

VDE-EXPERTENBERICHT

BIOMEDIZINISCHE TECHNIK

Impressum

VDE EXPERTENBERICHT BIOMEDIZINISCHE TECHNIK

Projektleitung:

Prof. Dr. Olaf Dössel, Karlsruher Institut für Technologie

Prof. Dr. Thomas Lenarz, Medizinische Hochschule Hannover

Dr. Cord Schlötelburg, Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische
Technik im VDE

Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rode, Rheinisch-Westfälische Technische
Hochschule Aachen

Die vorliegende Publikation ist als Kooperation der DGBMT – Deutsche
Gesellschaft für Biomedizinische Technik und dem acatech Themen-
netzwerk Gesundheitstechnologien entstanden.

Herausgeber/Bezugsquelle

VDE VERBAND DER ELEKTROTECHNIK
ELEKTRONIK INFORMATIONSTECHNIK e. V.

Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik
im VDE (DGBMT)

Stresemannallee 15
60596 Frankfurt
Telefon: +49 69 6308-348
E-Mail: dgbmt@vde.com
Internet: <http://www.vde.com/dgbmt>

Stand: Dezember 2015

Bildnachweise: © Autoren
Design: www.schaper-kommunikation.de



VDE-EXPERTENBERICHT BIOMEDIZINISCHE TECHNIK

Inhaltsverzeichnis

Grußwort	6
Zusammenfassung	7

Innovationsfelder der Biomedizinischen Technik

1 Automatisierung und Autonomisierung Prof. Dr. O. Simanski, Wismar	9
2 Biologisierung als Fortschrittstrend in der Medizintechnik Prof. Dr. T. Schmitz-Rode, Aachen	11
3 Individualisierung in der Medizintechnik Prof. Dr. T. Lenarz, Hannover	13
4 Miniaturisierung in der Medizin Prof. Dr. G. Urban, Freiburg	15
5 Vernetzung: Informationstechnische Integration von Medizinprodukten Prof. Dr. B. Bergh, Heidelberg	17

Technologiefelder der Biomedizinischen Technik

BILDGEBENDE VERFAHREN

6 Medizinische Bildgebung Prof. Dr. T. Buzug, Lübeck	19
7 Bildverarbeitung und Bildanalyse PD Dr. T. Wittenberg, Erlangen	21
8 Neue Dimensionen der Bildgebung Prof. Dr. F. Kiessling, Aachen	23

INTERVENTIONELLE TECHNIKEN

9 Bildgeführte Intervention Prof. Dr. M. Kelm, Düsseldorf	25
10 Computergestützte, modellbasierte Chirurgieplanung Prof. Dr. T. Neumuth, Leipzig	27
11 Medizinische Laser Prof. Dr. A. Heisterkamp, Hannover	29
12 Minimal-invasive Techniken und Endoskopie Prof. Dr. H. Feußner, München	31
13 Tracking, Navigation und Robotik Prof. Dr. T. Ortmaier, Hannover	33

IN-VITRO-TECHNOLOGIEN

14 Biobanken Prof. Dr. H. Zimmermann, St. Ingbert	35
--	----

15	Biosensoren, Lab-on-a-Chip und molekulare Diagnostik	38
	Dr. F. von Stetten, Freiburg	
16	Cell-, Tissue- und Bioengineering	40
	Prof. Dr. S. Jockenhövel, Aachen	
17	Laborautomatisierung	42
	Dr. J. Stallkamp, Stuttgart	
18	Patientennahe Labordiagnostik POCT	44
	Prof. Dr. B. Luppä, München	
MEDIZINISCHE INFORMATIONSSYSTEME		
19	Biosignalverarbeitung und Biosignalanalyse	46
	Prof. Dr. T. Schanze, Gießen	
20	Big Data, Data Warehouse, Data Mining	48
	Prof. Dr. H. Dickhaus, Heidelberg	
21	Entscheidungsunterstützung und computerassistierte Therapie	50
	Prof. Dr. B. Preim, Magdeburg	
22	Medizinisches Informationsmanagement	52
	Prof. Dr. P. Knaup-Gregori, Heidelberg	
23	Modellbildung, Simulation und modellbasierte Therapieplanung	54
	Prof. Dr. O. Dössel, Karlsruhe	
PROTHESEN UND IMPLANTATE		
24	Aktive Implantate zur Wirkstoffapplikation	56
	Prof. Dr. S. Klein, Lübeck	
25	Biologische, biologisierte und biofunktionalisierte Implantate	58
	Prof. Dr. H. Hämmerle, Reutlingen	
26	Bioelektronische Medizin	60
	Dr. Alfred Stett, Reutlingen	
27	Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren	62
	Dr. H.-J. Wildau, Biotronik, Berlin	
28	Herzunterstützungssysteme als Alternative zur Transplantation	64
	Prof. Dr. U. Steinseifer, Aachen	
29	Gelenkersatz und Implantate zur Osteosynthese	65
	Prof. Dr. J. Grifka, Bad Abbach	
30	Neurotechnik, Neurostimulation, Neuro- und Sinnesimplantate	69
	Prof. Dr. T. Stieglitz, Freiburg	
31	Rehabilitationstechnik	71
	Prof. Dr. M. Kraft, Berlin	
32	Stents und Drug-Delivery-Systeme	73
	Prof. Dr. K.-P. Schmitz, Rostock	

INNOVATIVE DIAGNOSE- UND THERAPIESYSTEME

33 Dialyse: Entwicklungen in der Behandlung des Nierenversagens	
Prof. Dr. J. Böhrer, Wiesbaden	75
34 e-Health, m-Health, Telemonitoring	
M. Braecklein, Pullach	77
35 Innovative Ansätze zur Therapie und Diagnostik mit Aerosolen	
Prof. Dr. W. Koch, Hannover	79
36 Intelligente Assistenzsysteme	
Prof. Dr. D. Bieber, Saarbrücken	81
37 Monitoring- und Anästhesiesysteme	
Prof. Dr. M. Imhoff, Bochum	83
38 Strahlentherapie	
Prof. Dr. W. Schlegel, Heidelberg	85

Innovative klinische Anwendungsbeispiele

39 Biomedizintechnik in der Anästhesiologie und Intensivmedizin	
Prof. Dr. H. Gehring, Lübeck	87
40 Biomedizintechnik in der Gynäkologie	
Prof. Dr. D. Wallwiener, Tübingen	90
41 Biomedizintechnik in der Inneren Medizin	
Prof. Dr. M. P. Manns, Hannover	92
42 Biomedizintechnik in der Kardiologie und Angiologie	
Prof. Dr. H. Figulla, Jena	95
43 Biomedizintechnik in der Orthopädie und Unfallchirurgie	
Prof. Dr. H.-C. Pape, Aachen	97
44 Biomedizintechnik in der Neurochirurgie	
Prof. Dr. A. Nabavi, Hannover	99
45 Diagnostische Radiologie	
Prof. Dr. N. Hosten, Greifswald	101
46 Therapeutische Radiologie	
Prof. Dr. J. Debus, Heidelberg	103
47 Biomedizintechnik in der Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie	
Prof. Dr. R. Schmelzeisen, Freiburg	105
48 Biomedizintechnik in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	
Prof. Dr. O. Majdani, Hannover	107

Querschnittsaspekte

49	Aus- und Weiterbildung in der Biomedizinischen Technik PD Dr. U. Morgenstern, Dresden	109
50	Interdisziplinäre Kooperation in der Biomedizinischen Technik Dr. C. Schlötelburg, Frankfurt	111
51	Klinische Prüfungen in der Medizintechnik Prof. Dr. A. Ziegler, Lübeck	113
52	Medizintechnik Management Prof. Dr. C. Bulitta, Amberg	115
53	Nutznachweis und Erstattung von Medizintechnik Prof. Dr. M. Schönermark, Hannover	117
54	Patientensicherheit beim Einsatz von Medizinprodukten Prof. Dr. U. Hölscher, Münster	119
55	Normen in der Medizintechnik Dr. Klaus Neuder, Frankfurt	121
56	Usability in der Medizintechnik Prof. Dr. W. Korb, Leipzig	123
57	Versorgungsforschung in der Medizintechnik Prof. Dr. W. Hoffmann, Greifswald	125
58	Zulassung und Konformitätserklärung von Medizinprodukten Dr. T. Prinz, Frankfurt	127
	Literaturverzeichnis	129



Sehr geehrte Damen und Herren,

die Biomedizinische Technik zeichnet sich durch eine enorme Spannweite hinsichtlich ihrer Inhalte und Methoden aus. Sie reicht von Tissue Engineering bis zu Ultraschallgeräten, von Operationsrobotern bis zu Labordiagnostik, von medizinischen Implantaten bis zu Big Data und eHealth. Biomedizintechnische Forschung führt zu Medizinprodukten, die die Patientenversorgung maßgeblich bestimmt. Chirurgie, Tumordiagnostik und -therapie oder prothetische Versorgung wären ohne den Einsatz zahlreicher Medizinprodukte nicht möglich. Biomedizintechnik kommt ein großer Stellenwert zu. Innovationen sollen dem Patienten nutzen, sicher, schonend und effizient anwendbar sein. Innovation ist die Basis für die Versorgung zahlreicher Erkrankungen, die heute nur unzureichend oder noch gar nicht therapierbar sind. Damit kann die medizinische Versorgung erheblich verbessert werden. Dabei reicht es nicht aus, nur Technik zur Verfügung zu stellen. Forschung und Entwicklung müssen sich vom medizinischen Bedarf her definieren und orientieren. Dies gelingt nur, wenn die Translation, bei der eine Technologie in die klinische Praxis überführt wird, sich am medizinischen Bedarf orientiert und zu einer tatsächlichen Verbesserung der Versorgung beiträgt. Je enger und frühzeitiger diese Interaktion zwischen Technik und Medizin stattfindet, umso erfolgversprechender wird die Medizinproduktentwicklung sein. Dazu ist ein geeignetes, interdisziplinäres Umfeld notwendig.

Im vorliegenden DGBMT / acatech Expertenbericht stellen 58 Expertinnen und Experten die aktuellsten Entwicklungen und Bedarfe biomedizintechnischer Forschungsbereiche dar. Nicht nur die technischen und klinischen Belange werden eingebracht, sondern auch Querschnittsaspekte, wie Medizinproduktesicherheit, Zulassungsfragen oder interdisziplinäre Kooperationen. An dieser Stelle spreche ich nochmals meinen herzlichen Dank an alle Expertinnen und Experten aus, die mit Ihren Beiträgen diese Publikation ermöglicht haben. Entstanden ist damit ein bislang einmaliger Überblick über aktuelle Forschungsfelder mit hohem Potenzial für die Verbesserung der medizinischen Versorgung. Diese Themen sollten daher vorrangig auch bei der Gestaltung von Forschungsthemen der Drittmittelgeber Berücksichtigung finden. Damit lässt sich das hervorragende Potenzial der Biomedizintechnik in Deutschland im besonderen Maße fördern und heben. Davon werden nicht nur die Patientenversorgung selbst, sondern auch der Wissenschafts- und Medizintechnikstandort Deutschland profitieren.

Ihr

Prof. Prof. Dr. med. Thomas Lenarz

Vorsitzender DGBMT

Sprecher acatech Themennetzwerk Gesundheitstechnologien

Zusammenfassung

Biomedizintechnische Forschung und Entwicklung hat das Ziel, Technologie für die medizinische Prävention, Diagnose, Therapie oder Rehabilitation nutzbar zu machen und ist Grundlage für neuartige oder verbesserte Medizinprodukte. Durch das Zusammenwirken von Ingenieur- und Naturwissenschaften, Medizin und Informatik ist das Technologie- und Methodenspektrum außerordentlich vielfältig. Der vorliegende Expertenbericht zeigt die wesentlichen Innovationsfelder der Biomedizinischen Technik sowohl aus technisch-wissenschaftlicher als auch aus medizinisch-klinischer Sicht auf und gibt einen Überblick über den aktuellen Stand der Hochtechnologiemedizin. Darüber hinaus werden Querschnittsaspekte erörtert, die bei der Technologieanwendung in der medizinischen Patientenversorgung von Bedeutung sind. Namhafte Expertinnen und Experten geben in 58 Beiträgen einen detaillierten Einblick in aktuelle Forschungsfragen und damit verbundene Herausforderungen. Zusammenfassend lassen sich folgende Entwicklungen erkennen:

1. Integrierte Intervention

Der operative Eingriff ist nach wie vor die Therapieform der Wahl bei einer Vielzahl von Erkrankungen. Bei neueren Operationsverfahren werden Patienteninformationen, Diagnostik und Assistenztechnologien in immer stärkerem Maße einbezogen und miteinander kombiniert. Bei dieser integrierten Intervention können Eingriffe z. B. mittels dreidimensionaler Patientenmodelle präzise geplant und begleitet werden. Intraoperative, bildgebende Diagnoseverfahren navigieren den Operateur durch den Eingriff, insbesondere bei anspruchsvollen anatomischen Verhältnissen. Die Verwendung (teil)autonomer Assistenzsysteme oder minimal-invasiver OP-Techniken erlaubt schonende und damit nebenwirkungsarme Eingriffe. Integrierte Intervention ist auch vorteilhaft bei Präzisionsbestrahlungstechniken in der therapeutischen Radiologie oder Präzisionseingriffen in der Laserchirurgie. Trotz aller Erfolge gibt es jedoch noch erheblichen Forschungs- und Entwicklungsbedarf. Vor allem die exakte intraoperative Differenzierung von pathologischem Gewebe stellt eine große Herausforderung dar. Auch die flexible und sichere Vernetzung unterschiedlichster Medizingeräte in OP und Intensivmedizin steht noch am Anfang. Ein wichtiges Ziel der integrierten Intervention ist die Schaffung eines interdisziplinären und vollständig vernetzten Interventionsraums im Sinne einer „Eingriffsumgebung“, die effektive und sichere operative Eingriffe unter Nutzung aller verfügbaren Technologien und Informationen erlaubt.

2. Integrierte Information

Nicht nur die Biomedizinische Technik sondern die gesamte medizinische Patientenversorgung durchlaufen gegenwärtig eine beispiellose Welle der Digitalisierung. Im Mittelpunkt stehen die Zusammenführung und intelligente Nutzung von Patientendaten. Doch auch medizintechnische Geräte sowie Prozess- oder Betriebsabläufe der medizinischen Versorgung werden vernetzt. Ein zentraler Ansatzpunkt dieser integrierten Informationen ist das medizinische Monitoring von Patienten. Es erlaubt sowohl die engmaschige Überwachung medizinischer Parameter innerhalb des Krankenhauses, z. B. auf der Intensivstation, als auch ein therapiebegleitendes (Tele-)Monitoring außerhalb, z. B. zu Hause. Durch verbesserte Biosignalverarbeitung, Softwarealgorithmen und Computer-Hardware nehmen die Komplexität und damit die Leistungsfähigkeit des medizinischen Monitorings stetig zu. Zudem werden immer mehr integrierte Informationen bereitgestellt, indem Daten weiterer diagnostischer und therapeutischer Verfahren in das Monitoring aufgenommen werden. Dies gilt etwa für patientennahe in-vitro Diagnostik (Point-of-Care-Testing, POCT) oder die diagnostische Bildgebung. Stetiger Forschungs- und Entwicklungsbedarf besteht zu allen Fragen der Leistungsfähigkeit und der technischen Umsetzung des medizinischen Monitorings. Eine weitere grundlegende Forschungsfragestellung betrifft die Nutzung der in qualitativ und quanti-

tativ immer größerem Umfang erzeugten Daten („Big Data“). Diese müssen in geeigneter Form, z. B. in Registern, aufbereitet und ausgewertet werden. Daran schließt sich die Erforschung umfassender Patientenmodelle an, mit deren Hilfe, Diagnosen und Therapieentscheidungen schneller und sicherer werden. Insgesamt werden sich sowohl klinische als auch ambulante Versorgungsabläufe ändern, indem Patienten in z. T. standortübergreifend vernetzte Monitoring- und Datenumgebungen eingebettet sind. Eine beherrschende Frage dabei bleibt die der Datensicherheit und damit verbunden der informationellen Selbstbestimmung der Patienten. Hier müssen Anspruch der Patienten, medizinischer Nutzen und technische Machbarkeit sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

3. Innovative Implantate

Passive Implantate werden für den Ersatz oder die Funktionswiederherstellung von Körperteilen verwendet, etwa für den Ersatz von Gelenken, Zähnen, Herzklappen und Augenlinsen oder der Stabilisierung von Blutgefäßen (Stent). Neben der stetigen Material- und Methodenforschung zur Verbesserung der Versorgung mit passiven Implantaten besteht großer Forschungsbedarf bei der Darstellung der Bioverträglichkeit. Hierzu werden u.a. biologische oder teil-biologische Implantate erforscht in Verbindung mit methodischen Fragestellungen zur Qualitätssicherung des biologischen Materials und dessen Lagerung bzw. Bereitstellung in Biobanken. Das ultimative Ziel der Bioimplantatforschung ist jedoch der regenerative Ersatz von Organen oder Geweben. Aktive Implantate verfügen über eine Energiequelle und können mit Hilfe geeigneter sensorischer oder aktiver Komponenten Körperfunktionen überwachen oder unterstützen. Die prominentesten Beispiele sind Herzschrittmacher bzw. Defibrillator, Herzunterstützungssysteme, Innenohrimplantate, Neuroimplantate zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen und implantierbare Medikamentenpumpen. Die Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten sind umfassend und zielen z. B. auf die weitere Verkleinerung, Bioverträglichkeit, Langzeitstabilität, Datenanbindung und Implantatvernetzung, Wirkstoffabgabe oder kathetergestützte Applikationsverfahren ab. Aufgrund des stetig steigenden Durchschnittsalters der Bevölkerung und der damit einhergehenden Zunahme chronischer und degenerativer Erkrankungen kommt der medizinischen Patientenversorgung mit innovativen Implantaten eine herausragende Rolle zu. Allerdings erfordern innovative Implantate immer auch eine möglichst minimal-invasive Methode der Implantation. Sie zählen daher aus technologischer und regulatorischer Sicht zu den anspruchsvollsten Medizinprodukten überhaupt. Es besteht daher ein erheblicher Forschungs- und Translationsbedarf, um das therapeutische Potenzial vollständig zu erschließen.

Die Biomedizinische Technik ist zwingend auf innovations- und kooperationsfreundliche Rahmenbedingungen angewiesen. Ausbildungsgänge und wissenschaftliche bzw. berufliche Anreizsysteme müssen im hoch interdisziplinären Umfeld ausreichend aufeinander abgestimmt werden. Forschung und Entwicklung, die mit einem hohen technischen Risiko einhergeht, benötigt qualitativ und quantitativ adäquate Förderung. Neue Medizintechnologien brauchen überdies realistische Zugangswege zu Markt, Erstattung und damit zum Patienten. Technologietranslation und Technologietransfer erweisen sich nur allzu oft als unüberwindbare Hürden. Das übergeordnete Ziel muss stets die Verbesserung der medizinischen Versorgung durch sichere und medizinisch sinnvolle Medizintechnik sein. Dazu bedarf es eines konstruktiven Dialogs aller beteiligten Kreise. Der vorliegende Expertenbericht gibt hier einen wichtigen fachlichen Impuls zur Fortsetzung dieses Dialogs.

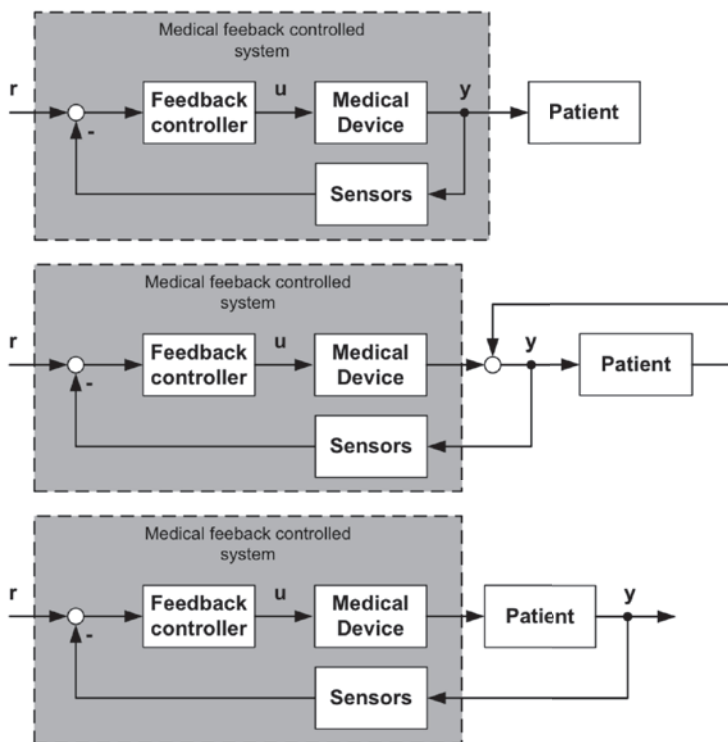
1 Automatisierung und Autonomisierung

Autonomisierung ist ein Begriff, den der Duden in den Kontext der Regelungstechnik einordnet. Er beschreibt ein Verfahren, „durch das eine gegenseitige Beeinflussung der Regelkreise beseitigt werden soll“. Anders ausgedrückt, soll für den einzelnen Regelkreis der äußere Störeinfluss auf ein Minimum reduziert werden, um sich einer Autonomie zu nähern. Die Autonomie hingegen wiederum steht unter anderem für Eigenständigkeit, Freiheit, Selbständigkeit, Unabhängigkeit. Je unabhängiger ein komplexes Gerät, eine komplexe Maschine arbeiten kann, je weniger vom Bediener eingegriffen werden muss, umso höher ist der Automatisierungsgrad. In der Medizin kann diese Eigenständigkeit entweder auf den Patienten, auf das medizinische bzw. pflegerische Personal oder auf das medizintechnische Gerät bezogen werden.

Für den Patienten zählen insbesondere Entwicklungen, die ermöglichen, dass Patienten sich z.B. eigenständiger bewegen oder länger in ihrem häuslichen Umfeld bleiben können. Ein Beispiel für ein autonomes Assistenzsystem ist der an der Universität Bremen entwickelte Rollstuhl „Rolland“, der zukünftig sprachgesteuert seine Nutzer von A nach B bringt. Für die Überwachung des Gesundheitszustandes wurde an der Universität Duisburg-Essen das autonome medizinische Assistenzrobotersystem „FARO-MIR“ realisiert. Dieses soll die vorhandene Lücke zwischen den Besuchen des Pflegepersonals schließen und den Patienten, seine Bewegungen, sein Wohlbefinden überwachen und gegebenenfalls zeitnahe Hilfe anfordern.

Nicht nur den Patienten können autonome Assistenzsysteme behilflich sein, auch das Pflegepersonal oder Ärzte erfahren Unterstützung. Während z.B. ein autonomer vom Fraunhofer IPA entwickelter Pflegewagen Pflegekräfte von schwerer körperlicher Belastung befreit, kann ein autonomer Roboter dem Chirurgen beim laserbasierten Knochenschneiden assistieren. Eine autonome Kameraführung vereinfacht die Arbeiten inmitten einer minimal-invasiven Chirurgie im Bauchbereich ebenso wie ein Assistenzsystem den Anästhesisten bei der Narkoseführung unterstützen könnte.

Werden die Assistenzsysteme kleiner und können in den Körper integriert werden, werden sie zu intelligenten Implantaten. Bekannteste Vertreter sind die Herzschrittmacher, die festfrequent stimulieren, oder sich an die Bedürfnisse des Trägers adaptieren können. Neben Stimulatoren für das Herz werden gegenwärtig auch sogenannte Neurostimulatoren zur automatischen schmerzlindernden Rückenmarksstimulation oder kortikal gesteuerte Assistenzsysteme zur adaptiven Steuerung einer Greifhand entwickelt. Die Exzellenzinitiative Medizintechnik hatte 2008 die Idee, Implantate, wie z.B. Cochleaimplantate, zu adaptiven, individualisierten Systemen weiterzuentwickeln. Neben



Klassifikation von Regelkreisen in der Medizintechnik

der miniaturisierten Baugröße müssen bei Implantaten zusätzlich Fragen der Biokompatibilität und der Biomaterialien beachtet werden. So kann die Integration der Implantate zu Reaktionen des adaptiven und unspezifischen Immunsystems führen, was bei der Implantatauslegung zu berücksichtigen ist.

Stand in den bisherigen Betrachtungen die Autonomie des Patienten als Individuum im Vordergrund und die Automatisierungs- und Regelungstechnik war als interne, sogenannte verborgene Wissenschaft eher Mittel zum Zweck, so sollen diese nun nachfolgend in den Fokus gerückt werden. Grundlage für eine sogenannte interne Autonomie ist die Rückführung einer Messgröße und ein Vergleich dieser mit einem Sollwert, in dessen Folge dann ein Regler eine Stellgröße derart ausgibt, dass sich Messgröße, auch als Regelgröße bezeichnet, und Sollwert annähern, und im Idealfall übereinstimmen. Je nachdem, wo die Messgrößen erhoben und der Regelkreis geschlossen wird, lassen sich diese Regelkreise, wie in Abbildung 1 [1] zu sehen, klassifizieren.

Wenn sowohl die Sensoren interne Messgrößen detektieren als auch der Regelkreis im Gerät ohne Einbeziehung des Patienten intern geschlossen wird, spricht man von sogenannten „geräteinternen Regelkreisen“. Sie kommen z.B. in Geräten zum Einsatz, in denen ein Gas in bestimmter Zusammensetzung zu mischen ist. Dem Patienten wird lediglich eine fertig konfigurierte Regelgröße „angeboten“, eine Rückkopplung vom Patienten auf diese Regelung existiert nicht. In solchen Regelkreisen könnten vergleichsweise einfache Regelungsalgorithmen zum Einsatz kommen. Wenn der Einfluss des Patienten auf die Regelungen nicht mehr zu vernachlässigen ist, werden so genannte „patientenorientierte Regelungen“ genutzt, wie z.B. in Atemtherapiegeräten, welche die Atmung des Patienten entsprechend als Wechselwirkung bzw. Störung des Regelkreises berücksichtigen. Schematisch ist dies in der Mitte der Abbildung 1 skizziert. Die größte Herausforderung ist es jedoch, wenn der Patient komplett in den Regelkreis integriert ist und eine physiologische Größe direkt als Regelgröße beeinflusst wird. Dies ist der Fall, wenn z.B. der Blutdruck, der Blutzuckerspiegel oder eine Muskelaktivität in der Rehabilitationstechnik direkt z.B. durch Medikamente oder elektrische Stimuli beeinflusst, d.h. geregelt, werden.

Intelligente Modellierungs-, Steuerungs- und Regelungskonzepte, wie sie z.B. modellbasierte, adaptive oder selbstlernende Systeme anwenden, können zu robusten, patientenadaptiven, individualisierten Produkten führen. Der gezielte Einsatz der Automatisierungstechnik als fachübergreifende Wissenschaft bietet die Möglichkeit den Grad der Automatisierung von Medizingeräten zu erhöhen, bis hin zur Entwicklung von teil- oder vollständig autonomen Assistenzsystemen oder Implantaten. Das Potential der Automatisierungstechnik, wie sie aus anderen Bereichen der Gesellschaft bekannt ist, gilt es ohne Angst aber mit der notwendigen Sicherheit als Chance für die Medizintechnik zu sehen. Sie kann Innovationen treiben, wenn man sie lässt und beherrscht, daran gilt es mit den Experten aus Technik und Medizin gemeinsam zu arbeiten.



Prof. Dr. Olaf Simanski

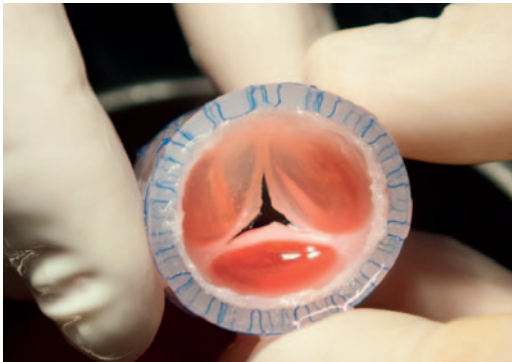
Hochschule Wismar

Fachgebiet Automatisierungstechnik, Computational Engineering and Automation Group – CEA

olaf.simanski@hs-wismar.de

2 Biologisierung als Fortschritts-trend in der Medizintechnik

Bereits in der BMBF-Studie Medizintechnik (2005) wurde die „Biologisierung“ (oder auch „Molekularisierung“) als einer von drei Fortschritts-trends identifiziert, die (neben der Digitalisierung und der Minia-turisierung) maßgeblich die zukünftige Medizintechnik prägen. Hier wird ein großes Zukunftspotenzial gesehen, da neueste biowissenschaftliche Erkenntnisse mit dem reichen Fundus an „klassischen“



*Tissue-engineerte Herzklappe
(AME, RWTH Aachen University)*

medizintechnischen Methoden und Lösungskonzepten verbunden werden. Die regenerative Medizin nutzt leben-de menschliche Zellen oder Gewebe unter Zuhilfenahme von Wirkstoffen und/oder synthetischen Konstrukten, um bestimmte Körperfunktionen wiederherzustellen und Krankheiten zu behandeln. Während Stammzellthera-pien mit medizintechnisch innovativen, minimal-invasiven Applikationsformen von Zellsuspensionen verbunden sein können, bieten insbesondere die Errungenschaften des Tissue Engineering ein enormes medizintechnisches Gestaltungspotenzial für eine neue Generation von Im-plantaten („Bioimplantate“). Diese sollen aufgrund ihrer zellulären Komponenten bzw. ihrer Biofunktionalisierung

eine verbesserte Interaktion mit ihrer Organumgebung und eine längere Lebensdauer aufweisen. Gleich-zeitig stellt dieses Forschungsfeld aber auch höchste Ansprüche an Interdisziplinarität, da biologisch-me-dizinische und ingenieurwissenschaftliche Denk- und Vorgehensweisen miteinander in Einklang gebracht werden müssen, um die technische Handhabung biologischer Dynamik zu meistern.

Für den Bereich der Bioimplantate wird in den nächsten Jahren ein erhebliches Marktwachstum er-wartet. Der Bedarf an lebenswichtigen Geweben und Organen für Transplantationen nach krankheits-bedingtem Funktionsausfall, nach einem Unfall oder aufgrund altersbedingter Degenerationen und nach angeborenen Fehlbildungen, steigt kontinuierlich. Ein wesentlicher Grund hierfür ist der demographische Wandel und die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung der westlichen Industrienationen. Rein technische Implantate zählen bereits heute zum unverzichtbaren Behandlungsstandard. Laut Bundes-verband Medizintechnologie e.V. werden in Deutschland etwa 100.000 Herzschrittmacher, 160.000 Kniegelenke, 200.000 Hüftgelenke sowie 600.000 Augenlinsen pro Jahr eingesetzt. Hinzu kommen etwa eine Million Zahnimplantate pro Jahr. Allerdings kommt es aufgrund von Funktionsverlusten, zum Beispiel durch Infektionen oder Lockerung, zu einer größeren Zahl von Operationen zum Austausch des Implan-tates. Untersuchungen des Institutes für Qualität und Patientensicherheit und vergleichbare Zahlen aus dem Bereich der kardiovaskulären Medizin zeigen bei einer höheren Langzeitfunktion der entsprechen-ten Implantate ein erhebliches Einsparpotenzial bei den Gesundheitskosten in der Größenordnung von bis zu einer Milliarde Euro pro Jahr. Hier können Bioimplantate zukünftig in zweierlei Hinsicht wirken: im Sinne einer verbesserten Funktionalität und Lebensqualität für die Patienten und im Sinne der Gesund-heitsökonomie, indem Folgeeingriffe reduziert und Kosten eingespart werden.

In einem von der DGBMT im VDE gemeinsam mit der Deutschen Akademie für Technikwissenschaften (acatech) veranstalteten Workshop wurden das translationale Potenzial der Bioimplantate diskutiert und Empfehlungen zur Überwindung der identifizierten Umsetzungshürden formuliert [1]. So wurde ein noch hoher Bedarf an Grundlagenforschung zu folgenden Themen gesehen:

- Interface Engineering: Interaktion zwischen biologischen und technischen Komponenten
- Reproduzierbarkeit und Standardisierung
- Herstellbedingungen und Automatisierung
- Sterilisierbarkeit und Lagerfähigkeit
- Standardisierte und zulassungsrelevante Tiermodelle
- Nicht-invasive, zerstörungsfreie Methoden zur Qualitätssicherung und in vivo-Diagnostik

Außerdem existieren strukturelle Probleme in der gegenwärtigen Wertschöpfungskette, welche die Umsetzung von Forschungs- und Entwicklungsergebnissen in innovative Therapieverfahren und Produkte erschweren. Aufgrund der biologischen Komponente unterliegen Bioimplantate nicht dem Medizinproduktegesetz. Eine Zulassung erfolgt unter der Kategorie „Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte“ nach Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)-Richtlinien in der Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts – PEI. Das PEI bietet nun auch die Möglichkeit einer Entwicklungs- und produktbezogenen Beratung an. Neben der finanziell aufwändigen europäischen ATMP-Zulassung gibt es die Möglichkeit einer nationalen Genehmigung, die allerdings auf Einzelbehandlungen unter bestimmten Randbedingungen beschränkt ist.

Eine generelle Innovationshürde stellen die hohen Kosten klinischer Studien dar. Hinzu kommt dass eine spätere Kostenerstattung zum Zeitpunkt der Zulassung eines Bioimplantates oft sehr unsicher sein kann. Das Thema Bioimplantate befasst nicht nur eine Zahl von Forschungsinstitutionen und deren Spin-offs, sondern die Kommerzialisierung liegt überwiegend in der Hand kleiner und mittlerer Unternehmen, denen es schwer fällt, die Kosten für klinische Zulassungsstudien und für klinische Nutzenbewertungsstudien in Rahmen der Beantragung einer Erstattungsregelung zu tragen. Zur Verbesserung der Translation sollte daher weiterhin eine konsequente Grundlagenforschung und eine wertschöpfungskettenorientierte Verbundförderung erfolgen und dabei konsequent auf die klinische Anwendbarkeit von Bioimplantaten hingearbeitet werden. Der klinische Bedarf an innovativen, biologisierten Implantaten ist groß und jegliche Erfolge in diesem Bereich tragen zu einer Verbesserung der Versorgung und der Lebensqualität der Patienten bei.



Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rode

Direktor, Institut für Angewandte Medizintechnik

Helmholtz-Institut für Biomedizinische Technik der RWTH Aachen

smiro@ame.rwth-aachen.de

3 Individualisierung in der Medizintechnik

Individualisierung in Diagnostik und Therapie ist ein wesentliches Kennzeichen der sogenannten personalisierten Medizin. Insgesamt lassen sich drei Grundkategorien in der Individualisierung mit wesentlicher Beteiligung der Medizintechnik unterscheiden.

Anatomische Dimension

Die Darstellung des individuellen Krankheitsprozesses in seiner räumlichen Lage und Ausdehnung gelingt durch die modernen Verfahren der Bildgebung, u.a. Computertomographie, Kernspintomographie und Ultraschall, mit hoher Präzision. Dabei lassen sich sowohl Knochen- als auch Weichteilstrukturen mit hoher Auflösung im Submillimeter-Bereich auch dreidimensional darstellen. Die Daten können in vielfältiger Weise für therapeutische Maßnahmen Verwendung finden, z. B. in der Computer- und Roboter-assistierten Chirurgie sowie zur Planung chirurgischer und radiotherapeutischer Maßnahmen. Sie dienen auch der Therapie- und Verlaufskontrolle. Durch funktionelle Bildgebung können physiologische Prozesse teilweise sichtbar gemacht werden. Dazu zählen die Positronenemissionstomographie für die Darstellung von Stoffwechselvorgängen, die Nah-Infrarotspektroskopie NIRS für die Darstellung von Durchblutungsveränderungen durch funktionelle Aktivierung und die Magnetenkephalographie für die Darstellung von neuronalen Prozessen. Die funktionelle Kernspintomographie erlaubt darüber hinaus die Darstellung der Aktivierung spezifischer Hirnareale.

Zahlreiche moderne Therapieverfahren zielen auf eine Individualisierung ab. Dazu zählen z. B. die gezielte Therapie von Tumoren durch Einsatz Computer- und Roboter assistierter Chirurgie sowie Radiochirurgie, die zielgenaue Reposition knöcherner Fragmente, der Einsatz größenadaptierter Gelenkprothesen, kardiovaskulärer Stents, Hörimplantate und Knochenersatzimplantate.

Physiologische Dimension

Die individuelle Charakterisierung von Körperfunktionen und ihrer Störungen im Rahmen der Pathophysiologie verlangt den Einsatz moderner Medizintechnik. Dazu zählt die Funktionsdiagnostik im weiteren Sinne. Neben der Elektrophysiologie gehören hierzu die Bereiche der funktionellen Bildgebung, optische und akustische Verfahren, Strömungsmessungen im Bereich der Atemwege und des Gefäßsystems sowie zahlreiche organspezifische Funktionsprüfungen. Die Online-Erfassung dieser Funktionen erlaubt eine fortlaufende Registrierung auch im normalen Lebensumfeld des Patienten und dient so neben diagnostischen Zwecken auch der Langzeitkontrolle. In der Therapie findet die physiologische Dimension ihren Niederschlag in der individuellen Programmierung von z. B. aktiven Implantaten wie Herzschrittmacher oder Cochlea-Implantat sowie im funktionsgerechten Design von lasttragenden Implantaten wie kardiovaskulären Stents oder orthopädischen Implantaten.

Molekulare Dimension

Das molekulare Verständnis von Krankheitsvorgängen wurde durch moderne Analysetechniken und biotechnologische Verfahren erheblich erweitert. Medizintechnische Entwicklungen erlauben die Untersuchung großer Probenvolumina sowie die individuelle Analyse des Genoms und des Proteoms (Microarray, Lab-Chip). Daraus können bereits heute bei einigen Krankheitsbildern individualspezifische Therapiekonzepte, z. B. im Bereich der Chemotherapie und Immuntherapie abgeleitet werden. Die molekulare Bildgebung erlaubt die Charakterisierung bestimmter Krankheitsprozesse durch den Einsatz molekularer Marker, die durch geeignete Verfahren, z. B. in der Nuklearmedizin oder in der Kernspintomografie, den Krankheitsprozess sichtbar machen.

Big Data und E-Health

Die optimierte Bewertung der durch moderne diagnostische Verfahren gewonnen großen Datenmengen für eine individualisierte und optimierte Therapie setzt den Einsatz moderner Datenverarbeitung voraus.

Daraus lassen sich patientenspezifische Krankheitsmodelle entwickeln, die auch Basis für eine gezielte individuelle Behandlung sind. Beispiele sind individualisierte Implantate oder gezielte funktionelle Therapieverfahren, wie z. B. tiefe Hirnstimulation oder Sinnesprothesen. Der Einsatz von E-Health ermöglicht es darüber hinaus, Patienten kontinuierlich hinsichtlich bestimmter Gesundheitsfunktionen zu überwachen und die Daten gezielt zu sammeln, zu analysieren und daraus weiterreichende Schlüsse für die Diagnostik und Therapie zu erzielen.

Zukünftige Entwicklungen und Forschungsbedarf

Zu erwarten ist zum einen eine Weiterentwicklung in den o.g. genannten Themenfeldern. Zum anderen werden durch Interaktion Innovationen ermöglicht. Basis der Individualisierung ist eine adäquate Diagnostik. Hier besteht erheblicher Forschungsbedarf für neue Methoden. Folgende Innovationen zeichnen sich ab:

- höhere Auflösung bei etablierten bildgebenden Verfahren
- multimodale Bildgebung
- neue, vor allem optische Verfahren, u. a. zur In-vivo-Histologie
- funktionelle und selektive Bildgebung zur Darstellung von Organsystemen und deren Funktion einschließlich des molekularen Imaging
- patientenspezifische Modelle als Basis für Targeted Therapies; die Funktionsdiagnostik wird sich wesentlich erweitern
- minimalinvasive Verfahren zur realitätsgerechten Funktionsprüfung
- Langzeitprüfungen
- multimodale Prüfmethode zur Erfassung von Interaktionen physiologischer Parameter
- anatomische Ebene: patientenspezifische Modellbildung als Basis für die Herstellung individueller Implantate, neue Fertigungsverfahren und neue Biomaterialien, additive Fertigung
- physiologische Ebene: Physiologie-gerechte Funktionswiederherstellung auf der Basis einer verbesserten Funktionsdiagnostik und daraus abgeleiteter funktioneller Modelle
- molekulare Ebene: Multifunktionalisierung der Oberfläche zur gezielten mehrphasigen Interaktion mit dem Empfängergerewebe mit dem Ziel der Bio-Integration
- theranostische und autoregulative Implantate zur Adaptation an den Funktionszustand
- Integration der diagnostischen und therapeutischen Elemente durch geeignete Methoden der Bioinformatik

Die Erstellung patientenspezifischer, iterativer Modelle nimmt dabei eine zentrale Rolle ein.

Die Weiterentwicklung von E-Health verlangt ebenso eine konsequente Digitalisierung im Gesundheitswesen. Zur Validierung sowie zum Nachweis von Effizienz und Effektivität von Innovationen müssen neue Methoden entwickelt werden, da etablierte Verfahren wie randomisierte klinische Studien nicht ohne weiteres angewandt werden können.



Prof. Prof. h. c. Dr. med. Thomas Lenarz
*Vorsitzender der DGBMT und
 Klinikdirektor der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
 Medizinische Hochschule Hannover
 lenarz.thomas@mh-hannover.de*

4 Miniaturisierung in der Medizin

Die Miniaturisierung chirurgischer Werkzeuge stellt schon seit der Antike eine Erfolgsgeschichte der Medizin dar, ohne die erfolgreiche chirurgische Eingriffe undenkbar gewesen wären. Im 20. Jahrhundert hat diese Entwicklung eine ungeahnte Beschleunigung erfahren, von den ersten implantierbaren Herzschrittmachern, den mikrotechnischen Werkzeugen der minimal-invasiven Chirurgie bis hin zu den aktuellen mikrosystemtechnischen Entwicklungen.

Der Entwicklungsstand der Mikrochirurgie führte in bestimmten chirurgischen Fächern dazu, dass 50 % der Operationen nicht mehr auf klassische Weise durchgeführt werden. Der Stand der Technik bei Mikro-Endoskopen ist so weit fortgeschritten, dass hochauflösende Kamerachips in die Spitze eines Mikroendoskopes eingebaut werden können, um damit 3D Inspektionen der Umgebung vornehmen zu können. Die Miniaturisierung geht so weit, dass Endoskope bis zu Durchmessern von 0,35 mm hergestellt werden können. Dadurch sind ganz neue Operationszugänge, wie z.B. Tränenkanäle oder neue Anwendungen wie lokale Medikamentendosierung für die Tumorthherapie denkbar.

Eine weitere Neuentwicklung in der Miniaturisierung stellt die autonome, miniaturisierte Video-Endoskopie dar. Hierbei wird ein Mikrosystem in eine Kapsel integriert, die geschluckt werden kann und damit eine visuelle Inspektion des Verdauungssystems, eine Motilitätskontrolle mit integrierten Temperatur-, Druck- und pH-Sensoren oder eine gezielte Medikamentenfreigabe ermöglicht.

Diese Miniaturisierungsstrategien öffnen nunmehr das Tor zu einer größeren aktuellen medizinischen Strategie, der so genannten Theranostik, welche in der personalisierten Medizin zu einer möglichst patientenspezifischen Therapie führen soll. Dies bedeutet eine unmittelbare Verbindung von personalisierten diagnostischen, wie therapeutischen Eingriffen. Die kontrollierte Medikamentenabgabe gehört ebenso dazu, wie die gezielte Elektrostimulation oder endoskopische Mikrochirurgie. Die Diagnostik wird durch miniaturisierte optische oder Biosensoren bewerkstelligt. Neben hochminiaturisierten endoskopischen Systemen, welche sowohl sensorische Inspektionen wie auch Interventionen (Biopsien, chirurgische Eingriffe) durchführen können, ist hier besonders die Mikropumpen-assistierte Medikamentenfreisetzung für Schmerz- oder Spastiktherapie zu nennen. Ein weiteres prominentes Beispiel stellt die miniaturisierte Insulinpumpe dar. Hier gibt es tragbare Systeme, die einen extrakorporalen Zugang aufweisen oder implantiert werden und gesteuert oder geregelt, Insulin abgeben können. Da die diabetische Erkrankung in den entwickelten Ländern zu einer Volksseuche geworden ist, welche große finanzielle Mittel bindet, hat die Blutzuckermessung mittels Biosensoren eine große Bedeutung. Augenblicklich sind miniaturisierte biosensorische Lab-on-Chip Systeme als Glukose-Einmalsensoren verfügbar, die enzymatisch und elektrochemisch den Glukosegehalt im Blut innerhalb von Sekunden messen können und damit eine sofortige Blutzuckerkontrolle ermöglichen. Ähnliche integrierte miniaturisierte Lab-on-Chip Systeme werden auch für Akutblutanalysatoren, sogenannte Point of Care (POC) Geräte, verwendet, die neben Glukose auch Elektrolyte, Blutgase und metabolische Parameter messen können. Um eine kontinuierliche Messung des Glukosegehaltes durchzuführen, müssen allerdings implantierbare Mikrosysteme realisiert werden. Hier gibt es direkt implantierbare, hochminiaturisierte Biosensoren oder Mikrodialysesysteme. Beide werden für den Homecare-Bereich eingesetzt, allerdings können sie nur für maximal zwei Wochen implantiert und nur retrospektiv als Datensammler verwendet werden. Implantierbare Insulinpumpen werden deswegen vornehmlich nur für die Abgabe einer konstanten Basalrate verwendet, während die sensorgeregelte Betriebsart sich noch in einem frühen Stadium befindet. Für die kontinuierliche Überwachung von biochemischen Parametern während Operationen sind neuerdings Mikrosysteme für die Messung von Glukose und Laktat verfügbar, die während der Operationszeit valide Daten liefern, welche zu einer sofortigen

Medikamentengabe am Patienten führen können und damit die Outcome-Rate der Operation deutlich erhöhen können.

Der Stand der Technik kennt neben Glukosesensoren noch miniaturisierte Sensoren für pH, Druck, Beschleunigung, Temperatur, Bioimpedanz, Dehnung und Ortslokalisierung, welche sowohl in smarten Textilien, als auch in implantierbare Systeme integriert werden können. Diese Sensoren liefern Daten, die entweder sofort eine therapeutische Aktion einleiten oder drahtlos an eine externe Empfangsstation gesendet werden können. Damit entstehen einerseits große Probleme mit der privaten Datensicherheit und andererseits mit der Biokompatibilität von theranostischen Implantaten.

Aktuell sind Herzschrittmacher, Cochleaimplantate, Tiefhirn-, und Rückenmarksstimulatoren auf dem Markt. Eines der ältesten theranostischen Implantate stellt der Herzschrittmacher dar. Dieses System misst die Aktivität und die Herzleistung des Patienten und regelt auf Grund dieser Daten die Herzfrequenz. Ein etabliertes System stellt auch das Cochleaimplantat dar, welches mittels Mikrophon, Datenverarbeitung und elektrischer Stimulation des Innenohres Sprachverständnis bei tauben Patienten ermöglicht. Beide Systeme sind an solchen biologischen Orten derart implantiert, dass keine gravierenden Probleme mit der Biokompatibilität auftreten. Bei der neuesten Entwicklung des Retinaimplantates wird ein Stimulationselektroden-Array an die Netzhaut des erblindeten Patienten gebracht und gibt auf Grund einer optischen Information, welche von einem CMOS Kamerachip kommt, Stimulationspulse an die intakten optischen Sehnerven ab. Die Biokompatibilität und die Passivierung des Systems gegenüber Körperflüssigkeiten erreicht hier aber noch nicht die Standzeit von Herzschrittmachern.

Eine Lösung des Problems der Biokompatibilität und Passivierung sieht man in der Nanotechnologie, welche eine Fortführung der Miniaturisierung bis in den Größenbereich von biologischen und chemischen Strukturen darstellt und damit auch die Funktion, z.B. die Biokompatibilität, des Systems bestimmt. Die Nanotechnologie bringt auch eine deutliche Erweiterung des theranostischen Einsatzgebietes. Die Entwicklung von Nanorobotern steckt zwar noch in den Kinderschuhen, aber die nanopartikelbasierte Nanomedizin erlebt einen Aufschwung. Durch gezielte Medikamentengabe mittels Nanokonjugaten oder Nanocontainern, wie z.B. Liposomen, oder durch Verwendung magnetischer Nanopartikel und Aufheizung in einem Magnetfeld wird versucht, personalisiert Tumorerkrankungen zu heilen. Abschließend kann gesagt werden, dass die Miniaturisierung tatsächlich eine Erfolgsgeschichte der Medizin darstellt, die in Zukunft durch das Vordringen in den Nanobereich noch weiter vorangetrieben werden wird.



Prof. Dr. Gerald A. Urban
Lehrstuhlinhaber für Sensoren
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Institut für Mikrosystemtechnik
Urban@imtek.de

5 Vernetzung: Informationstechnische Integration von Medizinprodukten

Die Informationstechnik (IT) ist im Gesundheitswesen sowohl aus medizinischer als auch ökonomischer Sicht ein wichtiger Erfolgsfaktor und damit im DRG-Zeitalter unerlässlich. Viele administrative und medizinische Arbeitsaufgaben lassen sich heute nur noch mit IT-Unterstützung bewältigen, und gleichzeitig können die Behandlungsqualität und -sicherheit deutlich verbessert werden. Ein weitgehend IT-basiertes Arbeiten erlaubt z.B. die Integration von Expertensystemen (AMTS – Arzneimitteltherapiesicherheit etc.), die Weiterverwendung der Daten für die Forschung (z.B. Big Data) und ist die Grundlage für eine sektorübergreifende, integrierte Versorgung.

Parallel hierzu nimmt die Bedeutung der Medizintechnik (MT) immer weiter zu. An vielen Stellen im Behandlungsverlauf, sowohl einrichtungsintern als auch -übergreifend (z.B. Home Care, Telemonitoring), sind Medizinprodukte (MP) heute unverzichtbar. Diese liefern Patientendaten, die für die klinische Dokumentation hochrelevant sind und entsprechend in die IT-Systeme integriert werden müssen. Eine manuelle Übernahme ist heute im Alltag aufgrund der Vielzahl der MP und der Menge ihrer Daten kaum mehr praktikabel. Die erforderliche informationstechnische Integration von MP mit IT-Systemen stellt die Krankenhausbetreiber vor neue Herausforderungen, welche im Folgenden skizziert werden sollen.

Bei der Integration von IT und MP können zwei wesentliche Problembereiche unterschieden werden: die Netzwerkintegration der MP und die Systemintegration von IT und MP. Beim Einbringen von MP in ein klinisches Netzwerk und eine bestehende IT Landschaft steigt das Gefährdungspotenzial durch Schadsoftware. Heutige MP erfüllen die Netzwerksicherheitsstandards für IT Komponenten oft nicht, sind entsprechend unzureichend geschützt und erweisen sich folglich als Problemquellen, die das gesamte Netzwerk eines Krankenhauses gefährden können. Ursächlich ist hierfür meist, dass aufgrund der Zulassungsbestimmungen von MP entweder gar keine Virenschutz-Software installiert ist, oder diese nicht kontinuierlich aktualisiert werden kann, was in gleicher Form für Betriebssystem-Updates gilt. Zwar gibt es bei MP relativ unanfällige oder speziell „gehärtete“ Betriebssysteme, aber MP mit Standardbetriebssystemen (z.B. Windows) bilden erhebliche Risikopunkte. U. a. aufgrund dieser Sicherheitsaspekte fordern viele Hersteller, den Betrieb ihrer MP und IT Komponenten in separaten Netzwerken, was heute meist über virtuelle Netztrennungen erreicht wird (VLAN). Sogenannte Gateways (GW) regeln dann die Kommunikation zwischen dem allgemeinen Klinik-Netzwerk und dem MP-Netzwerk und bilden dann den sicherheitskritischen Punkt. GW lassen sich oft besser absichern, vor allem wenn sie keine MP mehr sind. Keine Lösung gibt es heute für MP, die aufgrund ihrer Kommunikationsanforderungen im allgemeinen Klinik-Netzwerk angesiedelt sein müssen, ein Windows-OS haben und keinen adäquaten Malware-Schutz erlauben. Die in diesem Zusammenhang oft diskutierte ISO 80001 ist zwar hilfreich bei der Ermittlung der Risiken, bietet aber keine Lösungsansätze.

Die Systemintegration von Daten aus MP in IT-Systeme erfordert Interoperabilität (IO) über Schnittstellen. Idealerweise wird dabei ein geschlossener Kreislauf (closed loop) etabliert, um den Patientenbezug zu gewährleisten. Closed loop bedeutet, dass zunächst über eine Schnittstelle Patienten- oder Auftragskennungen an das MP übertragen werden (inbound) und dieses dann über eine weitere Schnittstelle seine Daten unter den entsprechenden Kennungen an das Empfänger-IT-System oder einen Kommunikationsserver sendet (outbound). Anhand der Kennungen erfolgt die eindeutige Zuordnung der Daten des MPs zu einem Patienten im IT-System. Die Inbound-Schnittstellen lassen sich über das Einlesen z. B. eines BarCodes vereinfachen, ohne die Eindeutigkeit zu beeinträchtigen. Speziell im Intensivbereich erfolgt gelegentlich die Identifikation des Datenstroms über enthaltene Kennungen der Bettplätze oder bestimmter

Konverter. Beide Vorgehensweisen sind jedoch fehleranfällig. Eine manuelle Eingabe von Patienten- oder Auftragsdaten am MP als einziger Identifikator für die Datenrückübermittlung sollte in jedem Fall vermieden werden.

Generell sollten alle Schnittstellen mit internationalen Interoperabilitäts-Standards (IOS) umgesetzt werden (z.B. HL7, DICOM, IHE, s.u.). Bei bildgebenden Systemen hat sich DICOM etabliert. Dies ist jedoch die Ausnahme. Bei kaum einer anderen MP-Gruppe verfügen die Geräte selbst über standardisierte Schnittstellen. Meist kommunizieren sie proprietär mit einem herstellerspezifischen GW, welches dann nach außen den standardisierten Austausch (meist HL7) übernimmt. Damit lassen sich in der Regel Grundfunktionen abbilden. Komplexere Integrationen erfordern jedoch teilproprietäre Umsetzungen in Form herstellerspezifischer Integrationskonzepte. Diese sind, aufgrund der erforderlichen Kompetenzen und Ressourcen, oft nur für größere Krankenhäuser rentabel und es entstehen interne Monopole, da derartige proprietäre Insellösungen oft für eine Geräte-Gruppe (z.B. Monitoring, Infusionstechnik) nur einmal umgesetzt werden können. Außerdem entstehen Landschaften mit diversen, herstellerspezifischen GWs, wodurch Kosten und Aufwände erheblich zunehmen.

Für eine nahtlose Integration von IT und MT müssen die Schnittstellen- und Sicherheitsprobleme adressiert werden. Wünschenswert wäre, dass alle MP den gleichen IOS einsetzen. Im medizinischen Bereich existieren diverse IOS, die aber oft nur Teilbereiche abdecken, was ein Grund für die mangelnde Akzeptanz sein mag. Am vielversprechendsten erscheint die IHE Initiative (Integrating the Healthcare Enterprise). Statt neue Standards zu definieren, wählen Anwender und Hersteller gemeinsam für konkrete medizinische Anwendungsfälle die jeweils am besten geeigneten Standards aus und entwickeln Leitfäden, so genannte Profile. Dadurch lassen sich für alle medizinischen Bereiche und MP-Gruppen bestmögliche Lösungen finden. Bei durchgängiger Verwendung von IHE für patientenrelevante Daten wäre ein einziges, herstellerübergreifendes GW ausreichend, für welches die Sicherheitsproblematik gelöst werden könnte. Dies ist wohl auch die einzige Alternative, da die Sicherung sämtlicher MP in einem Netzwerk, weder zulassungstechnisch noch vom Aufwand her realistisch ist. Nebeneffekte wären: vereinfachter Betrieb, reduzierte Beschaffungskosten, keine Monopole und vor allem Verbesserung der Patientenversorgung, was ja letztendlich im Zentrum aller Bemühungen stehen sollte.



Prof. Dr. Björn Bergh

Direktor

Universitätsklinikum Heidelberg

Zentrum für Informations- und Medizintechnik

bjoern.bergh@med.uni-heidelberg.de

6 Medizinische Bildgebung

Die bildgebenden Systeme spielen in der Medizintechnik eine herausragende Rolle: Sie tragen oft dazu bei, dass schnell und zuverlässig die richtige Diagnose gestellt werden kann. Mit ihrer Hilfe können Krankheiten in einem sehr frühen Stadium erkannt werden. Und oft wird die Therapie mit Hilfe von Bildern optimiert und begleitet. Dieser offensichtliche Nutzen für den Patienten führt dazu, dass die bildgebenden Systeme einen wesentlichen Teil des Medizintechnikmarktes repräsentieren. Hier sind die Umsätze besonders groß, besonders viele Menschen finden hier einen Arbeitsplatz – insbesondere in Deutschland, da einige der weltweit wichtigsten Unternehmen hier FuE-Zentren und Produktionsstätten haben. Ein nicht unerheblicher Teil vom Exportüberschuss Deutschlands wird durch bildgebende Systeme erwirtschaftet. Die bildgebenden Systeme der Medizin können auf eine lange Geschichte verweisen (Entdeckung der Röntgenstrahlen 1895). Gleichzeitig handelt es sich um ein Fachgebiet mit sehr hoher Dynamik und Innovationsrate.

Zur medizinische Bildgebung gehört ein breites Spektrum recht unterschiedlicher Methoden. Einige davon werden in großem Umfang in der Klinik eingesetzt, andere sind nur für einige wenige Anwendungen die „Methode der ersten Wahl“, wiederum andere werden heute erforscht und sind noch nicht in der klinische Nutzung angekommen.

Projektionsröntgen	Tomosynthese
Computertomographie	Phasenkontrast-Röntgen
Szintigraphie	Impedanztomographie
Single Photon Emission Computed Tomography SPECT	Abbildung bioelektrischer Ströme
Positronen Emissions Tomographie PET	Magnetic Particle Imaging MPI
Magnetresonanztomographie MRT	Mikrowellen und Terahertz-Bildgebung
Ultraschallbildgebung US	Thermographie
Endoskopie	Diffuse optische Bildgebung
Optische Kohärenztomographie OCT	akustooptische & optoakustische Bildgebung
Operationsmikroskopie	

Wichtige Qualitätskriterien für bildgebende Systeme sind die räumliche Auflösung, die zeitliche Auflösung, das Signal-Rausch-Verhältnis und der Kontrast, der für eine bestimmte medizinische Fragestellung erreicht werden kann. Auch das Risiko, dem Patienten möglicherweise einen Schaden zuzufügen, muss natürlich minimiert werden. In allen diesen Punkten werden die Grenzen des Möglichen durch intensive Forschung immer wieder erweitert. Besonders wichtig sind Innovationen, bei denen nicht einfach nur eine der oben genannten Größen auf Kosten einer anderen verbessert wird.

Eine andere Dimension der Innovation sind ganz neue Optionen, die mit Bildgebung möglich werden:

morphologische Bildgebung	Erkennung und Abrenzung von Organen und Läsionen
funktionelle Bildgebung	physiologische Prozesse wie z.B. Durchblutung zeigen
metabolische Bildgebung	Aspekte des Stoffwechsels im Körper darstellen
molekulare Bildgebung	Biomarker abbilden, Biomoleküle und biologische Prozesse in den Zellen sichtbar machen
quantitative Bildgebung	physikalische oder biochemische Größen quantitativ bestimmen
interventionelle Bildgebung	Bildgebung im Operationssaal oder im Katheterlabor

Mit der funktionellen Bildgebung wird es immer besser gelingen, eine Funktionsstörung sehr genau abzubilden, um eine präzise Diagnostik zu ermöglichen und den eigentlichen Grund einer Erkrankung aufzuklären. Metabolische Bildgebung, also die Abbildung von Stoffwechsel-Prozessen, ist seit langem

die Domäne der nuklearmedizinischen Methoden SPECT und PET. Neue Tracer und innovative Verfahren werden die Möglichkeiten weiter erweitern. Die biomolekulare Bildgebung lässt erwarten, dass krankhafte Vorgänge schon detektiert werden, lange bevor Gewebeveränderungen sichtbar werden. Biomarker werden heute noch überwiegend systemisch bestimmt. Die räumliche Verteilung im Körper zu erkennen, also z. B. die Anreicherung dieser Biomarker in einem Organ oder einer Läsion, lässt zusätzliche diagnostisch und therapeutisch wertvolle Informationen erwarten. Die Bilder werden in Zukunft – wo immer möglich – „quantitativ“. Das bedeutet: die Grauwerte lassen sich umrechnen in physikalische oder chemische Größen, die für den Arzt von Bedeutung sind – und eventuell sogar unmittelbar in Leitlinien eingehen und somit zur Entscheidung zwischen alternativen Behandlungspfaden beitragen. Die interventionelle Bildgebung wird den Arzt in der Chirurgie und bei minimal-invasiven Eingriffen noch besser unterstützen. Das betrifft sowohl die Navigation (wo bin ich und wo will ich hin) als auch die schnelle und präzise Gewebecharakterisierung während eines Eingriffs (histologische Schnitte mit bildgebenden Verfahren).

Dies alles sind wichtige Schritte um Erkrankungen deutlich früher als heute zu erkennen, präziser zu charakterisieren und näher an den eigentlichen Grund der Erkrankung zu gelangen, um sie besser zu behandeln („first time right“). Es sind auch wichtige Schritte in Richtung auf die personalisierte Medizin, bei der jeder Patient eine für ihn optimale Therapie bekommt.

Viele dieser Innovationen werden von den Unternehmen der Medizintechnik eigenständig und ohne öffentliche Mittel vorangetrieben. Es gibt aber auch viele interessante Ideen, aus denen bedeutende Innovationen der medizinischen Bildgebung werden könnten, bei denen das Erfolgsrisiko aber für einen Alleingang der Industrie noch zu groß ist. Der Nutzen eines neuen bildgebenden Verfahrens für die Medizin kann meistens erst ermittelt werden, wenn die ersten hochwertigen Bilder vorhanden sind, und das erfordert langwierige und kostspielige Vorleistungen. Hier sollte Forschungsförderung ansetzen – teils in Form von DFG-Projekten in den öffentlichen Forschungseinrichtungen oder in Form von BMBF-Projekten in Kooperation mit industriellen Partnern. Gute Beispiele sind die Förderung des Phasenkontrast-Röntgen und des Magnetic Particle Imaging.

Es ist für die Patienten und für die Industrie wichtig, dass wir auch in Zukunft im Bereich der medizinischen Bildgebung eine Führungsrolle in der Welt übernehmen.



Prof. Dr. Thorsten M. Buzug
Institut für Medizintechnik
Universität zu Lübeck
Buzug@imt.uni-luebeck.de



Prof. Dr. Olaf Dössel
Institut für Biomedizinische Technik
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Olaf.Doessel@kit.edu

7 Bildverarbeitung und Bildanalyse

Die Digitalisierung bzw. Digitalisierbarkeit medizinischer Bilddaten (Einzelbilder, Volumenbilddaten, Videosequenzen) fast aller klinisch genutzten Bildmodalitäten (Röntgen, CT, MRT, US, Endoskopie, Mikroskopie usw.) hat seit vielen Jahren eine zunehmend interaktive aber auch automatische Verarbeitung und Analyse solcher Daten ermöglicht. Der Begriff „Bildverarbeitung“ beschreibt die Aufbereitung von Bild(roh)daten mit teilweise sehr komplexen und aufwändigen mathematischen Verfahren mit dem Zweck einer verbesserten Darstellung, Visualisierung und Interpretation durch den Arzt, ohne dass die eigentlichen Bildinhalte vom Computer-System a-priori bekannt sind und berücksichtigt werden müssen. Dagegen bezeichnet die „Bildanalyse“ eine Menge von Ansätzen, mit denen die in den Bilddaten vorhandenen und sichtbaren (anatomischen oder pathologischen) Informationen mit geeigneten Verfahren halb- oder vollautomatisch analysiert, d.h. gefunden, segmentiert, charakterisiert, und klassifiziert werden, um aus den so extrahierten Metadaten eine diagnostische oder interventionelle Handlungsempfehlung für den Arzt abzuleiten. Die Grenze zwischen diesen beiden Bereichen ist fließend und jeweils abhängig von der klinischen Fragestellung. In allen Fällen bleibt jegliche klinische Entscheidung immer dem klinischen Experten überlassen.

Zum Bereich der Bildverarbeitung gehören Verfahren, die i.d.R. ohne weiteres Vorwissen über die Bildinhalte verwendet werden können, und damit viele unterschiedliche Anwendungsmöglichkeiten bieten. Dazu zählen Algorithmen zur Bildverbesserung durch Grauwerttransformation und Filter, Ansätze zur Kalibrierung der Bildaufnahme-Systeme sowie zur Registrierung verschiedener Bilddatensätze zueinander. Der Bereich der Bildanalyse beinhaltet Algorithmen zur Segmentierung, Merkmalsextraktion, und zur Klassifikation. Diese Verfahren gehen inhärent auf die in den Bilddaten dargestellten pathologischen und anatomischen Inhalte ein und werden anwendungsspezifisch eingesetzt. Einige Verfahren werden im Folgenden grob skizziert.

Bildverarbeitungsansätze wie Punkt-Operationen transformieren Helligkeits- und Farbwerte eines Bildes. Beispiele sind Veränderung von Kontrast oder Helligkeit, Schwellwertbildung, Korrektur des Gammawertes, Darstellung eines Bildes in Falschfarben, oder Farbraumtransformationen. Während Punktoperationen Pixelwertmodifikationen unabhängig von Bildposition und umgebenden Nachbarbildpunkten durchführen, beziehen lineare und nicht-lineare Filter diese lokalen Nachbarschaften explizit mit ein. Lineare Filter werden als Faltung zwischen einem Bildausschnitt und einem Filterkern gleicher Größe realisiert und erzeugen einen Wert im Zielbild. Form und Inhalt des Kerns bestimmen die Wirkung der Filterung. Geeignete Kerne erzeugen geglättete und rauschreduzierte Bilder mit reduzierter Kantenschärfe bzw. heben Kanten und Kontraste hervor. Nichtlineare Filter realisieren eine Kanten-erhaltende Bildglättung. Morphologische Filter bilden eine Sonderform nichtlinearer Filter und verändern gezielt die Form von im Bild sichtbaren Strukturen. Typische Operationen sind Strukturverkleinerung oder -vergrößerung, Entfernung von Störstellen, und Ausdünnen dicker Strukturen. Die **Registrierung** dient der Überlagerung und dem Vergleich zweier Bilddatensätze mit gleichen anatomischen Inhalten für deren simultane Auswertung oder Darstellung. Die für die Registrierung genutzten Verfahren sind mannigfaltig und beinhalten aktuell das gesamte verfügbare Spektrum mathematischer Optimierungsansätze, um einen Datensatz dem andern anzugleichen. Dabei werden sowohl Verfahren genutzt, die im Wertebereich der Bilddaten arbeiten, als auch geometrische Ansätze, um einen Datensatz entsprechend zu deformieren. Werden z.B. CT Datensätze eines Patienten vor und nach einem Eingriff miteinander ins Verhältnis gesetzt, wird dies als monomodale Registrierung bezeichnet. Werden Datensätze aus verschiedenen Modalitäten (z.B. CT und MRT) für Diagnose und Therapieplanung benötigt, spricht man von multimodaler Registrierung. **Segmentierung** beschreibt die Aufteilung der Bilddaten in semantische sinnvolle Regionen bzw. Teilvolumina und bildet damit den Anfang der Bildanalyse. Solche Regionen beschreiben anatomische

Strukturen sowie darin enthaltene pathologische Gegebenheiten. Ziel der Segmentierung ist die Computer-unterstützte Erkennung und Abgrenzung der pathologischen Bereiche, sowie der sie umgebenden (Risikostrukturen), um diese für Diagnostik, Therapieplanung oder Verlaufkontrolle zu nutzen. Die für die Segmentierung genutzten Ansätze können grob in punkt-, regionen-, kanten-, und modellbasierte sowie hybride Verfahren unterteilt werden. Zudem wird zusätzlich zwischen manuellen, interaktiven und automatischen Methoden unterschieden. Die Wahl eines Segmentierungsverfahrens richtet sich dabei nach der jeweiligen klinischen Anwendung und den damit verbundenen Bilddaten. Mittels Verfahren der **Merkmalsextraktion** werden die im Segmentierungsschritt extrahierten Regionen oder Volumina durch geeignete Merkmale charakterisiert. Diese Merkmale können geometrische Eigenschaften, Statistiken der Helligkeitsverteilung, Farbeigenschaften oder Texturierung der Region beschreiben. Die Auswahl, Kombination und Parametrisierung der Merkmale ist allerdings immer anwendungsspezifisch und muss für jede Aufgabenstellung neu ermittelt werden. Dies geschieht i.d.R. auch immer in enger Zusammenarbeit mit einem geeigneten **Klassifikator**, mit dessen Hilfe die Merkmale einer Region einer diagnostischen Klasse (z.B. benigne, maligne) oder anatomischen Struktur (Rippe, Herz, Lunge usw.) zugeordnet werden. Typische Klassifikatoren sind z.B. sog. Support Vektor Machines, künstliche Neuronale Netze oder Nächste Nachbar-Ansätze.

Anwendungen, die Methoden aus dem Bereich der **Bildverarbeitung** nutzen und in denen die Ergebnisse adäquat graphisch aufbereitet und dargestellt werden, sind heute vielfältig etabliert. Solche „visuellen“ Anwendungen werden von Experten leicht akzeptiert, da die Ergebnisse visuell erfasst und nachvollzogen werden können. Hingegen sind Aufgabenstellungen, die dem Bereich der **Bildanalyse** zuzuordnen sind, seit vielen Jahren Gegenstand von Forschungsprogrammen, sind aber kaum in der Routine etabliert bzw. sind in ihrer Einsatzfähigkeit noch limitiert. Dies sind etwa Verfahren der Computer-Assistierten Detektion (CADe, z.B. für die Detektion auffälliger Bereiche in Mammographien, maligne Zellen in mikroskopischen Bildern, Polypen in koloskopischen Aufnahmen) oder die Computer-Assistierten Diagnose (CADx), d.h. die automatische Klassifikation von auffälligen Geweben, Strukturen oder Organen. Ursachen für diese Limitierungen liegen u.a. in der Beschränkung solcher Verfahren auf standardisiert-aufgenommene Bilddaten, bzw. deren Anwendbarkeit bei bekannten Ausprägungen pathologischer Ereignisse.

Zur Überwindung der o.g. Einschränkungen sind mehrere Ansätze zielführend. So besteht ein hoher Bedarf bei der Sammlung öffentlich verfügbarer und annotierter Referenzbilddatensätze, anhand derer Bildanalyseverfahren trainiert und validiert werden können. Diese Fallsammlungen müssen groß genug sein, um alle möglichen Ausprägungen von Pathologien und Organveränderungen zu beinhalten. Zudem müssen diese geeignet viele Bilddaten unterschiedlicher Hersteller von Bilderfassungsgeräten beinhalten, um eine Übertragbarkeit der Verfahren zu gewährleisten. Auf der methodischen Seite ist die Erforschung und Validierung neuer Bildanalyseansätze notwendig, die robust mit Bildvariationen jeglicher Art umgehen können, und nicht aufwändig nachtrainiert oder neu implementiert werden müssen.



PD Dr.-Ing. Thomas Wittenberg

*Leitender Wissenschaftler und Gruppenleiter „Biomedizinische Forschung“
Fraunhofer Institut für Integrierte Schaltungen IIS, Erlangen
thomas.wittenberg@iis.fraunhofer.de*

8 Neue Dimensionen der Bildgebung

Bildgebende Verfahren haben einen hohen Stellenwert für die Erkennung, Einschätzung und Behandlung von Erkrankungen und sind unerlässlich in der biomedizinischen Forschung. Die Vergabe von mehr als 5 Nobelpreisen zu dem Thema, der letzte im Jahr 2014 für die Entwicklung der STED Mikroskopie an Stefan Hell, Eric Betzig und William E. Moerner, unterstreicht deren Bedeutung. Auch ist Bildgebung längst nicht mehr auf Röntgenverfahren beschränkt. Moderne Bildgebung ist multiskalig und erlaubt Einblicke in das Innere einer Zelle sowie die Untersuchung des gesamten menschlichen Körpers. Auch wird die anatomische Darstellung zunehmend durch Verfahren ergänzt, die funktionelle Gewebeeigenschaften wie Zellularität, Durchblutung und metabolische Veränderungen oder gar molekulare Regulationen erfassen.

Unverändert sind konventionelle Röntgenbildgebung, Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT), Ultraschall, Szintigraphie, Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) die klinisch am häufigsten verwendeten Verfahren. Da sich diese Verfahren in ihrem räumlichen Auflösungsvermögen, der Eindringtiefe, der Sensitivität für Kontrastmittel und in der Quantifizierbarkeit der Bildinformation unterscheiden, ist zunehmend ein kombinierter Einsatz zu beobachten. Dies gilt insbesondere für nuklearmedizinische Modalitäten, die inzwischen fast ausschließlich als Hybridgeräte in Kombination mit CT oder MRT verwendet werden. Auch gibt es erste kommerzielle Produkte im Bereich der bildgestützten Therapiekontrolle, bei denen therapeutischer Ultraschall (HIFU) innerhalb der MRT verwendet wird, um Pathologien zu lokalisieren und die Temperatur während der Ablation zu messen. Verstärkt halten auch optische Verfahren Einzug in die Klinik, einschließlich der photoakustischen Bildgebung. Diese werden vorwiegend für die oberflächliche, endoskopische, laparoskopische und intraoperative Diagnostik eingesetzt. Leider gibt es außer dem Farbstoff „Indocyanine Green (ICG)“ für diese bisher keine klinisch zugelassenen Kontrastmittel obwohl intensiv an neuen Target-spezifischen Biomaterialien geforscht wird (z.B. Gold-Nanopartikel, Carbon-Nanotubes, Porphyrin-Derivate). Viele präklinisch evaluierte, funktionelle, metabolische und molekulare Diagnosestrategien nutzen neuartige Diagnostika. Abgesehen von PET, für die sich bereits eine Vielzahl neuer Radiotracer in klinischer Erprobung befindet, steht die klinische Translation erst am Anfang. Als Beispiele für klinische Studien sind die MRT mit hyperpolarisiertem Pyruvat [1], die CEST-MRT mit Glucose [2], die Angiogenese-spezifische Ultraschallbildgebung [3] und die intraoperative optische Folate-Rezeptorbidgebung [4] zu nennen. Auch eine erste klinische Studie mit gegen Integrinen gerichteten Nanopartikeln für die kombinierte PET und optische Bildgebung wurde vor kurzer Zeit veröffentlicht [5].

Es stellt sich die Frage, warum nicht mehr funktionelle und molekulare Bildgebungsmethoden klinisch evaluiert und etabliert wurden und warum die meisten pharmazeutischen Unternehmen bei der Investition in neue Diagnostika zurückhaltend sind. Die Gründe sind vielfältig: 1. Ein neues Diagnoseverfahren wird nur Einsatz finden, wenn es die Therapie des Patienten beeinflusst. Diese notwendige Verknüpfung wurde in den letzten Jahren nicht ausreichend berücksichtigt. 2. Wenn ein neues Diagnoseverfahren als Ersatz eines bestehenden Verfahrens konzipiert ist, muss es entweder deutlich besser, kostengünstiger oder nebenwirkungsärmer sein. „Besser“ bedeutet jedoch nicht, dass es nur schönere Bilder bereitstellt, sondern dass der Therapieentscheid verbessert wird. 3. Je spezifischer ein Diagnostikum für eine bestimmte Erkrankung oder Patientengruppe wird, desto kleiner wird der Absatzmarkt und damit der zu erwartende Umsatz. 4. Das Potential neuer Verfahren und Diagnostika wird in wissenschaftlichen Publikationen oft nicht realistisch dargestellt. Beispielweise ist die in vitro erzielte Sensitivität und Quantifizierbarkeit einiger Verfahren auf die in vivo Situation kaum übertragbar. Noch gravierender ist die Fehleinschätzung vieler neuartiger molekularer Diagnostika, vorzugsweise aus dem Bereich der Nano-

medizin, die oft eine viel zu starke unspezifische Anreicherung aufweisen, in keiner Weise die pharmakokinetischen Randbedingungen erfüllen oder sogar toxikologische Bedenken aufwerfen [6].

Neben diesen Limitationen ist auch die Abstimmung der Entwicklung von Geräten und Diagnostika schwierig. So dauert es deutlich länger ein neues Pharmazeutikum zu entwickeln und auf den Markt zu bringen als ein neuartiges Bildgebungsgerät. Dadurch kam es vor, dass zwar Bildgebungsgeräte verfügbar waren, nicht jedoch die hierfür notwendigen Kontrastmittel. Aufgrund der fehlenden Nutzbarkeit der Bildgebungsgeräte wurde deren weitere Entwicklung und Testung daraufhin eingestellt. Ein weiteres Einsatzgebiet für bildgebende Verfahren ist die Personalisierung von Therapien [7], [8]. Dies ist wichtig, da molekulare Erkenntnisse über Erkrankungen zu immer spezifischeren Therapien führen (z.B. Nanotherapeutika, Antikörper, biologisierte Implantate, zelluläre (Immun-)Therapien etc.), diese jedoch nur bei einem Teil der Patienten optimal wirken. Es gilt demnach, Patienten adequat zu selektieren, einen frühen Entscheid über das Ansprechen von Therapien zu treffen und Resistenzen zu erkennen. Wenngleich immer mehr solcher Studien publiziert werden, ist die Verknüpfung der Erforschung von Therapiekonzepten und Bildgebungsbiomarkern noch nicht ausreichend. In diesem Zusammenhang sollten auch serologische Analysen und Bildgebungsbiomarker in der Zusammenschau betrachtet und komplementär eingesetzt werden.

Um Bildgebungsverfahren für die o.g. Zwecke einzusetzen, sollte die auf den Bildern enthaltene Information optimal genutzt und verstanden werden. Allerdings werden über Segmentierung und dreidimensionale Darstellung hinausgehende Bildanalyseverfahren bisher nur in spezialisierten Zentren eingesetzt. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass durch intelligente Merkmalsextraktion, Mustererkennungsverfahren und systembiologische Betrachtung der Bildinformation in Zusammenschau mit histologischer Pathologie, OMICS-Daten und entsprechender Modellierung eine weit detailliertere und pathomechanistische Diagnostik gelingen kann.

Aus diesen Herausforderungen ergeben sich eine Reihe von Bedarfen. Die Kosten der Verfahren müssen gesenkt und die Anwendbarkeit verbessert werden, z.B. durch Mikrofluidikanlagen für die PET-Tracerentwicklung. Am wichtigsten ist es jedoch, den klinischen Nutzen kritischer zu diskutieren und in einem interdisziplinären Team ständig zu hinterfragen und zu optimieren. Die Entwicklung von Bildgebungsgeräten, Diagnostika und Therapeutika sollte hierbei eng verknüpft sein. Auch sollten Bildgebungsbiomarker in Zusammenschau mit serologischer Analytik, OMICS, fortschrittlicher Bildanalyse und systembiologischen Betrachtungen erhoben werden. Hieraus ergeben sich dann auch Indikationen für die Entwicklung neuer Companion Diagnostika und Theranostika. Auch interventionelle optische, photoakustische sowie Ultraschallverfahren sind in diesem Zusammenhang zu nennen. Für alle genannten Aspekte einer translational ausgerichteten Forschung ist zudem die enge Interaktion zwischen Akademia und Industrie unabdingbar.



Prof. Dr. Fabian Kiessling

Direktor

RWTH Aachen

Institut für Experimentelle Molekulare Bildgebung

fkiessling@ukaachen.de

9 Bildgeführte Intervention

Strukturelle Herzerkrankungen umfassen sowohl angeborene als auch erworbene Herzfehler. Diese betreffen vor allem Erkrankungen der Herzklappen, des intraatrialen und intraventrikulären Septums und der AV-Ebene. Zum Spektrum dieser Erkrankungen gehören neben angeborenen Vitien vor allem valvuläre Herzerkrankungen wie die Aortenklappenstenose und die Mitralsuffizienz. Bei Patienten, die älter sind als 75 Jahre, beträgt die Prävalenz behandlungsbedürftiger mittel- bis hochgradiger Vitien für die Mitralsuffizienz fast 10% und für die Aortenstenose fast 5%. Aufgrund des erhöhten Lebensalters bestehen bei diesem Patientenkollektiv häufig relevante Komorbiditäten, die das Risiko für einen operativen Eingriff deutlich erhöhen. Die Einführung perkutaner Klappentherapien, insbesondere von Aortenklappen- (TAVI: Transcatheter Aortic Valve Implantation) und Mitralkappen-Interventionen, haben dazu geführt, dass auch diese Patienten adäquat therapiert werden können. Um Aorten- oder Mitralkappen-Prozeduren komplikationslos und sicher durchzuführen, ist ein periinterventionelles Monitoring mittels bildgebender Verfahren unerlässlich. Perkutane Katheterinterventionen werden traditionell im Herzkatheterlabor unter fluoroskopischer Kontrolle durchgeführt. Dies betrifft in erster Linie koronare Interventionen, wo eine fluoroskopische Bildgebung als hinreichend erscheint. Bei Klappen-Interventionen ist eine fluoroskopische Bildgebung jedoch alleine nicht ausreichend, da hier eine adäquate Darstellung des Herzgewebes erforderlich ist, um die Anatomie der Klappen suffizient beurteilen zu können. Innovative Entwicklungen im Bereich der interventionellen Bildgebung erlauben mittlerweile eine Kombination und Fusionierung unterschiedlicher Bildgebungs-Modalitäten was vor allem bei der Durchführung von Aortenklappen- und Mitralkappen-Therapien hilfreich ist.

Durch den steigenden Erfahrungsschatz im Umgang mit TAVI-Prozeduren bei hochgradigen Aortenklappenstenosen sind die Prozeduren sicherer geworden und fester Bestandteil internationaler und interdisziplinärer Leitlinien. Wichtig für die komplikationslose Durchführung der Prozedur ist vor allem die exakte Vermessung der Aortenwurzel und der umliegenden anatomischen Strukturen mit unterschiedlichen Bildgebungs-Modalitäten zur optimalen Therapie-Planung vor der Intervention. Hier spielt vor allem die Computertomographie eine bedeutende Rolle, weil sie als Goldstandard zur Darstellung der Zielregionen gilt. Anhand der Informationen aus der Computer-Tomographie kann der Eingriff hinsichtlich der Klappen-Größe und des anvisierten Implantationsortes exakt geplant werden. Die Information der CT-Bilder steht aber während der Prozedur nur „off-line“ zur Verfügung, sie kann also nicht zur Implantation der Klappe eingesetzt werden. Neue Software-Lösungen, wie z.B. der HeartNavigator® (Philips Healthcare) erlauben eine Integration der CT-Information in das fluoroskopische Bild während der Prozedur.

Jeder zweite Patient entwickelt nach einem stattgehabten Myokardinfarkt eine funktionelle Mitralsuffizienz, jeder zehnte Patient sogar mit schwerem Verlauf und ungünstiger Prognose hinsichtlich einem kardiovaskulären Tod nach 5 Jahren. Die operative Rekonstruktion der Klappe ist noch die Therapie der Wahl, allerdings zeigen aktuelle Studien, dass interventionelle Techniken eine sinnvolle Alternative bei inoperablen oder Hochrisiko-Patienten darstellen, insbesondere bei der funktionellen und relativen Mitralsuffizienz. Die Mitralklappe lässt sich am besten mit echokardiographischen Techniken darstellen. Vor allem die drei-dimensionale (3D) transösophageale Echokardiographie (TEE) ist hier besonders geeignet, da sie in der Lage ist, alle Pathologien im Rahmen von Herzklappen-Erkrankungen in Echtzeit darzustellen. Unterschiedliche Studien konnten zudem zeigen, dass die additive Bildinformation der zwei-dimensionalen (2D) und der drei-dimensionalen (3D) Echokardiographie die Strahlenbelastung und die Prozedurzeit für den Patienten deutlich reduzieren kann. Das intraprozedurale TEE ist daher bei Mitralkappen-Interventionen die Bildgebungsmodalität der ersten Wahl und unerlässlich für die einzelnen Schritte der Prozedur. Die Katheter-Systeme sind hingegen besser in der Fluoroskopie zu erkennen, da-

her ist auch hier eine Fusionierung beider Techniken sinnvoll. Bislang wurden diese beiden Techniken auf zwei unterschiedlichen Bildschirmen abgebildet mit der Notwendigkeit für den interventionellen Kardiologen diese mental zu rekonstruieren und zu einem Bild zu verschmelzen. Mit Hilfe einer innovativen Software-Lösung (EchoNavigator®, Philips Healthcare) können beide Techniken als Hybrid-Bild auf einem Bildschirm miteinander kombiniert werden. Die Technologie des Echo-Navigators® beruht auf einer Implementierung der 2D und 3D TEE Datensätze in den fluoroskopischen Datensatz hinein, wobei diese so miteinander synchronisiert werden, dass das Echo-Bild bei Bewegungen des C-Bogens automatisch diese Bewegung mitverfolgt.

Innovative Techniken der Bildgebung erlauben neuerdings eine Überlagerung von unterschiedlichen Modalitäten, insbesondere eine Fusion von echokardiographischen und computer-tomographischen Bildern mit fluoroskopischen Aufnahmen während Interventionen bei strukturellen Herzerkrankungen, vor allem bei perkutanen Klappen-Therapien. Die zugrunde liegenden Techniken zeigen noch weiteren Entwicklungsbedarf. Aktuell können durch Co-Registrierungen unterschiedlicher bildgebender Verfahren Daten miteinander kombiniert werden, wobei die resultierenden Fusions-Bilder noch eher einen zwei-dimensionalen Charakter haben. Die Entwicklung von Patienten-spezifischen 3D-Herz-Modellen ist eine wesentliche Forschungsfragestellung der Zukunft. Deren Integration in bildgeführte Interventionen wird in Zukunft das Verständnis der komplexen Anatomie des Herzens noch weiter verbessern. Dies sollte sich vor allem in kürzeren Prozedur-Zeiten und einer Reduktion der Strahlenbelastung niederschlagen. Vor allem aber wird die Entwicklung dieser innovativen Technologien die Lernkurve junger interventioneller Kardiologen maßgeblich verbessern, um zukünftig komplexe Katheter-Prozeduren für den Patienten einfacher und sicherer zu machen.



Dr. med. Jan Balzer

Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie

Oberarzt der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie

Universitätsklinikum Düsseldorf

E-Mail: jan.balzer@med.uni-duesseldorf.de

www.uniklinik-duesseldorf.de/kardiologie



Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

Direktor der Klinik

Universitätsklinikum Düsseldorf

Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie

malte.kelm@med.uni-duesseldorf.de

10 Computergestützte modellbasierte Chirurgieplanung

Komplexe chirurgische Interventionen werden heutzutage mit computergestützten Planungswerkzeugen vorbereitet und geplant, um die Handlungsfähigkeit und -sicherheit des Chirurgen zu erhöhen. Das Ziel dieser Planung ist die optimale Versorgung des Patienten unter Berücksichtigung des Ressourceneinsatzes. Gerade im Operationssaal, einer der teuersten Einheiten im Krankenhaus mit entsprechend hoher Personal-, Geräte- und Materialdichte, kann eine sorgfältig durchgeführte Planung den effizienten Einsatz von Ressourcen gewährleisten. Durch die computergestützte Planung werden zudem die Qualität und der Outcome der Behandlung verbessert, sodass heute Operationen durchgeführt werden können, die noch vor einigen Jahren als risikoreich oder als nicht durchführbar eingeschätzt wurden.

Bei der chirurgischen Planung werden Handlungsschritte an einem Modell als Ersatzrepräsentation durchgeführt. Dieses Modell umfasst zum einen strukturelles Wissen über die Anatomie und die Physiologie, wie z. B. als pathologisch eingestufte Variationsmöglichkeiten der vorliegenden Anatomie sowie Kenntnisse über den spezifischen Einsatz- und Anwendungskontext. Zum anderen umfasst das Modell medizinisches Wissen über Prozesse und Vorgehensweisen zur Überführung von pathologischen Variationen in „normale“ Zustände. Dabei werden chirurgische Strategien, Prozessschritte und deren Auswirkungen sowie das Wissen über Risiken, die mit diesen Strategien und Prozessschritten verbunden sind, in dem Modell repräsentiert.

Die computergestützte Planung ist durch neue problemspezifische Modellierungswerkzeuge flexibel und kostengünstig reproduzierbar. Um die Vorteile der Werkzeuge auch in der chirurgischen Therapie nutzen zu können, müssen zunächst auf Basis von sensorischen Messungen, Bilddaten und Teilmodellen komplexe patientenspezifische Modelle erstellt werden. Diese werden zudem entsprechend gespeichert und in einer adäquaten Form dem Chirurgen repräsentiert. Im Rahmen der darauffolgenden Analyse der Modelle und Exploration des Ist-Zustandes, erfolgt eine Klassifizierung der Repräsentation als normal oder pathologisch, bzw. eine Einschätzung der erwarteten Vorgehensweise als Standard- oder Ausnahmeprozess. Durch Modellinteraktionen kann der klinische Handlungsbedarf patientenindividuell abgeleitet und geplant werden. Daraufhin erfolgt die Definition eines entsprechenden klinischen Workflows zur Realisierung.

Die computergestützte modellbasierte Chirurgieplanung ist derzeit durch Limitationen in der Verfügbarkeit von Patienten- und Prozessmodellen für den Einsatz in der Therapie eingeschränkt. Die Abstraktion in Form von Modellen ist jedoch eine Notwendigkeit für die Abschätzung von Auswirkungen und Folgen von Handlungen. Die technische Herausforderung besteht nunmehr darin, Wissen und Erfahrung in Form von Modellwissen zu verallgemeinern, zu speichern und softwaregestützt zur Verfügung zu stellen. Durch die Möglichkeiten der systematischen Computerunterstützung sollen sowohl die modellbasierte Standardisierung des Behandlungsablaufes, als auch die Individualisierung der Behandlung gefördert werden. Patientenmodelle müssen daher kontinuierlich weiterentwickelt und ergänzt werden. So sollen bspw. multimodale Patientendaten fusioniert und auch funktionelle Daten in die Patientenmodelle integriert werden, sodass diese für die Planung zur Verfügung stehen.

Ein weiteres Problem in der modellbasierten Planung besteht in dem eingeschränkten Zugang zu entsprechenden Modellen. Derzeit gibt es eine regelrechte Datenflut hinsichtlich der Patientendaten bei gleichzeitig begrenzter Mensch-Technik-Interaktion. Für eine adäquate Planung müssen jedoch dem Planer die richtigen Informationen zum richtigen Zeitpunkt zur Verfügung gestellt werden. Dazu werden

automatische Aufbereitungs- bzw. Klassifizierungsmethoden von Daten oder ein Vorfiltern in Hinblick auf „normale“ und „pathologische“ Zustände benötigt, um diese dem Chirurgen zur Ableitung des patientenspezifischen, adäquaten Handlungsbedarfs zu präsentieren. Der Modellzugang sollte daher über die Visualisierung erfolgen und durch plastische Darstellung, z. B. als Rapid Prototyping Modelle, unterstützt werden.

Die zunehmende Computerunterstützung in der klinischen Praxis führt zu einer steigenden Technisierung des OPs, einer wachsenden Genauigkeit und einem verbesserten Informationszugang zu der Vielzahl an zur Verfügung stehenden Daten. Der daraus resultierende Forschungsbedarf richtet sich vornehmlich auf die Verallgemeinerung des Modellwissens mit entsprechender Systematisierung, um das Wissen in Form von Expertensystemen zur Verfügung zu stellen. Mit modernen Planungshilfen und integriertem Expertenwissen sollen Chirurgen in die Lage versetzt werden, geeignete Handlungsstrategien für immer komplexere Aufgaben zu entwickeln und die entsprechenden Risiken abzuschätzen. Zu diesem Zweck muss die Erfassung des Wissens um chirurgische Abläufe und Handlungsoptionen standardisiert und als Prozesswissen generalisiert werden. Der klinische Kontext muss dazu mit existierenden Referenzfällen und Referenzstrategien abgeglichen werden, sodass die entsprechenden Strategien mit den verbundenen Risiken automatisch zum richtigen Zeitpunkt zur Verfügung gestellt werden können. Dabei soll die Standardisierung der Planungsvorgänge für wiederkehrende klinische Anforderungen bei gleichzeitiger patientenspezifischer Individualisierung realisiert werden.



Prof. Dr. Thomas Neumuth
Wissenschaftlicher Direktor
Universität Leipzig
Innovation Center Computer Assisted Surgery (ICCAS)
thomas.neumuth@iccas.de

11 Medizinische Laser

Im Bereich der Medizintechnik stellt der Laser eine Schlüsseltechnologie und einen Innovationstreiber dar. Über 50 Jahre nach den ersten Pionierarbeiten in der Augenheilkunde von Campbell zur Behandlung der AMD [1] sind die Anwendungsmöglichkeiten medizinischer Laser ähnlich vielfältig wie die Skalen auf denen diese genutzt werden: Von Feedback-gesteuerter Operation mit CO₂-Lasersystemen [2] oder ultrakurz gepulsten fs-Lasern [3] bis hin zu Anwendungen auf zellulärer Ebene [4]. Auch ist das Bewusstsein in der klinischen Community gewachsen, dass es nicht den einen medizinischen Laser gibt sondern verschiedenste Ausprägungen für spezielle Anwendungen existieren. Über generative Fertigung kann der Laser zusätzlich auch abseits vom medizinischen Einsatz im Bereich neuartiger Produkte und Implantate als Fertigungswerkzeug zu Innovationen in der Medizintechnik beitragen.

Die Augenheilkunde bzw. Ophthalmologie ist traditionell ein Innovationsfeld für neue Laseranwendungen in der Medizin. Seit Einführung der Lasersysteme für refraktive Eingriffe zur Korrektur von Fehlsichtigkeiten werden UV-Lasersysteme zur Ablation der Augenhornhaut genutzt [5]. Seit der Entwicklung der fs-LASIK durch Intralase (heute Abbott Medical Optics Inc.) im Jahr 2001 kann diese Prozedur exakter und bei geringerer Komplikationsrate durchgeführt werden [6]. Verschiedene Firmen, auch aus Deutschland wie 20/10 Perfect Vision und Zeiss Meditec, konnten sich am Markt etablieren und tragen zu zahlreichen Innovationen bei der Anwendung ultrakurzer Laserpulse am Auge bei [3]. Momentaner Trend ist hier der Eingriff an der Linse bzgl. Katarakt oder Presbyopie. Ein weiteres Anwendungsfeld am Auge sind Behandlungen an der Netzhaut, insbesondere im Rahmen der AMD-Behandlung, welches jedoch zunehmend durch die Anti-VEGF-Injektionen besetzt wird.

Die am häufigsten genutzten klinischen Laser sind neben den oben erwähnten ophthalmologischen Lasersystemen der CO₂-, der Nd:YAG- und der Er:YAG-Laser, die in den Bereich HNO, Dermatologie, Zahnheilkunde und weiteren Gebieten angewandt werden. Hier finden sich zusätzlich am Markt kombinierte Lasersysteme, die mehrere Laserwellenlängen bereitstellen, um verschiedene Eindringtiefen oder hohe Absorption im Blut oder Wasser oder durch Wellenlängen bei 1500nm eine Augen-sichere Behandlung zu erreichen.

In vielen klinischen Bereichen liegen die Limitierungen oft noch in der Handhabbarkeit der Lasersysteme und in fehlenden faserbasierten Lösungen. Die Autoklavierbarkeit stellt bei endoskopischen Systemen dabei zusätzliche Ansprüche an die Optiken oder schränkt bei Verwendung von austauschbaren Disposables die Möglichkeiten stark ein. Im Bereich der CO₂-Anwendungen, beispielsweise innerhalb der HNO, werden die Laseroperationen oft im „line of sight“ durchgeführt, geeignete Applikatoren für Anwendungen „um die Ecke“ fehlen.

Viele der realisierten Laser-Anwendungen, z.B. in Ophthalmologie oder Dermatologie sind sog. IGEL-Anwendungen, d. h. individuelle Gesundheitsleistungen, welche nicht durch die Krankenkassen erstattet werden. Die Märkte sind somit stark von dem wirtschaftlichen Klima abhängig. Hohe Hürden setzen auch die Zulassungsverfahren innerhalb der EU, insbesondere für Forschung und Entwicklung. Ein mindestens gleichwertiges oder besseres Ergebnis des neuen Produkts in Verbindung mit höchstens gleichbleibenden oder reduzierten Kosten schränkt die Innovationsfähigkeit auf diesem Sektor stark ein. Gerade in dem Bereich der Biomedizintechnik gilt es, die Lücke zwischen Forschung und Klinik zu schließen, und gerade hier bedarf es eigentlich einer besonderen Förderung und Unterstützung von Innovationen für eine erfolgreiche Translation.

Medizinischer und technologischer Bedarf liegen daher einerseits auf der Weiterentwicklung von endoskopischen und Strahlführungssystemen, die auch neueste Entwicklungen auf dem Lasermarkt

berücksichtigen. Dies kann insbesondere auch die Multimodalität der Geräte betreffen, im Sinne von Theragnostik-Systemen, die Diagnose oder Feedback mit der Therapie verknüpfen. Andererseits müssen optimierte Strahlquellen entwickelt werden, die bereits eine Multimodalität aufweisen oder besser angepasste Parameter für eine spezifische Anwendung aufweisen, wie z.B. FDML-Strahlquellen für OCT und Raman [7]. Dies schließt auch das Nutzen nicht-kohärenter Strahlquellen, insbesondere High-Power-LEDs, für Bildgebung oder Chirurgie ein. Zusätzlich können durch Fortschritte in der Miniaturisierung die Systeme vermehrt in minimal-invasiven Eingriffen genutzt werden, die Verbindung mit Wireless- und Internet-Technologien kann des Weiteren Anwendungen im Bereich von Point-of-Care Diagnostics generieren.

Ein neues Feld entsteht durch die Fortschritte im Bereich der laserbasierten Fertigungstechnologien im Laserdrucken und generativer Verfahren: „Industrielle Laser“ könnten so Einzug in den OP halten, mit der Modifikation oder Erzeugung von individualisierten, teilweise auch biologischen Implantaten, die durch besseren Formschluss oder Kompatibilität geringere Versagensraten besitzen.

Um auf die strenger werdenden Zulassungsbeschränkungen angemessen reagieren zu können, wäre eine entsprechend breite Förderung von Forscherverbünden oder eine Erhöhung von Förderquoten in der Verbundforschung anzustreben, um die Restriktionen und das Risiko für KMUs abzumildern.



Prof. Dr. Alexander Heisterkamp
Professor für Biophotonik (LUH)
Mitglied wissenschaftliches Direktorium (LZH)
Leibniz Universität Hannover
Laser Zentrum Hannover e.V.
heisterkamp@iqo.uni-hannover.de
a.heisterkamp@lzh.de

12 Minimal-invasive Techniken und Endoskopie

Der Trend zur weiteren Reduktion des Eingriffstraumas prägt derzeit alle interventionellen Disziplinen der Medizin. Im besonderen Maß gilt dies für die Viszeralmedizin. Fortschritte in dieser Richtung hängen direkt von der Bereitstellung innovativer Instrumente bzw. Verfahren ab, sodass auch seitens der Mediziner die Bereitschaft zu einer aktiven Kooperation mit Grundlagenwissenschaftlern und Entwicklern erkennbar zunimmt.

In der Viszeralmedizin gewinnt die interventionelle Gastroenterologie als Alternative zu chirurgischen Therapieverfahren immer mehr an Bedeutung. Innerhalb der Viszeralchirurgie ist eine deutliche Ausweitung des Indikationsspektrums für laparoskopische Techniken auf Kosten der herkömmlichen, offenen Operationsverfahren festzustellen. Bei der laparoskopischen Chirurgie ist gleichzeitig ein deutlicher Trend zur weiteren Verringerung des Zugangstraumas zu erkennen (sog. Minilaparoskopie bzw. „Monoport“-Laparoskopie).

Ein Fernziel der Viszeralmedizin, das von Gastroenterologen und Chirurgen gemeinsam angestrebt wird, sind sog. narbenlose Eingriffe (natural orifice transluminal endoscopic surgery NOTES).

Entgegen früheren Prognosen verläuft die oben skizzierte Weiterentwicklung in der Viszeralmedizin bisher enttäuschend langsam. In der interventionellen Gastroenterologie fehlen immer noch verlässliche intraoperative Diagnoseverfahren, die die genaue Lokalisation und Ausdehnung von (insbesondere frühen) pathologischen Läsionen erkennen lassen. Darüber hinaus sind die Möglichkeiten des Komplikationsmanagements (z. B. von stärkeren Blutungen) immer noch stark eingeschränkt. Eine noch größere Entwicklungsbarriere sind die begrenzten Möglichkeiten der endoluminalen Viszerosynthese, d. h. der Verschlussstechniken von größeren Wanddefekten nach endoluminalen Resektionen.

In der laparoskopischen Chirurgie sind die Probleme ähnlich. Ebenso wie in der interventionellen Endoskopie fehlen diagnostische Möglichkeiten, mit denen man intraoperativ verlässlich zwischen gesundem und krankem Gewebe unterscheiden kann.

Auch hier ist die Anlage von endoluminalen Anastomosen ein bisher immer noch ungelöstes Problem. Aktuell ist die sog. Mobilisation und Resektion (Herauslösen aus dem Gewebsverbund und Ausschneiden des krankhaften Areals) relativ problemlos laparoskopisch möglich. Danach müssen die entsprechenden Teile des Gastrointestinaltrakts jedoch wieder zusammengefügt werden (Anastomosierung). Hier fehlen trotz intensiver FuE Aktivitäten der vergangenen Jahre immer noch geeignete flexible Anastomosierungstechniken.

Eine zusätzliche Limitierung der Methode ist dadurch gegeben, dass die Bergung von größeren Tumoren bisher laparoskopisch noch nicht möglich ist, da sie nicht durch die kleinen Trokareinstichstellen gebracht werden können. Für die weitere Reduktion des Trokarkalibers (Minilaparoskopie: von 10 auf 5 bzw. 3 mm) fehlen noch spezialisierte Miniaturinstrumente, die die gleiche gute Funktionalität wie die heute verwendeten 10 bzw. 5 mm Instrumente haben. Die Monoport-Chirurgie findet bisher auch noch kaum klinische Anwendung, da der einzelne Zugang größer sein muss als die üblichen Trokardurchmesser und zudem die Handhabung der Instrumente sehr anspruchsvoll ist.

Eine wichtige Voraussetzung für die weitere Traumaminimierung ist die sichere intraoperative Orientierung über die Lage und das Ausmaß des krankhaften Befundes. Dazu muss einerseits die präoperative Information besser als bisher intraoperativ z. B. im Sinne der augmentierten Realität genutzt werden können, wofür wiederum endlich verlässliche Referenzierungsverfahren entwickelt werden sollten. Andererseits sind sowohl in der interventionellen Endoskopie als auch der Laparoskopie Verfahren zur

Gewebsuntersuchung direkt während des Eingriffes erforderlich. Derartige Ansätze wie z. B. konfokale Lasermikroskopie, OCT u. a. sind zwar vorhanden, aber aufgrund der Rahmenbedingungen (Größe, Untersuchungsdauer, etc.) für den klinischen Einsatz noch nicht tauglich.

Eine von FuE gänzlich vernachlässigte Thematik ist das Problem der Tumorbergung. Es müssen dringend geeignete Morcellationsverfahren entwickelt werden, um minimal-invasive Verfahren auch für fortgeschrittene Tumorerkrankungen einsetzen zu können. Erst recht gilt das auch für die Entwicklung geeigneter Möglichkeiten für die Viszerosynthese. Das Fehlen geeigneter Wandverschlussstechniken bzw. Anastomosierungsgeräten blockiert derzeit die dringend wünschenswerte Weiterentwicklung in der interventionellen Gastroenterologie und der minimal-invasiven Chirurgie.

Ein entscheidender Impuls wird auch von adaptiven mechatronischen Assistenzsystemen erwartet. Die FuE konzentriert sich derzeit immer noch zu sehr auf DaVinci-ähnliche Konzepte, die für die Viszeralmedizin kaum Vorteile bringen. Dagegen sind dringend flexible, intelligente Plattformen erforderlich, mit denen die derzeitigen technischen Limitationen der interventionellen Viszeralmedizin überwunden werden können. Derartige „Roboter der neuen Generation“ sollten sowohl für die endoluminale Endoskopie als auch die Monoport-Chirurgie tauglich sein. Gleichzeitig würden sie auch einen erheblichen Beitrag zu der klinischen Einführung der narbenlosen Chirurgie leisten.

Alle Entwicklungen müssen in eine integrierte, kooperative Eingriffsumgebung für die interventionelle Viszeralmedizin eingebettet sein. Die herkömmliche Endoskopie-Diagnostik- und Behandlungseinheit und der traditionelle chirurgische OP müssen abgelöst werden durch eine dedizierte „Eingriffsumgebung“, die als interdisziplinärer Interventionsraum nicht nur die üblichen endoskopischen und laparoskopischen Eingriffe gestattet, sondern auch Hybrid- und narbenlose Operationen. Eine vollumfängliche Harmonisierung aller verwendeten Gerätesysteme und Funktionseinheiten muss dabei – z. B. im Sinne des sog. OR.NET-Ansatzes – selbstverständlich sein. Darüber hinaus sollte die Eingriffsumgebung auch adaptiv/kooperativ sein, um den Workload der Operateure in verkraftbaren Grenzen zu halten.



Prof. Dr. Hubertus Feußner

Leiter MITI

Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Chirurgische Klinik und Poliklinik

hubertus.feussner@tum.de

13 Tracking, Navigation und Robotik

Bei interventionellen Eingriffen lassen sich seitens der Patienten zwei wesentliche Bedürfnisse ausmachen: (1) geringstmögliches Trauma, einhergehend mit einem bestmöglichen funktionellen und ästhetischen Ergebnis und (2) größtmögliche Sicherheit im Sinne von intra- oder postoperativen Komplikationen bei gleichzeitigem Erreichen des Behandlungsziels. Die technologischen Fortschritte der prä-, peri- und intraoperativen Bildgebung unterstützen obige Ziele und stellen morphologische sowie funktionelle 3D-Datensätze mit Auflösung im sub-mm-Bereich zur Verfügung, die eine hochgenaue, patientenindividuelle Planung des Eingriffs ermöglichen. Demgegenüber stehen immer noch erhebliche Limitationen bei der intraoperativen, manuellen sowie mechatronisch unterstützten Umsetzung, mit dem Ergebnis einer suboptimalen Therapie. Sei es, dass die geschlossene Sensor-Aktor-Wirkkette die Genauigkeiten der Bildgebung nicht erreicht oder dass die intraoperative Situation von der während der Planung vorherrschenden (signifikant) abweicht und dies bei Durchführung der Operation keine Berücksichtigung findet.

Dieser Bericht gliedert sich angelehnt an die Fragestellungen der obigen Einführung in die Bereiche (a) Tracking (intraoperative „Sensoren“), (b) Navigation (Zielführung auf Basis von Planungsdaten) und (c) Robotik als Aktorkomponente.

(a) Unter Tracking wird im Folgenden das Erfassen der Position bzw. später auch Lage (Position und Orientierung) einzelner oder mehrerer Marker im Raum verstanden. Die dafür verwendeten Trackingssysteme basieren auf Signal- oder Bildverarbeitung zur Lokalisation künstlicher oder natürlicher Landmarken im Raum. Zwei prominente Stellvertreter sind optische und elektromagnetische Systeme, wobei die Genauigkeit von letzterem tendenziell schlechter ist. Typische mittlere Fehler liegen zwischen 0,2 und 0,4 mm [1]. Die Robustheit wird je nach Art beispielsweise von Verdeckungen der optischen Sichtverbindung oder (Ferro-)Magnetismus der ins Messfeld eingebrachten Materialien negativ beeinflusst. Unter Tracking wird ebenfalls das Erfassen von nicht-rigiden Weichgewebebewegungen verstanden. Typische Organe sind z.B. Herz, Lunge und Gehirn, die mit Sensoren wie Kameras, Ultraschall- oder Röntgensystemen beobachtbar sind, aber assoziierte komplexe Bildverarbeitungsverfahren erfordern. Die erzielbare Genauigkeit und Robustheit dieser Subkategorie ist stark applikations- und systemabhängig.

(b) Unter Navigation wird aufbauend auf (a) die Erfassung der relativen Lage von Instrumenten und Organstrukturen sowie deren lagerichtige Visualisierung zueinander, unter Berücksichtigung verschiedenen-dimensionalen (Planungs-)Daten, verstanden. Drei wesentliche Punkte entscheiden über die Genauigkeit der Navigation: Die Genauigkeit des Trackings, die Eigenschaften der Patientendaten und die Registrierung zwischen aktueller Patientenlage und Datensatz. Die Registrierung ist eine Abbildungsvorschrift, die Koordinatensysteme zusammenführt, sodass korrespondierende Punkte bestmöglich aufeinander abgebildet werden. Diese Punkte werden bspw. durch Antasten künstlicher oder natürlicher Landmarken, die sowohl intraoperativ gut erreichbar als auch in den Daten mit ausreichendem Kontrast darstellbar sind, ermittelt. Bei der Bearbeitung von biologischem Hartgewebe stellen künstliche Marker den Goldstandard bei einem Lokalisierungsfehler von weniger als 50 µm dar [2].

(c) Roboter, oder allgemeiner mechatronische Assistenzsysteme, ermöglichen die aktive Umsetzung von Teilen der Intervention unter Berücksichtigung externer und interner Sensorsignale. Sie schließen also unter Anwendung entsprechender Regelgesetze die Sensor-Aktor-Wirkkette. Roboter zeichnen sich durch eine intrinsisch hohe Genauigkeit, gute Regelbarkeit, Strahlenresistenz, etc. aus, sind jedoch dem Operateur bezüglich Kognition, Interpretation unscharfer Informationen usw. deutlich unterlegen. Daher zielen zahlreiche Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten auf eine synergetische Kooperation von Mensch und Maschine während Interventionen ab. Ein kommerzielles System, welches Tracking (zur

Kompensation der Atembewegung), Navigation (zur Umsetzung der Interventionsplanung) und Robotik (Führen einer Photonenquelle) vereint, ist das CyberKnife (Accuray Corp.) für die Strahlenchirurgie [3].

Die wesentlichen technologischen Limitierungen lassen sich exemplarisch knapp wie folgt darstellen: (i) Eine fehlerhafte oder ungenaue Erfassung der Lagen von Instrument und Situs, beispielsweise hervorgerufen durch eine Dekalibration des Sensorsystems, Markerverdeckung und -verdeckung, reduziert die Genauigkeit der Intervention drastisch. Dies gilt ebenso für eine fehlerbehaftete Registrierung, z.B. durch Segmentierungsfehler bei der Markerlokalisierung im Datensatz des Patienten. (ii) Die mangelnde Robustheit der mit dem Tracking assoziierten, rechenintensiven Bildverarbeitung verhindert das Schließen der Wirkkette mit hoher Dynamik und Genauigkeit. Des Weiteren sind tiefer liegende Strukturen häufig sensorisch nicht erfassbar. (iii) Nur selten existiert eine Rückkopplung der Sensor- zur Planungsebene, im Sinne einer Aktualisierung und Planadaption. (iv) Das in den meisten Fällen starre Instrumentarium bedingt häufig ein hohes Zugangstrauma und steht somit im Widerspruch zu den eingangs genannten Bedürfnissen der Patienten. Weitere Hemmnisse sind: Mangelnde Sterilisierbarkeit elektronischer Komponenten, kompliziertes intraoperatives Handling, hoher Platzbedarf, hohe Kosten, etc.

Um eine der Bildgebung vergleichbare Genauigkeit der Intervention zu erreichen, sind mehrskalige und multimodale Systeme, sowohl auf Sensor- als auch auf Aktorebene, erforderlich. Dies schließt innovative Ansätze zur Gewebsmanipulation ein. Die sich überlappenden Arbeitsbereiche und Genauigkeiten ermöglichen, vergleichbar einem „zoom in“, eine signifikante Steigerung der intraoperativen Navigations- und Manipulationsgüte. Hierfür sind neben den eigentlichen Sensoren und Aktoren geeignete Datenfusionsverfahren zu erforschen, die zusätzlich ein Gütemaß der aktuell verfügbaren Genauigkeit berechnen, inklusive Methoden zur automatischen (rigiden wie elastischen sowie multimodalen und -skaligen) Re-Registrierung. Verschiedene Sensormodalitäten gewährleisten des Weiteren eine schritthaltende Überprüfung des eigentlichen Operationsziels (z.B. vollständige Tumoresektion). Die synergetische Kooperation mit dem Anwender erfordert die Erforschung passender Mensch-Maschine-Schnittstellen, neuartiger Regelgesetze, Ansätze zur Teilautonomie und die Rückkopplung der Ausführungs- zur Planungsebene mit dem Ziel einer Planadaption. Im Sinne einer Traumareduktion ist den Erfordernissen der Miniaturisierung und der ggf. nichtlinearen Zugangswege Rechnung zu tragen.



Prof. Dr. Tobias Ortmaier
Institutsleitung
Leibniz Universität Hannover
Institut für Mechatronische Systeme
Tobias.Ortmaier@imes.uni-hannover.de

14 Biobanken

Biobanken bilden das Rückgrat der gegenwärtigen und zukünftigen Medizin und der Biotechnologie. Sie sind molekulare, zelluläre und Gewebe-Bibliotheken für die Wissenschaft, angewandte Forschung, Pharmaentwicklung und in zunehmendem Maße auch die Diagnostik und Therapie im klinischen Bereich. Ihr Vorteil besteht in der tausendfachen Lagerung von Bioproben und Patientenmaterial bei kleinstem Volumenbedarf (Bruchteile oder wenige Milliliter /Kubikzentimeter). Weltweit haben sich in den letzten 20 Jahren große Biobanken etabliert, in denen Millionen Proben abgelegt werden. Der Vorteil derartiger „Repositories“ besteht darin, dass die Biomaterialien je nach Lagerung nahezu unverändert über Jahrzehnte zur Verfügung stehen und, wenn sie in geeigneter Weise tiefgekühlt werden, auch lebende Zellen und Gewebeverbände archiviert und für eine spätere Nutzung vorgehalten werden können. Entsprechende Biobanken werden als Kryobiobanken [kryos: griech. für Frost, Kälte] bezeichnet. Primärzellen, Stammzellen als auch genetisch veränderte Zelllinien stehen inzwischen zu Hunderttausenden in Biobanken zur Verfügung. Nur mit diesen, sich noch vergrößernden Beständen lassen sich Zukunftsfelder wie die Regenerative Medizin, das Tissue Engineering und die Personalisierte Medizin umsetzen.

Die wachsende Bedeutung der Biobanken hat bereits in den 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts einen Prozess der Standardisierung und Automatisierung in Gang gesetzt, der auch gegenwärtig noch nicht seinen Abschluss gefunden hat. Für die Qualität einer Sammlung ist nicht nur die Art der Präparation der Probe entscheidend, sondern die Aufrechterhaltung standardisierter Lagerbedingungen über Jahrzehnte. Insbesondere bei gekühlten Biobanken, wie sie für genetische und Lebend-Zellablagen benötigt werden, ist eine ununterbrochene Kühlkette offensichtliche und zu dokumentierende Voraussetzung. Sammlungen der Größenordnung zwischen 10.000 bis zu 1 Mio. Proben sind keine Seltenheit mehr und erfordern eine zumindest halbautomatisierte Lagertechnik, umfangreiche Sensor- und Kontrollsysteme, sowie SOP-basierte Prozesse. Der gegenwärtige klinische Standard erfordert neben den Probanden und verwendeten Materialien die Hinterlegung von Patientenverfügungen sowie Pseudonymisierungsprozeduren, die dem Datenschutz entsprechen müssen. Gegenwärtig gibt es keine verbindlichen Festlegungen für den Aufbau und Betrieb von Biobanken. Die Vordiskussionen zu einem entsprechenden Biobankengesetz haben gezeigt, dass die existierenden Biobanken zu unterschiedlich sind, als dass eine generelle Regelung formuliert werden könnte [1]. Das wird verständlich, wenn man die Breite der derzeit existierenden Biobankfelder betrachtet: Es gibt zum einen Ablagen bei Raumtemperatur, z. B. für gefriergetrocknete Materialien, die im Falle von Bakterien auch lebendes Material enthalten können, des Weiteren gekühlte Banken zwischen -20° C und -80° C, z. B. für die Ablage von genetischem Material und Kryobanken, die in jedem Fall unterhalb -140° C bis -196° C lagern. Auch die unterschiedlichen Anforderungen lassen bislang eine allgemeine Regelung nicht zu. So ist offensichtlich, dass allein in der Dokumentation mit klinischem Material in ganz anderer Weise verfahren werden muss, als beispielsweise mit einer Bakteriensammlung, bei der eine Vielzahl internationaler Regelungen und Abkommen zu berücksichtigen sind. Auch viele kleinere Sammlungen im Forschungsbereich sind diesem Feld zuzurechnen und besitzen hohe wissenschaftliche wie industrielle Relevanz. In diesem Zusammenhang dürfen medizinische Kohortensammlungen, wie sie gegenwärtig in der Helmholtz-Gemeinschaft in Deutschland, aber auch in vielen anderen Ländern seit Jahrzehnten angelegt werden, nicht unerwähnt bleiben [2], [3], [4]. Diese Sammlungen erreichen über die Jahre Millionenbestände an Proben. Derartige Sammlungen verlangen allein aufgrund ihrer Größe eine qualitätskontrollierte wie ökonomische Handhabung. Biobanken werden in diesem Jahrhundert eine Schlüsselstellung in der Medizin, Biotechnologie als auch dem Umweltschutz und der Dokumentation der Artenvielfalt auf der Erde einnehmen.

Allein die Zahl der Proben, als auch die tiefen Temperaturen bei der Lebendablage verlangen von zukünftigen Großbanken eine weitgehende Automatisierung, permanente Dokumentation und Qualitätskontrolle. Für die Ablage lebender Zellen oder Gewebeverbände, wie sie für das Tissue Engineering und die Regenerative Medizin benötigt werden, haben sich inzwischen Lagertemperaturen im Bereich des flüssigen Stickstoffs durchgesetzt. Eine ununterbrochene Kühlkette erfordert die beständige Aufrechterhaltung der Lagertemperatur, auch im Fall einer Havarie oder einer Stromunterbrechung. Sowohl aus Sicht der Kosten als auch der Kühlkapazität erweist sich flüssiger Stickstoff als das derzeit günstigste Kühlprinzip. Er ist leicht verfügbar, kann in großem Maßstab auf Vorrat gehalten aber auch kurzfristig angeliefert werden. LN₂ (Liquid Nitrogen) hält spezielle Tanks nach dem Dewar-Prinzip auch bei Ausfall des elektrischen Stromes und selbst bei einem Brand über Tage bis Wochen unterhalb -140° C. Es gibt durchaus auch konkurrenzfähige elektrische Freezer-Systeme, deren stickstoffunabhängiger Betrieb Vorteile bietet [5], [6], [7], [8], [9]. Bei Stromausfall steigt die Probentemperatur allerdings innerhalb weniger Stunden über kritische Temperaturwerte an, was eine umfangreichere Notstromarchitektur und Havarielogistik erfordert. Das sehr häufig gewünschte und auch zu fordernde Qualitätsmanagement gelagerter Proben ist ein bislang weitestgehend ungelöstes Problem. Die Aufgabe besteht darin, an einer tiefgefrorenen Probe in regelmäßigen Abständen kontrollieren zu können, ob diese eine kritische Temperatur in der Erwärmung überschritten oder sich anderweitig verändert hat. Das ist einmal die Glasübergangstemperatur bei vitrifizierten Medien bei -138° C [10], zum anderen eine Erwärmung, nicht etwa über dem Schmelzpunkt, sondern über -80° C, da in diesem Temperaturbereich über Wochen und Monate Umkristallisierungen stattfinden, die lebende Systeme schädigen. Gerade für eine Regenerative und Personalisierte Medizin ist der unveränderte Erhalt der abgelegten Probe von ausschlaggebender Bedeutung. Es ist erfreulich, dass inzwischen für den biomedizinischen Bereich eine Reihe vollautomatischer Kryobanksysteme auf dem Markt angeboten werden und den Standard für zukünftige qualitätsbasierte Biobanken setzen [11]. Weitere technische Probleme bilden die Vereisung tiefgekühlter Tanks als auch die Automatisierung bei Temperaturen unter -100°C, die spezielle technische Lösungen erfordern. In diesem Zusammenhang sind auch die Datenbankarchitekturen und eine verwechslungssichere Probenlokalisierung zu nennen.

Aus medizinischer Sicht sind standardisierte Einfrier-Auftau-Protokolle unabdingbar. Nach wie vor handelt es sich hierbei um mehr oder minder empirische und sehr zellspezifische Verfahren. Für eine weitere Standardisierung sind umfangreiche Testreihen erforderlich. So ist bislang für Stammzellen, insbesondere die klinisch immer bedeutungsvoller werdenden iPSCs (induced Pluripotent Stem Cells) noch kein optimales Gefriermedium oder eine standardisierbare und verbindliche Kryoprozedur festgelegt worden. Einer der wichtigsten Punkte in naher Zukunft, der insbesondere technische Entwicklungen erfordert, ist die bereits erläuterte Qualitätskontrolle an tiefgefrorenen Proben. Hier gibt es durchaus Ansätze, einen „Fingerabdruck“ der Kristallstruktur in den Probenröhrchen auf optischem Wege zu erfassen. Auf dem Gebiet der Biobanktechnologie ist vor allem eine robuste Automatisierung als auch die technisch wartungsarme über Jahrzehnte betreibbare Ablage zu erreichen. Zwar wird dieser Prozess nunmehr von der Industrie weltweit vorangetrieben, weil sich ein neuer Markt eröffnet, es fehlen aber noch einzelne Elemente, die Forschungs- und Entwicklungsaufwand erfordern. Alle gegenwärtigen Kryo-Biobanken im medizinischen Bereich als auch in der Biotechnologie werden beispielsweise mit Stahlbehältern betrieben, die jeweils 1.000, 10.000, in wenigen Fällen über 200.000 Proben aufnehmen. Daraus ergeben sich für große Banken Lagerbehälterzahlen im Bereich von 20 – 100 Tanks [12], [13]. Eine Alternative hierzu bilden spezielle Kühlräume, wie sie derzeit für -80° C Ablagen genutzt werden. Diese nach einem „Warenhauslager“ organisierten Großräume bieten weit bessere Möglichkeiten für eine Automatisierung, als auch verringerte Gesamtkosten für den Aufbau einer Biobank. Leider liegen bisher keine Lösungen für

Temperaturen unter -140°C vor. Dennoch besitzen derartige Räume für Großbanken eine Zukunft und sollten über Forschungsprogramme initiiert werden. Da ein solcher Raum nicht mehr ohne besondere Schutzkleidung und eigene temperierte Atemversorgung begehbar ist, erfordert dies eine Vollautomatisierung. Zusammenfassend werden Biobanken nicht nur ein wesentliches Grundelement der zukünftigen Medizin- und Biowissenschaften bilden, sondern sind auch ein in rapider Entwicklung begriffenes Technologiefeld, in dem gerade Deutschland eine führende Position einnimmt.



*Prof. Dr. Heiko Zimmermann
Institutsleiter und Universitätsprofessor
Universität des Saarlandes
Fraunhofer Institut für Biomedizinische Technik IBMT
Heiko.Zimmermann@ibmt.fraunhofer.de*

15 Biosensoren, Lab-on-a-Chip und molekulare Diagnostik

Die molekulare Diagnostik umfasst die Analytik von Nukleinsäuren und Proteinen zur Feststellung eines körperlichen Zustands oder Merkmals. Als Biosensoren werden Anordnungen zur Messung eines Analyten, bestehend aus biologischem Rezeptor und Detektor verstanden (Signalwandler, Transducer). Der Begriff Lab-on-a-Chip ist umfassender und beschreibt eine miniaturisierte Anordnung zur Automatisierung vollständiger analytischer Prozessketten durch mikrofluidische Integration. An den Grenzgebieten der adressierten Technologien entstanden Geräte für die Point of Care Diagnostik oder zur Einzelmolekülsequenzierung. Eine Förderung der weiteren Durchdringung dieser Technologiebereiche kann nachhaltige Fortschritte in der Entwicklung miniaturisierter, tragbarer und automatisierter Analysesysteme für die schnelle Multiparameteranalytik ermöglichen.

Bei den Biosensoren haben sich elektrochemische und optische Prinzipien gegenüber piezoelektrischen und mikromechanischen durchgesetzt. Der Glucosesensor ist der verbreitetste elektrochemische Biosensor. Durch Elektrodendruck wird er massengefertigt (2-6 US Cent / Stück). Die Auslesegeräte sind tragbar und leicht bedienbar. Optische Biosensoren werden für Bioaffinitätsmessungen in Forschung und Entwicklung eingesetzt, z.B. in der Wirkstoffentwicklung. Aufgrund der makroskopischen optischen Komponenten sind die Geräte groß und teuer. Fluoreszenz und Chemilumineszenz Biosensoren sind in der molekularen Diagnostik aufgrund ihrer Robustheit und Sensitivität bei der Analyse realer Proben etabliert. Sie sind leicht in Lab-on-a-Chip Testträger integrierbar da keine Elektroden nötig sind. [1] Bei Lab-on-a-Chip sind zur Automatisierung von Laborprozessen unterschiedliche mikrofluidische Plattformen verfügbar (Teststreifen, Zentrifugale, Druckgetriebene, u.a.). Zu den Grundoperationen einer Plattform zählen u. a. die Reagenzienvorlagerung, die Probeneinbringung und Partitionierung, das Mischen und die Biosensorik. Lab-on-a-Chip Produkte gibt es bereits für die klinische Chemie und Immundiagnostik [2]. Die Jahresproduktion reicht von einigen 100 Tsd. bis ~3 Mio. Chips pro Test. Die klinische Immundiagnostik als Teilgebiet der molekularen Diagnostik umfasst v.a. Affinitätstests mit optischer Detektion (Immunchromatographie, ELISA, und Bead-basierte Multiplextests). Die Nukleinsäurediagnostik umfasst Tests für Infektionserkrankungen (80 %), Forensik, Onkologie u. a.. Etabliert ist die Nukleinsäureamplifikation durch die Polymerasekettenreaktion (PCR), mit optischer Fluoreszenzdetektion. Neu sind schnelle isotherme Amplifikationsverfahren (15 Min. Nachweiszeit) und digitale PCR (ermöglicht absolute Quantifizierung). Ein Wachstumsmarkt ist das Next Generation Sequencing. [3]

Es existieren zahlreiche technologische Herausforderungen. Bei den elektrochemischen Sensoren hat nur der Glukose Sensor eine signifikante Marktstellung erreicht (Diabetes care). Der geringe Erfolg anderer Sensoren ist darauf zurückzuführen, dass Sensitivität, Selektivität und Stabilität bei der Analyse realer Proben (Schweiß, Atemgase, u.a.) nicht den klinischen Anforderungen genügen bzw. klinische Studien fehlen. Aufgrund der größeren und teuren optischen Komponenten können aktuell noch keine kostengünstigen mobilen Systeme mit optischen Sensoren realisiert werden.

Bei Lab-on-a-Chip fehlen noch Produkte für eine lückenlose „Sample-to-Result“ Nukleinsäurediagnostik am Point of Care. Oft werden in Forschungsprojekten wichtige Aspekte nicht adressiert (z.B. Probeneinbringung). Fehlende skalierbare Fertigungsverfahren und klinische Validierungen hemmen den Transfer zum Produkt. Bei der molekularen Diagnostik fehlen Assayplattformen zur Multiparameteranalytik (Proteine UND Nukleinsäuren) sowie klinisch validierter Marker [3]. Die PCR hat die Nachteile der aufwändigen Probenvorbereitung, des hohen Energieverbrauchs, der langen Analysezeit und des beschränkten Multiplexgrades. Für schnelle isotherme Amplifikationsverfahren sind erst wenige Tests

entwickelt. Wichtige Probleme immundiagnostischer Tests sind zahlreiche Waschschriffe und z.T. eine geringe Sensitivität.

Elektrochemische Sensoren benötigen eine verbesserte Stabilität, z.B. durch die Entwicklung (semi-)synthetischer Rezeptoren. Die Selektivität bei der Messung in klinischen Proben muss verbessert werden, z.B. durch bessere Evolutionsverfahren für semisynthetische Rezeptoren. Bessere Sensitivitäten bis hin zur markierungsfreien Einzelmoleküldetektion können durch den Einsatz von Nanomaterialien (Partikel, Fasern, Poren) erzielt werden [4], [5]. Bei optischen Sensoren sind kostengünstigere und sensitive Photodetektoren zur Chemilumineszenz- und Fluoreszenzmessung dringend erforderlich. Ein weiterer Bedarf ist die Miniaturisierung durch Mikrooptik oder gedruckte organische Sensorik (z.B. Photodioden). Zur Verbesserung der Diagnostik muss die Multiparameteranalytik weiterentwickelt werden (z.B. Elektrodenarrays / multispektrale Mikropartikel). Vorhandene Ansätze (Direktsequenzierung von DNA u. Proteinen, DNA-, Protein-, Einzelzell-, und Metabolit-Biosensoren) müssen weiterentwickelt, validiert und durch Lab-on-a-Chip Technologie automatisiert werden [6]. Lab-on-a-Chip Systeme für die Point of Care Nukleinsäurediagnostik benötigen dringend eine Verbesserung des simulationsgestützten Designprozesses, Schnittstellen zur Probeneinbringung, eine Probenvorbereitung aus realen großvolumigen Proben (z.B. 5 mL Blut), eine vollständige Reagenzienvorlagerung, produktnahe Prozessierungsgeräte (kostenminimiert, miniaturisiert, Schnittstelle zu IT [4], CE-IVD-fähig), eine Umsetzung skalierbarer adaptiver Fertigungsprozesse, die Implementierung einer adaptiven Qualitätskontrolle sowie eine Pilotserienfertigung für die klinische Validierung. Bei der molekularen Diagnostik besteht Bedarf an biochemischen Tests zur simultanen Detektion von Nukleinsäuren und Proteinen (Multiparameter & Multiplex), an der Integration mehrerer Reaktionsschritte in einem Reaktionsraum, um die mikrofluidischen Integrierbarkeit zu verbessern (z.B. waschfreie Immunoassays, Lyse UND Amplifikation), an digitalen Tests zur kalibrationsfreien absoluten Quantifizierung, an der Entwicklung schneller amplifikationskompatibler Lyseverfahren und schneller isothermer Amplifikationsverfahren inklusive klinischer Validierung, an massiv-parallelen Multiplex-Einzelzellanalysen (z.B. zum simultanen Resistenz- und Speziesnachweis) und an der Entwicklung und Validierung von Biomarkerpanels [3], v.a. in leicht zugänglichen Proben (Urin, Speichel, Tränenflüssigkeit, u.a.). Insgesamt werden zur erfolgreichen Umsetzung innovativer interdisziplinärer Ansätze umfangreichere und mehrphasige Förderprojekte benötigt, die folgende Aspekte aufgreifen: umfassende Stand-der-Technik- und Marktanalysen, theoretische Konzeptforschung und Spezifikation, Technologieentwicklung, Systemintegration, skalierbare Fertigung, klinische Validierung und Zulassungsfragen. Wichtige Applikationen sind Antibiotikaresistenzscreening, Sepsisdiagnostik, respiratorische- und sexuell übertragbare und andere Infektionen, tropische Krankheiten, Onkologie, Cardiac Marker und personalisierte Medizin.



Dr. Felix von Stetten

Bereichsleiter Lab-on-a-Chip

Hahn-Schickard-Institut für Mikroanalysesysteme

Felix.von.Stetten@Hahn-Schickard.de

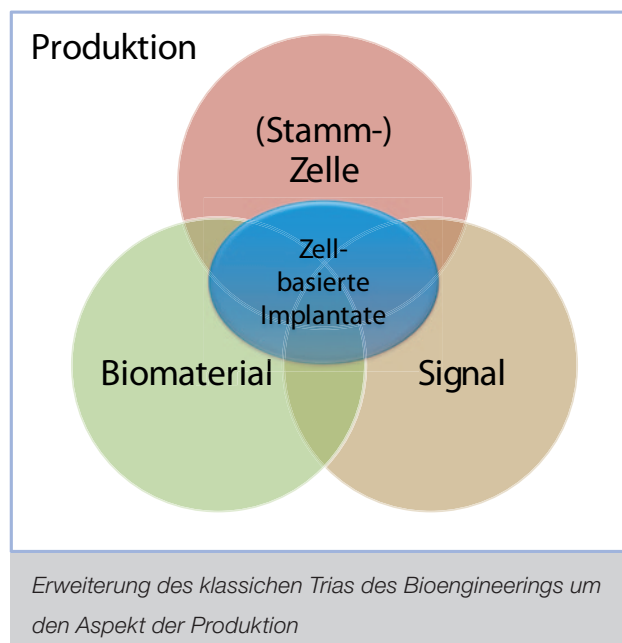
16 Cell-, Tissue- und Bioengineering

Unter den Begriffen des Cell-, Tissue- und Bioengineerings versteht man im Allgemeinen das interdisziplinäre Forschungsgebiet, welches die Grundlagen und Methoden der Ingenieurwissenschaften, der Naturwissenschaften (v.a. der Biologie und Materialwissenschaften) und der Medizin für die Entwicklung eines biologischen Ersatzes anwendet, um eine Organfunktion wiederherzustellen, zu bewahren oder zu verbessern“ [1]. Der Zelle als biologischer Baustein kommt eine entscheidende Rolle in der Funktion zu, da sie für die angestrebten Funktionalitäten der Autoreparation und des Remodellings hauptverantwortlich ist. Hierbei können grundsätzlich zwei Formen der zellulären Besiedelung unterschieden werden, die (i) in vitro Aussaat von Zellen auf eine Trägerstrukturen (Scaffold) und die (ii) in vivo Besiedelung, welche auf ein Einwandern der Zielzellen, deren Differenzierung und ein anschließendes physiologisches Remodelling nach der Implantation setzt.

Die Anwendungsfelder der zell-basierten Implantatansätze sind vielfältig und umfassen die gesamte Spannbreite des Weich- (Haut, Fettgewebe, Gefäßprothesen, Herzklappen etc.) und Hartgewebeersatzes (Knochen, Knorpel). Allen Ansätzen ge-

mein ist das Wechselspiel zwischen (i) Zelle, (ii) Biomaterial und den (iii) Signalen, die auf das Konstrukt im Sinne von biologischen, biochemischen oder physikalischen Reizen einwirken. Von dem Wechselspiel dieser drei Faktoren ist das Schicksal jedes einzelnen Konstrukts maßgeblich abhängig.

Neben dem Implantat selbst spielt die Produktion zellbasierter Implantate eine zunehmende Rolle. Durch die patienten-eigene, zelluläre Komponente wird jedes Implantat zu einem Unikat. Die Herausforderungen einer solchen Einzelfertigung sind im Sinne einer erfolgreichen Translation vielfältig [2]. Das zelluläre Ausgangsprodukt, welches in Qualität und Quantität einer hohen Schwankungsbreite unterliegt, stellt die



Hauptursache für eine reproduzierbare Fertigung biologisierter Implantate dar. Neue Methoden der zerstörungsfreien Verfahren zur Einzelprüfung sind ebenso notwendig, wie bessere Produktionsverfahren, die eine kostengünstige und robuste Fertigungen erlauben.

Der Forschungsbereich der Biofabrication gewinnt daher zunehmend für die zell-basierte Implantat-herstellung an Bedeutung. Entlang einer digitalen Prozesskette ausgehend von dem klinischen Bildgebungsverfahren wird auf diese Weise die Produktion komplexer Gewebe angestrebt. Hierbei werden nicht nur die Zellträgerstrukturen gefertigt, sondern die Zelle als Teilkomponente der Produktion gezielt appliziert. Beispiele für eine solche erfolgreiche Applikation sind das Bioprinting [3], das LIFT Verfahren (Laser-Induced Forward Transfer) [4], oder deren Kombination mit Sprühtechnologien zur Beschichtungen [5].

Die größte Herausforderung in der Herstellung komplexer Organstrukturen bleibt jedoch die Nutrition der zellulären Komponenten. Hierzu sind kapillare Netzwerkstrukturen eine essentielle Voraussetzung, um eine ausreichende Ernährung und somit Funktion der Gewebekonstrukture nach der Transplantation zu

gewährleisten. Im Wesentlichen werden hier die Strategien der (i) in vivo Angiogenese durch Wachstumsfaktoren über Wochen, (ii) der in vitro Prävaskularisierung [6], welche eine zügige Anbindung der präformierten Gefäßstruktur innerhalb von Tagen nach Implantation ermöglicht sowie (iii) der Nutzung von dezellularisierten xenogenen Grundstrukturen, wie beispielsweise dem BioVaSc (biological vascularized scaffold) [7], welcher von Beginn an ein mikrochirurgisch anschlussfähiges Kapillarnetzwerk liefert, unterschieden. Insbesondere die letzten beiden Technologien erlauben über den Implantatansatz hinaus, die Ausbildung von komplexen Organkulturen zur pharmazeutischen Testung sowie Grundlagenforschung von Krankheitsentstehungsprozessen in vitro.

Der Forschungsbereich des Cell-, Tissue- und Bioengineerings ist für die Überwindung der aktuellen Schwächen rein technischer Implantate von großer wissenschaftlicher, wie klinischer Bedeutung. Die zelluläre Komponente ist dabei zugleich das stärkste (Fähigkeit zur Autoreparation und Anpassung) als auch das schwächste Glied ((Re-)produzierbarkeit) in der Entwicklung dieser lebendigen Implantatsysteme.



Prof. Dr. Stefan Jockenhövel

*Leiter Dept. of Tissue Engineering & Textile Implants
RWTH Aachen*

AME – Helmholtz Institut für Biomedizinische Technik &

ITA – Institut für Textiltechnik

jockenhoevel@hia.rwth-aachen.de

17 Laborautomatisierung

Die Bedeutung der Laborautomatisierung für die Forschung und Industrie hat in den vergangenen Jahren stetig zugenommen. Sie dient heute nicht nur der Steigerung der Produktivität oder der Kostenreduzierung durch Einsparung von Personalressourcen. Vielmehr rücken andere Faktoren in den Mittelpunkt. Die Einführung komplexer, manuell nicht mehr durchführbarer Prozesse, die Erhöhung der Prozessrobustheit oder die Senkung von Prozesskosten werden beispielsweise als Kriterien für die Entscheidung über den Einsatz von Automatisierungslösungen im Labor immer wichtiger. Dadurch wächst das Anwendungsspektrum der Laborautomatisierung und umfasst nicht nur Großanlagen für den vollautomatischen Betrieb sondern auch Software, Tisch- oder Handgeräte. Gerade in den Zentrallaboren einer Klinik oder in pharmazeutischen Großforschungseinrichtungen verschwimmen die Grenzen zwischen Hochdurchsatzanwendungen und der Verarbeitung von Einzelproben, da Automatisierungslösungen mittlerweile auch bei geringen Durchsätzen effizient einsetzbar sind. Allgemein wächst das Gewicht von Automatisierungslösungen im Laborbetrieb mit der Komplexität von Laboraufgaben, den Qualitätsanforderungen und dem Kostendruck. Ein Labor ohne Automatisierungslösungen ist daher heute kaum noch anzutreffen.

Im klinischen Umfeld werden traditionell Gewebeproben meistens in der Pathologie und flüssige Proben in der klinischen Chemie untersucht, z.B. Blut. Durchgängige AT-Lösungen für die Prozessierung festen Gewebes stehen nur in eingeschränktem Umfang zur Verfügung. Für flüssige Stoffe stellten anfangs Pipettierautomaten den Inbegriff der Laborautomatisierung dar. Mit ihrer zentralen Funktion als Handhabungssystem bieten sie eine Plattform für den Zusammenschluss weiterer Komponenten zu einem Gesamtsystem und sind in zahlreichen Varianten von verschiedenen Herstellern verfügbar. Pipettierautomaten werden ebenso als Bestandteil von Hochdurchsatzanlagen, für Standarduntersuchungen, wie als Einzelgeräte im Labor für Forschung oder spezielle Einzeluntersuchungen eingesetzt. Im letzteren Fall ist der Pipettierautomat oft in eine Reihe unverbundener einzelner Geräte im Laborablauf eingereiht. In den meisten Fällen überbrücken manuelle Eingriffe die Vorgänge zwischen den häufig automatisierten Einzelgeräten. Diese manuellen Eingriffe verlängern die Prozesszeiten, reduzieren die Qualität und schaffen eine wesentliche Fehlerquelle. Die nicht vorhandene Integration einzelner Systeme im Labor ist ein zentrales technisches Problem und gleichzeitig ein Schlüssel für die bessere Nutzung von Laborautomatisierungslösungen.

Die mangelhafte Integration von Laborgeräten hat unterschiedliche Ursachen. In einigen Fällen scheitert die Integration an der Verfügbarkeit technischer Lösungen für die automatisierte Durchführung einzelner Prozessschritte, z.B. für die Probenhandhabung, -analyse und -verarbeitung etc. Neue Entwicklungen schließen diese Lücken und ermöglichen gleichzeitig alternative Produktionsstrategien. So können mit Hilfe von Biochips der Aufbau von Automaten und die Handhabung der Proben vereinfacht und komplexen Systemen durch Austausch des Chips eine hohe Variabilität verliehen werden. In Zukunft wird auf der höchsten technischen Integrationsstufe vielleicht ein allgemeiner Umstieg von teuren Batch-Prozessen auf kostengünstige, schnelle Fließprozesse möglich.

Ein weiterer Grund für eine mangelnde Integration sind fehlende, weltweit akzeptierte Standards für mechanische, elektronische und Softwareschnittstellen. Als Folge steigen die Entwicklungskosten für eine Integration an und in der Regel wird die Flexibilität der fertigen Lösung erheblich eingeschränkt. Mit Hilfe von neuen Entwicklungen, z.B. des SiLA-Geräteschnittstellenstandards [1], werden in Zukunft diese Hürden für eine Systemintegration schrittweise verschwinden. Die flächendeckende Einführung von Standards wird auch die Kosten für die Entwicklung senken und die Einführung von Automatisierungslösungen erheblich erleichtern. Allgemein stellen die Investitionskosten nicht nur wegen des wachsenden Nutzungspotenzials auch für kleine Losgrößen immer seltener ein entscheidendes Kriterium gegen die

Einführung automatisierter Lösungen im Labor dar. Die Entwicklungskosten sind durch eine zunehmende Zahl verfügbarer Systemkomponenten und durch sinkende Preise von Einzelposten, z.B. von Prozessoren, relativ gesunken. Als Herausforderung könnte sich jedoch die Umgestaltung von Laborabläufen, die Ausbildung der Bediener und aus technischer Sicht die Entwicklung geeigneter Benutzerschnittstellen erweisen, wenn für den Nutzer ein Wechsel vom Arbeitstisch zur Leitwarte im Labor erfolgt.

Die Bedeutung von Laboren im klinischen Betriebsablauf wird mit verbesserten analytischen Möglichkeiten weiter wachsen. Die Laboranalyse bzw. der Laborbefund im Kreislauf Patient-Arzt-Labor-Arzt-Patient bildet in der Klinik die engste Verknüpfung der Laborautomatisierung mit der patientennahen Medizintechnik. Die Bezeichnung „Verlängerte Werkbank der Medizin oder Biotechnologie“ umschreibt treffend die zukünftige Rolle der Laborautomatisierung als Werkzeug der Diagnose und Therapie. Eine automatisierte Laboranalyse bietet zukünftig nicht nur genauere und zuverlässigere Befunde. Sie ermöglicht auch schnellere Untersuchungen, deren Ergebnisse dem Arzt noch während der Behandlung zur Verfügung gestellt werden können. In diesem Fall muss er die Behandlung des Patienten nicht unterbrechen und kann eine gezielte Therapie auf Basis der Laborergebnisse sofort durchführen. Der Vorteil läge nicht nur in einer unmittelbaren, unverfälschten Diagnose. Dem Patienten würden durch eine solche Vorgehensweise in einem „One-Stop-Shop“ weitere zermürende Klinikbesuche erspart. In weiteren Schritten könnten die diagnostischen Ergebnisse, z.B. der Probenanalyse, in Zukunft für die gezielte Tracer-Auswahl und Produktion oder der Herstellung individualisierter Therapeutika noch während der Intervention genutzt werden. Es ist jedoch kaum vorstellbar, dass die Analyse oder Produktion während einer Intervention manuell erfolgt: Solche Konzepte lassen sich in Zukunft nur mit Hilfe von Laborautomatisierungslösungen realisieren und sind keine ferne Vision mehr. Im BMBF-Forschungscampus M2OLIE-Mannheim Molecular Intervention Environment wird in einem langfristig angelegten Projekt bereits an einer solchen Integration der Prozesse und Ressourcen gearbeitet. Die ersten Resultate sind vielversprechend, dass sich eine so komplexe Lösung in einer Klinik realisieren lässt. Sie zeigen, dass u.a. die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit in Zukunft den Schlüssel für bessere Systeme bei Laboranwendungen und für den Erfolg der Hersteller von Automatisierungslösungen in einer hochintegrierten Interventions- und Laborumgebung bilden.



Prof. Dr. Jan Stallkamp

Projektgruppenleiter/ Abteilungsleiter

PAMB Mannheim / Fraunhofer IPA

Fraunhofer Projektgruppe für Automatisierung in der Medizin und Biotechnologie

jan.stallkamp@ipa.fraunhofer.de

18 Patientennahe Labordiagnostik (POCT)

Eine Vielzahl von labormedizinischen Untersuchungsverfahren unterstützen in mehr als 50% aller Erkrankungen entscheidend die Diagnosestellung, sowie häufig die Überwachung einer medikamentösen Therapie. Die Labormedizin stellt somit heute eine unentbehrliche Säule im differentialdiagnostischen Prozess in der Klinik und im niedergelassenen Bereich dar. Eine kosteneffektive und kompetente Labordiagnostik wird durch die Zentralisierung der Laborleistungen in überregional agierenden Laborpraxen bzw. in großen Krankenhauslaboratorien ermöglicht.

Diametral zu dieser Zentralisierungs- und Effektivitätssteigerung der labormedizinischen Diagnostik ist in den letzten Jahren ein Trend zu einer dezentralen Labordiagnostik (patientennahe Labordiagnostik, Point-of-care testing, POCT) direkt am Krankenbett, im Operationssaal, in der Ambulanz oder am Unfallort entstanden. Sie stellt eine innovative Variante der Laboratoriumsmedizin dar, die sich aus der medizinischen Notwendigkeit einer zeitnahen Bestimmung von Vitalparametern entwickelt hat und durch eine zunehmende Miniaturisierung von Laborgeräten und -verfahren ermöglicht wurde. Die entscheidende konzeptionelle Besonderheit besteht im Wegfall des Probentransports zum Labor, der fehlenden Probenvorbereitung sowie der sofortigen Verfügbarkeit des Resultats unmittelbar beim Patienten. Hieraus ergibt sich ein Zeitvorteil mit der Möglichkeit, aus dem Laborwert kurzfristig Entscheidungen über weitere diagnostische und therapeutische Schritte abzuleiten.

Charakteristisch für das POCT sind quantitative oder semi-quantitative Einzelmessungen, ohne Probenvorbereitung und Pipettierschritte, die Verwendung gebrauchsfertiger Reagenzien und der Einsatz von bedienerfreundlichen speziellen Analysengeräten [1], [2]. Es wird erwartet, dass das übliche Personal in der Ambulanz bzw. auf Station diese Geräte bedienen kann. Es sollten keine großen analytischen Vorkenntnisse gefordert werden. Diese Systeme nutzen häufig Biosensoren, bei denen spezifische Informationen über Stoffe im Blut oder Serum in Echtzeit über die Analyse selektiver molekularer Wechselwirkungen erhalten werden [3]. Zum Einsatz kommen dabei meist miniaturisierte Analysensysteme, bei denen auf einer Oberfläche biologische Substanzen immobilisiert werden, die eine spezifische Interaktion mit den gewünschten nachzuweisenden Analyten eingehen können. Zur Detektion werden sowohl elektrochemische als auch optische Verfahren genutzt. Durch die Auswahl spezifischer Biomoleküle können verschiedene Krankheitsbilder anhand charakteristischer diagnostischer Parameter selektiv nachgewiesen werden. Gegenwärtig beträgt der jährliche Umsatz für POCT-IVD-Diagnostika in Europa ca. 3,5 Mrd. Euro, davon in Deutschland ca. 1,1 Mrd. Euro; den größten Anteil daran haben Blutzucker-Teststreifen und -Geräte für die Selbsttestung von Diabetikern. In den letzten Jahren wuchs der Markt für POCT-Systeme jährlich um mehr als 10%, von 2007 bis 2012 war jedoch eine Abschwächung des rasanten Wachstums zu beobachten. Trotzdem ist mittelfristig mit einer deutlichen Steigerung zu rechnen [4].

Voraussetzung für das Inverkehrbringen von In-vitro-Diagnostika, dies betrifft herkömmliche Labortests ebenso wie POCT-Verfahren, ist die CE-Kennzeichnung des Produkts, die eine Übereinstimmung mit den europäischen Richtlinien für In-vitro-Diagnostika (IVD-Richtlinie) bestätigt, jedoch keine Aussage über die diagnostische Aussagekraft des Tests erlaubt [5]. Auch aus Sicht des Medizinproduktegesetzes und des Haftungsrechts gelten für konventionelle Laboranalysen und POCT die gleichen Voraussetzungen. Für die Ermittlung und Angabe der Leistungsdaten ist der Testhersteller verantwortlich, vom Anwender ist aber zu überprüfen, ob die Durchführung von POCT-Verfahren dem angestrebten Ziel der Diagnosefindung oder Therapiekontrolle und dem aktuellen Stand der Technik entspricht. Letzterer wird durch den Gesetzgeber, Verordnungen zum Medizinproduktegesetz und harmonisierte europäische Normen festgesetzt, hat sich jedoch immer auch an den situationsbedingten faktischen Gegebenheiten zu orientieren. In der akuten Situation kann demnach ein sofort verfügbares POCT-Resultat mit höherer,

aber medizinisch vertretbarer Unpräzision von größerem Nutzen sein als ein diesbezüglich qualitativ höherwertiges Resultat, das erst am nächsten Tag verfügbar ist [6]. Für die Qualitätssicherung der POCT-Verfahren in klinischen Alltag ist die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK 2014) [7] zuständig. Diese sieht im Prinzip für POCT keine Sonderregelungen im Vergleich zu den Vorgaben für ein medizinisches Labor vor. Eine Ausnahme gilt nur für „Unit use“-Systeme.

Haupteinsatzgebiete des POCT sind Krankenhaus und Arztpraxis. Tests, die weitgehend außerhalb medizinischer Indikationen durchgeführt werden, gelten nicht als POCT im eigentlichen Sinne. Blutgasanalytik und Glukosebestimmungen sind seit langem etabliert, gegenwärtig werden jedoch für mehr als 100 Parameter POC-Analyseverfahren angeboten [8]. Für zellbezogene Analysen, die über die Basisdiagnostik hinausgehen (zum Beispiel die Identifikation von Lymphozytensubpopulationen) und Verfahren, die einer direkten fachlichen Interpretation bedürfen (zum Beispiel indirekte Immunfluoreszenz) sind allerdings bislang keine POCT-Verfahren verfügbar, so dass das Untersuchungsspektrum sich weitgehend auf automatisch messbare Parameter beschränkt. Die modernen Techniken der Mikrofluidik, Biosensorik und Molekularbiologie erlauben die vollständige Neukonzeption von Testsystemen, was sich vor allem in der Entwicklung von Geräten im „Handheld“-Format widerspiegelt. Mit solchen Geräten besteht die Möglichkeit, einzelne oder mehrere Parameter in unterschiedlichen Kombinationen, sequenziell oder parallel, quantitativ zu messen. Beispiel sind Blutgasanalysen in Kombination mit Elektrolyten oder Herzmarkern. Entsprechende Geräte verfügen über automatische Kalibrationsprogramme sowie meist über ein Kontrollsystem, das die analytischen Prozessschritte überwacht und Möglichkeiten der Datenverarbeitung und -vernetzung vorsieht. Tischgeräte sind dagegen oft als miniaturisierte Form klassischer Laborgeräte zu betrachten. Viele Systeme benutzen dabei sogenannte „Unit-use“-Reagenzien, das heißt Reagenzien, die für Einzelbestimmungen portioniert und mit einer Untersuchung verbraucht sind. Dazu gehören vor allem Geräte zur quantitativen Bestimmung einzelner Parameter, zum Beispiel der Blutglukose, aber auch aufwendigere Kassetten- oder Chipsysteme zur parallelen Bestimmung verschiedenster Messgrößen oder genetischer Marker.



Prof. Dr. Peter B. Luppá

*Leiter des Zentrallabors mit Blutdepot
Klinikum rechts der Isar der TU München
Institut f. Klin. Chemie u. Pathobiochemie
p.luppa@tum.de*

19 Biosignalverarbeitung und Biosignalanalyse

Signale sind die messbaren Träger von Information. Unsere Körper empfangen, verarbeiten und senden ständig Signale. Insbesondere kodieren sogenannte Biosignale Informationen über unseren Gesundheitszustand. Mit physiologischen Messsystemen können Biosignale – und damit der Gesundheitszustand unserer Körper – erfasst, verarbeitet und gespeichert werden. Beispiele für Biosignale sind Herzrate, Blutdruck, Sauerstoffsättigung des Bluts, Blutzucker oder neuronale Aktivität. Klassisch werden solche Messungen zu festgelegten Zeitpunkten durchgeführt und in der Patientenakte gespeichert. Bei medizinischen Visiten oder Analysen können Ärzte häufig nur einen Bruchteil dieser Patientendaten nutzen. Ein Grund ist die häufig sehr umfangreiche Datenmenge, ein anderer ist die oftmals unzureichende Aufbereitung der Daten. Darüber hinaus bilden die klassisch erfassten Daten den Gesundheitszustand nur bedingt ab, da sie nur zu bestimmten Zeitpunkten gemessen wurden. Ein Beispiel ist die Blutdruckmessung. Eine moderne, kontinuierliche Blutdruckmessung ist sinnvoll, sie erfordert aber eine aufwendigere Signalerfassung und -analyse.

In der Biosignalverarbeitung und in der Biosignalanalyse werden Methoden entwickelt, die aus Biosignalen nützliche Informationen extrahieren und aufbereiten. Diese Methoden basieren auf mathematischen Formeln und Algorithmen, die in Form von Software auf Computern realisiert wird. Es ist klar, dass bereits konventionelle Biosignalwerkzeuge Ärzte bei ihren medizinischen Entscheidungsprozessen unterstützen. Es ist zu erwarten, dass moderne, anspruchsvollere Methoden und Verfahren die Signale unseres Körpers besser, hochwertiger und effizienter erfassen, verarbeiten und dekodieren. Dies wird tiefere und nachhaltigere signalbasierte Informationen zum Wohle von Patient und Gesellschaft ermöglichen.

Unser Körper besteht aus mehreren Systemen, die, neuronal kontrolliert, zur Aufrechterhaltung unserer Körperfunktionen zusammenarbeiten. Wenn ein Mensch erkrankt, dann reagiert sein Körper auf sehr subtile, messbare Weise. Durch die komplexe Analyse von Biosignalen können insbesondere Krankheiten früh erkannt werden, was auch gesundheitsökonomisch sinnvoll ist. Das Gebiet der Verarbeitung und Analyse von Signalen ist eine Basistechnologie der Biomedizinischen Technik und von Digital Health. Sie umfasst Theorie, Algorithmik und Anwendung, die zur Übertragung und Verarbeitung von Information und zur Analyse und Steuerung von biomedizinischen Prozessen notwendig ist. Das Einsatzgebiet umfasst Wellness und Gesundheit, sie reicht also von Puls- und Blutdruckmessgeräten, Herzschrittmachern über EEG/MEG und Neuroprothesen bis hin zur Ankopplung von biomedizinischen Messgeräten und Systemen an Patientendatenmanagementsysteme. Aktuelle und biomedizinisch relevante Entwicklungsansätze und Trends sind:

- Signalmessung
- effiziente Erfassung multisensorischer, hochdimensionaler Daten
- minimal- und nicht-invasive Messsysteme
- Verarbeitung und Analyse
- Modellierung, Systemidentifikation und Kausalität
- adaptive Zustandserfassung und -beeinflussung
- Standards, Sicherheit und Protokolle
- Big Data, Cloud Computing und Vernetzung
- Multiskalensignalverarbeitung und -analyse
- Fusion/Dimensionsreduktion multisensorischer, hochdimensionaler Daten
- Prädiktion von gesundheitlichen Störungen

Ein wichtiges, gemeinsames Ziel dieser Entwicklungen ist die Extraktion von aussagekräftigen Informationen aus Biosignalen zur gezielten Unterstützung von Ärzten und Gesundheitspersonal bei medizinischen Entscheidungsprozessen.

Die oben genannten Entwicklungsansätze und Trends sind für eine effiziente, nachhaltige und ökonomische Biosignalverarbeitung und Analyse für medizintechnische Applikationen relevant. Die besten Ärzte können vier bis sieben physiologische Signale bzw. Parameter simultan verarbeiten. In vielen medizinischen Situationen ist die Parameteranzahl sicherlich deutlich höher. Der klassische Lösungsansatz basiert auf erfahrungsbasierten Entscheidungen. Würden hingegen dem Arzt bessere Informationen zur Verfügung stehen, so würde dies seinen Entscheidungsfindungsprozess besser unterstützen. Je mehr wir über ein System wissen, desto besser können wir es einschätzen und Auffälligkeiten erkennen und behandeln. Die zentrale technologische Herausforderung für die Biosignalverarbeitung und Biosignalanalyse ist die Extraktion von aussagekräftiger und medizinisch relevanter Information aus Biosignalen. Hierzu sind neue Lösungen erforderlich. Von besonderer Bedeutung sind dabei die Multiskalenverarbeitung multisensorischer, hochdimensionaler Daten und die adaptive Erfassung, Prädiktion und Beeinflussung von biomedizinischen Zuständen.

Die Verarbeitung und Analyse von Biosignalen ist eine Kerntechnologie im rasant wachsenden Markt der biomedizinischen Technik. Die nächste Generation von Medizinprodukten und -systemen muss in der Lage sein, bessere Unterstützung bei der Beobachtung und Einschätzung von Gesundheitszuständen zu geben. Dafür müssen Umfang und Qualität der Daten signifikant verbessert werden. Es müssen mit neuen Methoden neue Funktionalitäten geschaffen werden, die aus den multisensorischen, hochdimensionalen Daten die medizinisch relevanten Informationen herausfiltern und angemessen darstellen.



Prof. Dr. Thomas Schanze

Professor für Biomedizinische Technik,

Technische Hochschule Mittelhessen (THM)

Fachbereich Krankenhaus- und Medizintechnik, Umwelt- und

Biotechnologie (KMUB)

thomas.schanze@kmub.thm.de

20 Big Data, Data Warehouse, Data Mining

Big Data beschreibt das ständig zunehmende Aufkommen digitalisierter Daten verschiedenster Art, Semantik und Herkunft in einer global vernetzten digitalen Gesellschaft. Man schätzt, dass zurzeit mehr als 3×10^{18} Bytes pro Tag an Daten unterschiedlichster Art erzeugt werden [1]. Das McKinsey Global Institut hat enorme Wertzuwächse für die amerikanische Industrie durch Nutzung großer Datenbestände im Gesundheitswesen prophezeit [2]. Big Data meint aber nicht nur große Datenmengen, vielmehr sind damit häufig auch implizit die weiteren Schritte der Datenspeicherung, -analyse und -visualisierung angesprochen.

Wesentliche Quellen für strukturierte und unstrukturierte Daten wie Videos, Audios, Bilder, Textreports usw. sind zurzeit die sozialen Netzwerke wie z.B. Facebook und Twitter aber gleichermaßen auch Unternehmen wie Google und Yahoo. Ein nicht unwesentlicher Datenanteil wird zukünftig durch die molekulare Medizin und die inzwischen kostengünstige Sequenzierung genomischer Daten durch Next Generation Sequencing entstehen. Die translationale Forschung und das Gesundheitswesen mit der Erzeugung und nachhaltigen Speicherung großer klinischer Datenbestände, beispielsweise auch bei Versicherungen, wird neue innovative Fragestellungen eröffnen und zu lösen versuchen.

Big Data wird häufig durch vier Begriffe, die mit V beginnen, gegenüber klassischen Datenbank- und Analysemethoden abgegrenzt: Volume, also die Datenmenge, Variety, die Datenvielfalt und Herkunft, Velocity, die hohe Datenverarbeitungsgeschwindigkeit und Veracity, die Datenverlässlichkeit. Letztere Eigenschaft ist besonders häufig für schlecht reproduzierbare Daten aus subjektiven Einschätzungen und teilweise auch unbekannten Quellen im Gesundheitswesen typisch.

Im Bereich Public Health sollen schnell und gezielt Trends sich entwickelnder Krankheiten und Epidemien erkannt werden und gesundheitsfördernde Maßnahmen ergriffen werden können [3]. Durch Auswertung von Abrechnungsdaten bestimmter Generika bei Krankenkassen, durch die Erfassung genetischer Prädispositionen und durch Daten von Familienmitgliedern lassen sich Risiken für Erkrankungen definieren. Für derartige Risikogruppen können maßgeschneiderte Präventions- und Therapieprogramme entworfen werden, die schon jetzt von Versicherungen und Leistungsträgern in den USA unterstützt werden [4]. Die Firma Molecular Health GmbH in Heidelberg versucht mit einer neu zugelassenen Software Treatment-MAP anhand von individuell ermittelten genetischen Tumormerkmalen mithilfe von Data-Mining Techniken Anti-Tumor-Substanzen zu identifizieren, die aufgrund von Studien eine gewisse Evidenz für ihre Wirksamkeit haben. Mithilfe der von IBM entwickelten Watson-Technologie können bereits mit kognitiv lernenden Systemen anhand von umfangreichen Patientendaten evidenzbasierte Diagnosen und Behandlungsvorschläge z.B. für Brust-Krebspatientinnen gemacht werden [5]. Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg versucht aktuell, mit dem Nationalen Tumorzentrum (NTZ) und dem Klinikum in Heidelberg im Rahmen einer Studie von 1000 Patienten, mit kompletter Genomsequenzierung und entsprechenden klinischen Daten Erfahrungen mit der neuen Data Warehouse Technologie HANA von SAP zu machen [6]. Selbst krankenhausintern werden für Big-Data-Anwendungen zahlreiche Szenarien gesehen, in denen die gezielte Auswertung von Patientendaten zu verbesserter Logistik, Patientensteuerung, Auslastung und Bettenbelegung führen sollen, sowie geringere Risiken für Infektionen und Wiedereinweisungen zur Folge haben könnten [7].

Big Data erfordert innovative Strategien zur Datenspeicherung, Retrieval, Analyse und Visualisierung. Zur Datenspeicherung werden häufig Data Warehouse Konzepte implementiert. Darunter versteht man spezielle Datenbanken, in denen Daten nicht nach Quellsystemen, sondern nach Themengebieten organisiert sind (subject-oriented) und aus unterschiedlich strukturierten Beständen und Quellen – nach evtl.

nötigen Transformationen, – in einem konsistenten Format zusammengefasst werden. Diese Eigenschaft spielt natürlich insbesondere aufgrund der Variety der Daten eine große Rolle. Dadurch wird eine globale Sicht auf die Quelldaten und übergreifende Auswertungen möglich. Technisch sind damit die Daten von den operativen Systemen entkoppelt, und dadurch können auch Performanceeinschränkungen vermieden werden. Eine Untereinheit stellen sogenannte Data Marts dar, die einen Ausschnitt aus einem Data-Warehouse, für einen bestimmten Analysezweck abbilden.

Die Analyse großer Datenmengen unterschiedlicher Art und Struktur erfordert spezielle Algorithmen, Technologien und Architekturen für maschinelles Lernen, Schließen, Klassifizieren und für das Datenmanagement. Hauptspeicher-Processing und Parallelprogrammierung sind hier Schlüsseltechnologien. Das von Google entwickelte Map-Reduce Paradigma, als Hadoop Implementierung [8] ist äußerst wirkungsvoll und erlaubt die Umprogrammierung bereits erprobter Algorithmen für eine verteilte Architektur [9]. Die Cloud Computing Services ermöglichen je nach Anwendungstyp und Bedarf sehr effiziente Verarbeitung mit guter Performance hinsichtlich Geschwindigkeit und Kosten. Sie sind individuell als Private Cloud für nur einen Anwender oder als Community Cloud im Rahmen von Forschungsnetzen oder gar als Public Cloud für verschiedene Nutzer mit sehr unterschiedlichem Bedarf und zeitlich flexibler Auslastung verfügbar [1].

Der eigentliche Schritt der Datenanalyse zur Wissensgenerierung wird häufig als Data Mining bezeichnet. Darunter versteht man eine Vielzahl von Methoden zur explorativen Datenanalyse mit dem Ziel, neues Wissen aus großen Datenbeständen zu extrahieren, das nicht explizit in den Daten enthalten ist. Typische Methoden sind die Clusteranalyse und Assoziationsanalyse, um eine Zusammenfassung von ähnlichen Elementen zu erzielen oder Zusammenhänge zwischen verschiedenen Merkmalen zu identifizieren, z.B. um verschiedene Varianten einer Krankheit zu differenzieren oder herauszufinden, welche Krankheiten häufig gemeinsam auftreten. Auch die Klassifikation, die eine wahrscheinliche Zugehörigkeit von Objekten zu bekannten Klassen ermöglichen soll und die Regressionsanalyse, die Zusammenhänge zwischen verschiedenen Variablen und einer abhängigen Variablen quantifiziert, werden häufig für Fragestellungen z.B. in der Onkologie eingesetzt. Dabei können bei Microarray-Daten mehrere Tausend Variable vorkommen.

Bislang noch unbefriedigend ist die sogenannte Privacy bzw. der Schutz der Persönlichkeitsrechte vor Datenmissbrauch und das Recht auf informationelle Selbstbestimmung [10].



Prof. Dr.-Ing. Hartmut Dickhaus
Universität Heidelberg
Institut Med. Biometrie und Informatik
hartmut.dickhaus@med.uni-heidelberg.de

21 Entscheidungsunterstützung und computer-assistierte Therapie

Die Behandlung schwerer Krankheitsbilder, z.B. von Tumor- und Gefäßerkrankungen, erfordert eine Vielzahl von Entscheidungen, die oft in interdisziplinären Besprechungen auf Basis einer Vielzahl von Bilddaten und anderen Informationen getroffen werden. Die Entscheidungsfindung ist komplexer geworden, weil sowohl die zur Verfügung stehenden Daten umfassender geworden sind als auch die Anzahl möglicher Therapien und deren Kombination gewachsen ist. Die Entscheidungen betreffen die Art der Therapie, den Zugang zum Operationsgebiet, das Ausmaß eines operativen Eingriffs, die Bildgebung bei einem interventionellen Eingriff und die Auswahl von Implantaten oder Stents.

Die Planung von Strahlentherapien, Interventionen und Operationen basiert maßgeblich auf Bilddaten. Sie profitiert damit von Fortschritten in der Bildgebung, beispielsweise einer besseren Artefaktunterdrückung, einer höheren Auflösung und maßgeblich von der Hybrid-Bildgebung, speziell PET/CT. Verstärkt werden multimodale Bilddaten fusioniert, um detaillierte Planungsfragen zu adressieren [1]. Die Planung dient dazu, die Risiken eines Eingriffs abzuschätzen, eine risiko-minimierende Variante zu wählen und zugleich den langfristigen Erfolg, z.B. ein tumorfreies Überleben oder den langen Halt eines Implantates zu sichern. Computergestützte Planungssysteme sind in der Orthopädie und in der Neurochirurgie besonders verbreitet, gewinnen aber auch in der HNO- und MKG-Chirurgie sowie der Abdominalchirurgie an Bedeutung.

Die basale Planung basiert auf einer Visualisierung der Bilddaten in Schichtbildern und 3D-Visualisierungen. Reformatierte Darstellungen, z.B. von peripheren Gefäßen [2], endoskopische Ansichten von Nasennebenhöhlen [3], [4] oder Bronchien und die virtuelle Resektion [5] ermöglichen ein besseres Verständnis der anatomischen Zielregion. Die Vermessung von Abständen oder Winkeln unterstützt ein quantitatives Verständnis beispielsweise bei orthopädischen Eingriffen. Trotz ähnlicher Anforderungen für eine Vielzahl von Eingriffen dominieren Speziallösungen für ausgewählte Pathologien, wie beispielsweise für die Behandlung von abdominellen Aortenaneurysmen [6], die robotergestützte Implantation von Hörgeräten [7], die Risikoabschätzung in der Leberchirurgie [8], [9].

Die Planung von Interventionen und Operationen profitiert verstärkt von Simulationen, mit denen therapeutische Effekte vorhergesagt werden können. So wird intensiv daran geforscht, die kühlenden Effekte von Blutgefäßen bei der Radiofrequenzablation von Tumoren abzuschätzen und darzustellen [10], so dass die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Ablation einschätzbar wird. Biomechanische Simulationen können für die Auswahl und Platzierung von Hüftimplantaten hilfreich sein [11] und auch die Platzierung von Stents in Aortenaneurysmen profitiert von einer Simulation, die abschätzbar macht, ob ein Stent an einer bestimmten Position sicher verankert werden kann [6]. Auch eine Vorhersage des Weichgewebes bei komplexen kieferchirurgischen Eingriffen ist mittels biomechanischer Simulationen möglich [12]. Besonders fortgeschritten aber auch besonders aufwändig ist die Planung in der Strahlentherapie, die auf einer Simulation der Dosisverteilung beruht. Diese Verteilung wird zusammen mit der Zielregion dargestellt und quantitativ ausgewertet, in Bezug auf die Risiken für umgebende, insbesondere strahlensensitive Regionen. Die Unterstützung von Planungs- und Entscheidungsprozessen motiviert viele Forschungsarbeiten in der medizinischen Visualisierung [13].

Die Planung von Eingriffen ist dadurch gekennzeichnet, dass die zugrunde liegenden Bilddaten einen Kompromiss darstellen zwischen der wünschenswerten Qualität, der Dauer der Bildgebung (gerade bei MRT-Daten) und der Strahlenbelastung. Vermessungen und Simulationen erfordern eine Segmentierung

von Zielstrukturen, Reformatierungen darüber hinaus die Bestimmung von Mittelachsen. Diese Bildanalyseaufgaben sind derzeit nicht vollständig automatisierbar. Mit Ausnahme der Strahlentherapieplanung und einiger hoch-komplexer Eingriffe wie der Leberlebendspende [14], werden aufwändige Bildanalysen in der klinischen Praxis nicht durchgeführt. Die 3D-Visualisierung hochaufgelöster Daten war lange Zeit begrenzt durch Performance-Probleme. Erst in den letzten Jahren ist es durch die großen Fortschritte in der Grafikhardware gelungen, große 3D-Datensätze gleichzeitig in hoher Qualität und für die interaktive Handhabung ausreichender Geschwindigkeit darzustellen. Eine derart hohe Geschwindigkeit wäre auch für biophysikalische Simulationen wünschenswert. Die zugrunde liegenden Berechnungen sind aber derart aufwändig, dass sie immer noch oft stundenlang dauern. Auch diese Berechnungen können aber von der verbesserten Grafik-Hardware profitieren [11], so dass mittel- und langfristig die Performance-Probleme den Einsatz von Simulationen nicht limitieren sollten.

Während viele Prototypen und auch kommerzielle Systeme einzelne Aspekte der Therapieplanung unterstützen, ist eine durchgängigere Unterstützung wünschenswert, die auch die Entscheidungsfindung z.B. in TumorBoards unterstützt. Ein Beispiel für ein derartiges System wird von Meier et al. [15] beschrieben.

Weitere Fortschritte in der Planung erfordern erhebliche Anstrengungen aller Beteiligten. Softwareentwickler müssen weiter daran arbeiten, ihr Verständnis für therapeutische Prozesse zu verbessern und an aktuelle Entwicklungen anzupassen. Mediziner, insbesondere die operativ Tätigen, müssen ihre Erfahrungen und die sich ergebenden Anforderungen kommunizieren. Softwaresysteme sollten eine umfassendere Unterstützung bieten, die nicht nur eine Art der Therapie umfasst. Die Dokumentation der Entscheidungen ist eine wesentliche Komponente [16].

Auch die Ausbildung der beteiligten Ärzte muss verbessert werden – Schulung und Training sind essenziell, um komplexe Software effizient zu nutzen. Dies gilt auch dann, wenn die Software sorgfältig mit dem Ziel einer leichten Erlernbarkeit entwickelt wird. Planungs- und Entscheidungsprozesse sollten hierfür noch konsequenter analysiert werden, um zu bestimmen, welche Workflows sich sinnvoll standardisieren und damit auch computergestützt realisieren lassen und welche Freiheitsgrade erforderlich sind. Die vielfältigen Aktivitäten der Workflowanalyse und -unterstützung sind diesbezüglich vielversprechend [17], [18].

Ein weiterer Bedarf betrifft die Display-Technologie und im Zusammenhang damit auch die Interaktion. Stereoskopische und autostereoskopische Displays haben ein großes Potenzial die komplexe Patientenanatomie anschaulich darzustellen. Erste Studien zeigen auch klare Vorteile für die Darstellung im Rahmen laparoskopischer Eingriffe [19].



Prof. Dr. Bernhard Preim
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Institut für Simulation und Graphik
preim@isg.cs.uni-magdeburg.de

22 Medizinisches Informationsmanagement

Informationstechnik (IT) ist allgegenwärtiger Bestandteil des beruflichen und privaten Alltags. Durch die rasante Verbreitung von innovativer IT haben sich Schlagworte wie ‚digitale Gesellschaft‘ und ‚Big Data‘ etabliert. Auch in der Medizin sind Information und Wissen in erheblichem Umfang digital verfügbar und dienen als Grundlage für Entscheidungen zur Patientenversorgung und in der Forschung.

Durch medizinisches Informationsmanagement wird versucht, systematisch eine gute Informationslogistik zu erreichen und die richtige Information den richtigen Personen zur richtigen Zeit am richtigen Ort in der richtigen Form für medizinische Entscheidungen zur Verfügung zu stellen. Dazu gehören Informationssysteme in Krankenhäusern ebenso wie die IT-Infrastruktur von Forschungsverbünden und das Telemonitoring von Patienten. Durch enorme Fortschritte bei molekularbiologischen Untersuchungsmethoden und innovativer Medizintechnik liegen umfangreiche Daten in heterogenen Quellen vor. Ihre Nutzbarmachung für medizinische Entscheidungen erfordert in hohem Maße ein interdisziplinäres Zusammenarbeiten sowie neue Methoden und Werkzeuge zur Integration, Aufbereitung und kontextsensitiven Präsentation von Informationen und zur nachhaltigen Speicherung von Daten und Entscheidungen.

Stand der Technik

Rechnerunterstützte Praxisinformationssysteme haben insbesondere aufgrund der verpflichtenden elektronischen Abrechnung der Leistungen eine hohe Verbreitung gefunden. Im Krankenhaus hat die Digitalisierung im letzten Jahrzehnt erheblich zugenommen. Rechnerunterstützte klinische Anwendungen sind wichtige Informationsquellen für medizinische Entscheidungen. Die Archivierung von elektronischen Patientenakten erfolgt dabei überwiegend dokumentenbasiert. Die Integration der Medizintechnik in den rechnerunterstützten Teil des Krankenhausinformationssystems ist eine wichtige Aufgabe des Informationsmanagements im Krankenhaus und führt z. B. zu einer Verbreitung von Patientendatenmanagementsystemen (PDMS) auf Intensivstationen. Einrichtungsübergreifende elektronische Patientenakten sind noch nicht weit verbreitet, werden aber in Modellprojekten erprobt. Ihre Bedeutung wird mit der zunehmenden Verbreitung von telemedizinischen Verfahren steigen.

Die Nutzung von Daten aus klinischen Informationssystemen für die medizinische Forschung hat sich wegen des notwendigen hohen Strukturierungsgrades der Daten noch nicht etablieren können. Modellprojekte untersuchen z. B. die Nutzung von Daten aus Krankenhausinformationssystemen für die Rekrutierung von Patienten für klinische Studien. Zunehmend Verbreitung findet die Integration von strukturierten klinischen Datenquellen in so genannte Data Warehouse-Systeme zu Forschungszwecken. Hier wird der nächste Schritt die Integration der Ergebnisse molekularbiologischer Untersuchungen sein.

Limitierungen im medizinischen Informationsmanagement ergeben sich hauptsächlich aus der mangelnden Interoperabilität von Informationssystemkomponenten, der mangelnden Interoperabilität von medizintechnischen Produkten und Informationssystemen des Gesundheitswesens sowie dem geringen Strukturierungsgrad der Daten in elektronischen Patientenakten.

Die Erfolge in der medizinischen Grundlagenforschung und die derzeitigen Möglichkeiten von Hochdurchsatzverfahren führen dazu, dass heute enorme Datenmengen und neue Auswertungsmöglichkeiten bestehen. Darüber hinaus entstehen große Datenmengen durch Technikanwendungen im täglichen Leben (z. B. Smartphone-Apps) und den Lebensstil technikaffiner Personen (z. B. ‚Quantified Self‘). Die Bedeutung dieser Datenmengen für eine gute Informationslogistik in der Medizin ist noch nicht bekannt und die Nutzung für medizinische Entscheidungen durch Gesundheitsversorger noch nicht etabliert.

Medizinischer und technologischer Bedarf

Der Einsatz von innovativer IT, leistungsfähiger Medizintechnik und moderne Hochdurchsatzverfahren führen zu einer umfassenden Datengrundlage für medizinische Entscheidungen. Um dieses Potenzial auch ausschöpfen zu können, besteht großer technologischer Bedarf darin, die Datenquellen geeignet zu integrieren, und es besteht hoher Forschungsbedarf, die Informationen entscheidungsrelevant zu verdichten und zu präsentieren. Bezüglich des technologischen Bedarfs, müssen Kommunikationsstandards und Integrationsprofile weiterentwickelt und verbreitet werden. Standards der Medizintechnik und Kommunikationsstandards müssen harmonisiert und semantische Standards nachhaltig etabliert werden. Der Datenschutz muss so umfassend geregelt werden, dass er dem aktuellen Forschungsbedarf und den Möglichkeiten der IT angemessen ist.

Während beim technologischen Bedarf existierende Ansätze konsequent weiterverfolgt werden können, müssen für den medizinischen Forschungsbedarf neue Wege beschritten werden. Derzeit wird erforscht, wie molekularbiologische Parameter Prognose und Therapie beeinflussen und zu einer personalisierten Medizin führen können. In der aktuellen Forschung zur Systemmedizin werden diese und weitere Parameter in Modellen zusammengeführt, sodass ein möglichst ganzheitliches Bild des Patienten und seiner Erkrankung entsteht [1], [2], [3]. Darüber hinaus können Patienten durch Umweltfaktoren und persönliche Vorlieben charakterisiert werden. Welche Parameter hier in einem systemischen Kontext relevant sind, ist noch weitgehend unbekannt. Das Zuhause als dritter Gesundheitsstandort und die Möglichkeit, durch innovative Technik (z. B. Smart Home, Wearable Computing) umfassende Daten über Aktivitäten des täglichen Lebens zu erhalten, schaffen neue Möglichkeiten, diese Parameter zu erforschen. Dazu muss ein grundlegendes Verständnis des Patienten in seiner Komplexität und seinem individuellen Kontext gewonnen und als Entscheidungsgrundlage modelliert werden.

Die neue Datengrundlage für medizinische Entscheidungen erfordert auch neue Werkzeuge. Die Systemmedizin erfordert flexible Anwendungssysteme, so dass neue Datenquellen problemlos integriert werden können, sobald sie verfügbar sind und eine ganzheitliche Sicht zum Zeitpunkt einer medizinischen Entscheidung möglich ist. Es werden neue Verfahren der Aggregation und Visualisierung von Daten benötigt, damit aus der enormen Datenmenge, die für die Entscheidung relevanten Parameter explizit gemacht werden können.

Die Erforschung der neuartigen Werkzeuge und Visualisierungen sollte auch die Möglichkeit berücksichtigen, den Patienten stärker in seine Behandlung einzubeziehen. Auch er sollte einen adäquaten Zugang zu innovativen Produkten und eine geeignete Sicht auf die Gesamtheit seiner medizinisch relevanten Daten haben.

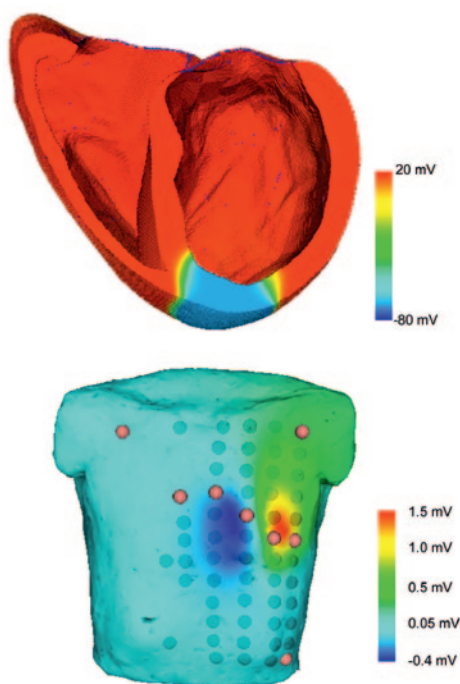


Prof. Dr. Petra Knaup
Leiterin Sektion Medizinische Informatik
Universität Heidelberg
Institut für Medizinische Biometrie und Informatik
Petra.Knaup@med.uni-heidelberg.de

23 Modellbildung, Simulation und modellbasierte Therapieplanung

Computermodelle des Patienten für die Diagnose und Therapieplanung werden stetig wichtiger. Die mathematische Modellbildung des Körpers und seiner Funktionen ermöglicht die Integration von vielen sehr unterschiedlichen Messdaten zu einem in sich konsistenten Gesamtbild und wird damit zu einem Werkzeug für die detaillierte Diagnostik. Sie erlaubt die quantitative Beschreibung von physiologischen und pathophysiologischen Prozessen und sie kann Vorhersagen darüber treffen, welche Therapie-Option und welche Therapie-Parameter für den einzelnen Patienten am besten geeignet sind. Der Trend geht von generischen Patientenmodellen, die von Fall zu Fall nur geringfügig angepasst werden, über Modelle für große Patientengruppen bis hin zu Modellen des individuellen Patienten („der virtuelle Patient“).

Patientenmodelle sind nicht so neuartig, wie es auf den ersten Blick aussieht. In der Strahlentherapie arbeitet der Onkologe zusammen mit dem Medizin-Physiker seit vielen Jahren mit individuellen Patientenmodellen, die aus 3D-Datensätzen von CT- und MRT-Systemen entstanden sind. Mit diesen Patientenmodellen, welche die Lokalisation und Ausdehnung des Tumors zeigen, wird eine individuelle Bestrahlungsplanung erstellt. Neue und vielversprechende Entwicklungen sind in folgenden Gebieten zu beobachten: Modelle der Knochen und Gelenke für die individuelle Anpassung von Gelenk-Prothesen oder Zahnimplantaten, Modelle vom Kreislauf des Patienten für die vorausschauende Steuerung in der Anästhesie, Modelle der Atmung für schonendere Beatmungssysteme, Modelle des Zucker-Stoffwechsels für die vorausschauende Dosierung von Insulin bei Diabetes-Patienten, Modelle des Elektrolythaushaltes von nierenkranken Patienten für die individuelle Anpassung einer Dialyse-Therapie, Modelle des Herzens für die Planung von Herz-Schrittmachern oder für die Optimierung einer Ablations-Therapie bei Herzrhythmusstörungen, Modelle vom Wärmehaushalt des Menschen für die Steuerung eines Brutkastens oder für die Hypothermie.



Computersimulation eines transmuralen Herzinfarktes und Potentialverteilung an der Körperoberfläche während der ST-Strecke

Computermodelle des Patienten beginnen meist mit der individuellen Geometrie, wie sie durch Segmentation aus 3D-Bildaten gewonnen werden kann (z.B. Hüftknochen für die Endoprothetik). Es kommen dynamische Aspekte hinzu, also z.B. die Bewegung eines Gelenks, der Fluss in den Blutgefäßen (z.B. bei Stenosen oder mit Stents) oder die Perfusion eines Organs (z.B. im Herzmuskel durch die Koronargefäße). Damit gelangen wir zu den funktionellen Modellen, in denen z.B. auch die Stimulation von Nerven (z.B. für das Cochlear-Implantat oder den Herzschrittmacher) oder die Stimulation eines Muskels (z.B. beim Herzschrittmacher oder bei der funktionellen Elektrostimulation) mit mathematischen Gleichungen beschrieben wird. Der nächste Schritt wird in Zukunft die Integration von biomolekularen Aspekten sein, d.h. Informationen, die mit Biomarkern oder durch eine genetische Analyse gewonnen werden. Computermodelle werden oft das beste Werkzeug sein, um die biochemischen Information mit anderen Messdaten wie EKG, Blutdruck oder auch mit Bilddaten zu einem Gesamtbild des Patienten zu verbinden. Diese Modelle werden so zu einer sehr spezifischeren Diagnose führen. Damit kann besser erreicht werden, dass

nicht mehr so oft Symptome behandelt werden, sondern die eigentliche Ursache einer Erkrankung. Und sie werden eingesetzt, um Interventionen oder chirurgische Eingriffe besser zu planen und durchzuführen. Langfristig wird auch die Auswahl und Dosierung von Medikamenten von solchen Computermodellen unterstützt.

Auch in der Ausbildung von Ärzten können Computermodelle des Patienten eine wichtige Rolle spielen. Sie haben in einigen Bereichen schon bewiesen, dass sie die Lernkurve, die jeder Arzt notwendig durchlaufen muss, deutlich verkürzen können. Dies gilt insbesondere dann, wenn auch haptische Fähigkeiten am virtuellen Patienten erlernt werden können (siehe z.B. Endoskopie-Simulator oder die Simulation einer Katheter-Intervention). Ein „Nebeneffekt“ der Computermodelle von Patienten ist auch, dass Entwickler von neuartigen Medizinsystemen ihre Ideen an einem virtuellen Patienten ausprobieren und optimieren können.

Die großen Herausforderungen im Bereich Modellierung, Simulation und modellbasierter Therapieplanung sehen wir in folgenden Bereichen: Für realitätsnahe und verlässliche Modelle des Patienten ist die Messung vieler physiologischer Parameter nötig (z.B. Elastizitätsmodule oder Leitfähigkeiten von Körpergewebe). Hier muss in einer weltweiten Anstrengung („Physiome Projekt“) eine bessere Datenbasis geschaffen werden, die nicht nur die Mittelwerte sondern auch die interindividuelle Streuung enthält. Auch bei der Methodik, physiologische und pathophysiologische Vorgänge durch mathematische Gleichungen zu beschreiben, gibt es großes Entwicklungspotential („Mathematical Physiology“). Es folgen Algorithmen und Programmstrukturen, mit denen die Simulationen in deutlich kürzerer Zeit durchgeführt werden können. Wenn der Arzt während einer Intervention eine Antwort auf eine Frage haben möchte, so sind Antwortzeiten von einigen Minuten oft sehr ärgerlich. Schließlich sind sehr grundlegende Untersuchungen nötig, um die Schwankungsbreite und die Zuverlässigkeit von Vorhersagen quantitativ angeben zu können. Genau so wenig wie der behandelnde Arzt eine Diagnose mit 100% Sicherheit erstellen kann und genau so wenig wie der Therapieversuch des Arztes in 100% aller Fälle zum Erfolg führt, so werden auch Computermodelle eine Unsicherheit in ihrer Aussagekraft haben. Diese gilt es zu bestimmen und dem behandelnden Arzt mitzuteilen.

Auch ein Computermodell, welches für die Diagnose und Therapieplanung eingesetzt wird, ist ein Medizinprodukt und muss die dafür aus gutem Grund vorgesehenen Prüfprozeduren erfolgreich durchlaufen, bevor es am Patienten eingesetzt werden darf. Ein wichtiger Aspekt dabei ist, dass auch ein Computermodell eine klar definierte „Zweckbestimmung“ haben muss. Jedes Computermodell kann immer nur Teilaspekte richtig abbilden und hat damit klare Grenzen in der Anwendung. Der Mehrwert, den der Hersteller dem Arzt oder Patienten verspricht, muss in Patientenstudien nachgewiesen werden. Auch hier ist Forschungsbedarf: solche klinischen Studien haben einen besonderen Charakter und können nicht mit der gleichen Methodik durchgeführt werden, wie eine Pharma-Studie.

Computer und Modelle können und wollen den Arzt nicht ersetzen. Aber sie werden sich von einem Werkzeug zur Datenspeicherung und Visualisierung hin zu einem Assistenten des Arztes entwickeln.

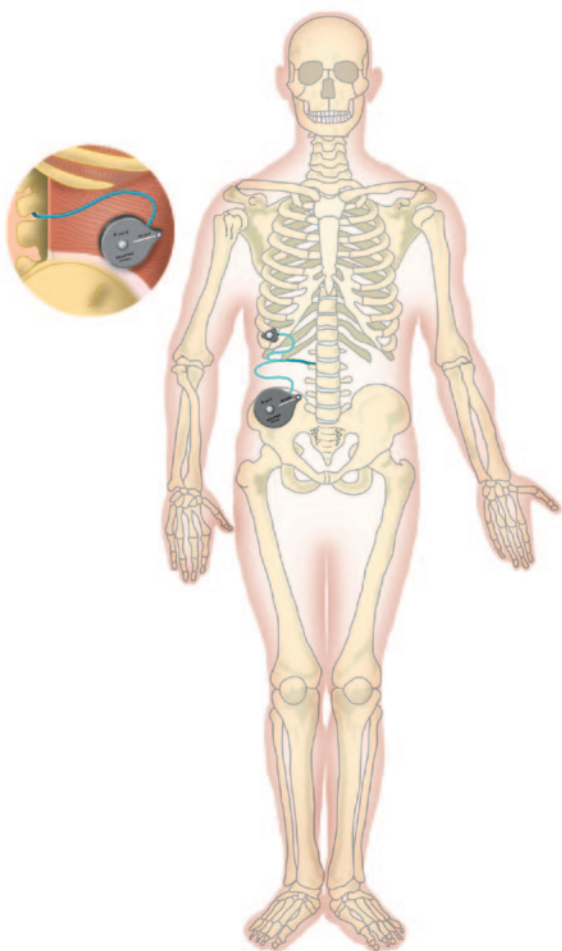


Prof. Dr. Olaf Dössel
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Institut für Biomedizinische Technik
Olaf.Doessel@kit.edu

24 Aktive Implantate zur Wirkstoffapplikation

Gemäß EU-Richtlinie 90/385 werden unter aktiven Implantaten medizinische Geräte verstanden, für deren Betrieb eine elektrische oder eine andere Energiequelle als die unmittelbar durch den menschlichen Körper oder die Schwerkraft erzeugte Energie erforderlich ist und die dafür ausgelegt sind, ganz oder teilweise durch einen chirurgischen oder medizinischen Eingriff in den menschlichen Körper oder durch einen medizinischen Eingriff in eine natürliche Körperöffnung eingeführt zu werden und dort zu verbleiben [2]. Der Schwerpunkt dieses Beitrags liegt auf implantierbaren Infusionspumpen für die Schmerztherapie, die i.d.R. im Bauchraum implantiert werden und das Medikament mit einem Katheter z.B. in den Spinalkanal leiten (Bild) [3].

Die Verwendung implantierbarer Infusionspumpen weist gegenüber anderen Methoden der Medikamentenapplikation zahlreiche Vorteile auf. Im Vergleich zu einer oral durchgeführten Therapie treten keine Resorptionsverluste des Medikaments in den Organen des Magen-Darmtraktes auf. Es erfolgt keine Verdünnung, Filterung oder Fehldosierung des Medikamentes durch Blut. Durch die Applikation des Medikamentes in unmittelbarer Nähe zum Wirkungsort kann die Dosierung gering und gezielt mit geringen Nebenwirkungen erfolgen, die bei Schmerzmitteln häufig im Magen-Darmtrakt oder am Herz-Kreislaufsystem auftreten. Das Infektionsrisiko ist durch die Implantation sehr gering, da keine dauerhaften Verbindungen nach außen bestehen [4]. Der Einsatz implantierbarer Infusionssysteme führt neben der Verbesserung der Lebensqualität der Patienten außerdem zu einer Verringerung der Behandlungskosten.



Lage implantierbarer Infusionspumpen für die Schmerztherapie [1]

In Deutschland sind ca. 3,5 Millionen Menschen von chronischen Schmerzen betroffen [5], von denen ca. 3 – 5 % unter sowohl wirtschaftlichen als auch therapeutischen Aspekten mit implantierbaren Infusionspumpen therapiert werden können [1]. Gegenwärtig werden jährlich weltweit ca. 45.000 Pumpen implantiert, davon in den USA ca. 12.000, in Europa ca. 8.000 und in Deutschland ca. 1.300, der Bedarf liegt jedoch bei Betrachtung der genannten Patientenzahlen deutlich höher. Anwendungsschwerpunkt mit ca. 80 % der Implantationen sind die Spastik- und die Dystonietherapie [1].

Zwei Bauformen sind am Markt eingeführt: programmierbare elektrisch angetriebene Pumpen und Pumpen mit einem Gadruckantrieb. Bei diesen komprimiert das zweiphasig vorliegende Treibmittel eine flexible Medikamentenkammer und treibt das Medikament über eine Drosselstrecke in den Katheter. Der Druck bleibt dabei wegen der partiellen Verdunstung des Treibmittels konstant. Beim i.d.R. monatlichen Nachfüllen des Medikamentes kondensiert das Treibmittel. Die zur Konstanthaltung des Druckes in der anschließenden Verdunstungsphase erforderliche Wärmemenge wird dem Körper entnommen. Die Kosten dieser Bauform sowie das Verhältnis von Medikamentenvolumen zur Pumpen-

baugröße sind besonders günstig, jedoch ist der Medikamentenfluss i.d.R. nicht einstellbar. Elektrisch angetriebene Pumpen sind einstellbar, jedoch erheblich teurer und müssen für den Batteriewechsel explantiert werden.

Für Entwicklung, Produktion und Einsatz implantierbarer Infusionspumpen müssen angemessene Messmittel für die geförderte Medikamentenmenge zur Verfügung stehen, die bis zu den nationalen Eichstandards zurückverfolgt werden können. In dem vom European Metrological Research Program (EMRP) geförderten Projekt „Metrology for Drug Delivery – MeDD“ wurden rückverfolgbare Standards für Volumenströme bis zu 50 nl/min^{-1} in mehreren europäischen Metrologieinstituten realisiert [6], [8]. Das umfasste sowohl Flow-Quellen als auch -Messverfahren, die in der Regel gravimetrisch arbeiten. An der Verbesserung dieser Verfahren wird aber auch an anderen Instituten gearbeitet [9]. In einem weiteren MeDD Teilprojekt wurden mit optischen Prinzipien („front-tracking“, Verfolgen der Flüssigkeitsfront in einer Kapillare) Volumenströme bis zu 5 nl/min^{-1} mit einer Genauigkeit von 10 % gemessen [10]. Diese Arbeiten sollten weitergeführt werden, da neue Medikamente geringere Dosierungen ermöglichen und die erforderlichen Flussraten weiter sinken werden.

Lediglich 30 – 40 % der Patienten mit neuropathischen Schmerzen können medikamentös befriedigend eingestellt werden [5]. Anders als in der Neurotechnik wird in der Schmerztherapie elektrische Stimulation zur Unterstützung der medikamentösen Therapie noch nicht angewandt, weil entsprechende Implantate nicht verfügbar sind [11], [12]. Daher sollten hier neuromodulative Verfahren verstärkt zur Anwendung kommen. Die in der Neurotechnik bereits praktizierte Kombination von elektrischer Stimulation und Wirkstoffapplikation, (vgl. auch Abschnitt „Neuroengineering, Neurostimulation, Neuro- und Sinnesimplantate“) bekommt in der Schmerztherapie zunehmend Relevanz. Hier ergeben sich in der Zukunft Berührungspunkte zur Neurotechnik. Jedoch sind die in der Neuromodulation eingesetzten Medikamentenvolumina (z.B. acht Infusionen von je $0,5 \mu\text{l}$ in 21 Tagen [13]) deutlich geringer als die in der Schmerztherapie verabreichten.

Die Implantation kommerzieller Mikropumpen erfordert u.a. deren Integration in spezielle Gehäuse, die sie erst für die Implantation geeignet machen und erlaubt die Realisierung deutlich kleinerer als gegenwärtig im Markt eingeführter Pumpen, z.B. für die Onkologie [14]. Unter dem Aspekt der Miniaturisierung ist auch das Bemühen einzuordnen, den Gasdruckantrieb zu erhalten und nur für Regelvorgänge in der Pumpe telemetrisch elektrische Energie einzukoppeln [15]. Der dadurch mögliche Verzicht auf die Batterie erlaubt es, Bauraum zu sparen.

Implantate für die Wirkstoffapplikation sind anspruchsvolle Medizinprodukte mit großem Entwicklungspotential. Für den Zeitraum von der Entwicklungsinitierung bis zur Aufnahme des Produkts in die Regelversorgung muss bei aktiven Implantaten mit einem Zeitraum von bis zu zehn Jahren gerechnet werden [16]. Dieser Zeitbedarf von der Produktidee bis zur Anwendung am Patienten muss auch bei der Förderung innovativer Projekte an Forschungseinrichtungen berücksichtigt werden.



Prof. Dr. Stephan Klein

*FH – Sprecher des gemeinsamen Lübecker Kompetenzzentrums
TANDEM – Technology and Engineering in Medicine
Fachhochschule Lübeck
Medizinische Sensor- und Gerätetechnik
klein@fh-luebeck.de*

25 Biologische, biologisierte und biofunktionalisierte Implantate

Die drei Implantatklassen werden unter dem Überbegriff „Bioimplantate“ zusammengefasst. Dabei handelt es sich um Produkte, die den Trend zur Biologisierung der Medizintechnik bestimmen und die seit der Jahrtausendwende mit dem Aufkommen der Regenerativen Medizin in den Fokus der Entwicklung gerückt sind. Ihr Anwendungs- und Bestimmungszweck zielt auf eine Funktionsverbesserung, Reparatur und Regeneration von verletztem oder degeneriertem Gewebe bis hin zum Organersatz ab. Sie bestehen aus biokompatiblen Materialien (z. B. als dreidimensionale Trägerstrukturen) und biologisch wirksamen Substanzen und/oder Zellen.

Je nach Zusammensetzung und Aufbau werden die Bioimplantate als Medizin-, Kombinationsprodukte oder neuartige Therapieverfahren – sogenannte ATMPs (Advanced Therapy Medicinal Products) – klassifiziert. Als ATMP insbesondere dann, wenn das Biomaterial als Medizinprodukt auch vitale Zellen als „Wirkstoff“ enthält und die Kombination von beidem ex vivo biotechnologisch hergestellt wird. Der Grundgedanke aller Innovationen in diesem Bereich besteht meist darin, dass durch die Stimulation und Nutzung der natürlichen Reparatur- und Regenerationsmechanismen eine wesentliche Therapieverbesserung erzielt werden kann.

Getrieben von den Fortschritten in der Stammzellforschung und Biotechnologie wurden auf dem Gebiet der Regenerativen Medizin in der letzten Dekade und rund um den Globus ca. 250 Firmen gegründet. Weltweit sind allerdings erst 30 Produkte am Markt, weitere 700 befinden sich in der Entwicklung oder in klinischen Studien. In diesem Zusammenhang ist zu erwarten, dass sich in den nächsten Jahrzehnten ein grundlegender Wandel vollzieht: weg von den rein technischen hin zu Bioimplantaten und somit auch ein Wandel zu einer eher kausalen statt überwiegend symptomatischen Behandlung chronischer Leiden und degenerativer Erkrankungen.

Biofunktionalisierte Implantate

Die wirtschaftlich mit am bedeutendsten und bekanntesten Entwicklungen der biofunktionalisierten Implantate sind beschichtete Stents. Sie werden bei Schädigung oder Erkrankung verschiedener Strukturen wie Blutgefäßen, Urether, Trachea oder Ösophagus etc. eingesetzt, um deren Lumen offenzuhalten. Durch mechanische Reizung der Stents kommt es, z. B. bei Blutgefäßen, häufig zur Proliferation anliegender Zellschichten, was wiederum zum Gefäßverschluss führen kann. Die überschießende Zellproliferation kann durch Abgabe pharmazeutischer Wirkstoffe aus funktionalisierten Beschichtungen – sogenannte Drug-Eluting-Systeme – wirkungsvoll unterdrückt werden. Drug-Eluting-Stents sind ein Beispiel dafür, wie durch die Kombination von technischen Implantaten und pharmazeutischen Wirkstoffen ein bedeutender therapeutischer Zugewinn für Patienten erzielt werden kann.

Der Bestimmungszweck von biofunktionellen Schichten ist vielfältig: antibakterielle Beschichtungen von Implantaten für die Chirurgie und interventionelle Kardiologie, solche mit Adhäsions- und Wachstumsfaktoren für die Zahnheilkunde, Orthopädie und Traumatologie oder mit Biopolymeren (z. B. Kollagen, und Fibronectin etc.) zur Induktion von Regenerationsprozessen nach Tumorsektion usw. Auch wurden in den letzten Jahren Konzepte entwickelt, um Zellen gezielt anzulocken indem Materialoberflächen mit Fängermolekülen (z. B. Aptamere, Antikörper) beschichtet werden. So können Vorläuferzellen von Endothelien auf Implantaten angesiedelt werden, um sich die antithrombotischen Eigenschaften von Endothelien zunutze zu machen.

Biologische Implantate

Bei den biologischen Implantaten werden Zellen eingesetzt, die das Potenzial besitzen, funktionelles Gewebe zu bilden oder durch trophische und entzündungshemmende Effekte zu einer Regeneration des Zielgewebes führen. Hierfür werden Stamm-, Progenitor- oder Funktionszellen aus körpereigenem (autolog), fremden (allogen) oder tierischem (xenogen) Spendergewebe gewonnen, in vitro vermehrt und zusammen mit Trägermaterialien (matrix assisted) implantiert. Die Biomaterialien dienen der Zellprotektion oder auch als temporäre Gerüstsubstanz und können so die Basis für das Gewebe-Remodelling bilden. Verwendet werden Membranen, Schwämme, Fasern, Sphäroide und Hydrogele aus natürlichen Biopolymeren, resorbierbaren Kunststoffen, azellulären Gewebeaufbereitungen oder degradierbaren Metallen.

Tissue-Engineering-Produkte mit in vitro Zellen besiedelten Biomaterialien werden für den Haut-, Knorpel-, Zahn- oder Knochenersatz verwendet, aber auch bei geschädigtem Muskel- und Corneagewebe. Die meisten Produkte werden häufig noch in Kleinserien hergestellt (Genehmigung nach § 4b AMG) und im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt. Vorreiter und am Markt etabliert sind Produkte zur autologen Knorpelzelltransplantation (ACT) die von verschiedenen nationalen und internationalen medizinischen Fachgesellschaften mittlerweile als primäres Behandlungsverfahren bei lokalisierten Knorpelschäden des Kniegelenks ab Defektgrößen von 2-3 qm empfohlen werden. Allein in Deutschland wird die ACT über 3.000 mal pro Jahr eingesetzt.

Biologisierte Implantate

Die biologisierten Implantate nehmen eine Zwischenstellung zwischen biologischen und biofunktionalisierten Implantaten ein. Sie bestehen aus zellulären Komponenten und im Gegensatz zu den biologischen Implantaten findet permanentes, stabiles Biomaterial Anwendung. Das Biomaterial stellt die eigentlich dauerhaft, notwendige Grundstruktur dar und unterliegt nicht, wie bei den biologischen Implantaten, einem Remodelling. Die Gerüstmaterialien (Membranen, Hohlfasern, textile Gewebe, 3D-Scaffolds, Metalle) werden in Bioreaktoren mit Zellen vorkultiviert und implantiert. Beispiele hierfür stellen mit Mucosazellen beschichtete Stents als Tracheaersatz oder mit Endothelzellen besiedelte Herzklappen dar. Visionäre Konzepte mit großem Potenzial sind biohybride Implantate als Organersatz (Leber, Niere, Lunge, Herz, Pankreas). Hier besteht ein erheblicher Forschungsbedarf, da für eine sichere Langzeitfunktion biohybrider Organe noch viele Fragen zu klären sind. Auch deshalb werden sie derzeit meist nur kurzfristig eingesetzt werden, um so die Zeit bis zu einer Organtransplantation zu überbrücken.

Zusammenfassend werden Bioimplantate international als Schlüssel- und Leittechnologie der Biomedizintechnik angesehen. Viele Systemeigenschaften sind bisher nur teilweise verstanden und beherrschbar, wie z. B. die Wechselwirkungen von Zellen mit technischen Materialien, die reproduzier- und standardisierbare Erzeugung von Produkten, deren Sterilität und Lagerfähigkeit sowie die wirtschaftliche Herstellung von Bioimplantaten um nur einige Aspekte zu nennen. Die hiermit verbundenen Herausforderungen sind äußerst komplex und nur in interdisziplinärer Kooperation von Ingenieuren, Biowissenschaftlern und Medizinern zu lösen.



Prof. Dr. Hugo Hämmerle

Institutsleiter

*NMI Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut
an der Universität Tübingen*

haemmerle@nmi.de

26 Bioelektronische Medizin

Lassen sich durch eine wohl dosierte elektrische Stimulation des peripheren Nervensystems verschiedenste Krankheiten ohne Nebenwirkungen behandeln und Medikamente ersetzen? Diese nicht neue Frage steht im Mittelpunkt einer aktuell geführten Diskussion unter Medizinerinnen, Neurophysiologen und Neurotechnologen um die Möglichkeiten und Grenzen von intelligenten Mikroimplantaten und einer neuen Dimension bioelektronischer Therapien. Interessanterweise wurde diese Diskussion von einem der größten Pharmaunternehmen, GlaxoSmithKline, im Jahr 2013 katalysiert [1].

Viele Forschungsarbeiten zielen auf die Aufklärung des Zusammenhangs zwischen Funktion und Regulation von Organen und des Immunsystems und der Aktivität des Nervensystems. Beinahe alle Zellen im Körper werden direkt oder indirekt durch die Aktivität neuronaler Schaltkreise beeinflusst. Es liegt nahe, die gezielte elektrische Stimulation des zentralen und peripheren Nervensystems zur Behandlung von Funktionsstörungen von Organen und unterschiedlichsten Krankheiten zu nutzen. Man nimmt an, dass durch die elektrische Modulation neuronaler Schaltkreise und Reflexbögen spezifische zelluläre Reaktionen ausgelöst und Signal-Proteine freigesetzt werden, die sich mildernd auf die Symptome von Krankheiten auswirken oder gar ihre Ursachen beheben [2]. Diesem Therapieansatz, neuerdings in Verbindung mit elektronischen Mikroimplantaten „Electroceuticals“ genannt [3] (Elektrozeutika, in Anlehnung an Pharmazeutika), wird eine revolutionäre Zukunft zugetraut, in der intelligente Implantate durch gezielte Stimulation des peripheren Nervensystems Medikamente ersetzen [4] und zu einer bedeutenden medizinischen Behandlungsmethode werden [1], [5].

Die bioelektronische Medizin scheint gegenüber Medikamenten im Vorteil zu sein. Medikamente wirken systemisch. Die Folge sind Wirkungen und Nebenwirkungen in unterschiedlichsten Gebieten des Körpers. Intelligente Mikroimplantate sollen dagegen nur an den Orten Resultate erzielen, an denen die Ursache der Erkrankung liegt. Die bioelektronische Medizin macht sich zu nutze, dass die Schaltkreise des peripheren Nervensystems eine entscheidende Rolle in der Homöostase physiologischer Funktionen spielen und damit potentiell geeignete Zugänge zur funktionellen Beeinflussung von Organen darstellen. Das könnte zielgerichtete Therapien ohne Nebenwirkungen ermöglichen, die auf die individuelle Situation des Patienten ausgerichtet sind. Die Behandlung durch elektrische Stimulation des peripheren Nervensystems ist keine neue Therapieform. Seit vielen Jahren wird die Neuromodulation mit implantierten Stimulatoren bei vielen Leiden, insbesondere bei chronischen Schmerzen, Depression und Parkinson eingesetzt. Ausführliche Informationen zur Geschichte und Anwendungen der Neuromodulation sind auf den Internetseiten der International Neuromodulation Society (INS) zu finden [6].

Trotz vielversprechender Ansätze und klinischer Fortschritte bioelektronischer Therapien sind grundlegende Fragen zur funktionellen Neuromodulation sowie eine Vielzahl technischer Herausforderungen unbeantwortet. Die bislang eingesetzten Implantate, Nervenkontakte und Stimulationsmuster sind recht grobschlächtig im Vergleich zur Anatomie und dem Signalmuster der vielen hunderttausenden gleichzeitig aktiven Nervenzellen. Weder ist es mit dem heutigen Stand der Technik möglich, einzelne Zellen in definierten Schaltkreisen zu kontaktieren und selektiv zu stimulieren, noch ist es möglich, Aktivitätsmuster in Zellverbänden zu erzeugen, die dem Muster der natürlich auftretenden Aktionspotentiale entsprechen. Ungelöst ist auch die Frage, wie von vielen tausenden Fasern simultane Aktionspotentiale gemessen, aufgelöst und sinnhaft interpretiert werden können, um daraus therapeutisch geeignete Stimulationsmuster zu generieren. Inzwischen ist eine unter vielen Wissenschaftlern abgestimmte Forschungsroadmap etabliert [7], die drei zu bearbeitende Aufgabenbereiche adressiert: 1.) Die morphologische und funktionelle Kartierung des peripheren Nervensystems und der Innervierung aller Organe; 2.) die Identifizierung und Aufklärung therapeutisch relevanter neuronaler Schaltkreise und Aktivitätsmuster

und deren Verifizierung in geeigneten Tiermodellen und klinischen Studien; 3.) die Weiterentwicklung der Nerv/Elektronik-Schnittstellen und die Miniaturisierung der Implantate zur Messung, Erregung und Inhibierung neuronaler Aktivität in Nervenfasern.

Hinterlegt mit einem „Innovation Challenge Fund“ in Höhe von 5 Mio. US\$ hat GSK zahlreiche internationale Forschungsaktivitäten zu den Herausforderungen, die in der Roadmap beschrieben sind, angestoßen. In den USA ist die bioelektronische Medizin fest in der nationalen Forschungsagenda verankert. Das durch Obamas BRAIN Initiative initiierte und von der DARPA 2014 verkündete Programm ElectRx (Electrical Prescriptions [8]) stellt 80 Mio. US\$ für die Entwicklung von Mikroimplantaten bereit. Für die grundlagennahe Forschung und Beschleunigung der Entwicklung von Electroceuticals haben die National Institutes of Health (NIH) ebenfalls 2014 ein 248 Mio. US\$ schweres Forschungsprogramm (SPARC – Stimulating Peripheral Activity to Relieve Conditions [9]) aufgelegt.

In Deutschland und Europa gibt es derzeit keine dem entsprechenden Programme. Um das alte Konzept der bioelektronischen Therapien auf eine neue Stufe zu heben, bedarf es eines rationalen Ansatzes, der alle relevanten Bereiche der biologisch-medizinischen Forschung und technologischen Entwicklung umfasst. Die Liste der Krankheiten, die mit elektrischen Impulsen behandelt werden oder zumindest therapierbar erscheinen, ist lang: Bluthochdruck, Diabetes, Adipositas, entzündliche Darmerkrankungen, Rheumatoide Arthritis, Asthma, Angst, Schmerz, Depression, um nur einige zu nennen.



Dr. Alfred Stett

Stellvertretender Institutsleiter

*NMI Naturwissenschaftliches und Medizinisches Institut
an der Universität Tübingen*

stett@nmi.de

27 Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren

Es gibt heutzutage drei Arten von Implantaten für die Elektrotherapie des Herzens: Herzschrittmacher für das zu langsam schlagende Herz, implantierbare Defibrillatoren (ICD) für das zu schnell schlagende Herz und schließlich für das zu schwach pumpende Herz Implantate zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT). Alle Implantate haben sowohl eine lebensrettende als auch eine lebensqualitätsverbessernde therapeutische Aufgabe. Sensoren im Implantat erfassen sekundenaktuell den Herzrhythmus und stimmen die Therapie daraufhin in einem vom Arzt zuvor einprogrammierten Rahmen eigenständig ab. Für die nachfolgende Beurteilung des Verlaufes werden alle Daten gespeichert und stehen für die Abfrage durch den Arzt zur Verfügung. Weltweit werden jedes Jahr mehr als 1,5 Mio. Patienten mit Implantaten zur Elektrotherapie versorgt. Das Marktvolumen beträgt mehr als 10 Mrd. Euro jährlich.

Die Implantation von Herzschrittmachern, implantierbaren Defibrillatoren und Resynchronisationstherapie-Implantaten gehört heute in den meisten Teilen der Welt zum medizinischen Standard. Die Elektroden – je nach Krankheitsbild eine oder bis zu drei – werden für gewöhnlich unter Röntgenkontrolle im rechten Vorhof, rechten Ventrikel und über dem Koronarsinus auf die linke äußere Herzseite implantiert. Das kosmetisch weitgehend unauffällige Implantat mit Elektronik und Batterie befindet sich im Brustbereich unterhalb des Schlüsselbeins. Der Eingriff dauert in der Regel zwischen 30 und 120 Minuten. Während in den Anfängen der Therapie die Geräte bereits nach wenigen Jahren wegen Batterieerschöpfung ausgetauscht werden mussten, halten moderne Herzschrittmacher länger als zehn Jahre. Patienten erhalten dann ein neues Implantat, um die Vorteile der zwischenzeitlichen Technologieentwicklung zur Anwendung zu bringen. Die gelegentlich diskutierte Batterieaufladung verbietet sich bei lebenserhaltenden Implantaten aufgrund der Risiken für den Patienten. Neueste Systeme erlauben die drahtlose, tagesaktuelle Fernübertragung der Implantatdaten per Mobilfunk und Internet zum Arzt, der so über Abweichungen vom Normzustand vollautomatisch und patientenindividuell informiert wird, gleich an welchem Ort der Patient sich aufhält. Mit dieser sogenannten Home-Monitoring-Technologie wird ein präventives Eingreifen des Arztes bei Patienten mit chronischen Erkrankungen ermöglicht. Eine kürzlich vorgelegte internationale Studie hat eine Halbierung der Sterblichkeit bei Patienten mit Herzpumpschwäche durch Anwendung der Home-Monitoring-Technologie gezeigt [1].

Die technologische Weiterentwicklung erfolgt in den Dimensionen Miniaturisierung, Sensorik und integrierte Intervention. Die medizinische Versorgung der Patienten profitiert von den sensorischen Informationen, die über das Implantat sehr zuverlässig und langzeitstabil gewonnen werden. Dies ist gerade für die Behandlung chronischer Volkskrankheiten wie beispielsweise Herzpumpschwäche und Vorhofflimmern von großer Bedeutung. Andererseits möchte man so wenig und so schonend wie möglich das dafür erforderliche „Material“ in den Körper bringen.

Miniaturisierung

Das Ziel der Implantatentwicklung besteht darin, das Volumen auf 1 cm³ zu reduzieren. Derartig verkleinerte Implantate können beispielsweise direkt in das Herzinnere eingepflanzt oder auch in größeren Blutgefäßen verankert werden. Auf diese Weise würde die Elektrode als Verbindungsstück zwischen elektronischem Implantat und Herz entfallen. Dafür müssen u. a. die mikroelektronischen Bauteile verkleinert, ultra-stromsparende Schaltkreise entworfen, aber auch neue Implantationstechniken entwickelt werden. In den heutigen Implantaten bereits gelöste technologische Aufgaben wie die drahtlose Datenübertragung aus dem Körper werden durch die geringen Baugrößen für Sender und Antenne neu zu beantworten sein. Auch werden die an verschiedenen Stellen im Herz oder sogar

Körper platzierten Implantate miteinander kommunizieren müssen, um ihr Handeln aufeinander abzustimmen.

Sensorik

Heute verfügen die Implantate über Sensoren zur Erfassung des Herzrhythmus, der körperlichen Aktivität sowie der Einlagerung von Wasser in der Lunge. Die weitere Entwicklung zielt darauf ab, Vitaldaten wie den Atemrhythmus, Blutdruck oder auch Biomarker im Körper zu messen und die Daten tagesaktuell zum Arzt zu übertragen. Durch diese diagnostischen Informationen würde die Therapie chronischer Krankheiten wie Schlafapnoe, Bluthochdruck oder Nierenkrankheiten besser und insbesondere individuell auf den Patienten abstellbar werden, ohne das Gesundheitssystem durch fortlaufende Untersuchungen zu belasten. Neben der mikroelektronischen Integrationsaufgabe sind neue Fragestellungen hinsichtlich Biokompatibilität, Sensorstabilität, Energieversorgung und Implantationsverfahren zu lösen.

Integrierte Intervention

Für das Einbringen der Implantate ist heute die Röntgenkontrolle Stand der Technik. Um die Strahlenbelastung für Arzt und Patient zukünftig zu senken, ist es sinnvoll, vor der Implantation z. B. mit MRT angefertigte Aufnahmen des Herzens für die Prozedurplanung in 3D-Darstellungen zu überführen. Während der Implantation soll das Einbringen der Elektroden in Realzeit ohne Röntgenkontrolle in das 3D-Bild eingeblendet werden. Gleichzeitig soll die für den Patienten beste Elektrodenlage durch Vermessung des im Herzen abgeleiteten EKGs und der Herzpumpleistung gefunden werden. Alle Informationen müssen dem Arzt in leicht zugänglicher Form angezeigt werden. Dadurch wird der Therapieerfolg verbessert und die Wahrscheinlichkeit für einen erneuten Eingriff verringert. Bildgebung und Implantation wachsen zu einer integrierten Intervention zusammen.

Das Ergebnis dieser technologischen Entwicklungen werden Implantate sein, die den Patienten individueller und schonender behandeln und dabei nicht nur Herzrhythmus-Probleme berücksichtigen, sondern auch andere chronische Krankheitsbilder mit versorgen. Die Implantate werden an verschiedenen Stellen im Körper messen und agieren. Die Implantation wird individuell mit Hilfe von zuvor erstellten Körperbildern geplant werden, und die Eingriffe werden unter geringerer bis gar keiner Röntgenstrahlenbelastung für Patient und Arzt erfolgen.



Dr. Hans-Jürgen Wildau
Vice President Health Services
BIOTRONIK SE & Co. KG, Berlin
hans-juergen.wildau@biotronik.com

28 Herzunterstützungssysteme als Alternative zur Transplantation

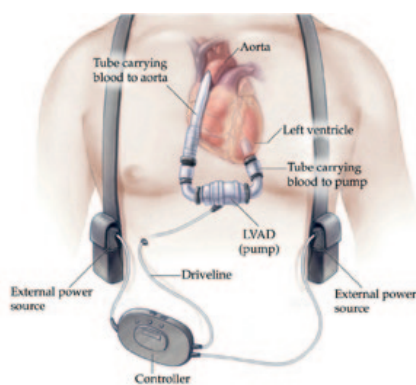
Herz-Kreislauferkrankungen sind in Industrieländern die häufigste Todesursache und in Deutschland für fast jeden zweiten Todesfall verantwortlich. Durch den demografischen Wandel steigt ihre Bedeutung weiter, da gerade ältere Menschen betroffen sind. In besonders schweren Fällen der Herzinsuffizienz verbleibt oftmals nur die Möglichkeit der Herztransplantation. Hierfür stehen jedoch nicht genügend Spenderorgane zur Verfügung. So wird der gesamte Bedarf an Spenderherzen in den hochentwickelten Ländern in verschiedenen Studien auf mehrere Hunderttausend pro Jahr geschätzt, während lediglich 3.500 Organe zur Verfügung stehen.

In den letzten Jahren haben sich Herzunterstützungssysteme mehr und mehr als Alternative zur Herztransplantation entwickelt, und damit auch als Option für Patienten, für die kein Spenderherz verfügbar ist. So werden inzwischen weltweit deutlich mehr Herzunterstützungspumpen (> 5.000) pro Jahr implantiert als Herzen transplantiert. Das bedeutet allerdings auch, dass die Pumpen nicht mehr wie zu Beginn nur als Brücke zur Transplantation eingesetzt werden, sondern als permanente Implantate. Die rasante Entwicklung ist eng mit der technologischen Entwicklung der Systeme verbunden.

Herzunterstützungssysteme werden gemeinhin in drei Generationen eingeteilt. Die erste Pumpengeneration in den 1980er und 1990er Jahren folgte der Annahme, dass für eine ausreichende Perfusion des Organismus auch eine pulsierende Strömung notwendig ist. Dementsprechend wurden in dieser Zeit ausschließlich Verdrängerpumpen eingesetzt. Sie waren verhältnismäßig groß, benötigten komplizierte Antriebe und waren auch nur bedingt dauerhaft. Ein Paradigmenwechsel bezüglich der Pulsatilität führte um die Jahrtausendwende zur zweiten Generation, den Kreiselblutpumpen. Sie erzeugen zwar nur eine kontinuierliche Strömung, sind allerdings deutlich kleiner und dauerfester als die Verdrängerpumpen, und damit auch leichter und mit geringerem Risiko implantierbar. In der ersten Entwicklungsstufe (2. Generation) wurden die Rotoren dieser Pumpen noch klassisch kontaktgelagert. Demgegenüber werden die Rotoren der aktuellen, dritten Pumpengeneration völlig kontaktlos durch elektromagnetische oder fluiddynamische Kräfte in Position gehalten. Diese Form der Lagerung ist verschleißfrei und weniger blut-schädigend.

Zum heutigen Zeitpunkt werden nur noch Pumpen der zweiten und dritten Generation zur Unterstützung einer insuffizienten linken Herzkammer eingesetzt. Den Markt teilen sich im Wesentlichen zwei Hersteller untereinander auf, und zwar die US-Unternehmen Thoratec und Heartware mit ihren Pumpensystemen Heartmate II (Thoratec) und HVAD (Heartware). Diese Systeme repräsentieren aktuell sowohl den Stand

der Technik als auch den medizinischen Standard, dass die Pumpen in unmittelbarer Herznähe platziert werden, das Blut an der Herzspitze entnehmen und in die aufsteigende Aorta pumpen (siehe Abbildung).



Prinzip der Herzunterstützung

Mit der technologischen Entwicklung verbesserten sich auch zunehmend die klinischen Ergebnisse. So lebte vor 10 Jahren nur noch etwa jeder zweite Patient nach zwei Jahren Implantationszeit. Heutzutage werden mit den neueren Pumpsystemen im gleichen Zeitraum Überlebensraten von über 80 % erreicht. Sie sind damit absolut vergleichbar mit den Überlebensraten von Patienten mit Spenderherz.

Trotz dieser großen Erfolge bei der Herzunterstützung gibt es noch vielfältige Problemstellungen, die sich in den Komplikationsarten und -raten niederschlagen. Die häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen sind Infektionen, Blutungen, neurologische Komplikationen durch Thromboembolien (Schlaganfälle), Rechtsherzversagen, Gerätefehler und Multiorganversagen.

Die Infektionen entstehen vor allem an dem Hautdurchtritt des Energieversorgungskabels zwischen den externen Batterie- und Controllereinheiten und der implantierten Pumpeinheit. Blutungen, Thrombosen und Thromboembolien sind auf ungünstige Strömungsführungen in der Pumpe und den Kanülen zurückzuführen, und in Einzelfällen auch auf die Strategie der medikamentösen Gerinnungshemmung. Ein Rechtsherzversagen tritt nur sehr selten isoliert auf, sondern meist als Reaktion auf die plötzlich geänderten physiologischen Bedingungen durch die Unterstützung des linken Herzens. Es ist zumeist auch nur temporär und wird in der Regel bis zur Erholung der rechten Kammer durch eine temporäre extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) behandelt. Dies hat nicht zuletzt auch zu einem Anstieg der ECMO-Anwendungen im Allgemeinen geführt.

Letztendlich hat sich der Fokus der Forschungsarbeiten im Bereich der mechanischen Kreislaufunterstützung insofern verschoben, dass weniger die bloße Lebensverlängerung als vielmehr auch die Lebensqualität im Vordergrund stehen. Zur Reduktion der Komplikationsraten sind vor allem Anstrengungen im Bereich der kabellosen Energieübertragung sowie ein besseres Verständnis der Blutschädigungsmechanismen und der Interaktion der Systeme mit dem menschlichen Organismus notwendig. Zur besseren Mobilität und damit auch Steigerung der Lebensqualität müssen Systemzugänge und Protokolle für eine telemetrische Fernüberwachung von relevanten Pumpen- und Patientenparametern entwickelt werden. Zusätzlich müssen die externen Systemkomponenten deutlich besser auf eine alternde Patientenkohorte abgestimmt werden. Dies betrifft nicht nur ihre Größe und ihr Gewicht, sondern vor dem Hintergrund ihrer unmittelbar lebenserhaltenden Funktionen vor allem auch ihre einfache und sichere Bedienung.

Der Trend geht heute deutlich zu einer Miniaturisierung der Pumpsysteme. Kleinere Pumpen ermöglichen völlig neue, schonendere Applikationen, wie beispielsweise eine einfache und leicht zugängliche Platzierung direkt unter der Haut oder gar eine Implantation direkt in ein Blutgefäß. Letztendlich erfordert diese Miniaturisierung jedoch auch deutliche Fortschritte in den Bereichen Batterietechnik, Motortechnik und Leistungselektronik.

Von klinischer Seite sind die Patientenauswahl und der Zeitpunkt der Implantation kritisch. Heutzutage werden die Systeme erst als Ultima Ratio eingesetzt. Zu diesem Zeitpunkt sind die Herzen der Patienten zumeist schon derart irreversibel geschädigt, dass die Pumpe permanent implantiert bleiben und arbeiten muss. Hier richten sich verschiedene Forschungsansätze auf den optimalen Implantationszeitpunkt, bei dem gegebenenfalls noch eine vollständige Erholung des Herzmuskels als therapeutisches Idealziel erreicht werden kann.



Prof. Dr. Ulrich Steinseifer

*Leiter Lehr- und Forschungsgebiet Kardiovaskuläre Technik
Institut für Angewandte Medizintechnik der RWTH Aachen
steinseifer@ame.rwth-aachen.de*

29 Gelenkersatz und Implantate zur Osteosynthese

Implantate spielen in der Orthopädie und Unfallchirurgie bei Knochenbrüchen und beim Ersatz von Gelenken eine wesentliche Rolle. Schon vor mehr als 100 Jahren wurden Techniken entwickelt, um Knochenbrüche operativ wieder einzurichten und mit Implantaten (Drähten, Platten, Schrauben) zu fixieren. Operationstechniken und die Entwicklung dieser Osteosynthesematerialien sind durch die Arbeitsgemeinschaft Osteosynthese (AO) wesentlich vorangetrieben worden.

In den 70iger Jahren des letzten Jahrhunderts wurden Hüft- und Knie-Endoprothesen entwickelt, die sich für Routineversorgungen des Gelenkersatzes eigneten. Grundlage der Entwicklung waren biomechanische Untersuchungen, wie diese beispielhaft John Charnley für das Hüftgelenk durchgeführt hat. Damit wurden diese Gelenkprothesen für die Routineversorgung entwickelt. [1]

Über die Jahre sind die Osteosynthesematerialien und die Vorgehensweise bei Brüchen weiter modifiziert und systematisiert worden. Heute stehen für die verschiedenen Brüche spezifische Osteosynthesematerialien zur Verfügung.

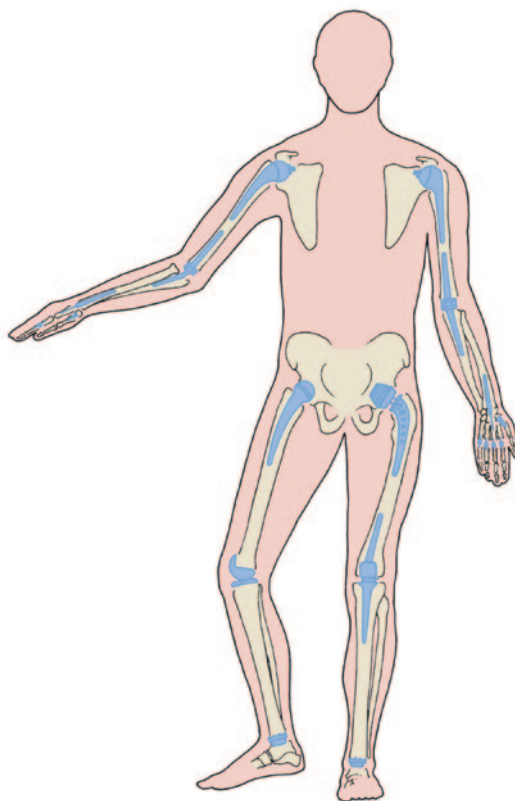
Auch in der Endoprothetik haben biomechanische Prüfungen und klinische Erfahrungen zu weiterführenden Modifikationen geführt, so dass heute eine Vielzahl von Prothesen für fast alle Gelenke des menschlichen Körpers zur Verfügung stehen.

Spezifische Osteosyntheseverfahren

Ein Grundprinzip der Osteosynthese ist die Stabilisierung der Knochenbruchstücke. Je nach Bruch erfolgt die Versorgung z.B. durch Platten mit Verschraubungen, Verschraubungen mit Drähten oder auch mit Nägeln, die im Knochenmark geführt werden können. Bei den Platten selbst ist die Entwicklung dazu gegangen, dass die Durchblutung des Knochens so wenig wie möglich gestört wird (low contact) zugleich aber eine gute Kompression besteht und Schrauben, wenn möglich, fest in der Platte selbst verankert sind (winkelstabil).

Eine spezielle Versorgung ist die Stabilisierung von Knochen durch einen sogenannten Fixateur-externe. Dabei werden die Knochenbruchstücke mit Schrauben gefasst, allerdings nicht mit Platten direkt am Knochen fixiert, sondern über Verstreben außerhalb des Körpers fixiert. Derartige Versorgungen sind bei großen Weichteilverletzungen mit schlechter Durchblutung oder auch bei Entzündungen mit Vereiterungen eine schonende Stabilisierungsmöglichkeit.[3]

Bei Endoprothesen hat sich die Vorgehensweise insbesondere hinsichtlich der Materialien, der Verankerung im Knochen und der OP-Technik gewandelt. Die ursprünglichen Schmiedelegierungen aus Chrom, Kobalt, Molybdän und einem geringen Nickelanteil sind auch heute noch der Standard für zementierte Versorgungen. Dabei wird das Implantat über den Knochenzement an der inneren Bälkchenstruktur des

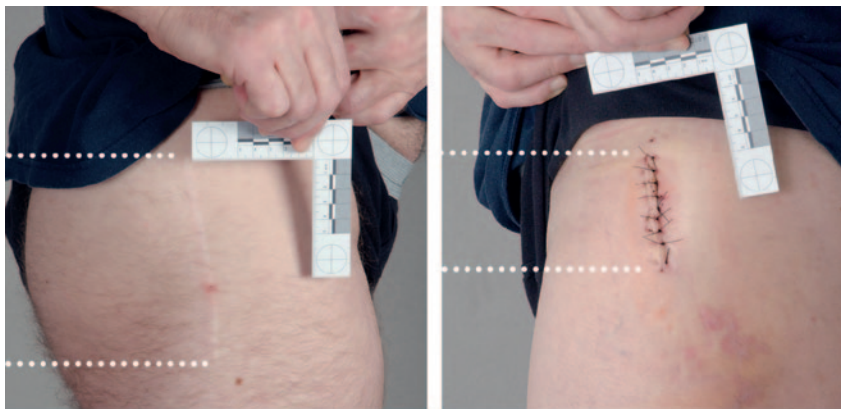


*Möglichkeiten des Gelenkersatzes beim Menschen
([2] S. 76)*

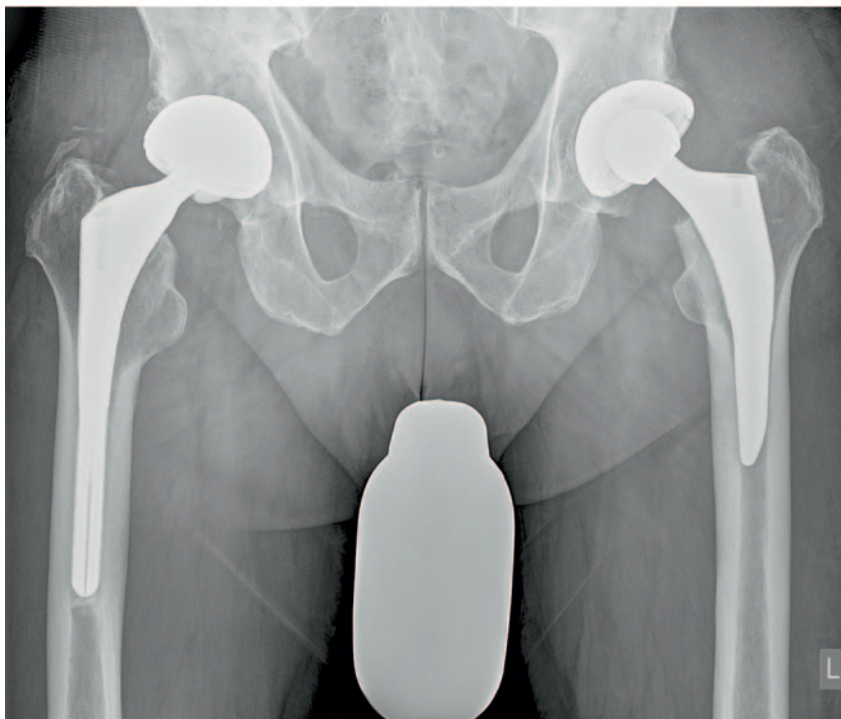
Knochenmarks fixiert. Dies ist insbesondere bei osteoporotischem Knochen mit ausgedünnter Struktur und nur geringer Potenz der knöchernen Integration eines Implantates die Versorgung der Wahl. Ebenso werden zementierte Prothesen in der Regel bei wechselnden Belastungssituationen, beispielsweise wegen der Konturen am Kniegelenk, verwendet. Ansonsten sind Titanlegierungen der Standard der Versorgung. Ein großer Vorteil dabei ist, dass der Knochen diesen Werkstoff gut ummauern kann. So sind heute beispielsweise Titanpfannen und -schäfte für den Hüftgelenkersatz die Regel.

Zwischen den Metallanteilen befindet sich als weiches Material Polyethylen, das in einer hochvernetzten Struktur verwendet wird, um einen möglichst geringen Abrieb zu gewährleisten. Um die Gelenkinetik so gut wie möglich nachzuahmen, sind Prothesen heute entsprechend der Belastungssituation ausgearbeitet, um am Knochen fest verankert zu sein und zugleich eine gute Beweglichkeit zu erlauben.

Die Operationstechnik soll so schonend wie möglich sein. Zugleich muss das Implantat aber absolut korrekt sitzen, um die Beweglichkeit nicht zu begrenzen oder zu einem Ausrenken des Gelenkes bei ungünstiger Artikulation der Implantatpartner zu führen. Für das Knie- und das Hüftgelenk gibt es zum optimalen Einpassen der Implantatteile die Möglichkeit der Einpassung per Navigationstechnik [5], [4]. Dabei wird der präzise Sitz der Implantate über ein Computersystem berechnet. Auch Bandspannungen und die Kinematik des Gelenkes werden damit exakt berücksichtigt.



Abbildungen L. G., 56 Jahre, amerikanischer Staatsbürger, Operation rechte Hüfte vor 2 Jahren in Virginia (USA), Schnitt durch die Muskulatur 14 cm. OP linke Hüfte vor 7 Tagen, minimalinvasiv (MicroHip), Schnittlänge 7 cm. Der Patient ist seit dem 2. Tag nach der OP schmerzfrei auf den Beinen.



Für eine schonende Operationstechnik ist es wichtig, möglichst wenige Weichteilstrukturen zu kompromittieren oder gar zu durchtrennen. Die Standardzugänge für das Hüftgelenk sind auch heute noch im weit überwiegenden Fall der Operateure seitlich oder hinten an der Hüfte gelegen. Dabei müssen Muskeln, die die Hüfte stabilisieren, durchtrennt werden. Der Verlauf nach der Operation ist dann für den Patienten oft schmerzhaft und es dauert, bis diese Muskeln wieder zusammenwachsen, unter Umständen mit Vernarbungen und Einbuße von Muskelkraft. Mit der von uns entwickelten, minimalinvasiven Technik ist es heute möglich, ohne Durchtrennung der Muskulatur, in einer aufwändigeren Operationstechnik, die Prothesenteile exakt zu implantieren, den Patienten in einer schmerzarmen Verlaufsphase nach der Operation schnell wieder zu mobilisieren und damit den Gesamtverlauf der Rehabilitation zu verkürzen [6].

Knie- und Hüft-Endoprothesen machen zahlenmäßig den weit überwiegenden Teil unserer Versorgung mit künstlichen Gelenken in Deutschland aus. Jährlich werden ca. 175.000 künstliche Kniegelenke implantiert, sowie ca. 200.000 Hüftgelenke. Aufgrund des Anstieges der Primärversorgen in den letzten Jahren, ist parallel eine Zunahme von Wechseloperationen festzustellen. Von erheblicher Bedeutung ist die Indikationsstellung zum Gelenkersatz. Zunächst müssen alle konservativen Therapiemaßnahmen und Möglichkeiten der gelenkerhaltenden operativen Versorgung ausgeschöpft werden. Nur wenn es keine andere Möglichkeit der Schmerzlinderung und Funktionsbesserung mehr gibt, ist die Indikation zum künstlichen Gelenk zu stellen.



Prof. Dr. med. Dr. h.c. Joachim Grifka

*Direktor der Orthopädischen Universitätsklinik Regensburg im
Asklepios Klinikum Bad Abbach
joachim.grifka@klinik.uni-regensburg.de*

30 Neurotechnik, Neurostimulation, Neuro- und Sinnesimplantate

Die Aufnahme von elektrischen Signalen aus Nerven oder Muskeln sowie die elektrische Stimulation von Nerven einschliesslich der zugehörigen Geräteentwicklung ist der biomedizinisch-technische Kern der Neurotechnik (engl.: neural engineering), die unterschiedliche Begrifflichkeiten unter diesem Namen zusammenfasst. In der Neuromodulation überschreiben Implantate elektrisch Muster und verändern Funktionen. Neuroprothesen sind Implantate, die Sinnesfunktionen oder motorische Ausfälle mit Hilfe der Elektrostimulation ersetzen. Hinzu kommt die elektrische Modulation der Funktion von Organen, die bislang ausschliesslich medikamentös behandelt wurden. Die Kosten von Erkrankungen, bei denen das Gehirn eine entscheidende Rolle spielt – von Depressionen über Schlaganfall bis hin zu Morbus Parkinson übersteigt bereits jetzt die jährlichen Kosten im Gesundheitswesen für Herz-Kreislauf- und Krebs-Erkrankungen zusammen [1].

Der Urahn der elektrisch aktiven Implantate, der Herzschrittmacher, gibt die Zahlen vor, wenn es um Patienten, Wirtschaftlichkeit und Absatzmärkte geht [2] Die Erfolgsgeschichte der Neuroprothetik ist bislang ein Sinnesimplantat. Über eine viertel Million Cochlea-Implantate helfen sowohl taub geborenen Kindern als auch spät-erlaubten Erwachsenen das Hören wiederzuerlangen. Die Forschung der letzten Jahrzehnte konzentrierte sich auf Sprachkodierungsstrategien, die über ein Update in den extracorporalen Teil übertragen werden konnten. Ein feinwerktechnisch gefertigten Elektrodenarray mit bis zu 21 Kontaktpunkten ist unlösbar mit einem hermetisch dichten Gehäuse verbunden, das die Implantatelektronik schützt. Da das Innenohr bei Geburt schon ausgewachsen ist, sollten diese Implantate idealerweise ein Menschenleben lang halten. Eine deutsche Firma existiert nicht, allerdings ist die Medizinische Hochschule Hannover weltweit führend bei der Patientenversorgung. Die medizinische Alternativlosigkeit zu Cochlea Implantaten jenseits der Gebärdensprache hat schnell zu ihrer Aufnahme in den im Heilmittelkatalog der gesetzlichen Krankenkassen geführt. Sehprothesen sind in den vergangenen Jahren von Firmen in den USA (Second Sight) und Europa (Retina Implant) als Medizinprodukt zugelassen worden. Die Patientenzahlen sind noch gering. Hervorzuheben ist, dass die deutsche Firma Retina Implant hier weltweit Pionierarbeit geleistet hat. Sehen jenseits der bloßen Groborientierung ist möglich, doch besteht noch ein großer medizinischer und technologischer Forschungsbedarf. In der motorischen Rehabilitation sind die Erfolgsgeschichten rar. Das gegenwärtig einzige implantierbare zugelassene Neuroimplantat von Neurodan/Ottobock dient zur Behebung der Fußheberschwäche nach Schlaganfall. Es stimuliert mit einer Manschettenelektrode den Peroneusnerven auf Höhe des Knies, der Fuß hebt sich und der Gang wird sicherer.

Die Anwendungen der Neuromodulation befinden sich in einer starken Wachstumsphase. Rückenmarkstimulatoren zur Behandlung chronischen Schmerzes oder von Dranginkontinenz, Vagusnervstimulatoren zur Verringerung der Anzahl epileptischer Anfälle und Tiefe Hirn Stimulation bei Morbus-Parkinson zur Behandlung von Bewegungssteifigkeit, Zittern und überschießenden Bewegungen als Nebenwirkung der verabreichten Medikamente belaufen sich in Summe auf ca. 300.000 Implantate. Sie werden erst in einer späten Krankheitsphase verschrieben oder wenn multiple medikamentöse Ansätze fehlgeschlagen sind. Auch bei schwersten psychiatrischen Erkrankungen wie Depression und Zwangsstörungen hat Tiefe Hirn Stimulation ihre Wirksamkeit bewiesen, ist aber als Therapie noch nicht zugelassen. Technologisch sind die meisten zugelassenen Implantate vom Herzschrittmacher abgeleitet. Ein Gehäuse aus Metall wird über Kabel mit nur wenigen Elektrodenkontakten verbunden. Eine Batterie stellt die Energie bereit. Die Feinwerktechnik limitiert die Komplexität, ist allerdings robust. Die Firma Sapiens, die mit

einem mikrotechnischen Implantat die Elektrodenzahl auf 70 erhöht hat, wurde im vergangenen Jahr vom Weltmarktführer Medtronic (USA) für 200 Mio. US-Dollar aufgekauft. Technologisch wird die Neurotechnik gegenwärtig eher durch die Forderungen der Neurowissenschaften nach Miniaturisierung und Erhöhung der Kanalzahl im Tiermarkt angetrieben.

Die Entwicklungszeit von elektrisch aktiven Implantaten bis zur Zulassung beträgt mehr als 12 Jahre. Bedingt durch die mittelständisch geprägte Industrie und eine nur geringe Anzahl langfristig interessierter strategischer Partner und Wagniskapitalgeber in Deutschland ist der Transfer einer Idee in ein aktives Implantat oft ein finanzielles Abenteuer. Von biomedizinisch-technischer Seite wird das medizinische Verständnis von Erkrankungen durch die geringe Komplexität der technischen Systeme begrenzt. Implantatentwicklungen mit einer hohen Anzahl von Elektrodenkontakten, der Möglichkeit stabil und funktionell über Jahre Signale aufzunehmen und Nerven zu stimulieren sind notwendig. Ebenso müssen neue Materialien und der Einsatz von Mikrosystemen untersucht werden. Die rechtlichen Rahmenbedingungen erfordern eine qualitätsgesicherte Dokumentation, die strukturell Anforderungen stellt, wie sie im wissenschaftlichen Alltag nicht vorliegen. Bei translationaler Forschung müssen daher die Versuche im Rahmen einer Zulassung oft ein zweites Mal durchgeführt werden.

Technischer und medizinischer Bedarf bedingen sich in der Neurotechnik stark gegenseitig und bedürfen Handreichungen im regulatorischen Bereich. Neue Behandlungsmethoden müssen ihre Wirksamkeit im Menschen nachweisen, meist mit nicht zugelassenen Prototypen, eine Produktentwicklung schließt im zweiten Schritt an. Die Zeiträume der Entwicklung solcher Prototypen sind nicht passfähig für dreijährige Förderinitiativen. Selbst nach dem Nachweis der Machbarkeit ist es oft für eine Public-Private-Partnership zu früh, da Zeiträume von zehn Jahren Hochrisikoforschung überbrückt werden müssen. Der Bedarf an nebenwirkungsarmen Behandlungsmethoden bei neurologischen, Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen wächst. Eine Technologienation mit einer alternden Gesellschaft sollte hier zu den Innovationstreibern zählen. Bei der Aufnahme der elektrischen Signale körpereigener Sensoren (z.B. Blutdruck, -zucker) und des bewussten elektrischen Überschreibens dieser Signale zu Behandlungszwecken ist die Forschung noch jung und Deutschland kann hier Innovationen vorantreiben. Die Zusammenarbeit von Technologen und Klinikern für neuartige intelligente Implantate, die Einbindung mittelständischer Industrie mit attraktiven Förderquoten und -zeiträumen im Fünfjahresbereich (mit Abbruchkriterien bei einer Zwischenevaluation und Verlängerungsoption um weitere drei Jahre) würden helfen, eine zweite Erfolgsgeschichte ähnlich der retinalen Sehprothese in Deutschland möglich zu machen.



Prof. Dr. Thomas Stieglitz

*Direktor des Labors für Biomedizinische Mikrotechnik
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Institut für Mikrosystemtechnik – IMTEK
stieglitz@imtek.uni-freiburg.de*

31 Rehabilitationstechnik

Rehabilitationstechnik unterstützt hilfsbedürftige, körperlich eingeschränkte Patienten bei der selbständigen Bewältigung alltäglicher Aufgaben, erlaubt eine möglichst von Pflege und Betreuung unabhängige Lebensführung und hat die Wiedereingliederung der Betroffenen in ihr berufliches und soziales Umfeld zum Ziel. Dies stellt vor dem Hintergrund der demografischen Bevölkerungsentwicklung und der Zunahme chronisch-degenerativer Erkrankungen in Europa eine wachsende gesellschaftliche Herausforderung dar. In Deutschland ist der Anspruch auf Leistungen der medizinischen Rehabilitation in der Sozialgesetzgebung festgeschrieben (u.a. § 26 SGB IX [1] und § 33 SGB V [2]). Er umfasst auch die Versorgung mit technischen Hilfsmitteln. Die Gesetzliche Krankenversicherung hat im Jahr 2013 einen Betrag von 6,8 Mrd. Euro (3,5% der Gesamtausgaben) für Hilfsmittel bereit gestellt [3]. Neben einfachen Produkten ohne hohen technischen Anspruch, wie Inkontinenzhilfen, Einlagen, Hilfsmittel zur Kompressionstherapie, Stomaartikel, Bandagen und Schuhe haben auch technisch komplexe Systeme, wie Inhalations- und Atemtherapiegeräte, Hörhilfen, Kranken-/Behindertenfahrzeuge und Orthesen hohe Ausgabenanteile (jeweils ca. 40% der Hilfsmittelausgaben der Barmer GEK [4]). Die Palette rehabilitationstechnischer Systeme ist jedoch noch deutlich breiter. So gehören auch Bediensensoren und Umfeldkontrollsysteme (Adaptionshilfen), unterschiedliche Pump- und Spülsysteme (Applikationshilfen), Elektrostimulationsgeräte, Kommunikationshilfen, Sprechhilfen, Messgeräte für Körperzustände/-funktionen (u.a. Spirometer, Blutdruckmessgeräte, Messgeräte für Vitalfunktionen und zur Blutgaskontrolle, Blutgerinnungs- und Blutzuckermessgeräte) sowie therapeutische Bewegungsgeräte und Prothesen für Amputierte zu den im Hilfsmittelverzeichnis der GKV gelisteten technisch anspruchsvollen Produktgruppen.

Die Rehabilitationstechnik zeichnet sich neben der Vielfalt zugehöriger medizinischer Geräte noch durch einige weitere Besonderheiten aus. So erwachsen aus ihrer Anwendung durch den Patienten selbst oder durch pflegende Personen in seinem unmittelbaren Umfeld (nicht durch medizinisches Fachpersonal) komplexe Anforderungen an die patientengerechte Gestaltung der Mensch-Technik-Interaktion. Einerseits nimmt der Patient bei der Nutzung technischer Hilfsmittel Einfluss auf Systemeigenschaften und Nutzungsbedingungen (Zeiten, Beanspruchungen, Einsatzort etc.). Andererseits kann gleichzeitig das technische System auf ihn einwirken und seinen Gesundheitszustand bzw. seine Situation verändern (z.B. Ersatz einer Körperfunktion). Zukünftig müssen diese Wechselwirkungen zwischen Mensch und Hilfsmittel durch technische Innovationen besser unterstützt und optimiert werden. Dies schließt u.a. intuitive und verständliche Bedienkonzepte, eine Individualisierung der Versorgung mit technischen Hilfsmitteln, die Entwicklung von nutzergruppenspezifischen Rückmeldestrategien an den Patienten (Empowerment durch Einbindung) und die Entwicklung zuverlässiger Regelungsalgorithmen bei steigendem Automatisierungsgrad komplexer Systeme ein.

Weitere Besonderheiten der Rehabilitationstechnik sind die Vielzahl der Akteure und die starke handwerkliche Prägung der Branche. Die Hilfsmittel-Leistungserbringer stehen mit zahlreichen Kostenträgern in vertraglicher Beziehung, um Patienten nach einer Verordnung durch Vertragsärzte (medizinische Leistungserbringer) mit Hilfsmitteln zu versorgen. Diese können handwerklich hergestellt sein oder auch teilweise bzw. vollständig aus Komponenten bestehen, die bei industriellen Herstellern zugekauft werden. Ein besonderes Spannungsfeld stellt in der Hilfsmittelversorgung das sogenannte Wirtschaftlichkeitsgebot dar (§ 12 SGB V: Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein und dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten), was zu einer Kostenoptimierung zu Lasten der Versorgungsqualität führen kann. Branchenvertreter fordern deshalb die Einführung bundesweit einheitlicher und verbindlicher Qualitäts- und Leistungsstandards der Hilfsmittelversorgung. Herausforderungen für die Weiterentwicklung technischer Hilfsmittel liegen unter Beachtung des starken Kostendrucks vor allem

darin, weiterhin eine hohe Versorgungsqualität abzusichern sowie diese mess- und reproduzierbar zu machen. Hier können Weiterentwicklungen in der Sensorik und in den Informations- und Kommunikationstechnologien sowie deren Einsatz in technischen Hilfsmitteln helfen, die notwendigen Versorgungsdaten zu erheben und zu bewerten. So wird es ebenfalls möglich, die Evidenz von Versorgungsergebnissen zu verbessern. Die Reproduzierbarkeit und Qualität handwerklicher Arbeitsschritte kann durch deren Kombination bzw. Ergänzung mit neuen Fertigungsverfahren (z.B. generative Fertigung) in Verbindung mit innovativen Scann- und Messtechniken optimiert werden. Ziel ist es dabei, das implizite Wissen und die handwerklichen Fähigkeiten von Spezialisten in standardisierten Herstellungsprozessen allgemein für eine hochwertige Hilfsmittelversorgung verfügbar zu machen.

Der technische Fortschritt in der Rehabilitationstechnik führt schon heute zu erheblichen Verbesserun-



Wiedereingliederung eines Unterarm-amputierten mit einer Handprothese

gen der Versorgungs- und Lebensqualität Betroffener. Der weiter auszubauende technische Entwicklungsstand, u.a. in der Sensorik, Mechatronik, Informationstechnik und Robotik kann zukünftig genutzt werden, um das Ergebnis der rehabilitativen Maßnahmen zu optimieren, Versorgungen mit technischen Hilfsmitteln steigender Funktionalität vorzunehmen und den bisher in einigen Rehabilitationsphasen hohen personellen pflegerischen Aufwand deutlich zu reduzieren. Es muss dem wachsenden Bedarf an innovativen technischen Hilfen für Behinderte weiterhin auch ein wachsendes Potenzial technischer Möglichkeiten gegenüber stehen, die den Betroffenen die Chance auf ein selbstbestimmtes Leben

mit beruflicher Tätigkeit, Aktivität und Teilhabe an der Gesellschaft bieten.

Es bleibt zu hoffen, dass Kostenbegrenzungsmaßnahmen im Gesundheitswesen nicht die wirtschaftliche Basis dieser neuen Technologien in Deutschland in Frage stellen. Das „Maß des Notwendigen“ ist bei der Wiedereingliederung Behinderter mit technischen Hilfsmitteln noch lange nicht erreicht. Idealerweise lässt eine hochfunktionale Versorgung den Betroffenen seine Behinderung vergessen. Eine umfangreiche Forschungsförderung kann die Entwicklung innovativer Hilfsmittel in Deutschland beschleunigen, teilweise aufgrund der angespannten Kostensituation sogar erst möglich machen. Die Ergebnisse dieser fruchtbaren Zusammenarbeit von Wissenschaftlern, Entwicklern in den Unternehmen und Anwendern würden mit einem unverzichtbaren Nutzen für zahlreiche Menschen mit Handicap (7,5 Millionen Schwerbehinderte 2013 in Deutschland [5]) den Weg in die Versorgung finden.



Prof. Dr.-Ing. Marc Kraft

Leiter Fachgebiet Medizintechnik

Geschäftsführender Direktor des Instituts

Technische Universität Berlin

Institut für Konstruktion, Mikro- und Medizintechnik

marc.kraft@tu-berlin.de

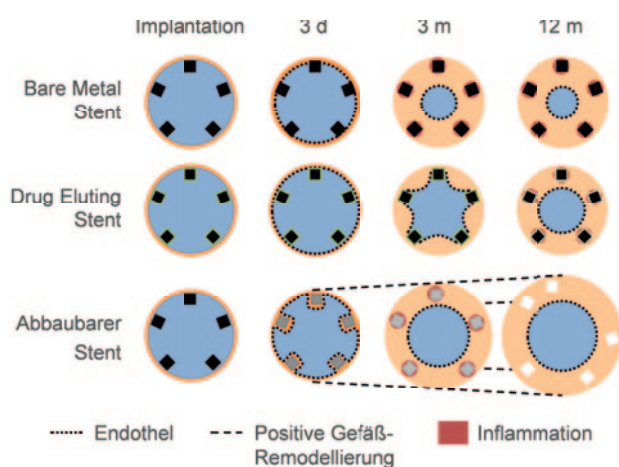
32 Stents und Drug-Delivery-Systeme

In Deutschland erleiden jährlich rund 300.000 Menschen einen Herzinfarkt, daran sterben insgesamt etwa 80.000. Die Ursachen für einen Infarkt liegen in den Herzkranzgefäßen. Kommt es durch Arteriosklerose zu einer Verengung eines Herzkranzgefäßes, einer Stenose, gelangt weniger Blut in den durch dieses Gefäß versorgten Abschnitt des Herzmuskels. Von der koronaren Herzkrankheit Betroffene können durch die Unterversorgung des Herzmuskels bei körperlicher Belastung beklemmende und krampfartige Schmerzen in der Brust verspüren. Bei einem vollständigen Verschluss eines Herzkranzgefäßes, meist durch ein zusätzliches kleines Blutgerinnsel (Thrombus), kommt es zum Herzinfarkt. Gelingt es nicht, innerhalb kurzer Zeit den betroffenen Teil des Herzmuskels erneut mit Blut zu versorgen, stirbt dieser Teil des Herzmuskels ab.

Die Therapie dieses Krankheitsbilds erfolgt zur Zeit hauptsächlich durch die minimalinvasive Implantation von Stents. Diese Behandlungsmethode wurde mit den sog. Bare-Metal-Stents seit Mitte der 1980er Jahre eingeführt und immer weiter vervollkommen. Als wichtigste Innovation gilt in diesem Zusammenhang die Entwicklung von Stents mit wirkstofffreisetzenden Beschichtungen, sogenannten Drug-Eluting-Stents (DES). Damit kann einer erneuten Gefäßverengung wirksam vorgebeugt werden.

Obwohl die aktuelle Generation der DES ihre Effektivität bereits in einer großen Anzahl von Studien unter Beweis gestellt hat, gibt es dennoch einen permanenten Entwicklungsbedarf auf diesem Gebiet, da auftretende Spätkomplikationen, wie die Spätthrombose weiter verringert werden müssen. Auch beruht die aktuelle Stenttechnologie auf permanenten Implantatgrundkörpern, z.T. jedoch bereits mit abbaubaren wirkstofffreisetzenden Beschichtungen. Da Stents nur während der Heilungs- und Gefäßremodellierungsphase nach ihrer Implantation benötigt werden, wird die Entwicklung vollständig abbaubarer Stents angestrebt. So verfügen abbaubare Stents über folgende Potentiale: (i) bessere Voraussetzungen für wiederholte interventionelle Eingriffe, (ii) die Möglichkeit zur Realisierung der Regeneration bzw. des positiven Gefäßremodellierung, (iii) die Wiederherstellung der physiologischen Vasomotion, (iv) die Kompatibilität mit nicht-invasiven Bildgebungsverfahren und nicht zuletzt (v) die Abwesenheit eines dauerhaften Fremdkörpers im Organismus. Den möglichen Vorteilen abbaubarer Stents stehen jedoch die besonderen Herausforderungen bei deren Entwicklung gegenüber, die sich in den geringeren mechanischen Eigenschaften und den degradationsbegleitenden Prozessen abbaubarer Stentmaterialien begründen. Daraus leiten sich insbesondere Schwierigkeiten bei der Bereitstellung einer ausreichenden

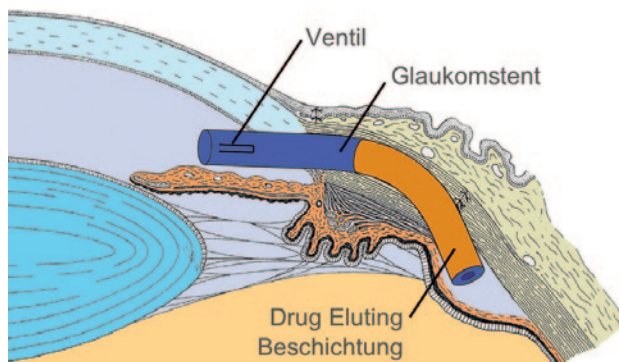
mechanischen Implantatfunktion (Gefäßabstützung) sowie einer ausreichend hohen Biokompatibilität ab.



1: Langzeitergebnisse nach Implantation unterschiedlicher Gefäßstents

Grundsätzlich muss es im Interesse der Patienten gelingen, die implantatinduzierten Komplikationen der Restenose sowie der Spätthrombose zu beherrschen. Insbesondere auch die Forschung nach geeigneten Wirkstoffen und die Untersuchung ihrer Effektivität in experimentellen Studien nehmen dabei breiten Raum ein. Neben den wissenschaftlichen Problemstellungen ergeben sich aufgrund der wirtschaftlichen Bedeutung des Forschungsgebietes Restriktionen, sowohl aus der Patentsituation und Verfügbarkeit bestimmter Pharmaka als auch

hinsichtlich der Stent- bzw. Schichtgestaltung. Dies muss bei der wissenschaftlichen Arbeit, insbesondere in Hinblick auf die kommerzielle Verwertung, berücksichtigt werden. Das hohe Patientenrisiko erfordert zudem eine außerordentliche Sorgfalt bei den technischen und biologischen Testungen – bis hin zu klinischen Studien. Die Verwendung abbaubarer polymerer Stents zur interventionellen Behandlung der koronaren Herzkrankheit befindet sich derzeit in einem sich rapide vollziehenden Übergang von der Erprobungsphase hin zur Verwendung im klinischen Alltag. Dabei können zunehmend viele der potentiellen Vorteile abbaubarer Stents gegenüber den klinisch etablierten permanenten Stents für die Patienten im Bereich der Kardiologie zugänglich gemacht werden. Abbildung 1 zeigt schematisch die unterschiedlichen Langzeitergebnisse nach Stentimplantation in Abhängigkeit vom Stenttyp. Im Gegensatz zur Restenose nach Bare-Metal-Stent-Implantation und der verzögerten Endothelialisierung bei DES besteht bei abbaubaren Stents die Möglichkeit der Gefäßregeneration.



2: Glaukomstent zur Anwendung in der Augenheilkunde

Darüber hinaus werden immer neue Stentanwendungen gefunden. Neben dem Gefäßsystem kommen Stents z.B. für Gallengang, Harnleiter sowie für Bereiche der HNO- und Augenheilkunde (Abb. 2) in Betracht. Zu nennen ist auch die Entwicklung von perkutanen, stentbasierten Herzklappenprothesen, die eine Behandlung von Klappenerkrankungen bei älteren Patienten erlauben. Aktuelle Entwicklungen auf diesem Gebiet zielen vor allem auf immer schonendere Applikationsverfahren sowie komplikationsarme Produkte ab, mit dem Ziel breitere Patientenschichten und weitere Klappenpositionen zu erschließen. Von besonderem Interesse sind dabei vor allem die Dauerfestigkeit der minimalinvasiv implantierbaren Herzklappenprothesen und die Vermeidung degenerativer Kalzifizierungsprozesse.

Geht es aus medizinischer Sicht darum, den Therapieerfolg durch neue oder verbesserte Implantate zu erhöhen und damit einen Gewinn für den Patienten zu erzielen, so ist es auch das Ziel der Hersteller, sich durch Innovationen am Markt zu behaupten und wirtschaftliches Wachstum zu erzielen. Für das öffentliche Gesundheitswesen ergeben sich dabei Herausforderungen, die entstehenden wirtschaftlichen und ethischen Probleme zu bewältigen. Verschärft wird die Situation in Deutschland durch die demographische Entwicklung. Neue Diagnoseverfahren tragen zudem dazu bei, dass der Bedarf an Implantaten steigt. Vor diesem Hintergrund liegen die Chancen neuer Entwicklungen insbesondere auch in der Erhöhung der Kosteneffizienz durch neue implantatbasierte Therapiekonzepte.



Prof. Dr.-Ing. habil. Klaus-Peter Schmitz
PD Dr.-Ing. habil. Niels Grabow
Institut für Biomedizinische Technik
Universitätsmedizin Rostock
klaus-peter.schmitz@uni-rostock.de
niels.grabow@uni-rostock.de

33 Dialyse: Entwicklungen in der Behandlung des Nierenversagens

Die Dialysebehandlung ist weltweit die erfolgreichste Organersatztherapie. Mehr als 2,5 Millionen Patienten mit Nierenversagen, die ohne Dialyse innerhalb von 2-3 Wochen versterben würden, können durch die seit Jahrzehnten etablierte Dialysetherapie über Jahre oder gar Jahrzehnte weiterleben. Trotz dieser beeindruckenden Erfolge darf nicht übersehen werden, dass die Lebenserwartung eines Dialysepatienten im Mittel nur ca. 10 bis 20% seiner Altersgenossen beträgt. Die Elimination der Nierengifte durch die Techniken der Dialyse bildet die Leistungen der natürlichen Nieren nur unvollständig ab.

Die derzeitige Form der Dialysebehandlung mit 3 Behandlungen pro Woche für 4 bis 5 Stunden unter Nutzung von Diffusion von Stoffen und Filtration von Plasmawasser ist seit Jahrzehnten als Grundprinzip nicht weiterentwickelt worden. Zwei wesentliche Unterschiede zwischen biologischer und künstlicher Niere sind seit langem offensichtlich:

- (1) Die Dialysebehandlung erfolgt intermittierend z.B. 3 x 5 h/Woche während die biologischen Nieren 168 h/Woche arbeiten. Die Folgen der intermittierenden Behandlungsweise sind zum einen der rasche Flüssigkeitsentzug, der häufig zu Kreislaufinstabilität und zu Mikrozirkulationsstörungen und z.B. zu Stillstand von Arealen der Herzmuskulatur führt und zum anderen eine Einschränkung der Elimination größerer wasserlöslicher Moleküle, da diese aus den peripheren Kompartimenten des Körpers zu langsam ins Blut übertreten und im Blut nicht für die Elimination zur Verfügung stehen.
- (2) Die Dialyse entfernt im Plasmawasser gelöste Toxine. Die Toxinelimination durch die Dialyse beschränkt sich daher systembedingt auf nicht-eiweißgebundene im Plasmawasser gelöste Substanzen. Die biologische Niere kann neben der Filtration zusätzlich Toxine aktiv tubulär sezernieren. Damit können auch eiweißgebundene Toxine und größere Moleküle, die nicht durch die Poren der glomerulären Membran passen, eliminiert werden.

Von wesentlicher Bedeutung wäre der Übergang von der intermittierenden zur kontinuierlichen Behandlung. Eine kontinuierliche Hämodialyse ist mit bisheriger Technik für chronische Dialysepatienten nicht möglich, da sie nicht auf Dauer am Behandlungsplatz verbleiben können. Nur eine am Körper tragbare künstliche Niere kann eine kontinuierliche Behandlung ermöglichen, bei der der Patient seinen Alltagsaktivitäten normal nachgehen kann. Entwicklungsanstrengungen für eine tragbare künstliche Niere (wearable artificial kidney – WAK) gab es in den letzten Jahren nur außerhalb Deutschlands, bisher ohne die Entwicklung eines marktfähigen Produktes. Dabei wird meist das Dialysat durch Kontakt mit Adsorbermaterial wieder aufgearbeitet. Die entwickelten Maschinen sind trotz aller Versuche der Miniaturisierung noch immer zu energiehungrig und zu schwer. Bei Verwendung von Adsorbermaterialien bleibt zudem unklar, ob die relevanten urämischen Toxine auch entfernt werden, da Hunderte von Urämietoxine bekannt sind und viele Toxine, selbst im wasserlöslichen Bereich noch unbekannt sind.

Weiterhin müssten eiweißgebundene oder lipophile Toxine entfernt werden. Die bisher genutzten Dialysemembranen können nur wasserlösliche Substanzen aus dem Blut abtrennen. Die Entfernung von eiweißgebundenen oder lipophilen Toxinen ist über Adsorbermaterialien möglich. Diese Herangehensweisen wurden vor allem in der Vergiftungsbehandlung eingesetzt, waren letztendlich aber nicht erfolgreich, da das Verteilungsvolumen der Gifte für eine intermittierende Behandlung viel zu groß war. Nur die kontinuierliche Behandlung hat Aussichten solche Toxine relevant zu entfernen.

Mit Blick auf die Zukunft muss die Technik der kontinuierlichen tragbaren Behandlung im ersten Schritt ohne den Anspruch der Entgiftung etabliert werden. Viele Konzepte der Vergangenheit haben zu viele Ziele (kontinuierlich, tragbar, entgiftend) gleichzeitig anvisiert und haben daher die Systeme an Aufwand und Gewicht überfrachtet. Als erstes sollte für eine Patientengruppe eine tragbare Filtrationsmaschine entwickelt werden, die allein kontinuierlich entwässert. Die Entgiftung muss dann evtl. weiterhin 1 bis 3x pro Woche durch Diffusion in der Dialysestation erfolgen. Bei Patienten mit kardioresnaem Syndrom bewirkt der Flüssigkeitsentzug durch die Dialyse oft eine verbesserte Pumpleistung des Herzens und dadurch eine Erhöhung der Filtrationsleistung der Niere. Führt man aber die Entwässerung mittels Dialysemaschine nicht mehr durch, wird erneut Flüssigkeit im Körper eingelagert, das Herz pumpt wieder schlechter und die Entwässerung und Entgiftung durch die Niere brechen erneut zusammen. Diese Patientengruppe könnte in vielen Fällen allein mit Entwässerung z.B. von 2-4 Liter/Tag von der klassischen Dialyse ferngehalten werden.

Eine solche Brückentechnologie der kontinuierlichen tragbaren Entwässerung (KTE) ist mit heutigen konventionellen Materialien durchführbar. Nötig ist im ersten Schritt die Miniaturisierung der Blutpumpe. Wünschenswert ist die Entwicklung neuer Hämofiltrationsmembranen, die eine weiter erhöhte Durchlässigkeit für Moleküle auch bis z.B. MW 40.000 bei niedrigem Transmembrandruck aufweisen. Die Reduzierung der Thrombogenität der Materialien ist ebenfalls anzustreben.

Erst wenn das KTE-Verfahren praxistauglich ist, sollte im zweiten Schritt die Entgiftungsfunktion bearbeitet werden. Dazu müssen täglich 25 L Plasmawasser filtriert werden. Der Patient kann keine 25 L/Tag an Elektrolytlösung zu sich nehmen, um den Wasserverlust auszugleichen. Nötig ist daher die Aufarbeitung des Filtrats. Eine Aufarbeitung durch Adsorption ist kritisch zu sehen (s.o.). Vielmehr sollten nicht die Toxine dem Filtrat entzogen werden, sondern, so wie es auch die biologische Niere vormacht, sollte dem Filtrat das Wasser entzogen werden und die Toxine dadurch zu „Urin“ aufkonzentriert werden. Dieser Wasserentzug erfordert eine Membran, die mit minimalem Energieaufwand exklusiv H₂O eliminiert. Hier bieten sich neuere Nanomembranen mit extremen Permeabilitäten für Wasser an, während für herkömmliche Umkehrosmosemembranen ein zu hoher Transmembrandruck mit hohem Energiebedarf aufgebaut werden muss. Das zurückgewonnene Wasser kann mit einem Elektrolytkonzentrat dem Patienten reinfundiert werden. Das „Urämietoxin-Konzentrat“ (=„Urin“) von 1-2 Liter pro Tag wird wie Urin ausgeschieden.



Prof. Dr. Joachim Böhrer
Innere Medizin – Nephrologie
 Wiesbaden
 Bohler@Nephrologie-Wiesbaden.de

34 e-Health, m-Health, Telemonitoring

Moderne Informations- und Kommunikationstechnologien (IKT) finden immer stärkere Anwendung in der Biomedizinischen Technik. Sie eröffnen ganz neue Anwendungsgebiete, erleichtern viele Aufgaben und steigern die Effizienz. Durch die informationstechnische Vernetzung kann die richtige medizinische Information zur richtigen Zeit am richtigen Ort zur Verfügung gestellt werden. Hierfür haben sich verschiedene Begriffe etabliert. e-Health (electronic health) steht dabei für die Unterstützung medizinischer Leistungserbringung durch elektronische Prozesse, Informationsverarbeitung und Telekommunikation. Der Begriff m-Health hat sich für e-Health Lösungen auf mobilen Endgeräten wie Smartphones oder Tablett etabliert. Werden Gesundheitsleistungen zur Diagnose, Therapie oder Prävention durch Gesundheitsberufstätige unter Überwindung von räumlichen Entfernungen erbracht, wird von Telemedizin gesprochen. Ein Teilbereich der Telemedizin ist das Telemonitoring, bei dem Vitalparameter von Patienten erhoben werden und von zentralen medizinischen Zentren überwacht werden.

Anwendungsbereich

m-Health und Telemonitoring Lösungen erlauben es chronisch kranken Patienten länger in ihrer gewohnten häuslichen Umgebung zu leben und Krankenhausaufenthalte zu vermeiden. Schwer kranke Lungenerkrankten messen beispielsweise täglich ihre Sauerstoffsättigung und andere Atemparameter. Diese werden automatisch an ein Telemedizinisches Zentrum übertragen, um frühzeitig Verschlechterungen des Gesundheitszustandes zu erkennen und bei Bedarf die Therapie anzupassen. Zusätzlich wird der Patient im Umgang mit seiner Lungenerkrankung geschult und wird zu notwendigen Anpassungen des Lebensstiles (z. B. Raucherentwöhnung) motiviert. Damit erlernt der Patient den richtigen Umgang mit seiner Erkrankung und fühlt sich sicherer, was zu einer gesteigerten Lebensqualität führt. Studien ([1], [2]) zeigen zusätzlich einen Nutzen durch Reduzierung von Krankenhauseinweisungen und Notaufnahmen. Insgesamt kann die Effizienz der medizinischen Versorgung gesteigert werden, da Kontrollvisiten durch die tägliche Vitalparameterüberwachung entfallen und sich die medizinischen Experten frühzeitig gezielt um Patienten mit einem Behandlungsbedarf kümmern können. Insbesondere kann so die hochqualitative medizinische Versorgung in strukturschwachen Gebieten sichergestellt werden.

Ebenso gewinnt der m-Health Bereich mit Smartphones, Apps und tragbaren, drahtlosen Sensoren immer mehr an Bedeutung. 2014 gab es bereits 97.000 m-Health Apps, wobei 70% im Fitness und Wellnessbereich zu finden sind und 30% medizinische Fachkräfte unterstützen, durch einfachen Zugang zu Patientendaten und diagnostischen Bildern, Patientenmonitoring und medizinisch Fachinformationen [3]. Von entscheidendem Vorteil sind der sehr leichte Zugang und die hohe Verfügbarkeit nahezu überall. Gerade in der Prävention findet m-Health bereits eine große Akzeptanz, aber auch im präklinischen Bereich etablieren sich Lösungen, bei denen komplexe therapeutische Entscheidungen durch die Einbindung von medizinischen Experten mit Hilfe von m-Health Lösungen getroffen werden [4].

Auch in vielen anderen Bereichen der Medizin sind e-Health Lösungen zu finden. Am weitestens verbreitet ist die Teleradiologie. Hierbei werden Röntgenbilder digital zur Diagnose an zentrale radiologische Experten gesendet. Im Krankenhaus werden drahtlose Sensoren und Apps zur perioperativen Patientenüberwachung eingesetzt (vgl. Kap. Monitoring- und Anästhesiesysteme). Telechirurgie ist noch ein junger Bereich, bei dem chirurgische Experten nicht mehr vor Ort im OP sind, sondern über hunderte von Kilometern entfernt mit Hilfe von Telemanipulatoren operieren. Der Vorteil ist, dass bei komplexen OPs die weltweit führenden Experten hinzugezogen werden können.

Diese Beispiele zeigen, dass e-Health Lösungen die medizinische Leistungserbringung in vielfältiger Weise unterstützen, die Ergebnisse für Patienten zu verbessern und die Versorgungseffizienz steigern.

Herausforderungen

Die moderne Medizin ist evidenzbasiert. Diesem Paradigma stellen sich e-Health Lösungen. Für etliche Anwendungen liegt bereits sehr gute Evidenz vor. Aber aufgrund des sehr breiten Einsatzfeldes muss für viele weitere noch der notwendige Evidenznachweis erbracht werden. Dabei ergeben sich auch methodische Herausforderungen. Es liegt in der Natur klinischer Studien, dass sie meist einige Jahre dauern. Bis der Evidenznachweis vorliegt, ist die e-Health Lösung bereits veraltet. Aufgrund der kurzen IKT-Innovationszyklen (meist von wenigen Wochen) ist die Technologie meist schon um einige Generationen weiter entwickelt. Diese Herausforderung ergibt sich auch bei der notwendigen regulatorischen Zulassung. Hinzu kommen methodische Herausforderungen durch den Unterschied zwischen den Rahmenbedingungen bei klinischen Studien im Vergleich zur Versorgungsrealität oder auch die Vielzahl verschiedener Parameter mit Einfluss auf das Ergebnis bei vielen e-Health Lösungen.

Weitere technische Herausforderungen sind der Datenschutz und die Interoperabilität der Menge von unterschiedlichen e-Health Lösungen und Systemen. Während es bereits gute Lösungen gibt, treten bei der Standardisierung in der operativen Umsetzung noch große Herausforderungen auf.

Neue Fragestellungen

Tragbare, drahtlose Sensoren erlauben erstmalig eine kontinuierliche Messung von Vitalparametern im Alltag. Ziel ist dabei frühzeitig Erkranken oder eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes zu erkennen. Derzeit ist für die meisten Erkrankungen aber offen, welche Vitalparameter einen prädiktiven Wert haben. Gibt beispielsweise der etablierte Peakflow nur Auskunft über eine vorliegende Exazerbation oder gibt er auch frühzeitig einen Hinweis auf eine sich entwickelnde Exazerbation?

Damit geht eine weitere wichtige Fragestellung einher. Die Vernetzung der Daten durch e-Health Lösungen, erlaubt ganz neue umfangreiche Analysen, die oft unter dem Begriff Big Data zusammengefasst werden. Durch die Kombination und Analyse bestehende Versorgungsdaten großer Patientenpopulationen können u.a. neue Frühindikatoren identifiziert werden, die Therapie gezielter ausgerichtet werden und Versorgungspfade optimiert werden.



Dipl.-Ing. Martin Braecklein
Global Business Manager Telehealth
Linde AG, Linde Healthcare, Pullach
martin.braecklein@linde.com

35 Innovative Ansätze zur Therapie und Diagnostik mit Aerosolen

Die Bedeutung inhalierter Aerosole in der Medizin für therapeutische Zwecke ist seit Jahrzehnten anerkannt [1], [2]. Neben den klassischen Applikationen zur lokalen Therapie von obstruktiven Lungenerkrankungen wird zunehmendes Augenmerk auf die Behandlung von Lungeninfektionen und die Nutzung von Aerosolen für Impfzwecke gelegt. Darüber hinaus spielt die systemische Verabreichung von Wirkstoffen per Inhalation eine zunehmende Rolle. Die Medikamentendosierung über den Aerosolpfad ist im Vergleich zu anderen Applikationsarten (Tabletteneinnahme) herausfordernd, weil sie von den Parametern des Aerosols, der Atmung und dem aktuellen Gesundheitszustand des Patienten abhängig ist. Der therapeutische Effekt wird daher entscheidend bestimmt zum einen durch ein optimales Zusammenwirken von Medikament, Inhalationsapparat und Patient bei der Einnahme, zum anderen durch die ordnungsgemäße Befolgung von Einnahmевorschriften [3]. In der Diagnostik sind Aerosole ein wichtiges Hilfsmittel zur Sichtbarmachung von Lungenventilation und Wirkstoffdeposition mittels bildgebender (z.B. szintigrafischer) Methoden. Untersuchungen mit inhalierten Testaerosolen und endogen generierten, exhalieren Mikrotröpfchen weisen ein Potential zur Analyse des konvektiven Transports in der Lunge sowie struktureller Veränderungen in der Lungenperipherie auf [4], [5], [6]. Neben den physikalischen Eigenschaften sind auch die biochemischen Eigenschaften der in der Lunge generierten Partikel von diagnostischem Nutzen. Sie sind das Transportvehikel nicht-volatiler Substanzen (Biomarker) der Lungenflüssigkeit. Nicht zuletzt werden Aerosole im Rahmen klinischer Studien als Provokationssubstanzen genutzt, wie z.B. in Form luftgetragener Umwelt- und Innenraumallergene zur kontrollierten Induktion von Symptomen des allergischen Asthmas oder der Rhinitis.

Angesichts der Bedeutung der Aerosoltherapie steht eine breite Palette von stationären und mobilen Geräten zur inhalativen Applikation von pharmazeutischen Wirkstoffen über die Fest- oder Flüssigphase zur Verfügung. Sie sind über die Stichworte Dosieraerosole, Trockenpulverinhalatoren, Druckluft- und Ultraschallvernebler sowie Membranvernebler zu beschreiben. Die medizinische Indikation, die Frequenz und Höhe der Wirkstoffdosis der Applikation, die physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffs und die Möglichkeiten des Patienten bestimmen die Wahl des geeigneten Verfahrens. Als kritisch sind die im allgemeinen vorhandenen großen Variabilitäten der verabreichten Wirkstoffdosis anzusehen, in erster Linie bedingt durch mangelnde Koordination der Atmung des Patienten mit der Wirkstoffabgabekarakteristik des Inhalationsgeräts. Durch die Integration von Sensorik zur Atemzugsüberwachung oder sog. add-on-Devices (z.B. Spacer) wird derzeit versucht, diese Unsicherheiten zu reduzieren. Limitiert ist auch die Abgabemenge, die in akzeptabler Zeit appliziert werden kann; bei portablen Inhalationsgeräten < 10 mg pro Einzeldosis. Erste Technologien zur Applikation hoher Dosen, wie sie zum Beispiel für die inhalative Behandlung von Lungeninfektionen oder Surfactantmangel benötigt werden, sind in der Entwicklung [7], aber noch nicht marktreif.

Diagnostisch erfolgt die Charakterisierung exhalierter, endogen generierter Mikrotröpfchen mit dem Ziel der Exploration von Biomarkern über die Messung von Anzahl und Größenverteilung und über die biochemische off-line Analyse nach Anreicherung im sogenannten Atemkondensat bzw. auf Filtern und Impaktoren. Die Verfahren sind noch in der explorativen Phase. Analytische Probleme bereiten derzeit noch die geringen Mengen von Lungenepithelflüssigkeit, die über die Exhalatsammlung gewonnen werden können [8].

Ein erheblicher medizinischer Bedarf ist die lokale Behandlung von Lungeninfektionen mit Antibiotika insbesondere auch bei beatmeten Patienten [2]. Der lokale pulmonale Wirkstoffbedarf für diese Applikation liegt mit einigen hundert Milligramm Wirkstoff pro Tag zwei bis drei Größenordnungen über dem der „klassischen“ Applikationen. Hier besteht dringender Bedarf in der Weiterentwicklung sowohl von portablen und stationären, vom Patienten zu verwendenden Inhalationsgeräten als auch in der Entwicklung von Aerosoldosierverfahren zur Kopplung mit intensivmedizinischen Beatmungstechnologien. Die Dispergierung aus dem Haufwerk ist hier ein vielversprechender Weg [9], [10]. Verbesserungen sind zu erwarten durch eine notwendige engere Verzahnung von Aerosolisier- und Beatmungstechnik, Galenik und Pulvertechnologie. Die gezielte Entwicklung sollte durch Computersimulationen der Strömungs-, Befeuchtungs- und Dispergiervorgänge unterstützt werden, aus denen auch völlig neuartige Ansätze resultieren können.

CFD-Analysen der Strömungs- und Partikeldynamik in der Lunge könnten auch dazu dienen, Verfahren für eine bessere Lokalisierung der Wirkstoffdeposition zu erarbeiten, was z.B. für die Verabreichung von aerosolisierten Zytostatika, Insulin und Cyclosporine interessant sein könnte. Zu denken wäre hier u.a. an die selektive Beeinflussung der Bewegung elektrisch geladener oder magnetischer Trägerpartikel über externe Felder.

Ein weiterer, nicht zufriedenstellend bedienter Bedarf ist die inhalative Applikation aerosolierter Wirkstoffe bei (Klein)Kindern [11]. Die fehlende Koordinationsfähigkeit und die sich im Laufe der Kindesentwicklung ändernde Lungenanatomie und Atemmechanik erfordern Entwicklungen automatisierter, sich an die individuellen Gegebenheiten anpassender Systeme. Die Möglichkeit der sensorischen in-situ-Überwachung und Steuerung der applizierten Dosis wäre ein großer Schritt in Richtung einer erhöhten Therapieeffizienz und -sicherheit. Für Erwachsenensysteme etablierte zulassungsrelevante Testverfahren sind an die zu entwickelnden Techniken anzupassen bzw. neu zu entwickeln.

Bezüglich der Diagnostik über den Weg der Exhalatanalyse ist das Potential sowohl der physikalischen Eigenschaften exhalierter Partikel zur frühen Detektion struktureller Lungenveränderungen [6] sowie biochemischer Analysen des Aerosols [12] weiter auszuloten. Damit verbundene medizintechnische Entwicklungen zielen auf eine geeignete Kopplung von Spirometrie/Beatmungstechniken und der physikalischen Partikelanalyse, die Verbesserung von Anreicherungstechniken und Techniken zur Stimulation der Partikelgeneration in der Lunge (z.B. Infraschallbeaufschlagung [8]).



Prof. Dr. Wolfgang Koch

*Bereichsleiter Aerosolforschung und Analytische Chemie
Fraunhofer Institut Toxikologie und Experimentelle Medizin
Wolfgang.Koch@item.fraunhofer.de*

36 Intelligente Assistenzsysteme

Der Begriff „Intelligente Assistenzsysteme“ ist weiter gefasst als der Begriff des „Ambient Assisted Living“. Hierunter verstand man ursprünglich „Konzepte, Produkte und Dienstleistungen, die neue Technologien und soziales Umfeld miteinander verbinden und verbessern, mit dem Ziel, die Lebensqualität für Menschen in allen Lebensabschnitten zu erhöhen“ [1]. Dabei ging es um Ansätze, mittels neuer Technologien, die auf einer Verknüpfung von Sensorik, Informationsverarbeitung und Aktorik beruhen, die Lebenssituation von älteren Menschen zu verbessern und ihnen die Möglichkeit zu geben, länger in der eigenen Häuslichkeit zu verbleiben. Dies ist angesichts des demografischen Wandels eine Herausforderung, die nicht nur wegen der Bedürfnisse der älter werdenden Bevölkerung, sondern auch wegen der immer größer werdenden Pflögelücke angegangen werden muss. Wichtig ist im Folgenden, dass nicht auf alle existenten „Intelligenten Assistenzsysteme“ eingegangen wird, sondern nur auf die, die am „Gesundheitsstandort Zuhause“ zum Einsatz kommen. Im Gegensatz zum Auto, wo Assistenzsysteme am Markt sehr erfolgreich sind, ist man im Bereich Alltagsunterstützender Assistenzlösungen, wie man die AAL-Technologien inzwischen gerne benennt, noch nicht so weit.

Bei der Entwicklung intelligenter Assistenzsysteme geht es nicht nur um Technik, sondern auch und vor allem um deren Einbettung und Verbindung mit Dienstleistungen [2]. Die Erfassung und Nutzung verschiedener Daten und ihre Verdichtung zu Informationen über den Gesundheitszustand von Menschen ergibt nur dann Sinn, wenn auf die Information die entsprechende Aktion folgt. Wenn man beispielsweise über die inzwischen vergleichsweise preisgünstige Technologie detektiert, dass jemand regungslos in der eigenen Wohnung liegt, dann muss – je nach vereinbarter Eskalation – Hilfe herbeigeholt werden. Entsprechend dieser Erkenntnis können einige intelligente Assistenzsysteme inzwischen als „erweiterter Hausnotruf“ angesehen werden. Hier kommt es nicht mehr darauf an, dass der Patient selbst aktiv wird, um Hilfe zu holen, sondern das System übernimmt diese Aufgabe für ihn. Die Information, dass in der Wohnung des Patienten etwas nicht so läuft wie normal, dass ein Sachverhalt vorliegt, der einen Eingriff notwendig macht, kann technisch auf unterschiedlichsten Wegen gewonnen werden: Von der Erfassung von Verbrauchswerten (Strom, Wasser) über die Erfassung von Bewegungsdaten in der Wohnung bis hin zur Detektion von Vitaldaten, die ggf. bereits antizipativ anzeigen, dass eingegriffen werden sollte. Die Systeme können in der Wohnung über Sensormatten oder Bewegungsmelder arbeiten, sie können fest verkabelt sein oder über Funk vernetzt werden, sie können komplette Datensätze über Vitaldaten an entsprechende Stellen übermitteln oder nur aggregierte Informationen entsprechend einem Ampelschema übertragen. Sie können Abweichungen von einem über längere Zeiträume ermittelten Normalzustand errechnen oder sich gleich auf die Detektion kritischer Ereignisse konzentrieren – immer ist ihre Einbettung in ein System privat oder erwerbswirtschaftlich erbrachter Dienstleistungen entscheidend für den Erfolg.

Die meisten Sensoren zur Erfassung von Aktivitäten wie Bewegungsmelder, Schließkontakte an Türen und Fenstern, Kontakte an Schränken oder Kühlschränken, intelligente Strom- oder Wasserzähler (Digitale Meter, Durchflussmelder) sind inzwischen ebenso ausgereift wie die Systeme zur Aufnahme oder Auswertung von Sensordaten oder zur Weiterleitung der Daten im Abweichungsfall. Was verwundert, ist die mangelnde Durchdringung von Wohngebäuden mit Alltagsunterstützenden Assistenzlösungen. Die Probleme sind demnach weniger technischer Natur. Viele Vorhaben zur Entwicklung und Einführung von AAL-Systemen sind bei der Entwicklung von Prototypen stehen geblieben oder sie haben sich am Markt nicht durchsetzen können, obwohl sie – ähnlich den Assistenzsystemen im Automobil – den Nutzern einen großen Mehrwert bieten könnten.

Dies liegt vor allem an Problemen, die nur sehr vermittelt als „technikinduziert“ zu begreifen sind. Vielmehr sind sie vor allem im Bereich (a) des Datenschutzes und (b) der Akzeptanz zu sehen. Dazu kommen (c)

regulatorische Hindernisse, wie die komplizierten Regelungen in den diversen Sozialgesetzbüchern (etwa SGB V, SGB XI) oder im Medizinproduktegesetz. Durch die Übernahme von innovativen Ansätzen in das Regelangebot der gesetzlichen Krankenkassen oder die Aufnahme von Assistenzlösungen in den Hilfsmittelkatalog der Pflegeversicherung könnten Kosten durch die Kranken- und Pflegekassen übernommen werden, weil die Assistenzlösungen einen wichtigen Beitrag zu einer ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Gesundheitsversorgung der Bevölkerung zu leisten in der Lage wären.

(a) Datensparsamkeit/Datenvermeidung: Es dürfen nur so viele Daten erhoben werden, wie unbedingt für den Prozess notwendig sind. Die Datenspeicherung ist sachlich und zeitlich zu begrenzen und darf nur so lange erfolgen, wie sie zur Leistungserbringung erforderlich ist. Durch Datentransparenz muss zu jedem Zeitpunkt klar sein, welche Daten von wem erhoben werden und was mit ihnen geschieht. Der Nutzer sollte weitestgehend Kontrolle über seine eigenen Daten haben (Datensouveränität), die Daten sollten beim Nutzer verbleiben und Dritten dürfte nur im Ausnahme- bzw. Krisenfall Zugang zu den Daten gewährt werden. Schließlich muss eine sichere Datenkommunikation sichergestellt werden [3]. (b) Eine Reihe von Akzeptanzproblemen ist mit dem Thema Datenschutz verknüpft, geht aber deutlich darüber hinaus. Primäre wie sekundäre Nutzer, also Endkunden und professionelle Dienstleister wie Pflegekräfte, sind häufig nicht ausreichend befragt worden, wenn es um die Entwicklung intelligenter Assistenzsysteme ging. Angst vor Überwachung ist ebenso nicht ausreichend bedacht worden wie die Angst vor Rationalisierung der Arbeit von Pflegekräften. Ohne Rücksicht auf die Anschlussfähigkeit von Technologien an eingeübte professionelle und private Routinen kann man offenbar keine marktfähigen, hybriden Technologie-Dienstleistungs-Kombinationen entwickeln. Vielfach gilt es auch, die Angst vor Ersetzung menschlicher Interaktion durch Technik zu überwinden [4]. (c) Schließlich ist die Bereitschaft, für intelligente Assistenzsysteme selbst zu bezahlen, in Deutschland nicht übermäßig stark ausgeprägt. Kranken- und Pflegekassen unterliegen jedoch starken Reglementierungen, die es nicht einfach machen, innovative Lösungsansätze in das Gesundheits- und Pflegesystem zu übernehmen [5]. Da für Pflegebedürftige sowohl Kranken- als auch Pflegekassen zuständig sind, und da intelligente Assistenzsysteme sowohl geeignet sind, den Komfort als auch die allgemeine Lebenssituation zu verbessern, unterliegt die Übernahme von Kosten bzw. die Aufnahme von technischen Hilfen in den Leistungskatalog der Kranken- bzw. Pflegekassen komplizierten Prozessen (4), die nicht selten trotz evidenten Nutzens zunächst zu einer eher restriktiven Haltung der Kostenträger führen. Die breitere Nutzung intelligenter Assistenzsysteme trifft auf Strukturen, die aufgrund ihrer gesetzlich gewollten Fokussierung auf eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Gesundheitsversorgung der Bevölkerung Neuem erst einmal sehr kritisch gegenübersteht. Dies ist auch dann der Fall, wenn es einem Anbieter gelungen sein sollte, sein Produkt nach dem Medizinproduktegesetz zertifizieren zu lassen und in den Verkehr zu bringen. Evidenzbasierte Nachweise zum Nutzen intelligenter Dienstleistungssysteme sind dementsprechend schwer zu erbringen. Der Markt für Alltagsunterstützende Assistenzsysteme hinkt deshalb den technologischen Möglichkeiten hinterher. Fortgeschrittene Gesellschaften, die sich durch Alterung und Schrumpfung auszeichnen, brauchen aber in wachsendem Umfang Assistenzsysteme und Dienstleistungen. Auf deren intelligente Integration wird es ankommen.



Prof. Dr. Daniel Bieber

Geschäftsführer und Wissenschaftlicher Leiter

Institut für Sozialforschung und Sozialwirtschaft (iso-Institut)

bieber@iso-institut.de

37 Monitoring- und Anästhesiesysteme

Seit der Einführung der Schimmelbuschmaske und der gezielten (noch nicht-apparativen) Patientenüberwachung in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts haben sich Monitoring- und Anästhesiesysteme zu komplexen medizintechnischen Systemen entwickelt, die unverzichtbarer Teil der Patientenversorgung in jedem Krankenhaus und vielen ambulanten Versorgungseinrichtungen weltweit sind.

Umfassendes, invasives und nicht-invasives Monitoring von Herz-Kreislauf, Atmung und anderen vitalen Organfunktionen ist ein ubiquitärer Standard z.B. in Notaufnahme, Operationssaal, Aufwachraum, Intensivstation, Kreißsaal und darüber hinaus. In vielen Bereichen ist Monitoring essentiell zur Gewährleistung der Patientensicherheit.

Über die Jahrzehnte sind eine Vielzahl von Monitoringmodalitäten entwickelt wurden, die mittlerweile auch biochemische Parameter (z.B. Blutzucker) umfassen. Kontinuierliches Monitoring ist auch unverzichtbar zur Adjustierung von Therapien in OP und Intensivstation, z.B. bei der Gabe von kreislaufstützenden Medikamenten. Monitoring ist auch ein unverzichtbarer Bestandteil geschlossener Regelkreise, z.B. Blutzuckermonitoring bei der Steuerung von Insulinpumpen, Atemgasmonitoring bei der Steuerung von Beatmungs- oder Anästhesiegeräten. So ist Monitoring auch integraler Bestandteil eines jeden Anästhesiesystems.

Anästhesiesysteme repräsentieren hochkomplexe Medizingeräte, die Medikamentendosierung, Beatmung, Überwachung, Dokumentation, Entscheidungsunterstützung und Automatisierung integrieren. Schon heute repräsentiert die Anästhesie einen der sichersten Bereiche der medizinischen Versorgung. Dies beruht nicht nur auf dem konsequenten Einsatz von Monitoringsystemen sondern insbesondere auf konsistenter Prozesskontrolle und Standardisierung der Anästhesie allgemein, welches sich in einer anästhesiebedingten Sterblichkeit von weniger als 1:200.000 dokumentiert. Dazu trägt natürlich auch entscheidend die hohe technische Sicherheit moderner Anästhesiesysteme bei. So tritt ein potentiell tödlicher technischer Fehler in Anästhesiesystemen in weniger als einem von 10 Millionen Anwendungsfällen auf. Auch in Zukunft sind weitere Fortschritte in Versorgungsqualität und Patientensicherheit in erster Linie durch Weiter- und Neuentwicklungen in der Medizintechnik zu erwarten, da neue Medikamente gerade auch im Bereich der Anästhesie nur selten entwickelt werden und derartige pharmazeutische Neuentwicklungen auch aktuell nicht zu erwarten sind.

Die zunehmende durchschnittliche Erkrankungsschwere und Multimorbidität der stationär und ambulant behandelten Patienten ist eine schon seit langem beobachtete und in Zukunft sich verstärkende Entwicklung. Zu ihren Ursachen gehören demographische Veränderungen, zunehmende Verkürzung der Liegezeiten und vermehrtes Auftreten von Zivilisationskrankheiten. Im klinischen Alltag müssen immer mehr multimorbide und schwer erkrankte Patienten großen und anspruchsvollen operativen Eingriffen und anderen Interventionen in Narkose unterzogen werden. Dazu kommen komplexe Anästhesieverfahren in Kombination von Inhalationsanästhesie, intravenöser Narkose und regionalen Anästhesieverfahren zum Einsatz. Gleichzeitig wird in allen entwickelten Gesundheitssystemen ein sich in Zukunft noch verstärkender ärztlicher und pflegerischer Personalmangel beobachtet. Dies erhöht auch in der Anästhesie die Anforderungen an Ärztinnen, Ärzte und Pflegekräfte zusätzlich zu den medizinischen Herausforderungen weiter. Zudem wird der Kostendruck im Gesundheitswesen auch in Zukunft nicht nachlassen. Daraus ergeben sich ein erhöhter Monitoringbedarf bei den schon heute kontinuierlich überwachten Patientengruppen, sowie neuer Überwachungsbedarf in allen Krankenhausbereichen wie auch im ambulanten und häuslichen Bereich. Gleichzeitig wird die Umsetzung von Monitoring in zeitgerechte und zielgerichtete Therapie eine immer größere Herausforderung.

Ein nach wie vor drängendes Problem im Patientenmonitoring, auch und besonders außerhalb von Intensivstation und OP, ist die hohe Anzahl falsch positiver Alarme, die unmittelbar zu unnötiger Belastung von Patient und Pflegekraft führt sowie mittelbar in einer Beeinträchtigung der Patientensicherheit resultieren kann. Die Entwicklung intelligenter und vernetzter Alarmsysteme ist eine der großen Entwicklungsaufgaben im Monitoring in den nächsten Jahren.

Bei der Überwachung der drei Säulen der Anästhesie, nämlich der Analgesie, Hypnose und Muskelrelaxation, gibt es ebenfalls noch relevanten Entwicklungsbedarf. So gibt es bisher keine etablierten und verlässlichen Verfahren zur objektiven Bestimmung von Schmerzintensität und Schmerzstillung. Und auch bei dem teilweise etablierten Monitoring der Hypnosetiefe besteht noch Forschungs- und Entwicklungsbedarf, insbesondere wenn dieses Monitoring zur Automatisierung der Narkoseführung herangezogen werden soll.

Gerade in Hinblick auf die Patientensicherheit und die Qualität der Narkoseführung ist eine Unterstützung des Anwenders in Prozesskontrolle, Patientenüberwachung und Dokumentation zu fordern. Dazu können Verfahren der Entscheidungsunterstützung dienen, z. B. die Vorhersage von Medikamentenwirkung und Narkosetiefe durch die Anwendung multidimensionaler pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Modelle, welche durch zukünftig zu entwickelnde Technologien zum Monitoring von Narkosemittelkonzentrationen im Blut noch erheblich verbessert werden können. Als logische Fortentwicklung der Entscheidungsunterstützung sind Verfahren zur Automatisierung der Narkoseführung, z. B. durch die Entwicklung verteilter physiologischer Regelungssysteme (Physiologic Closed-Loop Control Systems), anzusehen. Erste kommerziell verfügbare Systeme motivieren zu weiteren Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten.

Mit der zunehmenden Komplexität der Anwendungen ergibt sich die zwingende Notwendigkeit der Kommunikation zwischen allen verwendeten medizintechnischen Geräten und Systemen. Gerade am Anästhesiearbeitsplatz zeigen sich die Anforderungen der Interoperabilität zwischen Anästhesiesystemen, Monitoring, weiteren Therapiesystemen (z.B. Spritzenpumpen), diagnostischen und IT-Systemen besonders deutlich. Entscheidend für die Akzeptanz automatisierter Systeme sowie neuer Monitoringsysteme ist der Nachweis ihres klinischen Nutzens. Hier bestehen besondere Herausforderung in Planung und Durchführung entsprechender Studien.

Monitoring- und Anästhesiesysteme werden auch in Zukunft eine zentrale Position in der modernen, effektiven und sicheren Patientenversorgung einnehmen. Dazu sind weiterhin intensive Forschung und Entwicklung in allen betroffenen Bereichen der Medizintechnik erforderlich.



Prof. Dr. Michael Imhoff

Apl. Professor für Medizinische Informatik und Statistik

Ruhr-Universität Bochum

Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie

Medizinischer Leiter

qtec group, Lübeck

mike@imhoff.de

38 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist neben der Chirurgie und der Chemotherapie die wichtigste Behandlungsform der Krebsterapie. Durch Kombination von Chirurgie und Strahlentherapie können durch prä- oder postoperative Bestrahlung die Heilungschancen verbessert und das Rückfallrisiko reduziert werden. Viele bösartige Erkrankungen können auch durch alleinige Strahlentherapie geheilt werden. Eine Strahlenbehandlung ist auch dann angezeigt, wenn die Größe oder die Lage des Tumors es unmöglich machen, diesen chirurgisch zu entfernen, ohne lebenswichtige Strukturen zu verletzen [1].

In Deutschland wird derzeit etwa die Hälfte aller Tumorpatienten (ca. 250 000/Jahr) mit Strahlen behandelt. Die weitaus häufigste Methode ist die Bestrahlung von außen (Teletherapie). Die Bestrahlung von innen mit umschlossenen radioaktiven Strahlern (Brachytherapie) ist ein zweiter wichtiger Ansatz, der häufig in Kombination mit der Teletherapie eingesetzt wird.

Insgesamt erfuhr die Strahlentherapie in den letzten Jahrzehnten eine Weiterentwicklung, wie sie in kaum einer anderen medizinischen Disziplin beobachtet wurde. Mit modernen, computergesteuerten Elektronen-Linearbeschleunigern wird als Therapiestrahlung ultraharte Röntgen-Bremsstrahlung erzeugt. Damit gelingt es, auch unregelmäßig geformte Tumoren so zu bestrahlen, dass das Tumorstadium gestoppt und Nachbarorgane weitestgehend geschont werden. Die Behandlungen bauen in der Regel auf einer dreidimensionalen computerunterstützten Bestrahlungsplanung auf. Mit diesen Simulationsprogrammen kann auf der Grundlage von CT, MRI und PET eine exakte Darstellung des Zielgebietes und der Risikoorgane ermöglicht und die Bestrahlungstechnik so optimiert werden, dass eine tumorkonforme Dosisverteilung entsteht und das gesunde Gewebe gleichzeitig geschont wird. Mit dieser „Konformations-therapie“ wurde die Wirksamkeit von Strahlenbehandlungen in den vergangenen Jahren entscheidend verbessert.

Weiterhin sind in modernen Strahlentherapieanlagen computersteuerbare Lamellenblenden integriert (sog. „Multi-Leaf-Kollimatoren“), die es erlauben, zu jedem Zeitpunkt der Bestrahlung den Strahlquerschnitt an die Tumorform anzupassen. Zusätzlich wurden in den letzten Jahren die Bestrahlungseinrichtungen selbst durch bildgebende Verfahren ergänzt: Mit integrierten Kegelstrahl-CT-Systemen können so von den in Bestrahlungsposition gelagerten Patienten 3D-CT-Bilder des Zielvolumens und der Risikoorgane erstellt und die Strahlung präzise auf das Zielgebiet justiert werden.

Weitere technische Entwicklungen ermöglichen bei bestimmten Tumor-Erkrankungen eine noch exaktere Navigation. Ein Beispiel ist die stereotaktische Strahlentherapie, bei der die Strahlung mit Präzisionsbeschleunigern statt in vielen Fraktionen in hohen Einzeldosen verabreicht wird. Bei komplex geformten, z.B. hufeneisenförmig geformten Tumoren kommt die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) zum Einsatz, bei der viele einzelne, unterschiedlich geformte Felder überlagert werden. So wird eine individuelle Anpassung der Strahlendosisverteilung auch an sehr irregulär geformte Zielvolumen erreicht.

Bei der robotergesteuerten stereotaktischen Strahlentherapie („Cyberknife“) und bei der Tomotherapie setzt man neue Technologien der Beschleuniger-Führung ein. So wurde bei der Tomotherapie das in der Strahlentherapie übliche C-Bogen-Gantry-System durch eine Ring-Gantry ersetzt, wie sie z.B. in der Computer-Tomographie Anwendung findet. Die Beschleuniger-Strahlung kann dann für Diagnostik und Therapie gleichermaßen genutzt werden. Ein integrierter Multileaf-Collimator sorgt dabei für die Intensitätsmodulation. Diese Form der bildgesteuerten IMRT ist für die Integration von CT-Bildgebung und modernster Strahlentherapie-Technologie beispielhaft [2].

Neben der Strahlentherapie mit hochenergetischen Röntgenstrahlen gibt es weltweit bisher ca. 40 Anlagen für Strahlenbehandlungen mit Protonen und 8 Anlagen für die Strahlentherapie mit C-12-Ionen [2]. Vom Einsatz dieser Teilchenstrahlung werden wegen ihres günstigeren Tiefendosisverlaufs noch bessere Möglichkeiten der Schonung gesunden Gewebes und der Dosisescalation im Zielvolumen erwartet, im Fall von C-12 auch eine zusätzlich erhöhte biologische Wirkung im Tumorgewebe. Der Nachweis dafür muss allerdings in den nächsten Jahren noch durch kontrollierte klinische Studien erbracht werden.

Limitierungen der modernen Strahlentherapie bestehen nach wie vor in der oft schwierigen Abgrenzbarkeit des Tumors und seiner Ausläufer zum gesunden Gewebe. Weiterhin ist es bei beweglichen Tumoren notwendig, Sicherheitszonen einzuplanen, die den Tumor als z. T. cm-dicke „Schale“ gesunden Gewebes umgeben. Damit das Tumorgewebe zu jedem Zeitpunkt von der Strahlung getroffen wird, müssen diese Zonen mitbestrahlt werden, was zu einer erhöhten Strahlenbelastung des Patienten führen kann.

Ein weiterer limitierender Faktor ist die in der Regel nicht bekannte interpersonelle Variabilität der Strahlenempfindlichkeit der Tumoren und der intratumoralen Strahlenempfindlichkeit. Der heutige Einsatz von Standard-Dosiswerten kann zur Unterdosierung bei strahlenresistenterem Tumorgewebe führen, die homogene Bestrahlung des Tumors zur Unterdosierung innerhalb eines Tumors. Bei der Therapie mit Teilchenstrahlen gibt es zusätzliche technische Limitierungen, vor allem bedingt durch die Größe, Komplexität und hohen Kosten der bisher eingesetzten Synchrotrons und Zyklotrons. Aus medizinischer Sicht gilt es, die Abgrenzung von Tumor- und Normalgewebe weiter zu verbessern. Es müssen eine noch höhere Kontrastauflösung und ein gesteigertes räumliches Auflösungsvermögen der für die Strahlentherapie wichtigen Bildgebungsverfahren angestrebt werden.

Im Mittelpunkt der derzeitigen Entwicklungen steht weiterhin die Lösung des Bewegungsproblems. Mit dem Ziel einer zeitaufgelösten Bildgebung während der Bestrahlung beschäftigen sich mehrere Projekte weltweit damit, Elektronen-Beschleuniger und MRI zu einem Gesamt-System zu vereinigen, Erste Prototypen der MR/LINAC- Anlagen werden z.Z. experimentell erprobt [3]. Kompakte und preisgünstigere Ionen-Beschleuniger werden künftig zur breiteren Nutzung der Teilchentherapie beitragen. Daneben wird der neue Ansatz der Beschleunigung von Protonen durch Hochleistungs-Kurzpuls-Laser entwickelt. Klinikfähige Prototypen werden allerdings erst in fernerer Zukunft zu erwarten sein [4].

Von den Ansätzen der molekularen Strahlenbiologie und der molekularen Bildgebung ist künftig ein wichtiger Beitrag zur Bearbeitung des Problems der interpersonellen und intratumoralen Heterogenität des Tumorgewebes zu erwarten. Von den Ergebnissen dieser biologischen Forschungsansätze wird es ebenfalls abhängen, ob die Wirkung der Strahlentherapie im Sinne einer Individualisierung noch weiter gesteigert werden kann.



Prof. Dr. rer. nat. Wolfgang Schlegel
Deutsches Krebsforschungszentrum
w.schlegel@dkfz.de

39 Biomedizintechnik in der Anästhesiologie und Intensivmedizin

Anästhesiologie und Intensivmedizin sind durch die folgenden Entwicklungen gekennzeichnet:

- (1) Kosteneffizienz, Sicherheit, personenbezogene Therapie und Outcome repräsentieren das Spektrum der zukünftigen Anforderungen in der perioperativen Medizin. Im internationalen Raum wird dieser Vorgang als „Health Care Change“ abgebildet [1], [2], [3], [4], [5], [6]. Diese übergeordneten Ziele führen zu einer Verschiebung des anästhesiologischen Aufgabenbereiches hin zur Abbildung eines breiten klinikübergreifenden Netzwerks zur perioperativen Medizin [7].
- (2) Die Mobilität des Patienten im klinischen Umfeld unter den Bedingungen eines intensivpflichtigen Patienten mit begleitenden organunterstützenden Systemen ist nur unzureichend gewährleistet. Je zügiger ein Patient von „A nach B - C - D ... E“ kommt, desto rascher ist der Transfer durch die Klinik.
- (3) Vernetzungen mit Software und Sensorik aus dem „Health – Wellness – Fitness“ Bereich in den „Medical“ Bereich. Hohe Kosten und das in den Kliniken ständig vakante Infektionsrisiko führen international zu der Bewegung, Patienten durch „Personal Smartphones“ als Kontaktmedium zu betreuen. In den USA ist der Trend bereits deutlich in der Entwicklung [8].
- (4) Organersatzverfahren – ob zeitlich limitiert oder permanent – flexibel, tragbar und energieunabhängig, verbunden mit dem Komfort für den Patienten.
- (5) Gerinnungsmanagement für die flexible Anwendung von interventionellen Verfahren und Organersatz (s. a. 4).
- (6) Mobile Bildgebung: 3D und 4D Ultraschall und transösophageale Echokardiographie (TEE).

Der Stand der medizinischen Versorgung stellt sich wie folgt dar:

ad (1) Risikoanalysen, Qualitätsmanagementsysteme, Krankenhausinformationssystem und kontinuierliche Datenprotokollierung sind bereits existent. Damit sind strukturelle bzw. informationstechnologische Grundvarianten vorgegeben. Zusätzlich sind menschliche Faktoren bereits als Fehlermöglichkeit identifiziert und durch gezielte Ausbildung (Simulatortraining, Teamarbeit, Kommunikation, Patientenorientiertes Lernen) zu reduzieren [1], [2], [3], [4], [5], [6].

ad (2) Seit Erfindung des Rades werden Patienten von Hand und mit Menschenkraft durch die Klinik bewegt. Der Mangel an mobilen Einheiten, Transportstrecken, Aufzuggrößen sowie -verfügbarkeit und Personalbelastung setzen die Limitierungen.

ad (3) Smartphones und „Medical Apps“ zeichnen sich durch einfache Handhabung und breite Anwendung aus. Der Begriff „Medical“ unterstreicht hier die Applikation zu Fragen der medizinischen Betreuung und bietet Diagnostik und Therapie, so dass eine entsprechende Zulassung erforderlich ist [9].

ad (4) Organunterstützungsverfahren für Lunge und Herz können kontinuierlich auch unter Erhalt von Lebensqualität eingesetzt werden. Weitere Organe im Fokus sind Niere und Leber.

ad (5) Die Gerinnung ist patientenindividuell zu steuern – besonders bei Einbringen von Fremdmaterial durch kathetergestützte Interventionen. Bisherige Systeme zur Analyse und zur therapeutischen Kontrolle der die Gerinnung bestimmenden Faktoren sind zwar bereits patientennah einsetzbar, aber deren Nutzung ist noch zeitaufwendig und komplex.

ad (6) Ultraschall als mobiles, einfaches und schmerzfrei anwendbares Verfahren ist Standard für die Punktion und Einführung von Kathetern in den menschlichen Körper. Anwendung findet Ultraschall bei jeder Form von peripherer Regionalanästhesie. TEE ist als direktes und kontinuierliches Diagnostikum zur Beurteilung der kardialen Funktion etabliert.

Es gibt folgende Limitierungen:

ad (1): In den Datenbanken schlummern immense Informationen – hier ist die rasche Analyse mit sofortigem „Reporting“ notwendig, gefolgt von Abbildung in Simulationsmodellen mit möglichst sicherem Vorhersagepotenzial. Nicht gelöst sind strukturelle Situationen in der Team- und Kommunikationsarbeit: Wie können menschliche Fehler in einem System erfasst werden, und zwar vor dem Auftreten von Schäden, ohne Mitarbeiter und anderen beteiligten Personen vor Ort zu schaden?

ad (2): Keine Mobilität des Patienten aufgrund stationärer Anschlüsse und handgetriebener Fortbewegung unter den Bedingungen der Intensivtherapie und unter begleitenden Geräteeinsatz durch Organunterstützung.

ad (3): Automatisierte Erfassung der „Zweckbestimmung“ mit nachfolgender risikobasierter Einordnung zur Zulassungsebene [10].

ad (4): Unterstützungssysteme für die Lunge (extrakorporale Membranoxygenierung und CO₂-Eliminierung, ECMO) und das Herz (Heart Mate) sind bereits verfügbar, aber mit Risiken verbunden [11].

ad (5): Bei Kontakt mit Fremdmaterial, bei Verletzungen und bei hohen Blutverlusten wird die Kaskade der Gerinnung aktiviert. Von außen hemmen eine Vielzahl von potenten Medikamenten die Gerinnungsaktivität. Der Spagat zwischen den limitierenden Gefahren für den Menschen, die Thrombose und die Blutung, ist für jede Person individuell zu kontrollieren und einzustellen [11].

ad (6): Die Sichtbarkeit im Gewebe unter sicherster Identifikation von Strukturen, Nerven, Gefäße und die zuführende Nadel sowie die eingeführten Katheter, ist unter 3D und 4D-Bedingungen nicht verfügbar [12]. Die TEE ist als ständig verfügbares und mobil einzusetzenden Verfahren noch nicht ausgereift. Eine 3D und 4D-Anbindung ist wünschenswert.

Es gibt folgende medizinische bzw. technologische Bedarfe

ad (1) Interdisziplinäre und kontinuierliche Aufzeichnung relevanter Datensätze in vernetzten Systemen. Risiko und Outcome adaptierte Auswertung der Datenbanken mit „Frühwarnsystem“ innerhalb von 24 Stunden bezüglich gefährlicher Entwicklungen. Aufbau von Sensorik im therapeutischen Umfeld des Patientenbetreuung zur Erfassung von Störungen, Fehlern und Irrtümern ohne sofortige Sichtbarkeit sowie zur Unterstützung der im Team arbeitenden Menschen (sog. „Emotional and Social Sensing“).

ad (2): Mobiler Patient, Mobilität unter Einsatz technischer Maßnahmen im Bett ohne Anwendung menschlicher Kraft. Energieautarker, unabhängiger und mobiler Antrieb von mehreren Systemen parallel

(Patientenbett, Wagen mit Monitoring, Infusionspumpen, Organunterstützung). Vorgabe und „Controlling“ der zu transportierenden Strecke, Freigabe bezüglich der ausreichenden Kapazität (Aufzuggröße und -verfügbarkeit), Zielplanung und Zeitmanagement.

ad (3): Nichtinvasive kontinuierliche und hygienisch sichere Überwachung lebenserhaltender Parameter unabhängig einer räumlichen Zuordnung. Globale internationale Registrierung und Verlaufsdarstellung z. B. von schweren Infektionskrankheiten wie Ebola, Masern und/oder Influenza.

ad (4): Autarke, selbstkontrollierende und energieunabhängige Organunterstützung nicht nur von Lunge und Herz sondern auch von Niere und Leber.

ad (5): Die bisher standardisiert verfügbaren Systeme sind komplexe Anwendungen und nicht für die patientennahe Anwendung [POCT = Point of Care Testing] und Monitoring [POCM] geeignet.

ad (6): Sicher und mobil anwendbare Bildgebung für die Punktion und Einführung von Kathetern in den menschlichen Körper (3D und 4D-Ultraschall). TEE zur kontinuierlichen Überwachung der Herzfunktion von der Notfalldiagnostik bis zur Intensivmedizin.



Prof. Dr. Hartmut Gehring

*Leitender Oberarzt Bereich Diagnostik, Intervention & Qualitätsmanagement
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
gehring@uni-luebeck.de*

40 Biomedizintechnik in der Gynäkologie

Innovative und verbesserte Behandlungskonzepte gründen sich insbesondere in der operativen Gynäkologie auf die biomedizinische Technik. Durch die stetige Miniaturisierung der Instrumente, der Weiterentwicklung von Stromformen und Klemmengeometrie sowie derameratechnik werden heute komplexe Interventionen bei gutartigen und onkologischen Erkrankungen meist minimal-invasiv durchgeführt. Das Ergebnis ist eine deutlich reduzierte Komplikationsrate und zeitlich verkürzte Hospitalisierung im Vergleich zur konventionellen Laparotomie. Die dabei zunehmende Technisierung der gynäkologischen Operationssäle macht die informationstechnische Integration und digitale Vernetzung von Medizinprodukten zum hochaktuellen Thema. Aber auch die Neu-, Weiterentwicklung und Miniaturisierung von minimal-invasiven Instrumenten und Assistenzsystemen gehören zu den Anwendungsfeldern medizinischer Innovationen in der Gynäkologie.

Konsequenterweise wird der Bedarf nach einer Interoperabilität der einzelnen Geräte immer größer. Aktuell bieten die meisten eingesetzten Medizinprodukte jedoch nur eine eingeschränkte Interoperabilität. Sind medizinische Geräte heute für ihre spezifische Anwendung schon sehr weit entwickelt, so fehlt es ihnen meist an einer geräteübergreifenden Datenvernetzung. Medizingeräte sind heute zwar schon teilweise mit Schnittstellen ausgestattet, jedoch sind diese meist proprietär. Das bedeutet, dass eine Vernetzung und ein Datenaustausch im Regelfall nur zwischen Produkten eines Herstellers möglich sind. Gerade im Hinblick auf Telemedizin, Assistenzsysteme, automatische Dokumentation und Optimierung von Prozessabläufen wäre eine Interoperabilität von enormem Vorteil. Aber auch auf Instrumentenebene besteht weiterhin Entwicklungs- und Innovationsbedarf.

Bis heute fehlen Möglichkeiten der intraoperativen Differenzierung z. B. zwischen benignem und malignem Gewebe unter Echtzeitbedingungen. Der Operateur benötigt neben seinem makroskopisch-optischen Eindruck als Goldstandard einen mikroskopisch-histologischen „Schnellschnitt“. Der Eingriff wird dadurch unterbrochen und teilweise erheblich verzögert.

Während die Laparoskopie das klassische Portfolio der offenen Operationstechniken revolutionär bereichert und verändert hat, sind sie im Bereich der Ergonomie und Handhabungseffizienz den offenen Operationsmethoden häufig unterlegen. Neben den konventionell durchgeführten minimal-invasiven Operationen haben sich bei bestimmten Operationen sehr teure Telemanipulator-basierte Systeme durchgesetzt, welche dem Operateur maximale Ergonomie ermöglichen. Manipulatorgestützte Assistenzsysteme für die konventionelle minimal-invasive Technik sind bisher kaum verfügbar.

Die Auswahl an Geräten, die derzeit in verfügbare OP-Komplettsysteme integriert werden können, ist stark begrenzt. Die Integration weiterer Geräte in das OP-System ist aufgrund fehlender Standards meist nicht realisierbar. Eine Integration erfordert die Entwicklung und Implementierung spezieller Schnittstellen. Die Integration findet oft in Eigenherstellung statt. Dabei stellt die Sicherheit von Seiten des Betreibers vernetzter Geräte und Systeme sich als zunehmende Herausforderung im Krankenhaus dar. Fehlbedienungsrisiken oder verteilte Alarmsysteme von vernetzten Systemen bergen große Risiken, wenn diese nicht optimal aufeinander abgestimmt sind. Damit verbunden ist die Problematik des Risikomanagements im Krankenhaus bei selbst vernetzten Medizinprodukten, denn in diesen Fällen sind die Betreiber eigens verantwortlich.

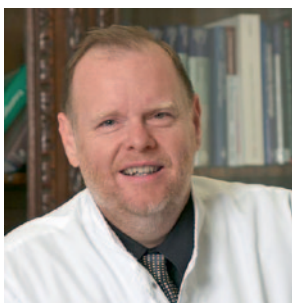
Für die kontinuierliche Bestimmung der Art bzw. Zusammensetzung von Gewebeoberflächen während der Operation zur Differenzierung zwischen benignem und malignem Gewebe müssen mögliche Verfahren validiert und die technische Umsetzung in einem möglichst kleinen minimal-invasiven Instrument umgesetzt werden.

Durch das notwendige Instrumentarium bei minimal-invasiven Operationen können Bewegungen nicht mehr wie gewohnt durchgeführt werden. Die durchgeführten Bewegungen sind kraftaufwändiger und anstrengender wodurch muskuläre Verspannungen im Schulter- und Rückenbereich entstehen. Zusätzlich können mit endoskopischen Instrumenten nur kegelförmige Bewegungen mit dem Drehpunkt auf Hautniveaueausgeführt werden, welche die intrakorporalen Positionierungen und die Navigation erschweren. Diese Bedingungen sind insbesondere bei minimal-invasiven Eingriffen von mittlerer bis langer Dauer sehr ermüdend, können zu Beschwerden führen und schränken das Allgemeinbefinden und damit auch die Konzentrationsfähigkeit des Personals deutlich ein.

Im Operationssaal sollen in Zukunft keine Insellösungen und Stand-Alone Geräte nebeneinander koexistieren sondern der OP soll als Gesamtsystem aufgefasst werden bei dem Informationen der einzelnen Geräte untereinander ausgetauscht oder z.B. einem Assistenzsystem zur Verfügung gestellt werden können. Standardisierte Schnittstellen würden hier Abhilfe schaffen. Zudem müssen Regeln, Sicherheitskonzepte sowie Risikobewertungen zur Verfügung gestellt werden mit denen ein unkritisches Betreiben des vernetzten Systems ermöglicht wird.

Als mögliche optische Technologien für die intraoperative Differenzierung zwischen benignem und malignem Gewebe könnten z.B. die Fluoreszenzspektroskopie und die Raman-Spektroskopie zum Einsatz kommen.

Um die Ergonomie während minimal-invasiver Operationen zu erhöhen werden innovative Instrumente und Assistenzsysteme für den Operateur notwendig sein. Instrumente mit mehr Freiheitsgraden oder die direkte manipulatorgestützte Assistenz von Bewegungen des Operateurs würden die Bewegungsabläufe und Haltepositionen, die zu einer hohen Beanspruchung führen können, verringern und somit zu einer geringeren Ermüdung des Operateurs und damit auch zu einer erhöhten Patientensicherheit beitragen.



Prof. Dr. Diethelm Wallwiener
Ärztlicher Direktor
Universitäts-Frauenklinik Tübingen
Diethelm.Wallwiener@med.uni-tuebingen.de

41 Biomedizintechnik in der Inneren Medizin

Für die meisten nicht-onkologischen Erkrankungen in den Fachgebieten der Inneren Medizin stellt die Organtransplantation im jeweiligen Endstadium die einzige kurative Behandlungsoption dar. Die stagnierende Zahl an Organspenden und die Notwendigkeit einer immunsuppressiven Therapie nach Transplantation verdeutlichen die Notwendigkeit, alternative Behandlungsverfahren zu entwickeln. Klinisch etablieren konnten sich artifizielle Organunterstützungsverfahren bisher in der Nephrologie (Dialyse), in der Pulmologie (Extrakorporale Membranoxygenierung, ECMO), in der Kardiologie (Kunstherz, VAD) und für einzelne Indikationen auch in der Hepatologie (Leberdialyse, Adsorberbehandlung). Insbesondere am letzteren Beispiel wird deutlich, dass Zell-freie Organunterstützungssysteme nur schwerlich die komplexen metabolischen Funktionen der geschädigten Organe ersetzen können, so dass ein erheblicher Entwicklungsbedarf für innovative Therapieansätze besteht, wie er hier beispielhaft für die Behandlung des Leberversagens skizziert werden soll.

Für die dekompensierte Leberzirrhose und für das akute Leberversagen gibt es kein etabliertes Organunterstützungssystem, das ein Langzeitüberleben ermöglicht, und so bleibt die Lebertransplantation die einzig kurative Behandlungsoption. Für spezielle Behandlungsindikationen finden gegenwärtig zwar zwei Systeme zur Leberersatztherapie Anwendung, doch konnte weder für das Molecular-Adsorbent-Recirculating-System (MARS®-Verfahren, Baxter/Gambro Hospal GmbH, Lund, Schweden) noch für die fraktionierte Plasmaseparation und Adsorption (FPSA, Prometheus®-Verfahren, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Deutschland) ein signifikanter Überlebensvorteil bei Patienten mit akutem Leberversagen nachgewiesen werden [1], [2]. Bioartifizielle Leberunterstützungssysteme beinhalten zusätzlich mit Zellen gefüllte Kartuschen, die vom Plasma des Patienten perfundiert werden. Die in den Zellkartuschen befindlichen Leberzellen sollen über die Elimination von Stoffwechselprodukten hinaus die Synthese-Funktion der Patientenleber unterstützen, wobei unterschiedliche Zellquellen Verwendung finden können. Aber selbst mit dem bestentwickelten System (HepatAssist™) konnte in einer multinationalen, randomisierten kontrollierten Studie kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Nur in einer Subanalyse derselben Studie zeigte sich ein Überlebensvorteil bei Patienten mit akutem/subakutem Leberversagen [3]. Statt Schweine-Hepatozyten, wie sie in diesem System Anwendung fanden, basiert ein in Deutschland entwickeltes System (MELS®) auf isolierten humanen Hepatozyten und wurde bei einigen Patienten mit akutem Leberversagen eingesetzt [4].

Letztlich können rein artifizielle Systeme die Metabolisierungs- und Synthesefunktion der Leber nicht adäquat ersetzen, so dass Organunterstützungssysteme langfristig nur dann erfolgreich sein können, wenn sie auch stoffwechselaktive humane Leberzellen beinhalten. Die Qualität dieser Leberzellen muss dabei allerdings so hoch sein, dass die Zellen auch als direktes Zelltransplantat Verwendung finden könnten, so dass die Entwicklung solcher Systeme in gewisser Weise mit der Leberzelltransplantation konkurriert. Bisher fanden Hepatozytentransplantationen meist bei Patienten mit fortgeschrittenem akutem Leberversagen als „Bridging“ – Verfahren zur Lebertransplantation oder in Einzelfällen zur vollständigen Regeneration der Leber therapeutische Anwendung [5], [6]. Andererseits können Hepatozyten auch nach Kryokonservierung noch erfolgreich transplantiert werden und gelten als vielversprechende Alternative zur Organtransplantation bei pädiatrischen Patienten mit schweren angeborenen Stoffwechselstörungen [7].

Gegenwärtig limitiert der Mangel an stoffwechselaktiven humanen Leberzellen also sowohl die Weiterentwicklung bioartifizieller, extrakorporaler Organunterstützungssysteme als auch die klinische Anwendung von Zelltransplantationen beim akuten Leberversagen oder bei angeborenen Stoffwechselstörungen. Deswegen nimmt die Stammzellbiologie nicht nur in der Entwicklungsbiologie sondern auch in der Biomedizintechnik eine zunehmend wichtige Rolle ein. Mit der durch den Medizinnobelpreis von 2012

prämierten Methode der Generierung induzierter pluripotenter Stammzellen [8] steht nun eine Zellres-source zur Verfügung, die eine relativ einfache unlimitierte Vermehrung patienteneigener Stammzellen in der Kulturschale ermöglicht. Optimierte Verfahren [9], [10] zur Differenzierung dieser Stammzellen in Leberzellen lassen berechtigter Weise annehmen, dass damit bald eine alternative Quelle für Leberzellen zur Verfügung stehen kann, welche dann sowohl für bioartifizielle Leberersatzsysteme als auch für (auto-loge) Zelltransplantationen Anwendung finden könnte [11].

Gegenwärtig werden in Deutschland ca. 900 Lebertransplantationen pro Jahr durchgeführt, wobei jährlich ca. 1300 Patienten neu auf die Wartelisten zur Lebertransplantation aufgenommen werden. Die Differenz beider Zahlen verdeutlicht eindringlich, dass ein immens hoher Bedarf für klinisch einsetzbare Alternativen zur Organtransplantation besteht. In Bezug auf bioartifizielle, extrakorporale Leberersatz-Verfahren ist die Entwicklung neuer Biohybridsysteme vordringlich, welche eine Implementierung von kosteneffizient generierten, stoffwechselaktiven Leberzellen ermöglicht. Solche Zellen können aus recht robust vermehrbaren pluripotenten Stammzellen differenziert werden, so dass eine Hochskalierung und Optimierung dieser Differenzierungsstrategien in größervolumigen Bioreaktoren der nächst wichtigste Schritt wäre. In Bezug auf alternative Zelltransplantate für Patienten mit metabolischen Lebererkrankun-gen bieten sich patienteneigene induzierte pluripotente Stammzellen an, selbst wenn diese noch durch neue Verfahren der präzisen Genkorrektur repariert werden müssen. Solchermaßen korrigierte Stamm-zellen könnten zu hepatozytären Zellen differenziert werden und entweder als Zell-Suspension oder als dreidimensional aggregierte „Mini-Lebern“ [12] transplantiert werden. Beide Transplantationsstrategien bedürfen dazu noch innovative Modifizierungen des gegenwärtigen Applikationsregimes zur Hepatozy-tentransplantation, da für Engraftment und die Langzeitfunktion solcher Transplantate eine andere Kondi-tionierung des Empfängerorgans notwendig erscheint.



Prof. Dr. Michael P. Manns

Direktor der Klinik

Medizinische Hochschule Hannover

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

manns.michael@mh-hannover.de



Prof. Dr. Tobias Cantz

Arbeitsgruppenleiter Translationale Hepatologie und Stammzellbiologie

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Medizinische Hochschule Hannover

cantz.tobias@mh-hannover.de

42 Biomedizintechnik in der Kardiologie und Angiologie

Kardiovaskuläre Erkrankungen, also Erkrankungen des Herzens und der Gefäße sind führend in der Krankenhauseinweisungs- und Todesursachenstatistik. Funktionsstörungen des Herzens beruhen auf:

1. Durchflutungsstörungen des Herzens infolge einer koronaren Herzkrankheit akut oder chronisch verengter oder verschlossener Herzkranzgefäße.
2. Degenerativen oder funktionellen Erkrankungen der Herzklappen (Verengungen oder Insuffizienzen)
- 3./4. Druckbelastungen des Herzmuskels infolge einer Hochdruckkrankheit mit der Folge einer Herzinsuffizienz.
5. Irregulärem Rhythmus in den Herzvorhöfen oder -ventrikeln oder Störungen der Reizleitung
6. Entzündungen des Herzmuskels oder der Herzklappen
7. Angeborenen Fehlbildungen des Herzens mit Löchern in den Scheidewänden, verengten oder rudimentär ausgebildeten Herzklappen

Angiologische Erkrankungen beruhen auf:

8. meist arteriosklerotisch verengten Gefäßen, insbesondere der Beine, des Beckens und der A. carotis.
9. Aussackungen der Gefäße im Sinne von Aneurysmabildungen, welche akut auftreten können (Aneurysma dissecans) oder chronisch (Aneurysma verum).

Von ca. 1950 bis 1980 wurden die Erkrankungen unter 1, 2, 5, 6 ausschließlich mit chirurgischen Techniken am offenen Herzen behandelt. Durch die Miniaturisierung von Implantaten können jetzt fast alle chirurgischen Behandlungsverfahren, ca. 1980 beginnend, mittels Kathetertechniken ergänzt bzw. übernommen werden.

Gleiches gilt für die angiologisch-interventionellen Behandlungsverfahren, die Beseitigung von arteriosklerotischen Verengungen mit Ballonkathetern und Stents ausgeführt von Angiologen/Kardiologen/Radiologen hat das chirurgische Bypassverfahren zurückgedrängt, gleiches gilt für Aneurysmata in der deszendierenden Aorta. Auch diese können mit ummantelten Stents ausgeschaltet werden.

Die nachfolgende Tabelle stellt die Behandlungsoptionen, d.h. kardiologisch interventionell, chirurgisch-offen, medikamentös in Abhängigkeit von der jeweiligen Erkrankungen dar.

		Behandlungsverfahren		
		Kardiologisch interventionell	Herzchirurgisch	Medikamentös
	Herzerkrankungen			
1.	Koronare Herzerkrankungen akut chronisch	+++ ++	(+) + , bei 3-Gefäß- erkrankungen	Ø, (+) +
2.	Degeneration oder funktionelle Erkrankungen der Herzklappen Aorta Mitralis Pulmonalis Tricuspidalis	++ ++ +++ (+)	++ ++ (+) ++	Ø + Ø Ø
3.	Hochdruck	(+)	Ø	+++
4.	Herzinsuffizienz	+ CRT, AICD	+ (LVAD)	++
5.	Herzrhythmusstörungen Tachykard Bradykard	++ ++ (PM)	(+) + (PM)	++ Ø
6.	Entzündung Herzklappen Herzmuskel	Ø Ø	+++ Ø	+ +++
7.	angeborene Fehlbildungen des Herzen	++	+	Ø
	Angiologische Erkrankungen			
8.	Verengungen der peripheren und viszerale Gefäße	++	+	++
9.	Aneurysmata der Aorta	++	++	+

CRT = Kardiale Resynchronisationstherapie, AICD = automatisch implantierbarer Defibrillator, LVAD = left ventricular Assist System, PM = Schrittmacher

Bei den o.g. Behandlungsoptionen gibt es eine Reihe von Limitierungen:

Ad 1. Bei der Behandlung von chronisch verschlossenen Herzkranzgefäßen ist es interventionell technisch schwierig, dass okkludierte Lumen zu erreichen. Dieses geschieht durch antegrade oder retrograde Manipulationen mit Führungsdrähten und anschließender Ballondilatation und Stentimplantation entlang der Führungsdrähte. Die Passage von Führungsdrähten und die anschließende Ballonpassage ist aber gegenwärtig nur bei 75 % der chronisch verschlossenen Herzkranzgefäße möglich.

Ad 2. Bei degenerativen Erkrankungen der Herzklappen können mechanische Herzklappen, die meist für junge Patienten vorgesehen sind, nicht über Katheter eingeführt werden. Bislang wird bei sogenannten biologischen Klappen ausschließlich denaturiertes biologisches Material vom Schwein oder Rind verwandt. Biologische Klappen machen ca. 80 % aller chirurgisch implantierten Herzklappen aus und werden bei kathetergeführten Herzklappen ausschließlich genutzt. Das biologische Material kann gegenwärtig noch nicht durch künstliche Folien ersetzt werden, die eine gleichlange Haltbarkeit wie biologische Klappen aufweisen, d.h. 10-20 Jahre.

Ad 3 und 4. Interventionelle Verfahren zur Behandlung des medikamentös refraktären Bluthochdrucks sind in der Entwicklung. Die renale sympatische Denervation hat sich noch nicht sicher etabliert, elektrische Stimulationen von Ganglien zur Behandlung des Bluthochdrucks werden ebenfalls versucht. Die irreguläre Kontraktion der erweiterten Herzkammern bei Herzinsuffizienz infolge Bluthochdrucks wird

mittels Resynchronisation behandelt, dabei werden mehrere Elektroden über eine Halsvene in die Vene des Herzens eingebracht, um die Kontraktion zu synchronisieren. Allerdings ist dieses Behandlungsverfahren nur wirksam bei verzögerter Reizleitung in der linken Herzkammer, d.h. bei nur ca. 30% der Patienten. Für die schwere chronische Herzinsuffizienz sind gegenwärtig nur chirurgisch implantierbare Herzunterstützungssysteme verfügbar. Die Entwicklung von katheterimplantierbaren Herzpumpen, die nur ca. 2 l/min pumpen und somit Hilfestellung bei der schweren Herzinsuffizienz leisten, sind denkbar.

Ad 5. Herzrhythmusstörungen und dem damit verbundenen erhöhten Risiko von Kammerflimmern werden bei einer Erweiterung der Herzkammern prophylaktisch mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (AICD) behandelt. Die tatsächlich gefährdeten Patienten können nur schlecht selektiert werden, d.h. das AICD-System hat wenig Spezifität. Bisherige Schrittmachersysteme nutzen Kabel vom Batterie-Steuerungsgehäuse zu den im Herzen verankerten Elektroden. Diese Kabel können eine Trikuspidalklappeninsuffizienz induzieren und sind mit dem Risiko von Thrombenbildung und Infektionen behaftet. Kabellose Schrittmachersysteme sind in der Entwicklung.

Ad 6. Bislang stehen hierfür nur antibiotische bzw. antivirale medikamentöse Therapien zur Verfügung. Bei einer schweren Entzündung der Herzklappen müssen die Klappen chirurgisch entfernt und ersetzt werden. Grundsätzlich könnten für die zuletzt genannte Therapie auch perkutane implantierbare Klappen, die mit einem speziellen antibiotikaabgebenden System geladen sind, eingesetzt werden. Erste Patentanmeldungen liegen hierzu vor.

Ad 7. Fehlbildungen des Herzens werden überwiegend zurzeit mit kathetergeführten Implantaten behandelt. Hierbei werden Löcher in den Scheidewänden des Herzens mit über kathetergeführten sich selbst entfaltenden Verschluss scheiben verschlossen. Verengungen von Herzklappen und großen Gefäßen werden mit dem Ballonkatheter aufgedehnt, bzw. Verengungen der Pulmonalklappe nach Korrekturoperationen mit einer über Katheter implantierbaren Herzklappe behandelt.

Ad 8. Die Re-Verschlussrate von Arterien der Beine nach Dilatation und Stentbehandlung ist mit ca. 30% innerhalb von 2 Jahren sehr hoch. Medikamentenabgebende Stents haben dieses Problem gemindert, aber nicht beseitigt. Stentbrüche kommen darüber hinaus vor. Insbesondere kleinere Gefäße des Unterschenkels zeigen eine hohe Verschlussquote, so dass letztendlich die Amputationen bei Diabetikern gehäuft vorkommen.

Ad 9. Aneurysmata insbesondere der Aorta (verum oder dissecans) werden mit ummantelten selbst-expandierbaren Stents erfolgreich behandelt. Diese Verfahren haben die operative Therapie dieser Erkrankung weitgehend verdrängt. Allerdings ist bislang keine kathetertechnische Lösung zur notfallmäßigen Behandlung der lebensbedrohlichen Dissektion der Aorta ascendens verfügbar, diese Patienten müssen sofort operiert werden.



Prof. Dr. Hans-R. Figulla
Direktor (Emeritus)
Universitätsklinikum Jena
Klinik für Innere Medizin I
Hans.Figulla@med.uni-jena.de

43 Biomedizintechnik in der Orthopädie und Unfallchirurgie

Medizintechnik findet auf dem Gebiet der Orthopädie und Unfallchirurgie vielfältige Anwendung. Zwei Gebiete sind hier besonders hervorzuheben, die navigierte Intervention sowie innovative Endoprothesen. So hat eine verbesserte intraoperative Bildgebung in Verbindung mit Navigation dazu geführt, dass die Präzision von Eingriffen in Bereichen komplexer räumlicher Anatomie und bei enger räumlicher Nähe zu vulnerablen Strukturen gesteigert werden konnte [1], [2], [3]. In der Folge ist ein Trend zur minimalinvasiven Chirurgie eingetreten, mit dem eine Senkung der Morbidität und Mortalität erreicht werden konnte. Die zur Navigation genutzten Trackingsysteme können Objekte im Raum lokalisieren und diese virtuell darstellen. Sie werden anhand ihrer technischen Eigenschaften zur Objektergistrierung unterschieden. Neben etablierten optischen Systemen bieten v.a. neue elektromagnetische Systeme Vorteile in der klinischen Anwendung.

Optische Trackingverfahren haben sich bereits in der klinische Routine in der Orthopädie und Unfallchirurgie etabliert. Anwendung finden sie besonders im Bereich der Endoprothetik sowie bei komplexen Eingriffen der Wirbelsäule und des Beckens. Die Navigation kann sich hierbei ggf. auf einen präoperativen gewonnenen Bilddatensatz beziehen, welcher intraoperativ mit dem Patientensitus abgeglichen wird. Dies ist vorteilhaft, da komplexe Frakturen i.d.R. bereits präoperativ durch eine Schnittbildgebung (CT) beurteilt werden. Eine Schlüsselaufgabe der Navigation ist somit, die zuvor akquirierte Bildinformation intraoperativ nutzbar zu machen. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass ein Datensatz intraoperativer Bildgebung direkt durch eine Referenzquelle in das Trackingsystem eingelesen wird.

Navigation kann die intraoperative Strahlenbelastung des Patienten und Operators senken, da hochfrequentierte, intraoperative Röntgenaufnahmen vermieden werden. Auch präoperative Bildgebung oder intraoperative Scans, bei denen der Operateur den Saal verlässt, reduzieren die Strahlenbelastung. Hierbei bietet elektromagnetische Navigation den Vorteil, dass Seitenverifizierungen nicht durch zusätzliche Röntgenaufnahmen erfolgen müssen, da diese Technik im Gegensatz zur optischen Navigation in Echtzeit durchgeführt werden kann. Ein weiterer Nachteil optischer Verfahren ist ihre Störanfälligkeit gegenüber Verdeckung bzw. Abschirmung der Kameras durch das Instrumentarium oder den Operateur selbst (line-of-sight-Problem). Bei elektromagnetischer Navigation wiederum erfolgt die Objektvisualisierung nicht durch direkten Blickkontakt sondern durch elektromagnetische Felder. Eine unmittelbare Verbindung zwischen Messgerät und zu vermessendem Objekt ist nicht erforderlich. Hierdurch ergibt sich ein entscheidender Vorteil in der minimalinvasiven Orthopädie bzw. Unfallchirurgie. Studien haben gezeigt, dass so Interventionsgenauigkeit, OP-Zeit und Komplikationsraten verbessert werden konnten [4], [5], [6], [7].

Auf navigierte Intervention kann heutzutage nicht mehr verzichtet werden. Die weite Verbreitung optischer Tracking-Systeme trotz der o.g. Nachteile ist eine Folge der Ungenauigkeit und Handhabungsdefizite elektromagnetischer Tracking-Systeme. Insbesondere die Anfälligkeit des Trackingfeldes gegenüber metallischen Störobjekten, v. a. Implantaten, hat den Einsatz auf Infiltrations- und Weichteiltechniken limitiert. Neuere Studien [1], [2], [3] weisen aber daraufhin, dass der Einsatz solcher Trackingsysteme im klinischen Alltag durch die erheblichen Vorteile gegenüber optischen Verfahren realisierbar erscheint. Neben dem geringeren Kostenaufwand bietet die elektromagnetische Navigation eine Echtzeitdarstellung, was insbesondere Repositionsmanövern im unfallchirurgischen Tätigkeitsgebiet einen entscheidenden Vorteil bietet [5], [6], [7].

Das Innovationspotenzial von Endoprothesen lässt sich gut anhand der Versorgung der Osteoporose darstellen, einer Störung der Knochenremodellierung mit der Folge einer pathologischen Mikroarchitektur der Knochensubstanz. Diese führt zu einem deutlich erhöhten Frakturrisiko bei älteren Patienten [8], ins-

besondere bei Schulter-, Hand- und Hüftgelenk sowie an der Wirbelsäule [9]. Auf Grund der Osteoporose im höheren Alter und dem dennoch bestehenden Wunsch nach einem zufriedenstellenden Aktivitätsgrad im Alltag sind an moderne Implantate hohe Anforderungen gestellt. Dies gilt vor allem für gelenkerhaltende Eingriffe an Schulter- und Hüftgelenk. Zusätzlich beeinflusst die fortschreitende Verminderung der Knochendichte das Langzeitverhalten der Endoprothese. Ein Problem ist hier die adäquate Verankerung im osteoporotischen Knochen trotz geringer Belastungsstabilität. Ziele der operativen Versorgung sind die frühe Mobilisation, eine geringe Komplikationsrate und eine schnelle Re-Integration in die Selbständigkeit im Alltag.

Ein Problem stellt vor allem die fehlenden Belastungsstabilität der Implantate dar. Geriatriische Patienten sind selten in der Lage, die vom Operateur empfohlene Entlastung oder Teilbelastung für einen gewissen Zeitraum durchzuführen. Folge ist ein Materialversagen aufgrund fehlender fester Verankerung im osteoporotischen Knochen. Ein weiteres Problem ist das Langzeitverhalten nach implantierter Totalendoprothese. Ursächlich für die Lockerung scheint eine mangelnde Verankerung der Implantate im Knochen zu sein. Bekannt ist, dass Mikrobewegungen zu einem lokalen Entzündungsreiz mit begleitender Knochenreduktion führen, so dass es letztlich zu einer Lockerung des Implantats kommt („stress-shielding“). Neuartige Sandbestrahlungsarten der Prothesen mit Aluminiumoxid führen zwar zu einer Oberflächenrauigkeit der bioaktiven Titanimplantate, jedoch verursachen die verbliebenen Aluminiumpartikel erneut eine lokale Entzündungsreaktion, welche die positiven Effekte der Oberflächenrauigkeit aufhebt. Im Langzeitverlauf bieten Revisions-Implantate zwar die Möglichkeit für einen Folgeeingriff im Sinne einer Langschaftprothese bis hin zum Teilersatz des entsprechenden Knochens. Jedoch sind hier die Revisions-Operationen durch die gegebene Anatomie limitiert.

In der Folge existiert ein Bedarf an Implantaten, die einerseits eine sofortige Belastungsstabilität aufweisen, andererseits eine gute Knochen-/Implantatintegration bieten, um das Auftreten einer Lockerung zu minimieren. Dies kann durch „Bio-Enhancement“ der entsprechenden Implantate mit osteointegrativen Stoffen erreicht werden, z. B. mittels Bone-Morphogenetic-Proteins (BMP). Wachstumsfaktoren, z. B. Tissue-Growth-Factors (TGF) bieten ebenfalls die Möglichkeit der Knochenstimulation. Eine weitere Alternative ist die Oberflächenveränderung mit einer offen-porösen Struktur, um die Osteokonduktion zu fördern. Denkbar sind auch Knochenersatzverfahren am alternden Skelett auf Basis bekannter bioaktiver Knochenemente. Der ideale Knochenersatzstoff ist ein offen-poröses Material, welches eine initiale Belastungsfähigkeit bietet und sich im weiteren Verlauf äquivalent zur Knochenintegration resorbiert.



Prof. Dr. Hans-Christoph Pape
Universitätsklinikum Aachen
Orthopädie / Unfallchirurgie
hpape@ukaachen.de

44 Biomedizintechnik in der Neurochirurgie

In der Neurochirurgie ist höchste Präzision eine notwendige Voraussetzung, um mit gezielter Diagnostik und Therapie das beste Ergebnis für den Patienten zu erzielen. Deswegen werden technische Innovationen besonders in diesem Fachbereich offen aufgenommen. Der Einsatz von Computern im Operationsaal geht zum Beispiel bis in die 80er Jahre zurück! Die moderne Bilddiagnostik ist zu einem großen Teil erstmals am Gehirn eingesetzt worden und zur Routine gereift.

Generell sind Erkrankungen des Zentralnervensystems, seiner Hüllen, der umgebenden Stützorgane (Schädel, Wirbelsäule) und des peripheren Nervensystem Gegenstand der Neurochirurgie. Aus diesem umfassenden Feld ergeben sich eine Vielzahl von Ansätzen, von denen exemplarisch die Erforschung und Beeinflussung von Funktionen und Netzwerken (z.B. Neurostimulation und -prothetik), die Robotik, minimal-invasive und perkutane Operationstechniken, die Entwicklung und Anwendung von OP-Simulationsumgebungen sowie die zukunftsweisende Anwendung des MR-gestützten Fokussierten Ultraschalls, genannt werden sollen. Der vorliegende Beitrag greift aus den umfangreichen medizintechnischen Methoden, die in der Neurochirurgie Einsatz finden, die intraoperative Orientierung und Visualisierung als Beispiel für die enge Verzahnung von Operateuren, Computerwissenschaftlern und Ingenieuren heraus.

Das Zentralnervensystem (ZNS) konzentriert auf engstem Raum funktionelle Schaltzentren (z.B. Sprache, Motorik, Sehen), Relaisstationen (Kerngebiete) und ihre Verbindungsnetzwerke (Faserverbindungen). Wenn in diesem hochkomplexen System Tumore entstehen, hat die operative Entfernung zwei Aufgaben: die möglichst vollständige Resektion und den Erhalt der Hirnfunktionen. Dafür werden präzise Informationen zur Lage und Beschaffenheit des Tumors und der angrenzenden Strukturen benötigt. Die moderne Schnittbildgebung erlaubt die Extraktion struktureller (funktionelle Zentren/fMRI, Faserverbindungen/DTI, Durchblutung) und metabolischer (Spektroskopie, Stoffwechselaktivität/PET) Information und ist damit eine unmittelbare Voraussetzung für die genaue Definition von Ziel- und Risikostrukturen. Zur Operationsplanung und -führung („Image Guided Surgery“) werden diese Informationen in Navigationssystemen kombiniert und multimodal dargestellt. Diese Systeme erlauben die intraoperative Anwendung dieser Informationen zur Operationsführung („GPS im Kopf“) und ergänzen die perfekte Oberflächenvisualisierung durch Operationsmikroskop oder Endoskop durch Tiefen- und Richtungsinformation.

Ein großes Manko dieser Systeme besteht darin, dass sie prä-operative Informationen nutzen. Durch intra-operative Veränderungen („Brain Shift“) kommt es deswegen zu einem sukzessiven Genauigkeitsverlust. Um weiterhin präzise arbeiten zu können, wird eine intraoperative Erneuerung der Informationen benötigt. Hierzu wurden verschiedene Bildmodalitäten eingesetzt (US, CT, MRT). Die Magnetresonanztomographie ist sicher die aufwändigste aber auch sensitivste Technik. Diese intraoperativen Bilddatensätze können in die Navigationssysteme integriert werden und dadurch die Präzision wieder herstellen. Dieser kombinierte Einsatz von intraoperativer Bildgebung und erneuerter Navigation ermöglichte eine Steigerung der Resektionsrate von hirneigenen Tumoren.

Der zweite, gleich bedeutsame Effekt bezieht sich auf die Funktion. Um diese zu erhalten, werden Patienten elektrophysiologisch überwacht, und von manchen Gruppen „wach“ operiert, d.h. der Patient kann während der Operation auf bestimmte Funktionen hin untersucht werden (Sprache, Motorik usw.).

Durch die Kombination moderner Techniken können Tumore des ZNS vollständiger und sicherer operiert werden. Durch diese verbesserte Ausgangsposition können adjuvante Therapien besser greifen. Insgesamt hat sich die Prognose für Patienten durch diesen integrierten Einsatz bereits deutlich verbessert.

Technisch stellt die Kombination von intraoperativer Bildgebung, besonders beim Einsatz von Großgeräten, sowohl organisatorisch (Arbeitsabläufe/ „Workflow“), als auch architektonisch hohe Anforderungen. Anfangs wurden integrierte MR-OP Kombinationen bevorzugt, während mittlerweile aus ökonomischen Gründen bei der Anschaffung von höheren Feldstärken (3 Tesla), sogenannte „shared resources“ Lösungen überwiegen. Hierbei sind MR und OP benachbart, aber separiert. Dadurch kann das MRT während einer OP auch für weitere, z.B. ambulante, Patienten genutzt werden. Durch die Trennung von Diagnostik und Therapie wird aber von dem Konzept der Intraoperativen Bildgebung immer weiter abgerückt. MR-Entwicklungen, welche die räumliche Einschränkung eines geschlossenen Systems aufheben würden und trotzdem hohe Feldstärken zur präzisen Diagnostik vorhielten, sogenannte „table-top“ MRTs würden hier einen großen Fortschritt ermöglichen. Alternative Methoden wie der Ultraschall zeigen ebenfalls ein großes, noch nicht ausgeschöpftes Potenzial.

Biologisch stellt sich die Herausforderung „Tumore“ genauer zu definieren. Es handelt sich häufig um infiltrierende Tumore, die nicht mit einem Sicherheitsabstand reseziert werden können. Gleichzeitig ist die Resektion von so viel Tumor wie möglich ein wichtiger Determinator der weiteren Prognose. Insofern werden weitere diagnostische Methoden notwendig, die über die Auflösung derzeitiger bildgebender Verfahren hinausgehen. Diese sogenannten optischen Bildgebungsverfahren (OCT, Fluoreszenz-gestützte Navigation, Nanopartikel) werden in den nächsten Jahren zu einem großen Teil die weitere Entwicklung bestimmen, da sie, in das Operationsmikroskop integriert, online, intraoperativ Tumorgewebe sicher identifizieren könnten. Gleichzeitig geben diese Methoden, die z.B. auch mit Quantum Dots und Nanopartikeln arbeiten, die Möglichkeit, sowohl die Visualisierung von Tumoren als auch die unmittelbare Therapie zu kombinieren (z.B. photodynamische Therapie, biokonjugierte Chemotherapeutika/-antikörper). Insgesamt verdeutlicht das Beispiel der Hirntumorchirurgie die Notwendigkeit für enges Zusammenwirken von Informatikern, Ingenieuren und Chirurgen im Bereich der computer-gestützten Navigation und Bildbearbeitung, Großgerätetechnik, optischer Technik, Molekularer und Nanotechnologie und weist ein hohes Innovationspotenzial auf.



Prof. Dr. med. A. Nabavi, MaHM
*Direktor für Bildgestützte Neurochirurgische Therapie
 und Stellvertretender Direktor Neurochirurgie
 INI – International Neuroscience Institute
 nabavi@ini-hannover.de*

45 Diagnostische Radiologie

Die diagnostische Radiologie hat in den letzten Jahrzehnten eine zunehmende Wertschätzung im klinischen Alltag erfahren. Gründe sind: die Verfahren CT und MRT, die einen höheren diagnostischen Wert haben als die einfachen Röntgenverfahren; die Arbeitsverdichtung in den klinischen Disziplinen, die den Ärzten kaum Zeit für Anamnese und Untersuchung lässt und sie zwingt, sich stattdessen auf die bildgebende Diagnostik zu verlassen; die zunehmende Bedeutung der Ordnungsfunktion der Radiologie, die oft das am Besten digitalisierte Fach ist und als einziges Fach die im klinischen Alltag immer wichtiger werdenden klinisch-radiologischen Konferenzen organisieren kann. Bildgebende Untersuchungen stehen immer häufiger für den Patienten selbst und sind „Aufhänger“ für das Versenden der Krankengeschichte beispielsweise zum Einholen von Zweitmeinungen.

Die Diagnostische Radiologie hat in den letzten Jahren eine vollständige Digitalisierung ihrer Untersuchungen und Befunde gesehen. Der Ausbau von Vernetzung macht neue Organisationsformen möglich. Die einzelne Röntgenabteilung, das einzelne Röntgeninstitut sind immer häufiger durch Netzwerke von Röntgenabteilungen ersetzt worden. Teilweise verbinden diese Netze den stationären und ambulanten Bereich. Dabei wird allerdings häufig die Röntgenverordnung sehr weitreichend interpretiert. Dies betrifft z.B. Teleradiologienetze von nationaler Ausdehnung.

Die gestiegenen Anforderungen an die Radiologie und die verbesserten Untersuchungs- und kommunikationstechnischen Möglichkeiten gehen mit gestiegenen Anforderungen an die Qualität der ärztlichen Arbeit in der Radiologie einher. „Structured reporting“ oder die Anforderungen, die das Mammographiescreening an Untersuchung und Befundqualität stellt, werden finanziell belohnt. Evidenzbasiertes Arbeiten hat die in gelegentlich blumiger Sprache abgehaltenen Befunde der Vergangenheit ersetzt. Die Kommunikation der radiologischen Befunde an chirurgisch und internistisch tätige Ärzte fordert Radiologen mit sehr guten kommunikativen Fähigkeiten. Die gestiegenen Qualitätsansprüche begünstigen Subspezialisierungen. Eine Radiologie benötigt allerdings 40 Ärzte, um alle Subspezialitäten abdecken zu können. Da die meisten Abteilungen kaum die Hälfte beschäftigen, wird deutlich, dass nur eine Vernetzung, die arbeitsteilige Organisation wirklich unterstützt, eine entsprechende Qualität abliefern lässt.

Computertomographische Untersuchungen, deren technische Weiterentwicklung wohl am meisten zur Weiterentwicklung der bildgebenden Diagnostik beigetragen hat, sind mit Strahlenexposition verbunden. Die Röntgenverordnung setzt der Strahlenexposition von Patienten enge Grenzen. Da die Aufmerksamkeit der internistisch, chirurgisch etc. tätigen Ärzte immer auf die Heilung bzw. das Überleben der Patienten gerichtet ist, „koste es, was es wolle“, kann nur der als Arzt agierende Radiologe den Strahlenschutz der Patienten sichern. Eine Röntgenverordnung ohne Radiologen ist zahnlos.

Wenig erfolgreich ist bisher aus Arztsicht der Aufbau einer Krankenhaus-IT-Landschaft. Die meist genutzten Systeme stellen, weil möglicherweise aus Kostengründen schmal gehalten, in Deutschland oft eher Kommunikationshindernisse als -unterstützung dar. Dass es auch anders geht, wird in den skandinavischen Ländern deutlich. Möglicherweise erleichtert eine andere Einstellung zum Schutz der Privatsphäre in diesen Ländern aber auch den Aufbau entsprechender Strukturen.

Die Diagnostische Radiologie braucht heute erst in zweiter Linie verbesserte bildgebende Geräte. In erster Linie benötigt sie eine Verbesserung der Kommunikationsinfrastruktur. Der Referentenentwurf zum sogenannten E-Health-Gesetz macht Zweitmeinungen zu Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren möglich. Es ist bisher nicht klar, ob nur behandelnde Ärzte oder auch Patienten solche Zweitmeinungen („Telekonsultationen“) anfordern können. In jedem Fall muss aber die entsprechende Technik vorhanden sein, um entsprechende Dienste anbieten zu können. Das betrifft nicht nur das Verfügbarmachen von

Röntgenuntersuchungen, sondern auch von Befunden, die Autorisierung, Rechnungslegung etc. Dass der Zweitbefunder fachkundig sein muss, versteht sich von selbst.

Eine Infrastruktur, die radiologisches Spezialwissen vielen Abteilungen verfügbar macht, wird gebraucht. Wenn von 10 Krankenhäusern nur eines einen Radiologen beschäftigt, der auf Kinderbildgebung spezialisiert ist und nur ein anderes einen, der neuroradiologische Untersuchungen beherrscht, müssen diese Kompetenzen den jeweils anderen 9 Krankenhäusern durch Vernetzung zugänglich gemacht werden können. Nur so ist auch die Auslastung der Spezialisten zu optimieren. Auch hier reicht nicht ein reiner Bildversand; vielmehr muss eine tiefe Integration der radiologischen Informations (RIS-) und PAC-Systeme hergestellt werden, die die befundenden Radiologen unterstützt und nicht bremst.

Die Radiologie hat immer von der Weiterentwicklung der Konsumentenelektronik profitiert. Genuin radiologische Weiterentwicklungen sind demnach seltener. Ohne digitale Amateurfotografie kein digitales Röntgen. Die Chance liegt in der Translation der gesellschaftlich-kreativen Kommunikationsvernetzung in die Diagnostische Radiologie.



Prof. Dr. Norbert Hosten

Direktor des Instituts

*Universitätsmedizin Greifswald der Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald KÖR*

Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie

hosten@uni-greifswald.de

46 Therapeutische Radiologie

Die therapeutische Radiologie lässt sich in zwei Hauptgebiete unterteilen: die Behandlung gutartiger Veränderungen mit lokal verdrängendem Charakter sowie die Behandlung bösartiger Erkrankungen mit Metastasierungspotential und infiltrativem Wachstum in die Umgebung. Etwa 50 % aller Tumorpatienten wird im Laufe der Erkrankung bestrahlt.

Die Bestrahlung gutartiger Veränderungen, mittels einer Röntgenreizbestrahlung bei degenerativen Gelenkerkrankungen zur Schmerzstillung oder auch entzündlichen Reizungen von Gelenken oder Weichgewebe sind regelhaft eingesetzte Behandlungskonzepte mit hohen Erfolgsaussichten. Eine weitere gutartige Veränderung, die mit sehr hohen Bestrahlungsdosen in einer einzelnen Sitzung behandelt wird (sogenannte Radiochirurgie), stellt die arteriovenöse Malformation (AVM) im Gehirn dar, welche durch eine Kurzschlussverbindung der arteriellen und venösen Blutgefäße charakterisiert ist und mit einem erhöhten Risiko für Gehirnblutungen einhergehen kann. Die Radiochirurgie führt hierbei zu einer Obliteration der Kurzschlussverbindung und normalisiert hierdurch das Blutungsrisiko. Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene werden zur Minimierung der Strahlenexposition in gesundem Gewebe mittels Protonentherapie behandelt. Beispielsweise kann die integrale Körperdosis einer Bestrahlung der sogenannten Neuroachse durch Protonen im Vergleich zu Photonen deutlich reduziert werden. Hierdurch sinkt das Risiko, Jahrzehnte nach erfolgreicher Bestrahlung an sekundären Malignomen zu erkranken und Einschränkungen von Organfunktionen können vermieden werden. Technisch lässt sich mit Präzisionsbestrahlungstechniken ein steiler Dosisgradient und damit eine relative Schonung umliegender Normalgewebsstrukturen realisieren. Zu diesen Präzisionsbestrahlungstechniken zählen die Partikeltherapie mit leichten Ionen (Protonen) und schweren Ionen (C12, O16), die stereotaktische Photonenbestrahlung (stereotaktische Radiotherapie / Radiochirurgie, mittels Linearbeschleuniger oder Cyberknife) und die high-dose-rate (HDR) Brachytherapie. Die Partikeltherapie hat bereits bei Tumoren der Schädelbasis, der Nasennebenhöhlen und des Nasenrachens vielversprechende Ergebnisse gezeigt. Präzisionsbestrahlungstechniken ermöglichen zudem die Applikation hoher Bestrahlungsdosen in wenigen Sitzungen (stereotaktische Körperbestrahlung; SBRT) und bieten dadurch die Möglichkeit, eine mehrere Wochen dauernde Strahlentherapieserie auf wenige Tage zu verkürzen. Zudem bietet die Partikeltherapie, insbesondere mit schweren Ionen und im Vergleich zu Photonen, unterschiedliche Wirkmechanismen, was zum Beispiel die relative Strahlenresistenz bestimmter Tumore auf Photonenstrahlen durchbrechen könnte. Ein weiterer technischer Ansatz ist die bildgeführte Strahlentherapie, die sogenannte IGRT. Hierbei findet eine Bildführung derzeit vornehmlich mittels hochenergetischer Photonenstrahlung (KeV oder MeV) statt. Im Rahmen einer HDR Brachytherapie wird über eine radioaktive Iridium-192 Quelle roboter-gestützt und nach vorheriger operativer Einbringung von speziellen Kathetern eine präzise Bestrahlung „von innen“ vorgenommen. Diese HDR Brachytherapie findet insbesondere bei Tumoren des weiblichen Beckens sowie der Prostata Anwendung. Im Weiteren bietet der Einsatz einer intraoperativen Strahlentherapie (IORT) die Möglichkeit, direkt während einer Operation einmalig eine hohe Strahlendosis direkt auf das eigentliche Tumorbett zu applizieren und dadurch mögliche strahlenbedingte Nebenwirkungen am umliegenden Normalgewebe zu minimieren und auch die Behandlungsdauer zu verkürzen.

Im Rahmen einer Strahlentherapie sind insbesondere behandlungsbedingte Nebenwirkungen zu beachten, die unter Umständen eine Limitierung strahlentherapeutischer Möglichkeiten darstellen. Diesbezüglich muss zwischen Nebenwirkungen aufgrund einer sehr engen anatomischen Lagebeziehung der zu bestrahlenden Struktur (zum Beispiel des Tumors) zu strahlenempfindlichen Strukturen (beispielsweise den Seh-/Hirnnerven) und Nebenwirkungen, die im Rahmen einer wiederholten Bestrahlung am selben Ort (sogenannte Re-Bestrahlung) aufgrund eines Wiederauftretens des Tumors nach vorangegangener

Strahlentherapie, unterschieden werden. Insbesondere das Risiko eines dauerhaften Funktionsverlustes von Organen (zum Beispiel Erblindung, Verlust der Motorik oder Sensorik) stellen nicht zu unterschätzende Einschränkungen der Lebensqualität dar, die mit modernen Präzisionsbestrahlungstechniken vermieden oder zumindest ihr Auftreten unwahrscheinlicher gemacht werden könnten. Weitere Limitierungen liegen in der präzisen Definition des Zielvolumens. Limitierungen der HDR Brachytherapie liegen insbesondere in der hohen Abhängigkeit der Qualität durch den Therapeuten und den hohen logistischen Aufwand.

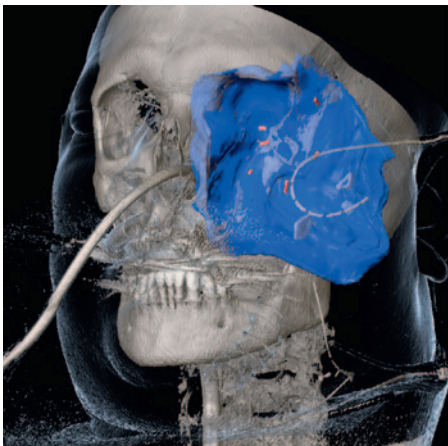
Bei Bestrahlungen gutartiger Veränderungen zeigten Studien eine vergleichbare Wirkung unterschiedlicher Dosierungskonzepte, wobei die exakten Wirkungsweisen der Behandlungen auf zellulärer Ebene nicht abschließend geklärt sind. Insgesamt ist es notwendig eine personalisierte Radioonkologie zu entwickeln, die aufgrund von Biomarkern und bildgebenden Verfahren den Patienten sowohl ein individualisiertes Zielvolumen als auch eine geeignete Therapieform anbietet. Auf dem Gebiet der Partikeltherapie sind weitere und auch langfristige Studien zu Wirkungen und möglichen Nebenwirkungen, auch im Vergleich mit anderen Bestrahlungstechniken sowie in-vitro und -vivo, erforderlich. Daneben ist es erforderlich weitere technische Entwicklungen zur Optimierung einer robusten Dosisverteilung zu entwickeln. Im Rahmen der Erforschung der SBRT wurden in den letzten Jahren Studien zu bösartigen Tumoren an der Leber, Lunge und Prostata durchgeführt, und weitere prospektive Studien zu Einsatzbereichen und Wirkungen auf den Organismus sollten durchgeführt werden. Bei einer HDR Brachytherapie könnten navigierte Behandlungen helfen Nebenwirkungen zu reduzieren. Im Rahmen der IGRT sollte der Einsatz einer Kernspintomographie (MR-gestützte Bildführung) erforscht und gegebenenfalls in die Klinik überführt werden, was einen weiteren Baustein zur Senkung möglicher therapie-assoziiierter Nebenwirkungen und gegebenenfalls Optimierung der Wirkung darstellen könnte. Die Präzision einer Bestrahlung könnte in Zukunft auch durch den Einsatz molekularer Bildgebung gesteigert werden. Zum Beispiel kann die Expression spezifischer Moleküle in Normal- und Tumorgewebe und damit das Ansprechen auf spezifische Therapien sichtbar gemacht und hierdurch eine frühzeitige Adaption der Therapie ermöglicht werden. Ein wesentlicher Baustein liegt in der optimalen Verarbeitung und Nutzbarmachung der großen Datenmengen an Bilddaten, biologischen und klinischen Daten der Patienten. Studien zur Überführung dieser Erkenntnisse aus den Daten in den klinischen Alltag sind dringend erforderlich.



Prof. Dr. Dr. Jürgen Debus
Ärztlicher Direktor
Universitätsklinikum Heidelberg
Radioonkologie und Strahlentherapie
juergen.debus@med.uni-heidelberg.de

47 Biomedizintechnik in der Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie

Die Fortschritte der Medizintechnik in der Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie lassen sich exemplarisch anhand der Entwicklung neuer biomedizinischer Techniken bei der Behandlung ausgedehnter, tumorassoziierter Defekte des Gesichtsschädels darstellen. Bei Tumorerkrankungen ist die vollständige operative Entfernung des Tumorgewebes von herausragender Bedeutung, im Falle einer inkompletten Tumoresektion bei ausgedehnten Tumoren oder bereits vorliegendem Lymphknotenbefall ist häufig eine adjuvante Strahlentherapie notwendig. In der Regel bestimmt der Strahlentherapeut das Strahlenfeld unter Zuhilfenahme von prä- und postoperativen CT-Bildern, Operationsprotokollen und pathologischen Befundberichten.



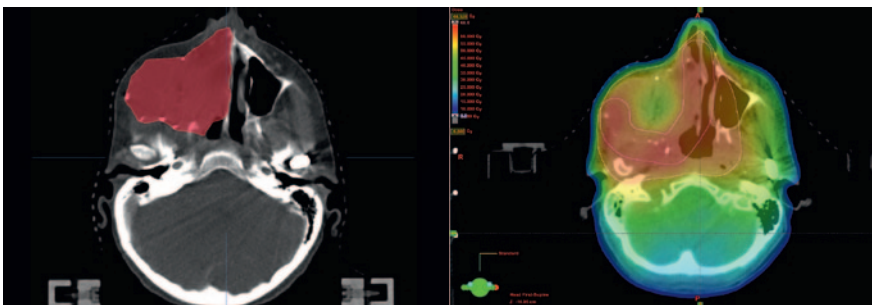
1: Postoperative Darstellung der Tumoresektionsfläche (blau) sowie der verwendeten Titanclips (rot) nach Entfernung eines ausgedehnten Tumors der linken Kiefer- und Augenhöhle.

Zielsetzung innovativer biomedizinischer Techniken ist die Individualisierung und ggfs. Reduktion des Bestrahlungsfeldes ohne Einbußen für die Therapieeffizienz. Entscheidend ist die gezielte Bestrahlung der Resektionsgrenzen und der angrenzenden Gewebeschichten, bei Schonung der die Resektionshöhle bedeckenden, tumorfreien Gewebeersatzplastik (Abb.1). Eine exakte Lokalisation der strahlentherapeutisch besonders relevanten Grenzschicht zwischen Tumor und gesundem Gewebe ist bisher nicht möglich.

Als Pilotprojekt wurden die Resektionsränder nach Tumorentfernung mit computerassistierten Navigationsverfahren und konventionell mit Titanclips markiert, nach erneuter postoperativer dreidimensionaler Bildgebung erfolgte eine virtuelle Darstellung der Tumoresektionsgrenzen. Unter Einbeziehung der markierten Schnellschnittlokalisationen lässt sich eine dreidimensionale, qualitativ optimierte virtuelle Rekonstruktion der Resektionsgrenzen generieren, um die Planung der adjuvanten Strahlentherapie

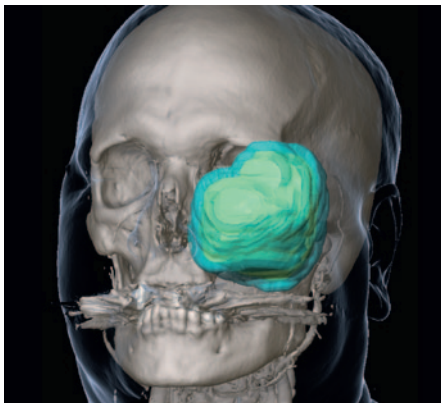
unter Berücksichtigung der anatomischen Resektionsgrenzen zu gewährleisten. Die strahlentherapeutische Zielvolumendefinition kann so die präzise Bestrahlung der Resektionsgrenze sowie der dahinterliegenden Gewebeschichten bei Schonung der davorliegenden Gewebeersatzplastik erreichen (Abb. 2).

Bei der Übermittlung der anatomischen Zuordnung der Schnellschnittproben an den Pathologen erfolgt eine deskriptive Dokumentation der exakten anatomischen Lokalisation der Randprobe individuell, ab-



2: Postoperative Darstellung der Transplantatausdehnung (rot) in einer axialen CT Schicht (links). Korrespondierend dazu der Bestrahlungsplan mit Dosisreduktion im zentralen Anteil des Transplantates (rechts).

hängig vom Operateur, nicht standardisiert und fehleranfällig. Bei einer anatomischen Zuordnung der Proben nach einem längeren Zeitintervall, z. B. nach endgültiger pathologischer Befundung nach mehreren Wochen, erfolgt die anatomische Zuordnung anhand von Aufzeichnungen.



3: 3D-Darstellung der präoperativen Planung mit Segmentation des ausge-dehnten Kieferhöhlentumors (grün) und Darstellung des geplanten Sicherheitsabstandes um den Primärtumor (blau).

Eine virtuelle Operationsplanung und eine verbesserte interdisziplinäre Kommunikation können die operative Tumorthherapie weiter standardisieren und die adjuvanten Bestrahlungsplanung weiter individualisieren (Abb. 3).

Die virtuelle computerassistierte Chirurgie ist ein geeignetes Instrument für die präoperative Planung, die weiterführende Tumoresektion und die Rekonstruktion. Neben der Navigation stehen weitere Hilfsmittel wie 3D-Modelle, Resektions- und Rekonstruktionsschablonen sowie patientenspezifische Implantate zur Präzisionsverbesserung der Tumoresektion und zur Verbesserung des ästhetischen und funktionellen Ergebnisses der Rekonstruktion zur Verfügung. Etabliert haben sich diese Verfahren für das knöcherne Hartgewebe, da hier keine lagerungsbedingten Veränderungen bei der 3D-Bildgebung zu erwarten sind. Begrenzte Anwendungsmöglichkeiten ergeben sich für das Weichgewebe, da derzeit noch keine ausreichend gute Simulation der Weichteildynamik möglich ist. So besteht ein großer Bedarf für die Entwicklung von weichteilgestützten Navigationstechniken.

Neben der Planung der Tumoresektion sowie der Markierung von Sicherheitsabständen und -bereichen können Chirurgen, Pathologen und Strahlentherapeuten CT-, MRT-, PET- sowie intraoperativ gewonnenen Daten in einem interdisziplinären Behandlungsplan speichern und allen mitbehandelnden Kollegen zur Verfügung stellen. Mit diesen Datensätzen kann die exakte anatomische Lage histologischer Proben und deren Ergebnisse gespeichert und sicher reproduziert werden. Durch die Nutzung identischer Datensätze wird dem Pathologen und den Strahlentherapeuten ein virtueller Überblick über das gesamte Operationsgebiet ermöglicht. Diese Daten könnten auf einem interdisziplinären Server gespeichert werden.

Zusätzlich können im Rahmen der virtuellen Tumoroperation die Resektionsränder markiert und postoperativ visualisiert werden. Dies ermöglicht die präzise Planung der adjuvanten Strahlentherapie unter Berücksichtigung der anatomischen Resektionsgrenze. Es besteht ein großer medizinisch-technischer Bedarf für hochpräzise Navigationstechniken für die Kopf- und Halschirurgie. Programme zur interdisziplinären OP-Planung und Datenfusion sowie verbesserte und vereinfachte intraoperative, ggfs. MR-basierte, Bildgebungssysteme sind in Verbreitung.



Prof. Dr. Dr. Rainer Schmelzeisen
 Ärztlicher Direktor
 Universitätsklinikum Freiburg
 Klinik für Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie
rainer.schmelzeisen@uniklinik-freiburg.de

Herrn Dr. Dr. Gido Bittermann
 Herrn Dr. Dr. Fabian Duttenhoefer
 Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
 Universitätsklinikum Freiburg

48 Biomedizintechnik in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Biomedizintechnik spielt in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde traditionell eine große Rolle. Zahlreiche Entwicklungen der modernen Medizin haben von diesem Fachgebiet ihren Anfang genommen. Zu erwähnen sind das Operationsmikroskop, die endoskopische Chirurgie, aber auch die Entwicklung moderner Sinnesprothesen mit dem Cochlea-Implantat. Noch heute wird das Fach durch konsequenten Einsatz der biomedizinischen Technik in Diagnostik und Therapie bestimmt. Dies wird durch die besonderen Anforderungen, vor allem in der operativen Therapie bedingt. So gilt es, die auf engsten Raum zusammenliegenden, funktionell wichtigen Strukturen bei der Beseitigung pathologischer Prozesse nicht nur in ihrer Funktion zu schonen, sondern nach Möglichkeit auch wiederherzustellen. Dieser Aspekt der Funktionserhaltung und Funktionswiederherstellung durchzieht sowohl die Otologie als auch die Rhinologie und die Kopf-Hals-Chirurgie.

Diagnostik

Die Diagnostik im Fachgebiet wird wesentlich bestimmt durch die Funktionsdiagnostik und die Bildgebung. Funktionsdiagnostik bezieht sich auf das Hören, das Gleichgewicht, das Riechen und Schmecken. Mit Hilfe subjektiver und objektiver Hörprüfungen gelingt es bei Patienten aller Altersstufen das Hören zuverlässig hinsichtlich Ausmaßes, Art und Lokalisation einer Hörstörung genau zu charakterisieren. Gleichgewichtsstörungen können durch Einsatz umfangreicher Prüfmethoden im interdisziplinären Kontext hinsichtlich Ursache geklärt und Therapiemaßnahmen indiziert werden. Riechen und schmecken lassen sich objektiv hinsichtlich Ihrer Quantität untersuchen.

Bildgebung und Visualisierung, diagnostische und therapeutisch

Die Bildgebung spielt eine immer wichtigere Rolle. Aufgrund der raschen technologischen Entwicklung der Schnittbilddiagnostik können heute submillimetrische Strukturen des Knochens und der Weichteile im Bereich des Felsenbeins, der Nasennebenhöhlen und der Weichteile erfasst werden. Mittels optischer Methoden gelingt zunehmend besser die in-vivo Charakterisierung und Differenzierung von Schleimhautpathologien, z. B. im Rahmen der Früherkennung maligner Prozesse und der online Therapiekontrolle bei Tumorresektionen (OCT, Spektroskopie).

Minimal Impairment Chirurgie der auditorischen Implantologie

Die operativen therapeutischen Verfahren sind zunehmend durch minimal invasive und minimal impairment Eingriffe, auch unter Nutzung der natürlichen Körperöffnungen gekennzeichnet. Klassische Beispiele sind die Mittelohrchirurgie zur Wiederherstellung des Schalleitungsapparates, zunehmend die Innenohrchirurgie mit der Möglichkeit der Wiederherstellung des Hörvermögens durch akustische und elektrische Hörimplantate, insbesondere dem Cochlea-Implantat. Durch deren konsequente Verbesserung kann die Mehrzahl der betroffenen Patienten heute Sprache ohne Hilfsmittel wieder verstehen (postlinguale Taubheit) oder einen normalen Spracherwerb erzielen (kongenital taub geborene Kinder und frühkindliche Schwerhörigkeit). Durch erweiterten Einsatz des Prinzips der funktionellen Elektrostimulation können heute auch Patienten mit zentraler Taubheit mit Hilfe des auditorischen Hirnstamm- und Mittelhirnimplantates auditiv rehabilitiert werden. Ähnliche Entwicklungen finden statt auf dem Gebiet des Vestibularorgans zur Kompensation des beidseitigen Ausfalls des Gleichgewichtsorgans. Im Bereich des Mittelohrs kommen zunehmend aktive Mittelohrprothesen zum Einsatz, die die Funktion des nicht mehr funktionstüchtigen Schalleitungsapparates übernehmen und so zu einer direkten mechanischen Reizung des Innenohres führen. Damit lassen sich wesentlich bessere Hörerfolge mit zum Teil vollständiger Normalisierung des Hörvermögens erzielen. Biomedizinische Implantate sind für die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde darüber hinaus bei der Rekonstruktion von Knochendefekten im Bereich des Gesichtsschädels und der Schädelbasis, der Gehörknöchelchen im

Mittelohr sowie bei Defekten im Kehlkopfbereich von herausragender Bedeutung. Zunehmend kommen biohybride Implantate zum Einsatz, die unter Verwendung ortsständiger Zellen auf einer Trägersubstanz einen funktionsgerechten Ersatz, z. B. der Luftröhre, des Nasennebenhöhlensystems oder der Tuba auditiva ermöglichen.

Bildgestützte, minimal invasive Chirurgie

Endoskopische Diagnostik und Therapie nehmen einen immer größeren Stellenwert bei der Behandlung entzündlicher und tumoröser Erkrankungen im Bereich der Nase, der Nasennebenhöhlen und der vorderen Schädelbasis ein. So gelingt es durch die natürlichen Körperöffnungen hindurch auch größere Krankheitsprozesse ohne äußerlich erkennbare Narbenbildung zu behandeln und zu entfernen sowie operativ zu behandeln. Die Kombination endoskopischer und mikroskopischer Operationsverfahren mit dem Einsatz der Navigation für die computerassistierte Chirurgie sowie die intraoperative Gewebediagnostik durch optische Verfahren bietet dabei zusammen mit der intraoperativen Bildgebung (Cone-Beam-CT, MRT) ein komplettes Arsenal an Hochtechnologien, die dem oben genannten Ziel der funktionsschonenden Chirurgie schon sehr nahe kommen (integrierter OP). Die roboterassistierte Chirurgie hat im Hinblick auf die transorale Resektion maligner Prozesse des Larynx und Kehlkopfes an Bedeutung gewonnen (Tors). Zusätzlich wurden roboterassistierte Cochlea-Implantationen und das Einsetzen CAD/CAM gefertigter Implantate im Schädelbereich vorgenommen.

Forschungsbedarf im Bereich der Biomedizintechnik

Wesentlicher Forschungsbedarf für medizintechnische Innovationen ergibt sich in folgenden Bereichen:

1. Konsequente Weiterentwicklung der Sinnesprothesen im Bereich des Ohres mit den Schwerpunkten innovative Biomaterialien, adaptive aktive Elektrodensysteme, optische Stimulation, künstliche Synapsen für die Realisierung des bionischen Ohres.
2. Weiterentwicklung der minimal invasiven computer- und roboterassistierten Chirurgie.
3. Konsequenter Ausbau der Precision Medicine und der individualisierten Therapie durch Erfassung der Patienten individuellen anatomischen, physiologischen und molekularen Krankheitsparameter.
4. Verbesserte Tumorthherapie durch konsequenten Einsatz der Bioinformatik, Big Data und individueller Tumorthherapie.
5. Verbesserte intraoperative Diagnostik durch selektierte optische Visualisierung von Gewebe, z.B. durch selektive Spektralanalyse oder selektive Gewebsdarstellung mittels Tracer.
6. Entwicklung von Rehabilitationsmaßnahmen für Patienten mit Schluck- und Atemstörungen.
7. Regenerative Therapie im Bereich der Schleimhäute der oberen Luft- und Speisewege.
8. Entwicklung komplexer Local Drug Delivery Systeme in Kombination mit Implantaten zur gezielten Regeneration und Biointegration (z. B. Electrode Nerve Interface und Nerve Growth Factor).

Wesentliche Fortschritte der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde konnten in der Vergangenheit und werden auch in Zukunft nur durch konsequenten Einsatz biomedizinischer Technik und der damit einhergehenden Methoden und ihrer Weiterentwicklung möglich sein.



Prof. Dr. Omid Majdani

*Stellvertretender Direktor der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Medizinische Hochschule Hannover
majdani.omid@mh-hannover.de*

49 Aus- und Weiterbildung in der Biomedizinischen Technik

Wo grundlegende Erkenntnisse zu Aufbau und Funktion lebender Systeme in Zusammenhang mit technischen Regelsystemen erforscht werden, innovative Medizinprodukte entwickelt, geprüft, hergestellt, angewendet und international vertrieben werden, sind Fachleute gefragt: Spezialisten, die eine solide Basisausbildung in technischen Fachdisziplinen mit modernem Wissens- und Methodenmanagement bei der Anwendung Biomedizinischer Technik am Menschen verbinden. Fachleute, die gewohnt sind, diese Aufgaben in enger Kooperation mit medizinischem Personal unter Beachtung regulatorischer Randbedingungen zu lösen. Menschen, die engagiert, zielstrebig und systematisch arbeiten, mit hoher Kompetenz zum ingenieurmäßigen Problemlösen bei lebenslangem Lernen, und die beim Streben nach bestmöglichen Lösungen biomedizintechnischer Probleme zuvorderst den Patienten im medizinischen Umfeld im Blick haben, aber auch Zeitplan und Kosten optimieren.

Gegenwärtig finden Aus- und Weiterbildung der Biomedizinischen Technik sowohl im Hochschulbereich als auch über private Bildungsträger und Unternehmen statt, und das, wie das Fachgebiet selbst, facettenreich und inhomogen [1], [2], [3], [4]. Neben Studiengängen mit Bachelor-, Master- oder Diplomabschluss gibt es eine große Vielfalt an Vertiefungs- und Spezialkursen unterschiedlicher Bezeichnungen und Schwerpunkte [5], [6]. Die Fachgesellschaften stellen Grundsatzserklärungen zur Bologna-Reform wie auch Kriterien für die Akkreditierung von Studiengängen zusammen, um Vergleich und Wertung zu ermöglichen [2], [7], [8], [9]. Sowohl zukünftige Studienanfänger als auch Industrie, Kliniken und Forschungseinrichtungen, in denen Absolventen tätig werden, finden einen Überblick mit Daten ausbildender Hochschulen im deutschsprachigen Raum [10], s. Abbildung. Eine 12-bändige Lehrbuchreihe zum Fachgebiet wird erarbeitet [11]. Bei Masterstudiengängen verwischen sich die Grenzen zwischen Aus- und Weiterbildung. Es gibt keine vergleichende Übersicht der meist kurzlebigen, teils sehr kostenintensiven Angebote zu weiterbildenden Spezialkursen. Neben dem Schwerpunkt Technik in Ingenieur-, Physik- oder Informatikstudiengängen wird BMT zunehmend für medizinisches Fachpersonal ausbildungsrelevant, deswegen setzt sich die Fachgemeinschaft dafür ein, die biomedizintechnischen Aspekte in der Medizinausbildung zu stärken [4].



Bildungswege wie Arbeitsleben sind derzeit im Wandel begriffen, BMT-Fachkräftemangel ist vorausgesagt und bereits sichtbar: Einerseits stehen den Absolventen biomedizintechnischer Studiengänge viele Wege ins Berufsleben offen. Andererseits sinkt das allgemeine Niveau der Abiturienten hinsichtlich der fachlichen Voraussetzungen für ein Ingenieurstudium wie auch bzgl. der Belastbarkeit in Studium und Beruf. Bundesweit werden Maßnahmen für nachhaltige Fachkräftegewinnung und -förderung nötig: frühzeitige Begeisterung und gezielte Förderung der MINT-Ausbildung in Kindergarten und Schule (inkl. Erzieher- und Lehrerbildung, s. auch MINT-Memorandum der Bundesregierung), Fortsetzung mittels seriöser universitärer bzw. Hoch-

schul Ausbildung und spezifischer Weiterbildung entsprechend fachlicher Mindeststandards. Aufgrund des derzeit äußerst unübersichtlichen und stets im Wandel begriffenen Zustands der Bildungslandschaft sind weder Abiturienten noch Arbeitgeber in der Lage, Studienmöglichkeiten und fachliche Schwerpunkte, Lernziele und Kompetenzen im konkreten Fall zu vergleichen und zu bewerten. Hier wäre es sinnvoll, eine interaktive akademische länder-, fächer-, ressort- und bildungsebenenübergreifende Lehr- und Lernplattform für interdisziplinäres Expertenwissen Biomedizinische Technik für Aus- und Weiterbildung zu entwickeln [12], [13].

Vergleichbar der forschungsbezogenen Exzellenzinitiative der Bundesregierung sollten mehr Anreize für gute Hochschullehre geschaffen werden. Die kurzfristige Anwerbung ausländischer Fachkräfte sollte längerfristig auf solide Aus- und Weiterbildung im eigenen Land rückgeführt werden, das Potential ist (noch) vorhanden. Aus- und Weiterbildungsmaßnahmen müssen hohen Qualitätsstandards genügen. Über Stipendien und Drittmittelforschungsprojekte können Firmen stärker zur Forschungsförderung an Universitäten und Fachhochschulen beitragen und guten Nachwuchs auch über Praktika und Abschlussarbeiten frühzeitig binden. Diese Drittmittelprojekte sind finanziell durch Mittel der Öffentlichen Hand mit Lehrbezug zu ergänzen. Der wissenschaftlichen Fachgesellschaft kommt die Vermittlerrolle zwischen Anforderungen an zukünftige Absolventen von Bildungsgängen aus dem Einsatzumfeld des Biomedizintechnikingenieurs und den modernen Formen der Aus- und Weiterbildung zu. Der interdisziplinäre Austausch zwischen Forschung und Lehre, Technik und Medizin/Biologie ist zu befördern, unterstützt durch obligatorische klinische wie Industriepraktika während des Studiums. Moderne Formen des eLearning/ Blended Learning wie auch Training und Simulation ergänzen immer mehr herkömmliche Präsenzstudiengänge [3], [5], [6].



Dr. Ute Morgenstern
Wissenschaftliche Mitarbeiterin
Technische Universität Dresden,
Institut für Biomedizinische Technik
ute.morgenstern@tu-dresden.de

50 Interdisziplinäre Kooperation in der Biomedizinischen Technik

Die moderne Medizin ist einem stetigen Wandel unterworfen. Ein wesentliches Beispiel dafür ist die Technisierung der Medizin, die in den zurückliegenden Jahrzehnten stark zugenommen hat. Im Mittelpunkt steht die Nutzung einzelner oder miteinander kombinierter medizintechnischer Geräte, Systeme, Softwareprozesse oder auch Hilfsmittel für präventive, diagnostische, therapeutische oder rehabilitative Zwecke. Die Technisierung in der Medizin hat durch die Verknüpfung mit Informations- und Kommunikationstechnologien in jüngerer Vergangenheit neue Dimensionen angenommen. Die Anwendung medizintechnischer Geräte, Systeme, Softwareprozesse bzw. biomedizintechnischer Verfahren ist heute integraler Bestandteil des medizinischen Alltags und prägt auf diese Weise Versorgungsprozesse und Kompetenzanforderungen. Eine funktionierende Patientenversorgung sowohl im stationären als auch im ambulanten Sektor hängt somit in einem erheblichen Umfang von Medizintechnik ab.

Zur Verbesserung der Patientenversorgung werden medizinische Methoden und Technologien kontinuierlich erforscht oder weiterentwickelt. Diesen Innovationen gehen Projekte voraus, in denen im Regelfall „Entwickler“, d. h. vor allem Ingenieure, Naturwissenschaftler und Informatiker mit „Anwendern“, d. h. insbesondere Ärzten, interdisziplinär zusammenarbeiten. Dieser Prozess findet vor allem zwischen Kliniken und Medizintechnikunternehmen, aber auch unter Mitwirkung von Forschungsinstitutionen oder ggf. anderen am Entwicklungs-, Zulassungs- oder Transferprozess beteiligten Akteuren statt. Eine Technologieentwicklung wird nur dann medizinisch und wirtschaftlich erfolgreich sein, wenn Entwicklungskompetenz in geeigneter Art und Weise auf Anwendungskompetenz sowie auf einen medizinischen Bedarf trifft. Allerdings gilt die Zusammenarbeit zwischen technischen Entwicklern und ärztlichen Anwendern als herausfordernd und mit einer Reihe von Problemen behaftet. Die Gründe dafür sind vielfältig und lassen sich insbesondere auf unterschiedliche Ausbildungsgänge, Fachkulturen und Arbeitsweisen zurückführen. Darüber hinaus existieren stark voneinander abweichende wissenschaftliche und monetäre Anreizsysteme. Um die interdisziplinäre Kooperation zwischen technischen Entwicklern und ärztlichen Anwendern zu verbessern, müssen die betreffenden Rahmenbedingungen geändert werden.

Akademische Ausbildung

Die akademischen Ausbildungsgänge von Entwicklern und Anwendern vermitteln die fachlichen Grundlagen für das spätere Berufsleben und spielen somit eine herausragende Rolle für den Aufbau der erforderlichen Kompetenz, mit anderen Berufsgruppen erfolgreich kommunizieren und interagieren zu können. Daher sollten die jeweiligen Studien-Curricula entsprechende technische bzw. medizinische Studieninhalte in adäquatem Umfang beinhalten. Es ist Aufgabe der Fachgesellschaften und Verbände, Empfehlungen für die Ausgestaltung dieser Studieninhalte zu erarbeiten. Damit einher geht die Empfehlung, diese Studieninhalte im Wettbewerb zu anderen Inhalten zu priorisieren, indem auf die Bedeutung von innovativer Medizintechnik für die Patientenversorgung verwiesen wird. So vermittelt das Medizinstudium derzeit kein grundlegendes und zusammenhangorientiertes Wissen zu biomedizintechnischen Prinzipien, Verfahren oder Methoden. Wünschenswert wäre eine stärkere Priorisierung zugunsten systematisierter biomedizintechnischer Inhalte. Dazu gehört auch eine verstärkte Anreizbildung für Ärzte entsprechende Angebote zu nutzen, indem Abschlüsse anerkannt und in die Karrierewege integriert werden.

Wissenschaftlicher Anreiz

Als eines der wesentlichsten Hemmnisse für die Forschungszusammenarbeit zwischen Entwicklern und Anwendern erweist sich das in der medizinischen Forschung nahezu ausschließlich auf den Journal Impact Factor ausgerichtete Bewertungssystem wissenschaftlicher Leistungen. Diese Verfahrensweise wird

bereits seit vielen Jahren von unterschiedlichen Seiten deutlich kritisiert. Auch die medizinischen Fachgesellschaften selbst fordern einen Paradigmenwechsel und empfehlen die Anwendung geeigneter Indikatoren für die Bewertung der Forschungsleistung von Individuen oder Institutionen. Auch unabhängig vom Journal Impact Factor sind die medizinischen Fachgesellschaften und Berufsverbände aufgerufen, die fachliche Reputation von medizintechnisch-klinischer Forschung etwa durch geeignete Bewertungssysteme zu erhöhen. Medizintechnikforschung darf insbesondere im Vergleich zur Pharmaforschung nicht weiterhin als „Forschung 2. Klasse“ wahrgenommen werden.

Zeit und Geld

Medizintechnisch-klinische Forschung und Entwicklung ist zeit- und kostenintensiv. So kann sich die zeitliche Verfügbarkeit von Ärzten im Zuge von Forschungsprojekten zu einem limitierenden Faktor entwickeln, da die Patientenversorgung stets Vorrang hat. Daher ist es von großer Bedeutung, dass Ärzte von Kliniken für Forschungstätigkeit angemessen und verbindlich freigestellt werden. Wichtig ist es aber auch, eine optimale Balance zwischen Versorgungs- und Forschungstätigkeit zu finden, da die in der Patientenversorgung erworbenen Kenntnisse und Fertigkeiten als Anwendungs-Know-how in die medizintechnisch-klinische FuE-Tätigkeit einfließen müssen. Generell ist medizintechnisch-klinische Forschung, vor allem bei langen Studienzeiträumen und Beteiligung vieler Patienten, mit hohen Kosten verbunden, deren Refinanzierung für die beteiligten Partner, auch angesichts der stetig steigenden regulatorischen Anforderungen, immer schwieriger wird. Medizintechnisch-klinische Forschung wird im Regelfall durch die beteiligten Partner finanziert. In geringerem Umfang kann eine Bezuschussung durch Drittmittel öffentlicher Fördergeber erfolgen. Im Falle der Neu- oder Weiterentwicklung eines Medizinprodukts ist es sinnvoll, erforderliche Forschungsleistungen in vertretbarem Umfang auch zu Lasten der Krankenversicherung zu erbringen, da Patienten von einer Verbesserung der Versorgung profitieren. Auch die in Deutschland übliche Praxis, medizintechnisch-klinische Forschung nicht mit öffentlichen Fördermitteln zu bezuschussen, wenn diese in Verbindung mit einer klinischen Bewertung im Zuge der Medizinprodukte- oder ggf. Arzneimittelzulassung steht, sollte überprüft werden. Die Phase der medizintechnisch-klinischen Forschung ist ähnlich risikobehaftet, langwierig und kostenintensiv wie die der technischen Forschung und Entwicklung. Für letztere werden aber Fördermittel zur Kompensation des hohen technischen Risikos gewährt.

Innovation in der Medizintechnik würde erheblich beschleunigt werden, wenn sich die Rahmenbedingungen für interdisziplinäre Forschungskooperation zwischen technischen Entwicklern und ärztlichen Anwendern anders darstellen würden. Nutznießer wären nicht nur die beteiligten Akteure aus Industrie und Forschung selbst, sondern auch die Patienten, die von neuen oder verbesserten Diagnose- und Therapiemethoden profitieren würden.



Dr. Cord Schlötelburg

Geschäftsführer DGBMT

VDE Verband der Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik e.V.

Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE

cord.schloetelburg@vde.com

51 Klinische Prüfungen in der Medizintechnik

Medizinprodukte und Arzneimittel unterscheiden sich in vielen Aspekten, z.B. der Verweildauer am Markt, den Innovationszyklen sowie den Kosten. Auch in der Zielsetzung klinischer Prüfungen und klinischer Studien sowie den Modalitäten der Kostenerstattung unterscheiden sich Medizintechnikprodukte und Arzneimittel erheblich voneinander. Im folgenden werden einige Unterschiede insbesondere für Hilfsmittel skizziert und die daraus resultierenden Konsequenzen für klinische Studien und klinische Prüfungen dargelegt.

Eine klinische Prüfung ist eine geplante systematische Studie an Versuchspersonen, die vorgenommen wird, um die Sicherheit und/oder Leistungsfähigkeit eines bestimmten Medizinprodukts zu überprüfen [1]. Sind Sicherheit und Funktion des Medizinprodukts gezeigt, erfolgt die Zulassung durch CE-Kennzeichnung. Für ein Arzneimittel muss hingegen dessen Sicherheit und Wirksamkeit belegt werden, bevor es für den Markt freigegeben wird.

Während im ambulanten Bereich Arzneimittel dem Grunde nach erstattungsfähig sind, wird ein Medizinprodukt von der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) nur dann erstattet, wenn hierfür ein entsprechender Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vorliegt (Sozialgesetzbuch (SGB) V, § 135). Somit sind Medizinprodukte grundsätzlich von der Erstattung durch die GKV ausgenommen, und die Marktzulassung führt entsprechend dem Grunde nach nicht zu einer Erstattungsfähigkeit. Die CE-Kennzeichnung ist dabei Voraussetzung für die Erstattungsfähigkeit. Für Hilfsmittel gilt insbesondere, dass diese nur dann erstattungsfähig sind, wenn sie im Hilfsmittelverzeichnis aufgenommen sind. Der Einzelheiten der Kostenerstattung für Hilfsmittel legt der Spitzenverband Bund der Krankenkassen fest (SGB V, § 36). Von besonderer Bedeutung ist dabei, dass diese Festlegungen zur Kostenerstattung für Gruppen von Hilfsmitteln getroffen werden, nicht für jedes Medizinprodukt einzeln. Anders bei Arzneimitteln: hier wird die spezifische Indikation eines jeden Arzneimittels beschrieben.

Der G-BA entscheidet über die Kostenerstattung auf der Basis einer Nutzenbewertung. In der Verfahrensordnung des G-BA ist festgelegt, dass der Nutzen durch qualitativ angemessene Unterlagen der Evidenzstufe I belegt werden soll. Diese höchste Evidenzstufe erreichen bei Therapien randomisierte kontrollierte klinische Studien und systematische Übersichten mit patientenbezogenen Endpunkten wie z.B. Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität. Der Begriff der klinischen Studie muss hier insbesondere von dem der klinischen Prüfung abgegrenzt werden; für eine Beschreibung, siehe [2]. Der G-BA kann für die Nutzenbewertung wiederum das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragen. Das IQWiG formuliert in seinen Methoden, dass es trotz unterschiedlicher regulatorischer Voraussetzungen für den Marktzugang von Arzneimitteln und Medizinprodukten keinen Grund gibt, an die Bewertung von Nutzen und Schaden einen bezüglich der Ergebnissicherheit prinzipiell anderen Maßstab anzulegen [3].

Dieses Vorgehen ist problematisch für Medizinprodukte, insbesondere für Hilfsmittel. So ist die Medizintechnik primär durch Innovation gekennzeichnet, und mehr als 50% der Medizinprodukte sind weniger als zwei Jahre am Markt [4]. Hingegen beläuft sich allein die Planungsphase einer randomisierten Studie in der Regel auf ein Jahr [5]. Hinzu kommt dann z.B. die Laufzeit der Studie, die in der Regel mehrere Jahre beträgt. Entsprechend ist zu erwarten, dass in vielen Fällen das getestete Produkt nach Abschluss einer randomisierten Studie gar nicht mehr auf dem Markt angeboten werden wird.

Da außerdem die Erstattung von Hilfsmitteln nicht produktspezifisch sondern gruppenspezifisch erfolgt, ergibt sich zudem, dass ein Hersteller, der qualitativ hochwertige Studien zum Nachweis der Wirksamkeit und des Nutzens eines Medizinprodukts durchführt, keinen spezifischen Schutz erfährt, da Mitanbieter

ihr Produkt in derselben Produktgruppe des Hilfsmittelverzeichnisses platzieren können [4]. Die technische Innovation eines Herstellers, der ein neues Hilfsmittel auf den Markt bringt, behält entsprechend nur so lange ihr Alleinstellungsmerkmal, wie das Hilfsmittel in einer eigenen Gruppe gelistet ist, in die kein anderes Hilfsmittel fällt.

Arzneimittel und Medizinprodukte unterscheiden sich nicht nur im Zulassungsprozess sowie der Erstattungsfähigkeit erheblich voneinander sondern auch in den klinischen Prüfungen selbst, und es müssen eine Reihe spezifischer Designaspekte betrachtet werden. Die meisten Produkte der Medizintechnik wirken physikalisch, und es sind umfassende physikalische und medizinische Kenntnisse erforderlich, um die möglichen unerwünschten Wirkungen des Medizinprodukts bei Patienten, Anwendern und Dritten vor Durchführung einer Studie abschätzen zu können [4]. Die möglichen Wechselwirkungen zwischen Anwendern und dem zu untersuchenden Medizinprodukt müssen ebenfalls berücksichtigt werden. Entsprechend stellt die Kontrolle von Placeboeffekten bei Medizinprodukten eine große Herausforderung dar. In einigen Anwendungen ist zwar die Kontrolle von Placeboeffekten möglich, hingegen die Verblindung der Behandlungen nur schwierig zu realisieren. Weitere Besonderheiten umfassen den Einsatz des Medizinprodukts unter normalen Einsatzbedingungen sowie dem vorhergesehenen Zweck [2], [4]. Weitere Unterschiede beziehen sich auf statistisch-methodische Besonderheiten von Medizinprodukten und Arzneimitteln [2], [4]. Hier finden sich für klinische Prüfungen mit Arzneimittelstudien klare Regelungen, während diese für klinische Studien im Bereich der Medizintechnik fehlen.

Innovationen werden in der Medizintechnik nur realisiert werden, wenn sich die Investitionen in Forschung und Entwicklung auszahlen. Sollen für Medizinprodukte zusätzlich zu Sicherheit und Funktion entsprechend dem Medizinproduktegesetz Wirksamkeit und Nutzen nachgewiesen werden, erfordert dieses umfassende Studien, die entsprechend der Guten Klinischen Praxis durchgeführt werden sollen [1]. Die Wirksamkeitsstudien, die die Voraussetzung für eine Nutzenbewertung sind, stellen große Herausforderungen dar. Insbesondere stellt sich die Frage nach der Finanzierung dieser Studien. Sollte ein Nutznachweis grundsätzlich die Voraussetzung für eine Kostenerstattung sein, würden sich vermutlich Produktzyklen verlängern und weniger Innovation stattfinden. Fundamental stellt sich bei Hilfsmitteln für den ambulanten Bereich die Frage, wie Innovationen geschützt werden können.



Prof. Dr. Andreas Ziegler

Institut für Medizinische Biometrie und Statistik

Universität zu Lübeck

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Zentrum für Klinische Studien

Universität zu Lübeck

ziegler@imbs.uni-luebeck.de

52 Medizintechnik Management

Beim Medizintechnik Management geht es darum, die Anforderungen der Medizin mit Technik zu unterstützen und durch entsprechendes Management die Ressource Medizintechnik (MT) optimal, d.h. effizient und effektiv im klinischen Behandlungsprozess zur Verfügung zu stellen. Durch die fortschreitende Technologisierung der Medizin hat die Verfügbarkeit, Effizienz und Qualität der Medizintechnik heute einen sehr großen und direkten Einfluss auf die Qualität der medizinischen Leistungserbringung. Dies erfordert einen hohen Professionalisierungsgrad, der durch den Managementbegriff gut charakterisiert ist. In der Literatur beinhaltet dieser nämlich den angemessenen Einsatz von Fähigkeiten und Ressourcen (z.B. Technologie und Personal) zur Erreichung übergeordneter Ziele in einer Organisation. Typischerweise geht es dabei um die Planung, die Realisierung und die Kontrolle entsprechender Maßnahmen zur Zielerreichung. Denn der Produktionsfaktor medizintechnische Ausstattung inkl. medizinischer Informationstechnologie (IT) ist ein kritischer Erfolgsfaktor für das Krankenhaus von morgen.

Rein normativ ist das Errichten, Betreiben, Anwenden und Instandhalten von Medizinprodukten nach § 3 des Medizinproduktegesetzes in der Medizinprodukte-Betreiberverordnung (MPBetreibV) geregelt. Somit sind die Basis-Anforderungen entsprechend vorgegeben. Weiterführende strategische Konzepte sind darin aber nicht enthalten. Dies führt dazu, dass sich die medizintechnische Abteilung in den meisten Einrichtungen eher auf eine reaktive „Medizintechnikverwaltung“ zurückzieht und kein proaktives strategisches „Medizintechnik Management“ praktiziert. In diesem Zusammenhang wird Medizintechnik typischerweise primär unter Kostengesichtspunkten betrachtet, und ihre Rolle für die Wertschöpfung im Rahmen des medizinischen Versorgungsprozesses als wesentlicher Produktions- und Erfolgsfaktor wird nicht berücksichtigt. Fragen zur effizienten und effektiven Nutzung werden nur unzureichend adressiert, obwohl Medizintechnik und medizinische IT ubiquitär im Einsatz sind: Ambulant und stationär, in der Prävention, der Diagnose, der Therapie und der Rehabilitation. Investitions- und laufende Kosten werden in vielen Fällen noch getrennt betrachtet. Ein Denken in „Lebenszykluskosten“ steht erst am Anfang. MT und medizinische IT sind nur unzureichend als wesentliche Produktions- und Produktivitätsfaktoren berücksichtigt, auch wenn langsam ein Umdenken beginnt. Allerdings fehlt meist eine solide Datenbasis und klare Strategie, um tragfähige und langfristige Entscheidungen zu treffen, bei denen die klinischen, technischen und betriebswirtschaftliche Anforderungen genauso wie die gesetzlichen Vorgaben berücksichtigt sind. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit der verschiedenen technischen Bereiche MT, IT, Gebäude und Betriebstechnik und die Einbindung und Abstimmung mit klinischen und betriebswirtschaftlichen (Einkauf, Controlling) Prozessen steht erst am Anfang.

Die Anforderungen der MPBetreibV wie z.B. MTK (Messtechnische Kontrolle) und STK (Sicherheitstechnische Kontrolle) werden häufig als „Pflicht“ verstanden, und man will nun auch in der „Kür“ bestehen. Daher etablieren sich zunehmend strategische Beschaffungsprozesse. Die Frage nach den Lebenszykluskosten wird immer häufiger ein Thema. Die Nutzer fordern und die Hersteller bieten für ihre Produkte und Lösungen neue Angebote mit innovativen und langfristigen Konzepten wie Technologiepartnerschaften oder sogenannte Managed Equipment Services. Chancen die sich durch strategische Investitionen eröffnen könnten, werden immer häufiger gesucht. Denn durch den richtigen Einsatz der richtigen Medizintechnik sind eine Steigerung der Qualität und eine Senkung der Kosten im medizinischen Versorgungsprozess möglich. Dazu muss aber der Anwendungsbezug sichergestellt sein. Schnittstellen und Technologie-Integration sind zu berücksichtigen und das Zusammenwachsen von IT und MT ist erforderlich. In diesem Prozess hat das Risiko- und Betriebsführungsmanagement eine zentrale Rolle. Die operative Betriebsführung entwickelt zunehmend strukturierte Prozesse wie

z.B. den Betrieb eines Servicedesk und ein aktives Service Management. Nutzungsanalysen und Investitionsentscheidungen werden immer systematischer angegangen. Die Ausschreibungen verändern sich entsprechend.

Die industrielle Anlagenwirtschaft kann als Vorbild für die weitere Entwicklung dienen. Die Instandhaltung hat sich dort in verschiedenen Schritten vom „Kostenverursacher“ zum „Wertschöpfungscenter“ entwickelt. Die Gesundheitsbranche und Medizintechnikindustrie sollten prüfen, was Sie von anderen Branchen übernehmen können. Konzepte wie Total Productive Maintenance, Lean Management, Total Lifecycle Cost Strategy, Reliability Centered Maintenance, Knowledge Based Maintenance, integrierte und wissensbasierte Instandhaltung können auch für MT, medizinische IT sowie Haus- und Gebäudetechnik im Krankenhaus angewendet werden. Gleiches gilt für die Prozesse. Hier kann die Medizintechnik vieles von der IT lernen. Ein Framework wie ITIL (IT Infrastructure Library) für die Medizintechnik angepasst könnte ein innovativer Ansatz sein. Die vorhandenen Daten „Stichwort: Big Data“ sollten dabei besser genutzt werden. Eine wissenschaftliche Begleitung zur Analyse und Bewertung der Auswirkungen und des Nutzens erscheint sinnvoll. In Pilot und Beispielprojekten können derartige Studien durchgeführt werden und z.B. Konzepte für

- eine effiziente Planung und Betrieb der Medizintechnik,
- Technologie- und Prozessintegration in der Betriebsführung,
- die Minimierung hygienischer Risiken von Medizintechnik,
- und die technische Betriebsführung und Gebäudeautomation

entwickelt werden. Dabei sollten als Endpunkte Kosten-, Sicherheits-, Produktions- und Qualitätsziele betrachtet werden. Um die Medizintechnik vom Kostenfaktor zum Wertschöpfungselement zu entwickeln, ist ein Umdenken und innovatives Vorgehen besonders in den Leitungsebenen medizinischer Einrichtungen erforderlich. Dies erfordert zusätzliche Qualifikationen für die Verantwortlichen im Bereich Medizintechnik und beinhaltet so auch neue Konzepte für die Aus-, Fort- und Weiterbildung. Dies bedingt auch ein neues Anforderungsprofil an Technische Leiter, die zukünftig mehr Management und betriebswirtschaftliche Qualifikationen benötigen. Mittelfristig wäre eine Entwicklung und Rolle wie die des CIO in der Informationstechnologie auch in der Medizintechnik wünschenswert.



Prof. Dr. Clemens Bulitta

Leitung des Instituts

Ostbayerische Technische Hochschule Amberg-Weiden

Institut für Medizintechnik

c.bulitta@oth-aw.de

53 Nutznachweis und Erstattung von Medizintechnik

Die Medizintechnik gilt in Deutschland als wachstumsstarke und konjunkturstabile Branche. Die stetige Erweiterung der technologisch basierten, biomedizinischen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten und die steigende Nachfrage, die durch die soziodemographische Dynamik und durch industrieübergreifende technische Trends (u.a. Miniaturisierung, Modularisierung, Steigerung der Nachhaltigkeit) getrieben wird, beschern der medizintechnischen Industrie prinzipiell glänzende Aussichten. Während der Jahresumsatz der deutschen Medizintechnik-Unternehmen in Deutschland seit mehreren Jahren auf ca. 7,3 Mrd. EURO fast stagniert, hat sich der Auslandsumsatz in den letzten 10 Jahren auf über 15 Mrd. EURO mehr als verdoppelt. Deutschland bleibt aber nach den USA und Japan weiterhin der drittgrößte weltweite Markt und ist mit einem Drittel des Marktvolumens in Europa klar die Nummer eins.

Aufgrund der hohen Investitionen in Forschung und Entwicklung (teilweise bis zu 30% des Umsatzes) ist der Innovationsgrad vergleichsweise hoch. Die trotz Bologna-Prozess weiterhin hohe Qualität der deutschen Ingenieursausbildung und die enge Kooperation zwischen technischen Fakultäten und Industrie, zunehmend erweitert um universitätsklinische Partner (u.a. in Exzellenzclustern und Verbundforschungsnetzen in Aachen, Rostock oder Hannover) bilden weitere wichtige Faktoren, die den Erfolg der Biomedizintechnik in Deutschland sichern. Gleichwohl existieren auch Problemfelder wie der hohe und weiter zunehmende Investitionsstau der deutschen Krankenhäuser, der sich aus einer chronisch zu geringen Bruttoinvestitionsquote von höchstens 11% bei tatsächlich benötigten 15-20% ergibt. Dadurch werden in den meisten Häusern ausschließlich Ersatzanschaffungen (und diese meist noch verzögert) getätigt, während Investitionen in neuere, zukunftsweisende und potentialträchtige Technologien verschoben werden oder ganz unterbleiben. Da die Investitionsentscheidung unter ökonomischem Druck in mehr als 70% der Fälle allein auf dem Preis des Biomedizintechnik-Produkts getroffen wird, verfallen die Preise für Medizinprodukte segmentübergreifend und setzen die noch stark mittelständisch geprägte Branche weiter unter Druck. Und schließlich sollten die signifikanten Veränderungen der regulatorischen Rahmenbedingungen zu erheblichen strategischen Umdenkungsprozessen sowohl bei den Herstellern als auch bei den Käufern bzw. Anwendern führen, die die Branche nachhaltig verändern werden.

Der Marktzugang für Medizintechnikprodukte ist in Deutschland zweistufig strukturiert. Die Zulassung erfolgt zentral europäisch oder dezentral bei den nationalen Behörden und erfordert bislang letztlich nur die Anerkennung eines CE-Zeichens. Damit darf das Produkt in den Markt eingebracht und verwendet werden. Im stationären Sektor gilt weiterhin der sogenannte „Verbotsvorbehalt“, der bestimmt, dass zugelassene medizintechnische Produkte und Verfahren uneingeschränkt eingesetzt werden können, solange sie nicht explizit vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) von der Verwendung und Vergütung ausgeschlossen wurden. Das bedeutet, dass die neuen Produkte und Verfahren generell zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung eingesetzt werden dürfen, wobei die Vergütung in der Regel innerhalb der bestehenden DRG-Tarife erfolgt. Für neuere Methoden können die einzelnen Krankenhäuser ein NUB-Verfahren anstreben, das es ihnen bei positiver Bescheidung erlaubt, mit den Krankenkassen entsprechende zusätzliche Entgelte zu verhandeln. Bislang erfolgt für die im stationären Sektor eingesetzten Produkte und Verfahren keine spezifische Nutzenbewertung im Sinne einer Voraussetzung für die Finanzierung durch die GKV. Im ambulanten Sektor, d.h. in den Praxen der niedergelassenen Kassenärzte gilt der „Erlaubnisvorbehalt“. Dieser besagt, dass ein neues Medizinprodukt bzw. medizintechnisches Verfahren nur dann zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung eingesetzt werden darf, wenn vorher der G-BA dieses als zweckmäßig und nützlich eingeschätzt hat und der Bewertungsaus-

schuss, der aus Kassenärzten und Krankenversicherungen gebildet wird, dieses Produkt oder Verfahren mit einem Punktwert taxiert hat. Prinzipiell ist der Einsatz von neuen Produkten im ambulanten Sektor also verboten, es sei denn er ist explizit erlaubt.

In den letzten Jahren sind die Bestrebungen der Kostenträger und konsekutiv des Gesetzgebers stärker geworden, die Vergütung neuer medizintechnischer Verfahren und Produkte von einer vorherigen systematischen Nutzenbewertung abhängig zu machen. Diesem Ansatz liegt die Philosophie zugrunde, dass der bisher erreichte Stand der biomedizintechnischen Versorgung im Prinzip ausreichend und im internationalen Vergleich sehr hoch sei, und dass eine weitere Expansion insbesondere der solidarisch finanzierten Kosten nur dann statthaft sei, wenn gleichzeitig damit ein zusätzlicher Nutzen für den einzelnen Patienten oder die Solidargemeinschaft verbunden werden könne. Diese Entwicklung, die beispielhaft mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) zu einem Paradigmenwechsel für die pharmazeutische Industrie führte, wird durch internationale Trends und durch „Skandale“, in denen viele Patienten durch minderwertige oder falsch indizierte medizintechnische Produkte zu Schaden kamen, befördert. Es ist fest davon auszugehen, dass mit der Ratifizierung des sogenannten „GKV-Versorgungsstärkungsgesetzes“ Mitte 2015 zumindest für die sogenannten Hochrisiko-Produkte der Klassen IIb und III bei Markteinführung zwingend ein Nutzenbewertungsverfahren ausgelöst wird. In diesem muss der Hersteller, basierend auf einem formellen Dossier, anhand von hochwertigen Studien möglichst hoher Evidenzstufe nachweisen, dass sein Verfahren bzw. sein Produkt einen größeren Nutzen als der bisherige standard of care besitzt. Dies wird ihm nur dann gelingen, wenn die klinischen Studien adäquat konzipiert sind und einer klaren, auf die Bedingungen der späteren Vergütung (Market Access) hin ausgerichteten, strategischen Logik folgen. Insbesondere für die kleinen und mittelständischen Unternehmen, die den weitaus größten Anteil am Biomedizintechnik-Markt halten, wird diese dramatische Veränderung der Rahmenbedingungen zu einer existenziellen Herausforderung.

Für die biomedizintechnische Industrie bedeuten die anstehenden Veränderungen, dass das zugrunde liegende Geschäftsmodell systematisch überarbeitet und auf die neuen Bedingungen hin ausgerichtet werden muss. Intern müssen Strukturen und Prozesse geschaffen werden, die die Forschungs- und Entwicklungsperspektive mit der regulatorischen und Market Access-spezifischen Sichtweise harmonisch verbindet. Die häufig noch vertriebsorientiert geplanten Studien müssen so designt werden, dass sie den Kriterien einer objektiven Nutzenbewertung durch die HTA-Behörden standhalten. Die Zusammenarbeit mit den Anwendern (Ärzten), den Kunden (diejenigen, die bezahlen, also Krankenhäuser und Kostenträger) und den Konsumenten (Patienten) muss systematisiert und harmonisiert werden. Hierbei ergeben sich große Chancen für strategisch denkende Krankenhäuser im Sinne von Centers of Excellence bzw. Focused Factories. Und schließlich empfiehlt sich, dass in international agierenden Unternehmen der häufig noch heterogene, länderspezifische Marktansatz durch ein homogenes, synchronisiertes Vorgehen bei Markteintritt und -penetration ersetzt wird.



Prof. Dr. Matthias P. Schönermark
Geschäftsführender Gesellschafter
SKC Beratungsgesellschaft mbH
schoenermark@skc-beratung.de

54 Patientensicherheit beim Einsatz von Medizinprodukten

Sicherheit kann nur mit Hilfe vorausschauender Analysen von Risiken auf Grund von Erfahrungen in der Vergangenheit geschaffen werden. Gerade kleine und junge Medizinprodukthersteller müssen einen leichten Zugang zu diesen Erfahrungen bekommen, damit sie nicht die Fehler anderer Hersteller wiederholen.

Patientensicherheit:

Patientensicherheit ist seit längerem ein zentrales Thema für die Gestaltung der Gesundheitssysteme. Die Europäische Kommission forderte 2009 ihre Mitgliedstaaten auf, Patientensicherheit als vorrangiges Thema in ihre gesundheitspolitischen Strategien aufzunehmen. [1]. Patientensicherheit ist eine trans-sektorale Herausforderung an Gesundheitseinrichtungen aber auch an Medizinprodukthersteller und verlangt nach vernetzten Aktivitäten. Deutschland steht noch am Anfang dieser Entwicklung.

Patientensicherheit beim Einsatz von Medizinprodukten:

In diesem Kontext unterscheidet sich der Einsatz von Medizinprodukten wesentlich von der Anwendung von Arzneimitteln. Neben den individuellen, zum Beispiel physiologischen und anatomischen Bedingungen des Patienten sowie den technischen und biologischen Eigenschaften des Medizinproduktes, sind weitere Faktoren wichtig. Die Gebrauchstauglichkeit des Medizinproduktes, die Vermittlung des notwendigen Wissens an den Anwender, das Zusammenspiel mit anderen Medizinprodukten, der Umgebung sowie den Prozessen sind auch wesentlich für dessen erfolgreichen und sicheren Einsatz. Die Änderung eines dieser Faktoren kann die Anwendung mit zusätzlichen Risiken belasten. Für den sicheren Einsatz von Medizinprodukten müssen Forschung, Hersteller, Betreiber und Anwender ihre Beiträge leisten und eng zusammenarbeiten. Eine enge Verzahnung des klinischen Risikomanagements mit dem der Hersteller ist unverzichtbar. Ein Kernelement dieser Verzahnung ist der Austausch von Beobachtungen und Erkenntnissen zu Risiken und deren Beherrschbarkeit. Dem gesetzlichen Vigilanzsystem für Medizinprodukte fällt dabei die Schlüsselrolle zu.

Epidemiologie:

Anders als z. B. bei spezifischen Krankheiten sind Risiken beim Einsatz von Medizinprodukten nur sehr schwer zu beziffern. Die offiziellen Zahlen aus den Meldungen gemäß der Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung zur Mortalität weisen die Sicherheit von Medizinprodukten zunächst nicht als ein hochprioritäres Problem aus (in Deutschland zumeist weniger als 25 Todesfälle/a durch fehlerhafte Medizinprodukte). Diese Zahlen spiegeln jedoch die tatsächlichen Risiken und die damit verbundenen individuellen wie auch gesellschaftlichen Konsequenzen nur unvollständig wider. Die Compliance mit der gesetzlichen Meldeverpflichtung ist sehr gering. Die Auswirkungen von Medizinproduktekomplikationen – z. B. im Bereich der Gelenkendoprothetik – entwickeln sich oftmals erst langfristig und sind nur schwer abzuschätzen. So haben zum Beispiel schadhafte Hüft- und Brustimplantate oder Defibrillator-Sonden in den letzten Jahren in Deutschland tausende Patienten betroffen. Andererseits haben selbst schwere Produktmängel nur selten unmittelbar tödliche Auswirkungen. Teilweise können durch solche Vorkommnisse Patienten immobilisiert und dadurch weitere Folgen bedingt werden. Neben der tragischen Leidensgeschichte des Patienten entstehen auch erhebliche Kosten für die Versichertengemeinschaft.

Samore et al. [2] haben in einer Studie durch Untersuchung von Krankenakten 8,4 unerwünschte Medizinprodukt-assoziierte Ereignisse / 100 Aufnahmen abgeschätzt. Hart et.al. [3] werteten die Critical Incident Reporting Systeme von 12 norddeutschen Kinderkliniken aus und fanden unter 1.829 Meldungen 4 % geräte- oder materialbedingte Zwischenfälle.

Empfehlungen:

Die Schwachstellen im Medizinprodukterecht und seiner Umsetzung erschweren das Erreichen seines Schutzzieles, Patienten und Anwender zu schützen [4]. Der empfundene Nutzen des Vigilanzsystems ist für die Medizinprodukthanwender sehr gering. Dieses Defizit und die Möglichkeit, sich durch eine Meldung straf-, haftungs- und arbeitsrechtlich angreifbar zu machen, führen zu einer geringen Compliance mit der gesetzlichen Forderung zur Meldung. Damit werden Risiken nicht zeitnah erkannt und weitere Gefährdungen in Kauf genommen.

Die EU Empfehlung zur Patientensicherheit [1] fordert die Mitgliedsländer zur Einführung bzw. zum Ausbau von sanktionsfreien Systemen der Berichterstattung über Zwischenfälle und Fehler sowie zur Erstellung entsprechender Lernkonzepte auf. Das gesetzliche Vigilanzsystem für Medizinprodukte ist derzeit noch nicht sanktionsfrei gestaltet. Die von der EU geforderten Lernkonzepte werden vom gesetzlichen Vigilanzsystem nur teilweise unterstützt. Es fokussiert zurzeit primär auf technische Faktoren, obwohl allgemein bekannt ist, dass die meisten Unerwünschten Ereignisse polykausal sind. Anwendungs- und Kontextfaktoren sowie ihr Beitrag zu Unerwünschten Ereignissen sollten deshalb mit ausgewertet werden. Alle hilfreichen Erkenntnisse müssten diejenigen erreichen, die daraus lernen oder darauf reagieren sollten: Hersteller ähnlicher Produkte, Betreiber, Anwender und ggf. auch Patienten. Für diesen Zweck müssten die Erkenntnisse so systematisiert und kategorisiert werden, dass die Nutzer die Vielzahl der Informationen entsprechend ihrer Fragestellungen ohne großen Aufwand filtern können. Gerade kleinere Hersteller könnten dann vermeiden, Fehler anderer Hersteller bei den eigenen Produkten zu wiederholen. Die bisherige Praxis im Vigilanzsystem, die Erkenntnisse allein dem betroffenen Medizinprodukthersteller zur Verfügung zu stellen, ist eine wesentliche Innovationsbremse in der Medizinproduktebranche. Die Erkenntnisse aller Vigilanzsysteme (Critical Incident Reporting Systeme, Endoprothesenregister ...) sollten systematisch zusammenfließen.

Auch in Deutschland sollte die Patientensicherheit in den Fokus von Wissenschaft und Forschung gerückt und für das Thema die erforderlichen finanziellen Mittel zur Verfügung gestellt werden.

Ausblick:

Das Europäische Medizinprodukterecht behandelt Medizinprodukte mit einem hohen Risiko (zum Beispiel Implantate) nicht viel anders als Produkte mit geringerem Risiko. Die Kontroverse um Nachweise für Wirksamkeit und Sicherheit sowie die Möglichkeit, wie kleinere Hersteller diese Nachweise erlangen können, zeigt das Dilemma zwischen Innovationspotential der Medizinprodukthersteller und der Patientensicherheit klar auf. Derzeit haben geschädigte Patienten die schwächste Position, auch weil eine Haftpflichtversicherung der Hersteller nicht obligatorisch ist.

Das Aktionsbündnis Patientensicherheit bearbeitet solche Fragen in der AG Medizinprodukte-assoziierte Risiken. Die Handlungsempfehlung [5] zeigt wesentliche, notwendige Aktivitäten auf.



Prof. Dr. Uvo M. Hölscher
Aktionsbündnis Patientensicherheit
Arbeitsgruppe Medizinprodukte-assoziierte Risiken
hoelscher@fh-muenster.de

55 Normen in der Medizintechnik

Normen im elektrotechnischen und mechanischen Bereich sind die Grundlage für die Kompatibilität von Bauelementen, medizinischen Geräten und Systemen, um einen zuverlässigen Betrieb über den Lebenszyklus der Produkte sicherzustellen. Die Einhaltung erleichtert den freien Warenverkehr innerhalb der Wirtschaftsräume und vereinfacht für die Hersteller von Medizinprodukten die weltweit streng regulierte Zulassung für Medizinprodukte.

Normen sind anerkannte Regeln der Technik, die im Konsensverfahren durch Experten erstellt werden und den anerkannten „Stand der Technik“ repräsentieren. Daher müssen vor der Erstellung einer Norm entsprechende Verfahren und Methoden vorher wissenschaftlich bestätigt werden oder es müssen bereits exemplarische technische Realisierungen vorliegen. Sie sind Mindestanforderungen an die Sicherheit von Medizinprodukten.

Grundsätzlich werden die Normen in der Medizintechnik auf internationaler Ebene bei der IEC (International Electrotechnical Commission) für den elektrischen Bereich oder der ISO (International Standards Organisation) für den mechanischen Bereich erarbeitet. Heute lassen sich Medizinprodukte jedoch in vielen Fällen nicht mehr eindeutig den verschiedenen Normungsbereichen zuordnen. Medizinprodukte werden komplexer und zeigen Systemcharakter, um den gestiegenen Anforderungen bei der medizinischen Diagnose und Therapie gerecht werden zu können. Die Konsequenz für die Normung ist die themenspezifische Betrachtung unabhängig von den etablierten Organisationen.

Zu Beginn der Normung von Medizinprodukten ab 1910 wurden einzelne technische Geräte beschrieben (z.B. HF-Chirurgiegeräte DIN EN 60601-2-2). Die Festlegungen betrafen die Vermeidung von physikalischen Gefährdungen (Schutz gegen elektrischen Schlag, Brand, Oberflächentemperaturen) für den Patienten und Anwender. Weitere Diagnosegeräte (z. B. Röntgen) und Therapiegeräte (z. B. Infusionspumpen) wurden entwickelt und für jedes Gerät wurde eine spezifische Norm entwickelt. Um die Vielzahl der Medizinprodukte abdecken zu können, entstand eine Normungsfamilie, die aus zwei Gruppen besteht: a) allgemeine Festlegungen für ein Produktfamilie und b) spezifische Produktnormen, welche die Normen unter a) ergänzen bzw. modifizieren. Dieser Aufbau ist effizient, weil mit geringem Aufwand medizinproduktspezifische Anpassungen vorgenommen werden können.

Normen werden in zwei Gruppen aufgeteilt:

- 1) Normen zur Gestaltung des technischen Aufbaus (z.B. DIN EN 60601-Serie für medizinisch elektrische Geräte und Systeme)
- 2) Normen zur Beschreibung von Methoden, Prozessen oder Verfahren (z.B. DIN EN ISO 13485 Qualitätsmanagementnormen, DIN EN ISO 14971 Risikomanagement)

Prozessnormen sind notwendig geworden um Risiken bei steigender Komplexität eines einzelnen Medizinproduktes oder im Falle der Kombination, Interaktion oder Interkonnektivität von Medizinprodukten beherrschen zu können. Die Qualitätsnormung ist dem Herstellungsprozess von Medizinprodukten zugeordnet, und das Risikomanagement behandelt die Risiken für den Patienten, für Dritte und für die Umwelt. In den Unternehmen ist die Implementierung von beiden Prozessen sinnvoll, um regulatorischen Forderungen gerecht zu werden. Während früher eine strikte Trennung von Produktnormen nach 1) und Prozessnormen nach 2) angestrebt wurde, ergänzen sich heute beide Betrachtungsweisen.

Die Zulassung von Medizinprodukten ist komplexer geworden, weil neben den „harten“ Bedingungen (pass/fail-Kriterien in 1)) auch „weiche“ Bedingungen (unvertretbares Risiko in der Prozessnorm in 2))

erarbeitet werden müssen, die durch die Benannte Stelle oder Zulassungsbehörde geprüft werden. Dies führt zu einem erhöhten Dokumentationsaufwand mit unterschiedlichen Argumentationswegen der Hersteller von Medizinprodukten über die Maßnahmen zur Verminderung eines Risikos. Es können verschiedene Sicherheitsniveaus bei Medizinprodukten von verschiedenen Herstellern entstehen. Die Verwendung des Risikomanagements wird derzeit vor allem in Europa kritisch gesehen, die Medical Device Directive (MDD) und das Risikomanagement nach DIN EN ISO 14971 haben unterschiedliche Abbruchkriterien zur Verminderung des Risikos.

Mit Blick auf die Zukunft wird die Medizinproduktenormung von folgenden Entwicklungen beeinflusst sein:

- Die Gebrauchstauglichkeit (Usability) von Gerätegruppen und Systemen wird mehr an Einfluss gewinnen, damit komplexere Systeme durch den Anwender fehlerfrei bedient werden können. Das bedeutet, dass sich herstellerspezifische Lösungen mehr zu herstellerübergreifenden, standardisierten Lösungen entwickeln müssen.
- Durch die Verschiebung der Innovation von Hardware zu Software und durch die Vernetzung von Medizinprodukten entstehen sowohl Möglichkeiten als auch Risiken. Die Normen-Werkzeuge zur Beurteilung der Risiken sind etabliert, jedoch müssen standardisierte Lösungen erarbeitet werden.
- Bislang abgegrenzte Normungsbereiche müssen verknüpft werden. So werden etwa aktive Implantate (im Patienten) durch telemetrische Funktionalität und Verbindung mit anderen elektrischen Geräten (außerhalb des Patienten) zu einem neuen System.
- Die Normungsaktivitäten müssen mit Blick auf Systemlösungen anwendungsfallbezogen („Use Case“) ausgedehnt werden, damit Risiken von Systemteilmengen ermittelt und dezidiert beurteilt werden können.
- Eine ausschließlich separate Bearbeitung der Normen auf Ebene von IEC und ISO ist vielfach nicht mehr zielführend. Themenspezifisch müssen „Joint Working Groups“ zum Einsatz kommen.
- Das gemeinsame Verständnis zwischen Prozess-Experten und Produkt-Experten ist notwendig, um Normen verständlich und anwendbar zu halten.

Insgesamt müssen Normen in der Medizintechnik verständlich, nachvollziehbar und lösungsorientiert erarbeitet werden, damit die Normenanwender bei der regulatorischen Behandlung von Medizinprodukten trotz steigender technologischer Komplexität effektiv unterstützt werden.



Dr. Klaus Neuder

Normungsmanager

VDE Verband der Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik e.V.

DKE Deutsche Kommission Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik in DIN und VDE

Klaus.neuder@vde.com

56 Usability in der Medizintechnik

Krankenhäuser sind Hochrisikobereiche. Viele Studien konstatieren eine hohe Zahl von Todesfällen durch Fehler im Krankenhaus [1], [2] – die Zahlen zur Inzidenz streuen dabei weit. Neueste Studien zeigen sogar, dass medizinische Fehler die drittgrößte Todesursache, nach Herzerkrankungen und Krebserkrankungen seien [3]. Unabhängig von der absoluten Größe unterstreichen die Zahlen die unbedingte Priorität, alle relevanten Ursachen zu analysieren und weitestgehend abzustellen. Viele Fehler sind auch in der Medizintechnik (vergleichbar mit der Luftfahrt) auf die mangelhafte Usability (deutsch: Gebrauchstauglichkeit) zurückzuführen. Aus diesem Grund sind heutzutage alle Hersteller von Medizinprodukten über die Medizinprodukt-Richtlinie dazu verpflichtet, einen gebrauchstauglichkeitsorientierten Entwicklungsprozess durchzuführen.

Defizite in der Usability erhöhen die psychische und physische Belastung und vergrößern die Wahrscheinlichkeit von Anwendungsfehlern. Die Zeit, die erforderlich ist, um die Benutzung des Geräts zu erlernen und um häufige Aufgaben durchzuführen, wird verlängert. Im ungünstigsten Fall führt dies dazu, dass der Anwender verstärkt Aufmerksamkeit auf die Handhabung legen muss und so von wichtigeren Überlegungen, die direkt mit der Sicherheit des Patienten zusammenhängen, abgelenkt ist. Zudem steht insbesondere in Krankenhäusern immer weniger Zeit zur Verfügung, um die nötigen Arbeitsschritte zu überprüfen. Die resultierenden Fehler können, wie viele Studien zeigen, fatale Folgen für den Patienten haben. Doch nicht nur die Patienten können beeinträchtigt werden. Auch das ärztliche, pflegerische und technische Personal, das im „System Krankenhaus“ involviert ist, kann Schäden körperlicher oder psychischer Natur erleiden. Die Folgen psychischer Belastung durch „Unerwünschte Ereignisse“ können kurzfristig (z. B. physiologische Reaktionen, emotionale Veränderungen) oder langfristig (z. B. Beschwerden und Erkrankungen wie Schlafstörungen, Herz-Kreislaufbeschwerden oder Muskel-Skelett-Erkrankungen) sein.

Im Idealfall entwickelt ein Medizinprodukthersteller ein ergonomisch gestaltetes Gerät oder System nach der DIN EN ISO 62366 und bringt es nach entsprechender Zulassung in den Verkehr. Dann spielt die Gestaltung des gesamten Engineering-Prozesses auf Seiten der Unternehmen eine tragende Rolle. Ergonomisch gestaltete Geräte und Systeme müssen jedoch robust, zuverlässig, herstellbar, instandhaltbar und gleichzeitig auch bezahlbar sein.

Gegenwärtig ist auf Seiten der Hersteller daher eine gewisse Zurückhaltung in Hinblick auf eine systematische Optimierung der Gebrauchstauglichkeit erkennbar. Nur wenn die Unternehmen auf eine belastbarere Datengrundlage zur Darstellung des Aufwand-Nutzen-Verhältnisses beim Usability-Engineering zurückgreifen können wird sich dies ändern. Ein durchgängiger Ergonomie-Produktentwicklungsprozess, der sich nahtlos in die Prozesse des normgerechten Risikomanagements integrieren lässt, muss für die Medizintechnik erst noch entwickelt werden. Die Gesetzgebung hat hier zwar das technische Vorgehen gesetzlich vorgegeben, jedoch fehlen für die Umsetzung Systematiken oder Heuristiken. Außerdem fehlen belastbare Informationen aus dem Vigilanzsystem [4]. Verschiedene Fragestellungen können von den Herstellern nicht gelöst werden. Daher sind bessere Test- und Simulationsumgebungen nötig. Bisherige medizinische Simulationssysteme sind oftmals nicht ausreichend, um Instrumentarien und Medizingeräte umfassend auf eine ausreichende Mensch-Technik-Interaktion zu testen.

Die Nutzung von realitätsnahen Simulatoren, die aus innovativen Kunststoffen sowie Sensorik- und Aktoren bestehen (siehe bspw. [5]) werden dabei auch einen Innovationssprung in der Entwicklung von Medizingerätetechnik bedeuten. Die Simulatoren können für die Prozessanalyse (Nutzung der Simulatoren durch Ingenieure und Designer) aber auch für die Evaluation (Usability-Labor) eingesetzt werden.

Entwicklungsprojekte für Medizingeräte, die solche Simulatoren nutzen, könnten dann interdisziplinär wesentlich effektiver und effizienter durchgeführt werden. Dabei steht zu Beginn das Design, im zweiten Schritt kann die interdisziplinäre Evaluation im Usability-Labor mit medizinischen Personal weiter untersucht werden und im dritten Schritt die Translation in klinische Studien. Alle drei Schritte könnten dann nach einem durchgängig konzipierten Design- und Studienkonzept erfolgen. Auf Studien am Humanpräparat oder im Tiermodell könnte dann weitgehend verzichtet werden.

Der gesamte „Gebrauchstauglichkeits-orientierte Entwicklungsprozess“ ist durch die Mitwirkung vieler Akteure gekennzeichnet. Diese sind neben den Medizinproduktherstellern auch Behörden sowie Anwender und Betreiber in den jeweiligen Krankenhäusern. Die Innovationskette entlang dieser Gruppen weist Defizite und Brüche auf, welche einer Verbesserung der Gebrauchstauglichkeit von Medizinprodukten im Wege stehen. Aus diesem Grunde sind tiefer gehende, qualitative Analysen in einem breiten Forschungsnetzwerk unter Beteiligung aller relevanten Akteure erforderlich.

Besonders wichtig erscheint es, die beteiligten Akteure, die eingebundenen technischen Funktionen sowie die korrespondierenden Prozesse auf unterschiedlichen Funktions- und Organisationsebenen im Sinne einer systemischen Betrachtung zusammenzuführen. Dies erfordert interdisziplinären Wissenstransfer und die Vernetzung komplementärer Expertise.



Prof. Dr. Werner Korb

*Stiftungsprofessor für „Simulation und Ergonomie in der operativen Medizin“
Hochschule für Technik, Wirtschaft und Kultur (HTWK) Leipzig
korb@istt.htwk-leipzig.de*

57 Versorgungsforschung in der Medizintechnik

Im Kontext der aktuellen demografischen Entwicklungen ändern sich die Anforderungen an die medizinische und pflegerische Versorgung der Bevölkerung. Die Lebenserwartung ist in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich angestiegen. Verstärkt durch die sinkenden Geburtenzahlen nimmt der Anteil der älteren Menschen an der Bevölkerung deutlich zu. Damit steigen die Patientenzahlen altersassoziierter Erkrankungen sowie die Multimorbidität [1], [2], [3]. Als Versorgungsziel tritt die Kuration (Heilung einer Erkrankung) in den Hintergrund, an ihre Stelle treten Erhalt der Mobilität, Lebensqualität, Selbstbestimmung und Eigenständigkeit und soziale Teilhabe. Gleichzeitig muss sich das Gesundheitssystem mit knapper werdenden Budgets der Leistungserbringer und Nachwuchsproblemen bei den personellen Ressourcen auseinandersetzen. Innovative, sektor- und professionenübergreifende Versorgungskonzepte sind nötig, um auch in Zukunft eine qualitativ hochwertige medizinische und pflegerische Versorgung sicher zu stellen. Die Medizintechnik hat, zusammen mit einer modernen IT-Infrastruktur, große Potentiale, in diesen neuen Konzepten eine wichtige Rolle zu spielen.

Das Gesundheitssystem umfasst verschiedene Sektoren (z.B. ambulanter und stationärer Sektor, Rehabilitation, ambulante Pflege) die in Bezug auf die angebotenen Leistungen und Abrechnungsmöglichkeiten noch immer eine starke Trennung aufweisen. Erste Ansätze, dieses System zu durchbrechen sind sektorübergreifende regionale Versorgungskonzepte, z.B. durch Verträge im Rahmen der Integrierten Versorgung. Aktuelle Ansätze in der Entwicklung innovativer Versorgungskonzepte sind sektorübergreifend und regional orientiert. Beispiele sind sektorübergreifende Behandlungspfade, Konzepte zum Entlassungsmanagement in der Geriatrie, interprofessionelle arbeitsteilige Modelle sowie telemedizinische Versorgungskonzepte [4]. An vielen Stellen können medizintechnische Lösungen diese innovativen Versorgungsformen unterstützen. Wichtig ist, dass bereits etablierte Medizintechnik diese Entwicklungen aufgreift und eine eher integrierte, systemorientierte Forschung und Entwicklung betreibt. Ziel ist die Integration von Medizintechnik in Versorgungskonzepte, Schnittstellen von Medizingeräten mit Krankenhaus- und Praxisinformationssystemen sowie im Rahmen von regionalen Patientenakten. Ein Beispiel sind flexible, plattformunabhängige Lösungen in der Telemedizin sowie an individuelle Bedarfe angepasste Lösungen für ältere Patienten. Bei patientennahen Medizingeräten ist eine barrierefreie, bedarfsgerechte Ergonomie von großer Bedeutung. Weitere Forschungsthemen sind die Sicherstellung von Datenschutz und Datensicherheit.

Die Evaluation neuer Entwicklungen in der Medizintechnik braucht angemessene Endpunkte, Designs, Methoden zur Datenerhebung und Analyse, die das klassische Instrumentarium randomisierter prospektiver klinischer Studien ergänzen und erweitern. Die Entwicklung von Methoden zur Evaluation von innovativen Versorgungskonzepten ist ein prioritäres Thema der Versorgungsforschung. Hier ist nicht die Wirkung an sich (Efficacy) der Fokus, sondern die Wirksamkeit unter den Bedingungen der realen Versorgung (Effectiveness). Das bedeutet in vielen Fällen die Einbeziehung patientenorientierter Studienendpunkte (z.B. Lebensqualität, Akzeptanz und Inanspruchnahme des Konzepts), Einbeziehung von ökonomischen Endpunkten, „reale“ Ein- und Ausschlusskriterien (z.B. kein systematischer Ausschluss von Patienten mit Komorbiditäten oder kognitiven Einschränkungen, wenn diese in der Versorgungsrealität zur angesteuerten Patientengruppe gehören), ein Design, dass die Versorgungsbedingungen berücksichtigt (z.B. eine Clusterrandomisierung anstatt einer Randomisierung auf individueller Patientenebene). Insbesondere für gesundheitsökonomische Analysen mit Studienendpunkten wie Krankheitskosten oder Krankenhausaufnahmen, sind Analysen auf der Basis von Krankenkassenabrechnungsdaten eine Alternative zur kosten- und zeitintensive Erhebung von Primärdaten. Kontrollgruppen können in vielen Fällen z.B. durch Propensity-Score-Verfahren aus Sekundärdaten generiert werden. Krankenkassendaten sind

flächendeckend und durch eine hohe Vollständigkeit gekennzeichnet. Sie bilden die Leistungen ab, die tatsächlich abgerechnet wurden – dadurch sind sie besonders valide für gesundheitsökonomische Analysen. Allerdings haben Abrechnungsdaten eine Reihe von gravierenden Limitationen und erlauben in vielen Fällen keine umfassende Abbildung des Versorgungsgeschehens.

Eine weitere Möglichkeit für die Untersuchung der Wirksamkeit medizintechnischer Lösungen in der Versorgung ist die Nutzung von prospektiven Registern – wo immer möglich mit Bevölkerungsbezug und am besten flächendeckend vollständig. Ein Register ist eine möglichst aktive, standardisierte Dokumentation von Beobachtungseinheiten (z.B. Patienten, Kliniken, Arztpraxen) zu vorab festgelegten, aber im Zeitverlauf erweiterbaren Fragestellungen, für die ein präziser Bezug zur Zielpopulation transparent darstellbar ist [5]. Es gibt bereits einige Register zu Medizinprodukten, z.B. für Endoprothesen (Endoprothesenregister Deutschland, EPRD) mit etwa 240 teilnehmenden („meldenden“) Kliniken und ein Register für die Dokumentation von Daten zu Brustimplantaten (AWOgyn). Auf der Basis von Registern können z.B. Evaluationen zur Qualität der Versorgung oder Kosten-Nutzen-Analysen von medizintechnischen Lösungen durchgeführt werden. Vorteil ist, dass mit mehreren Meldern über einem längerem Zeitraum standardisiert Daten erhoben werden können, und dadurch eine belastbare Evaluation auf der Basis ausreichender Anzahlen von betroffenen Patienten möglich werden. Zukünftig werden Register Aufgaben im Monitoring und auch im Wirksamkeitsnachweis erbringen. Durch die Nutzung qualitätsgesicherter, bevölkerungsbezogener Register können zukünftig verstärkt Zeit und Kosten für RCTs eingespart werden.

Medizintechnik wird in den nächsten Jahren eine immer wichtigere Rolle bei der Entwicklung von innovativen, sektorübergreifenden Versorgungskonzepten einnehmen. Konkrete Versorgungs- und Forschungsbedarfe in der realen, zunehmend integrierten und systemischen Versorgungssituation sollten dabei Ausgangspunkt für die Weiterentwicklungen in der Medizintechnik sein. Eine angemessene Evaluation von Versorgungskonzepten mit Methoden der Versorgungsforschung zur Analyse der Wirksamkeit und der gesundheitsökonomischen Effizienz in der realen Versorgung sollte dabei die Basis für die Translation in die Routineversorgung sein. Die Weiterentwicklung von geeigneten Studiendesigns und Erhebungsmethoden sollte im Bereich der Medizintechnik einen bedeutenden Stellenwert haben, damit Deutschland in diesem wichtigen Zukunftsmarkt seine Vorreiterrolle festigen und ausbauen kann.



Prof. Dr. Wolfgang Hoffmann
PD Dr. Neeltje van den Berg
*Universitätsmedizin Greifswald
Institut für Community Medicine
wolfgang.hoffmann@uni-greifswald.de*

58 Zulassung und Konformitätserklärung von Medizinprodukten

Arzneimittel und Medizinprodukte sind wesentliche Bestandteile des Gesundheitssystems, aber sie unterliegen in Europa grundsätzlich verschiedenen Zulassungssystemen. Im Gegensatz zur Situation bei den Arzneimitteln sind die zuständigen nationalen Behörden der Mitgliedsstaaten bei Medizinprodukten nicht mit deren Bewertung vor dem Inverkehrbringen befasst.

Die rechtlichen Rahmenbedingungen für das Inverkehrbringen und den Betrieb von Medizinprodukten im Geltungsgebiet EWR, der Schweiz und der Türkei werden durch drei EU-Richtlinien vorgegeben [1], [2], [3]. In Deutschland erfolgte mit dem Medizinproduktegesetzes (MPG) von 1994 die Umsetzung dieser EU-Richtlinien in das nationale Recht. Das MPG nimmt mehrfach Bezug auf die Richtlinien und ihre Anhänge, z. B. in Hinsicht auf die „Grundlegenden Anforderungen“. Unterhalb der gesetzlichen Ebene gibt es zahlreiche Rechtsverordnungen in Deutschland, welche u.a. zusätzliche Anforderungen festlegen und ebenso rechtsverbindlich sind. Der Hersteller hat zunächst zu prüfen, ob es sich bei seinem Produkt tatsächlich um ein Medizinprodukt handelt und in welchen Regelungsbereich der genannten EU-Richtlinien es fällt (Art. 1, Abs. 2 der EU-Richtlinien). Der Festlegung der Zweckbestimmung des Medizinproduktes (§ 3 Nr. 10 MPG) durch den Hersteller kommt eine entscheidende Bedeutung bei allen regulatorischen Maßnahmen wie der risikobasierten Einteilung der sonstigen Medizinprodukte in eine der vier Klassen (I, IIa, IIb und III) zu. Aktive Implantate werden keiner Klasse zu-geordnet, aber für diese wird grundsätzlich ein sehr hohes Risiko angenommen. In-vitro-Diagnostika (IVD) werden in Produkte der Liste A (hohes Risiko), der Liste B (mittleres Risiko) und zur Eigenanwendung sowie sonstige IVD eingeteilt. Außer bei einem Teil der Klasse-I-Produkte (nicht steril, ohne Messfunktion) und den sonstigen IVD ist eine Benannte Stelle für das folgende Konformitätsbewertungsverfahren zu beteiligen und der Aufwand hierfür steigt mit den höheren Risikoklassen. In der Folge führt der Hersteller die Konformitätsbewertung durch, um die Erfüllung der „Grundlegenden Anforderungen“ (Anhang I der EU-Richtlinien) zu bestätigen. Das Augenmerk liegt insbesondere auf der technischen Sicherheit und Leistung sowie der Bereitstellung von Information durch den Hersteller. Bestandteil der „Grundlegenden Anforderungen“ ist auch ein angemessenes Risikomanagement. Weiterhin wird die medizinische Leistung gemäß der Zweckbestimmung im Rahmen der klinischen Bewertung von Medizinprodukten und der Leistungsbewertung von IVD nachgewiesen (§ 19 MPG). Bei der Anwendung harmonisierter Normen oder (bei IVD) gemeinsamer technischer Spezifikationen durch den Hersteller wird von der Konformität des Medizinproduktes in Bezug auf die abgedeckten „Grundlegenden Anforderungen“ der EU-Richtlinie ausgegangen (§ 8 MPG). In Abhängigkeit von der Risikoklasse kann der Hersteller aus unterschiedlichen Konformitätsbewertungsverfahren wählen. Zum Abschluss erklärt der Hersteller die Konformität des Medizinproduktes und versieht dieses mit dem CE-Kennzeichen, welches bei Beteiligung einer Benannten Stelle auch deren Kennnummer aufweist. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, dürfen Medizinprodukte in den EU-Mitgliedsstaaten nur in Verkehr gebracht und in Betrieb genommen werden, wenn sie ein CE-Kennzeichen tragen (Art. 4, Abs. 1 der EU-Richtlinien). Die Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) benennt und überwacht die Benannten Stellen für Medizinprodukte in Deutschland. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) sind vor allem mit der Erfassung und wissenschaftlichen Bewertung der Risiken von Medizinprodukten sowie der Genehmigung klinischer Prüfungen und Leistungsbewertungsprüfungen befasst. Die Überwachung und Anordnung korrekativer Maßnahmen obliegt allerdings den zuständigen Landesbehörden.

Die EU-Kommission veröffentlichte 2012 Vorschläge für neue EU-Verordnungen über Medizinprodukte und IVD, mit denen zwar die Zahl der europäischen Rechtsakte von drei auf zwei verringert aber auch der Umfang erheblich gesteigert würde. Das EU-Parlament hat zu diesen Dokumenten eine größere Anzahl von Änderungsvorschlägen veröffentlicht. Schließlich hat sich der Rat der EU am 19. Juni 2015 auf eine gemeinsame Position geeinigt. Im nächsten Schritt stehen nun weitere Verhandlungen mit dem EU-Parlament an. Mit den unmittelbar im Geltungsgebiet geltenden Verordnungen soll die Patientensicherheit durch Maßnahmen in den Bereichen „Vigilanz und Marktüberwachung“ (z.B. Ausbau der EUDAMED Datenbank) und „Rückverfolgbarkeit und Transparenz“ (z.B. Einführung einer einmaligen Produktnummer) sowie striktere Vorschriften für klinische Prüfungen erhöht werden. In einzelnen Bereichen würden die höheren Anforderungen zu deutlichen Mehrkosten bei den Herstellern führen. Zum Beispiel hätte das neue Klassifizierungssystem bei IVD für eine wesentlich größere Gruppe von Produkten die Beteiligung einer Benannten Stelle zur Folge. In Bezug auf die Verhandlungen über die „Transatlantic Trade and Investment Partnership“ (TTIP) ließ die Bundesregierung kürzlich verlauten, dass „die Angleichung der unterschiedlichen Marktzugangssysteme bislang kein Thema ist“.

Als Reaktion auf den Brustimplantate-Skandal (PIP) verabschiedete die EU-Kommission 2012 einen Aktionsplan. Die in der Folge erlassene Durchführungsverordnung über die Benennung und Beaufsichtigung Benannter Stellen hat nun eine stärkere Kontrolle auf europäischer Ebene zur Folge [4]. Die ebenfalls veröffentlichten Empfehlungen zu Audits und Bewertungen durch Benannte Stellen sowie für ein System einmaliger Produktkennzeichnung für Medizinprodukte adressieren vor allem die Probleme der unterschiedlichen Anwendung der Bestimmungen zur Konformitätswertung in den EU-Mitgliedsstaaten und die unzureichende Rückverfolgbarkeit von Medizinprodukten [5], [6].

Bei der Zulassung von Medizinprodukten stehen insbesondere kleine und mittlere Unternehmen (KMU) vor einer großen Hürde, die sich angesichts der begrenzten finanziellen und personellen Ressourcen sowie der Zunahme von regulatorischen Anforderungen immer schwieriger überwinden lässt [7]. Eine Flankierung von FuE-Fördermaßnahmen durch eine gezielte Aufbereitung und Bereitstellung von regulatorischen Informationen würde den Transfer von Medizinprodukteentwicklungen in den Markt nachdrücklich verbessern. Es wäre weiterhin denkbar, bei zukünftigen Förderbekanntmachungen die Einbeziehung der regulatorischen Anforderungen schon während der Entwicklung zu fordern und den entsprechenden Kompetenzaufbau verpflichtend zu machen. Schlussendlich könnte die Etablierung einer zentralen Koordinationsstelle für Fragen der Medizinproduktzulassung mit einer Art „Lotsenfunktion“ den Informations-transfer zusätzlich fördern.



Dr. Thorsten Prinz

Wissenschaftlicher Mitarbeiter

VDE Verband der Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik e.V.

Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE

thorsten.prinz@vde.com

Literaturverzeichnis

Bieber: Intelligente Assistenzsysteme

- [1] Bundesministerium für Bildung und Forschung: www.aal-deutschland.de. [Nicht mehr zugängliche Seite. Nachfolge: <http://www.mtidw.de>]. URL <http://www.aal-deutschland.de> – Überprüfungsdatum 2011
- [2] AAL-Expertenrat des BMBF; Gothe, Holger (Mitarb.); Grunwald, Armin (Mitarb.); Hackler, Erhard (Mitarb.); Meyer, Sibylle (Mitarb.); Mollenkopf, Heidrun (Mitarb.); Niederlag, Wolfgang (Mitarb.); Rienhoff, Otto (Mitarb.); Steinhagen-Thiessen, Elisabeth (Mitarb.); Szymkowiak, Christof (Mitarb.): Loccumer Memorandum: Technische Assistenzsysteme für den demographischen Wandel – eine generationenübergreifende Innovationsstrategie. Berlin, 15.09.2010. URL http://www.deutsche-seniorenliga.de/pdf/Loccumer_Memorandum_d.pdf – Überprüfungsdatum 2015-08-01
- [3] Hielscher, Volker: Technikeinsatz und Arbeit in der Altenpflege: Ergebnisse einer internationalen Literaturrecherche. Institut für Sozialforschung und Sozialwirtschaft (iso) e.V. (Hrsg.); Richter, Niklas (Mitarb.). Saarbrücken: Institut für Sozialforschung und Sozialwirtschaft (iso) e.V., 2014. URL http://www.iso-institut.de/download/iso-Report_Nr.1_Hielscher_Technikeinsatz_2014.pdf
- [4] Unabhängiges Landeszentrum für Datenschutz Schleswig-Holstein: Juristische Fragen im Bereich Altersgerechter Assistenzsysteme. Vorstudie im Auftrag von VDI/VDE-IT im Rahmen des BMBF-Förderschwerpunktes „Altersgerechte Assistenzsysteme für ein gesundes und unabhängiges Leben – AAL“. Berlin, Dezember 2010. URL <https://www.datenschutzzentrum.de/uploads/projekte/aal/2011-ULD-JuristischeFragenAltersgerechteAssistenzsysteme.pdf> – Überprüfungsdatum 2015-08-01
- [5] VDI/VDE Innovation + Technik GmbH; IEGUS – Institut für Europäische Gesundheits- und Sozialwissenschaft GmbH: Unterstützung Pflegebedürftiger durch technische Assistenzsysteme. Abschlussbericht zur Studie. Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit, Berlin, 15.11.2013. – Abschlussbericht zur Studie. Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. URL http://www.vdivde-it.de/publikationen/studien/unterstuetzung-pflegebeduerftiger-durch-technische-assistenzsysteme/at_download/pdf – Überprüfungsdatum 2015-08-01

Braecklein: e-Health, m-Health, Telemonitoring

- [1] MCLEAN, Susannah ; NURMATOV, Ulugbek ; LIU, Joseph L. Y. ; PAGLIARI, Claudia ; CAR, Josip ; SHEIKH, Aziz: Telehealthcare for chronic obstructive pulmonary disease. DOI: 10.1002/14651858.CD007718.pub2. In: MCLEAN, Susannah (Hrsg.): Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK : John Wiley & Sons, Ltd, 1996. ISBN: .
- [2] PROJEKTGRUPPE PRO TELEMONITORING; BRAUN, Günter (Mitarb.); BRAECKLEIN, Martin (Mitarb.); DEHM, Johannes (Mitarb.); WEBER, Peter (Mitarb.); KÖRTKE, Heinrich (Mitarb.); RAUCHHAUS, Mathias (Mitarb.); RUMM, Peter (Mitarb.); CLASBRUMMEL, Bernhard (Mitarb.); HEUZROTH, Volker (Mitarb.); STREHLAU, Holger (Mitarb.) : Pro TeleMonitoring - Studienlage : Technik - Nutzen - Erstattung. VDE-Studie. Frankfurt am Main, 2013. ISBN: 978-3-925512-28-5.
- [3] EUROPÄISCHE KOMMISSION: Green Paper on mobile Health („mHealth“). COM(2014) 219 final. Brüssel, 10.04.2014. URL <http://ec.europa.eu/digital-agenda/en/news/green-paper-mobile-health-mhealth> – Überprüfungsdatum 2015-09-25
- [4] CZAPLIK, M. ; VALENTIN, B. ; SCHENKAT, F. ; ROSSAINT, R. ; BROKMANN, J.: Improving Emergency Care by Highly Specialised Applications. In: Biomedizinische Technik. Biomedical engineering 58 (2013), Suppl. 1. URL <http://www.degruyter.com/view/j/bmte.2013.58.issue-1-K/bmt-2013-4248/bmt-2013-4248.xml> – Überprüfungsdatum 2015-09-25. DOI: 10.1515/bmt-2013-4248

Dickhaus: Big Data, Data Warehouse, Data Mining

- [1] BELLAZZI, R.: Big data and biomedical informatics: a challenging opportunity. In: Yearbook of medical informatics 9 (2014), S. 8-13. DOI: 10.15265/IY-2014-0024
- [2] MANYIKA, James; CHUI, Michael; BROWN, Brad; BUGHIN, Jacques; DOBBS, Richard; ROXBURGH, Charles; BYERS, Angela H.: Big data: The next frontier for innovation, competition, and productivity (McKinsey Global Institute June 2011). URL http://www.mckinsey.com/insights/business_technology/big_data_the_next_frontier_for_innovation
- [3] LANGKAFEL, Peter (Hrsg.): Big Data in Medizin und Gesundheitswirtschaft. 1. Aufl. Heidelberg : medhochzwei Verlag, 2014 (Gesundheitswesen in der Praxis). ISBN: 978-3-86216-182-9
- [4] GEISINGER HEALTH SYSTEM: Welcome to Geisinger Health System | Geisinger. URL <http://www.geisinger.org/> - Überprüfungsdatum 2015-04-15
- [5] MALIN, Jennifer L.: Envisioning Watson as a rapid-learning system for oncology. In: Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology 9 (2013), Nr. 3, S. 155-157. DOI: 10.1200/JOP.2013.001021
- [6] EBERHARDT, Werner: Big Data in Healthcare: Einsatzmöglichkeiten und Nutzen der SAP Technologien. In: LANGKAFEL, Peter (Hrsg.): Big Data in Medizin und Gesundheitswirtschaft. 1. Aufl. Heidelberg : medhochzwei Verlag, 2014 (Gesundheitswesen in der Praxis), S. 131-140. ISBN: 978-3-86216-182-9
- [7] GRÄTZEL VON GRÄTZ, Philipp: Findungsprozesse. In: E-Health-Com (2014), Nr. 5
- [8] NORDBERG, Henrik; BHATIA, Karan; WANG, Kai; WANG, Zhong: BioPig: a Hadoop-based analytic toolkit for large-scale sequence data. In: Bioinformatics (Oxford, England) 29 (2013), Nr. 23, S. 3014-3019. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt528
- [9] ZOU, Quan; LI, Xu-Bin; JIANG, Wen-Rui; LIN, Zi-Yu; LI, Gui-Lin; CHEN, Ke: Survey of MapReduce frame operation in bioinformatics. In: Briefings in bioinformatics 15 (2014), Nr. 4, S. 637-647. DOI: 10.1093/bib/bbs088
- [10] WEICHERT, Thilo: Medizinisches Big Data und Datenschutz. In: LANGKAFEL, Peter (Hrsg.): Big Data in Medizin und Gesundheitswirtschaft. 1. Aufl. Heidelberg : medhochzwei Verlag, 2014 (Gesundheitswesen in der Praxis), S. 141-150. ISBN: 978-3-86216-182-9

Feußner: Minimal-invasive Techniken und Endoskopie

- [1] FEUßNER, Hubertus; BECKER, Valentin; BAUER, Margit; KRANZFELDER, Michael; SCHIRREN, Rebekka; LÜTH, Tim; MEINING, Alexander; WILHELM, Dirk: Developments in flexible endoscopic surgery: a review. In: Clinical and experimental gastroenterology 8 (2015), S. 31–42. DOI: 10.2147/CEG.S46584
- [2] FEUßNER, Hubertus; FIOKA, Adam; SCHNEIDER, Armin; CUNTZ, Timo; COY, Johannes; TIESENHAUSEN, Cyrill von; HÖLLER, Kurt; WEEDE, Oliver; KONIETSCHKE, Rainer; BORCHARD, Jan-Hinnerk; ELLRICHMANN, Mark; REISER, Silvano; ORTMAIER, Tobias: The „Iceberg Phenomenon“: As Soon as One Technological Problem in NOTES Is Solved, the Next One Appears! In: Surgical innovation (2015). DOI: 10.1177/1553350615573578
- [3] FEUßNER, Hubertus; SCHLÖTELBURG, Cord; DICKHAUS, Hartmut (Mitarb.); FIOKA, Adam (Mitarb.); HÖLLER, Kurt (Mitarb.); HANSEN, Norbert (Mitarb.); KLEEMANN, Markus (Mitarb.); MORGENSTERN, Ute (Mitarb.); MÜLLER, Beater (Mitarb.); SCHICK, Anton (Mitarb.); SCHIPPER, Jörg (Mitarb.); SCHNEIDER, Armin (Mitarb.); WILHELM, Dirk (Mitarb.); WITTENBERG, Thomas (Mitarb.): Medizintechnik in der chirurgischen Intervention: Wie lässt sich die interdisziplinäre Forschungszusammenarbeit zwischen Ärzten und Ingenieuren verbessern? VDE-Positionspapier. Frankfurt am Main: VDE Verband der Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik, 2014. ISBN: 978-3-925512-40-7.
- [4] FEUßNER, Hubertus; GILLEN, S.; KRANZFELDER, M.; FIOKA, A.; SCHNEIDER, A.; LÜTH, T.; WILHELM, Dirk: 9. Klinischer Impact von computerassistierten Interventionen im OP. DOI: 10.1515/9783110335620.107. In: NIEDERLAG, Wolfgang; LEMKE, Heinz U.; STRAUß, Gero; FEUßNER, Hubertus (Hrsg.): Der digitale Operationssaal. Berlin, Boston: de Gruyter, 2014 (Health Academy 2, 17), S. 107–117. ISBN: 9783110335620.

Gehring: BMT Anwendungsfeld Anästhesiologie und Intensivmedizin

- [1] AGARWALA, Aalok V.; MCCARTY, L. Kelsey; PIAN-SMITH, May C. M.: Anesthesia quality and safety: advancing on a legacy of leadership. In: Anesthesiology 120 (2014), Nr. 2, S. 253–256. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000096
- [2] GLANCE, Laurent G.; FLEISHER, Lee A.: Anesthesiologists and the transformation of the healthcare system: a call to action. In: Anesthesiology 120 (2014), Nr. 2, S. 257–259. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000097
- [3] PRONOVOST, Peter J.; BO-LINN, George W.; SAPIRSTEIN, Adam: From heroism to safe design: leveraging technology. In: Anesthesiology 120 (2014), Nr. 3, S. 526–529. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000127
- [4] SIMON, Brett A.; MURET-WAGSTAFF, Sharon L.: Leading departmental change to advance perioperative quality. In: Anesthesiology 120 (2014), Nr. 4, S. 807–809. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000145
- [5] KHETERPAL, Sachin: In the land of the blind, the one-eyed man is king. In: Anesthesiology 120 (2014), Nr. 3, S. 523–525. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000123
- [6] WEINGER, Matthew B.; GABA, David M.: Human factors engineering in patient safety. In: Anesthesiology 120 (2014), Nr. 4, S. 801–806. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000144
- [7] KAIN, Zeev N.; FITCH, Jane C. K.; KIRSCH, Jeffrey R.; METS, Berend; PEARL, Ronald G.: Future of anesthesiology is perioperative medicine: a call for action. In: Anesthesiology 122 (2015), Nr. 6, S. 1192–1195. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000680
- [8] TOPOL, Eric J.: The Future of Medicine Is in Your Smartphone: New tools are tilting health-care control from doctors to patients. The Saturday Essay. In: The Wall Street Journal (2015-01-10), S. C1
- [9] GEHRING, H.; PRAMANN, O.; IMHOFF, M.; ALBRECHT, U-V: Zukunftstrend „Medical Apps“. Vom App-Store direkt in die medizinische Anwendung? In: Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 57 (2014), Nr. 12, S. 1402–1410. DOI: 10.1007/s00103-014-2061-x
- [10] SUNYAEV, Ali; DEHLING, Tobias; TAYLOR, Patrick L.; MANDL, Kenneth D.: Availability and quality of mobile health app privacy policies. In: Journal of the American Medical Informatics Association: JAMIA 22 (2015), e1, S. e28-33. DOI: 10.1136/amiajnl-2013-002605
- [11] STARLING, Randall C.; MOAZAMI, Nader; SILVESTRY, Scott C.; EWALD, Gregory; ROGERS, Joseph G.; MILANO, Carmelo A.; RAME, J. Eduardo; ACKER, Michael A.; BLACKSTONE, Eugene H.; EHRLINGER, John; THUITA, Lucy; MOUNTIS, Maria M.; SOLTESZ, Edward G.; LYTLE, Bruce W.; SMEDIRA, Nicholas G.: Unexpected abrupt increase in left ventricular assist device thrombosis. In: The New England journal of medicine 370 (2014), Nr. 1, S. 33–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1313385
- [12] CLENDENEN, N. J.; ROBARDS, C. B.; CLENDENEN, S. R.: A standardized method for 4D ultrasound-guided peripheral nerve blockade and catheter placement. In: BioMed research international 2014 (2014), S. 920538. DOI: 10.1155/2014/920538

Grifka: Gelenkersatz und Implantate zur Osteosynthese

- [1] WROBLEWSKI, B. M.: Professor Sir John Charnley (1911-1982). In: Rheumatology 41 (2002), Nr. 7, S. 824–825. DOI: 10.1093/rheumatology/41.7.824
- [2] GRIFKA, Joachim; KRÄMER, Jürgen: Orthopädie, Unfallchirurgie. 9. überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin, 2013 (Springer-Lehrbuch). ISBN: 9783642288746.
- [3] GRIFKA, J.; KUSTER M. Orthopädie und Unfallchirurgie für Klinik und Facharztprüfung. 2011, Springer
- [4] RENKAWITZ, T.; WÖRNER, M.; SENDTNER, E.; WEBER, M.; LECHLER, P.; GRIFKA, Joachim: Grundlagen und neue Konzepte in der computernavigierten Hüftendoprothetik. In: Der Orthopäde 40 (2011), Nr. 12, S. 1095–1102. DOI: 10.1007/s00132-011-1845-z
- [5] BÄTHIS, H.; SHAFIZADEH, S.; PAFFRATH, T.; SIMANSKI, C.; GRIFKA, Joachim; LÜRING, C.: Sind navigierte Knieendoprothesen tatsächlich präziser implantiert? Eine Metaanalyse vergleichender Studien. In: Der Orthopäde 35 (2006), Nr. 10, S. 1056–1065. DOI: 10.1007/s00132-006-1001-3
- [6] GRIFKA, Joachim: Micro-Hip® — an Advanced Technique for Minimally Invasive Total Hip Arthroplasty for Clinical Routine. In: Trauma TOM 15 (2014), Nr. 1, S. 15–17. URL <http://www.mif-ua.com/archive/article/38198> – Überprüfungsdatum 2015-07-31

Heisterkamp: Medizinische Laser

- [1] CAMPBELL, C. J.; RITTNER, M. C.; KOESTER, C. J.: The optical maser as a retinal coagulator: an evaluation. In: Transactions – American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology 67 (1963), S. 58–67
- [2] BUCKMIRE, Robert A.; WONG, Yu-Tung; DEAL, Allison M.: The application of robotics to microlaryngeal laser surgery. In: The Laryngoscope 125 (2015), Nr. 6, S. 1393–1400. DOI: 10.1002/lary.25134
- [3] DICK, H. Burkhard; ELLING, Mathias; WILLERT, Astrid: Femtosecond laser in ophthalmology – A short overview of current applications. In: Medical Laser Application 25 (2010), Nr. 4, S. 258–261. DOI: 10.1016/j.mla.2010.07.005
- [4] SHEN, Xiaoqin; LI, Lin; WU, Hao; YAO, Shao Q.; XU, Qing-Hua: Photosensitizer-doped conjugated polymer nanoparticles for simultaneous two-photon imaging and two-photon photodynamic therapy in living cells. In: Nanoscale 3 (2011), Nr. 12, S. 5140–5146. DOI: 10.1039/C1NR11104C
- [5] TROKEL, Stephen L.; SRINIVASAN, R.; BRAREN, Bodil: Excimer Laser Surgery of the Cornea. In: American Journal of Ophthalmology 96 (1983), Nr. 6, S. 710–715. DOI: 10.1016/S0002-9394(14)71911-7
- [6] RATKAY-TRAUB, Imola; FERINCZ, Istvan E.; JUHASZ, Tibor; KURTZ, Ron M.; KRUEGER, Ronald R.: First clinical results with the femtosecond neodymium-glass laser in refractive surgery. In: Journal of refractive surgery (Thorofare, N.J.: 1995) 19 (2003), Nr. 2, S. 94–103. DOI: 10.3928/1081-597X-20030301-03
- [7] KARPFF, Sebastian; EIBL, Matthias; WIESER, Wolfgang; KLEIN, Thomas; HUBER, Robert: A Time-Encoded Technique for fibre-based hyperspectral broadband stimulated Raman microscopy. In: Nature communications 6 (2015), S. 6784. arXiv:1405.4181. DOI: 10.1038/ncomms7784.

Hoffmann: Versorgungsforschung in der Medizintechnik

- [1] PETERS, E.; PRITZKULEIT, R.; BESKE, F.; KATALINIC, A.: Demografischer Wandel und Krankheitshäufigkeiten: Eine Projektion bis 2050. In: Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 53 (2010), Nr. 5, S. 417–426. DOI: 10.1007/s00103-010-1050-y
- [2] SIEWERT, Ulrike; FENDRICH, Konstanze; DOBLHAMMER-REITER, Gabriele; SCHOLZ, Rembrandt D.; SCHUFF-WERNER, Peter; HOFFMANN, Wolfgang: Health care consequences of demographic changes in Mecklenburg-West Pomerania: projected case numbers for age-related diseases up to the year 2020, based on the Study of Health in Pomerania (SHIP). In: Deutsches Ärzteblatt international 107 (2010), Nr. 18, S. 328–334. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0328
- [3] HOFFMANN, Wolfgang; BERG, Neeltje van den: Herausforderung demografischer Wandel. Bestandsaufnahme und künftige Anforderungen an die onkologische Versorgung: Forschungsauftrag für die DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Berlin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., 2013 (Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO 1). ISBN: 978-3-00-041161-8.
- [4] BERG, Neeltje van den; SCHMIDT, S.; STENTZEL, U.; MÜHLAN, H.; HOFFMANN, Wolfgang: Telemedizinische Versorgungskonzepte in der regionalen Versorgung ländlicher Gebiete: Möglichkeiten, Einschränkungen, Perspektiven. In: Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 58 (2015), 4-5, S. 367–373. DOI: 10.1007/s00103-015-2134-5
- [5] MÜLLER, D.; AUGUSTIN, M.; BANIK, N.; BAUMANN, W.; BESTEHORN, K.; KIESCHKE, J.; LEFERING, R.; MAIER, B.; MATHIS, S.; RUSTENBACH, S. J.; SAUERLAND, S.; SEMLER, S. C.; STAUSBERG, J.; STURM, H.; UNGER, C.; NEUGEBAUER, E. A. M.: Memorandum Register für die Versorgungsforschung. In: Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany)) 72 (2010), Nr. 11, S. 824–839. DOI: 10.1055/s-0030-1263132

Hölscher: Patientensicherheit beim Einsatz von Medizinprodukten

- [1] RAT DER EUROPÄISCHEN UNION: Empfehlung des Rates vom 9. Juni 2009 zur Sicherheit der Patienten unter Einschluss der Prävention und Eindämmung von therapieassoziierten Infektionen (2009/C 151/01) (idF v. 9. 6. 2009). In: Amtsblatt der Europäischen Union, C 151, S. 1–6. URL [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:32009H0703\(01\)](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:32009H0703(01)) – Überprüfungsdatum 2015-07-24
- [2] SAMORE, Matthew H.; EVANS, R. Scott; LASSEN, April; GOULD, Patricia; LLOYD, James; GARDNER, Reed M.; ABOUZELOF, Rouett; TAYLOR, Carrie; WOODBURY, Don A.; WILLY, Mary; BRIGHT, Rosalie A.: Surveillance of medical device-related hazards and adverse events in hospitalized patients. In: The Journal of the American Medical Association 291 (2004), Nr. 3, S. 325–334. DOI: 10.1001/jama.291.3.325.
- [3] HART, D.; CLAßEN, M.; WILLE, H.; BECKER-SCHWARZE, K.: Risikomanagement in pädiatrischen Kliniken. In: Monatsschrift Kinderheilkunde 156 (2008), Nr. 11, S. 1104–1113. DOI: 10.1007/s00112-008-1815-7
- [4] HÖLSCHER, Uvo M.: Schäden im Zusammenhang mit Medizinprodukten – rechtliche und organisatorische Risiken. In: Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany)) 76 (2014), Nr. 12, S. 807–812. DOI: 10.1055/s-0034-1372616
- [5] AKTIONSBÜNDNIS PATIENTENSICHERHEIT E.V.; HÖLSCHER, Uvo M. (Mitarb.); RIMBACH-SCHURIG, Monika (Mitarb.); BOHNET-JOSCHKO, Sabine (Mitarb.); JUDITZKI, Iris (Mitarb.); SIEBERT, Hartmut (Mitarb.): Patientensicherheit durch Prävention medizinproduktassoziierten Risiken: Für Anwender, Betreiber und Gesetzgeber. Teil 1: aktive Medizinprodukte, insbesondere medizintechnische Geräte in Krankenhäusern. Handlungsempfehlung. Berlin, 2014. – Handlungsempfehlung. URL http://www.aps-ev.de/fileadmin/fuerRedakteur/PDFs/Handlungsempfehlungen/MPAR/APS_Handlungsempfehlungen_2014_WEB_lang.PDF

Hosten: Diagnostische Radiologie

- [1] ROSENBERG, Christian; LANGNER, S.; ROSENBERG, B.; HOSTEN, N.: Medizinische und rechtliche Aspekte der Teleradiologie in Deutschland. In: RöFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin 183 (2011), Nr. 9, S. 804–811. DOI: 10.1055/s-0031-1273220
- [2] SPOERL, Mark-Christopher; ROSENBERG, Christian; KROOS, Kristin; FLEßA, Steffen; HOSTEN, Norbert: Evaluation of Medical Teleconference Setups: Telemedicine in the Euroregion Pomerania. In: Health Management 13 (2013), Nr. 3, S. 14–18. URL <https://healthmanagement.org/c/imaging/issuearticle/evaluation-of-medical-teleconference-setups-telemedicine-in-the-euroregion-pomerania>

Jockenhövel: Cell-, Tissue- und Bioengineering

- [1] FUCHS, Julie R.; NASSERI, Boris A.; VACANTI, Joseph P.: Tissue engineering: A 21st century solution to surgical reconstruction. In: The Annals of Thoracic Surgery 72 (2001), Nr. 2, S. 577–591. DOI: 10.1016/S0003-4975(01)02820-X
- [2] DGBMT – DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR BIOMEDIZINISCHE TECHNIK IM VDE E.V.; ACATECH – DEUTSCHE AKADEMIE DER TECHNIKWISSENSCHAFTEN: Positionspapier Bioimplantate: Biologische, biologisierte und biofunktionalisierte Implantate; gemeinsames Positionspapier der DGBMT – Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE e.V. und acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften. Frankfurt am Main: VDE Verband der Elektrotechnik, Elektronik, Informationstechnik, 2011. ISBN: 978-3-925512-23-0.
- [3] BLAESER, Andreas; DUARTE CAMPOS, Daniela F.; WEBER, Michael; NEUSS, Sabine; THEEK, Benjamin; FISCHER, Horst; JAHNEN-DE-CHENT, Willi: Biofabrication under fluorocarbon: a novel freeform fabrication technique to generate high aspect ratio tissue-engineered constructs. In: BioResearch open access 2 (2013), Nr. 5, S. 374–384. DOI: 10.1089/biores.2013.0031
- [4] KOROLEVA, Anastasia; GITTARD, Shaun; SCHLIE, Sabrina; DEIWICK, Andrea; JOCKENHOEVEL, Stefan; CHICHKOV, Boris: Fabrication of fibrin scaffolds with controlled microscale architecture by a two-photon polymerization-micromolding technique. In: Biofabrication 4 (2012), Nr. 1, S. 15001. DOI: 10.1088/1758-5082/4/1/015001
- [5] KLOPSCH, Christian; GÄBEL, Ralf; KAMINSKI, Alexander; MARK, Peter; WANG, Weiwei; TOELK, Anita; DELYAGINA, Evgenya; KLEINER, Gabriela; KOCH, Lothar; CHICHKOV, Boris; MELA, Petra; JOCKENHOEVEL, Stefan; MA, Nan; STEINHOFF, Gustav: Spray- and laser-assisted biomaterial processing for fast and efficient autologous cell-plus-matrix tissue engineering. In: Journal of tissue engineering and regenerative medicine (2012). DOI: 10.1002/term.1657
- [6] HELMEDAG, Marius Julian; WEINANDY, Stefan; MARQUARDT, Yvonne; BARON, Jens Malte; PALLUA, Norbert; SUSCHEK, Christoph V.; JOCKENHOEVEL, Stefan: The effects of constant flow bioreactor cultivation and keratinocyte seeding densities on prevascularized organotypic skin grafts based on a fibrin scaffold. In: Tissue engineering. Part A 21 (2015), 1-2, S. 343–352. DOI: 10.1089/ten.tea.2013.0640
- [7] SCHANZ, Johanna; PUSCH, Jacqueline; HANSMANN, Jan; WALLE, Heike: Vascularised human tissue models: a new approach for the refinement of biomedical research. In: Journal of biotechnology 148 (2010), Nr. 1, S. 56–63. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2010.03.015

Kiessling: Neue Dimensionen der Bildgebung

- [1] Nelson, Sarah J.; Kurhanewicz, John; Vigneron, Daniel B.; Larson, Peder E. Z.; HARZSTARK, Andrea L.; FERRONE, Marcus; VAN CRIEKENGE, Mark; CHANG, Jose W.; BOK, Robert; PARK, Ilwoo; REED, Galen; CARVAJAL, Lucas; SMALL, Eric J.; MUNSTER, Pamela; WEINBERG, Vivian K.; ARDENKJAER-LARSEN, Jan Henrik; CHEN, Albert P.; HURD, Ralph E.; ODEGARDSTUEN, Liv-Ingrid; ROBB, Fraser J.; TROPP, James; MURRAY, Jonathan A.: Metabolic imaging of patients with prostate cancer using hyperpolarized [1-¹³C]pyruvate. In: Science translational medicine 5 (2013), Nr. 198, S. 198ra108. DOI: 10.1126/scitransmed.3006070
- [2] WALKER-SAMUEL, Simon; RAMASAWMY, Rajiv; TORREALDEA, Francisco; REGA, Marilena; RAJKUMAR, Vineeth; JOHNSON, S. Peter; RICHARDSON, Simon; GONÇALVES, Miguel; PARKES, Harold G.; ARSTAD, Erik; THOMAS, David L.; PEDLEY, R. Barbara; LYTHGOE, Mark F.; GOLAY, Xavier: In vivo imaging of glucose uptake and metabolism in tumors. In: Nature medicine 19 (2013), Nr. 8, S. 1067–1072. DOI: 10.1038/nm.3252
- [3] KIESSLING, F.; FOKONG, S.; KOCZERA, P.; LEDERLE, W.; LAMMERS, T.: Ultrasound Microbubbles for Molecular Diagnosis, Therapy, and Theranostics. In: Journal of Nuclear Medicine 53 (2012), Nr. 3, S. 345–348. DOI: 10.2967/jnumed.111.099754
- [4] VAN DAM, Gooitzen M.; THEMELIS, George; CRANE, Lucia M. A.; HARLAAR, Niels J.; PLEIJHUIS, Rick G.; KELDER, Wendy; SARANTOPOULOS, Athanasios; JONG, Johannes S. de; ARTS, Henriette J. G.; VAN DER ZEE, ATE G J; BART, Joost; LOW, Philip S.; NTZIACHRISTOS, Vasilis: Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor- α targeting: First in-human results. In: Nature Medicine 17 (2011), Nr. 10, S. 1315–1319. DOI: 10.1038/nm.2472
- [5] PHILLIPS, E.; PENATE-MEDINA, O.; ZANZONICO, P. B.; CARVAJAL, R. D.; MOHAN, P.; YE, Y.; HUMM, J.; GONEN, M.; KALAIGIAN, H.; SCHODER, H.; STRAUSS, H. W.; LARSON, S. M.; WIESNER, U.; BRADBURY, M. S.: Clinical translation of an ultrasmall inorganic optical-PET imaging nanoparticle probe. In: Science Translational Medicine 6 (2014), Nr. 260, S. 260ra149–260ra149. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009524
- [6] KIESSLING, Fabian; MERTENS, Marianne E.; GRIMM, Jan; LAMMERS, Twan: Nanoparticles for Imaging: Top or Flop? In: Radiology 273 (2014), Nr. 1, S. 10–28. DOI: 10.1148/radiol.14131520
- [7] LAMMERS, Twan; AIME, Silvio; HENNINK, Wim E.; STORM, Gert; KIESSLING, Fabian: Theranostic Nanomedicine. In: Accounts of Chemical Research 44 (2011), Nr. 10, S. 1029–1038. DOI: 10.1021/ar200019c
- [8] LAMMERS, Twan; RIZZO, Larissa Y.; STORM, Gert; KIESSLING, Fabian: Personalized nanomedicine. In: Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research 18 (2012), Nr. 18, S. 4889–4894. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1414

Klein: Aktive Implantate zur Wirkstoffapplikation

- [1] TRICUMED MEDIZINTECHNIK GMBH: Tricumed : Über uns. URL <http://www.tricumed.de/> – Überprüfungsdatum 2015-07-17
- [2] RAT DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN: Richtlinie des Rates vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte (90/385/EWG) (iF v. 11. 10. 2007 [konsolidierte Fassung]). URL <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1990L0385:20071011:DE:PDF> – Überprüfungsdatum 2015-07-10
- [3] Standard ISO 14708-4. 2008-11-15. Implants for surgery - Active implantable medical devices - Part 1: Implantable Infusion Pumps
- [4] COHEN, Steven P.; DRAGOVICH, Anthony: Intrathecal Analgesia. In: Anesthesiology Clinics 25 (2007), Nr. 4, S. 863–882. DOI: 10.1016/j.anclin.2007.07.001
- [5] DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ANÄSTHESIOLOGIE UND INTENSIVMEDIZIN E.V.; DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ANGIOLOGIE – GESELLSCHAFT FÜR GEFÄßMEDIZIN E.V.; DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE – HERZ- UND KREISLAUFFORSCHUNG E.V.; DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROCHIRURGIE E.V.; DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROMODULATION E.V.; DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE; DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PSYCHOLOGISCHE SCHMERZTHERAPIE UND -FORSCHUNG; DEUTSCHE SCHMERZGESELLSCHAFT E.V.; Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS) (Mitarb.); Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie e.V. (DGS) (Mitarb.); Berufsverband Deutscher Schmerztherapeuten (Mitarb.); European Federation of Neurological Societies (Mitarb.) : Epidurale Rückenmarkstimulation zur Therapie chronischer Schmerzen. Düsseldorf, 31.07.2013 (S3-Leitlinien 041/002). URL <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/008-023.html>
- [6] MEDD PROJECT TEAM: Metrology for Drug Delivery. URL <http://www.drugmetrology.com/> – Überprüfungsdatum 2015-07-17

- [8] KLEIN, Stephan (Hrsg.); LUCAS, Peter (Hrsg.): Special Issue: Low Liquid Flows in Medical Technology. Berlin, Boston : de Gruyter, 2015
- [9] LIANG, Dong; STEINERT, Chris; BAMMESBERGER, Stefan; TANGUY, Laurent; ERNST, Andreas; ZENGERLE, Roland; KOLTAY, Peter: Novel gravimetric measurement technique for quantitative volume calibration in the sub-microliter range. In: Measurement Science and Technology 24 (2013), Nr. 2, S. 25301. DOI: 10.1088/0957-0233/24/2/025301
- [10] AHRENS, M.; KLEIN, Stephan; NESTLER, B.; DAMIANI, C.: Design and uncertainty assessment of a setup for calibration of microfluidic devices down to 5 nL min⁻¹. In: Measurement Science and Technology 25 (2014), Nr. 1, S. 15301. DOI: 10.1088/0957-0233/25/1/015301
- [11] WINKELMÜLLER, W. (Adressat)
- [12] DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROMODULATION E.V.: Deutsche Gesellschaft für Neuromodulation e.V. (DGNM). URL <http://www.dgnm-online.de/> – Überprüfungsdatum 2015-07-17
- [13] SPIETH, Sven: The NeuroMedicator – an intra-cerebral drug delivery system for neural research. Freiburg im Breisgau, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau, Institut für Mikrosystemtechnik (IMTEK). Dissertation. 2013. URL <http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn:nbn:de:bsz:25-opus-94486> – Überprüfungsdatum 2015-07-17
- [14] BARTELS MIKROTECHNIK GMBH: Bartels Mikrotechnik GmbH – Home. URL <http://www.bartels-mikrotechnik.de/> – Überprüfungsdatum 2015-07-17
- [15] MUTLU, Yavuz Selim: Entwicklung einer Fluid-Drossel aus porösen Keramiken zur Einstellung von Volumenströmen im Bereich der Nano-fluidik. Lübeck, Universität zu Lübeck. Dissertation. 2014
- [16] DGBMT-FACHAUSSCHUSS MIKRO- UND NANOSYSTEME: Theranostische Implantate : VDE-Positionspapier. Frankfurt am Main (VDE Positionspapier). URL <https://www.vde.com/de/InfoCenter/Seiten/Details.aspx?esiShopItemID=7987d038-5162-4dfe-bb34-647b3d8559f6>

Knap: Medizinisches Informationsmanagement

- [1] TIAN, Q.; PRICE, N. D.; HOOD, L.: Systems cancer medicine: towards realization of predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine. In: Journal of internal medicine 271 (2012), Nr. 2, S. 111–121
- [2] CESARIO, Alfredo; AUFRAY, Charles; AGUSTI, Alvar; APOLONE, Giovanni; BALLING, Rudi; BARBANTI, Piero; BELLIA, Alfonso; BOC-CIA, Stefania; BOUSQUET, Jean; CARDACI, Vittorio; CAZZOLA, Mario; DALL'ARMI, Valentina; DARASELIA, Nikolai; DA ROS, Lucio; DEL BUFALO, Alessandra; DUCCHI, Giuseppe; FERRI, Luigi; FINI, Massimo; FOSSATI, Chiara; GENSINI, Gianfranco; MARIA GRANONE, Pierluigi; KINROSS, James; LAURO, Davide; LO CASCIO, Gerland; LOCOCO, Filippo; LOCOCO, Achille; MAIER, Dieter; MARCUS, Frederick; MARGARITORA, Stefano; MARRA, Camillo; MINATI, Gianfranco; NERI, Monica; PASQUA, Franco; PISON, Christophe; PRISTIPINO, Christian; ROCA, Joseph; ROSANO, Giuseppe; MARIA ROSSINI, Paolo; RUSSO, Patrizia; SALINARO, Gianluca; SHENHAR, Shani; SOREQ, Hermona; J. STERK, Peter; STOCCHI, Fabrizio; TORTI, Margherita; VOLTERRANI, Maurizio; F.M. WOUTERS, Emiel; FRUSTACI, Alessandra; BONASSI, Stefano: A Systems Medicine Clinical Platform for Understanding and Managing Non- Communicable Diseases. In: Current Pharmaceutical Design 20 (2014-11-01), Nr. 38, S. 5945–5956. URL <http://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpd/2014/00000020/00000038/art00004> – Überprüfungsdatum 2015-07-17
- [3] BOUSQUET, Jean; ANTO, Josep M.; STERK, Peter J.; ADCOCK, Ian M.; CHUNG, Kian Fan; ROCA, Josep; AGUSTI, Alvar; BRIGHTLING, Chris; CAMBON-THOMSEN, Anne; CESARIO, Alfredo; ABDELHAK, Sonia; ANTONARAKIS, Stylianos E.; AVIGNON, Antoine; BALLABIO, Andrea; BARALDI, Eugenio; BARANOV, Alexander; BIEBER, Thomas; BOCKAERT, Joël; BRAHMACHARI, Samir; BRAMBILLA, Christian; BRINGER, Jacques; DAUZAT, Michel; ERNBERG, Ingemar; FABBRI, Leonardo; FROGUEL, Philippe; GALAS, David; GOJOBORI, Takashi; HUNTER, Peter; JORGENSEN, Christian; KAUFFMANN, Francine; KOURILSKY, Philippe; KOWALSKI, Marek L.; LANCET, Doron; LE PEN, Claude; MALLET, Jacques; MAYOSI, Bongani; MERCIER, Jacques; METSPALU, Andres; NADEAU, Joseph H.; NINOT, Grégory; NOBLE, Denis; OZTÜRK, Mehmet; PALKONEN, Susanna; PRÉFAUT, Christian; RABE, Klaus; RENARD, Eric; ROBERTS, Richard G.; SAMOLINSKI, Boleslav; SCHÜNNEMANN, Holger J.; SIMON, Hans-Uwe; SOARES, Marcelo Bento; SUPERTI-FURGA, Giulio; TEGNER, Jesper; VERJOVS-KI-ALMEIDA, Sergio; WELLSTEAD, Peter; WOLKENHAUER, Olaf; WOUTERS, Emiel; BALLING, Rudi; BROOKES, Anthony J.; CHARRON, Dominique; PISON, Christophe; CHEN, Zhu; HOOD, Leroy; AUFRAY, Charles: Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. In: Genome medicine 3 (2011), Nr. 7, S. 43

Koch: Innovative Ansätze zur Therapie und Diagnostik mit Aerosolen

- [1] HESS, Dean R.: Metered-dose inhalers and dry powder inhalers in aerosol therapy. In: Respiratory care 50 (2005), Nr. 10, S. 1376–1383
- [2] ZHOU, Qi Tony; TANG, Patricia; LEUNG, Sharon Shui Yee; CHAN, John Gar Yan; CHAN, Hak-Kim: Emerging inhalation aerosol devices and strategies: where are we headed? In: Advanced drug delivery reviews 75 (2014), S. 3–17. DOI: 10.1016/j.addr.2014.03.006
- [3] PRITCHARD, John N.; NICHOLLS, Clare: Emerging technologies for electronic monitoring of adherence, inhaler competence, and true adherence. In: Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery 28 (2015), Nr. 2, S. 69–81. DOI: 10.1089/jamp.2014.1163
- [4] LEHNIGK, B.; SCHLEISS, M.; JÖRRES, R.; MAGNUSSEN, H.; VOGT-LADNER, G.; SCHMID, M.; WORTH, H.; BRAND, P.; KOHLHÄUFL, M.; SCHULZ, H.; HÄUSSINGER, K.; HEYDER, J.: Die nichtinvasive Bestimmung der Dimensionen peripherer Lungenstrukturen mittels Aerosol-morphometrie: Kenntnisstand und Perspektiven. In: Pneumologie (Stuttgart, Germany) 55 (2001), Nr. 6, S. 279–288. DOI: 10.1055/s-2001-14671
- [5] VERBANCK, Sylvia; SCHUERMANS, Daniël; VINCKEN, Walter; PAIVA, Manuel: Saline aerosol bolus dispersion. I. The effect of acinar airway alteration. In: Journal of Applied Physiology 90 (2001), Nr. 5, S. 1754–1762
- [6] SCHWARZ, Katharina: Zur Entstehung, Charakterisierung und diagnostischen Nutzbarkeit in der menschlichen Lunge endogen generierter exhalierter Aerosole. Clausthal-Zellerfeld, Technischen Universität Clausthal, Fakultät für Mathematik/Informatik und Maschinenbau. Dissertation. 2012-12-07. URL <https://www.deutsche-digitale-bibliothek.de/binary/ZTOQIEBHDFEHWCAO6QNKW2NCXMKFH57O/full/1.pdf> – Überprüfungsdatum 2015-07-17
- [7] POHLMANN, G.; IWATSCHENKO, P.; KOCH, Wolfgang; WINDT, H.; RAST, M.; ABREU, M. Gama de; TAUT, F. J. H.; MUYNCK, C. de: A novel continuous powder aerosolizer (CPA) for inhalative administration of highly concentrated recombinant surfactant protein-C (rSP-C) surfactant to preterm neonates. In: Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery 26 (2013), Nr. 6, S. 370–379. DOI: 10.1089/jamp.2012.0996
- [8] AFSHAR-MOHAJER, Nima; WU, Chang-Yu; TSAI, Hsiu-Wen; SILVERMAN, Erin; DAVENPORT, Paul; HEGDE, Satyanarayan: Optimizing an Internal Airway Percussion Device for Facilitating Exhalate Diagnostics of the Human Respiratory System. In: Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery (2015). DOI: 10.1089/jamp.2014.1200.

- [9] STEGEMANN, S.; KOPP, S.; BORCHARD, G.; SHAH, V. P.; SENEL, S.; DUBEY, R.; URBANETZ, N.; CITTERO, M.; SCHOUUBEN, A.; HIPPCHE, C.; CADE, D.; FUGLSANG, A.; MORAIS, J.; BORGSTRÖM, L.; FARSHI, F.; SEYFANG, K-H; HERMANN, R.; PUTTE, A. van der; KLEBOVICH, I.; HINCAL, A.: Developing and advancing dry powder inhalation towards enhanced therapeutics. In: European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences 48 (2013), 1-2, S. 181–194. DOI: 10.1016/j.ejps.2012.10.021
- [10] HOPPENTOCHT, M.; HAGEDOORN, P.; FRIJLINK, H. W.; BOER, A. H. de: Technological and practical challenges of dry powder inhalers and formulations. In: Advanced drug delivery reviews 75 (2014), S. 18–31. DOI: 10.1016/j.addr.2014.04.004
- [11] FINK, James B.: Delivery of inhaled drugs for infants and small children: a commentary on present and future needs. In: Clinical therapeutics 34 (2012), Nr. 11, S. S36-45. DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.10.004
- [12] ALMSTRAND, A-C; JOSEFSON, M.; BREDBERG, A.; LAUSMAA, J.; SJÖVALL, P.; LARSSON, P.; OLIN, A-C: TOF-SIMS analysis of exhaled particles from patients with asthma and healthy controls. In: The European respiratory journal 39 (2012), Nr. 1, S. 59–66. DOI: 10.1183/09031936.00195610

Korb: Usability in der Medizintechnik

- [1] JAMES, John T.: A new, evidence-based estimate of patient harms associated with hospital care. In: Journal of patient safety 9 (2013), Nr. 3, S. 122–128. DOI: 10.1097/PTS.0b013e3182948a69
- [2] KOHN, Linda T. (Hrsg.): To err is human: Building a safer health system. Washington, DC: National Acad. Press, 2000. ISBN: 0-309-06837-1.
- [3] ALLEN, Marshall; PROPUBLICA: How Many Die from Medical Mistakes in U.S. Hospitals?: An updated estimate says it could be at least 210,000 patients a year, more than twice the number in a frequently quoted Institute of Medicine report. In: Scientific American, online: <http://www.scientificamerican.com/article/how-many-die-from-medical-mistakes-in-us-hospitals/> – Aktualisierungsdatum: 2013-09-20
Überprüfungsdatum: 2015-09-03
- [4] HÖLSCHER, Uvo M.: Schäden im Zusammenhang mit Medizinprodukten – rechtliche und organisatorische Risiken. In: Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany)) 76 (2014), Nr. 12, S. 807–812. DOI: 10.1055/s-0034-1372616
- [5] HEALTHYSIMULATION.COM: Medical Simulation | Healthcare Simulation | Simulation in Healthcare: Healthy Simulation. Sharing and Growing the Field of Healthcare Simulation, (2015). URL <http://healthysimulation.com/>. – Aktualisierungsdatum: 2015-07-09 – Überprüfungsdatum 2015-07-10

Kraft: Rehabilitationstechnik

- [1] DEUTSCHER BUNDESTAG; BUNDESRAT: Neuntes Buch Sozialgesetzbuch – Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen (idF v. 7. 1. 2015) (2015-01-15). URL http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_9/index.html – Überprüfungsdatum 2015-07-10
- [2] DEUTSCHER BUNDESTAG; BUNDESRAT: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung (idF v. 15. 4. 2015) (2016-01-01). URL http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/index.html – Überprüfungsdatum 2015-07-10
- [3] VERBAND DER ERSATZKASSEN E.V.: Daten zum Gesundheitswesen: Heil- und Hilfsmittel. URL http://www.vdek.com/presse/daten/d_ausgaben_heil_hilfsmittel.html – Überprüfungsdatum 2015-04-07
- [4] KEMPER, Claudia; SAUER, Kristin; GLAESKE, Gerd; DANNEHL, Suanne; GEORGE, Sabine; KOCH, Sabine; SCHULZE, Jana; THOLEN, Kathrin; FRITSCH, Angela (Mitarb.); JACOBS, Tim (Mitarb.); KRETSCHMER, Claudia (Mitarb.); TAMMINGA, Melanie (Mitarb.): BARMER GEK Heil- und Hilfsmittelreport 2012: Auswertungsergebnisse der BARMER GEK Heil- und Hilfsmitteldaten aus den Jahren 2010 bis 2011. Sankt Augustin, September 2012 (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse 16). URL <http://presse.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Presseinformationen/Archiv/2012/120918-PK-Heil-und-Hilfsmittel-2012/PDF-Report-Heil-und-Hilfsmittel-2012,property=Data.pdf>
- [5] STATISTISCHES BUNDESAMT: 7,5 Millionen schwerbehinderte Menschen leben in Deutschland. Pressemitteilung Nr. 266. Wiesbaden, 29.07.2015. URL https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2014/07/PD14_266_227.html – Überprüfungsdatum 2015-07-10

Luppa: Die patientennahe Labordiagnostik (POCT) – Sinnvolle Ergänzung des Medizinischen Laboratoriums

- [1] PRICE, Christopher P.; ST. JOHN, Andrew; HICKS, Jocelyn M.: Point-of-care testing. 2nd ed. Washington, DC: AACC Press, 2004. ISBN: 978-1594250125.
- [2] LUPPA, Peter B.: POCT Patientennahe Labordiagnostik. 2., aktualisierte Auflage SCHLEBUSCH, Harald (Hrsg.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012
- [3] ZIEGLER, Christiane; GÖPEL, Wolfgang: Biosensor development. In: Current Opinion in Chemical Biology 2 (1998), Nr. 5, S. 585–591. DOI: 10.1016/S1367-5931(98)80087-2
- [4] VDGH – VERBAND DER DIAGNOSTICA-INDUSTRIE E.V.: VDGH – Verband der Diagnostica-Industrie e.V. URL <http://www.vdgh.de/> – Überprüfungsdatum 2015-07-10
- [5] NÜBLING, Micha: CE-Kennzeichnung von Point-of-Care-Testsystemen. In: LaboratoriumsMedizin 30 (2006), Nr. 4, S. 226–229. DOI: 10.1515/JLM.2006.029
- [6] SCHLÜTER, Bernhard; JUNKER, Ralf: Labordiagnostik: Schneller ist nicht immer besser. In: Deutsches Ärzteblatt international 100 (2003), Nr. 3, S. A87-A89. URL <http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=35169>
- [7] BUNDESÄRZTEKAMMER: Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (Rili-BÄK). In: Deutsches Ärzteblatt international 110 (2013), Nr. 21, S. A-1056-A-1056
- [8] JUNKER, Ralf; SCHLEBUSCH, Harald; LUPPA, Peter B.: Point-of-care testing in hospitals and primary care. In: Deutsches Ärzteblatt international 107 (2010), Nr. 33, S. 561–567

Manns: Innere Medizin

- [1] SALIBA, Faouzi; CAMUS, Christophe; DURAND, François; MATHURIN, Philippe; LETIERCE, Alexia; DELAFOSSE, Bertrand; BARANGE, Karl; PERRIGAULT, Pierre François; BELNARD, Magali; ICHAI, Philippe; SAMUEL, Didier: Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. In: *Annals of internal medicine* 159 (2013), Nr. 8, S. 522–531. DOI: 10.7326/0003-4819-159-8-201310150-00005
- [2] KRIBBEN, Andreas; GERKEN, Guido; HAAG, Sebastian; HERGET-ROSENTHAL, Stefan; TREICHEL, Ulrich; BETZ, Christoph; SARRAZIN, Christoph; HOSTE, Eric; VAN VLIERBERGHE, Hans; ESCORSELL, Angels; HAER, Carsten; SCHREINER, Oliver; GALLE, Peter R.; MANCINI, Elena; CARACENI, Paolo; KARVELLAS, Constantine J.; SALMHOFER, Hermann; KNOTEK, Mladen; GINES, Pere; KOZIK-JAROMIN, Justyna; RIFAI, Kinan: Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. In: *Gastroenterology* 142 (2012), Nr. 4, S. 782–789.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.056
- [3] DEMETRIOU, Achilles A.; BROWN, Robert S.; BUSUTTIL, Ronald W.; FAIR, Jeffrey; MCGUIRE, Brendan M.; ROSENTHAL, Philip; AM ESCH, Jan Schulte; LERUT, Jan; NYBERG, Scott L.; SALIZZONI, Mauro; FAGAN, Elizabeth A.; HEMPTINNE, Bernard de; BROELSCH, Christoph E.; MURACA, Maurizio; SALMERON, Joan Manuel; RABKIN, John M.; METSELAAR, Herold J.; PRATT, Daniel; LA MATA, Manuel de; MCCHESENEY, Lawrence P.; EVERSON, Gregory T.; LAVIN, Philip T.; STEVENS, Anthony C.; PITKIN, Zorina; SOLOMON, Barry A.: Prospective, Randomized, Multicenter, Controlled Trial of a Bioartificial Liver in Treating Acute Liver Failure. In: *Annals of surgery* 239 (2004), Nr. 5, S. 660–670. DOI: 10.1097/01.sla.0000124298.74199.e5
- [4] SAUER, I. M.; ZEILINGER, K.; OBERMAYER, N.; PLESS, G.; GRÜNWALD, A.; PASCHER, A.; MIEDER, T.; ROTH, S.; GOETZ, M.; KARDASSIS, D.; MAS, A.; NEUHAUS, P.; GERLACH, J. C.: Primary human liver cells as source for modular extracorporeal liver support--a preliminary report. In: *The International journal of artificial organs* 25 (2002), Nr. 10, S. 1001–1005
- [5] OTT, M.; SCHNEIDER, A.; ATTARAN, M.; MANN, M. P.: Transplantation von Hepatozyten bei Leberversagen. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 131 (2006), Nr. 16, S. 888–891. DOI: 10.1055/s-2006-939864
- [6] PUPPI, Juliana; STROM, Stephen C.; HUGHES, Robin D.; BANSAL, Sanjay; CASTELL, Jose V.; DAGHER, Ibrahim; ELLIS, Ewa C. S.; NOWAK, Greg; ERICZON, Bo-Goran; FOX, Ira J.; GÓMEZ-LECHÓN, M. José; GUHA, Chandan; GUPTA, Sanjeev; MITRY, Ragai R.; OHASHI, Kazuo; OTT, Michael; REID, Lola M.; ROY-CHOWDHURY, Jayanta; SOKAL, Etienne; WEBER, Anne; DHAWAN, Anil: Improving the techniques for human hepatocyte transplantation: report from a consensus meeting in London. In: *Cell transplantation* 21 (2012), Nr. 1, S. 1–10. DOI: 10.3727/096368911X566208
- [7] MEYBURG, Jochen; DAS, Anibh M.; HOERSTER, Friederike; LINDNER, Martin; KRIEGBAUM, Heinz; ENGELMANN, Guido; SCHMIDT, Jan; OTT, Michael; PETTENAZZO, Andrea; LUECKE, Thomas; BERTRAM, Harald; HOFFMANN, Georg F.; BURLINA, Alberto: One liver for four children: first clinical series of liver cell transplantation for severe neonatal urea cycle defects. In: *Transplantation* 87 (2009), Nr. 5, S. 636–641. DOI: 10.1097/TP.0b013e318199936a
- [8] TAKAHASHI, Kazutoshi; TANABE, Koji; OHNOKI, Mari; NARITA, Megumi; ICHISAKA, Tomoko; TOMODA, Kiichiro; YAMANAKA, Shinya: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. In: *Cell* 131 (2007), Nr. 5, S. 861–872. DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.019
- [9] SGODDA, M.; MOBUS, S.; HOEPFNER, J.; SHARMA, A. D.; SCHAMBACH, A.; GREBER, B.; OTT, M.; CANTZ, T.: Improved Hepatic Differentiation Strategies for Human Induced Pluripotent Stem Cells. In: *Current Molecular Medicine* 13 (2013), Nr. 5, S. 842–855. DOI: 10.2174/1566524011313050015
- [10] MÖBUS, Selina; YANG, Dakai; YUAN, Qinggong; LÜDTKE, Timo H-W; BALAKRISHNAN, Asha; SGODDA, Malte; RANI, Bhavna; KISPERT, Andreas; ARAÚZO-BRAVO, Marcos J.; VOGEL, Arndt; MANN, Michael P.; OTT, Michael; CANTZ, Tobias; SHARMA, Amar Deep: MicroRNA-199a-5p inhibition enhances the liver repopulation ability of human embryonic stem cell-derived hepatic cells. In: *Journal of hepatology* 62 (2015), Nr. 1, S. 101–110. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.016
- [11] CANTZ, Tobias; SHARMA, Amar Deep; OTT, Michael: Concise review: cell therapies for hereditary metabolic liver diseases-concepts, clinical results, and future developments. In: *Stem cells* (Dayton, Ohio) 33 (2015), Nr. 4, S. 1055–1062. DOI: 10.1002/stem.1920
- [12] TAKEBE, Takanori; SEKINE, Keisuke; ENOMURA, Masahiro; KOIKE, Hiroyuki; KIMURA, Masaki; OGAERI, Takunori; ZHANG, Ran-Ran; UENO, Yasuharu; ZHENG, Yun-Wen; KOIKE, Naoto; AOYAMA, Shinsuke; ADACHI, Yasuhisa; TANIGUCHI, Hideki: Vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. In: *Nature* 499 (2013), Nr. 7459, S. 481–484. DOI: 10.1038/nature12271

Morgenstern: Aus- und Weiterbildung in der Biomedizinischen Technik

- [1] DGBMT – DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR BIOMEDIZINISCHE TECHNIK IM VDE e.V.: Gegenstandskatalog BMT: DGBMT – Innovationen in Medizintechnik und BioEngineering, 2010. URL <https://www.vde.com/de/fg/DGBMT/Studium-Beruf/Gegenstandskatalog/Seiten/Gegenstandskatalog%20BMT.aspx>. – Aktualisierungsdatum: 2013-03-12 – Überprüfungsdatum 2015-08-14
- [2] DAMMANN, Vera; DÖSSEL, Olaf; MORGENSTERN, Ute; NIPPA, Jürgen; TRAMPISCH, Werner: DGBMT Empfehlung: Akkreditierung von Studiengängen: Biomedizinische Technik. Klinik-Ingenieurwesen. Frankfurt am Main, Juli 2005. URL <http://www.vde.com/DE/FG/DGBMT/STUDIUM-BERUF/EMPFF-AKKREDITIERUNG/Seiten/Empfehlungen%20zur%20Akkreditierung.aspx>. – Überprüfungsdatum 2015-08-01
- [3] FEUßNER, Hubertus; SCHLÖTELBURG, Cord; DICKHAUS, Hartmut (Mitarb.); FIOLKA, Adam (Mitarb.); HÖLLER, Kurt (Mitarb.); HANSEN, Norbert (Mitarb.); KLEEMANN, Markus (Mitarb.); MORGENSTERN, Ute (Mitarb.); MÜLLER, Beate (Mitarb.); SCHICK, Anton (Mitarb.); SCHIPPER, Jörg (Mitarb.); SCHNEIDER, Armin (Mitarb.); WILHELM, Dirk (Mitarb.); WITTENBERG, Thomas (Mitarb.): Medizintechnik in der chirurgischen Intervention: Wie lässt sich die interdisziplinäre Forschungszusammenarbeit zwischen Ärzten und Ingenieuren verbessern? VDE-Positionspapier. Frankfurt am Main: VDE Verband der Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik, 2014. ISBN: 978-3-925512-40-7. URL <https://www.vde.com/de/InfoCenter/Seiten/Details.aspx?eslShopItemID=99314054-696a-436a-99c4-4463837deba4>. – Überprüfungsdatum 2015-08-01
- [4] GEHRING, Hartmut; KOTZSCH, Susanne; KORB, Werner: Nationaler kompetenzbasierter Lernzielkatalog der Biomedizintechnik für die Studierenden der Medizin (BMT-NKLM). Frankfurt am Main, Juli 2015. URL <https://www.vde.com/de/InfoCenter/Seiten/Details.aspx?eslShopItemID=def4aa13-f3e4-4bc4-bb63-c85264336831>. – Überprüfungsdatum 2015-08-01
- [5] DGBMT-FACHAUSSCHUSS AUS- UND WEITERBILDUNG – BMT IM STUDIUM; ABDEL-HAQ, Anja (Mitarb.); BAUMANN, Martin (Mitarb.); FINCKE, Sabine (Mitarb.); KRAFT, Marc (Mitarb.); MORGENSTERN, Ute (Mitarb.); SCHMITT, Thomas (Mitarb.); SEIDL, Karsten (Mitarb.); ZELLERHOFF, Maria (Mitarb.): Biomedizinische Technik: Aus- und Weiterbildung in deutschsprachigen Ländern: Entwicklung der Aus- und Weiterbildung von Fachkräften sowie der Nachwuchsförderung von 1998 bis 2012 und Empfehlungen zur Verbesserung der Rahmenbedingungen. Statusreport. Frankfurt am Main, September 2012. – Statusreport. URL www.dgbmt.de/ausbildung. – Überprüfungsdatum 2015-08-01

- [6] DGBMT-FACHAUSSCHUSS AUS- UND WEITERBILDUNG – BMT IM STUDIUM; ABDEL-HAQ, Anja (Mitarb.); BAUMANN, Martin (Mitarb.); FINCKE, Sabine (Mitarb.); KRAFT, Marc (Mitarb.); MORGENSTERN, Ute (Mitarb.); SCHMITT, Thomas (Mitarb.); SEIDL, Karsten (Mitarb.); ZELLERHOFF, Maria (Mitarb.): Biomedizinische Technik: Aus- und Weiterbildung in deutschsprachigen Ländern: Empfehlungen zur Verbesserung der Rahmenbedingungen für die Aus- und Weiterbildung von Fachkräften sowie für die Nachwuchsförderung. VDE-Positionspapier. Frankfurt am Main: VDE Verband der Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik, 2013. ISBN: 978-3-925512-34-6. URL www.dgbmt.de/ausbildung – Überprüfungsdatum 2015-08-01
- [7] VERBAND DER ELEKTROTECHNIK ELEKTRONIK INFORMATIONSTECHNIK e.V.: Zur Ingenieurausbildung mit gestuften Hochschulabschlüssen: Neue Chancen nutzen. Bewährtes erhalten. Eigenverantwortung stärken. VDE-Empfehlung. Frankfurt am Main, Mai 2004. URL <https://www.vde.com/de/Ausschuesse/Ingenieurausbildung/Bologna-Prozess/2005-Oeffentlich/Documents/MCMS/EmpfehlunggestufterIngenieurausbildung.pdf> – Überprüfungsdatum 2015-08-14
- [8] VDE-AUSSCHUSS „INGENIEURAUSBILDUNG“; VERBAND DER ELEKTROTECHNIK ELEKTRONIK INFORMATIONSTECHNIK e.V.; ZVEI ZENTRALVERBAND ELEKTROTECHNIK- UND ELEKTRONIKINDUSTRIE e.V.; BITKOM BUNDESVERBAND INFORMATIONSWIRTSCHAFT, TELEKOMMUNIKATION UND NEUE MEDIEN e.V.; VDEW VERBAND DER ELEKTRIZITÄTSWIRTSCHAFT e.V.: Leitlinien für Bachelor und Master: Qualitätsanforderungen an Ingenieure der Elektrotechnik und Informationstechnik mit Bachelor- und Master-Abschlüssen. Frankfurt am Main, 2001. URL <https://www.vde.com/de/Karriere/Ingenieurausbildung/Documents/BachelorundMaster.pdf> – Überprüfungsdatum 2015-08-14
- [9] WUCHERER, Klaus: VDE-Positionen zur Ingenieurausbildung: Bologna-Prozess. Frankfurt am Main, 19.06.2003. URL <https://www.vde.com/de/Karriere/Ingenieurausbildung/Seiten/position-ingenieurausbildung.aspx> – Überprüfungsdatum 2015-08-01
- [10] DGBMT – DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR BIOMEDIZINISCHE TECHNIK IM VDE e.V.: Studienmöglichkeiten Biomedizinische Technik und Klinikingenieurwesen: DGBMT - Studienmöglichkeiten. Frankfurt am Main, 07.09.2012. URL <http://www.vde.com/de/fg/DGBMT/Studium-Beruf/Studienmoeglichkeiten/Seiten/Homepage.aspx> – Überprüfungsdatum 2015-08-01
- [11] MORGENSTERN, Ute (Hrsg.); KRAFT, Marc (Hrsg.): Biomedizinische Technik - Faszination, Einführung, Überblick. Berlin, Boston: de Gruyter, 2014 (Biomedizinische Technik 1). ISBN: 978-3-11-025218-7.
- [12] DEUTSCHER BUNDESTAG: Unterrichtung durch die Bundesregierung: Bericht der Bundesregierung über die Umsetzung des Bologna-Prozesses 2012 bis 2015 in Deutschland. Drucksache 18/4385. 19.03.2015. – Drucksache 18/4385. URL <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/18/043/1804385.pdf> – Überprüfungsdatum 2015-08-01
- [13] LENKUNGSKREIS FÜR DEN NATIONALEN STRATEGIEPROZESS „INNOVATIONEN FÜR DIE MEDIZINTECHNIK“; BAAS, Jens (Mitarb.); BRAUER, Ute (Mitarb.); DANNHORN, Dieter R. (Mitarb.); HOFFMANN, Wolfgang (Mitarb.); KUHN, Michael (Mitarb.); KÜCK, Kai (Mitarb.); PFÖHLER, Wolfgang (Mitarb.); PORZSOLT, Franz (Mitarb.); SCHMITZ-RODE, Thomas (Mitarb.); SCHWEINS, Thomas (Mitarb.); SCRIBA, Peter C. (Mitarb.); STÄHLER, Cord Friedrich (Mitarb.); WILDAU, Hans-Jürgen (Mitarb.); WROBEL, Walter-G. (Mitarb.): Nationaler Strategieprozess „Innovationen in der Medizintechnik“. Schlussbericht. Berlin, November 2012. – Schlussbericht. URL http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Schlussbericht_Strategieprozess_Medizintechnik.pdf – Überprüfungsdatum 2015-05-23

Ortmaier: Robotik, Navigation und Tracking

- [1] KOIVUKANGAS, Tapani; KATISKO, Jani P. A.; KOIVUKANGAS, John P.: Technical accuracy of optical and the electromagnetic tracking systems. In: SpringerPlus 2 (2013), 90 (S. 1-7). DOI: 10.1186/2193-1801-2-90
- [2] KOBLER, Jan-Philipp; DÍAZ DÍAZ, Jesús; FITZPATRICK, J. Michael; LEXOW, G. Jakob; MAJDANI, Omid; ORTMAIER, Tobias: Localization accuracy of sphere fiducials in computed tomography images. DOI: 10.1117/12.2043472. In: YANIV, Ziv R.; HOLMES, David R. (Hrsg.): SPIE Medical Imaging 2014 (Proc. SPIE 9036), 90360Z (S. 1-7)
- [3] KILBY, W.; DOOLEY, J. R.; KUDUVALLI, G.; SAYEH, S.; MAURER, C. R.: The CyberKnife(R) Robotic Radiosurgery System in 2010. In: Technology in Cancer Research & Treatment 9 (2010), Nr. 5, S. 433–452. DOI: 10.1177/153303461000900502

Pape: Orthopädie und Unfallchirurgie

- [1] ZWINGMANN, J.; KONRAD, G.; MEHLHORN, A. T.; SÜDKAMP, N. P.; OBERST, M.: Percutaneous iliosacral screw insertion: malpositioning and revision rate of screws with regards to application technique (navigated vs. Conventional). In: The Journal of trauma 69 (2010), Nr. 6, S. 1501–1506. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181d862db
- [2] OCHS, Björn Gunnar; GONSER, Christoph; SHIOZAWA, Thomas; BADKE, Andreas; WEISE, Kuno; ROLAUFFS, Bernd; STUBY, Fabian Maria: Computer-assisted periacetabular screw placement: Comparison of different fluoroscopy-based navigation procedures with conventional technique. In: Injury 41 (2010), Nr. 12, S. 1297–1305. DOI: 10.1016/j.injury.2010.07.502
- [3] SMITH, Harvey E.; YUAN, Philip S.; SASSO, Rick; PAPADOPOLLOUS, Steven; VACCARO, Alexander R.: An Evaluation of Image-Guided Technologies in the Placement of Percutaneous Iliosacral Screws. In: Spine 31 (2006), Nr. 2, S. 234–238. DOI: 10.1097/01.brs.0000194788.45002.1b
- [4] HOLLY, Langston T.; FOLEY, Kevin T.: Intraoperative spinal navigation. In: Spine 28 (2003), 15 Suppl, S. S54–61. DOI: 10.1097/01.BRS.0000076899.78522.D9
- [5] PENZKOFER, Tobias; BRUNERS, Philipp; ISFORT, Peter; SCHOTH, Felix; GÜNTHER, Rolf W.; SCHMITZ-RODE, Thomas; MAHNKEN, Andreas H.: Free-hand CT-based electromagnetically guided interventions: accuracy, efficiency and dose usage. In: Minimally invasive therapy & allied technologies: MITAT: official journal of the Society for Minimally Invasive Therapy 20 (2011), Nr. 4, S. 226–233. DOI: 10.3109/13645706.2011.553256
- [6] HOHEISEL, Martin; SKALEJ, Martin; BEUING, Oliver; BILL, Ulrich; KLINGENBECK-REGN, Klaus; PETZOLD, Ralf; NAGEL, Markus H.: Kyphoplasty interventions using a navigation system and C-arm CT data: first clinical results. In: SAMEI, Ehsan; HSIEH, Jiang (Hrsg.): Proceedings SPIE Medical Imaging: SPIE, 2009 (SPIE Proceedings), S. 72580E
- [7] PENZKOFER, Tobias; ISFORT, Peter; BRUNERS, Philipp; WIEMANN, Christian; KYRIAKOU, Yiannis; KALENDER, Willi A.; GÜNTHER, Rolf W.; SCHMITZ-RODE, Thomas; MAHNKEN, Andreas H.: Robot arm based flat panel CT-guided electromagnetic tracked spine interventions: phantom and animal model experiments. In: European radiology 20 (2010), Nr. 11, S. 2656–2662. DOI: 10.1007/s00330-010-1837-0
- [8] DARGENT-MOLINA, P.; SCHOTT, A. M.; HANS, D.; FAVIER, F.; GRANDJEAN, H.; BAUDOUIN, C.; MEUNIER, P. J.; BRÉART, G.: Separate and Combined Value of Bone Mass and Gait Speed Measurements in Screening for Hip Fracture Risk: Results from the EPIDOS Study. In: Osteoporosis International 9 (1999), Nr. 2, S. 188–192. DOI: 10.1007/s001980050134
- [9] LOHMANN, R.; HAID, K.; STÖCKLE, U.; RASCHKE, M.: Epidemiologie und Perspektiven der Alterstraumatologie. In: Der Unfallchirurg 110 (2007), Nr. 6, S. 553–60; quiz 561–2. DOI: 10.1007/s00113-007-1286-7

Preim: Entscheidungsunterstützung und computerassistierte Therapie

- [1] Beyer, Johanna; Hadwiger, Markus; Wolfsberger, Stefan; Bühler, Katja: High-quality multimodal volume rendering for preoperative planning of neurosurgical interventions. In: IEEE transactions on visualization and computer graphics 13 (2007), Nr. 6, S. 1696–1703. DOI: 10.1109/TVCG.2007.70560
- [2] Kretschmer, Jan; Soza, Grzegorz; Tietjen, Christian; Suehling, Michael; Preim, Bernhard; Stamminger, Marc: ADR – Anatomy-Driven Refinement. In: IEEE transactions on visualization and computer graphics 20 (2014), Nr. 12, S. 2496–2505. DOI: 10.1109/TVCG.2014.2346405
- [3] Krüeger, Arno; Kubisch, Christoph; Straub, Gero; Preim, Bernhard: Sinus endoscopy – application of advanced GPU volume rendering for virtual endoscopy. In: IEEE transactions on visualization and computer graphics 14 (2008), Nr. 6, S. 1491–1498. DOI: 10.1109/TVCG.2008.161
- [4] Wolfsberger, Stefan; Neubauer, André; Bühler, Katja; Wegenkittl, Rainer; Czech, Thomas; Gentzsch, Stephan; Böcher-Schwarz, Hans-Gerd; Knosp, Engelbert: Advanced virtual endoscopy for endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. In: Neurosurgery 59 (2006), Nr. 5, S. 1001–9; discussion 1009–10. DOI: 10.1227/01.NEU.0000245594.61828.41
- [5] Zachow, Stefan; Gladilin, Evgeny; Sader, Robert; Zeilhofer, Hans-Florian: Draw and cut: Intuitive 3D osteotomy planning on polygonal bone models. In: International Congress Series 1256 (2003), S. 362–369. DOI: 10.1016/S0531-5131(03)00272-3
- [6] Sachsen, S. von; Senf, B.; Burgert, Oliver; Meixensberger, Juergen; Florek, H. J.; Mohr, F. W.; Etz, C. D.: Stent graft visualization and planning tool for endovascular surgery using finite element analysis. In: International journal of computer assisted radiology and surgery 9 (2014), Nr. 4, S. 617–633. DOI: 10.1007/s11548-013-0943-2
- [7] Gerber, Nicolas; Bell, Brett; Gavaghan, Kate; Weisstanner, Christian; Caversaccio, Marco; Weber, Stefan: Surgical planning tool for robotically assisted hearing aid implantation. In: International journal of computer assisted radiology and surgery 9 (2014), Nr. 1, S. 11–20. DOI: 10.1007/s11548-013-0908-5
- [8] Preim, Bernhard; Bourquain, H.; Selle, D.; Oldhafer, K. J.: Resection proposals for oncologic liver surgery based on vascular territories. DOI: 10.1007/978-3-642-56168-9_58. In: Lemke, Heinz U.; Inamura, Kiyonari; Doi, Kunio; Vannier, Michael W.; Farman, Allan G.; Reiber, Johan H. C. (Hrsg.): CARS 2002 Computer Assisted Radiology and Surgery. Berlin, Heidelberg: Springer, 2002, S. 353–358. ISBN: 978-3-642-62844-3.
- [9] Hansen, Christian; Zidowitz, Stephan; Hindennach, Milo; Schenk, Andrea; Hahn, Horst; Peitgen, Heinz-Otto: Interactive determination of robust safety margins for oncologic liver surgery. In: International journal of computer assisted radiology and surgery 4 (2009), Nr. 5, S. 469–474. DOI: 10.1007/s11548-009-0359-1
- [10] Rieder, Christian; Schwier, Michael; Weihsen, Andreas; Zidowitz, Stephan; Peitgen, Heinz-Otto: Visualization of risk structures for interactive planning of image guided radiofrequency ablation of liver tumors. DOI: 10.1117/12.813729. In: Miga, Michael I.; Wong, Kenneth H. (Hrsg.): SPIE Medical Imaging: SPIE, 2009 (SPIE Proceedings, 7261), S. 726134
- [11] Dick, Christian; Georgii, Joachim; Burgkart, Rainer; Westermann, Rüdiger: Stress tensor field visualization for implant planning in orthopedics. In: IEEE transactions on visualization and computer graphics 15 (2009), Nr. 6, S. 1399–1406. DOI: 10.1109/TVCG.2009.184
- [12] Zachow, Stefan; Hege, Hans-Christian; Deuffhard, Peter: Computer assisted planning in cranio-maxillofacial surgery. In: CIT. Journal of computing and information technology 14 (2006), Nr. 1, S. 53–64. URL http://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=69296&lang=en – Überprüfungsdatum 2015-07-10
- [13] Preim, Bernhard: Visual computing for medicine: Theory, algorithms, and applications. 2nd ed. Botha, Charl (Hrsg.). Amsterdam: Elsevier, 2014
- [14] Wald, C.; Bourquain, H.: Role of New Three-Dimensional Image Analysis Techniques in Planning of Live Donor Liver Transplantation, Liver Resection, and Intervention. In: Journal of Gastrointestinal Surgery 10 (2006), Nr. 2, S. 161–165. DOI: 10.1016/j.gassur.2005.09.022
- [15] Meier, Jens; Boehm, Andreas; Kielhorn, Anne; Dietz, Andreas; Bohn, Stefan; Neumuth, Thomas: Design and evaluation of a multimedia electronic patient record „oncoflow“ with clinical workflow assistance for head and neck tumor therapy. In: International journal of computer assisted radiology and surgery (2014). DOI: 10.1007/s11548-014-0988-x
- [16] Rössling, Ivo; Dornheim, Jana; Dornheim, Lars; Boehm, Andreas; Preim, Bernhard: The Tumor Therapy Manager – Design, Refinement and Clinical Use of a Software Product for ENT Surgery Planning and Documentation, Bd. 6689. DOI: 10.1007/978-3-642-21504-9_1. In: Hutchison, David; Kanade, Takeo; Kittler, Josef; Kleinberg, Jon M.; Mattern, Friedemann; Mitchell, John C.; Naor, Moni; Nierstrasz, Oscar; Pandu Rangan, C.; Steffen, Bernhard; Sudan, Madhu; Terzopoulos, Demetri; Tygar, Doug; Vardi, Moshe Y.; Weikum, Gerhard; Taylor, Russell H.; Yang, Guang-Zhong (Hrsg.): Information Processing in Computer-Assisted Interventions. Berlin, Heidelberg: Springer, 2011 (Lecture Notes in Computer Science), S. 1–12. ISBN: 978-3-642-21503-2.
- [17] Neumuth, Thomas; Jannin, Pierre; Strauß, Gero; Meixensberger, Juergen; Burgert, Oliver: Validation of knowledge acquisition for surgical process models. In: Journal of the American Medical Informatics Association: JAMIA 16 (2009), Nr. 1, S. 72–80. DOI: 10.1197/jamia.M2748
- [18] Padoy, Nicolas; Blum, Tobias; Ahmadi, Seyed-Ahmad; Feußner, Hubertus; Berger, Marie-Odile; Navab, Nassir: Statistical modeling and recognition of surgical workflow. In: Medical image analysis 16 (2012), Nr. 3, S. 632–641. DOI: 10.1016/j.media.2010.10.001
- [19] Wilhelm, Dirk; Reiser, Silvano; Kohn, Nils; Witte, Michael; Leiner, Ulrich; Mühlbach, Lothar; Ruschin, Detlef; Reiner, Wolfgang; Feußner, Hubertus: Comprehensive evaluation of latest 2D/3D monitors and comparison to a custom-built 3D mirror-based display in laparoscopic surgery. DOI: 10.1117/12.2040040. In: Woods, Andrew J.; Holliman, Nicolas S.; Favalora, Gregg E. (Hrsg.): IS&T/SPIE Electronic Imaging: SPIE, 2014 (SPIE Proceedings, 9011), S. 90110H

Prinz: Zulassung und Konformitätserklärung

- [1] RAT DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN: Richtlinie des Rates vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte (90/385/EWG) (idF v. 11. 10. 2007 [konsolidierte Fassung]). URL <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1990L0385:20071011:DE:PDF> – Überprüfungsdatum 2015-07-10
- [2] EUROPÄISCHES PARLAMENT; RAT DER EUROPÄISCHEN UNION: Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika vom 27. Oktober 1998 über In-vitro-Diagnostika (idF v. 7. 8. 2009 [konsolidierte Fassung]). URL <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:01998L0079-20090807> – Überprüfungsdatum 2015-07-10
- [3] RAT DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN: Richtlinie 93/42/EWG des Rates vom 14. Juni 1993 über Medizinprodukte (idF v. 11. 10. 2007 [konsolidierte Fassung]). URL <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:DE:PDF> – Überprüfungsdatum 2015-07-10

- [4] EUROPÄISCHE KOMMISSION: Durchführungsverordnung 920/2013 über die Benennung und Beaufsichtigung benannter Stellen gemäß der Richtlinie 90/385/EWG des Rates über aktive implantierbare medizinische Geräte und der Richtlinie 93/42/EWG des Rates über Medizinprodukte (IdF v. 24. 9. 2013). In: Amtsblatt der Europäischen Union, L 253, S. 8–19
- [5] EUROPÄISCHE KOMMISSION: Empfehlung zu den Audits und Bewertungen, die von benannten Stellen im Bereich der Medizinprodukte durchgeführt werden (IdF v. 24. 9. 2013). In: Amtsblatt der Europäischen Union, L 253, S. 27–35
- [6] EUROPÄISCHE KOMMISSION: Empfehlung über einen gemeinsamen Rahmen für ein System einmaliger Produktkennzeichnung für Medizinprodukte in der Union (IdF v. 5. 4. 2013). In: Amtsblatt der Europäischen Union, L 99, S. 17–24
- [7] DER VORSTAND UND BEIRAT DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR BIOMEDIZINISCHE TECHNIK IM VDE (Hrsg.): Medizintechnische Innovation in Deutschland: Empfehlungen zur Verbesserung der Innovationsrahmenbedingungen für Hochtechnologie-Medizin; VDE-Positionspapier. Frankfurt am Main, Hannover: Technische Informationsbibliothek u. Universitätsbibliothek, 2012. ISBN: 978-3-925512-26-1.

Schanze: Biosignalverarbeitung und Biosignalanalyse

- [1] CHUNG, Pau-Choo; CHANG, Chein-I; TIAN, Qi; LEE, Chien-Cheng: Signal Processing for Applications in Healthcare Systems. In: EURASIP Journal on Advances in Signal Processing 2008 (2008), Nr. 1, S. 869364. DOI: 10.1155/2008/869364
- [2] MOURA, Jose: What is signal processing? President's Message. In: IEEE Signal Processing Magazine 26 (2009), Nr. 6, S. 6. URL <http://ieeexplore.ieee.org/xpl/tocresult.jsp?isnumber=5230792&punumber=79> – Überprüfungsdatum 2015-08-07. DOI: 10.1109/MSP.2009.934636
- [3] BVMED – BUNDESVERBAND MEDIZINTECHNOLOGIE E.V.: Medizintechnologien der Zukunft. Berlin, Januar 2012. URL <http://www.bvmmed.de/de/technologien/trends/medtech-zukunft> – Überprüfungsdatum 2015-08-07
- [4] CRAVEN, Darren; MCGINLEY, Brian; KILMARTIN, Liam; GLAVIN, Martin; JONES, Edward: Compressed sensing for bioelectric signals: a review. In: IEEE journal of biomedical and health informatics 19 (2015), Nr. 2, S. 529–540. DOI: 10.1109/JBHI.2014.2327194
- [5] HÜBNER, Irina: Durchbruch bei Wearables?: Kleiner, schicker, preiswerter und mit mehr Funktionen. In: Elektronik 1 (2015), Nr. 26. URL <http://www.elektroniknet.de/kommunikation/sonstiges/artikel/116397/> – Überprüfungsdatum 2015-08-07
- [6] RANGAYAN, Rangaraj M.: Biomedical signal analysis. Second ed. Piscataway, NJ, Hoboken, NJ: IEEE Press; John Wiley & Sons, Inc., 2015 (IEEE Press series in biomedical engineering). ISBN: 978-0-470-91139-6.
- [7] VALENZA, Gaetano; GARCIA, Ronald G.; CITI, Luca; SCILINGO, Enzo P.; TOMAZ, Carlos A.; BARBIERI, Riccardo: Nonlinear digital signal processing in mental health: characterization of major depression using instantaneous entropy measures of heartbeat dynamics. In: Frontiers in physiology 6 (2015), S. 74. DOI: 10.3389/fphys.2015.00074
- [8] WOSYLUS, Aurelius: Medizinelektronik sicher machen: Datenschutz und Verschlüsselung. In: Medizin+elektronik 1 (2015), Nr. 28. URL http://www.medizin-und-elektronik.de/it-in-der-klinik/article/118464/0/Medizinelektronik_sicher_machen/ – Überprüfungsdatum 2015-08-07

Schlegel: Strahlentherapie

- [1] SAUTTER-BIHL, Marie-Luise; BAMBERG, Michael: Strahlen für das Leben. 5. Aufl. Berlin, 2008. URL http://www.degro.org/dav/html/download/pdf/Strahlen_fuer_das_Leben_140408.pdf – Überprüfungsdatum 2015-07-03
- [2] SCHLEGEL, Wolfgang: New Technologies in Radiation Oncology BORTFELD, Thomas (Hrsg.); GROSU, Anca-Ligia (Hrsg.). Berlin, Heidelberg: Springer, 2006
- [3] LAGENDIJK, Jan J. W.; RAAJMAKERS, Bas W.; RAAJMAKERS, Alexander J. E.; OVERWEG, Johan; BROWN, Kevin J.; KERKHOF, Ellen M.; PUT, RICHARD, Richard W. van der; HÄRDEMARK, Björn; VULPEN, Marco van; HEIDE, Uulke A van der: MRI/linac integration. In: Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 86 (2008), Nr. 1, S. 25–29. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.10.034
- [4] LEDINGHAM, K. W. D.; GALSTER, W.; SAUERBREY, R.: Laser-driven proton oncology--a unique new cancer therapy? In: The British journal of radiology 80 (2007), Nr. 959, S. 855–858. DOI: 10.1259/bjr/29504942

Schmitz-Rode: Biologisierung als Fortschrittstrend in der Medizintechnik

- [1] DGBMT – DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR BIOMEDIZINISCHE TECHNIK IM VDE E.V.; ACATECH – DEUTSCHE AKADEMIE DER TECHNIKWISSENSCHAFTEN: Positionspapier Bioimplantate: Biologische, biologisierte und biofunktionalisierte Implantate; gemeinsames Positionspapier der DGBMT – Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE e.V. und acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften. Frankfurt am Main: VDE Verband der Elektrotechnik, Elektronik, Informationstechnik, 2011. ISBN: 978-3-925512-23-0.

Simanski: Autonomisierung / Automatisierung

- [1] MISGELD, Berno Johannes Engelbert; SCHAUER, Thomas; SIMANSKI, Olaf: Automation of medical systems, Current techniques, limitations and challenges, Bd. 59. In: Proceedings BMT 2014, 48. DGBMT Jahrestagung, Hannover. Berlin [u.a.]: de Gruyter, 2014, S. 803–806

Stallkamp: Laborautomatisierung

- [1] VEREIN KONSORTIUM FÜR STANDARDISIERUNG IN DER LABORATORIUMSMEDIZIN: SiLA Rapid Integration: Standardization in Lab Automation. URL <http://www.sila-standard.org/> – Überprüfungsdatum 2015-07-24

Stett: Bioelektronische Medizin

- [1] FAMM, Kristoffer; LITT, Brian; TRACEY, Kevin J.; BOYDEN, Edward S.; SLAOU, Moncef: Drug discovery: a jump-start for electroceuticals. In: Nature 496 (2013), Nr. 7444, S. 159–161. DOI: 10.1038/496159a
- [2] TRACEY, Kevin J.: Shock Medicine. In: Scientific American 312 (2015), Nr. 3, S. 28–35. DOI: 10.1038/scientificamerican0315-28

- [3] BLAU, John: The Future of Pharmaceuticals Could Be Electronic Implants: British pharmaceuticals firm betting that „electroceuticals“ will treat complex diseases better, (26.07.2013). URL <http://spectrum.ieee.org/biomedical/devices/the-future-of-pharmaceuticals-could-be-electronic-implants> – Überprüfungsdatum 2015-08-07
- [4] TRACEY, Kevin J.: The Revolutionary Future of Bioelectronic Medicine. In: Bioelectronic Medicine 2014 (1), Nr. 1, S. 1. DOI: 10.15424/bioelectronmed.2014.00001
- [5] CHAVAN, Sangeeta S.: Bioelectronic Medicine—Novel Way to Treat Diseases. In: Bioelectronic Medicine 1 (2014), Nr. 1, S. 2–3. DOI: 10.15424/bioelectronmed.2014.0009
- [6] INTERNATIONAL NEUROMODULATION SOCIETY: International Neuromodulation Society – INS Global Home, (30.07.2015). URL <http://www.neuromodulation.com/>. – Aktualisierungsdatum: 2015-07-30 – Überprüfungsdatum 2015-08-07
- [7] BIRMINGHAM, Karen; GRADINARU, Viviana; ANIKEEVA, Polina; GRILL, Warren M.; PIKOV, Victor; MCLAUGHLIN, Bryan; PASRICHA, Pan-kaj; WEBER, Douglas; LUDWIG, Kip; FARM, Kristoffer: Bioelectronic medicines: a research roadmap. In: Nature reviews. Drug discovery 13 (2014), Nr. 6, S. 399–400. DOI: 10.1038/nrd4351
- [8] FEDERAL BUSINESS OPPORTUNITIES: Electrical Prescriptions (ElectRx). Solicitation Number: DARPA-BAA-15-06, (2014). URL <http://1.usa.gov/1FW2qkl>. – Aktualisierungsdatum: 2015-01-28 – Überprüfungsdatum 2015-08-07
- [9] NIH NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH – OFFICE OF STRATEGIC COORDINATION – THE COMMON FUND: Stimulating Peripheral Activity to Relieve Conditions (SPARC), (07.05.2015). URL <http://commonfund.nih.gov/sparc/index>. – Aktualisierungsdatum: 2015-05-07 – Überprüfungsdatum 2015-08-07

Stieglitz: Neurotechnik / Neural Engineering, Neurostimulation, Neuro- und Sinnesimplantate

- [1] DILUCA, Monica; OLESEN, Jes: The cost of brain diseases: a burden or a challenge? In: Neuron 82 (2014), Nr. 6, S. 1205–1208. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.05.044
- [2] STIEGLITZ, T.: Neuroprothetik und Neuromodulation: Forschungsansätze und klinische Praxis bei Therapie und Rehabilitation. In: Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 53 (2010), Nr. 8, S. 783–790. DOI: 10.1007/s00103-010-1093-0

von Stetten: Biosensoren, Lab-on-a-Chip und molekulare Diagnostik

- [1] PIRES, Nuno Miguel Matos; DONG, Tao; HANKE, Ulrik; HOIVIK, Nils: Recent developments in optical detection technologies in lab-on-a-chip devices for biosensing applications. In: Sensors (Basel, Switzerland) 14 (2014), Nr. 8, S. 15458–15479. DOI: 10.3390/s140815458
- [2] MARK, Daniel; HAEBERLE, Stefan; ROTH, Günter; STETTEN, Felix von; ZENGERLE, Roland: Microfluidic lab-on-a-chip platforms: requirements, characteristics and applications. In: Chemical Society reviews 39 (2010), Nr. 3, S. 1153–1182. DOI: 10.1039/B820557B
- [3] DEBNATH, Mousumi; PRASAD, GODAVARTHI B. K. S; BISEN, Prakash S.: Molecular diagnostics: Promises and possibilities. New York: Springer, 2010. ISBN: 978-90-481-3261-4.
- [4] TURNER, Anthony P. F.: Biosensors: sense and sensibility. In: Chemical Society reviews 42 (2013), Nr. 8, S. 3184–3196. DOI: 10.1039/C3CS35528D
- [5] SONG, Shiping; XU, Hui; FAN, Chunhai: Potential diagnostic applications of biosensors: current and future directions. In: International journal of nanomedicine 1 (2006), Nr. 4, S. 433–440
- [6] CHOI, Seokheun; GORYLL, Michael; SIN, Lai Yi Mandy; WONG, Pak Kin; CHAE, Junseok: Microfluidic-based biosensors toward point-of-care detection of nucleic acids and proteins. In: Microfluidics and Nanofluidics 10 (2011), Nr. 2, S. 231–247. DOI: 10.1007/s10404-010-0638-8

Wildau: Herzschrittmacher und implantierbare Defibrillatoren

- [1] HINDRICKS, Gerhard; TABORSKY, Milos; GLIKSON, Michael; HEINRICH, Ullus; SCHUMACHER, Burghard; KATZ, Amos; BRACHMANN, Johannes; LEWALTER, Thorsten; GOETTE, Andreas; BLOCK, Michael; KAUTZNER, Josef; SACK, Stefan; HUSSER, Daniela; PIORKOWSKI, Christopher; SØGAARD, Peter: Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): A randomised controlled trial. In: The Lancet 384 (2014), Nr. 9943, S. 583–590. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61176-4

Wittenberg: Bildverarbeitung und Bildanalyse

- [1] DESERNO, T M: Medizinische Bildverarbeitung. In: KRAMME, Rüdiger (Hrsg.): Medizintechnik: Verfahren Systeme Informationsverarbeitung. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer, 2011, S. 825–846. ISBN: 978-3-642-16186-5.

Ziegler: Klinische Prüfungen in der Medizintechnik

- [1] Norm DIN EN ISO 14155. 2012-01-01. Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen – Gute klinische Praxis
- [2] VONTHEIN, R.; OHMANN, C.; ZIEGLER, A.: Klinische Studien mit Medizinprodukten. In: MILDNER, Raimund (Hrsg.): Regulatorische Anforderungen an Medizinprodukte: Einführung und Handlungshilfen; von klinischer Bewertung bis HTA. Berlin: Med. Wiss. Verl.-Ges, 2011 (Schriftenreihe der TMF – Technologie- und Methodenplattform für die Vernetzte Medizinische Forschung e.V. 8), S. 58–882. ISBN: 3941468294.
- [3] INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN: Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2015. ISBN: 978-3-9815265-1-6.
- [4] ZIEGLER, Andreas; HEIMERL, Albert; KROCKENBERGER, Katja; HEMMELMANN, Claudia: Nutzen von Medizinprodukten: Lösungsansätze bei der Planung und Durchführung von Studien. In: Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 106 (2012), Nr. 5, S. 322–31; discussion 332. DOI: 10.1016/j.zefq.2012.05.003
- [5] STANLEY, Kenneth: Design of randomized controlled trials. In: Circulation 115 (2007), Nr. 9, S. 1164–1169. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594945

Zimmermann: Biobanken

- [1] DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT: Stellungnahme der DFG-Senatskommissionen für Klinische Forschung und für Grundsatzfragen der Genforschung zur Diskussion um ein Biobankgesetz. Bonn, 2011. URL http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/2011/110331_stellungnahme_biobankgesetz.pdf – Überprüfungsdatum 2015-06-28
- [2] WICHMANN, H-E; KAAKS, R.; HOFFMANN, Wolfgang; JÖCKEL, K-H; GREISER, K. H.; LINSEISEN, J.: Die Nationale Kohorte. In: Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 55 (2012), 6-7, S. 781–787. DOI: 10.1007/s00103-012-1499-y
- [3] BÖTTCHER, Constanze: Medizinische Volkszählung: Die „Nationale Kohorte“: Eine Mega-Studie sammelt Wissen gegen Volkskrankheiten. In: Leibniz-Journal 2013 (2013), Nr. 2, S. 18–21. URL http://www.leibniz-gemeinschaft.de/fileadmin/user_upload/downloads/Presse/Journal/Nationale_Volkszaehlung.pdf – Überprüfungsdatum 2015-07-03
- [4] PETERS, Anne: KORA – kooperative gesundheitsforschung in der region augsburg: KORA Startseite. URL <http://www.helmholtz-muenchen.de/kora> – Überprüfungsdatum 2015-07-03
- [5] THERMO FISHER SCIENTIFIC INC.: Cryogenic Storage Chest Freezers. URL <http://www.thermoscientific.com/content/tfs/en/product/cryogenic-storage-chest-freezers.html> – Überprüfungsdatum 2015-07-03
- [6] THERMO FISHER SCIENTIFIC INC.: Thermo Scientific Cryogenic Freezers: Mechanical cryopreservation for long-term biological storage. Product Specifications. URL http://www.tekniscience.com/documents/-150C_&_-140C_Thermo_Cryogenic_freezers.pdf – Überprüfungsdatum 2015-07-03
- [7] BURDEN, David W.: Issues in Contamination and Temperature Variation in the Cryopreservation of Animal Cells and Tissues. URL <http://btc-bti.com/applications/cryogenicstorage.htm> – Überprüfungsdatum 2015-07-03
- [8] PANASONIC BIOMEDICAL SALES EUROPE B.V.: MDF-1156ATN-PE Ultra Low Temperature Freezer: Panasonic Biomedical. URL <http://www.biomedical.panasonic.co.uk/classic-pro-freezers-150/mdf-1156atn-pe-ultra-low-temperature-freezer> – Überprüfungsdatum 2015-07-03
- [9] LINDE AG: CRYOFLEX® Tiefkühlschrank: Cryogenic Cabinet Freezer CCF. URL http://www.linde-gas.de/internet.lg.lg.deu/de/images/CRYOFLEX_Tiefkuehlschrank_Cryogenic_Cabinet_Freezer_CCF%5B1%5D._de565_71033.pdf – Überprüfungsdatum 2015-07-03
- [10] WOWK, Brian: Thermodynamic aspects of vitrification. In: Cryobiology 60 (2010), Nr. 1, S. 11–22. URL <http://www.21cm.com/pdfs/2010-Thermodynamics.pdf> – Überprüfungsdatum 2015-07-03. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2009.05.007
- [11] ASKION GMBH: Askion | Startseite. URL http://www.askion.com/page/de/produkte/askionc_linesystem/askionc_line_system/ – Überprüfungsdatum 2015-07-03
- [12] FUHR, G R: „Biobanking“ als Service- und Geschäftsmodell: Kleine, mittlere und große Biomaterialbanken in öffentlicher und privater Hand (Expertengespräch „Regelungsbedarf für Forschung mit Humanbiobanken“). Berlin, 07.04.2011. URL <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/expertengespraech-biobanken-praesentation-fuhr.pdf> – Überprüfungsdatum 2015-07-03
- [13] GEMEINSCHAFT DEUTSCHER KRYOBANKEN: [GDK] Gemeinschaft Deutscher Kryobanken, (2006). URL <http://www.kryobanken.de/> – Überprüfungsdatum 2015-07-03



**VDE VERBAND DER ELEKTROTECHNIK
ELEKTRONIK INFORMATIONSTECHNIK e.V.**

Stresemannallee 15
60596 Frankfurt am Main
Telefon: 069 6308-0
E-Mail: dgbmt@vde.com
Internet: <http://www.vde.com/dgbmt>