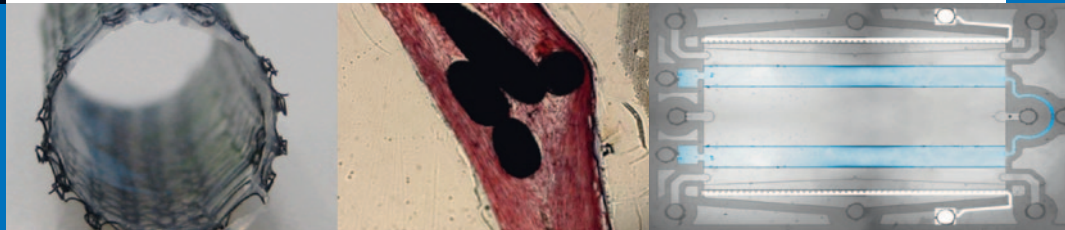




DGBMT

Innovationsreport 2012



Personalisierte Medizintechnik

VDE

Vorwort



Sehr geehrte Damen und Herren,

die „Personalisierte Medizin“ ist in aller Munde und hat sich zu einem beherrschenden Leitmotiv der Gesundheitsforschung entwickelt. Im Mittelpunkt steht die Entwicklung von Medikamenten, die eine maßgeschneiderte Therapie erlauben. Basierend auf der genetischen Individualität eines jeden Menschen werden Patientengruppen mit bestimmten Merkmalen identifiziert, die eine spezifische medikamentöse Behandlung erhalten. Dazu werden molekulargenetische Tests entwickelt, die vorab zeigen, ob oder in welchem Maße ein Arzneimittel bei einem individuellen Patienten wirkt. Erst dann kommt das Medikament zum Einsatz. Ziel ist es, Arzneimittel am Erfolgsort effektiver zu machen und systemische Nebenwirkungen zu reduzieren, die in der medikamentösen Therapie nach wie vor eine erhebliche Herausforderung darstellen.

Das Motiv der Personalisierung oder auch Individualisierung ist jedoch nicht nur für Arzneimittel interessant sondern auch für Medizinprodukte. Zum einen sind Medizinprodukte erforderlich, um die personalisierte Medizin als unmittelbare Kombination aus Diagnostik und

Therapie („Theranostik“) technisch zu realisieren. So ist die Bildgebung ohne Technik nicht denkbar. Auch sind geeignete, ggf. mobil einsetzbare in vitro-Diagnostika sowie Verabreichungstechnologien erforderlich. Zum anderen lässt sich die generelle Zielsetzung, die medizinische Therapie durch Patienten-individuelle Adaption effektiver und nebenwirkungsärmer zu gestalten, auch auf die Gestaltung medizintechnischer Komponenten, Geräte und Systeme übertragen.

Innovative Medizinprodukte zeichnen sich durch einen signifikanten Nutzen für den Patienten aus, sie sollten sicher und schonend in der Anwendung sein und dabei gleichzeitig effizient. Die Personalisierung von Diagnostik und Therapie kann daher als eine bedeutende Optimierungsstrategie angesehen werden, die immer stärker auch für die Medizintechnik eine Rolle spielt. Im Unterschied zur Pharmakologie drückt sich jedoch die biologische Individualität eines Menschen aus dem Blickwinkel der Medizintechnik weniger auf der molekulargenetischen sondern mehr auf der anatomischen, physiologischen und zum Teil auch auf der zellulären Ebene aus. Hierfür gibt es eine Vielzahl an Beispielen, etwa autologe Bioim-

plantate, individualisierte Verfahren und Technologien für die bildgeführte Intervention oder auch telemedizinisches Patientenmonitoring.

Die DGBMT – Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE greift das Thema Personalisierte Medizintechnik in diesem Innovationsreport auf. Es werden vier besonders innovative Bereiche personalisierter Medizintechnik von Experten und Expertinnen der DGBMT erörtert: „Biomarker“, „Bioimplantate“, „Patientenmodelle“ und „Closed-Loop-Systeme im OP“. Der Bereich der Biomarker stellt in Verbindung mit den zentral bzw. dezentral am „Point of Care“ einsetzbaren in vitro-diagnostischen Technologien das unmittelbare Bindeglied zwischen personalisierter Medizin und personalisierter Medizintechnik dar. Die Bioimplantate zeichnen sich durch ein besonders hohes Innovationspotenzial aus und sind - insbesondere bei Verwendung körpereigener (autologer) Zellen oder Gewebe – eine Form hoch individualisierter und damit „maßgeschneiderter“ Medizinprodukte. Bei den Patientenmodellen und in hohem Maße auch bei den Closed-Loop-Systemen im „theranostischen OP“ geht es vor allem um die Zusammenführung, intelligente Verknüpfung und

Nutzung spezifischer Patientendaten. Im Ergebnis entstehen IT-basierte Verfahren, die dem behandelnden Arzt bei Diagnosestellung, Therapiefindung und Therapieverlaufskontrolle eine auf den individuellen Patienten bezogene Unterstützung geben.

Der DGBMT-Innovationsreport soll den Dialog zwischen Experten aus Wissenschaft, Wirtschaft und Politik fördern und helfen, zukunftssträchtige und für Deutschland wichtige F&E-Themen der Biomedizinischen Technik zu identifizieren und zu unterstützen. Dazu werden die vier Themen sowohl aus technologischer als auch aus klinischer Sicht in kompakter Weise erörtert und bestehende Herausforderungen und Bedarfe identifiziert. Ich möchte mich an dieser Stelle bei den Autoren für die Beiträge herzlich bedanken und freue mich auf einen spannenden Diskurs zum Zukunftsthema „Personalisierte Medizintechnik“.



Ihr Thomas Schmitz-Rode
Vorsitzender der DGBMT

Gerald Urban, Thorsten Gutjahr, Frank Hufert und Peter Lupp

Biomarker

Hintergrund und Status Quo

„Personalisierte Medizin“, „Nanomedizin“ und „Point of Care Testing (POCT)“ beschreiben Entwicklungen, von denen eine starke Veränderung und Verbesserung in der medizinischen Versorgung erwartet wird. Die „Personalisierte Medizin“ beruht auf der Erkenntnis, dass verschiedene Patienten mit der gleichen klinischen Diagnose unterschiedlich auf ein und dieselbe Behandlung ansprechen können. Während ein bestimmtes Medikament bei einem Patienten hochwirksam sein kann, zeigt es möglicherweise bei einem anderen Patienten trotz der gleichen Diagnose nicht dasselbe gewünschte Ergebnis. Sowohl krankheitsbezogene als auch krankheitsunabhängige individuelle Merkmale beeinflussen die Art und Weise, in der Medikamente wirken. Alle Pa-

Gegenwärtig erhalten nur 25 – 80% der Patienten eine effektive Therapie⁽¹⁾, und mehr als 100.000 Tote pro Jahr in den USA werden durch Medikamentennebenwirkungen verursacht⁽²⁾. Zwar beinhaltet die medizinische Therapie schon von den ersten Anfängen der Medizin an einen individuellen Ansatz („Klinischer Blick“), jedoch kamen erst in neuerer Zeit Blut- oder Gewebeanalysen dazu, welche mittels Biomarkern eine genauere Diagnostik der Erkrankungen möglich machten.

Biomarker sind charakteristische biologische Strukturen oder Moleküle, welche die Funktion eines biologischen wie pathologischen Prozesses im Körper nachweisen. Bei einem Biomarker kann es sich um gewebs- und zellspezifische Strukturen handeln. Auch

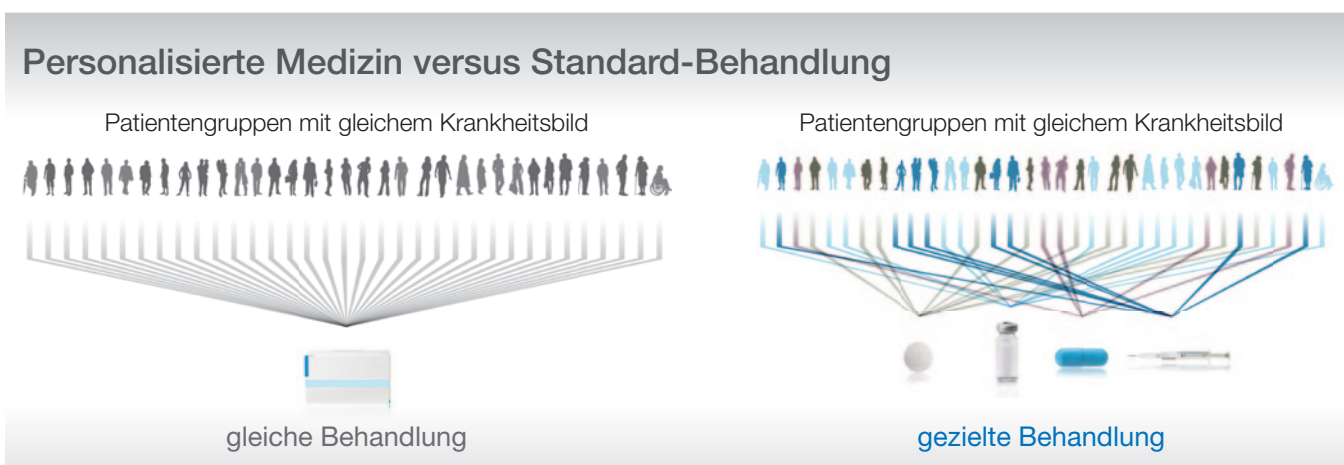


Abb. 1: Klassifizierung und Personalisierung von Patienten in Kohorten. (Quelle: Roche, adaptiert)

tienten, bei denen eine bestimmte Krankheit diagnostiziert wurde, nach gleichem Schema zu behandeln, missachtet diese individuellen Unterschiede. Der aktuelle Forschungsstand geht von einer Klassifizierung der Patienten in sogenannte Kohorten aus, die innerhalb der Gruppe gleiches Verhalten bzw. Therapieansprechen aufweisen.

Makromoleküle wie Gene, Proteine oder kleine Moleküle wie Metabolite, Elektrolyte oder Steroid-Hormone sind dem Repertoire der Biomarker zuzuordnen.

Generell wird zwischen Screening-Biomarkern, also Molekülen, die Informationen liefern, ob eine Erkrankung besteht, sich jedoch noch im

Frühstadium befindet und asymptomatisch ist, prognostischen Biomarkern, die den wahrscheinlichen Verlauf der Krankheit, d.h. aggressiv oder weniger aggressiv bestimmen, prädiktiven Biomarkern, die es erlauben eine Vorhersage bezüglich Ansprechen (oder Nichtansprechen) bzw. hohes (niedriges) Risiko für ein bestimmtes Medikament zu treffen, und Monitoring-Biomarkern unterschieden. Diese letzteren können eine Aussage liefern, wie sich eine Erkrankung unter Therapie im Einzelfall wahrscheinlich entwickeln wird und dem Arzt und Patienten signalisieren, ggf. frühzeitig eingreifen zu müssen.

In der Laboratoriumsmedizin werden schon jetzt routinemäßig Biomarker bestimmt, die den Krankheitszustand eines Patienten überprüfen (diagnostische Biomarker). Als Screening Biomarker sind beispielsweise die Nachweise von Viren und Bakterien zu nennen, wie z.B. HIV, Hepatitis B und C, Humanes Papillomavirus (HPV), MRSA, u.a..

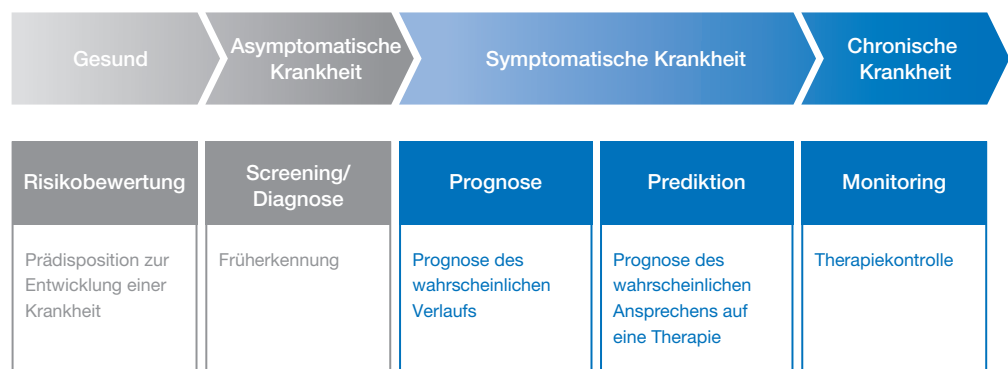
Die herkömmlich praktizierte Gesundheitspflege war allerdings nicht prädiktiv, genau und individuell genug, um optimal wirksam zu sein. Zu viele Patienten erhielten Behandlungen, die für ihre diagnostizierte Krankheit nicht optimal angepasst waren und/oder in vielen Fällen schädliche Nebenwirkungen zeigten. Aufgabe ist es daher, spezifische und differenzierte Medikamente und Diagnostika zu entwickeln und bereitzustellen, die eine Verbesserung der Gesundheit, Lebensqualität und Überlebensdauer von Patienten bei gleichzeitiger Minimierung von Nebenwirkungen bewirken. Diese Strategie setzt auf vertiefte Kenntnisse der molekularen Ursachen von Krankheiten und des Wirkmechanismus von Medikamenten sowie auf ein immer besseres Verständnis der Unterschiede von Patientensubgruppen. Dies ist der Grund

für eine immer stärker zu den biologischen Grundlagen ausgelegte Medizin, die auf ein systemisches Verständnis aller metabolischen Vorgänge von der Zelle bis hin zum Organismus abzielt. Basierend auf dem Verständnis der physio-pathologischen Grundlagen sind Identifizierung und Validierung neuer, hoch spezifischer Biomarker ein primäres Ziel der Wissenschaft. Biomarker müssen zudem den klaren Nachweis eines medizinischen Nutzens erbringen, sowie sicher nachzuweisen sein.

Um viele komplexe Erkrankungen, wie Allergien, Infektions- oder Tumorerkrankungen, die trotz intensivster Forschungsanstrengungen bis heute noch immer oft nicht hinreichend früh diagnostizier- oder gar therapierbar sind, zu behandeln oder im Idealfall zu heilen, werden die molekularen Ursachen von pathologischen Veränderungen intensiv untersucht. Große Hoffnungen werden in die Erforschung neuartiger Biomarker gesteckt, die durch Genomsequenzierung, Proteomics, Metabolomics, RNAomics oder DNA-Mikroarrays gefunden, getestet und der medizinischen Praxis zugänglich gemacht werden sollen⁽³⁾. Diese neuen Technologien ermöglichen es, grundlegende molekulare Zusammenhänge zu analysieren und zu verstehen, um in Folge eine individuellere Therapie einzuleiten. Durch das grundlegende Verständnis komplexer biologischer Zusammenhänge werden zielgerichtete und effektivere Arzneimittel entwickelt.

Bereits heute zeigt die personalisierte Medizin basierend auf den verfügbaren, zielgerichteten Therapien in der Onkologie und Virologie, dass sie zu einer Steigerung der Ansprechrate, Lebensqualität und Optimierung der Kosteneffizienz in der Gesundheitsversorgung führt und das somit sowohl ein klarer medizinischer

Abb. 2: Einteilung der Biomarker.
(Quelle: Roche, adaptiert)



als auch ökonomischer Nutzen vorliegt. Durch Berücksichtigung der unterschiedlichen Merkmale einzelner Patientenkohorten in Verbindung mit spezifischen Krankheiten, wie z.B. bei einer genauen Einteilung von Krebserkrankungen, kann gezeigt werden, dass die personalisierte Medizin in vielen Fällen

- ▶ das Verständnis der unterschiedlichen Ausprägung einer Krankheit verbessert und eine Aufteilung in Untergruppen von Patienten (Kohorten) ermöglicht,
- ▶ die diagnostischen Tests liefert, die helfen, die Patientengruppen zu definieren, die am wahrscheinlichsten auf eine bestimmte Behandlung ansprechen,
- ▶ das Behandlungsergebnis der Patienten sowie ihre Lebensqualität verbessert,
- ▶ hilft, nachteilige und/oder unnötige Behandlungen zu vermeiden und damit die Kosteneffizienz zu verbessern,

- ▶ die Entwicklung von sichereren und wirksameren Behandlungen fördert und damit das Risiko und die Kosten von Nebenwirkungen vermindert sowie
- ▶ die Effizienz und Wirksamkeit der Forschung und Entwicklung neuartiger, zielgerichteter Medikamente erhöht.

Herausforderungen und Trends

Einer Reihe von Erkrankungen wie etwa Tumorerkrankungen, neurodegenerative oder rheumatoide Erkrankungen sind durch ein frühes, symptomarmes Krankheitsstadium charakterisiert. In dieser frühen Krankheitsphase helfen nur hochempfindliche Biomarker, um ein Screening von noch symptomfreien Risikopersonen rechtzeitig und zuverlässig durchzuführen^(4,5). Bei chronischen Erkrankungen wiederum kann eine therapiebegleitende Diagnostik mittels Biomarkern neben der sicheren Diagnose der Erkrankung auch die genaue Einstellung der Therapie ermöglichen.

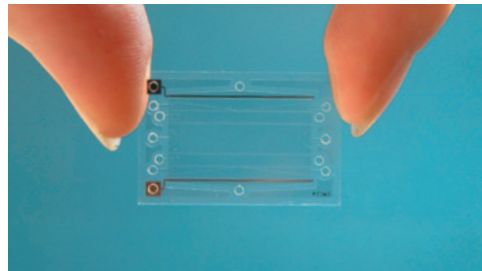
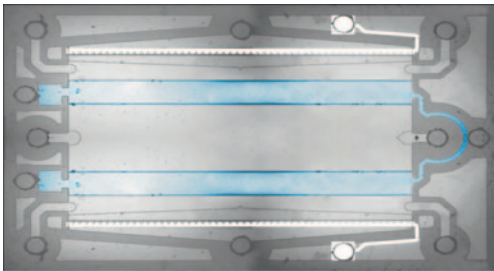


Abb. 3: Chip für die Detektion von μ RNA Biomarkern für die Tumor- und Infektionsdiagnostik, Links: Detail eines Anreicherungsmoduls, Rechts: komplettes diagnostisches Lab-on-Chip. (Quelle: IMTEK)

Um einen Biomarker für eine schnelle Diagnostik sowohl prädiktiv als auch prognostisch zu nutzen, muss die Patientenprobe möglichst schnell und einfach analysiert werden können, um in Folge eine zielgerichtete und effektive Therapie durchzuführen. Dafür sind neuartige Verfahren wie etwa chipbasierte Schnelltests, Companion-Diagnostik-Tests und POCT-Verfahren notwendig. Companion-Tests sind Diagnostika, welche für Arzneimittel spezifische prädiktive oder Monitoring-Biomarker analysieren. Diesen wird in Zukunft eine immer größere Rolle in der personalisierten Medizin eingeräumt. Unter POCT wird im Allgemeinen die Anwendung labormedizinischer Verfahren verstanden, die direkt am Patientenbett oder in unmittelbarer Nähe des Patienten (Arztpraxis, Home Care) durchgeführt werden. Eine einheitliche, allgemein akzeptierte Definition existiert noch nicht, vielmehr sind unterschiedliche Begriffe in Gebrauch. International hat sich der Begriff "Point-of-care Testing" (POCT) durchgesetzt. Mit der weiteren technischen Entwicklung von chipbasierten und POCT-Analysesystemen können auch komplexere Laboruntersuchungen, wie genetische Analysen, standardisiert und als POCT angeboten werden. Ein Beispiel sind Nachweisverfahren von Infektionserregern, die mittels Nukleinsäureamplifikationsverfahren (teilweise bereits als isothermale Verfahren) durchgeführt werden. Insbesondere für die mikrobiologischen und molekularbiologischen Fragestellungen werden sich POCT-Verfahren aufgrund ihrer Vorteile sicherlich auf längere Zeit behaupten.

Solche Veränderungen werden die bestehenden Fachlaboratorien in organisatorischer und personeller Sicht beeinflussen bzw. prägen. Synergistisch werden sich POCT und zentrale Laboranalytik ergänzen und über Cloud-Computing vor Ort ein Gesamtbild der Labor-daten eines Patienten bereitstellen.

Die heute vorhandenen Biochip- und Bioarray-Systeme sind maßgeblich von der Entwicklung der Biosensorik bestimmt gewesen. Technische Grundlage dafür war auch die Mikrosystemtechnik, die durch eine kontinuierliche Miniaturisierung die Konzeption dieser Systeme, überhaupt erst erlaubte. Zukünftige Systeme sind charakterisiert durch Miniaturisierung und Parallelisierung der Analysetechniken sowie Vernetzung über Internettechnologien. Derzeit sind viele neuartige Analysenprinzipien und -geräte für die nahe Zukunft absehbar. Dabei werden sowohl alternative biologische Erkennungselemente, aber auch Anwendungen innovativer optischer Signalgenerierungstechniken und adressierbare Microarrays für Inflammations-, Tumorerkrankungen und Immunodiagnostik entwickelt werden.

Verbesserungsbedarf und Handlungsoptionen

Für die Etablierung einer evidenzbasierten, personalisierten Medizin muss weiterhin die Grundlagenforschung in der Systembiologie und der molekularen Medizin gefördert werden, um das wissenschaftliche Fundament der Biomarker-basierten personalisierten Medizin auszubauen. Hier muss abgeklärt werden,

inwiefern die parallele Erfassung eines Biomarkerspektrums die Personalisierung fördert und wie sich die zeitliche Entwicklung der Biomarkerexpression im Patienten gestaltet. Dazu sind neuartige, hochparallele Biochip-Technologien für Screening und für das POC-Monitoring von hohem Nutzen. Neben der Grundlagenforschung können hier neue Anwendungsgebiete von Biomarkerbestimmungen mittels chipbasierter Verfahren und POCT eröffnet werden. Dazu gehören etwa der mobile Notarzteeinsatz, der Einsatz bei Seuchen und Katastrophen, ein Einsatz in der ambulanten Pflege und häuslichen Überwachung des Patienten („Assisted Living“) sowie auch in der Companion Diagnostik.

Für viele Anwendungen sind die derzeitigen Geräteformate und das Parameterspektrum nur bedingt geeignet und damit viel Platz für Verbesserungen vorhanden.

Auf das besondere Potenzial des POCT in den Entwicklungs-, Schwellen- und Flächenländern kann an dieser Stelle nur hingewiesen werden. Aufgrund mangelnder Infrastruktur und hoher Investitionskosten wird POCT in Schwellen- und Entwicklungsländern das Rückgrat der Laborversorgung stellen.

In jedem Fall sind stark miniaturisierte, chipbasierte Systeme notwendig, welche die parallele Schnellbestimmung von Biomarkern ohne Vorbehandlung der Patientenprobe möglich

machen. Dazu müssen netzbasierte Qualitätskontrollen implementierbar sein, welche die Sicherheit und Präzision der Diagnostik gewährleisten. Für ältere oder schwerbehinderte Patienten, welche Assistenzsysteme nicht akzeptieren oder nicht verwenden können, sollten darüber hinaus auch implantierbare Diagnostik-Mikrosysteme entwickelt werden.

Die biomarkerbasierte, personalisierte Medizin bietet Patienten bereits heute Vorteile. Die weiteren Chancen sind äußerst vielversprechend, und die an sie gestellten Erwartungen sind hoch. Die Durchführung der notwendigen Forschungsmaßnahmen ist ein komplexes Unterfangen. Daher muss konsequent auf dem erarbeiteten Wissen in der Molekularbiologie, und der klinischen Forschung, verbunden mit den Kompetenzen in den Bereichen Diagnostik, Mikro/Nanotechnik und Pharmakologie aufgebaut werden, um die personalisierte Medizin weiter auszubauen.

Literatur:

(1) B. Spear, M. Heath-Chiozzi, J. Huff, Clinical application of pharmacogenetics. In: Trends Mol Med. 2001, Vol. 7, Nr. 5, 201-204.

(2) J. Lazarou, B. Pomeranz, P. Corey, Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. In: JAMA 1998, Vol. 279, Nr. 15, 1200-1205.

(3) R. Gudenus, U. Granzer, Biomarker und Surrogatendpunkte. In: transkript. 2010, Vol. 7, 31-32.

(4) R. Craig-Schapiro, A. M. Fagan, D. M. Holtzman, Biomarkers of Alzheimer's disease. In: Neurobiol. Dis. 2008, Oct 28 online first.

(5) K. Egerer, E. Feist, G. Burmester, Serologische Diagnostik der rheumatoiden Arthritis: Antikörper gegen citrullinierte Antigene [The Serological Diagnosis of Rheumatoid Arthritis – Antibodies to citrullinated Antigens]. In: Dtsch. Arztebl. Int. 2009; 106 (10), 159-63.

Die Autoren



**Prof. Dr.
Gerald Urban**

Leiter des Lehrstuhls für Sensoren
IMTEK – Institut für
Mikrosystemtechnik
Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg
urban@imtek.uni-freiburg.de



**Thorsten Gutjahr,
PhD**

Head of Diagnostics
Biomarkers
F. Hoffmann-La Roche
Ltd., CH
thorsten.gutjahr@roche.com



**Prof. Dr.
Frank Hufert**

Kommissarischer Direktor des
Instituts für Virologie
Universitätsmedizin Göttingen
virology@medizin.uni-goettingen.de



**Prof. Dr.
Peter Lupp**

Stellvertretender Direktor des
Instituts für Klinische Chemie
und Pathobiochemie
Klinikum rechts der Isar der
TU München
lupp@klinchem.med.
tu-muenchen.de

Stefan Jockenhövel und Heike Walles

Bioimplantate – Fortschritte und Fallstricke

Hintergrund und Status Quo

Der Bedarf an lebenswichtigen Geweben und Organen für Transplantationen nach genetisch bedingten Missbildungen oder Fehlfunktionen, nach krankheitsbedingtem Funktionsausfall, nach einem Unfall, oder aufgrund altersbedingter Degenerationen steigt kontinuierlich. Der Bedarf nach Ersatzgeweben wird zudem durch die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung in den westlichen Industrienationen verstärkt.

In den letzten beiden Jahrzehnten haben die Erfolge in der Zell- und Stammzellbiologie für die Implantologie zunehmend an Bedeutung gewonnen. Der relativ junge Bereich der *Regenerativen Medizin* (häufiges Synonym „*Bio-Engineering*“) verfolgt das Ziel der Wiederherstellung, des Erhalts oder des Ersatzes von biologischen Funktionen mit Hilfe eines interdisziplinären Ansatzes aus Ingenieur- und Naturwissenschaften und der Medizin. Hierbei können im Wesentlichen drei Ansätze von *Bioimplantaten* unterschieden werden⁽¹⁾:

(1) Die Biofunktionalisierung von Oberflächen mit Hilfe von Biomolekülen, (2) die Biologisierung von technischen Implantaten und (3) die Entwicklung vollständiger, in der Regel autologer (körpereigener), biologischer Implantate. In allen Fällen wird über die unmittelbare Einbeziehung der biologischen Ebene bzw. der Schnittstelle zwischen Biologie und Technik ein hohes Maß an spezifischer Adaption an den Patienten erzeugt. Bei der Verwendung körpereigener Zellen oder Gewebe ist das besonders ausgeprägt.

Die auf diese Weise erzielten Implantate unterscheiden sich im hauptsächlich durch das Anteilsverhältnis von technischer zu zellulärer Komponente:

Die **biologischen Implantate** bestehen entweder aus reinen (Stamm-)Zellen und werden in das Zielorgan injiziert (*Cellular Engineering*) oder sie werden mit Hilfe einer biodegradierbaren Trägerstruktur zu einer dreidimensionalen Struktur (Herzklappe, Knochen, Knorpel etc.) geformt (Prinzip des klassischen *Tissue Engineering*). Drei wesentliche Komponenten sind für die *in vitro* Herstellung bioartifizieller Gewebe und Organe notwendig: (1) Funktionelle gewebespezifische Zellen, (2) Trägerstrukturen (Matrices, Scaffold), die eine dreidimensionale (3D) Form vorgeben, die zellulären Komponen-

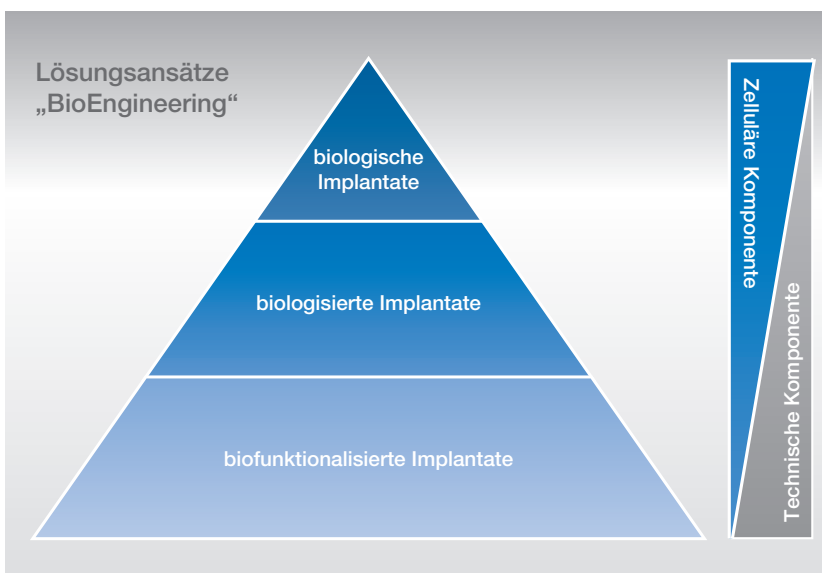


Abb. 1: BioEngineering: Die Lösungsansätze der *biologischen Implantate*, *biologisierten Implantate* und *biofunktionalisierten Implantate* unterscheiden sich im Wesentlichen durch den Anteil der technischen, nicht-resorbierbaren Komponente, bzw. den Anteil der zellulären Komponente.

Getrieben durch die Erfolge in der Luft- und Raumfahrtforschung und die Entwicklung zunehmend biokompatibler Materialien wurden wesentliche Fortschritte im Bereich der technischen Implantate erzielt, so dass diese heute ihren festen Platz in der klinischen Therapie eingenommen haben. Dennoch sind die rein technischen Implantate vor allem aufgrund einer fehlenden immunologischen Integrität und Anpassungsfähigkeit sowie einer eingeschränkten Infekteresistenz und Biokompatibilität in ihrer Anwendung limitiert.

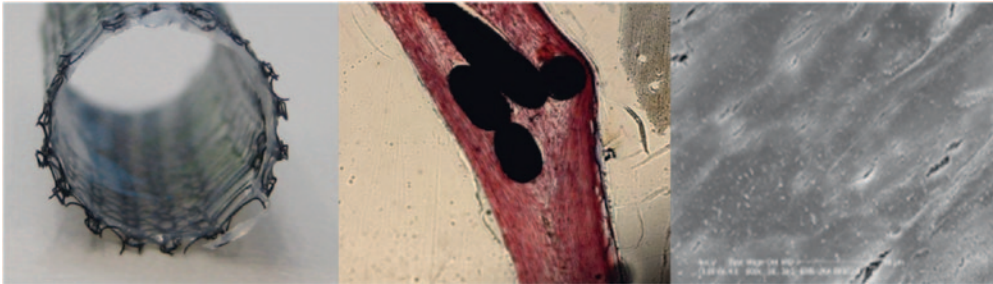


Abb. 2: BioStent als Beispiel eines biologisierten Implantats: Die vollständige Integration der Stentstruktur (Bild links) in ein vitales Gewebe (Bild Mitte: Hämatoxylin-Eosin-Färbung) erlaubt die vollständige Exklusion des atheromatösen Plaques vom Blutstrom und stellt gleichzeitig eine funktional-aktive Endothelzellschicht mit physiologischer Hämokompatibilität zur Verfügung (Bild rechts).

(Quelle: Jockenhövel, S., RWTH Aachen).

ten umschließen und in ihrer Funktion unterstützen, und (3) Kulturgefäße (Bioreaktoren), in denen die Zellen auf die Matrix aufgebracht und das bioartifizielle Gewebe *in vitro* reifen kann. Die Synthese eines vollständig biologischen Implantats nach dem Prinzip des Tissue Engineering stellt eine hohe technische und biologische Herausforderung dar und ist zumeist mit einer kosten-, zeit- und personalintensiven *in vitro* Präkultivierungsphase verbunden.

Biologisierte Implantate bestehen dagegen aus einer Kombination aus zellulären Komponenten und permanentem Biomaterial. Von den biologischen Implantaten unterscheiden sie sich durch die permanente, nicht-biodegradierbare Trägerstruktur. Durch die zelluläre Besiedelung von Fremdoberflächen wird eine physiologische Biokompatibilität bei reduziertem Produktionsaufwand angestrebt. Der Bereich der biologisierten Implantate deckt eine große Bandbreite an Lösungsansätzen aus dem Bioengineering ab und reicht vom (textil-)bewehrten Tissue Engineering mit nicht-biodegradierbaren Materialien, über die Einbettung technischer Implantate in vitales Gewebe (z.B. Stents), die Entwicklung von Biohybrid-Systemen zur temporären, bzw. permanenten Organunterstützung bis hin zur gezielten *in vitro*, bzw. im Idealfall *in vivo* Zell-Besiedelung von Fremdoberflächen.

Neben der reinen biomechanischen Verstärkung kann die technische Struktur weitere Funktionen erfüllen wie beispielweise bei einer zellbesiedelten Stentprothese. Der Stent erfüllt hierbei seine herkömmliche Funktion, der Stabilisierung des atheromatösen Plaques an der Gefäßwand, während die vollständige Integration der Stentstruktur in ein vitales Gefäß mit einer funktionell-aktiven Endothelzellschicht

für eine optimierte Hämokompatibilität sorgt (siehe Abbildung 2).

Die **biofunktionalisierten Implantate** basieren auf einer strukturellen und/oder bioaktiven Modifikation der technischen Oberfläche. Das Ziel der Biofunktionalisierung ist die gezielte Beeinflussung der Wechselwirkungen am Biointerface zwischen Implantat und umgebendem Gewebe. Durch eine optimierte Bio-, bzw. Hämokompatibilität sollen Funktionen verbessert und die Lebensdauer des Implantats erhöht werden.

Hierzu gehören Beschichtungen zur Reduktion der Infektanfälligkeit artifizierender Oberflächen sowie kovalente Beschichtungen mit bioaktiven Substanzen zur Steigerung der Bio-/Hämokompatibilität (z.B. Heparin-Beschichtung von extrakorporalen Systemen). Darüber hinaus sollen Beschichtungen mit antiproliferativen, zytostatischen oder anti-inflammatorischen Wirkstoffen eine hyperplastische Gewebereaktion unterdrücken (z.B. Drug-eluting Stent), bzw. über spezifische Wachstums- und Adhäsionsfaktoren eine Integration des Implantats in die natürliche Umgebung unterstützen, z. B. bei bioaktiven Knochenimplantaten.

Herausforderungen und Trends

Die Entwicklung von Bioimplantaten hat in den vergangenen Jahren entscheidende Fortschritte erzielt. In vielen Bereichen wurden inzwischen erfolgreich präklinische Studien im Großtiermodell durchgeführt, und einige Bioimplantate haben inzwischen den Einzug in die klinische Therapie vollzogen. Hierbei handelt es sich zumeist um einfache Zell-, bzw. anspruchslose Gewebeimplantate ((Stamm-)Zelltherapieansätze, bzw. einfache Gewebe, wie z.B. Knorpel- und kleinere Knochenimplantate).

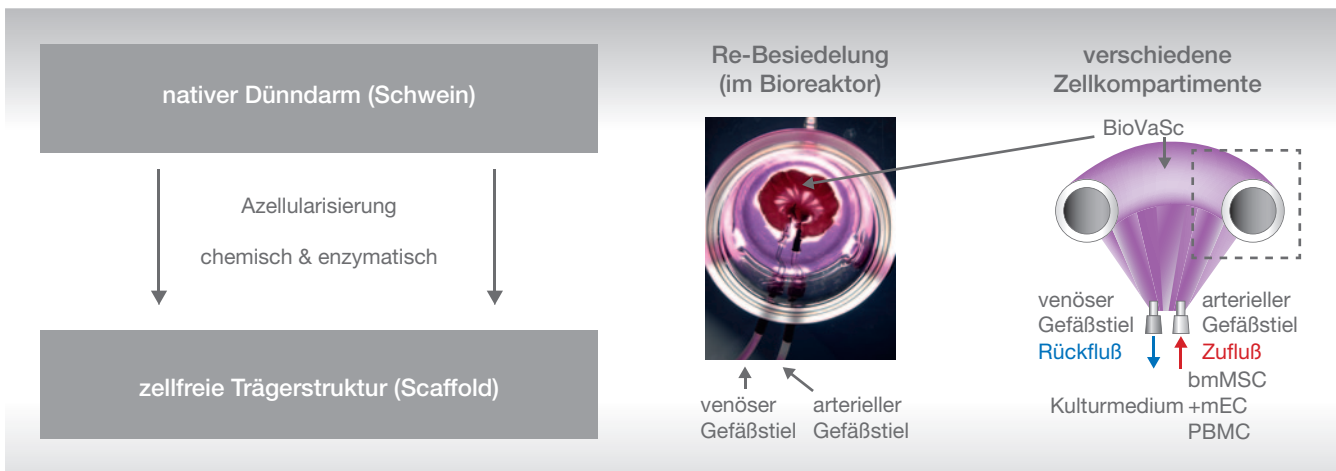


Abb. 3: Biologischer, vaskularisierter Scaffold (BioVaSc): Nutzung eines azellulierten und mit Empfängerzellen rebesiedelten Schweindarms als vaskularisierte Trägerstruktur zur Synthese komplexer Organstrukturen. (Quelle: Walles, H., Julius-Maximilians-Universität Würzburg)

Abkürzungserläuterungen:

bmMSC (bone marrow derived mesenchymal stem cells) – Stammzellen des Knochenmarks

PBMC (peripheral blood mononuclear cells) – einkernige Zellen des peripheren Bluts

+mEC (microvascular endothelial cells) – mikrovaskuläre Endothelzellen

Für den Bereich komplexerer Organe reicht die Versorgung der Gewebeverbände mittels einfacher Diffusion nicht mehr aus. Hier ist die Entwicklung einer kapillaren Netzwerkstruktur essentiell. Die Kapillarisation kann hierbei auf verschiedene Weisen erfolgen:

1. *Wirkstoff vermittelt* erfolgt eine Kapillarsprossung in das Neogewebe unmittelbar nach der Implantation. Dies setzt jedoch eine ausreichende Versorgung der Zellen durch entsprechende Bioreaktorsysteme in der *in vitro* Präkultivierungsphase voraus und erfordert zudem eine prolongierte Ischämietoleranz der Zellen im Gewebeverbund bis zum Anschluss des Gewebes an die Blutversorgung des Patienten.
2. Ein weiterer Ansatz geht von der *Nutzung technischer Hohlfaser- oder Flachmembranen* aus. Solche Biohybridsysteme (z.B. artifizierender Leber- oder Lungenersatz) ermöglichen zwar einerseits die schichtweise Versorgung von dünnen Gewebeverbänden, beinhaltet andererseits jedoch alle Nachteile einer technischen Membran im Sinne einer eingeschränkten Bio-/Hämostatibilität.
3. Die Entwicklung komplexerer Organsysteme unter *Nutzung von xenogenen, kapillaren Netzwerken* stellt einen weiteren erfolgsversprechenden Ansatz dar. Eine xenogene Gewebestruktur, wie beispielsweise ein Dünndarmsegment, wird zunächst azelluliert und anschließend mit Empfängerzellen re-besiedelt. Hierdurch kann das präexistente, kapillare Netzwerk inklusive des arteriellen und venösen Gefäßstiels für die Synthese komplexer

Organstrukturen weiter genutzt werden (siehe Abbildung 3).

Neben den technischen Herausforderungen im Sinne einer prinzipiellen Machbarkeit, steht der erfolgreichen Translation von Bioimplantaten in die Klinik insbesondere die Komplexität und eingeschränkte Standardisierbarkeit der Bioimplantatherstellung im Weg. Vergleicht man die Herstellung eines Bioimplantats mit den üblichen industriellen Prozessen, so stellt die Zelle ein wenig standardisierbares „Halbzeug“ dar. Neben ihrer Plastizität und dem steten Risiko einer Dedifferenzierung bis hin zur malignen Entartung unterliegt die Qualität der Zellen diversen individuellen Schwankungen, wie z.B. infolge des Alters, Geschlechts, Hormonstatus' oder von Vorerkrankungen. Desweiteren werden heutzutage die meisten Zellkulturprozesse noch manuell durchgeführt. Dies führt zu hohen Personal- und somit Herstellungskosten, einer eingeschränkten Standardisierbarkeit und einem erhöhten Risiko einer Implantatkontamination. Automatisierungsprozesse können hier Abhilfe schaffen und sind aus industrieller Sicht unabdingbar. Die Qualitätskontrollen von biologischen und biologisierten Implantaten beruhen zumeist auf histologischen und immunhistochemischen Gewebeproben. Diese sind zum einen sehr aufwendig und zum anderen als destruktive Methoden nur bedingt einsetzbar. Die Entwicklung von Methoden des nicht-destruktiven Implantatmonitorings ist daher eine weitere Herausforderung, der sich das BioEngineering in Zukunft stellen muss. Ferner ist der gesamte Prozess der individualisierten Implantatherstellung mit einem enormen logistischen Aufwand

verbunden. Dies beinhaltet den Transport, die Vervielfältigung der patienteneigenen Zellen und die individuelle Implantatherstellung, welche entweder „just in time“ erfolgt oder eine sichere, die Vitalität nicht gefährdenden Lagerung bis zum Zeitpunkt der Implantation gewährleisten muss.

Verbesserungsbedarf und Handlungsoptionen

Ist die Entwicklung von Bioimplantaten angesichts der oben genannten Einschränkungen überhaupt noch sinnvoll? Die Frage muss eindeutig mit „Ja“ beantwortet werden, wenn die erheblichen Einschränkungen der rein technischen Implantate in Zukunft überwunden werden sollen. Da die Zelle als elementarer Baustein nur eingeschränkt zu kontrollieren ist, muss generell gefordert werden, den biologischen/zellulären Anteil des Implantats soweit wie möglich zu reduzieren und entsprechend auf standardisierten, medizintechnischen Komponenten aufzubauen. Das Maß der zellbasierten Biologisierung wird letztendlich durch die Anforderungen an das Implantat definiert und kann daher im Einzelfall eine rein biologische Lösung erforderlich machen, wenn z.B. ein Wachstumspotential im Einsatzbereich der angeborenen Fehlbildungen gefordert ist, oder kann rein biofunktioneller Natur sein, wenn für die technische Lösung lediglich eine optimierte Integration in das Umgebungsgewebe von Nöten ist.

Bereits in der frühen Phase der Entwicklung gilt es daher, die optimale Implantatlösung im Hinblick auf die biologischen Eigenschaften gegen produktionstechnische Aspekte abzuwägen. Die Fähigkeit zur Implantatanpassung (dem sogenannten Remodelling) und das Vorhandensein von Autoreparationsmechanis-

men sowie einer vollständigen immunologischen Integrität stellen dabei je nach Implantat wichtige biologische Zielsetzungen dar, während die Reproduzierbarkeit und Lagerungsfähigkeit des Implantats sowie der Produktionsaufwand und die Gesamtkosten der Entwicklung und Zulassung klare wirtschaftlichen Aspekte widerspiegeln.

Eine engere Verzahnung von Industrie und akademischer Ausbildung und Forschung erscheint daher schon frühzeitig notwendig, nicht zuletzt, um die noch bestehenden Ängste und Missverständnisse zwischen der klassischen Medizintechnikbranche und der häufig durch die Biowissenschaften dominierten regenerativen Medizin auszuräumen. Hierbei sollten sich die mit öffentlichen Mitteln finanzierten Innovationsprogramme nicht ausschließlich auf die präklinische Produktentwicklung konzentrieren, sondern einen Schritt weitergehen und verstärkt erste klinische Machbarkeitsstudien fördern. Da der prinzipielle Nachweis einer erfolgreichen individualisierten/zellbasierten Therapieform häufig nur im humanen Ansatz nachweisbar ist, ist der Weg zur Vermarktung für viele Industrieunternehmen zu langwierig und risikoreich. Eine Förderung erster präklinischer Machbarkeitsstudien von Unternehmen, die sich bereits frühzeitig in der Entwicklung von Bioimplantaten engagieren, könnte helfen diese Zurückhaltung aufzugeben und den Bereich des Bioengineering in Deutschland weiter nach vorne treiben.

Literatur:

(1) Verband der Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik e.V., VDE/acatech – Positionspapier Bioimplantate – biologische, biologisierte und biofunktionalisierte Implantate. 2011.

Die Autoren



Prof. Dr. med. Stefan Jockenhövel
Abteilungsleiter Tissue Engineering & Biomaterialien
Institut für Angewandte Medizintechnik
Helmholtz Institut - AME
RWTH Aachen
jockenhoevel@hia.rwth-aachen.de



Prof. Dr. Heike Walles
Abteilungsleiterin Zellsysteme
Fraunhofer Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik
Heike.Walles@igb.fraunhofer.de

Olaf Dössel

Patientenmodelle

Hintergrund und Status Quo

Unter dem Begriff „Patientenmodelle“ werden Datenstrukturen und Methoden zusammengefasst, mit denen ein Organ (oder mehrere interagierende Organe) eines Patienten durch Daten und mathematische Zusammenhänge beschrieben werden, so dass aus einer Vielzahl von verschiedenartigen Messgrößen wie beispielsweise Bildern, Blutwerten und EKG-Daten ein integriertes und möglichst realitätsnahes Abbild des Patienten im Computer entsteht. Dabei werden sechs Typen von Patientenmodellen unterschieden, deren Komplexität stufenweise zunimmt:

Geometrische Patientenmodelle: Ausgehend von den Bildern der bildgebenden Verfahren der Medizin lassen sich die Organe und auffällige Gebiete des Körpers segmentieren. Es entsteht beispielsweise ein 3D-Datensatz, bei dem jedem Bildpunkt eine Gewebeklasse zugeordnet ist, oder die Oberflächen der Objekte werden als Dreiecksnetze repräsentiert. Auch lassen sich Gefäßbäume segmentieren und als verknüpfte Graphen beschreiben.

Dynamische Patientenmodelle: Oft ändern sich die Organe im Körper mit der Zeit, besonders offensichtlich ist dies bei den Bewegungen des muskuloskeletalen Systems oder des Herzens. Die geometrischen Modelle werden daher erweitert und bekommen eine Zeitachse. Aus 3D-Modellen werden dynamische 4D-Modelle - aus statischen Bildern werden Filme.

Funktionelle Patientenmodelle: Zunehmend werden auch funktionelle Größen wie Perfusion, Kontraktion oder Metabolismus gemessen und den Bilddaten überlagert, so dass funktionelle Patientenmodelle entstehen. Die Positronen-Emissions-Tomographie-Compu-

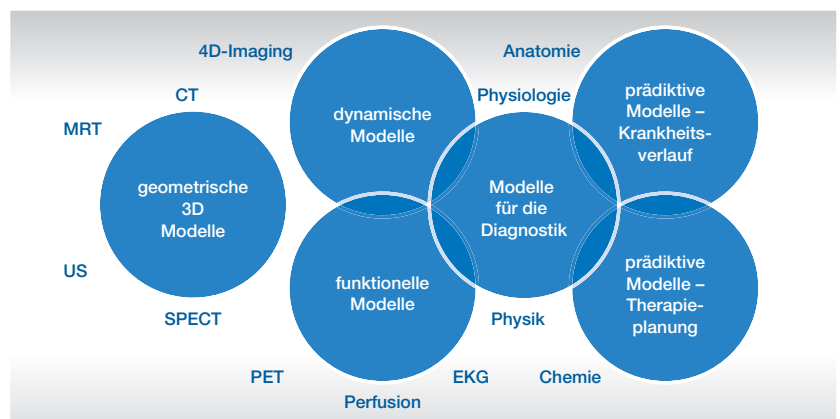
tertomographie (PET-CT) ist hier ein Beispiel. Auf diese Weise entstehen ebenfalls 4D-Datensätze, da jedem Voxel (ein Datenpunkt in der 3D-Computerdarstellung) funktionelle Attribute zugeordnet werden.

Patientenmodelle für die Diagnostik: Der besondere diagnostische Wert funktioneller Attribute liegt in der Möglichkeit, die Ursachen einer Erkrankung besser aufzudecken. So werden Patientenmodelle für den Test diagnostischer Hypothesen vorgeschlagen. Es wird die Frage beantwortet: „Ist die vorgeschlagene Diagnose vereinbar mit allen Bildern und Messdaten?“. Der Computer vergleicht die Messdaten mit dem empirischen Wissen der Medizin über die vorgeschlagene Diagnose und berechnet eine Wahrscheinlichkeit, mit der diese Hypothese zutrifft.

Prädiktive Patientenmodelle – Krankheitsverlauf: Eine Weiterentwicklung der o.g. Patientenmodelle zielt darauf ab, Vorhersagen über den weiteren Verlauf einer Krankheit zu machen – es entstehen prädiktive Patientenmodelle. „Wenn der Arzt nicht eingreift, könnte sich in der Zukunft folgende kritische Situation für den Patienten ergeben.“ Diese Vorhersage basiert heute meistens auf Wissen, welches auf empirischen Patientenstudien beruht. Patientenmodelle können dieses Wissen integrieren und in eine Prädiktion nach dem Stand des Wissens übersetzen. In einigen Forschungsprojekten entstehen heute mathematische Modelle, die das Ziel verfolgen, diese Vorhersage präziser und quantitativ zu machen. Grundlegende Gesetzmäßigkeiten aus Physiologie und Pathophysiologie aber auch aus der Physik und der Chemie werden im Patientenmodell berücksichtigt. Unbestritten ist, dass diese Vorhersagen mit mathematischen Modellen oft noch einen

großen Unsicherheitsfaktor haben. Das ist aber heute bei einer auf empirischem Wissen basierenden und mit Intuition ergänzten Prädiktion durch den Arzt nicht anders. Eine mit mathematischen Modellen unterstützte Prädiktion sollte im statistischen Mittel besser sein und immer auch eine Aussage über die zu erwartende Unsicherheit dieser Prädiktion enthalten. Beispielsweise wird zur Zeit in einem EU Forschungsvorhaben untersucht, ob das Tumorstadium mit Hilfe des Computers simuliert werden kann, um auf diese Art zu möglichst guten Vorhersagen über den zu erwartenden Verlauf der Krankheit zu kommen (www.contra-cancrum.eu).

Prädiktive Patientenmodelle – Therapieplanung: Der abschließende Schritt in der hier skizzierten Kette sind die Computermodelle, die den Arzt bei der Therapieplanung und Therapiedurchführung unterstützen. Es handelt sich wiederum um prädiktive Modelle, aber diesmal in Hinblick auf einen Therapievor-schlag: „Wie wird sich die Situation des Patienten verändern, wenn ich folgende Therapiemaßnahme durchführe?“ Beispiele, die man schon heute im klinischen Einsatz findet, sind die Strahlentherapieplanung, die computerunterstützte Leberchirurgie oder die computerunterstützte kraniofaziale Umstellungsosteotomie. In anderen Bereichen der Medizin wird diese Vorhersage mit mathematischen Modellen heute noch von vielen Ärzten mit der Begründung abgelehnt, dass das System Mensch viel zu komplex sei, um mit Computermodellen eine Vorhersage zu treffen. Es sollte aber beachtet werden, dass schon heute jeder Arzt eine Vorhersage macht, wenn er sich für eine bestimmte Therapie entscheidet - trotz der Komplexität des Systems und trotz der hohen Unsicherheit.



In folgenden Anwendungsfeldern werden Patientenmodelle bereits heute oder aber in naher Zukunft eingesetzt:

- ▶ chirurgische Interventionen (Umstellungsosteotomie, Knochenersatz-Implantate, kraniofaziale Chirurgie),
- ▶ minimalinvasive Interventionen (Endoskopische Intervention, RF-Ablation),
- ▶ roboterunterstützte Therapie,
- ▶ Strahlentherapie (biologische Strahlentherapieplanung),
- ▶ Thermo- und Hyperthermie (Planung der lokalen Wärmedeposition mit HF-Feldern),
- ▶ Modelle vom Kreislauf des Patienten für die Anästhesie und die Steuerung der Herz-Lungen-Maschine,
- ▶ passive Implantate (Endoprothesen, Stents, Augenlinsen),
- ▶ aktive Implantate (Herzschrittmacher, ICDs, Neuroschrittmacher, Neuroengineering).

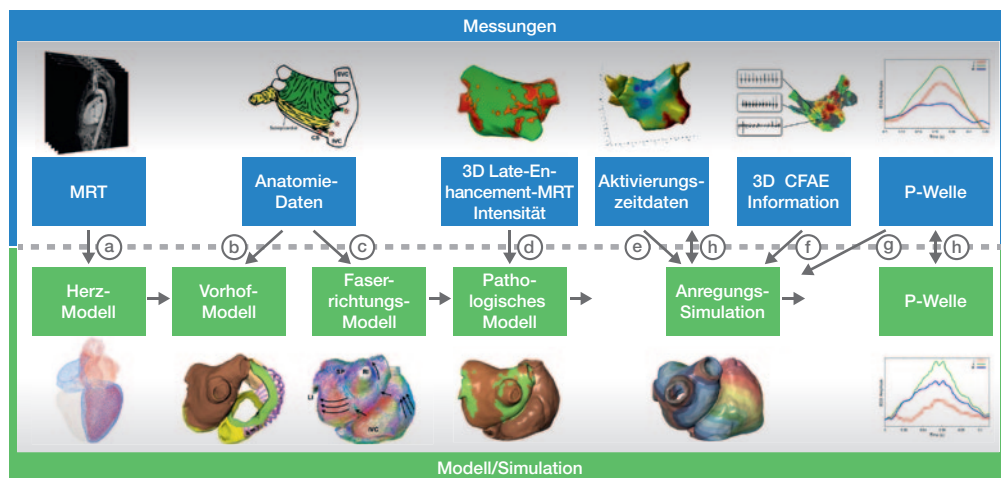
Abb. 1: Einteilung der verschiedenen Modelle des Körpers.

Abkürzungserläuterungen:

- CT – Computertomografie
- EKG – Elektrokardiogramm
- HF – Hochfrequenzfelder
- ICD – Implantierbarer Kardioverter Defibrillator
- MRT – Magnetresonanztomografie
- PET – Positronenemissionstomografie
- RF – Radiofrequenzablation
- SPECT – Einzelphotonenemissionstomografie
- US – Ultraschall

Abb. 2: Computermodell des menschlichen Atriums. Ausgehend von 3D-Magnetresonanztomographiedaten (MRT) wird der Vorhof segmentiert und zu einem 3D-Modell zusammengesetzt (a), aus Anatomie-Daten werden elektrophysiologisch wichtige Strukturen (b) und die Faserrichtung eingefügt (c), in Late-Enhancement-MRT-Bildern wird fibrotisches Gewebe markiert (d), aus intrakardialen elektrischen Messungen wird die Weiterleitung der elektrischen Depolarisierung extrahiert (e) und Gebiete mit „Komplexen Fraktionierten Atrialen Elektrogrammen“ (CFAE) markiert (f), dann werden Informationen aus der P-Welle im EKG hinzugefügt (g). Schließlich wird das Modell durch den Vergleich von simulierten mit gemessenen Daten validiert (h).

(Quelle: Krüger, M., Institut für Biomedizinische Technik, KIT, Karlsruhe)



Herausforderungen und Trends

Die wichtigsten Vorteile für die medizinische Diagnostik und Therapie, die von Patientenmodellen erwartet werden, lassen sich in sechs Gruppen zusammenfassen:

- ▶ Unterstützung der medizinischen Forschung – Aufklärung bei der Ätiologie von Erkrankungen,
- ▶ Präzisierung der Diagnostik am individuellen Patienten,
- ▶ Entwicklung neuer und besserer Behandlungsmethoden am Computermodell,
- ▶ Erzielen eines besseren Therapieerfolgs am individuellen Patienten,
- ▶ Entwicklung neuer und besserer medizintechnischer Systeme,
- ▶ Entwicklung besserer Lehr- und Lernsysteme und Trainingssimulatoren.

Aus diesen Vorteilen leiten sich wesentliche Forschungs- und Entwicklungstrends bei Patientenmodellen ab.

Unterstützung der medizinischen Forschung:

In der medizinischen Forschung geht es oft um die Aufklärung der Entstehung von Krankheiten (Ätiologie). Patientenmodelle können die Brücke bilden zwischen zellulären Vorgängen, der Funktion des Organs und den systemischen Messwerten, die am Körper des Patienten gemessen werden können. Oft werden neue Therapieoptionen in großen und kostspieligen Patientenstudien erprobt. Patientenmodelle können helfen, das richtige Konzept für eine klinische Studie auszuwählen, so dass die Erfolgsaussichten und der Informationsgewinn maximiert werden. Patientenmodelle können niemals klinische Studien ersetzen, sie

können aber die Zielsetzung schärfen. Patientenmodelle können in der medizinischen Forschung helfen, die Puzzle-Steine einzelner Forschungsergebnisse zu einem Gesamtbild des Patienten zusammen zu setzen.

Präzisierung der Diagnose: Patientenmodelle haben das Ziel, sehr verschiedenartige Eingangsdaten zu einem Gesamtbild des Patienten zusammenzufassen. Damit können sie dazu beitragen, das manchmal etwas diffuse Krankheitsbild einer bestimmten Diagnose genauer zuzuordnen. Computermodelle des Patienten können wichtige Hinweise darauf geben, welche Messungen am Patienten noch erfolgen sollten, um die Diagnostik präziser zu gestalten. Hierzu sind Computermodelle nötig, die auch Unsicherheiten bei der Diagnose erkennen und darstellen. Eine mögliche Aussage des Patientenmodells könnte sein: „Mit dem jetzt vorhandenen Wissen kann der Patient mit 70% Wahrscheinlichkeit der einen und mit 30% Wahrscheinlichkeit der anderen Diagnose zugeordnet werden.“ So wird es auch möglich, Patienten, die mit der heute üblichen Diagnostik einem einzigen Krankheitsbild zugeordnet werden, in Zukunft gezielt in Untergruppen dieser Erkrankung einzuordnen, die den Zustand des Patienten präziser beschreiben – ein wichtiger Schritt in Hinblick auf die personalisierte Medizin.

Entwicklung neuer Behandlungsmethoden: Neue Behandlungsmethoden gelangen über einen sehr langen Weg in die Klinik. Oft beginnt die Forschung bei Zell- und Gewebeuntersuchungen, geht dann über umfangreiche Tierversuche bis hin zu ersten Experimenten am Menschen. Je weiter eine Methode auf diesem

Weg vorangeschritten ist, desto kostspieliger wird der nächste Schritt. Jede Möglichkeit, neue Behandlungsmethoden an einem Computermodell des „typischen Patienten“ zu erproben, kann Fehlentwicklungen früher stoppen und Hinweise zur zielgerichteten Weiterverfolgung der bestmöglichen Behandlungsvariante geben. Notwendige Voraussetzung ist ein realitätsnahes Modell eines „Standard-Patienten“ inklusive der typischen Variationsbreite. Beispiele sind neue Varianten von Zugangswegen oder Schnittführungen in der Chirurgie, neue Varianten von Hyperthermie zur Tumorthherapie oder auch neue Varianten der konformen Strahlentherapie.

Optimierung der Therapie: Ein Computermodell des individuellen Patienten kann eingesetzt werden, um eine Therapieoptimierung durchzuführen. Beispiele sind der bestmögliche chirurgische Zugangsweg, die zu resezierenden Teile eines Organs (Beispiel Leberchirurgie), die Geometrie eines einzusetzenden passiven Implantats oder die Programmierung eines aktiven Implantats. Seit langem bekannt ist das Beispiel der Strahlentherapie, bei der schon seit vielen Jahren mit individuellen Patientenmodellen der Ablauf von verschiedenen Bestrahlungsrichtungen und Kollimator-Einstellungen systematisch optimiert wird.

Aus diesen Möglichkeiten resultiert das Potential, dass die Behandlung eines Patienten mit einer größeren Erfolgswahrscheinlichkeit gelingt. Es gibt nur wenige Behandlungen in der Medizin, die eine 100%ige Erfolgsrate haben. Typisch sind eher Werte im Bereich 70 bis 80%. Das bedeutet, dass heute 2 von 10 Patienten eine Behandlung bekommen haben, die zwar Geld und Zeit gekostet hat, aber ohne Erfolg war. Im schlimmsten Fall schaden die Behand-

lungen dem Patienten. Auch die modellunterstützte personalisierte Therapie wird nicht in der Lage sein, 100%ige Erfolgsraten zu erzielen. Aber eine Verbesserung von 70 auf beispielsweise 90% wäre ein sehr großer Erfolg. Eine in dieser Weise personalisierte Behandlung kann nach dem Motto „first time right“ die Behandlungszeiten erheblich reduzieren, Kosten im Gesundheitssystem signifikant senken und die Gesundheit des Patienten weitgehend wieder herstellen, was einen großen Gewinn an Lebensqualität bedeutet.

Optimierung neuer medizintechnischer Systeme: Medizintechnische Systeme zeigen immer eine komplexe Wechselwirkung mit dem menschlichen Körper. Diese Wechselwirkung gilt es gezielt zu optimieren. Hierbei können Computermodelle des „Standard-Patienten“ einen wesentlichen Beitrag liefern. Beispiele in diesem Zusammenhang sind die bestmögliche Geometrie und Oberflächenbeschaffenheit eines passiven Implantates oder eine besonders gut geeignete Maschine zum Schneiden und Bohren von Knochen. Auch die Identifikation der optimalen Stimulationsorte und Stimulationszeiten von Herz- und Neuro-Schrittmachern oder die Anpassung der Regelung einer Herz-Lungen-Maschine bzw. Beatmungseinrichtung stellen wichtige patientenindividuelle Optimierungsprozesse dar, die von entsprechenden Computermodellen profitieren würden.

Lehr- und Lernsysteme und Trainings-Simulatoren: Jedes System der modellbasierten Therapie lässt sich auch als Grundbaustein eines Lehr- und Lernsystem sowie als Trainingssimulator einsetzen. Lediglich die Benutzerschnittstelle sieht etwas anders aus als bei der modellbasierten Therapie. Die Computer-

modelle erlauben eine interaktive Visualisierung vieler verschiedener funktioneller Zusammenhänge und individueller Fälle, so dass Lehr- und Lernsysteme die Funktionen des Körpers und die korrespondierenden Therapieoptionen trotz der enormen Komplexität verständlich darstellen können.

Ein Trainingssimulator kann über eine Benutzerschnittstelle, welche die therapeutischen medizinischen Systeme imitiert, die „Illusion“ eines Eingriffs vermitteln. So können dem Arzt sehr viele verschiedene Fälle virtuell vorgespielt werden, mehr als er möglicherweise bei einer Lehrstation auf seinem Ausbildungsweg zu sehen bekommt. Die Qualität des gerade geübten therapeutischen Eingriffs kann gemessen und dem Lernenden präsentiert werden. Dies erhöht die Motivation, mehr zu üben, bis eine Prozedur perfekt beherrscht wird.

Die Herausforderungen für die weitere Erforschung und Entwicklung von Patientenmodellen sind vielfältig. Zunächst werden immer genauere Modelle sowohl des gesunden als auch des kranken Körpers benötigt. Im weltumspannenden „Physiome“-Projekt arbeiten viele Wissenschaftler an diesem Ziel (www.physiome.org). Nachdem der gesunde Körper in einigen Bereichen schon sehr gut abgebildet werden kann, ist die nächste Herausforderung der kranke Mensch. Die sehr große Zahl von verschiedenartigen Erkrankungen macht deutlich, wie schwierig diese Aufgabe wird. In einigen Teilbereichen ist man schon relativ weit auf diesem Weg fortgeschritten. Abbildung 2 zeigt als Beispiel ein patientenspezifisches Modell des menschlichen Herzvorhofs (Atrium).

Weiterhin muss eine Methode gefunden werden, wie man ausgehend von einem Standard-

organ mit Hilfe der Messdaten des individuellen Patienten sukzessive das Modellorgan an das Patientenorgan anpassen kann. Viele Algorithmen, mit denen komplexe Patientenmodelle berechnet werden, benötigen eine noch zu lange Rechenzeit. Hier gilt es einerseits die Algorithmen zu optimieren und andererseits die Möglichkeiten der neuen Computergenerationen konsequent zu nutzen, z. B. Parallel-Rechnen oder neue Grafikprozessoren).

Ferner muss eine Sensitivitätsanalyse etabliert werden, mit deren Hilfe ermittelt werden kann, wie stark das Ergebnis der Simulationen von unsicheren Parametern und Ausgangswerten abhängt. Was zunächst wie ein Nachteil für die computerunterstützten Patientenmodelle aussieht ist defakto ein großer Vorteil. Auch heute basieren die Entscheidungen des Arztes auf unsicheren Eingangsdaten. Das mathematische Patientenmodell kann alle Unsicherheiten konsequent in die Simulationen einbeziehen und die Bandbreite der möglichen Lösungen quantitativ darstellen.

Ein besonders kritischer Punkt ist die Validierung eines Patientenmodells, d.h. die Beantwortung der Frage, wie man nachweisen kann, dass ein Modell den Patienten in ausreichender Weise realitätsnah abbildet. Hier stellt sich zudem die Frage, was genau in diesem Zusammenhang „Validierung“ heißt? Wie oben erläutert hat jedes Patientenmodell eine bestimmte Zielsetzung. Dem Arzt oder Patienten wird damit ein Vorteil versprochen und genau dieses Versprechen muss das Patientenmodell auch halten – nicht mehr aber auch nicht weniger.

Verbesserungsbedarf und Handlungsoptionen

Wie im vorangegangenen Abschnitt dargestellt, existiert nach wie vor ein hoher Forschungsbedarf in Hinblick auf die Klärung grundlegender Fragen bei der Entwicklung von Patientenmodellen. Diese Forschung kann nur mit Unterstützung durch öffentliche Fördergeber bewerkstelligt werden. Leider ist die Förderung von Forschungsprojekten im Bereich der Patientenmodelle in Deutschland im Vergleich zu den USA sehr klein. Ein wesentlicher Grund darf darin vermutet werden, dass viele Ärzte der Thematik kritisch gegenüber stehen. DFG-Anträge aus dem Bereich der Patientenmodelle werden von den ärztlichen Gutachtern oft abgelehnt. Auch die Industrie und das BMBF sind bei der Unterstützung von Projekten in diesem Bereich zurückhaltend, da insbesondere das konkrete Produkt für ein medizintechnisches Unternehmen derzeit nicht gut erkennbar ist.

Es hat auf Initiative von Prof. Heinz U. Lemke eine Arbeitsgruppe gegeben, welche das Thema „modellgestützte Therapie“ und „Modellierung des Therapieprozesses“ aufgearbeitet hat. Mitglieder der Arbeitsgruppe waren unter anderen: Heinz U. Lemke, Leipzig/Los Angeles, Jürgen Meixensberger und Oliver Burgert, Leipzig, Peter Deuffhardt und Stefan Zachow, Berlin, Heinz Wörn und Jörg Raczkowsky, Karlsruhe, Wolfgang Niederlag, Dresden, Horst Karl Hahn und Heinz-Otto Peitgen, Bremen, Bernhard Preim, Magdeburg, Klaus Radermacher, Aachen und Olaf Dössel, Karlsruhe. Das Thema ist stark verzahnt mit der Thematik des „patientenorientierten Workflow-Managements“, ohne dass eine personalisierte Medizin in Verbindung mit Patientenmodellen nicht zu organisieren ist.

Die oben genannte Arbeitsgruppe kam zu dem Schluss, dass konzentrierte und koordinierte Fördermaßnahmen durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) erforderlich sind, um Patientenmodelle in der Breite in die klinische Anwendung und industrielle Umsetzung zu überführen und die Position Deutschlands im Vergleich zu anderen FuE-Standorten in diesem Bereich nicht zu gefährden. Die Arbeitsgruppe ist ferner der Überzeugung, dass Patientenmodelle eine unverzichtbare Voraussetzung für die personalisierte Medizin der Zukunft sind. Daher wurde mit Blick auf das BMBF eine Anschubfinanzierung von 10 bis 15 Mio. Euro für 5 Jahre vorgeschlagen, mit der 10 bis 12 Projekte in diesem Bereich durchgeführt werden könnten. Mit Blick auf die DFG sollten die interessierten Forschergruppen in Deutschland gemeinsam an einer Initiative für ein Schwerpunktprogramm arbeiten.

Literatur:

- O. Dössel (Guest Editor), Modelling and Simulation in Medicine - the Virtual Patient. In: *it - Information Technology*, 2010, Jhg. 52, Nr. 5.
- W. Niederlag, H.U. Lemke, J. Meixensberger, M. Baumann, Modellgestützte Therapie. In: *Health Academy*, 2008, Nr. 13.

Der Autor



**Prof. Dr. rer. nat.
Olaf Dössel**

Leiter des Instituts für Biomedizinische Technik
Karlsruher Institut für Technologie
KIT

olaf.doessel@kit.edu

Thomas Wittenberg und Cord Schlötelburg

Theranostik im OP – Closed-Loop-Systeme

Hintergrund und Status Quo

Der Begriff „Theranostik“ kombiniert die beiden Begriffe „Therapie“ und „Diagnostik“ und umschreibt deren enge, zeitnahe und technologiebasierte Verzahnung, die im weiteren Sinne auch als ein geschlossener Kreislauf (engl. „Closed Loop“) betrachtet werden kann. Die Anwendung von theranostischen Prozessen im OP (Operationssaal) beschreibt somit die Übertragung dieses Konzeptes auf komplexe interventionelle Eingriffe unter Nutzung modernster technischer Hilfsmittel. Damit verbunden ist die Absicht, den chirurgischen Eingriff durch eine stärkere Adaption an die individuellen anatomischen Gegebenheiten eines jeweiligen Patienten zu verbessern. Auf diese Weise kann eine „Personalisierung“ der Intervention erfolgen.

Eine weitere Motivation für die enge Verzahnung diagnostischer Prozesse mit therapeutischen Maßnahmen im OP basiert insbesondere auf der Tatsache, dass sowohl das faktische und prozedurale Wissen über die physiologischen Vorgänge des menschlichen Körpers als auch die während einer Intervention erfassten Bild- und Vitaldaten durch immer neue sensorische Möglichkeiten stark zunehmen. Dem gegenüber steht das Potenzial der kognitiven Fähigkeiten der Chirurgen, Endoskopiker und interventionellen Radiologen zur Verarbeitung und Nutzung all dieser verfügbarer medizinischer Informationen während einer Operation, welches an seine Grenzen stößt.

Eine technische Möglichkeit zur Kompensation dieses Missverhältnisses sowie zur Steigerung der Qualität des „Outcomes“ von Interventionen liegt neben der geeigneten Erfassung der verfügbaren physiologischen Signale und Bild- und Vitaldaten in deren zeitnahen (d.h. in Quasi-Echtzeit) rechnergestützten Aggregation, Analyse,

Informationsextraktion sowie Aufbereitung und Präsentation, mit dem Ziel daraus im Sinne des „Closed-Loop“ Ansatzes Maßnahmen für die Therapie abzuleiten, und diese ggf. direkt zu steuern.

In ersten Ansätzen wird dieses Konzept bereits heute entwickelt, untersucht und prototypisch zur Anwendung gebracht, wie zum Beispiel bei der bildgeführten oder minimalinvasiven, Roboter-gestützten Intervention. Allerdings wird bei der Vielzahl der sensorischen und bildhaften Daten, den daraus abgeleitenden Informationen sowie den damit verknüpften interventionellen Maßnahmen der Chirurg als so genannter „Human-in-the-Loop“ zunehmend belastet. Vor diesem Hintergrund sowie angesichts des sich abzeichnenden Fachkräftemangels in klinischen Einrichtungen ist eine engere und automatisiertere Verzahnung von sensorischen Daten und diagnostischen Funktionen mit den daraus abgeleiteten therapeutischen Maßnahmen und Aktionen nicht nur wünschenswert, sondern in absehbarer Zeit sogar unumgänglich. Allerdings müssen in diesem Zusammenhang die existierenden Limitierungen technischer Lösungen berücksichtigt werden und zudem die Tatsache, dass viele kognitive Fähigkeiten eines Chirurgen in absehbarer Zeit nicht durch technische Lösungen ersetzt werden können.

Herausforderungen und Trends

Die Herausforderungen bei der Entwicklung und klinischen Umsetzung theranostischer Closed-Loop-Systeme im OP sind im Wesentlichen auf drei Ebenen zu sehen. Die Herausforderungen bestehen in:

- (a) der intelligenten Vernetzung unterschiedlicher technischer Systeme (verschiedener Hersteller) zu einem geschlossenen Kreislauf,

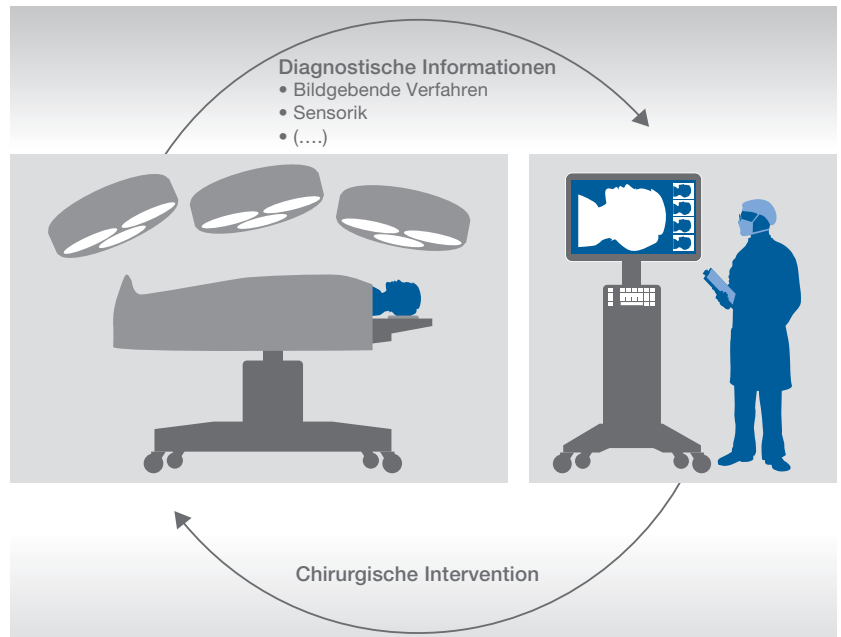
Abkürzungserläuterungen:

- CT – Computertomografie
- EEG – Elektroenzephalografie
- EKG – Elektrokardiogramm
- EMG – Elektromyografie
- KIS – Krankenhausinformationssystem
- LIS – Laborinformationssystem
- MRT – Magnetresonanztomografie
- PET – Positronenemissionstomografie
- RIS – Radiologieinformationssystem
- SpO2 – partielle Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie)
- US – Ultraschall

- (b) der Datenverarbeitung der sensorisch und bildhaft erfassten Daten zu kompakten, höherwertigen Informationen, die wiederum zur automatischen Steuerung und Regelung interventioneller technischer Systeme genutzt werden können, sowie
- (c) der Akzeptanz und Benutzbarkeit solcher Systeme durch interventionell tätige Ärzte in der täglichen Praxis.

Vernetzung

Die Möglichkeiten zur Vernetzung und zum Informationsaustausch zwischen unterschiedlichsten medizintechnischen Geräte für die prä- und intraoperative Bildgebung (CT, MRT, US, PET, Endoskopie, Mikroskopie usw.), echtzeitfähige Erfassung und Verarbeitung von Vitalparametern (SpO₂, Blutdruck, Blutzucker, EKG, EMG, EEG usw.), Visualisierung von Daten, Planung von Eingriffen, sowie zur Steuerung medizintechnischer Systeme zur Durchführung von Eingriffen (Manipulatoren, Ablatoren, Laser, Koagulatoren, Schlingen, Saugern, Insufflatoren usw.) bilden die technologische Grundlage zur Erstellung und Konfiguration von Closed-Loop-Systemen. Das Ziel der Vernetzung muss sein, dass alle Komponenten des Gesamtsystems auf der Basis allgemeingültiger Standards nach vorgegebenen Regeln und etablierten Sicherheitskonzepten miteinander sowie mit anderen Informationssystemen (RIS, KIS, LIS usw.) kommunizieren können. Während es mittlerweile durch die Standardisierung von Datenformaten, wie z.B. HL7 und DICOM mit einigen Einschränkungen möglich ist, die Daten verschiedener Hersteller von Systemen untereinander auszutauschen und zu verarbeiten, fehlt es gleichermaßen an geeigneten IT-Strukturen und technische Ansätzen, mit deren Hilfe eine strukturelle, syntaktische, semantische und organisatorische



Interoperabilität zwischen den unterschiedlichen Systemen erreicht und gewährleistet werden kann. Ein möglicher technologischer Ansatz für die Vernetzung von Informationssystemen und medizintechnischen Geräten für Closed-Loop-Szenarien im OP könnten „Service-orientierte Architekturen“ auf der Basis von „Web Services“ darstellen, da diese auf schon bekannten und etablierten Standards des Internets aufsetzen und entsprechend weiterentwickelt werden können. Die Ergänzung, Verbreitung und Nutzung solcher bekannten Standards für die Vernetzung und Kommunikation medizintechnische Geräte untereinander könnte auch das aktuell bestehende Problem lösen, dass viele dieser Geräte nur Hersteller-interne Protokolle unterstützen und damit nur eingeschränkt in Closed-Loop-Systeme integriert werden können.

Datenverarbeitung

Moderne informationstechnische und informatische Methoden erlauben es, die durch unterschiedliche Bildmodalitäten prä- und intraoperativ erfassten Bilder und Bildsequenzen direkt aus dem Körper in Quasi-Echtzeit durch lokale Rechnernetze und das Internet an jeden beliebigen Ort dieser Erde zu übertragen. Darüber hinaus können diese Bilddaten durch Computer automatisch und robust aufbereitet, ergänzt und analysiert werden. Obwohl viele dieser Ansätze seit längerer Zeit bekannt sind, prototypisch zur Verfügung stehen und über-

Abb. 1: Schematische Darstellung eines theranostischen Regelkreises im OP.

wiegend auch in vorklinischen Studien positiv evaluiert wurden, fehlt bisher die breite klinische Umsetzung, etwa in Form rechnergestützter Datenfusion, automatischer oder interaktiver Auswertung sowie automatischer Analyse und Interpretation multimodaler Bild- und Vitaldaten. Speziell diese informationsverarbeitenden Methoden erscheinen geeignet, um die kognitiven Fähigkeiten des Chirurgen zu unterstützen und zu ergänzen, und somit den Arzt als „Human-in-the-Loop“ durch eine „Machine-in-the-Loop“ zu erweitern. Eine zentrale Herausforderung besteht darin, die notwendigen Verfahren zur multimodalen Datenanalyse so robust zu gestalten, dass diese Hersteller unabhängig Daten mit hoher Präzision, Sensitivität und Spezifität und möglichst in Echtzeit verarbeiten und interpretieren können. Aus der Literatur der letzten Jahrzehnte sind vielfältige Verfahren zur Vitalsignal- und Bilddatenauswertung für die unterschiedlichsten Anwendungen bekannt. Betrachtet man allerdings die damit verbundene Datenlage, so ist ersichtlich, dass die überwiegende Anzahl der Verfahren auf Daten nur einer Datenquelle basiert. Gleichmaßen ist bekannt, dass die Übertragung oder Adaption von Signal- und Bildanalyseverfahren von einem Datensatz (Daten aus einem bestimmten Gerät) auf einen neuen Datensatz (Daten aus einem anderen Gerät oder Daten aus einem Nachfolgegerät) einen umfangreichen Entwicklungsaufwand nach sich zieht, da die Daten zwar semantisch für den Arzt den gleichen Inhalt aufweisen, aber strukturell anders geartet ist. Eine Möglichkeit, Verfahren der Datenanalyse robust und Hersteller-unabhängig zu gestalten, könnte darin bestehen, zusammen mit den Kliniken und Geräteherstellern offene, frei zugängliche Referenzdatenpools für Entwickler zu etablie-

ren, die es ermöglichen, neue Verfahren schneller und robuster zu entwickeln, bzw. bestehende Verfahren schneller auf neue Modalitäten zu adaptieren.

Akzeptanz

Bei der Entwicklung von Closed-Loop-Systemen ist die Nutzerakzeptanz seitens der interventionell praktizierenden Ärzte ein zentraler Erfolgsfaktor. Die Akzeptanz im OP-Umfeld hängt maßgeblich davon ab, ob ein eindeutiger Mehrwert für den klinischen Anwender erkennbar ist. Dieser Mehrwert drückt sich sowohl in einem medizinischen Nutzen für den Patienten als auch in einer Effizienzsteigerung des Prozesses aus. Ein weiterer Erfolgsfaktor für Closed-Loop-Systeme ist deren Bedienbarkeit im Sinne der Mensch-Technik-Interaktion. Nur mit adäquaten Mensch-Maschine-Schnittstellen für die Interaktion mit dem System werden komplexe Systemtechnologien in die klinische Routine integrierbar sein und vom Anwender akzeptiert. Auch die Patientensicherheit im Rahmen des chirurgischen Eingriffs wird durch ergonomisch gestaltete Systeme und Geräte durch Reduktion von Fehlbedienungen erheblich gesteigert.

Auf der klinischen Seite ist insgesamt eine steigende Affinität gegenüber neuen, komplexen technischen Systemen im OP zu beobachten. Durch die starke Verknüpfung aus Medizintechnik auf der einen und Informationstechnik auf der anderen Seite wirkt sich der allgemeine Trend zur „Computerisierung“, gerade auch mit Blick auf moderne und möglichst intuitive Bedienphilosophien, wie z. B. bei Tablet Computern, unterstützend aus. Als Beispiel kann das DaVinci-System der Fa. Intuitive Surgical betrachtet werden. Dieses stellt aus technologischer Sicht den aktuellen

Stand der Technik dar, der heute im OP verfügbar ist und klinisch genutzt wird. In der Konsole des DaVinci-Systems führt der Chirurg die Intervention mittels manueller Steuerung der Instrumente teletherapeutisch aus. Hierbei werden die makroskopischen Bewegungen der Hände mit Hilfe von Rechnern auf ruckelfreie mikroskopische Bewegungen der Instrumente für die eigentliche Intervention übertragen und skaliert, die er unter Nutzung eines Stereoendoskops visuell kontrollieren kann. Der eingangs erwähnte Begriff des „Humans-in-the-Loop“ wird an diesem Beispiel besonders deutlich. Der Computer überträgt die durch den Chirurgen veranlassten Bewegungen der Instrumente in den Situs und skaliert sowie korrigiert diese. Darüber hinaus werden die im Patienten aufgenommenen stereo-endoskopischen Bilder elektronisch erfasst, an den Chirurgen übertragen und dann ggf. aufbereitet und verbessert. Trotz dieses hohen Automatisierungsgrads verbleiben aber alle Entscheidungen letztendlich beim „menschlichen“ Operateur.

Verbesserungsbedarf und Handlungsoptionen

Zum einen müssen die oben dargestellten technischen Herausforderungen bewältigt werden. Im Falle der intelligenten Vernetzung stellen die bereits erwähnten Service-orientierten Architekturen auf Basis von Web Services einen vielversprechenden Ansatz dar. Mit der 2011 europaweit gültig gewordenen Norm IEC 80001-1 wurde auch ein geeigneter, übergeordneter Rahmen für die Einbindung von Medizinprodukten in die IT-Netzwerke von Krankenhäusern, Arztpraxen etc. gegeben. Die Norm verlangt, dass Krankenhausbetreiber künftig den störungsfreien Betrieb und die Interoperabilität zwischen medizinischen und

IT-Netzen gewährleisten. Hier ist jedoch noch ein erhebliches Maß an Weiterentwicklung in Bezug auf die spezifischen klinischen Anwendungsfälle erforderlich. In Bezug auf die Verarbeitung der sensorisch bzw. bildhaft erfassten Daten stellt die Verbesserung der notwendigen Algorithmen in Bezug auf Robustheit und Echtzeitfähigkeit eine Herausforderung dar. Während sich die Echtzeitfähigkeit von hochkomplexen Berechnungen u.a. durch die mögliche Nutzung von Grafikprozessoren aus der Spielindustrie in naher Zukunft abzeichnet, sind für die Entwicklung und Validierung von robusten Verfahren der multimodalen Datenverarbeitung geeignete Referenzdatensätze notwendig. Das Amerikanische National Institut of Health (NIH) hat hier schon vor einigen Jahren begonnen, im Rahmen mehrerer großangelegter Initiativen die Sammlung und Verfügbarkeit solcher Bilddatensätze für wichtige diagnostische und therapeutische Fragestellungen zu fördern, um damit den Prozess der Algorithmenentwicklung und anschließender Zulassung zu unterstützen und zu beschleunigen. Ähnliche Programme sind in Europa und Deutschland noch unbekannt, aber würden diese Prozesse unterstützen.

Zum anderen bedarf es einer geeigneten Translation von Closed-Loop-Konzepten und entsprechender Forschungs- und Entwicklungsergebnisse in die klinische Anwendung im OP. Insgesamt befindet sich das Gebiet noch am Anfang der Entwicklung und sollte angesichts der existierenden hohen technischen Risiken in geeigneten interdisziplinären Förderprogrammen Berücksichtigung finden.

Die Autoren



PD Dr.-Ing.

Thomas Wittenberg

Leitender Wissenschaftler
Bereich Bildverarbeitung
und Medizintechnik
Fraunhofer-Institut für Integrierte
Schaltungen IIS

thomas.wittenberg@

iis.fraunhofer.de



Dr.

Cord Schlötelburg

Geschäftsführer der DGBMT
Verband der Elektrotechnik
Elektronik Informationstechnik
e.V.

cord.schloetelburg@vde.com

Kontakt

Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik
(DGBMT) im VDE e.V.
Stresemannallee 15
60569 Frankfurt am Main
Telefon: 069 6308-348
Telefax: 069 96315219
dgbmt@vde.com