

Diplomarbeit

**VERGLEICH DER HUMANEN VENA ILIACA
COMMUNIS MIT DER PORCINEN VENA ILIACA
COMMUNIS UND PORCINEN VENA CAVA
CAUDALIS HINSICHTLICH IHRER
BIOMECHANISCHEN EIGENSCHAFTEN**

eingereicht von
Charlotte Harloff

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Universitätsklinik für Chirurgie
Univ.-Prof. Dr. med. Tina Cohnert
Dr. Gregor Siegl

Graz, 21.06.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 21.06.2024

Charlotte Harloff eh.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Erstbetreuerin, Frau Univ.-Prof. Dr. med. Tina Cohnert, für ihre wertvolle Expertise und hilfreichen Anmerkungen zu dieser Arbeit. Als erfolgreiche Frau in der Chirurgie stellt sie ein Vorbild für angehende Chirurg*innen wie mich dar, und ich bin dankbar, dass ich meine Arbeit unter ihrer Anleitung schreiben durfte.

Ebenso möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinem Zweitbetreuer Herrn Dr. Gregor Siegl für seine kontinuierliche Anleitung, Unterstützung und Geduld bedanken. Diese Arbeit wäre ohne seine wertvollen Kommentare und restriktiven Kürzungen wohl zu einer unstrukturierten Neuauflage der unendlichen Geschichte geworden. Neben der fachlichen Betreuung hat er mich außerdem bei etwaigen Rückschlägen und Tiefpunkten im Verlauf dieser Arbeit, motiviert nicht aufzugeben und den Fokus auf die positiven Dinge zu legen.

Mein großer Dank gilt auch Herrn Ass.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Gerhard Sommer, ohne dessen fachliche Betreuung und Bereitschaft meine Fragen zu beantworten diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Dasselbe gilt für Herrn Dr. med. univ. Christian Viertler und seine Unterstützung bei dem histologischen Teil dieser Diplomarbeit.

Ich möchte mich auch bei meiner Familie für ihre Unterstützung und ihr Vertrauen in mich während der gesamten Studienzeit bedanken. Jeder hat mich auf einzigartige Art und Weise beeinflusst und motiviert Ärztin zu werden und ich bin stolz darauf so viele liebevolle und inspirierende Personen zu meiner Familie zählen zu dürfen.

Ein großes Dankeschön geht außerdem an meinen Freund Bojan und meine Freunde, insbesondere Isabel und Tanja, die mich in jedem Moment unterstützt haben und für mich da waren, wenn ich sie brauchte.

Zuletzt möchte ich allen danken, die in irgendeiner Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Insbesondere August Donnerer, sowie dem gesamten Team der Prosekturgehilf*innen des Instituts für Pathologie, den Mitarbeiter*innen und studentischen Kolleg*innen des Instituts für Biomechanik sowie den Fleischwerken Marcher und der Fleischerei Herzog deren Unterstützung und Hilfe einen wertvollen Beitrag zur Erstellung dieser Diplomarbeit leisteten.

Zusammenfassung in Deutsch

Einleitung:

Diese Arbeit untersucht die biomechanischen und strukturellen Unterschiede zwischen der humanen Vena iliaca communis (HVIC), der porcinen Vena iliaca communis (SVIC) und der porcinen Vena cava caudalis (SVCC) mit dem Ziel, die Eignung des Schweinmodells für die prä-klinische Venenforschung zu bewerten.

Methoden:

Im Rahmen dieser Pilotstudie wurden 19 HVIC, 10 SVIC und 9 SVCC mittels äquibiaxialer Prüfmaschine unter verschiedenen Dehnungsprotokollen untersucht, wobei die Cauchy-Spannung als Hauptzielgröße fungierte. Zusätzlich wurden Gewebestücke aus allen Proben vor und nach den Zugversuchen lichtmikroskopisch untersucht, um qualitative Unterschiede und Gemeinsamkeiten zu identifizieren.

Ergebnisse:

Die Studie ergab, dass HVIC, SVIC und SVCC deutlich unterschiedliche biomechanische Eigenschaften aufweisen, insbesondere hinsichtlich der maximal erreichten Cauchy-Spannungen im Gewebe. Darüber hinaus zeigten sich auch in der histologischen Analyse, deutliche strukturelle Unterschiede der verschiedenen Gewebe.

Konklusion:

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Verwendung von Schweinmodellen für die klinische Forschung kritisch betrachtet werden sollte, da Ergebnisse mechanischer Manipulation im Schweinmodell nicht unbedingt analog auf den Menschen angewendet werden können. Daher erscheint es ratsam, alternative Methoden wie konstitutive Modelle in Betracht zu ziehen, wo immer dies möglich ist. Es besteht der Bedarf an weiterer Forschung, um das Verständnis der biomechanischen Eigenschaften der humanen und porcinen Venen für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze zu vertiefen. Die gewonnenen Erkenntnisse können als Grundlage für künftige Forschungen zur Biomechanik der Venen sowie für vergleichende Studien zwischen Tieren und Menschen dienen.

Abstract in English

Introduction:

This research investigates the biomechanical and structural differences between the human common iliac veins (HVIC), porcine common iliac veins (SVIC) and porcine caudal venae cavae (SVCC) with the aim of evaluating the suitability of the porcine model for pre-clinical research.

Methods:

In this pilot study, 19 HVIC, 10 SVIC and 9 SVCC were investigated using an equibiaxial testing machine under different stretching protocols, with Cauchy stress as the main target value. In addition, segments of all samples were examined by light microscopy before and after the tensile tests to identify qualitative differences and similarities.

Results:

The study revealed that HVIC, SVIC and SVCC exhibited significantly different biomechanical properties, particularly regarding the maximum Cauchy stress achieved. Moreover, histologic analysis revealed structural differences in all groups.

Conclusion:

These results suggest that the use of porcine models for research should be viewed critically, as results of mechanical manipulation in the porcine model may not always be applied analogously to humans. Therefore, it seems advisable to consider alternative methods such as constitutive models wherever possible. There is a need for further research to deepen the understanding of biomechanical properties of human and porcine veins for the development of new therapeutic approaches. The knowledge gained can serve as a basis for future research into the biomechanics of veins and for comparative studies between animals and humans.

Inhaltsverzeichnis

Diplomarbeit	1
Eidesstattliche Erklärung	2
Danksagung	3
Zusammenfassung in Deutsch	4
Abstract in Englisch	5
Inhaltsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis	10
Tabellenverzeichnis	13
Formelverzeichnis	14
1 Einleitung	15
1.1 Klinischer Hintergrund	16
1.1.1 Pathologien der humanen Beckenvenen	16
1.1.2 Entwicklung der endovenösen Therapie (EVT)	17
1.1.3 Aktueller Stand in der endovenösen Therapie der Beckenvenen	18
1.2 Das Tiermodell	19
1.2.1 Tiermodelle in der Venenforschung	20
1.3 Gegenüberstellung von Mensch und Schweinmodell	21
1.3.1 Der Mensch	21
1.3.2 Das Schweinmodell	24
1.4 Grundlagen der Biomechanik	29
1.4.1 Kollagene und elastische Fasern	31
2 Material und Methoden	33
2.1 Entnahme der Venen	33
2.1.1 Porcine Venen	33
2.1.2 Humane Venae iliacae communes	34
2.2 Zugversuch mit der biaxialen Prüfmaschine	35
2.2.1 Vorbereitung	35
2.2.2 Durchführung	41
2.3 Histologische Untersuchung der Proben	43
2.3.1 Chemische Fixierung der Proben	43
2.3.2 Histologische Schnitthanfertigung und Färbung	44
2.4 Datenauswertung	45
2.4.1 Datenschutz	45
2.4.2 Auswertung der biomechanischen Daten	45

2.4.2 Auswertung der histologischen Schnitte	46
3 Ergebnisse.....	47
3.1 Biomechanische Ergebnisse	47
3.1.1 Graphische Auswertung.....	47
3.1.2 Deskriptive Statistik	59
3.1.3 Korrelationen	70
3.2 Histologische Ergebnisse.....	71
3.2.1 SVIC	71
3.2.2 SVCC.....	74
3.2.3 HVIC	77
4 Diskussion	80
5 Zusammenfassung und Konklusion	85
6 Literaturverzeichnis	86

Abkürzungsverzeichnis

EVT	<i>Siehe</i> Endovenöse Therapie	°C	<i>Siehe</i> Grad Celsius
MTS	<i>Siehe</i> May-Thurner-Syndrom	CCD	<i>Siehe</i> Charged Coupled Device
NIVL	<i>Siehe</i> Nonthrombotic Iliac Vein Lesions	cm	<i>Siehe</i> Zentimeter
PTS	<i>Siehe</i> Postthrombotisches Syndrom	CoViD-19	<i>Siehe</i> Coronavirus Disease 2019
SVCC	<i>Siehe</i> Schweine Vene cava caudalis	CVI	<i>Siehe</i> Chronisch venöse Insuffizienz
SVIC	<i>Siehe</i> Schweine Vena iliaca communis	D	<i>Siehe</i> Wanddicke
VIC	<i>Siehe</i> Vena iliaca communis	DNA	<i>Siehe</i> Desoxyribonukleinsäure
λ	<i>Siehe</i> Dehnung, <i>Siehe</i> (Cauchy-)Spannung	E'	<i>Siehe</i> Volumenelastizitätskoeffizient
λ_a	<i>Siehe</i> Dehnung in axiale Gefäßrichtung, <i>Siehe</i> Cauchyspannung in axialer Gefäßrichtung	EK	<i>Siehe</i> Ethikkommission
ΔL	<i>Siehe</i> Relative Längenänderung	EVG	<i>Siehe</i> Elastica-van-Giebon
λ_{\max}	<i>Siehe</i> Maximale Dehnung, <i>Siehe</i> Maximale Cauchy-Spannung	F	<i>Siehe</i> Kraft
Δp	<i>Siehe</i> Druckänderung	HE	<i>Siehe</i> Hämatoxylin und Eosin
ΔV	<i>Siehe</i> Volumenänderung	HIV	<i>Siehe</i> Humanes Immundefizienz Virus
λ_z	<i>Siehe</i> Dehnung in zirkumferenzielle Gefäßrichtung, <i>Siehe</i> Cauchy-Spannung in zirkumferenzieller Gefäßrichtung	IVUS	<i>Siehe</i> Intravasaler Ultraschall
A	<i>Siehe</i> Querschnittsfläche	kg	<i>Siehe</i> Kilogramm
Abb.	<i>Siehe</i> Abbildung	KHK	<i>Siehe</i> Koronare Herzkrankheit
AFC	<i>Siehe</i> Arteria femoralis communis	kPa	<i>Siehe</i> Kilopascal
AIC	<i>Siehe</i> Arteria iliaca communis	L	<i>Siehe</i> Länge
AII	<i>Siehe</i> Arteria iliaca interna	LWK	<i>Siehe</i> Lendenwirbelkörper
C	<i>Siehe</i> Compliance	min	<i>Siehe</i> Minuten
		mm	<i>Siehe</i> Millimeter
		mN	<i>Siehe</i> Millinewton
		MUG	<i>Siehe</i> Medizinische Universität Graz
		N/m ²	<i>Siehe</i> Newton pro Quadratmeter
		p _a	<i>Siehe</i> Externer Druck
		PBS	<i>Siehe</i> Phosphate Buffered Saline
		PeVD	<i>Siehe</i> Pelvic Venous Diseases
		p _i	<i>Siehe</i> Intravasaler Druck

p_t *Siehe* Transmuraldruck
Q1 *Siehe* 1. Quartil
Q3 *Siehe* 3. Quartil
 R_a *Siehe* Spannweite der maximalen
Cauchy-Spannung in axialer
Gefäßrichtung
 R_D *Siehe* Spannweite der Wanddicken
 R_z *Siehe* Spannweite der maximalen
Cauchy-Spannungen in
zirkumferenzieller Gefäßrichtung
s *Siehe* Sekunde
s. *Siehe* Siehe
 S_w *Siehe* Wandspannung

TU *Siehe* Technische Universität
TVT *Siehe* Tiefe Venenthrombose
VCI *Siehe* Vena cava inferior
VE *Siehe* Videoextensometer
vgl. *Siehe* Vergleich
VIE *Siehe* Vena iliaca externa
VII *Siehe* Vena iliaca interna
VIP *Siehe* Vacuum Infiltration Tissue
Processor
VJE *Siehe* Vena jugularis externa
VJI *Siehe* Vena jugularis interna
 μm *Siehe* Mikrometer

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 (50): Anatomie der Beckengefäße im Menschen	22
Abbildung 2(1) : Koronare CTA-Aufnahme mit Darstellung der abdominalen Aorta des Schweins mit Aorten-Trifurkation. Abkürzungen: AdA = Nebennierenarterie, dAo= Aorta, elA= AIE, ilAs=AIL, IVC=VCC, RA = Nierenarterie	25
Abbildung 3: Vorbereitete Probe mit Hooking-Points.....	37
Abbildung 4: Biaxiale Prüfmaschine; 1,2,3,4 = Aktuatoren mit Lastzellen und Schlittenvorrichtung	39
Abbildung 5: Nahaufnahme von Aktuator C mit speziell konstruiertem Schlitten, Lastzelle und Aufhängevorrichtung für die Terylene-Fäden	39
Abbildung 6: Versuchsaufbau mit eingespannter Probe.....	41
Abbildung 7: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe SVIC 10 in axialer Zugrichtung	48
Abbildung 8: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe SVIC 10 in zirkumferenzieller Zugrichtung	49
Abbildung 9: Gegenüberstellung der Spannungs-Dehnungs-Diagramme der Probe SVIC 10 in axialer und zirkumferenzieller Zugrichtung	49
Abbildung 10: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe SVIC 12 in axialer Zugrichtung	50
Abbildung 11: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe SVIC 12 in zirkumferenzieller Zugrichtung	51
Abbildung 12: Gegenüberstellung der Spannungs-Dehnungs-Diagramme der Probe SVIC 12 in axialer und zirkumferenzieller Zugrichtung	51
Abbildung 13: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe SVCC 14 in axialer Zugrichtung	52
Abbildung 14: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe SVCC 14 in zirkumferenzieller Zugrichtung	53
Abbildung 15: Gegenüberstellung der Spannungs-Dehnungs-Diagramme der Probe SVCC 14 in axialer und zirkumferenzieller Zugrichtung	54
Abbildung 16: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe SVCC 10 in axialer Zugrichtung	54
Abbildung 17: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe SVCC 10 in zirkumferenzieller Zugrichtung	55

Abbildung 18: Gegenüberstellung der Spannungs-Dehnungs-Diagramme der Probe SVCC 10 in axialer und zirkumferenzieller Zugrichtung	55
Abbildung 19: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe HVIC 22 in axialer Zugrichtung	56
Abbildung 20: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe HVIC 22 in zirkumferenzieller Zugrichtung	57
Abbildung 21: Gegenüberstellung der Spannungs-Dehnungs-Diagramme der Probe HVIC 22 in axialer und zirkumferenzieller Zugrichtung	57
Abbildung 22: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe HVIC 15 in axialer Zugrichtung	58
Abbildung 23: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe HVIC 15 in zirkumferenzieller Zugrichtung	58
Abbildung 24: Gegenüberstellung der Spannungs-Dehnungs-Diagramme der Probe HVIC 15 in axialer und zirkumferenzieller Zugrichtung	59
Abbildung 25: Absolute Häufigkeit der maximal erreichten Dehnungsprotokolle, bei den porcinen und humanen Proben im Vergleich	60
Abbildung 26: Probenwanddicken der SVIC; waagrechte Linie = Median, Kreuz = Mittelwert, Box (1.-3. Quartile) = mittlere 50% der Werte, unterer „Whisker“ = Minimum, oberer „Whisker“ = Maximum	62
Abbildung 27: Maximale Werte der Cauchy-Spannungen (σ_{\max}) der SVIC in axiale und zirkumferenzielle Richtung; waagrechte Linie = Median, Kreuz = Mittelwert, Box (1.-3. Quartile) = mittlere 50% der Werte, unterer „Whisker“ = Minimum, oberer „Whisker“ = Maximum	63
Abbildung 28: Probenwanddicken der SVCC; waagrechte Linie = Median, Kreuz = Mittelwert, Box (1.-3. Quartile) = mittlere 50% der Werte, unterer „Whisker“ = Minimum, oberer „Whisker“ = Maximum	65
Abbildung 29: Maximale Werte der Cauchy-Spannungen (σ_{\max}) der SVCC in axiale und zirkumferenzielle Richtung; waagrechte Linie = Median, Kreuz = Mittelwert, Box (1.-3. Quartile) = mittlere 50% der Werte, unterer „Whisker“ = Minimum, oberer „Whisker“ = Maximum	66
Abbildung 30: Probenwanddicken der HVIC; waagrechte Linie = Median, Kreuz = Mittelwert, Box (1.-3. Quartile) = mittlere 50% der Werte, unterer „Whisker“ = Minimum, oberer „Whisker“ = Maximum	68

Abbildung 31: Maximale Werte der Cauchy-Spannungen (σ_{\max}) der HVIC in axiale und zirkumferenzielle Richtung; waagrechte Linie = Median, Kreuz = Mittelwert, Box (1.-3. Quartile) = mittlere 50% der Werte, unterer „Whisker“ = Minimum, oberer „Whisker“ = Maximum	69
Abbildung 32: SVIC 8 vor biaxialer Testung in 10-facher Vergrößerung dargestellt in H.E.-Färbung.....	72
Abbildung 33: SVIC 8 vor biaxialer Testung in 10-facher Vergrößerung dargestellt in EVG-Färbung; ▲ = subendotheliale Muskulatur.....	73
Abbildung 34: SVIC 8 nach biaxialer Testung in 10-facher Vergrößerung dargestellt in H.E.-Färbung; ✦ = Dissektion	74
Abbildung 35: SVCC 11 vor biaxialer Testung in 5-facher Vergrößerung dargestellt in H.E.-Färbung	75
Abbildung 36: SVCC 11 vor biaxialer Testung in 5-facher Vergrößerung dargestellt in EVG-Färbung; roter Pfeil = glatte Muskelzelle, schwarzer Pfeil = Vasa vasorum	75
Abbildung 37: SVCC 11 nach biaxialer Testung in 5-facher Vergrößerung dargestellt in H.E.-Färbung; schwarze Pfeile = Falten, Wellungen, roter Pfeil = kollagene Fasern längsorientiert, violetter Pfeil = elastische Fasern im Querschnitt, ✦ = Dissektion	76
Abbildung 38: SVCC 6 nach biaxialer Testung in 5-facher Vergrößerung dargestellt in EVG-Färbung; ★ = trichterförmige Spalten.....	77
Abbildung 39: HVIC 21 vor biaxialer Testung in 10-facher Vergrößerung dargestellt in H.E.-Färbung; * = Intimahyperplasie, ▲ = subendotheliale Muskelschicht, ★ = „Muskelinsel“, schwarze Pfeile = Vasa vasora.....	78
Abbildung 40: HVIC 21 vor biaxialer Testung in 10-facher Vergrößerung dargestellt in EVG-Färbung;* = Intimahyperplasie, ▲ = subendotheliale Muskelschicht, ★ = Muskelinseln, schwarzer Pfeil = Vasa vasorum, violetter Pfeil = Membrana elastica interna	78
Abbildung 41: HVIC 11 nach biaxialer Testung in 5-facher Vergrößerung dargestellt in H.E.-Färbung; * = Intimahyperplasie, schwarze Pfeile = Intimariss, blauer Pfeil = Pigment, ✦ = Dissektion	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die biomechanisch und histologisch untersuchten SVIC; fett gedruckt = Venendaten, die in die biomechanische Analyse einfließen.....	60
Tabelle 2: Exemplarische Darstellung der Messwerte der Wanddicken der SVIC	61
Tabelle 3: Übersicht über die max. Cauchy-Spannungswerte (σ_{\max}) der SVIC in axialer und zirkumferenzieller Richtung	64
Tabelle 4: Übersicht über die biomechanisch und histologisch untersuchten SVCC; fett gedruckt = Venendaten, die in die biomechanische Analyse einfließen.....	64
Tabelle 5: Übersicht über die max. Cauchy-Spannungswerte (σ_{\max}) der SVCC in axialer und zirkumferenzieller Richtung	67
Tabelle 6: Übersicht über die biomechanisch und histologisch untersuchten HVIC; fett gedruckt = Venendaten, die in die biomechanische Analyse einfließen, Max. Dehnung 0% entspricht Probenversagen.....	67
Tabelle 7: Übersicht über die max. Cauchy-Spannungswerte(σ_{\max}) der HVIC in axialer und zirkumferenzieller Richtung	70

Formelverzeichnis

Formel 1 (53).....	23
Formel 2 (53).....	29
Formel 3 (53).....	29
Formel 4: $\sigma_{a/z}$ = Cauchy-Spannung axial/zirkumferenziell, $\lambda_{a/z}$ = Dehnung axial/zirkumferenziell, F = Kraft, L = Länge der Probe, D = Wanddicke.....	30
Formel 5 (53).....	31

1 Einleitung

„Die Tiere draußen blickten von Schwein zu Mensch und von Mensch zu Schwein, und dann wieder von Schwein zu Mensch; doch es war bereits unmöglich zu sagen, wer was war.“ Orwells Roman „Farm der Tiere“ richtet seinen Fokus auf eine gesellschaftspolitische Kritik, wobei die biologischen Parallelen zwischen Menschen und Schweinen weniger im Vordergrund stehen. Dennoch wirft das Zitat im Kontext vergleichender präklinische Tiermodellstudien eine interessante und relevante Frage auf: In welchem Maß ähneln sich der Mensch und das Schwein tatsächlich?

Das Ziel dieser Arbeit ist es das Schweinmodell kritisch zu überprüfen und für die Venenforschung zu validieren. Im Speziellen geht es um die Forschungsfrage, ob und inwiefern sich die biomechanischen Eigenschaften der porcinen Vena iliaca communis (SVIC) und der unteren Hohlvene des Schweins, der Vena cava caudalis (SVCC) unter definierter Belastung in Form eines äquibiaxialen Zugtests und in histologischen Untersuchungen signifikant von jenen der humanen Vena iliaca communis unterscheiden. Die biomechanischen Eigenschaften der SVIC und SVCC werden im Rahmen dieser Arbeit erstmals erhoben.

Speziell im Bereich der endovenösen Therapie (EVT) könnte das Schweinmodell die Möglichkeit bieten, Geräte und Techniken zur Behandlung von Beckenvenenerkrankungen zu validieren, bevor sie Anwendung in der Humanmedizin finden. Daher soll dieses mithilfe reproduzierbarer und validierter Daten untersucht werden. Da Erkrankungen der Venen im Vergleich zu denen der Arterien seltener diagnostiziert werden, sind die mechanischen Eigenschaften der Venen bisher nicht gut untersucht, und die Datenlage, insbesondere zu den biomechanischen Eigenschaften der zentralen venösen Gefäße, ist noch sehr schwach.

Bis dato gibt es wenig vergleichende Forschung und Literatur, die sich mit der Fragestellung auseinandersetzt, inwieweit bestimmte humane Gewebe in ihrem Verhalten mit tierischem Gewebe verschiedener Tierspezies übereinstimmen. Lediglich vereinzelte Arbeiten beschäftigen sich mit der methodischen Vergleichbarkeit zwischen Menschen und Tieren in konkreten Fragestellungen (1-6). Speziell zur Biomechanik der Beckenvenen findet sich jedoch in der Literatur keinerlei vergleichende Forschung.

1.1 Klinischer Hintergrund

1.1.1 Pathologien der humanen Beckenvenen

Die Vena iliaca communis (VIC) stellt eine relevante Struktur für wissenschaftliche Fragestellungen dar. Die Pathologien der Beckenvenen wie die chronisch venöse Insuffizienz (CVI) die tiefe Venenthrombose (TVT) sowie chronische iliakale Obstruktionen betreffen eine beträchtliche Zahl an Patient*innen und verursachen erhebliche sozioökonomische Kosten (7-12). Fortschritte in der Therapie der oben genannten Erkrankungen könnten nicht nur dazu führen, diese Kosten zu reduzieren, sondern auch die Lebensqualität vieler Menschen verbessern (8, 13-15).

Beckenvenenpathologien können entweder thrombotischen oder nichtthrombotischen Ursprungs sein. Zu den thrombotischen Läsionen gehören die TVT und das postthrombotische Syndrom (PTS). Letzteres ist eine häufige Komplikation der TVT und kann mit einer erheblichen Morbidität und Einschränkung der Lebensqualität einhergehen (13), die mit der Lebenserwartung von Krebskranken oder Herzinsuffizienzpatient*innen vergleichbar ist (15). Im Rahmen eines PTS kommt es zu einer venösen Hypertonie und Abflussbehinderung (16). Dies kann wiederum zu Klappenschäden, venösem Reflux und gegebenenfalls CVI führen (16). In postthrombotischen Extremitäten wurde darüber hinaus eine neointimale Hyperplasie mit höheren Re-Verschlussraten nach EVT beobachtet (17). Dementsprechend hat die Erkrankung weitreichende wirtschaftliche Auswirkungen, die zu hohen Ausgaben für das Gesundheitswesen führen (12). Die Inzidenz des PTS wird innerhalb der Bevölkerung auf 23-36% geschätzt (18).

Unter nichtthrombotischen Beckenvenenläsionen, im Englischen auch als „Nonthrombotic Iliac Vein Lesions“ (NIVL) bezeichnet, versteht man angeborene oder erworbene Pathologien, die nicht auf einem thrombotischen Geschehen beruhen, aber dennoch zu einer Obstruktion der Beckenvenen führen. Die häufigsten Beispiele hierfür sind das May-Thurner-Syndrom (MTS), das Nussknacker-Syndrom, sowie das pelvine Stauungssyndrom. Seit 2021 empfiehlt die American Vein and Lymphatic Society, dass diese Phänomene als „Pelvic Venous Diseases“ (PeVD) zusammengefasst werden sollen (19). Die Entstehung des MTS beruht in den meisten Fällen auf der Kompression der linken VIC durch die rechte Arteria iliaca communis (AIC) von ventral und den fünften Lendenwirbelkörper (LWK) von dorsal (20), ist jedoch noch nichtabschließend geklärt (21). Die Pathophysiologie und das

klinische Erscheinungsbild der sonstigen PeVD sind Gegenstand der aktuellen Forschung (22). Zudem können Gerinnungsstörungen wie das Antiphospholipid-Syndrom, das Faktor-V-Leiden, ein Mangel an Protein S, Protein C oder Antithrombin sowie eine Mutation im Prothrombin-Gen G20210A thrombotische Ereignisse begünstigen (23-25).

Auch eine externe Kompression durch maligne oder andere Prozesse im Becken kann zu einer nichtthrombotischen iliokavalen Venenobstruktion führen (26, 27).

Eine klare Trennung zwischen thrombotischen und nichtthrombotischen Läsionen ist allerdings jedoch nicht immer möglich, da es einige Überschneidungen gibt. NIVL können auch zu einer sekundären Thrombose führen (17).

1.1.2 Entwicklung der endovenösen Therapie (EVT)

Die endovenöse Therapie bezeichnet kathetergestützte Verfahren im venösen System zur Behandlung verschiedenster vaskulärer Pathologien. Dabei erfolgt die Punktion eines Gefäßes, über die ein Katheter zum Zielgefäß oder -organ vorgeschoben wird. Vor Ort kann die Pathologie durch Rekanalisation, Angioplastie und/oder Stentimplantation behandelt werden (28-30). Diese Verfahren sind aufgrund geringerer Operations- und Komplikationsrisiken gegenwärtig sehr beliebt (31).

Eine Publikation von 1998 zeigte, dass auch eine alleinige Thrombektomie trotz 12-monatiger postoperativer Antikoagulation zu hohen Rethrombosierungsraten von bis zu 73% führte (32). Die Autor*innen führten dies auf die ausbleibende fehlende kausale Behandlung obstruktiver Venenveränderungen zurück (32). Daher begannen die Autor*innen, bei Vorliegen venöser Sporne Stents einzusetzen, um die Venen dauerhaft offen zu halten (32). Die Langzeitergebnisse für die Durchgängigkeit waren vielversprechend (32). Diese Erkenntnis markierte die Geburtsstunde der venösen Stents, wobei zunächst primär für Arterien entwickelte Stents für die EVT verwendet wurden (14). Die Erkenntnis, dass unterschiedliche Anforderungen an arterielle und venöse Stents bestehen, war ein weiterer Meilenstein in der Entwicklung der EVT proximaler Venen. Seitdem wird die Entwicklung des optimalen venösen Stents weiter vorangetrieben.

1.1.3 Aktueller Stand in der endovenösen Therapie der Beckenvenen

Die konservative Standardtherapie für symptomatische iliokavale Läsionen umfasst leitliniengerechte Antikoagulation und Kompressionstherapie (30). Diese Behandlung ist jedoch nur symptomatisch und behebt das zugrundeliegende mechanische Problem nicht. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines PTS (33).

Das Stenting der chronisch iliokavalen obstruktiven Pathologien zur Beseitigung der Abflussbehinderung gilt als bevorzugte Methode aufgrund der geringen Invasivität, akzeptablen Revisions- und hohen Durchgängigkeitsraten (14, 34). Studien zeigen, dass die EVT die Symptome deutlich lindert und mit relativ niedrigen Komplikationsraten verbunden ist (7, 35).

Indikationen für einen endovenösen Eingriff stellen akute Thrombosen, chronische Obstruktionen durch thrombotische oder nichtthrombotische Ursachen oder spontanen Rupturen der VIC dar. Seltener treten Indikationen wie Kompressionssyndrome durch maligne Prozesse oder strahleninduzierte Venenstenosen auf (26, 27).

Bei chronischen iliakalen Obstruktionen wird meist über eine endovaskuläre Ballonangioplastie über einen perkutanen femoralen Zugang durchgeführt (17). Ohne nachfolgende Stentimplantation ist diese jedoch oft ineffektiv (36).

Es existieren Empfehlungen für das endovenöse Stenting bei CVI in Verbindung mit Läsionen des tiefen venösen Abflusses, unabhängig der Entstehung (37, 38). Einige Studien verzeichnen akzeptable Durchgängigkeits- und Komplikationsraten (17, 39, 40). Doch die Evidenzlage bleibt schwach, aufgrund der hauptsächlich retrospektiven Kohortenstudien, die in einzelnen Zentren durchgeführt wurden (14, 41).

Die optimale Stentgröße ist derzeit nicht bekannt, sollte jedoch mindestens dem physiologischen Gefäßkaliber entsprechen. Der intravasale Ultraschall (IVUS) ist ein wichtiges diagnostisches Instrument zur Bestimmung der Stentgröße und zur Platzierung (42, 43). In Europa sind mehrere venöse Stents zugelassen, darunter der Sinus Venous (Optimed, Ettlingen, Germany) (41).

Eine Studie von Sebastian et al. ergab, dass venenspezifische Stents keine signifikant besseren Durchgängigkeitsraten als frühere nicht venenspezifische Stents haben (44). Dies unterstreicht das begrenzte Verständnis der biomechanischen Eigenschaften der Beckenvenen und die Notwendigkeit weiterer Forschung.

Die Anwendung des endovenösen Stentings wird voraussichtlich zunehmen, insbesondere mit entsprechender Evidenz für Leitlinien und Behandlungsalgorithmen. Fragestellungen zur Durchführung endovenöser Eingriffe gewinnen daher an Bedeutung und sind aktuell Gegenstand mehrerer wissenschaftlicher Arbeiten.

1.2 Das Tiermodell

Tiermodelle haben entscheidend zum Verständnis und Fortschritt in der modernen Medizin beigetragen (45) und wurden bereits vor 2400 Jahren im antiken Griechenland genutzt (46). Sie ermöglichten das Sammeln hochwertiger medizinischer Erkenntnisse (46), die menschliches Leid lindern konnten (45).

Heute werden sie in nahezu allen Bereichen der biomedizinischen Forschung als Standard verwendet (46), da die Entwicklung von Behandlungsmethoden geeignete Tiermodelle erfordern, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Medikamenten, Verfahren und Geräten zu evaluieren (45). Eine Herausforderung ist die unklare Übereinstimmung des tierischen und menschlichen Organismus. Tierversuchsstudien setzen voraus, dass die gewonnenen Daten auf den Menschen übertragbar sind, doch in den letzten zehn Jahren hat sich gezeigt, dass dies nicht immer möglich ist (45). Es gibt sogar Studien, die gegensätzliche Reaktionen bei Tier und Mensch fanden (4). Eine Literaturstudie von 2018 zeigte darüber hinaus, dass präklinische Tiermodelle die klinische Wirksamkeit und Sicherheit medizinischer Interventionen oft nicht vorhersagen können, möglicherweise aufgrund von Unterschieden im Verhalten von menschlichem und tierischem Gewebe (47).

Daher hat die wissenschaftliche Gemeinschaft in den letzten Jahren die Verwendung von Tiermodellen zunehmend kritisch hinterfragt, sowohl im Hinblick auf das Tierwohl als auch auf die Gültigkeit und Anwendbarkeit der Ergebnisse auf den menschlichen Organismus (45). Es besteht Unsicherheit, ob der direkte Transfer vom Tiermodell auf den Menschen möglich ist. Eine systematische Literaturanalyse von 2019 stellte fest, dass unter anderem die Übertragbarkeit auf die Humanforschung in vielen Tierversuchsstudien problematisch ist (45). Die Auswahl der Tiermodelle erfolgt nicht evidenzbasiert, da wenig Evidenz zu diesem Thema existiert (45). Es ist wichtig, die Anwendbarkeit einzelner Tiermodelle zu validieren, um den Transfer in die klinische Forschung zu verbessern und unnötige Tierversuche zu vermeiden (45, 48).

1.2.1 Tiermodelle in der Venenforschung

Es gibt mehrere Arbeiten, die Tiermodelle mit Venenpathologien für die Untersuchung endovaskulärer Behandlungen, Geräte und Techniken erforschen, insbesondere bei Venenthrombosen. All diese Studien präsentierten teilweise vielversprechende Ergebnisse in ihren jeweiligen Modellen, jedoch wurden keine direkten Vergleiche mit humanem Venenmaterial als Referenzwert durchgeführt.

In einer Studie von 2022 wurden bei acht erwachsenen Schafen mithilfe von Radiofrequenzablation Iliakalvenenstenosen erzeugt, um iliokavale Obstruktionen zu imitieren (49). Anschließend wurden die Venen biomechanisch mittels biaxialer Zugversuche und histologisch untersucht (49). Die Zugversuche zeigten gesteigerte Längssteifigkeit und geringere Umfangssteifigkeit des Gewebes (49). Histologisch ergab sich eine Verdickung der Venenwand und eine fibrinöse Verringerung des Lumens (49). Diese Veränderungen entsprechen weitgehend denen von postthrombotisch veränderten humanen Venen (49).

Eine Studie an acht Beagle-Hunden untersuchte, ob das Stenting in der Übergangsregion zwischen VIC und VCC zu pathologischen Veränderungen der kontralateralen VIC führt (50). Es trat kein Verschluss der kontralateralen VIC auf, jedoch wurde eine Stenose von über 60% beobachtet, was ein potenzieller Risikofaktor für eine Thrombose ist (50).

Das Schwein ist das am häufigsten verwendete Großtiermodell in der TVT-Forschung (51). Eine systematische Literaturliteraturanalyse aus 2020 ergab folgende Verteilung der Großtiermodelle für tiefe Thrombosen der Zentralvenen: Schweine (53%), Affen (24%), Hunde (21%) und Rinder (3%) (51).

1.3 Gegenüberstellung von Mensch und Schweinmodell

1.3.1 Der Mensch

1.3.1.1 Anatomie des Beckens und der Beckengefäße

Das größte arterielle und venöse Gefäß des menschlichen Körpers sind die Aorta und die Vena cava inferior (VCI). Sie verlaufen im Abdomen retroperitoneal, dorsal der in der Cavitas peritonealis befindlichen Organe. Die VCI verläuft rechts und dorsal versetzt parallel zur Aorta abdominalis. Der Confluens beider VIC liegt am Unterrand des vierten Lendenwirbels (52), kaudal und rechts der Aortenbifurkation vor dem Iliosakralgelenk (50) (s. Abbildung 1).

1.3.1.1.1 Beckenvenen

Aufgrund der Rechtsverschiebung des Confluens der VCI im Vergleich zur Aortenbifurkation wird die linke VIC von der rechten AIC und der linken Arteria iliaca interna (AII) überkreuzt. Die linke VIC verläuft dorsal zur rechten AIC und ventral der Lendenwirbelsäule. Weiter distal wird auch die rechte VIC von der rechten AIC überkreuzt. Der linken VIC schließt sich lateral die linke AIC an (51). Die linke VIC verläuft dorsal zur Arteria sacralis mediana, um die linke AIC weiter zu begleiten. Diese Lageverhältnisse sind in Abbildung 1 gut nachvollziehbar. Die Iliakalgefäße werden von den Ureteren überkreuzt, die von den Nieren zur Blase führen. Auch die Arteria testicularis beim Mann überkreuzt die Iliakalgefäße und den Ureter (50).

Die VIC sind große venöse Gefäße, die retroperitoneal von kaudal nach kranial verlaufen. Sie sammeln venöses Blut aus der Bauchwand, dem Genitalbereich, den Beckenorganen und der unteren Extremität (52).

Die VIC entstehen aus dem Zusammenschluss der Vena iliaca externa (VIE) und interna (VII). Die VIE kommt von der unteren Extremität durch die Lacuna vasorum und unter dem Leistenband hindurch, während die VII aus dem kleinen Becken das Blut aus Beckenwand und -organen drainiert. Beide Gefäße verlaufen gemeinsam mit der entsprechenden Arterie wie oben beschrieben (52).

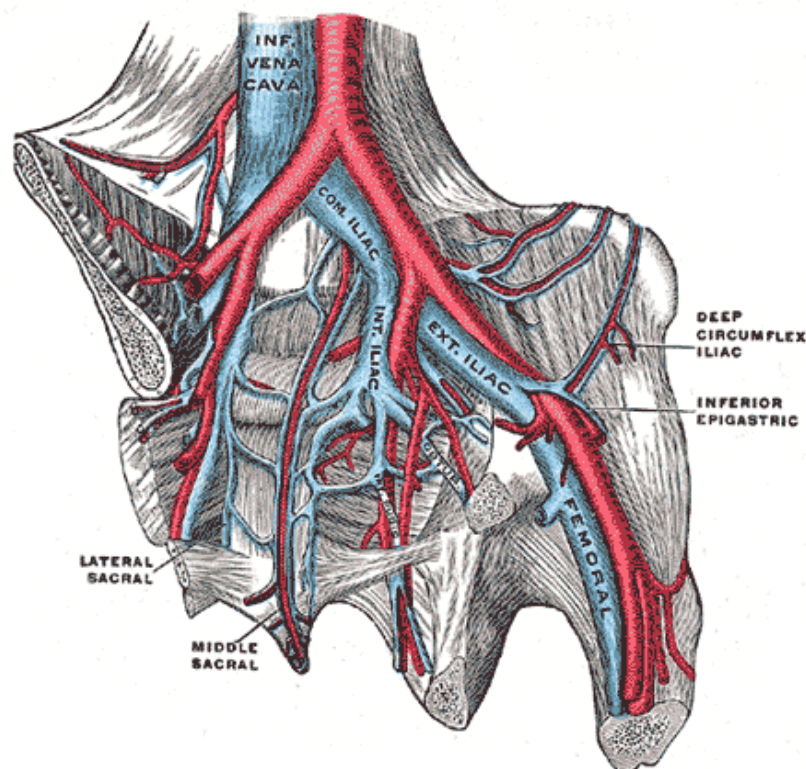


Abbildung 1 (53): Anatomie der Beckengefäße im Menschen

1.3.1.2 Histologie der Venen

1.3.1.2.1 Struktureller Aufbau der Gefäßwand

Alle Gefäße entwickeln sich während der Embryonalzeit aus dem Mesenchym (54). Reife Gefäße aus drei Schichten: Tunica intima, Tunica media und Tunica adventitia (54). Bei Venen sind die Grenzen zwischen den Schichten weniger deutlich, insbesondere zwischen Media und Adventitia (55).

Das Gefäßsystem bildet ein Kontinuum, aber die Wandstrukturen variieren je nach Körperabschnitt. Die Wandstruktur hängt von der Wandspannung S_w (54), die durch den Transmuraldruck p_t und der Radius r des Gefäßes entsprechend dem La-Place-Gesetz (Formel 1) bestimmt wird (56):

$$S_w = p_t \cdot r^2$$

Formel 1 (56)

Die Tunica intima besteht aus einem einschichtigen Endothel und einer Basalmembran (54). Eine Membrana elastica interna kann vorhanden sein, ist aber nicht so regelmäßig wie in den Arterien. Wenn sie vorhanden ist dann präsentiert sie sich als ein Netzwerk aus längsorientierten elastischen Fasern (57). In den histologischen Schnitten sieht die Intima meist gewellt aus. Dies entspricht jedoch nicht ihrer tatsächlichen Form in vivo, sondern entsteht durch die histologische Fixation, die, durch die fehlende Vorspannung im Gewebe, in Kontraktion erfolgt (55). In großen Venen wie Beckenvenen und der unteren Hohlvene ist die Tunica intima stärker ausgeprägt, weshalb die Tunica media relativ schmal wirkt (55).

An die Intima schließt sich das Stratum subendotheliale an, eine Schicht aus lockerem Bindegewebe, manchmal mit glatten Muskelzellen (54). Die Tunica media besteht aus ringförmig angeordneten glatten Muskelzellen und viel Bindegewebe (54, 55). In größeren Gefäßen kann eine Membrana elastica externa vorhanden sein (54, 57). Zusätzlich findet sich innerhalb der Media der Venen noch ein feines Netz aus elastischen Fasern (54).

Die Tunica externa ist bei Venen stärker ausgebildet (55). Sie kann längs gebündelt und dezent torquiert angeordnete glatte Muskelzellen enthalten und besteht hauptsächlich aus lockerem Bindegewebe mit vielen kollagenen und elastischen Fasern, was die biomechanischen Eigenschaften der Gefäßwand beeinflusst (54, 55).

Der strukturelle Aufbau der Gefäßwand nimmt entscheidenden Einfluss auf die biomechanischen Eigenschaften der Gefäßwand.

1.3.1.3 Physiologie des venösen Systems

Das Herz-Kreislaufsystem des Menschen besteht aus Herz, Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen und Venen (52). Die Venen führen zum Herzen und entstehen aus dem Zusammenfluss der vorgeschalteten Venolen beziehungsweise kleineren Venen (52). Das venöse System ist ein Niederdrucksystem und kann große Blutmengen speichern (58).

Anatomisch und funktionell gliedert sich das venöse System in ein oberflächliches und ein tiefes Venensystem sowie die Perforatorvenen, die beide verbinden. Die oberflächlichen Venen leiten Blut aus Haut und subkutanem Gewebe zum tiefen Venensystem, das es dann zum rechten Vorhof transportiert. Die tiefen Venen folgen peripher paarig und nach zentral meist einzeln den großen arteriellen Gefäßen der unteren Extremität (52). Das tiefe Venensystem ist für 90% des venösen Rückflusses aus den unteren Extremitäten in den rechten Vorhof verantwortlich (59).

Um zum Herzen zu gelangen, muss das Blut die Schwerkraft und den intraabdominellen Druck überwinden, was durch Venenklappen und die Muskelpumpe der Beine geschieht. Beim Gehen werden die Venen durch die Muskulatur komprimiert und das Blut nach proximal gepumpt, wodurch der venöse Druck sinkt (7). Versagen die venösen Klappen, entsteht eine chronisch venöse Insuffizienz (7). Bei dauerhaft pathologischen intravasalen Drücken oder Strömungsgeschwindigkeiten verdickt sich darüber hinaus die Gefäßwand (58).

1.3.2 Das Schweinemodell

1.3.2.1 Anatomie des Schweins

Schweine, wie Menschen, gehören zu den Säugetieren und haben ähnliche anatomische Gegebenheiten. Trotzdem gibt es Unterschiede in der funktionellen Gefäßanatomie der Schweine, die es zu verstehen gilt, um hochwertige Forschung durchzuführen und die Ergebnisse angemessen zu interpretieren (1). Edwards et al. veröffentlichten 2021 eine umfassende Übersicht zur vaskulären Anatomie des Schweins, basierend auf Angiogrammen aus einem Forschungsprogramm (s. Abbildung 2) (1). Sie analysierten Unterschiede zwischen dem porcinen und humanen Gefäßsystem und deren Bedeutung für die EVT.

Die Gefäße von Schweinen sind meist kleinkalibriger als die des Menschen. Eine Studie an Yorkshire-Schweinen (n=6) zeigte, dass die abdominelle Aorta, AIE, AII und die A. femoralis communis (AFC) deutlich kleinere Durchmesser haben als beim Menschen gleichen Körpergewichtes (1). Diese Unterschiede müssen bei der Planung translationaler Studien vor allem mit endovaskulären Interventionen berücksichtigt werden, um sicherzustellen, dass das porcine Gefäßsystem für die Überprüfung neuer Instrumente und Geräte in der Humanmedizin geeignet ist (1).

Die SVCC bildet sich durch die Vereinigung der beiden VIC auf der Höhe des fünften Lendenwirbels (60). Nierenvenen, lumbale Segmental- und Zwerchfellvenen münden ebenfalls in die SVCC (61). Die SVCC verläuft von der Aorta bedeckt ventral der Wirbelsäule und wendet sich nach rechts, um parallel zum Nervus phrenicus zum rechten Vorhof zu führen (60, 61). Die VIC sind kurze starke Venenstämme, die aus dem Zusammenfluss der Becken- und Oberschenkelvene entstehen und teilweise von den entsprechenden Arterien überlagert werden (60). Sie sind im Vergleich zu den humanen VIC deutlich kleinkalibriger. Die VIE sammelt das Blut aus der hinteren Extremität und die VII aus den Organen und der Wand des Beckens (61). Die VII steht zusätzlich durch die Vena sacralis mediana mit dem Plexus vertebralis und dem venösen Abfluss des Darms in Verbindung, was beim Menschen nicht der Fall ist (61).

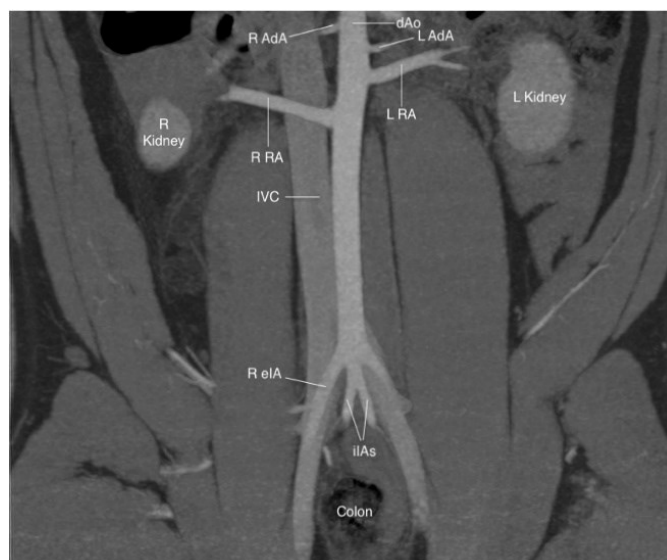


Abbildung 2(1) : Koronare CTA-Aufnahme mit Darstellung der abdominalen Aorta des Schweins mit Aorten-Trifurkation. Abkürzungen: AdA = Nebennierenarterie, dAo= Aorta, eIA= AIE, ilAs=AII, IVC=VCC, RA = Nierenarterie

1.3.2.2 Histologie des Hausschweins (*Sus scrofa domestica*)

Gemäß der Literatur zeigen sich in der Histologie des Herz-Kreislaufsystems kaum Unterschiede zwischen Schweinen und Menschen (54, 57, 60-62). Die Gefäße im Körper des Schweins variieren, ähnlich wie beim Menschen, je nach Lokalisation und Organzugehörigkeit in ihrem Wandaufbau (62). Die Schichten der Venenwand können diskontinuierlich sein und unterschiedliche Wanddicken aufweisen (60).

Es gibt vergleichende Literatur zum histologischen Wandaufbau zentraler Venen wie der Vena cava cranialis oder caudalis (63). Allerdings scheint bisher keine Arbeit den histologischen Aufbau der VIC des Schweins behandelt zu haben.

1.3.2.2.1 Histologie der porcinen Venen

Die histologische Struktur der venösen Gefäßwände bei Schweinen ähnelt weitgehend der von Menschen und besteht aus drei Schichten: Tunica intima, Tunica media und Tunica adventitia (62).

Die Tunica intima bildet die glattwandige Innenauskleidung des Gefäßes und enthält eine Basalmembran sowie ein Stratum subendotheliale aus lockerem Bindegewebe, das elastisch-kollagenen Faserschichten enthält. In das Stratum subendotheliale können zusätzlich auch glatte Muskelzellen in Längsorientierung eingelagert sein. Eine Membrana elastica interna ist in den meisten Venenwänden nicht deutlich und kontinuierlich ausgeprägt. Stattdessen findet sich ein dünnes Netz aus elastischen Fasern, das als Rete elastica bezeichnet wird (61, 64).

Die Tunica media besteht aus längs und zirkumferenziell orientierten glatten Muskelzellen und lockerem Bindegewebe mit kollagenen und elastischen Fasern, die in einem dreidimensionalen Netzwerk angeordnet sind (61, 62). Die kollagenen Fasern verlaufen scherengitterartig, während die elastischen Fasern einen Längsverlauf aufweisen. Diese fibromuskuläre Architektur ermöglicht der Venenwand ihre besonders flexible Dehnbarkeit (64).

Die äußerste Schicht, Tunica adventitia, fixiert das Gefäß in seiner Umgebung und schützt es vor äußeren Verletzungen wie Dehnung in die Länge. Sie besteht aus lockerem

Bindegewebe und kann in größeren Venen auch glatte Muskelzellen enthalten. Wie auch beim Menschen können große und mittelgroße Venen Venenklappen aufweisen. Eine Membrana elastica externa ist in größeren Venen vorhanden (61, 62, 64).

In der SVCC finden sich vermehrt Längsmuskelfasern in allen Schichten, die eine Anpassung an räumliche Verschiebungen ermöglichen (60). Dies ist für Schweine von besonderer Bedeutung, da die VCC aufgrund des langgestreckten Thorax der Schweine deutlich länger ist, als beim Menschen (1).

Das lockere Bindegewebe entspricht dem aus der Humanmedizin bekannten und verleiht der Venenwand eine hohe Dehnungsfähigkeit (62), die die Dehnungsfähigkeit der Arterien um etwa das 200-fache übertrifft (64).

1.3.2.2 Aktueller Stand des Schweinmodells

Laut der Tierversuchstatistik des Bundesministeriums für Bildung, Wissenschaft und Forschung wurden 2022 in Österreich 298 Schweine in Bereichen der Grundlagenforschung und 91 in der translationalen und angewandten Forschung in der Humanmedizin als Modelle verwendet (65).

Das junge Hausschwein bietet ein vielversprechendes Profil als Modell für die humanmedizinische Forschung, aber auch verschiedene Miniatur-Schweinearten gewinnen in der vaskulären Forschung zunehmend an Bedeutung (5, 66, 67). Die Größenverhältnisse, besonders bei Miniatur- und jungen Hausschweinen, sind mit dem Menschen vergleichbar, was sie für Studien mit invasiven Eingriffen und Apparaten geeignet macht (1). Auch in der Erforschung der koronaren Herzkrankheit (KHK) ist das Schweinmodell etabliert (66). Eine weitere bedeutende Stärke des Schweinmodells ist seine bemerkenswerte Ähnlichkeit mit dem Menschen in Bezug auf Anatomie, Verhalten (68) und Stoffwechsel (69), von welcher Forschende profitieren (1, 5). Trotz erfolgreicher Therapieansätze bei Mäusen sind Schweinmodelle besser geeignet, um den Erfolg oder Misserfolg einer Behandlung beim Menschen vorherzusagen (66). Sturek et al. betonen, dass erfolgreiche Studien am Großtiermodell Kosten und Zeit sparen könnten, da Erkenntnisse aus Mäusestudien oft nicht auf die Humanforschung übertragbar sind (66, 70).

Die wesentlichen Schwächen des Schweinmodells liegen in den höheren Kosten und dem anspruchsvolleren Pflegeaufwand gerade im Vergleich zum Kleintiermodell (71). Zudem fehlen direkte Vergleiche zwischen den großen Körpervenien von Schweinen und Menschen sowie Daten darüber, ob beide an denselben venösen Pathologien leiden.

Darüber hinaus bestehen Zweifel an der Übertragbarkeit des Schweinmodells auf den Menschen, da die biomechanischen Eigenschaften von Schweinegewebe im Vergleich zu menschlichem Gewebe in manchen Studien divergieren.

Diese Studien untersuchten das Gewebe ebenfalls mittels biaxialen Zugversuchs und zeigten strukturelle Unterschiede und altersbedingte Veränderungen zwischen menschlichen und porcinen Gewebe auf.

De Beaufort et al. führten daher 2018 eine Literaturanalyse durch, bei der deutlich wurde, dass die Steifigkeit des Aortengewebes von jungen Schweinen nur mit denjenigen der humanen Aorten übereinstimmte, wenn die Patient*innen jünger als 60 Jahre waren (3). Auf der anderen Seite zeigten die Aorten von Menschen, die 60 Jahre oder älter waren, ein deutlich steiferes biomechanisches Verhalten (3).

Pham et al. veröffentlichten 2012 eine vergleichende Studie, im Rahmen derer sie Koronarsinusgewebe von jeweils zehn Menschen, Schweinen und Schafen im Hinblick auf ihr biomechanisches Verhalten und strukturellen Wandaufbau untersuchten (2). Sie führten dafür biaxiale Zugversuche und eine histologische Analyse mit Elastica-van-Gieson-Färbung (EVG) durch (2). Es zeigte sich, dass das humane Gewebe gegenüber dem tierischen ein deutlich steiferes und anisotropes Verhalten aufwies (2). Strukturell zeigte sich, dass die Sinuswände der Schafe und Schweine dicker waren und eine andere Zusammensetzung besaßen als die des humanen Gewebes (2). Während die tierischen Proben hauptsächlich aus Muskelzellen aufgebaut schienen, sah man im menschlichen Gewebe weniger Muskelzellen, vermehrt Kollagen und fragmentierte elastische Fasern (2). Pham et al. führten diese strukturellen Veränderungen auf den Alterungsprozess zurück (2). Das Alter der Patient*innen betrug 87 ± 10 Jahre, während die Schweine und Schafe zwischen sechs und zwölf Monaten alt waren (2).

Die Gewinnung solcher Daten mittels Zugversuches ist eine häufig angewandte und anerkannte Methode. In den letzten fünf Jahren wurde das biomechanische Verhalten der porcinen Vena saphena magna (72), der Arteria thoracica interna (73) und der Aorta (74-76) mittels biaxialen Zugversuch untersucht (2).

1.4 Grundlagen der Biomechanik

Die Kontinuumsmechanik ist ein zentraler Bereich der Biomechanik, der sich mit der Reaktion deformierbarer Körper auf äußere Belastungen befasst. Bewegungen deformierbarer Körper umfassen elastische und plastische Verformungen. Eine elastische Verformung ist vollständig reversibel und bewirkt keine bleibende Veränderung des Materials, sobald die Kraft nachlässt. Bei einer plastischen Verformung bleiben hingegen bleibende Veränderungen am Festkörper zurück (56).

Venen im menschlichen Körper werden durch Zug- und Dehnungskräfte belastet, die durch Bewegungen oder Veränderungen des Blutvolumens entstehen (58).

Die Dehnung λ beschreibt die relative Längenänderung ΔL eines Feststoffes zu seiner Ursprungslänge und ist dimensionslos (56). Dies wird durch die Formel

$$\lambda = \Delta L / L_0$$

Formel 2 (56)

beschrieben.

Die Mechanische Spannung σ ist das Verhältnis der Kraft F zur Querschnittsfläche A und wird in Pascal (N/m^2) gemessen (Formel 3).

$$\sigma = F / A$$

Formel 3 (56)

Überschreitet σ die Elastizitätsgrenze, kommt es zu plastischen Verformungen, und bei weiterem Anstieg kann der Feststoff reißen (56). Die Spannung, ab der es zu einer

plastischen Verformung, kommt, bezeichnet man als Elastizitätsgrenze. Die Zugfestigkeit beschreibt die maximale Zugkraft, bevor ein Material reißt.

Aufgrund der Weichheit von Venen wird in ihrem Fall die Cauchy-Spannung berechnet, die die Ausgangswanddicke D und Länge L der unbelasteten Probe berücksichtigt und mit λ multipliziert (vgl. Formel 4).

$$\sigma_{a/z} = \lambda_{a/z} \cdot \frac{F}{L \cdot D}$$

Formel 4: $\sigma_{a/z}$ = Cauchy-Spannung axial/zirkumferenziell, $\lambda_{a/z}$ = Dehnung axial/zirkumferenziell, F = Kraft, L = Länge der Probe, D = Wanddicke

Ein Zugversuch mit einer Zugprüfmaschine dient der Untersuchung von Materialeigenschaften. Einachsige, planare oder räumliche Zugversuche belasten das Material in eine oder mehrere Richtungen. Während des Versuches wird die Δl gemessen, um σ zu berechnen, und gegebenenfalls ein Spannungs-Dehnungsdiagramm erstellt. Dieser Versuch bestimmt Eigenschaften wie Zugfestigkeit, Materialverhalten, Elastizitätsgrenze, Elastizitätsmodul und Hysterese. Die Hysterese beschreibt die irreversible Reaktion eines Gewebes auf eine äußere Kraft, die sich in Form von Energieverlust (Reibung, eventuelle Schädigung) manifestiert. Äußere Einflüsse wie Temperatur und Belastungsgeschwindigkeit können diesen Prozess ebenfalls beeinflussen. In den Spannungs-Dehnungs-Diagrammen zeigt sich eine Hysterese durch Abweichungen der Be- und Entlastungskurven des Messzyklus. Darüber hinaus lassen sich durch mehrachsige Zugversuche Aussagen über das isotrope Verhalten eines Gewebes treffen: Stimmen die Be- und Entlastungskurven in axialer und zirkumferenzieller Richtung überein, wird das Gewebe als isotrop bezeichnet. Weichen die Kurven jedoch voneinander ab, zeigt das Gewebe ein anisotropes Verhalten.

Die Elastizität der Gefäßwand hängt von der Compliance C und dem Volumenelastizitätskoeffizienten E' ab. Compliance wird als Verhältnis der Volumenänderung ΔV zu Druckänderung Δp definiert (vgl. Formel 5).

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta p}$$

Formel 5 (56)

E' ist der Kehrwert der Compliance. Ein höherer E' bedeutet geringere Dehnbarkeit. Venen sind dehnbarer als Arterien aufgrund ihrem niedrigen E' (56). Weitere Parameter, die die Elastizität des Gefäßes beeinflussen, sind der Transmuraldruck p_t und die Wandspannung S_w , wobei p_t die Differenz zwischen intravasalen Druck p_i und externem Druck p_a darstellt. Da p_i in den Venen niedriger ist, kann p_a den Gefäßradius erheblich beeinflussen (56).

1.4.1 Kollagene und elastische Fasern

Der histologische Aufbau der Venenwand beeinflusst maßgeblich ihr biomechanisches Verhalten unter Zug- und Dehnungskräften. Die Menge, Verteilung und Konfiguration von kollagenen und elastischen Fasern im lockeren Bindegewebe der Gefäßwand sind entscheidend, da sie unterschiedliche biomechanische Eigenschaften aufweisen (57). Die passive mechanische Charakteristik von Blutgefäßen wird durch die Interaktionen zwischen Kollagen- und Elastinfasern bestimmt, während die aktive Verengung der Gefäße durch die Kontraktion der glatten Muskelzellen erfolgt (77).

Kollagene Fasern sind äußerst zugfest und behalten ihre Länge auch unter hoher Belastung bei, wobei sie sich stets in Richtung der größten Zugkraft ausrichten, ein Prozess, der als Mechanotransduktion bekannt ist. Sie verlaufen teilweise wellig oder schräg überkreuzt, was eine limitierte Dehnung bis zur Parallelausrichtung erlaubt. Die Bildung von Faserbündeln durch kovalente Bindungen stabilisiert die parallele Anordnung und trägt zur Zugfestigkeit bei (57). In der Venenwand kommen Kollagenfasern vom Typ I oder Typ III vor (54).

Elastische Fasern bestehen aus Mikrofibrillen und Elastin und bilden Netze, wie die Membrana elastica in den Gefäßen. Sie sind zugelastisch, das heißt, sie verlängern sich bei Dehnung und kehren nach Wegfallen der Zugkraft in ihre ursprüngliche Form zurück, ähnlich wie ein Gummiband. Sie können um das 2,5-fache gedehnt werden, ohne plastische Verformung (57).

Kollagene und elastische Fasern treten oft gemeinsam auf. Elastische Fasern ermöglichen durch ihre Rückstellkraft, dass kollagene Fasern wieder in ihre wellige Ausgangskonfiguration zurückkehren, während die kollagenen Fasern verhindern, dass elastische Fasern überdehnt werden. Die molekularen Ursachen der elastischen Rückstellkraft sind noch nicht vollständig geklärt, aber bekannt ist, dass Elastinmoleküle mit Hydrathülle durch Zugkraft in einen Zustand höherer Ordnung gelangen und nach Beendigung der Dehnung in den Ausgangszustand zurückkehren (57).

2 Material und Methoden

Diese Studie wurde in zwei Phasen durchgeführt: Zunächst wurden biaxiale Dehnungstests durchgeführt, um die biomechanischen Eigenschaften der HVIC, sowie der SVIC und SVCC zu bestimmen. Anschließend wurde die Wandstruktur der getesteten Proben vor und nach dem biomechanischen Versuch mittels histologischer Analyse untersucht.

Die Daten zu menschlichem Material, die im Rahmen dieser Arbeit verwendet werden, entstammen einem parallel durchgeführten Projekt der interdisziplinären Forschungsgruppe um Dr. Siegl und Dr. Sommer von der Abteilung für Gefäßchirurgie der Meduni Graz (MUG) und des Instituts für Biomechanik der Technischen Universität (TU) Graz.

Die Verwendung von sowohl menschlichem als auch porcinem Material wurde von der Ethikkommission (EK) der MUG unter der Genehmigungsnummer EK 33-385 genehmigt.

2.1 Entnahme der Venen

2.1.1 Porcine Venen

Für die Untersuchung der porcinen Proben wurden die VIC (n=10) beziehungsweise VCC (n=11) von frisch geschlachteten Schweinen verwendet, die von zwei qualifizierten lokalen Anbietern in Österreich (Marcher Fleischwerke in Graz und Fleischerei Herzog in Gratkorn bei Graz) bezogen wurden. Alle isolierten Proben stammen von jungen Schweinen mit etwa 100 Kilogramm (kg) Lebendgewicht, die für den menschlichen Verzehr gezüchtet wurden. Die Venen wurden unmittelbar nach der Schlachtung aus den Kadavern der Schweine durch den Zweitbetreuer beziehungsweise die Diplomandin extrahiert.

Nach der Entnahme des biologischen Materials aus den Kadavern wurde es in Probengefäßen mit isotoner Kochsalzlösung in das Labor des Instituts für Biomechanik der Technischen Universität Graz transportiert. Anschließend wurde die Gewebeprobe in einen neuen Behälter umgelagert, der mit einer pH-neutralen und kalziumfreien phosphatgepufferten Kochsalzlösung (*engl. Phosphate Buffered Saline*) (PBS) gefüllt war. Die Puffer-Lösung weist einen pH-Wert von 7,4 auf. Die Probenbehälter wurden mit ihrem Probencode versehen und anschließend bei einer Temperatur von $-22,8\text{ °C}$ kryokonserviert

bis zum Zeitpunkt der Testung. Nach einem schonenden Auftauprozess bei 4 °C über 24 Stunden konnte schließlich der eigentliche Zugversuch beginnen.

2.1.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Entnahme von Venen erfolgte aus Schweinen, die durch die Fleischschau während der Schlachtung als gesund freigegeben wurden.

Ein Ausschlusskriterium für die porcinen Venen war ein zu geringer Durchmesser der Venen, der es unmöglich machte, nach Öffnung des Gefäßes eine 20 x 20 Millimeter (mm) Probe zu gewinnen.

2.1.2 Humane Venae iliacae communes

Die biomechanischen und histologischen Untersuchungen in dieser Studie wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie der MUG durchgeführt, wobei die menschlichen VIC von insgesamt 21 rezent verstorbenen Patient*innen stammen.

Die Gefäßproben wurden im Rahmen der routinemäßigen Obduktion der Verstorbenen entnommen. Geeignete Leichen für die Probenentnahme wurden unter Berücksichtigung vordefinierter Ausschlusskriterien durch die Prosekturgehilf*innen des Instituts für Pathologie identifiziert.

Die anschließende Lagerung und Kryokonservierung erfolgte auf dieselbe Weise wie bei den porcinen Proben.

2.1.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Auswahl der menschlichen Leichname festgelegt:

Einschlusskriterium in unsere Studie war, dass der Leichnam im Institut für Pathologie der MUG obduziert wurde und zu Lebzeiten bereits das 18. Lebensjahr vollendet hatte.

Ausgeschlossen wurden Proben von Personen, die zum Zeitpunkt ihres Todes noch nicht das 18. Lebensjahr vollendet hatten, sowie solche mit Infektionskrankheiten wie HIV, Hepatitis C, CoViD-19 und Tuberkulose, rezent erfolgter systemischer Chemotherapie, operativen oder interventionellen Eingriffen an den Beckenvenen, TVT in der Krankengeschichte, jegliche Tumorleiden im Bereich der Beckengefäße, schweren Beckentraumata und Patient*innen mit ausgeprägter zirkulären atherosklerotischen Veränderungen der Beckengefäße wurden von der Auswahl ausgeschlossen. Dieses letzte Kriterium wurde festgelegt, da die gesammelten Daten nicht nur für diese Diplomarbeit, sondern auch für weitere Studien verwendet werden, die sich unter anderem auf den Vergleich zwischen Venen und Arterien konzentrieren. Zusätzlich wurden die Venen nur dann entnommen, wenn die Obduktion innerhalb der ersten 24 Stunden nach Einlieferung des Leichnams in das Institut für Pathologie durchgeführt wurde.

2.2 Zugversuch mit der biaxialen Prüfmaschine

2.2.1 Vorbereitung

2.2.1.1 Herstellung von PBS

Im Labor des Instituts für Biomechanik der TU Graz wird die PBS manuell durch Studienmitarbeiter*innen der Forschungsgruppe Dr. Siegl und Dr. Sommer anhand einer detaillierten Anleitung hergestellt. Diese Lösung diente zur Kryokonservierung der Proben, wird für die Befüllung des Maschinenbeckens benötigt und wurde zusätzlich zur Befeuchtung der Probe während des Arbeitsprozesses eingesetzt.

Die Lösung stabilisiert den pH-Wert bei 7,4 und hat einen osmotischen Druck der jenem von Schweinen und Menschen entspricht, wodurch physiologische Bedingungen während der Tests simuliert werden

2.2.1.2 Aufbereitung des biologischen Materials

Alle Materialien wurden gemäß einem einheitlichen Protokoll aufbereitet, das zu Beginn der Studie an porcinen Proben entwickelt und strikt befolgt wurde. Die beschriebenen Verfahren gelten daher für alle verwendeten Probenmaterialien.

Um Gewebeschädigungen zu vermeiden und die höchstmögliche Qualität für die später angefertigten histologischen Schnitte zu gewährleisten, wurden die Proben 24 Stunden vor der geplanten Testung aus dem Gefrierschrank in einen Kühlschrank mit einer Temperatur von 5 C° überführt. Am Testtag wurden sie zunächst aus dem Kühlschrank genommen und bei Raumtemperatur gelagert, während die übrigen Vorbereitungen für den Versuch durchgeführt wurden.

Anschließend wurden die Proben für die Testung vorbereitet. Dabei musste darauf geachtet werden, das Probenmaterial möglichst schonend zu behandeln und insbesondere nicht mit der Pinzette zu greifen, um das Gewebe nicht zu beschädigen. Überschüssiges perivaskuläres Gewebe, hauptsächlich Fett und loses Bindegewebe, wurde vorsichtig von den Venen entfernt. Die intakten Venen wurden längs mit einem Skalpell eröffnet und eine quadratische Probe aller Wandschichten mit einer Seitenlänge von 20 x 20 mm in einem Bereich ohne Konfluenzen für den mechanischen Test mittels eines Stanzwerkzeug ausgestanzt. Dabei wurden die Seiten der Probe in Umfangs- und Längsrichtung der Vene ausgerichtet. Die Probe wurde unvermittelt auf ihrer luminalen Seite entlang ihrer Flussrichtung farblich markiert, um eine spätere Zuordnung des axialen und zirkumferenziellen Verlaufs der Gefäßwand zu ermöglichen. Zusätzlich wurde eine Fotodokumentation jeder Probe durchgeführt.

Um im späteren Verlauf ein präzises Einspannen der Probe im Testapparat zu ermöglichen, wurden mit einer Schablone auf jede Seite der Proben fünf Punkte in gleichem Abstand zueinander auf die luminalen Seiten der Proben aufgezeichnet. Diese wurden als „Hooking points“ bezeichnet. Diese Kennzeichnung ist exemplarisch in Abbildung 3 dargestellt.

Aus dem verbliebenen Stück der Vene wurden zwei circa 1 Zentimeter (cm) breite Streifen der gesamten Zirkumferenz für die histologische Untersuchung geschnitten, in Formalin fixiert und lichtgeschützt gelagert.

Das Probenmaterial musste regelmäßig mit PBS befeuchtet werden, um ein Austrocknen der Venenproben zu verhindern.

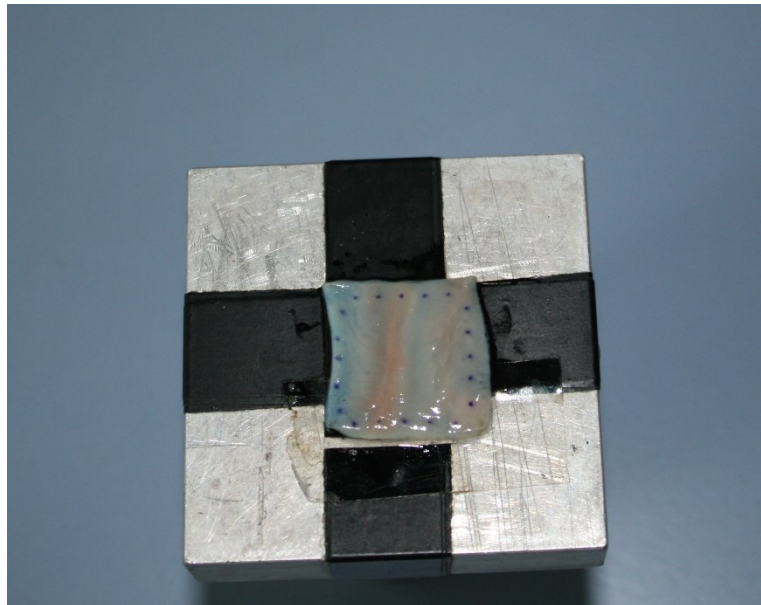


Abbildung 3: Vorbereitete Probe mit Hooking-Points

2.2.1.3 Messung der Wanddicke

Vor der mechanischen Prüfung wurde die Wanddicke jeder quadratischen Gewebeprobe mithilfe eines Videoextensometers (VE) optisch gemessen. Dazu wurde ein Aufbau zur Erkennung von Gegenlichtkonturen verwendet, indem die Probe auf einem am Gerät fixiertem Objektträger, mit einer Probenwanddicke von 1 mm gelegt wurde, sodass der Rand der Probe in einer Ebene mit der Plattenkante lag. Eine fix montierte CCD-Kamera wurde auf Objektträger und Probe ausgerichtet und von einer starken Lichtquelle beleuchtet (78).

Für die Messungen kam die Software „Run WinextNG“ Version 5.26.0 0 SP3 von Messphysik Materials Testing, Fürstenfeld, Österreich zum Einsatz. Vor jeder Messung erfolgte eine Kalibrierung des Systems unter Verwendung des Objektträgers als Standard für die Probenwanddicke. Aufgrund der Heterogenität des Gewebes wurde die Wanddicke an allen vier Seiten der quadratischen Probe gemessen, und der Durchschnittswert aus den Ergebnissen errechnet. Dieser Durchschnittswert wurde später für die Berechnung der Cauchy-Spannung verwendet.

2.2.2.1 Die biaxiale Prüfmaschine

Für die biaxialen Zugversuche wurde eine speziell für die mechanische Charakterisierung von weichen biologischen und synthetischen Materialien entwickelte planare, biaxiale Dehnungsmaschine von „Messphysik Materials Testing“, Fürstenfeld, Österreich eingesetzt (79, 80) (s. Abbildung 4).

Der Aufbau dieser Prüfmaschine umfasst vier lineare elektromechanische Aktuatoren, die alle in einem Winkel von 90° an einem Isoliertisch angebracht sind (siehe (s.) 1, 2, 3, 4 in Abbildung 4). Dies dient dazu, sicherzustellen, dass Vibrationen von anderen Laborgeräten nicht die Integrität der Messungen beeinträchtigen. Jeder Aktuator kann unabhängig von den anderen durch Position, Kraft und Dehnung gesteuert werden. Die Kraft wird durch absenkbare, wasserdichte Lastzellen gemessen, von denen zwei in X-Richtung und zwei in Y-Richtung an den Aktuatoren angebracht und mit einer Spannvorrichtung verbunden sind (s. Abbildung 4). An diesen Spannvorrichtungen werden die Proben in die Maschine eingespannt. Die maximale Belastung pro Sensor beträgt 100 N und bietet eine Auflösung von 0.6 Millinewton (mN). Jeder lineare Aktuator hat eine maximale Bewegungsstrecke von 50 mm (bei einer Auflösung von 0.1 Mikrometer (μm)) und ist auf eine maximale Geschwindigkeit von 30 mm/s begrenzt (79, 81).

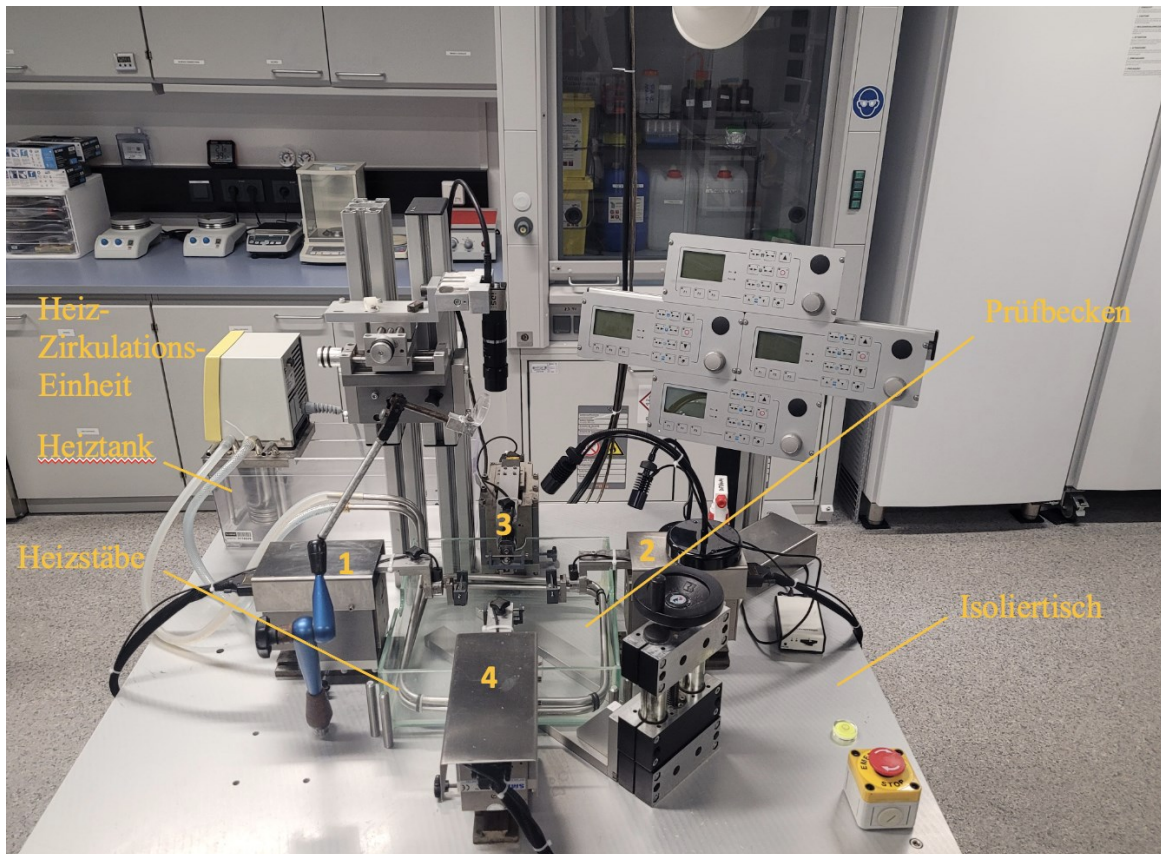


Abbildung 4: Biaxiale Prüfmaschine; 1,2,3,4 = Aktuatoren mit Lastzellen und Schlittenvorrichtung

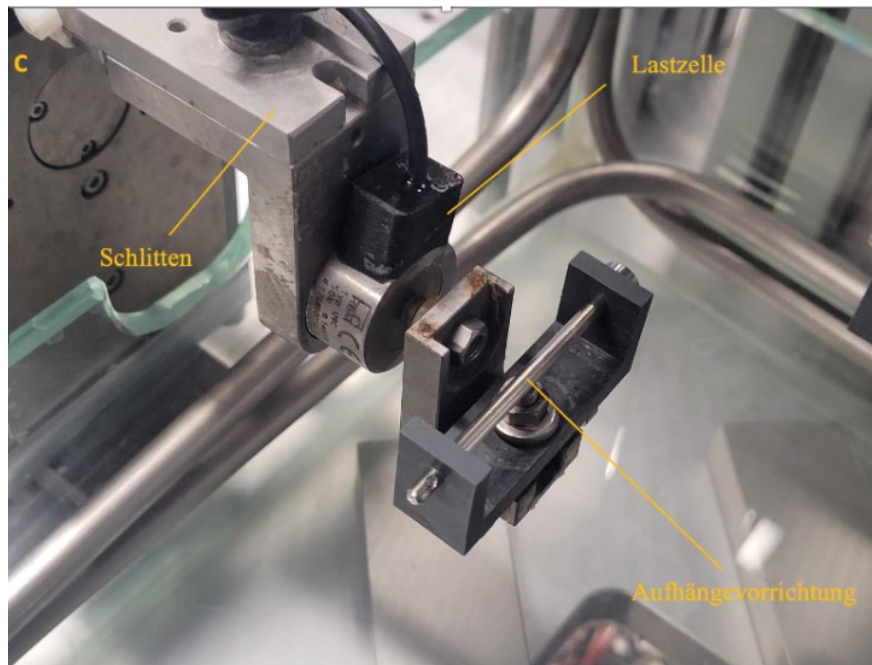


Abbildung 5: Nahaufnahme von Aktuator C mit speziell konstruiertem Schlitten, Lastzelle und Aufhängevorrichtung für die Terylene-Fäden

Zusätzlich ist ein absenkbares, beheiztes Gewebebad mit 37° C warmer PBS vorhanden, um die physiologische Umgebung der Probe zu simulieren. Dieses besteht aus einem Prüfbecken

aus Glas und einer Heiz-Zirkulations-Einheit mit zirkulär angeordneten Heizstäben (Ecoline E 200; LAUDA, LAUDA-Königshofen, Deutschland) (82) (s. Abbildung 4).

2.2.2.2 Versuchsaufbau

Um Messfehler der sehr empfindlichen Lastzellen an den Aktuatoren aufgrund von temperaturbedingten Dynamiken im Material zu vermeiden, wurden sie bereits während der Aufwärmphase der PBS vollständig im Prüfbecken versenkt.

Zur Untersuchung der passiven mechanischen Eigenschaften des Venengewebes wurde wie bereits oben erwähnt eine kalziumfreie Lösung verwendet, um eine aktive Kontraktion der glatten Muskelzellen in der Gefäßwand zu minimieren (2).

An vier Terylene-5-0-Fäden wurden jeweils fünf Angelhaken aufgefädelt, wobei der jeweils erste und der fünfte in einem Abstand von 20,5 cm feste verknotet waren, um die Beweglichkeit der anderen Haken zu erhalten. An jeder Seite der quadratischen Probe wurden mithilfe eines Mikronadelhalters und feiner Pinzetten, die fünf Haken an den „Hooking Points“ inseriert und die Fäden zwischen diesen an den vier Schlitten befestigt (s. Abbildung 5). So konnten die Haken entlang des Fadens frei gleiten, um eine gleichmäßige Verteilung der Zugkräfte sicherzustellen.

Die Gefäßumfangs- und Längsrichtung der Proben wurden entsprechend den Hauptachsen der biaxialen Prüfvorrichtung ausgerichtet. Dabei war wichtig sicherzustellen, dass die Ausrichtung der Probe entsprechend axialer oder zirkumferenzieller Gefäßrichtung der X-Achse und Y-Achse der Prüfmaschine entsprachen, um einheitliche Belastungsrichtungen und eine spätere Zuordnung der Daten sicherzustellen. Nach erfolgreichem Einspannen aller vier Seiten erfolgte die Kontrolle der Hakenposition, um Verzerrungen der Ergebnisse beispielsweise durch Scherdehnungskräfte so gering wie möglich zu halten. Bei Bedarf wurden Korrekturen der Hakenpositionierung vorgenommen. Während des gesamten Prozesses war es entscheidend, dass die Probe nicht verdreht oder überdehnt wurde, um eine Verfälschung späterer Ergebnisse durch zu starke Vordehnung zu vermeiden. Das Ziel war ein homogenes Spannungsfeld im Zentrum der Probe zu erreichen.

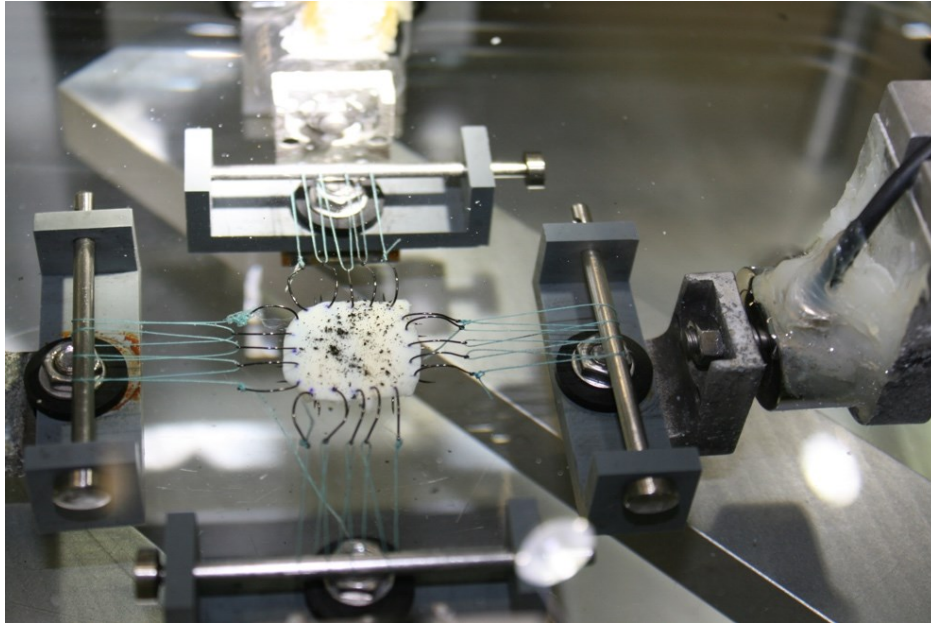


Abbildung 6: Versuchsaufbau mit eingespannter Probe

Alle vier Maschinenarme wurden nach vorne ins Zentrum geschoben, sodass keinerlei Spannung auf der Probe lag und sie hängemattenartig in ihrer Aufhängung montiert war. Zur Verformungsmessung mit dem VE wurde schwarzer Farbpuder über die Oberfläche der Probe gestreut. Anschließend wurden die quadratische Gewebeprobe und die Lastzellen für etwa 20 Minuten in das mit PBS gefüllte und auf etwa $37\text{ °C} \pm 0.1\text{ °C}$ erwärmte Maschinenbecken eingetaucht, bevor sie getestet wurden. Dadurch konnten sich einerseits die Materialien der Lastzellen an die veränderte Temperatur anpassen und andererseits eine natürliche Konformation in einer spannungs- und dehnungsfreien Konfiguration des Gewebes erreicht werden.

2.2.2 Durchführung

Nachdem das Gewebe 20 Minuten (min) lang im temperierten Prüfbecken geruht hatte, erfolgte vor Testbeginn eine Kalibrierung der Maschinenarme. Darüber hinaus wurde die Vorlast an allen vier Armen manuell auf Werte zwischen 0.015 und 0.03 N eingestellt.

Für die Prüfung wurde ein dehnungsgesteuertes Protokoll verwendet, das beginnend bei 5% eine schrittweise Erhöhung der Dehnung um jeweils 5% bis zum Zerreißen der Probe vorsah. Es wurden unterschiedliche Dehnungsverhältnisse zwischen Umfangs- und Axialrichtung (1:1, 0.5:1, 1:0.5, 0.75:1, 1:0.75) verwendet, um die richtungsabhängige Materialreaktion bei biaxialer Dehnung zu erfassen und um einen größeren Bereich an Verformungen des Gewebes abzudecken. Die Proben wurden während des gesamten Tests mit einer

Geschwindigkeit von 3 mm/min verformt. Für jeden Dehnungswert wurde eine Vorkonditionierung von vier Be- und Entlastungszyklen durchgeführt. Dadurch wurde die Gewebehysterese verringert, transiente Effekte eliminiert und eine reproduzierbare Kraft-Dehnungs-Kurve für die spätere Analyse generiert.

Der Zugversuch wurde während seiner Durchführung mittels Videoextensometer verfolgt.

Während der Tests wurden die Kräfte der Lastzellen, die Position der Schlitten und der Abstand zwischen den erfassten Markierungen von der VE-Software aufgezeichnet.

Nach Abschluss des Tests wurde die Probe aus der Prüfmaschine entnommen und in zwei etwa 1 cm breite Streifen in zirkumferenzieller Richtung geteilt, um sie für die histologische Untersuchung in 4%-Formaldehyd zu fixieren. Der Rest der porcinen Proben wurde verworfen, während die humanen Proben eingefroren und an das Institut für Pathologie zur Entsorgung zurückgesandt wurden.

2.2.2.3 Videoextensometer

Ein weiterer integraler Bestandteil des biaxialen Versuchsaufbaus war ein VE von Messphysik Materials Testing, Fürstenfeld, Österreich, das softwaregesteuerte, berührungslose, zweidimensionale Dehnungsmessungen mit einer Auflösung von 0.15 µm ermöglicht (Software „Laser Speckle Extensometer“ Version 3.22.0.7 von Messphysik Materials Testing, Fürstenfeld, Österreich). Hierfür wurden die Muster des aufgetragenen Pigments von der Software der VE in vier Quadranten entlang der X- und Y-Achsen im Bild erfasst. Der Abstand zwischen diesen Quadranten während der Dehnungen wurde genau vermessen und aufgezeichnet. Dies ermöglichte die präzise Verfolgung von Verformungen der Proben während der biaxialen Prüfung.

Kamera und Software wurden mit Hilfe von Millimeterpapier kalibriert und manuell auf das Zentrum der Probe ausgerichtet.

Zusätzlich wurde ein rundes Glas ins Wasser eingebracht, um die Lichtreflexionen und Brechung zu reduzieren.

2.2.2.4 Test & Motion

Die Ansteuerung der Aktuatoren und die Datenerfassung wurden mithilfe der Software „Test & Motion“ Version 2.0 der DOLI Elektronik GmbH, München, Deutschland durchgeführt.

Alle gemessenen Rohdaten wurden in einem Excel-Dokument gespeichert.

2.3 Histologische Untersuchung der Proben

Wie im Kapitel 1.4.1 Kollagene und elastische Fasern erläutert wurde, beeinflusst der histologische Aufbau der Gefäßwand wesentlich die biomechanischen Eigenschaften des Gefäßes. Insbesondere die Zusammensetzung und Ausprägung der einzelnen Wandschichten spielen hierbei eine entscheidende Rolle. Um ein umfassenderes Verständnis der biomechanischen Vorgänge auf zellulärer Ebene zu erlangen, wurden daher histologische Untersuchungen durchgeführt. Hierfür wurden Gewebeproben sowohl vor als auch nach mechanischer Prüfung entnommen und konserviert. Verschiedene Färbetechniken kamen im Anschluss zum Einsatz.

Die Proben für die histologische Untersuchung stammen aus derselben Gruppe HVIC (n=21), SVIC (n=10) und SVCC (n=11), die in der biaxialen Prüfmaschine getestet wurden (s. Tabelle 1 Tabelle 4 und Tabelle 6).

Zwei etwa 1 cm breite Streifen wurden entlang der Zirkumferenz unmittelbar angrenzend an das mechanisch zu testende Probenstück entnommen. Nach der biomechanischen Prüfung wurde die Probe entlang der Gefäßzirkumferenz halbiert und für histologische Untersuchungen fixiert.

2.3.1 Chemische Fixierung der Proben

Die Proben wurden unmittelbar vor beziehungsweise nach der Testung in der biaxialen Prüfmaschine in einer 4%-igen Formaldehydlösung fixiert. Dabei wurden separate Probengefäße für die Proben vor und nach der Testung verwendet. Diese Fixierung in Formalin hatte zum Ziel, autolytische Veränderungen am Präparat zu verhindern.

Während der Zeit bis zum Transfer an das Institut für Pathologie zur histologischen Analyse wurden die Proben lichtgeschützt und bei Zimmertemperatur im Institut für Biomechanik gelagert.

2.3.2 Histologische Schnittenfertigung und Färbung

Mittels des Einbettautomaten „Tissue-Tek® VIP™ 5“ von Sakura Seiki Co., Nagano, Japan, wurde zunächst eine Dehydratisierung der Probe durch eine aufsteigende Alkoholreihe sowie eine Einbettung in Paraffin durchgeführt. Nachdem die Paraffinblöcke ausgehärtet waren, wurden sie mit einem Mikrotom in 2-4 µm dicke Streifen geschnitten und anschließend auf Objektträger aufgezogen.

Die Färbung der Schnitte erfolgte mit Hämatoxylin und Eosin (HE) sowie EVG-Farblösung, wobei das übliche Protokoll des Instituts für Pathologie befolgt wurde. Die EVG-Färbung dient insbesondere der besseren Darstellung der Bindegewebekomponenten.

2.3.2.1 Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Hämatoxylin ist ein basischer Farbstoff, während Eosin ein saurer Farbstoff ist. Daher tendieren basophile Strukturen wie Zellkerne, DNA oder Ribosomen dazu, sich blau zu färben, während saure Komponenten wie das Zytoplasma, Mitochondrien und die meisten interzellulären Substanzen wie beispielsweise Kollagen hauptsächlich rot gefärbt werden (54).

2.3.2.2 Elastica-van-Gießon-Färbung

Bei der EVG-Färbung wird das Gewebe mithilfe einer Kombination aus Eisenhämatoxylin, Säurefuchsin und Pikrinsäure gefärbt. Dies führt dazu, dass die Zellkerne in einem Schwarztönen erscheinen, während die elastischen Fasern Schwarz-Violett gefärbt werden. Das Zytoplasma und die Muskelzellen zeigen sich bräunlich-gelb, während Kollagenfasern einen Rotton annehmen.

2.4 Datenauswertung

2.4.1 Datenschutz

Die humanen Proben wurden mit einer fortlaufenden Probennummer als Buchstaben-Zahlen-Kombination pseudonymisiert. Die Übersichtsdatei über die Proben, mit Alter, Geschlecht und Obduktionszahlen, wird passwortgeschützt von der Diplomandin und dem Zweitbetreuer aufbewahrt.

2.4.2 Auswertung der biomechanischen Daten

2.4.2.1 Statistische Auswertung

Die Rohdaten des biomechanischen Zugversuchs wurden automatisch von der Software „Test & Motion“ in eine Excel-Tabelle übertragen. In dieser Tabelle erhielt jeder Parameter eine eigene Spalte, in der sein Wert über die Zeit aufgezeichnet wurde. Jede Zeile repräsentiert einen Fortschritt um 0,05 s. Die protokollierten Parameter umfassen den Weg der einzelnen Aktuatoren (1-4) in mm, die gemessene Kraft der Aktuatoren (F1-F4) in N sowie die mit dem VE aufgezeichnete Dehnung λ_a in axialer und λ_z zirkumferenzieller Richtung.

Anhand dieser Daten wurde dann mithilfe von „Microsoft Excel“ Version 16.82 und Formel 4 die Cauchy-Spannung σ in Kilopascal (kPa) berechnet und in einem Spannungs-Dehnungsdiagramm dargestellt.

Auf diese Weise war es möglich, die Cauchy-Spannung sowohl für die Längs- als auch die Querschnittsrichtung der Gefäßwand für die unterschiedlichen Dehnungsschritte zu berechnen, sie in einem Spannungs-Dehnungs-Diagramm darzustellen und miteinander zu vergleichen.

Darüber hinaus wurde eine deskriptive statistische Analyse durchgeführt. Dabei wurden die Mittelwerte von D sowie die maximal erreichten Cauchy-Spannungswerte von σ_a und σ_z ermittelt, einschließlich ihrer Standardabweichungen. Zudem wurden der Median und das erste sowie dritte Quartil (Q1, Q3) bestimmt.

Die erhobenen Daten wurden ergänzend mittels „IBM SPSS Statistics“ Version 29.0 statistisch analysiert. Aufgrund der begrenzten Stichprobengröße konnte keine Normalverteilung der Daten angenommen werden. Es wurden primär deskriptive statistische Analysen sowie nicht-parametrische Tests durchgeführt. Um zu überprüfen, ob unsere Hauptzielgröße σ in Bezug zu verschiedenen Parametern wie D oder die maximale Dehnung λ_{\max} korreliert, wurden die Spearman-Korrelation und der Kruskal-Wallis-Test verwendet.

2.4.2 Auswertung der histologischen Schnitte

Die Objektträger wurden im Verlauf von einem Facharzt für Pathologie unter Verwendung von Lichtmikroskopie untersucht. Dabei wurde der strukturelle Aufbau des Querschnitts der Venenwand analysiert und vergleichend beschrieben.

Alle Schnitte wurden mithilfe eines Lichtmikroskops (Nikon Eclipse 80 i) untersucht. Später wurden sie digitalisiert und anschließend mit der Software „CaseCenter“ Version 2.9 von 3DHitech, Budapest, Ungarn, weiterverarbeitet.

3 Ergebnisse

In dem Zeitraum von Januar 2021 bis Juli 2023 wurden insgesamt 10 SVIC, 11 SVCC und 19 HVIC untersucht. Die detaillierten Daten sind Tabelle 1, Tabelle 4 und Tabelle 6 zu entnehmen. Die in Fettschrift hervorgehobenen Proben wurden in die biomechanische Datenanalyse einbezogen. Gewebeproben, bei denen eine Dehnung von über 10% nicht durchgeführt werden konnte, wurden von der Datenanalyse ausgeschlossen. Darüber hinaus wurden einige porcine Proben zu Beginn der Untersuchungen vor Januar 2021 zur Entwicklung der Methodik und des Prüfprotokolls sowie zur Kalibrierung und Einschulung an den vorhandenen Gerätschaften verwendet. Diese Proben wurden ebenfalls nicht in die Auswertung mit einbezogen und sind auch nicht in den Tabellen aufgeführt.

Alle Proben, die in Tabelle 1, Tabelle 4 und Tabelle 6 aufgeführt sind, wurden ebenfalls histologischen Untersuchungen unterzogen, wie in Unterkapitel 3.2 Histologische Ergebnisse dargestellt.

3.1 Biomechanische Ergebnisse

3.1.1 Graphische Auswertung

Die berechneten Cauchy-Spannungen σ_a und σ_z der Proben zeigen eine erhebliche Heterogenität in ihren Maximalwerten innerhalb sämtlicher Versuchsgruppen (s. Tabelle 3, Tabelle 5 und Tabelle 7). Trotz dieser Varianz verläuft die Spannungs-Dehnungskurve der meisten Venenproben ähnlich, was auf eine vergleichbare Materialreaktion schließen lässt: In der Anfangsphase zeigt sich eine weiche Fußregion, gefolgt von einer deutlichen nichtlinearen Steifigkeitszunahme mit fortschreitender Dehnung.

In allen drei Versuchsgruppen ist festzustellen, dass sich nur eine schmale Fläche zwischen der Be- und Entlastungskurve zeigt, was auf eine geringe Hysterese des Gewebes schließen lässt. Hysterese äußert sich bei Spannungs-Dehnungs-Versuchen durch einen abweichenden Kurvenverlauf zwischen Be- und Entlastungsphase. Dies wird besonders deutlich in der Abbildung 22, Abbildung 23 und Abbildung 24, wo in den Graphen eine deutliche Hystereseschleife zu erkennen ist.

3.1.1.1 SVIC

In der Abbildung 7, Abbildung 8, Abbildung 9, Abbildung 10, Abbildung 11 und Abbildung 12 sind die Messzyklen von σ in Abhängigkeit von der λ dargestellt, die aus äquibiaxialen Zugversuchen an porcinen Beckenvenenproben bei Dehnungsgraden von 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% und 35% gewonnen wurden. Die Steifigkeit des Materials lässt sich anhand der Steigung dieser Kurven ablesen.

Abbildung 7, Abbildung 8 und Abbildung 9 zeigen den repräsentativen Verlauf eines Cauchy-Spannungs-Dehnungs-Verhaltens, wie er bei den SVIC beobachtet wurde. Die Kurven weisen eine nahezu identische Konfiguration der Be- und Entlastungsphase auf. Es sind generell nur geringfügige Unterschiede zwischen den einzelnen Be- und Entlastungszyklen erkennbar, was auf eine geringe Gewebehysterese hindeutet und darauf schließen lässt, dass keine dauerhaften Gewebeschädigungen aufgetreten sind. Mit zunehmender Dehnung steigt der maximale Wert der Cauchy-Spannung.

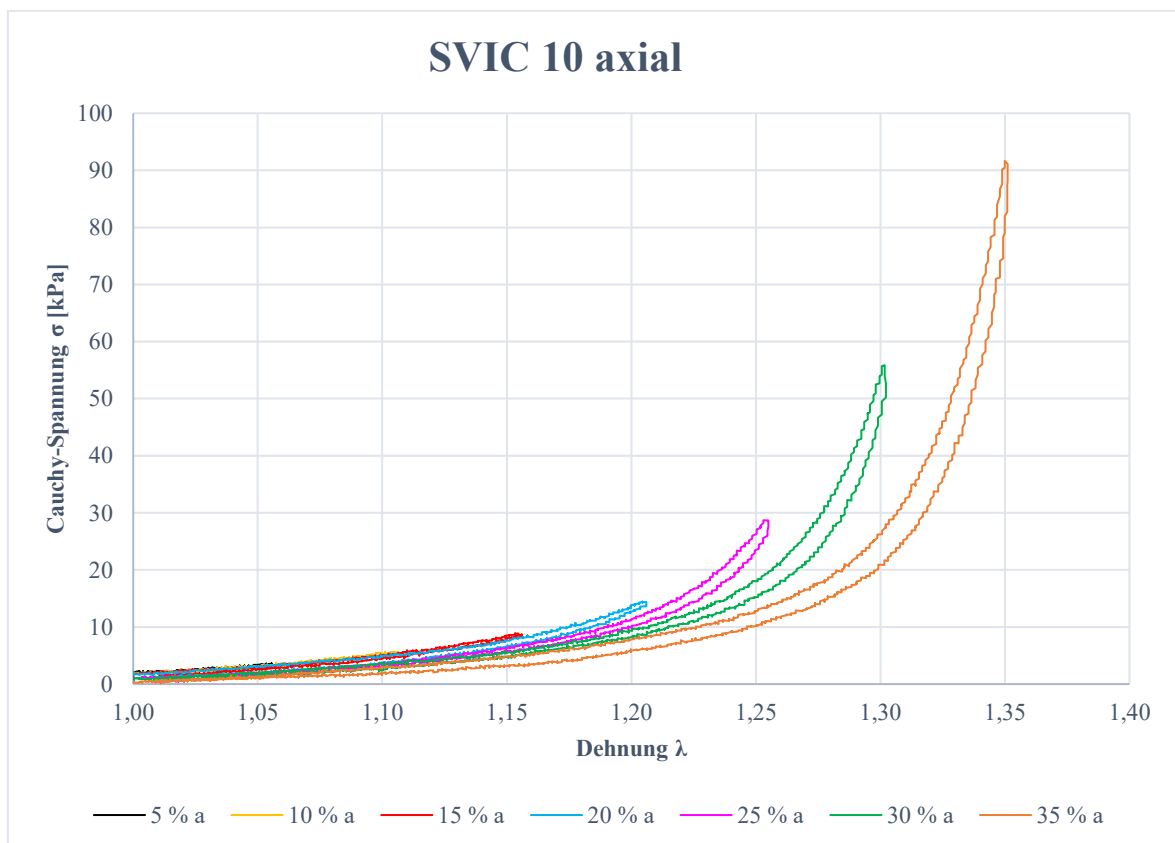


Abbildung 7: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe SVIC 10 in axialer Zugrichtung

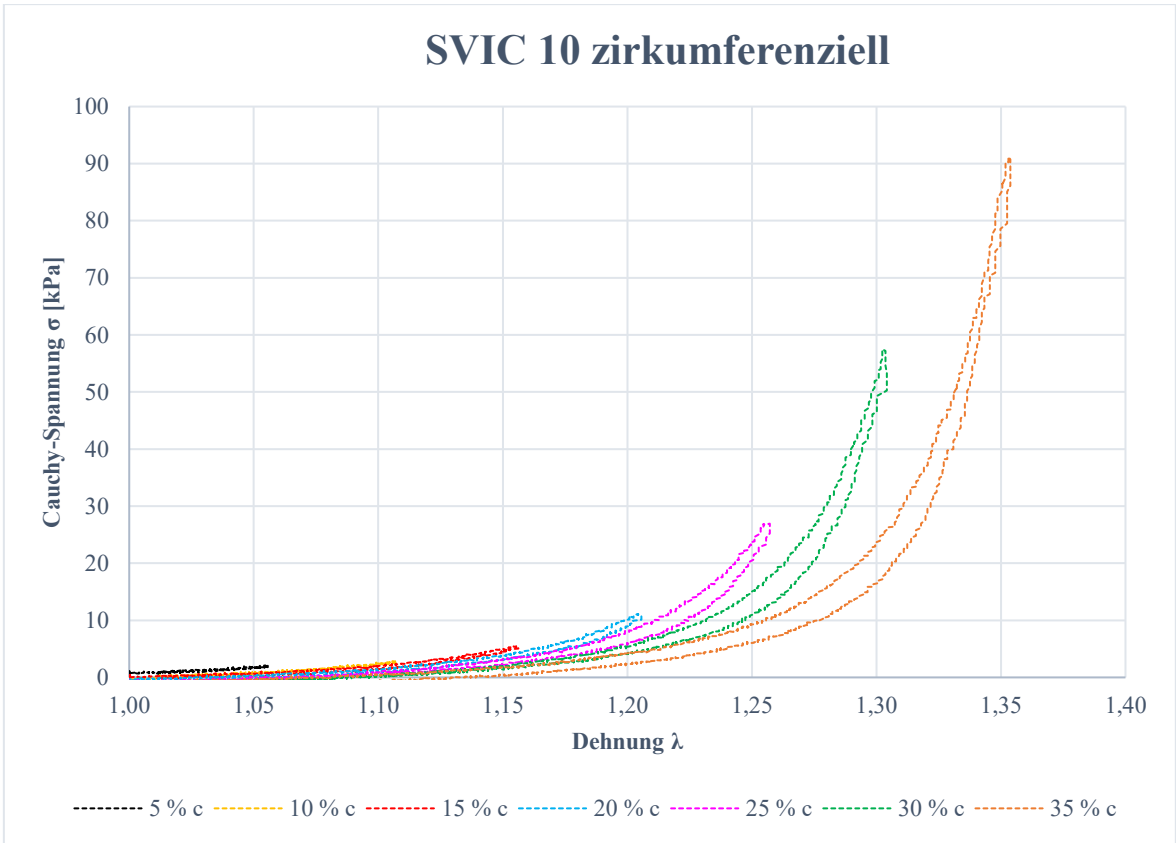


Abbildung 8: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe SVIC 10 in zirkumferenzieller Zugrichtung

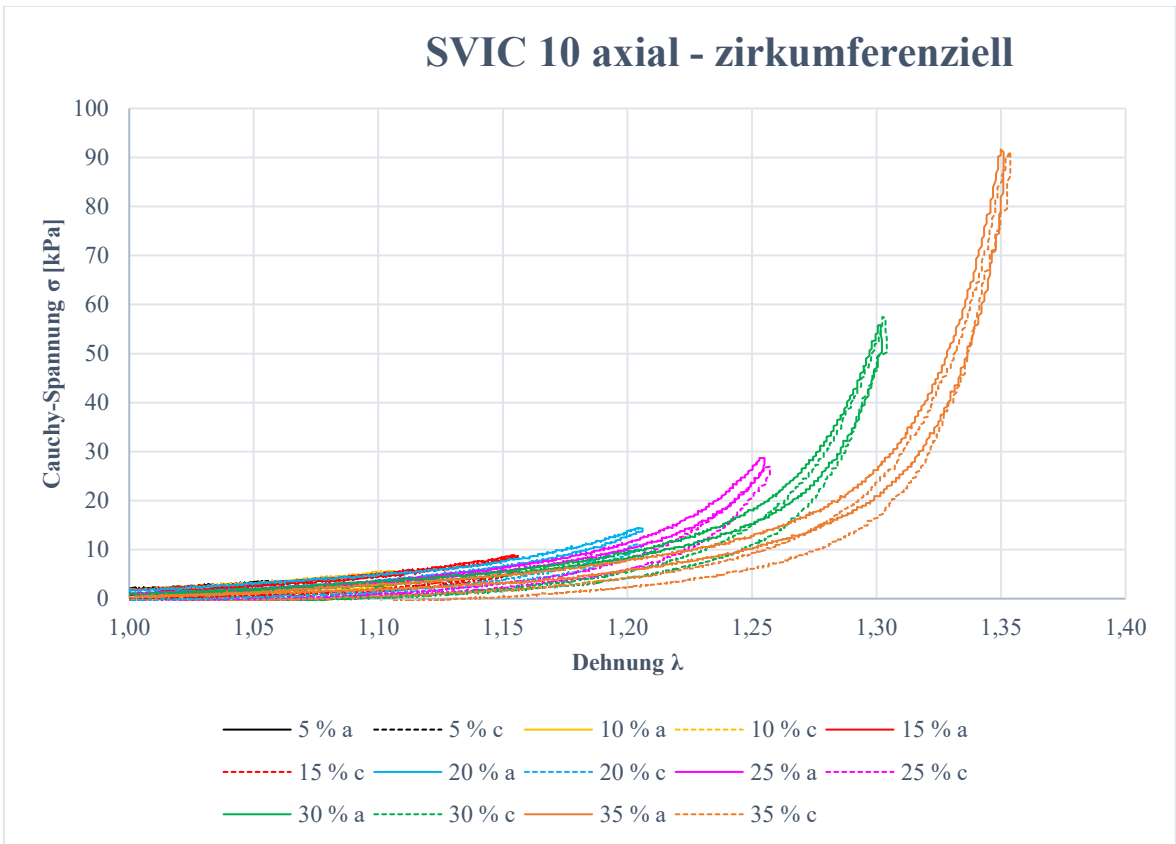


Abbildung 9: Gegenüberstellung der Spannungs-Dehnungs-Diagramme der Probe SVIC 10 in axialer und zirkumferenzieller Zugrichtung

In Abbildung 9 erkennt man, dass die Kurven der axialen und zirkumferenziellen Zugrichtung eine ähnliche Form aufweisen und ähnlich große Flächen unter den Kurven zu erkennen sind.

Die SVIC 10 repräsentiert das charakteristische Erscheinungsbild der meisten SVIC in dieser Pilotstudie. Es zeigten sich jedoch auch vereinzelte Proben mit abweichenden Kurvenverläufen. Exemplarisch hierfür ist die SVIC 12.

In der Abbildung 10, Abbildung 11 und Abbildung 12 ist bei Dehnungen von 5%, 10%, 15% und 20% ein typischer Kurvenverlauf zu erkennen, wie bereits beschrieben. Ab einer Dehnung von 25% fällt jedoch auf, dass die Graphen eine deutliche Verweichung der Probe zeigen, da trotz steigender Dehnung keine höheren Cauchy-Spannungen mehr erreicht werden.

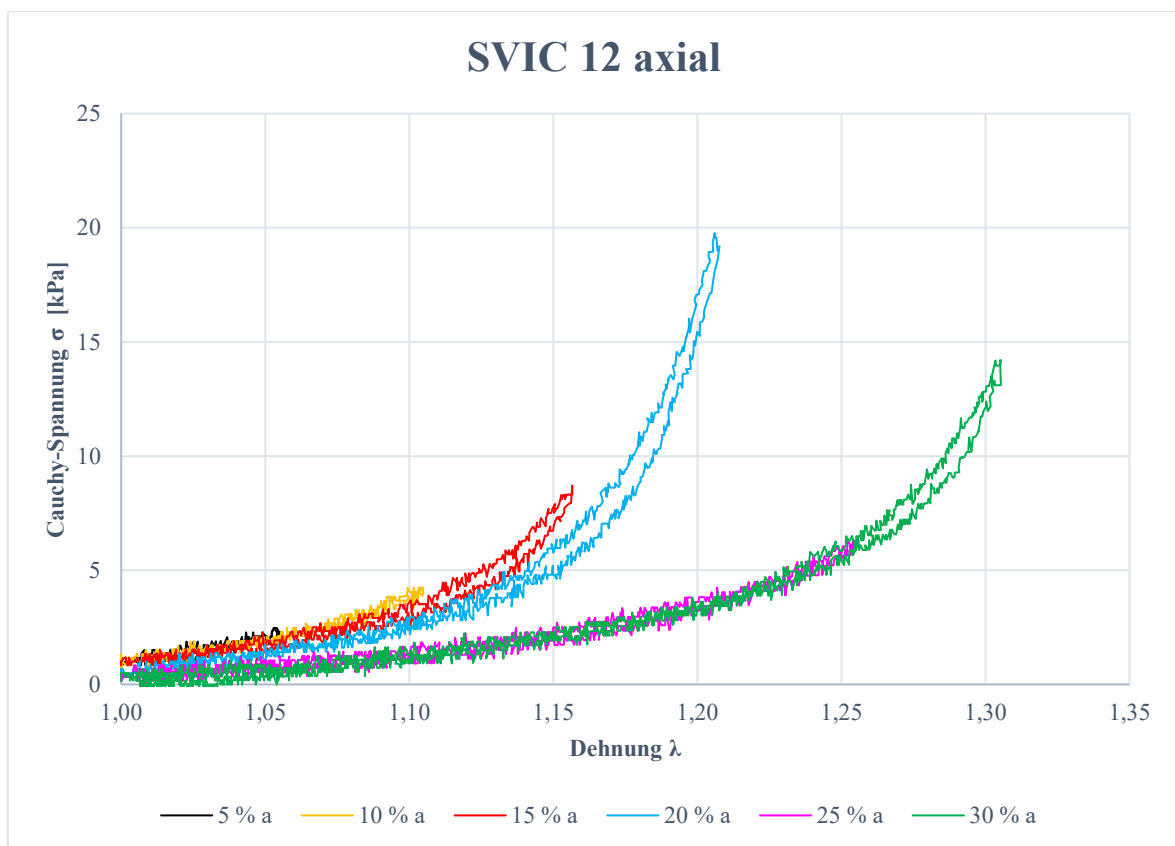


Abbildung 10: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe SVIC 12 in axialer Zugrichtung

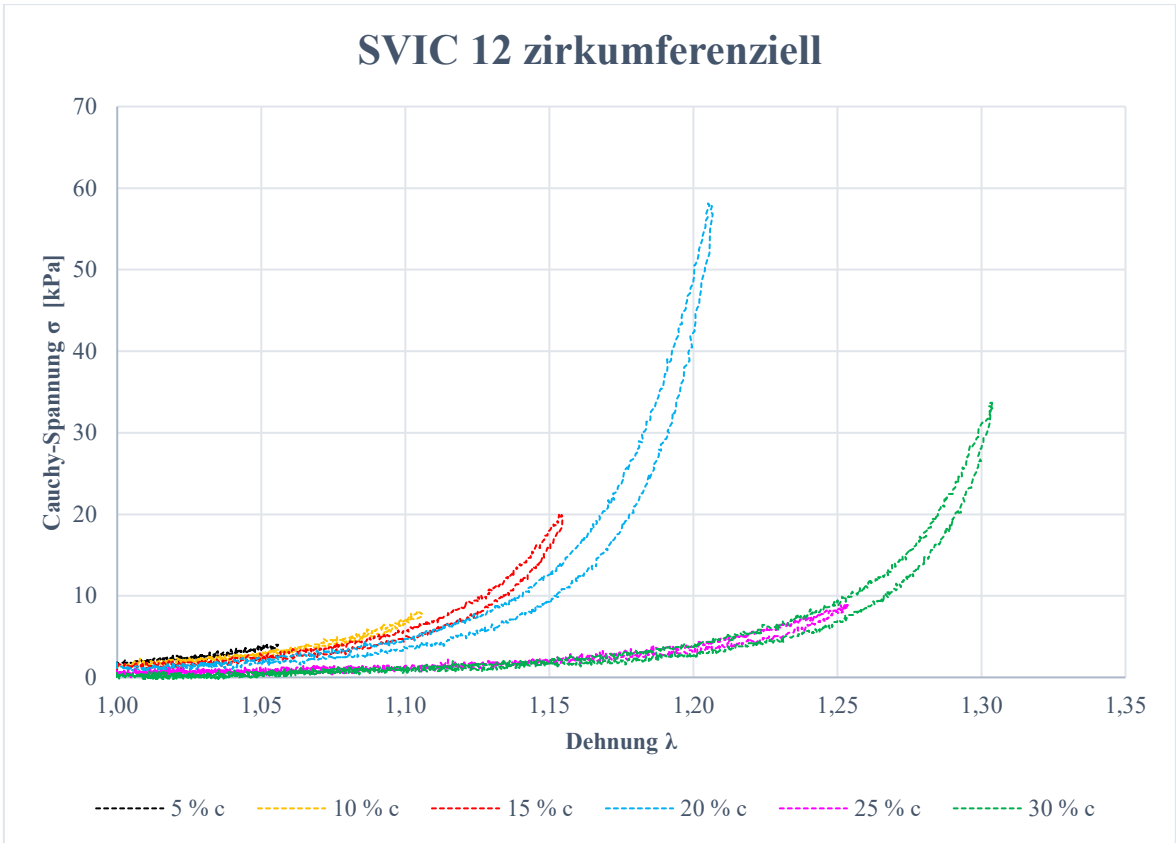


Abbildung 11: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe SVIC 12 in zirkumferenzieller Zugrichtung

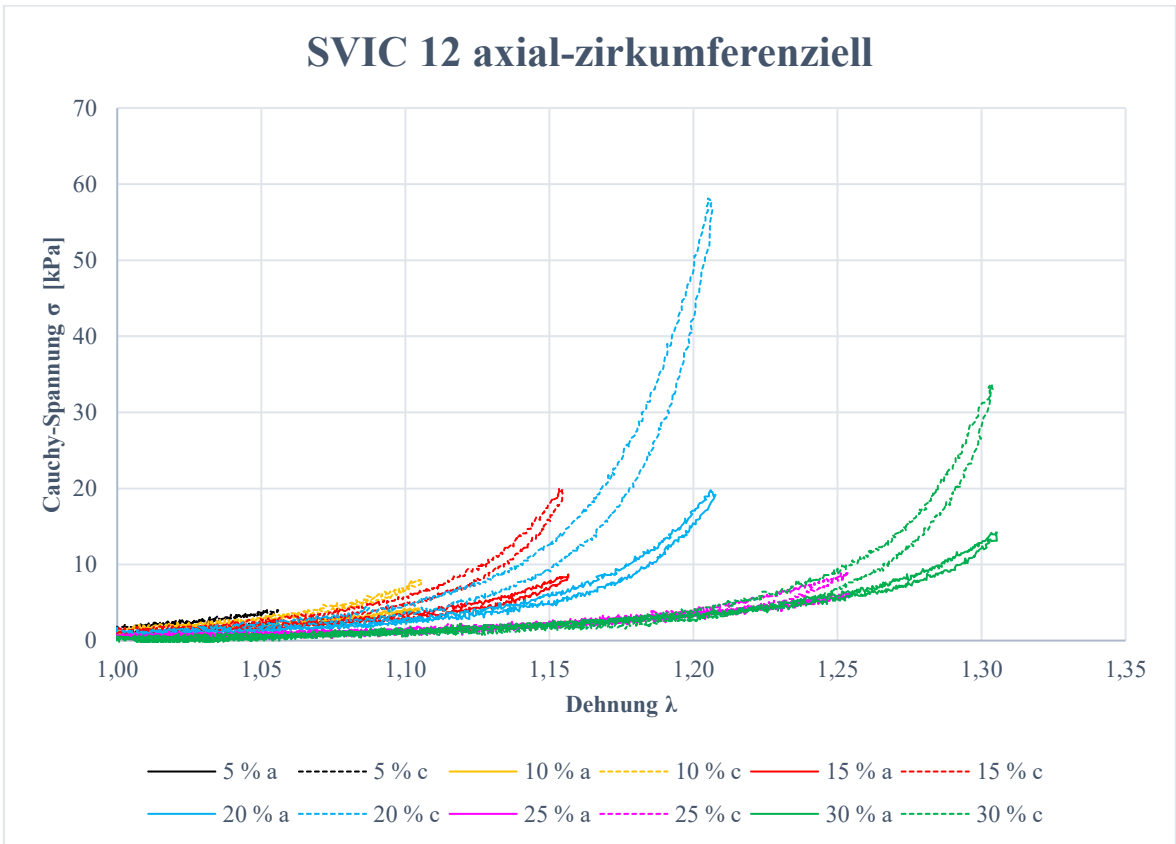


Abbildung 12: Gegenüberstellung der Spannungs-Dehnungs-Diagramme der Probe SVIC 12 in axialer und zirkumferenzieller Zugrichtung

3.1.1.2 SVCC

Die Abbildung 13, Abbildung 14, Abbildung 15, Abbildung 16, Abbildung 17 und Abbildung 18 veranschaulichen die Messzyklen von σ in Bezug auf Dehnungsgrade von 5%, 10%, 15%, 20% und 25%. Generell zeigen die VCC ein sehr heterogenes Materialverhalten. Es ist kaum möglich ähnliche Spannungs-Dehnungskurven zu reproduzieren. Weder in axialer noch in zirkumferenzieller Ausrichtung offenbart sich ein konsistentes Verhalten bezüglich der Gewebssteifigkeit. Als Beispiel ist unter anderem die Probe SVCC 14 abgebildet, die als einzige Probe eine Dehnung von 25% erreichte.

Abbildung 13 illustriert den Kurvenverlauf des Spannungs-Dehnungs-Diagramms in axialer Zugrichtung. Die Kurven zeigen auch bei verschiedenen Dehnungsgraden eine ähnliche Konfiguration mit einer eng beieinanderliegenden Be- und Entlastungsphase. Der maximale Wert von σ steigt mit jedem Messzyklus. Die Anfangsbereiche der Graphen weisen bereits eine deutliche Steigung auf, welche im weiteren Verlauf recht gleichmäßig zuzunehmen scheint.

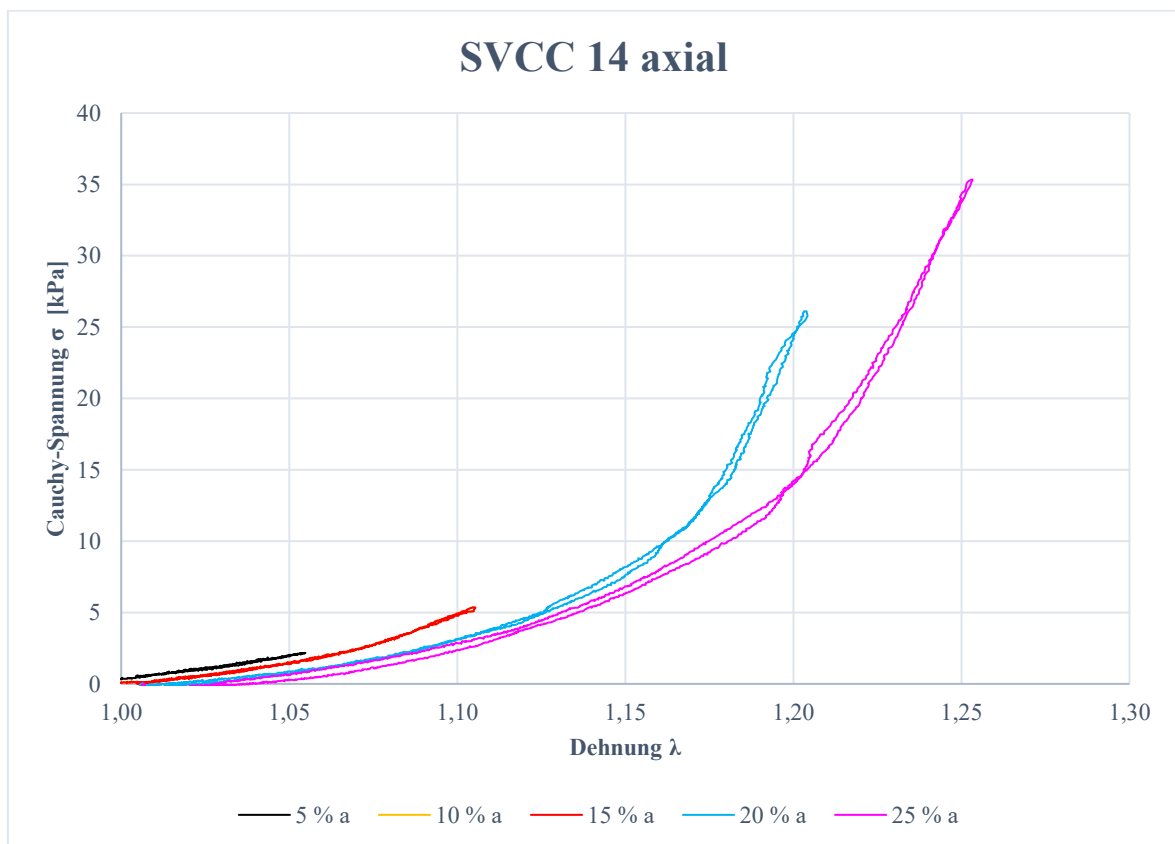


Abbildung 13: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe SVCC 14 in axialer Zugrichtung

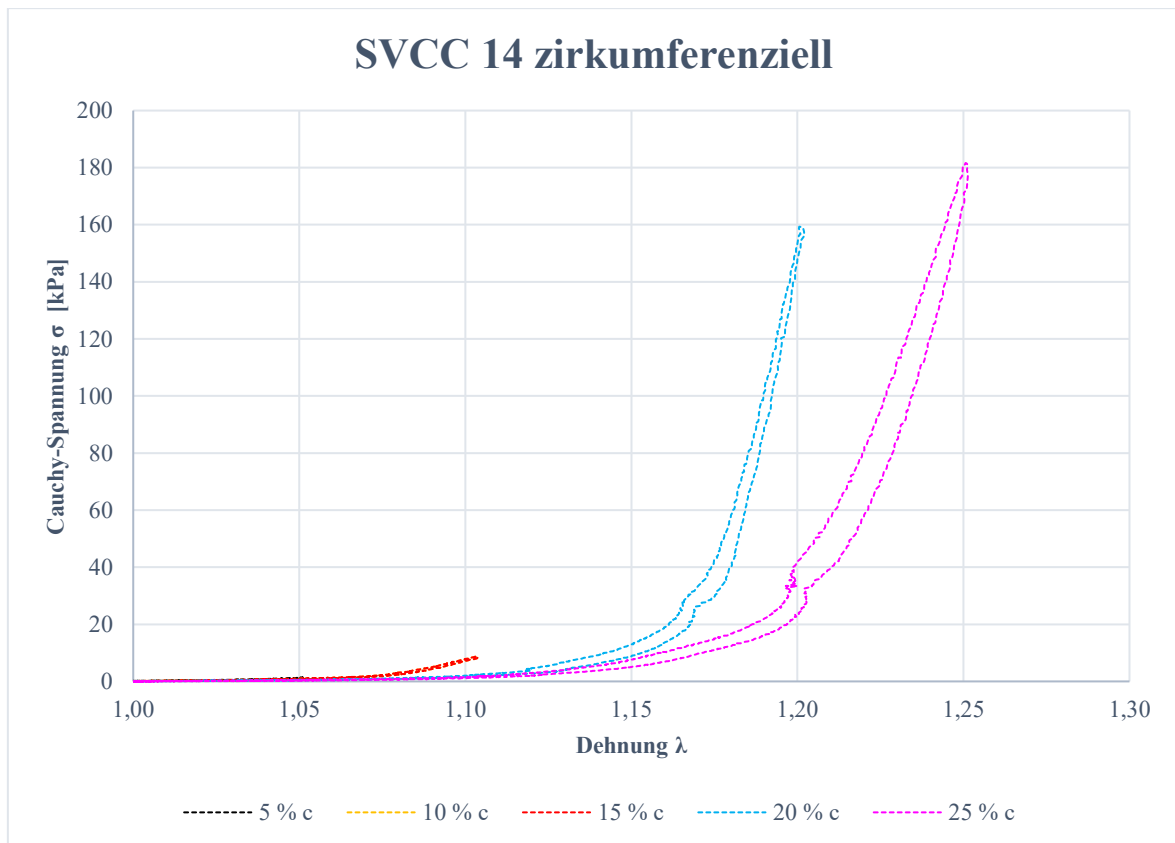


Abbildung 14: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe SVCC 14 in zirkumferenzieller Zugrichtung

In zirkumferenzieller Richtung zeigt sich anfangs ein gleichmäßiger und fast linearer Kurvenverlauf, welcher ab einem bestimmten Dehnungsgrad recht abrupt in eine starke Steigung wechselt (Abbildung 14).

Die kleinen Zacken in Abbildung 14 in der 20% und 25% Dehnungskurven sind als Messartefakte zu werten.

Vergleicht man die Spannungs-Dehnungskurven der SVCC 14 in axialer und zirkumferenzieller Richtung, so erkennt man ab einer höheren Dehnung eine Divergenz zwischen σ_z und σ_a um das Fünffache, mit einer wesentlich steileren Steigung der zirkumferenziellen Richtung, was auf eine höhere Gewebesteifigkeit hindeutet. Darüber hinaus zeigt sich in der Umfangsrichtung bei zunehmender Dehnung eine zunehmende Gewebehysterese, was an der zunehmenden Fläche zwischen der Be- und Entlastungsphase gut erkennbar ist (s. Abbildung 15).

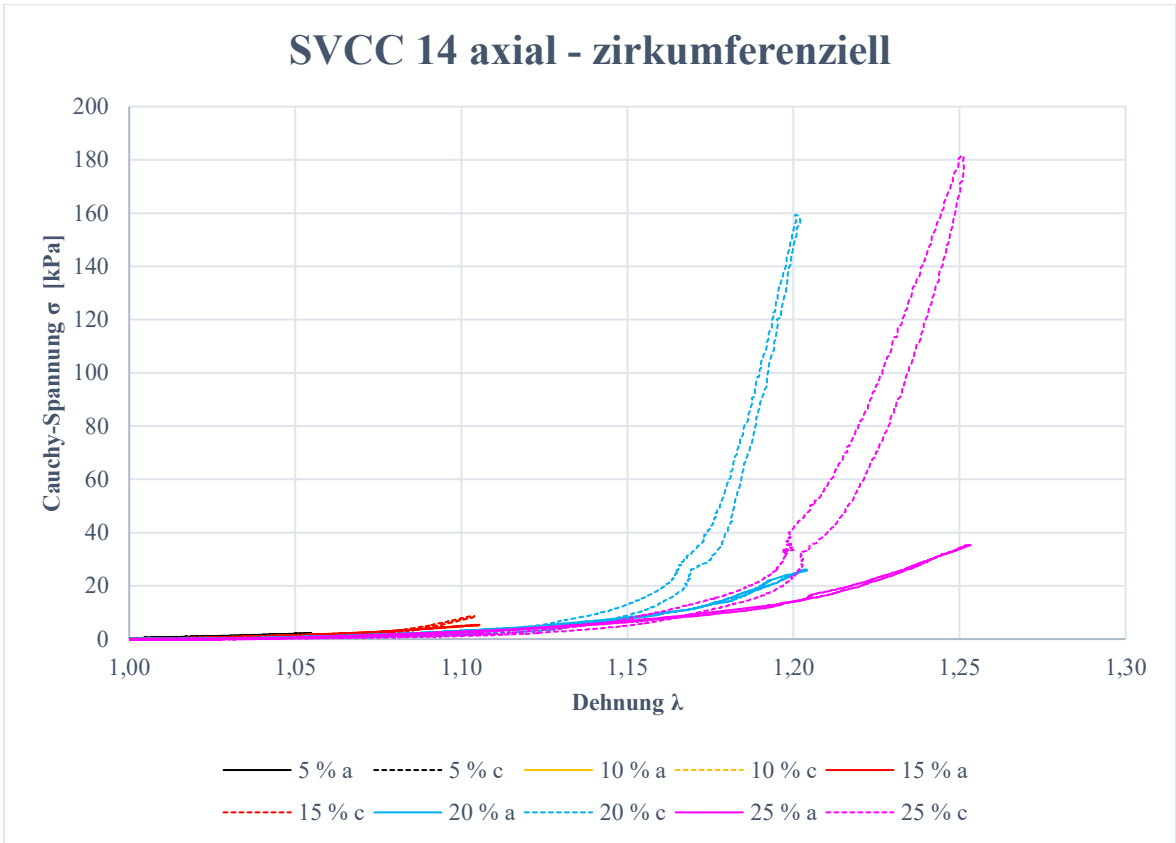


Abbildung 15: Gegenüberstellung der Spannungs-Dehnungs-Diagramme der Probe SVCC 14 in axialer und zirkumferenzieller Zugrichtung

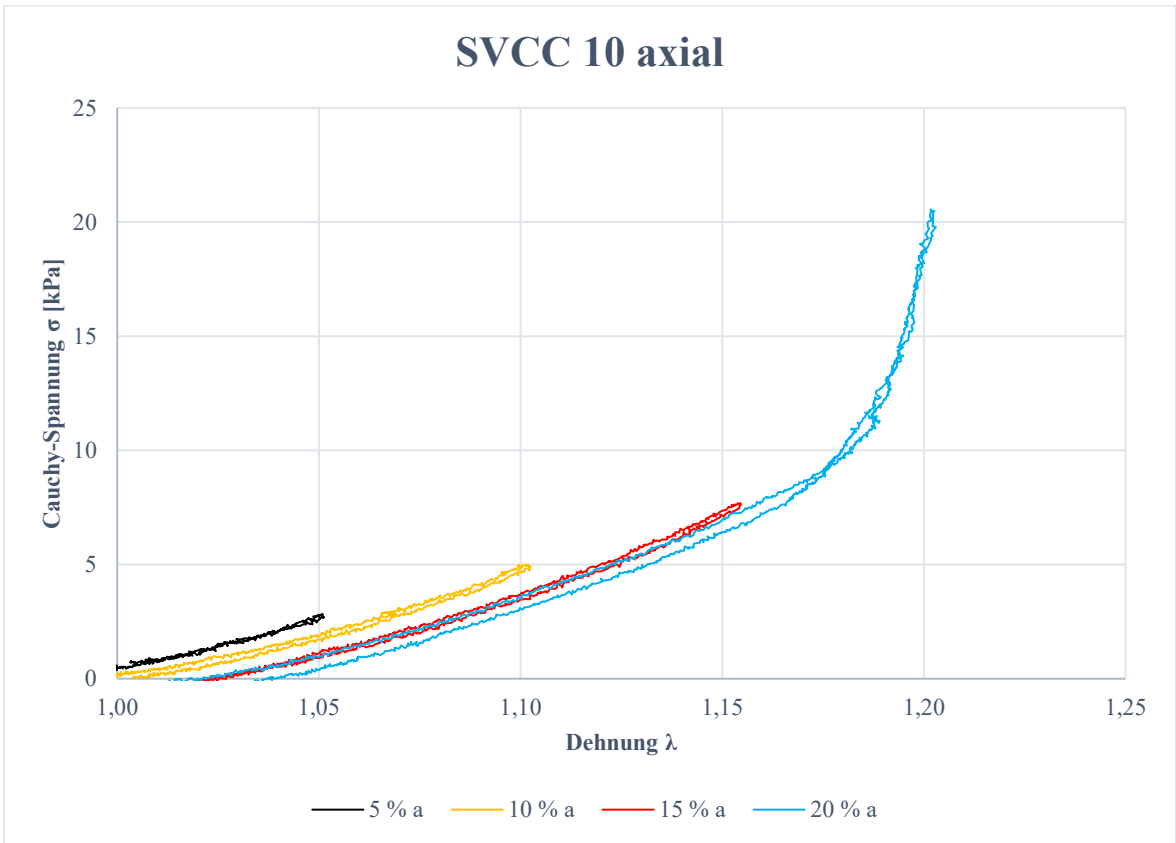


Abbildung 16: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe SVCC 10 in axialer Zugrichtung

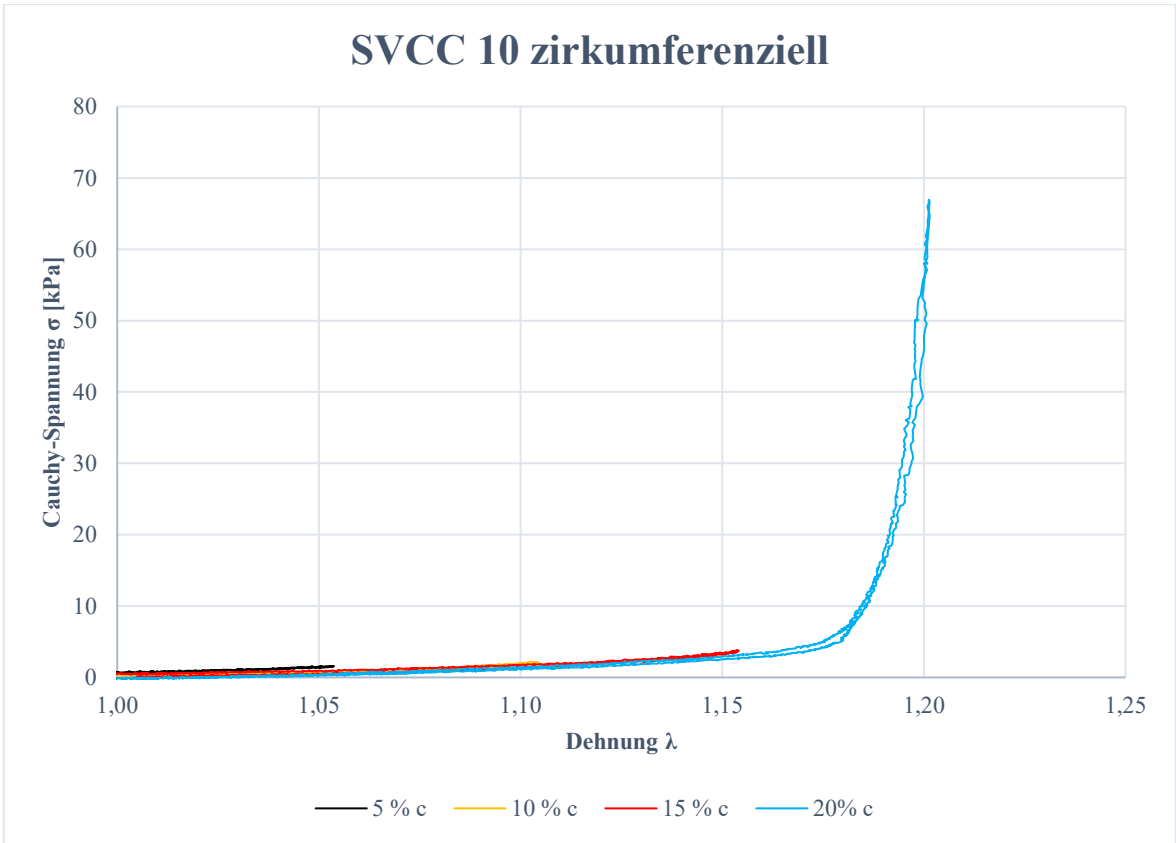


Abbildung 17: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe SVCC 10 in zirkumferenzieller Zugrichtung

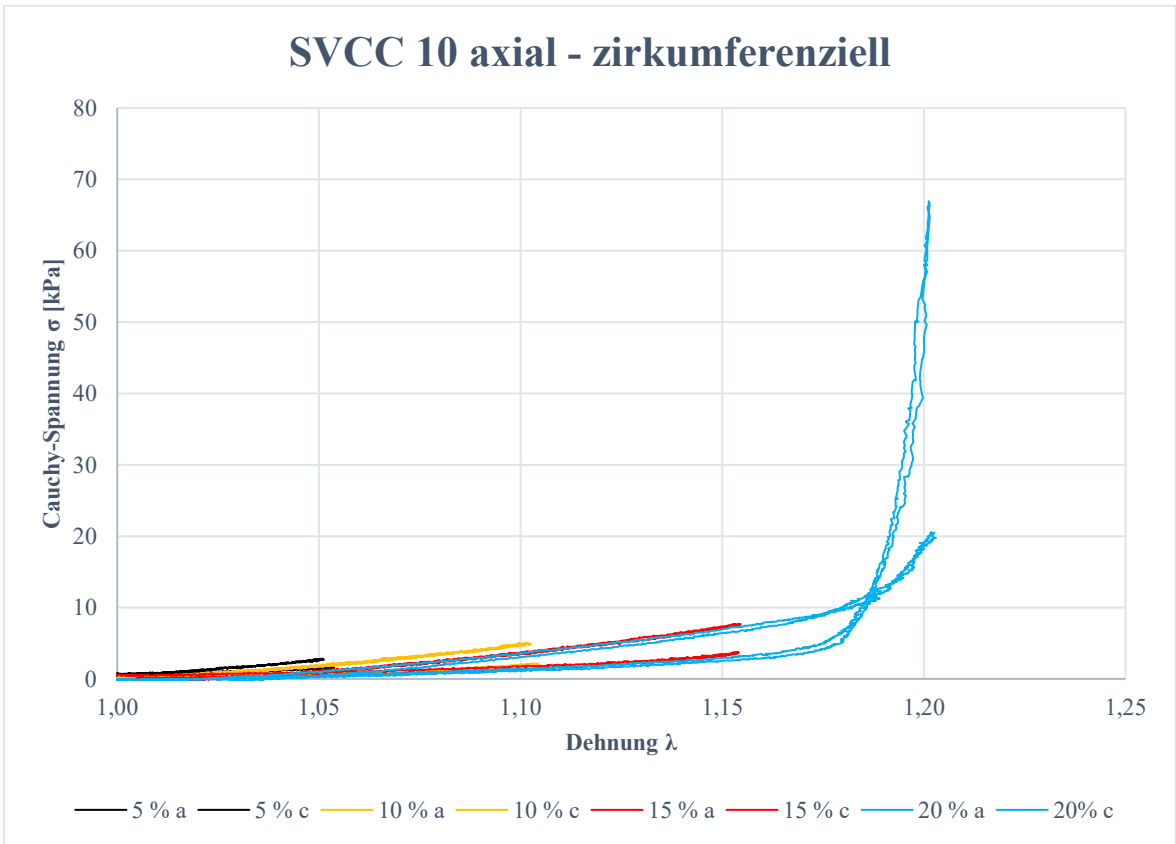


Abbildung 18: Gegenüberstellung der Spannungs-Dehnungs-Diagramme der Probe SVCC 10 in axialer und zirkumferenzieller Zugrichtung

Die Spannungs-Dehnungskurven der Probe SVCC 10 zeigen einen außergewöhnlich langen nahezu linearen Verlauf, was bei keiner anderen Probe der gesamten Studie beobachtet wurde. Erst ab einer Dehnung von 18% zeigt sich in beiden Zugrichtungen ein nahezu senkrechter Anstieg der Cauchy-Spannung (s. Abbildung 16, Abbildung 17 und Abbildung 18).

3.1.1.3 HVIC

Die Abbildung 19, Abbildung 20 und Abbildung 21 veranschaulichen beispielhaft den Verlauf eines Spannungs-Dehnungsdiagramms der humanen Beckenvene (HVIC 22) in axialer und zirkumferenzieller Zugrichtung bei verschiedenen Dehnungsgraden. Die Kurven weisen eine sehr ähnliche Konfiguration mit geringer Hysterese auf, unabhängig vom Dehnungsgrad. Der maximale Wert von σ steigt nichtlinear mit jedem Dehnungsprotokoll. Zu Beginn zeigt sich bei allen Kurven eine weiche Anfangsphase des Graphen. Mit zunehmender Dehnung steigt σ exponentiell an, was auf eine zunehmende Gewebsteifigkeit bei steigender Dehnung hinweist. Zu bemerken ist außerdem auch hier die zunehmende Verweichung der Proben mit zunehmender Dehnung.

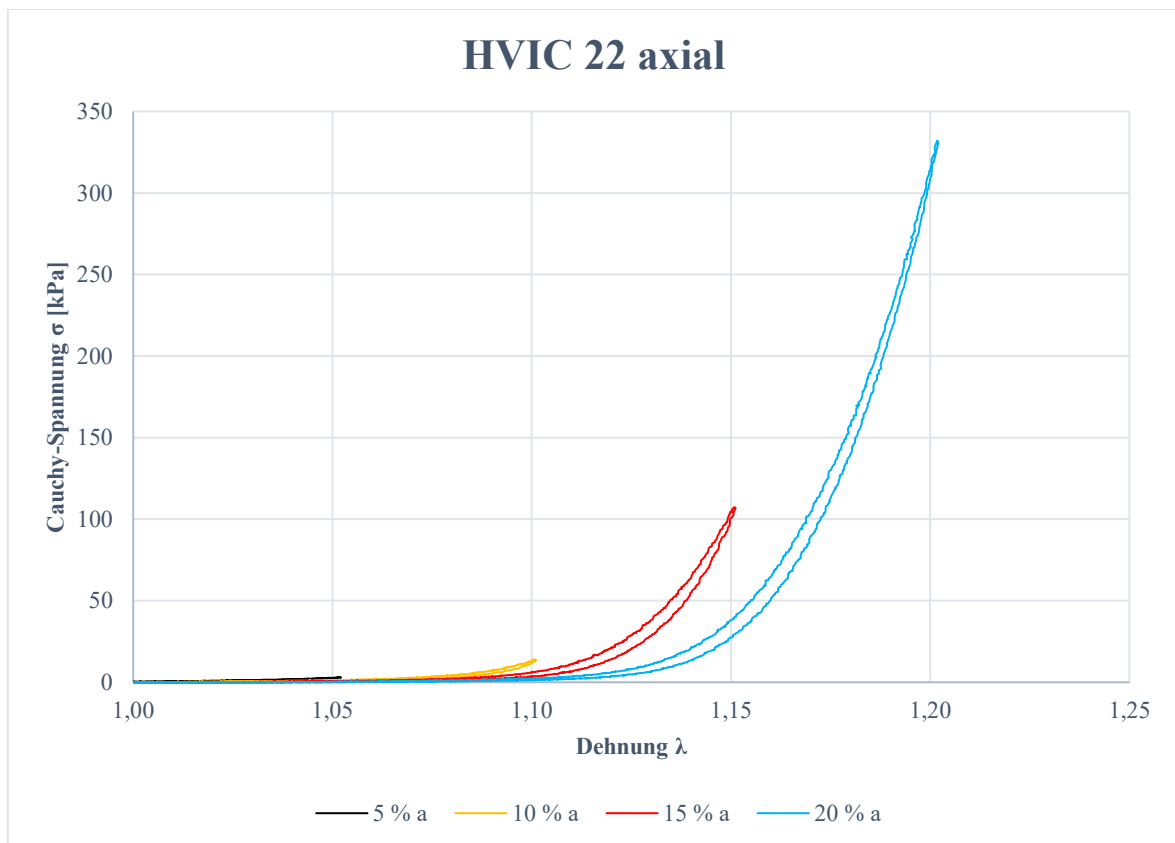


Abbildung 19: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe HVIC 22 in axialer Zugrichtung

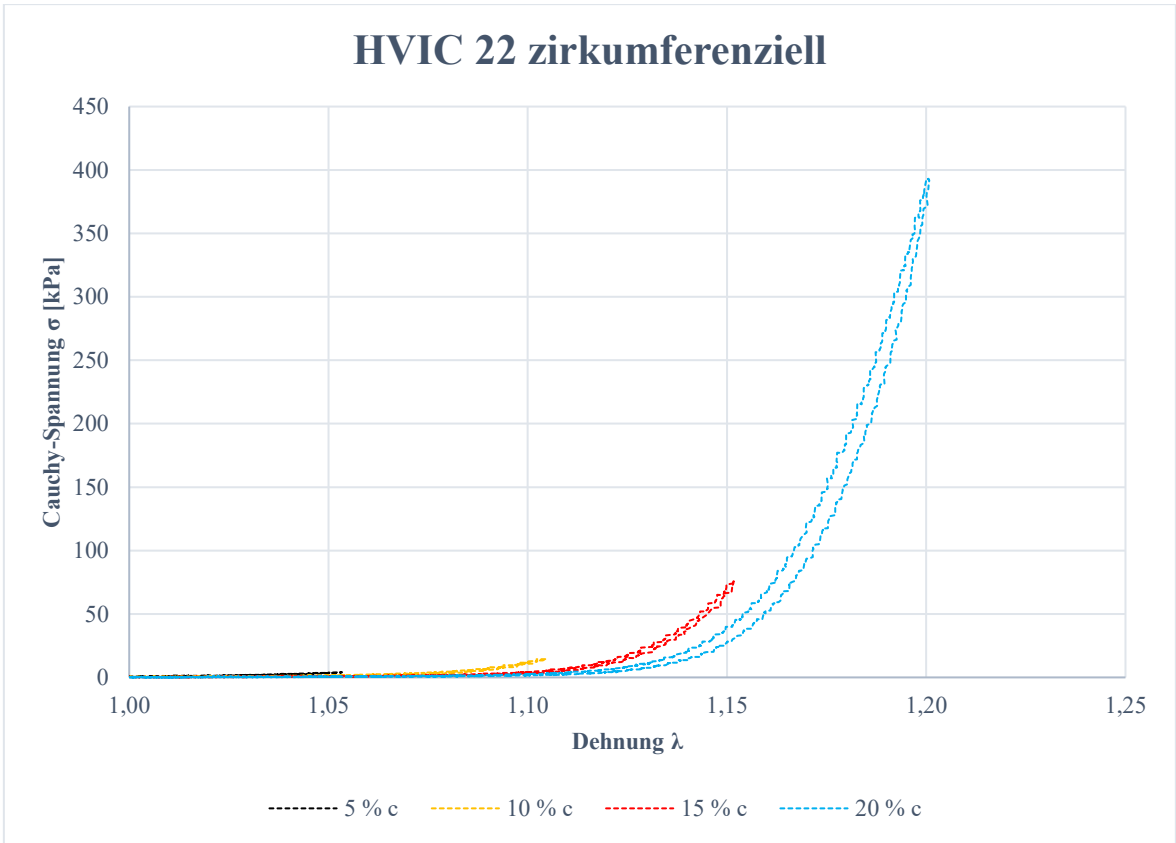


Abbildung 20: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe HVIC 22 in zirkumferenzieller Zugrichtung

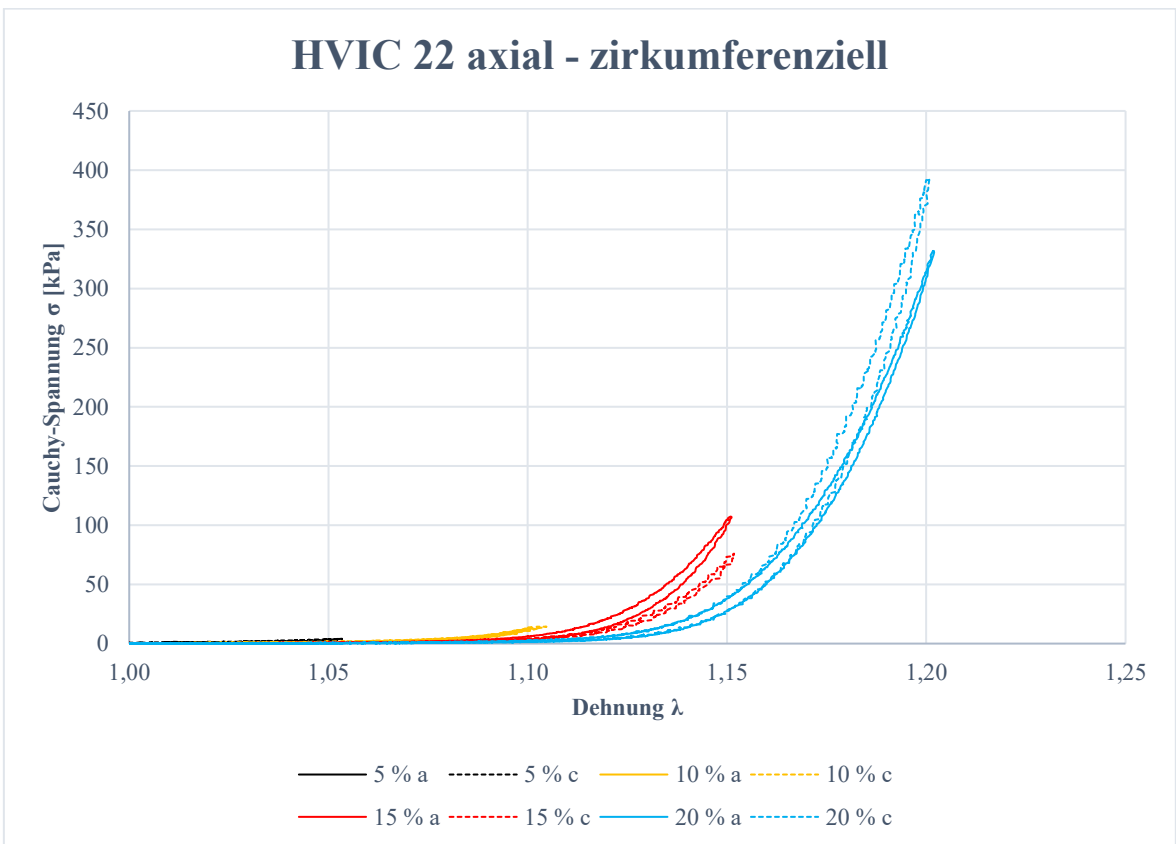


Abbildung 21: Gegenüberstellung der Spannungs-Dehnungs-Diagramme der Probe HVIC 22 in axialer und zirkumferenzieller Zugrichtung

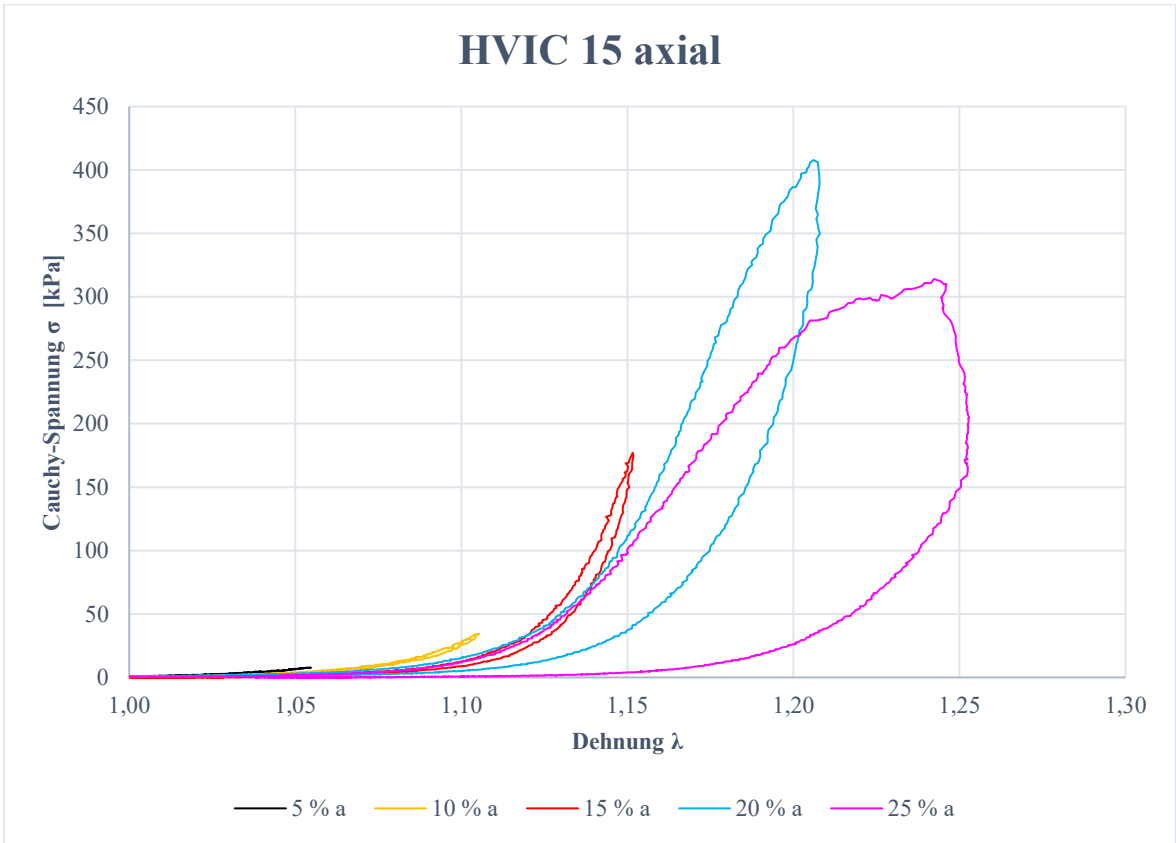


Abbildung 22: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe HVIC 15 in axialer Zugrichtung

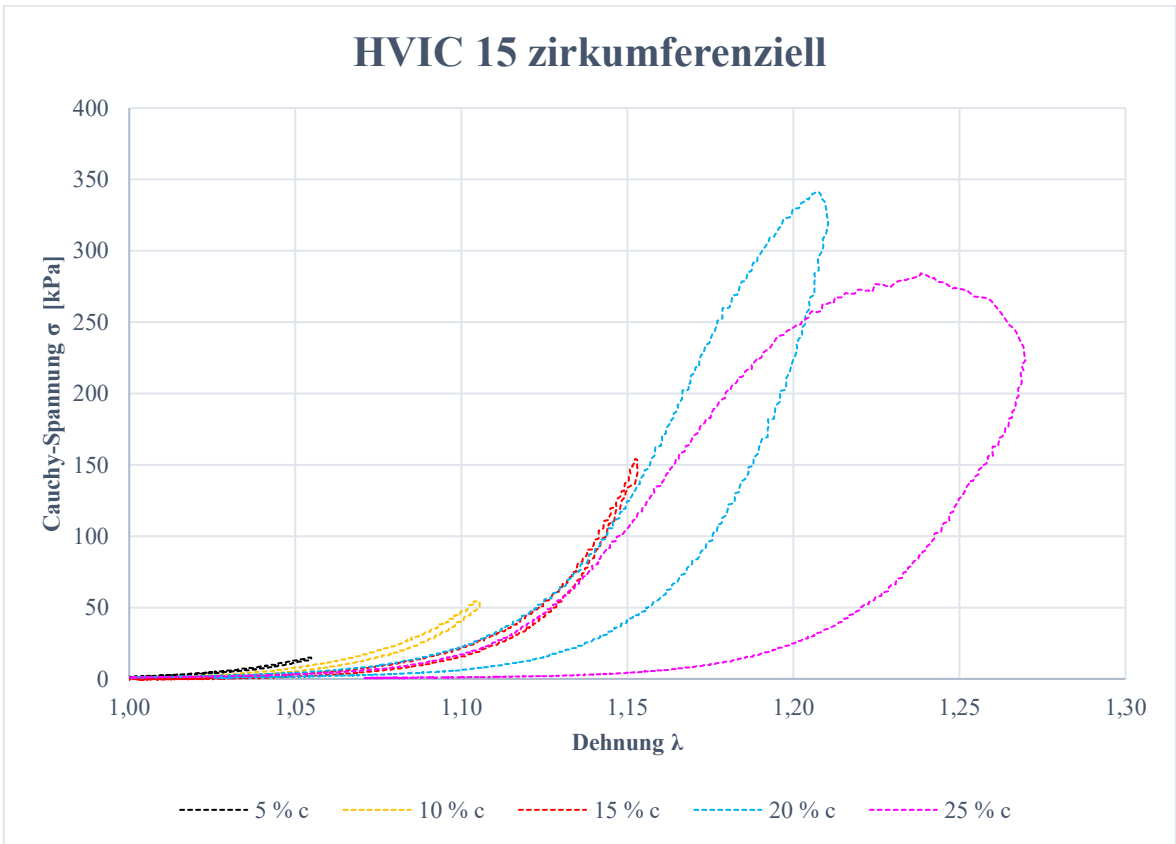


Abbildung 23: Spannungs-Dehnungs-Diagramm der Probe HVIC 15 in zirkumferenzieller Zugrichtung

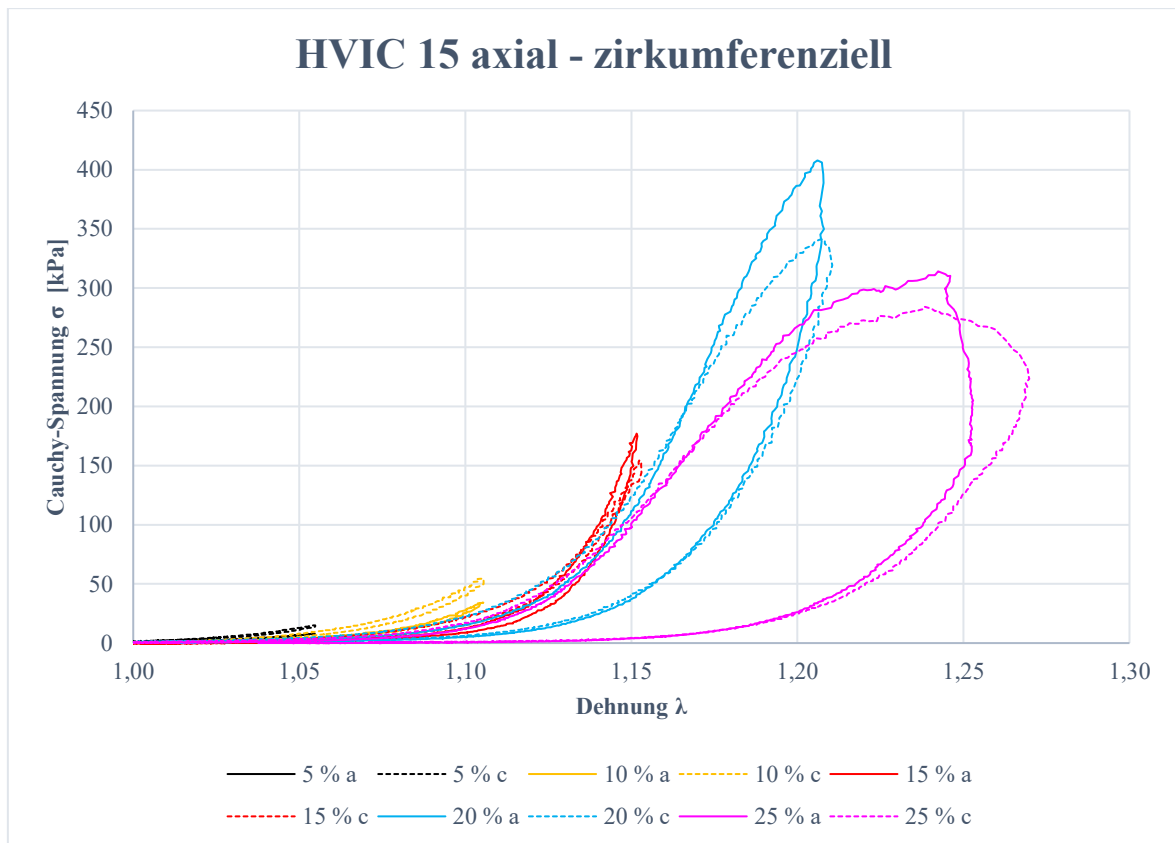


Abbildung 24: Gegenüberstellung der Spannungs-Dehnungs-Diagramme der Probe HVIC 15 in axialer und zirkumferenzieller Zugrichtung

Die HVIC 22 stellt ein Beispiel für einen Kurvenverlauf mit geringer Gewebehysterese, zunehmender Verweichung und ähnlichem zirkumferenziellem und axialem Verlauf dar, wie er in den meisten humanen Proben beobachtet wurde (vgl. Abbildung 21). Die Probe HVIC 15 zeigt im Vergleich hierzu einen abweichenden Kurvenverlauf bei einer Dehnung von 20% und 25%, mit einer eindrucksvollen Zunahme der Hysterese (vgl. Abbildung 22, Abbildung 23 und Abbildung 24).

3.1.2 Deskriptive Statistik

Abbildung 25 bietet einen Überblick über die λ_{\max} , die die eingeschlossenen Venen im biaxialen Zugversuch maximal erreicht haben. λ_{\max} bezieht sich auf den letzten Testzyklus, bei dem das vollständige Dehnungsprotokoll durchgeführt werden konnte.

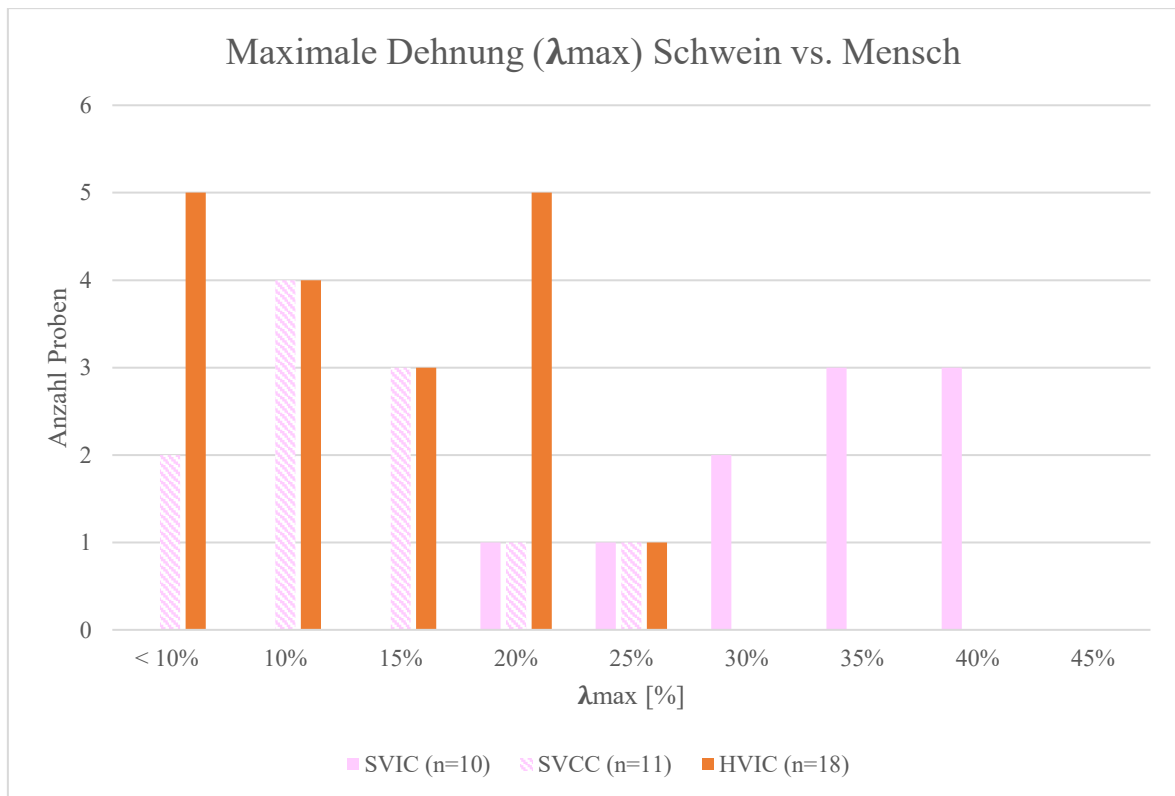


Abbildung 25: Absolute Häufigkeit der maximal erreichten Dehnungsprotokolle, bei den porcinen und humanen Proben im Vergleich

3.1.2.1 SVIC

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die biomechanisch getesteten SVIC.

Probe	Nr.	Testdatum	λ_{\max}	Mittlere Wanddicke [mm]
SVIC	5	26.01.2021	30%	0,6
SVIC	6	26.01.2021	30%	0,44
SVIC	7	26.01.2021	35%	0,4
SVIC	8	22.02.2021	35%	0,57
SVIC	9	22.02.2021	40%	0,56
SVIC	10	25.05.2021	35%	0,36
SVIC	11	25.05.2021	40%	0,71
SVIC	12	18.06.2021	25%	0,33
SVIC	14	17.08.2021	20%	0,35
SVIC	15	17.08.2021	40%	0,47

Tabelle 1: Übersicht über die biomechanisch und histologisch untersuchten SVIC; fett gedruckt = Venendaten, die in die biomechanische Analyse einfließen

In der biaxialen Prüfmaschine wurden insgesamt zehn SVIC getestet, die alle in die statistische Analyse einbezogen wurden. Es ist bemerkenswert, dass während der gesamten Studie keine SVIC-Probe verworfen werden musste. Die SVIC 13 wurde durch einen Notationsfehler bei der Codierung übersprungen und existiert folglich nicht. Von den

Proben, die in die statistische Analyse einbezogen wurden, wurden λ_{\max} -Protokolle von 20% bis maximal 40% erreicht.

3.1.2.1.1 Probenwanddicke

Die Messwerte für die Wanddicke der untersuchten Proben variieren an verschiedenen Stellen erheblich. Dies ist beispielhaft in Tabelle 2 für die SVIC dargestellt, wobei a, b, c und d die Dicken der vier Seiten der quadratischen Probe beschreiben. Es wurde der Durchschnittswert dieser vier Seiten für alle weiteren Berechnungen verwendet (s. Unterkapitel 2.2.1.3).

Probe	Nr.	Wanddicke a [mm]	Wanddicke b [mm]	Wanddicke c [mm]	Wanddicke d [mm]	Mittlere Wanddicke [mm]
SVIC	5	0,61	0,6	0,79	0,39	0,6
SVIC	6	0,58	0,57	0,39	0,17	0,43
SVIC	7	0,4	0,35	0,35	0,49	0,4
SVIC	8	0,58	0,6	0,51	0,6	0,57
SVIC	9	0,98	0,62	0,24	0,39	0,56
SVIC	10	0,41	0,43	0,28	0,3	0,36
SVIC	11	0,89	0,73	0,73	0,48	0,71
SVIC	12	0,4	0,39	0,39	0,14	0,33
SVIC	14	0,32	0,39	0,36	0,33	0,35
SVIC	15	0,58	0,65	0,4	0,25	0,47

Tabelle 2: Exemplarische Darstellung der Messwerte der Wanddicken der SVIC

Abbildung 26 gibt mittels eines Boxplot-Diagramms eine Übersicht über die Verteilung der Wanddicken der getesteten SVIC.

In Abbildung 26 ist ersichtlich, dass die mittleren 50% der Probenwandstärken zwischen 0,37 mm (Q1) und 0,57 mm (Q3) liegen. Die Spannweite der Dicken (R_D) beträgt 0,38 mm, reichend von 0,33 mm (Minimum) bis 0,71 mm (Maximum). Der arithmetische Durchschnitt liegt bei 0,48 mm, während der Median 0,46 mm beträgt. Die Standardabweichung der Probenstärke der porcinen Beckenvenen beträgt $\pm 0,34$ mm.

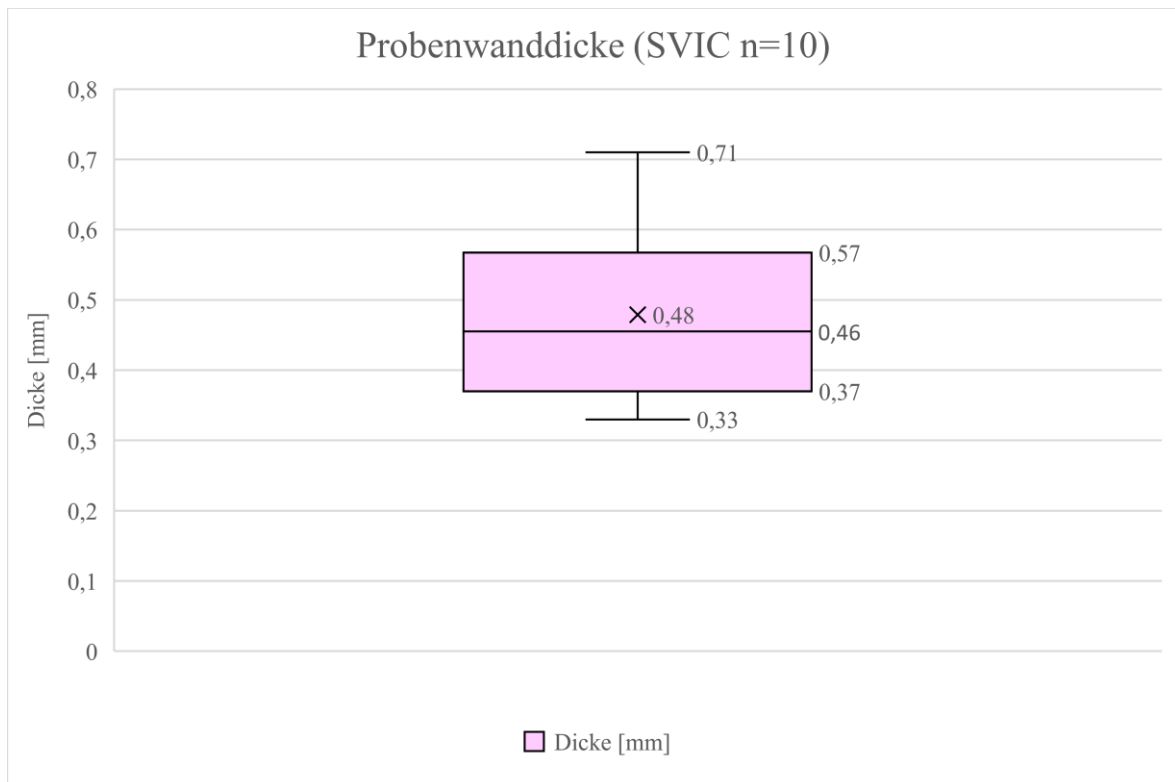


Abbildung 26: Probenwanddicken der SVIC; waagrechte Linie = Median, Kreuz = Mittelwert, Box (1.-3. Quartile) = mittlere 50% der Werte, unterer „Whisker“ = Minimum, oberer „Whisker“ = Maximum

3.1.2.1.2 Maximale und minimale Cauchy-Spannungswerte

Abbildung 27 bildet die Verteilung der maximalen Cauchy-Spannungswerte in axiale σ_a und zirkumferenzielle σ_z Richtung in einem Box-Plot-Diagramm ab. Diese sind numerisch mit den zugehörigen Proben auch in Tabelle 3 aufgelistet.

Die maximale σ_a innerhalb der Gruppe der porcinen VIC wurde bei einer Dehnung von 40% erreicht und beträgt 404 kPa. Dies wurde in der Probe SVIC 15 beobachtet. In zirkumferenzielle Richtung erreichte σ_z den Wert von 1614 kPa in der Probe SVIC Bi 6. Beide Werte sind in Abbildung 27 dargestellt. Die niedrigsten Cauchy-Spannungen unter λ_{\max} traten bei der Probe SVIC 12 unter 35% Dehnung auf, wobei $\sigma_a=6$ kPa und $\sigma_z = 9$ kPa beträgt (s. Abbildung 27).

Abbildung 27 veranschaulicht die Verteilung der maximalen Cauchy-Spannungswerte der einzelnen porcinen Beckenvenen in axialer und zirkumferenzieller Zugrichtung. Im Box-Plot liegen die mittleren 50% von σ_a zwischen $Q1 = 28$ kPa und $Q3 = 231$ kPa und von σ_z zwischen $Q1 = 105$ kPa und $Q3 = 448$ kPa. Die Spannweite der maximalen der maximalen

σ_a -Werte (R_a) erstreckt sich von 6 kPa (Minimum) bis 403 kPa (Maximum), wodurch sie insgesamt 397 kPa beträgt, während sie sich in zirkumferenzieller Richtung von 9 kPa bis 803 kPa erstreckt und somit 794 kPa beträgt. $\sigma_z = 1614$ kPa wird dabei als Ausreißer betrachtet. Der durchschnittliche Wert von σ_{max} aller getesteten Proben liegt für σ_a bei 131 kPa, wohingegen der Median 77 kPa beträgt. Bezüglich der Daten in zirkumferenzieller Richtung beläuft sich der Durchschnittswert auf 393 kPa und der Median auf 249 kPa. Die Standardabweichung beträgt für die maximalen $\sigma_a \pm 137$ kPa und für $\sigma_z \pm 481$ kPa.

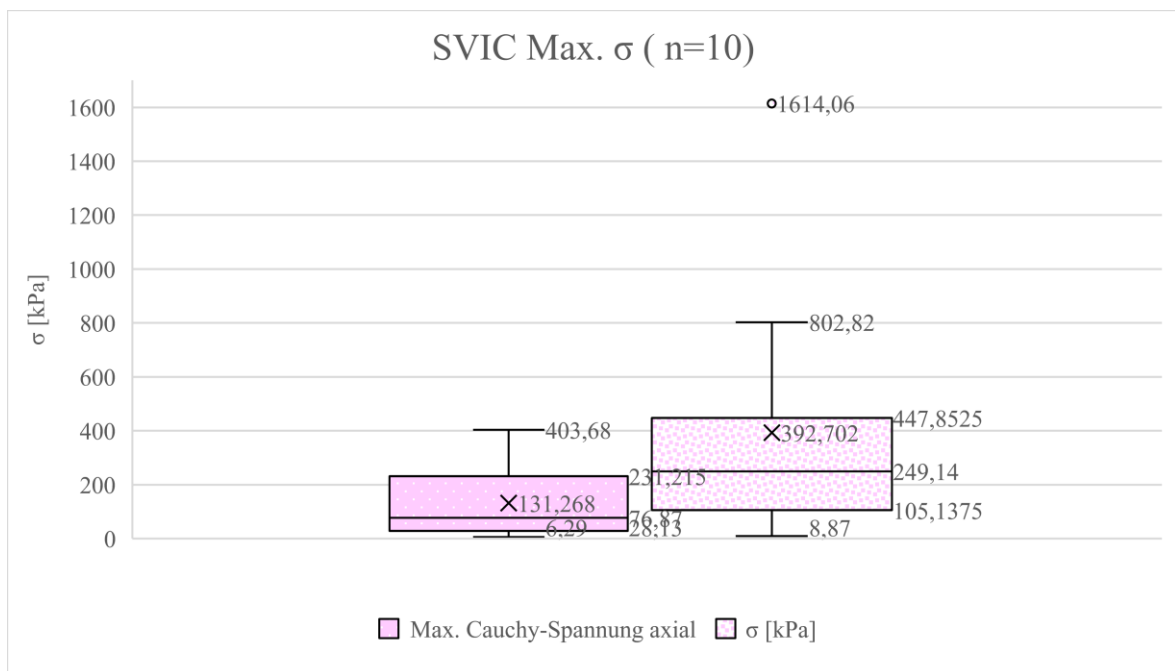


Abbildung 27: Maximale Werte der Cauchy-Spannungen (σ_{max}) der SVIC in axiale und zirkumferenzielle Richtung; waagrechte Linie = Median, Kreuz = Mittelwert, Box (1.-3. Quartile) = mittlere 50% der Werte, unterer „Whisker“ = Minimum, oberer „Whisker“ = Maximum

Tabelle 3 stellt eine Übersicht der maximalen Cauchy-Spannungswerte, die bei den jeweiligen λ_{max} der einzelnen Proben in den biomechanischen Tests gewonnen wurden, dar.

Probe	Max. σ_a	Max. σ_z
SVIC 5	60,5	170,2
SVIC 6	10,9	1614,1
SVIC 7	115,3	296,5
SVIC 8	330,1	329,5
SVIC 9	33,9	109,8
SVIC 10	91,7	91,2
SVIC 11	198,2	302,3
SVIC 12	6,29	8,87

SVIC 14	62,1	201,8
SVIC 15	403,7	802,8

Tabelle 3: Übersicht über die max. Cauchy-Spannungswerte (σ_{max}) der SVIC in axialer und zirkumferenzieller Richtung

3.1.2.2 SVCC

Tabelle 4 zeigt eine Zusammenfassung der biomechanisch getesteten SVCC.

Probe	Nr.	Testdatum	λ_{max}	Mittlere Wanddicke [mm]
SVCC	6	18.01.2021	10%	1,75
SVCC	7	18.01.2021	10%	0,9
SVCC	8	20.01.2021	15%	1,14
SVCC	9	22.01.2021	15%	0,75
SVCC	10	23.01.2021	20%	0,76
SVCC	11	23.01.2021	10%	1,18
SVCC	12	25.01.2021	15%	1,17
SVCC	13	25.01.2021	5%	1,31
SVCC	14	03.02.2021	25%	1,28
SVCC	15	03.02.2021	10%	1,32
SVCC	16	04.06.2021	5%	1,16

Tabelle 4: Übersicht über die biomechanisch und histologisch untersuchten SVCC; fett gedruckt = Venendaten, die in die biomechanische Analyse einfließen

Insgesamt wurden 11 Proben der porcinen VCC getestet. Neun dieser Proben erreichten eine λ_{max} von 10% oder mehr, während zwei Proben die 10%-Dehnungsgrenze nicht erreichten.

Von den neun einbezogenen Proben erreichten vier eine λ_{max} von 10%, drei Proben 15%, eine Probe 20% und eine Probe 25% (Abbildung 25). Die in die statistische Analyse einbezogenen Proben sind in der Tabelle 4 als fett gedruckte Proben aufgeführt.

3.1.2.2.1 Probenwanddicke

Abbildung 28 veranschaulicht die Verteilung der Wandstärken der einzelnen VCC mittels eines Boxplot-Diagramms. Im Boxplot liegen die mittleren 50% der Probenwandstärken zwischen $Q1 = 0,83$ mm und $Q3 = 1,3$ mm. Die R_D der Probenstärken erstreckt sich von 0,75 mm (Minimum) bis 1,75 mm (Maximum). Der arithmetische Durchschnitt aller Probenstärken beträgt 1,14 mm, während der Median bei 1,17 mm liegt. Die Standardabweichung für die Wandstärke der porcinen unteren Hohlvenen beläuft sich auf $\pm 0,31$ mm.

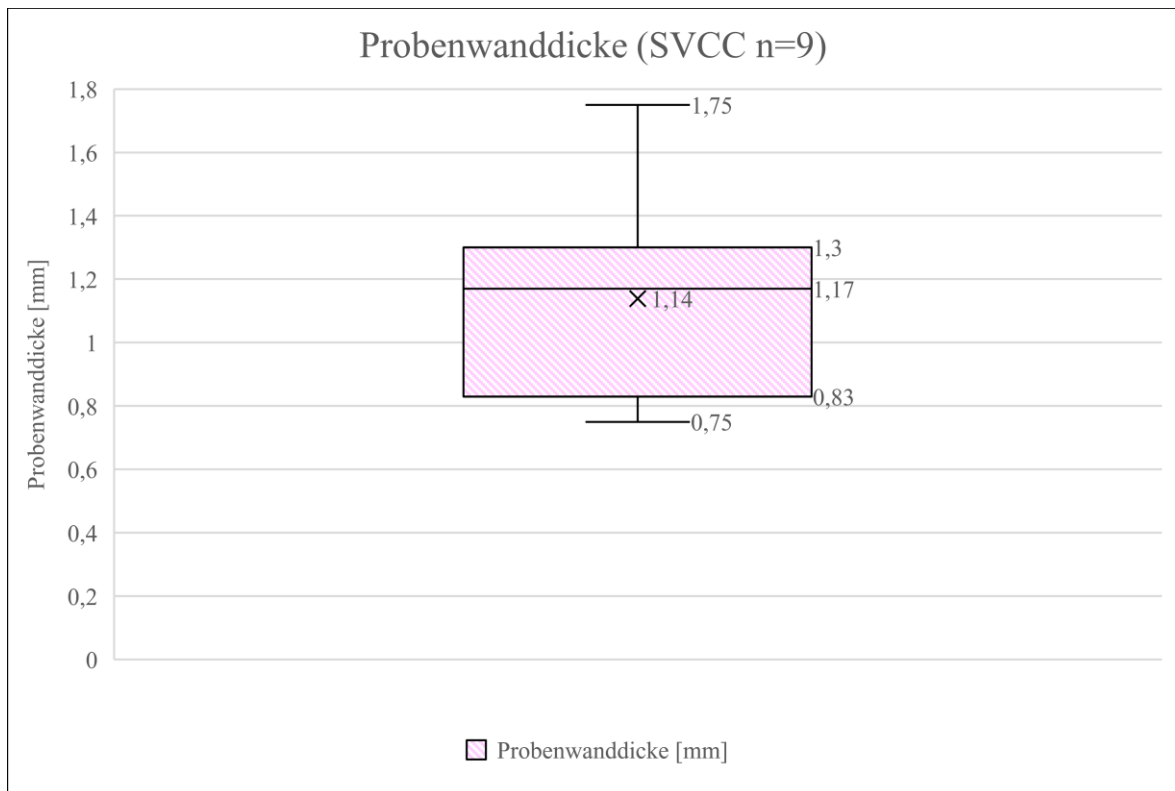


Abbildung 28: Probenwanddicken der SVCC; waagrechte Linie = Median, Kreuz = Mittelwert, Box (1.-3. Quartile) = mittlere 50% der Werte, unterer „Whisker“ = Minimum, oberer „Whisker“ = Maximum

3.1.2.2.2 Maximale und minimale Cauchy-Spannungswerte

Innerhalb der Gruppe der SVCC ist die maximale $\sigma_a = 54,3$ und die höchste $\sigma_z = 294,7$ kPa. Beide Werte traten bei der Probe SVCC 12 bei 15% Dehnung auf. Die niedrigsten Cauchy-Spannungswerte bei λ_{\max} wurden bei der Probe SVCC 15 mit $\sigma_a = 1,93$ kPa und bei der Probe SVCC 11 mit $\sigma_z = 6,62$ kPa bei $\lambda_{\max} = 10\%$ gemessen (s. Abbildung 29).

Die R_a der maximalen σ_a -Werte erstreckt sich von 1,93 kPa bis 54,3 kPa, was eine Gesamtspannweite von 52,4 kPa ergibt. In zirkumferenzieller Richtung reicht die Spannweite (R_z) von 6,62 kPa bis 294,7 kPa, was einer Gesamtspannweite von 288,1 kPa entspricht. Der arithmetische Durchschnitt der maximalen σ_a aller getesteten Proben beträgt 19,9 kPa, während der Median bei 20,6 kPa liegt. Für die Daten in zirkumferenzieller Richtung beläuft sich der Durchschnittswert auf 107,5 kPa, wobei der Median bei 67,0 kPa liegt.

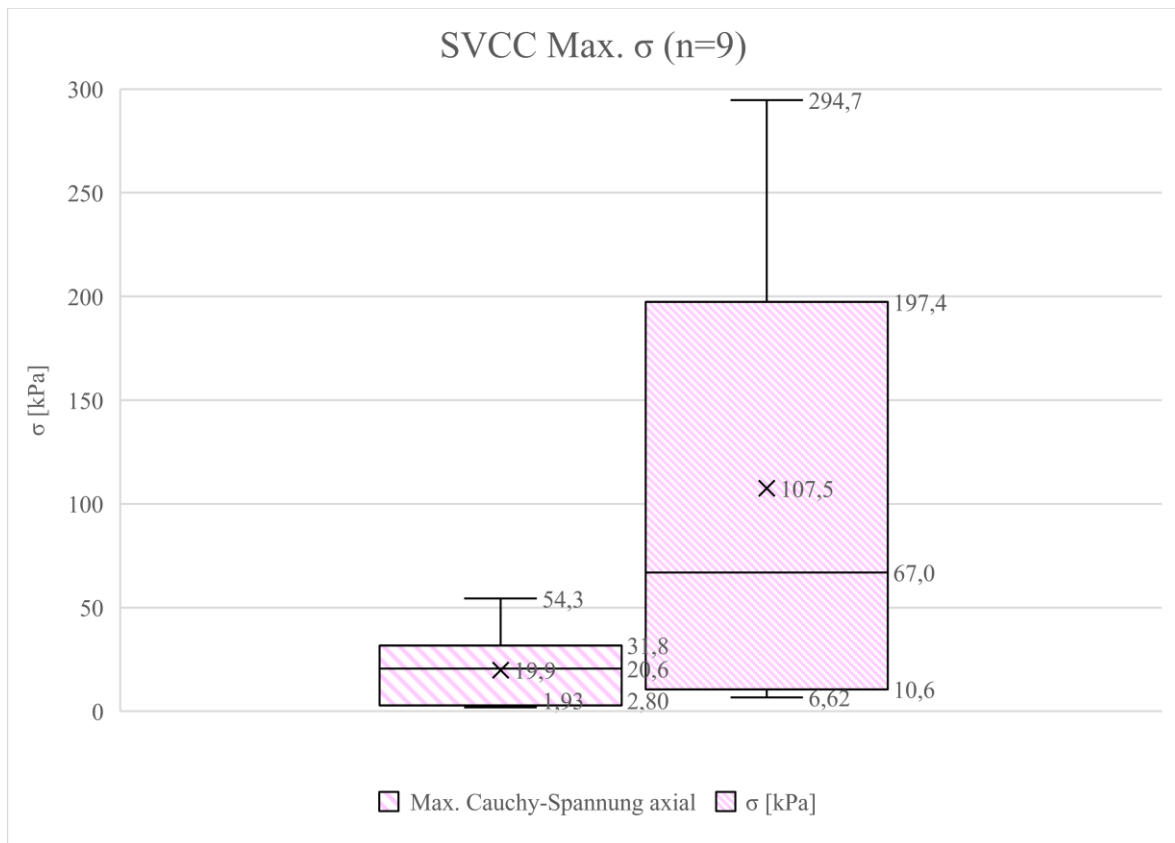


Abbildung 29: Maximale Werte der Cauchy-Spannungen (σ_{max}) der SVCC in axiale und zirkumferenzielle Richtung; waagrechte Linie = Median, Kreuz = Mittelwert, Box (1.-3. Quartile) = mittlere 50% der Werte, unterer „Whisker“ = Minimum, oberer „Whisker“ = Maximum

Im Box-Plot (Abbildung 29) liegen die mittleren 50% der maximalen σ_a -Werte zwischen 2,8 kPa (Q1) und 31,8 kPa (Q3) und in zirkumferenzieller Richtung zwischen 10,6 kPa (Q1) und 197,4 kPa (Q3). Auffällig ist, dass in zirkumferenzieller Richtung eine deutlich größere Spannweite zwischen den Maximalwerten der Cauchy-Spannungen (σ_{max}) existiert und dass die Maximalwerte das Vierfache der Werte in axialer Richtung erreichen. Dies wird ebenfalls deutlich durch die Darstellung in Abbildung 29 veranschaulicht.

Tabelle 5 zeigt eine Zusammenfassung der maximalen Cauchy-Spannungswerte.

Probe	Max. σ_a	Max. σ_z
SVCC 6	3,27	28,2
SVCC 7	5,01	12,6
SVCC 8	28,2	213,1
SVCC 9	27,7	155,2
SVCC 10	20,6	67
SVCC 11	2,32	6,62

SVCC 12	54,3	294,7
SVCC 14	35,4	181,7
SVCC 15	1,93	8,65

Tabelle 5: Übersicht über die max. Cauchy-Spannungswerte (σ_{max}) der SVCC in axialer und zirkumferenzieller Richtung

3.1.2.3 HVIC

Tabelle 6 bietet eine Übersicht der HVIC, die biomechanischen Tests unterzogen wurden.

Probe Nr.	Testdatum	λ_{max}	Alter [Jahre]	Geschlecht	Mittlere Wanddicke [mm]
HVIC 3	11.01.2021	20%	57	m	0,78
HVIC 4	22.01.2021	10%	83	m	0,73
HVIC 6	25.02.2021	20%	72	w	0,79
HVIC 7	22.03.2021	0%	82	w	0,47
HVIC 8	23.03.2021	15%	56	w	0,95
HVIC 9	10.05.2021	0%	60	m	0,75
HVIC 10	17.05.2021	10%	71	m	0,79
HVIC 11	18.06.2021	25%	49	w	0,7
HVIC 12	28.06.2021	20%	68	m	0,63
HVIC 13	30.06.2021	15%	34	w	1
HVIC 14	13.01.2023	5%	77	m	0,66
HVIC 15	04.02.2023	20%	65	w	0,5
HVIC 16	28.02.2023	0%	k. A.	k. A.	1,49
HVIC 17	25.05.2023	15%	56	w	0,49
HVIC 18	19.07.2023	5%	82	w	0,37
HVIC 19	19.07.2023	10%	82	w	0,55
HVIC 20	25.07.2023	5%	81	m	0,37
HVIC 21	31.07.2023	10%	65	m	1,09
HVIC 22	31.07.2023	20%	35	w	1,12

Tabelle 6: Übersicht über die biomechanisch und histologisch untersuchten HVIC; fett gedruckt = Venendaten, die in die biomechanische Analyse einfließen, Max. Dehnung 0% entspricht Probenversagen

Im Rahmen des biaxialen Zugversuchs wurden insgesamt 19 humane Proben getestet (s. Tabelle 6). Sechs dieser Proben wurden aufgrund von mangelhafter Gewebepräparation und daraus resultierender unzureichender Testung von der Datenanalyse ausgeschlossen. Zusätzlich musste die Probe HVIC 5 wegen eines Laborfehlers verworfen werden. Die verbleibenden 13 Proben sind in der Tabelle 6 fett gedruckt dargestellt und wurden in die statistische Analyse einbezogen. Es erreichten vier dieser Proben $\lambda_{max} = 10\%$, drei $\lambda_{max} = 15\%$, fünf $\lambda_{max} = 20\%$, und eine Probe $\lambda_{max} = 25\%$ (s. Abbildung 25).

3.1.2.3.1 Probenwanddicke

Im Box-Plot (Abbildung 30) liegen die mittleren 50% der Probenwandstärken zwischen 0,59 mm (Q1) und 0,98 mm (Q3).

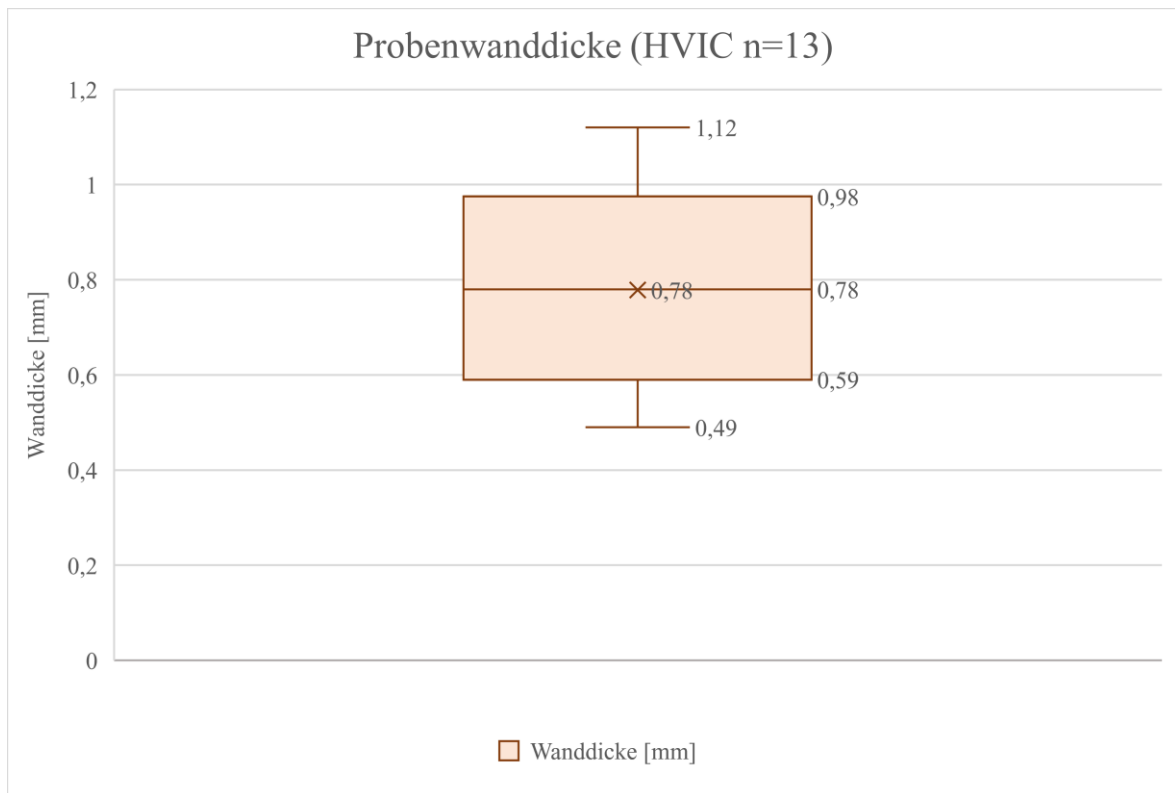


Abbildung 30: Probenwanddicken der HVIC; waagrechte Linie = Median, Kreuz = Mittelwert, Box (1.-3. Quartile) = mittlere 50% der Werte, unterer „Whisker“ = Minimum, oberer „Whisker“ = Maximum

R_D beträgt 0,63 mm, mit einem Minimum von 0,49 mm und einem Maximum von 1,12 mm. Der arithmetische Durchschnitt und der Median aller humanen Proben dicken betragen 0,78 mm. Die Standardabweichung der Proben beträgt $\pm 0,21$ mm.

3.1.2.3.2 Maximale und minimale Cauchy-Spannungswerte

Die biomechanischen Eigenschaften, die experimentell ermittelt wurden, ergaben für $\sigma_a = 524,3$ kPa für die Probe HVIC 12 und für $\sigma_z = 430,7$ kPa für die Probe HVIC 3. Beide Maximalwerte traten bei einer Dehnung von 20% auf. Die niedrigsten Cauchy-Spannungswerte bei λ_{\max} betragen für $\sigma_a = 47,5$ kPa für die Probe HVIC 4 bei $\lambda_{\max} = 10\%$ und $\sigma_z = 53,7$ kPa für die Probe HVIC 8 bei $\lambda_{\max} = 15\%$ (s. Abbildung 31).

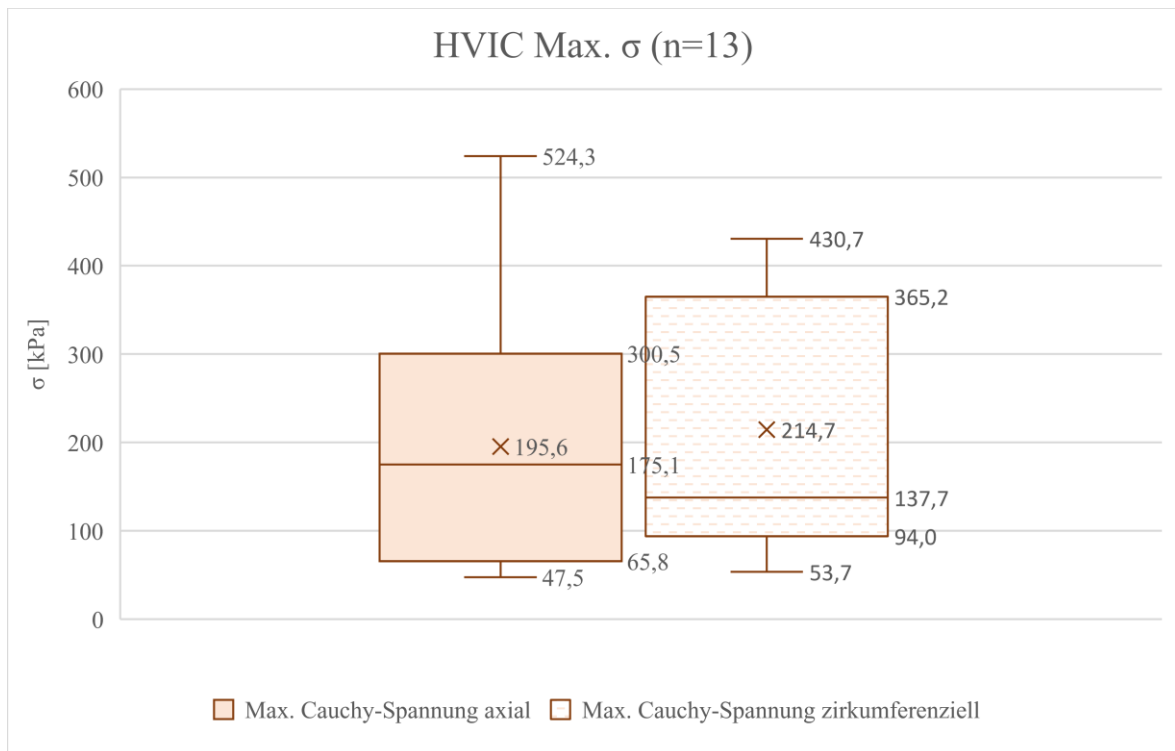


Abbildung 31: Maximale Werte der Cauchy-Spannungen (σ_{max}) der HVIC in axiale und zirkumferenzielle Richtung; waagrechte Linie = Median, Kreuz = Mittelwert, Box (1.-3. Quartile) = mittlere 50% der Werte, unterer „Whisker“ = Minimum, oberer „Whisker“ = Maximum

Im Box-Plot (Abbildung 31) liegen die mittleren 50% der maximalen Cauchy-Spannungswerte in axialer Richtung zwischen $Q1 = 65,8$ kPa und $Q3 = 300,5$ kPa und in zirkumferenzieller Richtung zwischen $Q1 = 94,0$ kPa und $Q3 = 365,2$ kPa.

Tabelle 7 bietet eine Übersicht der maximalen σ_a - und σ_z -Werte.

Probe	Max. σ_a	Max. σ_z
HVIC 3	221,8	430,7
HVIC 4	47,5	92,7
HVIC 6	66,1	261,8
HVIC 8	65,5	53,7
HVIC 10	221,9	80,5
HVIC 11	269,1	137,7
HVIC 12	524,3	389,1
HVIC 13	82,9	312,8
HVIC 15	407,9	341,3
HVIC 17	175,1	100,0
HVIC 19	68,2	95,4

HVIC 21	60,6	102,2
HVIC 22	331,9	393,1

Tabelle 7: Übersicht über die max. Cauchy-Spannungswerte(σ_{max}) der HVIC in axialer und zirkumferenzieller Richtung

R_a der σ -Werte erstreckt sich von 47,5 kPa (Minimum) bis 524,3 kPa (Maximum), insgesamt also 476,8 kPa, während sich in R_z von 53,7 kPa (Minimum) bis 430,7 kPa (Maximum) erstreckt, also insgesamt 377,0 kPa beträgt. Die durchschnittliche σ_{max} aller getesteten Proben in axialer Richtung beträgt 195,6 kPa, während der Median bei 175,1 kPa liegt. In zirkumferenzieller Richtung beträgt der Durchschnittswert 214,7 kPa, während der Median 137,7 kPa beträgt.

3.1.3 Korrelationen

In der analytischen Prüfung der Wanddicken, σ_a und σ_z der SVIC ($n = 10$), SVCC ($n = 9$) und HVIC ($n = 13$) auf Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet. Es konnte eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung nur bei σ_z der SVIC und HVIC ausgeschlossen werden ($p < 0,05$). Für die übrigen Parameter erfolgte eine zusätzliche graphische Auswertung in Form von Histogrammen. Diese verdeutlichten eindrücklich, dass keiner der Parameter in den drei Versuchsgruppen normalverteilt ist.

Anschließend wurden nicht-parametrischer Korrelationstests sowohl innerhalb der Versuchsgruppen für die Wandstärke, σ_a , σ_z und λ_{max} als auch zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Versuchsgruppen durchgeführt.

Mithilfe der Spearman-Korrelation wurde untersucht, ob signifikante Korrelationen zwischen der Wanddicke und den Parametern σ_a sowie σ_z bestehen und ob eine Verbindung zwischen der Wanddicke und λ_{max} vorliegt. Es wurde festgestellt, dass in allen drei Versuchsgruppen kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den einzelnen Parametern besteht ($p < 0,05$).

3.1.3.1 Korrelationen zwischen den Versuchsgruppen

3.1.3.1.1 Maximale Cauchy-Spannungswerte

Die Nullhypothese des Kruskal-Wallis-Test besagte, dass eine identische Verteilung der σ_{\max} -Werte zwischen den Versuchsgruppen vorliegt. Diese Annahme wurde für σ_a statistisch signifikant widerlegt ($p < 0,05$). Hinsichtlich der maximalen σ_z -Werte konnte die Nullhypothese nicht signifikant widerlegt werden ($p = 0,074$).

Bei den paarweisen Vergleichen zwischen den Versuchsgruppen zeigte sich eine signifikante Unterschiedlichkeit der maximalen σ_a -Werte zwischen SVIC und SVCC sowie zwischen HVIC und SVCC ($p < 0,05$). Der Unterschied zwischen SVIC und HVIC war nicht statistisch signifikant ($p = 0,204$).

Die paarweisen Vergleiche für die maximalen σ_z -Werte ergaben signifikante Unterschiede zwischen SVIC und SVCC ($p < 0,05$). Der Unterschied zwischen SVIC und HVIC ($p = 0,662$) und HVIC und SVCC ($p = 0,64$) war hingegen nicht statistisch signifikant.

3.1.3.1.2 Probenwanddicke

Die Ausgangshypothese postulierte, dass keine signifikanten Unterschiede in der Probenwanddicke zwischen den Versuchsgruppen bestehen. Der Kruskal-Wallis-Test ergab einen signifikanten Widerspruch dieser Nullhypothese für die Probengruppen ($p > 0,05$).

Die paarweisen Vergleiche zwischen den einzelnen Gruppen zeigten eine signifikante Unterscheidung in der Probenwanddicke zwischen der SVIC und HVIC sowie zwischen SVIC und SVCC ($p < 0,05$). Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Probenwanddicke zwischen der HVIC-Gruppe und der SVCC-Gruppe festgestellt ($p = 0,033$).

3.2 Histologische Ergebnisse

3.2.1 SVIC

Alle zehn in Tabelle 1 aufgeführten Proben wurden vor und nach dem biaxialen Zugtest einer histologischen Untersuchung unterzogen. Es ist wichtig zu beachten, dass die

histologischen Schnitte so angefertigt wurden, dass die zirkumferenzielle Richtung von der linken zur rechten Seite des Bildes verläuft, während die axiale Richtung in die Bildebene hinein verläuft. Strukturen, die in den histologischen Abbildungen quer orientiert erscheinen, sind somit in der Wirklichkeit längs im Gefäß orientiert.

3.2.1.1 Gewebe ohne mechanische Testung

Die histologische Analyse der ungetesteten SVIC ergab den erwarteten venösen Wandaufbau mit Intima, Media und Adventitia (vgl. Abbildung 32).

Eine deutliche subendotheliale Schicht glatter Muskulatur, variierend in ihrer Stärke und teilweise von kollagenen Fasern durchzogen, ist in unterschiedlicher Ausprägung in allen zehn untersuchten SVIC vorhanden (s. schwarze Dreiecke in Abbildung 33).

Insgesamt dominieren kollagene Fasern (rötlich) gegenüber elastischen Fasern (schwarz-violett) wie in Abbildung 33 ersichtlich ist. Die Tunica media zeigt eine dichte Kollagenschicht in die, vereinzelt elastische Fasern und glatte Muskelzellen (gelb-bräunlich mit schwarzen Zellkernen in der EVG-Färbung) eingebettet sind.

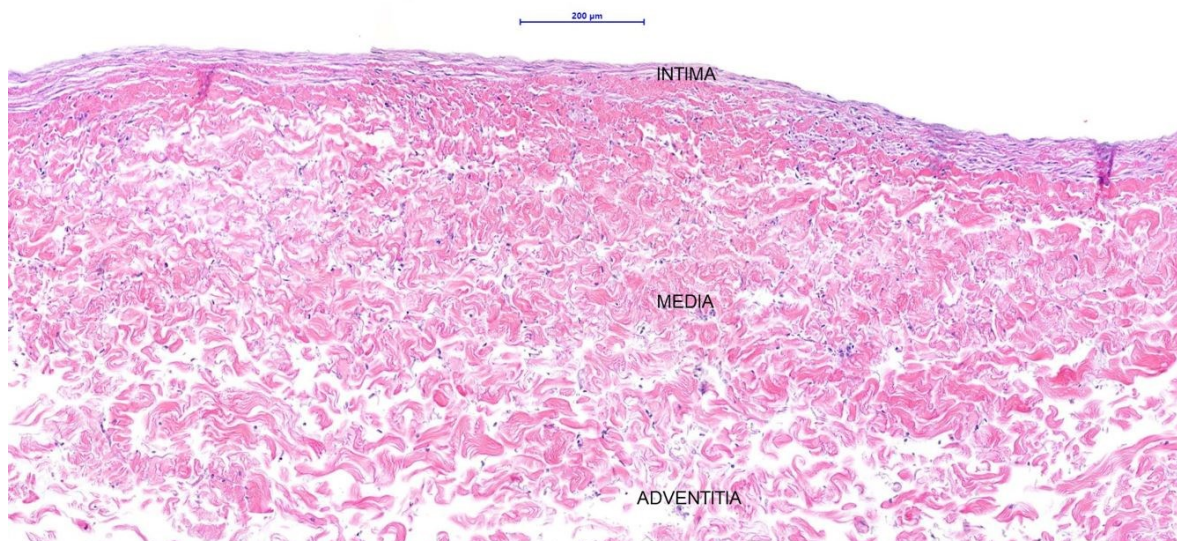


Abbildung 32: SVIC 8 vor biaxialer Testung in 10-facher Vergrößerung dargestellt in H.E.-Färbung

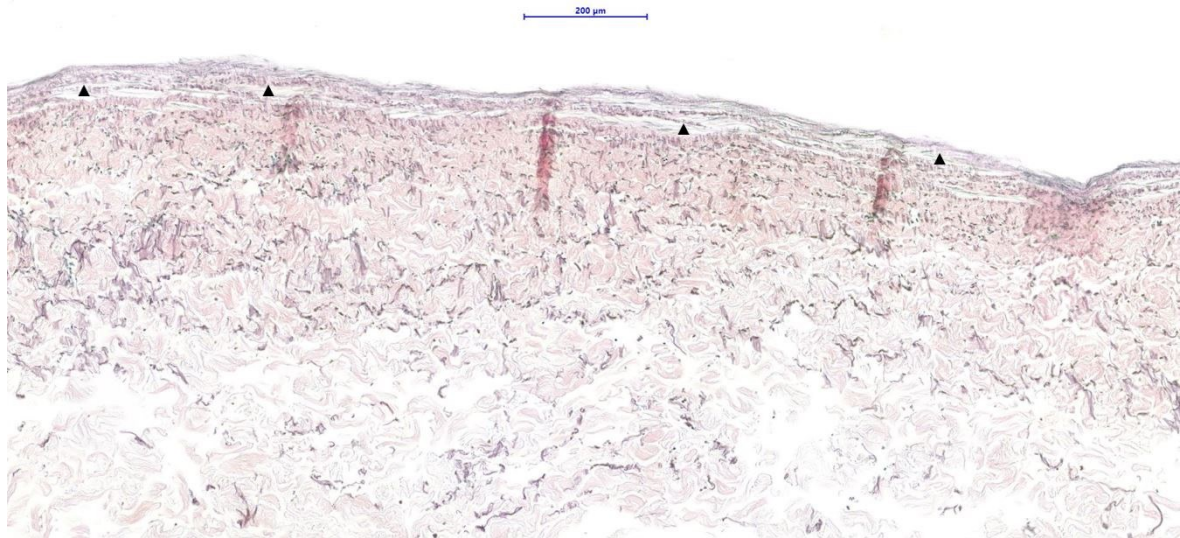


Abbildung 33: SVIC 8 vor biaxialer Testung in 10-facher Vergrößerung dargestellt in EVG-Färbung; ▲ = subendotheliale Muskulatur

Die Auflockerung der Wandschichten zur Adventitia hin ist ausgeprägter, im Vergleich zu den Lumen nahen Wandschichten (vgl. Abbildung 32 und Abbildung 33). Elastische Fasern sind vor allem in der EVG-Färbung als schwarz-violette Strukturen zu identifizieren (s. Abbildung 33). Eine klar abgrenzbare Membrana elastica interna ist lediglich in drei der zehn Proben erkennbar.

Die Adventitia zeigt eine aufgelockerte Struktur mit lockerem Bindegewebe und vermehrt längs orientierten kollagenen und elastischen Fasern, jedoch ohne glatte Muskelzellen (vgl. Abbildung 32 und Abbildung 33).

3.2.1.2 Gewebe nach mechanischer Testung

Eine Auflockerung der Wandstrukturen, hauptsächlich die kollagenen Fasern betreffend, ist in allen zehn getesteten Schnitten zu beobachten. Es ist jedoch auch bei drei von zehn ungetesteten Proben erkennbar. Die einzelnen Kollagenfaserbündel wirken in ihrer Integrität aufgelockert und teilweise zersetzt (vgl. Abbildung 34).

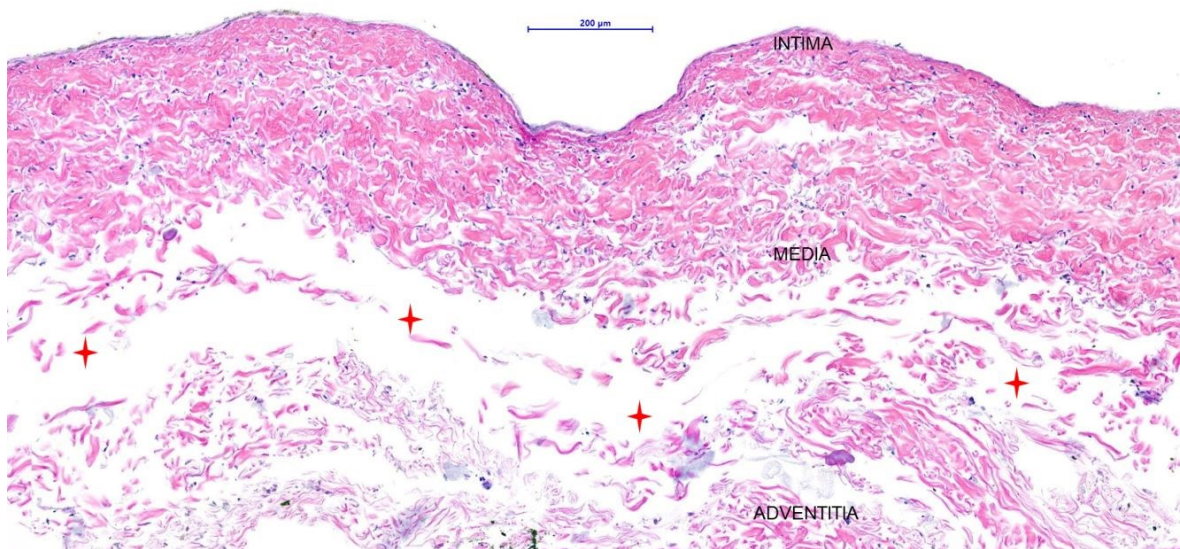


Abbildung 34: SVIC 8 nach biaxialer Testung in 10-facher Vergrößerung dargestellt in H.E.-Färbung; * = Dissektion

Ebenfalls häufig sind Dissektionen in der Tunica media. Eine ausgeprägte Dissektion der Schichten ist in neun von zehn getesteten Proben detektiert worden und in einer der zehn Ungetesteten. Typischerweise bleibt bei diesen Dissektionen die Tunica intima mit dem subendothelialen Bindegewebe und einem Teil der Tunica media verbunden und intakt, während sich der Rest der Gefäßwand abhebt (s. rote Sterne in Abbildung 34).

3.2.2 SVCC

Mit Ausnahme einer Probe wurden alle elf in Tabelle 4 aufgelisteten Proben sowohl vor wie auch nach der äquibiaxialen Prüfung gewebeanalytisch untersucht. Der für die Untersuchung präparierte Streifen der Probe SVCC 13 ist versehentlich verworfen worden und konnte daher nicht in die Analyse eingeschlossen werden.

3.2.2.1 Gewebe ohne mechanische Testung

Die histologische Analyse der SVCC zeigte die typische Dreischichtung des venösen Wandaufbaus (vgl. Abbildung 35).

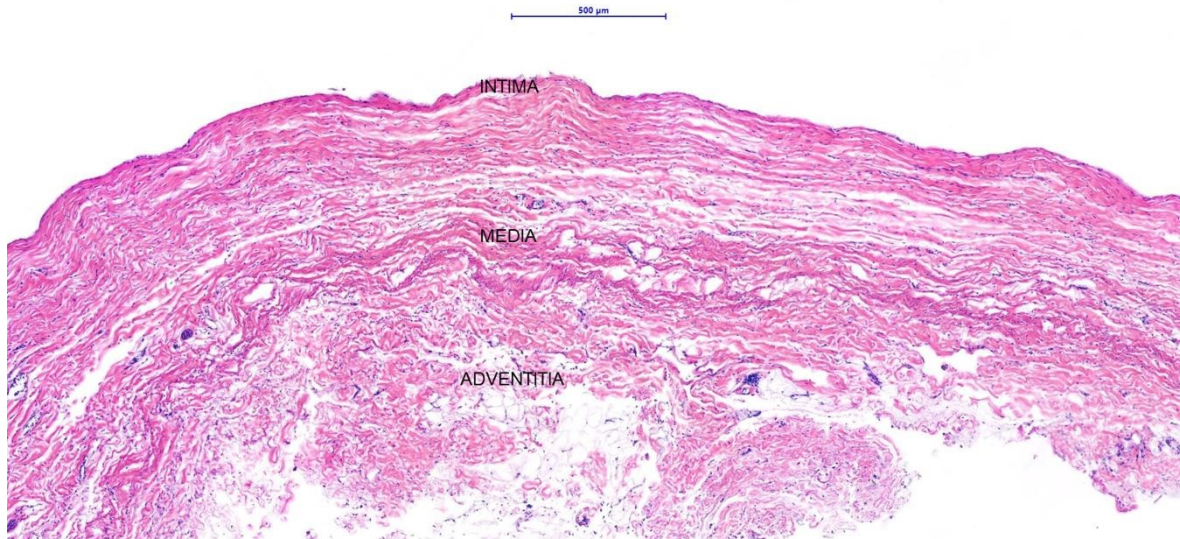


Abbildung 35: SVCC 11 vor biaxialer Testung in 5-facher Vergrößerung dargestellt in H.E.-Färbung

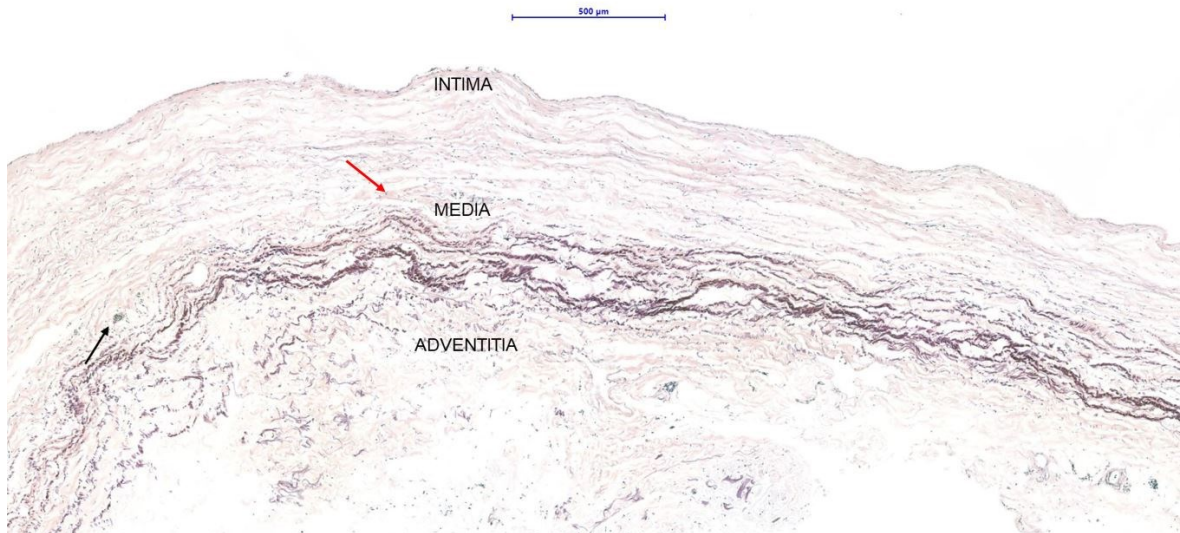


Abbildung 36: SVCC 11 vor biaxialer Testung in 5-facher Vergrößerung dargestellt in EVG-Färbung; roter Pfeil = glatte Muskelzelle, schwarzer Pfeil = Vasa vasorum

Das subendotheliale Bindegewebe enthält kaum glatte Muskelzellen oder elastische Fasern (s. Abbildung 36). Bei sieben von elf Proben schließt sich eine dichte, kompakte Kollagenschicht an (Abbildung 35). Bei vier Proben ist der Kollagengehalt der Media im Vergleich geringer. Die elastischen Fasern sammeln sich zu einem dichten Band im Übergang zwischen Tunica media und Tunica adventitia. Diese Fasern sind bei der lichtmikroskopischen Untersuchung größtenteils im Querschnitt getroffen (s. Abbildung 36). Diese Anordnung ist in allen elf untersuchten SVCC zu finden, die Breite der elastischen Schicht variiert deutlich zwischen den untersuchten Proben. In der Tunica media sind außerdem vereinzelt verstreute glatte Muskelzellen bei neun von elf Venen aufzufinden (s.

roter Pfeil in Abbildung 36). Darüber hinaus finden sich bei sieben der elf Proben ausgeprägte Vasa vasora innerhalb der Media.

In der Adventitia sind sowohl kollagene als auch elastische Fasern vorhanden (vgl. Abbildung 36).

3.2.2.2 Gewebe nach mechanischer Testung

Dissektionen (vgl. rote Sterne in Abbildung 37) der Venenwand sind bei acht von zehn getesteten und acht von elf ungetesteten SVCC-Proben zu erkennen, wobei aufgefallen ist, dass die Dissektion bei jenen ungetesteten Proben nach dem Test viel deutlicher ausgeprägt ist als vor dem biaxialen Zugtest.



Abbildung 37: SVCC 11 nach biaxialer Testung in 5-facher Vergrößerung dargestellt in H.E.-Färbung; schwarze Pfeile = Falten, Wellungen, roter Pfeil = kollagene Fasern längsorientiert, violetter Pfeil = elastische Fasern im Querschnitt, ★ = Dissektion

Vermehrte Fältelung und Wellung des Endothels ist bei acht von zehn getesteten und drei von elf ungetesteten Proben zu beobachten (s. schwarze Pfeile, Abbildung 37). Bei sieben von zehn Proben fehlt die Intima oder ist gerissen.

Darüber hinaus sind in sieben von zehn Proben Spalten zu beobachten, die sich trichterförmig in dem Band aus elastischen Fasern zeigen und in den getesteten Proben verstärkt auftreten (s. rote Sternchen in Abbildung 38).

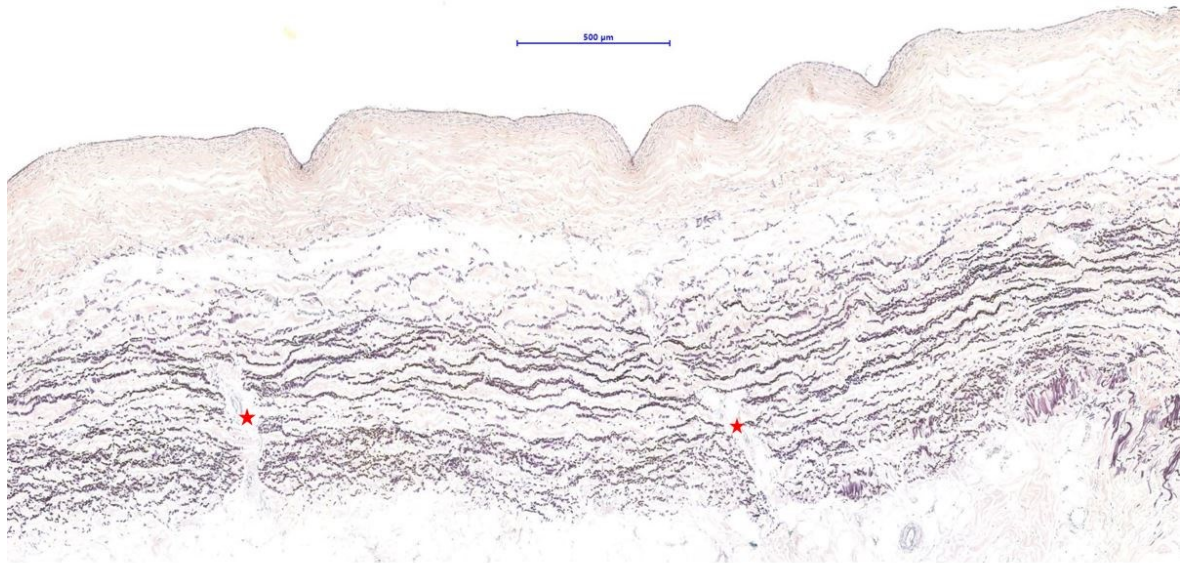


Abbildung 38: SVCC 6 nach biaxialer Testung in 5-facher Vergrößerung dargestellt in EVG-Färbung; ★ = trichterförmige Spalten

3.2.3 HVIC

Insgesamt wurden, mit einer Ausnahme, alle 19 in Tabelle 6 aufgeführten Proben sowohl vor als auch nach der biaxialen Testung histologisch untersucht. Der für die Histologie vorgesehene Streifen der Probe HVIC 15 war zum Zeitpunkt der Auswertung nicht mehr verfügbar und konnte daher nicht in die Analyse einbezogen werden.

3.2.3.1 Gewebe ohne mechanische Testung

Die histologische Untersuchung der HVIC zeigte ebenfalls den typischen Wandaufbau mit Tunica intima, Tunica media und Tunica adventitia (vgl. Abbildung 39), wobei die Zusammensetzung der einzelnen Schichten von den Beschreibungen in der Literatur abweicht (vgl. Unterkapitel 1.3.1.2.1 Struktureller Aufbau der Gefäßwand).

Eine Membrana elastica interna ist in zwölf von 19 Proben vorhanden (s. violetter Pfeil in Abbildung 40). Eine Membrana elastica externa findet sich in einer Probe. Die Anzahl der glatten Muskelzellen und kollagenen Fasern variiert zwischen den Proben, was eine klare Schichtabgrenzung erschwert. Kräftige Vasa vasora finden sich in der Media von fünf Venen (vgl. schwarze Pfeile in Abbildung 39 und Abbildung 40).

14 der 19 Venen weisen eine verdickte, kompakte Intima mit Hyperplasie auf, meist gekennzeichnet durch elastische Faseransammlungen (vgl. * in Abbildung 39 und

Abbildung 40). Fibroblasten, fragliche Schaumzellen und glatte Muskelzellen sind ebenfalls in einer Probe in der Hyperplasie zu identifizieren. Ein subendotheliales Band aus in Längsorientierung angeschnittenen glatten Muskelzellen ist in allen Proben erkennbar (s. schwarze Dreiecke in Abbildung 39 und Abbildung 40).

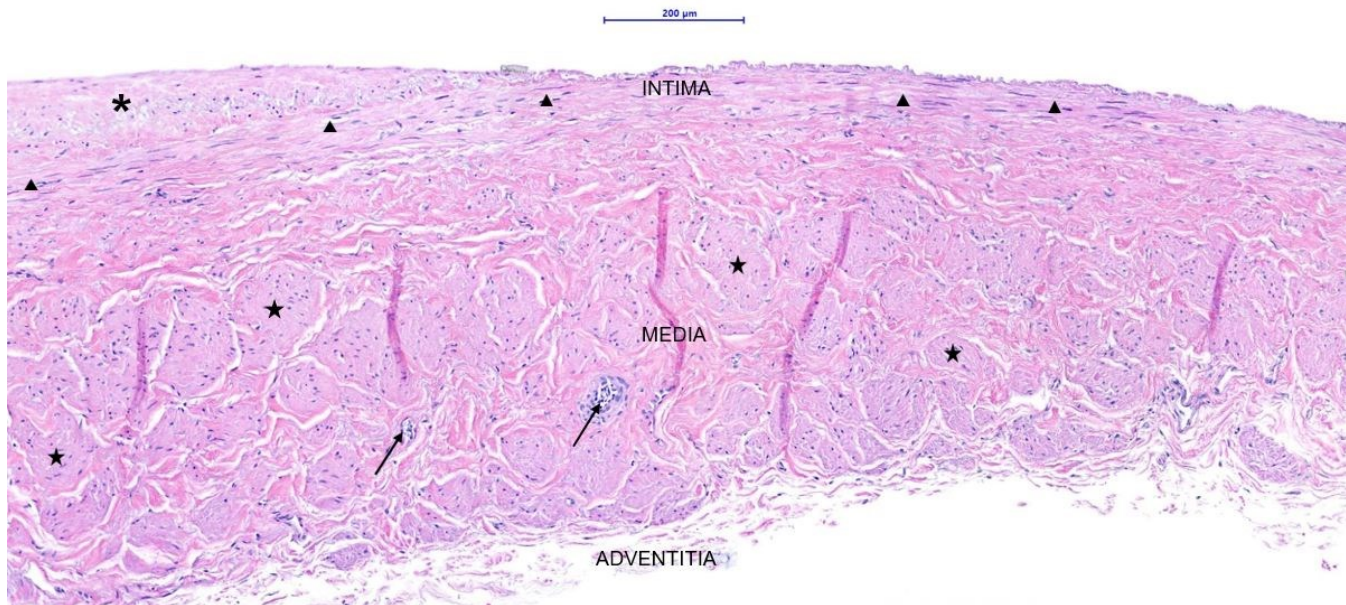


Abbildung 39: HVIC 21 vor biaxialer Testung in 10-facher Vergrößerung dargestellt in H.E.-Färbung; * = Intimahyperplasie, ▲ = subendotheliale Muskelschicht, ★ = „Muskelinsel“, schwarze Pfeile = Vasa vasora

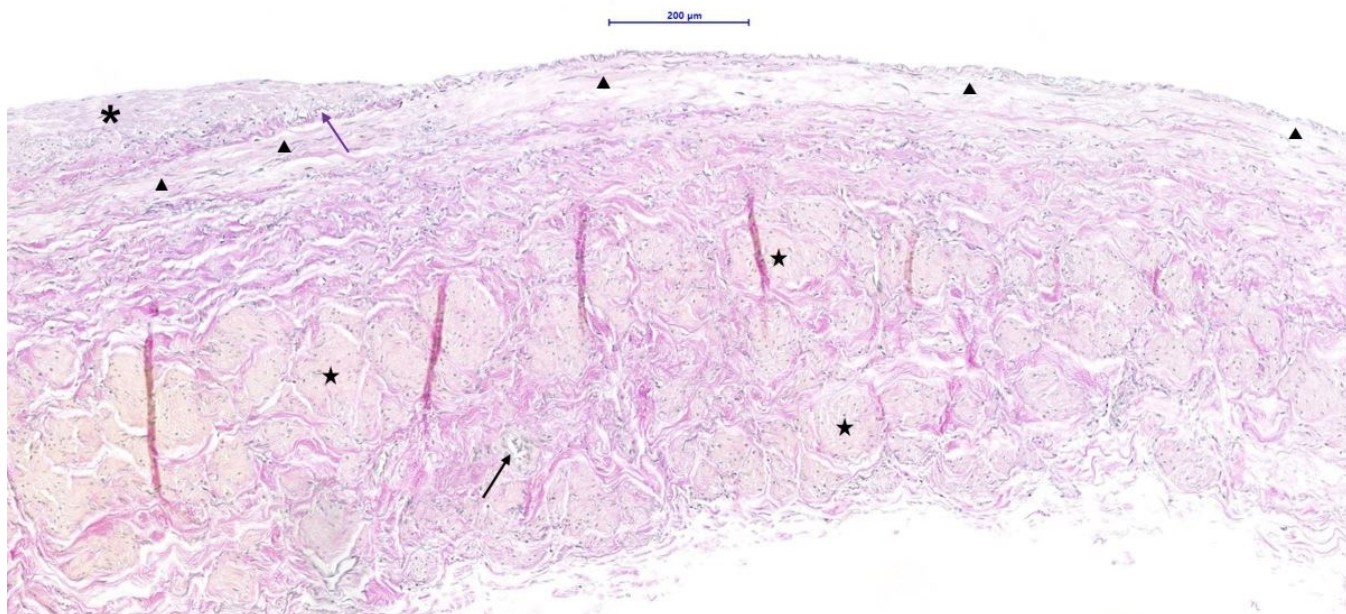


Abbildung 40: HVIC 21 vor biaxialer Testung in 10-facher Vergrößerung dargestellt in EVG-Färbung; * = Intimahyperplasie, ▲ = subendotheliale Muskelschicht, ★ = Muskelinseln, schwarzer Pfeil = Vasa vasorum, violetter Pfeil = Membrana elastica interna

In der Media dominieren kollagene Fasern, in die glatte Muskelzellen, oft in Form von „Muskelinseln“ (vgl. schwarze Sternchen in Abbildung 39 und Abbildung 40), sowie

elastische Fasern eingebettet sind. Die Menge und Verteilung der elastischen Fasern variieren von Probe zu Probe. Elastische Fasern verteilen sich diffus über die Media, von lichtmikroskopisch längsorientierten im Intima nahen inneren Anteil zu überwiegend quer im äußeren Adventitia nahen Bereich (s. Abbildung 40).

Die Adventitia zeigt eine aufgelockerte Struktur mit reichlich Kollagen. Die elastischen Fasern dieser Schicht orientieren sich in der lichtmikroskopischen Betrachtung größtenteils längs.

3.2.3.2 Gewebe nach mechanischer Testung

In den mechanisch getesteten Proben sind Dissektionen in 15 der insgesamt 18 Venen aufgetreten (vgl. rote Sternchen in Abbildung 41). In fünf ungetesteten Proben zeigen sich jedoch ebenfalls Dissektionen.

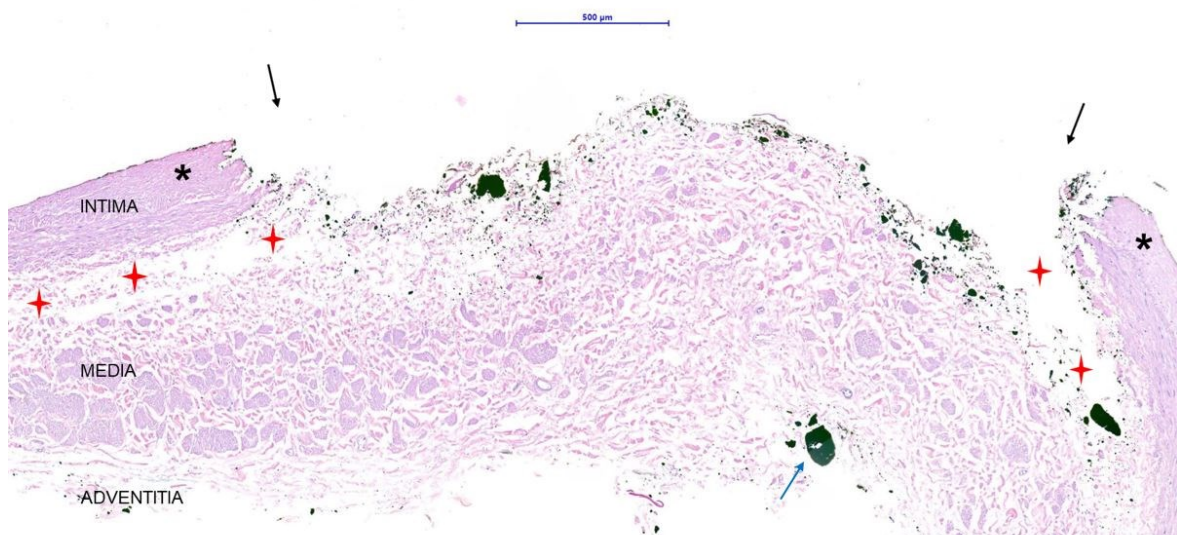


Abbildung 41: HVIC 11 nach biaxialer Testung in 5-facher Vergrößerung dargestellt in H.E.-Färbung; * = Intimahyperplasie, schwarze Pfeile = Intimariss, blauer Pfeil = Pigment, + = Dissektion

Zusätzlich zeigten drei von 18 Venen einen Riss in der Intima (vgl. Abbildung 41) im Fall der HVIC 11 sogar mit Farbpulver innerhalb der Läsion (s. blauer Pfeil in Abbildung 41). Ansonsten wurden nach der Testung keine weiteren Veränderungen beobachtet.

4 Diskussion

Diese Studie untersucht das biomechanische Verhalten von porcinen und menschlichen Venen durch biaxiale Zugversuche und histologische Analysen, um ihre biomechanischen Eigenschaften zu vergleichen. Darüber hinaus wird die Validität eines möglichen Tiermodells zur Testung der EVT von Venenerkrankungen überprüft. Die Hauptzielgröße ist die Cauchy-Spannung σ zur Beschreibung des mechanischen Verhaltens von biologischem Gewebe.

Die Ergebnisse im Unterkapitel 3.1.1 Graphische Auswertung zeigen, dass sich Venenwände elastisch verhalten, wie in der Abbildung 7, Abbildung 8, Abbildung 13, Abbildung 14, Abbildung 19 und Abbildung 20 dargestellt. Es können in dieser Arbeit keine qualitativen Unterschiede in Bezug auf Alter oder Geschlecht im biomechanischen Verhalten oder der strukturellen Zusammensetzung der humanen Venenwände festgestellt werden, jedoch ist die Aussagekraft diesbezüglich aufgrund der geringen Stichprobengröße begrenzt. Mehrere Studien, darunter die von Pham und de Beaufort et al., haben bei größeren Stichproben signifikante Unterschiede im biomechanischen Verhalten zwischen Menschen und Tieren aufgezeigt, insbesondere hinsichtlich der Steifigkeit von Geweben des Koronarsinus und der Aorta (2, 3).

In allen repräsentativen Diagrammen zeigt sich zu Beginn eine weiche Fußregion, gefolgt von einer deutlichen, nichtlinearen Zunahme der Steifigkeit mit fortschreitender Dehnung. Das weist auf ein weiches, nachgiebiges Gewebe mit hoher Compliance hin, welches ab einer bestimmten σ plötzlich versteift. Dies könnte auf eine sehr wellige Konfiguration der Kollagenfasern in den unbelasteten Proben zurückzuführen sein, die eine abrupte Versteifung des Gewebes verursachen, wenn bei Belastung der Probe die Kollagenfasern ihre gestreckte Form erreichen. Kollagenfasern schützen das Gewebe vor Überdehnung der elastischen Fasern und bleibender Verformung (vgl. Unterkapitel 1.4.1 Kollagene und elastische Fasern).

Die untypische Probe SVIC 12 zeigt bei Dehnungsprotokollen bis 20% den typischen Kurvenverlauf. Ab einer Dehnung von 25% zeichnet sich hingegen eine deutliche Verweichung der Probe ab, da trotz steigender Dehnung keine höheren Cauchy-Spannungen mehr erreicht werden, was auf einen Gewebeschaden hindeutet.

Die Spannungs-Dehnungskurven der untypischen Probe SVCC 10 ihrerseits zeigen einen außergewöhnlich langen, nahezu linearen Verlauf, was bei keiner anderen Probe der gesamten Studie beobachtet werden kann. Erst ab einer Dehnung von 18% ist in beiden Zugrichtungen ein fast senkrechter Anstieg der Cauchy-Spannung erkennbar (vgl. Abbildung 16, Abbildung 17 und Abbildung 18), was auf sehr wellige Kollagenfasern im unbelasteten Zustand hinweist.

In der Abbildung 7, Abbildung 8, Abbildung 13, Abbildung 14, Abbildung 19 und Abbildung 20 liegen die Be- und Entlastungskurven der Spannungs-Dehnungs-Diagramme nahe beieinander, was für eine geringe Hysterese ohne Gewebeschädigung spricht. Die untypische Probe HVIC 15 zeigt jedoch eine deutlich erkennbare Hystereseschleife (vgl. Abbildung 24), was auf hohe Hysterese und Gewebeschädigung mit bleibender Verformung hindeutet.

Die typischen Graphen ähneln in ihrem Verlauf denen, die aus den biaxialen Zugversuchen der Adventitia von Pukaluk et al. gewonnen wurden (83). Die Autor*innen führen dieses Verhalten auf Kollagen Typ I zurück, was darauf hinweist, dass unsere Spannungs-Dehnungskurven ebenfalls das biomechanische Verhalten von Typ-I-Kollagen widerspiegeln könnten, welches bekanntlich im lockeren Bindegewebe der Venen vorkommt (54, 83) (vgl. Unterkapitel 1.4.1 Kollagene und elastische Fasern).

In den Graphen zeigt sich außerdem bei steigendem Dehnungsgrad eine zunehmende Verweichung, was als Rechtsverschiebung der Be- und Entlastungskurven in den Spannungs-Dehnungsdiagrammen erkennbar ist. Dieses Phänomen ist in allen Proben zu beobachten und könnte auf komplexe Strukturveränderungen im Gewebe während der Dehnung hinweisen. Eine mögliche Ursache ist, dass das Gewebe erweicht, da unterschiedliche Kollagenfaserbündel bei verschiedenen Dehnungsgraden wie oben beschrieben zunächst zu einer Versteifung führen (steiler Anstieg der Kurve) und schließlich teilweise reißen. Im darauffolgenden Zyklus bieten die gerissenen Fasern keinen Widerstand mehr, und die Versteifung erfolgt bei einer stärkeren Dehnung an den noch intakten Bündeln, wodurch die Versteifung der Kurve später erfolgt und nach rechts wandert. Das Verhalten deutet dementsprechend auf einen partiellen Gewebeschaden hin.

Bei genauerer Betrachtung fällt außerdem auf, dass die HVIC und SVIC sich sowohl in axialer als auch in zirkumferenzieller Richtung ähnlich verhalten (vgl. Abbildung 9 und

Abbildung 21). Die SVIC und HVIC scheinen daher ein annähernd isotropes Gewebe darzustellen (vgl. Unterkapitel 1.4 Grundlagen der Biomechanik). Die Graphen der SVCC zeigen hingegen, dass ihr biomechanisches Verhalten in zirkumferenzieller Richtung dem der SVIC und HVIC ähnelt (vgl. Abbildung 14), jedoch in axialer Richtung abweicht (s. Abbildung 13). Das bedeutet, dass das Verhalten der SVCC in Umfangsrichtung steifer ist als in Längsrichtung und sich anisotrop verhält. Darüber hinaus zeigen die SVCC eine deutlich größere Heterogenität in ihren graphischen Verläufen als die anderen Versuchsgruppen. Die Heterogenität der Spannungs-Dehnungskurven der SVCC lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass die Schicht elastischer Fasern in der Media der SVCC unterschiedlich stark ausgeprägt ist (vgl. Abbildung 36 und Abbildung 38).

Die histologische Analyse liefert ein Korrelat zu diesem abweichenden biomechanischen Verhalten der SVCC: Der Wandaufbau der SVCC unterscheidet sich grundlegend von dem der Beckenvenen (vgl. Unterkapitel 3.2 Histologische Ergebnisse). Der Großteil der elastischen Fasern in den SVCC bildet eine kompakte Schicht innerhalb der Media und verläuft längsorientiert im Gefäß (vgl. Abbildung 36 und Abbildung 38). Dies erklärt die hohen maximalen Cauchy-Spannungswerte in zirkumferenzieller Richtung ohne Ruptur der Probe (vgl. Tabelle 5), während in axialer Richtung eine allmählichere Versteifung zu erkennen war (s. Abbildung 13). Bei den SVIC und HVIC führt die diffuse Verteilung und netzartige Orientierung der elastischen Fasern in Längs- und Querrichtung dazu, dass sich das Gewebe nahezu isotrop verhält. Daraus lässt sich ableiten, dass es einen erheblichen Unterschied macht, ob man die SVCC oder die SVIC bzw. HVIC für Versuche verwendet, obwohl die SVCC nahezu identische Größenverhältnisse wie die HVIC aufweist und somit attraktiv für die Testung von Kathetern, Stents und weiteren Instrumenten erscheint.

In der histologischen Analyse zeigt sich darüber hinaus eine ähnliche Zusammensetzung der Venenwand der SVIC und HVIC. Beide weisen eine subendotheliale Schicht aus glatter Muskulatur sowie eine kollagenreiche Media und Adventitia mit diffus verteilten elastischen Fasern auf. In den SVIC sind nur vereinzelt glatte Muskelzellen in der Media zu finden, während bei den HVIC, entgegen der Literatur, kräftige axial ausgerichtete Muskelinseln vorliegen (vgl. Unterkapitel 3.2.3.1 Gewebe ohne mechanische Testung und Unterkapitel 1.3.1.2.1 Struktureller Aufbau der Gefäßwand). Die Adventitia besteht aus lockerem Bindegewebe sowie kollagenen und elastischen Fasern. Zu dem treten Intimahyperplasien bei den meisten HVIC auf, die in keiner einzigen SVIC oder SVCC zu finden sind. Diese

könnten ein Anzeichen für den Alterungsprozess oder Lebensstil der menschlichen Proband*innen sein. In unserer Stichprobe (n=19) wiesen 14 Proben (73%) eine Intimahyperplasie der HVIC auf. Die betroffenen Proband*innen waren zwischen 34 bis 83 Jahre alt. Eine größere Stichprobe wäre notwendig, um einen Zusammenhang zu bestätigen. Informationen zum Lebensstil der Proband*innen liegen leider nicht vor.

Die SVIC erweisen sich robuster und erreichen höhere Dehnungsgrade als die HVIC und SVCC, wie in Abbildung 25 zu sehen ist. Während keine SVIC-Probe und nur zwei SVCC-Proben bei der biaxialen Zugprüfung versagten, traten bei acht HVIC ein Versagen oder das Nichterreichen der 10%-Dehnungsgrenze auf (s. Abbildung 25). Trotz ähnlichem biomechanischem Verhalten ist die SVIC in der Lage, deutlich mehr Dehnung standzuhalten als die HVIC und ist daher ebenfalls kein optimales Modell für diese. Bei der Prüfung von Instrumenten oder sonstigen Geräten mit einem Schweinemodell könnten möglicherweise in weiterer Folge in menschlichem Gewebe massive Überbelastungen auftreten, was schwerwiegende Auswirkungen auf menschliche Proband*innen in klinischen Studien hätte.

Es stellt sich jedoch die interessante Frage, warum die SVIC deutlich mehr Dehnung toleriert, bevor sie versagt, im Vergleich zur HVIC und SVCC. Möglicherweise liegen die abweichenden biomechanischen Eigenschaften und der unterschiedliche strukturelle Aufbau der Media bei der SVCC als Ursache vor. Bei den menschlichen Proband*innen könnte das höhere Alter die Steifigkeit des getesteten Gewebes beeinflusst haben, was auf eine Altersabhängigkeit der biomechanischen Eigenschaften hinweisen könnte, wie von De Beaufort et al. und Pham et al. beschrieben wurde (2, 3). Alternativ könnten verschiedene Druckverhältnisse in den Venen von Zweibeinern und Vierbeinern theoretisch zu unterschiedlichem biomechanischem Verhalten führen.

Makroskopisch und mikroskopisch lassen sich darüber hinaus qualitative Unterschiede zwischen getesteten und ungetesteten Proben beobachten (vgl. Unterkapitel 3.2 Histologische Ergebnisse).

Gemäß der Formel für die Compliance (s. Unterkapitel 1.4 Grundlagen der Biomechanik) nimmt die Spannung mit zunehmender Dehnung zu, bis die Elastizitätsgrenze überschritten wird und das Gewebe sich dauerhaft verformt. Makroskopisch zeigt sich dies durch irreversible Dehnung, Austriss von Haken oder Ruptur der Probe. Die in den meisten Spannungs-Dehnungs-Kurven keine deutliche Hysterese oder Gewebeschädigung zu

erkennen ist, passiert dieser Prozess vermutlich im Dehnungsbereich, in dem die Probe versagt.

Lichtmikroskopisch zeigen die biomechanisch getesteten Proben meist Dissektionen und Auflockerungen des Gewebes, was auf die Zugbelastung während der Tests zurückzuführen sein könnte. In der Studie von Pukaluk et al. wurde gezeigt, dass die Welligkeit der Kollagenfaserbündel der Adventitia unter äquibiaxialer Dehnung abnahm (83). Diese Veränderungen erfordern weitere Untersuchungen, wie ultrastrukturelle Analysen, zur Bestätigung ihrer Signifikanz. Es ist alternativ auch möglich, dass die beschriebenen Veränderungen Artefakte sind, die während des Schneidens mit dem Mikrotom entstehen.

Neben der graphischen Auswertung sind die maximalen σ_a - und σ_z -Werte ebenfalls tabellarisch dargestellt (vgl. Tabelle 3, Tabelle 5 und Tabelle 7). Es zeigen sich überraschend heterogene Werte innerhalb und zwischen den Versuchsgruppen.

Im Kruskal-Wallis-Test zeigt sich, dass die maximalen σ_a -Werte zwischen den Versuchsgruppen auch statistisch stark variieren. Ein signifikanter Unterschied zwischen den maximalen σ_z -Werten der HVIC und SVIC kann hingegen nicht nachgewiesen werden (vgl. Unterkapitel 3.1.3.1.1 Maximale Cauchy-Spannungswerte). Gründe dafür sind unklar, insbesondere, da keine Korrelation zwischen den maximalen σ_a - und σ_z -Werten und der Wanddicke bestehen (vgl. Unterkapitel 3.1.3 Korrelationen). Eine weitere Datenanalyse, etwa eine Stratifizierung nach erreichter Dehnung, hätte zusätzliche Erkenntnisse liefern können, was als Limitation dieser Arbeit betrachtet werden kann. Allen Proben ist jedoch gemein, dass σ_{\max} mit jedem Dehnungsprotokoll nichtlinear ansteigt, was bedeutet, dass eine höhere Dehnung zu einer höheren Cauchy-Spannung in der Probe führt.

Diese Arbeit stellt erstmals eine Erhebung und den Vergleich biomechanischer Daten der Beckenvenen von Menschen und Schweinen dar. Sie weist eine zentrale Limitation auf, die die kleine Stichprobengröße aufgrund des Pilotstudien-Charakters darstellt. Dies schränkt insbesondere die statistische Aussagekraft ein. Anknüpfende Studien können im besten Fall auf den Methoden und Ergebnissen dieser Arbeit aufbauen. Inwieweit das porcine Modell zur Überprüfung und Weiterentwicklung der EVT beim Menschen geeignet ist, kann auf der Basis der aktuellen Untersuchung nicht abschließend beurteilt werden.

5 Zusammenfassung und Konklusion

Durch Fortschritte in der biomechanischen Forschung hat dieser Bereich für die Medizin an Bedeutung gewonnen. Während es bereits vergleichende Untersuchungen zwischen porcinen und humanen Arterien gibt (1), fehlt bislang ein umfassender Vergleich des zentralen venösen Systems. Fragestellungen wie die in dieser Arbeit sind daher von großem Interesse und können wegweisend für zukünftige Forschung zur Gefäßmechanik sowie der Entwicklung von Medizinprodukten sein. Diese Pilotstudie zeigt, dass die Wahl des Tiermodells und des Gefäßes in der translationalen Forschung zu unterschiedlichen biomechanischen Reaktionen und erheblichen Verfälschungen führen kann. Die vorliegende Studie untersucht das biomechanische Verhalten von humanen und porcinen Venen, um die Eignung des Hausschweins als Modell für humane Beckenvenen zu bewerten.

Die Ergebnisse zeigen deutliche Unterschiede in den biomechanischen Eigenschaften von humanen und porcinen Venen, unterstützt durch histologische Befunde. Während die SVCC ähnliche Größenverhältnisse wie die HVIC aufweisen und potenziell als Modelle für endovaskuläre Verfahren geeignet erscheinen, unterscheiden sie sich sowohl biomechanisch als auch strukturell. Auch wenn die SVIC der HVIC ähnlicher ist, weist sie eine höhere Robustheit auf. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Schweinemodelle nicht optimal sind, und man klar unterscheiden kann, ob eine Vene vom Schwein und vom Menschen stammt. Die Ergebnisse unterstreichen zudem die Unsicherheiten und Limitationen der Nutzung von Schweinemodellen in der Forschung. Zukünftig könnten Simulationen Tiermodelle ergänzen, wobei experimentelle Daten aufgrund fehlender konstitutiver Modelle weiterhin erforderlich sind. Der vollständige Verzicht auf Tiermodelle ist derzeit nicht möglich, da es keine Alternativen gibt, die die Sicherheit menschlicher Proband*innen gleichermaßen gewährleisten. Langfristig sollte in die Forschung investiert werden, um Alternativen zum Tiermodell zu entwickeln (45). Zukünftige Forschung sollte darüber hinaus verstärkt auf konstitutive Modelle setzen, um das Verhalten von Geweben vorherzusagen. Untersuchungen mit einer größeren Stichprobenzahl könnten außerdem wertvolle Erkenntnisse liefern und das Verständnis des biomechanischen Verhaltens der zentralen Venen weiter vertiefen.

6 Literaturverzeichnis

1. Edwards J, Abdou H, Patel N, Madurska MJ, Poe K, Bonin JE, et al. The functional vascular anatomy of the swine for research. *Vascular*. 2021;30(2):392-402.
2. Pham T, Sun W. Comparison of biaxial mechanical properties of coronary sinus tissues from porcine, ovine and aged human species. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2012;6:21-9.
3. de Beaufort HWL, Ferrara A, Conti M, Moll FL, van Herwaarden JA, Figueroa CA, et al. Comparative Analysis of Porcine and Human Thoracic Aortic Stiffness. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(4):560-6.
4. Perel P, Roberts I, Sena E, Wheble P, Briscoe C, Sandercock P, et al. Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: systematic review. *Bmj-Brit Med J*. 2007;334(7586):197-200.
5. Swindle MM. Comparative anatomy and physiology of the pig. *Scand J Lab Anim Sci*. 1998;25:11-21.
6. Lelovas PP, Kostomitsopoulos NG, Xanthos TT. A comparative anatomic and physiologic overview of the porcine heart. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2014;53(5):432-8.
7. Youn YJ, Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med*. 2019;34(2):269-83.
8. Brown CL, Rizer M, Alexander R, Sharpe EE, 3rd, Rochon PJ. Pelvic Congestion Syndrome: Systematic Review of Treatment Success. *Semin Intervent Radiol*. 2018;35(1):35-40.
9. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome: the forgotten morbidity of deep venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(1):41-8.
10. Guanella R, Ducruet T, Johri M, Miron MJ, Roussin A, Desmarais S, et al. Economic burden and cost determinants of deep vein thrombosis during 2 years following diagnosis: a prospective evaluation. *J Thromb Haemost*. 2011;9(12):2397-405.
11. Kolluri R, Lugli M, Villalba L, Varcoe R, Maleti O, Gallardo F, et al. An estimate of the economic burden of venous leg ulcers associated with deep venous disease. *Vasc Med*. 2022;27(1):63-72.
12. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA, et al. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;130(18):1636-61.
13. Javed A, Machin M, Gwozdz AM, Turner B, Onida S, Shalhoub J, et al. Meta-analysis of lytic catheter-based intervention for acute proximal deep vein thrombosis in the reduction of post-thrombotic syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2023;11(4):866-75 e1.
14. Seager MJ, Busuttil A, Dharmarajah B, Davies AH. Editor's Choice-- A Systematic Review of Endovenous Stenting in Chronic Venous Disease Secondary to Iliac Vein Obstruction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51(1):100-20.
15. Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL, Holcroft CA, Shrier I, Miron MJ, et al. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2008;6(7):1105-12.
16. Lichtenberg M, de Graaf R, Erbel C. Standards for recanalisation of chronic venous outflow obstructions. *Vasa*. 2018;47(4):259-66.
17. Neglen P, Berry MA, Raju S. Endovascular surgery in the treatment of chronic primary and post-thrombotic iliac vein obstruction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;20(6):560-71.

18. Mangwani J, Roberts V, Shannak O, Divall P, Srinivasan A, Dias J. Epidemiology and Diagnosis of Post-Thrombotic Syndrome: Qualitative Synthesis with a Systematic Review. *J Clin Med*. 2023;12(18).
19. Meissner MH, Khilnani NM, Labropoulos N, Gasparis AP, Gibson K, Greiner M, et al. The Symptoms-Varices-Pathophysiology classification of pelvic venous disorders: A report of the American Vein & Lymphatic Society International Working Group on Pelvic Venous Disorders. *Phlebology*. 2021;36(5):342-60.
20. Mousa AY, AbuRahma AF. May-Thurner syndrome: update and review. *Ann Vasc Surg*. 2013;27(7):984-95.
21. Brazeau NF, Harvey HB, Pinto EG, Deipolyi A, Hesketh RL, Oklu R. May-Thurner syndrome: diagnosis and management. *Vasa*. 2013;42(2):96-105.
22. Knuttinen MG, Machan L, Khilnani NM, Louie M, Caridi TM, Gupta R, et al. Diagnosis and Management of Pelvic Venous Disorders: AJR Expert Panel Narrative Review. *AJR Am J Roentgenol*. 2023;221(5):565-74.
23. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost*. 1997;77(3):444-51.
24. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briët E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet*. 1993;342(8886-8887):1503-6.
25. Margaglione M, Brancaccio V, Giuliani N, D'Andrea G, Cappucci G, Iannaccone L, et al. Increased risk for venous thrombosis in carriers of the prothrombin G-->A20210 gene variant. *Ann Intern Med*. 1998;129(2):89-93.
26. Hung JB, Hsu CW, Tsai SH. Prostatism and May-Thurner syndrome. *Am J Emerg Med*. 2013;31(2):445 e1-2.
27. Busken CJ, Grimsley BR, Shutze WP. Iliac artery stenosis complicating iliac vein stenting in a patient with a history of radiation and cancer: case report and literature review. *Ann Vasc Surg*. 2015;29(4):843 e7-15.
28. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ, et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2240-52.
29. Enden T, Haig Y, Klow NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9810):31-8.
30. Notten P, Ten Cate-Hoek AJ, Arnoldussen C, Strijkers RHW, de Smet A, Tick LW, et al. Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation for the prevention of post-thrombotic syndrome (CAVA): a single-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(1):e40-e9.
31. Kaltenmeier CT, Erben Y, Indes J, Lee A, Dardik A, Sarac T, et al. Systematic review of May-Thurner syndrome with emphasis on gender differences. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018;6(3):399-407 e4.
32. Mickley V, Schwagierek R, Rilinger N, Gorich J, Sunder-Plassmann L. Left iliac venous thrombosis caused by venous spur: treatment with thrombectomy and stent implantation. *J Vasc Surg*. 1998;28(3):492-7.
33. O'Sullivan GJ, Semba CP, Bittner CA, Kee ST, Razavi MK, Sze DY, et al. Endovascular management of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. *J Vasc Interv Radiol*. 2000;11(7):823-36.

34. Neglen P, Darcey R, Olivier J, Raju S. Bilateral stenting at the ilio caval confluence. *J Vasc Surg.* 2010;51(6):1457-66.
35. Wen-da W, Yu Z, Yue-Xin C. Stenting for chronic obstructive venous disease: a current comprehensive meta-analysis and systematic review. *Phlebology.* 2016;31(6):376-89.
36. Baekgaard N, Broholm R, Just S. Indications for stenting during thrombolysis. *Phlebology.* 2013;28 Suppl 1:112-6.
37. Donnell Jr T, Passman M, Marston W. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2014;60:3-59.
38. Mahnken AH, Thomson K, de Haan M, O'Sullivan GJ. CIRSE standards of practice guidelines on ilio caval stenting. *Cardiovascular and interventional radiology.* 2014;37:889-97.
39. Hartung O, Loundou A, Barthelemy P, Arnoux D, Boufi M, Alimi Y. Endovascular management of chronic disabling ilio-caval obstructive lesions: long-term results. *European journal of vascular and endovascular surgery.* 2009;38(1):118-24.
40. Neglén P, Hollis KC, Olivier J, Raju S. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. *Journal of vascular surgery.* 2007;46(5):979-90. e1.
41. Taha MAH, Busuttil A, Bootun R, Thabet BAH, Badawy AEH, Hassan HA, et al. A clinical guide to deep venous stenting for chronic iliofemoral venous obstruction. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2022;10(1):258-66 e1.
42. Neglen P, Raju S. Iliocaval obstruction: endovascular treatment. *Rutherford's Vascular Surgery: Elsevier Inc, New York (NY);* 2014. p. 955-70.
43. Raju S, Buck WJ, Crim W, Jayaraj A. Optimal sizing of iliac vein stents. *Phlebology.* 2018;33(7):451-7.
44. Sebastian T, Gnanapiragasam S, Spirk D, Engelberger RP, Moeri L, Lodigiani C, et al. Self-expandable nitinol stents for the treatment of nonmalignant deep venous obstruction. *Circulation: Cardiovascular Interventions.* 2020;13(12):e009673.
45. Robinson NB, Krieger K, Khan FM, Huffman W, Chang M, Naik A, et al. The current state of animal models in research: A review. *Int J Surg.* 2019;72:9-13.
46. Ericsson AC, Crim MJ, Franklin CL. A brief history of animal modeling. *Mo Med.* 2013;110(3):201-5.
47. Pound P, Ritskes-Hoitinga M. Is it possible to overcome issues of external validity in preclinical animal research? Why most animal models are bound to fail. *J Transl Med.* 2018;16.
48. Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, Bracken MB, Roberts I, Grp R. Where is the evidence that animal research benefits humans? *Bmj-Brit Med J.* 2004;328(7438):514-7.
49. Li N, Ferracane J, Andeen N, Lewis S, Woltjer R, Rugonyi S, et al. Endovascular Venous Stenosis and Thrombosis Large Animal Model: Angiographic, Histological, and Biomechanical Characterizations. *J Vasc Interv Radiol.* 2022;33(3):255-61 e2.
50. Zhang X, Huang W, Yu H, Chen Y, Liu J, Gao Q, et al. Study on the Patency of the Contralateral Iliac Vein After Stenting Across the Iliocaval Confluence With an Experimental In Vivo Model. *Vasc Endovascular Surg.* 2019;53(8):644-8.
51. Schwein A, Magnus L, Chakfé N, Bismuth J. Critical review of large animal models for central deep venous thrombosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2020;60(2):243-52.
52. Anderhuber F PF, Streicher J. *Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band.* Berlin, Boston: De Gruyter; 2012.
53. Gray H, Lewis WH. *Anatomy of the Human Body: Lea & Febiger;* 1918.

54. Junqueira L.C. CJ STH. Histologie - Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Budapest, Hongkong, London, Mailand, Paris, Santa Clara, Singapur, Tokio: Springer Verlag; 1996.
55. Ross MH RE. Atlas der Histologie: Ein Farbatlas der Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen. Stuttgart: Schwer; 1987.
56. Harten U. Physik für Mediziner. Berlin: Springer Verlag; 2023.
57. Lüllmann-Rauch R AE. Taschenlehrbuch Histologie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2015.
58. Behrends J BJ, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S. Duale Reihe Physiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2021.
59. Fitridge R TM. Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists: University of Adelaide Press; 2011. 587 p. p.
60. Franck L MP. Handbuch der Anatomie der Haustiere mit besonderer Berücksichtigung des Pferdes. Stuttgart: Verlag von Schickhardt & Ebner; 1894.
61. König HE. Anatomie der Haussäugetiere. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.
62. Sinowatz F. RD. Histologie in der Tiermedizin - Grundlagen, Techniken, Präparate. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG; 2019.
63. Bongartz G. [Structure & function of vena cava caudalis in cattle, sheep horse, swine & dog]. Z Zellforsch Mikrosk Anat. 1958;48(1):24-50.
64. Liebich HG. Funktionelle Histologie der Haussäugetiere und Vögel: Schattauer; 2009.
65. Tierversuchsstistik 2022 [PDF]. Homepage des Bundesministeriums für Bildung, Wissenschaft und Forschung: Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft und Forschung; 2022 [30.01.24]. Available from: <https://www.bmbwf.gv.at/Themen/Forschung/Forschung-in-%C3%96sterreich/Services/TierV/TVStat.html>.
66. Sturek M, Alloosh M, Sellke FW. Swine Disease Models for Optimal Vascular Engineering. Annu Rev Biomed Eng. 2020;22:25-49.
67. Swindle MM. Swine in the laboratory: surgery, anesthesia, imaging, and experimental techniques: CRC press; 2007.
68. Kregel KC, Allen DL, Booth FW, Fleshner MR, Henriksen EJ, Musch T, et al. Resource book for the design of animal exercise protocols. American Physiological Society. 2006;152.
69. Phillips R, Panepinto L, Will D. Genetic selection for diabetogenic traits in Yucatan miniature swine. Diabetes. 1979;28(12):1102-7.
70. Atkinson MA. Evaluating preclinical efficacy. Science translational medicine. 2011;3(96):96cm22-96cm22.
71. Karasik A, Hattori M, Kahn R, Weir G. Joslin's Diabetes Mellitus. 1994.
72. Prim DA, Lane BA, Ferruzzi J, Shazly T, Eberth JF. Evaluation of the Stress-Growth Hypothesis in Saphenous Vein Perfusion Culture. Ann Biomed Eng. 2021;49(1):487-501.
73. Kostelnik CJ, Crouse KJ, Carver W, Eberth JF. Longitudinal histomechanical heterogeneity of the internal thoracic artery. J Mech Behav Biomed Mater. 2021;116:104314.
74. Diaz C, Pena JA, Martinez MA, Pena E. Unraveling the multilayer mechanical response of aorta using layer-specific residual stresses and experimental properties. J Mech Behav Biomed Mater. 2021;113:104070.
75. van Disseldorp EMJ, van den Hoven M, van de Vosse FN, van Sambeek M, Lopata RGP. Reproducibility assessment of ultrasound-based aortic stiffness quantification and verification using Bi-axial tensile testing. J Mech Behav Biomed Mater. 2020;103:103571.

76. Turcanova M, Fischer J, Hermanova M, Bednarik Z, Skacel P, Bursa J. Biaxial stretch can overcome discrepancy between global and local orientations of wavy collagen fibres. *J Biomech.* 2023;161:111868.
77. Huo Y, Cheng Y, Zhao X, Lu X, Kassab GS. Biaxial vasoactivity of porcine coronary artery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;302(10):H2058-63.
78. Schulze-Bauer CA, Regitnig P, Holzapfel GA. Mechanics of the human femoral adventitia including the high-pressure response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282(6):H2427-40.
79. Sommer G, Eder M, Kovacs L, Pathak H, Bonitz L, Mueller C, et al. Multiaxial mechanical properties and constitutive modeling of human adipose tissue: a basis for preoperative simulations in plastic and reconstructive surgery. *Acta Biomater.* 2013;9(11):9036-48.
80. Sommer G, Schriebl A, Zeindlinger G, Katzensteiner A, Ainodhofer H, Saxena A, et al. Multiaxial mechanical response and constitutive modeling of esophageal tissues: Impact on esophageal tissue engineering. *Acta Biomater.* 2013;9(12):9379-91.
81. Sommer G, Haspinger D, Andra M, Sacherer M, Viertler C, Regitnig P, et al. Quantification of Shear Deformations and Corresponding Stresses in the Biaxially Tested Human Myocardium. *Ann Biomed Eng.* 2015;43(10):2334-48.
82. Tong J, Cohnert T, Regitnig P, Holzapfel GA. Effects of age on the elastic properties of the intraluminal thrombus and the thrombus-covered wall in abdominal aortic aneurysms: biaxial extension behaviour and material modelling. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42(2):207-19.
83. Pukaluk A, Wolinski H, Viertler C, Regitnig P, Holzapfel GA, Sommer G. Changes in the microstructure of the human aortic adventitia under biaxial loading investigated by multi-photon microscopy. *Acta Biomater.* 2023;161:154-69.