

ÜBER DIE ARTERIELLE INKORPORATION SYNTHETISCHER ARTERIENPROTHESEN

SHUNSUKE OGINO M. D.

*Aus der I. Chirurgischen Klinik der
Medizinischen Hochschule Yamaguchi
(Director: Prof. Dr. Akira Matsumoto)
(Eingegangen am 8. September 1961)*

EINLEITUNG

Die modernen Fortschritte des Blutgefässersatzes haben im letzten Jahrzehnt Eingriffe an der Aorta und den grossen Schlagadern ermöglicht und ihre Ergebnisse verbessert. Von den verschiedenen Gefässtransplantaten, haben sich bisher besonders die homoioplastische Arterientransplantate seit ihrer ersten klinischen Anwendung durch Gross und seine Mitarbeiter in 1948 am besten bewährt. Nachdem mit der Zeit häufiger auftretende Spätveränderungen der homoioplastischen Materialien im Sinne degenerativer Erscheinungen, wie Reduzierung der elastischen Fasern, Einlagerungen von Kalksalzen, ferner das Auftreten von Thrombose und Aneurysmen erkannt wurden, sind neue kritische Stellungnahmen angebracht worden.

Dagegen könnte die synthetische Arterienprothese gerade wegen der resistenteren Kunststoffaser und ihrer völligen Organisation eine längerdauernde Festigkeit garantieren. Die arterielle Inkorporation nach der Einpflanzung alloplastischen Materials gewann erst seit den bahnbrechenden Arbeiten von Voorhees, Jaretzki und Blake-more grösseres klinisches Interesse. Dadurch angeregt, werden seit kurzem weitere synthetische Prothesen experimentell oder klinisch erprobt. Die als Gefässersatz eingepflanzte Prothese wird zunächst nach Freigabe des Blutstromes lumenwärts von Fibrinschleier überzogen, und dann dringen Fibrozyten, die vom Bindegewebslager der Umgebung einwandern, die Prothesenmaschen durch und leiten damit deren Organisation ein. Wir nennen es die arterielle Inkorporation, an der Innen- und Aussenseite der Prothese Bindegewebszellen eine neue Gefässwand zu bilden.

Die meisten Fehle nach der Transplantation, wie thrombotischer Verschluss und Hämatom, entstehen, während Auskleidung mit einer Neointima noch nicht vollendet wird. Wir betrachten daher die frühzeitige und vollständige Ausbildung von der bindegewebigen Durchsetzung der nackten Kunststoffprothese als einen gewissen Schutz gegen diese Fehler. Um Organisation in die neugebildete Gefässwand schnell ausführen zu können, haben wir früher das prä-inkorporale Verfahren aufgegriffen. Die tierexperimentellen Ergebnisse mit diesem Prä-inkorporalen Verfahren sind an

anderer Stelle ausführlich besprochen worden.

Im wesentlichen gehen die bindegewebigen Umwandlungen der Prothese vor sich ohne Beziehung auf den Fadenmaterial, das das Prothesengerüst flicht. Während wir über das prä-inkorporale Verfahren der verschiedenen Arterienprothesen versucht haben, kommt es uns ins klare, dass die Einheilung von den jederlei Prothesen nicht immer nach dem gleichen Gesetze erfolgt. Es kommt auf die Gewebsfreundlichkeit und die Gewebeart der Prothesen und auch die Konstitution des umliegenden Gewebes an. Im zahlreichen Schrifttum spielt die Gewebsfreundlichkeit der verschiedenen Kunststoffe eine grosse Rolle. Harrison und seine Mitarbeiter haben die Frage der Gewebsfreundlichkeit im Tierversuch zu klären versucht. Sie haben Dacron, Nylon und Teflon unter die Bauchhaut von Versuchstieren eingepflanzt und festgestellt, dass die Fremdkörperreaktion bei Nylon die stärkste und bei Teflon die geringste war.

Wir möchten annehmen, dass die Ausbildung einer glatten Neointima ebenso wichtig wie die gewebliche Organisation der Prothese ist. Daher benutzten wir die Auskleidung mit Neointima als Kriterium für die arterielle Inkorporation. So ist es uns von Interesse, die Ausbildung der Neointima durch Einsetzung von verschiedenen Prothesenmaterial im Subkutangewebe vergleichend zu untersuchen. Es ist sonst verständlich, dass die Entstehung einer gut ausgebildeten, gleichmässig dicken Neointima eine gewisse Durchgängigkeit der Prothesenmaschen für die von aussen nach innen dringenden Bindegewebszellen voraussetzt. Die Entscheidung, welches von Gewebsverträglichkeit oder Durchlässigkeit der Prothese für die Ausbildung der Neointima wichtig ist, hat noch nicht völlig ausgelöst.

Das Ziel dieses Referates ist, die Gewebsfreundlichkeit der Prothesenmaterial sowie die Porosität der Prothesenmaschen hinsichtlich der Auskleidung mit Neointima vergleichend zu versuchen.

MATERIAL UND METHODIK

A. *Einfluss von Prothesenmaterial auf die Auskleidung mit Neointima.*

Bei den vorliegenden Untersuchungen haben wir die folgenden Prothesen verwandt; die nahtlos gewobene, gekräuselte Teflonprothese amerikanischer Herkunft, die geflochtene Tetoronprothese "Tetoroll" und das zusammengenähte Kattumrohr.

Jede Röhre von 1 cm. Durchmesser, 5 cm. Länge wurde gründlich desinfiziert.

Zu dieser Untersuchung benutzten wir 10 ausgewachsene Hunde beiderlei Geschlechts. Das Gewicht der Tiere betrug 6–17 Kg. Nach dem von Harrison und seinen Mitarbeitern angegebenen Verfahren wurde jede Prothesenröhre im Subkutangewebe der Bauchdecke, wie in Abb. 1 gezeigt, unter sterilen Kautelen eingesetzt. Der Operationsschnitt wurde an die Haut und die tieferen Schichten des lockeren Subkutangewebes angelegt, während die ihre Faszie Bauchmuskulatur und

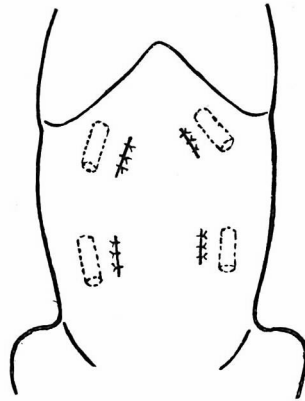


Abb. 1. Jede Protheseröhre wurden im Subkutangewebe der Bauchdecke eingelegt.

erhalten blieben. Die Röhren wurden jeweils 2 Woche, 1, 2, 4 und 6 Monate nach der Einpflanzung entnommen.

Die entnommenen Röhre wurden erstens makroskopisch beobachtet und in einer 10% igen Formalinlösung fixiert und in Paraffin oder Celloidin eingebettet. Für die histologische Untersuchung wurde Hämatoxylin-Eosin Färbung angewandt.

B. Einfluss von Porosität auf die Auskleidung mit Neointima.

Um den Einfluss von Porosität der Prothesenmaschen auf die Ausbildung der inneren Schicht aufzuklären, haben wir die Prothese aus Teflon benutzt, an deren Wand viele Löcher von 1–2 mm. Durchmesser gebohrt waren (Abb. 2). Um die

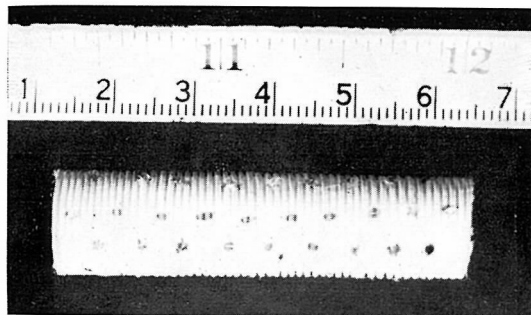


Abb. 2. Teflonprothese, an deren Wand viele Löcher gebohrt sind.

Ergebnisse einheitlich zu beobachten, haben wir nur Teflonprothese von einer Art verwandt. Die Technik der Einsetzung und Entnahme der Röhre und die mikroskopische Untersuchung ist im allgemeinen gleich wie beim Versuch A.

ERGEBNISSE

A. *Einfluss vom Prothesenmaterial auf die Auskleidung mit Neointima.*

Zunächst wurden die Prothesen von verschiedener Materialart hinsichtlich ihrer Organisation in die bindegewebige Röhre übergeprüft.

Wir benutzten 10 Hunde. In allen Fällen wurden, um Tiere zu sparen, die Prothesen von drei Materialart in demselben Tier subkutan eingelegt. Alle Tiere überstanden die Operation und lebten bis zum Entnehmungszeit.

Zwei Wochen nach der Einlegung sah man ausserhalb der allen Prothesenröhren die aufgelockerte Umhüllung mit Granulationsgewebe. An der Innenseite der Prothese war keine neugebildete Schicht angesehen.

Nach dem ersten Monat sahen wir eine sehr dichte, fibröse Scheide auf der Aussenseite des Prothesenrohrs. Die fibröse Scheide war fest mit der Prothesenwand verbunden und konnte schwer abgerisst werden. Die Innenfläche wurde grösstenteils mit dichtem, unebenen Granulationsgewebe ausgekleidet. Bei der gewobene Teflonprothese jedoch sahen wir noch keine Auskleidungsschicht an der Innenseite. Ein Kattumrohr wurde mit der Mantel aus Granulationsgewebe dick umgehüllt. Aber auf der Innenfläche wurden noch nicht vollkommen organisierte Bezirke des Granulationsgewebes beobachtet. Wir sehen in Abb. 3 einen Ausschnitt aus Granula-

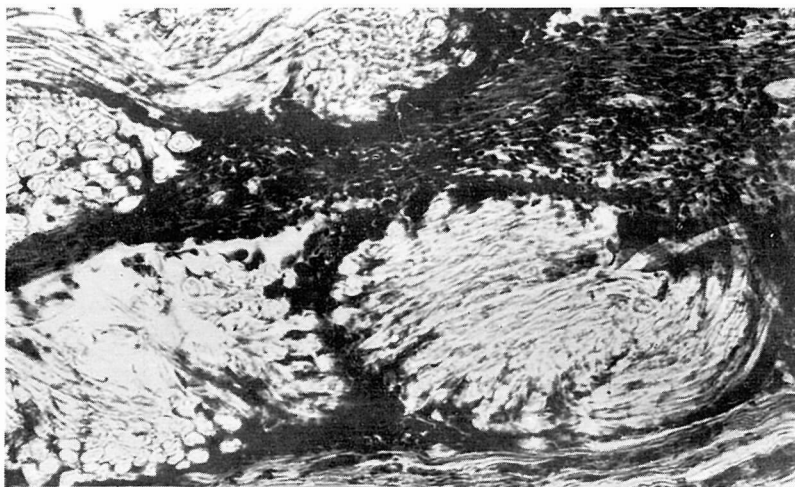


Abb. 3. Kattumrohr, 1 Monat p. op.

tionsgewebe an der Innenfläche eines Kattumrohrs, der an den Berührungsstellen von Rohr und Granulationsgewebe ziemlich reichliche Leukozyteninfiltration darstellt.

Bei Tetoronprothese vollzog sich bereits im 2 Monat die Ausbildung der neue

Intima durch die Fibrozyten, die aus dem Bindegewebslager der Umgebung durch die Prothesenmaschen hin einwandern. Die äussere, fibröse Scheide begann an der Prothesenwand festzusitzen.

Gegenüber den zufriedenen Resultaten der Tetoronprothesen war das Ergebnis mit dem Kattumrohr in diesem Stadium sehr unbefriedigend. Auffallend ist, dass ihre bindegewebigs Umhüllung bedeutend mehr polynucleäre Elemente aufwies und das Lumen durch ungleich dicke Innenauskleidung von Granulationsgewebe fast verschlossen war (Add. 4).

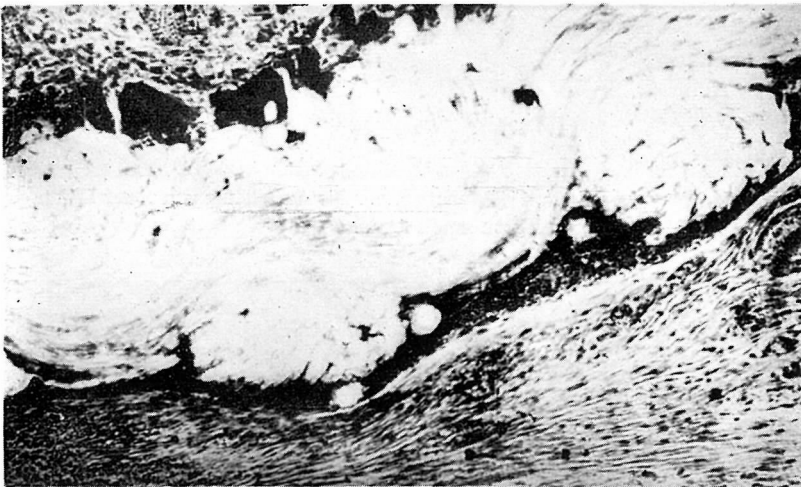


Abb. 4. Kattumrohr, 2 Monate p. op. Wir sehen Infiltration von Leukozyten an den Berührungsstellen von Rohr und Bindegewebe.

Wir glauben, dass diese Verschiedenheit der Gewebsreaktion, wie Harrison und seine Mitarbeiter angeben, der Gewebsreizbarkeit von jedem Prothesenmaterial vorwiegend zu zuschreiben ist, während die Einwanderung der Bindegewebszellen freilich von der Porosität der Prothesenmaschen abhängig ist. Bei Teflon hat sich die geringste Fremdkörperreaktion gezeigt.

Indem die Eindringung der Bindegewebszellen in die Prothesenmaschen aus Teflon sehr spärlich war, konnte man keine flächenhaft ausgebreitete Lage von Bindegewebe an der Innenseite erkennen.

Die Tetoronprothese nach 4 Monaten zeigte im wesentlichen dieselben Veränderungen wie die nach 2 Monaten. Die spiegelglatte, lückenlose Membran lag auf der Innenseite. Diese histologischen Schnitte zeigten die ausgebildete, fibröse Umsetzung (Abb. 5).

Bei Teflonprothese konnte man diesmal eine geringe, fibroplastische Tendenz an Aussenseite erkennen. Man kann noch nicht von der Ausbildung einer Neointima sprechen. Es war oft ohne Schwierigkeit, die fibröse Mantel von Prothesenmaschen



Abb. 5. Tetoronprothese, 11½ Monate p. op. Die Ausbildung von neuer Intima mittels Fibrozyten größtenteils fertig.

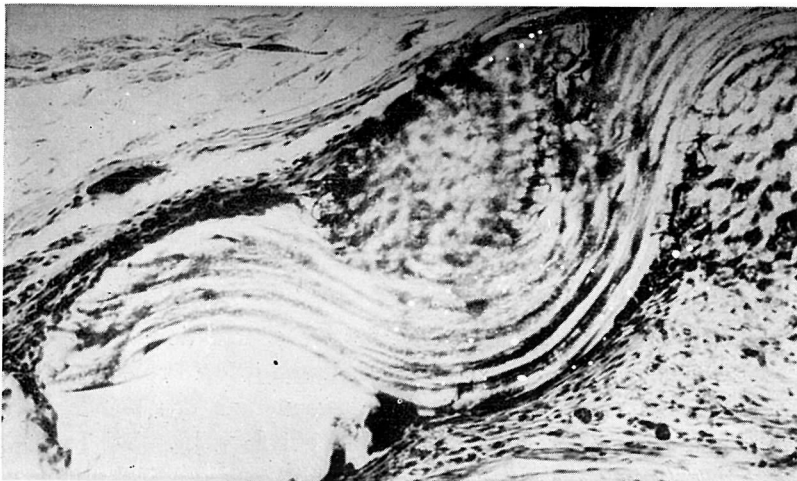


Abb. 6. Teflonprothese 4 Monate p. op.

abzureissen (Abb. 6).

Das Kattunrohr zeigte die stärkste Fremdkörperreaktion und neigte besonders den Innenraum mit Granulationsgewebe zu verschliessen.

Wir konnten bis zum 6. postoperativen Monat verfolgen und bei Tetoron sahen wir lediglich ein ganz organisiertes Rohr. Die Prothesenmaschen wurden in die Organisation einbezogen.

Die fibröse Einkapselung war bei der 6 Monate alten Teflonprothese überhaupt zufriedenend und war mit der Prothesenwand verbunden. Aber die Innenseite des

Rohres war unvollständig nur mit einer unregelmässigen hauchdünnen Schicht ausgekleidet.

Aus dieser Untersuchung scheint die Gewebsfreundlichkeit der Prothesen vielmehr die Hauptschwierigkeit für arterielle Inkorporation zu machen. Wir betrachten daher die geflechtete Tetoronprothesen als die Passendeste für die bindegewebige Inkorporation unter allen Prothesen, die wir benutzt haben.

B. Einfluss von Porosität auf die Auskleidung mit Neointima.

Da sich die Auskleidung der engmaschig gewobene Teflonprothese erst nach 6 Monaten entwickelt, erachten wir es für nötig, bis zu diesen Stadien die künstlich gelochte Prothesen vergleichend zu verfolgen.

Wir gebrauchten 5 Hunde in diesem Versuch.

Bis zueinem Monat fehlte völlig an der Innenseite des Rohres eine Auskleidungsschicht. Die ausserhalb des Rohres gebildete Schicht hat nur locker mit der Wand verbunden und liess sich stumpf abheben.

In 2 Monaten haftete die umhüllende Schicht an Prothesenwand wegen der in die Löchern eingedrungenen Fortsätze fester (Abb. 7). Aber konnte man auf der

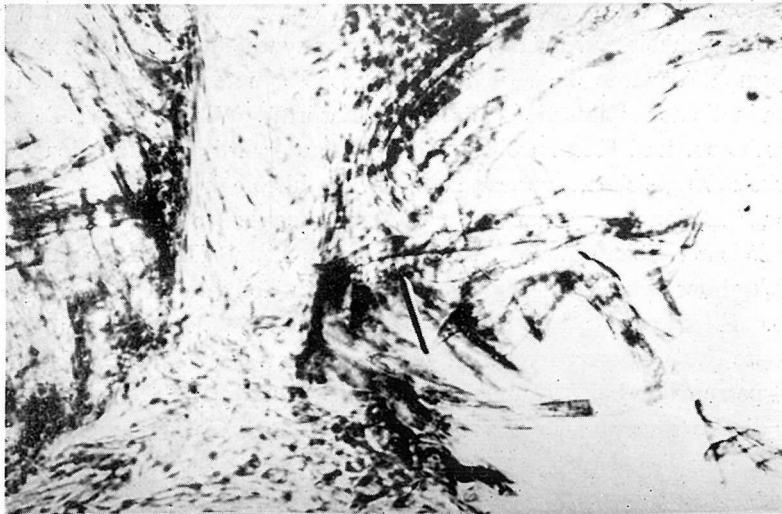


Abb. 7. Nach 2 Monaten sind Fibrozyten in die Löcher eingedrungen.

ganzen Innenfläche des Rohres keine von diesen Fortsätzen ausgebreiteten Bindegewebesicht sehen.

Die 4 Monate alte Prothese dagegen stellte die mässige Auskleidung an der inneren Oberfläche dar. Die Oberfläche war spiegelnd und glatt. In den Zwischenräumen der Teflonmaschen selbst aber schwärmten Fibrozyten nicht. Auf diese Weise wurden die äusseren und inneren, fibrösen Schichten wegen der durch die Löchern

gebildeten Fortsätze fest mit der Prothese verbunden.

Bei Kontrollprothesen, an denen keine künstliche Löchern gebildet wurden, waren die ähnliche Befunde sichtbar, erst über 6 Monate, und bei geflochtener Tetoronprothese bereits im 2 Monate.

Es scheint uns, dass die Neointimabildung sich bei schlecht durchgängigen Prothesen nicht so schnell und vollständig wie bei zelldurchlässigen Prothesen gestaltet.

BESPRECHUNG

Auf jedem Gebiete der operativen Chirurgie werden in zunehmenden Masse alloplastische Prothese als Ersatz kranken Gewebes eingesetzt und vor allem in der Gefäßchirurgie gewinnt man die exzellenten Resultaten. Wir haben auch an unserer Klinik seit 1959 über die synthetische Arterienprothese geprüft.

Ogleich die Versuchsergebnisse über die zielstrebige Einheilung von Fremdkörpermaterial in Gefäßgerüst in der anglo-amerikanischen Literatur veröffentlicht wurden, hat die Frage noch nicht vollständig aufgelöst, wie diese bindegewebige Inkorporation, die entscheidend für die Wahl der Prothesenmaterial ist, auf die Gewebsfreundlichkeit und auf die Gewebeat von synthetischen Prothesen ankommt.

Bei Versuch A wurde die verschiedene Prothesenmaterial hinsichtlich ihrer Organisation in die neuzubildende Gefäßwand überprüft. Wir benutzten Tetoron- und Teflonprothesen, und Kattumrohr. Das letzteres wurde der auffallenden Gewebsreizbarkeit vergleichend verwandt. Da der histologische Schnitt nur ein dem jeweiligen Funktionszustand im Gewebe entsprechendes Momentbild erfasst, müssen in verschiedenen Zeitabständen Prothesenwände histologisch untersucht werden. Das Schicksal der eingelegten Kunststoffe hängt zum Teil von ihrer Gewebsverträglichkeit ab. Harrison und seine Mitarbeiter stellten fest, dass bei Dacron und Teflon die geringste Fremdkörperreaktion zu verzeichnen war. In unserem Versuch war die Fremdkörperreaktion bei Kattumrohr am stärksten und bei Teflon dagegen erfolgte veilmehr die Verzögerung der Organisation wegen ihrer Gewebsverträglichkeit. Bei der geflochtenen Tetoronprothese gewann man die besten Ergebnisse. Daher scheint eine gewisse Gewebsreizbarkeit für die Ausbildung der Neointima notwendig zu sein. Ausserdem würde es als eine Ursache angeführt, dass die Maschenräumen, die durch die Webeat der Kunststoffasern in Kette und Schuss entstehen, breiter bei geflochtener Prothese als bei gewobene Prothese ist.

Im Mittelpunkt der Diskussion in allen Fragen der wiederstellenden Gefäßeinpflanzungen bis heute die vollkommene Organisation der Gefäßprothese mit einer zellulären Auskleidung der Oberfläche des Lumens.

Über die Herkunft der Innenauskleidungsschicht gibt es zwei Anschauungen: Nach der einen geht die Besiedelung der Oberfläche vom ausgeschiedenen Fibringerüst

aus; nach der anderen Ansicht, die auf Beobachtungen besonders an permeablem alloplastischem Prothesenmaterial zurückgeht, erfolgt die Zellbesiedlung von aussen her durch die Prothesenmaschen. Sofern die Maschen des Kunststoffgewebes weit genug sind, können von aussen her Bindegewebszellen einwandern. Bei engmaschigen, nahezu kompakten Prothesen, wie z. B. bei der gewobenen Teflonprothese, war dagegen die Innenseite des Prothesenrohres häufig nur mit einer unregelmässigen, lückenhaften Fibrozytenschicht ausgekleidet. Wie früher angegeben, war auch bei den undurchlässigen Prothesen mit einer umgebundenen Schicht von Polyäthylen um die durchlässigen Röhren die Innenauskleidung lückenhafter und ausserdem fanden sich häufiger Wandthromben. Daher möchten wir annehmen, dass für die Ausbildung einer Neointima Bindegewebszellen, die aus dem körpereigenen Prothesenbett durch Maschen des porösen Kunststoffgewebes hindurch einwandern, notwendig sind.

In dem Versuch B, die Zunahme der Durchgängigkeit von Teflonmaschen zu beabsichtigen, gestaltete sich die Neointimabildung weit schneller und vollständiger als bei dem Versuch A mit kompakt gewobener Teflonprothese, gerade wie wir vorher dachten.

Aber wir haben keine Einwandlung der Bindegewebszellen in die Maschenwerk der Teflonfäden bei Versuch B, noch bei Versuch A gesehen. Die Innenauskleidungsschicht bei Versuch B besteht nur aus den durch die Löchern eingewanderten Bindegewebszellen. Petry und Heberer haben in ihrer schönen Arbeit die Endothelbildung hauptsächlich als Transformation der von aussen eingewanderten Fibrozyten bezeichnet. Dies ist ein Befund, den auch wir bestätigen können. Da die bestgewebefreundliche Teflonprothese in Hinsicht auf die bindegewebige Organisation der Prothese nicht am besten bewährt, vermuten wir, dass auf die Organisation eine gewisse Gewebsverträglichkeit mehr Einfluss ausübt als die Porosität.

LITERATUR

1. Barnett, W. O. and Norman, T. D.: A Histologic Study of the Tissues Surrounding Experimental Nylon Aortic Substitutes, *A. M. A. Arch. Surg.* **76**: 389, 1958.
2. Blakemore, A. H. and Voorhees, A. B., Jr.: The Use of Tubes Constructed From Vinyon "N" Cloth in Bridging Arterial Defects, *Ann. Surg.* **140**: 324, 1954.
3. Crawford, E. S., DeBakey, M. E. and Cooley, D. A.: Clinical Use of Synthetic Arterial Substitutes in Three Hundred Seventeen Patients, *A. M. A. Arch. Surg.* **76**: 261, 1958.
4. Creech, O., Jr., Deterling, R. A., Edwards, S., Julian, O. C., Linton, R. R. and Shumacker, H., Jr.: Vascular Prostheses: Report of the Committee for the Study of Vascular Prostheses of the Society Surgery, *Surgery* **41**: 62, 1957.
5. Deterling, R. A., Jr. and Bhonslay, S. B.: An Evaluation of Synthetic Materials and Fabrics Suitable for Blood Vessel Replacement, *Surgery* **38**: 71, 1955.
6. Deterling, R. A., Jr. and Bhonslay, S. B.: An Appraisal of Woven Synthetic Prostheses in the Vascular System, *A. M. A. Arch. Surg.* **72**: 76, 1956.
7. Edwards, W. S., Rich, A. and EdPeter: Efficiency of New "Intima" Lining Arterial Grafts in

- Preventing Thrombosis, *Surg. Gynec. & Obst.* **105**: 177, 1957.
8. Edwards, W. S.: Progress in Synthetic Graft Development-An Improved Crimped Graft of Teflon, *Surgery* **45**: 298, 1959.
 9. Harrison, J. H., Swanson, D. S. and Lincoln, A. F.: Comparison of the Tissue Reactions to Plastic Materials: Dacron, Ivalon Sponge, Nylon, Olron and Teflon, *A. M. A. Arch. Surg.* **74**: 139, 1957.
 10. Harrison, J. H. and Davalos, P. A.: Influence of Porosity on Synthetic Grafts, *A. M. A. Arch. Surg.* **82**: 8, 1961.
 11. Knox, G. and Begg, C. F.: Evaluation of the Need for Porosity in Synthetic Arterial Prostheses: A Case Report and Evaluation of Dacron Aortic Grafts in Dogs, *Surgery* **42**: 922, 1957.
 12. Petry, G. und Heberer, G.: Die Neubildung der Gefäßwand auf der Grundlage synthetischer Arterienprothesen, *Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir.* **286**: 249, 1957.
 13. Voorhees, A. B., Jr., Jaretszki, A., III. and Blakemore, A. H.: The Use of Tubes Constructed from Vinyon "N" Cloth in Bridging Arterial Defects, *Ann. Surg.* **135**: 332, 1952.
 14. Wada, T., Yokota, N., Hashida, T., Ishida, K., Suzuki, A. and Maruyama, Y.: Studies on Synthetic Vascular Prostheses, "*KOKYU TO ZYUNKAN*" **7**: 1038, 1959.