

Medizinische Kunststoffe in der Kardioteknik

ZUSAMMENFASSUNG

Medizinische Kunststoffe sind übliche technische Industriewerkstoffe. Sie werden für Einsatzgebiete in der Medizin in reiner Form unter Reinraumbedingungen zum Medizinprodukt verarbeitet. Vorteile von Kunststoffen liegen insbesondere in ihrer Elastizität, leichten Verarbeitbarkeit und geringen Dichte. Nachteilig sind die geringere mechanische Festigkeit und die zeitabhängige Degradation neben der möglicherweise in der In-situ-Anwendung austretenden Additive sowie die eingeschränkte Sterilisierbarkeit aufgrund geringerer thermischer Stabilität. Der Begriff des medizinischen Kunststoffes zielt vor allem auf Biokompatibilität als Eigenschaft ab. Dabei sollte ein medizinischer Kunststoff insbesondere bioresistent und bioverträglich sein. Er muss im direkten und indirekten Kontakt mit dem menschlichen Organismus verträglich sein. Medizinische Kunststoffe sind resistent gegenüber dem humanbiologischen Material und anderen medizinischen Medien. Weiterhin ist eine chemische Resistenz notwendig, da Kunststoffe im medizinischen Bereich u. a. mit Desinfektionsmitteln und Säuren in Kontakt stehen. Darüber hinaus können medizinische Kunststoffe auch antimikrobielle Eigenschaften aufweisen. Durch die Zugabe von Additiven werden Kunststoffe hinsichtlich ihrer medizinischen Anforderungen optimiert.

Wichtige Vertreter im Anwendungsbereich extrakorporaler Systeme sind Polycarbonat, Polypropylen, Polyurethan, Polyvinylchlorid und Silikon. Komponenten in der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) aus Kunststoffen sind unter anderem Oxygenatoren, Wärmetauscher, Filter, Reservoirs, Konnektoren, Kanülen, Verbindungsschläuche.

Da es den einen perfekten Kunststoff nicht gibt, sind Kompromisse bei der Werkstoffgestaltung häufig unumgänglich. Beispielsweise zeichnen sich besonders verträgliche Werkstoffe meistens durch geringe mechanische Festigkeit aus. Die Europäische Kommission und die FDA empfehlen medizinische Materialien zu verwenden, die ohne relevante Nachteile für den Patienten anwendbar sind. Bei

EKZ-Schlauchsystemen kann z. B. die Weichmachermigration ins Blut durch die Wahl geeigneter Ersatzstoffe, wie z. B. Tri-(2-ethylhexyl)trimellitat (TEHTM, TOTM), deutlich reduziert werden. Daher scheint PVC mit dem Additiv TOTM während der EKZ das geringste toxische Risiko auf den Organismus zu haben. Wie die tunica intima im menschlichen Organismus, versprechen neue Konzepte wie Verbundwerkstoffe (Composite-Werkstoffe) oder oberflächenmodifizierte Werkstoffe eine besser Verträglichkeit von Kunststoffen.

SCHLÜSSELWÖRTER

Medizinische Kunststoffe, extrakorporale Zirkulation, Additive, Toxizität

ABSTRACT

Medical plastics are common technical industrial materials that are processed into medical products for medical applications under clean room conditions to ensure the strictest purity. The main advantages of plastics are their elasticity, ease of processing and low density. Disadvantages include lower mechanical strength and time-dependent degradation, in addition to the potential exuding of adjuvants in in-situ application and limited sterilizability due to lower thermal stability. The term "medical plastic" primarily denotes biocompatibility as a characteristic. A medical plastic should in particular be bioresistant and biocompatible, especially in direct and indirect contact with the human organism. Medical plastics are resistant to human biological material and other medical media. Chemical resistance is also essential when plastics come into contact with disinfectants and acids, as in a medical setting. In addition, medical plastics may have antimicrobial properties. Additives to plastics allow their optimization in order to meet specific medical requirements.

Polycarbonate, polypropylene, polyurethane, polyvinyl chloride and silicone are key materials used in the application area of extracorporeal systems. Extracorporeal circulation components made of plastics include oxygenators, heat exchangers, filters, reservoirs, connectors, cannulas, tubing, and more.

There is no such thing as "the" perfect plastic, so compromises are often unavoidable in material design. For example, highly biocompatible materials are usually characterized by a low mechanical strength. The European Commission and the FDA recommend that medical materials used should have no relevant disadvantages for the patient. In extracorporeal circulation tubing systems, for example, plasticizer migration into the blood can be significantly reduced by selecting suitable substitutes such as tri-(2-ethylhexyl)trimellitate (TEHTM, TOTM). Accordingly, PVC with the additive TOTM seems to have the least toxic risk on the organism. Like the tunica intima in the human organism, new concepts for composite materials and surface-modified materials promise improved compatibility for plastics.

KEYWORDS

Medical plastics, extracorporeal circulation, additives, toxicity

EINFÜHRUNG IN MEDIZINISCHE KUNSTSTOFFE

Im vergangenen Jahrhundert bestanden orthopädische und chirurgische Implantate aus metallischen Werkstoffen. Frankel implantierte 1894 erstmals Kunststoff in einen Menschen.

In den 1930er Jahren gewannen Kunststoffe rapide an Bedeutung. 1938 wurde Polymethylmethacrylat (PMMA), 1948 Polyethylen (PE), 1955 Silikon (SI) und 1959 Polytetrafluorethylen (PTFE) erstmals implantiert. Cooley setzte 1981 das erste Kunstherz aus Polyurethan (PUR) klinisch ein [1]. Die extrakorporale Zirkulation (EKZ) ist seit circa 50 Jahren in der klinischen Routine. Anfangs waren es Polyethylen (PE) und Teflon (PTFE). Erste Permeabilitätsstudien 1952 führten zu Austauschflächen von bis zu 15 m² zur Deckung des Sauerstoffbedarfs eines erwachsenen Patienten. Hierbei wurde festgestellt, dass der CO₂-Transport nicht ausreichend war. Dieser stellte den limitierenden Faktor dieser Polymere dar, da die hydrophoben Polymere im Vergleich zur Alveolarmembran eines Menschen eine geringe CO₂-Permeabilität aufwiesen.

Diese Erkenntnisse führten zum Einsatz von Silikonelastomeren. Inzwischen werden gaspermeable Hohlfasern und mikroporöse Membranen bzw. mikroporöse Kapillarmembranen aus Polypropylen (PP) verwendet. Die Schlauchverbindungen bestehen meist aus Polyvinylchlorid (PVC). Bei einzelnen Teilen von Herzunterstützungssystemen, vor allem im Kinder- und Säuglingsbereich, bestehen die Pumpmembranen aus PUR.

Nur wenige Kunststoffe wurden speziell für den Einsatz in der extrakorporalen Zirkulation entwickelt. Die meisten der hier verwendeten Kunststoffe sind übliche technische Industriewerkstoffe, die für die Einsatzgebiete in der Medizin in gereinigter Form unter Reinraumbedingungen zum Medizinprodukt verarbeitet werden. Optimierte wurden diese oft durch die Zugabe von Additiven, um den speziellen technischen und medizinischen Anforderungen zu genügen. Die Vorteile von Kunststoffen liegen in deren Elastizität, leichten Verarbeitbarkeit, geringen Dichte und, wenn gewünscht, Transparenz. Nachteilig sind die geringere mechanische Festigkeit und zeitabhängige Degradation, neben der möglicherweise in der In-situ-Anwendung austretenden Additive sowie in der eingeschränkten Sterilisierbarkeit aufgrund geringerer thermischer Stabilität. Wichtige Vertreter im Anwendungsbereich extrakorporaler Systeme sind Polycarbonat, Polypropylen, Polyurethane, Polyvinylchlorid und Silikon.

Polyvinylchlorid

Polyvinylchlorid (PVC) gehört zu den Thermoplasten und wird durch Polymerisation hergestellt. 2016 wurden weltweit 42 Millionen Tonnen verbraucht. Das entspricht 16 % aller verwendeten Kunststoffe mit steigender Tendenz und ist somit die meist gehandelte Kunststoffsorte. PVC ist ein vielseitig einsetzbares Polymer, das aufgrund seiner guten Materialeigenschaften häufig im medizinischen Bereich Anwendung findet. Durch Zusätze lässt sich PVC gut verarbeiten. Möglichkeiten wie Extrudieren, Spritzgießen, Blasformen, Sintern oder Pressen lässt PVC beliebig formbar machen. PVC zeichnet sich durch eine glasklare Transparenz, glatte Oberfläche, gute Knickbeständigkeit, gut untersuchte physiologische Eigenschaften, eine einfache Weiterverarbeitung (Verklebung, Verschweißen, Bedruckung) und geringe Produktionskosten aus. Darüber hinaus ist die Gassterilisation von PVC-Produkten möglich, wenn beachtet wird, dass PVC

durch Ethylenoxid-Sterilisieren eine Volumenschumpfung erfährt. Dampfsterilisation von PVC ist ebenfalls möglich, während PVC für trockene Hitzebehandlungen (> 135 °C) sowie Strahlensterilisation nicht geeignet ist [2].

Mit Hilfe von sogenannten Weichmachern erhält PVC die nötigen Eigenschaften für medizinische Anwendungen. Einsatzgebiete sind unter anderem Schläuche für das EKZ-System, Dialyseverfahren, extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), Infusionsleitungen, Transfusionsbeutel, Beatmungsschläuche, Ernährungs sonden usw. PVC und insbesondere Weich-PVC unterscheiden sich von anderen Polymerwerkstoffen vornehmlich dadurch, dass es einen hohen Anteil an sogenannten Weichmachern enthält, die zum Erlangen der gewünschten Flexibilität unabdingbar sind. In Abhängigkeit vom Weichmachergehalt verändert sich auch die Shore-Härte* des Kunststoffes. Der Gehalt der Weichmacher in PVC liegt in der Regel im Bereich von bis 50 % des Gesamtgewichts [3]. Um medizinische Schläuche besonders flexibel zu machen, werden bis zu 80 % des Gewichts mit Additiven versetzt. Es gilt zu beachten, dass die Weichmacher im PVC nicht chemisch gebunden vorliegen und ungehindert aus dem Material migrieren können. Dieses kann sich sowohl auf die Beständigkeit des Materials und seiner Eigenschaften auswirken, als auch auf das biologische Material, das mit dem PVC im Kontakt steht. (siehe dazu Kapitel „Migration von Additiven“).

Wie für andere PVC-Anwendungen war auch im medizinischen Bereich der Phthalsäurediester [(Phthalat) Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP, DOP)] lange Zeit der Standard-Weichmacher. Aufgrund der Hinweise auf bedeutende toxische Effekte von DEHP wurde dieser Stoff in den letzten 15 Jahren zum Teil regulativ beschränkt und in weiteren Anwendungsbe reichen durch Ersatzstoffe teilweise oder vollständig ersetzt, wobei Medizinprodukte in diese Restriktionen weitgehend nicht einbezogen wurden. Gleichwohl werden seit einiger Zeit auch für Medizinprodukte

** Die nach Albert Ferdinand Shore benannte Shore-Härte ist die direkte Beziehung zwischen der Eindringtiefe eines Prüfstempels in den Kunststoff und gilt als das Maß für den Widerstand, den der zu testende Werkstoff dem Prüfstempel nach DIN 53505 entgegen setzt. Die Shore-Härte 0 Shore (weich = kein Widerstand) entspricht einer Eindringtiefe von 2,5 mm und die Shore-Härte 100 Shore (hart = sehr hoher Widerstand) entspricht einer Eindringtiefe von 0 mm. Bei der Ermittlung der Materialeigenschaften spielt die Anwendungstemperatur eine entscheidende Rolle.*

Der Weichmacher DEHP wurde als fortpflanzungsfördernd eingestuft und ist als besorgniserregender Stoff im Anhang XIV der REACH-Verordnung aufgeführt. DEHP ist ein Diester aus Phthalat säure und racemischem 2-Ethylhexanol (Molekularformel: C₂₄H₃₈O₄) [10, 11]. Bei der Entsorgung von medizinischem und nicht medizinischem PVC werden genau wie bei der Produktion Dioxine gebildet, die bei ihrer Freisetzung giftig sind und karzinogen wirken können.

verschiedene Ersatzstoffe für DEHP angeboten und eingesetzt. Zum Teil handelt es sich um homologe Phthalat säurediester mit längeren Alkoholgruppen, wie Di-isononylphthalat (DINP) und Di-isodecylphthalat (DIDP). Eine andere Ersatzstrategie besteht in der Verwendung des Di-(2-ethylhexyl)terephthalates (DEHT), bei dem es sich um ein Stellungs isomer zum DEHP handelt. Ein besonders häufig verwendeter DEHP-Ersatzstoff im Medizinprodukte-Bereich ist das Di-iso-nonyl-cyclohexan-1,2-dicarboxylat (DINCH), das sich vom DEHP zum einen durch die längeren Estergruppen sowie durch einen nicht-aromatischen Grundkörper unterscheidet. Von großer Bedeutung ist auch der DEHP-Ersatzstoff Tri-(2-ethylhexyl)trimellitat (TEHTM, TOTM). Die zur Herstellung von TOTM benötigte Ausgangs carboxylsäure unterscheidet sich von DEHP nur durch eine zusätzliche Carboxylgruppe am C4-Atom (Molekularformel: C₃₃H₅₄O₆). Bei TOTM handelt es sich um ein alternatives, speziell für Medizinprodukte entwickeltes Additiv [4–10].

Polyurethan

Polyurethane (PUR) stellen eine Gruppe von Polymeren dar, die aus einer großen Anzahl möglicher Ausgangsstoffe durch Polyaddition synthetisiert werden. Thermoplaste, Elastomere oder Duroplaste gehören zu dieser Gruppe. Erfunden wurde es bereits 1937 von Otto Bayer, der das Ziel verfolgte, künstliche Fasern herzustellen. Seit 1965 kommt PUR in verschiedenen klinischen Gebieten zum Einsatz. Polyurethane gehören zu der Klasse der Polymere mit ausgezeichneter Bio- und Hä-

mokompatibilität. Es ist bekannt, dass sie gute mechanische Eigenschaften besitzen, jedoch zu Abbauprozessen in lebenden Organismen neigen [11]. Block-Co-Polymere aus steifen Polyurethan- und weichen Polyether-Segmenten finden als medizinisches PUR Anwendung. Weichsegmente bestehen aus Polyester-Blöcken für bessere mechanische Eigenschaften bei dem Nachteil des schnelleren biologischen Abbaus. Polycarbonat-Blöcke haben eine ausgezeichnete Biostabilität, weshalb sie für Implantate empfohlen werden. Hartsegmente bestehen aus aliphatischen Polyurethan-Blöcken, die eine hohe Flexibilität aufweisen.

Was die mechanischen Eigenschaften betrifft, zeigt PUR ähnliche Knickbeständigkeit und Transparenz wie PVC. Von der Weiterverarbeitbarkeit sind sowohl Verklebungen, Verschweißen und Bedruckung möglich. Bei der Fertigung ist allerdings das Handling auf automatischen Konfektionsanlagen problematisch. Bezüglich der Medikamentenverträglichkeit ist PUR dem PVC überlegen. Migration von Rezepturbestandteilen aus PUR findet nicht statt. PUR zeigt die beste Häkompatibilität aller Polymere und findet speziell auf kardiovaskulärem Gebiet Anwendung. Probleme gab es im Bereich der Herzschrittmacher-Elektrodenisolierung mit der Hypothese des „environmental stress cracking“ [12]. Allerdings führt der höhere Aufwand bei der Fertigung von PUR-Produkten auch dazu, dass sie ein relativ teurer PVC-Ersatz sind, der oft nur in hochpreisigen Medizinprodukten wie Pumpmembranen in VADs, im Totalherzersatz (TAH), als Patchmaterial, bei Langzeitkathetern, Dialysemembranen und Herzschrittmacherelektroden-Ummantelung seine Einsatzgebiete findet.

Polycarbonat

Polycarbonat (PC) gehört in die Gruppe der Thermoplaste und wird durch Polykondensation z. B. aus Bisphenol A und Phosgen hergestellt. Es zeichnet sich durch hohe Formbeständigkeit in der Wärme und geringe Wasseraufnahme aus. Es ist glasklar mit leicht gelblicher Eigenfarbe und gilt als physiologisch unbedenklich. Es wird daher in der Medizin für Gehäuseteile und Behälter eingesetzt. PC ist bedingt chemikalienbeständig, so dass es beim Einsatz von Sprühdesinfektion zu Spannungsrisen kommen kann. PC ist für Gas- und Dampfsterilisation geeignet [2] und wird eingesetzt für Oxygenator-Gehäuse, Blutpumpen, Linsen, Konnektoren, Kontrollventile, Filter und Druckmessdorn.

Polysiloxane

Anfang des 20. Jahrhunderts synthetisierte der Chemiker F. S. Kipling viele nicht natürliche Silizium-Kohlenstoff-Verbindungen. Die Makromolekülketten der Polysiloxane sind aus Siloxan-Einheiten aus Silizium- (Si) und Sauerstoffatomen aufgebaut (Siloxan = $-\text{Si}-\text{O}-$). Am bekanntesten ist Polydimethylsiloxan (PDMS; Silikon). Hierbei bestehen die beiden Restgruppen aus Methylgruppen ($-\text{CH}_3$). Sie finden in der Medizintechnik in gering vernetzter Form als Silikongel in Brustimplantaten oder stärker vernetzter Form als Silikonelastomere als Prothesenhüllen Anwendung. Lineare PDMS-Ketten dienen als Silikonflüssigkeiten oder Öle. Silikonöle höchster Reinheit werden als Glaskörperersatz im Auge eingesetzt und gelten als häkompatibel und verträglich mit Weichgewebe [13].

Durch Zusatz von Füllstoffen (z. B. SiO_2) lassen sich die mechanischen Eigenschaften verbessern; die Blutverträglichkeit wird jedoch dadurch schlechter. Silikon kann als Implantat quellen, es kann zur Lipidabsorption aus dem Blut kommen, was z. B. bei Fingergelenkprothesen zu Problemen führen kann. Silikon hat aber sehr viele Vorteile zu bieten, was ein breites Einsatzfeld generiert. Es setzt keine Antioxidantien und Weichmacher frei. Silikon zeichnet sich darüber hinaus durch sehr gute Biokompatibilität sowie sehr gute elastische Eigenschaften aus. Seine hohe Beständigkeit gegen Säuren, Laugen und Oxidation (nahezu inert) bei einer Temperaturbeständigkeit von $-70\text{ }^\circ\text{C}$ bis $+250\text{ }^\circ\text{C}$, sind weitere positive Eigenschaften. Durch ihre starke molekulare Bindung und konstanten mechanischen Eigenschaften sind Silikone, speziell als Pumpensegmente, im EKZ-System im Einsatz (Spezielle Pumpqualitäten; SIK 8806, SIK 8128). Für spezielle Anwendungen sind dünne Wandstärken bis 0,2 mm möglich. Langzeitimplantate aus Silikon wie z. B. Wunddrainagen können eine Liegedauer im menschlichen Körper > 29 Tage haben. Um ihre Lage zu kontrollieren, werden sie mit Röntgenkontraststreifen ausgestattet. Dichte SI-Membranen auf einer mikroporösen Stützplatte haben eine hohe Gaspermeabilität und sind bei hervorragender Biokompatibilität sehr gut als Oxygenator für die Langzeitperfusion geeignet. Nachteilig ist ihre aufwendige Herstellung, so dass sie im Vergleich zu PP-Membranen teurer sind. Haupteinsatzgebiet sind Pumpenschläuche, Saugerschläuche, Drainageschläuche, Katheter, Thorax-, Abdomen- und Nierendrainagen.

Polyolefine

(Polypropylen und Polyethylen)

Polyolefine ist ein Sammelbegriff für Kunststoffe, die Polyethylen (PE) und Polypropylen (PP) enthalten. Sie werden aus Öl und Naturgas erzeugt. Chemisch handelt es sich um Alkene (Olefine). Für den EKZ-Einsatz hat z. B. LivaNova (Mirandola, Italien) für Polyolefin-Schläuche die CE-Zulassung. Sie können als Alternative für Schlauchsysteme der EKZ verwendet werden und kommen ohne Weichmacher aus [9, 14–18]. Sie sind durchsichtig, über einen weiten Temperaturbereich flexibel, haben eine hohe Säurefestigkeit und weisen nur eine geringe Medikamentenaufnahme auf. In Rollerpumpen zeigen sie gute Klemmeigenschaften und weisen keine Knickprobleme und keinen Abrieb auf. Polypropylen (PP) gehört wie Polyethylen (PE) in die Gruppe der Polyolefine, wobei PE der mit am meisten eingesetzte Thermoplast ist. Ihre Herstellung erfolgt durch Polymerisation. Polyolefine gelten als physiologisch unbedenklich und biokompatibel, mit guter Gewebeverträglichkeit. PP und PE werden als Referenzwerkstoffe für Häkompatibilitätstests untersucht [19]. Das hydrophobe PP wird nicht vom Plasma benetzt, so dass die Porenstruktur der mikroporösen Hohlfasern während der Operation trocken und somit hochdurchlässig für Sauerstoff und Kohlendioxid bleibt. PP-Membranen sind einfach und kostengünstig zu fertigen, können aber nach längerer Anwendung zur Plasmaleckage führen. Daher werden PP-Membranen in Oxygenatoren nur für 6 Stunden zugelassen. Anders sind Membranen aus Polymethylpenten. Diese weisen bei vergleichbar gutem Gastransfer weniger Plasmaleckage auf. Zulassungen von bis zu 29 Tagen sind für diese Produkte möglich. Die Sterilisation von PP wird mit Dampf oder mit Ethylenoxid durchgeführt. Während PE als gut beständig gegenüber ionisierten Strahlen gilt, ist PP hierfür eher ungeeignet. Dagegen ist PE nicht für die Dampfsterilisation geeignet. PP wird z. B. bei Oxygenatormembranen, Wärmetauschern, Herzklappenprothesen, Nahtmaterial und Blutfiltern eingesetzt. PE findet seinen Einsatz in der Endoprothetik z. B. für tribologische Prothesen, als Knochenersatzwerkstoff, Osteosynthese-Schienen sowie bei Spritzen, Schläuchen und als Behälter für Infusionslösungen.

Weitere medizinische Kunststoffe

Auch weitere Kunststoffe finden im Bereich der Medizin bzw. Medizintechnik Einsatz. Nennenswert ist hiervon das

Polytetrafluorethylen (PTFE, z. B. Teflon oder expandiertes PTFE wie Gore-Tex), das für künstlichen Gefäßersatz, Gehörknöchelchen und Harnleiterprothesen eingesetzt wird.

Eine weitere interessante Gruppe stellen die Polyamide (PA) dar. Diese kommen in Aufbau und Eigenschaften den natürlichen Eiweißen am nächsten. Diese Ähnlichkeit mag die Gewebeverträglichkeit fördern, es wurde aber auch beobachtet, dass sie die Biodegradation beschleunigen können. Polyamide nehmen aber leider relativ hohe Mengen an Wasser auf. Nylon als chirurgisches Nahtmaterial ist seit über 50 Jahren im Einsatz. Polyester (Polyglycolid, Polylactid, Polydioxanon) als resorbierbares Nahtmaterial wird genauso eingesetzt wie Polyethylenterephthalat (PETP) für Gefäßprothesen, Nahtlinge bei Herzklappenprothesen und als Bänderersatz (Dacron). Polyacetal oder Polyoxymethylen (POM) finden bei Gelenk- und Herzklappenprothesen Anwendung (Delrin). Polymethylmethacrylat (PMMA) wird als Knochenzement in der Endoprotetik, als Knochenfüllstoff, bei Kontaktlinsen, implantierbaren Linsen, Hornhautprothesen, Zahnersatz und Zahnfüllungen angewendet. Polysulfon (PSU) wird bei medizinischen Flaschen, Containern und als Osteosynthesematerial eingesetzt. Als Dialysemembran findet PSU ebenso wie Polyacrylnitril (PAN) Anwendung.

WECHSELWIRKUNGEN ZWISCHEN WERKSTOFF UND BLUT

Biokompatibilität

Die Auswahl eines geeigneten Werkstoffs stellt ein großes Problem in der biomedizinischen Anwendung dar. Der Werkstoff muss biokompatibel und in der physiologischen Umgebung funktionstüchtig sein. Fremdkörper, wozu alle Werkstoffe gehören, die mit Blut oder Körperflüssigkeiten in Verbindung stehen, lösen eine Reaktion im Organismus aus. Ein biokompatibler Werkstoff darf den Organismus nicht schädigen und darf nicht durch die Einwirkung des biologischen Milieus geschädigt werden. Seine Eigenschaften und die Art sowie Dauer des Einsatzes bestimmen die Biokompatibilität. Werkstoffe, die Körperkontakt haben, dürfen keine toxische, allergische, entzündliche oder gar karzinogene Wirkung haben. Für den EKZ-Kreislauf spielt die Blutverträglichkeit – Hämokompatibilität (siehe nachfolgender Absatz) – eine Hauptrolle. Viele Materialunverträglichkeiten zeigen sich erst bei längerem klinischen Einsatz. Beispiele aus

der Vergangenheit waren unter anderem Amalgam als Zahnfüllstoff, Nickelallergien, Versagen von Herzschrittmacher-Elektrodenisolationen aus PUR oder Brustimplantate aus Silikon. Im vorliegenden Anwendungsgebiet der extrakorporalen Zirkulation müssen unterschiedliche Systeme nach ihrer spezifischen Eigenschaftsanforderung miteinander kombiniert werden. Unterschiedliche Anforderungen an den Einsatz erfordern verschiedene Kunststofftypen. Bei dem Oxygenator liegt der Fokus auf dem Gasaustausch, das Pumpensegment muss genügend Rückstellkraft aufweisen und der Hämofilter dient als Nierenersatz. Somit kommt das zirkulierende Blut mit einer Vielzahl unterschiedlicher Kunststoffe und Fremdoberflächen in Berührung. Im Gegensatz zu Implantaten ist die Einsatzdauer einer EKZ beschränkt, die Kontaktflächen für das Blut aber verhältnismäßig groß. Ein EKZ-System für den Einsatz bei Erwachsenen hat eine Fremdoberfläche zwischen 3 bis 4 m².

Während ein Werkstoff durch Modifikationen und kompakte Bauform immer hämokompatibler wird, können Faktoren wie z. B. Schlauchabrieb zu Problemen führen. Sterilisierbarkeit, Re-Sterilisierbarkeit sowie das verwendete Sterilisationsverfahren (Restethylenoxid bei der EtO-Sterilisation, unerwünschte Polymermodifikation infolge der Plasmasterilisation) können Biokompatibilität und Funktionstüchtigkeit der Systeme beeinflussen [20].

Hämokompatibilität

Als erste Reaktion des Blutes auf Fremdoberflächen wird die Proteinadsorption genannt. Die Blutproteine können reversibel oder irreversibel adsorbieren oder degenerieren. Eine derartige Beladung verändert zunächst die originalen Oberflächeneigenschaften und kann später zu thrombogenen Oberflächen führen. Diskutiert wird, ob eine Albumin-Adsorption die Hämokompatibilität positiv beeinflusst im Vergleich zur Adsorption von Fibrinogen oder γ -Globulin. Blut reagiert auf jeden Fremdkontakt mit Aktivierung der Gerinnungskaskade. Der Fremdkontakt z. B. auf EKZ-Schläuchen wirkt auf das Blut wie eine Gefäßverletzung, die Gerinnungskaskade setzt ein, um die Verletzung zu beheben. Thrombozyten haften sich an und bilden Agglomerate. Diese verändern ihre Struktur und setzen dabei Inhaltsstoffe frei, um die Blutgerinnung zu aktivieren. Kommt es zur Verklumpung, medizinisch als Thromben bezeichnet, können Thrombosen und Embolien Patienten und Medizinprodukte

stark schädigen. Dies kann beim Menschen tödlich sein und bei Medizinprodukten zum Totalausfall führen. Der Kontakt des Blutes mit medizinischen Werkstoffen kann eine Aktivierung des Komplementsystems verursachen [21]. Eine weitere Komplikation ist die Blutschädigung in Form von Hämolyse. Man unterscheidet zwischen werkstoffinduzierter und strömungsbedingter Hämolyse. Letztere tritt insbesondere während der Durchströmung von Engstellen in extrakorporalen Systemen auf [22–25]. Zu möglichen Langzeitkomplikationen zählt auch die Kalzifizierung der Oberflächen. Hierbei versprödet die abgelagerte Calciumphosphatschicht das Implantat und kann dann zu dessen Versagen führen [23].

Beschichtungen

Die Modifikation von medizinischem PVC in Form von Oberflächenveredelungen dient zur Verbesserung der Hämokompatibilität von medizinischen Einmalprodukten. Aktuell sind unterschiedlichste Arten von Oberflächenbeschichtungen für die EKZ erhältlich, die die Biokompatibilität des PVC verbessern sollen. Sie bilden eine Schicht zwischen der Oberfläche des PVC-Schlauches und dem Blut, um den direkten Kontakt zu verhindern [26–31]. So entsteht eine inerte Schicht zwischen der PVC-Matrix und dem Blut, um den direkten Kontakt von Blut zum Fremdmaterial (PVC) zu verhindern. Idealerweise imitiert sie die tunica intima und signalisiert dem Blut, „alles OK, kein Grund den PVC-Schlauch als Fremdmaterial zu sehen und abwehrend zu reagieren“. Inflammation, Gerinnungs- und Komplementaktivierung sowie die Absorbierung von Medikamenten sollen dadurch verhindert bzw. verringert werden. Lange Zeit galt Heparin als die ideale Oberflächenveredelung. Hierzu sind weit über 100 Verfahren bekannt. Bei allen Verfahren der Oberflächenveredelung stellt sich die Frage nach der Wirkungsdauer und ob diese Wirkung auch nach Sterilisation noch gegeben ist [19].

Migration von Additiven

Wie bereits erwähnt, enthält Weich-PVC einen erheblichen Anteil an Weichmachern, die nicht chemisch im Polymer gebunden sind, und somit aus dem Kunststoff in das biologische Medium, welches mit dem PVC in Kontakt tritt, migrieren können. Die Migration ist dabei vor allem von dem Gehalt des Weichmachers im PVC, von der chemischen Struktur des Weichmachers sowie von den Löseeigenschaften des Mediums abhängig. Hinsichtlich der

chemischen Struktur gilt, je kompakter der Weichmacher aufgebaut ist, umso leichter kann er im Polymer wandern.

Das Molekylvolumen nimmt in folgender Reihe zu: DEHP < DINP < DINCH \approx DIDP < DEHT \ll TOTM (TEHTM)

Demzufolge sollte in der gleichen Reihenfolge die Migration verlangsamt vorliegen. In einer vergleichenden Studie zur Weichmachermigration aus EKZ-Systemen wurde eine um den Faktor 350 geringere Migration von TEHTM im Vergleich zum DEHP gefunden [32]. Darüber hinaus ist der Übergang der Weichmacher von Kunststoffoberflächen insbesondere bei wässrigen biologischen Medien von der Wasserlöslichkeit und dem Wasser-Oktanol-Verteilungskoeffizienten (K_{ow}) abhängig. K_{ow} ist ein dimensionsloser Verteilungskoeffizient, zwischen Lipophilie (Fettlöslichkeit) und Hydrophilie (Wasserlöslichkeit) einer Substanz. Ist der $K_{ow} > 1$, ist der Weichmacher eher fettlöslich und < 1 mehr wasserlöslich. Hinsichtlich dieser physikalischen Eigenschaften ähneln sich DEHP, DETP und TOTM sehr, während DINCH und DINP eine geringere Hydrophilie aufweisen.

Bei der Migration von Weichmachern und anderen Additiven ist allerdings auch die Art der Beschichtung des PVC-Materials von Bedeutung. Die im Blutplasma enthaltenen Lipide wirken als Lösungsvermittler für Phthalate wie DEHP. Auf der Suche nach Alternativen werden verschiedene Strategien verfolgt. PVC mit alternativen Additiven, Verbundkunststoffen sowie Veredelung der Kunststoffoberflächen mittels verschiedenster Beschichtungen. Eine Untersuchung zur Migration der Additive DEHP und TOTM aus unbeschichteten medizinischen PVC-Schläuchen konnte signifikante Unterschiede bei der Migration der Additive ins Blut bei einer Ph.y.s.i.o Beschichtung (LivaNova, Italien) zeigen [32]. Demzufolge dürfte TOTM zu Recht in der Liste der Alternativzusätze für PVC-Weichmachung „Additives for Plastic and Coating“ geführt werden [33]. Bedeutend dürfte hierfür sein, dass DEHP ein geringes Molekulargewicht, (391 Da), Volumen und eine geringere Größe als TOTM (547 Da) aufweist [34–37]. Auch andere Studien zeigen, dass TOTM während der Behandlung in geringerem Maße aus der PVC-Matrix in Blut migriert [3, 38]. Hildebrand et al. konnten 2005 nachweisen, dass die Carmeda-Beschichtung (Medtronic, USA) die Migration von Phthalaten (DEHP) reduzieren kann [39]. Andere Studien zeigen bei der Ph.i.s.i.o- Beschichtung gegentei-

lige Ergebnisse [40, 41]. TEHTM als Aditiv im PVC-Schlauch führt zu geringerer Trombozytenschädigung bei verringerter Migration. Bezogen auf die Thrombozytenschädigung haben TEHTM-Schläuche (z. B. NoDop-Schlauch, Raumedic, Deutschland) in etwa gleich gute Eigenschaften wie Polyurethan bei erheblich günstigerem Herstellungspreis [19, 42]. Anders als bei EKZ-Schlauchsystemen gibt es zum Lagern von EK wenige Alternativen zu DEHP-haltigen PVC-Lagerbeuteln. Münch et al. konnten nachweisen, dass die Lagerzeit einen direkten Einfluss auf den DEHP-Gehalt im EK hat. Durch das Waschen von EK mittels maschineller Autotransfusion (MAT) konnte dieser wirksam verringert werden und so zu einer geringeren DEHP-Belastung der Patienten beitragen [43].

ANFORDERUNGEN AN MEDIZINISCHE KUNSTSTOFFE AUS TOXIKOLOGISCHER SICHT

In der Herzchirurgie wird bei den meisten Operationsverfahren eine EKZ verwendet. Diese führt Patientenblut außerhalb des Körpers durch PVC-Schlauchsysteme sowie eine künstliche Lunge (Oxygenator). Dadurch können Patienten ohne gesundheitliche Schäden zu erlangen, am offenen, stillgestellten Herzen operiert werden. Mit Additiven in Form von Phthalaten versetzte PVC-Schlauchsysteme sind in der EKZ State of the art. Phthalate gehen keine chemische Bindung mit dem PVC ein, daher besteht die Möglichkeit, dass diese aus der PVC-Matrix in die Umgebung bzw. in das umgebende Medium (Blut, Körperflüssigkeiten) migrieren. In den letzten zwei Jahrzehnten traten ernste Bedenken hinsichtlich der reproduktionstoxischen Risiken durch Phthalate auf [32, 44, 45].

DEHP könnte die Geschlechtsdifferenzierung beim Fötus beeinflussen und Krankheiten wie das Hoden-Dysgenesie-Syndrom bei Männern hervorrufen. Bei Frauen war die Häufigkeit spontaner Fehlgeburten erhöht und die Schwangerschaftsrate verringert [33, 46, 47]. Die bisher vorliegenden Toxizitätsstudien weisen darauf hin, dass alternative Weichmacher, wie z. B. TOTM ein deutlich geringeres reproduktionstoxisches Potenzial als DEHP aufweist [33, 38, 48]. Gleichwohl findet PVC mit DEHP, trotz bekannter Probleme, weiterhin Verwendung in medizinischem Einmalmaterial. Die Europäische Union (EU) regelt die Verwendung von Phthalaten in der Richtlinie EG 1907/2006 und der Aktualisierung EU 2015/326 [49]. Aufgrund

der toxikologischen Wechselwirkungen im menschlichen Körper sind diese kennzeichnungspflichtig nach der Richtlinie 67/548/EWG [50]. Da DEHP in der Medizin in Ausnahmefällen zugelassen ist, wird es trotz bekannter Alternativen oft unter finanziellen Gesichtspunkten angewendet.

Grenzwerte für Additive

Um das potenzielle Risiko für den Menschen zu beurteilen, wurden toxikologisch begründete Grenzwerte ermittelt. Hierbei wurden u. a. Werte festgelegt, bis zu denen keine negativen Effekte (No Observed Adverse Effect Level = NOAEL) nachgewiesen werden konnten, bzw. ab denen erste schädliche Effekte (Lowest Observed Adverse Effect Level = LOAEL) beobachtet wurden [51]. Aus diesen Werten kann ein Grenzwert für die akzeptable tägliche Aufnahmemenge (Acceptable bzw. Tolerable Daily Intake = ADI bzw. TDI) abgeleitet werden, bei der nach aktuellem Kenntnisstand keine gesundheitlichen Schäden zu erwarten sind. Die Grenzwerte für die tägliche Aufnahme wurden von der Europäischen Kommission in Zusammenarbeit mit der European Food Safety Authority (EFSA), der European Medicines Evaluation Agency (EMA), dem European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) und der European Chemicals Agency (ECHA) herausgegeben. Für DEHP liegt der NOAEL-Wert für Entwicklungstoxizität bei 4,8 mg/kg/d. Daraus errechnet sich ein TDI von 48 μ g/kg/d, der auf 50 μ g/kg/d aufgerundet wurde. Als mögliche Alternative wurde TOTM bereits 1994 unter der Ref.-Nr. 94800 im Synoptic Document Nr. 7 in der Liste der Additives for Plastic and Coating aufgeführt. Ein aktuelles Update des Scientific Committee for Consumer Safty (SCCS) empfiehlt TOTM als Alternative; zur Bewertung wurden jedoch nur Studien, die die orale Aufnahme untersucht hatten, herangezogen. Für TOTM wurde ein NOAEL von 100 mg/kg/d ermittelt. Daher ergibt sich hier ein TDI von 1 mg/kg/d für TOTM, was dem 20-fachen des Wertes von DEHP entspricht [48].

„Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift sei.“

Paracelsus, In: Septem Defensiones 1538. Werke Bd. 2, Darmstadt 1965, S. 510

Der von der Europäischen Kommission ermittelte Grenzwert für DEHP wird in der Herzchirurgie bereits bei kurzen Eingriffen um ein Vielfaches überschritten [33, 48]. Für einen Säugling mit 5 kg bedeutet dies bei längeren Eingriffen (z. B. ECMO, ECLS) eine 390-fache Überschreitung des TDI. Bei TOTM würden bei gleichen Prozeduren nur 10 % des TDI ausgeschöpft. Bei herzchirurgischen Kurzeingriffen, wie z. B. einem VSD-Verschluss, würde TOTM das 0,02-fache versus DEHP das 78-fache des TDI erreichen [40, 41]. Sollte das gleiche Kind zusätzlich 100 ml 7 Tage altes EK bekommen, würde sich die TDI-Überschreitung um das weitere 540-fache erhöhen [43].

FAZIT

Es hat sich herausgestellt, dass die Anforderungen an Funktionalität und Funktionstüchtigkeit über den gewünschten Zeitraum und Biokompatibilität nur durch Kompromisse erfüllt werden können. Besonders verträgliche Werkstoffe zeichnen sich meistens durch geringe mechanische Festigkeiten aus. Wie die tunica intima im menschlichen Organismus, versprechen neue Konzepte der Verbundwerkstoffe (Composite-Werkstoffe) oder oberflächenmodifizierter Werkstoffe eine bessere Verträglichkeit von Kunststoffen bei ihrer medizinischen Anwendung. Die Europäische Kommission und die FDA empfehlen, bis zum Erscheinen entsprechender Arbeiten auf Materialien aus der List of Additive umzustellen, falls dies ohne relevante Nachteile für den Patienten möglich ist [33, 52]. Beim medizinischen PVC für EKZ-Systeme verspricht TEHTM/TOTM eine sehr empfehlenswerte Alternative für das bedenkliche DEHP zu sein.

LITERATUR

- [1] Glasmacher B: *Werkstoffkunde*. In: Tschaut RJ [Hg], *Extrakorporale Zirkulation in der Theorie und Praxis*, 2005, Papst science Publishers; 245
- [2] Kühlein G: *Polymere Werkstoffe*. In: Lauterbach G [Hg], *Handbuch der Kardiotechnik*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1996: 60–80
- [3] Bernard L et al.: *Migrability of PVC plasticizers from medical devices into a simulant of infused solutions*. *Int J Pharm*, 2015; 485(1–2): 341–347
- [4] Braun JM, Sathyanarayana S, Hauser R: *Phthalate exposure and children's health*. *Curr Opin Pediatr*, 2013; 25(2): 247–254
- [5] Calafat AM et al.: *Exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate among premature neonates in a neonatal intensive care unit*. *Pediatrics* 2004; 113(5): e429–434

Abkürzungsverzeichnis

ADI	Acceptable Daily Intake (akzeptable tägliche Zufuhr)
DEHP, DOP	Di(2-ethylhexyl)-phthalat
DEHT	Di(2-ethylhexyl)-terephthalat
DIDP	Di-iso-decylphthalat
DINCH	Diisononyl-1,2-cyclohexanedicarbonsäureester
DINP	Di-iso-nonylphthalat
DOTP	Dioctyl-terephthalat
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ECHA	European Chemicals Agency
ECLS	Extracorporeal Life Support
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
EFSA	European Food Safety Authority
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
EMEA	European Medicines Evaluation Agency
EtO	Ethylenoxid
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
HLM	Herz-Lungen-Maschine
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
MAT	Maschinelle Autotransfusion
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
PAN	Polyacrylnitril
PA	Polyamid
PC	Polycarbonat
PDMS	Silikon
PETP	Polyethylenterephthalat
PE	Polyethylen
PMMA	Polymethylmethacrylat
POM	Polyacetal oder Polyoxymethylen
PP	Polypropylen
PSU	Polysulfon
PTFE	Polytetrafluorethylen/Teflon
PUR	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid
SCCS	Scientific Committee for Consumer Safety
Si	Silizium
TDI	Tolerable Daily Intake (tolerable tägliche Zufuhr)
TOTM, TEHTM	Tri-(2-ethylhexyl)trimellitat
VAD	Ventricular Assist Device

- [6] Ha SW, Wintermantel E, Maier G: *Medizintechnik – Life Science Engineering*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 2008: 1761
- [7] Koltzenburg S, Maskos M, Nuyken O, Polymere: *Synthese, Eigenschaften und Anwendung*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2014: 610
- [8] Lemm W: *The Reference Materials of the European Communities; Results of Hemocompatibility Tests*. Springer 1992
- [9] *PlasticsEurope*. Polyolefine 2006. Available from: <http://www.plasticseurope.org/what-is-plastic/types-of-plastics-11148/polyolefins.aspx>.
- [10] Gimeno P et al.: Identification and quantification of 14 phthalates and 5 non-phthalate plasticizers in PVC medical devices by GC-MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2014; 949–950: 99–108
- [11] Gostev AA, Laktionov PP, Karpenko AA, [Modern polyurethanes in cardiovascular surgery]. *Angiol Sosud Khir*, 2018; 24(1): 29–38
- [12] Carson RJ, Edwards A, Szycher M: Resistance to biodegradative stress cracking in microporous vascular access grafts. *J Biomater Appl*, 1996; 11(2): 121–134
- [13] Wintermantel E, Ha S: *Medizintechnik mit biokompatiblen Werkstoffen und Verfahren*, 2002, Springer-Verlag Berlin Heidelberg
- [14] Kucklick TR, Swick J, Wehman T: *The Medical Device R&D Handbook*. CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton 2006: 339
- [15] Münch F: *Erfahrungsbericht: Neues PVC- und weichmacherfreies Schlauchsystem*. Universitätsklinikum Erlangen: Mantua 2007
- [16] Crangle A: Polyolefine fibres – Industrial and medical applications. In: Ugboe SCO [Hg]: *Woodhead Publishing in Textiles*. Woodhead Publishing, Cambridge 2009: 424
- [17] NIIR-Board: Opportunities for pvc replacement in medical solution containers. In: *The Complete Book on Medical Plastics*. Asia Pacific Business Press, Delhi 2006; 193–197
- [18] Kim YK, The use of polyolefins in industrial and medical applications. In: Ugboe SCO [Hg]: *Woodhead Publishing in Textiles*. Woodhead Publishing Ltd., Cambridge 2009: 144–147
- [19] Lemm W: A new in vitro thrombogenicity test for medical tubes. *J Biomater Sci Polym Ed*, 1991. 2(1): 15–23
- [20] Glasmacher B, Deiwick M: Kalzifizierung biologischer Herzklappenprothesen. In: Ha S, Wintermantel E [Hg]: *Biokompatible Werkstoffe und Bauweisen*. Springer-Verlag, Berlin 2002: 571–584
- [21] Kopp R, Mottaghy K and Kirschfink M: Mechanism of complement activation during extracorporeal blood-biomaterial interaction: effects of heparin coated and uncoated surfaces. *Asaio j*, 2002; 48(6): 598–605
- [22] Yu H et al.: A Review of Hemolysis Prediction Models for Computational Fluid Dynamics. *Artif Organs*, 2017. 41(7): 603–621
- [23] Klaus S et al.: In vitro blood damage by high shear flow: human versus porcine blood. *Int J Artif Organs*, 2002. 25(4): 306–312
- [24] Klaus S. et al.: Investigation of flow and material induced hemolysis with a Couette type high shear system. *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik*, 2001. 32(12): p. 922–925
- [25] Herbertson LH et al.: Multilaboratory study of flow-induced hemolysis using the FDA benchmark nozzle model. *Artif Organs*, 2015. 39(3): 237–248
- [26] Urban K, Redford D, Larson DF, Insulin binding to the cardiopulmonary bypass biomaterials. *Perfusion*, 2007; 22(3): 207–210
- [27] Harig F et al.: Phosphorylcholinecoated cardiopulmonary bypass in paediatric cardiac surgery improves biocompatibility: reduced contact activation and endothelin-1 release. *Critical Care*, 2001
- [28] Medtronic-Inc, Carmeda Bioactive Surface. Minneapolis 2006
- [29] Medtronic-Inc, Trillium. Minneapolis 2011
- [30] Terumo-Cardiovascular-Group: *Xcoating Surface Coating*. 2015; available from: http://www.terumo-cvs.com/doc/861103_Xcoating-Brochure_JUN2015_FINAL_lowRes.pdf.
- [31] Vertellus-Specialities-Inc: *Phosphorylcholin Technology*. Hampshire 2011
- [32] Eckert E et al.: Comparative study on the migration of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and tri-2-ethylhexyl trimellitate (TOTM) into blood from PVC tubing material of a heart-lung machine. *Chemosphere*, 2016. 145: 10–16
- [33] European-Commission: *The Safety of Medical Devices Containing DEHP-Plasticized PVC or other Plasticizers on Neonates and other Groups Possibly at Risk*; available from (10.10.2017): https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_047.pdf
- [34] ChemSpider. DEHP. 2015; available from: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.21106505.html?rid=a519613d-8106-4334-9590-2e1d0e1ba1d2>
- [35] ChemSpider. TEHTM. 2015; available from: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.17681.html>
- [36] Raumedic AG, noDOP: *Die bessere Alternative*. Raumedic AG: Helbrechts 2007
- [37] Rehau-AG+Co, noDOP: *Literatur zum Thema*. Rehau
- [38] Bui TT et al.: Human exposure, hazard and risk of alternative plasticizers to phthalate esters. *Sci Total Environ*, 2016. 541: 451–467
- [39] Hildenbrand, SL et al.: PVC-plasticizer DEHP in medical products: do thin coatings really reduce DEHP leaching into blood? *Perfusion* 2005. 20(6): 351–357
- [40] A. Klapproth, S.M, Göen T, Eckert E, Schäffer TE, Cesnjevar R, Münch F: Migration of additives (DEHP & TOTM) from Ph.i.s.i.o.-coated PVC materials in medical devices *Kardiotechnik*, 2017; 1
- [41] Münch F et al.: Effect of phospholipid coating on the migration of plasticizers from PVC tubes. *Chemosphere*, 2018; 202: 742–749
- [42] Kühlein G: Blut- und Biokompatibilität von Schlauchsystemen in der Herzchirurgie. *Kardiotechnik* 1987. 10(3): 130–133
- [43] Münch F et al.: Reduction of exposure to plasticizers in stored red blood cell units. *Perfusion* 2019: 267659119851403
- [44] Green R et al.: Use of Di(2-ethylhexyl) Phthalate-Containing Medical Products and Urinary Levels of Mono(2-ethylhexyl) Phthalate in Neonatal Intensive Care Unit Infants. *Environmental Health Perspectives* 2005; 113(9): 1222–5
- [45] Sampson J, de Korte D: DEHP-plasticized PVC: relevance to blood services. *Transfus Med* 2011; 21(2): 73–83
- [46] *PlasticsEurope*. Association of Plastics Manufacturers 2006
- [47] Shelby MD, NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). NTP CERHR MON 2006(18): v, vii-7, II-iii-xiii passim
- [48] Testai E et al.: *The safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk (2015 update)*. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 76: 209–210
- [49] European-Commission: *Commission Regulation (EU) 2015/326 of 2 March 2015 amending Annex XVII to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament*. 2015 10.10.2017; available from: <http://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2015/326/oj>
- [50] *Europäisches-Parlament: Richtlinie 67/548/EWG des Rates*. 2009: Brüssel
- [51] ATSDR, A.-f.-T.-S.-a.-D.-R.: *Glossary of Terms*. U.S. Department of Health & Human Services: Buford Hwy NE Atlanta 2016
- [52] Administration U.S.F.D. FDA Public Health Notification: *PVC Devices Containing the Plasticizer DEHP*. 2002, 10.10.2017; Available from: <http://www.statcorpmedical.com/avactis-images/u/06-09%20FDA%20Public%20Health%20Notification-%20PVC%20Devices%20Containing%20the%20Plasticizer%20DEHP.pdf>

INTERESSENKONFLIKTE

Die Autoren haben keine Interessenkonflikte angegeben.

Frank Münch ECCP, MCT
 Fachbereichsleiter Perfusion,
 Kinderherzchirurgie
 Universitätsklinikum Erlangen;
 FAU Erlangen-Nürnberg
 Loschgstrasse 15
 91054 Erlangen
 Tel.: 09131 / 85 34014
 Fax: 09131 / 85 34024
 E-Mail: frank.muench@uk-erlangen.de