

Jürgen FEIEL, BSc

Entwicklung eines minimalinvasiven Messsystems zur Evaluierung der Druckverhältnisse in der dermalen OFM (Open Flow Microperfusion)

Masterarbeit



HEALTH - Institut für Biomedizin und Gesundheitswissenschaften
JOANNEUM RESEARCH Forschungsgesellschaft mbH
Neue Stiftingtalstraße 2, A-8010 Graz
Leitung: Univ.-Prof. Dr. Thomas Pieber



Institut für Health Care Engineering
Technische Universität Graz
Stremayrgasse 16/II, A-8010 Graz
Vorstand: Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Christian Baumgartner

Betreuer (JR):
Ing. Joachim Priedl, MA
DI Dr. Roland Schaller-Ammann

Begutachter (TU Graz):
Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Christian Baumgartner

Graz, Februar 2016

EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen / Hilfsmittel nicht benutzt, und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommene Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Das in TUGRAZonline hochgeladene Textdokument ist mit der vorliegenden Masterarbeit identisch.

Graz, am

.....

(Unterschrift)

STATUTORY DECLARATION

I declare that I have authored this thesis independently, that I have not used other than the declared sources / resources, and that I have explicitly marked all material which has been quoted either literally or by content from the used sources. The in TUGRAZonline uploaded text document is identical to this master thesis.

.....

.....

date

(signature)

Danksagung

Das Schreiben dieser Masterarbeit wäre nicht möglich gewesen ohne das unermüdliche Engagement und die Unterstützung der folgenden Personen, bei denen ich mich namentlich bedanken möchte:

Ing. Joachim Priedl, MA für die Projektakquise und –leitung sowie als MA-Betreuer.

Dipl.-Ing. Dr.techn. Roland Schaller-Ammann für die Betreuung meiner Arbeit, seine vielfältigen Ideen und Unterstützung während meiner gesamten Zeit bei JR;

Gerd Schwagerle für die schmerzhaft Implantation der Katheter;

Madlen Hernach, MSc für die exzellente Vorbereitung und Durchführung der Studien;

Philip Stampfer, BSc für die Unterstützung bei den Studien;

Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Christian Baumgartner für die Beurteilung meiner Arbeit;

Univ.-Prof. Dr. Thomas R. Pieber und Priv.-Doz. Dr. Frank Sinner für die Möglichkeit diese Arbeit durchzuführen.

Außerdem möchte ich mich bei den folgenden Personen bedanken, die eine professionelle, qualitativ hochwertige Studie ermöglicht haben und mir mit Rat und Tat zur Seite standen:

Dr.med.vet. Vladimir Bubalo, Mag.^a Bettina Hausegger, Dr.ⁱⁿmed.vet. Iris Wiederstein-Grasser, Dr.ⁱⁿmed.vet. Aida Saric sowie dem namentlich nicht genannten Team des Bereich Biomedizinische Forschung der Medizinischen Universität Graz.

Ein besonderer Dank gebührt auch Dipl.-Ing. Dr.techn. Werner Regittnig für die technische Unterstützung bei den Versuchen.

Außerdem bedanke ich mich bei allen 16 Versuchstieren für die unfreiwillige Teilnahme an den Studien.

Und zu guter Letzt, möchte ich meiner Familie danken, vor allem meinem Vater Josef sowie seiner Lebensgefährtin Isabella, weiters meinen Freunden für ihre Unterstützung und ihren Glauben an mich.

Das Projekt CAPPS erhält Fördermittel von der österreichischen Forschungsförderungsgesellschaft FFG im Rahmen Research Studios Austria.

Kurzfassung

Hintergrund und Ziele: Bei der Entwicklung von Arzneimitteln zur äußerlichen Anwendung (z.B. Cremen) ist während der Zulassung die Wirkstoffkonzentration in der Dermis nachzuweisen. Die OFM (Offene Mikroperfusion) erlaubt dies kontinuierlich für großmolekulare und lipophile Substanzen und ist damit eine Alternative zu Mikrodialyse, Suction-Blister-Technik und Biopsien. Ziel dieser Masterarbeit war es, die Katheterperformance des bestehenden OFM-Systems mittels Druckmessung zu optimieren.

Methoden: Zur Optimierung des OFM-System wurde ein kontinuierliches, tottraumarmes, bidirektionales Druckmesssystem für lebendes Gewebe entwickelt. Dabei wurde der Drucksensor Measurement Specialities 1630 als Einstichsensor und in Durchflusszellenausführung (im weiteren Verlauf nur als Flusszellen bezeichnet) realisiert und damit 4 unterschiedliche Betriebsmodi des OFM-Systems bzgl. ihrer Katheterperformance bewertet.

Resultate: Der lineare, temperaturstabile Drucksensor zeigte ein LLOQ von 125,6Pa. Eine Kathetererfolgsrate von 100% wurde erwartungsgemäß bei Verwendung des Betriebsmodus „Push/Pull über Flüssigkeitssäule“ erzielt, gefolgt von 96% bei „Evakuierung über Vakuumpumpe“.

Schlussfolgerungen und Ausblick: Bei ersterem Betriebsmodus muss das Adsorptionsproblem gelöst werden, wobei der zweite teilweise suboptimale Okklusionsentfernung zeigte. Diese Probleme könnten durch geeignete Samplingsysteme, Materialien oder Beschichtungen behoben werden.

Schlüsselwörter: *OFM – Offene Mikroperfusion, Drucksensor, Differenzdruckmessung, LabVIEW, Tiermodell*

Abstract

Background and aims: During development of drugs for dermal application (e.g. crème) drug concentration in the dermis must be determined during approval. OFM (Open flow microperfusion) allows that continuously for large molecular and lipophilic drugs and constitutes an alternative to microdialysis, suction-blister-technique and biopsies. The aim was to optimize the catheter performance of the existing OFM-system through pressure measurement.

Methods: To optimize the OFM-system, a continuous, dead space reduced, bidirectional pressure measurement system for living tissues was developed. The pressure sensor Measurement Specialties 1630 was developed as puncture sensor and flow cell and used to benchmark 4 different operation modes of the existing OFM-system regarding catheter performance.

Results: The linear, temperature-stable pressure sensor showed a LLOQ of 125,6Pa. An expected catheter success rate of 100% was achieved when using the mode "push / pull with liquid column" followed by 96% for "evacuation with vacuum pump".

Conclusion and Outlook: In the former mode, the problem of adsorption needs to be resolved, whereas the second mode showed partially suboptimal removal of occlusions. These problems could be solved through appropriate sampling systems, materials or coatings.

Keywords: *OFM – Open Flow Microperfusion, Pressure sensor, Differential pressure measurement, LabVIEW, Animal Model*

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	<u>1</u>
1.1	HINTERGRUND	1
1.2	OFM-SYSTEM – STATE OF THE ART	1
1.3	PROBLEMSTELLUNG	2
1.4	ZIEL DER MASTERARBEIT	3
2	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	<u>5</u>
2.1	OFM-SYSTEM	5
2.1.1	MIKROPERFUSIONSPUMPE UND VERBRAUCHSMATERIAL	5
2.1.2	PERFUSAT	5
2.1.3	KATHETER	6
2.1.4	PROBENSAMMELEINHEIT	7
2.2	SENSOREN	8
2.2.1	AUSWAHL	8
2.2.2	BETRIEB DES DRUCKSENSORS IM OFM-SYSTEM	10
2.2.2.1	Flusszellen	11
2.2.2.2	Einstichsensoren	12
2.3	DATENERFASSUNG	13
2.3.1	HARDWARE	13
2.3.1.1	Referenzsensor	13
2.3.1.2	Messkarten und Gehäuse	13
2.3.2	SOFTWARE	15
2.3.2.1	LabVIEW	15
2.3.2.2	Excel	17
2.4	BETRIEBSMODUS	17
2.4.1	BETRIEBSMODUS - PUSH/PULL ÜBER FLÜSSIGKEITSSÄULE	17
2.4.2	BETRIEBSMODUS - PUSH/PULL ÜBER LUFTSÄULE UND EVAKUIERUNG ÜBER DEN PUMPKOPF	18
2.4.3	BETRIEBSMODUS - PUSH/PULL ÜBER VOREVAKUIERTE VIALS	19
2.4.4	BETRIEBSMODUS - PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE	21

2.5	VERSUCHSAUFBAU	21
2.5.1	IN-VITRO-CHARAKTERISIERUNG DER DRUCKSENSOREN	21
2.5.1.1	Kalibrationskurve	21
2.5.1.2	Dichtheit	23
2.5.1.3	Driftverhalten	23
2.5.1.4	LLOQ und LOD	23
2.5.1.5	Temperatureinfluss	24
2.5.2	IN-VIVO – SETUP SCHWEIN	24
2.6	DATENAUSWERTUNG	26
2.6.1	STATISTISCHE METHODEN	26
2.6.1.1	Nachweisgrenze (LOD)	26
2.6.1.2	Untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ)	26
2.6.1.3	Mittlerer Absoluter Fehler (MAD)	26
2.6.1.4	Kathetererfolgsrate	26
2.6.1.5	Thermische Bereichsverschiebung – Thermal Span Shift	27
2.6.1.6	Thermische Offsetverschiebung – Thermal Offset Shift	27
2.6.2	ANALYTISCHE METHODEN	27
2.6.2.1	Druckmessung	27
2.6.2.2	Flussratenmessung	28
3	ERGEBNISSE	29
<hr/>		
3.1	IN-VITRO	29
3.1.1	KALIBRATIONSKURVE	29
3.1.2	DRIFTVERHALTEN	31
3.1.3	MESSPARAMETER (LLOQ, LOD; MAD)	31
3.1.4	TEMPERATURABHÄNGIGKEIT	32
3.2	IN-VIVO – TIERMODELL SCHWEIN	33
3.2.1	EVAKUIERUNG ÜBER FLÜSSIGKEITSSÄULE GEMESSEN MIT FLUSSZELLEN	33
3.2.1.1	Differenzdruckmessung	33
3.2.2	EVAKUIERUNG ÜBER LUFTSÄULE MIT VOREVAKUIERTEN VIALS	37
3.2.3	EVAKUIERUNG ÜBER LUFTSÄULE MIT VAKUUMPUMPE GEMESSEN MIT FLUSSZELLEN	39
3.2.4	KATHETERERFOLGSRATE	41

4	DISKUSSION	45
4.1	DRUCKSENSOREN	45
4.2	BETRIEB DER DRUCKSENSOREN IM OFM-SYSTEM	47
4.3	BETRIEBSMODI	48
4.3.1	BETRIEBSMODUS - PUSH/PULL ÜBER FLÜSSIGKEITSSÄULE	48
4.3.2	BETRIEBSMODUS - PUSH/PULL ÜBER LUFTSÄULE	49
4.3.2.1	Evakuierung über den Pumpkopf	49
4.3.2.2	Evakuierung über vorevakuierte Vials	49
4.3.2.3	Evakuierung über Vakuumpumpe	50
4.4	KATHETERERFOLGSRATE	51
5	SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK	53
5.1	OFM	53
5.2	DRUCKMESSUNG	53
6	LITERATURVERZEICHNIS	55
7	APPENDIX	57
7.1	GESAMMELTE ERGEBNISSE DER VERSUCHE	57
7.1.1	PUSH / PULL ÜBER FLÜSSIGKEITSSÄULE – DIFFERENZDRUCKMESSUNG	57
7.1.2	PUSH / PULL ÜBER FLÜSSIGKEITSSÄULE – EINZELDRUCKMESSUNG	60
7.1.3	PUSH / PULL ÜBER VOREVAKUIERTE VIALS	71
7.1.4	PUSH / PULL MIT VAKUUMPUMPE	77
7.2	DATENBLÄTTER	92
7.2.1	PRESSURE SENSOR 1630	92
7.3	KONSTRUKTIONSENTWURFE	97
7.3.1	FLUSSZELLE	97
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	99
	TABELLENVERZEICHNIS	103

Begriffsdefinitionen

PCR-Tube	Probensammelgefäß
Vial	Probensammelgefäß (auch PCR-Tube)
Recovery	Wiederfindungsrate des Wirkstoffs in der Probe in %
Pharmakokinetik	Verteilung von Wirkstoffen im Körper
Mikroperfusionspumpe	Peristaltikpumpe für die OFM
Case Report Form	Standardisierte Datenerfassungsvorlage für die Versuche
Line of Identity	45° Linie der idealen Übereinstimmung zweier Systeme

Abkürzungsverzeichnis

MD	Mikrodialyse
OFM	Open Flow Microperfusion / Offene Mikroperfusion
dOFM	dermale OFM
PK	Pharmakokinetik
MPP	Mikroperfusionspumpe
SCS001	Schlauchset
PEB001	Perfusatbeutel
WAB001	Wastebeutel
ISF	Interstitielle Flüssigkeit
CRF	Case Report Form
LOD	Limit of detection
LLOQ	Lower limit of quantification
MAD	Mean absolute difference / mittlerer absoluter Fehler
SD	Standard deviation / Standardabweichung
KER	Kathetererfolgsrate

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Medikamente können nicht einfach entwickelt, produziert und in Apotheken verkauft werden, sondern ihre Wirksamkeit sowie Sicherheit müssen zuerst in aufwändigen Zulassungsverfahren überprüft werden. Eine Hürde bei der Entwicklung von Medikamenten zur äußerlichen Anwendung (z.B. Cremes) ist, die effektive Penetration der Haut (Epidermis) und ihre Konzentration am Zielwirkort, der Dermis, nachzuweisen.

Traditionelle Methoden der Hautforschung, wie Biopsien und Suction-Blister-Technik, liefern jedoch nur Momentaufnahmen zum Entnahmezeitpunkt. Zusätzlich sind diese Methoden zu invasiv für eine wiederholte Anwendung. Diese Probleme wurden in der dermatologischen Forschung durch die Entwicklung der dermalen Mikrodialyse (MD) gelöst. Die MD verwendet implantierte Katheter mit semipermeabler Membran, die von einer Flüssigkeit durchflossen werden. Diese Flüssigkeit nimmt die, über die Membran übertretenden, Wirkstoffe auf und wird zu Analyse Zwecken gesammelt, um die Konzentration am Zielwirkort zu ermitteln. Die begrenzte Porengröße der Membran von derzeit meist kleiner 20kDa [1] bis 100kDa [2], begrenzt die Diffusion, wodurch sich ein eingeschränkter Einsatzbereich ergibt. Anti-inflammatorische Arzneimittel (Entzündungshemmer) zur äußerlichen Hautbehandlung sowie deren zugehörige Marker, sind aufgrund des hohen Molekulargewichts nicht membrangängig und können daher ausschließlich mit der OFM untersucht werden:

1.2 OFM-System – State of the Art

Zur Probenentnahme wird ein Katheter mit makroskopischen Löchern in die Dermis implantiert (siehe Abbildung 1-1). Durch diesen Katheter wird anschließend ein physiologisches Perfusat mit einer Flussrate von $1\mu\text{l}/\text{min}$ unter Zuhilfenahme der peristaltischen Mikroperfusionspumpe MPP102 (Joanneum Research, Österreich) gepumpt. Über die Löcher des Katheters findet im Gewebe ein Stoffaustausch statt, wobei es keine Einschränkung bezüglich Molekülgröße gibt. Um eine minimale Adsorption des zu messenden Wirkstoffes im System zu erzielen, sollte die Probe direkt nach dem Katheter gesammelt werden. Je nach den Anforderungen an die zeitliche Auflösung, wird die Probe über definierte Intervalle gesammelt und während bzw. nach dem Versuch im Labor analysiert, wodurch ein zeitlicher Verlauf (Pharmakokinetik) des zu untersuchenden Wirkstoffes erstellt werden kann.

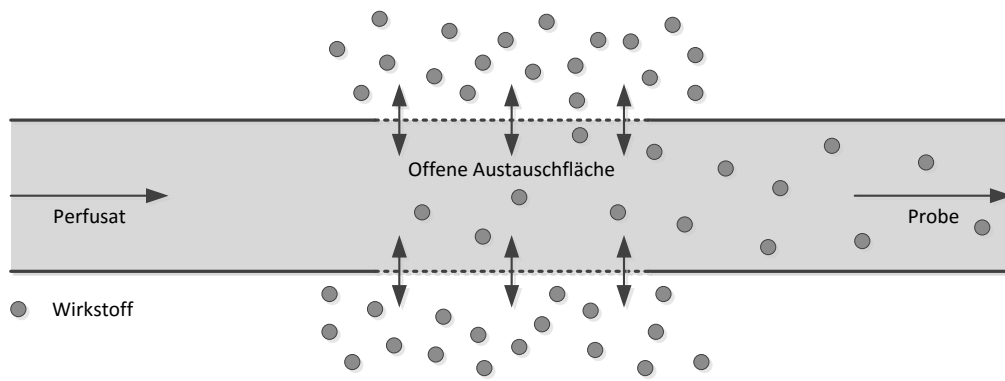


Abbildung 1-1: Schema der Offenen Mikroperfusion (OFM)

1.3 Problemstellung

Im Gegensatz zu den traditionellen Methoden (Biopsien, Suction-Blister) kann mit der OFM, analog zur MD, eine zeitliche Auflösung erzielt werden. Gegenüber der MD bietet sie den Vorteil, dass auch sehr großmolekulare Substanzen mit einer Größe von mehr als 100kDa gesammelt und untersucht werden können. Wie auch bei der MD wird bei der OFM mittels Setznadel ein Katheter ins Gewebe implantiert und führt dort zu unerwünschten, lokalen Setztraumata begleitet von Einblutungen des Gewebes. Parallel dazu löst der Katheter als Fremdkörper während des Betriebes vorübergehend Entzündungsreaktionen hervor. Dies muss unbedingt bei der Untersuchung entzündungshemmender Medikamente berücksichtigt werden. Zusätzlich lagern sich auf und im Katheter körpereigene Stoffe wie Proteine ab. Durch seine makroskopischen Öffnungen werden seine Durchgängigkeit und damit die Flussrate des Perfusates stärker beeinflusst als bei der MD. Diese variable Flussrate führt zu einer variablen Wiederfindungsrate (Recovery) der zu untersuchenden Wirkstoffe. Die Recovery beschreibt dabei das Verhältnis der Konzentration des Wirkstoffes in der Probe im Verhältnis zur interstitiellen Flüssigkeit (ISF). Es wird vermutet, dass mit zunehmender Ablagerung von Stoffen im und um den Katheter auch die Recovery abnimmt. Um aber die Konzentration eines topisch applizierten Medikamentes am Zielwirkort quantifizieren zu können, ist entweder eine 100%ige (vollständige) oder zumindest stabile Recovery Voraussetzung (vgl. [3]). Letztere könnte durch eine einfache Kalibrierung Rückschlüsse auf die wahre Konzentration des Wirkstoffes vor Ort erlauben.

Um jedoch das Verhalten des Katheters im lebenden Gewebe besser verstehen zu können, wäre es wichtig, die Flussrate durch den Katheter messen zu können. Da Sensoren, die im 1 μ l/min-Bereich eine Flussratenmessung in biologischen Flüssigkeiten zulassen, über tausend

Euro kosten, stellt sich die Frage nach einem Ersatzparameter, um das System besser verstehen zu können. Analog dem Ohm'schen Gesetz wurde, vergleichbar mit der elektrischen Spannung, der Druck gewählt, da Drucksensoren billig und zahlreich verfügbar sind. Diese erlauben es auch die zwei grundsätzlichen Betriebsarten des OFM-Systems zu analysieren:

- Push/Pull über Flüssigkeitssäule mit dem Nachteil der erhöhten Adsorption bzw.
- Push/Pull über Luftsäule mit dem Nachteil der schlechteren Probengewinnung

Anmerkung: Push bedeutet das Hineinpumpen des Perfusats in den Katheter, Pull das aktive Absaugen des angereicherten Perfusats (Probe). Die genaue Erläuterung der beiden Betriebsarten ist in Kapitel 2.4 auf Seite 17 ausgeführt.

Für die Weiterentwicklung des Samplingsystems stellt sich die Frage, ob eine konstante Evakuierung mittels Luft (analog Konstantspannungsquelle) ausreichend ist, oder ob eine Evakuierung über eine Flüssigkeitssäule (analog Konstantstromquelle) notwendig ist. Diese Frage kann jedoch nur unter Betrachtung der verwendeten Katheter beantwortet werden. Je nach verwendetem Material bzw. verwendeter Geometrie sind unterschiedliche Tendenzen im Okklusionsverhalten und damit verbunden in der Samplingstabilität zu erkennen.

Da die Proben wiederkehrend aus dem System entnommen werden, ist es weiters interessant, wie ein etwaiges Konnektieren und Wechseln der Probenbehältnisse (PCR-Tubes bzw. Vials) die Drücke im Schlauchsystem und Katheter beeinflusst.

1.4 Ziel der Masterarbeit

Das Ziel dieser Masterarbeit ist es, ein Druckmesssystem zu entwickeln, mit dem die Druckverhältnisse im Gewebe und um den OFM-Katheter bestimmt werden können. Diese Ergebnisse bilden die Grundlage zur Entwicklung eines verbesserten OFM-Systems. Dazu muss dieses System zuverlässig im Labor, im Tierversuch und während klinischer Studien arbeiten. Voraussetzung dafür sind eine einfache Handhabbarkeit, sowie die Reproduzierbarkeit des Systems. Das Messsystem soll darüber hinaus Drücke im Bereich des Gewebedruckes von 0,25kPa [4] messen können. Darüber hinaus muss das Druckmesssystem extrem tottraumarm sein, um die Mikrofluidik aufgrund ihrer geringen Volumina im μl -Bereich nicht unnötig zu beeinflussen. Das System muss unempfindlich gegen Körperflüssigkeiten sein und zusätzlich Über- und Unterdruck messen können.

2 Material und Methoden

2.1 OFM-System

Das OFM-System, wie unter 1.2 beschrieben, besteht aus den nachfolgend genannten Baugruppen:

2.1.1 Mikroperfusionspumpe und Verbrauchsmaterial

Die Mikroperfusionspumpe MPP102 (Joanneum Research, Österreich) ist eine Peristaltikpumpe (CE zertifiziertes Medizinprodukt der Klasse 2a nach der Richtlinie 93/42/EWG) mit 2 unabhängigen Pumpköpfen (siehe Abbildung 2-1 und Abbildung 2-2). Aufgrund der 2 Pumpköpfe können entweder 6 Katheter im reinen Push-Modus oder 3 Katheter im Push/Pull-Modus betrieben werden. Dazu sind Perfusatbeutel PEB001, Schlauchset SCS001, diverse Katheter, sowie Wastebeutel WAB001 nötig (alle Joanneum Research, Österreich; nähere Details dazu sind den entsprechenden Datenblättern bzw. Bedienungsanleitungen zu entnehmen). Die Energieversorgung erfolgt wahlweise über eine Lithiumbatterie (ER18505M, nur präklinisch, bzw. ER26500M, EVE, China) oder vorzugsweise über ein externes Netzteil (Egston E2EFMW3 30, Egston, Österreich).



Abbildung 2-1: Die Mikroperfusionspumpe MPP102 (Joanneum Research, Österreich)



Abbildung 2-2: Die Pumpköpfe der MPP102 (Joanneum Research, Österreich)

2.1.2 Perfusat

Bei den Versuchen wird prinzipiell „ELO-MEL isoton“ (Fresenius-Kabi Austria GmbH, Österreich) verwendet [5]. ELO-MEL isoton ist nahezu physiologisch und beeinflusst den

osmotisch bedingten Teil der Druckverhältnisse im Gewebe nicht. Dies ist notwendig, um die Messergebnisse von Flussraten und Drücken nicht durch das Perfusat zu verfälschen.

2.1.3 Katheter

Bei den Versuchen kamen unterschiedliche Katheter zum Einsatz. Dazu zählt der bereits als Medizinprodukt zugelassene Braid-Katheter (Joanneum Research, Österreich) mit einer Grundstruktur aus einem Edelstahlgeflecht (siehe Abbildung 2-3). Dieses Geflecht ist in Tecoflex® (The Lubrizol Corporation, Wickliffe, USA) eingebettet und auf der Innenseite mit einer Teflonschicht überzogen. Im Bereich der Austauschfläche wurden die Teflon- und Tecoflex-Schicht mittels Laser entfernt. Diese Katheter gibt es in zwei Ausführungsvarianten sowohl mit 0,5mm als auch mit 0,36mm Außendurchmesser (0,35mm bzw. 0,25mm Innendurchmesser).



Abbildung 2-3: 0,5mm Braid dOFM-Katheter unter dem Mikroskop, 50-fach vergrößert, am Versuchsende aus der Haut des Versuchstieres explantiert

Weiters gibt es eine Kathetervariante aus PEEK. Bei dieser besteht der gesamte Katheter aus einem einzigen PEEK-Rohr in welchem die Austauschfläche mittels Laser erzeugt wurde. Die Katheterabmessungen sind dabei ident zu jenen der Braid-Katheter. In den Versuchen wurden beide Außendurchmesser mit verschiedenen Lochgeometrien verwendet. Diese Katheter sind in Abbildung 2-4 bis Abbildung 2-8 dargestellt. Die PEEK-Katheter befinden sich derzeit in Entwicklung und sind somit noch nicht als Medizinprodukt zugelassen.



Abbildung 2-4: 0,5mm PEEK dOFM-Katheter mit großen Löchern unter dem Mikroskop, 50-fach vergrößert, am Versuchsende aus der Haut des Versuchstieres explantiert



Abbildung 2-5: 0,5mm PEEK dOFM-Katheter mit kleinen Löchern unter dem Mikroskop, 50-fach vergrößert, am Versuchsende aus der Haut des Versuchstieres explantiert



Abbildung 2-6: 0,5mm PEEK dOFM-Katheter mit Mikrolöchern unter dem Mikroskop, 50-fach vergrößert, am Versuchsende aus der Haut des Versuchstieres explantiert



Abbildung 2-7: 0,36mm PEEK dOFM-Katheter mit kleinen Löchern unter dem Mikroskop, 50-fach vergrößert, am Versuchsende aus der Haut des Versuchstieres explantiert



Abbildung 2-8: 0,36mm PEEK dOFM-Katheter mit Mikrolöchern unter dem Mikroskop, 50-fach vergrößert, am Versuchsende aus der Haut des Versuchstieres explantiert

2.1.4 Probensammeleinheit

Zur Probensammlung kamen bei allen Versuchen 200 μ l PCR-Tubes (Vials) zum Einsatz. Die Befestigung der Vials erfolgte entweder nur über die Dichtung (Push/Pull über Luftsäule) oder über die Verwendung der Vialhalterung (Push/Pull über Flüssigkeitssäule), siehe Abbildung 2-9, der MPP102 (Joanneum Research, Österreich).



Abbildung 2-9: Vialhalterung seitlich der Pumpköpfe mit eingelegten Vials während eines Versuches

Es wurden zwei Arten von Vials verwendet:

- a. Vials mit Umgebungsdruck ohne eigener Dichtung
- b. Vials mit Unterdruck und eigener Dichtung

Ad. a: Hierbei befindet sich die Dichtung am Katheter und das Vial wird auf diese aufgesteckt. Dadurch ist ein schneller und einfacher Vialwechsel möglich (siehe Abbildung 2-10).



Abbildung 2-10: Vials mit Umgebungsdruck, der Katheter steckt in der Dichtung

Ad. b: Hierbei ist jedes Vial mit einer individuellen Dichtung versehen. Am Katheterausgang befindet sich eine Kanüle, mit welcher die Dichtung durchstochen wird. Dadurch ist der Vialwechsel komplizierter, da die Dichtung ohne Beschädigung des Vials durchstochen werden muss (siehe Abbildung 2-11).



Abbildung 2-11: Vials mit Unterdruck, die Katheter werden über angeklebte Kanülen konnektiert

2.2 Sensoren

2.2.1 Auswahl

Es wurden diverse kommerziell erhältliche Drucksensoren evaluiert, wobei folgende Typen für eine engere Auswahl herangezogen wurden:

- Deltran 1, Uthamed, USA [6]
- NPC-100 Series, GE, USA [7]
- Pressure Sensor 1630, Measurement Specialities, USA [8]

Diese Sensorauswahl wurde auf Grund folgender Anforderungen getroffen:

- Über- und Unterdruckmessung
- Messbereich: 0,25kPa (Gewebsdruck) bis max. -70 kPa (Unterdruck MPP102)
- Kontakt mit biologischen Flüssigkeiten
- Einfache Integrierbarkeit
- Minimales Totvolumen im μl -Bereich
- Günstig, im einstelligen Euro-Bereich
- Lineare Kalibrationskurve
- Vernachlässigbarer Drift
- Temperaturunempfindlichkeit
- Lieferbarkeit

Tabelle 2-1: Auszug aus den technischen Daten der unterschiedlichen Sensoren, die Druckbereiche wurden von mmHg in kPa umgerechnet

Parameter	Deltran 1	NPC-100 Series	Pressure Sensor 1630	Einheit
Druckbereich	-7 bis +40	-4 bis +40	-7 bis +40	kPa
Druckbereich Überlast	-53 bis +533	-4 bis +862	-53 bis +160	kPa
Sensitivität	37,5	37,5	37,5	$\mu\text{V}/\text{V}/\text{kPa}$
Offset Drift	± 133	± 133	± 266	Pa
Einsatzdauer	500	168	72	Stunden

Auf Grund der in Tabelle 2-1 ersichtlichen technischen Daten wäre der Deltran Sensor (Uthamed, USA) die erste Wahl. Dieser ist jedoch bereits in einem kompletten Anschlussblock für den Anschluss über Luer-Lock verbaut. Damit ist die Anforderung an minimales Totvolumen nicht erfüllt. Zusätzlich hätten die Sensoren aus dem Anschlussblock ausgebaut werden müssen. Dies wäre nur unter großem Aufwand und einer möglichen Beschädigung des Sensors möglich gewesen.

Der Nachteil der NPC-100 Series (GE, USA) ist der zu geringe negative Messbereich. Dieser negative Bereich ist zwar unphysiologisch, jedoch wurden im Vorfeld Versuche mit konstanten Unterdrücken durchgeführt, für welche dieser Druckbereich unzureichend ist. Weiters war der Sensor nicht lieferbar.

Aus diesen Gründen fiel die Wahl auf den Pressure Sensor 1630 (Measurement Specialities, USA) (siehe Abbildung 2-12). Dieser ist zwar beim Driftverhalten um den Faktor 2, sowie bei der Lebensdauer um den Faktor 6,9 (Deltran) bzw. 2,3 (NPC-100) schlechter, jedoch sind Druckbereich, Integrierbarkeit und Lieferbarkeit erfüllt. Da diese Sensoren ohne Gehäuse

geliefert werden, können sie relativ einfach in diverse Messapparaturen bzw. Flusszellen integriert werden.

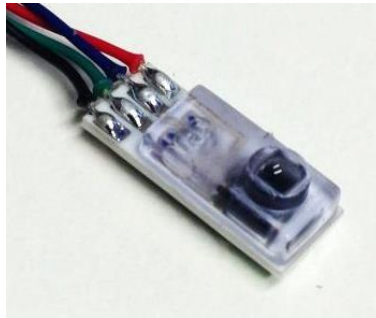


Abbildung 2-12: Pressure Sensor 1630 (Measurement Specialties, USA)

Die Sensoren wurden an handelsübliche CAT5e Netzkabel angelötet. Geschirmte Kabel sind die Voraussetzung, um eine Einkopplung von äußeren Störungen zu minimieren. Schirm, Messkarte und Netzteil wurden daher mit Erdpotential verbunden. Die Öffnung auf der Rückseite des Sensors, direkt hinter der Messmembran, darf keinesfalls verdeckt werden, um eine richtige Messung durch Bezug zum Umgebungsdruck zu gewährleisten. Es ist daher unumgänglich, diesen Bereich des Sensors freizuhalten, um einen nicht reproduzierbaren Sensordrift von bis zu 4kPa/h zu vermeiden.

2.2.2 Betrieb des Drucksensors im OFM-System

Der Druck im OFM-System kann auf 2 Arten bestimmt werden, indem:

- der Sensor in Serie in den fluidischen Pfad geschaltet wird - Flusszellen
- oder über die Dichtung im Vial eingestochen wird - Einstichsensoren

2.2.2.1 Flusszellen

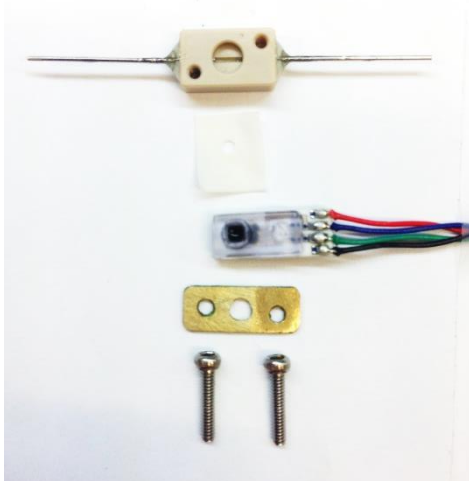


Abbildung 2-13: Flusszelle Einzelteile. Von oben nach unten: Flusszelle; Dichtung; Sensor; Befestigungsplatte mit Belüftungsloch; Befestigungsschrauben

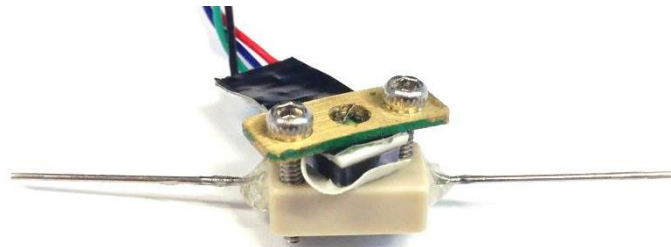


Abbildung 2-14: Flusszelle assembliert

Die Betriebsart mittels Flusszellen (Stadler Sensorik CNC-Technik GmbH, Deutschfeistritz, Österreich) wird verwendet, wenn der Druck im Push bzw. Pull-Zweig gemessen werden soll (siehe Abbildung 2-13 und Abbildung 2-14). Dabei wird die Flusszelle über ein Schlauchstück an den Katheter angeschlossen. Das Perfusat fließt dabei, mit allen darin enthaltenen Stoffen, durch die Flusszelle. Aus diesem Grund muss der Sensor für den Kontakt mit biologischen Flüssigkeiten geeignet sein. Weiters ist eine Reinigung bzw. Desinfektion nach der Messung notwendig, um ein Verkleben der Flüssigkeitskanäle und der Sensormembran zu verhindern. Die Konnektierung der Zellen erfolgt beiderseits über Edelstahlkanülen (Feuerstein GmbH, Berlin, Deutschland) mit einem Außendurchmesser von 0,51mm sowie einem Innendurchmesser von 0,25mm, was dem Innendurchmesser des Schlauchsets entspricht. Die Verbindung der Edelstahlkanülen mit der Flusszelle erfolgt über eine Verklebung mit Loctite 4306 UV-Kleber (Henkel, Deutschland) und muss luftdicht erfolgen (optische Kontrolle und Messungen). Zur sicheren Verklebung wurden die Edelstahlkanülen im Klebebereich angeschliffen. Der genaue Aufbau der Flusszellen ist im Anhang auf Seite 97 dargestellt. Die Dichtung zwischen Sensor und Flusszelle besteht aus einer dünnen Latexmembran (gefertigt aus 0,25mm Latex-Handschuhen Rotiprotect®, CarlRoth, Deutschland), in welche für den Sensor ein Loch mit 2mm Durchmesser gestanzt wurde. Der Sensor wird anschließend mittels

einer Befestigungsplatte und zweier Zylinderkopfschrauben (M1,6x8mm) an der Flusszelle befestigt.

Die Fertigung der Flusszellen erfolgte tottraumarm sowohl aus PEEK als auch aus Polycarbonat. Polycarbonat bietet den Vorteil der Transparenz, was eine korrekte Positionierung der Edelstahlkanülen vor dem Verkleben, als auch die Reinigung nach dem Versuch erleichtert. Weiters können etwaige Luftblasen im System erkannt und entfernt und damit unerwünschte Dämpfungseigenschaften vermieden werden. Polycarbonat ist jedoch spröder und kann nur mit bestimmten Desinfektionsmitteln gereinigt werden, um Spannungsrisse zu vermeiden.

Nach Demontage der Sensoren erfolgte die Reinigung der Flusszellen durch Spülen mit destilliertem Wasser, um Reste des Perfusats vollständig zu entfernen. Danach erfolgte eine Desinfektion mittels Instrumentendesinfektionslösung laut Herstellerangaben (Sekusept® Plus, Ecolab, USA). Abschließend wurden die Flusszellen nochmals mit destilliertem Wasser gespült und mit ölfreier Druckluft getrocknet. Die Sensoren wurden zur Reinigung lediglich mit destilliertem Wasser ab gespült.

2.2.2.2 Einstichsensoren

Die Einstichsensoren (siehe Abbildung 2-15) wurden als zweite Methode für Messungen direkt im Vial bzw. bei Versuchen mit vorevakuierten Vials verwendet, da bei diesen Aufbauten der Einsatz von Flusszellen nicht möglich ist.



Abbildung 2-15: Einstichsensor, angewandt in einem 200µl Vial welches durch eine Dichtung des Schlauchsets SCS001 (Joanneum Research, Österreich) verschlossen ist.

Bei der Fertigung wurden tottraumoptimierte bzw. gekürzte Kanülen direkt auf den Sensor geklebt. Die luftdichte Verklebung (optische Kontrolle und Messungen) erfolgte analog zu den

Flusszellen mit Loctite 4306 UV-Kleber (Henkel, Deutschland). Die Auswahl der verwendeten Kanüle erfolgte je nach Anforderung. Zu dicke Kanülen erhöhen das Totvolumen und zeigen Dichtheitsprobleme an der Einstichstelle. Durch wiederholtes Einstechen können Partikel des Dichtungsmaterials die Kanüle verstopfen. Dieses Phänomen tritt jedoch bei dünneren Kanülen weniger auf. Als Kompromiss zwischen Stabilität und Verstopfungsneigung wurden daher Sterican® Einmalkanülen 0,4 x 20mm (B.Braun, Deutschland) verwendet.

2.3 Datenerfassung

2.3.1 Hardware

2.3.1.1 Referenzsensor

Als Referenzsensor wurde während der gesamten Versuchszeit der ÖKD-kalibrierte Drucksensor PV350 (Fluke, USA) verwendet [9]. Wie unter 2.3.1.2 beschrieben, wurde dieser Sensor über eine National Instruments 9211 Messkarte ausgelesen. Daten von Druck- und Referenzsensor wurden parallel aufgezeichnet. Die Genauigkeit des Referenzsensors liegt bei $\pm 1\% \pm 2,1\text{kPa}$ im Druckbereich von 3,447kPa bis 2413kPa. Im niedrigen Druckbereich ist somit die Referenzierung ungenau.

2.3.1.2 Messkarten und Gehäuse

Die Messdatenerfassung von bis zu 12 Drucksensoren erfolgte mittels Hardware von National Instruments (USA). Dazu wurden zwei bzw. drei NI 9237 Module für Messbrücken mit 24-bit A/D-Wandlung (National Instruments, USA) [10] für jeweils 4 Sensoren verwendet. Der Anschluss erfolgte über RJ50 Anschlüsse (10-polig). Der Drucksensor 1630 mit Dehnmessstreifen in Vollbrückenschaltung wurde mit der Spannung $U_{\text{ex+}}$ und $U_{\text{ex-}}$ erregt und die Querspannung mittels Messleitungen AI+ bzw. AI- abgegriffen und aufgezeichnet (siehe Abbildung 2-16). Ein Unterschied zwischen 4-Leiter und 6-Leiter Messung konnte nicht quantifiziert werden, weshalb die Sensoren ausschließlich mittels 4-Leiter Messung betrieben wurden.

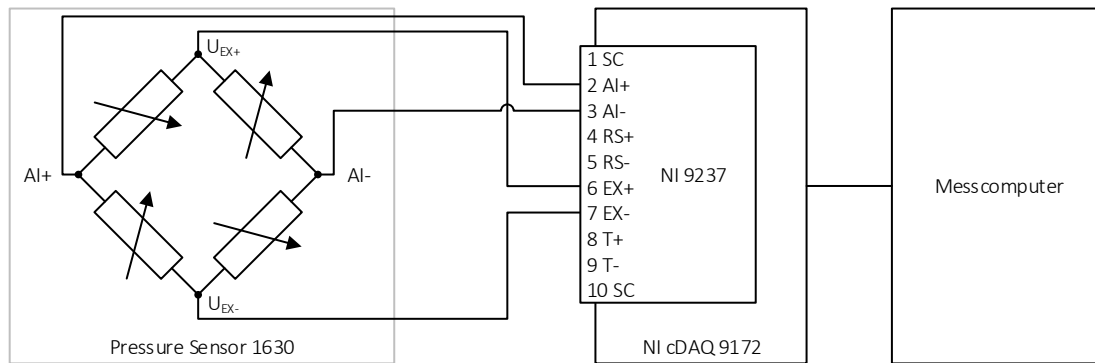


Abbildung 2-16: Prinzipschaltbild der Sensorbeschaltung

Das Signal des Referenzsensors wurde mittels NI 9211 Thermoelement-Modul (National Instruments, USA) im Differenzspannungsmodus aufgezeichnet [11]. Da der hier verwendete Referenzsensor eine Ausgangsspannung von 1mV/kPa erzeugt, ist der Eingangsbereich des Moduls mit $\pm 80\text{mV}$ ausreichend. Die Konnektierung des Referenzsensors erfolgte mittels Adapter über Bananenstecker.

Oben genannte Messkarten wurden mittels USB-Messkartengehäuse NI cDAQ 9172 (National Instruments, USA) an den PC angeschlossen (siehe Abbildung 2-17). Für die Versuche am Tiermodell wurde die Messhardware am bereits bestehenden Pumpenhalterungssystem befestigt (siehe Abbildung 2-18 bzw. Abbildung 2-30). Die Messmodule befanden sich dabei über dem Versuchstier, um einen einfachen Anschluss der Sensoren mit kurzen, geschirmten Anschlussleitungen zu erlauben. Mögliche Beeinflussungen der Messsignale im μV -Bereich wurden dadurch auf ein Minimum reduziert. Die USB-Verbindung ist hingegen störunempfindlich, da eine digitale Datenübertragung stattfindet.



Abbildung 2-17: NI cDAQ 9172 Gehäuse mit eingesetzten Messmodulen sowie Adapter des Referenzsensors



Abbildung 2-18: Aufnahme zur Befestigung an der Pumpenhalterung

2.3.2 Software

2.3.2.1 LabVIEW

Die Messsoftware wurde in LabVIEW 2013 SP1 (32bit) (National Instruments, USA) als All-In-One-Lösung programmiert. Die Signale von bis zu 16 Sensoren als auch des Referenzsensors können gleichzeitig gemessen werden. Die Software ist, durch ihren modularen Aufbau, einfach für die erwünschte Sensoranzahl anpassbar und ermöglicht einen softwaretechnischen Nullabgleich für alle Sensoren. Die Sensorwerte werden online angezeigt. Die gemessenen Werte inklusive Datums- bzw. Zeitstempel sowie die gerade verwendeten Nullabgleichswerte werden direkt im Anschluss an jeden Messvorgang in eine Text-Datei gespeichert, um Datenverlust im Falle einer Fehlfunktion zu verhindern. Alarme für Messungen außerhalb des spezifizierten Druckbereiches bzw. mangelnder Spannungsversorgung des Messcomputers wurden implementiert. Diese optischen und akustischen Alarme können getrennt voneinander aktiviert bzw. deaktiviert und ihre Schwellwerte eingestellt werden.

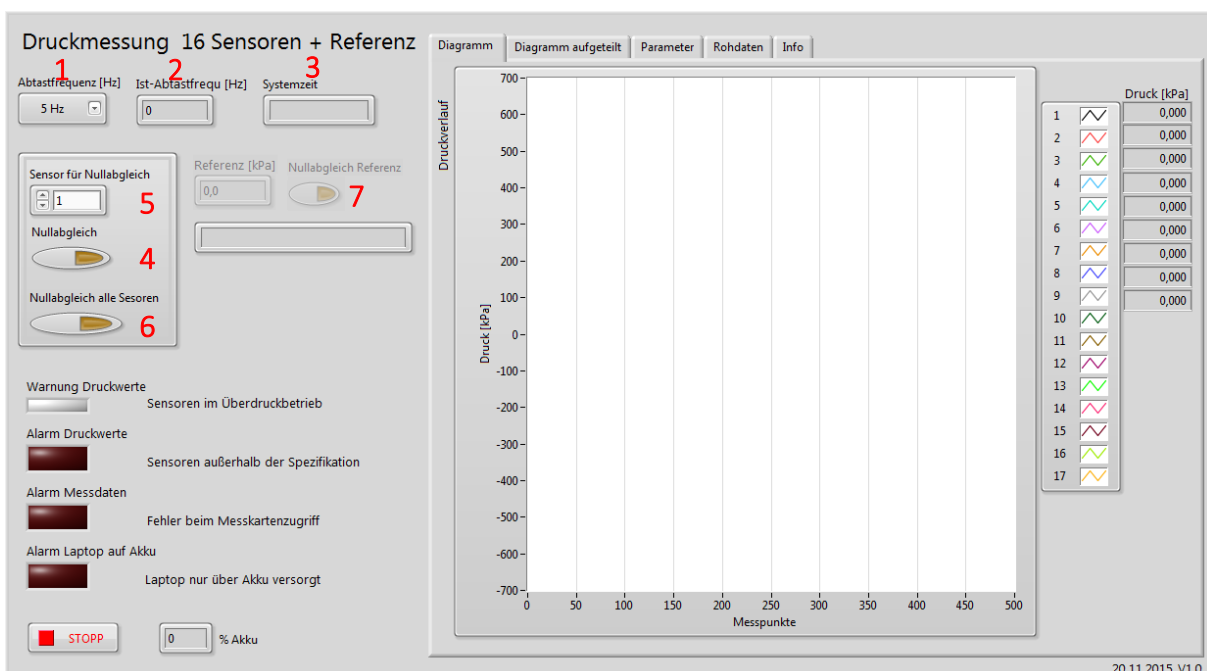


Abbildung 2-19: Startbildschirm der Messsoftware

In Abbildung 2-19 ist der Startbildschirm der Messsoftware dargestellt.

Unabhängig vom gewählten Reiter ist es möglich, die Abtastfrequenz der Drucksensoren (1) zu ändern, gleichzeitig wird die tatsächlich gemessene Abtastfrequenz (2) angezeigt. Zur Dokumentation von Ereignissen wird auch die Systemzeit (3) direkt angezeigt. Die

Drucksensoren können einzeln (4), über Auswahl des Sensors (5), oder gemeinsam (6) nullabgeglichen werden. Der Nullabgleich des Referenzsensors ist immer gesondert durchzuführen (7).

Im Reiter „Diagramm“ werden die Messdaten gemeinsam online angezeigt. Der Reiter „Diagramm aufgeteilt“ zeigt die Messdaten ebenfalls online an, jedoch sind zur besseren Übersicht je Diagramm nur 8 Drucksensoren dargestellt. Im Reiter „Info“ befindet sich eine Kurzanleitung zur Bedienung der Software.

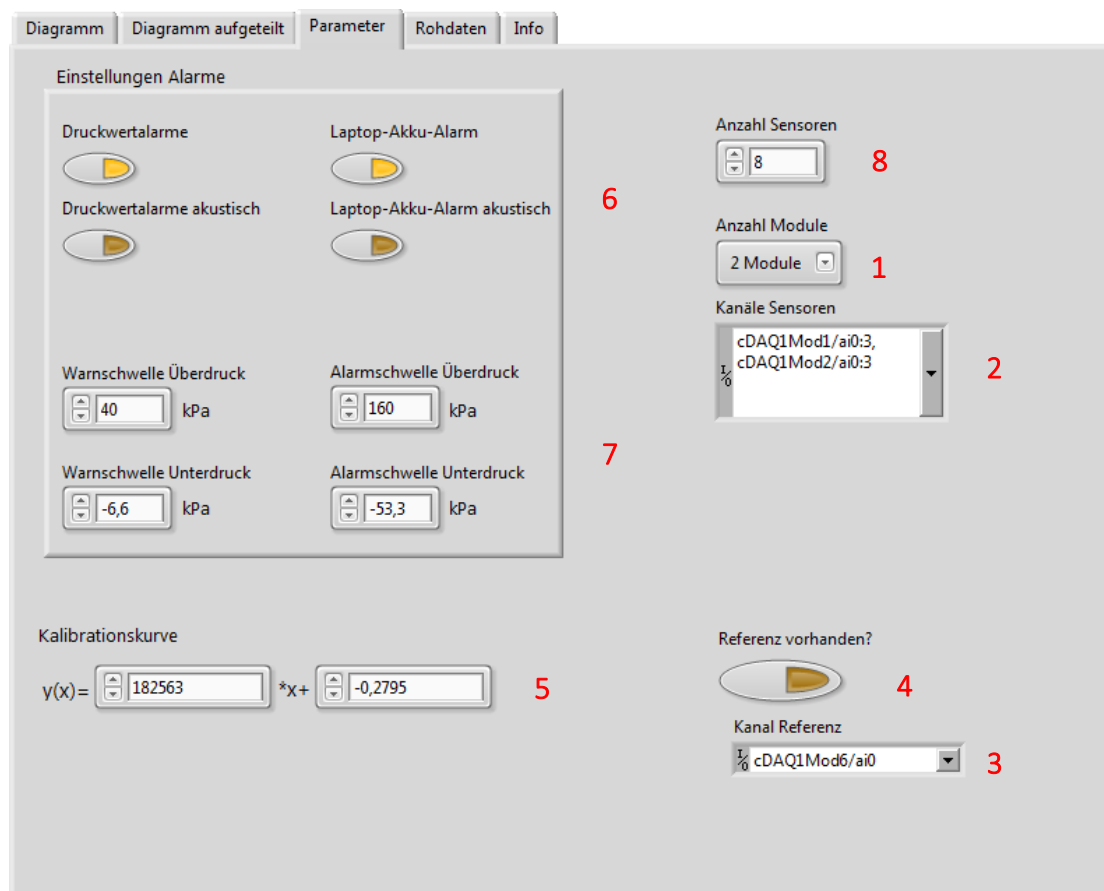


Abbildung 2-20: Parametereinstellung der Messsoftware, dargestellt sind die Standardwerte.

Die Parametrierung der Messsoftware erfolgt über den Reiter „Parameter“ in der Bedienoberfläche (siehe Abbildung 2-20). Die im folgenden Absatz beschriebenen Parameter sind ausschließlich vor Programmstart einstellbar. Dazu zählt die Anzahl der Messmodule (1) sowie die Parametrierung der Kanäle für Drucksensoren (2) und Referenzsensor (3). Der Referenzsensor muss vor Programmstart aktiviert (4) werden. Zusätzlich kann das Kalibrationspolynom der Drucksensoren (5) eingestellt werden. Eine Veränderung dieser Werte ist nur bei Verwendung eines alternativen Sensortyps notwendig. Um Fehlbedienungen zu vermeiden sind die Parameter während der Laufzeit nicht einstellbar.

Die im Folgenden erklärten Parameter können auch zur Laufzeit eingestellt werden. Dazu zählen die Aktivierung der Alarme bzw. Warnungen (6) sowie Einstellung der zugehörigen Schwellen (7). Es ist auch möglich die Anzahl der tatsächlich verbundenen Sensoren einzustellen (8). Dabei werden die nicht verwendeten Kanäle softwaretechnisch genullt.

Im Reiter „Rohdaten“ können die nicht nullabgeglichenen Messdaten, die aktuellen Nullabgleichswerte sowie die nullabgeglichenen Messdaten angezeigt werden.

2.3.2.2 Excel

Excel 2010 (Microsoft, USA) wurde zur Datenauswertung verwendet. Die Daten aus dem während des Versuches ausgefüllten Case-Report-Form (CRF) wurden in Excel übertragen. Die von LabVIEW erzeugten Textdateien wurden importiert und in Diagrammen aufbereitet, um einen Zusammenhang zwischen Druck und Flussrate analysieren zu können. Um später eine genaue Analyse der transienten Vorgänge durchführen zu können, wurde mit einer Samplingrate von 5 Hz aufgezeichnet. Für die Darstellung im Diagramm wurde eine Datenreduktion durch Mittelwertbildung der Messwerte über 5 Sekunden durchgeführt ($12h \text{ Sampling} * 5\text{Hz Abtastrate} * 8 \text{ Sensoren} = 1.728.000 \text{ Messwerte}$). Durch diese Mittelung wurde das Sensorrauschen geglättet, jedoch wurden dadurch kurze Druckspitzen, beispielsweise beim Vialwechsel, unterdrückt. Für genauere Analysen musste daher auf die zugehörigen Rohdaten zurückgegriffen werden.

2.4 Betriebsmodus

2.4.1 Betriebsmodus - Push/Pull über Flüssigkeitssäule

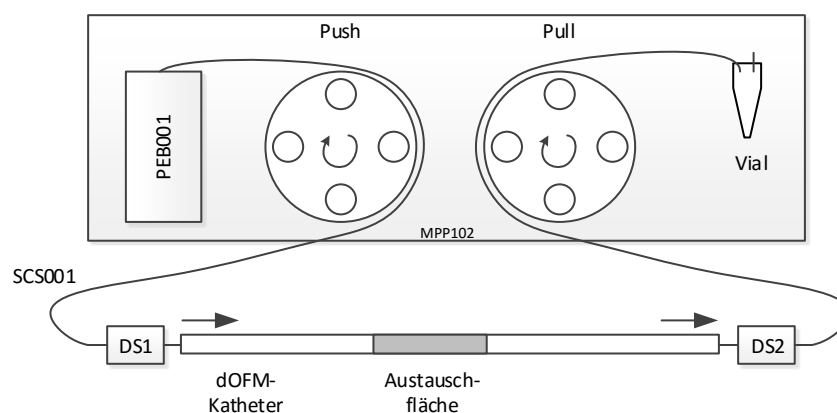


Abbildung 2-21: Schema des Betriebsmodus „Push/Pull über Flüssigkeitssäule“ inklusive der Drucksensoren vor (DS1) bzw. nach dem Katheter (DS2)

Das Schema des Betriebsmodus „Push/Pull über Flüssigkeitssäule“ ist in Abbildung 2-21 dargestellt. Das Perfusat wird über den Push-Zweig ins Gewebe gepumpt, wo es die

Wirkstoffe aus dem Gewebe aufnehmen kann. Anschließend wird dieses durch den Pull-Zweig abgesaugt und in einem entlüfteten Vial nach dem zweiten Pumpkopf gesammelt. Erfahrungsgemäß bietet dieses System eine deutlich bessere Flussratenstabilität als alle im Weiteren beschriebenen Betriebsmodi. Der durch die Flüssigkeitssäule (inkompressibles Medium) quasi erzwungene Fluss (analog Konstantstromquelle) bewirkt, dass sich die im System auftretenden Drücke (analog Spannung) an die veränderte Durchlässigkeit des Katheters (analog Widerstand) anpassen. Im Falle einer Okklusion des Katheters steigt der Unterdruck im Pull-Zweig rasch bis zum maximalen Unterdruck der Pumpe von bis zu -70kPa an. Durch den erhöhten Unterdruck werden okklusionsbildende Teile aus dem Schlauchsystem abgesaugt und das Sampling läuft anschließend wieder stabiler. Dieser Betriebsmodus hat jedoch auch Nachteile. Auf Grund der Länge des zweiten Schlauchsets ergibt sich eine unerwünschte Latenzzeit bis die Probe das Vial erreicht, die sich jedoch mathematisch korrigieren lassen würde. Zusätzlich tritt während des Transportes durch den Schlauch unerwünschte Adsorption am Schlauchmaterial auf. Besonders davon betroffen sind lipophile Wirkstoffe. Für diese Wirkstoffe ist der Betriebsmodus „Push/Pull über Flüssigkeitssäule“ mit dem aktuell verwendeten Schlauchmaterial ungeeignet. Geeignete Schlauchmaterialien oder Beschichtungen wären nötig. Zusätzlich besteht die Gefahr, dass druckempfindliche Wirkstoffe bei der Beförderung über den Pumpkopf auf Grund der Peristaltik beschädigt werden könnten. Dies müsste daher vor jeder Studie für jeden Wirkstoff gesondert untersucht werden.

Die Druckmessung wurde sowohl als Differenzmessung über den Katheter als auch als Einzelmessung nach dem Katheter durchgeführt.

2.4.2 Betriebsmodus - Push/Pull über Luftsäule und Evakuierung über den Pumpkopf

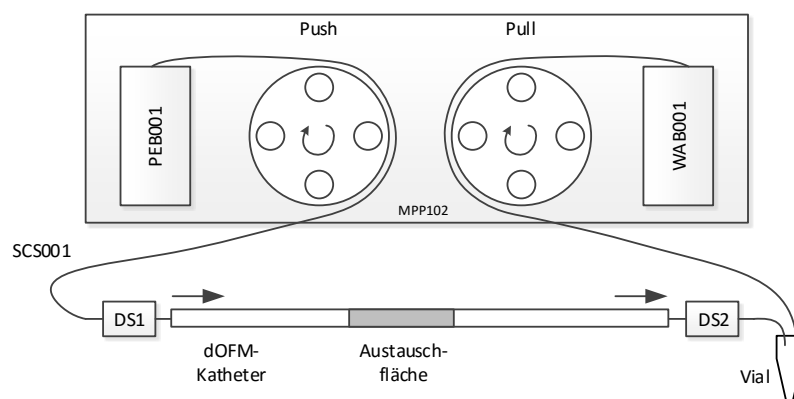


Abbildung 2-22: Schema des Betriebsmodus „Push/Pull über Luftsäule und Evakuierung über den Pumpkopf“ inklusive der Drucksensoren vor (DS1) bzw. nach dem Katheter (DS2)

Das Schema des Betriebsmodus „Push/Pull über Luftsäule und Evakuierung über den Pumpkopf“ ist in Abbildung 2-22 dargestellt. Gleich wie bei der Betriebsart „Push/Pull über Flüssigkeitssäule“ wird das Perfusat über den Push-Zweig des Schlauchsets in den OFM-Katheter gepumpt. Der Unterschied besteht darin, dass die gewonnene Probe inklusive Wirkstoff direkt nach dem Katheter im Vial gesammelt wird, welches über den Pull-Zweig des Schlauchsets entlüftet wird. Die Evakuierpumprate sollte dabei 10% über der Pushrate liegen um einen Überdruck im Vial zu verhindern, der das Sampling verschlechtert. Beim Vialwechsel ist darauf zu achten, dass der Evakuierpumpkopf zur Entlüftung geöffnet wird, damit der entstehende Überdruck entweichen kann, da dieser sonst über mehrere Minuten von der Pumpe abgebaut werden muss. Aufgrund des großen Totvolumens des Vials erfolgt im Falle einer Okklusion der Unterdruckaufbau langsamer. Durch diese zeitliche Verzögerung kommt der Fluss über längere Zeit zum Erliegen und die Flüssigkeit im Katheter kann koagulieren und somit zu einer Verschlechterung der Katheterperformance führen. Die Druckmessung kann analog zur Betriebsart „Push/Pull über Flüssigkeitssäule“ sowohl als Differenz- als auch als Einzelmessung durchgeführt werden. Dieser Betriebsmodus wurde auf Grund seiner bekannt schlechten Katheterperformance nicht näher untersucht.

2.4.3 Betriebsmodus - Push/Pull über vorevakuierte Vials

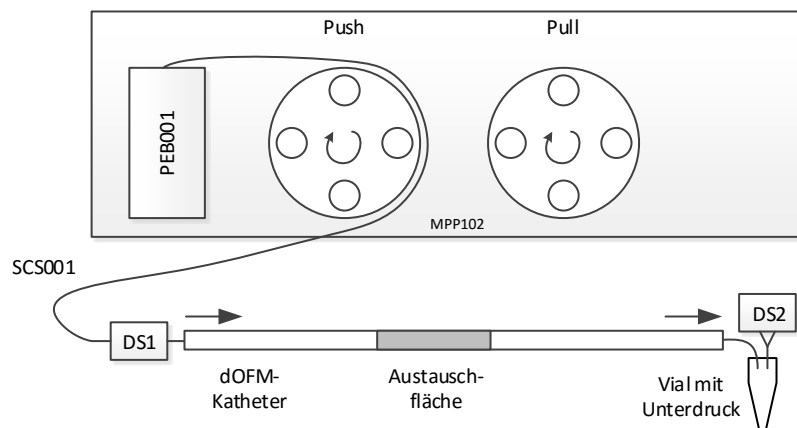


Abbildung 2-23: Schema des Betriebsmodus „Push/Pull mittels Luftsäule und vorevakuierten Vials“ inklusive des Drucksensors vor dem Katheter (DS1) bzw. im Vial (DS2)

Das Schema des Betriebsmodus „Push/Pull über vorevakuierte Vials“ ist in Abbildung 2-23 dargestellt. Gleich wie bei der Betriebsart „Push/Pull über Flüssigkeitssäule“ wird das Perfusat über den Push-Zweig des Schlauchsets in den OFM-Katheter gepumpt. Der Unterschied zur Betriebsart „Push/Pull über Luftsäule“ besteht darin, dass die Probe am Katheterausgang mit vorevakuierten Vials, ähnlich Blutabnehmeröhrchen, abgesaugt wird.

Diese vorevakuieren Vials sind eine Kombination aus Vial und Dichtung und wurden im Vorfeld des Versuchs mit Unterdrücken von -40kPa und einer Genauigkeit von $\pm 2\text{kPa}$ evakuiert. Um Druckverluste während der Lagerung bis zum Versuch, sowie die Verluste auf Grund von Totvolumina zu kompensieren, wurden die Vials um ca. 5kPa mehr evakuiert.

Das Anstecken der Vials an den Katheterausgang erfolgt über angeklebte Kanülen (adaptierte Setzkanülen, Sterican® 0,9x70mm, B.Braun, Deutschland) wie in Abbildung 2-24 dargestellt.

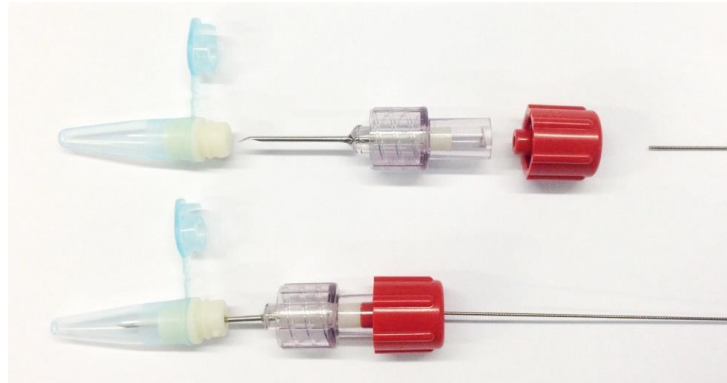


Abbildung 2-24: Eigens angefertigte Konnektionskanülen für den Katheter

Mittels dieser Kanülen wird die Dichtung der Vials durchstochen. Um Stichverletzungen und Durchstechen der Vials zu reduzieren, sind die Spitzen der Kanülen abgewinkelt. Der Nachteil dieser Art der Evakuierung besteht darin, dass bereits minimale Undichtheiten während des Ansteckens zu einem unerwünschten teilweisen oder totalen Druckverlust führen können. Eine minimale Beschädigung des Vials führt ebenfalls zum sofortigen Druckverlust. Außerdem dürfen sich die Einstichsensoren zur Druckmessung und die Kanülen innerhalb der Dichtung nicht berühren, da ansonsten Undichtheiten auftreten. Die Druckmessung erfolgte als Einzelmessung. Die Drucksensoren befanden sich dabei im Pull-Zweig direkt im Vial.

2.4.4 Betriebsmodus - Push/Pull mit Vakuumpumpe

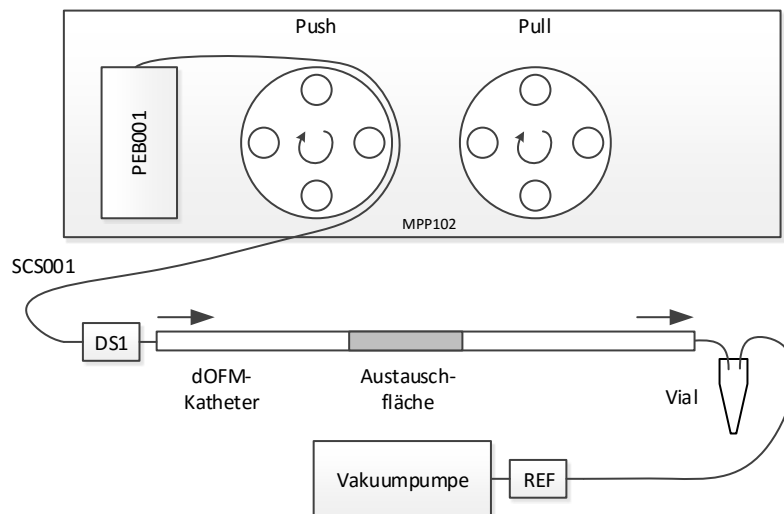


Abbildung 2-25: Schema des Betriebsmodus „Evakuierung über eine Vakuumpumpe“ inklusive des Drucksensors vor dem Katheter (DS1) bzw. des Referenzsensors im Unterdruckzweig der Vakuumpumpe

Das Schema des Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“ ist in Abbildung 2-25 dargestellt. Gleich wie bei der Betriebsart „Push/Pull über Flüssigkeitssäule“ wird das Perfusat über den Push-Zweig des Schlauchsets in den OFM-Katheter gepumpt. Der vierte Betriebsmodus unterscheidet sich von der Betriebsart „Push/Pull über vorevakuierte Vials“ lediglich dadurch, dass die Evakuierung am Katheterausgang über die externe Unterdruckpumpe MV1 zur Wunddrainage (Caditec Medical & Technic GmbH, Deutschland) erfolgt. Dazu sind die Pull-Schläuche der Katheter über Dreiweghähne miteinander verbunden und werden beispielsweise mit -21kPa evakuiert. Die Druckmessung erfolgte als Differenzdruckmessung. Die Einzelsensoren befanden sich im Push-Zweig und der Referenzdrucksensor im Unterdruckverteiler des Pull-Zweiges.

2.5 Versuchsaufbau

2.5.1 In-vitro-Charakterisierung der Drucksensoren

2.5.1.1 Kalibrationskurve

Drucksensoren liefern unter Druckeinfluss eine analoge Spannung. Deshalb muss zur Quantifizierung von Drücken zuerst eine Kalibrationskurve erstellt werden, um die analogen Spannungen in Drücke umrechnen zu können.

Für die Erstellung der Kalibrationskurve wurden die Spannungen von 8 Measurement Specialities Drucksensoren sowie der zugehörige Druck des Referenzsensors PV350 (Fluke,

USA) aufgezeichnet. Zur Berücksichtigung der Inter-Day-Variabilität wurden Kalibrationskurven an vier verschiedenen Tagen aufgenommen. Bei der Auswertung wurden die gemessenen Drücke über den zugehörigen Spannungsmittelwerten aufgetragen, die Geradengleichung berechnet und die Hysterese (laut Datenblatt $\pm 2\%$ im Bereich 0 bis 40kPa) analysiert. Die finale Kalibrationskurve entspricht dem Mittelwert der 4 ermittelten Geradengleichungen. Regressionsanalysen [12] analog der Kalibrationskurvenbestimmung wurden jeweils vor den Versuchen durchgeführt, um Sensoren mit abweichender Steigung, mangelhafter Linearität, Hysterese, überschrittener Lebensdauer oder verstopfter Fluidik identifizieren und ausschließen zu können.

Zur Ermittlung der Kalibrationskurve wurden 8 Drucksensoren sowie der Referenzsensor mittels Dreiwegehähnen und Septen miteinander verbunden. Der Messaufbau und das Schema der Messung sind in Abbildung 2-26 bzw. Abbildung 2-27 dargestellt.

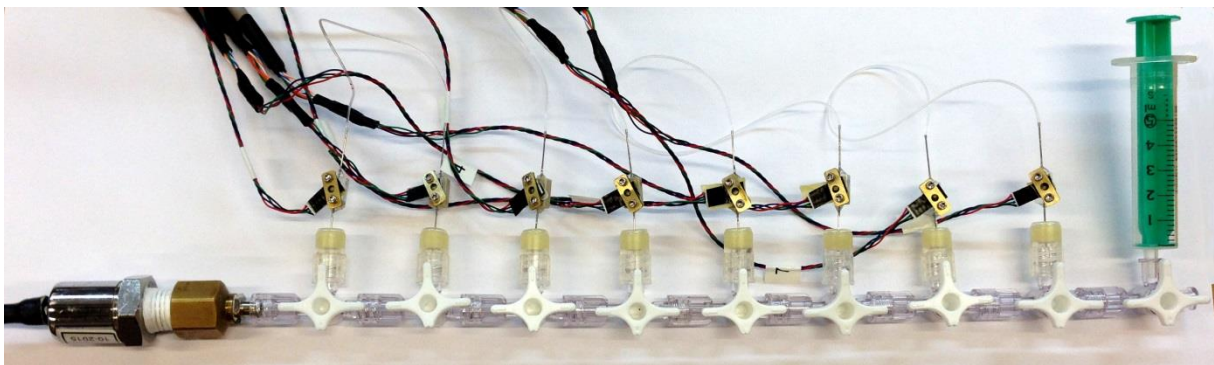


Abbildung 2-26: Messaufbau zur Messung der Kalibrationskurven

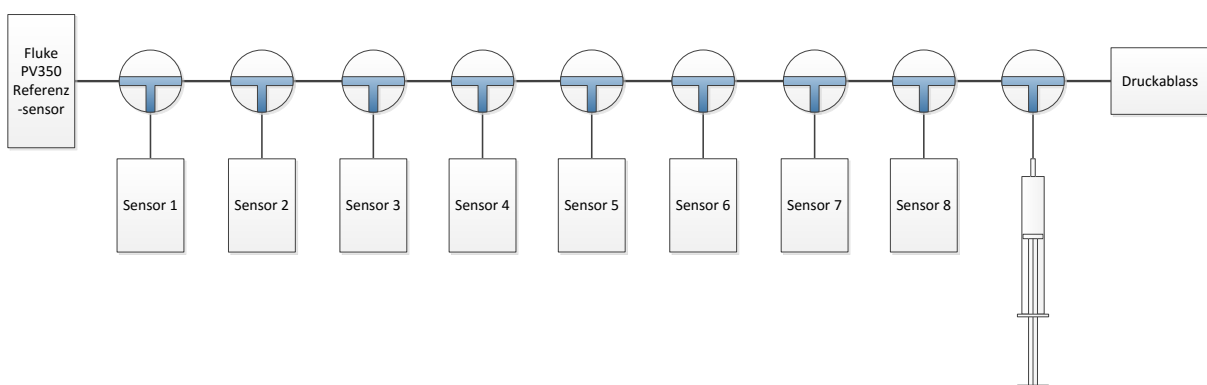


Abbildung 2-27: Schema des Messaufbaus zur Messung der Kalibrationskurven

Die Druckerzeugung erfolgte, je nach gewünschtem Druckbereich, mit unterschiedlichen Spritzen. Diese waren über einen zusätzlichen Dreiwegehahn angeschlossen, über welchen auch der Druckausgleich zum Sensornullabgleich erfolgte. Zur Aufnahme der Hysterese wurde der Druckbereich zweimal in positiver und negativer Richtung durchschritten.

2.5.1.2 Dichtigkeit

Die Dichtigkeitsprüfung wurde im Zuge der Regressionsanalysen durchgeführt. Dabei wurden undichte Sensoren sofort an ihren verfälschten Messwerten erkannt.

2.5.1.3 Driftverhalten

Da sich die Versuche am Schwein über einen Zeitraum von 12 Stunden erstrecken, wurde die Drift von 8 Sensoren bei Umgebungsdruck über diesen Zeitraum untersucht und mit den Werten des Datenblattes (siehe Tabelle 2-2) über 8h verglichen. Es wurde eine Aufwärmzeit von 10 Minuten berücksichtigt:

Tabelle 2-2: Auszug aus den technischen Daten des Drucksensors 1630 zum Temperatureinfluss

Parameter	Max	Einheit
Offset Drift / 8h	266,64	Pa

Anschließend erfolgte eine optische Analyse der Einzelkurven zur Identifikation von Ausreißern. Mittelwert, mittlerer absoluter Fehler (MAD) und Standardabweichung der Drift wurden berechnet und mit den technischen Daten verglichen.

2.5.1.4 LLOQ und LOD

Da die Sensoren im Normalbetrieb zusätzlich zur kleinen Drift relativ kleine Drücke im Bereich des Gewebsdruckes von 0,25kPa messen müssen, ist es wichtig, ihre Sensitivität zu kennen.

Die Nachweisgrenze („Limit of Detection“, LOD) beschreibt dabei das kleinste Signal, das vom Hintergrundrauschen unterschieden werden kann [13].

Die untere Quantifizierungsgrenze („Lower Limit of Quantification“, LLOQ) beschreibt dabei das kleinste Signal, das mit akzeptablen Fehler gemessen werden kann [13]

Zur Berechnung von LOD und LLOQ wurden die Sensoren, wie unter 2.5.1.3 erklärt, 12 Stunden lang bei Umgebungsdruck betrieben. Das Abdecken der Belüftungsöffnung auf der Rückseite der Sensoren war unbedingt zu vermeiden, um dadurch induzierte Drift zu verhindern. Aus den Messdaten wurde anschließend die LOD und LLOQ berechnet. Näheres dazu im Kapitel 2.6.1.

2.5.1.5 Temperatureinfluss

Laut Datenblatt sind folgende Abweichungen durch eine von 23°C abweichende Temperatur zu berücksichtigen:

Tabelle 2-3: Auszug aus den technischen Daten des Drucksensors 1630 zum Temperatureinfluss

Parameter	Min	Max	Einheit
Thermal Span Shift	-0,1	0,1	%/°C
Thermal Offset Shift	-40	40	Pa/°C

Zur Überprüfung der in Tabelle 2-3 dargestellten Daten wurden Kalibrationskurven von 8 Sensoren bei Raumtemperatur und erhöhter Umgebungstemperatur von 40°C (aufgeheizter Trockenschrank) ermittelt. Messkarten, Referenzsensor sowie Druckerzeugung waren außerhalb des Trockenschrankes positioniert. Dazu wurde die Temperatur mit einem Testo 177 Temperaturlogger (Testo, Deutschland) aufgezeichnet. Im Zuge der Auswertung wurde die Kalibrationskurve bei 23°C mit jener bei 40°C verglichen und der reale Thermal Span Shift und Thermal Offset Shift berechnet und mit den Angaben des Herstellers verglichen.

2.5.2 In-vivo – Setup Schwein

Die in-vivo Versuche wurden an männlichen und weiblichen Hausschweinen mit einem durchschnittlichen Alter von 3 Monaten und einem Gewicht von 40-50kg durchgeführt. Die Implantation der Katheter erfolgte durch einen Mediziner (Abbildung 2-28). Von den 32 seitlich am Bauch implantierten Kathetern (Abbildung 2-29) wurden im Rahmen der Versuche maximal 12 mit Drucksensoren bestückt (Abbildung 2-30). Für die medizinische Überwachung des Schweines war stets ein Veterinärmediziner anwesend. Die Betreuung des technischen Equipments erfolgte durch Mitarbeiter der Joanneum Research. Je nach Betriebsmodus der OFM kamen dabei entweder Flusszellen oder Einstichsensoren zur Druckmessung zum Einsatz. Die Anordnung der Sensoren erfolgte aus Praktikabilitätsgründen kopfseitig. Die Datenerfassungskarten wurden auf der Pumpenhalterung über dem Versuchstier befestigt. Die Versuchstiere befanden sich während der gesamte Versuchsdauer (Vorbereitungszeit + 12h Samplingzeit) in Vollnarkose, inklusive kontinuierlicher Überwachung ihrer Vitalparameter. Bei Versuchsende wurde die Genauigkeit der Flussrate der Mikroperfusionspumpen inklusive Schlauchsets verifiziert, um Einflüsse auf Grund von Pumpenfehlfunktionen ausschließen zu können. Die Versuchsdaten wurden während des Versuches händisch in CRFs, oder automatisch durch LabVIEW in Textdateien aufgezeichnet.



Abbildung 2-28: Platzieren der Setzkanülen (Sterican® 0,9x70mm, B.Braun, Deutschland). Durch diese Kanülen wurden später die dOFM Katheter in die Haut implantiert

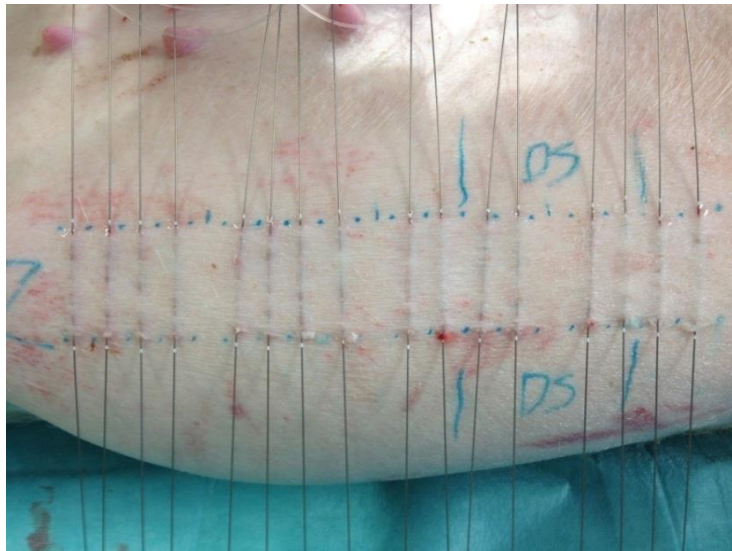


Abbildung 2-29: Fertig implantierte dOFM Katheter. Die Ein- und Austrittsstellen wurden mit Cyanacrylat verklebt.



Abbildung 2-30: Fertig aufgebautes Versuchsetup. Die Pumpen sowie die Messhardware sind oberhalb des Versuchstieres angebracht.

2.6 Datenauswertung

2.6.1 Statistische Methoden

2.6.1.1 Nachweisgrenze (LOD)

Die Nachweisgrenze (LOD) wurde für jeden Versuch individuell bestimmt. Zu diesem Zweck wurden in der Vorbereitungsphase direkt vor dem Versuch die Sensoren bei Umgebungsdruck betrieben und Spannungswerte mittels Kalibrationskurve in Druckwerte umgerechnet und aufgezeichnet. Aus diesen Leerlaufmessungen wurde die jeweilige LOD berechnet. Die Berechnung erfolgte nach [14] als 3-fache Standardabweichung der Leerlaufmessung.

$$LOD = 3 \cdot SD \quad (1)$$

2.6.1.2 Untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ)

Analog zur LOD wurde auch die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) aus der Leerlaufmessung vor dem Versuch berechnet. Nach [13] wurde die LLOQ als 10-fache Standardabweichung der Messdaten des Umgebungsdruckes berechnet.

$$LLOQ = 10 \cdot SD \quad (2)$$

2.6.1.3 Mittlerer Absoluter Fehler (MAD)

Analog zu LOD bzw. LLOQ wurde auch der mittlere absolute Fehler (MAD) aus der Leerlaufmessung vor dem Versuch berechnet. Der MAD für die einzelnen Messpunkte wurde wie folgt berechnet (vgl. [12])

$$MAD = \frac{\sum_{i=0}^n |Sensor_i - Referenz|}{n} \quad (3)$$

2.6.1.4 Kathetererfolgsrate

Zur Bewertung der Funktion der verschiedenen Katheter, wurde eine Kathetererfolgsrate berechnet. Dazu wurden folgende Akzeptanzkriterien festgelegt:

- Katheterperformance 100%, wenn
 - Mittelwert der Flussrate: -12% bis +20% vom Soll und
 - Standardabweichung: $\leq 0,15$
- Katheterperformance 50%, wenn
 - Mittelwert der Flussrate: -20% bis +30% vom Soll und
 - Standardabweichung: $\leq 0,30$
- sonst Katheterperformance 0%

Anschließend wurde die Anzahl der funktionierenden Katheter mit der Anzahl der implantierten Katheter je Kathetertyp gegenübergestellt. Es wurde nicht zwischen Kathetern mit bzw. ohne Druckmessung unterschieden. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten wurden nur Katheter mit ELO-MEL als Perfusat ausgewertet.

Die Datenauswertung des Druckes erfolgte auf Grund der individuellen Katheterperformance für jeden Sensor individuell. Dazu wurden für jeden Katheter bzw. zugehörigen Sensor der Druckverlauf als auch die zugehörigen Flussraten dargestellt, um deren Zusammenhang analysieren zu können. Die Bewertung der Kurven erfolgte visuell.

2.6.1.5 Thermische Bereichsverschiebung – Thermal Span Shift

Die thermische Bereichsverschiebung beschreibt die Änderung eines Messwertes in Abhängigkeit der Temperatur, wenn die zu messenden Größe nicht verändert wird. Die Berechnung erfolgt nach folgender Formel:

$$\text{Messwertänderung} = \frac{\text{Druck } X_{\text{TempAktuell}}}{\text{Druck } X_{23^{\circ}\text{C}}} * 100 \text{ in } \% \quad (4)$$

$$\text{Thermal Span Shift} = \frac{\text{Messwertänderung}}{\text{TempAktuell} - 23^{\circ}\text{C}} \quad (5)$$

2.6.1.6 Thermische Offsetverschiebung – Thermal Offset Shift

Die thermische Offsetverschiebung beschreibt die Verschiebung des Nullabgleichs in Abhängigkeit der Temperatur. Die Berechnung erfolgt nach folgender Formel:

$$\text{Thermal Offset Shift} = \frac{\text{Druck } 0_{\text{TempAktuell}} - \text{Druck } 0_{23^{\circ}\text{C}}}{\text{TempAktuell} - 23^{\circ}\text{C}} \quad (6)$$

2.6.2 Analytische Methoden

2.6.2.1 Druckmessung

Während der Druckmessung wurden Daten von 8 bis 12 Drucksensoren parallel mit 5Hz aufgenommen. Während der Vorbereitungsphase wurden LOD, LLOQ und Drift bestimmt und schlechte Sensoren aussortiert (siehe oben). Dann wurde einmalig ein Nullabgleich vorgenommen. Am Versuchsende wurde eine weitere Leerlaufmessung vorgenommen, um eine etwaige Drift und somit Fehlfunktion der Sensoren während des Versuches zu quantifizieren. Die Messwerte wurden während der gesamten Versuchsdauer graphisch am

Laptop dargestellt. Somit konnten Undichtigkeiten im System wie z.B. beschädigte Unterdruckvials sofort erkannt werden.

Um eine visuelle Auswertung der Druckmesskurven nach Versuchsende zu ermöglichen, wurde auf Grund der großen Datenanzahl eine Mittelung durchgeführt. Bei den Leermessungen betrug das Mittelungsintervall für die Diagramme 60 Sekunden. Statistische Parameter wurden aus den Rohdaten berechnet. Die Daten der Versuchsmessung wurden jeweils über 5 Sekunden gemittelt. Dies stellt einen Kompromiss zwischen Datenreduktion und dem weitgehenden Erhalt transients Vorgänge wie Vialwechsel dar. Für detaillierte Analysen wurden die Rohdaten herangezogen.

2.6.2.2 Flussratenmessung

Die Flussratenmessung der Katheter erfolgte während des Versuchs. Die Flussrate wurde aus dem Quotienten der Gewichts Differenz des Voll- und Leergewichtes der Vials und der Sammeldauer berechnet.

$$\text{Flussrate} = \frac{(\text{Vollgewicht} - \text{Leergewicht}) * 1000}{\text{Sammeldauer}} \frac{\mu l}{\text{min}} \quad (7)$$

Es wurde während des Versuches keinerlei mechanische Manipulation am OFM-System durchgeführt, um Auskunft über mögliche Flussratenverschlechterung bzw. Ausfälle von Kathetern zu erhalten.

3 Ergebnisse

3.1 In-vitro

3.1.1 Kalibrationskurve

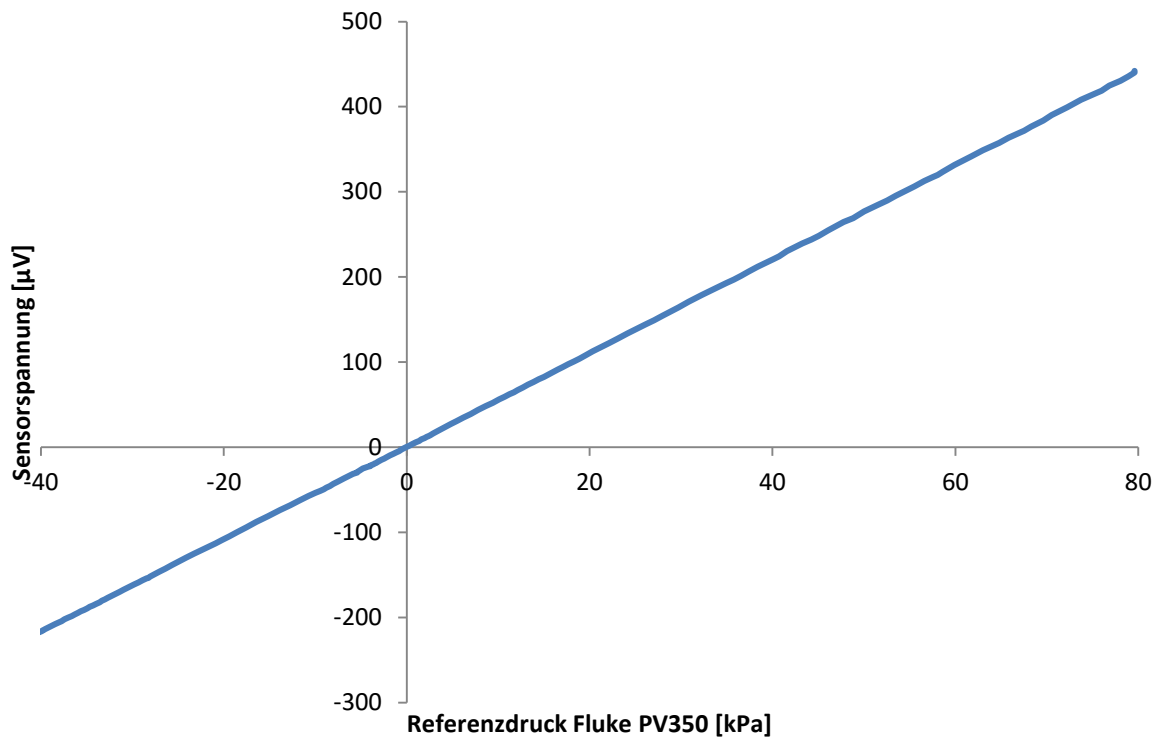


Abbildung 3-1: Kalibrationskurve des Measurement Specialities 1630 Drucksensors

Abbildung 3-1 zeigt die resultierende Kalibrationskurve der Measurement Specialities 1630 Drucksensoren. Die Messung erfolgte wie unter 2.5.1.1 beschrieben. Der Referenzdruck (Fluke PV350) wurde auf der x-Achse, die Sensorspannung auf der y-Achse aufgetragen. Auf Grund des linearen Charakters der Drucksensoren konnte ein zugehöriges lineares Kalibrationspolynom 1. Ordnung mit Excel berechnet werden.

$$y(x) = 182563 \cdot x - 0,2795 \quad (8)$$

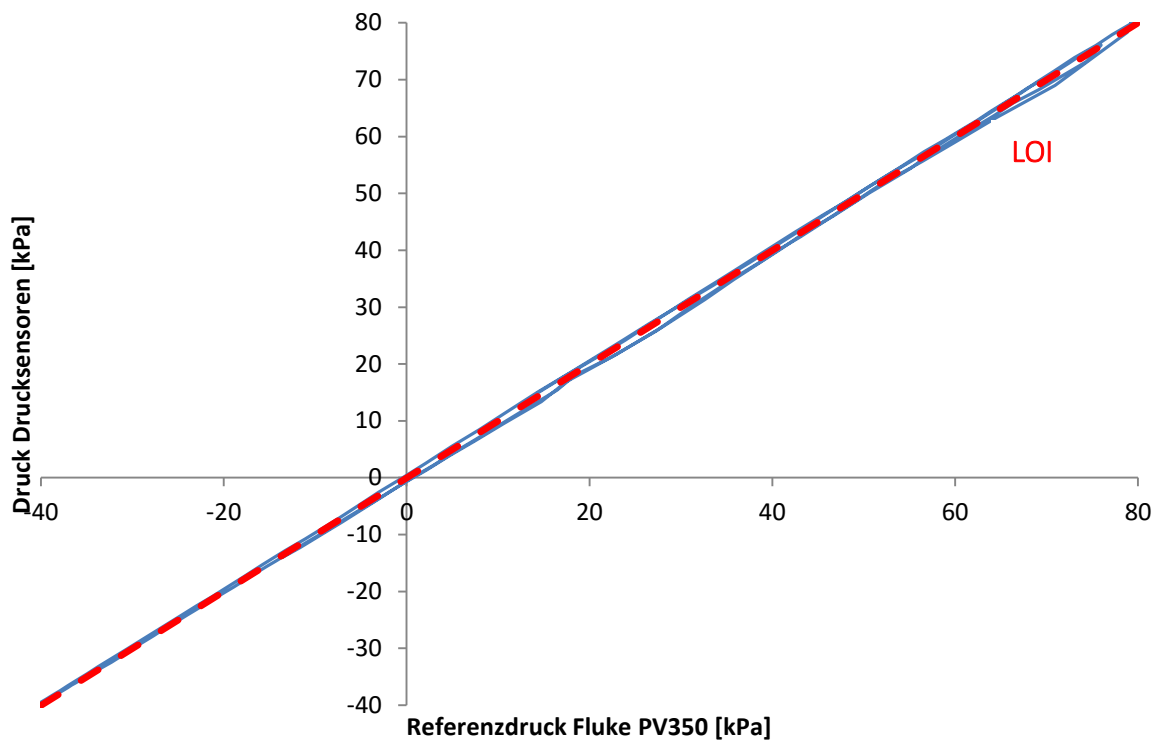


Abbildung 3-2: Regressionsanalyse: Hysterese des Mittelwertes von 8 Drucksensoren

Abbildung 3-2 zeigt die Regressionsanalyse [12] inklusive gemessener Hysterese, gemittelt über 8 Sensoren als blaue durchgezogene Linie. Die rote, gestrichelte Linie stellt die „Line of Identity“ dar. Die gemessenen Spannungswerte wurden mittels Kalibrationskurve in Drücke umgerechnet. Als maximale Hysterese im Druckbereich von 0 bis 40kPa kann aus obiger Kurve ein Wert von 1,1% berechnet werden.

3.1.2 Driftverhalten

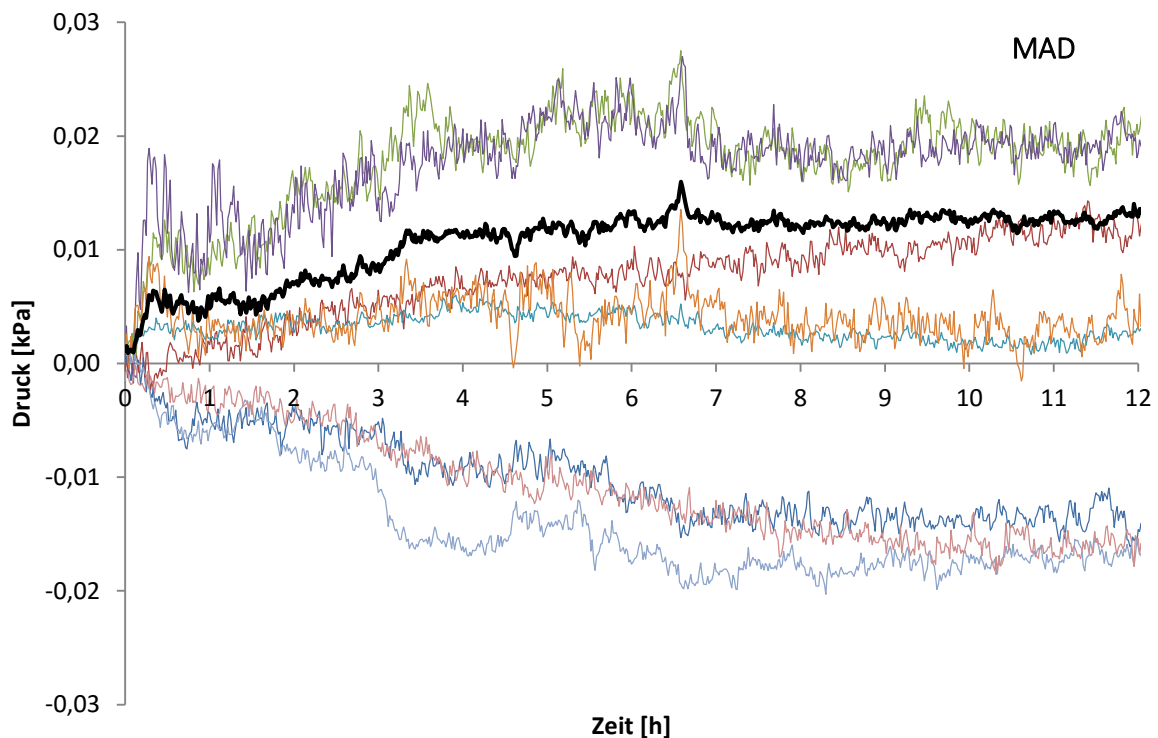


Abbildung 3-3: Driftmessung über eine Versuchslänge von 12 Stunden. Die 10 Minuten Aufwärmphase sind berücksichtigt. Die dünnen farbigen Linien stellen die einzelnen Sensoren, die dicke schwarze Linie den mittleren absoluten Fehler (MAD) der Sensoren dar

Abbildung 3-3 zeigt das Driftverhalten der Drucksensoren während einer 12-stündigen Messung entsprechend Kapitel 2.5.1.3. Die Daten der Einzelsensoren sind dabei als dünne, farbige Linien dargestellt. Der mittlere absolute Fehler (MAD) der Drucksensoren ist als dicke, schwarze Linie dargestellt [12]. Aus dieser Abbildung ist eine Drift von insgesamt maximal $\pm 27\text{Pa}$ über einen Zeitraum von 12 Stunden zu entnehmen. Laut Datenblatt zeigt der Sensor eine maximale Drift von $\pm 266\text{Pa}$ über acht Stunden. Aus den Messergebnissen kann über acht Stunden eine Drift von ebenfalls $\pm 20\text{Pa}$ festgestellt werden. Der MAD (Mean Absolute Difference) aller 12 Sensoren ergibt einen Wert von $10,8\text{Pa}$ (Maximalwert 16Pa) über 12 Stunden. Basierend auf den Ergebnissen der restlichen Messungen kann festgestellt werden, dass die verwendeten Sensoren deutlich innerhalb der Spezifikationen liegen.

3.1.3 Messparameter (LLOQ, LOD; MAD)

Aus den Messwerten in Abbildung 3-3 ergeben sich folgende Parameter in Tabelle 3-1:

Tabelle 3-1: Parameter der Driftmessung

Mittelwert	Standardabweichung	LLOQ	LOD	MAD	Einheit
1,8	12,6	125,6	37,7	10,8	Pa

Um Drücke im Bereich des Gewebdrucks von 250Pa [4] auflösen zu können, ist das LLOQ mit 125,6Pa bzw. das LOD mit 37,7Pa ausreichend genau.

3.1.4 Temperaturabhängigkeit

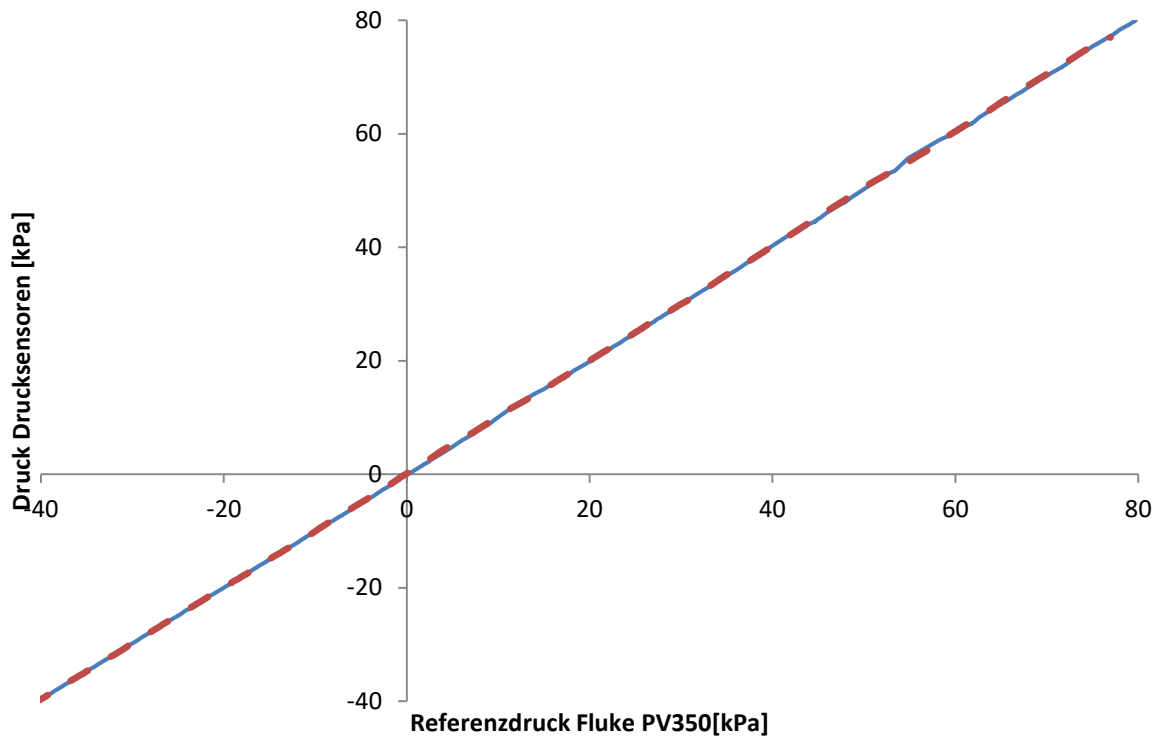


Abbildung 3-4: Regressionsanalyse - Temperatureinfluss auf die Drucksensoren

Abbildung 3-4 zeigt zwei Regressionskurven von je 8 Drucksensoren bei unterschiedlicher Temperatur. Die blaue, durchgezogene Linie stellt die Regressionskurve bei einer Raumtemperatur von 23°C dar, die rote, gestrichelte bei 40°C. Die Messung wurde wie in Kapitel 2.5.1.1 bzw. 2.5.1.5 beschrieben durchgeführt. Der Referenzsensor Fluke PV350 ist auf der x-Achse dargestellt. Die y-Achse zeigt die mittels Kalibrationskurve berechneten Druckwerte der Drucksensoren bei 23°C bzw. 40°C. Die Analyse der Messdaten im Bereich von -40 bis 75kPa liefert folgende Ergebnisse:

Tabelle 3-2: Ergebnisse der Untersuchung des Temperatureinflusses bei einem Temperaturunterschied von +17°C

Parameter	Wert	Einheit
Thermal Span Shift	0,011	%/°C
Thermal Offset Shift	6,76	Pa/°C

3.2 In-vivo – Tiermodell Schwein

3.2.1 Evakuierung über Flüssigkeitssäule gemessen mit Flusszellen

3.2.1.1 Differenzdruckmessung

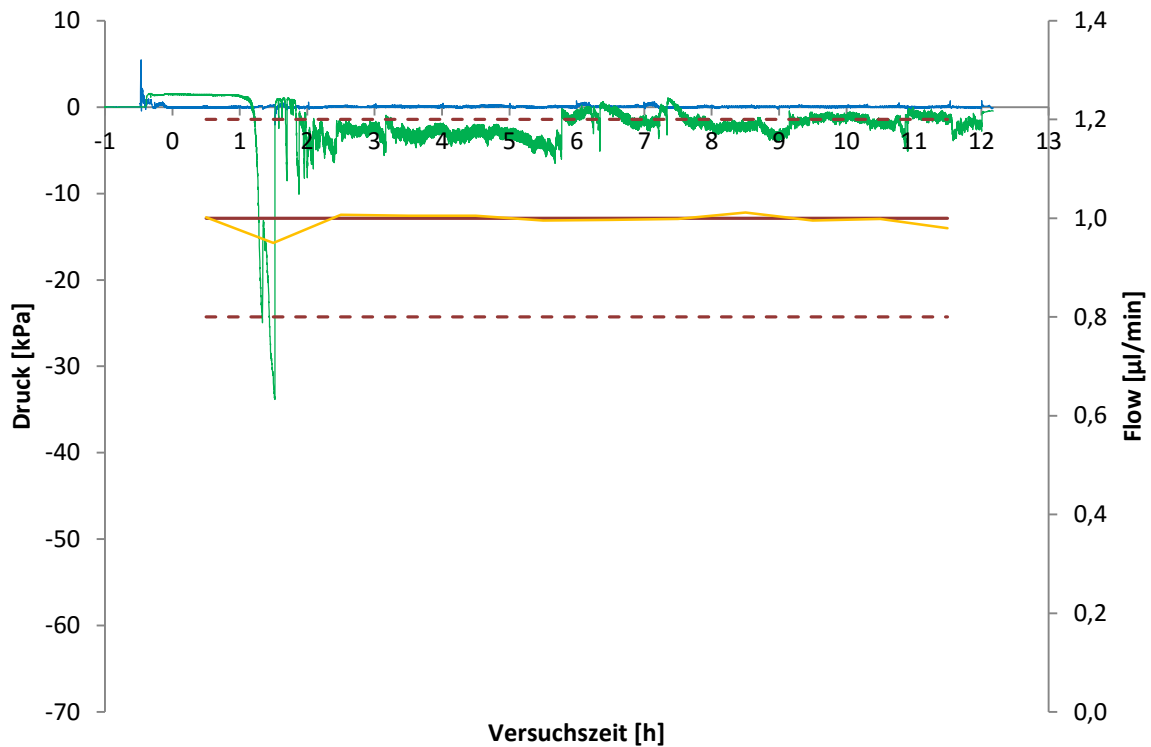


Abbildung 3-5: Differenzdruckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“ mit perfekter Katheterperformance

Abbildung 3-5 zeigt den Druckverlauf im OFM-System bei Evakuierung mittels Flüssigkeitssäule und Differenzdruckmessung mittels Flusszellen. Es sind der Druck der Flusszelle (linke y-Achse) und die Flussrate im Katheter (rechte y-Achse) über die Versuchsdauer von 12 Stunden dargestellt. Der Druck ist dabei blau (vor dem Katheter) bzw. grün (nach dem Katheter) dargestellt. Die Flussrate (gemittelt über 1h) ist orange und der Soll-Bereich der Flussrate von $1\mu\text{l}/\text{min} \pm 20\%$ dunkelrot gestrichelt dargestellt.

Der vor dem Katheter gemessene Infusionsdruck des Perfusates lag relativ konstant bei ca. $0,25\text{kPa}$. Zwischen Versuchsstunde 1 und 2 fiel der Druck am Katheterausgang auf bis zu -34kPa ab und stieg danach wieder auf den Ausgangswert an. Dies deutet darauf hin, dass eine kleine Okklusion beseitigt wurde, was auch zu einer vorübergehenden Flussratenreduktion von ca. $0,05\mu\text{l}/\text{min}$ führte. Davon unbeeinflusst konnte eine mittlere Flussrate von $1,00 \pm 0,016\mu\text{l}/\text{min}$ gemessen werden, was einer perfekten Katheterperformance entspricht.

Die Messergebnisse können auf Grund der akzeptablen Sensordrift von -0,39kPa als valide bezeichnet werden: von -0,09kPa auf -0,48kPa

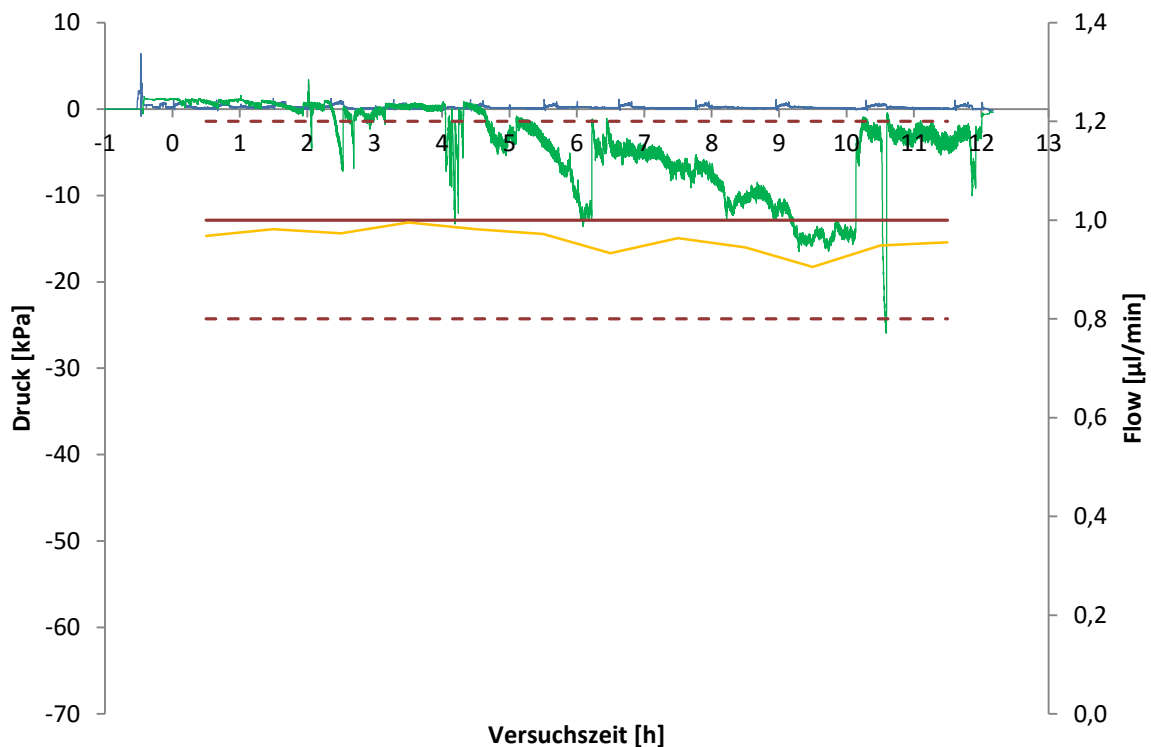


Abbildung 3-6: Differenzdruckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“ mit guter Katheterperformance

Abbildung 3-6 zeigt den Druckverlauf im OFM-System, bei Evakuierung mittels Flüssigkeitssäule und Differenzdruckmessung mittels Flusszellen. Achsenbeschriftung im Diagramm analog zu Abbildung 3-5.

Der vor dem Katheter gemessene Infusionsdruck des Perfusates lag relativ konstant bei ca. 0,30kPa. Im Katheter traten ab Versuchsstunde 4 wiederkehrende Okklusionen auf, welche aber entfernt werden konnten. Dies ist anhand des nach dem Katheter gemessenen Druckabfalles auf bis zu -25,5kPa erkennbar. Davon unbeeinflusst konnte eine mittlere Flussrate von $0,96 \pm 0,025 \mu\text{l}/\text{min}$ gemessen werden, was einer guten Katheterperformance entspricht.

Die Messergebnisse können auf Grund der akzeptablen Sensordrift von -0,58kPa als valide bezeichnet werden: von -0,01kPa auf -0,59kPa

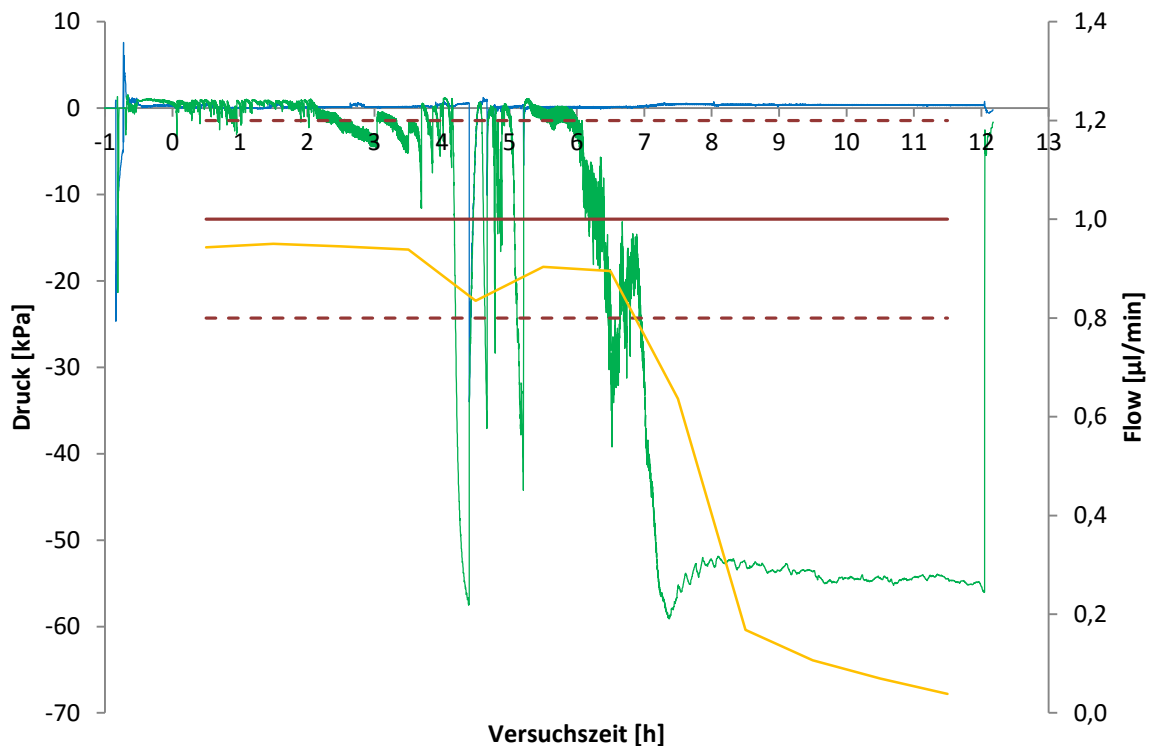


Abbildung 3-7: Differenzdruckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“ mit schlechter Katheterperformance

Abbildung 3-7 zeigt den Druckverlauf im OFM-System, bei Evakuierung mittels Flüssigkeitssäule und Differenzdruckmessung mittels Flusszellen. Achsenbeschriftung im Diagramm analog zu Abbildung 3-5.

Der vor dem Katheter gemessene Infusionsdruck des Perfusates lag relativ konstant bei ca. 0,10kPa. Ab Stunde 7, zum Zeitpunkt der Katheterokklusion, stieg dieser Druck auf Grund eines Ödems auf ca. 0,45kPa.

Im Katheter traten ab Versuchsstunde 4 wiederkehrende Okklusionen auf, welche aber bis zur Stunde 6 erfolgreich entfernt werden konnten. Dies ist anhand des nach dem Katheter gemessenen Druckes von bis zu -56kPa erkennbar, der danach immer wieder auf den Ausgangswert zurück stieg. Ab Versuchsstunde 7 sinkt der Druck stark bis auf -60kPa ab und pendelt sich relativ konstant bei ca. -55kPa ein, was auf eine vollständige Okklusion des Katheters rückschließen lässt. Die dadurch beeinflusste Flussrate sinkt ab diesem Zeitpunkt stark ab. Daher betrug die gemessene mittlere Flussrate lediglich $0,62 \pm 0,397 \mu\text{l}/\text{min}$, was einer schlechten Katheterperformance entspricht.

Die Messergebnisse können auf Grund der akzeptablen Sensordrift von -1,89kPa als valide bezeichnet werden: von -0,01kPa auf -1,90kPa

Da der Gewebsdruck durch die Infusion des Perfusates auch im wiederholten Okklusionsfall nur unwesentlich auf maximal 0,45kPa anstieg, wurde bei weiteren Messungen auf die Differenzdruckmessung verzichtet.

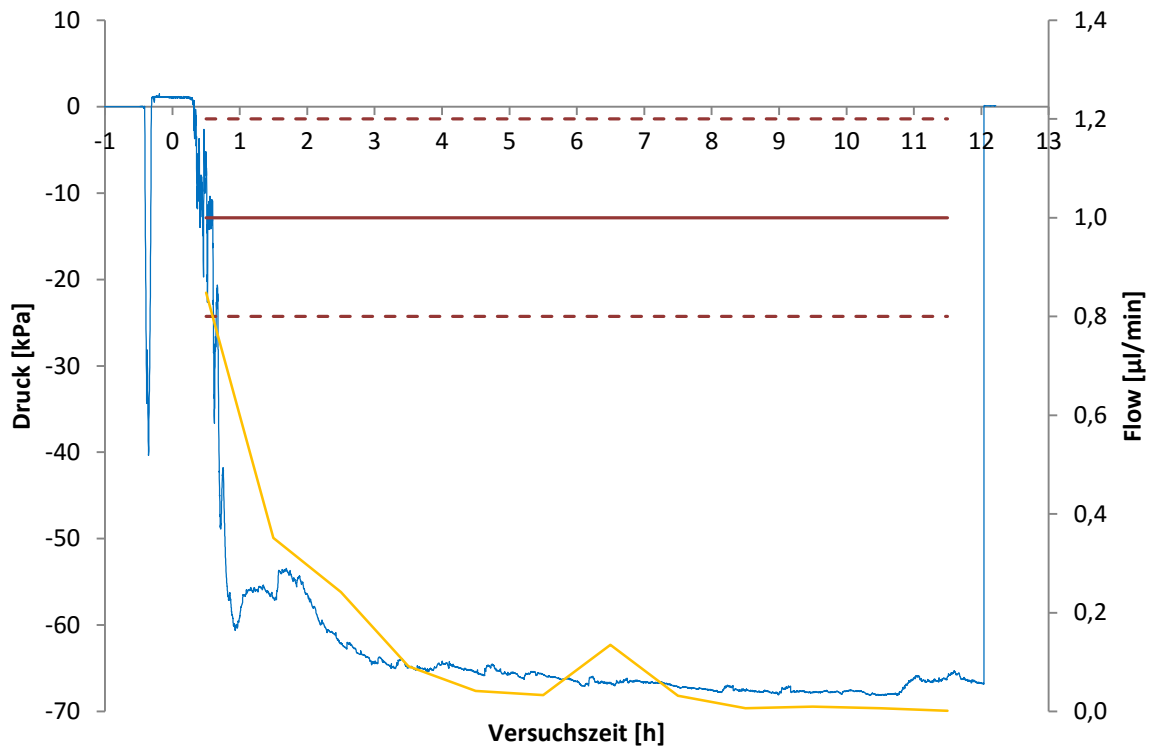


Abbildung 3-8: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“ mit sehr schlechter Katheterperformance

Abbildung 3-8 zeigt den Druckverlauf im OFM-System bei Evakuierung mittels Flüssigkeitssäule und Druckmessung mittels Flusszellen. Es sind der Druck der Flusszelle (linke y-Achse) und die Flussrate im Katheter (rechte y-Achse) über die Versuchsdauer von 12 Stunden dargestellt. Der Druck ist dabei blau und die Flussrate (gemittelt über 1h) orange dargestellt. Der Soll-Bereich der Flussrate von $1\mu\text{l}/\text{min} \pm 20\%$ ist dunkelrot gestrichelt dargestellt.

Dieses Ergebnis zeigt Druck und Flussrate eines nicht funktionierenden Katheters. Der starke Abfall sowohl von Druck als auch Flussrate nach ca. 20min lässt auf eine vollständige Okklusion schließen. Der gemessene Unterdruck pendelt sich bei ca. -70kPa ein, dem maximal erreichbaren Unterdruck der MPP102. Dieser Unterdruck war für die teilweise bzw. vollständige Beseitigung der Okklusion nicht ausreichend. Daher betrug die gemessene mittlere Flussrate lediglich $0,15 \pm 0,245\mu\text{l}/\text{min}$, was einer sehr schlechten Katheterperformance entspricht.

Die Messergebnisse können auf Grund der akzeptablen Sensordrift von $-0,08\text{kPa}$ als valide bezeichnet werden: von $-0,01\text{kPa}$ auf $-0,09\text{kPa}$

3.2.2 Evakuierung über Luftsäule mit vorevakuierten Vials

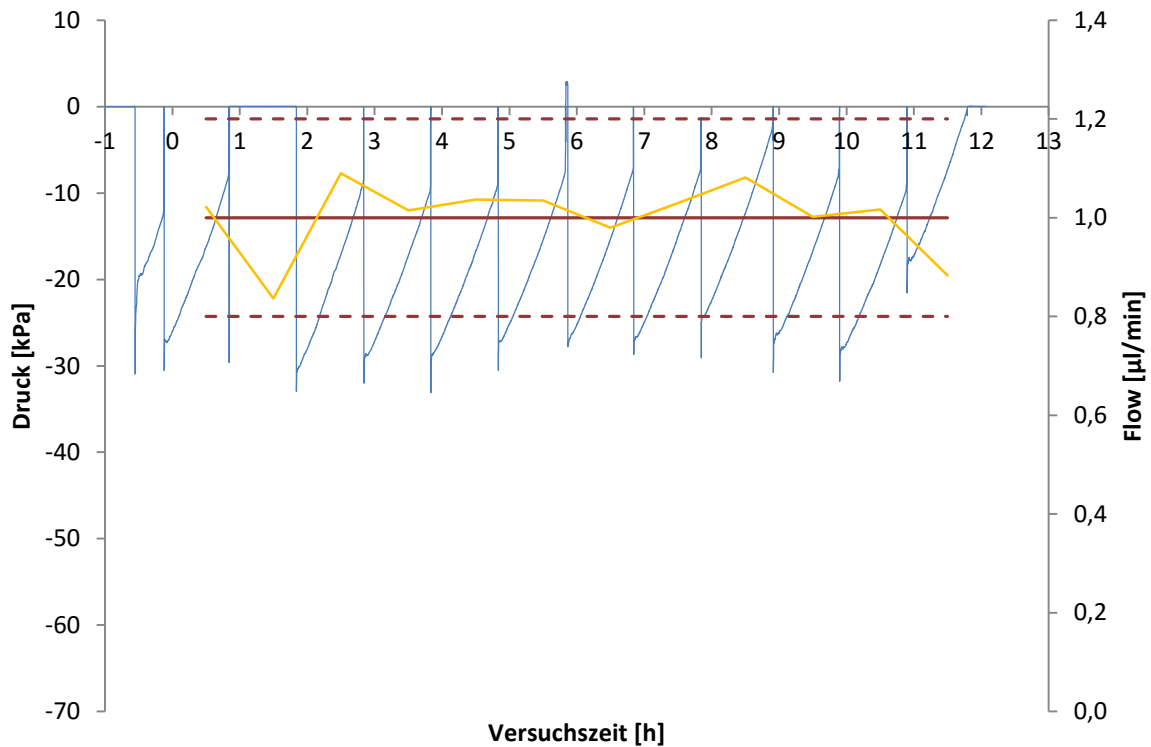


Abbildung 3-9: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull über vorevakuierte Vials“ mit guter Katheterperformance

Abbildung 3-9 zeigt den Druckverlauf im OFM-System bei Evakuierung mittels vorevakuierten Vials und Druckmessung mittels Einstichsensoren. Achsenbeschriftung im Diagramm analog zu Abbildung 3-8.

Nach Anstecken der vorevakuierten Vials wird durch den Unterdruck das Perfusat aus dem Katheter gesaugt. Dabei baut sich der Druck im Vial auf Grund der Befüllung mit Probe flussratenabhängig ab. Die relativ konstante Flussrate bewirkt hier einen konstanten Druckgradienten. Zwischen Versuchsstunde 1 und 2 wurde ein fehlerhaft vorevakuiertes Vial ohne Unterdruck verwendet, erkennbar am fehlenden Druckgradienten im Diagramm. Nichtsdestotrotz lag die dadurch beeinträchtigte Flussrate noch im Toleranzbereich. Nach anschließendem Anstecken eines korrekt vorevakuierten Vials ist eine vorübergehende Flussratenerhöhung zwischen Stunde 2 und 3 erkennbar, verursacht durch das in der Haut ausgebildete Ödem. Die gemessene mittlere Flussrate betrug $1,00 \pm 0,222\mu\text{l}/\text{min}$, was einer guten Katheterperformance entspricht.

Die Messergebnisse können auf Grund der akzeptablen Sensordrift von $-0,02\text{kPa}$ als valide bezeichnet werden: von $-0,01\text{kPa}$ auf $-0,03\text{kPa}$

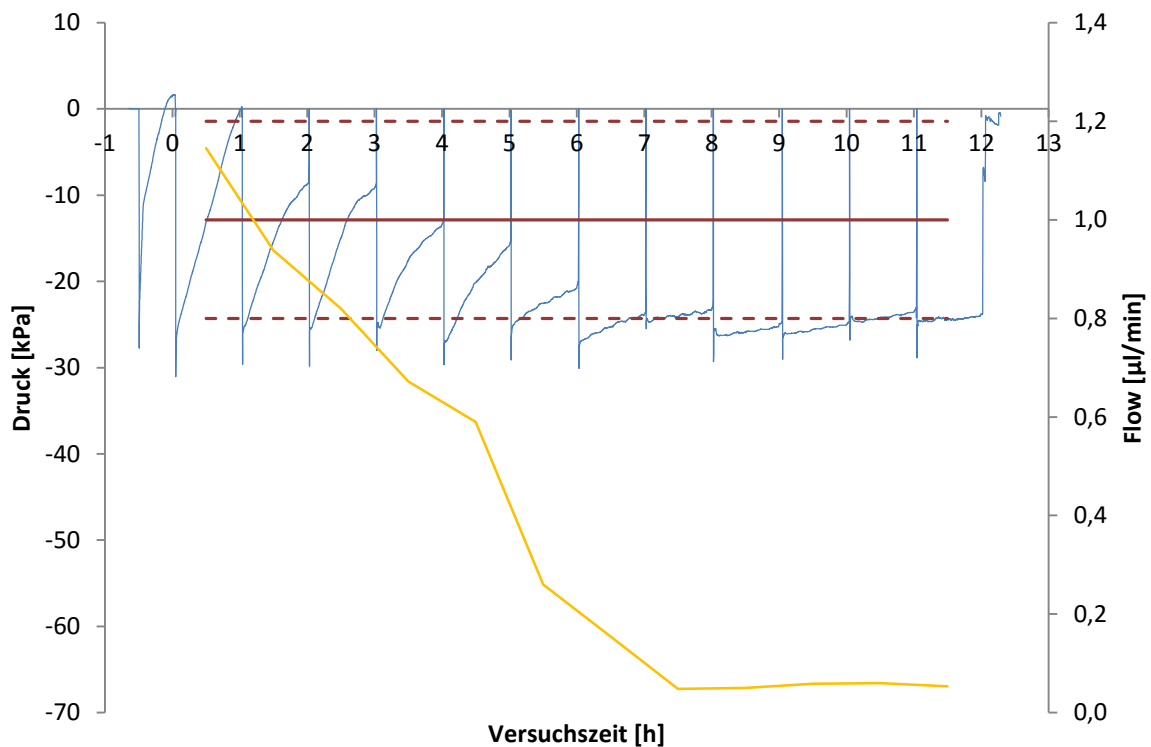


Abbildung 3-10: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull über vorevakuierte Vials“ mit schlechter Katheterperformance

Abbildung 3-10 zeigt den Druckverlauf im OFM-System bei Evakuierung mittels vorevakuierten Vials und Druckmessung mittels Einstichsensoren. Achsenbeschriftung im Diagramm analog zu Abbildung 3-8.

Analog zum vorherigen Ergebnis in Abbildung 3-9, ist bei dieser Messung wieder ein Zusammenhang zwischen Druckgradienten und Flussrate erkennbar. Jedoch nimmt auf Grund der abnehmenden Katheterperformance und damit einhergehenden abnehmendem Flussrate der Druckgradient ebenfalls ab. Ab Versuchsstunde 1 reicht der vorhandene Unterdruck im Vial nicht mehr aus um die wahrscheinlich vorhandene Okklusion vollständig aus dem Katheter zu entfernen. Ab Versuchsstunde 7 verursacht eine nahezu vollständige Okklusion einen sehr geringen Druckgradienten. Dies ist außerdem ein Indiz für die Dichtheit des Samplingsystems und der Vialankopplung.

Die gemessene mittlere Flussrate betrug lediglich $0,40 \pm 0,406\mu\text{l}/\text{min}$, was einer schlechten Katheterperformance entspricht.

Die Messergebnisse können auf Grund der akzeptablen Sensordrift von $-0,48\text{kPa}$ als valide bezeichnet werden: von $-0,01\text{kPa}$ auf $-0,49\text{kPa}$

3.2.3 Evakuierung über Luftsäule mit Vakuumpumpe gemessen mit Flusszellen

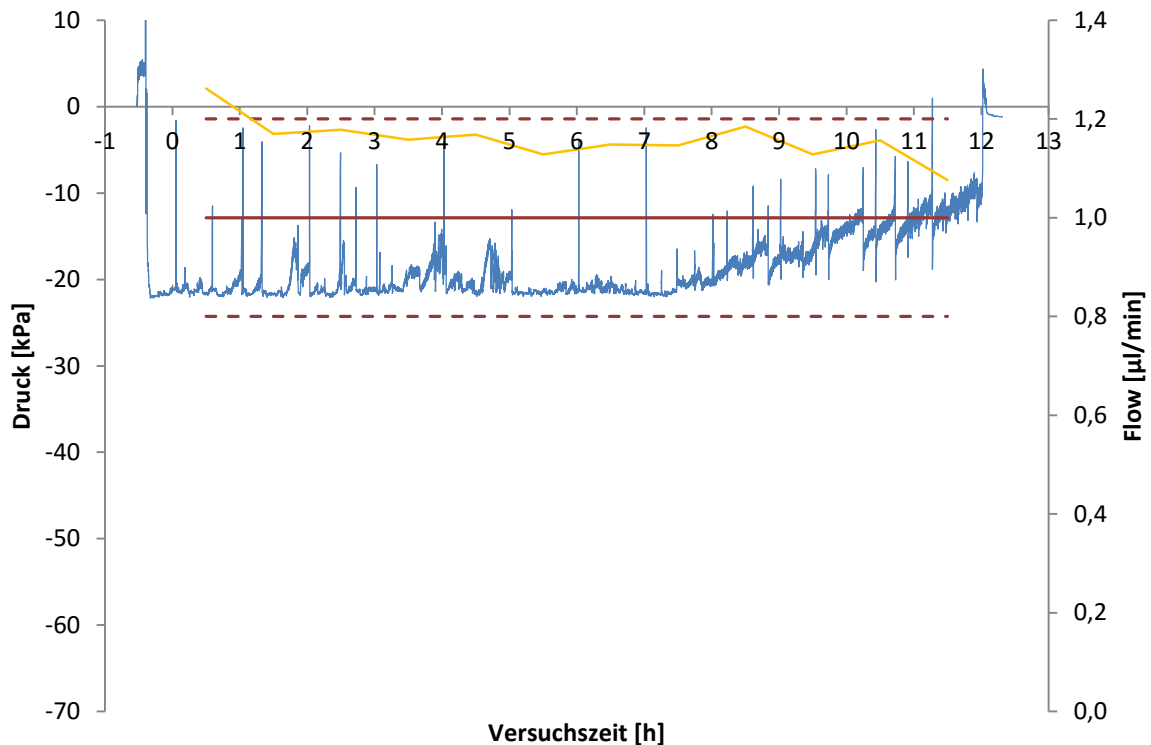


Abbildung 3-11: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“ mit guter Katheterperformance

Abbildung 3-11 zeigt den Druckverlauf im OFM-System bei konstanter Evakuierung von 21kPa mittels Vakuumpumpe und Druckmessung mittels Flusszellen. Achsenbeschriftung im Diagramm analog zu Abbildung 3-8.

Im Gegensatz zu den anderen Betriebsmodi, wird hier konstanter Unterdruck im Vial erzeugt. Das heißt, es gibt keine Druckgradienten wie bei dem Betriebsmodus mit vorevakuieren Vial. Daher sind die Drucksensoren zur Beurteilung der Katheterperformance perfusatseitig vor dem Katheter positioniert. Die Drucksensoren in den Flusszellen messen den von der Vakuumpumpe erzeugten Unterdruck, welcher über den Katheter zum Drucksensor vor dem Katheter übertragen wird. Tritt eine Okklusion im Katheter auf, so reduziert sich dieser Unterdruck und es tritt beim Drucksensor ein geringerer Druck auf. Die kurzen im Diagramm ersichtlichen Druckeinbrüche zeugen von kurzzeitigen Okklusionen im Katheter, welche aber erfolgreich entfernt werden konnten. Erst ab Versuchsstunde 7 steigen Druck und Schwankungsbreite stetig an, was auf eine abnehmende Katheterperformance durch Zuwachsen des Katheters hindeutet. Nichtsdestotrotz ist die Flussrate davon beinahe

unbeeinflusst und liegt bei $1,16 \pm 0,043 \mu\text{l}/\text{min}$, was einer guten Katheterperformance entspricht.

Die Messergebnisse können auf Grund der akzeptablen Sensordrift von $-0,61 \text{kPa}$ als valide bezeichnet werden: von $-0,01 \text{kPa}$ auf $-0,62 \text{kPa}$

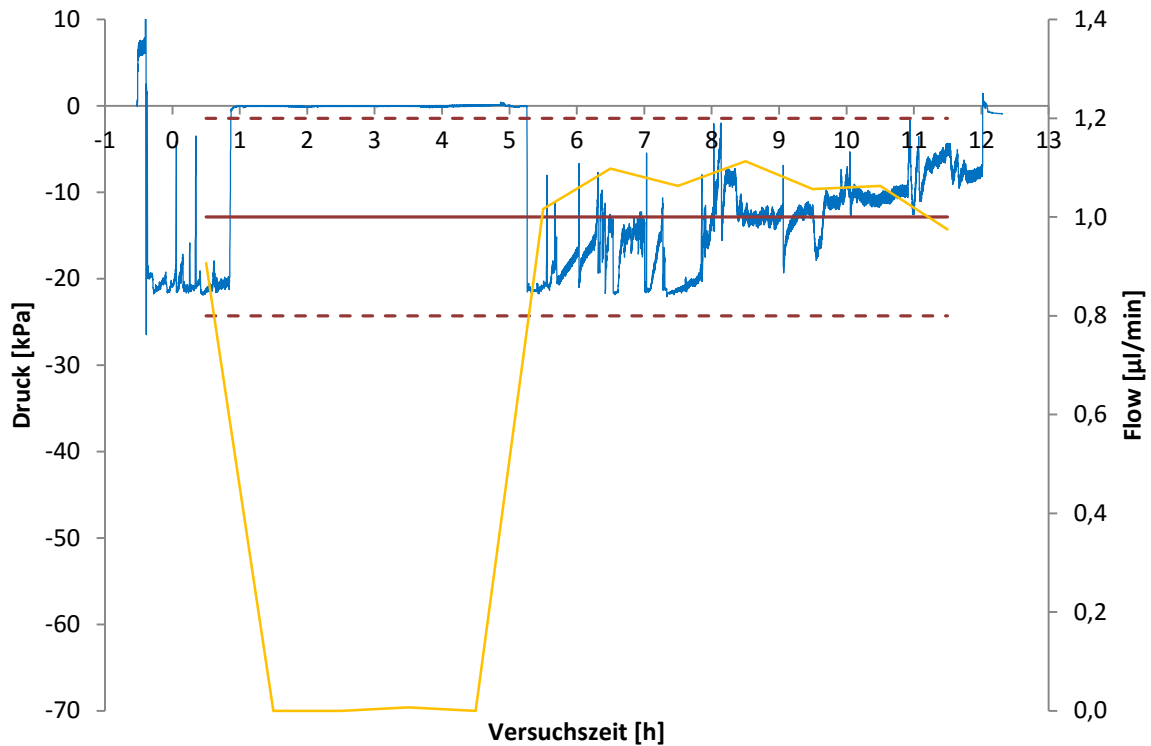


Abbildung 3-12: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“ mit schlechter Katheterperformance

Abbildung 3-12 zeigt den Druckverlauf im OFM-System bei konstanter Evakuierung von 21kPa mittels Vakuumpumpe und Druckmessung mittels Flusszellen. Achsenbeschriftung im Diagramm analog zu Abbildung 3-8.

Im Gegensatz zur vorherigen Messung in Abbildung 3-11 zeigt Abbildung 3-12 eine streckenweise schlechte Katheterperformance. Kurz vor Ende der ersten Versuchsstunde trat eine vollständige Okklusion des Katheters auf. Sowohl der gemessene Unterdruck als auch die Flussrate gehen gegen 0. Im Verlauf von Versuchsstunde 5 konnte die Okklusion teilweise durch den anliegenden Unterdruck wieder beseitigt werden. Danach steigen bis zur Stunde 12 Druck und Schwankungsbreite, was auf ein wiederholtes Zuwachsens des Katheters hindeutet. Daher betrug die gemessene mittlere Flussrate lediglich $0,69 \pm 0,513 \mu\text{l}/\text{min}$, was einer schlechten Katheterperformance entspricht.

Die Messergebnisse können auf Grund der akzeptablen Sensordrift von -0,87kPa als valide bezeichnet werden: von 0,06kPa auf 0,81kPa

3.2.4 Kathetererfolgsrate

Die Katheterperformance wurde nach folgenden Kriterien bewertet:

- Katheterperformance 100%, wenn
 - Mittelwert der Flussrate: -12% bis +20% vom Soll und
 - Standardabweichung: $\leq 0,15$
- Katheterperformance 50%, wenn
 - Mittelwert der Flussrate: -20% bis +30% vom Soll und
 - Standardabweichung: $\leq 0,30$
- sonst Katheterperformance 0%

Tabelle 3-3: Exemplarischer Vergleich von Katheterperformance, Druck und Flussrate (n=1)

Katheterperformance	Druck in kPa	Flussrate in $\mu\text{l}/\text{min}$
100%	$1,10 \pm 0,42$	$0,93 \pm 0,02$
50%	$-1,51 \pm 4,27$	$0,86 \pm 0,26$
0%	$-23,43 \pm 25,14$	$0,62 \pm 0,4$

Tabelle 3-3 zeigt eine Gegenüberstellung von Katheterperformance, Druck- sowie Flussraten. Die exemplarischen Ergebnisse wurden aus jeweils einem Katheter mit Druckmessung berechnet.

Das Zuwachsen des Katheters bewirkt, dass die Flussrate im Inneren abnimmt. Daher nimmt die Katheterperformance mit dem Auftreten von Okklusionen ab. Als Resultat wird immer mehr Druck benötigt um die Okklusion zu entfernen, d.h. mit abnehmender Katheterperformance sinkt der Druck und seine Standardabweichung nimmt zu. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch für die Flussrate: Die Flussrate sinkt bei gleichzeitigem Anstieg ihrer Standardabweichung.

Tabelle 3-4: Übersicht über die verwendeten Kathetertypen sowie die zugehörige Erfolgsrate

Kathetertyp	Betriebsmodus	Katheteranzahl	Kathetererfolgsrate
0,5mm Braid	Push/Pull über Flüssigkeitssäule	12	100%
0,5mm PEEK Mikrolöcher	Push/Pull über Flüssigkeitssäule	4	100%
0,5mm PEEK Mikrolöcher	Push/Pull mit Vakuumpumpe - 21kPa	13	96%
0,5mm Braid	Push/Pull über Luftsäule und Pumpkopf	6	83%
0,5mm PEEK kleine Löcher	Push/Pull mit Vakuumpumpe - 21kPa	59	80%
0,36mm Braid	Push/Pull über Flüssigkeitssäule	4	75%
0,5mm Braid	Push/Pull mit Vakuumpumpe - 21kPa	22	61%
0,36mm PEEK Mikrolöcher	Push/Pull mit Vakuumpumpe - 21kPa	13	58%
0,36mm PEEK kleine Löcher	Push/Pull mit Vial -40kPa	24	54%
0,5mm PEEK kleine Löcher	Push/Pull mit Vial -40kPa	24	50%
0,5mm PEEK große Löcher	Push/Pull mit Vial -40kPa	24	40%
0,5mm Braid	Push/Pull mit Vial -40kPa	48	43%
0,36mm Braid	Push/Pull über Luftsäule und Pumpkopf	18	36%

Tabelle 3-4 stellt die nach der gemittelten Katheterperformance (=Kathetererfolgsrate, KER) sortierten Kombinationen aus Kathetertyp und Betriebsmodus dar. Die Datengrundlage bilden 16 Tierversuche am Hausschwein über einen Zeitraum von 6 Monaten. Da nicht erfolgsversprechende Kombinationen aus Kostengründen nicht weiterverfolgt wurden, variiert auch die zur Mittelung herangezogene Katheteranzahl. Diese Anzahl entspricht den insgesamt implantierten Kathetern, wobei nur ein Teil davon mit der Druckmessung ausgestattet war. Alle in den Vergleich einbezogenen Katheter wurden mit dem Perfusat ELO-MEL betrieben.

Die beste KER von 100% erreichte, wie angenommen auf Grund seiner Analogie zur „Konstantstromquelle“, der Betriebsmodus „Push/Pull über Flüssigkeitssäule“. Bei Verwendung der 0,36mm Braid-Katheter sinkt die KER auf 75% wobei dies möglicherweise auf die kleine Stichprobe von 4 Kathetern zurückgeführt werden kann.

Eine immer noch akzeptable KER von 96% erreichte der Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“ bei einem Unterdruck von -21kPa in Kombination mit dem PEEK Katheter mit Mikrolöchern.

Unerwartet erreicht der 0,5mm Braid Katheter im Betriebsmodus „Push/Pull über Luftsäule und Evakuierung über den Pumpkopf“ eine überraschend gute, den Erfahrungswerten widersprechende, KER von 83%. Dies kann aber an der relativ kleinen Stichprobe von 6 Kathetern liegen.

Im Betriebsmodus „Push/Pull mit vorevakuierten Vials“ wurde eine KER von weniger als 60% erreicht.

Durch die Wahl der besten Kombination aus Katheter und Betriebsart (0,5mm Braid bzw. 0,5mm PEEK Mikrolöcher mit Push/Pull über Flüssigkeitssäule) statt der schlechtesten (0,36mm Braid mit Push/Pull über Luftsäule und Pumpkopf) ist eine 3-fach verbesserte KER von 100% erzielbar.

4 Diskussion

4.1 Drucksensoren

Der verwendete Drucksensor vom Typ Pressure Sensor 1630 zeichnet sich gegenüber dem Deltran 1 und dem NPC-100 durch den möglichen Kontakt mit biologischen Flüssigkeiten, seine einfache Integrierbarkeit bei minimalem Totvolumen und seinen günstigen Preis bei gleichzeitiger Lieferbarkeit aus. Der Drucksensor verfügt über einen linearen Messbereich von -40 bis 80kPa, welcher mit einem Kalibrationspolynom 1. Ordnung von $y(x) = 182563 \cdot x - 0,2795 \text{ kPa}$ beschrieben werden kann. Die ermittelte Hysterese ist mit 1,1% geringer als im Datenblatt mit 2% angegeben.

Da Messungen in biologischen Flüssigkeiten, insbesondere Blut, möglich sind, können Anlagerungen von Bestandteilen an der Sensormembran die Drift vergrößern. Gezielte Reinigung und Entfernung dieser Ablagerungen sind daher obligatorisch, um die Sensoren und Flusszellen bis zur maximalen Sensorlebensdauer von 72h weiterverwenden zu können. Der Erfolg der Regenerierung wurde mittels Regressionsanalyse bestätigt. Diese Erfahrungen werden durch die Driftmessungen, dargestellt in Tabelle 4-1, bestätigt:

Tabelle 4-1: Driftvergleich: Datenblatt vs. in-vitro Versuch vs. in-vivo Versuch

Datenquelle	Drift [Pa]	Zeitraum [h]	Drift / Stunde [Pa/h]
Datenblatt	±267	8	±33,38
in-vitro Versuch	±27	12	±2,25
in-vivo Versuch gemittelt	±330	12	±27,56
in-vivo Versuch Maximalwert	-1900	12	-158,33

Aufgrund der 12-stündigen Versuchsdauer wurde die Drift für diesen Zeitraum ermittelt. Um diese mit den Herstellerangaben vergleichen zu können, wurden die Werte auf die Drift pro Stunde normiert und verglichen.

Aus dem in-vitro Versuch (n=8) ohne Probenkontakt zeigt sich eine um den Faktor 14,8 bessere Drift gegenüber dem Wert des Datenblattes (2,25 vs. 33,38Pa/h).

Bei der gemittelten in-vivo Driftbestimmung wurden am Versuchsende aus den Druckdaten der Sensoren bei Umgebungsdruck die Mittelwerte der MADs (n=70) berechnet. Verglichen mit dem Datenblatt liegt die in-vivo Drift auf vergleichbarem Niveau (±33,38 vs. ±27,56kPa/h).

Die maximal festgestellte Drift zu Versuchsende lag bei $-1,9\text{kPa}$, was einer Drift von $-158,33\text{Pa/h}$ entspricht. Dies wurde vermutlich durch massive Ablagerungen an der Membran sowie der langen Messdauer außerhalb des spezifizierten Messbereichs verursacht.

Aus den in-vitro Ergebnissen konnte ein LLOQ von $125,6\text{Pa}$ errechnet werden. Dieser Wert ist insofern problematisch, da im Normalbetrieb der auftretende Druck im System in etwa dem Gewebsdruck von 250Pa [4] entspricht. Da dieses LLOQ im Leerlauf unter idealen Voraussetzungen gemessen wurde, können Daten in diesem Messbereich nur mit Vorbehalt betrachtet werden. Berücksichtigt man noch den Kontakt mit biologischen Flüssigkeiten, so erhöht sich die Messunschärfe zusätzlich. Eine diesbezügliche Untersuchung konnte aus zeitlichen Gründen nicht durchgeführt werden, da die in-vivo Versuche bereits terminlich fixiert waren. Um Sensoren mit erhöhter Drift und damit schlechterem LLOQ herauszufiltern, wurde zu Versuchsbeginn auf Umgebungsdruck kalibriert und mit den Werten am Versuchsende verglichen. Sensoren mit einer Drift $> 1\text{kPa}$ wurden ersetzt.

Sensitivere Sensoren würden hier Abhilfe schaffen. Jedoch sind solche Sensoren, die alle benötigten Anforderungen erfüllen (Über- und Unterdruck, Kontakt mit biologischen Flüssigkeiten, minimales Totvolumen, linear, günstig, lieferbar, einfach zu integrieren), nicht bekannt bzw. verfügbar.

Nach einer Einlaufphase von beinahe 3,5 Stunden (siehe Abbildung 3-3 auf Seite 31) stabilisiert sich die Drift bei relativ gleichbleibendem Offset. Dies widerspricht der im Datenblatt angegebenen Aufwärmzeit von 10 Minuten. Da beim derzeitigen Tierversuchssetup lediglich 1,5 Stunden Einlaufzeit möglich sind, muss mit zusätzlichen Abstrichen bei der Sensordrift gerechnet werden. Nichtsdestotrotz reicht die vorhandene Drift aus um das OFM-System während der in-vivo Versuche besser verstehen zu können.

Der Drucksensor zeigte eine vernachlässigbare Temperaturabhängigkeit, Thermal Span Shift von $0,01\%/^{\circ}\text{C}$ (10% des angegebenen Wertes von $0,1\%/^{\circ}\text{C}$) sowie Thermal Offset Shift von $6,76\text{Pa}/^{\circ}\text{C}$ (17% des angegebenen Wertes von $40\text{Pa}/^{\circ}\text{C}$). Auf Grund dieser Ergebnisse und der Verwendung einer temperaturkompensierten Vierkanalmessschaltung konnte auf weitere Maßnahmen zur Temperaturkompensation verzichtet werden.

Im Zuge der Datenauswertung konnte ein Ansteigen des Messwertauschlags bei Okklusionen festgestellt werden. Dieses Rauschen wird durch wiederkehrende Okklusionen verursacht.

Eine automatische Okklusionserkennung könnte in der Weiterentwicklung darauf aufbauen. Beim Erkennen einer anhaltenden Okklusion könnte ein Alarm ausgegeben oder eine automatische Spülsequenz aktiviert werden.

4.2 Betrieb der Drucksensoren im OFM-System

Gesucht war eine möglichst tottraumarme Sensorintegration in das bestehende OFM-System, um sowohl im fluidischen Pfad, als auch punktuell im Vial messen zu können. Dies führt zu folgenden 2 Integrations-Varianten:

Flusszellen:

Die Sensorintegration in Flusszellen erfolgt mittels Dichtung. Die Konnektierung der Flusszellen erfolgt über verklebte, aufgeraute Edelstahlkanülen. Während der Konnektierung ist die Edelstahlkanüle zur Entlastung der Klebestelle mit einem Nadelhalter zu unterstützen. Die Flusszellenaufbereitung am Versuchsende ist sehr aufwändig, da die Sensoren zur Reinigung aus den Flusszellen entfernt und diese separat gereinigt werden müssen. Die Drucksensoren werden durch Abspülen mit destilliertem Wasser gereinigt. Die Edelstahlkanülen der Flusszellen werden zusätzlich zur Spülung noch mit einem Putzdraht von eventuellen Verschmutzungen gereinigt. Nach Trocknung mit Druckluft werden die Sensoren mit neuen Dichtungen wieder in die Flusszellen eingebaut. Das Totvolumen der Flusszellen von 1 μ l bewirkt einen kaum messbaren Einfluss.

Einstichsensoren:

Zur direkten Druckmessung in den Vials werden Einstichsensoren verwendet. Dabei werden gekürzte Kanülen mit den Sensoren verklebt. Jedoch geht von dieser Integrationsart auf Grund der möglichen Nadelstichverletzungen ein erhöhtes Gefahrenpotential aus. Daher wäre es bei einem finalen Produkt notwendig, diese Verletzungsgefahr konstruktiv zu minimieren. Da zum Konnektieren ein wiederholtes Durchstechens einer Membran bzw. Dichtung notwendig ist, ist nicht auszuschließen, dass Partikelabrieb zu Okklusionen der Kanülen führen kann. Die Erfahrung während der Versuche zeigte, dass kleinere Kanüledurchmesser auf Kosten der Stabilität diesem Problem entgegenwirken können. Das Totvolumen der Einstichsensoren von 10 μ l bewirkt beim Einstechen in die Vials einen unerwünschten Druckabfall von ca. 2kPa.

Zur Charakterisierung der Katheter können die Drucksensoren zur Einzel- und Differenzdruckmessung verwendet werden. Im Betriebsmodus „Push/Pull über Flüssigkeitssäule“ wurde auf Grund der geringen Schwankungen des Infusionsdrucks, selbst bei vollständiger Okklusion, im weiteren Verlauf auf eine Differenzdruckmessung verzichtet, und nur mehr mit einem Drucksensor gemessen.

Beim Betrieb der Vakuumpumpe wurde eine Differenzdruckmessung verwendet. Es wurde der Druck auf der Infusionsseite gemessen, und das eingestellte Vakuum in den Vials mittels Referenzsensor verifiziert.

4.3 Betriebsmodi

Die folgenden 4 Betriebsmodi wurden untersucht:

4.3.1 Betriebsmodus - Push/Pull über Flüssigkeitssäule

Dieser Betriebsmodus führte wie angenommen zur besten Katheterperformance. Im Falle auftretender Okklusionen bzw. Zuwachsen des Katheters nimmt die Flussrate normalerweise ab. Für eine konstante Flussrate müssen diese aus dem System entfernt werden. Auf Grund der inkompressiblen Flüssigkeit ist dies leicht möglich, da der benötigte Unterdruck von bis zu -70kPa innerhalb von Minuten von der MPP102 aufgebaut werden kann. Entfernte Okklusionen sind in den Vials zu finden, siehe dazu Abbildung 4-1.

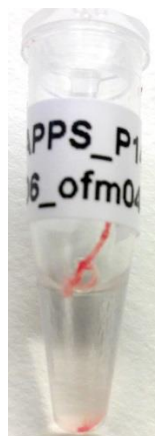


Abbildung 4-1: Aus dem Katheter entfernte Okklusion

Bezüglich Samplingstabilität ist dieser Betriebsmodus der Idealfall. Bei 0,5mm Braid und PEEK beträgt die Kathetererfolgsrate 100%. Lediglich bei kleinerem Durchmesser (0,36mm) tendiert auch in diesem Betriebsmodus der Katheter zur Okklusion, da selbst der von der MPP102 maximal erzeugte Unterdruck von -70kPa nicht ausreicht, um alle Okklusionen zu beseitigen.

Problematisch bei diesem Betriebsmodus ist die Förderung der Probe nach dem Katheter mittels Pull-Schlauchset und zweitem Pumpkopf. Die verwendeten Schlauchsets zeigen eine unerwünscht starke Adsorption für lipophile Wirkstoffe. Als Ausweg sind andere Schlauchmaterialien mit geringerer Adsorption bei gleichzeitiger Klebbarkeit und erschwinglichem Preis denkbar. Durch die Peristaltik des zweiten Pumpkopfes besteht zudem die Gefahr der Beschädigung von druckempfindlichen Wirkstoffen. Dieser Betriebsmodus ist deshalb nur für unempfindliche, lipophobe Wirkstoffe geeignet.

4.3.2 Betriebsmodus - Push/Pull über Luftsäule

4.3.2.1 Evakuierung über den Pumpkopf

Bei diesem Betriebsmodus wird das Perfusat über das Push-Schlauchset in das Gewebe eingebracht, wo es sich mit dem Wirkstoff vermischt. Abgesaugt wird dieses Gemisch, indem im Vial ein Unterdruck mittels Pull-Schlauchset über den nicht befüllten Schlauch und damit über eine Luftsäule erzeugt wird. Darin liegt auch das Problem dieses Betriebsmodus, der wie angenommen eine schlechtere Katheterperformance als „Push/Pull über Flüssigkeitssäule“ liefert. Durch das kompressible Medium Luft benötigt der Unterdruckaufbau im Okklusionsfall selbst bei 10-facher Evakuierungsgeschwindigkeit um die 20 Minuten. Eine derartige Evakuierungsgeschwindigkeit führt zu unerwünschtem Verschleiß von Schlauchset und Pumpenmechanik und ist daher zu vermeiden.

Auf Grund der bekannt schlechten Katheterperformance wurde dieser Betriebsmodus nicht näher untersucht.

4.3.2.2 Evakuierung über vorevakuierete Vials

Bei diesem Betriebsmodus wird das Perfusat über das Push-Schlauchset in das Gewebe eingebracht, wo es sich mit dem Wirkstoff vermischt. Abgesaugt wird dieses Gemisch am Katheterausgang durch den Unterdruck im vorevakuieren Vial. Beim Absaugen vermindert sich der Unterdruck im Vial abhängig von der Flussrate. Darin liegt bei diesem Betriebsmodus der Grund für die schlechte Katheterperformance. Ist das Vial teilweise gefüllt, kann bei einer eventuell auftretenden Okklusion der verbleibende Unterdruck unter Umständen nicht mehr ausreichen, um diese zu entfernen. Dabei kann der Fluss zum Erliegen kommen (Druckgradient ist in diesem Fall null). Andererseits kann der Unterdruck im vorevakuieren Vial nicht beliebig erhöht werden, da sich sonst bei guter Katheterperformance, in Analogie zur „Konstantspannungsquelle“, ein unerwünscht hoher Fluss einstellen würde. Dieser

erhöhte Fluss könnte zusätzlich zu einer Wirkstoffverarmung in der Dermis führen und damit die Basis für eine falsche Wirkstoffbestimmung bilden.

Beim Vialwechsel besteht die Gefahr, den vorevakuierten Unterdruck versehentlich durch unsachgemäßes Einstechen von Konnektierungskanülen und Drucksensoren zu verlieren und damit eine Probengewinnung zu verunmöglichen.

Für finale Produkte ist die Frage der Lagerfähigkeit der vorevakuierten Vials auf Grund unbeabsichtigten Druckverlusts zu lösen.

4.3.2.3 Evakuierung über Vakuumpumpe

Auch hier wird das Perfusat über das Push-Schlauchset in das Gewebe eingebracht, wo es sich mit dem Wirkstoff vermischt. Abgesaugt wird dieses Gemisch am Katheterausgang durch einen konstanten Unterdruck. Daher gibt es keinen Druckgradienten, sondern zu jedem Zeitpunkt der Probengewinnung steht ein konstanter Unterdruck zur Verfügung. Dieser Wert ist verglichen mit dem Betriebsmodus „Evakuierung über vorevakuierte Vials“ mit -21kPa deutlich geringer als der Druck in den Vials mit -40kPa, führt jedoch zu leicht erhöhten und relativ konstanten Flussraten.

Tritt bei der Druckerzeugung mit Vakuumpumpe eine Okklusion auf, so kann diese auf Grund des Unterdrucks von -21kPa meistens aus dem Katheter entfernt werden, wenngleich auch die teilweise erforderlichen Unterdrücke bis zu -70kPa betragen. Daher ist die KER gegenüber dem Betriebsmodus „Push/Pull über Flüssigkeitssäule“ leicht reduziert, aber ausreichend gut mit 96%. Größere Unterdrücke, für eine KER von 100%, würden vermutlich zu unerwünschter Filtration von Plasma aus den Kapillaren führen.

Vorteilhaft bei den Betriebsmodi über die Luftsäule ist die geringe Adsorption, da die Probe direkt nach dem Katheter gesammelt wird und nicht ein weiteres Schlauchset durchlaufen muss. Des Weiteren werden druckempfindliche Wirkstoffe nicht durch den zweiten Pumpenkopf geschädigt. Darüber hinaus können doppelt so viele, also 6 Katheter pro Pumpe, betrieben werden.

Zusammenfassung der Vor- und Nachteile der Betriebsmodi:

- Push/Pull über Flüssigkeitssäule
 - + Analog zu Konstantstromquelle: Die Spannung (Druck) wird je nach Anforderungen an den Widerstand angepasst, dadurch exzellente Okklusionsentfernung und Kathetererfolgsrate von bis zu 100%
 - Adsorptions- und Quetschproblem

- Push/Pull über Luftsäule und Evakuierung über den Pumpkopf
 - + kein Adsorptions- und Quetschproblem
 - Zu langsamer Druckaufbau im Fall von Okklusionen und daher Kathetererfolgsraten bis maximal 83%

- Push/Pull über Luftsäule über vorevakuierte Vials
 - + kein Adsorptions- und Quetschproblem
 - Analog zu variabler Spannungsquelle: Variabler Druck reicht nicht in allen Fällen aus um die Okklusionen zu entfernen und daher Kathetererfolgsrate bis 54%

- Push/Pull über Luftsäule über externe Vakuumpumpe
 - + kein Adsorptions- und Quetschproblem
 - + Analog zu Konstantspannungsquelle: Konstanter Druck reicht in den meisten Fällen aus um die Okklusionen zu entfernen und daher Kathetererfolgsrate bis 96%
 - Wenn Druck höher als erforderlich, findet Filtration aus den Kapillaren statt

4.4 Kathetererfolgsrate

Die beste Kathetererfolgsrate (KER) wurde wie erwartet bei Verwendung des Betriebsmodus „Push/Pull über Flüssigkeitssäule“ sowohl bei 0,5mm Braid als auch bei 0,5mm PEEK Kathetern mit Mikrolöchern erreicht. Nur der 0,36mm Braid Katheter erreicht eine geringe KER von 75%, was zum einen am reduzierten Durchmesser, zum anderen aber hauptsächlich an der geringen Stichprobe von nur 4 Kathetern liegt.

In Kombination mit der Vakuumpumpe erreicht der 0,5mm PEEK Katheter mit Mikrolöchern eine KER von immer noch 96%. Dies deutet auf eine sehr gute Eignung dieses Katheters für die OFM in allen Betriebsmodi hin. Da der 0,5mm PEEK Katheter mit kleinen Löchern nur eine KER von 80% erreicht, scheint die Geometrie der Austauschfläche einen großen Einfluss auf die Katheterperformance zu haben. Das gute Ergebnis der Mikrolöcher könnte darauf zurückzuführen sein, dass etwaige Okklusionen nicht im Katheter, sondern außen an der

Austauschfläche auftreten und diese verlegen. Dadurch ist das Sampling nicht beeinträchtigt, jedoch findet kein Stoffaustausch mehr statt. Dies muss noch durch weitere Versuche untersucht werden. Die schlechtere KER des 0,36mm PEEK Katheters mit Mikrolöchern und der Vakuumpumpe deckt sich mit der Erfahrung, dass dünne Katheter eine geringere KER aufweisen. Es ist vergleichbar mit den Ergebnissen des 0,5mm Braid Katheters bei gleichem Betriebsmodus. Dies zeigt, dass Katheter aus PEEK ein stabileres Sampling erlauben als Braid-Katheter. Problematisch bei PEEK Kathetern ist jedoch die geringere Zugfestigkeit im Vergleich zu Braid Kathetern, was zusätzliche Maßnahmen für eine sichere Explantation dieser Katheter erfordert. Dieses Problem wäre durch geeignete Geometrie, Explantationshilfen oder besseres Material bzw. bessere Beschichtungen zu lösen.

Der 0,5mm Braid Katheter im Betriebsmodus „Push/Pull über Luftsäule und Evakuierung über den Pumpkopf“ erreicht eine unüblich hohe KER von 83%. Dafür verantwortlich ist die geringe Anzahl von nur 6 Kathetern in einem einzigen Versuchstier. Da diese Katheter-Betriebsmodus-Kombination eine erfahrungsgemäß schlechtere KER aufweist, wird eine positive Beeinflussung des Versuches durch das Versuchstier angenommen. Auf Grund der bekannt schlechten KER wurde diese Kombination nicht weiter untersucht.

Die schlechte KER des Betriebsmodus „Push/Pull über vorevakuierte Vials“ im Gegensatz zur Vakuumpumpe erklärt sich einerseits durch den begrenzten bzw. abnehmenden Unterdruck im Vial und andererseits durch unbemerkten Druckverlust der Vials beim Einstecken der Drucksensoren bzw. der Konnektierungskanülen. Tendenziell kann auch hier ein besseres Abschneiden der PEEK Katheter mit kleinen Lochgrößen im Vergleich zum 0,5mm Braid Katheter angenommen werden. Problematisch hierbei ist jedoch die unbekannt Anzahl an beschädigten Vials ohne Druckmessung.

Bei der Performancebewertung der Katheter wurden die Akzeptanzgrenzen nicht symmetrisch gewählt. Abweichungen der mittleren Flussrate nach oben wurden in einem größeren Intervall akzeptiert, da im Rahmen der nachgeschalteten Analytik zu hohe Probenvolumen, im Gegensatz zu geringen, kein Problem darstellen.

5 Schlussfolgerung und Ausblick

5.1 OFM

Die Annahme der guten Performance des Betriebsmodus „Push/Pull über Flüssigkeitssäule“ konnte durch die Druckmessungen bestätigt und erklärt werden. Der schnelle Unterdruckaufbau von bis zu -70kPa entfernt einen Großteil der Okklusionen aus dem OFM-System. Weiterhin problematisch bei diesem Betriebsmodus ist die Adsorption lipophiler Substanzen im Schlauchsystem nach dem Katheter. Dies erfordert weitere Forschung im Bereich der Schlauchmaterialien bzw. eventueller Beschichtungen zur Adsorptionsreduktion. Ein weiterer Schritt wäre es, spezielle Samplingsysteme mit einer Probenauskopplung direkt nach dem Katheter zu entwickeln. Dabei sind jedoch die Probleme versehentlicher Luftinkopplung, sowie die Wiederherstellung der Dichtheit nach jedem Vialwechsel zu lösen.

Die Betriebsmodi „Evakuierung über Luftsäule“ sind bezüglich Adsorption unproblematisch, da die Probenentnahme direkt nach dem Katheter erfolgt. Ein umpipettieren und damit ein unbeabsichtigtes Vertauschen von Proben entfällt. Die KER der Braid-Katheter ist mit max. 86% jedoch nicht ausreichend. PEEK Katheter mit Mikrolöchern besitzen eine KER von 96%.

Konstant höhere Unterdrücke (>-21kPa) der Vakuumpumpe wirken sich vermutlich positiv auf die KER aus, führen jedoch bei funktionierenden Kathetern im Normalbetrieb vermutlich zu unerwünschter Filtration von Plasma aus den Kapillaren und damit zu erhöhten Flussraten bzw. verfälschten Messwerten. Um dem entgegenzuwirken, sind OFM-Materialien mit geringer Okklusionsneigung durch geeignete Wahl von Material, Geometrie, Setzvorgang bzw. Beschichtung notwendig. Durch die verringerte Okklusionsneigung könnte bei gleichbleibender KER der angelegte Unterdruck reduziert werden und die Flussrate damit stabiler im Zielbereich liegen.

5.2 Druckmessung

Abschließend kann festgehalten werden, dass die Druckmessung im OFM-System relativ einfach möglich ist. Problematisch im Messbetrieb sind die geringen Unterdrücke im Normalbetrieb ohne Okklusionen, hier sind auf Grund der Drift durch Anlagerungen am Sensor valide Messwerte schwierig.

Das in dieser Masterarbeit entwickelte Messsystem kann breitgefächert über den Bereich der dOFM hinaus in der Forschung beispielsweise zu Gasdichtheits- oder zu allgemeinen Dichtheitsmessungen bei Versuchen eingesetzt werden. Es kann sowohl punktuell als auch differentiell gemessen werden. Als Bauformen stehen Einstichsensoren und Flusszellen zur Verfügung. Die flexible Programmierung der Software erlaubt die Integration einer Vielzahl von kommerziell erhältlichen, auch CE-zertifizierten, Drucksensoren.

6 Literaturverzeichnis

- [1] A. Gottlob, C. Abels, M. Landthaler, and R.-M. Szeimies, "Die kutane Mikrodialyse," *Der Hautarzt*, vol. 53, no. 3, pp. 174–178, 2002.
- [2] P. J. Hutchinson, I. Jalloh, A. Helmy, K. L. H. Carpenter, E. Rostami, B. M. Bellander, M. G. Boutelle, J. W. Chen, J. Claassen, C. Dahyot-Fizelier, P. Enblad, C. N. Gallagher, R. Helbok, L. Hillered, P. D. Le Roux, S. Magnoni, H. S. Mangat, D. K. Menon, C. H. Nordström, K. H. O'Phelan, M. Oddo, J. Perez Barcena, C. Robertson, E. Ronne-Engström, J. Sahuquillo, M. Smith, N. Stocchetti, A. Belli, T. A. Carpenter, J. P. Coles, M. Czosnyka, N. Dizdar, J. C. Goodman, A. K. Gupta, T. H. Nielsen, N. Marklund, A. Montcriol, M. T. O'Connell, M. A. Poca, A. Sarrafzadeh, R. J. Shannon, J. Skjoth-Rasmussen, P. Smielewski, J. F. Stover, I. Timofeev, P. Vespa, E. Zavala, and U. Ungerstedt, "Consensus statement from the 2014 International Microdialysis Forum," *Intensive Care Med.*, vol. 41, no. 9, pp. 1517–1528, 2015.
- [3] Food and Drug Administration, "Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation," *U.S. Dep. Heal. Hum. Serv.*, no. May, pp. 4–10, 2001.
- [4] H. Wiig and M. a. Swartz, "Interstitial Fluid and Lymph Formation and Transport: Physiological Regulation and Roles in Inflammation and Cancer," *Physiol. Rev.*, vol. 92, no. 3, pp. 1005–1060, 2012.
- [5] Fresenius Kabi Austria GmbH, "Elo-Mel Reihe." [Online]. Available: <http://fresenius-kabi.at/de/4884.htm>. [Accessed: 18-Nov-2015].
- [6] Utah Medical Products Inc, "Blood Pressure Transducer - Deltran." [Online]. Available: <http://www.utahmed.com/deltran.htm#desc>. [Accessed: 18-Nov-2015].
- [7] GE Measurement and Control, "NPC-100 Series." [Online]. Available: <http://www.ge-mcs.com/download/pressure-mems/920-302B-LR.pdf>. [Accessed: 18-Nov-2015].
- [8] Measurement Specialities, "Datenblatt 1630," no. June. pp. 1–5, 2011.
- [9] Fluke Corporation, "Bedienungsanleitung PV350," vol. 5. 1992.
- [10] National Instruments, "Operating Instructions and Specifications NI9237," 2009.
- [11] National Instruments, "Operating Instructions and Specifications NI9211," 2010.
- [12] V. Ludwig, L. Heinemann, O. N. Behalf, O. F. The, G. Monitoring, and S. Group, "Continuous Glucose Monitoring with Glucose Sensors: Calibration and Assessment Criteria," *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 5, no. 4, pp. 573–587, 2003.
- [13] Wisconsin Department of Natural Resources Program Laboratory Certification, "ANALYTICAL DETECTION LIMIT GUIDANCE & Laboratory Guide for Determining Method Detection Limits," 1996. [Online]. Available: <http://dnr.wi.gov/regulations/labcert/documents/guidance/-lodguide.pdf>. [Accessed: 03-Jan-2016].
- [14] U. Kamman, "Nachweis- und Bestimmungsgrenze für Anfänger | Dr. Ulrike Kamman bei WordPress.com." [Online]. Available: <https://ukamman.wordpress.com/2010/03/18/nachweis-und-bestimmungsgrenze-fur-anfanger/>. [Accessed: 04-Nov-2015].

7 Appendix

7.1 Gesammelte Ergebnisse der Versuche

7.1.1 Push / Pull über Flüssigkeitssäule – Differenzdruckmessung

Achsenbeschriftungen analog zu Abbildung 3-5 auf Seite 33.

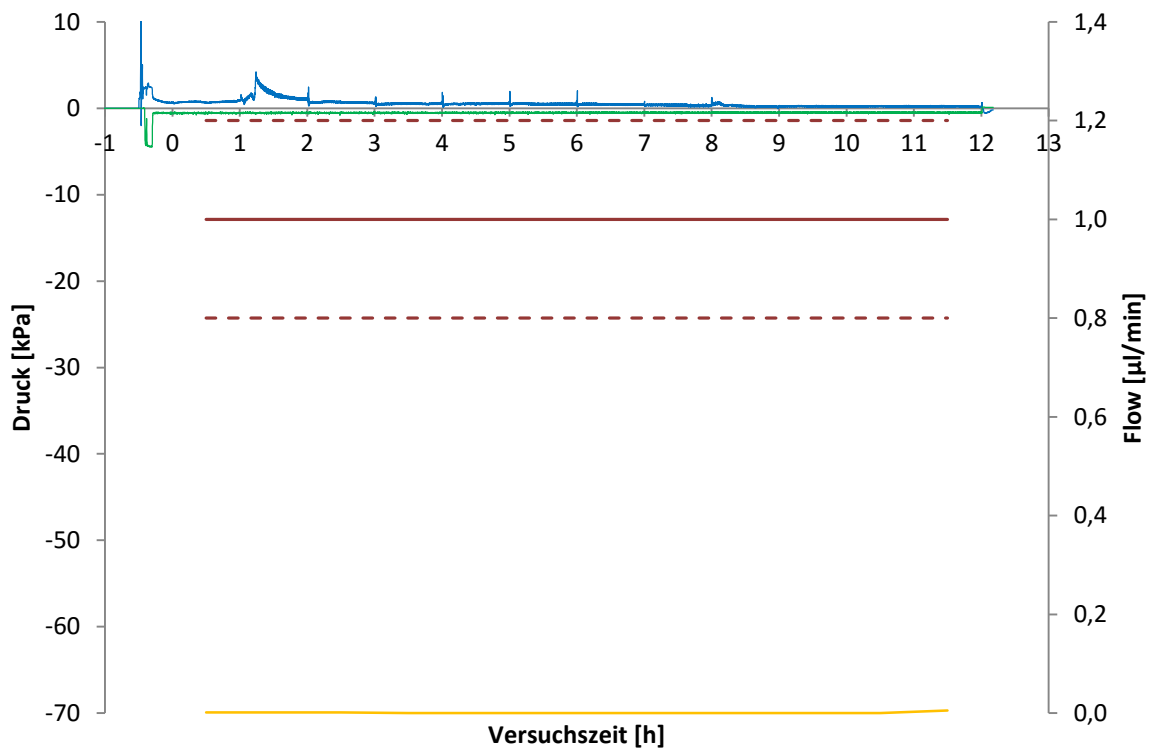


Abbildung 7-1: Differenzdruckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

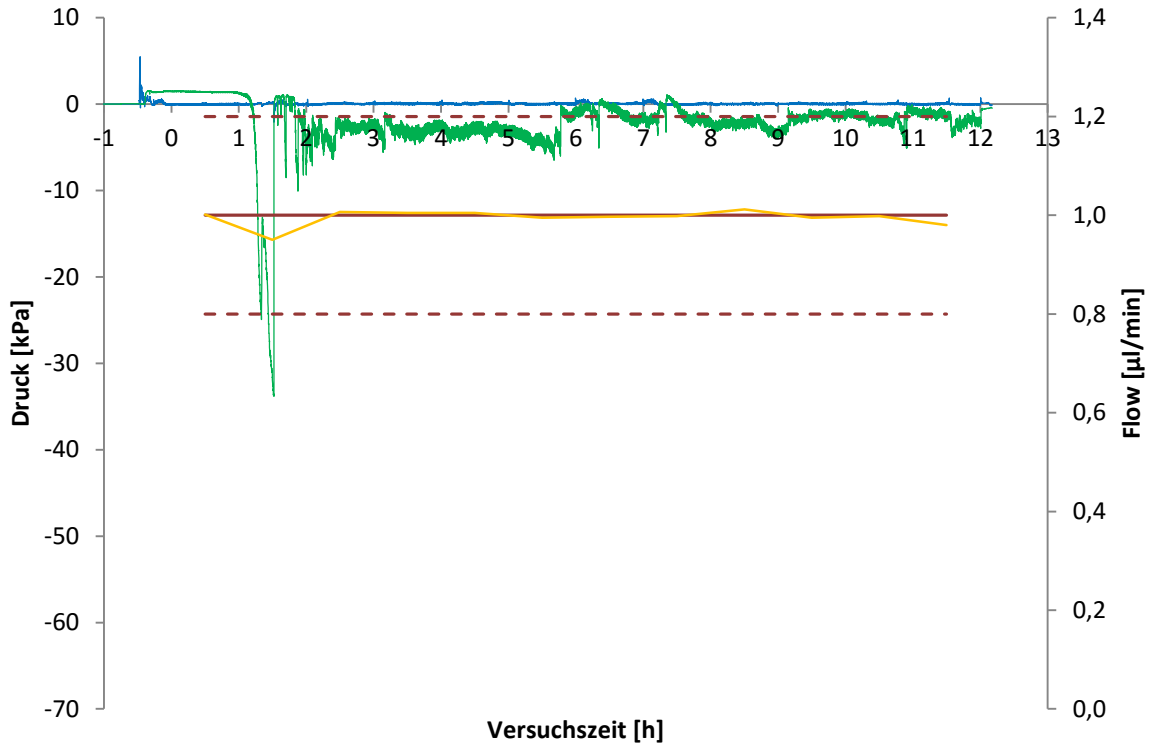


Abbildung 7-2: Differenzdruckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

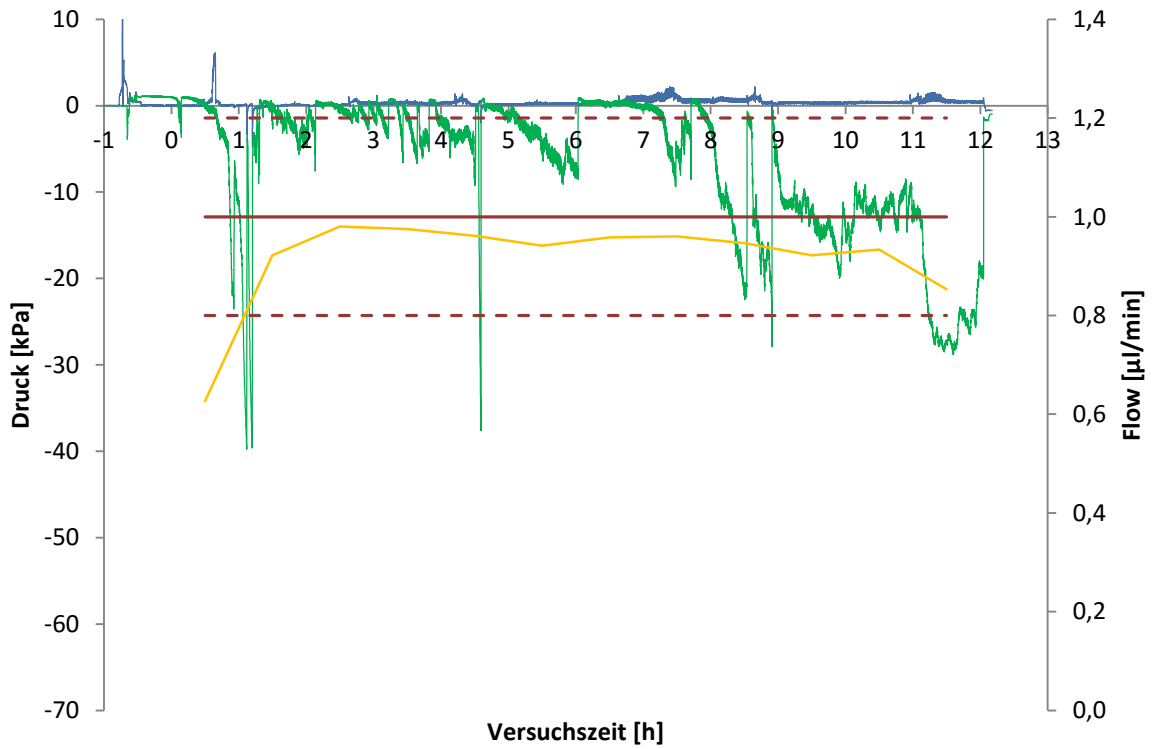


Abbildung 7-3: Differenzdruckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

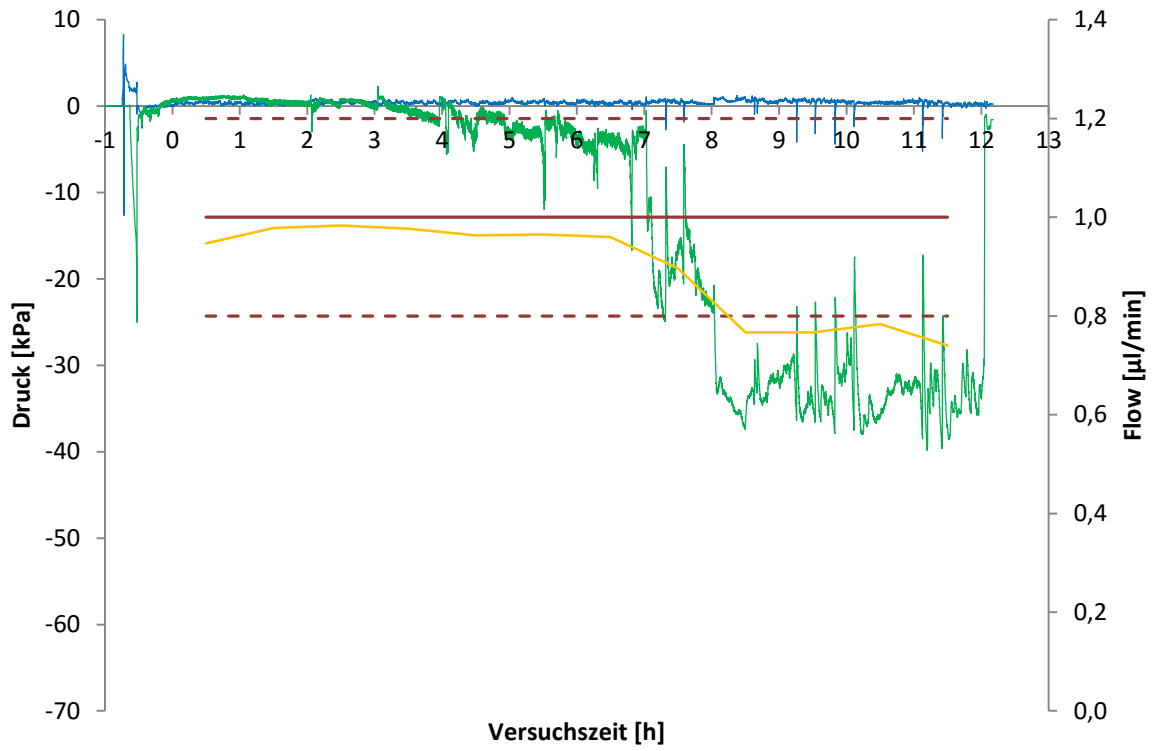


Abbildung 7-4: Differenzdruckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

7.1.2 Push / Pull über Flüssigkeitssäule – Einzeldruckmessung

Achsenbeschriftungen analog zu Abbildung 3-8 auf Seite 36.

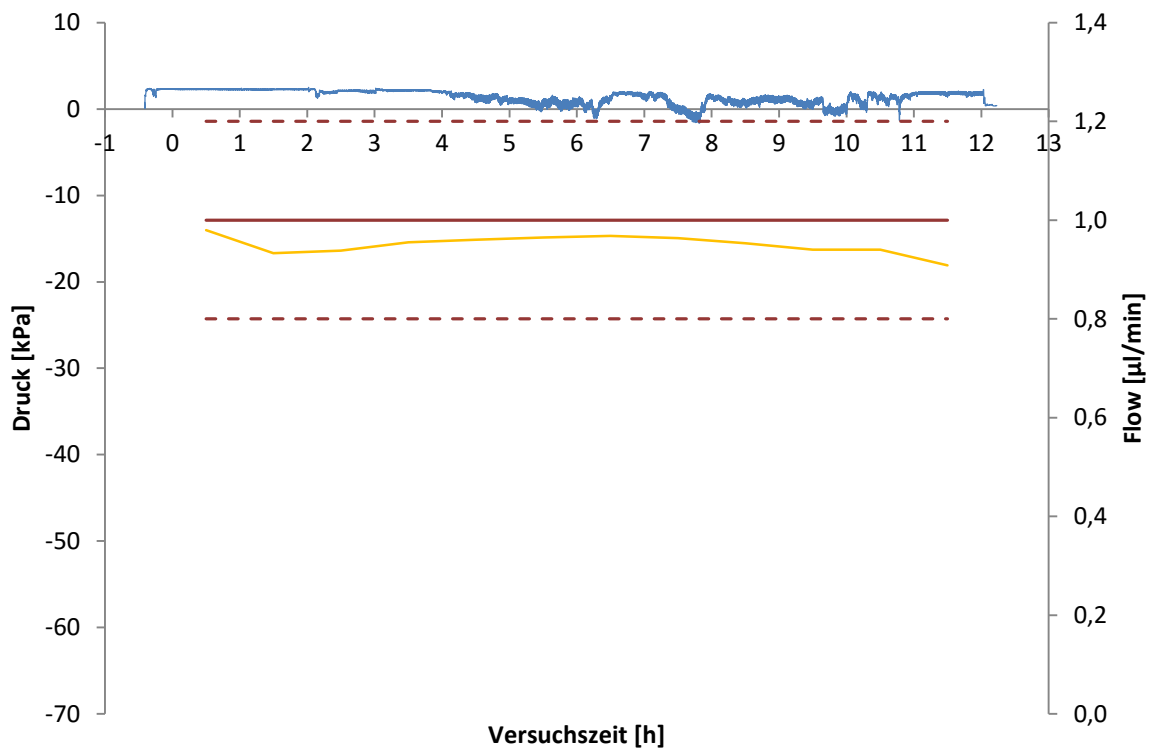


Abbildung 7-5: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

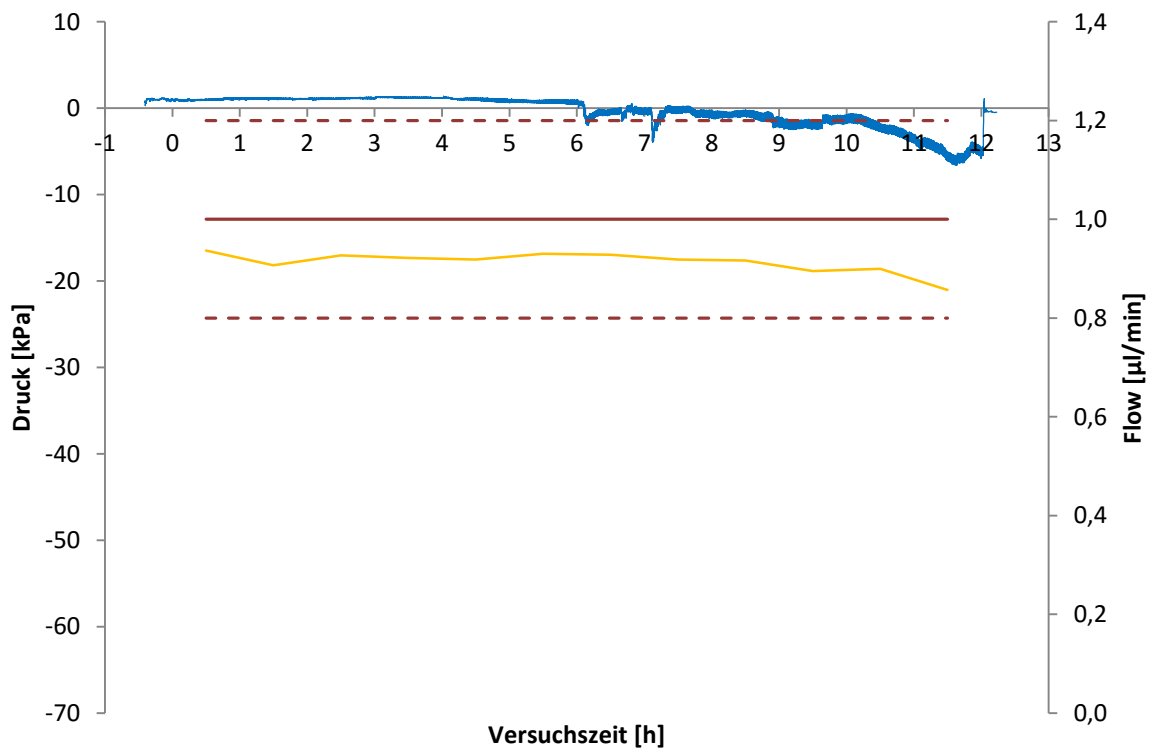


Abbildung 7-6: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

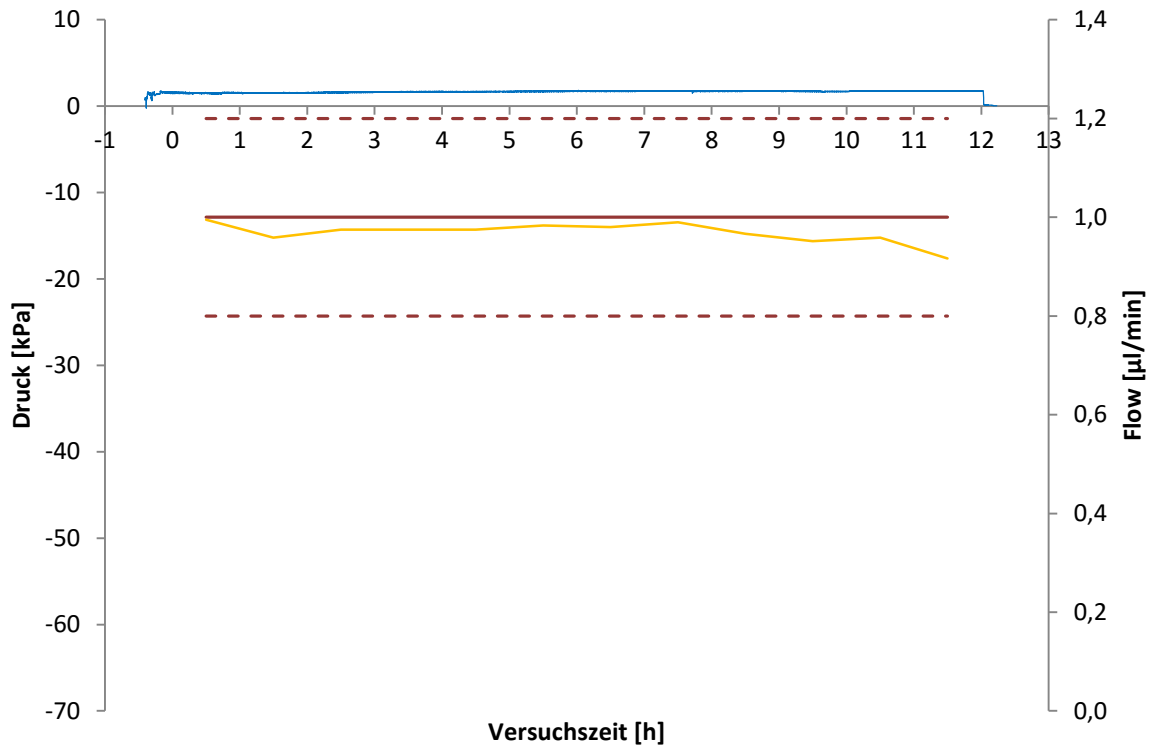


Abbildung 7-7: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

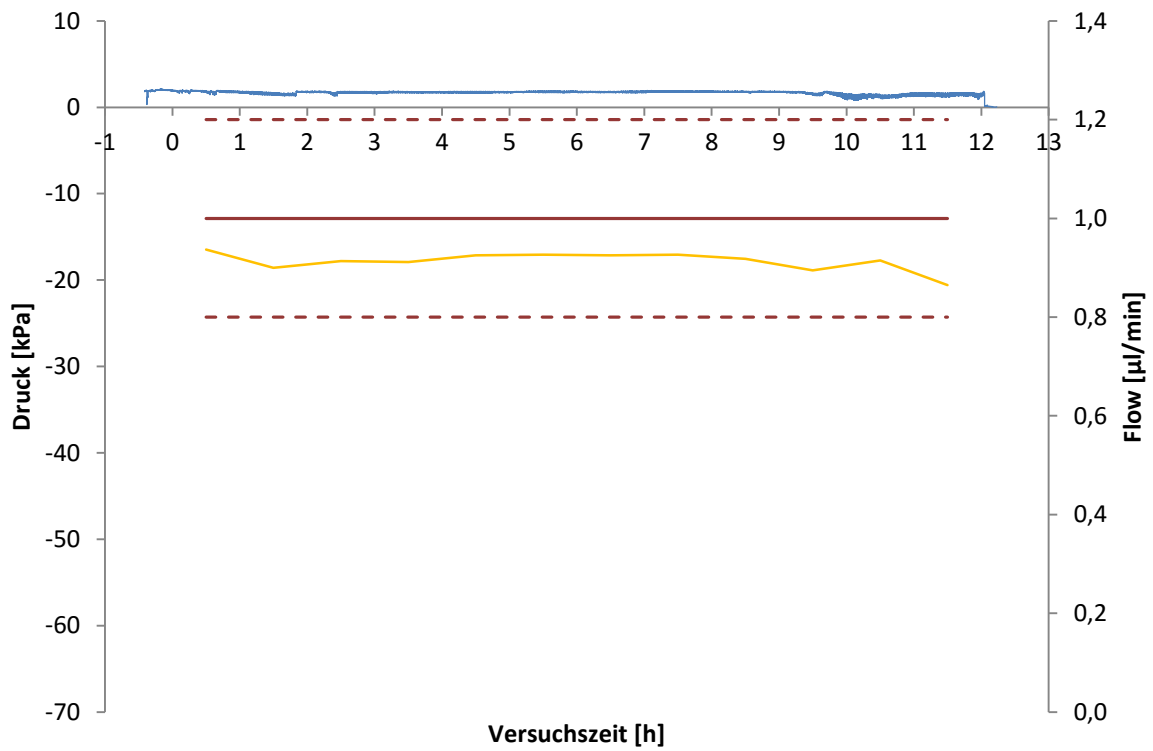


Abbildung 7-8: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

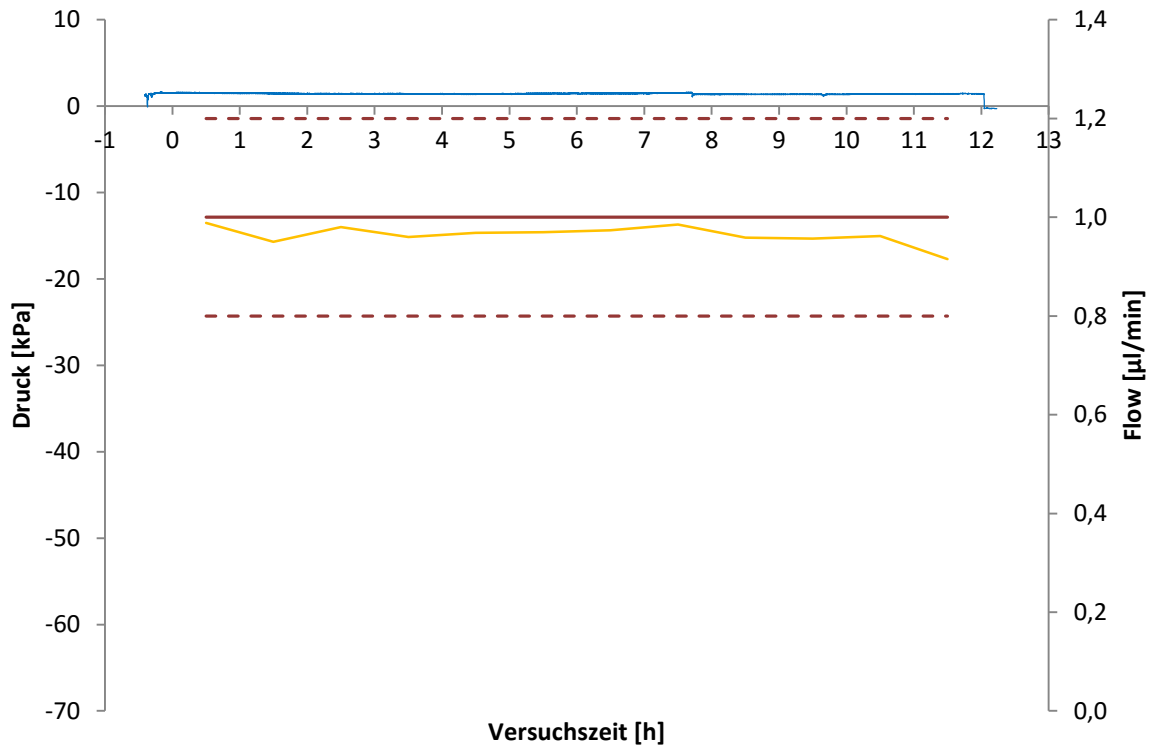


Abbildung 7-9: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

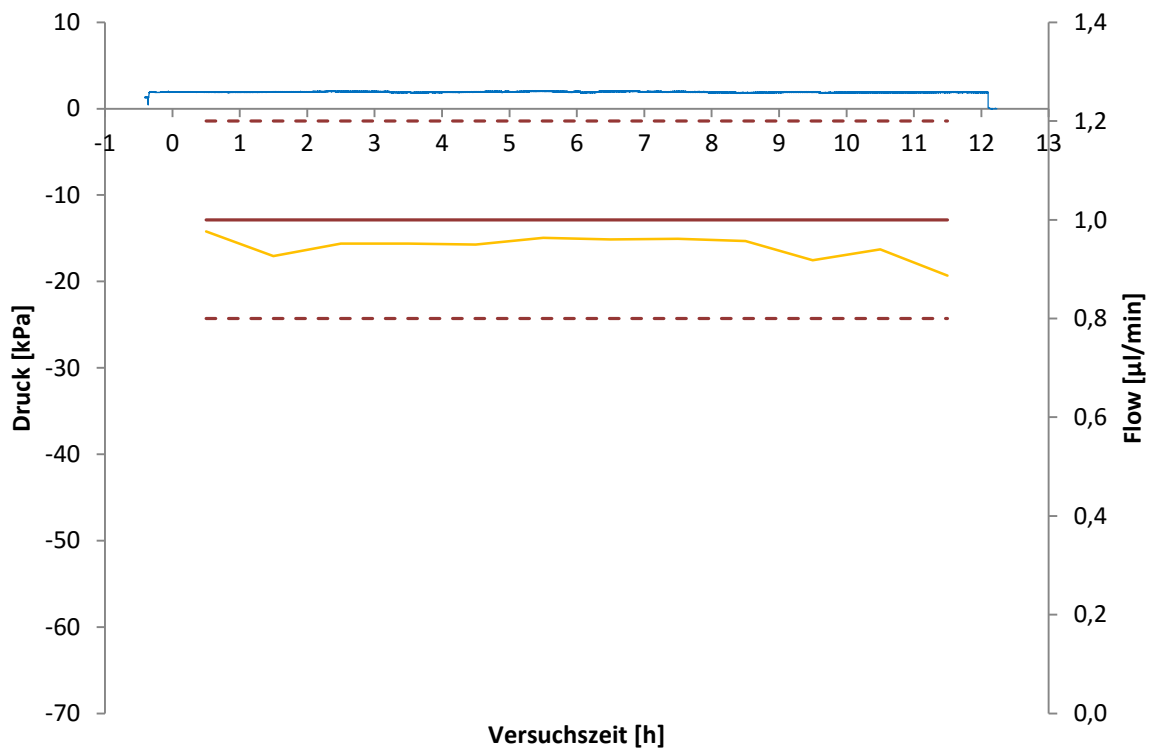


Abbildung 7-10: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

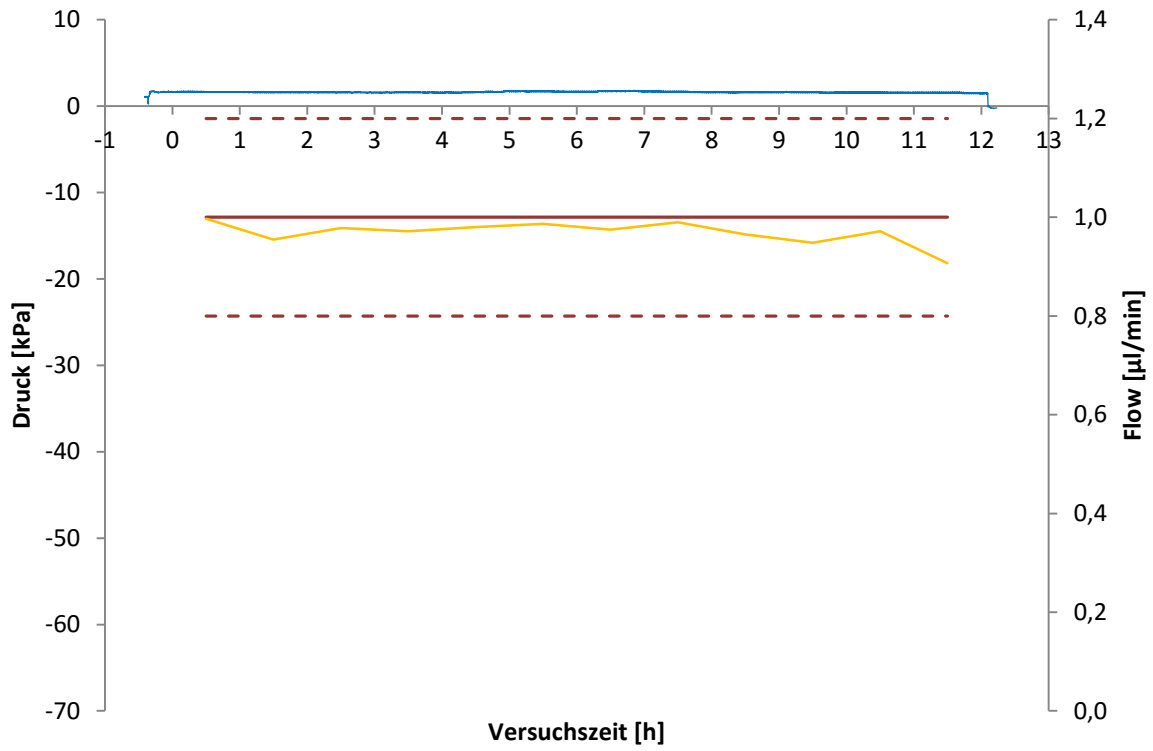


Abbildung 7-11: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

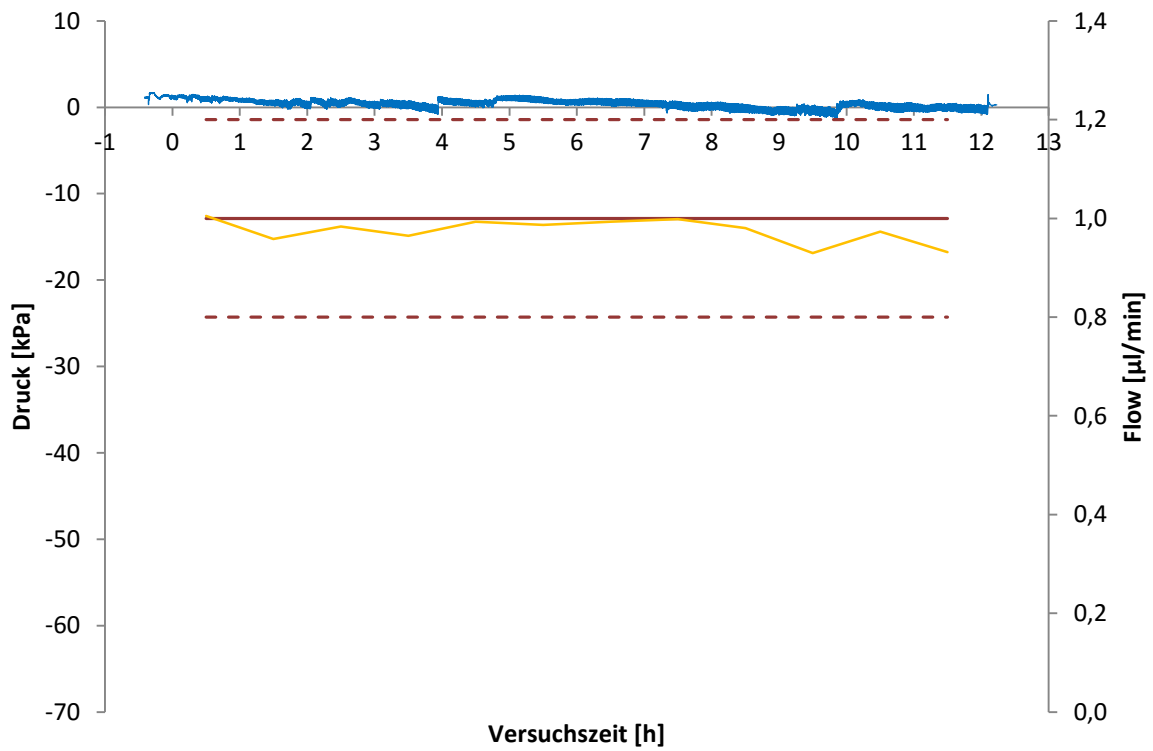


Abbildung 7-12: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

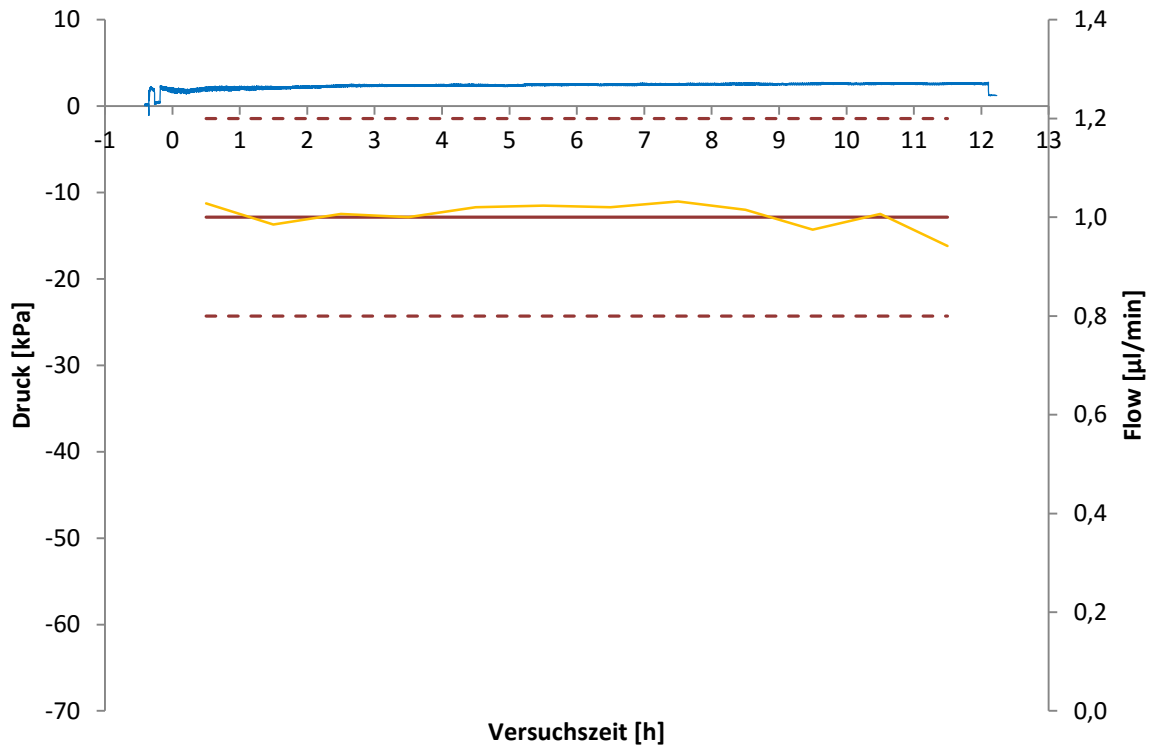


Abbildung 7-13: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

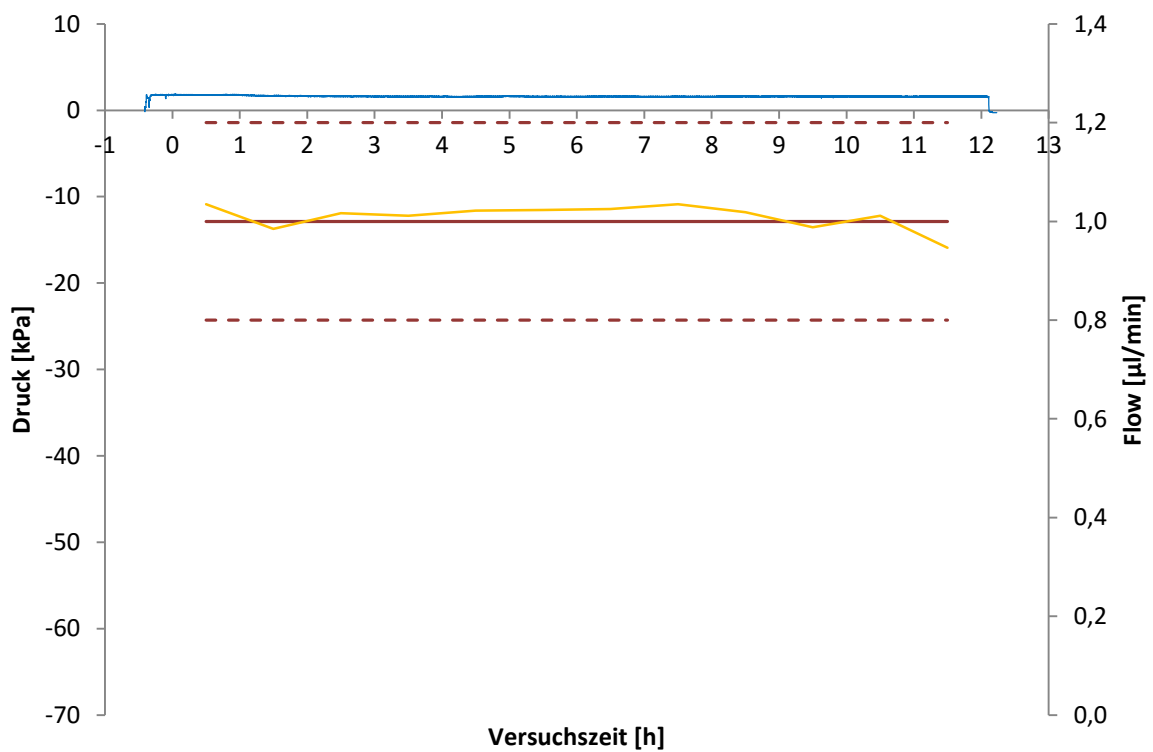


Abbildung 7-14: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

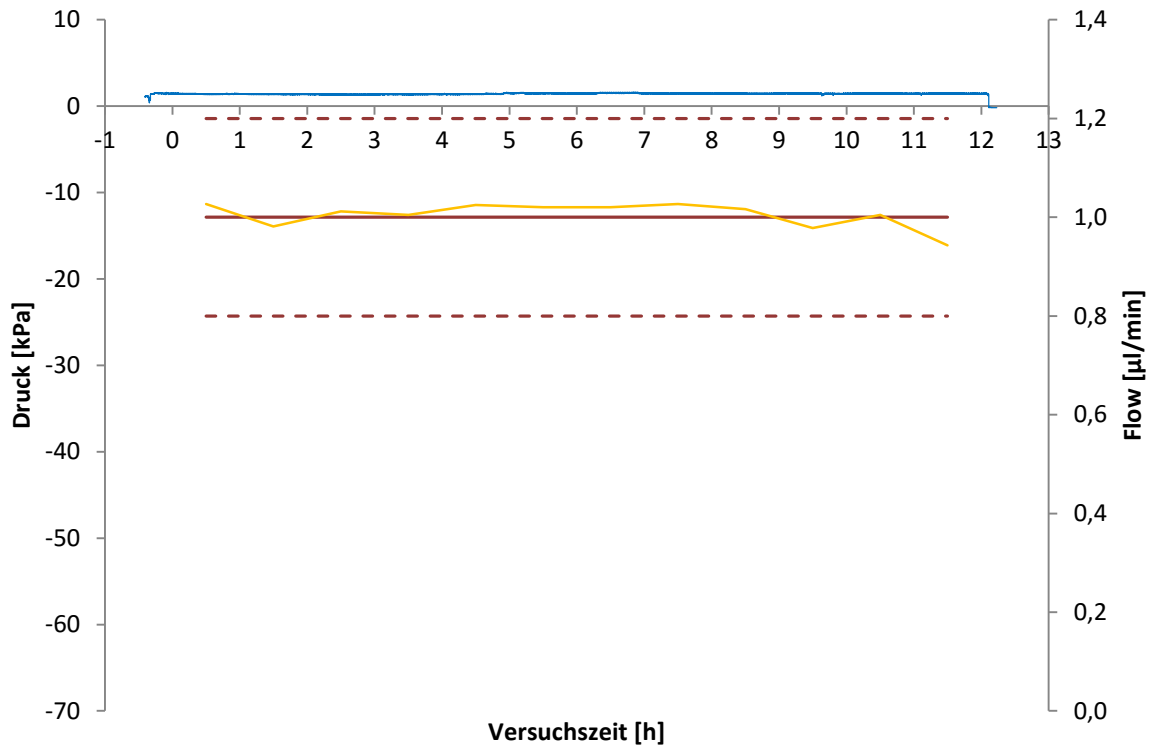


Abbildung 7-15: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

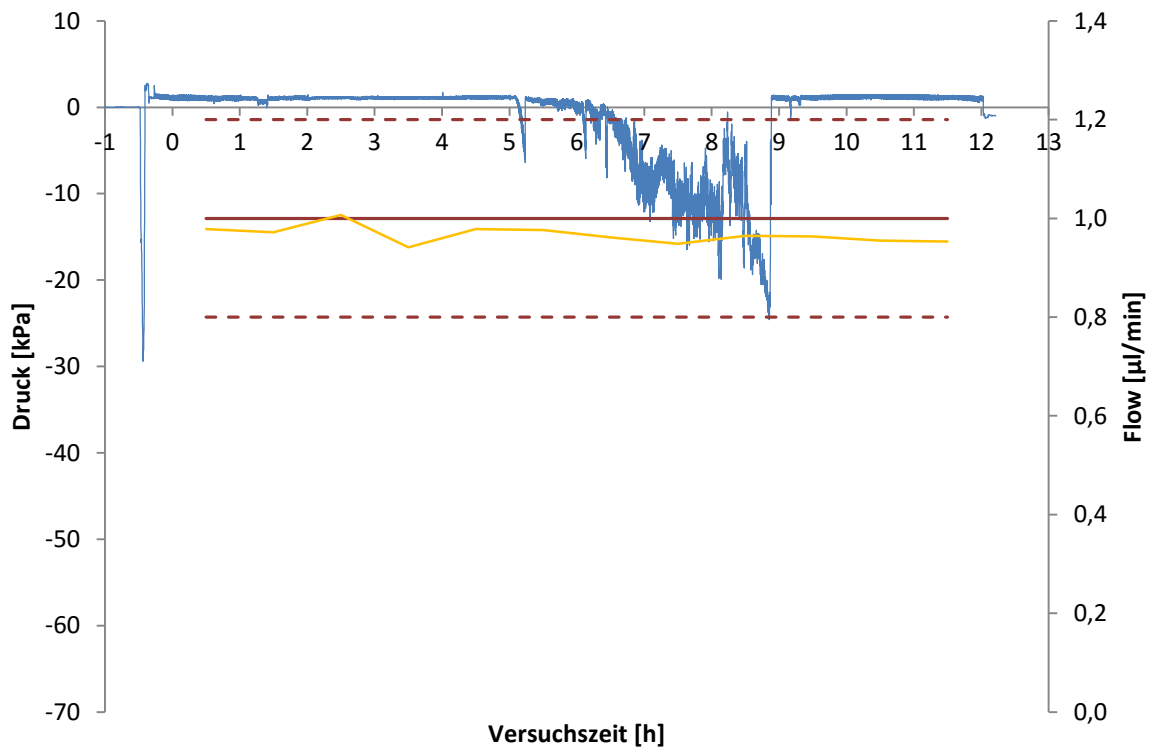


Abbildung 7-16: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

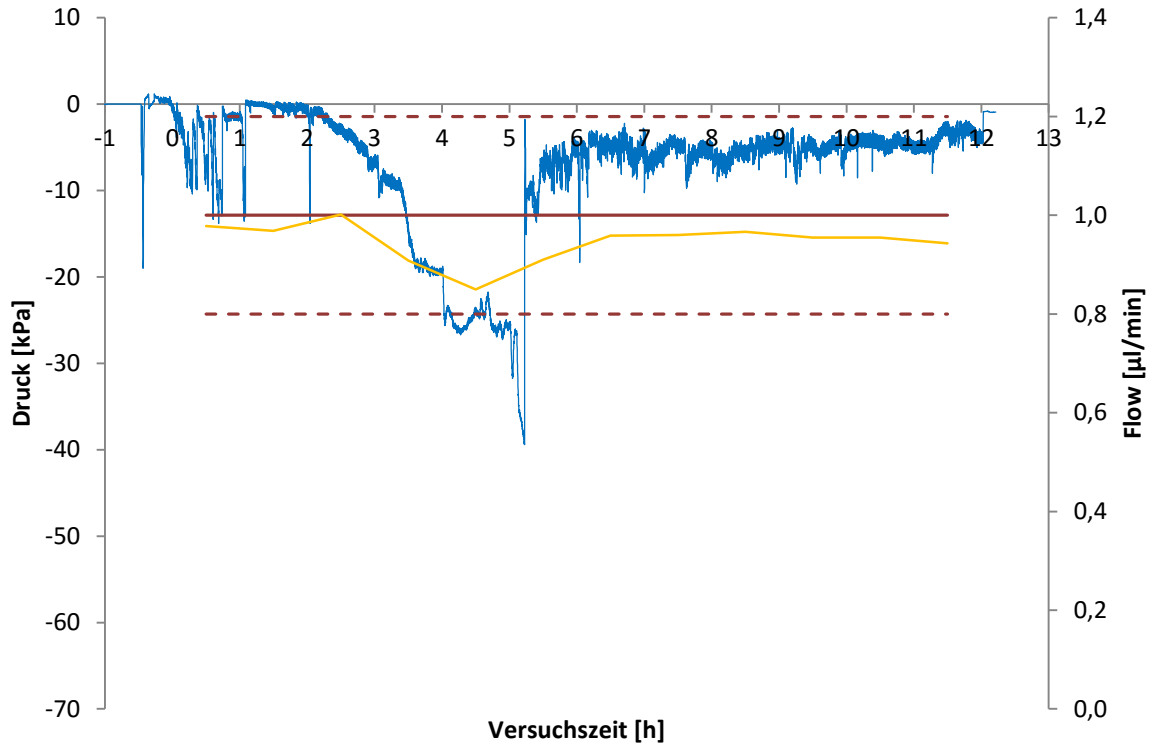


Abbildung 7-17: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

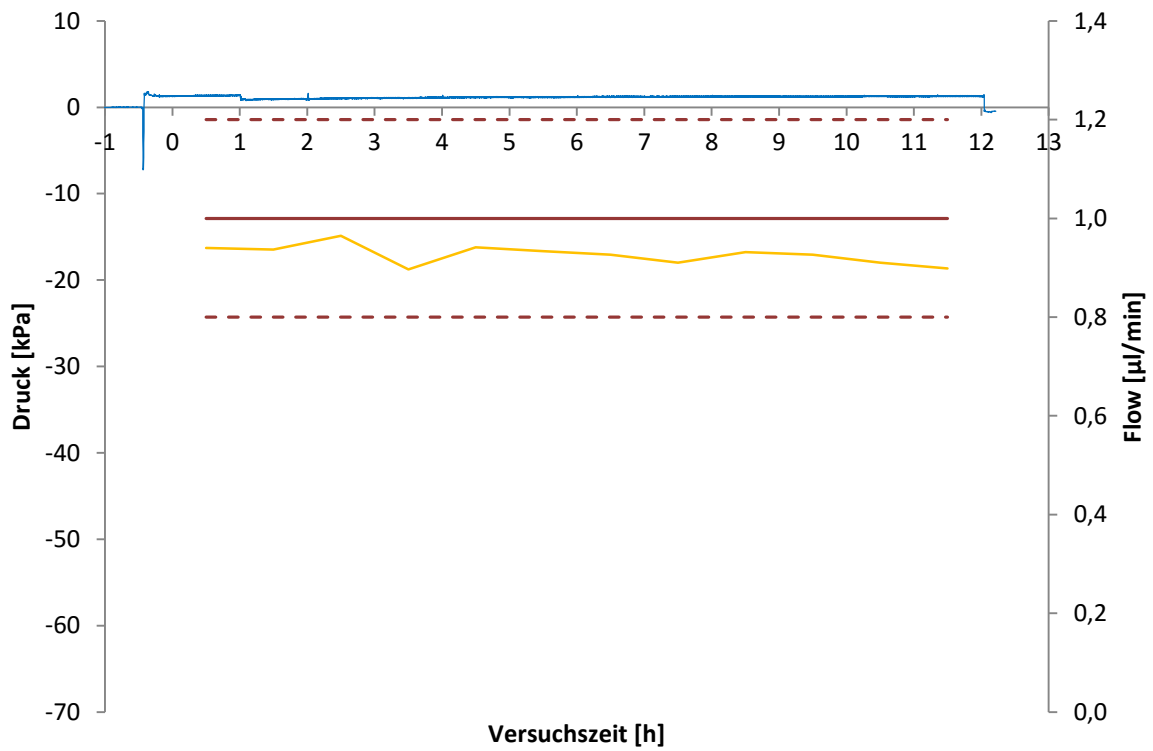


Abbildung 7-18: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

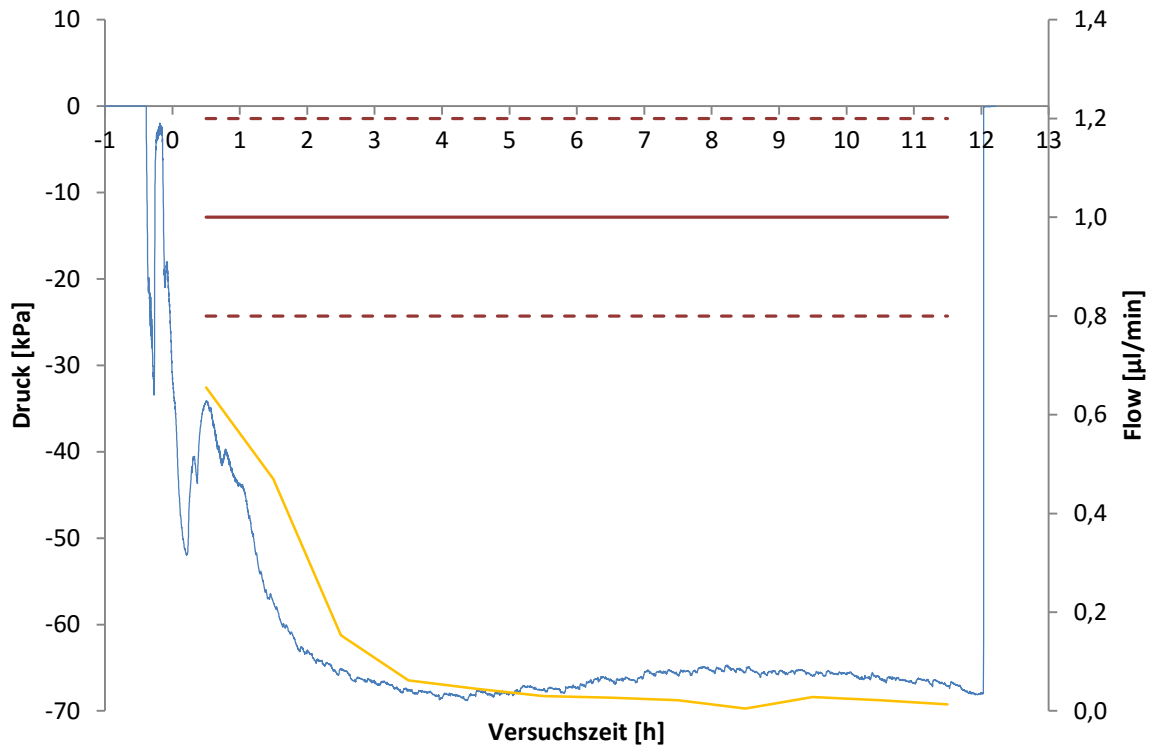


Abbildung 7-19: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

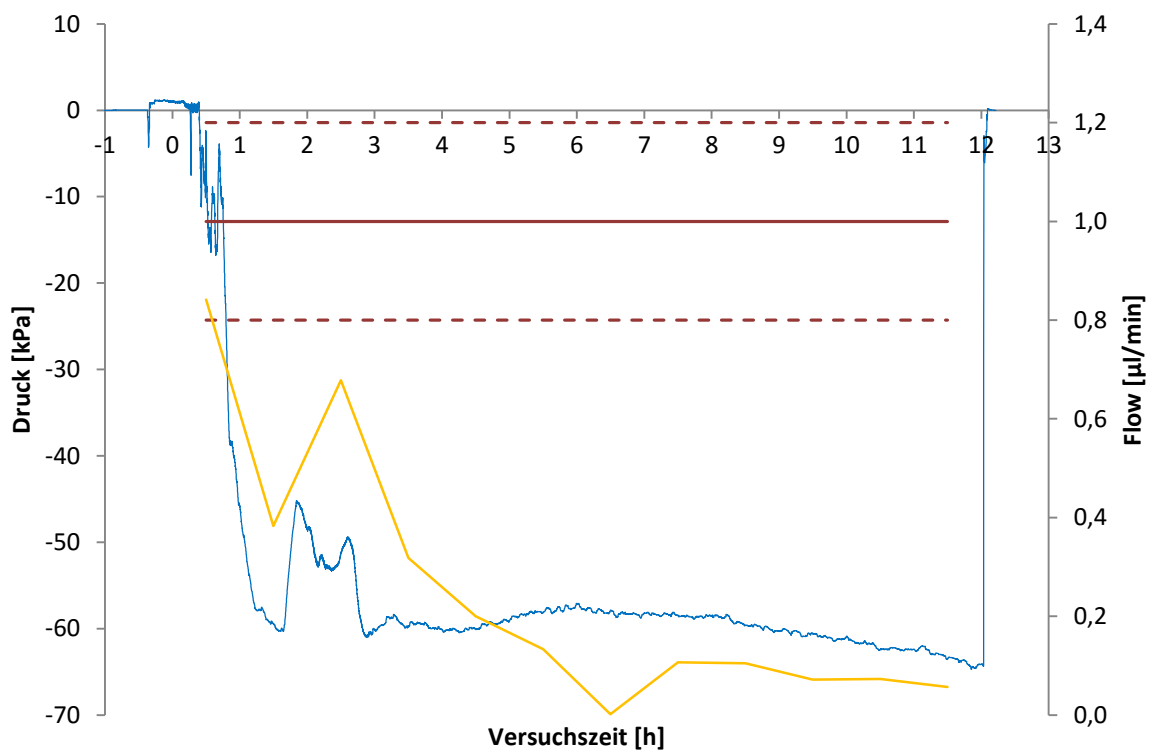


Abbildung 7-20: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

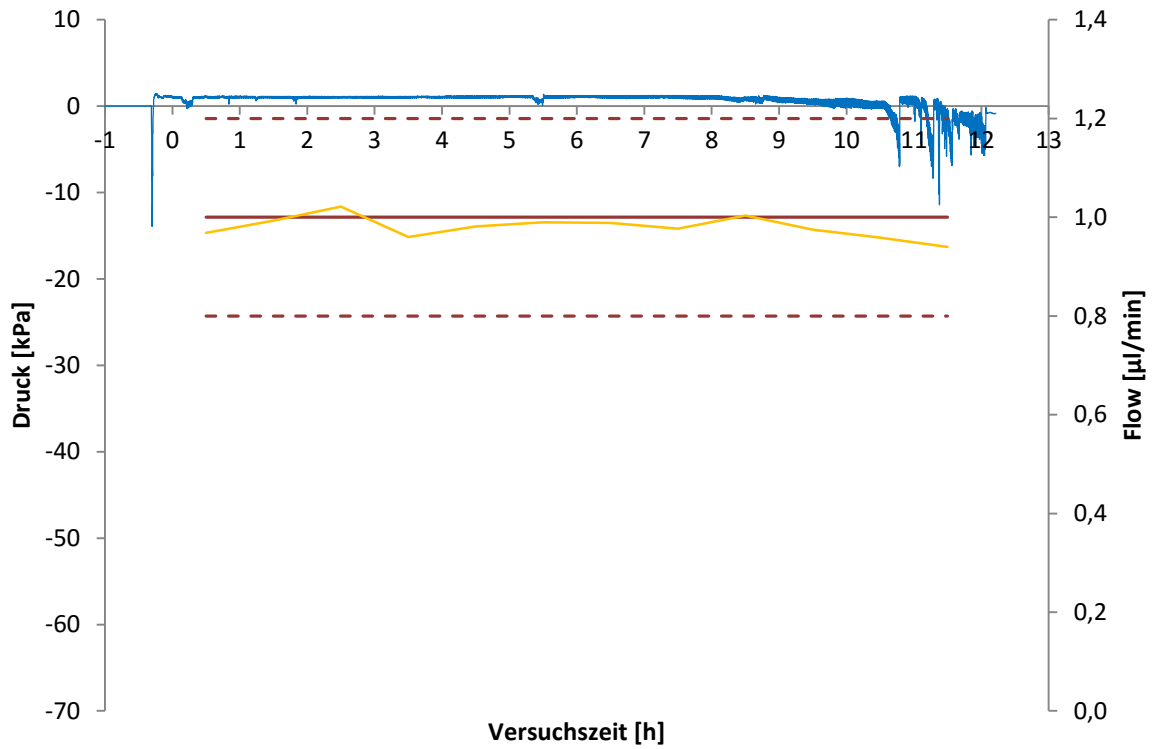


Abbildung 7-21: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

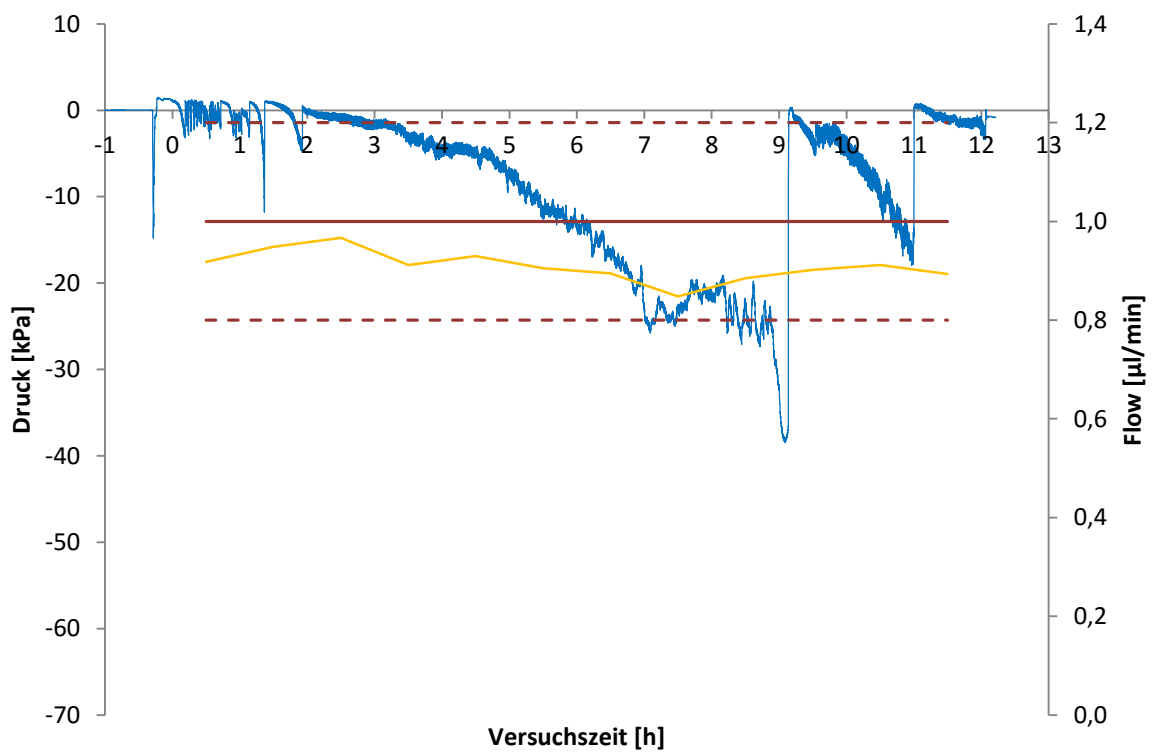


Abbildung 7-22: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

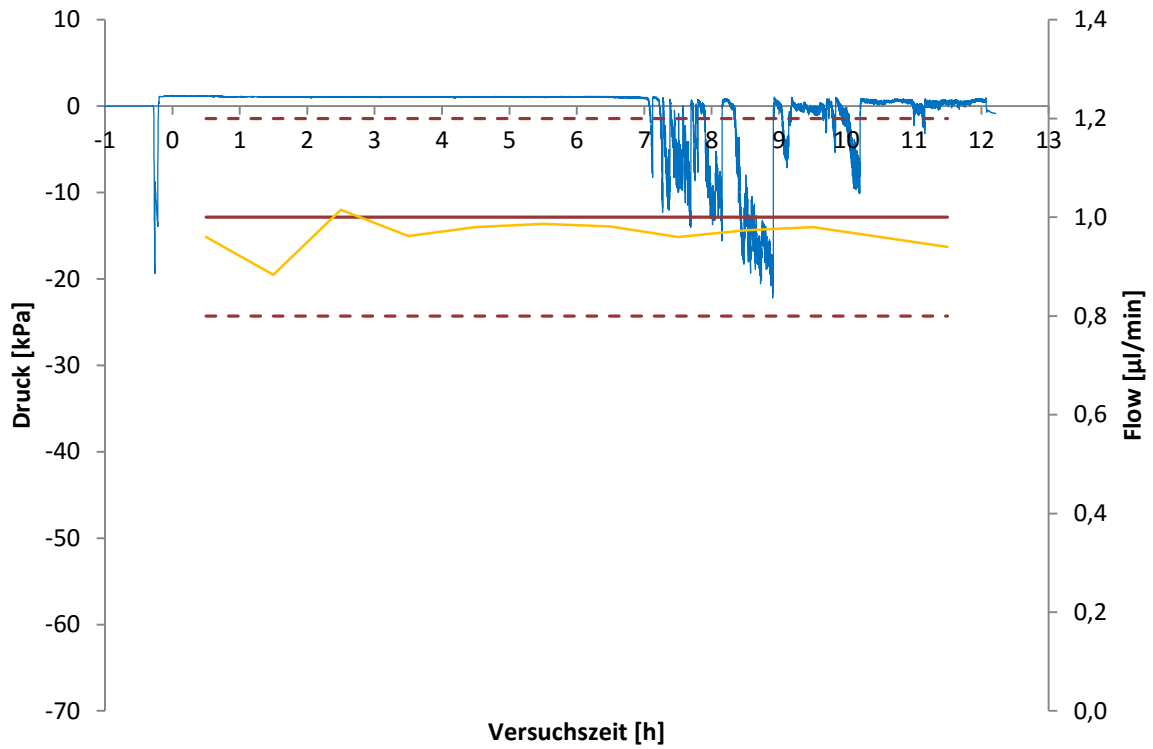


Abbildung 7-23: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

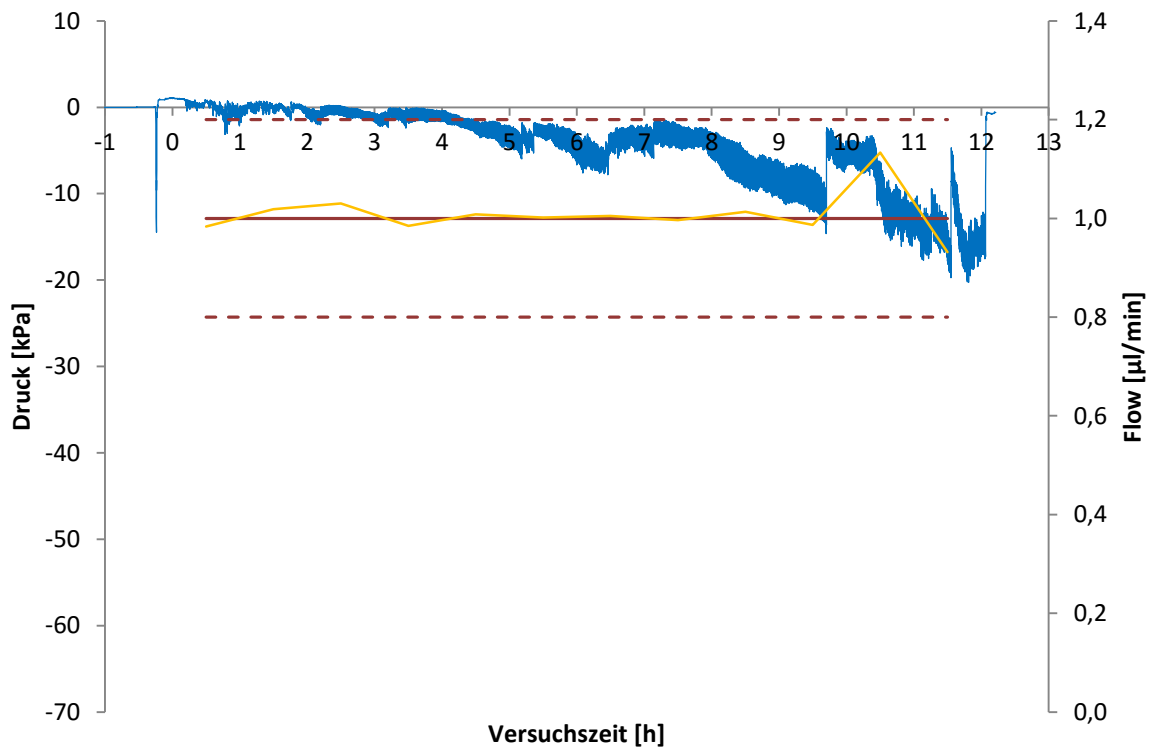


Abbildung 7-24: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

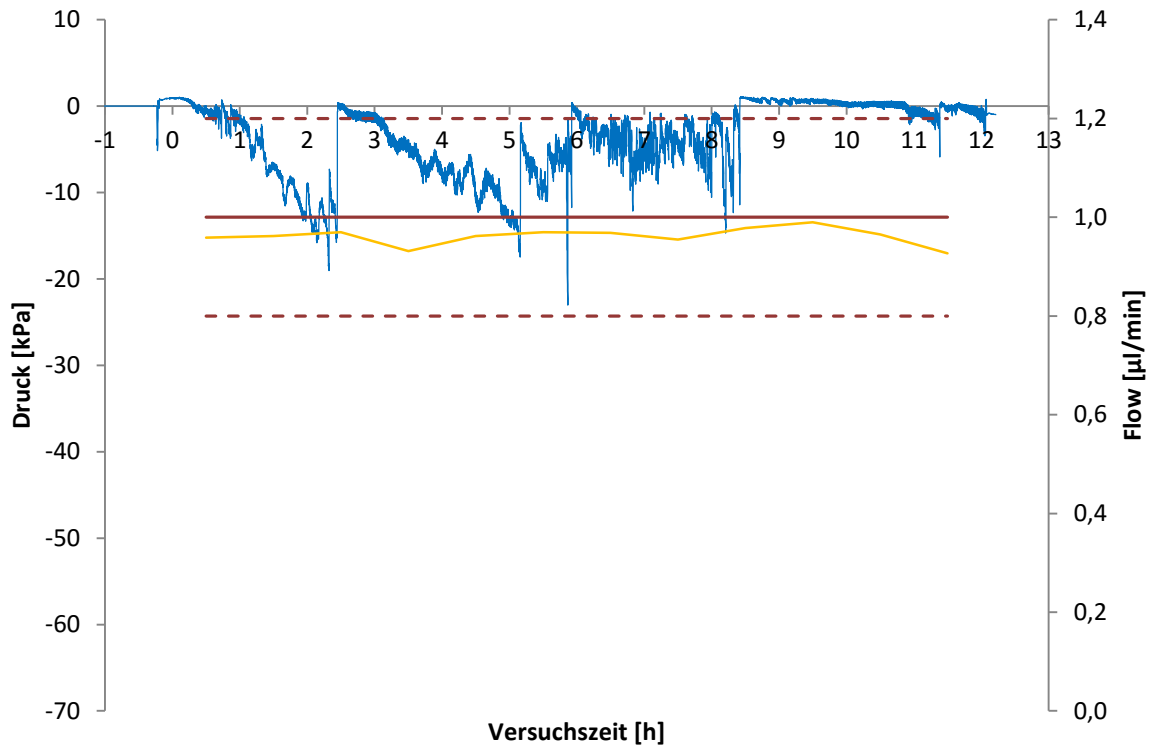


Abbildung 7-25: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

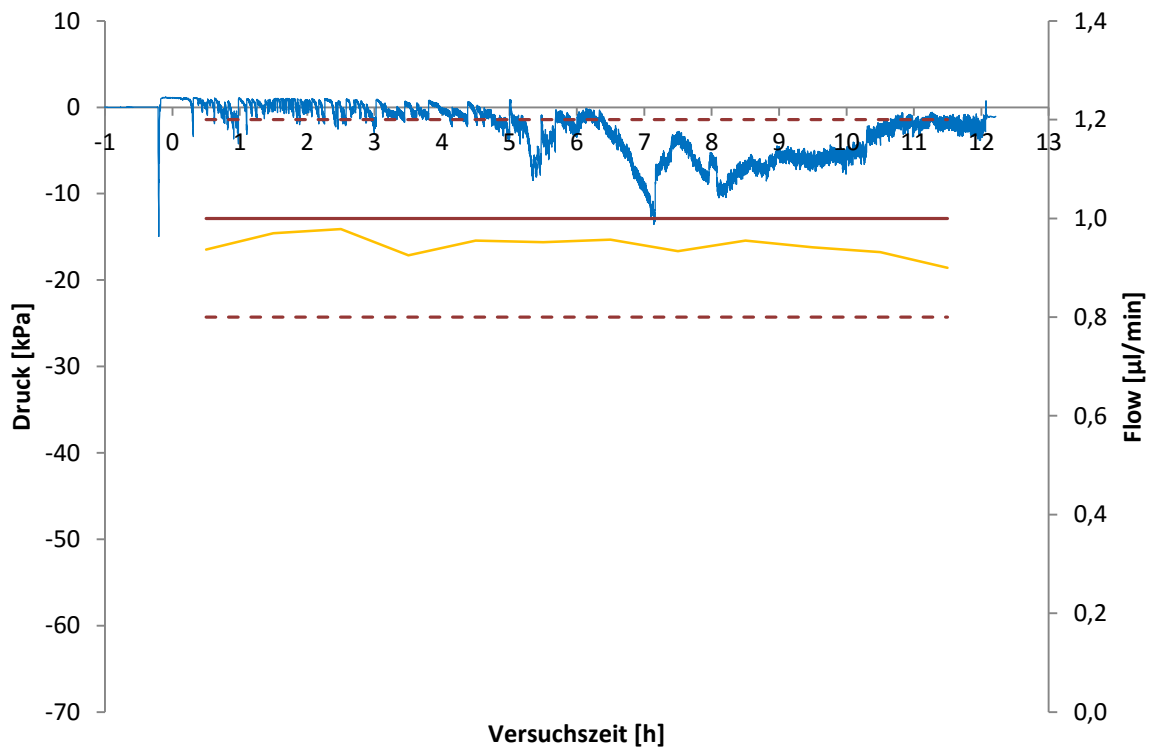


Abbildung 7-26: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull Flüssigkeitssäule“

7.1.3 Push / Pull über vorevakuierte Vials

Achsenbeschriftungen analog zu Abbildung 3-9 auf Seite 37.

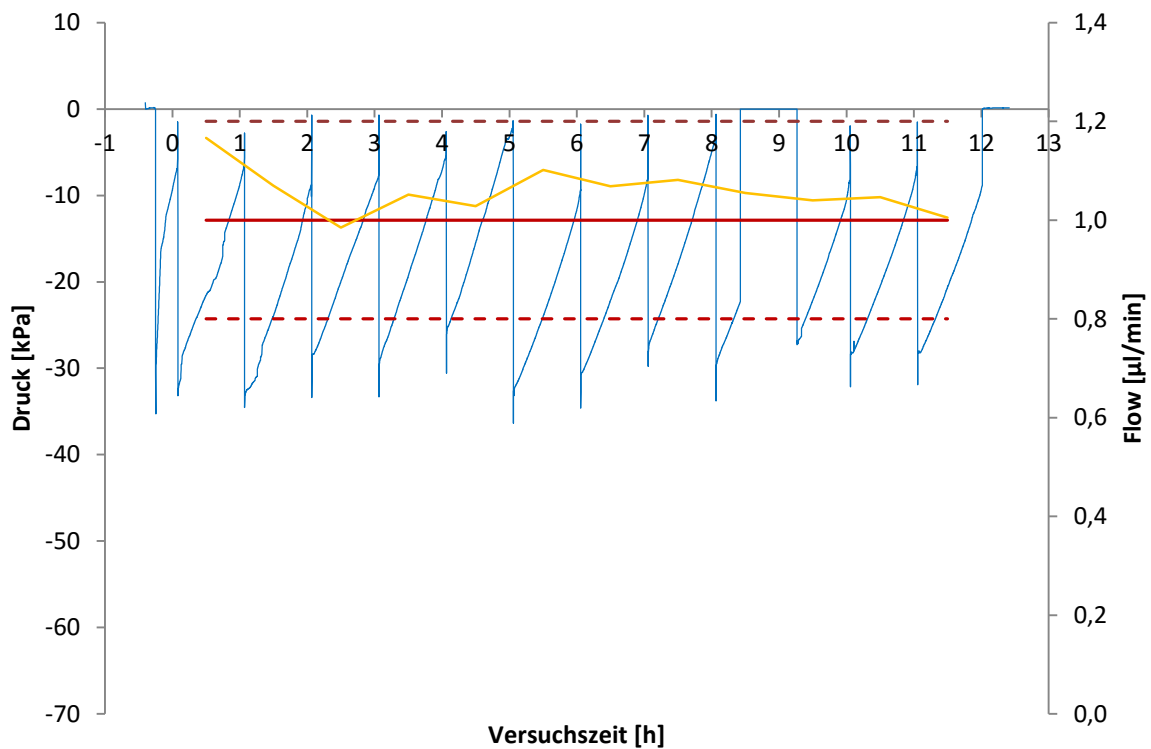


Abbildung 7-27: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull über vorevakuierte Vials“

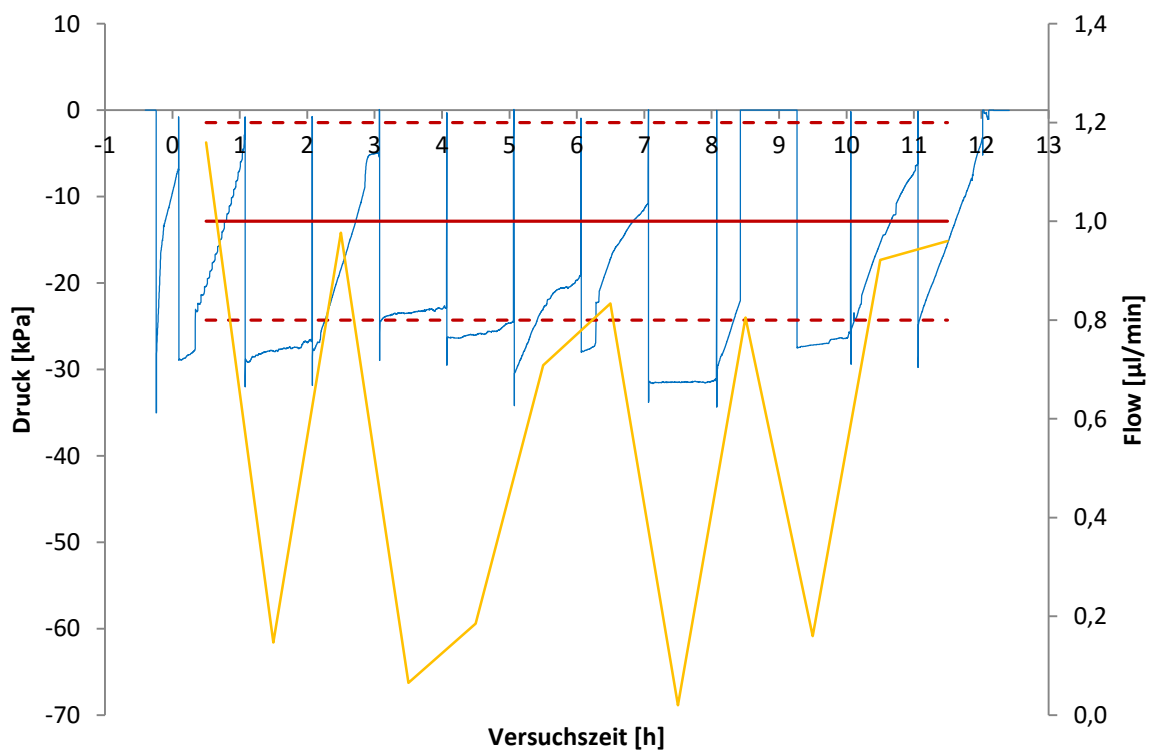


Abbildung 7-28: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull über vorevakuierte Vials“

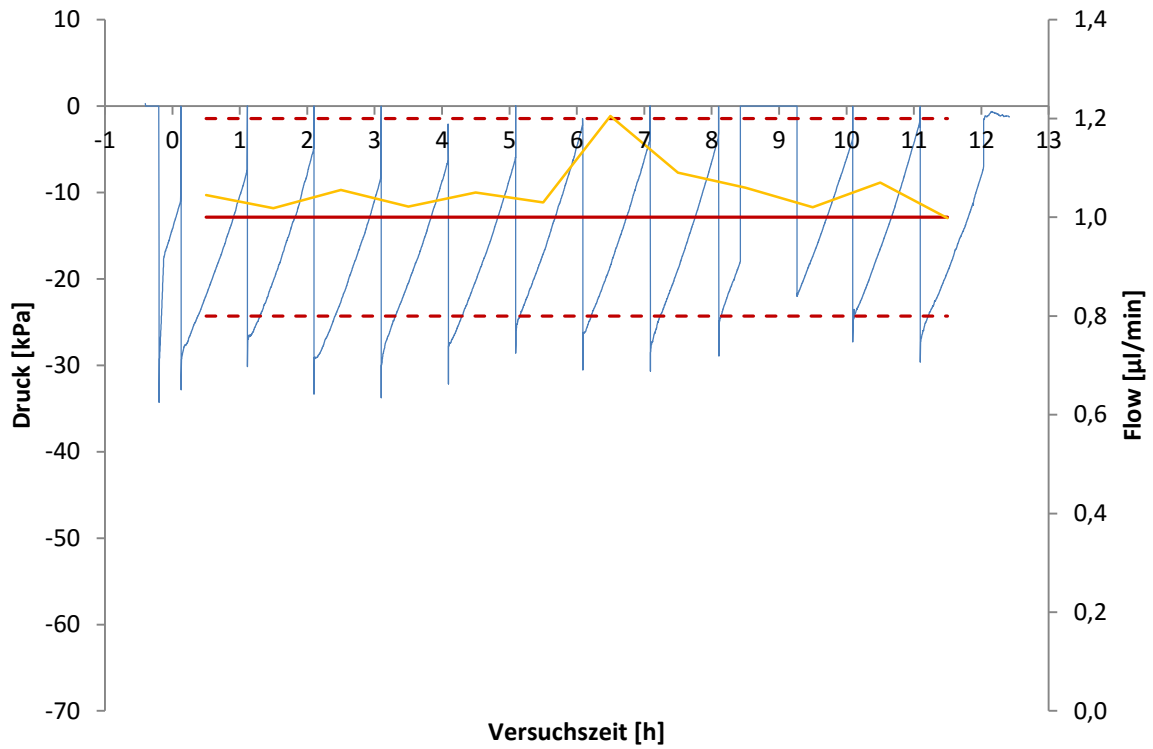


Abbildung 7-29: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull über vorevakuierte Vials“

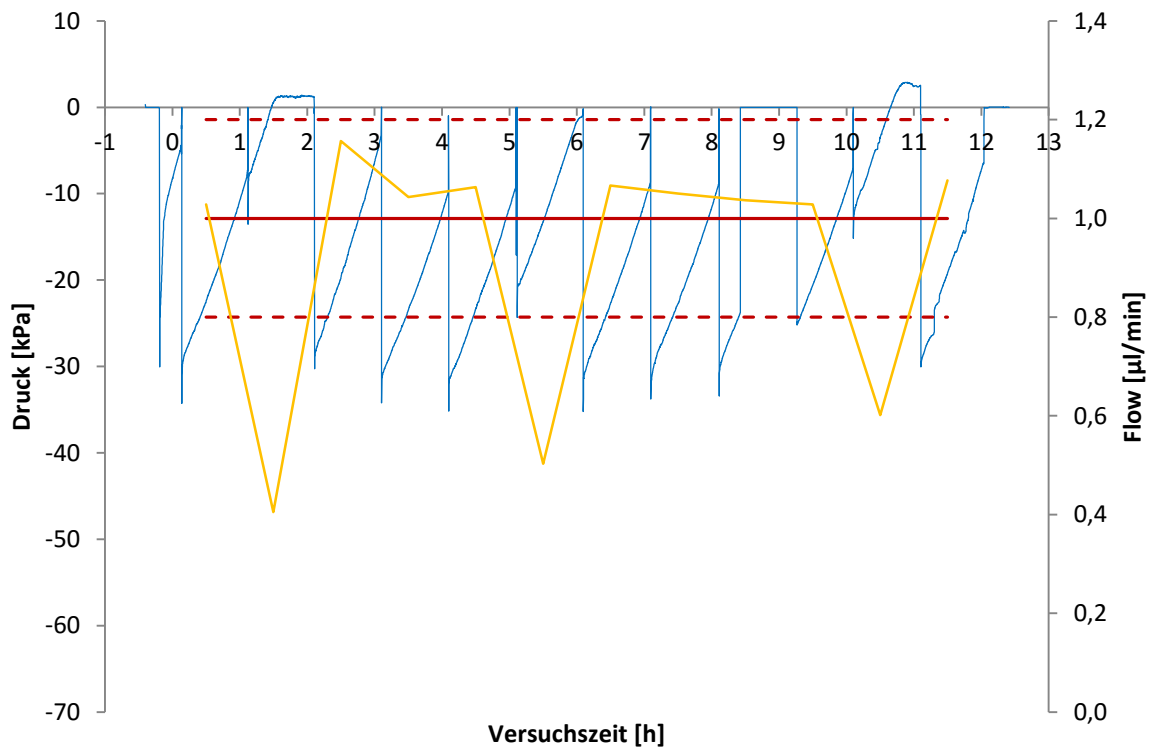


Abbildung 7-30: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull über vorevakuierte Vials“

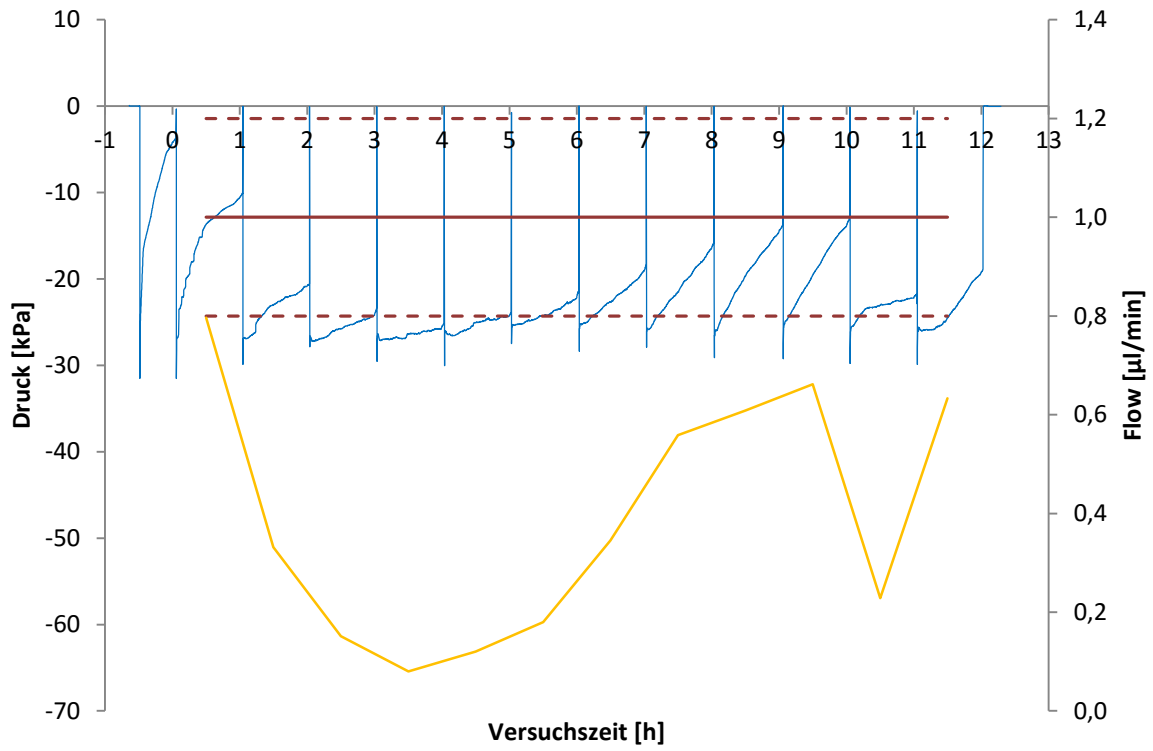


Abbildung 7-31: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull über vorevakuierte Vials“

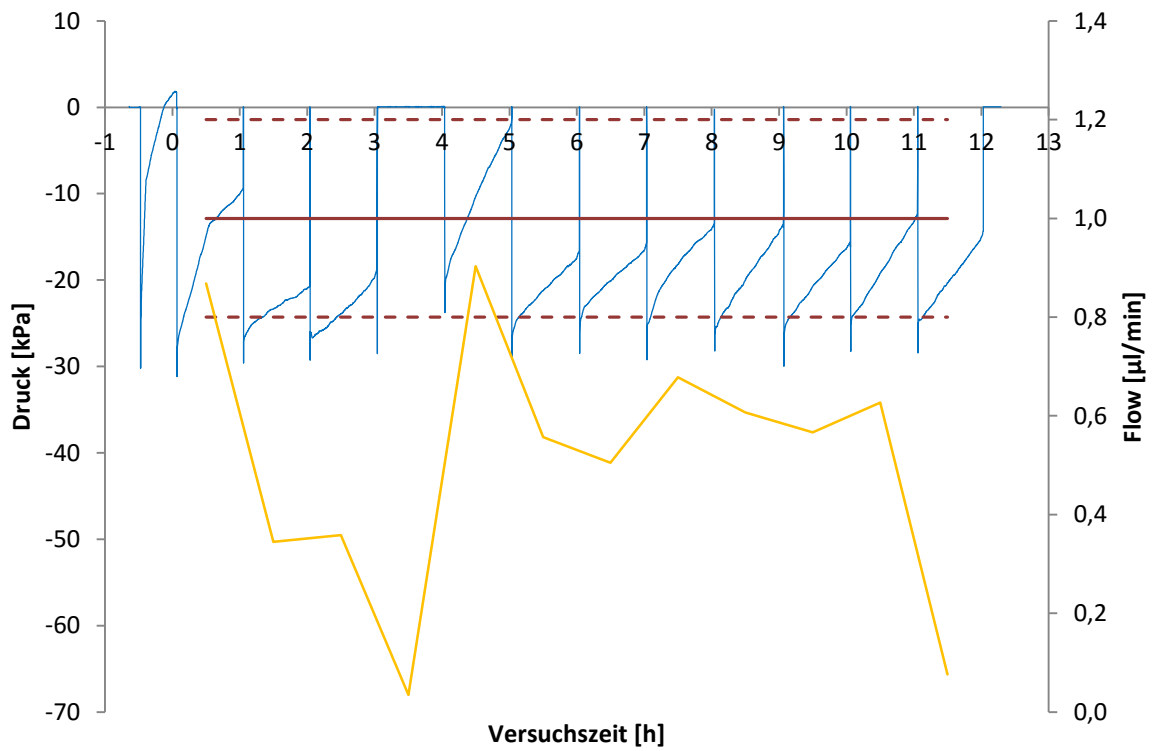


Abbildung 7-32: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull über vorevakuierte Vials“

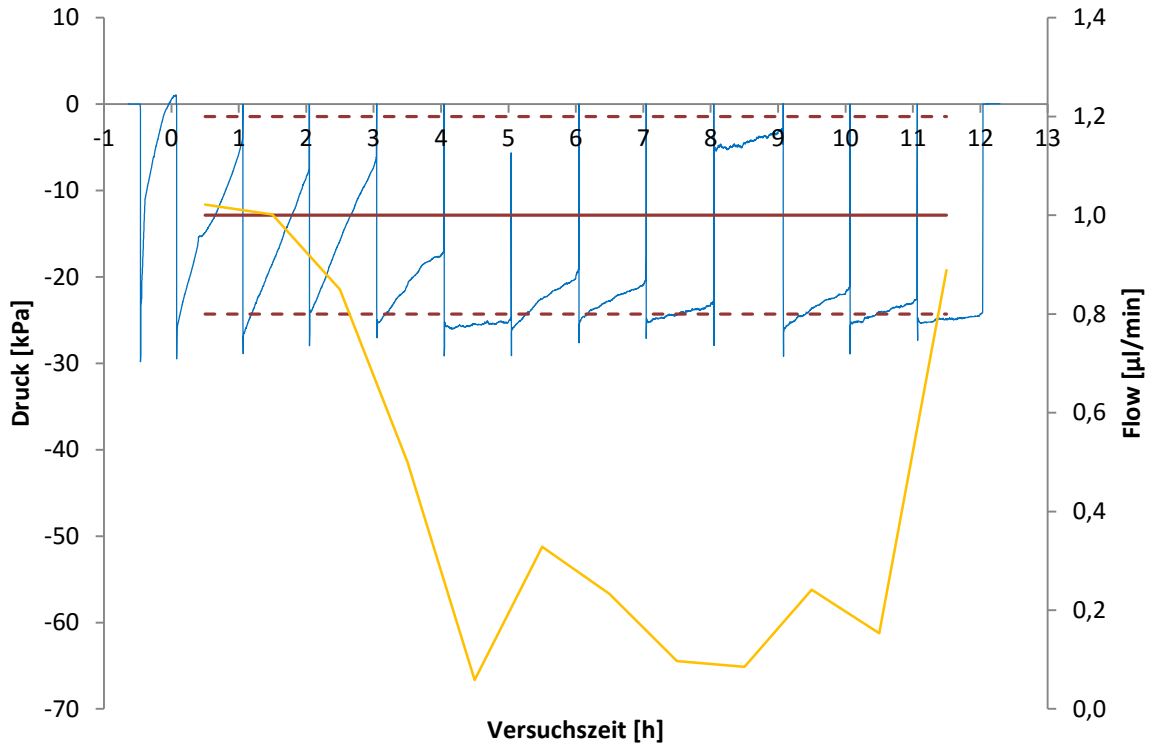


Abbildung 7-33: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull über vorevakuierte Vials“

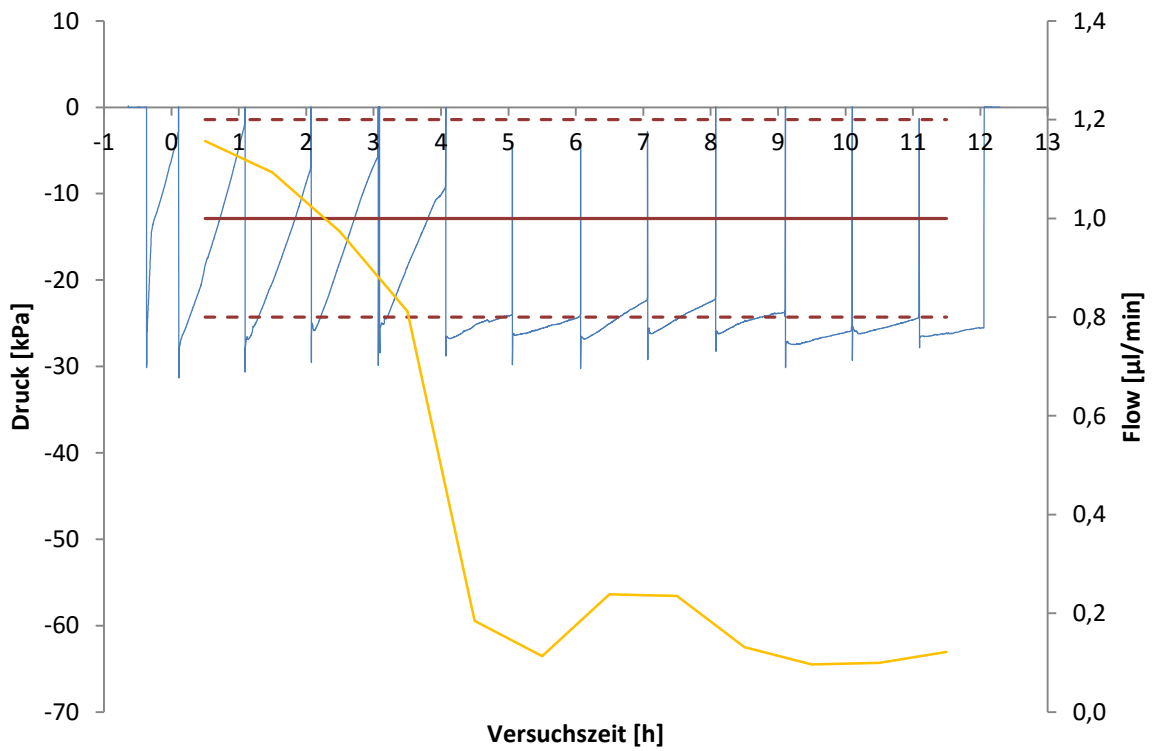


Abbildung 7-34: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull über vorevakuierte Vials“

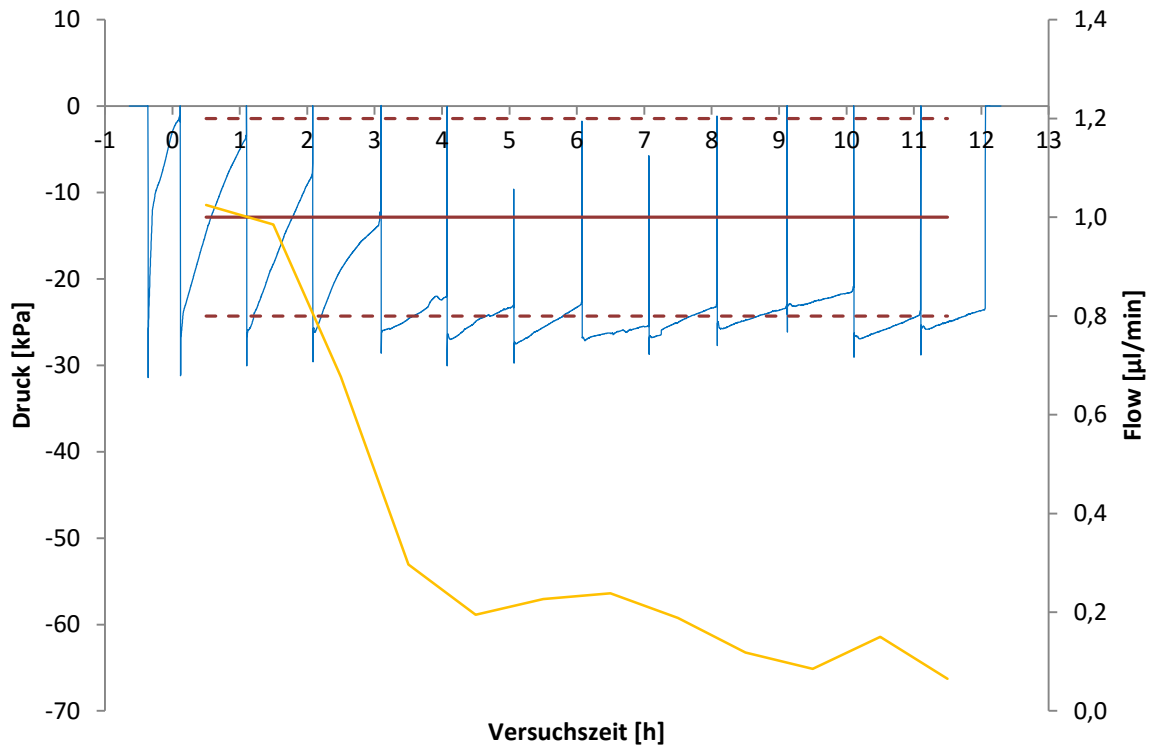


Abbildung 7-35: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull über vorevakuierte Vials“

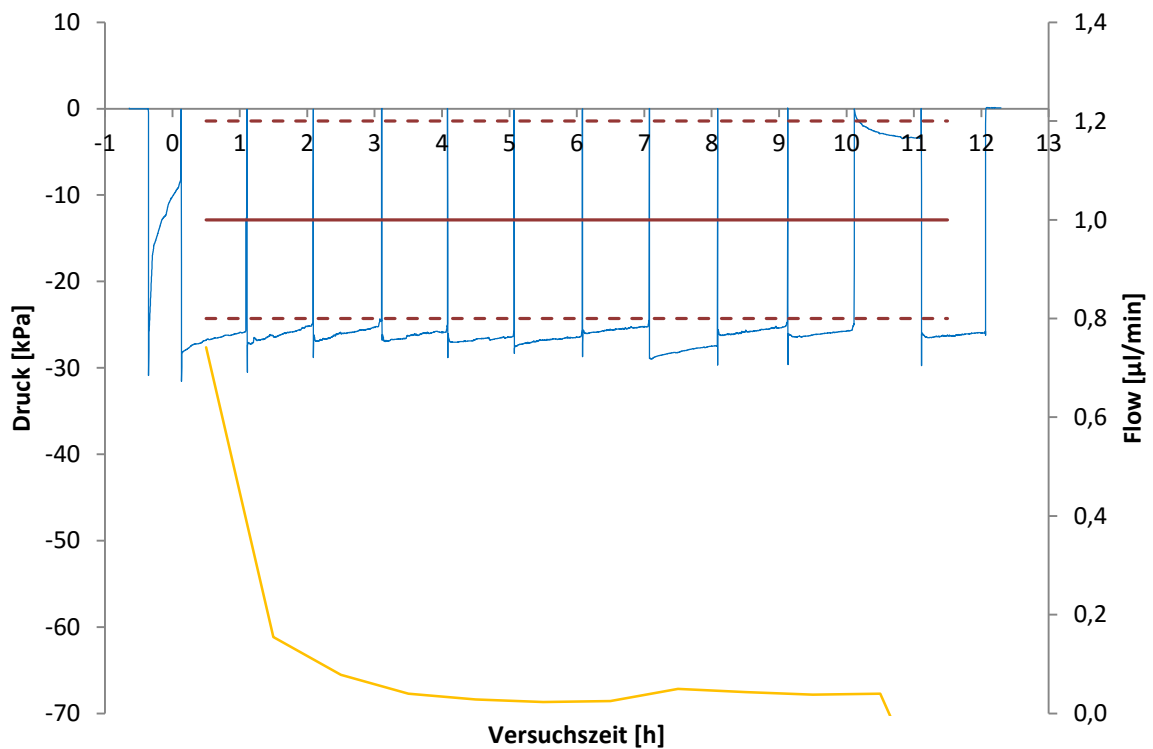


Abbildung 7-36: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull über vorevakuierte Vials“

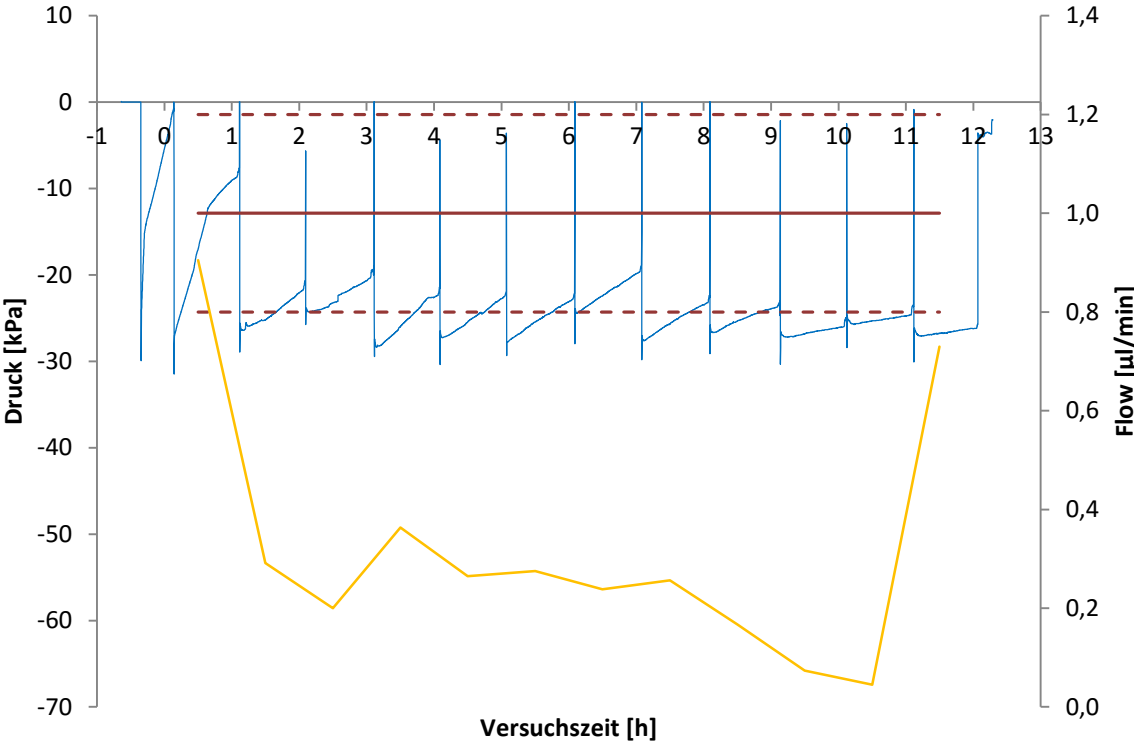


Abbildung 7-37: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull über vorevakuierte Vials“

7.1.4 Push / Pull mit Vakuumpumpe

Achsenbeschriftungen analog zu Abbildung 3-11 auf Seite 39.

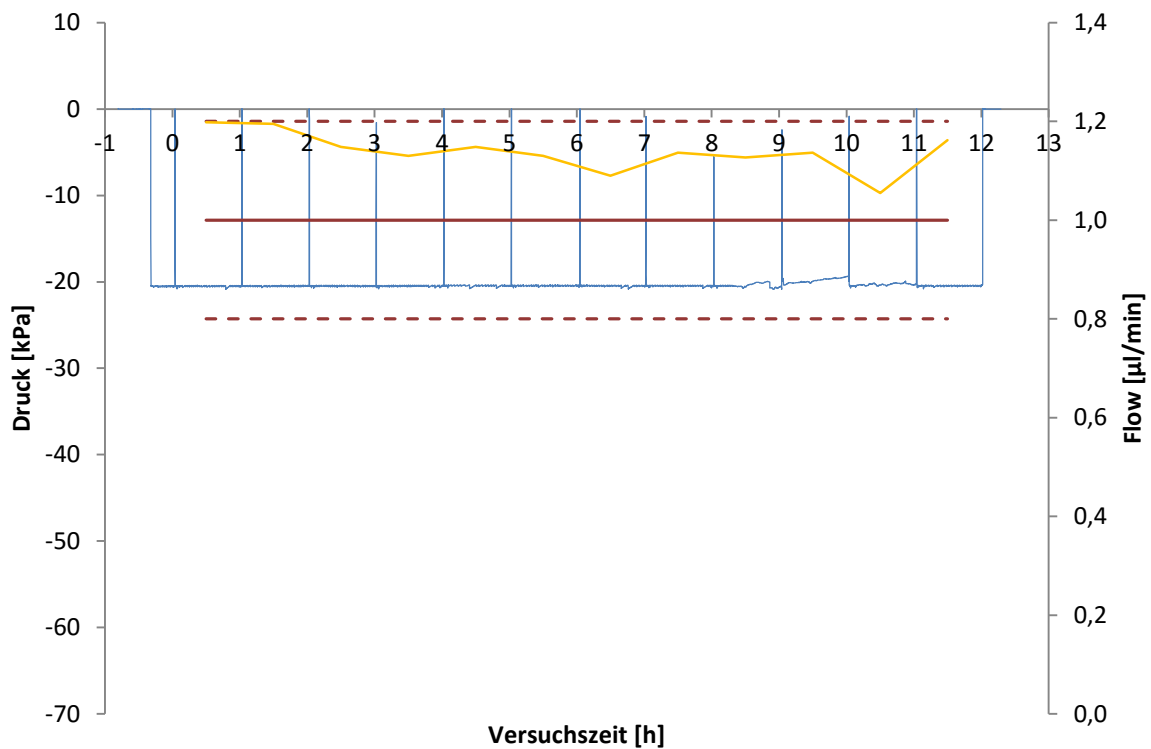


Abbildung 7-38: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

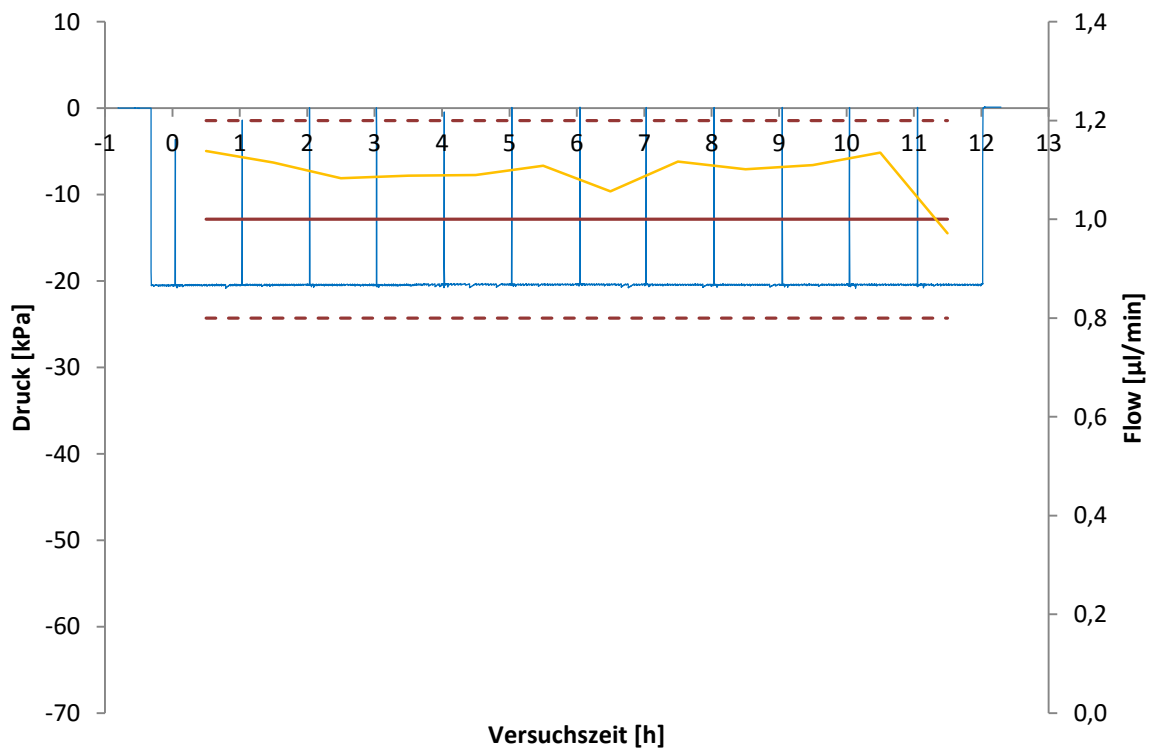


Abbildung 7-39: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

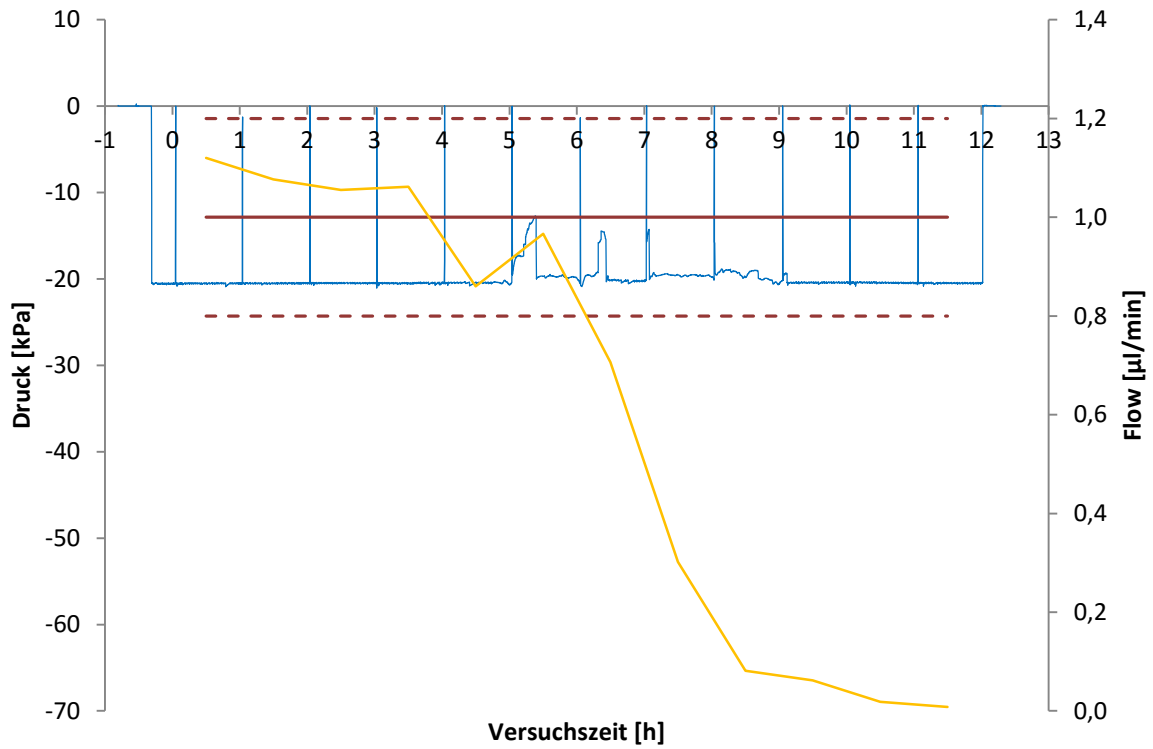


Abbildung 7-40: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

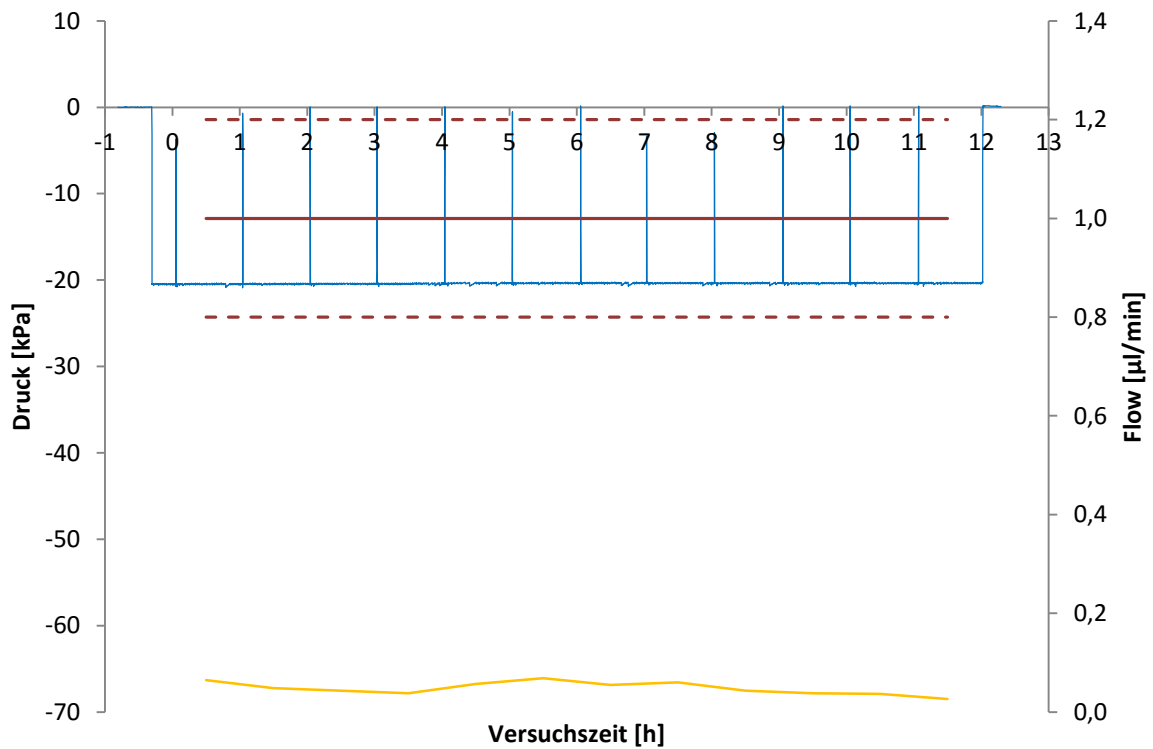


Abbildung 7-41: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

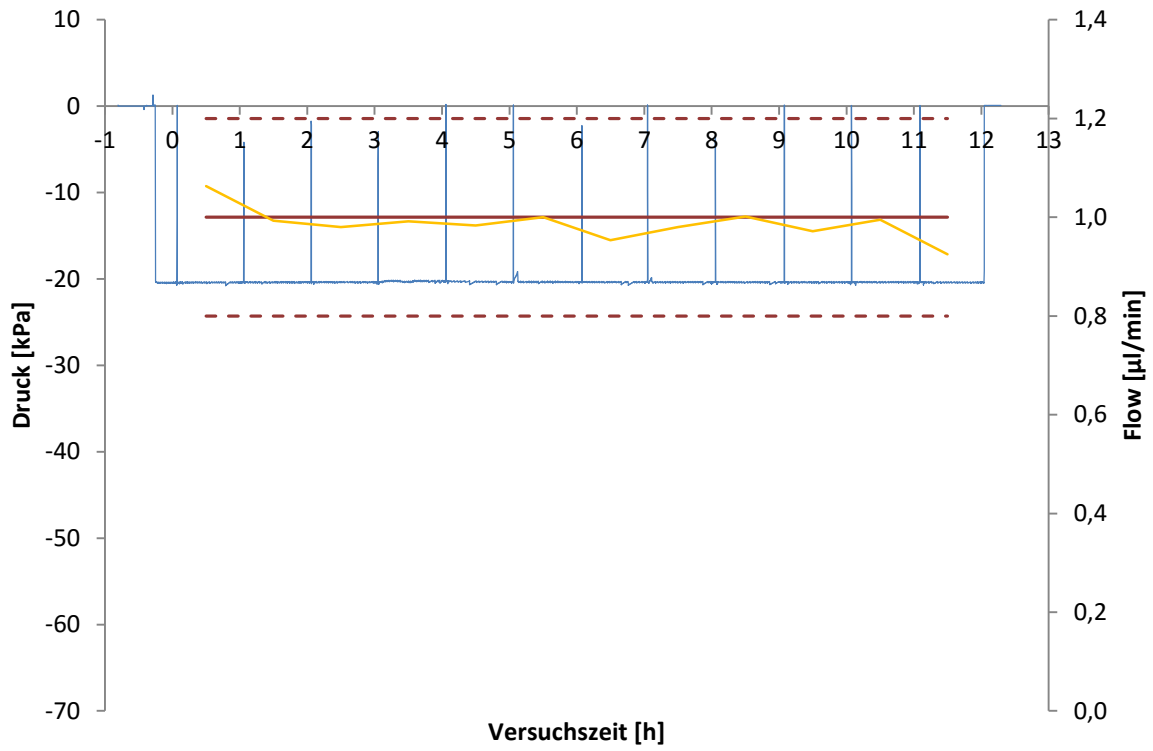


Abbildung 7-42: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

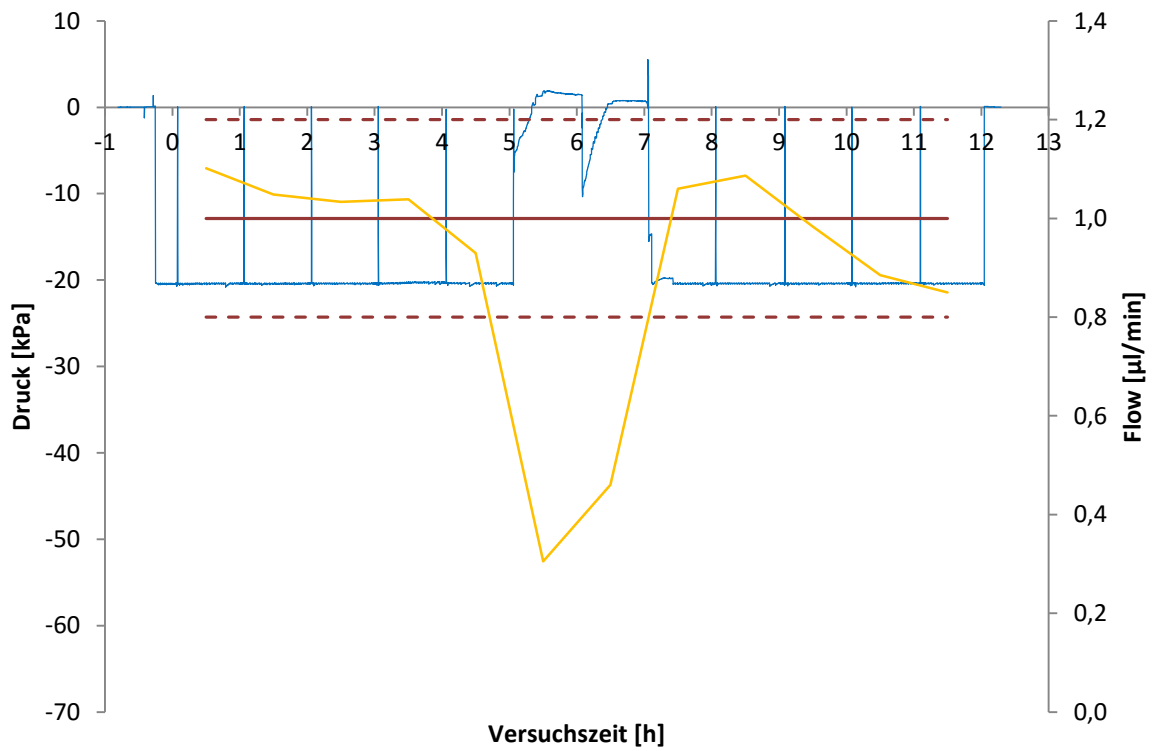


Abbildung 7-43: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

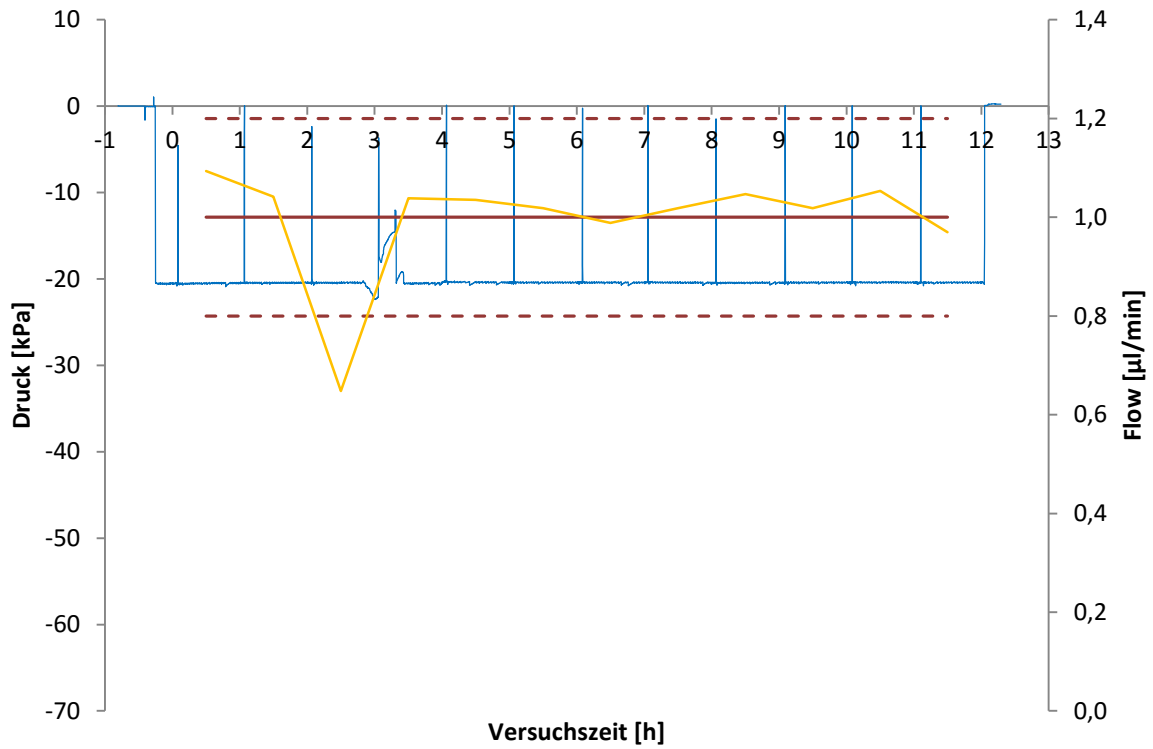


Abbildung 7-44: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

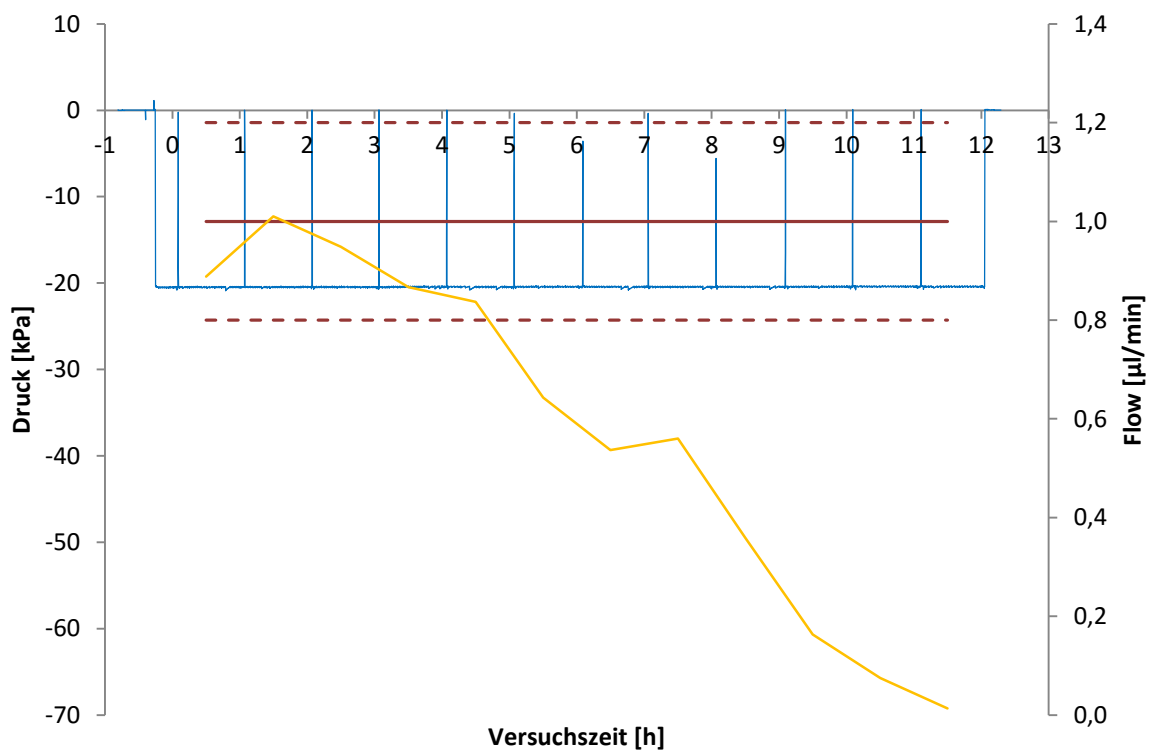


Abbildung 7-45: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

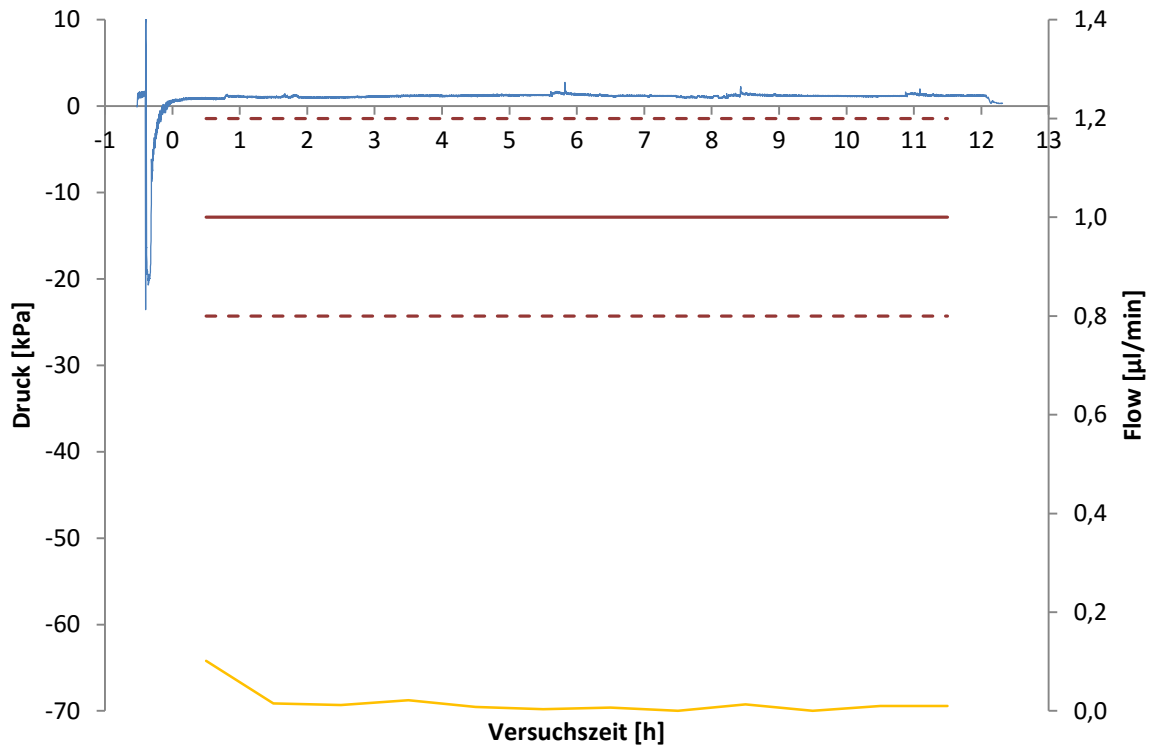


Abbildung 7-46: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

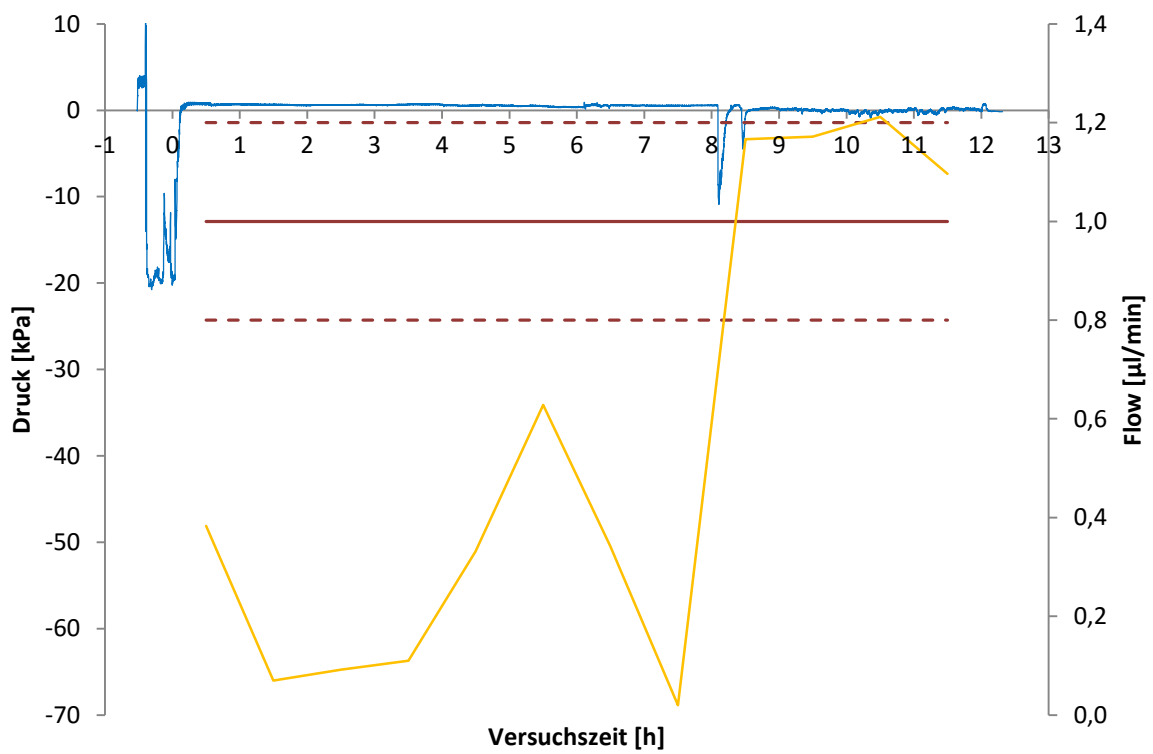


Abbildung 7-47: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

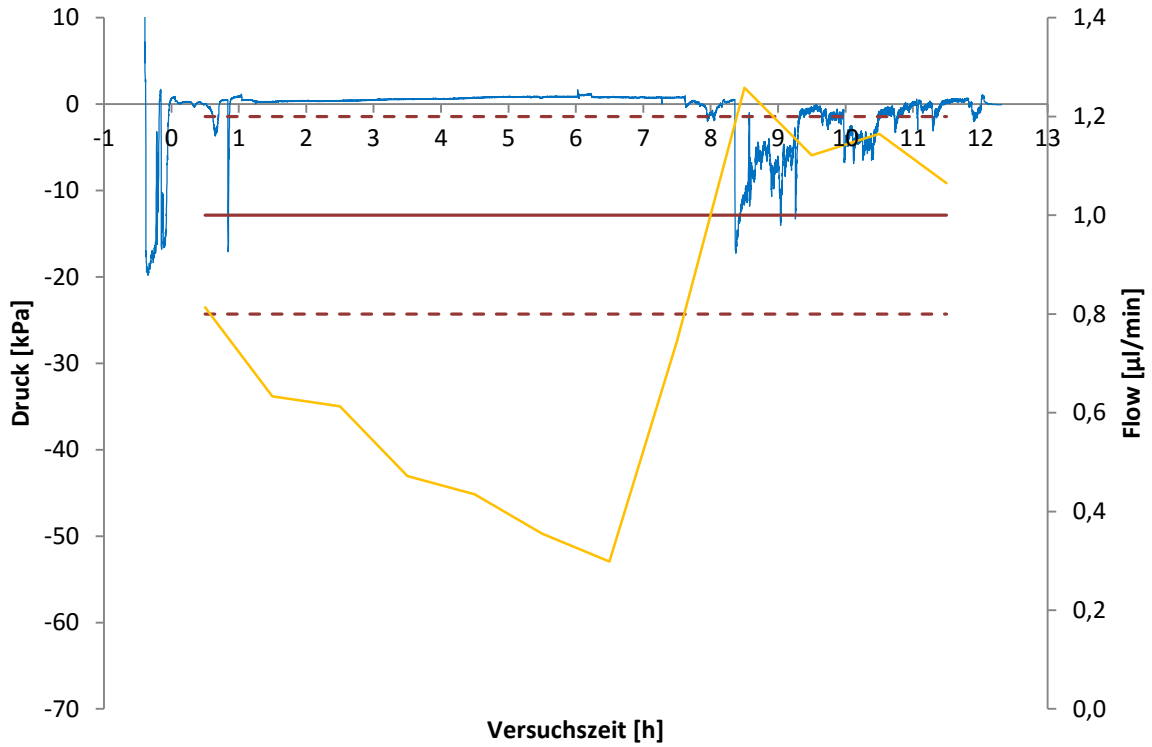


Abbildung 7-48: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

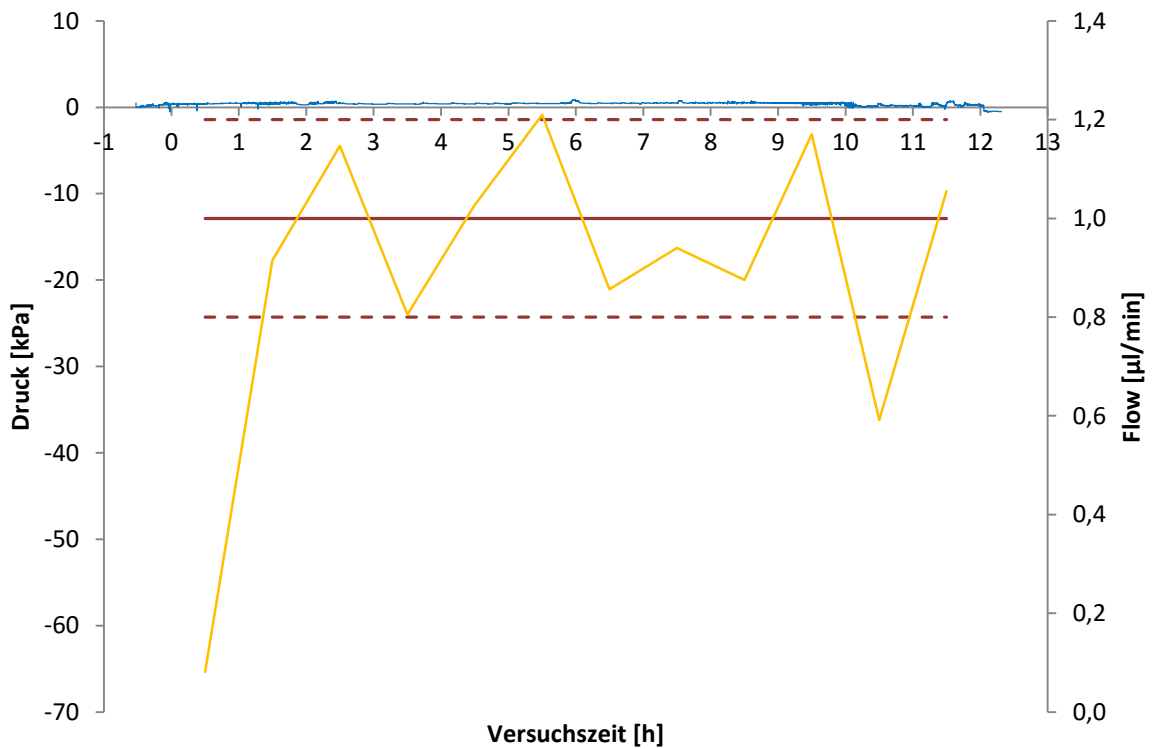


Abbildung 7-49: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

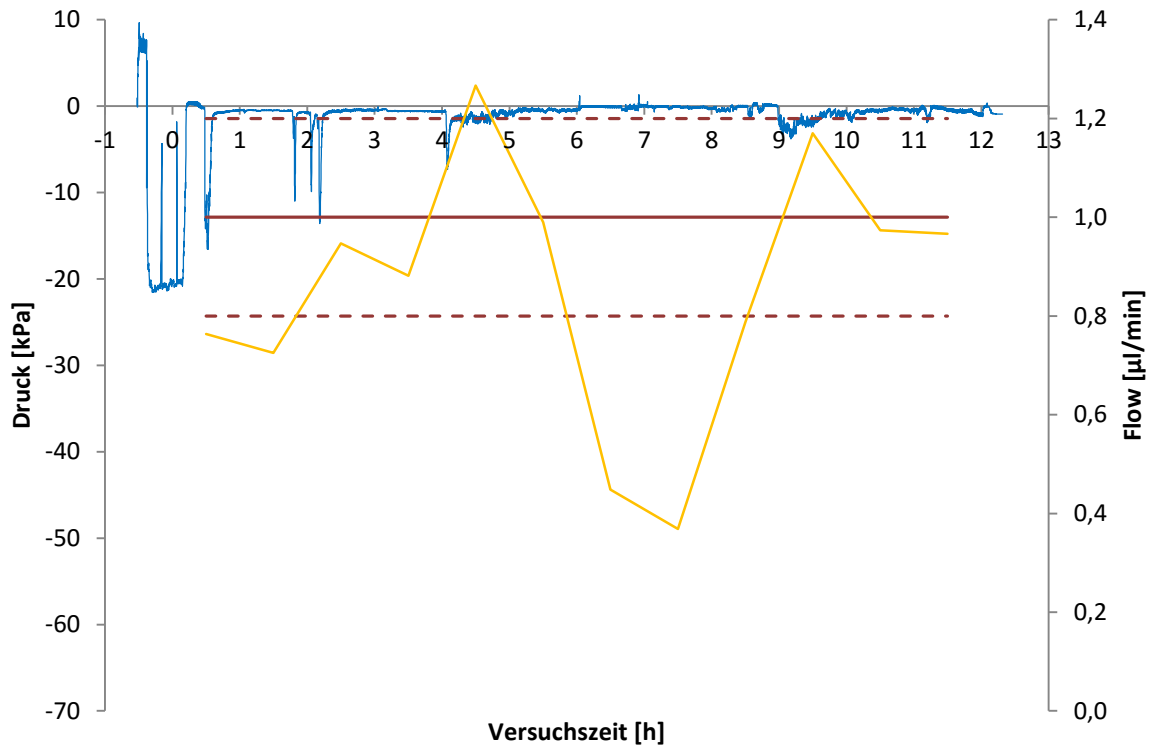


Abbildung 7-50: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

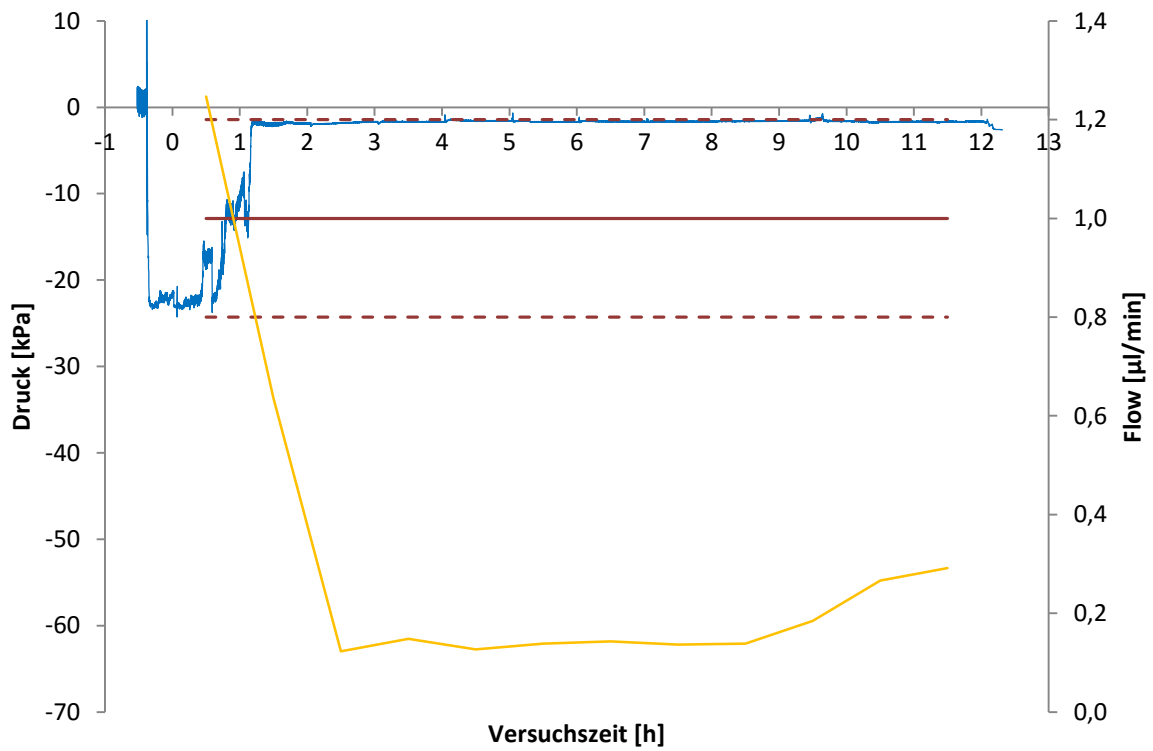


Abbildung 7-51: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

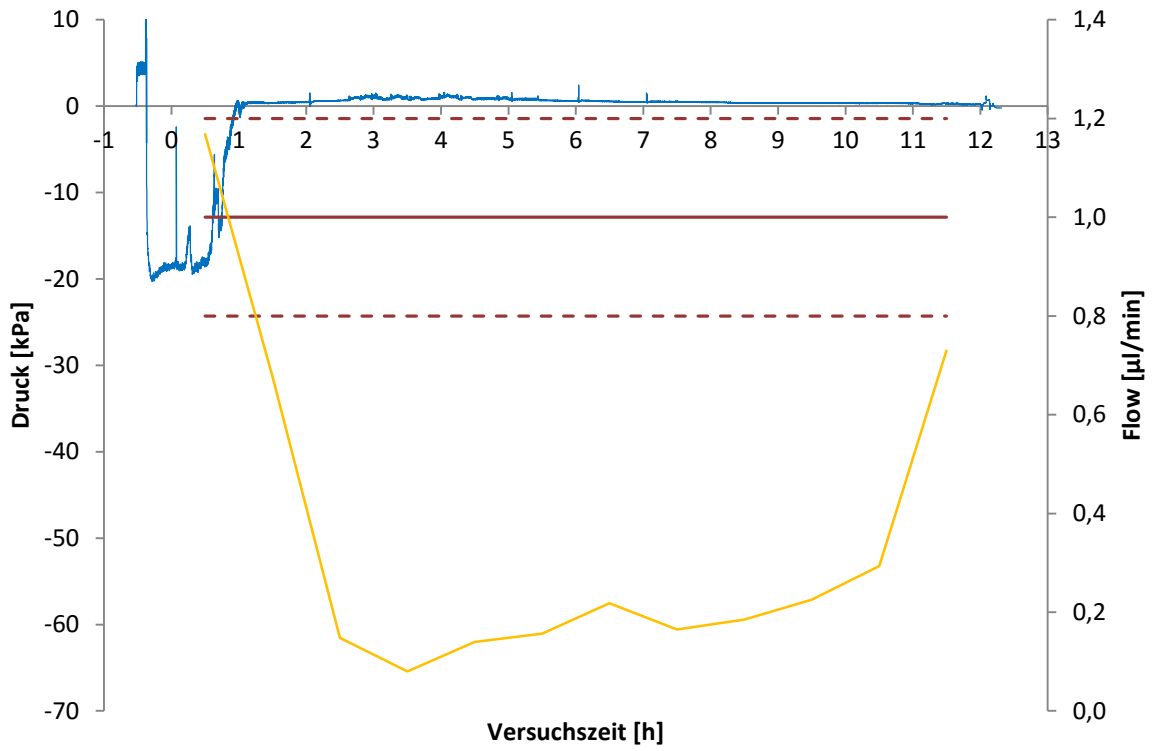


Abbildung 7-52: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

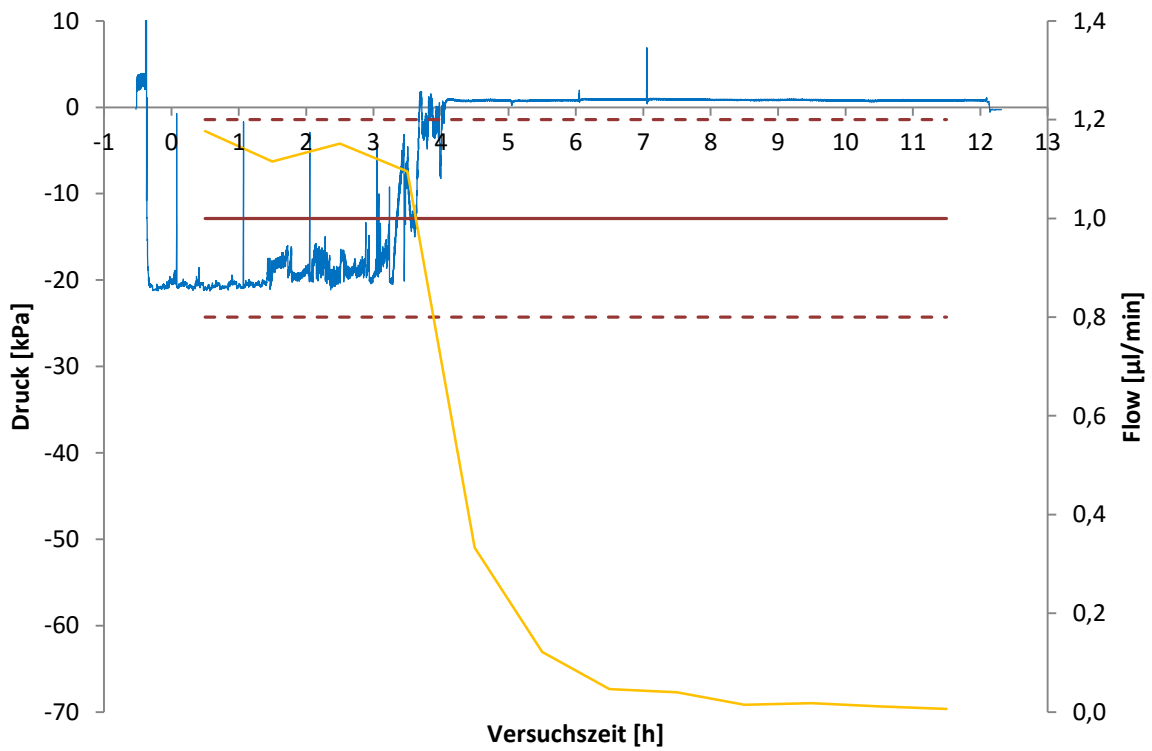


Abbildung 7-53: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

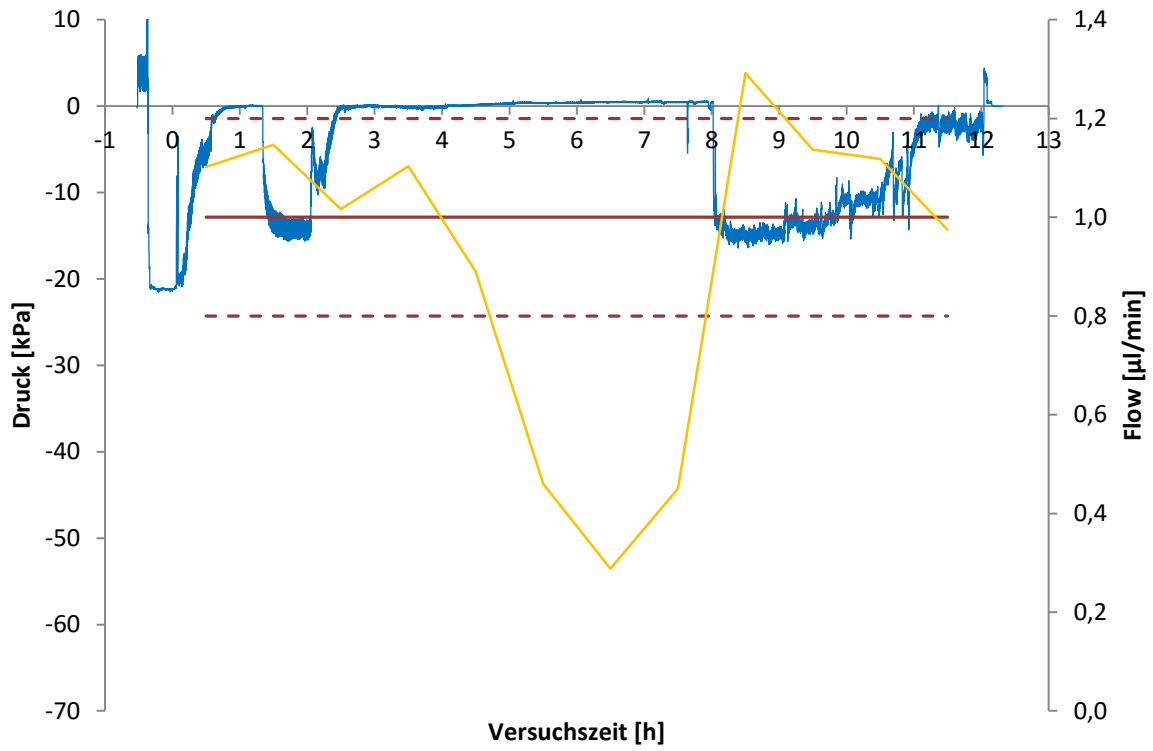


Abbildung 7-54: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

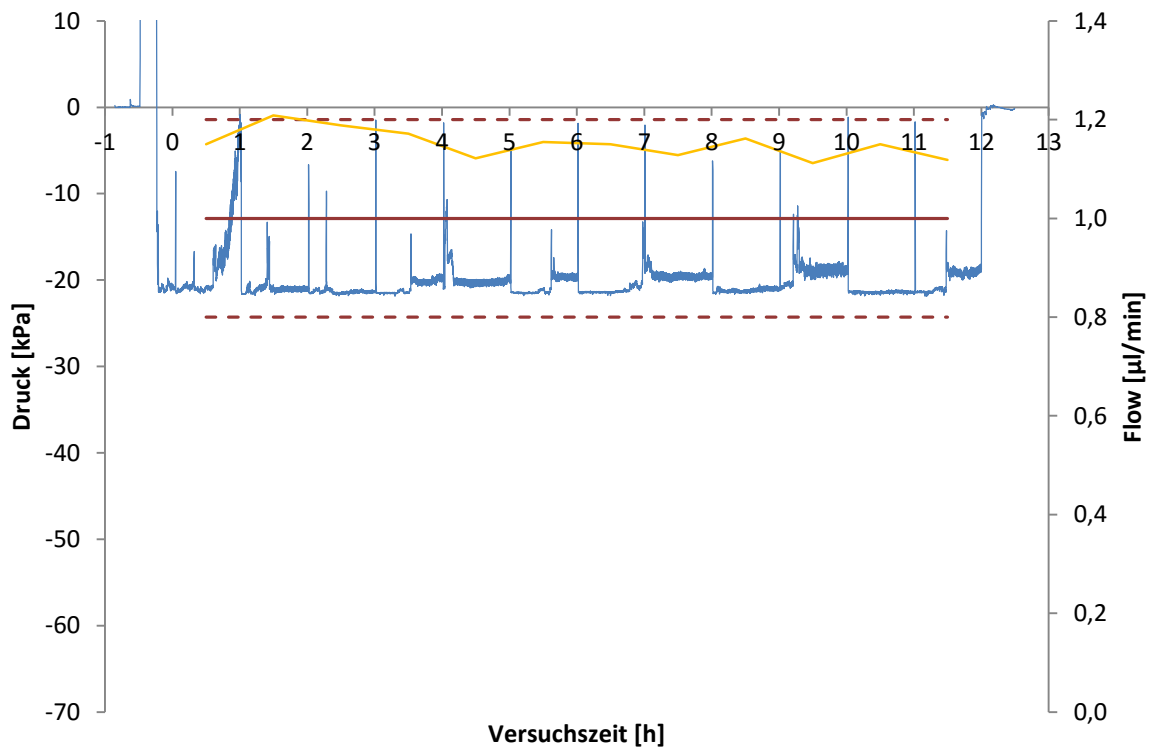


Abbildung 7-55: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

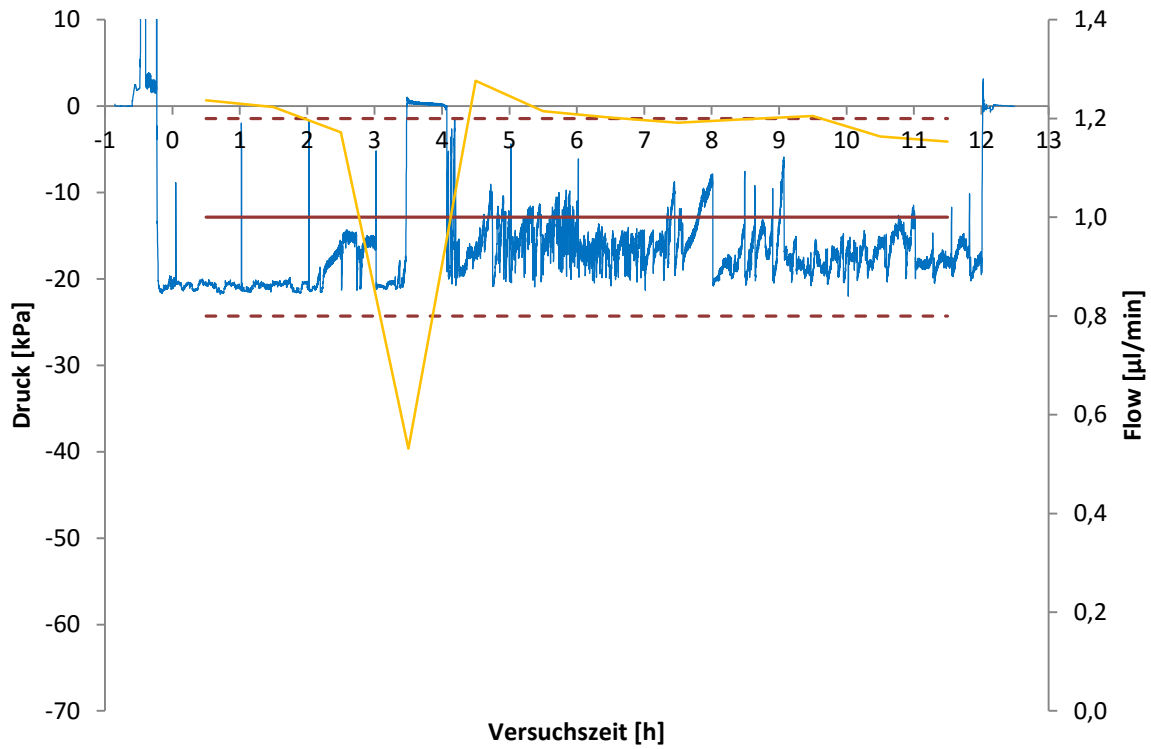


Abbildung 7-56: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

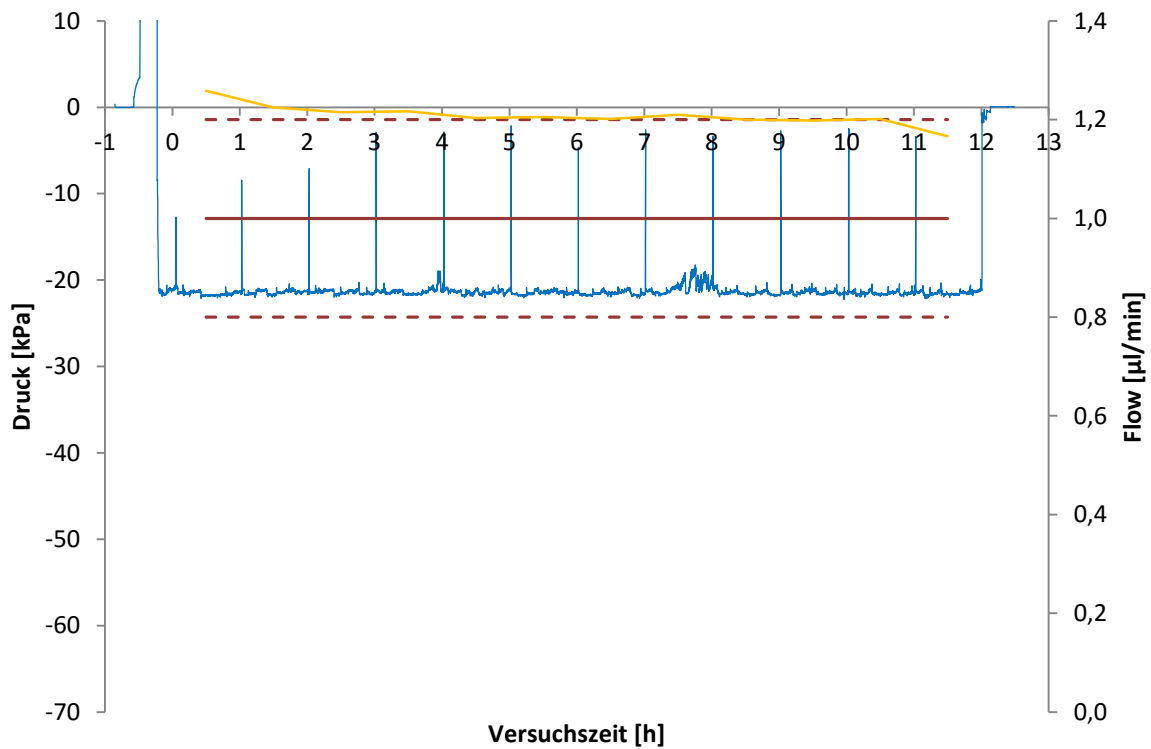


Abbildung 7-57: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

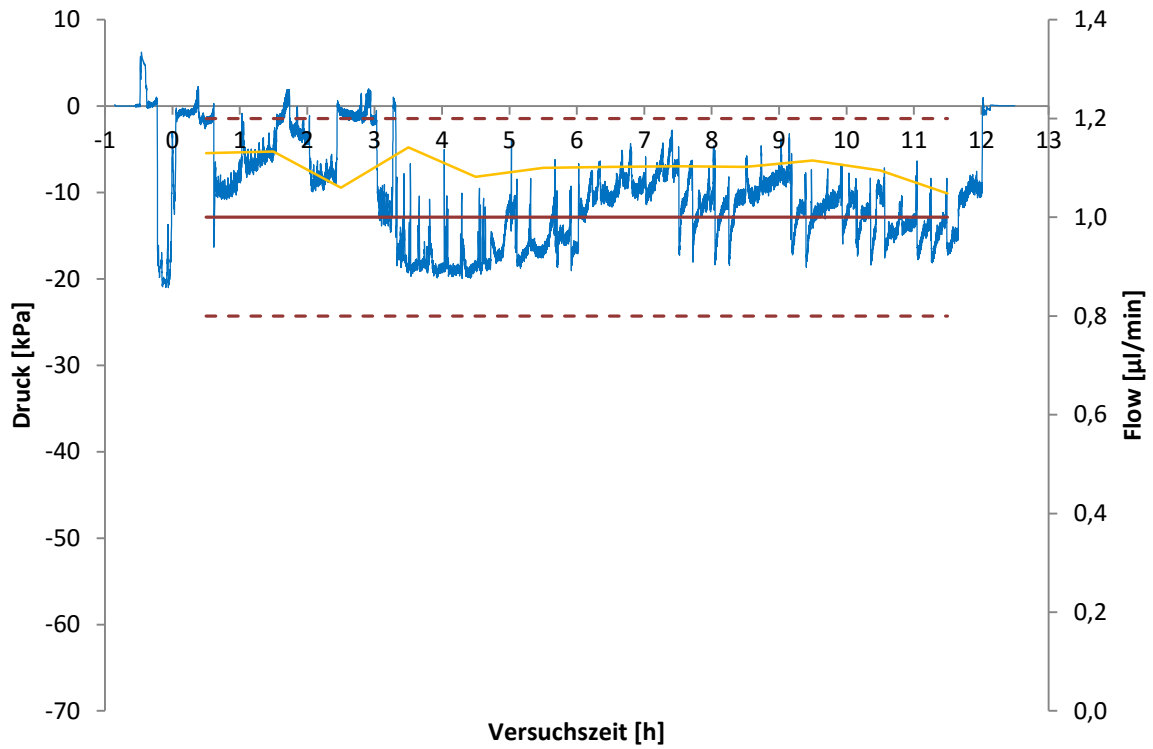


Abbildung 7-58: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

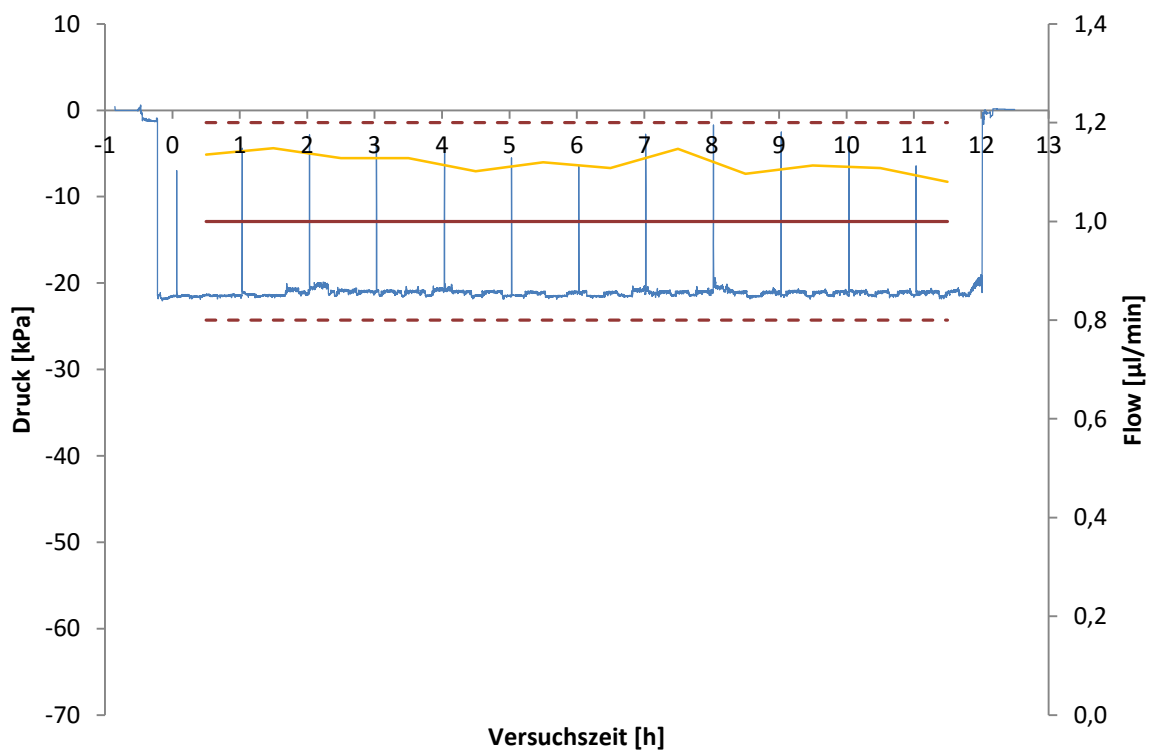


Abbildung 7-59: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

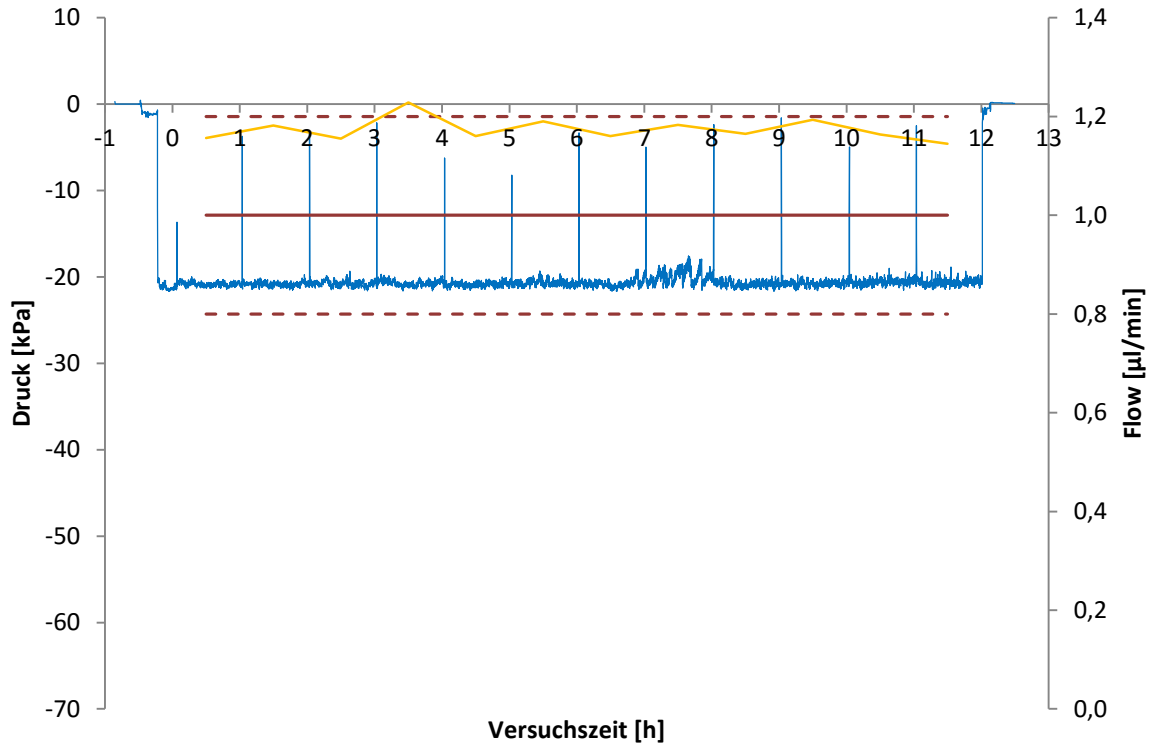


Abbildung 7-60: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

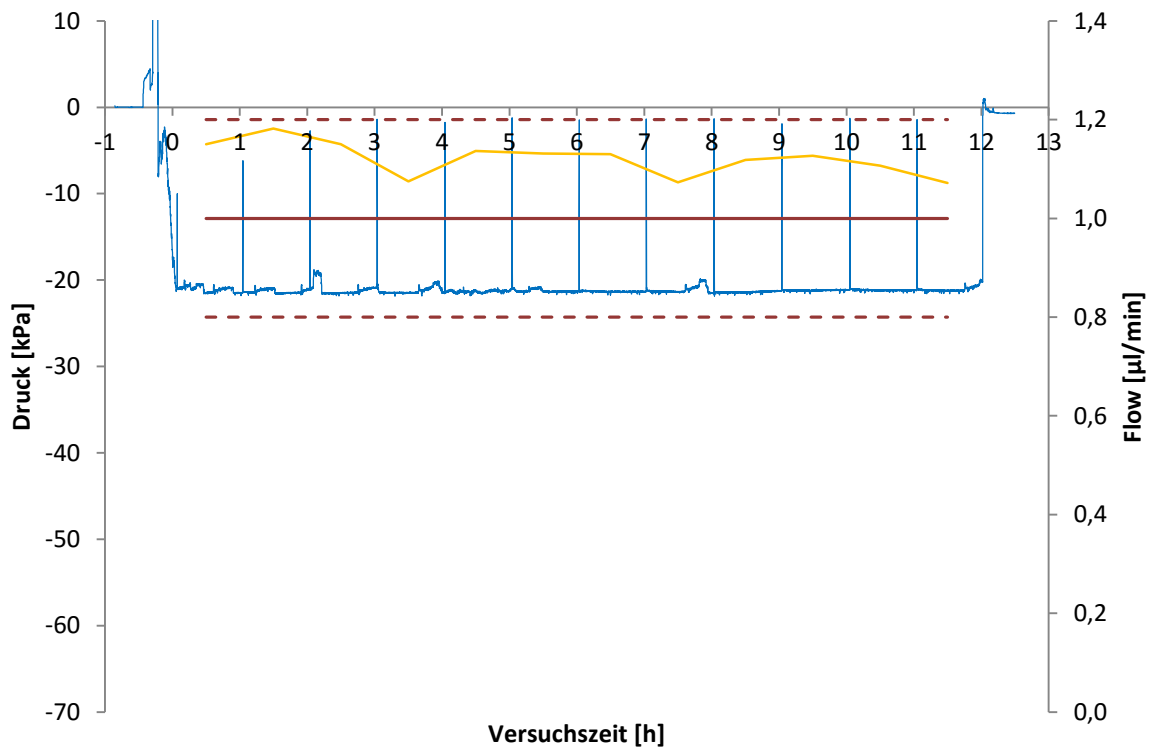


Abbildung 7-61: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

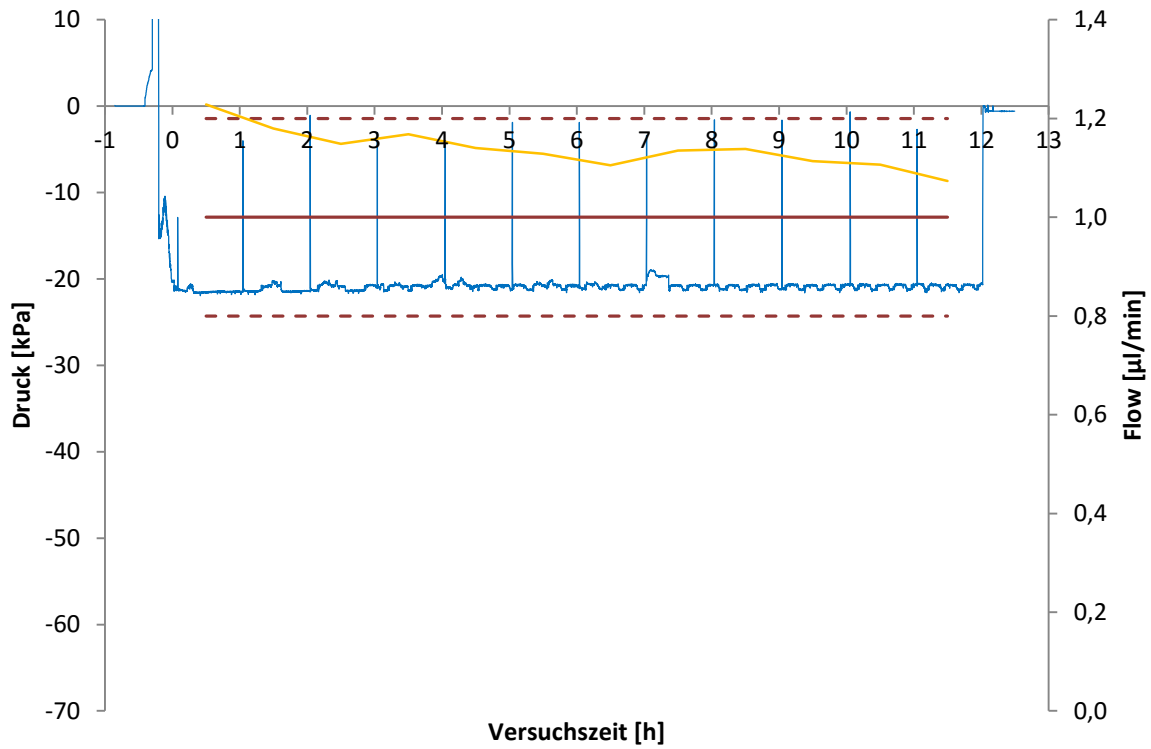


Abbildung 7-62: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

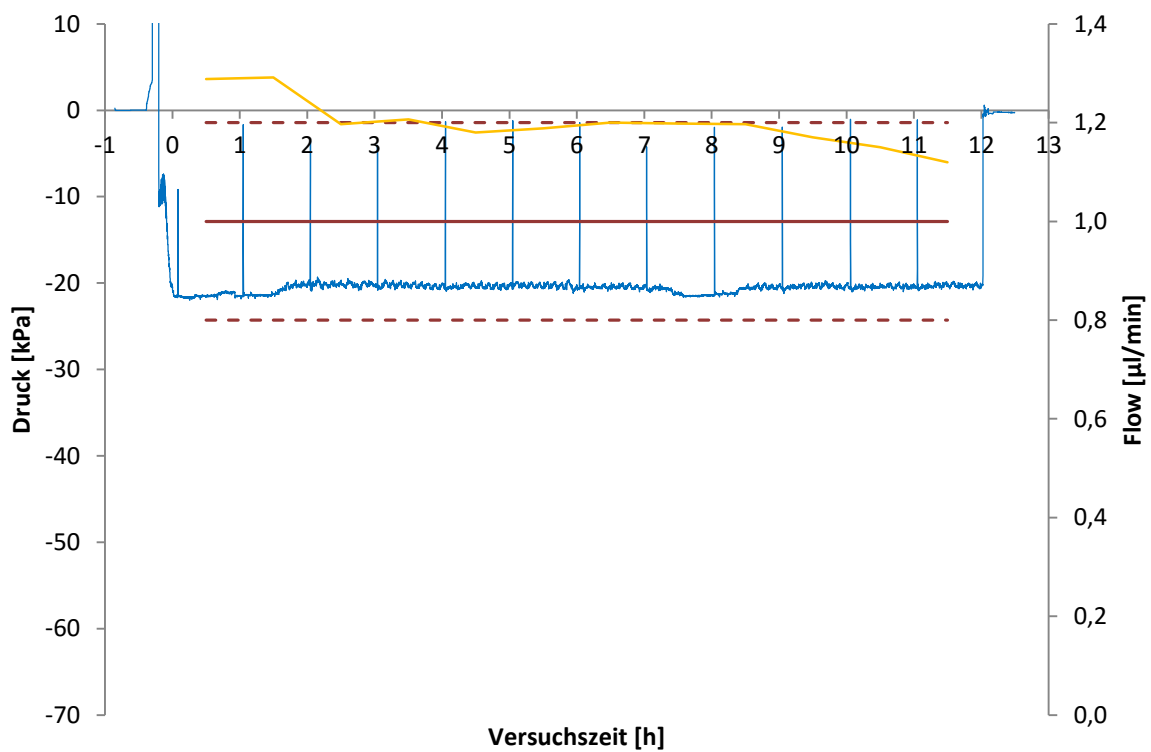


Abbildung 7-63: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

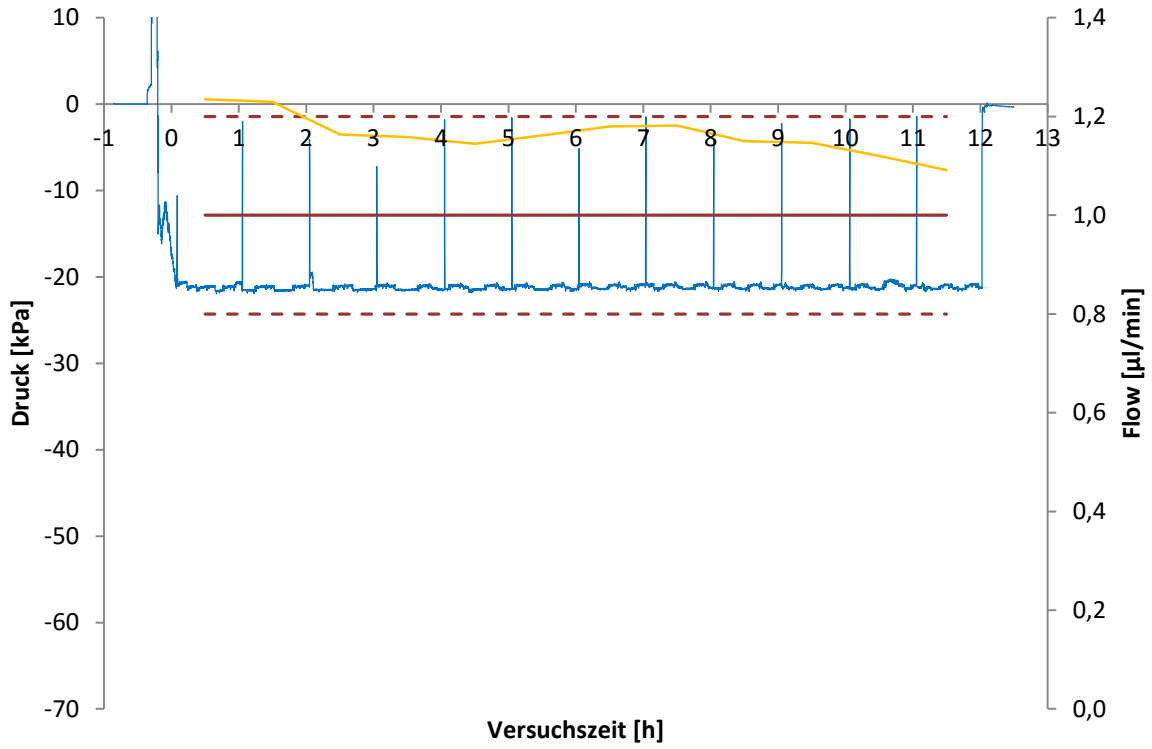


Abbildung 7-64: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

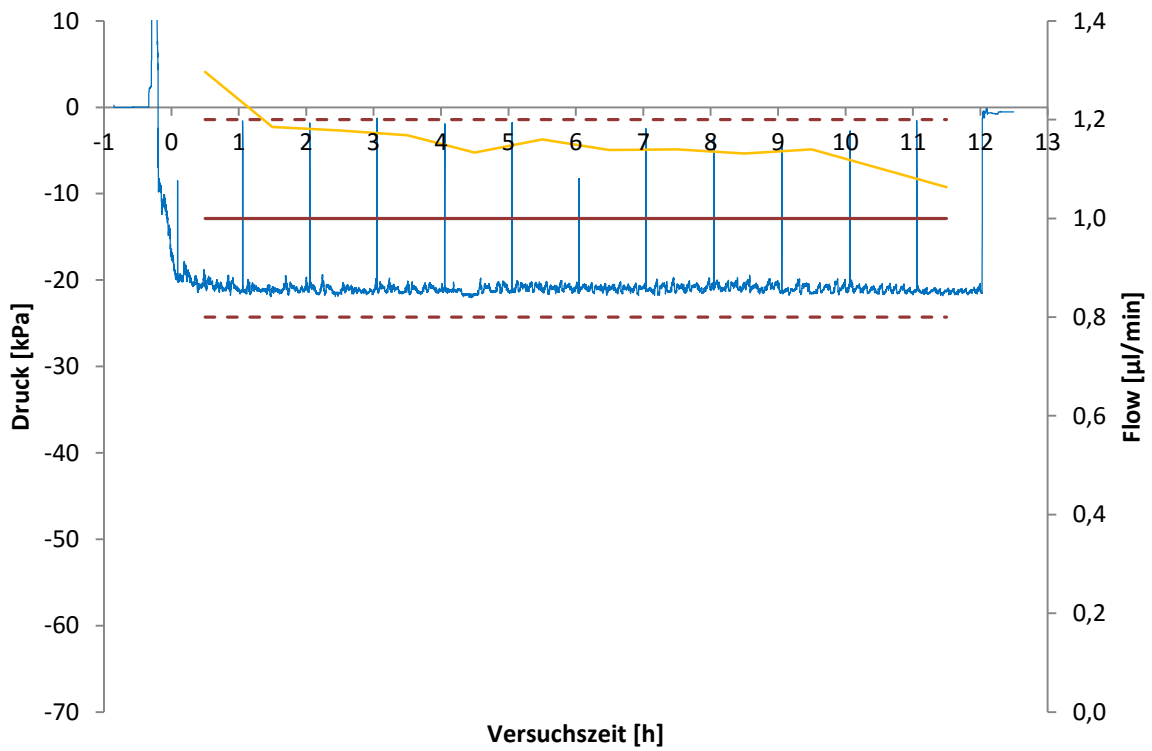


Abbildung 7-65: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

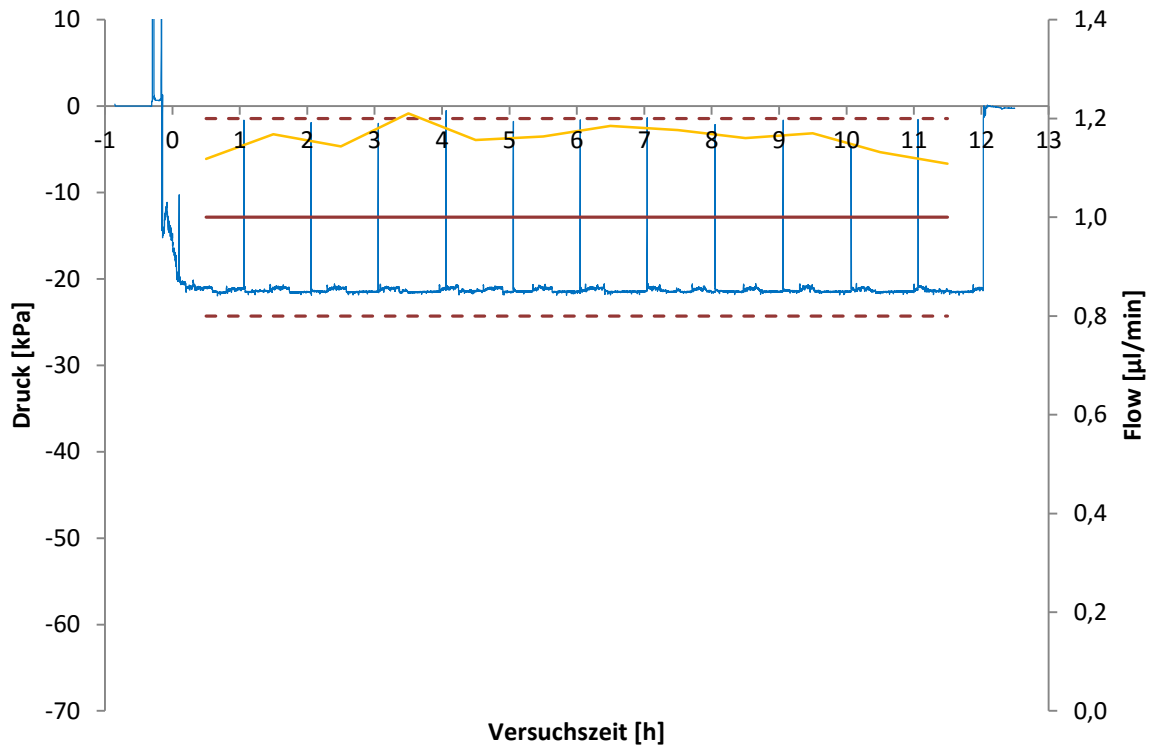


Abbildung 7-66: Druckmessung bei Betriebsmodus „Push/Pull mit Vakuumpumpe“

7.2 Datenblätter

7.2.1 Pressure Sensor 1630



✓RoHS



1630

- Disposable Intra Uterine Pressure Sensor
- Disposable Blood Pressure Sensor
- AAMI Specifications
- Low Cost Disposable
- Dielectric Gel Barrier
- Fully Tested & Calibrated

DESCRIPTION

The 1630 is a fully piezoresistive silicon pressure sensor for use in intrauterine pressure monitoring. The sensor is designed to be used with automated assembly equipment and can be dropped directly into a customer's disposable intrauterine housing. The sensor is designed to meet the requirements as described in the Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) specification for Blood Pressure Transducers.

The pressure sensor consists of a pressure sensing element mounted on a ceramic substrate. Thick film resistors on the ceramic substrate are laser trimmed for compensation and calibration. A plastic cap is attached to the ceramic substrate to provide an easy method of attachment to the customer's assembly and protection for the sensing element. A dielectric gel is placed over the sensor to provide fluid isolation.

The 1630 pressure sensors are batch manufactured in a 3x8 element array on a ceramic substrate (24 units per substrate). The products are shipped in anti-static shipping containers. They can also be shipped on a tape and reel. Performance characteristics and packaging can be easily tailored on a special order basis to meet the requirements of specific customers.

FEATURES

- Low Cost, Medical Applications
- Small Size and Reliable Performance
- Gel Isolation for Liquids
- Operates from 10°C to 40°C
- Compatible for Automated Assembly
- 1% Accuracy for Replacements
- 5.0 uV/mmHg Sensitivity
- Customization for OEM Applications

APPLICATIONS

- Intrauterine Monitoring
- Intensive Care Units
- Infusion Pumps
- Kidney Dialysis Machines
- Vacuum Assisted Birth
- Surgical Procedures

STANDARD RANGES

Range	mmHg
-50 to 300	•



1630

PERFORMANCE SPECIFICATIONS

Supply Voltage: 5.0 Vdc

Ambient Temperature: 23°C (unless otherwise specified)

PARAMETERS	MIN	TYP	MAX	UNITS	NOTES
Operating Pressure Range	-50		300	mmHg	
Over Pressure	-400		1200	mmHg	
Zero Pressure Offset	-20		20	mmHg	
Sensitivity	4.9	5.0	5.1	uV/V/mmHg	
Linearity and Hysteresis (0 to 300 mmHg)	-2.0		2.0	%Span	1
Input Impedance	1200		3200	Ω	
Output Impedance	270		330	Ω	
Supply Voltage	2	5	10	Vdc or Vac rms	
Leakage Current (@ 120 Vac rms, 60Hz)			2	uA	
Warm-Up Time		5		Seconds	
Frequency Response		1200		Hz	
Offset Drift			2	mmHg	2
Thermal Span Shift	-0.1		0.1	%/°C	3
Thermal Offset Shift	-0.3		0.3	mmHg/°C	3
Phase Shift (@ 5KHz)			5	Degrees	
Sterilization (ETO)	3			Cycles	4
Operating Temperature	10		40	°C	
Storage Temperature	-25		+70	°C	
Operating Product Life			72	Hours	
Shelf Life	3			Years	
Humidity (External)	10-90% (non-condensing)				
Media Interface	Dielectric Gel				

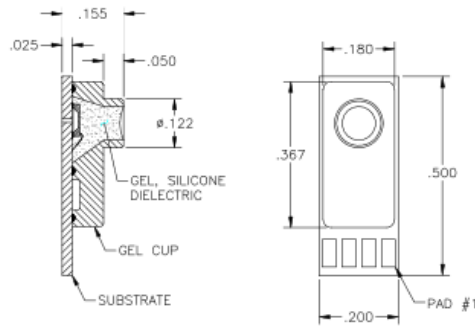
Notes

1. Best fit straight line.
2. Over an 8 hour time period after a 10 minute warm-up.
3. Over operating temperature range 10-40°C with respect to 23°C.
4. Sterilization performed by customer.



1630

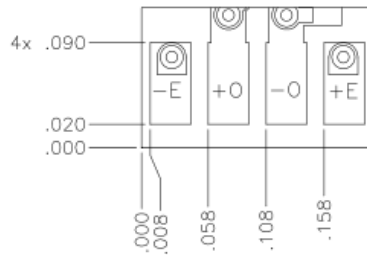
DIMENSIONS



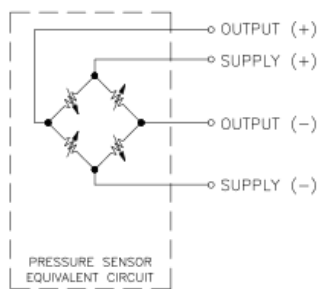
Notes

1. **Materials Used:**
 Substrate: 99% Alumina
 Transducer (Die): Silicon
 Die Attach Adhesive: Room Temperature Vulcanizer
 Lid Adhesive: Medical Grade UV Curing Adhesive
 Conductor And Contact Pads: Platinum-Silver Alloy
 Wire Bonds And Bond Pads: Gold
 Resistor: Ruthenium-Based Thick Film Paste
 Solder Dams: Green Glass
 Protective Gel Lid: Rad-Stable Polycarbonate Resin
2. **Miscellaneous of Gel:**
 Max dimension below surface A = .035" [0.89],
 Max dimension above surface A = .000" [0.000]
3. All dimensions taken at maximum draft.
4. All unspecified fillets and radii are .015" [0.38].
5. All draft angles 1° maximum.

STANDARD PAD CONFIGURATIONS



CONNECTIONS

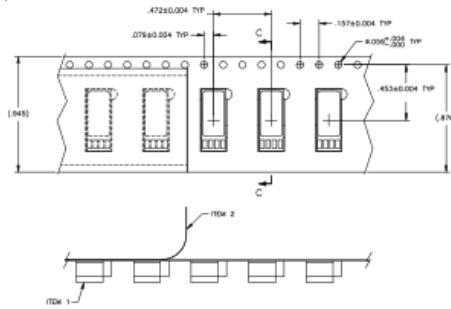




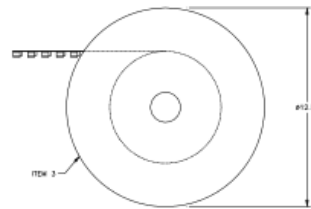
1630

SHIPPING INFORMATION

SHIPPING CONFIGURATION OPTION: TAPE AND REEL
TAPE SPECIFICATIONS
1/2 SCALE

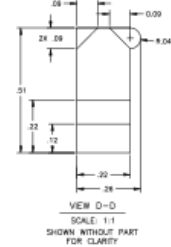
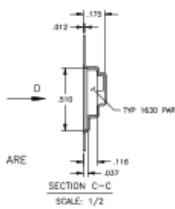


REEL SPECIFICATIONS
1/8 SCALE

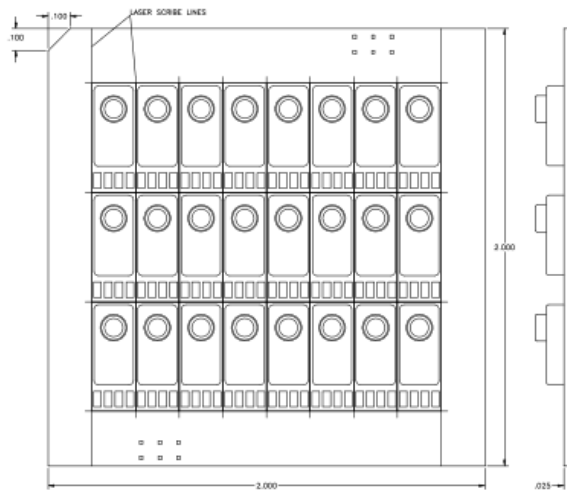


FULL PANEL INFO

- A) SENSORS ARE SHIPPED AS 24 UP SNAPSTRATES AND MUST BE SINGULATED BY THE PURCHASER.
- B) EACH PLATE MAY INCLUDE UNITS THAT HAVE FAILED VISUAL OR ELECTRICAL PARAMETERS AS WELL AS GOOD UNITS. BAD UNITS ARE IDENTIFIED WITH A DOT ON THE BACKSIDE OF THE CELL LOCATION.
- C) PLATES ARE SHIPPED IN DUST FREE ANTI-STATIC CONTAINERS TO PREVENT CONTAMINATION OF THE GEL SURFACE.



SHIPPING CONFIGURATION OPTION: FULL PANEL





1630

ORDERING INFORMATION

1630 - T



Blank = 24 UP snapstrate, T = Tape and Reel
Model

NORTH AMERICA

Measurement Specialties
45738 Northport Loop West
Fremont, CA 94538
Tel: 1-800-767-1888
Fax: 1-510-498-1578
Sales: pfg.cs.amer@meas-spec.com

EUROPE

Measurement Specialties
(Europe), Ltd.
26 Rue des Dames
78340 Les Clayes-sous-Bois, France
Tel: +33 (0) 130 79 33 00
Fax: +33 (0) 134 81 03 59
Sales: pfg.cs.emea@meas-spec.com

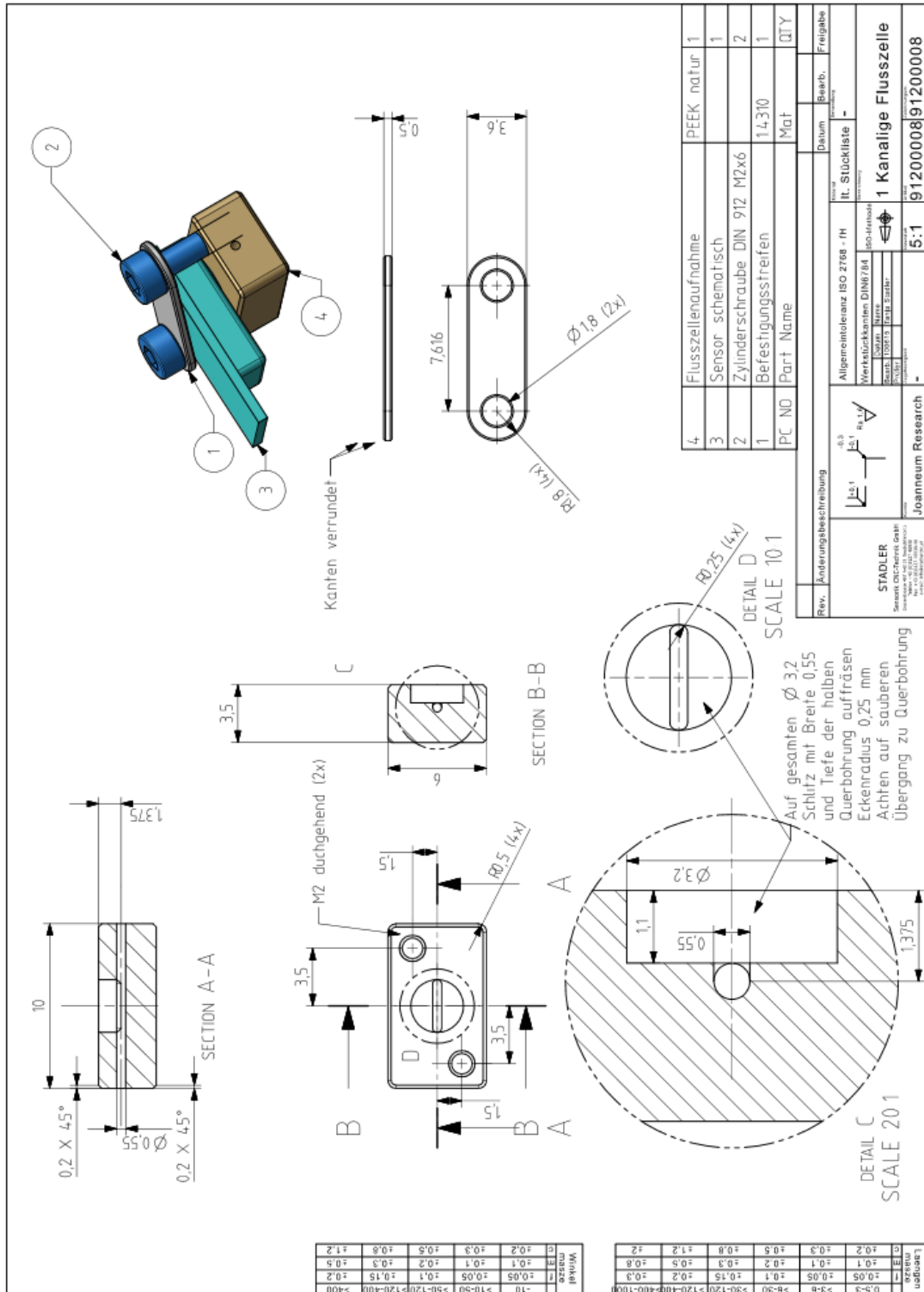
ASIA

Measurement Specialties
(China), Ltd.
No. 26 Langshan Road
Shenzhen High-Tech Park (North)
Nanshan District, Shenzhen 518057
China
Tel: +86 755 3330 5088
Fax: +86 755 3330 5099
Sales: pfg.cs.asia@meas-spec.com

The information in this sheet has been carefully reviewed and is believed to be accurate; however, no responsibility is assumed for inaccuracies. Furthermore, this information does not convey to the purchaser of such devices any license under the patent rights to the manufacturer. Measurement Specialties, Inc. reserves the right to make changes without further notice to any product herein. Measurement Specialties, Inc. makes no warranty, representation or guarantee regarding the suitability of its product for any particular purpose, nor does Measurement Specialties, Inc. assume any liability arising out of the application or use of any product or circuit and specifically disclaims any and all liability, including without limitation consequential or incidental damages. Typical parameters can and do vary in different applications. All operating parameters must be validated for each customer application by customer's technical experts. Measurement Specialties, Inc. does not convey any license under its patent rights nor the rights of others.

7.3 Konstruktionsunterlagen

7.3.1 Flusszelle



Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1-1: SCHEMA DER OFFENEN MIKROPERFUSION (OFM)	2
ABBILDUNG 2-1: DIE MIKROPERFUSIONSPUMPE MPP102 (JOANNEUM RESEARCH, ÖSTERREICH)	5
ABBILDUNG 2-2: DIE PUMPKÖPFE DER MPP102 (JOANNEUM RESEARCH, ÖSTERREICH)	5
ABBILDUNG 2-3: 0,5MM BRAID dOFM-KATHETER UNTER DEM MIKROSKOP, 50-FACH VERGRÖßERT, AM VERSUCHSENDE AUS DER HAUT DES VERSUCHSTIERES EXPLANTIERT	6
ABBILDUNG 2-4: 0,5MM PEEK dOFM-KATHETER MIT GROßEN LÖCHERN UNTER DEM MIKROSKOP, 50-FACH VERGRÖßERT, AM VERSUCHSENDE AUS DER HAUT DES VERSUCHSTIERES EXPLANTIERT	6
ABBILDUNG 2-5: 0,5MM PEEK dOFM-KATHETER MIT KLEINEN LÖCHERN UNTER DEM MIKROSKOP, 50-FACH VERGRÖßERT, AM VERSUCHSENDE AUS DER HAUT DES VERSUCHSTIERES EXPLANTIERT	6
ABBILDUNG 2-6: 0,5MM PEEK dOFM-KATHETER MIT MIKROLÖCHERN UNTER DEM MIKROSKOP, 50-FACH VERGRÖßERT, AM VERSUCHSENDE AUS DER HAUT DES VERSUCHSTIERES EXPLANTIERT	6
ABBILDUNG 2-7: 0,36MM PEEK dOFM-KATHETER MIT KLEINEN LÖCHERN UNTER DEM MIKROSKOP, 50-FACH VERGRÖßERT, AM VERSUCHSENDE AUS DER HAUT DES VERSUCHSTIERES EXPLANTIERT	7
ABBILDUNG 2-8: 0,36MM PEEK dOFM-KATHETER MIT MIKROLÖCHERN UNTER DEM MIKROSKOP, 50-FACH VERGRÖßERT, AM VERSUCHSENDE AUS DER HAUT DES VERSUCHSTIERES EXPLANTIERT	7
ABBILDUNG 2-9: VIALHALTERUNG SEITLICH DER PUMPKÖPFE MIT EINGELEGTEN VIALS WÄHREND EINES VERSUCHES	7
ABBILDUNG 2-10: VIALS MIT UMGEBUNGSDRUCK, DER KATHETER STECKT IN DER DICHTUNG	8
ABBILDUNG 2-11: VIALS MIT UNTERDRUCK, DIE KATHETER WERDEN ÜBER ANGEKLEBTE KANÜLEN KONNEKTERT	8
ABBILDUNG 2-12: PRESSURE SENSOR 1630 (MEASUREMENT SPECIALITIES, USA)	10
ABBILDUNG 2-13: FLUSSZELLE EINZELTEILE. VON OBEN NACH UNTEN: FLUSSZELLE; DICHTUNG; SENSOR; BEFESTIGUNGSPLATTE MIT BELÜFTUNGSLÖCH; BEFESTIGUNGSSCHRAUBEN	11
ABBILDUNG 2-14: FLUSSZELLE ASSEMBLIERT	11
ABBILDUNG 2-15: EINSTICHSSENSOR, ANGEWANDT IN EINEM 200µL VIAL WELCHES DURCH EINE DICHTUNG DES SCHLAUCHSETS SCS001 (JOANNEUM RESEARCH, ÖSTERREICH) VERSCHLOSSEN IST.	12
ABBILDUNG 2-16: PRINZIPSCHALTBILD DER SENSORBESCHALTUNG	14
ABBILDUNG 2-17: NI cDAQ 9172 GEHÄUSE MIT EINGESETZTEN MESSMODULEN SOWIE ADAPTER DES REFERENZSENSORS	14
ABBILDUNG 2-18: AUFNAHME ZUR BEFESTIGUNG AN DER PUMPENHALTERUNG	14
ABBILDUNG 2-19: STARTBILDSCHIRM DER MESSSOFTWARE	15
ABBILDUNG 2-20: PARAMETEREINSTELLUNG DER MESSSOFTWARE, DARGESTELLT SIND DIE STANDARDWERTE.	16
ABBILDUNG 2-21: SCHEMA DES BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL ÜBER FLÜSSIGKEITSSÄULE“ INKLUSIVE DER DRUCKSENSOREN VOR (DS1) BZW. NACH DEM KATHETER (DS2)	17
ABBILDUNG 2-22: SCHEMA DES BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL ÜBER LUFTSÄULE UND EVAKUIERUNG ÜBER DEN PUMPKOPF“ INKLUSIVE DER DRUCKSENSOREN VOR (DS1) BZW. NACH DEM KATHETER (DS2)	18
ABBILDUNG 2-23: SCHEMA DES BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MITTELS LUFTSÄULE UND VOREVAKUIERTEN VIALS“ INKLUSIVE DES DRUCKSENSORS VOR DEM KATHETER (DS1) BZW. IM VIAL (DS2)	19
ABBILDUNG 2-24: EIGENS ANGEFERTIGTE KONNEKTIERUNGSKANÜLEN FÜR DEN KATHETER	20

ABBILDUNG 2-25: SCHEMA DES BETRIEBSMODUS „EVAKUIERUNG ÜBER EINE VAKUUMPUMPE“ INKLUSIVE DES DRUCKSENSORS VOR DEM KATHETER (DS1) BZW. DES REFERENZSENSORS IM UNTERDRUCKZWEIG DER VAKUUMPUMPE	21
ABBILDUNG 2-26: MESSAUFBAU ZUR MESSUNG DER KALIBRATIONSKURVEN	22
ABBILDUNG 2-27: SCHEMA DES MESSAUFBAUS ZUR MESSUNG DER KALIBRATIONSKURVEN	22
ABBILDUNG 2-28: PLATZIEREN DER SETZKANÜLEN (STERICAN® 0,9x70MM, B.BRAUN, DEUTSCHLAND). DURCH DIESE KANÜLEN WURDEN SPÄTER DIE DOFM KATHETER IN DIE HAUT IMPLANTIERT	25
ABBILDUNG 2-29: FERTIG IMPLANTIERTE DOFM KATHETER. DIE EIN- UND AUSTRITTSSTELLEN WURDEN MIT CYANACRYLAT VERKLEBT.	25
ABBILDUNG 2-30: FERTIG AUFGEBAUTES VERSUCHSETUP. DIE PUMPEN SOWIE DIE MESSHARDWARE SIND OBERHALB DES VERSUCHSTIERES ANGEBRACHT.	25
ABBILDUNG 3-1: KALIBRATIONSKURVE DES MEASUREMENT SPECIALITIES 1630 DRUCKSENSORS	29
ABBILDUNG 3-2: REGRESSIONSANALYSE: HYSTERESE DES MITTELWERTES VON 8 DRUCKSENSOREN	30
ABBILDUNG 3-3: DRIFTMESSUNG ÜBER EINE VERSUCHSLÄNGE VON 12 STUNDEN. DIE 10 MINUTEN AUFWÄRMPHASE SIND BERÜCKSICHTIGT. DIE DÜNNEN FARBIGEN LINIEN STELLEN DIE EINZELNEN SENSOREN, DIE DICKE SCHWARZE LINIE DEN MITTLEREN ABSOLUTEN FEHLER (MAD) DER SENSOREN DAR	31
ABBILDUNG 3-4: REGRESSIONSANALYSE - TEMPERATUREINFLUSS AUF DIE DRUCKSENSOREN	32
ABBILDUNG 3-5: DIFFERENZDRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL FLÜSSIGKEITSSÄULE“ MIT PERFEKTER KATHETERPERFORMANCE	33
ABBILDUNG 3-6: DIFFERENZDRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL FLÜSSIGKEITSSÄULE“ MIT GUTER KATHETERPERFORMANCE	34
ABBILDUNG 3-7: DIFFERENZDRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL FLÜSSIGKEITSSÄULE“ MIT SCHLECHTER KATHETERPERFORMANCE	35
ABBILDUNG 3-8: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL FLÜSSIGKEITSSÄULE“ MIT SEHR SCHLECHTER KATHETERPERFORMANCE	36
ABBILDUNG 3-9: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL ÜBER VOREVAKUIERTE VIALS“ MIT GUTER KATHETERPERFORMANCE	37
ABBILDUNG 3-10: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL ÜBER VOREVAKUIERTE VIALS“ MIT SCHLECHTER KATHETERPERFORMANCE	38
ABBILDUNG 3-11: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“ MIT GUTER KATHETERPERFORMANCE	39
ABBILDUNG 3-12: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“ MIT SCHLECHTER KATHETERPERFORMANCE	40
ABBILDUNG 4-1: AUS DEM KATHETER ENTFERNT OKKLUSION	48
ABBILDUNG 7-1: DIFFERENZDRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL FLÜSSIGKEITSSÄULE“	57
ABBILDUNG 7-2: DIFFERENZDRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL FLÜSSIGKEITSSÄULE“	58
ABBILDUNG 7-3: DIFFERENZDRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL FLÜSSIGKEITSSÄULE“	58
ABBILDUNG 7-4: DIFFERENZDRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL FLÜSSIGKEITSSÄULE“	59
ABBILDUNG 7-5: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL FLÜSSIGKEITSSÄULE“	60
ABBILDUNG 7-6: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL FLÜSSIGKEITSSÄULE“	60
ABBILDUNG 7-7: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL FLÜSSIGKEITSSÄULE“	61

ABBILDUNG 7-47: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“	81
ABBILDUNG 7-48: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“	82
ABBILDUNG 7-49: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“	82
ABBILDUNG 7-50: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“	83
ABBILDUNG 7-51: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“	83
ABBILDUNG 7-52: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“	84
ABBILDUNG 7-53: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“	84
ABBILDUNG 7-54: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“	85
ABBILDUNG 7-55: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“	85
ABBILDUNG 7-56: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“	86
ABBILDUNG 7-57: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“	86
ABBILDUNG 7-58: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“	87
ABBILDUNG 7-59: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“	87
ABBILDUNG 7-60: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“	88
ABBILDUNG 7-61: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“	88
ABBILDUNG 7-62: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“	89
ABBILDUNG 7-63: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“	89
ABBILDUNG 7-64: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“	90
ABBILDUNG 7-65: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“	90
ABBILDUNG 7-66: DRUCKMESSUNG BEI BETRIEBSMODUS „PUSH/PULL MIT VAKUUMPUMPE“	91

Tabellenverzeichnis

TABELLE 2-1: AUSZUG AUS DEN TECHNISCHEN DATEN DER UNTERSCHIEDLICHEN SENSOREN, DIE DRUCKBEREICHE WURDEN VON MMHG IN KPA UMGERECHNET _____	9
TABELLE 2-2: AUSZUG AUS DEN TECHNISCHEN DATEN DES DRUCKSENSORS 1630 ZUM TEMPERATUREINFLUSS _____	23
TABELLE 2-3: AUSZUG AUS DEN TECHNISCHEN DATEN DES DRUCKSENSORS 1630 ZUM TEMPERATUREINFLUSS _____	24
TABELLE 3-1: PARAMETER DER DRIFTMESSUNG _____	31
TABELLE 3-2: ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNG DES TEMPERATUREINFLUSSES BEI EINEM TEMPERATURUNTERSCHIED VON +17°C_	32
TABELLE 3-3: EXEMPLARISCHER VERGLEICH VON KATHETERPERFORMANCE, DRUCK UND FLUSSRATE (N=1) _____	41
TABELLE 3-4: ÜBERSICHT ÜBER DIE VERWENDETEN KATHETERTYPEN SOWIE DIE ZUGEHÖRIGE ERFOLGSRATE _____	42
TABELLE 4-1: DRIFTVERGLEICH: DATENBLATT VS. IN-VITRO VERSUCH VS. IN-VIVO VERSUCH _____	45