

## EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE ANWENDBARKEIT VON POLYVINYLCHLORID IN DER CHIRURGIE\*

E. HEDRI, GY. MÉREI, S. DROBNI und L. ZOLNAY

(Eingegangen am 14. Januar 1956)

### Einleitung. Zweck der Untersuchungen

Zur Osteosynthese und zum Knochenersatz werden neuerdings Kunststoffe empfohlen (HEINZE 1, MOSENKO 2, ZINNER 3, K. PAP 4, u. a.). Für diesen Zweck sind Kunststoffe geeignet, die sich gewebsfreundlich und nicht toxisch verhalten. Sie sollen plastisch sein, d. h. an der Anwendungsstelle örtlich geformt werden können, jedoch über die erforderlichen Erstarrungseigenschaften verfügen. Ein grosser Teil der bisher verwendeten Kunststoffe hat gemeinsam mit den zur Osteosynthese benutzten Metallen die nachteilige Eigenschaft, dass sie nach der Konsolidierung des Bruches im allgemeinen entfernt werden müssen, also einen neuen Eingriff beanspruchen. Einen Nachteil stellt aber auch ihre genuine Sprödigkeit dar, wodurch ihre Anwendung vielfach beschwerlich ist, da sich die in Typen angefertigten Kunststoffglieder nicht auf eine den anatomischen Verhältnissen entsprechende Weise formen lassen.

Ein theoretisch scheinbar idealer Stoff zur Lösung der Osteosynthese schien der von HEDRI eingeführte und auf dem Berliner Chirurgenkongress 1931 besprochene Knochenleim [5]. Das Verfahren hat sich jedoch nicht bewährt, da der Knochenleim bei Körpertemperatur nicht steif wurde und daher auch die Knochenteile nicht befestigte.

Da ein den obigen Erfordernissen entsprechender Stoff bei Beginn unserer experimentellen Arbeit in der Knochenchirurgie nicht zur Verfügung stand, wandten wir unsere Aufmerksamkeit der Anwendungsmöglichkeit des Polyvinylchlorids zu. PATTY hatte bereits 1949 mitgeteilt, dass sich PVC im Organismus überhaupt nicht löst [6], und auch THINIUS [7] vertrat die Meinung, dass PVC nicht als eine toxische Substanz zu betrachten sei.

### Untersuchungsmaterial und Methode

Bei unseren Versuchen verwendeten wir ein als V-10 bezeichnetes PVC, d. h. ein Polyvinylchlorid, in dem der Weichmacher in einer Menge von 10% vorhanden ist. Der Stoff war von den Ingenieuren A. VINCE und E. CSÁGOLY im Forschungsinstitut für Kunststoffindustrie

\*Vortrag, gehalten auf der Pathologentagung 1955.



hergestellt worden. Dieser Stoff lässt sich im erwärmten Zustand schon bei etwa 50° C leicht plastisch formen, aber auch bei ungefähr 40—45° C gut modellieren und daher den jederzeit erwünschten anatomischen Umständen entsprechend gebogen an der Anwendungsstelle benutzen, wird jedoch bei Körpertemperatur in wenigen Minuten steif und befestigt vollkommen. V-10 hat den weiteren Vorteil, sich bei Erwärmung auszudehnen und bei Körpertemperatur wieder auf das ursprüngliche Ausmass zu schrumpfen, so dass es in Form einer Scheide an den Knochenbruchenden leicht angebracht werden kann.

V-10 ist chemisch ein 10% Dibutylphthalat enthaltendes polymerisiertes Polyvinylchlorid-Präparat. PVC unterscheidet sich von Polyvinylpyrrolidon darin, dass wir bei letzterem ein an den im zentralen Häminkern stehenden Pyrrolring in 3. Stellung gebundenes Vinyl-Radikal finden, während PVC einen Pyrrolring überhaupt nicht enthält. Nach unseren chemischen Ratgebern (A. VINCE und E. CSÁGOLY) brauchen wir bei PVC mit den laut JANCsó durch den Pyrrolring bedingten toxischen Eigenschaften des PVC auch theoretisch nicht zu rechnen. Bezüglich des als Weichmacher benutzten Dibutylphthalats stellten HODGE, GOLDSTEIN und WRIGHTINGTON fest, dass weisse Mäuse von 5,5 ml je kg Körpergewicht zu 50% eingingen, sich aber kleinere Mengen als wirkungslos erwiesen [9]. VÁLL, Mitarbeiter des Staatlichen Instituts für Arbeitshygiene, Budapest, bestätigte diese Angaben, machte aber gleichzeitig auf die Möglichkeit einer Leber- und Nierenschädigung aufmerksam [10]. Wahrscheinlich hatte in diesen Fällen eine Verunreinigung mit Dioktylphthalat stattgefunden. Unter den Weichmachern hält man in der Literatur im allgemeinen O-Trikresylphosphat für toxisch (THINIUS 7).

Bei den Voruntersuchungen beobachteten wir, dass sich die an Versuchstieren herbeigeführte und mit V-10 geschierte Fraktur schon nach vier Wochen konsolidierte [11].

Vorliegende Untersuchungen wurden an 17 Hunden, 6 Ratten (Tabelle I) sowie erst an 9, später an weiteren 65 weissen Mäusen (Tabelle II) vorgenommen.

An einer Gruppe unserer Versuchstiere wurden Operationen ausgeführt; die Bruchstücke wurden mit Kunststoffkapseln versehen, ferner mit Markhöhlenbolzen, und endlich zwecks besserer Ausnutzung der periostealen Kallusbildung die Bruchenden einfach mit einer Kunststoffschiene fixiert. Die experimentellen Operationen sind auf Tabelle I zusammengefasst.

Die Fixierung der Knochenbruchenden mit der PVC-Kapsel erfolgte nach dem Prinzip der Parham—Puttischen Metallband-Methode. Die PVC-Kapseln waren zwar breiter als diese Bänder, schlossen aber die periostealen Gefässe nicht ab.

Die von uns durchgeführten 325 Markhöhlennagelungen und mehrere tausend Fälle anderer Chirurgen bezeugen, dass die endostale Kallusbildung nicht gehemmt wird. Auf dem jugoslawischen Chirurgenkongress in Oktober 1955 berichteten JOVCSICS und STOJANOVICS, dass die jugoslawischen Chirurgen die besten Ergebnisse mit Markhöhlennagelung vorgenommener Osteosynthese erzielten. Dasselbe bezieht sich auch auf die PVC-Markhöhlenbolzungen.

Um die Fraktur auch vor der ad peripheriam-Verschiebung zu sichern, führten wir in das proximale Knochenbruchende ein auch den PVC-Bolzen quer durchbohrendes Kirschnersches Draht-Fragment ein. Aus Abb. 6 ist ersichtlich, dass wir mit dem in die Markhöhle des Radius eingeführten PVC-Bolzen nur den Knochendefekt auszufüllen suchten und es einer Fixation nicht bedurfte, da die Ulna eine Fixation selbst zustande brachte.

An einer anderen Versuchsgruppe untersuchten wir die Toxizität des von uns benutzten Kunststoffes (Tabelle I und II).

Von den Versuchstieren wurden Röntgenserienaufnahmen hergestellt (ZSEBÓK) und nach Tötung der Tiere ihre inneren Organe (Hirn, Herz, Lunge, Leber, Milz und Niere) sowie die Bruchenden und Gewebsteile aus der Umgebung des implantierten Kunststoffes histologisch aufgearbeitet.

### Untersuchungsergebnisse

Der bei den ersten 3 Hunden angewandte Kunststoff erwies sich als mit Blei verunreinigt; die festgestellten Veränderungen glauben wir darauf zurückführen zu müssen. In der Leber beobachteten wir nämlich schwere dystrophische Veränderungen und Fremdkörper-Riesenzellen sowie gelöste Stoffpartikelchen, welche sich mit Hämatoxylin bläulich-violett färbten. Da die Bleiverunreinigung im Laufe der Erzeugung zustande gekommen war, wandten die Chemiker der Reinigung der Präparate grössere Sorgfalt zu. Bei 3 weiteren, drei Monate nach der Implantation getöteten Hunden fanden wir in den inneren Organen keine



Tabelle I

Series	Tierart	Operation	Lebensdauer Monate	Anzahl	Exek.	Kallus	Pseudarthrose	Dislokation	Lokale Reizung	Leber	Niere	Milz	
I.	H.	M.	3	2	+	1	1	2	++	+	+	∅*	
		K.	3	2	+	2	∅	∅	geringe	∅	∅	∅	
I/K.: 2 Callus luxurians									*I/M.: Bleiverunreinigung				
II.	H.	PVC	3	2		—	—	—	ohne Veränderung				
		Weichm.	3	2		—	—	—	ohne Veränderung				
III.	R.	PVC	2½	3	+	—	—	—	ohne Veränderung				
		Weichm.	2½	3	+	—	—	—	ohne Veränderung				
IV.	H.	S.	2½	1	—	1	—	—	Kunststoff in vivo entfernt (lokale Reizerschein.: ∅)				
V.	H.	M.	6	1	+	1	∅	1	geringe	+	∅	∅	
										(Äther intra-card.)			
VI.	H.	K.	14	3	+	1	2	3	geringe	regress. Veränd.	Reizerschein.		
		Knochenatrophie: 2											
		M.	14	1	+	1	∅	1	geringe	regress. Veränd.	Reizerschein.		
		S.	14	3	+	1	2	2	geringe	regress. Veränd.	Reizerschein.		
Der Knochen heilte in 3 Fällen im Winkel									Noch keine klinischen Symptome wahrnehmbar!				

Zeichenerklärung: H.: Hund, R.: Ratte, M.: Markhöhlennagel, K.: Kunststoffkapsel, S.: unmittelbar auf die Bruchenden angewandte Schiene.

pathologischen Veränderungen, lokal jedoch einige Fremdkörper-Riesenzellen bzw. geringe leukozytäre Infiltration, ferner die Homogenisation einiger Muskelfasern. Letztere kann auch auf der durch den Gipsverband verursachten Inaktivität beruhen. Am distalen Ende der Kapsel, aber auch in der Umgebung des Markhöhlenbolzens war sehr kräftige Kallusbildung zu beobachten (Abb. 1), trotzdem fanden wir Osteoklasten in auffällender Zahl (Abb. 2 und 3). Da die Osteoklastentätigkeit auch bei normaler Knochenentwicklung eine gewohnte Erscheinung darstellt, konnten wir diesen Befund noch nicht entsprechend bewerten, weshalb wir nur die ungewöhnlich grosse Zahl der Osteoklasten hervorheben.

Beachtenswert war auch die erhöhte periosteale Kallusbildung, die aber auch die Folge einer periostealen Reizung sein konnte. Bei einem Hund wurde



Tabelle II

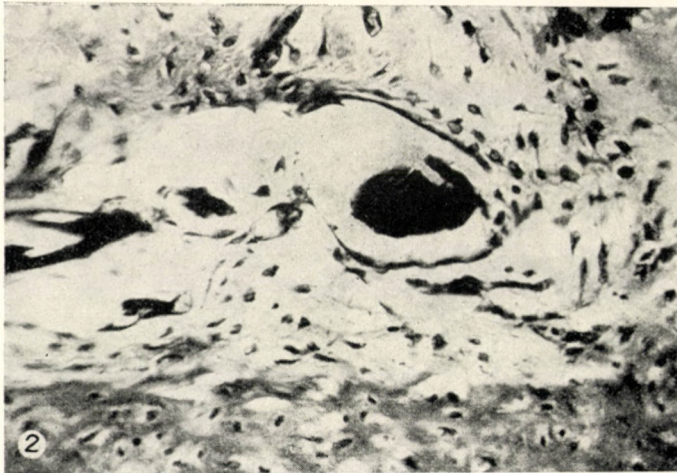
Unter- suchter Stoff	Anzahl der Mäuse	Spontaner Exitus	Überlebend	Exekutiert	Durch- schnittliche Lebens- dauer	Herz	Niere	Leber	Milz
V—10	20	20	∅	∅	5,2 Tage	paren- chym. Degen.	paren- chym. Degen., perivaskul. leukozy- täre Infiltr.	Dis- soziation Paren- chymzer- störung, fettige Degener.	Hyperä- mie im Sinus, Endothel- prolif., grosse Foll. Keine Keimzen- tren.
V—10 + Weich- macher (Dibutyl- phthalat)	20	20	∅	∅	4,5 Tage	paren- chym. Degen.	paren- chym. Degen., hyperäm. Glomeruli, Blutungen	dasselbe, vakuolöse Degener.	dasselbe
Weich- macher : Dibutyl- phthalat	pro kg	10	10	∅	∅	4,6 Tage	parenchy- matöse Degenere- ration	paren- chym. und hydro- pische Degenere- ration. Ge- schwollene Glomeruli, mit Hy- perämie und Blu- tungen	Disso- ziation, fettige u. hydrop. Degener., Hyper- ämie  interstit. herdar- tigitige leukozyt. Infiltr.
	5,5 ml	5	5	∅	∅	4 Tage			
	7,5 ml	5	5	∅	∅	4,5 Tage			
	3,5 ml	3	3	∅	∅	6,1 Tage			
	1,5 ml	2	2	∅	∅	6,4 Tage			

der Kunststoff nach zweieinhalb Monaten entfernt, doch beobachteten wir bei diesem keine lokalen Reizerscheinungen oder pathologischen Veränderungen an den inneren Organen. Sehr wichtige Resultate ergab ein Hund, bei dem der Kunststoff 6 Monate lang implantiert blieb. Bei diesem Tier heilte zwar die Fraktur mit Dislokation, aber die Kallusbildung war ausreichend. In der Leber fanden wir hydropische Degeneration, die jedoch wahrscheinlich von dem intrakardial gegebenen Äther verursacht wurde. Niere, Milz, Herzmuskel und Hirn wiesen keine pathologischen Veränderungen auf. Lokal fanden wir wiederum die Homogenisation einiger Muskelfasern sowie in der Nachbarschaft des Kunststoffs einige Riesenzellen und einige angehäuften weisse Blutzellen.

Bei den Hunden bzw. Ratten, bei welchen wir zur Untersuchung der Toxizität V—10- (PVC) Splitter bzw. Dibutylphthalat-Lösung gesondert zur Anwendung brachten, waren auch nach durchschnittlich 2—3 Monaten keine wesentlichen makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen festzustellen.



Diese Resultate waren also erfolgversprechend und erweckten die Hoffnung, dass sich V—10 als ein chirurgisch verwendbarer Kunststoff erweisen würde. Die gesteigerte Osteoklastentätigkeit und der erhöhte periosteale (reizbedingte) Kallus riefen aber bereits Bedenken hervor, so dass wir zu der Auffassung gelang-



*Abb. 1.* 3 Monate nach der Implantation des Kunststoffs getöteter Hund. An dem aus der Mitte der Diaphyse stammenden, neben den Markhöhlenbolzen entnommenen Abschnitt sehr lebhaft Kallusbildung

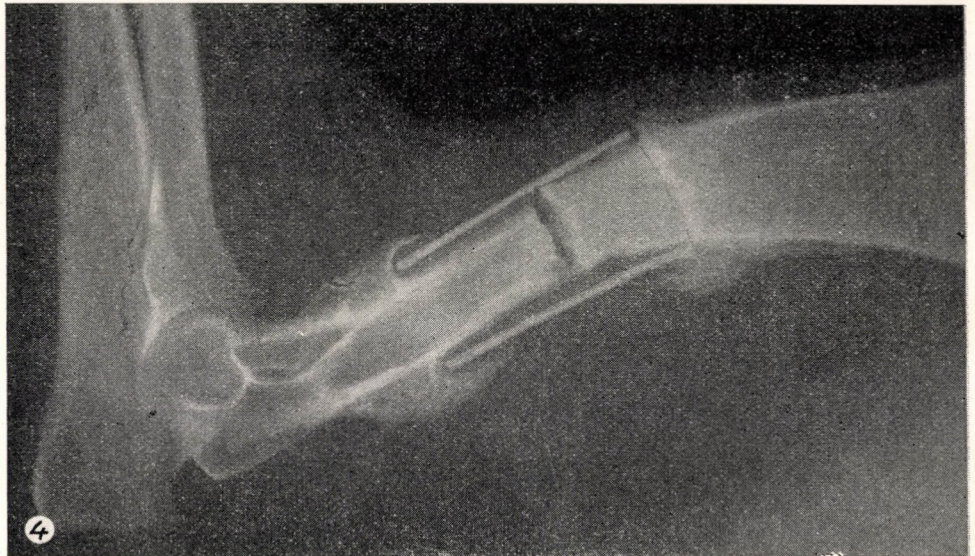
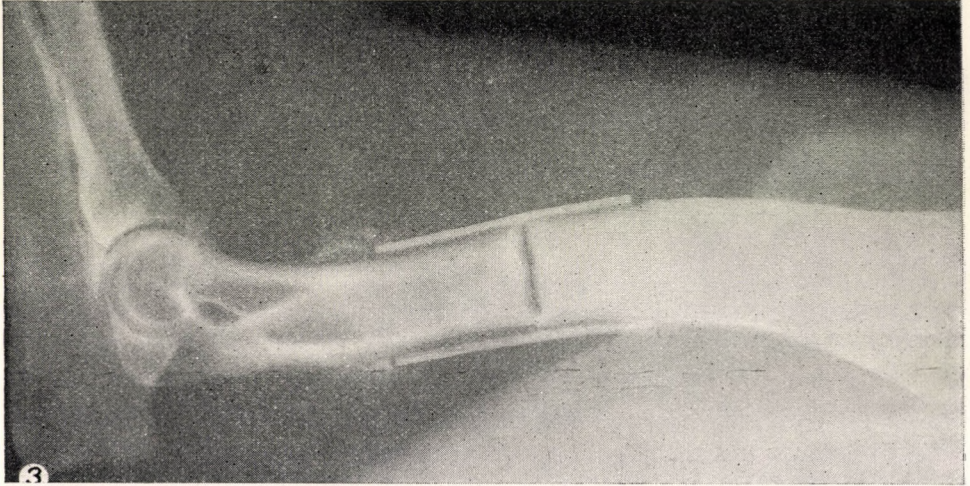
*Abb. 2.* Derselbe Fall wie *Abb. 1.* In den Präparaten ist im allgemeinen auffallend erhöhte Osteoklastentätigkeit zu beobachten. Auf dem Bild ist in der Umgebung der Osteoklasten lakunäre Knochenresorption zu sehen

ten, zur Bewertung der Ergebnisse bedürfe es noch weiterer Untersuchungen und einer längeren Beobachtungsdauer.

Die nach 14 Monaten getöteten Hunde wiesen sehr schwere Veränderungen auf. Kallusbildung war nur bei 3 von 7 Fällen anzutreffen. Die Heilung war



aber auch bei diesen im Winkel eingetreten. In 2 Fällen bildete sich sehr schwere Knochenatrophie, und zwar in 1 Fall nach Kunststoffkapseln und in 1 Fall nach Markhöhlenbolzen. Die zunehmende Knochenatrophie war auch auf den in vivo aufgenommenen Röntgenbildern (Abb. 4, 5) gut zu verfolgen.



*Abb. 3.* Femur eines Hundes 8 Monate nach Implantation der Kunststoffkapsel, deren Röntgenschatten deutlich zu erkennen ist. Am distalen Ende der Kapsel lebhafte periosteale Kallusbildung, jedoch ist an beiden gebrochenen Knochen schon beginnende Knochenatrophie zu beobachten

*Abb. 4.* Derselbe Fall wie Abb. 3, zehn Monate nach Implantation der Kunststoffkapsel. Am distalen, ja auch am proximalen Ende der Kapsel sehr ausgeprägte periosteale Kallusbildung, die Atrophie der Bruchstücke schreitet aber fort



In 4 Fällen entstand eine Pseudarthrose, während bei 6 Hunden eine beträchtliche Dislokation zustande kam. Obwohl diesbezügliche klinische Anzeichen überhaupt nicht auftraten, fanden wir doch in der Leber ausgeprägte hydropische und fettige Degeneration sowie Hämosiderinspeicherung; die Niere zeigte ausgedehnte hydropische und parenchymatöse Degeneration. In der Milz beobachteten wir RES-Mobilisation und reichlich Hämosiderin.

Aus diesen Veränderungen ging hervor, dass das von uns untersuchte V—10 toxische Veränderungen verursacht. Vergleichen wir den vielsagenden

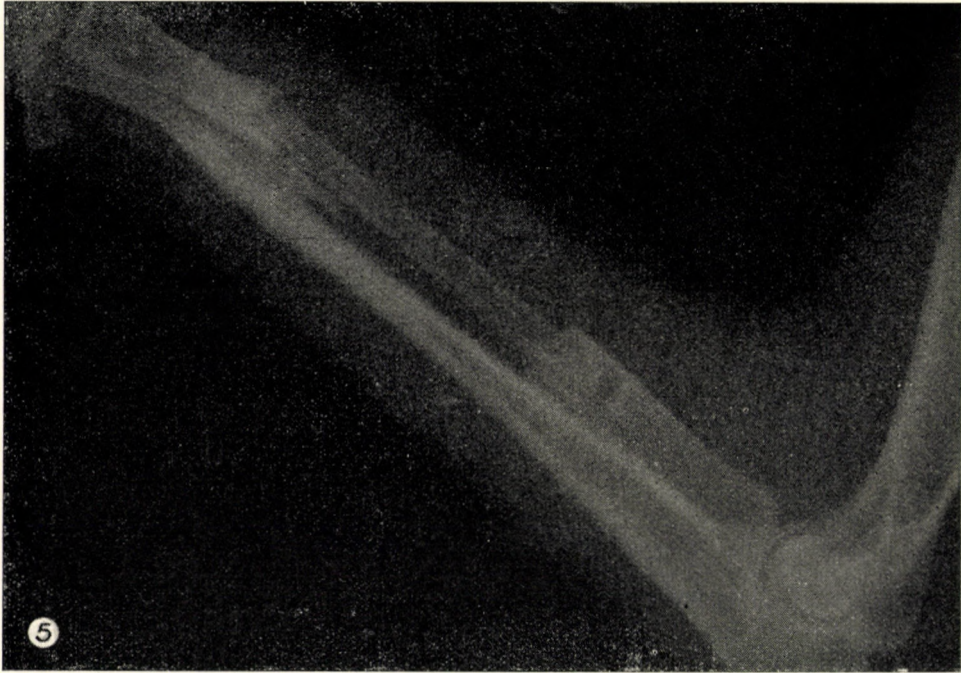


Abb. 5. Markhöhlenbolzen aus Kunststoff an der Tibia eines Hundes. Aufnahme im 11. Monat nach der Nagelung. Am distalen Bruchende sehr ausgeprägte Knochenerosion, ein Teil der Knochenkante rings um den Kunststoffnagel zeigt Resorption; der Kunststoff liegt auf diesem Gebiet frei. Die Wahrnehmungen an der Röntgenaufnahme wurden durch die Sektion bestätigt.

pathohistologischen Befund der nach 14 Monaten getöteten Hunde mit den bescheidenen morphologischen Veränderungen der innerhalb eines halben Jahres verendeten Tiere, scheint es, dass es zur Entwicklung der beschriebenen Veränderungen einer längeren Zeit bedarf, woraus wiederum geschlossen werden kann, dass das Präparat V—10 chronisch-toxische Wirkungen ausüben vermag.

Wenngleich wir in einem Teil der Fälle noch eine gewisse Kallusbildung beobachteten und diese manchmal auch zur Heilung führte, beweist unsere Tabelle doch, dass die Kallusbildung in der Mehrzahl der Fälle durchaus nicht befriedigend war. Am distalen Abschnitt des Kunststoffs kann zwar beginnende



Kallusbildung beobachtet werden, die sich langsam auf die Kante des Kunststoffes erstreckte (Abb. 4 und 5), diese Form der Kallusbildung erfolgte jedoch sehr langsam und war hinsichtlich der Heilung wertlos, da die Kallusbrücke nur in ihrer Breite zunahm, sich aber über dem Kunststoff nicht vereinigte. Demgegenüber sahen wir, dass die Bruchenden in 2 Fällen atrophisierten. Es hat sich die endosteale Kallusbildung weder zur Abwehr der Atrophie noch zur Verknöcherung der Bruchenden als genügend erwiesen. Wir müssen annehmen, dass zwischen der Atrophie und der gesteigerten Osteoklastentätigkeit ein enger Zusammenhang besteht.

Nach unseren Erfahrungen ist die Härte des Kunststoffes V—10 unzureichend, da dieser in zahlreichen Fällen entweder zerbrach oder sich verbog, so dass eine Pseudarthrose, ja auch eine grössere Dislokation entstand bzw. die Fraktur im Winkel heilte.

Unsere Mäuseversuche zur Klärung der Toxizität wurden eigentlich in 2 Gruppen durchgeführt. In der ersten Serie erhielten 3 Mäuse V—10-Splitter, 3 Mäuse je kg Körpergewicht 2 ml, 3 andere Tiere 5,5 ml Dibutylphthalat. Insgesamt ging nur 1 Tier zugrunde, und zwar aus der 5,5 ml-Gruppe. Bei den anderen fanden wir keine pathologischen Veränderungen.

Zu weiteren Toxizitätsuntersuchungen verwendeten wir 65 Mäuse.

Bei 20 Mäusen wurden V—10-Splitter unter der Rückenhaut implantiert. Sämtliche Tiere gingen spontan ein, die durchschnittliche Überlebensdauer war 5,2 Tage. Bei 20 Mäusen wandten wir fertige V—10-Folien an; die durchschnittliche Lebensdauer betrug 4,5 Tage. Dibutylphthalat gaben wir intraperitonäal 25 Mäusen, und zwar je kg Körpergewicht in Mengen von 7,5—5,5—3,5—2,5 und 1,5 ml. Die Überlebensdauer der einzelnen Gruppen variierte zwischen 6,4 und 4 Tagen (ausführliche Angaben s. Tabelle II). Die organischen Veränderungen stimmten in allen 3 Versuchsgruppen überein. Im Herzmuskel entstand parenchymatöse Degeneration, in den Nieren parenchymatöse und hydropische Degeneration mit Blutungen und Hyperämie in den Glomeruli bzw. fanden wir bei der PVC-Gruppe auch noch hauptsächlich aus Lymphozyten, Plasmazellen und aus wenigen Leukozyten bestehende umschriebene Infiltrationen. In der Leber kam es im allgemeinen zu schwerer Parenchymzerstörung sowie fettiger und hydropischer und in der Folien-Gruppe zu vakuolöser Degeneration. Bei der Dibutylphthalat-Gruppe fanden wir im Interstitium ebenfalls hauptsächlich aus Lymphozyten, Plasmazellen und Leukozyten bestehende umschriebene Haufen. In der Milz war Endothelproliferation sichtbar, die Sinus waren weit und blutreich, die vergrösserten Follikel enthielten keine reaktiven Keimzentren. Bei Anwendung verschiedener Dibutylphthalat-Verdünnungen stellten wir die gleichen Veränderungen fest. An den Kontrolltieren waren keine pathologischen Veränderungen zu beobachten.

Die vorstehend beschriebenen Veränderungen erinnerten an jene, die wir bei den ein Jahr überlebenden Hunden beobachteten. Es scheint, dass weisse



Mäuse gegenüber V—10 sowie Dibutylphthalat empfindlicher sind als Hunde oder Ratten, da sich die toxischen Veränderungen bei den ersteren durchschnittlich innerhalb einer Woche entwickelten, *bei den Hunden jedoch erst nach etwa 14 Monaten.*

### Besprechung

In der Literatur haben sich mit der chirurgischen Verwendbarkeit der PVC-Derivate bisher nur verhältnismässig wenige Autoren befasst. Auf Grund unserer experimentellen Ergebnisse können wir uns naturgemäss *über PVC im allgemeinen nicht äussern*, sondern lediglich über den von uns untersuchten Kunststoff V—10. Unsere Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Feststellungen von THINIUS [7], da wir V—10, d. h. ein PVC-Derivat, ausgeprägt toxisch fanden. HEINZE nimmt den gleichen Standpunkt ein, den auch wir auf Grund unserer Resultate vertreten, dass nämlich PVC gegenwärtig noch nicht als ein für chirurgische Zwecke vollkommen geeigneter Stoff angesehen werden kann [13]. Zweifellos hängt die Toxizität der Kunststoffe in erster Linie von ihrem Monomergehalt ab. MOHR berichtete auf der Pathologen-Tagung 1955 in Zürich über seine Untersuchungen im Zusammenhang mit der Wirkung der residualen Monomerester. Dieser Autor hatte 0,1 ml Monomere des für zahnärztliche und plastische Zwecke benutzten Polymethylakrylats in den N. ischiadicus von Meerschweinchen gespritzt und festgestellt, dass der Zerfall der Markscheide bereits nach 45 Minuten eintrat. Neutrale Fett-Tropfen waren an der Injektionsstelle schon zu diesem Zeitpunkt nachweisbar, die charakteristischen doppeltbrechenden Lipide erschienen jedoch erst am 10. Tage nach der Injektion [14]. Demgegenüber hat GRUDSKOWA mit einem für ärztliche Zwecke speziell hergestellten PVC-Derivat (EGMASS—12) bereits an 55 Menschen verschiedene Knochenoperationen erfolgreich ausgeführt. EGMASS—12 verfügt jedoch über einen speziellen chemischen Aufbau und ist ein nach Spezialverfahren hergestellter Kunststoff. In bezug auf die chemischen Bindungen dürfte ein Unterschied vorliegen; der Stoff ist durch Monomere nicht verunreinigt und wird mit neutralem Weichmacher hergestellt, was von den anderen PVC-Derivaten und auch von dem unsererseits untersuchten V—10 gegenwärtig noch nicht gesagt werden kann.

Unsere Resultate und Stellungnahme können wir folgendermassen zusammenfassen :

1. Das untersuchte V—10 war auf die Kallusbildung von ungünstigem Einfluss. Anfangs war zwar gesteigerte (reizbedingte) periosteale Kallusbildung zu beobachten, später nahm jedoch die Kallusbildung an den Bruchenden ab und fehlte in einigen Fällen ganz, ja im Zusammenhang mit einer erhöhten Osteoklastentätigkeit kam nach Verlauf von einigen Monaten sogar Knochenatrophie zustande.



2. Der Härtegrad des untersuchten Stoffes war ungenügend, in zahlreichen Versuchen zerbrachen oder verbogen sich die Kapseln und Bolzen.

3. V—10 kann nicht als ein völlig indifferent, gewebsfreundlicher Kunststoff angesehen werden, da der Stoff zwar keine grösseren lokalen Reaktionen, wie z. B. Eiterung, verursachte, aber Riesenzellen, Homogenisation von Muskelfasern und kleinere Gruppen weisser Blutzellen doch beobachtet wurden.

4. Nach der Implantation verursachte V—10 *im ersten Halbjahr* bei Hunden *keine* Veränderungen in den inneren Organen, nach 14 Monaten waren jedoch, vor allem in der Leber, Niere und Milz, schwere toxische Erscheinungen wahrnehmbar. Bei Ratten wurden  $2\frac{1}{2}$  Monate nach der Implantation pathologische Veränderungen nicht beobachtet. Bei Mäusen sahen wir hingegen die gleichen Veränderungen wie bei Hunden. Unsere Resultate stehen demnach im Gegensatz zu den Feststellungen von PATTY [6] und THINIUS [7]. Dies dürfte wahrscheinlich darauf zurückzuführen sein, dass PATTY und THINIUS mit vollkommener polymerisierten Präparaten gearbeitet hatten, während der von uns untersuchte Stoff vermutlich noch Monomere enthielt. Als wichtigste Ursache der toxischen Wirkung betrachten wir — in völliger Übereinstimmung mit den Literaturangaben — die Residualmonomere. Da wir unsere Versuchstiere 14 Monate hindurch, d. h. sehr lange beobachtet hatten, stand naturgemäss zur Entwicklung der chronischen toxischen Wirkung auch genügend Zeit zur Verfügung. Es tauchte auch der Gedanke auf, ob nicht auf Wirkung der Gewebs-säfte gegebenenfalls Depolymerisation eintreten könnte. Eine Klärung dieser Frage erfordert jedoch sehr komplizierte biologische und chemische Verfahren, die wir gegenwärtig nicht durchführen konnten. Jedenfalls fanden wir es auffallend, dass sich einerseits weisse Mäuse und Hunde, anderseits Ratten in bezug auf das Ausmass der Veränderungen bzw. auf die Zeitdauer verschiedenartig verhielten.

Auf Grund unserer Untersuchungen können wir uns also über PVC im allgemeinen nicht äussern. Das von uns untersuchte V—10 erwies sich jedoch beim Hund bzw. bei weissen Mäusen als ein chronisch toxischer Stoff und kann daher bei längerer Implantation für den Organismus eine Gefahr bedeuten. Nachdem einige Autoren, wie GRUDSKOWA [15], über erfolgreiche Resultate berichteten, trat der Gedanke in den Vordergrund, dass die Polymerisierung von V—10 nicht vollkommen gelungen war, und dass dieser Stoff dem für chirurgische Zwecke erforderlichen chemischen Reinheitsgrad nicht entsprach (Verunreinigung mit Blei.).

Es scheint uns daher wünschenswert, nach Bestimmung des residualen Monomergehalts neue PVC-Derivate in chronischen Versuchen zu prüfen, da eine endgültige Stellungnahme lediglich nur nach Untersuchung zahlreicher ähnlicher Präparate zustande kommen kann. Die hier mitgeteilten Untersuchungsergebnisse werden es neben den gegenwärtig noch vor sich gehenden Untersuchungen neuerer PVC-Derivate (STÉFAITS, DÉVAI, BERÉNYI und Mit-



arbeiter\*) vielleicht später ermöglichen, in der Frage der chirurgischen Brauchbarkeit des PVC eine allgemeine Meinung zu äussern.

5. Das als Weichmacher benutzte Dibutylphthalat wirkte auf die Versuchstiere (weisse Mäuse) selbst in einer Dosis von 1,5 ml je kg Körpergewicht toxisch, so dass wir die Angaben von HODGE, GOLDSTEIN und WRIGHTINGTON [9] nicht zu bestätigen vermögen.

6. Die für chirurgischen Gebrauch zu verwendenden Kunststoffe beanspruchen — auch auf Grund unserer Erfahrungen — ein spezielles Herstellungsverfahren, da die Möglichkeit einer Verunreinigung (wie in unserem Fall mit Blei) besteht; sie können aber auch in grösserer Menge toxische Monomere enthalten. Es ist als allgemeingültige Regel zu betrachten, dass in bezug auf die eventuelle toxische Wirkung zwischen der Menge des implantierten Kunststoffs und dem Körpergewicht Proportionalität besteht. Dieses Verhältnis zwischen dem implantierten Kunststoff und dem Körpergewicht ist beim Menschen niedriger als bei den wesentlich kleineren Versuchstieren. Gegenüber der Toxizität des von uns untersuchten Kunststoffs verhielten sich die verschiedenen Tierarten unterschiedlich. Obwohl die Resultate der Tierversuche nicht unbedingt auf den Menschen übertragen werden können, erscheint es doch der erforderlichen Sicherheit halber wünschenswert, dass Kunststoffe für ärztliche Zwecke erst dann in Handel kommen, wenn bei ihren Herstellungsverfahren die speziellen Bedingungen berücksichtigt wurden, ihre chemische Reinheit gewährleistet ist, sie Monomere nicht enthalten und über ihre Wirkung im Organismus experimentelle Erfahrungen bereits zur Verfügung stehen.

#### LITERATUR

1. HEINZE, R.: (1955) Kunststoffe in der Medizin. Joh. Ambr. Barth, Leipzig. — 2. Мошенко, В. А.: (1940) Хирургия, 7, 60. — 3. ZINNER, N.: (1955) Vortrag auf der Pathologentagung. — 4. PAP, K.: (1954) Magy. Seb. 7, 1. — 5. HEDRI, E.: (1931) Arch. klin. Chir. Kongressbericht. — 6. PATTY, A. F.: (1949) Interscience, S. 920. — 7. THINIUS, K.: s. Heinze: (1955) Kunststoffe in der Medizin, Joh. Ambr. Barth, Leipzig, S. 30. — 8. JANCsó, M.: (1954) Vortrag über die Speicherung der RES-Zellen, gehalten auf einer Sitzung der Ungarischen Akademie der Wissenschaften. — 9. HODGE, GOLDSTEIN und WRIGHTINGTON: (1942) Proc. Soc. exper. Biol. 49, 471. — 10. VÁLL, L.: (1954) Gyógyszereink, 17, 1. — 11. HEDRI, E. und MÉREI, Gy.: (1954) Referat an die Kommissionen für experimentelle Medizin, Entwicklungsgeschichte und Traumatologie der Ungarischen Akademie für Wissenschaften. — 12. HEDRI, E., STEFAITS, G., VINCE, A. und CSÁGOLY, E.: (1954) Katonaorvosi Szemle, 9, — 13. HEINZE, R.: (1955) Besprechungen über Kunststoffe an der I. Chirurgischen Klinik. — 14. MOHR, J.: Zbl. allg. Path. 94, 302. Sitzungsberichte. — 15., Грудскова, И. В.: Хирургия, 4, 20.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНИМОСТИ В ХИРУРГИИ ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА

Э. ХЕДРИ, ДЬ. МЕРЕИ, Ш. ДРОБНИ и Л. ЗОЛЬНАИ

Авторы исследовали размягченный 10% дибутилфталатом препарат поливинилхлорида, названный V-10. Они обсуждают, следовательно, только исследованную ими пластмассу, а не поливинилхлорид в общем. V-10 оказывает неблагоприятное дей-

\*BERÉNYI berichtete uns, dass nach Gebrauch der neueren PVC-Präparate in den inneren Organen der Weissmäus toxische Erscheinungen nicht zu beobachten waren.



ствие на образование костной мозоли. Вначале наблюдалось повышенное (вследствие раздражения) периостальное образование костной мозоли, однако, в последствии образование костной мозоли отломков уменьшалось, в отдельных случаях оно совершенно отсутствовало, а при повышении остеокластической деятельности, по истечении нескольких месяцев, наступала даже костная атрофия. Закрепительное действие V-10 также не оказалось удовлетворительным, в значительной части опытов гильзы и гвозди мозговой полости кости сломались или искривлялись.

На основании опытов над собаками V-10 нельзя рассматривать полностью индифферентным гистиофильным веществом, так как оно хотя и не вызывало значительных местных реакций, напр., гноения, то все же наблюдались гигантские клетки инородных тел, гомогенизация мышечных волокон и небольшие ограниченные накопления лейкоцитов. В первых шесть месяцев после имплантации V-10 не вызвал у собак изменений органов, однако, по истечении 14 месяцев появились токсические явления, главным образом в печени, в почках и в селезенке. У подопытных мышей наблюдались подобные изменения, причем токсические явления возникли раньше, чем у собак.

На основании вышесказанного авторы того мнения, что названное V-10 производное PVC в нынешней форме еще не рекомендуется для хирургического применения. Токсическое действие развивалось хронически, причем основная причина этого действия обуславливается, по всей вероятности, высоким содержанием мономеров в V-10. Дальнейшей причиной токсического действия является предположительно загрязнение свинцом при производстве данного препарата. В опытах над мышами 1,5 мл на килограмм веса тела дибутылфталата оказался уже токсическим.

Авторы того мнения, что вопросы, связанные с PVC еще не разрешены, и что до окончательного и обобщаемого выяснения данных вопросов необходимо проводить еще экспериментальные исследования новых и более очищенных препаратов.

## EXPERIMENTAL STUDIES ON THE USE OF POLYVINYLCHLORIDE IN SURGERY

E. HEDRI, GY. MÉREI, S. DROBNI and L. ZOLNAY

The polyvinylchloride preparation V-10, softened by the addition of 10 per cent dibutylphthalate has been studied. No general statements concerning PVC can be made, since only that special preparation has been examined. V-10 has been found to exert an unfavourable influence on callus formation. Although initially periosteal callus formation was increased, bone union was retarded, or in single cases even totally absent. In a few months, with the increase in osteoclastic activity the bone atrophied. Nor was V-10 sufficiently rigid; in most experiments the sheaths and intramedullary nails made of it bent or broke.

According to experience gained in dog experiments, V-10 is not a perfectly indifferent alloplastic material. Although it did not produce major local reactions (e. g. suppuration), foreign body giant cells, homogenisation of muscle fibres and small leucocyte accumulations were observed. During the first 6 months following implantation V-10 did not produce organic changes of any kind in the dog. After 14 months however, toxic changes developed, mainly in the liver, kidney and spleen. Mice responded with essentially the same changes, except that in them the changes developed sooner than in the dog.

On the basis of the above, in its present form the PVC derivative V-10 is considered unsuitable for use in surgery. The protracted toxic effect seems to be related to the high monomer content in the first place. Another factor involved in the toxic action appears to be a contamination with lead during production. The toxic dose of dibutylphthalate for the mouse has been found to be as low as 1,5 ml/Kg body weight.

Experiments on the surgical use of PVC are continued. It is thought that no final and generally valid statements can be made on the subject until experimental studies have been made with new and highly purified preparations.

Prof. Endre HEDRI, Budapest, VIII., Üllői út 78. Ungarn.

Dr. Gyula MÉREI, Budapest, IX., Üllői út 93. Ungarn.

Dr. Sándor DROBNI, Budapest, VIII., Üllői út 78. Ungarn.

Dr. László ZOLNAY, Budapest, VIII., Üllői út 78. Ungarn.