

Theranostische Implantate

Impressum:

VDE-Positionspapier Theranostische Implantate
DGBMT-Fachausschuss Mikro- und Nanosysteme

Autoren:

Prof. Dr. Volker Bucher, NMI, Reutlingen (volker.bucher@nmi.de)
Dr. Andreas Bunge, BIOTRONIK SE & Co. KG, Berlin (andreas.bunge@biotronik.com)
PD Dr. med. Bernhard Clasbrummel, Zollernalb-Klinikum Balingen
(bernhard.clasbrummel@zollernalb-klinikum.de)
Dr. med. Jörg Hauser, Klinikum der Ruhr Universität Bochum (joerg.hauser@ruhr-uni-bochum.de)
Prof. Dr. Stephan Klein, FH Lübeck (klein@fh-luebeck.de)
Prof. Dr. med. Friedrich Köhler, Charité, Berlin (friedrich.koehler@charite.de)
Dipl.-Ing. (FH) Massimo Kubon, NMI, Reutlingen (massimo.kubon@nmi.de)
Dr. med. Marina Lehmann, Universitätsklinikum Erlangen (marina.lehmann@uk-erlangen.de)
Prof. Dr. med. Thomas Lenarz, Medizinische Hochschule Hannover (lenarz.thomas@mh-hannover.de)
Prof. Dr. Wilfried Mokwa, IWE, Aachen (mokwa@iwe1.rwth-aachen.de)
Prof. Dr. Bodo Nestler, FH Lübeck (nestler@fh-luebeck.de)
Prof. Dr. med. Roland Schmieder, Universitätsklinikum Erlangen (roland.schmieder@uk-erlangen.de)
Dr. Martin Stelzle, NMI, Reutlingen (martin.stelzle@nmi.de)
Dr. Alfred Stett, NMI, Reutlingen (alfred.stett@nmi.de)
Prof. Dr. Thomas Stieglitz, IMTEK, Freiburg (thomas.stieglitz@imtek.uni-freiburg.de)
Prof. Dr. Mathias Ulbricht, Universität Duisburg-Essen (mathias.ulbricht@uni-due.de)
Prof. Dr. Gerald Urban, IMTEK, Freiburg Institute of Advanced Studies (FRIAS), Freiburg
(gerald.urban@imtek.uni-freiburg.de)
Prof. Dr. med. Cornelius Weiller, Universitätsklinikum, Freiburg (cornelius.weiller@uniklinik freiburg.de)
Dr. Hans-Jürgen Wildau BIOTRONIK SE & Co. KG, Berlin (hans-juergen.wildau@biotronik.com)
Prof. Dr. Peter Woias, IMTEK, Freiburg (woias@imtek.uni-freiburg.de)
Dr. Walter-G. Wrobel, Retina Implant AG, Reutlingen (wrobel@retina-implant.de)

Koordination:

Prof. Dr. Gerald Urban, IMTEK, Freiburg Institute of Advanced Studies (FRIAS), Freiburg
Dr. Andreas Bunge, BIOTRONIK SE & Co. KG, Berlin

Lektorat:

Dr. Franziska Wegerich, BIOTRONIK SE & Co. KG, Berlin

Herausgeber/Bezugsquelle:

VDE

Verband der Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik e.V.
Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE e.V.
Stresemannallee 15
60596 Frankfurt am Main
Telefon 069 6308-348
Telefax 069 963152-19
dgbmt@vde.com
www.vde.com

Erscheinungsdatum: November 2011

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	5
1. Einführung	6
2. Der Stellenwert innovativer Medizintechnik in Deutschland	8
3. Das Potential implantierbarer theranostischer Systeme	12
4. Anwendungsbeispiele Theranostischer Implantate	14
4.1. Telemetrische Drucküberwachung	14
4.2. Sensorik biochemischer Marker	17
4.3. Perioperative chirurgische Diagnostik	20
4.4. Postoperative Infektdiagnostik	21
4.5. Implantate für die Restitution des Gehirns – Stimulation von Plastizität	23
4.6. Implantate für die Therapie von Erkrankungen des zentralen Nervensystems	25
4.7. Intrakranielle EEG-Ableitungen zur Behandlung von Epilepsie	28
4.8. Funktionelle Elektrostimulation zur Wiederherstellung motorischer Funktionen	30
4.9. Kortikal gesteuertes, integriertes Assistenzsystem zur adaptiven Steuerung der Greiffunktion der Hand	34
4.10. Cochlea-Implantat	35
4.11. Retina-Implantat	37
4.12. Theranostische Implantate als Teil eines individualisierten Betreuungskonzeptes für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz	40
4.13. Implantierbare Mikropumpen	42
5. Generelle Herausforderungen bei der Entwicklung Theranostischer Implantate	45
6. Hürden bei der Überführung von Theranostischen Implantaten in Medizinprodukte	51
7. Einsatz von Theranostischen Implantaten: Chancen und daraus abgeleitete Empfehlungen	54
8. Begriffe und Definitionen	57
9. Literatur	59

Zusammenfassung

Chronische und altersbedingte Erkrankungen stellen weltweit sehr häufige und verbreitete Krankheitsformen dar. In Deutschland gelten fast 90% der über 65-jährigen als chronisch krank. Neben den körperlichen und psychischen Belastungen für die Betroffenen resultieren daraus auch hohe medizinische Behandlungskosten. Bereits jetzt führt die Behandlung chronischer Krankheiten zu einer Belastung, die 80% der Gesamtkosten im deutschen Gesundheitssystem ausmachen. Dies entspricht einem Betrag von ca. 200 Mrd. € pro Jahr. Zusätzlich steigen mit zunehmendem Alter die körperlichen Beeinträchtigungen, z. B. durch neurologische Erkrankungen wie Parkinson oder Lähmungserscheinungen infolge eines Schlaganfalls. In Zukunft werden aufgrund der demographischen Entwicklung und des wachsenden Wohlstands - verbunden mit den Begleiterscheinungen Fehlernährung und Mangelbewegung - die Prävalenzen chronischer Erkrankungen weiter zunehmen und das Gesundheitssystem und die Gesellschaft damit noch stärker als bisher belasten. Um diesen Herausforderungen zu begegnen, müssen neue Ansätze in der medizinischen Versorgung gefunden werden. Dabei werden Innovationssprünge in der Medizintechnik unverzichtbar sein, um über die Erhaltung der selbständigen Lebensführung der Patienten sowie durch eine optimale Therapiebegleitung und Verbesserung der Therapietreue die Behandlungs- und Lebensqualität zu steigern. Gleichzeitig können Fachkräfte entlastet und in Zukunft wesentliche Kosteneinsparungspotentiale erschlossen werden.

Theranostische Implantate nehmen dabei eine zukunftsweisende Rolle ein. Sie ermöglichen die spezifische Detektion medizinischer Parameter, verbunden mit einer sich unmittelbar anschließenden, autonomen Therapiemaßnahme durch das Implantat selbst. Damit kombinieren Theranostische Implantate Diagnostik und Therapie in einem System. In technologischer Hinsicht sind Theranostische Implantate durch eine hohe Komplexität bei gleichzeitig geringer Baugröße gekennzeichnet. Sie sind langzeitstabil und verfügen über eine biostabile Verkapselung. Damit stellen sie als konsequente Weiterentwicklung des Konzepts der „Intelligenten Implantate“ einen erheblichen Innovationssprung in der Medizintechnik dar.

Das vorliegende Positionspapier analysiert die vielfältigen medizinischen Einsatzgebiete für Theranostische Implantate, wie z. B. in der Neurologie, Chirurgie oder Kardiologie. Wichtige Anwendungsbeispiele sind Implantate für Erkrankungen des zentralen Nervensystems (z. B. Epilepsie), für die Behandlung von Schwerhörigkeit, Sehfunktionsstörungen oder motorischen Funktionsstörungen. Darüber hinaus werden wegweisende Entwicklungen bei Implantaten für die Restitution des Gehirns, zur Überwachung des Blutdrucks, des Blutspiegels physiologisch relevanter Biomarker sowie für die postoperative Diagnostik und für Medikamentenabgabesysteme vorgestellt. Das Positionspapier identifiziert grundlegende technologische und nicht-technologische Herausforderungen, die mit Blick auf den klinischen Einsatz Theranostischer Implantate bewältigt werden müssen. Hier sind noch erhebliche Anstrengungen in Forschung und Entwicklung sowie beim Transfer der Technologie in die klinische Versorgung erforderlich. Daher sollte die Entwicklung Theranostischer Implantate durch eine zielgerichtete, öffentliche Innovationsprogrammatik unterstützt werden.

1. Einführung

Andreas Bunge, Marina Lehmann, Roland Schmieder, Gerald Urban und Hans-Jürgen Wildau

Chronische und altersbedingte Erkrankungen stellen weltweit sehr häufige und verbreitete Krankheitsformen dar. Diese gehen in der Regel im fortgeschrittenen Stadium mit einem extrem starken Betreuungsbedarf der Patienten über eine lange Zeit und einer damit verbundenen niedrigen Lebensqualität einher. Depressionen sind daher oft zusätzliche Begleiterscheinungen, welche die Prognose weiter verschlechtern. Chronische Erkrankungen sind meistens auch mit neurologischen Ausfallerscheinungen verknüpft. In Zukunft werden die Prävalenzen aufgrund der demographischen Entwicklung¹ und des wachsenden Wohlstands verbunden mit den Folgen Fehlernährung und Mangelbewegung weiter zunehmen und damit noch stärker als bisher das Gesundheitssystem und die Gesellschaft belasten. Dabei stehen insbesondere Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Niereninsuffizienz, Schwerhörigkeit, neurodegenerative Erkrankungen, Arthrose sowie Diabetes mellitus als häufige, behandlungsintensive und somit teure chronische Erkrankungen im Mittelpunkt (siehe Abbildung 1).

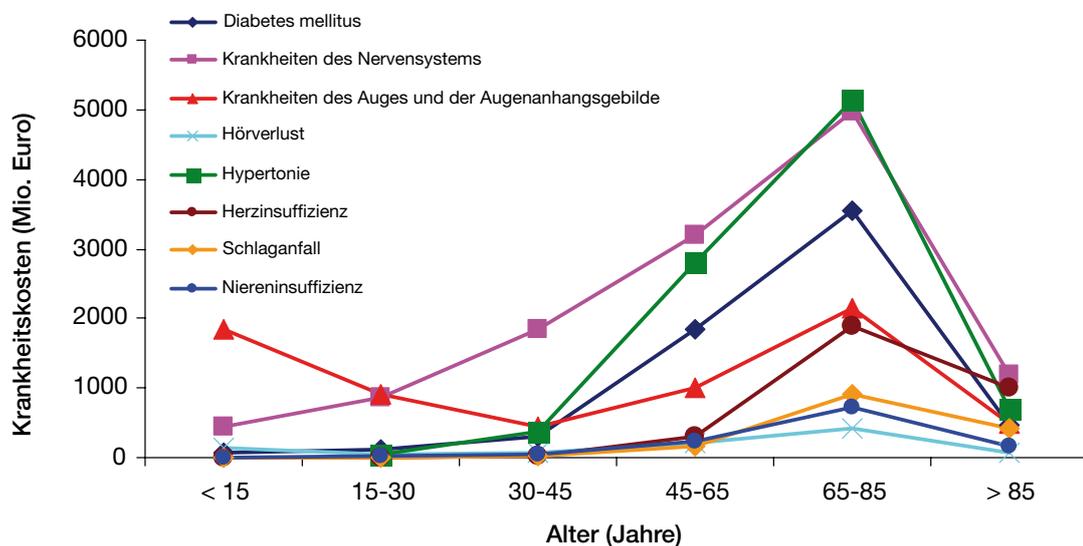


Abbildung 1: Krankheitskosten in Deutschland für ausgewählte Krankheiten in verschiedenen Altersgruppen (Jahr: 2008, aus Krankheitskostenrechnung, Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn).

Charakteristisch für chronische Krankheiten sind neben einem meist linearen Anstieg der Prävalenzen mit dem Lebensalter auch die oftmals vorhandenen Komorbiditäten. So tragen beispielsweise Diabetespatienten ein hohes Risiko für Niereninsuffizienz (10–20 %) und kardiovaskuläre Erkrankungen (50 %).² Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen wiederum einen Risikofaktor für die Alzheimer-Krankheit dar.³ Das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen ist bei Patienten mit Erkrankungen des kardiovaskulären Systems mit über 30 % häufig. Über 40 % der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz entwickeln ebenfalls eine chronische Nierenfunktionsstörung („kardiorenales Syndrom“).^{4,5} Erfreulicherweise können bis zu 80 % der Risikofaktoren für die Ausbildung von Komplikationen, wie z. B. Abweichungen des Blutdrucks und des Glukosespiegels, durch eine konsequente Therapiekontrolle vermieden werden.⁶

Oft bemerken die Patienten eine Verschlechterung des Gesundheitszustands selbst erst sehr spät. Über ein Monitoring physiologischer Parameter kann frühzeitig mit einer geeigneten

Therapie begonnen werden, so dass weitere Komplikationen vermieden werden können (vgl. Abbildung 2).⁷

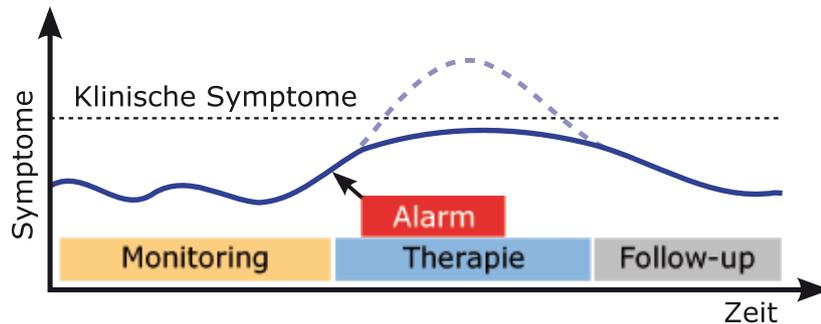


Abbildung 2: Durch eine Verlaufskontrolle mittels Monitoring physiologischer Parameter kann rechtzeitig eine Therapie begonnen werden und so das Auftreten klinischer Symptome verhindert werden: Verlauf der Symptome mit (-) Monitoring physiologischer Parameter. Nach dem bisherigen Ansatz werden in einem größeren zeitlichen Abstand bei einem Arztbesuch Blutproben entnommen und weitere physiologische Parameter gesammelt, eine akute Verschlechterung kann nur schwer abgeleitet werden (----). Oft wird in diesem Fall erst nach dem Auftreten klinischer Symptome mit einer Therapie begonnen.

Zusätzlich zur Früherkennung einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes und der damit verbundenen Vermeidung von Komplikationen und Hospitalisierungen ist die Verbesserung der Therapietreue (engl. Compliance) von erheblicher Bedeutung. Die Notwendigkeit hierzu kann anhand der Hypertoniebehandlung verdeutlicht werden. Hochrechnungen haben ergeben, dass die Häufigkeit der Hypertonie bei Erwachsenen über 20 Jahre von 37,3 % im Jahre 2000 auf ca. 42 % im Jahre 2025 steigen wird.⁸ Die Mehrzahl der kardiovaskulären Ereignisse ist auf eine Blutdruckerhöhung zurückzuführen. So ist z. B. in 62 % der Schlaganfälle und 49 % der koronaren Herzerkrankungen ein erhöhter Blutdruck als Ursache verantwortlich zu machen.⁹ Jedoch haben internationale Vergleichsstudien ergeben, dass in Deutschland die Kontrolle der adäquat behandelten Hypertoniker bei nur 9 %¹⁰ bzw. nach neueren Ergebnissen bei 25–30 %¹¹ liegt. Selbst die optimistisch klingende Zahl von 30 % effektiv kontrollierter Personen bedeutet, dass mindestens 70 % der behandelten Hypertoniker keine adäquate Blutdrucksenkung, sprich Hochdrucktherapie erhalten, mit den bereits beschriebenen Folgen und damit verbundenen hohen Kosten.

Theranostische Implantate bieten hier die Möglichkeit, Diagnostik und Therapie in einem „intelligenten“ System zu verknüpfen, um so eine patientenspezifische Therapie zu ermöglichen und gleichzeitig die Compliance stark zu erhöhen. Sie stellen damit die konsequente Weiterentwicklung intelligenter Implantate dar, welche bereits eine hohe Funktionsdichte auf kleinstem Raum in Verbindung mit Langzeitstabilität und Biostabilität realisieren. Die benötigten krankheitsspezifischen Parameter werden vom Theranostischen Implantat selbstständig gemessen und können zeitnah oder sofort für eine optimal angepasste Therapie genutzt werden.

Erste Ansätze zu diagnostischen und intelligenten Implantaten wurden bereits 2007 in dem VDE-Positionspapier „Mikro-/Nano-Implantate“ diskutiert. Dieses darauf aufbauende neue Positionspapier soll die aktuellen Entwicklungen auf dem Gebiet der implantierbaren Systeme mit größerer Breite zusammenfassen und die damit verbundenen technologischen und nicht-technologischen Herausforderungen aufzeigen.

2. Der Stellenwert innovativer Medizintechnik in Deutschland

Andreas Bunge und Hans-Jürgen Wildau

Die unter Kapitel 1 aufgezeigten Prävalenzen chronischer Erkrankungen stellen das deutsche Gesundheitssystem bereits heute vor große Herausforderungen. In Deutschland liegt der Anteil von chronisch Kranken an der Bevölkerung bei ca. 40 %, bei den über 65-jährigen sogar bei 89 %.¹² Die Hälfte aller stationär und ambulant behandelten Patienten ist chronisch krank.¹³ So hat Deutschland z. B. mit ca. 7,5 Mio. Diabetes-Kranken die höchste Diabetesquote in Europa.¹⁴

Neben Diabetes gehören Bluthochdruck, Arthrose, Schwerhörigkeit und Demenz zu den häufigsten chronischen Krankheiten in Deutschland. Bis 2050 wird sich der Anteil der über 65-jährigen an der Gesamtbevölkerung in Deutschland um 6,3 Mio. Menschen erhöhen.¹⁵ Vor diesem Hintergrund wird der Anteil der chronischen Krankheiten stärker zunehmen. So werden sich z. B. der Anteil an Schlaganfallpatienten fast verdoppeln und die Zahl der Diabetesfälle um 45 % steigen (vgl. Abbildung 3).

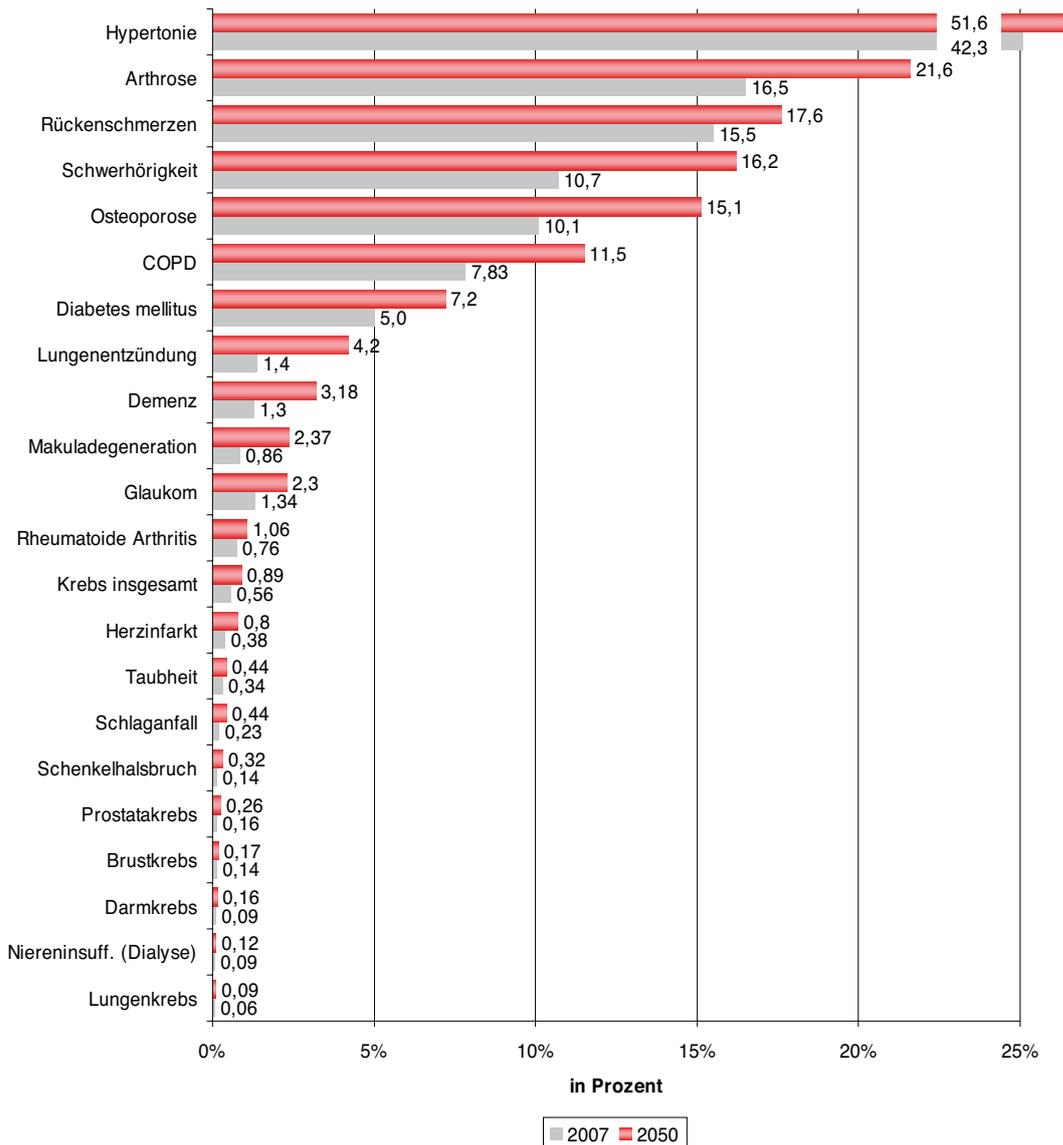


Abbildung 3: Anteil der Erkrankten an der Gesamtbevölkerung Deutschlands für 22 Krankheiten 2007 und 2050 aus¹⁵.

Bei vielen dieser chronischen Erkrankungen ermöglicht bereits heute eine kontinuierliche Therapie eine Verbesserung der Prognose für den Patienten, mit weniger Komplikationen und Folgeerkrankungen bis hin zu einer höheren Lebenserwartung. Der medizintechnische Fortschritt wird und muss dazu führen, dass die aktuellen Therapien weiter verbessert werden und dass darüber hinaus die größer werdenden Patientengruppen mit innovativen Produkten betreut werden können. Die Aufgabe der Politik besteht nunmehr darin, über eine geeignete Gesundheitspolitik den Patienten Zugang zu den neuen Technologien zu verschaffen. Denn neben der Verbesserung der Prognose von Patienten mit chronischen Erkrankungen können medizintechnische Innovationen den Patienten in der täglichen Routine und Aktivität unterstützen, dessen Lebensqualität deutlich verbessern und ein lebenswürdiges Altern ermöglichen.

Medizintechnische Innovationen nehmen auch im wirtschaftspolitischen Kontext eine wichtige Rolle ein. Auf dem Gebiet der Medizintechnik zählt Deutschland bisher zu den innovativsten

Ländern, bei der Anmeldung von Patenten nimmt Deutschland hinter den USA den zweiten Platz ein.¹⁶ Auch innerhalb Deutschlands hat die Medizintechnik einen besonderen Stellenwert, so werden in diesem Bereich mehr Patente angemeldet, als in allen anderen Branchen (Stand 2009).¹⁷ Die Innovationsstärke ist ein wichtiger Grundstein für die gute wirtschaftliche Entwicklung in diesem Bereich. Mit einem Branchenumsatz von rund 20 Milliarden Euro konnte die deutsche Medizintechnik-Industrie im vergangenen Jahr ein Plus von 9,4 % verbuchen, die Finanzkrise konnte die stetige positive Entwicklung nur kurzzeitig bremsen.¹⁸ Auch für das laufende Jahr wird mit einem deutlichen Wachstum in einer Größenordnung von rund 8 % gerechnet. Primär hat der Anstieg des Auslandsumsatzes um 12 % auf 12,8 Mrd. Euro zu dem starken Zuwachs in 2010 beigetragen, darüber hinaus konnte der Inlandsumsatz der deutschen Hersteller mit einem Plus von 7,2 Milliarden Euro um 5 % zulegen.¹⁹

Die deutsche Medizintechnikindustrie ist sehr exportorientiert, es werden Exportquoten mit bis zu 64 % weit über dem Industriedurchschnitt berichtet.²⁰ Unter der Berücksichtigung des positiven Effekts des steigenden Exports auf die Entwicklung des Bruttoinlandsprodukts und der Beschäftigung ist davon auszugehen, dass der Export innovativer und konkurrenzfähiger Produkte „Made in Germany“ aus dem Bereich der Medizintechnik und anderen verwandten Branchen auch in Zukunft einen wichtigen Konjunkturmotor darstellt. Diese beeindruckenden Fakten zeigen den hohen Stellenwert der Medizintechnik in Deutschland und der Welt auf.

Medizinprodukte sind auch ein wichtiger Arbeitsmarktfaktor. Die Medizintechnikbranche beschäftigt insgesamt in Deutschland über 170.000 Menschen in über 11.000 Unternehmen, dazu gehören zu einem überwiegenden Teil kleine und mittelständische Unternehmen. Weitere 29.000 Mitarbeiter sind im Einzelhandel für medizinische und orthopädische Güter tätig.²¹ Allgemein geht jeder neunte Beschäftigte in Deutschland einer Tätigkeit im Gesundheitswesen nach, das sind 4,2 Millionen Menschen. In der Automobilindustrie arbeitet dagegen nur etwa jeder fünfzigste Arbeitnehmer.¹⁸ Der Bedarf im Gesundheitswesen wird sich wegen der wachsenden Zahl älterer behandlungs- oder betreuungsbedürftiger Menschen zukünftig weiter erhöhen. Das Statistische Bundesamt rechnet für 2025 mit etwa 152.000 fehlenden Pflegekräften. PricewaterhouseCoopers schätzt die Lage ebenfalls kritisch ein: bis 2030 werden 165.000 Ärzte, 400.000 Pflegekräfte und 950.000 Fachkräfte in Gesundheit und Pflege insgesamt fehlen.¹⁹

Technische Innovationen bieten im Bereich der Medizintechnik eine wichtige Möglichkeit, die Kosten im Gesundheitswesen trotz der Herausforderungen aufgrund des demographischen Wandels zu stabilisieren. Dies ist dringend nötig, denn bereits jetzt entfallen auf die gesundheitliche Versorgung der über 65-jährigen Menschen, die zurzeit nur 17,2 % der Bevölkerung ausmachen, 43 % der Gesamtausgaben. Tendenziell nehmen also die Pro-Kopf-Ausgaben für die Krankheitsbehandlung mit steigendem Alter überproportional zu. Im Mittel belaufen sich die Krankheitskosten auf 2710 Euro pro Kopf und Jahr, wobei dieser Wert bei 65- bis 85-Jährigen in etwa doppelt so hoch ausfällt.²² Dabei entfallen etwa 80 % der Ausgaben für das Gesundheitswesen in Deutschland auf chronische oder Langzeiterkrankungen, was in etwa einem Wert von 200 Mrd. Euro entspricht.¹³ Eine Aufschlüsselung nach Krankheiten zeigt, dass die meisten Kosten mit 35,4 Mrd. Euro (15,8 % der Gesamtausgaben) durch Herz-Kreislauf-Leiden verursacht werden.²³ Auf Personen im erwerbsfähigen Alter (68 % an der Bevölkerung) fallen „nur“ rund die Hälfte (51,5 %) aller Krankheitskosten an. Jedoch sind hier die indirekten Kosten nicht zu unterschätzen, die durch eine verlorene Erwerbstätigkeit chronisch Kranker verursacht werden. Es wird geschätzt, dass die Produktivitätsverluste durch Arbeitnehmer, die an chronischen Krankheiten leiden, die Behandlungskosten sogar um 400 %

übersteigen.²⁴ Chronische Krankheiten stellen auch schon lange den Hauptgrund für Frühverrentungen in der gesetzlichen Rentenversicherung dar. Zusammen mit der Tendenz, dass chronische Krankheiten immer früher auftreten, ist dies eine brisante Entwicklung. Zum Beispiel spricht man schon heute bei Diabetes mellitus II nicht mehr von Altersdiabetes.

Die aufgeführten Fakten und Szenarien führen vor Augen, dass es zunehmend schwieriger wird, den bisherigen Leistungsumfang in Gesundheit und Pflege zu finanzieren bzw. in Zukunft die heutigen Leistungen durch Fachkräfte zu erbringen. Technologische Innovationen im Bereich der Medizintechnik sind hier ein wichtiges Mittel, um Fachkräfte und dabei vorzugsweise Ärzte und Pflegekräfte zu entlasten und gleichzeitig die selbstständige Lebensführung der Menschen mit chronischen Erkrankungen durch eine optimal angepasste Therapiebegleitung zu erleichtern. Gleichzeitig können so in Zukunft wesentliche Kosteneinsparungspotentiale erschlossen werden.

3. Das Potential implantierbarer theranostischer Systeme

Andreas Bunge, Gerald Urban und Hans-Jürgen Wildau

Technische Assistenzsysteme im Rahmen des „Ambient Assisted Living“ (AAL) sowie der Telemedizin gelten als wichtige Ansätze, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und die Kosten im Gesundheitssystem zu stabilisieren. Ziel des AAL ist es, vor allem den älteren und bewegungseingeschränkten Patienten so lange wie möglich ein langes selbstbestimmtes Leben mit hoher Lebensqualität in den eigenen vier Wänden zu ermöglichen und hierdurch kostenintensive Hospitalisierungen und Betreuungen in Heimen zu reduzieren. Die in das Gebäude integrierten Systeme und mobilen Sensoren sollen wichtige Vitalparameter ermitteln, krankheitsbedingte Unregelmäßigkeiten feststellen sowie in kritischen Situationen (z. B. Sturz des Patienten) über ein Notrufsystem automatisch Alarm geben. Eine Erinnerungsfunktion für die Einnahme eines Medikaments sowie die Motivation des Patienten zur Umsetzung eines vom Arzt empfohlenen Trainingsprogramms können dabei helfen, die Compliance des Patienten zu verbessern.

Neben diesen zahlreichen und überzeugenden Vorteilen, gibt es auch eine Reihe von Nachteilen, die eine Ergänzung dieses Ansatzes erforderlich machen: So erfordert das AAL die Mitarbeit von geschulten Patienten, ansonsten besteht die Gefahr, dass Messwerte aufgrund einer falschen Handhabung der Sensoren verfälscht werden. Zusätzlich muss der Patient kooperieren, d. h. den Empfehlungen des Arztes folgen. Zudem muss der Patient oft seine Lebensgewohnheiten umstellen, was sich im hohen Lebensalter und bei Vorliegen neurologischer Probleme meist schwierig gestaltet (Diagnostik-Resistenz). Im Rahmen von verschiedenen Initiativen versucht man mit so genannten „wearable“ Sensoren dieses Problem zu verringern. Allerdings nimmt die Akzeptanz dieser Systeme mit dem krankheitsbedingten Behinderungsgrad rapide ab. Die Herausforderung besteht nunmehr darin, behinderten und älteren Patienten eine selbständige autonome Lebensweise in gewohnter Umgebung zu ermöglichen aber dennoch eine vom Patienten akzeptierte und sichere Betreuung in jeder Lebenssituation zu realisieren.

Im Gegensatz zu Überwachungssystemen des AAL greift die implantierbare Diagnostik in Kombination mit Telemonitoring nahezu gar nicht in die Lebensgewohnheiten eines Patienten ein. Sie ist geeignet, Daten automatisch und mit hoher Messdichte und Genauigkeit aufzunehmen und über Telemonitoring dem Arzt mit automatischer Befundung- und Alarmfunktion zur Verfügung zu stellen. Ohne großen technischen Betreuungsaufwand gelingt es z. B. bei Schrittmacherpatienten, mehr als 80 % der möglichen Datensätze im Telemonitoringzentrum zur Verfügung zu stellen. Dabei werden gleichzeitig hohe Einsparungspotenziale durch telemonitoringbasiertes Management z. B. bei der Betreuung von Herzinsuffizienzpatienten mit bis zu 3.000 € pro Jahr beziffert.²⁵ Darüber hinaus haben Diagnostikimplantate zum Teil Zugriff auf ganz andere physiologische Parameter als die externen Sensorsysteme.

Die Schlüsseltechnologie Telemonitoring hat darüber hinaus das Potential, die Therapietreue der Patienten zu verbessern und damit die Kosten im Gesundheitssystem zu stabilisieren. Diese Verbesserung ist dringend erforderlich, denn Schätzungen haben ergeben, dass aus Non-Compliance in Deutschland ca. 15 bis 20 Milliarden Euro Kosten, also ungefähr 10 % der jährlichen Ausgaben im Gesundheitswesen resultieren.²⁶ Hierzu zählen insbesondere direkte Kosten aufgrund zusätzlicher Krankenhausaufenthalte, Arztbesuche und Notfalleinweisungen wie auch indirekte Kosten durch Verlust an Produktivität, Arbeitseinkommen sowie vorzeitige

Todesfälle. Die Non-Compliance-Raten sind gerade bei den Volkskrankheiten wie Bluthochdruck und Diabetes mit 50–70 % bzw. 40–50 % sehr hoch.²⁷

Abhängig von der Art des Nachweissystems können die Einsatzgebiete der Implantate auf spezielle Closed-Loop-Anwendungen erweitert werden, wobei eine gekoppelte Therapiesteuerung indirekt, z. B. über Telemonitoring mit Medikationsempfehlungen im Rahmen des geführten Patienten-Selbstmanagements (wie z. B. zur Therapiekontrolle bei Dialysepatienten), als auch direkt über ein implantierbares Elektrostimulations- oder Medikamentenabgabesystem erfolgen. Im Rahmen der „personalisierten Medizin“ sind therapiebegleitende Untersuchungen bei präziserer Medikation unerlässlich. Die Verzahnung von diagnostischen Elementen und therapeutischen Systemen hin zu vollautomatischen Theranostischen Implantaten im Sinne einer Erweiterung Intelligenter Implantate ermöglicht dabei eine patientenspezifische Therapie durch eine therapiebegleitende Diagnose. Bereits bekannte Beispiele stellen implantierbare Herzschrittmacher und Defibrillatoren dar, welche auf Grundlage der automatisch gemessenen und ausgewerteten Daten über elektrische Stimulationen kritische Situationen verhindern bzw. terminieren können.

Neben den bereits im VDE Positionspapier „Mikro-/Nano-Implantate“ aus dem Jahr 2007 beschriebenen physikalischen Sensoren, wie z. B. neurologischen Implantaten, die weiterhin in der Forschung verbessert werden müssen (Kapitel 4.1), rücken aktuell immer mehr implantierbare Sensoren zur Messung physiologisch-biochemischer Parameter in den Fokus (Kapitel 4.2). Dies berücksichtigt den Trend in Richtung Molekularisierung der Medizin bei der neben Oligonukleotid- und Proteinmarkern auch noch Marker des Metaboloms detektiert werden sollen. Um die Dynamik innerhalb des biologischen Systems Mensch adäquat abzubilden, ist darüber hinaus auch eine kontinuierliche Messung, ein so genanntes Monitoring, erforderlich. Mit biochemischen Markern, deren Konzentrationen im Gewebe, Blut oder anderen Körperflüssigkeiten kontinuierlich gemessen und die ermittelten Werte zum Arzt übertragen werden, könnten Patienten mit den chronischen Volkskrankheiten Diabetes, Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz um Größenordnungen besser versorgt werden. Hierbei erlangen die Problemaspekte Langzeitstabilität, Energieversorgung, Biokompatibilität, Biofouling und Einwachverhalten, die bisher nur ansatzweise gelöst sind, noch zunehmend an Bedeutung (Kapitel 5).

4. Anwendungsbeispiele Theranostischer Implantate

4.1. Telemetrische Drucküberwachung

Wilfried Mokwa und Andreas Bunge

Stand der Medizin

Telemetrische Messsysteme sind in der Medizintechnik u. a. für die Puls- und Blutdruckmessung sowie für urodynamische und intraokulare Fragestellungen entwickelt und untersucht worden. Die chronische Herzinsuffizienz stellt aktuell dabei das bedeutendste Feld der implantierbaren Drucksensorik dar, die Chancen dieser Methode werden im Folgenden dargelegt.

Abbildung 4 beschreibt die pathophysiologischen Veränderungen bei der Ausbildung einer Dekompensation aufgrund einer Herzinsuffizienz. Wie schon in Kapitel 1 und 3 beschrieben, ermöglichen Theranostische Implantate eine Überwachung des Gesundheitszustands, so dass sich anbahnende Verschlechterungen mit anschließender Hospitalisierung rechtzeitig vor der Ausbildung von Symptomen erkannt und über eine angepasste Therapie vermieden werden sollen. Eine Überwachung des Gesundheitszustands mittels externer Sensoren, z. B. über Ermittlung des Körpergewichts liefert nur sehr spät Informationen (vgl. Abbildung 4). Insbesondere die Detektion des Anstiegs des Füllungsdrucks im linksventrikulären Herzkreislaufsystem über implantierbare Drucksensoren bietet die Möglichkeit, bereits frühzeitig gegen eine sich anbahnende Verschlechterung zu therapieren.

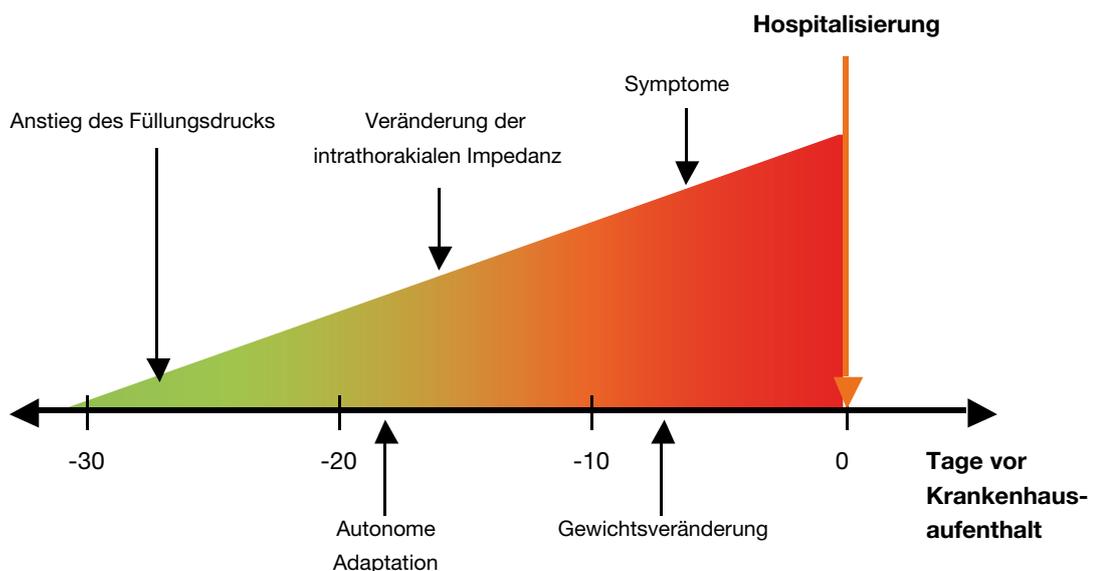


Abbildung 4: Pathophysiologische Veränderungen bei einer sich anbahnenden Dekompensation nach²⁸.

Stand der Technik und Ausblick

Gegenwärtig beschäftigen sich vier international erwähnenswerte Arbeitsgruppen mit dem Thema der telemetrischen Drucküberwachung bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Es handelt sich dabei um die Firmen Medtronic, Inc. aus Minnesota/USA, CardioMEMS, Inc. aus Atlanta/USA, St. Jude Medical, Inc. aus Minnesota/USA sowie die BIOTRONIK SE & Co. KG aus Berlin/Deutschland.

Medtronic zeigte in Zusammenarbeit mit dem Karolinska Institut in Stockholm die Effektivität und Zuverlässigkeit der Messung hämodynamischer Parameter im rechten Ventrikel sowie die Anwendung dieser Parameter zur Einstellung von Patienten mit hochgradiger Herzinsuffizienz.²⁹ Von Medtronic wurde ein Langzeit-Monitoring-System entwickelt, das einem konventionellen Herzschrittmacher ähnelt. Dieses weist zwei Sensoren auf, die in den rechten Ventrikel implantiert werden und über Kabel, ähnlich einer Schrittmacherelektrode, mit der subkutan platzierten Telemetrieinheit verbunden sind. Ein Sensor dient der Druckmessung, ein anderer zur Messung der venösen Sauerstoffsättigung zur Bestimmung der Pumpleistung des Herzens (Cardiac Output).^{30,31} Das System Medtronic Chronicle ist etwa so groß wie ein Herzschrittmacher, wird im oberen Brustbereich implantiert und ist mit einem Sensor in der rechten Herzkammer verbunden. Die ermittelten Daten werden von zu Hause über eine normale Telefonleitung mittels eines sog. „Fernmonitors“ übertragen. Aufgrund ambitionierter Studienhypothesen scheiterte die Zulassung des Chronicles als Medizinprodukt zur Vermeidung von Hospitalisierungen von Herzinsuffizienzpatienten, obwohl das System selbst vielversprechende Daten lieferte.

CardioMEMS verwendet Drucksensoren der Arbeitsgruppe von Mark Allen (Georgia Institute of Technology).³² Es handelt sich dabei um einen energiepassiven Aufbau ohne integrierte Ausleseelektronik. Zur Messung des Druckes wird die Änderung der Resonanzfrequenz eines LC-Schwingkreises erfasst. Es handelt sich also um eine rein analoge Übertragungstechnik. Die Wahl des Implantationsorts fiel dabei auf die Pulmonalarterie (PA), denn über eine Messung des PA-Drucks besteht eine gute Balance zwischen klinischer Aussagekraft und dem Implantationsrisiko. Das System wurde bereits erfolgreich in der CHAMPION-HF-Studie mit 550 Patienten getestet. Es konnte gezeigt werden, dass die auf Basis der Drucksensorwerte angepasste Medikamentierung die Hospitalisierungsrate bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz merklich um 30 % senken lässt.

St. Jude Medical beschäftigt sich insbesondere seit der Übernahme der Firma Savacor Inc. ebenfalls mit implantierbarer Drucksensorik für Patienten mit Herzinsuffizienz. Der Sensor besteht aus einem Sensorkabel und einem subkutanen Implantat. Am Ende des Sensorkabels befindet sich der Drucksensor, der über das atriale Septum in das linke Atrium eingebracht und mittels Nitinol-Ankern fixiert wird. Die Stromversorgung und Steuerung des Systems wird drahtlos über das externe Patientengerät „Patient Advisory Module“ bereitgestellt.

Die Firma Remon Medical hat sich bis vor kurzer Zeit ebenfalls mit der Entwicklung eines Drucksensors für Patienten mit Herzinsuffizienz beschäftigt. Nach der Übernahme durch Boston Scientific wurde die Produktentwicklung aufgrund allgemeiner wirtschaftlicher Schwierigkeiten der Firma ausgesetzt. Die Technologie basierte auf „Surface Acoustic Waves“ (SAW). Der Drucksensor war in einen Stent integriert, der ebenfalls in der Pulmonalarterie platziert wurde und den PA-Druck drahtlos an einen „Hand-Held Home Monitor“ übertragen sollte. Erste Ergebnisse einer Studie deuteten auf eine Verbesserung der Therapie bei Herzinsuffizienzpatienten hin.³³

Im Gegensatz zu den energiepassiven Systemen von CardioMEMS und Remon Medical für die Pulmonalarterie entwickelt in Deutschland ein Konsortium um BIOTRONIK im Verbundprojekt „COMPASS“ ein vollautomatisches Druckmesssystem für die Pulmonalarterie. Der Sensor wird in einen Pulmonalarterienhauptast hinter der Bifurkation in die rechte und linke Pulmonalarterie implantiert, um dort die Druckverhältnisse und den Cardiac Output zu messen. Über einen kleinen angeschlossenen, ebenfalls implantierten Sender werden die Daten

automatisch und drahtlos an einen mobilen Transmitter gesendet und über ein Service Center an den behandelnden Arzt weiterleitet.³⁴ Das System wird aktuell im Tier erprobt.

Neben der Entwicklung von Implantaten für Patienten mit Herzinsuffizienz gibt es weitere Ansätze, über die Ermittlung von Drucksensordaten physiologische Parameter abzuleiten. Die Firma Mesotec hat mit Partnern im Rahmen des Verbundprojekts „IODS“ ein System zur Überwachung des Augeninnendrucks in Form einer Kunstlinse entwickelt.³⁵ Bei diesem System beträgt die Übertragungsfrequenz 13,56 MHz, die Messfrequenz bis zu 16 Hz und die Reichweite 5 cm. Im Laufe dieser Entwicklung hat sich die Firma Cranium gegründet, die dieses System nach Modifizierung auch zur Überwachung des Hirndrucks einsetzen will.

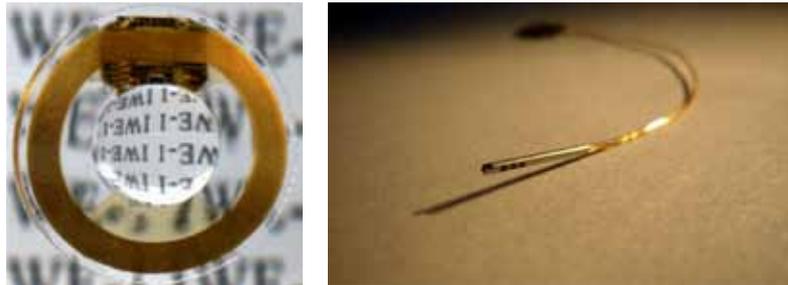


Abbildung 5: IODS-System zur Messung des Augeninnendrucks (links); HyperIMS-Implantat (rechts).

Im Rahmen des Verbundvorhabens „HyperIMS“ wurde ein System entwickelt, das eine quasi-kontinuierliche Blutdruck-, Pulsraten- und Körpertemperaturüberwachung von Hypertonie-Patienten über einen Zeitraum von einem halben Jahr ermöglicht. Das Implantat besteht aus zwei Teilen. Ein Tipkatheter mit Druck- und Temperatursensor wird in die *arteria femoralis* eingeführt und tastet den Blutdruck mit einer Rate von 30 Messungen pro Sekunde ab. Über ein flexibles Kabel ist der Sensor mit einer unter der Haut liegenden Sendestation verbunden. Derzeit befindet sich das System in der Erprobung im Tier.³⁶

Die viel versprechenden Ansätze und Ergebnisse insbesondere im Bereich der Herzinsuffizienz haben gezeigt, dass über eine Überwachung des Gesundheitszustands und einer auf Basis der Messwerte angepassten Therapie eine Reduktion der Hospitalisierungsrate und somit Einsparpotentiale aufgezeigt werden konnten.

Die Entwicklung in Deutschland ist auf einen guten Weg, hierbei bietet insbesondere die Kombination von Implantaten für die Überwachung des Gesundheitszustands von Herzinsuffizienzpatienten und der etablierten HomeMonitoring-Technologie das Potential, die Betreuung in diesem Bereich zu revolutionieren und Kosten im Gesundheitssystem über Fernnachsorgen und die Reduktion von Krankenhausaufenthalten zu reduzieren.

Über weitere finanzielle Förderungen zukünftiger Projekte müssen grundsätzliche Fragestellungen wie Langzeitstabilität, Einwachsverhalten und Explantierbarkeit stärker adressiert werden, um eine Lebensdauer der Implantate zu erreichen, wie sie bei anderen Implantaten (z. B. Herzschrittmachern und Defibrillatoren) üblich ist (vgl. Kapitel 5).

4.2. Sensorik biochemischer Marker

Andreas Bunge, Marina Lehmann, Roland Schmieder, Gerald Urban und Hans-Jürgen Wildau

Basierend auf der molekularen Erkennung von physiologisch relevanten Markern in Körperflüssigkeiten, den so genannten Biomarkern, sollen chronische Erkrankungen besser überwacht und therapiert werden. Die Kernkomponente eines solchen Sensors stellt eine Erkennungskomponente dar, die den Marker nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip erkennt. Dieser Erkennungsvorgang wird durch einen Transducer in ein messbares Signal übersetzt. Nach einer Verarbeitung des Signals können die Messdaten, insbesondere die Blutspiegel der Biomarker, über eine Telemetrieeinheit und nachgeschaltetem Telemonitoringsystem an den Arzt mit automatischer Befundung- und Alarmfunktion zur Verfügung gestellt werden. Zusätzlich ist im Rahmen der Patientenselbstversorgung die Anzeige des Messwertes auf einem externen Empfangsgerät inklusive einer Therapie- und/oder Diätempfehlung möglich. Zur Realisierung eines solchen Theranostischen Implantats kann der Sensor um ein vollautomatisches Wirkstoffabgabesystem erweitert werden, dass in Abhängigkeit vom ermittelten Messwert eine dosierte Menge eines Wirkstoffs in den Körper des Patienten abgibt („Closed-Loop-System“).

Als weitere wichtige Komponente wird eine semipermeable Membran eingesetzt, welche störende, mit dem Biomarker interferierende oder die Erkennungskomponente degradierende Stoffe vom Sensorinneren fernhalten können. Die Oberflächenbeschichtung dieser Membran reduziert das Biofouling der Membran, also das Verschließen der Membranporen mit Partikeln aus der Körperflüssigkeit, wie z. B. durch Proteine, Fette und Zellen.

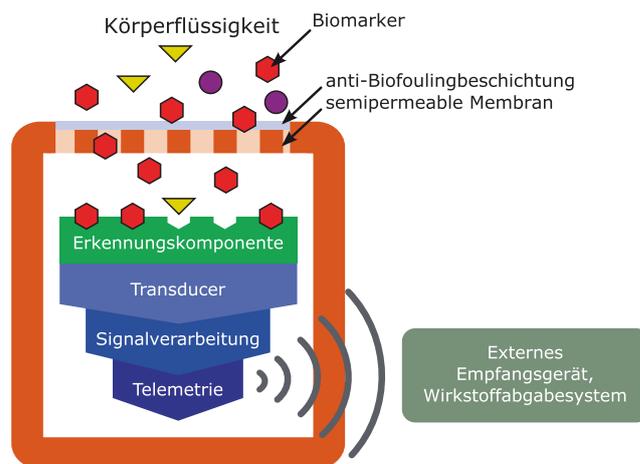


Abbildung 6: Grundaufbau eines Sensors zur Bestimmung des Blutspiegels physiologisch relevanter Marker in Körperflüssigkeiten.

Stand der Medizin/Stand der Technik

Überwachung des Elektrolytspiegels

Blutwerte wie Elektrolyte sind in der Medizin bewährte Parameter zur Überwachung des Gesundheitszustandes des Patienten. Pathologische Veränderungen der Kaliumkonzentrationen treten beim Menschen insbesondere bei Patienten mit den Volkskrankheiten Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz verstärkt auf und stellen die häufigsten Elektrolytstörungen dar. Andere Elektrolyte wie Natrium, Magnesium und Calcium sind ebenfalls für die physiologischen Funktionen des Menschen essentiell.

Bei pathologischen Abweichungen des Elektrolytspiegels kann es zu akut lebensbedrohlichen Störungen, insbesondere kardiologischen Komplikationen kommen. Bereits moderate Abweichungen der Kaliumkonzentration können im Körper zu Beeinträchtigungen der Erregungsleitung innerhalb des Myokards und zu Herzrhythmusstörungen, Kammerflimmern bis hin zum plötzlichen Herztod führen. Gründe für unphysiologische Veränderungen der Kaliumkonzentrationen sind normalerweise Störungen bei der Flüssigkeitsaufnahme oder -ausscheidung sowie Nebenwirkungen anderer Therapien.

Die Konzentrationen der Elektrolyte, besonders von Kalium, werden routinemäßig bei einer Blutuntersuchung sowie auf der Intensivstation vom Arzt bestimmt. Dem Patienten muss dabei allerdings eine Blutprobe entnommen werden, welche dann in einem stationären Gerät analysiert wird. Die Konzentration der Elektrolyte wird hierbei mit ionenselektiven Elektroden gemessen, welche aber für ein Langzeitmonitoring nur sehr beschränkt einsetzbar sind.

Insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz sowie bei Patienten, die Medikamente erhalten, welche die Nierenfunktion beeinflussen können, sind lebensbedrohliche Elektrolytstörungen mit nachfolgender Hospitalisierung keine Seltenheit. Aufgrund der geringen Messfrequenz können bei Risikopatienten nur schwer Prognosen der Elektrolytkonzentrationen abgeleitet werden – häufige kostenintensive Hospitalisierungen und mögliche Komplikationen sind die Folge. Daher ist es sinnvoll, dass bei Patienten mit Herz- und Niereninsuffizienz die Blutspiegel von Elektrolyten mittels implantierbarer Sensoren überwacht werden.

Überwachung der Nierenfunktion

Zur Überwachung der Nierenleistung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, werden regelmäßig Standard-Blutwerte (Nierenmarker) überprüft, deren Konzentrationen mit der Nierenfunktion korrelieren. Die Niereninsuffizienz stellt eine häufige, behandlungsintensive und somit teure chronische Erkrankung dar. Prävalenz und Inzidenz sind in den letzten Jahrzehnten weltweit stark gestiegen. Nierenerkrankungen bilden zudem eine der wichtigsten Komorbiditäten der Volkskrankheiten Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus. Bei pathologischen Abweichungen der Nierenmarker-Konzentrationen kann es zu akut lebensbedrohlichen Störungen, wie z. B. Krampfanfällen, hypertensiven Notfällen und Perikarderguss kommen.

Über die Analyse einer Blutprobe in einem stationären Gerät werden Nierenmarker derzeit routinemäßig aber nur intermittierend in gewissen Zeitabständen vom Arzt bestimmt. Dabei kommen Standard-Immunoassays zum Einsatz, die aber nur für Einmalmessungen konzipiert und nicht für ein Langzeitmonitoring einsetzbar sind.

Im Rahmen der Patientenüberwachung und Therapiekontrolle ist es sinnvoll, die Nierenfunktion enghemmaschiger zu überwachen, um auf kritische Veränderungen zeitnah reagieren zu können. Durch eine geeignete Therapie soll ein Fortschreiten der Nierenerkrankung aufgehalten oder u.U. rückgängig gemacht werden. Insbesondere hierfür ist eine Überwachung der Nierenfunktion über einen implantierbaren Sensor von entscheidender Bedeutung.

Überwachung des Glukosespiegels

Der Glukosespiegel ist bei Patienten mit Diabetes mellitus von besonderer Bedeutung. Diabetes mellitus stellt nach Angaben der Internationalen Diabetes-Föderation aufgrund der stark steigenden Anzahl der von dieser chronischen Stoffwechselerkrankung betroffenen Patienten nicht ohne Grund die „Epidemie des 21. Jahrhunderts“ dar. In Deutschland leiden derzeit über 7 Millionen Einwohner an Diabetes mellitus, inklusive der Dunkelziffer wird die Anzahl auf

10 Millionen geschätzt mit bis zu 300.000 neuen Erkrankungen pro Jahr. Schon heute stellt Diabetes mellitus die teuerste chronische Krankheit dar.³⁷ Das liegt zu einem großen Teil an den Folgeerkrankungen wie Mikro- und Makroangiopathien, die irreversible Gefäßschädigungen, Schlaganfälle, Herzinfarkte oder Erblindungen zur Folge haben können. Untersuchungen haben gezeigt, dass eine engmaschige Überwachung des Glukosespiegels im Körper kombiniert mit einer idealen Einstellung dieses Wertes mit einer angepassten Insulingabe und intensiven Therapie die Ausbildung solcher Folgeerkrankungen in einem ausgeprägten Maße reduzieren können.³⁸

Leider sieht momentan die Realität anders aus. Die Messungen des Blutzuckerspiegels werden von den Patienten meist nur unregelmäßig und relativ grobmaschig mittels Teststreifen, einem schmerzhaften Einstich und Entnahme eines Blutropfens durchgeführt, mit der Folge, dass die häufig schnell auftretenden kritischen Glukosekonzentrationen nicht oder nur in einem unzureichenden Maße detektiert werden und der Patient nicht angemessen darauf reagieren kann. Zur Verbesserung der Glukoseüberwachung und damit der Reduktion von Folgeerkrankungen ist daher der Einsatz implantierbarer Sensoren sinnvoll.

Es gibt erste Ansätze – zumindest mit semi-implantierbaren Sensoren – die Glukosekonzentration engmaschig zu überwachen (Medtronic, Inc., Abbott Diabetes Care, Inc. und DexCom, Inc.), jedoch müssen die Geräte mehrmals täglich über eine schmerzhaft Blutentnahme und Analyse in einem externen Gerät kalibriert werden. Aufgrund noch nicht vollständig überwundener Herausforderungen, wie Biofouling und Enzymdegradation, müssen die Sensoren nach einer Woche ausgetauscht werden. Es gibt ebenfalls erste vielversprechende Forschungsansätze in Deutschland, semi-implantierbare Glukosesensoren zu entwickeln.³⁹ Zur Realisierung langzeitstabiler vollständig implantierbarer Glukosesensoren ist ein weiterer Technologiesprung durch Umsetzung innovativer Ideen notwendig.

Ausblick

Unabhängig von den spezifisch zu messenden biochemischen Parametern müssen für die *in vivo* Überwachung der Blutspiegel der biochemischen Marker grundlegende Fragestellungen wie Membrantechnologien und Langzeitstabilität der Erkennungskomponente sowie des elektronischen Signals im Blutstrom adressiert werden. Ein Fokus der technischen Entwicklungen muss auf der Regulation des so genannten Biofouling und des Einwachsverhaltens der Membran und der Implantatoberfläche in das umgebende Gewebe liegen (vgl. Kapitel 5). Innovative Oberflächenmodifikationen im Mikro- und Nanometerbereich können dabei helfen, diese typischen Probleme biosensorischer Implantate zu lösen und einen langzeitstabilen Sensor zu realisieren. Darüber hinaus sind verschiedene Konzepte zur Übersetzung der biochemischen Parameter in ein elektronisches Messsignal (Transducer) hinsichtlich ihrer Umsetzbarkeit in Implantaten zu evaluieren, der Energiebedarf und die Miniaturisierbarkeit nehmen dabei wichtige Fragestellungen ein. Weitere Herausforderungen stellen Sterilisierbarkeit und prozesstechnische Kenngrößen dar. So können mit einem überwiegenden Teil der etablierten Produktionsverfahren in der Halbleiter- und Mikrosystemtechnik aufgrund der benötigten hohen Temperaturen und verwendeten Chemikalien keine implantierbaren Sensoren für biochemische Marker hergestellt werden.

Zur Realisierung der auf Sensorik biochemischer Marker basierenden Theranostischen Implantate müssen effektive in ein Implantat integrierbare Therapiefunktionen eingebracht werden. Hierdurch kann automatisch bzw. durch einen manuell gesteuerten Trigger zeitnah auf akute Entwicklungen reagiert werden. Kritische Reaktionen, wie z. B. der plötzlicher Herztod und

Folgeerkrankungen können durch eine engmaschige Überwachung der Parameter und eine angepasste Therapie verhindert werden.

4.3. Perioperative chirurgische Diagnostik

Bernhard Clasbrummel

Stand der Medizin

Ein perioperatives chirurgisches Monitoring bezieht sich in der Regel auf eine Vitalitätsbeurteilung von Gewebe im Operationsgebiet. Eine Vitalitätsbeurteilung von Gewebe und ein Funktionsfähigkeits-Monitoring nehmen im Rahmen von Transplantationen eine Schlüsselstellung ein. Ohne Blutfluss und ohne ausreichende Sauerstoffversorgung von Körpergewebszellen, im engeren Sinne der Mitochondrien, gibt es kein Überleben von Organtransplantaten wie Niere, Bauchspeicheldrüse und Leber sowie Gewebetransplantaten in der Plastischen- und Wiederherstellungschirurgie oder von Extremitäten nach Gefäßrekonstruktionen.

Im längeren postoperativen Bereich spielt die Gesamtfunktion von Organen oder Stützgeweben eine herausragende Rolle. Im Bereich der Knochenbruchheilung wird seit mehr als 20 Jahren versucht, ein Monitoring der Bruchheilung zu gestalten. Bisher kann eine Verbiegung von Implantaten wie Osteosyntheseplatten als indirektes Maß für Knochenheilungsvorgänge genutzt werden. Dieses Maß ist jedoch unzureichend, um beispielsweise vor Überlastungen in der Rehabilitation zu warnen, da keine direkten Messungen von Bruchspaltbewegungen vorliegen.

Stand der Technik

Der körpereigene mikrochirurgische Gewebetransfer ist eine der wesentlichen Methoden in der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie geworden. Eine Messung von Blutflüssen wird in der Klinik heute überwiegend durch zeitlich begrenzte, meist einmalige und somit nicht kontinuierliche Ultraschalluntersuchungen durchgeführt. Das Hauptrisiko von Transplantationen stellt eine Kompromittierung des Blutflusses im Bereich der arteriellen oder venösen mikrochirurgischen Anastomose in den ersten drei Tagen dar. Diese führt unbehandelt in der Regel zu einem Transplantatverlust. Die Häufigkeit dieser Komplikation liegt auch in größeren Zentren bei ca. 5–8%. Im Falle von Organtransplantationen ist eine immunologische Abstoßungsreaktion mit Organschwellung und Funktionsverlust ein wesentlicher Risikofaktor, welcher das Patientenwohl entscheidend beeinflusst.

Obwohl der Bedarf nach einem kontinuierlichen Vitalitätsmonitoring von Transplantaten sehr groß ist und verschiedene Verfahren beschrieben wurden, hat sich bis heute neben der klinischen Beurteilung der Lappenoberfläche^{40,41,42} kein apparatives Monitoring-Verfahren durchsetzen können.⁴³ Auch Untersuchungen mit einer polarographischen Sauerstoffmesssonde im Gewebe haben gezeigt, dass mit einem kontinuierlichen Monitoring Perfusionsstörungen früher als mit der klinischen Untersuchung und damit mit einer höheren Erfolgschance erkannt werden können.⁴⁴ In zunehmendem Umfang gelangen mikrochirurgische Verfahren zur Rekonstruktion mit Knochen zum Einsatz, bei denen weder eine klinische Beurteilung noch ein polarographisches Monitoring möglich ist. Insgesamt besteht in der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie und Gefäßchirurgie ein großer Bedarf an einem praxistauglichen Monitoring-Verfahren für den mikrochirurgischen Gewebetransfer.

Blutflüsse in Stents können bisher nicht kontinuierlich gemessen werden. Ansätze wie die Messung von Surface Acoustic Waves (SAW) auf Stents oder Nutzung des Stents als Monitor im Rahmen einer Kernspintomografie (MRT) sind technisch aktuell zu anspruchsvoll (SAW) oder kostspielig (MRT). Durch Ultraschallmessungen können Blutflüsse verlässlich zu bestimmten Zeitpunkten gemessen werden, eine kontinuierliche kostengünstige Blutflussmessung ist jedoch aktuell noch nicht möglich.

Für die Knochenbruchheilung konnten im Tierversuch bei direkten Messungen sowohl Mikrobewegungen (0,1 bis 2,0 mm) im Bruchbereich erfasst als auch die Festigkeit der Bruchzone bestimmt werden. Eine kontinuierliche invasive Messung von Mikrobewegungen ist aufgrund klinischer Gefahren wie Knochenentzündung nicht möglich.

Ausblick

Aktive Implantate sollten in Zukunft den Erfolg von lebenswichtigen operativen Maßnahmen besser und komplikationsärmer beobachten können. Als besondere Herausforderungen für die Zukunft sind intelligente Lösungen für nachfolgende Bereiche sinnvoll, welche in verschiedenen chirurgischen Disziplinen angewendet werden können:

- Kontinuierliche Messung von Blutflüssen an Gefäßen nach gefäßchirurgischen Operationen oder Transplantationen einschließlich Warnmechanismus vor erneutem Gefäßverschluss
- Kontinuierliche Blutflussmessung nach Stentimplantation
- Sauerstoff-Monitoring intrazellulär oder im Gewebe
- Mikroimplantate für Längen-, Druck- oder Beschleunigungsänderungen im Körper
- Implantierbare biochemische Sensorsysteme
- Mobile nutzerfreundliche Monitorsysteme

Von sekundärer Bedeutung ist die verwendete Technologie zur Erreichung der Monitorziele. Infrage kommen unter anderem optische Systeme, elektronikfreie (schallbasierte) Implantate, mikroelektronische Implantate oder auch implantierbare biochemische Analysesysteme zur (indirekten) Bestimmung der Gewebektivität (pH, NADH), von Stoffwechselfparametern (Blutzucker, NH_3) oder Entzündungsmarkern. Elektronikfreie Implantate haben in der Regel Vorteile einer kostengünstigen Produktion, Umweltfreundlichkeit und erleichterten Zulassbarkeit zum Medizinprodukt.

4.4. Postoperative Infektdiagnostik

Jörg Hauser

Stand der Medizin

Aufgrund der demographischen Entwicklung in Europa, insbesondere aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung, nimmt die Anzahl der implantierten Fremdmaterialien in der Medizin stetig zu. Mittlerweile werden in Europa jährlich alleine knapp 500.000 Hüftendoprothesen implantiert, davon rund 175.000 in Deutschland.⁴⁵ Dies entspricht weltweit etwa einem jährlichen Gesamtumsatz von 620.000.000 US\$. Hinzu kommen in Deutschland ca. 150.000 Knieendoprothesen, mehrere tausend Schulterprothesen, Brustimplantate und unzählige Osteosynthesematerialien.

Beim Einsatz dieser Osteosynthese- und Implantatmaterialien stellt die Infektion die häufigste und am meisten gefürchtetste Komplikation dar. Mit einer Inzidenz von ca. 2–3 % bedeutet dies ebenso ein immenses sozio-ökonomisches Problem.⁴⁶ Aufgrund der gesellschaftlichen Entwicklung, der steigenden Anzahl endoprothetischer Eingriffe und insbesondere der immer stärker zunehmenden nosokomialen Infektionen mit multiresistenten Keimen werden zukünftig beträchtliche gesundheitspolitische und volkswirtschaftliche Konsequenzen erwachsen.

Eine besondere Bedeutung kommt hierbei den so genannten „smoldering“-Infektionen zu, die zwar dem Patienten bereits Beschwerden verursachen können, sich klinisch und radiologisch jedoch nur schwer verifizieren lassen. Implantatoberflächen weisen häufig optimale Bedingungen für Bakterienadhäsion und Bildung eines Biofilms um das Implantat herum auf.^{47,48} Dadurch entstehen Infektionen, die zunächst subklinisch verlaufen, jedoch langfristig zu Komplikationen wie Materiallockerung oder -verlust, Weichteildefekt oder Osteomyelitis führen. Diese bedingen oftmals eine prolongierte antibiotische Therapie, eine längere Liegedauer im Krankenhaus sowie mehrfache operative Folgeeingriffe⁴⁹ bis hin zu irreversiblen Beeinträchtigungen des Patienten. Ein frühzeitiges Feststellen dieser „smoldering“-Infektionen würde zu einer signifikanten Reduktion der Komplikationsrate und dadurch zu erheblichen Kosteneinsparungen im Gesundheitswesen führen, zum anderen aber auch einen großen Vorteil für den Patienten selbst bieten.

Stand der Technik

Während die Diagnose der Frühinfektion im ersten postoperativen Monat aufgrund des ausgeprägten klinischen Bildes meist keine Schwierigkeiten bereitet, stellt die Diagnostik der chronischen „Low-Grade“ oder auch „smoldering“-Infektion eine technische Herausforderung dar. Diese periprothetischen Infektionen sind häufig symptomarm und nur schwer von aseptischen Entzündungsreaktionen zu differenzieren. Diagnostisch zeigen bei periprothetischen Infektionen sowohl die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit als auch das C-reaktive Protein eine relativ hohe Sensitivität bei jedoch nur geringer Spezifität und werden deshalb vornehmlich zum Infektausschluss und nicht zur Infektdiagnostik eingesetzt. Der radiologischen Diagnostik kommt lediglich eine untergeordnete Rolle zu. In der Regel ist es nicht möglich durch eine Röntgenuntersuchung oder eine Skelettszintigraphie zwischen einem Protheseninfekt oder einer Prothesenlockerung zu unterscheiden. Zur weiteren Diagnostik muss daher die mikrobiologische Untersuchung eines invasiv gewonnenen Punktats mit entsprechender Keimdifferenzierung durchgeführt werden. Diese Labordiagnostik liefert allerdings häufig falsch negative Befunde, denn in ca. 10 % der Fälle können trotz einer Infektsituation keine Keime in dem Punktat nachgewiesen werden.

Ausblick

Einen innovativen Ansatz stellt im Hinblick auf die postoperative Infektdiagnostik nach endoprothetischen oder osteosynthetischen Eingriffen die Verwendung eines implantierbaren, gekapselten Mikrosensors dar, der diverse Parameter in einem physiologischen Bereich überwachen und Änderungen dieser detektieren kann. Infektbedingte Änderungen des Wundmilieus im Implantatlager, wie z. B. pH-Wert-Änderungen, Temperaturanstieg, Änderungen der Laktatkonzentration und CO₂-Sättigung, wären schon durch die momentan zur Verfügung stehenden Mikrosensoren zu gewährleisten. Um allerdings bakterielle Wundinfektionen frühzeitig zweifelsfrei diagnostizieren zu können ist die Weiterentwicklung dieser Mikrosensoren bzw. eine Erweiterung der Sensor-Messparameter notwendig. Mikrosensoren, die in der Lage sind, Endprodukte des Bakterienstoffwechsels, wie z. B. Ethanol, Ameisensäure oder

Essigsäure zu detektieren, könnten einen wesentlichen Schritt in der Überwachung peri-prothetischer Infekte bedeuten. Im Labor gelingt eine genaue Keimdifferenzierung durch die Untersuchung der Bakterien-Stoffwechselleistung, denn die diversen Erreger unterscheiden sich im Regelfall in dem komplexen Muster ihres Stoffwechsels. Wesentliche Unterschiede ergeben sich z. B. in der Frage, welche Zucker verwertet werden können. So ist z. B. der Erreger der eitrigen Gehirnhautentzündung, *Neisseria meningitidis*, in der Lage in Kultur Maltose zu verstoffwechseln. Der nahe verwandte und äußerlich kaum zu unterscheidende Erreger *Neisseria gonorrhoeae* kann allerdings nur Glukose umsetzen, so dass beide Erreger durch die Zuckerverwertung gut voneinander unterschieden werden können. Denkbar wäre also die Entwicklung von substrattragenden Mikrosensoren. Auf der Oberfläche der Sensoren könnten unterschiedliche bakterienspezifische Zucker aufgebracht werden. Eine sensorvermittelte Messung des Abbaus dieser Zuckersubstrate würde eine exakte Keimdifferenzierung ermöglichen. Durch diese Messtechnik wäre es also zum einen möglich, einen Infekt frühzeitig zu diagnostizieren und zum anderen *in vivo* eine exakte Keimdifferenzierung vorzunehmen. Durch diese Messtechnik könnte dann rechtzeitig mit einer erregerspezifischen Antibiotikabehandlung begonnen, oder frühzeitig operativ interveniert werden.

4.5. Implantate für die Restitution des Gehirns – Stimulation von Plastizität

Cornelius Weiller und Gerald Urban

Stand der Medizin

Die Zunahme neurologischer Erkrankungen ist bedingt durch den modernen Lebensstil und die Steigerung der Lebenserwartung eine der Herausforderungen der Medizin der Zukunft. Neben präventiven Maßnahmen steht bei der Therapie sowohl der akuten als auch der chronischen neurologischen Erkrankungen die Stimulierung der Plastizität des Gehirnes im Vordergrund. Unter Plastizität werden dabei die flexiblen Veränderungen von Synapsen, Neuronen oder auch ganzer Netze in Abhängigkeit von externen Stimuli respektive geänderter Verwendung verstanden. Plastizität ist eine essenzielle Eigenschaft neuronaler Schaltkreise und damit auch eine Charakteristik des menschlichen Gehirns. Mit der Ausreifung des Gehirns nimmt diese Kapazität ab, bleibt jedoch immerhin in so hohem Maße erhalten, dass Plastizität auch im höheren Alter die einzige Basis für die Erholung nach Läsionen wie z. B. durch einem Schlaganfall^{50,51} oder Tumoroperation darstellt. Darüber hinaus ist sie für die kompensatorische Reaktion auf andere neurologische Erkrankungen (Parkinson, Tremor, Dystonie) wichtig. Die Reorganisation spielt sich im Wesentlichen innerhalb des für eine bestimmte Funktion bestehenden Netzwerkes ab und bezieht beide Hemisphären, die geschädigte wie auch die nicht geschädigte, mit ein.⁵¹

Eine für die Zukunft entscheidende Frage wird sein, inwieweit es gelingt, die Plastizität des menschlichen adulten Gehirns durch gezielte Interventionen zu steigern und dadurch bessere Effekte auf die funktionelle Erholung zu erzielen. Eine Schlüsselrolle dabei spielt die Neurostimulation, wobei einerseits die Neuromodulation durch biochemische Substanzen und andererseits die elektrische wie magnetische, insbesondere die nicht invasiven Formen der Neurostimulation („Non-Invasive Brain Stimulation“, NIBS) zu nennen sind.

Stand der Technik

Eine bedeutende Rolle in der Grundlagenforschung spielt die Aufklärung der Netzwerkfunktion des Gehirns. Funktion entsteht durch kontextabhängige Interaktion innerhalb dynami-

scher weitverzweigter Netze,⁵² die mit modernen bildgebenden Verfahren dargestellt werden können. Dabei kommt es auf die interregionale Konnektivität und nicht so sehr auf die reine lokale Aktivierung von Neuronengruppen an. Dies mag auch erklären, warum die klinische Besserung nach einem Schlaganfall eher durch eine Hochregulation des gesamten Systems erreicht wird. Dies spricht für eine generelle Aktivierung des neuronalen Systems durch chemische wie elektromagnetisch systemische Stimulation.

Es stehen heute verschiedene Verfahren der Stimulation zur Verfügung, wobei an invasiven Verfahren die epidurale Stimulation und die tiefe Hirnstimulation zu nennen sind. Obwohl Tiefenhirnstimulation zum therapeutischen Repertoire für die Behandlung von Parkinson, Tremor und Dystonie gehört, ist die physiologische Funktionsweise noch nicht vollständig aufgeklärt. Die Effekte sind vermutlich auf eine indirekte Folge der Neuromodulation durch elektrische Reizung zurückzuführen.⁵³ Die epidurale Stimulation von Rückenmark oder peripheren Nerven wird hauptsächlich für die Schmerztherapie eingesetzt, sie steht aber auch für Rehabilitationsmaßnahmen zur Diskussion.

Verschiedene Verfahren von NIBS am Menschen stehen grundsätzlich zur Verfügung, allen voraus die transkranielle Magnetstimulation (TMS) und die transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS). Zu TMS und tDCS wurden bereits zahlreiche „Proof-of-Principle“-Studien bei Patienten mit Schlaganfall durchgeführt⁵⁴ und positive Effekte auf einfache und komplexe motorische Leistungen, vereinzelt auch auf neuropsychologische Leistungen (z. B. Sprache) berichtet. Derzeit läuft eine europäische Multicenter-Studie zur Effektivität von tDCS für die Förderung motorischer Erholung nach Schlaganfall (NETS Trial; NCT00909714). Die zellulären und molekularen Wirkweisen dieser Stimulation werden dort verdeutlicht.⁵⁵

Zur epiduralen Stimulation gibt es erste, hochinteressante Ergebnisse. Das Konzept eines permanent implantierten Stimulationssystems, das während rehabilitativer Anwendungen jeweils für 45–60 min angestellt und danach wieder ausgeschaltet wird, ist attraktiv und technisch möglich. Leider ging die erste große randomisierte Studie (EVEREST trial der Firma Northstar) mit über 150 Patienten in mehreren Zentren in den USA negativ aus. Dieses negative Ergebnis war vermutlich eher technischen Unzulänglichkeiten geschuldet als einem konzeptionellen Problem, obwohl die Patientenselektion nicht optimal war, dennoch existieren derzeit keine klinischen Folgestudien im Bereich der epiduralen Stimulation.

Ausblick

Die Stimulation von Neuroplastizität ist ein faszinierendes Forschungsfeld, welches aber noch einiger Forschung bedarf, insbesondere was die physiologische Wirkungsweise der Neuromodulation betrifft. Umfangreiche grundlegende Untersuchungen zur Netzwerkstruktur des Gehirnes wie auch zur Aufklärung der neuronalen Wirkung von Neurotransmittern, Hormonen und Wachstumsfaktoren in Verbindung mit elektrischer, respektive magnetischer Stimulation müssen durchgeführt werden. Dabei können Mikrobiosensoren in Kombination mit bildgebenden Verfahren eine Schlüsselrolle spielen, um die unterschiedlichen Mechanismen der Neuromodulation aufzudecken. Diese Verfahren können auch dazu verwendet werden, um eine externe oder implantierbare Medikamentenabgabe kontinuierlich zu überwachen.

Neben den Grundlagenaspekten ist auch der Einsatz moderner Methoden in der Rehabilitation von großer Bedeutung. Alles, was wir bislang über motorisches Lernen, Trainingserfolge im Leistungssport und rehabilitative Erfolge bei Patienten mit Hirnläsionen wissen, spricht dafür, dass eine reine Modulation neuronaler Aktivität dann besonders effektiv ist, wenn sie

mit hoher Trainingsdichte und einer kognitiven Aufgabe kombiniert wird. Diese „Dichte“ der in der Wissenschaft verwendeten Trainings⁵⁶ wird in der klinischen Praxis meist nicht erreicht. Ein wichtiger Aspekt für die Entwicklung neuer rehabilitativer Verfahren ist es daher, entsprechende Programme in Zukunft konsequent so zu gestalten, dass ein mehrstündiges Training zum einen für die Patienten hinreichend interessant gemacht wird, zum anderen personell bewältigt werden kann. Hier können computergestützte Verfahren und Techniken aus der Robotik gute Dienste leisten. Auch für Patienten, die aufgrund einer Plegie kaum in der Lage sind, selbst aktiv an Therapien mitzuwirken, können robotikgestützte Verfahren bedeutsam werden.

Als übergeordnetes Ziel einer optimierten Plastizitätsstimulation kann eine Biosensor-geregelte Neuromodulation mittels elektromagnetischer oder chemischer Reize, vermittelt durch ein implantierbares System stehen, welches für kurz- und mittelfristige Perioden am Patienten eingesetzt werden kann. Dies kann auch mit NIBS und Robotik-Methoden kombiniert werden, um die Patientenbelastung zu minimieren und den Therapie- und Rehabilitationserfolg zu optimieren.

Dazu müssen sowohl implantierbare Sensoren als auch elektronische Regelsysteme für Implantationen zur Verfügung stehen, was umfangreiche Entwicklungen in Bezug auf Zuverlässigkeit, Biokompatibilität und Implantatverkapselung erfordert (siehe auch Kapitel 5).

4.6. Implantate für die Therapie von Erkrankungen des zentralen Nervensystems

Thomas Stieglitz

Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die nicht durch Tumore oder traumatische Einwirkungen hervorgerufen werden, sind gekennzeichnet durch eine Veränderung der Neurotransmitterkonzentration im Gehirn sowie eine Veränderung der elektrischen Aktivität der betroffenen Areale. Die Erkrankungen lassen sich aufteilen in solche, die das Bewegungssystem betreffen und solche, die als psychiatrische Erkrankungen zusammengefasst werden. Zu ersteren gehören beispielsweise Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Dystonie, Tremor und Epilepsie, zu zweiten Anorexie/Bulimie, Angststörungen, Depressionen, Manie, Zwangsstörungen, Schizophrenie sowie das Tourette Syndrom. Bis vor einigen Jahren wurden diese Erkrankungen ausschließlich medikamentös therapiert. Oft müssen mehrere Medikamente kombiniert werden, um die Wirkeffekte zu maximieren und Nebenwirkungen zu minimieren. Das „Einstellen“ der Patienten ist langwierig und schwierig. Seit Mitte der 1990er Jahre hat sich das Therapiespektrum durch implantierbare Elektrostimulatoren, die das Rückenmark, den Vagus oder tiefe Strukturen des Gehirns elektrisch stimulieren, für Erkrankungen wie M. Parkinson, Epilepsie, Depressionen, Zwangsstörungen, Cluster-Kopfschmerz oder chronische Schmerzen um eine weitere Option erweitert. Die genauen Implantationsorte und auch die Stimulationsparameter, die erfolgreich sind und nur geringe Nebenwirkungen hervorrufen, sind bekannt. Dies trifft nicht für die dem Erfolg zu Grunde liegenden Wirkmechanismen und Prinzipien zu, diese werden zum Teil noch kontrovers diskutiert.

Die Elektrostimulation beeinflusst die neuronale Erregungs- und Hemmungsmechanismen von Nervenzellen ebenso wie die Freisetzung von Neurotransmittern.⁵⁷ Als Oberbegriff für die therapeutische Elektrostimulation des zentralen Nervensystems hat sich der Begriff der Neuromodulation etabliert. Die verschiedenen Ansatzpunkte für Anwendungen der Neuromodulation werden anhand der Stimulationsorte im zentralen Nervensystem vorgestellt.

Rückenmarkstimulation

Weltweit versorgen Stimulatoren zur Rückenmarkstimulation über 130.000 Patienten⁵⁸ zur Therapie von chronischen Schmerzen, schweren Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit zum Erhalt der Gliedmasse, Dranginkontinenz und chronischer Zystitis.⁵⁹ Diese Implantate sind sicher einzusetzen und haben nur wenige Nebenwirkungen. Es besteht aus Elektroden, die im Lendenwirbelbereich epidural vor dem Hinterstrang der Wirbelsäule platziert werden. Die Elektroden werden zunächst temporär perkutan eingesetzt und nach einer Testphase von mehreren Tagen, um die Wirksamkeit der Elektrostimulation und den genauen Implantationsort zu evaluieren,⁶⁰ gegen ein chronisches Implantat getauscht, bei dem der batteriebetriebene Impulsgeber in einem Titangehäuse im Bereich des Unterbauches subkutan implantiert wird. Die Elektroden werden uni- oder bilateral platziert. Eine Justierung der optimalen Position der Stimulation geschieht über eine Auswahl der vier longitudinal auf dem Träger angeordneten Elektroden. Bislang sind die verfügbaren Tests für die Auswahl von Patienten unspezifisch und nicht ausreichend genau.⁶⁰ Bei sorgfältiger Patientenauswahl und adaptivem Stimulationsprotokoll ist die Therapie jedoch auch im Langzeiteinsatz sehr wirksam.⁵⁹

Vagusnervstimulation

Die Vagusnervstimulation hat sich aufgrund des relativ einfachen operativen Zuganges und der guten Ergebnisse bei der therapeutischen Stimulation erfolgreich in der klinischen Praxis etabliert. Zehn Jahre nach der Zulassung des Vagusnerv Stimulators der Firm Cyberonics für die Behandlung von Epilepsie in den USA (CE Zeichen im Jahr 1997) waren im Jahr 2004 29.000 Patienten in 24 Ländern damit versorgt.⁶¹ Um die Jahrtausendwende folgte dann die Zulassung zur Therapie von schwersten Formen von Schizophrenie und Zwangsstörungen. Weitere klinische Studien zeigten Erfolge bei Angstzuständen, Migräne sowie positive Effekte im Hinblick auf kognitive Fähigkeiten bei M. Alzheimer auf.⁶¹ Auch bei Übergewicht gibt es erste Hinweise für mögliche positive Effekte.⁶² Bei dieser Therapieform sind die Wirkmechanismen ebenfalls noch nicht vollständig aufgeklärt, jedoch gibt es Hinweise, dass die direkte Stimulation afferenter Fasern eine Freisetzung von Neurotransmittern zu bewirken scheint.^{57,61} Der Zusammenhang zwischen Stimulationsparametern und therapeutischer Wirkung ist bestenfalls deskriptiv und muss jenseits empirischer Werte noch erforscht werden. Das Implantat besteht aus einer helikalen Elektrode, die im Halsbereich um den Nervus vagus implantiert wird⁶³ sowie einem batteriebetriebenen Stimulationspulsgeber, der subkutan im Brustbereich implantiert wird. Dies hat sich bei Herzschrittmachern und Tiefenhirnstimulatoren durchgesetzt. Nebenwirkungen der chronischen Vagusnervstimulation sind die Beeinflussung von Atmung und Stimme sowie die Verstärkung von Schlafapnoe, Übelkeit und Schwindel. Eine patientenspezifische Anpassung der Stimulationsparameter kann die Nebenwirkungen jedoch in vielen Fällen deutlich reduzieren.⁶³

Tiefenhirnstimulation

Die Tiefenhirnstimulation (engl.: Deep Brain Stimulation, DBS) hat die Therapie von M. Parkinson um eine wirksame Option erweitert. Die Elektrostimulation unterdrückt den Tremor und lässt die Bewegungssteifigkeit verschwinden. Sie bewirkt keine Heilung der neurodegenerativen Erkrankung sondern kann nur den vorliegenden Status verbessern. Eine Kombination von neuronaler Hemmung⁶⁴ und Neurotransmitterausschüttung⁶⁷ scheint diese Wirkungen hervorzurufen. Nachdem die Firma Medtronic Mitte der 1970er Jahre den ersten implantierbaren Stimulator auf den Markt gebracht und den Begriff der DBS mit einem Markenzeichen belegt

hatte⁶⁵, wurden die Indikationen für die Tiefenhirnstimulation auf viele Bereiche ausgeweitet: Dystonie und Tremor, psychiatrische Erkrankungen (Depression, Zwangsstörungen), Therapie von Epilepsie, chronischem Schmerz und Cluster-Kopfschmerz. Auch zur Verbesserung der Situation von Wachkoma-Patienten und bei Demenz zeigten sich Erfolge.^{64,65,66} Der Nucleus subthalamicus und der Globus pallidus sind die Hauptzielgebiete bei einer Stimulationsrate von meist über 100 Hz, wobei die genauen Implantationsorte und Stimulationsparameter je nach Anwendung variieren. Die Elektroden werden stereotaktisch ein- oder beidseitig implantiert und über subkutan implantierte Kabel mit einem Stimulator im Brustbereich verbunden.⁶⁵ Als Nebenwirkungen der Tiefenhirnstimulation können Stimmungsschwankungen bis hin zu Depressionen, Störungen beim Sprechen, Schwindel, Übelkeit und Einfluss auf die Herzfrequenz auftreten. Durch Änderung der Stimulationsparameter lassen sich viele Nebenwirkungen allerdings reduzieren oder vermeiden. Für die meisten Patienten bewirkt die Tiefenhirnstimulation jedoch eine dramatische Verbesserung ihrer Lebensumstände, zumal die oft schweren Nebenwirkungen einer allein medikamentösen Therapie verringert oder sogar vermieden werden können.

Stand der Technik

Die Technik bei den klinisch etablierten und zugelassenen Produkten von Firmen wie beispielsweise Cyberonics, Medtronic, Boston Scientific und St. Jude Medical basiert auf den Erfahrungen aus dem Bereich der Herzschrittmacher. Gehäuse aus Titan mit batteriebetriebenen Stimulationspulsgebern bieten Anschluss für relativ wenig (meist bis zu acht) Elektroden, die feinwerktechnisch hergestellt werden. Sie sind robust und langzeitstabil, stimulieren aufgrund ihrer Größe jedoch stets größere Areale des Zielgewebes. Die Stimulationsparameter werden vom Arzt über eine telemetrische Schnittstelle eingestellt. Eine kontinuierliche, patientenspezifische Anpassung der Stimulationsparameter an den aktuellen Neurotransmitterspiegel oder neuronale Erregungsmuster ist heutzutage noch nicht möglich. Medtronic lud im August 2011 Kliniker zur Teilnahme an einer Studie im Rahmen der Zulassung eines neuen Implantats ein, das auch die telemetrische Übertragung von Nervensignalen von Elektroden aus tiefen Hirnstrukturen aus dem Körper heraus an eine Monitoringstation ermöglicht. Die neu gegründete und in München ansässige Firma Sapiens Steering Brain Stimulation GmbH ist das erste Unternehmen, das mit hochkanaligen Dünnschicht-Elektroden über Steuerströme eine räumlich selektivere Stimulation in tiefen Hirnstrukturen angeht.

Ausblick

Aufgrund der demographischen Entwicklung der Bevölkerung wird der Anteil an Patienten, die von degenerativen Erkrankungen und psychiatrischen Erkrankungen des Nervensystems betroffen sind, in der Zukunft weiter ansteigen. Der Markt für die Neuromodulation (und Neuroprothetik) wird stark wachsend eingeschätzt. Hemmnisse für die weitere Verbreitung von Implantaten zur Neuromodulation sind sowohl biologisch-medizinischer als auch technischer Natur, obgleich beide Seiten miteinander eng verknüpft sind. Die Wirkmechanismen der Implantate sind nicht bekannt, können *in vivo* im Menschen jedoch nur untersucht werden, wenn Implantate neben der elektrischen Stimulation auch die Ableitung von Nervensignalen ermöglichen, damit kurz- aber auch langfristige Auswirkungen der Stimulation gemessen und bewertet werden können. Das Monitoring von Metaboliten und Neurotransmittern erscheint wünschenswert, um elektrisch-chemische Abhängigkeiten detektieren und beschreiben zu können. Langfristig werden solche Implantate besonderen Erfolg haben, von denen die Patienten kaum bis gar nicht spüren, dass sie diese tragen. Hierzu wären Systeme wünschenswert.

schenswert, die patientenspezifisch und kontinuierlich den elektrischen und chemischen Zustand des zu beobachtenden Gebietes im zentralen Nervensystem beobachten, autonom ein geeignetes Stimulationsparadigma anwenden und im Rahmen einer geschlossenen Regelschleife die Wirkung der Stimulation messen, bewerten und adaptieren.

4.7. Intrakranielle EEG-Ableitungen zur Behandlung von Epilepsie

Volker Bucher und Alfred Stett

Stand der Medizin/Stand der Technik

Die Messung der elektrischen Aktivität des Gehirns, die so genannte Elektroenzephalografie (EEG), ist eine Standardmethode zur Diagnose und Überwachung von Störungen des Zentralen Nervensystems. Beispiele sind Epilepsie, Schlafstörungen und durch Hirnläsionen bedingte Bewusstseinsstörungen. Der in der klinischen Erprobung befindliche Einsatz von Brain-Computer-Interfaces zur Rehabilitation bei motorischen Funktionsstörungen basiert ebenfalls auf der Registrierung von Elektroenzephalogrammen (ebenfalls EEG abgekürzt). Da anfallsartige Ereignisse in der Regel nur sporadisch auftreten, erfordert die genaue Epilepsiediagnose eine kontinuierliche EEG-Messung, idealerweise bei gleichzeitiger Video-Aufzeichnung über mehrere Stunden bis Wochen. Die Aufzeichnung des Video-EEGs kann stationär (d. h. im Bett) oder telemetrisch (bei teilweiser Bewegungsfreiheit innerhalb einer Station) erfolgen. Zusätzlich besteht die Möglichkeit der Langzeit-EEG-Aufzeichnung (ohne Video) durch batteriebetriebene portable Geräte. Die kontinuierliche EEG-Ableitung erlaubt auch eine quantitative und qualitative Beurteilung der interiktalen epilepsietypischen Aktivität und sonstiger Funktionsstörungen.

Im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik bei Patienten mit medikamentenresistenten Epilepsien werden auch invasive Ableitungen mit implantierten subduralen Elektroden und intrazerebralen Tiefenelektroden durchgeführt, um zusätzliche Informationen über die räumliche und zeitliche Entwicklung der epileptischen Entladungen zu erhalten. In Studien zur Anfallserkennung hat sich gezeigt, dass die intrakranielle Ableitung der nichtinvasiven EEG-Messung hinsichtlich Signal-Rausch-Verhältnis, Ortsauflösung und Artefaktanteilen überlegen ist.⁶⁷ Während der im Durchschnitt 7 bis 14 Tage dauernden invasiven Ableitung befinden sich die Patienten in einer Intensiv-Monitoringeinheit, wo eine regelmäßige neurochirurgische Überwachung gewährleistet ist. In dieser Zeit besteht ein erhöhtes Komplikationsrisiko (Infektionen, Blutungen) aufgrund des Einbringens der Elektroden und der bestehenden Ausleitung von Kabelverbindungen durch Schädel und Haut nach außen (vgl. Abbildung 7).^{68,69,70} Längerdauernde EEG-Ableitungen sind aus ärztlicher Sicht zwar wünschenswert, aber mit dem heutigen Stand der Elektroden- und Ableittechnik oft nicht durchführbar, da das Komplikationsrisiko proportional zur Dauer der Ableitung ansteigt.



Abbildung 7: Intrakranielle EEG-Ableitung zur Diagnose von Epilepsie mit Elektrodengrids nach dem Stand der Technik.⁷¹

Ausblick

Neuere Therapieansätze verfolgen das Ziel, die Ausbreitung von epileptischer Aktivität durch gezielte Mikrostimulation zerebraler Strukturen zu unterdrücken. Dies erfordert die dauerhafte Implantation eines Systems zur Ableitung und Stimulation der Hirnaktivität.⁷² Da neurologische Störungen auch die Folge von Störungen des biochemischen Gleichgewichts sein können, ist die Möglichkeit, die „Hirnchemie“ zu messen, wünschenswert.⁷³ Dies erfordert geeignete, chemisch inerte Elektroden und für den Langzeiteinsatz Implantate mit entsprechender Funktionalität.

Um die verschiedenen Aufgaben zu lösen, wird aktuell ein vollständig in den Schädel implantierbares System entwickelt. Das System (vgl. Abbildung 8) baut auf Universalelektroden auf, die für verschiedene Anwendungen einsetzbar sind. Die mikrosystemtechnischen Entwicklungen umfassen die dafür geeigneten Mikroelektroden auf Kohlenstoffbasis (Carbon Nano Tubes), die in flexible großflächige Polymersubstrate integriert sind, sowie innovative mikroelektronische Ansätze für Datenerfassung und Telemetrie sowie Lösungen zur Aufbau- und Verbindungstechnik. Beispielhaft für andere Anwendungen wird ein System für intrakranielle EEG-Ableitungen sowie eine geeignete Implantationsmethode entwickelt.

Die zukünftige Herausforderung besteht darin, langzeitstabile Mikroimplantate zu entwickeln, die vollständig im Schädel untergebracht werden können. Dabei spielt die Miniaturisierung des Gesamtsystems und die Erreichung einer mechanischen Flexibilität eine große Rolle. Hier sind zum einen die Materialentwicklung und zum anderen die Frage der Energieversorgung zu klären. Für die Materialentwicklung bedeutet dies, biokompatible und vor allem auch biostabile (korrosionsfeste und diffusionsdichte) Substratmaterialien sowie in Kombination dazu geeignete Verkapselungsschichten zu finden. Für die Energieversorgung ist die Herausforderung, genügend Energie zu übertragen bzw. den Energieverbrauch zu minimieren. Die Qualität der Signalübertragung nach außen darf dabei nicht vernachlässigt werden, vor allem in Anbetracht von Vielkanalmessungen mit hoher Samplingrate.

Diese bis heute ungelösten Punkte müssen über weitere staatliche finanzielle Förderungen im Rahmen von Verbundprojekten weiter angegangen werden.

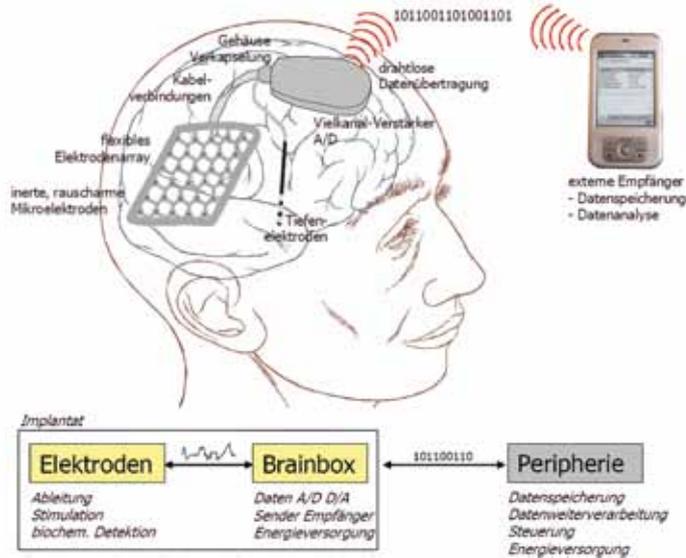


Abbildung 8: Komponenten eines intrakraniellen Implantats. Die Elektroden sind über Mikroleiterbahnen mit den elektronischen Bauteilen, die in einem hermetisch dichten Gehäuse (Brainbox) untergebracht sind, verbunden. Die Brainbox enthält auch das Telemetrie-Interface zur drahtlosen Übertragung der Daten auf einen externen Empfänger bzw. zum Empfang von Daten von einem externen Sender. Quelle: NMI Reutlingen

4.8. Funktionelle Elektrostimulation zur Wiederherstellung motorischer Funktionen

Thomas Stieglitz

Der Einsatz elektrischen Stroms zur Ansteuerung von Muskulatur durch Reizung der sie versorgenden Nerven ist seit den Versuchen von Volta und Galvani Ende des 18. Jahrhunderts Gegenstand intensiver Forschung. Die grundlegende Idee, periphere Nerven, die nach einer Querschnittlähmung oder Schlaganfall noch intakt sind aber keine Signale mehr aus dem Gehirn bekommen, mit elektrischem Strom zu erregen, klingt einfach und realisierbar. Die Zahl der Patienten, die für solche Anwendungen und Hilfsmittel aufgrund ihres genauen Krankheits- oder Verletzungsverlaufs und ihrer Motivation sowie der Unterstützung durch das persönliche Umfeld tatsächlich in Frage kommen, ist allerdings meist geringer als angenommen. Das oberste Ziel und das letztendliche Akzeptanzkriterium für solche Hilfsmittel ist, wie robust und zuverlässig sie den Betroffenen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens wieder ein Stück ihrer Selbständigkeit zurückgeben. Die Bedürfnisse der Betroffenen sollten bei Forschungsarbeiten stets im Vordergrund stehen, um nicht Anwendungen voranzutreiben, die letztendlich am Markt scheitern, weil sie nicht ihre grundlegenden Bedürfnisse befriedigen. Die folgende Übersicht der Anwendungen ist nach absteigender Wichtigkeit sortiert.

Wiederherstellung der Atemfunktion

Bei der Wiederherstellung von Vitalfunktionen finden neuartige Produkte meist schnelle Akzeptanz, wie das Beispiel von Herzschrittmachern zeigt. Beim Atemschrittmacher, der bei Querschnittlähmung im Halsmarkbereich sowie in letzter Zeit auch bei Patienten mit ALS eingesetzt wird, hat sich nur langsam der Einsatz von Elektrostimulatoren etabliert. Heutzutage wird von weltweit ca. 2.000 Implantaten ausgegangen, obwohl unzureichende Atmung und Erkrankungen der Atemwege die Hauptgründe für eine hohe Sterblichkeit nach einer hohen Querschnittlähmung⁷⁴ sind. Als Maßnahmen zur Wiederherstellung einer aus-

reichenden Atmung stehen die mechanische Ventilation (mit und ohne Tracheotomie) sowie die elektrische Stimulation des Zwerchfellnerven (Nervus phrenicus) oder der Zwerchfellmuskulatur zur Verfügung. Die mechanische Ventilation ist ein etabliertes Verfahren, bringt aber auch eine erhöhte Patientenpflege mit sich, um Lungenentzündungen und Schädigungen durch dauerhafte Überdruckbeatmung (PEEP meist bei 5 cm H₂O) zu vermeiden. Die Idee eines Atemschrittmachers hat schon vor Jahrzehnten in klinischen Studien zu guten Ergebnissen geführt.^{75,76} Nur wenige Firmen (Atrotech, Synapse Biomedica, Avery Laboratories) bedienen den kleinen Markt. Anwendungshemmnis ist oft die Sorge, Restfunktionen zu verlieren, weil die Implantation Sekundärschäden hervorrufen kann. In spezialisierten Zentren ist diese Gefahr jedoch beherrschbar. Ein zweiter Grund liegt sicher auch in der – glücklicherweise – vergleichsweise geringen Anzahl geeigneter Patienten, die es für Firmen ökonomisch unattraktiv macht, für diese Applikation die Kosten der Geräteentwicklung und -zulassung zu übernehmen. Auch hat der technische Fortschritt zu einer Verkleinerung von Beatmungsmaschinen geführt, die eine einer verbesserte Transportierbarkeit und Mobilität ermöglichen.

Wiederherstellung der Harnblasenfunktion

Nach einer Querschnittslähmung ist unabhängig von der Läsionshöhe immer die Harnblasen- und Darmentleerung sowie die Sexualfunktion gestört, weil die zugehörigen Nerven im Sakralbereich des Rückenmarks liegen. Eine intermittierende Katheterisierung muss zur Blasenentleerung eingesetzt werden, um eine Nierenschädigung durch Rückstau zu vermeiden. Bei Tetraplegie, also Lähmung aller vier Gliedmassen, kann dies der Patient nicht mehr selbst durchführen. In vielen Fällen führt das Beklopfen des Unterbauches zu einer reflexartigen Entleerung der Harnblase, was jedoch die Probleme der Kontinenz und des pathologisch verringerten Füllvolumens nicht löst. Im Jahr 1972 hatte Giles Brindley eine Neuroprothese zum Harnblasenmanagement vorgestellt,⁷⁷ die in der gleichen Bauform nahezu unverändert von der Firma Finetech Medical (UK) bis heute hergestellt und vertrieben wird. Über 1.700 Patienten sind mittlerweile mit solchen Implantaten versorgt.⁷⁸ Bei diesem Ansatz müssen jedoch zunächst chirurgisch die sensorischen sakralen Hinterwurzeln durchtrennt werden, um den Reflexkreis aufzutrennen und der Harnblase ein gewisses Füllvolumen wiederzugeben. Danach werden im Wirbelkanal die motorischen Vorderwurzeln in Elektroden gelegt. Die Kabel werden unter der Haut bis in den Bauchbereich zu einer Empfangsstruktur geführt und mittels induktiver Kopplung mit Hilfe eines extrakorporalen Senders angesteuert. Das Implantat erlaubt eine stoßartige Blasenentleerung bei intermittierender Stimulation. Aufgrund der hohen Invasivität der Implantation, die mit dem Verlust sensorischer Funktionen, die in reflektorischen Funktionen noch genutzt werden, einhergeht, ist die Anzahl der Neu-Implantationen in den letzten Jahren deutlich zurückgegangen. Da die Injektion von Botulinustoxin in die Blasenwandmuskulatur die spastische Blasenaktivität unterdrückt und die Sphincter-Detrusor Dyssynergie aufhebt,⁷⁹ ist diese wenig invasive medikamentöse Therapie für viele Patienten attraktiver.

Wiederherstellung der Greiffunktion

Bei einer hohen Querschnittslähmung bedeutet die Wiederherstellung der Greiffunktion einen bedeutenden Schritt zu mehr Autonomie und Selbstbestimmung der Betroffenen. Je höher die Querschnittslähmung ist, desto mehr Funktionen müssen übernommen und Freiheitsgrade angesteuert werden. Andererseits ist durch die höhere Lähmung jedoch weniger willkürlich ansteuerbare Muskulatur vorhanden, mit der Steuersignale für ein Hilfsmittel generiert werden. Als Lösung werden so genannte Gehirn-Computer-Schnittstellen vorgeschlagen, die jedoch

für den alltäglichen Gebrauch zur Steuerung von Hilfsmitteln, insbesondere zur Ansteuerung gelähmter Armmuskulatur noch nicht robust und schnell genug sind. Für Patienten mit einer Verletzung zwischen dem vierten und fünften Halswirbel wurde Ende der 1990er Jahre das Freehand System der Firma Neurocontrol als Medizinprodukt in den USA und in der EU zugelassen. Es ermöglichte Zylinder- und Präzisionsgriff, wenn die Patienten den Arm noch aktiv beugen und strecken konnten und genügend aktive Schulterfunktionen besaßen, um die Hand im Raum zu bewegen. 270 Patienten wurden mit Implantaten versorgt,⁸⁰ bei denen jeweils acht Elektroden auf die Muskeln des Unterarms und der Hand genäht wurden. Das Implantat wurde über eine Art Joystick durch die Bewegung der Schulter auf der gegenüberliegenden Seite gesteuert und über eine drahtlose Schnittstelle induktiv mit Energie und Daten versorgt. Die Firma ist seit einigen Jahren insolvent und kann die Patienten nicht mehr mit Ersatzteilen versorgen. Forschung im Hinblick auf komplexere Implantate und die Verwendung von Nerven Elektroden⁸¹ wird weiterhin betrieben und eine Zulassung eines neuen Systems als Medizinprodukt über Spin-Off-Companies der Case Western Reserve University (Cleveland, OH, USA) ist angedacht. Ein Grund für das Scheitern der Firma war die Fehleinschätzung der Patientenzahlen. Durch eine hohe Anzahl denervierter, nicht elektrisch stimulierbarer Muskelgruppen kamen nicht so viele Patienten wie abgeschätzt in Frage. Auch stellte sich heraus, dass nur hoch spezialisierte Kliniken und Zentren bei den Implantationen gute Erfolge erzielen konnten, da die Implantation oft von Sehnen und Muskeltransfer begleitet war und eine sorgfältige Vorauswahl mit Muskelaufbau und Training sowohl vor als auch nach dem Eingriff erforderte.

Wiederherstellung der Funktionen der unteren Extremität

Der Einsatz der Elektrostimulation von Nerven und Muskeln der unteren Extremität^{82,83} zur Erhöhung der Mobilität von Personen mit Querschnittlähmung wird seit Jahrzehnten weltweit in vielen Kliniken erforscht, hat sich in der alltäglichen Praxis zum Stehen und Gehen jedoch nicht durchgesetzt. In allen Fällen mussten Gehrahmen als zusätzliche Hilfe zur Stabilisierung und zum Halten des Gleichgewichtes genommen werden. Ein alltagstaugliches Aufstehen und Treppensteigen, wie es zum Erreichen von Gegenständen in Schränken und zum Transfer, z. B. auf die Toilette notwendig wäre, wurde noch nicht erreicht. Die querschnittgelähmte Muskulatur muss in langwierigen Trainings aufgebaut und anschließend in diesem Zustand erhalten bleiben. Trotzdem ermüdet sie schnell und hat eine geringere Effizienz als bei Personen ohne Querschnittlähmung. Der Rollstuhl hingegen bietet eine sichere Möglichkeit sich in der Ebene fortzubewegen, erfordert keinerlei Implantation und birgt keine Gefahr einer sie begleitenden Infektion.

Auch bei Halbseitenlähmung nach Schlaganfall kann die Elektrostimulation eingesetzt werden. Die älteste Anwendung ist ein System zur Stimulation des N. peroneus auf Höhe des Knies, um bei Fußheberschwäche den so genannten „Fallfuß“ zu stimulieren, dadurch das Gangmuster zu verbessern und hierüber die Sturzneigung zu verringern.⁸⁴ Ein Implantat der Firma Medtronic wurde in den 1980er Jahren hundertfach zur Therapie des Fallfußes eingesetzt. Die Elektroden aus Draht waren schwierig zu implantieren und nur unzureichend reproduzierbar zu platzieren, was zu einer nicht ausgeglichenen Ein- bzw. Auswärtsdrehung (Inversion/Eversion) des Fußes führte.^{85,86} Dieses System wird heute nicht mehr vertrieben. Erst das ActiGait System der Firma Neurodan, das in Deutschland von der Firma Otto Bock vertrieben wird, löste das Problem einer einfachen und zuverlässigen Elektrodenpositionierung mit einer multipolaren Manschettenelektrode und der Möglichkeit einer einstellbaren, ausgeglichenen Stimulation. Auch die Rehabilitation der oberen Extremität ist erforscht worden. Hier sind extrakorpor-

rale Systeme wie der Ness Handmaster H200 kommerziell erhältlich. Generell zeigt sich, dass das Anlegen der Systeme ein Hemmnis zum Einsatz der Systeme darstellt, wodurch halbseitig gelähmte Patienten eher die „gute“ Seite zur Manipulation von Gegenständen benutzen und die gelähmte nur als Widerlager, um die Gegenstände zu fixieren.

Training gelähmter Muskulatur durch Elektrostimulation

Aufgrund der geringen funktionellen Effizienz bei Stimulation der unteren Extremität wurde die funktionelle Elektrostimulation nicht als Methode der Wahl in der Rehabilitation angesehen. In den letzten Jahren hat sich jedoch gezeigt, dass die Sekundäreffekte, welche die Elektrostimulation hervorruft, sich positiv auf den Organismus auswirken⁸⁷ und denen einer sportlichen Ertüchtigung ähneln. Fahrradfahren oder Rudern mit Hilfe von Elektrostimulation bewirkt eine Verbesserung der Kondition⁸⁸, einen Aufbau der Muskulatur⁸⁹ zur Dekubitusprophylaxe, eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit des kardiovaskulären Systems⁹⁰ sowie eine Erhöhung der Knochendichte.⁹¹

Stand der Technik

Bei der Elektrostimulation sind die biologisch-medizinischen Anforderungen deutlich definiert und die meisten Mechanismen – im Gegensatz zu den Implantaten zur Neuromodulation – verstanden und beschrieben. Die Patientenzahlen bei Querschnittgelähmten sind allerdings recht gering und deren Lähmungshöhe und genaue Ausprägung je nach Verletzungsursache sehr unterschiedlich. Von den vorhandenen Patienten ist nach eingehender Untersuchung und Bewertung aller medizinischen und persönlichen Faktoren nur ein sehr geringer Teil für eine Rehabilitation mittels Elektrostimulation geeignet. Daher ist der Markt ökonomisch wenig attraktiv, zumal mit elektrisch aktiven Implantaten der Klasse IIb und III hohe Kosten bei der Neuentwicklung und Marktzulassung eines Produktes entstehen, dessen Effizienz bzw. der Gewinn der Lebensqualität a priori nur schwer abzuschätzen ist. Dies ist jedoch notwendig, damit die Produkte in den Heilmittelkatalog aufgenommen werden. Wird der Stand der Technik kritisch analysiert, zeigt sich, dass bei allen Produkten die Entwicklungen der universitären Forschung entstammen, die dann in kleine Firmen überführt worden sind. Robuste und zuverlässige Techniken finden sich in allen Anwendungen wieder, die sich insbesondere für die Herstellung kleiner und mittlerer Seriengrößen und Stückzahlen eignen. Silikon als Substratmaterial für Elektroden mit Edelmetallfolien als Elektroden, Feinwerktechnische Kabel, Keramikgehäuse und Silikonkapselungen stellt den Stand der Technik dar, wie er seit den 1970er Jahren existiert. Die induktive Energieversorgung ist der Goldstandard, da Batterien für die notwendigen Ströme keine ausreichende Lebensdauer aufweisen. Technologiesprünge waren in den letzten Jahren nicht zu beobachten, weil der zu erwartende Gewinn Investoren meist davon abhält, die für technologische Neuentwicklungen notwendigen Summen zu investieren. Evolutionäre Entwicklungen im Bereich der keramischen Gehäuse mit horizontalen und vertikalen Durchführungen und die Einführung der Laserstrukturierung lassen jedoch auch Produkte mit höherer Komplexität als die bisher zugelassenen in näherer Zukunft möglich erscheinen. Das ActiGait System ist jedoch ein gutes Beispiel, das zeigt, wie zuverlässig Systeme sein müssen (und auch wie lange es dauert), bis eine offensichtlich gute Idee in ein zugelassenes Medizinprodukt mündet (siehe auch Kapitel 6).

Ausblick

Für Implantate im Bereich der Elektrostimulation peripherer Nerven lassen sich viele technologische Entwicklungen nutzbringend überführen. Flexible hermetische Kapselungen, neuartige

Substrat- und Isolationsmaterialien, Mikrotechnologien wie sie beispielsweise bei Sehprothesen momentan vorangetrieben werden, lassen sich auch auf die Implantate für die oben genannten Anwendungen übertragen. Ein Hauptproblem ist jedoch die Gewinnung adäquater Steuersignale, um die komplexe Neuroprothesen anzusteuern und die Stimulationsparameter an den jeweiligen Patienten und seinen Muskelstatus zu adaptieren. Letzteres mit Methoden nichtlinearer Regelungen und den Erkenntnissen aus der Bewegungsplanung und Durchführung aus der Robotik prinzipiell machbar. Die Auswahl adäquater Steuersignale wird allerdings kontrovers diskutiert: Soll der Mensch nur eine Art Trigger geben und ein technisches System führt autonom eine Bewegung aus oder soll der Mensch die gesamte Trajektorie vorgeben? Muss ein sensorisches Feedback zurückgekoppelt werden oder genügt ein Signal, dass eine Aufgabe erfolgreich ausgeführt worden ist? Sollen technische Sensoren für dieses Feedback eingesetzt werden oder werden die Signale körpereigener Sensoren (Druck, Propriozeption) abgeleitet? Neurowissenschaftler, Robotiker und Mediziner begeben sich auf neue Wege. Wie Ergebnisse aussehen können, zeigt sich am Beispiel der „targeted muscle reinnervation“ zur Steuerung einer Hand-Arm-Prothese mit vielen Freiheitsgraden für Oberarmamputierte. Hier wurden Nerven der Hand an die Muskulatur der Brust adaptiert. Nach erfolgreicher Reinnervation wurden dann die Bewegungssignale für die nicht mehr vorhandenen Hand und den Arm von der Brustmuskulatur abgeleitet und zur Steuerung der Prothese eingesetzt.

4.9. Kortikal gesteuertes, integriertes Assistenzsystem zur adaptiven Steuerung der Greiffunktion der Hand

Volker Bucher und Alfred Stett

Stand der Medizin

In Deutschland erleiden jährlich etwa 200.000 Menschen eine Schädel-Hirn-Verletzung⁹² und über 250.000 Menschen einen Schlaganfall.⁹³ Etwa 30 % aller Schlaganfallpatienten sind nach stationären und rehabilitativen Klinikaufenthalten auf fremde Hilfe durch Angehörige oder Pflegedienste angewiesen. Für die nächsten 20 Jahre werden die zu erwartenden direkten Kosten allein für die Versorgung von Patienten mit erstmaligem ischämischen Hirninfarkt in Deutschland auf ca. 108 Mrd. Euro geschätzt.⁹⁴ Für Schädel-Hirn-Traumen betragen die hochgerechneten gesamtgesellschaftlichen Kosten in Deutschland ca. 2,8 Mrd. Euro pro Jahr. Damit stellen die Schädel-Hirn-Verletzungen ein relevantes medizinisches und gesundheitsökonomisches Problem dar. Vor diesem Hintergrund besteht ein großer Bedarf an Assistenzsystemen zur Wiedererlangung grundlegender Fertigkeiten wie das Öffnen der Hand sowie das Greifen und Halten von Gegenständen und damit auch zur Erhöhung der Selbstständigkeit der Betroffenen.

Stand der Technik

Ein innovativer Therapieansatz zur Rehabilitation bei motorischen Funktionsstörungen sind Brain-Computer-Interfaces (BCI). Hierbei wird die Bewegungsintention des Patienten mit einer unterstützten Bewegung der gelähmten Extremität kombiniert, um durch den Schluss der propriozeptiven Schleife kortikale Umbauprozesse im Sinne einer Neuroplastizität zu fördern. Zur Unterstützung der Bewegung hat sich die Integration von funktioneller elektrischer Stimulation (FES) der betroffenen Extremität in eine BCI-Umgebung als erfolgversprechend erwiesen.^{95,96}

Die Erkennung der Bewegungsintention basiert bei den meisten Ansätzen auf der Registrierung von elektroenzephalographischen (EEG) Signalen über auf der Haut aufliegenden Oberflächen Elektroden. Diese Signale sind äußerst artefaktanfällig, sodass eine sichere Ableitung nur im ruhenden Patienten möglich ist oder eine hohe Falsch-Positiv-Rate auftritt. Ein implantierbares, drahtloses theranostisches EEG-Ableitsystem ermöglicht eine sichere Langzeitableitung von Hirnsignalen mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung ohne Einschränkung der Bewegungsfreiheit des Patienten. Um Therapie- und Alltagsanwendungen über FES-Stimulation unterstützen zu können, müssen Algorithmen zur Verarbeitung der EEG- und anderer Eingangssignale (EMG, Bewegung) entwickelt und die FES entsprechend der geforderten Bewegungsrichtung angepasst werden.

Ausblick

Kortikal gesteuerte Assistenzsysteme benötigen langzeitstabile Mikroimplantate, die vollständig im Schädel untergebracht werden können. Auch hier spielen die Miniaturisierung des Gesamtsystems und die Erreichung einer mechanischen Flexibilität eine große Rolle.

Zu lösende Aufgaben der Zukunft sind zum einen die Materialentwicklung, das heißt biokompatible und vor allem auch biostabile Substratmaterialien (korrosionsfest und diffusionsdicht) sowie in Kombination dazu geeignete Verkapselungsschichten mit lateraler Abdichtung der Elektrodendurchführung nach außen zu finden. Für die Energieversorgung besteht weiter analog die Herausforderung, bei notwendiger Miniaturisierung genügend Energie zu übertragen bzw. den Energieverbrauch zu minimieren. Für die Signalverarbeitung sind Vielkanalmessungen mit hoher Samplingrate und geringem Energieverbrauch zu adressieren. Außerdem ist bei solchen kortikal gesteuerten Assistenzsystemen die Extraktion der differenzierten Mehrklassen-Bewegungsintention aus den EEG-Signalen und deren Umwandlung in Muskelstimulation zu lösen.

Hier besteht weiter großer Forschungsbedarf, der im Rahmen finanzieller Förderungen von entsprechenden Verbundprojekten weiter unterstützt werden muss.

4.10. Cochlea-Implantat

Thomas Lenarz

Stand der Medizin

Etwa 15 % der Bevölkerung (ca. 12 Mio. Menschen) in Deutschland ist von einer behandlungsbedürftigen Schwerhörigkeit betroffen. Zwei Mio. Menschen leiden unter einer so genannten Schalleitungsschwerhörigkeit, z. B. aufgrund von Folgen chronischer Mittelohrentzündungen, und 10 Mio. Menschen unter einer so genannten sensorischen oder Innenohrschwerhörigkeit aufgrund von Schädigung der Hörsinneszellen. Nur wenige Patienten sind von einer neuralen Schwerhörigkeit betroffen. Der Prozentsatz Schwerhöriger steigt ab dem 65. Lebensjahr auf über 50%.⁹⁷

In Abhängigkeit vom Grad der Schwerhörigkeit kommen unterschiedliche Therapieverfahren zum Einsatz. Bei der reinen Schalleitungsschwerhörigkeit können häufig hörverbessernde Operationen zum Einsatz kommen. Ist die Schwerhörigkeit stärker ausgeprägt oder liegt eine vorwiegend sensorische Schwerhörigkeit vor, sind operative Verfahren herkömmlicher Art nicht indiziert.

Stand der Technik

Der Funktionsausfall des Innenohrs kann durch verschiedene Hörsysteme kompensiert werden. Für die große Zahl der Betroffenen mit einer so genannten gering- bis mittelgradigen Schwerhörigkeit kommen konventionelle Hörgeräte als reine akustische Verstärker in Frage. Höhergradige Schwerhörigkeitsformen erfordern jedoch häufig den Einsatz implantierbarer Hörsysteme, um die noch vorhandene Resthörkapazität optimal nutzen zu können. Ist diese so genannte cochleäre Reserve jedoch zu gering ausgeprägt und sind die Patienten trotz optimaler Anpassung von Hörgeräten oder implantierbaren Hörgeräten, die auf der Basis von mechanischen Transducern eine direkte Anregung der Gehörknöchelchenkette oder des Innenohrs bewirken, nicht mehr in der Lage, zu telefonieren und sinkt die Sprachverständlichkeit auf unter 50 % bei normaler Umgebungslautstärke ab, kommen zum Ersatz der Hörsinneszellfunktionen so genannte Cochlea-Implantate zum Einsatz.

Darunter versteht man elektronische Reizprothesen, die über ein Mikrofon aufgenommene Schallsignale in eine Abfolge elektrischer Pulse umsetzen, welche über eine Elektrode im Innenohr direkt auf den dort ausgespreizt vorliegenden Hörnerven übertragen werden. Durch Aufteilung der Frequenzen des Schallsignals auf die unterschiedlichen Elektrodenkontakte innerhalb der Cochlea wird ein Nachbau der Frequenz aus Transformation in der Cochlea angestrebt. Somit können die Patienten einzelne Tonhöhen unterscheiden und wahrnehmen. Aufgrund der hohen Stimulationsrate heutiger Systeme kann die zeitliche Struktur des Schallsignals sehr gut repräsentiert werden. Für eine Cochlea-Implantat-Therapie kommen nach gegenwärtigen Indikationskriterien ca. eine Mio. Menschen in Deutschland in Frage. Die Indikation für die zentralen auditorischen Implantate ist weitaus seltener gegeben. Für implantierbare Hörgeräte mit direkt-mechanischer Anregung von Mittelohr und Innenohr wird die Zahl potentieller Patienten auf ca. 600.000 geschätzt.

Durch Verbesserung der Elektrodentechnologie mit einer hörnervennahen Positionierung der Elektrodensysteme sowie der Möglichkeit, noch vorhandene Hörreste durch geeignete atraumatische Elektroden und Operationstechnik zu erhalten und durch eine verbesserte Signalverarbeitung, deren Ziel die naturgetreue Nachbildung des natürlichen Erregungsvorgangs am Hörnerven ist, konnten in den letzten 20 Jahren erhebliche Fortschritte in der Hörrehabilitation erzielt werden. In der Regel erreichen Patienten mit einer so genannten postlingualen, d. h. nach endgültigem Spracherwerb einsetzenden, hochgradigen Schwerhörigkeit oder Taubheit ein offenes Sprachverstehen und können zum Großteil auch ohne Hilfsmittel telefonieren. Patienten mit prälingualer, d. h. vor endgültigem Spracherwerb einsetzender Taubheit z. B. taub geborene Kinder können bei rechtzeitiger Implantation und unter Ausnutzung der Plastizität des auditorischen Systems zu einem großen Teil normale Sprache entwickeln. Damit ist für diese Kinder auch der Besuch von Regelschulen möglich, was eine nahezu normale Breite von Berufsmöglichkeiten eröffnet.

Um die abgelegten Stimulationsmöglichkeiten des Implantates optimal auf die Verhältnisse des einzelnen Patienten anzupassen, können neben subjektiven Anpassverfahren vor allem objektive Parameter zum Einsatz kommen. Die heutigen Cochlea-Implantate sind theranostische Systeme, welche die Messung der elektrisch ausgelösten Summenaktionspotentiale des Hörnervens erlauben. Für jeden einzelnen Elektrodenkontakt können somit differentiell die Antwortpotentiale abgegriffen und hinsichtlich ihres Schwellen- und überschwelligen Verhaltens aufgezeichnet werden. Unter Verwendung dieser Antwortparameter können dann halb-automatische, zunehmend auch automatische Programmierungen der Systeme telemetrisch

vorgenommen werden und mit einer optimalen Anpassung der Stimulationsalgorithmen an den Funktionszustand des Hörnerven erfolgen.

Gegenwärtig werden zunehmend Hybridsysteme entwickelt. Diese kommen bei Patienten mit Teiltaubheit, vor allem im Hochtonbereich zum Einsatz. Speziell angefertigte atraumatische Elektroden in Kombination mit speziellen Operationstechniken ermöglichen eine Erhaltung des Resthörvermögens, so dass bei diesen Patienten unterschiedliche Frequenzbereiche des Innenohrs entweder akustisch bzw. mechanisch oder elektrisch stimuliert werden können. Die auf demselben Ohr zum Einsatz kommenden verschiedenen Stimulationsmodalitäten können vom Patienten zusammengeführt und somit ein so genanntes elektroakustisches Hören erzielt werden. Durch Verwendung der oben beschriebenen diagnostischen Möglichkeiten des Implantates kann eine Optimierung der Stimulationsparameter für die verschiedenen Stimulationsmodi erzielt werden. Dadurch gelingt es, diesen Patienten die Vorteile beider Hörmodalitäten wirksam zuführen zu können.

Ausblick

Die eingesetzten Elektroden und Aktuatorsysteme können zusätzlich auch als Sensoren ausgelegt werden. Neben der Registrierung elektrophysiologischer Signale sollen zusätzliche biochemische Parameter im Innenohr wie Elektrolytkonzentration, Sauerstoffgehalt aber auch weitere physikalische Parameter wie Innenohrdruck oder Durchblutung gemessen werden. Diese so genannten Inner Ear Probes werden damit eine diagnostische Erfassung des Zustandes des Innenohres und somit auch eine potentielle Aussage über die Pathophysiologie und Ätiologie der zugrunde liegenden Hörstörung ermöglichen.

Zentrale auditorische Implantate kommen bei Patienten mit einer Taubheit infolge Schädigung des Hörnervens zum Einsatz, bei denen ein Cochlea-Implantat nicht mehr in Frage kommt. Wenn die Reizweiterleitung zum zentralen auditorischen System unterbrochen ist, muss die Elektrostimulation zur funktionellen Hörrehabilitation zentral an der Schädigungsstelle einsetzen. Grundsätzlich werden zurzeit zwei Stimulationsorte präferiert: beim auditorischen Hirnstammimplantat erfolgt die Stimulation an der Oberfläche des Nucleus cochlearis, der dem zweiten Neuron der Hörbahn entspricht. Beim auditorischen Mittelhirnimplantat werden penetrierende Elektroden in den Colliculus inferior ermittelt und eingestochen. Mit beiden Systemen lässt sich eine Hörrehabilitation der betroffenen Patienten erzielen, allerdings sind die Hörergebnisse weitaus schlechter als bei Cochlea-Implantaten. Dies ist neben der bereits abgelaufenen Vorverarbeitung in den peripher von der Stimulationsstelle gelegenen Strukturen einerseits und andererseits auf die komplexe dreidimensionale Organisation dieser Strukturen zurückzuführen. Laufende Forschungen zielen auf die Verwendung mehrerer Elektroden ab, die parallel in diese Strukturen eingestochen werden und somit eine dreidimensionale Erregung erlauben.

4.11. Retina-Implantat

Walter G. Wrobel

Stand der Technik / Stand der Medizin

Von 1995–2008 förderte das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen des Neurotechnologieprogramms Forschungsprojekte zur Entwicklung implantierbarer Sehprothesen. Ziel dieser Projekte ist die Wiederherstellung des Sehvermögens bei blinden

Patienten mit fortschreitenden Degenerationen der Photorezeptoren. Die häufigste Erkrankung aus dieser Gruppe ist die Retinitis Pigmentosa (RP), eine Gruppe von Erkrankungen, die durch Mutationen in wichtigen Genen verursacht wird, die für Schlüsselproteine in den Photorezeptoren oder im retinalen Pigmentepithel codieren. Eine Therapie ist bis zum heutigen Zeitpunkt nicht bekannt. Bereits in einer frühen Projektphase haben sich zwei verschiedene Konzepte etabliert: ein subretinaler und ein epiretinaler Ansatz. Gemeinsam ist beiden Ansätzen, dass noch vitale neuronale Zellen in der Netzhaut durch Stromreize so aktiviert werden sollen, dass sie ihre normale Aktivität wieder aufnehmen.

Heute liefern sich mit diesen Ansätzen weltweit zwei Unternehmen ein Wettrennen: die kalifornische Second Sight Medical Products LLP (epiretinal) und die deutsche Retina Implant AG (subretinal), die aus dem BMBF-Forschungsprojekt ausgegründet wurde. Beide Unternehmen sind führend bei der klinischen Anwendung im Rahmen von Studien (Second Sight: > 30 chronische Human-Implantationen, Retina Implant > 19 chronische Human-Implantationen). Etwa 20 weitere Gruppen sind mit unterschiedlichen Ansätzen mittlerweile weltweit tätig, waren aber noch nicht in der Lage, umfangreiche klinische Studien durchzuführen. Zuletzt ist hier Bionic Vision Australia mit einem 42 Mio. € Forschungsprogramm eingestiegen.

Beim subretinalen Ansatz liegen die 1.500 Stimulationselektroden unter der Netzhaut (Abbildung 9). Der in das Auge implantierte Kamera-Chip empfängt mit Photodioden das optische Bild, und jede Photodiode steuert eine Stimulationselektrode an. In Deutschland bringt die Retina Implant AG dieses Konzept zur Marktreife. Ein subretinaler Ansatz wird auch von der Arbeitsgruppe Rizzo (Boston /USA) verfolgt.

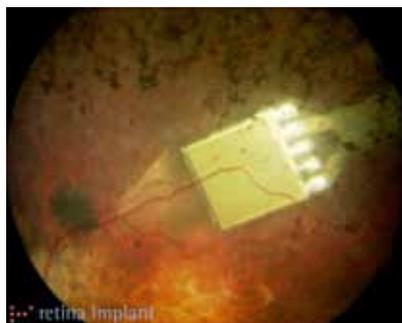


Abbildung 9: Subretinaler Chip mit 1.500 Photodioden und Elektroden unter der Netzhaut.

Beim epiretinalen Ansatz werden die Elektroden auf der Netzhautoberfläche befestigt. Es werden die Ganglienzellen gereizt, deren Axone in der Summe den Sehnerven bilden. Eine am Kopf angebrachte Kamera erfasst das Bild und sendet entsprechende Signale auf die derzeit bis zu 64 Stimulationselektroden. Der Ansatz hat den Vorteil, dass das externe Kamera-Signal mit einem Computer aufbereitet werden kann (auch als „Learning Encoder“ bezeichnet). Nachteilig ist aber, dass der Seheindruck des Patienten unphysiologisch nicht von der Augen-, sondern der Kopfposition abhängt. Neben Second Sight Medical Products wird dieser Ansatz auch von der IMI Intelligent Medical Implants (Zug/Schweiz) und der inzwischen insolventen Epiret GmbH verfolgt (Abbildung 11).



Abbildung 10: Studienpatient mit subretinalem Implantat erkennt die Banane und kann sie lokalisieren.

Die in letzter Zeit veröffentlichten Ergebnisse einzelner Patienten zeigen, dass damit eine gewisse Lesefähigkeit (ca. 4–8 cm große Buchstaben) wiederhergestellt werden kann. Auch die Erkennung und Lokalisierung von alltäglichen Objekten (z. B. Bananen) ist möglich (Abbildung 10). Auch außerhalb des Labors und somit unter ganz anderen Lichtverhältnissen lernen Patienten sehr schnell, sich die doch begrenzt vorhandenen Seheindrücke praktisch nutzbar zu machen. Die Sehergebnisse sind bereits ausreichend für eine Markteinführung: das epiretinale Implantat ARGUS II (Second Sight) hat im März 2011 die CE-Zulassung erhalten und darf in der EU vertrieben werden (Abbildung 11 links).

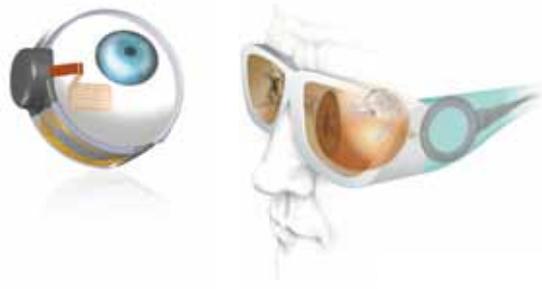


Abbildung 11: Beispiele epiretinaler Implantate (links: ARGUS II, Second Sight Medical Products, rechts: IMI Intelligent Medical Implants GmbH)

Ausblick

Die nächste Generation epiretinaler Prothesen wird eine deutlich höhere Elektrodenzahl (400–1000) aufweisen müssen, um mit der räumlichen Auflösung subretinaler Implantate konkurrieren zu können. Diese werden nicht mehr einzeln über ein Kabel kontaktiert werden können. Es werden „intelligente“ Elektroden benötigt, die über ein Bussystem miteinander kommunizieren. Die größere Elektrodenzahl verlangt auch nach einer höheren Datentransferrate. Um die Testbarkeit des Implantats auch im implantierten Zustand zu gewährleisten ist ein Rückkanal erforderlich, mit dem von außen der Zustand des Implantates abgefragt werden kann. Weiterhin wird es nötig sein, den Durchmesser des Elektrodenarrays von heute ca. 6 mm auf mehr als das Doppelte zu erhöhen, damit eine deutliche Vergrößerung des Gesichtsfelds erreicht wird.

4.12. Theranostische Implantate als Teil eines individualisierten Betreuungskonzeptes für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Friedrich Köhler

Hintergrund

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine Volkserkrankung und ein Beispiel für Chancen und Probleme des demographischen Wandels. Durch moderne prognoseverbessernde Therapieverfahren ist es in den letzten 20 Jahren gelungen, die Mortalität für mittlere Schweregrade der chronischen Herzinsuffizienz auf unter zehn Prozent zu senken. Dadurch stieg die Überlebensdauer der daran leidenden Patienten wesentlich. Darüber hinaus gelingt es durch früh revasculisierende Maßnahmen die Anzahl der Überlebenden nach Myokardinfarkt deutlich zu steigern. Viele dieser Patienten entwickeln in der Folge eine chronische Herzinsuffizienz. Beide relevanten epidemiologischen Faktoren sind Ausdruck des medizinischen Fortschritts und führen in der Folge dazu, dass die Prävalenz für chronische Herzinsuffizienz stetig steigt. Gegenwärtig ist etwa von 1,2 Mio. Herzinsuffizienzpatienten in der Bundesrepublik Deutschland auszugehen.

Eines der wesentlichen Betreuungsprobleme bei herzinsuffizienten Patienten ist die Vermeidung der potentiell lebensbedrohlichen Komplikation einer Lungenstauung (kongestive Dekompensation) im Sinne einer (Tertiär-)Prophylaxe. Kardiale Stauungen führen zu Hospitalisierungen, diese sind nicht selten mit der Notwendigkeit zur intensivtherapeutischen Betreuung mit und ohne maschinelle Beatmung verbunden. Seit 2005 ist infolge der hohen Prävalenz herzinsuffizienter Patienten die stationäre Aufnahme aufgrund von Dekompensation die häufigste Ursache für Krankenhausaufnahmen in Deutschland überhaupt. Die Jahrestherapiekosten für chronische Herzinsuffizienz (ICD I.50) betragen aktuell rund 3 Mrd. Euro, wovon ein wesentlicher Teil (über 80 %) für stationäre Aufnahmen aufgewendet wird.

Vor diesem Hintergrund gibt es seit etwa zehn Jahren verschiedenste Bemühungen, Frühwarnsysteme für Dekompensationen zu entwickeln. Patientenseitig wird hier unterschieden zwischen Implantaten und nicht-invasiven Messgeräten (Waage, Blutdruck, EKG).

Aktuelle Studienlage

Die gegenwärtige Studienlage gibt ein sehr zwiespältiges Bild wieder. Zwei nicht-invasive Studien (TIM-HF⁹⁸ und TELE-HF⁹⁹) zeigten neutrale Ergebnisse im primären Endpunkt (Mortalität, herzinsuffizienzinduzierte Morbidität). Die zwei aktuellen Implantatstudien DOT-HF¹⁰⁰ und SENSE-HF¹⁰¹ zeigten deutlich höhere Hospitalisierungsraten bei Implantaten. Der CHAMPION-Trial¹⁰² zeigte hingegen mit einer am Pulmonaldruck adjudizierten Therapiesteuerung – gemessen über einen Drucksensor in der Arteria pulmonalis – eine Überlegenheit gegenüber der Standardgruppe bezüglich erneuter Hospitalisierungen.

Für diese widersprüchlichen Ergebnisse gibt es mehrere Erklärungsversuche. Zum einen lässt sich mit Sicherheit sagen, dass ein einheitliches Sensorsystem nicht ausreicht, um die Komplexität der chronischen Herzinsuffizienz abzubilden. Hiervon sind insbesondere die Implantatmessungen zur pulmonalen Impedanz betroffen. Zum anderen leiden viele Patienten an Komorbiditäten, die wiederum Einfluss auf die chronische Herzinsuffizienz nehmen. An erster Stelle sind neben chronischer Niereninsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Diabetes mellitus und Depressivität anzuführen.

Aus diesen Studien ergibt sich zudem zunehmend, dass es ein bestimmtes Patientenprofil gibt, welches von einer telemedizinischen Mitbetreuung in der kritischen Phase nach Entlassung besonders profitiert. Wesentlich ist hier, dass die Sensorenkomponenten der individuellen Komorbidität des Patienten angemessene Konfigurationsmöglichkeiten zulassen. Diese Systeme müssen zu dem Patienten und nicht die Patienten zu den Systemen passen.

Stand der Technik

Eines der wesentlichen diagnostischen, prognostischen und künftig auch therapiesteuernden Diagnostika sind naturetische Peptide und andere Biomarker (z. B. Adrenomedullin). Nur für Brain Natriuretic Peptide (BNP) gibt es derzeit ein Heimmessgerät für Patienten mit Herzinsuffizienz. Zu den hohen Anforderungen im präanalytischen Bereich mit diesem extrem komplexen Messgerätes zählen u. a. der hohe Bedarf an Blut (12 µl pro Messung) und eine gewisse Patientengeschicklichkeit im Umgang mit dem Messgerät. Im HABIT-Trial (NCT00946231) wird aktuell geprüft, ob eine tägliche BNP-Messung machbar ist und ob diese günstige Effekte auf die Therapiesteuerung hat.

Für weitere Komorbiditäten, besonders für Niereninsuffizienz und zur Steuerung der Vorlast mit Diuretikaeseinsatz, gibt es derzeit keine telemedizinischen Heimmessgeräte, weder für Kreatinin noch für Elektrolytbestimmungen insbesondere für Kalium.

Das Grundproblem solcher Messgeräte für eine telemedizinische Laboranalytik besteht darin, dass diese von Laien eingesetzt werden und eine entsprechend hohe Einfachheit der Handhabung gewährleisten muss. Weiterhin muss eine hohe Spezifität und Sensitivität vorhanden sein, um aus den Messwerten therapeutische Entscheidungen in einem Telemedizinzentrum sicher ableiten zu können. Ein Point-of-Care@Home (PoC@Home)-Konzept, stellt somit eine signifikant höhere Anforderung zum bisherigen Point-of-Care-Konzept (PoC), das davon ausgeht, dass die Messungen von medizinischem Fachpersonal in Praxen, Intensivstationen oder Rettungsstellen durchgeführt werden und so ggf. noch die Möglichkeit einer Laborbestimmung in Hauslaboren besteht.

Unter wirtschaftlichen Aspekten muss gesagt werden, dass das Gesamtziel einer telemedizinischen Herzinsuffizienztherapie die Vermeidung von Hospitalisierung sein muss. Die durchschnittlichen Kosten für einen Krankenhausaufenthalt betragen etwa 5.000 Euro. Wenn durch entsprechende Remote Patient Monitoring Systeme der gegenwärtigen Generation ein Fünftel der Kosten eingespart werden kann, beschreibt dies etwa den Finanzrahmen in dem sich künftige PoC-Systeme refinanzieren lassen.

Ausblick

Der demographische Wandel mit seinen beiden Facetten – dem großen medizinischen Fortschritt für ein besseres und längeres Leben auch für Patienten mit chronischen Erkrankungen einerseits und dem damit verbundenen Kostenanstieg andererseits – verlangt nach neuen (auch technologischen) Lösungen, um insbesondere den Anteil von Hospitalisierungen als den Hauptkostentreiber bei Herzinsuffizienz zu verringern.

Hier besteht eine prinzipielle Interessengleichheit zwischen dem Patienten, der in der Häuslichkeit bleiben möchte und den Kostenträgern, die einen überwiegenden Teil der Therapiekosten für stationäre Aufenthalte aufwenden müssen.

Telemedizinischen Frühwarnsystemen kommt hier eine besondere Bedeutung zu. Die in vergangenen zehn Jahren entwickelten Konzepte litten jedoch u. a. daran, dass sie mehrheitlich

auf ein einziges Sensorprinzip reduziert worden sind und damit der individuellen Krankheitsausprägung nicht hinreichend Genüge tun. Zudem wurden wesentliche Komorbiditäten der Herzinsuffizienz (insbesondere Niereninsuffizienz) nicht beachtet.

Der Bedarf für solche nanotechnologischen telemedizinischen Messgeräte geht daher auch über den Einsatz bei Herzinsuffizienz hinaus. So können neben niereninsuffizienten Patienten auch ein AAL-Setting für geriatrische Patienten relevante Anwendungsfälle darstellen, die eine Basistechnologieentwicklung in diesem Bereich über einen hinreichend großen Bedarf wirtschaftlich rechtfertigen.

4.13. Implantierbare Mikropumpen

Stephan Klein, Bodo Nestler und Peter Woias

Stand der Medizin

Anwendungsgebiete für implantierbare Infusionspumpen, bei denen chemische Reize in geregelter Form mittels Mikropumpen appliziert werden, sind u. a. Schmerztherapie, Insulindosierung und Spastik. In den vergangenen Jahren haben sich die implantierbaren Infusionspumpen wegen ihrer Vorteile für die Patienten und die behandelnden Ärzte einen stetig steigenden Marktanteil erobert. Diese Vorteile sind im Einzelnen:

- Während der Behandlung mit implantierten Infusionspumpen treten im Vergleich zu einer oral durchgeführten Therapie keine Resorptionsverluste des Medikaments in den Organen des Magen-Darmtraktes auf.
- Es erfolgt keine Verdünnung, Filterung oder Fehldosierung des Medikamentes durch Blut.
- Das Infektionsrisiko ist durch die Implantation sehr gering, da keine Verbindungen nach außen bestehen.
- Durch die Applikation des Medikamentes in unmittelbarer Nähe zum Wirkungsort kann die Dosierung gering und gezielt mit geringen Nebenwirkungen, die bei Schmerzmittel häufig im Magen-Darmtrakt oder am Herz-Kreislaufsystem auftreten, erfolgen.
- Der Einsatz implantierbarer Infusionssysteme führt neben der Verbesserung der Lebensqualität der Patienten außerdem zu einer deutlichen Verringerung der Behandlungskosten.

Stand der Technik

Bei den implantierbaren Infusionspumpen sind zurzeit zwei verschiedene Konzepte auf dem Markt, elektrische Rollenpumpen, die von einer Batterie angetrieben werden und gasgetriebene Pumpen, denen bei der Neubefüllung mit einem Medikament gleichzeitig mechanische Antriebsenergie zugeführt wird.

Die teurere Variante ist die elektrisch angetriebene, die wegen des erforderlichen Batteriewechsels ca. alle drei bis sieben Jahre explantiert werden muss. Vorteilhaft ist die leichte Steuerbarkeit. Damit können die Patienten die Dosis individuell anpassen. Dieser Infusionstyp wird vornehmlich in der Spastiktherapie eingesetzt. Nach der Explantation wird im Regelfall als Ersatz eine gasgetriebene constant-flow-Pumpe implantiert, da nach ca. einem Jahr die Dosisfindung beim Spastikpatienten abgeschlossen ist. Diese Pumpen erlauben außerdem im Verhältnis zum Gesamtvolumen die Aufnahme eines größeren Medikamentenvolumens und damit größere Nachfüllzeiträume und entsprechend seltenere Arztbesuche. Für die Folgezeit ist deshalb die gasgetriebene Infusionspumpe die preisgünstigste Lösung.

Die genannten preiswerteren Infusionspumpen werden durch ein Zwei-Phasen-Gemisch (Gas und Flüssigkeit eines Treibmittels) angetrieben. Ein konstanter Druck von ca. 3,4 bar ist als Dampfdruck des Treibmittels bei der Körpertemperatur vorgegeben. Wegen der Elastizität des Medikamentenraums herrscht hier der identische Druck. Eine definierte Drosselstrecke auf einem Mikrochip stellt die geforderte Dosierung sicher, da der Druck des Medikamentenraums auf den Katheterdruck reduziert wird. Geometrie der Kapillare, Viskosität des Medikamentes und das Druckverhältnis bestimmen die Dosierung, die damit nicht einstellbar ist. Diese Pumpen können sehr lange implantiert sein (bis zu 15 Jahre). Bereits erwähnt wurde der wesentliche Vorteil der gasgetriebenen Infusionspumpen gegenüber den elektrisch getriebenen, der im günstigen Verhältnis von Nutz- und Bauvolumen (60–80 % bei gasgetriebenen bzw. 30–40 % bei elektrisch getriebenen Pumpen) liegt. Die kostengünstigen und sehr zuverlässigen gasgetriebenen Infusionspumpen haben jedoch bis heute den Nachteil, dass sie weder steuer- noch regelbar sind.

Ausblick, Medizinische Anwendungen

Die FDA- und CE-Zulassung des Medikamentes Ziconotid (Prialt) für die Schmerztherapie erfordert in der Zukunft eine weitere Reduzierung der Medikamentendosierung auf wenige nl/min. Bei diesen niedrigen Dosierungen werden Messung und kontrollierte Regelung der Dosiermenge zur unabdingbaren Voraussetzung für die Anwendung.

Die Zahl an Patienten mit chronischen Schmerzen liegt allein in Deutschland bei 5 Mio., europaweit bei ca. 30 Mio. Es ist davon auszugehen, dass ca. 10 % dieser Patienten sinnvoll mit einer intrathekalen Medikamentenapplikation über eine implantierbare Infusionspumpe therapiert werden könnten. Pumpen, die so kleine Volumina applizieren können, sind gegenwärtig jedoch nicht realisiert.

Neben den o. g. Anwendungsgebieten sind chronische Innenohrerkrankungen (z. B. Tinnitus oder Gehörlosigkeit) eine weitere denkbare Anwendung implantierbarer Mikropumpen. Patienten mit schwerem, hochgradigem oder vollständigem Hörverlust kann in der Regel nur mit einem Cochlea-Implantat geholfen werden (siehe Kapitel 4.10). Zu entwickelnde Mikro-Infusionssysteme könnten gemeinsam mit Cochlea-Implantaten eingesetzt werden, um durch die Applikation von Medikamenten in das Innenohr die Funktion des Hörnervs zu erhalten bzw. zu verbessern und damit den Nutzen des Cochlea-Implantates für den Patienten zu verbessern.

Ebenso sind in das Auge implantierbare Mikropumpen zur Medikamentendosierung bei der Glaukomtherapie eine mögliche Anwendung. Sinnvoll ist hier die Weiterentwicklung der gasgetriebenen Pumpen, um ihre Vorteile mit den Vorteilen elektrischer Pumpen zu kombinieren.

Die Notwendigkeit der variablen Dosierung besonders im Bereich der Schmerztherapie wird weiterhin die Entwicklung steuerbarer implantierbarer Medikamentendosiersysteme stimulieren. Das derzeit auf dem Markt befindliche steuerbare System¹⁰³ hat durch seine Baugröße (ca. 8 cm Durchmesser und 2 cm Dicke) einen schwerwiegenden Nachteil. Neuartige, mikro-systemtechnische Ansätze¹⁰⁴ bieten hier ein hohes Miniaturisierungspotential.

Die Entwicklung und Zulassung eines Medikamentendosiersystems mit deutlich reduzierten Abmessungen würde zusätzliche Anwendungen im Bereich innovativer Krebstherapien (metronomische Therapie¹⁰⁵) oder Diabetestherapie (Insulindosierung) nach sich ziehen. Beide Anwendungen betreffen aufgrund der hohen Anzahl der Erkrankten medizinisch und ökonomisch bedeutende Bereiche.

Erfolgsversprechende Mikropumpen, meist mit piezoelektrischem Antrieb, sind seit Jahrzehnten bekannt.¹⁰⁶ Auf Basis dieser Mikropumpen können erheblich miniaturisierte System entwickelt werden.¹⁰⁷ Ein vollständiges Dosiersystem mit Abmessungen von 49 x 36 x 26 mm³ (vgl. Abbildung 12) konnte realisiert und am Rattenmodell erprobt werden.¹⁰⁸

Dennoch sind, trotz des beschriebenen Bedarfs, bisher keine implantierbaren Medikamentendosiersysteme auf Mikropumpenbasis am Markt verfügbar. Die Ursachen für diesen Verzug sind nicht allein in der konservativen Haltung der Medizintechnikbranche zu suchen, es besteht auch weiterhin Forschungsbedarf bezüglich vieler systemrelevanter Fragestellungen. So müssen Lösungen zur Energieversorgung, Dosiermengenmessung und bezüglich der Aufbau- und Verbindungstechnik insbesondere in Hinsicht auf eine langzeithermetische Trennung von Dosiermedium und Steuerungselektronik entwickelt beziehungsweise optimiert werden. Mikrosysteme hätten auch den Vorteil, nicht nur steuerbare sondern auch regelbare Dosiersysteme möglich zu machen, indem Durchflusssensoren mit Mikropumpen kombiniert werden können.

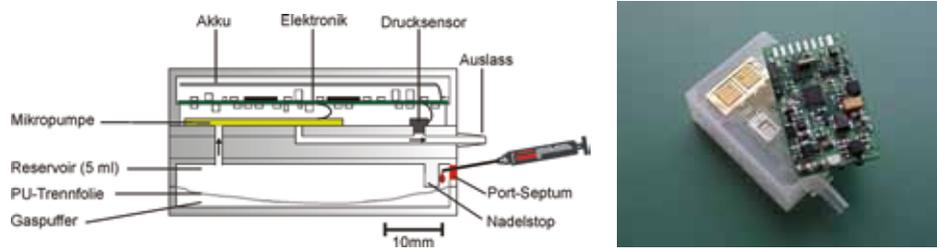


Abbildung 12: Prinzipskizze eines mikrotechnischen Dosiersystems aus^{107,108}.

5. Generelle Herausforderungen bei der Entwicklung Theranostischer Implantate

Volker Bucher, Massimo Kubon, Martin Stelzle, Alfred Stett und Mathias Ulbricht

Biostabile Verkapselung

In der Implantatmedizin kommen vermehrt elektrisch aktive Implantate zur Überwachung und Stimulation von Körperfunktionen zum Einsatz, z. B. Drucksensoren zur Messung des Augen- und des Hirndruckes sowie Implantate zur elektrischen Stimulation erblindeter Netzhäute und unterschiedlicher Hirnregionen (visueller Cortex, Hirnstamm).

Die Implantation in kleine und nur über komplexe chirurgische Eingriffe zugängliche Körpervolumen erfordert neuartige Lösungen für die Energieversorgung der für den Dauereinsatz geplanten funktionell anspruchsvollen Implantate und die Integration sensorischer oder aktorischer, mikrostrukturierter Funktionselemente in die biokompatible und langzeitstabile Passivierung der Chipoberflächen. Zum Einsatz kommen dünne Schichten, die flächig mikrostrukturiert oder als flexible Mikroleitungen ausgeführt sind. Da die Oberfläche der Passivierungsschichten gleichzeitig das Interface zwischen Implantat und Gewebe darstellt, muss sie auch ein optimales Einwachsen ermöglichen. Eine zusätzliche Anforderung an die Dauerbeständigkeit der verwendeten Materialien entsteht durch den Dauerbetrieb der implantierten Mikrochips mit Gleichspannung (DC).

Anders als bei konventionellen Implantaten (Herzschrittmacher, Cochlea-Implantate, Einkanal-Tiefenhirn-Implantate) können solche Implantate nicht mit hermetisch dichten Titan- oder Keramikgehäusen verkapselt werden, die verhindern, dass die DC führenden Elektronikteile in der biologischen Umgebung korrodieren. Hierbei spielt vor allem die Durchlässigkeit und von geladenen Ionen (z. B. Na^+) und Wasserdampf durch die Isolationsschicht eine entscheidende Rolle. Weiter ist zu gewährleisten, dass die flexiblen Mikroleitungen stabil gegenüber degradierenden Wechselwirkungen mit dem umgebenden Körpermedium sind. Für den Dauerbetrieb (geforderte Langzeitstabilität > 10 Jahre) mit DC-Energieversorgung stellen die genannten Anforderungen ein ungelöstes Problem dar.

Bei elektrisch aktiven Implantaten bereitet die langzeitbeständige biostabile Verkapselung der Gleichspannung (DC) führenden Mikroelektronikteile besondere Schwierigkeiten. Bei den bisher im Körper eingesetzten elektrisch aktiven Implantaten wie z. B. Herzschrittmacher, Cochlea Implantat, Deep Brain Stimulator (für z. B. Parkinson) etc. konnte dieses Problem dadurch gelöst werden, dass man die DC führenden Teile hermetisch dicht in einem verschweißten bzw. vakuumgelöteten Titan oder Keramikgehäuse unterbringen kann und nur die elektrisch aktiven Wechselspannung (AC) führenden Elektroden mit biokompatiblen flexiblen Polymeren (Silikon, Parylen) isoliert werden. Die mehr oder weniger hohe Wasserdampfdurchlässigkeit der Kunststoffe führt bei DC-führenden Teilen (Mikroelektronik Chips, Zuleitungen etc.) zu korrosionsbedingten Ausfällen insbesondere im Langzeitbetrieb, da hier im Unterschied zu AC kein Ladungsausgleich und somit elektrochemische Reaktionen stattfinden (vgl. Abbildung 13 und Abbildung 14).

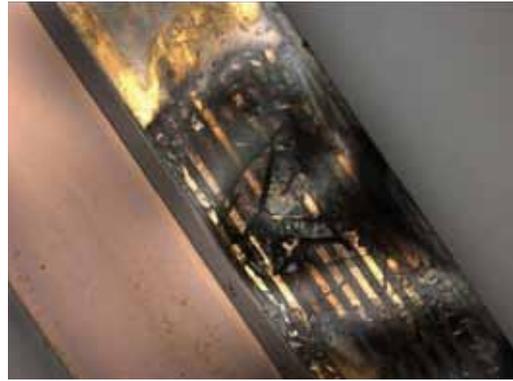


Abbildung 13: Korrosiver Leiterbahn-Abtrag an Polyimid-verkapseltem Flachbandkabel.

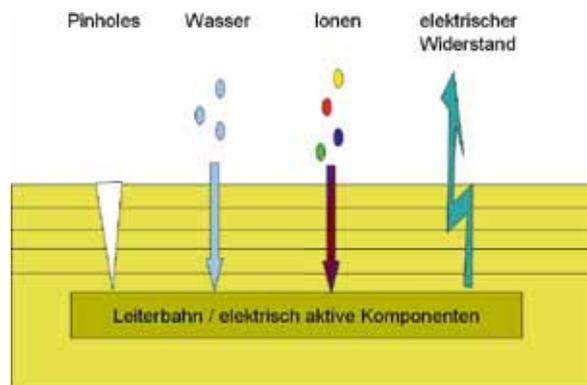


Abbildung 14: Durch Feuchte und Ionen induzierte Fehlermechanismen bei nicht hermetisch verkapselten Leiterbahnen.

Eine sehr gute Übersicht über die verschiedenen verwendeten Materialien und Technologien und die verbleibenden Probleme wurde bereits 1986 gegeben¹⁰⁹ und endet mit der abschließenden Feststellung „to date, though, no durable and noncorrodible connection to implantable integrated sensors has been demonstrated, and the successful application of integrated sensors to implanted telemetry and closed-loop control systems awaits the solution of this particular micropackaging problem“.

Langjährige Forschungsarbeiten in den USA im vom NIH geförderten „Neural Prosthesis Program“ über „Insulating Biomaterials“ mit organischen oder anorganischen Einfachschichten wie z.B. Silikone, Polyimide, PECVD – Organosilikone oder Kombinationen aus solchen Schichten ergaben ebenfalls keine befriedigende Lösung.¹¹⁰

Auch die Hersteller konventioneller elektrisch aktiver Implantate, die bisher das Problem durch hermetisch dichte Verkapselung der Mikroelektronikchips in Titan- oder Keramikgehäusen lösen konnten, sind wegen verschiedener Nachteile dieser hermetischen Gehäuse (RF Abschirmung bei Titangehäusen und Bruchgefahr bei Keramikgehäusen) an alternativen Lösungen interessiert und untersuchen das Potential eines dreischichtigen Systems aus einer Epoxidschicht für Verguss und Planarisierung der 3D Strukturen, einer dünnen anorganischen Barrierschicht als Wasserdampfsperre und einer biokompatiblen Deckschicht aus Silikon oder Parylene.^{111,112}

Aus der Lebensmittelverpackungstechnik ist bekannt, dass man die Wasserdampfdurchlässigkeit von Polymerfolien durch Beschichten mit dünnen anorganischen Materialien um

Größenordnungen verbessern kann.^{113,114} Die Wasserdampfdurchlässigkeit von z. B. 100 µm dicken Folien verschiedener Kunststoffe liegt zwischen 0,1 und 10 g/m²d (Gramm pro Quadratmeter und Tag). Bereits eine dünne anorganische Schicht aus nur 100 nm dickem Siliziumoxid kann die Wasserdampfdurchlässigkeit einer 100 µm dicken polymeren PET Folie (ca. 1 g/m²d) um mehr als den Faktor 10 verringern. Dasselbe gilt auch für anorganische Metallschichten, wobei das in der Verpackungstechnik übliche Metallisieren der Folien mit Aluminium im Implantatbereich nicht anwendbar ist und durch biokompatible Titan bzw. Titanoxid-schichten ersetzt werden müsste. Hierüber liegen in der Literatur jedoch keine Erfahrungen vor. Die im Implantatbereich bisher angewendeten Polymere haben Wasserdampf-Durchlässigkeiten von ca. 20 g/m²d (Silikon, Polyurethan) über 4 g/m²d (Polyimid) bis 0,8 g/m²d (Polyethylene C) bezogen auf 100 µm Dicke und ließen sich demnach durch Beschichten mit 100 nm dünnen anorganischen Schichten ebenfalls um Größenordnungen verbessern.

Ein Lösungsansatz besteht darin, absolut wasserdampfundurchlässige und damit DC-korrosionsstabile Implantatbeschichtungen mit Verbundschichten aus nanogradieren Multilayer-Wechselschichten aus Polymeren und anorganischen Schichten zu entwickeln (FUNASCHI-Verbundforschungsprojekt).¹¹⁵ Durch alternierendes Aufbringen von Mehrfachschichten lassen sich darüber hinaus erheblich höhere Dichtheitswerte erzielen, da davon ausgegangen werden kann, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Pinholes verschiedener Schichten direkt übereinander liegen und somit eine durchgehende Defektstelle bilden. Die versetzten Nanodefekte und dazwischenliegenden Kunststoffschichten verlängern die Diffusionswege und erhöhen somit die Dichtheit.¹¹⁶

Funktionelle Biomaterialien zur Steuerung der Gewebeantwort nach Implantation und Mikrosensorimplantate zu ihrer kontinuierlichen *in vivo* Charakterisierung

Die Implantation eines Fremdkörpers ruft eine Gewebereaktion hervor, die typischerweise Prozesse wie Entzündung, Neovaskularisierung, Nekrose, und Verkapselung des Implantats beinhalten kann.¹¹⁷ Welche Reaktion im Detail stattfindet, hängt dabei maßgeblich von der Oberflächenchemie und -morphologie des Werkstoffes ab. Biokompatibilität und Biostabilität sind daher Merkmale von zentraler Bedeutung, die bei der Auswahl bzw. Entwicklung von Implantatmaterialien und -beschichtungen berücksichtigt und entsprechend der jeweiligen Anforderung eingestellt werden müssen. Besonders evident ist dies in Zusammenhang mit aktiven Theranostischen Implantaten und Sensoren. Auf Elektrostimulation basierende Implantate wie z. B. die künstliche Retinaprothese (Kapitel 4.11), Herzschrittmacher oder Cochleaimplantate (Kapitel 4.10) erfordern eine effektive elektrische Kopplung zwischen Mikroelektroden und den zu stimulierenden Zellen. Eine Verkapselung solcher Implantate infolge starker Gewebereaktionen ist daher kontraproduktiv, da sie in einer Erhöhung der zur Auslösung einer Wahrnehmung erforderlichen Reizstärke resultiert.

Bei sensorischen Anwendungen beeinflusst die Ausbildung einer Kapselschicht die Konzentration des Analyten am Sensor, führt damit zu einer Drift des Sensorsignals und verändert die Ansprechzeit des Sensors. Im Prinzip können diese an sich unerwünschten Einflüsse auf das Sensorsignal jedoch auch vorteilhaft für das Monitoring der Gewebeantwort und des Einwachsprozesses und damit zur *in vivo* Charakterisierung eines Biomaterials verwendet werden.

Für aktive Theranostische Implantate, implantierbare Sensoren aber auch für Vaskularimplantate und Knochenersatzmaterialien und Weichgewebeimplantate besteht also ein großes

Interesse an der Entwicklung funktioneller Biomaterialien und Beschichtungen, die mittels intelligenter chemischer und/oder morphologischer Eigenschaften eine Steuerung der Gewebeantwort erlauben.

Angesichts der Vielzahl der adressierbaren Anwendungen, der Komplexität der Gewebeantwort und der damit zusammenhängend großen Variationsbreite der möglichen Materialkompositionen und -funktionalisierungen stellt die Verfügbarkeit adäquater *in vivo* Testmethoden für die Beurteilung der Biokompatibilität solcher Materialien eindeutig einen methodischen Flaschenhals dar. Im Stand der Technik werden Testkörper subkutan in Tiere (Mäuse, Ratten, Kaninchen, Schweine) implantiert und nach unterschiedlichen Liegedauern explantiert und histologisch charakterisiert. Bei diesem Vorgehen ist immer ein ethischer und unter Kostenaspekten vertretbarer Kompromiss zwischen hoher zeitlicher Auflösung in der Analyse der Gewebeantwort und dem Test einer ausreichenden Vielfalt von Materialien einerseits und dem Verbrauch von Tieren für diese Tests andererseits zu finden. Zudem können transiente Effekte in der Gewebeantwort übersehen werden.

Am NMI in Reutlingen wurde ein Mikrosensorchip entwickelt (vgl. Abbildung 15), der mit einem zu untersuchenden Biomaterial beschichtet wird und durch Messung von pH, pO_2 und elektrischer Impedanz eine kontinuierliche Überwachung der Gewebeantwort nach Implantation des betreffenden Materials ermöglicht.¹¹⁸ Der Sensor wurde bereits mit verschiedenen Materialien im Chorio-Allantois Membranmodell (Hühnchenembryo) getestet. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Sensorsignale eine Klassifizierung der Gewebeantwort hinsichtlich typischer Prozesse (Entzündung, Kapselbildung, Materialabbau, Ansäuerung usw.) ermöglichen.



Abbildung 15: Mikrosensorchip auf Chorioallantois Membran (Hühnchenembryo).

Die weitere Entwicklung zielt nun auf die Integration einer Sensor- und Telemetrieelektronik hin, so dass eine drahtlose subkutane Implantation und damit die kontinuierliche Charakterisierung neu entwickelter Biomaterialien und Beschichtungen in der humanen Physiologie ähnlicheren Tiermodellen möglich werden.

Neben der Entwicklung funktioneller Biomaterialien besteht ein theranostisches Fernziel in der Integration eines solchen Sensorimplantats in Knochenimplantate derart, dass der Heilungsfortschritt unmittelbar überwacht und beispielsweise eine Revision mit dem Ziel der Entnahme einer Stützstruktur zum aus medizinischer Sicht optimalen Zeitpunkt vorgenommen werden kann.

Selektive Barrieremembranen in *in vivo* Sensoren für biochemische Marker

Die Funktion von *in vivo* Sensoren für biochemische Marker basiert in der Regel auf einer molekularen Erkennung mit Hilfe biologischer, bioanaloger oder synthetischer Rezeptoren (Erkennungskomponenten), oft auch in Kombination mit weiteren empfindlichen Transducerkomponenten (siehe Kapitel 4.2). Deshalb ist eine semi-permeable Membran zwischen Körperflüssigkeit und Sensor häufig essentiell für dessen Funktionalität. Die Membran hat mindestens eine der folgenden Funktionen: i) Schutz von Sensorkomponenten vor Kontamination oder Degradation durch Komponenten von Körperflüssigkeiten (v. a. Proteine), ii) Erhöhung der Selektivität des Sensors durch Ausschluss von störenden Komponenten, iii) Erweiterung/Anpassung der Nachweisempfindlichkeit für die Zielsubstanz und iv) Immunoisolation des Sensors. Darüber hinaus muss die semipermeable Membran auch gegenüber Biofouling beständig sein, um eine langzeitstabile Funktion des Sensors zu garantieren.

Membrantechnologien haben sich in den vergangenen Jahrzehnten sehr dynamisch entwickelt. Dabei wurden Membranen für medizinische Anwendungen (v. a. Hämodialyse/„künstliche Niere“ oder Blutoxygenation/„künstliche Lunge“) zuerst im großen industriellen Maßstab etabliert. Inzwischen gibt es eine Vielzahl von weiteren etablierten Membranverfahren und noch weit diversere Forschungsarbeiten weltweit.¹¹⁹ Dabei sind auch wesentliche Prinzipien und Materialien, die an sich für semi-permeable Barrieremembranen für *in vivo* Sensoren geeignet sind, etabliert worden. Dennoch gibt es noch eine Reihe von Problemen, die nur unzureichend oder gar nicht gelöst sind. Für molekül- oder ionenselektive Trennungen prinzipiell geeignete Ultra- oder Nanofiltrationsmembranen sind noch immer z.T. deutlich von der gewünschten optimalen Trennleistung (maximale Trennselektivität bei maximalem Fluss) entfernt. Ursachen sind zu breite Porengrößenverteilungen, zu geringe Porositäten oder zu große Trennschichtdicken. Biofouling behindert auch technische Membranprozesse oft ganz entscheidend. Die direkte Integration industriell etablierter Membranen in Mikrosysteme ist oft nicht möglich. Speziell angepasste oder völlig neue Entwicklungen von Membranen oder Technologien für deren Integration sind dafür erforderlich.¹²⁰

Als Materialien für industriell etablierte Membranen dominieren synthetische Polymere, bei denen es sich allerdings in der Regel um Kunststoffe handelt, die ursprünglich für andere Anwendungen entwickelt worden waren. Ein immer breiteres Spektrum von robusten keramischen Membranen wird ebenfalls entwickelt. Wichtige Innovationen in den letzten Jahren zur Verbesserung der Trennleistung von Membranen durch definierte nanoporöse Barrierestrukturen aus neuen selbst-organisierten Polymeren oder anorganischen Materialien wurden auch durch potentielle medizinische Anwendungen in Mikrosystemen motiviert.^{121,122,123} Darüber hinaus gibt es sehr interessante Entwicklungen von stimuli-responsiven Membranen, deren Barriereigenschaften sich durch physikalische oder auch molekulare Signale schalten lassen.¹²⁴

Aktuelle Entwicklungen von Barrieremembranen für *in vivo* Sensoren können einerseits auf den Vorteilen von in medizinischen Anwendungen etablierten Polymeren aufbauen. Andererseits ist eine an die Sensorfunktion sowie -konstruktion angepasste Entwicklung modifizierter oder neuer Materialien möglich. Dafür haben die materialwissenschaftlichen und technologischen Entwicklungen der letzten Jahre eine breite Basis geschaffen.

Für spezielle Sensoren müssen in der Regel auch spezielle Barrieremembranen entwickelt werden. Dabei muss die geforderte Funktion der Membran den Ausgangspunkt bilden. Folgende Routen sind besonders wesentlich: a) Adaption von Herstellverfahren für etablierte

Membranen (z. B. für Ultra- oder Nanofiltration) und Verringerung der Schichtdicke, b) Herstellung von funktionalisierten oder Kompositmembranen, d. h. Integration der speziellen Trennfunktion in eine etablierte Membran, c) Methoden bzw. Verfahren zur *in situ* Preparation von Barrieremembranen während der Assemblierung des Sensors. Darüber hinaus sind Oberflächenfunktionalisierungen zur Einstellung der Biokompatibilität und Minimierung der Biofoulingtendenz essentiell.

6. Hürden bei der Überführung von Theranostischen Implantaten in Medizinprodukte

Andreas Bunge, Marina Lehmann, Roland Schmieder und Hans-Jürgen Wildau

Als 1958 der erste komplett in den menschlichen Körper eingebettete Herzschrittmacher seine Arbeit aufnahm, glaubte noch niemand so recht an den Erfolg dieser Technik. Heute bekommen in Deutschland jährlich etwa 100.000 Patienten einen Schrittmacher implantiert – und sie gewinnen dadurch eine erheblich gesteigerte Lebensqualität. An der Richtigkeit, dass dieses Verfahren in der Therapie zugelassen ist und von den Krankenkassen finanziert wird, zweifelt deshalb auch niemand mehr.

Es kann davon ausgegangen werden, dass auch zukünftig die Entwicklung innovativer Technologien in der Lage sein wird, die Versorgung der Patienten zu verbessern, die Kosten der Behandlung chronisch Kranker zu reduzieren und die Lebensqualität der Betroffenen zu steigern.

Noch längst sind aber nicht alle Grundlagen bekannt, die zur Entwicklung dieser neuen Technologien erforderlich sind. Deshalb muss vor der Entwicklung häufig noch in die Gewinnung grundsätzlicher Kenntnisse über Vorgänge im menschlichen Organismus investiert werden. z. B. ist es erst sinnvoll, mittels Theranostischen Implantaten regulativ in die Funktion der Nieren einzugreifen, wenn geklärt ist, wie die Regulation ohne Eingriffe von außen tatsächlich funktioniert, was die Bedeutung der Grundlagenforschung verdeutlicht.

Eine weitere wichtige Frage zu Beginn ist die Festlegung der Patienten-Zielgruppe. Bei allem Interesse an der Entwicklung technischer Innovationen darf der zukünftige Nutzer nicht aus dem Blick gelassen werden. Dabei stellt sich zunächst die Frage, wer denn eigentlich der zukünftige Nutzer ist. Ist es der Mediziner, der damit eine neue Methode in der Diagnostik und Therapie erhält? Oder ist es der Patient selbst, der zum einen die positiven Effekte der neuen Methode in Aussicht gestellt bekommt, andererseits aber auch einem invasiven Eingriff zustimmen und zukünftig mit einem Implantat „sein Leben teilen“ muss? Die vordergründige Frage des Patienten ist die Abwägung von Risiko und Nutzen. Wie hoch ist das Risiko des Eingriffs im Vergleich zu den daraus resultierenden Vorteilen und wie lange halten diese Vorteile an. Ein Implantat mit einer Halbwertszeit von wenigen Wochen würde nur von wenigen Patienten akzeptiert werden. D. h. schon bei der Entwicklung muss die Nutzerorientierung berücksichtigt und müssen die Nutzerinteressen in den Vordergrund gestellt werden.

Dann stellt sich die Frage nach dem Bedarf. Ist die Patientengruppe groß genug, um von den Investitionen zu profitieren und gegebenenfalls auch in die Regelversorgung aufgenommen zu werden? Oder besteht die Möglichkeit, dass am Markt vorbei geforscht und entwickelt wird, um der Forschung und Entwicklung selbst willen? Also müssen neben dem Nutzer auch Marketing und Vertrieb frühzeitig in die Überlegungen bei der Entwicklung technischer Innovationen einbezogen werden.

Die Akzeptanz dieser Technologien und somit auch die Frage der Implementierung der innovativen Ansätze in die Regelversorgung wird also wesentlich davon abhängen, ob Barrieren überwunden werden können, die sowohl in der Finanzierung der Forschung und Entwicklung aber auch bei der Produktion und Vermarktung dieser neuen Technologien zutage treten. Meist vergehen zwischen der ersten Idee für ein Produkt und dessen Marktreife Jahre (vgl.

Abbildung 16). Erschwert wird die Vermarktung durch gesetzliche und ökonomische Hürden, die sowohl für kleinere Firmen als auch für Großbetriebe die Frage der Rentabilität aufwirft.

Die Medizintechnik-Branche in Deutschland hat es unter diesem Gesichtspunkt leider zunehmend mit gravierenden Innovationshindernissen aufgrund der restriktieren Reglementierung zu tun, welche die effektive Entwicklung von neuartigen Theranostischen Implantaten gefährden können. Kernprobleme sind die langen Zulassungs- und Erstattungswege medizintechnischer Innovationen, die schnelles Wachstum und damit das Schaffen von Arbeitsplätzen erschweren.¹²⁵

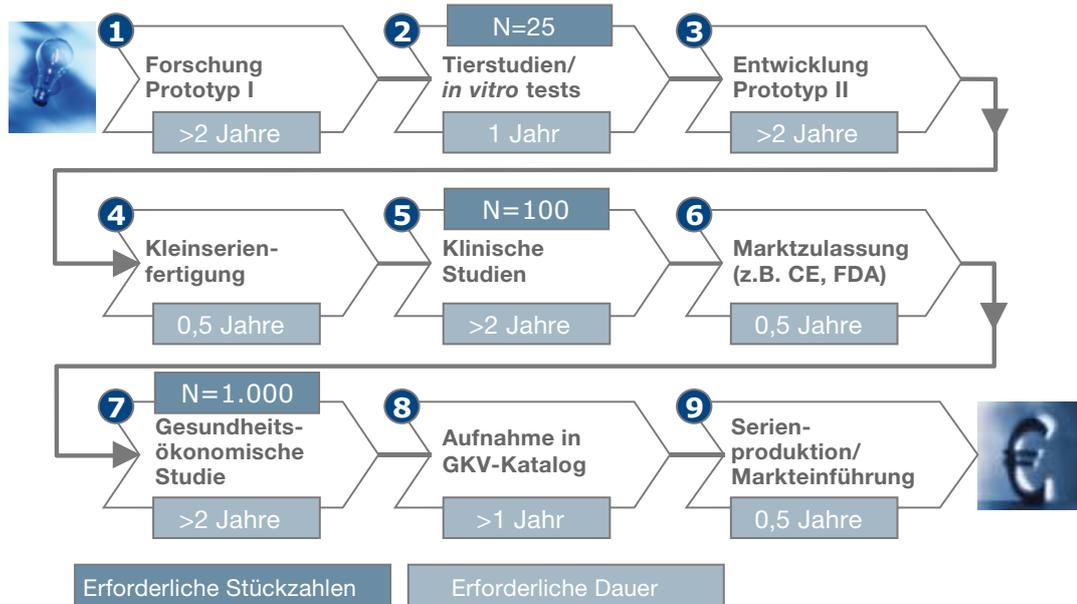


Abbildung 16: Zeitlicher Bedarf und Aufwendungen von der Produktidee bis zur Aufnahme des Produkts in die Regelversorgung.

Je nach Klassifizierung des Produktes können die Kosten für die vorgeschriebenen klinischen Studien, deren Häufigkeit und Komplexität aufgrund der Reglementierung aktuell weiter zunehmen, ein erhebliches Problem darstellen, wobei insbesondere Start-Ups und kleine Unternehmen die entsprechenden Aufwendungen nur schwer aufbringen können. Als mögliche Folge können kleinere Unternehmen den Zeitraum von der Idee bis zur Refinanzierung des Produkts immer seltener überbrücken.¹²⁶

Eine weitere Schwachstelle liegt in der langwierigen und innovationshemmenden Überführung von Medizintechnik-Produkten in den Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung sowie in den sich in kurzen Abständen ändernden Rahmenbedingungen.¹²⁶ Die hierdurch verzögerte Marktdurchdringung und verspätete Amortisation der F&E-Kosten insbesondere bei kleinen anfangs eher lokal agierenden Unternehmen stellt aus Sicht der Wettbewerbsfähigkeit eine Wachstumsbremse dar. Lebensrettende und gleichzeitig kostensparende Innovationen kommen so später bei den Patienten an.

Die Unsicherheit, ob schlussendlich die Abrechnung der medizinischen Versorgung, sprich z. B. das Einsetzen eines Theranostischen Implantats, auch durch gesetzlichen Krankenkassen gewährleistet ist, bleibt oft bis zur tatsächlichen Zulassung bestehen.

So kann z. B. die telemetrische Funktionskontrolle von Herzschrittmacherpatienten zwar für den ambulanten aber immer noch nicht für den stationären Bereich (für Geräte und Datenmanagement) abgerechnet werden.¹²⁶ Eine breite Markteinführung wird dadurch erschwert, obwohl die Industrie mit hohem Aufwand in ein erwiesenes medizinisch sinnvolles Home Monitoring System investiert hat.

Wünschenswert wäre eine frühe Beteiligung der Krankenkassen bei der Entwicklung und auch bei den notwendigen Studien über die Wirksamkeit der neuen Methoden. So hätten sie ein elementares Interesse daran, dass investierte Forschungs- und Entwicklungsgelder tatsächlich in der Implementierung eines neuen Produkts zur Regelversorgung der Patienten münden.

Über die Problematik der Zulassung und Erstattung hinaus sind Medizintechnik-Unternehmen zunehmend mit einem weiteren Problem konfrontiert: dem Mangel an hoch qualifizierten Mitarbeitern in dieser F&E orientierten Branche. Erfolgreiche implantierbare Systeme werden vermehrt von interdisziplinär arbeitenden F&E-Teams entwickelt, wodurch die Anforderungen an die Mitarbeiter weiter steigen werden.

7. Einsatz von Theranostischen Implantaten: Chancen und daraus abgeleitete Empfehlungen

Andreas Bunge und Hans-Jürgen Wildau

Der Einsatz von Theranostischen Implantaten bietet viele Chancen nicht nur aus der Sicht des einzelnen Patienten, sondern auch für das gesamte Gesundheitssystem.

Den Patienten ermöglichen diese Implantate eine höhere Lebensqualität und ein längeres Leben dank einer auf seine Bedürfnisse abgestimmten Therapie (siehe Kapitel 4). Viele Komplikationen und damit stationäre Krankenhausaufenthalte können durch eine hohe Compliance des Patienten und ein frühes Eingreifen bei einer schon früh detektierten Verschlechterung des Krankheitszustands vermieden werden. Dieser Umstand birgt auf der anderen Seite auch ein hohes Kosteneinsparungspotenzial für die Kostenträger des Gesundheitssystems sowie ein personelles Entlastungspotential auf Seiten der Ärzte, Praxen und Krankenhäuser. Gerade in Hinblick auf eine immer älter werdende Gesellschaft, bei der Prävalenzen für chronische Krankheiten und damit auch Behandlungskosten immer weiter ansteigen, bekommen die genannten Vorteile eine immer größere Bedeutung (siehe Kapitel 1 und 2). Schon heute sehen wir in den ländlich strukturierten Gebieten in Deutschland eine Unterversorgung mit fachärztlicher Kompetenz, der man zum Beispiel mit Telemonitoring in Kombination mit Diagnostischen und Theranostischen Implantaten begegnen kann. Durch einen frühzeitigen Einsatz von elektrisch aktiven Implantaten im Bereich degenerativer Erkrankungen der Gehirns (siehe Kapitel 4.5, 4.6 und 4.7) wie M. Parkinson oder (auch bei schwersten psychiatrischen Erkrankungen) können Patienten länger im Berufsleben gehalten werden, was nicht nur eine immense Steigerung der Lebensqualität bedeutet sondern auch Kosten im Gesundheits- und Gemeinwesen verringert.

Demzufolge sollten die entsprechenden technologischen Entwicklungsprozesse und Aktivitäten weiter intensiviert und unterstützt werden, um Theranostische Implantate frühzeitig für Diagnostik und Therapie zur Verfügung zu stellen.

So besteht z. B. in vielen Fällen noch ein großer Innovationsbedarf, um die Entwicklung von aktiven Implantaten zu voll funktionstüchtigen Theranostischen Implantaten voranzutreiben, die in einem Implantat Diagnostik und Therapie vereinen (siehe Kapitel 4 und 5). In vielen Fällen besitzen die bisher entwickelten Implantate entweder nur Diagnostik- oder nur Therapie-Komponenten. Für die Entwicklung Theranostischer Implantate sind daher auf einigen Gebieten Technologiesprünge erforderlich.

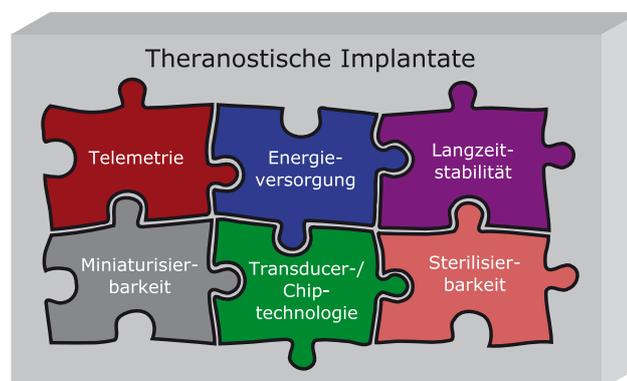


Abbildung 17: Schlüsseltechnologien und zu überwindende Herausforderungen bei der Entwicklung Theranostischer Implantate.

Dabei sind Fortschritte bei wichtigen Schlüsseltechnologien erforderlich, die bei der Entwicklung von Theranostischen Implantaten von besonderer Bedeutung sind. So müssen moderne Verfahren der Mikrosystemtechnik und Nanotechnologie eingesetzt und weiterentwickelt werden, um Implantate bzw. deren Technologiekomponenten hermetisch zu verkapseln, um sie langzeitstabil und -funktional zu machen, damit diese im Körper am Wirkungsort rückwirkungsarm arbeiten.

Die Halbleiterindustrie und -forschung sind gefordert, energieeffiziente und hochintegrierte Schaltungen herzustellen, so dass die Implantate trotz Erweiterung der Funktionalität einen hinreichend geringen Energiebedarf und damit eine prinzipiell hohe Lebensdauer aufweisen.

Für die funktionelle Kopplung der sensorischen und therapeutischen Systeme des Implantats mit Gewebe, Knochen oder Nerven müssen weitere Technologieentwicklungen geleistet werden, die eine zuverlässige und stabile Interaktion und Funktion an der Grenzfläche ermöglichen.

Da die Theranostischen Implantate über einen längeren Zeitraum in einer biologischen Umgebung arbeiten sollen, stellen Biostabilität und Biokompatibilität eine große Herausforderung dar (siehe Kapitel 5). Zum einen soll das Implantat nicht durch Prozesse im Körper angegriffen werden. Dazu können z. B. mit Hilfe der Nanotechnologie funktionelle Beschichtungen für eine biostabile Verkapselung entwickelt werden. Zum anderen sollen die Implantatskomponenten auch keine Fremdkörperreaktionen im Körper verursachen. Hier muss die Materialforschung weitere Beiträge liefern.

Für die Sensorik biochemischer Parameter stellen oft biologische Moleküle die eigentliche Erkennungskomponente dar. Ein wichtiger Aspekt ist hier die Langzeitstabilität des Sensorsignals welches von der Stabilität der Erkennungskomponente und der Selektivität des Signalwandlers abhängt. Um diese Herausforderungen zu meistern, muss die Entwicklung von Membrantechnologien vorangetrieben werden, welche die Implantatskomponenten semipermeabel von der Umgebung abtrennen ohne dass die Membran nach kurzer Zeit durch Biofouling-Prozesse undurchlässig wird (siehe Kapitel 5).

Bei der Verwendung von neuen Materialien muss zusätzlich gewährleistet sein, dass sich das Implantat noch zuverlässig sterilisieren lässt und nicht während dieses Prozesses degradiert.

Für viele der im Positionspapier vorgestellten Technologien stellt eine zusätzliche Telemonitoring-Komponente zur unkomplizierten kontinuierlichen Überwachung des Gesundheitszustands durch medizinisches Fachpersonal eine sinnvolle Erweiterung dar. Die Kombination von Implantaten mit Telemonitoring-Systemen ermöglicht eine effiziente Kontrolle um krankhafte Veränderungen und Entwicklungen bei Risikopatienten frühzeitig zu diagnostizieren und somit medizinisch zu intervenieren, bevor die Lebensqualität des Patienten eingeschränkt wird oder ein stationärer Krankenhausaufenthalt nötig ist. Hier gibt es schon etablierte Systeme (siehe Kapitel 4.1 und 4.12), eine Adaption für andere theranostische Systeme ist jedoch notwendig.

Damit Deutschland weiterhin eine Vorreiterrolle im Bereich medizintechnischer Innovationen einnimmt und von den genannten Vorteilen von Theranostischen Implantaten wirklich profitieren kann, ist eine umfangreiche Technologieförderung unumgänglich. Hier darf aber nicht zu kurzfristig gehandelt werden, denn damit Innovationen im Bereich der Medizintechnik auch tatsächlich in das Gesundheitssystem integriert werden und beim Patienten ankommen, müssen sowohl finanzielle Mittel als auch passende gesetzliche und bürokratische Rahmen-

bedingungen für große klinische Studien im Rahmen der Zulassungsverfahren bereit gestellt werden (siehe Kapitel 6). Auch können nur so Arbeitsplätze in diesem wichtigen Sektor gesichert werden.

Um das große Potenzial Theranostischer Implantate ausschöpfen zu können, sind weitere Innovationsschritte erforderlich, deren z. T. großer Aufwand und große Risiken einer Unterstützung bedürfen.

8. Begriffe und Definitionen

Arteria Femoralis

Oberschenkelarterie

Ambient Assisted Living (AAL)

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. Übersetzen kann man AAL am besten mit: Altersgerechte Assistenz-Systeme für ein gesundes und unabhängiges Leben (Definition nach ¹²⁷).

Biofouling

Unspezifische Anlagerung von Blutbestandteilen wie z. B. Proteinen, Peptiden, Fetten und Fettsäuren sowie Zellen auf Implantatoberflächen

CE-Kennzeichnung

Medizinprodukte dürfen in Deutschland nur in den Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen werden, wenn diese mit einer CE-Kennzeichnung versehen sind. Mit einer CE-Kennzeichnung dürfen Medizinprodukte nur gekennzeichnet werden, wenn die grundlegenden Anforderungen nach dem Medizinproduktegesetz, die unter Berücksichtigung ihrer Zweckbestimmung anwendbar sind, erfüllt sind und ein für das jeweilige Medizinprodukt vorgeschriebenes Konformitätsbewertungsverfahren durchgeführt worden ist.

Closed-Loop-System

Medizinisches Kontrollsystem, bei dem im Sinne eines geschlossenen Regelkreises aus einer Messgröße am Patienten, z. B. Blutglukosespiegel, aktiv eine Stellgröße, z. B. die Flussrate einer Insulininfusion gesteuert wird. Der Rückwirkungskreis („Loop“) wird dabei als geschlossenen („Closed“) bezeichnet, wenn die Rückwirkung kontinuierlich und ohne den Eingriff eines Menschen allein durch einen Algorithmus auf der Basis eines Vergleiches von Sollwert und Messgröße erfolgt.¹²⁸

Compliance

Therapietreue, Einhaltung von Verhaltensmaßregeln durch den Patienten

Diabetes mellitus Typ II

Chronisch progrediente Erkrankung, die durch vererbte und erworbene Insulinresistenz und Insulinsekretionsstörung charakterisiert ist ¹²⁹

FDA

Food and Drug Administration, Behördliche Lebensmittelüberwachung und die Arzneimittelzulassungsbehörde der USA

GKV

Gesetzliche Krankenversicherung

Inzidenz

Anzahl der Neuerkrankungen für eine bestimmte Krankheit, Bevölkerungsgruppe und Zeit

Intelligente Implantate

Hochkomplexe Systeme aus Sensorik, Aktorik und Signalverarbeitung, die eine Vorstufe der Theranostischen Implantate darstellen

Kardiorenales Syndrom

Eine Pathophysiologie von Herz oder Niere, bei der eine akut oder chronisch auftretende Dysfunktion des einen Organsystems zu einer akuten oder chronischen Erkrankung des anderen Organsystems führt.⁴

Monitoring

Kontinuierliche Überwachung physiologisch relevanter Parameter mittels technischer Systeme

NIBS

„Non-Invasive Brain Stimulation“ – nicht invasive Gehirnstimulation

Non-Compliance

Nichteinhalten ärztlicher Ratschläge und die Nichterfüllung therapeutisch notwendiger Pflichten

Nosokomiale Infektion

Infektion, die durch den Aufenthalt oder die Behandlung in einem Krankenhaus oder einer Pflegeeinrichtung verursacht wurde

Prävalenz

Krankheitshäufigkeit, gibt an wie viele Menschen einer bestimmten Gruppe definierter Größe an einer bestimmten Krankheit erkrankt sind

Pulmonalarterie

Lungenarterie

Retinitis Pigmentosa

Netzhautdegeneration, bei der die Photorezeptoren zerstört werden

Smoldering Infektion

Schwelende Infektion

Sphincter-Detrusor Dyssynergie

Blasenfunktionsstörung, die durch das gestörte Zusammenwirken der bei der Blasenentleerung beteiligten anatomischen Strukturen gekennzeichnet ist

Telemonitoringsystem/Home Monitoring System

Fernüberwachungssystem zur Kontrolle physiologischer Größen eines Patienten durch den Arzt

Theranostische Implantate

Implantat, das therapeutische und diagnostische Funktionen vereint, stellen eine Weiterentwicklung von Intelligenten Implantaten dar.

Tourette Syndrom

Neurologisch-psychiatrische Erkrankung, die durch das Auftreten von Tics (willkürlich sich wiederholende Bewegungen) charakterisiert ist

„wearable“ Sensor

Am Körper tragbarer Sensor

Zystitis

Entzündung der Harnblase

9. Literatur

- 1 http://www.bmi.bund.de/DE/Themen/PolitikGesellschaft/DemographEntwicklung/demographentwicklung_node.html
- 2 Diabetes-Fact-Sheet N°312 WHO, 2011
- 3 Altman, R.; Rutledge, J.C.; The vascular contribution to Alzheimer's disease (2010): *Clin Sci (Lond)*, 119(10): 407–421.
- 4 Rudnicki, M.; (2008): Kardiorenales vs. renokardiales Syndrom, *NephroScript*, 03/08
- 5 Hillege, H.L.; Nitsch, D.; Pfeffer, M.A.; Swedberg, K.; McMurray, J.J. V.; Yusuf, S.; Granger, C.B.; Michelson, E.L.; Ostergren, J.; Cornel, J.H.; de Zeeuw, D.; Pocock, S.; van Veldhuisen, D.J.; Candesartan, H.F.; Renal Function as a Predictor of Outcome in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure (2006): *Circulation*, 113, 671–678
- 6 WHO 2011 (<http://www.who.int/gho/ncd/en/index.html>)
- 7 Varma, N.; Epstein, A.E.; Irimpen, A.; Schweikert, R.; Love, C. Efficacy and Safety of Automatic Remote Monitoring for Implantable Cardioverter-Defibrillator Follow-Up (2010): *Circulation*, 122, 325–332
- 8 Kearney, P.M.; Whelton, M.; Reynolds, K.; Muntner, P.; Whelton, P.K.; He, J.; Global burden of hypertension: analysis of worldwide data (2005): *Lancet*, 365, 217–223
- 9 Lawes, C.M., Vander Hoorn, S.; Law, M.R.; Elliott, P.; MacMahon, S.; Rodgers, A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part 1: estimates of blood pressure levels (2006): *Journal of Hypertension*, 24(3), 413–22
- 10 Wolf-Maier, K.; Cooper, R.S.; Kramer, H.; Banegas, J.R.; Giampaoli, S.; Joffres, M.R.; Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States (2004): *Hypertension*, 43, 10–7
- 11 Middeke, M. Hypertensiologie (2007): *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132, 1368–1370
- 12 Badura, B.; Schellschmidt, H.; Vetter, C. Fehlzeitenreport 2006 (2007), Springer Medizin Verlag Heidelberg
- 13 Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Gutachten 2000/2001, „Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Bd. III: Über-, Unter- und Fehlversorgung“ [http://www.svr-gesundheit.de/Gutachten/gutacht/sogu01/erratum.htm\(2002\), Bundestags-Drucksache 14–6871 \(Bd. III\)](http://www.svr-gesundheit.de/Gutachten/gutacht/sogu01/erratum.htm(2002), Bundestags-Drucksache 14–6871 (Bd. III)
- 14 International Diabetes Federation, <http://archive.diabetesatlas.org/map>
- 15 Beske, F., Häufigkeit ausgewählter überwiegend chronischer Krankheiten als Beispiel für Probleme der Gesundheitsversorgung von morgen (2010), *Public Health Forum*, 18 (1), 21.e1–21.e4
- 16 Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), „Zur Situation der Medizintechnik in Deutschland im internationalen Vergleich“, 2005
- 17 BVMed e.V., Berlin – Portal für Medizintechnik, <http://www.bvmed.de/publikationen/Aufsaeetze/article/2011-03-glaenzende-berufsaussichten-im-wachstumsmarkt-medizintechnik.html>
- 18 Branchenbericht 2010, Hightech, Innovation und Wachstum – „Die optische, medizinische und mechatronische Industrie in Deutschland“ http://www.spectaris.de/uploads/tx_ewscontent_pi1/Branchenbericht_2010_10.pdf
- 19 Branchenverband SPECTARIS, <http://www.bionity.com/de/news/131909/spectaris-medizintechnik-industrie-legt-um-neun-prozent-zu.html>

- 20 Deutsche Bank Research, Lage und Perspektiven der deutschen Medizintechnik, 2008 http://www.dbresearch.de/PROD/DBR_INTERNET_EN-PROD/PROD000000000222402.pdf
- 21 Spektaris – Verband der Hightechindustrie, Branchenbericht Medizintechnologien 2011, http://www.bvmed.de/stepone/data/downloads/59/dc/00/branchenbericht11_04.pdf
- 22 Statistisches Bundesamt, (2004) Gesundheit: „Krankheitskosten 2002“, Wiesbaden
- 23 Robert Koch-Institut, Gesundheit in Deutschland, 2. Auflage Februar 2007, ISBN 3-89606-173-9
- 24 World Economic Forum, „Working Towards Wellness: The Business Rationale“, 2008
- 25 Heinen-Kammerer, T.; Kiencke, P.; Motzkat, K.; Liecker, B.; Petereit, F.; Hecke, T.; Müller, H.; Rychlik, R. (2005): Telemedizin in der Tertiärprävention: Wirtschaftlichkeitsanalyse des Telemedizin-Projektes Zertiva bei Herzinsuffizienz-Patienten der Techniker Krankenkasse. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement*
- 26 Petermann, F.; Non-Compliance: Merkmale, Kosten und Konsequenzen (2004), *Managed Care*, 4, 30–32
- 27 Loss, J.; Thanner, M.; Nagel, E.; Compliance bei chronischen Krankheiten – Zusammenhang zum Gesundheitssystem (2010): *Public Health Forum*, 18, Heft 66
- 28 Adamson, P.B.; Pathophysiology of the transition from chronic compensated and acute decompensated heart failure: New insights from continuous monitoring devices (2009): *Current Heart Failure Reports*, 6, 287–292
- 29 Rozenman, Y.; Schwartz, R.S.; Shah, H.; Parikh, K.H.; Wireless acoustic communication with a miniature pressure sensor in the pulmonary artery for disease surveillance and therapy of patients with congestive heart failure (2007): *J. of the American College of Cardiology*, 49, 784–789
- 30 Ohlsson, A., Nordlander, R., Bennett, T.; Continuous ambulatory haemodynamic monitoring with an implantable system. The feasibility of a new technique (1998): *Eur Heart J*, 9, 174–184
- 31 Ohlsson, A.; Kubo, S.H.; Steinhaus, D.; Connelly, D.T.; Adler, S.; Bitkover, C.; Nordlander, R.; Rydén, L.; Bennett, T.; Continuous ambulatory monitoring of absolute right ventricular pressure and mixed venous oxygen saturation in patients with heart failure using an implantable monitor (2001): *European Heart Journal*, 22, 942–954
- 32 Abraham, W.T.; Adamson, P.B.; Bourge, R.C.; Aaron, M.F.; Costanzo, M.R.; Stevenson, L.W. Strickland, W.; Neelagaru, S.; Raval, N.; Krueger, S.; Weiner, S.; Shavelle, D.; Jeffries, B.; Yadav, J.S.; Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial (2001): *Lancet*, 377, 658–666
- 33 Hoppe, U.C.; Vanderheyden, M.; Sievert, H.; Brandt, M.C.; Tobar, R.; Wijns, W.; Rozenman, Y.; Chronic monitoring of pulmonary artery pressure in patients with severe heart failure: multicentre experience of the monitoring Pulmonary Artery Pressure by Implantable device Responding to Ultrasonic Signal (PAPIRUS) II study (2009): *Heart*, 95, 1091–1097
- 34 Urbaszek, A.; Trieu, H.-K.; Traulsen, T.; Mokwa, W.; Schmitz-Rode, T.; Entwicklung eines implantierbaren Drucksensors zum kontinuierlichen Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks bei Herzinsuffizienzpatienten (2010): Proc. IGBMT Tagung, Rostock, 2010; *Bio-med Tech*, 55 (Suppl. 1)
- 35 Stangel, K.; Kolnsberg, S.; Hammerschmidt, D.; Hosticka, B.; Trieu, H.-K.; Mokwa, W.; Programmable intraocular CMOS pressure sensor system implant (2001): *IEEE J. of Solid-State Circuits*, 36, 1094–1100.

- 36 Gräfe, M.; Götttsche, T.; Osypka, P.; Görtz, M.; Trieu, H.-K.; Fassbender, H.; Mokwa, M.; Urban, U.; Schmitz-Rode, T.; Bender, B.; Glocker, R.; Fähnle, M.; HYPER-IMS: A Fully Implantable Blood Pressure Sensor for Hypertensive Patients (2009): Proc. Sensor & Test Nürnberg
- 37 Köster, I.; Hauner, H.; von Ferber, L.; Heterogenität der Kosten bei Patienten mit Diabetes mellitus: Die KoDiM-Studie (2006): *Dtsch Med Wochenschr*, 131, 804–810
- 38 United Kingdom Prospective Diabetes Study, *Diabetes Care*, (2002), 25, S28
- 39 Innovations for High Performance Microelectronics/ Leibniz-Institut für innovative Mikroelektronik, www.ihp-microelectronics.com
- 40 Brown, J.S.; Devine, J.C.; Magennis, P.; Sillifant, P.; Rogers, S.N.; Vaughan, E.D.; Factors that influence the outcome of salvage in free tissue transfer (2003): *Br J Oral Maxillofac Surg*. 41(1), 16–20
- 41 Sinis, N.; Rennekampff, H., Haerle, M.; Schaller, H.E.; Free flap monitoring with continuous tissue oxygen tension measurement (2006): *Eur J Plast Surg.*, 28, 507–512.
- 42 Chen, K.T.; Mardini, S.; Chuang, D.C.; Lin, C.H.; Cheng, M.H.; Lin, Y.T.; Huang, W.C.; Tsao, C.K.; Wei, F.C.; Timing of presentation of the first signs of vascular compromise dictates the salvage outcome of free flap transfers (2007): *Plast Reconstr Surg.*, 120(1), 187–195.
- 43 Kamolz, L.P.; Schrogendorfer, K.F.; Giovanoli, P.; Koller, R.; Frey, M.; Postoperatives Lappen-Monitoring mittels Messung des Sauerstoffpartialdruckes im Lappengewebe: Erfahrungen der letzten Jahre (2002): *Handchir Mikrochir Plast Chir.*, 34(3), 195–200.
- 44 Jonas, R.; Schaal, T.; Krimmel, M.; Reinert, S.; Hoffmann J: Monitoring in microvascular tissue transfer by polarographic oxygen measurement (submitted): *Int J Oral Maxillofac Surg*
- 45 Aldinger, P.R.; Jung, A.W.; Parsch, D.; Breusch, S.J.; The Uncemented CLS Femoral Component – Long-Term Results, Indications and Limitations (2005): *Akt Traumatol*, 35, 320–327.
- 46 Darouiche, R.O.; Treatment of infections associated with surgical implants (2004): *N Engl J Med.*, 350 1422–1429.
- 47 Antoci, V.; Adams, C.S.; Parvizi, J.; Davidson, H.M.; Composto, R.J. The inhibition of Staphylococcus epidermidis biofilm formation by vancomycin-modified titanium alloy and implications for the treatment of periprosthetic infection (2008). *Biomaterials*, 29, 4684–4690.
- 48 Bernthal, N.M.; Stavrakis, A.I.; Billi, F.; Cho, J.S.; Kremen, T.S.; Simon, S.I.; Cheung, A.S.; Finerman, G.A.; Lieberman, J.R.; Adams, J.S.; Miller, L.S.; A mouse model of post-arthroplasty Staphylococcus aureus joint infection to evaluate in vivo the efficacy of antimicrobial implant coatings (2010): *PLoS One*, 5, 1–11
- 49 Arens, S.; Schlegel, U.; Printzen, G.; Ziegler, W.J.; Perren, S.M.; Hansis, M.; Influence of materials for fixation implants on local infection. An experimental study of steel versus titanium DCP in rabbits (1996): *J Bone Joint Surg Br*, 78, 647–651.
- 50 Ward, N.S.; Brown, M.M.; Thompson, A.J.; Frackowiak, R.S.; Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study (2003): *Brain*, 126, 2476–2496.
- 51 Rijntjes, M.; Mechanisms of recovery in stroke patients with hemiparesis or aphasia: new insights, old questions and the meaning of therapies (2006): *Curr Opin Neurol*, 19, 76–83.
- 52 Weiller, C.; Bormann, T.; Saur, D.; Musso, M.; Rijntjes, M.; How the ventral pathway got lost – and what recovery might mean (2011): *Brain and Language*, 118(1–2), 29–39

- 53 McIntyre, C.C.; Savasta, M.; Kerkerian-LeGroff, L.; and Vitek, J.L.; Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both (2006): *Clinical Neurophysiology* 115, 1239–1248
- 54 Hummel, F.C.; Celnik, P.; Pascual-Leone, A.; Fregni, F.; Byblow, W.D.; Butefisch, C.; Rothwell, J.; Cohen, L.G.; Gerloff, C.; Controversy: Noninvasive and invasive cortical stimulation show efficacy in treating stroke patients (2008): *Brain Stimulation*, 1, 370–382
- 55 Fritsch, B.; Reis, J.; Martinowich, Keri; Schambra, Heidi M.; Ji, Y.; Cohen, L.G.; Lu, B.; Direct Current Stimulation Promotes BDNF-Dependent Synaptic Plasticity: Potential Implications for Motor Learning (2010): *Neuron*, 66(2), 198–204
- 56 Rijntjes, M.; Hamzei, F.; Weiller, C.; Neurorehabilitation: no more constraint for large randomised trials (2007): *The Lancet Neurology*, 6 (2), 99–101
- 57 Albert G.C., Cook C.M., Prato F.S., Thomas A.W. (2009) Deep brain stimulation, vagal nerve stimulation and transcranial stimulation: An overview of stimulation parameters and neurotransmitter release. *Neurosci Biobehav Rev* 33(7): 1042–1060
- 58 Rijkhoff, N.J.M.; Neuroprostheses to treat neurogenic bladder dysfunction: current status and future perspectives (2004): *Child's Nervous System*, 20, 75–86
- 59 Lavelle, J.P.; Teahan, S.; Kim, D.Y.; Chancellor, M.B.; Medical and Minimally Invasive Treatment of Urinary Incontinence (1999): *Rev Urol*, 1(2), 111–120
- 60 Brook, A.L.; Georgy, B.A.; Olan, W.J.; Spinal Cord Stimulation: A Basic Approach. *Tech Vasc Interventional* (2009): *Rad*, 12, 64–70
- 61 Groves, D.A.; Brown, V.J.; Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects (2005): *Neurosci Biobehav Rev*, 29(3), 493–500
- 62 Sobocki, J.; Królczyk, G.; Herman, R.M.; Matyja, A.; Thor, P.J.; Influence of vagal nerve stimulation on food intake and body weight – results of experimental studies (2005): *J Physiol Pharmacol*, 56(6), 27–33
- 63 Hatton, K.W.; McLarney, J.T.; Pittman, T.; Fahy, B.G.; Vagal nerve stimulation: overview and implications for anesthesiologists (2006): *Anesth Analg*, 103(5), 1241–1249
- 64 Kiss, Z.H.; Clinical and experimental aspects of deep brain stimulation (2009): *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2371–2374
- 65 Coffey, R.J.; Deep brain stimulation devices: a brief technical history and review (2009): *Artif Organs*, 33(3), 208–220
- 66 Perlmutter, J.S.; Mink, J.W.; Deep brain stimulation (2006): *Annu Rev Neurosci*, 29, 229–257
- 67 Mormann, F.; Andrzejak, R.G.; Elger, C.E.; Lehnertz, K.; Seizure prediction: the long and winding road (2007): *Brain*, 130, 314–333.
- 68 Johnston, J.M.; Mangano, F.T.; Ojemann, J.G.; Park, T.S.; Trevathan, E.; Smyth, M.D.; Complications of invasive subdural electrode monitoring at St. Louis Children's Hospital (2006): *J Neurosurg*, 105, (5 Suppl), 343–347.
- 69 Burneo, J.G.; Steven, D.A.; McLachlan, R.S.; Parrent, A.G.; Morbidity associated with the use of intracranial electrodes for epilepsy surgery (2006): *Can J Neurol Sci*, 33, 223–227
- 70 Onal, C.; Otsubo, H.; Araki, T.; Chitoku, S.; Ochi, A.; Weiss, S.; Elliott, I.; Snead, O.C.; Rutka, J.T.; Logan, W.; Complications of invasive subdural grid monitoring in children with epilepsy (2003): *J Neurosurg*, 98, 1017–1026
- 71 GEO Heft 9/1996

- 72 McKhann, G.M.; Novel surgical therapies for epilepsy (2006). *Clin Neurosurg*, 53, 179–184.
- 73 Johnson, M.D.; Franklin, R.K.; Scott, K.A.; Brown, R.B.; Kipke, D.R.; Neural Probes for Concurrent Detection of Neurochemical and Electrophysiological Signals in vivo (2005): *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 7, 7325–7328
- 74 Brown, R.; DiMarco, A.F.; Hoit, J.D.; Garshick, E.; Respiratory Dysfunction and Management in Spinal Cord Injury (2006): *Respir Care*, 51(8), 853–870
- 75 Glenn, W.W.L.; Holcomb, W.G.; Shaw, R.K.; Hogan, J.F. Long-Term Ventilatory Support by Diaphragm Pacing in Quadriplegia (1976): *Ann Surg*, 183(5), 566–576
- 76 Thoma, H.; Girsch, W.; Holle, J.; Mayr, W.; Technology and long-term application of an epineural electrode (1989): *ASAIO Trans*, 35(3), 490–494
- 77 Brindley, G.S.; Polkey, C.E.; Rushton, D.N.; Cardozo, L.; Sacral anterior root stimulators for bladder control in paraplegia: the first 50 cases (1986): *J Neurol Neurosurg Psych*, 49, 1104–1114
- 78 Rijkhoff, N.J.M.; Neuroprostheses to treat neurogenic bladder dysfunction: current status and future perspectives (2004): *Child's Nervous System*, 20, 75–86
- 79 Wefer, B.; Ehlken, B.; Bremer, J.; Treatment outcomes and resource use of patients with neurogenic detrusor overactivity receiving botulinum toxin A (BOTOX(R)) therapy in Germany (2010): *World J Urol*, 28(3), 385–90
- 80 Rupp, R.; Gerner, H.J.; Neuroprosthetics of the upper extremity – clinical application in spinal cord injury and future perspectives (2004): *Biomed Tech (Berl)*, 49(4), 93–98
- 81 Polasek, K.H.; Hoyen, H.A.; Keith, M.W.; Kirsch, R.F.; Tyler, J.T.; Stimulation Stability and Selectivity of Chronically Implanted Multicontact Nerve Cuff Electrodes in the Human Upper Extremity (2009): *IEEE Trans Neur Syst Rehab Eng*, 17(5), 428–437
- 82 Agarwal, S.; Triolo, J.R.; Kobetic, R.; Miller, M.; Bieri, C.; Kukke, S.; Rohde, L.; Davis, J.A. Jr.; Long-term user perceptions of an implanted neuroprosthesis for exercise, standing, and transfers after spinal cord injury (2005): *J Rehab Res Dev*, 42(2), 241–252
- 83 Guiraud, D.; Stieglitz, T.; Koch, K.P.; Divoux, J.L.; Rabischong, P.; An Implantable Neuroprostheses for Standing and Walking in Paraplegia: 5 Year Patient Follow Up (2006): *J Neural Eng*, 3, 268–275
- 84 Liberson, W.T.; Holmquest, H.J.; Scott, D.; Dow, M.; Functional Electrotherapy in stimulation of the peroneal nerve synchronized with the swing phase of gait in hemiparetic patients (1961): *Arch Phys Med Rehabil*, 42, 202–205
- 85 Waters, R.L.; McNeal, D.; Perry, J.; Functional electrical stimulation of the peroneal nerve for hemiplegia. Long-term clinical follow-up (1975): *J Bone Joint Surg Am*, 67(5), 792–793
- 86 Waters, R.L.; McNeal, D.; Perry, J.; Experimental correction of footdrop by electrical stimulation of the peroneal nerve (1985): *J Bone Joint Surg Am*, 57(8), 1047–1054
- 87 Nightingale, E.J.; Raymond, J.; Middleton, J.W.; Crosbie, J.; Davis, G.M.; Benefits of FES gait in a spinal cord injured population (2007): *Spinal Cord*, 45(10), 646–657
- 88 Theisen, D.; Fornusek, C.; Raymond, J.; Davis, G.M.; External power output changes during prolonged cycling with electrical stimulation (2002): *J Rehabil Med*, 34(4), 171–175
- 89 Cramer, R.M.; Weston, A.; Climstein, M.; Davis, G.M.; Sutton, J.R.; Effects of electrical stimulation-induced leg training on skeletal muscle adaptability in spinal cord injury (2002): *Scand J Med Sci Sports*, 12(5), 316–322

- 90 Johnston, T.E.; Smith, B.T.; Mulcahey, M.J.; Betz, R.R.; Lauer, R.T.; A randomized controlled trial on the effects of cycling with and without electrical stimulation on cardiorespiratory and vascular health in children with spinal cord injury (2009): *Arch Phys Med Rehabil*, 90(8), 1379–1388.
- 91 Frotzler, A.; Coupaud, S.; Perret, C.; Kakebeeke, T.H.; Hunt, K.J.; Donaldson, N.de N.; Eser, P.; High-volume FES-cycling partially reverses bone loss in people with chronic spinal cord injury (2008): *Bone*, 43(1), 169–176
- 92 Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter (2007), Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie
- 93 Heuschmann, P.U.; Busse, O.; Wagner, M.; Endres, M.; Villringer, A.; Röther, J.; Kolominsky-Rabas, P.L.; Berger, K.; Frequency and Care of Stroke in Germany (2010): *Aktuelle Neurologie*, 37, 333–340.
- 94 Kolominsky-Rabas, P.L.; Heuschmann, P.U.; Marschall, D.; Emmert, M.; Baltzer, N.; Neundörfer, B.B.; Schöffski, O.; Krobot, K.J. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project, (2006): *Stroke*, 37, 1179–1183.
- 95 Daly, J.J.; Cheng, R.; Rogers, J.; Litinas, K.; Hrovat, K.; Dohring, M.; Feasibility of a new application of noninvasive Brain Computer Interface (BCI): a case study of training for recovery of volitional motor control after stroke (2009): *J Neurol Phys Ther*, 33, 203–11.
- 96 Tavella, M.; Leeb, R.; Rupp, R.; Millán, J.R.; Towards natural non-invasive hand neuroprostheses for daily living (2010), *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 126–129.
- 97 Sohn, W.; Jörgenshaus, W.; Schwerhörigkeit in Deutschland- Repräsentative Hörscreening-Untersuchung bei 2000 Probanden in 11 Allgemeinpraxen (2001): *Z. All. Med.*, 77, 143–147.
- 98 Koehler, F.; Winkler, S.; Schieber, M. et al.; Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study (2011): *Circulation*, 123(17), 1873–80
- 99 Chaudry, S.I.; Mattera, J.A.; Curtis, J.P.; Telemonitoring in patients with heart failure (2010): *N Engl J Med*, 363, 2301–2309
- 100 van Veldhuisen, D.J.; Braunschweig, F.; Conraads, V.; Intrathoracic Impedance Monitoring, Audible Patient Alerts, and Outcome in Patients With Heart Failure (2011): *Circulation*, [Epub ahead of print]
- 101 Conraads, V.M.; Gavazzi, L.; Santini, M.; Sensitivity and positive predictive value of implantable intrathoracic impedance monitoring as a predictor of heart failure hospitalizations: the SENSE-HF trial (2011): *Eur Heart J*, 32, 2266–73
- 102 Abraham, W.T.; Adamson, P.B.; Bourge, R.C.; Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial (2011): *Lancet*, 377, 658–666
- 103 http://professional.medtronic.com/wcm/groups/mdtcom_sg/@mdt/@neuro/documents/documents/pump-ii8637-impmanl.pdf (13.07.2011)
- 104 <http://www.debiotech.com/debiotech.html> (13.07.2011)
- 105 Drevs, J.; Fakler, J.; Eisele, S.; Medinger, M.; Bing, G.; Esser, N.; Marme, D.; Unger, C. Antiangiogenic potency of various chemotherapeutic drugs for metronomic chemotherapy (2004): *Anticancer Res.*, 24, 1759–1763.
- 106 Amirouche, F.; Zhou, Y.; Johnson, T.; Current micropump technologies and their biomedical applications (2009), *Microsyst Technol*, 15, 647–666

- 107 Geipel, A.; Goldschmidtboeing, F.; Jantscheff, P.; Esser, N.; Massing, U.; Woias, P. Design of an implantable active microport system for patient specific drug release. (2008): *Biomed. Microdevices*, 10, 469–478.
- 108 Jantscheff, P.; Esser, N.; Geipel, A.; Woias, P.; Zirolì, V.; Goldschmidtboeing, F.; Massing, U.; Metastasizing, Luciferase Transduced MAT-Lu Rat Prostate Cancer Models: Follow up of Bolus and Metronomic Therapy with Doxorubicin as Model Drug (2011), *Cancers*, 3, 2679–2695
- 109 Bowman, L.; Meindl, J.D.; The Packaging of Implantable Integrated Sensors (1986): *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 33, 248–255
- 110 Insulating Biomaterials – NO1-NS-62350, *Ninth Quarterly Progress Report*
- 111 Lechleitner, T.; Nagel, M.; Pulker, H.K.; Hochmaier, E.; Barriereschichten für medizinische elektronische Implantate (2003): *Vakuum in Forschung und Praxis*, 15, 241–244
- 112 Lechleitner, T.; Nagel, M.; Pulker, H.K.; Hochmaier, E.; Verkapselung medizinischer elektronischer Implantate (2004): *Galvanotechnik*, 95, 1732–1736
- 113 Langowski, H.C.; Flexible Materialien mit ultrahohen Barriereigenschaften (2002): *Vakuum in Forschung und Praxis*, 14, 297–302
- 114 Langowski, H.C.; Oberflächentechnik für flexible Displays (2003): *Galvanotechnik*, 94, 1–8
- 115 Nisch, W.; Abschlussbericht zum BMBF-Projekt Funktionelle nanostrukturierte Schichtsysteme für elektrisch aktive Mikroimplantate (NMI Teilprojekt „Beschichtung und Analyse von Teststrukturen und Implantaten“), BMBF-Förderkennzeichen 13N8955 (2009)
- 116 Henry, B.M. Erlat, A.G.; Grovenor, C.R.M.; Briggs, G.A.D.; Miyamoto, T.; Tsukahara, Y.; Gas Permeation Studies of Metal Oxide/Polymer Composite Films (2002): *45th Annual Conference Proceedings of the Society of Vacuum Coaters*, 514–518
- 117 Ward, W.K.; A review of the foreign-body response to subcutaneously-implanted devices: the role of macrophages and cytokines in biofouling and fibrosis (2008): *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2, 768–777.
- 118 Kubon, M., Moschallski, M.; Ensslen, T.; Link, G.; Werner, S.; Burkhardt, C.; Hartmann, H.; Schlosshauer, B.; Urban, G.; Stelzle, M.; Towards quantification of biocompatibility: monitoring ingrowth behavior of biomaterials in tissue with a microsensor implant (2011): *Proceedings of Transducers*.
- 119 Ulbricht, M.; Advanced functional polymer membranes (2006): *Polymer*, 47, 2217–2262.
- 120 de Jong, J.; Lammertink, R.G.H.; Wessling, M.; Membranes and microfluidics: A review (2006): *Lab Chip*, 6, 1125–39.
- 121 Striemer, C.; Gaborski, T.R.; McGrath, J.L.; Fauchet, P.M.; Charge- and size-based separation of macromolecules using ultrathin silicon membranes (2007): *Nature*, 445, 749–753.
- 122 Peng, X.; Jin, J.; Nakamura, Y.; Ohno, T.; Ichinose, I.; Ultrafast permeation of water through protein-based membranes (2009): *Nature Nanotechnology*, 4, 353–357.
- 123 Bernards, D.A.; Desai, T.A.; Nanoscale porosity in polymer films: fabrication and therapeutic applications (2010): *Soft Matter*, 6, 1621–1631
- 124 Wandera, D.; Wickramasinghe, S.R.; Husson, S.M.; Review: Stimuli-responsive membranes (2010): *Journal of Membrane Science*, 357, 6–35
- 125 Schmitz-Rode, T.; Winter, J.; Innovationshürden beseitigen: wie die Einführung medizintechnischer Innovationen in die Gesundheitsversorgung beschleunigt werden kann (2009): *Deutsche Zeitschrift für Klinische Forschung*, 13, 28–32

- 126 Runder Tisch Medizintechnik – Wege zur beschleunigten Zulassung und Erstattung innovativer Medizinprodukte, Reihe: Acatech diskutiert, Schmitz-Rode, Thomas (Hrsg.), 2009
- 127 <http://www.aal-deutschland.de/>
- 128 VDE Positionspapier „Mikro-/Nano-Implantate“, 2007
- 129 Matthaei, S.; Bierwirth, R.; Fritsche, A.; Gallwitz, B.; Häring, H.-U.; Joost, H.-G.; Kellerer, M.; Kloos, C.; Kunt, T.; Nauck, M.; Schernthaner, G.; Siegel, E.; Thienel, F.; Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft 2010

VDE

VERBAND DER ELEKTROTECHNIK
ELEKTRONIK INFORMATIONSTECHNIK e.V.

Stresemannallee 15
60596 Frankfurt am Main
Telefon 069 6308-0
Telefax 069 6312925
www.vde.com
service@vde.com



ISBN 978-3-925512-24-7

