

# ANGEWANDTE CHEMIE

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

82. JAHRGANG 1970

HEFT 10

SEITE 367—400

## Makromolekulare Chemie und Medizin

Von Garth W. Hastings<sup>[\*]</sup>

*Makromolekulare Stoffe werden in der Medizin als Material und als Reagentien verwendet. Als Material dienen die Polymeren beispielsweise zum Ersatz von Weichteilen, Gefäßen und Knochen sowie als Klebstoffe. Als Reagentien treten die Makromoleküle in Wechselwirkung mit dem lebenden Gewebe und nehmen aktiv an den Reparaturprozessen teil.*

### 1. Einleitung

Obwohl makromolekulare Materialien schon vor langer Zeit in der Chirurgie verwendet wurden (z.B. 1890 Celluloid), brachten erst die letzten zehn Jahre wirkliche Fortschritte auf diesem Gebiet. Dies beruht zum Teil darauf, daß sich das Konzept der chirurgischen Versorgung gewandelt hat: anstelle der Ausbesserung von Schäden werden jetzt Wiederherstellung oder Ersatz kranker oder beschädigter Organe angestrebt.

Die Nachteile bei Organtransplantationen – mangelnde Verfügbarkeit und schwierige Lagerung menschlicher Organe sowie mögliche Abstoßungsreaktionen – ließen die Verwendung nichtbiologischer Materialien wünschenswert erscheinen. Bereits im 16. Jahrhundert waren permanente Implantate aus Metall für den menschlichen Körper in Gebrauch. Auch heute – und sicherlich auch in Zukunft – spielen Metalle eine sehr wichtige Rolle in der Chirurgie. Wenn mechanische Stärke und Widerstandsfähigkeit gegenüber der Umgebung im Körper benötigt werden, bieten Metalle zweifellos eine günstige Lösung. Ihre Nachteile stimulierten aber die Suche nach anderen Materialien. Einige Autoren beobachteten, daß metallische Implantate korrodierten. Schwerwiegender ist, daß man das Metall nicht den Eigenschaften des Gewebes anpassen kann, in das es eingebettet wird.

Beispielsweise unterscheiden sich die mechanischen Eigenschaften und die Reibung in einem normalen Hüftgelenk stark von denen in einer Gelenkprothese, in der sich zwei Metall-

oberflächen berühren. Da die Gewebe entfernt worden sind, die normalerweise die Synovialflüssigkeit erzeugen, könnte das Gelenk außerordentlich schlecht geschmiert sein. Es ist auch sehr fraglich, ob man überhaupt erwarten darf, daß die Synovialflüssigkeit die harte, undurchdringliche Metalloberfläche schmieren kann, wenn man sie mit der elastischen, schwammigen Knorpelsubstanz vergleicht, die die Gelenkschmiere in den Hohlräumen enthält<sup>[1]</sup>. Als weiterer Nachteil von Metallen ist ihr großes Gewicht anzusehen.

### 2. Die Wahl des makromolekularen Materials

Die günstigsten mechanischen, thermischen, elektrischen und optischen Eigenschaften synthetischer organischer Polymerer führten nicht nur zu vielfältigen Anwendungen, u.a. auf dem Textil-, Gummi- und Klebstoffgebiet, sondern legten auch die Prüfung dieser Materialien für medizinische Verwendung nahe. In der Natur bilden organische Polymere nicht nur das Gerüst der lebenden Organismen, sondern die Polymeren – wie wasserlösliche Proteine, Polysaccharide und Nucleinsäuren – sind auch Träger der Lebensfunktionen. Die Verwendung organischer Makromoleküle zum Ersatz beschädigter Gewebe lag nahe, nachdem die Rolle der Makromoleküle in der Natur offenkundig geworden war.

Synthetische Makromoleküle können in der Medizin als Material oder als Reagentien verwendet werden. Bei der ersten Möglichkeit sind mechanische Eigenschaften und Biostabilität am wichtigsten. Die moderne makromolekulare Chemie versucht, Eigenschaften und Struktur der Polymeren zu korrelieren. Es ist bereits möglich, das Verhalten neuer Polymerer

[\*] Dr. G. W. Hastings  
Department of Polymer Science  
University of New South Wales  
Sydney (Australien)

[1] J. Charnley, New Scientist 6, 60 (1959).

recht genau vorherzusagen und Materialien für besondere Zwecke weitgehend nach Wunsch zu konzipieren. Dadurch wird ein rein empirisches Vorgehen bei den Synthesen unnötig, und auch die Verarbeitung der Makromoleküle lässt sich vereinfachen, weil Weichmacher und andere Zusätze in das Molekül „eingebaut“ werden können. Strukturvariationen ermöglichen es, ein Material den Erfordernissen der chirurgischen Technik und den Bedingungen im Körper anzupassen (s. Abb. 1 und Tabelle 1).

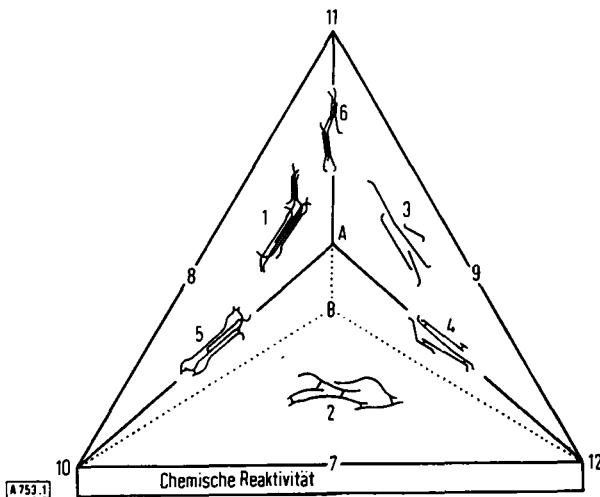


Abb. 1. Struktur-Eigenschafts-Pyramide für chirurgisch verwendete Polymere (s. dazu Tabelle 1).

Die Makromoleküle können aber auch als chemische Reagentien betrachtet werden. Nach dieser Ansicht dienen sie als Katalysatoren oder als Stabilisatoren bei der Reparatur des Körpers und nehmen aktiv an den Funktionen des Organismus teil. Diese Möglichkeit wurde bis vor kurzem im Hinblick auf die Chirurgie nur wenig berücksichtigt, wurde aber in der Forschung verfolgt. Die Struktur der Proteine, die Wirkungsweise der Enzyme und die Natur der dabei oder bei immunologischen Reaktionen beteiligten Gruppen können an synthetischen makromolekularen Analoga studiert werden.

Dieser „Reagens“-Aspekt wurde wohl deshalb in der Chirurgie wenig beachtet, weil hier hauptsächlich ein inertes Material gewünscht wurde. Darunter versteht der Chirurg kein Material ohne jede Reaktion mit dem Gewebe, sondern ein Material, dessen Reaktionen weder die Heilung noch die Wiederherstellung der Funktionen stören. Da einige Polymere diese Voraussetzungen nicht erfüllten (Polyurethane und Cyanacrylate, s. Abschnitt 3.2.2, 3.4, 4.3 und 4.2.2.1), wurden zunehmend völlig inerte Materialien angestrebt.

Es ist angeregt worden, daß die Food and Drug Administration in den USA nur inerte Materialien für den Gebrauch als Prothesen freigibt. Durch diesen Vorschlag könnte die Verwendung von Kunststoffen in der Medizin drastisch eingeschränkt werden, falls sich die Forschung daraufhin mit der Suche nach nicht-reaktiven Polymeren begnügen. Jedes implantierte Material ruft eine Entzündung im Gewebe hervor; dies ist die normale Abwehrreaktion des Körpers gegenüber Reizungen physikalischer (z. B. Verbrennungen), chemischer (z. B. Gifte) oder bakterieller Art. Der Einschnitt des Skal-

Tabelle 1. Zusammenstellung potentiell in der Chirurgie verwendbarer Polymerer. Die Kombination mehrerer Charakteristika der Makromoleküle erlaubt beträchtliche Veränderungen der Eigenschaften. (Die Zahlen und Buchstaben in der ersten Spalte beziehen sich auf Abb. 1.)

Nr.	Art	Typische Materialien	Chirurgische Verwendung (falls möglich)
1	flexibel und kristallisierbar	Polyolefine Polyäthylen Polyvinylchlorid Polyamide	Material mit hoher Dichte für Gelenkersatz Katheter Nahtmaterial
2	vernetzt und amorph	vulkanisierter Naturgummi Silicongummi  Polyurethangummi Formalisierte Polyvinylalkohol  Epoxidharze	Schlüsselelemente, Herzklappenersatz Kunstglieder  Weichteilersatz (Schaum) Klebstoffe
3	versteifte Ketten-Substituenten  starres Gerüst	a) Polystyrol Polymethyl-methacrylat Polymethyl- $\alpha$ -cyanacrylat b) Polyimide Leiterpolymere Polycarbonate Epoxidharze	Gelenkprothesen (Verwendung eingestellt) Klebstoffe  Herzklappenersatz Klebstoffe
4	kristalline starre Ketten	Polyesterfasern Celluloseesterfasern	Arterienersatz (gewoben)
5	kristalline vernetzte Ketten	synthetischer Gummi, z. B. Neopren Kollagen  Proteine	Catgut-Nahtmaterial, rekonstituiert als Prothesen verschiedener Art
6	starre vernetzte Ketten	starre Epoxide	
A	starre Ketten, kristallin und vernetzt	modifizierte Cellulosefasern	
7	vernetzt, chemisch reaktiv	hydrophile Gele	Brustvergrößerung, implantierte Schläuche
8	kristallin, chemisch reaktiv		
9	steife Ketten, reaktiv	nicht-thrombogene Polycarbonate modifizierte Klebstoffe	Klebstoffe in der Zahmedizin
10	vernetzt, kristallisierbar, chemisch reaktiv		
11	kristallisierbar, starre Ketten, chemisch reaktiv	Charakteristika der natürlichen Makromoleküle wie Enzyme, Viren und immunologisch wirksame Verbindungen	
12	vernetzt, starre Ketten, chemisch reaktiv		
B	starre Ketten, vernetzt, kristallin und reaktiv	Kombination aller Eigenschaften	

pells verursacht ebenso eine Entzündung wie das Nahtmaterial; in diesen Fällen geht sie aber wieder vorüber.

Implantate, die im Körper verbleiben sollen, dürfen keine irreparablen Gewebeschäden verursachen, und das Material darf auch auf lange Sicht nicht schädlich – z.B. carcinogen – wirken. Da es vorteilhaft sein kann, eine Reaktion zwischen Implantat und Gewebe hervorzurufen, z.B. zur Verstärkung einer geklebten Stelle, halten wir es für besser, „inert“ durch „benign reaktiv“ zu ersetzen oder von einem „benign reaktiven Material“ zu sprechen.

Zur Zeit ist noch nicht sicher, ob irgendein Kunststoff seine vorgesehene Funktion während der vollen Lebenszeit des Empfängers ausüben wird.

### 3. Chirurgische und biochemische Probleme

Der Verschiedenheit der chirurgischen Probleme kommt die Vielseitigkeit der Kunststoffe sehr entgegen. Bei „Vielseitigkeit“ sollte man bedenken, daß in der Industrie gebräuchliche Namen wie PVC keineswegs ein definiertes Material bezeichnen. Nimmt man die Komplikationen durch Zusätze für die Verarbeitung oder durch Verunreinigungen während der Herstellung sowie durch Monomere oder Polymerisationskatalysatoren hinzu, so ergibt sich, daß eines der akutesten Probleme die Spezifikation und Standardisierung des polymeren Materials ist, das in der Medizin verwendet werden soll<sup>[2]</sup>. Dazu muß das Verhalten des Materials gegenüber seiner biochemischen Umgebung – einschließlich des Abbaus – kritisch geprüft werden.

#### 3.1. Kontakt mit der Haut oder temporärer Gewebekontakt

Der Kontakt mit der Haut oder der temporäre Kontakt mit dem Gewebe stellt die geringsten Anforderungen an das Polymere; allerdings nimmt die Zahl der geeigneten Polymeren bei Kontaktzeiten über einige Stunden ab. Es ist bekannt, daß Dermatosen in der Kunststoffindustrie eine häufige Berufskrankheit sind<sup>[3,4]</sup>.

Wenn ein auf der Haut getragener Kunststoffgegenstand eine Reaktion hervorruft, so kann sie auf dem Abrieb seiner rauen Oberfläche beruhen und durch Änderung von Form und Größe der Füllstoffteilchen beseitigt werden. Eine chemische Ursache könnte in Rückständen toxischer Katalysatoren oder anderer Zusätze zu finden sein. Nicht umgesetzte Amine, die bekanntlich Dermatitis hervorrufen, können aus gehärteten Epoxidharzen ausgelaugt werden.

[2] In den USA prüft zur Zeit das Komitee F-4 der ASTM Verfahren zur Bewertung von Kunststoffen für chirurgischen Gebrauch. In Australien beschäftigt sich das Komitee MD3 der Standards Association of Australia und in England ein Komitee des Gesundheitsministeriums mit diesem Problem.

[3] R. Lefaux: Chemie und Toxikologie der Kunststoffe. Krausskopf-Verlag, Mainz 1966.

[4] D. Kenwin Harris, Chem. and Ind. 1968, 236.

Beim Kontakt mit dem Gewebe ist das Implantat zusätzlich Enzymen und anderen abbauenden Systemen ausgesetzt; die Anwesenheit der Gewebsflüssigkeiten erhöht die Wahrscheinlichkeit, daß toxische Substanzen ausgelaugt werden.

An ein Implantat für kurzzeitige Anwendungen (weniger als ca. 7 Std.) sind die gleichen Anforderungen wie an einen Gegenstand für Hautkontakt zu stellen, wenn die Oberfläche des Implantats nicht z.B. durch ausgeschwitzten Weichmacher stark verunreinigt ist oder leicht auslaugbare Komponenten enthält.

Bei längeren Anwendungen, etwa bis drei Wochen, können Störungen durch ausgelaugte toxische Bestandteile und durch den Abrieb der Oberfläche auftreten. Der erste Fall wird durch Polyvinylchlorid-Vorrichtungen, wie sie z.B. für Infusionen verwendet werden, aus verschiedenen Quellen illustriert. 25 von 48 zeigten im Tierversuch toxische Reaktionen, die wahrscheinlich auf die stabilisierend wirkenden Organometall-Verbindungen zurückzuführen sind<sup>[5]</sup>.

Sogar durch die Sterilisation kann entzündungsförderndes Material eingebracht werden. Gasförmiges Äthylenoxid, das von Kunststoffen rasch aufgenommen wird, bewirkt Hämolysen<sup>[6]</sup>, die auf seiner schnellen Reaktion mit den Amino- und Hydroxygruppen der Proteine beruht. Ein anderes sterilisierendes Gas,  $\beta$ -Propiolacton, wird als Carcinogen verdächtigt<sup>[7]</sup>. Kontaktlinsen aus Acryl-Polymeren können bis zu 7% einer sterilisierenden quartären Ammoniumhalogenid-Lösung aufnehmen, die Entzündungen der Hornhaut hervorrufen kann<sup>[8]</sup>.

Toxische Bestandteile lassen sich durch gute Arbeitsvorschriften, genaues Arbeiten und zuverlässige Kontrolle der Produkte vermeiden. Die Hauptschwierigkeit liegt zur Zeit im Fehlen von Standards.

Beim zweiten Effekt, der Wirkung der Oberfläche selbst, gibt es kaum präzise Korrelationen zwischen ihrer Morphologie und der Reaktion des Gewebes. Rauigkeit, vorstehende Füllstoffteilchen sowie harte Stellen stören vermutlich am meisten.

Entzündungen durch den Gebrauch von Kathetern sind zwar bekannt, aber nicht in Beziehung zur Art des verwendeten Kunststoffs gesetzt worden. Ein ernster Fall, der auf einem Oberflächeneffekt beruhen könnte, ist die Zerstörung des Kehlkopfes eines Kindes durch ein drei Wochen getragenes Endotrachealrohr<sup>[9]</sup>.

#### 3.2. Permanente Implantation

In diesem Abschnitt werden vor allem orthopädische und cardiovasculäre<sup>[10]</sup> Anwendungen diskutiert, bei denen wegen der schwer zugänglichen Stellen der Implantation die Anwendungsdauer nur durch die Lebenszeit des Empfängers und die Haltbarkeit des Materials begrenzt ist. Die Zahl der geeigneten Poly-

[5] W. H. Lawrence, J. L. Mitchell, W. L. Guess u. J. Autian, J. pharmac. Sci. 52, 958 (1963).

[6] T. Hirose, R. Goldstein u. C. P. Bailey, J. thoracic cardio-vasc. Surg. 45, 245 (1963).

[7] A. I. Walpole, Ann. New York Acad. Sci. 68, 750 (1958).

[8] B. Smith, D. Woodsmith, H. L. Gould u. J. M. Converse, Plastic reconstr. Surgery 34, 387 (1964).

[9] K. Little, Bio-Medical Engng. (9), 3, 404 (1968).

[10] B. Bloch u. G. W. Hastings: Plastics in Surgery. Thomas, Springfield, USA 1968.

meren ist viel kleiner, und darüberhinaus lassen die Reaktionen zwischen Implantat und Gewebe sich nicht gut verstehen. Es wird erwartet, daß die biophysikalische Lebensdauer – ohne Berücksichtigung von mechanischem Versagen oder Gewebereaktionen – 250000 Std. (ca. 30 Jahre) übersteigen kann. Die Aufgabe lautet nicht nur, adäquate Prothesen zu entwerfen, sondern dies auch zu tun, ohne die verfügbaren Materialien zu überfordern.

Aus der Industrie ist es bekannt, bei der Entwicklung neuer Textilfasern und neuer hitzebeständiger Werkstoffe chemische Prinzipien sowie Beziehungen zwischen Struktur und Eigenschaften der Materialien heranzuziehen. Obwohl Kunststoffe in der Chirurgie eine große Rolle spielen, sind sie im allgemeinen kaum systematisch entworfen und entwickelt worden.

Polydimethylsilan-(Silicon-)Elastomere wurden eingehend auf ihre Eignung als nichtreaktives Implantat-Material untersucht<sup>[11]</sup>. Studien an blutverträglichen Polymeren ermöglichten ein systematischeres Vorgehen (s.u.), und Versuche zur Verminderung der Toxizität von Klebstoffen auf Basis von  $\alpha$ -Cyanacrylaten führten zur Anwendung höherer Ester. Es gibt aber immer noch große unverstandene Bereiche in der Chemie dieser Verbindungen und schlecht erhärtete Schlußfolgerungen.

### 3.2.1. Weichteilersatz

Ein Weichteilersatz muß nicht nur ungiftig und auf die Dauer biostabil sein, sondern auch in den Konturen und der Weichheit mit dem natürlichen Gewebe übereinstimmen. Die letzten beiden Anforderungen werden am besten von Schäumen erfüllt, besonders solchen mit geschlossenen Poren, die übermäßiges Einwachsen des natürlichen Gewebes und damit Hartwerden verhindern. Als Alternative wurden viskose Polydimethylsiloxane in Säckchen aus Elastomeren verwendet<sup>[12]</sup>.

### 3.2.2. Verwendung im Cardiovasculärsystem

Bei Prothesen im Cardiovasculärsystem sind die Probleme schwieriger, weil die Reaktion mit dem Blut hinzukommt. Es müssen nicht nur die mechanischen Eigenschaften der Blutgefäße nachgeahmt werden – Elastizität für den normalen Durchfluß des Blutes, Flexibilität ohne Einknicken, soviel Porosität, daß das Gewebe einwachsen kann, aber so wenig, daß kein Blut austritt – sondern die Oberflächen müssen auch so beschaffen sein, daß die Blutplättchen nicht beschädigt werden und nicht an der Wand haften bleiben.

Beim Herzkappenersatz ist die korrekte Hämodynamik von der Form der Prothese, aber auch von Wechselwirkungen zwischen Blut und Kunststoff abhängig. Eine Voraussetzung für die Wahl des Materials ist seine Beständigkeit gegenüber den Bewegungen der künstlichen Herzklappe, aber selbst eine gut konstruierte Prothese kann in kurzer Zeit versagen, wenn das Blut in ihr gerinnt. Die Oberflächeneigenschaften

[11] Das Dow Corning Center for Aid to Medical Research, Midland, Mich., USA, gibt regelmäßig Veröffentlichungen über die Anwendung von Siliconen in der Chirurgie unter dem Titel „The Bulletin“ heraus.

[12] J. R. Lewis, Plastic Reconstr. Surgery 35, 51 (1965).

des Polymeren hängen von Härte und/oder Rauigkeit sowie Art und Ladung der an der Oberfläche befindlichen Gruppen ab, ferner vom Anteil an kristallinen und amorphen Bereichen.

Jedes Kunststoff-Implantat wird die natürliche Umgebung ändern und auch die Strömung und die Eigenschaften des Blutes beeinflussen. Wenn normale Blutgefäße verkalken, so führen die harten Stellen zu Änderungen der Blutbestandteile. Der Adhäsion von Blutplättchen folgen die Ablagerung von Fibrin und die Bildung eines Gerinnsels. Wenn die harten Stellen klein sind, kann das Gerinnse während der normalen Reparaturprozesse in eine neue Gefäß-Auskleidung einbezogen werden. Bei großen Stellen kann das Gerinnse größer werden und das Gefäß verstopfen, oder Teile des Gerinnsels können sich lösen und eine Embolie verursachen.

Wird eine Kunststoffprothese benutzt, treten ähnliche Veränderungen auf, nur ist die Wahrscheinlichkeit der Selbstheilung geringer. Durch die Poren des Kunststoffs können Zellen eintreten und das synthetische Blutgefäß mit einer ähnlichen Schicht wie in natürlichen Gefäßen überziehen<sup>[13]</sup>.

Bei großen Ersatzstücken besteht die Gefahr, daß sich nur die Enden derart überziehen, und die Wahrscheinlichkeit einer Embolie nimmt zu.

### 3.2.3. Anwendungen in der Orthopädie

Implantate für orthopädische Zwecke müssen Belastung und Bewegung vertragen können. Während für die Reparatur von Knochenbrüchen vorwiegend Klebstoffe verwendet werden, braucht man für den Ersatz von Gelenken dimensionsstabile Kunststoffe, die keine Ermüdungserscheinungen zeigen und sich als tragende Oberfläche in Kontakt mit normalem Knorpel (einem System aus fibrösem Kollagen und Polysacchariden), einem anderen Kunststoff oder einem Metall eignen (s. auch Abschnitt 1).

Wenn man 1 km geht, wird ein Hüftgelenk etwa 600-mal beansprucht. Da die Kraft auf ein Gelenk dabei dem fünf- bis siebenfachen des Körpergewichtes entspricht, bedeutet dies beim Erwachsenen eine fortgesetzte Belastung mit 300 bis 500 kg. Der innere Aufbau eines Knochens ist den mechanischen Erfordernissen angepaßt; der Elastizitätsmodul kann von Ort zu Ort variieren. Die Anpassungsfähigkeit des Körpers ist enorm. Ein Implantat kann weder die mechanischen Eigenschaften lebender Körpersubstanz noch die Fähigkeit zur Selbstheilung oder Selbsterneuerung haben.

Ein Klebstoff für den Knochen muß unter ungünstigen Bedingungen angewendet werden. Die Umgebung ist naß und enthält Blut, und außerdem werden die zu verklebenden Oberflächen durch das fettige Knochenmark verunreinigt. Es verbietet sich von selbst, hohen Druck und hohe Temperaturen zur Aushärtung heranzuziehen. Klebstoff-Lösungen lassen sich nicht verwenden; wässrige Lösungen werden im Gewebe nicht hart, und organische Lösungsmittel sind gewöhnlich giftig. Die Auswahl ist auch dadurch eingeschränkt, daß der Klebstoff bei Körpertemperatur aushärten muß, außerdem muß er ungiftig und schwach exotherm sein.

### 3.3. Der Einfluß des Implantats auf das Gewebe

#### 3.3.1. Zusatzstoffe

In der Chirurgie sollten stets möglichst reine Kunststoffe verwendet werden. Wie bereits erwähnt, enthalten industriell brauchbare Materialien auch ver-

[13] J. H. Harrison, Amer. J. Surgery 95, 3 (1958).

schiedenartige niedermolekulare Bestandteile. Nicht umgesetzte Monomere oder Initiatoren, Formentrennmittel und Schmiermittel sind üblich, aber ebenso Antioxidantien, Weichmacher und andere Zusätze. Obwohl flexibles Polyvinylchlorid mit 40–60% Zusätzen sich daraus für nicht in der Medizin verwendete Schläuche eignen mag, ist damit noch nichts über seine Eignung als Implantat gesagt. Sogar die Zulässigkeit als Verpackungsmaterial für Lebensmittel bietet keine Sicherheit. Der Toxizitätsquotient<sup>[14]</sup> und andere Standards<sup>[15]</sup> geben zwar Anhaltspunkte, aber man braucht genauere Informationen.

Im Material von Kathetern fand man äußerst toxische Zusatzstoffe<sup>[16]</sup>. Da derartige Vorrichtungen immer länger im Körper belassen werden, z. B. als blutdurchflossene Anschlußstücke für Arterien und Venen während der intermittierenden Dialyse bei Nierenversagen, sind sie demnach mehr oder weniger permanente Implantate. Das beste Material für Schläuche ist derzeit Silicongummi.

Zu diesen direkten Effekten kommen die indirekten von Hilfsgeräten und Behältern hinzu. Spritzen, Transfusionsvorrichtungen, Behälter zur Aufnahme und Sammlung von Arznei- und Nahrungsmitteln, sie alle bestehen aus Kunststoffen. Der Gummikolben einer Spritze hat z. B. Verunreinigungen an das Lösungsmittel in der Spritze abgegeben<sup>[17]</sup>. Bei einigen Herz-Lungen-Maschinen haben die Schläuche das durchströmende Blut beeinflußt<sup>[16]</sup>, und in einem Membran-Oxygenator erwiesen sich die extrahierte Klebstoffe als toxisch<sup>[18]</sup>.

Die Hauptrolle bei diesen indirekten Effekten spielt die Zeit. Im allgemeinen ist die Konzentration der herausgelösten Stoffe zwar niedrig, aber ihre Wirkungen könnten sich kumulieren und für einen ohnehin kranken Menschen bedrohlich werden. Das extrahierte toxische Material verursacht am häufigsten lokales Absterben von Zellen oder lokale Entzündungen. Wenn die Ursache nicht sehr geringfügig ist, breitet sich die Entzündung aus. Toxine oder Bakterien können Reaktionen des ganzen Körpers wie Fieber hervorrufen.

Bei Dermatosen werden die primäre Noxe (oder der auslösende Stoff) und die sensibilisierende Substanz unterschieden, allerdings nicht sehr scharf, weil eine auslösende Substanz manchmal auch sensibilisieren kann. Die auslösende Substanz wirkt direkt auf das Gewebe, physikalisch oder chemisch, wobei sie sich mit lebenswichtigen Bestandteilen verbindet oder diese entfernt. Beispiele für aggressive Noxen sind Oxidationsmittel (Peroxide), Lösungsmittel oder Emulgatoren für Fett (organische Lösungsmittel und basische Detergentien), Keratin-Lösungsmittel (Seifen) sowie proteinvernetzende oder gerbende Stoffe (Schwermetallsalze), die in manchen Kunststoffen enthalten sein können.

Die Wirkungsweise der Sensibilisatoren ist nicht so gut zu durchschauen; sie dürfte wahrscheinlich Antigen-Antikörper-

[14] 2. Bericht der Toxicity Sub-committee of the Main Technical Committee, British Plastics Federation, London 1962.

[15] Zur Illustration s. Berichte im Bundesgesundheitsblatt zwischen Bd. 1, Nr. 15, S. 235 (1958) und Bd. 6, Nr. 15, S. 239 (1963).

[16] J. Autian, Ann. New York Acad. Sci. 146, 255 (1968).

[17] M. A. Inchiosa jr., J. pharmac. Sci. 54, 1379 (1965).

[18] T. Hirose, R. Goldstein u. C. P. Bailey, J. thoracic cardio-vasc. Surgery 41, 404 (1963).

Reaktionen ähneln. Weil Histamin eine Reaktion hervorruft, nehmen manche Autoren eine histaminähnliche Struktur der Sensibilisatoren an<sup>[19]</sup>.

Für diese Untersuchungen wurden hauptsächlich Kontaktdermatosen in der Kunststoffindustrie herangezogen. Bei Polymeren für den Gebrauch in der Chirurgie sollten bekannte Noxen und Sensibilisatoren vermieden oder zerstört werden. So verwendet man z. B. bei der Herstellung von Epoxidharzen Polyamine oder Amin-Addukte, die weniger Dermatitis als andere Härter hervorrufen.

### 3.3.2. Das polymere Material

Bei den Reaktionen des Polymeren mit dem Gewebe müssen chemische und physikalische Wirkungen berücksichtigt werden. Das Problem der Carcinogenese, das beide Aspekte berührt, wird gesondert besprochen.

Die meisten chemischen Wirkungen gehen von geringen Mengen nicht-polymeren oder abgebauten Materials aus, das ausgelaugt wird. Polymere mit offensichtlich störenden chemischen Gruppierungen werden in der Chirurgie im allgemeinen nicht benutzt; eine Ausnahme bilden die als Klebstoffe verwendeten Alkyl- $\alpha$ -cyanacrylate. Ihre toxische Wirkung scheint allerdings mehr auf ihre Zersetzungprodukte im Körper als auf das Polymere selbst zurückzuführen sein. Bei der Zersetzung sollen sich Formaldehyd und ein Cyanessigester bilden<sup>[10, 20, 21]</sup> (vgl. Abschnitt 3.4 und 4.3).

Die elektrophile C≡N-Gruppe und die COOR-Gruppe am gleichen C-Atom tragen zur schnellen Polymerisation des Monomeren bei; es ist angenommen worden, daß die Polymerisation durch NH<sub>2</sub>-Gruppen der Proteine im Gewebe initiiert wird, wobei primär kovalente Bindungen zwischen dem Protein und der Endgruppe des Polymeren gebildet werden. – Chemische Bindungen zur Verstärkung der Adhäsion zwischen Polymeren und Gewebe werden auch in der Zahnheilkunde ausgenutzt<sup>[22]</sup>.

Die meisten in der Chirurgie verwendeten Kunststoffe haben polare Oberflächen, die Verunreinigungen von Herstellung und Bearbeitung zurückhalten, z. B. Öle, Formentrennmittel oder Fett von Fingerabdrücken. Sogar wenn die Oberfläche sauber ist, werden Sterilisationsmittel adsorbiert. Bei der Implantation können Gewebebestandteile bevorzugt absorbiert werden und dadurch die Oberflächeneigenschaften und die unmittelbare Umgebung des Implantats ändern. Wegen Koagulation und Hämolyse eignen sich viele Kunststoffe nicht für den Kontakt mit Blut. Die Oberfläche adsorbiert schnell die Proteine des Blutes, und das Blut kommt dadurch nicht mit einem Kunststoff, sondern mit einer Proteinschicht in Berührung. Weder die  $\xi$ -Potentiale<sup>[23]</sup> noch die Benetzbarkheit<sup>[24]</sup> des Polymeren können mit der Thrombogenität einer solchen Prothese korreliert werden.

[19] A. Tzaneck u. E. Sidi: Les dermatoses allergiques. La pathologie cutanée réactionnelle. Masson, Paris 1959.

[20] Plastics in Surgery, Proc. Sympos. in Wien, Sept. 1967. Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Wien 1968.

[21] F. Leonard, R. K. Kulkarni, G. Brandes, J. Nelson u. J. J. Cameron, J. appl. Polymer Sci. 10, 259 (1966).

[22] M. Buonocore, W. Wileman u. F. Brudevold, J. Dental Res. 35, 846 (1956).

[23] V. Mirkovitch, R. E. Beck, P. G. Andrus u. R. I. Leininger, J. Surgery Res. (9), 4, 395 (1964).

[24] H. Lampert: Die physikalische Seite des Blutgerinnungsproblems. Thieme, Leipzig 1931, zit. bei R. I. Leininger, R. D. Kalb u. G. A. Grode, Ann. New York Acad. Sci. 146, 11 (1968).

Die physikalischen Effekte der Polymeren auf das Gewebe lassen sich noch schlechter als die chemischen verstehen. Wichtig sind vor allem Oberflächeneffekte. Ein kleiner Bereich der Oberfläche kann für zahlreiche Eigenschaften verantwortlich sein. Man sollte denken, daß eine glatte Beschaffenheit wesentlich ist, aber z.B. die thrombogenen Eigenschaften hängen nicht davon ab. In diesem Fall ist die turbulenzlose Strömung durch die Prothese am wichtigsten<sup>[25]</sup>. Harte, hervorstehende Füllstoffteilchen, oxidierte, verhärtete Bereiche sowie Unregelmäßigkeiten, die beim Bearbeiten entstanden und härter oder weicher als ihre Umgebung sind, bilden potentielle Ursachen der Gewebeschädigung. Blutgefäße werden beschädigt, und örtliche Blutungen, Gerinnungsbildung und Einwachsen von fibrösem Gewebe führen zur Verkapselung des Implantats durch dickes Narbengewebe. In Extremfällen kann das Implantat durch die Gewebe wandern.

Die Kristallinität des Polymeren beeinflußt sein mechanisches Verhalten. So hängen die Eigenschaften von Polyäthylen nicht nur von seinem Molekulargewicht, sondern auch von seinem Gehalt an kristallinen Bereichen ab<sup>[26]</sup>. Die kristallinen Anteile der Cellulose werden wegen der dichteren und geordneteren Packung der Ketten langsamer als die amorphen Anteile hydrolysiert<sup>[27]</sup>. Die Dichteunterschiede zwischen beiden Bereichen, die zu Härteunterschieden an der Oberfläche führen, könnten für die Reaktionen der Zellen wichtig sein.

Das wichtigste Protein des Bindegewebes, Kollagen, kann aus Lösungen in verschiedenen Strukturen und entsprechend verschiedenen Kristallformen rekonstituiert werden<sup>[28]</sup>; nur eine von ihnen entsteht beim Animpfen gesättigter Kollagen-Lösungen mit Calciumphosphat. Diese Epitaxiebeziehung wurde *in vivo* bei der Verkalkung von Geweben beobachtet<sup>[29, 30]</sup>. Ähnlich könnten Gewebe mit gewissen Kunststoffen reagieren.

### 3.3.3. Carcinogene Eigenschaften

Die Implantation von Scheiben aus Bakelit (Phenol-Formaldehyd-Harz) in Ratten führte nach langer Zeit zu Sarkomen<sup>[31]</sup>. *Oppenheimer et al.* bemerkten als erste die Entstehung von Tumoren bei Ratten, deren Nieren mit Cellophanfolie umwickelt waren<sup>[32]</sup>.

Nach Ansicht dieser Arbeitsgruppe ist die Form des Implantats wichtiger als das Material. Es wurden z.B. Cellophan-, Fluorkohlenwasserstoff-, Glas-, Nylon-,

[25] F. J. Fry, R. C. Eggleton, E. Kelly u. W. J. Fry, Trans. Amer. Soc. artificial internal Organs 11, 307 (1965).

[26] R. B. Richards, J. appl. Chem. 1, 371 (1951).

[27] E. M. Fettes: Chemical Reactions of Polymers. Interscience, New York 1964, S. 59 ff, 322.

[28] R. D. Harkness, Biol. Rev. Cambridge philos. Soc. 36, 399 (1961).

[29] W. F. Neuman u. M. W. Neuman: The Chemical Dynamics of Bone Mineral. University of Chicago, Chicago 1958.

[30] J. Willems, Discuss. Faraday Soc. 25, 111 (1958).

[31] F. C. Turnes, J. nat. Cancer Inst. 2, 81 (1941).

[32] B. S. Oppenheimer, E. T. Oppenheimer u. A. P. Stout, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 67, 33 (1948).

Polystyrol-, Polyester- und Silicon-Elastomer-Folien, aber auch Folien aus Edelstahl, Silber und anderen Metallen verwendet. Eine Perforation der Folien verminderte die Tumorbildung stark; nach Implantation von Pulvern, Schwämmen oder Fasern bildeten sich praktisch keine Tumoren. Die Forscher nehmen physikalische Kräfte zwischen Kunststoff und Gewebe an und zeigen, daß der Tumor nach Einkapseln des Implantats durch eine Schicht aus fibrösem Gewebe selbst dann weiterwächst, wenn das Implantat entfernt worden ist<sup>[16, 33]</sup>. In einer früheren Arbeit<sup>[34]</sup> haben *Oppenheimer et al.* die unbefriedigende Hypothese des Eingriffs in den Stoffwechsel durch ausschließliche physikalische Hinderung diskutiert. Sie nehmen an, daß stattdessen chemische oder physikalisch-chemische Wechselwirkungen zwischen dem Polymeren oder seinen Abbauprodukten und den Zellbestandteilen stattfinden. Als carcinogen wurden reaktive Zentren oder Radikale – beides mögliche Abbauprodukte – angesehen.

*Hueper*<sup>[35]</sup> nimmt eine chemische Aktivierung an. Er konnte Krebsgeschwülste mit wasserlöslichen und wasserunlöslichen Polymeren erzeugen.

Die krebserzeugenden Radikale stammen wahrscheinlich nicht mehr von der Additionspolymerisation, denn sie müßten während der Verarbeitung deaktiviert werden. Radikale können auch keinesfalls zur Oberfläche diffundieren und dort mit dem Gewebe reagieren. Jedoch treten sie beim oxidativen Abbau normaler Polymerer auf, und da manche biologischen Oxidationen Ein-Elektronen-Schritte umfassen<sup>[36]</sup>, könnten diese den Abbau des Polymeren einleiten. Beim *in-vivo*-Abbau implantierten <sup>[14]C</sup>-Polyäthylens in Ratten erschien die Radioaktivität nach 26 Wochen im Urin<sup>[34]</sup>. Die carcinogene Wirkung ist demnach auf das Abbauprodukt zurückzuführen, vielleicht durch Hemmung radikalischer Vorgänge in der Zelle.

Man sollte sich bei diesen Ergebnissen aber immer vor Augen halten, daß bis jetzt am Menschen keine Tumoren als Folge implantierter Polymerer aufgetreten sind. Bei 8000 Frauen, die 16000 Schaumimplantate zur Brustvergrößerung erhalten, wurde keine einzige bösartige Geschwulst beobachtet<sup>[37]</sup>. Kürzlich ist angenommen worden, daß intrauterine Kontrazeptionsvorrichtungen aus Polyäthylen Cervixcarcinome auslösen können, doch fehlen Beweise<sup>[38]</sup>.

Die Hinweise auf die Tumorbildung stammen von Tierversuchen; es ist immer schwierig, Ergebnisse an kleinen Tieren (Ratten) auf den Menschen zu übertragen. *Oppenheimer* vermutet, daß Vorgänge, die sich bei der Ratte in zwei bis drei Jahren abspielen, beim Menschen 20 bis 30 Jahre benötigen, falls sie überhaupt eintreten. Die Risiken müssen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Die Verwendung von Kunststoffen für künstliche Herzklappen ist z.B. ein Fall, bei dem die Gefahr, wegen Ablehnung eines Kunststoff-Implantats zu sterben, viel größer als die Gefahr einer sich nach langer Zeit entwickelnden Krebsgeschwulst ist. Ein

[33] H. Nothdurft, Strahlentherapie, Suppl. 34, 14 (1956); Abh. dtsch. Akad. Wiss. Berlin, Kl., Med. 3, 98 (1960).

[34] B. S. Oppenheimer, E. T. Oppenheimer, I. Danishevsky, A. P. Stout u. F. R. Eirich, Cancer Res. 15, 333 (1955).

[35] W. C. Hueper, Arch. Pathology 67, 589 (1959).

[36] S. J. Leach, Advances Enzymology related Areas molecular Biology 15, 1 (1954).

[37] H. I. Harris, J. int. Colloquium Surgeons 35, 630 (1963).

[38] J. C. Ayre, Ind. Med. J. 34, 393 (1965).

Hüftgelenkersatz aus Kunststoffen stellt bei einem siebzigjährigen Patienten andere Probleme als bei einem Menschen in den Zwanzigern.

Die Art des krebsauslösenden Faktors ist noch unbekannt, und es ist auch noch nicht möglich, die physikalische oder „Festkörper-Oberflächen“-Carcinogenese von der chemischen Aktivierung zu trennen. Obwohl die Erfahrungen am Menschen gut sind, sollte der wahllose Gebrauch von Kunststoffen in der Medizin unterbleiben.

### 3.4. Der Einfluß des Gewebes auf das Implantat

Auf diesem Gebiet gibt es nur wenige Informationen, vermutlich weil man Veränderungen am Implantat erst nach langer Zeit nachweisen kann. Die Körperflüssigkeiten haben einen ähnlichen Ionengehalt wie verdünntes Meerwasser<sup>[39]</sup>; neben  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$  und  $\text{SO}_4^{2-}$  sind Sauerstoff und Kohlendioxid vorhanden, wenn auch in manchen nekrotischen Geweben anaerobe Verhältnisse herrschen können. Weitere Bestandteile sind Proteine und Polysaccharide sowie makromolekulare Komplexe, Verbindungen der Spurenelemente und schließlich Enzyme. In den Zellen kommen lokale pH-Änderungen vor.

Nur die stabilsten Polymeren bleiben bei der Dauerimplantation unverändert. Polyurethane werden stark abgebaut und werden deshalb nicht mehr zur Reparatur von Knochenbrüchen verwendet<sup>[40]</sup>. Nylon verlor bei der Implantation in drei Jahren etwa 80% seiner Zugfestigkeit. Bei Mäusen wurden Folien aus Polytetrafluoräthylen von Gewebe durchsetzt und wasserdurchlässig gemacht<sup>[41]</sup>. Andere Forscher fanden, daß das implantierte Material spröde wird<sup>[42]</sup>. Der schnelle Verschleiß der Gelenkpfanne in einer Hüftgelenkprothese aus Polytetrafluoräthylen – verbunden mit schweren Entzündungen des umgebenden Gewebes durch die abgescheuerten Teilchen – führte dazu, diese Technik aufzugeben<sup>[43]</sup> (s. u.).

Die Änderungen der Zugfestigkeit von Kunstfasern nach längerer Implantation in Hundearten sind in Tabelle 2 zusammengestellt<sup>[44]</sup>.

Tabelle 2. Abnahme der Zugfestigkeit (Z) bei der Implantation von Kunstfasern in Hundearten<sup>[44]</sup>.

Faser aus	Implantiert (Tage)	Abnahme der Z (%)
Nylon	1073	80.7
Dacron	780	11.4
Orlon	735	23.8
	670	1.0
Teflon	677	5.3
	675	7.0

[39] Documenta Geigy, Scientific Tables. Geigy, Basel 1956.

[40] I. Redler, J. Bone Joint Surgery 44a, 1621 (1962).

[41] J. Calnan, Nature (London) 191, 1017 (1961).

[42] R. I. Leininger: Plastics in Surgical Implants. ASTM, Philadelphia, Pa., 1965, Nr. 386, S. 71.

[43] J. Charnley, J. Bone Joint Surgery 45b, 622 (1963).

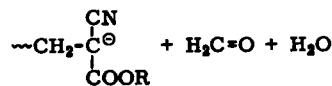
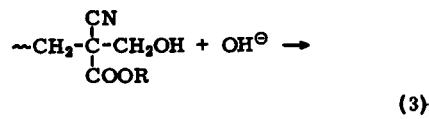
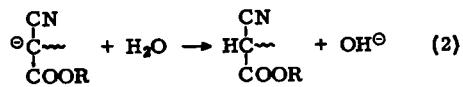
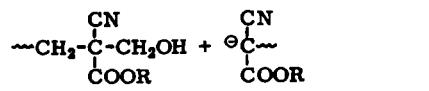
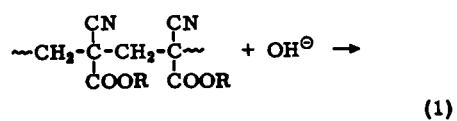
[44] J. H. Harrison, Surgery Gynecol. Obstetr. 108, 433 (1959).

[<sup>14</sup>C]-Polystyrol und [<sup>14</sup>C]-Polymethylmethacrylat zerersetzen sich wie [<sup>14</sup>C]-Polyäthylen (s. Abschnitt 3.3.3). Geschäumtes Polyvinylformal (Polyvinylalkohol mit Formaldehyd vernetzt) wurde nach der Implantation hart, weil die Poren mit Gewebe durchwachsen waren, und enthielt sogar Calciumeinlagerungen<sup>[45]</sup>. Dies wird auch in der Praxis der Brustvergrößerungen beobachtet. Der physikalische Charakter des polymeren Materials ist wichtig: die Kristallinität beeinflußt die Quellung in Wasser und dadurch die Hydrolysegeschwindigkeit<sup>[27, 46]</sup>.

Bälle aus Siliconum, wie sie in künstlichen Herzklappen verwendet werden, hat man immer als inert angesehen; in einigen Fällen haben solche Bälle in der Aortenklappe aber ihre Eigenschaften geändert<sup>[47]</sup>. Das Material trug anscheinend eine fettige Schicht; im Laboratorium konnten die Ergebnisse nicht reproduziert werden. Ein Fall mit tödlichem Ausgang ereignete sich, als der Ball den metallenen Haltekorb des Ventils durchschlug und in die Aorta kam. Der Ball hatte sich unregelmäßig abgenutzt und war opak geworden<sup>[48]</sup>.

Bei Klebstoffen für Gewebe und für andere Zwecke ist der überschaubare biologische Abbau vorteilhaft. Der Ersatz von Gefäßen durch einen Werkstoff aus Kollagen und Dacron ist ein Beispiel, bei dem die Prothese zunächst undurchlässig ist; der zunehmende Abbau des Kollagens erlaubt das Einwachsen von Gewebe, ohne daß das Gefäß undicht wird.

Klebstoffe auf der Basis von Alkyl- $\alpha$ -cyanacrylaten werden im Körper langsam zersetzt und vom Ort ihrer Verwendung entfernt. Diese Eigenschaft ist für Gefäß-Klebstoffe ideal, aber die Giftigkeit der Abbauprodukte schränkt die Verwendbarkeit dieser Ester stark ein. Tierversuche mit [<sup>14</sup>C]-markierten Implantaten zeigten, daß der Methylester schneller als die höheren Ester abgebaut wird und daß keine Abbau-



[45] A. W. Schwartz u. J. B. Erich, Plastic reconstr. Surgery 25, 1 (1960).

[46] S. M. Atlas u. H. F. Mark: Plastics in Surgical Implants. ASTM, Philadelphia, Pa. 1965, Nr. 386, S. 63.

[47] A. Starr et al., zit. in [16].

[48] S. G. G. Ablaza, G. Blanco, U. Maranhao u. H. Goldberg, J. thoracic cardiovasc Surgery 50, 401 (1965).

produkte im Gewebe gespeichert werden. Offenbar beruht die Toxizität auf der Bildung von Formaldehyd und einem Cyanacetat. Es wird angenommen<sup>[21]</sup>, daß die Hauptkette basenkatalysierter Hydrolyse unterliegt.

Weitere Zersetzung nach Gl. (2) soll Cyansäureester liefern. Vermutlich bauen sich bei den schwerer zersetzbaren höheren Estern niedrigere Konzentrationen dieser giftigen Produkte auf, und daher röhrt ihre geringere Toxizität. Der Isobutylester wird gegenwärtig für den klinischen Gebrauch erwogen<sup>[20]</sup>.

Wenn man den Abbauweg eines Polymeren unter biologischen Bedingungen kennt, kann man durch Strukturmodifikationen zu Polymeren mit besserem Verhalten kommen. So können Polyester, Polyurethane oder Nylon sauer, alkalisch oder enzymatisch hydrolysieren, und polymere Kohlenwasserstoffe lassen sich möglicherweise von Gewebebestandteilen oxidieren. Stets interessieren Ort und Schicksal der Fragmente sowie natürlich die Verschlechterungen des angegriffenen Kunststoffs.

Beispielsweise wurde ein Kugelkopf aus Polymethylmethacrylat in einer Oberschenkelkopf-Prothese nach *Judet* rissig und brüchig und damit unbrauchbar<sup>[10]</sup>. Bei einer Gelenkpfanne für den Oberschenkelkopf aus Polytetrafluoräthylen war der Abrieb so groß, daß der metallene Oberschenkelkopf sie durchstieß und in die Gewebe eingedrungene Fragmente Reizungen und toxische Reaktionen hervorriefen<sup>[43]</sup>. Bei manchen Polymeren und manchen Anwendungen dauert es zehn Jahre, ehe der Patient die schlechte Funktion der Prothese bemerkt. Meist treten die Fehler nach drei bis fünf Jahren auf. Demnach muß ein Versuch *in vitro* mindestens diese Zeit dauern.

Beim Royal National Orthopaedic Hospital in Stanmore (England) verwendeten *Scales* einen Apparat, der an einer Prothese die möglichen Bewegungen eines Hüftgelenkes ausführt<sup>[50]</sup>, wobei physiologische Flüssigkeiten als Schmiermittel dienen. Zur Simulation der chemischen Umgebung ist Eintauchen in 2-proz. Peressigsäure vorgeschlagen worden<sup>[49]</sup>.

### 3.5. Der Körper als Ganzes

Manchmal bleibt die widrige Reaktion auf ein Implantat nicht auf die umliegenden Gewebe beschränkt, sondern es kann z.B. Fieber als Allgemeinreaktion auftreten. Das Polymere kann auch eine Antigen-Antikörper-Reaktion hervorrufen. Lokale Verletzungen und Nekrosen bilden Infektionsherde, während die Infektion selbst den ganzen Körper betrifft. Auch derartige Reaktionen darf ein Implantat nicht verursachen.

Der biomechanische Entwurf z.B. einer Hüftgelenkprothese muß die gesamten angreifenden Kräfte während Ruhe und Bewegung berücksichtigen. Kunststoffe regenerieren sich natürlich nicht und passen sich auch nicht den wechselnden Anforderungen durch Wachstum oder Altern an. Der Körper muß sich aber ständig auf den Ersatz und seine andersartige Funktion einstellen. Dies kann zu ständigem Streß mit

[49] D. J. Lyman, Rev. macromolecular Chem. 1, 355 (1966).

[50] Übersicht: J. T. Scales, Proc. Instn. mechan. Engr. 181, Teil 3 (1966/1967).

Folgen für andere Organe und Gewebe führen. Wenn in der Zukunft kunstvollere Implantate entwickelt werden, können diese biophysikalischen Faktoren möglicherweise wichtiger als das verwendete Material sein<sup>[9]</sup>.

## 4. Verwendung von Kunststoff-Implantaten in der Chirurgie

### 4.1. Herz- und Gefäßchirurgie

Bereits 1759<sup>[51]</sup> wurde versucht, menschliche Arterien zu reparieren, aber die eigentlichen Arbeiten begannen erst Anfang dieses Jahrhunderts. Glas-, Gold-, Silber-, Gummi-, Aluminium- und paraffinbeschichtete Rohre oder Schläuche blieben aber nur eine begrenzte Zeit durchgängig<sup>[52]</sup>.

Zwischen 1944 und 1946 wurden Methylmethacrylat-Polymeren an Hunden getestet. Prothesen aus diesem Material führten unter günstigen Bedingungen nicht zu Thrombose. Dies waren die klassischen Arbeiten von *Hufnagel*, der eine starre, feste Röhre für die permanente Implantation verwendete<sup>[53]</sup>. Zur Thrombose-Verhütung wurde vorgeschlagen, z.B. die blutabstoßende Wirkung einer Paraffinauskleidung und die dadurch bewirkte längere Gerinnungszeit auszunutzen.

Da die Absorption von Wasser anscheinend die Gerinnung beschleunigte, wurden Kunststoffe vorgeschlagen, denen diese Eigenschaft fehlt. Auch sollte die Grenzfläche zum Gewebe oder Blut möglichst glatt sein. Toxizität und Gewebeverträglichkeit wurden ebenfalls berücksichtigt. Die genannten Kriterien reichen aber noch nicht aus, um die Thrombusbildung zu verhindern.

#### 4.1.1. Gefäßprothesen

1952 entwickelten *Voorhees* et al.<sup>[54]</sup> das Konzept poröser Arterienprothesen. Nylon (Polyamid), Polytetrafluoräthylen und besonders Dacron (Polyester) wurden am häufigsten dafür benutzt. Die Prothese muß biegsam sein, darf aber nicht knicken oder zusammenfallen. Es müssen nahtlose Schläuche angefertigt werden können, die sich gut schneiden, nähen und handhaben lassen. Das Ausmaß der Porosität wird noch diskutiert, aber einige Poren sind nötig, damit die zu Beginn abgeschiedene Fibrinschicht durch fibröses Gewebe ersetzt wird, das eine ähnliche innere Oberfläche wie im Wirtsgefäß schafft. Das Abknicken zu Beginn wird durch Verwendung von Schläuchen aus gekräuselten Fasern weitgehend vermieden. Wie man aus der Textiltechnologie weiß, kann sich nicht jedes Fasermaterial nach mehrmaliger Dehnung und Entspannung elastisch erholen; so scheidet z.B. Nylon für diese Zwecke aus.

[51] Hallowell, zit. in [10], S. 73.

[52] A. Carrel, Surgery Gynecol. Obstetr. 15, 245 (1912).

[53] C. A. Hufnagel, Arch. Surgery 54, 382 (1947).

[54] A. B. Voorhees et al., Ann. Surgery 135, 332 (1952).

Es muß noch berücksichtigt werden, ob die Poren Gewebe oder nur Ionen eindringen lassen sollen. Prothesen aus Edelmetallen wie Platin, bei denen keine Komplikationen durch Verunreinigung der Oberfläche auftreten sollten, führen rasch zu Gerinnseln, obwohl keine Ionen durchtreten können<sup>[55]</sup>. Zu große Durchlässigkeit für das Gewebe kann ein Nachteil sein. Prothesen mit festen Wänden werden erst entwickelt werden können, wenn bessere Oberflächen hergestellt werden können.

Ein bedeutender Fortschritt bei den porösen Gefäßprothesen ist die Verwendung extrem feiner Garnbündel (Gossamer-Konzept). Ein gestricktes Material mit 40 Maschen/Zoll (statt 22–30 Maschen/Zoll bei den üblichen Prothesen) ist dem natürlichen Gewebe recht ähnlich, obwohl auf den Gebrauch von Stretch-, Bausch- oder texturierten Garnen verzichtet wird. Das stark poröse Material verliert zu Beginn des Kontaktes mit dem Blut etwa 90% der Poren. Laboratoriums- und klinische Resultate sind vielversprechend.

Der Wunsch nach einer niedrigen Anfangsporosität und einer gesteigerten biologischen Porosität hat zur Entwicklung von Prothesen geführt, die mit einer absorbierbaren Schicht, z.B. aus Kollagen, ausgekleidet sind. Es ist das Ziel, ein Material für die Implantation zu entwickeln, das bei Kindern nicht das natürliche Wachstum hemmt und das während der Lebensdauer des Individuums keine Komplikationen verursacht.

#### 4.1.2. Herzklappen

Die wichtigsten Materialien für künstliche Herzklappen sind Polytetrafluoräthylen, Silicongummi, Polyester, Polymethylmethacrylat und Edelstahl. Es ist nicht nötig, daß die künstliche der natürlichen Herzklappe ähnelt, sofern sie nur zufriedenstellend arbeitet und weder Embolien noch Hämolysen verursacht. Öffnen und Schließen müssen sanft, aber schnell sein und möglichst wenig Turbulenz und Druckänderungen bewirken. Die Prothese sollte dicht schließen, ohne die Blutbestandteile zu schädigen.

Eine der ersten klinischen Anwendungen stammt von *Hufnagel* (1952)<sup>[56]</sup>. Er verwendete einfache Kugelventile aus Silicongummi; in einigen Patienten funktionierten sie nach 13 Jahren noch. Bekannter ist die Starr-Edwards-Prothese mit einem Ball aus Silicongummi in einem Haltekorb aus Edelstahl, der ein künstliches Stroma aus Tuch hat. *Hufnagel* entwickelte ferner eine künstliche Tricuspidalklappe aus siliconbeschichtetem Dacron. Beim Klappenvitil von *Gott*<sup>[57]</sup> sind die Klappen aus Teflongewebe, das am Drehpunkt mit Perkalgewebe verstärkt und mit Silicon beschichtet ist. Der Haltekorb besteht aus Polycarbonat. Teflon mit Polypropylen benutzt *Alvarez* in seiner Mitralklappenprothese. Die Smeloff-Cutter-Prothese hat ein doppeltes Gehäuse aus Titan. Nahtlose Ventile sind mit gebogenen, einziehbaren

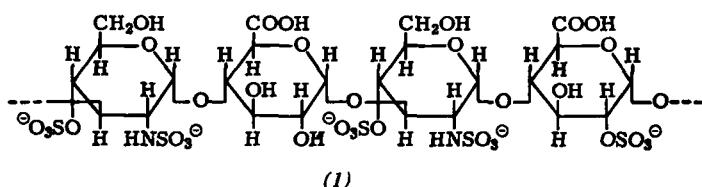
[55] P. N. Sawyer, zit. in S. A. Wesolowski et al., Ann. New York Acad. Sci. 146, 325 (1968).

[56] C. A. Hufnagel et al., Ann. New York Acad. Sci. 146, 262 (1968).

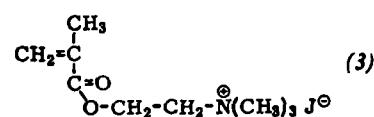
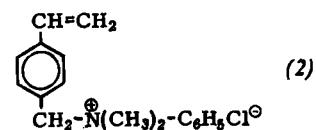
[57] V. L. Gott et al., J. thoracic cardiovasc. Surgery 48, 713 (1964).

Nadeln zum Ergreifen des Gewebes und mit Manschetten aus Silicongummi versehen. Bei diesen Herzklappen treten noch Probleme auf, die die Lebensdauer der Bälle oder Klappen und die Thrombusbildung betreffen. Zur Erhöhung der Lebensdauer verwendet *Hufnagel* ein Polypropylengewebe als innere Schicht der Klappen.

Der erste Schritt auf dem Wege zu nicht thrombogenen Kunststoffen war die Behandlung der Gott-Herzklappe mit Heparin<sup>[57]</sup>. Das Polycarbonat des Haltekörpers wurde mit Graphit und danach mit einer Benzalkoniumverbindung überzogen. An diese Oberfläche konnte Heparin (1) gebunden werden. Der Kunststoff war in vitro und in vivo nicht-thrombogen. Die klinischen Resultate sind vielversprechend.



Da Heparin mit quartären Ammoniumverbindungen unlösliche Komplexe bildet, hat man versucht, Polymere zu synthetisieren, die Heparin direkt binden. Chlormethylieren von Polystyrol mit  $\text{AlCl}_3/\text{ClCH}_2\text{OCH}_3$  in Nitrobenzol und anschließende Behandlung mit methanolischem Dimethylanilin gab ein polymeres quartäres Ammoniumsalz (2), das Natriumheparinat bindet.



Als polymerisierbares quartäres Ammoniumsalz bietet sich Trimethyl[2-(2-methyl-1-oxo-2-propenyl)ethyl]ammoniumjodid (3) an. Auch Copolymeren aus Butadien und Vinylpyridin sind quaterniert und mit Heparin behandelt worden (andere Kunststoffe vgl. [58]). – Endziel der Entwicklung ist der vollständige Organersatz.

#### 4.2. Orthopädie

##### 4.2.1. Prothesen

Die nicht besonders erfolgreiche Reparatur von Schädelverletzungen mit Celluloidscheiben im 1. Weltkrieg gehört zu den ältesten Versuchen auf diesem Gebiet. Gegen Ende des 2. Weltkrieges wurden Scheiben aus Acrylharz implantiert, die sich in einigen Fällen lockerten. Aus Polymethylmethacrylat bestand

[58] Leininger et al., siehe [24].

## 4.2.2. Klebstoffe

### 4.2.2.1. Polyurethane

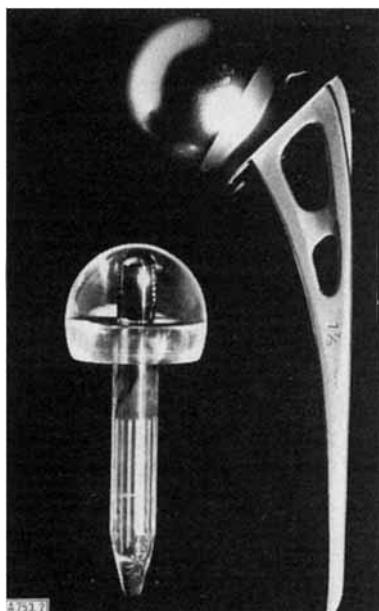


Abb. 2. Links: Oberschenkelkopf-Prothese nach *Judet* aus Polymethylmethacrylat. Rechts: Oberschenkelkopf-Prothese nach *Austin-Moore* aus Edelstahl. Die ersten Versuche zur Verwendung von Kunststoffen in der Hüftchirurgie waren wegen der starken Abnutzung der Oberflächen erfolglos [\*].

auch die Oberschenkelkopf-Prothese von *Judet* (s. Abb. 2)<sup>[10]</sup>, die aber Risse an der Oberfläche bekam und sich stark abnutzte. Die Risse könnten durch Spannungen hervorgerufen werden, die beim Befestigen des Schafts oder beim Einfügen in den Knochen auftreten, oder sie könnten auf einer echten Gewebereaktion beruhen. Da die Acrylpolymeren zum Kriechen neigen und mechanisch nicht stabil genug sind, sollte man sie nicht für stark belastete Prothesen verwenden.

Nylon wurde für Marknägel benutzt, und Membranen aus Nylon dienten zur Arthroplastik des Knie bei chronischer Arthritis<sup>[59]</sup>. Nylon eignet sich aber wegen zu starker Abnutzung nicht für Hüft- oder Schulterprothesen. Die abgescheuerten Nylonteilchen können eine zur Zerstörung des Knochens führende Gewebereaktion hervorrufen<sup>[50]</sup>. Mit Gewebe aus Dacron wurden Sehnen im Knie ersetzt. Polytetrafluoräthylen wurde zur Arthroplastik des Knie verwendet<sup>[60]</sup>, eignet sich aber wegen starker Abnutzung und wegen Absplitterns nicht als Hüftprothese<sup>[43]</sup>.

Polyäthylen hoher Dichte (Ruhrchemie-Hoechst RCH 1000) benutzt *Charnley* als Gelenkpfanne in Kombination mit einem Oberschenkelkopf aus Edelstahl zum vollständigen Ersatz des Hüftgelenks. Zum Verbinden der Ersatzstücke mit dem Knochen dient ein kalthärtendes Acrylharz. Bei sorgfältigem Arbeiten unter genauer Beachtung der Oberflächenqualität erhält man eine äußerst erfolgreiche Prothese. Sie nutzt sich zwar etwas ab, bewirkt aber noch nach vier bis fünf Jahren keine nachteiligen Gewebereaktionen.

[\*] Abbildung mit Genehmigung des Department of Medical Illustration, University of New South Wales and Teaching Hospital.

[59] J. G. Kuhn, J. Bone Joint Surgery 46a, 446 (1964).

[60] F. W. Taylor, J. Bone Joint Surgery 45b, 617 (1963).

Die Verwendung von Polyurethanschaum zum Fixieren von Knochenbrüchen ist sehr unterschiedlich beurteilt worden<sup>[40, 61]</sup>.

Die Bestandteile des Polymeren werden dabei durch einen Einschnitt in die Nähe der Bruchstelle gebracht, wo die Schaumbildung stattfindet. Der folgende Ersatz des Schaums durch Gewebe und die Absorption der Fremdbestandteile waren von Interesse; nach 12 Monaten blieben nur 1/4 bis 1/6 des Polymeren zurück. In den ersten Arbeiten wurde nichts über toxische Effekte berichtet. Später beobachtete man viele Fälle, bei denen die Knochen nicht zusammenheilten und Infektionen auftraten. Es war auch schwierig, die Härtung des Polymeren und die Haftung am Knochen reproduzierbar zu gestalten.

Die Probleme sind 1. geringe mechanische Stärke und Kohäsion, 2. unbekannte Art des Abbaus oder unbekannter Ausscheidungsweg der Abbauprodukte, 3. schwierige operative Entfernung des Schaums, 4. zahlreiche Komplikationen beim klinischen Gebrauch, 5. unliebsame Reaktionen mit dem Gewebe verzögerten die Vereinigung der Knochen durch Bildung von Taschen aus fibrösem Gewebe (Tierversuche).

Bei 51 Operationen (an 42 Patienten) führten nur neun zu einer guten Fixierung und Heilung des Bruches, während bei 37 der Kunststoff im Markraum brach oder sich lockerte. Bei 21 Entzündungen bildeten sich flüssigkeitsabsondernde Höhlungen.

### 4.2.2.2. Epoxidharze

*Golovin*<sup>[63]</sup> benutzte Epoxidharze als Klebstoff für die abgetrockneten Bruchstellen der Knochen, wobei er zusätzlich u. a. Knochenspäne zum Fixieren verwendete. Bei 32 Patienten wurde eine Heilung beobachtet. *Bloch* benutzte ursprünglich eine Manschette aus glasfaserverstärktem Epoxidharz<sup>[62]</sup> zur Vereinigung der Knochenenden und außerdem Marknägel aus Polyäthylen. Bei Schafen wurde die Funktion des Knochens rasch wiederhergestellt; nach zwei Tagen konnte der Knochen belastet werden. Bei zwei Patienten mit anfangs schneller Heilung trat in einem Fall eine Nekrose ein, während der andere nach nahezu zehn Jahren noch beschwerdefrei ist.

Wir haben später ein Harz mit Füllstoffen benutzt, um Oberschenkelkopf-Prothesen am Knochen zu befestigen<sup>[64]</sup>. Ein Patient überstand sogar einen schweren Sturz: Die Metallprothese verbog sich, aber der Klebstoff hielt (Abb. 3). Das Harz ist speziell für die Ad-

[61] M. P. Mandarino u. J. E. Salvatore, Arch. Surgery 80, 623 (1960).

[62] B. Bloch, J. Bone Joint Surgery 40b, 804 (1958).

[63] G. V. Golovin, Vestnik Kir. 83, 45 (1959).

[64] B. Bloch, G. W. Hastings u. G. R. Wallwork, Med. J. Australia, im Druck.

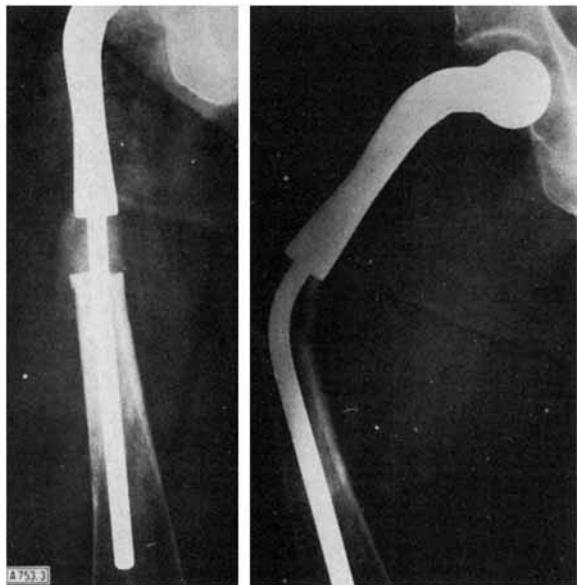


Abb. 3. Links: Zum Verankern dieser speziell entworfenen Hüftprothese im restlichen Knochen diente ein kaltaushärtendes Epoxidharz. Rechts: Gleiche Prothese zwei Jahre später nach einem schweren Sturz. Die geklebte Verbindung hielt, und der Schaft konnte gerade gebogen werden [64]. (Genehmigung zur Wiedergabe s. [\*] auf S. 376).

häsion an feuchten Oberflächen und das Aushärten in nasser Umgebung entwickelt worden. Als Härter wird Polyamid statt der toxischen Amine benutzt. Der Markraum des Knochens wird durch ein Nylonrohr vollständig gefüllt. Zur Sterilisation der Harzbestandteile und der Vorrichtungen dienten  $\gamma$ -Strahlen. Die Härtung findet etwa 1/4 Std. nach dem Einsetzen der Prothese statt; die Erwärmung ist zu vernachlässigen.

Reitz<sup>[65]</sup> fand an einem anderen Harz, daß die Härtung im Stratum nahe dem Knochen verzögert ist. Bei Kaninchen war seine Arbeitsweise mit einer glasfaser-verstärkten Manschette in einem Drittel der Fälle wegen mangelnder Haftung zwischen Knochen und Manschette nicht erfolgreich.

#### 4.2.2.3. Acrylharze

Das übliche kaltaushärtende System besteht aus festem pulverigem Polymethylmethacrylat mit einem Initiator sowie aus einem flüssigen Monomeren mit einem Amin als Aktivator. Beim Mischen quillt das Polymere, und nach ein paar Minuten polymerisiert das Monomere unter beträchtlicher Erwärmung zu einem ziemlich homogenen festen Stoff. Methylmethacrylat wurde bei der Neurochirurgie zur Cranioplastik verwendet<sup>[66]</sup>; viele Forscher beobachteten keine Komplikationen. Auch bei Aneurysmen hat es sich bewährt. 1951 bzw. 1953 wurde es zur Befestigung einer Hüftprothese aus Acrylharz bzw. Metall verwendet. Charnley hat diese Technik häufig benutzt und dabei große Mengen des Kunststoffs zum vollständigen Ausfüllen des Raums zwischen Knochen und Prothese eingeführt<sup>[67]</sup>. Bei 455 Fällen zeigten sich keine Reak-

tionen mit dem Knochen und keine Lockerung. Diese Methode soll den Abrieb von Knochen und Implantat verhindern und eine gleichmäßige Gewichtsverteilung gestatten. Andere Autoren berichteten über Schwierigkeiten beim Fixieren von Oberschenkelbrüchen in Kombination mit Nadeln und Platten<sup>[68]</sup>. Es sollte angemerkt werden, daß das freie Monomere giftig für das Gewebe zu sein scheint; Charnley verwendet es in Form eines Teiges. Reitz befestigte damit Oberschenkelkopf-Prothesen bei Hunden. Nur drei von 14 Prothesen waren zufriedenstellend, möglicherweise wegen schlechter Anpassung der Prothese oder wegen ungenügender Füllung des Knochens.

Aus diesen Beispielen geht hervor, daß sich Acrylharze offensichtlich für das Kleben von Knochen eignen. Modifikationen der Polymeren könnten die Haftung und die Anpassung an die Eigenschaften des Gewebes verbessern.

#### 4.3. Klebstoffe für Gewebe

An Klebstoffen für Gewebe wird seit etwa zehn Jahren gearbeitet. Auftrieb gaben die Erfolge beim Abdichten von Aneurysmen im Gehirn, bei denen die Haftung am Gewebe zufriedenstellte.

Klebstoffe erscheinen aussichtsreich, weil 1. eine schnelle Reparatur erreicht werden könnte, 2. die Möglichkeit einer dichten Verbindung besteht, 3. das Gewebe sich ohne Verzerrung verbinden ließe und 4. durch Alter oder Krankheit geschwächtes Gewebe repariert werden könnte. Das Klebemittel darf nicht toxisch und muß absorbierbar sein. Darüberhinaus ist sofortiges gutes Haften bis zur vollständigen Heilung nötig.

Die NH<sub>2</sub>-, OH- und COOH-Gruppen des Kollagens im Bindegewebe sind für die Reaktion mit einem Klebstoff verfügbar. Allerdings wird das in den Geweben vorhandene Wasser sich oft schneller umsetzen. Für das Härteln wird die Polymerisation von Monomeren oder von Oligomeren bevorzugt; das Entfernen von Lösungsmitteln ist weniger günstig, weil organische Lösungsmittel unerwünscht und wasserfest sind. Deswegen werden auch von Emulsionen ungünstige Ergebnisse erwartet. Erfolgversprechend erscheinen dagegen Klebstoffe, bei denen die Polymerisation durch körpereigene Stoffe initiiert wird. Die Härtungsgeschwindigkeit ist ebenfalls wichtig; so scheiden z. B. die langsam härtenden Epoxide zum Kleben von Weichteilen aus, obwohl sie wenig toxisch und wenig exotherm sind.

Methyl- $\alpha$ -cyanacrylat wurde als erste Substanz dieser Art bekannt und auf vielen Gebieten eingesetzt, z. B. für Anastomosen der kleinen Blutgefäße, nahtloses Kleben der Haut, Anbringen von „Flicken“ auf Arterien, Verstärkung von Nähten sowie bei der Nephrotomie und Knochenchirurgie.

Man nimmt an, daß die Polymerisation basenkatalysiert abläuft und schon durch Wasser, Alkohole, andere schwache

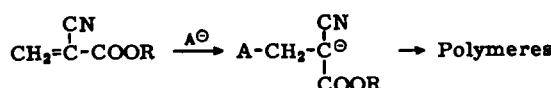
[65] K. A. Reitz, Acta chirurg. scand., Suppl. 1968, 388.

[66] Siehe [65], dort zit. Lit.

[67] J. Charnley, J. Bone Joint Surgery 46b, 518 (1964); 47b, 56 (1965).

[68] G. Scheuba, zit. in [65].

Basen und möglicherweise  $\text{NH}_2$ -Gruppen des Gewebes ausgelöst wird [21]. Sie benötigt nur wenige Sekunden. Die Alkyl- $\alpha$ -cyanacrylate sind mit zunehmender Kettenlänge des Alkylrestes ( $C_2$  bis  $C_{10}$ ) immer schwerer zu polymerisieren, aber anscheinend weniger toxisch (s. Abschnitt 3.2.2 und 3.4).



Die höheren Ester verteilen sich auf dem Gewebe schneller und vollständiger zu kontinuierlichen Filmen, und deshalb wird ihre Polymerisation auch schneller durch Wasser initiiert. Bei Untersuchungen auf destilliertem Wasser verhalten sich niedere und höhere Ester umgekehrt.

#### 4.4. Polymere Membranen

In vielen Körperteilen befinden sich makromolekulare Membranen von großer biologischer Bedeutung, besonders im Hinblick auf ihre selektive Permeabilität. Synthetische polymere Membranen wurden für Reinigungszwecke in künstlichen Nieren, Lungen und Lebern benutzt.

Künstliche Nieren (Anschlußstücke s. Abschnitt 3.3.1) enthalten Cellophanmembranen, die im wesentlichen als mikroporöse Barriere wirken. Die Selektivität für verwandte Moleküle ähnlicher Größe ist gering, es sei denn, sie hätten etwa die Größe der Poren, so daß die Wechselwirkung zwischen Polymerem, Oberfläche und Gelöstem die Wanderungsgeschwindigkeit beeinflußt. Diese ist gering, kann aber durch Vergrößern der Poren beim gleichzeitigen Dehnen des Celloidinfilms in zwei Richtungen vergrößert werden [43]. Die Porengröße von Celluloseacetatfilmen nimmt beim Desacetylieren zu.

Eine Membran, die mit den gelösten Molekülen in starker Wechselwirkung steht, könnte als Trennwand wirken. Es ist versucht worden, in Wasser quellbare derartige Trennwände zu entwickeln, die trotzdem mechanisch stabil sind. Dafür wurden Blockcopolymere herangezogen. Diese Polymeren bestehen aus zwei (oder mehr) Monomeren, die bei der Polymerisation jeweils für sich Makrosegmente ergeben, sodaß das Copolymer die Eigenschaften jedes der Bestandteile zeigt. Eine Komponente könnte demnach für die mechanische Stärke, eine andere für die Quellung und für die Trennfähigkeit sorgen. Die Molekülstruktur müßte es gestatten, eine gute Membran ohne „Nadelstiche“ durch Gießen aus der Lösung oder durch Schmelzpressen reproduzierbar herzustellen. Dies gelingt im allgemeinen nur bei linearen Molekülen. Wesentlich ist die Verträglichkeit mit Blut.

Blockcopolymere aus Polyoxyäthylenglykol und Polyäthylenterephthalat scheinen als Membran die geforderte Trennwirkung zu haben. Auch Polyoxyäthylenglykol-co-polyurethan mit seinen weniger hydrophoben Urethangruppen zeigte sich noch hydrophob [69] (Tierversuche s. [49]).

Als künstliche Lunge trennt die Membran Blut und Gas und nimmt am Austausch von Sauerstoff und Kohlendioxid teil. Polytetrafluoräthylen und Silicone scheinen zwar nach Permeabilität und Selektivität geeignet zu sein, doch wird das Blut — besonders auch durch die Turbulenz bei der erforderlichen hohen Fließgeschwindigkeit — geschädigt und kann gerinnen. Nicht-thrombogene Oberflächen wären der nächste Schritt auf dem Wege zu brauchbaren Oxygenatoren. Mit derartigen Membranen ließe sich der direkte Kontakt von Blut und Gas vermeiden.

## 5. Polymere als Reagentien

### 5.1. Bioplastisches Material

Der Name „Bioplast“ wurde natürlichen Polymeren gegeben, die sich für chirurgische Zwecke anwenden lassen. Die Polymeren können teilweise chemisch verändert sein, z.B. vernetzt, um die Biostabilität zu erhöhen, und/oder in eine andere Form gebracht sein, z.B. gepreßt. Die „Fibrin-Kunststoffe“ sind Beispiele für beides.

Eine typische Anwendung ist die Herstellung gepreßter Prothesen aus reinem Fibrin [70]. Bei der Arthroplastik der Hüfte konnte ein Oberschenkelkopf mit einem derartigen Implantat überdeckt werden. Nach sechs Monaten war das Fibrin absorbiert und durch gesunden Knorpel ersetzt. Auch Fibrinfilme [71] und -schäume [72] sowie regeneriertes Kollagen [73] sind verwendet worden.

Als Plasmaersatzstoff kann Gelatine vom ungefähren Molekulargewicht 37000 in wäßriger Lösung verwendet werden [10]. Bei der Reaktion mit Succinanhydrid bildet sie das stabile Präparat „Modified Fluid Gelatin“. Gelatineschwamm wird in der Chirurgie hauptsächlich als Hämostatikum oder als resorbierbarer Verband benutzt [74].

Die Anziehungskraft bioplastischer Materialien beruht darauf, daß sie dem Körper nicht völlig fremd und mit ihm besser verträglich sind als vollsynthetisches Material. Erfolgskriterium war die Fähigkeit, sich in das lebende Gewebe zu integrieren und seine Regeneration ohne antigene und entzündliche Reaktionen zu erlauben, während die mechanischen Eigenschaften erhalten bleiben.

### 5.2. Polymere als Hilfsmittel bei medizinischen Versuchen

Beim Studium der Muskelbewegungen werden die kontraktile Eigenschaften der Proteine unter dem Einfluß chemischer oder neurologischer Stimulanten untersucht. Viele der älteren Arbeiten wurden an Fasern wie Wolle oder Keratin mit röntgenographischen Methoden ausgeführt [75]. Dabei ergab sich, daß eine gefaltete  $\alpha$ -Form und eine gestrecktere  $\beta$ -Form existieren können. Quantitative Arbeiten waren aber selten. Mit synthetischen Polypeptiden bekannter Zusammensetzung ließ sich ein extraktes Strukturmodell der Polypeptid-Helix vorschlagen [76]. Die Struktur natürlicher Proteine konnte durch Vergleich der Röntgenogramme künstlicher und natürlicher Proteine aufgeklärt werden. Es ist dabei von Vorteil, daß sich die synthetischen Modelle nach Wunsch substituieren lassen. — Polymere mit eingebauten nicht-thrombogenen Gruppen eröffnen interessante

[69] D. G. Lyman et al., Trans. Amer. Soc. artificial internal Organs 11, 91 (1965).

[70] M. Gerendas, Therapia Hungarica 7, 8 (1959).

[71] F. D. Ingraham u. O. T. Bailey, J. Neurosurgery 1, 23 (1944).

[72] F. D. Ingraham u. O. T. Bailey, J. Amer. med. Assoc. 126, 680 (1944).

[73] D. G. Kline, Arch. Surgery 91, 924 (1965).

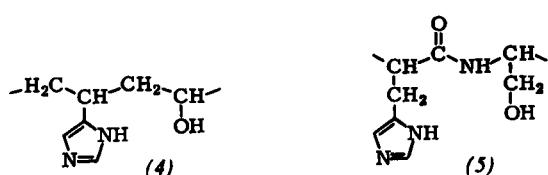
[74] H. A. Tucker, Absorbable Gelatin (Gelfoam) Sponge. An Annotated Bibliography, 1945–1965. Thomas, Springfield, USA, 1965.

[75] W. T. Astbury et al., Proc. Roy. Soc. (London), Ser. A 150, 533 (1935).

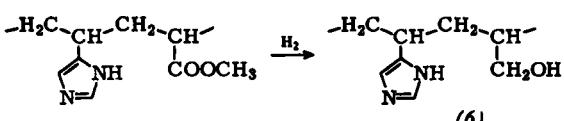
[76] M. F. Perutz, Nature (London) 167, 1053 (1967).

Möglichkeiten zum Studium der Blutgerinnung (s. Abschnitt 4.1.2):

Polymere wurden auch zum Studium der Enzymwirkung herangezogen, speziell der Wirkungsweise von Thiol-Gruppen<sup>[77]</sup>. Die proteolytische Aktivität von Enzymen, z.B. Papain, bleibt bekanntlich auch dann erhalten, wenn ein Teil des Moleküls entfernt wird, und scheint demnach eher auf der Wechselwirkung funktioneller Gruppen als auf der Wirkung des ganzen Moleküls zu beruhen. Zum Vergleich wurde die esterolytische Funktion von Copolymeren mit Imidazol- und Benzimidazolgruppen untersucht<sup>[78]</sup>. Vorversuche an Chymotrypsin zeigten, daß die Imidazolgruppe des Histidins das aktive Zentrum ist, dessen Wirkung durch eine benachbarte OH-Gruppe des Serins erhöht wird, die mit dem Imidazolrest einen Komplex bildet. Die synthetischen Vergleichspolymeren enthielten 4- (oder 5-)Vinylimidazol und OH- oder COOH-Gruppen. Man hoffte, die korrekte sterische Beziehung zwischen den genannten Gruppen durch die Anordnung der Polymerkette in Lösung festzustellen und daraufhin Polymere synthetisieren zu können, die aktiver als Imidazolverbindungen oder Polymere mit Imidazol- und ohne Seringruppen sind.

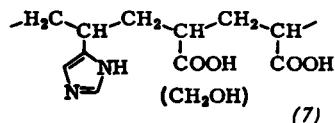


Ein hydrolysiertes Copolymeres (4) aus 4-Vinylimidazol und Vinylacetat ähnelt einem Peptid (5) mit benachbarter Histidin- und Seringruppe, nur ist die sekundäre Hydroxygruppe weniger reaktiv als die primäre im natürlichen Enzym.



[77] G. C. Overberger et al., J. Polymer Sci. 27, 381 (1958).

Die Verwendung von Methylacrylat und anschließende Reduktion liefert den gewünschten primären Alkohol (6). Polymere (7) mit einer zusätzlichen Säuregruppe können durch Terpolymerisation oder durch partielle Reduktion eines Acrylsäurecopolymeren mit benachbarten Carboxygruppen erhalten werden.



Die Hydrolyse von *o*-Nitro-phenylacetat und 4-Acetoxy-3-nitro-benzoësäure wurde von Poly-5(6)-vinyl-benzimidazol besser als von Poly-4(5)-vinylimidazol katalysiert; beide wirkten bei pH = 10 etwa 50-mal besser als Benzimidazol bzw. Imidazol.

Demnach ist sogar in einem Homopolymeren die räumliche Anordnung der Gruppen bedeutsam. Das Copolymer von 4(5)-Vinylimidazol mit Acrylsäure gestattet es, die Wirkung einer negativ geladenen Kette zu studieren. Bei elektrisch neutralen Estern ist das Copolymer nicht sehr effektiv; bei positiv geladenen Estern oberhalb pH = 9 stieg die Wirkung etwa auf das Vierfache. Umgekehrt eignen sich positiv geladene Ester (Copolymeres mit Methylimidazoliumgruppen) sehr gut zur Hydrolyse anorganischer Ester [79]. Die Bindung geladener Substrate durch entgegengesetzt geladene Polyanionen, die zu erhöhter katalytischer Aktivität benachbarter Gruppen führt, wurde durch Experimente bestätigt, bei denen ein hochgeladenes Polyanion vorzugsweise ein kationisches Substrat bindet und es dabei vor der Hydrolyse schützt. Die hydrolysierenden OH-Gruppen wurden von der Polymerkette abgestoßen.

Diesen speziellen Polymeren werden sicher andere folgen, die einige der Funktionen natürlicher Proteine übernehmen können und für die Chirurgie brauchbar sind.

Eingegangen am 7. August 1969 [A 753]

[78] G. C. Overberger et al., J. Amer. chem. Soc. 85, 3513 (1963); 87, 296, 4310 (1965).

[79] H. Morawetz et al., *Polymer Letters* 4, 409 (1966).

## **Entwicklung und Problematik der Chemie der Quecksilber-Stickstoff-Verbindungen**

**Von Dietrich Breitinger und Klaus Brodersen [\*\*]**

*Der Gruppe der Quecksilber-Stickstoff-Verbindungen sind in jüngster Zeit nur wenige relevante neue Spezies hinzugefügt worden. Vielmehr ist eine aktuelle Entwicklung in der Strukturaufklärung derartiger Verbindungen zu erkennen. Die strukturellen Verhältnisse der koordinationspolymeren Hg-N-Verbindungen können unter dem Aspekt ihrer Verwandtschaft mit Silicaten betrachtet werden. Bindungsparameter der Hg-N-Gruppierung werden mit solchen von Bindungen zwischen Quecksilber und dem Stickstoff im Periodensystem benachbarten Elementen verglichen.*

## 1. Einleitung

Die altbekannte und präparativ seit langem sehr ergiebige Klasse der Quecksilber-Stickstoff-Verbindungen konnte in jüngerer Zeit geordnet, Aufbau und

[\*] Doz. Dr. D. Breitinger und Prof. Dr. K. Brodersen  
 Institut für Anorganische Chemie I der  
 Universität Erlangen-Nürnberg  
 852 Erlangen, Fahrstraße 17

Bindungsverhältnisse derartiger Verbindungen konnten vielfach geklärt und besser verstanden werden. Der Beginn der neueren Entwicklung ist markiert durch die röntgenographische Untersuchung der Struktur des „schmelzbaren Präzipitates“  $(\text{NH}_3)_2\text{HgCl}_2$  von MacGillavry und Biervoet<sup>[1]</sup>. Auf breiter Basis nahmen

[1] C. H. MacGillavry u. J. M. Bijvoet, Z. Kristallogr., Kristallgeometr., Kristallphysik, Kristallchem. 94, 231 (1936).