



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 667 586 A5

⑤ Int. Cl.⁴: A 61 F 2/02

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

<p>⑳ Gesuchsnummer: 2954/84</p> <p>㉒ Anmeldungsdatum: 18.06.1984</p> <p>③① Priorität(en): 16.06.1983 US 505137</p> <p>㉔ Patent erteilt: 31.10.1988</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 31.10.1988</p>	<p>⑦③ Inhaber: American Cyanamid Company, Wayne/NJ (US)</p> <p>⑦② Erfinder: Ritter, Thomas Alexander, Marietta/GA (US) Kaganov, Alan Lawrence, Lake Forest/IL (US) Budris, John Peter, Cheshire/CT (US)</p> <p>⑦④ Vertreter: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel</p>
---	---

⑤④ **Verfahren zum Modifizieren einer chirurgischen Vorrichtung, die dazu bestimmt ist, im Körper eine Stütz-, Halterungs- oder Verstärkungsfunktion auszuüben.**

⑤⑦ Die physikalischen Eigenschaften von chirurgischen Vorrichtungen, die dazu bestimmt sind, im Körper eine Stütz-, Halterungs- oder Verstärkungsfunktion auszuüben, und die aus biologisch resorbierbaren Polymeren hergestellt sind, die eine Glycolsäureesterbindung haben, können gesteuert werden. Dadurch wird die Geschwindigkeit des Festigkeitsverlustes und des Abbaus in vivo verändert. Dies wird erzielt, indem man die Vorrichtung

- a) vor ihrer Einführung in den Körper einer Bestrahlungsbehandlung unterwirft oder
- b) vor ihrer Einführung in den Körper einer hydrolytischen Behandlung unterwirft.

Die Bestrahlungsbehandlung erfolgt bei einer Dosierungsmenge und während einer Zeit, die ausreichen, dass die Vorrichtung vor ihrer Resorption in vivo zu Bruchstücken abgebaut wird, die aus dem Körper entfernt werden können oder abgehen können. Die hydrolytische Behandlung wird derart ausgeführt, dass die Vorrichtung vor ihrer Resorption in vivo zu Bruchstücken abgebaut wird, die aus dem Körper entfernt werden können oder abgehen können.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zum Modifizieren einer chirurgischen Vorrichtung, die dazu bestimmt ist, im Körper eine Stütz-, Halterungs- oder Verstärkungsfunktion auszuüben, und die aus einem biologisch resorbierbaren Polymer mit einer Glycolsäureesterbindung hergestellt ist, um ihre Retention von Eigenschaften in vivo in steuerbarer Weise zu beeinflussen, dadurch gekennzeichnet, dass man die Vorrichtung vor ihrer Einführung in den Körper einer Bestrahlungsbehandlung unterwirft bei einer Dosierungsmenge und während einer Zeit, die ausreichen, dass die Vorrichtung vor ihrer Resorption in vivo zu Bruchstücken abgebaut wird, die aus dem Körper entfernt werden können oder abgehen können.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Bestrahlungsdosierung grösser ist als die für die Sterilisation erforderliche Dosierung.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Bestrahlungsdosierung grösser als 2,5 Mrad ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Bestrahlungsdosierung 2,5 bis 10 Mrad beträgt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Abbau in vivo zu Bruchstücken durch einen Verlust an Festigkeit in vivo der Vorrichtung herbeigeführt wird, der durch die Bestrahlungsbehandlung beschleunigt worden ist ohne signifikanten Verlust an Festigkeit der Vorrichtung, verglichen mit einer nicht bestrahlten Vorrichtung, vor der Implantation in vivo.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer einen inerten Füllstoff in einer Menge von bis zu 40 Gew.-% enthält.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Füllstoff Bariumsulfat ist.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer Polyglycolsäure ist.

9. Modifizierte chirurgische Vorrichtung, die im Körper eine Stütz-, Halterungs- oder Verstärkungsfunktion ausübt, erhalten nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8.

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine chirurgische Wundklammer oder ein sonstiges chirurgisches Klemm- oder Halteorgan, ein rohr- bzw. schlauchförmiges Stützorgan, ein rohr- bzw. schlauchförmiges Implantat, eine rohr- bzw. schlauchförmige stenotische Vorrichtung oder eine Darmanastomosierungsvorrichtung ist.

11. Verfahren zum Modifizieren einer chirurgischen Vorrichtung, die dazu bestimmt ist, im Körper eine Stütz-, Halterungs- oder Verstärkungsfunktion auszuüben, und die aus einem biologisch resorbierbaren Polymer mit einer Glycolsäureesterbindung hergestellt ist, um ihre Festigkeit in steuerbarer Weise zu beeinflussen, dadurch gekennzeichnet, dass man die Vorrichtung vor ihrer Einführung in den Körper derart einer hydrolytischen Behandlung unterwirft, dass die Vorrichtung vor ihrer Resorption in vivo zu Bruchstücken abgebaut wird, die aus dem Körper entfernt werden können oder abgehen können.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer einen inerten Füllstoff in einer Menge bis zu 40 Gew.-% enthält.

BESCHREIBUNG

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Verfahren zum Modifizieren von chirurgischen Vorrichtungen, die dazu bestimmt sind, im Körper eine Stütz-, Halterungs- oder Verstärkungsfunktion auszuüben, und die aus einem biologisch resorbierbaren Polymer mit einer Glycolsäureesterbin-

dung hergestellt sind, um ihre Retention von Eigenschaften in vivo bzw. ihre Festigkeit in steuerbarer Weise zu beeinflussen. Diese Verfahren sind in den Patentansprüchen 1 und 11 definiert.

5 Prothesen aus Polyglycolsäure mit vielen nützlichen medizinischen Anwendungen sind in den US-PS Nr. 3 620 218, 3 867 190 und 3 991 766 beschrieben. Die dort offenbarten chirurgischen Vorrichtungen nutzen die Tatsache aus, dass Polyglycolsäure biologisch resorbierbar ist, das heisst, in lebendem menschlichem oder Säugetier-Gewebe verdaut oder aufgelöst wird. Es wird angegeben, dass die Resorptionsgeschwindigkeit sowie die Anforderungen an die Kurzzeitfestigkeit von Vorrichtungen, die dazu bestimmt sind, im Körper eine Stütz-, Halterungs- oder Verstärkungsfunktion auszuüben, von Patient zu Patient und an verschiedenen Stellen innerhalb des Körpers sowie entsprechend der Masse der Polyglycolsäurevorrichtung variieren. Im allgemeinen sollte eine resorbierbare Prothese mindestens drei Tage lang und manchmal sogar 15 Tage lang oder länger einen möglichst hohen Anteil ihrer ursprünglichen Festigkeit haben und sollte vorzugsweise innerhalb von 45 bis 90 Tagen oder mehr durch das Muskelgewebe vollständig resorbiert werden. Einer der Vorteile von Polyglycolsäure bei einer speziellen Anwendung, die in diesen Patenten offenbart wird, besteht darin, dass sie in Gewebe vollständig aufgelöst wird und minimales oder kein restliches Narbengewebe hinterlässt.

Polylactidfilamente und massive chirurgische Hilfsmittel sind in der US-PS Nr. 3 636 956 offenbart. In diesem Patent wird festgestellt, dass die Grenzviskosität des Polymeren nach der Extrusion niedriger ist, weil etwas Abbau des Polymeren eintreten kann. Es wird auch angegeben, dass bei Sterilisierung von Nahtmaterial aus diesem Polymer mit Hilfe von energiereicher Strahlung eine weitere Herabsetzung des Molekulargewichts und eine resultierende Abnahme der Zugfestigkeit eintreten kann. Es wird auch ausgesagt, dass die Behandlung mit siedendem Wasser einen Gewichtsverlust der Filamente verursacht.

Prothesen sind bereits aus Zweikomponentenmaterialien hergestellt worden. Z. B. offenbart die US-PSNr. 3 463 158 ein Textilmaterial aus Zweikomponentenfasern aus Polyglycolsäure und Dacron®. Die US-PSNr. 4 192 021 offenbart ein Prothesenmaterial, das aus einem Gemisch von Calciumphosphaten mit biologisch abbaubaren Polymeren besteht. Es wird ausgesagt, dass sowohl die anorganischen als auch die organischen Bestandteile des Materials resorbierbar sind und allmählich durch endogenes Gewebe ersetzt und als Knochenersatz verwendet werden.

Die chirurgischen Vorrichtungen, die in den vorstehenden Patenten offenbart sind, sind dafür bestimmt, dass sie vom Körper im Verlauf der Zeit resorbiert werden. Jedoch gibt es chirurgische Elemente, deren Aufgabe es ist, vorübergehend als Stützelement zu dienen, aber ohne allmählichen Ersatz oder allmähliches Einwachsen in das Gewebe, und die zweckmässig aus der operierten Stelle entfernt werden, nachdem sie eine anfängliche Stützfunktion ausgeübt haben. Ein typisches Beispiel ist eine ringartige Vorrichtung, die für die Unterstützung von Abschnitten des Kolons, die anastomosiert werden sollen, brauchbar ist. Eine solche gastrointestinale oder Darm-Anastomosierungsvorrichtung wird in der US-Patentanmeldung Nr. 198 448, die am 20. Oktober 1980 angemeldet wurde, beschrieben und beansprucht. Während Polyglycolsäure ihren Integrität in vivo während ca. 28 Tagen behält, ist die Heilungsgeschwindigkeit bei bestimmten chirurgischen Anwendungen, z. B. im Kolon, grösser. Demzufolge ist das chirurgische Stützelement nach der Wundheilperiode nicht mehr erforderlich.

Eine implantierte chirurgische Vorrichtung kann eine relativ hohe anfängliche Zugfestigkeit mit nachfolgendem ver-

hältnismässig schnellen Verlust an Festigkeit und/oder einer nachfolgenden hohen Zerfallgeschwindigkeit benötigen. Beispielsweise ist bei der gastrointestinalen Anastomosievorrichtung eine verhältnismässig hohe anfängliche Zugfestigkeit erforderlich, aber die Entfernung der Vorrichtung sollte in ca. 8 bis 15 Tagen eintreten. Da die Vorrichtung in diesem Zeitraum nicht resorbiert wird, trotzdem sie aus Polyglycolsäure hergestellt ist, muss sie auf andere Weise entfernt werden, wie beispielsweise durch Abgehen durch den Körper. Dies wird durch Zerfall und Abgehen von Bruchstücken der Vorrichtung erzielt.

In dieser Beschreibung bezieht sich der Ausdruck «chirurgische Vorrichtung, die dazu bestimmt ist, im Körper eine Stütz-, Halterungs- oder Verstärkungsfunktion auszuüben», auf eine chirurgische Vorrichtung aus biologisch resorbierbarem Polymer, die dazu bestimmt ist, im Körper eine Stütz-, Halterungs- oder Verstärkungsfunktion auszuüben, die vor der Resorption der Vorrichtung als solche beendet ist, so dass die Vorrichtung zweckmässig in die gewünschten Partikel oder Bruchstücke für die Entfernung oder das Abgehen aus dem Körper zerfällt.

Es wurde nun gefunden, dass die physikalischen Eigenschaften von chirurgischen Vorrichtungen, die dazu bestimmt sind, im Körper eine Stütz-, Halterungs- oder Verstärkungsfunktion auszuüben, und die aus biologisch resorbierbaren Materialien mit einer Glycolsäureesterbindung hergestellt sind, so gesteuert werden können, dass die Geschwindigkeit des Festigkeitsverlustes und des Abbaus in vivo so verändert wird, dass der Zerfall erzielt wird, ohne dass man zu warten braucht, bis das Material resorbiert wird. Dies wird erfindungsgemäss erreicht durch ein Verfahren zum Modifizieren der Vorrichtung vor ihrer Einführung in den Körper durch verschiedene chemische und/oder physikalische Behandlungen oder Kombinationen davon, die das Ergebnis haben, dass biologisch resorbierbare chirurgische Vorrichtungen, die dazu bestimmt sind, im Körper eine Stütz-, Halterungs- oder Verstärkungsfunktion auszuüben, in Bezug auf ihren Festigkeitsverlust und ihr Abbaumuster steuerbarer gemacht werden.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, ein Verfahren zum Modifizieren der physikalischen Eigenschaften von chirurgischen Vorrichtungen, die dazu bestimmt sind, im Körper eine Stütz-, Halterungs- oder Verstärkungsfunktion auszuüben, und die aus biologisch resorbierbaren Materialien hergestellt sind, zur Verfügung zu stellen.

Dieses Verfahren soll die Steuerung des Festigkeitsverlustes und des Abbaus zu Fragmenten in vivo von chirurgischen Vorrichtungen, die dazu bestimmt sind, im Körper eine Stütz-, Halterungs- oder Verstärkungsfunktion auszuüben, und die aus biologisch resorbierbaren Materialien hergestellt sind, ermöglichen.

Weiter soll dieses Verfahren es ermöglichen, dass eine chirurgische Vorrichtung, die dazu bestimmt ist, im Körper eine Stütz-, Halterungs- oder Verstärkungsfunktion auszuüben, und die hergestellt ist aus einem biologisch resorbierbaren Material, das in vivo zu Bruchstücken abgebaut wird, die sich für die Entfernung aus oder das Abgehen durch den Körper vor der Resorption des Materials, aus denen sie hergestellt sind, eignen, zur Verfügung steht.

Die vorstehende Aufgabe, Merkmale und Vorteile der Erfindung werden aus der folgenden Beschreibung bevorzugter Ausführungsformen derselben ersichtlich.

Die anfängliche Festigkeit und die in vivo-Festigkeitseigenschaften von chirurgischen Vorrichtungen, die dazu bestimmt sind, im Körper eine Stütz-, Halterungs- oder Verstärkungsfunktion auszuüben, und die aus Polyglycolsäure bestehen, können durch Verwendung verschiedener Füllstoffe, z. B. Bariumsulfat, und verschiedener Füllstoffkonzentra-

tionen modifiziert werden. Diese Eigenschaften können auch durch Senkung der Grenzviskosität der füllstoffhaltigen oder füllstofffreien Polyglycolsäure verändert werden. Dies wird erreicht, indem man die füllstoffhaltige oder füllstofffreie Polyglycolsäure mit verdünntem oder konzentriertem Ammoniak behandelt oder sie einem hydrolytischen Abbau, z. B. durch destilliertes Wasser, Kochen, Einweichen oder Wasserdampfbehandlung, unterwirft. Die Polyglycolsäure kann auch einer Repelletisierung unterworfen werden. Eine besonders vorteilhafte Methode, die bevorzugt wird, besteht darin, die chirurgische Vorrichtung, die dazu bestimmt ist, im Körper eine Stütz-, Halterungs- oder Verstärkungsfunktion auszuüben, und die aus Polyglycolsäure besteht, vor ihrer Einführung in den Körper mit geeigneten Bestrahlungsdosen zu behandeln, um nicht nur die anfängliche Festigkeit, sondern auch die in vivo-Festigkeit und besonders die Abbaugeschwindigkeit von Eigenschaften, wie der Festigkeit, zu steuern.

Nicht nur die Festigkeit und die Abbaugeschwindigkeit, sondern auch Brucheigenschaften, Druckfestigkeit, Dehnung, Elastizitätsmodul und/oder Kriecheigenschaften von chirurgischen Vorrichtungen, die dazu bestimmt sind, im Körper eine Stütz-, Halterungs- oder Verstärkungsfunktion auszuüben, und die aus Polyglycolsäure bestehen, können beeinflusst werden, insbesondere durch Steuerung des Füllstoffgehaltes. Trotzdem ist der signifikante Vorteil des erfindungsgemässen Verfahrens die Steuerung der Dauer des Festigkeitsverlustes und des Abbaus in vivo, so dass die Vorrichtung zerfällt und aus dem Körper in Form von Bruchstücken oder Partikeln ausgeschieden wird, und zwar vor dem Zeitpunkt, in dem sie normalerweise vollständig resorbiert wäre. Durch Anwendung mehr als einer Behandlungsmethode können die gewünschten Wirkungen weiter gesteuert und verschiedene Ergebnisse erzielt werden. Während z. B. die Bestrahlung die erwünschtesten Ergebnisse hinsichtlich der Festigkeitsretentionssteuerung erzielt, kann eine Kombination von Bestrahlung und der Anwendung von Füllstoffen andere Vorteile hervorrufen. Die Bruchstücke der füllstoffhaltigen Polyglycolsäurevorrichtungen sind verhältnismässig klein, z. B. in der Grössenordnung von 1,5 mm. Auch physiologische Kräfte können die Tendenz haben, das Bruchmuster zu begünstigen.

Es ist ersichtlich, dass die physikalischen Eigenschaften von chirurgischen Vorrichtungen, die dazu bestimmt sind, im Körper eine Stütz-, Halterungs- oder Verstärkungsfunktion auszuüben, und die aus biologisch resorbierbarem Material bestehen, durch Anwendung des erfindungsgemässen Verfahrens genau an die physiologischen Anforderungen des chirurgischen Verfahrens oder der chirurgischen Wiederherstellung angepasst werden können. Somit steht dem Chirurgen je nach Bedarf eine Vorrichtung mit einem variablen Bereich von anfänglichen physikalischen Eigenschaften und physikalischen Eigenschaften in vivo zur Verfügung. Insbesondere ergeben sich Vorteile bei spezifischen chirurgischen Anwendungen, wie der gastrointestinalen Anastomosievorrichtung. Beispielsweise kann die in vivo-Festigkeit bis zu 14 Tage lang erhalten bleiben, aber sie kann modifiziert werden, so dass sich eine relativ hohe Zugfestigkeit im Implantat ergibt, aber ein schneller Festigkeitsverlust für Gewebe, die schnell heilen, wie im Darm. Die Vorrichtung kann dazu gebracht werden, beim Abbau in Partikel von geeigneter kleiner Grösse und weichere Partikel zu zerfallen, so dass sie aus dem Körper ohne Schaden abgehen können.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

Das folgende Beispiel bezieht sich auf die Herstellung von Polyglycolsäure bzw. Polyglycolsäure, die als Füllstoff

20%, 22,5%, 25% bzw. 40% Bariumsulfat enthält. Polyglycolsäure in Pelletform kann dem Spritzguss ohne die Vorbereitungsstufen 1. bis 3. unterworfen werden.

1. Materialvorbereitungen

1.1. Mahlen: Polyglycolsäure in Pelletform wird zu 2 mm-Partikeln vermahlen. Die gemahlene Polyglycolsäure wird dann in Kunststoffbeuteln in einer trockenen Kammer bei 21.1 °C mit weniger als 50 ppm H₂O aufbewahrt, bis sie mit dem BaSO₄ gemischt wird.

1.2. Mischen: Die gemahlene Polyglycolsäure wird unter Anwendung herkömmlicher Methoden zum Mischen von Pulvern mit BaSO₄ gemischt.

1.3. Trocknen des Polymeren: Nach dem Mischen wird die Polymermischung im Vakuum getrocknet, indem man 6 Stunden lang eine Temperatur von 120 °C mit einem Vakuum von weniger als 1333 Pa aufrechterhält. Trockener Stickstoff wird in einer Menge von 0,283 Nm³ h durch das Polymer geleitet.

2. Schmelzmischen

Eine zusätzliche Vermischung des Gemisches von Polyglycolsäure und BaSO₄ wird erzielt durch Schmelzmischen des Polymeren unter Anwendung herkömmlicher Methoden bei einer Temperatur von 270 °C. Das resultierende gemischte Material wird dann unter trockenen Bedingungen von weniger als 50 ppm H₂O im Verlauf von 4 Stunden auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Es wurde gefunden, dass eine Schmelzmischung bei 240 °C zu bevorzugen ist.

3. Granulierung

Nachdem das gemischte Material auf Umgebungstemperatur abgekühlt ist, wird es zu Partikeln mit weniger als 5 mm Grösse granuliert, wieder getrocknet und im Vakuum in Schalen eingeseigt.

4. Formbedingungen

Die Polyglycolsäure oder die Mischung aus Polyglycolsäure und BaSO₄ wird unter Anwendung herkömmlicher Formmethoden durch Spritzguss zu Darmanastomosieringen verformt. Typische Formbedingungen sind:

Temperatur: 235 °C
 Druck: 4,137 bis 6,895 × 10⁶ Pa
 Zyklusdauer: 1 Minute
 Injektionsdauer: 55 Sekunden
 Formpressdauer: 10 bis 15 Sekunden

Eine Zyklusdauer von 32 Sekunden und eine Injektionsdauer von 5 Sekunden zusammen mit einer Formdauer, das heisst, Dauer der Härtung in der Form, von 25 Sekunden ist ebenfalls befriedigend.

5. Nachbehandlungen nach dem Formen

Die geformte Vorrichtung wird den folgenden Nachbehandlungsbedingungen unterworfen.

5.1. Tempern: 110 °C mit einem Vakuum von weniger als 133 Pa während 3 Stunden.

5.2. Ätzen: 30 Minuten lang in siedendem Wasser gehalten, abgekühlt und dann 2,5 Stunden lang in wasserfreiem Methanol getrocknet, gefolgt von Trocknen in einem Vakuumofen bei 50 °C und weniger als 133 Pa während 30 Minuten.

6. Sterilisierung

Die verpackte nachbehandelte Vorrichtung wird einer Gaskammersterilisierung unter Verwendung eines Sterilisierungsmittelgemisches, das Ethylenoxid mit einem Verdünnungsmittel, wie Freon[®], enthält, unterworfen. Ein typischer Sterilisierungszyklus wird im folgenden beschrieben:

4

Temperatur: 30 °C
 Vorvakuum: 88046 Pa
 Relative Feuchtigkeit: 20%
 Gas: EO/Freon im Verhältnis 12/88
 5 Überdruck: 1,4 · 10⁵ Pa
 EO-Konzentration: 11100 mg/Liter
 Einwirkung: 7 Stunden
 Nachvakuum: 88046 Pa

10 Beispiel 2

Verschiedene Proben von Darmanastomosierungen wurden unter Verwendung der Gemische von Beispiel 1 hergestellt. Die Herstellung der Darmanastomosieringe ist in der US-Patentanmeldung Nr. 287 500, angemeldet am 27. Juli 1981, die eine continuation-in-part-Anmeldung der US-Patentanmeldung Nr. 198 448, die oben erwähnt wurde, ist und im Namen von A. L. Kaganov, T. G. Hardy und W. G. Pace angemeldet wurde, beschrieben. Die hydrolytische Behandlung bestand aus dem Kochen in destilliertem 15 Wasser während 30 Minuten. Alle Proben hatten einen Durchmesser von 28 mm. Der Gehalt an Bariumsulfat und das der Implantation unterworfenen Tier sind im folgenden angegeben:

25 Probe	% BaSO ₄	Der Implantation unterworfenen Tier
1	22,5	Beagle (Spürhund)
2	22,5	Beagle (Spürhund)
30 3	22,5	Beagle (Spürhund)
4	22,5	Beagle (Spürhund)
5	22,5	Beagle (Spürhund)
6	40	Beagle (Spürhund)
7	40	Foxhound (Fuchshund)
35 8	25	

Verfahrensweise

Vor Beginn der Narkose erhielten die Tiere ein Klistier 40 und eine normale medikamentöse Vorbehandlung. Unter aseptischen Bedingungen wurde eine Laparotomie (unterer Medianschnitt) vorgenommen. Das absteigende Kolon wurde mobilisiert, und die mesenterischen Blutgefässe, die ein ausgewähltes Segment versorgen, wurden doppelt unterbunden und durchgeschnitten. Proximal und distal in Bezug auf das devaskularisierte Kolonsegment wurden unter Verwendung von zwei Tabakbeutel-Darmklemmen, die in geeigneter Weise angeordnet worden waren, Tabakbeutelnähte angebracht. Das Kolonsegment zwischen den Klemmen wurde 50 glatt abschliessend mit den Klemmen reseziert, und das Segment wurde verworfen. Zur Implantation des Darmanastomosieringes wurde zuerst die proximale Klemme entfernt und das Kolonstoma dreieckig gemacht, mit warmer Kochsalzlösung gereinigt und erweitert. Einer der Ringe des Darmanastomosieringes wurde in das proximale Stoma eingesetzt, und die Tabakbeutelnaht wurde festgebunden, um das Kolon an den Darmanastomosiestützen zu befestigen. Diese Verfahrensweise wurde dann wiederholt, um den anderen Darmanastomosierung in das distale Stoma einzusetzen. Es wurde Sorge dafür getragen, dass das Mesenterium während der Einführungsverfahren der Darmanastomosieringe gerade ausgerichtet wurde. Die Darmanastomosieringe wurden unter Anwendung von Fingerdruck auf die Kolonserosa geschlossen (näher aneinander gepresst). Die Anastomose 65 wurde untersucht, um eine angemessene Annäherung von Serosa an Serosa um den Umfang des Darmanastomosieringes herum zu gewährleisten. Erforderlichenfalls wurden Stiche angebracht, um die Zweckdienlichkeit der Tabakbeutel-

naht und/oder die Annäherung der Serosa an die Serosa zu gewährleisten.

Als die Anastomosen beendet waren, wurden die Kolons ersetzt und die Laparotomien in drei Schichten verschlossen. Die Hunde wurden wieder in die Käfige zurückgebracht und mit normalen postoperativen Antibiotika behandelt. Den Spürhunden wurde nur am 1. und 2. Tag nach der Operation Milch verabreicht. An den Tagen 3 bis 17 wurden sie mit Dosenhundefutter gefüttert, das mit Milch gemischt war. Wasser stand jederzeit zur Verfügung. Die Kotsubstanz wurde täglich mit Ausnahme der Wochenenden mit dem Röntgenbildschirm untersucht. Alle fünf Spürhunde wurden am 7. Tag nach der Operation getötet und die anastomotische Heilung überprüft. Die Fuchshunde wurden 7 Tage nach der Operation intravenös gefüttert. Täglich wurden Röntgenaufnahmen gemacht. Die Kotsubstanz wurde untersucht, wenn dies gerechtfertigt war.

Ergebnisse

Die 40% BaSO₄ enthaltenden Darmanastomosieringe, die den Spürhunden implantiert worden waren, begannen zwischen dem 4. und dem 7. Tag nach der Operation in Bruchstücke zu zerfallen und waren bis zum 12. Tag vollständig ausgeschieden worden. Bei den Fuchshunden waren die 40% Füllstoff enthaltenden Darmanastomosieringe bis zum 6. Tag ausgeschieden worden.

Die Ringe der 22,5% bzw. 25% BaSO₄ enthaltenden Darmanastomosieringe trennten sich schon am 6. Tag nach der Operation und begannen zwischen dem 8. und dem 11. Tag nach der Operation in Bruchstücke zu zerfallen. Darmanastomosingbruchstücke wurden in der Kotsubstanz vom Tag 8 bis zum Tag 16 gefunden. In keinem Fall wurden bei den Tieren, die am Tag 17 getötet wurden, Bruchstücke von Darmanastomosingen im Kolon gefunden.

Eine visuelle Untersuchung der Spürhunde bei der Autopsie zeigte eine hervorragende Heilung der Serosa mit einem dünnen Band von Narbengewebebildung. Die Schleimhäute der Anastomosen waren kaum sichtbar bis mässig verhärtet und etwas blutüberfüllt. Die zurückgewonnenen Bruchstücke von Darmanastomosingen aus allen Proben waren hart und sehr spröde. Wenn sie zwischen den Fingern gepresst wurden, zerkrümelten die Bruchstücke leicht.

Beispiel 3

Aus 12,5% Bariumsulfat enthaltender Polyglycolsäure mit hoher und niedriger Grenzviskosität geformte Darmanastomosieringvorrichtungen, die bei 0, 2,5, 5, 7,5 und 10 Mrad bestrahlt worden waren, wurden für Kolokolostomien bei 31 Spürhunden verwendet, um die Wirkung der Grenzviskosität, der Masse und der Bestrahlung auf die Zerfallzeit zu bestimmen. Da die Formungs- und mechanischen Parameter der Vorrichtungen nicht optimiert worden waren, wurden alle mit Ausnahme von zwei in dem Kolon fixiert, und zwar mit zwei Nähten durch die Kolonwand und die Ösen der Ringvorrichtung. Die acht Tieren implantierten Vorrichtungen wurden intakt ausgeschieden. Die Ergebnisse von 23 Hunden, bei denen die Vorrichtungen in Bruchstücke zerfielen, zeigten, dass weniger massive Vorrichtungen eher in Bruchstücke zu zerfallen begannen als massivere Vorrichtungen, aber dass die Grenzviskosität keine signifikante Wirkung auf die Zerfallzeit hatten. Jedoch hatte die Bestrahlung der Vorrichtung eine signifikante Wirkung auf die Zerfallzeit, wobei mit 5 bis 10 Mrad bestrahlte Vorrichtungen schneller in Bruchstücke zerfielen als unbestrahlte. Diese Resultate weisen darauf hin, dass das Molekulargewicht, basierend auf der Grenzviskosität, wenig signifikante Wirkung auf die Abbauezeit hat.

Beispiel 4

Die Beziehung zwischen der Zerfallzeit und dem Füllstoffgehalt bei einer Behandlung mit siedendem Wasser wurde unter Verwendung der Darmanastomosieringvorrichtung, die im wesentlichen wie oben beschrieben in Hunde implantiert wurde, bewertet. Die durchschnittlichen Zerfallzeiten sind in Tabelle I zusammengefasst:

Tabelle I

BaSO ₄	Kochbehandlung	Durchschnittliche Zerfallzeit
25%	30 Minuten	9,67 ± 1,03 Tage
40%	30 Minuten	10,0 ± 1,73 Tage
0%	45 Minuten	9 Tage (1 Messwert)
25%	45 Minuten	8,00 ± 1,00 Tage

Die vorstehenden Daten zeigen, dass keine signifikante Beziehung zwischen der Kombination von Füllstoffgehalt und Kochbehandlung und der Retention von Eigenschaften in vivo besteht.

Beispiel 5

Die in vivo-Zerfallzeit für zwei Typen von Darmanastomosieringvorrichtungen aus 25% Bariumsulfat enthaltender Polyglycolsäure wurden für verschiedene Kochbehandlungen verglichen und in einer Tabelle zusammengestellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle II angegeben.

Tabelle II

Vorrichtungstyp	Kochbehandlung	Durchschnittliche Zerfallzeit
6 Ösen	30 Minuten	9,67 ± 1,03 Tage
6 Ösen	45 Minuten	8,00 ± 1,00 Tage
4 Ösen	0 Minuten	16,7 ± 1,33 Tage
	(frisch geformt)	
4 Ösen	30 Minuten	11,4 ± 1,57 Tage

Die obigen Werte zeigen eine viel stärkere Beziehung zwischen der Kochbehandlungsdauer und der Zerfallzeit. Das Kochen beeinflusst nicht nur das Molekulargewicht. Es wird die Theorie aufgestellt, dass selektive Veränderungen der amorphen Bereiche eintreten.

Beispiel 6

Die Wirkung von Bestrahlung auf eine Darmanastomosieringvorrichtung aus 12,5% Bariumsulfat enthaltender Polyglycolsäure wurde unter Anwendung der Implantation in Hunde wie oben beschrieben bestimmt. Die tabellarische Aufstellung der in vivo-Daten bei Anwendung von Bestrahlungsdosierungen von 0, 5, 7,5 bzw. 10 Mrad wurde der Regressionsanalyse unterworfen, wobei das Ergebnis erhalten wurde, dass die Zerfallzeit zu 14,2 — dem 0,322-fachen der Bestrahlungsdosierung betrug. Dies weist darauf hin, dass bei diesem System eine Tendenz zur Abnahme der Zerfallzeit bei zunehmender Bestrahlungsdosis besteht.

Die Wirkung der erfindungsgemässen Verfahren auf die Retention von Eigenschaften in vivo wurde in einer sorgfältig gesteuerten Studie unter Verwendung von Spritzgussstäben aus Polyglycolsäure, die in Kaninchen implantiert wurden, verglichen und in Abständen durch mechanische Testung von Biegeeigenschaftsmessungen in Dreipunktbiegeversuchen sofort nach der Rückgewinnung aus den Kaninchen bewertet. Dies wird in den folgenden Beispielen beschrieben.

Beispiel 7

Anteile von 0, 12,5 und 25% Bariumsulfat enthaltender Polyglycolsäure wurden durch Spritzguss in Stäbe mit kreisförmigem Querschnitt von 15 mm Länge und 2,25 mm Durchmesser mit einer kleinen Bohrung an jedem Ende für die Immobilisierung während der Implantation durch Festnähen an Ort und Stelle verformt. Annähernd 400 Stäbe aus jedem Material wurden durch Spritzguss hergestellt. Jede Gruppe von Stäben mit den drei verschiedenen Füllstoffgehalten wurden getrennt mit Xylol gewaschen bei drei Kontaktzeiten von je 5 Minuten und über Nacht bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet. Nach dem Tempern unter einem Vakuum bei 110 °C während 3 Stunden wurde jede Gruppe in fünf Untergruppen eingeteilt und jeder Stab einzeln mit einem Schaumstoffeinsatz in eine Hülle aus Aluminiumfolie verpackt. Die Behandlungen waren wie folgt:

A. Die Stäbe wurden einer normalen Ethylenoxidgassterilisation mit offenem Kreislauf unterworfen, im Vakuum getrocknet und in Folie eingeschweisst, Aussenhüllen aus TYVEK[®] wurden zugeschweisst und die Verpackung einer normalen Ethylenoxidgassterilisation mit geschlossenem Kreislauf unterworfen.

B. Die Stäbe wurden 30 Minuten lang in siedendes entionisiertes Wasser gebracht, gedehnt, während fünf Kontakten von je 30 Minuten Kontaktdauer unter Rühren in wasserfreiem Methanol eingeweicht, über Nacht bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet und dann dem oben unter A. beschriebenen Ethylenoxidsterilisationsverfahren unterworfen.

C. Nach dem Einschweissen in Folie und Aussenhüllen aus TYVEK[®] erhielten die Stäbe eine Bestrahlungsbehandlung mit Kobalt-60 bei einer Dosierungsrate von 0,5 Mrad pro Stunde in den folgenden Mengen: 2,5 Mrad (in Wirk-

lichkeit gleich 2,53), 5,0 Mrad (in Wirklichkeit gleich 5,09) und 10 Mrad (in Wirklichkeit gleich 10,36). Grössere Dosierungsraten als die Standardwerte für die Sterilisation, nämlich 1 Mrad in Europa und 2,5 Mrad in den Vereinigten

Staaten, wurden angewandt.

Die Stabproben wurden subkutan durch einen Bauchschnitt (Medianschnitt) in Kaninchen implantiert und unter Verwendung von TI-CRON[®]-6/O-Nähten durch die Bohrungen in jedem Ende der Stäbe immobilisiert. Jedem Tier wurden insgesamt 10 Stäbe implantiert. Die Randomisierung wurde erzielt, indem jedem von fünf Tieren für jede Gruppe und jedes Implantationsintervall zwei Stäbe implantiert wurden. Die mechanische Testung bestand aus der Messung der Biegeeigenschaften im Dreipunktbiegeversuch für jeden Stab sofort nach der Rückgewinnung aus den Kaninchen. Die Werte der Biegefestigkeit, der Biegedehnung und des Biegemodul, ausgedrückt als Prozent Retention der Grundlinieneigenschaften, sind in den Tabellen III, IV und V wiedergegeben. In den Tabellen beziehen sich die Tage auf die Anzahl von Tagen, während denen die Stäbe in den Kaninchen implantiert waren, BL bezieht sich auf die Werte ohne Implantation oder Grundlinienwerte, während E den Biegemodul und S die Biegefestigkeit in MPa bedeuten und r die Biegedehnung in Prozent darstellt. Für jeden Füllstoffgehalt/Verfahrensbedingung und jedes Intervall wurden insgesamt 10 Messwerte gesammelt, um den Durchschnittswert der Eigenschaft und die Standardabweichung zu ermitteln, wenn nichts anderes angegeben ist. In einigen Fällen standen weniger als 10 Messwerte zur Verfügung, weil entweder die Proben vor der Rückgewinnung zerbrochen waren oder Bruch bei Versuchen zum Installieren der Proben für das mechanische Testen eintrat. Die hier gegebenen Vergleiche basieren auf Biegefestigkeitserwägungen.

Tabelle III
Behandlungsmethode A – EtO

Tag	0% BaSO ₄			12,5% BaSO ₄			25% BaSO ₄		
	E	S	r	E	S	r	E	S	r
BL:	3219,86 ± 175,82	395,07 ± 18,27	34,5 ± 3,98	3040,60 ± 78,60	291,65 ± 13,10	10,8 ± 0,69	3226,76 ± 195,12	232,35 ± 10,07	8,14 ± 0,70
7:	72,6% ± 6,7%	36,1% ± 8,4%	21,4% ± 4,1%	82,3% ± 2,2%	71,4% ± 18,0%	96,3% ± 34,0%	70,7% ± 5,1%	56,4% ± 11,9%	82,7% ± 25,3%
14:	22,9% ± 4,78%	16,6% ± 3,89%	55,1% ± 7,59%	29,7% ± 10,8%	28,6% ± 11,1%	156% ± 25%	23,3% ± 9,74%	26,0% ± 7,69%	179% ± 18,2%
21:	7,90% ± 2,63%	3,84% ± 2,69%	28,3% ± 13,6%	10,6% ± 3,8%	9,13% ± 3,62%	119% ± 38,2%	5,66% ± 1,38%	3,00% ± 1,71%	56,1% ± 23,8%

Tabelle IV
Behandlungsmethode B – H₂O-Kochen & EtO

Tag	0% BaSO ₄			12,5% BaSO ₄			25% BaSO ₄		
	E	S	r	E	S	r	E	S	r
BL:	3164,70 ± 197,19	250,28 ± 51,64	9,54 ± 3,82	3095,76 ± 126,86	208,22 ± 15,31	7,46 ± 0,46	3309,50 ± 232,35	182,71 ± 9,72	5,91 ± 0,32
3:	72,5% ± 5,8%	80,2% ± 16,2%	110% ± 24,6%	75,5% ± 5,5%	87,1% ± 22,8%	123% ± 48,1%	65,4% ± 13,1%	72,1% ± 18,0%	113% ± 25,9%
7:	39,0% ± 7,6%	35,0% ± 10,4%	172% ± 60%	51,7% ± 7,6%	58,3% ± 3,1%	142% ± 22,3%	39,6% ± 7,9%	46,4% ± 6,7%	195% ± 64,0%
14:	9,35% ± 4,62%	5,34% ± 3,03%	83,4% ± 42,4%	13,9% ± 4,5%	15,1% ± 5,0%	181% ± 70,1%	11,0% ± 2,21%	10,3% ± 2,54%	145% ± 52,8%

Tabelle V
Behandlungsmethode C – Bestrahlung
2,5 Mrad

Tag	0% BaSO ₄			12,5% BaSO ₄			25% BaSO ₄		
	E	S	r	E	S	r	E	S	r
BL:	3006,12 ±106,18	363,36 ±21,24	28,9 ±7,74	2964,76 ±132,28	281,31 ±9,24	11,1 ±0,59	3130,23 ±215,12	247,52 ±14,82	9,02 ±0,54
7:	39,2% ±6,2%	29,0% ±2,5%	54,0% ±7,3%	50,9% ±6,2%	39,0% ±6,1%	87,9% ±20,7%	40,7% ±7,2%	34,0% ±3,8%	107% ±22,7%
14:	8,9% ±1,9%	4,3% ±1,1%	31,7% ±9,8%	12,9% ±2,1%	7,6% ±2,3%	74,1% ±25,8%	9,9% ±2,5%	6,4% ±2,7%	73,2% ±17,3%
21:	0,67% ±1,9%	0,44% ±1,1%	28,9% ±9,8%	3,81% ±1,43%	1,11% ±0,87%	30,0% ±9,10%	3,52% ±2,49%	0,83% ±1,08%	33,6% ±16,9%

Tabelle V (Fortsetzung)
Behandlungsmethode C – Bestrahlung
5,0 Mrad

Tag	0% BaSO ₄			12,5% BaSO ₄			25% BaSO ₄		
	E	S	r	E	S	r	E	S	r
BL:	3081,97 ±193,05	337,84 ±11,93	22,7 ±2,66	2937,18 ±162,03	257,86 ±9,17	9,91 ±0,86	3185,39 ±189,61	236,49 ±10,96	8,39 ±0,70
3:	74,3% ±6,8%	50,6% ±15,9%	36,9% ±9,9%	71,1% ±7,7%	81,6% ±10,5%	120% ±2,2%	67,3% ±10,8%	58,6% ±11,7%	85,7% ±11,8%
7: (n=9)	38,7% ±5,9%	25,5% ±2,2%	59,5% ±8,2%	44,8% ±6,9%	36,6% ±4,0%	105% ±17,8%	34,4% ±9,6%	28,5% ±2,4%	110% ±28,4%
14: (n=7)	7,5% ±2,7%	2,4% ±1,2%	20,9% ±8,6%	11,5% ±1,86%	4,87% ±2,91%	52,4% ±32,4%	8,25% ±2,90%	2,97% ±1,33%	45,8% ±20,7%

Tabelle V (Fortsetzung)
Behandlungsmethode C – Bestrahlung
10,0 Mrad

Tag	0% BaSO ₄			12,5% BaSO ₄			25% BaSO ₄		
	E	S	r	E	S	r	E	S	r
BL:	2944,07 ±210,29	324,05 ±16,06	14,7 ±1,63	2978,55 ±55,50	248,90 ±11,65	9,44 ±0,77	3157,81 ±244,76	214,43 ±16,34	7,24 ±0,49
3:	76,8% ±4,8%	29,4% ±5,1%	32,8% ±4,7%	72,2% ±5,4%	43,8% ±9,3%	59,3% ±12,0%	62,7% ±8,1%	40,5% ±5,8%	71,3% ±15,9%
7:	31,9% ±11,6%	20,7% ±3,9%	81,6% ±18,2%	32,4% ±4,6%	28,8% ±2,7%	111% ±14,6%	32,5% ±7,8%	23,3% ±3,2%	119% ±27,3%
14:	6,42% ±2,95%	1,40% ±1,30%	21,9% ±10,8%	7,36% ±2,87%	2,45% ±2,20%	36,3% ±31,17%	4,34% ±2,45%	1,46% ±1,25%	37,6% ±24,0%

Verschiedene Schlüsse können aus den in den Tabellen III, IV und V wiedergegebenen Resultaten gezogen werden. Was die Wirkung der Behandlung mit siedendem Wasser angeht, so ist ersichtlich, dass die Proben, die 30 Minuten lang in Wasser gekocht wurden, reproduzierbar geringere Festigkeiten haben als der Vergleich, und zwar bei jedem der Implantationsintervalle sowie bei der Grundlinie. Die gleiche Beziehung gilt im allgemeinen für die prozentuale Retention der anfänglichen Festigkeit mit Ausnahme des Wertes für

60 0% Füllstoff bei dem Implantationsintervall von 7 Tagen. Es kann daher geschlossen werden, dass die Behandlung mit siedendem Wasser sowohl die Festigkeit in vivo als auch die prozentuale Retention der Festigkeit der chirurgischen Vorrichtungen, die dazu bestimmt sind, im Körper eine Stütz-, 65 Halterungs- oder Verstärkungsfunktion auszuüben, und die aus Polyglycolsäure bestehen, herabsetzt.

Die Festigkeiten in vivo zeigten beträchtliche Schwankungen in Abhängigkeit von dem Füllstoffgehalt, und es wa-

ren keine signifikanten Tendenzen ersichtlich, obgleich die Grundlinienfestigkeiten durchwegs als abnehmend mit zunehmendem Füllstoffgehalt eingestuft wurden. Demgemäss kann man schliessen, dass die Erhöhung des Gehaltes an dem Füllstoff Bariumsulfat die Wirkung hat, die anfängliche Festigkeit zu verringern, aber wenig Wirkung auf die Endpunktfestigkeit oder die Lebensdauer von chirurgischen Vorrichtungen, die dazu bestimmt sind, im Körper eine Stütz-, Halterungs- oder Verstärkungsfunktion auszuüben, hat.

Die Bestrahlungsbehandlung mit Kobalt-60 führte zu einer Abnahme der Festigkeit und der prozentualen Retention der anfänglichen Festigkeit bei zunehmender Dosiermenge. Jedoch war die Verringerung der anfänglichen Festigkeit nicht so gross wie diejenige bei den anderen Behandlungen, obgleich ein befriedigender Endpunkt, das heisst, eine befriedigende prozentuale Verringerung der Festigkeit in vivo, erreicht wurde. Bei Proben, die mit der Kobalt-60-Gammastrahlung mit 2,5 oder 5,0 Mrad behandelt worden waren, wurde eine ähnlich in vivo-Festigkeit und Festigkeitsretention erhalten wie bei Proben, die 30 Minuten in Wasser gekocht worden waren. Die bestrahlten Proben zeigten höhere Grundlinienfestigkeiten, und es wurde gefunden, dass sie eine angemessene Lagerbeständigkeit haben.

Das befriedigendste Mittel zur Herabsetzung der Festigkeitsretention in vivo von chirurgischen Vorrichtungen, die dazu bestimmt sind, im Körper eine Stütz-, Halterungs- oder Verstärkungsfunktion auszuüben, und die aus Polyglycolsäure bestehen, verglichen mit herkömmlichen mit Ethylenoxid sterilisierten Vorrichtungen, ist die Kobalt-60-Gammastrahlungsbehandlung. Diese Ergebnisse sind überraschend und konnten nicht vorausgesagt werden, da es bekannt ist, dass die Reaktion von Polyglycolsäure auf Strahlung von der Reaktion anderer Polymerer verschieden ist. Überdies verringert die Behandlung mit siedendem Wasser zwar die Festigkeit, ergibt aber keine Beständigkeit, während die Bestrahlungsbehandlung wohl eine Beständigkeit hervorruft.

Obgleich der verwendete Füllstoff Bariumsulfat war, ist es für den Fachmann klar, dass der Füllstoff auch Calciumcarbonat, Tricalciumphosphat, Magnesiumoxid, Glaskugeln oder nicht aus Polyglycolsäure bestehende Fasern umfassen kann. Auch ist es für den Fachmann klar, dass das Polymer ein Glycolsäurehomopolymer oder ein Glycolsäurecopolymer sein kann. Wenn das Polymer ein Copolymer ist und eines der Monomeren Glycolsäure ist, kann das andere aus Lactiden, Lactonen, Oxalaten oder Carbonaten gewählt sein. Die Lactide können Polymilchsäure sein, das Lacton kann ϵ -Caprolacton sein, und das Oxalat kann Ethylenoxalat sein. Das Carbonat kann Trimethylencarbonat sein. Wenn die Polymere Copolymere sind und eines der Monomere Glycolsäure ist, kann das andere Monomere 1,4-Dioxanon sein.

Obgleich die Erfindung mit spezieller Bezugnahme auf eine Darmanastomosievorrichtung erläutert worden ist, versteht es sich, dass sie auch auf andere chirurgische Vorrichtungen, die dazu bestimmt sind, im Körper eine Stütz-, Halterungs- oder Verstärkungsfunktion auszuüben, und die aus Polyglycolsäure bestehen, angewandt werden kann, wenn es erwünscht ist, dass die Vorrichtung zerfällt, das heisst, zu Bruchstücken abgebaut wird, und zwar vor dem Zeitpunkt, in dem sie resorbiert werden würde. Somit ist die Erfindung anwendbar auf Polyglycolsäureprothesen, wie chirurgische Wundklammern und sonstige Klemm- und Halteorgane sowie rohr- bzw. schlauchförmige Stützorgane, Implantate und stenotische Vorrichtungen und andere chirurgische Vorrichtungen, bei denen es erwünscht sein kann, einen Festigkeitsverlust in einem bestimmten Zeitpunkt während des Heilungsprozesses vor der Resorption des Polymeren selbst zu haben. Für den Fachmann ist es auch ersichtlich, dass, wie die Daten zeigen, durch Variieren bestimmter Behandlungsparameter, wie Bestrahlungsmengen und Dosierungsraten, die Wirkung auf die in vivo-Retention von Eigenschaften variiert werden kann.

40

45

50

55

60

65