Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie,
Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. Matthias Glanemann

Materialeigenschaften von Peritonealdialysekathetern – Ein Stresstest zur Simulation eines Langzeitgebrauchs

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2021

Vorgelegt von: Martin D. Carstens
Geboren am 16.05.1989 in Bremen

Meiner Familie.

Tag der Promotion: 09.05.2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Glanemann
Univ.-Prof. Dr. med. Danilo Fliser

Inhalt

1 Zusammenfassung 4
2 Einleitung 6
2.1 Der Weg von Georg Ganter zu dieser Arbeit 6
2.2 Die Fragestellung 8
2.3 Einordnung 8
3 Material und Methoden 10
3.1 Versuchsaufbau 10
3.1.1 Chemische Belastung 11
3.1.2 Physikalische Manipulation 19
3.2 Versuchsauswertung 22
3.2.1 Druckversuch 23
3.2.2 Mikroskopie 24
3.2.3 Rasterelektronenmikroskopie 25
3.2.4 Hochauflösende Auflichtmikroskopie 28
4 Ergebnisse 29
4.1 Gasbildung 29
4.1.1 Menge der eingeschlossenen Gase 29
4.1.2 Lokalisation der eingeschlossenen Gase 32
4.1.3 Zusätzliche Dichtigkeitsprüfung eines einzelnen Katheters 35
4.2 Druckversuch 36
4.3 Mikroskopie 36
4.4 Rasterelektronenmikroskopie 37
4.5 Hochauflösende Auflichtmikroskopie 39
5 Diskussion 40
5.1 Chemische Belastung 40
5.2 Dichtigkeitsprüfung 41
5.3 Mechanische Belastung 43
5.4 Mögliche andere Ursachen 44
5.5 Noch zu klärende Fragen und Ausblick 45
5.6 Zusammenfassung 47
6 Literaturverzeichnis 48
7 Publikationen der Arbeit 50
8 Danksagung 51
9 Lebenslauf 52
10 Anlagen 54

1 Zusammenfassung

Hintergrund. Die Peritonealdialyse ist in Deutschland seit ihrer ersten Anwendung 1923 einen weiten Weg gegangen. Dennoch spielt sie hierzulande eine vergleichsweise geringe Rolle [4]. Ein erheblicher Teil der im Saarland durchgeführten Peritonealdialyse-Vorgänge erfolgt in der Peritonealdialyse-Ambulanz des Uniklinikums des Saarlandes. Hier fielen seit Juli 2011 vermehrt auftretende Materialdefekte in Form von Perforationen etwa einen Zentimeter distal der kutanen Katheteraustrittsstelle auf [9]. Da diese Schädigungen mit einer erhöhten Anzahl an Peritonitiden einhergingen [9], stellte sich rasch die Frage, wie die besagten Materialschäden zustande kommen. Da eine Änderung der Produktionsweise durch den Hersteller als Ursache ausgeschlossen werden konnte, fokussierte sich die Suche hauptsächlich auf schädigende Einflüsse.

Material und Methoden. Die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen konzentrieren sich auf die chemische Belastung der Katheter durch darin befindliche Flüssigkeit sowie die mechanische Belastung durch Abknicken, um die Beanspruchung im Langzeitgebrauch zu simulieren. Bei Letzterem wurde zwischen einer statisch-mechanischen und einer dynamisch-mechanischen Belastung unterschieden. In die Arbeit wurden insgesamt elf Exemplare zweier handelsüblicher Peritonealdialyse-Katheter-Typen von zwei unterschiedlichen Herstellern und aus fünf verschiedenen Produktionschargen eingeschlossen. Diese wurden einer oder zwei der o.g. Belastungen zugeführt. Für die chemische Belastung erfolgte die Befüllung mit hochkonzentrierter Peritonealdialyse-Lösung oder Sterofundin. Die mechanische Belastung wurde durch dauerhaftes oder dynamisches Abknicken simuliert. Für Letzteres wurde eigens eine Abknickvorrichtung konzipiert und hergestellt. Anschließend wurden die Katheter mit Hilfe eines Druckversuchs, einer Mikroskopie, einer Rasterelektronenmikroskopie und schließlich einer hochauflösenden Auflichtmikroskopie untersucht.

Ergebnisse. Im Rahmen der chemischen Belastung fielen Gaseinschlüsse in allen Kathetern auf. Die Menge war abhängig von der Zeit seit der letzten Befüllung. Bei Lagerung in Flüssigkeit traten diese nicht auf. Eine Schädigung im Sinne der gesuchten Perforation konnte nicht beobachtet werden. Ein Katheterstück, das 80.000 Mal geknickt wurde, wies aber eine strukturelle Schwäche auf. In der Rasterelektronenmikroskopie und der hochauflösenden Mikroskopie zeigten sich Strukturauffälligkeiten, die möglicherweise in Zusammenhang mit der mechanischen Belastung stehen. Längsverlaufende Risse konnten in allen Kathetern nachgewiesen werden, auch in einer nativen Kontrolle.

Einordnung. Die beobachteten Schädigungen sind nicht durch die in dieser Arbeit durchgeführten Belastungen erklärbar. Die Arbeit liefert aber Ansatzpunkte für weitere Materialforschung an Peritonealdialyse-Kathetern.

Abstract

Background. Peritoneal dialysis has come a long way since its first usage in 1923. Nevertheless, it only plays a minor role in Germany nowadays [4]. In Saarland a significant number of peritoneal dialysis treatments takes place at the University Hospital of Saarland. In this institution, a growing number of material defects has been detected starting in July 2011. They presented themselves as perforations about one centimeter distal of the cutaneous exit site [9]. As the described defects seemed to be related to a growing number of peritoneal infections [9], the question about their genesis automatically arose. Since a change in the production procedure could be ruled out by the producing companies as a cause, the focus fell on external damaging factors.

Material and methods. The experiments performed in this thesis are focused on chemical damage caused by the intraluminal dialysate as well as mechanical damage caused by folding of the catheter to simulate its long-term usage. The mechanical stress test was performed in two qualities: static mechanical stress caused by permanent folding and dynamic mechanical stress caused by multiple flexions of the catheter. Eleven catheters of two different types were included in the experiments. They came from two different producers and five different production lots. Each one was subjected to at least one and a maximum of two of the above-mentioned stress test types. Chemical stress was simulated by filling the catheters with high concentrated dialysate or Sterofundin, whereas mechanical stress was applied by keeping the catheters in a folded position for several days or dynamically folding them multiple times. Therefor a folding-device was required which was specifically designed and produced for this purpose. The stress tests were followed by evaluation of the catheter material via a pressure test, microscopy, scanning electron microscopy and high-resolution microscopy.

Results. Following the chemical stress test, gas accumulations were found in all catheters. The amount depended on the time passed since the last filling. When storing the catheter in liquid, no gas accumulations were detected. A material defect, similar to the perforation noted in the clinical routine, could not be reproduced. One of the catheters showed a structural instability after being folded 80,000 times. Structural peculiarities were observed in the scanning electron microscopy and the high-definition microscopy, which could be related to prior mechanical stress. Longitudinal cracks were seen in all tested catheters even in a native control.

Conclusion. The material defect detected in clinical routine could not be reproduced by the stress tests performed in this experiment. Further research needs to be done for which this article offers a starting point.

2 Einleitung

2.1 Der Weg von Georg Ganter zu dieser Arbeit

Die erste Peritonealdialyse (PD) an einem Menschen wurde nach erfolgreichen Versuchen an Meerschweinchen 1923 von Georg Ganter in Würzburg durchgeführt [18]. Seither ist diese Form der Dialyse einen weiten Weg gegangen. So haben sich die Arten des peritonealen Zuganges über die Zeit entwickelt [19]: Von initial großen chirurgischen Zugängen wie Trokaren oder zweckentfremdeten Kathetern über Polyethylen- und Nylonkatheter bis hin zu spezialisierten, meist aus Silikon bestehenden Kathetern mit einer Polyester-Manschette, wie sie erstmals 1968 von Tenckhoff eingeführt wurden [19]. Auch die Implantationstechniken haben sich im Laufe der Jahre geändert [13].
Gewandelt hat sich auch die Art und Weise der Durchführung einer PD. Erfolgte sie anfänglich meist noch im stationären Setting, wird sie heute meist in Form einer ambulanten Dialyse als automatisierte Peritonealdialyse (APD) oder continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) durchgeführt [14,16], oft sogar im häuslichen Umfeld des Patienten.

Obwohl die PD heutzutage im Vergleich zur Hämodialyse (HD) in Bezug auf die Effektivität als gleichwertiges Verfahren angesehen wird und in vielen Konstellationen deutliche Vorteile insbesondere für den Alltag der Patienten aufweist [10], spielt sie in Deutschland weiterhin nur eine untergeordnete Rolle. Im Jahr 2018 erfolgten nur 5,85 % der Dialysetherapien als Peritonealdialyse [4]. Insbesondere im Saarland ist der Anteil der Peritonealdialysen verschwindend gering. Mit einem Anteil von nur 2,57 % liegt es im Bundesvergleich auf dem letzten Rang [4]. An die PD-Ambulanz des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) sind zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Arbeit vier PD-Patienten angebunden. In eben dieser Ambulanz fielen zwischen März 2009 und März 2014 im Rahmen der Nachverfolgung von Peritonitis-Geschehen mehrfach Schädigungen des Kathetermaterials auf. Es handelte sich dabei um Löcher, die vermehrt an derselben Stelle auftraten, nämlich etwa einen Zentimeter distal der kutanen Austrittsstelle des PD-Katheters. Sie fielen zunächst durch Nässen auf und konnten durch das Personal mit Hilfe einer intraluminalen Druckerhöhung und dadurch austretende Flüssigkeit nachgewiesen werden. Das Auftreten dieser Defekte ging dabei mit einer deutlich erhöhten Anzahl an Peritonitiden bei diesen Patienten einher [9].

Eine Anfrage beim Hersteller ergab, dass keinerlei Änderungen im Produktionsmechanismus oder in der Zusammensetzung des Kathetermaterials vorgenommen worden waren. Außerdem war von keiner anderen PD-Ambulanz eine Rückmeldung über gleichgeartete Katheterschäden an die Katheterhersteller erfolgt.

In der Literatur sind diverse Komplikationen und Ursachen für einen Abbruch der PD beschrieben. Die häufigste und wohl wichtigste ist das Auftreten einer Peritonitis oder einer katheterassoziierten Infektion, gefolgt von einer unzureichenden Regulation des Wasserhaushaltes und schließlich einer Nicht- oder Fehlfunktion des einliegenden PD-Katheters [3]. Letztere ist meist mechanischer Genese, wobei eine Okklusion des Katheters infolge Dislokation die häufigste Ursachen hierfür darstellt [3].

Strukturelle Schädigungen der PD-Katheter spielen nur eine untergeordnete Rolle [2]. Dennoch haben Kaneshiro et al. [6] 2016 diverse beschriebene Ursachen für Katheterrisse und -defekte zusammengefasst. Hierzu zählen die Applikation von Desinfektionsmitteln [5] und antibiotischen Substanzen [17], Produktionsfehler [8,15], aber auch mechanische Schädigungen [11] und Alterungsprozesse [12]. Dabei ist bei älteren Berichten meist der externe Katheter betroffen, während in jüngeren Jahren häufig der subkutan-verlaufende Katheteranteil rupturiert. Kaneshiro vermutet hier einen Zusammenhang mit den früher üblichen standardmäßigen Desinfektionen des Katheters und lokaler Antibiose an der Eintrittsstelle [6], ein Vorgehen, das heute nicht mehr üblich ist. Diese Ansicht stützen auch Khandelwal et al. [7], die Schädigungen an PD-Kathetern durch Medikamentenapplikation, in diesem Fall Mupirocin, nachweisen konnten.

Die chemische Schädigung von PD-Kathetern durch im Katheterlumen befindliche Flüssigkeiten wurde bisher nicht beschrieben. In anderen Bereichen sind ähnliche Untersuchungen an vergleichbaren Kathetertypen aber bereits durchgeführt worden. So haben beispielsweise Braun et al. [1] die Materialeigenschaften zentralvenöser Katheter aus Polyurethan und Silikon miteinander verglichen und dabei die Frage nach Schädigungen durch mechanische Beanspruchung und durch chemische Substanzen, in diesem Fall Chemotherapeutika, aufgeworfen. Dabei zeigten sich die Silikonkatheter als weniger stabil im Hinblick auf mechanische Belastung - eine Beobachtung, die auch Wildgruber et al. [21] 2016 in einer retrospektiven Studie beim Vergleich von Port-Kathetern machten. Die Untersuchungsmethoden aller hier genannten Studien weisen dabei eine große Bandbreite und keinerlei Standardisierung auf. Sie erstrecken sich von rein optischer Inspektion bis hin zu rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen [20].

In den meisten Fällen handelt es sich dabei jedoch um einzelne Fallberichte und -untersuchungen, weshalb diese Arbeit mit der systematischen Untersuchung von gleich mehreren und insbesondere nativen Kathetern sowie einer eingehenden mehrstufigen Untersuchung des belasteten Kathetermaterials Neuland betritt.

2.2 Die Fragestellung

Die dieser Arbeit zugrundeliegende Fragestellung ist denkbar einfach: Wie kommt die punktuelle Schädigung des Materials zustande?
Wie bereits erwähnt, konnten durch den Hersteller Änderungen im Produktionsprozess oder in der Materialzusammensetzung verneint werden. Auch eine Schädigung durch äußerlich angewandte Desinfektionsmittel oder Lokalanästhetika kann ausgeschlossen werden, da diese in der PD-Ambulanz des UKS nicht angewandt werden. Auch eine Änderung der Implantationstechnik ist am UKS in dem relevanten Zeitraum nicht erfolgt, sodass eine Schädigung hierdurch ebenso auszuschließen ist.
Somit stellte sich die Frage, durch welche anderen Faktoren die gefundenen Perforationen entstanden sein könnten. Denkbar wäre eine mechanische Schädigung, beispielsweise durch das regelmäßige, oft durch die Patienten selbst durchgeführte Konnektieren und Dekonnektieren des Katheters an das Dialyse-Gerät oder aber durch das Handling des Katheters in den Dialysepausen. Die Erfahrungen in der PD-Ambulanz zeigen, dass viele Patienten den Katheter an der Haut befestigen, oft in aufgerolltem oder gar geknicktem Zustand. Dies wäre eine Ursache, die sich durch verbesserte Anleitung der Patienten und gezieltes Training vermutlich rasch beheben ließe. Alternativ ist auch eine chemische Schädigung durch die dauerhaft im Katheter befindliche Dialyseflüssigkeit möglich. Beides erscheint unwahrscheinlich in Anbetracht der Tatsache, dass sowohl das Handling als auch die chemische Belastung vorbestehende Faktoren sind. Im Hinblick auf das akut gehäufte Auftreten der Perforationen galt es aber, diese möglichen Schädigungsmechanismen zu untersuchen und als Ursache auszuschließen.
Die Zusammenschau dieser Fakten und Annahmen führte letztlich zu der These dieser Arbeit:

Die in der PD-Ambulanz des UKS gefundenen Katheterschäden sind nicht durch eine mechanische Belastung im Sinne von Abknickungen oder eine chemische Belastung durch die intraluminal befindliche Dialyselösung oder aber eine Kombination aus beidem verursacht.

2.3 Einordnung

Diese Arbeit ist als eine nah am klinischen Alltag befindliche Grundlagenarbeit zu sehen. Sie basiert auf einer möglichst realitätsnahen Beanspruchung der Katheter unter Laborbedingungen. Ziel ist es, die Beanspruchungen auf mechanischer und chemischer Basis eines gesamten „Katheterlebens“ nachzuempfinden. Dabei bleiben weitere äußere Einflüsse, denen ein Katheter in der Realität ausgesetzt ist, unberücksichtigt. Die nachfolgenden

Versuche sollen eine Basis für weiterführende Untersuchungen darstellen, um einem greifbaren, den klinischen Alltag relevant tangierenden Problem auf den Grund zu gehen.

3 Material und Methoden

3.1 Versuchsaufbau

Die Hypothese dieser Arbeit besagt, dass die chemischen und mechanischen Belastungen, denen die zur PD genutzten Katheter im Alltag ausgesetzt sind, nicht die Ursache für die beobachteten Schädigungen des Kathetermaterials darstellen. Um dies zu überprüfen, wurden in unseren Versuchen handelsübliche PD-Katheter einer chemischen oder einer mechanischen Belastung oder aber einer Kombination aus beidem ausgesetzt.
Der Hersteller Covidien (Mansfield, MA, USA), dessen Katheter im Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) vorwiegend genutzt werden und der von den Auffälligkeiten der implantierten Katheter in Kenntnis gesetzt worden war, stellte uns neue und originalverpackte Katheter (Typ: Argyle™ Curl Cath Peritoneal Dialysis Catheter, Charge 1232700072) zur Verfügung, damit an diesen die geplanten Versuche durchgeführt werden konnten. Um nicht nur eine Charge und einen einzelnen Hersteller in die Untersuchungen einzubeziehen, wurden zudem vier weitere Katheter aus dem Vorrat der PD-Ambulanz untersucht: Zwei des selben Herstellers, aber anderer Chargen, sowie zwei eines anderen Herstellers (Typ: CC12 S 1 H3, Joline Gmbh & Co KG, Hechingen, Baden-Württemberg, Deutschland). So konnten insgesamt elf Katheter von zwei unterschiedlichen Herstellern und aus fünf unterschiedlichen Produktionschargen in die Versuche aufgenommen werden (Tab 1).

Hersteller	Katheter	Charge	Anzahl
Covidien	Argyle™ Curl Cath	1232700072	7
		317818X	1
		1232800044	1
Joline Gmbh & Co KG	CC12 S 1 H3	734133	1
		727367	1

Tab. 1: Übersicht über die in die Versuche einbezogenen Katheter

Es wurde eine einheitliche Nomenklatur eingeführt (Tab. 2), deren Namen auch die für den jeweiligen Katheter vorgesehene Belastung beinhaltete (Tab. 3).

Bedeutung	*Charge (Endziffern)*	*Hersteller*	*Geplante Belastung (Kombinationen möglich)*
Bezeichnungen	-072 -18X -044 -133 -367	C = Covidien J = Joline	C = chemisch M = mechanisch K = Kontrolle H = hängend SK = Schnittkontrolle
Beispiel:	**-072**	**C**	**MC**

Tab. 2: Nomenklatur der untersuchten Katheter. Im genannten Beispiel handelt es sich um einen Katheter der Firma Covidien aus der Charge -072, der sowohl einer chemischen als auch einer mechanischen Belastung zugeführt wurde.

Katheter	Belastung
-072 C C	chemisch
-072 C CK	chemische Kontrolle
-072 C CH	chemisch hängend
-072 C CKH	chemische Kontrolle hängend
-072 C SK	chemische Schnittkontrolle
-072 C MC	mechanisch + chemisch
-072 C M	mechanisch
-18X C MC	mechanisch + chemisch
-044 C MC	mechanisch + chemisch
-133 J MC	mechanisch + chemisch
-367 J MC	mechanisch + chemisch

Tab. 3: Übersicht über die durchgeführten Belastungsarten

Die Katheter wurden verschiedenen Belastungen mit unterschiedlichen Qualitäten unterzogen (Tab. 3). Hierbei sind die Bezeichnungen „mechanisch“ und „chemisch“ als ordnende Oberbegriffe zu verstehen, die Untersuchungen unterschiedlicher Belastungsqualität zusammenfassen (Kapitel 3.1.1 und 3.1.2). Wurden an einem Katheter beide Belastungsarten durchgeführt, erfolgte stets zunächst die chemische, anschließend die mechanische Belastung.

3.1.1 Chemische Belastung

Im klinischen Alltag wird die PD üblicherweise mit eigens dafür hergestellten PD-Lösungen durchgeführt. Je nach gewünschter Entwässerungspotenz werden dabei Lösungen mit höherem oder niedrigerem Glukosegehalt und dementsprechend höherer oder niedrigerer osmotischer Wirkung eingesetzt. Am UKS werden u.a. PD-Lösungen des Herstellers Fresenius (Fresenius SE & Co. KGaA, Bad Homburg, Deutschland) eingesetzt. Die Produktpalette beinhaltet dabei Lösungen mit einer Glukosekonzentration von 1,5 %, 2,3 %

und 4,25 %, wobei erstere die gebräuchlichste ist. Um eine stärkere Belastung mit der möglicherweise materialschädigenden Glukose zu generieren, wurde die chemische Langzeitexposition in den nachfolgenden Versuchen jedoch mit der 2,3%igen Dialyse-Lösung von Fresenius durchgeführt (*balance 2,3 % Glukose, 1,75 mmol/l Calcium Peritoneal-Dialyse-Lösung*). Dies geschah auch in dem Wissen, dass es nicht möglich sein würde, die komplette Lebensspanne eines Peritonealdialyse-Katheters, die mehrere Jahre betragen kann, komplett zu simulieren. Die Kontrollproben wurden mit der glukosefreien Vollelektrolytlösung Sterofundin® von Braun (Sterofundin® ISO 1/1 E ISO, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) durchgeführt (Tab. 4). Sämtliche Versuche dieser Art fanden in der PD-Ambulanz des UKS statt.

Elektrolyte (mmol/l)	balance 2,3% Glukose (Fresenius)	Sterofundin® ISO 1/1 E (Braun)
Na^+	134,0	145,0
K^+	-	4,0
Mg^{2+}	0,5	1,0
Ca^{2+}	1,25	2,5
Cl^-	100,5	127,0
$Acetat^-$	-	24,0
$Malat^-$	-	5,0
Glukose	126.1	-
Laktat	35,0	-
Weitere Inhaltsstoffe	Wasser, Salzsäure, Natriumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat	Wasser, Natriumhydroxid

Tab. 4: Inhaltsstoffe der zur chemischen Belastung genutzten Lösungen

3.1.1.1 Präparation der Katheter

Um die Durchführbarkeit des Versuches zur chemischen Belastung zu überprüfen, erfolgte eine probeweise dreiwöchige Befüllung der ersten Katheter (Tab. 5)

Katheter	Substanz
-072 C C	Dialyselösung
-072 C CK	Sterofundin
-072 C SK	Dialyselösung
-072 C MC	Dialyselösung
-18X C MC	Dialyselösung
-044 C MC	Dialyselösung
-133 J MC	Dialyselösung
-367 J MC	Dialyselösung

Tab. 5: Chemisch belastete Katheter

Diese wurden dazu wie folgt präpariert:
Das distale Ende des Katheters wurde mit den mitgelieferten Adaptern und Verschlusskappen anleitungsgemäß bestückt. Hieran wurde ein Schild befestigt, welches eine eindeutige Zuordnung des Katheters ermöglichte (Abb. 1).

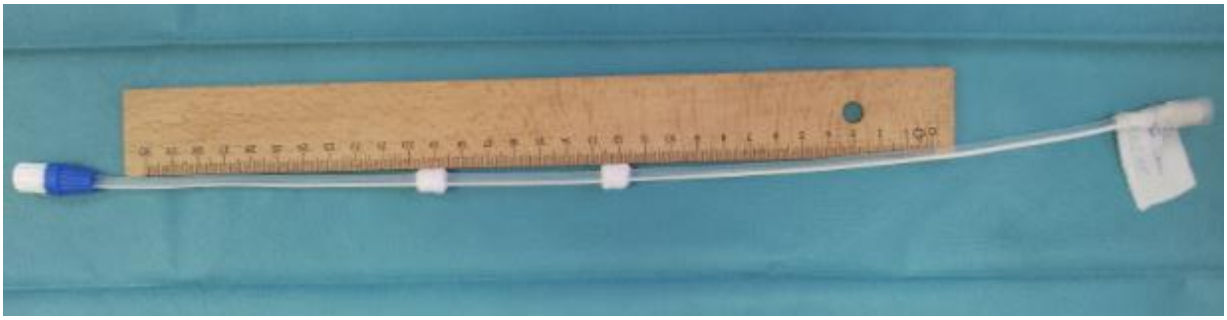

Abb. 1: Ein vollständig vorbereiteter und befüllter Katheter

Vorbereitung der Dialyse-Lösung zur Befüllung

Die beiden Komponenten der Dialyselösung wurden anleitungsgetreu fusioniert. Danach erfolgte die Entnahme der Flüssigkeiten aus ihren Originalbehältern mit Hilfe von Kanülen (Sterican® Standardkanülen, Art.-Nr. 4657519, B. Braun, Melsungen, Deutschland oder Eclipse™, Art.-Nr. 305899, BD, Eysins, Schweiz) mit aufgesetzten 10 ml-Spritzen (Injekt®, Art.-Nr. 4606108V, B. Braun, Melsungen, Deutschland), die durch die dafür vorgesehene Perforationsmembran eingeführt wurden. Anschließend wurde die Spritze auf übliche Weise befüllt. Während die Spritzen abgezogen wurden, verblieb die Kanüle während des gesamten Befüllungsprozesses in der Membran, um mögliche Kontaminationen zu vermeiden. Sie wurden jeweils erst nach der Befüllung aller Katheter entfernt. Die Entnahme der Kontrolllösung erfolgte auf die gleiche Weise.

Befüllung des Katheters

Nach dem Herausklopfen verbliebener Luft aus der Spritze wurde diese dann direkt auf den distalen Verschlussadapter aufgesetzt und die Befüllung vorgenommen. Bei Austritt von Flüssigkeit am perforierten proximalen Ende des Katheters wurde dieser vor dem ersten Loch mit einer Infusionsklemme (Sicherheitsklemme KL10, VMP Schulz-Lauterbach, Iserlohn, Deutschland) verschlossen. Somit konnte eine vollständige Füllung des Katheters sichergestellt werden. Anschließend wurde die Spritze abgezogen, die Kappe des Verschlussadapters aufgesetzt und der Katheter eingelagert.

Aufbewahrung der Katheter

Die Katheter wurden über die gesamte Versuchsdauer in der jeweiligen Originalverpackung aufbewahrt. Die Lagerungsposition darin entsprach derjenigen bei Lieferung (Abb. 2). Die Originalverpackungen wurden verschlossen und in einem Schrank der PD-Ambulanz waagerecht liegend, abgedunkelt und verschlossen verwahrt. Die Flüssigkeiten wurden gleichsam gelagert.

Abb. 2: Ein eingelagerter Katheter in seiner Originalverpackung

Nach der dreiwöchigen Probephase wurden folgende Änderungen im Versuchsaufbau vorgenommen:

1. Der Verschluss der distalen Katheterenden wurde modifiziert, indem die Klemmen durch einen Luer-Lock-Adapter ersetzt wurden, welcher auch in der PD-Ambulanz des UKS regelmäßig zum Einsatz kommt. Dazu wurden die perforierten proximalen Enden der Katheter vor dem ersten Loch mit Hilfe eines Einwegskalpells (Größe 11, Art. Nr. BA211, Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland) abgetrennt und die Schnittstellen mit dem Luer-Lock-Adapter (Catheter Adaptor Luer-Lock, Art. Nr. 2842671, Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) verschlossen, um einen luft- und flüssigkeitsdichten Verschluss der Katheter zu gewährleisten.
2. Da Gaseinschlüsse auftraten, wurde ein Befüllungsrhythmus von 2x/Woche festgelegt, um einen ständigen Kontakt der Katheterinnenfläche mit den reizenden Flüssigkeiten sicherzustellen.
3. Aufgetretene Lufteinschlüsse wurden durch Längenmessung quantifiziert und ihre Lokalisation dokumentiert. Da beide Kathetertypen einen Innendurchmesser von 2,6 mm haben, ergaben sich somit vergleichbare Werte. Um die Lokalisation im Katheter

besser beschreiben zu können, wurden diese in vier gleichgroße Abschnitte unterteilt. Dabei entspricht das erste Viertel dem distalen Katheterende.

4. Um einen möglichen Effekt der Lagerung auf die Lokalisation der Lufteinschlüsse zu überprüfen, wurden zwei weitere Katheter in die Untersuchung eingeschlossen (Tab. 6). Diese Katheter wurden hängend und nicht abgedunkelt gelagert. Dazu wurden sie mit Fixierpflaster (Hansaplast Fixierpflaster Sensitive® 2,5 cm, Beiersdorf AG, Hamburg, Deutschland) im Bereich des Luer-Lock-Adapter am ersten Viertel fixiert. Ihre Befüllung erfolgte zeitgleich mit den anderen Kathetern.

Katheter	Substanz
-072 C CH	Dialyselösung
-072 C CKH	Sterofundin

Tab. 6: Die beiden ergänzend hinzugefügten Katheter

5. Um ggf. Veränderungen im Verlauf der Zeit nachweisen zu können, wurde der Katheter -072 C SK regelmäßig mittels Skalpell um 5 cm gekürzt. Die abgetrennten Stücke wurden anschließend mit dem Katheter zusammen eingelagert und nach Abschluss der Versuche mit den übrigen Kathetern zusammen untersucht.

Jegliche Datenerhebung erfolgte erst nach diesen Umstellungen des Versuchsaufbaus.

Routinekontrollen und -befüllungen

Eine Kontrolle samt Neubefüllung erfolgte daraufhin nach folgendem standardisierten Schema:

1. Öffnen des Schrankes und Herausnehmen der Katheterboxen und der übrigen Materialien
2. Abnehmen der hängend gelagerten Katheter
3. Eröffnung der Katheterboxen, Inspektion sämtlicher Katheter
4. Messung und Dokumentation der Gaseinschlüsse (Abb. 3)
5. Anstich der Sterofundin- und Glukoselösungsbehälter mit jeweils einer eigenen Kanüle, die im Folgenden liegen blieb, um eine Kontamination zu vermeiden.
6. Aufziehen von ca. 13 ml der jeweiligen Lösung in eine Einmalspritze
7. Abziehen der Einmalspritze und Entfernung möglicher Luftblasen aus dieser
8. Eröffnung des Katheters am distalen Ende und Aufsetzen der Spritze
9. Eröffnung der Verschlusskappe am proximalen Ende und rasches Durchspülen mit ca. 12,5 ml der jeweiligen Flüssigkeit, wobei die letzten ca. 2 ml im Katheter verbleiben.

10. Aufsetzen der Verschlusskappe am proximalen Ende des Katheters.
11. Einmaliges leicht forciertes Nachdrücken der Spritze, um eine vollständige Befüllung sicherzustellen
12. Aufsetzen der Verschlusskappe am distalen Ende des Katheters und Abnehmen der Spritze am proximalen Ende
13. Lagerung der Katheter in ihrer Originalverpackung, bzw. in hängender Position. Einlagerung der verschlossenen Boxen und der übrigen Materialien im Schrank

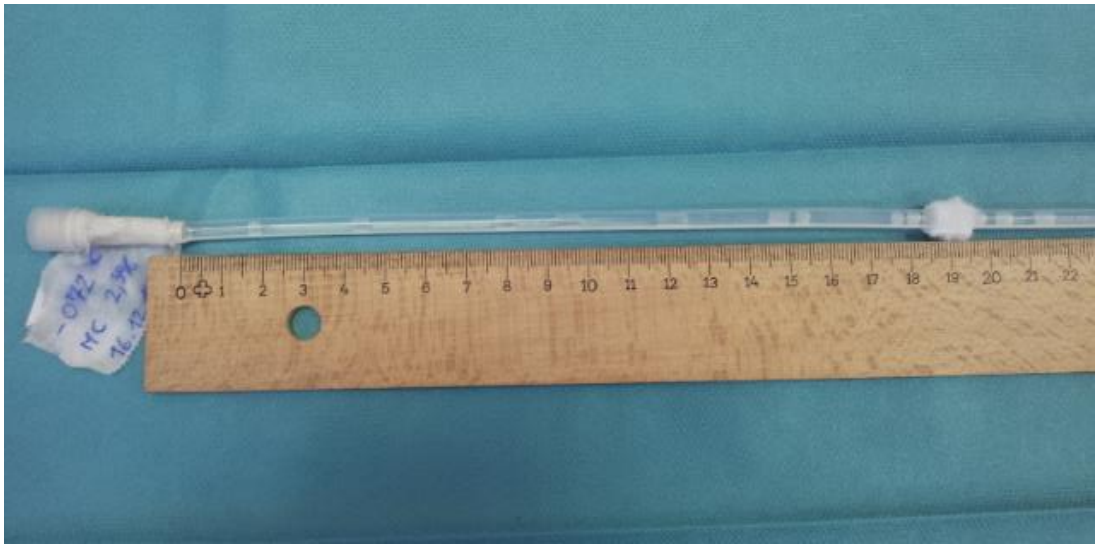

Abb. 3: Messung und Dokumentation der Gaseinschlüsse

3.1.1.2 Entgasen der Flüssigkeiten

Um eine intraluminale Bläschenbildung durch in den Flüssigkeiten gelöste Gase auszuschließen, wurden die Katheter intermittierend mit zuvor entgasten Flüssigkeiten befüllt. Eine für solche Zwecke häufig genutzte Methode ist die Entgasung von Flüssigkeiten mittels Ultraschallbad. Dabei werden die zu entgasenden Flüssigkeiten Ultraschallwellen ausgesetzt, die wiederum für ständig abwechselnde Über- und Unterdruckbedingungen innerhalb der Flüssigkeit sorgen. Durch diese Druckschwankungen entstehen kleine Vakua in der Flüssigkeit, deren Oberfläche als Diffusionsmembran für die in der Flüssigkeit gelösten Gase dient. Diese können somit ihrem Konzentrationsgradienten folgend über die Vakuumoberfläche ins Innere der Vakua diffundieren. Diese Gasbläschen steigen an die Flüssigkeitsoberfläche auf, verbinden sich dort mit der darüberliegenden Gasphase und geben so die in ihnen enthaltenen Gase ab. Sowohl der Aufstieg als auch die Fusion mit der Gasphase werden durch die Ultraschallwellen begünstigt. Auf diese Art und Weise wurden intermittierend sowohl das zur Befüllung genutzte Sterofundin als auch die Glukose-Lösung entgast.

Dazu wurden die Flüssigkeiten in einer Laminar Flow-Arbeitsbox, wie unter Punkt 3.1 beschrieben, über eine Kanüle und 10 ml Spritzen aus ihren Behältern entnommen und in 50ml-Zentrifugenröhrchen (Art. Nr. 227 261, Greiner Bio-One International GmbH, Kremsmünster, Österreich) gefüllt. Diese wurden dann im nephrologischen Labor des UKS in ein mit Crushed Ice und destilliertem Wasser gefülltes Ultraschallbad gelegt, welches danach für 45 Minuten im Degas‑Modus lief (Abb. 4 & Abb. 5). Die weitere Lagerung der entlüfteten Flüssigkeiten erfolgte in den Zentrifugenröhrchen zusammen mit den Kathetern in der PD-Ambulanz.

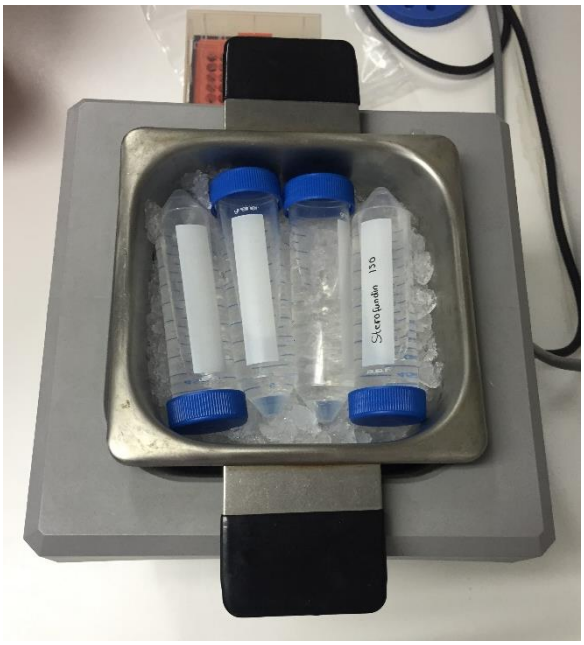

Abb. 4: Einlagerung der zu entgasenden Flüssigkeiten im Ultraschallbad

Abb. 5: Befülltes Ultraschallbad

Der Befüllungsablauf enthielt daraufhin zeitweise (siehe Anh. Tab. 2) folgende zusätzliche Punkte:

9.1 Eröffnung des Zentrifugenröhrchens mit der entlüfteten Flüssigkeit
9.2 Aufnahme von 3 ml der entlüfteten Flüssigkeit durch sterile 5 ml Einwegspritze
9.3 Aufsetzen der Spritze und erneute Eröffnung der Verschlusskappe am ersten Viertel des Katheters
9.4 Einfüllen von ca. 2,5 ml der entgasten Flüssigkeit, abhängig von der Katheterlänge

3.1.1.3 Dichtigkeitsprüfung der Katheter

Um eine Kommunikation des Katheterlumens mit der Umgebungsluft zu überprüfen, wurde der Katheter -072 C CK weiteren ergänzenden Versuchen unterzogen:

1. Über einen Zeitraum von 6 Tagen wurde der Katheter in einem Abwurfbehälter (Sharpsafe™, Art.-Nr. 12400004100, Dahlhausen, Köln, Deutschland) gelagert. Dieser war soweit mit Sterofundin befüllt, dass der Katheter komplett bedeckt war. Die Luer-Lock-Adapter wurden beidseits mit Klebestreifen (Hansaplast Fixierpflaster Sensitive 2,5cm) an der Wand des Behälters oberhalb der Flüssigkeitsoberfläche fixiert. So konnten die Adapter sowie die Verschlusskappen auf Dichtigkeit überprüft werden: Lufteinschlüsse innerhalb des Katheters sprächen für eine Undichtigkeit auf Gase, möglicherweise sogar auf Flüssigkeiten.
2. Um Katheterwände auf eine mögliche Undichtigkeit für Flüssigkeiten zu überprüfen, wurde -072 C CK mit rotem Eosin-Farbstoff anstelle des Sterofundins befüllt und erneut, wie oben beschrieben, für einen Befüllungszeitraum in einem Sterofundinbad gelagert (Abb. 6). Das Auftreten einer Rotfärbung des Sterofundinbades spräche bei diesem Versuchsaufbau für eine Flüssigkeitsdurchlässigkeit der Katheterwand.
3. Um auch einen nicht bemerkten schleichenden Flüssigkeitsaustritt aus den Verschlüssen ausschließen zu können, wurde der Katheter anschließend für fünf Tage auf Filterpapier gelagert. Gleichzeitig konnte mit diesem Versuch erneut die Dichtigkeit auf Gase überprüft werden. Lufteinschlüsse sprächen in diesem Fall für eine Kommunikation mit der Umwelt.

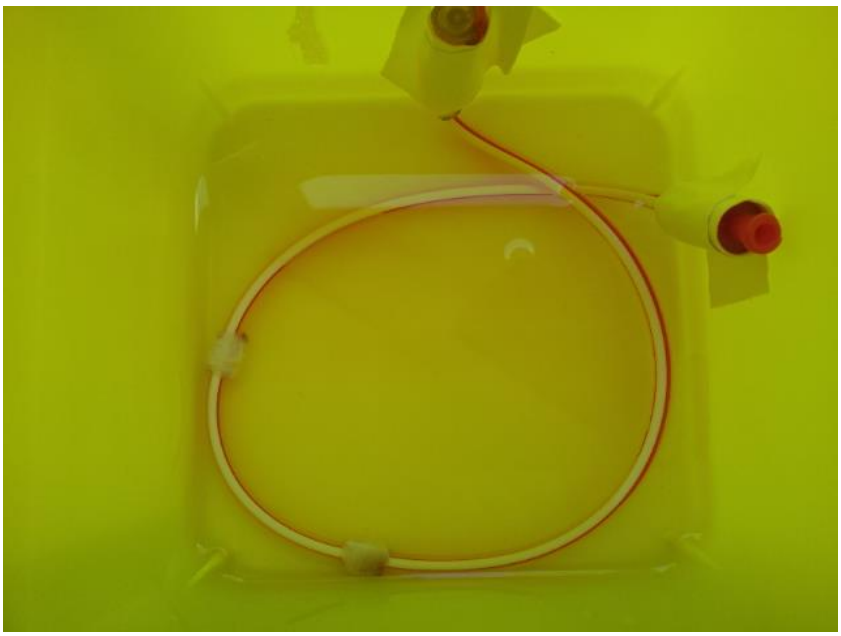

Abb. 6: Der mit Eosin gefüllte Katheter in einem Sterofundin-bad

3.1.2 Physikalische Manipulation

Ein eingebauter Peritonealdialyse-Katheter ist im Alltag auch erheblichen mechanischen Belastungen unterschiedlichster Art ausgesetzt. Hierzu gehören unter anderem auch statische und dynamische Abknickungen. Um diese zu simulieren, erfolgten folgende Versuche teils an chemisch vorbelasteten, teils an nativen Kathetern:

3.1.2.1 Dynamisch-mechanische Belastung

Um ein mehrjähriges Katheterleben zu simulieren, galt es also, eine Möglichkeit zu finden, Katheterstücke mehrere tausend Mal verlässlich und auf gleichbleibende Art an derselben Stelle zu knicken. Durch die Überlegung

	10	Flexionen/Tag
x	365	Tage
x	10	Jahre
=	36 500	

ergab sich eine Summe von knapp 40 000 Flexionen, denen ein Katheter bei einer überdurchschnittlich langen Liegezeit ausgesetzt ist. Die durchschnittliche Liegedauer in der PD-Ambulanz des UKS beträgt laut Klingele et al. etwa 21 Monate [9]. Da ein manuelles Vorgehen bei dieser Anzahl an Flexionen nicht realisierbar war, kam nur die Konstruktion einer mechanischen Vorrichtung für diese Aufgabe in Frage, die aus gut verfügbaren Materialien in unserer PD-Ambulanz entwickelt und konstruiert wurde (Tab. 7, Abb. 8):
Dazu wurde zunächst ein Akkuschrauber mittels Kabelbindern an einer Grundplatte befestigt. Auf diesen wurde ein passender Winkel-Drehmoment-Aufsatz aufgesetzt. Da dieser frei in der Luft geschwebt hätte, erfolgte ein Ausgleich des Höhenunterschiedes durch eine Spanplatte sowie ein angeschrägtes Holzbrett. Letzteres sorgte gleichzeitig für die senkrechte Angulierung des Drehmomentaufsatzes. Beide Holzplatten wurden mittels Universalschrauben samt Karosseriescheiben an der Grundplatte fixiert. Das Einsetzen einer Sechskantschraube in das Gewinde des Drehmoment-Aufsatzes ermöglichte die Befestigung einer Siebdruckplatte mittels Federring. Diese wiederum wurde an allen vier Ecken von außen mit Löchern versehen, in die die Katheterabschnitte mittels Luer-Lock-Adapter eingesetzt werden konnten. Die beiden Metallstäbe wurden anschließend so auf der Grundplatte fixiert, dass sie die horizontal eingebrachten Katheterabschnitte 1 cm über dem Luer-Lock-Adapter berührten und abknickten.

Die Akkubohrmaschine (Abb. 7, Nr. 1) trieb so über den Winkel-Drehmoment-Aufsatz (Nr. 2) die Siebdruckplatte (Nr. 3) an, an deren Ecken jeweils die mit Luer-Lock Adaptern (Nr. 4) versehenen, 5 cm langen Katheterstücke (Nr. 5) befestigt waren. Diese drehten sich dadurch an zwei fixierten Metallstäben (Nr. 6) vorbei, welche den Katheter 0,5-1,0 cm über dem Adapter um ca. 100° abknickten (Abb. 9 und Abb. 10).

Material	Modell/Maße	Hersteller	Stk
Akkubohrmaschine mit Winkel-Drehmoment-Aufsatz	Kress Akkubohrmaschine	Kress Elektrowerkzeuge, Bising, Deutschland	1
Federring	3mm, Art.-Nr.: 10827252	Profi Depot, BAUHAUS AG, Belp, Schweiz, Niederlassung Homburg	1
Grundplatte	Pressspan	BAUHAUS AG, Belp, Schweiz, Niederlassung Homburg	2
Kabelbinder	(390x4.8 mm)	Globus Fachmärkte GmbH, Völklingen, Deutschland	4
Karosserie-scheiben	6,4x18x1,6 mm	Marinetech/Profi Depot	6
Metalachsen	170mm Art.-Nr. 35696	Fischertechnik GmbH, Waldachtal, Deutschland	2
Sechskant-schraube	6x30 mm	Marinetech Edelstahlhandel GmbH & Co. KG, Bremen, Deutschland; über BAUHAUS	1
Siebdruckplatte	18mm, Birke (15x15cm)	BAUHAUS AG, Belp, Schweiz, Niederlassung Homburg	1
Spanplatte roh	ca. 7x30 cm	BAUHAUS AG, Belp, Schweiz, Niederlassung Homburg	1
Universal-schrauben	4.5x20mm	SPAX International GmbH & Co. KG, Ennepetal, Deutschland; über BAUHAUS	6

Tab. 7: Materialien zur Konstruktion der Flexions-Vorrichtung

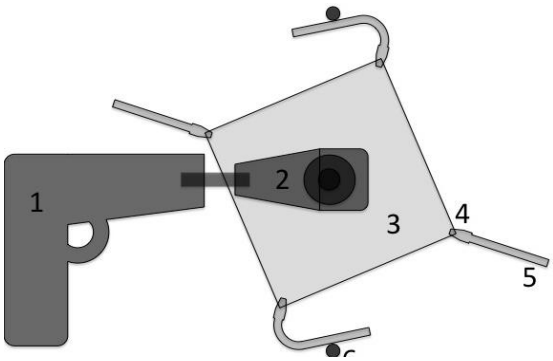

Abb. 7: Schema der Konstruktion zur Durchführung der dynamisch-mechanischen Belastung

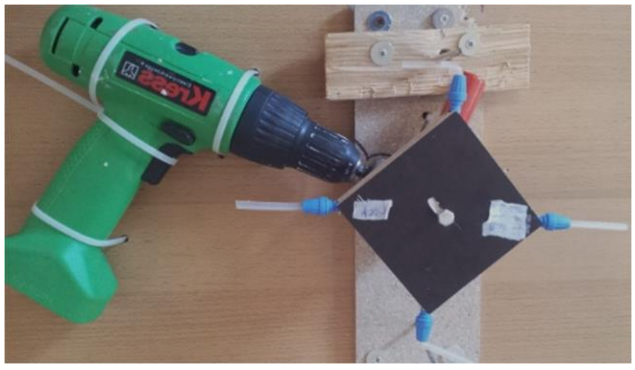

Abb. 8: Fotographie der Konstruktion zur Durchführung der dynamisch-mechanischen Belastung

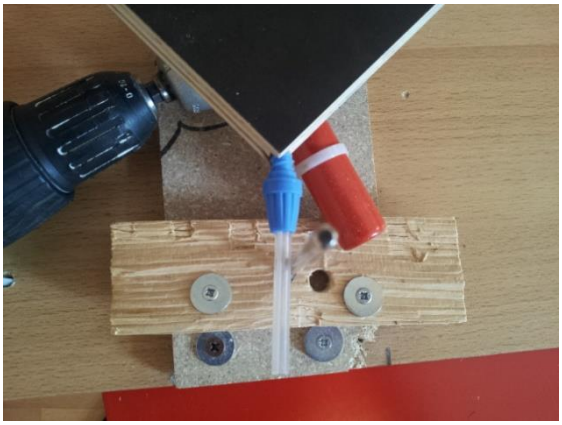

Abb. 9: Katheter in Normalstellung

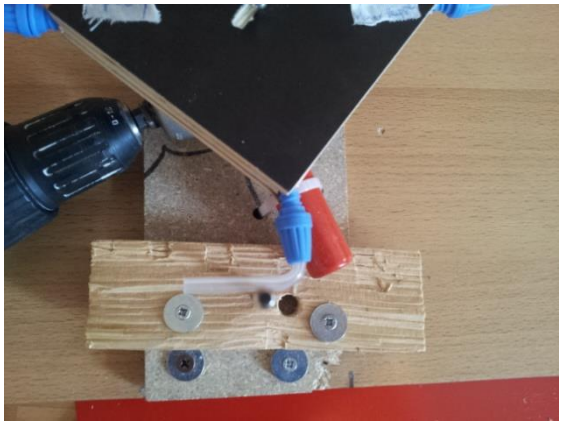

Abb. 10: Katheter in Flexionsstellung

Für die dynamisch-mechanische Belastung wurden zwei der Katheter (Tab. 8) mit einem Einmalskalpell in exakt 5 cm lange Stücke geteilt, von denen jedes mit einem Luer-Lock-Adapter versehen und mit dessen Gewinde an der Birkenholzplatte der Drehvorrichtung befestigt wurde. Jeweils vier derartig präparierte Katheterstücke konnten zeitgleich an der Vorrichtung angebracht und mechanisch belastet werden.

Katheter	Anzahl Flexionen
-072 C MC	40.000, ein einzelnes Teilstück wurde 80.000 Mal geknickt
-044 C MC	40.000

Tab. 8: Übersicht über Flexionen im Rahmen der dynamisch-mechanischen Belastung

Aufgrund der maximalen Akkulaufzeit des Akkubohrers fanden die Belastungen immer in ca. 53 Minuten langen Intervallen statt. Bei einer durchschnittlichen Drehzahl von 52,5 ($\pm$ 13,5) Umdrehungen/Minute, entsprach jeder Durchgang ca. 2900 Umdrehungen mit je zwei Flexionen, also insgesamt etwa 5800 Flexionen. Um sicherzugehen, dass die erforderliche Anzahl an Umdrehungen erreicht wurde, wurde alle 15 Minuten die aktuelle Drehzahl kontrolliert. Bei einer so entstandenen tatsächlichen Anzahl von durchschnittlich 5367 Flexionen/Durchgang und 8 durchgeführten Durchgängen pro Katheter kann davon ausgegangen werden, dass jedes belastete Katheterstück mindestens 40.000 Flexionen ausgesetzt war. Zwischen den Durchgängen wurden die Katheter nicht abgeschraubt oder bewegt, um eine gleichbleibende Flexionsrichtung zu gewährleisten.

Bei einem einzigen Teilstück des Katheters -072 C MC wurde der gesamte Vorgang wiederholt, sodass dieses Teilstück einer Gesamtbelastung von mindestens 80.000 Flexionen ausgesetzt war. Um möglichst gleiche Bedingungen wie bei den anderen Versuchsdurchgängen zu schaffen, wurden die drei freien Plätze in der Vorrichtung bei diesem Test mit nicht versuchsrelevanten Katheterstücken bestückt.

3.1.2.2 Statisch-mechanische Belastung

Als Gegenpol zur dynamisch-mechanischen Belastung erfolgte bei einigen Kathetern eine statisch-mechanischen Belastung im Sinne einer dauerhaften, gleichbleibenden Knickung. Die jeweiligen Katheter (Tab. 9) wurden in 5 cm-Abständen alternierend rechts- bzw. linksherum um 180 flektiert und in dieser Position mit handelsüblichem Fixierpflaster (Hansaplast Fixierpflaster Sensitive® 2,5 cm, Beiersdorf AG, Hamburg, Deutschland) fixiert (Abb. 11) und ebenso wie bei der chemischen Belastung in ihren Originalverpackungen in der PD-Ambulanz des UKS abgedunkelt eingelagert.

Katheter	Dauer
-044 C MC	4 Tage (verbliebene ca. 19 cm)
-072 C MC	4 Tage (verbliebene ca. 19 cm)
-18X C MC	11 Tage
-072 C M	18 Tage
-133 J MC	18 Tage
-367 J MC	18 Tage

Tab. 9: Übersicht über statisch-mechanisch belastete Katheter

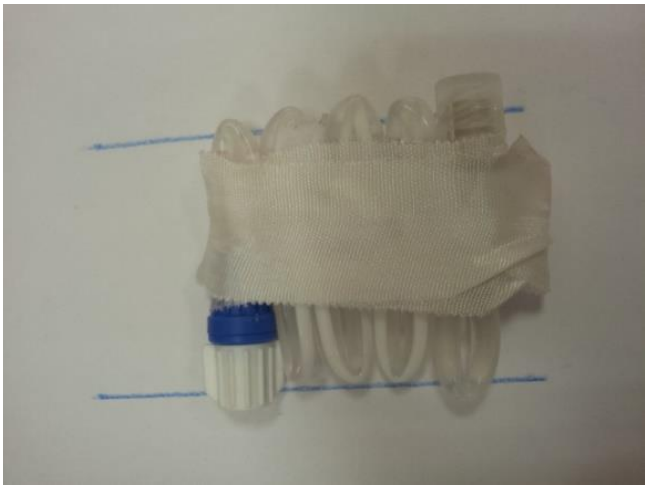

Abb. 11: Katheter in statisch-mechanischer Belastung

3.2 Versuchsauswertung

Die Materialdefekte waren ursprünglich in der PD-Ambulanz des UKS makroskopisch bei intraluminaler Überdruckerhöhung als Austritt von Tropfen beim Einlauf der Flüssigkeit aufgefallen und konnten später lichtmikroskopisch (Leica M651 Stereomikroskop, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany) dargestellt werden. Daher bildeten ein Druckversuch und die Auflichtmikroskopie die Basis der Auswertungsuntersuchungen. Ihnen angeschlossen erfolgte bei ausgewählten Kathetern eine Rasterelektronenmikroskopie (REM), um

mikroskopisch nicht sichtbare Veränderungen aufzudecken. Da die Vorbereitung der Katheter hierzu aufwendig ist und diese dazu zeitweise unter Vakuumbedingungen versetzt werden müssen, erfolgte zusätzlich eine Vergleichsuntersuchung von nativen Katheterstücken, um Materialveränderungen durch die Präparation auszuschließen.

3.2.1 Druckversuch

Da die Katheterdefekte, die Anlass zur Durchführung dieser Untersuchungen waren, in der PD-Ambulanz des UKS durch einen einfachen Drucktest nachgewiesen wurden, stellte dieser Druckversuch auch die erste Instanz der Untersuchung und Auswertung der belasteten Katheter dar. In Anlehnung an die Technik, die von den Ambulanzmitarbeitern praktiziert wurde, wurden dazu die Katheter zunächst nach dem in Kapitel 3.1.1 beschriebenen Schema neu befüllt. Anschließend wurde der Luer-Lock-Adapter am proximalen Katheterende mit einer Verschlusskappe versehen, ohne dass zuvor die Spritze vom distalen Adapter entfernt wurde (Abb. 12). Über den Bolzen dieser noch aufsitzenden Spritze (5 ml Injekt®, Art.-Nr. 4606108V, B. Braun, Melsungen, Deutschland) wurde daraufhin durch den Untersucher über einen Zeitraum von 30 Sekunden hinweg aus dem Handballen heraus ein gleichmäßig starker Druck ausgeübt, um so den intraluminalen Druck gleichmäßig zu steigern und damit einen Flüssigkeitsaustritt aus möglichen Wanddefekten zu provozieren (Abb. 13). Parallel wurde der Katheter vollständig und von allen Seiten auf mögliche Flüssigkeitsaustritte überprüft. Alle in den Versuch einbezogenen Katheter wurden auf diese Weise auf Wanddefekte untersucht. Lediglich die Kontrolle der kurzen dynamisch-mechanisch behandelten Katheterstücke unterschied sich in der Art des proximalen Verschlusses, der in diesen Fällen durch eine blaue Klemme (Sicherheitsklemme KL10, VMP Schulz-Lauterbach, Iserlohn, Deutschland) anstelle des Luer-Lock-Adapters erreicht wurde.

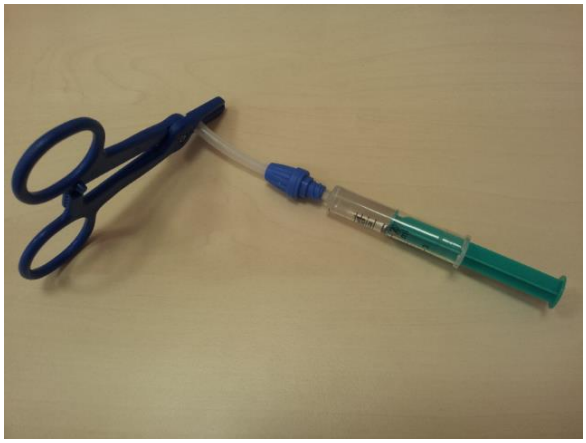

Abb. 12: Vorbereitung des Druckversuchs

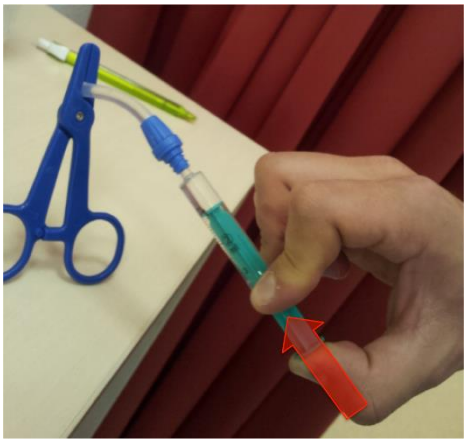

Abb. 13: Durchführung des Druckversuchs

3.2.2 Mikroskopie

Die in der Ambulanz bei Patienten nachgewiesenen Katheterdefekte konnten später mikroskopisch dargestellt werden. Daher erfolgte auch bei den Untersuchungen in zweiter Instanz eine Auflichtmikroskopie unter demselben Mikroskop (Abb. 14 und Abb. 15).

Dazu wurden die Katheter zuerst entleert und mit alkoholhaltiger Lösung (Softasept N, Art.-Nr.: 3887138, B. Braun, Melsungen, Deutschland) mittels einer 10 ml-Spritze von innen gereinigt, um mögliche Rückstände und Glukosekristalle zu entfernen. Anschließend fand eine äußerliche Reinigung mit derselben Lösung und staubfreien Tüchern (Precision Wipes, Kimtech Science; Kimberly-Clark Professional, Reigate, UK) statt. Die ersten beiden Betrachtungen erfolgten in 10- und 25-facher Auflösung unter dem Leica M651 Stereomikroskop. Dazu wurde der leere Katheter vom distalen zum proximalen Ende hin stückweise vorwärts geschoben. Nach jedem Vorschub, der jeweils der Länge eines Blickfeldes entsprach, wurde der Katheter einmal vollständig um seine eigene Längsachse gedreht, sodass die volle Zirkumferenz betrachtet werden konnte. Besonderes Augenmerk lag dabei jeweils auf den Wandbereichen, die aktuell genau seitlich betrachtet wurden, da bei den geschädigten Kathetern aus der Ambulanz so die Defekte detektieren werden konnten.

Eine dritte und vierte Betrachtung der Katheter fand nach einer Befüllung mit 1:10 mit Wasser verdünntem Methylenblau (Methylenblau, Art.-Nr.: 457250-1, VWR, Darmstadt, Deutschland) auf dieselbe Art und Weise statt. Der Farbstoff erhöhte dabei den Kontrast zwischen Katheterwand und -lumen und erlaubte somit eine genauere Beurteilung möglicher Wandschäden.

Abb. 14: Labor in der experimentellen Chirurgie des UKS

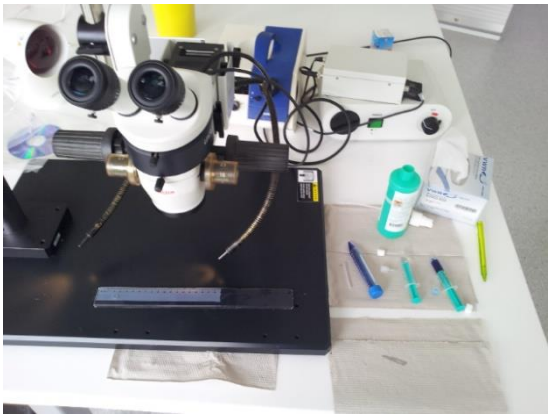

Abb. 15: Mikroskopie-Arbeitsplatz

Alle mikroskopischen Untersuchungen wurden mit Hilfe einer in das Mikroskop integrierten Kamera und händisch dokumentiert.

3.2.3 Rasterelektronenmikroskopie

Um mögliche Läsionen der Katheterwände detektieren zu können, die durch die bereits genannten Auswertungsmethoden nicht aufgefallen waren, wurden einzelne ausgewählte Proben auch im molekularbiologischen Forschungslabor der Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie des UKS rasterelektronenmikroskopisch untersucht.

In die Rasterelektronenmikroskopie wurden zunächst die in Tab. 10 genannten Katheter einbezogen. Dabei handelt es sich um die Katheter, die den höchsten chemischen und dynamisch-mechanischen Belastungen ausgesetzt waren (-044 C MC und -072 C MC), sowie um eine rein chemische Kontrolle (-072 C SK). Außerdem wurden eine vollständig unbelastete native Kontrolle sowie ein unbelastetes Katheterstück, bei dem artifiziell mittels Kanüle (Sterican® Standardkanüle Gr. 1, G20 x 1 ½ Zoll, 0,90 x 0,40 mm, gelb, B Braun, Melsungen, Deutschland) eine Perforation gesetzt wurde, untersucht. Letzteres sollte als Vergleich die zuvor aufgetretenen Perforationen simulieren.

Katheter	Chemische Belastung	Mechanische Belastung
-044 C MC	2,3% Glukose, 86 Tage	40.000 Flexionen
-072 C MC	2,3% Glukose, 86 Tage	80.000 Flexionen
-072 C SK	2,3% Glukose, 86 Tage	---
Loch	---	Artifizielle Perforation mittels Kanüle
Native Kontrolle	---	---

Tab. 10: Katheter, von denen Teilstücke rasterelektronenmikroskopisch untersucht wurden

Da die Katheterstücke im Ganzen zu groß für eine Untersuchung unter dem Rasterelektronenmikroskop gewesen wären, wurden sie, wie in Abb. 16 und Tab. 11 dargestellt, mit einem Einmal-Skalpell in kleinere, untersuchbare Abschnitte zurechtgeschnitten:

Name	Präparation	n =	Betrachtungsweise
a	Halbierung längs	2	Außenseite
b	---	1	Querschnitt
c	Halbierung längs	2	Innenseite
d	Halbierung längs	2	Außenseite
e	---	1	Querschnitt
f	Halbierung längs	2	Innenseite

Tab. 11: Übersicht über die Präparation der Katheterteilstücke zur REM und geplante Betrachtungsweise

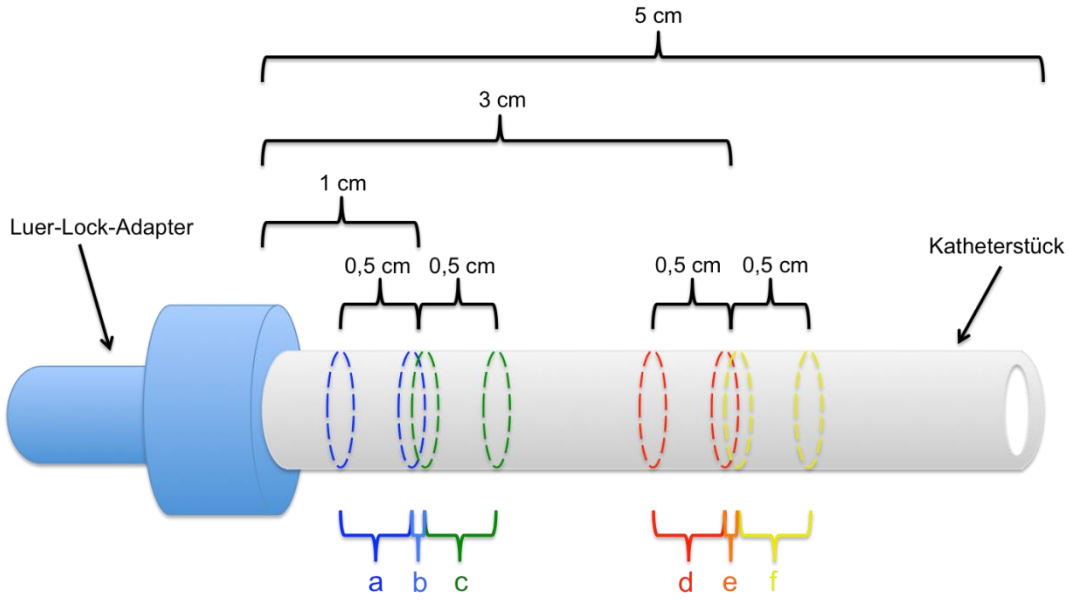

Abb. 16: Schematische Übersicht über die Probengewinnung für die Rasterelektronenmikroskopie

Um untersucht werden zu können, mussten die Katheterstücke zuvor jeweils auf den REM-Trägerplatten befestigt und danach einer Kathodenzerstäubung (engl. „sputtering") unterzogen werden. Diese sorgt für eine Leitfähigkeit des bestäubten Materials, welche es erst im REM untersuchbar macht.

In einem ersten Versuch, in den jeweils vorerst nur einige der Teilstücke einbezogen wurden, erfolgte die Fixierung mit Hilfe von conductive carbon adhesive tabs (Plano GmbH, Wetzlar, Deutschland) gefolgt von einem Sputtering mit Kohle über 3 x 60 Sekunden (SCD 030, Baltec Union, Balzers, Liechtenstein) (Abb. 17, Abb. 19).

Abb. 17: Mit Kohle gesputterte und auf einem Träger fixierte Katheterstücke

Bei der Untersuchung unter einem FEI XL 30 ESEM FEG SEM-Rasterelektronenmikroskop (FEI, Hillsboro, OR, USA; Abb. 18) unter Hochvakuum-Bedingungen bei einer Beschleunigungsspannung von 5 kV im Sekundärelektronen-Modus (SE-mode) fiel auf, dass

in dieser Konstellation eine zu hohe Aufladung des Materials eine zuverlässige Auswertung unmöglich machte. Daher erfolgte ein weiterer Versuch, bei dem nach der Befestigung mit Leit C (Plano GmbH, Wetzlar, Deutschland) ein Sputtering mit Gold über 3 x 60 Sekunden am Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) in Saarbrücken erfolgten. Die Fixierung mittels Leit C stellte sich allerdings als nicht zuverlässig heraus, sodass die Proben während des Transportes durcheinander gerieten und eine eindeutige Zuordnung zu den ursprünglichen Kathetern nicht mehr möglich war. Da somit alle bis dato zurechtgeschnittenen Teilstücke bereits genutzt worden waren, erfolgte ein erneuter Zuschnitt des verbliebenen Kathetermaterials zur Gewinnung neuer Proben (Abb. 20).

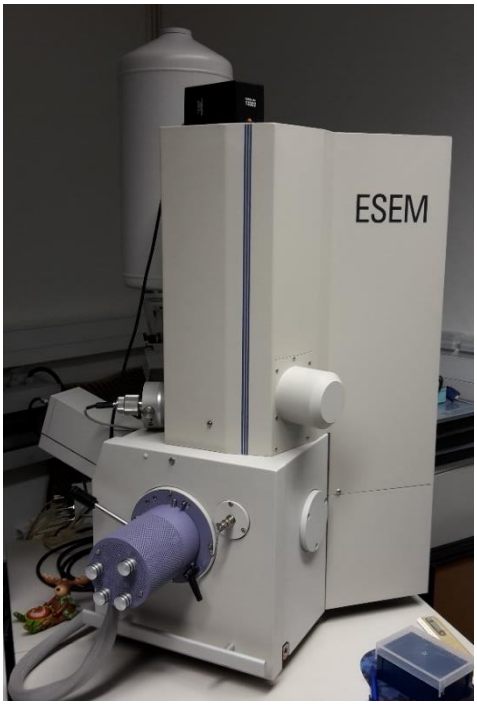

Abb. 18: Rasterelektronenmikroskopie

Abb. 19: Sputter

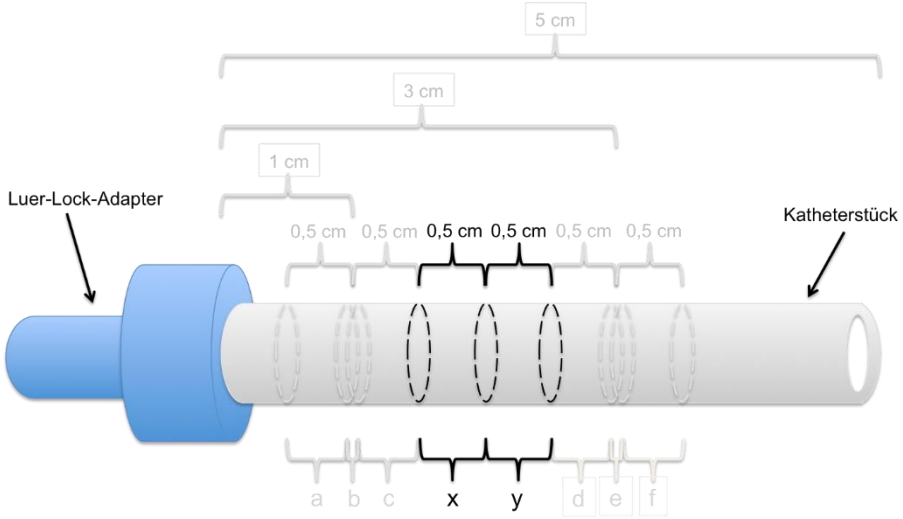

Abb. 20: Schematische Darstellung der Gewinnung weiterer Proben für die Rasterelektronenmikroskopie

Auch die Teilstücke x und y wurden durch einen Längsschnitt halbiert, sodass wieder je zwei untersuchbare Proben entstanden. Der artifiziell perforierte Katheter wurde dabei von den Untersuchungen ausgeschlossen, da dieser außer an der Einstichstelle unbelastet war und somit von weiteren Schnitten keine Ergebnisse zu erwarten waren.
Ein weiterer Versuch der Fixierung mit Leit C scheiterte erneut, sodass die Proben „x “ verworfen werden mussten.
Die verbliebenen Proben „y“ wurden dann mit einem Zwei-Komponenten-Silber-Epoxid-Kit (Plano GmbH, Wetzlar, Deutschland) auf den Trägern befestigt. Da diese Verbindung den erwünschten Halt bot, erfolgte daraufhin im IBMT ein Sputtering der Katheterteilstücke mit Gold über 3 x 60 Sekunden (SCD 005, Balzers Union, Balzers, Liechtenstein, Abb. 19). Die anschließende Untersuchung erfolgte wieder unter dem oben genannten Rasterelektronenmikroskop und unter denselben Hochvakuumbedingungen bei einer Beschleunigungsspannung von 5 kV im Sekundärelektronen-Modus (SE-mode).

3.2.4 Hochauflösende Auflichtmikroskopie

Da sowohl das Sputtering als auch die REM unter Vakuum-Bedingungen stattfinden, wurde zum Ausschluss dadurch entstandener Artefakte im Anschluss eine hochauflösende Lichtmikroskopie an einem bis dato unbehandelten Katheterstück durchgeführt. Diese wurde fachkundig an der Zahnklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes an einem VHX-5000 Digitalmikroskop (Keyence Deutschland GmbH, Neu-Isenburg, Deutschland) vorgenommen. Dazu wurde der unbehandelte Katheter wiederum längs halbiert und die so entstandenen Stücke unter sukzessive ansteigenden Auflösungen auf Risse, Materialdefekte und andere Artefakte untersucht.

4 Ergebnisse

Vorab gilt es anzumerken, dass es sich bei dieser Arbeit um eine reine Grundlagenarbeit handelt. Ziel war es, einen Anhalt dafür zu bekommen, woher die Materialschädigung der in der klinischen Nutzung befindlichen PD-Katheter kommen könnte. Der Großteil der im Folgenden aufgeführten Ergebnisse ist daher deskriptiv, statistisch relevante Resultate waren aufgrund des Versuchsaufbaus nicht zu erwarten.

4.1 Gasbildung

4.1.1 Menge der eingeschlossenen Gase

Die Menge der in den Kathetern eingeschlossenen Gase variierte stark (siehe Anh. Tab. 2). Beide untersuchten Kathetertypen haben einen Innendurchmesser von 2,6mm, die Katheterlänge unterscheidet sich nach Entfernung des perforierten proximalen Anteils aber deutlich: Während bei den Covidien-Kathetern etwa 39 cm zu bewertende Länge verblieb, waren dies bei den Joline-Kathetern etwa 43,5 cm. Zudem wurde der Katheter, der als Schnittkontrolle (-072 C SK) diente, regelmäßig gekürzt. Daher fiel der Entschluss, die Lufteinschlüsse in cm zu messen und in % der Gesamtlänge festzuhalten. Die Befüllungen erfolgten aus Praktikabilitätsgründen in unregelmäßigen Abständen von 2-5 Tagen. Dabei zeigte sich, dass eine längere Intervalldauer mit größeren prozentualen Lufteinschlüssen einherging (siehe Abb. 21)

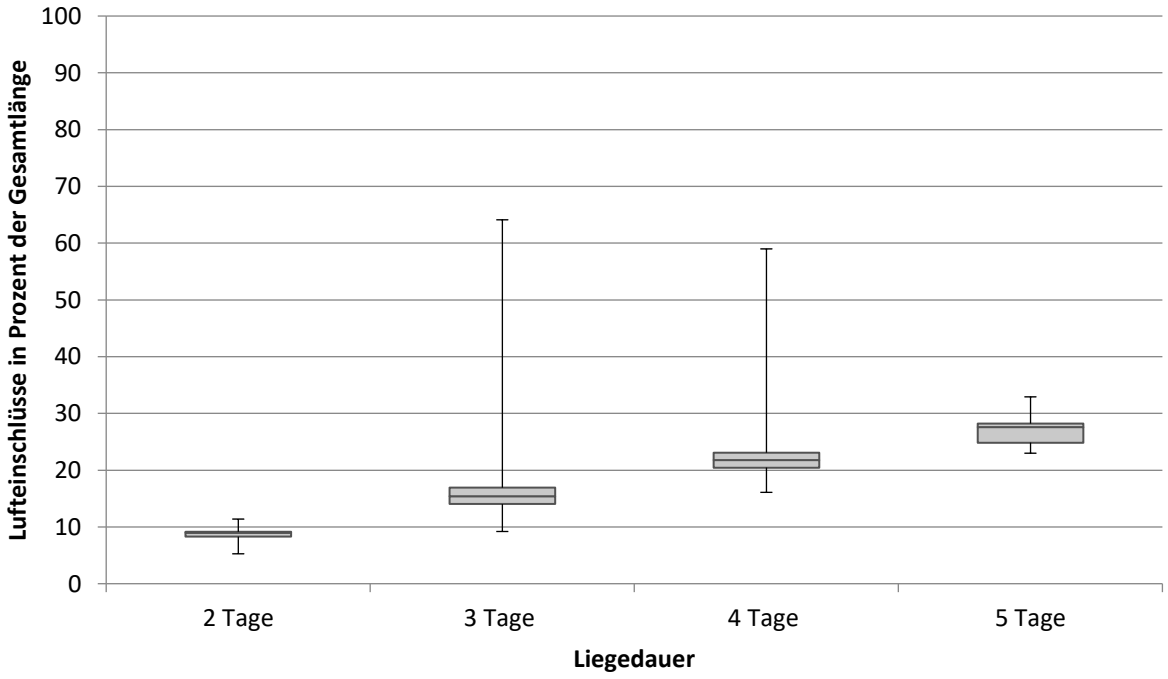

Abb. 21: Lufteinschlüsse in Prozent der Gesamtlänge des Katheters bei Lagerung über 2-5 Tage

Um auch diesen Störfaktor auszugleichen, erfolgen daher fortan alle Angaben in % der Gesamtlänge pro Tag. Unter vergleichbaren Bedingungen ergaben sich dabei für die Katheter schließlich die in Tab. 12 und Abb. 22 aufgeführten Werte.

Über alle Katheter gesehen, zeigte sich durchschnittlich eine Lufteinschlussmenge, die 5,39% der Katheterlänge pro gelagertem Tag entsprach. Die Durchschnittswerte der einzelnen Katheter zeigt Abbildung 23.

Katheter	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median
072C/CK	4,22	6,33	5,58	5,49
072C/CKH	5,49	7,59	6,47	6,33
072C/C	4,27	6,09	5,26	5,42
072C/C	4,49	6,84	5,57	5,56
072C/MC	3,42	21,37	6,29	5,50
072C/SK	2,63	8,77	5,11	5,20
18XC/MC	4,27	6,41	5,12	5,13
044C/MC	3,85	6,09	5,13	5,13
133J/MC	3,07	5,75	4,86	4,89
367J/MC	3,07	5,75	4,55	4,60

Tab. 12: Übersicht über die Verteilung der Lufteinschlüsse in % der Gesamtlänge des Katheters pro Tag

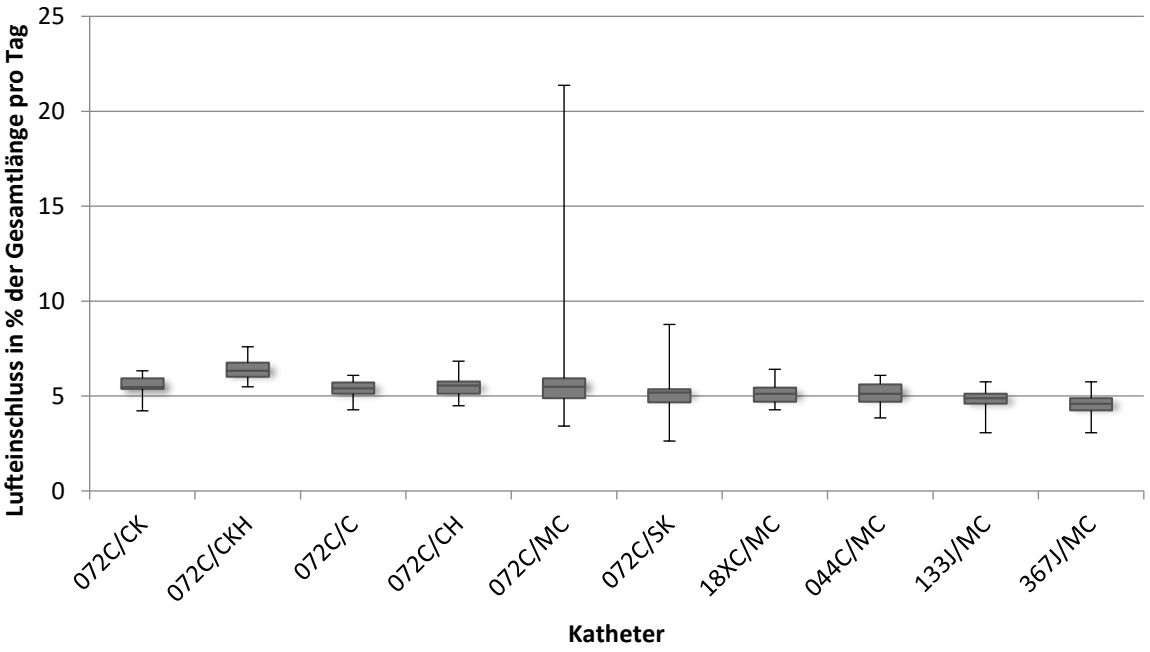

Abb. 22: Graphische Darstellung der Werte aus Tab. 12

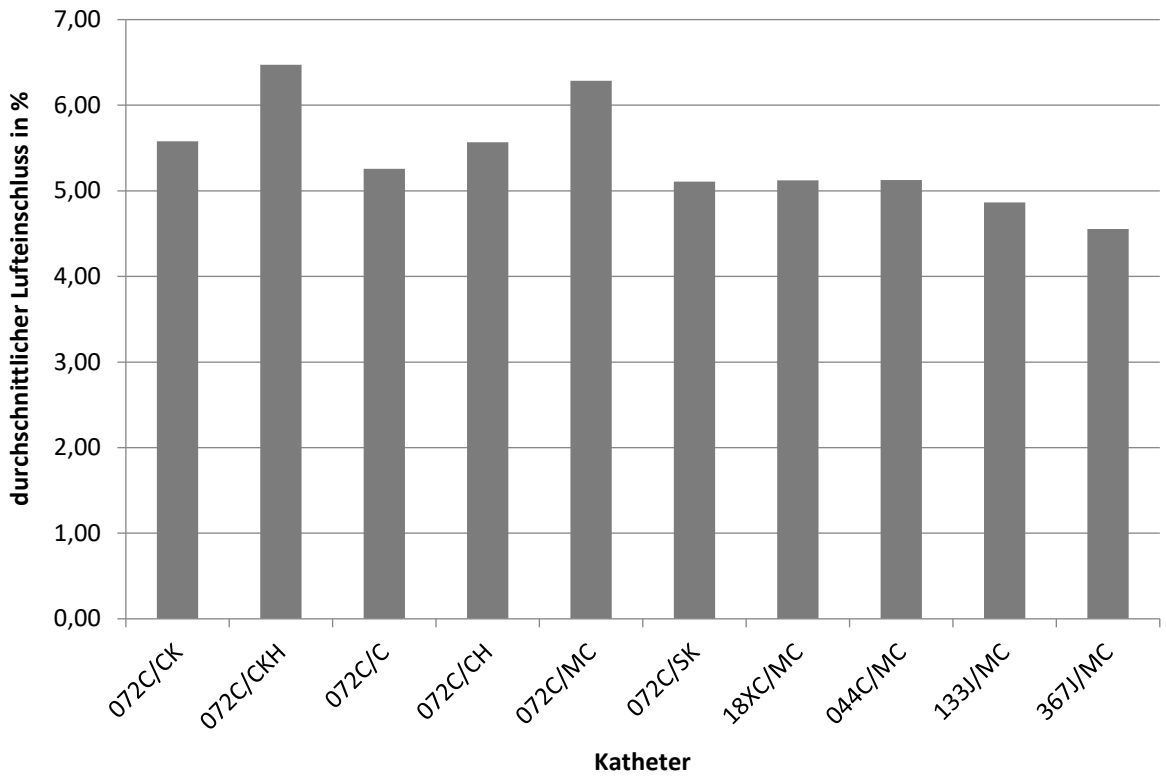

Abb. 23: Übersicht über die durchschnittlichen Lufteinschlüsse der verschiedenen Katheter in Prozent der Gesamtlänge pro Tag

Abb. 23 zeigt geringere Lufteinschlüsse in den Joline-Kathetern. Im Durchschnitt sind es hier 4,71 % gegenüber 5,56 % pro Tag bei den Kathetern der Firma Covidien. Aufgrund der geringen Menge getesteter Katheter lässt sich jedoch keine sichere Aussage darüber ableiten, ob es hier einen statistisch relevanten Unterschied zwischen den Produkten der beiden Hersteller gibt.

Auch die Frage, ob sich bei der Befüllung mit Sterofundin oder mit der Dialyselösung mehr Lufteinschlüsse bilden, kann aufgrund der kleinen Vergleichsgruppe nicht abschließend geklärt werden. Zumindest in unserem Versuch fielen die Lufteinschlüsse mit durchschnittlich 5,24% bei der Dialyselösung etwas geringer aus als beim Sterofundin mit 6,03 %.

4.1.1.1 Ergänzende Untersuchungen

Ähnlich verhält es sich bei der Frage, ob sich ein signifikanter Unterschied bei einer Befüllung mit entgasten Flüssigkeiten gegenüber der mit unbehandelten Pendants ergibt. Auch hier kann der vergleichsweise niedrigere Anteil von 4,99 % bei den entgasten vs. 5,49 % bei den nativen Flüssigkeiten allenfalls als Ansatz für weiterführende Testungen gewertet werden.

Etwas ausgeprägter zeigt sich der Unterschied zwischen den Gaseinschlüssen der liegend gelagerten Katheter und den hängend gelagerten Gegenstücken. Hier legen die durchschnittlich 4,6 % bei den liegend gelagerten Kathetern im Vergleich zu den 6,0 % bei den

hängend gelagerten die Vermutung nahe, dass bei vertikaler Lagerung deutlich mehr Gaseinschlüsse auftreten als bei horizontaler Lagerung.
Eindeutig hingegen zeigt sich das Bild bei der Lagerung der befüllten Katheter in anderen Flüssigkeiten. Hier gab es keinerlei Lufteinschlüsse, auch wenn die Luer-Lock-Adapter oberhalb der Oberfläche befestigt wurden.

4.1.2 Lokalisation der eingeschlossenen Gase

Um die Lokalisation möglicher Schwachstellen genauer eingrenzen zu können, erfolgte die Dokumentation der jeweiligen Katheterviertel, in denen Gasansammlungen gefunden worden waren (siehe Anh. Tab. 4). Im Durchschnitt waren 1,66 der Viertel ganz oder teilweise betroffen. Dabei gab es aber sehr unterschiedliche Ausprägungen. Während viele der Katheter insbesondere an einem ihrer Enden Gaseinschlüsse aufwiesen, die sich unterschiedlich weit in Richtung Kathetermitte zogen, gab es auch Katheter (z.B. 072C/MC) mit gänzlich diffusen Luftverteilungen. Hier zeigten sich dann kleinere Luftblasen über große Teile des Katheters verteilt (Abb. 24 und Abb. 25).

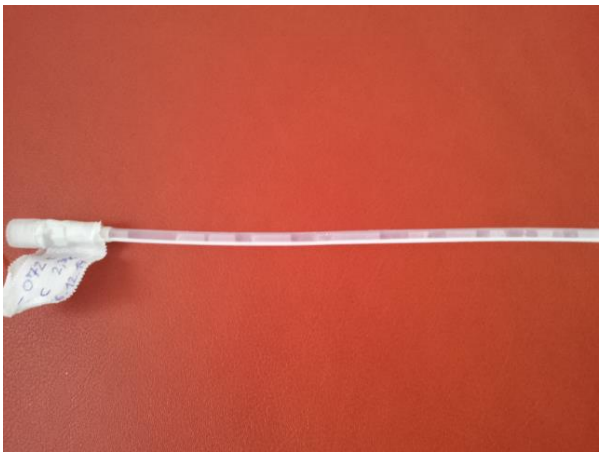

Abb. 24: Beispiele für die Verteilung der Gaseinschlüsse innerhalb des Katheters: Diffuse Verteilung vieler kleiner Gasblasen

Abb. 25: Beispiele für die Verteilung der Gaseinschlüsse innerhalb des Katheters: Singuläre große Gasansammlung am Katheterende

So ergab sich eine breite Varianz von durchschnittlich 1,08 betroffenen Vierteln bei den Kathetern 072C/CH und 072C/SK bis zu durchschnittlich 2,42 betroffenen Vierteln bei Katheter 044C/MC und sogar durchschnittlich 2,85 betroffenen Vierteln bei Katheter 072C/MC. Diese großen Differenzen resultieren unter anderem daraus, dass jeder Katheter eine Art Verteilungsmuster aufweist, bei dem bestimmte Viertel besonders häufig betroffen sind, während andere kaum Lufteinschlüsse aufweisen (siehe Abb. 26 und Anh. Tab. 5)

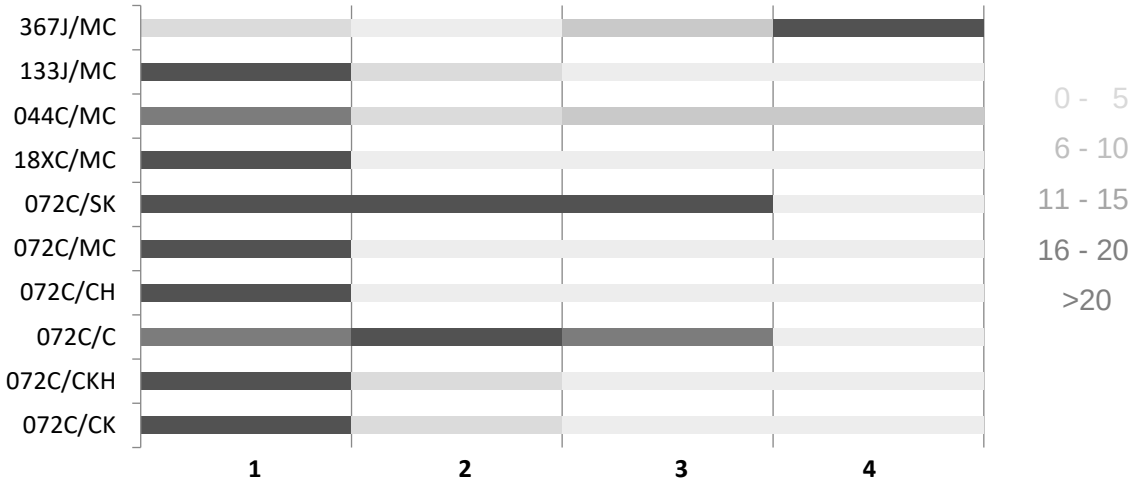

Abb. 26: Verteilungsmuster der Gaseinschlüsse in den verschiedenen Kathetern. Die Graufärbung zeigt an, wie häufig die jeweiligen Katheterviertel beim entsprechenden Katheter innerhalb der 26 durchgeführten Beobachtungen von Gaseinschlüssen (mit-)betroffen waren

Primär fällt dabei eine Häufung der Lufteinschlüsse, insbesondere im ersten Viertel, also am distalen Katheterende, ins Auge, welches ja mit der Originalverschlusskappe verschlossen war. Abbildung 27 zeigt, dass das erste Viertel in über 80% der Fälle zumindest mitbetroffen war. In 45% der Fälle fanden sich die Lufteinschlüsse sogar ausschließlich im ersten Viertel. Ausnahmen bilden hier die Katheter 044C/MC und 072C/C, die ein etwas diffuseres Verteilungsmuster aufweisen. Ein gänzlich entgegengesetztes Verteilungsmuster weist Katheter 367J/MC auf, welcher insbesondere im vierten, also dem proximalen Viertel, Lufteinschlüsse zeigte.

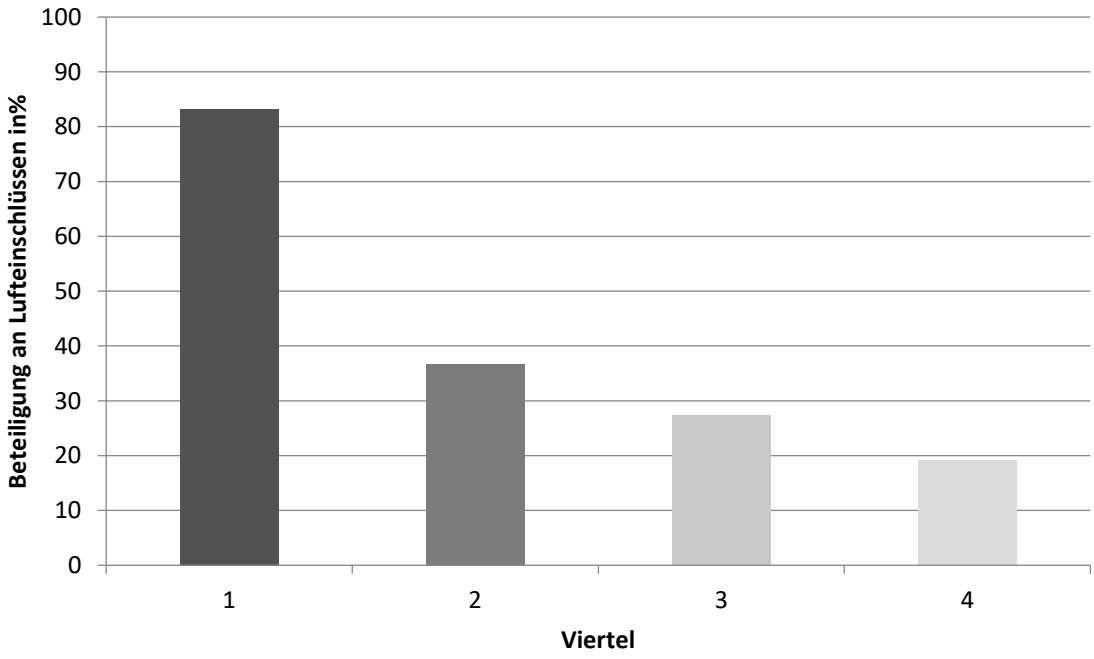

Abb. 27: (Mit-)Beteiligung der Katheterviertel im Rahmen aller Beobachtungen bei allen untersuchten Kathetern in Prozent

Vergleicht man die Versuchsergebnisse bezüglich der Füllungen mit Sterofundin bzw. Dialyselösung und bezüglich der Hersteller Covidien und Joline, so ergibt sich dabei, dass die Katheter mit Sterofundinfüllung sowie die des Herstellers Covidien mehr Lufteinschlüsse in den proximaleren Vierteln aufweisen als die jeweilige Vergleichsgruppe (siehe Abb. 28 und 29, Anh. Tab. 6). Eine Regel lässt sich hieraus aufgrund der geringen Fallzahlen aber nicht ableiten.

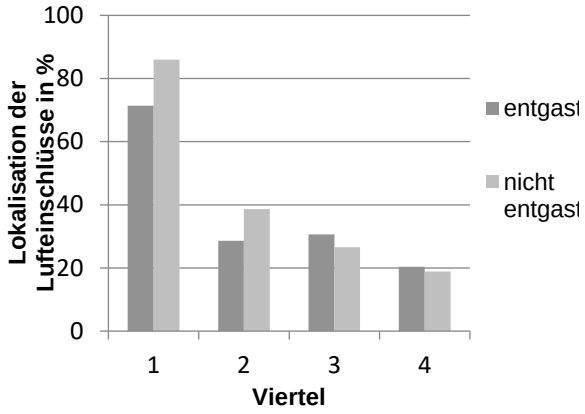

Abb. 28: Vergleich der Lokalisation der Gaseinschlüsse in Bezug auf die Hersteller: Die Katheter des Herstellers Covidien zeigten vermehrte Gaseinschlüsse in den proximalen Katheteranteilen

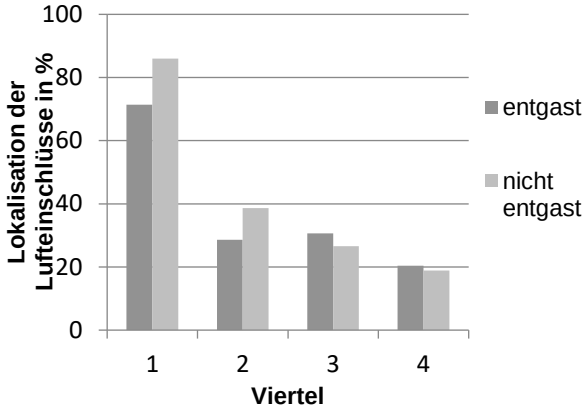

Abb. 29: Vergleich der Lokalisation der Gaseinschlüsse in Bezug auf die Füllungslösung: Die mit Sterofundin gefüllten Katheter zeigten vermehrte Gaseinschlüsse in den proximalen Katheteranteilen

Auch der Vergleich der Luftlokalisation bei der Katheterbefüllung mit entgasten bzw. nativen Flüssigkeiten lässt aufgrund der Anzahl der getesteten Katheter keine klare Aussage zu (siehe Abb. 30, Anh. Tab. 9). Die erhobenen Daten weisen auf eine im Vergleich zu den entgasten Flüssigkeiten vermehrte Ansammlung von Luft bei nicht entgasten Flüssigkeiten in den distalen Vierteln hin. Allerdings haben auch die entgasten Flüssigkeiten hier ihr Maximum, jedoch etwas weniger ausgeprägt.

Eindeutig ist hingegen erneut das Ergebnis bei den Lagerungen eines Katheters in Flüssigkeit. Hier konnten keinerlei Lufteinschlüsse nachgewiesen werden, sodass auch ihre Lokalisationen nicht erhoben werden konnten.

Ähnlich verhält es sich bei der Betrachtung des Vergleichs zwischen hängend und liegend gelagerten Kathetern (Abb. 31 und Anh. Tab. 7): Hier zeigt sich bei den hängend gelagerten Kathetern eine vermehrte Ansammlung in den distalen Vierteln. Dies würde vermehrt am oberen Ende auftretenden Luftansammlungen entsprechen. Insgesamt weisen aber auch die liegend gelagerten Katheter einen Großteil der Gaseinschlüsse in diesem Bereich auf.

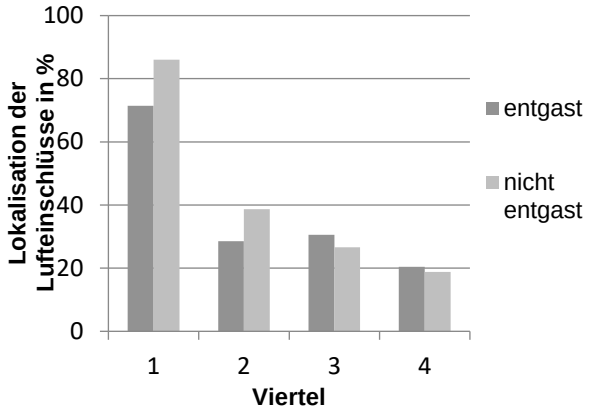

Abb. 30: Vergleich der Lokalisation der Gaseinschlüsse bei der Befüllung mit entgasten und nicht entgasten Flüssigkeiten: Es zeigt sich eine höhere prozentuale (Mit-)Beteiligung der distalen Viertel bei den Kathetern, die mit entgasten Flüssigkeiten befüllt waren, und eine höhere Mitbeteiligung der proximalen Viertel bei den mit nicht-entgasten Flüssigkeiten gefüllten Kathetern.

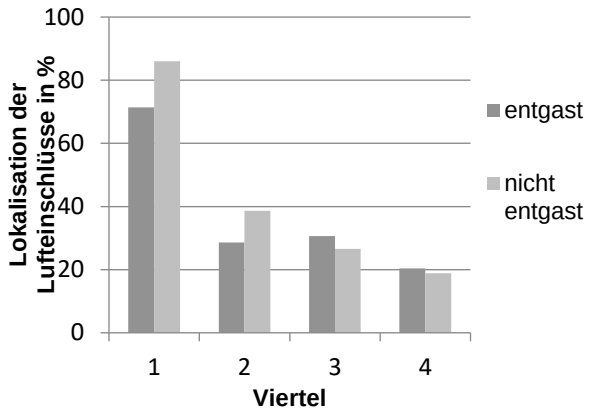

Abb. 31: Vergleich der Lokalisation der Gaseinschlüsse bei hängend und liegend gelagerten Kathetern: Es zeigt sich eine höhere prozentuale (Mit-)Beteiligung der distalen Viertel bei den Kathetern, die liegend gelagert wurden, und eine höhere Mitbeteiligung der proximalen Viertel bei den hängend gelagerten Kathetern

4.1.3 Zusätzliche Dichtigkeitsprüfung eines einzelnen Katheters

Wie bereits oben erwähnt, zeigte der mit Sterofundin gefüllte und in Sterofundin gelagerte Katheter 072C/CK keinerlei Lufteinschlüsse. Die anschließende Testung des Katheters auf eine Undichtigkeit für Flüssigkeiten durch eine Befüllung mit Eosin zeigte keinerlei Austritt des roten Farbstoffes aus dem Katheter und ergab somit keinen Hinweis auf eine Undichtigkeit für Flüssigkeiten. Auch die anschließende Lagerung des Eosin-gefüllten Katheters auf Filterpapier an der Luft ergab keine Rotfärbung des Papiers und somit keinen Anhalt für den Austritt des Farbstoffes. Hier konnten allerdings erneut Lufteinschlüsse an den typischen Lokalisationen nachgewiesen werden (Siehe Abb. 32)

Abb. 32: Ein mit Eosin gefüllter Katheter, der nach Lagerung an der Luft ebenfalls Lufteinschlüsse zeigt. Das darunter befindliche Papier zeigt aber keine Hinweise für einen Austritt des roten Farbstoffs

4.2 Druckversuch

Nach der chemischen und ggf. mechanischen Belastung erfolgte zunächst eine intraluminale Druckerhöhung. Ein Flüssigkeitsaustritt, wie er bei den geschädigten Kathetern der Patienten auftrat, konnte dabei in keinem Fall nachgewiesen werden (siehe Abb. 34). Auch sonst zeigten sich keine Auffälligkeiten. Lediglich das Katheterstück des Katheters 072C/MC, welches zuvor 80.000 Mal geknickt worden war, wies eine Materialschwächung auf, die sich in einem Aufballonieren des Katheters zeigte (Abb. 33).

Abb. 33: Aufballonieren des chemisch vorbelasteten und dynamisch-mechanisch durch 80.000 Flexionen geschädigten Katheterteilstücks des Katheters -072C7MC

Abb. 34: Flüssigkeitsaustritt bei einem artifiziell mittels Kanüle geschädigten Katheter

4.3 Mikroskopie

In der Auflichtmikroskopie zeigten sich bei keinem der Katheter relevante Veränderungen, weder in der 10fachen noch in der 25fachen Auflösung. Auch das Befüllen mit Methylen-Blau (Abb. 35) und der damit einhergehende Kontrastgewinn zeigten keinerlei relevante Schädigung (vergl. Abb. 36) des Kathetermaterials. Lediglich geringe äußere Oberflächenveränderungen, die am ehesten auf das Handling zurückzuführen sind, konnten nachgewiesen werden (Abb. 37).

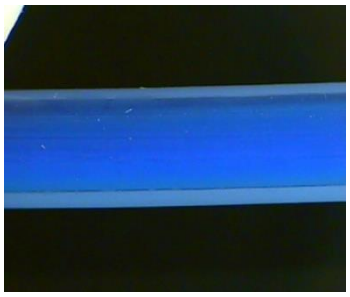

Abb. 35: Ein mit Methylenblau gefüllter Katheter mit unauffälligen Wandstrukturen

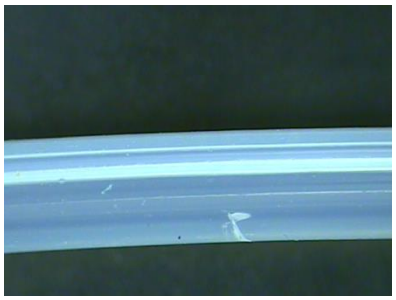

Abb. 36: Artifiziell mittels Kanüle geschädigter Katheter

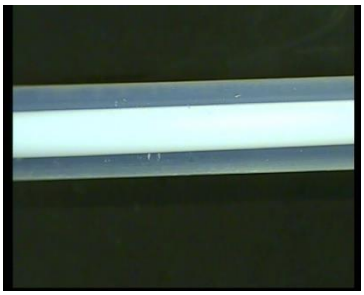

Abb. 37: Oberflächliche Schädigung eines Katheters an der Außenseite

4.4 Rasterelektronenmikroskopie

Da aus technischen Gründen eine Testung des artifiziell geschädigten Katheters nicht möglich war, wurden in die letztendliche Untersuchung nur die mit „y“ benannten Katheterstücke folgender 4 Katheter einbezogen. Tabelle 13 zeigt noch einmal die zuvor stattgehabten chemischen bzw. mechanischen Belastungen auf:

Nr.	Katheter	Chemische Belastung	Mechanische Belastung
1	Native Kontrolle	Keine	Keine
2	072C/MC	Gluc. 2,3%, 86 Tage	80000 Flexionen
3	072C/SK	Gluc. 2,3%, 86 Tage	Keine
4	044C/MC	Gluc. 2,3%, 86 Tage	40000 Flexionen

Tab. 13: Zusammenfassung der stattgehabten Belastungen der in die REM einbezogenen Katheterstücke

Da die y-Teilstücke jeweils längs halbiert worden waren, wurden also insgesamt 8 Teilstücke untersucht. Von jedem der 4 Katheterstücke wurde je eine Innen- und eine Außenansicht angefertigt.
In der Rasterelektronenmikroskopie konnten insgesamt 4 verschiedene auffällige Strukturen an den Katheteroberflächen beobachtet werden:

1. Risse (Abb. 38):
   In Längsrichtung verlaufende Risse zeigten sich bei allen Kathetern sowohl auf der Innen- als auch auf der Außenseite.

2. Ablagerungen (Abb. 39):
   Die hier gezeigten Ablagerungen zeigten sich an den Innenseiten der Katheter 044C/MC sowie 072C/SK, beide waren zuvor mit Dialyselösung chemisch behandelt worden. An

sämtlichen Katheteraußenseiten sowie der Innenseite des Katheters 072C/MC, welcher ebenfalls mit Dialyselösung chemisch belastet worden war, und der nativen Kontrolle, welche zuvor keinerlei chemischer Belastung unterzogen worden war, zeigten sich keine derartigen Ablagerungen

3. Kornfeldmuster (Abb. 40):
   Das hier gezeigte Muster zeigte sich an den Außenseiten der nativen Kontrolle und des Katheters 072C/SK. Auf sämtlichen Innenseiten sowie den Außenseiten der beiden anderen Katheter waren sie nicht zu finden.

4. Schuppenstrukturen (Abb. 41):
   Diese auffälligen Strukturen zeigten sich auf den Außenseiten der Katheter 072C/MC und 044C/MC, also den beiden Kathetern, die der dynamisch-mechanischen Belastung unterzogen worden waren. Auf sämtlichen Innenseiten sowie den Außenseiten der beiden nicht dynamisch-mechanisch belasteten Kathetern waren sie nicht zu finden.

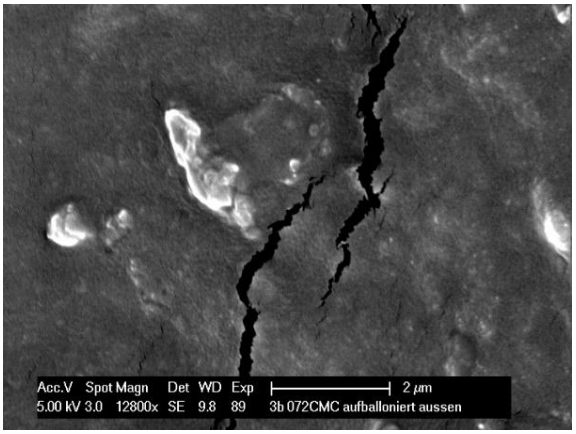

Abb. 38: Strukturen auf den Katheterwänden in der REM-Darstellung: Risse

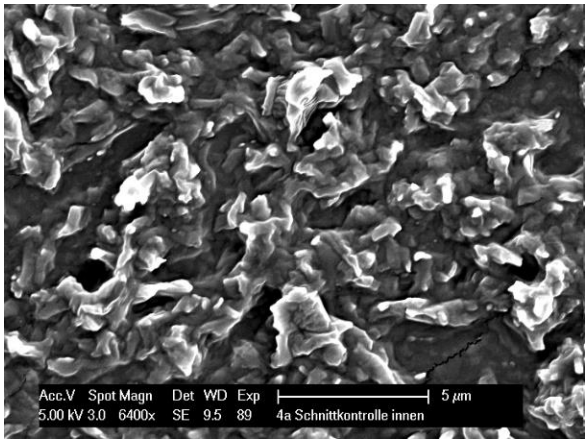

Abb. 39: Strukturen auf den Katheterwänden in der REM-Darstellung: Ablagerungen

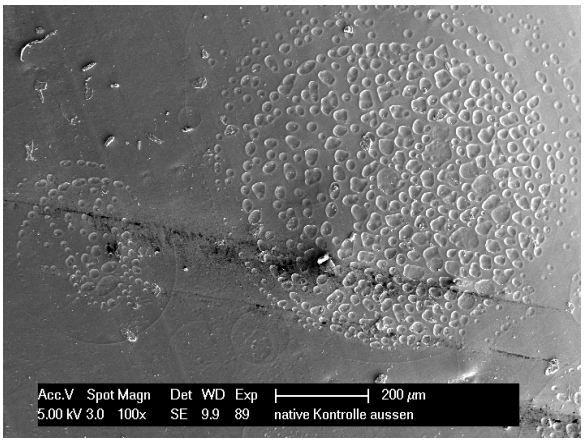

Abb. 40: Strukturen auf den Katheterwänden in der REM-Darstellung: Kornfeldmuster

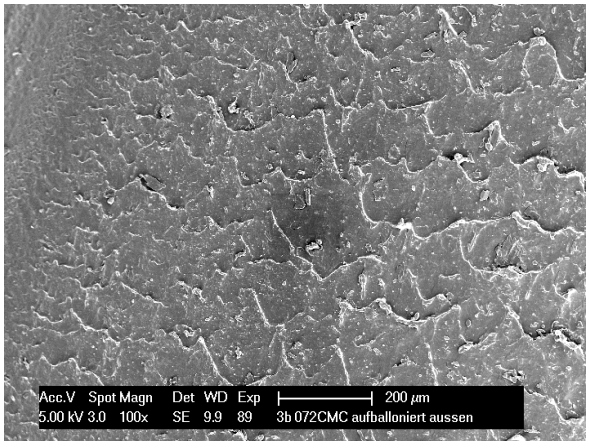

Abb. 41: Strukturen auf den Katheterwänden in der REM-Darstellung: Schuppenstrukturen

Katheter	Teilstück	Risse	Ablagerungen	Kornfeldmuster	Schuppen
Kontrolle	Y, innen	✔	✘	✘	✘
	Y, außen	✔	✘	✔	✘
072C/MC	Y, innen	✔	✘	✘	✘
	Y, außen	✔	✘	✘	✔
072C/SK	Y, innen	✔	✔	✘	✘
	Y, außen	✔	✘	✔	✘
044C/MC	Y, innen	✔	✔	✘	✘
	Y, außen	✔	✘	✘	✔

Tab. 14: Überblick über die auf den einzelnen Katheterstücken sichtbaren Strukturen

4.5 Hochauflösende Auflichtmikroskopie

Um die Auswirkungen der Präparation und der Rasterelektronenmikroskopie selbst auf die Katheter abschätzen zu können, erfolgte abschließend eine Untersuchung einer nativen Kontrollprobe unter einem hochauflösenden Auflichtmikroskop. Auch hier ließen sich die Risse (Abb. 42) sowie Kornfeldmuster (Abb. 43) nachweisen. Die Risse zeigten sich hier allerdings quer verlaufend. Ablagerungen und die Schuppenstrukturen waren in dieser Untersuchung nicht nachweisbar.

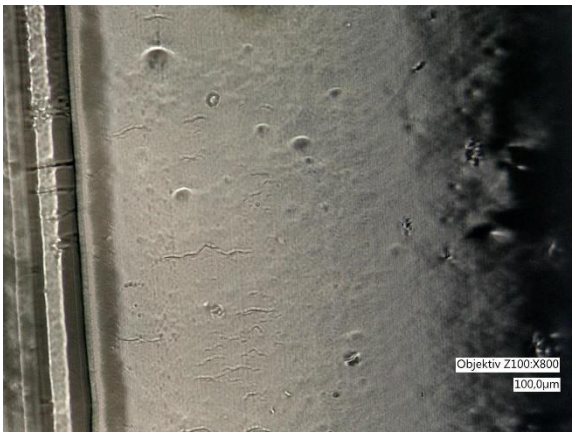

Abb. 42: Darstellung der Risse in der hochauflösenden Auflichtmikroskopie

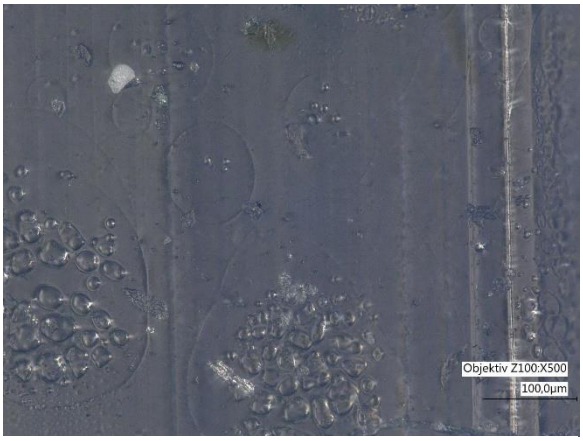

Abb. 43: Darstellung der Kornfeldmuster in der hochauflösenden Auflichtmikroskopie

5 Diskussion

Zu Beginn muss erneut darauf hingewiesen werden, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Grundlagenarbeit handelt. Alle hier diskutierten Ergebnisse beziehen sich auf die vorher genannten orientierenden Versuche. In den allermeisten Fällen ist die Menge der gewonnenen Daten nicht ausreichend, um eine statistische Aussage über relevante Unterschiede zu treffen oder die Ergebnisse verallgemeinern zu können. Die gewonnen Erkenntnisse sind lediglich hinweisend und können als Ausgangspunkt für die weitere Materialforschung an PD-Kathetern dienen.

5.1 Chemische Belastung

Die chemische Belastung durch die glukosehaltige Dialyseflüssigkeit, der die Katheter in unseren Versuchen ausgesetzt waren, zeigten sowohl im Drucktest als auch in der Mikroskopie keinerlei Auffälligkeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auffällig erscheinen lediglich die Ablagerungen, die in der Rasterelektronenmikroskopie an der luminalen Seite von zwei der drei mit Dialyselösung behandelten Katheter aufzufinden waren. Diese könnten tatsächlich Glukoseablagerungen entsprechen. Ein relevanter Einfluss der Dialyselösung auf das Material konnte aber auch in der REM nicht dargestellt werden. Somit konnte in unserem Versuchsaufbau keinerlei Schädigung des Materials durch darin befindliche Dialyseflüssigkeit nachgewiesen werden. Ergänzend zu Braun et al. [1] kann also konstatiert werden, dass analog zu Chemotherapeutika auch durch im Katheterlumen befindliche Dialyselösung keine Schwächung des Silikonkatheter-Materials erfolgt.

Kritisch anzumerken ist dabei sicherlich, dass wir zwar mit potenziell aggressiverer Dialyselösung gearbeitet haben, als sie üblicherweise in der Realität genutzt wird, jedoch betrug der Untersuchungszeitraum nur knapp 3 Monate. Dies entspricht normalerweise nicht einmal annähernd der Liegedauer eines implantierten PD-Katheters. Um einen strukturschädigenden Einfluss der Dialyselösung auf die Katheter sicher ausschließen zu können, wäre sicherlich eine realitätsnähere Untersuchung notwendig. Eine solche Langzeitstudie müsste sich dann über mehrere Jahre erstrecken, um der tatsächlichen Verweildauer der implantierten Katheter nahezukommen.

Selbstverständlich repräsentieren die hier aufgeführten Testungen auch nur einen kleinen Teil der möglichen chemischen Belastungen, denen ein Peritonealdialyse-Katheter während jahrelanger Nutzung ausgesetzt ist. Denkbar sind beispielsweise Schädigungen durch Klebstoffe, die im Rahmen von Fixierungen des Katheters mittels Pflaster auf der Haut an das

Material gelangen. Zudem sind auch mögliche Schädigungen durch Körperpflege- oder Reinigungsprodukte denkbar, was bereits durch Guiserix [5] vermutet wurde.
Im Hinblick auf die These dieser Arbeit stellt sich bei chemischer Belastung im Allgemeinen allerdings auch die Frage, ob allein hierdurch eine punktuelle Schädigung eines Katheters immer an derselben Lokalisation, wie sie bei den Dialysepatienten aufgetreten ist, wahrscheinlich ist, oder ob nicht eher eine flächige Degeneration oder punktuelle Schädigungen an unterschiedlichen Lokalisationen zu erwarten wären.

5.2 Dichtigkeitsprüfung

Die untersuchten Katheter wiesen ausnahmslos Lufteinschlüsse auf. Dies ist eine Erkenntnis, die bisher nicht konstatiert wurde. Die Lufteinschlüsse zeigten sich unabhängig davon, von welchem Hersteller (Covidien oder Joline) die Katheter stammten und welchem Belastungsregime sie unterzogen wurden, also mit welcher der beiden Flüssigkeiten (Sterofundin oder Dialyselösung) sie gefüllt wurden. Die in unseren Versuchen beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Herstellern sind aufgrund der geringen Menge der untersuchten Katheter nicht sicher relevant und können allenfalls eine Grundlage für weitere Untersuchungen bieten. Ebenso verhält es sich bei den vermeintlichen Unterschieden zwischen Sterofundin und Dialyselösung. Auch diese können nicht als statistisch relevant angesehen werden.

Sicher hingegen scheint, dass die Gasbildung oder -aufnahme ein schleichender Prozess ist, da die Größe der Einschlüsse, also das Volumen des Gases, mit längerer Liegedauer zunimmt. Eine endogene Gasbildung scheint durch unsere Versuche mit entgasten Flüssigkeiten unwahrscheinlich. In jedem Fall liefern sie augenscheinlich allenfalls einen marginalen Anteil der gesamten Gasmenge. Die durch die Behandlung im Ultraschallbad entgasten Flüssigkeiten wiesen zwar durchschnittlich etwas geringer ausfallende Lufteinschlüsse auf, aufgrund der wenigen Befüllungen mit entgaster Flüssigkeit lässt sich hier aber ebenfalls keine statistische Relevanz gewährleisten.

Es stellt sich damit die Frage, wie die Gase in den Katheter kamen und ob, beziehungsweise welche Kommunikation der Katheter mit der Außenwelt hat. Die Katheter wurden niemals in ausgetretener Flüssigkeit aufgefunden. Auch die Befüllung mit Eosin und die Lagerung auf Filterpapier zeigte keinen Austritt des roten Farbstoffes. Bei der anschließenden Lagerung in Sterofundin konnte ebenfalls kein Übertritt der Flüssigkeiten beobachtet werden: Das Eosin verblieb im Katheter, das umgebende Sterofundin zeigte sich nicht angefärbt. Da Eosin-Moleküle deutlich größer als beispielsweise Natrium sind, ist dies natürlich auf molekularer

Ebene kein Beweis dafür, dass es keinerlei Diffusion mit konsekutivem Flüssigkeitsaustritt gibt, es erscheint dennoch unwahrscheinlich.
Eine Durchlässigkeit für Gase erscheint unseres Erachtens deutlich wahrscheinlicher. Über Verdunstung und die daraus folgende Akkumulation von Gasen wären die intraluminalen Gasansammlungen erklärbar. Hierfür muss allerdings eine Kontaktfläche zur Gasphase, also zur Umgebungsluft bestehen. Unklar ist hierbei jedoch, ob die Katheterwände selbst oder die Verschlussklappen die Kommunikation mit der Außenwelt ermöglichen. Prinzipiell gab es vermehrte Ansammlungen an den Enden des Katheters, also im Bereich der Konnektoren und Verschlusskappen. Bei den hängend gelagerten Kathetern entsprach dies insbesondere dem oben befindlichen Katheterende, sodass man annehmen kann, dass sich auch im Katheterlumen Gase, die durch Verdunstung entstehen, an die Flüssigkeitsoberfläche begeben. Auf der anderen Seite zeigten sich auch Luftansammlungen in den mittleren Vierteln des Katheters, die sich durch die Therorie von luftdurchlässigen Verschlusskappen und Konnektoren nur schwer erklären ließen. Zudem zeigten sich bei der Lagerung der Katheter in Flüssigkeiten keinerlei Lufteinschlüsse, obwohl die Katheterenden jeweils an der Luft gelagert wurden. Obwohl ein Eindringen von Luft von oben nach unten in den in Flüssigkeit liegenden Katheter selbstverständlich nicht zu erwarten ist, wäre hier dennoch eine Verdunstung innerhalb des Katheterlumens vorstellbar, die ebenfalls in Gaseinschlüssen resultiert hätte. Lediglich eine gleichzeitige Durchlässigkeit der Katheterwände für Flüssigkeiten mit niedermolekularen Inhaltsstoffen (Sterofundin) von außen nach innen würde hier bei undichten Konnektoren das Versuchsresultat erklären. Dies scheint, wie zuvor bereits erläutert, aber eher unwahrscheinlich. Ebenfalls ungewöhnlich wäre in diesem Fall, dass dann alle getesteten Konnektoren, also sowohl die mitgelieferten Originalverschlüsse von Covidien und Joline als auch die Luer-Lock-Adapter, für Gase undicht sein müssten.

Unserer Ansicht nach am wahrscheinlichsten erscheint daher eine Undichtigkeit der Katheterwände für Gase, über die mittels Verdunstung ein Austausch mit der Umwelt erfolgen kann. Bei der Lagerung in Flüssigkeit käme es zu keiner Verdunstung, da es innerhalb des Katheters keine Flüssigkeitsoberfläche gäbe. Somit bestünde auch kein Kontakt zu einer mit Dampf ungesättigte Gasphase, sodass keine Verdunstung stattfinden kann.
Interessant wäre es sicherlich, in einem Folgeversuch die Lufteinschlüsse selbst zu untersuchen, um ihre Beschaffenheit zu erfahren, beispielsweise mittels Gaschromatographie oder Massenspektrometrie. So könnte festgestellt werden, ob es sich dabei um Umgebungsluft, Wasserdampf oder ein gänzlich anderes Gas handelt.

5.3 Mechanische Belastung

Die isolierte statisch-mechanische Belastung zeigte sowohl im Druckversuch als auch in der Mikroskopie keinerlei relevante Schädigung der Katheterstruktur, insbesondere nicht im Sinne einer lokalen Perforation. Kritisch anzumerken ist hierbei allerdings, dass der statische Verbleib in der geknickten Position mit 4-18 Tagen sicherlich nicht hinreichend lang war und vermutlich nicht der Belastung im realen Leben entspricht, bei der erfahrungsgemäß viele Patienten den Katheter gefaltet oder gerollt an ihrer Bauchhaut fixieren, ihn zur nächsten Dialyse aber wieder lösen und anschließend erneut befestigen.

Anders verhält es sich bei den dynamisch-mechanisch belasteten Kathetern: Ein Teilstück des Katheters 072C/MC, welches 80.000 Mal an derselben Stelle geknickt wurde, zeigte im Druckversuch ein Aufballonieren und somit eine Aufweichung der Struktur. Dies entspricht allerdings der doppelten Anzahl an Flexionen, die für einen 10 Jahre lang in situ befindlichen Katheter über seine gesamte Einlagedauer zu erwarten sind. Die Katheterstücke, die lediglich 40.000 Mal geknickt wurden, zeigten im Druckversuch keine derartige Strukturschädigung. Sie scheinen also der von uns berechneten mechanischen Belastung über eine 10-jährige Liegedauer im Hinblick auf Flexionen standzuhalten. Denkbar wäre hier sicherlich auch ein Berechnungsfehler. Da der Katheter aber im klinischen Alltag üblicherweise nur ein Mal pro Tag an das Dialysegerät angeschlossen bzw. diskonnektiert wird, erscheinen die angenommenen 10 Flexionen pro Tag allerdings realistisch.
Kritisch anzumerken gilt es hierbei außerdem, dass alle Katheter im dynamisch-mechanischen Test zuvor auch chemisch mit Dialyselösung belastet worden waren. Eine sichere Zuordnung der Schädigung ausschließlich zur dynamisch-mechanischen Belastung ist daher nicht möglich. Eine Schädigung durch die Kombination der beiden Versuche ist ebenso denkbar. Dennoch erscheinen diese Ergebnisse kongruent zu den Funden von Braun et al. [1] sowie Busch et al. [2], die eine höhere Anfälligkeit für dynamisch-mechanische Belastungen bei längerer Liegedauer von zentralvenösen Silikon-Kathetern nachweisen konnten, auch wenn sich die Belastungsqualitäten (klinischer Gebrauch vs. Zug vs. Abknickung) grundsätzlich unterscheiden. Die so gefundene strukturelle Schädigung, die sich über ca. 1 cm Länge und die volle Zirkumferenz des Katheters erstreckt, entspricht in ihrer Beschaffenheit allerdings nicht der punktuellen Perforation, die bei den Kathetern der Patienten in der PD-Ambulanz aufgefallen war. Eine Erklärung für die Entstehung dieser Läsionen bietet dieser Versuch also nicht.

In der Rasterelektronenmikroskopie zeigten ausschließlich die dynamisch-mechanisch und zuvor chemisch belasteten Katheter an der Außenseite ein Schuppenmuster. Dieses könnte

oberflächlichen Abscherungen durch den Knickvorgang mittels Metallstange entsprechen. An den nicht derart belasteten Kathetern, wie beispielsweise der nativen Kontrolle, konnten diese Veränderungen nicht gefunden werden. Ebenso wenig waren sie in der hochauflösenden Auflichtmikroskopie zu sehen. Diese Strukturveränderungen zeigten sich zwar lokal begrenzter als die im Druckversuch dargestellte Aufweichung eines gesamten Wandabschnittes, bieten für sich allein aber auch keine Erklärung für die punktuelle Katheterschädigung, die in der PD-Ambulanz beobachtet werden konnte.
Auch wenn diese Ergebnisse aufgrund der geringen Mengen an untersuchten Kathetern sicherlich nicht zu verallgemeinern sind, zeigen sie doch eindeutig, dass eine Schädigung des Materials durch mechanische Kräfte möglich ist. Somit erscheint eine mechanische Belastung als Ursache für die aufgetretenen Schädigungen auch weiterhin möglich.

In unseren Versuchen wurde exemplarisch nur eine Art der mechanischen Belastung durchgeführt. Darüber hinaus existieren weitere Arten des mechanischen Stresses wie beispielsweise Scher-, Rotations- und Zugkräfte, wie sie Braun et al [1] angewandt haben. Diese Stressqualitäten wurden in unseren Untersuchungen nicht berücksichtigt. Auch hier könnten weitere Untersuchungen genauere Aufschlüsse über mögliche Schädigungsmechanismen geben. Denn auch im klinischen Alltag sind Katheter wohl selten isolierten Knick- oder Zugbewegungen ausgesetzt, sondern häufig einer Kombination aus verschiedenen Stressqualitäten.

5.4 Mögliche andere Ursachen

Selbstverständlich konnten in unseren Versuchen nicht alle potenziell schädigenden Einflüsse auf Peritonealdialyse-Katheter untersucht werden. Es verbleiben, wie bereits erwähnt, noch etliche weitere mögliche Formen der mechanischen oder aber auch chemischen Schädigung. Eine zusätzlich denkbare Ursache für das Auftreten der punktuellen Perforationen ist natürlich auch ein Fehlhandling durch den Patienten, das Personal in der PD-Ambulanz oder durch den Chirurgen im Rahmen der Implantation. Gegen ein Fehlhandling im Rahmen der Implantation sprechen sicherlich die sehr unterschiedlichen Zeitpunkte des Auftretens der Defekte, sowie die Tatsache, dass im fraglichen Zeitraum am UKS weder das OP-Verfahren noch die Operateure gewechselt haben. Würde man von einer Schädigung im Rahmen der Implantation ausgehen, würde man hier also vielmehr erwarten, dass bei einem hochgradig standardisierten Operationsverfahren alle Katheter eine Schädigung erfahren würden und diese bereits ab dem Zeitpunkt der Implantation sichtbar und möglicherweise auch symptomatisch wäre.

Fehlhandling durch den Patienten selbst oder das medizinische Personal hingegen wäre mit dem zeitlich sehr unterschiedlichen Auftreten des Defektes vereinbar. Hier verbleibt aber weiterhin die Frage, welche Art von Fehlhandling für eine isolierte, perforierende Schädigung des Katheters sorgt. Dabei muss sicherlich auch die Manipulation mit spitzen Werkzeugen in Erwägung gezogen werden, wie beispielsweise einer Schere, die beim Aufschneiden einer schützenden Kompresse oder beim Entfernen eines Verbandes verwendet wird. In unseren Versuchen konnten wir schließlich nur so – nämlich mittels Punktion durch eine Kanüle - artifiziell einen Defekt erzeugen, der annähernd den beobachteten Veränderungen aus der PD-Ambulanz entsprach.

5.5 Noch zu klärende Fragen und Ausblick

Einige der in dieser Arbeit dargestellten Befunde haben neue Fragen aufgeworfen. So konnte beispielsweise nicht abschließend geklärt werden, auf welchem Weg die Gaseinschlüsse in das Katheterlumen gelangt sind, bzw. die vormals darin befindliche Dialyse-Lösung aus dem Lumen ausgetreten ist. Aufgrund der durchgeführten Nebenversuche erscheint eine partielle Durchlässigkeit der Katheterwände für Gase in Verbindung mit einer Verdunstung der darin befindlichen Flüssigkeiten wahrscheinlich. Abschließend geklärt ist dies jedoch nicht. Ein Ansatz zur genaueren Betrachtung wäre beispielsweise eine eingehendere Untersuchung der eingeschlossenen Gase. Hier würden sich Untersuchungsmethoden wie eine Gaschromatographie oder Massenspektometrie anbieten.
Auch hinsichtlich der Verschlusskappen könnten weitergehende Versuche für mehr Klarheit sorgen. Letztlich dienen sie nicht nur dem Verschluss des Katheters zur Vermeidung des Austritts von Flüssigkeiten, sondern auch dem Schutz vor einem etwaigen Eintritt von außen, beispielsweise von Bakterien, was ggf. eine Peritonitis zur Folge haben könnte .

Auch die in der Rasterelektronenmikroskopie auf allen Kathetern gefundenen Risse werfen Fragen auf. Auf den ersten Blick erscheinen die Längsrisse Teil einer normalen Katheteroberfläche zu sein, da sie auch in der nicht belasteten Kontrolle sichtbar waren. Vergleicht man dies aber mit der vorhandenen Literatur, so fällt auf, dass Braun et al. [1] auf den ebenfalls aus Silicon bestehenden und den PD-Kathetern strukturell sehr ähnlichen ZVKs keine solchen Auffälligkeiten sahen. Weijmer et al. [20] hingegen fanden in der REM ähnliche Rissstrukturen bei dem von ihnen untersuchten rupturierten PD-Katheter. Ob die in unseren Untersuchungen dargestellten Risse nun Teil der üblichen Morphologie eines dieser Katheter sind oder doch für Probleme im Produktionsprozess sprechen, lässt sich durch die durchgeführten Untersuchungen nicht endgültig klären. Gegen einen Produktionsfehler spricht allerdings die Tatsache, dass die Risse auch in Kathetern unterschiedlicher

Produktionschargen zu finden waren. Es wäre also auch möglich, dass dies eine für die Katheter „normale“ Oberflächenbeschaffenheit ist.
Auch die Bedeutung oder Relevanz der gefundenen „Kornfeldmuster“ erschließt sich nicht. Sie wurden unabhängig von zuvor erfahrenen Belastungen gefunden. In anderen REM-Untersuchungen von Kathetern [1,20] konnten keine derartigen strukturellen Auffälligkeiten detektiert werden. Eine Theorie zu ihrer Entstehung existiert bisher nicht.

Letztlich konnte die Frage nach der Entstehung der punktuellen Perforationen durch diese Arbeit nicht geklärt werden. Zwar konnte die These bestätigt werden, dass eine mechanische Belastung durch Abknickungen sowie eine chemische Belastung durch intraluminal befindliche Dialyse-Flüssigkeit sowohl für sich allein als auch in Kombination nicht für die gefundenen Perforationen verantwortlich sind, dies ist aber gleichbedeutend damit, dass die Frage nach dem Grund für die Perforationen unbeantwortet bleibt. Hier gilt es, die durch diese Arbeit gelegten Grundlagen zu nutzen und weitere, darauf aufbauende Untersuchungen durchzuführen, um die Frage abschließend zu beantworten.

Die hier vorliegende Arbeit ist eine der wenigen bis dato existierenden, die eine systematische Untersuchung von PD-Kathetern vornimmt. Dabei verfolgt sie eine klinisch hoch relevante Fragestellung und bildet eine reale Brücke zwischen Materialwissenschaften und klinischem Alltag. Sie liefert orientierende Ergebnisse und ist als Grundlage für weitere Forschung an bisher wenig untersuchten Gebrauchsmaterialien, die im klinischen Alltag eine tragende Rolle spielen, zu sehen. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind daher bereits im Rahmen von Kongressen insbesondere im Fachbereich der Nephrologie vorgestellt worden. Zudem erschien ein Artikel mit dem Inhalt dieser Arbeit am 13.05.2021 in Natures *Scientific Reports*. Denn auch wenn die beobachteten Defekte und die einhergehenden Leckagen seit Beginn dieser Arbeit in der PD-Ambulanz des UKS nicht mehr aufgetreten sind, so ist es doch wichtig, die Materialien, mit denen man täglich in der Klinik arbeitet, genau zu untersuchen, um ihre jeweiligen Eigenschaften - insbesondere ihre Schwächen - zu kennen. Denn dieses Wissen kann unter Umständen den Umgang mit den Materialien verändern und verbessern oder zu einer Weiterentwicklung der Gebrauchsmaterialien selbst führen. Dieses Wissen kann also sehr direkt mit dem Material assoziierte Morbiditätszahlen senken und womöglich sogar Leben retten.
Die hier vorliegende Arbeit kann als Forschungsanstoß dienen und dazu, die Brücke zwischen klinischem Alltag und Materialforschung ein wenig weiterzubauen.

5.6 Zusammenfassung

Durch die von uns durchgeführten chemischen und mechanischen Belastungen an Peritonealdialysekathetern konnten keine Perforationen provoziert werden, wie sie bei einigen Patienten in der nephrologischen Ambulanz gesehen wurden. Die Untersuchungen zeigen aber Veränderungen an der Oberfläche der Katheterwände, deren Bedeutung allerdings noch unklar ist. Es verbleiben offene Fragen, zu deren Klärung diese Arbeit einen Ansatz bietet. Insgesamt erscheint jedoch eine Schädigung der Katheter durch den Patienten im Rahmen des täglichen Handlings wahrscheinlicher als durch die hier untersuchten chemischen und mechanischen Belastungen.

6 Literaturverzeichnis

1. Braun U, Lorenz E, Weimann C, Sturm H, Karimov I, Ettl J, Meier R, Wohlgemuth WA, Berger H, Wildgruber M (2016) Mechanic and surface properties of central-venous port catheters after removal: A comparison of polyurethane and silicon rubber materials. J Mech Behav Biomed Mater 64:281–291
2. Busch JD, Vens M, Herrmann J, Adam G, Ittrich H (2017) Material failure of silicone catheter lines: A retrospective review of partial and complete ruptures in 553 patients. Am J Roentgenol 208:464–469
3. Chaudhary K (2011) Peritoneal Dialysis Drop-out: Causes and Prevention Strategies. Int J Nephrol 2011:434608
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019) Veröffentlichung des Jahresberichts 2018 zur Qualität der Dialyse. Berlin, 2019
5. Guiserix J (1997) Spontaneous rupture of peritoneal catheters. Nephron 75:100
6. Kaneshiro N, Sakurada T, Hachisuka R, Hisamichi M, Yazawa M, Shibagaki Y (2016) Rupture of Subcutaneous Peritoneal Dialysis Catheter by Stretching Exercise: A Case Report. Adv Perit Dial 32:3–6
7. Khandelwal M, Bailey S, Izatt S, Chu M, Vas S, Bargman J, Oreopoulos DG (2003) Structural changes in silicon rubber peritoneal dialysis catheters in patients using mupirocin at the exit site. Int J Artif Organs 26:913–917
8. Kim HR, Lee MJ, Song JE, Han JH, Yoo TH, Kang SW, Choi KH, Han SH (2013) Drainage failure because of spontaneous fracture of the peritoneal dialysis catheter. Perit Dial Int 33:218–220
9. Klingele M et al. (2014) Leckagen von PD-Kathetern als mögliche Ursache für ein gehäuftes Auftreten von Peritonitiden. Posterpublikation auf der Jahrestagung der DGfN 2014 (Poster Nr P094)
10. Kribben A, Nebel M, Herget-Rosenthal S, Philipp T (2007) Stellenwert, Indikationen und Grenzen der Peritonealdialyse. Der Nephrol 2:74–81
11. Kushihata S, Yorioka N, Ito T, Nishida Y, Amimoto D, Ye XF, Yamakido M (1998) CAPD catheter rupture without deterioration. Int J Artif Organs 21:95–96
12. Lee SW, Lee SW, Park GH, Kim SH, Choi YA, Lee CW, Song JH, Kim M-J (2006) Spontaneous fracture of the intraperitoneal portion of a PD catheter. Perit Dial Int 26:278–280
13. Meier CM, Poppleton A, Fliser D, Klingele M (2014) A novel adaptation of laparoscopic Tenckhoff catheter insertion technique to enhance catheter stability and function in automated peritoneal dialysis. Langenbeck's Arch Surg 399:525–532
14. Oreopoulos DG (1978) Chronic peritoneal dialysis. Clin Nephrol 9:165–173

15. Panuccio V, Enia G, Crucitti S, Pustorino M, Biondo A, Zoccali C (1998) Another “Epidemic” of spontaneous rupture of peritoneal catheters [8]. Nephron 79:359
16. Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, Ghods AJ, Twardowski ZJ, Pyle WK (1978) Continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ann Intern Med 88:449–456
17. Riu S, Ruiz CG, Martinez-Vea A, Peralta C, Oliver JA (1998) Spontaneous rupture of polyurethane peritoneal catheter. A possible deleterious effect of mupirocin ointment. Nephrol Dial Transplant 13:1870–1871
18. Teschner M, Heidland A, Klassen A, Sebekova K, Bahner U (2004) Georg Ganter--a pioneer of peritoneal dialysis and his tragic academic demise at the hand of the Nazi regime. J Nephrol 17:457–460
19. Twardowski ZJ (2006) History of peritoneal access development. Int J Artif Organs 29:2–40
20. Weijmer MC, Kars SM, Ter Wee PM (2001) A scanning electron microscopy analysis of a spontaneous hemodialysis catheter fracture. Am J Kidney Dis 38:858–861
21. Wildgruber M, Lueg C, Borgmeyer S, Karimov I, Braun U, Kiechle M, Meier R, Koehler M, Ettl J, Berger H (2016) Polyurethane versus silicone catheters for central venous port devices implanted at the forearm. Eur J Cancer 59:113–124

7 Publikationen der Arbeit

1. Kongressbeiträge:

    1. Carstens M, Klingele M, Laschke MW, Meier CM (2015) PD-assoziierte Peritonitiden – chemisch-mechanische Beanspruchung als Ursache von potenziellen Ermüdungserscheinungen, Poster, 7. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, 12.-15. September 2015, Berlin, Deutschland

    2. Carstens M, Meier CM, Laschke MW, Klingele M (2015) PD-assoziierte Peritonitiden – Überprüfung der Wanddurchlässigkeit des Kathetermaterials von PD-Kathetern, Poster, 7. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, 12.-15. September 2015, Berlin, Deutschland

    3. Klingele M, Carstens M, Fliser D, Laschke MW, Meier CM (2019) PD-assoziierte Peritonitis – gibt es Ermüdungserscheinungen bei PD-Kathetern als potentielle Ursache, Poster, 11. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, 10.-13. Oktober 2019, Düsseldorf, Deutschland

2. Artikel

    1. Klingele M, Carstens M, Baerens L *et al.* (2021) A material stress test study on occurrence of leakage and material failure of peritoneal dialysis (PD) catheters. *Sci Rep* **11,** 10212. https://doi.org/10.1038/s41598-021-89643-0

8 Danksagung

Im Jahr 2015 begann ich diese Arbeit als zweiten Anlauf für meine Dissertation, nachdem eine erste klinische Studie an der Patientenrekrutierung und -compliance gescheitert war. Jetzt, sechs Jahre später, blicke ich auf eine arbeitsreiche, aber auch sehr erfüllte Zeit zurück. Ich bin glücklich, diese Dissertation nun zu einem Abschluss bringen zu können. Ebenso froh bin ich darüber, Herrn Dr. Clemens-Magnus Meier als meinen Betreuer über die gesamte Zeit an meiner Seite gehabt zu haben. Ihm gilt mein besonderer Dank. Gerade in den letzten Jahren, in denen ich diese Arbeit parallel zu meiner Anstellung im Klinikum Bremen-Mitte vollendet habe, war ich sicherlich kein einfach zu betreuender Doktorand. Dennoch hat er mir immer geduldig mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Vieles erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Mathias Klingele. Ihm ist es auch zu verdanken, dass die Ergebnisse dieser Arbeit im Mai diesen Jahres in *Scientific Reports* veröffentlich wurden. Mein Dank gilt ebenso Prof. Dr. med. Matthias Glanemann als Direktor der Klinik für Allgemeinchirurgie am UKS, der mir diese Arbeit an seiner Klinik ermöglicht hat.

Im Laufe der nunmehr sechs Jahre waren mir noch einige weitere Personen bei der Durchführung der Versuche und der Erstellung dieser Arbeit behilflich, denen ich danken möchte. Zunächst gilt es hier, Prof. Dr. med. Matthias Laschke als stellvertretenden Leiter des Instituts für klinisch-experimentelle Chirurgie am UKS zu nennen, wo die mikroskopischen Untersuchungen durchgeführt wurden. Danken möchte ich auch PD Dr. rer. nat. Wolfgang Metzger, der mir methodisch immer wieder beratend zur Seite gestanden und die REM-Untersuchungen selbst durchgeführt hat. In diesem Zuge gilt es auch Herrn Jürgen Graf stellvertretend für alle Kollegen in der PD-Ambulanz zu nennen, die mich insbesondere während der Versuchsreihe zur chemischen Belastung jederzeit tatkräftig und freundlich unterstützt haben. Außerdem möchte ich Frau Mira Klug, die mir im nephrologischen Labor am UKS bei der Entgasung der Flüssigkeiten geholfen hat, und Herrn Norbert Pütz, der die hochauflösende Auflichtmikroskopien durchgeführt hat, danken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meinem Bruder, die mich regelmäßig neu motiviert und mir beratend beigestanden haben. Gleiches gilt für meine Freunde Patrick und Alex, die mir im Rahmen von Worksessions zu neuer Motivation verholfen haben.

Ohne all diese Menschen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen! Vielen Dank!

Bremen im Herbst 2021

9 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

10 Anlagen

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Anh.	Anhang
APD	automatisierte Peritonealdialyse
Art. Nr.	Artikelnummer
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca	Calcium
CAPD	continuous ambolatory peritoneal dialysis
Cl	Chlorid
cm	Zentimeter
et al.	(et alii) und andere
HD	Hämodialyse
IBMT	Institut für biomedizinische Technik
K	Kalium
kV	Kilovolt
l	Liter
MA	Massachusetts
Mg	Magnesium
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
Na	Natrium
Nr.	Nummer
o.g.	oben genannt
OP	Operation
OR	Oregon
PD	Peritoneal Dialyse
REM	Rasterelektronenmikroskopie
s.	siehe
Tab.	Tabelle
UK	United Kingdom
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
USA	United States of America
vergl.	vergleiche
vs.	versus; gegen

Versuchsübersicht

	chemische Belastung	liegend	hängend	zeitw. entgast	Sterofundin in Sterofundin	Eosin in Sterofundin	an Luft	statisch mechanisch	dynamisch-mechanisch	artif. Perforation	Druckversuch	Mikroskopie mit & ohne Methylen	REM 2x Stück Y	hochauflösende Mikroskopie
072C/CK	Sterofundin 86 Tage	✓		✓	6 Tage	6 Tage	5 Tage				✓	✓		
072C/CKH	Sterofundin 86 Tage		✓	✓							✓	✓		
072C/C	2,3% Gluc 86 Tage	✓		✓							✓	✓		
072C/CH	2,3% Gluc 86 Tage		✓	✓							✓	✓		
072C/MC	2,3% Gluc 86 Tage	✓		✓				4 Tage, verbl. Rest	3 Stk: 40000x 1 Stk: 80000x		✓	✓	✓	
072C/SK	2,3% Gluc bis zu 86 d	✓		✓							✓	✓	✓	
072C/M								ganz 18 Tage			✓	✓		
18XC/MC	2,3% Gluc 86 Tage	✓		✓				ganz 11 Tage			✓	✓		
044C/MC	2,3% Gluc 86 Tage	✓		✓				4 Tage, verbl. Rest	4 Stk: 40000x		✓	✓	✓	
133J/MC	2,3% Gluc 86 Tage	✓		✓				ganz 18 Tage			✓	✓		
367J/MC	2,3% Gluc 86 Tage	✓		✓				ganz 18 Tage			✓	✓		
nativ													✓	✓
Loch-Kontrolle										✓	✓	✓		

Anh., Tab. 1: Übersicht über die verschiedenen Belastugen sowie Untersuchungen, die an den verschiedenen Kathetern durchgeführt wurden.

Katheter	03.02.2015	06.02.2015	10.02.2015	13.02.2015	17.02.2015	20.02.2015	24.02.2015	27.02.2015	03.03.2015	06.03.2015	10.03.2015	13.03.2015
072C/CK	8,5	6,0	9,0	6,0	8,5	6,5	10,0	5,0	9,5	6,5	9,0	6,5
072C/CKH	/	8,0	11,5	7,0	10,5	8,0	11,5	6,5	10,5	7,0	9,5	7,0
072C/C	9,0	6,5	9,0	5,0	8,5	6,0	9,5	5,0	8,5	6,0	9,0	6,0
072C/CH	/	6,0	9,0	6,0	8,5	6,5	9,0	5,5	8,5	6,5	9,0	6,0
072C/MC	23,0	25,0	9,0	6,0	9,0	6,0	10,0	5,0	9,0	5,5	8,0	6,0
072C/SK	6,0	5,5	7,0	5,5	7,0	4,0	6,0	3,5	5,5	4,0	5,5	4,0
18XC/MC	7,5	5,5	9,0	6,0	8,5	6,0	9,0	5,5	8,5	6,0	8,0	5,5
044C/MC	9,0	6,0	9,5	6,0	9,0	5,5	9,5	5,0	8,0	6,0	8,0	5,0
133J/MC	10,0	6,5	8,5	6,0	9,0	4,0	8,0	5,5	7,0	6,5	9,5	6,5
367J/MC	7,5	6,5	8,0	5,5	8,0	6,0	8,5	5,5	8,0	6,0	8,5	4,0

Katheter	17.03.2015	20.03.2015	24.03.2015	27.03.2015	02.04.2015	07.04.2015	10.04.2015	13.04.2015	17.04.2015	21.04.2015	24.04.2015	27.04.2015	30.04.2015
072C/CK	8,0	6,5	8,5	6,5	4,0	11,5	7,5	7,5	9,5	10,0	7,0	**0,0**	**0,0**
072C/CKH	9,5	6,5	10,0	7,5	4,5	13,0	9,0	8,0	11,5	11,0	9,0	7,5	7,5
072C/C	8,0	6,0	8,5	5,5	3,5	10,5	6,5	6,5	9,0	9,5	7,0	5,0	5,0
072C/CH	8,5	5,5	8,0	6,5	3,5	11,0	8,0	7,5	9,5	9,5	7,5	6,5	7,0
072C/MC	8,5	6,5	7,5	5,5	3,5	11,0	7,0	7,5	9,5	9,0	7,0	4,0	5,5
072C/SK	5,0	3,5	5,0	3,5	1,0	5,0	3,0	5,0	4,0	4,0	3,5	2,5	2,5
18XC/MC	7,5	5,5	7,5	5,5	3,5	9,5	7,5	7,0	8,5	8,5	6,5	5,5	5,0
044C/MC	8,0	5,0	8,5	5,5	3,0	11,0	7,0	6,5	8,5	8,5	7,0	5,0	4,5
133J/MC	8,0	6,5	8,5	6,5	4,0	10,5	7,0	7,5	9,5	8,5	7,0	6,0	6,0
367J/MC	8,0	6,0	8,0	5,5	3,5	10,0	6,5	6,5	8,5	8,5	7,5	5,5	5,5

Anh., Tab. 2 (oben, zwei-teilig): Gaseinschlüsse in cm. Blau markierte Bereiche sind Befüllungen (Datum) bzw. Ablesungen (cm) bei Befüllungen mit entgasten Flüssigkeiten. Die rot markierten Zahlen zeigen eine Lagerung in Flüssigkeit an

Anh., Tab. 3 (rechts, drei-teilig): Gaseinschlüsse in Prozent der Katheterlängerlänge. Blau markierte Bereiche sind Befüllungen (Datum) bzw. Ablesungen (%) bei Befüllung mit entgasten Flüssigkeiten. Die rot markierten Zahlen zeigen eine Lagerung in Flüssigkeit an. Zur besseren Nachvollziehbarkeit sind Änderungen der Katheterlängen mit aufgeführt.

Katheter	Länge (cm)	03.02.2015	06.02.2015	10.02.2015	13.02.2015	17.02.2015	Länge (cm)	20.02.2015	24.02.2015	27.02.2015
072C/CK	39,5	21,52	15,19	22,78	15,19	21,52	39,5	16,46	25,32	12,66
072C/CKH	39,5	0,00	20,25	29,11	17,72	26,58	39,5	20,25	29,11	16,46
072C/C	39,0	23,08	16,67	23,08	12,82	21,79	39,0	15,38	24,36	12,82
072C/CH	39,0	0,00	15,38	23,08	15,38	21,79	39,0	16,67	23,08	14,10
072C/MC	39,0	58,97	64,10	23,08	15,38	23,08	39,0	15,38	25,64	12,82
072C/SK	32,5	18,46	16,92	21,54	16,92	21,54	26,0	15,38	23,08	13,46
18XC/MC	39,0	19,23	14,10	23,08	15,38	21,79	39,0	15,38	23,08	14,10
044C/MC	39,0	23,08	15,38	24,36	15,38	23,08	39,0	14,10	24,36	12,82
133J/MC	43,5	22,99	14,94	19,54	13,79	20,69	43,5	9,20	18,39	12,64
367J/MC	43,5	17,24	14,94	18,39	12,64	18,39	43,5	13,79	19,54	12,64

Katheter	03.03.2015	06.03.2015	10.03.2015	13.03.2015	17.03.2015	20.03.2015	24.03.2015	27.03.2015	31.03.2015
072C/CK	24,05	16,46	22,78	16,46	20,25	16,46	21,52	16,46	21,52
072C/CKH	26,58	17,72	24,05	17,72	24,05	16,46	25,32	18,99	24,05
072C/C	21,79	15,38	23,08	15,38	20,51	15,38	21,79	14,10	20,51
072C/CH	21,79	16,67	23,08	15,38	21,79	14,10	20,51	16,67	21,79
072C/MC	23,08	14,10	20,51	15,38	21,79	16,67	19,23	14,10	20,51
072C/SK	21,15	15,38	21,15	15,38	19,23	10,77	19,23	13,46	19,23
18XC/MC	21,79	15,38	20,51	14,10	19,23	14,10	19,23	14,10	20,51
044C/MC	20,51	15,38	20,51	12,82	20,51	12,82	21,79	14,10	20,51
133J/MC	16,09	14,94	21,84	14,94	18,39	14,94	19,54	14,94	19,54
367J/MC	18,39	13,79	19,54	9,20	18,39	13,79	18,39	12,64	17,24

Katheter	Länge (cm)	02.04.2015	07.04.2015	10.04.2015	13.04.2015	17.04.2015	21.04.2015	24.04.2015	27.04.2015	30.04.2015
072C/CK	39,5	10,13	29,11	18,99	18,99	24,05	25,32	17,72	**0,00**	**0,00**
072C/CKH	39,5	11,39	32,91	22,78	20,25	29,11	27,85	22,78	18,99	18,99
072C/C	39,0	8,97	26,92	16,67	16,67	23,08	24,36	17,95	12,82	12,82
072C/CH	39,0	8,97	28,21	20,51	19,23	24,36	24,36	19,23	16,67	17,95
072C/MC	39,0	8,97	28,21	17,95	19,23	24,36	23,08	17,95	10,26	14,10
072C/SK	19,0	5,26	26,32	15,79	26,32	21,05	21,05	18,42	13,16	13,16
18XC/MC	39,0	8,97	24,36	19,23	17,95	21,79	21,79	16,67	14,10	12,82
044C/MC	39,0	7,69	28,21	17,95	16,67	21,79	21,79	17,95	12,82	11,54
133J/MC	43,5	9,20	24,14	16,09	17,24	21,84	19,54	16,09	13,79	13,79
367J/MC	43,5	8,05	22,99	14,94	14,94	19,54	19,54	17,24	12,64	12,64

Katheter	03.02.2015	06.02.2015	10.02.2015	13.02.2015	17.02.2015	20.02.2015	24.02.2015	27.02.2015	03.03.2015
072C/CK	1	4	4	4	3, 4	3, 4	3, 4	4	3, 4
072C/CKH		1	1, 2	1	1, 2	1, 2	1, 2	1	1, 2
072C/C	1	1, 2, 3, 4	1, 4	1, 4	3, 4	4	1, 4	4	1, 2
072C/CH		2	1	1	1	1	1	1	1
072C/MC	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2
072C/SK	1	1	1	4	1	1	1	1	1
18XC/MC	1, 4	1	1	1	1, 2	1	1, 2	1	1
044C/MC	2, 3	1, 2	1, 2, 3	1, 2	1, 2	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 3	1, 2, 3
133J/MC	1, 2	1, 2	1, 2	1	1, 2	1, 2	1, 2	1	1, 2
367J/MC	3, 4	2, 3	1	1	1	1	1	1	1

Katheter	03.03.2015	06.03.2015	10.03.2015	13.03.2015	17.03.2015	20.03.2015	24.03.2015	27.03.2015
072C/CK	3, 4	3, 4	3, 4	3, 4	3, 4	3, 4	3, 4	1, 3, 4
072C/CKH	1, 2	1	1	1	1, 2	1	1	1
072C/C	1, 2	1, 2, 4	1, 2, 4	1, 4	1, 2	1, 4	2, 4	1, 4
072C/CH	1	1	1	1	1	1	1	1, 3
072C/MC	1, 2	1, 2	1, 2, 3	1, 2	1, 2, 3	1, 3	2, 3	2
072C/SK	1	1	1	1	1	1	1, 2	1
18XC/MC	1	1	1	1	1	1	1	1
044C/MC	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3	2, 3	2, 3	1, 3	2, 4
133J/MC	1, 2	1	1, 2	1	1	1	2	4
367J/MC	1	1	1	2	1	1	1	1

Katheter	31.03.2015	02.04.2015	07.04.2015	10.04.2015	13.04.2015	17.04.2015	21.04.2015	24.04.2015	27.04.2015	30.04.2015
072C/CK	1, 2, 3, 4	4	1, 4	1, 4	1, 4	1, 4	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	/	/
072C/CKH	1	1	1, 2	1	1	1	1, 2	1	1	1
072C/C	1, 3, 4	1, 3	1, 3	1, 2, 3	1, 3	1, 3	1, 3, 4	3	1, 2, 3	3
072C/CH	1	1	1, 2	1	1	1	1	1	4	1
072C/MC	1, 2, 3	2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3	2, 3
072C/SK	1, 2	1	1	1	1	1	1	1	2	2
18XC/MC	1	1	1	1	1	1, 2	1, 2	1	1	1
044C/MC	1, 3	2, 3	1, 2, 3	1, 2	1, 2	1, 2	1, 2, 3	1, 2, 3	1, 2, 3	2, 3
133J/MC	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
367J/MC	1	1	1	1, 2	2	1, 2	1, 2	1	1, 2	2

Anh., Tab. 4 (links, drei-teilig): Darstellung der von Gaseinschlüssen betroffenen Katheterviertel. Blau markierte Bereiche sind Befüllungen (Datum) bzw. Ablesungen (%) bei Befüllung mit entgasten Flüssigkeiten.

Katheter	1. Viertel	2. Viertel	3. Viertel	4. Viertel	Summe	1/4-Schnitt
072C/CK	9	3	14	23	49	2,04
072C/CKH	25	8	0	0	33	1,32
072C/C	20	8	12	15	55	2,12
072C/CH	23	2	1	1	27	1,08
072C/MC	22	25	22	5	74	2,85
072C/SK	23	4	0	1	28	1,08
18XC/MC	26	4	0	1	31	1,19
044C/MC	20	23	19	1	63	2,42
133J/MC	24	9	0	1	34	1,31
367J/MC	21	8	2	1	32	1,23
Summe	213	94	70	49	426	1,66
Prozent	83,20	36,71	27,34	19,14		

Anh., Tab. 5 (oben, einteilig): Darstellung der von Gaseinschlüssen betroffenen Katheterviertel

Katheter	1. Viertel	2. Viertel	3. Viertel	4. Viertel
Covidien	80,77	37,02	32,69	22,60
Jolene	86,54	32,69	3,85	3,85

Anh., Tab. 6: Vergleich der Hersteller Covidien und Jolene. Anteil der vom Gaseinschluss (mit-)betroffenen Katheterviertel in Prozent

Katheter	1. Viertel	2. Viertel	3. Viertel	4. Viertel
liegend	79,33	40,38	33,17	23,08
hängend	92,31	16,67	1,67	1,67

Anh., Tab. 7: Vergleich der Lagerungen: liegend vs. hängend. Anteil der vom Gaseinschluss (mit-)betroffenen Katheterviertel in Prozent

Katheter	1. Viertel	2. Viertel	3. Viertel	4. Viertel
Sterofundin	65,38	21,15	26,92	44,23
Dialyselösung	86,06	39,90	26,92	12,50

Anh., Tab. 8: Vergleich der intraluminalen Flüssigkeiten: Sterofundin vs. DIalyselösung. Anteil der vom Gaseinschluss (mit-)betroffenen Katheterviertel in Prozent

Katheter	1. Viertel	2. Viertel	3. Viertel	4. Viertel
entgast	71,43	28,57	30,61	20,41
nicht entgast	85,99	38,65	26,57	18,84

Anh., Tab. 9: Vergleich von entgasten vs. nicht entgasten Flüssigkeiten: Anteil der vom Gaseinschluss (mit-) betroffenen Katheterviertel in Prozent

Katheter	03.02.2015	06.02.2015	10.02.2015	13.02.2015	17.02.2015	20.02.2015	24.02.2015	27.02.2015	03.03.2015
072C/CK	5,38	5,06	5,70	5,06	5,38	5,49	6,33	4,22	6,01
072C/CKH	/	6,75	7,28	5,91	6,65	6,75	7,28	5,49	6,65
072C/C	5,77	5,56	5,77	4,27	5,45	5,13	6,09	4,27	5,45
072C/CH	/	5,13	5,77	5,13	5,45	5,56	5,77	4,70	5,45
072C/MC	14,74	21,37	5,77	5,13	5,77	5,13	6,41	4,27	5,77
072C/SK	4,62	5,64	5,38	5,64	5,38	5,13	5,77	4,49	5,29
18XC/MC	4,81	4,70	5,77	5,13	5,45	5,13	5,77	4,70	5,45
044C/MC	5,77	5,13	6,09	5,13	5,77	4,70	6,09	4,27	5,13
133J/MC	5,75	4,98	4,89	4,60	5,17	3,07	4,60	4,21	4,02
367J/MC	4,31	4,98	4,60	4,21	4,60	4,60	4,89	4,21	4,60

Katheter	06.03.2015	10.03.2015	13.03.2015	17.03.2015	20.03.2015	24.03.2015	27.03.2015	31.03.2015	02.04.2015
072C/CK	5,49	5,70	5,49	5,06	5,49	5,38	5,49	5,38	5,06
072C/CKH	5,91	6,01	5,91	6,01	5,49	6,33	6,33	6,01	5,70
072C/C	5,13	5,77	5,13	5,13	5,13	5,45	4,70	5,13	4,49
072C/CH	5,56	5,77	5,13	5,45	4,70	5,13	5,56	5,45	4,49
072C/MC	4,70	5,13	5,13	5,45	5,56	4,81	4,70	5,13	4,49
072C/SK	5,13	5,29	5,13	4,81	3,59	4,81	4,49	4,81	2,63
18XC/MC	5,13	5,13	4,70	4,81	4,70	4,81	4,70	5,13	4,49
044C/MC	5,13	5,13	4,27	5,13	4,27	5,45	4,70	5,13	3,85
133J/MC	4,98	5,46	4,98	4,60	4,98	4,89	4,98	4,89	4,60
367J/MC	4,60	4,89	3,07	4,60	4,60	4,60	4,21	4,31	4,02

Katheter	07.04.2015	10.04.2015	13.04.2015	17.04.2015	21.04.2015	24.04.2015	27.04.2015	30.04.2015
072C/CK	5,82	6,33	6,33	6,01	6,33	5,91	/	/
072C/CKH	6,58	7,59	6,75	7,28	6,96	7,59	6,33	6,33
072C/C	5,38	5,56	5,56	5,77	6,09	5,98	4,27	4,27
072C/CH	5,64	6,84	6,41	6,09	6,09	6,41	5,56	5,98
072C/MC	5,64	5,98	6,41	6,09	5,77	5,98	3,42	4,70
072C/SK	5,26	5,26	8,77	5,26	5,26	6,14	4,39	4,39
18XC/MC	4,87	6,41	5,98	5,45	5,45	5,56	4,70	4,27
044C/MC	5,64	5,98	5,56	5,45	5,45	5,98	4,27	3,85
133J/MC	4,83	5,36	5,75	5,46	4,89	5,36	4,60	4,60
367J/MC	4,60	4,98	4,98	4,89	4,89	5,75	4,21	4,21

Anh., Tab. 10 (links, drei-teilig): Anteil der von Gaseinschlüssen betroffenen Katheterstrecke im Bezug auf seine Gesamtlänge pro gelagertem Tag

Hersteller	Covidien	5,56 :	4,71	Jolene
Position	hängend	6,02 :	4,60	liegend
Flüssigkeit	Sterofundin	6,03 :	5,24	Dialyselösung
Gasgehalt	entgast	4,99 :	5,49	Nicht entgast
Lagerung	an Luft	5,39 :	0,00	in Flüssigkeit

Anh., Tab. 11: Gaseinschluss in Prozent der Gesamtlänge pro Tag. Vergleich der verschiedenen Hersteller, Füllungsflüssigkeiten und Lagerungen

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ein vollständig vorbereiteter und befüllter Katheter 13
Abb. 2: Ein eingelagerter Katheter in seiner Originalverpackung 14
Abb. 3: Messung und Dokumentation der Gas-einschlüsse....16
Abb. 4: Befülltes Ultraschallbad 17
Abb. 5: Einlagerung der zu entgasenden Flüssigkeiten im Ultraschallbad 17
Abb. 6: Der mit Eosin gefüllte Katheter in einem Sterofundin-bad 18
Abb. 7: Schema der Konstruktion zur Durchführung der dynamisch-mechanischen Belastung 20
Abb. 8: Fotographie der Konstruktion zur Durchführung der dynamisch-mechanischen Belastung 20
Abb. 9: Katheter in Normalstellung 20
Abb. 10: Katheter in Flexionsstellung 20
Abb. 11: Katheter in statisch-mechanischer Belastung 22
Abb. 12: Vorbereitung des Druckversuchs....23
Abb. 13: Durchführung des Druckversuchs 23
Abb. 14: Mikroskopie-Arbeitsplatz 24
Abb. 15: Labor in der experimentellen Chirurgie des UKS 24
Abb. 16: Schematische Übersicht über die Probengewinnung für die Rasterelektronenmikroskopie 26
Abb. 17: Mit Kohle gesputterte und auf einem Träger fixierte Katheterstücke 26
Abb. 18: Sputter 27
Abb. 19: Rasterelektronenmikroskopie 27
Abb. 20: Schematische Darstellung über die Gewinnung weitere Proben für die Rasterelektronenmikroskopie 27
Abb. 21: Lufteinschlüsse in Prozent der Gesamtlänge des Katheters bei Lagerung über 2-5 Tage....29
Abb. 22: Graphische Darstellung der Werte aus Tab. 12....30
Abb. 23: Übersicht über die durchschnittlichen Lufteinschlüsse der verschiedenen Katheter in Prozent der Gesamtlänge pro Tag....30
Abb. 24: Beispiele für die Verteilung der Gaseinschlüsse innerhalb des Katheters: Diffuse Verteilung vieler kleiner Gasblasen 32
Abb. 25: Beispiele für die Verteilung der Gaseinschlüsse innerhalb des Katheters: Singuläre große Gasansammlung am Katheterende....32
Abb. 26: Verteilungsmuster der Gaseinschlüsse in den verschiedenen Kathetern....33

Abb. 27: (Mit-)Beteiligung der Katheterviertel im Rahmen aller Beobachtungen bei allen untersuchten Kathetern in Prozent 33
Abb. 28: Vergleich der Lokalisation der Gaseinschlüsse in Bezug auf die Hersteller 34
Abb. 29: Vergleich der Lokalisationen der Gaseinschlüsse in Bezug auf die Füllungslösung34
Abb. 30: Vergleich der Lokalisation der Gaseinschlüsse bei der Befüllung mit entgasten und nicht entgasten Flüssigkeiten 35
Abb. 31: Vergleich der Lokalisation der Gaseinschlüsse bei hängend und liegend gelagerten Kathetern....35
Abb. 32: Ein mit Eosin gefüllter Katheter, der nach Lagerung an der Luft ebenfalls Lufteinschlüsse zeigt 35
Abb. 33: Aufballonieren des chemisch vorbelasteten und dynamisch-mechanisch durch 80.000 Flexionen geschädigten Katheterteilstücks des Katheters -072C7MC 36
Abb. 34: Flüssigkeitsaustritt bei einem artifiziell mittels Kanüle geschädigten Katheter 36
Abb. 35: Ein mit Methylenblau gefüllter Katheter mit unauffälligen Wandstrukturen....36
Abb. 36: Artifiziell mittels Kanüle geschädigter Katheter 37
Abb. 37: Oberflächliche Schädigung eines Katheters an der Außenseite 37
Abb. 38: Strukturen auf den Katheterwänden in der REM-Darstellung: Risse....38
Abb. 39: Strukturen auf den Katheterwänden in der REM-Darstellung: Ablagerungen....38
Abb. 40: Strukturen auf den Katheterwänden in der REM-Darstellung: Kornfeldmuster....38
Abb. 41: Strukturen auf den Katheterwänden in der REM-Darstellung: Schuppenstrukturen38
Abb. 42: Darstellung der Risse in der hochauflösenden Auflichtmikroskopie 39
Abb. 43: Darstellung der Kornfeldmuster in der hoch-auflösenden Auflichtmikroskopie....39

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht über die in die Versuche einbezogenen Katheter.... 9
Tab. 2: Nomenklatur der untersuchten Katheter.. 10
Tab. 3: Übersicht über die durchgeführten Belastungsarten 10
Tab. 4: Inhaltsstoffe der zur chemischen Belastung genutzten Lösungen....12
Tab. 5: Chemisch belastete Katheter....12
Tab. 6: Die beiden ergänzend hinzugefügten Katheter 15
Tab. 7: Materialien zur Konstruktion der Flexions-Vorrichtung....20
Tab. 8: Übersicht über Flexionen im Rahmen der dynamisch-mechanischen Belastung 20
Tab. 9: Übersicht über statisch-mechanisch belastete Katheter 22
Tab. 10: Katheter, von denen Teilstücke rasterelektronenmikroskopisch untersucht wurden25
Tab. 11: Übersicht über die Präparation der Katheterteilstücke zur REM und geplante Betrachtungsweise 25
Tab. 12: Übersicht über die Verteilung der Lufteinschlüsse in % der Gesamtlänge des Katheters pro Tag....30
Tab. 13: Zusammenfassung der stattgehabten Belastungen der in die REM einbezogenen Katheterstücke 37
Tab. 14: Überblick über die auf den einzelnen Katheterstücken sichtbaren Strukturen....39

Tabellenverzeichnis Anhang

Anh., Tab. 1: Übersicht über die verschiedenen Belastugen sowie Untersuchungen, die an den verschiedenen Kathetern durchgeführt wurden. 55
Anh., Tab. 2: Gaseinschlüsse in cm 56
Anh., Tab. 3: Gaseinschlüsse in Prozent der Katheterlängerlänge. 56
Anh., Tab. 4: Darstellung der von Gaseinschlüssen betroffenen Katheter-Viertel. 59
Anh., Tab. 5: Darstellung der von Gaseinschlüssen betroffenen Katheterviertel....59
Anh., Tab. 6: Vergleich der Hersteller Covidien und Jolene. Anteil der vom Gaseinschluss (mit-)betroffenen Katheterviertel in Prozent 59
Anh., Tab. 7: Vergleich der Lagerungen: liegend vs. hängend. Anteil der vom Gaseinschluss (mit-)betroffenen Katheterviertel in Prozent 59
Anh., Tab. 8: Vergleich der intraluminalen Flüssigkeiten: Sterofundin vs. DIalyselösung. Anteil der vom Gaseinschluss (mit-)betroffenen Katheterviertel in Prozent....59
Anh., Tab. 9: Vergleich von entgasten vs. nicht entgasten Flüssigkeiten: Anteil der vom Gaseinschluss (mit-)betroffenen Katheterviertel in Prozent 59
Anh., Tab. 10: Anteil der von Gaseinschlüssen betroffenen Katheterstrecke im Bezug auf seine Gesamtlänge pro gelagertem Tag....60
Anh., Tab. 11: Gaseinschluss in Prozent der Gesamtlänge pro Tag. Vergleich der verschiedenen Hersteller, Füllungsflüssigkeiten und Lagerungen 60