

Sonderheft Medizintechnik

Hinrich Habeck Vorwort	Seite 3	Christian Stark, Felix Fiedler, Stefan Müller Optische Konzentrationsbestimmung von Laktat in Blutplasma mittels NIR-Spektroskopie	Seite 41
Henrik Botterweck, Stefan Fischer Der BioMedTec Wissenschaftscampus Lübeck - mehr als Bio, Med und Tec?	Seite 4	Benjamin Weber, Bodo Nestler Kalibration von Pulsoxymetern durch direkte Spektralmodulation	Seite 45
Christian Buj, Jens Horstmann, Ralf Brinkmann Kontaktfreie Photoakustische Tomographie	Seite 7	Matthias Weber, Klaas Bente, Anselm v. Gladiß, Matthias Graeser, Thorsten M. Buzug Magnetische Partikelbildgebung mit einer feldfreien Linie	Seite 50
Felix Fiedler, Christian Stark, Stefan Müller Magnetophorese zur Trennung der Blutbestandteile für die optische Bestimmung von Laktat	Seite 10	Christian Bollmeyer, Martin Mackenberg, Hartmut Gehring, Horst Hellbrück Entwicklung einer kompakten Sensorplattform für den prototypischen Einsatz in der Medizintechnik	Seite 53
Jens Hagenah, Michael Scharfschwerdt, Achim Schweikard Von Herzchirurgie und Support Vector Maschinen: Wie ein lernender Algorithmus helfen kann, Herzklappenprothesen zu individualisieren	Seite 14	Jürgen Grein, Mathias Beyerlein Ophthalmotechnologie in der Biomedizintechnik – „Sehen“ meets „Technik“	Seite 58
Stephan Klein, Lutz Wünsch, Sean Luenz, Hala El-Shaffey, Franziska Hainer Eine neue Repositionshilfe für die Kinderchirurgie	Seite 19	Bodo Nestler Horizontenerweiterung: Ein Forschungssemester am Technion in Haifa	Seite 60
Tobias Klepsch, Henrik Botterweck Gefäß-Gewebe-Transport von Wirkstoffen beschichteter Implantate: Modellierung der Transportvorgänge	Seite 22	Stephan Klein, Farina Steinert, Wen-Huang Wang, Stefanie Wichmann, Heike Wachenhausen, Folker Spitzenberger, Rolf Granow Online-Lehre für die Medizintechnik im Bereich Regulatory Affairs	Seite 63
Jan Krieger, Christian Damiani, Christian Hübner, Stephan Klein Gefäß-Gewebe-Transport von Wirkstoffen beschichteter Implantate: Phänomenologische Modellierung	Seite 26	Jürgen Tchorz, Markus Kallinger Der Studiengang Hörakustik an der FH Lübeck	Seite 66
Lars Kreuzburg, Vit Dolezal, Christian Hübner Dynamik nanoskaliger Partikel an Gefäßwänden	Seite 30	Silke Venker, Thorsten M. Buzug, Stephan Klein Der gemeinsame internationale Master-Studiengang Biomedical Engineering in Lübeck	Seite 69
Roma Kusche, Steffen Kaufmann, Ankit Malhotra, Paula Klimach, Martin Ryschka Wearable zur Langzeitbestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit	Seite 34	Ullrich Wenkebach Kurz zurücklehnen und dann weiter... vorgestellt von Henning Schwarz Neuerscheinungen	Seite 71 Seite 74
Benjamin Redmer, Bodo Nestler Optische Messung von Hämoglobinderivaten in nicht-hämolyisiertem humanem Vollblut	Seite 38	Impressum	Seite 78



20. Jahrgang - März 2017

ISSN: 1618-5528

impulse

Aus Forschung und Lehre



FACH
HOCHSCHULE
LÜBECK

University of Applied Sciences

www.fh-luebeck.de

VORWORT

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

Norddeutschland verfügt über eine ausgesprochen leistungsstarke Life Science – Industrie, die für zahlreiche medizinische Fragestellungen innovative und zukunftsfähige Lösungen entwickelt und anbietet. Viele dieser Entwicklungen sind das Ergebnis von Kooperationen der Unternehmen untereinander und/ oder mit Hochschulen und Forschungseinrichtungen, denn die Komplexität der Fragestellungen und Lösungsmöglichkeiten nimmt zu, sodass das Agieren in Verbänden, Netzwerken und Clustern oft einen entscheidenden Vorteil bietet.

Die Fachhochschule Lübeck spielt für das Cluster Life Science Nord eine zentrale Rolle, da sie gemeinsam mit anderen Lübecker Einrichtungen wie der Universität, den Fraunhofer-Einrichtungen und Unternehmen in beispielhafter Weise diesen Gedanken lebt und umsetzt. Das Ergebnis ist der BioMedTec – Wissenschaftscampus. Dieser interdisziplinäre Zusammenschluss bringt die Expertise aus verschiedenen Fachgebieten wie Medizin, Ingenieurwissenschaften, Informatik, Medizintechnik und Biowissenschaften zusammen und ermöglicht so facettenreiche und lösungsorientierte Kooperationen mit Industrieunternehmen. Der BioMedTec – Wissenschaftscampus ist aber auch Geburtsort neu gegründeter Unternehmen, die innovative Ideen zur Marktreife entwickeln. Dieser Fokus auf die Schnittstelle zwischen Wissenschaft und Unternehmen ist deckungsgleich mit der Zielsetzung von Life Science Nord und trägt erheblich zu Wertschöpfung in Norddeutschland bei.

Ein starker Industriezweig ist ohne gut ausgebildete Menschen nicht denkbar. Und auch hier ist die Fachhochschule Lübeck im Verbund des BioMedTec - Wissenschaftscampus ein wichtiger Faktor. Das vielfältige Angebot der biomedizinischen Studiengänge hat internationale Anziehungskraft und gewährleistet einen exzellenten Ausbildungsstand. Zudem bietet

die Fachhochschule mit ihrem Tochterunternehmen oncampus passgenaue eLearning – Module an, die zur Qualifizierung und Weiterbildung von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in Unternehmen genutzt werden.

Life Science Nord ist mit der Fachhochschule Lübeck und dem BioMedTec - Wissenschaftscampus in regem Austausch und in unterschiedlichen Kooperationen eng vernetzt. Dies reicht von der Unterstützung und Zusammenarbeit bei bedeutenden Veranstaltungen wie der „Annual Conference“ der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik, die vom 16.-18. September 2015 in Lübeck stattfand, bis zur gemeinsamen Entwicklung neuer Weiterbildungsangebote, wie es aktuell im vom Land Schleswig – Holstein und der EU geförderten Projekt „QUALIFIT“ geschieht.

Ich freue mich auf die Fortsetzung dieser Partnerschaft und wünsche Ihnen bei der Lektüre spannende Einblicke und Impulse!



Dr. Hinrich Habeck
Geschäftsführer der Life Science Nord Management GmbH
Hamburg

DER BIOMEDTEC WISSENSCHAFTSCAMPUS LÜBECK - MEHR ALS BIO, MED UND TEC?

HENRIK BOTTERWECK, STEFAN FISCHER

Viel wird in Lübeck, Schleswig-Holstein und (Nord)Deutschland diskutiert über den BioMedTec Campus, manches erhofft und das eine oder andere befürchtet – aber was steckt eigentlich hinter dem Namen, welche Ziele, welche Wirklichkeit und vor allem welche Menschen? Ist ‚BioMecTec‘ ein bloßes Papier mit Unterschriften, eine Sammlung mehr oder weniger ausgereifter Ideen, ein Marketingkonzept, eine (Lobby-)Gruppe von Aktivisten, oder eben doch ein wachsender Organismus, ein lebendiges – gar lebendes – Netzwerk? Auch unsere eigene Anschauung des BioMedTec Wissenschaftscampus ist von manchen teils widersprüchlichen Sichtweisen geprägt. Wir wollen versuchen, den Campus in diesem Artikel aus verschiedenen Blickrichtungen und nicht nur mit einer Brille zu betrachten.

Zur Geschichte der Idee: Lübeck hat sich in den letzten dreißig Jahren zu einem – auf einigen Gebieten – führenden Standort der Medizintechnik in Deutschland und Nordeuropa entwickelt. Stark in der Wissenschaft ist dabei die Universität zu Lübeck, während die Fachhochschule Motor der Erforschung und Umsetzung von Techniken in Geräte und Lösungen ist. Idealerweise greifen beide frei von Spiel wie Zahnräder als Teile der Transferkette von der Idee zur Anwendung ineinander. Und um das Bild zu vervollständigen: die Kraft kann dabei in beide Richtungen übertragen werden, die Kommunikation vom Hochschulwissenschaftler zum Industriepraktiker laufen oder umgekehrt. So jedenfalls die Idee...

Die Organisation des Wissenschaftscampus hat nun zwei Wurzeln. Im engeren, medizintechnischen Sinn kann ein Ursprung in der erfolgreichen Kooperation *TANDEM* (Technology and Engineering in Medicine) von Fachhochschule und Universität gesehen werden. Das 2009 gegründete gemeinsame Kompetenzzentrum beider Hochschulen für Medizintechnik bündelt die anwendungspraktischen Ansätze der FH mit der klinisch-wissenschaftlichen Expertise der Universität. Im namensgebenden, mit EFRE-Mitteln geförderten Gründungsprojekt wurden zehn Promotionsvorhaben im Verbund („Tandem“) jeweils eines Universitäts- und eines Fachhochschullehrenden durchgeführt. Ziel ist die nachhaltige Etablierung innovativer Transferstrukturen. Aus diesem Grund wurde die Geschäftsstelle als gemeinsame GmbH der beiden Hochschulen zunächst unter dem Namen ‚Medisert‘ (Medical Services and Technologies) gegründet. Später übernahm sie auch die Geschäftsführung des gesamten BioMedTec Wissenschaftscampus und wurde folgerichtig in diesem Jahr in die BioMedTec Management GmbH umfirmiert.

Die zweite Wurzel des Wissenschaftscampus liegt im Erfolg Lübecks in der Ausschreibung als *Stadt der Wissenschaft* für das Jahr 2012. Dies gab einen letzten Anstoß, sodass sich im Januar des Jahres die forschenden Institutionen auf dem Gebiet um die beiden Hochschulen und den sich zügig entwickelnden Hochschulstadtteil mit seiner Infrastruktur zum Wohnen, für Ausgründungen und Partnerunternehmen zum BioMedTec Wissenschaftscampus Lübeck verbanden. Gründungsmitglieder waren neben der Universität zu Lübeck und der Fachhochschule Lübeck das Forschungszentrum Borstel (Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften), die Fraunhofer-Einrichtung für Marine Biotechnologie EMB, die Fraunhofer Projektgruppe für Bildregistrierung MEVIS des Fraunhofer Instituts für Bildgestützte Medizin, die EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG und die Möller-Wedel GmbH. Weitere Mitglieder und kooptierte Partner wurden die Industrie- und Handelskammer zu Lübeck (IHK), das Medizinische Laserzentrum Lübeck, die Firma Olympus Surgical Technologies Europe, das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, das Technikzentrum Lübeck, die oncampus-GmbH, die FHL Forschungs-GmbH, die FHL Projekt GmbH, das Forum für Medizintechnik e. V., die UniTransferklinik GmbH, die Wirtschaftsförderung und Technologietransfer Schleswig-Holstein GmbH, die HotSwap Deutschland GmbH sowie die BioMedTec Management GmbH selbst.

Das Erreichen einer kritischen Masse von Partnern, Projekten und Kompetenzen sowie intensive Arbeit kombiniert mit erfolgreichen Marketingmaßnahmen, führte zur Akquisition weiterer Drittmittelprojekte. Davon soll als nur ein Beispiel die Einrichtung des Forschungskollegs LUMEN zum Thema Kreislauf und Gefäße genannt werden. Dieses Forschungskolleg wurde in einer sehr kompetitiven BMBF-Ausschreibung gewonnen und bindet neben den beiden Hochschulen auch in jedem der mittlerweile zwölf Forschungsprojekte je eine/n Industriemotor/in und eine/n Mediziner/in als Anwender/in mit ein. Innerhalb von TANDEM kooperieren inzwischen über 20 Institute, Labore und Kliniken von Universität, Fachhochschule und UK SH mit der Wirtschaft, um der Bedeutung der Branche Rechnung zu tragen. Die Kombination von theoretischer Tiefe, Erfahrung in der Anwendung und klinischem Knowhow wird durch zahlreiche Veranstaltungen abgerundet, die in diesen Jahren veranstaltet wurden (Konferenzen, Tagungen, Workshops, Weiterbildungen) (Webseite: www.bio-med-tec.de/veranstaltungen.html).



Abbildung 1. BioMedTec Wissenschaftscampus aus der Vogelperspektive

Aber auch das außerordentlich große Angebot an Studiengängen trägt wesentlich zur Leistungsfähigkeit des BioMedTec Wissenschaftscampus bei. Von den Grundlagen über die Anwendungen bis hin zu den in der Medizintechnik wichtigen regulatorischen Fragen werden nahezu alle Aspekte adressiert. Lehrformen sind neben den klassischen Vollzeit-Präsenzstudiengängen auch berufsbegleitend zu absolvierende online-Kurse und Studiengänge. Neben den erwähnten Workshops und Konferenzen werden also vielfältige Aktivitäten zur Erschließung eines großen Fachkräftepotenzials entwickelt.

Es stellen sich nun Fragen der Organisationsform, die aber direkt zur Betrachtung der inhaltlichen Entwicklung des Campus führen. Die einheitliche Darstellung nach außen ist ein wichtiger Zweck des Verbundes; aber wie kann eine Profilierung gelingen, wenn die Vielfalt der Teilnehmer und ihrer Kernaufgaben und Arbeitsweisen beibehalten werden soll, ohne ein Abgleiten ins Ungefähre zu riskieren?

BioMedTec ist als Marke etabliert und präsent. Wesentlich ist die Rolle als Instrument der Darstellung und Vermittlung nach außen (www.bio-med-tec.de mit übersichtlichen Links in Studienangebote, Kompetenzen, Messdienstleistungen etc.). Substantiiert wird dies durch die Beförderung von

Kommunikation und Zusammenarbeit nach innen: Initiativen für neue, institutionenübergreifende Projekte und Aktivitäten gehen von der Biomedizintechnik aus und sollen das in Zukunft weiter tun. Eine Geschäftsführung soll – in Schlagworten – folgendes leisten bzw. ermöglichen:

1. Identifikation von Chancen, Entwicklungsmöglichkeiten, konkreten Projekten, die institutionenübergreifend den Campus weiterentwickeln. Das sind Forschungsk Kooperationen, gemeinsame Veranstaltungen, Dienstleistungen, Marketingmöglichkeiten u.a.
2. Zusammenführung der Akteure und Entscheidungsträger für diese Projekte – Ermöglichung und Beförderung der Kommunikation auf Arbeitsebene.
3. Begleitung in die operative Umsetzung, die in Verantwortung der jeweiligen Institutionen liegt, also projektabhängig einzeln oder bilateral durchgeführt wird. BioMedTec kann hier beratend tätig werden (Erfahrung im Ablauf ähnlicher Projekte) - konkrete Arbeit ist aber nur durch die Akquise zusätzlicher Ressourcen (Strukturmittel) aus einzelnen Projekten möglich.

Aus dem letzten Punkt erklärt sich, dass BioMedTec bisher Schwerpunkte in der Medizintechnik hatte, wo solche Ressourcen eingeworben werden konnten – dem (guten) Beispiel sollen aber andere folgen. Bedingung dafür ist, dass die Partner gemeinsam mehr erreichen können als alleine. Das ist für die gemeinsamen Kompetenzen auf den Gebieten der ‚*Technik und Wissenschaft für Leben und Gesundheit*‘ (um die Leitsprüche von Universität und Fachhochschule etwas verballhornend zusammenzufassen) sicherlich der Fall.

Konsequent folgt daraus auch, dass der BioMedTec Wissenschaftscampus als „Gesundheitscampus“ aufgefasst werden kann und in dieser Rolle die übergreifende Struktur und Leitidee für Überlegungen zur „Innovativen Hochschule“ bilden soll. Diese aktuelle Ausschreibung des Bildungs- und Forschungsministeriums ist zugeschnitten auf die Stärken der Hochschulen und des Campus: die Strukturen des Wissens- und Techniktransfers sollen in passender und ‚mutiger‘ Weise weiterentwickelt werden. Unabhängig von dieser konkreten Ausschreibung suchen wir also Projektideen zu verwirklichen, in denen die Beiträge der beiden Hochschulen und ihrer Partner zu den übergreifenden Themen jeweils ergänzend zusammenfinden – und das sind dann eben doch ‚Bio‘, ‚Med‘ und ‚Tec‘ - jedoch aufgefasst als Zielfelder des Transfers, nicht die technisch-wissenschaftlichen Arbeitsgebiete der Forschenden einschränkend! Aus diesem Grund können auch die Beiträge der Musikhochschule Lübeck zur wissenschaftlich untermauerten Nachwuchsförderung und Verankerung des Transfers in der Gesellschaft von Stadt und Region ganz neue Aspekte in die Kooperation einbringen.

Zusammenfassend zeigen die bisherigen Erfolge, dass die Partner des BioMedTec Wissenschaftscampus Lübeck den richtigen Weg eingeschlagen haben. Es liegt aber noch eine

herausfordernde Wegstrecke mit Entscheidungen an wichtigen Weggabelungen vor ihnen. Welche Fragen bewegen die externen Partner? Welche Dienstleistungen können und sollen gemeinsam angeboten werden? Welche wissenschaftlichen Themen bieten sich an? Wie kann die Kommunikation nach innen und außen in einer Weise befördert werden, dass neue Ideen entstehen – sowohl in den Köpfen der Forscher und Wissenschaftler, als auch bei den Partnern der Wirtschaft und Mitgliedern der Gesellschaft, die zusammen mit uns Lösungen von Problemen, aber auch neue Chancen entwickeln wollen? Die Leser sind eingeladen, sich selbst ein Bild zu machen und sich in die Diskussion einzubringen: alle Informationen zum BioMedTec Wissenschaftscampus sind im Internet unter www.bio-med-tec.de zu finden.

Autoren

Prof. Dr. rer. nat. Henrik Botterweck

Vize-Präsident der Fachhochschule Lübeck
(korrespondierender Autor)

Mönkhofer Weg 239
23562 Lübeck

E-Mail: botterweck@fh-luebeck.de

Prof. Dr. rer. nat. Stefan Fischer

Vize-Präsident der Universität zu Lübeck

Ratzeburger Allee 160
23562 Lübeck

E-Mail: stefan.fischer@uni-luebeck.de

KONTAKTFREIE PHOTOAKUSTISCHE TOMOGRAPHIE

CHRISTIAN BUJ, JENS HORSTMANN, RALF BRINKMANN

Einleitung

Bei der Photoakustischen Tomographie handelt es sich um ein junges bildgebendes Verfahren, das auf dem von Alexander Graham Bell 1880 erstmals beschriebenen photoakustischen Effekt beruht. Dieser beschreibt die Umwandlung von absorbierter elektromagnetischer Strahlung in akustische Energie durch die thermische Expansion des Absorbers. Die Signalamplitude korreliert direkt mit der lokal absorbierten Lichtenergie.

Als Anregungsquelle wird ein gepulster Laser verwendet. Dessen emittierte Wellenlänge wird nach den Absorptionseigenschaften der darzustellenden Strukturen in der Weise selektiert, dass es einen Absorptionsunterschied zur umgebenden Struktur gibt. Im Gewebe verteilt sich das Licht abhängig von Streuung und Absorption. Durch die Absorption der Zielstrukturen erhöht sich lokal die Temperatur, gefolgt von einem schnellen Druckanstieg. Der Absorber dehnt sich thermoelastisch aus und emittiert dabei einen Drucktransienten. Aufgrund der niedrigen Brechung und Streuung können sich die Druckwellen über lange Strecken im Gewebe ausbreiten. Dies ist ein signifikanter Vorteil im Vergleich zu rein optischen Bildgebungstechniken, deren Tiefenauflösung durch die optischen Streueigenschaften des Gewebes stärker limitiert wird.

Es wird eine Vielzahl an Methoden unterschieden, die sich ausbreitenden Druckwellen an der Gewebeoberfläche zu messen. Meist werden Druck messende Sensoren wie beispielsweise piezoelektrische Transducer, die einen mechanischen Kontakt zur Impedanzanpassung benötigen, verwendet [1]. In vielen klinischen Bereichen kann jedoch ein steriles, kontaktloses Messsystem von Vorteil sein.

Ziel dieses LUMEN-Teilprojekts ist die Darstellung der kutanen und subkutanen Gefäßarchitektur mittels der Photoakustischen Tomographie (PAT), die zur Beurteilung von Haut- und Muskeldurchblutung, bei entzündlichen Hautreaktionen sowie medikamentöser Behandlung eine entscheidende Rolle spielt. Hierbei soll ein innovativer, kontaktloser, holographischer Detektionsansatz verwendet werden.

Abbildung 1 zeigt das Messprinzip. Dabei wird ein Gewebevolumen mit einem gepulsten Anregungslaser bestrahlt, sodass die enthaltenen Blutgefäße Druckwellen emittieren. Diese führen beim Erreichen der Oberfläche zu zeitabhängigen Veränderungen der Topographie. Im Rahmen des Projekts wurde ein hochauflösendes, kontaktloses holographisches Detektionssystem erfolgreich entwickelt

[2], welches die schnelle Erfassung der sich aufgrund der photoakustischen Volumenänderung ändernden Topographie ermöglicht. Mithilfe der erhobenen Daten lassen sich in einem anschließenden Berechnungsschritt die Position und die Form der absorbierenden Struktur tomographisch rekonstruieren.

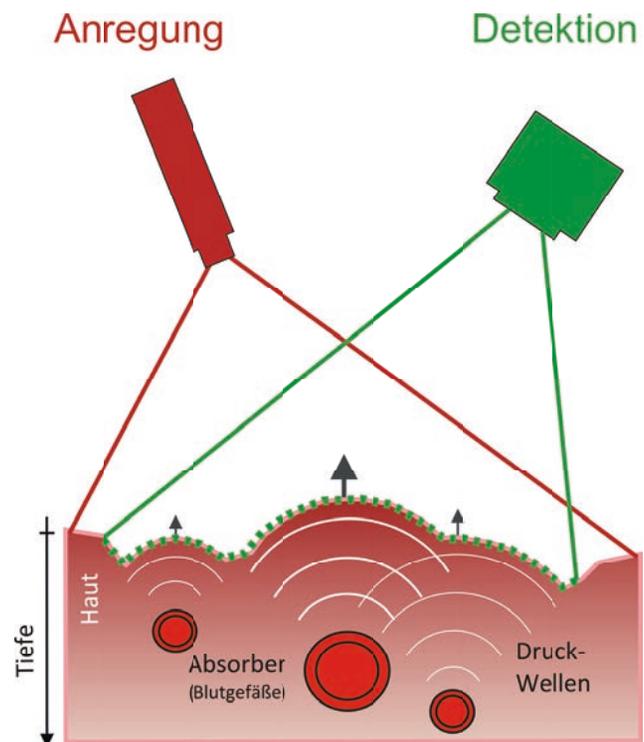


Abbildung 1. Schematische Darstellung der Anregung und Detektion zur kontaktfreien, holographischen Photoakustischen Tomographie

Material und Methoden

Zur Generierung des Drucktransienten wird ein Nd:YAG Festkörperlaser (Edgewave, BX60-2-G) mit einer Wellenlänge von 1064 nm und einer Pulsdauer von 10 ns verwendet. Das Strahlprofil hat eine Top-Hat Form mit einer Fläche von 16 mm². Die Bestrahlung liegt dabei mit 18 mJ/cm² unterhalb des Grenzwertes der maximalen, zulässigen Bestrahlung von 20 mJ/cm² [3]. Das Detektionssystem basiert auf einem modifizierten Mach-Zehnder-Interferometer und enthält zur flächigen Beleuchtung der Objektoberfläche einen Nd:YAG Festkörperlaser (Newport Spectra Physics Explorer) mit einer Wellenlänge von 532 nm und einer Pulsdauer von < 15 ns sowie eine Hochgeschwindigkeitskamera (Photron, SA3) zur Aufnahme der Interferogramme. Detektions-Laser und Hochgeschwindigkeitskamera arbeiten mit einer Repetitionsrate bzw. Bildwiederholungsfrequenz von 2 kHz. Die Datenerfassung findet auf der Grundlage des TriplePulse-Modus statt. Dabei wird

nach der Aufnahme eines Referenzbildes die relative Deformation der Objektoberfläche in Folge einer photoakustischen Anregung bestimmt. Durch Erhöhung des Zeitabstandes (im aktuellen Fall 25 ns) zwischen dem Anregungspuls und der zweiten Aufnahme wird repetitiv die Veränderung der Topographie erfasst. Auf der Basis der aufgenommenen Daten lassen sich die relativen Oberflächenänderungen mit einer lateralen Auflösung von 35 μm und einer axialen Auflösung von $< 2 \text{ nm}$ bei einer Abtastfrequenz von 40 MHz bestimmen. Die resultierende Aufnahmegeschwindigkeit erlaubt es, vorhandene Bewegungsartefakte zu kompensieren [2]. Zur dreidimensionalen tomographischen Rekonstruktion der signalgebenden Strukturen wird das Verfahren der gefilterten Rückprojektion nach Köstli [4] verwendet.

Zur Evaluierung des Detektionsverfahrens wurden Gewebephantome aus einem transparenten zwei-Komponenten-Silikon (Wacker, Elastosil RT 604 A/B) hergestellt. Zur Anpassung der optischen Eigenschaften an die der menschlichen Haut wurde dem Silikon Bariumsulfat hinzugefügt, um einen Streukoeffizient von $\mu_s = 10 \text{ cm}^{-1}$ bei einer Wellenlänge von 1024 nm zu erreichen. Mit einem Farbstoff versetztes flüssiges Silikon (Wacker, Elastosil RT 604 A) diente zur Erzeugung von absorbierenden Strukturen (Blut). Die Farbstoffkonzentration wurde zur Anpassung des Absorptionskoeffizienten variiert. In Voruntersuchungen konnten unter Verwendung eines Absorptionskoeffizienten von $\mu_a = 20 \text{ cm}^{-1}$ Signale mit einer Amplitude erzeugt werden, deren Signal-Rausch-Verhältnis für eine gute Rekonstruktion geeignet war. Zur Nachbildung von Blutgefäßen dienten Silikonschläuchen (Silastic® BioMedical Grade ETR Elastomer Q7-4750), die einen Innendurchmesser von 310 μm haben. Im vorliegenden Fall wurde ein Phantom mit zwei sich unter einem 80° Winkel kreuzenden Schläuchen gefertigt.

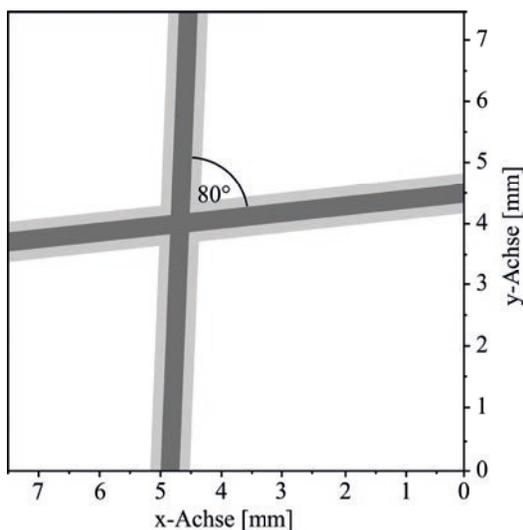


Abbildung 2. Schematische Darstellung der Schlauchanordnung im Gewebephantom. Innenvolumen: dunkelgrau, Schlauchmaterial: hellgrau.

Abbildung 2 zeigt die Schlauchanordnung, bei der der horizontal verlaufende Schlauch in einer Tiefe von 1,4 mm und der vertikal verlaufende Schlauch in einer Tiefe von 2,1 mm im Gewebephantom positioniert wurden. Zur Verifikation der Ergebnisse wurde das Phantom nach der Messung an mehreren Stellen aufgeschnitten und die Tiefenpositionen des jeweiligen Schlauches nachgemessen. Separat durchgeführte Messungen ergaben eine mittlere Schallgeschwindigkeit im Silikon von 960 $\mu\text{m}/\mu\text{s}$.

Ergebnisse und Diskussion

Abbildung 4 stellt eine Auswahl von Oberflächendeformationen des Gewebephantoms nach der photoakustischen Anregung über die Zeit dar. Nach einer μs beginnt sich die Oberfläche im Bereich des horizontal verlaufenden Absorbers zu deformieren (lokale Weißfärbung). Das Maximum der Deformation stellt sich nach 1,47 μs ein. Dies entspricht einer Tiefenlage von 1,4 mm, was mit der Position der Verifikationsmessung sehr gut übereinstimmt.

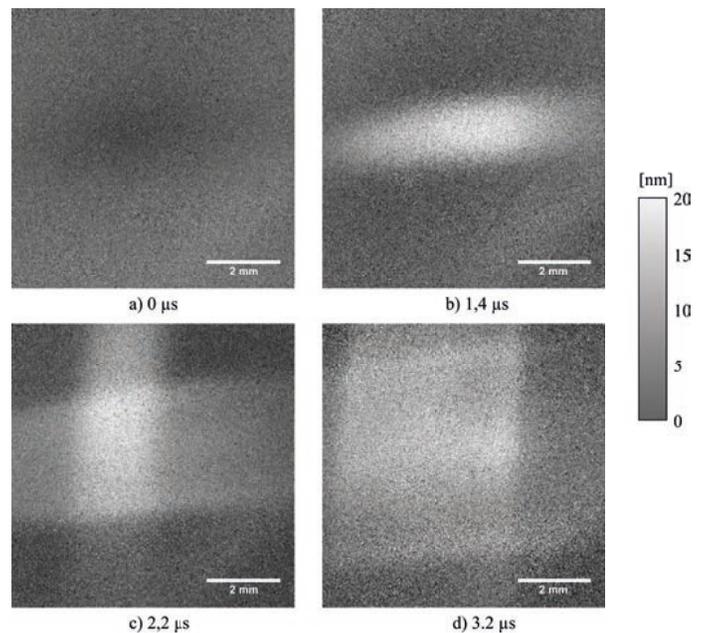


Abbildung 3. Auswahl von Oberflächendeformationsbildern zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der photoakustischen Anregung der absorbierenden Strukturen. Eine lokale Weißfärbung entspricht hier einer Veränderung der Oberfläche in Richtung des Detektors.

Nach weiteren 0,8 μs ist die maximale Oberflächendeformation des vertikal verlaufenden Absorbers sichtbar (Abbildung 3c). Dies entspricht einer Tiefe von 2,1 μm . Auch dieser Wert stimmt sehr gut mit dem der Verifikationsmessung überein. Die maximal gemessene Oberflächendeformation hatte eine Amplitude von 20 nm.

Auf der Basis dieser Oberflächendeformationsbilder werden die absorbierenden Strukturen in Position und Form im

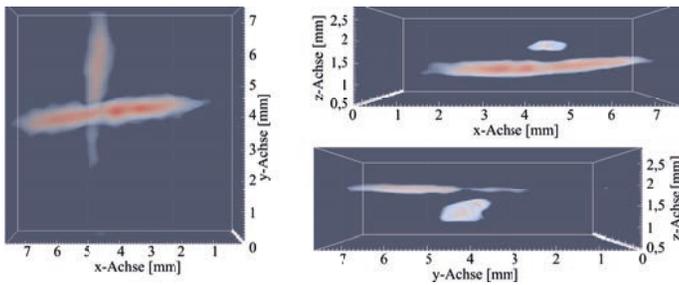


Abbildung 4. Dreidimensionale Rekonstruktion der Absorber, die aus unterschiedlichen Richtungen dargestellt werden

dreidimensionalen Raum rekonstruiert. Das Ergebnis ist in Abbildung 4 dargestellt. Sowohl die Tiefe als auch die Form der Absorber konnten gut rekonstruiert werden. Es fällt auf, dass zu den Rändern des Betrachtungsfeldes hin die rekonstruierten Strukturen verschwinden. Grund hierfür ist die verwendete Detektorgeometrie, die eine Signalakquisition lediglich aus einer ebenen Fläche erlaubt. Dies führt dazu, dass nur ein Bruchteil der emittierten Signale für die Rekonstruktion verwendet werden können.

Zusammenfassung und Ausblick

Mit den präsentierten Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass das entwickelte Messsystem sich für die kontaktlose Detektion von photoakustischen Signalen eignet. Die axiale Auflösung liegt bei $< 2 \text{ nm}$ und die laterale Auflösung bei $35 \text{ }\mu\text{m}$. Die rekonstruierte Größen und Lage der Absorber stimmen gut mit denen von Vergleichsmessungen überein. Die sehr schnelle Datenerfassung im Millisekundenbereich ermöglicht die Bildgebung von nicht anästhesierten Gewebestrukturen in vivo. Durch die Kontaktfreiheit wird beispielsweise die Integration in ein Operationsmikroskop möglich. Im Rahmen der Weiterentwicklung soll die Auflösung des Detektionsansatzes weiter verbessert werden. Des Weiteren sollen zur Validierung des Systems neue Phantome entwickelt werden, deren optische und mechanische Eigenschaft besser mit denen von menschlicher Haut übereinstimmen. Letztlich ist eine vorklinische und klinische Validierung in der folgenden Projektperiode geplant.

Danksagung

Diese Publikation ist ein Ergebnis der laufenden Forschung der Forschungsgruppe LUMEN sowie des Forschungsprojekts OptoAk vom Medizinisches Laserzentrum Lübeck GmbH, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, FKZ 13EZ1140A/B, FKZ 13N12533) gefördert wird. LUMEN ist ein gemeinsames Forschungsprojekt der Fachhochschule Lübeck und der Universität zu Lübeck und stellt einen eigenen Zweig der Graduiertenschule für Informatik in Medizin und Lebenswissenschaften der Universität zu Lübeck dar.

Literatur

- [1] Wang, L. V. und Gao, L., „Photoacoustic Microscopy and Computed Tomography: From Bench to Bedside“, *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, S. 155–185, 2014.
- [2] Horstmann, J., Spahr, H., Buj, C., Münter, M. und Brinkmann, R., „Full-field speckle interferometry for non-contact photoacoustic tomography“, *Physics in medicine and biology*, 60(10), 2015.
- [3] American National Standard for Safe Use of Lasers, Laser Inst. Amer., ANSI Standard Z136.1-2000, NY, 2000.
- [4] Köstli, K. P., Frenz, M., Bebie, H. und Weber, H. P., „Temporal backward projection of optoacoustic pressure transients using Fourier transform methods“, *Physics in Medicine and Biology*, S. 1863-1872, 2001.
- [5] C. Buj, J. Horstmann, M. Münter, R. Brinkmann, „Speckle-based holographic detection for non-contact Photoacoustic Tomography“, 48th DGBMT annual Conference, Volume: 59, Number: S1, Page 845-847, DE GRUYTER, 2014.
- [6] Horstmann, J., Brinkmann, R., „Optical full-field holographic detection system for non-contact Photoacoustic Tomography“, *Proc. SPIE/BiOS Vol 8943*, 2014.

Autoren

Christian Buj, M.Sc.

Universität zu Lübeck

Institut für Biomedizinische Optik

(korrespondierender Autor)

Peter-Monnik-Weg 4

23562 Lübeck

E-Mail: buj@bmo.uni-luebeck.de

Jens Horstmann, M.Sc.

Medizinisches Laserzentrum Lübeck GmbH

Dr. rer. nat. Ralf Brinkmann

Medizinisches Laserzentrum Lübeck GmbH

und Universität zu Lübeck, Institut für Biomedizinische Optik

MAGNETOPHORESE ZUR TRENNUNG DER BLUTBESTANDTEILE FÜR DIE OPTISCHE BESTIMMUNG VON LAKTAT

FELIX FIEDLER, CHRISTIAN STARK, STEFAN MÜLLER

1 Optische Laktat-Sensorik

Ziel des Forschungsprojektes „OpLaSens“ ist die Entwicklung eines optischen Sensors zur Bestimmung der Laktatkonzentration in Vollblutproben. Die entwickelte Messtechnik soll im Anschluss an das Projekt in einem Blutgasanalysegerät verwendet werden. Die spektrale Bestimmung der Laktatkonzentration stellt die aktuelle optische Messtechnik vor verschiedene Herausforderungen. Laktat ist im Blutplasma nur in geringen Konzentrationen vorhanden und das Spektrum wird von Stoffen wie Glukose oder Harnstoff stark überlagert. Weiterhin verursachen die Erythrozyten im Blut eine starke optische Streuung, wodurch die spektrale Untersuchung der Laktatkonzentration erschwert wird. Eine Fragestellung im Projekt „OpLaSens“ ist dabei die Entwicklung eines physikalischen Verfahrens zur Trennung der Blutbestandteile. [1]

2 Zielstellung

Das Teilprojekt zur Blutseparation hat das Ziel, ein physikalisches Verfahren zur kontinuierlichen Trennung der festen von den flüssigen Blutbestandteilen für die Vereinfachung der spektralen Analyse zu entwickeln. Aufgrund der späteren Verwendung in einem Blutgasanalysegerät ist es notwendig, aus der geringen Blutmenge von ca. 65 µl Blut eine ausreichende Menge an Plasma für die spektrale Analyse zu erhalten. Die Blutseparation soll ohne Verbrauchsmaterialien durchgeführt werden, wodurch eine chemische Separation ausgeschlossen wird. [2]

3 Bluteigenschaften

In der Regel beträgt die Blutmenge 8 % des Körpergewichtes. Das entspricht bei einer 50 kg – 70 kg schweren Person 4 l – 6 l Blut, welches sich zu 55 % aus Blutplasma und 45 % aus festen Blutbestandteilen, dem Hämatokrit, zusammensetzt. [3]

3.1 Erythrozyten

Den Hauptbestandteil der festen Blutbestandteile bilden die Erythrozyten. Im Schnitt besitzt ein Mann ca. 5,2 Mio/mm³ und eine Frau 4,6 Mio/mm³ Erythrozyten. Die roten Blutkörperchen sind kernlose, bikonkave Scheiben mit einem Durchmesser von ca. 7,5 µm. Dabei beträgt die Dicke am Rand ca. 2 µm und im Zentrum ca. 1 µm. Ein Bestandteil der Erythrozyten ist das Hämoglobin, welches für die rote Farbe des Blutes verantwortlich ist. Hämoglobin ist ein Proteinkomplex und

kann in vier Untereinheiten unterteilt werden. Im Allgemeinen handelt es sich bei Hämoglobin um ein Häm-Molekül, das an eine Polypeptidkette gekoppelt ist. Das Häm-Molekül wird von einem Porphyrinring gebildet, in dessen Zentrum sich ein zweiwertiges Eisenatom (Fe²⁺) befindet. In 100 ml Blut befinden sich ca. 15 g Hämoglobin. [3, 4]

3.2 Blutplasma

Blutplasma ist eine fast farblose, klare Flüssigkeit und umfasst sieben bis neun Prozent des Gesamtkörperwassers. Den Hauptbestandteil bilden mit einem Anteil von sechs bis acht Gramm auf 100 ml Proteine. Die bekanntesten sind Fibrinogen, Albumin und verschiedene Globuline. Weitere Bestandteile des Blutplasmas sind Enzyme, die durch den fortlaufenden Prozess der Zellumwandlung ins Blut gelangen. [3]

Im Vergleich zu den Albuminen und Lipiden, welche in hohen Konzentrationen im Blut vorhanden sind, gibt es weitere Blutbestandteile, die in geringeren Konzentrationen vorkommen, aber eine wichtige physiologische Funktion ausüben. Darunter fallen z.B. Glukose und Laktat. Der Glukosespiegel liegt zwischen 3,33 mmol/l – 7,15 mmol/l. Laktat ist ein im Blut vorkommender Metabolit, dessen Konzentration mit der Verstoffwechslung von Glukose korreliert und damit einen Marker für den Energieverbrauch des Organismus darstellt. Der Normalwert für Laktat liegt zwischen 0,55 mmol/l und 2,2 mmol/l, kann jedoch in Abhängigkeit von der körperlichen Belastung bis auf 35 mmol/l ansteigen. Die Laktatbestimmung gehört im klinischen Alltag zur Standarddiagnostik. Ein großes Anwendungsgebiet liegt in der Intensivmedizin, bei der Laktat als Marker für eine vorliegende Sauerstoffunterversorgung des Gewebes verwendet wird. Ursachen hierfür können beispielsweise Schockzustände, Entzündungen oder ein beginnendes Multiorganversagen sein. Eine engmaschige Kontrolle des Laktatspiegels senkt die Mortalität von Intensivpatienten signifikant. Die Bestimmung der Laktatkonzentration wird ebenfalls in der Sportmedizin für die Ermittlung der anaeroben Schwelle als Standardmethode angewendet. Hiermit lässt sich zuverlässig eine Aussage über den Trainingszustand eines Sportlers treffen. [3, 6, 7, 8]

4 Lösungsansatz

Bei der optischen Bestimmung der Laktatkonzentration sind Streuprozesse an den Erythrozyten eine große messtechnische Einschränkung, da sie die zugrundeliegende Transmissionsmessung überlagern. Durch die Trennung der

festen von den flüssigen Blutbestandteilen kann die spektrale Analyseverbessert werden. Aktuell beschäftigen sich verschiedene Forschungsgruppen mit der kontinuierlichen Separation von Blut in Mikrokanälen, einem Teil der sogenannten Lab-on-a-Chip Technologie. Generell sollen mit einem möglichst geringen Blutvolumen die festen Blutbestandteile vom Blutplasma getrennt werden. Ein Ansatz um dieses Ziel zu erreichen ist die Magnetophorese. Hierbei werden die paramagnetischen Eigenschaften der Erythrozyten ausgenutzt, die durch das Eisen innerhalb des Häm-Moleküls entstehen. Bei paramagnetischen Stoffen richtet sich ein Teil der Atome beim Anlegen eines äußeren magnetischen Feldes aus. Die magnetischen Dipole, die normalerweise zufällig orientiert sind, orientieren sich in Feldrichtung. Paramagnetische Stoffe besitzen eine sehr kleine Suszeptibilität, die die Magnetisierbarkeit von Stoffen in einem externen Magnetfeld angibt. Bei einem starken äußeren magnetischen Feld haben die paramagnetischen Teilchen die Tendenz, in das magnetische Feld hineingezogen zu werden. Das Grundprinzip der Magnetophorese besteht darin, mit Hilfe eines ferromagnetischen Drahtes innerhalb eines Mikrokanals ein starkes Magnetfeld zu erzeugen.

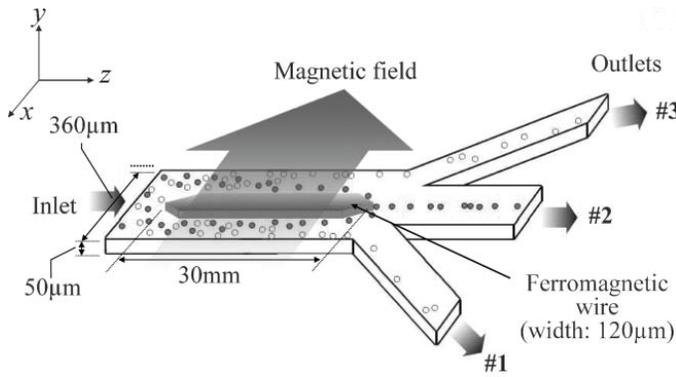


Abbildung 1. Grundsätzlicher Aufbau für die Durchführung der Magnetophorese [10]

Bei der Magnetophorese wird ein Mikrokanal mit einem Einlass und drei Auslässen verwendet (Abbildung 1). In der Mitte des Hauptkanals befindet sich ein ferromagnetischer Draht, an dem sich das magnetische Feld konzentriert. Die paramagnetischen Erythrozyten bewegen sich auf den Draht und können daher am mittleren Auslass abgeleitet werden. Durch die äußeren Kanäle wird das zellfreie Blutplasma aufgefangen. [9, 10]

5 Theorie der Magnetophorese

Für die Separation der Blutbestandteile soll im Rahmen des Forschungsprojektes „OpLaSens“ das Verfahren der Magnetophorese näher untersucht werden. Im ersten Ansatz ist es notwendig, die bekannten Ergebnisse aus der Literatur zu überprüfen.

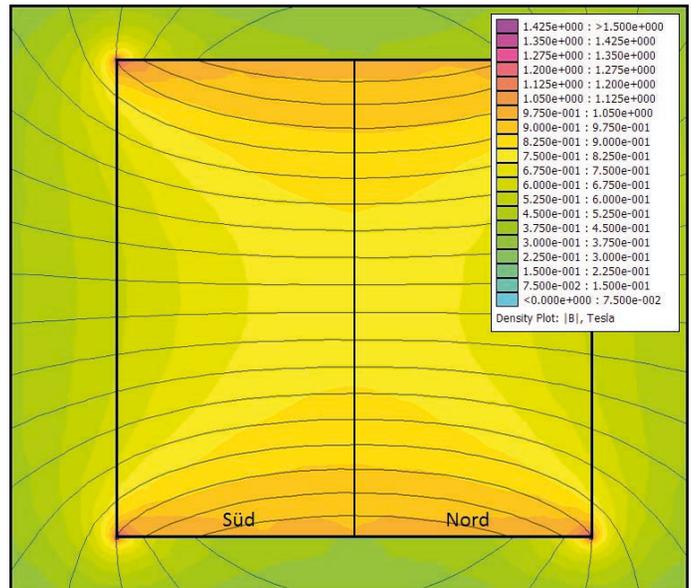


Abbildung 2. Magnetische Flussdichte $|B|$ eines Neodym-Magneten N48

In Abbildung 2 ist die simulierte magnetische Flussdichte eines Neodym-Magneten dargestellt. Der Magnet hat die Maße $50 \times 15 \times 15$ mm und die Magnetisierungsgüte N48. Für die Simulation wurde der Querschnitt des Magneten von 15×15 mm nachgebildet.

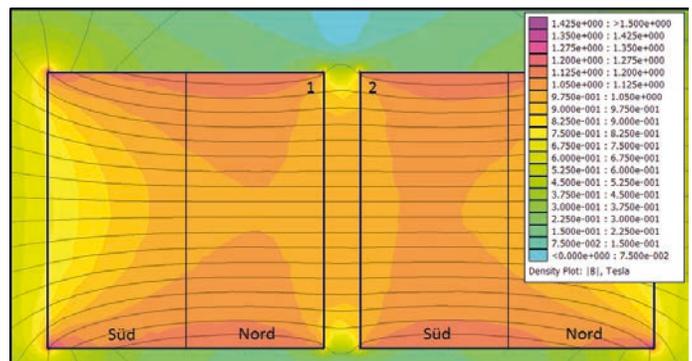


Abbildung 3. Magnetische Flussdichte $|B|$ zweier Neodym-Magnete N48 (1 und 2) mit dem Abstand 2 mm

Für die Magnetophorese werden starke Magnetfelder benötigt. Bei den simulierten Magneten in Abbildung 3 stehen sich Nord- und Südpol gegenüber, wodurch sich die magnetische Flussdichte an den Stirnseiten zwischen ihnen verstärkt.

Die Erythrozyten haben einen Durchmesser von ca. $7,5 \mu\text{m}$. Demzufolge ist es ausreichend, ein starkes magnetisches Feld in nur einem kleinen Bereich zu generieren. Dafür wird für die Magnetophorese ein ferromagnetischer Draht (3) zwischen zwei Magneten (1 und 2) wie in Abbildung 4 gebracht, wodurch sich das Magnetfeld im Draht konzentriert.

Aus der Literatur ist bekannt, dass sich die magnetische Flussdichte weiter verstärkt, wenn ein rechteckiger ferromagnetischer Draht anstelle eines Runddrahts verwendet

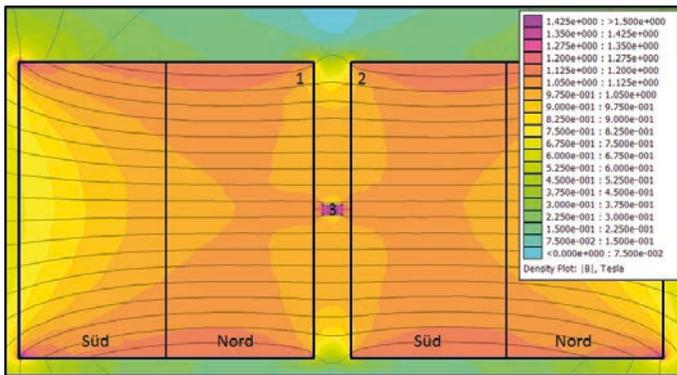


Abbildung 4. Magnetische Flussdichte $|B|$ von zwei Neodym-Magneten N48 (1 und 2), Abstand 2 mm, ferromagnetischer Draht (3) mittig zwischen den Stirnseiten

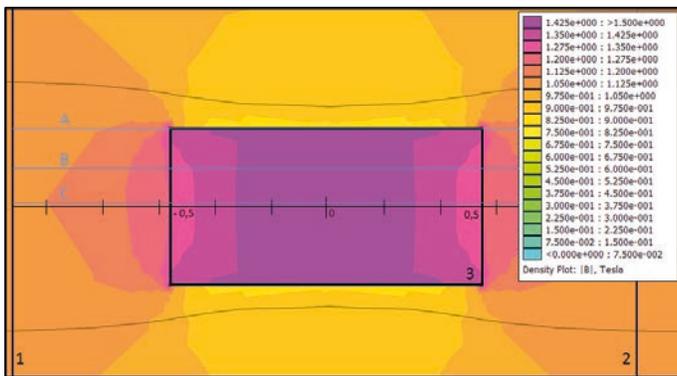


Abbildung 5. Magnetische Flussdichte $|B|$ eines ferromagnetischen Drahtes (3) (0,5 mm x 1 mm) mittig zwischen zwei Neodym-Magneten N48 (1 und 2), Abstand der Magnete: 2 mm

wird. Abbildung 5 zeigt den simulierten magnetisch gesättigten Draht mittig zwischen zwei Neodym-Magneten N48 im Abstand von 2 mm.

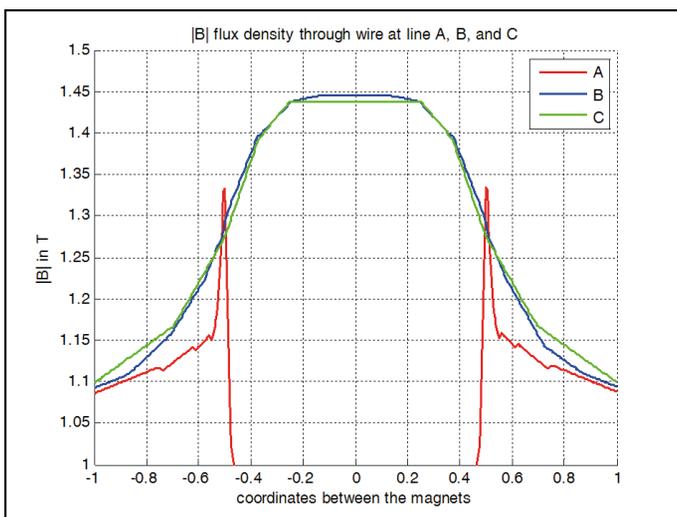


Abbildung 6. Magnetische Flussdichte $|B|$ eines ferromagnetischen Drahtes (0,5 mm x 1 mm) verschiedener Querschnitt mittig zwischen zwei Neodym-Magneten N48, Abstand der Magneten 2 mm

Bei der Betrachtung verschiedener Querschnitte des ferromagnetischen Drahtes hat sich gezeigt, dass die magnetische Flussdichte innerhalb des Drahtes bis auf 1,45 T ansteigt. In Abbildung 6 wird das Ergebnis der Simulation eines ferromagnetischen Drahtes zwischen zwei Neodym-Magneten dargestellt. Die magnetischen Flussdichten der Querschnitte A, B und C aus Abbildung 5 zeigen, dass an den Kanten des Drahtes ein magnetisches Feld von ca. 1,3 T zu erwarten ist.

6 Versuchsaufbau

Im ersten Versuch wurde ein Mikrokanal (1 mm x 0,5 mm) mit destilliertem Wasser und ferromagnetischen Partikeln gefüllt. Die ferromagnetischen Partikel hatten einen Durchmesser von 45 μm – 165 μm . [11]

7 Ergebnisse

In ersten Versuchen wurden die Ergebnisse der theoretischen Simulationen mit ferromagnetischen Partikeln untersucht. Im Gegensatz zu den Simulationen wurde Runddraht verwendet, da dieser leichter zu beschaffen ist.

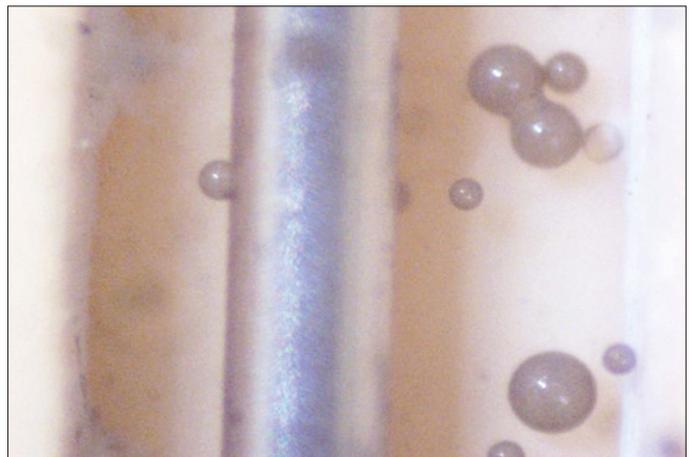


Abbildung 7. Ungeordnete magnetische Partikel in destilliertem Wasser in Mikrokanal (250 μm x 50 μm) ohne äußeres magnetisches Feld



Abbildung 8. Geordnete magnetische Partikel in destilliertem Wasser im Mikrokanal (250 μm x 50 μm) mit äußerem magnetisches Feld

Abbildung 7 zeigt die in destilliertem Wasser gelösten magnetischen Partikel im Mikrokanal ohne den Einfluss eines äußeren magnetischen Feldes.

Nach der Befüllung des Kanals mit den magnetischen Partikeln wurde ein äußeres magnetisches Feld mit Hilfe zweier Neodym-Magneten N48 angelegt. Die ferromagnetischen Partikel haben sich am Draht gesammelt (Abbildung 8), was den Erwartungen aus der Literatur und der Simulation entspricht.

8 Ausblick

Im weiteren Verlauf des Projektes soll der Mikrokanal noch einmal überarbeitet werden. Dabei wird die Möglichkeit geprüft, transparentes Material für den 3D-Druck zu verwenden, um den Mikrokanal komplett zu verschließen. Der neue Mikrokanal wird so konstruiert, dass es möglich ist, die Magneten mit einem möglichst geringen Abstand zum Kanal zu positionieren. Mit dem neuen Kanal sollen erste Versuche mit Vollblut durchgeführt werden.

Danksagung

Diese Publikation ist ein Ergebnis der laufenden Arbeiten im vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Projekt „OpLaSens“ (Förderkennzeichen: 03FH024PX4) in Kooperation mit der Firma Eschweiler, Kiel.



Literatur

- [1] Denis Lafrance, "Near Infrared Determination of Lactate in Biological Fluids and Tissues"; January 2003, Department of Chemistry, McGill University; Montreal, Quebec; Canada
- [2] ABL90 Flex Compact technology; Radiometer; Training material and pointing sheets
- [3] Udo M. Spornitz, "Anatomie und Physiologie für Pflegeberufe", Springer Verlag 1993,
- [4] Lubert Stryer, "Biochemie", 7. Auflage, Springer Verlag 2014
- [5] Wolfgang Piper, „Innere Medizin“, 2. Auflage, Springer Verlag 2013
- [6] Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, Bellamy SL, Christie JD. "Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock." Crit Care Med. 2009 May; 37(5):1670-7.

[7] del Portal DA, Shofer F, Mikkelsen ME, Dorsey PJ Jr, Gaieski DF, Goyal M, Synnestvedt M, Weiner MG, Pines JM. "Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections" Acad Emerg Med. 2010 Mar; 17(3):260-8.

[8] Nathan I. Shapiro, Michael D. Howell, Daniel Talmor, Larry A. Nathanson, Alan Lisbon, Richard E. Wolfe, J. Woodrow Weiss "Serum Lactate as a Predictor of Mortality in Emergency Department Patients with Infection" Annals of Emergency Medicine, Volume 45, Issue 5, Pages 524-528, May 2005

[9] Paul A. Tipler, "Physik", Springer Verlag 2014

[10] Ki-Ho Han, A. Bruno Frazier; "Paramagnetic capture mode magnetophoretic microseparation for high efficiency blood cell separations", published 19th December 2005

[11] AffiAmino UltraRapid Agarose; lab on a bead AB; Beadsurface Biotechnology; Product no. 1003; Toftebergsvagen 7, SE-44275 Lycke, Sweden; info@labonabead.se

Autoren

Felix Fiedler, M.Sc.

Fachhochschule Lübeck
Medizinische Sensor- und Gerätetechnik
(korrespondierender Autor)

Mönkhofer Weg 239
23562 Lübeck

E-Mail: felix.fiedler@fh-luebeck.de

Christian Stark, M.Sc.

Fachhochschule Lübeck
Medizinische Sensor- und Gerätetechnik

Prof. Dr.-Ing. Stefan Müller

Fachhochschule Lübeck
Medizinische Sensor- und Gerätetechnik

VON HERZCHIRURGIE UND SUPPORT VECTOR MASCHINEN: WIE EIN LERNENDER ALGORITHMUS HELFEN KANN, HERZKLAPPENPROTHESEN ZU INDIVIDUALISIEREN

JENS HAGENAH, MICHAEL SCHARFSCHWERDT, ACHIM SCHWEIKARD

1 Einleitung

„Ihre Aortenwurzel ist leider total verformt und kaputt. Aber keine Sorge, wir fertigen Ihnen einfach eine neue an!“ So oder so ähnlich könnte die Aussage eines Herzchirurgen zukünftig lauten, wenn er einen Patienten mit defekter Herzklappe untersucht, denn die Zukunft der Herzklappenchirurgie könnte von individualisierten Prothesen geprägt sein. Wie so etwas möglich werden könnte wollen wir in diesem Artikel vorstellen.

Die Herzklappen sind ein wichtiger Bestandteil des Blutkreislaufes. Sie verhindern den Rückfluss des Blutes und somit ein „Rückwärtslaufen“ des Kreislaufs. Die Aortenklappe nimmt dabei die wichtige Position zwischen dem Herz und der Aorta, also der Hauptschlagader, ein. Die Klappe selbst besteht aus drei Segeln, die in der Aortenwurzel, also dem Bereich, in dem die Aorta aus dem Herz entspringt, „aufgehängt“ sind. Legen sich diese Segel aneinander, ist die Klappe verschlossen, andernfalls ist sie geöffnet. Ist die Funktion der Klappe beeinträchtigt, kann es zu schweren Folgeerkrankungen kommen, die bis zum Herzversagen führen können.

Ein bekanntes Verfahren zur Behandlung einer Fehlfunktion der Aortenklappe ist der prothetische Ersatz der gesamten Klappe. Mittlerweile gibt es zwar eine breite Auswahl von Klappenprothesen, allerdings reichen diese in ihrer Funktionalität und Haltbarkeit nicht an die hohe Qualität der echten Klappe heran. Außerdem müssen die Patienten mit Klappenersatz dauerhaft Medikamente nehmen, um Blutgerinnsel an der Prothese zu vermeiden.

Daher wird versucht, bei bestimmten Krankheitsbildern auf einen kompletten Klappenersatz zu verzichten und die echte Klappe weitestgehend zu erhalten. Zu diesen Krankheitsbildern zählt auch die pathologische Dilatation der Aortenwurzel, also die Vergrößerung des Gewebes, an dem die Aortenklappe „aufgehängt“ ist. Da die Klappensegel selbst nicht von der Vergrößerung betroffen sind, wird die Geometrie der Klappe so verzerrt, dass diese nicht mehr richtig schließt und es somit zur Fehlfunktion kommt [1]. Wichtig ist dabei, dass die Klappensegel an sich unverändert vorliegen und die Krankheit nur durch die Änderung der „Aufhängung“ dieser Segel hervorgerufen wird. Eine solche Erkrankung tritt häufig bei jungen Patienten in Kombination mit Bindegewebsschwächen, z.B. dem Marfan-Syndrom auf [2].

Zur Behandlung dieses Krankheitsbildes wurde ein Operationsverfahren entwickelt, das sich „klappenerhaltende Aortenwurzelrekonstruktion“ nennt. Wie der Name vermuten lässt wird hierbei nicht die Klappe selbst durch eine Prothese ersetzt, sondern das umliegende, krankhaft vergrößerte Gewebe. So wird versucht, die ursprüngliche Form der Aortenwurzel mit Hilfe einer Gefäßprothese zu rekonstruieren [4]. Die patienteneigenen Klappensegel werden anschließend in diese Prothese eingenäht. Somit kann die individuelle Klappe erhalten bleiben. Abbildung 1 zeigt die Aortenwurzel im gesunden,

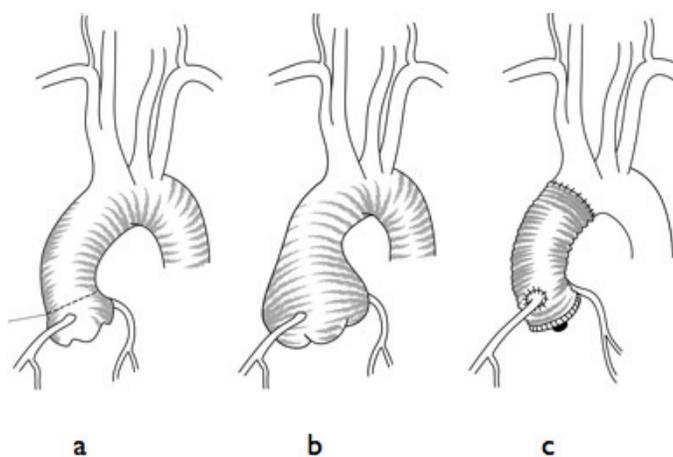


Abb. 1. Die Aortenwurzel. a) gesunder Zustand b) dilatierter Zustand c) rekonstruierter Zustand [3]

dilatierten und rekonstruierten Zustand.

Diese Operation wird bereits in der Klinik eingesetzt. Allerdings entpuppt sich die Auswahl der richtigen Prothesengröße und das Einnähen der Klappe in der korrekten Form als sehr schwierig. Das Problem ist, dass der Chirurg nur den kranken, also dilatierten, Zustand der Aortenwurzel sehen kann. Die ursprüngliche Größe und Form der Wurzel vor der Erkrankung (die ja durch die Prothese rekonstruiert werden sollen) müssen vom Arzt geschätzt werden. Diese Schätzung wird zusätzlich dadurch erschwert, dass der Patient während der Operation an eine Herz-Lungen-Maschine angeschlossen ist. Somit ist die Aortenwurzel blutleer, es lastet kein Druck auf dem sehr elastischen Gewebe. Dies führt dazu, dass schon die Erkennung der Wurzelform im kranken Zustand schwierig ist. Die Wahl der richtigen Prothese setzt also eine hohe Erfahrung des Operateurs voraus.

Daher könnte die Qualität der Operation und die Patientensicherheit gesteigert werden, wenn die Schätzung der optimalen Prothesengröße im Vorfeld der Operation mithilfe eines Planungstools erfolgen könnte. Bisherige Ansätze, eine solche Operationsplanung umzusetzen, zielen auf physikalische Simulationen ab. Die Idee dabei ist, das Schließverhalten der individuellen Aortenklappe unter Druck zu simulieren [5]. Hierzu werden Finite-Elemente-Methoden verwendet. Damit kann die Klappe virtuell in verschiedene Prothesen eingenäht werden, wodurch der Einfluss dieser Prothesen auf die Funktionalität der Klappe evaluiert werden kann. Dadurch kann der Chirurg im Vorfeld der Operation verschiedene Prothesengrößen virtuell ausprobieren und die optimale Prothese auswählen.

Das Problem dieses Ansatzes liegt in den sehr komplexen biomechanischen Eigenschaften der Aortenklappe. Das Zusammenspiel der beteiligten Gewebestrukturen, das zur korrekten Bewegung der Klappe im Blutfluss führt, ist noch immer nicht vollständig verstanden [6]. Außerdem sind die biomechanischen Parameter der Klappensegel größtenteils unbekannt, wodurch die Wahl biologisch sinnvoller Modellparameter schwierig ist. Hinzu kommen lange Rechenzeiten und die Tatsache, dass die hochaufgelöste, dreidimensionale Abbildung der individuellen Klappengeometrie eine große Herausforderung für die Bildgebung darstellt [7].

Daher wollen wir einen neuen Ansatz vorstellen, der diese biomechanischen Unsicherheiten umgeht. Stattdessen sollen Methoden des maschinellen Lernens zum Einsatz kommen.

In diesem Artikel wollen wir die Grundidee des Ansatzes skizzieren und erste Ergebnisse vorstellen.

2 Material und Methoden

Die grundlegende Idee des Ansatzes ist die Beschreibung der Klappengeometrie durch geometrische Parameter, sog. Features. Damit lässt sich die individuelle Form der Klappe des jeweiligen Patienten, krank oder gesund, durch Zahlenwerte beschreiben. Dadurch lässt sich das Problem der Operationsplanung etwas mathematischer formulieren: Gesucht ist eine Funktion, die die Features der kranken Klappe auf die Features der gesunden Klappe abbildet. Ist diese Funktion bekannt, so kann man anhand der Features einer beliebigen kranken Klappe die Features dieser Klappe vor der Erkrankung, also im gesunden Zustand, berechnen. Mit Hilfe der so berechneten Features lässt sich die optimale Prothesengröße schätzen.

Das wirft die Frage auf, wie man diese Funktion finden kann. Hier können Methoden des maschinellen Lernens helfen. Wir können experimentell die Features einer Klappe sowohl

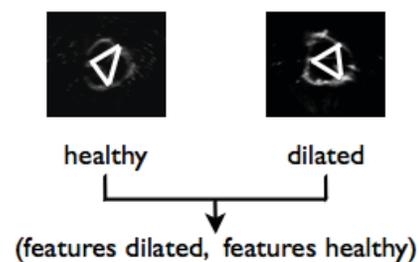
im kranken als auch im gesunden Zustand bestimmen. Somit kann eine Datenbank aufgebaut werden, die bestimmte kranke Features den entsprechenden gesunden Features zuordnet. Auf Grundlage dieser Datenbank kann ein Algorithmus trainiert werden, mit dessen Hilfe aus kranken Features die entsprechenden unbekanntes gesunden Features prädiziert werden können. Dies Verfahren wird Support Vector Regression (SVR) genannt.

Das genaue Vorgehen kann in vier Schritte unterteilt werden: Die Aufnahme der Bilddaten, die Bestimmung der Features, das Training des Modells und die Prädiktion der Features. Diese Schritte sind in Abbildung 2 dargestellt und werden in den folgenden Abschnitten genauer erläutert.

Step 1: Data acquisition



Step 2: Feature extraction



Step 3: Model training



Step 4: Feature estimation



Abb. 2. Die Schritte des vorgestellten Verfahrens. Zunächst werden Ultraschallbilder im gesunden und dilatierten Zustand aufgenommen. Aus diesen Daten werden geometrische Features extrahiert. Anhand dieser Feature-Paare wird ein SVR-Modell trainiert. Mit diesem Modell ist die Schätzung unbekannter gesunder Features möglich.

2.1 Aufnahme der Bilddaten

Um die Features der individuellen Klappe bestimmen zu können sind geeignete Bilddaten der Klappe erforderlich. Aufgrund der feinen Struktur der Klappensegel und ihrer schnellen Bewegung im Blutfluss ist die Bildgebung der Klappe in typischen volumetrischen Bildgebungsmodalitäten wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) schwierig. Daher nutzen wir Ultraschallbildgebung, genauer gesagt Transösophageale Echokardiographie (TEE). Hierbei handelt es sich um ein semiinvasives Verfahren, bei dem der Ultraschallkopf auf einem Endoskop sitzt, das in die Speiseröhre des Patienten eingeführt wird. Von dort aus bietet sich ein gutes Sichtfeld auf die Aortenwurzel. Neben der hohen zeitlich Auflösung und den geringen Untersuchungskosten ist die breite Verfügbarkeit im klinischen Einsatz ein großer Vorteil von TEE.

Wir haben einen Versuchsaufbau entwickelt, mit dem eine TEE-Untersuchung simuliert werden kann [8]. D.h. es können mit einer TEE-Sonde Bilder einer präparierten Aortenwurzel eines Schweins unter physiologischen Bedingungen aufgenommen werden. Die Klappe steht dabei mittels Wassersäule unter konstantem diastolischem Druck. Es wird also statisch der geschlossene Zustand abgebildet, da hier die Features am einfachsten zu erkennen sind. Es werden mehrere Bilder in verschiedenen Schnittebenen durch die Wurzel aufgenommen, sodass im Anschluss die Rekonstruktion eines dreidimensionalen Volumens möglich ist.

Wie oben bereits erwähnt haben wir ex-vivo (also isolierte) Aortenwurzeln von Schweinen untersucht. Um die Features im gesunden und im kranken Zustand bestimmen zu können wurden die Wurzeln nach der ersten Bildaufnahme (gesunder Zustand) modifiziert mit dem Ziel, eine Erkrankung der Wurzel zu simulieren. Dazu wurde zusätzliches Aortengewebe in Schnitte in der Wurzelwand eingenaht. Dadurch kann eine Dilatation der Aortenwurzel künstlich hervorgerufen werden.

Durch dieses experimentelle Vorgehen können dreidimensionale Volumenbilder einer Aortenwurzel sowohl im kranken als auch im gesunden Zustand aufgenommen werden.

2.2 Bestimmung der Features

Ziel dieses Schrittes ist es, Feature-Paare zu generieren, die die Aortenwurzel jeweils im kranken und im gesunden Zustand beschreiben. Hierfür müssen zunächst Features definiert werden, die die Klappengeometrie ausreichend beschreiben können.

Die ausgewählten Features sind die Kommissurabstände k_1 , k_2 und k_3 , die effektive Höhe $heff$ sowie die segelspezifischen charakteristischen Parameter F und α . Diese Features

sollen im Folgenden näher erläutert werden. Die effektive Höhe bezeichnet den Höhenunterschied zwischen der Kommissurebene (dort wo die Segel an der Wurzelwand aufgehängt sind) und der Koaptationsebene (dort, wo sich die Segel aneinander legen). Diese Höhendifferenz hat eine hohe Aussagekraft in Bezug auf die Funktionalität der Klappe [5]. Der segelspezifische Parameter F bezeichnet den Flächeninhalt des Dreiecks, das von den zwei Kommissurpunkten (die beiden höchsten Punkte der „Aufhängung“ des Segels) und dem Koaptationspunkt (der Punkt, an dem sich alle drei Segel treffen) gebildet wird (vgl. Abbildung 3). Folglich ist F ein Maß für die Größe des Segels. Einer der Winkel dieses Dreiecks wird durch den Parameter α beschrieben. Sowohl F als auch α stehen in direktem Zusammenhang mit der Klappenfunktionalität [9]. Die Kommissurabstände bezeichnen jeweils den Abstand zweier benachbarter Kommissurpunkte (vgl. Abbildung 3). Alle Features wurden in den Ultraschalldaten manuell bestimmt.

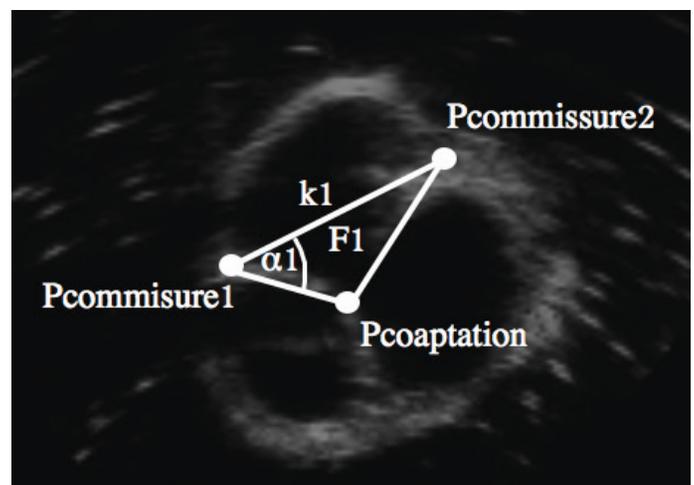


Abb. 3. Ultraschall-Schnittbild durch die Aortenklappe. Für ein Segel sind die beiden angrenzenden Kommissurpunkte, der Koaptationspunkt und die Features k_1 , F_1 sowie α_1 dargestellt.

Zurzeit sind die in der Klinik verwendeten Prothesen schlauchförmig. D.h., dass das erste Ziel einer Operationsplanung die Schätzung des optimalen Prothesendurchmessers ist. Dieser Durchmesser lässt sich berechnen als Umkreisdurchmesser des Dreiecks, das durch die drei Kommissurabstände gebildet wird. Folglich sind die drei Kommissurabstände wichtige Features und das Hauptaugenmerk der ersten Versuche liegt auf einer guten Approximation dieser.

2.3 Training des Modells

Nach der Durchführung der ersten beiden Schritte steht nun eine Datenbank zur Verfügung, die für verschiedene Aortenklappen jeweils die kranken und die gesunden Features beinhaltet. Wie oben erwähnt liegt die Idee darin, auf Grundlage dieser Datenbank eine Funktion zu finden, die kranken Features einer

beliebigen Klappe die entsprechenden unbekanntes gesunden Features zuordnet. Mathematisch formuliert muss also eine Regression durchgeführt werden. Eine bekannte Form der Regression ist z.B. die Ausgleichsgerade. Dabei werden die beiden Parameter einer Gerade, also Steigung und Achsenabschnitt, so an die Daten angepasst, dass die Gerade im Mittel den geringsten Abstand zu allen Punkten hat. Diese Anpassung ist prinzipiell auch mit anderen parametrisierten Funktionsklassen möglich. Für unser Operationsplanungs-Problem kennen wir aber initial nicht den Zusammenhang zwischen kranken und gesunden Features (z.B. linear, quadratisch, exponentiell, ...). An dieser Stelle kann uns maschinelles Lernen helfen. Im Speziellen kommt eine Support Vector Regression zum Einsatz. Der große Vorteil dieses Verfahrens ist, dass keine initialen Annahmen über den gesuchten Zusammenhang getroffen werden müssen [10]. Der Algorithmus passt die Funktion also ausschließlich auf Grundlage der gegebenen Datenpunkte, in diesem Fall der zusammengehörigen kranken und gesunden Features, an.

Das Ergebnis dieses Schrittes ist eine Funktion, die basierend auf dem experimentell gewonnenen Wissen kranke Features auf gesunde Features abbildet.

2.4 Prädiktion der Features

Nach dem dritten Schritt ist es möglich, die unbekanntes gesunden Features einer Klappe und dadurch die optimale Prothesengröße für diese Klappe anhand ihrer kranken Features zu schätzen. Es wurden sechs Aortenklappen experimentell untersucht. Das SVR-Modell wurde auf Grundlage von fünf Klappen trainiert und anschließend zur Prädiktion der gesunden Features der sechsten Klappe anhand ihrer kranken Features genutzt. Die gesunden Features der sechsten Klappe dienen als Referenz. Um die Genauigkeit der Schätzung zu evaluieren wurden die relativen Abweichungen der so geschätzten Features

zur Referenz berechnet. Außerdem wurde der optimale Prothesendurchmesser einerseits geschätzt und andererseits anhand der Referenz berechnet.

Diese Evaluationsmethodik wurde sechsmal angewandt, wobei jeweils die gesunden Features einer anderen Klappe geschätzt wurden, während die Features der anderen fünf Klappen als Trainingsdatensätze dienten (Leave-One-Out-Methodik).

3 Ergebnisse

Mit dem oben beschriebenen Verfahren wurden die gesunden Features von sechs Aortenklappen prädiziert. In Tabelle 1 sind die relativen Abweichungen dieser Features zur Referenz sowie die mittlere Abweichung jedes Features dargestellt. Außerdem wurde für alle sechs Klappen die optimale Prothesengröße geschätzt. Diese sind, zusammen mit der Referenz, in Tabelle 2 aufgeführt.

Da die klinisch genutzten Prothesen in geraden 2-mm-Schritten angefertigt werden (z.B. 24 mm, 26 mm, 28 mm...) haben wir die geschätzten Prothesengrößen entsprechend gerundet.

Klappe	Referenz	Schätzung
1	24	26
2	18	20
3	16	20
4	28	28
5	20	20
6	22	24

Tabelle 2. Geschätzter und Referenz-Prothesendurchmesser in mm.

Feature	Klappe 1	Klappe 2	Klappe 3	Klappe 4	Klappe 5	Klappe 6	Mittelwert
k_1	23,07	14,10	3,76	1,38	18,61	2,73	10,61 ± 9,23
k_2	21,00	16,89	1,81	9,02	7,42	17,18	12,22 ± 7,28
k_3	10,96	24,68	77,64	27,63	4,52	4,94	25,06 ± 27,56
h_{eff}	50,90	69,77	9,30	38,65	29,93	10,13	34,78 ± 23,58
α_1	8,81	47,18	54,85	6,31	45,82	5,25	28,04 ± 23,51
α_2	16,24	26,18	4,48	2,18	3,04	12,20	10,72 ± 9,41
α_3	0,87	3,41	1,24	16,76	41,00	48,68	18,60 ± 21,24
F_1	38,22	50,70	17,64	27,40	51,06	18,06	33,85 ± 15,18
F_2	26,64	85,92	110,83	33,21	27,44	23,81	51,31 ± 37,42
F_3	38,77	39,02	100,82	18,00	80,71	27,72	50,84 ± 32,52

Tabelle 1. Relative Abweichungen zwischen den geschätzten Features und der Referenz für sechs Aortenklappen.

4 Diskussion

Tabelle 1 zeigt teilweise große Unterschiede zwischen geschätzten Features und Referenz. Dies liegt vor Allem an dem kleinen Trainingsdatensatz von jeweils nur fünf Klappen, durch den nicht genügend Informationen bereitgestellt werden können.

Allerdings zeigt Tabelle 2, dass zweimal die richtige Prothesengröße geschätzt wurde, während in drei Fällen der Unterschied nur eine Prothesengröße betrug. Folglich ist sogar auf Grundlage einer solch kleinen Datenbank eine gute Schätzung der optimalen Prothesengröße möglich.

Natürlich sind die hier dargestellten Ergebnisse nur ein erster Schritt. Unsere weitere Arbeit wird sich auf die Vergrößerung der Datenbank und die Optimierung des SVR-Verfahrens fokussieren.

Ein weiterer wichtiger Schritt wäre die Verknüpfung der Features mit einem dreidimensionalen, geometrischen Modell der Aortenwurzel. Damit wäre es möglich, anhand der geschätzten gesunden Features die gesunde Aortenwurzel dreidimensional am Rechner zu rekonstruieren. Anschließend könnte eine Prothese in genau dieser Form angefertigt werden. Somit könnte der Herzchirurg Recht behalten, wenn er dem Patienten verspricht, ihm einfach eine neue Aortenwurzel anzufertigen.

Danksagung

Diese Publikation ist ein Ergebnis der laufenden Arbeiten im vom BMBF geförderten Forschungskolleg LUMEN - Luebeck Medical Engineering der Fachhochschule Lübeck und der Universität zu Lübeck. LUMEN ist ein eigener Zweig der Graduiertenschule für Informatik in Medizin und Lebenswissenschaften der Universität zu Lübeck.

Literatur

- [1] M. Scharfschwerdt, HH. Sievers, A. Hussein, ED. Kraatz and M. Misfeld, Impact of progressive sinotubular junction dilatation on valve competence of the 3F Aortic and Sorin Solo stentless bioprosthetic heart valves. *Eur J Cardiothorac Surg*, 37:631-634, 2010.
- [2] A. Schuerhaus, Aortale Eingriffe bei Patienten mit MarfanSyndrom. PhD thesis, Universität zu Lübeck, 2008.
- [3] P. Nataf and E. Lansac, Dilation thoracic aorta: medical surgical management. *Heart* 92(9), pp. 1345–1352, 2006.
- [4] J. Bechtel, A. Erasmi, M. Misfeld and HH. Sievers, Rekonstruktive Aortenklappenchirurgie: Ross-, David- und Yacoubverfahren. *Herz* 31(5), pp. 413-422, 2006.
- [5] G. Marom, R. Haj-Ali, M. Rosenfeld, HJ. Schäfers and E. Raa-

nani, Aortic root numeric model: annulus diameter prediction of effective height and coaptation in post-aortic valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 145(2),406-411, 2013.

[6] P. Hammer, C. Pacak, R. Howe and P. Nido, Collagen bundle orientation explains aortic valve leaflet coaptation. *Functional Imaging and Modeling of the Heart*, pp. 409-415, 2013.

[7] J. Hagenah, M. Scharfschwerdt, C. Metzner, A. Schlaefer, HH. Sievers, and A. Schweikard, An approach for patient specific modeling of the aortic valve leaflets. *Biomedizinische Technik (BMT 2014)*, 2014.

[8] J. Hagenah, M. Scharfschwerdt, B. Stender, S. Ott, R. Friedl, HH. Sievers and A. Schlaefer, A setup for ultrasound based assessment of the aortic root geometry. *Biomedizinische Technik (BMT 2013)*, 2013.

[9] J. Hagenah, Erstellung eines patientenindividuellen Modells der Aortenklappe, Bachelor thesis, Universität zu Lübeck, 2013.

[10] AJ. Smola and B. Schölkopf, A tutorial on support vector regression, *Statistics and Computing* 14(3), pp. 199-222, 2004.

Autoren

Jens Hagenah

Universität zu Lübeck
Institut für Robotik und kognitive Systeme
(korrespondierender Autor)

Ratzeburger Allee 160
23562 Lübeck

E-Mail: hagenah@rob.uni-luebeck.de

Dr. Michael Scharfschwerdt

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Klinik für Herz- und thorakale Gefäßchirurgie

Prof. Dr.-Ing. Achim Schweikard

Universität zu Lübeck
Institut für Robotik und kognitive Systeme

EINE NEUE REPOSITIONSHILFE FÜR DIE KINDERCHIRURGIE

STEPHAN KLEIN, LUTZ WÜNSCH, SEAN LUENZ, HALA EL-SHAFFEY, FRANZISKA HAINER

Kurzfassung

Die Unterarmfraktur ist eine der häufigsten Verletzungen im Kindesalter. Zur Vermeidung von Folgeschäden und einer sichtbaren Achsendeviation ist bei dislozierten Frakturen eine Reposition erforderlich. Dazu wurde im Labor für Medizinische Sensor und Gerätetechnik der Fachhochschule Lübeck gemeinsam mit der Klinik für Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, eine neuartige Repositionshilfe entwickelt.

Die vorgestellte Repositionshilfe besteht aus einem Spritzgussteil, das in den Gips eingearbeitet wird und dessen zwei Abschnitte so gelenkig miteinander verbindet, dass die Achse in der Frakturzone angeordnet ist. Nach dem Aushärten werden handelsübliche Verstellelemente angebracht, mit denen der Frakturwinkel einfach und reproduzierbar korrigiert werden kann. Nach der Patentierung soll das Produkt durch Lizenznehmer vermarktet werden.

Ausgangssituation

Die Unterarmfraktur ist eine der häufigsten Verletzungen im Kindesalter [1, 2]. Kinder und Jugendliche sind durch ihren Bewegungsdrang und ihre Experimentierfreudigkeit naturgemäß verletzungsgefährdet und insbesondere bei Stürzen auf den Unterarm kommt es häufig zu einer Fraktur des Radius und/oder der Ulna (Bild 1). Abhängig vom Alter der Patienten und damit vom Korrekturpotential des frakturierten Knochens und des Dislokationsgrades stehen verschiedene Behandlungsoptionen zur Wahl. Insbesondere bei der distalen Unterarmfraktur



Bild 1. Kindliche Unterarmfrakturen

des jüngeren Kindes bestehen gute Heilungsaussichten bei konservativer Therapie. Auf eine operative Reposition und Kirschner-Drahtosteosynthese in Allgemeinnarkose kann bei gering ausgeprägtem Dislokationsgrad verzichtet werden. Im Gegensatz dazu müssen stark dislozierte, verkürzte oder offene Frakturen zeitnah versorgt werden, um gute Bedingungen für die Ausheilung der Fraktur und ein gutes funktionelles Ergebnis zu erreichen [2].

Versorgungsoptionen

Ob eine Reposition erforderlich ist, hängt vom Dislokationsgrad und vom Alter des Patienten ab, weil es bis zum Abschluss des Wachstums zu reinem Korrekturwachstum kommen kann. Im Management der distalen Unterarmfraktur besteht bei einer radiologisch und/oder sonographisch gesicherten Abkipfung von ca. 15-20° und jungem Alter (bis ca. 10 J.) eine Grauzone. Hier haben sich in der aktuellen Praxis drei verschiedenen Herangehensweisen etabliert:

- Ruhigstellung des betroffenen Armes im Gips und radiologische Verlaufskontrolle nach ca. 1 Woche, um dann abhängig von der aktuellen Stellung der Fraktur über die Fortführung der konservativen Ausheilung zu entscheiden.
- Unmittelbare sichere Reposition in einer Form der Betäubung/Narkose und Ruhigstellung im Gips mit dem Restrisiko einer Sekundärdisklokation.
- Direkte geplante Osteosynthese in Narkose.

Demnach besteht das Risiko der Übertherapie und dem gegenüber steht bei rein abwartendem Verhalten ein insgesamt verlängerter Therapiezeitraum. Dieser kommt zustande, wenn nach erfolgter radiologischer Kontrolle die Indikation zur Operation gestellt wird, an die sich typischerweise eine Ruhigstellung der operierten Extremität von 4 Wochen anschließt.

Wie kann also der Zeitraum des Abwartens bis zur radiologischen Kontrolle möglichst wenig invasiv genutzt werden, um die Frakturstellung positiv zu beeinflussen?

Während der Kallusbildung ist der Knochen an der frakturierten Stelle noch weich und in permanentem Umbau begriffen. Eine kontrollierte schrittweise Reposition in Minimalbewegungen, die der Patient unter Analgesie problemlos toleriert, könnte innerhalb der Tage eins bis fünf nach Fraktur zu einer deutlichen Verbesserung der Frakturstellung führen.

Diese Behandlung erfolgt gegenwärtig jedoch ausschließlich manuell ohne reproduzierbare Einstellung des entsprechenden Biegewinkels.

Repositionshilfe

Die entwickelte Repositionshilfe ist dadurch gekennzeichnet, dass sie zwei Abschnitte des Gipsverbandes in einer Achse, die in der Frakturstelle liegt, gelenkig verbindet. Dadurch können diese eine relative Biegebewegung zueinander ausführen. Die Repositionshilfe selbst besteht im Wesentlichen aus einem zentralen Bauteil, das bei der Erstversorgung der Fraktur nach radiologischer Kontrolle im Frakturbereich in den Unterarmgips integriert wird (Bild 2, 3). Streben verankern durch ihre offene Struktur das Trägerteil im Gips. Schaumstoffeinlege-teile schützen die Konturen der Repositionshilfe, die nicht mit eingegipst werden sollen. Sie werden nach dem Eingipsen entfernt. Die gelenkige Verbindung erfolgt durch ein Filmgelenk, das im Spritzgussverfahren einfach in die Konstruktion integriert werden kann. Dadurch können alle erforderlichen Funktionen in einem Teil zusammengefasst werden, das vor dem Eingipsen auf die Frakturstelle gelegt werden kann und das Eingipsen der Fraktur nicht behindert.

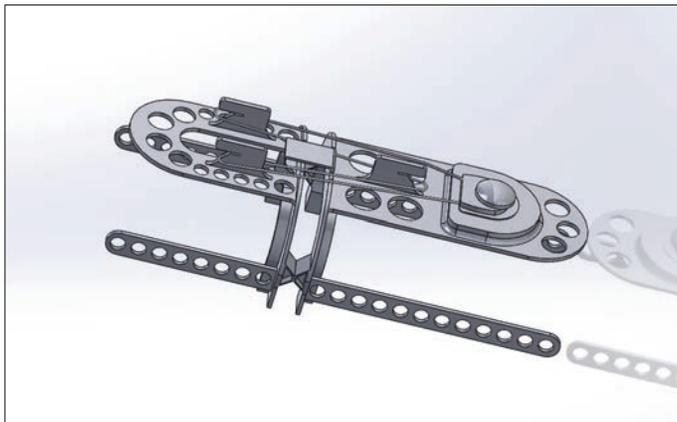


Bild 2. Repositionshilfe - CAD-Modell

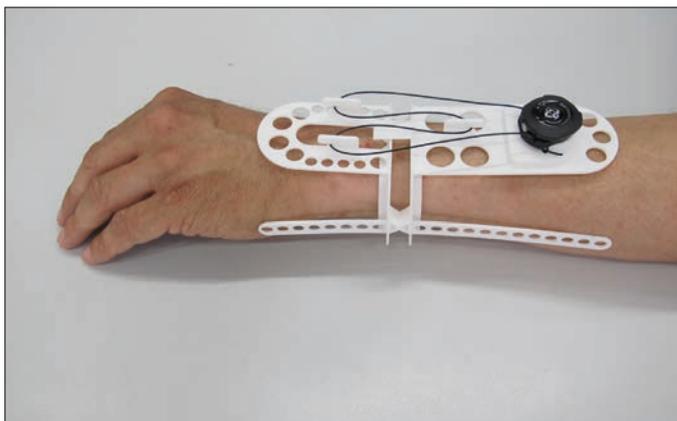


Bild 3. Repositionshilfe - Funktionsmuster vor dem Eingipsen mit montiertem Verstellmechanismus

Auf der Oberseite wird nach dem Aushärten mit einer Schnappverbindung eine Seilzugrolle befestigt, deren Seil über drei Haken geführt wird. Dieser einfache Zugmechanismus belastet exzentrisch und parallel zur Armlängsachse die beiden mit einem Filmgelenk verbundenen Abschnitte mit einer definierten Zugkraft und erzeugt damit eine vordefinierte Drehbewegung um die im Frakturbereich liegende Achse (Bild 4).



Bild 4. Repositionshilfe - Funktionsmuster mit montiertem Verstellmechanismus nach dem Eingipsen eines Armphantoms (oben: Seitenansicht, unten: Draufsicht)

Während des Eingipsens kann das Trägerteil einfach gehandhabt werden und behindert den Vorgang nicht. Die Kontur ermöglicht eine zuverlässige Verbindung des Trägerteils mit dem Gips. Der Verstellmechanismus wird erst nach dem Aushärten des Gipses angebracht. Dadurch wird er einerseits selbst nicht beschädigt oder in seiner Wirkungsweise eingeschränkt und behindert andererseits das Eingipsen nicht. Der Mechanismus besteht aus einem Vorspannseil, wie es z.B. auch in Skischuhen eingesetzt wird. Die Korrektur der Winkelposition im eingegipsten Zustand kann daher sehr einfach mit einem Spannrade erfolgen, die Anzeige wird durch einen einfachen Zeiger mit einer Skala realisiert. Diese beiden Teile sind in das Spritzgussteil integriert.

Um die Beweglichkeit der Repositionshilfe nach dem Eingipsen sicher zu stellen und den Verstellmechanismus befestigen zu können, werden bestimmte Konturen durch eingelegte Schaumstoffteile abgedeckt und geschützt, die nach dem Eingipsen leicht entfernt werden können.

Durch die konstruktive Gestaltung ist eine einfache Produktion des Kunststoffteils im Spritzgussverfahren möglich. Die Verwendung von am Markt eingeführten Komponenten für den Verstellmechanismus, die bereits in Medizinprodukten Verwendung finden, ermöglicht geringe Herstellkosten [3].

Nach dem Eingipsen wird der Einstellmechanismus mit einer Kappe vor der irrtümlichen Betätigung durch den Patienten oder Dritte geschützt.

Die vorgestellte Repositionshilfe ist einfach zu handhaben und ermöglicht eine moderne Form der schrittweisen Reposition ohne invasive Maßnahmen, erhöhte Strahlenbelastung oder negative Auswirkungen auf den Heilungsverlauf. Die radiologische Stellungskontrolle wird beibehalten und eine Operation bei ausgebliebenem Repositionserfolg oder Nicht-Tolerieren der Maßnahme kann weiterhin zeitgerecht geplant werden. Die Repositionshilfe schließt die Lücke zwischen konservativer und minimalinvasiver Traumatologie.

Ausblick

Gegenwärtig wird an der Simulation der Verformungen des Gewebes gearbeitet, um, unterstützt durch weitere experimentelle Arbeiten, die erforderliche Parameter für die Konstruktion zu bestimmen (Bild 5).

Die weiteren Arbeiten sollen anschließend der Untersuchung der Anwendung dienen. Dazu zählen u.a. die Untersuchung des Verstellbereiches sowie die Auswirkungen der erforderlichen Polsterung zwischen Arm und Gips auf die Verstellmöglichkeiten und den bereich.

Nach dem Abschluss des Patentierungsverfahrens soll die Repositionshilfe mit Hilfe von Lizenznehmern vermarktet werden [4].



Bild 5. Simulation der Verformung zur Bestimmung des erforderlichen Justierwinkels [5]

Quellen

[1] Wenger, D., Pring, M.: Rang’s children’s fractures. Lippincott Williams & Wilkins, 2005

[2] Schmittenebecher, P. (Hrsg.): Pädiatrische Chirurgie. Urban & Fischer, 2010

[3] Boa Technology Inc., Denver, CO/USA <http://www.boatechnology.com/>. Letzter Zugriff: 15.11.2016

[4] Klein, St., Hainer, F., Wünsch, L., Luenz, S.: Repositionshilfe. Patent DE 10 2015 121 123

[5] El-Shaffey, H.: Simulation of a Biomedical Model and Construction of a Pediatric Phantom in the Development of a Novel Fracture Therapy. Masterarbeit FH Lübeck/ UNI Lübeck, Biomedical Engineering. 2017

Autoren

Prof. Dr.-Ing. Stephan Klein
 Fachhochschule Lübeck
 Fachbereich Angewandte Naturwissenschaften
 Medizinische Sensor- und Gerätetechnik
 (korrespondierender Autor)

Mönkhofer Weg 239
 23562 Lübeck
 E-Mail: klein@fh-luebeck.de

Prof. Dr. med. Lutz Wünsch
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck,
 Klinik für Kinderchirurgie

Sean Luenz
 Kansas University, Lawrence/KS, USA

Hala El-Shaffey
 Fachhochschule Lübeck
 Fachbereich Angewandte Naturwissenschaften
 Medizinische Sensor- und Gerätetechnik

Dr. med. Franziska Hainer
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck,
 Klinik für Kinderchirurgie

GEFÄSS-GEWEBE-TRANSPORT VON WIRKSTOFFEN BESCHICHTETER IMPLANTATE: MODELLIERUNG DER TRANSPORTVORGÄNGE

TOBIAS KLEPSCH, HENRIK BOTTERWECK

Einleitung

Wirkstoffbeschichtete Knochenimplantate ermöglichen die lokale Applikation von Medikamenten und bioaktiven Substanzen, die eine verbesserte Knochenheilung bewirken oder das Infektionsrisiko senken sollen (1). Die lokale Applikation ermöglicht eine direkte Wirkung der Substanzen in optimierter Dosierung unter Umgehung des systemischen Kreislaufs. Dadurch wird ein Abbau des Wirkstoffes in Leber oder Nieren vor Erreichen des Wirkorts verhindert.

Um die Effektivität eines beschichteten Implantats beurteilen zu können, muss einerseits die Ablösung des Wirkstoffes vom Implantat und andererseits die Aufnahme dieses Wirkstoffes ins umgebende Gewebe messbar gemacht werden. Zur Reduktion teurer Prototypen und deren Testung im Tiermodell, ist die numerische Modellierung mithilfe von mathematischen Methoden wie der Methode der Finiten Elemente ein vielversprechendes Feld. Allerdings sind derartige Modelle nur mithilfe von physikalischen Experimenten aussagekräftig. Zwar kann die Richtigkeit der Lösungen der angewendeten Berechnungen, die sogenannte Verifizierung, anhand von Tests und Konvergenzanalysen gezeigt werden. Welche Fehler aber bereits bei der Auswahl der Gleichungen zur Modellierung gemacht wurden, kann nur durch Experimente, die Validierung, untersucht werden.

Bisher wurden simplifizierte In-vitro-Modelle der Wirkstoffabgabe u. a. in Form des Blattrührapparates entwickelt (2). Hierbei wird das Implantat in eine Standardlösung unter kontrollierten Bedingungen wie Temperatur und pH-Wert gebracht. Die Konzentration des Wirkstoffes in der Lösung wird in regelmäßigen Abständen gemessen und so die Wirkstoffabgabe als Funktion der Zeit angegeben. Ein Zusammenhang zwischen derartigen Modellen und den komplexen Vorgängen in-vivo wurde allerdings bisher noch nicht im Detail nachgewiesen. Ebenfalls liefert ein derartiges Modell keine Information über den Wirkstofftransport in den beteiligten Geweben. Das beschichtete Implantat wird jedoch in ein komplexes biologisches Umfeld implantiert, in dem eine große Vielzahl hochgradig nichtlinearer Prozesse auftreten (3). Dabei spielen vor allem die Knochenheilung und die Osseointegration, also das Anhaften neu gebildeter Knochenzellen an die Implantatoberfläche, eine Rolle (4). Diese Prozesse können bisher in einfachen experimentellen Aufbauten nicht abgebildet werden.

Bisherige In-silico Modelle wie z. B. (5, 6, 7, 8) modellieren die verschiedenen Phasen der Knochenheilung. Diese Modelle sind aber weniger geeignet, den Prozess der Wirkstoffabgabe und Wirkstoffausbreitung zu beschreiben, da sie keine Modellierung der Barriere vornehmen, die sich zwischen Implantatoberfläche und dem umliegenden Gewebe ausbildet. Die Knochenheilung bewirkt ständige Änderungen dieser Barriere, sodass sich Ihr Einfluss auf die Wirkstoffausbreitung laufend verändert. Um die Umbildung dieser Gewebeschichten zu untersuchen, wurde in der Vergangenheit der Ablauf der Knochenheilung vor allem im Tiermodell verfolgt. Hierbei wurde eine bioaktive Substanz wie knochenmorphogenetische Proteine (englisch bone morphogenetic protein, BMP) in-vivo injiziert und zu festgelegten Zeitpunkten Gewebeproben aus den jeweiligen Versuchstieren entnommen. Dabei wurden insbesondere der Kallusdurchmesser, die Knochenmineraldichte und die biomechanische Steifigkeit gemessen (9, 10). Diese Modelle liefern demnach wichtige Informationen zum Ablauf der Knochenheilung. Allerdings wurden dabei nicht die Ausbreitung des Wirkstoffes und auch nicht deren Zusammenhang mit den Gewebeeigenschaften untersucht.

Neben den Computermodellen ist ebenso die Ausarbeitung von experimentellen Methoden zur Verifikation der Modelle erforderlich. Experimentelle Methoden wie die Immunohistologie sind zumindest partiell destruktiv und mit großem Aufwand bei der Probengewinnung und Aufbereitung verbunden. Die Entwicklung zerstörungsfreier Prüfverfahren ist daher mit großen Hoffnungen verbunden. Viele Verfahren sind für die Bildgebung des Knochens nicht geeignet (z. B. Sonographie) oder können die erforderliche Ortsauflösung derzeit nicht erreichen. Röntgen ist ein lange bekanntes Verfahren, das eine ausreichende Durchdringungsfähigkeit für den Knochen aufweist. Um die Verteilung einer Substanz in drei Dimensionen zu erfassen, ist allerdings konventionelles 2D-Röntgen nicht ausreichend und daher wird Röntgencomputertomographie benötigt.

In diesem Projekt wird daher ein zweiteiliger Ansatz verfolgt. Einerseits werden Modelle für die Transportvorgänge im Gewebe entwickelt, die computergestützte Simulationen zu ihrer Lösung einsetzen. Weiterhin wird ein Verfahren mit Mikro-Computertomographie (MikroCT) eingesetzt, um hochaufgelöste Tomogramme des Knochens zu erzeugen, während ein Röntgenkontrastmittel als Modellwirkstoff

eingesetzt wird. Mithilfe der MikroCT sind dreidimensionale Aufnahmen des Knochengewebes möglich, sodass die Verteilung des Kontrastmittels untersucht werden kann. Langfristig soll demnach die stetige Verbesserung von Simulation und Experiment in mehreren Iterationsschritten erfolgen, um die Problematik der Wirkstoffausbreitung umfassender zu verstehen und beschreiben zu können.

Im ersten Schritt wurde ein abstrahiertes simplifiziertes Finite-Elemente-Modell entwickelt, das sich auf gewebespezifische Daten aus der Literatur stützt. So wurde ein auf dem Markt befindlicher mit dem Antibiotikum Gentamicin beschichteter intramedullärer Nagel (11) analysiert und in ein abstraktes Modell umgesetzt, um die bei der Wirkstoffablösung zu erwartenden Gewebekonzentrationen einschätzen zu können (12). Das Modell beschreibt die Ausbreitung als reines Diffusionsproblem und weist fünf verschiedene zylindersymmetrische Kompartimente auf: Wirkstoffbeschichtung, Blutgerinnsel, Markraum, Trabekularknochen und Kortikalis. Die folgende Abbildung zeigt den schematischen Aufbau des Modells als 2D-achsensymmetrisches Modell:

Das Modell wurde in der Simulationssoftware COMSOL

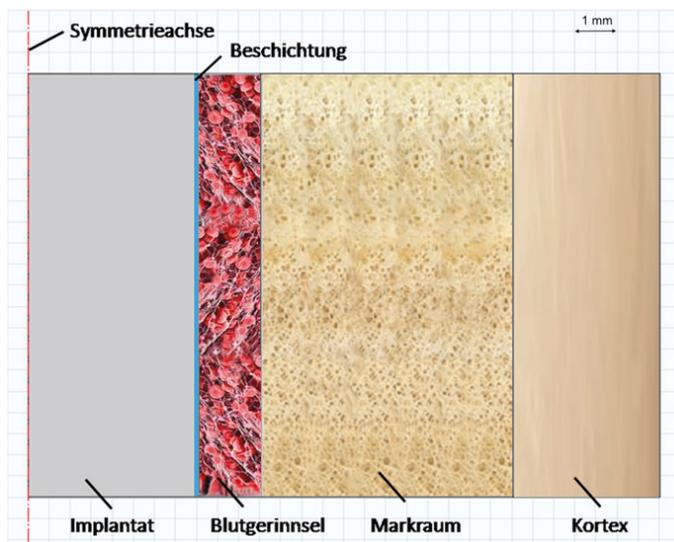


Abb. 1. Schematische Darstellung des in COMSOL Multiphysics implementierten 2D-achsensymmetrischen Modells

Multiphysics implementiert und für ein simuliertes Zeitintervall von 28 Tagen gelöst (COMSOL Multiphysics, Version 4.4, 2014, COMSOL AB, Schweden). Mithilfe des Modells kann einerseits die zeitliche Änderung der Wirkstoffkonzentrationen in den Kompartimenten dargestellt werden, weiterhin wird auch die Gesamtwirkstoffmenge in den Kompartimenten berechnet und im zeitlichen Verlauf dargestellt werden.

Das Versuchsverfahren ist so aufgebaut, dass nacheinander vollständige CT-Aufnahmen des Probenobjekts gemacht

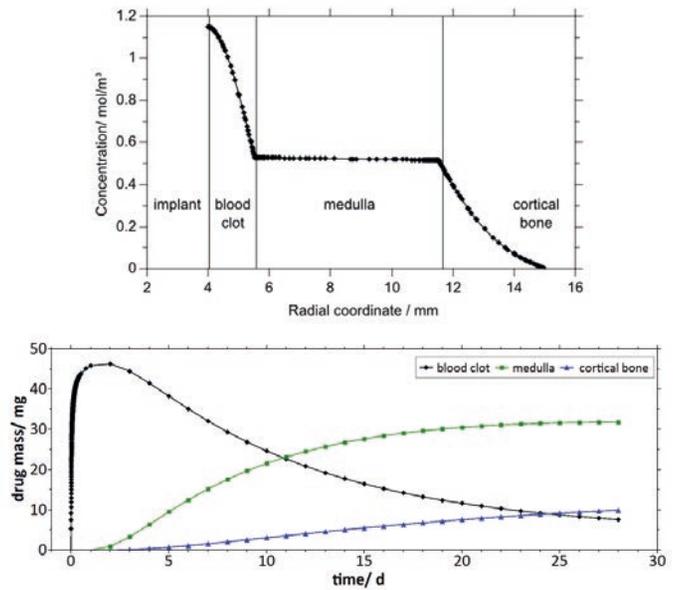


Abb. 2. Konzentrationsprofil in verschiedenen Bereichen zum simulierten Zeitpunkt 28 Tage (oben). Zeitliche Veränderung der Wirkstoffmenge im Blutgerinnsel, dem Markraum und der Kortikalis (unten).

werden. Das verwendete Kontrastmittel ist jodhaltig und hat dadurch je nach Konzentration eine höhere Röntgenschwächung als das Gewebe, sodass es von diesem zu unterscheiden ist. Um das Verfahren zunächst zu erproben sind Messobjekte erforderlich, die im Gegensatz zu Knochenproben eine hohe Homogenität aufweisen und inert sind, sodass das Objekt für die Dauer der Messung keine Änderung seiner Eigenschaften zeigt. Daher fiel die Wahl auf eine gesinterte Stützstruktur aus Hydroxylapatit (englisch: Scaffold). Dieser Scaffold hat eine offene Mikroporosität und ist somit in gewissem Sinne eine Nachbildung einer Knochenstruktur. Ferner tritt das Mineralsalz Hydroxylapatit in im Knochen auf.

Der Scaffold wurde zunächst mit einer zentralen Kavität versehen, in die später das Kontrastmittel eingebracht wurde. Im MikroCT wurde sodann eine Vorrichtung montiert, in der der Scaffold mit Flüssigkeit getränkt wurde, sodass das Kontrastmittel durch die offene Porosität des Objekts diffundieren kann.

Die Messung wurde am MikroCT des Labors für Medizinische Bildgebung der FH Lübeck durchgeführt (GE nanotom M, GE Phoenix Xray, Wunstorf, Deutschland). Für die Aufnahmen wurden eine Spannung von 150 kV und eine Stromstärke von 50 µA bei einer Voxelgröße von 50 µm verwendet. Die Dauer einer Messung betrug 8:30 Minuten und jeweils nach Ablauf von 10 Minuten wurde eine neue Messung gestartet. Die Rekonstruktion der Aufnahmen erfolgte mit einem proprietären modifizierten Feldkamp-Algorithmus (GE datos|reconstruction, Version 2.3, GE Phoenix Xray).

Um die durch die CT-Messung erhaltenen Grauwerte einer Konzentration des Kontrastmittels zuordnen zu können,

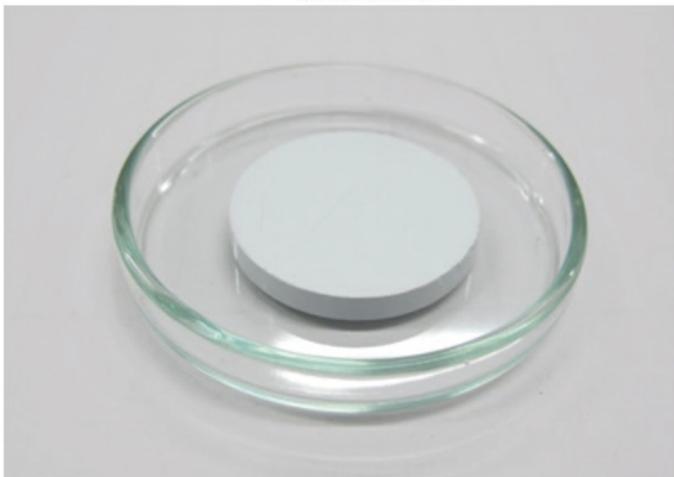
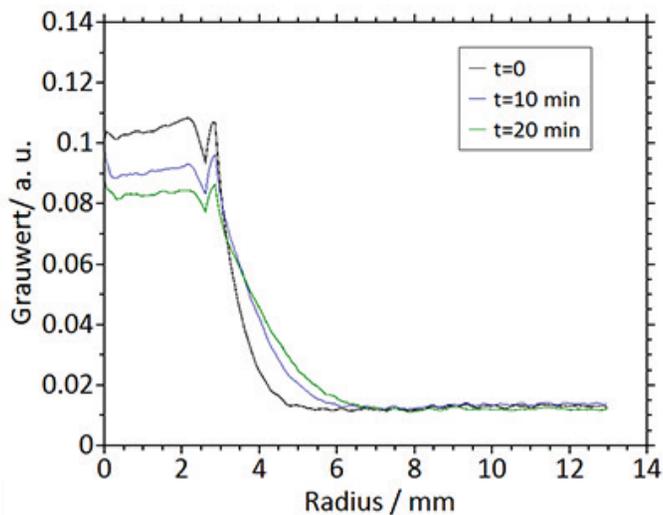


Abb. 3. Gesinterter Hydroxylapatit-Scaffold mit einem Durchmesser von 25 mm (unten, zur Verfügung gestellt durch Pharmazeutisches Institut, Christian-Albrechts-Universität, Kiel). Das Diagramm zeigt die rekonstruierten Grauwerte für drei Messungen mit den Startzeitpunkten 0, 10 und 20 Minuten nach Applikation des Kontrastmittels. Die Kurven stellen radiale gemittelte Profile vom Zentrum der Kavität zum Rand des Scaffolds dar. Ein leichter Anstieg der Kurven ist durch auftretende Strahlaufhärtung verursacht.

sind Kalibriermessungen erforderlich. Allerdings ist es nicht ausreichend, eine Kalibrierung derart durchzuführen, dass ein Reagenzglas mit unterschiedlichen Konzentrationen des Kontrastmittels befüllt und der Grauwert im aufgezeichneten Röntgenbild als Vergleichsmaßstab herangezogen wird. Aufgrund der Gesamtschwächung des Scaffolds, ist ein direkter Vergleich so nicht möglich. Daher wurden auch Messungen durchgeführt, bei denen bekannte Konzentrationen eines Kontrastmittels in die Kavität eines Scaffolds eingeführt wurden und diese aber nach außen versiegelt wurden. Die verschiedenen Einflussfaktoren, die das Ergebnis der Kalibrierung beeinflussen sind Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten. Zu nennende Unsicherheiten sind vor allem der Einfluss von Messrauschen, Unsicherheiten in der Bestimmung der Grenzfläche

zwischen Kavität und Scaffoldmaterial, sowie mögliche Positionsabweichungen des Messobjektes von Messung zu Messung.

Als Modell für einen Knochen ist der Scaffold nur bedingt geeignet, da er keinerlei organisches Material wie Zellen beinhaltet, die den Großteil des Knochengewebes ausmachen. Der Scaffold dient daher vor allem als Prüfobjekt, um das Messverfahren mit MikroCT auf seine Eignung zu überprüfen. Zukünftig sind Messungen mit Knochenproben ex vivo geplant, sodass hier ein realistischeres Modell der Transportvorgänge im Knochen erreicht werden soll.

Diskussion

Mit dem simplifizierten Simulationsmodell eines intramedullären Nagels konnten erste Abschätzungen für die Wirkstoffverteilung im Gewebe bei rein diffusivem Transport erhalten werden. Da in diesem Modell die zeitliche Änderung von Geweben durch die Knochenheilung nicht berücksichtigt wurde, kann es als erste Abschätzung angesehen werden. So ist beispielsweise die Bildung des Blutgerinnsels nach enden der Blutung zeitlich verzögert. Einen Vorschlag dazu liefert (13). Ebenfalls wurden eine Konzentrationsabhängigkeit und die Anisotropie des Diffusionskoeffizienten nicht berücksichtigt. Weiterhin wurde in diesem Modell die Ablösung des Wirkstoffs aus dem Implantat rein durch Diffusion gesteuert modelliert. Die Anwendung einer ggf. bekannten Ablösungs-Zeit-Funktion für den Wirkstoff aus dem Implantat ist möglich. Im Vordergrund stand hier die grundsätzliche Herangehensweise mit der Modellierung in Kompartimenten und der Prüfung der Simulationssoftware für den Zweck der Modellierung des Problems. Das Programm ist auf die Einbeziehung des Zusammenspiels verschiedener physikalischer Effekte ausgelegt und verleiht dem Modell dadurch eine hohe Erweiterbarkeit.

Die grundsätzliche Machbarkeit des Messverfahrens aus Verbindung von MikroCT und Kontrastmittel als Modellwirkstoff konnte gezeigt werden. Eine weitergehende Analyse der genauen quantitativen Beziehungen zwischen Grauwerten und resultierender Kontrastmittelkonzentration sind erforderlich und Gegenstand aktueller Forschungsarbeiten. Messungen an Knochenproben sollen zudem die Anwendbarkeit auf diese Proben zeigen und das Modell zu einem realistischeren Szenario überführen.

Langfristig zielt die Verbindung von Simulation und experimentellem Verfahren auf eine realistischere Modellierung der Transportvorgänge der Wirkstoffe beschichteter Implantate ab und soll helfen, die Entwicklungszyklen derartiger Implantate zu verkürzen und die Patientensicherheit zu erhöhen.

Ausblick

Um die Verteilung des Medikaments in heilendem Knochen zu modellieren, müssen die einzelnen Schritte der Knochenheilung hinsichtlich ihrer Dauer und der dabei entstehenden Veränderungen der Transportprozesse charakterisiert werden. Auf der Grundlage dieser Charakterisierung kann dann eine zeitabhängige Funktion entwickelt werden, die eine realistische Abbildung der Vorgänge ermöglicht. Da biologische Gewebe multiskalige Gebilde darstellen, in denen Transportvorgänge in verschiedenen Zeit- und Größenskalen ablaufen, sind für die experimentelle Abstützung von Modellen umfangreiche Daten auf allen Zeit- und Längenskalen erforderlich (14). In Zusammenarbeit mit den Teilprojekten A und C des LUMEN Forschungskollegs ist eine Verbindung zwischen Phänomenologischer Modellierung (Teilprojekt A), der Simulation der Transportvorgänge auf der Gewebeebe (TP B), sowie Modellierung und Messung von Diffusion auf der Ebene von einzelnen Molekülen (TP C) angestrebt.

Danksagung

Diese Publikation ist ein Ergebnis der laufenden Arbeiten in dem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Promotionskolleg LUMEN - Luebeck Medical Engineering der Fachhochschule Lübeck und der Universität zu Lübeck, mit der Förderkennziffer 13 GW 0172 B.

Quellen

- (1) T. Fuchs, G. Schmidmaier, M. J. Raschke, and R. Stange, "Bioactive coated implants in trauma surgery", *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.*, vol. 34, pp. 64-68, Apr. 2008.
- (2) European Council, "European Pharmacopoeia, EP 2.9.3 Dissolution test for solid dosage forms", 6th ed., 2001.
- (3) T. A. Einhorn, "The science of fracture healing", *J. Orthop. Trauma*, vol. 19, Suppl., pp. S4-S6, Dec. 2005.
- (4) J. E. Davies, "Understanding peri-implant endosseous healing", *J. Dent. Educ.*, vol. 67, pp. 932-949, Aug. 2003.
- (5) S. J. Shefelbine, P. Augat, and L. Claes, and U. Simon, "Trabecularbone fracture healing simulation with finite element analysis and fuzzylogic", *J. Biomech.*, vol. 38, pp. 2440-2450, Jan. 2005.
- (6) A. Bail'on-Plaza, and M. Van der Meulen, "A mathematical frameworkto study the effects of growth factor influences on fracture healing", *J.Theor. Biol.*, vol. 212, pp. 191-209, Sep. 2001.
- (7) W. Li, J. D. Gardinier, C. Price, and L. Wang, "Does blood pressureenhance solute transport in the bone lacunarcanalicular system?", *Bone*, vol. 47, no. 2, pp. 353-359, Aug. 2010.

(8) L. Geris, A. Gerisch, J. Vander Sloten, R. Weiner, and H. Van Oosterwyck, "Angiogenesis in bone fracture healing: a bioregulatory model", *J. Theor. Biol.*, vol. 7, pp. 137-158, Mar. 2008.

(9) G. Li, G. White, C. Connolly, and D. Marsh, "Cell proliferation andapoptosis during fracture healing", *J. Bone Min. Res.*, vol. 17, pp. 791-799, May 2002.

(10) A. D. Diwan, A. Leong, R. Appleyard, D. Bhargav, Z. M. Fang, andA. Wei, "Bone morphogenetic protein-7 accelerates fracture healing in osteoporotic rats", *Indian J. Orthop.*, vol. 47, no. 6, pp. 540-546, Nov.2013.

(11) T. Fuchs, R. Stange, G. Schmidmaier, and M. J. Raschke, "The use ofgentamicin-coated nails in the tibia: preliminary results of a prospectivestudy", *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, vol. 131, pp. 1419-1425, May 2011.

(12) T. F. Klepsch, G. Rau, J. Krieger, H. Botterweck, "Modeling diffusion of gentamicin eluted from a coated intramedullary nail", *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik*. Volume 59 Track L, Issue s1, S878, ISSN (Online) 1862-278X, ISSN (Print) 0013-5585, DOI: 10.1515/bmt-2014-5011, Oct. 2014.

(13) C. G. Lee, Y.-C. Wang, and C.-H Wang, "Simulation of gentamicin delivery for the local treatment of osteomyelitis", *Biotechnol. Bioeng.*, vol. 91, pp. 622-635, Sep. 2005.

(14) L. Geris, J. Vander Sloten, and H. Van Oosterwyck, "In silico biologyof bone modelling and remodelling: regeneration", *Phil. Trans. R. Soc.A.*, vol. 367, pp. 2013-2053, Apr. 2009.

Autoren

Tobias Klepsch, M. Sc.
 Fachhochschule Lübeck
 Labor für Medizinische Bildung
 (korrespondierender Autor)

Universität zu Lübeck
 Graduate School for Computing in Medicine and Life Sciences

Mönkhofer Weg 239
 23562 Lübeck

E-Mail: tobias.klepsch@fh-luebeck.de

Prof. Dr. Henrik Botterweck
 Labor für Medizinische Bildung
 Fachhochschule Lübeck

GEFÄSS-GEWEBE-TRANSPORT VON WIRKSTOFFEN BESCHICHTETER IMPLANTATE: PHÄNOMENOLOGISCHE MODELLIERUNG

JAN KRIEGER, CHRISTIAN DAMIANI, CHRISTIAN HÜBNER, STEPHAN KLEIN

Einleitung

Das Teilprojekt A des gemeinsamen Forschungskollegs LUMEN der Universität zu Lübeck und der Fachhochschule Lübeck ist durch die Frage motiviert, wie zukünftige Entwicklungen von Beschichtungen für orthopädische Implantate einfacher, schneller und kostengünstiger durchgeführt werden können. Der Ansatz hier ist, den Aufwand des Zulassungsprozesses zu reduzieren, indem für Hersteller von orthopädischen Implantaten eine Methode entwickelt wird, die die benötigte Anzahl der sehr zeit- und kostenintensiven Tierversuche reduziert [1].

Hierzu wurde im Rahmen des Projektes ein Prüfstand entwickelt, an dem verschiedene künstliche Materialien auf ihre Befähigung untersucht werden, biologisches Gewebe zu simulieren.

Mit diesen Materialien sollen im nächsten Schritt Situationen nachgebildet werden wie sie z.B. bei der Einheilung von orthopädischen Implantaten vorkommen. Auf diese Art und Weise können z.B. Freisetzungsscharakteristika von Arzneistoffen oder Beschichtungsmethoden untersucht werden, ohne dass es notwendig ist, Tierversuche durchzuführen.

Eine Voraussetzung hierfür ist, dass die entscheidenden Parameter der entwickelten Materialien (Diffusionswiderstand, pH-Wert, Durchmesser, Temperatur), die zur Substitution der biologischen Gewebe verwendet werden, mit diesen möglichst gut übereinstimmen.

Grundlagen

Beschichtete Implantate geben Wirkstoffe in ihre Umgebung ab, welche Heilungs- und Anwachsprozesse unterstützen [2] oder die Besiedlung der Implantatoberfläche mit Mikroorganismen unterdrücken [3]. Obwohl die Mechanismen der Arzneistofffreisetzung und des Transportes in das umliegende Gewebe nur in Grundzügen bekannt sind, haben beschichtete orthopädische Implantate bereits ein breites Anwendungsspektrum in der Zahnheilkunde, der Orthopädie und bei Stents gefunden [4, 5, 6]. In-vitro Untersuchungen zur Wirkstofffreisetzung korrelieren nur schlecht mit der in-vivo Freisetzung [7]. Standardverfahren zur Untersuchung der Freisetzung bestimmen die Stoffmengen lediglich makroskopisch, eine Übertragung auf die Realität und die Optimierung der Beschichtungen und Stoffmengen ist hierdurch praktisch nicht möglich.

In diesem Projekt wird die Freisetzung der Wirkstoffe von der Implantatoberfläche, die anschließende Diffusion durch eine Barriere (Blutgerinnsel, Bindegewebe, Knochenmatrix, etc.) und schließlich der fluidische (Ab)transport der freigesetzten Stoffe durch kapillare Gefäßen betrachtet und mit Hilfe eines Prüfstandes simuliert. Kernstück der Untersuchungsmethode ist eine künstliche Diffusionsbarriere, die in dem Aufbau die Rolle des biologischen Gewebes übernimmt, welches in direktem Kontakt mit der Implantatoberfläche steht. Hierzu werden zurzeit verschiedene Materialien wie Hydrogele im Prüfstand vermessen und die Diffusionswiderstandswerte mit Werten von biologischem Gewebe wie frischem Blut, geronnenen Blut oder Bindegewebe verglichen. Auf diese Art und Weise wird eine Datenbank mit Materialien und Randparametern wie Durchmesser, Temperatur oder pH-Wert erstellt, die es zukünftig erlauben soll, die Wirkstofffreisetzung und ausbreitung in-vitro mit wesentlich besserer in-vivo Korrelation zu bestimmen und somit die Anzahl der benötigten Tierversuche zu reduzieren.

Material und Methoden

Kernstück des Prüfstands ist eine Durchflusszelle mit wechselbarem Einsatz. Je nach gewählter Untersuchungsmethode können beschichtete Implantatdummies oder die Wirkstoffdiffusion aus einem Reservoir untersucht werden. Abbildung 1 zeigt die beiden Freisetzungsprinzipien schematisch. In Variante a) wird ein Implantatdummy im Vorfeld mit dem Testwirkstoff beschichtet und anschließend mit der Hydrogelmembran vom Blutfluss abgetrennt. In Variante b) erfolgt die Diffusion des Testwirkstoffes aus einem Reservoir durch die aufgelegte Hydrogelmembran in den Blutfluss.

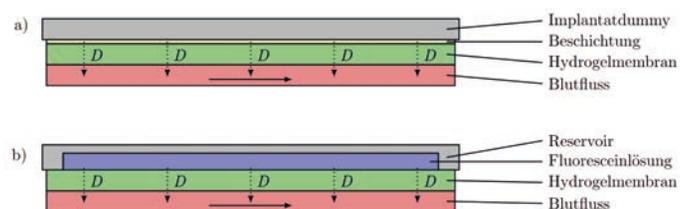


Abbildung 1. Der Probenaufbau ist abhängig von der gewählten Untersuchungsmethode. a) Diffusion von einer beschichteten Implantatoberfläche. b) Diffusion aus einem Wirkstoffreservoir. Bei beiden Varianten erfolgt die Diffusion des Testwirkstoffes durch eine Hydrogelmembran, die in dem Versuchsaufbau biologisches Gewebe simuliert.

Als Testwirkstoff wird in beiden Varianten Fluorescein verwendet, da sich dieses sehr gut spektroskopisch detektieren lässt. Die Detektionsmethode wird weiter unten im Detail beschrieben. Die Fluoresceinlösung aus Variante b) basiert auf phosphatgepufferter Lösung (PBS) und hat je nach Verdünnungsstufe eine Konzentration von zwischen 1 und 100 μM . Für den simulierten Blutfluss wird ebenfalls phosphatgepufferte Lösung (10 ml im Schlauchsystem) verwendet. Die Durchflusszelle ist im Schnitt in Abbildung 2 dargestellt, Abbildung 3 zeigt ein Foto.

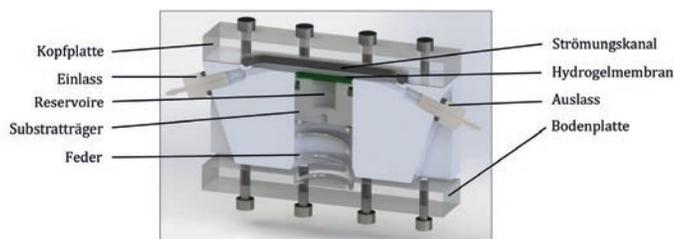


Abbildung 2. CAD-Skizze der Durchflusszelle. Kopf- und Bodenplatte lassen sich vom Hauptkörper abnehmen um den Substratträger einzufügen. Dieser wird von einer Feder in Position gehalten und nach oben von der Hydrogelmembran abgeschlossen. Die Hydrogelmembran hat direkten Kontakt zum Strömungskanal. Die Diffusion der Testwirkstoffe erfolgt aus dem Reservoir bzw. der Oberfläche des Implantatdummies (hier nicht dargestellt) durch die Hydrogelmembran in den Strömungskanal. Durch diesen zirkuliert über Schläuche am Einlass und Auslass das Zirkulationsmedium (10 ml PBS).

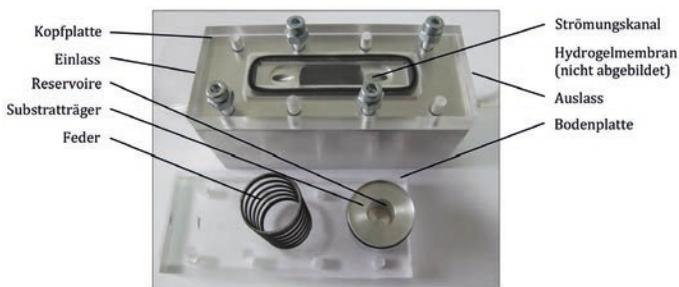


Abbildung 3. Foto der Durchflusszelle im demontierten Zustand. Der Substratträger (hier in der Variante b)) kann von unten in den Hauptkörper eingeschoben werden und wird anschließend durch die Feder und die Bodenplatte fixiert. Die Hydrogelmembran ist auf dem Foto nicht dargestellt.

Abgebildet ist die Variante b) mit separatem Reservoir. Dieses wird nach oben von der Hydrogelmembran abgeschlossen und kann von unten in den Hauptkörper eingeführt werden. Die Bodenplatte und die Feder fixieren den Substratträger. Die Kopfplatte ist ebenfalls abnehmbar, um die Durchflusszelle zwischen den Experimenten leichter reinigen zu können. Der Strömungskanal ist durch einen O-Ring abgedichtet und endet an zwei Schlauchtüllen mit $\frac{1}{4}$ "-28 Feingewinde, die als Einlass und Auslass dienen.

Bei der Befüllung des Reservoirs mit dem Testwirkstoff (Fluoresceinlösung) muss darauf geachtet werden, das Reservoir komplett zu befüllen, um sicher zu stellen, dass der Testwirkstoff auch Kontakt mit der Hydrogelmembran hat. Die Hydrogelmembran wird durch zwei Lippen nach oben hin fixiert. Damit wird verhindert, dass sie von der Feder in den Strömungskanal gedrückt wird. Das Fenster zwischen Hydrogelmembran und Strömungskanal, durch das der Diffusionstransport erfolgen kann, ist ca. $2,3 \text{ cm}^2$ groß.

Der Substratträger ist so konstruiert, dass er Hydrogelmembranen unterschiedlicher Dicke aufnehmen kann (Minimum 1 mm), um somit biologische Membranen unterschiedlicher Dicke zu simulieren.

Um die Hydrogelmembran in ihren Eigenschaften zu variieren, können allerdings noch weitere Parameter verändert werden. So kann z.B. im Herstellungsprozess das Ausgangsmaterial (Monomermischung) oder das Mischungsverhältnis verändert werden. Die Hydrogelmembranen bestehen immer aus einer Monomermischung die mit einem UV-Initiator vermischt wird. Im Anschluss wird das Gemisch in eine Form gegossen und im UV-Ofen bei 18 W Heizleistung 60 min polymerisiert. Bevor die ausgehärtete Hydrogelplatte verwendet werden kann muss sie 24 Stunden in destilliertem Wasser quellen. Anschließend kann die benötigte Größe einfach ausgestanzt werden. Ein Foto der Hydrogelplatte vor dem Aushärtungsprozess im UV-Ofen ist in Abbildung 4 zu sehen.



Abbildung 4. Links: Substratträger mit aufgelegter 2 mm Hydrogelmembran und 2mm Hydrogelmembran. Der Durchmesser beträgt jeweils 23 mm, die Dicke jeweils 2 mm. Rechts: Das Monomer-UV-Initiator Gemisch wird wie hier abgebildet in eine Form gegossen und anschließend im 18 W UV-Ofen 60 Min polymerisiert. Am Anschluss muss die Hydrogelplatte 24 Stunden in destilliertem Wasser quellen. Die Stücke, die für Messungen gebraucht werden, können dann ausgestanzt werden.

Der Durchmesser der Hydrogelmembranen, die auf den Substratträger aufgelegt werden, beträgt immer 23 mm. Abbildung 4 (rechts) zeigt einen Substratträger mit 2 mm Hydrogelmembran.

Die Detektionsmethode des diffundierten Testwirkstoffes basiert auf der Messung von Fluoreszenz. Aus diesem Grund muss z.Z. Fluorescein als Testwirkstoff verwendet werden. Die Unterscheidung des Diffusionsverhaltens von Fluorescein von tatsächlich verwendeten Arzneistoffen wie Gentamicin

unterscheidet wird noch untersucht. Für die Zukunft ist aber geplant in einer Kooperation mit dem Institut für Physik der Universität zu Lübeck, an dem unter anderem das LUMEN Teilprojekt C bearbeitet wird, tatsächlich verwendete Wirkstoffe mit fluoreszierenden Molekülen zu markieren und so deren Transport durch die Diffusionsbarriere zu messen.

einem Spektrometer zur Detektion der Fluoresceinmoleküle dient. Die UV-Lichtquelle regt im Durchflussmedium die Fluoresceinmoleküle zur Fluoreszenz an. Das Fluoreszenzlicht wird 90° versetzt zur Lichtquelle über eine Faser zum Spektrometer (Avantes 2048-L, Avantes, Niederlande) geleitet. Über einen PC werden die Intensitätsdaten des Spektrometers gesammelt und können später als Intensitätskurve über der Zeit dargestellt werden. Um eine Verfälschung der erhobenen Daten durch Streulicht von außen zu vermeiden, befindet sich der gesamte Aufbau in einer UV-VIS undurchlässigen Kammer. Diese sorgt im Zusammenspiel mit einem geregelten Heizelement außerdem für eine konstante Temperatur von 37 °C innerhalb der Kammer. Der gesamte Aufbau ist als Skizze (oben) und als Foto (unten) in Abbildung 5 zu sehen

Ergebnisse

Mit dem Prüfstand wurden bereits Messungen an verschiedenen Hydrogelmembranen durchgeführt. In Abbildung 6 ist das Diffusionsprofil von 500 µl 1µM PB-Fluoresceinlösung durch eine 2 mm dicke Hydrogelmembran dargestellt. Die Kurve zeigt einen sigmoiden Verlauf was darauf hinweist, dass die Hydrogelmembran ca. 4,5 Stunden benötigt bis sie mit Fluorescein gesättigt ist und erst dann ihr volles Transportpotential entfaltet. Der Wendepunkt der Kurve ist nach ca. 6 Stunden. Nach 20 Stunden ist ein Gleichgewicht zwischen Reservoir und Zirkulationsmedium erreicht. Die Fluoresceinkonzentration steigt nicht weiter.

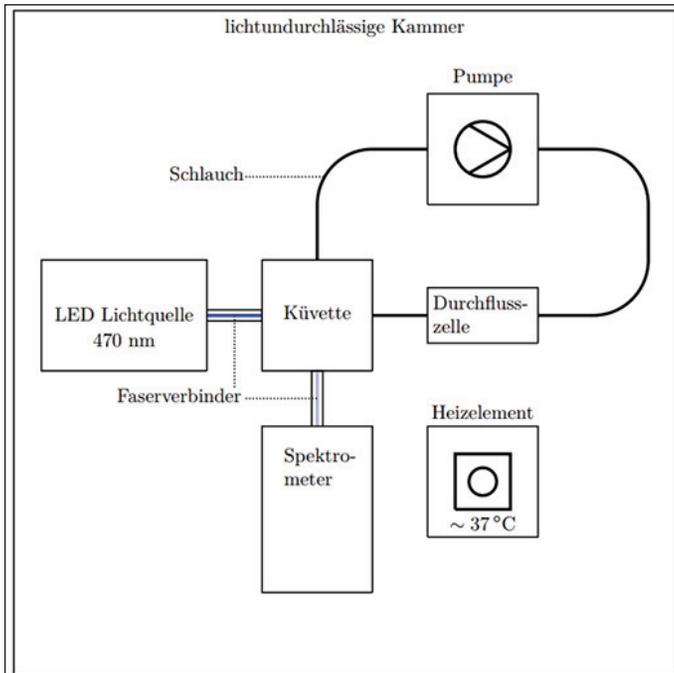


Abbildung 5. Oben: Skizze des Versuchsaufbaus. Die Durchflusszelle ist Teil des geschlossenen Kreislaufs. Die Detektion des Fluoresceins erfolgt mit Hilfe einer LED Lichtquelle mit 470 nm Wellenlänge, die die Moleküle zur Fluoreszenz anregt, und eines Spektrometers. Der gesamte Aufbau ist gegen Licht und Wärme isoliert. Unten: Foto des Versuchsaufbaus. Grün die LED-Lichtquelle, rot das Spektrometer. Im Vordergrund gut zu erkennen ist die Durchflusszelle mit angeschlossenen Schläuchen. Im Hintergrund die Regelung für die Temperaturkontrolle.

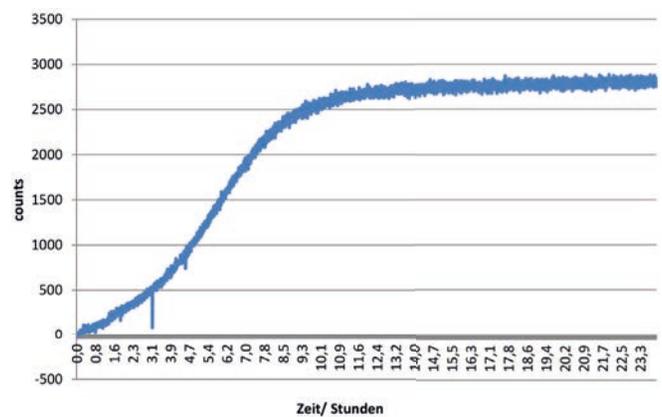


Abbildung 6. Freisetzungskurve von 500 µl 1µM PB-Fluoresceinlösung durch eine 2 mm dicke Hydrogelschicht in 10 ml PBS Zirkulationsmedium. Die Integrationszeit betrug bei der Messung 3 Sekunden, das Averaging 2. Die Messzeit betrug nahezu 24 Stunden. Die Temperaturregelung war nicht im Betrieb.

Ausblick

Um die Diffusionswerte der Hydrogelmembranen mit denen von biologischem Gewebe vergleichen zu können, ist es aufgrund der sehr schlechten Datenlage in der Literatur notwendig,

selbst die Diffusionseigenschaften der wichtigsten Arzneistoffe und Testwirkstoffe (Fluorescein) durch biologisches Gewebe zu bestimmen. Hierzu wird zurzeit eine neue Durchflusszelle entwickelt, die es unter anderem erlaubt, die Diffusion von Wirkstoffen durch Plättchen aus geronnenem Blut zu messen.

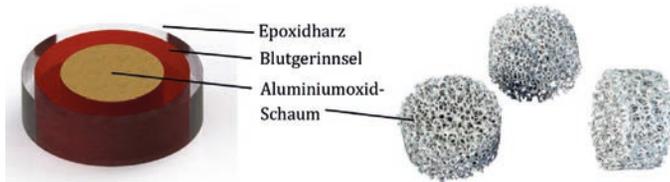


Abbildung 7. Links: Um die mechanische Stabilität der Blutgerinnsel zu erhöhen, werden diese um einen Kern aus Aluminiumoxid-Schaum herum aufgebaut. Eine weitere Ummantelung mit Epoxidharz sorgt dafür, dass der Prüfkörper in die Durchflusszelle eingespannt werden kann, ohne das Blutgerinnsel mechanisch zu beanspruchen oder zu beschädigen. Rechts: Beispielbild von Aluminiumoxid-Schaum-Proben, die den selbst hergestellten Blutgerinnseln Struktur geben und sie damit mechanisch stabilisieren.

Um die Arbeit mit den fragilen Blutgerinnseln zu erleichtern, wird hierzu eine Stützstruktur aus inertem Aluminiumoxid-Schaum verwendet, in deren Poren Blutkonserven zur Gerinnung gebracht werden. Das Prinzip und ein Beispielfoto des Aluminiumoxid-Schaums ist in Abbildung 7 dargestellt. Die neue Durchflusszelle befindet sich in der Fertigung. Ein CAD-Modell ist in Abbildung 8 dargestellt.



Abbildung 8. Weiterentwickelte Durchflusszelle, die auch für Diffusionsversuche an biologischen Proben konstruiert ist. Im Inneren ist das eingesetzte Blutgerinnsel mit Aluminiumoxid-Schaum-Kern erkennbar.

Danksagung

Diese Publikation ist ein Ergebnis der laufenden Arbeiten in dem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Promotionskolleg LUMEN - Luebeck Medical Engineering der Fachhochschule Lübeck und der Universität zu Lübeck, mit der Förderkennziffer 13 GW 0172 B.

Literatur

[1] Anderegg, C. et al: A critical look at animal experimentation. In: The Medical Research Modernization Committee 2006, 1-34

[2] Van der Stok, J. et al: Osteostatin-Coated Porous Titanium Can Improve Early Bone Regeneration of Cortical Bone Defects in Rats. In: Tissue Engineering Part A., May 2015, 21(9-10): 1495-1506. doi:10.1089/ten.tea.2014.0476

[3] Zhao, G, Zhong, H, Zhang, M, Hong, Y: Effects of antimicrobial peptides on Staphylococcus aureus growth and biofilm formation in vitro following isolation from implant-associated infections. In: Int J Clin Exp Med., Jan 2015, 15;8(1): 1546-51

[4] Uhm, Sh. Et al: Fabrication of bioactive, antibacterial TiO₂ nanotube surfaces, coated with magnetron sputtered Ag nanostructures for dental applications. In: J Nanosci Nanotechnol., Oct 2014, 14(10): 7847-54

[5] Jennings, Ja. et al.: Novel Antibiotic-loaded Point-of-care Implant Coating Inhibits Biofilm. In: Clin Orthop Relat Res., Jul 2015, 473(7): 2270-82. doi: 10.1007/s11999-014-4130-8

[6] Bedair, TMM. et al.: Effects of interfacial layer wettability and thickness on the coating morphology and sirolimus release for drug-eluting stent. In: J Colloid Interface Sci., Aug 2015, 24, 460: 189-199. doi: 10.1016/j.jcis.2015.08.051

[7] Seidlitz, A. et al.: In vitro study of sirolimus release from a drug-eluting stent: Comparison of the release profiles obtained using different test setups. In: Eur J Pharm Biopharm., Jun 2015, 93: 328-38. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.04.016

Autoren

Jan Krieger, M.Sc.

Fachhochschule Lübeck
Medizinische Sensor- und Gerätetechnik
(korrespondierender Autor)

Mönkhofer Weg 239
23562 Lübeck

E-Mail: jan.krieger@fh-luebeck.de

Christian Damiani

Fachhochschule Lübeck
Medizinische Sensor- und Gerätetechnik

Prof. Dr. rer. nat. Christian Hübner

Universität zu Lübeck
Institut für Physik

Prof. Dr.-Ing. Stephan Klein

Fachhochschule Lübeck
Medizinische Sensor- und Gerätetechnik

DYNAMIK NANOSKALIGER PARTIKEL AN GEFÄSSWÄNDEN

LARS KREUTZBURG , VIT DOLEZAL, CHRISTIAN HÜBNER

Einführung

Der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe findet an den Wänden der kleinsten Blutgefäße, den Kapillaren statt. Sie haben einen Durchmesser von nur wenigen Mikrometern und bestehen aus einer einfachen Schicht Endothelzellen. An ihrer Zellwand bilden diese Endothelzellen eine Struktur aus Zuckern und Proteinen, die Glykokalyx, welche zusammen mit Teilen des Blutplasmas die Endotheliale Oberflächenschicht (engl. ESL) bildet [1, 2, 3]. Bei ihrem Übergang vom Blut in das Gewebe müssen einzelne Partikel - insbesondere Wirkstoffe - diese Struktur passieren. Obgleich die Zusammensetzung und Eigenschaften, z.B. Mechanik und Permeabilität gut erforscht sind, gibt es kaum Messungen zur Dynamik einzelner Moleküle in diesem Bereich des Blutkreislaufs.

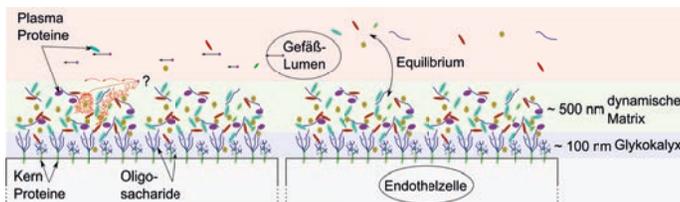


Abbildung 1. Schematische Darstellung der Endotheliale Oberflächenschicht

Das Teilprojekt C des Forschungskollegs LUMEN untersucht in diesem Zusammenhang zwei grundsätzliche Fragen: Wie bewegen sich einzelne Moleküle direkt auf der Endotheliale Oberflächenschicht? Denkbar wären hier etwa rollende Bewegungen oder ein ‚Hüpfen‘ als Übergang vom konvektiven Transport im Blutstrom zur Diffusion im Gewebe. Und: Wie bewegen sich die Teilchen schließlich in der ESL? Hier ist davon auszugehen, dass die Diffusion der Teilchen durch die ESL eingeschränkt und dadurch möglicherweise auch anisotrop ist.

Zur Klärung dieser Fragestellungen eignet sich die Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie (engl. FCS) besonders gut. Sie erlaubt die Messung von Diffusionskoeffizienten, Geschwindigkeiten durch Strömungsbewegung (Blutstrom) sowie der Konzentration von fluoreszierenden Farbstoffen bzw. fluoreszenzmarkierten Molekülen in Lösung. Ihr Prinzip beruht auf der Messung lokaler Konzentrationsfluktuationen, deren Ursache in der Bewegung der Teilchen selbst liegt und die zu Fluktuationen der Fluoreszenzintensität führen (Abbildung 2). Dazu wird ein Laserstrahl in den Probenraum fokussiert, sodass ein Messvolumen von nur wenigen Femtolitern Größe entsteht. Der Fokus des Laserstrahls kann durch eine dreidimensionale Gaussverteilung der Intensität (3D-Gauss) mit einer typischen Halbachsenlänge w ($1/e^2$ -Abfall der Intensität) von 200 - 400 nm

in xy- und 800 - 1200 nm in z-Richtung angenähert werden. Durchquert nun ein Farbstoffmolekül dieses Volumen, wird es zur Fluoreszenz angeregt (Abbildung 2 (a)) – es kommt zu einem temporären Anstieg der Fluoreszenzintensität, einem sogenannten „Photonen-burst“. Die Breite eines solchen ‚burst‘ gibt in etwa den Zeitraum wieder, während dem sich das Teilchen im konfokalen Volumen befunden hat (Abbildung 2 (b)). Der Zeitverlauf der Intensität $I(t)$, der auch als Intensitäts-Zeitspur bezeichnet wird, wird über einen ausreichend langen Zeitraum aufgenommen, die dann mit Hilfe der Autokorrelationsfunktion $G(\tau)$ analysiert wird:

$$G(\tau) = \langle I(t) \cdot I(t + \tau) \rangle$$

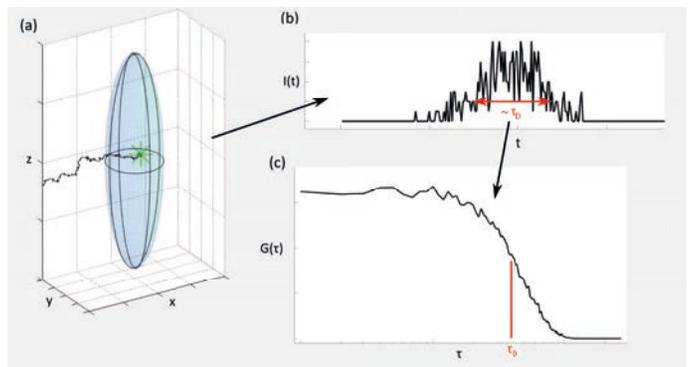


Abbildung 2. (a) Prinzip der Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie. Farbstoffe werden in einem sehr kleinen Volumen zur Fluoreszenz angeregt. (b) Die Passage des Farbstoffs führt zu Photonens-Bursts deren Breite die Aufenthaltsdauer im Volumen wiedergibt. (c) Die Autokorrelation der gesamten Fluoreszenz-Zeitspur liefert eine mittlere Aufenthaltsdauer oder Diffusionszeit τ_D , die mit dem Diffusionskoeffizienten verknüpft ist.

Im Fall freier Brownscher Molekularbewegung erhält man als Korrelationsfunktion:

$$G(\tau) = 1 + \frac{1}{N} \left(1 + \frac{\tau}{\tau_D}\right)^{-1} \left(1 + \frac{1}{S^2} \frac{\tau}{\tau_D}\right)^{-1/2}$$

wobei τ_D , die so genannte Diffusionszeit, ein Maß für die Aufenthaltszeit der Moleküle im Fokus ist, während der Strukturfaktor S das Verhältnis aus Breite und Länge des Fokus' ist. Bei bekannter Größe des konfokalen Volumens lässt sich dann der Diffusionskoeffizient und, falls zusätzlich gerichtete Bewegung vorliegt, die Translationsgeschwindigkeit (Konvektion) bestimmen. Die Zahl der Moleküle im konfokalen Volumen N und damit die Konzentration der Fluorophore ist reziprok proportional zur Amplitude der Korrelationsfunktion $G(0)-1=1/N$.

Die Bewegung von Teilchen in der Nähe und an der Oberfläche von Gefäßwänden ist anisotrop, und der Blutfluss im Gefäß führt zu einem zusätzlich gerichteten Transport. Zur Erfassung der Anisotropie der Diffusion sowie der gerichteten Bewegung schlagen wir eine neue Form der FCS vor, die Multifokus-FCS, bei der bis zu vier konfokale Volumina simultan beobachtet werden. Ein weiterer Vorteil der Multifokus-FCS ist, dass Abweichungen der Form des konfokalen Volumens von der Modellannahme eines 3D-Gauss, z.B. durch die Fokussierung des Laserstrahls durch biologische Strukturen hindurch, das Messergebnis nicht signifikant beeinflussen. Die Fluktuationen der Fluoreszenz in den verschiedenen konfokalen Volumina kann jetzt nicht nur mit einer jeweiligen Autokorrelationsfunktion erfolgen, sondern zusätzlich durch entsprechende Kreuzkorrelationen

$$G_{m,n}(\tau) = \langle I_m(t) \cdot I_n(t + \tau) \rangle$$

von je zwei Fluoreszenz-Zeitspuren I_m und I_n aus jeweils unterschiedlichen Fokussen. Diese Kreuzkorrelationen hängen nun nicht mehr nur von der Größe und Form der konfokalen Volumen ab sondern insbesondere von der relativen Position der beiden Fokusse. Diese Kreuzkorrelation ist besonders empfindlich auf eine gerichtete Komponente in der Bewegung der Teilchen.

Wir demonstrieren die Multifokus-FCS zunächst anhand zweier konfokaler Volumina 1 und 2 mit Abstand $\delta_{1,2}$ (Abbildung 2 a). Eine gerichtete Bewegung mit der Geschwindigkeit V_0 in Richtung von $\delta_{1,2}$ realisieren wir, indem wir beide Fokusse simultan mit dieser Geschwindigkeit mit Hilfe eines Scan-Spiegels in der Probe bewegen. Diese Bewegung führt in der Vorwärts-Kreuzkorrelation CC12 zu einem erhöhten Wert bei $\tau = \tau_F$ (Abbildung 1 c), der mittleren Flusszeit, die analog zur Diffusionszeit angibt, wie lange ein Teilchen im Mittel per Konvektion gebraucht hat, um von dem ersten Volumen zum zweiten zu gelangen. Man kann diesen erhöhten Wert der Kreuzkorrelationsfunktion so interpretieren, dass nach einer Zeitspanne von $\Delta t = \tau_F$ die Wahrscheinlichkeit steigt, im Kanal 2 ein Photon zu detektieren, wenn zuvor ein Photon in Kanal 1 detektiert wurde - ein Ereignis, dass eben durch eine gerichtete Bewegung der Fluorophore zu erklären ist. In der Rückwärts-Korrelation CC21 findet man entsprechend bei $\tau = \tau_F$ einen erniedrigten Wert der Kreuzkorrelation. Eine Differenz beider Kreuzkorrelationen zeigt also einen Teilchenstrom in Richtung der Verbindung beider Volumina an. Eine Anpassung der aus der Messung erhaltenen Auto/Kreuz-Korrelationsfunktionen mit den entsprechenden Modellfunktionen (aufgrund der Komplexität hier nicht gezeigt) liefert als Parameter die Fließgeschwindigkeit, die im Rahmen der Messgenauigkeit mit der eingestellten Scan-Geschwindigkeit übereinstimmt.

Wäre die Fließgeschwindigkeit orthogonal zum Verbindungsvektor der beiden Volumina, gäbe es keine Differenz in den

beiden Kreuzkorrelationen (Abbildung 2 b), da die Fluorophore in diesem Fall ausschließlich aufgrund der ungerichteten Diffusion vom ersten Volumen in das zweite gelangen. Für den allgemeinen dreidimensionalen Fall sind insgesamt vier Fokusse nötig, um einen beliebig orientierten Fluss eindeutig zu bestimmen.

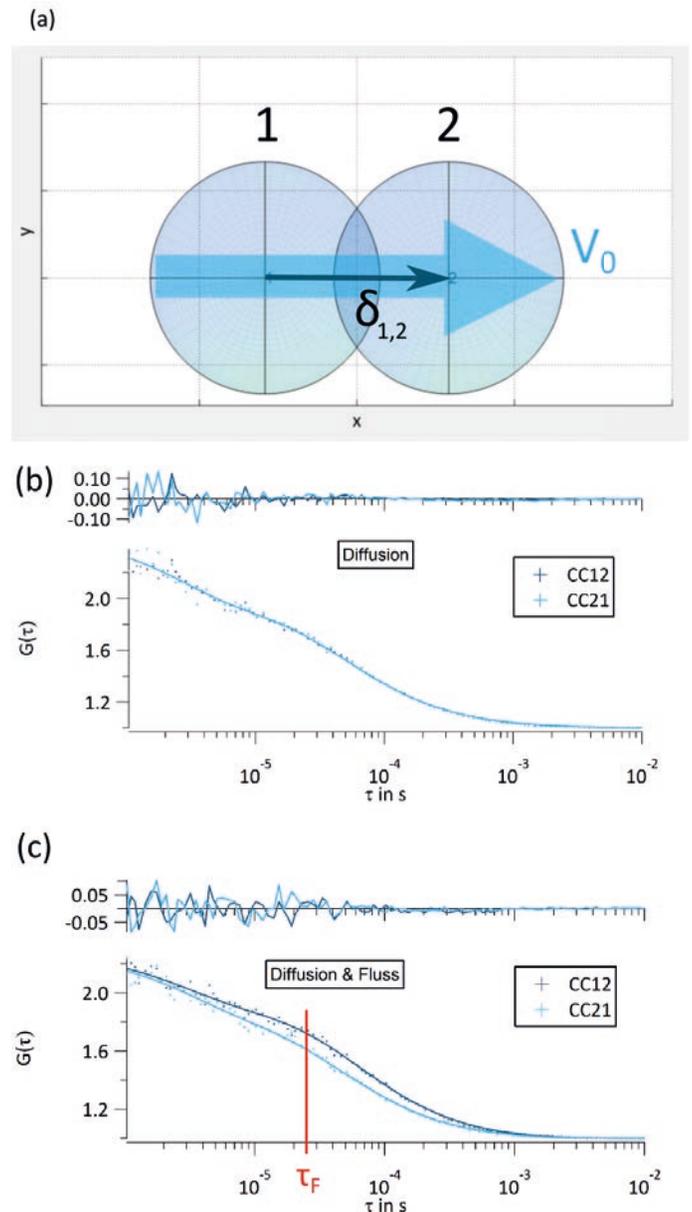


Abbildung 3. Multi-Fokus-Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie. (a) Zwei Messvolumina 1 und 2 mit Abstand $\delta_{1,2}$ ermöglichen die Bestimmung der Richtung des Flusses V_0 . (b) Messung ohne gerichtete Bewegung, beide Kreuzkorrelationen sind identisch. (c): Der Fluss führt zu einer Differenz zwischen der Vorwärts- bzw. Rückwärtskorrelation CC12 und CC21. Das Vorzeichen dieser Differenz gibt die Richtung des Flusses an. Zur eindeutige Bestimmung einer zweidimensionalen Geschwindigkeit sind allerdings drei Fokusse nötig. Punkte: Korrelationsdaten, durchgezogene Linien: Anpassungsfunktionen mit Diffusionskoeffizient und Fließgeschwindigkeit als Anpassungsparameter.

Da eine in-vivo Messung direkt an einer Kapillarwand mit extremem Aufwand und vielen möglichen Schwierigkeiten verbunden ist, haben wir uns zunächst für ein in-vitro Modell der Kapillarwand entschieden (Abbildung 4). Dieses

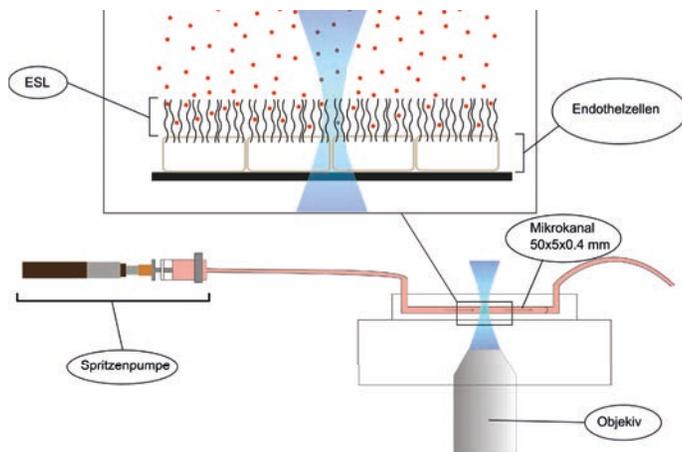


Abbildung 4. Messzelle / Kapillarmodell. Das Modell besteht aus einem optischen Mikrofluidik-Kanal, in dem Endothelzellen angesiedelt werden. Eine Spritzenpumpe erlaubt die Messung unter Strömungsbedingungen.

Modell besteht aus Endothelzellen die in einem speziell dafür angefertigten Mikrofluidik-Kanal herangezogen werden. Über zwei Zugänge lässt sich die Probenlösung mit den Farbstoffen zuführen. Außerdem kann mithilfe einer Spritzenpumpe der Blutfluss simuliert werden.

Um zunächst dieses Modellsystem zu testen, haben wir in unseren ersten Messungen den Farbstoff Alexa 488 genutzt

und mit nur einem Fokus gemessen. Da die Position und Ausdehnung der ESL nicht ohne weiteres genau bestimmbar ist, kommt zunächst ein z-Scan zum Einsatz: Der Fokus wird über mehrere Mikrometer entlang der optischen Achse mit konstanter Geschwindigkeit verschoben. Die Geschwindigkeit wird dabei so gewählt, dass sie sich nicht auf den Zeitbereich der Korrelationsfunktion auswirkt, in dem die Dynamik der zu untersuchenden Prozesse stattfindet. Die aufgezeichneten Daten werden nach der Messung einzelnen Schichten zugeordnet und getrennt voneinander ausgewertet.

In Abbildung 5 sind die Ergebnisse einer solchen Messung dargestellt. Der Scanbereich geht über eine Länge von sechs Mikrometern und ist in sechs Schichten L0 bis L5 eingeteilt. Für jede Schicht wurde jeweils die Autokorrelationsfunktion berechnet (Abbildung 5 b). Ihre Amplituden nehmen von 0,7 für L5 bis 0 für L0 ab. Dabei sind drei Gruppen aus je zwei Korrelationskurven erkennbar: L5 und L4 können als Ergebnisse für die freie Diffusion des Farbstoffs oberhalb der ESL betrachtet werden. Für L3 und L2 ist die Korrelationsamplitude reduziert, was auf eine erhöhte Farbstoffkonzentration in der ESL hindeuten kann. Eine alternative Erklärung könnte ein erhöhtes Hintergrundsignal an der ESL bzw. auch die teilweise Abdeckung des konfokalen Volumens im Deckglas sein. Für L2 ist eine Schwingung für größere τ erkennbar, die der Frequenz der Fokusbewegung entspricht, und so auf Intensitätsänderungen durch die auf- und ab-Bewegungen des Fokus hindeutet. Ab L2 sind die Korrelationen mit dem Modell nicht mehr sinnvoll auszuwerten, was dadurch zu erklären ist, dass der Fokus

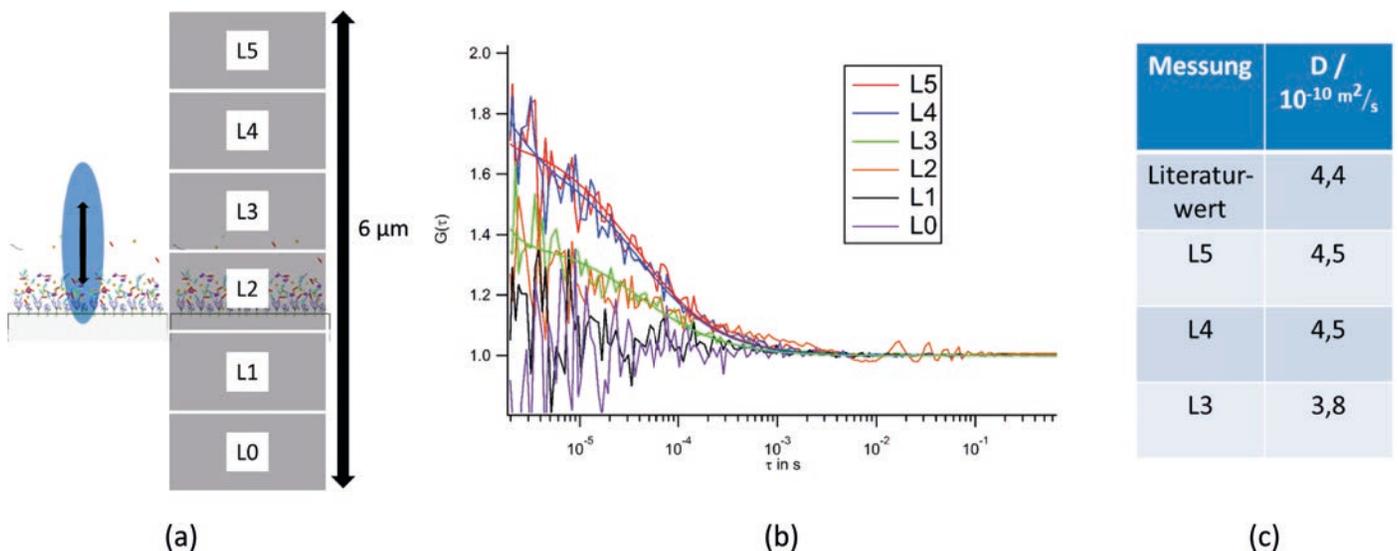


Abbildung 5. Erste Messungen der Dynamik von Farbstoffen mit einem Fokus am Kapillarmodell. (a): Ein z-Scan wurde durchgeführt, da die Lage und Ausdehnung der ESL nur schwer zu bestimmen sind. Die so erhaltenen Fluoreszenz-Zeitspuren aus sechs Schichten L5 bis L0 entlang der optischen Achse wurden getrennt ausgewertet. (b): Die Amplitude der Autokorrelation nimmt mit Annäherung an die ESL ab (L5 - L2) und verschwindet schließlich für Schichten unterhalb der ESL (L2 - L0). (c): Der Diffusionskoeffizient des Farbstoffs entspricht für die ersten beiden Schichten L5 und L4 dem Literaturwert für freie Diffusion. Für die Schicht L3 nahe der ESL wurde ein reduzierter Diffusionskoeffizient gefunden, der eine Beschränkung der Diffusion durch die ESL vermuten lässt. Die Messdaten der Schichten L2-L0 ließen sich mit dem hier genutzten Modell nicht sinnvoll auswerten.

vollständig im Deckglas bleibt und somit keine Fluoreszenz der sich bewegenden Fluorophore mehr zu detektieren ist. Die Diffusionskoeffizienten, die sich aus den Ausgleichsrechnungen für die Schichten L5 bis L3 ergeben, entsprechen für L5 und L4 dem Literaturwert des Farbstoffs für freie Diffusion. Für L3 ist der Diffusionskoeffizient hingegen reduziert, was auf eine durch die ESL beschränkte Diffusion des Farbstoffs hindeutet, aber auch durch ein Vergrößern des Fokusvolumens aufgrund von Abbildungsfehlern in der Nähe des Deckglases hervorgerufen sein kann. Hier sind Kontrollmessungen notwendig.

Wir haben mit der Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie eine Methode, die uns das genaue Messen von Diffusion, Konvektion und Konzentration von Blutbestandteilen auf Einzelmolekül-Ebene erlaubt. Durch unsere Variante der Multi-Fokus-FCS können wir auch gerichtete Bewegungen auflösen und steigern die Robustheit des Messaufbaus gegenüber optischen Unregelmäßigkeiten. Erste Messungen an Endothelzellen bestätigen die Anwendbarkeit der Methode auf unser Modellsystem.

In den nächsten Schritten werden wir das Kapillarmodell weiter verfeinern und einen Konzentrationgradienten des Blutplasmas bzw. der zu untersuchenden Moleküle über die Endothelzellschicht mithilfe eines Zwei-Kammer-Systems einführen. Anschließend sollen auch Bestandteile des Blutplasmas sowie Wirkstoffe in ihrem Bewegungsverhalten an der ESL, auch bei imitiertem Blutstrom, untersucht werden.

Danksagung

Die vorliegende Publikation entstand im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Forschungskollegs LUMEN (FKZ 13EZ1140A/B). LUMEN ist ein gemeinsames Forschungsprojekt der Fachhochschule Lübeck und der Universität zu Lübeck und ist ein eigener Forschungszweig der Graduiertenschule für Informatik in Medizin und Lebenswissenschaften der Universität zu Lübeck.

Literatur

[1] D. Chappell, M. Jacob, B. F. Becker, K. Hofmann-Kiefer, P. Conzen and M. Rehm: Expedition glycocalyx. A newly discovered "Great Barrier Reef", *Anaesthesist*, vol. 57, no. 10, pp. 959-969, Oct. 2008

[2] S. Reitsma, D. W. Slaaf, H. Vink, Marc A. M. J. van Zandvoort and Mirjam G. A. oude Egbrink: The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization, *Pflugers Arch.*, vol. 454, no. 3, pp. 345-359, Jun. 2007

[3] A. R. Pries, T. W. Secomb and P. Gaehtgens: The endothelial surface layer, *Pflugers Arch.*, vol. 440, no. 5, pp. 653-666, Sep. 2000

Autoren

Lars Kreutzburg, M.Sc.

Universität zu Lübeck, Institut für Physik
(korrespondierender Autor)

Universität zu Lübeck

Graduate School for Computing in Medicine and Life Sciences

Ratzeburger Allee 160

23562 Lübeck

E-Mail: kreutzburg@physik.uni-luebeck.de

Vit Dolezal, M.Sc.

Universität zu Lübeck

Institut für Physik

Prof. Dr. rer. nat. Christian Hübner

Universität zu Lübeck

Institut für Physik

WEARABLE ZUR LANGZEITBESTIMMUNG DER ARTERIELLEN GEFÄSSSTEIFIGKEIT

ROMA KUSCHE, STEFFEN KAUFMANN, ANKIT MALHOTRA, PAULA KLIMACH, MARTIN RYSCHKA

Einführung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen in den westlichen Industrienationen die häufigste Todesursache dar [1]. Ausgelöst werden die meisten dieser Krankheiten durch die Arteriosklerose. Bei der Arteriosklerose handelt es sich um die Verhärtung der Arterien des menschlichen Körpers, welche durch den Austausch elastischer Komponenten der Blutgefäße gegen weniger elastische Stoffe wie Kollagen entsteht [2]. Je weiter die Arteriosklerose fortgeschritten ist, desto steifer sind daher die Arterien. Als Risikofaktoren gelten insbesondere [2]:

- genetische Veranlagung
- Rauchen
- Bluthochdruck

Der Verlust der Elastizität der Arterien führt dazu, dass das schlagartige Pumpen des Herzens nur noch schlecht gedämpft wird. In den Blutgefäßen entstehen daher erhebliche Druckstöße, welche im gesunden Körper bereits in der Aorta deutlich reduziert würden. Um die Steifigkeit der Arterien, insbesondere der Aorta, bei einem Patienten bestimmen zu können, gibt es neben invasiven Messverfahren auch nicht-invasive, wie die in dieser Arbeit angewandte Pulswellenanalyse [1]. Ziel ist es dabei, aus der Ausbreitungsgeschwindigkeit oder Morphologie der Pulswelle im menschlichen Körper Rückschlüsse auf die Arteriensteifigkeit zu ziehen. Herkömmliche nicht-invasive Verfahren nutzen zur Aufzeichnung der Pulswelle Oberarmmanschetten, welche von der Blutdruckmessung bekannt sind. Ein Problem dieses Verfahrens ist, dass sowohl die Morphologie, als auch die Geschwindigkeit der Pulswelle in der Oberarmarterie stark von denen in der Aorta abweichen. Des Weiteren können mittels solcher Messverfahren keine unterbrechungsfreien Langzeitmessungen durchgeführt werden und der Patient ist durch die Messapparatur in seinen Bewegungen eingeschränkt.

Das in diesem Artikel beschriebene Messverfahren stellt den neuen Ansatz vor, die Pulswellengeschwindigkeit mittels Laufzeitmessung zwischen dem Herzen und dem Ohr zu ermitteln. Dazu wird die elektrische Aktivität des Herzens (Elektrokardiogramm) zur zeitlichen Bestimmung des Blutauswurfs des Herzens herangezogen. Die Ankunft der Pulswelle am Ohr wird mittels Detektion kleinster Druckänderungen im abgedichteten Gehörgang detektiert. Zur Erprobung dieses neuen Messverfahrens wird das Verfahren in Form einer tragbaren Elektronik technisch umgesetzt.

In den folgenden Abschnitten werden zunächst die Grundlagen, auf denen das Messverfahren beruht, beschrieben. Anschließend wird auf die Entwicklung des tragbaren Messsystems eingegangen und erste Messergebnisse werden diskutiert.

Methoden und Materialien

Die zur Beschreibung des neu entwickelten Messverfahrens benötigten Grundlagen werden in diesem Abschnitt zunächst eingeführt. Nachdem auf den Zusammenhang zwischen der arteriellen Gefäßsteifigkeit und der Pulswellengeschwindigkeit eingegangen wird, folgen kurze Beschreibungen der Elektrokardiographie und der In-Ohr-Druckmessung.

Pulswellenanalyse

Bei der Pulswellenanalyse handelt es sich um ein nicht-invasives, medizinisches Messverfahren, welches genutzt wird, um Rückschlüsse auf den Zustand des Herz-Kreislauf-Systems zu ziehen. Die analysierte Pulswelle entsteht durch das Pumpen des Herzens. Presst das Herz schlagartig sauerstoffreiches Blut in die Aorta, dehnt sich diese auf Grund des erhöhten Druckes aus. Sobald die Kontraktion des Herzens beendet ist und das hinaus gepumpte Blut durch das Arteriensystem vom Herzen weg geleitet wurde, nimmt die Aorta wieder ihre ursprüngliche Form an [3]. Eine grobe Näherung, die den Zusammenhang zwischen der Ausbreitungsgeschwindigkeit der so entstehenden Pulswelle und der Gefäßsteifigkeit aufzeigt, ist die Moens-Korteweg-Gleichung (1) [4]. Sie sagt aus, dass die Pulswellengeschwindigkeit PWV (engl. Pulse Wave Velocity) vom Elastizitätsmodul E der Arterien abhängig ist. Außerdem hängt sie von der Arterienwanddicke h , dem Gefäßradius r und der Dichte des Blutes ρ ab.

$$PWV \approx \sqrt{\frac{Eh}{2r\rho}} \quad (1)$$

Bei besonders steifen Arterien ist die Pulswellengeschwindigkeit daher hoch. Übliche Pulswellengeschwindigkeiten betragen bei gesunden Menschen $PWV_{\text{gesund}} \approx 6 \dots 10 \text{ m/s}$ [3]. Sind die Arterien sehr steif, so kann sie bei weit über 12 m/s liegen.

Elektrokardiographie (EKG)

Das Elektrokardiogramm spiegelt die elektrische Aktivität des Herzens wider. Aus ihm lässt sich der Zeitpunkt des Öffnens der Aortenklappe abschätzen, was den zeitlichen Beginn

der Pulswellenausbreitung im Arteriensystem definiert. Da zwischen elektrischer Anregung des Herzens und dem tatsächlichen Herauspumpen des Blutes in das Arteriensystem eine signifikante patienten- und zeitvariable Verzögerung PEP (Pre-Ejection Period) auftritt, entsteht jedoch eine nicht zu vernachlässigende Messunsicherheit.

In-Ohr Druckmessung

Im Rahmen mehrerer Vorarbeiten [5, 6] hat das Labor für Medizinische Elektronik (LME) der Fachhochschule Lübeck ein Verfahren vorgestellt, mit dem die ankommende Pulswelle via Druckmessung des abgedichteten Gehörgangs detektiert werden kann. Dazu wird eine herkömmliche Stethoskop-Ohrolive in Kombination mit einem Differenzdrucksensor gemäß Abbildung 1 im Ohr eingesetzt.

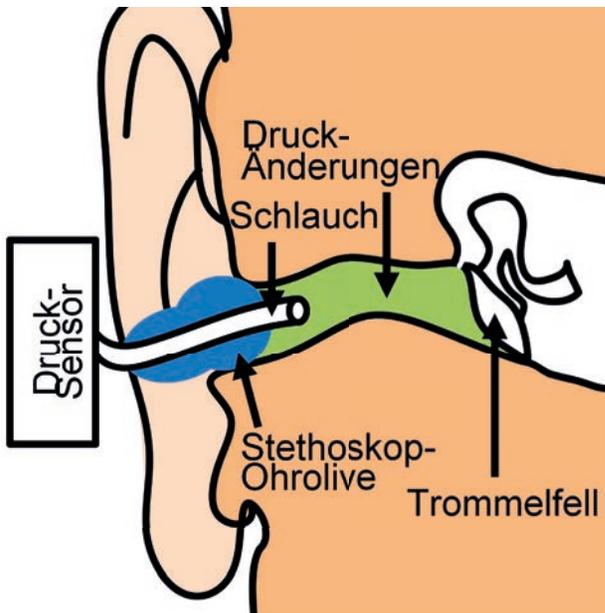


Abbildung 1. Detektion der Pulswelle mittels Druckmessung im Gehörgang

Der genaue Einkoppelmechanismus der Pulswelle in den Gehörgang ist einer der aktuellen Forschungsschwerpunkte des Labors und derzeit noch nicht eindeutig geklärt.

Entwickeltes Messverfahren

Das entwickelte Messverfahren zur Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit beruht auf der Bestimmung der mittleren Pulswellengeschwindigkeit zwischen dem Herzen und dem Ohr. Es wird dazu die von der Pulswelle zurückgelegte Strecke Δx abgeschätzt und die Laufzeit, wie in Abbildung 2 (siehe nächste Seite) dargestellt, gemessen.

Die R-Zacke des EKG-Signals wird dabei zunächst als Startzeitpunkt der Pulswelle angenommen und der Fußpunkt der im Ohr detektierten Pulswelle (PW) als Ankunftszeit. Die so gemessene Gesamtdauer PAT (Pulse Arrival Time)

beinhaltet jedoch noch die unbekannte Verzögerung PEP, um die der tatsächliche Pumpvorgang des Herzens verzögert wird. Zur Bestimmung der für dieses Messverfahren eigentlich interessanten Differenz PTT (Pulse Transit Time) der beiden Zeiten werden zunächst Literaturwerte herangezogen.

$$PTT = PAT - PEP \quad (2)$$

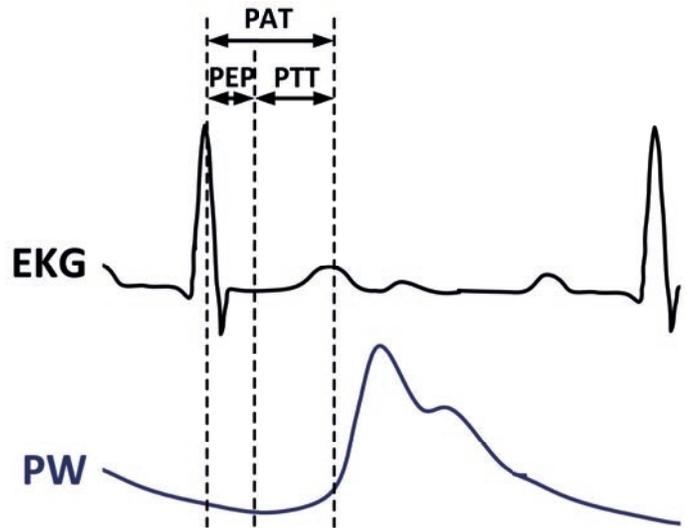


Abbildung 2. Bestimmung der Pulswellenlaufzeit aus einem EKG- und Pulswellensignal

Implementierung

In diesem Abschnitt wird die Entwicklung eines tragbaren Messsystems zur Realisierung des zuvor beschriebenen Messverfahrens beschrieben. Nachdem zunächst das Blockschaltbild der technischen Realisierung dargestellt wird, werden die Inhalte des Diagramms in eigenen Abschnitten erläutert.

Blockdiagramm

Abbildung 3 zeigt das Blockschaltbild des entwickelten tragbaren Messsystems. Das System enthält zusätzlich zu den für das neue Messverfahren nötigen EKG- und Druckmessmodulen

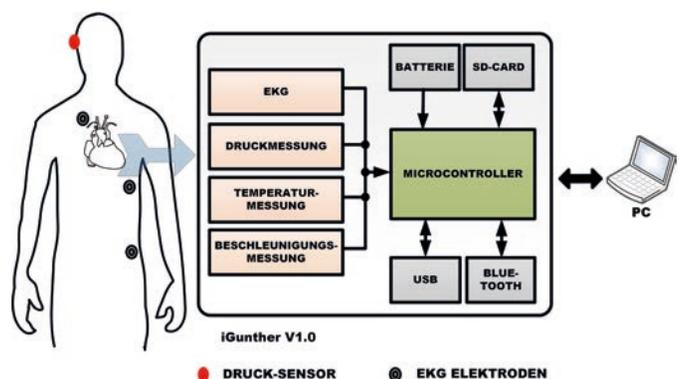


Abbildung 3. Blockdiagramm des entwickelten Messsystems

auch elektronische Komponenten zur Temperatur- und Beschleunigungsmessung. Dies ermöglicht die Aufzeichnung weiterer Patientendaten, auf die im Folgenden jedoch nicht weiter eingegangen wird.

Die vom Patienten aufgenommenen Daten werden zum Microcontroller weitergeleitet und je nach Anwendung mittels USB- oder Bluetooth-Schnittstelle an einen PC oder ein Smartphone gesendet.

EKG-Modul

Das EKG-Modul besteht aus einem Instrumentenverstärker (LT1789-1, Linear Technology) in Verbindung mit einer Driven Right Leg-Schaltung und einem Schildtreiber. Das Signal wird anschließend bandpass-gefiltert ($f_{c1} = 0,15 \text{ Hz}$, $f_{c2} = 150 \text{ Hz}$) und vom internen Analog-Digital-Umsetzer (ADC) des Microcontrollers abgetastet ($Q = 12 \text{ Bit}$, $f_s = 1000 \text{ SPS}$).

Druckmessung

Zur Messung des Differenzdrucks zwischen abgedichtetem Gehörgang und der Umgebung wird der kalibrierte Drucksensor (HCE-M010DBE8P3, First Sensor AG) mit einem Messbereich von $\pm 1000 \text{ Pa}$ verwendet. Nach der sensor-internen AD-Wandlung mit einer Auflösung von 14 Bit wird das digitale Signal mittels Serial Peripheral Interface (SPI) zum Microcontroller gesendet.

Gehäuse und Spannungsversorgung

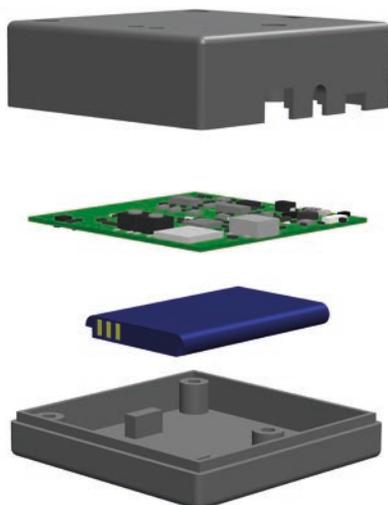


Abbildung 4. Explosionszeichnung des Messsystems inklusive Gehäuse und Lithium-Ionen-Akkumulator

Das Gehäuse des Messsystems wurde unter Verwendung von SolidWorks (Dassault Systèmes) entworfen und anschließend mittels 3D-Drucker (MakerBot Replicator 2X) aus ABS-Kunststoff erstellt. Das in Abbildung 4 dargestellte Gehäuse

hat die Maße $71,5 \times 71,5 \times 38 \text{ mm}^3$ und umschließt außer der Platine auch den Akkumulator.

Der verwendete Lithium-Ionen-Akkumulator hat eine Nennspannung von $3,7 \text{ V}$ und eine Kapazität von $1,25 \text{ Ah}$. Je nach Anwendungsfall reicht diese Kapazität für einen Betrieb von bis zu 8 Stunden.

Microcontroller und Kommunikationsschnittstellen

Hauptaufgabe des Microcontrollers (ATxMega128A4U, Atmel) ist es, die Messergebnisse der einzelnen Module aufzuzeichnen und an einen PC oder ein mobiles Gerät zu senden. Soll keine Echtzeit-Auswertung der Messergebnisse vorgenommen werden, können die Daten auch zunächst auf einer systeminternen microSD-Karte gespeichert werden. Die Datenübertragung kann sowohl drahtgebunden mittels microcontroller-internem USB-Controller als auch drahtlos mit dem Bluetooth-Modul (RN42-I/RM, Roving Networks) durchgeführt werden. Dieses Modul ermöglicht Datenraten von bis zu 300 kbps .

Prototyp

Abbildung 5 zeigt ein Foto der entwickelten Platine. Die Maße sind ca. $60 \times 60 \text{ mm}^2$. Bestückt ist die Leiterplatte mit etwa 200 Bauteilen.

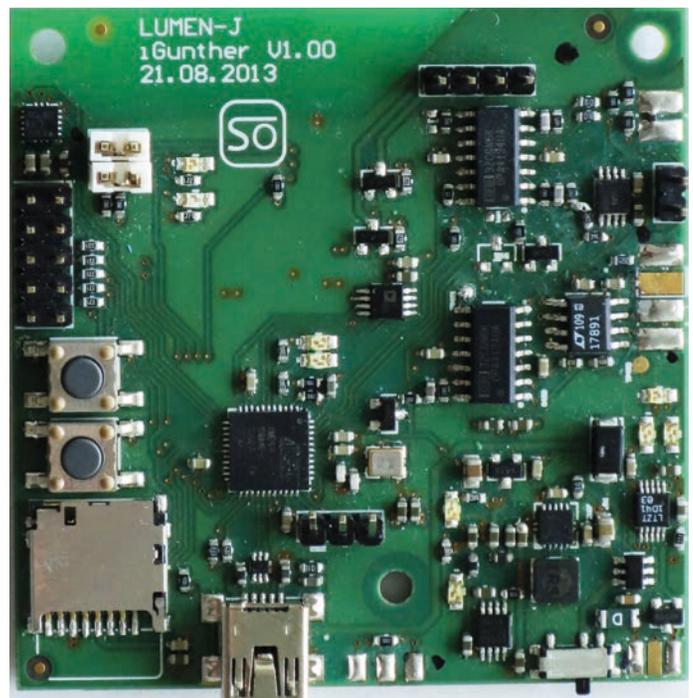


Abbildung 5. Foto der Platine des Messsystems

Softwareentwicklung

Die Softwareentwicklung gliedert sich in zwei Teile. Die Firmware des Microcontrollers wurde mittels der Entwicklungsumgebung

Atmel Studio in der Programmiersprache C geschrieben. Die Benutzerschnittstelle für den PC hingegen wurde mittels Microsoft Visual Studio in der Sprache C# programmiert. Mit dieser Schnittstellensoftware ist es möglich, die gemessenen Signale in Echtzeit anzuzeigen und zu speichern. Ein Screenshot der Benutzerschnittstelle ist in Abbildung 6 dargestellt.

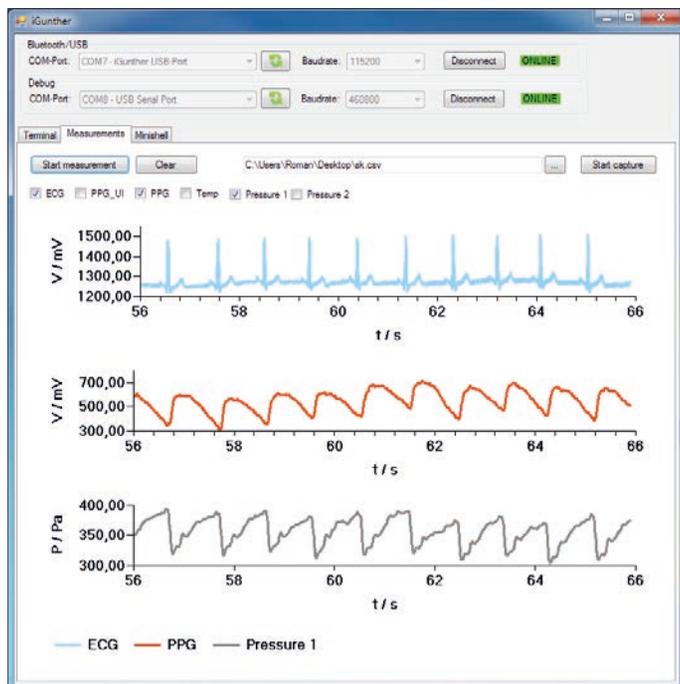


Abbildung 6. Screenshot der Benutzerschnittstelle

Die exportierten Messdaten können beispielsweise in The Mathworks Matlab oder Microsoft Excel weiterverarbeitet werden.

Ergebnisse

Es konnte mit dem Messsystem bei einem 29-jährigen männlichen Probanden mittels Druckmessung im linken Ohr eine mittlere PAT von ca. 135 ms ermittelt werden. Unter Verwendung der Gleichung (2) und der Annahme einer realistischen PEP von 70 ms kann eine PTT von 65 ms berechnet werden. Wird nun die von der Pulswelle zurückgelegte Strecke zwischen dem Herzen und dem Ohr als $\Delta x = 40$ cm angenommen, so ergibt sich eine mittlere Pulswellengeschwindigkeit von etwa 6,15 m/s, was im Vergleich mit Literaturwerten realistisch ist.

Zusammenfassung und Ausblick

Es wurde ein neues nicht-invasives Messverfahren zur Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit entwickelt. Dieses Verfahren beruht auf einer Laufzeitmessung der Pulswelle zwischen dem Herzen und dem Ohr. Mittels der entwickelten, portablen Hardware konnte gezeigt werden, dass das Verfahren sinnvolle Ergebnisse liefert. Die Problematik der unbekannt

Pre-Ejection-Period könnte zukünftig vermieden werden, wenn anstatt des Elektrokardiogramms, die Herztöne als zeitliche Referenz genutzt werden.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei F. Adam, G. Ardel und K. Breßlein für die Unterstützung dieser Arbeit und bei den Firmen Linear Technology und Texas Instruments für die Überlassung kostenloser Muster während der Entwicklungsphase.

Die vorliegende Publikation entstand im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Forschungskollegs LUMEN (FKZ 13EZ1140A/B). LUMEN ist ein gemeinsames Forschungsprojekt der Fachhochschule Lübeck und der Universität zu Lübeck und ist ein eigener Forschungszweig der Graduiertenschule für Informatik in Medizin und Lebenswissenschaften der Universität zu Lübeck.

SPONSORED BY THE



Literatur

- [1] Baulmann, J.; Nürnberger, J.; Slany, J.; Schmieder, R.; Schmidt-Trucksäss, A.; Baumgart, D.; Cremerius, P.; Hess, O.; Mortensen, K.; Weber, T. Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse - Positionspapier zu Grundlagen, Methodik, Beeinflussbarkeit und Ergebnisinterpretation. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2010, 135, 4–14.
- [2] Robenek, H. Arteriosklerose und Bluthochdruck, Neue Erkenntnisse aus der ganzheitlichen Medizin, 5. Auflage; Leibniz-Institut für Arterioskleroseforschung, Universität Münster, 2011.
- [3] Kramme, R. Medizintechnik: Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung, 4. Auflage; Springer, 2011.
- [4] Wallis, W. H. Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit der Aorta mithilfe der Flusssensitiven 4D Magnetresonanztomographie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Dissertation, 2011.
- [5] Kaufmann, S.; Ardel, G.; Malhotra, A.; Ryschka, M. In-ear pulse wave measurements: A pilot study. Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik. 2013.
- [6] Kusche, R.; Malhotra, A.; Ryschka, M.; Kaufmann, S. A Portable In-Ear Pulse Wave Measurement System. Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik. 2014

Autoren**Roman Kusche**

Fachhochschule Lübeck
Labor für Medizinische Elektronik (LME)
(korrespondierender Autor)

Universität zu Lübeck
Graduate School for Computing in Medicine and Life Sciences

Mönkhofer Weg 239
23562 Lübeck

E-Mail: roman.kusche@fh-luebeck.de

Dr. Steffen Kaufmann

Fachhochschule Lübeck
Labor für Medizinische Elektronik (LME)

Ankit Malhotra

Fachhochschule Lübeck
Labor für Medizinische Elektronik (LME)

Universität zu Lübeck
Institut für Medizintechnik

Paula Klimach

Fachhochschule Lübeck
Labor für Medizinische Elektronik (LME)

Universität zu Lübeck
Graduate School for Computing in Medicine and Life Sciences

Prof. Dr. rer. nat Martin Ryschka

Fachhochschule Lübeck
Labor für Medizinische Elektronik (LME).

OPTISCHE MESSUNG VON HÄMOGLOBINDERIVATEN IN NICHT-HÄMOLYSIERTEM HUMANEM VOLLBLUT

BENJAMIN REDMER, BODO NESTLER

Einführung

Die Blutgasanalyse ist ein bedeutender Teil der klinischen Diagnostik. Zusätzlich zu den typischen Parametern pH, pO₂, pCO₂, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻ oder Na⁺ können mit einer Oximetrie-Einheit ausgestattete Geräte auch eine Analyse des Hämoglobin-Status des Patienten durchführen. Der Protein-Komplex Hämoglobin ist in den roten Blutkörperchen in hoher Konzentration vorhanden und für die rote Farbe des Blutes verantwortlich. Er ist in der Lage, Sauerstoff zu binden und diesen wieder an die Zellen abzugeben. Neben den physiologisch vorkommenden Varianten wie desoxygeniertem (Hb) und oxygeniertem (O₂Hb) Hämoglobin können aufgrund von genetischen Defekten, Arzneimitteln oder Krankheiten auch pathologische Formen auftreten. Diese als Methämoglobin (MetHb), Carboxyhämoglobin (COHb) oder Sulfhämoglobin (SHb) bezeichneten Varianten können ihre ursprüngliche Aufgabe, den Transport von lebenswichtigem Sauerstoff, nicht mehr erfüllen.

Bei der optischen Konzentrationsbestimmung klinisch relevanter Hämoglobin-Derivate sind Streuprozesse an den roten Blutkörperchen eine große messtechnische Einschränkung, da sie die zugrundeliegenden Transmissionsmessungen überlagern. Deshalb erfolgt die Messung bei auf dem Markt befindlichen Geräten bisher nur in hämolysiertem Blut. Als Hämolyse wird die Zerstörung der roten Blutkörperchen vor der Analyse mittels Ultraschall, Druck oder chemischer Substanzen bezeichnet. Das in ihnen enthaltene Hämoglobin verteilt sich anschließend gleichmäßig in der gesamten Probe.

Diese Methode weist jedoch einige Nachteile auf. Sie macht eine Aufbereitung der Probe vor der Analyse erforderlich. Die Hämolyse muss auf ihre Vollständigkeit hin überwacht werden und führt zu einer irreversiblen Veränderung der Probe, was für nachfolgende Analysen ein Ausschlusskriterium darstellt. Ein Wegfall der Hämolyse würde neben einer Vereinfachung des Analyseprozesses auch das notwendige Probenvolumen reduzieren, wodurch sich weitere Vorteile für die Notfallmedizin und die Neonatologie ergeben.

Aus diesem Grund soll im Projekt „Hämoxytmetrie in Vollblut“ ein Konzept entwickelt werden, mit dem die Konzentrationen der wichtigsten Hämoglobin-Derivate auch ohne Hämolyse zuverlässig in Vollblut bestimmt werden können. Dieser Artikel stellt zunächst die notwendigen Grundlagen vor und geht anschließend auf den verwendeten experimentellen Aufbau sowie einen Ansatz für die Modellierung der optischen Konzentrationsbestimmung ein.

Grundlagen

Als Grundlage der optischen Konzentrationsbestimmung mittels Absorptionsspektroskopie dient die stoffspezifische Abschwächung bestimmter Wellenlängen. Der Extinktionskoeffizient gibt dabei das Ausmaß der Abschwächung beim Durchdringen des jeweiligen Mediums an. Für die bedeutendsten Hämoglobin-Varianten sind die Extinktionskoeffizienten ϵ in Abbildung 1 dargestellt.

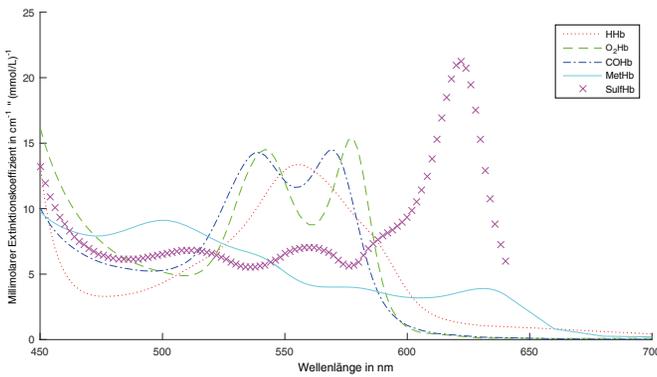


Abbildung 1. Millimolare Extinktionskoeffizienten der wichtigsten Hämoglobin-Derivate [1]

Über das Lambert-Beer'sche-Gesetz

$$I = I_0 \cdot e^{-\epsilon \cdot c \cdot d}$$

kann bei bekannter Weglänge d durch das Medium und bekannter Intensität ohne absorbierendes Medium I_0 die Konzentration der Substanz c berechnet werden. Dies gilt jedoch nur für homogene Medien mit vernachlässigbarer Streuung.

In Vollblut befindet sich nahezu das gesamte Hämoglobin innerhalb der roten Blutkörperchen. Da es einen größeren Brechungsindex besitzt als das umgebende Blutplasma, wird Licht an der Grenzschicht gestreut. Wird nur das durch die Probe transmittierte Licht betrachtet, kann einfach oder mehrfach gestreutes Licht nicht von unbeeinflusstem Licht unterschieden werden. Diese bei der Lichtausbreitung in trüben Medien relevanten physikalischen Effekte sind in Abbildung 2 dargestellt.

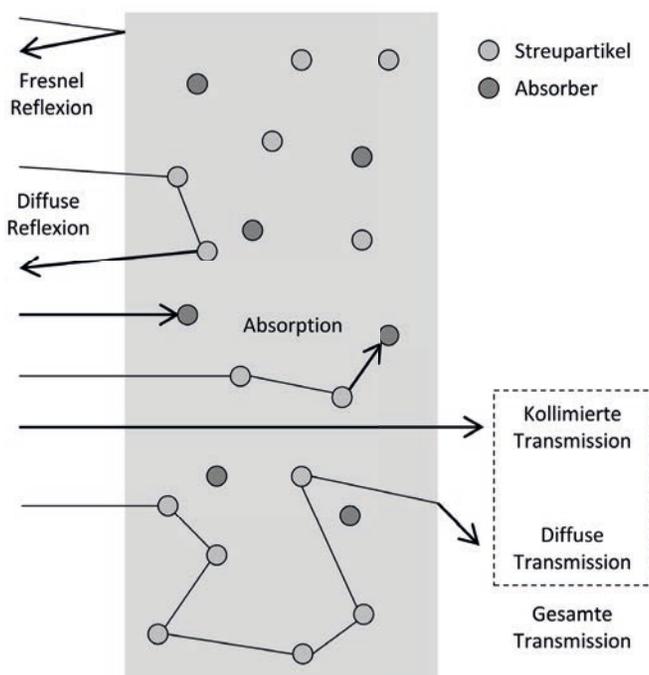


Abbildung 2. Lichtausbreitung in trüben Medien

Der Anteil an gestreutem Licht hängt dabei von verschiedenen Größen ab [2]:

- Das Strömungsverhalten hat Einfluss auf Sedimentation, Verklumpung, Verformung und Orientierung der roten Blutkörperchen. Es kommt zu einer axialen Migration der Zellen, da sich die Zellen in der Mitte des Blutstroms schneller als in den äußeren Schichten bewegen.
- Änderungen der Osmolarität führen aufgrund des Austauschs von Wasser zu Abweichungen im Zellvolumen. Dadurch ändert sich die Hämoglobinkonzentration und somit der Brechungsindex.
- Der Hämatokrit gibt das Verhältnis der Volumenanteile von roten Blutkörperchen zum Blutplasma an und hat dadurch einen signifikanten Einfluss auf die optischen Eigenschaften von Blut.

Viele dieser Größen sind bei der Messung nicht bekannt. Aus diesem Grund kann der Anteil der Streuung an der Abschwächung bei Transmissionsmessungen nicht zuverlässig bestimmt werden. Rückschlüsse auf die Konzentrationen der verschiedenen Hämoglobin-Derivate sind folglich nicht möglich.

Konzeptentwicklung

In dem Projekt „Hämoxymetrie in Vollblut“ soll ein Konzept entwickelt werden, mit dem die Konzentrationen der wichtigsten Hämoglobin-Derivate auch ohne Hämolyse zuverlässig in Vollblut bestimmt werden können. Um alle notwendigen Messgrößen für eine mathematische Modellierung der Abhängigkeiten erfassen zu können ist ein experimenteller Aufbau notwendig.

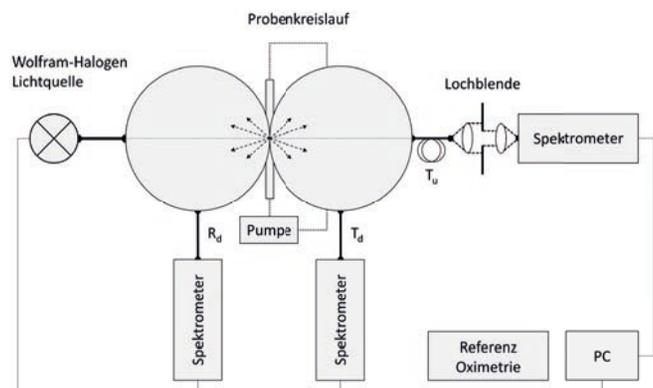


Abbildung 3. Schematische Darstellung des experimentellen Aufbaus

Abbildung 3 zeigt diesen Aufbau schematisch. Als Strahlungsquelle dient eine stabilisierte Wolfram-Halogen-Lampe, mit der die in Abbildung 1 dargestellten relevanten Spektralbereiche der Hämoglobin-Derivate abgedeckt werden.

Die Blutprobe fließt kontinuierlich durch eine Küvette mit 100 μm optischer Weglänge. Zwei Ulbricht-Kugeln sammeln die rück- und vorwärtsgestreuete Strahlung. Die Messung der Intensitäten von diffuser Reflexion R_d , diffuser Transmission T_d und kollimierter Transmission T_c erfolgt mit mehreren Spektrometern. Die Komponenten sind über Lichtwellenleiter verbunden.

Aus den Messgrößen R_d , T_d und T_c werden mittels der Inverse Adding-Doubling - Methode (IAD) die optischen Parameter μ_a , μ_s und g im Spektralbereich von 400 bis 1000 nm bestimmt. Diese beschreiben die Lichtausbreitung in der Blutprobe nach der Strahlungstransportgleichung [3, 4].

Die verschiedenen Einflussgrößen werden anschließend schrittweise variiert und ihr Einfluss auf die optischen Parameter bestimmt. Anhand dieser Daten werden spektrale Bereiche gewählt, die besonders ausgeprägt sind und spezifisch mit der schrittweisen Variation einzelner Größen korrelieren. Die Änderungen bei den entsprechenden Wellenlängen stellen somit die bestmögliche Beschreibung der Abhängigkeit der optischen Parameter von den Einflussgrößen dar. Idealerweise ergeben sich dabei eine oder mehrere lineare Abhängigkeiten. Die Verknüpfung der spektralen Änderungen mit den zugehörigen Konzentrationen erfolgt anschließend über ein multivariantes Regressionsverfahren.

Da die Messungen sehr umfangreich sind, stellen Simulationen am Computer eine denkbare Alternative dar. Verschiedene Arbeiten lassen eine prinzipielle Anwendbarkeit solcher Methoden - beispielsweise der T-Matrix Methode [5] - für die Berechnung der optischen Parameter aus einem Satz definierter Einflussgrößen vermuten.

Fazit und Ausblick

Geplant ist, die korrekte Funktionsweise des in Abbildung 3 dargestellten Messaufbaus zunächst anhand von Messungen an Intralipid®-Emulsionen und durch den Vergleich mit Literaturwerten zu überprüfen. Parallel soll die Anwendbarkeit von theoretischen Modellen - insbesondere der Simulation mittels der T-Matrix Methode - näher untersucht werden. Optische Messungen dienen anschließend dazu, die Simulationen entweder zu bestätigen oder abzulehnen. Ist eine theoretische Modellierung ungeeignet, wird mithilfe der Messungen eine Datenbank erstellt, welche die Abhängigkeiten der optischen Parameter von verschiedenen Einflussgrößen beschreibt. Bei den multivariaten Regressionsverfahren muss im Anschluss geprüft werden, welches der verfügbaren Verfahren die besten Ergebnisse liefert und mit welchen Parametern dies der Fall ist. In Hinblick auf ein späteres Funktionsmuster für die Blutgasanalyse kann an dem Messaufbau untersucht werden, ob alle Messgrößen gleichermaßen bedeutend für die Bestimmung

der Konzentrationen sind. Für das im Projekt „Hämoxymetrie in Vollblut“ zu entwickelnde optische Analysemodul ergeben sich daher viele aufeinander aufbauende Fragestellungen, die mit dem hier skizzierten Versuchsaufbau untersucht und beantwortet werden sollen.

Danksagung

Diese Publikation ist ein Ergebnis der laufenden Arbeiten in einem vom Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi) geförderten Projekt der Fachhochschule Lübeck und der Eschweiler GmbH & Co. KG, Kiel, mit der Förderkennziffer KF 2947 705 TS 4.

Literatur

- [1] W. G. Zijlstra, A. Buursma, und O. W. van Assendelft, „Visible and near infrared absorption spectra of human and animal haemoglobin“, Utrecht, 2000. ISBN 90-6764-317-3.
- [2] A. Roggan, M. Friebel, K. Dörschel, A. Hahn, und G. Müller, „Optical properties of circulating human blood in the wavelength range 400-2500 nm“, Journal of Biomedical Optics, Vol. 4, No. 1, 1999.
- [3] S. Prahl, „Everything I think you should know about Inverse Adding-Doubling“, 2011.
- [4] J. W. Pickering, C. J. M. Moes, H. J. C. M. Sterenborg, S. A. Prahl, und M. J. C. van Gemert, „Two integrating spheres with an intervening scattering sample“, Journal of the Optical Society of America, Vol. 9, No. 4, 1992.
- [5] Annika M. K. Enejder, Johannes Swartling, Prakasa Aruna, and Stefan Andersson-Engels, „Influence of cell shape and aggregate formation on the optical properties of flowing whole blood“, Applied Optics, Vol. 42, No. 7, March 2003.

Autoren

Benjamin Redmer, M.Sc.

Fachhochschule Lübeck
Medizinische Sensor- und Gerätetechnik
(korrespondierender Autor)

Mönkhofer Weg 239

23562 Lübeck

E-Mail: benjamin.redmer@fh-luebeck.de

Prof. Dr. rer. nat. Bodo Nestler

Fachhochschule Lübeck
Medizinische Sensor- und Gerätetechnik

OPTISCHE KONZENTRATIONSBESTIMMUNG VON LAKTAT IN BLUTPLASMA MITTELS NIR-SPEKTROSKOPIE

CHRISTIAN STARK, FELIX FIEDLER, STEFAN MÜLLER

Einführung

In den letzten Jahren hat Laktat als Stoffwechselindikator eine steigende Bedeutung für die Medizintechnik gewonnen [1]. Bisher werden Messungen der Laktatkonzentration im Blut enzymatisch nach Entnahme einer Blutprobe durchgeführt. Da diese Messmethode jedoch einige Nachteile, wie z.B. die aufwändige Lagerung der Enzyme mit sich bringt, soll im Projekt OpLaSens eine Methode entwickelt werden, die Laktatkonzentration in Blutproben optisch zu bestimmen.

Die Arbeiten gliedern sich in zwei Teilprojekte, von denen sich eines mit der Separation von roten Blutkörperchen in Vollblut beschäftigt, um die Streueigenschaften zu reduzieren. Aufbauend hierauf behandelt das zweite Teilprojekt die optische Bestimmung von Laktatkonzentrationen. Letzteres wird in diesem Beitrag beschrieben.

Bei der Verbrennung von Kohlenhydraten fällt Laktat im Körper als Zwischenprodukt an, das nur zusammen mit genügend Sauerstoff in Energie umgewandelt wird. Wird z.B. unter körperlicher Anstrengung viel Energie benötigt, reicht der Sauerstoff nicht mehr aus, um die vollständige Umwandlung durchzuführen. Die Laktatkonzentration im Körper steigt. Schockzustände oder Multiorganversagen können ebenfalls zu einem Anstieg der Laktatkonzentration führen. Daher lassen sich durch Kenntnis der Laktatkonzentration Aussagen über die Leistungsfähigkeit des Stoffwechsels treffen.

Bisherige Messverfahren arbeiten nach einem enzymatisch-amprometrischen Messprinzip, bei dem Laktat durch das Enzym Laktatoxidase zu Pyruvat und Wasserstoffperoxid (H_2O_2) oxidiert wird. Durch das Anlegen einer elektrischen Spannung kann in einer elektrochemischen Messzelle ein der Laktatkonzentration proportionaler Strom gemessen werden [2].

Neben den Streueigenschaften der roten Blutkörperchen ergibt sich eine weitere Schwierigkeit bei der optischen Bestimmung von Laktat aus dem im nahen Infrarotbereich sehr schwachen Absorptionsspektrum. Zahlreiche andere Blutinhaltsstoffe wie Eiweiße, Glucose oder Harnstoff weisen zudem teils ähnliche Absorptionsspektren auf, die sich mit dem von Laktat überlagern und eine Bestimmung erschweren.

Zielsetzung

Bei den aktuellen Messverfahren sind Verbrauchsmaterialien notwendig, durch die bei jeder Messung zusätzliche Kosten

entstehen. Zudem ist für die Enzyme eine spezielle Lagerung erforderlich, was die Handhabung erschwert und den Aufwand erhöht. Im Rahmen des Projekts OpLaSens soll ein optisches Messverfahren entwickelt werden, um diesen Nachteilen entgegenzuwirken.

Es gibt eine Vielzahl von Spektroskopieanwendungen, die prinzipiell geeignet sind. Am aussichtsreichsten hat sich hierbei die Absorptionsspektroskopie erwiesen. Dabei wurden sowohl der nahe Infrarotbereich (NIR, 1600 bis 2400 nm) [3, 4, 5] als auch der mittlere Infrarotbereich (8 bis 10 μm) [4, 7, 8] untersucht. Zwar sind die Laktat-Absorptionen im mittleren Infrarotbereich deutlich stärker ausgeprägt, jedoch ist die Messtechnik erheblich aufwendiger.

In diesen Arbeiten wurden Blutproben nach entsprechender Vorbehandlung mit herkömmlichen Fourier-Spektrometern untersucht. Aus den Spektren von Referenzproben wurde mittels PLS-Regression ein Kalibrationsmodell erstellt, welches anschließend mit neuen Blutproben validiert wurde.

Im ersten Schritt wurden an einem Labor-Fourierspektrometer die Spektren von Proben mit verschiedenen Laktatkonzentrationen aufgenommen und daraus ein multivariates Kalibrationsmodell erstellt. Dabei gilt es zunächst, die Ergebnisse der bisherigen Veröffentlichungen nachzustellen und ausgehend von diesen Ergebnissen die Messtechnik zu vereinfachen bzw. die Messgenauigkeit zu erhöhen.

Messungen

Da Laktat vom nahen bis in den mittleren Infrarotbereich verschiedene Absorptionsbanden aufweist, muss zudem der optimale Wellenlängenbereich festgelegt werden. Für die Messungen wurde Natrium L-Laktat [Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA] in Phosphatpuffer pH 7,4 gelöst.

Neben den ausgeprägten Grundsicherungen des Moleküls im mittleren Infrarotbereich bei etwa 9 μm [Petibois2000] sind auch im nahen Infrarotbereich (NIR) schwache Oberschwingungen zu beobachten. Je höher die zu messende Wellenlänge liegt, desto komplizierter wird die Messtechnik. Die Sensitivität von Quantendetektoren sinkt, thermische Strahlungsquellen emittieren aufgrund des Planckschen Strahlungsgesetzes weniger Lichtleistung und Bauteile wie Linsen müssen für den mittleren Infrarotbereich aus speziellen und teuren Materialien wie z.B. ZnSe gefertigt sein. Es muss daher in einem nächsten Schritt abgewogen werden, ob für den NIR-Bereich schwächere

Absorptionsspektren durch empfindlichere Messtechnik kompensiert werden können.

In Abbildung 1 und Abbildung 2 sind die Absorptionsspektren von Laktat im Bereich 1600 bis 1750 nm und von 2050 bis 2400 nm dargestellt. Für die Messungen wurde Laktat mit 500 mmol/l in Phosphatpuffer gelöst und anschließend spektral vermessen. Zusätzlich wurde auch das Spektrum des reinen Phosphatpuffers aufgenommen.

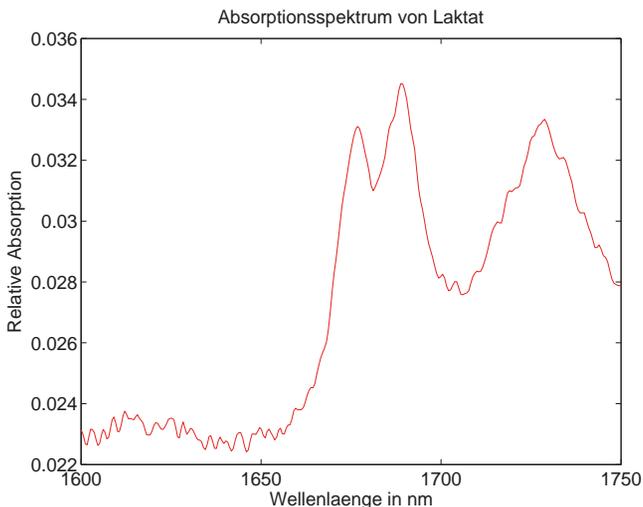


Abbildung 1. Relatives Absorptionsspektrum von Laktat von 1600-1750 nm

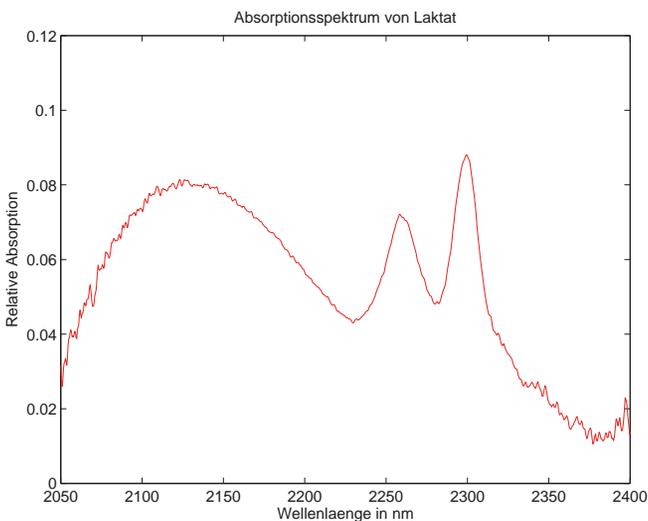


Abbildung 2. Relatives Absorptionsspektrum von Laktat von 2050-2400 nm

Die Wellenlängenbereiche wurden bereits in einigen Veröffentlichungen untersucht [Ren2006, McShane1998, Yano2000]. Blutplasma, welches hauptsächlich aus Wasser besteht, hat einen Anteil von 55% am gesamten Blutvolumen [Spornitz1993]. Es ist daher unumgänglich, für die spektrale Untersuchung von Laktat ist es notwendig die Absorptionseigenschaften von Wasser, als Hauptbestandteil des Blutplasmas zu berücksichtigen.

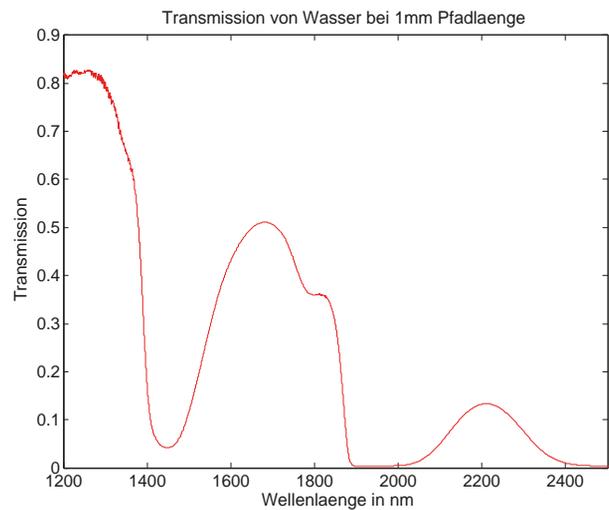


Abbildung 3. Transmissionsspektrum von Wasser bei 1 mm Pfadlänge

Abbildung 3 zeigt das Transmissionsspektrum von Wasser bei einer Pfadlänge von 1 mm. Wasser hat breite Absorptionsbanden, sodass im nahen Infrarotbereich nur bei etwa 1700 und 2300 nm gemessen werden kann, wo die Transmission 50% bzw. 10% beträgt.

Dies relativiert den Vorteil der stärkeren Absorptionsquerschnitte von Laktat bei 2300 nm, da durch die geringere Lichtintensität ein niedrigeres Signal-Rausch-Verhältnis erreicht wird. Aufgrund der geringeren Wasserabsorption kann der Wellenlängenbereich von 1600 nm bis 1750 nm für größere Pfadlängen verwendet werden als bei 2300 nm.

Aus diesem Grund eignet sich der Bereich von 1650 – 1750 nm besonders für die *in vivo* Messung, z.B. an der Fingerkuppe[3] oder der Zunge [10], da so 5-10 mm Pfadlänge realisiert werden können. Zudem fällt in diesem Bereich die Absorption von in Gewebe enthaltenem Fett geringer aus [10].

Auswertung

Die Spektralbereiche eines Absorptionsspektrums sind für die Bestimmung der Konzentration von unterschiedlicher Bedeutung. So haben manche Wellenlängenbereiche eine geringere Absorption als andere und liefern weniger Informationen über die Konzentration. Für das menschliche Auge ist bei Betrachtung von Abbildung 1 und 2 zunächst klar, welche Wellenlänge mehr bzw. weniger Informationen liefern. Jedoch bedarf es für die Erstellung eines Kalibrationsmodells wesentlich genauerer Methoden, die nicht nach empirischen Maßstäben angesetzt werden. Hierfür werden üblicherweise multivariate Analysemethoden eingesetzt. Eines dieser Verfahren ist die PLS-Regression. Ziel dieser Verfahren ist es, die konzentrationsabhängige Variation eines Spektrums durch möglichst wenige Daten, hier Spektralinformationen, möglichst genau zu beschreiben.

Grundbestandteil der PLS-Regression ist die sogenannte Hauptkomponentenanalyse, bei der eine Strukturierung und Vereinfachung der Daten erfolgt. Viele Rohdaten, in diesem Fall Spektren mit unterschiedlichen Konzentrationen, werden ausgewertet und zu wenigen, voneinander unabhängigen Einflussgrößen, den sogenannten Hauptkomponenten oder Faktoren zusammengefasst.

In diesem Projekt werden für die Kalibrierung des Systems verschiedene Spektren mit den bekannten Laktatkonzentrationen aufgenommen und mit der PLS-Regression ausgewertet. Dabei werden die Faktoren, also die Einflussgrößen auf das Spektrum bestimmt. Den größten Einfluss auf das Spektrum hat im Normalfall die Stoffkonzentration selbst. Es muss aber auch damit gerechnet werden, dass Störgrößen wie Temperaturdrift oder Rauschen sich auf die Spektren auswirken. Die ermittelten Faktoren werden dann nach ihrem Einfluss die Spektren geordnet.

Je mehr Komponenten für die Beschreibung des Modells herangezogen werden, desto besser lässt sich die Variation der Spektren bestimmen, da wegen der Ordnung der Spektren zunächst nur konzentrationsabhängige Einflussgrößen berücksichtigt werden. Ab einer gewissen Anzahl an Faktoren kommen mit jedem weiteren Faktor jedoch nur noch schwache Einflussgrößen hinzu, die nur Störgrößen wie Rauschen repräsentieren. Werden diese Faktoren auch verwendet, so verschlechtert sich die Vorhersagegenauigkeit für zukünftige Spektren.

Es gibt eine optimale Anzahl an Faktoren, durch die sich das Modell ideal beschreiben lässt, konzentrationsabhängige Einflussgrößen berücksichtigt, aber Störeinflüsse außen vor gelassen werden. Diese optimale Anzahl gilt es zu bestimmen.

Dafür wird der aus 45 Spektren mit unterschiedlichen Konzentrationen bestehende Messdatensatz in 34 Kalibrier- und elf Validierspektren aufgeteilt.

Aus dem Kalibrierdatensatz werden mittels Hauptkomponentenanalyse die entsprechenden Faktoren extrahiert, die das Modell möglichst gut beschreiben. Der Validierdatensatz dient der Überprüfung des Modells und wird später in diesem Abschnitt noch erwähnt.

Eine weitere Größe, mit der die Genauigkeit verbessert werden kann, ist der Wellenlängenbereich. Zwar kann mit dem Spektrometer ein breiter Wellenlängenbereich erfasst werden. Jedoch sind die Absorptionsspektren von Laktat im nahen Infrarot-Bereich nur in bestimmten Regionen signifikant. Werden Bereiche ohne nennenswerte spektrale Laktat-Information verarbeitet, lassen sich keine geeigneten konzentrationsabhängigen Faktoren ermitteln. Es werden also Bereiche gesucht, die die höchste Korrelation zwischen

Konzentration und Spektren aufweisen. Durch iterative Auswahl der Spektralbereiche lässt sich dann ein Optimum für die PLS-Analyse finden. In diesem Fall ist dies der Bereich zwischen 2060 und 2410 nm, wobei 5 Faktoren für die Beschreibung ausreichen.

Die erwartete Standardabweichung in Abhängigkeit von der Anzahl der berücksichtigten Faktoren ist in Abbildung 4 dargestellt.

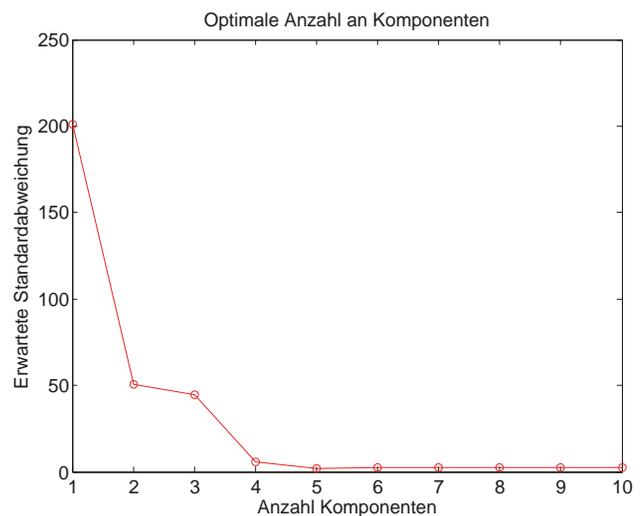


Abbildung 4. Optimale Anzahl an Komponenten für Modellfit von 2050 bis 2400 nm

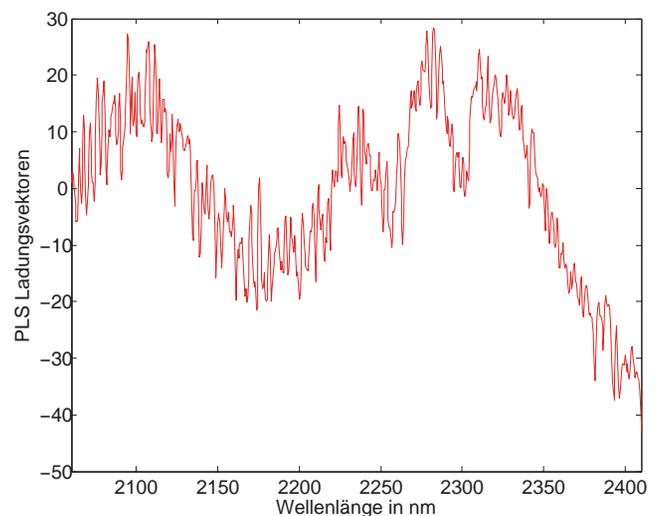


Abbildung 5. PLS Ladungsvektoren von 2050 bis 2400 nm mit optimalen fünf Komponenten

Mit dem angepassten Wellenlängenbereich und der idealen Anzahl von Faktoren wird die PLS-Regression durchgeführt, die zudem die sogenannten Ladungsvektoren bestimmt. Die Ladungsvektoren geben an, wie stark eine Wellenlänge der Originaldaten mit der jeweiligen Konzentration korreliert. Dies sagt jedoch nichts darüber aus, ob die Änderung der Signalstärke des Spektrums wirklich durch die Konzentrationsänderung

hervorgerufen wird, oder ob eine thermische Drift der Messkomponenten zufällig eine gleiche Änderung bewirkt. Die aus den 34 Kalibrierspektren mit fünf Faktoren bestimmten Ladungsvektoren im optimalen Wellenlängenbereich von 2060 bis 2410 nm sind in Abbildung 5 dargestellt.

Beim Vergleich von Abbildung 5 und Abbildung 2 lässt sich feststellen, dass der grobe Verlauf des Absorptionsspektrums auch in der Darstellung der Ladungsvektoren zu erkennen ist. Dies zeigt eine Abhängigkeit des Spektrums von der Laktat-Konzentration. Der Verlauf der Ladungsvektoren ist jedoch verrauschter als das Laktatspektrum, da auch andere Einflussgrößen wie Temperaturschwankungen die Messung stören.

Mit dem Kalibrierdatensatz bestehend aus 34 Spektren, dem angepassten Wellenlängenbereich und der optimalen Anzahl an Faktoren wird das Kalibrationsmodell bestmöglich beschrieben. Dieser Zusammenhang wird anschließend auf die elf verbleibenden Validierspektren angewandt, um von dem jeweiligen Spektrum auf die entsprechende Konzentration zu schließen und das Kalibriermodell zu validieren.

Im Wellenlängenbereich von 2060 bis 2410 nm mit fünf Faktoren wird eine Standardabweichung von $\pm 1,96$ mmol/l erreicht. Eine Gegenüberstellung der durch Einwiegen bestimmten und durch PLS-Regression bestimmten Konzentrationen ist in Abbildung 6 zu finden.

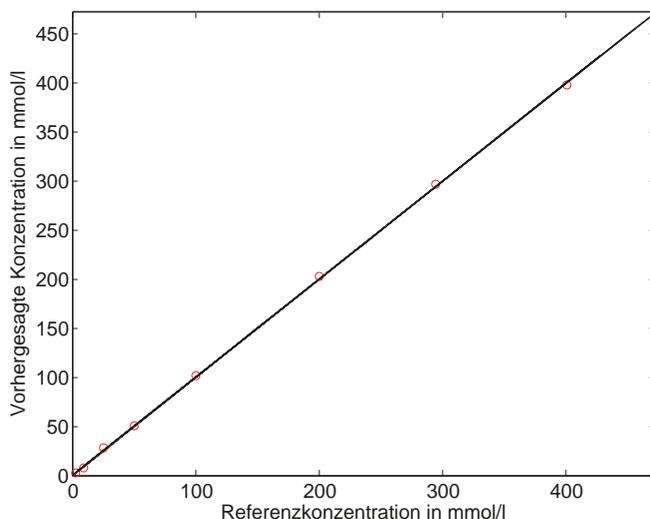


Abbildung 6. Soll-Ist Vergleich der PLS-Konzentrationsbestimmung

Zu berücksichtigen ist, dass die Gegenüberstellung zu rechnerisch bestimmten Konzentrationen erfolgt, die ihrerseits auch fehlerbehaftet sind. Die Standardabweichung durch die PLS-Regression ist also immer mindestens so groß wie die Standardabweichung der Referenzkonzentrationsbestimmung.

Diskussion und Ausblick

Mit Hilfe des erstellten Kalibrationsmodells können die Konzentrationen der gesuchten Stoffe durch Aufnahme von Absorptionsspektren bestimmt werden. Für Laktatlösungen in Puffer werden Standardabweichungen von $\pm 1,96$ mmol/l erreicht. Es ist davon auszugehen, dass sich dieser Wert für Messungen an Blutplasma verschlechtert, da das Absorptionsspektrum von Laktat von vielen anderen Blutbestandteilen überlagert wird. Wünschenswert wären Abweichungen von maximal $\pm 0,5$ mmol/l in Blutplasma.

Eine große Störquelle geht momentan von der undefinierten Proben temperatur aus, da die Absorptionsspektren durch die Temperatur verändert werden. Um diesen Störeinfluss zu minimieren wird aktuell eine Temperaturregelung für die Probe enthaltende Messküvette entwickelt.

Ein weiterer Grund für limitierte Genauigkeit der Bestimmung ist das geringe Signal-Rausch-Verhältnis des Fourierspektrometers. Ursache hierfür ist die niedrige Sensitivität des luftgekühlten InSb-Detektors. Speziell auf den nahen Infrarot-Bereich angepasste ext. InGaAs oder PbS-Detektoren weisen deutlich höhere Empfindlichkeiten auf und können bessere Messergebnisse liefern.

Auch bei der Datenauswertung existieren noch eine Vielzahl an Algorithmen, die eine verbesserte Trennung von konzentrationsabhängigen Informationen und Störeinflüssen ermöglichen, was eine verbesserte Messgenauigkeit verspricht.

In einem weiteren Schritt soll dann ein solches Auswerteverfahren auf ein neues System mit optimalen Komponenten wie Detektor, Strahlungsquelle etc. entsprechend übertragen werden.

Mit den erreichten Messergebnissen ist ein vielversprechender Ansatz geschaffen worden, um die gesteckten Ziele zu erreichen.

Danksagung

Diese Publikation ist ein Ergebnis der laufenden Arbeiten im vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Projekt „OpLaSens“ (Förderkennzeichen: 03FH024PX4) in Kooperation mit der Firma Eschweiler, Kiel.

Quellen

- [1] Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, Bellamy SL, Christie JD, Serum Lactate is associated with Mortality in Severe Sepsis Independent of Organ Failure and Shock, *Annals of Emergency Medicine*, vol. 45, Issue 5, pp. 524-528, 2005
- [2] J. Deutsch, „Bestimmung der Laktatkonzentration in Plasma und Vollblut: Ein Methodenvergleich der enzymatischen und

ionenselektiven Messung mit der GC-MS Referenzmethode“, Dissertationsschrift, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, 2003

[3] Denis Lafrance, Near Infrared Determination of Lactate in Biological Fluids and Tissues, PhD Thesis, Mc Gill University, Montreal, Department of Chemistry, 2003

[4] Min Ren, Mark A. Arnold, Comparison of Multivariate Calibration models for Glucose, urea and lactate from Near-Infrared and Raman Spectra, University of Iowa, 2006

[5] Michael J. McShane, Gerard L. Cote, Near-infrared Spectroscopy for Determination of Guucose, Lactate, and Ammonia in Cell Culture Media, Biotechnology and Bioengineering, vol. 52, Issue 8, pp. 1073-1078, 1998

[6] Cyril Petibois, Anne-Marie Melin, Annie Perromat, Georges Cazorla, Gerard Deleris, Glucose and Lactate Concentration Determination on Single Microsamples By Fourier-Transform Infrared Spectroscopy, Journal of Laboratory and Clinical Medicine, vol. 135, Issue 2, pp. 210-215, 2000

[7] Markus Brandstetter, Andreas Genner, KresimirAnic, Bernhard Lendl, Tunable external cavity quantum cascade laser for the simultaneous determination of glucose and lactate in aqueous phase, The Analyst, vol. 135, issue 12, pp. 3260-3265, 2010

[8] M. Brandstetter, L. Volgger, A. Genner, C. Jungbauer, B. Lendl, Direct Determination of Glucose, Lactate and Triglycerides in Blood Serum By A Tunable Quantum Cascade Laser-Based mid-IR Sensor, Applied Physics B, vol. 135, Issue 2, pp. 233-239, 2013

[9] Takuo Yano, Hideki Matshushige, Ken-Ichiro Suehara, Yashuhisha Nakano, Measurement of the Concentrations of Glucose and Lactic Acid in Peritoneal Dialysis Solutions Using Near Infrared Spectroscopy, Journal of Bioscience and Bioengineering, vol. 90, issue 5, pp. 540-544, 2000

[10] Jason J. Burmeister, Mark A. Arnold, Evaluation of Measurement Sites for Noninvasive Blood Glucose Sensing with Near-Infrared Transmission Spectroscopy, Clinical Chemistry, vol. 45, issue 9, pp. 1621-1627, 1999

Autoren

Christian Stark, M.Sc.

Fachhochschule Lübeck

Medizinische Sensor- und Gerätetechnik

(korrespondierender Autor)

Mönkhofer Weg 239

23562 Lübeck

E-Mail: christian.stark@fh-luebeck.de

Felix Fiedler, M.Sc.

Fachhochschule Lübeck

Medizinische Sensor- und Gerätetechnik

Prof. Dr.-Ing. Stefan Müller

Fachhochschule Lübeck

Medizinische Sensor- und Gerätetechnik

KALIBRATION VON PULSOXYMETERN DURCH DIREKTE SPEKTRALMODULATION

BENJAMIN WEBER, BODO NESTLER

1 Einleitung

Pulsoxymetrie stellt eines der wichtigsten nichtinvasiven Monitoringverfahren in der modernen Medizin dar und dient der Bestimmung der arterielle Sauerstoffsättigung. Sie wird in der Notfallmedizin und auf der Intensivstation genauso eingesetzt wie in der Kinderheilkunde bis hin zur Schlafmedizin und hat seit der Einführung durch einschlägige Leitlinien einen enormen Beitrag zur Verbesserung der Patientenversorgung geleistet [1]. Abbildung 1 zeigt exemplarisch ein Pulsoxymeter im Einsatz.

Derzeit ist eine Kalibrierung pulsoxymetrischer Sensoren jedoch

nur anhand sogenannter kontrollierter Entsättigungsstudien (controlled desaturation/hypoxemia studies, CHS) möglich [2]. Hierbei wird bei freiwilligen Probanden die arterielle Sauerstoffsättigung stufenweise abgesenkt, indem der Sauerstoffgehalt der Atemluft verringert wird. Parallel dazu werden die Rohdaten des Pulsoxymetersensors aufgezeichnet. Für die Referenzmessungen werden den Probanden arterielle Blutproben entnommen und mit Blutgasanalysatoren im Labor untersucht. Solche Studien sind sehr teuer und aufwändig und es wird speziell ausgebildetes Personal benötigt. Daher sind sie nicht für eine wiederkehrende Überprüfung der Sensorgenauigkeit z.B. in der Klinik geeignet.



Abbildung 1. Pulsoxymeter im Einsatz am Zeigefinger. Der Monitor zeigt die Herzrate (hier: 65) und die aktuelle Sauerstoffsättigung (hier: 100 %) an

Die Medizinproduktebetreiberverordnung (MPBetreibVO) sieht für Medizinprodukte einerseits regelmäßige sicherheitstechnische Kontrollen (STK) vor und für Medizinprodukte mit Messfunktion zusätzliche messtechnische Kontrollen (MTK) [3]. Diese MTK sind dann durchzuführen, wenn entweder der Hersteller diese explizit fordert oder das jeweilige Medizinprodukt in der Anlage 2 der MPBetreibVO aufgelistet ist. Weil die regelmäßigen MTK für Pulsoxymeter nicht möglich ist, wird dies konsequenterweise weder durch die Hersteller gefordert, noch tauchen Pulsoxymeter in der Anlage 2 der MPBetreibVO auf.

1.1 Zielsetzung des Projekts

In diesem Projekt wird an einer Methode gearbeitet, Daten einer CHS aufzunehmen und zu späteren Zeitpunkten wiederzugeben, ohne dass Probanden und weitere Referenzmessungen nötig sind. Dadurch sollen MTK für Pulsoxymeter ermöglicht und schließlich die Patientensicherheit erhöht werden. Darüber hinaus würde eine solche Methode bei der Entwicklung neuartiger Sensoren eingesetzt werden können.

1.2 Funktionsprinzip der Pulsoxymetrie

Die Pulsoxymetrie dient der Bestimmung der funktionellen arteriellen Sauerstoffsättigung $S_aO_{2,func}$. Diese ist das Verhältnis der Konzentration von Hämoglobin O_2Hb (dem für den Sauerstofftransport verantwortlichen Molekül) welches mit Sauerstoff beladen (oxygeniert) ist zur Gesamtkonzentration der potentiell für den Sauerstofftransport zur Verfügung stehenden Hämoglobine, d.h. der oxygenierten und desoxygenierten (O_2Hb und HHb):

$$\begin{aligned}
 S_aO_{2,func} &= \frac{cO_2Hb}{ctHb_{func}} \cdot 100\% \\
 &= \frac{cO_2Hb}{cO_2Hb + cHHb} \cdot 100\%
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

Die Konzentrationen der einzelnen Hämoglobine lassen sich theoretisch mit dem Lambert-Beer-Gesetz ermitteln. Das Lambert-Beer-Gesetz beschreibt unter idealen Bedingungen die Lichttransmission T der Wellenlänge λ in Abhängigkeit von der Konzentration c des Absorbers und der durchstrahlten Schichtdicke d :

$$\begin{aligned}
 T_\lambda &= \frac{I_\lambda}{I_{\lambda,0}} \\
 &= \exp(E_\lambda) \\
 &= \exp(-d \cdot c \cdot \epsilon_\lambda)
 \end{aligned}
 \tag{2}$$

Dabei ist I_0 die eingestrahelte und I die abgeschwächte Lichtintensität. Der stoffspezifische molare Extinktionskoeffizient ϵ ist eine Konstante und gibt an, wie stark oder schwach die Substanz Licht der Wellenlänge λ abschwächt. Liegen mehrere Absorber vor, addieren sich die Einzelextinktionen:

$$E_\lambda = d \cdot \sum_{i=1}^n c_i \cdot \epsilon_{\lambda,i}
 \tag{3}$$

Der Versuch, diesen Zusammenhang jedoch direkt am durchbluteten Finger anzuwenden, scheitert, da hier die Schichtdicke d einerseits unbekannt und andererseits nicht konstant ist.

Wird der Finger mit Licht durchstrahlt, so pulsiert die Transmission aufgrund des vom Herzen in die Peripherie gepumpten arteriellen Blutvolumens. Dieser Verlauf wird bei den meisten Pulsoxymetern mit angezeigt (siehe Abbildung 1) und wird Photoplethysmogramm genannt (PPG). Abbildung 2 zeigt den prinzipiellen Verlauf eines solchen PPGs.

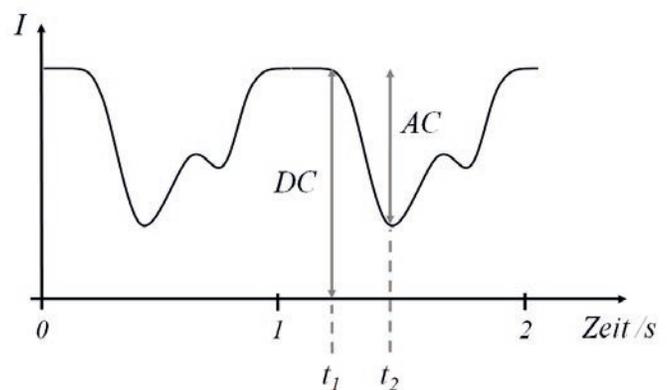


Abbildung 2. Zeitlich pulsierende Lichtintensität beim Durchleuchten arteriell durchbluteten Gewebes

Aufgrund des einfließenden arteriellen Blutes steigt die Lichtabsorption kurzzeitig an und die transmittierte Lichtintensität sinkt entsprechend. Durch die Anwendung des Lambert-Beer-Gesetzes auf die beiden Zeitpunkte t_1 (Diastole) und t_2 (Systole) für die beiden Wellenlängen λ_1 und λ_2 ergeben sich folgende Gleichungen.

$$R_{\lambda 1} = -\ln\left(\frac{I_{\lambda 1,t2}}{I_{\lambda 1,t1}}\right) = \Delta d \cdot c_{O_2Hb} \cdot \varepsilon_{\lambda 1,O_2Hb} + \Delta d \cdot c_{HHb} \cdot \varepsilon_{\lambda 1,HHb} \quad (4)$$

$$R_{\lambda 2} = -\ln\left(\frac{I_{\lambda 2,t2}}{I_{\lambda 2,t1}}\right) = \Delta d \cdot c_{O_2Hb} \cdot \varepsilon_{\lambda 2,O_2Hb} + \Delta d \cdot c_{HHb} \cdot \varepsilon_{\lambda 2,HHb} \quad (5)$$

Diese beiden Gleichungen bilden ein lineares Gleichungssystem, welches nach den gesuchten Konzentrationen c_{HHb} und c_{O_2Hb} gelöst werden kann [4]. Das Verhältnis \mathfrak{R} dieser beiden Gleichungen zueinander wiederum ist auch als „ratio of ratios“ bekannt und ist nicht mehr abhängig von der Unbekannten Δd , sondern lediglich von den detektierten Lichtintensitäten I , den stoffspezifischen Konstanten ε und den gesuchten Konzentrationen c :

$$\mathfrak{R} = \frac{-\ln\left(\frac{I_{\lambda 1,t2}}{I_{\lambda 1,t1}}\right)}{-\ln\left(\frac{I_{\lambda 2,t2}}{I_{\lambda 2,t1}}\right)} = \frac{c_{O_2Hb} \cdot \varepsilon_{\lambda 1,O_2Hb} + c_{HHb} \cdot \varepsilon_{\lambda 1,HHb}}{c_{O_2Hb} \cdot \varepsilon_{\lambda 2,O_2Hb} + c_{HHb} \cdot \varepsilon_{\lambda 2,HHb}} \quad (6)$$

Es kann gezeigt werden, dass die funktionelle arterielle Sauerstoffsättigung S_aO_2 von diesem Verhältnis \mathfrak{R} abhängt. Durch eine mathematische Näherung des Logarithmus' auf Basis einer Reihenentwicklung kann weiterhin gezeigt werden, dass das Verhältnis \mathfrak{R} näherungsweise durch die AC- und DC-Werte des PPG-Verlaufs (siehe Abbildung 2) beschrieben werden kann [4]:

$$\mathfrak{R} \approx \frac{\left(\frac{AC}{DC}\right)_{\lambda 1}}{\left(\frac{AC}{DC}\right)_{\lambda 2}} \quad (7)$$

1.3 Aktuelle Kalibrationsmethode

(Kalibration nach DIN EN ISO 80601-2-61)

Die obige theoretische Beschreibung des Funktionsprinzips der Pulsoxymetrie kann in der Praxis nicht angewandt werden, sie dient aber sehr gut dem grundlegenden Verständnis. Jedoch befasst sich diese Theorie nur mit der reinen Absorption, Streuung wird hierbei nicht einbezogen. Um den tatsächlichen Zusammenhang zwischen der arteriellen Sauerstoffsättigung und dem Sensorsignal zu ermitteln, sind kontrollierte Entsättigungsstudien nötig. Hierbei wird empirisch anhand von arteriell gewonnenen Blutproben während einer künstlich herabgesetzten Sauerstoffsättigung die sensorspezifische Kalibrierkurve ermittelt.

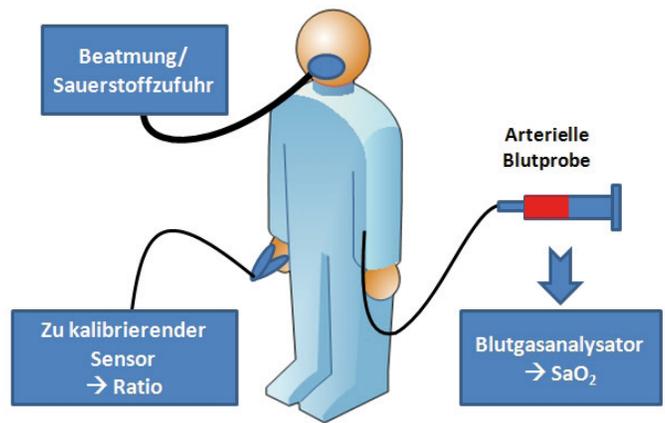


Abbildung 3. Schema einer kontrollierten Entsättigungsstudie

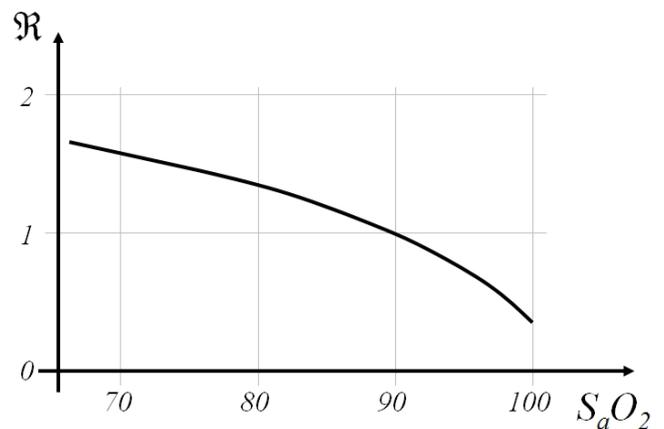


Abbildung 4. Beispielhafte Kalibrierkurve als Ergebnis einer kontrollierten Entsättigungsstudie (nach [2])

2 Material und Methoden

Die Entwicklung des Pulsoxymeterkalibrators im Rahmen des Projekts unterteilt sich in zwei Teile, welche im Folgenden beschrieben werden sollen. Einerseits handelt es sich um den eigentlichen Kalibrator. Dieser ist in der Lage das vom Pulsoxymeter ausgesandte Licht dynamisch spektral zu modulieren, d.h. die spektrale Zusammensetzung des Lichts zu verändern. Des Weiteren wird ein Gewebemodell entwickelt, mit dem es möglich ist, reproduzierbare Transmissionsspektren aufzunehmen und die relevanten Parameter (z.B. Pulsamplitude, Pulsfrequenz, spektrale Transmission) definiert einzustellen. Dieses Gewebemodell soll im weiteren Verlauf als Trainingssystem für den eigentlichen Kalibrator fungieren.

2.1 Kalibrator

Direkte Spektralmodulation mit einem Mikrospiegelarray

Der Kalibrator soll das vom Pulsoxymeter ausgesandte Licht genauso modulieren, wie es beim Durchleuchten des menschlichen Fingers geschieht. Hierzu wird das Licht über eine

Faser gesammelt und anschließend in seine Spektralbestandteile aufgeteilt (Abbildung 5). Über einen Eingangsspalt kann die spektrale Auflösung eingestellt werden; ein Ordnungsfiler filtert Licht unterhalb einer Wellenlänge von 590 nm heraus, um ungewollte höhere Beugungsordnungen zu unterdrücken. Eine achromatische Linse kollimiert das divergente Strahlbündel, und das Beugungsgitter lenkt das Licht in Abhängigkeit von der Wellenlänge ab. Der Ablenkwinkel nimmt mit steigender Wellenlänge zu. Eine weitere achromatische Linse fokussiert anschließend das Spektrum auf die Oberfläche eines Mikrospiegelarrays (digital micromirror device, DMD der Fa. Texas Instruments). Das DMD besteht aus 1024 x 768 Mikrospiegeln mit einer Kantenlänge von 13,6 µm. Jedes Spiegelement kann entlang seiner Diagonalen bistabil um +12° und -12° gekippt werden. Ist ein Spiegelement um +12° gekippt, wird das Licht über eine Rekombinationsoptik (bestehend aus einem zweiten Gitter samt Rekollimations- und Fokussierlinse [5]) in eine zweite Lichtfaser und wieder auf die Photodiode des Pulsoxymetriesensors geleitet. Bei einer Position des Spiegels von -12° wird das Licht verworfen.

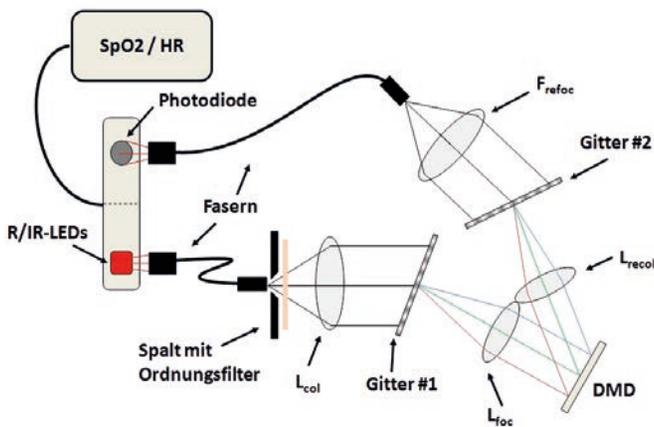


Abbildung 5. Schematischer Aufbau des Spektralmodulators

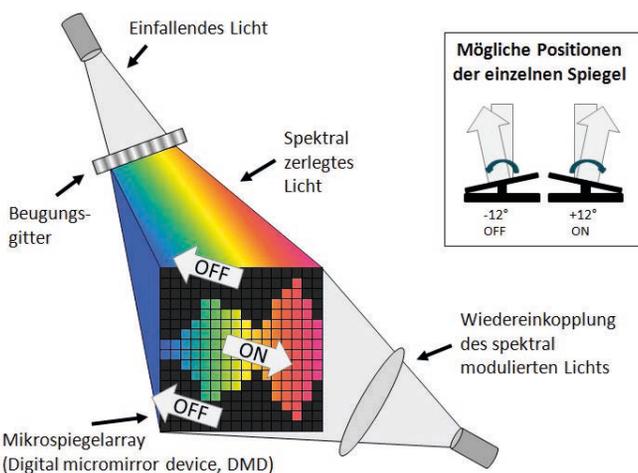


Abbildung 6. Spektralmodulation mit dem Mikrospiegelarray (Prinzip)

Durch die Abbildung des Spektrums entlang der horizontalen DMD-Achse wird jede DMD-Spalte von einem kleinen individuellen Spektralbereich ausgeleuchtet (kleine Wellenlänge links, große Wellenlänge rechts). Indem die Anzahl der Spiegelemente pro Spalte variiert wird, kann die Menge des Lichts dieser Spalte verändert werden, das wieder auf den Pulsoxymetriesensor zurück gelangt (Abbildung 6). Dadurch ist es möglich, ein komplettes Transmissionsspektrum zu erzeugen. Das DMD kann mit einer maximalen Frequenz von 22 kHz betrieben werden, wodurch dynamische Transmissionsspektren erzeugt werden können.

2.2 Phys. Modell perfundierter Gewebekompartimente

Damit der oben beschriebene Kalibrator unter kontrollierten Bedingungen getestet werden kann, wird parallel an einem pulsatil perfundierten Gewebemodell gearbeitet, bei dem sich die für den Kalibrator relevanten Parameter reproduzierbar einstellen lassen. Dazu gehören unter anderem die Pulsfrequenz, die Pulsamplitude sowie die Transmissionsspektren des Festkörpers und des flüssigen Mediums. Das Modell besteht aus einem weichen Silikonkörper mit einem Kanal, durch den ein Blutersatzstoff gepumpt wird. Die Pulsation wird über eine Rollenpumpe erzielt, die mit einer dynamischen Steuerspannung angesteuert wird. Zur Untersuchung des Modells kommen ein Drucksensor und ein Lasertriangulationssensor zum Einsatz. Mit diesen Sensoren kann der Druckverlauf während der Pulsation verfolgt und zeitgleich die Ausdehnung des Modells aufgrund des pulsierenden Durchflusses kontinuierlich erfasst und aufgezeichnet werden.



Abbildung 7. Gewebemodell aus Silikon, dargestellt ist auch der Lasertriangulationssensor zur Erfassung der pulsatilen Modellausdehnung

In Abbildung 7 ist ein Prototyp des Gewebemodells aus Silikon gezeigt, dessen dynamische Ausdehnung mit einem Lasertriangulationssensor erfasst werden kann.

Der pulsatile Durchfluss im Gewebemodell führt zu einer dynamischen Ausdehnung. In Abbildung 8 ist deren zeitlicher Verlauf dargestellt. Es ist die pulsatile Ausdehnung des Gewebemodells zu sehen, die mit steigender maximaler Steuerspannung der Rollenpumpe wächst.

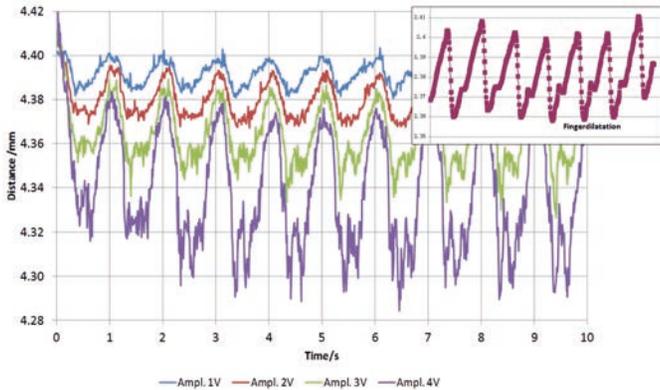


Abbildung 8. Pulsatile Ausdehnung des Gewebemodells in Abhängigkeit von der maximalen Ansteuerspannung der Rollenpumpe. Zum Vergleich ist eine physiologische Ausdehnung des Fingers durch den arteriellen Blutstrom gezeigt

Als flüssiges Medium wird für den weiteren Projektverlauf eine Substanz benötigt, bei der die Transmission bzw. Extinktion bei verschiedenen Wellenlängen einstellbar ist. Insbesondere die Werte 660 nm und 940 nm sind für die Pulsoxymetrie wichtig. Hierfür wurden einerseits Methylenblau und andererseits Kupfer(II)-Chlorid gewählt. Diese Substanzen erscheinen im sichtbaren Spektrum beide blau, weisen aber sehr unterschiedliche Spektren auf. Während Methylenblau bei 660 nm eine geringere Transmission hat als Kupfer(II)-Chlorid, ist es im Infraroten quasi transparent. Kupfer(II)-Chlorid hingegen ist im Infraroten relativ stark absorbierend. Aufgrund dieser VIS/NIR komplementären Eigenschaften eignen sich diese Substanzen gut dazu, um das R/IR-Extintionsverhältnis einzustellen.

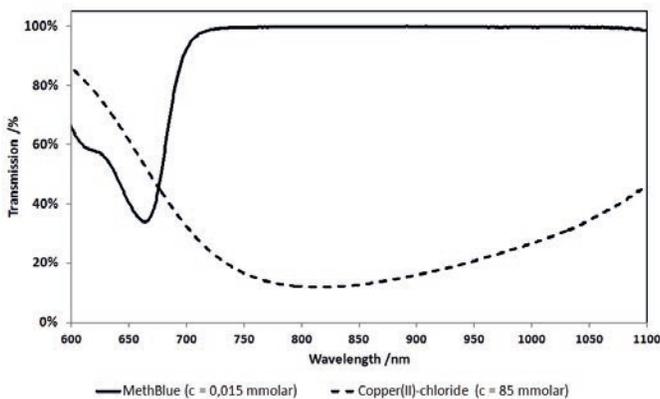


Abbildung 6. Transmissionsspektren von Methylenblau und Kupfer(II)-Chlorid. Durch Mischen der Substanzen kann das Extintionsverhältnis bei 660 nm und 940 nm eingestellt werden.

3 Fazit und Ausblick

Die prinzipielle Eignung der hier beschriebenen neuartigen Methode zur messtechnischen Überprüfung von pulsoxymetrischen Sensoren wurde schon in der Vergangenheit gezeigt [6, 7, 8, 9]. Wegen technischer Hürden konnte jedoch kein größerer Erfolg erzielt werden. Die Wiederaufnahme der Forschung auf diesem Gebiet und der Einsatz innovativer Technologien (z.B. neue Typen von Beugungsgittern, komfortable Entwicklungscontroller des Mikrospiegelarrays) deuten nun darauf hin, dass die damaligen Ergebnisse weit übertroffen werden können. So erreicht der neu entwickelte optoelektronische Spektralmodulator eine Gesamttransmission von ca. 5 % bis 10 %, die um ein Vielfaches größer ist, als es bei Prototypen der Vorgängerprojekte der Fall war.

Der Ansatz eines Gewebemodells zur reproduzierbaren Erzeugung von Transmissionsspektren und der Einsatz als Trainer für den eigentlichen Kalibrator ist vielversprechend und in dieser Art noch nicht beschrieben worden. Andere Gruppen setzen hierbei meist auf Systeme basierend auf echtem Blut, dessen Sauerstoffsättigung und damit Transmissionsspektrum mit Oxygenatoren verändert wird. Die Arbeit mit echtem Blut ist jedoch nur unter gewissen Auflagen möglich, kostenintensiv und erfordert entsprechende Referenzanalytik, um die Oxygenierung des Bluts exakt zu bestimmen.

Referenzen

- Severinghaus, J.W. Takuo Aoyagi: Discovery of Pulse Oximetry. Anesthesia and Analgesia. 2007, Bd. 105, No. 6S S1-S4.
- DIN Deutsches Institut für Normung e.V. DIN EN ISO 80601-2-61 (VDE 0750-2-61): Medizinische elektrische Geräte - Teil 2-61: Besondere Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale von Pulsoximetriegegeräten. Berlin: VDE VERLAG GmbH, 2012.
- Verordnung über das Errichten, Betreiben und Anwenden von Medizinprodukten (Medizinprodukte-Betreiberverordnung, MPBetreibVO). 1998.
- Aoyagi, T. Pulse oximetry: its invention, theory, and future. Journal of Anesthesia. 2003, Bd. 17, S. 259-266.
- Weber, B., Nestler, B. und Gehring, H. Spectral and temporal modulation of pulse oxymetry probe light signals - improved recombination of spectrally decomposed light. Biomedizinische Technik / Biomedical Engineering. 2013, 57.
- Knoop, Ph. Investigation of a Novel Method for the Calibration of pulse Oximeters. Marburg: Tectum Verlag, 1999. ISBN 3-8288-0651-1.

7. Matz, H. Die Möglichkeit der in-vitro Kalibration und Validierung von Pulsoximetern mit Hilfe von zeitaufgelösten Transmissionsspektren. Aachen: Shaker Verlag, 2005. ISBN 3-8322-3559-0.

8. Hornberger, Ch., Knoop, Ph. und Nahm, W. A prototype device for standardized calibration of pulsy oximeters. J Clin Monit. 2000, 16, S. 161-169.

9. Hornberger, Ch., Knoop, Ph. und Matz, H. A prototype device for standardized calibration of pulse oximeters II. J Clin Monit. 2002, 17, S. 203-209.

Autoren

Benjamin Weber, M.Sc.

Fachhochschule Lübeck

Medizinische Sensor- und Gerätetechnik

Mönkhofer Weg 239
23562 Lübeck

E-Mail: benjamin.weber@fh-luebeck.de

Tel.: +49 (0)451 300 5520

Prof. Dr. rer. nat. Bodo Nestler

Fachhochschule Lübeck

Medizinische Sensor- und Gerätetechnik

(korrespondierender Autor)

E-Mail: nestler@fh-luebeck.de

Die vorliegende Publikation entstand im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Forschungskollegs LUMEN (FKZ 13EZ1140A/B). LUMEN ist ein gemeinsames Forschungsprojekt der Fachhochschule Lübeck und der Universität zu Lübeck und ist ein eigener Forschungszweig der Graduiertenschule für Informatik in Medizin und Lebenswissenschaften der Universität zu Lübeck.



MAGNETISCHE PARTIKELBILDGEBUNG MIT EINER FELDFREIEN LINIE

MATTHIAS WEBER, KLAAS BENTE, ANSELM V. GLADISS, MATTHIAS GRAESER, THORSTEN M. BUZUG

Abstract

Die magnetische Partikelbildgebung nutzt das nichtlineare Magnetisierungsverhalten von magnetischen Nanopartikeln um deren Verteilung darzustellen. Dafür werden statische Gradientenfelder und oszillierende, homogene Magnetfelder kombiniert. Bisherige Experimente zeigen die Machbarkeit dieser Bildgebungsmethode. Datenakquisition und Visualisierung benötigen mehrere Minuten. Im Folgenden wird ein Ansatz gezeigt, der die Datenakquisition und -visualisierung in Echtzeit ermöglicht. Der konstruierte Scanner basiert auf einer feldfreien Linie und besitzt eine höhere Sensitivität als zuvor gezeigte Techniken. Ein optimiertes Felddesign ermöglicht einen modellbasierten Rekonstruktionsprozess zur schnellen Datenverarbeitung. In diesem wird zusätzlich eine Entfaltung auf Basis der Partikeleigenschaften eingebaut um die Bildqualität zu erhöhen. Mit der Echtzeitfähigkeit hat die Magnetische Partikelbildgebung das Potential, eine essentielle Technologie in der zukünftigen medizinischen Diagnostik und Überwachung zu werden, wo schnelle physiologische Prozesse analysiert werden müssen wie bei kardiologischen Interventionen, Tumordiagnostik und der Stammzelltherapie.

Einleitung

Die magnetische Partikelbildgebung (Magnetic Particle Imaging, MPI) wurde in den Philips Forschungslaboratorien entwickelt und zum ersten Mal 2005 publiziert [1]. Spezielle Magnetfeldkonfigurationen ermöglichen es, Verteilungen von superparamagnetischen Nanopartikeln (MNP) mit hoher räumlicher Auflösung in Echtzeit zu verfolgen. Dies öffnet in der medizinischen Diagnostik aber auch der Therapie neue Türen. Dabei hat MPI das Potential, sich gegen bereits etablierte Bildgebungsmodalitäten wie die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) oder auch nukleardiagnostischen Verfahren durchzusetzen. Es wird keine ionisierende Strahlung verwendet. Anders als bei der Nukleardiagnostik sind die verwendeten magnetischen Nanopartikel nicht radioaktiv. MPI übertrifft sogar die Ortsauflösung und Sensitivität von MRT und kann sich in Bezug auf die Scanzeit deutlich gegenüber MRT, CT und Nukleardiagnostik absetzen. 2009 konnten die ersten Aufnahmen eines schlagenden Mäuseherzens veröffentlicht werden [2]. Die derzeitige räumliche Auflösung beläuft sich auf den unteren Millimeterbereich [3]. Tatsächlich könnten

maßgeschneiderte Nanopartikel auch im Submillimeterbereich dargestellt werden.

Das nichtlineare Magnetisierungsverhalten der MNPs ermöglicht es, deren Verteilung zu bestimmen. Dabei wird genutzt, dass MNPs in einem Wechselfeld Harmonische der Grundfrequenz des Wechselfeldes erzeugen und sich mit einem zusätzlichen Feld sättigen lassen, so dass keine Signale durch die Partikel außerhalb des Messortes entstehen (Abb. 1). Bei der Bildgebung werden Gradientenfelder genutzt, welche einen feldfreien Bereich besitzen. Partikel in diesem Bereich können mit einem Wechselfeld angeregt werden, alle anderen Partikel außerhalb dieses Bereiches tragen nicht zum Signal bei. Durch Verschieben des feldfreien Bereiches kann der Messbereich abgescannert werden. Bei MPI kann dieser feldfreie Bereich entweder mit einem feldfreien Punkt (FFP) oder einer feldfreien Linie (FFL) realisiert werden [1,4]. Da bei der FFL alle Partikel entlang einer Linie zum Signal beitragen, hat diese Technologie einen entscheidenden Sensitivitätsvorteil gegen den FFP. Allerdings konnten aufgrund der erheblichen Komplexität nur wenige Systeme die FFL-Technologie nutzen. Zudem gab es bisher keine Echtzeitbildgebung im FFL-Bereich. Erste Optimierungen in Simulationsstudien und Prototypen zeigten jedoch vielversprechende Ergebnisse [5, 6]. Im Folgenden wird der erste FFL-MPI-Prototyp vorgestellt, der eine zweidimensionale Visualisierung der Partikelverteilung im Millisekundenbereich realisiert.

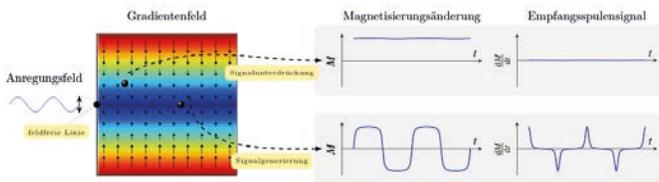


Abbildung 1. Auf der linken Seite ist die feldfreie Linie dargestellt, auf der ein hochfrequentes homogenes Verschiebungsfeld addiert wird. Partikel im feldfreien Bereich generieren ein charakteristisches Signal, welches detektiert werden kann. Partikel außerhalb dieses Bereiches sind durch das zusätzliche Feld gesättigt und erzeugen kein Signal. Ein Verschieben der Linie ermöglicht die Ortskodierung.

Methoden

Das Herzstück des hier vorgestellten FFL-MPI-Systems ist der Feldgenerator (Abb. 2). Dieser besteht aus 26 einzelnen Spulen, die sich in fünf Gruppen unterteilen lassen. In Blau und in Rot sind die inneren und äußeren Selektionsfeldspulen dargestellt, die rotieren und die FFL generieren. Beide Ringe sind um jeweils 45° zueinander verdreht. Der statische Teil dieses Gradientenfeldes wird durch die Permanentmagnete generiert, die vor und hinter dem Scanner angeordnet sind und eine kleine Öffnung für die zu messende Probe aufweisen. Innerhalb des Scanners

sind weiterhin zwei Spulenpaare in Helmholtzkonfiguration angeordnet (in Gelb und Grün dargestellt), die die FFL im Raum orthogonal zu ihrem Verlauf verschieben. Diese Spulen werden Verschiebungsspulen genannt. Nicht eingezeichnet sind zwei Empfangsspuleneinheiten, die das Partikelsignal messen.

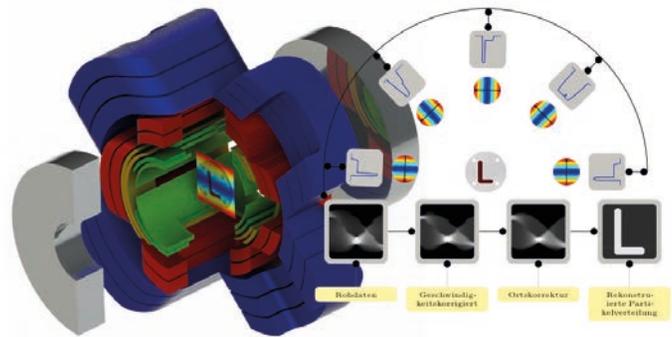


Abbildung 2. Auf der linken Seite ist die Spulenkonfiguration abgebildet, welche die FFL generiert, rotiert und verschiebt. Dabei übernehmen die blauen und roten Spulen in Kombination mit zwei Permanentmagneten die Generierung und Rotation der FFL. Die gelben und grünen Spulen können die Linie hochfrequent orthogonal zu ihrer Ausbreitungsrichtung verschieben. Die rechte Seite zeigt wie für verschiedene Winkel Partikelsignalprojektionen generiert werden. Diese Daten werden in einem Sinogramm gespeichert und anschließend rekonstruiert. Nach einer Geschwindigkeits- und Ortskorrektur wird mit Hilfe einer inversen Radontransformation die tatsächliche Partikelverteilung berechnet.

Die Verschiebung der FFL ist in diesem Aufbau mit 25 kHz realisiert. Dabei kann eine kreisförmige, zweidimensionale Fläche mit einem Durchmesser von 25 mm abgescannert werden, das sogenannte field of view (FOV). Die Spulenformen und -anordnungen sind dahingehend optimiert, dass möglichst wenig Leistung verbraucht wird und die generierten Felder definierte Eigenschaften für die Rekonstruktion besitzen. Das bedeutet, dass die FFL einen möglichst homogenen Gradienten besitzt und die Verschiebungsfelder homogen sind.

Beim Scanvorgang fährt die FFL für jeden Rotationswinkel durch das FOV und generiert ein Projektionssignal der Partikel entlang der gesamten Linie. Dieser Prozess ist anhand eines L-förmigen Partikelphantoms auf der rechten Seite in Abb. 2 beschrieben. Die generierten Signale werden digitalisiert und am Computer weiterverarbeitet. Ausgangspunkt ist das Sortieren der Daten in einem Sinogramm bzgl. der Projektionen und des Winkels. Im weiteren Verlauf muss die Geschwindigkeit des Verschiebungsfeldes und eine Ortskorrektur angewandt werden. Dieser Prozess wird auch x-Space Rekonstruktion genannt [7]. Im letzten Schritt wird aus dem korrigierten Sinogramm die eigentliche Partikelverteilung berechnet. Dieser Prozess wird inverse Radontransformation genannt und ist aus der Computertomografie bekannt [8]. Tatsächlich kann hier auf die gleichen Algorithmen zurückgegriffen werden.

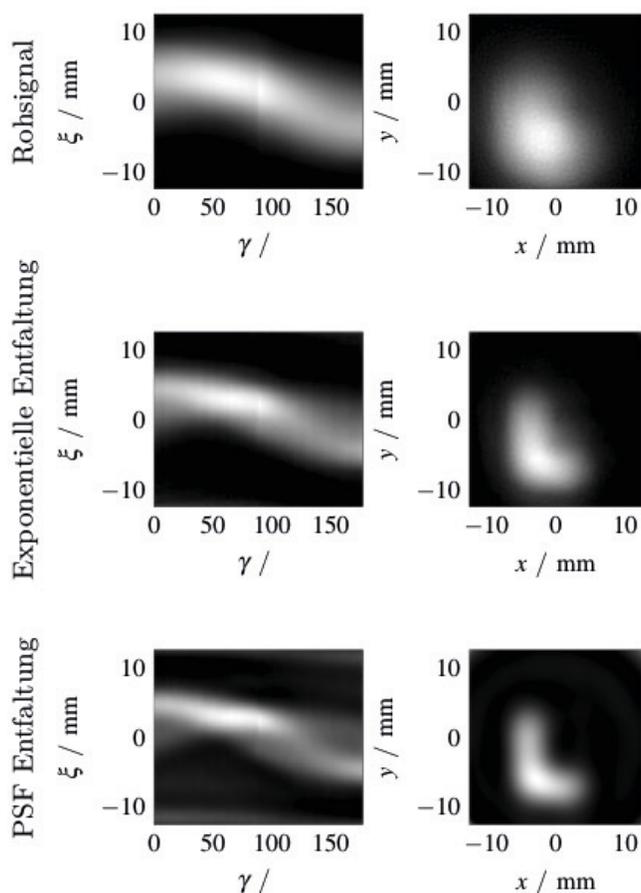


Abbildung 3. Bildgebung eines mit MNPs gefüllten L-förmigen Phantoms. In der linken Spalte sind die Sinogramme und in der rechten Spalte die rekonstruierten Partikelverteilungen nach verschiedenen Entfaltungsschritten dargestellt.

In dem Rekonstruktionsprozess kann zusätzlich eine Modellannahme der Partikeleigenschaften integriert werden. Die Partikel senden kein scharfes, sondern ein eher verwaschenes Signal, was die Auflösung des Bildgebungsprozesses minimiert. Außerdem ist in der Partikelantwort ein komplexer Relaxierungsprozess integriert, welcher weiterhin die Bildqualität mindert. Bei korrekter Modellannahme kann dies rechnerisch kompensiert werden, indem eine Entfaltung in den Rekonstruktionsprozess integriert wird.

Zur Evaluierung des Systems wurde ein L-förmiges Phantom konstruiert, mit magnetischen Nanopartikeln gefüllt und im FFL-MPI-System gescannt.

Ergebnisse und Zusammenfassung

Die rekonstruierte FFL-MPI-Messung ist in Abb. 3 zu sehen. In der linken Spalte sind die x-Space rekonstruierten Sinogramme für die verschiedenen Entfaltungsschritte abgebildet. Äquivalent dazu sind in der rechten Spalte die rekonstruierten Partikelverteilungen zu erkennen. Mit Hilfe der Entfaltung in Kombination mit den Modellannahmen lässt sich die Auflösung

von 9,2 mm auf 5,5 mm steigern. Das System kann derzeit 5 Bilder pro Sekunde generieren und visualisieren.

Literatur

- [1] B. Gleich und J. Weizenecker, „Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles.“, *Nature*, Bd. 435, Nr. 7046, S. 1214–1217, 2005. doi: 10.1038/nature03808.
- [2] J. Weizenecker, B. Gleich, J. Rahmer, H. Dahnke und J. Borgert, „Three-dimensional real-time in vivo magnetic particle imaging.“, *Physics in medicine and biology*, Bd. 54, Nr. 5, S. L1–L10, 2009. doi: 10.1088/0031-9155/54/5/L01.
- [3] R. Ferguson, A. Khandhar, E. Saritas, L. Croft, P. Goodwill, A. Halkola, J. Borgert, J. Rahmer, S. Conolly und K. Krishnan, „Magnetic particle imaging with tailored iron oxide nanoparticle tracers“, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Bd. 3837, Nr. 2013, S. 1–1, 2014. doi: 10.1109/TMI.2014.2375065.
- [4] J. Weizenecker, B. Gleich und J. Borgert, „Magnetic particle imaging using a field free line“, *Journal of Physics D: Applied Physics*, Bd. 41, Nr. 10, S. 105009, 2008. doi: 10.1088/0022-3727/41/10/105009.
- [5] M. Erbe, M. Weber, T. F. Sattel, T. M. Buzug und T. M. Buzug, „Experimental validation of an assembly of optimized curved rectangular coils for the use in dynamic field free line magnetic particle imaging“, *Current Medical Imaging Reviews*, Bd. 9, Nr. 2, S. 89–95, 2013. doi: 10.2174/1573405611309020003.
- [6] M. Weber, K. Bente, M. Graeser, T. F. Sattel und T. M. Buzug, „Implementation of a high-precision 2-d receiving coil set for magnetic particle imaging“, *IEEE Transactions on Magnetics*, Bd. 51, Nr. 2, S. 1–4, Feb. 2015. doi: 10.1109/TMAG.2014.2331987.
- [7] P. W. Goodwill, J. J. Konkle, B. Zheng, E. U. Saritas und S. M. Conolly, „Projection x-space magnetic particle imaging“, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Bd. 31, Nr. 5, S. 1076–1085, 2012. doi: 10.1109/TMI.2012.2185247.
- [8] T. M. Buzug, *Computed Tomography*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008. doi: 10.1007/978-3-540-39408-2.

Autoren

Matthias Weber, M.Sc.

Universität zu Lübeck

Institut für Medizintechnik

(korrespondierender Autor)

Ratzeburger Allee 160

23562 Lübeck

E-Mail: weber@imt.uni-luebeck.de

Tel.: +49 (0)451 500 5400

Klaas Bente, M.Sc.
 Universität zu Lübeck
 Institut für Medizintechnik

Anselm v. Gladiß, M.Sc.
 Universität zu Lübeck
 Institut für Medizintechnik

Dipl.-Ing. Matthias Graeser
 Universität zu Lübeck
 Institut für Medizintechnik

Prof. Dr. rer. nat. Thorsten M. Buzug
 Universität zu Lübeck
 Institut für Medizintechnik

ENTWICKLUNG EINER KOMPAKTEN SENSORPLATTFORM FÜR DEN PROTOTYPISCHEN EINSATZ IN DER MEDIZINTECHNIK

CHRISTIAN BOLLMEYER, MARTIN MACKENBERG, HARTMUT GEHRING, HORST HELLBRÜCK

Motivation

Eingebettete Systeme sind in vielen Bereichen des Alltages allgegenwärtig. Angefangen von Mobiltelefonen bis zur Fahrzeugelektronik erleichtern uns eingebettete Systeme das tägliche Leben. Darüber hinaus ermöglicht die moderne Elektronik immer kleinere Sensoren und drahtlose Funkchips.

Sensorknoten sind eingebettete Systeme, die an spezielle Aufgaben angepasst werden. Ein Verbund von drahtlosen Sensorknoten bildet ein Sensornetz (Abbildung 1). Über sogenannte Gateway-Knoten können drahtlose Sensornetze auch an das Internet angeschlossen werden. Sie ermöglichen damit vielfältige Einsatzmöglichkeiten im Bereich Industrie 4.0 und dem Internet der Dinge.

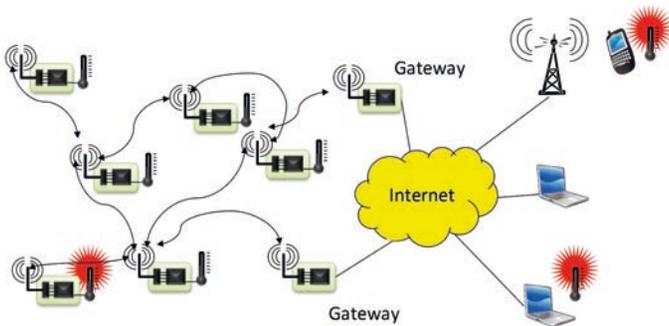


Abbildung 1. Sensornetz mit Gateway-Knoten zum Anschluss an das Internet

Die besondere Herausforderung bei der Entwicklung von drahtlosen Sensorknoten ist ein möglichst universelles und wiederverwendbares Hard- und Softwaredesign. Spezielle Anwendungen stellen zusätzlich besondere Anforderungen an die Hardware und benötigen z.B. spezielle Sensoren. Darüber hinaus ist eine kleine Bauform für viele Anwendungen vorteilhaft, weil sich die Sensorknoten so leichter in bestehende Systeme integrieren lassen.

Im folgenden Artikel wird die aktuelle Entwicklung eines Sensorknoten des Kompetenzzentrums CoSA (Kom-

munikation-Systeme-Anwendungen) kurz vorgestellt und die Einsatzmöglichkeit anhand eines aktuellen Projektes in der Medizintechnik verdeutlicht.

Hardware und Software des Sensorknotens

Als Basis für die Entwicklung des Sensorknotens dient der vorhandene Sensorknoten TriSOS (3xSOS: Smart Object Systems, Self Organizing Systems, Service Oriented Systems), welcher im Zeitraum 2008 - 2012 vom Kompetenzzentrum CoSA im Rahmen eines Projektes entwickelt wurde [1]. Ziele der Neuentwicklung sind eine kompaktere Bauform und eine Erweiterung der On-Board Sensorik, die modular noch erweitert werden kann. Die Grundlage der neuen Sensorknotenarchitektur bildet ein 8 Bit ATxmega128A1U Mikrocontroller der Fa. Atmel, bei dem ein digitaler 14-Bit Beschleunigungssensor der Fa. Bosch [2] und ein digitaler 24-Bit Luftdrucksensor [3] bereits integriert sind. Diese Sensoren können zum Beispiel für die Lageerkennung eines Objektes, Fallerkennung, präzise Höhenmessung [4] oder für die Lokalisation verwendet werden. Die Daten der Sensoren können bei Bedarf auf dem integrierten EEPROM gespeichert werden. Für die drahtlose Kommunikation im Sensornetz verfügt der Sensorknoten über eine IEEE802.15.4 kompatible Funkschnittstelle. Der Sensorknoten wird über einen 3.7 V Li-Ion Akku (1300 mAh) mit Energie versorgt. Abhängig von der Anwendung und Optimierung kann damit eine Laufzeit von

Bezeichnung	Komponente
Mikrocontroller	Atmel ATxmega128A1U
Beschleunigungssensor	Bosch BMA280
Luftdrucksensor	Measurement Specialties MS5803-01BA
Funkschnittstelle	Atmel AT86RF233
Akku	3.7 V Li-Ion mit 1300 mAh
Ultra Wide Band Modul	Decawave DW1000

Tabelle 1. Komponenten des Sensorknotens mit UWB Erweiterung

mehreren Wochen erreicht werden. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die verwendeten Hardwarekomponenten.

Der integrierte USB-Anschluss kann alternativ zur Energieversorgung bzw. zum Laden des Akkus verwendet werden und dient gleichzeitig als virtuelle serielle Schnittstelle. Daten aus dem Sensornetz können darüber direkt im PC gespeichert werden.

Der Sensorknoten kann wie der Vorgänger mit einer Erweiterungsplatine an die Anforderungen der jeweiligen Anwendung angepasst werden. Die Erweiterungsplatine wird mittels Stiftleisten auf den Sensorknoten gesteckt und kann daher ohne großen Aufwand ausgetauscht werden. Über die Stiftleisten werden zwei Ports des Mikrokontrollers nach außen geführt, die z.B. den Anschluss zusätzlicher Sensoren mittels SPI oder I²C sowie das Einlesen analoger Werte über den integrierten AD/DA Wandler ermöglichen. Programmiert wird der Knoten über das herausgeführte JTAG-Interface und das kostenlose AtmelStudio.

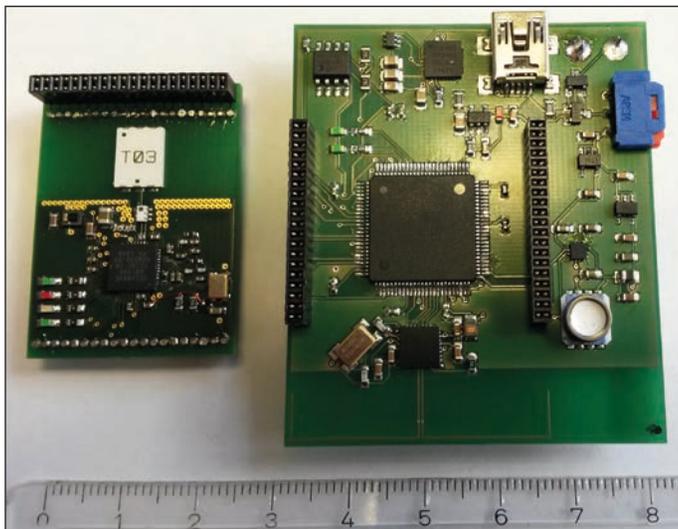


Abbildung 2. Entwickelter TriSOS Sensorknoten (rechts) mit UWB Erweiterungsplatine (links)

Abbildung 2 zeigt den Sensorknoten (rechts) mit einer Ultra-Wide-Band Erweiterungsplatine (links) zur Anwendung in der Lokalisierung. Die Maße des Sensorknotens inklusive Erweiterungsplatine betragen 5,5 x 4,7 x 2 cm.

Als Software-Plattform dient die im Kompetenzzentrum CoSA entwickelte Firmware TriSOS. Diese Firmware besteht aus mehreren Bibliotheken, die das Ansprechen von Hardwarekomponenten oder die Durchführung notwendiger Konfigurationen z.B. die der Funkschnittstelle oder der digitalen Interfaces (I²C oder SPI) ermöglichen und vom Benutzer in die Software eingebunden werden können. Ein Überblick der vorhandenen Bibliotheken ist in Abbildung 3 dargestellt. Die Treiber für die Sensoren werden über Bibliotheken eingebunden

TriSOS Firmware

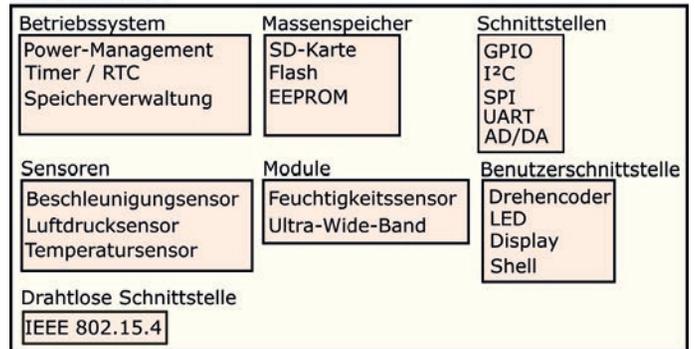


Abbildung 3. Software Module in der TriSOS Firmware

und können ohne großen Aufwand in unterschiedlichen Anwendungen verwendet werden.

Das Codebeispiel im Listing 1 illustriert die einfache Verwendung des Beschleunigungssensors über vorhandene Bibliotheken: Auf ähnliche Weise kann z.B. auch der barometrische Drucksensor zur Höhenmessung oder die Funkschnittstelle angesprochen werden.

```
// Treiber für Beschleunigungssensor
#include "src/hwmodule/devices/bma2x2.h"
// Initialisieren der Schnittstellen
#include "src/app/boot.h"
boot_init(); // Initialisierung von I2C und SPI
bma2x2_init(); // Initialisierung des Beschleunigungssensors
bma2x2_calibrate_all_axis(); // Kalibrieren des Beschleunigungssensors
```

Listing 1. Beispiel zum Initialisieren von Sensoren mittels der TriSOS Firmware und Treibern

Prototypische Anwendung des Sensorknotens

Das hier vorgestellte Anwendungsbeispiel stammt aus dem Forschungskolleg LUMEN (Luebeck Medical Engineering). Das Forschungskolleg LUMEN bearbeitet in mehreren Forschungsprojekten den Themenbereich Kreislauf und Gefäße. Hierbei steht die Forschung an neuen Verfahren zur Modellierung und Messung der wichtigsten diagnostischen Parameter und die Entwicklung schneller Therapien im Vordergrund. Das Teilprojekt I „Multisensorische Adjustierung der invasiven Blutdruckmessung zur Kompensation von Änderungen in der Körperposition“ wird vom CoSA Kompetenzzentrum bearbeitet und im Folgenden kurz vorgestellt.

Die invasive Druckmessung des arteriellen Blutdrucks und des zentralen Venendrucks gilt als Standard bei kritischen Eingriffen in der Neuro- oder Herzchirurgie. Abbildung 4 zeigt schematisch den Aufbau einer invasiven Blutdruckmessung an einem liegenden Patienten.

Die Position des Druckaufnehmers / Messwandlers ist auf der Höhe des Referenzpunktes – rechter Vorhof bei auf dem Rücken liegenden Patienten – auszurichten. Ständige Änderungen in

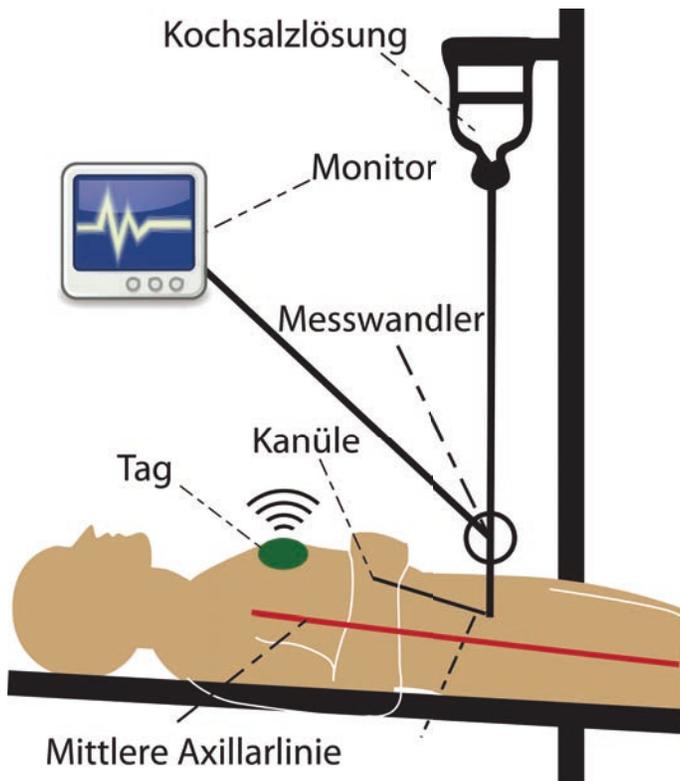


Abbildung 4. Schematische Darstellung eines liegenden Patienten und Messaufbau für die invasive Blutdruckmessung

der Position des Patienten etwa in der Höhe bei radiologischen Interventionen oder in der Körperlage bei minimal invasiven Eingriffen erfordern eine manuelle Nachjustierung, da der Blutdruck fehlerhaft angezeigt wird [5].

In dem Forschungsprojekt wird die automatische Korrektur des intravasal gemessenen Blutdrucks bezogen auf die Position des Patienten angestrebt. Dazu ist die Bestimmung der Position des Referenzpunktes und des Druckaufnehmers mit einer Genauigkeit von +/- 1 cm vorzugsweise mit einem 2-Sensor-System (Referenzpunkt Patient und Druckaufnehmer) entscheidend. Dazu planen wir im Projekt, verschiedene Verfahren zur Positionsbestimmung basierend auf einem drahtlosen Netz aus Sensoren (Body-Area-Network BAN) [12] zu vergleichen, zu kombinieren, prototypisch umzusetzen und zu evaluieren.

Basis des multisensorischen anwendungsoptimierten Messaufbaus sind Orientierungssensoren zur Messung von 3D Winkeln im Raum und 3D-Lokalisation z.B. mittels UWB-Systemen (Ultra Wide Band). Die Einbeziehung zusätzlicher Sensorik im Tisch oder Patienten führt zu einem adaptiven, intelligenten und zuverlässigen System. Als Basis für die erfolgreiche Durchführung dieses Projekts ergänzen sich die Expertisen in den Bereichen drahtloser Sensoren (FHL, ITM), Lageerkennung und Navigation (FHL, ITM) und Monitoring in der Anästhesie (UK S-H).

Für medizinische Anwendungen, z.B. im LUMEN Projekt oder im Bereich E-Health oder Homecare, ist vorgesehen, den neu entwickelten Sensorknoten als BAN am menschlichen Körper zu befestigen. Der Datenaustausch im BAN erfolgt über eine IEEE802.15.4 kompatible Funkschnittstelle. Ein Gateway-Knoten verbindet das BAN mit einem zentralen PC zum Auswerten von Messergebnissen.

Abbildung 5 stellt den Aufbau des Sensorknotens für die Anwendung in der Medizintechnik dar. Die Lokalisierung des Herzreferenzpunktes erfolgt über UWB und synchronisierte, differentielle Luftdruckmessungen. Durch die Synchronisierung der Luftdruckmessung über die Funkschnittstelle wird die Höhenmessung nicht durch erzeugte Luftdruckschwankungen, z.B. durch das Öffnen und Schließen von Türen, beeinflusst. Details haben wir in [4] veröffentlicht. Die Lage des Patienten kann über den Beschleunigungssensor berechnet werden. Der Prozessor übernimmt dabei die Steuerung der Funkchips und führt die Signalverarbeitung durch.

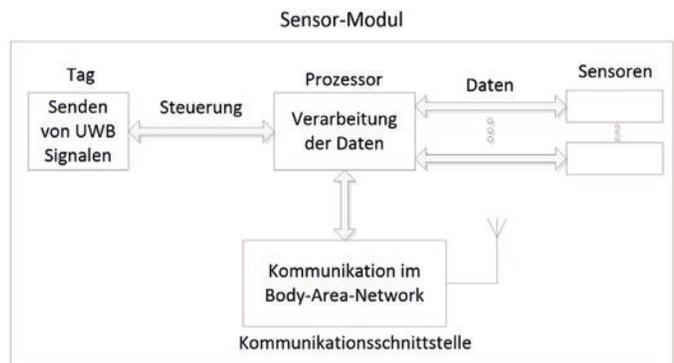


Abbildung 5. Sensorknoten mit UWB-Modul für die Anwendung in der Medizintechnik

Messergebnisse des Sensorknotens mit UWB Modul

Über einen Gateway-Knoten können die erfassten Messdaten für andere Teilnehmer in Rechnernetzen zur Verfügung gestellt werden. Zur Auswertung der Messdaten, z.B. mit Matlab, senden Teilnehmer im BAN die Messdaten an den Gateway-Knoten. Empfangene Messdaten werden in einer Log-Datei zur späteren Verwendung gespeichert. Die Log-Datei enthält die ID des Absenders und Beschleunigungswerte, Luftdruckwerte und die über UWB gemessene Entfernung. Ein Auszug einer Log-Datei ist im Listing 2 dargestellt.

```

=====
= ID  AccX  AccY  AccZ  Druck Anker Druck Tag  Entfernung
=====
1003  9      -37   4100  3361242274  3357580093  0.000
1003  3      -16   4084  3361301363  3357615985  0.516
1003  -14    8     4072  3361222446  3357594256  0.526
1003  4      -18   4105  3361254903  3357577964  0.516
1003  -13    -6    4089  3361213803  3357621199  0.530
=====
    
```

Listing 2. Beispiel einer Log-Datei mit Messdaten des Sensorknoten

Über die synchronisierte Messung des Luftdrucks und digitale Signalverarbeitung können Informationen über die räumliche Nähe zwischen den Sensoren gewonnen werden. Ob sich Sensorknoten in einem Raum befinden, kann über die Korrelation von Luftdruckwerten abgeschätzt werden. Details zu dem entwickelten Verfahren haben wir in [6] veröffentlicht.

In medizinischen Anwendungen können diese Informationen zur Steigerung der Robustheit von Sensoren eingesetzt werden, z.B. um zu überprüfen ob ein Sensor aus dem OP entfernt wurde. Darüber hinaus wird eine Kontexterkenkung von drahtlosen Sensoren möglich.

Die Beschleunigungssensoren ermöglichen nicht nur die Lageerkennung eines Patienten. Wird ein Sensorknoten, wie in Abbildung 4 dargestellt, auf der Brust des Patienten befestigt, kann bei einem ruhenden Patienten auch die Atmung detektiert werden. Abbildung 6 zeigt die gefilterten Beschleunigungswerte in X-Richtung. Die Veränderung der Beschleunigungswerte durch die Lageänderung des Sensors beim Heben und Senken des Brustkorbs ist deutlich zu erkennen. Daraus lassen sich dann Atemfrequenz und Störungen ableiten. Des Weiteren zeigt die Kurve die hohe Empfindlichkeit der Sensorik.

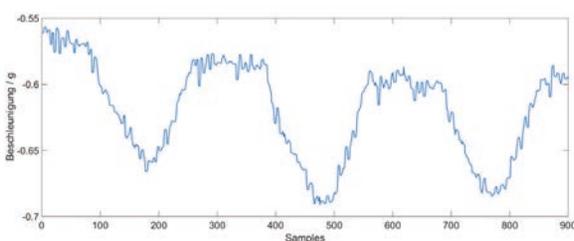


Abbildung 6. Gefilterte Messwerte des Beschleunigungssensors in X-Richtung zeigt das Heben und Senken des Brustkorbs durch die Atmung

Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Artikel haben wir den neu entwickelten Sensorknoten als flexible, modulare Plattform vorgestellt. Der Sensorknoten baut auf dem von CoSA entwickelten TriSOS-Sensorknoten auf und verwendet die gleiche Firmware. Dadurch kann auf bereits entwickelte Softwarekomponenten zurückgegriffen werden. Dies ermöglicht eine kostengünstige bzw. zeitsparende Entwicklung von neuen Anwendungen. Unser Sensorknoten integriert einen hochgenauen Luftdrucksensor, einen empfindlichen Beschleunigungssensor, sowie eine Funkschnittstelle. Über separate Hardwaremodule kann der Sensorknoten um zusätzliche Sensorik oder Schnittstellen an die speziellen Bedürfnisse der Anwendung angepasst werden. Die Anwendungsbereiche unseres Sensorknotens reichen somit von der Logistik bis hin zur Medizintechnik. Dies ermöglicht eine schnelle Anpassung der Software an unterschiedliche Problemstellungen. In einer medizinischen Anwendung wird

der Sensorknoten zur Lokalisierung des Herzreferenzpunktes und der Lageerkennung eines Patienten eingesetzt. Die Messergebnisse zur Kontexterkenkung für medizinische Sensoren sind auf wissenschaftlichen Konferenzen veröffentlicht worden.

Für die Zukunft planen wir den Aufbau eines kompletten UWB-Lokalisationssystems für medizinische Anwendungen auf Basis des Sensorknotens. Zusätzliche Messwerte der integrierten Sensoren werden verwendet, um Lokalisationsergebnisse weiter zu verbessern und die Robustheit des Systems weiter zu erhöhen.

Danksagung

Diese Arbeit fand im Rahmen des LUMEN I Teilprojektes „Multisensorische Adjustierung der invasiven Blutdruckmessung zur Kompensation von Änderungen in der Körperposition“ des CoSA Kompetenzzentrums statt. Projektpartner des LUMEN I Teilprojektes sind die Universität zu Lübeck, Institut für Telematik, das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Anästhesiologie und die Fa. Ubisense AG, Düsseldorf.

Diese Arbeit wird gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (Förderkennzeichen 01EZ1140B, LUMEN).

Literaturverzeichnis

- [1] 3-SOS (TriSOS) Smart Object Systems Self-Organizing Systems. Horst Hellbrück, Erik Kamsties. 14, s.l.: Fachhochschule Lübeck, 2009. 1618-5528.
- [2] Datasheet BMA 280. Bosch. [Online]
http://ae-bst.resource.bosch.com/media/products/dokumente/bma280/BST-BMA280-DS000-11_published.pdf
- [3] Datasheet MS5803-01BA Miniature Variometer Module. Measurement Specialties. [Online]
<http://www.meas-spec.com/downloads/MS5803-01BA.pdf>
- [4] Precise Indoor Altitude Estimation based on differential barometric Sensing for wireless Medical Applications. Christian Bollmeyer, Tim Esemann, Hartmut Gehring, Horst Hellbrück, In Body Sensor Networks Conference 2013 (BSN2013), 2013.
- [5] Error in central venous pressure measurement. Figg KK, Nemergut EC. Anest Analg 2009; 108: 1209-11.
- [6] Wireless Medical Sensors - Context, Robustness and Safety. Christian Bollmeyer, Mathias Pelka, Hartmut Gehring, Horst Hellbrück. In 49th annual conference of the German Society for Biomedical Engineering (BMT 2015), 2015.

Autoren

Christian Bollmeyer, M.Sc.

Fachhochschule Lübeck

Fachbereich Elektrotechnik und Informatik

(korrespondierender Autor)

Mönkhofer Weg 239

23562 Lübeck

E-Mail: christian.bollmeyer@fh-luebeck.de

Martin Mackenberg, M.Sc.

Fachhochschule Lübeck

Fachbereich Elektrotechnik und Informatik

Prof. Dr. med. Hartmut Gehring

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Klinik für Anästhesiologie

Prof. Dr.-Ing. Horst Hellbrück

Fachhochschule Lübeck

Fachbereich Elektrotechnik und Informatik

OPHTHALMOTECNOLOGIE IN DER BIOMEDIZINTECHNIK – „SEHEN“ MEETS „TECHNIK“

JÜRGEN GREIN, MATHIAS BEYERLEIN

Seit dem Wintersemester 2013/14 wird an der FH Lübeck innerhalb des Bachelor-Studiengangs Biomedizintechnik die neue Vertiefungsrichtung Ophthalmotechnologie (OT) zusätzlich zu den beiden bereits bestehenden Vertiefungen allgemeine Biomedizintechnik (BMT) und Qualitäts- und Sicherheitstechnik (QST) angeboten. Die Ophthalmotechnologie verbindet die Disziplinen Augenheilkunde („Ophtho-“) und technische Optik („-technologie“). In diese neue Studienmöglichkeit fließt auch die Expertise aus dem bisherigen Studiengang Augenoptik ein. Sie wird durch Fachwissen aus den optischen Technologien ergänzt.

Berufliche Chancen

Medizintechnikunternehmen mit Geschäftsfeldern im Bereich der Optik suchen vermehrt hochqualifizierte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. In vielen Gesprächen mit Vertretern von ophthalmotechnologischen Firmen wurde im Vorfeld der Bedarf für die Vertiefung OT genau analysiert. Für die Entwicklung und Vermarktung diagnostischer und therapeutischer Geräte wird viel Spezialwissen benötigt. Ausschließlich technisch ausgebildeten Ingenieuren fehlt meist das Verständnis für die medizinischen Zusammenhänge. Augenoptiker hingegen besitzen oft zu wenig Know-How im Bereich der technischen Optik. In diese Lücke stößt die neue Vertiefungsrichtung OT.

Die zukünftigen Ingenieure für Ophthalmotechnologie erhalten sowohl eine fundierte ingenieur-technische Grundausbildung mit vertieftem Wissen im Bereich der technischen Optik als auch detaillierte Kenntnisse zu Physiologie und Pathologie des Sehsystems. Sie lernen die Denkweise und Sprache des Ingenieurs genauso zu verstehen, wie die des Augenarztes oder Augenoptikers. Ophthalmotechnologen setzen medizinische Fragestellungen in technische Lösungen um, machen Mediziner mit neuen Technologien vertraut und arbeiten im besten Sinne interdisziplinär.

In der späteren beruflichen Tätigkeit können die Absolventinnen und Absolventen in Forschung und Entwicklung, Produktmanagement und Marketing oder Service und Vertrieb, ihr technologisches Wissen einsetzen und dabei die physiologischen Zusammenhänge des visuellen Systems einbeziehen. Durch die breite technische Ausbildung erschließt sich den Absolventinnen und Absolventen aber auch ein weit darüber hinaus gehender Arbeitsmarkt im Bereich der optischen Technologien.

Aufbau d. Studiengangs-Vertiefung Ophthalmotechnologie

In den ersten drei Semestern sind die Inhalte aller Biomedizintechnik-Studierenden unabhängig von der Vertiefungsrichtung weitgehend gleich. Im dritten Semester entscheiden sich die Studierenden für eine der drei Vertiefungsrichtungen und können in einer ersten einführenden Vorlesung die gewählte Thematik kennenlernen. Ab dem vierten Semester finden dann die vertiefungsrichtungsspezifischen Lehrveranstaltungen statt, die für die Vertiefung OT Vorlesungen und Laborpraktika aus den medizinisch-physiologischen bzw. technisch-ingenieurwissenschaftlichen Bereichen umfassen (Tabelle 1). Über Wahlfächer z.B. aus der Lasertechnik oder Lasermedizin aber auch aus dem Qualitätsmanagement kann der Studienplan zusätzlich auf individuelle Interessen ausgerichtet werden. Das siebente Semester umfasst die 12-wöchigen Praxisphase und die 3-monatige Bachelor-Arbeit.

1. Sem.	Basisstudium		
2. Sem.			
3. Sem.			
4. Sem.	Wahl der Vertiefungsrichtung		
5. Sem.	BMT	OT	QST
6. Sem.	Ergänzt durch Wahlfächer		
7. Sem.	Praxisphase und Bachelorarbeit		

Tab. 1. Aufbau des Bachelor-Studiengangs Biomedizintechnik

Die Themen der beiden Arbeitsgebiete während der Vertiefungsphase zeigt Tabelle 2. Den Bereich der Ophthalmologie lehrt Professor Dr. med. Hans-Jürgen Grein, der als Mediziner und Ingenieur der Augenoptik den erwähnten Studiengang Augenoptik leitete und zuvor bereits als Professor für Physiologische Optik an der Ernst-Abbe-Hochschule in Jena tätig war. Professor Dr. Mathias Beyerlein ist Physiker und hat langjährige Erfahrung als Geschäftsführer eines kleinen innovativen Unternehmens für optische Messtechnologien. Er betreute viele Projekte von der Idee über die Entwicklung bis zur Marktreife und arbeitete dabei intensiv mit Anbietern aus dem ophthalmotechnologischen Sektor zusammen. Mario Wiegleb, der als Absolvent und ehemaliger Mitarbeiter im Bereich Augenoptik der Ernst-Abbe-Hochschule Jena einschlägige Erfahrung besitzt, ergänzt als Laboringenieur das kompetente

	3. Sem.	4. Sem.	5. Sem.	6. Sem.
Physiologie	Ophthalmologie 4V, 1P		Physiologische Optik I+II 4V, 4P	
		Optometrie I+II 4V, 4P		
Technologie		Technische Optik / Optoelektronik 8V		Optikdesign und -simulation 2V, 2P
			Optische Messtechnik 2V	
			Optische Systemtechnik 2P	
			Ophthalmische Gerätetechnik 2V, 2P	

Vorlesungen (V) und Praktika (P) der Vertiefungsrichtung Ophthalmotechnologie

Tab. 2. Struktur der Vertiefung „Ophthalmotechnik“

Team für die Ausbildung der Ophthalmotechnologie an der FH Lübeck.

Lernumfeld

Für die praktische Ausbildung stehen den Studierenden mehrere Labore zur Verfügung, die zurzeit mit neuester Technik ausgestattet werden und erstklassige Lehr- und Lernbedingungen bieten. Sie umfassen thematisch die Bereiche Optometrie, Physiologische Optik, Ophthalmische Gerätetechnik sowie optische Mess- und Systemtechnik und bieten gerätetechnische Möglichkeiten, die in diesem Umfang kaum an anderer Stelle vorzufinden sind. Somit werden die umfangreichen Vorlesungen in der Vertiefung OT durch Praktika ideal ergänzt. Kleine Gruppengrößen stellen eine intensive Betreuung der Studierenden durch die Dozenten sicher.



Studierende im Praktikum Optometrie

Lehre und Forschung in der Medizintechnik haben an der Fachhochschule Lübeck Tradition. Der eigenständige Bachelor-, sowie ein Masterstudiengang in Kooperation mit der Universität zu Lübeck prägen diesen Bereich. Kooperationspartner, wie das Institut für Biomedizinische Optik (BMO) an der Universität zu Lübeck, ansässige Firmen im Bereich Ophthalmotechnologie und die Nähe zum Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

bieten Studierenden ein hervorragendes Umfeld mit vielfältigen Möglichkeiten der Vernetzung.



Autoren

Prof. Dr. Hans-Jürgen Grein
 Fachhochschule Lübeck
 Fachbereichs Angewandte Naturwissenschaften
 (korrespondierender Autor)

Mönkhofer Weg 239
 23562 Lübeck

E-Mail: grein@fh-luebeck.de

Prof. Dr. rer. nat. Mathias Beyerlein
 Fachhochschule Lübeck
 Fachbereichs Angewandte Naturwissenschaften

HORIZONTERWEITERUNG: EIN FORSCHUNGSSEMESTER AM TECHNION IN HAIFA

BODO NESTLER

15. Februar 2016, 7:00 Uhr, machen wir uns auf den Weg nach Hamburg. Temperatur um die null Grad und Schnee auf den Straßen und Feldern. Von Hamburg geht der Flug nach Tel Aviv und dann mit dem Mietwagen weiter nach Haifa. Frühlingshafte 20 Grad. 20:30 Uhr stehen wir vor dem West Gate des Technions und versuchen den wachhabenden Soldaten klarzumachen, dass wir auf diesem gesicherten Gelände das nächste halbe Jahr arbeiten und wohnen wollen. Wozu und Warum? Ich erkläre dem Wachpersonal, dass ich ein "visiting professor" aus Lübeck/ Deutschland bin und im Bereich Biomedizintechnik speziell Mikrofluidik arbeite und hier ein Forschungssemester am Institut für Biomedical Engineering BME Technion / Haifa bei der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Josue' Sznitman verbringen werde. Nach gründlicher Prüfung der offiziellen Einladung und einigen Telefonaten bekommen wir einen Schlüssel für unsere Gästewohnung. Nun kann man sich fragen warum gerade Haifa. Vier Gründe:

- Eine andere Umgebung und Abstand vom Alltagsgeschäft kann inspirierend sein.
- Israel gehört zu den technologisch führenden Nationen und das Technion – Israel Institute of Technology (Hebrew: *אוניברסיטת תל אביב – יגולונכט*, *haTekhnon* – *Makhon tekhnologi le'Israel*) ist die Technische Universität Israels und hat seinen Sitz in Haifa.
- Schon Albert Einstein hat das Technion besucht, also ein Muss für alle Physiker.
- Professor Stephan Klein aus unserer Gruppe hat 2014 die Arbeitsgruppe von Professor Josue' Sznitman besucht und festgestellt, dass sie, wie wir auch, auf Gebieten der Mikrofluidik forscht.

Einige Informationen zum Technion

Der Campus des Technion befindet sich am nordöstlichen Stadtrand von Haifa. Er wurde in den frühen 1950er Jahren von Premierminister David Ben Gurion ausgewählt und hat eine Größe von 1,325 km², wovon ein Drittel (ca. 0,438 km²) mit 100 Gebäuden bebaut ist. In den Studentenwohnheimen auf dem Campus können 4.000 Studenten wohnen.

Die Medizinische Fakultät befindet sich nicht auf dem Campus, sondern im Stadtteil Bat Galim, in der Nähe des Rambam-Krankenhauses.

Am Technion studierten im Jahre 2015 insgesamt 13.900 Studenten bei ca. 600 Dozenten. Die Lehrsprache ist (leider) Hebräisch.

Selbstdarstellung - Institute Biomedical Engineering BME

„Biomedical Engineering (BME) at the Technion began as early as the mid 1940's, when the body's bio-electric phenomena were studied in the Department of Electrical Engineering. The interest and enthusiasm generated by this new field of studies grew so rapidly that by 1968 over forty ongoing biomedical projects were underway at various Technion departments. In 1969, the Julius Silver Institute was set up to house all the Technion's biomedical engineering research, and the interdisciplinary Department of Medical and Biological Engineering was formally established with the mission of developing a program for graduate studies. Today, the Department of Biomedical Engineering is involved in wide ranging research, both basic and applied. The varied novel engineering techniques and state-of-the-art technological, scientific and medical know-how generated by the Department have, over the years, proved both useful and beneficial to Israel's medical community.

Biomedical engineering utilizes traditional engineering disciplines for the development of medical systems and devices for clinical diagnosis and therapy, and the investigation of the physiological basis of diseases. With the rise in life expectancy and improvement in the quality of life, there has come an increasing demand for better health-related products and services. The biomedical industry is characterized by innovation and sophistication, and the constant search for new challenges. It provides artificial organs, implant devices, cardiac assist devices, diagnostics and therapeutics, catheterization and imaging equipment. Biomedical companies are also involved in molecular and cellular engineering, tissue engineering, plasma engineering, intracellular physiological control mechanisms, drug regulation and drug delivery systems, rehabilitation engineering, and aids for the feeble and the disabled.

Our graduates have integrated remarkably well into Israel's biomedical industry. These, and other industries, have employed the Department's graduates in key positions in research and development, production, marketing, and medical applications. In the past few years our graduates have become involved in many start-up companies, and more than 45% of Israel's start-ups are in this sphere. In addition to the biomedical industry, the Department's alumni are found in the foremost research

institutes and academic institutions, both in this country and abroad, where their know-how and expertise are highly valued.

The Department's program of studies provides high quality education in biomedical engineering at the undergraduate and graduate levels. Its graduates are equipped to meet the diverse needs of biomedical research and its industrial applications.

The **Undergraduate Program** (B.Sc.). Launched in October 1999, our new undergraduate program offers a B.Sc. degree in BME. This is a four year program which provides its graduates with the qualifications for employment in the high-tech BME engineering profession, and/or continuation of studies towards higher degrees. The biomedical engineering program equips the students with a basic and in-depth background in basic sciences, and a broad knowledge in engineering, and in the life sciences and medicine. The program encourages participation in undergraduate courses from other engineering, life sciences and medical sciences disciplines, and integration of the knowledge acquired in the project courses. Three subspecialties are offered in the undergraduate curriculum: medical equipment and imaging; movement, rehabilitation engineering and artificial organs; and biomaterials and biotechnology.

The **Graduate Programs**. The Department's well established graduate program develops the student's skills and the insight needed to provide effective solutions to current medical challenges. This is accomplished by broadening and deepening the student's knowledge and providing specialization in BME education. Although candidates who graduated the BME undergraduate program are the natural candidates for our higher degree studies, graduates from other disciplines can be also accepted. The Department confers the Masters of Science degree for biomedical engineering sciences, as well as the Master's degree in Engineering (M.E.) for which no research thesis is required. The Higher Ph.D. Degree program prepares the graduate student for a career in scientific research. Ph.D. students must complete a research project consisting of an original contribution to the BME sciences.

The high-quality basic and applied research program contributes significantly to the know-how of the biomedical engineering sciences and of related and relevant fields of research and education. The research-oriented atmosphere also attracts clinicians to join research projects and provides them with up-to-date advances in the exact sciences and technology.

The Department's Faculty members include twelve full time and nine affiliated members who are engaged in teaching, and in research and development in BME. Their innovative research activities focus on biomechanics and orthopedics, tissue engineering, rehabilitation engineering, neural engineering and neural interfaces, biological signal processing and imaging,

biomaterials, and the cardiovascular system. Additionally, there are nine adjuncts faculty members from the BME industry and clinical environment who take part in the teaching efforts of the Department" [1].

Vorstellung der Arbeitsgruppe v. Prof. Dr. Josue ' Sznitman

Research interests [2]:

- Biofluid mechanics; physiological flows
- Pulmonary fluid dynamics; Inhalation therapy; microcirculation
- Low Reynolds number flows; microfluidics
- Experimental flow visualization; particle image velocimetry (PIV); particle tracking

Research focus:

The Technion Biofluids Laboratory examines fluid flows relevant to biology and physiology. Our interdisciplinary research interests include

- respiratory flows in the lungs in association with particle inhalation and deposition (e.g. therapeutics),
- animal locomotion and motility phenotyping in model organisms (e.g. disease quantification, drug screening, genetic basis of behavior, etc.), and
- small-scale physiological flows using microfluidic techniques (e.g. transport in micro-networks such as in blood micro-circulation and the pulmonary acinus of the lung).

In Haifa angekommen müssen wir erstmal richtig ankommen. Anderes Wetter, andere Umgebung andere Schrift und Sprache. Die Wohnung ist klein aber praktisch, und glücklicherweise gibt es IKEA in der Nähe, so können wir all das besorgen, was eine Wohnung etwas gemütlicher macht: Lampen, Teppiche, Badezimmermatten usw. Als nächstes die passenden Märkte und Supermärkte finden und ganz viel fragen, denn die Bezeichnungen sind mit ganz wenigen Ausnahmen alle auf Hebräisch, und Kaffee mit Buttermilch statt Milch ist wirklich kein Vergnügen. Für Haifa spezifisch ist der sehr hohe russische Bevölkerungsanteil, der besonders im Dienstleistungsbereich und Verkauf sichtbar ist. Die aus Russland kommenden Juden (ca. 1 Million Menschen) lernen hier zwar Hebräisch, sprechen aber kaum Englisch. Unser Problem ist, dass wir nicht einmal das hebräische Alphabet beherrschen. Dadurch bekommt man eine kleine Ahnung, wie es z.B. Syrern in Deutschland geht. Wir entscheiden uns dennoch, kein Hebräisch zu lernen, denn die Zeit dazu ist zu kurz und außerdem sprechen auf dem Campus fast alle Englisch. Für Verwaltungsangelegenheiten,

wie zum Beispiel Zufahrtsberechtigung, Gästerausweis oder Visumverlängerung fühlt man sich fast wie zu Hause, man braucht hier mindestens genauso viel Geduld und Formulare wie in Deutschland.

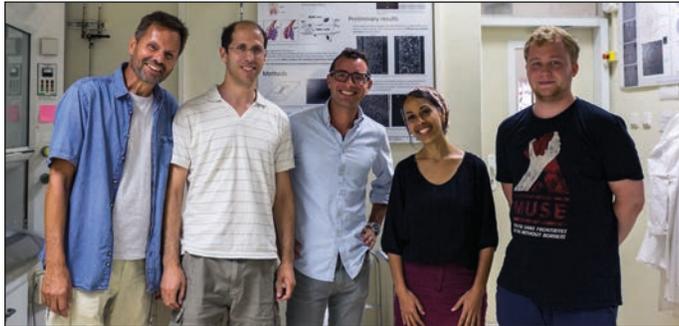


Abbildung 1. Gruppenfoto (v. r. n. l.): Benjamin Redmer, Hagit Stauder, Prof. Sznitman, Dr. Ramy Fischler, Prof. Nestler

Für die Zeit hier, fernab der Alltagsgeschäfte in Lübeck, habe ich verschiedenste Arbeitspakete und Ziele in meinem Koffer mitgebracht, und man staunt, wie schnell so ein Forschungssemester vergeht. Da sind fünf Konferenzbeiträge für zwei internationale Tagungen in diesem Jahr in Mailand und Basel einzureichen, eine Veröffentlichung in der Fachzeitschrift der DGBMT (Biomedical Engineering/ Biomedizinische Technik) zu platzieren, die Zwischenberichte für das BMBF Projekt „Flowpuls“ und das BMWi Projekt „Oximetrie“ fertigzustellen, zusammen mit Prof. Stephan Klein den MSGT-Teil Antrag für den FH-Impuls Antrag bis zum 24. Mai thematisch zu erarbeiten und fertigzustellen und außerdem Benjamin Weber in der Endphase seiner Dissertation zu begleiten. Dies bedeutet beinahe tägliche Gespräche via Skype mit den Kollegen und Mitarbeitern. Das Hauptziel dieses Forschungssemesters ist jedoch, die Arbeitsgruppe von Prof. Sznitman kennenzulernen und die Basis für eine Kooperation im Bereich der Fluidik zu legen. Hilfreich dazu sind die wöchentlichen Besuche der Arbeitsgruppenbesprechungen und der Besuch des Institutsseminars. Die einzelnen Gespräche mit Prof. Sznitman und seinen Doktoranden und Postdoktoranden zeigten gemeinsame Felder, auf denen wir etwas zusammen gestalten können, aber auch dass ihre Labore sehr stark ausgelastet sind. Dennoch nahmen sie sich Zeit für mich, um Strömungsversuche mit Blut in von Ihnen entwickelten Mikrokanälen durchzuführen, die das Gravitationsverhalten von Erythrozyten bei Querströmungen untersuchten. Diese Versuche untermauern die Aussagen eines vom Autor angemeldeten Patent. Des Weiteren waren sie bereit, uns Ende Juni Ihre Laboraufbauten für zwei Tage zur Verfügung zu stellen und uns bei den Messungen und Auswertungen zu unterstützen. Um diese Zeit optimal zu nutzen, musste Benjamin Redmer (einer meiner Doktoranden) unter Hochdruck Testküvetten für sein Projekt entwickeln und fertigen. Ausgestattet mit noch

einigen weiteren Komponenten für den Versuchsaufbau kam Benjamin Redmer nach Haifa, um mich dann sehr kompetent bei den Versuchen zu unterstützen. Mit der Hilfe von Dr. Ramy Fischler und Hagit Stauber konnten wir beide alle geplanten Versuche erfolgreich durchführen. Diese Zusammenarbeit hat sehr viel Spaß gemacht. Um die Kooperation noch zu vertiefen haben Prof. Sznitman und ich beschlossen, dass sein nächster Doktorand uns im Herbst in Lübeck besuchen wird. Da ein wichtiges Thema sich mit der Beatmung von Säuglingen beschäftigt, haben wir auch gleich den zuständigen Leiter für Innovation der Fa. Dräger, Herrn Thomas Glöckner, nach der Möglichkeit eines Besuchs bei den entsprechenden Abteilungen angefragt. Sie sind herzlich willkommen.

Ein mehr privates Ziel für diesen Aufenthalt war, dieses widersprüchliche Land ein wenig zu erfahren, zu erspüren und etwas besser zu verstehen. So besuchten wir von Eilat (im Süden) bis Rosh HaNikra (im Norden) viele politisch und historisch interessante Orte, ließen für fünf Tage Jerusalem auf uns wirken, badeten im Jordan, im See Tiberias, im Mittelmeer, im Toten und auch im Roten Meer. Wir beobachteten die Menschen Haifas beim Autofahren, beim Einkaufen, beim Friseur, auf dem Markt, am Strand und diskutierten mit den verschiedensten Menschen: Messianische Juden, christliche Araber, Atheisten, liberale Juden und orthodoxe Juden. Hier in Haifa scheint das Zusammenleben zu funktionieren, aber im Untergrund und an den politischen (Tel Aviv) und religiösen (Jerusalem) Brennpunkten spürt man die Spannungen, die das Leben Israels prägen. Unsere Wohnung befindet sich in einem Studentenwohnheim für graduierte Studierende, die durch ihre Kleidung, ihre Haartracht und ihre Kopfbedeckung zeigen, welche Überzeugungen sie vertreten. Unsere Umgebung ist zu ca. 80 % orthodox, und es ist nicht ganz leicht, Zugang zu diesen jungen Menschen zu bekommen. Das hätten wir in einer Technischen Hochschule nicht erwartet.

Abschließend möchte ich feststellen, dass dieses Forschungssemester für mich in jeder Hinsicht ein großer Gewinn ist.

Quellen

- [1] <http://bme.technion.ac.il/about/>, Zugriff: 29.10.2016
- [2] <http://sznitmanlab.net.technion.ac.il/>, Zugriff: 29.10.2016

Autor

Prof. Dr. rer. nat. Bodo Nestler

Fachhochschule Lübeck

Medizinische Sensor- und Gerätetechnik

Mönkhofer Weg 239

23562 Lübeck

E-Mail: nestler@fh-luebeck.de

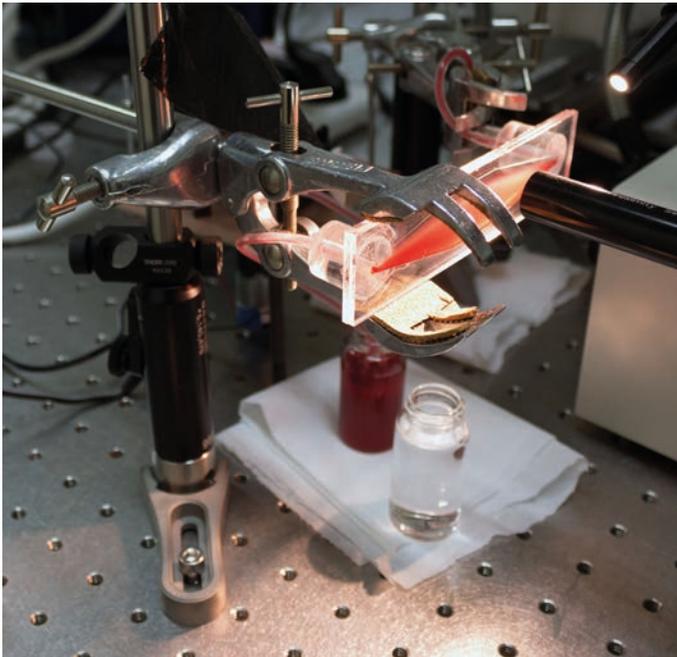


Abbildung 2. Versuchsaufbau zur Charakterisierung des Strömungsfeldes von Blut



Abbildung 3. West Gate des Technions



Abbildung 4. Kampf um die spirituelle Lufthoheit

ONLINE-LEHRE FÜR DIE MEDIZINTECHNIK IM BEREICH REGULATORY AFFAIRS

STEPHAN KLEIN, FARINA STEINERT, WEN-HUANG WANG, STEFANIE WICHMANN, HEIKE WACHENHAUSEN, FOLKER SPITZENBERGER, ROLF GRANOW

Zusammenfassung

Im Rahmen des Projektes LINA VO¹ werden an der FH Lübeck mehrere online-Studiengänge entwickelt, einer davon im Kompetenzfeld „Medizintechnik“. Medizintechnik ist eine inhaltlich sehr heterogene Branche, in der praktisch alle Natur- und Ingenieurwissenschaften interdisziplinär zusammenarbeiten. Das Spektrum der Medizinprodukte reicht vom Einmalartikel (z. B. Zungenspatel) bis zum Investitionsgut (z. B. Magnetresonanztomograph). Trotz der Heterogenität haben sie eine Gemeinsamkeit: Medizinprodukte müssen sicher, funktional wirksam und zuverlässig sein. Gleichzeitig unterliegen sie anspruchsvollen Regularien.

Daher fokussiert sich der hier vorgestellte Master-Studiengang auf ein Themenfeld, das alle Unternehmen der Branche gleichermaßen betrifft und mit dem Schlagwort „Regulatory Affairs“ bezeichnet wird. Dieser Bereich umfasst die Steuerung und Koordination aller gesetzlich geregelten und normativen Tätigkeiten, die bei der Markteinführung von Medizinprodukten

zunächst zu berücksichtigen sind, tatsächlich aber den ganzen Produktlebenszyklus von der Entwicklung über die Fertigung, den Vertrieb und den Gebrauch bis zur Abkündigung vom Markt umfassen.

Der Studiengang hat einen Umfang von 90 ECTS-Kreditpunkten und richtet sich an Ingenieure/innen und Naturwissenschaftler/innen. Die geplante Zielzahl beträgt 25 Einschreibungen jährlich.

Bedarfsanalyse

Neben der Arbeit in speziellen Abteilungen werden selbst in Entwicklungsabteilungen medizintechnischer Unternehmen z.T. mehr als ein Drittel der Personalressourcen aufgewendet, um den hohen regulatorischen Sicherheitsstandards gerecht zu werden, die im Zulassungsprozess benötigt wird. Wissen und Erfahrungen im Umgang mit regulatorischen Fragestellungen sind für die ganze Branche der Medizintechnik wertvoll. Daher wurde das Themenfeld „Regulatory Affairs“ ausgewählt,

1 - Lernen im Netz - Aufstieg vor Ort. https://de.offene-hochschulen.de/public_pages/48. Letzter Zugriff: 10.11.2016

Modul 1 Januar – April	Modul 2 Mai - Juli	Modul 3 September - November
1.1 Gesetzliche Anforderungen an Medizinprodukte im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) 1.2 Gesetzliche Anforderungen an In-vitro-Diagnostika im Europäischen Wirtschaftsraum 1.3 Regulatorische Anforderungen an Medizinprodukte in den USA 1.4 Zulassung und Registrierung von Medizinprodukten außerhalb des EWR und den USA	2.1 Qualitätsmanagementsysteme für Medizinprodukte nach ISO 13485 2.2 Risikomanagement in Medizintechnikunternehmen 2.3 Anforderungen an die Gebrauchstauglichkeit von Medizinprodukten nach IEC 62366-1 2.4 Klinische Bewertung und klinische Prüfung von Medizinprodukten	3.1 Anforderungen an die elektrische Sicherheit nach IEC 60601 und IEC 61010 3.2 Anforderungen an die Software als Medizinprodukt nach IEC 62304 3.3 Anforderungen an Health Software nach IEC 82304-1 3.4 Anforderungen an die Sterilisation und Biokompatibilität von Medizinprodukten

Tabelle 1: Inhalte des Zertifikats-Kurses „Manager Regulatory Affairs“

um die Medizintechnik innerhalb des LINA VO-Projektes zu repräsentieren.

Bereits seit 2012 bietet die FH Lübeck in Kooperation mit on-campus, der Tochter der FH Lübeck für online-Lehrangebote, und der Universität zu Lübeck einen online-Kurs „Manager Regulatory Affairs“ an. Dieser Kurs dauert ein Jahr, hat einen Umfang von ca. 5 ECTS und wurde in einer Pilotphase 2013 erstmals mit ca. 20 Teilnehmern/innen aus Schleswig-Holstein durchgeführt (Tabelle 1). In den Jahren 2014, 2015 und 2016 wurde bzw. wird dieser Kurs mit jeweils ca. 120 Teilnehmern/innen durchgeführt, die ein Abschluss-Zertifikat erhielten bzw. erhalten.

Unter den Teilnehmern/innen wurde im Rahmen der Evaluation bezogen auf den geplanten Master-Studiengang auch der Bedarf / das Interesse bezüglich des geplanten Master-Studiengangs abgefragt (Bild 1)².



Bild 1. Befragung der Teilnehmer/innen 2015 des online-Kurses „Manager Regulatory Affairs“: „Hätten Sie Interesse an einem Master-Studiengang, der ca. zwei Jahre Studiendauer erfordern würde?“

Bei einem Besuch des Industrieverbands „Bundesverband Medizintechnik - BV MED“ in Berlin wurde der Gedanke dieses Studiengangs der Geschäftsführung vorgestellt. Er stieß dort auf sehr großes Interesse. Eine Unterstützung durch die Benennung

von Lehrbeauftragten und Werbung für den Studiengang wurde zugesagt.

Der Verein Life Science Nord e.V. (LSN), in dem sich ca. 200 Mitglieder der Branche (Unternehmen, Kliniken, Hochschulen) engagieren, organisiert einen Arbeitskreis „Regulatory Affairs“³, der sich ca. vier bis fünf Mal pro Jahr trifft und aktuelle Fragen dieses Bereiches diskutiert. Zwei Mal wurde der jeweilige Planungsstand des Studiengangs auf diesen Sitzungen vorgestellt. Die Idee wurde von den Mitgliedern des Arbeitskreises - Mitarbeiter/innen aus Unternehmen, die in diesem Bereich tätig sind - sehr positiv aufgenommen; außerdem wurde auf die Nachfrage nach Fachkräften in diesem Bereich hingewiesen.

Auch Recherchen in Stellenportalen und print-Medien zeigen einen hohen Bedarf an Spezialisten in diesem Bereich. Nach Auskunft des Geschäftsführers eines in der Prüfung von Medizinprodukten tätigen Unternehmens im Lübecker Hochschulstadtteil wird die Nachfrage nach Absolventen auf absehbare Zeit hoch sein. Der Verein „Forum für Medizintechnik e.V.“, der von den beiden Lübecker Hochschulen getragen wird, bietet seit 1999 bundesweit Seminare zur Betreiberverordnung an, die stark nachgefragt werden. Auch wenn die Zielgruppe dieser Seminare (Anwender in Kliniken) nicht identisch mit der Zielgruppe des geplanten Studiengangs ist, zeigt der Erfolg trotzdem die Relevanz regulatorischer Fragestellungen.

Ausgehend von diesen Erfahrungen wird die Nachfrage nach dem Studiengang als sehr gut eingeschätzt.

Die erfolgreiche Teilnahme am o.g. Zertifikats-Kurs „Manager Regulatory Affairs“ kann als erstes Modul des geplanten Master-Studiengangs mit 5 ECTS anerkannt werden.

2 - oncampus: Teilnehmerevaluation des Kurses MRA Manager Regulatory Affairs, August 2015

3 - Vorsitzende: Dr. Heike Wachenhausen, Wachenhausen Rechtsanwälte, Lübeck

4 - OEM, Original Equipment Manufacturer: Unternehmen, das fertige Produkte für einen Privat Label Manufacturer produziert und in diesem Fall nicht als Hersteller im Sinne des Medizinprodukterechtes auftritt. PLM, Private Label Manufacturer: Unternehmen, das als Hersteller im Sinne des Medizinprodukterechtes auftritt, aber nicht selber produziert (oft auch als „Quasishersteller“ bezeichnet).

5 - <http://dgra.de/deutsch/studiengang/>, Zugriff: 4.11.2016

Zielgruppe

Zugangsvoraussetzung für den Masterstudiengang sind ein erster berufsqualifizierender Hochschulabschluss aus dem Bereich der Ingenieur- oder Naturwissenschaften (Physiker, Biologen, Chemiker), der Medizin oder der Informatik und mindestens ein Jahr Berufserfahrung nach dem Bachelor-Abschluss. Für die Absolventen/innen ergibt sich ein großes Beschäftigungsfeld. Arbeitgeber können sein:

- Hersteller von Medizinprodukten (praktisch alle Unternehmensbereiche, speziell jedoch Regulatory Affairs- und QM/QS-Abteilungen, Sicherheitsbeauftragte)
- weitere Wirtschaftsakteure wie Bevollmächtigte, OEM-/PLM-Hersteller⁴
- Benannte Stellen
- Forschungseinrichtungen
- Berater
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
- Paul-Ehrlich-Institut (PEI)
- Überwachungsbehörden
- Interessenverbände

Der Studiengang ist zunächst für ca. 25 Teilnehmer_Innen geplant. Die Studiengebühren werden 10.000 EUR betragen.

Wettbewerbsanalyse

Auf dem Markt werden zahlreiche Angebote von Tages- oder Wochenschulungen angeboten. Ein vergleichbarer Studiengang ist den Initiatoren dieses Studiengangs jedoch nicht bekannt.

Die Deutsche Gesellschaft für Regulatory Affairs und die Universität Bonn bieten seit 1999 einen weiterbildenden Studiengang „Drug Regulatory Affairs“ an, der mit dem Grad „Master of Drug Regulatory Affairs“ abschließt⁵. Dieser Studiengang wendet sich explizit an die Pharmabranche und nicht an Medizinproduktehersteller, deren regulatorischer Rahmen vollkommen anders gesetzt ist und im Rahmen des Bonner Studiengangs nur gestreift wird.

Struktur und Terminplan

Der Studiengang umfasst 90 ECTS-Kreditpunkte, die anders als bei Präsenzstudiengängen (i.d.R. 30 ECTS/Semester) in vier Semestern erreicht werden (Tabelle 2). Dadurch, und speziell auch wegen der Tatsache, dass das Studium überwiegend online durchgeführt wird, ist es möglich, berufsbegleitend zu studieren. In jedem Semester wird eine Präsenzphase organisiert. Dies

unterstützt auch den Austausch der Studierenden untereinander. Für die Klausuren und Prüfungen ist ebenfalls die Anwesenheit erforderlich.

Gegenwärtig werden die erforderlichen Lehrmodule entwickelt sowie die für den Betrieb des Studiengangs erforderlichen Dokumente (u.a. Prüfungsordnung, Gebührensatzung) erstellt. Im Sommer 2017 sollen erste Module im Probetrieb angeboten werden („Medizinproduktesicherheit und -überwachung“, „Internationale Märkte und Zulassung“ und „Medizintechnik I“). Die erstmalige Einschreibung von Studierenden ist für das WS 2017/18 geplant. Damit soll das Studium des für die Medizintechnik wichtigen Feldes der Zulassung adäquat in Lübeck vertreten sein.

Studiengang "Master Regulatory Affairs - MRA" – Struktur		
1. Semester		
Modul	Kreditpunkte ECTS	
MRA 1100 Einführung: Systematik und rechtliche Aspekte	5	
MRA 1200 Klassifizierung und Grundlegende Anforderungen	5	
MRA 1300 Qualitätsmanagement I - Grundlagen	5	
MRA 1400 Medizintechnik I – Einführung	5	
Summe 1. Semester		20
2. Semester		
MRA 2100 CE-Kennzeichnung und Zertifizierung	5	
MRA 2200 Klinische Bewertung, Klinische Prüfung und klinische Daten	5	
MRA 2300 Qualitätsmanagement II - Statistik und Qualitätssicherung	5	
MRA 2400 Medizintechnik II - Sicherheitskonzepte	5	
Summe 2. Semester		20
3. Semester		
MRA 3100 Medizinproduktesicherheit und -überwachung	5	
MRA 3200 Internationale Märkte und Zulassung	5	
MRA 3300 Praxisprojekt	5	
MRA 3400 Wahlpflicht	5	
Summe 3. Semester		20
4. Semester		
MRA 4100 Masterthesis und Abschlusskolloquium	30	
Summe 4. Semester		30
Summe Studium		90

Tabelle 2. Inhalte des Master-Studiengangs „Master Regulatory Affairs - MRA“

Eine spätere Internationalisierung dieses Studienangebotes ist vorgesehen und soll nach der Etablierung des Studiengangs zügig in Angriff genommen werden.

Förderhinweis

Dieses Vorhaben wird aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung und aus dem Europäischen Sozialfonds

der Europäischen Union gefördert. Der Europäische Sozialfonds ist das zentrale arbeitsmarktpolitische Förderinstrument der Europäischen Union. Er leistet einen Beitrag zur Entwicklung der Beschäftigung durch Förderung der Beschäftigungsfähigkeit, des Unternehmergeistes, der Anpassungsfähigkeit sowie der Chancengleichheit und der Investition in die Humanressourcen.

Autoren

Prof. Dr.-Ing. Stephan Klein

Fachhochschule Lübeck
 Fachbereich Angewandte Naturwissenschaften
 Medizinische Sensor- und Gerätetechnik
 (korrespondierender Autor)

Mönkhofer Weg 239
 23562 Lübeck

E-Mail: klein@fh-luebeck.de

Farina Steinert

Fachhochschule Lübeck
 Institut für Lerndienstleistungen

Prof. Dr.-Ing. Wen-Huan Wang

Fachhochschule Lübeck
 Fachbereich Angewandte Naturwissenschaften

Prof. Dr. sc. hum. Folker Spitzenberger

Fachhochschule Lübeck
 Fachbereich Angewandte Naturwissenschaften

Stefanie Wichmann

Fachhochschule Lübeck
 Institut für Lerndienstleistungen

Dr. jur. Heike Wachenhausen

Wachenhausen Rechtsanwälte, Lübeck

Prof. Dr.-Ing. Rolf Granow

Fachhochschule Lübeck
 Institut für Lerndienstleistungen

DER STUDIENGANG HÖRAKUSTIK AN DER FH LÜBECK

JÜRGEN TCHORZ, MARKUS KALLINGER

„Blindheit trennt von den Dingen, Taubheit von den Menschen.“ - Dieses Zitat wird bei uns meistens Immanuel Kant zugesprochen, im angelsächsischen Raum aber eher Helen Keller, einer 1880 geborenen taubblinden US-amerikanischen Schriftstellerin. Diese Bewertung leuchtet schnell ein, denn die unmittelbare Kommunikation zu Mitmenschen beruht viel stärker auf dem Hören als auf dem Sehen: über das Telefon kann viel geklärt werden, aber eine Videokonferenz ohne Ton wäre doch meist unbefriedigend. Schwerhörigkeit beeinträchtigt das Sprachverstehen gerade in akustisch schwierigen Situationen, wie etwa in geselligen Runden, in denen viele Personen gleichzeitig reden. Häufig meiden die Betroffenen solche Situationen, und diese Einschränkung der Teilhabe kann die Lebensqualität erheblich senken. Allein in Deutschland ist ca. 15 % der Bevölkerung von einer Hörstörung betroffen, wobei die Ausprägung von leichter Schwerhörigkeit bis zur Gehörlosigkeit reichen kann.

Die Ursachen einer Hörstörung sind vielfältig und reichen von angeborenen Beeinträchtigungen, über Lärm und arterielle Schädigungen bis hin zu Nebenwirkungen von Medikamenten. Eine Schwerhörigkeit kann jeden treffen, wobei sie im Alter deutlich häufiger auftritt. Meistens ist das Innenohr betroffen, in dem mechanische Schallschwingungen in elektrische Impulse

umgewandelt werden. Hier existiert bislang keine ursächliche Therapie, aber mit Hörgeräten und Cochlea-Implantaten, die den Hörnerv elektrisch reizen, kann eine deutliche Verbesserung des Sprachverstehens erreicht werden, jedoch keine Wiederherstellung der unbeeinträchtigten Hörfähigkeit. Der Markt für diese Medizinprodukte wächst stetig, sicherlich auch durch die sich ändernde Altersstruktur der Bevölkerung. Im Jahr 2014 wurden allein in Deutschland 1,2 Millionen Hörgeräte verkauft, was einem Umsatz von ca. 1,3 Milliarden Euro entspricht. Ein Großteil des Weltmarktes für Hörgeräte wird von Herstellern bedient, die ihre Hauptsitze in Dänemark, der Schweiz und Deutschland haben. Technische Innovationen spielen für diese Medizinprodukte eine wichtige Rolle, um eine weitere Durchdringung des Marktes zu erreichen: die Mehrheit der Schwerhörigen, die von einem Hörgerät profitieren könnten, hat noch keines. Dies ist auch ein Imageproblem: Hörgeräte werden oft mit „Altsein“ assoziiert, und so möchte man bisweilen noch nicht angesehen werden. Durch fortlaufende Weiterentwicklung soll der Nutzen und damit auch die Akzeptanz von Hörgeräten erhöht werden, die sich mittlerweile zu leistungsfähigen Kleincomputern entwickelt haben: adaptive Richtmikrofone und Störgeräuschunterdrückungen sollen das Sprachverstehen im Lärm verbessern, und drahtlose Verbindungen zum Smartphone ermöglichen komfortables

Telefonieren, bei dem der Gesprächspartner in beiden Ohren gehört wird, um nur einige Beispiele zu nennen.

Der Studiengang Hörakustikan der FH Lübeck bildet Studierende schwerpunktmäßig für die Hörsystemindustrie, aber auch für andere Teilbereiche der Akustik aus. Gegründet im Jahr 1999 war es das erste Programm dieser Art in Deutschland. Der Studiengang wurde seinerzeit durch eine Kooperation zwischen der Fachhochschule und der Akademie für Hörgeräteakustik ins Leben gerufen. Diese Zusammenarbeit bot sich nicht nur aus räumlichen Gründen an - die Akademie grenzt direkt an den Campus der FH, genauso wie die bundesweit einzige Berufsschule für Hörgeräteakustiker. Daneben kooperiert die FH mit dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Insbesondere die Bereiche Phoniatrie, Pädaudiologie und HNO sind dort erstklassig vertreten. Das Deutsche Hörgeräte-Institut, das u.a. die Bauartprüfungen für alle Hörgeräte durchführt, die in Deutschland zugelassen sind, ist ebenfalls nur wenige Schritte entfernt. Dies ist die Anlaufstelle für anspruchsvolle messtechnische Fragen, und Studenten mit besonderem Faible für dieses Gebiet können hier u.a. ihre Abschlussarbeit anfertigen. An der Fachhochschule selber finden sich mit dem Hallraum, dem großen reflexionsarmen Raum (Bild 1) sowie der entsprechenden Messtechnik (Bild 2) hervorragende Bedingungen für das Gebiet der technischen

und audiologischen Akustik. Moderne Messboxen (Bild 3) und Software zur Signalverarbeitung erlauben auch Experimente, die über Standardmessungen hinausgehen. Zusammengenommen ist der Standort Lübeck ideal für einen solchen Studiengang, und die Studenten profitieren vom „Akustik-Campus“, also der Vielfalt der Institutionen, in die der Studiengang eingebettet ist.



Bild 2. Mehrkanalaufnahmen zur räumlichen Reproduktion von Schallfeldern

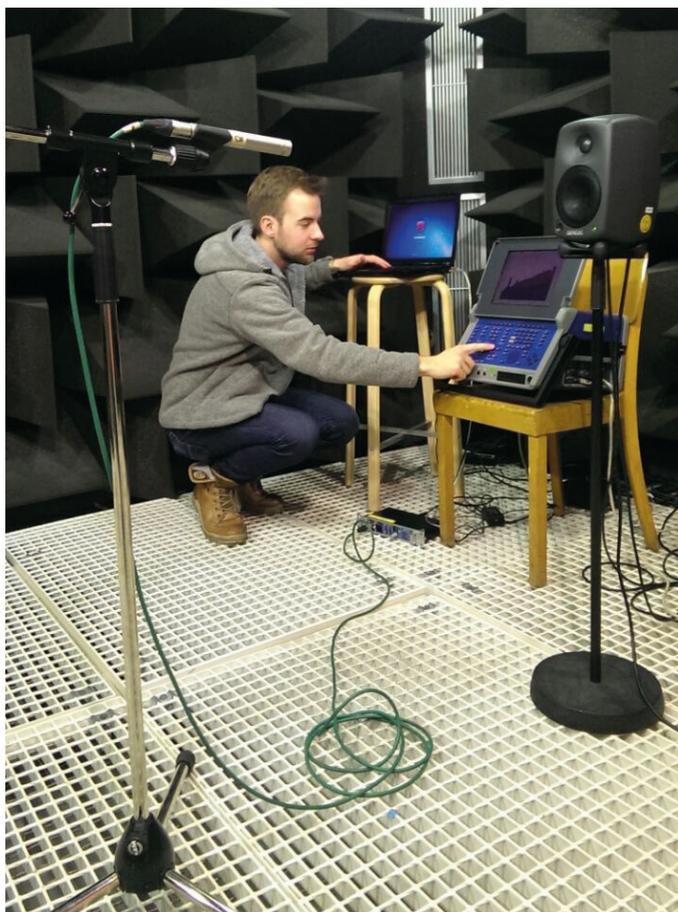


Bild 1. Charakterisierung eines Mikrofons im reflektionsarmen Raum

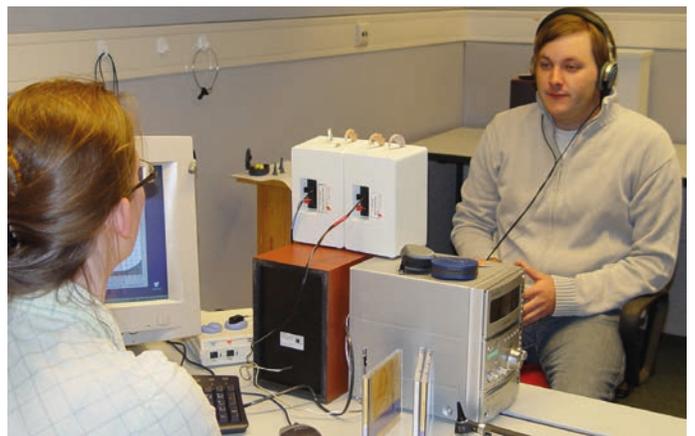


Bild 3. Messung der Sprachverständlichkeit im Anpassraum



Bild 4: Testen eines Hörgerätes am Kunstkopf

Eine Besonderheit sind die Zulassungsvoraussetzungen: neben der Fachhochschulreife ist die Gesellenprüfung zum Hörgeräteakustiker erforderlich. Trotz dieser Voraussetzung, die die Zahl der potentiellen Studienanfänger erheblich einschränkt, steigt die Zahl der Studienbewerber/innen kontinuierlich an. Sie beträgt derzeit ca. 30. In den Fachvorlesungen kann wegen der vorhandenen Berufsausbildung auf ein breites und solides Grundwissen aufgebaut und Inhalte können zügig vertieft werden. Die Studierenden sind in der Regel besonders motiviert: wer sich trotz gefragter Berufsausbildung zu einem Studium entschließt, hat ein klares Ziel vor Augen. Dies erklärt auch die geringe Abbrecherquote, die mit weniger als 15 % für ein naturwissenschaftlich-technisches Studium vergleichsweise niedrig ist.

Die erste Studienhälfte ist geprägt von Grundlagenfächern wie Mathematik, Elektrotechnik und Physik. In der zweiten Studienhälfte kommen dann die fachspezifischen Veranstaltungen hinzu. Dazu gehören Anpassverfahren, Hörsystemtechnik, digitale Signalverarbeitung, Matlab, Psychoakustik und Audiologie. Einen großen Raum nimmt dabei das praktische Arbeiten ein. Sei es in Laborversuchen, oder im hörakustischen Semesterprojekt, in dem in Kleingruppen komplexe (und jeweils neue) Fragestellungen selbstständig bearbeitet werden (Bild 4). Diese Projekte werden auch zusammen mit externen Partnern durchgeführt, was neue Kontakte aufbaut und zusätzliche Einblicke gewährt. Ein weiteres Verbindungselement zur Praxis ist das Institut für Akustik, welches Auftragsuntersuchungen mit Hörsystemen, im Bereich der Bau- und Raumakustik sowie akustische Prüfstandmessungen durchführt. Hier haben Studierende die Möglichkeit, fachbezogen als Werkstudent tätig zu sein.

Nach Abschluss des Studiums sind die Berufsaussichten gleichbleibend sehr gut. Der Verbleib fast aller Absolventinnen und Absolventen des Studiengangs ist bekannt. Sie wurden nach dem Studium ausnahmslos im akustischen Bereich tätig. Etwa die Hälfte der Absolventen beginnt in der Industrie, also bei Herstellern von Hörgeräten, Cochlea-Implantaten oder audiometrischer Messtechnik. Dies kann entweder in den Hauptsitzen der Firmen sein, zum Beispiel in der Entwicklung, im technischen Marketing oder in den regionalen Vertriebsgesellschaften. In fast allen Hörsystemfirmen findet man ehemalige Lübecker Studenten, denn gerade die Kombination aus handfester Praxiserfahrung am Kunden durch die Berufsausbildung und fundiertem fachlichen Hintergrundwissen ist gefragt. Andere Absolventen zieht es zurück ins Handwerk, nämlich in die Leitung von Hörakustikbetrieben. Mit dem Bachelor-Abschluss Hörakustik kann die Eintragung in die Handwerksrolle erfolgen, ein Meister-Abschluss ist dann nicht erforderlich.

Ein weiteres Tätigkeitsfeld sind HNO-Kliniken und Zentren zur Versorgung mit Cochlea-Implantaten. Einige Absolventen/innen arbeiten in Ingenieurbüros für Bau- und Raumakustik oder auch bei Herstellern von Studioteknik. Ein weiteres Arbeitsfeld liegt in der Automobilindustrie, da die Akustik dort ein immer wichtigeres Qualitätsmerkmal wird. Ein zunehmender Teil der Absolventinnen und Absolventen schließt ein Masterstudium an. Fachlich passende Programme werden beispielsweise in Oldenburg, Berlin oder Kopenhagen angeboten.

Nicht zuletzt durch die fachliche Qualifikation als Hörgeräteakustiker mit abgeschlossener Berufsausbildung steht den Studenten der Hörakustik während des Studiums eine Reihe von anspruchsvollen Nebentätigkeiten offen: sei es an der Landesberufsschule, dem Deutschen Hörgeräte-Institut, dem Institut für Akustik oder im Studiengang selber.

Autoren

Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Tchorz
 Fachhochschule Lübeck
 Fachbereich Angewandte Naturwissenschaften
 (korrespondierender Autor)

Mönkhofer Weg 239
 23562 Lübeck

E-Mail: juergen.tchorz@fh-luebeck.de

Prof. Dr.-Ing. Markus Kallinger
 Fachhochschule Lübeck
 Fachbereich Angewandte Naturwissenschaften

DER GEMEINSAME INTERNATIONALE MASTER-STUDIENGANG BIOMEDICAL ENGINEERING IN LÜBECK

SILKE VENKER, THORSTEN M. BUZUG, STEPHAN KLEIN

Zusammenfassung

Seit dem WS 02/03 bieten die Fachhochschule Lübeck und die Universität zu Lübeck gemeinsam das internationale Master Programm „Biomedical Engineering“ an, in das sich bisher 396 Studierende eingeschrieben haben. Hier fließen das Know-How und die Erfahrung beider Institutionen aus über 30 Jahren Zusammenarbeit in der Ingenieurausbildung für die Medizintechnik zusammen und runden das Lehrangebot auf dem BioMedTec Wissenschaftscampus ab.

Ausgangssituation

Medizintechnik ist seit mehreren Jahrzehnten ein wichtiger Studienschwerpunkt in Lübeck. Daher haben die Universität zu Lübeck und die Fachhochschule gleich am Beginn des sogenannten Bologna-Prozesses die Planungen zu einem gemeinsamen Master-Studiengang im Bereich der Medizintechnik aufgenommen. Es gelang, im Förderprogramm „Auslandsorientierte Studiengänge“ des Deutschen Akademischen Austauschdienstes DAAD eine Ansubfinanzierung einzuwerben, sodass sich nach Vorarbeiten einer Arbeitsgruppe die ersten Studierenden zum WS 2002/03 einschrieben. Seitdem beginnen jährlich ca. 25 bis 30 Studierende diesen Master-Studiengang.

Konzept

Der Studiengang wird komplett in englischer Sprache durchgeführt. Ziel ist die paritätische Aufnahme von Studierenden aus dem In- bzw. Ausland. Die Gruppe der Studenten ist bunt gemischt. Aus bisher fast 60 Ländern wurden Studierende eingeschrieben (Tabelle 1). Sie tragen damit nachhaltig zur Internationalisierung des Hochschulstandortes Lübeck bei. Die deutschen Studierenden nutzen häufig die Bearbeitung des Forschungsprojektes für einen Aufenthalt im Ausland, so waren BME-Studierende bisher in den Ländern Australien, Dänemark, Kanada, China, Frankreich, Finnland, Ghana, Großbritannien, Island, Indien, Irland, Israel, Japan, Korea, Niederlande, Neuseeland, Spanien, Schweden, Schweiz und den USA. Zusätzlich bestehen vielfältige internationale Kooperationen mit Hochschulen – wie etwa der Deutsch-Jordanischen Universität in Amman und Universitäten in Portugal, Spanien und Schweden.

Zulassungsvoraussetzungen sind ein abgeschlossenes Studium einer Ingenieur- oder Naturwissenschaft (Physik) oder der

Algeria	1	Honduras	1	Norway	2
Australia	2	Iceland	1	Pakistan	18
Austria	1	India	57	Palestine	3
Bangladesh	7	Indonesia	5	PR China	13
Belarus	1	Iran	12	Romania	1
Bosnia-Herz.	1	Ireland	1	Russia	7
Brazil	2	Iraq	3	Serbia	2
Bulgaria	2	Israel	1	Singapore	1
Cameroon	4	Japan	1	South Korea	1
Canada	2	Jordan	4	Sri Lanka	1
Colombia	6	Kazachstan	1	Sudan	6
Egypt	8	Kirgisien	1	Syria	2
Emirates	1	Lebanon	1	Turkey	4
Ethiopia	1	Lybia	2	Ukraine	4
Finland	1	Malaysia	3	USA	13
Gambia	1	Mauretania	1	Venezuela	5
Germany	140	Mexico	11	Vietnam	3
Ghana	9	Nepal	4	Yemen	2
Guatemala	1	New Zealand	1		
Greece	1	Nigeria	3		

Tabelle 1. Herkunftsländer der von 2002 - 2016 insgesamt eingeschriebenen 396 Studierenden aus 58 Ländern

Informatik mit mindesten 180 ECTS sowie der Nachweis englischer Sprachkenntnisse.

Nach zunächst drei beträgt seit der erfolgreichen Re-Akkreditierung im Herbst 2016 die Studiendauer jetzt vier Semester (Bild 1). Studienbeginn ist jeweils das Wintersemester. Im ersten Semester werden die Studierenden je nach Studienabschluss des Erststudiums in zwei Gruppen aufgeteilt, um durch fachliche Ergänzungen einheitliche Voraussetzungen zu schaffen. Studierende mit einem Studienabschluss in Elektrotechnik, Informatik, Maschinenbau, physikalischer Technik, Verfahrenstechnik oder Werkstofftechnik erhalten eine Einführung in die medizinischen und die medizintechnischen Grundlagen. Studierende mit einem Abschluss in Bio-Medizintechnik vertiefen im ersten Semester ihre Kenntnisse in den technischen Fächern wie z.B. Elektrotechnik, Elektronik, Signalverarbeitung oder Konstruktion. Im zweiten Semester werden in gemeinsamen Lehrveranstaltungen wie z.B. Bildgebung oder -verarbeitung für alle Studierenden die Grundlagen anwendungsorientiert vertieft. Die Vermittlung der Lehrinhalte erfolgt zu einem großen Teil projektorientiert in Gruppen. In diesem Semester besteht außerdem die Möglichkeit, sich durch Auswahl aus einem großen Angebot von Wahlpflichtfächern entsprechend eigener Interessen und Ziele zu spezialisieren.

Im Anschluss an das zweite Semester ist die Bearbeitung eines praxisorientierten Forschungsprojektes vorgesehen. Dazu ist eine Zeitspanne von vier Monaten eingeplant. Die Ergebnisse des Forschungsprojektes werden dann am Beginn des vierten Semesters auf der Lübecker Studierendenkonferenz präsentiert. Das Konzept dieser Konferenz, die auf dem BioMedTec Wissenschaftscampus seit 2013 jährlich veranstaltet wird, wurde ursprünglich für den Studiengang „Medizinische Ingenieurwissenschaft“ entwickelt und jetzt in mehreren Studiengängen umgesetzt. Die Studierenden müssen dazu einen wissenschaftlichen Beitrag verfassen, ein Poster entwerfen und kurz präsentieren sowie einen Vortrag halten.

Für das vierte Semester ist die Anfertigung der Master-These vorgesehen, die in einer einstündigen Abschlussprüfung vertreten werden muss. Sowohl das Forschungsprojekt als auch die Abschlussarbeit werden häufig in einer der beteiligten Institutionen des gemeinsamen Lübecker Kompetenzzentrums TANDEM – Technology and Engineering in Medicine bearbeitet, das die beiden Hochschule 2009 gegründet haben.

Workshops und viele andere gemeinsame Veranstaltungen zum Jahreskalender des Studiengangs.

Das Studium bereitet auf die Tätigkeit als Ingenieur/in im Bereich Medizintechnik in anwendungs-, herstellungs-, forschungs-, entwicklungs- und lehrbezogenen Tätigkeitsfeldern vor. Alle Absolventen wurden in der Vergangenheit auf dem regionalen und überregionalen Arbeitsmarkt sehr gut aufgenommen, wobei inzwischen etwa ein Fünftel von ihnen im Anschluss an das Studium ein Promotionsprojekt beginnt. Die ausländischen Studierenden, die zum Teil aus Schwellenländern kommen, erhalten eine Qualifikation, die sie auf Führungsaufgaben in ihren Heimatländern vorbereitet – wenn sie nicht in Deutschland bleiben wollen oder können.

Der Studiengang leistet durch die Verbindung der beiden Hochschulen einen wesentlichen Beitrag zur Entwicklung des BioMedTec Wissenschaftscampus. Viele Merkmale und Erfahrungen der Zusammenarbeit können auch auf den zukünftigen gemeinsamen Studiengang „Hörakustik und Audiologische Technik“ übertragen werden.

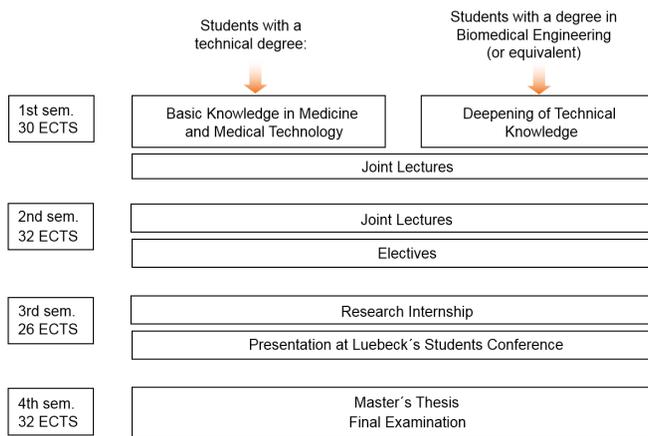


Bild 1. Studienkonzept Biomedical Engineering

Um gerade auch die ausländischen Studierenden bei Ihrem Studienstart in Deutschland zu unterstützen, werden sie eng von einer Studiengangskordinatorin begleitet – vom Erstkontakt und der Bewerbung über die Wohnungssuche und die Unterstützung bei Visa- und Stipendienbewerbungen bis hin zur persönlichen Betreuung nach Ihrer Ankunft. Jährlich erfolgen ca. 300 Anfragen, die zu durchschnittlich 130 Bewerbungen führen. Von den i.d.R. ca. 45 zugelassenen Bewerbern/innen nehmen dann rund 30 ihr Studium auf.

Neben einer englischsprachigen Einführungswoche wird jährlich im November eine gemeinsame Fahrt nach Düsseldorf zur Fachmesse MEDICA, der größten Medizintechnik-Messe der Welt, angeboten. Außerdem gehören eine Weihnachtsfeier, ein Grillfest im Sommer sowie Unternehmensbesuche z.B. bei den Firmen Dräger in Lübeck und Olympus in Hamburg sowie

Autoren

Silke Venker, M.Sc.
 Fachhochschule Lübeck
 Fachbereich Angewandte Naturwissenschaften
 (korrespondierende Autorin)

Mönkhofer Weg 239
 23562 Lübeck

E-Mail: silke.venker@fh-luebeck.de

Netz: bme-master.com

Prof. Dr. rer. nat. Thorsten M. Buzug
 Universität zu Lübeck
 Institut für Medizintechnik

Prof. Dr.-Ing. Stepan Klein
 Fachhochschule Lübeck
 Medizinische Sensor- und Gerätetechnik

KURZ ZURÜCKLEHNEN UND DANN WEITER...

ULLRICH WENKEBACH

Studium der Biomedizintechnik an der FHL im 30. Jahr: Ein Dauer(b)renner.

Manchmal ist es gut, wenn man gebeten wird einen Artikel zu schreiben. Die erste Reaktion ist -beinahe natürlich- zu sagen, dass der Termin zu knapp sei, man so gar keine Zeit dafür habe oder eben ganz viel anderes zu tun ist. Das war, ich gebe es zu, meine erste Reaktion.

Bei der Beschäftigung mit dem Thema wurde mir aber klar, dass es durchaus sehr positive Aspekte dieser Schreibe gibt: Man recherchiert ein paar Zahlen, reflektiert dabei das eine oder andere und plötzlich ist man dankbar, gefragt worden zu sein. Geben Sie mir etwas Zeit, mein Ergebnis zu erklären.

Was haben wir eigentlich die ganzen Jahre gemacht?

Im Winter 1986/87 haben wir begonnen, damals noch im Studiengang „Technisches Gesundheitswesen“. Es waren Diplom-Lehrveranstaltungen, die in den damaligen „Dipl.-Ing. (FH)“ mündeten.



Bild 1. 4000 V Prüfstand für „Elektrische Sicherheit“ im Medizintechnik-Labor 1986 (Foto: Archiv MT Labor)

Der Vollbart obligat, das Instrumentarium aus heutiger Sicht amüsant (Bild 1, 2). Beatmungs- und Anästhesiegeräte spielten damals schon eine große Rolle im Studium. Allerdings: Der Entwickler des Beatmungsgerätes im Bild, einer „EV-A“, Dräger Lübeck, Dr. Dieter Weismann (im Bild ist unser Laboringenieur Wilfried Mertins zu sehen) hatte mit den damaligen Mitteln Erstaunliches geleistet. Noch sehr begrenzte Hardwaremöglichkeiten wurden durch gründliches und auf exzellenten physikalisch-technischen Kenntnissen und

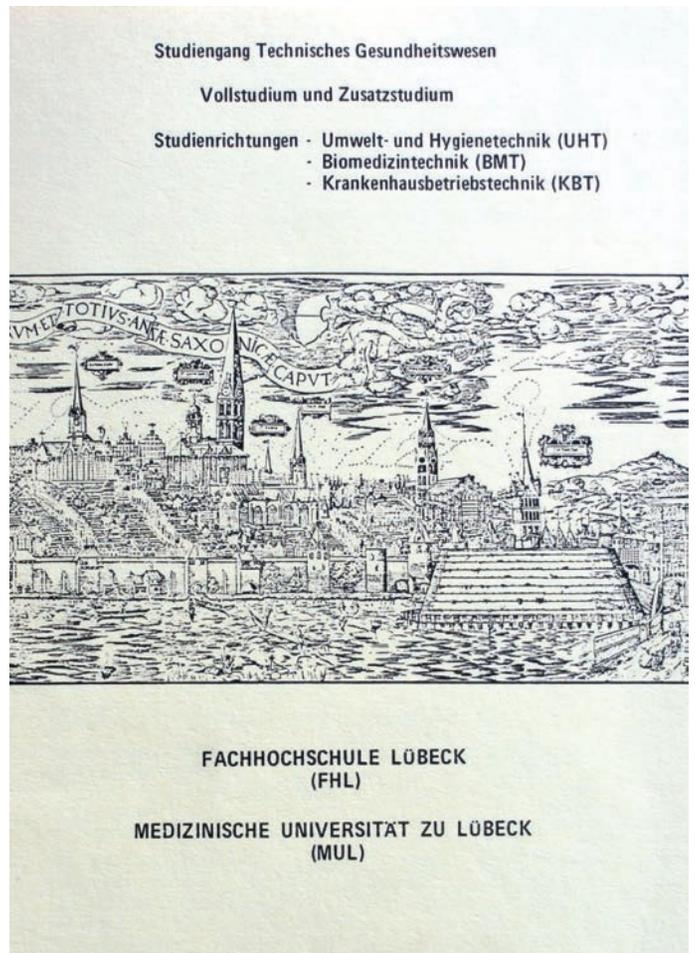


Bild 2. Studienplan, gemeinsam erstellt mit der Medizinischen Universität Lübeck. (Foto: Archiv MT Labor)



Bild 3: Infusionssysteme und Inkubatoren im Medizintechnik-Labor heute (Foto: U. Wenkebach)

Methoden basierendes Wissen mehr als wett gemacht. Gute Beatmungsgeräte sind und bleiben im Kern immer noch „angewandte Physik“. Diese Erkenntnis versuchen wir auf unsere jungen Studierenden zu übertragen (Bild 3). Nicht alles lässt sich durch Suchen und Anklicken einer App lösen:

Für einige Studierende zu Beginn ihres Studiums eine eher ungewöhnliche Vorstellung. Oder anders: „Search does eben nicht replace research“.

1999 ein erster großer Sprung: Unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Frankenberger wurde ein fachbereichübergreifender eigener Diplom-Studiengang entwickelt; mit eigenem Ausschuss, der Prüfungs- und Studienordnungen erlassen durfte - immer natürlich in enger Absprache mit dem Fachbereich Angewandte Naturwissenschaften AN, aus dessen Budget sich die Biomedizintechnik ja nährt. Darüber hinaus gab es zahlreiche, gute Kontakte zur Industrie. Viele der damaligen Professoren kamen von der Firma Dräger und wussten sehr gut, was im Berufsleben an Kenntnissen und Fähigkeiten gefragt war. Es wundert also nicht, dass unsere Absolventen fast durchweg eine gute Anstellung in der medizintechnischen Industrie im weiteren Sinne fanden. Befragungen der ehemaligen Absolventen aus dem letzten Jahr („Alumni“) weisen aus, dass sich praktisch alle Absolventen der Biomedizintechnik nur wenige Monate nach dem Ausscheiden aus der FHL in einer festen, in der Regel gut bezahlten Anstellung befinden.

2008 stellten wir im Rahmen des „Bologna-Prozesses“ vom „Diplom“ auf den „Bachelor“ um. Es war eine schwierige Phase: Allen war klar, wie problematisch ein Studium in insgesamt sechs Semestern inklusive eines Praktikums und der Abschlussarbeit sein musste. Das Schreckensbild des „Allround-Dilettanten“, der „von vielem etwas, aber von nichts richtig Ahnung hat“ schaute um die Ecke. Es ist nicht einfach, ein Querschnittsfach wie die Biomedizintechnik in kurzer Zeit solide zu vermitteln. Glücklicherweise bestärkte uns das Präsidium, an der Spitze Prof. Dr.-Ing. Bartels, eine Studiendauer von sieben Semestern entgegen den damaligen politischen Wünschen zu verfolgen – und dies ließ sich dann realisieren. Das Diplom wurde „entschlackt“, neue Veranstaltungen, die Projektarbeit und Teamgeist fordern, dazugenommen und insgesamt mehr Eigenverantwortung auf die Studierenden und ihr Studium übertragen.

2013 begannen die Planungen, eine neue Vertiefungsrichtung in das BMT Studium zu integrieren: Die „Ophthalmotechnologie“, mit „zwei h“ geschrieben. Unzählige Namen wurden dafür im Vorfeld diskutiert. „Vision Science“ führte lange die Hitliste an. Warum es doch zu diesem etwas sperrigen Namen kam? Er trifft es einfach genau und vermeidet Anglizismen, die anderswo schon fast überhand nehmen. Mit den „zwei h“ kann man sich auch arrangieren. Inhaltlich wird diese Vertiefung, „OT“ abgekürzt, eine der zukunftssichernden Säulen in der Biomedizintechnik sein. Der Markt für innovative optische Geräte und Sehhilfen für den Endkunden boomt – nicht zuletzt durch die demografische Entwicklung unserer Bevölkerung.

2014 wurde der Studiengang inklusive der Vertiefung OT re-akkreditiert und unsere Biomedizintechnik als genehmigter

Studiengang nach Überprüfung bestätigt. Ein aufwändiger Prozess, der glücklicherweise nur alle sechs Jahre ansteht: Gewürzt und richtig spannend wird so ein Akkreditierungsprozess durch die sich immer wieder ändernden Vorgaben seitens der Prüfer.

Irgendwann kommt dann doch die Akkreditierungsurkunde und wir können uns wieder der inhaltlichen Arbeit zuwenden.

Was machen wir sonst noch so?

Genauso vielfältig wie die Biomedizintechnik sind auch unsere weiteren Aktivitäten. Natürlich sind die Vorlesungen, Praktika und Übungen das Grundgerüst. Um die Studierenden optimal auf den Berufseinstieg vorzubereiten, veranstalten wir jedes Jahr eine Exkursion zur weltgrößten Medizintechnikausstellung MEDICA in Düsseldorf (Bild 4). Diese, gemeinsam mit dem weiterführenden Masterstudiengang „Biomedical Engineering“, der finanziellen Unterstützung des Fachbereichs sowie des Fördervereins der FHL durchgeführte Veranstaltung bringt 74 interessierte Studierende zu den möglichen späteren Arbeitgebern.

Unter dem Druck der Ökonomisierung der Gesundheitssysteme wandeln sich die Aufgaben der Geräte in den letzten Jahren in immer schneller werdenden Zyklen. Stand vor einigen Jahren noch das „Einzelgerät“ wie zum Beispiel ein Beatmungsgerät



Bild 4. Jährliche Exkursion zur MEDICA, der weltgrößten Messe für Medizintechnik in Düsseldorf (Fotos: U. Wenkebach)

im Vordergrund, nimmt die Anzahl der „systemfähigen“ Geräte ständig zu. Diese können neben der Erfüllung ihrer Hauptfunktion Daten an andere Geräte weitergeben.

Beispielsweise kennt ein Anästhesiegerät den Verbrauch an Gasen und kann diese Information an eine Verwaltung weitermelden, die dann Gase nachbestellen kann. Damit wird die Biomedizintechnik allerdings mit einer Reihe sehr komplexer Probleme konfrontiert: Datensicherheit, Manipulationsschutz, herstellerübergreifende Vernetzung sind neue Anforderungen. Unsere Absolventen müssen darauf vorbereitet sein. Unsere Studieninhalte ändern sich daher ebenfalls und müssen sich neuen und geänderten Anforderungen anpassen. Aktuell arbeiten wir daran, den Bereich „Datentechnik“ als neue Spezialisierung in das BMT-Studium zu integrieren.

Solche Tendenzen erfährt man nur, wenn man sich aktiv nach außen begibt. Hilfreich für Studierende wie Lehrkräfte sind neben den Exkursionen noch Projekte und Klinikbesuche. Jährlich in Gruppen und oft auch spontan besuchen wir Operationssäle des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) „gegenüber“ (Bild 5). Diese in den Jahren immer besser gewordene Kooperation mit dem UKSH und der Universität Lübeck ist wohl eine der wichtigsten Faktoren für den Erfolg unseres Studiums. Es hat unschätzbaren Wert, befreundete Kliniker oder Kollegen der Universität „mal eben“ um Rat fragen zu können oder sich das eine oder andere zeigen zu lassen. Mir ist keine andere FH bekannt, bei der die fachliche Zusammenarbeit mit der örtlichen Universität so hervorragend funktioniert wie hier in Lübeck. Hier ist auch das norddeutsche Kompetenzzentrum „Technology and Engineering in Medicine - TANDEM“ zu nennen, in dem die Universität zu Lübeck und die FH Lübeck seit 2009 ihre medizintechnischen Forschungen zusammenfassen und in dem Studierende, darunter auch eine Studentin im Labor Biomedizintechnik, promovieren können.

Eine weitere wichtige Quelle, um am Puls der Zeit zu bleiben, sind die im Labor Biomedizintechnik laufenden Drittmittelprojekte. Aktuell führen wir Messungen an Medizingeräten verschiedener

Hersteller durch. Der aktuelle Prüfaufbau kann völlig gasartunabhängig Gasflüsse von 0,1 Liter bis 20 Liter pro Minute mit sehr hoher Genauigkeit messen, was für Konstrukteure_Innen von Anästhesiegeräten von großem Interesse ist (Bild 6). Von dem Erlös können wir uns neue Messmittel kaufen und diese einerseits für neue Projekte verwenden, andererseits werden diese neuen und teuren Geräte auch gleich in die Lehre integriert.



Bild 6. Gasartunabhängige Gasflow- und Ventilationsmessung mit hoher Genauigkeit für Drittmittelprojekte (Foto: U. Wenkebach)

Zahlen, bitte!

In diesem Wintersemester 2015/16 haben wir erstmals „Vollbelegung“: Alle 76 Anfängerplätze sind vergeben worden, obwohl der doppelte Abiturjahrgang erst nächstes Jahr kommt und für eine noch höhere Nachfrage sorgen wird. Insgesamt sind aktuell 279 Studierende in der Biomedizintechnik eingeschrieben (Bild 7).

Abschlussarbeiten werden überwiegend in der medizintechnischen Industrie angefertigt (Bild 8). Hier ist es sehr hilfreich, dass wir in Norddeutschland mit den Firmen Dräger, Lübeck sowie Weinmann, und Olympus, Hamburg mehrere große Arbeitgeber praktisch vor der Haustür haben. Dennoch: Je nach Interessenschwerpunkt werden viele Arbeiten



Bild 5. Exkursion in die Klinik für Herzchirurgie des UKSH Lübeck (Foto: U. Wenkebach)

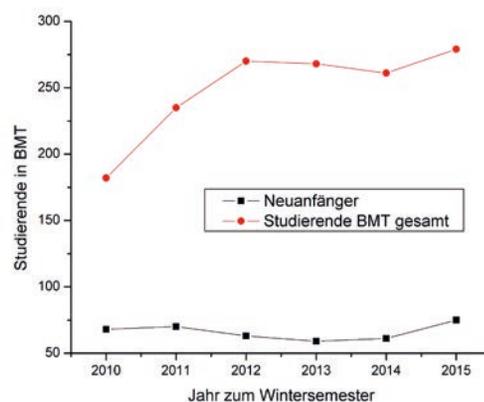


Bild 7. Entwicklung des Studienganges BMT (Zahlen: D. Diehl, Grafik: U. Wenkebach)

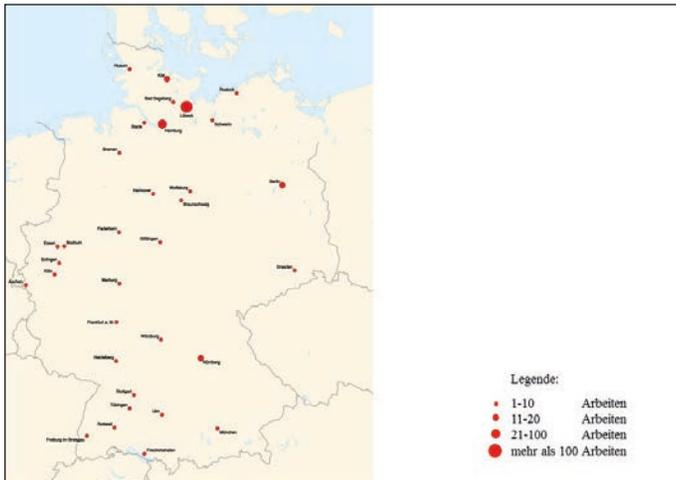


Bild 8. Abschlussarbeiten im Bundesgebiet

(Zahlen: Dekanat AN, Grafik: H. Steden)

im gesamten Bundesgebiet oder auch im Ausland angefertigt. Biomechanik-Interessierte gehen zum Beispiel zur Firma Stryker nach Schönkirchen bei Kiel – es gibt allein in S-H über 100 Firmen, die Medizintechnik produzieren.

Zum Schluss

Der Studiengang Biomedizintechnik steht sehr gut da. Die Mittel des Hochschulpaktes halfen, unsere Kapazitäten auszubauen und 76 Studierenden eine Chance auf dieses begehrte Studium zu geben: Zu diesem Wintersemester hatten wir 206 Bewerbungen auf diese 76 Plätze. Der Kontakt zur Industrie wird von vielen Kolleginnen und Kollegen zum Vorteil

unserer Studierenden gepflegt und führt zu Abschlussarbeiten und schließlich Festanstellungen. Das eigentliche Lob kommt aber aus den Firmen: Kürzlich kam aus einer großen Firma die Aussage: Wenn jemand aus der Biomedizintechnik, Vertiefung Qualitätsmanagement/Qualitätssicherung, aus Lübeck kommt, so wird er sofort eingestellt. Ich denke, etwas Besseres kann man nicht hören. Damit das auch die nächsten 30 Jahre so bleibt, ist sehr viel Engagement und ein ständiges Suchen nach Verbesserungen nötig. Das klingt nach einem Dauerlauf ohne Pause und in gewisser Hinsicht ist es das auch. Es kann aber, und das versichere ich hiermit ausdrücklich, auch viel Freude bereiten.

Autor

Prof. Dr. Ullrich Wenkebach

Fachhochschule Lübeck

Zentrum für Biomedizintechnik

(korrespondierender Autor)

Mönkhofer Weg 239

23562 Lübeck

E-Mail: wenkebach@fh-luebeck.de

NEUE BÜCHER

VORGESTELLT VON HENNING SCHWARZ

Sind Sie, lieber Leser, schon gegen Grippe geimpft? Vielleicht erinnern Sie noch die Spritze, bei deren Anblick man in Ermangelung anderer Möglichkeiten allerlei kontemplative Betrachtungen anstellen kann. Man kann etwa darüber nachsinnen, was wohl einen Informatiker, einen Ingenieur und einen Mediziner an dem Objekt, mit dem Sie gleich traktiert werden sollen, am meisten interessiert. Nun, es liegt nahe zu vermuten, daß der Informatiker über die Frage nachsinnen könnte, wie groß die Wahrscheinlichkeit p krank ist, bei k verschiedenen Virentypen und m Impfstoffen, die n Typen bekämpfen, trotz Impfung krank zu werden. Der Ingenieur hingegen, und hier besonders der Maschinenbauer, wird sich fragen, wie man in einen Edelstahl draht ein Langloch dergestalt bohrt, daß eine Flüssigkeit bekannter Viskosität aus dem darüberliegenden Zylinder mittels des daran befindlichen Kolbens mit vorgegebener Kraft herausgedrückt werden kann, während der Mediziner fernab aller prinzipieller Diskussionen

weiß, wo und wie er Spritze und Impfstoff zu applizieren hat, um dem Patienten maximal zu helfen. Wenn Sie weiter bedenken, daß das technische Gerät „Spritze“ in riesiger Stückzahl in stets gleicher Qualität hergestellt werden muß, dann sind Sie mitten drin in dem weiten Feld der Medizintechnik, die, ein Widerspruch in sich, eine große Vielzahl unterschiedlichster Fachgebiete aus Medizin und Technik vereint, deren Vertreter sämtlich das gemeinsame Ziel haben, dem kranken Menschen zu helfen. Einem Sonnensystem ähnlich, in dessen Mittelpunkt der Patient steht, umkreisen gleichsam als Planeten die verschiedensten Fachgebiete dieses Zentralgestirns, jeder auf seiner Bahn und doch alle sich gegenseitig beeinflussend.

Da wundert es wenig, wenn Bücher aus diesem weiten Kosmos oft nicht von einem einzigen Autoren verfaßt sind, sondern aus Einzelbeiträgen vieler Experten bestehen. Man staunt aber doch, wenn ein renommierter Verlag eine ganze Reihe

zur biomedizinischen Technik im Umfang von 12(!) Bänden herausbringt und andere Verlage sich in ähnlicher Weise hervortun. Eine eingehendere Darstellung des Schrifttums verbietet sich daher an dieser Stelle bereits aus Platzgründen. Es muß, und sei es nur als Anregung, genügen, einige wenige Titel zugegebenermaßen willkürlich herauszugreifen und vorzustellen.

Biomedizinische Technik, eine Reihe in 12 Bänden:

Die o. g. „Lehrbuchreihe“ beginnt mit einem einleitenden Band, der Einführung und Überblick gleichermaßen sein und zudem etwas von der „Faszination“ der Thematik vermitteln will. Rez. hat zudem drei weitere Bände ausgewählt, die ihm auch für ein breiteres Lesepublikum interessant zu sein scheinen. Beginnen wir also mit Band 1:

Morgenstern, Ute; Kraft, Marc

Biomedizinische Technik- Faszination, Einführung, Überblick
de Gruyter

1. Auflage 2014, 594 Seiten, zahlreiche Abbildungen,

Buch: € 49,95, ISBN: 978-3-11-025198-2

eBook: € k. A., ISBN: 978-3-11-025218-7

Die Herausgeber beginnen ihr Buch mit einem „Vorwort zur Lehrbuchreihe“, das im wesentlichen die zwölf Bände mit Titel und den nötigen bibliographischen Daten enthält. Es folgt ein kurzer Abriss der „Besonderheiten der Reihe“, an den sich ein „Vorwort zu Band 1...“ anschließt, bevor dann ein Inhaltsverzeichnis den Leser mit den 18(!) Kapiteln vertraut macht, die ihn erwarten. Es beginnt, wie könnte es anders sein, mit einem einleitenden Überblick der Herausgeber gefolgt von einem Abschnitt über die „Spezifik des medizinischen Arbeitsprozesses“. Von den, wie erwähnt, insgesamt 18 Kapiteln seien an dieser Stelle pars pro toto hervorgehoben ein Abriss der „Geschichte der medizinischen Technik“, ein Kapitel zu den physikalischen Grundlagen, ein weiteres zur „Modellierung und Simulation“ sowie „medizinische Informatik“ und „Bildgebung“. Ein kurze Darstellung der „Fachsprache der Biomedizinischen Technik und ihre(r) Bedeutung für den Anwender“ fällt dabei etwas aus dem medizinisch technischen Rahmen, zumal die Autoren nicht viel mehr mitteilen als Sextanerkenntnisse. Zudem geraten beispielsweise Deklination und Anwendung des Wortes terminus (z. B. Seite 505) für den Leser zum Ärgernis, andererseits dürfte die „Bedeutung“ einer Sprache für den Benutzer derselben jedermann bekannt sein. Dieser Abschnitt bleibt so ein Fremdkörper.

Alle Abschnitte des Buches sind mit einer erfreulichen Vielzahl von teils farbigen Bildern ausgestattet, die die Lektüre nicht nur erleichtern sondern das Verständnis der Inhalte

unterstützen und fördern. Jedes Kapitel schließt mit Hinweisen auf Quellen und weiterführende Literatur, auch die Angabe der Abbildungsquellen fehlt nicht. Am Schluß des Bandes finden sich neben einem Autorenverzeichnis und einer sehr ausführlichen Zusammenstellung und Erläuterung von Fachbegriffen ein Sachwortverzeichnis und eine Zusammenstellung der im Text erwähnten Personen. Dieser erste Band der Reihe ist damit, was er sein will: eine Einführung, die einen Überblick über das weitverzweigte Themenspektrum der Biomedizintechnik bietet. Ob damit allerdings eine „Faszination“ beim Lesers erreicht wird, bleibt fraglich, jedenfalls gesteht Rez. freimütig, daß ihn partielle Differentialgleichungen mehr faszinieren, was aber ohne Frage an ihm selbst und nicht an den Autoren liegt.

Dössel, Olaf; Buzug, Torsten

Biomedizinische Technik- Medizinische Bildgebung

de Gruyter

1. Auflage 2015, 652 Seiten, zahlr. Abbildungen

Buch: € 59,95, ISBN: 978-3-11-25205-7

eBook: € k. A., ISBN: 978-3-11-025214-9

Der Band 7 der genannten Reihe befaßt sich mit den verschiedenen Verfahren, Bilder von medizinisch relevanten Objekten zu erzeugen, wobei das titelgemäß „medizinische“ an der Bildgebung wohl eben diese Objekte sind. In insgesamt 21 Kapiteln erhält der Leser eine Darstellung sowohl von Standardverfahren wie auch von neueren und neuesten Entwicklungen, Darstellungen, deren Breite und Tiefe abhängig vom Autoren stark variiert. Während einige Autoren vor allem Tatsachen mitteilen, ohne sich allzu sehr in Hintergründe zu verstricken, bietet beispielsweise Tobias Schaeffter auf ca. 100 Seiten, es ist dies das längste Kapitel des Bandes, einen Parforceritt durch Physik und Anwendung der magnetischen Resonanztomographie, das dem Reiter, um im Bild zu bleiben, einiges abverlangt, ihn aber dafür reich entschädigt. Allen Abschnitten gemein ist die Vielzahl der sehr sorgfältig gestalteten Bilder und Grafiken und ein ausführliches Quellenverzeichnis. Jeder Beitrag schließt mit etlichen Testfragen, die überwiegend Tatsachen betreffen, Fragen nach Hintergründen und Zusammenhängen, nach dem „Warum“, sind selten.

Das letzte, einundzwanzigste Kapitel behandelt, endlich, möchte man hinzufügen, die „Systemtheorie abbildender Systeme“, wenn auch auf den ca. 20 Seiten dieses Abschnittes nur einige wenige Elemente aus diesem umfangreichen Fachgebiet zur Sprache kommen. Warum die Herausgeber dieses Kapitel zudem am Schluß ihres Buches anordnen, bleibt im Dunkeln. Wer mehr wissen will, muß zu weiterführender Literatur greifen, und es sei an dieser Stelle erlaubt, ergänzend auf den Titel „Bildverarbeitung und Objekterkennung“ von Herbert Süße und Erik Rodner, Springer 2014, hinzuweisen.

In der Gesamtschau bietet der Band 7 der Reihe einen gelungenen Überblick über die heutigen Verfahren zur Bildgebung in der Medizin, die auch für den betroffenen Laien interessant sein dürfte, wenn er die Methoden kennenlernen will, mit denen man ihm als Patient aufwartet. Die Bildverarbeitung kommt nicht zur Sprache. Durch die Vielzahl der beteiligten Autoren fehlt dem Band bei aller lobenswerter Sorgfalt stellenweise die Geschlossenheit der Darstellung, auch vermißt vielleicht nicht nur Rez. einen übergeordneten roten Faden. Wie bereits der Titel erkennen läßt, empfiehlt sich an manchen Stellen auch ein kritisches Hinterfragen der gewählten Formulierung.

Werner, Jürgen

Biomedizinische Technik - Automatisierte Therapiesysteme
de Gruyter

1. Auflage 2014, 418 Seiten, zahlreiche Abbildungen

Buch: € 59,95, ISBN: 978-3-11-025207-1

eBook: € k. A., ISBN: 978-3-11-025213-7

Der Band 9 der Reihe zur Biomedizinischen Technik behandelt unter der Generalüberschrift „Automatisierte Therapiesysteme“ nach einem einleitenden Kapitel zu „Methoden und Zielsetzungen“ zunächst einige grundlegende Elemente der „System- und Regelungstechnik“. Eine kurz gefaßte Darstellung der „Regelkreise des menschlichen Körpers“ bildet den Schluß dieser allgemeinen Einführung. Darauf folgen drei Abschnitte zum Herz-Kreislaufsystem:

- Herzschrittmacher
- Defibrillator
- Künstliches Herz,

sodann Beiträge zu

- Beatmungstechnik
- Narkosetechnik
- Herz-Lungen-Maschine.

Ein längeres Kapitel befaßt sich mit der „Dialysetechnik“ und den Schluß bilden zwei Beiträge die „temporäre Leberunterstützung“ und das „artifizielle(s) Pankreas“ betreffend.

Alle Beiträge zeichnen sich, wie auch die bereits vorgestellten Bänder der Reihe, durch sehr sorgfältige und überlegt gestaltete Bilder und Zeichnungen aus, etwa das Bild 8. 2 oder 9.3, um stellvertretend nur zwei zu erwähnen. Die Autoren sind erkennbar bemüht, ihre Inhalte dem Leser in Wort und Bild nicht nur nahezubringen, sondern ihm einen direkten und einfachen Zugang zur Materie zu ermöglichen. Die Texte sind durchweg leicht verständlich gehalten, Stellen, wie beispielsweise Seite 9, vierte Zeile von unten, wo nicht zweifelsfrei klar ist, ob wirklich

„Zeitabstände“ und nicht „Zeitpunkte“ gemeint sind, oder im Schlußwort, wo es heißt: „der [...] krankt vornehmlich an einer perfekten Sensortechnik.“; was unmöglich gemeint sein kann, sind selten und sollten sich bei einer Neuauflage verbessern lassen. Diese Details stören aber den positiven Gesamteindruck in keiner Weise und so wird der interessierte Leser, er sei mehr in der Technik oder in der Medizin zuhause, fraglos seinen Gewinn aus dem Studium dieses Bandes ziehen.

Kraft, Marc; Disselhorst-Klug, Catherine

Biomedizinische Technik - Rehabilitationstechnik
de Gruyter

1. Auflage 2014, 544 Seiten, zahlreiche Abbildungen

Buch: € 59,95, ISBN: 978-3-11-025208-8

eBook: € k. A., ISBN: 978-3-11-02226-2

Der zehnte der insgesamt zwölf Bände der Reihe und der letzte, der hier vorgestellt werden soll, ist der „Rehabilitationstechnik“ gewidmet und besticht wie auch die zuvor erwähnten durch die Fülle an Information, die auch hier in Bild und Wort in gelungener und leicht nachvollziehbarer Weise präsentiert werden. Damit ist der Band auch für den Betroffenen und seine Umgebung eine empfehlenswerte Quelle, selbst wenn tiefergehende Details dem Fachmann vorbehalten bleiben. Stellvertretend seien hier das Kapitel über Rollstühle und das über Hilfsmittel für die Kommunikation erwähnt. Im Einzelnen bietet der Band nach einer Einführung in die Thematik einen konzentrierten Abschnitt zur Biomechanik des „muskuloskelettalen Systems“ und zur „Gliedermaßenprothetik“ sowie das eben hervorgehobene Kapitel über Rollstühle. Es folgen Beiträge über „Orthesen, Schienen und Bandagen“, über „Hilfsmittel gegen Dekubitus“ und „Hilfsmittel für die Kommunikation und den Informationsaustausch“. Die abschließenden beiden Kapitel betreffen einmal „Funktionelle Elektro- und Magnetstimulation in der Rehabilitation“ und zum anderen „Therapie- und Assistenzsysteme für die Bewegungsrehabilitation“.

Wie auch im Band 7 schließt jedes Kapitel mit sog. Testfragen, die hier wie dort mehr das „Was“ als das „Warum“ betreffen. Entsprechend wünschte man sich an manchen Stellen des Textes (z. B. Seite 406, Gln. (8.1), (8.2)) mehr Hintergrundinformation als nur Fakten, die doch den Leser zwingen zu glauben und ihn nicht in die Lage versetzen, die Inhalte nachzuvollziehen. Zudem sollte der gesamte Text für eine Neuauflage einer kritischen Durchsicht mit dem Ziel einer Konzentration des Ausdrucks unterzogen werden. Gelegentliche Rauheiten (z. B. Seite 64, 65) und Weitschweifigkeiten wie das Autorenverzeichnis mit seinen Redundanzen oder das Abbildungsverzeichnis sollten sich im Interesse des Lesers ebenso bereinigen lassen, wie die Druckfehler (z B. Seite 22, Abb. 1.8).

Kramme, Rüdiger

Medizintechnik

Verfahren, Systeme, Informationsverarbeitung

Springer

4. Auflage, 2011, 1074 Seiten, 700 teils farbige Abbildungen

Buch: € 184,99, ISBN: 978-3-642-16186-5

eBook: € 139,99, ISBN: 978-3-642-16187-2

Ein Lehrbuch und mehr noch eine Lehrbuchreihe hat, wie könnte es anders sein, u. a. einen Lehrauftrag, was durchaus nicht auf jedes Buch zutrifft, wenngleich jedes dem Leser bekanntlich nützen oder ihn doch zumindest erfreuen soll. Das inzwischen in 4. Auflage erschienene umfangreiche Werk „Medizintechnik“, für das Rüdiger Kramme als Herausgeber verantwortlich zeichnet, ist kein Lehrbuch, man könnte es eher als Nachschlagewerk bezeichnen, das auf seinen immerhin 1074(!) Seiten eine gedrängte Fülle an Information für den Leser bereithält. Es gliedert sich in einen „allgemeinen Teil“, der neben vielen anderen Abschnitte zur Hygiene, zur „technische(n) Sicherheit“, zu „Vorschriften“ und zu „ökonomische(n) Aspekte(n)“ bietet, und einen wesentlich umfangreicheren „Spezielle(n) Teil“ mit den sechs Hauptabschnitten

- Funktionsdiagnostische Geräte,
- Bildgebende Systeme,
- Therapiegeräte,
- Monitoring,
- Medizinische Informationsverarbeitung und Kommunikation,
- Spezialthemen.

Zu den Spezialthemen gehören u. a. „Operationstischsysteme“, „Medizinische Robotersysteme“ und „Medizinische Gasversorgungssysteme“. Die Liste der Autoren ist mit ca. 80(!) Namen entsprechend lang. Ein ausführlicher Anhang faßt Nützlich und Hilfreiches zusammen, so sind etwa physikalische Größen und Einheiten ebenso vorhanden, wie das Periodensystem der chemischen Elemente. Auch findet sich eine Zusammenstellung von Radionukliden und dosimetrische Grundgrößen. Da die Abbildungen im Text selbst schwarz/weiß gehalten sind, hat man etliche farbige Bilder in einem „Farbteil“ zusammengefaßt. Ein ausführliches Sachverzeichnis erleichtert das Auffinden von Einzelheiten.

In dieser Kombination von Breite und Tiefe ist der Kramme, wie man das Buch auch nennen könnte, weit mehr als ein Nachschlagewerk. Es bietet profunde Information zu einer großen Vielzahl von Themen, einzig die Druckfehler (Seite 340, 19.2.1, Seite 941, 61.2.2, Seite 988, 989 etc) stören den positiven Gesamteindruck und sollten bei einer Neuauflage behoben sein.

Kaufmann, Steffen

Instrumentierung der Bioimpedanzmessung, Optimierung mit Fokus auf die Elektroimpedanztomographie

Springer

1. Auflage, 2015, 205 Seiten, 90 teils farbige Abbildungen

Buch: € 59,99, ISBN: 978-3-658-09770-7

eBook: € 4699, ISBN: 978-3-658-09771-4

Der Autor stellt im Rahmen der „Schriftenreihe für herausragende Dissertationen und Habilitationsschriften aus dem Themengebiet der Medizintechnik“, herausgegeben von Thorsten Buzug, Universität zu Lübeck, seine Dissertation zum Thema „Bioimpedanzmessung“ vor und bietet nach einer kurzen Einführung eine Übersicht über die „Theorien und Verfahren, die für die Messung von Bioimpedanzen notwendig sind.“ Die folgenden vier Kapitel geben eine Darstellung der geleisteten Arbeit, bevor das Buch mit einem Abschnitt „Zusammenfassung und Ausblick“ schließt. Dazu ist wie üblich ein umfangliches Literaturverzeichnis angefügt, eine Liste der verwendeten Abkürzungen rundet den Band ab.

Wie vielfach bei Dissertationen, die in Buchform veröffentlicht werden, so steht auch hier die Beschreibung der Arbeit im Vordergrund. Der Autor wendet sich an den Fachmann, seine Inhalte einem breiteren Leserkreis zu vermitteln, ist weit weniger seine Intention und so dürfte dieser Band vor allem in Fachkreisen mit Beifall aufgenommen werden.

Schmitt; Niederer; Cronin; Muser; Walz

Trauma-Biomechanik

Einführung in die Biomechanik von Verletzungen

Springer

2. Auflage, 2014, 269 Seiten, 109 Abbildungen,

Buch: € 84,99, ISBN: 978-3-642-5428-0

eBook: € 66,99, ISBN: 978-3-642-54281-7

Es ist eine ebenso wahre wie betrübliche Tatsache: Unfälle gehören zu unser aller Alltag und neben den eigenen vier Wänden ist das Automobil die größte Gefahrenquelle. Daher nimmt es nicht Wunder, wenn die Autoren des nunmehr in zweiter Auflage erschienenen Bandes zur „Biomechanik von Verletzungen“ die durch Autounfälle entstandenen Verletzungen in den Mittelpunkt ihrer Darlegung stellen. Aber auch „Schäden und Verletzungen durch chronische Belastung“ und „Ballistisches Trauma und Verletzungen durch Explosionen“ kommen in eigenen Kapiteln zur Sprache. Im übrigen halten sich die Autoren erfreulicherweise an eine leicht überschaubare Struktur: Nach einer ausführlichen Einleitung, die für sich bereits interessante Einblicke in die Thematik vermittelt, werden in Kapitel 2 die grundlegenden Methoden des Fachgebiets vorgestellt. In den folgenden Abschnitten wandern die Autoren,

bildlich gesprochen, vom Kopf zu den Füßen, indem sie nach Kopfverletzungen und Verletzungen der Wirbelsäure, nach Thoraxverletzungen und solchen des Abdomens schließlich mit Verletzungen der Extremitäten enden. Jedes Kapitel ist zudem in sich strukturiert. Stets folgt einer Beschreibung der jeweiligen Anatomie eine Analyse der Verletzungen und, wo möglich, ein Abschnitt zur Prävention. Den Schluß bilden jeweils eine Zusammenfassung mit Aufgaben und ein zumeist umfangreiches Literaturverzeichnis. Am Ende des Buches finden sich die Lösungen der gestellten Aufgaben sowie ein vergleichsweise kurz gehaltenes Sachverzeichnis. Der untadelige Text wird, fast überflüssig zu betonen, durch eine Vielzahl sehr anschaulicher Bilder und Graphiken unterstützt. Selbst der Einband unterscheidet sich wohltuend von so mancher heute leider immer öfter anzutreffenden Seitenverpackung. Fest, robust und dauerhaft tritt dieser Band dem Leser entgegen, der ihn getrost nach Hause tragen kann in der Gewißheit, eine Fülle an Inhalt schwarz auf weiß zu besitzen.

IMPRESSUM

HERAUSGEBER

Präsidium der Fachhochschule Lübeck
Mönkhofer Weg 239
23562 Lübeck
www.fh-luebeck.de

REDAKTION

Autoren/-innen
Schlussredaktion:

Prof. Dr.-Ing. Stephan Klein
Labor für Medizinische Sensor- und Gerätetechnik
Fachhochschule Lübeck
www.msgt.fh-luebeck.de

Frank Mindt, M.A.
Pressestelle
Fachhochschule Lübeck
Telefon: 0451 300 - 5305
Fax: 0451 300 - 5470
E-mail: presse@fh-luebeck.de

SATZ UND LAYOUT

Thowo - Thorben Wolkowski
E-mail: info@thowo.de
www.thowo.de

FOTOS

Autoren/-innen, Pressestelle

ISSN 1618 5528

AUFLAGE

600 Exemplare



BioMedTec Wissenschaftscampus

Der Wissenschaftscampus
im Norden

www.biomedtec-wissenschaftscampus.de

