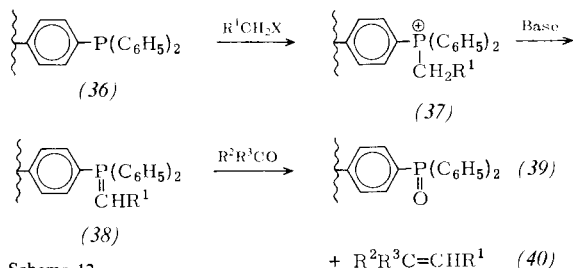


6. Einfache Abtrennungsmöglichkeiten von polymeren Reagentien

Die in Schema 12 gezeigten polymeren Phosphorane (38) wurden mit Carbonylverbindungen zu Olefinen umgesetzt^[12]. Diese Wittig-Reaktionen an polymeren Trägern ergeben vergleichbare Ausbeuten wie beim Einsatz monomerer Phosphorane. Die entstandenen Phosphanoxide können aber durch einfache Filtration abgetrennt werden, da die PO-Gruppe wie



Schema 12

in (39) an den polymeren Träger gebunden bleibt. Wie bei der Festphasen-Peptidsynthese liegt der prinzipielle Vorteil in der Leichtigkeit, mit der die Reaktionsprodukte sich trennen lassen.

Eingegangen am 15. Juni 1973 [A 983]
Übersetzt von Dr. R. Würmb, Heidelberg

[1] Zusammenfassung s. G. R. Stark: Biochemical Aspects of Reactions on Solid Supports. Academic Press, New York 1971, Kap. 3.

- [2] M. Fridkin, A. Patchornik u. E. Katchalski, J. Amer. Chem. Soc. 87, 4646 (1965).
[3] A. Patchornik, M. Fridkin u. E. Katchalski, Proc. Eur. Peptide Symp. 8th, Noordwijk 1967, 91.
[4] J. I. Crowley u. H. Rapoport, J. Amer. Chem. Soc. 92, 6363 (1970).
[5] A. Patchornik u. M. A. Kraus, J. Amer. Chem. Soc. 92, 7587 (1970).
[6] a) F. Camps, J. Castells, M. J. Ferrando u. J. Font, Tetrahedron Lett. 1971, 1713; b) M. A. Kraus u. A. Patchornik, Isr. J. Chem. 9, 269 (1971).
[7] M. A. Kraus u. A. Patchornik, J. Amer. Chem. Soc. 93, 7325 (1971).
[8] H. C. Beyerman, E. W. B. De Leer u. W. van Vossen, J. C. S. Chem. Comm. 1972, 929.
[9] S. Kopolow, T. E. Hogen u. J. Smid, Macromolecules 4, 359 (1971); vgl. C. J. Pedersen u. H. K. Frensdorff, Angew. Chem. 84, 16 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 16 (1972).
[10] R. H. Grubbs u. L. C. Kroll, J. Amer. Chem. Soc. 93, 3062 (1971).
[11] C. Yaroslavsky, A. Patchornik u. E. Katchalski, Tetrahedron Lett. 1970, 3629.
[12] a) S. V. McKinley u. J. W. Rakshys, J. C. S. Chem. Comm. 1972, 134; b) F. Camps, J. Castells, J. Font u. F. Vela, Tetrahedron Lett. 1971, 1715.
[13] Zusammenfassung s. C. G. Overberger u. J. C. Salamone, Macromolecules 2, 553 (1969).
[14] C. G. Overberger, M. Morimoto, I. Cho u. J. C. Salamone, Macromolecules 2, 553 (1969).
[15] C. G. Overberger u. R. C. Glowaky, J. Amer. Chem. Soc., im Druck.
[16] H. R. Mahler u. E. H. Cordis: Biological Chemistry. 2. Aufl. Harper and Row, New York 1971, S. 299.
[17] W. P. Jencks u. J. Carrioulo, J. Biol. Chem. 234, 1272, 1280 (1959).
[18] C. G. Overberger u. M. Morimoto, J. Amer. Chem. Soc. 93, 3222 (1971).

Kunststoffe in der Medizin^[**]

Von Donald J. Lyman^[*]

Die Probleme der Verwendung von Kunststoffen in der Medizin werden hier vor allem am Beispiel des künstlichen Herzens behandelt. Um ein geeignetes Material zu finden, sind umfangreiche Untersuchungen durchgeführt worden, u. a. über die Adsorption von Proteinen an Kunststoff-Oberflächen und über die Passivierung solcher Oberflächen durch Beschichtung mit Proteinen oder durch die Züchtung von Zellkulturen. Auch die Entwicklung passiver Kunststoffe macht Fortschritte.

1. Einleitung

Die Verwendung von Fremdmaterial zur Reparatur oder zum Ersatz von beschädigten, erkrankten oder zerstörten Geweben und Organen im Körper ist nicht neu. Zum ersten Mal wurde 1588 erwähnt, daß eine Gaumenspalte mit einer Goldplatte

geschlossen wurde. Aus dem 19. Jahrhundert gibt es zahlreiche Berichte, nach denen Knochenbrüche durch Anbringen von Metallplatten oder durch Einschlagen von Nägeln aus Metall behandelt wurden. Als durch die industrielle Entwicklung von Kunststoffen eine Vielzahl von Substanzen zugänglich wurden, die eine gewisse Ähnlichkeit mit körpereigenen Stoffen aufweisen, nahm die Verwendung von Kunststoffen in der Chirurgie – ganz besonders seit Mitte der fünfziger Jahre dieses Jahrhunderts – einen großen Aufschwung.

Der Anwendungsbereich dieser Stoffe ist recht groß; er umfaßt Hilfsmaterial, das nur kurze Zeit im Körper verbleibt, wie Nahtmaterial, Klammern, chirurgische Klebstoffe, Plasmaexpander, Knochennägel und -klammern, verhältnismäßig einfache künstliche Teile für länger dauernden Gebrauch wie künstliche Blutgefäße, Herzklappen, hydrocephale Abflußröh-

[*] Prof. Dr. D. J. Lyman
Division of Artificial Organs (College of Medicine) und
Division of Materials Science and Engineering (College of Engineering)
University of Utah, Salt Lake City, Utah 84112 (USA)

[**] Nach einem Vortrag anlässlich der Eröffnung des Midland Macromolecular Institute in Midland, Michigan (USA), am 29. September 1972. Der Text wird auch in der Zeitschrift „International Journal of Polymeric Materials“ und in H.-G. Elias: Trends in Macromolecular Science (Midland Macromolecular Monographs, Vol. 1) bei Gordon & Breach, New York-London, erscheinen.

ren, Gelenke und Stützgewebe, eine Reihe von weichen Stoffen für den Gewebeersatz in der kosmetischen Chirurgie sowie relativ komplizierte Geräte wie künstliche Nieren, künstliche Lungen und künstliche Herzen, mit denen man einige physiologische Prozesse imitieren kann.

Die Vorstellungskraft und das Geschick der Chirurgen sowie die Unterstützung und technische Hilfe durch Industriefirmen haben zur Entwicklung einer Vielzahl von Ersatzteilen und Vorrichtungen geführt, die mittlerweile erhältlich sind (Tabelle 1). Trotz aller Erfolge gab es aber auch viele Rückschläge. Die meisten gingen auf eine unglückliche Auswahl von Materialien zurück, die für den beabsichtigten Zweck nicht recht geeignet waren. Diese Stoffe sind nämlich im Körper nicht inert, sondern reagieren mit ihrer Umgebung und umgekehrt^[1]. Außerdem wurden am häufigsten diejenigen Stoffe verwendet, die leicht kommerziell erhältlich waren. Sie wiesen nicht die Reinheit und die konstante Zusammensetzung auf, die für biomedizinisches Material wünschenswert ist.

Tabelle 1. Derzeit mögliche und geplante Verwendung von Biomaterialien (Kunststoffen) im menschlichen Körper (alphabetisch geordnet).

Arterien, Augapfel, Bandscheibe, Blut, Blutdruckregulator, Brust, Diaphragma, Eileiter, Ellbogengelenk, Ellenkopf, Fingergelenk, großes Vieleckbein, Harnblase, Harnblasenstimulator, Harnleiter, Haut, Herrington-Stab, Herz, Herzklappe, Hornhaut, Hüftgelenk, hydrocephale Abflußröhre, Innenohr, intrauterine Einlage, Kinn, Kinnbacken, Kniegelenk, Knochen, Knochenplatten, Leber, Luftröhre, Lunge, Mondbein, Nasenknorpel, Niere, Nerven-, „Gerüst“ (Umhüllung), Ohrknorpel, Schädeldecke, Schultergelenk, Sehnen, Speichenkopf, Stützgewebe, Testikel, Zehe

Der medizinische Fortschritt auf diesem Gebiet hing in starkem Maß von der Verfügbarkeit neuer Kunststoffe ab, die zwar zur Befriedigung von Bedürfnissen der Industrie und der Verbraucher entwickelt wurden, sich aber auch für medizinische Zwecke eignen. In den sechziger Jahren ist ein neues Forschungsgebiet entstanden, das sich mit der Wechselwirkung von Kunststoffen und lebenden Systemen befaßt, damit Kunststoffe speziell für medizinische Zwecke entwickelt werden können. Dies erfordert die Zusammenarbeit vieler traditioneller Fachrichtungen und die Durchführung neuer interdisziplinärer Studien.

2. Das künstliche Herz

Das Gebiet, welches mich am stärksten fasziniert, ist die Verwendung von Kunststoffen zur Behebung von Schäden im Gefäßsystem und zur Handhabung von Blut außerhalb des Körpers. In den folgenden Ausführungen soll das künstliche Herz im Vordergrund der Betrachtungen stehen.

Seit einiger Zeit werden in der „Division of Artificial Organs“ unter Leitung von *W. J. Kolff* Geräte entwickelt, die als künstliches Herz dienen sollen. Ein großer Teil der Untersuchungen ist einem hemisphärischen Herz nach *Kwan-Gett*^[2] (vgl. Abb. 1 und 2) sowie der Entwicklung optimaler chirurgischer Verfahren einschließlich vor- und nachoperativer Behandlungsmaßnahmen gewidmet worden. Es sind dabei große Fortschritte erzielt worden, wie die Rekordzeit von zwei Wochen zeigt, die ein Kalb mit einem künstlichen Herz am Leben blieb. Es treten jedoch noch immer Probleme dadurch auf, daß gelegentlich die Geräte mechanisch versagen oder schlecht passen, daß die Pumpleistung oder der erzielte Blutdruck

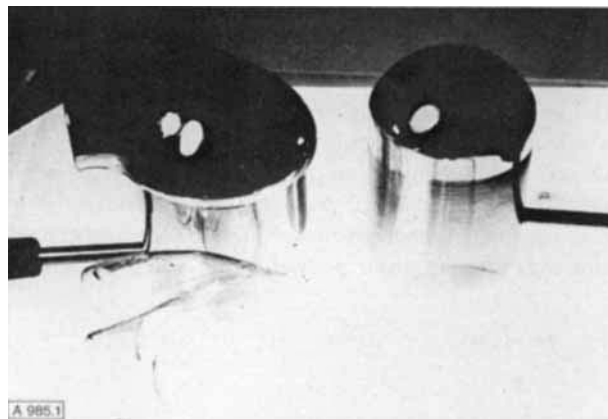


Abb. 1. Preßformen, Copolyurethan-Gehäuse und Diaphragma für ein hemisphärisches Herz nach *Kwan-Gett*.

ungenügend ist oder daß die Ventile Mängel aufweisen. Es gibt auch noch kein ideales Material, welches mit Blut in Berührung gebracht werden kann, ohne daß unerwünschte Nebenerscheinungen auftreten. So bilden sich an der Oberfläche des künstlichen Herzens Klumpen, und es gibt Beweise, daß sich diese Klumpen ablösen und zu Embolien führen können, wodurch weiter entferntes Gewebe zerstört wird (vgl.

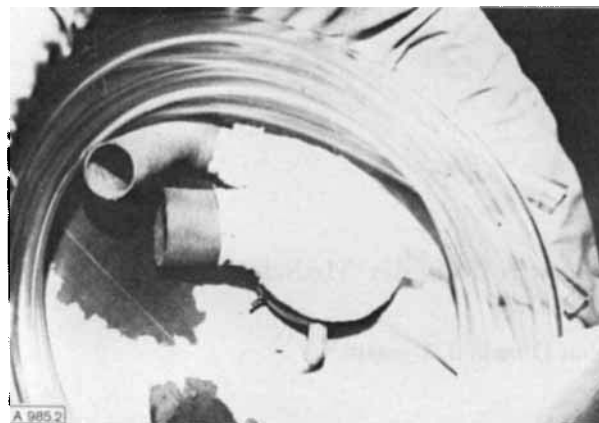


Abb. 2. Hemisphärisches Herz nach *Kwan-Gett* (rechter Ventrikel) kurz vor der Implantation (vgl. [3]).

Abb. 3). Die zellulären Bestandteile des Blutes, wie die roten Blutkörperchen und die Thrombocyten, werden beschädigt und zerstört (vgl. Abb. 4). Die Proteine werden ebenfalls angegriffen. Außer diesen Untersuchungsergebnissen, die zeigen, welche Wirkungen das Material auf das Blut hat, müssen noch zwei weitere Faktoren berücksichtigt werden: 1. Durch die körpereigenen Abwehrkräfte der Tiere kann oft ein Schaden behoben und so eine mögliche Wirkung maskiert werden; 2. die Tests allein ergeben keine Anhaltspunkte dafür, welches der Initialschritt ist, der den Schaden auslöst.

Wir entwickelten einen einfachen ex-vivo-Test^[4], mit dessen Hilfe wir das Problem eingehender untersuchen konnten. Läßt man Blut einige Minuten lang über Polyvinylchlorid fließen, ohne daß sich zwischen dem Polyvinylchlorid und dem Blut eine Luftschicht befindet, so bildet sich ein Gerinnsel (vgl. Abb. 5). An der Oberfläche des Kunststoffs erkennt man einen Thrombocyten, aus dessen Pseudopodien Fibrinstränge herausragen. Dieses fibröse Netz hüllt rote Blutkörperchen ein.

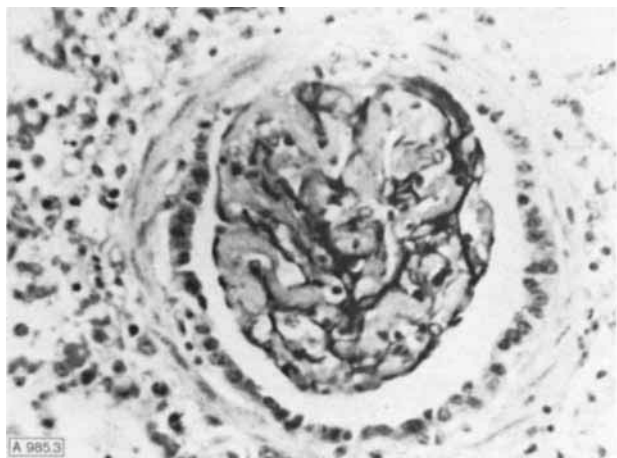


Abb. 3. Embolie in einem kleinen Blutgefäß im Gehirn.

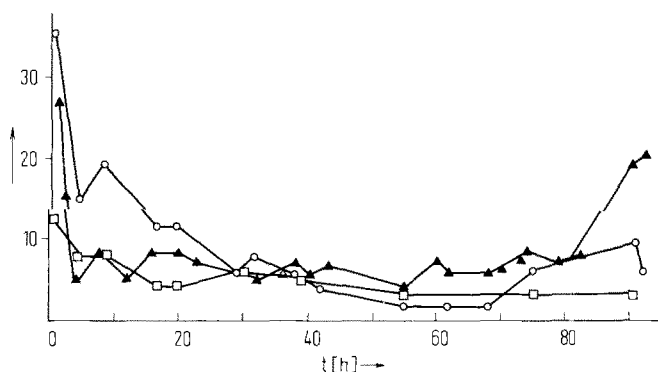


Abb. 4. Veränderungen im Blut eines Kalbes nach der Implantation eines künstlichen Herzens. □ : Plasma-Hämoglobin [mg/100 g], ▲ : Gerinnungszeit [min], ○ : rote Blutkörperchen [$10^4/\text{cm}^3$].

Obwohl diese Beobachtung wichtig für den Fortgang der Untersuchungen und für die Auswahl von Kunststoffen war^[4, 5], liefert sie keine Erklärung dafür, warum sich die Thrombocyten anlagern und auf welcher Oberfläche sie das tun. Wir versuchten nunmehr, Antworten auf diese Fragen zu finden und darüber hinaus einen Kunststoff zu synthetisieren, der keine gerinnungsfördernde Wirkung besitzt. Dazu muß man in Erfahrung bringen, welche Vorgänge sich auf

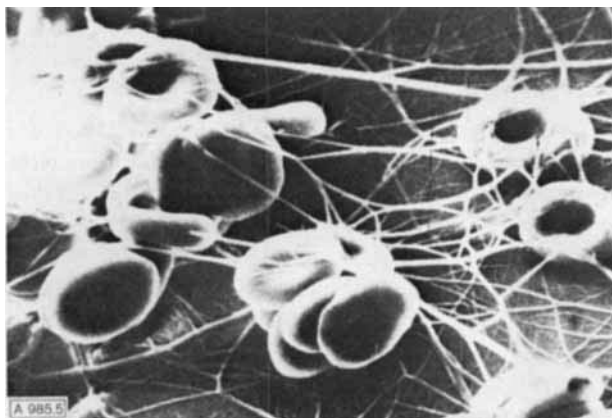


Abb. 5. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Gerinnsels auf einer Polyvinylchlorid-Oberfläche in einer ex-vivo-Durchflußzelle. Man erkennt auf der Oberfläche des Materials rote Blutkörperchen und das Fibrinnetz, welches die roten Blutkörperchen einhüllt. (Aufnahme von Rodman, University of Iowa.)

molekularer Ebene abspielen und die unerwünschten Reaktionen verursachen, wenn das Blut mit dem Kunststoff in Berührung kommt. Derartige Kenntnisse können nur aus solchen in-vitro- und ex-vivo-Modellversuchen gewonnen werden, bei denen man jede Reaktionsstufe gesondert untersuchen kann, die sich auf molekularer Ebene in vivo abspielen könnte.

3. Die Adsorption von Proteinen an Kunststoffoberflächen

3.1. Allgemeines

Die Blutgerinnung wird bereits seit über 100 Jahren untersucht. Viele dieser Untersuchungen hatten das Ziel, das aktivierende Molekül zu identifizieren. Die Arbeiten erreichten 1964 einen Höhepunkt, als ein stufenweiser, enzym-katalysierter Ablauf der Blutgerinnung vorgeschlagen wurde^[6], dessen erste Stufe der Kontakt eines spezifischen Proteinmoleküls mit einer Oberfläche ist.

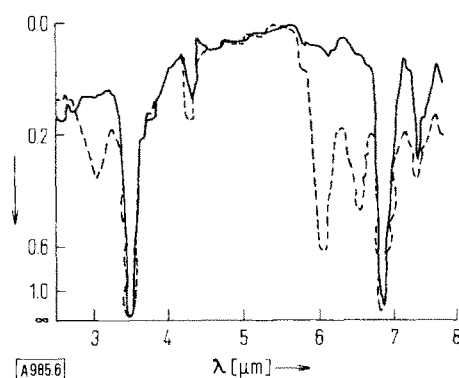


Abb. 6. IR-Vielfachreflexionsspektren von Polyäthylen (—) und von γ -Globulin (---), welches an Polyäthylen adsorbiert ist.

Hier setzen unsere Untersuchungen ein. Wie werden Proteine an der Oberfläche von Kunststoffen adsorbiert und aktiviert? Bei unseren Untersuchungen bedienen wir uns in großem Umfang der IR-Vielfachreflexionsspektroskopie. Mit dieser Methode konnten wir direkt den Substratkomplex aus adsorbiertem Protein und Kunststoff untersuchen, ohne uns auf indirekte Methoden zur Abschätzung der Wechselwirkungen verlassen zu müssen. Da sowohl das Spektrum des adsorbierten Proteins als auch das des Kunststoffs erscheint (vgl. Abb. 6), kann man aus dem Verhältnis der Banden zueinander bestimmen, wieviel Protein adsorbiert^[7] und wie groß die Adsorptionsgeschwindigkeit ist^[8].

Wir untersuchten die Adsorption der häufigeren Blutproteine an einer Reihe von neutralen, hydrophoben Kunststoffen. Eine Luftschicht zwischen dem Blut und dem Kunststoff wurde ausgeschlossen. Die Adsorption wurde unter Bedingungen gemessen, bei denen das Blut stand oder floß. Die Abbildungen 7 und 8 geben typische Adsorptionskurven wieder. Es zeigte sich sehr bald, daß die Proteine an den neutralen Kunststoffen physikalisch und so gut wie irreversibel unter Bildung einer Art monomolekularer Schicht adsorbiert sind. Elektronenmikroskopische Aufnahmen und IR-Spektren (keine Verschiebungen der Amid-I-Amid-II-Banden) deuten darauf hin, daß keine größeren Strukturänderungen eintreten, d. h. die adsor-

bierten Proteine behalten ihre globuläre Form bei. Im weiteren Verlauf unserer Untersuchungen, bei denen wir das Protein variierten, stellten wir Unterschiede in den Adsorptionsgeschwindigkeiten, in der adsorbierten Menge pro Flächeneinheit, in der Wirkung der Fließgeschwindigkeit auf die Menge des adsorbierten Proteins usw. fest.

In diesem Stadium begannen die in-vivo-Versuche mit implantierten Kanülen unser Denken zu beeinflussen, die wir gleichzeitig unter der Mitwirkung von William Edmark (Providence Hospital, Seattle) durchführten. An allen von uns untersuchten Oberflächen zeigte sich an der Stelle, von der das Gerinnsel ausging, eine Thrombocyten-Anhäufung. In vielen Fällen erwies sich das ganze Gerinnsel als eine aggregierte Thrombocyten-Masse. Bei der Betrachtung dieser widersprüchlichen Versuchsreihen kam mir der Verdacht, daß die „Kontaktflächenaktivierung“ durch den Hageman-Faktor (Faktor XII) überbetont wurde und daß der Vorgang auf der Oberfläche des implantierten Kunststoffes eher demjenigen entspricht, der sich abspielt, wenn die natürliche Gefäßwand zerschnitten wird.

Wir begannen daher, die Adhäsion von Thrombocyten an verschiedenartigen Kunststoffoberflächen zu untersuchen. Zu Anfang tauchten wir einfach Filme in Blut, spülten sie ab und färbten sie an. Auf den Filmen zeigte sich eine große Zahl von Thrombocyten, und alle Filme sahen auffallend ähnlich aus. Da Proteine an einer Luftzwischen-schicht bekanntlich denaturieren und es demnach möglich war, daß wir die Kunststoffe beim Eintauchen einfach mit denaturiertem Protein überzogen hatten – was im wesentlichen eine Langmuir-Übertragung von Protein auf die Oberflächen darstellt –, änderten wir unsere Versuchsanordnung so, daß wir eine Zwischenschicht aus Luft ausschließen konnten.

Zu diesem Zweck benutzten wir als Durchflußzelle eine kleine Glaszelle, in die man die zu untersuchenden Kunststofffilme hineinhängen kann und die mit gepufferter Salzlösung gefüllt ist. Menschliches venöses Blut wird über eine Venenpunktion direkt in die Zelle geleitet, wo es die ursprüngliche Salzlösung ersetzt. Dabei müssen Luftblasen sorgfältig vermieden werden. Anschließend wird die Zelle schnell gespült, und die adsorbierten Thrombocyten werden fixiert und gefärbt. Auf einigen Filmen hatten sich Pseudopodien entwickelt (s. Abb. 9). Läßt man das Blut längere Zeit in der Zelle, so bildet sich ein richtiges Gerinnsel aus, welches dem in Abbildung 5 gezeigten ähnelt.

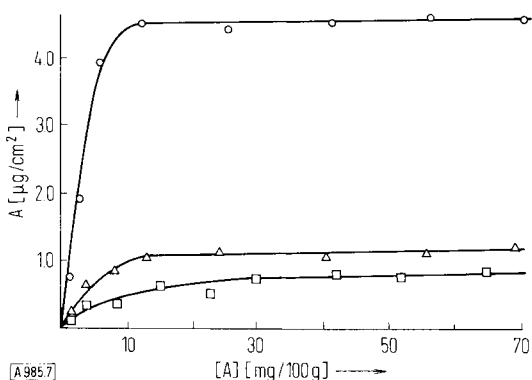


Abb. 7. Adsorptionsisothermen von Albumin auf ausgewählten Polymeroberflächen: \circ : Copolyäther-Urethan-Harnstoff (PEUU-1), \triangle : Silastic-Gummi, \square : Fluoriertes Äthylen-Propylen-Copolymeres. Ordinate: A = Adsorbierte Albuminmenge; Abszisse: [A] = Albumin-Konzentration in der Lösung, in die die Kunststoffe getaucht werden.

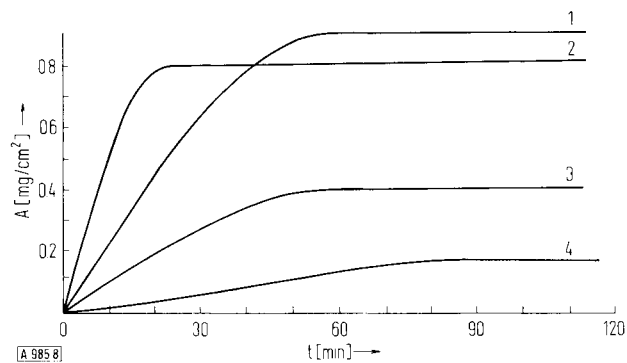


Abb. 8. Adsorption mehrerer Proteine an einem fluorierten Äthylen-Propylen-Copolymeren (nach [22]). Abszisse: A = Adsorbierte Menge. 1: γ -Globulin, 2: Prothrombin, 3: Albumin, 4: Fibrinogen.

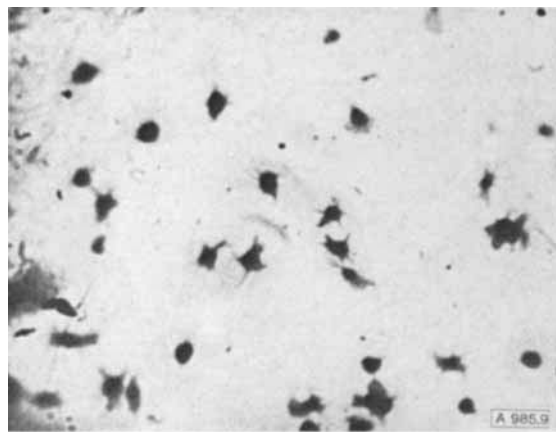


Abb. 9. Ausgefällte rote Blutkörperchen auf der Oberfläche eines fluorierten Äthylen-Propylen-Copolymeren nach Behandlung in unserer Durchflußzelle (nach [4]).

Als wir eine Reihe von neutralen, hydrophoben Kunststoffen unter diesen Bedingungen untersucht und jeweils die Anzahl der Thrombocyten bestimmt hatten, die nach einer Verweilzeit von einer Minute an der Oberfläche hafteten, stellten wir fest, daß die Thrombocytenzahl um so größer ist, je stärker der Kunststoff die Blutgerinnung fördert^[4]. Bei längeren Verweilzeiten wurden die Oberflächen einander immer ähnlicher. Das überrascht nicht, da jedes Material als gerinnungsfördernd anzusehen ist und der einzige Unterschied in der Zeit liegt, die für die Bildung eines Gerinnsels benötigt wird^[3, 9, 10].

3.2. Die Passivierung von Kunststoffoberflächen

Da unsere Untersuchungen über die Adsorption von Proteinen ergeben hatten, daß ein Kunststoff mit einer Proteinschicht überzogen werden kann, ohne daß sich die Struktur des Proteins dabei verändert, versuchten wir, Kunststoffe durch Überziehen mit Albumin zu passivieren. Als wir solche mit Albumin überzogenen Kunststoffe in unserer Durchflußzelle testeten, stellten wir so gut wie keine Adhäsion von Thrombocyten an der Oberfläche fest^[11]. Wenn unsere Hypothese richtig ist, dann sollten diese albuminierten Oberflächen nicht die Gerinnung fördern. Lande, der bei seiner künstlichen Lunge^[12] albumin-überzogene Membranen verwendete, wies ebenfalls einen starken Rückgang der Thrombocyten-Schädigung nach. Später stellte Andrade vena-cava-Ringe nach V. L. Gott^[13] her, die an der Oberfläche kovalent gebundenes Albumin

enthielten. Diese erwiesen sich als ebensowenig gerinnungsfördernd wie heparinisierte Oberflächen^[5]. Wenn man also verhindern könnte, daß sich Thrombocyten an der Oberfläche eines Materials anlagern, sollte es möglich sein, die Bildung eines Gerinnsels zu vermeiden.

Im Hinblick auf die Auswahl von Materialien für das künstliche Herz begannen wir, eine ganze Reihe von Block-Copolyäther-Urethanen und -Urethan-Harnstoffen auf ihre Verwendungsmöglichkeit zu untersuchen. In dieser Polymerfamilie können die mechanischen Eigenschaften weitgehend variiert werden. Ein solcher Kunststoff, ein Copolymeres aus Polypropylenglykol, 4,4'-Methylen-diphenylisocyanat und Äthylendiamin, besitzt günstige mechanische Eigenschaften und ist relativ leicht herzustellen. Die Untersuchung dieses Copolyäther-Urethan-Harnstoffes in unserer Thrombocyten-Zelle zeigte ein überraschendes Resultat: Die Thrombocyten-Adhäsion war sehr gering^[15]. Ringe nach V. L. Gott aus diesem Kunststoff, in die vena cava inferior von Hunden eingesetzt, erwiesen sich als ebensowenig gerinnungsfördernd wie Ringe mit heparinisierten Oberflächen^[14].

Wir unternahmen einige Vorversuche zur Implantation eines hemisphärischen Herzens nach Kwan-Gett^[3] aus Polyurethan. Obwohl wir bei den ersten Implantationen keine langen Überlebenszeiten erreichten, war das Herz nach Entnahme ebenso sauber und glänzend wie vor der Implantation. Es zeigten sich keine Anzeichen für Gerinnsel, Fibrin-Ablagerung oder Thrombocyten-Abscheidung. Wegen der komplizierten Bauweise anderer Arten künstlicher Herzen und wegen der Schwierigkeiten, Stoffe mit anderen – z. B. mit Fibrin überzogenen – Oberflächen^[*] zu erhalten, verlagerten wir unsere Anstrengungen wieder darauf, die Vorgänge an den beiden oben genannten nicht-gerinnungsfördernden Oberflächen besser kennenzulernen. Was ist den Oberflächen, die mit Albumin überzogen sind, und denen der Copolyäther-Urethan-Harnstoffe gemeinsam und worin unterscheiden sie sich? Da eine Albumin-Schicht die Oberfläche eines Kunststoffes passivieren und die Anlagerung von Thrombocyten verhindern kann, erhebt sich weiter die Frage, ob sich derselbe Effekt auch in situ erzielen läßt. Mit anderen Worten: Könnte die Urethan-Oberfläche bevorzugt und schnell Albumin aus dem Blut adsorbieren?

Die nähere Untersuchung^[8] der Protein-Adsorption an Kunststoff-Oberflächen führte zu Resultaten, die diese Hypothese stützen. Es zeigte sich, daß von den untersuchten Kunststoffen diejenigen weniger die Blutgerinnung fördern, die Albumin schnell adsorbieren und eine höhere Albumin-Konzentration an ihrer Oberfläche besitzen. Für die γ -Globulin-Adsorption trifft genau das Gegenteil zu, d. h. je mehr γ -Globulin der Kunststoff auf seiner Oberfläche adsorbiert, desto stärker fördert er die Blutgerinnung.

Dabei wird natürlich unterstellt, daß die Adsorptionsvorgänge, die in einer Mischung – z. B. im Gesamtblut – ablaufen, denen in der Lösung eines Bestandteils ähnlich sind. Das wird z. Z. untersucht. Diese Annahme wird jedoch durch unsere Untersuchungen über die Adhäsion von Thrombocyten gestützt, nach denen Oberflächen, die mit γ -Globulin oder Fibrinogen überzogen sind, aktiver gegen Thrombocyten sind^[8] als Albumin-

Oberflächen. Das gleiche Ergebnis folgt aus Arbeiten anderer Forscher^[17, 18], die den entgegengesetzten Effekt des γ -Globulins auf den Adhäsions- und Ablösevorgang bei Thrombocyten zeigen. So scheint es, daß ein Weg, zu einer nicht die Blutgerinnung fördernden Oberfläche zu gelangen, darin besteht, entweder den Kunststoff im voraus mit einer passivierenden Albuminschicht zu überziehen oder einen Kunststoff zu verwenden, der aufgrund seiner chemischen Struktur in situ schnell diesen schützenden Überzug bildet.

Unsere Arbeit bewegt sich im Augenblick in mehreren Richtungen weiter: Diese betreffen 1. Untersuchungen über die Wechselwirkungen von Protein und Kunststoffen, 2. die Ermittlung der wahren chemischen Struktur der wasserhaltigen Proteinschicht und 3. die Bestimmung der Natur der zwischen den Thrombocyten und der Protein-Oberfläche wirkenden Kräfte. Diese Untersuchungen werden uns viele grundlegende Kenntnisse über die Kräfte vermitteln, die zwischen Kunststoff-Oberflächen und Blut wirken, Kenntnisse, die notwendig sind, wenn bei der Wiederherstellung des Gefäßsystems und beim Umgang mit Blut außerhalb des Körpers Fortschritte erzielt werden sollen.

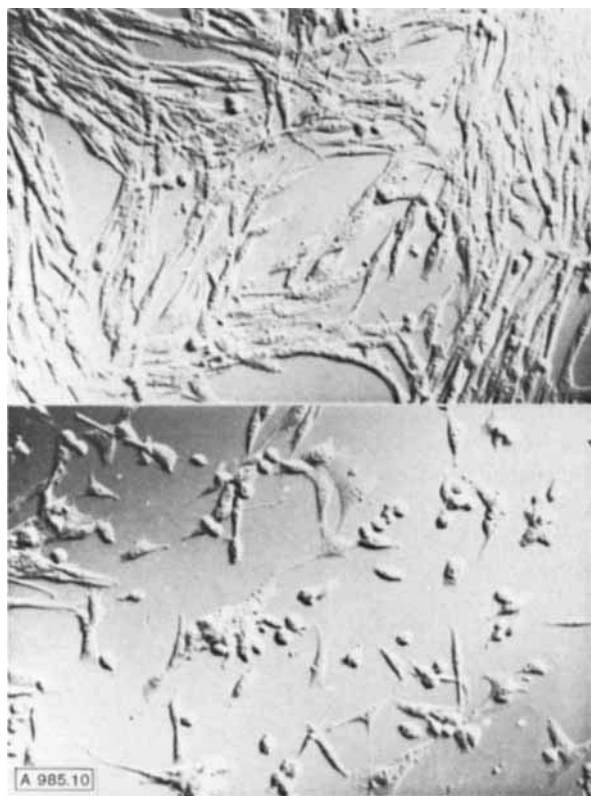


Abb. 10. Kultur von Nierenzellen neugeborener Hamster. Oben: auf Glas, man erkennt Adhäsion und Vermehrung. Unten: auf Polyurethan, es ist keine Vermehrung erkennbar.

Seit einiger Zeit besteht ein steigendes Interesse daran, Zellkulturen auf Oberflächen anzubringen, was ein Alternativweg zur Passivierung von Oberflächen ist^[19]. Die Neo-Intima, die sich entwickelt, bildet eine natürliche Oberfläche für das Blut. Da die Adhäsion der Zellen am untersuchten Substrat aus Silastic-Gummi aber sehr schlecht ist, mußte dieses an der Oberfläche mit Dacron-Fasern überzogen werden, um ein Ablösen der zellulären Ablagerungen zu verhindern. Das ist jedoch nicht problemlos. Deshalb untersuchten Hill und

[*] Es sollte hier erwähnt werden, daß die „Division of Artificial Organs“ nach vielen Implantationen und postoperativen Studien die Rekord-Überlebenszeit mit einem künstlichen Herzen erzielte, welches an den Oberflächen mit Fibrin überzogen war [16].

ich die Adhäsion von Nierenzellen neugeborener Hamster (BHK-21)^[20] an Kunststoff-Oberflächen.

Normalerweise wächst die BHK-21-Zelle bei Adhäsion und bildet eine monomolekulare Schicht, bei fehlender Adhäsion ballt sie sich zusammen und stirbt ab (vgl. Abb. 10). Als wir eine Reihe von Copolyäther-Urethan-Harnstoffen untersuchten, die sich nur in der Länge des Polyäther-Segmentes unterschieden, beobachteten wir ein interessantes Phänomen^[21]: Wenn das Polyäther-Segment ein Molekulargewicht von 400, 700 oder 2000 aufwies, hafteten die BHK-21-Zellen an und vermehrten sich normal. Hatte das Polyäther-Segment ein Molekulargewicht von 1000, hafteten die Zellen nicht an und vermehrten sich auch nicht. Vergleichsversuche zur Thrombocyten-Adhäsion zeigten das gleiche Resultat, d.h. Adsorption der Thrombocyten an den Polymeren, deren Polyäther-Segmente das Molekulargewicht 400, 700 oder 2000 hatten, keine Adsorption am Polymeren mit dem Segment vom Molekulargewicht 1000.

Diese vier Copolymeren zeigten ähnliche kritische Oberflächenspannungen und ähnliche Proteinadsorptionen. Es ist jedoch zu beachten, daß diese Werte für das Polymere als Ganzes gelten und daß die Zellen offensichtlich Unterschiede in der Mikrostruktur der Kunststoffe erkennen können. Vorläufige Untersuchungen über die Taktizität der Polyäther-Segmente und über die Morphologie der Filme zeigen tatsächlich, daß sich der Copolyäther-Urethan-Harnstoff, der das Polyäther-Segment mit dem Molekulargewicht 1000 enthält, von den anderen unterscheidet. Wir arbeiten z.Z. daran, die Struktur der Oberflächen zu bestimmen und die Ergebnisse dieser Untersuchung mit unseren anderen Blutstudien in Verbindung zu bringen.

Diese Untersuchungen sind für uns doppelt interessant. Thrombocyten sind recht schwierig zu handhaben. Wenn wir daher eine Zellenart finden, die sich ähnlich wie die Thrombocyten verhält, könnten wir genauere Untersuchungen über ihre Wechselwirkungen mit Kunststoff-Oberflächen durchführen. Wenn weiter jede Zellenart ihren eigenen Schlüssel zur Erkennung von Oberflächen besitzt, könnte es möglich sein, eine Oberfläche herzustellen, an der eine Zellenart bevorzugt vor anderen anhaftet (und wächst). Das würde es uns erlauben, polymere Hilfsstoffe zu entwickeln, mit denen man den Körper

bei der kontrollierten Wiederherstellung seines Gewebes und seiner Organe, sei es ein Nerv, die Luftröhre oder ein Blutgefäß, unterstützen könnte.

Eingegangen am 15. Juni 1973 [A 985]
Übersetzt von Dr. Wolfgang Karau, Neustadt/Weinstr.

- [1] D. J. Lyman, *Rev. Macromol. Chem.* **1**, 355 (1966).
- [2] C. Kwan-Gett, H. H. J. Zwart, A. C. Kralios, T. Kessler, K. Backman u. W. J. Kolff, *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs* **16**, 409 (1970).
- [3] D. J. Lyman, C. Kwan-Gett, H. H. J. Zwart, A. Bland, N. Eastwood, J. Kawai u. W. J. Kolff, *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs* **17**, 456 (1971).
- [4] D. J. Lyman, K. G. Klein, J. L. Brash u. B. K. Fritzing, *Thromb. Diath. Haemorrh.* **23**, 120 (1970).
- [5] D. J. Lyman, K. G. Klein, J. L. Brash, B. K. Fritzing, J. D. Andrade u. F. S. Bonamo, *Thromb. Diath. Haemorrh. Suppl.* **42**, 109 (1970).
- [6] R. G. MacFarlane, *Nature* **202**, 498 (1964).
- [7] J. L. Brash u. D. J. Lyman, *J. Biomed. Mater. Res.* **3**, 175 (1969).
- [8] S. W. Kim, R. G. Lee u. D. J. Lyman, noch unveröffentlicht.
- [9] L. I. Friedman, H. Lien, E. F. Grabowski, E. F. Leonard u. C. W. McCord, *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs* **16**, 63 (1970).
- [10] D. J. Lyman, *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs* **16**, 75 (1970).
- [11] *Chem. Eng. News* **47**, Nr. 4, S. 37 (1969).
- [12] A. J. Lande, L. Edwards, J. H. Bloch, R. G. Carlson, V. Subramanian, R. S. Aseheim, S. Scheidt, S. Filmore, T. Killip u. C. W. Lillehei, *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs* **16**, 352 (1970).
- [13] V. L. Gott u. A. Furuse, *Fed. Proc.* **30**, 1679 (1971).
- [14] V. L. Gott, M. D. Ramor, F. B. Najjar, J. C. Allen u. K. E. Becker in R. J. Heggeli: *Proceedings of the Artificial Heart Program Conference*. U. S. Govt. Printing Office, Washington 1969, S. 151.
- [15] D. J. Lyman, J. L. Brash u. K. G. Klein in R. Heggeli: *Proceedings of the Artificial Heart Program Conference*. U. S. Govt. Printing Office, Washington 1969, S. 113.
- [16] E. J. Hershgold, C. J. Kwan-Gett, J. Kawai u. K. Rowley, *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs* **18**, 181 (1972).
- [17] M. F. Glynn, M. A. Packham, J. Hirsh u. J. F. Mustard, *J. Clin. Invest.* **45**, 1013 (1966).
- [18] J. F. Mustard, M. F. Glynn, E. E. Nishizawa u. M. A. Packham, *Fed. Proc.* **26**, 106 (1967).
- [19] C. G. LaFarge u. W. F. Bernhard in R. J. Heggeli: *Proceedings of the Artificial Heart Program Conference*. U. S. Govt. Printing Office, Washington 1969, S. 619.
- [20] J. C. Taylor, D. W. Hill u. M. Rogalsky, *Exp. Cell Res.*, im Druck.
- [21] D. J. Lyman, D. W. Hill, R. K. Stirk, C. Adamson u. B. R. Mooney, *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs* **18**, 19 (1972).
- [22] J. Hamburger, J. Crosnier u. M. H. Maxwell: *Advances in Nephrology* (From the Necker Hospital), Year Book Medical Publishers, Chicago 1972, Bd. 2, S. 96.