

Aus dem Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und
Pathobiochemie der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Entwicklung eines bionischen Schutzes zur Prävention von
Infektionen an Hautdurchleitungen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Johannes Großhauser

aus Regensburg

Datum der Promotion: 11. 12. 2015

Inhalt

1	Zusammenfassung	1
1.1	Abstrakt Deutsch	1
1.2	Abstract English	2
1.3	Einführung	3
1.4	Methodik	6
1.4.1	Zugkraft und Zuggeschwindigkeit	6
1.4.2	Schubspannungen und Kraftverlauf	7
1.4.3	Bestandteile des Gesamtsystems	8
1.4.4	Tierversuch	12
1.5	Ergebnisse	14
1.6	Diskussion	17
2	Literaturverzeichnis	19
3	Eidesstattliche Versicherung	21
4	Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	22
5	Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	23
5.1	Publikation 1: How Can We Achieve Infection-Resistant Percutaneous Energy Transfer?	23
5.2	Publikation 2: Percutaneous devices: a review of applications, problems and possible solutions	30
5.3	Publikation 3: Bionic approach for the prevention of exit-site infections of percutaneous devices	41
6	Lebenslauf	50
7	Publikationsliste	51
8	Danksagung	54

1 Zusammenfassung

1.1 Abstrakt Deutsch

Verweilkatheter und andere Hautdurchleitungen haben eine vielfältige Verwendung in der Medizin gefunden, wie auf dem Gebiet der Onkologie, der Dialyse und der Herzunterstützung. Im klinischen Einsatz stellt die hohe Zahl an Infektionen ein großes Problem dar. An der Hautdurchtrittsstelle wird die natürliche Barriere der Haut gestört und die Bildung einer Tasche gefördert. Die Hautdurchleitung stellt zusätzlich eine künstliche Oberfläche bereit, an der Bakterien anhaften und einen Biofilm bilden. Als solcher wandern sie an der künstlichen Oberfläche entlang in Richtung Körperinneres und verursachen Infektionen, die zum Verlust des Implantats führen können.

Trotz vieler Versuche, diese Infektionen zu verhindern, wurde bis heute keine zufriedenstellende Lösung gefunden. Ziel des hier beschriebenen „bionischen Infektionsschutzes“ ist es, die Infektion zu verhindern, indem die Taschenbildung verhindert wird. Dies wird dadurch erreicht, dass eine Schutzmembran, die die Hautdurchleitung umgibt, langsam aus dem Körper herausgezogen wird. Dadurch werden stets neue Hautzellen an die Oberfläche transportiert und eine Taschenbildung wird auf diese Weise verhindert.

In zwei Versuchen am Tiermodell Ziege wurden insgesamt 18 Hautdurchleitungen untersucht. Zunächst wurden bei 4 Hautdurchleitungen die Schutzmembranen mit einer definierten Bewegung pro Woche nach außen gezogen und die Infektionen mit konventionellen Kathetern verglichen. Im zweiten Versuch wurden die Schutzmembranen von insgesamt 4 Hautdurchleitungen mit einer definierten Kraft gezogen und die resultierende Bewegung gemessen.

Im ersten Versuch konnten durch den Einsatz des bionischen Infektionsschutzes die Infektionen an den Hautdurchleitungen verhindert werden, während sich bei 50% der Vergleichskatheter im gleichen Zeitraum Infektionen zeigten.

Im zweiten Versuch wurde gezeigt, dass mit einer Zugkraft von 0,5 – 2 N die Schutzmembran mit einer Geschwindigkeit von etwa 0,4 – 0,8 mm pro Woche durch Weichgewebe bewegt werden kann.

Der bionische Infektionsschutz bietet die Möglichkeit, die Hautdurchleitungen für einen langen Zeitraum im Körper zu belassen und Reoperationen zu verhindern. Dies betrifft beispielsweise Katheter und Kabel für Herzunterstützungssysteme, die auf diese Weise geschützt werden können.

1.2 Abstract English

Indwelling catheters are used in various medical applications. Infections of the exit-site remain one of the leading complications of percutaneous devices. A sulcus around the exit-site serves as a starting point for an infection by compromising the natural barrier of the skin. In addition, the implant provides an artificial surface to which bacteria adhere and form a biofilm. As such the bacteria travel along the implant into the body, where they cause infections.

Several attempts were made to prevent these infections. Surfaces were developed to increase the cell adhesion and to strengthen the three-phase line. Metal ions and antibiotic agents were used to prevent the growth of bacteria. However, to date no satisfying solution was found.

For instance, the use of a porous surface is widely used and works for a limited time and reduces the infection rate. However, eventually a pocket will form. The scope of the so called bionic infection protection is to prevent the infection by avoiding the formation of a pocket. To this end, the implant is covered with a protective sleeve, which is slowly pulled out of the body. The dead skin cells are removed from the three-phase line and the formation of a pocket is prevented.

In two animal experiments a total of 18 implants equipped with a protective membrane were examined. In a first experiment, 4 implants were tested, where the protective membranes were pulled with a speed of 0.5 mm per week and the rate of infection was monitored. In a second experiment the protective membranes of 4 implants were pulled with a defined force. The movement of the membranes was measured.

In the first experiment the infections could be avoided using the protective membranes. None of the implants with an actively pulled protective membrane was infected, while up to 50% of the conventional implants got infected.

In the second experiment it was shown that using a pulling force of 0.5 – 2 N the protective membrane can be moved through soft tissue and out of the skin.

The lower risk of infection for the implants equipped with a protective membrane makes it possible to keep the percutaneous implants in the body for an extended period of time. Hence, with this method the indwelling time of percutaneous implants can be increased.

1.3 Einführung

Im klinischen Alltag kommen zahlreiche Hautdurchleitungen zum Einsatz, wie beispielsweise zentralvenöse Katheter (CVC), Katheter für die Peritonealdialyse, Kabel für Herzunterstützungssysteme oder die Stifte eines Fixateur Externe. Trotz langjähriger Forschung kommt es immer noch zu Infektionen an der Hautdurchtrittsstelle mit zum Teil großen gesundheitlichen Gefahren [8, 24].

An der Dreiphasenlinie, dem Ort, an dem die Hautdurchleitung, die Epidermis und die unsterile Umgebung aufeinandertreffen, ist die Barrierefunktion der Haut beeinträchtigt, so dass Bakterien leichter in den Körper eindringen können [15]. Dies gilt insbesondere dann, wenn durch eine vorhandene Tasche ein warm-feuchtes Milieu geschaffen und die natürliche Hautflora verändert wurde. Kommt es zu häufigen Relativbewegungen zwischen Haut und Implantat wird das umliegende Gewebe gereizt und es kommt hier zu Mikrotraumata [6, 13]. Die Hautdurchleitung stellt weiterhin eine künstliche Oberfläche bereit, an der Bakterien anhaften und einen Biofilm bilden. Dieser Biofilm wandert an der künstlichen Oberfläche entlang in Richtung Körperinneres und verursacht Infektionen, die zum Verlust des Implantats führen können.

Eine Möglichkeit Infektionen zu vermeiden, ist also die Kräfte auf die Dreiphasenlinie möglichst gering zu halten [13]. Entweder man implantiert die Hautdurchleitung an dafür besonders geeignete Stellen, oder die Kräfte müssen von der Hautdurchleitung aufgenommen und abgeleitet werden. Als Beispiel sei hier das „Skin Penetrating Pedestal“ genannt [10], das in postaurikulärer Lage fest am Schädel verschraubt die Relativbewegung zwischen Haut und Hautdurchleitung und damit auch die Kräfte und Mikroläsionen minimiert. Die Oberfläche der Hautdurchleitung ist sehr glatt, weshalb die abgestorbenen Zellen nach außen befördert werden können und eine Taschenbildung verhindert wird. Diese Hautdurchleitung weist beeindruckende Liegezeiten auf [23], sie bleibt jedoch wegen ihrer Position auf wenige Anwendungsgebiete begrenzt, wie beispielsweise Cochlea-Implantate.

Eine weitere Herangehensweise zur Vermeidung von Infektionen ist, die Hautdurchleitung mit einer porösen Oberfläche zu versehen, so dass die Zellen der Haut fest an und in die Hautdurchleitung einwachsen können [11]. Einerseits wird damit das Implantat im Körper fixiert, andererseits soll den Bakterien das Entlangwandern an der Hautdurchleitung erschwert werden. Es hat sich jedoch gezeigt, dass eine Taschenbildung nicht verhindert und eine Infektion lediglich verzögert werden kann.

Von Knabe et al. konnte nachgewiesen werden, dass die Zellen der Epidermis in das poröse Material einwachsen [12]. Wenn die Hautzellen dann verhornen, werden sie nicht abgeschilfert, sondern verbleiben dort. Da sie in diesem Stadium aber ihre Bindungsfähigkeit verloren haben, wandert im Lauf der Zeit die oberste Zellschicht im Implantat scheinbar beständig Richtung subkutan (siehe Bild 1), wodurch eine Tasche (Sulkus) entsteht [2].

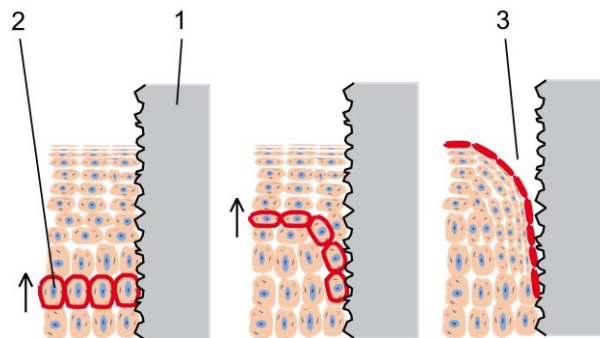


Bild 1: Dargestellt ist ein Implantat (1) mit poröser Oberfläche, umgeben von den Zellen der Epidermis. Rot markiert ist eine Zellschicht (2). Die Zellen liegen am Implantat an und wachsen in die Poren ein. Sie sterben durch die Apoptose ab und verhornen, neue Zellen wandern in Pfeilrichtung nach oben. Weil die Zellen in den Poren verbleiben, werden sie nicht abgeschilfert, und es bildet sich im Lauf der Zeit eine Tasche (3) [1].

Der Einsatz von Antibiotika, sei es prophylaktisch oder therapeutisch, systemisch, als Creme oder eingebettet im Material des Implantats selbst, stellt eine weitere Maßnahme gegen Infektionen dar. Trotz einzelner Erfolge haben sich Antibiotika als nicht dauerhaft zufriedenstellend erwiesen. Die Wirksamkeit gegen Biofilme ist begrenzt und die Bildung von Resistenzen gegen Antibiotika wird gefördert [14].

Die zellschädigende Wirkung von Metall-Kationen, der so genannte oligodynamische Effekt, wird ebenfalls zur Infektionsvermeidung eingesetzt. Zwar sind hier gewisse zeitlich begrenzte Erfolge zu verzeichnen [16], beispielsweise bei Kathetern für die Peritonealdialyse ist aber kein positiver Effekt nachweisbar [5]. Zudem steht der Einsatz von Silberionen in Implantaten in der Kritik, da zu viel Stress auf die Bakterien langfristig negative Auswirkungen, wie zum Beispiel die Entstehung von Resistenzen, haben kann [20].

Neben den Eigenschaften der Hautdurchleitung selbst haben die Implantationstechnik und der Implantationsort Einfluss auf die Häufigkeit von Infektionen [3]. Bei Peritonealdialyse-Kathetern hat sich die Implantation in einer nach unten weisenden

Lage durchgesetzt, damit sich an der Hautdurchtrittsstelle keine Flüssigkeiten ansammeln können [4]. Die Versorgungsleitungen für Herzunterstützungssysteme werden zusätzlich in einem Tunnel verlegt, um die Stabilität zu erhöhen und eine Barriere für die Keime zu bilden.

Keine dieser Maßnahmen kann vollständig zufriedenstellen. Der bionische Infektionsschutz für Hautdurchleitungen verfolgt daher einen neuen Ansatz: Er sorgt für den Abtransport der alten Hautzellen, verhindert die Bildung einer Tasche an der Hautdurchtrittsstelle und damit eine Infektion. Die Hautdurchleitung wird dazu mit einer beweglichen Schutzmembran umgeben, die langsam und kontinuierlich aus dem Körper herausgezogen wird. In Bild 2 ist exemplarisch ein Katheter für die Peritonealdialyse dargestellt, der im Bereich von subkutan bis extrakorporal mit der Schutzmembran umgeben ist. Sie kann durch ihre Faltung in größerer Länge unter der Haut implantiert werden. Wenn erforderlich, wird sie gestreckt und nach außen gezogen. Um das Anwachsen der Hautzellen zu ermöglichen erhält sie eine poröse Beschichtung.

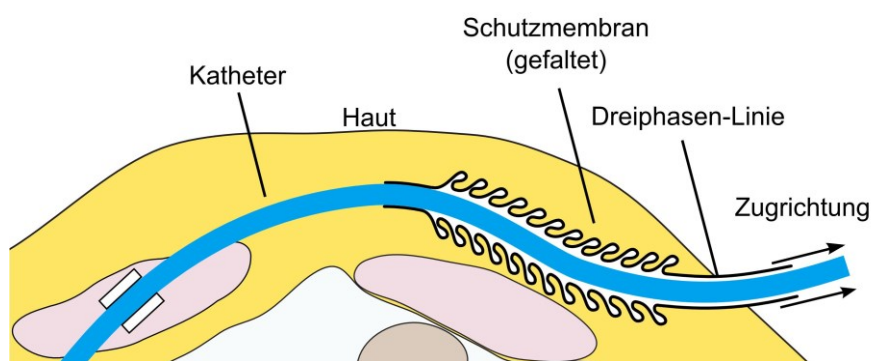


Bild 2: Schematischer Schnitt in der Abdominalregion. Dargestellt ist ein Katheter für die Peritonealdialyse mit einer bionischen Membran zur Prävention von Infektionen [2].

Das erwartete Ergebnis ist schematisch in Bild 3 dargestellt: Die Schutzmembran (3) wird langsam aus dem Körper herausgezogen, so dass die verhornten Hautzellen (1) nach außen transportiert werden und die Taschenbildung verhindert wird. Die Zugkraft wird so gewählt, dass sie einen Umbau des Hautgewebes ermöglicht, aber keine Verletzungen erzeugt. Damit wird die Haut als eine infektionsschützende Barriere erhalten. Das Implantat selbst (2) verbleibt dabei im Körper und wird nicht mit bewegt.

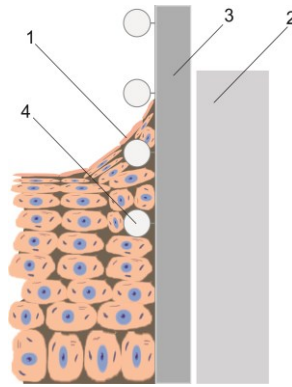


Bild 3: Die Zellen der Epidermis (1) wachsen in die Fasern der porösen Beschichtung (4) der Schutzmembran (3) und werden nach außen gezogen. Das Implantat (2) verbleibt in seiner Position [2].

1.4 Methodik

Der bionische Schutz zur Vermeidung von Infektionen wurde in zwei Tierversuchen getestet (Behördliche Genehmigung G 0251/02 und G0324/09). Der erste Versuch [2] diente als grundsätzliche Machbarkeitsstudie. Im zweiten Versuch [9] wurden quantitative Daten zur notwendigen Zugkraft und zur erfolgten Bewegung gesammelt.

1.4.1 Zugkraft und Zuggeschwindigkeit

Für die Schutzwirkung ist eine Bewegung der Schutzmembran notwendig, die die abgestorbenen Hautzellen schnell genug abtransportiert, aber gleichzeitig die Haut nicht verletzt. Die Bewegung soll also eher dem Herauswachsen entsprechen. Bei natürlich vorkommenden Dreiphasenlinien, wie Kopfharen oder Fingernägeln, liegt die Geschwindigkeit bei etwa 1-2 mm pro Woche [19]. Bei dieser Geschwindigkeit würde pro Jahr eine Schutzmanschette von 5 – 10 cm verbraucht werden. Die Wachstumsgeschwindigkeit gesunder, unbeeinflusster Epidermis liegt bei etwa 35 μm pro Woche oder etwa 1,8 mm pro Jahr [2], erhöht sich aber im Fall von Verletzungen und Reparaturvorgängen der Haut [7]. Die Geschwindigkeit, mit der sich die Schutzmembran aufgrund der aufgebrachtten Zugkraft aus der Haut herausbewegen soll, wird daher auf ca. 0,5 - 1 mm pro Woche geschätzt. Diese Geschwindigkeit diente als Grundlage für den ersten Versuch [2], bei dem die Bewegung der Schutzmanschette weggesteuert, das heißt mit einer vorgegebenen Geschwindigkeit und ohne Messung der aufgebrachtten Kraft, erfolgte (siehe dazu Abschnitt Zugvorrichtung auf Seite 11). Im zweiten Versuch [9] wurde die Schutzmembran mit einer vorgegebenen Kraft gezogen

um die gewünschte Bewegung zu erreichen. Diese Kraft muss einerseits groß genug sein, um zu erreichen, dass die Schutzmembran langsam nach außen befördert wird, andererseits darf die Haut nicht verletzt werden. Bedingt durch die Neuheit des Konzeptes gibt es bisher keine Angaben zur notwendigen Kraft. Am ehesten vergleichbar erscheint die Bewegung der Zähne im Rahmen einer Kieferregulierung. Für die Extraktion, dem langsamen Herausziehen eines Zahnes mit einer Zahnspange, sind 0,25 – 2 N notwendig [18]. In Anlehnung an diese Werte wurde die Zugkraft für den zweiten Versuch auf 0,5 – 2 N festgelegt.

1.4.2 Schubspannungen und Kraftverlauf

Die Zugkraft, mit der die Schutzmembran von der Zugvorrichtung gezogen wird, verursacht eine Schubspannung zwischen der Schutzmembran und dem Gewebe in der Umgebung. Um eine Bewegung der Schutzmembran zu erreichen muss die Schubspannung ausreichend groß sein. Hierzu wurde eine spannungsoptische Sichtbarmachung der Schubspannungsverteilung in einem Modell durchgeführt. Sie ist in Bild 4 zu sehen. Eine Schutzmembran wurde dazu in einen Gelatineblock eingebettet und mit einer Kraft von 2 N nach oben gezogen. Der Gelatineblock repräsentiert qualitativ das Weichgewebe. Durch Beleuchtung mit polarisiertem Licht werden Schubspannungen sichtbar gemacht. Die Bereiche gleicher Farbe - Isochromaten - zeigen die Bereiche gleicher Schubspannungen [17]. Die größte Schubspannung tritt an der Hautdurchtrittsstelle auf. Sie nimmt mit zunehmender Entfernung ab und folgt den senkrecht zu den farbigen Linien verlaufenden Gradienten. Dieser Versuch zeigt, dass sich eine Zugkraft nur auf den hautnahen Bereich der Schutzmembran überträgt.

Die Reaktionskraft der Zugvorrichtung wird über den Knickschutz der Hautdurchleitung auf die subkutane Verankerung übertragen. Hier muss die Schubspannung so klein sein, dass sich die Verankerung nicht durch das Gewebe bewegt. Die Werte der erforderlichen Schubspannungen sind nicht bekannt, es ist aber davon auszugehen, dass bei einem Verhältnis von 1:5 zwischen den Kontaktflächen der Schutzmembran und der subkutanen Verankerung die Schubspannung in der Verankerung ausreichend gering ist. Über dieses Verhältnis wird die Größe der Kontaktflächen festgelegt, da die Kraft an beiden Stellen gleich ist, und der Wert der Schubspannung von der aufbrachten Zugkraft und der Kontaktfläche zwischen Gewebe und Schutzmembran beziehungsweise subkutaner Verankerung abhängt.

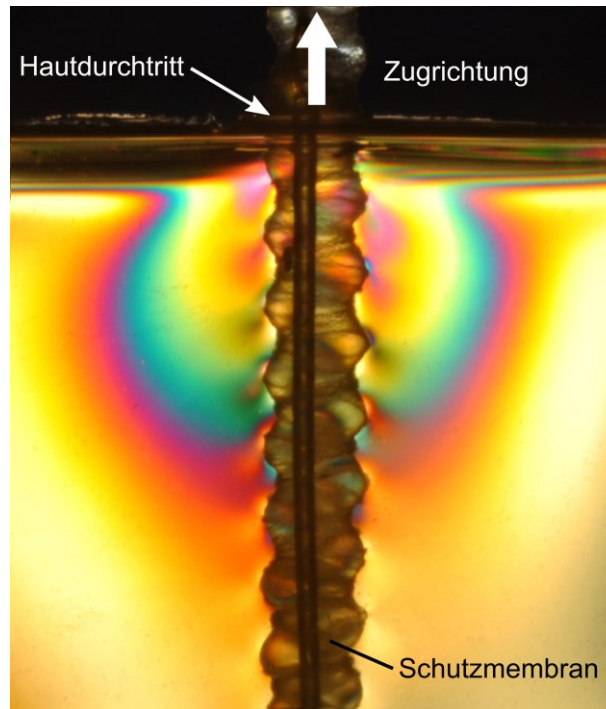


Bild 4: Spannungsoptische Darstellung einer Schutzmembran, die in einen Gelatineblock eingebettet ist und mit 2 N nach oben gezogen wird. Die gleichfarbigen Bereiche kennzeichnen Bereiche gleicher Schubspannungen. Die maximale Schubspannung tritt an der Hautdurchtrittsstelle auf und nimmt mit zunehmender Entfernung ab. Der Gradient von hohen zu niedrigen Schubspannungen verläuft quer zu den farbigen Linien.

1.4.3 Bestandteile des Gesamtsystems

Die getesteten Implantate waren in ihrem prinzipiellen Aufbau in beiden Versuchen identisch (siehe Bild 5). Lediglich die Zugvorrichtungen unterschieden sich in ihrem Aufbau und in der Art, wie die Kraft auf die Schutzmembran aufgebracht wird (siehe Seite 11). Die infektionsgeschützte Hautdurchleitung besteht im Inneren aus dem zu schützenden Implantat, einem Katheter oder der Versorgungsleitung für ein Herzunterstützungssystem. Es wird vom subkutanen bis in den extrakorporalen Bereich von der Schutzmembran umgeben. Ein Knickschutz im Inneren der Hautdurchleitung ermöglicht es, Druckkräfte in Longitudinalrichtung in das Körperinnere zu übertragen.

Die Schutzmembran ist im subkutanen Bereich gefaltet und am inneren Ende fest mit dem Implantat verbunden. Der gefaltete Teil ist mit einer Kunststoffhülle umgeben um das Einwachsen von Gewebe zu verhindern. Am subkutanen Ende fixiert eine Verankerung das Implantat im Gewebe. Am extrakorporalen Ende wird die Schutzmembran an der Zugvorrichtung festgeklemmt, um sie langsam nach außen zu ziehen.

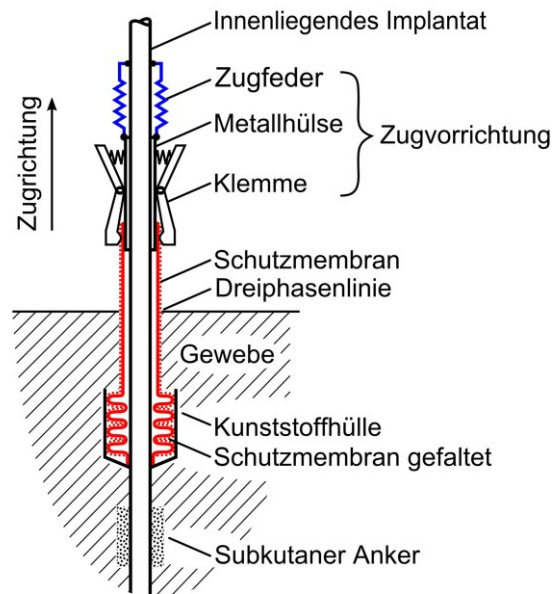


Bild 5: Schematische Darstellung der infektionsgeschützten Hautdurchleitung. Sie besteht aus dem zu schützenden Implantat im Zentrum mit integriertem Knickschutz, zum Beispiel einem Katheter oder einer Versorgungsleitung. Die Schutzmembran erstreckt sich vom subkutanen bis in den extrakorporalen Bereich.

Der Durchmesser der infektionsgeschützten Hautdurchleitung ist abhängig vom innenliegenden Implantat. Bei der hier vorgestellten Ausführung hat die Schutzmembran einen Außendurchmesser von 7 mm, anwendbar also für Peritonealdialysekatheter oder eine Versorgungsleitung für Herzunterstützungssysteme. Bei den implantierten Hautdurchleitungen handelt es sich um Versuchsmuster, die keine therapeutische oder diagnostische Funktion erfüllen.

1.4.3.1 Schutzmembran

Die Schutzmembran besteht aus Polyurethan (PUR, Texin 985, Bayer Material Science) und ist außen mit Silikonkautschuk (MED 1511, NUSIL, France) beschichtet. Das Grundgerüst aus Polyurethan sorgt für die notwendige mechanische Stabilität, während durch die Beschichtung die Biostabilität gewährleistet wird. Um die Zellanhaftung zu verbessern wird die Schutzmembran mit einer porösen Oberfläche versehen. Dazu wird ein gekräuselttes Garn aus Polyethylenterephthalat (PET) mit einer Schlaufengröße von 50 - 200 µm aufgeklebt (Polygarn 526M/T0240, ITVP Denkendorf, Deutschland). Als Kleber wird flüssiger Silikonkautschuk (MED6608, Nusil, Frankreich) verwendet.

Die Schutzmembran nimmt einen gefalteten Grundzustand ein und kann sich bei Zugbeanspruchung entfalten. Das Verhältnis zwischen der gefalteten und der entfalteten Länge beträgt 1:2,5. Bei einer Länge des gefalteten Teils von 40 mm ergibt sich daraus eine maximal mögliche Längung um 60 mm. Bei einer Bewegung der Manschette von 0,5 - 1 mm pro Woche aus dem Körper heraus bewegt, ergibt das eine Standzeit von ein bis zwei Jahren.

Der gefaltete Teil der Schutzmembran verbleibt komplett im subkutanen Bereich. Um zu verhindern, dass dort das Gewebe fest anwächst und die Entfaltung behindert, umgibt ihn eine Hülle aus expandiertem Polytetrafluorethylen (ePTFE). Im Bereich des Hautdurchtritts ist die Schutzmembran bereits entfaltet und wird nicht mehr von der Hülle aus ePTFE umgeben. Dieser Bereich ist ca. 10 - 15 mm lang und muss bei der Implantation vom Chirurgen berücksichtigt werden.

Am inneren Ende ist die Schutzmembran fest mit dem Implantat verbunden. Dadurch wird gewährleistet dass an dieser Stelle keine Mikroorganismen in den Körper vordringen können.

1.4.3.2 Subkutaner Anker

Der subkutane Anker fixiert das infektionsgeschützte Implantat und leitet die Reaktionskraft aus der Zugvorrichtung in das umliegende Gewebe. Der Anker befindet sich am subkutanen Ende des Implantats. Er besteht aus einem titanbeschichteten Polypropylen-Gewebe (TiMesh, GFE Deutschland), das in einem Rahmen aus 1 mm dicker Polyurethanfolie (Platilon U 4201AU, Bayer Materials Science, Deutschland) eingebettet ist.

Nach der oben ausgeführten Festlegung muss die Kontaktfläche des subkutanen Ankers fünfmal so groß sein, wie die freiliegende Kontaktfläche der Schutzmembran. Bei einem Durchmesser von 7 mm entspricht das in etwa 330 mm². Der subkutane Anker hat eine Kontaktfläche von 1800 mm² und erfüllt damit das Größenkriterium.

1.4.3.3 Knickschutz

Der Knickschutz ist notwendig, damit die Reaktionskraft von der Zugvorrichtung – eine Druckkraft – auf den subkutanen Anker übertragen werden kann, ohne dabei das Implantat abzuknicken. Sie besteht aus einer Schraubenfeder, die in das innenliegende Implantat eingebettet wird und stützt sich an ihrem inneren Ende auf dem subkutanen Anker ab. Gleichzeitig behält das Implantat eine hohe Biegeelastizität.

1.4.3.4 Zugvorrichtung

Um die Schutzmembran aus dem Körper herauszubewegen wird sie mittels einer Zugvorrichtung aus dem Körper herausgezogen (siehe Bild 6). Die Zugvorrichtung muss tragbar sein und soll das Versuchstier nicht beeinträchtigen.

In den zwei Versuchen wurde die Zugkraft nach zwei unterschiedlichen Verfahren aufgebracht:

Im ersten Versuch wurde weggesteuert gearbeitet, in dem die Schutzmembran in regelmäßigen Abständen in kleinen Schritten weiterbewegt wurde. Dazu wurde die Schutzmembran über eine Klemmung starr mit einer Mutter verbunden. Durch Drehen einer Gewindestange, welche sich auf dem Knickschutz abstützte, wurde die Mutter bewegt und somit die Schutzmembran gespannt.

Im zweiten Versuch wurde kraftgesteuert gezogen, mit dem Ziel, eine definierte Zugkraft aufzubringen und die daraus resultierende Bewegung zu ermitteln. Dazu wurde die starre Verbindung durch eine Feder ersetzt. Über eine Hülse wird die Schutzmembran mit der Schraubenzugfeder verbunden (Artikel 08/8, Federtechnik Knörzer), die soweit gedehnt wird, bis sich die gewünschte Zugkraft einstellt. Dazu wird das äußere Ende der Feder auf einen Gewindestift geschraubt. Durch Drehen dieses Gewindestiftes kann die Dehnung, und damit die Zugspannung eingestellt werden. Der Gewindestift stützt sich auf dem Knickschutz ab und leitet so die Reaktionskraft in den subkutanen Anker.

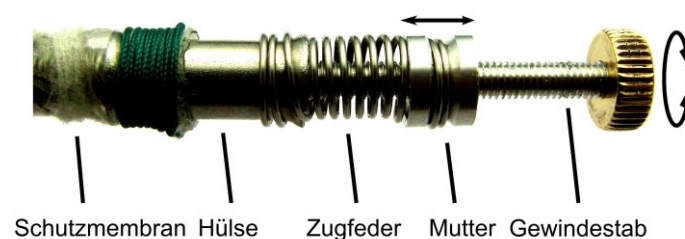


Bild 6: Eine Zugvorrichtung, befestigt an einer Schutzmembran.

1.4.4 Tierversuch

Um die Bewegung der Schutzmembran messen zu können, wurden farbige Markierungen aufgebracht. Durch regelmäßige Aufnahmen mit einer Kamera wurde die Bewegung dokumentiert. Die angelegte Zugkraft wurde mit einer Federwaage gemessen.

1.4.4.1 Art und Anzahl der Tiere

Als Versuchstiere wurden weiße deutsche Edelziegen ausgewählt. Dabei handelt es sich um ein etabliertes Tiermodell [22]. Diese Versuchstiere zeichnen sich unter anderem dadurch aus, dass sie sich durch ihre Körpergröße für Implantate eignen, die für den Einsatz im Menschen entwickelt werden. Da Ziegen einen starken explorativen Drang besitzen, müssen die Hautdurchleitungen durch geeignete Maßnahmen vor den Angriffen der Tiere geschützt werden. Zu diesem Zweck wurden Schutzjacken angefertigt, um die Ziegen davon abzuhalten die Hautdurchleitungen zu beschädigen.

Die Hautdurchleitungen wurden in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 besteht aus konventionellen Tenckhoff-Kathetern. Gruppe 2 besteht aus infektionsgeschützten Hautdurchleitungen, bei denen an der Schutzmembran gezogen wird (aktiv), während Gruppe 3 aus infektionsgeschützten Hautdurchleitungen besteht, bei denen die Schutzmembran nicht gezogen wird (passiv).

Im ersten Versuch wurden in 3 Ziegen insgesamt 14 Hautdurchleitungen implantiert. In zwei Tieren wurden jeweils zwei Hautdurchleitungen aus einer Gruppe, im dritten Tier zwei Hautdurchleitungen aus Gruppe 3 implantiert.

Im zweiten Versuch wurden in zwei Ziegen (Goats G1 und G2) jeweils eine Hautdurchleitung aus Gruppe 2 und eine aus Gruppe 3 implantiert (Devices D1 und D2), so dass insgesamt 4 Hautdurchleitungen untersucht wurden. In Bild 7 ist eine der Hautdurchleitungen aus dem zweiten Versuch vor der Implantation gezeigt.

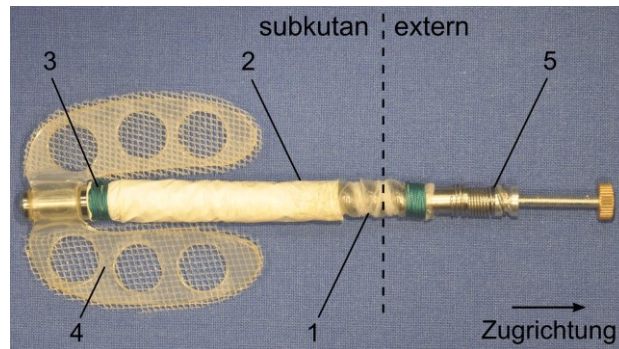


Bild 7: In den Tierversuchen verwendete Hautdurchleitung: (1) Schutzmembran, (2) ePTFE-Hülle, (3) Versiegelung, (4) subkutaner Anker, (5) Zugvorrichtung.

1.4.4.2 Operatives Vorgehen

Nach Narkose, Rasur und Desinfektion wurden die Implantationsorte in der linken Flanke hinter dem Rippenbogen (arcus costalis) wurden markiert. Mit einem Elektroskalpell wurden im Abstand von 7 cm parallel zur beabsichtigten Implantationsposition 10 cm lange Inzisionen in der Haut und dem subkutanen Gewebe angelegt. Ausgehend von diesen Schnitten wurde eine subkutane Tasche und ein Tunnel bis zur Hautdurchtrittsstelle erstellt. Dort wurde eine kreisförmige Inzision mit einer 6 mm Biopsiestanze vorgenommen. Der distale Teil der Hautdurchleitung wurde durch den Tunnel und das Austrittsloch hindurchgezogen. Das subkutane Ende mit dem subkutanen Anker wurde in die Tasche gedrückt und dort fixiert. Die Hautwunde wurde mit Donati-Nähten verschlossen.

1.4.4.3 Postoperative Pflege

Postoperativ wurden die Wunden mit Verbandmaterial abgedeckt. Zusätzlich wurden den Tieren Schutzjacken angelegt. Die getroffenen Abdeck- und Schutzmaßnahmen gewährleisteten mechanischen Schutz, waren aber luftdurchlässig um die Hautdurchleitungen trocken zu halten.

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde täglich von Tierpflegern überwacht. Die Verbände wurden ein- bis zweimal pro Woche gewechselt und die Implantationsregion rasiert. Die Implantate wurden einmal pro Woche von Tierärzten untersucht. Dabei wurden die Hautoberflächentemperaturen (nur Versuch zwei; MEDISANA IR Thermometer, Medisana AG, Deutschland) und die Rektaltemperatur (Digital Fieberthermometer, Scheiber GmbH, Deutschland) gemessen. Die Implantat Umgebung wurde auf Anzeichen von Infektionen untersucht. Bei Anwesenheit von Eiter wurde die

Hautdurchleitung als infiziert eingestuft. Die Klassifizierung wurde in Anlehnung an die Arbeit von Twardowski et al. vorgenommen [21].

Im ersten Versuch wurden die Hautdurchleitungen nach einer Infektion explantiert. Dagegen wurde im zweiten Versuch zunächst ein Therapieversuch unternommen: Die Hautdurchtrittsstellen wurden mit Povidon-Iod-Lösung gereinigt und gespült. Wurde die Schutzmembran noch nicht gezogen, dann wurde mit dem Ziehen begonnen. Bei den Hautdurchleitungen, bei denen die Schutzmembran bereits gezogen wurde, wurde die Zugkraft auf maximal 2 N erhöht. Wenn die Infektion trotzdem persistierte, wurde die Hautdurchleitung entfernt.

1.4.4.4 Datenerfassung

Der Gesundheitszustand und die Infektionsfälle sowie alle weiteren Auffälligkeiten wurden im Protokollbuch dokumentiert.

Die Zugkraft wurde wöchentlich mit einer Federwaage gemessen. Wenn die Zugkraft weniger als 0,7 N betrug, wurde die Zugvorrichtung nachgespannt um eine Zugkraft von 1 - 1,4 N zu erreichen.

Zur Messung der Zuggeschwindigkeit wurden farbige Markierungen auf die Schutzmembran in der Nähe der Dreiphasenlinie aufgebracht. Dieser Bereich wurde mit einer Mikroskop-Digitalkamera (DigiMicro Mobile, DNT GmbH, Deutschland) fotografiert. Die Kamera wurde mit definiertem Abstand und festgelegter Vergrößerung kalibriert, so dass der Abstand zwischen der Dreiphasenlinie und der Markierung in Millimeter umgerechnet werden konnte. Die Auswertung der Datensätze erfolgt mit dem Programm Matlab (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA).

1.5 Ergebnisse

Die Implantationen verliefen wie geplant und komplikationslos. In beiden Versuchen wurden insgesamt 18 Hautdurchleitungen eingesetzt. Bild 8 zeigt eine infektionsfreie Hautdurchtrittsstelle einer Hautdurchleitung aus dem zweiten Versuch nach einer Liegezeit von über 375 Tagen. Oberhalb der Dreiphasenlinie sind die abgestorbenen Hautzellen zu erkennen, die in der porösen Oberfläche der Schutzmembran sitzen. Zur Bestimmung der Zuggeschwindigkeit wird der Abstand zwischen der Dreiphasenlinie und den farbigen Markierungen gemessen.

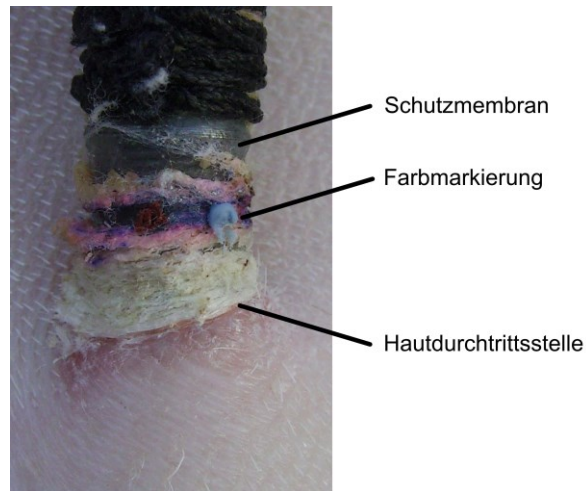


Bild 8: Dargestellt ist die infektionsfreie Hautdurchtrittsstelle einer Hautdurchleitung nach einer Liegezeit von über 375 Tagen. In der Nähe der Dreiphasenlinie sind die toten Hautzellen zu erkennen, die in der porösen Oberfläche der Schutzmembran sitzen. Um die Zuggeschwindigkeit zu bestimmen wird der Abstand zwischen der Dreiphasenlinie und den farbigen Markierungen gemessen.

Der erste Versuch zeigte Machbarkeit und Funktion der Schutzmembran. Die Schutzmembrane konnten wie geplant mit einer Geschwindigkeit von 0,5 mm pro Woche aus der Haut herausgezogen werden. Wie im Kaplan-Meier-Diagramm (Bild 9) zu sehen, infizierte sich keine der infektionsgeschützten Hautdurchleitungen im Versuchszeitraum von 420 Tagen. Innerhalb des Versuchszeitraums infizierten sich von den passiven Hautdurchleitungen 2 von 6 und von den Tenckhoff-Kathetern 2 von 4.

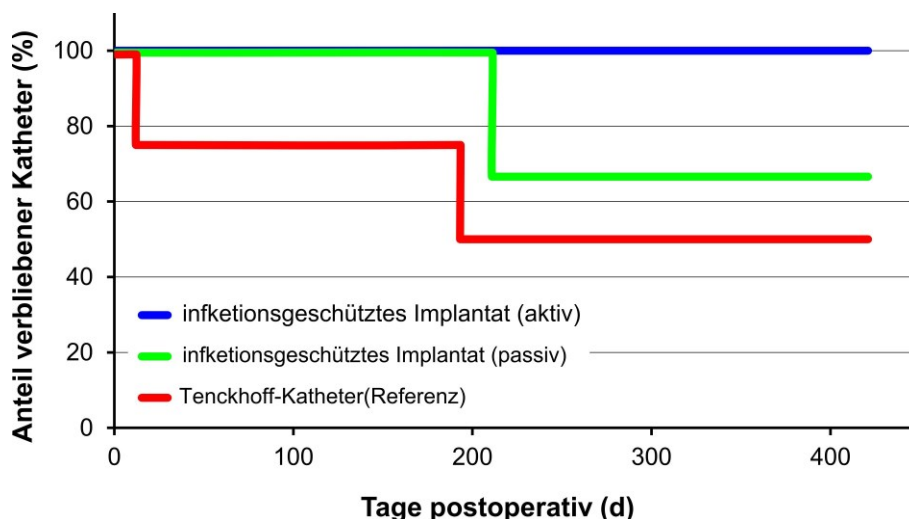


Bild 9: Kaplan-Meier-Kurven der Hautdurchleitungen aus dem ersten Versuch. Von den Tenckhoff-Katheter infizierten sich 2 von 4, von den passiven Hautdurchleitungen infizierten sich 2 von 6. Die aktiven infektionsgeschützten Hautdurchleitungen zeigten in den 420 Versuchstagen keine Infektionen.

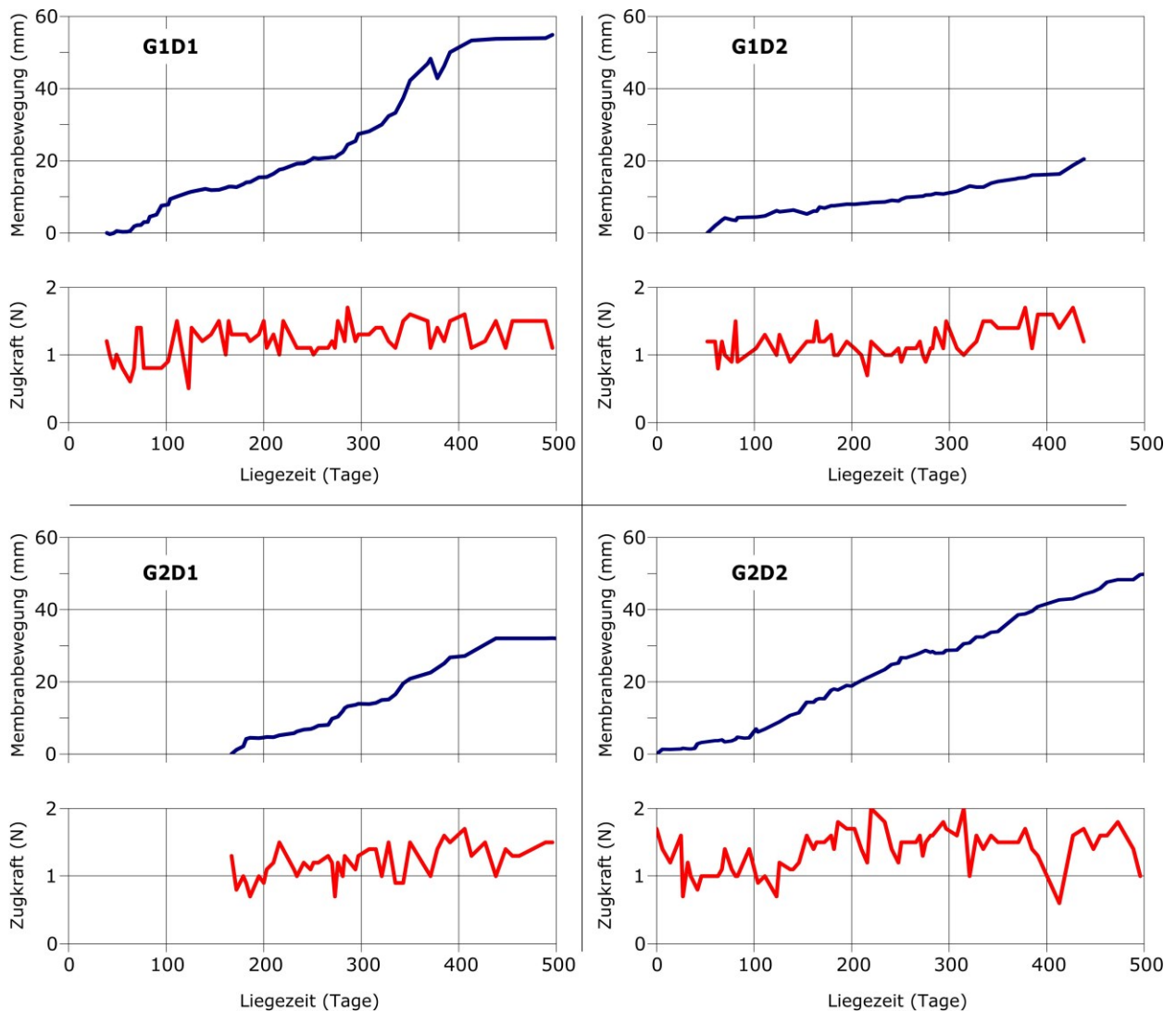


Bild 10: Die Bewegungen der Schutzmembranen (blau) und die applizierte Kraft (rot) bei den vier infektionsgeschützten Hautdurchleitungen. Die Messungen wurden zu unterschiedlichen Zeiten gestartet. Die Schutzmembranen bewegten sich mit 0,37 bis 0,81 mm pro Woche bei einer Zugkraft von 0,5 – 2 N. Nach vollständiger Entfaltung der Schutzmembran wurde keine Bewegung mehr gemessen (Plateaus G1D1 und G2D1).

Im zweiten Versuch wurden die Zugkraft und die Bewegung der Schutzmembran aufgezeichnet. In Bild 10 sind diese Daten der vier implantierten Hautdurchleitungen dargestellt. Bei zwei der 4 Hautdurchleitungen wurde mit dem Ziehen nach der Einheilungsphase begonnen (G1D1 und G2D2), die anderen beiden verblieben passiv, bis es zu Infektionen kam. Erst dann wurden auch die Schutzmembranen der vormals passiven Hautdurchleitungen gezogen. Bis zum Schluss kam es nur zu oberflächlichen Infektionen. Die Implantate wurden nach 570 Tagen postoperativ (Implantate G1D2) und nach 616 Tagen postoperativ (Implantate G1D1, G2D1, G2D2) entfernt.

Die Zugkraft betrug bei allen Implantaten zwischen 0,5 und 2 N. Deutlich ist der stark unregelmäßige Verlauf erkennbar. Die über die Fläche gemittelten Schubspannungen an den Schutzmembran-Gewebe-Schnittstellen liegen damit bei 1,52 mN/mm² bis 6,06 mN/mm². Die gemessenen Zuggeschwindigkeiten betragen im Mittel 0,81, 0,37, 0,67 und 0,70 mm pro Woche für G1D1, G1D2, G2D1 und G2D2. Der Rest der Hautdurchleitung, der nicht Schutzmembran war, bewegte sich nicht. Am subkutanen Anker betrug die über die Fläche gemittelte Schubspannung entsprechend 0,27 mN/mm² - 1,11 mN/mm².

Bei G1D1 und G2D1 ist gegen Ende des Versuchs ein Plateau erkennbar, da die Schutzmembran vollständig entfaltet und dadurch keine weitere Bewegung mehr messbar war.

1.6 Diskussion

Im ersten der beiden Versuche konnten zwei Dinge gezeigt werden: Zum einen ist es möglich, eine in die Haut eingewachsene Schutzmembran durch stufenweise aufgebrachten Zug langsam aus der Haut herauszuziehen. Dadurch wird es möglich, die gewünschte Schutzfunktion zu erreichen, zu der diese aus dem Körper heraus gerichtete Bewegung notwendig ist. Die Ergebnisse aus Versuch eins zeigen außerdem, dass die Zahl der Infektionen durch die Verwendung der aktiv herausgezogenen Schutzmembran verringert oder dass Infektionen sogar ganz vermieden werden können. Die Zuggeschwindigkeit wurde durch die Zugvorrichtung stufenweise eingestellt, aber die Zugkraft wurde nicht gemessen. Dies konnte jedoch im zweiten Versuch erreicht werden und es wurden die Zugkraft und die Bewegung der Schutzmembran gemessen. Dabei zeigte sich, dass sich die Schutzmembran wie erwartet aus dem Körper heraus bewegte. Die gemessenen Geschwindigkeiten lagen im Bereich der erwarteten Werte. Drei der Schutzmembranen bewegten sich dabei mit einer ähnlichen Geschwindigkeit, während eine darunter lag. Der Grund dafür ist unbekannt.

Für die Messung der Geschwindigkeit ergeben sich Abweichungen von 7% durch die Fokussierung der Kamera. Bei der Auswertung der Bilder kommen weitere 0,2 mm an Ungenauigkeit hinzu. Während diese Messwerte die Bewegung der Schutzmembran

gut darstellen, erlauben die Messwerte der Kraftmessung nur eine grobe Einschätzung. Im Verlauf des Versuchs wurde die Zugkraft erhöht, wenn ihr Wert auf unter 0,7 N gefallen war und sie sollte nicht höher als 2 N eingestellt werden. Die Kraft wurde jedoch zu unterschiedlichen Zeitpunkten, das heißt nicht einheitlich vor oder nach dem Nachspannen der Feder, gemessen. Eine Korrelation zwischen einer größeren Zugkraft und einer höheren Membrangeschwindigkeit ist wahrscheinlich, kann aber durch den zeitlichen Versatz zwischen Aufbringen der Zugkraft und der daraus resultierenden Bewegung mit dieser Messung nicht bestimmt werden. Da sich die Schutzmembran aus der Haut herausbewegt entspannt sich die Zugfeder, so dass eine spätere Messung niedrigere Werte liefert. Auch ist es denkbar, dass ein Schwellwert der aus der Zugkraft resultierenden Schubspannung für eine gewisse Zeit überschritten werden muss, um die Bewegung zu ermöglichen. Oberhalb dieser Mindestwerte ist es wiederum denkbar, dass die Bewegung durch die notwendigen Umbauprozesse in der Haut begrenzt wird.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der beiden Versuche, dass die Anzahl der Infektionen an Hautdurchleitungen durch die Verwendung einer Schutzmembran verringert werden kann, und dass es möglich ist, mit den jetzt bestimmten Schubspannungen die Schutzmembran durch das Gewebe zu bewegen.

Der Einsatz der Schutzmembran an perkutanen Implantaten, wie z. B. Katheter für die Peritonealdialyse oder Versorgungsleitungen für Herzunterstützungssysteme, kann also deren Einsatzdauer erhöhen. Insbesondere bei den Herzunterstützungssystemen können damit Reoperationen verzögert oder vermieden werden.

2 Literaturverzeichnis

- [1] Affeld K, Grosshauser J, Goubergrits L, and Kertzsch U. Percutaneous devices: a review of applications, problems and possible solutions. *Expert Rev Med Devices* 2012; 9: 389-99.
- [2] Affeld K, Grosshauser J, Reiter K, Grosse-Siestrup C, and Kertzsch U. How Can We Achieve Infection-Resistant Percutaneous Energy Transfer? *Artif Organs* 2011; 35: 800-806.
- [3] Ash SR. Chronic peritoneal dialysis catheters: Overview of design, placement, and removal procedures. *Seminars in Dialysis* 2003; 16: 323-334.
- [4] Crabtree JH. Selected best demonstrated practices in peritoneal dialysis access. *Kidney Int* 2006; 70: S27-S37.
- [5] Crabtree JH, Burchette RJ, Siddiqi RA, Huen IT, Hadnott LL, and Fishman A. The efficacy of silver-ion implanted catheters in reducing peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int* 2003; 23: 368-374.
- [6] Fleckman P and Olerud JE. Models for the histologic study of the skin interface with percutaneous biomaterials. *Biomedical Materials* 2008; 3.
- [7] Fritsch P, *Dermatologie und Venerologie Für Das Studium*. 2009: Springer London, Limited.
- [8] Goldstein DJ, Naftel D, Holman W, et al. Continuous-flow devices and percutaneous site infections: Clinical outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 1151-1157.
- [9] Großhauser J, Reiter K, Große-Siestrup C, Kikhney J, Kertzsch U, and Affeld K. Bionic approach for the prevention of exit-site infections of percutaneous devices. *Biomed Eng - Biomed Tech* 2015; aop.
- [10] Jarvik R, Westaby S, Katsumata T, Pigott D, and Evans RD. LVAD power delivery: A percutaneous approach to avoid infection. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 470-473.
- [11] Kantrowitz A, Freed PS, Ciarkowski AA, et al. Development of a Percutaneous Access Device. *Transactions American Society for Artificial Internal Organs* 1980; 26: 444-449.
- [12] Knabe C, Grosse-Siestrup C, and Gross U. Histologic evaluation of a natural permanent percutaneous structure and clinical percutaneous devices. *Biomaterials* 1999; 20: 503-510.

- [13] Miller J and Brooks CE. Problems related to the maintenance of chronic percutaneous electronic leads. *J Biomed Mater Res* 1971; 5: 251-267.
- [14] Nessim SJ. Prevention Of Peritoneal Dialysis-Related Infections. *Semin Nephrol* 2011; 31: 199-212.
- [15] Pasque MK, Hanselman T, Shelton K, et al. Surgical management of Novacor drive-line exit site infections. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1267-8.
- [16] Pollini M, Paladini F, Catalano M, et al. Antibacterial coatings on haemodialysis catheters by photochemical deposition of silver nanoparticles. *J Mater Sci Mater Med* 2011; 22: 2005-12.
- [17] Post D. Manual on Experimental Stress-Analysis .4. Photoelasticity. *Exp Mech* 1979; 19: 176-192.
- [18] Reitan K. Some factors determining the evaluation of forces in orthodontics. *Am J Orthod* 1957; 43: 32-45.
- [19] Schiebeler TH, Anatomie. Springer-Lehrbuch. 2005: Springer Berlin Heidelberg.
- [20] Taylor E and Webster TJ. Reducing infections through nanotechnology and nanoparticles. *Int J Nanomedicine* 2011; 6: 1463-73.
- [21] Twardowski ZJ and Prowant BF. Classification of normal and diseased exit sites. *Perit Dial Int* 1996; 16: S32-S50.
- [22] von Recum AF. Applications and failure modes of percutaneous devices: A review. *J Biomed Mater Res* 1984; 18: 323-336.
- [23] Westaby S, Siegenthaler M, Beyersdorf F, et al. Destination therapy with a rotary blood pump and novel power delivery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 350-356.
- [24] Zierer A, Melby SJ, Voeller RK, et al. Late-onset driveline infections: the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 515-20.

3 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Johannes Großhauser, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Entwicklung eines bionischen Infektionsschutzes zur Prävention von Infektionen an Hautdurchleitungen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

4 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Johannes Großhauser hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Affeld K, Grosshauser J, Reiter K, Grosse-Siestrup C, Kertzsch U.
How Can We Achieve Infection-Resistant Percutaneous Energy Transfer? J Artif
Organs, 2011

Beitrag im Einzelnen:

Recherche der relevanten Literatur, Aufarbeitung und Auswertung der
Versuchsergebnisse, teilweise Erstellen des Manuskripts, Lektorat des Manuskripts,
Veröffentlichung

Publikation 2: Affeld K, Grosshauser J, Reiter K, Grosse-Siestrup C, Kertzsch U.
Percutaneous Devices. Expert Rev Med Devic 9(4), 2012

Beitrag im Einzelnen:

Recherche der relevanten Literatur, teilweise Erstellen des Manuskripts und der
Grafiken, Lektorat des Manuskripts, Veröffentlichung

Publikation 3: Grosshauser J, Reiter K, Grosse-Siestrup C, Kikhney J, Kertzsch U,
Affled K. A bionic approach for the prevention of exit-site infections of percutaneous
devices. Biomed Eng/Biomed Tech, aop, 2015

Beitrag im Einzelnen:

Recherche der relevanten Literatur, Planung, Vorbereitung, Durchführung und
Auswertung der Tierversuche, Erstellen des gesamten Manuskripts und der Grafiken,
Lektorat und Korrektur des Manuskripts, Veröffentlichung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

5 Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

5.1 Publikation 1: How Can We Achieve Infection-Resistant Percutaneous Energy Transfer?

Affeld K, Grosshauser J, Reiter K, Grosse-Siestrup C, Kertzsch U. How Can We Achieve Infection-Resistant Percutaneous Energy Transfer? J Artif Organs, 35(8), 800-806, DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.2011.01329.x> (2011)

5.2 Publikation 2: Percutaneous devices: a review of applications, problems and possible solutions

Affeld K, Grosshauser J, Reiter K, Grosse-Siestrup C, Kertzsch U. Percutaneous Devices. Expert Rev Med Devic, 9(4), DOI: <http://dx.doi.org/10.1586/ERD.12.25> (2012).

5.3 Publikation 3: Bionic approach for the prevention of exit-site infections of percutaneous devices

Grosshauser J, Reiter K, Grosse-Siestrup C, Kikhney J, Kertzsch U, Affeld K. A bionic approach for the prevention of exit-site infections of percutaneous devices. Biomed Eng/Biomed Tech, 60(3), 225–233, DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/bmt-2014-0062> (2015).

6 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

7 Publikationsliste

Artikel:

Journal Article Grosshauser J, Reiter K, Grosse-Siestrup C, Kikhney J, Kertzsch U, Affeld K. A bionic approach for the prevention of exit-site infections of percutaneous devices. *Biomed Eng/Biomed Tech*, 60(3), 225–233, 2015. (Impact Factor 2013: 1,227)

Journal Article Grosshauser J, Reiter K, Große-Siestrup C, Kertzsch U, Affeld K. Protective waistcoat for goats in a long-term animal model. *Biomed Tech* 59 (s1), 2014. (Impact Factor 2013: 2,42)

Journal Article Affeld K, Grosshauser J, Reiter K, Grosse-Siestrup C, Kertzsch U. Percutaneous Devices. *Expert Rev Med Devic* 9(4) (2012). (Impact Factor 2012: 2,433)

Journal Article Affeld K, Grosshauser J, Reiter K, Grosse-Siestrup C, Kertzsch U. How Can We Achieve Infection-Resistant Percutaneous Energy Transfer? *J Artif Organs*, 35(8), 800-806 (2011) (Impact Factor 2011: 2,0).

Abstracts:

Abstract Großhauser J, Affeld K, Große-Siestrup Ch, Kertzsch U, Reiter K, Ringelstein M. Protective Jackets for Goats in a Long Term Animal Model. *Int J Artif Organs*; 36 (8):572 (2013) (Impact Factor 2013: 1,45)

Abstract Grosshauser J, Affeld K, Reiter K, Grosse-Siestrup C, Kertzsch U. Development of a CAPD Catheter with Infection Proof Exit-Site. *Int J Artif Organs* 34 (8):617 (2011) (Impact Factor 2011: 1,861).

Abstract Grosshauser J, Affeld K, Kertzsch U, Reiter K, Abdin-Bey N, Grosse-Siestrup C. Development of a CAPD Catheter with Protective Sleeve to Avoid Infection. *Int J Artif Organs*, 33(7), 432-432 (2010) (Impact Factor 2010: 1,503).

Vorträge:

Vortrag Grosshauser J, Affeld K, Reiter K, Grosse-Siestrup C, Kertzsch U.
Development of a CAPD Catheter with Infection Proof Exit-Site. 4th Joint ESAO-IFAO
Congress 2011, Porto, Portugal, October 9 -12, 2011.

Vortrag Grosshauser J, Affeld K, Reiter K, Grosse-Siestrup C, Kertzsch U.
Development of a CAPD Catheter with Protective Sleeve to Avoid Infection. ESAO
Congress 2010, Skopje, R. Macedonia, Sept 8-11, 2010.

Vortrag und Abstract Grosshauser J, Affeld K, Kertzsch U, Gabel G, Timmel T,
Grosse-Siestrup Ch. Entwicklung eines CAPD-Katheters mit einer
Infektionsschutzmanschette. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für
Biomaterialien, Tübingen, 8. – 10. 10. 2009.

Vortrag Grosshauser J. Infection Resistant Catheter for Peritoneal Dialysis.
JMBC/ERCOFTAC Course “Biological Fluid Mechanics”, TU Eindhoven, Niederlande,
9. - 13. 3. 2009.

Vortrag und Abstract Affeld K, Kertzsch U, Gabel G, Grosshauser J, Timmel T,
Grosse-Siestrup Ch. Development of a CAPD-Catheter with Infection Proof Exit-Site.
ESAO Congress 2009, Université de Technologie de Compiègne, France, 2. – 5. 9.
2009.

Poster:

Conference Poster und Abstract Großhauser J, Reiter K, Grosse-Siestrup C,
Kertzsch U, Affeld K. Protective waistcoat for goats in a long-term animal model.
DGBMT Jahrestagung, Hannover 8. - 10. 10. 2014

Conference Poster und Abstract Großhauser J, Affeld K, Große-Siestrup Ch,
Kertzsch U, Reiter K, Ringelstein M. Protective Jackets for Goats in a Long Term
Animal Model, ESAO Congress 2013, Glasgow, 11.09.2013 - 15.09.2013

Conference Poster und Abstract Großhauser J, Affeld K, Reiter K, Grosse-Siestrup Ch, Kertzsch U. Development of a CAPD Catheter with Infection Proof Exit-Site, 45. DGBMT Jahrestagung, Freiburg, 27. – 30. 9. 2011.

Conference Poster und Abstract Affeld K, Grosshauser J, Kertzsch U, Reiter K, Abdin-Bey N, Grosse-Siestrup Ch. Infection Safe Percutaneous Lead with an Active Exit Site. ASAIO 57th Annual Conference, Washington DC, USA, 10. – 12. 6. 2011.

Conference Poster und Abstract Grosshauser J, Affeld K, Kertzsch U, Gabel G, Timmel T, Grosse-Siestrup Ch, Reiter K. Development of a CAPD Catheter With Infection Proof Exit Site, ESAO Winterschool Semmering, 2011.

8 Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr.-Ing. Klaus Affeld, der mit seinen Ideen, seiner Kreativität und seiner Geduld die Grundlage zu dieser Arbeit und an vielen Stellen einen hilfreichen Beitrag leistete. Unter der Leitung von PD Christian Große-Siestrup und Dr. Katja Reiter mit der tatkräftigen Unterstützung von Nadine Banfi wurde die experimentelle Umsetzung erst möglich. Ich danke darüber hinaus den VersuchsteilnehmerInnen Rosa, Gerda, Hanni und Nanni, Valentina, Track, Helene und Nele. Auch danke ich den Kooperationspartnern Jens Hutzenlaub von mecora Medizintechnik, Aachen, Mohammad Bagheri von BLS Preclinical Services, Berlin, und den MitarbeiterInnen des Biofilmzentrums des DHZB unter der Leitung von PD Annette Moter für die Unterstützung und das entgegengebrachte Vertrauen.

Auch meinen Eltern und Geschwistern möchte ich herzlich danken, die immer ein offenes Ohr für mich hatten, in guten wie in schlechten Zeiten.

Insbesondere aber bin ich den Mitarbeitern, Ehemaligen und Studierenden des Labors für Biofluidmechanik der Charité – Universitätsmedizin Berlin, unter der Leitung von Dr.-Ing. Ulrich Kertzsch, in tiefer Dankbarkeit verbunden. JedeR einzelne hätte es verdient hier namentlich erwähnt zu werden. Der Kontakt geht weit über wissenschaftliche Diskussionen und Anregungen hinaus. Der Zusammenhalt der Gruppe, die vielen privaten Unternehmungen und die moralische Unterstützung besonders während der harten Zeiten waren von unvergleichlichem Wert und machten die Zeit am „Labor“ zu einem ganz besonderen Lebensabschnitt. Hoffen wir, dass noch viele wertvolle Stunden hinzukommen werden.