

Gewebeklebstoffe in der Thorax- und Kardiovaskularchirurgie

Fortschritte der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie

Herausgegeben von R. Hetzer

Band 2

Meiner Frau und meinen Eltern gewidmet.

J. Ennker

Gewebeklebstoffe
in der Thorax- und
Kardiovaskularchirurgie
Experimentelle und
klinische Untersuchungen

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach Chirurgie
an der Freien Universität Berlin
Berlin 1993



Steinkopff Verlag Darmstadt

Anschrift des Verfassers:
Priv.-Doz. Dr. J. Ennker
Deutsches Herzzentrum Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Ennker, Jürgen:

Gewebeklebstoffe in der Thorax- und Kardiovaskularchirurgie:
experimentelle und klinische Untersuchungen / J. Ennker.-

Darmstadt: Steinkopf, 1994

(Fortschritte der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie; Bd. 2)

Zugl.: Berlin, Freie Univ., Habil.-Schr., 1993

ISBN-13:978-3-7985-0964-1

e-ISBN-13:978-3-642-72514-2

DOI: 10.1007/978-3-642-72514-2

NE: GT

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrages, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der Fassung vom 24. Juni 1985 zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Copyright © 1994 by Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, GmbH & Co. KG, Darmstadt
Verlagsredaktion: Sabine Müller – Herstellung: Heinz J. Schäfer

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Veröffentlichung berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann frei benutzt werden dürfen.

Gesamtherstellung: Weihert-Druck GmbH, Darmstadt
Gedruckt auf säurefreiem Papier

Vorwort

Mit dem vorliegenden Werk „Gewebeklebstoffe in der Thorax- und Kardiovaskularchirurgie“ meines Mitarbeiters, Herrn Dr. Jürgen Ennker, setzt sich die Schriftenreihe „Fortschritte der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie“ fort. Diese Schriftenreihe soll die Möglichkeit eröffnen, herausragende Promotions- und Habilitationsarbeiten aus dem Bereich dieses Fachgebietes und angrenzender Fächer in Gänze zu publizieren, insbesondere wenn der Inhalt für eine breitere Leserschaft von Interesse ist.

Mein besonderer Dank gilt wiederum dem Steinkopff-Verlag, der es erneut ermöglicht hat, eine solche Arbeit rasch und mit Hilfe moderner drucktechnischer Verfahren zu publizieren, vor allem Frau Müller und Herrn Dr. Thiekötter.

Gewebe zu kleben statt zu nähen ist ein alter Traum der Chirurgie, dessen Realisierung eine lange Geschichte mit unterschiedlichen Ansätzen aufweist. Ursprünglicher Ausgangspunkt war der natürliche Heilungsvorgang selbst, der in der Adhäsion der Thromben in jeder Art von Wunden seinen ersten Schritt tut. Einige Wege der modernen chirurgischen Klebstoffe ahmen schließlich diesen natürlichen Klebevorgang unmittelbar nach, indem sie durch eine hohe Konzentration von Komponenten des Gerinnungsmechanismus lokal die Thrombenbildung verstärken.

Gewebe erfolgreich zu kleben, die dann auch einer hohen mechanischen Beanspruchung standhalten – wie Knochen oder Arterienwände – gelingt über diesen biologischen Weg nicht. Man hat daher immer wieder versucht, künstliche Klebstoffe in die Chirurgie einzuführen. Dieses Unterfangen ist mit dem Dilemma verbunden, Stabilität und Reißfestigkeit der geklebten Strukturen gegen akute und auch chronische Toxizität einschließlich der Onkogenität der Klebstoffe abzuwägen.

Die akute Dissektion der Aorta basiert auf einer Erkrankung der Wand der Hauptschlagader, in der Regel der Media, die entweder durch einen Strukturdefekt wie bei der Medianekrose oder eine Wanddestruktion durch Arteriosklerose ausgelöst wird. Die immer noch hohe Letalität der Notoperationen bei akuter Aortendissektion ist vor allem bedingt durch die Schwierigkeit, solche fragile Wände zu nähen. Diese Dissektionslamellen zu verkleben, um damit die Dissektion zu beseitigen, oder aber nur um festeres Gewebe zu erzeugen, das dann ein besseres Widerlager für die anschließenden Nähte darstellt, ist wiederholt versucht worden, zuletzt wurde dies – auch von einer gewissen Akzeptanz begleitet – von französischen Gruppen mit Hilfe des Gelatine-Resorcin-Formaldehyd-Klebstoffes angegangen. Dieser nimmt jedoch eine derzeit ungeklärte Toxizität und Mutagenität durch den Formalinanteil in Kauf.

Herr Dr. Jürgen Ennker hat in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Rimpler vom Institut für Medizinische Chemie der medizinischen Hochschule Hannover den Gewebeklebstoff Gelatine-Resorcin-Pentandial/Ethandial mit weniger toxischer Aldehydkomponente weiterentwickelt; nach ausgiebiger In-vitro-Testung wurde tierexperimentell der Einfluß auf Aortengewebe sowie die Versiegelung von Lungenverletzungen überprüft. Mittlerweile wurde dieser Gewebeklebstoff auch schon regelmäßig bei Notoperationen der akuten Aortendissektion mit Erfolg eingesetzt.

Die vorliegende Schrift – die Habilitationsarbeit von Herrn Dr. Ennker – ist ein kontemporärer Beitrag zu dem sicher weitergehenden Bemühen um einen idealen „chirurgischen“ Klebstoff, der eine hohe Haftfähigkeit und mechanische Beanspruchbarkeit sowie eine uneingeschränkte biologische Verträglichkeit in sich vereinigt. Die Arbeit vermittelt darüber hinaus einen guten Überblick über den heutigen Stand dieser Bemühungen.

Berlin, Dezember 1993 Prof. Dr. med. Roland Hetzer

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Aufgabenstellung	1
1.2	Historischer Abriß des Einsatzes von Gewebeklebern im Bereich der Chirurgie, speziell der Thorax- und Kardiovaskularchirurgie	3
2	Chemische und physikalische Grundlagen der Klebstoffe	7
2.1	Definitionen	7
2.2	Klassifikation der Klebstoffarten	10
2.2.1	Einteilung nach der Rohstoffart	10
2.2.2	Einteilung nach dem Abbinde Mechanismus	11
2.2.3	Einteilung nach der chemischen Struktur	13
2.3	Klebstoffzusätze	14
2.4	Mechanismus der Klebstoffbindung	15
3	Derzeitige Verwendung von Klebstoffen in der Humanmedizin	17
3.1	Anforderungen an einen biologischen Klebstoff	17
3.2	Allgemeine Charakteristika des Einsatzes von Gewebeklebstoffen	19
3.3	Vorgehensweise beim Klebstoffeinsatz	20
3.4	Eigenschaften spezieller Klebstoffe	22
3.4.1	Cyanoacrylate	22
3.4.2	Gelatine-Resorcin-Formaldehyd-Klebstoff (GRF)	24
3.4.3	Gelatine-Resorcin-Pentandial-Ethandial-Klebstoff (GR-DIAL)	26
3.4.4	Fibrinklebstoff	28
3.4.5	Peptidklebstoff	30
4	Einsatz in der Thorax- und Kardiovaskularchirurgie	33
4.1	Gelatine-Resorcin-Formaldehyd-Klebstoff (GRF)	33
4.2	Fibrinklebstoff	38
4.3	Cyanoacrylat-Klebstoff	41
4.4	Peptidklebstoff	44
4.5	Klinischer Einsatz von Glutaraldehyd in der Aorten Chirurgie	45
5	Chemisch-toxikologische Erwägungen	49
5.1	Richtlinien zur Toxizitätsprüfung von Klebstoffen	49
5.2	GRF-Klebstoff	51
5.3	GR-DIAL-Klebstoff	53
5.3.1	Mutagenität	54
5.3.2	Toxizität	55
5.4	Peptidklebstoff	57

6	Experimentelle Untersuchungen	59
6.1	Untersuchungen in vitro	59
6.1.1	Klebungen an isolierten Aortensegmenten	59
6.1.1.1	Vorbemerkungen zur Anatomie und Physiologie der Aorta	59
6.1.1.2	Material und Methodik	64
	<i>Präparation des Gewebematerials</i>	64
	<i>Ermittlung der durchschnittlichen Verarbeitungszeit des GR-DIAL-Klebsystems und des Peptidklebers</i>	65
	<i>Experimentelle Verklebung von Aortenwandstreifen</i>	67
	<i>Verklebung von Aortenwand mit Dacronprothese</i>	72
	<i>GR-DIAL-Klebstoff und Peptidklebstoff im dynamischen Test</i>	73
	<i>Klebungen mit GR-DIAL-Klebstoff und Peptidklebstoff bei verlängerter Abbindezeit und nach Zusatz eines Antibiotikums</i>	74
6.1.1.3	Ergebnisse	74
	<i>Vorversuche</i>	74
	<i>Hauptversuche</i>	76
	<i>Hysteresisuntersuchungen</i>	84
	<i>Zusatzversuche</i>	89
6.1.2	Klebungen an isoliertem Lungengewebe	90
6.1.2.1	Probengewinnung	90
6.1.2.2	Versuchsdurchführung	91
6.1.2.3	Ergebnisse	97
6.1.3	Statistische Analyse	99
6.2	Tierexperimentelle Untersuchungen in vivo	101
6.2.1	Klebungen an der Kaninchenlunge	101
6.2.1.1	Operatives Vorgehen	101
6.2.1.2	Histologische Auswertung	110
6.2.2	Klebungen nach prothetischem Ersatz der Bauchaorta des Schweines	118
6.2.2.1	Operatives Vorgehen	119
6.2.2.2	Histologische Auswertung	124
7	Klinische Anwendung von GR-DIAL-Klebstoffen	145
7.1	Operatives Vorgehen	145
7.2	Ergebnisse	154
8	Diskussion	160
9	Zusammenfassung	180
Anhang		182
	Literaturverzeichnis	183
	Danksagung	206