



Forschungszentrum Karlsruhe
Technik und Umwelt

NACHRICHTEN



Jahrgang 32 • 1-2/2000

Aus dem Inhalt:
Medizintechnik

**Erläuterungen der im Inhaltsverzeichnis
verwendeten Abkürzungen:**

HPE	Hauptabteilung Prozessdatenverarbeitung und Elektronik
HZY	Hauptabteilung Zyklotron
IAI	Institut für angewandte Informatik
IMB	Institut für Medizintechnik und Biophysik
IMT	Institut für Mikrostrukturtechnik
ITG	Institut für Toxikologie und Genetik
PMT	Projekt Mikrosystemtechnik

Herausgeber:

Forschungszentrum Karlsruhe GmbH
Postfach 3640 · D-76021 Karlsruhe
Telefon-Nr. (07247) 82-0

Redaktion:

Dr. Klaus Körting

Redaktionsbeirat:

Prof. Dr. Hans Blümer
Dr. Wolfgang Breitung
Prof. Dr. Eckhard Dinjus
Dr. Jürgen Gspann
Dr. Joachim Hoffmann
Dr. Heiko Kleykamp
Dr. Rolf Krieg
Prof. Dr. Ulrich Schurath (Vorsitzender)
Dr. Karl-Friedrich Weibezahn

Grafik und Satz:

Stolz Grafisches Atelier · Karlsruhe

Layout:

Tassilo Schnitzer

Druck:

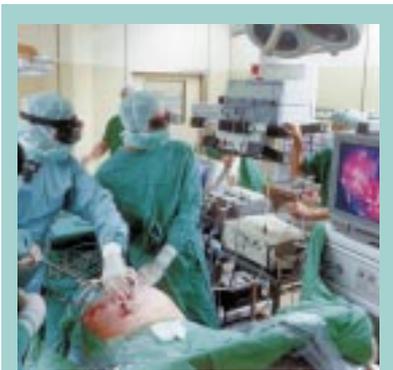
Karl Elser GmbH · Mühlacker

Nachdruck mit Genehmigung des For-
schungszentrums Karlsruhe GmbH unter
Nennung der Gesellschaft und des Autors
gestattet. Beleg erbeten.

Die NACHRICHTEN können kostenlos
über die Hauptabteilung Bibliotheks- und
Kommunikationsdienste des For-
schungszentrums bezogen werden.

Printed in the Federal Republic of Ger-
many

Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier



Titelbild:

Minimal invasive Chirurgie im Bauch-
raum mit 3-dimensionaler Bildüber-
tragung (vgl. den Beitrag von M. Selig
et al. auf Seite 55).

Inhalt / Contents

■ **Medizintechnik und Biophysik im Forschungszentrum Karlsruhe** 7 **Biomedical Engineering and Biophysics at Forschungszentrum Karlsruhe**

U. Knapp, PMT

Three central topics dominate this R&D-field: Systems development for surgical interventions and diagnostics, encompassing dedicated operation theater systems, training systems for minimally invasive surgery, and image understanding techniques. Activities in support of rehabilitation medicine comprising biophysical investigations and the development of multifunctional prostheses. Application of radioisotope techniques for diagnostics and therapy. Most of the developments are being done in close collaboration with clinical and industrial partners.

■ **Radioisotope für die medizinische Diagnostik** 10 **Radioisotopes for Medical Diagnosis**

V. Bechtold, B. Kemmerer, HZY

Radiopharmaceuticals based on I-123 and Fluor-18 became indispensable for diagnosis in nuclear medicine. In particular F-18 FDG is today the most important diagnostic in oncology with Positron-Emission-Tomography (PET). In the cyclotron department radiodiagnostics are routinely produced and distributed to hospitals and private doctors. This report describes the production methods for the radioisotopes I-123 and Fluor-18, the formulation of the radiodiagnostics and their applications. Finally there will be discussed some new developments for future radiopharmaceuticals.

■ **Neues Diagnoseverfahren des akuten Lungenversagens** 15 **New Diagnostic Method of the Acute Respiratory Distress Syndrome**

J. Bialy, HZY

Different diseases can be the risk factors for the ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome). A new bed-side diagnosis-system was developed in the Research Center Karlsruhe in cooperation with the university of Freiburg especially under the aspect of an early diagnosis and a long-time monitoring of the therapy with nitrogen-monoxide.

■ Bildgebende Verfahren in der Diagnose des Mammakarzinoms

19

Imaging Techniques in the Diagnosis of Breast Cancer

T. Müller, R. Stotzka, H.-J. Neiber, W. Eppler, H. Gemmeke, HPE

Breast cancer is a frequent cause for death of women in the western world. Detection of anomalies in early pathological stages and immediate treatment are essential for successful cure. Early stages of breast cancer are indicated by the occurrence of microcalcifications. Their shape and spatial arrangement are of high diagnostic value. The process of recognition and three-dimensional reconstruction of clustered microcalcifications requires a good expert knowledge and a high abstract imagination capability. Therefore, it is useful to detect calcifications automatically in mammograms and present their spatial relationship in an animated 3D-model. This automatic process is done in a mammography workstation with the objective not to replace a medical doctor but to provide a second expert opinion. This will lead to a more reliable diagnosis.

■ Eine neue Methode zur nicht-invasiven Messung von elastischen Eigenschaften lebenden Gewebes

27

A New Method for Non-invasive Measurement of Elastic Properties of Living Tissue

H. Maaß, U. Kühnapfel, IAI

A new approach is proposed based upon the theory that the velocity of sound waves propagating in a material depends on the elasticity of the sample. In this study an investigation is conducted to find out whether the respective engineering laws apply to the mechanical and acoustic properties of biological living tissue. A model describing the mechanical behaviour of biological tissue is developed taking non-linear mechanical tissue properties into account. A method is proposed to determine the sound velocity non-invasively, and a simulation of the propagation of ultrasonic waves in stratified materials was performed.

■ Manipulator für die Therapie von Mammakarzinomen im Magnetresonanztomographen (MRT)

33

Manipulator for the Therapy of Breast Cancer in the Magnetic-Resonance-Tomography-Device (MRT)

H. Fischer, M. Selig, J. Vagner, IMB;
W. A. Kaiser, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Friedrich-Schiller-Universität Jena

A significant progress has been achieved in the diagnosis of small sized mamma carcinomas by magnetic resonance mammography. Diagnosis and therapy in one turn using the same machine would enhance precision and reduce cost of the intervention, minimizing the patient's strain and side effects. A manipulator with a biopsy unit will be presented allowing the combination of diagnostic imaging with biopsy and subsequent therapy. Tests have shown that a marked target could be reached reproducibly. It was placed within a pig liver in the isocenter of a MRT running with a magnetic field of 1.5 T.

■ Teletechniken und chirurgische Robotik

39

Teletechniques for Medical Robotics

U. Voges, E. Holler, IAI

Different teletechniques are used in medical applications. Main advantage of these techniques is the saving of time and money, but also an improvement of the quality of service to the patient. This is also the goal for telesurgery systems, which can be realised as robotic systems and as telemanipulation systems. The design, implementation and evaluation of ARTEMIS (Advanced Robotics and Telemanipulation System for Minimally Invasive Surgery) is described, and commercially available telesurgery systems are presented. A look into the future closes the article.

■ Minimal invasive Herzchirurgie

55

Minimally Invasive Cardiac Surgery

M. Selig, H. Fischer, L. Gumb, A. Schäf, R. Ullrich, B. Vogel, IMB;
R. Cichon, M. Cornelius, U. Kappert, S. Schüler, Herz- und Kreislaufzentrum der Techn. Universität Dresden

While minimally invasive or endoscopic surgery has been applied in laparoscopy for several years now, its use in cardiac surgery started to increase lately only. Novel guiding systems and remote-controlled instruments for this purpose have been developed by the Karlsruhe Research Center in close cooperation with the Cardiovascular and Circulatory Center of the Technical University of Dresden. The present report gives a survey of the international state of the art. In addition, instruments and operation techniques already developed by the FZK and future development activities planned with regard to robot-aided cardiac surgery shall be described.

■ ENDOSTAB: Ein endoskopisch einsetzbarer Stabilisator für die minimal invasive Herzchirurgie

61

ENDOSTAB: An Endoscopic Stabilizer for Minimally Invasive Cardiac Surgery

B. Vogel, H. Fischer, M. Kaiser, M. Vallendor, IMB; V. Falk, Herzzentrum Leipzig

In order to perform bypass operations on the beating heart, so-called stabilizers must be used causing a regional immobilization of the heart. If this operation is carried out entirely endoscopically with a robot system, the stabilizer must also be inserted endoscopically. Its development based on a Nickel-Titan alloy with superelastic material behavior is described.

■ **Resorbierbarer Clip mit Applikator**

65

Resorbable Clip with Applicator

G. Herrmann, Kreiskrankenhaus Grünstadt; B. Kneifel, IMB

This paper presents a first design study for a new resorbable clip with its applicator. These clips are able to combine tissues subcutaneous or to fix a net during hernia reparation. The benefit of this new approach, being usable in minimal-invasive as well as in common surgery, is the total disappearance of the clips in the human body after some time.

■ **Miniaturisierte Instrumente aus Nickel-Titan-Legierungen für die minimal invasive Therapie**

70

Miniaturized Instruments Made of Nickel-Titanium Alloys for Use in Minimally Invasive Surgery

A. E. Guber, J. Beckmann, M. Fritz, A. Muslija, V. Saile, IMT

Extremely miniaturized operation instruments will be required in the time to come for a number of minimally invasive interventions in endoscopic neurosurgery, urology, interventional cardiology, and gynecology. Various types of minute gripping, cutting, sucking and rinsing instruments as well as instruments used for guiding auxiliary and additional systems may be fabricated on the basis of superelastic nickel titanium alloys. The microinstruments are directly cut into thin NiTi wires, tubules and platelets using the micro electrical discharge machining technique.

■ **Eine neue Klasse flexibler Fluidaktoren und ihre Anwendung in der Medizintechnik**
A New Class of Flexible Fluidic Actors and their Application in Medical Engineering

77

St. Schulz, Chr. Pylatiuk, IAI

A new class of flexible fluidic actuators is presented. They have different features from conventional pneumatic and hydraulic actuators. In addition, two different principles of movement of these actuators will be described and typical applications in the medical engineering field are presented.

■ Herstellung von radioaktiven Stents

81

Production of Radioactive Stents

P. Fehsenfeld, K. Schlösser, H. Schweickert, HZY

In the last years radioactive stents proved to inhibit neointima formation. This report describes the actual status of producing such radioactive stents. Different Methods of radioactive Stent production are considered. The ion beam implantation of P-32 applied at the Research Center Karlsruhe will be described in more detail.

■ Krebstherapie mit dem kurzlebigen α -Strahler Bi-213

87

Cancer Therapy with the Short Lived α -Emitter Bi-213

J. Möllenbeck, H. Schweickert, HZY

A brief description of the basics of the α -immunotherapy with the short lived α -emitting radioisotope Bi-213 is given. The actual availability of this radioisotope as a decay product of Ac-225 is discussed. A new method for the production of Ac-225 via the Ra-226(p,2n)-reaction is described. Some of the technical developments performed for a routine production of Ac-225 are presented.

■ Hochauflösende Verschleißdiagnostik für die Endoprothesenentwicklung

91

High Sensitivity Wear Diagnostics for the Development of Endoprotheses

P. Fehsenfeld, R. Kubat, HZY; C. Eifrig, LVT Labor für Verschleißtests, Leipzig

A high sensitive diagnostic system for the development of longer living artificial hip and knee joints was established. The basis of the new system is the radioactive labelling technique for prosthetic components of metallic and ceramic materials. This special thin layer activation process at the cyclotron has been tested and is ready for use. Another new labelling technique for the radiation sensitive prosthetic material Polyethylene is under development: The direct implantation of radioactive Be-7 ions into the plastic material was tested with a positive result.

■ Interferenzstrom: Wirkungsmechanismen und klinische Anwendung

97

Interferential Current: Mode of Action and Clinical Application

H. Dertinger, IMB

This report addresses the so-called Interferential Current (IFC), a particular type of an amplitude-modulated alternating current, which up to now has found application in physiotherapy only. From results with IFC-treated cells a local treatment strategy against psoriasis is derived. In a recent clinical study conducted on patients with therapy-resistant forms of palmar psoriasis a statistically highly significant efficacy of IFC-treatment with 90% response rate was found. In addition to its efficiency, IFC is free of side effects and discomfort for the patients.

■ Synthetische Phospholipide als Antitumormittel: ein neues Konzept

105

Synthetic Phospholipids: A New Approach for Tumour Therapy

A. Matzke, H. F. Krug, ITG; U. Massing, Klinik für Tumorbiologie, Freiburg

Alkylphosphocholines (APC) represent a new class of anticancer drugs. They are analogues of phospholipids, the major components of biological membranes. Some APC are already used for tumour therapy, but show severe side effects. In order to improve the properties of these already existing APC, new compounds were synthesised. These new APC were tested in cell culture systems of human tumour cells. APC are able to modify the intracellular signal transduction pathways of tumour cells by activating receptors at the plasma membrane, especially the CD95 death receptor. APC can induce apoptosis, the so-called programmed cell death, within these tumour cells and thereby inhibit their growth and propagation.

Medizintechnik und Biophysik im Forschungszentrum Karlsruhe

U. Knapp, PMT

Arbeiten zur Medizintechnik sind im Forschungszentrum Karlsruhe schon seit langem Bestandteil des FuE-Programms. So wurde bereits 1983 die Herstellung von Radioisotopen für medizinische Anwendungen am Karlsruher Zyklotron aufgenommen und auch die Arbeiten zur Biophysik blicken auf eine längere Vorgeschichte zurück, die weit in die 80er Jahre zurück reicht. Des weiteren wurde 1990, aufbauend auf 15 Jahren Erfahrung aus der für die Kerntechnik entwickelten Fernhandierung und Robotik, eine Kooperation mit dem Klinikum der Universität Tübingen eingegangen, in deren Rahmen die Technik der minimal invasiven Chirurgie erfolgreich vorangetrieben wurde, und in der Folgezeit wurden mit weiteren Kliniken (zuletzt Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universität Jena und Herz- und Kreislaufzentrum der Universität Dresden) Zusammenarbeiten etabliert. Schließlich wurden Anfang 1997 die Aktivitäten zur Medizintechnik und Biophysik organisatorisch zusammengefasst und ein eigenständiger Arbeitsschwerpunkt im FuE-Programm des Forschungszentrums etabliert.

Im vorliegenden Heft sind aktuelle Ergebnisse der FuE-Arbeiten aus dem Arbeitsschwerpunkt dargestellt, die, entsprechend der Vorgeschichte der einzelnen Forschergruppen, im wesentlichen den drei im folgenden dargestellten Themenkreisen zugeordnet sind.

Systemtechnik für Interventionelle Medizin und Diagnostik

Gegenstand ist die Entwicklung telechirurgischer Operationssysteme (siehe Beitrag Voges), wie sie bereits 1995 in einer ersten Laborversion im Forschungszentrum Karlsruhe demonstriert werden konnten [1]. Bestandteile eines solchen vollständigen Operationssystems sind neben den rechnergestützten Operationsmanipulatoren sowohl Einzelinstrumente für spezielle chirurgische Eingriffe (Beiträge Guber und Kneifel) als auch angepasste diagnostische Verfahren (Beitrag Eppler) zur Unterstützung der minimal invasiven Methoden und ebenso auch Simulationssystemen auf der Basis der Virtual-Reality-Technik, mit denen derartige chirurgische Eingriffe im Vorfeld interaktiv trainiert werden können [2]. Zur Zeit konzentrieren sich die Entwicklungen zu diesem Themenkreis auf die Anwendungsfelder Kardiochirurgie (Beitrag Selig und Vogel) und interventionelle Radiologie, d. h. den Einsatz im Hochmagnetfeld von geschlossenen (Beitrag Vagner) und offenen Kernspintomografen.

Entwicklungen für die Rehabilitationsmedizin

Schwerpunkte sind biophysikalische Arbeiten. Die eher grundlagenorientierten Untersuchungen zielen darauf ab, neue, nicht invasive Therapieformen für verschiedene degenerative Erkrankungen (z. B. Schuppenflechte, Morbus Alzheimer) unter Nutzung elektromagnetischer Felder zu finden.

Ausgangspunkt sind hier Untersuchungen an Zellkulturen, um zunächst die dabei relevanten Prozesse auf Ebene der Zellen zu verstehen, bevor die Therapie an Patienten eingesetzt wird. Erste bahnbrechende Erfolge hierzu wurden bereits bei der nebenwirkungsfreien Behandlung der Schuppenflechte mittels Interferenzstrom erzielt (Beitrag Dertinger). Weitere biophysikalische Arbeiten befassen sich mit der Entwicklung von fortgeschrittenen dreidimensionalen Zellkulturen, die ihrerseits Grundlage für die Entwicklung eines Bioreaktors für die funktionale Organunterstützung (extrakorporaler Leberersatz) sind. Sie sind in ein Projekt eingebunden, das von mehreren Zentren der Hermann-von-Helmholtz-Gemeinschaft (HGF) gemeinsam realisiert werden soll. Die noch sehr jungen und im Aufbau begriffenen Arbeiten zur Entwicklung einer mit hoher Funktionalität ausgestatteten myoelektrisch gesteuerten Handprothese in Leichtbauweise sind ebenfalls dem Themenkreis Rehabilitationsmedizin zuzuordnen (Beitrag Schulz).

Radionuklidtechnik

Der dritte Themenkreis befasst sich mit der Herstellung von Radioisotopen für die Medizin. Wie eingangs erwähnt, werden am Karlsruher Zyklotron bereits seit 1983 Radioisotope für medizinische Anwendungen hergestellt. Sie sind vielfach Voraussetzung für moderne bildgebenden Verfahren wie z. B. SPECT (**S**ingle **P**hoton **E**mission **C**omputer **T**omography) und PET (**P**ositron **E**mission **T**omography) zur Un-

tersuchung unterschiedlichster Stoffwechselfvorgänge oder zur Krebsdiagnostik. Im Mittelpunkt stehen hier die kurzlebige Radioisotope Fluor-18, Jod-123, Rubidium-81 (Beitrag Bechtold). Zunehmend werden aber auch Radioisotope als Therapeutika gegen bestimmte Formen des Krebses in Betracht gezogen. Neben der routinemäßigen GMP-gerechten (**Good Manufacturing Practice**) Herstellung solcher Radionuklide richten sich die FuE-Arbeiten deshalb auf die Weiterentwicklung bereits etablierter Herstellungsverfahren, um deren Produktivität zu steigern und damit die Herstellungskosten der entsprechenden Radioisotope zu senken. Aber auch die Entwicklung von Herstellungsverfahren für neue Radioisotope wie beispielsweise Actinium-225 zur Bekämpfung der Leukämie (Beitrag Möllenbeck) spielt eine Rolle. Auch verschiedene Diagnoseverfahren auf der Basis tragbarer Strahlungsmessgeräte zur kontinuierlichen Echtzeitüberwachung von Stoffwechselfparametern wurden in der Vergangenheit bereits vorgestellt [3]. Diese Methode wird unter Nutzung bereits verfügbarer Radioisotope für neue Anwendungsfälle wie beispielsweise der Diagnose beim akuten Lungenversagen weiter entwickelt (Beitrag Bialy).

Der hochgradig multidisziplinäre Charakter der bearbeiteten medizintechnischen Vorhaben setzt die Zugriffsmöglichkeit auf ein breites Spektrum unterschiedlicher Fachkompetenzen voraus, wie sie im Forschungszentrum traditionell gewährleistet ist. So gehören die etwa 110 Mitarbeiter,

die dem Arbeitsschwerpunkt zugeordnet sind, mehrheitlich dem im Juli 1999 gegründeten Institut für Medizintechnik und Biophysik (IMB), der Hauptabteilung Zyklotron (HZY) und dem Institut für Angewandte Informatik (IAI) an und bestimmen die thematischen Schwerpunkte der Medizintechnik im Forschungszentrum. Für eine erfolgreiche Bearbeitung der komplexen Themen ist jedoch die Mitwirkung weiterer Institute und Fachabteilungen wie der Hauptabteilung Prozessdatenverarbeitung und Elektronik (HPE), der Hauptabteilung Versuchstechnik (HVT) sowie vom Institut für Materialforschung (IMF) unverzichtbar, die im Umfang kleinere, sehr fachspezifische Beiträge leisten. Mit der Zusammenlegung der ehemaligen Ingenieurtechnik und der Biophysik zum neu gegründeten Institut für Medizintechnik und Biophysik (IMB) wurde der Erfordernis nach engerer Zusammenarbeit zwischen den Fachdisziplinen organisatorisch Rechnung getragen.

Medizintechnische Forschung und Entwicklung kann letztlich nur erfolgreich sein, wenn von Anfang an aufs engste mit Medizinern zusammengearbeitet wird. Sie formulieren zunächst die Probleme, denen es mittels Medizintechnik abzuhelpen gilt und sie sind schließlich die Endanwender der angestoßenen Entwicklungen. Ebenso wichtig ist jedoch die Einbindung der medizintechnischen Industrie, die für eine Umsetzung der FuE-Ergebnisse in marktfähige Produkte Sorge zu tragen hat. Schon vor der offiziellen Einrichtung des Arbeitsschwerpunktes war es deshalb

grundlegendes Prinzip unserer Vorgehensweise, eine enge Zusammenarbeit mit diesen beiden Partnern zu praktizieren. So wurde kontinuierlich mit zahlreichen Universitäten und Fachkliniken eine enge Kooperation betrieben, die sich auch in gemeinsamen Projekten z. B. [4], [5] niedergeschlagen hat. Um die Anbindung an die klinische Forschung über die bisher schon etablierten Kooperationen hinaus zu intensivieren und dauerhaft zu etablieren, wird die Leitung für das neu gegründete IMB deshalb gemeinsam mit der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg berufen werden. Und auch mit den Partnern aus der medizintechnischen Industrie wurden und werden Kooperationen gepflegt, die z. T. bereits zu einträglichen vertraglichen Zusammenarbeiten geführt haben.

Innerhalb der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren (HGF) ist das Forschungszentrum Karlsruhe derzeit eine von sieben Einrichtungen, die sich mit Medizintechnik befassen, wobei sich natürlicherweise mehrfach Berührungspunkte unter den Programmen ergeben. Eine Abstimmung und Koordinierung der Aktivitäten im Sinne einer Bündelung der Ressourcen und zur Vermeidung von Doppelarbeit ist deshalb angezeigt und wird durch die Einrichtung eines HGF-Strategiefonds unterstützt, aus dem innovative und strategisch wichtige Projekte innerhalb der HGF gefördert werden. So bewirbt sich das Forschungszentrum beispielsweise in diesem Jahr um Mittel aus diesem Strategiefonds durch Beteiligung an

drei Verbundprojekten mit medizintechnischer Ausrichtung:

- „Entwicklung eines multifunktionalen Zellreaktors für den Einsatz von *in vitro* rekonstituiertem Gewebe in der angewandten Forschung und medizinischen Therapie“ (gemeinsam mit Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (GBF), Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ), GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit und GKSS-Forschungszentrum Geesthacht),
- „Neue Radionuklide für Diagnose und Therapie“ (gemeinsam mit dem Forschungszentrum Jülich (FZJ) und
- „Refraktive Chirurgie am Virtuellen Auge“ (gemeinsam mit den Augenkliniken der Technischen Universität Dresden, der Universität Rostock und des Städtischen Klinikums Karlsruhe).

Literatur

- [1] R. Trapp, B. Neisius, E. Holler, M. Englert, *Forschungszentrum Karlsruhe, Nachrichten, Jahrgang 27, 2-3/95, S. 145*
- [2] U. Kühnapfel, *Biomedical Journal, Heft 51, April 1998, S. 4*
- [3] J. Bialy, *Forschungszentrum Karlsruhe, Nachrichten, Jahrgang 27, 2-3/95, S. 139*
- [4] A. Guber, W. Menz, *Forschungszentrum Karlsruhe, Nachrichten, Jahrgang 27, 2-3/95, S. 155*
- [5] H. Fischer, J. Vagner, W.A. Kaiser, *Proceedings of the 5th International Workshop CAS 99, October 14-16, 1999, Erlangen*

Radioisotope für die medizinische Diagnostik

V. Bechtold, B. Kemmerer, HZY

Einleitung

Das Forschungszentrum Karlsruhe ist in der Bundesrepublik der einzige Hersteller von Radiopharmaka auf der Basis von Jod-123 und neben dem Forschungszentrum Jülich und dem Herzzentrum Oeynhausen einer der größten Hersteller von Glukose die mit radioaktivem Fluor-18 (F-18 FDG) markiert ist (FDG = Fluordesoxyglukose).

Beide Isotope werden mit Hilfe von hochenergetischen Protonen aus einem Ringbeschleuniger, einem sogenannten Zyklotron [1] erzeugt. Für die medizinische Fragestellung geeignete Biomoleküle werden dann mit den hergestellten Radioisotopen markiert und den Patienten injiziert. Aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften lässt sich das γ -Strahlung-emittierende Isotop außerhalb des Körpers mit geeigneten Detektoren, sogenannte SPECT-Kameras (Single-Photon-Emission-Computer-Tomography) oder PET-Kameras (Positron-Emission-Tomography) messen.

Damit wird es möglich, das Biomolekül beim Stoffwechsel in Zielorganen „live“ zu beobachten. Aus der zeitlichen und räumlichen Verteilung des radioaktiv markierten Biomoleküls lassen sich Rückschlüsse auf die Fehlfunktion des entsprechenden Organs ziehen.

Jod-123 markierte Verbindungen werden zu Untersuchungen von Funktionsstörungen an Schilddrüse, Nieren, der Leber und dem Herzen eingesetzt. Bei F-18 FDG

stand anfangs die Diagnostik von Veränderungen des Hirns oder Herzens im Vordergrund. Heute liegt der Schwerpunkt der Anwendung im Bereich der Tumordiagnostik, weil gezeigt werden konnte, dass selbst kleinste Metastasen im Körper sicher nachgewiesen werden können. Tumoren und deren Metastasen haben einen höheren Glukosestoffwechsel als gesundes Gewebe. Deshalb reichert sich FDG bevorzugt im schnellwachsenden, kranken Gewebe an. (Abb. 1)

Beide Radioisotope sind heute in der modernen nuklearmedizinischen Diagnostik nicht mehr wegzudenken.

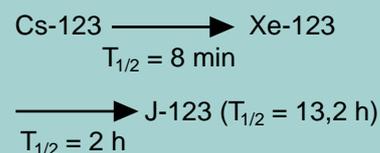
Das Forschungszentrum Karlsruhe besitzt für diese wichtigen radioaktiven Arzneimittel die notwendigen Herstellungs- und Vertriebsgenehmigungen nach dem Pharmarecht. In der Hauptabtei-

lung Zyklotron (HZY) werden die beiden Produktgruppen täglich (5 x Woche) in der Nacht hergestellt und am frühen Morgen (5-7 Uhr) an Kliniken und niedergelassene Ärzte in Deutschland und im angrenzenden Ausland ausgeliefert. Der damit erzielte Umsatz in 1999 betrug 3 Mio DM.

Jod-123

Mit Hilfe der Kernreaktion

Xe-124(p,2n)Cs-123 bei der ein Proton aufgenommen und zwei Neutronen abgegeben werden und dem sukzessiven Zerfall von



wird Jod-123 mit einer Halbwertszeit von 13,2 h erzeugt. Aus-

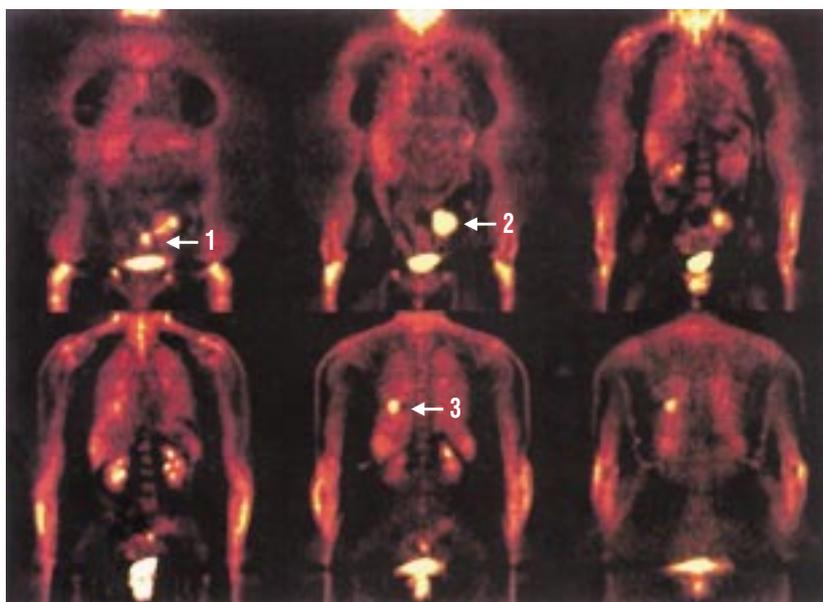


Abb. 1: Koronale Emissionstomogramme von ventral nach dorsal, Kolonkarzinom, Primärtumor (Pfeil 2) und Lokalmetastase (Pfeil 1) und Lungenmetastase (Pfeil 3) aus [3].

gangsstoff für das Jod-123 ist das Xenonisotop Xe-124, das im natürlichen Xenon-Isotopen-Gemisch mit 0,1 % vorhanden ist. Für die Produktion wird nahezu 100 % reines Xe-124-Gas verwendet, um eine möglichst hohe Isotopenreinheit des Endproduktes J-123 zu erzeugen. Damit kann eine deutlich reduzierte Strahlenbelastung bei Patienten erreicht werden. Enthielte das Xe-124-Gas noch andere Xenon-Isotope, so würden neben dem gewünschten Jod-123 durch die Kernreaktion weitere Jodisotope wie J-124 ($T_{1/2} = 4,2 \text{ d}$) und J-125 ($T_{1/2} = 60 \text{ d}$) unvermeidbar erzeugt, die wegen ihrer physikalischen Eigenschaften nur zusätzliche Strahlenbelastung verursachen, aber keine diagnostische Aussage liefern.

Targettechnologie

Da das hochreine Xe-124-Gas sehr teuer ist (eine Targetfüllung = 1,7 Gramm ca. 55 TDM) wurde eine sehr aufwendige, auf höchste Sicherheit und Zuverlässigkeit ausgelegte Target- und Diagnostikanordnung bei HZY entwickelt (siehe Abb. 2).

Diese besteht aus einem gasgefüllten und wassergekühlten Metallzylinder (AlMg3), der mit einer 50 μm dünnen Mo-Folie gas- und druckdicht abgeschlossen ist. Durch diese Folie trifft der 30 MeV Protonenstrahl, nachdem er vorher in der Diagnostikbox exakt auf Metallzylinderachse gebracht wurde und die gewünschte Strahlgeometrie erhalten hat, auf die Xe-124-Atome und erzeugt das Jod-123, das sich auf der gekühl-

ten Zylinderwand niederschlägt. Nach Bestrahlungsende und einer Wartezeit von 5 h (Aufbau der max. Jod-123-Aktivität durch den Zerfall von Xe-123) wird die Gasfüllung abgepumpt und das verbleibende Jod-123 mit destilliertem Wasser von der Zylinderwand gelöst. Diese Jod-Wasser-Lösung wird anschließend über eine 25 m Edelstahlpipeline (Innendurchmesser 1,5 mm) in eine „Heiße Zelle“ gepumpt und dort chemisch aufgearbeitet. Am Ende des Produktionsprozesses steht die Abfüllung des Produktes in Kundenpackungen. Diese Abfüllung erfolgt unter Reinraumbedingungen, damit eine sterile, partikelfreie Jodinjektionslösung gewährleistet werden kann. Pro Produktionsprozess können bis zu 5 Curie Jod-123 erzeugt werden.



Abb. 2: Automatisiertes Hochstrom Xenon-Gastarget zur Erzeugung von isotopenreinem Jod-123.

Fluor-18

Fluor-18 ist ein Positronemitter mit einer Halbwertszeit von 1,8 h. Positronen besitzen die gleichen physikalischen Eigenschaften wie die Elektronen mit Ausnahme der elektrischen Ladung, die bei den Positronen positiv ist. Bei der Wechselwirkung mit Materie (z.B. in Gewebe eines Patienten) wird das Positron abgebremst und fängt sich ein Elektron ein. Dann wandeln sich ihre beiden Massen vollständig in zwei γ -Quanten um, die in genau entgegengesetzter Richtung auseinanderfliegen (Vernichtungsstrahlung) mit einer Energie von jeweils 511 keV. Der Nachweis dieser γ -Strahlung in der nuklearmedizinischen Diagnostik erfolgt mit der sog. PET-Kamera (Positron-Emission-Tomography).

Kernreaktion

Das Fluor-18 wird durch die Kernreaktion



mit 18 MeV Protonen gebildet. Als Targetmaterial wird H_2O-18 -Wasser verwendet, das im $0-18$ -Gehalt auf > 95 % angereichert ist, um eine möglichst hohe Produktionsausbeute pro Strahlstrom zu erhalten.

Wassertarget

Das Wassertarget besteht aus einem kleinvolumigen zylindrischen Behälter (2,5 ml) aus Reinstsilber oder Titan, der mit einer 25 μ m Havarfolie abgedichtet wird. Der kollimierte 18 MeV Protonenstrahl tritt durch das Metallfenster in das Wasser ein und erzeugt das Fluor-18 als Fluorid (F⁻) (HAVAR: 43 % Co; 20 % Cr; 13 % Ni; Fe/W/Mo/Mn).

Synthese

Nach Bestrahlungsende wird das bestrahlte Wasser über eine 20 m lange Polyethylen-Leitung (0,8 mm Innendurchmesser) in eine heiße Zelle transportiert. Mittels eines Ionenauschersystems wird das Fluorid vom Wasser getrennt und anschließend nach dem Hamacher Verfahren [2] in einem mehrstufigen Prozess zu F-18 Fluor-desoxyglukose (F-18 FDG) synthetisiert.

In einem letzten Schritt wird das F-18 FDG chromatographisch gereinigt, sterilfiltriert und zu einer isotonischen Lösung eingestellt, die sich für die direkte Anwendung eignet. Die gesamte Synthese (Abb. 3) ist voll automatisiert und dauert ca. 55 min. Es können bis zu 1,5 Ci pro Produktionszyklus erzeugt werden. Danach wird die FDG-Lösung unter sterilen Bedingungen entsprechend den Kundenbestellungen abgefüllt und verteilt.

Qualitätskontrolle von Radiopharmaka

Die Produktion und Qualitätskontrolle von radioaktiven Arzneimitteln und Diagnostika unterliegt ebenso dem Arzneimittelgesetz (AMG) wie z.B. die Herstellung von Aspirin®. Auf der Grundlage des AMG gibt es eine Vielzahl von Verordnungen und Richtlinien, die ein Arzneimittelhersteller bei der Produktion und Qualitätskontrolle seiner Produkte einhalten muss. Hierzu gehören z.B. die Betriebsverordnung für pharmazeutische Unternehmer, die GMP-Richtlinien (Good Manufacturing Practices) und die Vorschriften des Europäischen Arzneibuchs.

Die grundlegenden Anforderungen an die Qualitätskontrolle eines radioaktiven Diagnostikums sind im Europäischen Arzneibuch im Kapitel "Radioaktive Arznei-

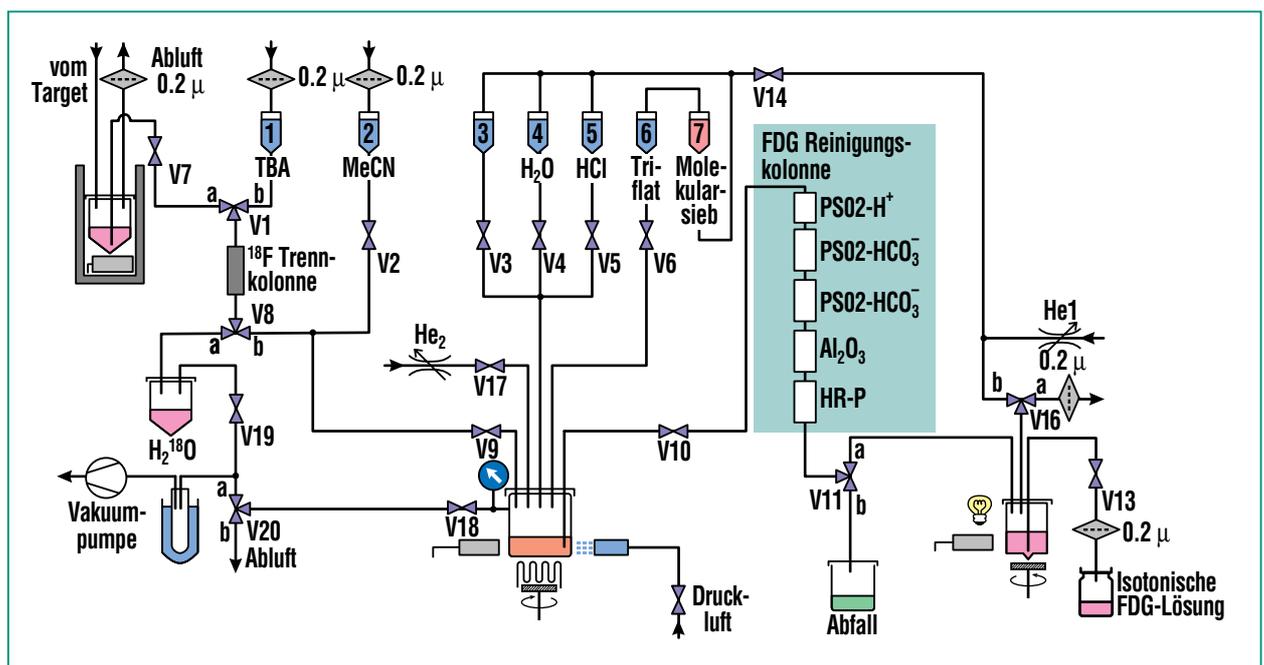


Abb. 3: Schematische Darstellung der Fluor-desoxyglukose (FDG)-Synthese.

mittel" beschrieben, d.h. bei radioaktiven Arzneimitteln (Radiopharmazeutika) hat der Gesetzgeber sehr präzise Vorgaben darüber gemacht, welche Qualitätsmerkmale überprüft werden müssen, bevor ein Produkt zur Anwendung am Menschen freigegeben werden darf.

Im folgenden werden die zu kontrollierenden Eigenschaften von radioaktiven Arzneimitteln kurz beschrieben und an Hand der bei HZY hergestellten Radiodiagnostika näher erläutert.

1. Zunächst muss die **Identität des Isotops** überprüft werden. Charakteristisch für ein Isotop ist seine Halbwertszeit sowie die Art und die Energie der Strahlung, die von ihm ausgeht. Für die Prüfung der Identität von Fluor-18 wird die Halbwertszeit kontrolliert. Die Überprüfung von Iod-123 erfolgt mit Hilfe der Gammaskopie.
2. Um die **radionukleare Reinheit** (= das in Prozent ausgedrückte Verhältnis der Radioaktivität des Radionuklids bezogen auf die Gesamtradioaktivität des Materials) eines radioaktiven Arzneimittels festzustellen, müssen die Aktivität und die Identität jedes vorhandenen Radioisotops bekannt sein. Zur Bestimmung der radionuklearen Reinheit wird die Gammaskopie eingesetzt. Diagnostika mit Radionukliden, die nur eine geringe Halbwertszeit haben, müssen nach Ablauf einer Zerfallszeit auf langlebige Verunreinigungen untersucht werden. Das bei HZY hergestellte Iod-123

weist eine radionukleare Reinheit größer 99,65% auf, die radionukleare Reinheit der ^{18}F -FDG liegt sogar über 99,99%. Das heißt nur 0,35% bzw. 0,01% der Radioaktivität sind auf andere Radionuklide als Jod-123 bzw. Fluor-18 zurückzuführen (z.B. Schwermetalle, die bei der Aktivierung des Targetkörpermaterials entstehen).

3. Bei einem radioaktiven Arzneimittel muss außerdem sichergestellt werden, dass das Radionuklid in der gewünschten chemischen Form vorliegt. Das heißt die **Identität der chemischen Substanz** und die **radiochemische Reinheit** müssen kontrolliert werden. Bei dieser Prüfung werden die verschiedenen, das Radionuklid enthaltenden Substanzen aufgetrennt und deren Radioaktivität gemessen. Ein einfaches Verfahren zur Trennung der chemischen Substanzen ist die Dünnschichtchromatographie (DC). Hierbei wird eine Probe des zu prüfenden Arzneimittels auf eine speziell beschichtete Platte punktförmig aufgetragen. Bei dem Verfahren wandern die verschiedenen chemischen Substanzen unterschiedlich schnell auf der Platte, dies führt zu einer Trennung von einem Substanzgemisch in die einzelnen Bestandteile. Durch Messung der Radioaktivitätsverteilung über die gesamte Laufstrecke des Chromatogramms werden radioaktive Zonen sichtbar, deren Entfernung vom Startpunkt charakteristisch für die einzelnen Substanzen ist. (Abb. 4).

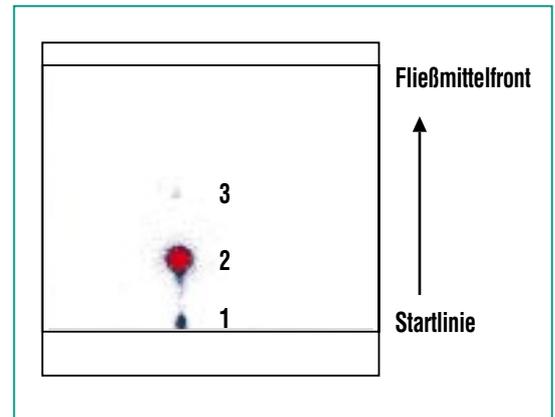


Abb. 4: Autoradiographische Darstellung eines Chromatogramms von ^{18}F -FDG. Der Pfeil gibt die Wanderung des Fließmittels über die Dünnschichtchromatografie-Platte an. Bei der Substanz 1 handelt es sich um freies ^{18}F -Fluorid, dieses bleibt fast am Start zurück. Substanz 3 ist ein Rest des Zwischenproduktes, das bei der Synthese nicht vollständig zu ^{18}F -FDG (Substanz 2) umgesetzt wurde. Mit Hilfe der Zählraten pro Substanzfleck können die jeweiligen Anteile einer Substanz berechnet werden.

4. Eine weitere Eigenschaft, die untersucht werden muss, ist die **chemische Reinheit**. Bei ^{18}F -FDG können aufgrund der chemischen Synthese auch nichtradioaktive Verunreinigungen in das Endprodukt gelangen. Für die einzelnen Syntheseschritte werden nichtradioaktive Chemikalien und Lösungsmittel verwendet, die bei der abschließenden Reinigung des Produktes wieder entfernt werden müssen. Auch die chemische Reinheit kann mittels chromatographischer Analysemethoden ermittelt werden. Im Fall von FDG wird eine Dünnschichtchromatographie durchgeführt, um nachzuweisen, dass kein Kryptofix (ein Hilfsmittel bei der Markierungsreaktion) im Produkt vorhanden

ist. Außerdem wird eine gaschromatographische Bestimmung des Gehalts an Lösungsmittelresten (Ethanol, Ether und Acetonitril) durchgeführt. Diese Lösungsmittel werden bei der Synthese und bei der Reinigung der Syntheseanlage verwendet.

5. Weitere durch typisch chemische Verfahren zu überprüfende Produkteigenschaften von ^{18}F -FDG sind der **pH-Wert** und die **Osmolalität**. Da die FDG-Lösung einem Patienten direkt injiziert werden soll, muss die Lösung physiologisch verträgliche Eigenschaften haben, d.h. sie muss einen pH-Wert und eine Salzkonzentration (Osmolalität) aufweisen, die dem Blut entspricht.
6. Für die Überprüfung der mikrobiologischen Eigenschaften wird die **Sterilität** und der Gehalt an **bakteriellen Endotoxinen** (= fiebererzeugende Abbauprodukte von Bakterien) im Produkt überprüft.

Die Sterilitätsprüfung ist sehr aufwendig und benötigt viel Zeit im Verhältnis zu den Halbwertszeiten der Radioisotope. Das Ergebnis dieser Prüfung liegt zum Zeitpunkt der Anwendung der Radiodiagnostika noch nicht vor. Die Prüfung ist daher weniger eine Qualitäts-

kontrolle des Produktes, sondern eher ein Maß für die Qualität des Herstellungsprozesses.

Die Prüfung auf bakterielle Endotoxine, die von Bakterien gebildet werden, kann schneller durchgeführt werden. Im sogenannten LAL-Test (**Limulus Amöbozyten Lysat-Test**) wird das zu prüfende Produkt mit einem Reagenz, das aus dem Blut des Limulus-Krebsses gewonnen wird, zur Reaktion gebracht. Mit Hilfe eines speziellen Gerätes ist es möglich quantitativ Angaben zum Endotoxingehalt des Produktes zu machen.

Alle hier genannten Untersuchungen mit Ausnahme der Sterilitätsprüfung werden bei HZY durchgeführt. Die Sterilitätsprüfung wird von einem externen mikrobiologischen Labor, das für die Prüfung von Arzneimitteln zugelassen ist, durchgeführt.

Zukünftige Radiopharmaka

Jod-124

Zur Qualifizierung von J-123 SPECT-Radiopharmaka, die insbesondere in der Hirnforschung Anwendung finden, werden mittels eines positronen-emittieren-

den Jodisotops PET-Untersuchungen durchgeführt werden. Als Positronenemitter hat Jod-124 eine Halbwertszeit von 4,15 d und eignet sich daher besonders gut für langsame biochemische Vorgänge. Dieses Isotop wird über die Kernreaktion $\text{Te-125}(p,2n)$ erzeugt und anschließend über trockene Destillation aus dem Target extrahiert. Es ist geplant, dieses Radioisotop ab Ende 2000 für klinische Studien zur Verfügung zu stellen.

Tc-94m

Der Positronenstrahler Tc-94m (Halbwertszeit 52 min) findet in der Nuklearmedizin zunehmend Interesse, weil er für das verbreitet eingesetzte SPECT-Nuklid Tc-99m SPECT äquivalente PET-Untersuchungen bei der Tumor- und Metastasensuche, Vitalitätsbestimmung am Herzmuskel und Entzündungserkennung an Endoprothesen ermöglicht. Die zu entwickelnde Produktionsmethode für Tc-94m wird Ende 2000 zur Verfügung stehen.

Literatur

[1] H. Schweickert, *KfK-Nachrichten* Jahrg. 16, 4/84 S. 204-213

[2] K. Hamacher, H.H. Coenen, G. Stöckling, *Nucl. Med.* 27, 1986, 235-238,

[3] J. Ruhlmann, P. Oehr, H.-J. Biersack, *Springer Verlag Berlin*, ISBN 3-540-65077-6

Neues Diagnoseverfahren des akuten Lungenversagens

J. Bialy, HZY

Einleitung

Das akute Lungenversagen oder auch Schocklunge kann durch eine Vielzahl unterschiedlicher Ursachen ausgelöst werden wie z.B. Mehrfachverletzungen nach Unfällen, entzündlichen Erkrankungen von Organen oder auch als Folge eines operativen Eingriffs. Diese provozieren eine vermehrte Flüssigkeitseinlagerung aus dem Blut ins Interstitium (Zwischenzellraum) der Lungen und verursachen damit eine Störung der Gasaustauschstrecken. In diesen Gasaustauschstrecken (Abb. 1) wird der lebensnotwendige Sauerstoff aus der Atemluft durch verschiedene Medien der Lunge zu den Erythrocyten im Blut transportiert und dort angelagert, wobei eins dieser Medien das Interstitium ist. Umgekehrt diffundiert das Kohlendioxid von den Erythrocyten in die Atemluft und wird mit dieser ausgeatmet. Entscheidend für die zunehmende Flüssigkeitseinlagerung ins Interstitium als Folge der Schocklunge sind zwei Faktoren [1,2]:

- Erhöhte Permeabilität der Lungenkapillaren
- Anstieg des hydrostatischen Druckes in den Lungenkapillaren.

In den USA wird das Phänomen der Schocklunge schon lange untersucht und beschrieben.

Deshalb wird diese Krankheit in der Fachliteratur als **ARDS** (**A**cute **R**espiratory **D**istress **S**yndrome) bezeichnet [3,4]. In den USA treten jedes Jahr etwa 150 000 neue Fälle auf. Da in Europa prozentual etwa gleichviel Patienten

davon betroffen sein dürften, bedeutet dies auch hier eine hohe Zahl von Erkrankungen.

Die Symptome des akuten Lungenversagens können schleichend oder über Zeiträume von Stunden oder Tagen nach einem auslösenden Ereignis auftreten. Dies erschwert eine frühe und sichere Diagnose, die entscheidend für eine wirksame Therapie ist. Eine frühe Diagnostik ist aber gerade deshalb von entscheidender Bedeutung, weil eine im späten Stadium erkannte Erkrankung in der Regel nur durch eine für den Patienten sehr aggressive Therapie geheilt oder gelindert werden kann. Eine solche Therapie bedeutet im Extremfall den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine, mit deren Hilfe die Funktion der Lungen auf ein Minimum herabgesetzt wird, um die Beseitigung der Ursachen für die Funktionsstörung zu erleichtern. Nachteil dieser Therapie ist, dass nur wenige Intensivstationen hierfür eingerichtet sind. Dies bedeutet auch, dass neben der außerordentlich kostenintensiven Therapie (zirka 10 000,- DM pro Tag) auch hohe Transportrisiken und -kosten für den Patienten von einer Klinik in die andere entstehen. Die Forderung nach einer bereits in der Frühphase des akuten Lungenversagens einsetzbaren Diagnostik, die auch einfach und damit auf nahezu jeder Intensivstation anwendbar ist, konnte in den letzten Jahren nicht erfüllt werden.

Die Hauptabteilung Zyklotron hat in enger Zusammenarbeit mit der anästhesiologischen Abteilung der Universitätsklinik in Freiburg

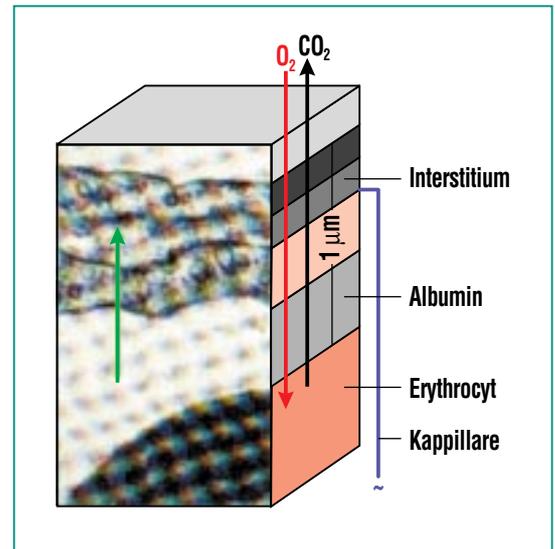


Abb. 1: Diffusionsmedien, die die Atemgase beim Austausch in der Lunge zu passieren haben. Bei einem kapillaren Leck diffundiert mehr Albumin ins Interstitium. Als Folge wird die Diffusionsstrecke für die Atemgase gestört. Die Erythrocyten verbleiben wegen ihrer Größe, auch im Falle eines Lecks, in den Kapillaren.

die Doppel-Isotopen-Szintigrafie, ein nuklearmedizinisches Diagnoseverfahren, entwickelt und in einer klinischen Studie in Freiburg auf seine Funktionstüchtigkeit hin geprüft. Die Studie sollte neben dem diagnostischen Wert des von uns entwickelten Verfahrens vor allem auch die Möglichkeit des Therapiemonitorings unter medikamentöser Therapie mit inhaliertem Stickstoffmonoxid evaluieren. Die Therapie der Schocklunge mit Stickstoffmonoxid, das der Atemluft des Patienten in sehr geringen Mengen beigemischt wird, ist nur wirksam, wenn sie in einer sehr frühen Phase des Krankheitsverlaufes eingesetzt wird und spielt bis heute, wegen der unzureichenden Frühdiagnostik, keine entscheidende Rolle.

Diagnostisches Verfahren

Beim Krankheitsverlauf des akuten Lungenversagens unterscheidet man eine Frühphase bei beginnender Permeabilitätsstörung von einer durch Fibrosierung gekennzeichneten Spätphase [5]. Eine Fibrose ist eine Gewebeveränderung die, wenn sie in der Lunge entsteht, dort zu einer Versteifung führt und ein Ausdehnen der Lunge erschwert. Dieser Zustand bedeutet einen irreversiblen Schaden, der nicht mehr therapiert werden kann. Der in Abb. 2 dargestellte Krankheitsverlauf des akuten Lungenversagens zeigt, dass alle bisher in der klinischen Praxis

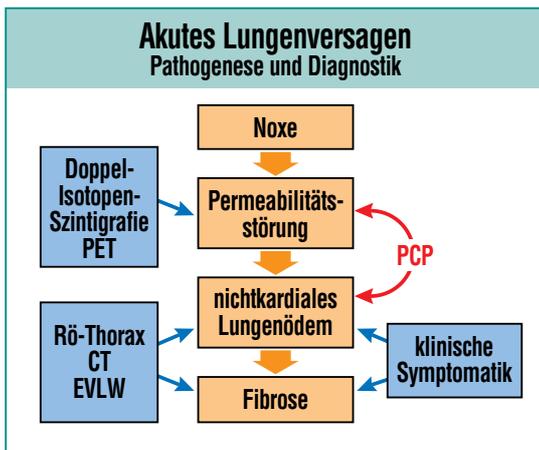


Abb. 2: Zwei Verfahren erlauben zur Zeit eine frühzeitige Diagnose eines beginnenden akuten Lungenversagens. Die Doppel-Isotopen-Szintigraphie ist mit, im Vergleich zur PET-Kamera, einfacheren technischen Mitteln zu realisieren und damit auch auf der Intensivstation einsetzbar. Alle anderen Verfahren sind erst nutzbar, wenn durch einen erhöhten pulmonalkapillaren Druck (PCP) ein nicht-kardiales Lungenödem und Fibrose vorliegt. Diese Techniken erlauben außerdem keine dynamische Erfassung einer fortschreitenden Erkrankung.

durchführbaren Diagnoseverfahren erst zu einem sehr viel späteren Stadium der Erkrankung, nämlich bei einem bereits ausgebildeten Lungenödem, anwendbar sind. Dies liegt an ihrer sehr unempfindlichen Messmethode, die erst bei einer massiven Einlagerung von Flüssigkeit ins Interstitium eine verlässliche Diagnose zulassen. Diese sind das Röntgen-Thorax, das CT(Computer Tomografie) und das EVLW(Extra Vaskuläres Lungen Wasser)-Verfahren. Neben ihrer sehr geringen Empfindlichkeit erlauben sie außerdem nur „Momentaufnahmen“ des Krankheitszustandes, die keine Aussage über den fortschreitenden Prozess der Erkrankung zulassen. Dynamische Darstellungen des Krankheitsverlaufes sind also nicht möglich. Zwei Verfahren werden zur Zeit in der Literatur genannt, die bereits in einer sehr frühen Phase einer beginnenden Permeabilitätsstörung eine ausreichend empfindliche Diagnose erlauben. Diese sind die Positron Emission Tomografie (PET) und die Doppel-Isotopen-Szintigraphie. Die PET-Kamera, ein in der Nuklearmedizin weitverbreitetes bildgebendes Messverfahren, kann jedoch wegen ihrer Größe nicht auf der Intensivstation stationiert werden. Ebenso verbietet sich in der Regel der Transport des Patienten zum Standort der PET-Kamera in der nuklearmedizinischen Abteilung. Die Doppel-Isotopen-Szintigraphie jedoch bietet die besten Voraussetzungen.

Das in der Hauptabteilung Zyklotron für die Funktionsdiagnostik in der Nuklearmedizin entwickelte *engymetrische* Messverfahren [6,7] wurde durch geringe Ände-

rungen so modifiziert, dass es für die Doppel-Isotopen-Szintigraphie verwendet werden kann. Das *engymetrische* Messverfahren (griech. *engys=nahe bei*) bedeutet, dass die gammaempfindlichen Messsonden beim Patienten direkt auf die zu diagnostizierenden Organe gelegt werden. Das *Engypan*-Messsystem ist ein nach diesem Verfahren entwickeltes miniaturisiertes, tragbares Gerät. An einem „hand held“-Computer können bis zu sechs tragbare gammaempfindliche Messsonden betrieben werden, wobei jede Sonde bis zu zwei Radioisotope simultan messen kann. Die so ermittelten Aktivitätskurven können in einem beliebigen Zeitprotokoll erfasst und noch während der Messung dargestellt und ausgewertet werden.



Abb. 3: Das tragbare Engypan-Messsystem besteht aus einem Handy-Computer mit berührungssensitivem Grafikdisplay zur Visualisierung der Messdaten und gammaempfindlichen Sonden mit Spannungsversorgung und Verstärker. Für die Messung des akuten Lungenversagens wurde die Software so modifiziert, dass die Diagnoseergebnisse simultan zur Therapie grafisch dargestellt werden.

Bei der von uns entwickelten Methode der Doppel-Isotopen-Szintigrafie werden die Erythrocyten aus dem Eigenblut des Patienten mit dem Radioisotop ^{51}Cr markiert. Dieses Radioisotop kann deshalb nur in den Kapillaren nachgewiesen werden. Als zweiter Tracer dient in vitro markiertes $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Humanalbumin, welches im Falle eines kapillaren Lecks in das Interstitium diffundieren kann. Durch Anreicherung im Interstitium wird dann die Aktivität des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ relativ zum ^{51}Cr langsam ansteigen. Die Aktivitäten beider Radioisotope werden mit drei tragbaren energie-selektiven *Engypan*-Sonden bestimmt, von denen je eine Sonde über der linken und rechten Lunge und eine über dem Herzen plaziert wird. Simultan zu den Aktivitätsverhältnissen von ^{51}Cr und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in der Lunge (links/rechts getrennt) wird das Verhältnis beider Radioisotope im Herzen zur Bestimmung des Aktivitätsverhältnisses im arteriellen Blut gemessen. Der transvaskuläre pulmonale Albuminflux wird, als Maß für die Diffusion des Plasmas ins Interstitium, mittels des **NI** (**N**ormalized **I**ndex) quantifiziert [8]. Dabei erfolgt die Normalisierung der Werte durch den Bezug der Aktivitätsverhältnisse auf die zu Beginn ($t = 0$) der Messerfassung gemessenen Werte. Der **NI** wird mit folgender Formel berechnet:

$$\text{NI} = \frac{(A(^{99\text{m}}\text{Tc})/A(^{51}\text{Cr}))_{\text{Lunge}}(t)}{(A(^{99\text{m}}\text{Tc})/A(^{51}\text{Cr}))_{\text{Herz}}(t)} \cdot \frac{(A(^{99\text{m}}\text{Tc})/A(^{51}\text{Cr}))_{\text{Lunge}}(t=0)}{(A(^{99\text{m}}\text{Tc})/A(^{51}\text{Cr}))_{\text{Herz}}(t=0)}$$

NSI = Steigerung des NI über der Zeit

(krankhaft: $> 2 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$)

nach Roselli u. Riddle (1989)

$A(^{99\text{m}}\text{Tc})$ – gemessene Aktivität $^{99\text{m}}\text{Tc}$

$A(^{51}\text{Cr})$ – gemessene Aktivität ^{51}Cr

Der **NI** entspricht dem Verhältnis des normalisierten $A(^{99\text{m}}\text{Tc})/A(^{51}\text{Cr})$ -Wertes über der Lunge zu dem normalisierten $A(^{99\text{m}}\text{Tc})/A(^{51}\text{Cr})$ -Wert über dem Herzen.

Der **NSI** (**N**ormalized **S**lope **I**ndex) ist definiert als Steigung der Regressionsgeraden der **NI**-Werte auf der Zeitachse. Der **NSI** repräsentiert die Akkumulationsrate des Albumins im Lungeninterstitium. Er ist ein direktes Maß für den Fortschritt eines akuten Lungenversagens. Ein **NSI** $> 2 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ wird als krankhaft angesehen [9,10].

Klinische Ergebnisse

In der in Freiburg durchgeführten klinischen Studie wurden bisher etwa 40 Patienten untersucht. Bei allen Patienten bestand Verdacht auf akutes Lungenversagen. Ein Teil der Patienten wurde mit herkömmlichen Verfahren, wie dem Röntgen-Thorax-Verfahren, untersucht. Eine ergänzende Diagnose dieser Patienten mit der von uns entwickelten *engymetrischen* Doppel-Isotopen-Szintigrafie über einen längeren Zeitraum ($>5 \text{ h}$) lieferte sehr viel detailliertere Ergebnisse, die sich vor allem durch die dynamische Darstellung der Krankheit erga-

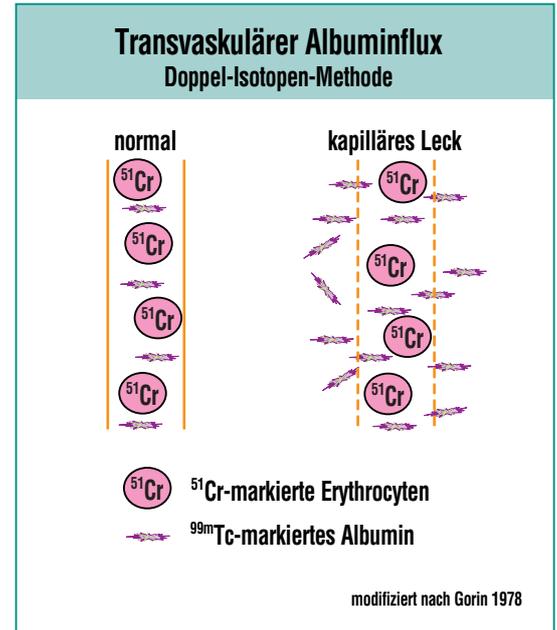


Abb. 4: Bei einer akuten Lungenfunktionsstörung erhöht sich die Flüssigkeitseinlagerung ins Interstitium als Folge einer Permeabilitätsänderung und gleichzeitig erhöhtem hydrostatischen Druck. Das Aktivitätsverhältnis der beiden zum Markieren der Erythrocyten und des Albumins verwendeten Radioisotope ist ein direktes Maß für den Krankheitszustand.

ben. Dies erleichterte eine sichere Unterscheidung zwischen einer stabilen und einer fortschreitenden Schädigung der Lungen.

Patienten, bei denen ein beginnendes Lungenversagen bereits in einer sehr frühen Phase diagnostiziert wurde, konnten durch eine geringe Beimischung von Stickstoffmonoxid zur Atemluft stabilisiert und therapiert werden. Das therapiebegleitende Langzeitmonitoring mit dem *engymetrischen* Messsystem ermöglicht dem Mediziner eine gezielte Dosierung des Stickstoffmonoxids über einen längeren Zeitraum hinweg.

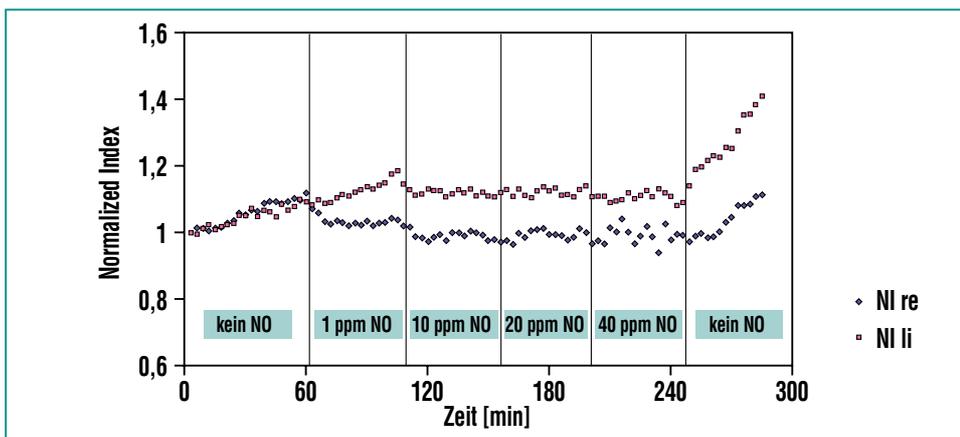


Abb. 5: Das Diagramm zeigt die Diagnoseergebnisse einer Patientin, die kontinuierlich ca. 5 Stunden überwacht wurde. Als Folge einer Lungenentzündung nach Mehrfachverletzung wurde eine vermehrte fortschreitende Flüssigkeitseinlagerung (mittelschwer) diagnostiziert. Die linke Lunge normalisierte sich bei Zugabe von 10 ppm NO und die rechte Lunge bei Zugabe von 1 ppm NO zur Atemluft. Warum beide Lungen unterschiedlich reagierten ist noch nicht bekannt. Vermutlich wurde das NO-Gas nicht homogen in den Lungen verteilt. Dieses Beispiel zeigt repräsentativ für alle Patientendaten, daß eine fortschreitende Flüssigkeitseinlagerung ins Interstitium bei frühzeitigem Erkennen durch Beimischen von NO-Gas zur Atemluft gestoppt, teilweise sogar rückgängig gemacht werden kann.

Diskussion

Die vorliegende klinische Studie zeigt, dass eine erfolgreiche Diagnostik bereits zu einer sehr frühen Phase eines akuten Lungenversagens einsetzen muss und kann. Zur Zeit erfüllen dieses zwei Verfahren: die PET-Kamera und die Doppelisotopen-Szintigrafie. Das letztere Verfahren erweist sich als überlegen, da es direkt vor Ort auf der In-

tensivstation anwendbar ist. Insbesondere lässt sich das bereits in der klinischen Funktionsdiagnostik bewährte *engymetrische* Messverfahren mit einem besonders leicht zu bedienenden und sehr kompakten Messsystem mit dem Vorteil eines therapiebegleitenden dynamischen Langzeitmonitorings realisieren. Dies kann von keiner anderen bisher üblichen Methodik in gleicher Weise erfüllt werden.

Literatur

- [1] Brieschal T., Benzing A., Geiger K.; *Intensivmed* 1993; 30: 312-7.
- [2] Staub NC.; *Physiol Rev* 1974; 54: 678-811.
- [3] Schuster DP.; *Chest* 1995; 107: 1721-6.
- [4] Bernard GR., Artigas A., Brigham KL et al.; *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-24.
- [5] Seeger W.; *Intensivmed* 1992; 29: 201 – 18
- [6] Bialy J., Peters J.W., Schmitt M.; *Jahrestagung Medizinische Physik, Basel, 7.-9. Oktober 1992.*
- [7] Bialy J., Peters J.W., Schmitt M., Heinzmann H.; *Technische Information Karlsruhe, KFK, 1993.*
- [8] Roselli RJ., Riddle WR.; *J Appl Physiol* 1989; 67: 2343 – 50.
- [9] Basran GS., Byrne AJ., Hardy JG. *Nucl Med Commun* 1985; 6: 3-10.
- [10] Braude S., Nolop KB., Hughes JMB., et al.; *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1002-5.

Neben den methodischen Vorteilen des vorgestellten Diagnosesystems sei noch auf die Kosten eingegangen. Die extrem hohen Kosten (10 000,- DM pro Tag; Behandlungsdauer mehrere Tage), die bei der Therapie des akuten Lungenversagens unter Einbeziehung einer Herzlungenmaschine entstehen, provozieren die Frage, ob dieses Verfahren jedem Patienten zugänglich gemacht werden kann, zumal diese Technik nur in sehr wenigen Kliniken in Deutschland zur Verfügung steht.

Im Vergleich hierzu ist das *engymetrische* Messverfahren mit seinen äußerst geringen Investitions- und Betriebskosten für die Doppelisotopen-Szintigrafie zu nutzen. Vor allem bedeutet dieses Verfahren auch eine Breitenanwendung auf jeder Intensivstation, die von einer nuklearmedizinischen Klinik betreut werden kann.

Mitarbeiter an diesem Projekt: H. Heinzmann, J. W. Peters, M. Schmitt HZY.

Ich danke Herrn Priv. Doz. Dr. med. A. Benzing, Universitätsklinik Freiburg, für die Bereitstellung der Patientendaten und für einen Teil der grafischen Darstellungen.

Bildgebende Verfahren in der Diagnose des Mammakarzinoms

T. Müller, R. Stotzka, H.-J. Neiber, W. Eppler, H. Gemmeke, HPE

Einführung

In der westlichen Welt ist bei Frauen Brustkrebs eine der häufigsten Krebsarten mit einer Todesrate von über 25 – 30 %. Von dem Ziel, diese Krebsart bzw. deren Ursache zu verhindern, ist die biomedizinische Forschung leider noch sehr weit entfernt. Mit heutigen Mitteln können wir die Todesrate durch Brustkrebs nur dann deutlich verringern, wenn die Karzinome früher diagnostiziert und erfolgreich behandelt werden [1]. Unser Ziel ist, Brustkrebs aufgrund der verschiedenen Untersuchungsmethoden und bildgebenden Verfahren mittels computergestützter Diagnose möglichst im Anfangsstadium zu erfassen, um anschließend die befallene Region effektiv behandeln zu können. Dazu werden verschiedene Arbeiten am Forschungszentrum Karlsruhe durchgeführt: In der Hauptabteilung Prozessdatenverarbeitung und Elektronik entwickeln wir eine integrierte computergestützte Diagnosestation für verschiedene bildgebende Verfahren. Zur Zeit konzentrieren wir uns auf die automatische Interpretation von Röntgenmammogrammen (Röntgenbilder der Brust) [2,3]. Desweiteren entwickeln wir eine Ultraschall-Computertomografie zur hochauflösenden und reproduzierbaren Ultraschall-Untersuchung der Brust. Das Institut für Medizintechnik und Biophysik baut einen Manipulator, mit dem direkt im Magnetfeld des Magnetresonanztomografen ein chirurgischer Eingriff durchgeführt und kontrolliert werden kann.

Im Laufe ihres Lebens wird jede 8. bis 10. Frau mit dem Problem Brustkrebs konfrontiert. In den USA wurden im Jahr 1999 ca. 175000 neue Brustkrebserkrankungen und ca. 43300 Todesfälle aufgrund von Brustkrebs geschätzt [4]. Je früher Brustkrebs entdeckt wird, desto erfolgreicher kann eine Behandlung erfolgen. Die Überlebenschance bei einer Brustkrebserkrankung ist sehr stark mit der Größe des erkannten Tumors (Karzinoms) verknüpft. Wird ein bösartiger Tumor mit einer Größe kleiner als 0,5 cm entdeckt, kann er in fast 95 % aller Fälle geheilt werden. Ist ein Tumor größer als 2 cm, liegt diese Rate nur noch bei ca. 50 %. Zum Beispiel liegt der Mittelwert der Größe der in Deutschland entdeckten Karzinome bei ca. 2,3 cm (Abb.1).

Neben der Tastuntersuchung werden drei bildgebende Verfahren zur Diagnose von Brustkrebs eingesetzt: Sonografie (Ultraschalluntersuchung), Röntgenmammografie (Röntgenuntersuchung der weiblichen Brust) und Kernspintomografie (MR-Mammografie) (Abb. 2). Die Röntgenmammografie hat sich als regelmäßig durchgeführte Untersuchung zur Brustkrebsfrüherkennung etabliert. Mit ihr können ca. 70 – 80 % aller Tumore entdeckt werden. In der Standarduntersuchung werden von jeder Brust zwei Aufnahmen aus verschiedenen Einstrahlwinkeln (kranio-kaudal (von oben), oblique (45 Grad) oder medio-lateral (seitlich)) vorgenommen, um auch von gesundem Gewebe überlagerte Tumorherde erkennen zu können.



Abb. 1: Klinische Begutachtung von Röntgen-Mammogrammen. Eine Radiologin der Universitätsklinik Jena sucht krebsverdächtige Gebiete in den Mammogrammen einer Patientin. Dazu verwendet sie eine 4-fach vergrößernde Lupe, um auch kleinste Strukturen (Mikroverkalkungen) erkennen zu können. Trotz dieser sorgfältigen Untersuchung werden bundesweit ca. 20 % aller Karzinome im Frühstadium übersehen.

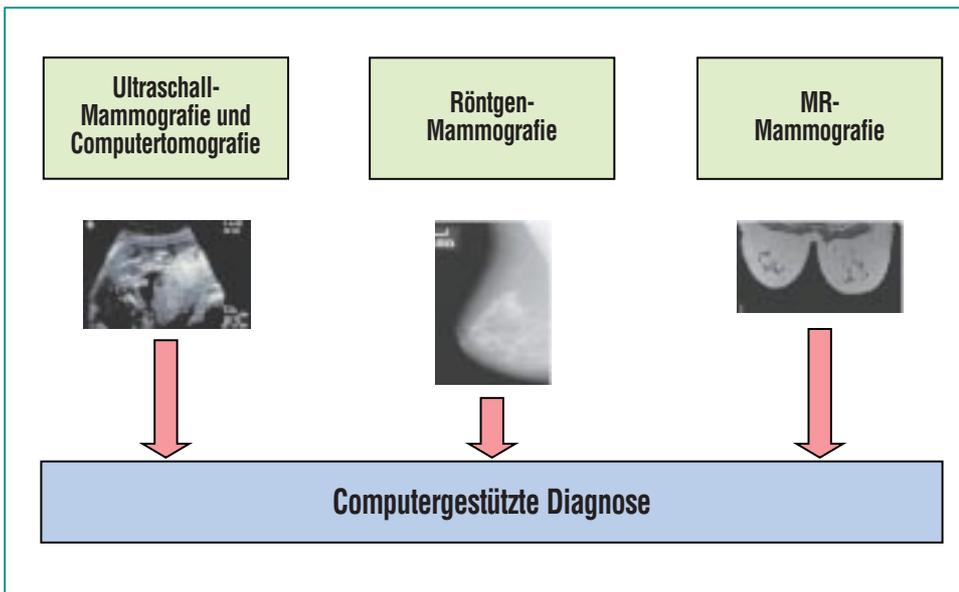


Abb. 2: Computergestützte Diagnose fasst verschiedene bildgebende Verfahren zusammen. Zur Zeit wird am Forschungszentrum Karlsruhe ein System zur computergestützten Diagnose von Röntgenmammogrammen, ein Ultraschall-Computertomograf und ein Manipulator zur direkten Therapie im Kernspin-Tomografen entwickelt. Mittels computergestützter Diagnose sollen in Zukunft alle bildgebenden Verfahren in ein System integriert werden, was eine gemeinsame Diagnose und Therapie erleichtert.

Auf einem Mammogramm ist die Form der Brust, das Drüsengewebe, Muskeln und ev. Blutgefäße zu erkennen. Auffällige Merkmale, die auf einen pathologischen Befund hindeuten können, sind z.B. das Auftreten von Gewebeverdichtungen und gruppierte Mikrokalzifikationen. Gewebeverdichtungen sind Veränderungen des Drüsengewebes, die besonders strahlungsdurchlässig oder auch besonders strahlungsdicht im Mammogramm erscheinen. Mikrokalzifikationen sind kleinste Verkalkungen (0,1 – 2 mm), die häufig als einzige Indikatoren auf ein Karzinom im Frühstadium hinweisen können. Manchmal sind Gewebeverdichtungen und Mikroverkalkungen aufgrund ihrer Größe und überlappendem Gewebe im

Röntgenmammogramm nur sehr schwer zu erkennen und können übersehen werden. Bei den Frauen, bei denen regelmäßig eine Röntgenmammografie durchgeführt und ein Karzinom diagnostiziert wurde, konnten in ca. 20 % aller Fälle frühzeitige Anzeichen der Erkrankung in früheren Röntgenbildern, die ein oder zwei Jahre vor der eigentlichen Entdeckung des Karzinoms aufgenommen wurden, nachgewiesen werden. Durch den Einsatz moderner Methoden der Computertechnik und intelligenter Verfahren der Mustererkennung könnte eine effizientere Früherkennung durchgeführt und viele Frauen gerettet werden.

Die Ultraschalluntersuchung der Brust ist als eine ergänzende Me-

thode zur Röntgenmammografie zu sehen, da sich mit ihr besonders Zysten und solide Gewebeveränderungen im Drüsengewebe nachweisen lassen. Die MR-Mammografie ist eine relativ neue und teure Methode, bösartige Gewebeveränderungen in der weiblichen Brust nachzuweisen. Bei suspekten und unklaren Befunden kann zusätzlich zur Röntgenmammografie und zur Sonografie eine MR-Mammografie durchgeführt werden.

Aufgrund des bisher ungelösten Problems der Erkennung kleiner Gewebeveränderungen, die nur mit Hilfe der Röntgenmammografie möglich ist, haben wir uns zuerst auf die automatische Auswertung von Röntgenmammogrammen konzentriert. In Zukunft wird die digitale Auswertung immer mehr an Bedeutung gewinnen, da sich die Röntgenbildgebung mehr und mehr von den analogen Röntgenfilmtechniken wegbewegt und digitale Detektoren in Verbindung mit Computern eingesetzt werden.

Weltweit arbeiten ca. 200 Wissenschaftler an Methoden zur digitalen Mammografie und Algorithmen zur computergestützten Diagnose, aber es existiert noch kein preiswertes System, das Radiologen bei der Auswertung von Mammogrammen unterstützt. Wir entwickeln in enger Kooperation mit den Universitätskliniken Jena und Innsbruck eine computergestützte Diagnosestation zur automatischen Auswertung von Röntgenmammogrammen. Diese soll als „zweiter Experte“ Radiologen dabei unterstützen, kostengünstig sichere Diagnosen zu erstellen.

Die computergestützte Diagnose von Röntgenmammogrammen teilt sich in zwei Gebiete auf, die Detektion und Analyse gruppierter Mikroverkalkungen und die Detektion und Analyse von Gewebeverdichtungen.

Bildverarbeitung

Die digitale Bildverarbeitung bei der Röntgenmammografie ist ein mehrstufiger Prozess (Abb. 3). Dieser beginnt mit der Aufnahme des Bildes. Darauf folgt eine Umsetzung in eine dem Rechner verständliche Form. Abschließend werden die Bilddaten aufbereitet und ausgewertet. Jeder dieser drei Schritte ist wieder in mehrere Stufen unterteilt. Im folgenden wird die Aufbereitung und Auswertung von Bilddaten, speziell Röntgenbilder der weiblichen Brust (Mammogramme), genauer erläutert. Das Ziel ist, Strukturen in diesen Mammogrammen deutlicher hervorzuheben und Merkmale zu gewinnen, die den Radiologen bei der Diagnose helfen. Als Beispiel seien Mikroverkalkungen angeführt. Diese winzigen Verkalkungen erscheinen im Mammogramm als punktgroße Aufhellungen mit nur wenigen Bildpunkten im Durchmesser. Sie können jedoch erste Anzeichen auf einen Tumor sein. Daher dürfen Mikroverkalkungen auf keinen Fall übersehen werden.

Die durch einen Durchlicht-Scanner aufgenommenen Bilder werden zunächst in ihrer Qualität verbessert. Dazu gehört eine Anpassung der Helligkeit und eine Korrektur des Kontrastverhältnisses. Durch das optische System des Scanners hervorgerufene geo-

metrische Verzerrungen und Unschärfen können teilweise korrigiert werden. Im Detektionsschritt werden Algorithmen eingesetzt, um spezielle Strukturen oder Formen im Bild zu verstärken. Um Mikroverkalkungen zu detektieren, benutzt man beispielsweise einen Laplace-Filter, der kleine Strukturen, d.h. hohe Frequenzen, hervorhebt. Nach der Verstärkung ist es notwendig, die gesuchten Strukturen vom Hintergrund zu trennen. Dieser Vorgang wird als Segmentierung bezeichnet und beruht im wesentlichen auf einer Analyse der Grauwertverteilung (Histogramm) des Mammogramms. Dabei werden alle Grauwerte unterhalb eines bestimmten Schwellwertes auf 0 (schwarz) gesetzt, alle Werte oberhalb auf den maximalen Grauwert (weiß). Das resultierende Binärbild teilt das Bild in interessante und uninteressante Strukturen ein. Für Mammogramme erhält man ein beinahe vollständig schwarzes Bild, auf dem Mikroverkalkungen als kleine weiße Flächen zu sehen sind (Abb. 4). Leider werden so auch Strukturen gefunden, die Mikroverkalkungen ähnlich sehen, aber keine sind. Im nachfolgenden Prozess der Klassifikation muss daher entschieden werden, ob die segmentierten Flächen wirklich Verkalkungen sind. Eine Klassifikation beginnt im allgemeinen mit der Suche nach geeigneten Merkmalen. Bei der Merkmalsextraktion von Mikroverkalkungen wird beispielsweise die Form der einzelnen Flächen oder die Anzahl benachbarter Flächen als Entscheidungskriterium herangezogen. Oft ist es möglich, mehrere hundert Merk-

male in einem Zwischenschritt auf die wesentlichen Bestandteile (unter 10) zu reduzieren, da Merkmale häufig korreliert sind. Abschließend wird ein Klassifikator mit den extrahierten Merkmalen angelernet. Für die Lern-Beispiele gibt dabei ein Arzt die Entscheidungen auf Mikroverkalkungen vor. Der Klassifikator kann später in unbekanntem Mammogrammen selbständig entschei-



Abb. 3: Ablauf der Bildverarbeitung. Die digitalisierten Bilder werden zunächst durch Kontrastverstärkung und Unterdrückung von Bildfehlern qualitativ aufgebessert. Durch eine Filterung werden gezielt die gesuchten Strukturen hervorgehoben und gleichzeitig der Hintergrund unterdrückt. Danach werden die gesuchten Strukturen durch Schwellwerte vom Hintergrund getrennt (Segmentierung). Die gefundenen Strukturen werden analysiert und ihre speziellen Eigenschaften extrahiert. Diese Eigenschaften dienen der abschließenden Klassifikation als Entscheidungsbasis, ob ein Bild einer bestimmten Gruppe zugehörig ist. Im Beispiel der Mammografie wird entschieden, ob ein Mammogramm krebserdächtige Strukturen enthält oder nicht.

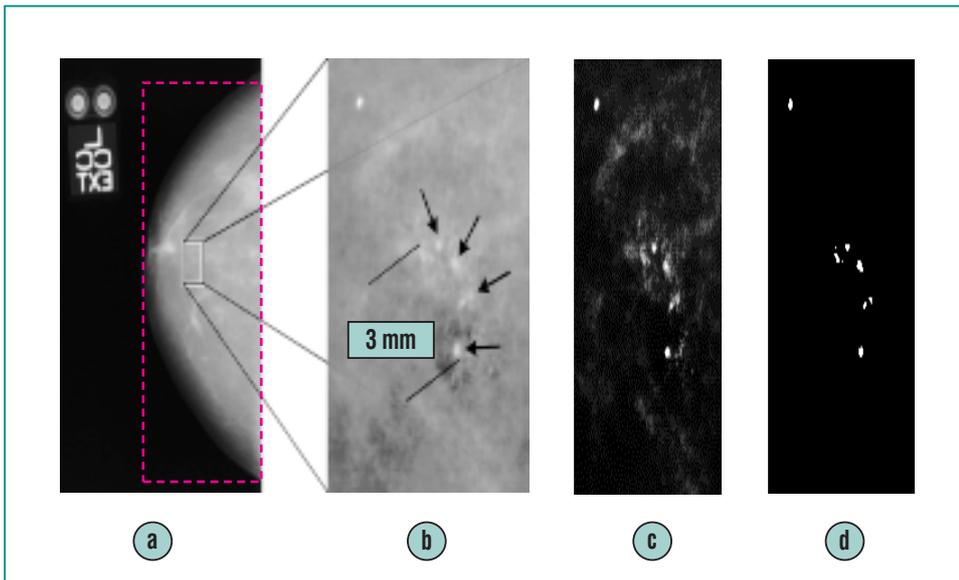


Abb. 4: Filterstufen bei der Bildverarbeitung.

Bild a) entsteht nach dem Einscannen und Digitalisieren des Röntgenbildes. Um die Bildverarbeitung zu beschleunigen, ist es sinnvoll, zunächst das Brustgewebe zu segmentieren, das heißt, den Bereich des Gewebes festzustellen und alles wegzuschneiden, was sich außerhalb befindet. Um eine schnelle zeilenweise Verarbeitung zu erleichtern, wird anschließend um diesen segmentierten Bereich ein Rechteck gelegt (rotes Rechteck in Bild a)), das im weiteren die Verarbeitungsgrundlage bildet.

Der nächste Schritt ist die Segmentierung der Mikroverkalkungen, wie sie in Bild b) vergrößert zu sehen sind. Segmentierung bedeutet hier, dass auf dem Bild benachbarte helle Pixel zu einem Objekt, nämlich der potentiellen Mikroverkalkung, zusammengefasst werden. Beide Segmentierungsverfahren (in Schritt a) und b)) funktionieren nach demselben Prinzip des „Regionenwachstums“: Dafür wird zunächst ein „Saatpunkt“ gesucht, der sich im interessierenden Bereich befindet. In Schritt a) weiß man für das Brustgewebe, dass ein waagerechter Strahl durch die Bildmitte immer Brustgewebe treffen wird. Auf diesem Strahl wird in der Mitte des Gewebes der Saatpunkt gesetzt. Von dort aus wird die Nachbarschaft untersucht, ob sie gemäß ihres mittleren Grauwertes zu dem Gewebe gehört oder nicht. Bei den Mikroverkalkungen in Schritt b) geschieht genau dasselbe: ist ein heller Punkt gefunden, wird die Umgebung nach weiteren hellen Punkten abgesehen.

Etwas komplexer wird das Verfahren dadurch, dass die gesuchten Stellen nicht immer die gleichen Grauwerte aufweisen und deren Detektionsleistung vom Hintergrund abhängig ist. Deshalb wurde das Regionenwachsen durch adaptive Schwellwerte und eine nicht-lineare Kontrastanpassung ergänzt. Das Ergebnis ist in Bild c) zu sehen.

Bild d) ergibt sich, wenn durch eine einfache Schwellwertoperation ein binäres Bild hergestellt wird. Hier sind die Mikroverkalkungen sehr deutlich zu sehen. Aber erst in einem weiteren Schritt, der Klassifikation, wird sich herausstellen, ob alle segmentierten Flächen Mikroverkalkungen sind.

den, ob segmentierte Flächen Mikroverkalkungen sind. Das Ergebnis wird im Mammogramm in Form einer rechteckigen Markierung, welche als „Region of Interest“ (ROI) bezeichnet wird, festgehalten und dient dem Radiologen als Anhaltspunkt, diese Region noch einmal genauer in Augenschein zu nehmen [6,7].

Rekonstruktion eines Volumens aus zwei Röntgenbildern

Im Falle der Mikroverkalkungen ist nicht nur die Anwesenheit im Röntgenbild von Bedeutung, sondern auch deren dreidimensionale Anordnung innerhalb der Brust. Entspricht die Anordnung einer kugelförmigen Oberfläche, so kann eine gutartige Zyste vorliegen, wohingegen eine schlauchförmige Struktur eher auf ein Karzinom schließen lässt, das sich entlang eines Milchganges ausbreitet. Ein Radiologe gewinnt aufgrund der zweidimensionalen Röntgenbilder eine dreidimensionale Vorstellung von der Anordnung der Verkalkungen. Dazu ist jedoch ein hohes räumliches Vorstellungsvermögen und langjährige Erfahrung notwendig. Einen wesentlich besseren Eindruck der räumlichen Anordnung einer Gruppe von Mikroverkalkungen lässt sich durch eine automatische Volumenrekonstruktion und anschließende Visualisierung erzielen. Als Eingabe dienen dabei zwei oder mehr interessierende Bildausschnitte („Regions of Interest“ - ROI) derselben Gruppe von Verkalkungen aus ebenso vielen Mammogrammen. Bei einer gewöhnlichen Untersuchung werden immer zwei Mammogramme

aus unterschiedlichen Projektionswinkeln von jeder Brust erstellt. Die Projektionswinkel sind nur ungefähr bekannt. Vor der Rekonstruktion müssen die ROIs aufeinander abgestimmt werden: die Lage der Verkalkungen innerhalb einer ROI ist nicht absolut bestimmt. Die relativen Verschiebungen der Gruppen aus verschiedenen ROIs muss durch ein Verschiebe-Offset korrigiert werden. Außerdem wird bei einer Mammografie die Brust komprimiert, um die benötigte Durchdringungsstrahlung möglichst gering zu halten. Der Kompressionsfaktor kann nicht genau bestimmt werden. Die ROIs unterscheiden sich daher auch durch einen unbekanntem Skalierungsfaktor. Bei der Aufnahme von zwei unterschiedlichen Betrachtungswinkeln und durch die Kompression kann die Gruppe der Verkalkungen zusätzlich um einen unbekanntem Winkel rotiert sein. Vor der Rekonstruktion müssen diese drei Unstimmigkeiten korrigiert werden. Dafür wird eine dreidimensionale Optimierungsfunktion verwendet. Als Beispiel wird im folgenden die Korrektur der Verschiebung vorgestellt:

Betrachtet man die beiden Mammogramme einer Standarduntersuchung, welche von oben (kranio-kaudal) und von der Seite (medio-lateral) erstellt werden, so stellt man fest, dass lediglich eine Verschiebung entlang der gemeinsamen Achse z von Bedeutung ist. Verschiebungen entlang der anderen Achsen x und y bewirken eine relative Verschiebung der Gruppe, haben aber keine Auswirkung auf die geometrische Anordnung der Mikroverkalkun-

gen zueinander. Um das Maß der Verschiebung beurteilen zu können, ist einerseits eine Abbildungsfunktionen notwendig, welche die Lage der Mikroverkalkungen widerspiegelt, andererseits eine Qualitätsfunktion, welche die Qualität der Rekonstruktion angibt. Da nur eine Achse für die Verschiebung von Bedeutung ist, können die Spalten einer ROI zu einer Abbildungsfunktion zusammengefasst werden. Eine Abbildungsfunktion ist beispielsweise die Anzahl der Verkalkungen in einer Spalte. Zusammengehörnde Projektionen einer Verkalkung liegen in einer Ebene senkrecht zur gemeinsamen Achse, wenn die Projektionen nicht zueinander verschoben sind (Abb. 5). Eine

einfache Lösung dieses Problems ist ein systematisches aneinander „Vorbeischieben“ beider Projektionen, wobei zu jeder Kombination ein Qualitätswert berechnet wird. Dies entspricht einer Korrelation. Das Maximum der Korrelation zeigt an, um wieviel Bildpunkte der Inhalt einer ROI verschoben werden muss, um ein optimales Überlappen der Mikroverkalkungen zu erreichen. Die Korrekturen der Skalierung und Rotation werden auf ähnliche Weise ermittelt.

Die Wiederherstellung des Volumens erfolgt nach dem Beispiel eines Computertomographen. Dabei werden von einer großen Anzahl unterschiedlicher Winkel

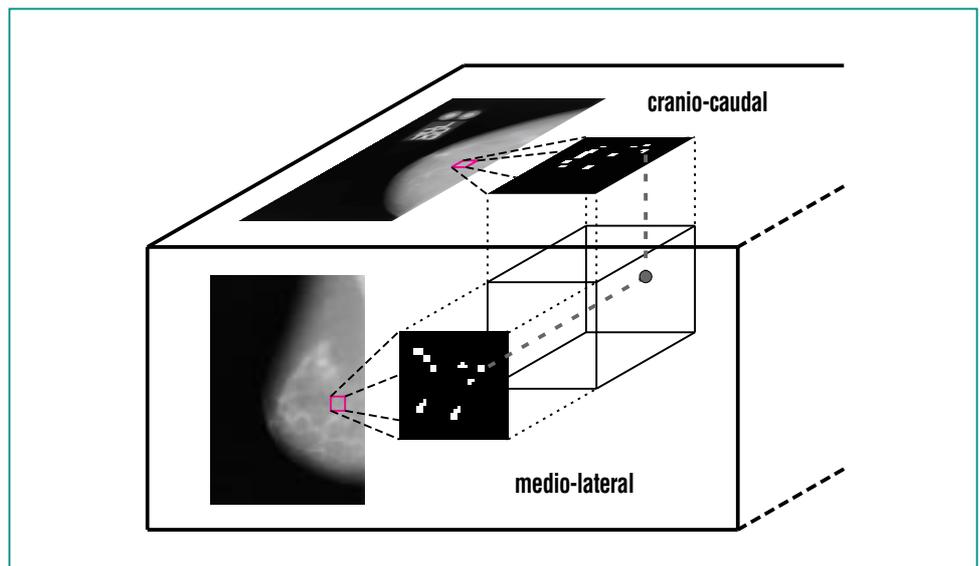


Abb. 5: Rekonstruktion der Position von Mikroverkalkungen. Aus zwei Mammogrammen werden durch Vorverarbeitung Bildausschnitte mit Mikroverkalkungen gewonnen. Um die Positionen der Verkalkungen in einem Volumen zu rekonstruieren, werden die Bildausschnitte zunächst aufeinander ausgerichtet (Matching). Darauf wird von jeder Verkalkung ein Strahl in das Volumen ausgesendet. Treffen sich zwei Strahlen der verschiedenen Bildausschnitte im Volumen, so muss sich an dieser Stelle eine Mikroverkalkung befinden. Dazu muss sichergestellt sein, dass sich die "richtigen" Strahlen treffen, bzw. nicht verfehlen. Durch die Korrekturen in der Vorverarbeitung der Bildausschnitte wird dies gewährleistet.

Röntgenaufnahmen erstellt. Durch eine inverse Radon-Transformation (gefilterte Rückprojektion, [8]) wird aus den Projektionen das Volumen rekonstruiert. Anschaulich gesprochen werden die Bilder dabei wie ein Kamm durch das Volumen gezogen und hinterlassen „Streifen“ mit der Helligkeit der Grauwerte, welche aufsummiert werden. Durch die große Anzahl der Projektion wird die Qualität des rekonstruierten Volumens gewährleistet. Bei der Röntgenmammografie werden aber üblicherweise nur Aufnahmen unter zwei Betrachtungswinkeln erstellt. Dies führt zu Streifenbildung im rekonstruierten Volumen. Das Verfahren muss deshalb dahingehend angepasst werden. Die Projektionen werden im Volumen nicht gleich aufsummiert. Zunächst wird festgestellt, welche Orte im Volumen bei der Rückprojektion der Mikroverkalkungen berührt werden. Die Koordinaten dieser Berührung werden für alle Aufnahmen festgehalten. Nur wenn ein Punkt im Volumen von allen Projektionen berührt wird, werden die Grauwerte in diesem Punkt aufsummiert. Das rekonstruierte Volumen wird als Animation eines permanent bewegten Objektes dargestellt oder kann in einem Volumenvisualisierer weiterverarbeitet werden [5].

Implementierung mit Software-Komponenten

Ein medizinisches Diagnosesystem muss noch sicherer (Gesetz über Medizinprodukte: MPG) und noch benutzerfreundlicher (jeder unnütze Handgriff eines Arztes kann zuviel sein) als sonstige

kommerzielle Softwaresysteme konzipiert sein. Für solche Anforderungen sind Software-Komponenten auf Grund ihrer Kapselung und Modularität sehr geeignet. Durch ihren modularen Aufbau und ihre genormte Schnittstelle können sie wie Klötze in einem Baukasten zusammengesetzt werden. Die einzelnen Komponenten sind in unterschiedlichen Kontexten einsetzbar und unabhängig vom Zielsystem der Anwendung testbar. Das sorgt für eine hohe Sicherheit, da die von Informatikern so gefürchteten Seiteneffekte (Veränderungen in einem Unterprogramm beeinflussen – oft über globale Variablen – unbeabsichtigt andere Unterprogramme) nicht mehr auftreten können. Dennoch ist ein solches Komponenten-System sehr flexibel, so dass auf spezielle Wünsche des Arztes auch zu einem späten Entwicklungsstand des Systems noch eingegangen werden kann. Ein Komponenten-System ist leicht zu warten und zu ändern, und deshalb sehr zukunftssicher, da laufend alte Komponenten durch neue ersetzt werden können, ohne dass sich für den Arzt seine vertraute (Software-)Umgebung verändert. Ein weiterer großer Vorteil der Software-Komponenten ist ihre hohe Wiederverwendbarkeit: beim Entwurf eines neuen Systems mit einer ganz anderen Funktionalität können bereits früher entworfene Komponenten verwendet werden und so die Entwicklungszeit für neue Systeme entscheidend verkürzen. So ist zum Beispiel in Abb. 4 von zwei verschiedenen Segmentierungsstufen die Rede. Die eine wird zur Segmentierung des Brustgewebes verwendet,

durch die zweite werden Mikroverkalkungen segmentiert. Beide Male wird ein breit einsetzbarer „Region-Growing“-Algorithmus (von einem Saatpunkt aus wachsende Regionen) eingesetzt, um den sich der Systementwickler nicht weiter kümmern muss, wenn der Algorithmus als Komponente vorliegt. In Zukunft kann er in ganz anderer Umgebung verwendet werden, zum Beispiel zur Segmentierung von Gewebeverdichtungen.

Die Idee der Software-Komponenten ist schon alt, aber günstige Voraussetzungen dafür gibt es erst seit jüngster Zeit mit einigen Standardisierungsbestrebungen (z.B. CORBA, DCOM oder Java-Beans). Allerdings gelten solche Standards zunächst für relativ große Komponenten, bei denen der schnelle Transfer großer Datenmengen intern geregelt wird und außen nicht sichtbar ist. Die Vorzüge der Software-Komponenten entfalten sich aber hauptsächlich dann, wenn auch „kleine“ Komponenten verwendet werden und mit sehr hohen Transferraten Daten austauschen. Für den medizintechnischen Bereich sind das meistens Bilddaten in einer Größe von mehreren Millionen Bytes. Als Basis für kleine Komponenten in diesem Bereich stellte sich der Java-Beans-Standard als geeignet heraus. Auch mit anderen Sprachen (wie C und C++) programmierte Prozeduren lassen sich damit verpacken.

Mit den bisherigen Standards werden allerdings keine Datenformate spezifiziert. Komponenten kommunizieren miteinander

und bedienen sich der vielfältigen gängigen Datentypen. Für jede Komponente ist daher zusätzlich immer die Kenntnis der Datenstruktur notwendig. Als Beispiel sei hier eine Komponente zur Kontrastverstärkung eines Röntgenbildes angeführt: das Bild kann der Komponente als Matrix von Fließkommazahlen übergeben werden, ebenso denkbar wäre eine Folge von ganzen Zahlen. Es ist also zusätzlich zu den übertragenen Daten wichtig, der Komponente Information zur Verfügung zu stellen, um welches Datenformat es sich bei den übertragenen Daten handelt. Dies widerspricht dem Konzept einer einfach zu bedienenden Komponentensoftware, die ohne Kenntnisse ihrer Struktur und internen Verarbeitungsweise einsetzbar sein muss.

Bewegt man sich von dieser funktionellen Denkweise zur objektorientierten, kann man abstraktere Datentypen definieren, welche über gewisse Eigenfunktionalität verfügen. Im obigen Beispiel bedeutet dies, dass man einen Datentyp „Röntgenbild“ global als Matrix aus Fließkommazahlen standardisiert. Dieser stellt Funktionen zur Verfügung, mit denen auf die Bildpunkte zugegriffen werden kann. Durch dieses standardisierte a-priori-Wissen über die Datenstruktur können globale Komponenten entworfen werden, welche mit „Röntgenbild“ arbeiten. Der objektorientierte Ansatz gestattet außerdem eine hierarchische Struktur, der beispielsweise „Röntgenbild“ und „Ultraschallbild“ zu der Gruppe „Bild“ zusammenfasst. Wenn eine Komponente Funktionen für die

Gruppe „Bild“ implementiert, kann diese Komponente auf allen Mitgliedern der Gruppe arbeiten, d.h. die Eigenschaften von „Bild“ werden an „Röntgenbild“ und „Ultraschallbild“ weitervererbt. Ein Vorschlag für einen solchen „Objektbaum“ ist das im Forschungszentrum Karlsruhe entwickelte SCDI-Format (Small Component Data Interface). Dieses beinhaltet Datentypen für die Medizintechnik und die Klassifikation. Durch das objektorientierte Konzept der Vererbung ist die Liste der verfügbaren Datentypen erweiterbar und wird von uns ständig ergänzt.

Zusammenfassung und Ausblick

Es ist dargestellt worden, wie die einzelnen Schritte zu einer leistungsfähigen und preisgünstigen Mammografie-Workstation aussehen. Das Ziel dabei ist, Brustkrebs aufgrund der verschiedenen Untersuchungsmethoden und bildgebenden Verfahren mittels computergestützter Diagnose möglichst im Anfangsstadium zu erfassen und anschließend die befallene Region effektiv zu behandeln. Die Wissenschaft ist noch weit davon entfernt, das bei der Diagnose von Brustkrebs nötige Wissen und die Erfahrungen eines Arztes vollständig auf einen Computer übertragen zu können. Es konnte gezeigt werden [10], dass die Anzahl „übersehener“ Mikroverkalkungen bzw. die Anzahl der Fehldiagnosen deutlich sinkt, wenn unabhängig von der ersten Begutachtung der Mammogramme ein zweiter Experte hinzugezogen wird. Dieser zweite Experte kann ein Computer sein.

Die in diesem Bericht dargestellten Verarbeitungsschritte und Algorithmen, wie die Detektion von Mikroverkalkungen und die Volumenrekonstruktion, sind bereits einsetzbar. Sie wurden im Hinblick auf schnelle Antwortzeiten entwickelt, da sonst die Workstation von Ärzten nicht akzeptiert würde. Der im Forschungszentrum entwickelte Neuro-Chip SAND und ein dazugehöriges PCI-Board mit mehreren parallelen Recheneinheiten eignet sich gut für die Beschleunigung von Filteroperationen, die einen großen Teil der Rechenzeit der Bildvorverarbeitung ausmachen. Der Einsatz in der Mammografie-Workstation wurde gezeigt in [11,12]. Durch die Verwendung von Software-Komponenten kann eine computergestützte Station für medizinische Diagnose schnell, einfach, sicher und preiswert aufgebaut werden. Die entwickelte Software kann in Folgeprojekten weiterverwendet werden, was dem Traum der Informatiker von einem Algorithmen-Baukasten einen Schritt näher kommt.

Literatur

- [1] T. Beck, P.G. Knapstein, R. Kreienberg, *Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1994*
- [2] R. Stotzka, T. Müller, W. Eppler, H. Gemmeke, *Digital Mammography, Nijmegen 1998 (Ed. Karssemeijer, Thijssen, Hendriks, van Erning), Kluwer 1998, pp. 507-508*
- [3] W. Eppler, R. Stotzka, H.J. Neiber, *Biomedizinische Technik (Hg. Freyer, Rabenau), Band 43, Ergänzungsband 1, Sep. 1998, 40-41*
- [4] *National Cancer Institute, <http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet>, 1999*
- [5] T. Müller, R. Stotzka, A. Hochmuth, W. Eppler, H. Gemmeke, *Digital Mammography, Nijmegen 1998 (Ed. Karssemeijer, Thijssen, Hendriks, van Erning), Kluwer 1998, pp. 321-328*
- [6] R. Stotzka, T. Müller, T. Köder, W. Eppler, H. Gemmeke, *Proceedings of SPIE, Medical Imaging 1998, Image Processing (Ed. K.M. Hanson), Part 1, pp. 513-520*
- [7] T. Lehmann, W. Oberschelp, E. Pelikan, R. Repges, *Bildverarbeitung für die Medizin, Springer-Verlag 1997, ISBN 3-540-61458-3*
- [8] B. Jaehne, *Digitale Bildverarbeitung, Springer-Verlag 1997*
- [9] O. Doessel, *Bildgebende Verfahren in der Medizin, Springer-Verlag 1999, ISBN 3-540-66014-3*
- [10] Nishikawa R M, et al., *Proc. Computer Assisted Radiology and Surgery, Berlin (1997)*
- [11] W. Eppler, H. Gemmeke, T. Fischer, *Fachzeitschrift Elektronik, 23/1999*
- [12] H. Gemmeke, W. Eppler, T. Fischer, R. Stotzka, *Wissenschaftliche Berichte, FZKA-6080 (März 1998), S. 137-142*

Eine neue Methode zur nicht-invasiven Messung von elastischen Eigenschaften lebenden Gewebes

H. Maaß, U. Kühnapfel, IAI

Einleitung

Die Kenntnis der Steifigkeitskoeffizienten lebenden Gewebes ist von großer Wichtigkeit für die medizinische Diagnostik und die graphische Simulation weicher biologischer Gewebe. In der Medizin deuten Verhärtungen und Aufweichungen auf pathologische Befunde. Die Qualität einer graphischen Simulation weicher Gewebe ist an die Wirklichkeitstreue der Darstellung gebunden, die entscheidend durch deren elastodynamisches Verhalten bedingt ist. Mit der Kombination eines Eingabegerätes und der Simulationssoftware können beispielsweise Chirurgen ausgebildet und trainiert werden (Karlsruher Endoskopie-Trainer [1]). In Abbildung 1 ist eine Simulationsszene einer minimal invasiven Operation in der Gynäkologie mit zwei chirurgischen Instrumenten dargestellt.

Für die Bestimmung der Steifigkeitskoeffizienten eines Materials ist es allgemein üblich, ein Prüfstück statisch oder dynamisch zu belasten oder zu deformieren und die Materialantwort gleichzeitig zu messen. Die Kennlinie, die sich aus dem Belastungs-Antwortverhalten ergibt, wird zur Charakterisierung des mechanischen Verhaltens eines Materials herangezogen. Die mechanischen Eigenschaften lebenden biologischen Gewebes unterscheiden sich jedoch von denen aus dem Körper entnommenen Gewebes. Wird biologisches Gewebe aus dem natürlichen, physiologischen Verbund entfernt und von der Blut- und der Nervenversorgung getrennt, än-

dern sich die elastodynamischen Materialeigenschaften erheblich. Messungen an aus dem Organverbund geschnittenem Gewebe können mit Messungen an lebendem Gewebe in der Regel nicht verglichen werden. Die Bestimmung mechanischer Organeigenschaften ist daher nicht- oder minimal-invasiv durchzuführen. Bisher bekannte nichtinvasive Verfahren zur Messung der elastischen Eigenschaften von biologischem Gewebe nutzen dessen Verhalten auf mechanische Pulse oder niederfrequente Schwingungen, die von außen in das Messobjekt eingebracht werden. Diese Verfahren liefern aber entweder nur qualitative Ergebnisse oder nur sehr ungenaue Messwerte [2], [3], [4], [5], [6].

Der hier vorgestellte neue Ansatz baut auf der Theorie auf, dass die Geschwindigkeit der sich in einem Material ausbreitenden Schallwellen von dessen Elastizität abhängt. In der technischen Mechanik ist dieser Zusammenhang hinreichend bekannt. Diese Arbeit untersucht die Möglichkeiten der Transformation und Anwendung dieser Gesetze auf die mechanischen und akustischen Eigenschaften lebenden biologischen Gewebes. Dafür wurden die akustischen und die mechanischen Eigenschaften biologischer Gewebe in einer großen Zahl von Experimenten gleichzeitig gemessen und anschließend miteinander verglichen [7].

Die akustischen Gewebeeigenschaften können mit einem hier vorgestellten Verfahren nichtinvasiv gemessen werden, das auf der Kombination der Ultraschall-

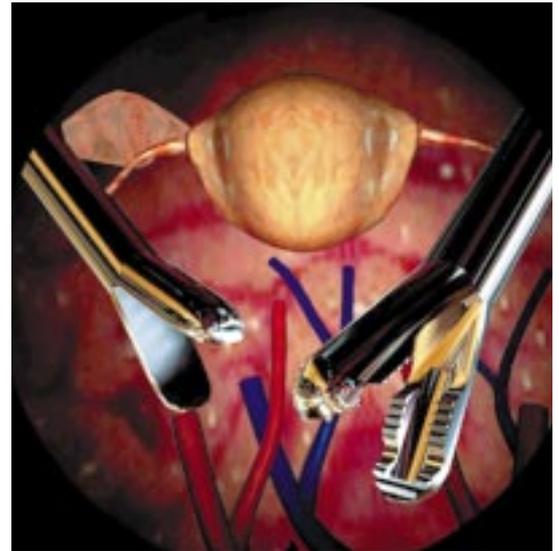


Abb. 1: Visualisierung einer Gynäkologieszene bei der Simulation einer minimal invasiven Operation mit dem „Karlsruher Endoskopietrainer“.

technik mit einem zweiten radiologischen Diagnosesystem beruht. Für die Entwicklung dieses Verfahrens wurde die Ausbreitung von Ultraschall in geschichteten Materialien simuliert.

Theorie

Die Christoffel-Gleichung (1) beschreibt einen Zusammenhang zwischen den elastischen Materialkennwerten und der Schallgeschwindigkeit einer sich in dem Material ausbreitenden Schallwelle. Sie beruht auf den mechanischen Grundgleichungen und ergibt sich durch Einsetzen des linearen Hookeschen Gesetzes in Newtons zweite Bewegungsgleichung und unter Verwendung der Beschreibung einer sich ausbreitenden, harmonischen, ebenen Welle. Sie gilt allgemein für anisotrope, rein elastische Medien [8].

$$(C_{ijkl} n_i n_m - \rho c_{\text{Schall}}^2 \delta_{ik}) U_k = 0 \quad (1)$$

- C_{ijkl} : adiabatischer, anisotroper Elastizitätstensor,
 n_j, n_m : Einheitsvektoren der Ausbreitungsrichtungen,
 ρ : Gewebedichte,
 c_{Schall} : Phasengeschwindigkeit des Schalls,
 δ_{ik} : Kronecker-Symbol und
 U_k : Einheitsvektor der Richtung der Teilchenverschiebung

Der Zusammenhang zwischen mechanischen Materialeigenschaften und akustischen Parametern kann in einem phänomenologischen Modell formuliert werden (2). Darin fließen Kenntnisse über alle Eingangs- und Ausgangsgrößen ein. Die Eingangsgrößen sind Schallgeschwindigkeit (c_{Schall}), Belastungsart (v_{Last}), Temperatur (T) und Materialart. Die Ausgangsgröße ist eine Funktion aus Materialkennwerten und Parametern der Belastungs-Deformations-Randbedingungen.

$$\sigma = f(\epsilon, c_{\text{Schall}}, v_{\text{Last}}, T, \text{Material}) \quad (2)$$

Die Ergebnisse der Messreihen im experimentellen Teil der Arbeit zeigen, inwieweit nichtlineare und zeitabhängige Materialeigenschaften bei der Modellbildung berücksichtigt werden müssen.

Nichtinvasive Schallgeschwindigkeitsmessung

Für die nichtinvasive Messung der Schallgeschwindigkeit eines lebenden Gewebes wird in dieser Arbeit die Kombination zweier bildgebender Verfahren vorgeschlagen, von denen mindestens eines auf Ultraschall basiert. Für die Berechnung der Schallgeschwindigkeit werden die Transferzeit durch das Messobjekt und die Länge des Schallstrahlengangs mit radiologischen Messsystemen erfasst. Die Transferzeit des Schallstrahls durch ein Prüfobjekt wird aus der Echofolge des Ultraschallgerätes gewonnen. Die Echosequenz liegt in Form von B-Bilddaten eines medizini-

schen Ultraschallgerätes vor. In Abbildung 2 ist links das Messprinzip skizziert.

Ein Schallstrahl wird an beiden Grenzflächen des Prüfmediums reflektiert. Aus der zeitlichen Differenz der am Empfänger eintreffenden Echos ist die Laufzeit durch das Medium bekannt. Die Hinzunahme einer tomographischen Aufnahme dient der Ermittlung des Strahlenganges. Aus der Länge des Strahlenganges und der Laufzeit ist die Schallgeschwindigkeit bestimmt.

Ein Programm zur Simulation der Ausbreitung von Ultraschall ist im Rahmen der vorliegenden Arbeit für die Sammlung von Erfahrungen und Entwicklung von Techniken im Umgang mit echographischen Systemen erstellt worden. Besondere Berücksichtigung fanden dabei die Verfahren der Bildgebung bei medizinischem Ultraschall in biologischen Medien. Für die Simulation werden Formen und Lagen von Regionen vorgegeben, denen gemittelte Parameter für Materialdichte, Schallge-

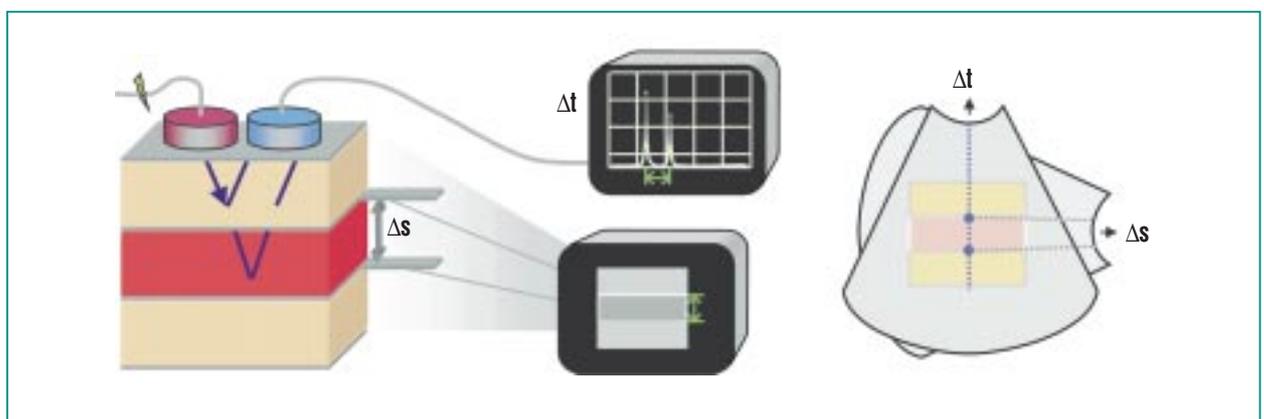


Abb. 2: links: Prinzip der nichtinvasiven Messung der Schallgeschwindigkeit, rechts: Überlagerung zweier Bilder aus einem medizinischen Ultraschallsystem zur nichtinvasiven Schallgeschwindigkeitsmessung.

schwindigkeit und Schallwellendämpfung zugeordnet sind. Der Schallstrahl beginnt an einem Übertrager und pflanzt sich nach den Regeln der Schallausbreitung fort. An Grenzlinien entstehen gebrochene und reflektierte Schallstrahlen, die sich dann erneut im Medium ausbreiten. Gelangen die simulierten Schallwellen an einen Empfänger, werden deren Laufzeit und Amplitude aufgezeichnet. Je nach Ankunftszeit und Amplitude am Empfänger wird ein Echosignal mit Tiefe und Grauwert im Schallbild dargestellt. Mit einer Markierung auf der Schallbildseite und einem beweglichen Markierungspunkt auf der Strahlengangsseite wird eine Beziehung zwischen zwei Echozeiten und einer Schicht hergestellt. Die Schallgeschwindigkeit in der Schicht wird durch Bestimmung der zum einfallenden Strahl parallel wirksamen Schichtdicke und der Differenz der Echozeiten berechnet und dargestellt. Abbildung 3 zeigt eine Visualisierung der Schallausbreitungssimulation.

Für die Ermittlung der Schallgeschwindigkeit aus Echo- und Pfadinformation ergeben sich Schwierigkeiten bei der eindeutigen Zuordnung der Grenzen einer Materialschicht zu deren Echosignalen. Das Ultraschallbild weist neben der geometrischen Verzerrung durch die systemseitige Annahme einer konstanten Schallgeschwindigkeit auch Schallschatten und Echoverstärkungen auf, wodurch eine genaue Messung der Echozeiten erschwert wird. Insbesondere in der Nähe von Grenzflächen mit einem sehr hohen Schallimpedanzgradienten (Än-

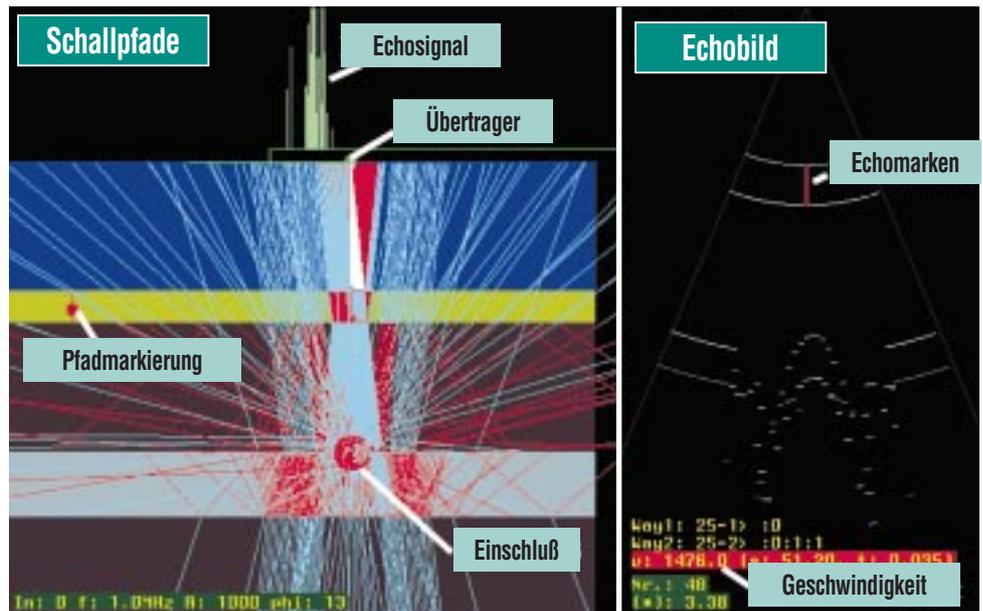


Abb. 3: Graphische Visualisierung der Simulation von akustischen Wellen.

derung der Schallgeschwindigkeit und der Materialdichte) sind parasitäre Effekte zu beobachten. Die Phänomene beeinträchtigen die gemessene Echolaufzeit. Es ist daher darauf zu achten, dass die Messung in Regionen mit geringer Schallimpedanzvariation durchgeführt wird. Allerdings sind Schallimpedanzgradienten für das Entstehen von Echos an Grenzflächen erforderlich.

Liegen dünne Schichten in der Nähe des Ultraschallwandlers, entstehen Mehrfachechos, die sich allen anderen Echos überlagern. Die exakte Rekonstruktion einer Grenzschicht aus den Echos ist dann nicht mehr ohne weiteres möglich.

Eine im Rahmen dieser Arbeit erstellte Software zur Überlagerung von Bilddaten aus verschiedenen bildgebenden Systemen ermöglicht die Durchführung einer nichtinvasiven Schallgeschwindigkeitsmessung in lebendem

Gewebe. Das eingesetzte Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass es ausschließlich bildgebenden Ultraschall verwendet.

Ein bildgebendes medizinisches Ultraschallsystem gibt bei der Messung von Echotiefen ein geometrisch axial verzerrtes Bild des Körperinneren wider, da sich die Schallgeschwindigkeiten der verschiedenen Schichten unterscheiden, für die Bildgebung aber als konstant angenommen werden. Dieser Zusammenhang kann für die Messung der Schallgeschwindigkeit genutzt werden. Der Betrag der lokalen Verzerrung im Schallbild entspricht der Abweichung der lokalen Schallgeschwindigkeit von der im Ultraschallsystem als konstant angenommenen. Die tomographische Information kann durch ein zweites Ultraschallbild, das senkrecht zum ersten aufgenommen wurde (siehe Abbildung 2, rechts), gewonnen werden.



Abb. 4: Nichtinvasive Messung der Schallgeschwindigkeit an lebenden, menschlichen Organen.

Die Software führt die Daten zweier Bilder aus medizinischen diagnostischen Systemen unter Berücksichtigung der räumlichen Lage des jeweiligen Messinstruments zusammen. Es sind Funktionen zur interaktiven Skalierung implementiert, die die Berechnung der Schallgeschwindigkeit nach dem oben genannten Prinzip ermöglichen. In Abbildung 4 ist die Schallbildüberlagerung gezeigt.

Die Messung an der lebenden, menschlichen Niere ergab eine Schallgeschwindigkeit von 1571,86 m/s. Die in-vivo-Messung der menschlichen Leber lieferte eine Schallgeschwindigkeit von 1594,37 m/s. In der Literatur ist die Schallgeschwindigkeit der Niere des lebenden Menschen mit $1560 \pm 1,8$ m/s und die der Leber mit 1593 ± 46 m/s angegeben [9].

Experimente

Die mechanischen Eigenschaften tierischen Gewebes wurden mit statischen und dynamischen Prüfverfahren getestet. Gleichzeitig wurde jeweils die Schallgeschwindigkeit gemessen und aufgezeichnet. In einer stationären Anordnung wurden Messungen mit präziser Vorgabe der Belastungsfunktion durchgeführt. Eine mobile Prüfeinrichtung ermöglichte Messungen während Schlachthofbetriebs an frisch geschlachteten Tieren und im experimentellen Tier-Operationssaal an lebenden Organen von Schweinen in natürlicher Lage

und Funktion. Die Messreihen beschränken sich auf weiche biologische Organe, deren Begrenzungen durch medizinische bildgebende Diagnosesysteme erkannt werden können. In Abbildung 5 ist das Messprinzip schematisch dargestellt.

Eine Gewebeprobe wird zwischen zwei Spannbacken gelegt. Das Gewebe wird dann mit unterschiedlichen Belastungsarten deformiert. Es werden Deformation, Ultraschalltransferzeit und die auf die Spannbacken wirkende Kraft gemessen. Aus diesen Werten werden anschließend die Größen Schallgeschwindigkeit, Dehnung und Spannung berechnet.

Bei der mobilen Einrichtung übernimmt eine digitale Schieblehre die Messung der Prüflänge. Sie liefert eine hohe Messgenauigkeit über einen großen Messbereich und stellt gleichzeitig eine stabile und präzise Linearführung für den Druckversuch dar. An die Messschenkel der Schieblehre sind eine 100 N Kraftmessdose und jeweils ein Ultraschallwand-

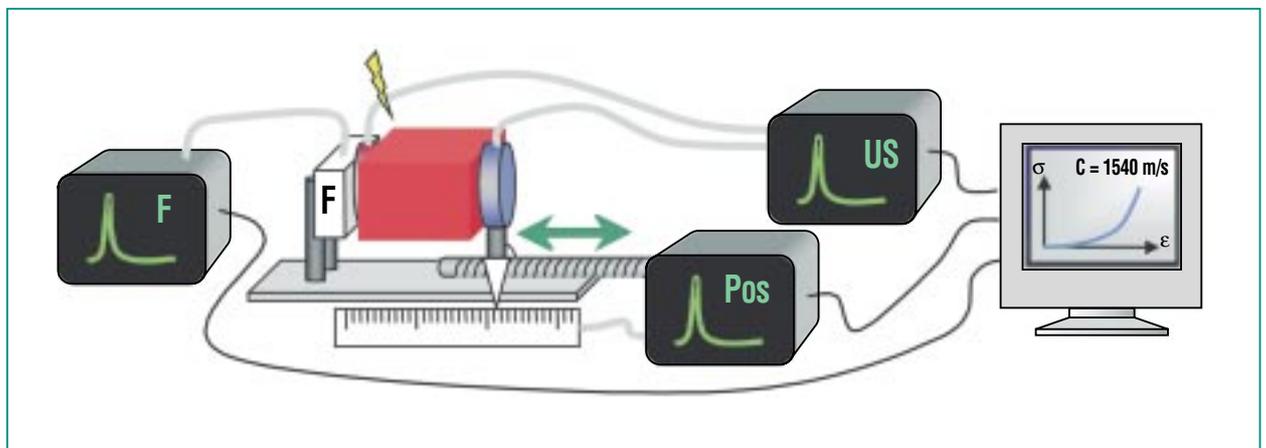


Abb. 5: Messprinzip für die gleichzeitige Messung der elastischen und akustischen Materialeigenschaften.

ler befestigt. Die Schallwandler sind koaxial gegenüberliegend angeordnet. Sie dienen gleichzeitig als Spannbacken für den Druckversuch. Das für diese Experimente entwickelte und für die Schallgeschwindigkeitsbestimmung eingesetzte Ultraschallgerät nutzt die "Sing-Around" - Methode [10]. Dabei wird ein Schallimpuls an einem Sender in das Material eingeleitet, der sich im Medium ausbreitet. Trifft der Impuls auf einen gegenüberliegenden Empfänger, wird ein neuer Schallimpuls am Sender ausgelöst. Aus der Frequenz des sich immer wiederholenden Vorganges kann die Transferzeit des Schalls durch das Material mit hoher Genauigkeit bestimmt werden. Die Schallgeschwindigkeit ergibt sich aus dieser Transferzeit und dem Abstand der gegenüberliegenden Ultraschallwandler.

Insgesamt wurden über 500 Messreihen an Proben von Schweinen und Rindern aufgezeichnet. Die Vorgeschichte der Proben war größtenteils bekannt. Die Versuche mit der mobilen Prüfeinrichtung waren auf Druckversuche beschränkt. Die Auswertung erfolgte mit parametrischen Regressionsverfahren der kleinsten Fehlerquadrate und graphischen und analytischen Korrelationsuntersuchungen. Es ergaben sich folgende Ergebnisse:

- Die gemessenen Schallgeschwindigkeiten sind ähnlich zu den in der Literatur angegebenen Werten. Die Schallgeschwindigkeit in Fettgewebe ist deutlich geringer als die anderer Gewebearten.

- Alle Kennlinien der Belastungsversuche weisen nichtlineares Kurvenverhalten auf. Die Kurvenform der Belastungskennlinien ist bis 60% Stauchung organspezifisch ähnlich (siehe Abbildung 6). Alle gemessenen Kurven weisen einen linearen Bereich bis 15% Stauchung auf und zeigen eine große Hysterese. Weder die Kurvenform der Kennlinien noch deren Steigungen im Ursprung zeigen eine Abhängigkeit von der Stauchgeschwindigkeit.

- Es wurden deutliche Veränderungen der mechanischen Materialeigenschaften post mortem zu denen in vivo festgestellt. Generell waren die Organe im lebenden Organismus weicher. Die gemessene Schallgeschwindigkeit zeigte zwischen den beiden Zuständen jedoch keine wesentliche Veränderung. Die Einflüsse durch Temperaturabfall und Gerinnung des Blutes sind aufgrund der kurzen zeitlichen Abständen zwischen den Messungen (wenige Minuten nach Eintritt des Todes) vernachlässigbar.

- Durch die in dieser Arbeit eingesetzten Prüfeinrichtungen und -methoden und der getroffenen Auswahl der Proben ist kein allgemeiner Zusammenhang zwischen Schallgeschwindigkeit und elastischen Eigenschaften zu erkennen gewesen. Die Messwerte und Ergebnisbereiche zeigen große Streuungen, die nicht auf Messfehler der Messinstrumente zurückzuführen sind.

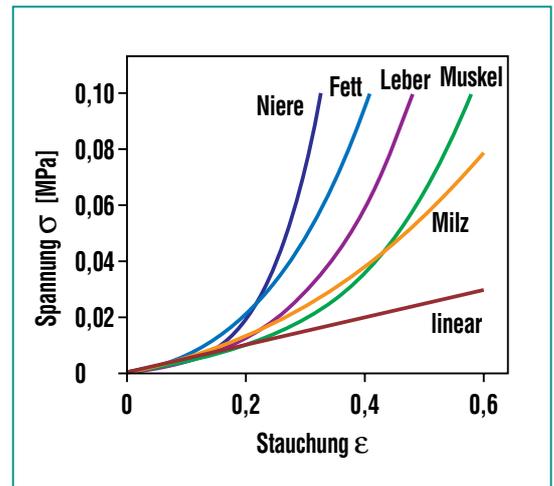


Abb. 6: Organspezifische Kurvenformen der Spannungs-Stauchungs-Diagramme.

Ebenso war die Empfindlichkeit der Prüfgeräte ausreichend. Die Zahl der Versuche lässt verallgemeinernde Aussagen über die betrachteten Gewebearten zu. Es wurden ausschließlich diejenigen Einflussgrößen für die Erstellung eines akustomechanischen Modells berücksichtigt, die in einer angestrebten nichtinvasiven Messmethode bestimmt werden können. Es hat sich gezeigt, dass für die Aufstellung eines allgemeinen Modells Einflussgrößen zu berücksichtigen sind, die nur invasiv ermittelt werden können.

In Abbildung 7 sind die gemessenen Bereiche der Schallgeschwindigkeiten und der Steigungen der Kurven im Ursprung der Spannungs-Stauchungs-Diagramme gezeigt. Innerhalb der Bereiche ergaben die Korrelationsuntersuchungen keinen Zusammenhang zwischen Schallgeschwindigkeit und Ursprungstangentensteigung.

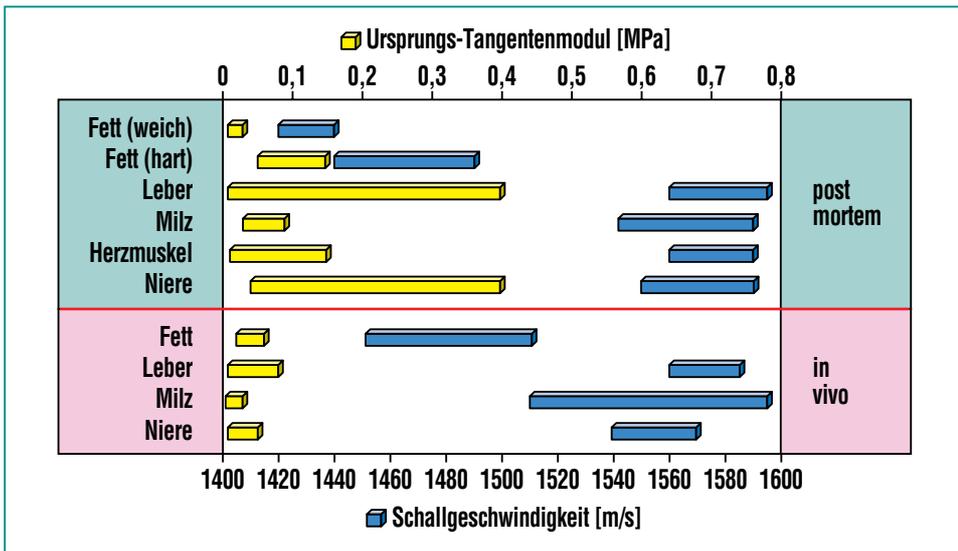


Abb. 7: Gemessene Bereiche der Schallgeschwindigkeit und der elastischen Eigenschaften post mortem (nach dem Tode) und in vivo (im lebenden Körper)

Fazit

Die neuen Aspekte der hier untersuchten Messmethode sind die Betrachtung und Evaluierung des Zusammenhanges zwischen den mechanischen Eigenschaften und der Schallgeschwindigkeit weicher biologischer Gewebe und der

Vorschlag einer nichtinvasiven Messung der Schallgeschwindigkeit mit multimodalen, bildgebenden Diagnosesystemen.

Mit den Ergebnissen der in dieser Arbeit durchgeführten Messreihen ist festgestellt worden, dass die mechanischen Eigenschaften von weiteren Einflussgrößen ab-

hängen. Es wurde beispielsweise beobachtet, dass der Durchblutungszustand von entscheidender Bedeutung für die mechanischen Materialkenngrößen ist. Für den Betrag der Schallgeschwindigkeit sind dagegen die Anteile der Materialkomponenten maßgeblich verantwortlich.

Die Organform und -lage im mechanischen Verbund der Gewebe hat ebenfalls einen großen Einfluss auf das mechanische Verhalten. Allein die Messung der Schallgeschwindigkeit eines Materials kann aber die Abhängigkeit von diesen Eigenschaften nicht berücksichtigen. Es hat sich gezeigt, dass für die Aufstellung eines allgemeinen akustomechanischen Modells im Sinne dieser Arbeit Einflussgrößen zu berücksichtigen sind, die mit gegenwärtig verfügbaren, nichtinvasiv arbeitenden, medizinischen Diagnosesystemen nicht gemessen werden können.

Literatur

- [1] Kühnappel, U et al., *Virtual Reality World*, Seiten: 165-171 (1995)
- [2] Rubens, DJ, et al., *Radiology Vol 195 Iss 2*, Seiten: 379-383 (1995)
- [3] Kallel, F, Ophir, J, Magee, K, Krouskop, T, *Ultrasound in Medicine and Biology*, Band 24, Heft 3, Seiten: 409-426 (1998)
- [4] Skovoroda, A R, Lubinski, M A, Emelianov, S Y, O'Donnell, M, *IEEE Transactions on Ultrasonics Ferroelectrics and Frequency Control Band 45, Heft 2*, Seiten: 491-503 (1998)
- [5] Levinson, SF et al., *Journal of Biomechanics Band 28, Heft 10*, Seiten: 1145-1154 (1995)
- [6] Manduca, A, Muthupillai, R., *Computer Science, Band 1131, Heft vol: 1131; 8*, Seiten: 63-68 (1996)
- [7] Maaß, H, *Wissenschaftliche Berichte FZKA 6279, Forschungszentrum Karlsruhe (1987)*
- [8] Levinson, SF, *Journal of Biomechanics Bd. 20*, Seiten: 251-260 (1987)
- [9] Duck, FA, *Academic Press, San Diego, California, USA (1990)*
- [10] Hiedemann, E, *Dieterische Verlagsbuchhandlung, Wiesbaden, Ultraschall Fiat Review of German Science 1939-1946, Physics of Solids, Part I, Seiten: 154-178 (1948)*

Manipulator für die Therapie von Mammakarzinomen im Magnetresonanztomographen (MRT)

H. Fischer, M. Selig, J. Vagner, IMB;

W.A. Kaiser, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Friedrich-Schiller-Universität Jena

Einleitung

Das *Mammakarzinom* stellt wegen der großen statistischen Häufigkeit und der hohen Mortalität ein großes medizinisches, psychologisches und gesundheitspolitisches Problem dar. In den letzten 20 Jahren war es in der westlichen Hemisphäre sowohl die häufigste Karzinomart der Frau als auch in der Altersgruppe unter 50 Jahren die häufigste Todesursache. Dies hat sich trotz stetiger Verbesserungen der Diagnostik mit Einführung von neuen Mammographie-Techniken und Ultraschallmethoden im Prinzip nicht geändert. Dieses Dilemma ist um so bedauernswerter, da bei den relativ langsamen Wachstumsraten der Mammakarzinome mit Tumorverdopplungszeiten im Bereich zwischen ca. 100 und 300 Tagen eigentlich ausreichend lange Zeit zur Verfügung stehen sollte, um einen Tumor in einem heilbaren Stadium, d. h. vor dem Absetzen von Metastasen, nachzuweisen und zu therapieren.

Die Ursache dieser relativ tragischen Situation liegt in der schwierigen Frühdiagnostik eines Mammakarzinoms. In der *Röntgen-Mammographie* werden Mammakarzinome entweder an typischen Mikroverkalkungen, oder an verdächtigen Gewebeverdichtungen nachgewiesen. Die Mikroverkalkungen treten zwar schon im sehr frühen Stadium auf, kommen aber nur bei etwa 40% der Karzinomfälle vor, und suspekte Verdichtungen sind besonders bei Frauen vor der Menopause, d. h. etwa vor dem 50. Lebensjahr, in einer ohnehin

dichten Brust relativ schwer nachzuweisen. Der Kontrast zum umgebenden Normalgewebe ist zu gering. Schätzungsweise 20-30% aller Fälle entgehen der Röntgen-Mammographie.

Die *Ultraschalldiagnostik* kann im Prinzip gerade im dichten Gewebe einen gewissen Prozentsatz von Mammakarzinomen erfassen. Dass Frühkarzinome mit der Sonographie statistisch häufiger nachgewiesen werden, konnte jedoch bisher noch von keiner großen Studie gezeigt werden.

Die Diagnostik von Mammakarzinomen hat sich erst durch die Einführung der *Magnetresonanztomographie* erheblich verbessert. Nach einer etwa 15-jährigen klinischen Testphase haben mehrere Studien gezeigt, dass mit der MR-Mammographie eine hohe Sensitivität in der Diagnostik eines Mammakarzinoms, spätestens ab einer Größe von 3 mm und mehr erreicht wird. Dies ist dadurch zu erklären, dass Tumore ab einer Größe von 3 mm von einer Neubildung der Blutgefäße begleitet und damit erkennbar werden [1-16]. Mammakarzinome zeigen nach der Kontrastmittelinjektion eine rasche, oftmals typische Zunahme der Signalintensität mit früher Plateaubildung oder einen Wash-out-Effekt, während die meisten benignen Veränderungen und das Normalparenchym in der Regel langsamer und stetiger an Signalintensität zunehmen. Die Probleme bei dieser Form der MR-Mammographie liegen derzeit noch in der fehlenden Standardisierung, sowie der unklaren Spezifität, d. h. der relativ hohen Zahl falsch-positiver Befunde.

Dies könnte durch weitergehende Schulungen von Ärzten, Einführung international gültiger Standards, sowie durch weitere Forschungsarbeiten – etwa die Entwicklung computergestützter Diagnostik (s. dazu auch den Beitrag „Bildgebende Verfahren in der Diagnose des Mammakarzinoms“ von T. Müller et al. in diesem Heft) verbessert bzw. gelöst werden.

Ungeachtet der Verbesserungen in der Diagnostik hat die *Therapie* von frühen Mammakarzinomen bisher nur wenige Fortschritte gemacht. Es gibt zwar Ansätze im Rahmen der MR-gestützten Biopsie mit besonderen unilateralen Mamma-Biopsiespulen [17-24], diese erfordern jedoch in der Regel immer ein zeitlich getrenntes Vorgehen, mit einer später erneut vorgenommenen MR-Mammographie. Dadurch werden zusätzlich Kosten bezüglich der Messzeit des Gerätes, des Kontrastmittels sowie eine erneute Belastung der Patientin verursacht.

Im *Idealfall* sollte eine optimale Diagnostik und eine minimal invasive, schonende therapeutische Entfernung eines Mammakarzinoms in einem einzigen Untersuchungsgang, in vertretbar kurzer Zeit, mit minimalem Aufwand und möglichst preiswert durchgeführt werden. Dieses Ziel kann nach dem aktuellen Kenntnisstand durch den Einsatz einer bilateralen Doppelbiopsie- (11) und Imagingspule (Brustspule) in Verbund mit einem ferngesteuerten Manipulator erreicht werden. Das Gesamtsystem muss dabei so gebaut werden, dass das invasive Vordringen an den Herd des Karzinoms „online“ kontrollierbar wird.

In dieser Arbeit soll die bildgestützte Lokalisation mit Punktions- und Interventionsmöglichkeit mittels eines ferngesteuerten Manipulators vorgestellt werden.

Mechanischer Aufbau des Gesamtsystems Brustspule und Manipulator

Die überwiegende Zahl der heutzutage verfügbaren MR-Geräte mit Feldstärken zwischen 0,5 und 2,0 Tesla sind mit sog. „Ganzkörpermagneten“ versehen, welche die Patientin im Isozentrum des Magneten komplett umschließen und keinen Zugang zur Patientin während der Messung (für evtl. Diagnose oder Intervention) erlauben.

Ein Manipulator, der in dieser Umgebung eine Biopsie entnehmen und anschließend eine Laser- oder Kryotherapie erlauben

soll, wurde im Forschungszentrum Karlsruhe, Institut für Medizintechnik und Biophysik, entwickelt. Die Gesamtübersicht zeigt Abb. 1.

Die HF-Brustspule liegt direkt im Isozentrum des MRT, der anzusteuernde Teil des Manipulators einschließlich der invasiven Komponenten befindet sich in unmittelbarer Nähe.

Prinzipiell besteht der Manipulator aus drei Funktionsbaugruppen:

1. Positioniereinheit (Gestell mit zwei Antrieben und Systemen zur Positionsmessung, Ausleger mit integriertem Aktorgehäuse, Steuerungseinheit).
2. Invasiven Komponenten (Trokarhülse, Biopsiegerät/Nadel, Therapieapplikatoren).
3. Handhabungseinrichtungen (alle die Hilfswerkzeuge und

Einrichtungen, die für den Betrieb und Bedienung des Manipulators erforderlich sind).

Ablauf der Diagnose und Biopsie

Eine typische diagnostische Untersuchung mit eingeschlossener Gewebeentnahme kann nach folgendem Muster ablaufen:

Die Brust der Patientin wird auf dem MR-Tisch, in einer Brustspule vorpositioniert, dabei werden diese leicht komprimiert. Anschließend wird die Patientin mit einem Katheter für das Kontrastmittel versehen und ins ISO-Zentrum des MRT eingefahren. Der Manipulator, der sich bereits in der Warteposition im Tomographen befindet wird an die Brustspule andockt (Referenzposition). Danach erfolgt die übliche radiologische Untersuchung.

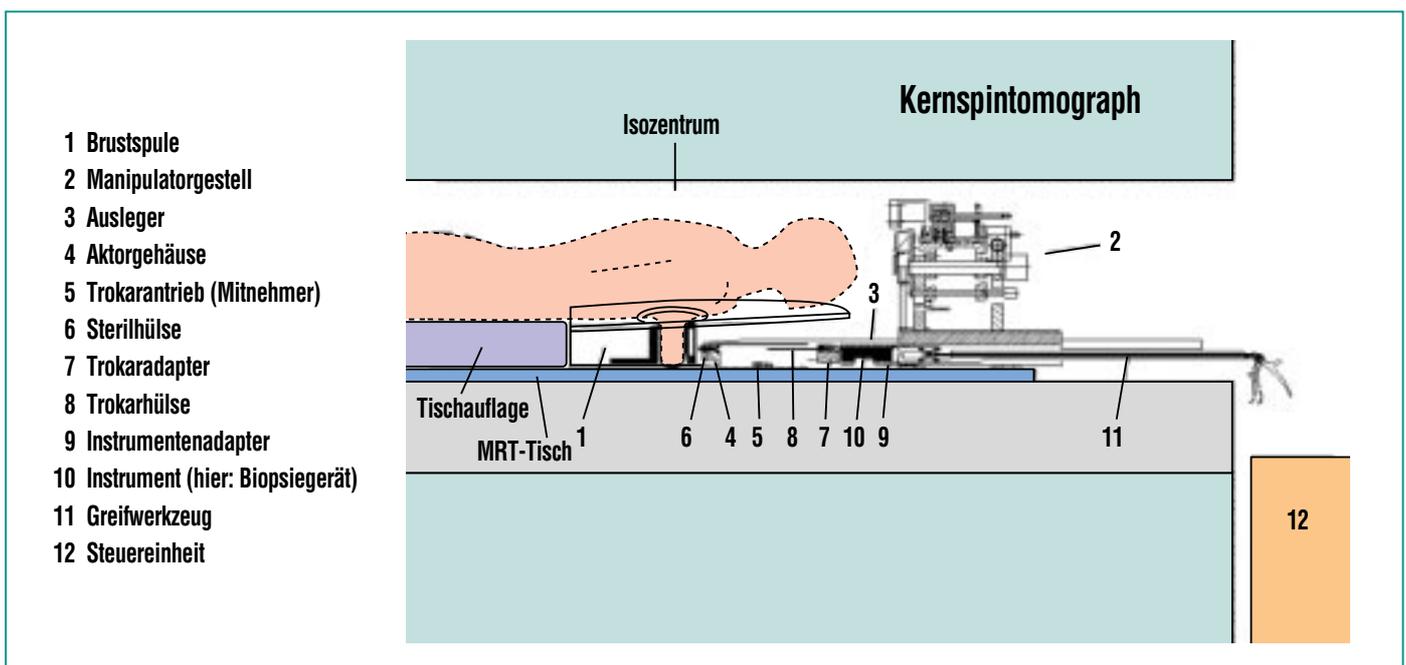


Abb. 1: Manipulatorsystem in einem Kernspintomograph (Längsschnitt durch die Gesamtanordnung).

Das Konzept für die Manipulatorsteuerung sieht eine bildschirmgeführte Steuerung vor. Dazu ist es jedoch erforderlich, dass die Manipulatorsteuerung direkt auf die Quelldaten des Bilddatensatzes des Tomographen zugreifen kann. Dies ist wegen der Technologie der jeweiligen Schnittstelle und der damit verbundenen unterschiedlichen internationalen Standards zur Zeit nur bei wenigen MR-Tomographen möglich.

Auch beim vorliegenden Prototyp ist ein „online“-Verfahren nur bedingt möglich und daher erfolgt die Ermittlung der Koordinaten des Karzinoms manuell durch Auswertung der Bilddatensätze am MR-Monitor.

Wird ein Tumor festgestellt, kann der Arzt, ohne die Patientin aus dem Tomographen heraus fahren zu müssen, eine Biopsierung vornehmen. Dazu müssen die Zielkoordinaten des Tumors auf die Achskoordinaten des Manipulators transformiert werden.

Über die, in der HF-Brustspule integrierten Positionsmarker, die im MR-Bilddatensatz erkennbar sind (s. Abb. 4), kann die Lage des Karzinoms in Bezug zum Nullpunkt (Referenzpunkt) des Manipulators ermittelt werden. Danach werden die Zielkoordinaten (Beispiel s. Abb. 5) in die Manipulatorsteuerung eingegeben. Die Umrechnung der Bildschirmkoordinaten in die Maschinenkoordinaten des Manipulators erfolgt in der Steuerung automatisch. Der Manipulator verfährt dann den Ausleger (s. Abb. 1), der als Interventionskanal fungiert in die entsprechende Biopsieposition.

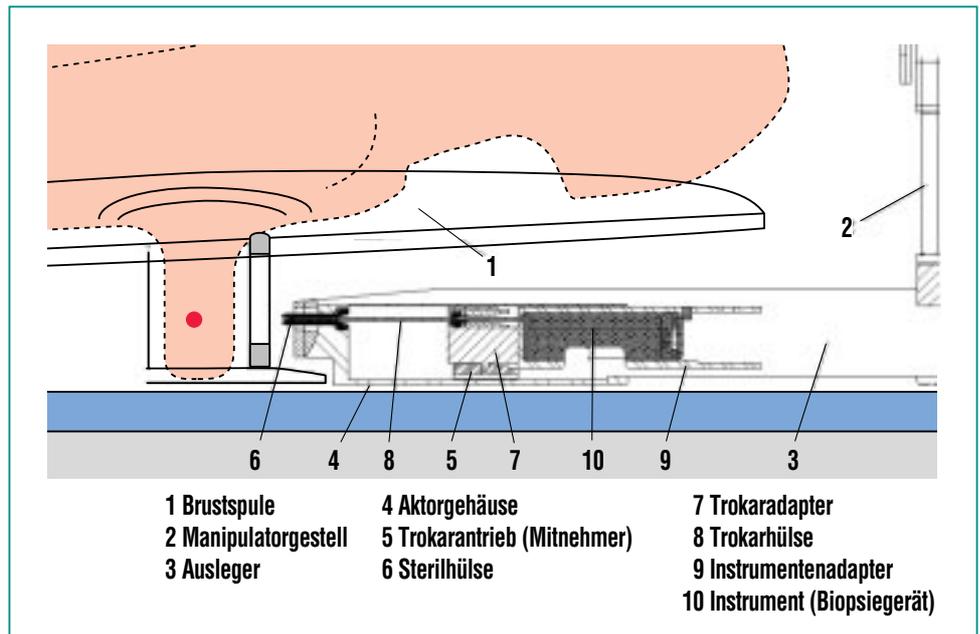


Abb. 2: Manipulator vor dem Einstich in die Brust (Detailansicht).

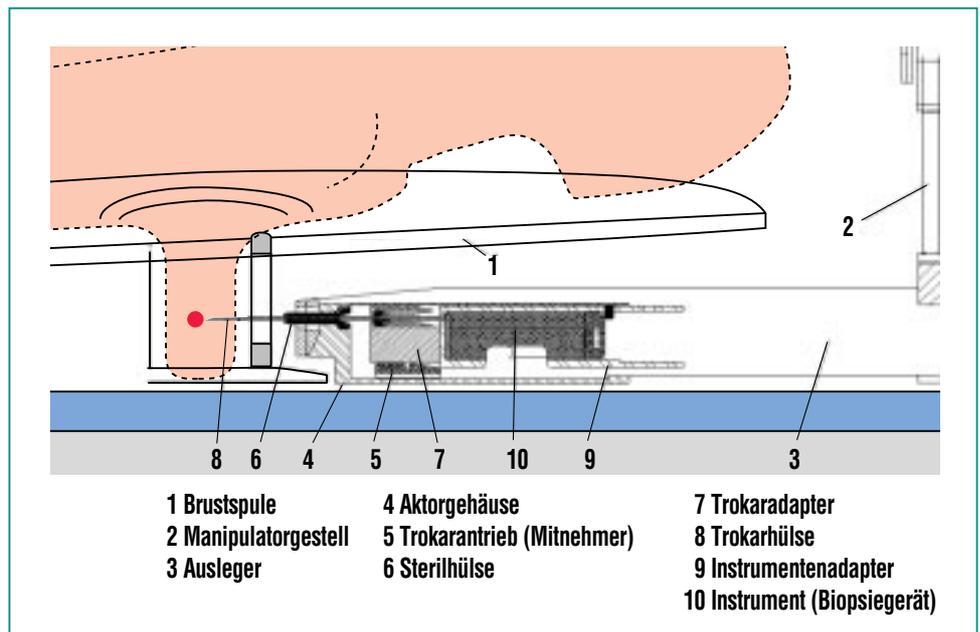


Abb. 3: Manipulator nach dem Einstich in die Brust (Detailansicht).

Vor dem eigentlichen Eingriff wird die Brust an der Einstichstelle lokal, unter endoskopischer Kontrolle, anästhesiert.

Danach wird der Manipulator für die Biopsieentnahme vorbereitet

→ das heißt, in das Aktorgehäuse wird eine Sterilhülse zur keimfreien Führung der invasiven Komponenten gesetzt und anschließend wird das Biopsiegerät eingeführt.

Danach wird die Biopsienadel in die Brust vorgeschoben bzw. eingestochen. (Die Detailansicht nach dem Einstich s. Abb. 3). Die Endposition der Nadel wird durch einen Kontrollscan verifiziert (schrittweises Vordringen s. Abb. 6 a-f).

Bestätigt die Bildkontrolle die korrekte Lage der Biopsienadel vor dem Tumorherd, wird das Biopsiegerät manuell ausgelöst. Dabei wird aus dem Tumor eine Gewebeprobe ausgestanzt. Das Biopsiegerät wird aus dem Manipulator entnommen und das Biopsat unmittelbar einer histologischen Untersuchung zugeführt. Die Trokarhülle verbleibt für eine eventuell notwendige Therapie vor dem Tumor. Muss aufgrund des histologischen Befundes eine Therapie durchgeführt werden, wird der Manipulator mit dem Therapieinstrument (z.B. Laser- oder Kryopplikator) bestückt und an die Behandlungsposition platziert.

Versuchsergebnisse

In insgesamt sieben *in vitro* Versuchen an einer Schweineleber wurde im Hochmagnetfeld jeweils eine Biopsie erfolgreich durchgeführt. In allen Gewebeproben konnte zweifelsfrei Material der Zielobjekte entnommen werden. Als Ziele dienten dabei handelsübliche Vitamin-E-Kapseln (200 mg).

Die Prozedur verlief in folgenden Schritten:

1. Die Leber wurde coronar und transversal gescannt. Abb. 4 gibt als Beispiel einen Transversalschnitt mit einer Modellläsion (Vitamin-E-Kapsel) wieder.
2. Die Koordinaten dieser Läsion im Bezug zum Ölmarker wurden festgestellt (Abb. 5).

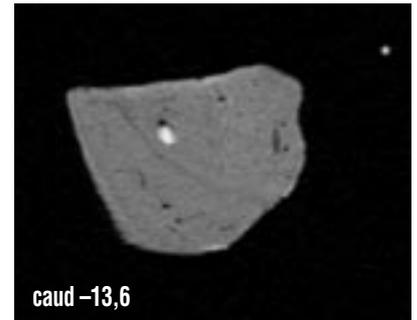


Abb. 4: Transversalschnitt von Schweineleber mit einer sichtbaren Läsion (Vitamin-E-Kapsel), sowie einem Ölmarker von der Brustspule (re. oben).

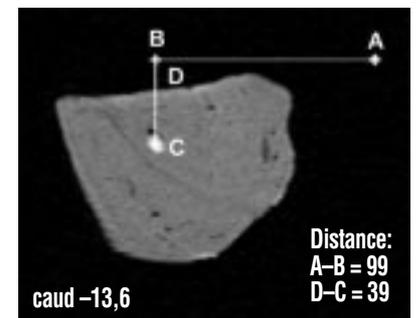


Abb. 5: Koordinaten der Läsion im Bezug zum Ölmarker.

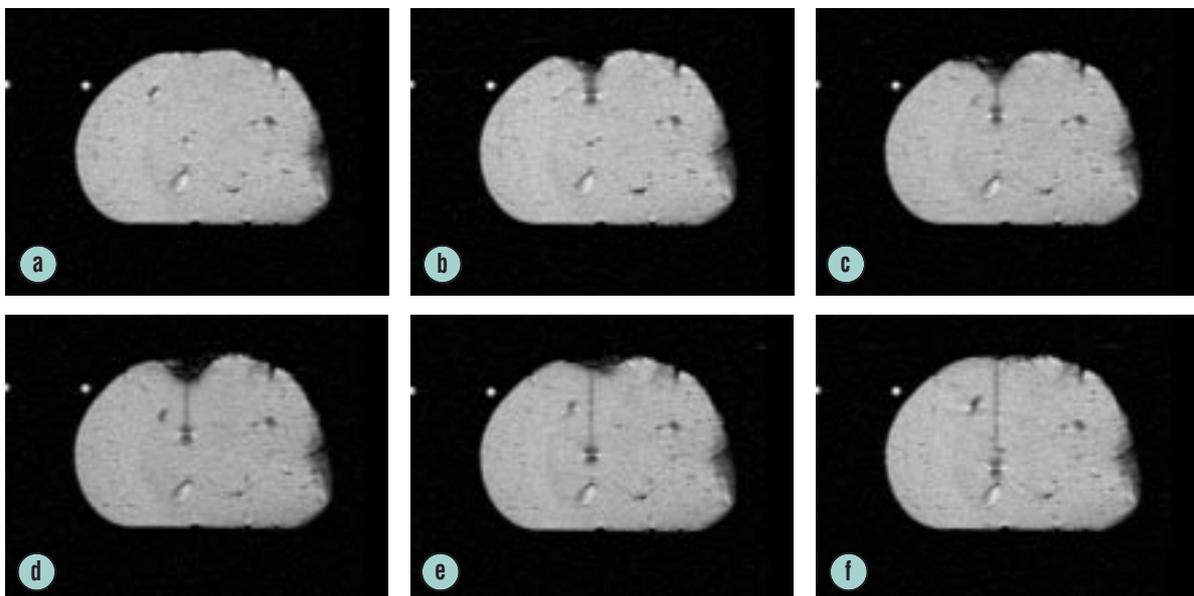


Abb. 6a-f: Schrittweises Eindringen der Trokarhülle vor den Tumor (Coronarschnitt in der Ebene der Läsion).

3. Die Koordinaten wurden in die Manipulatorsteuerung eingegeben, der Manipulator steuerte präzise die Einstichposition an.
4. Einstich in das Gewebe. Die Abb. 6 a-f gibt einen schrittweisen Einstich wieder.
5. Eine Gewebeprobe wurde entnommen und analysiert.

Zusammenfassung

Die MR-Mammographie hat einen deutlichen Fortschritt in der Diagnostik von kleinen Mammakarzinomen erbracht. Unabhängig davon muss bisher die Therapie zu einem anderen, späteren Zeitpunkt erfolgen. Eine Therapie, die sich innerhalb eines Untersuchungsganges direkt mit dieser Diagnostik verbindet, würde die Belastung für die Patienten deutlich reduzieren, sowie die Kosten wesentlich senken.

In dieser Arbeit wird ein Manipulator vorgestellt, der im Verbund mit einer Hochfrequenz-Brustspule zur Aufnahme der Brüste direkt in unmittelbarer Nähe des Isozentrums eines Kernspintomographen eingesetzt wird und unter den Bedingungen des hohen Magnetfeldes (z.B. 1,5 Tesla) präzise jeden Punkt innerhalb eines definierten Bereiches einer Brust ansteuern kann. Dadurch wird eine bildgebende Diagnostik, eine Biopsie und eine evtl. direkt anschließende Therapie, z. B. mittels eines Laser- oder Kryoapplikators während eines einzigen Untersuchungsganges möglich.

In mehreren *in vitro* Versuchen war es mit diesem System möglich die Koordinaten einer Läsion innerhalb einer simulierten Mamma (mit Vitamin-E-Kapsel markierte Schweineleber) aus einem diagnostischen Untersuchungsgang direkt anzusteuern und erfolgreich eine Gewebeprobe zu entnehmen. Diese ermutigenden Ergebnisse lassen eine Mamma-Diagnostik mit direkt anschließender Therapie innerhalb eines Untersuchungsganges in einem Zeitabschnitt von weniger als 45 Minuten als realistisch erscheinen.

Ausblick

Der im Forschungszentrum Karlsruhe entwickelte Manipulator soll nach der Absolvierung der erforderlichen Probeläufe und Tests als ein Gerät für kombinierte Diagnostik-, Biopsie- und Therapie in einem einzigen Untersuchungsdurchgang eingesetzt werden. Der gesamte Eingriff soll für die Patientin schonend in einem relativ kurzen Zeitraum von weniger als 45 Minuten erfolgen. Lediglich Kontrolluntersuchungen in 2- oder 4-wöchigen Abständen sind noch notwendig.

Das bedeutet, dass die Patientin nach der ambulanten Diagnostik und Entfernung eines Mammakarzinoms das Klinikum wieder verlassen kann. Damit könnten die hohen Gesamtkosten bezüglich Operation, Krankenhausaufenthalt und Arbeitsausfall deutlich reduziert werden. Außerdem dürfte es für die Patientin keine wesentlichen narbenbedingten Komplikationen geben.

Im Rahmen dieses Forschungsprojektes sollen zusätzlich unterschiedliche Therapieformen auf ihre Eignung für die Beseitigung von Mammakarzinomen untersucht werden.

Literatur

- [1] C. Boetes, R.D. Mus, J.O. Barentz, et al, *Radiology* 189(P): 301, 1993
- [2] P. Ercolani, A. Giovagnoni, G. Giuseppetti, et al, *Radiol Med Torino* 82: 422-426, 1991
- [3] U. Fischer, D. von Heyden, R. Vosschenrich, et al, *Fortschr. Röntgenstr.* 158: 287-292, 1993
- [4] R. Gilles, J.M. Guinebretiere, L.G. Shapeero, et al, *Radiology* 188: 473-478, 1993
- [5] Hachiya, T. Seki, M. Okada, et al, *Radiat Med* 9:232-240, 1991
- [6] T. Hess, M.V. Knopp, G. Brix, et al, *Zentralbl Radiol* 147: 969, 1993
- [7] H. Heywang, D. Hahn, H. Schmidt, et al, *J Comput Assist Tomogr* 10/4: 615-620, 1986
- [8] S. H. Heywang, A. Wolf, E. Pruss, T. Hilbertz, W. Eiermann, W. Permanetter, *Radiology* 171: 95-103, 1989.
- [9] W. Kaiser, *Arch. Int. de Physiol. et de Biochim.*, 93:67-76, 1985
- [10] W. A. Kaiser, *Dt. Med. Wochenschr.* 114:1351-1357, 1989
- [11] W. A. Kaiser, *European Frontiers in Radiology* 7:39-68, 1990
- [12] W. A. Kaiser, M. Deimling, *Fortschr Röntgenstr* 152: 577-582, 1990
- [13] W. A. Kaiser, H. Kess, *Fortschr Röntgenstr* 151: 103-105, 1989
- [14] W. A. Kaiser, *MRI Clinics of North America.* 2.4, November 1994, 539-555.
- [15] J.P. Stack, O.M. Redmond, M.B. Codd, et al, *Radiology* 174:491-494, 1990
- [16] T.J. Turkat, B. Klein, R. Richman, et al, *Dynamic MR mammography: Techniques*
- [17] K. Hussman, R. Renslo, J.J. Phillips, H.J. Fischer, I. Khalkhali, D.L. Braslau, R.M. Sinow, *Radiology* 189:915-917, 1993
- [18] C.K. Kuhl, A. Elevelt, C.C. Leutner, J. Gieseke, E. Pakos, H.H. Schild, *Radiology* 204:667-675, 1997
- [19] J. Thiele, J.P. Schneider, P. Franke, S. Lieberenz, F. Schmidt, *Fortschr Röntgenstr* 168: 374-379, 1998
- [20] W. Doler, U. Fischer, I. Metzger, D. Harder, E. Grabbe, *Radiology* 200:863-864, 1996
- [21] A.E. Mahfouz, A. Rahmouni, C. Zylbersztejn, D. Mathieu, *AJR* 167:167-169, 1996
- [22] N.N. de Souza, D.W. Kormos, T. Krausz, G.A. Coutts, A.S. Hall, M. Burl, J.E. Schwieso, R. Puni, C. Vernon, *J Magn Reson Imaging* 5: 525-528, 1995
- [23] H. Sittek, M. Kessler, U. Muller, Lisse, M. Untch, H. Bohmert, M. Reiser, *Fortschr Röntgenstr* 165: 84-87, 1996
- [24] S. Wurdinger, H. Noras, K. Straube, S. Michaelsen, W.A. Kaiser, *ECR'97, European Congress of Radiology, 2-7 March 1997, European Radiology* 7(S): 243, 1997
- [25] A. Lösch, H. Fischer, *Diplomarbeit am FZK, 15.7.98*
- [26] B. Schwenke, *VDI-Verlag, Berlin, Reihe 21: Elektrotechnik, Nr. 132, 1992*
- [27] W. A. Kaiser, H. Fischer, J. Vagner, M. Selig, R. Ullrich, S. Schönherr, *Patentanmeldung Nr. 198 18 785.8*

Teletechniken und chirurgische Robotik

U. Voges, E. Holler, IAI

Einleitung

Verschiedene Teletechniken finden derzeit in Form von Telepräsenzsystemen ihren Weg in die Medizin. Hierzu sind die Telemedizin, das Telemonitoring, das Teleconsulting, das Teleteaching, die Teleplanung und die Teleoperation zu zählen. Diese einzelnen Anwendungsbeispiele innerhalb der Telepräsenzsysteme stellen z. T. recht unterschiedliche Funktionen dar und benutzen verschiedenartige Techniken (vgl. Tabelle 1).

Unter Telemedizin wird i.a. die Kommunikation und der Informationsfluss zwischen Arzt und Patient über eine größere Entfernung unter Verwendung elektronischer Übertragungsmedien verstanden (vgl. Abbildung 1). Hierzu sind einerseits die Überwachung des Patienten daheim zu zählen wie auch die Abhaltung von Sprechstunden. Letzteres ist z. B. eine Anwendung, die in dünnbesiedelten Lebensräumen sehr wichtig ist, da auf diese Weise eine lange Anreise zum Arzt (oder des Arztes) auf wichtige Notfälle eingeschränkt werden kann bzw. auch

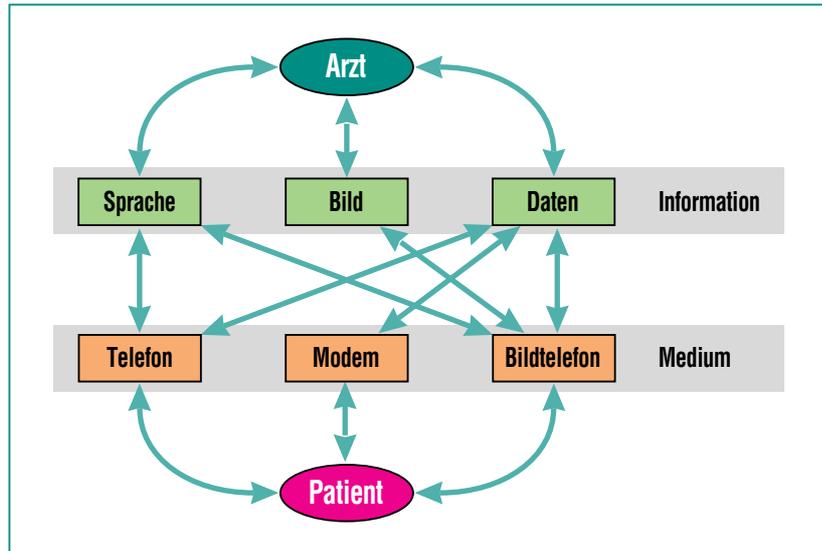


Abb. 1: Telemedizin: Verbindung zwischen Arzt und Patient über verschiedene Medien.

in Notfällen bereits eine Vordiagnose gestellt werden kann. Im einfachsten Fall ist eine Bildtelefonanlage eine ausreichende Telekommunikationseinrichtung für die Telemedizin, aber auch die Einbeziehung von Daten und Bildern (z.B. Röntgenbild) in die Übertragung über ein Modem u.ä. kann mit dazu gehören.

Bei Telemonitoring haben wir meist nur eine Informationsrichtung: Daten über den Zustand

des Patienten werden zum überwachenden Arzt übertragen. Tritt ein kritischer Zustand ein, so wird i.a. das Betreuungspersonal alarmiert und besucht den Patienten. In der Regel wird die Informationsabfrage eine periodische Aktivität sein (z.B. jede Stunde, einmal pro Tag), die jeweils für einen definierten Zeitraum läuft.

Das Teleconsulting bezeichnet die Hinzuziehung eines weiteren Arztes zur Diagnose und ggf.

	Sprache	Daten	Bild <1 Bild/s	Bild bidirektional <1 Bild/s	Video >5 Bild/s	Video bidirektional >5 Bild/s	Steuerungs- information	Steuerungs- information bidirektional
Telemedizin	ja	ja	ja	ggf.	ggf.	nein	nein	nein
Telemonitoring	ggf.	ja	ggf.	nein	ggf.	nein	ggf.	nein
Teleconsulting	ja	ja	ja	ja	ja	ggf.	ggf.	nein
Teleteaching	ja	ggf.	nein	nein	ja	ja	ja	ggf.
Teleplanung	nein	ggf.	ja	nein	ja	nein	ggf.	nein
Teleoperation	ja	ggf.	nein	nein	ja	ja	ja	ja

Tab. 1: Teletechniken und dafür verwendete Kommunikationseinrichtungen.

auch zur Therapie unter Nutzung von Telekommunikationseinrichtungen („second opinion“). Dabei ist Voraussetzung, dass nicht nur die verbale Kommunikation zwischen den Ärzten möglich ist, sondern zusätzlich z.B. Bildinformation ausgetauscht und idealerweise über Zeigefunktion verfügt werden kann, die auch auf der Gegenseite gesehen werden kann. So kann der beratende Arzt auf kritische Bereiche hinweisen oder Grenzen eines zu entfernenden Tumors angeben.

Unter Teleteaching verstehen wir die Möglichkeit, dass entweder der „Lehrer“ über eine Telekommunikationseinrichtung mit dem „Schüler“ verbunden und diesen bei einer Operationsdurchführung oder -planung beaufsichtigt, oder dass mehrere „Schüler“ einen „Lehrer“ bei der Operation beobachten können und auch interaktiv Fragen stellen können. Neben der Videobildübertragung ist die Übertragung von Steuerinformation von Bedeutung, um so nicht nur verbal eingreifen zu können, sondern den Schüler aktiv „bei der Hand“ zu nehmen.

Die Teleplanung beinhaltet die Planung einer Operation auf der Basis präoperativ gewonnener Informationen, wobei der Tele-Aspekt durch eine Form des Teleconsulting oder Teleteaching auftritt. Wird für die eigentliche Operation eine Telemanipulationseinrichtung verwendet (s.u.), so kann unter Verwendung von Techniken der virtuellen Realität die Operation mit einer Telemanipulationseinrichtung trainiert und geplant werden.

Die Teleoperation oder auch Telechirurgie ist die mit Hilfe einer Telemanipulationseinrichtung, also eines Master-/Slave-Systems, durchgeführte Operation. Die Entfernung zwischen dem chirurgischen Arbeitsplatz mit der Eingabeeinheit (Master) und der Arbeitseinheit (Slave) kann dabei variabel sein: in der Regel werden beide Einheiten im selben Operationssaal untergebracht sein, ggf. die Bedieneinheit auch in einem zentralen Kontrollraum. Nur selten wird die technisch machbare Distanz ausgereizt. Die durch Signalkonvertierung, -Komprimierung, -Dekomprimierung und -Übertragung auftretenden Zeitverzögerungen von u. U. mehr als 200 Millisekunden lassen aber keine wahre Echtzeitoperation mehr zu. Das Führen eines Skalpells über eine derartige Entfernung führt zu nicht vertretbaren Risiken.

Neben der Telemanipulation ist auch der Einsatz eines Roboters für die Chirurgie möglich: vor der Operation wird eine genaue Planung der von einem Roboter vorzunehmenden Arbeitsschritte durchgeführt und in ein Roboterprogramm umgesetzt. Zu Beginn der Operation wird der Roboter kalibriert und in die vorgegebene Startposition gebracht; unter Kontrolle des Chirurgen verrichtet der Roboter seine Arbeit. Der Chirurg kann keine Änderungen und Eingriffe in den Ablauf vornehmen, sondern nur einen Abbruch veranlassen, wenn wider Erwarten ein Problem auftaucht. Änderungen müssen in einem gesonderten Schritt wieder einprogrammiert werden. Häufig wird im normalen Sprachge-

brauch keine saubere Trennung zwischen Telemanipulationssystem und Roboter getroffen. Während der Roboter nur eine vorher definierte Aufgabe durchführen kann, die er ohne menschlichen Eingriff abarbeitet, ist bei einem Telemanipulationssystem der Mensch der Handelnde, der den Manipulator führt. Die Hand des Operateurs beschreibt eine Bewegung, die vom Manipulator unmittelbar nachvollzogen wird. In der medizinischen Anwendung wird in der Regel oft von einem Roboter gesprochen, auch wenn in den meisten Fällen der Chirurg über den chirurgischen Arbeitsplatz den Manipulator steuert.

Telechirurgie ist ein medienwirksamer Begriff, der von Beginn an mit dem Einsatz der Roboter-Technologie in der Chirurgie verknüpft wurde: hier wird eine Fiktion vermittelt, die suggeriert, dass künftig die chirurgische Versorgung von Patienten auch ohne Anwesenheit eines Chirurgen vor Ort möglich sein wird.

Im Zuge des ARTEMIS-Projekts des Forschungszentrums Karlsruhe wurde nicht nur die technische Machbarkeit chirurgischer Assistenz-Robotik-Systeme demonstriert, es wurden auch Untersuchungen zur Anwendung der Teletechniken bei der Realisierung derartiger Systeme und zur Anwendbarkeit der Telechirurgie angestellt. Über die Ergebnisse der ARTEMIS-Arbeiten zu den Möglichkeiten und Grenzen der Telechirurgie in unterschiedlichen Ausprägungen wird im folgenden berichtet.

Vor- und Nachteile

Die Vorteile bei den meisten Tele-techniken im Bereich der Medizin liegen auf Seiten des Patienten. So ist es bei der Telemedizin möglich, den Kontakt zwischen Arzt und Patienten nicht nur über das Telefon zu haben, sondern auch gewisse Vitaldaten oder Bilder des Patienten an den Arzt zu übermitteln, der dann die entsprechende Diagnose stellen und die Therapie bestimmen kann. Z.T. wird die Telemedizin sogar über das Internet abgewickelt, d.h. Arzt und Patient kommunizieren nur über email miteinander. Dies ist sicher für Notfälle nicht anwendbar, stellt aber für nicht zeitkritische Fragen eine Möglichkeit dar, zeiteffizient ohne simultane Anwesenheit beider Parteien zu kommunizieren.

Der Vorteil des Teleconsulting liegt darin, dass der Patient nicht zum Spezialisten gebracht werden muss; dies reduziert bei schweren Verletzungen das Risiko für den Patienten erheblich. Die erforderliche Information erhält der Spezialist vielmehr über die Kommunikationseinrichtung und kann so eine Diagnose stellen, die von dem Arzt beim Patienten in die entsprechende Therapie umgesetzt werden kann.

Die Telechirurgie schließlich ermöglicht es dem Chirurgen, unter Einsatz einer Telemanipulations-einrichtung exakt und sicher zu arbeiten und ggf. chirurgische Eingriffe patientenschonend vorzunehmen.

Auch unter sozio-ökonomischen Aspekten erscheint die Anwen-

dung von Teletechniken in den meisten Fällen als vorteilhaft. Zeit- und Geld-Aufwand für die Fahrten zum Arzt können entfallen bzw. reduziert werden, die Behandlung kann eher einsetzen, der Patient kann schneller gesunden und in den Arbeitsprozess reintegriert werden.

Der Einsatz von Teletechniken erfordert andererseits ein Umdenken und auch ein Einarbeiten in diese Techniken. Der Arzt muss sich ein entsprechendes technisches Verständnis aneignen, im Operationssaal ist nicht nur medizinisches Personal, sondern auch technisches Personal erforderlich. Dabei ist jedoch eine Akzeptanzschwelle zu überwinden, wenn der Kontakt zwischen Arzt und Patienten nicht mehr direkt, sondern nur über Telekommunikationseinrichtungen erfolgt. Ebenso kann eine psychologische Hemmschwelle auftreten, wenn nicht mehr der Arzt, sondern ein Roboter bzw. ein Telemanipulator am Operationstisch steht und den Eingriff vornehmen soll. Dem Patienten muss einerseits verständlich gemacht wer-

den, welche Vorteile für ihn mit dem Einsatz einer solchen Technik verbunden sind, und andererseits muss er darauf vertrauen können, dass trotz Maschine auch ein Arzt am Operationstisch zugegen ist.

Technische Randbedingungen

Normalerweise wird zur Steuerung von Manipulatoren, wie in Abbildung 2 für einen Industriemanipulator gezeigt, ein sogenannter Master-Manipulator eingesetzt. An der Silhouettendarstellung erkennt man, dass der Master als Bedieneinheit mit dem Slave (Arbeitsarm) kinematisch übereinstimmt. Jede Bewegung, die am Master vorgegeben wird, wird vom Slave nachvollzogen, d. h. wir haben in diesem Fall eine 1:1 Abbildung der Gelenkbewegung. Auf diese Weise wird sich jedoch nur in Ausnahmefällen ein intuitives und ergonomisches Arbeiten, wie es für die minimal invasive Chirurgie gewünscht wird, ermöglichen lassen. Z. B. zeigt die Geschicklichkeit der jüngeren Generation beim Umgang mit

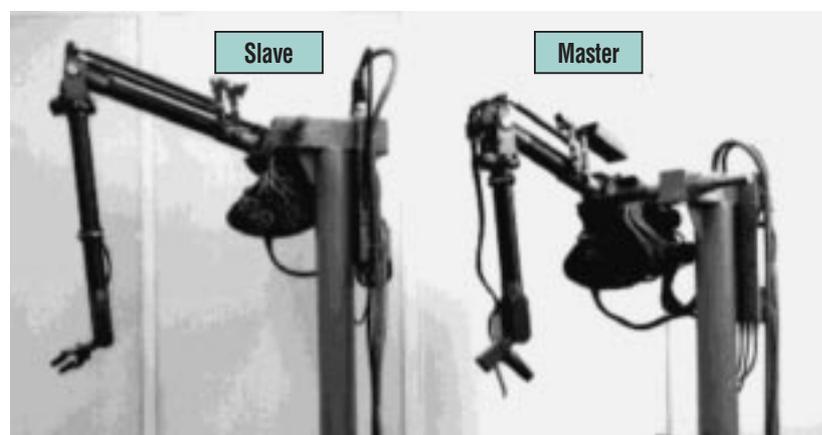


Abb. 2: Master/Slave-Manipulator-System für industrielle Anwendungen.

dem Joystick („Nintendo-Generation“), dass intuitives Arbeiten nicht notwendig an eine Ähnlichkeit zwischen Eingabegerät und Arbeitsgerät gekoppelt ist. Bereits Mitte der 80er Jahre hatten vor allem die Amerikaner begonnen, darüber nachzudenken, wie man beim Umgang mit Master/Slave-Manipulatoren mehr in Richtung intuitives Arbeiten kommen könne, und haben das Konzept des sog. Universalmasters geprägt. Dabei entstand ein Gerät, mit dem man im Prinzip unterschiedlichste Arbeitssysteme steuern kann, vom Hubschrauber bis zum Telemanipulator. Das Konzept des Universalmasters basiert darauf, dass über einen Handgriff Position und Orientierung des Effektors des Slavemanipulators oder Arbeitssystems, in unserem Falle des chirurgischen Effektors, präzise vorgegeben werden können. Dies ist bereits mit sehr klein bauenden Geräten, die auf dem Bedienpult untergebracht werden, möglich. Dadurch lassen sich diese Geräte auch in den chirurgischen Arbeitsplatz eines künftigen Operationssystems leicht integrieren. Allerdings erfordert das Universalmaster-Konzept eine höhere Rechenleistung des Steuerungssystems, da Positions- und Orientierungsvorgaben schritthaltend in Realzeit in Koordinaten des Zielsystems umgerechnet werden müssen [1].

Dem Umstand der räumlichen Verteilung eines Telemanipulatorsystems einerseits und der Verschiedenheit der Kinematiken von Arbeitseinheiten und Bedieneinheiten andererseits trägt das im Forschungszentrum Karlsruhe ur-

sprünglich für die konventionelle Telemanipulation entwickelte MONSUN-Steuerungskonzept Rechnung (**M**anipulator **c**ONtrol system **U**sing **N**etwork technology) [2]. Wesentliches Merkmal dieser Entwicklung ist, dass die Telemanipulation unter Verwendung standardisierter Schnittstellen über schnelle Kommunikationsmedien, z.B. lokale Netze (LAN) oder Breitbandkommunikationsnetze, z. B. auf ATM-Basis, erfolgt. Abbildung 3 zeigt eine typische MONSUN-Konfiguration, bei der mehrere ver-

teilt und entfernt installierte Arbeitseinheiten (AEH) und eine Video-Überwachungseinheit (TEH) über LAN von einem zentralen Leitstand aus mit einer Master-einheit (MEH) bedient werden können. Die Standardisierung der Schnittstellen umfasst nicht nur die Verwendung von Kommunikationsstandards, sondern regelt auch den Austausch der auf kartesische Koordinatensysteme bezogenen Soll- und Istwerte für die Effektor-Positionierung und -Orientierung. Den verteilten Steuerungskompo-

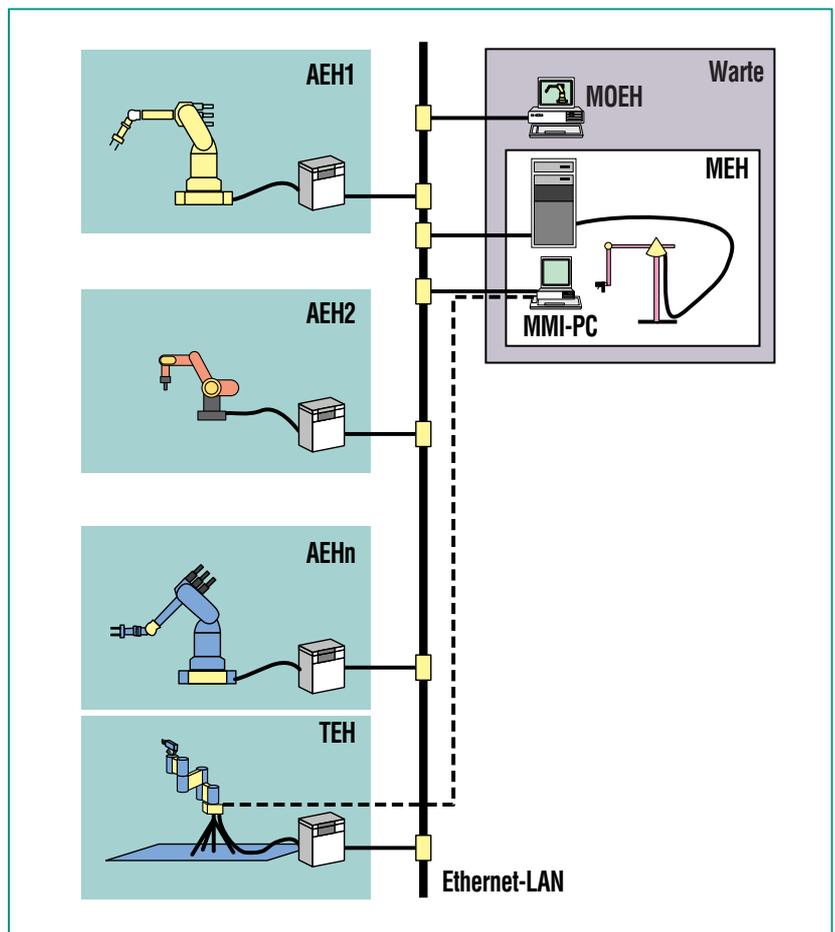


Abb. 3: MONSUN-Konfiguration für industrielle Anwendungen: Steuerung mehrerer Manipulatoren/Roboter als Arbeitseinheiten (AEH) und einer Beobachtungseinheit (Trackingeinheit TEH) über eine Warte mit universeller Mastereinheit (MEH) und mit Mensch-Maschine-Interface (MMI) sowie Monitoring-einheit (MOEH).

nenten obliegt dabei die Berechnung der inversen Kinematik in Realzeit. Ebenfalls in Realzeit sind die aus den Messwerten an den Arbeitseinheiten resultierenden gelenkbezogenen Momente an der Mastereinheit für die Kraftreflexion zu berechnen.

Die Realisierbarkeit der Systemsteuerung als „verteiltes System“ gestattet in Verbindung mit dem Universalmaster grundsätzlich den telechirurgischen Einsatz von Operationsmanipulatoren. Die technischen Grenzen sind dabei jedoch schon eng gesteckt: die bei der Übertragung von multimedialen Informationen und Steuersignalen zwischen Operationsmanipulatoren und chirurgischem Arbeitsplatz (und umgekehrt) zulässigen Übertragungsverzögerungen bewegen sich allenfalls in der Größenordnung von 100 msec, wenn ein präzises, sicheres Arbeiten unter Sichtkontrolle gewährleistet werden soll. Bei Krafrückführung vom Operationsmanipulator auf das Eingabegerät (Master) am chirurgischen Arbeitsplatz dürfen die Totzeiten nur wenige Millisekunden betragen, wenn instabiles Verhalten und damit ein Aufschaukeln der Manipulatorbewegung vermieden werden soll. Damit scheidet die Satellitenübertragung als Kommunikationslösung aus. Wie vom Forschungszentrum Karlsruhe bereits 1994 durchgeführte Experimente ergaben, liegt die Verzögerung audiovisueller Daten bei der Übertragung über Satellit bei über drei Sekunden. Dies zeigt, dass neben den reinen Signallaufzeiten vor allem auch die für die Bilddaten-Kompression und -Dekom-

pression benötigten Zeiten und der Overhead für die Datenpaketvermittlung in die Berechnung der Verzögerungszeiten eingehen. Wie Modellrechnungen ergaben, liegt bei der Übertragung von Videosignalen im PAL-Format, für die bei einem Kompressionsfaktor von 1:18 immer noch ein Bandbreite von 34 Mbit/s benötigt wird, die maximal vertretbare Übertragungsentfernung zwischen 1200 und 3000 km, je nach Leistungsfähigkeit der verwendeten ATM-Vermittlungsknoten und -Signalrepeater [3].

Neben technischen Randbedingungen setzen natürlich ethische und soziologische Aspekte dem Einsatz der Telechirurgie enge Grenzen. Allenfalls in Gebieten extremer medizinischer Unterversorgung oder in stark gefährdeten Gebieten (z.B. Kriegsgebiete, radioaktiv- oder giftgas-verseuchte Gebiete) lässt sich der Teleeinsatz von Chirurgiemanipulatoren z. B. in transportablen Rettungscontainern rechtfertigen.

In der klinischen OP-Umgebung ermöglicht jedoch die Kombination von Teletechniken und chirurgischer Robotik die Schaffung zentraler chirurgischer Arbeitsplätze mit Sichtkontakt zum Patienten. Die nicht zwingend notwendig im sterilen Bereich zu installierenden Steuerkonsolen können so effizient genutzt und variabel zugeordnet werden.

Anforderungen an Team und Raum

Robotik- und Manipulatorsysteme für den Einsatz in der Chirurgie stellen besondere Anforderungen an die Integration in die

statischen und dynamischen Strukturen der Operationssäle in den Kliniken. Hierzu wurden bereits zahlreiche Konzepte entwickelt, die den gesamten Bereich von Anforderungen, von der Aufrüstung bereits existierender Einrichtungen bis hin zur speziell an die Möglichkeiten und Bedürfnisse des Robotereinsatzes angepassten Neueinrichtung abdecken. Auf einige Anforderungen soll im folgenden eingegangen werden.

Bauliche Voraussetzungen sind neben ausreichend Platz für die schnelle und leichte Ankopplung des Manipulatorsystems an den Operationstisch ggf. auch ein erschütterungsfreier Boden und/oder eine Möglichkeit der Deckenaufhängung. Die Aufstellung der Bedieneinheit muss unter dem Gesichtspunkt erfolgen können, dass bei Bedarf eine direkte Sicht auf den Patienten und das Manipulatorsystem wie auch die sonstigen Informationen (Anästhesiedaten etc.) gegeben ist.

Das OP-Team muss entweder eine spezielle Einführung in die Handhabung der Geräte und die Behebung der während des Betriebs möglicherweise auftretenden Probleme erhalten. Darüber hinaus ist die Anwesenheit eines Technikers erforderlich, damit ein bestimmungsgemäßer Aufbau und Einsatz des Systems erfolgt und auftretende Probleme rechtzeitig richtig erkannt und behoben werden können. Die Interdisziplinarität im OP-Team wird erhöht und das Technik-Verständnis des Chirurgen ist gefordert. Der Chirurg muss sich einem ausgiebigen Training unterzie-

hen, um die sich von der herkömmlichen Operation unterscheidende Bedienung der Mastereinheit bzw. des gesamten Telemanipulationssystems und die zusätzliche Funktionalität zu erlernen. Die Bedieneinheit sollte zwar intuitiv bedienbar sein, aber verschiedene Einstellmöglichkeiten, die sonst nicht gegeben sind (z. B. Selektion des Koordinatensystems, der Skalierung, der Gerätezuordnung), erfordern ein Sich-vertraut-machen, um auch in kritischen Situationen korrekt, sicher und schnell handeln zu können. Dies macht den Bedarf für Simulatoren und Trainer ersichtlich: ähnlich wie bei Flugsimulatoren erscheint es sinnvoll, Trainings- und Simulationssysteme für die Telechirurgie einzusetzen, an denen die Chirurgen fortlaufend geschult werden können.

ARTEMIS

Projektdefinition

Im Jahre 1992 wurde als einer der Demonstratoren im Projekt Mikrosystemtechnik mit ARTEMIS (**A**dvanced **R**obotics and **T**elemanipulator System for **M**inimally **I**nvasive **S**urgery) der erste experimentelle Telemanipulator für die minimal invasive Chirurgie definiert. Der Übergang von der herkömmlichen offenen Chirurgie zur minimal invasiven Chirurgie ist zwar für den Patienten mit Vorteilen verbunden (kleinere Wunden, kürzere Genesungszeit, geringere Schmerzen), für den Chirurgen bedeutet es aber eine Reihe von Nachteilen [4]:

- die räumliche Sicht geht verloren, der direkte Blick auf das Operationsgebiet ist nicht mehr möglich,
- die Bewegungsmöglichkeiten sind eingeschränkt, statt mit kurzen Instrumenten und großen Effektoren wird mit langen, starren Instrumenten mit kleinen Effektoren durch kleine Körperöffnungen operiert; die Handhabung der Instrumente ist zunächst ungewohnt und wenig intuitiv; die Effektororientierung ist beschränkt.
- das direkte Arbeiten, Tasten und Fühlen mit den Fingern ist nicht mehr möglich, die Diagnose durch Palpation entfällt.

Gemeinsam mit der Universitätsklinik Tübingen als chirurgischem Partner wurde im Forschungszentrum Karlsruhe in Kooperation von HIT, HVT und IAI ein System entworfen und realisiert, das nicht nur einen Teil dieser Nachteile beseitigen, sondern zusätzlich die Ergonomie bei der Operation verbessern soll. Damit soll die Qualität und die Sicherheit einer Operation erhöht werden, was wiederum dem Patienten zugute kommt. Ziel der Entwicklungen war ein System, das aus einem ergonomischen Chirurgen-Arbeitsplatz, einem 3-D-Endoskop-Führungssystem und flexiblen chirurgischen Instrumenten besteht und nach dem Prinzip eines Telemanipulationssystems aufgebaut ist [5].

Über eine entsprechende Schnittstelle soll auf einem Monitor Information von einem bildgebenden System (z.B. Computertomogra-

fie, Magnetresonanztomografie, Ultraschall) zur Verfügung stehen, die von einem graphischen Simulator aufbereitet ist und zur Planung wie zum Training der Operation genutzt werden kann.

Das Steuerungssystem soll beliebige Verbindungen von Bedieneinheiten und Arbeitseinheiten ermöglichen, wobei Funktionalitäten wie Indexing (d.h. die Positionierung des Bedienerhandgriffs in eine beliebige, ergonomisch günstige Arbeitsposition, ohne dass die Arbeitseinheit bewegt wird) und Skalierung (d.h. die Vergrößerung oder Verkleinerung) von Bewegungen und Kräften Bestandteil sein sollen. Die Kraftreflexion soll ebenfalls Teil des Systems sein, der Bediener soll eine Rückmeldung über die von ihm ausgeübten Kräfte erhalten.

Demonstrator

1995 konnte die erste Ausbaustufe von ARTEMIS erfolgreich demonstriert werden [6]. Live wurde das zweihändige Arbeiten mit ARTEMIS an einem Darmsegment gezeigt.

Die Struktur von ARTEMIS ist aus Abbildung 4 ersichtlich. Es besteht aus den drei Hauptkomponenten

- Chirurgenarbeitsplatz mit den Bedieneinheiten
- Arbeitssystem mit den Arbeitseinheiten
- Steuerungs- und Kommunikationssystem als verbindender Teil.

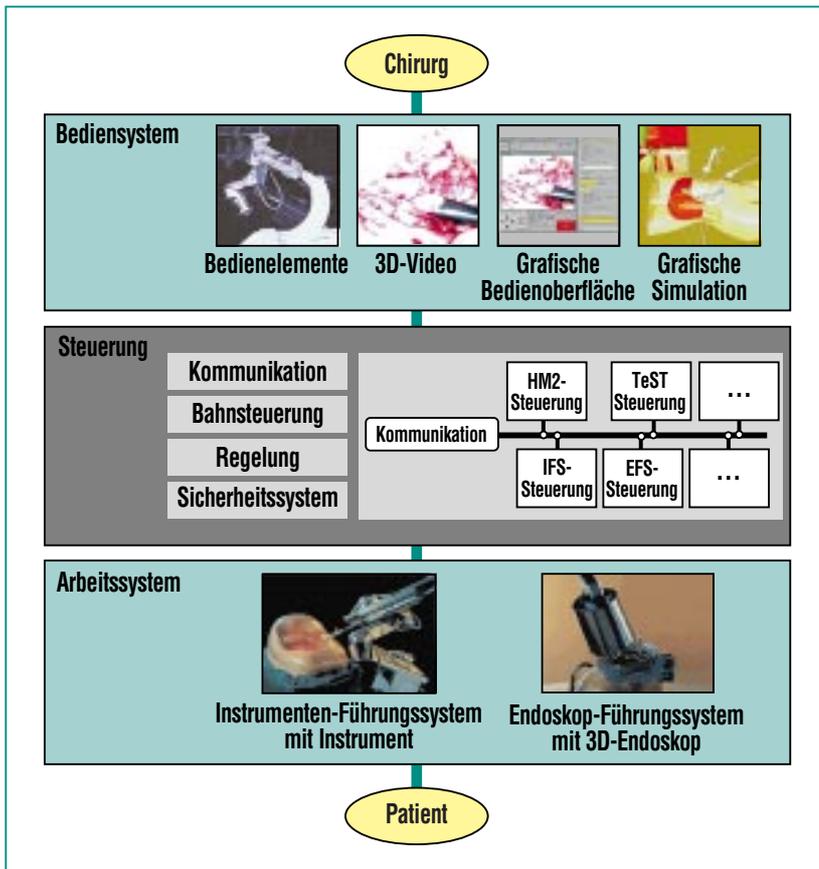


Abb. 4: Schematischer Aufbau von ARTEMIS mit Bediensystem, Steuerung und Arbeitssystem. Die wesentlichen Teilkomponenten des Bediensystems auf Seiten des Chirurgen sind die Bedienelemente (auch Eingabegeräte, Mastermanipulatoren, etc.), das 3-D-Bild des Operationsfeldes, die grafische Bedienoberfläche und die grafische Simulation; die Teilkomponenten des Arbeitssystems auf der Patientenseite sind das Instrumentenführungssystem und das Endoskopführungssystem. Die dazwischenliegende Steuerung beinhaltet neben der Bahnsteuerung und Regelung auch die Kommunikation und das Sicherheitssystem.

Chirurgenarbeitsplatz

Der Chirurgenarbeitsplatz besteht aus mehreren Bedieneinheiten und Informationseinheiten (vgl. Abbildung 5):

- den Telemanipulator-Bedieneinheiten (Spezialmaster HM2 und Universalmaster TeSt), mit denen der Chirurg die Instrumente steuert
- einem Pedal zur Steuerung des Endoskops
- einem Audiosystem zur alternativen Steuerung des Endoskops
- einem 3-D-Videoschirm für das Endoskopbild

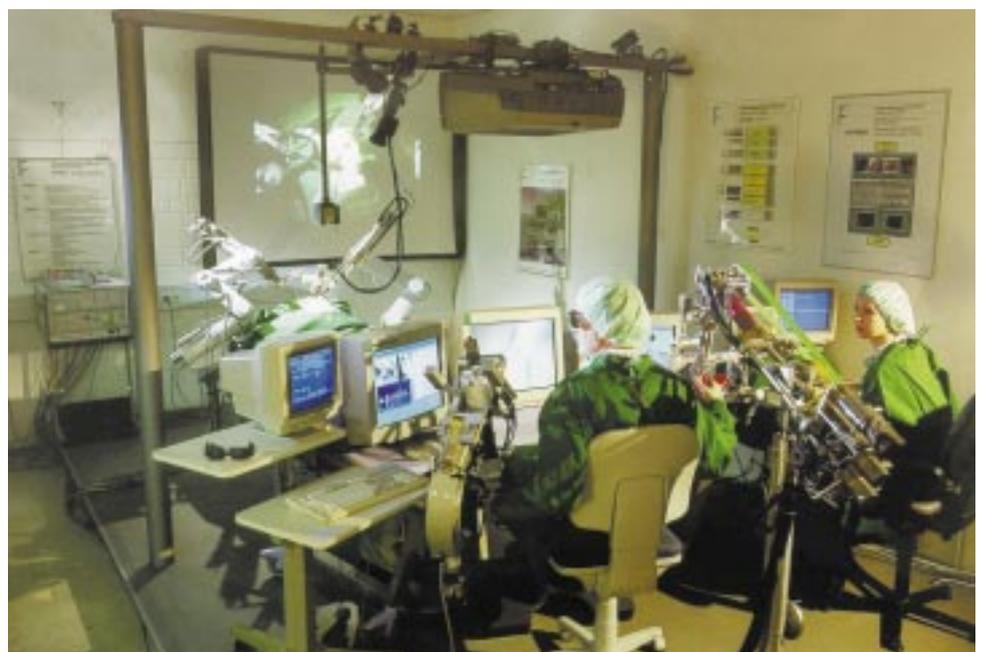


Abb. 5: Experimenteller Aufbau von ARTEMIS mit Chirurgenarbeitsplatz im Vordergrund und Arbeitseinheiten am OP-Tisch im Hintergrund.

- einem grafischen Bedieninterface für die Steuerung des Gesamtsystems sowie für die Information über den Status des Systems
- dem grafischen Simulationssystem KISMET [7] für die Planung und das Training der Operation.

Diese einzelnen Bestandteile des Chirurgenarbeitsplatzes sind in eine Bedienkonsole integriert, die etwas abgesetzt vom Operationstisch aufgestellt ist, aber dem Chirurgen immer noch den direkten Blick auf den Patienten erlaubt.

Insgesamt bietet dieser Aufbau die Möglichkeit, mit verschiedenen Mastern und unterschiedlichen Steuerungsverfahren zu experimentieren, ohne langwierige Umbauten vornehmen zu müssen.

Die Bedienung der Instrumente geschieht über Telemanipulator-Master. Zwei verschiedene Master sind eingesetzt worden:

- HM2, der kinematisch weitgehend identisch mit der Arbeitseinheit TISKA (s.u.) ist, wodurch die intuitive Bedienung unterstützt wird,
- TeSt, einem Universalmaster, der als zusätzliche Funktionalität die Reibungs- und Gewichtskompensation besitzt sowie eine Skalierung und die Indexierung erlaubt, wodurch die ergonomische Bedienung verbessert wird. Weiterhin ist mit TeSt eine Kraftreflexion möglich (die hier allerdings nicht realisiert werden konnte, da auf der Arbeitsseite keine passenden Kraft-Momenten-

Sensoren eingebaut werden konnten) sowie die Definition von Arbeitsbereichen, die nicht verlassen werden dürfen. Die Grenzen der Arbeitsbereiche sind softwaretechnisch realisiert und führen über die in TeSt eingebauten Motoren zu einer Bewegungsbeschränkung.

Das Endoskop kann über ein Endoskop-Führungssystem per Hand, Fuß oder Sprache bedient werden, oder es kann ein automatisches Tracking eingestellt werden, so dass das Endoskop immer der Instrumentenspitze folgt.

Neben der Darstellung des Operationsfeldes auf dem 3-D-Endoskop-Bildschirm kann auf einer großen Projektionswand zusätzlich entweder auch das 3-D-Endoskopbild gezeigt werden oder ein von einer weiteren Kamera aufgenommenes Umfeldbild.

Arbeitssystem

Auf der Arbeitsseite von ARTEMIS sind am Operationstisch das Endoskop-Führungssystem (EFS) und zwei Instrumentenführungssysteme (IFS) installiert (vgl. Abbildung 6). Als Endoskop-Führungssystem wurden wechselweise die beiden im Forschungszentrum entwickelten Systeme FIPS und ROBOX eingesetzt. FIPS konnte mit einer Handsteuerung bedient werden, während für ROBOX zusätzlich noch die Fuß-, die Sprachsteuerung und das Tracking möglich waren. Beide Systeme sind vom mechanischen Aufbau so konzipiert, dass sie den sogenannten Bauchdurchstichpunkt als invarianten Punkt garantieren. In die EFS kann alternativ ein 2-D- oder ein 3-D-Endoskop eingebaut werden. Als Instrumentenführungssysteme wurden zwei identische TISKAs (Trokarhülsen- und Instrumentenführungssystem Karlsruhe) eingesetzt, eine am HIT entwickelte Spezialkinematik



Abb. 6: Experimenteller Aufbau der ARTEMIS-Arbeitseinheiten am Kunstbauch.

zur Ankopplung der Trokarhülsen und zur Aufnahme des flexiblen Instruments.

Wie die EFS so garantieren auch die IFS den invarianten Punkt auf mechanische Weise. In die IFS wurden steuerbare, flexible Instrumente eingebaut, mit denen es möglich ist, Organe und Gefäße zu umfahren und die Nadel so zu führen, dass eine ideale Stichrichtung erreicht werden kann. Außerdem kann das Operationsgebiet einfacher erreicht werden. Neben den vier Freiheitsgraden des IFS standen somit zwei weitere des Instruments zur Verfügung (Abwinkelung und Effektorrotation).

Steuerungssystem

Das Steuerungssystem stellt den verbindenden Teil zwischen dem Chirurgenarbeitsplatz als Bediensystem und dem Arbeitssystem her. Es besteht aus den Steuerungssystemen für die verschiedenen Master- und Slave-Einheiten des Telemanipulationssystems. Im Rahmen von ARTEMIS wurden zwei verschiedene Steuerungsansätze realisiert. Zum einen wurden TISKA und HM2 über eine kompakte Steuerung miteinander verbunden, die den Anforderungen der direkten Kopplung von kinematisch identischen Master- und Slave-Einheiten genügt. Zum anderen wurde eine offene Steuerung auf der Basis von MONSUN eingebunden, die die Kopplung von TISKA mit dem Spezialmaster HM2 oder einem Universalmaster erlaubt, ebenso wie die Kopplung der Master mit einem Endoskop-Führungssystem.

Neben verschiedenen Sicherungsebenen beinhaltet das Steuerungssystem auch die Möglichkeit, auf der Basis von unterschiedlichen Koordinatensystemen zu arbeiten [1]. So kann das Instrument in Bildschirmkoordinaten bewegt werden (Bewegung der Bedieneinheit nach rechts bewirkt, dass sich das Instrument auf dem Bildschirm nach rechts bewegt), in Instrumentenkoordinaten (Bewegung der Bedieneinheit nach rechts bewirkt, dass sich das Instrument bezogen auf sein eigenes Koordinatensystem nach rechts bewegt) oder auch in Weltkoordinaten (Bewegung der Bedieneinheit nach rechts bewirkt, dass sich das Instrument bezogen auf die Weltkoordinaten bzw. den OP-Tisch nach rechts bewegt). Je nach Vorstellungsvermögen und Belieben des Chir-

urgen bzw. nach Einsatzgebiet können hier unterschiedliche Einstellungen sinnvoll sein.

In MONSUN ist eine Reihe von Steuerungsverfahren möglich, wie die Bedienerbewegungen in die Arbeitsbewegung transformiert wird. Bezeichnen wir mit K_{Bed} das Koordinatensystem, das seinen Ursprung in der Bedienerhand hat, mit K_{Eff} das Koordinatensystem mit dem Ursprung im Effektor des Arbeitssystems, mit K_{Arb} das Koordinatensystem mit dem Ursprung im Zentrum der Basis des Arbeitssystems sowie mit K_{Kam} das Koordinatensystem in der Endoskopspitze, so können wir die Zuordnung der Steuerungsverfahren, unterschieden für translatorische und rotatorische Bewegungen, folgendermaßen beschreiben (vgl. Tab. 2):

Steuerungsverfahren	translatorische Bewegung des Effektors	rotatorische Bewegung des Effektors
WW	K_{Arb}	K_{Arb}
WJ	K_{Arb}	Map
WT	K_{Arb}	K_{Eff}
SS	K_{Kam}	K_{Kam}
SJ	K_{Kam}	Map
ST	K_{Kam}	K_{Eff}
JJ	Map	Map
TT	K_{Eff}	K_{Eff}

Tab. 2: Zuordnung der Effektorbewegungen zu verschiedenen Steuerungsverfahren (W: world; S: screen; J: joint; T: tool; K: Koordinatensystem; Arb: Arbeitssystem; Kam: Kamera; Eff: Effektor; Map: Mapping).

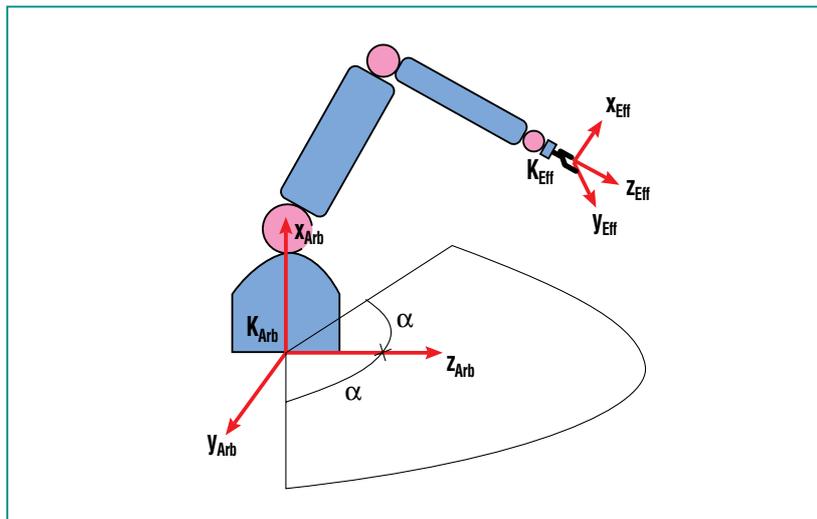


Abb. 7: Standardisiertes MONSUN Basis-Koordinatensystem K_{Arb} im Zentrum der Basis von der Arbeitseinheit und Effektorkoordinatensystem K_{Eff} .

Die Zuordnung der Koordinatensysteme K_{Arb} als MONSUN Basis-Koordinatensystem im Zentrum der Arbeitsstation und K_{Eff} als Koordinatensystem des Effektors ist aus Abbildung 7 ersichtlich.

Die Bewegung von K_{Bed} wird z. B. bei Steuerungsverfahren WT in eine Bewegung von K_{Eff} umgesetzt, bei der der Ursprung von K_{Eff} bezogen auf K_{Arb} und die Orientierung von K_{Eff} bezogen auf K_{Eff} selbst bewegt wird. In der Tabelle 2 bedeutet Map, dass ein direktes Mapping der Gelenke am Handgriff der Bedienstation auf die Gelenke des Effektors an der Arbeitsstation erfolgt. Innerhalb von ARTEMIS ist jedes der acht genannten Steuerungsverfahren, für die die entsprechenden Transformationsberechnungen integriert sind, wählbar.

Erweiterungen

In der Folgezeit wurden noch einige Erweiterungen an ARTEMIS vorgenommen. So wurde der Universalmaster TeSt als Bedieneinheit für beide Arbeitseinheiten integriert. Damit ist ein beidhändiges Arbeiten mit dem Spezialmaster HM2 oder dem Universalmaster TeSt möglich. Eine zweite Chirurgenarbeitsplatz wurde eingerichtet, der abgesetzt in einem anderen Raum als das Arbeitssystem aufgestellt wurde, um so den Tele-Aspekt der Telemanipulation augenfälliger demonstrieren zu können.

Weiterhin wurden Erweiterungen zum Tracking gemacht. Bei Einsatz eines mit Sensorik ausgestatteten Endoskop-Führungssystems (z. B. ROBOX oder das um ein Magnetsensorsystem erweiterte FIPS) kann das Endoskop automatisch der Instrumentenspitze folgen, so dass sich diese immer im Bildmittelpunkt befindet [8].

Evaluierung

Im Rahmen einer Evaluierung wurde ARTEMIS einer extensiven Testreihe unterzogen [9]. Vier Aufgaben wurden definiert, die chirurgischen Basisaufgaben entsprechen, und zwar Nähen (zwei verschiedene Aufgabenstellungen), Unterfahren und Hochbinden sowie Katheterisierung. Die Aufgaben wurden technisch abstrahiert auf einem rotierenden Testparcour nachgebildet, der die identische Wiederholung der Tests ermöglicht, ohne dass die Trokar- und Kamerapositionen verändert werden mussten. Um die gefährlichen Bereiche zu simulieren, die während einer normalen Operation nicht berührt werden sollten, wurden zusätzlich einige Flächen in elektrisch leitendem Material realisiert, so dass die Berührungen von einem Zähler als Fehler registriert werden konnten.

Zehn Testpersonen mit unterschiedlicher Vorbildung wurden für die Versuche ausgewählt: sowohl Techniker, vorwiegend mit Telemanipulatorerfahrung, als auch Mediziner mit Operationserfahrung in der minimal invasiven Chirurgie.

Insgesamt sechs verschiedene Versuchsszenarien waren zu durchlaufen: neben der herkömmlichen offenen Chirurgie und der minimal invasiven Chirurgie, die zu Vergleichszwecken ohne Telemanipulation durchgeführt wurden, gab es vier Versuchsreihen mit ARTEMIS. Es wurde einerseits mit starren Instrumenten und mit flexiblen Instrumenten gearbeitet, und es

wurde der kinematisch der Arbeitseinheit entsprechende Master HM2 und der Universalmaster TeSt auf der Bedienseite eingesetzt. Damit ergaben sich die folgenden Testszenarien:

- offene Chirurgie
- minimal invasive Chirurgie
- Telemanipulation mit starrem Instrument und Master HM2
- Telemanipulation mit flexiblem Instrument und Master HM2
- Telemanipulation mit starrem Instrument und Master TeSt
- Telemanipulation mit flexiblem Instrument und Master TeSt

Die einzelnen Versuche wurden von den Versuchspersonen in unterschiedlicher Reihenfolge durchgeführt, um so u.a. die Aus-

wirkungen des Lerneffektes auszugleichen. Jede Aufgabenstellung wurde mindestens zehn Mal wiederholt, um auch hier den Effekt einer Lernkurve weitgehend auszuschließen. Somit wurden insgesamt über 2.400 Versuche (10 Testpersonen, 10 Versuche, 4 Aufgaben, 6 Randbedingungen) im Laufe eines Jahres bearbeitet, davon 2/3 mit ARTEMIS.

Vor der Versuchsserie wurden die Testpersonen mit den Tests, dem ARTEMIS-System und den einzelnen Aufgabenstellungen vertraut gemacht. Während der Versuche wurden unterschiedliche Informationen gesammelt: die Zeit, die der Proband für die jeweilige Aufgabenstellung benötigte, und die Zahl der gemachten Fehler (Berührung der gefährlichen Bereiche) wurden protokolliert. Ebenso wurden Kommentare, die der Proband während der Versuche äußerte, sowie Proble-

me mit dem System vom Protokollanten erfasst. Nach Abschluss der Versuchsserie konnte der Proband eine persönliche Bewertung über seine Versuche und die Randbedingungen abgeben.

Die Auswertung der Versuchsprotokolle ergab u.a. die folgenden Ergebnisse: Ein Vergleich der Zeit-Mittelwerte für die einzelnen Randbedingungen bei den verschiedenen Testpersonen zeigte gewisse Ähnlichkeiten auf (s. Abbildung 8). D.h. der relative Vergleich zwischen den einzelnen Testbedingungen ist unabhängig von der Aufgabenstellung.

Wie zu erwarten war, ist die offene Chirurgie die schnellste, gefolgt von der minimal invasiven Chirurgie, die etwa viermal langsamer ist. Die vier Telemanipulatorszenarien sind im Vergleich dazu erwartungsgemäß noch einmal um den Faktor 3-4 langsamer. Eine

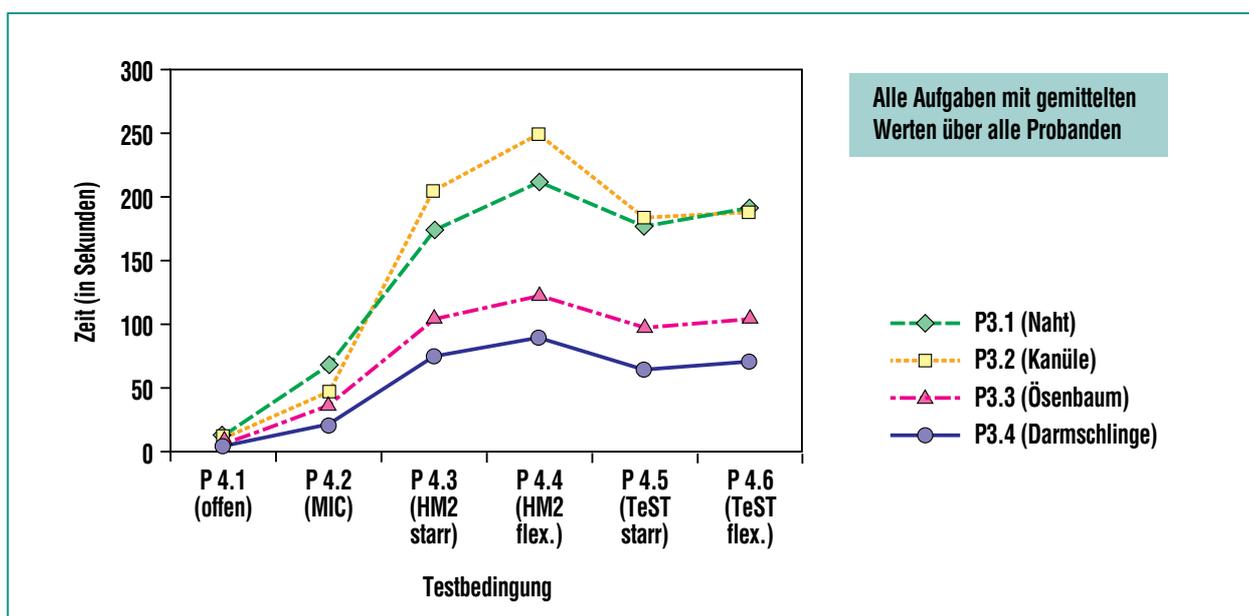


Abb. 8: Mittlere Ausführungszeiten für verschiedene Aufgaben (P3.i) und unter verschiedenen Testbedingungen (P4.i).

detailliertere Zeitanalyse ergab, dass ein erheblicher Anteil an dieser Mehrzeit auf das Konto des Effektors geht, der bei dem Versuchsaufbau aus verschiedenen Gründen sehr langsam zu öffnen und zu schließen war. Bereinigt man diese Zeiten entsprechend, so sind die Telemanipulatorversuche nur noch etwa um den Faktor 2 langsamer als die MIC-Versuche. Die vier Telemanipulator-szenarien lagen relativ dicht beieinander, wobei die Handhabung der starren Instrumente etwas schneller ging und der Universalmaster leichte Vorteile gegenüber dem Spezialmaster zeigte.

Die größten Unterschiede zwischen den einzelnen Testpersonen zeigten sich bei Verwendung des Universalmasters TeSt mit flexiblen Instrumenten: einige Testpersonen konnten wesentlich sicherer und schneller damit

arbeiten als mit dem starren Instrument, bei anderen war es umgekehrt.

Bei der Analyse der Fehler zeigte sich ein etwas anderes Bild. Zwar war wiederum die offene Chirurgie am fehlerärmsten, da hier mit kurzen Instrumenten und direkter Sicht sehr sicher gearbeitet werden kann, aber die minimal invasive Chirurgie schnitt schlechter ab als die telemanipulatorunterstützte Chirurgie mit starren Instrumenten (vgl. Abbildung 9). Dies lag z. T. an den Techniker-Versuchspersonen, die mit der minimal invasiven Chirurgie noch nicht vertraut waren, aber wohl auch an der einfacheren Handhabung der telemanipulatorgeführten Instrumente. Während bei der MIC die langen starren Instrumente nicht intuitiv zu bedienen sind, wird bei der Telemanipulation mit ARTEMIS das Instrument

an der Spitze geführt und kann damit viel zielsicherer geführt werden als lange starre Instrumente, die sich um den Einstichpunkt drehen. Die Handhabung des flexiblen Instruments resultierte in einer höheren Fehlerzahl, was sich z.T. mit der schlechteren Kontrolle der Abwinkelung erklären lässt: das starre Instrument berührt weniger leicht die kritischen Bereiche, während man mit dem abgewinkelten flexiblen Instrument schon leichter anstößt.

Nicht nur bei der Analyse der Zeit- und Fehlerprotokolle zeigte sich, dass der Universalmaster etwas besser lag als der Spezialmaster, sondern auch in der persönlichen Beurteilung wurde der Universalmaster besser bewertet (vgl. Tabelle 3). Die Vorteile von HM2 lagen zwar in der mehr intuitiven Bedienung, d.h. durch die

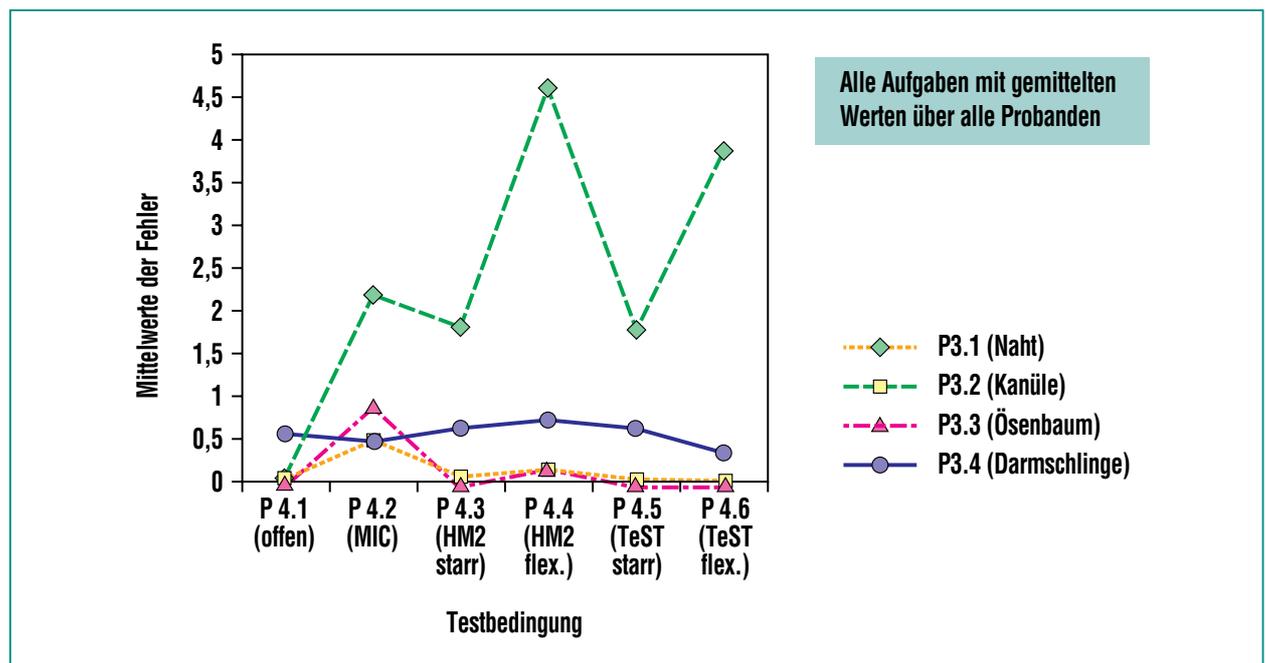


Abb. 9: Mittlere Fehlerzahlen für verschiedene Aufgaben (P3.i) und unter verschiedenen Testbedingungen (P4.i).

	HM2	TeSt
Intuitives Arbeiten	+	-
Hand-/Arm-Position	-	+
Gewichtskompensation	-	+
Handgriff	-	+
Ermüdung	-	+

Tab. 3: Subjektive qualitative Bewertung von Spezialmaster HM2 und Universalmaster TeSt.

kinematische Ähnlichkeit von Master und Slave wusste der Bediener aufgrund seiner eigenen Handstellung auch die Stellung und Abwinklung des flexiblen Instruments, aber der Universalmaster TeSt besitzt einen Gewichtsausgleich, war dadurch leichter zu bedienen, und die bisweilen bei HM2 erforderliche unergonomische Hand-/Arm-Haltung konnte vermieden werden, da durch das Indexing immer eine ergonomisch günstige Position ausgewählt werden konnte (allerdings unter Zeitverlust). So konnte mit TeSt auch ermüdungsfreier gearbeitet werden.

Allgemein wurde die offene Chirurgie als die einfachste Testbedingung beurteilt, da hier eine direkte Sicht vorlag, also sowohl räumliches 3-D-Sehen möglich war als auch der Blick auf die Hände und nicht auf den Bildschirm gerichtet war. Außerdem wurde mit kurzen, leicht zu handhabbaren Instrumenten gearbeitet. Das Arbeiten mit dem Univer-

salmaster TeSt und flexiblen Instrumenten wurde als leichter und besser erachtet als die normale MIC, Master HM2 mit flexiblem Instrument folgte in der Skala, und die Telemanipulation mit den starren Instrumenten und TeSt sowie HM2 rangierten an letzter Stelle.

Die Aufgabenstellung, bei der die meisten Fehler gemacht wurden, war die Naht-Aufgabe, während die wenigsten Fehler bei der Kanülen-Aufgabe auftraten. Die meiste Zeit wurde für die Kanülen-Aufgabe, die wenigste für die Darmumschlingung benötigt. Unter den Telemanipulationsbedingungen schnitt die Kombination Universalmaster TeSt mit starrem Instrument bzgl. Zeit und Fehlerzahl am besten ab, während die Kombination HM2 und flexibles Instrument am schlechtesten lagen.

Es hat sich somit gezeigt, dass der Universalmaster TeSt etwas besser war als der Spezialmaster HM2, und dass die starren Instru-

mente einfacher zu handhaben waren als die flexiblen. Die Telemanipulation führte zu einer besseren Ergonomie bei der Operation. Insgesamt gab es aber einige Unterschiede zwischen den gemessenen Werten (Zeit, Fehler) und der persönlichen Bewertung (u.a. Stress, Ergonomie).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Durchführung dieser umfangreichen Testserie gezeigt hat, dass die Telemanipulation in der minimal invasiven Chirurgie einsetzbar ist, dass einige der Konzepte, die innerhalb von ARTEMIS realisiert worden sind, ihre Bewährungsprobe bestanden haben, Stärken und Schwächen sichtbar wurden, und dass eine Weiterentwicklung mit einer stärkeren Ausrichtung auf die Einsatzgebiete sinnvoll und notwendig erscheint.

Weitere Systeme

ROBODOC von Integrated Surgical Systems, USA, ist 1992 vorgestellt worden. Mit ROBODOC wird im Rahmen einer Hüftoperation der Oberschenkel ausgefräst, um eine vorher selektierte Prothese aufzunehmen. Dieses System beinhaltet neben dem eigentlichen Roboter auch ein Planungssystem, mit dem die entsprechende Prothese ausgewählt und die Lage der Prothese berechnet wird. Mit ROBODOC sind bislang über 4000 Operationen erfolgt, die meisten davon in Deutschland. Während in den Anfängen jeweils in einer ersten Operation der Oberschenkelknochen mit Schrauben markiert werden musste, um eine exakte Vorberechnung wie auch eine on-

line Überwachung während der eigentlichen Roboter-Fräsarbeiten zu ermöglichen, wird in dem neuen System auf diese Markierung verzichtet, was u. a. zu einer geringeren Belastung für den Patienten führt.

CASPAR von ortoMaquet ist ein in Deutschland seit 1996 entwickeltes System, das in der Aufgabenstellung und der Funktionalität weitgehend dem ROBODOC-System entspricht. Neben der Hüftgelenksoperation zählt inzwischen auch die Kniegelenkoperation zum Zielgebiet für CASPAR.

DaVinci von Intuitive Surgical, USA, ist ein für die Herzchirurgie entwickeltes Telemanipulationssystem, dessen Entwicklung 1995 begann und das seit 1999 die ersten klinischen Einsätze in Deutschland hat und inzwischen nach Leipzig auch in Berlin, Dresden, Frankfurt und München sowie weltweit an sechs weiteren Orten installiert ist und benutzt wird. Mit diesem System werden u.a. Herzklappenoperationen und Bypass-Operationen durchgeführt, aber auch allgemeinchirurgische Operationen. Der Chirurg sitzt an einer maximal 8 m abgesetzten Konsole, hat über Bildschirme ein 3-D-Bild vom Operationsgebiet und kann über zwei Eingabegeräte zwei flexible Instrumente bedienen. DaVinci ist ein geschlossenes, integriertes System, das nur in seiner Gesamtheit genutzt werden kann.

Im Gegensatz dazu ist ZEUS von Computer Motion, USA, zu sehen. Dieses System besteht aus mehreren Komponenten, die z. T.

auch einzeln einsetzbar sind. So ist das Endoskop-Führungssystem AESOP, das 1994 auf den Markt kam, ein eigenständiges System, das auch in der normalen minimal invasiven Chirurgie schon seit längerer Zeit eingesetzt wird. Über 70.000 Operationen wurden bereits unter Verwendung von AESOP weltweit durchgeführt. Mit ZEUS kommt die Instrumentenführung dazu: zwei modulare Systeme, die auf Instrumentenführung ausgelegt und überarbeitete AESOP-Systeme sind, mit entsprechendem Bedieninterface ergänzen das Endoskopführungssystem. 1999 waren mehr als sieben derartiger ZEUS-Systeme weltweit im Einsatz, und zwar für unterschiedlichste Anwendungsbereiche: von Gynäkologie bis Herzchirurgie. Ergänzt wird ZEUS durch HERMES, ein OP-Bedienkonzept, bei dem alle im OP verfügbaren Geräte und Systeme (u.a. OP-Tisch, Beleuchtung, HF-Koagulation, Insufflator, Videokonferenzsystem) über eine Sprachsteuerung bedient und gesteuert werden können.

In dieser Aufzählung stellen die Systeme ROBODOC und CASPAR reine Roboterlösungen dar, während daVinci und ZEUS wie ARTEMIS Telemanipulationssysteme sind.

ARTEMIS war 1995 das erste Telemanipulationssystem für die minimal invasive Chirurgie, das in der Öffentlichkeit vorgestellt wurde und eine umfassende Funktionalität anbot. Mitarbeiter von ortoMaquet, Intuitive Surgical und Computer Motion zählten neben etlichen weiteren Firmen zu den

zahlreichen Besuchern von ARTEMIS, bevor sie mit eigenen Systemen an die Öffentlichkeit traten. Leider hat sich aber die deutsche Industrie nicht bereit gefunden, innovations- und risikobereit in die Umsetzung von ARTEMIS in ein vermarktbares Produkt einzusteigen. Dies ist umso bedauerlicher, als selbst die US-amerikanischen Firmen sich Deutschland als erstes Einsatzgebiet für ihre Systeme ausgesucht haben, was sicherlich nicht nur an der gegenüber der amerikanischen FDA-Genehmigung leichter zu erhaltenden europäischen CE-Genehmigung liegt. Vielleicht ist es uns daher zumindest gelungen, durch ARTEMIS, die umfangreichen Publikationen darüber sowie die zahllosen Besucher-Demonstrationen bei den Ärzten und Patienten den Weg für derartige Systeme zu bereiten.

Zukünftige Ausrichtung

Die Entwicklung des Demonstrators ARTEMIS und seine langjährige Erprobung wie auch die inzwischen eingesetzten kommerziellen chirurgischen Telemanipulatoren und Roboter haben gezeigt, dass durch den Einsatz von Teletechniken im Operationssaal eine Reihe von Vorteilen erzielt werden können. Dazu zählen

- die bessere Bildqualität durch den Einsatz von Endoskop-Führungssystemen
- die bessere Operationsqualität durch die exaktere Instrumentenführung mit Hilfe der Telemanipulationssysteme

- die bessere Operationsqualität durch eine ermüdungsfreiere, ergonomischere Arbeitshaltung
- die bessere Operationsqualität durch die Integration eines 3-D-Sichtsystems.

Aber es bleiben noch weitere wichtige Ziele für die künftigen Entwicklungen:

- ein modularer und flexibler Systemaufbau
- flexible und leichter wechselbare Instrumente bzw. Multifunktionsinstrumente
- bedarfsorientierte Anpassung an die Erfordernisse der Telechirurgie
- vielseitige Einsatzmöglichkeit in allen relevanten chirurgischen Disziplinen.

Die Modularität des Systems wird sich nicht nur auf die Mechanik-Komponenten beziehen, sondern auch im Software-Aufbau niederschlagen. So wird unter Einsatz von MoMo [10], einer verteilten, objektorientierten Realzeitarchitektur, diese Modularität in dem Softwaresystem umgesetzt. Multi-Agenten-Systeme werden software- und hardwaremäßig realisiert, ebenso eine offene Systemstruktur, die in Analogie zu MONSUN die Integration von unterschiedli-

chen Master- und Slave-Systemen zulässt. Neben der eigentlichen Telemanipulation werden auch weitere Teletechniken in das Telepräsenzsystem eingebunden, so dass u.a. auch Teleconsulting und Teleplanung unterstützt werden. Die Anwendbarkeit in unterschiedlichen Disziplinen ist weiterhin eine Voraussetzung für eine wirtschaftliche Akzeptanz eines solchen Systems.

Der Einsatz von Teletechniken in der Chirurgie wird immer weitere Kreise ziehen. Nicht in allen Bereichen, in denen der Einsatz erprobt wird, wird er sich auch etablieren. Oft wird es nur eine Operation geben (nach dem Motto der Presseinformationen: „Chirurg A hat als erster die Operation B mit Hilfe des Robotiksystems C durchgeführt.“ Nachfolger gibt es nicht, da die Durchführung einer derartigen Operation B mit einem Robotiksystem eher Nachteile als Vorteile bringt) oder noch eine lange Zeit dauern, bis sich derartige Operationen durchsetzen. Einige Kliniken werden in den nächsten Jahren noch die Vorreiter sein müssen und die Möglichkeiten, aber auch die Grenzen der Telechirurgie ergründen. Bis zu einem flächendeckenden Einsatz derartiger Systeme wird es wohl noch zehn Jahre dauern. Nicht nur der Preis (oft über 1 Mill. DM) ist ein Hinderungsgrund, sondern auch die Funktionalität gilt es noch zu verbessern.

Danksagung

An der Definition, Herstellung und Erprobung von ARTEMIS haben neben Kollegen vom Institut für Angewandte Informatik auch Mitarbeiter von der Hauptabteilung Ingenieurtechnik (jetzt Institut für Medizintechnik und Biophysik), der Hauptabteilung Versuchstechnik sowie der Universitätsklinik Tübingen mitgewirkt, denen allen ein entsprechender Dank gebührt.

Literatur

- [1] H. Breitwieser;
IARP 2nd Workshop on Medical Robotics.
Forschungszentrum Karlsruhe,
1997, S. 175-189.
- [2] E. Holler, W. Weber;
1st IARP Workshop on Micro Robotics and Systems,
Karlsruhe, June 15-16, 1993,
Proc. S. 111-120,
Karlsruhe: KfK, 1993.
- [3] I. Stolte;
Diplomarbeit Universität Hildesheim, 1996.
- [4] U. Voges, M. Schmitt;
Kernforschungszentrum Karlsruhe 1994.
- [5] E. Holler, M. Englert, B. Neisius,
R. Trapp;
KI 3/1994, S. 33-41.
- [6] U. Voges, P. Dautzenberg,
U. Kühnapfel, B. Neisius,
M. Schmitt, R. Trapp, T. Vollmer;
2. Statuskolloquium des Projektes Mikrosystemtechnik,
Karlsruhe, 28.-29. November
1995.
Wissenschaftliche Berichte,
FZKA-5670 (November 1995)
S.106-111.
- [7] U. Kühnapfel, C. Kuhn,
M. Hübner, H. Krumm,
B. Neisius;
Nachrichten – Forschungszentrum Karlsruhe, 28 (1996)
S.117-123.
- [8] H. Breitwieser, R. Oberle;
IARP 2nd Workshop on Medical Robotics.
Forschungszentrum Karlsruhe,
1997, S. 165-174.
- [9] U. Voges, E. Holler, B. Neisius,
M. Schurr, T. Vollmer;
IARP 2nd Workshop on Medical Robotics,
Forschungszentrum Karlsruhe,
1997, S.137-48.
- [10] S. Hepper, R. Oberle;
FZKA-6029 (Dezember 1997)

Minimal invasive Herzchirurgie

M. Selig, H. Fischer, L. Gumb, A. Schäf, R. Ullrich, B. Vogel, IMB;
R. Cichon, M. Cornelius, U. Kappert, S. Schüler, Herz- und Kreislaufzentrum der Techn. Universität Dresden

Zum derzeitigen Stand der minimal invasiven Herzchirurgie

In der Herzchirurgie hat vor allem in Europa ein Wandel hin zur patientenschonenden minimal invasiven Chirurgie (MIC) eingesetzt. In der Bauchraumchirurgie hat ein ähnlicher Prozess schon vor einigen Jahren begonnen.

Unter MIC versteht man Therapien, bei denen im Vergleich zu den bisherigen Verfahren die Durchdringungen der Körperoberfläche erheblich reduziert werden. Möglich wurde dies durch die Entwicklung endoskopisch/chirurgischer Verfahren.

Eines der größten Probleme bei der Einführung der MIC in der Herzchirurgie ist es, den hohen Sicherheitsstandard zu erhalten, der bei der konventionellen Herzchirurgie erreicht worden ist. Um von dem Operationsteam aufgegriffen zu werden, müssen die MIC-Techniken darüber hinaus schnell erlernbar und auf ein breites Spektrum von Herzerkrankungen anwendbar sein.

Ein wichtiger Schritt war die an der Stanford-Universität in Kalifornien erstmals im Jahre 1995 klinisch erprobte sogenannte Port-Access-Technik. Die erste Erprobung in Dresden erfolgte 1 Jahr später [1]. Die Port-Access-Technik ermöglicht die extrakorporale Blutzirkulation mittels Herz-Lungenmaschine über die Oberschenkelgefäße und das Ausklemmen der Aorta ascendens (aufsteigende Schlagader) mittels eines in die Aorta vorgeschobenen Katheters. Für die Mitralklappenchirurgie, für die



Abb. 1 zeigt eine typische MIC-Operation.

Chirurgie angeborener Herzfehler sowie für die Therapie von Herztumoren ist die Port-Access-Technik eine unabdingbare Voraussetzung, um mit minimal invasiven Eingriffen auszukommen.

War die MIC anfangs nur auf koronare Eingefäßerkrankungen beschränkt, so zeichneten sich bald die Änderungsmöglichkeiten vieler konventioneller operativer Techniken ab, so dass inzwischen auch Mehrfach-Gefäßerkrankungen problemlos versorgt werden konnten [2]. Weitere Anwendungsmöglichkeiten sind Operationen am schlagenden Herzen, d. h. ohne Einsatz der Herz-Lungenmaschine, zur Therapie der koronaren Herzkrankheiten. Hier sind vor allem die Methoden MID-CAB (minimally invasive direct coronary artery bypass) [3,4] und OPCAB (off pump coronary artery bypass) [5] zu nennen. Es wird er-

wartet, dass diese patientenschonenden Operationstechniken in Zukunft mehr und mehr an Bedeutung gewinnen.

Auch für die Aortenklappenchirurgie wurden Techniken entwickelt, die die Brustöffnung vermeiden. Die Dresdener Vorgehensweise basiert auf einem Zugang über eine transversale Sternotomie in Höhe des 2. bzw. 3. Rippenzwischenraums. Diese Methode lehnt sich an eine bereits seit längerem bekannte Technik an. Jedoch müssen hierbei nicht beide Brustwandarterien durchtrennt werden, so dass die linke Arteria mammaria (LIMA) erhalten bleibt [6].

Es zeigte sich in all diesen Fällen, dass der differenzierte Einsatz dieser neuen chirurgischen Technik ein sicheres patientenschonendes Vorgehen ermöglicht. Der letzte Schritt auf dem Weg zur

wirklich minimal invasiven Chirurgie ist das Verfügbarmachen von Einrichtungen, mit denen die endoskopischen videoassistierten Operationstechniken am geschlossenen Thorax durchgeführt werden können.

Probleme bei der MIC

Für den Patienten ergibt sich durch Wegfall großer schmerzhafter Schnitte eine erfreuliche Minderung der Gesamtbelastung und in der Folge eine deutlich raschere Erholung und Genesung. Patienten, die mit MIC-Technik operiert werden, verlassen das Krankenbett schneller und kehren in kürzerer Zeit wieder in den gewohnten Lebensraum zurück. Außerdem wird durch die verkürzte Arbeitsunfähigkeitszeit volkswirtschaftlich gesehen ein großer Gewinn erreicht.

In diesem Zusammenhang müssen jedoch auch die Nachteile bzw. Risiken der MIC erwähnt werden. Aufgrund des indirekten Manipulierens in der Körperhöhle hat der Chirurg keine Möglichkeit mehr, das zu operierende Gewebe zu ertasten. Außerdem ist bei



Abb. 2 zeigt als Beispiel ein flexibles Instrument, mit dessen steuerbarem vorderem Ende die Umfahrung von Organen möglich ist.

einem endoskopischen Eingriff das Blickfeld und damit der Überblick über das Operationsgebiet, sowie die Beweglichkeit und Funktionalität der chirurgischen Instrumente eingeschränkt. Zur sicheren Beherrschung der endoskopischen Operationstechniken ist daher die Weiterentwicklung von Instrumenten und Endoskopen mit erweiterten Bewegungsmöglichkeiten von großer Bedeutung.

Instrumentenentwicklung

Die Instrumentation für die Herzchirurgie unterteilt sich in Operationswerkzeuge und periphere Instrumente. Die Operationswerkzeuge bestehen im Wesentlichen aus zangenartigen Greifern, die das Nähen und Halten ermöglichen. Ist ein Werkzeugwechsel möglich, so sind weitere Ausstattungen, wie Skalpell, Schere und Koagulationsinstrumente sinnvoll. Die Anzahl der erforderlichen thorakalen Zugänge wird durch die Zahl der gleichzeitig einzuset-

zenden Instrumente vorgegeben. Es sind mindestens drei Thorakoports für zwei Greifer zum Halten und Nähen und eine endoskopische Beleuchtung mit integrierter Optik notwendig. (Abb. 2)

In der MIC werden in der Regel starre Endoskope in Verbindung mit Video-Kameras eingesetzt. Um verschiedene Blickwinkel zu ermöglichen, sind Optiken mit unterschiedlichen Linsensystemen erforderlich. Hierbei können Blickwinkel von 0-90° realisiert werden. Um während einer Operation das Wechseln der unterschiedlichen Optiken zu vermeiden wurde ein Schaft mit einem flexiblen vorderen Ende aus superelastischem Nickel-Titan (Ni-Ti) zur Aufnahme einer Kameraeinheit entwickelt. Näheres über die besonderen Eigenschaften und Einsatzmöglichkeiten von superelastischen Werkstoffen ist in dem Artikel von B. Vogel et al. in diesem Heft zu finden. Mit diesem Instrument lässt sich eine Kameraeinheit um 90° schwenken.

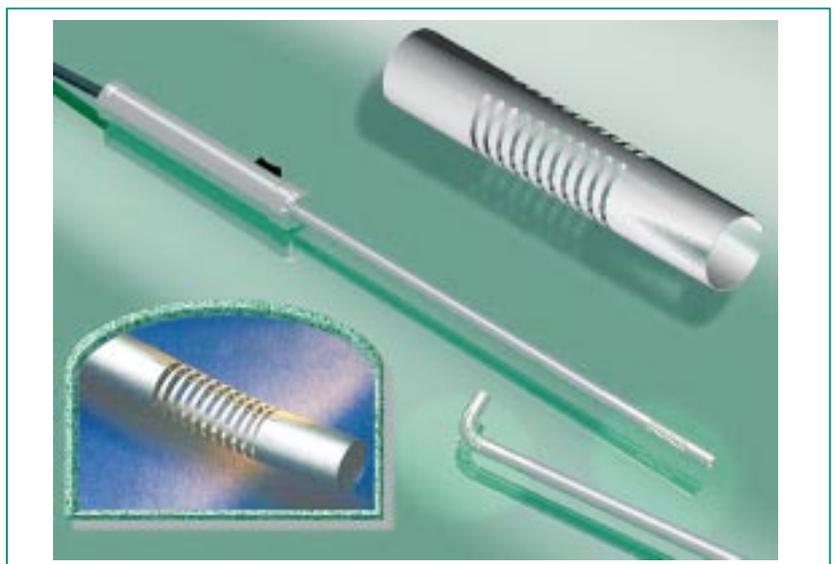


Abb. 3: Steuerbares Videoendoskop.

Durch Drehung des angewinkelten Endstückes um die Schaftachse kann eine Raumkugel von 180° abgedeckt werden. Ein Optikwechsel, wie er bisher notwendig war, ist bei Einsatz dieses Instrumentes nicht mehr erforderlich. (Abb. 3)

Um die Zeit für Instrumentenwechsel und damit die OP-Zeit zu reduzieren, ist neben der Weiterentwicklung vorhandener Gerätetypen, die Entwicklung neuartiger multifunktionaler Instrumente notwendig. Das Begrenzende ist hierbei, dass die Instrumente in der Regel durch Trokare, die nicht mehr als 10 mm Innendurchmesser haben, eingeführt werden müssen.

Um den späteren ferngesteuerten Einsatz der MIC-Instrumente zu ermöglichen, sind die Instrumente mit elektromotorischen Antrieben und mit den dazugehörigen Sicherheitseinrichtungen sowie mit Sensoren auszustatten. Bereits entwickelte fernsteuerbare elektromotorisch angetriebene Instrumente wie z.B. das in Abb. 4 dargestellte Führungsinstrument zur intrakorporalen Abtastung mittels Ultraschallsonde, müssen in ihren äußeren Abmessungen noch deutlich reduziert werden.

Halte- und Führungssysteme

Bei der minimal invasiven Operationstechnik kommt erschwerend hinzu, dass die erforderliche Genauigkeit bei der Handhabung, sowie die Ausführungen lang andauernder Haltearbeit eine hohe physische Belastung des Operateurs, bzw. des Assistenten darstellt.

Um diese Belastung zu vermindern, werden Halte- und Führungssysteme eingesetzt. (Abb. 5)

Sie erlauben das präzise und sichere Führen und Positionieren von Instrumenten und Endoskopen. Die Kinematik dieser Systeme ergibt sich aus dem Arbeitsraum, den das Instrument bzw. das Endoskop im Körperinneren abdecken muss.

Eine wichtige Randbedingung entsteht durch die Position des Einstichpunkts. Betrachtet man den Einstichpunkt als invariant, so bildet dieser Punkt ein elastische, kardanische Lagerung. Der endoskopische Schaft muss bezüglich der Einstichstelle rotatorisch um seine Längsachse und translatorisch bewegt werden; d.h. zum Anfahren aller Punkte im vorgegebenen Arbeitsraum sind vier Freiheitsgrade vorgesehen.

Die Einstellung der Arbeitspositionen ist in der Regel vorprogrammiert. Die elektrischen An-

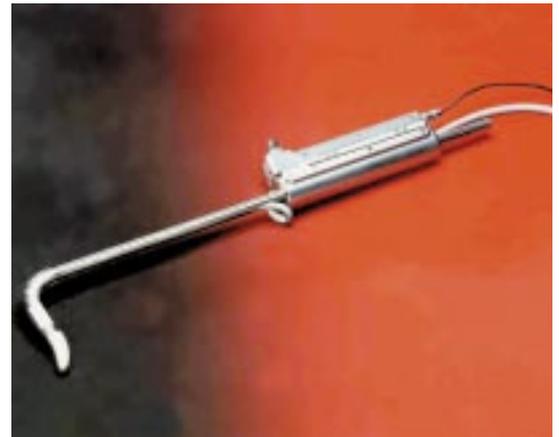


Abb. 4: Steuerbares Führungsinstrument mit Ultraschallsonde

triebe werden entsprechend angesteuert. Die Arme müssen jedoch zur Erleichterung der Vorpositionierung nach Freischaltung auch von Hand bewegt und positioniert werden können.

Das z. Zt. aktuellste Gerät aus dieser Entwicklungslinie bei FZK ist das Endoskopführungssystem FELIX [7]. Es kann mittels eines



Abb. 5: Halte- und Führungssysteme bei einer MIC-Operation.



Abb. 6: Endoskopführungssystem FELIX.

Adapters seitlich am OP-Tisch befestigt werden. (Abb. 6)

Bei der Entwicklung von FELIX wurden die besonderen Erfordernisse der endoskopischen Herzchirurgie berücksichtigt. Mittels eines speziellen mechanischen Anschlusses ist man in der Lage, alle gängigen Endoskope anzukoppeln. Die sich im OP-Bereich befinden

denden Teile des Systems werden vor Beginn des Eingriffs mit einem sterilen Schutzschlauch überzogen. Während des Eingriffs kann der Chirurg das Gerät durch eine Sprachsteuerung positionieren. Ein chirurgenspezifisches Sprachtraining des Spracherkennungssystems ist nicht erforderlich.

Telemanipulatorsysteme

Auf dem Gebiet der chirurgischen Manipulatoren zeigt sich gegenwärtig eine rege Entwicklung, die besonders von den zwei US-Firmen Computer Motion und Intuitive Surgical, geprägt wird. Im Mittelpunkt dieser Neuentwicklungen stand die Erhöhung der mechanischen Positioniergenauigkeit der Endeffektoren, unterstützt durch eine 3D-Visualisierung des Operationsfeldes, sowie die Verbesserung der Arbeitshaltung des Chirurgen während der Operation.

Bei chirurgischen Manipulatoren ist, wie bei vergleichbaren industriellen Anwendungen, eine räumliche Trennung in eine Master- und eine Slave-Einheit erforderlich.

Der Grundaufbau eines solchen chirurgischen Manipulatorsystems besteht aus einer mehrarmigen Ausführungseinheit (Slave), bestückt mit je einem Instrument bzw. Endoskop, einem vernetzten Rechnersystem und einem 2-armigen Telearbeitsplatz (Master), das heißt Chirurg und Operationsfeld sind mechanisch entkoppelt.

Die Master-Slave-Technik erlaubt das intuitive Steuern der Instrumente mit den aus der konventionellen Operationstechnik gewohnten Hand- und Armbewegungen. Das vernetzte Rechnersystem transformiert diese Bewegungen auf die Ansteuerung der Slave-Arme und Endeffektoren. Die dadurch mögliche ergonomische Arbeitsplatzgestaltung erhöht die Arbeitsqualität. Außerdem besteht die Möglichkeit, die Master-Slave-Bewegungen zu skalieren und das Bild des Operationsfeldes zu vergrößern. Somit ist ein sehr präzises und sicheres Arbeiten möglich. Alle weiteren Entwicklungen auf diesem Gebiet müssen sich an diesen Möglichkeiten messen lassen.

Im Januar 1998 hat die Genehmigungsbehörde der USA, die Food and Drug Administration (FDA), der Fa. Computer Motion als erstem Hersteller die Markteinführung eines solchen Systems genehmigt. Das Herz- und Kreislaufzentrum Dresden setzte inzwischen das Gerät mehrfach bei MIC-Operationen ein.

Der kompakte Aufbau des Geräts gestattet es, die positioniergenaue Assistenz um weitere Slave-Arme zu ergänzen. Dies wurde in dem chirurgischen Arbeitsplatz ZEUS realisiert. (Abb. 7)



Abb. 7: Chirurgischer Arbeitsplatz ZEUS der Fa. Computer Motion.

Mit einem anderen Manipulatorsystem daVinci der Fa. Intuitive Surgical wurden bereits einige hundert Eingriffe vorgenommen. Als besonders positiv ist die hier sehr gute 3-D-Visualisierung und das zusätzliche Gelenk an den Instrumenten hervorzuheben. Es ist möglich, sämtliche Freiheitsgrade eines menschlichen Handgelenkes in den Thorax zu übertragen. Die mit dem Master ausgeführten Steuerbewegungen werden dabei ohne Zeitverzögerung umgesetzt. Dieses System repräsentiert z. Zt. die wohl am weitesten fortgeschrittene Entwicklung auf diesem Gebiet. (Abb. 8)



Abb. 8: Manipulatorsystem daVinci der Fa. Intuitive Surgical.

Zusätzlich zu den bereits besprochenen Systemen gibt es seit einigen Jahren im FZK das Manipulatorsystem ARTEMIS (Advanced Robotics and Telemanipulator System for Minimally Invasive Surgery) [8]. Es ermöglicht dem Chirurgen, minimal-invasive Eingriffe im Bauchraum von einer Arbeitsstation aus durchzuführen. (Abb. 9)



Abb. 9: Experimenteller Operationssaal ARTEMIS mit dem Bediensystem im Vordergrund und dem Operationstisch mit dem Arbeitssystem im Hintergrund.

Abweichend von den zuvor besprochenen Systemen ist ARTEMIS als reines Testbett zu betrachten und nicht für den klinischen Einsatz vorgesehen. Ähnlich wie bei daVinci existiert jedoch auch hier ein steuerbares Instrument als Endeffektor.

Die Manipulatorsysteme ZEUS und daVinci befinden sich in der klinischen Erprobung.

Die mit diesen Systemen verbundenen erheblichen finanziellen Aufwendungen stehen jedoch derzeit einer breiten Anwendung noch im Wege.

Weiterführende Arbeiten

Seit 1998 gibt es mit dem Herz- und Kreislaufzentrum Dresden einen Vertrag über die Zusammenarbeit auf dem Gebiet der minimal-invasiven Herzchirurgie. In diesem Rahmen soll ein Operationskonzept erarbeitet werden, bei dem sich die einzelnen Systeme, je nach Erfordernis aus preis-

günstig zu erwerbenden Einzelmodulen zusammensetzen lässt.

Diese Vorgehensweise ermöglicht eine weite Verbreitung der chirurgischen Führungs- und Manipulatorsysteme, insbesondere in der Herzchirurgie. (Abb. 10)

Ausgehend von den Erfahrungen mit ARTEMIS und dem Endo-

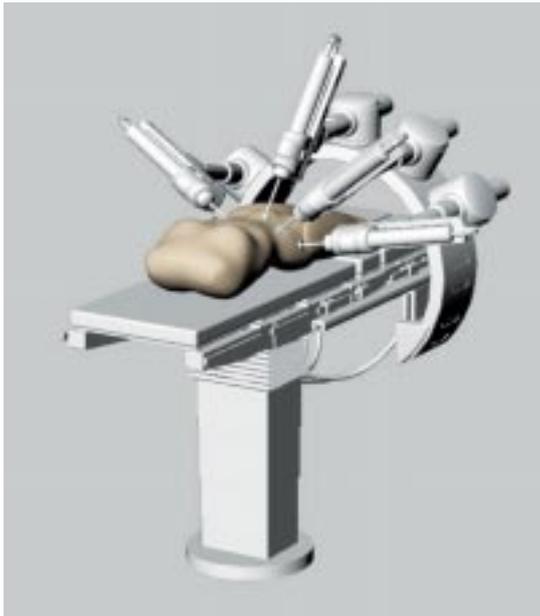


Abb.10: Schema einer modular aufgebauten Operationstisch/Manipulator Anordnung.

skopführungssystem FELIX ist vorgesehen, analoge Weiterentwicklungen durchzuführen. Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe bestehend aus Chirurgen, Ingeni-

euren und Vertretern der Industrie hat bereits die Grundlagen für die künftige Konzeption erarbeitet. So ist vorgesehen, in Zukunft die Systeme OP-Tisch, Manipulator, Visualisierung und periphere Einrichtungen in gleicher Art und Weise anzusteuern. Die im FZK entwickelte Sprachsteuerung scheint hierfür prädestiniert zu sein.

Neben den vorgenannten Entwicklungsschritten für das Operationssystem der Zukunft werden eine Reihe von Grundlagenentwicklungen durchgeführt. Hierzu gehören z. B. neue Werkstoffe, Steuersysteme und Überlegungen zur Neugestaltung eines robotisierten Operationssaales, die räumliche Zuordnung der einzelnen Systeme zueinander sowie die Interaktion mit den Peripherie-Einrichtungen wie bildgebende Systeme, Herz-Lungen-Maschine, Anästhesie etc.

Zusammenfassung

In letzter Zeit hat auch in der Herzchirurgie, wie bereits schon seit einigen Jahren in der Bauchraumchirurgie, die minimal invasive bzw. endoskopische Chirurgie Eingang gefunden.

Ein Überblick über den internationalen Stand dieser Technik wird gegeben. Die vom Forschungszentrum Karlsruhe in enger Zusammenarbeit mit dem Herz- und Kreislaufzentrum der Uni Dresden entwickelten fernsteuerbaren Instrumente und neuartigen Führungssysteme werden vorgestellt. Das besondere der Entwicklung ist, dass erstmalig ein Operationssystem zur Verfügung stehen wird, das je nach Erfordernis aus einzelnen Modulen zusammengesetzt werden kann.

Literatur

- [1] H. Reichenspurner et al, *N Engl J Med* 336 (1997), S. 67-68
- [2] V. Guliemos, S. Schüler, *Eur. J Cardiothorac Surg* (1997)
- [3] A.M. Calafiore et al, *Ann Thorac Surg* 61 (1996), S. 1658-1665
- [4] A. Diegeler et al, *N Engl J Med* 336 (1997), S. 1454-1455
- [5] E. Jansen et al, *Use of the Octopus method in off-pump single and multi-vessel CARG, World Congress on Minimally Invasive Cardiac Surgery. Paris, 1997*
- [6] D.M. Cosgrove et al, *Ann Thorac Surg* 62 (1996) 2, S. 596-597
- [7] M. Selig et al, *Voice controlled Camera Guiding System Felix for Endoscopic Cardiac Surgery, SMIT/CIMIT 11th Annual Scientific Meeting, Abstract LT/8 Boston 1999*
- [8] H. Rininsland, *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 16 (Suppl. 2). 1999. S. 106-111

ENDOSTAB: Ein endoskopisch einsetzbarer Stabilisator für die minimal invasive Herzchirurgie

B. Vogel, H. Fischer, M. Kaiser, M. Vallendor, IMB; V. Falk, Herzzentrum Leipzig

Einleitung

Lange Zeit verlangte der Zugang zum Herzen für eine Bypass-Operation die Durchtrennung des Brustbeines (sog. Mediane Sternotomie). Ermutigt durch die Erfolge der minimal invasiven Chirurgie in anderen chirurgischen Teilgebieten hat sich auch in der Herzchirurgie eine rasante Entwicklung vollzogen.

Mit der Entwicklung computerunterstützter Telemanipulationssysteme ist nun die total endoskopische Bypassoperation in den Bereich des Möglichen gerückt. Der Chirurg steuert dabei den Eingriff von einer Masterkonsole aus. Die Bewegungen werden elektronisch auf drei sog. Manipulatoren (auch Slaveeinheiten genannt) übertragen, wobei der zentrale Arm die Endoskopkamera führt und der rechte und linke Arm die auswechselbaren Instrumente. An der Spitze verfügen die Instrumente über ein miniaturisiertes Handgelenk, welches mit bis zu sechs Freiheitsgraden plus Effektoraktork (greifen, schneiden, etc.) ausgestattet ist.

Studien haben gezeigt, dass mit diesen Systemen wichtige, für die Bypassoperation notwendige, Arbeitsschritte schnell und zuverlässig durchgeführt werden können und dass insbesondere Koronaranastomosen mit einer hohen Präzision genäht werden können [1,2,3].

Bisher konnte diese Operation jedoch nur am stillgelegten Herzen mit der Hilfe einer über die Leistengefäße angeschlossenen Herz-Lungen-Maschine (HLM), durchgeführt werden (Abb.1). Es

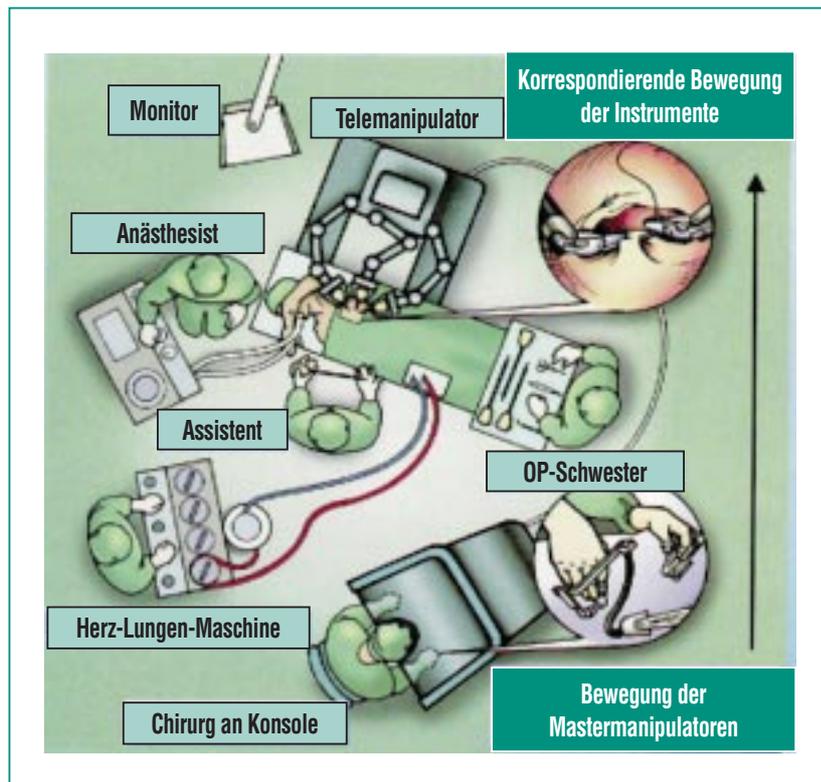


Abb.1: Aufbau eines computerunterstützten Telemanipulators [Medizin im Bild 1/1999].

hat sich jedoch gezeigt, dass die HLM zu einer erheblichen Entzündungsreaktion führen kann, und dass insbesondere bei Patienten mit schlechter Herzfunktion der künstlich herbeigeführte Herzstillstand nachteilig ist.

Um Bypass-Operationen auch ohne HLM am schlagenden Herzen durchführen zu können, wurden sogenannte Stabilisatoren entwickelt, die zu einer regionalen Ruhestellung des Herzens führen. Eine solche Immobilisation des Gefäßverlaufes kann entweder durch einen sogenannten Druckstabilisator oder mit Hilfe eines Saugstabilisators erzielt werden.

Um nun mit einem total endoskopischen Manipulationssystem am schlagenden Herzen operieren

zu können, muss auch der Stabilisator endoskopisch einsetzbar sein. Entsprechende Entwicklungsarbeiten wurden in Zusammenarbeit mit dem Herzzentrum Leipzig durchgeführt. Ergebnis ist der ENDOSTAB. Seine konstruktive Gestaltung und mechanische Auslegung wird im Folgenden erläutert.

Konstruktive Gestaltung des ENDOSTAB

Bisherige Stabilisatoren sind starr und deshalb nur für den „offenen“ Eingriff im Zusammenhang mit einem Retractor (Spreizer) einsetzbar. Der neue Stabilisator ENDOSTAB ist eine flexible, superelastische Einheit aus Nickel-Titan (NiTi). Sie wird endoskopisch,



Abb. 2: ENDOSTAB im eingefahrenen und ausgefahrenen Zustand.

d. h. durch ein Rohr von 10 mm Durchmesser (Trokar) eingeführt (Abb. 2).

Das Instrument besteht aus zwei NiTi Drähten mit einem Durchmesser von 1,8 mm. Diese Drähte wurden mit einem Titanschaft verschweißt, welcher in einem Hüllrohr gleitet. An den Enden der Drähte sind kleine „Titanfüßchen“ angeschweißt, welche während der Operation in direktem Kontakt mit dem Herzen sind. Die Unterseite der Füßchen wurde so aufgeraut, dass sie sich in das Fettgewebe einkrallen können und damit die Ruhestellung des umgebenden Herzbereiches ermöglichen.

In das Instrument wurde ein Spülschlauch integriert, welcher mit dem Manipulationssystem in Position gebracht wird. Damit ist es möglich, während der Operation die Sicht auf den zu anastomosierenden Gefäßabschnitt freizuspülen (Abb. 3).

Durch eine entsprechende Formgebung der NiTi Drähte und einen gezielten Materialabtrag (chemische Nachbehandlung) an den gekrümmten Bereichen wurde ein gelenkartiges Verhalten erzeugt. Im ausgefahrenem Zustand ist der Stabilisator jedoch immer noch steif genug, um den gewünschten Gefäßabschnitt zu immobilisieren.

Mechanische Auslegung des ENDOSTAB

Von besonderer Bedeutung ist das sogenannte „superelastische“ oder „pseudoelastische“ Verhalten der verwendeten NiTi Drähte. Bei Verformung der Drähte, d.h. bei Zunahme der Dehnung ϵ , steigt die mechanische Spannung σ zuerst linear an, erreicht dann aber ein Plateau (pseudoelastisches Plateau). In diesem Bereich können ohne nennenswerte Zunahme der Spannung Dehnungswerte bis zu ca. 8% erreicht werden. Bei Rückverformung der Drähte fällt die Spannung mit fast derselben Kennlinie, auf einem etwas geringeren Niveau, wieder ab (Abb.4). Der Hysterese-Effekt, d.h. die kleine Absenkung des Plateaus bei der Rückverformung, ist bei dieser Anwendung ohne große Bedeutung.

Dieses superelastische Verhalten basiert auf einem besonderen metallurgischen Effekt. Im Bereich des Plateaus geht bei zunehmenden Dehnungen das austenitische Gefüge mehr und mehr



Abb. 3: Integrierter Spülschlauch.

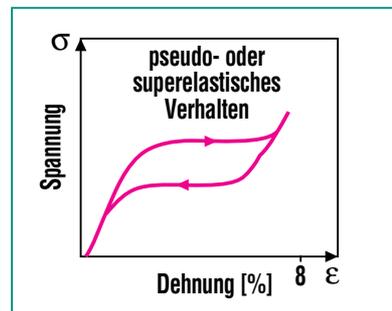


Abb. 4: Spannungs-Dehnungs-Verhalten von NiTi.

in ein martensitisches Gefüge (spannungsinduzierter Martensit) über. Bei Entlastung bildet sich das austenitische Gefüge wieder zurück, die Ausgangsform wird wieder erreicht [4].

Dieser Effekt tritt nur innerhalb eines bestimmten Temperaturfensters auf, innerhalb der sich der ENDOSTAB befindet.

Das beschriebene superelastische oder pseudoelastische Verhalten der Drähte hat zur Folge, dass bei verschiedenen Einsatzwinkeln des Instruments mit verschieden großen Verformungen der Drähte die auf das Herz ausgeübten Kräfte nur wenig variieren. Der ENDOSTAB konnte deswegen so ausgelegt werden, dass für einen weiten Einsatzbereich genau die Kräfte entstehen, die zur Ruhigstellung des Herzens notwendig sind. Durch Variation der Drahtstärke kann zusätzlich die Kraft variiert werden.

Für eine total endoskopisch durchgeführte Koronaranastomose ist es darüber hinaus wesentlich, dass die Instrumente durch einen Trokar von maximal 12 mm Durchmesser in den Körper gebracht werden können. Auch hier ermöglicht das superelastische Verhalten, dass die vorgeformten „Füßchen“ komplett unter einem bestimmten Winkel aus der Führungshülse ausgefahren werden können, um im endgültigen Zustand etwa 2 cm² des Herzmuskels zwischen sich zu immobilisieren. Der Bewegungsablauf der „Füßchen“ ist in Abbildung 5 dargestellt, wobei ein externer Haltearm das Instrument in Position hält.

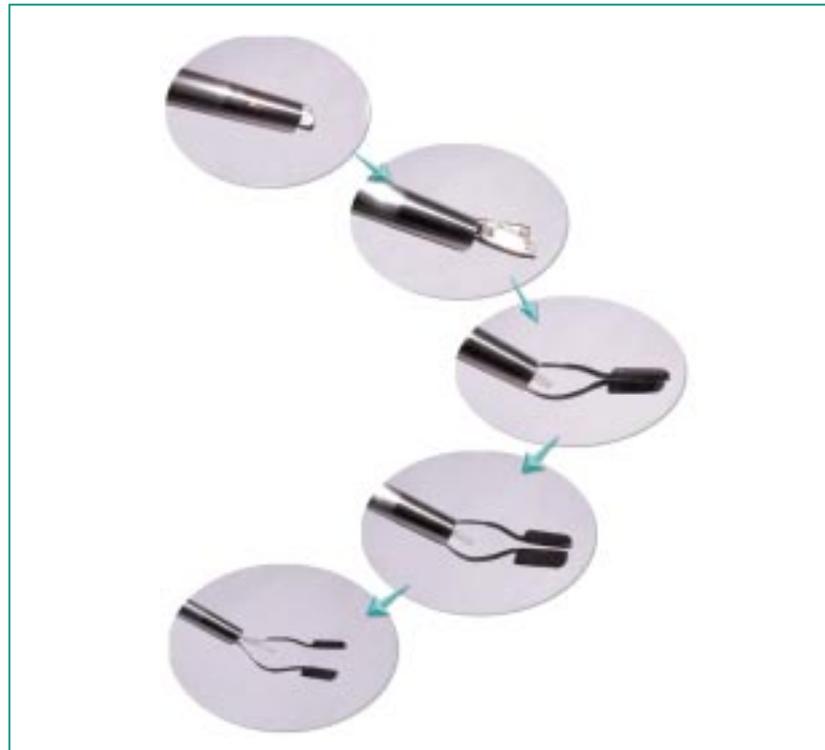


Abb. 5: Bewegungsablauf beim Ausfahren der „Füßchen“.

Praktische Erprobung

Im Herzzentrum Leipzig wurde der endoskopische Stabilisator „ENDOSTAB“ erfolgreich im Tierversuch eingesetzt (Abb.6). Mit diesem Stabilisator konnte das

Herz erfolgreich ruhig gestellt werden, sodass eine endoskopische Bypassoperation mittels computerunterstützter Telemanipulation am schlagenden Herzen möglich war [5].

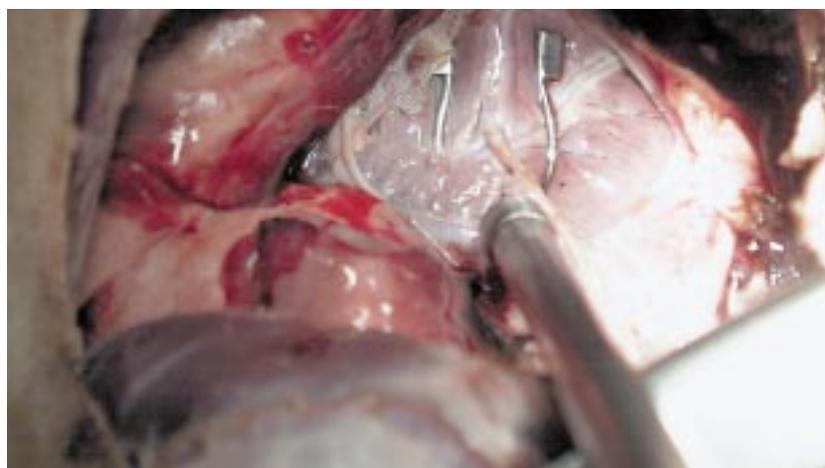


Abb. 6: Erfolgreiche Koronaranastomose unter Verwendung von ENDOSTAB.

Literatur

- [1] Stephenson ER, Sankholkar S, Ducko CT, Damiano RJ. Ann Thorac Surg 66:1064-7, 1998.
- [2] Ducko CT, Stephenson ER, Sachin S, Damiano RJ. Heart Surgery Forum #1999-6462; 2(1):29-37, 1999
- [3] Falk V, Gummert JF, Walther T, Hayase M, Berry GJ, Mohr FW. Eur J Cardiothorac Surg 15:260-6, 1999.
- [4] Stöckel D, Hornbogen E, Ritter F, Tautzenberger P. Expert Verlag, 1988
- [5] Falk V, Diegeler A, Walther T, Löscher N, Vogel B, Ulmann C, Rauch T, Mohr. Heart Surgery Forum #1999-85922; (vol 2/issue 3), 1999

Resorbierbarer Clip mit Applikator

G. Herrmann, Kreiskrankenhaus Grünstadt; B. Kneifel, IMB

Einleitung

Mit Hilfe von minimal-invasiven Operationsgeräten lassen sich Eingriffe ohne größere Schnitte und Narben bewerkstelligen. Mit dem im Folgenden beschriebenen Applikator werden Gewebeteile unter Anwendung von Clips verbunden. Man verwendet sie z.B. beim Operieren von Brüchen, indem man Netze zur Stabilisierung mit dem Gewebe verbindet. Zur Zeit verwendet man Clips aus Titan. Ziel ist jedoch, Clips zu verwenden, die sich nach einiger Zeit im Körper des Patienten vollständig auflösen (resorbieren).

Für die intraoperative Anwendung von resorbierbaren Clips ergeben sich in der Chirurgie mindestens zwei Anwendungsbereiche:

Minimal-invasive Chirurgie

Die Leistenbruchoperation ist die häufigste allgemeinchirurgische Operation in Deutschland. Nach Reinhard Bittner (Laparoskopische Hernioplastik, Hippokrates-Verlag, 1995) werden bei uns mehr als 100 000 Bruchoperation pro Jahr durchgeführt. Ein zunehmender Anteil dieser Bruchoperation wird heute minimal-invasiv durchgeführt.

Bei dieser Operationsmethode wird der Bauchwanddefekt durch Einbringen eines Polypropylen-Netzes verschlossen. Die Biokompatibilität von Polypropylen-Netzen ist seit über 30 Jahren beim Menschen erprobt. Dieses Netz wird durch die Bauchhöhle hindurch im Unterbauch an die Bauchwand angelegt. Das Netz

wird bisher fixiert mit Hilfe von Metallclips (Titan), welche über einen gasdichten Stapler durch eine 10 bzw. 12mm starke Trokarhülse in den Bauch eingeführt werden. Mit 6 bis 8 Clips wird das Netz fixiert. Das Polypropylen-Netz muss aus nicht resorbierbarem Nahtmaterial bestehen, da es lebenslang die Bauchwand verstärken soll. Die eingebrachten Clips, welche zur Fixierung des Netzes an der Bauchdecke dienen, müssen ihre Funktion allerdings nur so lange aufrechterhalten, bis das Kunststoffnetz fest in der Bauchwand eingeeilt ist. Dies ist nach zirka 6 Wochen der Fall. Die bisher im Körper verbleibenden Metallclips haben den Nachteil, dass sie Fremdkörperreaktionen (Metallose) hervorrufen. Da die Clips lebenslang in der Bauchdecke verbleiben, stören sie bei einer möglicherweise erforderlich werdenden Computertomographie bzw. auch bei einer Kernspintomographie. Hierbei entstehen jeweils Artefakte, so dass diese Körperregion nicht zu beurteilen ist. Eine weitere Komplikation der Metallclips sind Nervenirritationen, falls die Metallklammer zufällig einen darunterlaufenden Nerven tangiert.

Alle diese oben genannten Komplikationen sind bei Verwendung von resorbierbaren Materialien nicht vorhanden. Die derzeitige Chirurgie ist deshalb generell bemüht, nicht resorbierbares Material nur dann im Körper zurückzulassen, wenn dieses Material ein Leben lang eine Funktion ausüben muss. In den Körper eingebrachtes Fremdmaterial, welches nur vorübergehend eine Funktion erfüllen muss (z.B.: bis

zum Abschluss der Wundheilung), wird heutzutage bevorzugterweise immer aus einem resorbierbaren Material hergestellt, das heißt, der Körper baut diese Fremdkörper entweder enzymatisch oder durch Hydrolyse ab.

Das Problem bei der Befestigung des Polypropylen-Netzes in der Leistenregion ist, dass es von vorne durch die Maschen des Netzes hindurch an der Bauchwand befestigt werden muss. Am besten hierfür eignet sich ein Clip, welcher das Netz sicher an das Bindegewebe und die Muskulatur anheftet.

Die bisher hierfür verwendeten Metallclips sind auf Grund der Materialeigenschaften (Verbiegbarkeit des Metalls) von schlanker Dimension. Clips aus resorbierbaren Materialien haben diese Materialeigenschaften nicht, so dass hier ein anderer Weg beschritten werden muss. Der hier vorgestellte, resorbierbare Clip greift das uralte Prinzip der Wundklammer wieder auf. Durch das neue Design kann der Clip von vorne geradeaus durch das Netz hindurchgreifen und dieses sicher im Gewebe befestigen. Als zur Zeit am besten geeignete Material hierfür erscheint das Polydioxanon. Aus diesem Material gibt es bereits mit Widerhaken versehene Clips zum Verschluss von Blut- und Gallengefäßen. Das Material zeigt auch bei kleinen Abmessungen eine hohe Stabilität. Aus medizinischer Sicht ist es wichtig daraufhin zu weisen, dass Polydioxanon keinerlei Kapillarität besitzt, so dass dadurch das Risiko von Infektionsausbreitung und Fistelbildung verringert wird.

Nähte aus Polydioxanon zeigen 5 Wochen nach der Implantation noch 50% ihrer ursprünglichen Reißkraft und benötigen etwa 180 Tage bis zur vollständigen Resorption. Das Material wird durch Hydrolyse abgebaut.

Erweiterung des Einsatzspektrums bei der minimal-invasiven Chirurgie: Ausgehend ursprünglich von der Fixierung des Polypropylen-Netzes transperitoneal in der Leistenregion bei der laparoskopischen Leistenbruchoperation ergeben sich für einen resorbierbaren Clip weitere Anwendungsgebiete im Rahmen der laparoskopischen oder thoracoskopischen Operationen:

1. Fixierung des Netzes bei der laparoskopischen Herniotomie
2. Verschluss des Peritoneums (Bauchfell) bei der laparoskopischen Herniotomie
3. Verschluss der Trokarwunden von innen (bis auf die letzte)
4. Jegliche Gewebevereinigung bei laparoskopischen oder thoracoskopischen Operationen.

Eine Voraussetzung für die Anwendung von resorbierbaren Clips in der minimal-invasiven Chirurgie ist allerdings, dass sie mit einem entsprechenden Applikator durch einen 10 bis 12 mm großen Trokar hindurch in magazinierte Form zur Anwendung kommen.

Offene Chirurgie

Bis dato erfolgt in der offenen Chirurgie die Wiedervereinigung von durchtrenntem Gewebe schichtweise anatomisch exakt entweder durch Nähte oder durch

Metallklammern. Ganz überwiegend kommen Nähte zur Anwendung, welche teils resorbierbar, teils nicht resorbierbar sind. Metallklammern haben sich zum Verschluss tieferer Körperschichten bisher nicht durchsetzen können, sie kommen lediglich beim Hautverschluss zum Einsatz. Auf Grund des deutlichen Zeitgewinns konnten sich die Hautklammern gegenüber der Haut-Einzelknopfnah in vielen Fällen durchsetzen. Die Vorteile der Hautklammerung sind: guter kosmetischer Effekt, Zeitersparnis, Vereinfachung des Wundverschlusses. Der oben vorgestellte Clip aus resorbierbarem Material bietet sich an für den schichtweisen Wundverschluss im Körperinneren und hier insbesondere für die Fasciennaht. Unter einer Fascie verstehen die Anatomen eine bindegewebige Umhüllung eines einzelnen Muskels und deren Fortsetzung zur nächsten Muskelhülle. Die Fascie des operativen Eingriffs hingegen setzt sich in der Regel zusammen aus Fascien im eigentlichen Sinn und sehnigen Bestandteilen, nämlich Aponeurosen und Insertionen von Muskeln. Im Prinzip kann jede darstellbare Bindegewebsplatte, welche sich einschneiden und vernähen lässt, als Fascie bezeichnet werden. Die Fascienschicht ist diejenige Schicht, welche die Spannung bei einem erhöhten Innendruck aufnehmen kann. Alle anderen Schichten des Körpers einschließlich der äußeren Haut halten keine Nähte unter Dauerspannung, ohne nachzugeben oder auf andere Weise Schaden zu nehmen. Auch die Fascie kann im Grunde keine unter Dauerspannung stehende Nähte hal-

ten. Als besondere bindegewebsreiche Struktur verfügt sie jedoch auch noch in abgestorbenem Zustand über eine hohe Festigkeit und hält einer mechanischen Beanspruchung lange stand. Während dieser Zeit können die reparativen Wundheilungsvorgänge wirksam werden (zitiert aus: Der Wundverschluss im OP, herausgegeben von B.Braun-Dexon GmbH). Der Fascienverschluss hat im Verlauf des operativen Wundverschlusses einen besonderen Stellenwert. Bis zum Abschluss der Wundheilung bleiben Fasciennähte mehr oder weniger unter Spannung und haben die eigentliche, tragende Funktion beim Wundverschluss. Die Fasciennaht wird heute weltweit in der Regel als Einzelknopfnah mit resorbierbarem Nahtmaterial (z.B. auf Polyglycolsäurebasis oder auch auf der Basis von Polydioxanon) durchgeführt. Hiermit verbunden ist ein enormer Zeitaufwand. Könnte man die Fasciennaht ersetzen durch eine resorbierbare Fascienklammerung, so ergäben sich nicht nur eine Vereinfachung des Wundverschlusses, sondern auch eine erhebliche Zeitersparnis. Aus der seit Jahren bewährten Hautklammerung ist zu erkennen, dass die Anwendung von Clips im Bereich der offenen Chirurgie in verschiedenster Weise durch leicht herzustellende Magazine möglich ist.

Daraus ergibt sich die Problemstellung, dass sowohl für die offene Chirurgie, als auch für die minimal-invasive Chirurgie, ein Applikator für die gleichen resorbierbaren Clips entwickelt werden muss. Für die offene Anwendung kann man sich einen einfachen Applika-

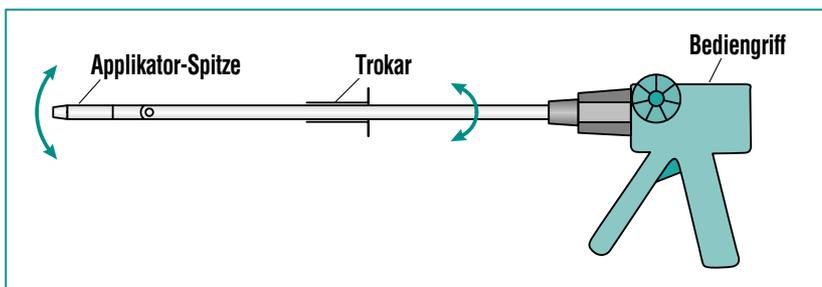


Abb. 1: Prinzipieller Aufbau des Applikators.

tor ähnlich einen Tacker vorstellen. Der kompliziertere Aufbau ist sicherlich der für die minimal-invasive Anwendung, der im folgenden beschrieben wird.

Prinzipieller Aufbau des Applikators

Der Applikator besteht im Prinzip aus drei Hauptkomponenten (Abb. 1), dem Bediengriff, dem Rohr und der Applikatorspitze. Der Bediengriff dient dem Halten des Applikators und nimmt die Einrichtungen zum Drehen und Schwenken der Spitze, sowie das Auslösen der Clips auf. Am Griff ist ein Rohr befestigt, in dem die Übertragungselemente zur Betätigung der Spitze laufen. Am Ende des Rohrs ist die bewegliche und drehbare Applikatorspitze angebracht. Sie dient der Magazinierung der Clips, sowie deren Fördern, Einstecken und Verschließen. Der Trokar führt den Applikator z.B. durch die Bauchdecke und dichtet zusätzlich noch den unter Druck stehenden Bauchraum gegen die Umgebung ab.

Beschreibung des Clips

Der Clip besteht aus einem Werkstoff, der nach einiger Zeit im Körper an Festigkeit verliert und dann resorbiert wird.

Der Aufbau des Clips aus einem Kniehebel, der Führungs- und Drehachse, sowie den beiden Spitzen, ist in Abb. 2 zu sehen.

Der Kniehebel betätigt die Spitzen und ist für diesen Anwendungsfall hervorragend geeignet. Er kann sehr große Kräfte erzeugen, ohne dass die im Werkstoff entstehenden Spannungen genutzt werden. Somit ist der Clip unempfindlich gegen den zwangsläufig durch die Resorption entstehenden Biegespannungsverlust. Der Kniehebel sorgt für eine fast ausschließlich geometrische Schließform. An den Gelenkstellen des Clips sind Filmgelenke vorgesehen. Sie werden nur beim Schließvorgang benötigt. Durch die Geometrie der Endlagen ist ein weiteres Halten der Hebel nicht mehr notwendig. So wird ersichtlich, dass die Filmgelenke ohne Einfluss auf die Funktion des Clips resorbiert werden können. Resorbierbar heißt, der Werkstoff soll sich nach einer definierten Zeit im Körper rückstandsfrei auflösen und muss bis zum Zeitpunkt der Wundheilung eine bestimmte Festigkeit beibehalten.

Der Clipvorgang arbeitet nach folgendem Prinzip:



Abb. 2: Prinzipieller Aufbau eines resorbierbaren Clips.

Durch das Drücken des Kniehebels in den Clip wird dieser so deformiert, dass die Spitzen eine Zangenbewegung ausführen und sich schließen. Die nach dem Umschlagen des Kniehebels entstehende stabile Endlage sorgt dafür, dass die Position der Spitzen auch ohne funktionstüchtige Filmgelenke erhalten bleibt. In Abb. 3 wird der Verlauf des Schließvorgangs verdeutlicht.

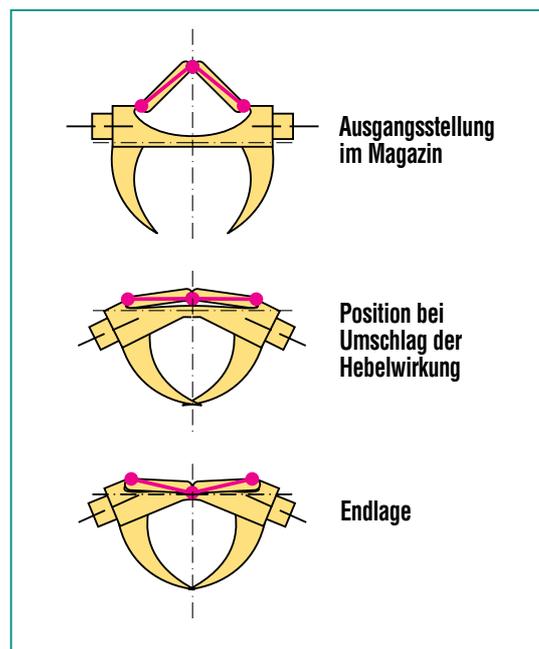


Abb. 3: Schließvorgang des Clips.

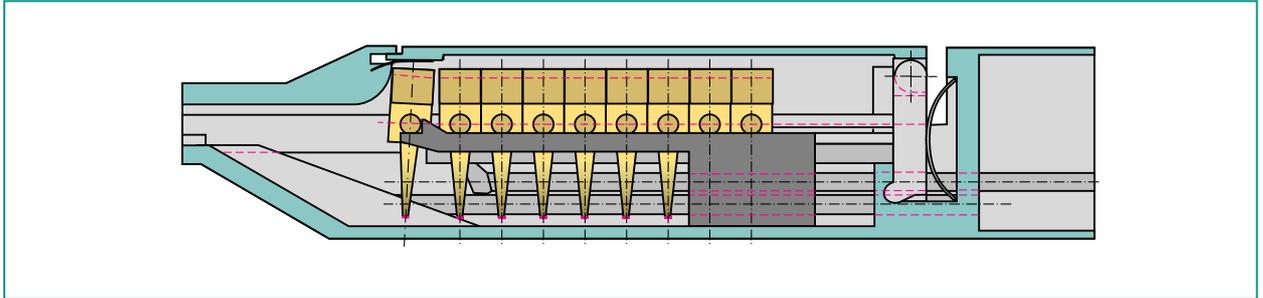


Abb. 4: Zahn des Förderstempels greift in den ersten Clip.

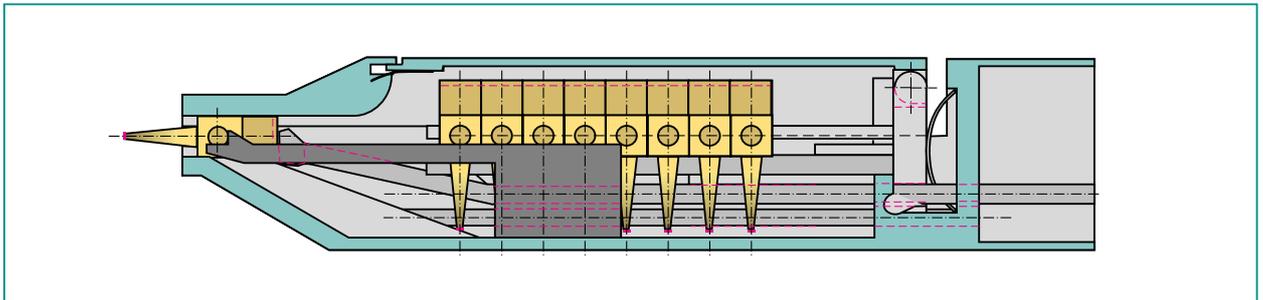


Abb. 5: Erster Clip in Einstichposition.

Die Applikatortspitze

Die Applikatortspitze dient der Aufnahme der Clips, sowie der Peripheriemechanik. Zusätzlich ist die Spitze dreh- und schwenkbar. Das mit Clips gefüllte Magazin wird in den Magazinschacht des Applikators geschoben, bis es einrastet. Mit Hilfe einer kleinen Schubbewegung arretiert man den Deckel. Die Clips im Magazin sind durch eine Feder vorgespannt und werden durch eine Klemmkante am vorderen Ende des Magazins am Heraus-

fallen gehindert. Die Bewegung des Handgriffs wird über einen Schubdraht zur Applikatortspitze übertragen.

Der Clip wird durch den Förderstempel über eine Klemmkante aus dem Magazin in die Führungsrinne geschoben. Während dieser Bewegung aus dem Magazin heraus, wird der Clip an der Seite der Kniehebel durch das umgebende Gehäuse zwangsgeführt und in seine horizontale Endlage gedreht.

Die Vorwärtsbewegung des Förderstempels befördert den Clip an Stützfedern vorbei in die Spitze des Applikators. Die Stützfedern verhindern ein Zurückrutschen des Clips. In der Spitze des Applikators sind Rückhalteklammern angebracht, die den Clip gegen vorzeitiges Herausfallen sichern. In dieser Position wird der Handgriff nicht weiter gespannt und verharrt in dieser Lage.

Die Abb. 6 zeigt die Lage des Clips in seiner Stellung im Magazin, beim Transport, und in seiner

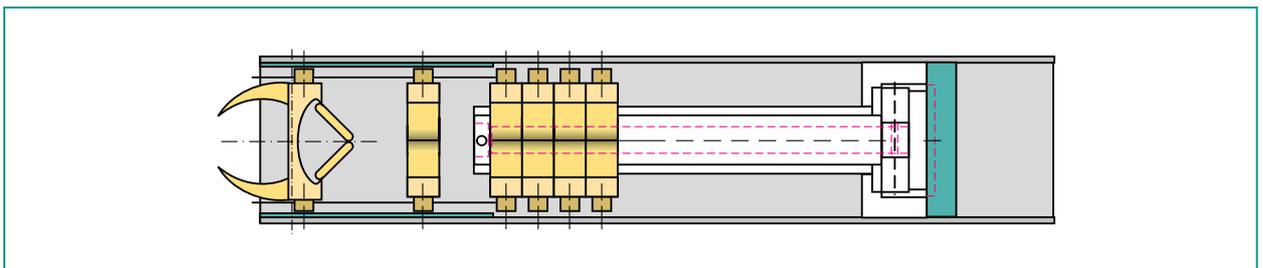


Abb. 6: Ansicht der Applikatortspitze (Clips in unterschiedlichen Positionen) von oben.

Endlage in der Spitze des Applikators vor dem Einstich.

Der Applikator wird an der geeigneten Einstichstelle positioniert. Bei entsprechender Bearbeitungsrichtung dringen die Spitzen des Clips durch das Netz und in die obere Gewebeschicht ein. Die Spitzen der Clips sind in das Gewebe eingedrungen, sind jedoch noch in der Applikatorspitze arretiert. Wird der Handgriff weiter gezogen, so wird die Vorwärtsbewegung des Schubdrahts fortgesetzt. Dies führt zu einer Betätigung des Kniehebels, und die Spitzen des Clips schließen sich. Drückt man den Handgriff bis in seine Endstellung, klappt die Rückhalteklammer weg und der Clip wird freigegeben.

Nachdem der Applikator von der Einstichstelle etwas entfernt wurde, lässt man den Betätigungshebel am Handgriff los. Der Schubdraht bewegt sich nach hinten in seine Ausgangsstellung (Feder entspannt sich). Der mit dem Schubdraht verbundene Förderstempel bewegt sich ebenso zurück. Auf der Rückseite des Förderstempels befindet sich der Mitnehmerzahn, der den vordersten Clip anhebt. Sobald der Mitnehmerzahn den ersten Clip passiert hat, klappt das Magazin wieder in seine Normalstellung zurück. Nun liegt der erste Clip wieder vor dem Mitnehmerzahn und der Förderstempel hat ebenfalls seine Ausgangsstellung erreicht. Ein neuer Clip kann nun gesetzt werden.

Ausblick

Der hier erstmals vorgestellte Clip mit Applikator bedeutet für den Arzt eine deutliche Zeiterparnis gegenüber der herkömmlichen Faden- und Knotentechnik. Der große Vorteil dieses Clip liegt in seinem neuen, kostengünstigen Design bei gleichzeitiger Resorbierbarkeit. Wenn man sich auf die Anwendung von magazinierten resorbierbaren Wundklammern aus Polydioxanon im Bereich der minimal-invasiven Chirurgie und im Bereich der offenen Chirurgie als magaziniertes „Fascientacker“ beschränken würde, so ergäben sich allein in der Bundesrepublik Deutschland tausendfache Anwendungsmöglichkeiten pro Tag.

Miniaturisierte Instrumente aus Nickel-Titan-Legierungen für die minimal invasive Therapie

A. E. Guber, J. Beckmann, M. Fritz, A. Muslija, V. Saile, IMT

Einleitung

Für viele minimal invasive chirurgische Eingriffe in den Bereichen der endoskopischen Neurochirurgie, der Urologie, der interventionellen Kardiologie und der Gynäkologie werden in absehbarer Zeit extrem miniaturisierte Operationsinstrumentarien benötigt, welche mit den derzeit verfügbaren feinwerktechnischen Methoden nicht mehr gefertigt werden können. Immer häufiger muss heutzutage ein chirurgischer Eingriff in schwer erreichbaren Bereichen bzw. in sehr engen oder „raumlosen“ Lumina des menschlichen Körpers vorgenommen werden. Wünschenswert sind daher Instrumente mit geringen Außenabmessungen, die dennoch sicher zum Operationssitus vorgeführt und vor Ort sicher bedient werden können. Kleinste Greif- und Schneidinstrumente können auf der Basis von super-

elastischen Nickel-Titan-Legierungen (NiTi) realisiert werden [1]. Am IMT wurde ein Fertigungsverfahren entwickelt und optimiert mit dem die Herstellung von NiTi-Mikroinstrumenten möglich ist. Dazu werden mit der μ EDM-Technik (Mikroerodier-technik) die benötigten Mikrostrukturen der Instrumente in dünne NiTi-Drähte, -Röhrchen und -Plättchen hineingearbeitet. Die ursprünglich im Rahmen des BMBF-Verbundprojektes MINOP (Mikrosystemtechnik zum Einsatz in der minimal invasiven neurochirurgischen Operationstechnik; Förderkennzeichen 13 MV 0323) entwickelten Mikroinstrumente [2, 3] wurden zwischenzeitlich gemeinsam mit medizinischen Partnern für neue Einsatzgebiete weiterentwickelt, da in den oben genannten Fachdisziplinen verschiedene Formen von starren oder flexiblen miniaturisierten Instrumenten zum Greifen, Schnei-

den, Saugen/Spülen sowie zum Führen von Hilfs- und Zusatzinstrumenten benötigt werden. Der vorliegende Bericht gibt den Stand der beendeten FuE-Arbeiten wieder und stellt rückblickend die Fertigung und mögliche medizinische Einsatzgebiete für miniaturisierte Instrumente vor.

NiTi-Legierungen als Werkstoffe für Mikroinstrumente

Die Legierungen in der Zusammensetzung NiTi bieten erhebliche Vorteile bei der zukünftigen Entwicklung von neuartigen chirurgischen Mikroinstrumenten für endoskopische Anwendungen [4]. NiTi kann in einem bestimmten Temperaturbereich bis ca 8 % elastisch gedehnt werden und kehrt nach Entlastung in seine Ausgangsform zurück. Dieser Effekt wird als Superelastizität bezeichnet. Für die Realisierung der hier vorgestellten Mikroinstrumente ist das im Vergleich zu rostfreiem Federstahl außergewöhnlich hohe elastische Biegeverhalten von NiTi von entscheidender Bedeutung. Durch Ausnutzung des Superelastizitätseffektes kann bei den Mikroinstrumenten auf jegliche Art mechanischer Gelenke verzichtet werden und somit ist die Fertigung von sehr kleinen Instrumenten möglich. Diese weisen zudem sehr große Öffnungsweiten bei kurzen Betätigungswegen auf.

Abb. 1 zeigt den Aufbau und das Funktionsprinzip der Mikroinstrumente am Beispiel einer deflektierbaren Zange, welche in einen NiTi-Draht mit μ EDM-Technik hineingearbeitet worden ist. Der

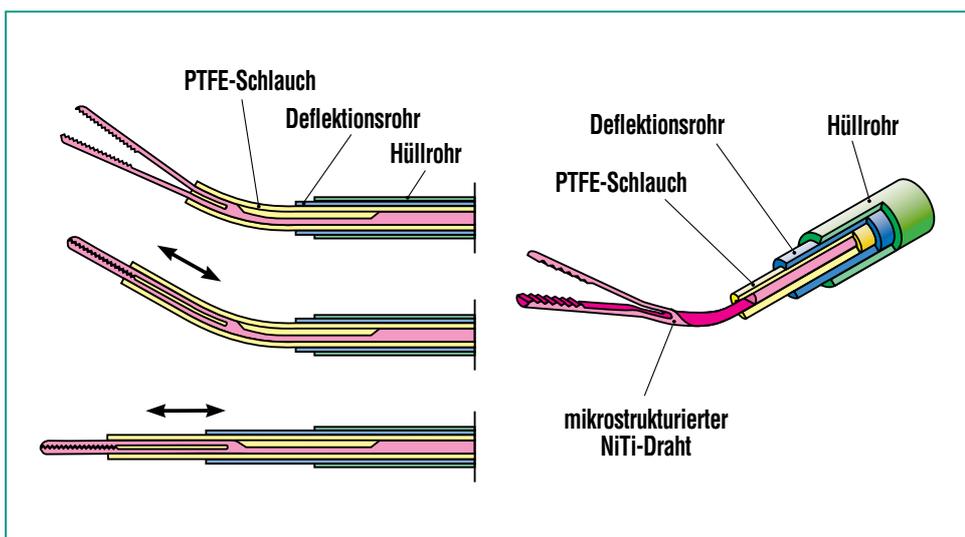


Abb. 1: Schematische Darstellung des Funktionsprinzips und des Aufbaus einer Mikro-Fasszange. Das Schließen der geöffneten Maulteile erfolgt mit einem längsbeweglichen PTFE-Schlauch. Die am distalen Ende abgewinkelte Zange kann durch Vorschieben einer starren Metallkanüle stufenlos gerade ausgerichtet werden.

Schließvorgang erfolgt mit Hilfe eines längsbeweglichen PTFE-Schlauches (PTFE: Polytetrafluorethylen), der über den mikrostrukturierten NiTi-Draht zu dem vorderen Ende (distales Ende) vorgeführt wird. Dabei werden die auseinandergespreizten Maulteile zusammengedrückt und die Zange schließt sich. Wird zusätzlich ein starres und längsbewegliches Deflektionsrohr distal bewegt, so wird das deflektierte Mikroinstrument gerade gebogen und man kann mit dem Instrument geradeaus arbeiten. Beide Maßnahmen, das Öffnen und Schließen, sowie die gezielte Deflektion können unabhängig voneinander ausgeführt werden. Mikroinstrumente nach dem in Abb. 1 gezeigten Funktionsprinzip ermöglichen dem Neurochirurgen erstmalig, in kleinsten Räumen den Aktionsradius von endoskopisch einsetzbaren Instrumenten deutlich zu verbessern, da jetzt ein Operieren „um die Ecke herum“ möglich ist [2, 3].

NiTi-Legierungen sind biokompatibel, da sich an der Oberfläche eine stabile und reine Titanoxid-Passivschicht ausbildet, welche eine sehr hohe Korrosionsbeständigkeit aufweist. Dadurch kommt es zu keiner Fremdkörperreaktion, Reizung oder Infektion des biologischen Gewebes [5]. Da NiTi-Legierungen sehr abrasiv sind und bei spanender Bearbeitung einen erheblichen Werkzeugverschleiß verursachen, muss die Mikrostrukturierung mit der μ EDM-Technik oder der Lasermaterialbearbeitung erfolgen.

μ EDM-Technik

Die Mikroerodiertchnik (μ EDM: Micro Electrical Discharge Machining) ist ein modernes Fertigungsverfahren und ermöglicht eine hochgenaue Bearbeitung von elektrisch leitenden Werkstoffen unabhängig von ihrer Härte und Festigkeit. Der Materialabtrag erfolgt durch Kombination von elektrischen, thermischen und mechanischen Vorgängen [6]. Prinzipiell ist zwischen dem Mikrosenk- und Mikroschneiderodieren zu unterscheiden, wobei das Drahterodieren die Herstellung spezieller Bauteilformen mit beliebig komplizierten Konturen in einem einzigen Bearbeitungsvorgang ermöglicht. Abb. 2 zeigt schematisch das Prinzip des Schneiderodierens am Beispiel der Fertigung einer Mikrozange. Die Zangenstruktur wird mit ei-

nem nur 30 μ m dünnen Wolframschneiddraht direkt in einen NiTi-Draht mit 630 μ m Außendurchmesser hineingearbeitet. Durch eine mikrometeregenaue Relativbewegung zwischen dem Werkzeug (Schneiddraht) und dem Werkstück (NiTi-Draht) lässt sich die gewünschte Zangengeometrie an einer CNC-gesteuerten Erodiermaschine relativ leicht realisieren. Der funkenerosive Abtragsprozess beruht auf einer zeitlich versetzten Abfolge von elektrischen Entladungen zwischen den beiden elektrisch leitenden Werkstoffen, die sich in einer dielektrischen Flüssigkeit befinden. Schneiddraht und NiTi-Draht werden in eine Arbeitsposition gebracht, so dass zwischen ihnen nur ein kleiner Spalt verbleibt. Aufgrund einer raschen Abfolge von Stromimpulsen zwischen dem NiTi-Werkstück und

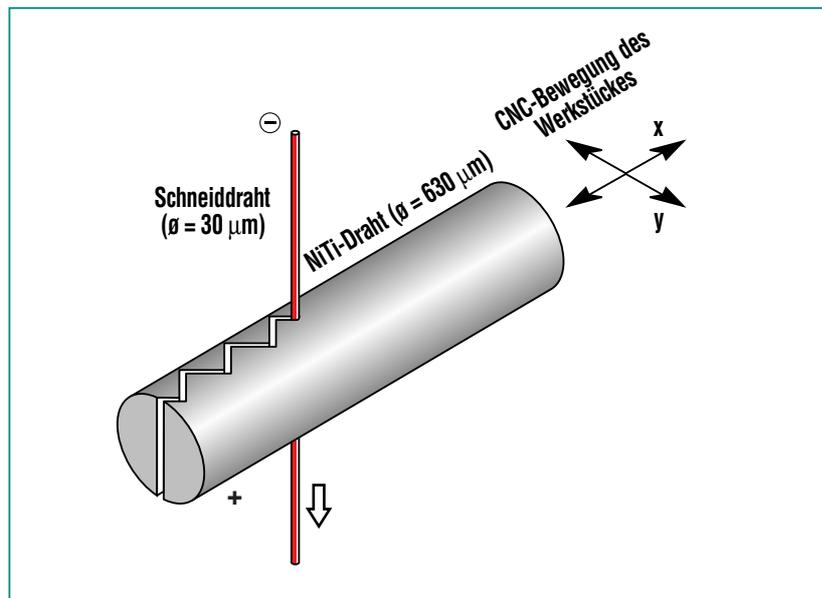


Abb. 2: Bei der μ EDM-Technik wird das Werkstück als Anode (+) geschaltet und relativ zur ablaufenden Schneiddrahtelektrode (Kathode (-)) bewegt. Dabei wird die Zick-Zack-Verzahnung der Maulteile einer Mikrozange direkt in den NiTi-Draht hineingearbeitet.

der Drahtelektrode kommt es immer wieder zur Funkenbildung und zum Stromfluss im Funken-spalt. Bei diesem Funkenüberschlag wird die Energie größtenteils in thermische Energie umgewandelt und die lokal sehr hohen Temperaturen führen zum Aufschmelzen des Elektrodenmaterials. Der Materialabtrag findet aufgrund des kontinuierlich ablaufenden Schneidrahtes und der permanenten Spülung mit dem Dielektrikum im wesentlichen nur

an der NiTi-Legierung statt. Durch jede einzelne Entladung wird ein Mikrovolumen am Werkstück abgetragen, dass in der Summe zu einem sichtbaren Materialabtrag führt. Mit einem 30 μm -Wolframdraht werden minimale Schneidspalte von ca. 50 μm erreicht, während die erzeugten Mikrostrukturen dagegen mehrere Millimeter lang sein können. Bearbeitbar sind alle elektrisch leitenden Materialien, wie Metalle, Metallegierungen und einige Keramiken. Aufgrund ihrer Flexibilität wird die μEDM -Technik immer häufiger im Bereich der Mikrosystemtechnik zur Fertigung von Prototypen und von Abformwerkzeugen aus Edelstahl eingesetzt [7].

Querriefung beruht auf einer Zick-Zack-Verzahnung, die erodiertech-nisch relativ einfach herstellbar ist. Die Zahnhöhen liegen bei etwa 70 μm und sind auf einer Länge von 2 mm eingearbeitet. Das sich daran anschließende Langloch ist fast 3 mm lang und der Abstand zwischen den beiden Schenkeln oder Branchen beträgt im geschlossenen Zustand etwa 50 μm . Durch Verschieben eines dünnen PTFE-Schlauches oder einer starren Metallkanüle werden die gespreizten Branchen entsprechend Abb. 1 zusammenge-drückt und die Zange schließt sich. In der endoskopischen Neurochirurgie und Gynäkologie können mit dieser Mikro-zange empfindliche Gewebestrukturen und kleinste Implantate sicher gefasst und gehalten werden.

Mikrogreifinstrumente

Am IMT sind mehrere unterschiedliche Typen von miniaturisierten Fass- und Biopsiezangen mit Außendurchmessern zwischen 0,39 und 1,4 mm auf der Basis von mikrotechnisch bearbeiteten NiTi-Drähten gefertigt worden. Da die Mikroinstrumente nach der schneiderosiven Bearbeitung zunächst noch in ungeöffneter Form vorliegen, werden sie in eine speziell angepasste Biegevorrichtung eingespannt und einer Wärmebehandlung bei ca. 500°C unterzogen. Dies führt zum Abbau von induzierten Biegespannungen [8].

Abb. 3 zeigt eine geöffnete Mikro-zange mit anatomischer Zahnung, welche in einen nur 0,39 mm dünnen NiTi-Draht hineingearbeitet worden ist. Die im vorderen Greifbereich im 90°-Winkel zur Längsachse verlaufende

Traumatisch wirkende Mikro-Fasszangen mit einer aggressiven Maulteilverzahnung können ebenso mit der μEDM -Technik gefertigt werden und ermöglichen ein rutschsicheres Greifen von Gewebe. Eine stark krallenartig ausgebildete Verzahnung weist die in Abb. 4 dargestellte Mikro-Biopsiezange auf. Sie ermöglicht in der endoskopischen Neurochirurgie ein sicheres Fassen sowie das Heraus- bzw. Abreißen von Gewebepartien. Aus fertigungstechnischen Gründen wird diese Zange aus zwei unterschiedlichen NiTi-Teilen hergestellt. Ein unstrukturierter Zangenkopf aus einem NiTi-Draht mit 1,4 mm Außendurchmesser wird zunächst durch Schleifen des konischen Kopfteiles realisiert. Der starre Instrumentenschaft auf der Basis eines 0,6 mm dünnen NiTi-Drahtes und das Kopfteil werden

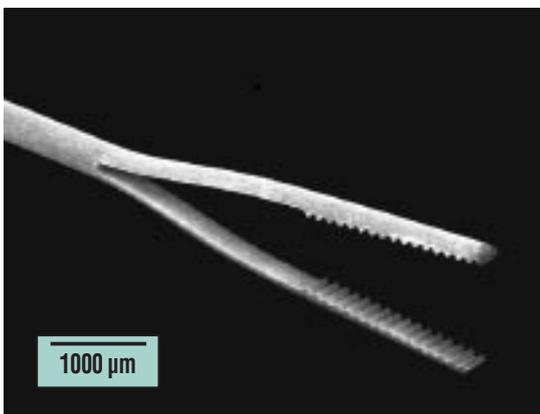


Abb. 3: REM-Bild einer Mikro-zange in der aufgebogenen Gebrauchsförm. Sie wurde direkt in einen nur 0,39 mm dünnen NiTi-Draht erodiertech-nisch hineingearbeitet.

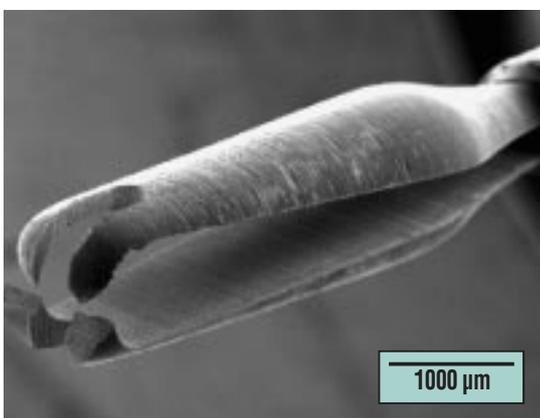


Abb. 4: REM-Aufnahme der halbgeöffnerten Mikro-Biopsiezange mit aggressivem Maulteil.

anschließend durch Laserschweißtechnik verbunden [9]. Erst jetzt erfolgt die erodierttechnische Bearbeitung des gesamten Bauteiles. Die Mikro-Biopsiezange weist am distalen Ende eine chirurgische Zahnung von 2:2 Zähnen auf.

Für den endoskopischen Einsatz in der Urologie ist eine Mikro-Fasszange mit einem hochflexiblen Instrumentenschaft entwickelt worden, welche durch bis zu 120° abwinkelbare Katheter in die Niere geführt werden kann. Aufgrund anatomischer Vorgaben der Harnleiterwand soll die Zange auf den Außenkonturen möglichst keine scharfen Kanten aufweisen, andererseits soll die Backenverzahnung über die ganze Zangenbreite so ausgebildet sein, dass ein sicheres Fassen und ein Abreißen von in der Harnleiterwand festsitzenden Nierensteinen möglich sind. Dazu wurden die Branchen jeweils zweigeteilt, so dass ein Stein an vier

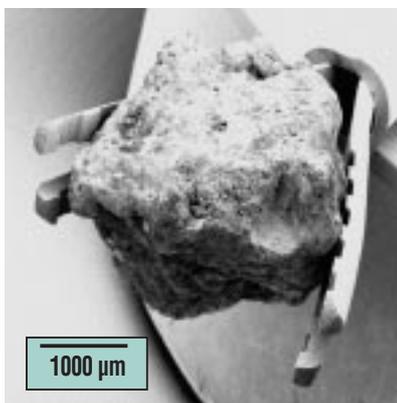


Abb. 5: Distales Ende einer Mikro-Fasszange für die Urologie. Die zweigeteilten Branchenhälften mit den eingearbeiteten Verzahnungen erlauben jederzeit ein sicheres Fassen von Nierensteinen.

Punkten fixiert werden kann (vgl. Abb. 5). Da beim Schneiderodieren die innere Oberfläche der Maulteile immer leicht aufgeraut wird, begünstigt diese zusätzliche „Mikroverzahnung“ das Fassen von Steinteilen. Der Zangenkopf ist in einen 0,6 mm dünnen NiTi-Draht auf einer Länge von insgesamt 25 mm hineingearbeitet worden. Im vorderen Teil befinden sich die zwei Branchen, es schließen sich eine abgeflachte Deflektionsstelle (vgl. Abb. 1) sowie die Verbindungsstelle zum hochflexiblen Instrumentenschaft an. Durch Pressverbindungstechnik muss der mikrostrukturierte NiTi-Zangenkopf mit einem 0,54 mm dünnen Edelstahlseil verbunden werden, da durch Schweißtechniken bisher noch keine dauerhafte Verbindung zwischen den beiden verschiedenen Werkstoffen möglich ist.

Da Mikrozangen mit nur zwei Branchen nicht für alle potentiellen Einsatzgebiete gleichermaßen geeignet sind, ist für Anwendungen in der interventionellen Kardiologie eine Mikro-Fasszange mit vier Branchen realisiert worden (vgl. Abb. 6) [10]. Die Zange kann wahlweise mit unterschiedlicher Maulteilprofilierung in einem 0,6 mm dünnen NiTi-Draht erzeugt werden. Dazu wird der Draht mit der µEDM-Technik zweimal am distalen Ende mittig geschlitzt und gleichzeitig wird eine Verzahnung mit eingearbeitet. Die Länge der profilierten Maulteile beträgt jeweils 3,5 mm. Um während eines operativen Eingriffes am Herzen beispielsweise Gewebeproben entnehmen zu können oder eine Stentbergung vorzunehmen, muss das Mikroin-

strument ebenfalls einen hochflexiblen Instrumentenschaft besitzen, damit es mit Hilfe eines Führungsdrahtes (guidewire) und eines präformierten Führungskatheters sicher in die Herzkranzgefäße geführt werden kann. Auch bei dieser Bauform besteht nur das distale Ende der Zange aus NiTi. Der Instrumentenkopf wird mit einem 135 cm langen, flexiblen Edelstahlseil mittels Pressverbindungstechnik verbunden (vgl. Abb. 7). Das Öffnen und Schließen der Mikro-Fasszange

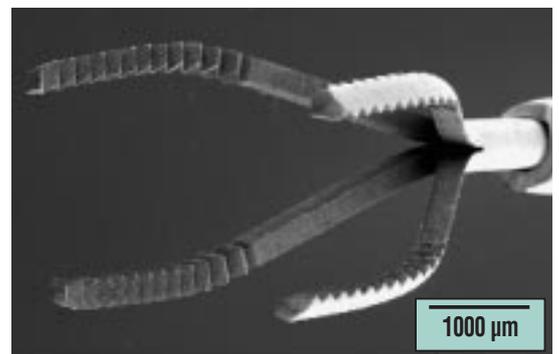


Abb. 6: REM-Aufnahme einer geöffneten vierbackigen Mikro-Fasszange mit profilierten Maulteilen. Sie eignet sich besonders als Stentextraktionswerkzeug in engen Blutgefäßen.



Abb. 7: Foto einer vierbackigen Mikro-Fasszange mit einem 135 cm langen, hochflexiblen Instrumentenschaft. Das Schließen und Öffnen des Instrumentes erfolgt über ein Handstück.

erfolgt vom proximalen Ende aus mit Hilfe eines Handstückes. An einem vorhandenen Gefäßmodell des Herzens konnte nachgewiesen werden, dass mit diesem Instrument unter kontinuierlicher radiologischer Kontrolle Gewebepartien oder Stents sicher gefasst und geborgen werden können [10].

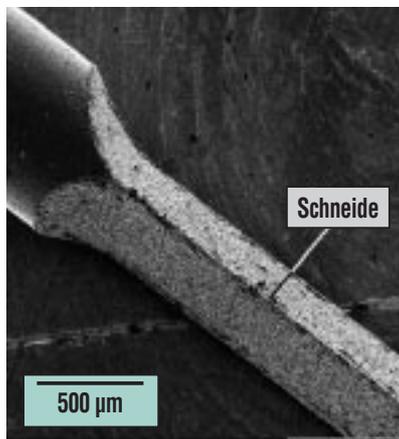


Abb. 8: REM-Aufnahme eines aus einem 0,6 mm NiTi-Draht herausgearbeiteten Mikroskalpells. Deutlich ist der Übergang zwischen der Schneide und dem Schaft zu erkennen.

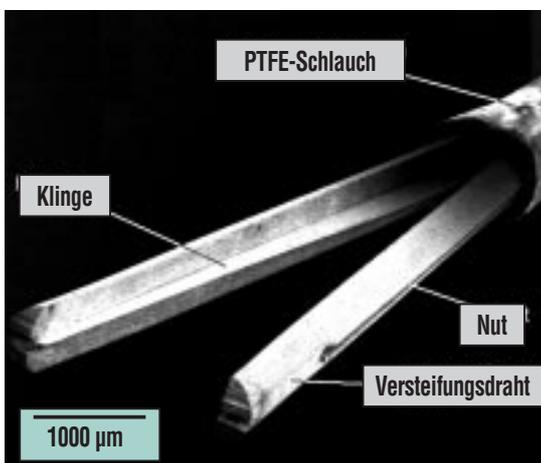


Abb. 9: Mikroschere mit eingesetzter Klinge in der geöffneten Gebrauchsform. Durch Vorschieben des PTFE-Schlauches wird die Schere geschlossen.

Mikroschneidinstrumente

Das Schneiden von Gewebe ist in der minimal invasiven Therapie eine wichtige operative Maßnahme. Deshalb wurden auf der Basis von NiTi-Drähten und NiTi-Plättchen kleinste Schneidinstrumente in Form von miniaturisierten Skalpellen und Scheren realisiert.

Bei der Fertigung von Skalpellen wird in einen NiTi-Draht mit 0,6 mm Außendurchmesser an einem Ende zunächst eine plane Schneidfläche auf einer Länge von 4,5 mm durch μ EDM-Technik erzeugt. Um eine keilförmige Schneidengeometrie zu erhalten, muss der NiTi-Draht mit Hilfe einer an der Erodiermaschine befindlichen Drehvorrichtung [8] um einen Winkel von 40° gedreht werden, bevor erneut eine plane Fläche geschnitten werden kann. Abb. 8 zeigt ein erodiert hergestelltes Skalpell. Die feine Schneide ist nur wenige Mikrometer breit und die gleichmäßig ausgebildeten Schneidflächen weisen einen Mittenrauhwert von $0,6 \mu\text{m}$ auf. Aufgrund der Abrasivität des NiTi bringt ein nachträgliches mechanisches Schleifen der Schneide keinerlei Verbesserung. Entsprechend dem in Abb. 1 gezeigten Funktionsprinzip können einseitig deflektierbare Mikroskalpelle realisiert werden, welche beispielsweise bei endoskopischen Eingriffen zunächst ein gezieltes Umfahren der zu trennenden Gewebestrukturen ermöglicht, um sie dann durch Zugbelastung sicher zu schneiden. Prinzipiell können mit den Mikroskalpellen dünne Membranen und feine

Strukturen in der endoskopischen Neurochirurgie und Gynäkologie durchtrennt werden.

Das Funktionsprinzip von Mikroscheren ist dem der Mikrozangen sehr ähnlich, sofern die Branchen durch entsprechende Schneidklingen ersetzt werden (vgl. Abb. 1). Mikroscheren können in einen NiTi-Draht mittels μ EDM-Technik hineingearbeitet werden, wobei die Schneiddrahtführung während des Bearbeitungsprozesses erheblich komplizierter ist als bei der Fertigung von Mikrozangen [1]. Alternativ dazu können separat hergestellte $100 \mu\text{m}$ starke NiTi-Schneidklingen in einen zuvor mittig strukturierten $0,6 \text{ mm}$ NiTi-Draht eingesetzt und mit Laserschweißtechnik dauerhaft befestigt werden. Die in Abb. 9 gezeigte Mikroschere enthält nur eine Schneidklinge und ist damit eigentlich eine „Schneidzange“. Durch Vorführen des PTFE-Schlauches wird die Schere geschlossen und die Schneidklinge greift dabei in eine Nut des gegenüberliegenden Mantelteils. In diese muss aus Stabilitätsgründen ein Versteifungsdraht eingeschweißt werden. Diese Schneidzange ist speziell für die endoskopische Neurochirurgie entwickelt worden [3].

Hilfsinstrumente und Führungssysteme

Das in Abb. 1 gezeigte Prinzip der gezielten Deflektion kann auch auf miniaturisierte Hilfsinstrumente sowie auf Führungssysteme für optische Komponenten übertragen werden. Dünne NiTi-Röhrchen mit $0,9 \text{ mm}$ Innendurchmesser eignen sich beispielsweise als stufenlos deflektierbare Saug-

oder Spülinstrumente bzw. Applikatoren für Laserfasern (vgl. Abb. 10) [3]. Damit ist es während eines neuroendoskopischen Eingriffes möglich, eine nur 400 μm dünne flexible Quarzfaser optimal auf das Operationsziel auszurichten. Ersetzt man die Quarzfaser durch einen optischen Aufbau mit Licht- und Bildleitern, so sind auch Beobachtungsendoskope mit distal einseitig abwinkelbaren Enden denkbar.

Beim endoskopischen Diagnostizieren und Operieren in engen und „raumlosen“ Körperhöhlen, die von sich aus keinen Raum aufspannen, stößt die Endoskopie sehr häufig an ihre Grenzen, da die Endoskopspitze direkt am Gewebe zum Aufliegen kommt und damit kein aussagekräftiges Bild geliefert werden kann. Für operative Anwendungen in der Gynäkologie, speziell für die Inspektion von Eileitern, wurde ein miniaturisiertes Spreizinstrument (Falloposkop) entwickelt, das ein weitgehend atraumatisches Aufdehnen dieser sehr kleinen bzw. raumlosen Lumina ermöglicht (vgl. Abb. 11). Das Instrument ist auf der Basis eines mit μEDM -Technik geschlitzten 0,82 mm dünnen NiTi-Röhrchens gefertigt und besitzt vier Spreizarme. Die Wandstärke des NiTi-Röhrchens liegt bei 145 μm . Nach dem Zurückziehen des PTFE-Schlauches öffnen sich am distalen Ende die Branchen und es wird ein maximaler Spreizungsdurchmesser von 5 mm erreicht. Durch das mikrostrukturierte NiTi-Röhrchen ist distal ein flexibles Endoskop mit nur 0,5 mm Außendurchmesser vorführbar, so dass ein raumloses Lumen, wie z. B. die Tuben,

zunächst aufgespannt und anschließend eine endoskopische Inspektion vorgenommen werden können. Dazu wird Lichtenergie über Lichtleitfasern von einer am proximalen Ende des Endoskops befindlichen Kaltlichtquelle eingekoppelt und das resultierende Bild wird über ein geordnetes Faserbündel zu einer extern befindlichen Videokamera geleitet.

Zusammenfassung und Ausblick

Ausgehend von den im MINOP-Verbundprojekt gewonnenen Erkenntnissen im Bereich der Fertigung von stark miniaturisierten Operationsinstrumenten konnten zwischenzeitlich gemeinsam mit Medizinern weitere Mikroinstrumente zum Greifen, Schneiden, etc. entwickelt werden. Erst durch die Verwendung von superelastischen NiTi-Legierungen gelingt eine erhebliche Verkleinerung der Mikroinstrumente, da mechanische Gelenke nicht mehr notwendig sind. Alle Instrumente können wahlweise mit einem starren oder hochflexiblen Instrumentenschaft ausgerüstet werden. Sie sind entweder als „Freihandinstrumente“ einsetzbar oder können mit Hilfe von starren Metalltrokaren [3] bzw. hochflexiblen Kathetern sicher zum Operationssitus geführt werden. Die hier vorgestellten Instrumente stellen erste Prototypen für zukünftige mikrochirurgische Anwendungen in verschiedenen medizinischen Fachdisziplinen dar und könnten zukünftig möglicherweise sogar in Operationsrobotern zum Einsatz kommen [11]. Die Herstellung der NiTi-Mikroinstrumente bzw. einzel-



Abb. 10: Stufenlos deflektierbarer Laserapplikator auf der Basis eines NiTi-Röhrchens. Die durchgeführte Laserfaser ist 400 μm dünn und kann während einer endoskopischen Operation optimal auf das Zielgebiet ausgerichtet werden (mit freundlicher Genehmigung der Aesculap AG, Tuttlingen).

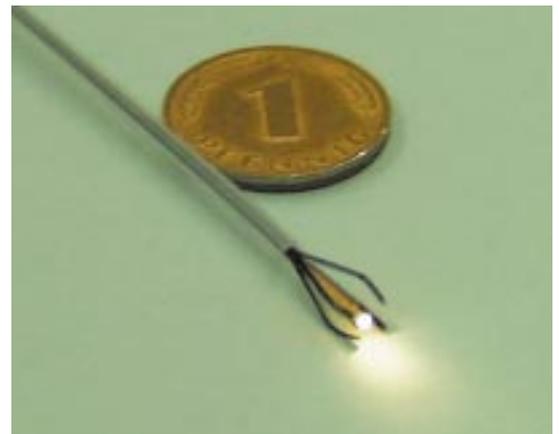


Abb. 11: Geöffnetes Falloposkop mit PTFE-Schlauch und durchgeführtem Endoskop. Am distalen Ende ist der über eine Kaltlichtquelle eingekoppelte Lichtfleck erkennbar.

ner NiTi-Komponenten erfolgt überwiegend mit der μEDM -Technik, welche bei Bedarf mit Mikrolaserschweißtechniken miteinander verbunden werden können. Die entwickelten Fertigungsverfahren stehen zur Bearbeitung von Aufträgen aus der medizintechnischen Industrie zur Verfügung.

Danksagung

Wir danken den Herren Prof. Dr. A. Perneczky und OA Dr. N. Hüwel von der Neurochirurgischen Universitätsklinik Mainz, Prof. Dr. R. Erbel und OA Dr. M. Haude von der Abteilung für Kardiologie des Universitätsklinikums Essen, Prof. Dr. G. Bastert und OA Dr. S. Rimbach von der

Universitäts-Frauenklinik Heidelberg sowie OA Dr. D. Echte von der Urologischen Klinik des Städtischen Klinikums Karlsruhe für wertvolle Diskussionen und anatomisch-medizinische Hinweise. Für die Anfertigung der REM-Aufnahmen wird den Herren P. Abafy und G. Schüler, für die Vorbereitung und Ausführung der erodierten Arbeiten den

Herren R. Ehnes, H. Kleiber, A. Mayer und F. Gretschnann (BTIF) sowie für die Durchführung der laserschweißtechnischen Arbeiten den Herren H. Besser (IMF I) und Dr. W. Pflöging (IMF I) gedankt.

Literatur

- [1] A. E. Guber, N. Giordano, M. Loser, P. Wieneke: *F&M Feinwerktechnik, Mikrotechnik, Mikroelektronik*, 4, 247 (1997)
- [2] A. Guber, W. Menz, A. Perneczky, N. Hüwel, T. Doczi, F. Gallyas, P. Wieneke, M. Reindl, K. Vogler, U. Gabbert, U. Lauschke, F. Schmidt, U. Neuhäuser: *Nachrichten – Forschungszentrum Karlsruhe* 27, 155 (1995)
- [3] N. Giordano, V. Dötzkirchner, A. E. Guber: *Reihe Innovationen in der Mikrosystemtechnik*, Bd. 50, 126 (1997)
- [4] D. Stöckel: *F&M Feinwerktechnik, Mikrotechnik, Mikroelektronik*, 5, 332 (1987)
- [5] M. W. Thier: *Fortschritt-Berichte VDI, Reihe 5, Nr. 292, VDI-Verlag* (1993)
- [6] W. König, F. Klocke: *Fertigungsverfahren 3 – Abtragen und Generieren*, 3. Aufl. Springer-Verlag (1997)
- [7] A. E. Guber, W. Bacher, M. Fritz, M. Hecke, D. Herrmann, A. Muslija: *Journal Medical & Biological Engineering*, 37, 360 (1999)
- [8] M. Loser: *Diplomarbeit, Universität Karlsruhe* (1996)
- [9] T. Haas, A. Schüssler: *Laser Magazin*, 1, 46 (1995)
- [10] M. Haude, H. Eggebrecht, A. E. Guber, M. Fritz, R. Erbel: *European Heart Journal*, 20, 268 (1999)
- [11] A. E. Guber: *Minimally Invasive Therapy*, 4, 267 (1995)

Eine neue Klasse flexibler Fluidaktoren und ihre Anwendung in der Medizintechnik

St. Schulz, Ch. Pylatiuk, IAI

Einführung

Innerhalb der Automatisierungstechnik sind pneumatische und hydraulische Aktoren von elementarer Bedeutung [1]. Sie werden bislang im Maschinenbau, bei Transportsystemen und in der Schwerindustrie eingesetzt und neuerdings auch in medizintechnischen Geräten.

Die Vorteile der hier vorgestellten, neuartigen Aktoren bestehen vor allem in ihrer hohen Flexibilität und dem geringen Gewicht. Außerdem zeichnen sich die Aktoren durch eine miniaturisierbare Bauweise aus und sie lassen sich kostengünstig herstellen. Im Gegensatz zu herkömmlichen Aktoren bieten sie zudem ein hohes Maß an Beweglichkeit und ermöglichen dadurch komplexere Bewegungsabläufe.

Mechanischer Aufbau des flexiblen Fluidaktors

Das einzelne Aktorelement besteht aus zwei Kunststofffolien, die so miteinander verschweißt sind, dass über einen Steuerkanal Luft oder Flüssigkeit in eine „Kammer“ zugeführt werden kann [2]. Diese „Kammer“ bildet das eigentliche Aktorelement (Abb. 1).

Die „Kammer“ verformt sich beim Befüllen 3-dimensional. Bei diesem Vorgang wird Volumenarbeit in mechanische Bewegung umgewandelt.

Zwei Eigenschaften des Antriebs-elementes stehen dabei im Vordergrund (Abb. 2):

- das Expansionsverhalten: die Höhe des Kammerelementes senkrecht zur Folienebene nimmt zu.

- das Kontraktionsverhalten: Durch das Befüllen des Fluidaktors verkürzt sich dieser in Querrichtung.

Das Kontraktionsverhalten des flexiblen Fluidaktors entspricht weitgehend dem des menschlichen Muskels.

Gelenkstruktur

Verschiedene Gelenkvarianten können durch den Einsatz des Aktorelements realisiert werden. Abbildung 3 zeigt den prinzipiellen Aufbau jeweils einer Gelenkvariante und die Wirkung von Kontraktion und Expansion des Aktorelements. Die Verbindung mehrerer Aktorelemente und auch die gleichzeitige Nutzung von Expansion und Kontraktion erlauben die Konstruktion komplexer Antriebsmechanismen.

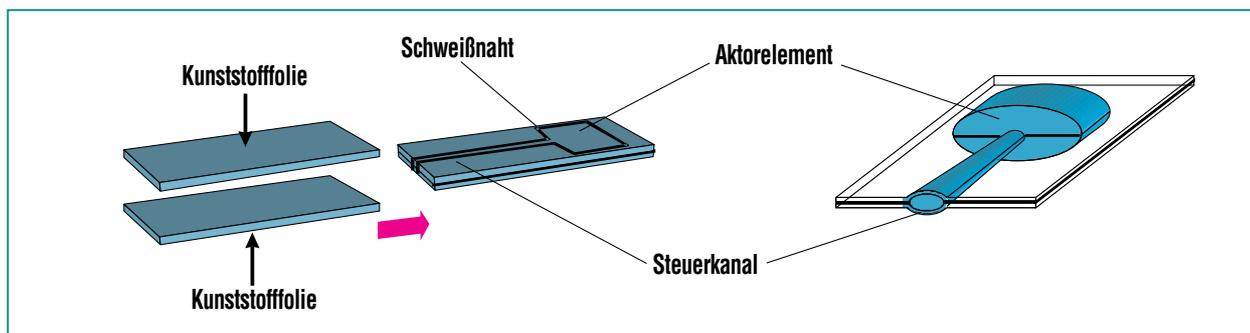


Abb.1: Aufbau eines Fluidaktors aus zwei miteinander verschweißten Folienschichten.

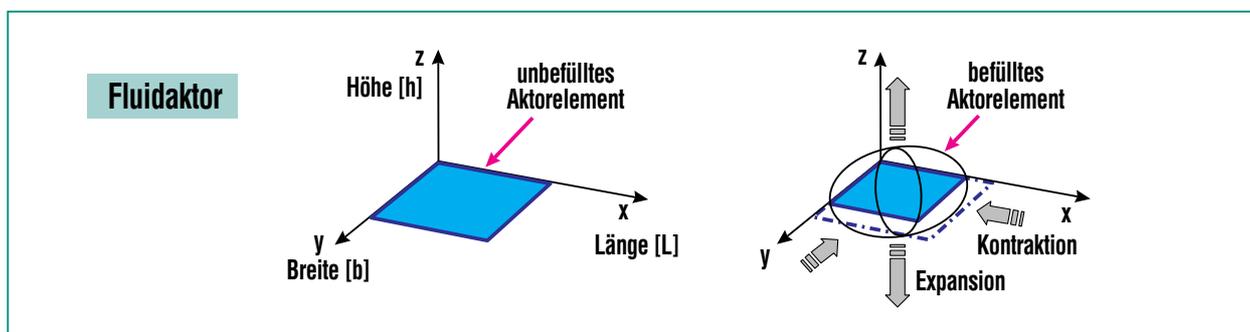


Abb. 2: Formveränderung des Aktors beim Befüllen als Antriebsgrundlage.

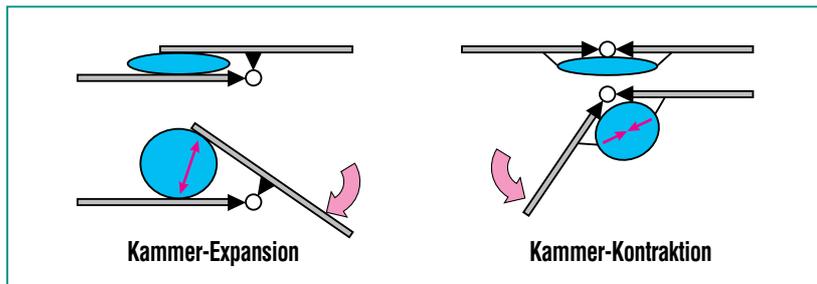


Abb. 3: Schematische Gestaltung eines einfachen Gelenks.

Handprothese

In Europa leben ca. 85.000 Menschen denen eine Hand, bzw. ein kompletter Arm fehlt. Nur etwa 5% dieser Personengruppe sind bislang mit einer Funktionsprothese versorgt, die übrigen 95% mit einer rein kosmetischen oder mit gar keiner Prothese. Die am weitesten verbreitete Funktionsprothese bietet jedoch nur eingeschränkte Bewegungsmöglichkeiten mit unnatürlich wirkenden Bewegungsabläufen.



Abb. 4: Die künstliche Hand auf der Basis flexibler Fluidaktoren kommt dem natürlichen Original nahe.

In Zusammenarbeit mit Ärzten und Orthopädietechnikern wurde eine Patientenbefragung durchgeführt und die Ergebnisse zu einem Anforderungskatalog zusammengestellt. Danach ist die Gewichtsreduktion ein wichtiges Kriterium bei der Neukonstruktion einer Prothese. Außerdem sollten natürliche Bewegungsmöglichkeiten und dadurch ein natürlicheres Erscheinungsbild verwirklicht werden. Weitere Anforderungen ergeben sich aus den auszuübenden Tätigkeiten des Nutzers im Beruf und Alltag. Prothesen mit mehreren Freiheitsgraden [3] ermöglichen komplexere Bewegungen, die die Ein-

satzmöglichkeiten in Alltag und Beruf erweitern.

Durch den Einsatz von flexiblen Fluidaktoren, die nach dem Expansionsprinzip funktionieren, konnte eine künstliche Hand realisiert werden, die eine hohe Beweglichkeit und hohe Dynamik aufweist. Da sich jeder Finger individuell an den zu greifenden Gegenstand anschmiegen kann, ist zudem eine geringere Haltekraft erforderlich. Die neuen Akteure bilden somit die Grundlage für ein natürliches Erscheinungsbild: die Bewegungen der künstlichen Hand wirken weniger mechanisch und durch ihre Flexibilität vermittelt sie das gewohnte Berührungsgefühl. Abbildung 4 zeigt ein Ausführungsmuster der neuartigen, künstlichen Hand. Die Anlehnung an das natürliche Original ist offensichtlich.

Die weitere Entwicklung einer Handprothese ist ein interdisziplinäres Unternehmen; die notwendigen miniaturisierten Ventile, die Steuerung und Energiever-

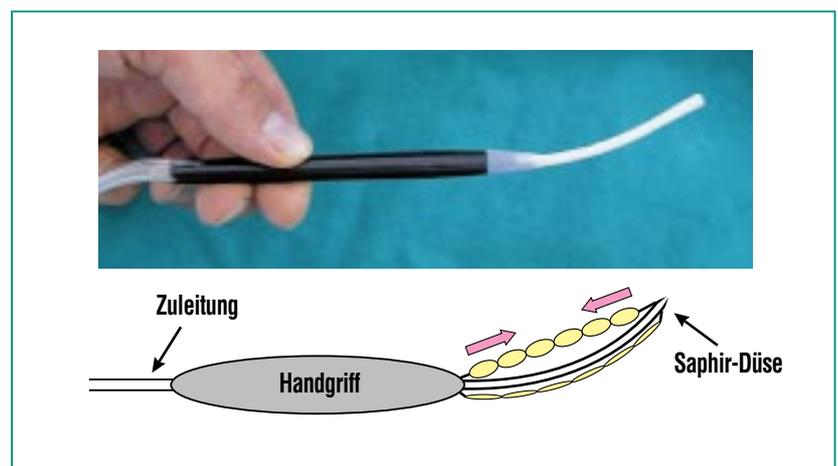


Abb. 5: Flexible Fluidaktoren winkeln die Austrittsdüse des Wasserstrahl-Gewebeschniders rasch ab, so dass das Gerät auch für endoskopische Eingriffe einsetzbar wird. Schematisch ist die Funktionsweise des Geräts nach dem Kontraktionsprinzip dargestellt.



Abb. 6: Im Endoskopiekamera-Aufnahmesystem arbeiten die neuen Aktoren auch nach dem Kontraktionsprinzip.

sorgung, Druckerzeugungseinheit und Mikrosensoren, werden in enger Zusammenarbeit mit anderen Instituten entwickelt.

Endoskopie

Flexible fluidische Aktoren eignen sich gut als Antriebsmechanismus für endoluminale, d.h. auf Hohlräume des Körpers bezogene Therapie- und Diagnosesysteme in der Medizin [4,5]. In miniaturisierter Form mit Abmessungen im Submillimeterbereich können Kamerasysteme, Lichtleitfasern, Elektroden, Sensoren, und Manipulatoren in kleinsten Hohlräumen im menschlichen Körper eingesetzt werden. Die neuen Aktoren sind in der Herstellung kostengünstig und unproblematisch in der Entsorgung, so dass die endoluminalen Systeme auch als Einmalartikel angeboten werden können (siehe Abb. 5 und 6).

Für den Einsatz im stark wachsenden Anwendungsbereich der interventionellen Radiologie besitzen die Aktoren zudem den Vorteil, dass sie wegen der möglichen Materialauswahl röntgenstrahlentransparent sind und

auch das Magnetfeld der Kernspintomographen nicht stören.

In Abbildung 7 ist ein neuartiges Koloskop dargestellt, das sich mit eigenem Antrieb durch den zu untersuchenden Darm bewegen soll. Koloskope dienen zur Diagnostik und Therapie von Dickdarmerkrankungen. Durch seinen (eigenen) Antriebsmechanismus passt sich das Koloskop den Krümmungen des Darms an. Somit entfällt das schmerzhaftes Beugradigen von Darmschlingen durch das Verschieben des relativ steifen, herkömmlichen Koloskops. Dadurch soll auf die Schmerzmedikamentengabe vor der Untersuchung mit all ihren Nebenwirkungen verzichtet werden können.

Das Koloskop besteht aus einem Visualisierungssystem und dem Antriebsmechanismus. Das Visualisierungssystem an der Koloskopspitze beinhaltet die Kamera, die Beleuchtung, den Arbeitskanal und den Spülkanal. Der Antriebsmechanismus funktioniert nach dem Bewegungsprinzip des Inchworm (Abb. 8). Dabei dienen flexible Fluidaktoren zur Fixierung



Abb. 7: Das Koloskop kann sich aus eigenem Antrieb im Darm fortbewegen.

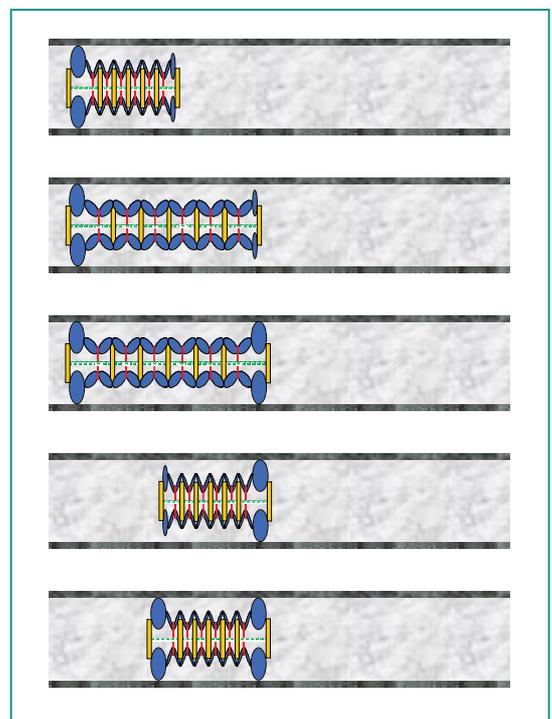


Abb. 8: Funktionsprinzip der Inchworm-Fortbewegung: zunächst werden die hinteren Aktoren befüllt und fixiert dadurch das Gerät an der Darmwand, anschließend strecken sich die mittleren Aktoren und ziehen den Versorgungsstrang des Koloskops weiter. Danach fixieren Aktoren im vorderen Bereich das Koloskop an der Darmwand, die hinteren Aktoren werden entleert und der Antriebsmechanismus zieht sich wieder zusammen.

an der Darmwand, und führen außerdem eine Streckbewegung in Längsachse des Geräts aus. Wird ein Aktor geringer befüllt beugt sich die Koloskopspitze in die Richtung des niedrigsten Füllniveaus um bis zu 90 Grad. Damit kann das Koloskop den Krümmungen des Darms selbstständig folgen. In einem eigens dafür aufgebauten, annähernd realistischen Darmmodell wurde das Koloskop bereits mit positivem Ergebnis getestet.

Zusammenfassung

Die vorgestellten, neuartigen Fluidaktoren zeichnen sich im Gegensatz zu konventionellen, pneumatischen und hydraulischen Aktoren durch eine hohe Flexibilität, gute Miniaturisierbarkeit und zusätzliche Bewegungsmöglichkeiten aus.

Die beiden grundlegenden Bewegungsprinzipien und konkrete Anwendungen aus dem Bereich der Medizintechnik wurden vorgestellt.

Literatur

- [1] W. Backé,
Fluidtechnische Aktoren.
In: Janocha, H. (Hrsg.):
Aktoren Grundlagen und Anwendungen.
Springer Verlag, Berlin
Heidelberg 1992
- [2] Patent: PCT/EP97/01954;
*Verfahren zur planaren
Herstellung von pneumatischen
und fluidischen Miniatur-
manipulatoren.*
Patentamt München, 1997
- [3] P. J. Kyberd, P. H. Chappell,
Vol. 31 No. 4, Nov. 1994,
pp 326-334
- [4] S. Schulz, et.al.,
*Hydraulische Muskeln als
Antriebseinheit für endoluminale
Systeme in der Medizin.*
*3. Statuskolloquium des
Projektes Mikrosystemtechnik.*
Wissenschaftliche Berichte,
FZKA 6080, Karlsruhe, 1998
- [5] S. Schulz, Ch. Pylatiuk,
G. Bretthauer,
Automatisierungstechnik Vol. 47,
no. 8 , Seite 390-395, 1999

Herstellung von radioaktiven Stents

P. Fehsenfeld, K. Schlösser, H. Schweickert, HZY

Einleitung

Stenosen (Verengungen) der Herzkranzgefäße, die z.B. durch Arteriosklerose verursacht werden, werden heute alternativ zur Bypass-Operation, auch mit einer minimalinvasiven Technik, der Ballondilatation behandelt. Dabei wird bei der angiografischen Untersuchung (Röntgenuntersuchung der Gefäße mittels Herzkatheter und Kontrastmittel) durch den Katheter in die Stenose ein Ballon eingeführt. Durch Aufblasen des Ballons wird die Engstelle erweitert. In den meisten Fällen, wird in das behandelte Arteriensegment eine Gefäßstütze, ein sogenannter Stent eingesetzt. Abb. 1 zeigt schematisch den Ablauf eines solchen Eingriffs.

Trotz der Vorteile von Stents (Gefäßstützen) bei der Behandlung von Krankheiten der Herzkranzarterien stellt die Restenose (Wiederverschluss geöffneter Arterien) innerhalb des Stents nach wie vor ein bedeutendes Problem dar, insbesondere bei langen Läsionen oder Gefäßen mit geringeren Durchmessern. Experimentelle und klinische Daten haben gezeigt, dass eine derartige Restenose vorwiegend durch Proliferation von glatten Muskelzellen (gutartige Gewebewucherungen zum Schutz der Wunde) hervorgerufen wird. Wenn man also das Wachstum der Zellen in das Gefäßlumen hinein kontrollieren könnte, sollte das Problem der Restenose gelöst sein. Ein vielversprechender Ansatz besteht darin, den Stent radioaktiv zu machen. Das Radioisotop ^{32}P scheint besonders geeignet [1]:

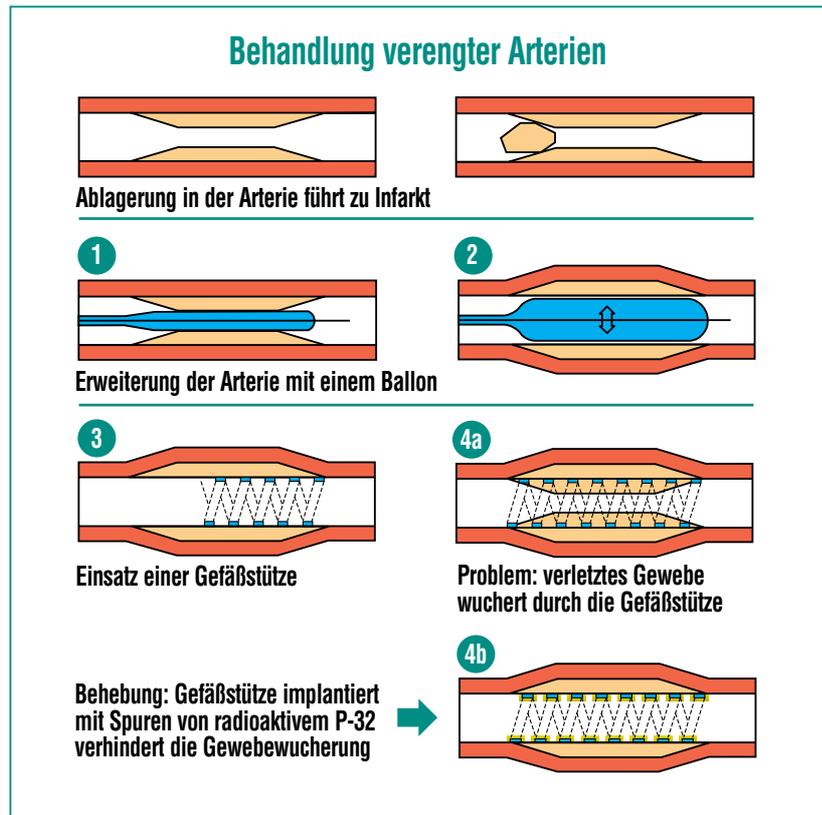


Abb. 1: Schematische Darstellung der Ballon Angioplastie mit anschließender Stentimplantation. Die häufig beobachtete Restenose soll durch Radioaktivität verhindert werden.

- Es ist ein reiner β -Strahler mit einer hohen Zerfallsenergie, damit ist die Wirkung der Strahlung auf die unmittelbare Umgebung des Stents beschränkt (maximale Reichweite der Strahlung: 10 mm, die Strahlung erzeugt eine wirksame Dosis bis zu einem Abstand von ca. 2-5 mm. Die Ganzkörperdosis des Patienten ist vernachlässigbar. Einfachste Strahlenschutzmaßnahmen reichen aus, um eine Strahlenbelastung des Klinikpersonals bei der Anwendung des Stents auszuschließen.
- Die Halbwertszeit beträgt 14,3 Tage. Diese Zeit ist dem

Problem angemessen, da die Bestrahlung der Zellen, die proliferieren könnten, kurz nach dem Eingriff erfolgen sollte. Nach wenigen Wochen ist die Radioaktivität stark abgeklungen und nach einem halben Jahr praktisch ganz verschwunden. Andererseits ist Lebensdauer lang genug, so das genügend Zeit für Logistik bleibt (Aktivierung, Herstellung des Implantationsbestecks mit dem Stent, Sterilisation und Transport in die Klinik).

Zunächst am Tierversuch (Abb. 2), aber in den letzten beiden Jahren auch an 400 Probanden



Abb. 2: Typisches Ergebnis eines Tierversuchs. Schnittbilder von Arterien (Kaninchen), 4 Wochen nach Stent-Implantation, links mit radioaktivem Stent, rechts der nichtradioaktive Kontrollstent.

konnte zweifelsfrei die Wirksamkeit von radioaktiven Stents (Radioisotop P-32) nachgewiesen werden [2, 3, 4]. Abb. 3 zeigt eine Standardsituation 4 Monate nach einer Implantation eines radioaktiven P-32-Stents von ca. 5 μCi (185 kBq) mit einer Länge

von 15 mm. Diese Aktivität erzeugt in 2 mm Tiefe eine Dosis während einer Halbwertszeit ($T_{1/2} = 14,3$ Tage) des P-32 von ca. 6 Gy. [5] Man erkennt die sogenannte typische „Candy Wrapper“ Struktur, d.h. die Restenose innerhalb des Stents wurde fast vollständig unterdrückt während an den Stentenden noch eine starke Gewebewucherung auftritt. [6] Es gibt derzeit zwei Gründe für das negative Verhalten der radioaktiven Stents an den Stentenden: Auf Grund der kurzen Reichweite der β -Strahlung könnte die Dosis an den Stentenden (die bei homogener Aktivitätsverteilung dort schnell abfällt) zu gering sein. Deshalb wurden in 55 Patienten jetzt Stents mit einer um einen Faktor 6 höheren Aktivität an den Stentenden implantiert. Darüber hinaus ist bei allen bisherigen Stentimplantationen der Ballon des Implantations-Katheters ca. 2-3 mm auf beiden Seiten länger als der Stent gewesen. Dies war bei den bisherigen

Implantationsbestecken notwendig, um sicherzustellen, dass der Stent beim Einführen in die Stenose nicht verlorenght. Dies führt zu einer Verletzung der Arterienwand in relativ großem Abstand vom Stent. Deshalb sind Stentapplikationssysteme entwickelt worden, bei denen der Ballon sich nur innerhalb des Stents befindet. Wir erwarten, dass die Kombination von „heißen Enden“ und reduziertem Ballonüberhang das Problem an den Stentenden lösen wird.

Herstellung von radioaktiven Stents

Grundsätzlich gibt es drei Möglichkeiten zur Herstellung von radioaktiven Stents (Tab. 1), auf die im folgenden kurz eingegangen werden soll.

Aktivierung

Dieses Verfahren beruht auf der direkten Herstellung von Radioisotopen mittels einer Kernreaktion durch Beschuss des Stentmaterials mit einem energiereichen Strahl leichter Ionen (Protonen, Deuteronen oder α -Teilchen), der in einem Zyklotron beschleunigt wird oder durch Neutronenbestrahlung des Stentmaterials in einem Reaktor (Abb. 4). Die ersten Stents mit einer ausreichenden Aktivität für Tierversuche wurden mit Hilfe dieses Verfahrens aktiviert [2]. Ein Stent aus Chrom-Nickel-Stahl wurde mit 17 MeV-Protonen im Kompaktzyklotron des Forschungszentrums Karlsruhe bestrahlt. Mehrere Nuklide wurden hergestellt: Co-55, Tc-95, Mn-52, Tc-96, Mo-99, Co-56, Co-58, Co-57. Die Strah-

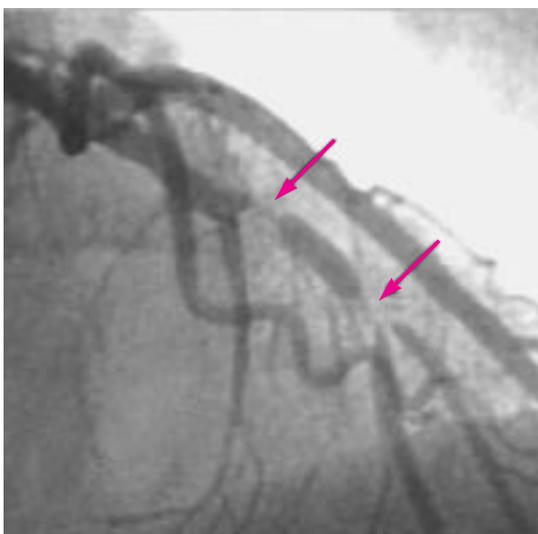


Abb. 3: Erste klinische Ergebnisse mit radioaktiven Stents. Typischer „Candy wrapper“/„edge effect“ eines radioaktiven ^{32}P - Stents 4 Monate nach der Implantation.

Verfahren	Vorteile	Nachteile
Aktivierung	<ul style="list-style-type: none"> kein Auswaschen, keine Kontaminationsprobleme 	<ul style="list-style-type: none"> ungeeignete Radioisotope
Implantation	<ul style="list-style-type: none"> jedes Metall kann implantiert werden, geringes Auswaschen, keine Kontaminationsprobleme, heiße oder kalte Enden sind leicht herzustellen 	<ul style="list-style-type: none"> keine
Chemische Verfahren	<ul style="list-style-type: none"> grundsätzlich preiswerter als andere Verfahren. 	<ul style="list-style-type: none"> Auswaschen ist problematisch Kontamination ist möglich für neue Verfahren müssen neue Technologien entwickelt werden die Stentoberfläche ändert sich

Tab. 1: Verfahren zu Herstellung von radioaktiven Stents

lung, die das Zellwachstum in der Arterienwand beeinflusst, kommt im wesentlichen von Kernen, die durch Elektroneneinfang zerfallen und dabei weiche Röntgenstrahlung emittieren sowie durch Kerne, die durch eine Emission vom β^+ -Strahlung zerfallen. Mit diesen radioaktiven Stents wurden die ersten erfolgreichen Versuche an Iliacarrieren von Kaninchen durchgeführt. Ein ähnliches Verfahren wurde zur Herstellung des β^+ -Emitters V-48 in einem Nickel-Titan-Stent mit Hilfe von 8,5 MeV Protonen eingesetzt [7]. In beiden Fällen werden zusätzlich zu den gewünschten β -Teilchen und Röntgenstrahlen energiereiche Gammastrahlen produziert. Dies führt zu einer nicht vernachlässigbaren Ganzkörperdosis für den Patienten und zu Strahlenschutzproblemen im Katheterlabor.

Ionenimplantation

Das Ionenimplantationsverfahren (Abb. 4) ist für viele Radioisotope gut geeignet. Da wir davon ausgehen, dass P-32 das attraktivste Radionuklid ist, wurde die Tech-

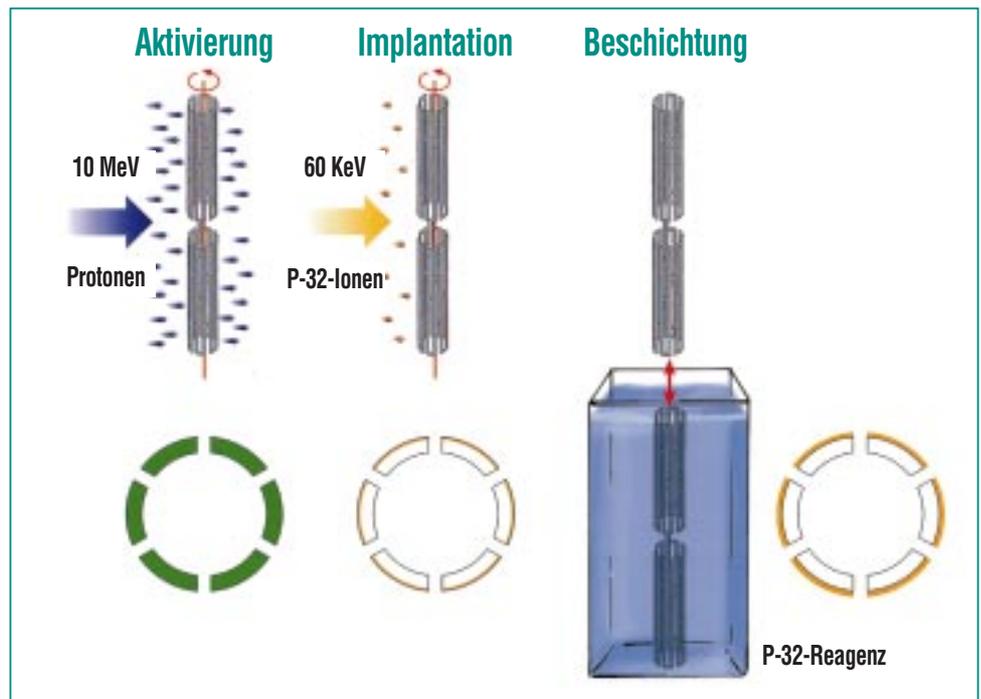


Abb. 4: Schematische Darstellung der verschiedenen Herstellungsverfahren. Bei der Aktivierung wird das gesamte Material von den aktivierenden Teilchen (Neutronen oder leichte energetische Ionen) durchdrungen. Die radioaktiven Atome sind im gesamten Stentmaterial eingebettet. Bei der Ionenimplantation wird die Radioaktivität in das Material des Stents hinein geschossen. Die Radioaktivität befindet sich unter der Oberfläche des Stentmaterials. Auch Radioisotope, die nicht mit Stahl legierbar sind, z. B. ^{32}P eignen sich für dieses Verfahren. Bei chemischen Verfahren, lagert sich die Aktivität auf der Oberfläche des Stents ab. Da sich die Radioaktivität unmittelbar an der Oberfläche befindet, muss eine äußerst stabile chemische Verbindung erreicht werden. Gegebenenfalls ist eine Beschichtung mit nicht radioaktivem Material erforderlich.

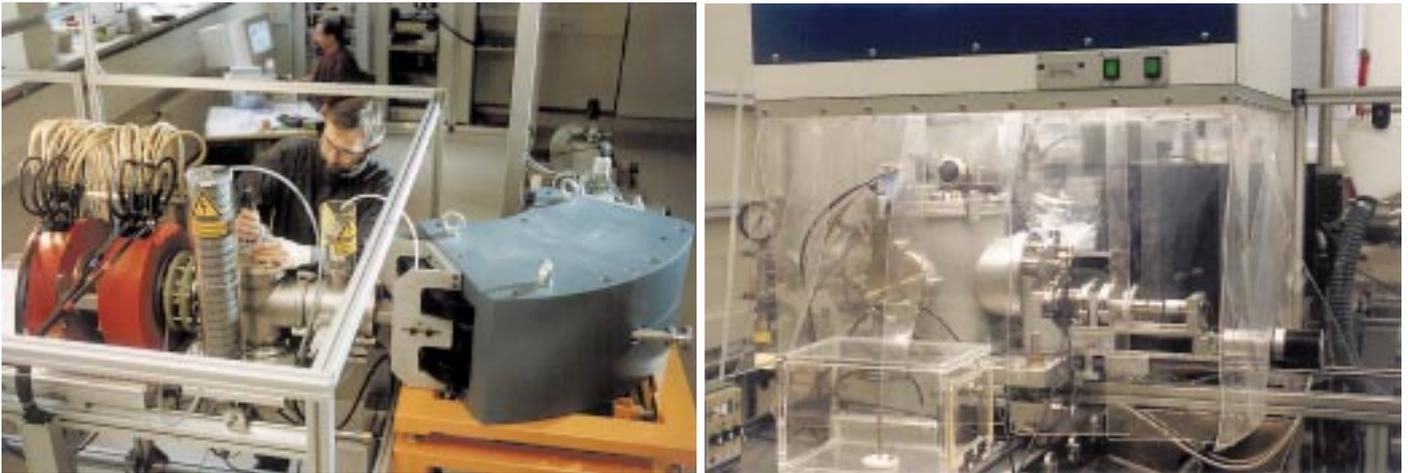


Abb. 5: Foto eines Implanters während der Inbetriebnahme. Links sind die ECR-Ionenquelle, der Beschleuniger und der 90 Grad-Magnet zu sehen. Rechts wird die Bestrahlungskammer unter der Reinraumhaube gezeigt.

nologie für dieses Isotop entwickelt. Die Anlage besteht aus einer sehr speziellen Ionenquelle für P-32 mit hoher Effizienz, einem Beschleunigungssystem und einem 90 Grad Massenseparator, mit dessen Hilfe die meisten Verunreinigungen vom P-32-Strahl abgetrennt werden (Abb. 5). Auf einer speziellen Plattform können bis zu 30 Stents gleichzeitig bestrahlt werden



Abb. 6: Foto der Bestrahlungsplattform für den BX-Stent unseres Industriepartners IsoStent. Diese Plattform wird horizontal durch den Strahl bewegt, damit alle Stents gleichmäßig aktiviert werden.

(Abb. 6). Dazu wird die Plattform horizontal durch den Strahl gefahren. Um eine gleichmäßige Aktivitätsverteilung an der Oberfläche zu erhalten, werden die Stents im P-32-Strahl rotiert und der Strahl wird periodisch vertikal abgelenkt.

Nach der Implantation, wird die Qualität eines jeden hergestellten Stents umfassend getestet. Die absolute Aktivität und die Aktivitätsverteilung auf den Stents wird mit Hilfe eines speziellen Scanners gemessen (Abb. 7). Das System wird gegen das National Institute of Standards and Technology (NIST) in den USA und die physikalisch-technische Bundesanstalt in Braunschweig kalibriert.

Nach der Implantation, werden die Stents in einem Ultraschallbad 15 Minuten lang in physiologischer Kochsalzlösung bei einer Temperatur von 42° C gewaschen. Physiologische Kochsalzlösung hat den gleichen Salzgehalt wie das Blut (0,9% NaCl), Dieser Schritt dient dazu, alle po-

tentielle Oberflächenkontaminationen zu beseitigen und stellt sicher, dass sich die Aktivität nicht im Blut lösen wird. Die ausgewaschene Aktivität wird für jeden Stent getrennt gemessen und ist üblicherweise geringer als 0,5 % der Gesamtaktivität. Durch nochmaliges Waschen in einer Ultraschall-Salzlösung werden noch einmal 0,2 % der Stentaktivität entfernt. Da es sich bei der Kombination von Ultraschallbehandlung und NaCl um ein sehr aggressives Verfahren handelt, ist die Aktivitätsfreisetzung in der Blutbahn sehr gering und es wird keine Beschichtung zur Umhüllung der Aktivität benötigt. Obwohl ein nicht beschichteter ionenimplantierter Stent nicht als eine geschlossene Quelle betrachtet werden kann, ist eine potentielle Kontamination des Katheterlabors ausgeschlossen, da die P-32-Atome unterhalb der Oberfläche eines jeden Metallstents eingebettet sind. Mit Hilfe von Wischtests wurde die mechanisch entfernbare Aktivität bestimmt. Die dabei festgestellte Aktivität

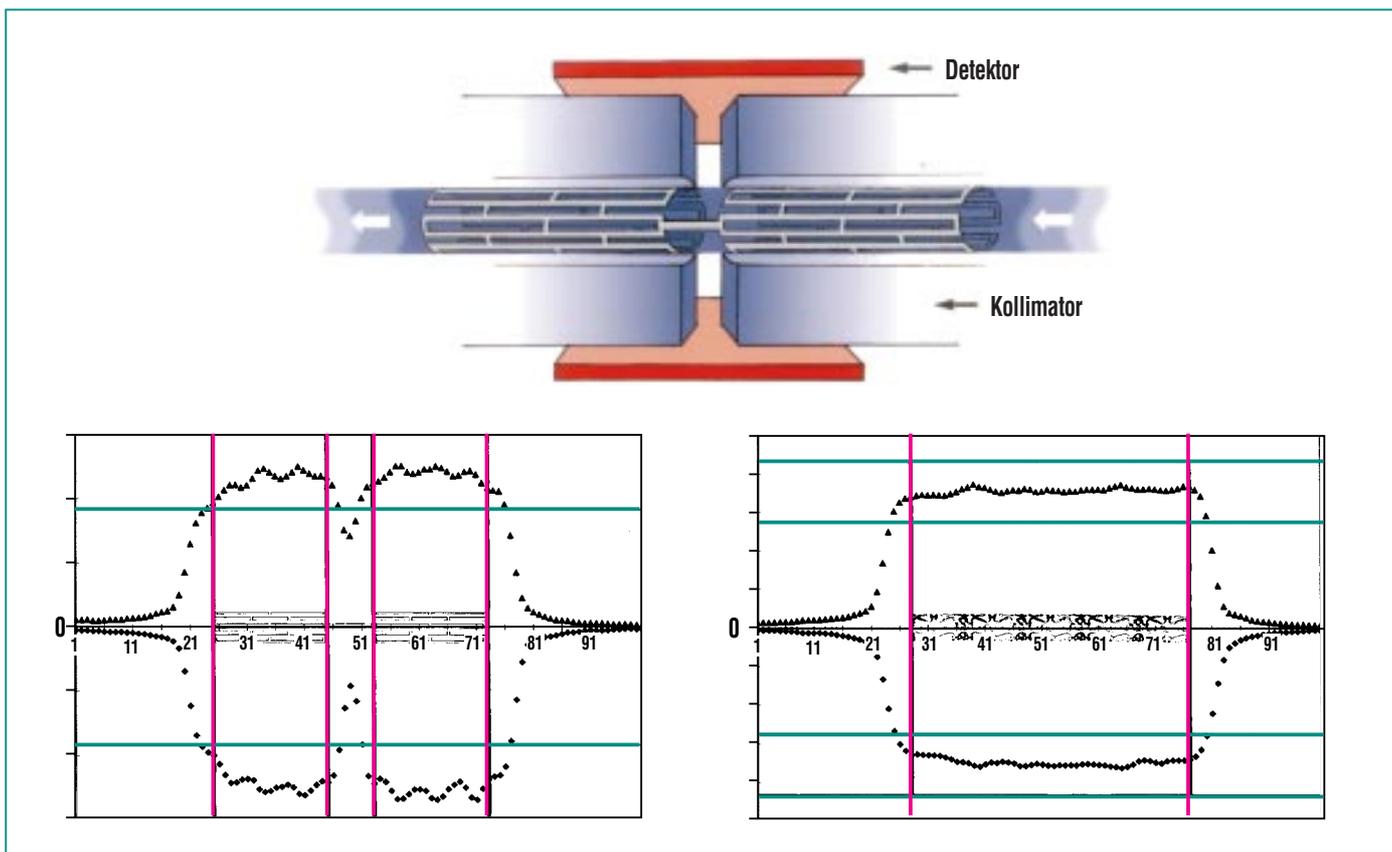


Abb. 7: Schematische Darstellung des Systems zur Messung der Stentaktivität und der Aktivitätsverteilung. Die Messung wird auf beiden Seiten gleichzeitig durchgeführt, gezeigt sind typische Messergebnisse für die Aktivitätsdichte (Ordinate) entlang der Längsachse (Abszisse) an einem Palmaz-Schatz- (links) und einem BX-Stent (rechts).

(< 0,02 % der Stentaktivität) stellt kein Problem bei der Handhabung dar. Die Stents werden von unserem Industriepartner (IsoStent, Inc. Belmont, CA, USA) in einem Applikationssystem mit einer Plexiglas-Abschirmung geliefert, um so den Strahlenschutz des Klinikpersonals zu gewährleisten[8]. Die Stents müssen bei deren Anwendung nicht berührt werden, so dass weder eine Teilkörperdosis noch eine Kontamination an den Händen des behandelnden Arztes auftreten.

Die Technologie zur Herstellung von P-32 implantierten Stents ist

mittlerweile so weit entwickelt, dass eine Routineproduktion von großen Stückzahlen, und hoher Qualität bei vertretbaren Kosten möglich ist. Das gesamte Verfahren wird nach ISO 9002 / EN 46002 zertifiziert. In diesen Normen sind die Anforderungen für das Herstellen und Inverkehrbringen von Medizinprodukten geregelt.

Für die Unterdrückung der Restenose sind auch Radioisotope interessant, die durch Elektro-neneinfang zerfallen und nur weiche Röntgenstrahlung aussenden. Für die Ionenimplantation

eignet sich besonders ^{131}Cs , mit einer Halbwertszeit von ca. 10 Tagen und einer Röntgenstrahlung von ca. 30 keV. Cäsium kann mit einer Effizienz von fast 100% in einer Oberflächenionisationsquelle in einen Strahl überführt werden. Die Radioaktivität kann am Zyklotron in einem Xenongastarget hergestellt werden. Es handelt sich hier um die gleiche Technik, wie so schon seit Jahren für die Radiojodproduktion routinemäßig eingesetzt wird. Ein Verfahren zur Herstellung der Radioaktivität und der Implantation von ^{131}Cs in Stents befindet sich in der Entwicklung.

Chemisches Verfahren

In diesem Fall werden die Stents an der Oberfläche mit einem geeigneten Radioisotop beschichtet. Die wichtigste Voraussetzung für derartige Stentbeschichtungen ist eine feste Verbindung zwischen dem Radioisotop und dem Stentmaterial, um so die Verteilung des Radioisotops in andere Teile des Körpers zu verhindern. Bisher gibt es noch keine Veröffentlichungen über ein derartiges Verfahren. Im Bezug auf P-32 wurden von uns verschiedene Verfahren mit Edelstahlproben getestet, z.B. trägerfreie direkte Ablagerung von P-32, direkte Ablagerung mit nachfolgender Erwärmung, direkte Ablagerung mit verschiedenen Vorbehandlungen der Proben, P-32-Ablagerung unter Verwendung von Ag- und Au-plattierten Stents, galvanische Behandlung. Keiner der mit Hilfe dieser Verfahren hergestellten Stents zeigte bei den oben beschriebenen Auswaschversuchen ähnlich gute Ergebnisse wie die durch Implantation hergestellten.

Erfolgsversprechend ist allerdings ein vom IMF I entwickeltes Beschichtungsverfahren für Pd-103 [9]. Pd-103 emittiert nur Röntgenstrahlung mit einer Energie von ca. 20 keV. Die Reichweite dieser Strahlung ist größer als die der β -Strahlung, aber immer noch auf die unmittelbare Umgebung des Stents lokalisiert. Man hofft mit dieser Methode eine wirksamere Dosis am Ende des Stents zu erzeugen, sodass der Randeffect unterdrückt wird.

Zusammenfassung

Radioaktiven Stents kann bei der Verhinderung von Restenose in Zukunft eine bedeutende Rolle zukommen. Die im Zyklotronlabor entwickelte Methode der Ionenimplantation von ^{32}P in Edelstahlgefäßstützen garantiert einen sicheren Einschluss der Radioaktivität. Radioaktive Stents, die nur eine Strahlung kurzer Reichweite (reine β - bzw. Röntgenstrahler) aussenden, bieten eine sehr einfache Möglichkeit der Bestrahlung der Gefäßinnenwand. Die Anforderung an den Strahlen-

schutz bei der Verwendung von solchen radioaktiven Medizinprodukten sind minimal. Um auch Röntgenisotope für die klinische Erprobung zur Verfügung zu stellen, wurde im IMF I ein Beschichtungsverfahren mit ^{103}Pd entwickelt und im Zyklotron wird an einem Verfahren der Ionenimplantation von ^{131}Cs gearbeitet..

Nach dem derzeitigen Stand der klinischen Studien mit ^{32}P zeigt sich, dass durch die β -Strahlung die gefürchtete Restenose im Stent verhindert wird. Allerdings zeigt sich bei gleichförmig aktivierten Stents, die mit der konventionellen Technik in Patienten implantiert wurden, eine Restenose am Rand des Stents. Zur Zeit werden klinische Studien durchgeführt, die zeigen werden, ob sich der Randeffect durch eine Kombination von verbessertem Applikationsbesteck und einer optimierten Aktivitätsverteilung entlang der Achse des Stents, vermeiden lässt.

Literatur

- [1] R.E. Fischell, *Fischell, T.A. DU patent No. 5,059,166 issue date 10/22/91*
- [2] C. Hehrlein, M. Zimmermann, J. Metz, P. Fehsenfeld, E. von Hodenberg, *Circulation 1993; 88: 651 (Abstract)*
- [3] C. Hehrlein, M. Stintz, R. Kinscherf, K. Schlösser, E. Huttel, L. Friedrich, P. Fehsenfeld, W. Kübler, *Pure b-particle emitting stents inhibit neointima formation in rabbits. Circulation 93 (1996), 641-645*
- [4] C. Hehrlein, *Radioactive Stents: The European Experience, in Waksman R (ed): Vasuclar Brachytherapy. Armok, N.Y, Futura Publishing, 1998, pp 333-342*
- [5] C. Janicki, D.M. Duggan, C.W. Coffey, D.R. Fischell, *Fischell, Med Phys 1997; 24: 437-445*
- [6] A. Colombo. *Advances in Cardiovascular Radiation Therapy III, Washington, DC, USA, 17-19 February, 1999 (Abstr.)*
- [7] N. L. Eigler, A. N. Li, J. S. Whiting, A. DeFrance, *Chapter 23 in: Vascular Brachytherapy, R. Waksman, SB King, IR Crocker & RF Mould (eds) Nucletron B.V. 1996*
- [8] *IsoStent, In. Belmont, CA, USA; Chapter 9 in Handbook of Vascular Brachytherapy, R. Waksman, P.W. Serruys, (eds) Martin Dunitz, Ltd 1998*
- [9] A. Möslang, A. Przykutta, *Private Mitteilung*

Krebstherapie mit dem kurzlebigen α -Strahler Bi-213

J. Möllenbeck, H. Schweickert, HZY

Einleitung

Ein vielversprechender Ansatz zur Krebstherapie ist die sog. Radioimmunotherapie. Dazu bindet man ein Radionuklid an einen Antikörper, der die Eigenschaft hat sich selektiv an den Oberflächen von Tumorzellen anzulagern (Abb. 1). Ein wesentlicher Vorteil dieser Technik besteht darin, dass auch kleinste Metastasen erfasst werden. Dabei ist der Trend von Beta-emittierenden Radioisotopen zu Alpha-Emittlern in der Fachwelt deutlich. Der Grund liegt darin, dass α -Teilchen eine wesentlich kürzere Reichweite als β -Teilchen besitzen. Die Reichweite von hochenergetischen α -Teilchen beträgt nur 10 – 100 μm , was einigen Zelldurchmessern entspricht. Dagegen haben β -Teilchen eine Reichweite von einigen Millimetern. Deshalb wird bei der Anwendung von α -Strahlern bei der Radioimmunotherapie die Zerstörung von gesunden Zellen minimiert. Ein weiterer Vorteil von α -Strahlern besteht darin, dass die in den Tumorzellen abgegebene hohe Strahlendosis diese mit Sicherheit abtötet. Aus diesen Gründen hat das Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York [1-3] in Zusammenarbeit mit dem Europäischen Institut für Transurane, ITU, Studien mit dem α -Strahler Bi-213 begonnen. Die

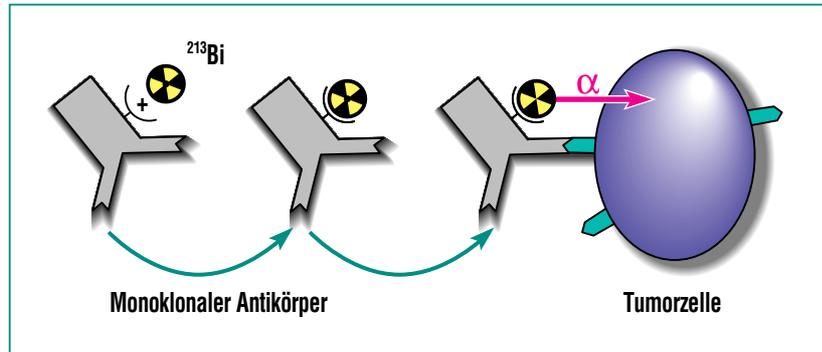


Abb. 1: Prinzip der Radioimmunotherapie mit α -Emittern.

Studien konzentrieren sich zur Zeit auf eine noch nicht zu behandelnde Leukämieart. Nach erfolgreichen Tierversuchen liegen jetzt die ersten positiven Ergebnisse an einigen wenigen Probanden vor. Ein Problem besteht zur Zeit darin, dass die verfügbare Menge von Bi-213 für eine belastbare klinische Studie mit einigen 100 Patienten nicht ausreicht. Dies war der Ausgangspunkt für die im folgenden beschriebene Entwicklung, die das Ziel hat Bi-213 am Karlsruher Kompaktzyklotron herzustellen.

Vorteile des ^{213}Bi im Vergleich zu anderen α -Strahlern

Für die Radioimmuntherapie werden verschiedene Alpha-Strahler vorgeschlagen. Viele haben einen oder mehrere Nachteile: Die mit den α -Strahler markierten Antikörper werden in die Blutbahn

injiziert. Dabei kann es zu einer Abspaltung des Radionuklids kommen, welches sich dann in Abhängigkeit von seinen chemischen Eigenschaften in verschiedenen Organen anreichert und dort zu einer unerwünschten hohen Strahlenbelastung führt. Ein typisches Beispiel ist das At-211, das sich aufgrund seiner jodartigen Chemie in der Schilddrüse ansammelt. Bei Ra-223 führt der Ionenaustauscheffekt mit Ca zu ähnlichen Effekten. In anderen Fällen wie z.B. bei den Radioisotopen Ra-224 und Bi-212 entsteht Radongas bzw. andere Tochternuklide mit unerwünschter hochenergetischer γ -Strahlung. Bi-213 hat keine dieser negativen Eigenschaften.

Das Zerfallsschema von Bi-213 ist in Abb. 2 dargestellt. Es wird erzeugt durch den Zerfall von Ac-225, 10d. ITU hat eine Methode entwickelt mit der Bi-213 einfach

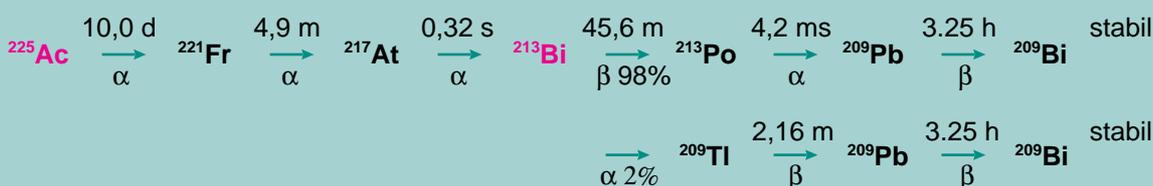


Abb. 2: ^{213}Bi als Zerfallsprodukt von ^{225}Ac .

von Ac-225 abgetrennt werden kann. Dies kann aufgrund des Halbwertszeitverhältnisses mehrfach während der Lebensdauer von Ac-225 erfolgen. Damit wird das kurzlebige Bi-213 in der Klinik verfügbar. Ein derartiges System bei dem ein kurzlebiges „Tochter“ Radionuklid von einem längerlebigen „Mutter“ Radionuklid abgemolken werden kann, nennt man ein Generatorsystem.

Gewinnung von Ac-225

Bisher war die einzige Möglichkeit Ac-225 zu erhalten der Zerfall von Th-229 entsprechend dem unten dargestellten Zerfallsschema (Abb.3). Dieses Thoriumisotop stammt aus dem Zerfall von U-233. U-233 zerfällt mit der ex-

trem langen Halbwertszeit von 159200 Jahren in das Th-229. Daraus ergibt sich, dass die Konzentration des Th-229 im U-233 extrem klein ist. Deshalb und weil bei der Abtrennung des Th-229 aus dem U-233 berücksichtigt werden muss, das U-233 spaltbar ist, entstehen bei der Abtrennung erhebliche Kosten.

Das ITU verfügt nur über eine geringe Menge dieses Thoriums. In einem Rhythmus von rund 2 Monaten können ca. $1,3 \cdot 10^9$ Bq Ac-225 vom Th-229 abgetrennt werden. Die relativ kurze Halbwertszeit des Ac-225, 10 Tage, und die kurze Halbwertszeit des Bi-213, 45m, bestimmen die Anzahl der damit behandelbaren Patienten. Mit einem Generator der oben genannten Aktivität können nur

maximal 10 Patienten behandelt werden.

Um die Verfügbarkeit dieses wichtigen Radioisotopes zu verbessern wurde nach einem besseren Herstellungsverfahren für Ac-225 gesucht. Aus unserer Sicht ist die einzige sinnvolle Alternative die Reaktion $\text{Ra-226}(p,2n)\text{Ac-225}$. Theoretische Abschätzungen zeigen, dass man durch eine Bestrahlung von 1g Radium ($3,7 \cdot 10^{10}$ Bq) mit 100µA Protonen bei ca.15-20 MeV nach einer Bestrahlungszeit von 10d ca. $3,7 \cdot 10^{10}$ Bq Ac-225 erzeugen kann. Um die Produktivität für Ac-225 zu ermitteln, wurden mehrere Targets mit $4,5 \cdot 10^5$ Bq Radium-226 gefüllt. Aus mehreren Messreihen mit verschiedenen Teilchenenergien konnte die Energie für die maximale Ac-225 Produktionsrate ermittelt werden; sie liegt bei 16,8 MeV (Abb.4). Die theoretischen Abschätzungen konnten damit bestätigt werden.

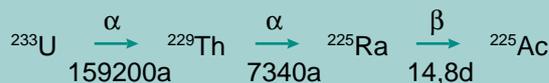


Abb. 3: Bildung des ${}^{225}\text{Ac}$ aus ${}^{233}\text{U}$.

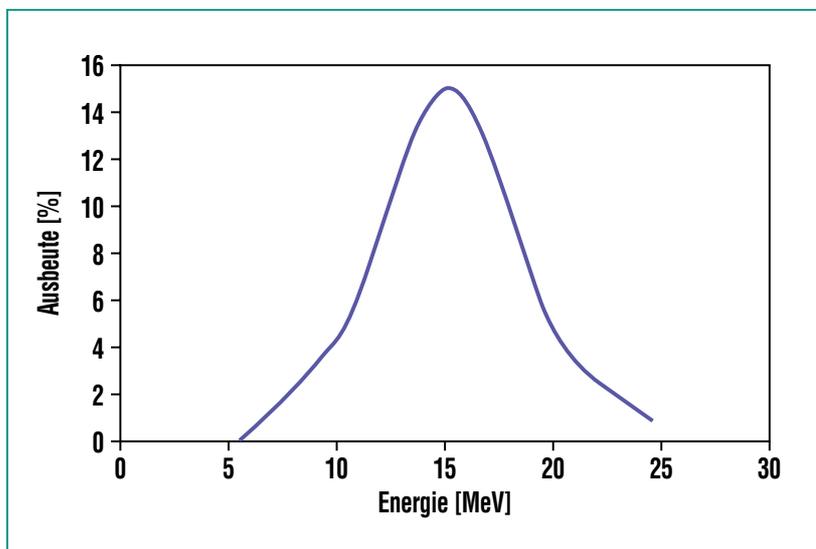


Abb. 4: ${}^{225}\text{Ac}$ - Ausbeute in % der vorgelegten Radiumaktivität in Abhängigkeit der Protonenenergie.

Die technische Realisierung ist schwierig, weil in diesem Falle das Targetmaterial selbst radioaktiv ist. Zur Realisierung waren folgende Aufgaben zu lösen:

- Das radioaktive Ra-226 muss in einer absolut dichten Umhüllung bestrahlt werden. Als Material für diese Umhüllung wurde Silber gewählt. Es ist bezüglich der notwendigen Wärmeleitfähigkeit und der nach der Bestrahlung notwendigen chemischen Abtrennung des erzeugten Ac-225 am besten geeignet. Bei den Bestrahlungen müssen Leistungen von $\geq 3,5$ kW/cm² Targetfläche sicher abgeleitet werden.

b) Die Herstellung der Targethülle und das Einbetten des Ra-226 stellte sich als schwierig heraus, weil der gesamte Prozess in einer α -dichten heißen Zelle durchgeführt werden muss. Zu diesem Zweck wurde ein spezielles fernbedienbares Schutzgasschweißverfahren in einer heißen Zelle installiert. Vor einer Bestrahlung im Teilchenstrahl des Kompaktzyklotrons wird die Dichtigkeit dieser Targets überprüft. Man macht sich dabei das durch den Zerfall des Ra-226 gebildete Radongas, das sich innerhalb der Targetkapsel ansammelt, zu Nutze. Eventuell austretendes Radon lässt sich nämlich sehr empfindlich über seine Strahlung nachweisen.

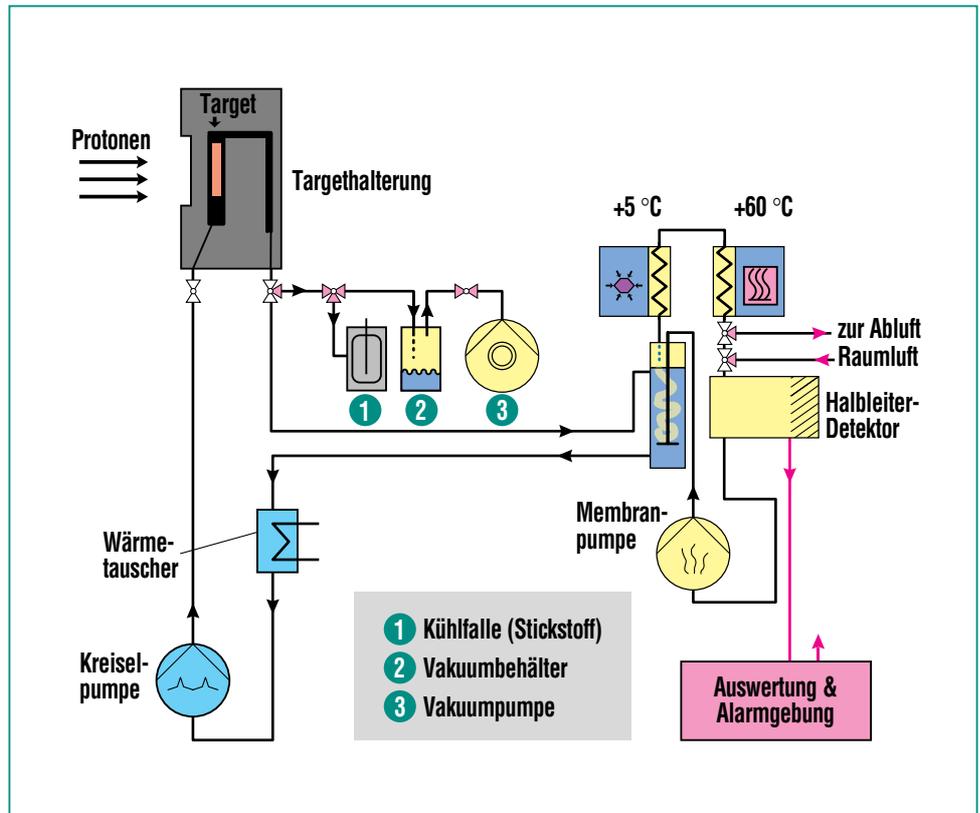


Abb. 5: Schema der Kühlwasserüberwachung nach Radon.

c) Zur optimalen Kühlung befindet sich diese Targetkapsel bei der Bestrahlung am Kompaktzyklotron direkt im Kühlwasser (Abb. 5). Obwohl es sich bei dem Kühlwasserkreislauf um einen geschlossenen Kreislauf für dieses Target handelt, ist eine Leckage von größeren Mengen an Ra-226 nicht erwünscht. Deshalb hat man ein spezielles ON-LINE Messsystem zum Nachweis auch kleinster Leckagen entwickelt. Ein Nachweis des Radons im Kühlwasser scheiterte zunächst an der hohen Aktivität des Kühlwassers. Der Teilchenstrahl läuft bevor er das Target trifft durch eine Kühlwasserschicht und erzeugt dort eine Vielzahl kurzlebiger β -Strahler. Deshalb wird wie in Abb. 5 gezeigt das Radon, das auch hier als Indika-

tor für eine Leckage genutzt wird, aus dem Kühlwasser mit einem forcierten Luftstrom ausgetrieben und der getrocknet wird, einem α -Detektor zugeführt. In einer Simulation konnten 10 kBq Radon nachgewiesen werden. Falls während einer Bestrahlung kleinste Mengen an Radon im Kühlkreislauf nachgewiesen werden, wird die Bestrahlung unterbrochen und der Kühlkreislauf gestoppt. Außerdem wird die geringe Wassermenge, die sich im Targetbereich befindet unverzüglich in einen permanent unter Vakuum stehenden Behälter abgesaugt. Hierdurch wird gewährleistet, dass sich das Radium das in Form von Radiumchlorid vor-

liegt nicht im Kühlwasser gelöst wird und damit das gesamte Kühlsystem kontaminiert.

Stand der Entwicklung

Eine Bestrahlungsanordnung für bis zu 100 mg Ra-226 auf der Basis der Standardbestrahlstelle am Kompaktzyklotron steht zur Verfügung. Belastungstests bei 100 μ A-Protonen verliefen erfolgreich, so dass noch in diesem Jahr mit dem Beginn der Produktion von bis zu $3.7 \cdot 10^9$ Bq pro Batch und Monat an Ac-225 gerechnet werden kann. Die Verfügbarkeit von Ac-225 würde damit im Vergleich zu der aktuellen Situation um einen Faktor 10 gesteigert werden.

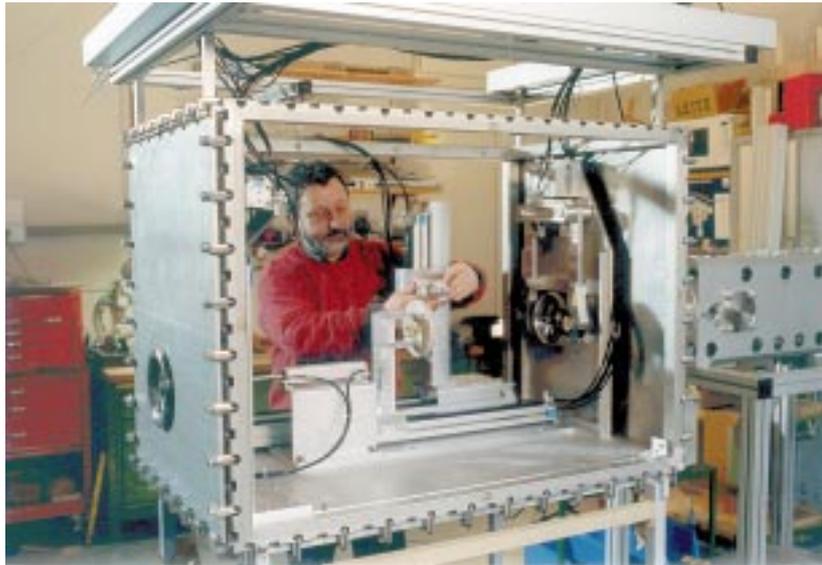


Abb. 6: Installation der neuen α -Zelle mit integrierter Beladungs- und Bestrahlungseinrichtung.

Zukünftige Entwicklung

Für das „Handling“ einer Ra-226 Menge von bis zu 1g wird derzeit eine spezielle Bestrahlungsanordnung (Abb. 6) aufgebaut. Dabei wird das von ITU gefertigte

Target in einem speziellen Abschirmbehälter, der an die Bestrahlungskammer angekoppelt werden kann, angeliefert. Das Target wird über eine Schleuse in Bestrahlposition und nach der Bestrahlung ebenfalls automa-

tisch in den Transportbehälter zurück gebracht. Die chemische Abtrennung des Ac-225 erfolgt wie bisher bei ITU. Die Bestrahlstelle wird in der Experimentierhalle der HZY errichtet.

Danksagung

Für Ihren großen persönlichen Einsatz beim Aufbau der Anlage und die Beiträge bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der HZY und Herrn M. Oepping, FH Gießen, recht herzlich. Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern des ITU für die gute Zusammenarbeit.

Das Projekt wird von der Commission of the European Communities Directorate-General XIII Luxembourg gefördert.

Literatur

- [1] Veröffentlichung der EUROPÄISCHEN KOMMISSION Europäisch-amerikanisches Präparat zur Leukämie-Behandlung in klinischer Erprobung.
Korrespondenzadresse:
Rue de la Loi, 200,
B-1049 Brüssel, Belgien
- [2] α -Immuno '97
Symposium organized by the European Commission Institute for Transuranium Elements;
27. and 28. October 1997, Karlsruhe
- [3] PERGAMON
Applied Radiation and Isotopes
50 (1999) 895-904

Hochauflösende Verschleißdiagnostik für die Endoprothesenentwicklung

P. Fehsenfeld, R. Kubat, HZY; C. Eifrig, LVT Labor für Verschleißtests, Leipzig

Einleitung

Die Motivation zu dieser Entwicklungsarbeit begründet sich auf dem Sachverhalt, dass bei einer wachsenden Zahl von Operationen zur Implantation von Hüft- und Kniegelenkprothesen – pro Jahr weltweit 900.000, in Deutschland 130.000 – der Anteil der Revisionsimplantationen zunehmend ist und für 1996 mit 50% angegeben wird [1]. Die mittlere Lebensdauer für diese Gelenkprothesen wird auf ca. 10 Jahre geschätzt. Gelingt es, die Lebensdauer der Prothesen um einen Faktor zwei bis drei zu verlängern, so könnte die Zahl der Gelenkimplantationen halbiert werden. Die jährlichen Einsparungen daraus für das Gesundheitswesen würden allein in Deutschland ca. 1 Milliarde DM betragen. Der viel höher zu bewertende Gewinn aber liegt in der erheblichen Verbesserung der Lebensqualität der Prothesenträger.

Das Prinzip der Hüft- und Kniegelenkprothesen ist in Abb.1 schematisch skizziert. Bei der Hüftendoprothetik werden für den im Oberschenkel verankerten Schaft Titanlegierungen, Kobaltbasislegierungen (CoCr29Mo6) oder austenitische CrNi-Stähle verwendet. Die meist aufgesteckte Kugel besteht aus Keramik oder aus Metalllegierungen ähnlich denen des Schaftes. Für die Gelenkpfanne wird in 95% aller Hüftgelenkimplantate ultrahochmolekulares Polyethylen (UHMWPE) als Reibpartner eingesetzt.

Die Kniegelenkprothetik verwendet für die metallischen Implantatkomponenten fast ausschließlich Kobaltbasislegierungen. Für

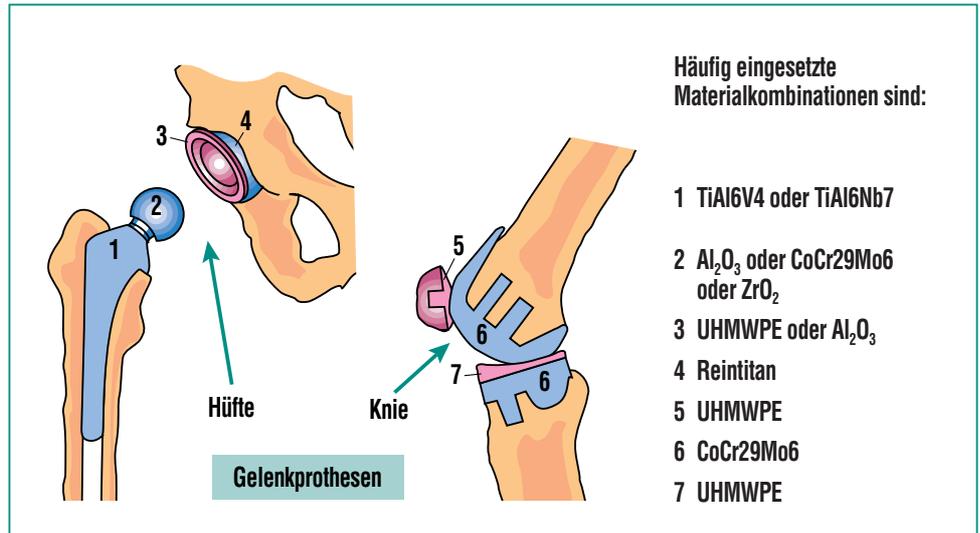


Abb. 1: Prinzipskizze einer implantierten Hüft- und Kniegelenkprothese.

den Gelenkgegenkörper, das Ti-plateau und die Kniescheibe wird wie in der Hüftgelenkprothetik ultrahochmolekulares Polyethylen eingesetzt.

Die Verankerung der Implantate wird entweder über einen selbstpolymerisierenden PMMA-Zement (Polymethylmethacrylat) oder ohne Bindemittel durch optimale geometrische Anpassung von Implantat und Implantatbett allein durch die natürliche Einheilung erreicht.

Anerkannter Wissensstand ist: Der Verschleiß und hier vor allen Dingen der Verschleiß des Polyethylen-Gelenkteils verursacht im wesentlichen die Lebensdauerbegrenzung der Gelenkprothesen. Aber wegen seiner stoßdämpfenden Eigenschaften und niedrigen Reibungskoeffizienten ist UHMWPE als Gegenkörper der Prothesen derzeit unentbehrlich.

Die Versagensursache ist nach U. Fink [1] und H. G. Willert [2] in Abb. 2 schematisch dargestellt. Die Gewebereaktion auf eine zu

große Menge von Verschleißpartikeln in dem umgebenden Gewebe führt letztendlich zum Absterben des umgebenden Gewebes (Nekrose), insbesondere inner-

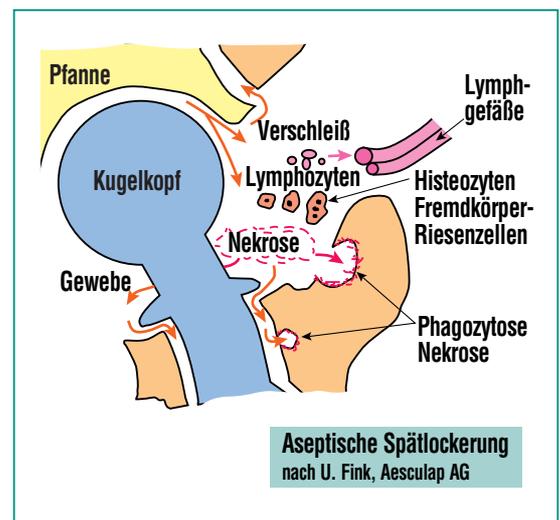


Abb. 2: Schematische Darstellung der Gewebereaktion auf eine erhöhte Abgabe von Verschleißpartikeln; das krankhaft veränderte Gewebe innerhalb der sich neu gebildeten Gelenkkapselung führt zur Nekrose. Das Gleiche gilt für das Knochen- und Bindegewebe entlang der Grenze Knochen/Knochenzement. Die Folge ist die sogenannte aseptische Spätlockerung [1,2].

halb der sich neu gebildeten Gelenkkapselung um die Prothese. Die Folge ist die Lockerung des Schaftes in seiner Verankerung, die sogenannte aseptische Spätlockerung mit äußerst schmerzhaften Auswirkungen. Geringe Mengen von Verschleißpartikeln werden ohne Auswirkungen über Lymphbahnen abtransportiert [2].

Für die Entwicklungsarbeiten zu verschleißoptimierten Werkstoffen und Konstruktionen für die Gelenkprothetik werden fortgeschrittene Gelenksimulatoren verwendet, die eingehend beschrieben sind, siehe z.B. [3-5]. Diese rechnergesteuerten Apparate sind in der Lage, das typische Belastungskollektiv (Drehbewegung, Lastwechsel, Drücke,

Schwingungen etc.) des menschlichen Gelenkes unter nahezu realen Bedingungen zu simulieren. Die Verschleißmessungen bei den Simulatortests erfordern eine Auflösung von 1/10 Mikrogramm Abtragsmasse oder einigen Nanometern Abtragtiefe in kontinuierlicher on-line-Analyse mit entsprechender Langzeitstabilität. Der Einlaufverschleiß, das Verschleißverhalten für unterschiedliche Belastungsarten und der nachfolgende Verschleißfortschritt über mehrere Wochen muss verfolgt werden, um gezielte Maßnahmen zur tribologischen Optimierung der Gelenkprothesen ableiten zu können. Die bei der weltweit betriebenen Entwicklung künstlicher Hüft- und Kniegelenke [1-8] eingesetzte Verschleißdiagnostik konnte diese

Anforderungen bisher nur ungenügend erfüllen. Die konventionellen Verfahren zur Verschleißerfassung über Gewichts- und Dimensionsmessungen einschließlich Oberflächenprofilmessungen mit Laser versagen insbesondere bei den Kunststoffkomponenten der Prothesen, da der Kunststoff unter Belastung und durch Aufnahme von Wasser aus den im Simulator verwendeten Schmiermitteln (verschiedene wässrige Lösungen) undefinierte Form- und Gewichtsänderungen erfährt.

Die im Zyklotronlaboratorium des Forschungszentrums Karlsruhe entwickelte Radionuklid-Technik im Maschinenbau – RTM bietet das Potential für die Entwicklung eines On-Line-Verschleißmesssystems mit ausreichendem Auflösungsvermögen im Submikrometerbereich, unabhängig von unkontrollierbaren Stoffeigenschaften, wie z.B. inelastische Formänderung und Schwellverhalten der Kunststoffkomponenten.

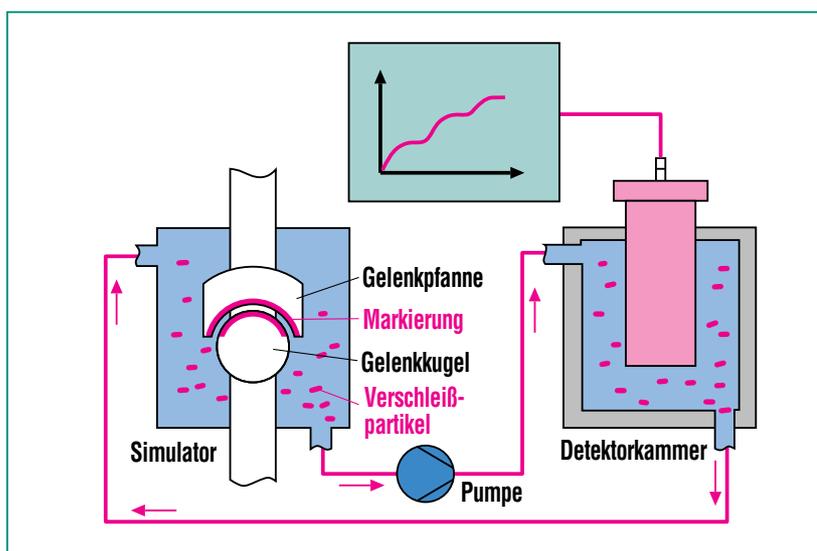


Abb. 3: Schematische Darstellung des Funktionsprinzips des radionuklidtechnischen Messsystems für die Prothetikentwicklung. Die radioaktiven Verschleißpartikel gelangen in die Schmierungsflüssigkeit des Simulators und über einen Hydraulikkreislauf zur Detektorkammer. Über die vom Detektor gemessene Strahlungsintensität ist die Verschleißmasse mit einer Auflösung bis zu 0,1 Mikrogramm bestimmbar. Der integrale Verschleißfortschritt wird kontinuierlich aufgezeichnet.

Das radionuklidtechnische Messsystem für die Prothetikentwicklung

Funktionsprinzip

Das Funktionsprinzip der Technik soll am Beispiel eines Hüftgelenksimulators erklärt werden, vereinfacht dargestellt in Abb. 3 durch Gelenkkugel und -pfanne in dem mit Schmierungsflüssigkeit (Bovineserum oder isotonische Kochsalzlösung) gefüllten Behälter des Simulators. Der Behälter ist über einen hydraulischen Kreislauf mit

einer Detektorkammer verbunden. Messobjekt sei die Gelenkpfanne, die in der Kontaktzone zur Kugel mit einer radioaktiven Markierung versehen wurde, entweder durch Bestrahlung am Zyklotron oder im Fall von Kunststoffen an einem Implanter für radioaktive Ionen. Die Schichtstärke der gleichmäßigen Markierung ist einstellbar auf die zu erwartende Verschleißmesstiefe, die in der Regel zwischen 10 µm und 100 µm liegt.

Wird der Gelenksimulator in Betrieb genommen, so gelangen die radioaktiven Verschleißpartikel von der Gelenkpfanne über die Schmierungsflüssigkeit als Trägermedium zum Strahlungsdetektor. Die gemessene Strahlungsintensität ist direkt proportional der akkumulierten Verschleißmasse. Der Verschleißfortschritt kann für unterschiedliche Gelenkbelastungen und Bewegungsarten kontinuierlich verfolgt werden. Die typische Verschleißpartikelgröße liegt im Nanometerbereich. Eine Sedimentation der Partikel aus dem Trägermedium wird durch hydraulische Maßnahmen verhindert.

Das System der Radionuklidtechnik für die Prothetik besteht also aus den zwei wesentlichen Komponenten **radioaktive Markierung** und **Messtechnik**, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Radioaktive Markierung

Die radioaktive Markierung zur Verschleiß- und Korrosionsdiagnose in der Prothetik muss folgenden Grundforderungen erfüllen:

- a) Die charakteristische γ -Strahlung der Markeratome besitzt ausreichende Härte, um Detektorgehäusewand und Kühlmantel ohne Schwächung zu durchdringen: Energie der γ -Strahlung > 100 keV.
- b) Verschleißverhalten und Funktion der Prothesenkomponente werden durch die Markierung nicht beeinflusst.
- c) Für eine ausreichende Messgenauigkeit bei typischen Simulator-Versuchszeiten von 2 Wochen bis 6 Wochen muss die Halbwertszeit ($T_{1/2}$) der radioaktiven Markierung größer als 5 Tage sein ($T_{1/2} \geq 5d$).
- d) Die Homogenität der Markierung in Tiefe und in flächenhafter Ausdehnung ist die wesentliche Voraussetzung für eine lineare Relation zwischen Messaktivität und Verschleiß.
- e) Die Tiefenverteilung der Markierung im Werkstoff wird

während des Simulatortests nicht merklich durch Diffusionsvorgänge verändert.

Wie bereits in der Einführung erwähnt, werden in der Prothetik überwiegend metallische Werkstoffe, wie CrNi-Stähle, Kobaltbasislegierungen, keramische Werkstoffe (Al_2O_3 , ZrO_2) und das ultrahochmolekulare Polyethylen (UHMWPE) verwendet. Die radioaktive Markierung für metallische und keramische Werkstoffe durch Bestrahlung am Zyklotron ist für die RTM voll entwickelt [9-12]. Diese Technik wurde für die Anwendung in der Prothetik adaptiert. Die Markierungsart über Kernreaktionen durch Bestrahlung mit hochenergetischen geladenen Teilchen (s. Tabelle 1) lässt sich auf den Kunststoff UHMWPE nicht übertragen, da einmal in diesem nur aus Kohlenwasserstoff bestehenden Werkstoff keine geeigneten Radionuklide erzeugt werden können und zum anderen der Kunststoff um Größenordnungen strahlungs-

Werkstoff	Kernreaktion	Halbwertszeit	Energie der γ -Strahlung [keV]
Stahl	$^{56}Fe(p,n)^{56}Co$	78 d	847,1240
	$^{56}Fe(d,n)^{57}Co$	272 d	122
CoCr29Mo6	$^{59}Co(p,pn)^{58}Co$	71 d	811
	$^{52}Cr(p,pn)^{51}Cr$	28 d	320
Ti-Legierungen	$^{48}Ti(p,n)^{48}V$	16 d	984,1312
CrNi-Legierungen	$^{52}Cr(p,pn)^{51}Cr$	28 d	320
Al_2O_3 -Keramik	$^{27}Al(\alpha,2\alpha n)^{22}Na$	2,6 a	511,1275
	$^{16}O, ^{27}Al(\alpha, \alpha pn)^7Be$	53 d	478
ZrO_2	$^{92}Zr(p,n)^{92m}Nb$	10 d	935

Tabelle 1: Beispiele für Kernreaktionen aus der Zyklotronbestrahlung mit energiereichen Protonen (p), Deuteronen (d) und α -Teilchen

empfindlicher ist als Metall oder Keramik.

Ein geeignetes Markierungsverfahren ist die direkte Implantation von radioaktiven Teilchen in den Kunststoff mit einer um 6 Größenordnungen geringeren Strahlungsbelastung gegenüber der Bestrahlung am Zyklotron. Radioaktives Beryllium, Be-7, mit einer Halbwertszeit von 53 d und einer gut messbaren γ -Strahlung von 478 keV ist besonders vorteilhaft, da es ein leichtes Nuklid ist, keine merklichen Schäden im markierten Werkstoff verursacht und in ein stabiles Element (Li) zerfällt. In einem Tandem- oder VAN DE GRAAF-Beschleuniger wird das Be-7 auf eine Energie von etwa 1 MeV bis 2 MeV gebracht, um bis zu einer Tiefe von einigen Mikrometern in den zu markierenden Kunststoff einzudringen.

Zur Erprobung des neuen Markierungsverfahrens wurde in Kooperation mit den Hauptabteilungen Ingenieurstechnik und Verfahrenstechnik des Forschungszentrums (HIT und HVT) ein Hochstromtarget aus Lithiummetall entwickelt [13] und durch Bestrahlung mit Protonen am Zyklotron gemäß ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ die erforderliche Be-7-Aktivität im GBq-Bereich hergestellt. Mit dem erzeugten Be-7 konnten Testimplantationen in Polyethylenfolien am Tandembeschleuniger der Universität Neapel durchgeführt werden, deren Ergebnisse die prinzipielle Durchführbarkeit des Verfahrens nachweisen.

Die Aktivität der Be-7-Markierung für die Prothetik-Anwendung wird in einem Bereich von 0,5 MBq bis 1 MBq, also unterhalb der Freigrenze gemäß der Strahlenschutzverordnung liegen.

Die radioaktive Markierungstechnik mit Be-7 aber auch Na-22 ist Gegenstand der laufenden Entwicklungsarbeit zu diesem Thema an der Hauptabteilung Zyklotron. Gefördert werden diese Anstrengungen durch weltweite Aktivitäten zum Thema „Radioactive Nuclear Beams“, z.B. bei CERN – Genf, TRIUMF – Vancouver, Universität Louvain-la-Neuve – Belgien. Nach der Bereitstellung einer zuverlässigen Markierungstechnik für Kunststoffe und Demonstrationsmessungen am Gelenksimulator wären die Voraussetzungen geschaffen, in einer Zusammenarbeit der Kunststoffhersteller, Gelenkprothesenhersteller und der Institute für Biomechanik, Materialforschung und Oberflächentechnik eine rasche Entwicklung zu langlebigen Gelenkprothesen zu erreichen.

Messtechnik

Die Messtechnik wurde aus dem bewährten Messsystem der Radionuklidtechnik im Maschinenbau für die Anwendung in der Prothetik weiterentwickelt. Das Prothetik-Messsystem ist schematisch in Abb. 4 im Einsatz am Hüftgelenksimulator dargestellt mit der Konzentrationsmessanlage (KMA), Referenzmessanlage (RMA) sowie Steuer- und Auswerteeinheit.

Die Detektoren und Messkammern von KMA und RMA sind durch eine starke Abschirmung gegen Störstrahlung von außen geschützt. Die Strahlungsmesstechnik besteht aus robusten (3x3) Inch Natriumiodid-Detektoren mit schneller, langzeitstabiler Pulselektronik. Die Detek-

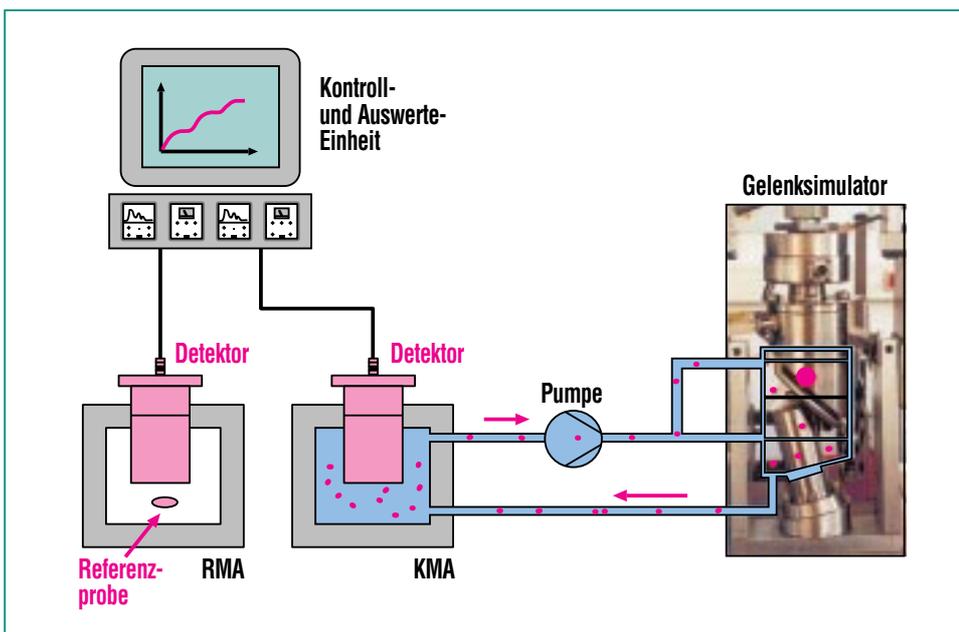


Abb. 4: Schematische Darstellung des Prothetik-Messsystems mit Referenzmessanlage (RMA), Konzentrationsmessanlage (KMA) mit angeschlossenen Messkreislauf zum Gelenksimulator sowie mit Kontroll- und Auswerteeinheit.

toren sind thermostatisiert. Das rechnergesteuerte Hydrauliksystem ist säurefest ausgelegt und so entworfen, dass Sedimentation von radioaktiven Partikeln vermieden und Verschäumung unterdrückt wird. Die radioaktiven Verschleißpartikel von dem interessierenden Gelenkteil gelangen in die Schmierungsflüssigkeit, in der Regel Bovineserum oder isotonische Kochsalzlösung. Sie werden durch die gerichtete Zirkulation im Hydraulikkreislauf homogen verteilt, so dass der umspülte Detektor in der KMA unmittelbar die Konzentration der radioaktiven Verschleißpartikel in der Schmierungsflüssigkeit messen kann. Durch die einfache Kalibrierprozedur des KMA-Detektors mit einer festen Probe der gleiche spezifischen Aktivität wie die Markierung bei Messbeginn und einer einmalig durchzuführenden Fest-Flüssig-Eichung der KMA (Ur-eichung) werden die Zählraten des Detektors vom Auswerterechner in Verschleißdaten umgesetzt und on-line auf dem Bildschirm dargestellt. Der Verschleißfortschritt über der Zeit kann gleichzeitig in Abhängigkeit von weiteren Einflussparametern wie etwa Lastmoment, Bewegungsfrequenz etc. veranschaulicht werden, so dass eine vollständige Verschleißanalyse mit dem Prothetik-Messsystem durchführbar ist. Die Software ist für die Bedienungsqualifikation „Techniker“ oder „Laborant“ ohne kernphysikalische oder strahlungsmess-technische Kenntnisse ausgeführt. Grundkenntnisse des Strahlenschutzes sind erforderlich. Die Referenzmessanlage misst über eine Referenzquelle die zeitabhängige natürliche Zerfallskon-

stante der radioaktiven Markierung zur Korrektur der Messwerte aus der KMA. Da die radioaktive Markierung in der Regel nicht nur aus einem Messnuklid besteht, sondern Verunreinigungen kurzlebiger oder langlebiger Radionuklide enthält, ist die wirksame, resultierende Zerfallskonstante der Markierung zeitabhängig. Als Referenzquelle muss eine Probe aus dem Material der zu untersuchenden Gelenkkomponente verwendet werden, die gleichzeitig und identisch mit dieser Komponente aktiviert worden ist.

Das vollständige Prothetik-Messsystem, Abb. 5, wird derzeit für den Einsatz an einem Hüftgelenksimulator bei dem Kooperationspartner IMA Materialforschung und Anwendungstechnik GmbH, Dresden, vorbereitet. Die Demonstrationsmessung wird an einem Keramikkugelkopf durchgeführt, der zur Zeit durch Bestrahlung am Zyklotron radioaktiv markiert wird.

Zusammenfassung

Basierend auf dem Know-how der Radionuklid-Verschleißmesstechnik im Maschinenbau wurde ein hochempfindliches Diagnosesystem für die Endprothesenentwicklung zur Lebensdauererweiterung erarbeitet. Die dazu notwendige radioaktive Markierungstechnik für die metallischen und keramischen Prothetikwerkstoffe durch eine spezielle Dünnschichtaktivierung am Zyklotron ist getestet und einsatzbereit. Eine neue Markierungstechnik für das äußerst strahlungsempfindliche Prothesenmaterial ultrahochmolekulares Polyethylen (UHMWPE) befindet sich in der Entwicklung. Hierzu wurde die direkte Implantation von energiereichen radioaktiven Be-7-Nukliden in den Kunststoff auf ihre prinzipielle Anwendbarkeit am Tandembeschleuniger der Universität Neapel mit positivem Ergebnis getestet.

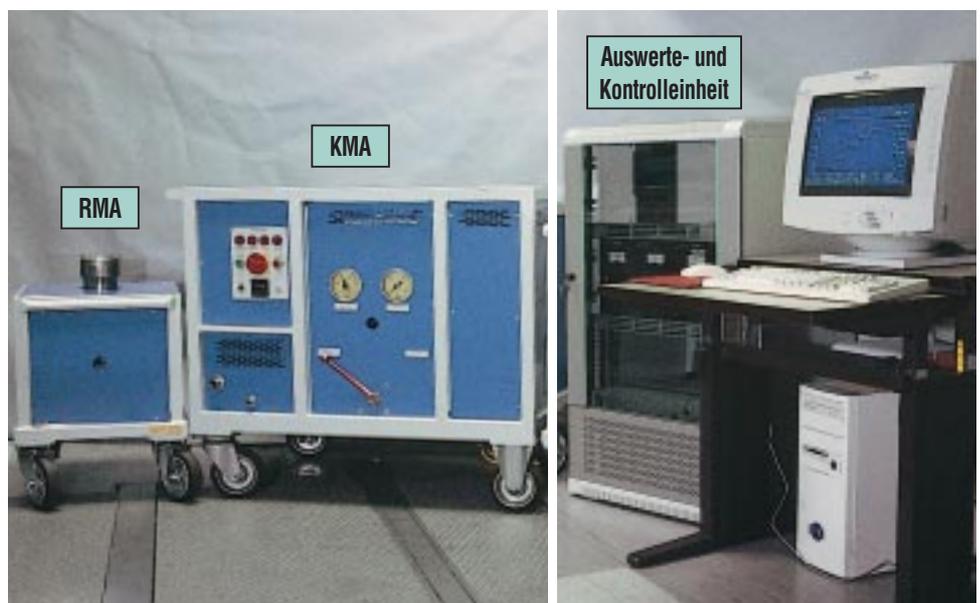


Abb. 5: Prothetik-Messsystem mit Konzentrationsmessanlage (KMA) und Referenzmessanlage (RMA) sowie Auswerte- und Kontrolleinheit.

Das entwickelte Messsystem wurde in allen Einzelkomponenten auf die speziellen Anforderungen der Prothetik ausgelegt und erlaubt eine vollständige Verschleißanalyse mit einer Auflösung von 0,1 µg oder einigen Nanometern bei gleichzeitiger Erfassung und Darstellung aller wichtigen Einflussparameter und Korrekturgrößen.

Der Demonstrationseinsatz der Verschleißdiagnostik wird am Hüftgelenksimulator der IMA GmbH, Dresden, Anfang des Jahres 2000 durchgeführt.

Danksagung

Unsere Arbeitskollegen von HZY/RTM und die Zyklotronmannschaft haben einen wesentlichen Anteil an den vorgestellten Arbeiten, wofür sich die Autoren herzlich bedanken. Unser Dank gilt weiterhin Herrn Dr. H. Feuerstein, HIT, für die Hilfe bei der Herstellung der Lithiumtargets, den Kollegen von HVT, die die Arbeiten in den heißen Zellen für uns durchgeführt haben, Herrn O. Wedemeyer, IMF III, der die Temperaturbeständigkeit der Targets geprüft hat, Herrn Prof. C. Rolfs,

Ruhruniversität Bochum, und Herrn Prof. F. Terrasi, Universität Neapel, für die Unterstützung bei den Experimenten am Tandembeschleuniger in Neapel.

Literatur

- [1] U. Fink, *Tribologie und Schmierungs-technik* 43, 5 (1996) 231-241.
- [2] H. G. Willert, *J. Biomed. Mater. Res.* 11 (1977) 158-164.
- [3] D. Dowson, *Wear* 190 (1995) 171-183.
- [4] A. Wan, A. Essner, C. Stark, J. H. Dumbleton, *Wear* 225-229 (1999) 701-707.
- [5] U. Kremling, *in Tagungsband Werkstoffprüfung (1995)*, Hrsg.: DVM, Bad Nauheim, 5.-6.12.95, S. 139-150.
- [6] S. K. Young, M. A. Lotito, T. S. Keller, *Wear* 222 (1998) 29-37.
- [7] M. Levitin, B. Shamshidov, *Tribotest journal* 5, 4 (1999) 361-369.
- [8] Yoshinori Sawae, Teruo Murakami, Jian Chen, *Wear* 216 (1998) 213-219.
- [9] P. Fehsenfeld, A. Kleinrahm, R. Kubat, *Werkstoffprüfung, Werkstoffwoche 98, Bd. 10*, (Hrsg.: Muster, W., R. Link, J. Ziebs) Weinheim: Wiley-VCH, (1999) 313-318.
- [10] P. Fehsenfeld, A. Kleinrahm, R. Kubat, *NACHRICHTEN – Forschungszentrum Karlsruhe* 27, 4/(1995) S. 231-234.
- [11] P. Fehsenfeld, A. Kleinrahm, V. Novikov, *XIII. Internat. Conference on cyclotrons and their applications, Vancouver/Canada*, 6.-11.7.1992.
- [12] C. Eifrig, K. Eichhorn, *Nucl. Instr. and Methods, B30 (1988) 2*, 203-206.
- [13] Borgstedt, H. U., Ch. K. Mathews, *Applied Chemistry of the Alkali Metals*, N.Y. u.a. Plenum Press (1987).

Interferenzstrom: Wirkungsmechanismen und klinische Anwendung

H. Dertinger, IMB

Einleitung

Biologische Prozesse sind eng verknüpft mit vielfältigen elektromagnetischen Phänomenen. Stichworte sind beispielsweise Ladungsverschiebung, Paramagnetismus oder Membrandepolarisation. Darüber hinaus prägen geladene Gruppen wesentlich die Konformation und die elektronischen Eigenschaften biologischer Makromoleküle und damit ihre spezifischen Funktionen. Hieraus folgt unmittelbar, dass neben der biochemisch-pharmakologischen auch eine breite elektromagnetische Basis zur Beeinflussung biologischer Prozesse gegeben ist.

Tatsächlich reichen die Wirkungen niederfrequenter elektrischer Felder und Ströme von der Muskel- und Gefäß-Stimulation, über die Nervenregeneration sowie das gesamte Geschehen der neuronalen Erregung und Signal-Verarbeitung bzw. -Koordination, bis hin zur Immunmodulation und Gewebedifferenzierung. Dass hieraus bisher nur bescheidener therapeutischer Nutzen gezogen wurde, liegt an der mangelhaften Erforschung der physikalisch-biologischen Wechselwirkungsprozesse und Wirkungsmechanismen. Dies betrifft insbesondere die Immunmodulation und Gewebedifferenzierung, die erst seit kurzem systematisch in Abhängigkeit von der Stärke und der Qualität (beispielsweise der Frequenz) des Feldes untersucht werden. Aus den Ergebnissen dieser vor allem am IMB durchgeführten Forschung lässt sich folgern, dass, im Gegensatz zur weit verbreiteten Ansicht, auch

elektrisch nicht erregbare Zellen, also keineswegs nur Nerven- und Muskelzellen, auf äußere Felder reagieren.

Inzwischen haben die experimentellen Untersuchungen an diesem Institut zu einer neuartigen und hoch wirksamen Behandlungsform der Schuppenflechte (Psoriasis) mit sog. Interferenzstrom geführt. Über das Ergebnis einer klinischen Studie zum Handbefeck (Psoriasis palmaris) wird in diesem Beitrag berichtet. Zunächst werden jedoch die in diesem Zusammenhang wichtigen Resultate der experimentellen Forschung dargestellt.

Biophysikalische Wirkungsmechanismen niederfrequenter elektrischer Felder und Ströme unter besonderer Berücksichtigung des Interferenzstromes.

Unter niederfrequent werden im folgenden Felder und Ströme mit Frequenzen bis max. 10 kHz ver-

standen. Neben rein sinusförmigen Strömen sind auch Stromformen von Interesse, deren Amplitude zeitperiodisch schwankt. Zu diesen gehört auch der sog. Interferenzstrom (IFS), der vor allem in der Physiotherapie breite Anwendung gefunden hat [1,2]. Für wissenschaftliche Fragestellungen ist der IFS vor allem deswegen attraktiv, weil er die einfachste Form einer amplitudenmodulierten Stromform darstellt, nämlich eine Schwebung. Sie kommt dadurch zustande, dass zwei frequenzmäßig leicht „verstimmte“ Wechselströme überlagert werden, die sich durch Interferenz periodisch verstärken bzw. auslöschten (Abb. 1). Die Modulationsfrequenz des IFS ist dabei gegeben durch den Frequenzunterschied der Ströme. Um eine gute Hautpermeation ohne Reizung zu erreichen, liegen die beiden überlagerten Frequenzen meist bei 4000 Hz.

Bei den Experimenten, auf die im folgenden Bezug genommen

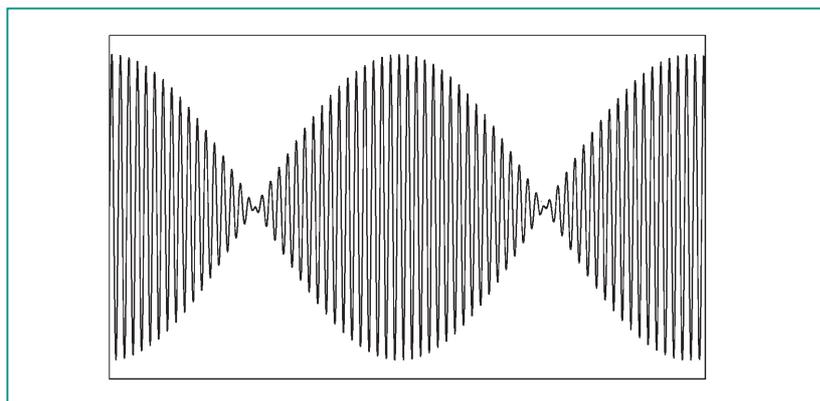


Abb. 1: Interferenzstrom als Schwebung durch additive Überlagerung zweier frequenzmäßig leicht verschiedener Wechselströme. Die Modulationsfrequenz (Anzahl der Strombäuche pro Sekunde) ist durch deren Frequenzunterschied gegeben. Um eine gute Hautpermeation zu erzielen, liegen die Frequenzen der überlagerten Ströme meist im 4000-Hz-Bereich.

wird, wurden Zellen in Kultur in einem geeigneten Expositionssystem (s. z.B. [3]) mit den interessierenden Stromformen behandelt. Die verwendeten Stromdichten verursachten dabei weder eine physiologische Zellschädigung noch eine messbare Erwärmung des die Zellen umgebenden Nährmediums und lagen sogar meist unterhalb der Schwelle der Wahrnehmbarkeit durch den Menschen.

Die bisher bekannten Mechanismen der Wirkung niederfrequenter Felder auf elektrisch nicht erregbare Zellen wurden in dieser Zeitschrift bereits dargestellt [4,5] und seien an dieser Stelle deshalb nur kurz zusammengefasst:

Molekulare Oberflächenstrukturen (Rezeptoren) der Zellmembran werden als hauptsächliche Feld-Zelle-Interaktionsstrukturen angesehen. Durch die Wechselwirkung des Feldes mit ihnen werden zelluläre Signaltransduktions-Prozesse aktiviert, d.h. es kommt zu Veränderungen der Konzentration von intrazellulären Botenstoffen, was im weiteren Verlauf der Signalkette zur Aktivierung von sog. Proteinkinasen und schließlich zu einer funktionellen Zellantwort führt.

Inzwischen vorliegende neue Ergebnisse stützen diese Wirkungshypothese und vermitteln vertiefte Einblicke in die Gesetzmäßigkeiten der Feld-Zelle-Wechselwirkung.

Spezifität der Wechselwirkung mit dem Feld

Für ein Protein, das spezifisch nur an einen bestimmten Rezeptortyp bindet, ist es häufig möglich, die Prozesse der Signaltransduktion in allen Details bis hin zur biologischen Antwort aufzuklären. Da jedoch selbst bei einem einfachen Sinusfeld nicht davon ausgegangen werden kann, dass es nur mit einem einzigen Rezeptortyp wechselwirkt, vielmehr in der Regel mit mehreren stimulierenden wie auch hemmenden Rezeptortypen interagieren wird, führt diese Vorgehensweise hier nicht zu eindeutigen Aussagen, dies nicht zuletzt auch wegen der komplexen Vernetzung der verschiedenen aktivierbaren Signalwege.

Aber auch wenn von einem vorgegebenen Feld nicht die selektive Wirkung eines spezifischen Rezeptor-Bindungsproteins erwartet werden kann, so lässt sich mit Feldern eine „quasi-spezifische“ Wirkung erzielen. Was hiermit gemeint ist, lässt sich beispielhaft der Abb. 2 entnehmen. Hier ist die Freisetzung von Prostaglandin-E₂ durch zu Granulozyten differenzierte menschliche Leukämiezellen, die mit Wechselströmen gleicher Stromdichte im Frequenzbereich 2 bis 20 Hz behandelt wurden, als Funktion der Frequenz aufgetragen [6]. Der Kurvenverlauf hat große Ähnlichkeit mit einem Aktionsspektrum und weist zwei Maxima für die Mediator-Freisetzung bei ca. 5 und 16 Hz auf. Solche Maxima werden auch als Frequenzfenster bezeichnet. Noch nicht voll verstanden ist, wie derartige „Resonan-

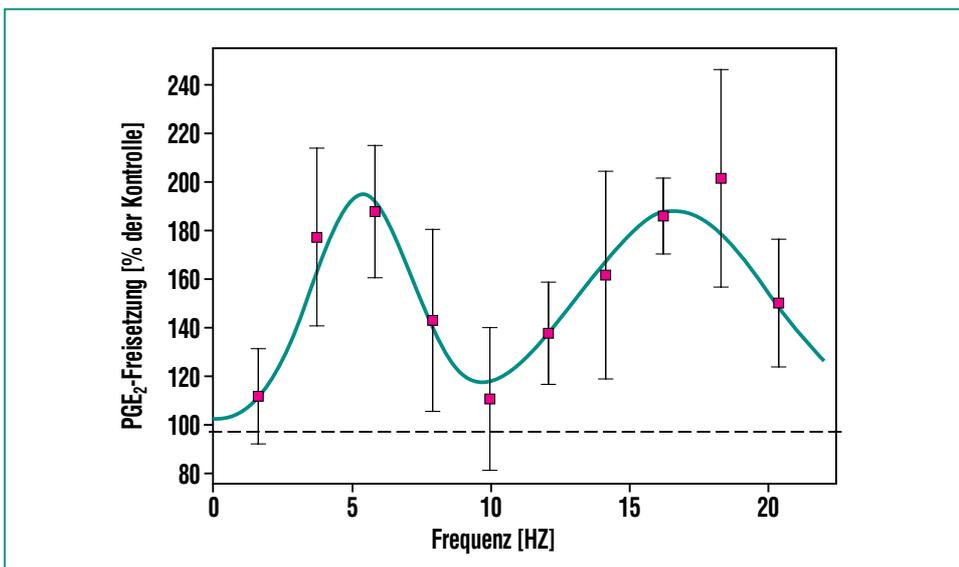


Abb. 2: Beispiel für sog. Frequenzfenster: Freisetzung von Prostaglandin-E₂ durch menschliche Leukämie-Zellen (HL-60) nach 15-minütiger Behandlung mit sinusförmigen Wechselströmen unterschiedlicher Frequenz (Stromdichte: 250 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$). Vor der Exposition wurden die Zellen mit Dimethylsulfoxid zu Granulozyten differenziert und mit N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanin vorbehandelt. Dargestellt ist die prozentuale Freisetzungsrates im Vergleich zu den scheinexponierten Kontrollen (100%). Der Abbildung lassen sich zwei Maxima (Fenster) der Mediator-Freisetzung entnehmen, nämlich bei ca. 5 und 16 Hz [6].

zen“ physikalisch zu interpretieren sind.

Interessanterweise lassen sich experimentell auch Fenster für die Modulationsfrequenz nachweisen. An IFS-behandelten bindegeweblichen Zellen (Fibroblasten) der Maus wurde durch Messung der Menge des zellulären Botenstoffes cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) gezeigt, dass Modulationsfrequenzen von 10 und 100 Hz eine statistisch signifikante Erhöhung der intrazellulären cAMP-Menge bewirken, Modulationen von 0 und 50 Hz jedoch eine Verringerung [3]. Kürzlich wurde gezeigt, dass diese Fenster auch bei zu Granulozyten differenzierten menschlichen Leukämiezellen auftreten und auf den gleichen Frequenzen liegen wie bei den Mausfibroblasten [7]. Dies legt nahe, dass die Fenster, zumindest bei Zellen ohne Defekte im Bereich der Rezeptoren bzw. der Signaltransduktion, vom Zelltyp unabhängig sein könnten, was jedoch noch durch weitere Untersuchungen zu erhärten ist.

Das cAMP-Fensterverhalten kann sich offenbar auch auf Zellantworten abbilden, die von diesem Botenstoff abhängen. Diese Folgerung erlauben Untersuchungen an der pluripotenten embryonalen P19-Carcinom-Zelllinie der Maus [8]. Diese Zellen differenzieren sich bei dreidimensionaler Kultur als sog. Embryoid Bodies unter Behandlung mit dibutyryl-cAMP oder anderen Stoffen zu schlagenden Herzzellen (Cardiomyocyten). Ersetzt man diese Behandlung durch wiederholte Kurzzeit-Expositionen (5 Minuten)

im Interferenzfeld, so lässt sich diese Differenzierung ebenfalls nachweisen, jedoch nur bei Modulationsfrequenzen, die den zellulären cAMP-Gehalt erhöhen. So führen Behandlungen mit 10 Hz und 100 Hz zur tendenziellen bzw. statistisch signifikanten Erhöhung der Ausbeute an schlagenden Herzzellen. Keine Änderung gegenüber der Spontanrate wird bei 50 Hz beobachtet.

Der Differenzierungseffekt stellt sich jedoch nur nach wiederholten Feldbehandlungen ein, die in diesen Experimenten alle 3 Stunden über einen Zeitraum bis zu 72 Stunden durchgeführt wurden. Hierzu ist anzumerken, dass das differenzierende Signal (cAMP) bei 5 Minuten Behandlung bereits nach etwa einer Stunde wieder abgeklungen ist (was auch unter längerer Feldbehandlung eintritt [9]), die nachgeschalteten Prozesse der Signaltransduktion jedoch zu einer länger andauernden Wirkung über mehrere Stunden führen [3]. Erst nach dieser Zeit ist eine erneute Behandlung biologisch sinnvoll und wirksam.

Der Begriff Spezifität im Sinne der Wirkung spezifischer Rezeptor-Bindungsproteine ist also bei niederfrequenten Feldern mit dem Auftreten von charakteristischen Frequenzfenstern verknüpft, über die bestimmte biologische Wirkungen induziert werden können. Physikalisch verbirgt sich hinter dieser Analogie der Begriff Information: anstelle der strukturellen Information eines Rezeptor-Bindungsproteins tritt bei dem Feld die Information eines räumlich und zeitlich korrelierten Frequenzmusters. Dieser

Aspekt soll im folgenden noch etwas vertieft werden.

Die Feld-Zelle-Wechselwirkung hängt nicht von der Energie des Feldes ab

Wäre diese Wechselwirkung abhängig vom Energieeintrag durch die Feld- bzw. Strombehandlung, so würde man eine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung erhalten wie etwa nach ionisierender Bestrahlung. Dass dies nicht zutrifft, belegen experimentelle Daten zur Änderung (Absenkung) des intrazellulären cAMP als Funktion der Stromdichte von 4000 Hz-Feldern [3]. Bei diesen Experimenten betrug die Expositionszeit einheitlich 5 Minuten, so dass das Quadrat der Stromdichte multipliziert mit der Expositionszeit ein Maß für die Energie (Dosis) ist. Würde nun das Ausmaß der cAMP-Absenkung von der elektrischen Energie abhängen, so müsste die Auftragung des Effektes über der Stromdichte eine monotone Abhängigkeit ergeben.

Abb. 3 zeigt nun, dass dies keineswegs der Fall ist. Bei geringen Stromdichten ($0,75$ und $2,5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$) werden zunächst nur geringe und statistisch nicht signifikante cAMP-Abnahmen beobachtet. Bei $7,5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ stellt sich sprunghaft der Maximaleffekt ein, d.h. eine Abnahme des cAMP auf 71% der Kontrollen. Eine weitere Erhöhung des Energieeintrages bis auf das Maximalniveau der Stromdichte von $7,5 \text{ mA}/\text{cm}^2$ steigert den Effekt nicht; eher tendiert die cAMP-Menge wieder zum Kontrollwert hin. Ein ähnliches Verhalten zeigt sich auch

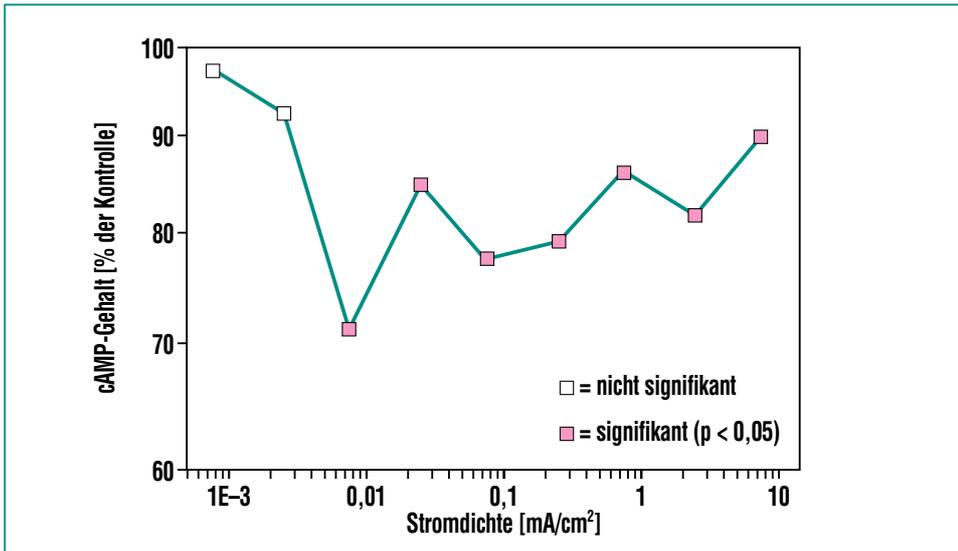


Abb. 3: Änderung der intrazellulären cAMP-Konzentration in Mausfibroblasten relativ zu scheinexponierten Kontrollen (100%) nach 5-minütiger Behandlung mit 4000 Hz-Strömen unterschiedlicher Stromdichte [3]. Die Strombehandlung bewirkt hier eine Absenkung der Botenstoff-Konzentration. Der Effekt lässt sich jedoch erst oberhalb einer Schwelle von ca. 5 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ statistisch signifikant nachweisen und nimmt mit wachsender Stromdichte tendenziell ab. Die Signifikanzprüfung erfolgte mit dem t-Test für gepaarte Stichproben.

bei verschiedenen Modulationsfrequenzen des IFS [7]. Aus Abb. 3 muss also gefolgert werden, dass die Feld-Zelle-Wechselwirkung nicht von der elektrischen Energie des Feldes abhängt. Die Ergebnisse weisen vielmehr darauf hin, dass der Informationsgehalt des Wechselfeldes, gegeben durch seine Frequenz und/oder sein zeitliches Amplitudenmuster (Modulation), Ausmaß und Richtung der biologischen Antwort festlegt („entropische Wechselwirkung“). Das Auftreten von Fenstern der Frequenz (Abb. 2) und der Modulation [3,7] bedeutet in diesem Kontext, dass in ihnen biologisch eindeutige, d.h. in eine bestimmte Zellantwort umsetzbare Information steckt und übertragen wird. Dass es Fenster der Modulationsfrequenz

überhaupt gibt, hängt mit der nicht-linearen Signal-Antwort-Kennlinie zusammen, die aus Abb. 3 deutlich wird. Eine solche befähigt die wechselwirkenden Strukturen (Rezeptoren) zur Rektifizierung bzw. Demodulation komplexer Wellenformen [7].

Signalverstärkung durch thermisches Rauschen: Stochastische Resonanz

Auch wenn für die Feld-Zelle-Wechselwirkung der Informationsgehalt des Feldes ausschlaggebend ist, darf der energetische Aspekt grundsätzlich nicht außer Acht gelassen werden, denn die Extraktion und Umsetzung von Information erfordert stets den Einsatz von Energie. Deshalb erhebt sich die Frage, durch welche

Energie, wenn schon nicht durch diejenige des Feldes, die lebende Zelle Zugriff auf die in ihm steckende Information bekommt, oder anders ausgedrückt: gibt es geeignete Verstärkungsmechanismen für schwache Signale?

Kruglikov und Dertinger [10] haben als erste darauf hingewiesen, dass die Zelle unter Nutzung von thermischer Energie (Rauschen), die der Brown'schen Molekülbewegung zugrunde liegt, sehr schwache elektrische Signale über den natürlichen elektromagnetischen Rauschuntergrund hinaus verstärken und auf diese Weise das mit ihrer Detektion verbundene Rauschproblem elegant umgehen kann. Sie griffen hierzu auf das bekannte physikalische Phänomen der Stochastischen Resonanz (SR) als Verstärkungsmechanismus zurück, der zugleich das Signal-Rausch-Verhältnis erhöht und an bi- oder multistabilen Systemen mit nicht-linearem Input-Output-Verhalten ablaufen kann [10]. Diese Voraussetzungen sind für hinreichend komplexe biologische Strukturen wie Zell-Rezeptoren trivialerweise erfüllt, wobei die Nicht-Linearität bereits aus Abb. 3 folgt.

Biologische Strukturen verfügen demnach offenbar über Möglichkeiten und Mechanismen, die allgegenwärtige thermische Energie trotz ihres chaotischen Charakters zu nutzen. Dabei beschränkt sich der SR-Mechanismus keineswegs nur auf die Verstärkung schwacher elektrischer Felder sondern betrifft allgemein schwache physikalische Reize. Tatsächlich wurde SR inzwischen

als in der biologischen Sensorik und Signalverarbeitung weit verbreiteter Mechanismus identifiziert (z.B. [11]), und es zeichnen sich neuartige bio-medizinische Anwendungen ab, wie etwa in der Hörprothetik [12].

Interferenzstrom-Behandlung der Psoriasis: Strategie und Ergebnisse einer klinischen Studie zum Handbefall

Zum Krankheitsbild der Psoriasis

Die Psoriasis ist eine gutartige, erbliche Erkrankung der Haut (auch der Schleimhäute, Gelenke und Nägel) mit streckseitenbetonten, entzündlichen Papeln von silberglänzender Schuppung. In Europa sind 2-3% der Bevölkerung betroffen, Frauen und Männer gleich häufig. Die Pathogenese der Psoriasis beruht auf einer etwa zehnfach erhöhten Teilungsaktivität der Zellen in der Basalschicht der Haut (Hyperproliferation). Während normalerweise die Tochterzellen unter Veränderung ihrer Struktur (Verhornung) zur Hautoberfläche wandern, wo sie abgeschilfert werden, kommt es durch den überhöhten Nachschub dieser Zellen bei der Psoriasis zu der charakteristischen massiven Schuppung. Ein großflächig erkrankter Patient kann pro Tag eine Kehrschaufel voller Schuppen produzieren. Außerdem bildet sich in dem unter der Epidermis gelegenen Bindegewebe ein Ödem und ein entzündliches Infiltrat, das bei frühen und vor allem akuten psoriatischen Veränderungen reichlich

Granulozyten, bei älteren Veränderungen zunehmend Lymphozyten enthält. Einige Formen bzw. Lokalisationen der Psoriasis sprechen auf die bisherigen Therapien [13] kaum oder überhaupt nicht an. Dies gilt insbesondere für die sozial stark belastende und häufig die Berufsausübung einschränkende P. palmaris (Handbefall).

Behandlungsstrategie

Ein möglicher Ansatz zur IFS-Behandlung der Schuppenflechte, der sich an publizierten Ergebnissen orientiert und der klinischen Erprobung zu Grunde liegt, besteht darin, die Hyperproliferation der Basalzellen zu beseitigen, d.h. diese Zellen wieder in ihren normalen Differenzierungszustand zu überführen. In Bezug auf mögliche Ursachen der Hyperproliferation ist bereits seit längerem bekannt, dass in psoriatischen Hautzellen sowohl das cAMP als auch das Verhältnis von cAMP zu cGMP (cyclisches Guanosinmonophosphat) gegenüber normalen Hautzellen erniedrigt ist [14,15], was häufig ein die Zellproliferation stimulierendes Signal darstellt. Außerdem haben sich Behandlungen mit dem Zellmembran-gängigen cAMP-Analog dibutyryl-cAMP als antipsoriatisch wirksam herausgestellt [15].

Sollte, wie es diese Befunde nahelegen, der Hyperproliferation durch eine Erhöhung des cAMP bzw. des Verhältnisses von cAMP/cGMP entgegengewirkt werden können, so kann dies nach unseren bisherigen Arbeiten mit IFS-Behandlungen bei Modulationsfrequenzen von 10

und/oder 100 Hz erreicht werden [3,7]. Da sich hierbei nur die intrazelluläre Konzentration der Cyclonukleotide erhöht, werden die mit ihrer systemischen Applikation verbundenen unerwünschten Nebenwirkungen vermieden.

Die therapeutische Strategie orientiert sich damit grundsätzlich an den dargestellten Wirkungsmechanismen, insbesondere bezüglich des Verhaltens des cAMP nach IFS-Behandlung. Hieraus lassen sich auch wichtige Details des Psoriasis-Behandlungsprotokolls ableiten:

Modulationsfrequenz:

10 und 100 Hz.

Stromdichte:

ca. 100 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$.

Wie bereits ausgeführt, ist für diesen „informationstherapeutischen“ Behandlungsansatz die Stromdosierung (Stromdichte) innerhalb eines großen Bereiches unkritisch (Abb. 3). Sie wird deshalb so hoch gewählt, dass sie sicher über der cAMP-Anschwelle liegt, jedoch niedrig genug bleibt, um für den Patienten keinerlei Unannehmlichkeiten zu bringen.

Behandlungsplan:

regelmäßige Kurzzeitbehandlungen (2x pro Tag im Abstand von mehreren Stunden; jeweils 5-10 Minuten Dauer).

Dies leitet sich aus dem eingangs dargestellten Befund ab, dass die Beeinflussung cAMP-abhängiger Zelldifferenzierungs-Prozesse wiederholte Behandlungen erfordert, dass aber zwischen den Sitzungen genügend Zeit bleiben muss, bis die Wirkung der vorausgegangenen Behandlung abgeklungen ist.

Dauer einer Behandlungsserie: 8-12 Wochen.

Sie kann nur klinisch ermittelt werden und resultiert aus der Erwartung, dass durch die wiederholten Behandlungen die Hyperproliferation mit der Zeit zum Stillstand kommt, und als Folge dieser Redifferenzierung das Krankheitsbild verschwindet. Der angegebene Wert lässt sich der Abb. 4 entnehmen.

Ergebnisse einer klinischen IFS-Behandlungsstudie der Psoriasis palmaris (Handbefall)

Aufbauend auf der oben dargestellten Behandlungsstrategie und auf klinischen Pilotversuchen [16] wurde 1997/98 im Rahmen einer Therapiestudie gemeinsam mit der Universitäts-Hautklinik des Klinikums Mannheim der besonders problematische Handbefall behandelt (s. 3.1). Die folgenden Ausführungen zum Design

und den Ergebnissen orientieren sich an der kürzlich erschienenen Studienpublikation [17].

Studiendesign

Ein Placebo-kontrolliertes Studiendesign, wie bei Pharmastudien üblich, ist auf physikalische Therapien in den meisten Fällen nicht anwendbar. Speziell bei der IFS-Behandlung verbietet sich ein solches Design wegen eines schwachen aber charakteristischen Kribbelgefühls auf der Haut. Indessen besteht in Fällen, bei denen mit ausgeprägten Therapiewirkungen zu rechnen ist, seitens der Biometrie keine zwingende Notwendigkeit zur Durchführung einer kontrollierten Studie. Diese Bedingung zeigte sich nach vorangegangenen Pilotbehandlungen mit IFS [16] als eindeutig erfüllt. Um sich dennoch dem Ideal der Kontrolliertheit so weit wie möglich anzunähern, wurde der Studie ein „quasi-kontrolliertes“ Design unterlegt.

Hierzu wurde anstelle einer Kontrollgruppe, für die eine Patienten-Ansprechrage in Höhe der Spontanrate (hier ca. 20%) zu erwarten ist, eine „verschobene Kontrolle“ mit einer Ansprechrate von 50% zugrundegelegt. Werte unterhalb dieser Schwelle wurden als nicht signifikant und den Einsatz des IFS nicht rechtfertigend erachtet („Shifted Nullhypothesis“). Um die Anforderungen an das Behandlungsergebnis weiter zu verschärfen, wurde die Gegenhypothese auf 80% Ansprechrate festgesetzt.

Da a priori keine sichere Aussage darüber möglich ist, ob und mit welchen Fallzahlen ein signifikantes Therapieergebnis erreichbar ist, wurde eine adaptive Interimsanalyse [18] eingeplant. Sie wurde durchgeführt, nachdem 12 Patienten einen kompletten Behandlungszyklus von 3 Monaten Dauer durchlaufen hatten. Ziel war es, zu beurteilen, ob (1) bereits ein signifikantes Therapieergebnis vorlag, (2) dieses durch eine abschätzbare Zahl zusätzlicher Patienten noch erreicht werden könnte, oder ob (3) das gesteckte Therapieziel grundsätzlich nicht erreichbar sein würde. In den Fällen (1) bzw. (3) würde die Studie als erfolgreich abgeschlossen bzw. als erfolglos abzubrechen beurteilt werden.

Beurteilungskriterien

In Anlehnung an den in der Dermatologie anerkannten PASI-Score (Psoriasis Area and Severity Index) wurden die typischen Befallsmerkmale Rötung, Erhabenheit, Verhärtung und Fissuren (bei der P. pustulosa außerdem die Pustelausprägung) in einem fünfgradi-

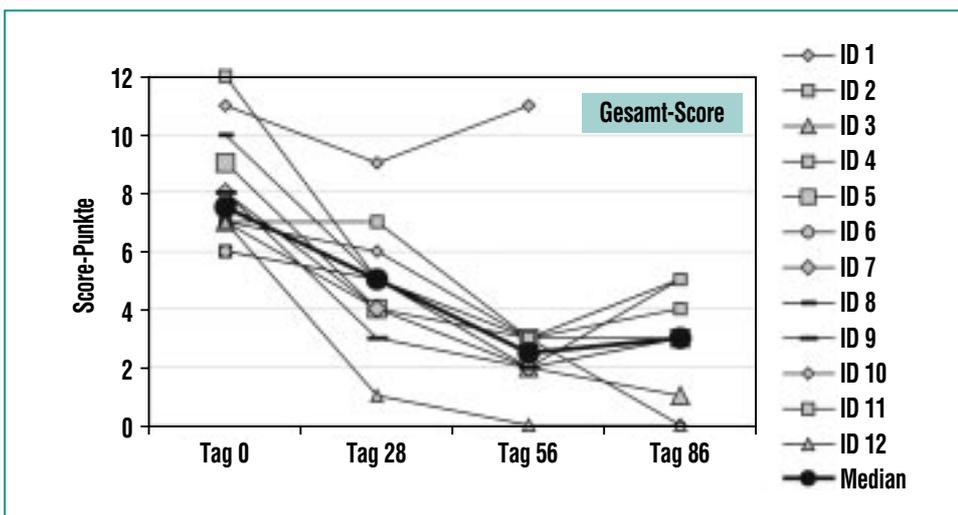


Abb. 4: Zeitlicher Verlauf von Gesamt-Score und Median für die Teilnehmer der Psoriasis palmaris-Studie [17]. Mit Ausnahme von ID 1 nahm der Schweregrad des Befalls bei den Patienten erheblich ab, im Mittel um 5 Scorepunkte nach 56 Tagen IFS-Behandlung.

gen Score bewertet (0 = ohne Befund, 1 = schwach, 2 = mittelschwer, 3 = schwer, 4 = extrem schwer). Die Befundung sowie eine Photodokumentation erfolgte alle 4 Wochen durch den Prüfarzt. Zusätzlich bewerteten die Patienten den Therapieerfolg selbst, ebenso den Juckreiz und das Schmerzempfinden. Die Scorepunkte wurden für jeden Patienten zu einem Gesamtscore addiert. Primäres Ansprechkriterium der Behandlung war die Verringerung des Gesamtscores eines Patienten um mindestens 2 Punkte. Sekundäre Kriterien waren die vom Patienten dokumentierten subjektiven Befunde, die jedoch nur zur Kontrolle und Validierung der primären Kriterien dienen.

Patientenauswahl und Behandlung

In die Studie wurden 12 Patienten aufgenommen, deren Erkrankung schon mindestens 1 Jahr bestand. Bei allen Patienten hatten die üblichen Therapien keinen Erfolg gebracht. Um die erforderliche regelmäßige Anwendung zu gewährleisten, führten die Patienten die Therapie zu Hause durch. Sie erfolgte über einen Zeitraum von 3 Monaten, zweimal täglich für 6 Minuten und abwechselnd mit 10 und 100 Hz Modulationsfrequenz. Die Hände tauchten hierzu in 2 mit Leitungswasser gefüllte Plastik-Wännchen, in die der IFS aus einem handelsüblichen Gerät („BASIC“, Nemectron-GmbH) eingespeist wurde. Die typische effektive Stromdichte lag bei $100 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ und rief als Stromgefühl lediglich ein schwaches Kribbeln hervor. Zusatzbehandlungen waren nicht erlaubt.

Studienergebnisse

Nach 3 Monaten war der Befall bei 11 der 12 Patienten abgeheilt bzw. deutlich reduziert. Lediglich bei einem Patienten schlug die Therapie nicht an, weshalb er die Behandlung vorzeitig abbrach. Die Interimsanalyse zeigte ein hoch signifikantes Ergebnis ($p=0,003$), so dass die Studie mit dem ausgezeichneten Behandlungsergebnis von 90% Ansprechrate abgeschlossen wurde. Alle Befallskriterien sprachen auf die Behandlung an. Der Median des Gesamtscores (Abb. 4) war sogar um über 4 Punkte reduziert, d.h. um mehr als die individuell geforderten 2 Punkte. Die subjektiven Kriterien korrelierten gut mit den objektiven Befunden. Besonders hervorzuheben ist, dass der Median des Juckreizes von 2 auf 0 Punkte abnahm [17], ein mit anderen Therapieverfahren üblicherweise nicht erzielbares Ergebnis.

Diskussion und Ausblick

Mit dieser Studie hat sich der Behandlungsansatz selbst bei therapieresistentem und zur Chronifizierung neigendem Befall als höchst wirkungsvoll erwiesen (Abb. 5). Von besonderer Bedeutung ist ferner, dass sich die IFS-Behandlung dank ihrer Nebenwirkungsfreiheit bei erneuten Krankheitsschüben immer wieder anwenden lässt. Dies ist ein erheblicher Vorteil gegenüber herkömmlichen Therapien, denn als erbliche Dispositionserkrankung ist die Schuppenflechte im klassischen Sinne nicht dauerhaft heilbar. Die Therapie kann jeweils nur einen bestehenden Befall abheilen. Ob für die antipsoriasisische Wirksamkeit des IFS die angestrebte Wirkung auf das cAMP ausschlaggebend ist, oder ob beispielsweise dämpfende Wirkungen auf das Entzündungsgeschehen den Abheilungsprozess zusätzlich unterstützen, ist noch nicht völlig geklärt.



Abb. 5: Beispiel für die IFS-Therapie der Psoriasis palmaris: Hände vor (oben) und nach einer 3-monatigen Behandlung (unten).

An der genannten Klinik ist derzeit eine kontrollierte Studie im Gange, die den Vergleich der IFS-Behandlung mit einem etablierten Therapieverfahren ermöglichen soll. Ferner werden Behandlungen großflächiger Areale durchgeführt. Die Stromapplikation erfolgt hier über spezielle elastische Stoffe aus leitfähigem Material, die zu Stulpen o.ä. vernäht sind. Diese weiterführenden Studien sollen die Grundlage für eine Zulassung des Verfahrens durch die Kostenträger bilden. Diesem Ziel dient auch die Entwicklung eines neuartigen Therapiegerätes, das speziell auf die Erfordernisse der Psoriasis-Behandlung zugeschnitten und gegen Falschbehandlungen gesichert ist, und

darüber hinaus eine Behandlungskontrolle durch den Arzt ermöglicht.

Der Erfolg bei der Schuppenflechte und die Ergebnisse der experimentellen Forschung lassen es realistisch erscheinen, dass das IFS-Behandlungskonzept auch zur Therapie von anderen entzündlichen und mit gestörten Zellfunktionen verbundenen Erkrankungen weiterentwickelt werden kann. Angesichts der hohen Wirksamkeit einer Strombehandlung, der Freiheit von Nebenwirkungen und Unannehmlichkeiten für den Patienten und der geringen Kosten stellt die weitere experimentelle und klinische Erforschung dieses Gebietes eine lohnende Zukunftsaufgabe dar.

Danksagung

In diesem Beitrag wurden die wissenschaftlichen und klinischen Arbeiten folgender Autoren des IMB (1) und der Universitäts-Hautklinik des Klinikums Mannheim (2) zitiert: E. Gottwald, G. Knedlitschek, J. Schimmelpfeng, W. Sontag und K. F. Weibezahn (1). E. G. Jung, A. Philipp, B. Rzany und G. Wolf (2).

Besonderer Dank gilt der Manfred und Ursula Müller-Stiftung im Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft für die Förderung der klinischen Studien zur Psoriasis-Behandlung.

Literatur

- [1] A. R. Ward:
Electricity, Fields and Waves in Therapy, (1980), Science Press, Marrickville, NSW, Australia
- [2] L. Nikolova:
Treatment with Interferential Current, (1987), Churchill Livingstone, New York
- [3] G. Knedlitschek, M. Noszvai-Nagy, H. Meyer-Waarden, J. Schimmelpfeng, K. F. Weibezahn, H. Dertinger;
Radiat. Environ. Biophys. 33 (1994) 141-147
- [4] W. Sontag, H. Dertinger;
FZK-Nachrichten 27 (1995) 104-110
- [5] H. Dertinger, J. Schimmelpfeng, J. C. Stein, G. Knedlitschek, W. Sontag, K. F. Weibezahn;
FZK-Nachrichten 27 (1995) 111-116
- [6] H. Dertinger, W. Sontag, (1999), in: *Biologic Effects of Light 1998* (Hrsg. Holick, Jung), Kluver Academic Publishers, Dordrecht, S. 281-286
- [7] W. Sontag, H. Dertinger;
Bioelectromagnetics 19 (1998) 452-458
- [8] E. Gottwald, K. F. Weibezahn, G. Knedlitschek, E. Krüger, (1998), *Proc. 20th Annual BEMS Meeting, Florida*, S. 217
- [9] J. Schimmelpfeng, H. Dertinger;
Bioelectrochem. Bioenerget. 30 (1993) 143-150
- [10] I. L. Kruglikov, H. Dertinger;
Bioelectromagnetics 15 (1994) 539-547
- [11] J. K. Douglas, L. Wilkens, E. Pantazelou, F. Moss;
Nature 365 (1993) 337-340
- [12] F. Moss, F. Chiou-Tan, R. Klinke;
Nature Medicine 2 (1996) 860-862
- [13] E. G. Jung (Hrsg.):
Dermatologie, (1995), Hippokrates-Verlag Stuttgart
- [14] E. Royer, J. Chaintreul, J. Meynadier, B. Michel, J. J. Guilhou, A. Crastes de Paulet;
Dermatologica 165 (1982) 533-543
- [15] J. J. Voorhees, E. A. Duell, (1975), in: *Advances in Cyclic Nucleotide Research Vol. 5* (Hrsg. Drummond, Greengard, Robison), Raven Press, New York, S. 735-758
- [16] B. Wolf, H. Dertinger, G. Wolf;
Akt. Dermatologie 22 (1996) 94-97
- [17] A. Philipp, G. Wolf, B. Rzany, H. Dertinger, E. G. Jung, (1999), in: *Biologic Effects of Light 1998* (Hrsg. Holick, Jung), Kluver Academic Publishers, Dordrecht, S. 325-330
- [18] P. Bauer, K. Köhne;
Biometrics 50 (1994) 1029-1041;
Errata: Biometrics 52 (1996) 380

Synthetische Phospholipide als Antitumormittel: ein neues Konzept

A. Matzke, H. F. Krug, ITG; U. Massing, Klinik für Tumorbilogie, Freiburg

Alkylphosphocholine – Synthetische Abwandlung biologischer Lipide.

Lipide besitzen ein breites Spektrum biologischer Funktionen. Zum einen dienen sie als Brennstoff, zum anderen sind sie wichtige strukturbildende Bausteine der Zellen. Lipide aus der Gruppe der Phospholipide (Abb. 1, oben) sind neben den Proteinen maßgeblich am Aufbau zellulärer Membranen beteiligt. Biologische Membranen sind schichtartige Strukturen, ihre Dicke liegt meist zwischen 6 und 10 nm. Die Zellmembran bildet da-

bei die wichtige Grenze der Zelle gegenüber ihrer äußeren Umgebung, die intrazellulären* Membranen begrenzen die verschiedenen Reaktionsräume in der Zelle und sorgen so für eine Einteilung der Zelle in funktionell unterschiedliche Abteilungen.

Neben ihrer strukturgebenden Rolle beim Aufbau zellulärer Membranen haben Phospholipide auch signalübermittelnde Funktion, ohne die sich Zellen untereinander nicht verständigen könnten. Es gäbe kein kontrolliertes Wachstum und vielzellige Le-

bewesen wie der Mensch könnten nicht existieren. An den Zellmembranen sind Enzyme* tätig, die den Abbau der Phospholipide durchführen: die Phospholipasen*. Durch sie erzeugte Spaltprodukte der Lipide (Abb. 1) können dann im Zytosol* aber auch außerhalb der Zelle als Signalmoleküle wirken und spezifische Reaktionen der Zelle auslösen [1]. Die durch solche Lipidabkömmlinge ausgelösten Reaktionen sind sehr vielfältig. Eine besondere Bedeutung bei der Erzeugung von Signalmolekülen aus Lipiden hat die Phospholipa-

* Diese Begriffe sind im Glossar erläutert.

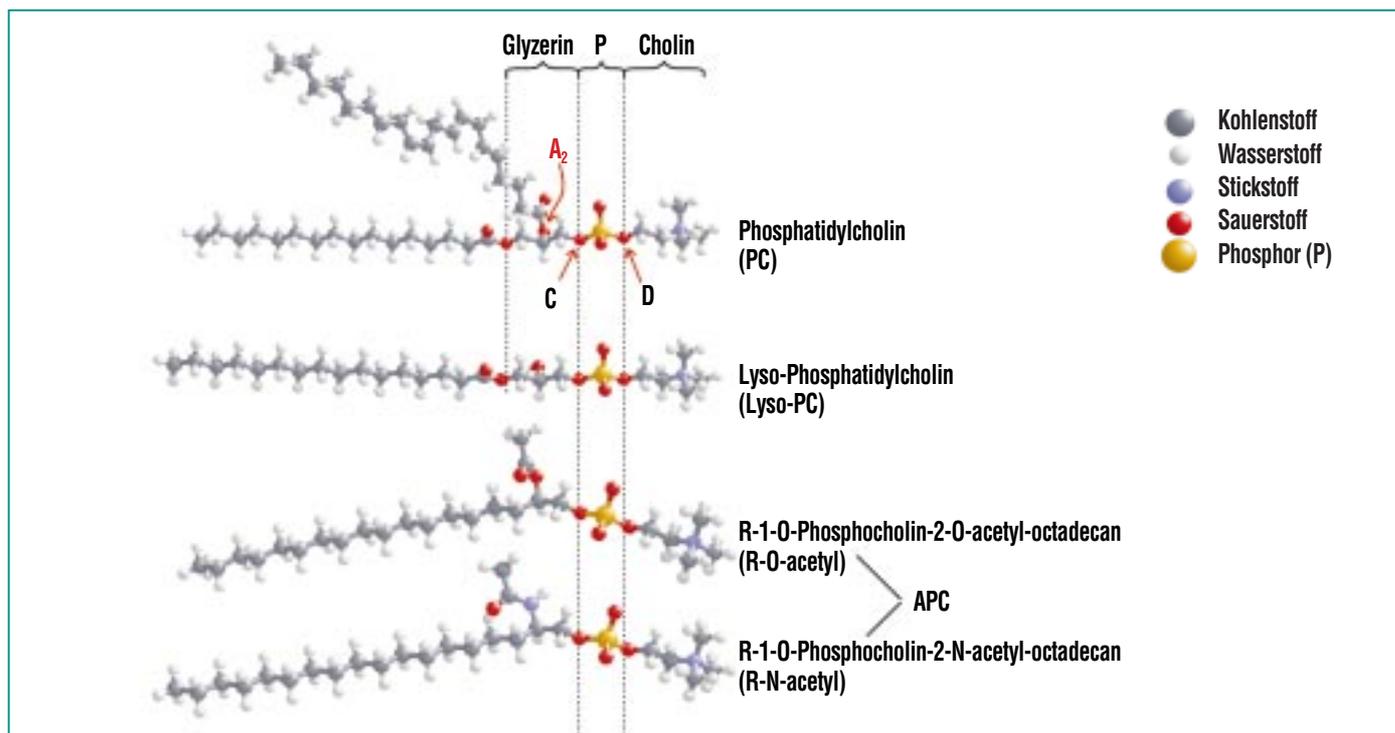


Abb. 1: Vergleich natürlicher und synthetischer Lipide. Oben: Phosphatidylcholin (PC), das Hauptlipid der zellulären Membranen mit den Angriffsstellen der Phospholipasen A₂, C und D. PC ist auf dem dreiwertigen Alkohol Glycerin aufgebaut, dessen Alkoholgruppen mit zwei Fettsäuren und einem Phosphorsäurerest verestert sind. Darunter: ein Lysolipid, wie es nach der Aktivierung der Phospholipase A₂ durch Abtrennung einer Fettsäure aus der 2-Position des Glyceringerüsts entsteht. Unten: 2 Beispiele synthetischer Phospholipide (R-O-acetyl und R-N-acetyl); diese besitzen kein Glyceringerüst, sondern bestehen aus einer durchgehenden Kohlenstoffkette von 18 Atomen (Octadecan). APC: Alkylphosphocholine.

se A₂ (vgl. Abb. 1). Dieses Enzym schneidet bei Bedarf, auf einen Befehl der Zelle hin, ein PC auseinander, wodurch eine freie Fettsäure und ein Lyso-PC entstehen. Bei dieser Fettsäure handelt es sich meist um Arachidonsäure, die dann zu verschiedenen Signalmolekülen, den Eicosanoiden* umgebaut wird. Alle Signalmoleküle, die aus Lipiden entstehen, werden allgemein als Lipidmediatoren bezeichnet. Sie tragen zur Abwehr des Körpers gegen Infektionen und Entzündungen bei und locken Abwehrzellen des Immunsystems an. Sie können Schmerz und Fieber auslösen oder regulieren die Kontraktion der glatten Muskulatur im Magen-Darm Trakt bzw. in Gefäßen und Bronchien (Migräne, Kopfschmerz, Asthma). Auch Lyso-PC und verwandte Strukturen, wie die Lysophosphatidsäure, sind als Botenstoffe an Wachstum und Differenzierung* der Zellen beteiligt. Insbesondere Lysophosphatidsäure hat hormon- und wachstumsfaktorähnliche Funktion und regt Zellen zur Teilung (Proliferation*) an.

Die synthetischen Phospholipide, die in den von uns durchgeführten Studien als Antitumormittel untersucht wurden, gehören zur Gruppe der Alkylphosphocholine (APC) und sind strukturell vergleichbar zu den Phospholipiden der Zelle (Abb. 1, unten). Im Vergleich zu den natürlich vorkommenden Lipiden sind die synthetischen Vertreter in ihrer chemischen Struktur leicht verändert. Dies bedeutet, dass sie durch Phospholipasen nicht mehr oder nur schlecht abgebaut werden können. Sie sind daher wesent-

lich stabiler als die natürlich vorkommenden Lipide und ihre Verweildauer in der Zelle ist erheblich verlängert. Die neuen Verbindungen haben also einen Vorteil gegenüber ihren natürlichen Congeneren*, sie können wesentlich länger wirken.

Die Zellmembran als Angriffspunkt der Tumorthherapie.

Ursprünglich wurden die APC hergestellt, um damit den Mechanismus bzw. die Arbeitsweise von Phospholipasen zu untersuchen. Sie sind als Substratanaloga d.h. „falsche Substrate“ den Phospholipasen angeboten worden, um aufzuklären, wie ein Enzym ein Phospholipid spaltet. Bald stellte sich jedoch heraus, dass diese Verbindungen das Wachstum von Zellen erheblich beeinträchtigen, ja sogar zum Tod der Zellen führen können. Besonders Tumorzellen waren hiervon betroffen. Folglich kam der Gedanke auf, diese Verbindungen auf eine mögliche antitumorale Wirkung hin zu untersuchen und neue Medikamente daraus zu entwickeln [2, 3].

Zwei antitumoral wirksame APC sind bereits soweit untersucht worden, dass sie heute in der Tumorthherapie eingesetzt werden können. Edelfosin® wird in klinischen Studien zur Behandlung von Leukämien erprobt und Miltefosin® wird als Salbe gegen Hautmetastasen bei Brustkrebspatientinnen erfolgreich in der Klinik eingesetzt [4–7]. Im Zusammenhang mit diesen lipidähnlichen Verbindungen bestehen jedoch noch erhebliche Nachteile. Beide

Verbindungen werden von den Patienten nicht gut vertragen. Es treten massive Nebenwirkung im Magen-Darm Bereich auf, so dass eine systemische* Verabreichung nur schwer realisierbar ist [8]. Des Weiteren ist kaum etwas über ihren Wirkmechanismus* bekannt.

Auf Grund dieser Schwierigkeiten haben wir neue Substanzen entwickelt, um die Eigenschaften der APC zu verbessern: weniger Nebenwirkungen bei gleichbleibend oder besserer Antitumorwirkung. Zudem sollten die neuen Substanzen zur Untersuchung des Wirkmechanismus verwendet werden.

In Rahmen unserer Arbeit wurden acht neue Verbindungen synthetisiert [9, 10]. Die Wirksamkeit der neuen Strukturen wurde zunächst an Zellkultursystemen von menschlichen Tumorzellen überprüft. Diese Zellen sind vor Jahren aus Patienten mit verschiedenen Tumoren isoliert worden. Da sie sich beliebig vermehren lassen, spricht man von Zelllinien*. Ein gutes System zur Untersuchung der Wirkung von Antitumormitteln ist die in den 70er Jahren aus einer Patientin mit akuter promyeloischer Leukämie isolierte Zelllinie HL-60.

Die neuen Verbindungen wurden in diesen Zellkultursystemen auf ihre Wirksamkeit hin überprüft. Bei der Behandlung von HL-60 Zellen mit den neuen APC zeigte sich, dass die APC die Tumorzellen am Wachstum hinderten und diese zum Absterben brachten. Ein Maß für die Wirksamkeit eines Toxins* ist der LD₅₀-Wert*. Dieser Wert ist definiert als diejenige

Konzentration eines Wirkstoffes, bei der die Hälfte aller behandelten Zellen stirbt. Für die wirksamsten Verbindungen wurden sehr niedrige LD₅₀-Werte zwischen 4 µM und 10 µM gefunden. Damit zeigten sich die neuen Substanzen in unserem Testsystem wirksamer als die beiden bereits in der Tumorthherapie eingesetzten Therapeutika Edelfosin® und Miltefosin® [11]. Die weitergehenden Untersuchungen zum molekularen Wirkmechanismus wurden mit denjenigen Verbindungen durchgeführt, deren LD₅₀-Werte am niedrigsten waren.

Zelltod durch APC: Apoptose oder Nekrose?

Neben der simplen Feststellung, ob eine Zelle stirbt oder nicht, wurde nachfolgend von uns die Frage gestellt, wie dieser Zelltod herbeigeführt wird und nach welchem Schema er abläuft. Dabei waren grundsätzlich zwei Möglichkeiten für die Wirkung der APC denkbar: (a) die synthetischen Lipide ähneln den natürlichen Lysolipiden (vgl. Strukturen in Abb. 1) und „lösen wie diese die Membranen der Zelle auf“, was zum Untergang der Zelle führt; (b) die APC können vergleichbar zu den Lipidmediatoren Signalwege, die zum Zelltod führen, auslösen [vgl. 12].

Beide Wege unterschieden sich erheblich in der Art und Weise, wie die Zelle den jeweiligen Prozess durchläuft, sowie in den Auswirkungen für den gesamten Organismus. Daher soll diesem Punkt noch etwas mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Derzeit sind mindestens zwei morphologisch und biochemisch unterscheidbare Prozesse des Zelltodes bekannt (Abb. 2).

- Der toxische Zelltod, bezeichnet als Nekrose*
- Der programmierte Zelltod, bezeichnet als Apoptose*

Hohe Konzentrationen von Schadstoffen, Vergiftungen (z. B. Bienenstich), Verätzungen (Säuren/Laugen) oder andere schädigende Einwirkungen führen meist zu einer Nekrose. Die betroffenen Zellen schwellen an (Abb. 2, Nekrose 1), erleiden irreparable Schäden und platzen schließlich (Abb. 2, Nekrose 2). Der gesamte Zellinhalt wird unkontrolliert in die Umgebung freigesetzt, woraus ein Entzündungsherd entsteht. Die unmittelbare Umgebung der betroffenen Zellen wird mit in dieses Geschehen einbezogen und anschließend können ganze Organe in ihrer Funktion eingeschränkt sein. Aus medizinischer Sicht ist diese Art des Zelltodes in

der Tumorthherapie unerwünscht, denn die Tumorzellen sollen ohne erkennbaren Nachteil für den Organismus entfernt werden.

Niedrige Dosen von bestimmten Schadstoffen, DNA*-Schädigung oder direkte Wechselwirkung mit bestimmten Rezeptoren der Zellmembran lösen in den Zellen das genetische Programm der Apoptose aus. Die Zellen sind am Prozess der Apoptose aktiv durch Bereitstellung von Energie und den dazu notwendigen Enzymen beteiligt. Die Apoptose läuft unter streng kontrollierten Bedingungen ab und ist essentiell notwendig für eine korrekte Entwicklung eines Organismus [14, 15]. Der Ablauf dieses Vorgangs ist kompliziert reguliert und variiert je nach Zell- oder Organtyp. Vereinfacht lassen sich die wesentlichen Schritte wie folgt zusammenfassen: die betroffenen Zellen schrumpfen und das Zytoplasma verdichtet sich (Abb. 2, Apoptose 1). Zusätzlich wird das genetische Material, die DNA, enzymatisch in kleine,

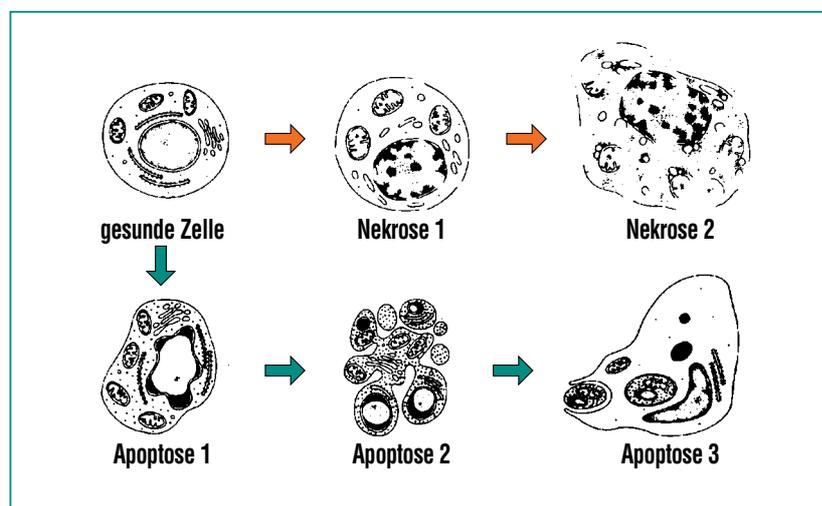


Abb. 2: Schema der ultrastrukturellen Veränderungen während des Ablaufs des apoptotischen und nekrotischen Zelltodes (verändert nach [13]).

einheitliche Stücke zerschnitten (DNA-Fragmentierung). Die gesamte Zelle wird kontrolliert abgebaut. Die daraus entstehenden Bruchstücke werden in kleine Vesikel* verpackt, die von einer intakten Zellmembran umschlossen sind (Abb. 2, Apoptose 2). Diese Vesikel, auch „apoptotic bodies“* genannt, werden dann im Körper von den allgegenwärtigen Fresszellen des Immunsystems aufgenommen und verdaut (Abb. 2, Apoptose 3). Die Apoptose ist ein genetisch programmierter Vorgang, der dem Organismus die Möglichkeit gibt, geschädigte oder unerwünschte Zellen ohne Folgeschäden auszusortieren [15].

Wie im folgenden ausgeführt wird, konnten wir klar zeigen, dass APC in den Tumorzellen einen spezifi-

schen Signalweg auslösen, der zur Apoptose führt [16]. Durch die Induktion* dieses Prozesses werden die Tumorzellen abgetötet.

Unterdrückung der Apoptose kann zur Entstehung von Tumoren führen.

Bisher wurde die Entstehung von Krebs fast ausschließlich auf ein vermehrtes Zellwachstum genetisch veränderter (mutierter) Zellen zurückgeführt. Mittlerweile ist deutlich geworden, dass auch eine Fehlregulation des Zelltodes eine Zellpopulationen aus dem Gleichgewicht bringen kann. Insbesondere die Zellen, die gegen eine Induktion der Apoptose unempfindlich geworden sind, können unkontrolliert wachsen und Tumoren bilden.

Für eine effektive Tumorthapie wird daher vermehrt der Induktion der Apoptose Aufmerksamkeit geschenkt. Substanzen, die selektiv den Zelltod auslösen können, wären die besten Kandidaten, die Fehlregulation der Apoptose in Tumorzellen zu kompensieren und den Tod der Tumorzellen herbeizuführen.

Inwieweit die Apoptose tatsächlich ausgelöst wird, lässt sich anhand verschiedener Parameter überprüfen. Eine „offensichtliche“ Möglichkeit ist die Betrachtung einer apoptotischen Zelle in dem Stadium, in dem sie ihre Bruchstücke in die apoptotic bodies verpackt. Dieser Vorgang an der Zelloberfläche, auch Blebbing* genannt, kann mikroskopisch besonders gut veranschaulicht werden (Abb. 3).

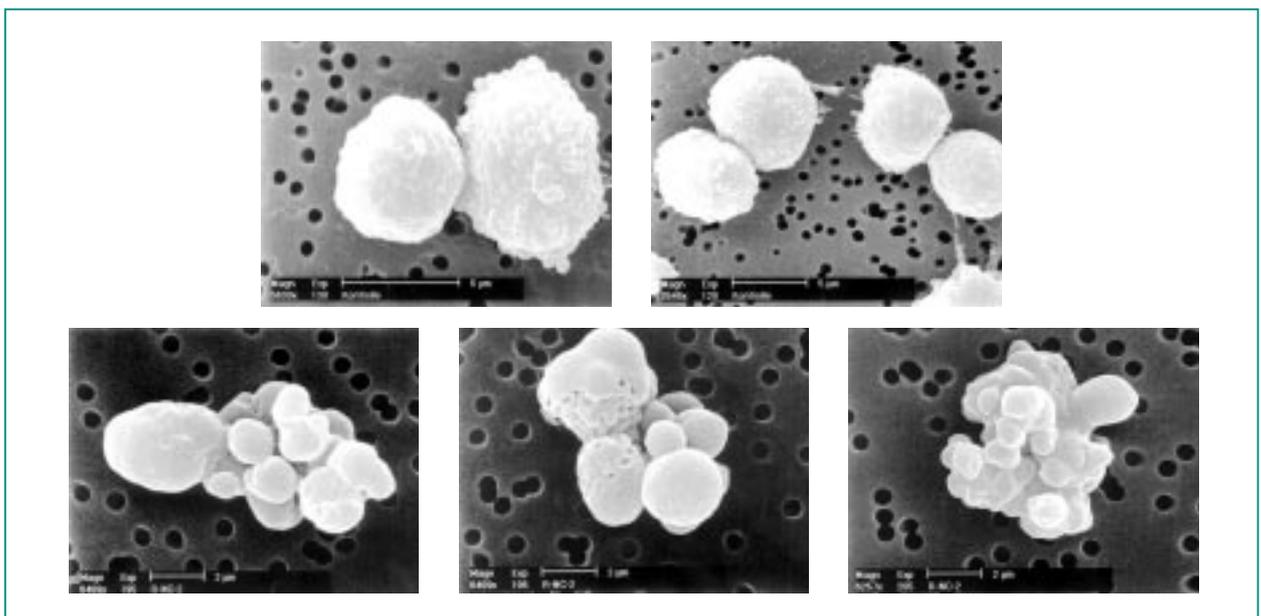


Abb. 3: Elektronenmikroskopische Bilder von HL-60 Leukämiezellen. Die Bilder verdeutlichen die Unterschiede in Form und Aussehen der Tumorzellen (unbehandelte Kontrolle, obere Reihe) hervorgerufen durch eine Behandlung mit APC. Die Bildung der blasenartigen Ausstülpungen der Zellmembranen, die charakteristisch für Zellen in der Apoptose ist, kann deutlich beobachtet werden (untere Reihe). Aufnahmen: H. Thiele, ITU.

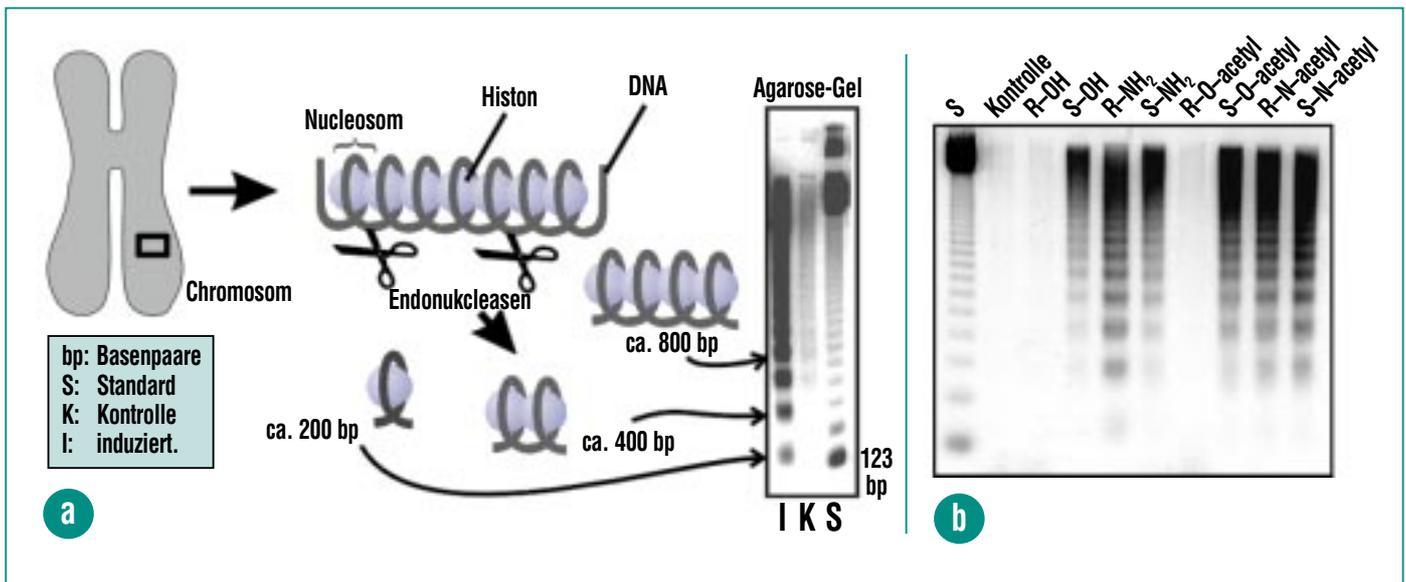


Abb. 4: DNA-Fragmentierung – Nachweis und Induktion durch APC.

A: Methode für den Nachweis der DNA-Fragmentierung. Endonucleasen* können die DNA nur zwischen den Histonen zerschneiden. Dadurch entstehen diskrete Bruchstücke von ca. 200 bp Länge und Vielfachen davon. Diese DNA-Bruchstücke können in Agarose aufgetrennt werden und nach Anfärbung wird das Leitermuster sichtbar.

B: Induktion der DNA-Fragmentierung durch die 8 verschiedenen synthetischen Lipide. Die Konfiguration (R/S) und die Gruppen am Kohlenstoffatom 2 der Kette sind angegeben. R-O-acetyl und R-N-acetyl entsprechen den Strukturen in Abb. 1. Behandlung mit je 20 μM für 16 Stunden.

Weitere gängige Nachweismethoden richten sich auf frühe biochemische Veränderungen, die zu Beginn und im Verlauf der Apoptose in der Zelle auftreten. Charakteristisch ist der Abbau der DNA in Bruchstücke von genau definierter Größe (Abb. 4a). Die DNA-Stränge werden durch Enzyme in Stücke von etwa 200 Basenpaaren und Vielfache davon zerschnitten. Diese DNA-Stücke können aus den Zellen isoliert werden und auf einem sog. Agarose-Gel elektrophoretisch* aufgetrennt werden. Hat ein solcher Abbau stattgefunden, ergibt sich ein für die Apoptose typisches Muster, die „DNA-Leiter“.

Die Abbildung 4b zeigt solche DNA-Leitern wie sie nach Be-

handlung von Tumorzellen mit den meisten APC entstehen. In Kontrollzellen, die nicht behandelt wurden, tritt kein Leitermuster auf.

Mechanismus der Apoptoseinduktion: Aktivierung von Signalwegen.

Nachdem nachgewiesen werden konnte, dass fast alle unsere neuen APC die Apoptose der Zellen auslösen können, sollten weitere Untersuchungen zeigen, auf welchem Wege dies geschieht.

Da sich die APC aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu natürliche Lipiden in der Zellmembran anreichern [17], entfalten sie mit hoher Wahrscheinlichkeit auch dort ihre Wir-

kung. In der Zellmembran befinden sich bestimmte Rezeptoren*, die ein Apoptose-Signal in die Zelle weiterleiten können. Zur Gruppe der „Todesrezeptoren“ gehört auch ein Protein mit der Bezeichnung „Fas“ (auch CD95 oder APO-1 genannt). In unseren Experimenten konnten wir zeigen, dass dieser Fas-Todesrezeptor durch die Alkylphosphocholine aktiviert wird.

Die Aktivierung des Fas-Rezeptors kann im Mikroskop sichtbar gemacht werden. Vor der Aktivierung sind die einzelnen Rezeptormoleküle wahllos über die gesamte Zelloberfläche verteilt. Nach der Aktivierung lagern sie sich zusammen und bilden flächige Aggregate in der Membran. Der Fas-Rezeptor kann mit Anti-

körpern* gekoppelt an Fluoreszenz*-Farbstoffe sichtbar gemacht und die unterschiedliche Verteilung der Moleküle an der Zelloberfläche im Fluoreszenz-Mikroskop beobachtet werden. In unbehandelten Kontrollzellen fällt kaum ein Fluoreszenz-Signal auf – die einzelnen Moleküle sind über die Zelloberfläche verstreut (Abb. 5a). Bei Aktivierung der Rezeptoren (z. B. durch die neuen APC) lagern sich diese zusammen – die Fluoreszenz nimmt in bestimmten Bereichen der Membran zu (Abb. 5b).

Die Zusammenlagerung der Fas-Rezeptoren führt zu deren Aktivierung und löst die Apoptose aus: es werden andere, nachgeschaltete Enzyme innerhalb der

Zelle aktiviert, die dann für den kontrollierten Abbau der Zelle, wie z. B. das Zerschneiden der DNA und das Verpacken des Zellinhaltes in die apoptotic bodies, zuständig sind. Diese Signalwege sind sehr komplex reguliert, denn es darf beim Entfernen von Zellen im Organismus kein Fehler

passieren. Daher gibt es eine Reihe von „Sicherheitsmaßnahmen“: Schaltstellen, an denen die Zelle noch hemmend oder verstärkend in den Signalweg eingreifen kann. Noch sind nicht alle Komponenten bekannt, die an diesem Signal-Netzwerk beteiligt sind. In Abb. 6 ist schematisch

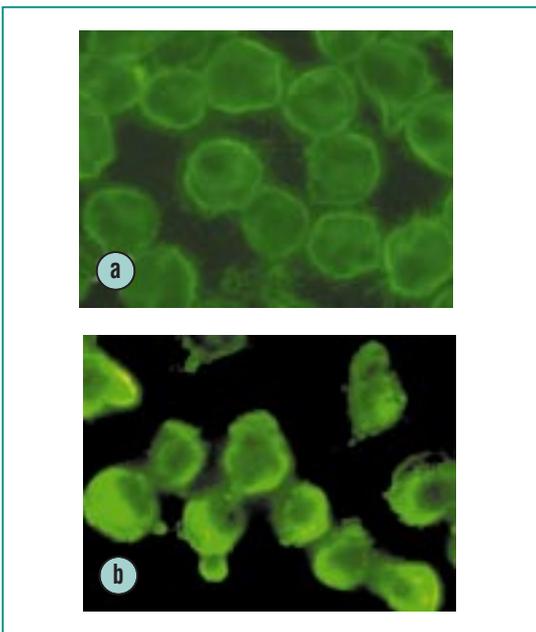


Abb. 5: Aggregation der Fas-Rezeptoren (Capping) nach Behandlung der Zellen mit APC. a: Kontrollzellen ohne Behandlung; b: Zellen 2 h nach Beginn der Behandlung mit 30 µM R-N-acetyl. Deutlich ist die Zunahme der grünen Fluoreszenz in bestimmten Membranbereichen zu erkennen.

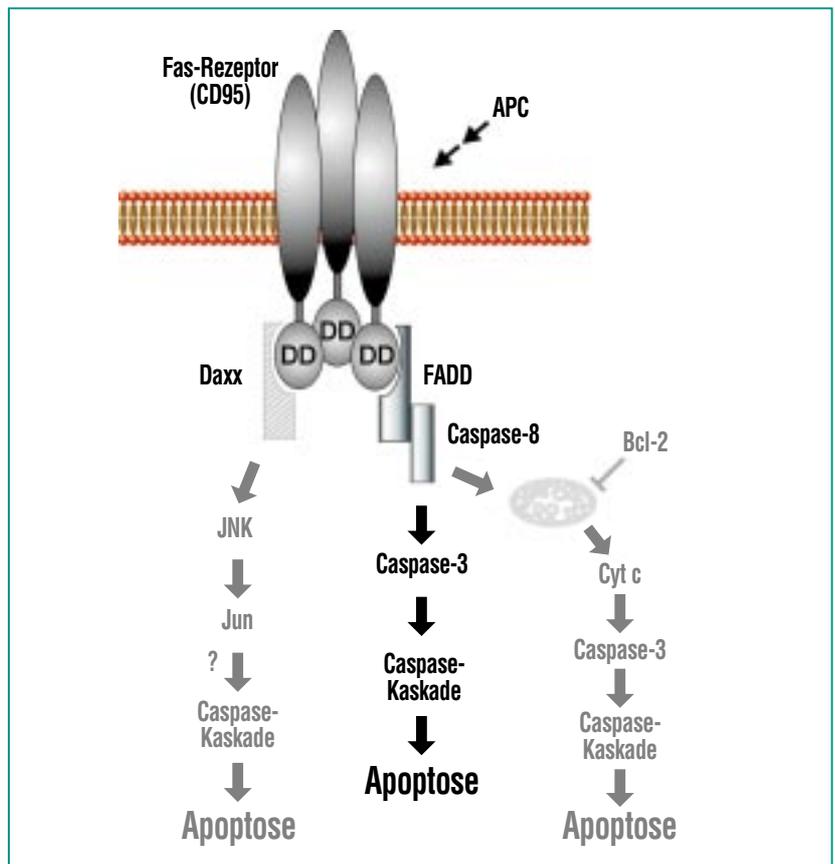


Abb. 6: Schema der Fas-Rezeptor Signalwege (verändert nach [19, 20]). Der Fas-Rezeptor lagert sich zusammen und dadurch können sogenannte Adaptorproteine (hier als DAXX oder FADD bezeichnet) an die Todesdomäne (DD = death domain) binden. An diesen Komplex binden nun wiederum bestimmte Enzyme. Die Caspasen sind dabei Proteasen, also Enzyme, die andere Proteine spalten. Der mittlere Weg stellt die stärkste Aktivierung da und führt direkt zur Apoptose der Zelle. Die beiden anderen Signalwege können über die Jun-Kinase (JNK, links) oder über die Mitochondrien und die Freisetzung von Cytochrom c (Cyt c) ebenfalls die Apoptose bewirken. Bcl-2 ist ein Beispiel für Proteine, die negativ in diese Signalwege eingreifen können, es stellt also einen Regulator dar, der die Apoptose verhindern kann.

gezeigt, wie die Signalwege aussehen können, die durch APC induziert und über den Fas-Rezeptor vermittelt werden. In diesem Schaubild sind drei Fas-Moleküle gezeigt, die sich nach Behandlung mit APC zu einem Trimer* zusammengelagert haben. Nachgeschaltet sind drei verschiedene Wege der Signalweitergabe gezeigt, bei denen jeweils der Endpunkt die Apoptose ist. Diese Signalwege können je nach Zelltyp variieren. APC lösen bevorzugt den mittleren Weg aus [11, 18].

Zusammenfassung und Ausblick

Die neu synthetisierten APC zeigten sich im Zellkulturmodell humaner Tumorzelllinien als antitumoral sehr wirksam. Zwei der untersuchten acht Verbindungen übertrafen in ihrer Wirkung sogar die bereits in der Tumorthapie eingesetzten Substanzen.

Unsere Untersuchungen zum Wirkmechanismus dieser neuen Substanzen haben ergeben, dass die APC in der Lage sind, die intrazelluläre Signaltransduktion von Tumorzellen zu beeinflussen. Durch die Aktivierung von Zellmembran-Rezeptoren kann die Apoptose, der programmierte Zelltod, ausgelöst und die Tumorzellen dadurch eliminiert werden.

Das Auftreten der Apoptose konnte mit verschiedenen mikroskopischen und biochemischen Tests nachgewiesen werden. Im Elektronenmikroskop wurden Veränderungen der Zelloberfläche nach der Behandlung mit APC sichtbar: das Blebbing der Zellmembran ist zu erkennen.

Der für die Apoptose charakteristische Abbau der DNA konnte in Form der DNA-Leiter beobachtet werden.

Als Verwandte natürlicher Lipide greifen APC die Tumorzellen zuerst an der Zellmembran an. Dadurch unterscheiden sich die APC ganz wesentlich von klassischen Antitumormitteln. Diese Zytostatika wandern im Inneren der Zelle zum Zellkern, binden direkt an die DNA und schädigen diese irreversibel. Die Idee, Tumorzellen über Rezeptoren an der Zellmembran anzugreifen, ist relativ neu. Unsere Versuche haben gezeigt, dass APC in der Zellmembran Rezeptoren aktivieren können. Der Fas-Rezeptor ist im Zusammenhang mit der Apoptose besonders wichtig. Dieser Rezeptor wird offensichtlich von den APC aktiviert und schaltet seinerseits komplexe Signalwege an, die dann letztendlich zur Apoptose führen.

Mit den hier vorgestellten Experimenten haben wir einen ersten Einblick in die molekulare Wirkungsweise der APC erhalten. Natürlich gibt es noch eine große Zahl offener Fragen: Welches ist der genaue Angriffspunkt der APC innerhalb der Zellmembran? Ist es der Fas-Rezeptor selbst, oder gibt es Moleküle, mit denen APC schon vorher wechselwirken? Gibt es neben dem Fas-Rezeptor noch andere Rezeptoren (z. B. der TNF-Rezeptor), die durch APC aktiviert werden? Werden nur Tumorzellen getroffen oder reagieren auch normale Körperzellen ähnlich empfindlich auf die APC? Lässt sich die Zahl der Nebenwirkungen mit diesen

APC wirklich reduzieren? Und letztlich die wichtige Frage, inwieweit sich diese neuen APC auch tatsächlich für den Einsatz im Patienten eignen, also systemisch einsetzbar sind. Bis dahin ist es noch ein weiter Weg. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die neuen APC hochinteressante Wirkstoffe sind, die weiter optimiert werden können. Die Erkenntnis, dass APC den Prozess der Apoptose über definierte Rezeptoren in der Zellmembran auslösen, zeigt neue und hoffnungsvolle Perspektiven für die Synthese von „maßgeschneiderten“ APC für den erfolgreichen Einsatz in der Tumorthapie auf.

Danksagung

Die elektronenmikroskopischen Bilder wurden im Labor für Elektronenmikroskopie des Institut für Transurane, JRC, EC aufgenommen. Die Autoren möchten sich herzlich bei Herrn Thiele und Herrn Prof. van Geel für deren freundliche Unterstützung bedanken.

Glossar

Antikörper	Proteine, die spezifisch mit einem bestimmten anderen Molekül (z. B. einem anderen Protein) reagieren, d.h. an diesem binden.	se Fettsäure	enthält 20 Kohlenstoffatome und 4 Doppelbindungen). Die wichtigsten Abkömmlinge sind die Prostaglandine und Leukotriene, die bei Asthma und Allergie eine große Rolle spielen.
Apoptose	Ein genetisch festgelegter Plan für den „programmierten Zelltod“. Die Zellen sterben ab, ohne dass ein Entzündungsherd gebildet wird. Durch Anschalten dieses „Selbstmordprogrammes“ können überschüssige, entartete oder geschädigte Zellen auf unproblematische Art vom Organismus eliminiert werden.	Elektrophorese	Transport geladener Partikel durch eine Matrix entlang eines elektrischen Feldes als Verfahren zur Trennung verschiedener Substanzgemische.
Apoptotic bodies	Verpackte Bruchstücke einer Zelle, die das Programm der Apoptose durchlaufen hat. Diese Bruchstücke werden von anderen Zellen aufgenommen und verdaut.	Endogen	In der Zelle selbst entstanden, nicht von außen zugefügt.
Blebbing	Aus dem englischen entnommener Begriff der „Blasenbildung“ auf der Zelloberfläche.	Endonukleasen	Enzyme, die einen regelmäßigen Abbau der DNA im Zellkern durchführen.
Congener	Ein Vertreter aus einer chemischen Familie eng verwandter Strukturen	Enzym	Protein, das chemische Prozesse in der Zelle katalysiert.
Differenzierung	Veränderungen, durch die Zellen oder Gewebe in einen neuen Funktionszustand überführt werden, der für den Organismus von Bedeutung ist.	Fluoreszenz	Die Eigenschaft eines Stoffes, Licht von hoher Energie zu absorbieren und Licht mit einer niedrigeren Energie abstrahlen.
DNA	Desoxyribonukleinsäure. Sie enthält die Erbinformation einer Zelle. Es handelt sich um ein doppelsträngiges Kettenmolekül aus vielen Millionen Bausteinen: Zucker, Phosphat und vier verschiedenen Basen. Die Reihenfolge der Basen bestimmt die Information, die in der DNA enthalten ist.	Induktion	Auslösen, Loslösen, in Gang setzen von bestimmten Reaktionen.
Eicosanoide	Eine Substanzgruppe bestehend aus Metaboliten der Arachidonsäure (Eicosatetraensäure: Eicosa = 20; tetra = 4; -en = Doppelbindung; die-	Intrazellulär	im Inneren einer Zelle
		LD₅₀	Diejenige Konzentration einer toxischen Substanz, bei der 50% der behandelten Zellen zu einem bestimmten Zeitpunkt abgestorben sind. (LD = lethal dosis).
		Nekrose	Zell- oder Gewebetod durch direkte schädigende Einwirkungen. Durch die Nekrose wird meist eine Entzündung hervorgerufen, da der Zellinhalt <u>unkontrolliert</u> in die Umgebung abgegeben wird.

Phospholipasen	Enzyme, die Phospholipide aus Zellmembranen abbauen und dabei Vorstufen für biologisch wichtige Substanzen liefern.	Vesikel	Ein mit Flüssigkeit gefülltes „Bläschen“.
Proliferation	Wachstum, Vermehrung von Zellen durch Zellteilung.	Wirkmechanismus	Eines der Ziele medizinischer Grundlagenforschung ist die Aufklärung der Mechanismen von therapeutisch bedeutsamen Substanzen. Dabei sind Fragen zu beantworten, welcher Art die Wirkung ist und auf welchem Wege sie zustande kommt. Im einzelnen muss geprüft werden, an welchem Punkt der Zelle die Substanz angreift, welche Signale dadurch ausgelöst werden und was dadurch letztendlich innerhalb der Zelle für Veränderungen stattfinden.
Proteinkinase	Enzym, das Phosphatgruppen an Proteine anhängt.		
Rezeptoren	Proteine, meist an der Oberfläche von Zellen, die hochspezifische Signale aufnehmen, weiterleiten und somit eine Antwort der Zelle auslösen.		
Systemische Wirkung	eine Wirkung, die sich im Körper entfaltet, also erst am gewünschten Ort bzw. Organ	Zelllinien	Zellkulturen, die sich nahezu unbegrenzt permanent züchten lassen, da sich ihre Eigenschaften meist durch Transformation* soweit geändert haben, dass sie nicht mehr absterben.
Toxin	Im allgemeinen ein giftiger Stoff		
Transformation	Die Umwandlung „normaler“ Zellen in Tumorzellen durch genetische Veränderungen	Zytosol	Wässriger Inhalt der Zelle. Die wichtigsten Bestandteile sind Eiweiße, Lipide, Kohlenhydrate, Mineralsalze und Spurenelemente.
Trimer	3 Proteine des gleichen Typs (Homotrimer) oder 3 verschiedene Proteine (Heterotrimer), die sich zu einer Überstruktur zusammenlagern.		

Literaturhinweise

- [1] J. H. Exton,
Curr. Biol. 6, 226 (1994)
- [2] C. Unger, H. Eibl,
*Mammakarzinome – Neue
Perspektiven experimenteller
und klinischer Therapie-
forschung.* Springer Verlag,
Berlin, 115 (1986)
- [3] J. Kötting, E. A. M. Fleer,
C. Unger, H. Eibl,
Fat Sci. Technol. 90, 345 (1988)
- [4] H. F. Dietzfelbinger, D. G. Kühn,
M. Zafferani, A. R. Hanauske,
J. W. Rastetter, W. E. Berdel,
Cancer Res. 53, 3747 (1993)
- [5] C. Unger, H. Eibl, A. Breiser,
H. W. von Heyden, J. Engel,
P. Hilgard, H. Sindermann,
M. Peukert, G.A. Nagel,
Onkologie 11, 295 (1988)
- [6] C. Unger, W. Damenz,
E. A. M. Fleer, D. J. Kim,
A. Breiser, P. Hilgard, J. Engel,
G. Nagel, H. Eibl,
Acta Oncologica 28, 213 (1989)
- [7] W. R. Vogler, W. E. Berdel,
J. Hematotherapy 2, 93 (1993)
- [8] J. Verweij, M. van den Burg,
G. Stoter,
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 118,
606 (1992)
- [9] U. Massing, H. Eibl,
Chem. Phys. Lipids 69, 105
(1994)
- [10] U. Massing, H. Eibl,
F. Haberstroh, B. Hildenbrand,
C. Unger,
Eur. J. Cancer 33: 175 (1997)
- [11] A. Matzke,
*Dissertation, Universität
Karlsruhe* (1999)
- [12] H.F. Krug, T. Ade, A. Käfer,
B. Walser, F. Zaucke,
FZK Nachrichten 2-3/95, 73
(1995)
- [13] J. F. R. Kerr,
Trends Cell. Biol. 5, 55 (1995)
- [14] A. H. Wyllie, J. F. Kerr, A. R.
Currie, *Int. Rev. Cytol.* 68, 251
(1980)
- [15] M. D. Jacobson, M. Weil,
M. C. Raff,
Cell 88, 347 (1997)
- [16] A. Matzke, U. Massing,
H. F. Krug,
J. Tumor Marker Oncology 13,
62 (1998)
- [17] E. A. Fleer, D. Bercovic,
C. Unger, H. Eibl, *Prog. Exp.
Tumor Res. Basel, Karger* 34,
33 (1992)
- [18] A. Matzke, U. Massing,
H. F. Krug,
Cancer Res. Clin. Oncol. 125,
S84 (1999)
- [19] C. Scaffidi, S. Fulda,
A. Srinivasan, C. Friesen,
F. Li, K. J. Tomaselli,
K.-M. Debatin, P. H. Kramer,
M. E. Peter,
EMBO J. 17: 1675 (1998)
- [20] X. Yang, R. Khosravi-Far,
H. Y. Chang, D. Baltimore,
Cell 89: 1067 (1997)