyagot tartalmazó sztentek összehasonlításából arra a következtetésre jutottak, hogy az utóbbiak a resztenózisarányt jelentősen csökkentették. Összesen 9 sérülés (5,1%) esetében állapítottak meg V. osztályú törést. Megállapították, hogy csak a súlyos, hézagos törések mutathatók ki angiográfiával.

A szakirodalom tanulmányozása azt mutatja, hogy egyértelműen kedvezőtlenül hat a betegekre a sztent beültetése vagy használata (együttesen hasznos élettartam) során elszenvedett károsodása. Az is megfigyelhető, hogy ennek gyakorisága sokkal nagyobb, mint ahogyan az az általánosan elterjedt orvosi vizsgálati módszerekkel felderíthető. Azt is láthattuk, hogy a beültetés körülményeit sem hagyhatjuk figyelmen kívül. A műszaki, orvostechinikai vizsgálatokra rendkívül nagy az igény, mert az orvosi vizsgálóeszközök számos kérdésre nem adhatnak választ. Ilyen kérdés a hiba pontos leírása, maradéktalan feltárása, geometriai elhelyezkedése, statisztikai előfordulása. Ezen felül még nagyon fontos lehet a sztentek felületi, bevonati és egyéb törést nem okozó hibáinak feltárása, amelyek egyetlen szokásosan alkalmazott orvosi módszerrel sem ismerhetőek fel. A patológiás sztentek műszaki módszerekkel történő vizsgálataitól azt várjuk, hogy ezekre a kérdésekre választ adnak objektív és reprodukálható módon. Ez lehet az alapja annak, hogy a jövőben megjelenő sztenteknél a hasonló hibákat kizárjuk vagy előfordulásuk valószínűségét csökkentjük, ezzel növelve a betegek élethosszát és komfortérzetét.

Célunk egy olyan vizsgálati metodika kidolgozása, amellyel a lehető legtöbb információt kapjuk a lehető legkevesebb minta alapján, és a töréssel nem járó hibákat is feltárjuk. A hibák kategorizálására is részletesebb leírási módot kell kialakítani, amelyben a fő szempont a károsodás okozta probléma súlyossága és a károsodás jellege. Jelen cikk fő célja azonban az, hogy a bemutatott vizsgálati metodika alkalmasságát és felépítését ismertesse. Ezt a kísérleti munkát a metodika ellenőrzése végett végeztük, és adott esetben a tapasztalatok szerint még formálásra szorulhat a módszer, így a 3 darab rendelkezésünkre álló sztent erre a célra szükséges és egyben elegendő is.

Cikkünkben tehát bemutatjuk három, elhunytból származó koszorúérsztenten elvégzett roncsolásmentes vizsgálataink eredményét. Vizsgálataink során az anyag fáradásának jeleit kerestük. Makrofotókat, optikai mikroszkópos felvételeket készítettünk a felület nagyobb hibáinak

feltárására, konfokális mikroszkóppal mértük a felületi érdességet, illetve pásztázó elektronmikroszkópos (SEM) és röntgenmikroszkópos vizsgálatokat végeztünk.

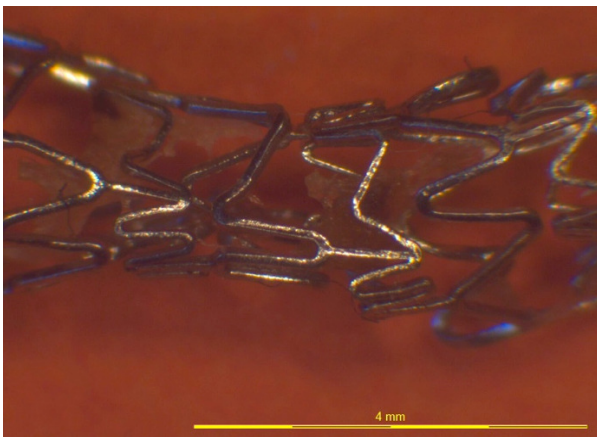
Módszerek

A patológiás sztenteken elvégzendő roncsolásmentes vizsgálatok:

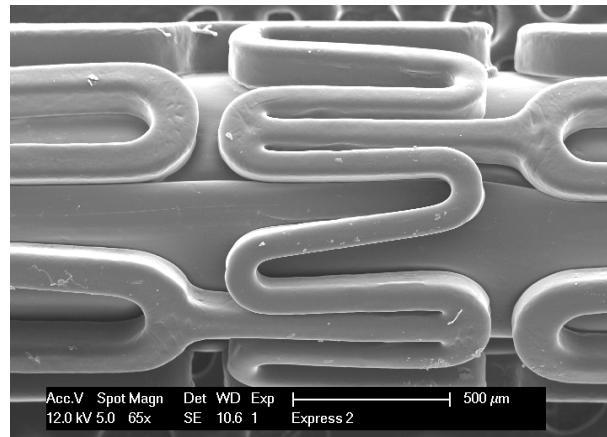
- A felület nagyobb hibáinak feltárása, töretfelület komplex elemzése, törés okainak és jellegének megállapítása, a sztentek gyenge pontjainak feltérképezése.
- Belső anyaghibák feltárása.
- Kisebb méretű hibák feltárása, alakváltozás és fáradás nyomainak felderítése, anyagösszetétel meghatározása.
- Felületi érdesség meghatározása.

Eredmények

A belső anyaghibák feltárása végett röntgenmikroszkópos méréseket végeztünk, anyagfolytonossági hibát nem találtunk. A sztent eredeti állapotának és tulajdonságainak ismerete nagyban segíti a használt sztent elváltozásainak felismerését, ezért a sztentgeometria alapján kísérletet tettünk annak beazonosítására, mivel jelen sztentek esetében semmilyen előzményi dokumentáció nem állt rendelkezésünkre.



1. ábra I. jelű patológiás sztent



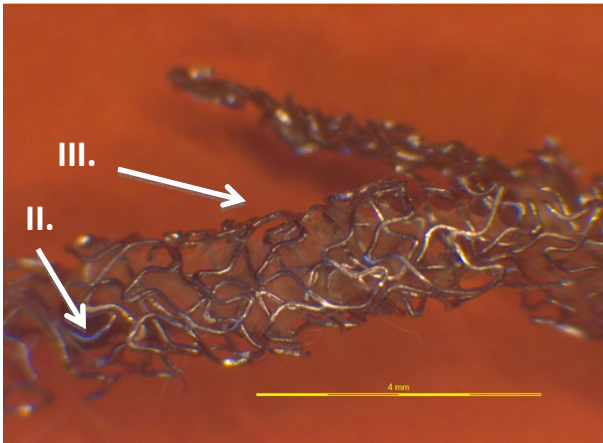
2. ábra Express^{2™} típusú sztent

Az I. jelű sztent jellegzetes mintázata lehetőséget adott a nagy biztonsággal történő típus-beazonosításra. Az 1. ábrán jól megfigyelhető a híd jellegzetes alakja és elhelyezkedése, amely két gyűrű között található és egy gyűrű két bordáját összekötő ív konkáv oldalának közepéről indul, és a következő gyűrű két bordáját összekötő ív konvex oldalának közepébe fut. Összehasonlításként a 2. ábrán látható az Express^{2™} sztent ballonra krimpelt változata, amelyen ezek a sajátosságok szintén felfedezhetőek. Az Express^{2™} sztent bevonat nélküli és gyógyszerbevonatos kivitelben is forgalomba került. Mivel utóbbinál a hatóanyag egy polimer bevonatra kerül fel, a hatóanyag teljes kioldódása után is a polimer bevonatnak láthatónak kell lennie. Ennek egyértelmű megállapítása optikai vagy elektronmikroszkópos vizsgálattal lehetséges. Az 1. ábrán is jól látszik, hogy az eredeti szabályos geometria jelentősen deformálódott, amely deformációmérték semmiképpen nem következhetett be a sztent eltávolítása előtt, ezért azt feltételezzük, hogy a sztent ezeket a károsodásokat az eltávolítás során szenvedte el.

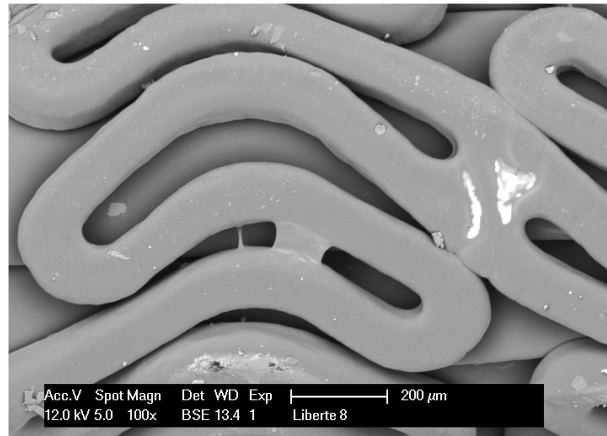
A II. jelű sztent egy különleges eset, ugyanis egy ún. oldalági tágítás során a III. jelű sztentet a II. jelű sztent egyik celláján átvezetve tágították abba bele, ezzel egyesítve őket. A II. és III. jelű sztentek (3. ábra) feltételezhetően azonos típusúak. Az ábrán megfigyelhető, hogy ez a típusú sztent nem tartalmaz kimondottan a gyűrűk összekötésére szolgáló hidat. Ennél a sztentnél az egyes

cellákat határoló bordák egy-egy pontban összeérnek, és ott vannak egyesítve. Ez a struktúra a Liberté® típusú sztentre jellemző, amelyet a 4. ábrán mutatunk be, ballonon lévő állapotban. A Liberté® sztent esetében is létezik bevonat nélküli és hatóanyagbevonatos változat is.

Általános érvényű megfigyelésünk, hogy kísérleti mintáink erősen szennyezettek, és



3. ábra II. és III. jelű patológiás sztent

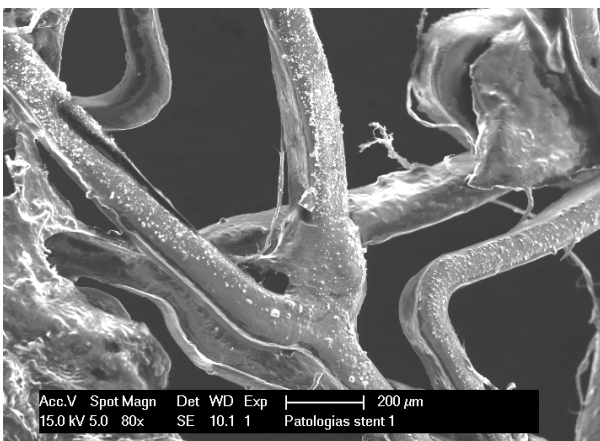


4. ábra Taxus® Liberté® típusú sztent

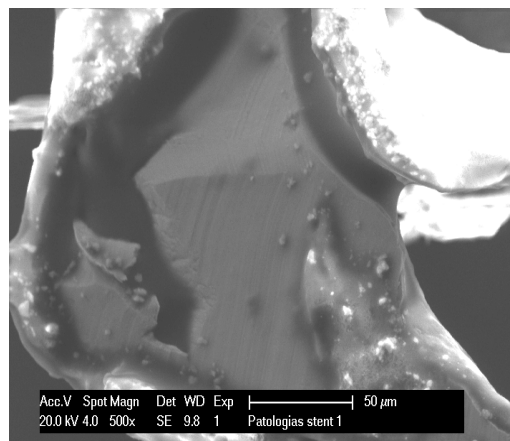
nagymennyiségű szövet tapadt a bordákra, továbbá jelentős deformációt szenvedtek el.

A metodikában a roncsolásmentes optikai mikroszkópos vizsgálatokat az elektronmikroszkópos vizsgálatok követik. A vizsgálatokhoz a sztenteket nem láttuk el arany vagy egyéb vezető bevonattal, hogy az esetlegesen jelen lévő polimer bevonat az elektronvezetés hiánya miatt feltöltődés következtében intenzívebben jelenjen meg. Az I. jelű szentről készült elektronmikroszkópos felvételeken jól látható a bevonat a sztent felületén (5-6. ábra). Ezt a megállapítást a megjelenő fehér részek alapján tettük (feltöltődött polimer részek). Ezek alapján egyértelműen megállapítható, hogy Taxus® Express^{2TM} típusú, hatóanyag-bevonatos szentről van szó.

Az I. jelű sztentet bemutató 6. ábrán látható töretfelületen nagy kiterjedésű szabályos síkok figyelhetők meg és azokon sűrű párhuzamos rovátkák. Ezek a tények mesterséges behatásra utalnak, mint például vágás csípőfogóval, ollóval. A rovátkákat feltehetően a vágószerszám érintkező felülete alakította ki.



5. ábra I. sztent bordáit bevonat fedi



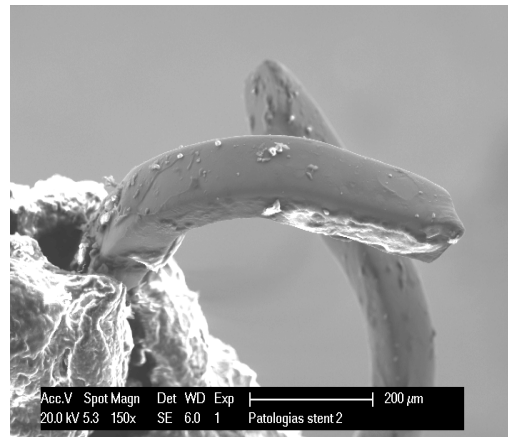
6. ábra Az I. sztent bordáját elvágták

A II. jelű sztentet együttesen vizsgáltuk a III. jelűvel, mivel azok az oldalági tágítás miatt roncsolásmentesen már nem különíthetőek el. Azonban azonos típusú szentről lévén szó a II. jelű sztentre tett megállapítások a III. jelűre is igazak.

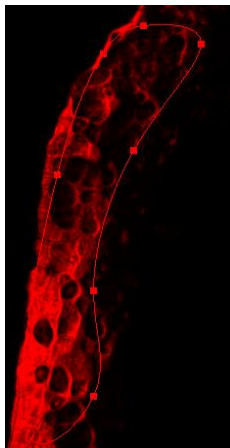
A II. jelű sztent felületén megfigyelhető mechanikai sérülések alakja és a SEM kép tónusának változatlansága a sérült régiókban arra utal, hogy ezt a sztentet nem fedi bevonat (7. ábra). Feltehetően ebben az esetben is fogóval csípték el a bordát. A töretfelület ebben az esetben is sík. A töretfelületen megfigyelhető szennyeződések azonos megjelenésűek a sztent bordáin lévőkkel, amelyek ebből következően biztosan szennyeződések, mert a töretfelületre nem kerülhetett volna, amennyiben bevonat.

Az EDS vizsgálatok során meghatározott összetételből arra lehet következtetni, hogy mind a három sztent alapanyaga 316L típusú ausztenites korrózióálló acél.

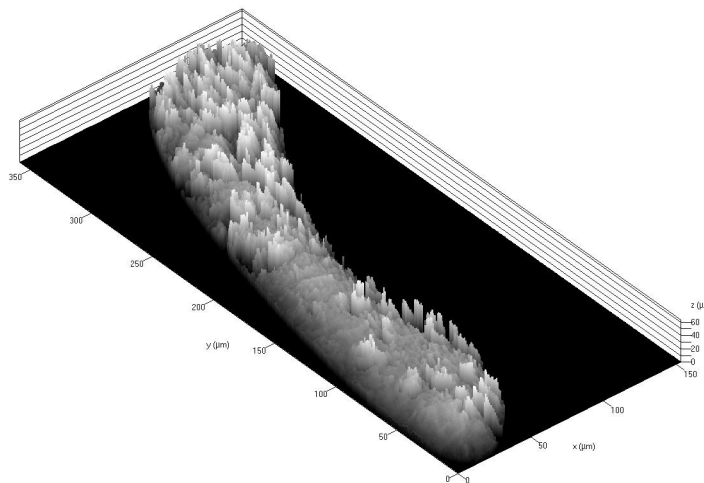
Az elektronmikroszkópos vizsgálatokat követően konfokális mikroszkóppal vizsgáltuk tovább a mintákat. A konfokális mikroszkóppal készített felvételeken apró gödrök figyelhetőek meg. Ezek a felületi hibák a SEM képeken nem jelentek meg ilyen mértékben, mert a konfokális felvételen a szürkeségi skála mutatja az egyes pontok mélységét. Ez a skála a kijelölt területen belüli legmagasabb és legmélyebb területek között osztja fel a szürkeségi skálát, ezzel kiemelve a felületi hibákat (8. ábra). A II. jelű sztent kijelölt területéről készült topográfia inverze látható a 9. ábrán. Ezen a képen jól megfigyelhető a felület egyenetlensége. A mérési eredmények azt mutatták, hogy az I. jelű sztentnél 10 μm , míg a II. jelű sztentnél 20 μm volt a jellemző felületi érdesség.



7. *ábra* A II. sztent bordáját elcsípték



8. *ábra* Az I. sztent bordájának felülete



9. *ábra* A II. sztent bordájáról készült topográfia inverz képe

Összefoglalás

Vizsgálati célra a sztentek eltávolítását mindenképpen az érszakasszal együtt javasoljuk, hogy a plakk, és ezáltal a sztent deformációját is figyelembe lehessen venni, illetve, hogy laboratóriumi körülmények között sérülésmentesen lehessen a sztentet eltávolítani. Az EDS-vizsgálatok során meghatározott összetételből arra lehet következtetni, hogy mind a három sztent alapanyaga 316L típusú ausztenites korrózióálló acél volt. A vizsgálatok egyértelműen megmutatták, hogy bevonattal rendelkezik-e a sztent. Azonosítható a sztent típusa is. A felületi érdességet feltehetően csökkentette a bevonat, mert mindkét sztentet ugyanaz a gyártó készítette, de a bevonatos simább. A törés okai

nagy bizonyossággal meghatározhatók. A töretfelület vizsgálatából származó eredmények alapján a deformáció típusából és mértékéből arra lehet következtetni, hogy a sztentgeometrián történt változások a kadáverből történő explantáció során következtek be.

Ezek alapján a patológiás sztentek vizsgálatára kidolgozott metodika megfelel a céloknak. Így a mérések és azok sorrendje rögzíthető, amely a következő:

- Érszakasszal együtt eltávolított sztentek röntgenmikroszkópos vizsgálata.
- A szerves szövetek leválasztása a sztent sérülése nélkül.
- Optikai mikroszkópos vizsgálatok a sztentgeometria deformációjának meghatározásához.
- Deformálódott geometria összevetése a kiinduló állapottal, sérülések azonosítása.
- Elektronmikroszkópos vizsgálatok vezető bevonat nélkül a bevonat jelenlétének kimutatásához és a töretfelületek, repedések és egyéb sérülések részletes elemzéséhez.
- EDS-vizsgálat az alapanyag összetételének meghatározásához, összevetés a gyári referencia értékekkel.
- Bevonat kimutatása EDS-vizsgálattal.
- Konfokális mikroszkóppal végzett vizsgálatok a felületi érdesség meghatározásához és az esetlegesen jelen lévő hatóanyag kimutatására.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk Dr. Cselenyák Attilának az elvégzett konfokális mikroszkópos mérésekért, valamint Dr. Micsik Tamásnak a hasznos tanácsokért. A kutatást a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatta.

Felhasznált irodalom

- [1] Grewe PH, Thomas D, Machraoui A et al: Coronary morphologic findings after stent implantation. *The American journal of cardiology*. 2000; 85: 554-558.
- [2] Chung W-S, Park C-S, Seung K-B et al: The incidence and clinical impact of stent strut fractures developed after drug-eluting stent implantation. *International journal of cardiology*. 2008; 125: 325-331.
- [3] Hecht HS, Polena S, Jelnin V et al: Stent Gap by 64-Detector Computed Tomographic Angiography: Relationship to In-Stent Restenosis, Fracture, and Overlap Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 54: 1949-1959.
- [4] Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M et al: Incidence and Predictors of Drug-Eluting Stent Fracture in Human Coronary Artery: A Pathologic Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 54: 1924-1931.