

BMT I

Einleitung s. Skript...

Blut:

- Transportmittel für Atemgase (vor allem O₂), Wasser, Nährstoffe, Elektrolyte, Stoffwechselprodukte, Wärme, „Immunstoffe“
- 4-6 Liter, 6-8% Körpergewicht beim Erwachsenen; Volumenbestimmung mit Farbstoff Evans blue (Indikatorverdünnungsmethode)
- Hämatokrit: prozentualer Anteil der Blutzellen am Blutvolumen (normal um 50), Einfluß auf Viscosität...
- 99 % Zellen: rote BK, Erythrozyten; nur 1 % weiße BK, Leukozyten und Thrombozyten
- Erythrozyten: 7,5 µm Durchmesser [1 µm= 10⁻⁶ m= 10⁻³ mm], 2 µm Randdicke; 120 Tage Lebensdauer; reversible O₂-Bindung mittels Reduktionsmitteln NADH, NADPH; kein Kern; 10 nm Membrandicke, außen negativ geladen, also durchlässiger für Anionen; auch gleichmäßige Suspension unterstützt wegen gegenseitiger Abstoßung; Bildung im Knochenmark in 9 Tagen, gesteuert vom Hormon Erythropoetin aus den Nieren
- Hämolyse: chemische, thermische, elektrische, mechanische, osmotische, o.a. Zerstörung der Blutzellen (Blut wird dann durchscheinender, lackfarbenähnlich...)
- Homöostase: dynamisches Gleichgewicht der blutinternen Prozesse (inneres Milieu), wie Osmose, Gerinnung, Fibrinolyse, ...
- Thrombozyten (Blutplättchen): kleinste Blutzellen, 1-4 µm Durchmesser, 0,5-0,75 µm dick, kernlos, 10 Tage Lebensdauer, Thrombopoetin-gesteuerte Bildung; „Gerinnungsmaterial“, das mit Fibrin verklebt wird...
- Leukozyten: nur sie kernhaltig, unspezifische Immunabwehr durch Granulozyten, spezifische durch Lymphozyten
- Plasma: 90% Wasser, 10 % (60-80 g/l, ca. 200 g), Proteine, Kohlenhydrate, Lipide, Elektrolyte, Vitamine, Enzyme; von allen Substanzen erzeugter osmotischer Druck: 280-295 mosm/kg, also 0,9%-ige, d.h. isotone, Kochsalzlösung; nur von Plasmaproteinen erzeugter Druck: kolloidosmotischer/onkotischer Druck (ähnlich Partialdruck?), etwa 25 mmHg, entsteht, weil diese Proteine sich mit einer Hydrathülle umgeben und somit „osmotisch aktiv“ sind; 80% davon sind Albumin, diese großen Komplexe können kaum vom Plasma ins Gewebe diffundieren, was das Wasser in den Blutgefäßen hält
- O.g. Bluteiweißkörper ermöglichen Gerinnung-Fibrinolyse-Gleichgewicht, Nähr-, Träger- und Pufferfunktionen; Differenzierung mittels (Immun-) Elektrophorese möglich
- Granulozyten: mit dem Komplementsystem (9 Plasmaproteine), Lysozym (hemmt Bakterienvermehrung), Interferonen (wirken antiviral...) und CRP zuständig für die unspezifische Immunabwehr; eingeteilt nach Anfärbeverhalten ihrer Granula („Membraneinkapselungen“...) in Eosinophile, Neutrophile und Basophile; 10- 17 µm groß, ca. 2 Tage im Kreislauf; Fähigkeit zur Emigration (Durchwandern der Blutgefäßwände); sie werden durch Botenstoffe, z.B. von anderen Granulozyten oder Bakterien, angelockt (Chemotaxis)
- Neutrophile: 50-70 %, enthalten in ihrer Granula lysosomale Enzyme, die den optimalen Abbau der phagozytierten Proteine ermöglichen, dazu werden zytotoxische Substanzen mit freien Sauerstoffradikalen gebildet; Ausschüttung von Entzündungsstoffen wie Leukotrienen, Thromboxanen und Prostaglandinen; sie können durch Glycolyse auch in sauerstoffarmen Milieus Energie gewinnen, Eiter besteht größtenteils aus diesen Zellen; die Hälfte haftet „bis zum Einsatz“ an Endothelwänden
- Eosinophile, von Eosin, einem sauren Farbstoff färbbar, enthalten Proteasen, Katalasen und Peroxidasen und sind, wie die Neutrophilen, zur Phagozytose fähig
- Basophile Granulozyten sind an allergischen Reaktionen und der Serumlipolyse beteiligt, mit Heparin und Histamin in ihrer Granula; keine Phagozytose
- Lymphozyten: auch aus Knochenmark, aber in lymphatischem Gewebe ausgereift; 25-40 % der Leukozyten; T-Lymphozyten zur Steuerung der Antikörpersynthese und Immunabwehr, B-

Lymphozyten zur eigentlichen Produktion der Antikörper (Immunglobuline); beide reagieren bei Antigenkontakt mit klonaler Vermehrung zwecks verstärkter Erregerbekämpfung; T-L. persistieren danach teilweise als Gedächtniszellen; die produzierten Antikörper agglutinieren Fremdkörper; aktive Immunisierung bewirkt nach Injektion von (unschädlichen) Antigenen eine entsprechende Sensibilisierung der T-L. ...

- Monozyten sind größte Leukozyten, am Ende einer Infektion Phagozytose und Abbau durch hohe Konzentration an unspezifischen Esterasen („Riesenfresszellen“)
- Blutgerinnung: Gefäßkontraktion (führt bei kleineren Gefäßen zum Verschuß), Thrombozytenaggregation, Fibrinbildung; extrinsische Kaskade bei Verletzungen von (Endothel-) Zellen, was Gerinnungsfaktoren freisetzt, führt innerhalb von Sekunden zur Fibrinbildung; intrinsische Kontaktaktivierung bei z.B. Entzündungen, Thrombozyten kommen bei Strömungsstillstand z.B. in Kontakt mit Endothelien, leiten so die Kontraktion ein und verklumpen, mehrere Minuten bis zur Fibrinbildung
- Gerinnungshemmung in vitro über Inaktivierung von Kalzium durch Zitrat; im Körper mit Heparin, was normalerweise nur in geringer Konzentration vorkommt; Heparin wirkt mehrfach: es hemmt die Aktivierung von Faktor X und zusammen mit Antithrombin III die Bildung und Wirkung von Thrombin, das zuständig für die irreversible Thrombozytenaggregation ist (10^3 -mal stärkere Hemmung als Antithrombin, der wichtigste körpereigene Hemmstoff, allein), es aktiviert die Fibrinolyse als antagonistischen Prozeß zu Gerinnung (Spaltung von Fibrin durch Plasmin, verursacht durch Urokinase, Streptokinase...); die Heparin-Wirkung kann durch Protaminsulfat (im Notfall) schnell aufgehoben werden; langfristige Gerinnungshemmung durch Cumarin-Derivate, die Vitamin K verdrängen (besetzen als Antigene dessen Bindungsstellen, unterbrechen aber die Kaskade, weil sie nicht die Wirkung von Vitamin K haben...)
- 100 mg Aspirin kann problematisch sein, hemmt die Klebrigkeit der Blutplättchen, wie es auch Heparin tut
- Endothelzellen: Blutlenkung; Zellverband mit hohem Oberflächen/ Volumen-Verhältnis (große Diffusionsfläche, transmembranäre, aktive Transportsysteme); aktiv regulierende Barriere zwischen Blut und Gewebe; negative Ladung, also Anlagerung von Blutzellen weitgehend verhindert; züchtbare Zellverbände; enthalten Prostaglandine, Prostazyklin, Interleukine, also Botenstoffe zur Leukozytenanlockung (Entzündungstoffe); interagieren mit Thrombozyten und Leukozyten, also mit Blutzellen ...; Gerinnungssystem lokal reguliert
- Viscosität: relativ zu Wasser (=1) hat Blut 3-5, bei Hämatokrit 65 sogar 10; Plasmaviscosität konstant um 1,9-2,3; in Kapillaren mit weniger als 1mm Durchmesser sinkt sie um 50 % wegen „Geldrollenbildung“, also Anreihung von Erythrozyten, Reibungsminderung (dazu notwendige Verformbarkeit der Erythrozyten kann pharmakologisch beeinflusst werden)
- Blutsenkgeschwindigkeit als Maß für Gerinnung, d.h. Entzündungszustand

Biomaterialien:

- wichtige Werkstoffgruppe sind die Kunststoffe, weil in weitem Rahmen modifizierbar; aber auch Metalllegierungen besonders für hoch beanspruchte Implantate
- Kriterien für die Prüfung: Bioverträglichkeit, Formbarkeit, Funktionalität, Sterilisierbarkeit
- Sterilisation durch: Autoklavieren (Dampf bei 135 °C, 3 bar, mind. 30 min), Begasung mit Ethylenoxid, Benetzung mit Aldehyden oder Bestrahlung mit γ -Strahlen
- Kunststoffe sind Polymere und beruhen auf der Vernetzung von teilweise toxischen Monomeren, daher ist die vollständige Polymerisation extrem wichtig (vor allem bei oft verwendetem PE)
- auch wenn der intakte Werkstoff keine Immunreaktionen hervorruft, können durch die Bedingungen im Körper z.B. Abriebpartikel entstehen, die dann die Immunabwehr aktivieren: Partikel phagozytieren in Granulozyten/Monozyten, die wegen der Toxizität (Nichtabbaubarkeit, o.ä.) geschädigt und zerstört werden können, Folge: aktivierte Granulaenzyme gelangen ins Plasma und greifen ungezielt auch körpereigenes Gewebe an, was z.B. zur aseptischen (= nicht von Bakterien hervorgerufenen) Lockerung von Endoprothesen führen kann; Effekt wird durch Chemotaxis verstärkt...

- oder Degradation (Alterung) tritt auf, d.h. die Bindungen brechen auf durch thermische, chemische, biologische (z.B. Oxidation mit Blutsauerstoff oder Wasserdiffusion) oder mechanische Einwirkungen oder unter Licht- oder energiereicher Strahlung, was wiederum die Werkstoffeigenschaften verändert...

Verschiedene Polymersynthesereaktionen zur Kunststoffherstellung möglich:

- Polymerisation: gleichartige Monomere mit ungesättigten (Kohlenstoff-) Bindungen reagieren im Zuge einer Kettenreaktion zu Polymeren
- Polyaddition: Polymerbildung ohne Nebenprodukte aus verschiedenartigen Monomeren; Vernetzung über Wasserstoffbrückenbindungen; z.B. PU
- Polykondensation: Polymere aus gleichen oder verschiedenartigen Monomeren unter Kondensation von Nebenprodukten; z.B. Silicone, Polyamide, Polyester
- Je nach Vernetzungsgrad entstehende Polymere: Thermoplaste: kettenförmig, darum schmelzbar und verformbar („Abgleiten“...); z.B. PE, PP, PVC, PA, PMMA, PS; Duromere: fest und eng vernetzt, nicht schmelzbar und relativ hart; z.B. MF, UF (hier nicht relevant); Elastomere: vernetzt, aber szs. elastisch vernetzt („Entknäulen“), nicht schmelzbar, aber relativ elastisch; z.B. PU, Kautschuk

relevante Werkstoffe:

- Polyethylen (PE): kratzfest, glatt; starke Quervernetzung ist Voraussetzung („ultrahochmolekular“), da sonst zu starker Abrieb und aseptische Entzündung (bei Einsatz als Gleitlager in Hüftendoprothese z.B.; Paarung mit Knochen oder Metall als „Reibpartner“); breiter Einsatz; gering thrombogen; bei korrekter Herstellung praktisch nicht toxisch; γ -Sterilisation, weil über 135°C nicht formbeständig; keine Wasseraufnahme, daher keine Verbindung mit Knochen oder Gewebe (im Gegensatz zu Titan...); als PE-Netze z.B. zwischen Bauchinnenhaut und Muskeln (bei „Leistenbruch“)
- Polypropylen: als „Dakron“ Gewebeersatz oder Werkstoff für Einmalartikel...
- Polysulfon: ?
- Acrylate: im ausgehärteten Zustand nicht toxisch; biologisch inert (säure-, laugen- und elektrolytbeständig); gut zu be- und verarbeiten; formbeständig; primär Verwendung als Knochenzement (PMMA z.B.); glatte, harte Oberfläche, klarer Werkstoff (Kontaktlinsen); relativ hitzeunempfindlich; problematisch: polymerisiert bei Verwendung als Kleber erst im Körper unter Monomer- und Hitzeabgabe, daher intrakorporal möglichst vermeiden (z.Z. keine Alternative) ...
- Polytetrafluorethylen (Teflon): [Addition von Fl an C...] negativ geladen, hydrophob, daher sehr gewebe-inert und athrombogen; nicht als Gleitlager geeignet (vermutlich weil Abriebpartikel hochtoxisch sind und wegen starkem Abrieb an sich...); in Form von Goretex als Gefäßersatz (mit Porengröße ca. 1 μm , wegen Erythrozyten...); wird vom Gewebe durchwachsen (keine enge Verbindung, nur „Umwachsen“); z.B. Dialyse-Shunt (bzw. Gefäßprothesen allgemein), innen Epithelanlagerung, sowieso kaum Gerinnung wegen negativer Ladung; auf keinen Fall γ -Sterilisation, führt zu Versprödung ! ;
- Polyvinylchlorid (PVC): zelluläre Toxizität wegen enthaltener Weichmacher (u.U. bis 50 %), daher nur extrakorporaler Einsatz (z.B. Infusionsbeutel); chemische Desinfektion mit Aldehyden möglich, wegen deren Giftigkeit aber eher γ -Sterilisation, Gassterilisation begünstigt Weichmacherdiffusion
- Polyurethan (PU): auch hier das Problem der toxischen und carcinogenen Monomerabgabe bei unvollständiger Polymerisation; hart bei hoher Flexibilität; gute Bearbeitbarkeit; relativ inert, wenig thrombogen (in nicht-laminar-Fließzonen aber problematisch); Herzklappen-/Katheterwerkstoff; chemisch und thermisch nicht desinfizierbar, darum γ -Sterilisation;
- Polylactide: Milchsäurepolymer; bioresorbierbar (z.B. für intrakorporale Nähte); selten Abstoßungsreaktionen
- Silicon: z.B. Inkontinenzimplantate...
- Hydrogele: für Wundauflagen, die Wasser zuführen und Reepithalisierung ermöglichen

- Metalllegierungen als Implantationswerkstoffe sind bei hohen dynamischen Belastungen notwendig; haben dem Knochen ähnlichen E-Modul
- Metallwerkstoffe sind verschiedenen Korrosionsarten ausgesetzt: Spannungs-, Reib- und Schwingungskorrosion (mechanische oder tribologische Beanspruchung), Interkristalline K. (Kornzerfall), galvanische (elektrochemische) K. (durch direkten Kontakt zweier verschieden edler Metalle als „makroskopisches Element“ (Spannungsreihe...), oder „mikroskopische“ Bildung von Lokalelementen mit Elektrolyten aufgrund von Sauerstoffkonzentrationsunterschieden oder Konzentrationsunterschieden im Elektrolyten an den Grenzflächen..., oder so...)
- CoCrMo-Schmiedelegerung hat sich als bester Endoprothesenwerkstoff herausgestellt, gerade in Verbindung mit PE-Pfannen als Hüftgelenkschaft; Titanlegierungen bei tribologisch weniger hohen Anforderungen; bis heute hauptsächlich das Problem des Kunststoffabriebs...
- Werkstoffschädigung durch Korrosion möglich, aber auch Schädigung des Organismus durch die Korrosionsprodukte, bzw. ausgeschwemmte Metallionen (Metallose); Fe und Cu sind z.B. toxisch, wenn sie in zu hoher Konzentration in die Blutbahn gelangen

Implantate, Prothesen

- Knochen ist stetig im Umbau und paßt sich den Belastungen an, d.h. Abbau bei fehlender Belastung (z.B. Kieferknochenabbau bei älteren Patienten, die aufgrund von Zahnersatz nur noch geringe Kaubelastung ausüben...) oder Aufbau bei Belastung (z.B. „Tennisarm“ mit erhöhtem Mineralgehalt), darum: Hüftstiele dürfen z.B. nicht in den Knochen „eingepreßt“ werden, die konstante Belastung würde zum Knochenabbau führen, also „geriffelte“ Oberflächen, um aufbaufördernde Wechselbelastung zu erreichen...
- Gelenkprothesen z.B. bei Rheuma; Knorpel wird über Diffusion durch Gelenkhaut mit Nährstoffen versorgt, dessen rheumatische Verdickung führt zu Unterversorgung und Abbau; auch verschlossene Gefäße können Ursache sein; oft auch wegen Arthrose (Gelenkabnutzung) Gelenkersatz
- Freiheitsgrade der natürlichen Gelenke werden z.Z. nur unzureichend nachgebildet und übersteigen meist die gängige Kugel-/ Scharniergelenk-Nomenklatur...

Hämodialyse

- Diffusion: gleichmäßige Verteilung unterschiedlich großer Partikel in einem Lösungsmittel; Ursache: Brownsche Molekular-/ Wärmebewegung
- Osmose: Diffusion von Lösungsmittel durch eine semipermeable Membran, die nur für das Lösungsmittel, nicht aber für die darin gelösten Stoffe durchlässig ist; führt zu einem osmotischen Druck, weil sich die Stoffteilchen mit einer Hydrathülle umgeben und somit „Wasser binden“
- Voraussetzungen für Hämodialyse: 1) semipermeable Membran, 2) Gerinnungshemmung des Blutes (s.o.), 3) ausreichender Blutfluß, 4) kontroll- und steuerfähiges System
- Zu 1): Membran: Porenweite 20-80 ? , Dicke trocken: 20-100 µm; Porengröße der Schlingenkörperchen dagegen: 30-45 ? bei 1 µm Dicke; Dialysemembran meist als Kapillarmembran ausgeführt
- Zu 2): Heparin wird vor der Membran dem Blut beigemischt, um Gerinnung in den Kapillaren herabzusetzen
- Zu 3) Shunt: Kurzschluß von Vene & Arterie unter Umgehung der Kapillargefäße, dadurch höherer Blutvolumenstrom um Gefäßverschluss zu vermeiden (Gefäß kollabiert bei Sog); z.B. an Hand (Cimono-Shunt) oder Schulterblatt
- Zu 4): Bedingungen ändern sich im Laufe der Dialysesitzung (3 mal 5 Stunden pro Woche), Parameter müssen ständig überwacht und angepaßt werden
- Blut aus arterialisierter Vene durch Pumpe über Membran geleitet; möglichst laminare Strömung, um optimale Diffusionsbedingungen zu schaffen; beheiztes, isoosmolares (d.h. ...)

Dialysat im Gegenstrom; daneben Hilfssysteme wie optisch arbeitender Blutdetektor, Luftdetektor, Leitfähigkeitssensor zur Dialysatprüfung, u.ä.

Künstliche Organe

- Bezeichnung eher hochgegriffen, weil die komplexen Funktionen der physiologischen Organe nur ansatz- oder teilweise erreicht werden, eher Übergangslösung bis zur Transplantation und teils nur unterstützende Wirkung
- Herz: Pumpe aus PU mit Gewebe-PU-„Adaptoren“ zum Annähen, Magnetfluidsystem mit 30-50 ml Volumen; größter Verschleiß an Druckfeder; Probleme: Gerinnung wegen Turbulenzen; Gerinnsel an Übergängen zwischen Gewebe und PU, die kontinuierlich auch das Gehirn schädigen...; Herzklappenersatz: Doppelflügelklappe Stand der Technik, Problem: Hämolyse wegen unerwünschter Turbulenzen im Blutstrom und somit hohe mechanische Beanspruchung der Erythrozyten, führt zu Anämie; und: aufschaukelnder Regelkreis, weil durch Hämolyse der Hämatokrit und somit die Viscosität sinkt, was wieder turbulente Strömungen begünstigt
- Leber: (Leberschaden z.B. nach Hepatitisinfektion); problematischer als Herz; Entgiftungsfunktion wird durch Aktivkohlefilter simuliert, der außer Giften aber unspezifisch auch Proteine, Vitamine, usw. adsorbiert; daher max. 2 Wochen überbrückbar, was oft reicht wegen Regeneration der Leber
- Niere: am häufigsten transplantiertes Organ, relativ unproblematisch; oft Diabetes-Spätschaden; Hämodialysebehandlung...
- Oft kombinierte Transplantationen: Herz & Lunge, Niere & Pankreas
- Usw.

Dieses Skript ist übrigens inhaltlich und in der Reihenfolge der Themen eng der Vorlesung WS 01/02 angelehnt; Bei Fragen, Anmerkungen, ...Kerstin.Ursinus@stud.uni-hannover.de