

Orthopädie 4.0

Innovation – Digitalisierung – Zukunft

Tagungsband 2019

Organisiert durch die
Masterstudierenden
der OTH Amberg-Weiden
Institut für Medizintechnik

Herausgeber

Prof. Dr. med. habil. Stefan Sesselmann, MHBA

Fakultät Wirtschaftsingenieurwesen

Ostbayerische Technische Hochschule Amberg-Weiden

Hetzenrichter Weg 15

92637 Weiden i.d.OPf.

ISSN 2510-6884

DOI: 10.4126/FL01-006414686

Der Tagungsband kann elektronisch abgerufen werden unter (URL):

www.oth-aw.de/kongressband_ORTHO_2019

© Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung der Autoren.

Weiden i.d.OPf. 2019

Vorwort

Ortho-Kongress der Master – Orthopädie 4.0

Liebe Gäste des Ortho-Kongress 2019,

der Fortschritt in der Medizintechnik erlaubte in den vergangenen Jahrzehnten eine kontinuierliche Verbesserung in der medizinischen Diagnostik und Therapie – auch in der Orthopädie. Nachdem die Orthopädie 1741 ursprünglich von Nicolas Andry de Boisregard als „...die Kunst, bey den Kindern die Ungestaltheit des Leibes zu verhüten und zu verbessern“ erstmalig beschrieben wurde, entwickelte sie sich Anfang des 20. Jahrhunderts mehr zu einer Disziplin, die Erwachsene – in erster Linie damals Kriegsversehrte – versorgte. Einen zweiten Wandel unterlief die Orthopädie nach den Weltkriegen, als in der Wohlstandsgesellschaft mit kontinuierlich steigender Lebenserwartung die Prävalenz und Inzidenz altersassoziierter Erkrankungen anstieg. Im Feld der Orthopädie waren dies insbesondere verschleißbedingte Erkrankungen des Bewegungsapparats – allen voran die Arthrosen.

Aktuell steht die Orthopädie vor einem dritten Wandel, der nun nicht mehr bedingt durch einen Wandel im Schwerpunkt des Krankheitsspektrums, sondern durch einen Sprung in der Technologie verursacht ist. Diese „Orthopädie 4.0“ wird geprägt sein durch die tiefgreifenden Änderungen der Digitalisierung, die die ganze Gesellschaft betreffen. Die Individualisierung der Versorgung tritt dabei immer mehr in den Vordergrund: 3D-Bildgebung und OP-Navigation sind längst keine Neuheiten mehr, 3D-OP-Planung, additive Implantat-Fertigung, Tissue Engineering und moderne OP-Robotik stehen auch in der Orthopädie in den Startlöchern.

Doch ist nicht alles Gold, was glänzt. Es ist noch viel zu tun, um die durchaus vielversprechenden Ansätze in die tagtägliche Routine zu integrieren.

Nach dem ersten ORTHO Kongress der Master 2018 mit dem Titel „Digitale Endoprothetik“ soll auch der zweite ORTHO Kongress der Master 2019 unter dem Motto „Orthopädie 4.0“ diesen digitalen Wandel in der Orthopädie aufgreifen. Es werden Leuchtturmbeispiele unter anderem aus der Bildgebung, aus der Bionik, aus dem Tissue Engineering, aus der additiven Fertigung und aus der individualisierten Implantologie präsentiert, die diesen Wandel verdeutlichen sollen.

Ich freue mich auf einen spannenden 2. ORTHO Kongress der Master und möchte mich bei allen bedanken, die bei der Organisation der Veranstaltung mitgewirkt haben. Den Gästen wünsche ich einen informativen Nachmittag.

Weiden i.d.OPf., im Frühjahr 2019

Ihr Stefan Sesselmann



Inhaltsverzeichnis

Moderne CT-Diagnostik in der orthopädischen Praxis	1
Röntgen ohne Projektionsfehler	8
Neuronale Netzwerke als Diagnosehilfe.....	16
Formveränderbare Implantate.....	23
Antimikrobielle.....	29
Überblick Knochenersatzverfahren.....	35
Moderne Knorpelersatztherapien	41
Myotendinöses Tissue Engineering	48
Additive Fertigung in der Orthopädietechnik.....	55
Sensotronik in der Prothetik.....	61
Exoskelette – tragbare Roboter	68
Danksagung	75

Moderne CT-Diagnostik in der orthopädischen Praxis

Solter S¹, Birkert K¹, Gassner F¹, Fuhrmann M², Sesselmann S¹

¹ | Institut für Medizintechnik, Ostbayerische Technische Hochschule Amberg-Weiden

² | Siemens Healthcare GmbH

Zusammenfassung

Röntgenaufnahmen gewähren dem Mediziner Einblicke in Patienten ohne Invasivität. Komplexe Computer-Algorithmen ermöglichen in der röntgenbasierten Computertomographie (CT) digitale 3D-Rekonstruktionen des gesamten menschlichen Körpers. Der CT-Technik sind jedoch sowohl durch den baulichen Aufbau der bildgebenden Einheit als auch durch die Belastung der Patienten durch Strahlung Grenzen gesetzt. Neuartige, kegelförmige Röntgenstrahler (*Cone Beam*) ermöglichen als Alternative zu konventionellen, fächerförmigen Röntgenstrahlern neue Wege der Konstruktion von Computertomographen und liefern dadurch neue Betrachtungswinkel und detailliertere Ansichten von Extremitäten. Durch die Technik des *Cone Beam* CT (CBCT) können Extremitäten auch unter statischer Belastung untersucht werden. Ein weiterer Vorteil des CBCT ist die deutlich geringere Strahlenbelastung für den Patienten gegenüber herkömmlichen CT-Aufnahmen. Gegenüber der 2D-Röntgentechnik ist diese jedoch bis zu 4-fach höher. Nachteilig ist beim CBCT die verlängerte Aufnahmedauer von bis zu einer Minute, während der das aufzunehmende Objekt nicht bewegt werden darf. Dadurch ist diese Methode nur für bestimmte Patientengruppen geeignet. Im Vergleich bietet das CBCT eine kostengünstigere 3D-Bildgebung für die Extremitätendiagnostik.

Einleitung

Die Multislice-Computertomographie (MSCT) ist der gegenwärtige Standard in der CT-Diagnostik für eine Vielzahl von Erkrankungen des Bewegungsapparates [1]. Beim MSCT drehen sich ein eng kollimierter, fächerförmiger Röntgenstrahl gemeinsam mit gegenüber liegenden Multidetektoren um den Patienten und erfassen je Umdrehung in der Gantry mehrere Schichten [2]. Da Patienten im MSCT liegen müssen, sind im MSCT keine Aufnahmen unter Belastung möglich. Das *Cone Beam* CT liefert durch die Möglichkeit zur Durchführung von

3D-Belastungsaufnahmen neue Informationen für die Diagnostik.

Stand der Technik

Der Hauptunterschied zwischen CBCT und MSCT ist die Strahlenform. Das CBCT nutzt ein Strahlenkegel (Abb. 1.), anstelle eines Flächenstrahls (Abb. 2.).

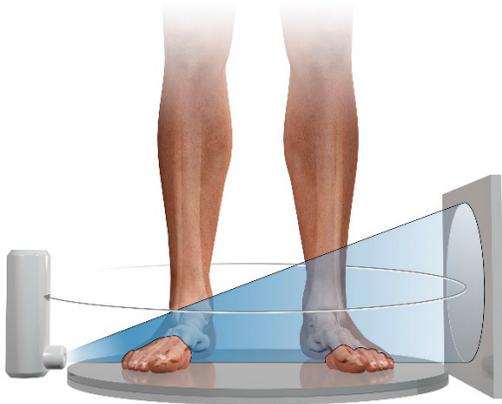


Abbildung 1: Strahlengangschemata eines CBCT [3]

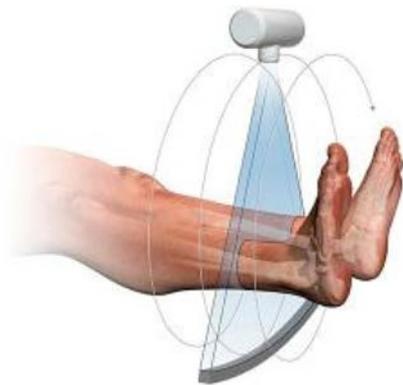


Abbildung 2: Strahlengangschemata eines MSCT [3]

Als Bildprojektionsfläche für das CBCT wird ein großer Flat Panel Detektor (> 1000 Detektorzeilen und -spalten mit einer Fläche von 30 x 30 cm) genutzt [4]. Sowohl im MSCT als auch im CBCT können volumetrische Bilder mit dreidimensional gefilterter Rückprojektion [5] oder neueren iterativen, modellbasierten Bildrekonstruktionstechniken erstellt werden [6].

Die einfache mechanische Konfiguration des CBCT ermöglicht die Entwicklung von Hardwareplattformen, die für eine Vielzahl neuartiger klinischer Anwendungen geeignet sind – auch für die muskuloskelettale Extremitätenbildgebung. Neben der Möglichkeit zu 3D-Belastungsaufnahmen wird im CBCT dadurch die

Darstellungsqualität verbessert und die Strahlendosis reduziert. Des Weiteren wird der Arbeitsablauf durch die vereinfachte Patientenpositionierung verbessert und Kosten im Vergleich zum MSCT gesenkt. [7]

Einzelne CBCT-Bilder bestehen aus einer Zusammenführung mehrerer Röntgenaufnahmen. Meist wird nur eine halbe Rotation (180°) durch das CBCT-System benötigt, um eine komplette 3D-Aufnahme zu generieren. [8]

Zeitlicher Verlauf

Die zeitliche Auflösung ist beim CBCT niedriger als bei der klassischen Computertomographie. Je nach Modell ermöglichen Flachpaneldetektoren 5-10 Bildaufnahmen pro Sekunde [8]. Durch die winkelige Abstrahlung muss eine Umsortierung (*Rebinning*) der gemessenen Projektionen erfolgen, so dass die Projektionen einer Parallelstrahlgeometrie entsprechen (Abb. 3) [9].

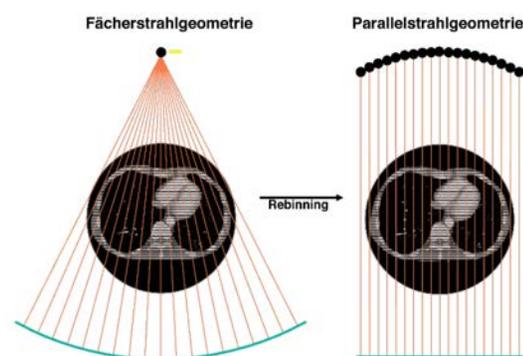


Abbildung 3: Rebinning der Fächerstrahlgeometrie, um eine Verzerrungsfreie Ansicht zu ermöglichen [10]

Beim *Rebinning*, sind bis zu 60 Bilder pro Sekunde möglich. Für eine 3D-Bildrekonstruktion sind mehrere Hundert Bilder nötig. Daraus ergibt sich bei der CBCT eine Aufnahmezeit

von mehreren Sekunden bis zu circa einer Minute. Bei einer traditionellen CT-Aufnahme liegt die Durchlaufzeit zwischen 0,25 s und 1 s. Durch die längere Aufnahmezeit ist die CBCT anfälliger für Bewegungsunschärfe und Artefakte. Der Patient muss eine Position halten können, um eine bestmögliche Bildqualität zu erhalten. [8]

Strahlendosis

Verglichen mit einer herkömmlichen 2D-Röntgenaufnahme zeigt eine CT-Aufnahme eine

14-fach höhere Dosis. Für eine *Cone Beam* Aufnahme ist die Strahlenbelastung zwischen 1,3 bis 4-fach höher. Es ist aber eine hohe Variabilität der effektiven Dosen von CBCT-Aufnahmen zu erwarten, da verschiedene Scan-Modi und *Field of Views* (FoV) eine deutliche Varianz zueinander aufweisen. Jedoch ist bei einem direkten Vergleich zwischen einer MSCT und einer klassischen 2D-Röntgenaufnahme, eine vielversprechend niedrigere Dosis zu erwarten und bietet dadurch eine gute Alternative (Tab. 1). [11]

Tabelle 1: Vergleich der äquivalenten Dosisbeträge und effektiven Strahlendosis [μSv] zwischen MSCT, CBCT und 2D-Röntgenbildgebung (lateral und anteroposterior) [11]

	<i>Siemens Sensation Open MSCT</i>	<i>NewTom 5G CBCT FOV 15x12cm</i>	<i>Shimadzu FH-21 HR X-Ray AP-LAT</i>
Knochenmark	9,5	1,8	0,7
Knochenoberfläche	7,2	1,2	0,3
Haut	3,1	0,7	0,3
Lymphknoten	0,9	0,1	0,1
Muskeln	0,6	0,1	0,1
Effektive Dosis	21,4	4	1,5

Aufnahmequalität

In verschiedenen Studien wurde ersichtlich, dass Radiologen Frakturen in CBCT Aufnahmen verglichen mit klassischen Röntgenbildern besser erkennen und klassifizieren konnten. Dies zeigte sich beispielsweise in einer höheren Empfindlichkeit und einem besseren

Vorhersagewert für die Erkennung von Scaphoidfrakturen. Die Schnittbildgebung ermöglicht hier eine überlagerungsfreie Darstellung der knöchernen Strukturen des Handgelenks (Abb. 4). [12]

Radiography



CBCT

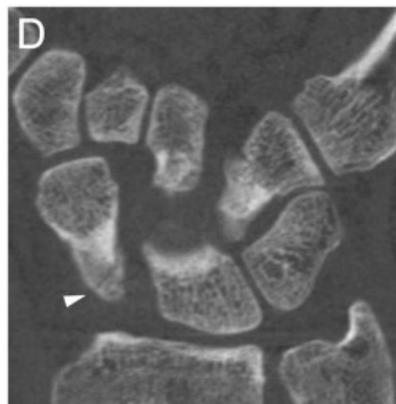
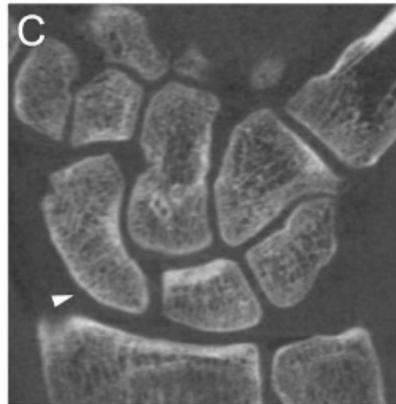


Abbildung 4: Vergleich 2D-Röntgen (A + B) – CBCT (C + D) [12]. Ein 29-jähriger männlicher Patient, der an einem Trauma litt, wurde in der Notaufnahme vorgestellt. Röntgenaufnahmen und ein CBCT wurden aufgenommen, da ein Verdacht auf eine Scaphoidfraktur bestand. Die Scaphoidfraktur (markiert im CBCT mit weißer Pfeilspitze) wurde im Röntgen übersehen. [12]

Einsatzbereiche

Die CBCT wird in der muskuloskeletalen Bildgebung zunehmend eingesetzt [7]:

- Traumatologie: Darstellung von Frakturen des Talus, Calcaneus, der Sprunggelenkgabel sowie am Vorfuß.
- Sportdiagnostik: Darstellung von Stressfrakturen und Gelenkverletzungen und degenerativen Veränderungen (Arthrose des oberen und unteren Sprunggelenks).
- Planung von Osteotomien: Darstellung der zu korrigierenden Knochenstrukturen unter Belastung mit Planung der Osteotomieebene.
- Endoprothetik: Prothesenplanung und Kontrolle des Verlaufs nach der Operation.

- Fußchirurgie: Darstellung des Fußskeletts, der Fußwurzel- und Mittelfußgelenke, des oberen und unteren Sprunggelenks. [13]

Durch die kompaktere Bauform sind flexible Positionierungen möglich, welche je nach Anwendungsfall schnell angepasst werden können. Eine kleinere Gantry bietet die Möglichkeit, 3D-Volumenaufnahmen zu erstellen (z. B. vom Handgelenk, Ellenbogen und Sprunggelenk), ohne den Patienten einer erhöhten Strahlendosis auszusetzen (Abb. 5), erlaubt aber nur Aufnahmen bestimmter Körperregionen. [14]



Abbildung 5: CBCT 3D-Scan eines Handgelenkes [15]

Insbesondere für CT-Aufnahmen des Ellenbogens ergibt sich eine signifikante Verbesserung bei der Strahlendosis. Bei einer konventionellen MSCT-Aufnahme muss der Ellenbogen an den Korpus oder auf Höhe des Schädels angelegt werden, um eine 3D-Aufnahme zu erzeugen. Da hierbei sensible Bereiche des Patienten miterfasst werden, wird nur in der Regel nur äußerst selten eine Diagnose am Ellenbogen mit Hilfe einer CT-Aufnahme erstellt.

Limitierungen

Ein Nachteil des CBCT ist die verglichen zum MSCT geringere Bildqualität. Für viele Einsatzbereiche in der interventionellen Bildgebung, wie die Punktion von Abszessen, die Positionsbestimmung von Instrumenten oder aber den Ausschluss von intrakraniellen Blutungen ist die Darstellung im CBCT nicht ausreichend.

[16]

Ein weiterer Nachteil ist der oft größere logistische Aufwand für das CBCT bei einer Variante als C-Bogen-Systemen, da die Rotationsstrecke freigeräumt werden muss. Oft sind gerade bei komplexen Eingriffen im Schockraum oder während einer Operation Schläuche oder Zugänge im Weg und müssen mit einer sterilen Abdeckung umfasst werden. [16]

Außer bei Robotersystemen ist durch die Begrenzung des *Field of View* auf ca. 25 cm Durchmesser keine vollständige Abbildung des Körperstamms möglich, wodurch es zu Gibbs-Artefakten kommen kann [16].

Durch die Aufnahmedauer müssen Patienten längere Zeit regungslos verharren. Bestimmte Patientengruppen müssen entsprechend ausgeschlossen werden, um eine exakte Bildgebung zu gewährleisten. Bewegungen während einer Aufnahme generieren eine Unschärfe beziehungsweise Artefakte in der Aufnahme. Insbesondere ältere Patienten und Kinder sind nur beschränkt für CBCT-Aufnahmen geeignet. [8]

Zukunftsaussicht

Die Aufnahmeart des *Cone Beam* eröffnet viele neue Diagnosemöglichkeiten. Durch den Vergleich zur konventionellen 2D-Röntgenbildgebung nur gering erhöhten Dosiswert für Extremitäten und die zeitgleich hohe räumliche Auflösung ergibt sich großes Potential für eine flächendeckende Nutzung. [17]

Insbesondere könnte es zu einer Ablösung der 2D-Röntgenbildgebung peripherer Gelenke kommen, da die Vorteile der Visualisierung eine sicherere und genauere Interpretierbarkeit ermöglichen [8].

Jedoch ist auch für das herkömmliche MSCT durch die stetige Weiterentwicklung und zunehmende Verbreitung iterativer Rekonstruktionsverfahren zu erwarten, dass bei gleichbleibender Bildqualität die Strahlendosis gesenkt werden kann [16].

Durch die geringeren Anschaffungs- und Wartungskosten eines CBCT-Scanners zu einem MSCT wird es auch kleineren medizinischen Zentren 3D-Bildgebung durchzuführen [18].

Die neue Technik bietet auch Ärzten, die nicht in Ballungsräumen praktizieren, moderne CT-Diagnostik in orthopädischen Praxen anzubieten.

Quellenverzeichnis

1. Fayad LM et al. Musculoskeletal imaging with computed tomography and magnetic resonance imaging: when is computed tomography the study of choice? *Current problems in diagnostic radiology* 2005; 34 (6): 220-37.
2. Horton KM et al. Multidetector row CT: principles and clinical applications. *Critical reviews in computed tomography* 2002; 43 (2): 143-81.
3. Curvebeam. About Cone Beam CT, Online: <https://www.curvebeam.com/about/about-cone-beam-ct/>. [3.6.2019].
4. Rasche A. Cone beam computed tomography in musculoskeletal imaging: Siemens Healthineers. White Paper. Erlangen, 2019.
5. Feldkamp LA et al. Practical cone-beam algorithm. *J. Opt. Soc. Am. A* 1984; 1 (6): 612.
6. Elbakri IA & Fessler JA. Statistical image reconstruction for polyenergetic X-ray computed tomography. *IEEE transactions on medical imaging* 2002; 21 (2): 89-99.
7. Carrino JA et al. Dedicated cone-beam CT system for extremity imaging. *Radiology* 2014; 270 (3): 816-24.
8. Fiebich M & Weber D. Digitale Volumentomographie Dedizierte Scanner und Cone-Beam-CT mit C-Arm-Systeme. *Der Radiologe* 2018; 58 (3): 194-201.
9. Lübke J. Entwicklung eines iterativen Rekonstruktionsverfahrens für einen Medipix3-Computertomographen: INAUGURALDISSERTATION.
10. Knaup M & Kachelrieß M. Einführung CT-Praktikum: Studienschwerpunkt Medizinische Physik für Physiker, Online: <http://www.imp.uni-erlangen.de/lehre/CT-Praktikum.pdf>. [12.6.2019].
11. Koivisto J et al. Effective radiation dose of a MSCT, two CBCT and one conventional radiography device in the ankle region. *Journal of foot and ankle research* 2015; 8: 8.
12. Neubauer J et al. Comparison of the diagnostic accuracy of cone beam computed tomography and radiography for scaphoid fractures. *Scientific reports* 2018; 8 (1): 3906.
13. Schneider T. Digitale Volumentomografie (DVT) in der Orthopädie: Fuß- und Sprunggelenkschirurgie, Online: <https://gelenk-klinik.de/diagnose/digitale-volumentomografie-dvt-fuss-und-sprunggelenkschirurgie.html>. [12.6.2019].

14. CEFLA s.c. Newtom 5G XL: Cone Beam 3D Imaging what's next, Online: https://www.newtom.it/docs/default-source/default-document-library/newtom-5gxl_v3_2018-tdm.pdf?Status=Master&sfvrsn=9a596f89_0. [12.6.2019].
15. SCS Sophisticated Computertomographic Solutions GmbH. SCS MedSeries® H22: Die Revolution in der 3-D-bildgebenden Extremitätendiagnostik, Online: <https://www.myscs.com/dvt-systeme/scs-medseries-h22/>.
16. Strahlenschutzkommission. Cone Beam-Computertomografie (CBCT) und Mammatomosynthese: Empfehlung der Strahlenschutzkommission. Bonn, 2015.
17. Yarboro SR et al. Entwicklung der 3-D-Bildgebung in der Versorgung orthopädischer Verletzungen. Der Unfallchirurg 2016; 119 (10): 811-6.
18. Cock J de et al. Cone-beam computed tomography: a new low dose, high resolution imaging technique of the wrist, presentation of three cases with technique. Skeletal radiology 2012; 41 (1): 93-6.



In NEW seid ihr Queens und Kings.
Oder anders: Es gibt viele
verschiedene Perspektiven.
Welche sind deine?
Denk mal NEW!

www.new-perspektiven.de

Röntgen ohne Projektionsfehler

Birkert K¹, Gassner F¹, Solter S¹, Fuhrmann M², Sesselmann S¹

¹ | Institut für Medizintechnik, Ostbayerische Technische Hochschule Amberg-Weiden

² | Siemens Healthcare GmbH

Zusammenfassung

Die konventionelle Röntgen-Bildgebung ist in der orthopädischen Diagnostik unverzichtbar und essenziell für eine exakte Planung von Operationen. Bei langstreckigen Aufnahmen, wie Ganzbeinaufnahmen, sind jedoch Projektionsfehler oft unvermeidlich. Knochenstrukturen werden verzerrt abgebildet und die OP-Planung wird ungenau. Kalibrierungskugeln oder Lineale sollen eine möglichst maßstabsgetreue Darstellung realisieren, führen jedoch bei unkorrekter Platzierung ebenfalls zu Projektionsfehlern. Innovative Röntgenanlagen sollen künftig Röntgenaufnahmen ohne Projektionsfehler ermöglichen. Ziel dieser Arbeit ist eine vergleichende Analyse der aktuell führenden Systeme auf dem Markt.

Einleitung

Deformitäten sowie Verschleißerkrankungen der Wirbelsäule und der Extremitäten zählen zu den häufigsten orthopädischen Diagnosen [1]. Essenzielle Voraussetzung für eine operative Therapie dieser Erkrankungen ist eine präoperative Planung anhand von Röntgenaufnahmen am stehenden Patienten.

Nur unter Belastung ist eine statische und dynamische Analyse der individuellen Gelenkanatomie für die Operationsplanung möglich. Klassische Schichtbildverfahren, wie die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT), bilden die Gelenke des liegenden Patienten nur im unbelasteten Zustand ab [2].

Die klassische Röntgen-Projektionstechnik führt jedoch, bedingt durch eine punktförmige

Strahlenquelle, zu Projektionsfehlern und Verzerrungen. Diese Fehler, wie auch die Streustrahlung und die Strahlendosis, nehmen mit einer immer größer werdenden Divergenz der Strahlung vom Zentralstrahl zu. [2]

Projektionsfehler in Wirbelsäulenaufnahmen äußern sich beispielsweise anhand der zunehmend ovalen Darstellung der Wirbelkörperendplatten. Bandscheibenfächer werden mit zunehmender Entfernung vom Zentralstrahl verstärkt geneigt dargestellt. [2]

Eine genaue Darstellung ist aber auch in den postoperativen Röntgenkontrollen zur Beurteilung des Operationsergebnisses und der korrekten Lage von Implantaten von großer Bedeutung. [3]

Stand der Technik

Eine fehlerfreie Projektion und die exakten Längenmaße der zu behandelnden Knochenstruktur sind nötig, um bei der präoperativen Planung das passende Implantat zu bestimmen [3]. Dafür empfehlen Keppler und Kinzel beispielsweise für Ganzbeinaufnahmen einen Film-Fokus-Abstand (FFA) von 2,5 bis 3,0 m [4]. Bei kleinerem FFA treten vermehrt Projektionsfehler auf, da die Strahlen mit einer größeren Divergenz vom Zentralstrahl auftreffen (Abb. 1). Zusätzlich kommt es zu einer Vergrößerung des darzustellenden Objektes, da die Strahlung hinter dem Patient weiter divergent verläuft [5].

Diese Fehler führen bei Ganzbeinaufnahmen zu einer optischen Beinverlängerung und werden als Parallaxenfehler bezeichnet [5]. Durch diese Verlängerung weichen die Maßstäbe

von Aufnahme und Patient ab, was zu fehlerhaften Längenmessungen führt.

Für eine möglichst maßstabsgetreue Darstellung werden Hilfsmittel wie röntgentransparente Lineale oder Kalibrierungskugeln eingesetzt [4]. Abbildung 2 zeigt beispielhaft ein Röntgenbildpaar eines Kniegelenks in zwei Ebenen, das durch eine direkt am Patienten positionierte Stahlkugel mit definiertem Durchmesser kalibriert wird.



Abbildung 1: Röntgenbild eines Kniegelenks in zwei Ebenen mit Kalibrierkugel [7]

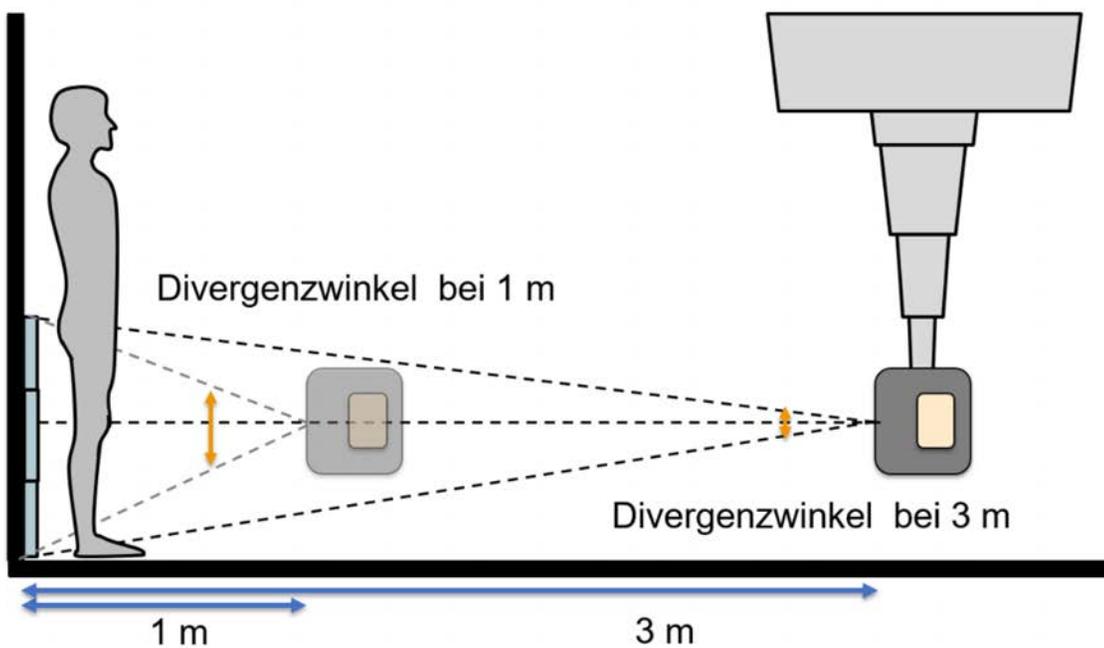


Abbildung 2: Strahlenverlauf und Divergenzwinkel bei unterschiedlicher Fokus-Film-Abständen [4]

Anhand des projizierten Durchmessers der Kugel in der Röntgenaufnahme lässt sich ein Korrekturfaktor für die Größenbestimmung der Strukturen im Bild berechnen. Allerdings führen Fehlpositionierungen der Kugel regelhaft zu Projektionsfehlern und somit wiederum zu Planungsproblemen. [6]

Tabelle 1 zeigt den Zusammenhang zwischen einer zunehmenden Abweichung bei der Positionierung einer 30 mm Kalibrierungskugel nach ventral und dorsal und dem daraus resultierenden Projektionsfehler. Eingestellt wurde jeweils der Abstand der Kugel vom Detektor, der bei 10 cm der optimalen Positionierung entspricht. [6]

Tabelle 1: Projektionsfehler in Abhängigkeit von der Abweichung bei ventraler und dorsaler Positionierung der Kalibrierungskugel [6]

Abstand	Projizierter Kugeldurchmesser	Projektionsfehler
2 cm	30,20 mm	2,7 %
5 cm	30,51 mm	1,7 %
9 cm	30,93 mm	0,3 %
10 cm	31,03 mm	0 %
11 cm	31,14 mm	- 0,3 %
15 cm	31,58 mm	- 1,7 %

Ein Projektionsfehler von 2,70 % (bei nur 2 cm Abstand zum Detektor) führt bei einer Beinlänge von 90 cm zu einem Messfehler von 2,43 cm. Bei proximalen, beziehungsweise distalen Positionsabweichungen kommt es nur zu geringfügigen Fehlern. [6]

Innovative Röntgentechnik bietet eine alternative Möglichkeit zur maßstabsgetreuen Röntgendiagnostik ohne Kalibrierungshilfen und

den damit verbundenen Projektionsfehlern. Firmen, wie die Siemens Healthcare GmbH und EOS imaging haben bereits Anlagen mit diesem Anspruch auf den Markt gebracht, die nachfolgend gegenübergestellt werden.

Systemaufbau

Bei der Röntgenanlage von EOS imaging handelt es sich um eine Kabine, in der die nötigen Bildgebungskomponenten nicht erkennbar verbaut sind (Abb. 3). Das System besteht aus zwei zueinander rechtwinklig angeordneten Röntgenröhren mit je einem gegenüberliegenden Detektor. [8]



Abbildung 3: Schematischer Aufbau des EOS 2D / 3D Systems [9]

Dadurch wird eine simultane, biplanare oder auch nur eindimensionale Bildgebung ermöglicht [10]. Die Bildgebung erfolgt anhand eines Fächerstrahls, der auf einen 45 x 1 mm breiten Detektor trifft und den Patienten über eine maximale Strecke von 175 cm scannt [8]. Bei einer Wirbelsäulenaufnahme beträgt die Aufnahmezeit, von kranial nach kaudal, fünf bis zehn Sekunden [8]. Anschließend können die Daten mithilfe eines Simulationsmodells in einen 3D-Datensatz für eine Operationsplanung umgerechnet werden [2].

Die Aufnahmen der Patienten können im Sitzen oder Stehen angefertigt werden. Allerdings verfügt das System nur über eine Bewegungsachse, daher ist es hauptsächlich für die Anfertigung morphologischer Übersichtsaufnahmen einsetzbar. Durch die Aufnahme in einem 1:1-Maßstab sind Hilfsmittel zur Kalibrierung nicht mehr nötig. [8]

Die Basis des Multitom Rax der Firma Siemens Healthcare GmbH bilden zwei an der Decke montierte Roboterarme (Abb. 4). Ein Roboterarm trägt die Röntgenröhre, der andere führt einen Detektor mit den Maßen 43 x 43 cm. Röntgenröhre und Detektor werden durch Autotracking und automatische Fokussierung stets präzise aufeinander ausgerichtet. Die Anlage bietet durch diesen innovativen Aufbau fünf Bewegungsachsen und ist dadurch für zahlreiche Anwendungen geeignet, neben der konventionellen Radiographie beispielsweise auch für die Angiographie oder 3D-Bildgebung. Somit ermöglicht das System neben 2D-Aufnahmen auch eine reelle 3D-Bildgebung ohne eine Simulation zur Generierung eines 3D-Datensatzes. [11]



Abbildung 4: Schema des Multitom Rax der Firma Siemens Healthcare GmbH mit zwei Roboterarmen für Röntgenröhre und Flat Panel Detektor [11]

Die Bildgebung erfolgt anhand eines *Cone Beams* über eine maximale Scanlänge von 180 cm [12]. Die Dauer für eine Ganzbeinaufnahme beträgt aktuell ungefähr 15 Sekunden. Durch die hohe Anzahl der Bewegungsgrade sind Aufnahmen des Patienten im Stehen, Sitzen und auch im Liegen möglich, da sich das System fast ausnahmslos 360° um den Patienten bewegen lässt [11].

Aufnahmeparameter

Das System von EOS imaging ermöglicht Scangeschwindigkeiten in acht Stufen [9]. Dabei können die Röhrenspannung und das Röhrenstrom-Zeit-Produkt (mAs-Produkt) manuell eingestellt werden [9]. Allerdings bleibt das mAs-Produkt über das gesamte Scanfeld konstant [12]. Mit steigender Stufe verlängert sich auch die Abtastzeit und entsprechend auch die Höhe der Strahlenbelastung [9].

Die Röhrenspannung kann beim Multitom Rax ebenfalls manuell bis zu einer maximalen Expositionsspannung von 150 kV eingestellt werden [13].

Strahlenbelastung

Für beide Systeme wurden in einer Studie die Organdosis und die effektive Dosis für Patienten bestimmt. Da die Organdosis bei einem echten Patienten nur berechnet und nicht gemessen werden kann, wurde in dieser Studie ein Alderson-Phantom (Abb. 5) verwendet. [9]

Dabei handelt es sich um ein Phantom aus patientenäquivalentem Material, das in Transversalscheiben zerlegt und mit Dosimetern ausgestattet werden kann. Für gewöhnlich wird es in der Strahlentherapie für die Berechnung der Dosisverteilung innerhalb des Patienten genutzt. Mittels Thermolumineszenz-Dosimetern (TLD) wird die Organdosis der rechten Lunge und der Schilddrüse (SD) bei Aufnahmen in zwei Ebenen gemessen [9].

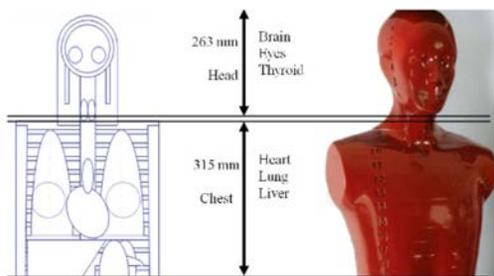


Abbildung 5: Alderson-Phantom für die Messung der Organdosis – links Schema der Organposition im Inneren des Phantoms [9]

Zur Bestimmung der effektiven Dosis muss im Vorfeld das Dosisflächenprodukt ermittelt werden. Hierfür wird die Strahlendosis vor dem Eintritt in den Patienten gemessen und

mit der exponierten Fläche multipliziert. Mit Hilfe einer Simulation kann die effektive Dosis für Patienten generiert werden. [9]

Tabelle 2: Messergebnisse der Organdosis und der effektiven Dosis des Multitom Rax und EOS-Systems [9]

System	Organdosis		Effektive dosis (mSv)
	Organ	Gemessene Dosis (μGy)	
EOS	SD	25	0,0296
STUFE 4	Lunge	127	
EOS	SD	35	0,0414
STUFE 6	Lunge	187	
EOS	SD	48	0,0594
STUFE 8	Lunge	255,5	
MUL-	SD	56	0,0710
TITOM	Lunge	256	
RAX			

Für den Vergleich der Röntgenanlagen wurde das System von EOS imaging in den Stufen 4, 6 und 8 getestet. Tabelle 2 zeigt, dass die Strahlenbelastung für beide Dosisgrößen am Multitom Rax fast doppelt so hoch ist wie in der Stufe 4 des EOS Systems. Im Verhältnis zu Stufe 8 ist die Dosis des Multitom Rax fast identisch. [9]

Eine Entscheidung für eines der beiden Systeme sollte auf Basis der zu erwartenden Indikationen und Anforderungen getroffen werden. In der nachfolgenden Tabelle 3 sind alle genannten Parameter zusammengefasst aufgeführt. Des Weiteren sind die Punkte Investitionskosten, Arbeitsablauf und Patientenkomfort aufgeführt.

Tabelle 3: Vergleichende Darstellung aller Parameter der Röntgensysteme EOS imaging und Multitom Rax

	<i>EOS IMAGING</i>	<i>MULTITOM RAX</i>
SYSTEM-AUFBAU	2 Röntgenröhren [8]	1 Röntgenröhre [11]
	2 Detektoren [8]	1 Detektor [11]
	Röntgenkabine – eine Bewegungsachse [8]	Roboterarme – fünf Bewegungsachsen [11]
	eindimensionale oder biplanare Aufnahmen [10]	eindimensionale Aufnahmen [11]
	Fächerstrahl [9]	<i>Cone Beam</i> [13]
	Scanfeld: 44,8 x 175 cm [8]	Scanfeld: 43,8 x 180 cm [12]
	Aufnahmezeit Wirbelsäule: 5 - 10 Sekunden [8]	Aufnahmezeit Ganzbein: 15 Sekunden [11]
	2D-Bildgebung und 3D-Konstruktion [2]	2D / 3D-Bildgebung [11]
AUFNAHME-PARAMETER	Aufnahmen im Stehen und Sitzen [8]	Aufnahmen im Stehen, Liegen und Sitzen [11]
	Scangeschwindigkeit: 8 Stufen [9] Röhrenspannung und mAs-Produkt manuell einstellbar [9]	Röhrenspannung manuell einstellbar (max. 150 kV) [13]
STRAHLEN-BELASTUNG	effektive Dosis (Stufe 4): 0,0296 mSv	effektive Dosis: 0,0710 mSv [9]
	Effektive Dosis (Stufe 8): 0,0594 mSv [9]	
KOSTEN	höhere Investitionskosten – höherer Patientendurchsatz [12]	geringere Investitionskosten – geringerer Patientendurchsatz [12]
ARBEITS-ABLAUF	schwerere Adaption aufgrund neuer Technik [12]	gute Adaption aufgrund erweiterter Technik [12]
PATIENTEN-KOMFORT	System ist geringfügig lauter; Patienten zeigen vereinzelt klaustrophobische Anzeichen [12]	Angenehme Atmosphäre während Untersuchung [12]

Zukunftsansicht

Durch die Implementierung der innovativen Röntgentechnik können künftig Röntgenaufnahmen im 1:1-Maßstab ohne weitere Hilfsmittel für die Kalibrierung generiert werden [8]. Dadurch kann eine Steigerung des Patientendurchsatzes erzielt werden, da die zeitintensive Positionierung der Hilfsmittel entfällt.

Ein weiterer Vorteil ist die exakte Darstellung der Knochendimensionen ohne optische Verzerrungen. Die Bildgebung mittels Fächerstrahl vermeidet Fehlprojektionen durch die

Divergenz der Strahlen. Dementsprechend können die Referenzpunkte für eine spätere OP-Planung exakt identifiziert werden [10].

Von besonderer Bedeutung sind die Low Dose 3D-Datensätze, die direkt an der Röntgenanlage erstellt oder durch eine Simulation generiert werden [10]. Folglich sind keine zusätzlichen CT-Aufnahmen zur Ergänzung der Prothesenplanung nötig und die Strahlenbelastung reduziert sich auf einen Bruchteil der bisherigen Verfahren.

Quellenverzeichnis

1. Kassenärztliche Vereinigung Sachsen-Anhalt. Die 100 häufigsten Diagnosen in Praxen der Orthopäden: 3. Quartal 2018, Online: https://www.kvsa.de/fileadmin/user_upload/Bilder/Content/Praxis/Verordnung/Report_Orthopaeden_20183.pdf. [20.5.2019].
2. Stein G et al. Expertise Orthopädie und Unfallchirurgie: Wirbelsäule. 1. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2019.
3. Sesselmann S et al. Reliabilität der axialen Komponenten-Ausrichtung in der 3D-Planung von Knie-Talendoprothesen, Online: http://www.hectec.de/downloads/pdf/mediCAD_Knee_Poster_Dr_Sesselmann.pdf. [6.6.2019].
4. Keppler P & Kinzl L. Diagnostik der posttraumatischen Beindeformitäten. Trauma Berufskrankheit 2006; 8 (S03): S303-S316.
5. Hornberger M. Digitale Korrekturplanung bei operativen Beinkorrekturen mit voll implantierbaren Distractionsmarknägeln. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, 2010, Online: https://e-doc.ub.uni-muenchen.de/11786/2/Hornberger_Martin.pdf.
6. Doll L. Die Wertigkeit der Ganzbeinstandaufnahme zur präoperativen Planung von Korrekturosteotomien. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm, 2014.
7. Brainlab. VoyantMark_ProductSheet_2015, Online: https://www.brainlab.com/wp-content/uploads/2016/01/VoyantMark_ProductSheet_2015.pdf. [11.5.2019].
8. EOS imaging. EOS - 2D / 3D - Bildgebungssystem mit sehr niedriger Dosis, Online: https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/pressestelle/pressemappen/2015/13072015/EOS_Spezifikation_DE.pdf. [5.6.2019].
9. Abdi AJ et al. Comparison of radiation exposure to the patient and contrast detail resolutions across low dose 2d/3d slot scanner and two conventional digital radiography x-ray imaging systems. Radiation protection dosimetry 2019.
10. Illés T & Somoskeöy S. The EOS™ imaging system and its uses in daily orthopaedic practice. International orthopaedics 2012; 36 (7): 1325-31.11. Siemens Healthcare GmbH. Multitom Rax: Move beyond traditional X-ray, Online: https://static.healthcare.siemens.com/siemens_hwem-hwem_ssxa_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@global/@imaging/documents/download/mda3/nzc0/~edisp/radiography-x-ray-systems-twin-robotic-multitom-rax-brochure_v2-04921616.pdf. [11.5.2019].
12. Dietrich TJ et al. Comparison of radiation dose, workflow, patient comfort and financial break-even of standard digital radiography and a novel biplanar low-dose X-ray system for upright full-length lower limb and whole spine radiography. Skeletal radiology 2013; 42 (7): 959-67.
13. Siemens Healthcare GmbH. Ysio Max: The most direct way to image., Online: https://www.siemens-healthineers.com/de/radiography/digital-x-ray/ysio-max#TECHNICAL_SPECIFICATIONS. [25.5.2019].

Multitom Rax

Die neue Welt des robotischen Röntgens

siemens-healthineers.de/multitom-rax



Powered
by MAX



Überlassen Sie die Bewegung dem Roboter – und nicht Ihren Patienten

Jede Patientenbewegung kostet Ihr Personal nicht nur Kraft und Zeit, sondern kann bei Ihren Patienten auch Schmerzen verursachen und das Verletzungsrisiko erhöhen. Wie wäre es, wenn sich stattdessen das Röntgengerät selbst um die Patienten bewegt? Multitom Rax positioniert sich automatisch und richtet sich immer passend aus – auch in schwierigen Fällen wie bei der Traumaversorgung.

Für sämtliche Röntgenuntersuchungen – in nur einem Raum

Eine zu geringe Systemauslastung bindet Kapital und verursacht Kosten – das Gegenteil führt zu einer zu hohen Arbeitsbelastung mit langen Wartezeiten für Patienten. Durch sein breites Einsatzspektrum bietet Ihnen Multitom Rax maximale Flexibilität und Investitionssicherheit.

Bildquelle: Mit freundlicher Genehmigung des Universitätsspitals Zürich.

Neuronale Netzwerke als Diagnosehilfe

Gassner F¹, Birkert K¹, Solter S¹, Fuhrmann M², Sesselmann S¹

¹ | Institut für Medizintechnik, Ostbayerische Technische Hochschule Amberg-Weiden

² | Siemens Healthcare GmbH

Zusammenfassung

Die Auswertung medizinischer Bilddaten zur Erstellung von Diagnosen durch medizinische Fachkräfte unterliegt einer Untersuchervariabilität und somit auch einer gewissen Fehleranfälligkeit durch Ermüdung und andere untersucherabhängige Ursachen. Die Verwendung trainierter Neuronaler Netzwerke als Diagnosehilfe könnte zukünftig eine Möglichkeit zur Kompensation dieser menschlichen Limitationen darstellen.

Durch Anwendung Neuronaler Netzwerke kann die Diagnosesicherheit verbessert und die Bearbeitungszeit verringert werden. Momentane Anwendungen beschränken sich hierbei auf augmentierende Systeme, die Kliniker bei der Diagnose unterstützen. Zukünftig sollen Neuronale Netzwerke auch eigenständige Diagnosen als *Stand-Alone-System* erstellen.

Einleitung

Der Begriff Künstliche Neuronale Netzwerke (KNN) steht für ein Verfahren der Informationstechnologie, mit dem durch Imitation der Vernetzung von Nervenzellen im menschlichen Gehirn künstliche Intelligenz erzeugt werden soll. Typische Anwendungsgebiete für KNN sind die Statistik, die Wirtschaftswissenschaften, die Technik aber auch in der Medizin finden sich Anwendungen in verschiedenen Bereichen [1]. Der Aufbau solcher Neuronaler Netze wurde erst durch die immer weiter steigende Rechenleistung und immer größere Datenmengen möglich, die für das Training der KNN notwendig sind [1, 2].

Die Struktur eines KNN entspricht einem gerichteten mathematischen Graphen, der eingegebene Werte intelligent verarbeitet und eine Ausgabe erzeugt [3].

Eine Errungenschaft entsprechend trainierter Neuronaler Netzwerke in der medizinischen Anwendung ist die Verbesserung der menschlichen Diagnoseleistung. Für den orthopädisch-radiologischen Bereich ist der Aspekt der Mustererkennung im Sinne der Segmentierung und Identifizierung wichtiger Bildinhalte ausschlaggebend. [4]

So können beispielsweise Knochenfrakturen oder Wirbelkörperfehlstellungen in planaren Röntgenaufnahmen automatisch detektiert und klassifiziert werden.

Stand der Technik

Eine besondere Herausforderung in der Anwendung von KNN bei der Auswertung von Röntgenbildern ist die korrekte Identifizierung von Bildinhalten, die bezüglich Lage und Form

variieren. Sogenannte *Convolutional Neural Networks* (CNN) können auch bei Variationen der Lage von Zielstrukturen in den Bildern arbeiten. Dies wird durch *Convolution* Operationen erreicht, die das Vorliegen der gesuchten Pathologie in der Aufnahme ortsunabhängig feststellen. [1]

Knochenfrakturen allgemein

Das Prinzip des CNN kann für verschiedene Knochenstrukturen angewendet werden. Anwendungsbeispiele sind die Röntgendiagnostik von intertrochantären Femurfrakturen [5], Handgelenksfrakturen [6] oder proximalen Humerusfrakturen [7].

Die Ergebnisse der automatischen Auswertung müssen dabei reproduzierbar sein und akkurate Resultate erzeugen [6].

Deshalb müssen die KNN mit größtmöglichen Datensätzen zur interessierenden Fragestellung trainiert werden. Vor jedem Training müssen die vorliegenden Daten jedoch noch aufbereitet und unpassende Bildaufnahmen, mit beispielsweise Osteosynthesematerial, aus dem Datenpool entfernt werden [5]. Anschließend werden die Aufnahmen uniform bearbeitet, also zugeschnitten, zentriert und skaliert [5, 7].

Alle Bilddaten müssen vor dem Training von medizinischen Experten gesichtet und ausgewertet werden, wodurch eine sogenannte *Ground Truth* erstellt wird. Diese stellt die Basis für die spätere Bestimmung der Diagnoseleistung des KNN dar [5].

Der Trainingsvorgang wird entsprechend als überwachtes Lernen (*supervised learning*) vollzogen. Das Trainingsmaterial weist dabei eine klare Relation von Input zu Output auf. [2]

Ohne diese *pre-processing* Schritte kann das Training nicht erfolgreich abgeschlossen werden [8]. Umgekehrt droht durch Übertrainieren die Gefahr, einen zu starken Fokus auf speziell nur im Training vorhandene Strukturen zu erhalten [3, 9]. Dies führt in der späteren Anwendung zum Problem, dass bei unbekanntem Daten eben diese spezifischen Muster bevorzugt erkannt und keine generalisierten Aussagen getroffen werden können [9].

Eine wiederholte, jeweils nur leicht modifizierte Verwendung der gleichen Bilddaten hilft dies zu vermeiden (*data augmentation*). Hierzu werden Bilder rotiert, gespiegelt und verschoben. [6]

Zusätzlich werden die Trainingsvorgänge vorzeitig abgebrochen (*early stopping*), wenn sich keine Verbesserung der Trainings-Validierung mehr ergibt, um eine Überanpassung zu vermeiden [5].

Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit der KNN besteht durch Training mit Aufnahmen anderer Skelettbereiche als der interessierenden Struktur [6].

Intertrochantäre Femurfrakturen

Zur Bewertung eines Systems für die Detektion intertrochantärer Femurfrakturen wurde

die Leistung eines trainierten CNN einem Expertenteam mit fünf orthopädischen Chirurgen gegenüber gestellt [5].

Die Ergebnisse dieser Vergleichsstudie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Für den Testdatensatz zeigte das trainierte Neuronale Netz bessere Ergebnisse in der Genauigkeit, Sensitivität, Spezifität und bei der *Area Under Curve* (AUC) als die Experten. Bei

der Bewertung der Ergebnisse gilt zu beachten, dass die Software unter speziellen Rahmenbedingungen arbeitet, die nicht der klinischen Realität entsprechen. Dennoch können KNN speziell in der Diagnostik intertrochantärer Femurfrakturen ein hilfreiches Werkzeug sein. [5]

Tabelle 1: Darstellung der Ergebnisse eines Vergleichs der Leistung eines trainierten Netzwerkes (VGG_16) bei intertrochantären Femurfrakturen mit der Leistung orthopädischer Chirurgen; CI = Confidence Interval [5]

	VGG_16 Netzwerk	Orthopädische Chirurgen	p-Wert
Genauigkeit [%] (95 % CI)	95,5 (93,1–97,6)	92,2 (89,2–94,9)	< 0,001
Sensitivität [%] (95 % CI)	93,9 (90,1–97,1)	88,3 (83,3–92,8)	< 0,001
Spezifität [%] (95 % CI)	97,4 (94,5–99,4)	96,8 (95,1–98,4)	< 0,001
AUC (95 % CI)	0,984 (0,970–0,996)	0,969 (0,951–0,984)	< 0,001

Handgelenksfrakturen

Das von Lindsey et al. beschriebene CNN zur Diagnostik von Handgelenksfrakturen liefert zwei Ausgaben: die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Fraktur und eine *Heatmap* an der Frakturzone, die die Lokalisation des vermuteten Frakturspaltes im Bild darstellt (Abb. 1). Die Anzeige der *Heatmap* ist optional und abhängig von der Konfidenz des Systems einen Bruch detektiert zu haben. Die Farbgebung bestimmt die Wahrscheinlichkeit einer Fraktur (gelb größer / blau geringer). [6]



Abbildung 1: Darstellung der Auswertung eines seitlichen Röntgenbilds des rechten Handgelenks. Links: eingegebene Originalröntgenaufnahme; Rechts: erstellte Heatmap über das Original gelegt [6]

Die Ergebnisse des Modells als *Stand-Alone* weisen eine hohe Übereinstimmung mit den Einschätzungen der Experten auf, die auch die *Ground Truth* erstellt haben [6].

Auch zeigt sich eine signifikante Verbesserung in der Sensitivität und Spezifität der Erstdiagnostizierenden, wenn das System zur Unterstützung bei der Diagnosestellung hinzugezogen wird. Auf diese Weise befähigt das Neuronale Netzwerk auch weniger ausgebildetes

Personal zur zuverlässigen Diagnosestellung (Tab. 2). [6]

Auch die Fehlinterpretationsrate konnte durch Zuhilfenahme des Systems um 47 % verringert werden. Zusätzlich zeigt sich eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit bei identischer Lesezeit von Bildaufnahmen des Handgelenks. [6]

Table 2: Darstellung der Ergebnisse der Auswertung von Handgelenksfrakturen durch medizinisches Personal mit und ohne Zuhilfenahme des Neuronalen Netzwerks; MD = Medical Doctor, PA = Physician Assistant [6]

	Sensitivität [%]		Spezifität [%]	
	ohne Hilfe	mit Hilfe	ohne Hilfe	mit Hilfe
Emergency medicine MD	82,7 (95 % CI, 78,1–86,6 %)	92,5 (95 % CI, 89,8–94,0 %)	87,4 (95 % CI, 84,5–89,9 %)	94,1 (95 % CI, 92,8–95,2 %)
Emergency medicine PA	78,0 (95 % CI, 71,5–83,7 %)	89,9 (95 % CI, 86,5–92,5 %)	87,5 (95 % CI, 84,4–90,3 %)	93,6 (95 % CI, 91,5–95,0 %)
Average clinician	80,8 (95 % CI, 76,7–84,1 %)	91,5 (95 % CI, 89,3–92,9 %)	87,5 (95 % CI, 85,3–89,5 %)	93,9 (95 % CI, 92,9–94,9 %)
Trainiertes Modell	93,9 (95 % CI, 83,2–98,0 %)		94,5 (95 % CI, 90,6–97,2 %)	

Humerusfrakturen

Chung et al. beschreiben eine Detektion und Klassifizierung proximaler Humerusfrakturen mittels KNN. Das beschriebene System weist eine AUC von 0,966 bei der Detektion von Frakturen auf. Je nach Art der Humerusfraktur erreicht das Netzwerk bei der Klassifizierung eine AUC von 0,98 bei Tuberositasfrakturen, 0,94 bei Frakturen im Collum chirurgicum,

0,90 bei 3-Teile Frakturen und 0,94 bei 4-Teile Frakturen. [7]

Verglichen zu orthopädischen Fachärzten erzielt das Neuronale Netzwerk bessere bis äquivalente Ergebnisse, jedoch ohne statistische Signifikanz (Tab. 3). [7]

Tabelle 3: Darstellung der Ergebnisse des Vergleiches des CNN mit medizinischen Experten bei Humerusfrakturen [7]

	CNN	Orthopäden	Schulter-spezialisten	p-Wert
Top-1 accuracy [%]	96 (94–97)	93 (90–96)	93 (87–99)	< 0,001
Sensitivität	0,99 (0,99–1,00)	0,93 (0,89–0,97)	0,96 (0,95–0,98)	< 0,001
Spezifität	0,97 (0,97–0,98)	0,97 (0,96–0,98)	0,98 (0,96–1,00)	0,002
Youden index	0,97 (0,96–0,97)	0,90 (0,87–0,94)	0,94 (0,92–0,96)	< 0,001

Wirbelsäulenmessungen

Messungen der Wirbelsäule unterliegen einer teilweise starken Intra- und Interbeobachter-Variabilität. Auch hier kann die Zuhilfenahme von KNN eindeutiger und reproduzierbarere Ergebnisse liefern.

Ein wichtiges Maß für die skoliotische Verformung der Wirbelsäule ist der sogenannte Cobb-Winkel. Zur automatischen Bestimmung dieses Winkels existieren verschiedene KNN-Ansätze. Während Zhang et al. einen semiautomatischen Ansatz zur Segmentierung beschreiben, in dem ein Nutzer vor der Messung eigenständig alle relevanten Wirbelkörper auswählen muss (Abb. 2, links) [10], geschieht diese Bestimmung bei Horng et al. und Galbusera et al. vollautomatisch (Abb. 2, rechts) [11, 12].

Mit der Bestimmung der Wirbelkörper werden die Neutralwirbel identifiziert, die für die Berechnung des Cobb-Winkels benötigt werden [10].

Um die Validität der Systeme zu prüfen, wurden die Ergebnisse der KNN mit der zuvor erstellten *Ground Truth* verglichen. Der halbautomatische Ansatz von Zhang et al. erreicht

eine gute Übereinstimmung von weniger als 5° Abweichung in der *mean absolute difference* (MAD) zu den manuellen Messungen bei Aufnahmen von Wirbelmodellen [10]. Bei *in-vivo* Aufnahmen entstehen größere Messdifferenzen von mehr als 5°, da diese nicht ausreichend getestet wurden [10].



Abbildung 2: Messung des Cobb-Winkels durch KNN: Links: Version mit manueller Auswahl der Wirbelkörper vor der eigentlichen Messung [10]; Rechts: Ausschnitt einer automatisierten Messung des Cobb-Winkels [12]

Das vollautomatische System von Horng et al. zeigt eine hohe Korrelation der erzeugten Werte mit der manuellen Auswertung klinischer Mediziner. Die Messergebnisse weisen jedoch keine signifikante Verbesserung bei der Messgenauigkeit auf. [11]

Das von Galbusera et al. vorgestellte System ist noch nicht in der Lage, angemessene Resultate für eine klinische Einführung zu erzeugen. Im Vergleich mit der *Ground Truth* zeigen sich Abweichungen von bis zu 11,5° [12].

Zukunftsansicht

Die Anwendung trainierter Neuronaler Netzwerke in der orthopädischen Röntgenbildung ist ein vielversprechender Ansatz zur Unterstützung menschlicher Diagnostiker, kann diese aktuell jedoch noch nicht ersetzen. Für eine breite Einführung existieren aktuell noch zu viele Hindernisse.

Die berichteten Ergebnisse sind nur unter bestimmten Test- und Rahmenbedingungen zu erreichen. Im klinischen Alltag liegt in der Regel eine deutlich größere Anzahl an Störfaktoren vor. [5]

Ein weiteres Hindernis ist die fehlende Akzeptanz eines derartigen *Blackbox*-Systems unter den Ärzten. Um diese von der Technologie zu überzeugen, muss die erbrachte Leistung die des Experten übertreffen [2]. Die Zulassung

von KNN wird durch die mangelnde Einsicht in die Funktionsweise der Systeme erschwert, da Systemanpassungen während des Trainings schwer nachvollziehbar sind (nur Input und Output werden ersichtlich) und Systeme somit auch kein Serienprodukt darstellen. [1, 2].

Mangelnde Mengen an definiertem Datenmaterial stellen je nach Aufgabenstellung für die KNN Hindernisse im Sinne einer unzureichenden Trainingskapazität dar, um Krankheitsbilder genau zu beschreiben [2].

Dieses Problem kann durch gezieltes Datenmanagement gelöst werden. *Picture Archiving and Communication Systems* (PACS) in Kliniken beinhalten oft große Datenmengen, die meist jedoch zuerst für die KNN aufbereitet werden müssen. [1, 2]

Bei einem Mangel an applikablem Datenmaterial können in bestimmten Fällen auch *Transfer Learning* Prozesse eingesetzt werden. Dabei werden auf allgemeinere Mustererkennung vortrainierte KNN auf spezifischere Anwendungsfälle nachtrainiert. [1, 2]

Quellenverzeichnis

1. Litjens G et al. A Survey on Deep Learning in Medical Image Analysis. *Medical Image Analysis* 2017; 42: 1-38.
2. Zhang Z & Sejdic E. Radiological images and machine learning: trends, perspectives, and prospects. *Computers in biology and medicine* 2019.
3. Kruse R et al. *Computational Intelligence*. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden, 2015.
4. Karrenberg U. *Signale – Prozesse – Systeme*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017.
5. Urakawa T et al. Detecting intertrochanteric hip fractures with orthopedist-level accuracy using a deep convolutional neural network. *Skeletal radiology* 2019; 48 (2): 239-44.
6. Lindsey R et al. Deep neural network improves fracture detection by clinicians. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2018; 115 (45): 11591-6.
7. Chung SW et al. Automated detection and classification of the proximal humerus fracture by using deep learning algorithm. *Acta orthopaedica* 2018; 89 (4): 468-73.

8. Iliou T et al. A novel data preprocessing method for boosting neural network performance: A case study in osteoporosis prediction. *Information Sciences* 2017; 380: 92-100.
9. Traeger M et al. Künstliche neuronale Netze. *Der Anaesthesist* 2003; 52 (11): 1055-61.
10. Zhang J et al. Computer-Aided Cobb Measurement Based on Automatic Detection of Vertebral Slopes Using Deep Neural Network. *International journal of biomedical imaging* 2017.
11. Horng M-H et al. Cobb Angle Measurement of Spine from X-Ray Images Using Convolutional Neural Network. *Computational and mathematical methods in medicine* 2019.
12. Galbusera F et al. Fully automated radiological analysis of spinal disorders and deformities: a deep learning approach. *European spine journal* 2019: 1-10.

Formveränderbare Implantate

Reeb T¹, Sager N¹, Sesselmann S¹, Forst R²

¹ | Institut für Medizintechnik, Ostbayerische Technische Hochschule Amberg-Weiden

² | Orthopädische Universitätsklinik Erlangen

Zusammenfassung

Implantate, die im Körper ihre Form verändern können, stellen für verschiedene orthopädische Anwendungen eine enorme Bereicherung dar. Die Einsatzmöglichkeiten solcher formveränderbaren Implantate sind dabei vielfältig. Längenveränderbare Nägel, sogenannte Distraktionsmarknägel, werden zur Verlängerung verkürzter Extremitätenknochen eingesetzt. Die Nägel werden nach Implantation gezielt distrahiert und regen so die Knochenneubildung an. Sogenannte *Growing-Rods*, längenveränderbare Stäbe, finden bei der Behandlung der frühkindlichen Skoliose Anwendung. Rechts und links der Wirbelsäule implantiert, begradigen sie diese und wachsen mit ihr mit. Auch Formgedächtnislegierungen können in Form von Implantaten ihre Form im Körper verändern. Dieser Effekt wird unter anderem für die Frakturheilung, zur Reduktion der Invasivität orthopädischer Eingriffe oder zur Behandlung von Skoliosen eingesetzt. Der vorgestellte Stand der Technik unterliegt einem stetigen Wandel durch die intensive Forschung in diesem Bereich. Immer ausgeklügeltere Implantate sollen zukünftig eigenständig mit dem Körper interagieren und sich an gegebene Bedingungen individuell anpassen.

Einleitung

Orthopädische Implantate sind im Menschen einer komplexen Umgebung ausgesetzt, welche sich kontinuierlich verändert: Nahezu jedes Körperteil hat die Fähigkeit zu wachsen und sich an die ihm gegebenen Rahmenbedingungen anzupassen. Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, kann eine Formveränderung der Implantate im Körper notwendig sein. Grundsätzlich werden formveränderbare Implantate in der Orthopädie eingesetzt, wenn sich Patienten noch im Wachstum befinden oder die Beschaffenheit von Skelettelementen bewusst verändert werden soll. Durch die Anpassung der Implantate an individuelle

Begebenheiten der Patienten werden auch bessere Resultate und ein schnellerer Heilungsprozess erwartet [2]. Im folgenden Beitrag werden die gegenwärtigen Einsatzmöglichkeiten von formveränderbaren Implantaten vorgestellt und ein Ausblick auf zukünftige Entwicklungen in diesem Bereich gegeben.

Stand der Technik

Distraktionsmarknägel

Distraktionsmarknägel werden vor allem für das Verfahren der Kallusdistraktion eingesetzt, welches eine künstliche Verlängerung von Ext-

remitätenknochen zum Ziel hat [3]. Das Verfahren basiert auf einer Anregung des Knochenwachstums durch konstant ausgeübte Zugbelastung. Der betroffene Knochen wird durchtrennt und anschließend über mehrere Wochen in dem für den Knochen optimalen Rhythmus distrahiert [4]. Um die nötige Zugbelastung auf den mitwachsenden Knochen zu generieren und aufrechtzuerhalten, müssen sich die dafür eingesetzten Systeme kontinuierlich anpassen. Mehrere methodische Ansätze sind möglich. Bei der klassischen Behandlung mit einem Fixateur externe (Abb. 1) wird eine gezielte Verlängerung des Konstrukts und damit des Kallus durch Drehen externer Stellschrauben erreicht.



Abbildung 1: Externer Fixateur zur Beinverlängerung. Links: Angelegter Fixateur externe nach Durchtrennen des Knochens. Rechts: Fixateur externe nach Erreichen der gewünschten Verlängerung. In Anlehnung an [1]

Der Fixateur verbleibt bis zur vollständigen Regeneration des verlängerten Knochens am Patienten. Da das Tragen des Fixateurs erhebliche Nachteile mit sich bringt (hohes Infektionsrisiko, Misskomfort für den Patienten und erschwerte Physiotherapie), wird durch die

Kombination aus Fixateur externe und intramedullärer Nagelung versucht, dessen Anwendungsdauer zu reduzieren.

Sorgt beim klassischen Verfahren das externe Gestell für die notwendige Stabilisierung des Knochens in der Konsolidierungsphase, übernimmt diese Rolle bei hybriden Verfahren die intramedulläre Nagelung. So kann der Fixateur externe direkt nach Abschluss der Distraction und erfolgter Marknagelverriegelung entfernt werden.

Distractionsmarknägel ermöglichen heute eine vollständige interne Kallusdistraction, wodurch die erwähnten Nachteile des Fixateurs vollständig vermieden werden können. Die als Teleskopnägel ausgelegten Marknägel werden intern verlängert und übernehmen dadurch sowohl die Verlängerung als auch die Stabilisierung des Knochens. Die verfügbaren Systeme unterscheiden sich dabei vor allem durch ihre Antriebsart. Die ersten entwickelten Modelle basierten auf einer rein mechanisch induzierten Verlängerung. Die Marknägel waren mit einem Ratschenmechanismus ausgestattet, welcher durch alternierende Innen- und Außenrotation des Beins aktiviert werden kann [5]. Diese Form der Verlängerung wird heute kaum mehr verwendet, da der Ratschenmechanismus eine exakte Kontrolle der Verlängerung schwierig macht – bei zu wenig Bewegung schreitet die Kallusbildung zu schnell voran und die Distraction stoppt; zu viel Bewegung führt zu einer übermäßigen Distraction, sodass die Gefahr einer Pseudarthrosenbildung droht. Außerdem geht die

Aktivierung des Distraktionsmechanismus oft mit Schmerzen einher [6].

Die neueste und wohl wichtigste Entwicklung im Bereich der formveränderbaren Implantate für die Kallusdistraktion stellen elektromechanisch betriebene Distraktionsmarknägel dar (Abb. 2).

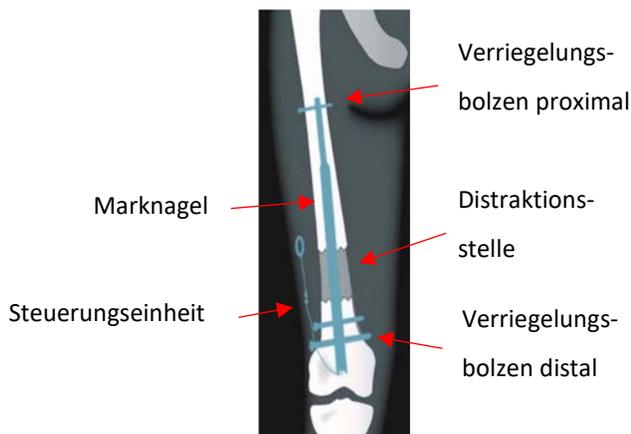


Abbildung 2: Schema eines implantierten Distraktionsmarknagels. Die Steuerungseinheit ist über ein Kabel mit dem Marknagel verbunden und aktiviert dessen Verlängerung. In Anlehnung an [7]

Auch Teleskopmarknägel mit magnetischem Antrieb sind mittlerweile verfügbar. Bei diesen wird die Distraktion durch einen elektromagnetischen Antrieb aktiviert [6]. Mit diesem Verfahren werden die Vorteile des Fixateur externe und implantierbarer Systeme kombiniert. Allerdings weisen auch diese Systeme

Nachteile auf. Eine Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Vor- und Nachteile elektromechanisch / magnetisch betriebener Distraktionsmarknägel [6, 8]

Vorteile	Nachteile
Exakte Verlängerung ohne weiteren operativen Eingriff	Nur bei weitem Markraum anwendbar (nicht bei Kindern)
Geringe Infektionsrate	Keine Langzeitstudien
Erleichterte physiotherapeutische Behandlung	In vielen Ländern (noch) keine Zulassung
Höherer Tragekomfort	Hohe Kosten

Mitwachsende Implantate zur Behandlung frühkindlicher Skoliosen (EOS)

Skoliosen, die vor dem 10. Lebensjahr auftreten, werden allgemein unter dem Begriff *Early Onset Scoliosis* (EOS) zusammengefasst. Die optimale Behandlung dieses Krankheitsbilds ist gegenwärtig nicht geklärt – ab einem gewissen Schweregrad der Skoliose ist ein operativer Eingriff allerdings häufig nicht zu vermeiden [9]. Für die operative Behandlung haben sich verschiedene Techniken etabliert, welche alle die Korrektur der Verformung ohne Störung des Wachstums der Wirbelsäule zum Ziel haben [10].

Die traditionelle operative Behandlung der EOS besteht in der Implantation von konventionellen mitwachsenden Stäben (*Growing-Rod* Technik). Einseitig oder auf beiden Seiten der Wirbelsäule implantiert, begradigen sie diese und unterstützen deren Wachstum. Die Methode ist effektiv, verlangt aber alle 6-8 Mo-

nate eine Verlängerung der Stäbe, was mit einer signifikanten Komplikationsrate und einer erheblichen psychischen Belastung der Patienten einhergeht. Auch das VEPTR-Verfahren (*Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib*) hat sich für die Behandlung der EOS bewährt. Bei diesem Verfahren wird eine ausziehbare, vertikale Titanrippe implantiert. Diese kann als Spezialform eines mitwachsenden Stabes angesehen werden. Allerdings sind auch bei dieser Form der Behandlung periodische operative Eingriffe zur Anpassung des Implantats obligat [9, 11].

Neuere Verfahren ermöglichen ein Mitwachsen des Implantates ohne wiederkehrende Eingriffe. Einige der dabei verwendeten Systeme überspannen den deformierten Teil der Wirbelsäule mit implantierten Stäben und erlauben der Wirbelsäule, durch Gleitschrauben oder Drähte geführt, in die gewünschte Richtung weiterzuwachsen [12].

In den letzten Jahren haben sich vermehrt spezielle Formen von mitwachsenden Stab-implantaten, sogenannte magnetisch verlängerbare *Growing-Rods* (MCGR, Abb. 2) durchgesetzt. Auch diese werden oberhalb und unterhalb der verformten Wirbelsäule verankert. Die teleskopierbaren Stäbe enthalten im Mittelstück starke Magnete, die über einen externen Controller von außen angesteuert werden können. Die Magnete aktivieren die Rotation des internen Antriebsmechanismus der Stäbe, woraufhin diese sich verlängern.



Abbildung 3: Oben: MCGR Stab mit Antriebsmechanismus (Actuator Body) und verlängerbaren Stäben (Rods); Unten: externer Controller zur transkutanen Anregung des implantierten Magneten. In Anlehnung an [13]

Das Verfahren bietet dem Patienten somit eine sichere Möglichkeit zur effektiven Behandlung von EOS. Die Komplikationsrate ist gering, da die Verlängerung keinen zusätzlichen operativen Eingriff erfordert. Gegenwärtig gibt es noch keine Studien über Langzeiteffekte der implantierten MCGR Systeme. In der Regel werden die Systeme nach 2 bis 3 Jahren wieder explantiert [13, 14].

Formgedächtnislegierungen

Entgegen der Prinzipien von Distraktionsmarknägeln und der mitwachsenden *Growing-Rod* Technologien zur Behandlung von Skoliose steht bei der Anwendung von Formgedächtnislegierungen nicht primär das Längenwachstum im Vordergrund. Vielmehr wird deren Eigenschaft genutzt, durch thermische Aktivierung eine vordefinierte Form oder Länge annehmen zu können (Formgedächtniseffekt). In der orthopädischen Chirurgie finden Formgedächtnislegierungen in den verschiedensten Bereichen Anwendung. Wegen der guten Bio-

kompatibilität und herausragenden mechanischen Eigenschaften werden dabei meist Nickel-Titan-Legierungen (NiTi) verwendet [15].

In der Therapie von Frakturen werden NiTi-Klammern eingesetzt, um die Knochenheilung zu beschleunigen und zu unterstützen (Abb. 4). Die Klammern werden in gespreizter Form implantiert. Durch die Körpertemperatur wird der Formgedächtniseffekt aktiviert, die Klammern schließen sich, sodass Kompression auf den Frakturspalt ausgeübt wird.



Abbildung 4: Schematische Darstellung der Funktionsweise von NiTi-Klammern. Links: NiTi-Klammer in gespreizter Form. Rechts: Die sich schließende Klammer übt Kompression auf die Knochenfragmente aus (siehe Pfeile), wodurch deren Heilung unterstützt wird. [16]

Auch formveränderbare Platten werden zur Osteosynthese eingesetzt. Bei diesen wird – analog zu den NiTi-Klammern – der Formgedächtniseffekt zur Unterstützung der Frakturheilung genutzt. Die aufgrund der Schraubensicherung unterdrückte Formveränderung erzeugt dabei Spannungen, die wiederum in Kompressionskräfte auf den Frakturspalt umgewandelt werden [16].

Der Formgedächtniseffekt wird auch zur Reduktion der Invasivität orthopädischer Eingriffe genutzt. Implantate werden dabei so modifiziert, dass deren Implantation möglichst einfach erfolgen kann und erst im Körper die Rückverformung in die ursprüngliche Gestalt

aktiviert wird. Diese Form der Anwendung findet sich beispielsweise bei NiTi-Marknägeln, die nach Implantation erhitzt werden, sodass durch den Formgedächtniseffekt eine optimale Verankerung sichergestellt ist [16]. Auch bei modernen Verfahren des Bandscheibenersatzes kann dieser Effekt genutzt werden [17].

Auch bei der Behandlung von Skoliosen versprechen Stäbe aus NiTi-Legierungen positive Effekte. Durch die Kräfte, die bei der Formveränderung der Stäbe auf die Wirbelsäule ausgeübt werden, sollen auch fortgeschrittene Skoliosen dreidimensional korrigiert werden. Die bis dato durchgeführten Studien zeigen durchwegs positive Ergebnisse und bewerten die Methode als vielversprechendes Verfahren. In der klinischen Routine wird sie gegenwärtig noch nicht angewandt [18].

Zukunftsaussicht

Die vorgestellten Anwendungsbereiche von formveränderbaren Implantaten sind Gegenstand intensiver Forschung. Sowohl Unternehmen als auch Forschungsinstitute versuchen stetig, die bereits vorhandenen Techniken zu verbessern oder neue Verfahren zu entwickeln.

In den letzten Jahren ist somit auch der „4D-Druck“ in den Fokus der Wissenschaft gerückt. Dieser verspricht auch für formveränderbare Implantate in der Orthopädiertechnik völlig neue Möglichkeiten: 4D-gedruckte Implantate sollen sich mit der vierten Dimension – der

Zeit – verändern und auf physikalische Parameter wie Temperatur, Luftfeuchtigkeit oder Raumdruck reagieren können [2].

Mit der fortschreitenden Entwicklung werden damit die Voraussetzungen für immer weiter

perfekionierte Implantate geschaffen, die zukünftig eigenständig mit ihrem Umfeld im Körper interagieren und so die orthopädische Technik revolutionieren sollen [19].

Quellenverzeichnis

1. Kaufmann G. Beratung und Therapie der unterschiedlichen Beinlänge, Online: <https://ofz-innsbruck.at/de/leistungen/kinder-und-neuroorthopaedie/beratung-und-therapie-der-unterschiedlichen-beinlange.php>. [4.6.2019].
2. Haleem A et al. 4D printing and its applications in Orthopaedics. *Journal of clinical orthopaedics and trauma* 2018; 9 (3): 275-6.
3. Biedermann R. Beinlängendifferenzen. *Medizinisch Orthopädische Technik* 2007: 29-38.
4. Hankemeier S et al. Prinzipien der Kallusdistraction. *Der Unfallchirurg* 2004; 107 (10): 945-958.
5. Birch JG. A Brief History of Limb Lengthening. *Journal of pediatric orthopedics* 2017; 37 Suppl 2: S1-S8.
6. Rozbruch SR et al. Motorized intramedullary nail for management of limb-length discrepancy and deformity. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2014; 22 (7): 403-9.
7. Wittenstein intens GmbH. Verlängerungsmarknagel FITBONE® SAA, Online: <https://intens.wittenstein.de/de-de/produkte/intramedullaere-verlaengerungsmarknaegel/verlaengerungsmarknagel-fitbone-saa/>. [4.6.2019].
8. Popkov A et al. The use of flexible intramedullary nails in limb lengthening. *Expert review of medical devices* 2017; 14 (9): 741-53.
9. Studer D et al. Behandlung von frühkindlichen Skoliosen Wo liegen die Grenzen? *Der Orthopäde* 2015; 44 (11): 896-904.
10. Ouellet J. Surgical technique: modern Luqué trolley, a self-growing rod technique. *Clinical orthopaedics and related research* 2011; 469 (5): 1356-67.
11. Campbell RM. VEPTR Expansion Thoracoplasty. In: Akbarnia BA, Yazici M, Thompson GH (Hrsg.). *The Growing Spine*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016, S. 669-690.
12. Ouellet JA et al. Growth-Guided Instrumentation: Luqué Trolley. In: Akbarnia BA, Yazici M, Thompson GH (Hrsg.). *The Growing Spine*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016, S. 713-729.
13. Eltorai AEM & Fuentes C. Magnetic growth modulation in orthopaedic and spine surgery. *Journal of orthopaedics* 2018; 15 (1): 59-66.
14. Teoh KH et al. Magnetic controlled growing rods for early-onset scoliosis: a 4-year follow-up. *The spine journal official journal of the North American Spine Society* 2016; 16 (4 Suppl): S34-9.
15. Wen C et al. Mechanical behaviors and biomedical applications of shape memory materials: A review. *AIMS Materials Science* 2018; 5 (4): 559-90.
16. Auricchio F et al. SMA Biomedical Applications. In: *Shape memory alloy engineering: For aerospace, structural and biomedical applications*. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann, 2015, S. 307-341.
17. Petrini L & Migliavacca F. Biomedical Applications of Shape Memory Alloys. *Journal of Metallurgy* 2011; 2011 (1): 1-15.
18. Ohrt-Nissen S et al. Choice of Rods in Surgical Treatment of Adolescent Idiopathic Scoliosis: What Are the Clinical Implications of Biomechanical Properties? - A Review of the Literature. *Neurospine* 2018; 15 (2): 123-30.
19. Wever DJ et al. Scoliosis correction with shape-memory metal: results of an experimental study. *European spine journal official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 2002; 11 (2): 100-6.

Antimikrobielle Implantatoberflächen

Sager N¹, Reeb T¹, Forst R², Sesselmann S¹

¹ | Institut für Medizintechnik, Ostbayerische Technische Hochschule Amberg-Weiden

² | Orthopädische Universitätsklinik Erlangen

Zusammenfassung

Orthopädische Implantate sind ein wichtiger Faktor für das Marktwachstum der Medizintechnikindustrie. Mit der gestiegenen Nachfrage nach Implantaten, steigt nicht nur deren allgemeine Revisionsrate, sondern auch diejenige bedingt durch bakterielle Infektionen. Die letzten zwei Jahrzehnte haben zu zahlreichen Entwicklungen antibakterieller Beschichtungen zur Reduzierung infektionsbedingter Revisionseingriffe und Todesfällen geführt. Beispiele hierfür sind bakterizide Eigenschaften durch die Imitation der Oberfläche von Zikadenflügeln, antibiotikafreisetzende Oberflächen oder die Actisurf® Oberfläche der Firma Ceraver. Die Methoden zur Oberflächenmodifikation haben jeweils Vor- oder Nachteile. Die physikalische Oberflächenstruktur von Zikadenflügeln tötet Bakterien ab. Dabei ist insbesondere Steifigkeit der Bakterienzellen ausschlaggebend. Eine Antibiotikafreisetzung von Implantat-Oberflächen kann auf verschiedenen Wegen umgesetzt werden. Neuere Entwicklungen liegen in der Erforschung von auf Implantatoberflächen aufgetragenen Hydrogelen, die die Entstehung von Infektionen verhindern sollen. Diese Hydrogele werden aus antibiotikaversetztem Pulver mit sterilem Wasser angerührt. Silberionen auf Implantatoberflächen sind bioaktiv und haben eine antiinfektiöse Wirkung. Actisurf® vermindert durch chemische Modifikation die bakterielle Adhäsionsfähigkeit an der Oberfläche von Implantaten.

Einleitung

Antimikrobielle Resistenzen sind ein zunehmendes medizinisches Problem, das eine globale Bedrohung für die Gesundheit der Menschen darstellt. Durch die rasante Entwicklung multiresistenter Krankheitserreger werden herkömmliche Therapien zunehmend wirkungslos. Besonders problematisch sind dabei

Infektionen mit multiresistenten Keimen auf Implantatoberflächen. Dort reichern sich die Erreger an und bilden sich abkapselnde Kolonien. Dieser Vorgang wird auch als Biofilmbildung bezeichnet (Abb.1) [1].

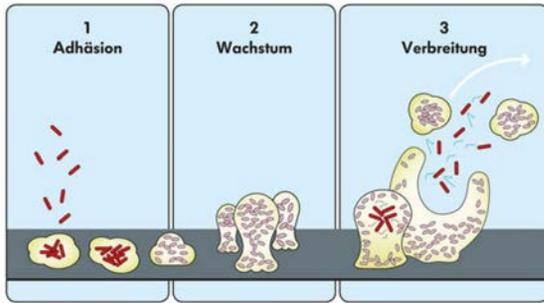


Abbildung 1: Biofilmbildung [2]

Biofilme können zu postoperativen Komplikationen mit Implantatversagen bis hin zum Tod führen. 10 % der Patienten in den USA entwickeln Biofilm-Infektionen auf Implantaten, was wiederum zu ca. 100 000 Todesfällen pro Jahr führt [3]. Aufgrund dieses früher unterschätzten Risikos wurden orthopädische Implantate in jüngerer Vergangenheit in der Risikoklasse hochgestuft.

Die Lösung dieses Problems ist deshalb zunehmend in den Fokus der Implantat-Forschung gerückt, die sich zunehmend auf die Entwicklung biokompatibler und gleichzeitig mikrobenresistenter Oberflächen konzentriert.

Hierzu gibt es zwei grundlegende Ansätze:

- 1) die **chemische** Oberflächenmodifikation mit Freisetzung biozider Partikel (Nanopartikel, Polymere, Antibiotika)
- 2) die **physikalische** Oberflächenmodifikation zur Verhinderung einer mikrobiellen Besiedlung. [3]

Stand der Technik

Die drastische Zunahme postoperativer Infektionen hat dazu geführt, dass ein größerer Forschungsschwerpunkt auf die Entwicklung antimikrobieller Oberflächen gelegt wurde, welche die Bildung von Biofilmen verhindern können.

Zikadenflügeltechnik

Die Flügeleigenschaften einer Zikade haben bakterizide Eigenschaften. Diese treten in Form eines mechanischen Bruchs der Bakterien durch physikalische Wechselwirkungen zwischen den Zellen und der mikroskopischen Flügeloberflächenstruktur auf. Die Flügeloberflächen weisen eine natürliche sich wiederholende Nanotopografie mit einer nahezu hexagonalen Symmetrie auf, die aus einer Reihe von kugelförmig gekappten, konischen Säulen besteht (Abb. 2a). Die Bakterienzellen „versinken“ auf den Säulen und haften an der nanopillaren Struktur an, während sich die Zellmembran zwischen den Säulen ausdehnt. Bei ausreichendem Dehnungsgrad führt dies innerhalb von drei Minuten nach Kontakt zum Zellbruch (Abb. 2 b-e). Das Modell zeigt den vermutlich ausschließlich physikalisch-bakteriziden Mechanismus ohne spezielle biologische Wechselwirkung. [3]

Grampositiven Zellen haben aufgrund der höheren Zellsteifigkeit auch eine höhere natürliche Resistenz gegen den Nanoeffekt der Zikadenflügel als gramnegative Keime. [4]

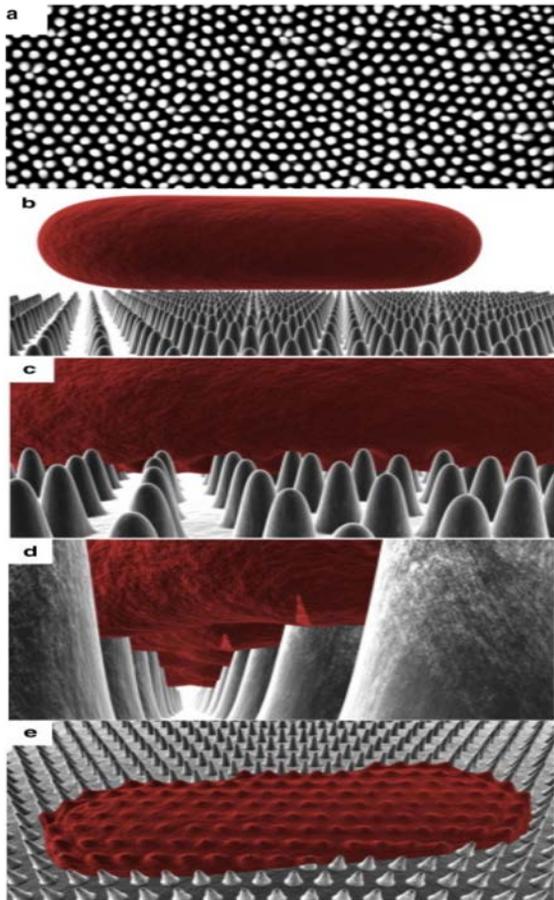


Abbildung 2: (a) REM Aufnahme von Zikadenflügeln. (b-e) Schematische Darstellung der bakteriellen Anhaftung an die Nanosäulen der Zikadenflügel mit (b) zellulärem Kontakt, (c) initialer Adhäsion, (d) den vermutlichen Bruch der bakteriellen Zellwand in den zwischen die Nanosäulen suspendierten Bereichen und (e) den Zellkollaps (Tod) auf den Nanosäulen. [4]

Die Nanostruktur von Zikadenflügeln und somit auch deren antibakterieller Effekt kann auf Implantatoberflächen imitiert werden. Allerdings sind diese Strukturen mechanisch zum Teil instabil. Die Entwicklung einer Oberflächen-Nanostruktur, die trotz der mechanischen Belastung, die auf Implantate wirkt, stabil bleibt, ist Gegenstand der aktuellen Forschung. [5]

Antibiotikafreisetzende Oberflächen

Neueste Entwicklungen zeigen, dass Implantate mit Polymerbeschichtungen zur kontrollierbaren Abgabe von Antibiotika eingesetzt werden können. Dadurch soll die Bakterienadhäsion, Kolonisation und Biofilmbildung pathogener Bakterien am Implantationsort gehemmt werden [6].

Schnell resorbierbare Hydrogele, welche mit einem antibiotischen Wirkstoff beladen sind, können die Bakterienbesiedlung und Biofilmbildung von Implantaten reduzieren oder sogar verhindern. Die Verteilung des Hydrogels auf einer Titanprothese wird perioperativ vor dem Einpressvorgang des Implantats durchgeführt. *In vitro* Studien zeigen, dass die getesteten Verbindungen innerhalb von 96 Stunden die volle Antibiotika Dosis abgegeben werden. Die kurze Einwirkzeit reduziert das Risiko auf eine mögliche Antibiotikaresistenz. [7]

Die meisten antimikrobiellen Metallionenbeschichtungen von Implantaten enthalten Silberionen. Diese bilden bioaktive Komplexe, die die Durchlässigkeit der Zellmembran und den Zellstoffwechsel stören. Die DNS der Bakterien wird beschädigt, was den Stoffwechsel der Zelle weiter verschlechtert und auch deren Reproduktion unmöglich macht. Mit Silber beschichtete Implantate können daher die Bakterienadhäsion und anschließende Kolonisation verhindern. Die Biokompatibilität ist jedoch gering. Niedrig dosierte Beschichtungen (< 1 ppm) genügen nicht zur Senkung der In-

fektionsraten, während hoch dosierte Silberbeschichtungen (> 1,5 ppm) zu Zelltoxizität führen können. [6]

Ceraver Actisurf®

Actisurf® zielt darauf ab, mithilfe einer bioaktiven Titanlegierung Gelenkinfektionen zu verhindern und gleichzeitig die Osseointegration zu fördern. Durch chemische Veredelung eines anionischen Polymers, dem Natrium Polystyrensulfat (PolyNaSS), erhält die Oberfläche eine bakterielle Antiadhäsionseigenschaft und regt Osteoblasten zur Knochenneubildung an. Es erleichtert die Anheftung bestimmter Proteine, verhindert jedoch selektiv die Anheftung von Bakterien [8]. Das veredelte Implantat besitzt eine exzellente Biokompatibilität.

Unmittelbar nach der Implantation von Biomaterialien ist der erste Schritt die Adsorption körpereigener Proteine auf der Oberfläche, die die Bakterienanhaftung fördern [9]. Verschiedene Studien untersuchten die Auswirkung präoperativ aufgetragener Proteine auf die PolyNaSS veredelte Oberfläche auf die Adhäsion von Bakterien und die Langzeitstabilität der Implantats [10].

Die Untersuchung dieser proteinbeladenen Oberflächen zeigt eine starke Hemmung der bakteriellen Adhäsion gleichzeitig mit PolyNaSS veredelter Implantate im Gegensatz zu proteinbeladenen Oberflächen ohne PolyNaSS. Abhängig vom untersuchten Protein variiert die Hemmung zwischen 40 % und 90 % [11].

Abbildung 3 zeigt Implantatoberflächen, welche mit dem Protein Fibrinogen beschichtet sind. Der Unterschied der Anhaftung von Bakterien im Gegensatz zu nichtbeschichteten Oberflächen ist signifikant.

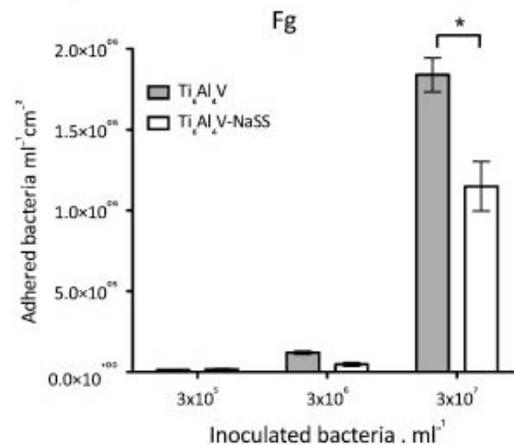


Abbildung 3: Anhaftung von *S. epidermidis* Bakterien auf Fibrinogen-beschichteten Implantat-Oberflächen mit und ohne PolyNaSS [12]

Zusätzlich lässt sich eine Verbesserung der Zelladhäsion und eine Erhöhung der Kalziumphosphatproduktion erkennen. Modifizierte Titanoberflächen bieten somit eine vielversprechende Strategie zur Prävention von biofilmbezogenen Infektionen und zur Verbesserung der Osseointegration von Implantaten in der Orthopädie. [9, 11]

Zukunftsaussicht

Die erhebliche bakterizide Wirkung der Zikadenflügeltechnik ist eine große Chance für die Medizintechnik. Der letzte Schritt, der vor der Verbreitung gemacht werden muss, ist die Vereinfachung der Produktion und die Stabilisierung solcher Nanomaterialien.

Polymerveredelungen erhöhen den hydrophilen Charakter und die Bioaktivität von Implantatoberflächen und reduzieren gleichzeitig die bakterielle Adhäsion dieser Oberflächen. Der zugrunde liegende Mechanismus dieses Effekts ist noch nicht vollständig geklärt, sodass

weiteres Potential zur Verbesserung dieser Oberflächen vorhanden ist.

Hydrogelbeschichtungen setzen Antibiotika gleichmäßig über einen kontrollierbaren Zeitraum frei. Silberionenbeschichtungen haben eine breite antibakterielle Wirkung, aber auch eine geringe therapeutische Breite mit der Gefahr ernstester Nebenwirkungen.

Trotz vieler Daten aus *in vivo* und *in vitro* Studien fehlen zu vielen der genannten Oberflächenmodifikationen von Implantaten klinische Studien.

Quellenverzeichnis

1. Jamal M et al. Bacterial biofilm and associated infections. *Journal of the Chinese Medical Association JCMA* 2018; 81 (1): 7–11.
2. MVZ Institut Mikroökologie. Biofilm-Neubildung bei bakterieller Vaginose verhindern. [11.6.2019], Online: <https://www.mikrooek.de/labordiagnostik/fuer-aerzte-und-therapeuten/gynaekologie/vaginalflora-bestimmen/biofilm-durch-atopobium-vaginae/>.
3. Elbourne A et al. Nano-structured antimicrobial surfaces: From nature to synthetic analogues. *Journal of colloid and interface science* 2017; 508: 603–16.
4. Pogodin S et al. Biophysical model of bacterial cell interactions with nanopatterned cicada wing surfaces. *Biophysical journal* 2013; 104 (4): 835–40.
5. Liu Z et al. Artificial insect wings with biomimetic wing morphology and mechanical properties. *Bioinspiration & biomimetics* 2017; 12 (5): 56007.
6. Pan C et al. Coatings as the useful drug delivery system for the prevention of implant-related infections. *Journal of orthopaedic surgery and research* 2018; 13 (1): 220.
7. Drago L et al. Does implant coating with antibacterial-loaded hydrogel reduce bacterial colonization and biofilm formation in vitro? *Clinical orthopaedics and related research* 2014; 472 (11): 3311–23.
8. Maddikeri RR et al. Reduced medical infection related bacterial strains adhesion on bioactive RGD modified titanium surfaces: a first step toward cell selective surfaces. *Journal of biomedical materials research. Part A* 2008; 84 (2): 425–35.
9. Alcheikh A et al. PolyNaSS grafting on titanium surfaces enhances osteoblast differentiation and inhibits *Staphylococcus aureus* adhesion. *Journal of materials science. Materials in medicine* 2013; 24 (7): 1745–54.
10. Lessim S et al. Protein selective adsorption properties of a polyethylene terephthalate artificial ligament grafted with poly(sodium styrene sulfonate) (polyNaSS): correlation with physicochemical parameters of proteins. *Biomedical materials (Bristol, England)* 2015; 10 (6): 65021.
11. Migonney V et al. Controlled cell Adhesion and activity onto TA16V Titanium alloy by grafting of the SURFace: Elaboration of orthopaedic implants capable of preventing joint prosthesis infection. *IRBM* 2013; 34 (2): 180–5.
12. Vasconcelos DM et al. Role of protein environment and bioactive polymer grafting in the *S. epidermidis* response to titanium alloy for biomedical applications. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications* 2014; 45: 176–83.



Kliniken Nordoberpfalz AG

Ihr starker Gesundheitspartner in der Region



www.kliniken-nordoberpfalz.ag

Überblick Knochenersatzverfahren

Leher I¹, Guttenberger R¹, Nickl F¹, Detsch R², Sesselmann S¹

¹ | Institut für Medizintechnik, Ostbayerische Technische Hochschule Amberg-Weiden

² | Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Lehrstuhl für Werkstoffwissenschaften (Biomaterialien)

Zusammenfassung

Traumata und Infektionen des Skeletts gehen häufig mit Substanzverlusten von Knochen einher. Reichen die Regenerationsmechanismen des Körpers für die Stabilisierung solcher Knochendefekte nicht aus oder sind Korrekturen von Knochenfehlbildungen nötig, müssen häufig Knochenersatzverfahren eingesetzt werden. Die zur Verfügung stehenden Materialien unterscheiden sich dabei in ihrer Potenz zur Osteogenese, Osteoinduktion, Osteokonduktion und Osteointegration. Autogene Knochenersatzverfahren sind aufgrund der idealen Biokompatibilität der Standard bei der Therapie von Knochendefekten, erzeugen aber Co-Morbiditäten durch die Gewinnung von Knochenmaterial an anderer Stelle des Körpers. Alternativen hierzu sind allogene, xenogene oder alloplastische Knochenersatzmaterialien. Die Verfügbarkeit insbesondere alloplastischer Knochenersatzmaterialien ist dabei nahezu unbegrenzt, die Biokompatibilität verglichen zu autogenen Transplantaten jedoch deutlich eingeschränkt. Durch *Tissue Engineering* von Knochen können die positiven Eigenschaften des autogenen und des alloplastischen Knochenersatzes vereinigt und die jeweiligen Nachteile reduziert werden. Zukünftig könnte die additive Fertigung das *Tissue Engineering* von Knochen weiter verbessern.

Einleitung

Jährlich werden in Deutschland bis zu 100 000 Knochentransplantationen und Implantationen alloplastischer Knochenersatzmaterialien durchgeführt, um Knochendefekte zu überbrücken und zu stabilisieren [1]. Zu den Ursachen solcher Defekte zählen unter anderem

Traumata, Infektionen, Tumoren oder Fehlstellungen von Knochen [2]. Für eine optimale Integration des implantierten Materials sollte der Knochenersatz verschiedene Eigenschaften aufweisen (Tab. 1).

Tabelle 1: Wichtige Parameter des Knochenwachstums bei einer Knochendefektüberbrückung (angelehnt an [3])

Osteokonduktion	Bildung einer Leitstruktur für die Osteogenese
Osteoinduktion	Induktion der Zelldifferenzierung zu Knochenzellen
Osteointegration	Integration des Transplantats in das umgebende Knochenbett
Osteogenese	Knochenneubildung aus dem existierenden Knochen

Maßgeblich beeinflusst werden diese Eigenschaften durch die mechanische Stabilität und die Biokompatibilität des jeweiligen Knochenersatzmaterials. Außerdem muss eine Übertragung von Krankheiten ausgeschlossen werden. [4]

Stand der Technik

Autogene Knochenersatzverfahren

Bis heute ist die körpereigene Knochen transplantation der Goldstandard zur Überbrückung von Knochendefekten [5, 6].

Bei kleineren Defekten (≤ 2 cm) wird die schwammartige Spongiosa meist aus dem Inneren des Beckenkamms entnommen und mit den enthaltenen Knochenmarkzellen am Zielort implantiert [3].

Größere Defekte (≤ 5 cm) mit stabilen knöchernen Verhältnissen und ohne Infektionen werden mit kortikospongiosen Knochen transplantaten versorgt. Der kortikale Teil des Transplantats verbessert dabei die Primärstabilität des Knochens. [3]

Ausgedehnte Knochendefekte und Pseudoarthrosen (dauerhaft nicht heilende Knochenbrüche) werden mit bi- oder trikortalen

Knochen transplantaten überbrückt. Bikortikale Transplantate bestehen aus der inneren und äußeren Knochenwand des Beckenkamms. Bei der Entnahme eines trikortalen Knochen transplantats muss zusätzlich der kraniale Rand des Beckenkamms gehoben werden. [3]

Für großflächige Knochendefekte mit starker Weichteilverletzung können auch gefäßgestielte Knochen transplantate aus der Fibula oder Tibia gewonnen werden. Die Transplantation so großer Knochenabschnitte stellt aber eine große Belastung für den Patienten dar. [3]

Der große Vorteil der autogenen Knochen transplantation gegenüber anderen Verfahren ist die optimale Biokompatibilität, die eine hohe Osteoinduktion, Osteokonduktion gewährleistet [7]. Zudem wird die strukturelle Integration von Implantaten unterstützt [8]. Problematisch ist jedoch die begrenzte Verfügbarkeit des autogenen Knochens und die entstehende Co-Morbidität an der Entnahmestelle [8, 9].

Allogene Knochenersatzverfahren

Allogene Transplantationen lebender Zellen, Gewebe oder Organen finden innerhalb einer Spezies statt. Die Knochentransplantate werden von Lebendspendern, Multiorganspendern oder auch postmortal gewonnen [3, 6].

Die häufigste Form der Lebendspende erfolgt bei der Resektion des Caput femoris (Hüftkopf) bei einer Hüftgelenkersatzoperation [3, 6].

Die Multiorganspende ist die wichtigste Quelle für Spenderknochen der landesweiten Gewebanken. Nach Explantation werden die Knochen unter sterilen Bedingungen aufbereitet. Die Spenderknochen haben meist hervorragende mechanische Eigenschaften, da Multiorganspender in der Regel jung sind. [6]

Nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand ist die postmortale Spende von Knochen, Sehnen und Muskeln im Gegensatz zu anderen Organen noch möglich.

Allogene Knochentransplantate müssen vor der Implantation auf Krankheiten untersucht werden, um die maximale biologische Sicherheit des Empfängers zu gewährleisten [10].

Pathogene Mikroorganismen im Spenderknochen können durch Einfrieren, Bestrahlung oder thermische Behandlung mit feuchter Hitze inaktiviert werden [8, 11]. Dadurch wird das Übertragungsrisiko von Krankheiten maximal reduziert [12]. Die entsprechende Aufbereitung der Knochen wirkt sich aber negativ auf deren mechanische Belastbarkeit, sowie deren

Fähigkeit zur Osteoinduktion, Osteokonduktion sowie Osteogenese aus [6, 8]. Die schnelle Verfügbarkeit allogener Knochen in verschiedenen Größen und Formen ist umgekehrt ein enormer Vorteil [7].

Xenogene Knochenersatzverfahren

Xenogene Knochenersatzmaterialien werden für die Transplantation biologischer Gewebe zwischen verschiedenen Spezies (z. B. Rind, Schwein und Mensch) gewonnen.

Bovine (Rind) hochaufgereinigte Knochenminerale finden beispielsweise Anwendung bei der Überbrückung von kleinen Knochendefekten oder bei größeren Defekten in Kombination mit autogenem Knochen oder Knochenmarkspirat [13, 14].

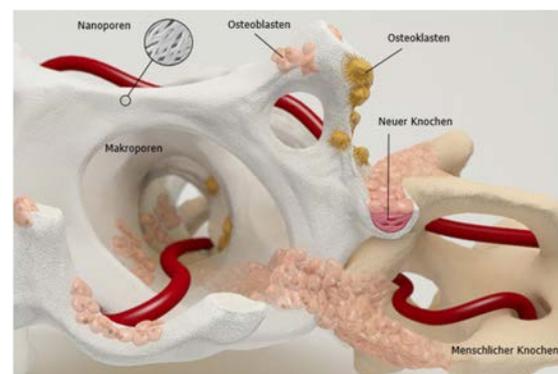


Abbildung 1: Bovines Knochenmaterial im menschlichen Knochen: Zu sehen sind eingesprosszte Blutgefäße, knochenabbauende Osteoklasten und knochenaufbauende Osteoblasten, die das xenogene Material als Leitstruktur nutzen, neuen Knochen aufbauen und das Implantat mit dem umgebenden Knochen verbinden. (angelehnt an [14])

Boviner Knochen weist eine ähnlich poröse Struktur mit Nanoporen (10-20 nm) und Makroporen (100-300 µm) wie im menschlichen Knochen auf (Abb. 1). Durch die Aufnahme und Speicherung von Blut in den Nanoporen

wird die Bildung von Blutgefäßen für das Knochenwachstum angeregt. Makroporen ermöglichen das Eindringen und die Adhäsion von knochenbildenden Zellen (Osteoblasten). [14]

Die fast unbegrenzte Verfügbarkeit in unterschiedlichen Formen und Größen (Granulat- oder Blockform) stellt einen erheblichen Vorteil gegenüber autogenen Knochenersatzverfahren dar. Die Biokompatibilität ist diesen gegenüber aber deutlich eingeschränkt.

Alloplastische Knochenersatzverfahren

Synthetisch hergestellte Knochenersatzmaterialien werden im Wesentlichen in die drei Werkstoffgruppen Metalle, Keramiken und Polymere unterteilt.

Metallische Knochenersatzmaterialien werden häufig in der Wirbelsäulenchirurgie zum Ersatz zerstörter Wirbelkörper eingesetzt. Diese Implantate (Cages) werden ggf. mit autogenem Knochenmaterial gefüllt, um die Osteointegration zu steigern [3]. Auch resorbierbare Magnesium-Implantate kommen zum Einsatz.

Keramische Knochenersatzmaterialien sind meist aus verschiedenen Elementen, wie Hydroxylapatit und Tricalciumphosphat zusammengesetzt. Häufig werden sie für die Rekonstruktion von Tumor- oder Zystendefekten verwendet. Diese Knochenersatzmaterialien weisen häufig eine gute Beständigkeit trotz der hohen Porosität auf. Zudem wird die Regeneration und das Knochenwachstum durch die Stimulation der Osteoblasten induziert.

Außerdem besteht eine relativ einfache Handhabung (Abb. 2). [15]

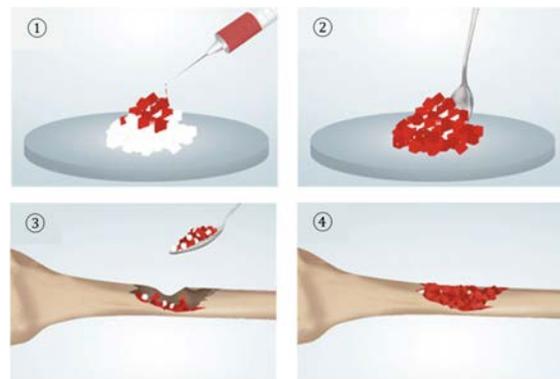


Abbildung 2: Anwendung keramischer Knochenersatzmaterialien: Schritt 1: Zugabe von Blut und plättchenreichem Plasma zum keramischen Granulat; Schritt 2: Vermengen mit einem Spatel; Schritt 3: Auffüllung des Knochendefekts; Schritt 4: Überbrückter Knochendefekt (angelehnt an [15])

Zukunftsaussicht

Tissue Engineering von Knochengewebe

Tissue Engineering zielt als interdisziplinäres Verfahren auf die Regeneration funktionstüchtigen Gewebes ab. Für diese Regeneration sind drei Grundelemente (trianguläres Konzept) nötig [5]:

1. Das strukturelle Gerüst (beispielsweise aus Kollagen) dient als Leitstruktur für die Zellen und als Reservoir für Wasser, Nährstoffe und Wachstumsfaktoren;
2. Mesenchymale Stammzellen werden aus dem eigenen Organismus entnommen und „in vitro“ vermehrt;
3. Die Zugabe von Wachstumsfaktoren (z. B. Bone Morphogenetic Protein) regt das Knochenwachstum an.

Verschiedene Studien lieferten vielversprechenden Ergebnissen. Doch bis heute findet das *Tissue Engineering* von Knochen im klinischen Alltag keine Anwendung. Die Komplexität und Individualität von akuten Knochenläsionen (beispielsweise Größe des Knochendefekts) erschwert die Anwendung des Knochen-*Tissue Engineering* im klinischen Alltag. Autogene mesenchymale Stammzellen rufen weder Immun- noch Entzündungsreaktionen bei den Empfängern hervor. Dennoch steht die lange Kultivierungszeit einer routinemäßigen Anwendung entgegen. [16]

Additive Fertigung von Knochen

Die additive Fertigung ist schon heute in der Zahn- und Kieferchirurgie nicht mehr wegzudenken. Seit mehr als 10 Jahren werden additiv gefertigte Polycaprolactone als Gerüst für das *Tissue Engineering* von Knochen implantiert [17]. Die Etablierung der additiven Fertigung von Knochen im orthopädischen Bereich ist jedoch noch ein visionärer Ansatz.

Eine Möglichkeit besteht im Einsatz eines lösungsmittelfreien Polylactid-Calciumcarbonat-Verbundpulvers für das Selektive Laser Sintern. Osteoblastenähnliche Zellen weisen auf diesem Material eine gute Lebensfähigkeit auf. Für klinische Anwendungen muss jedoch noch die Biokompatibilität und das Degradationsverhalten des Materials getestet werden. [18]

Das Verfahren weist aber eine vielversprechende Zukunftsaussicht auf.

Quellenverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt. Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller) - 2017, Online: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/operationen-prozeduren-5231401177015.html>. [18.5.2019].
2. Tscherne H. & Regel G. Allgemeine Behandlungsgebiete: Knochenersatz Aktueller Stand und Perspektiven.
3. Hagen A et al. Knochenersatzmaterialien zur Behandlung von traumatischen Frakturen der Extremitäten, 2012.
4. Kalfas IH. Principles of bone healing. Neurosurgical focus 2001; 10.
5. Schmidt-Rohlfing B et al. Tissue Engineering von Knochengewebe: Prinzipien und klinische Anwendungsmöglichkeiten. Der Unfallchirurg 2009; 112: 785-94.
6. Delloye C et al. Bone allografts: What they can offer and what they cannot. The Journal of bone and joint surgery. British volume 2007; 89: 574-579.
7. Sen MK & Miclau T. Autologous iliac crest bone graft: should it still be the gold standard for treating nonunions? Injury 2007; 38: 75-80.
8. Greenwald AS et al. Bone-graft substitutes: facts, fictions, and applications. The Journal of bone and joint surgery. American volume 2001; 83: 98-103.
9. Kienast B et al. Nanostrukturiertes synthetisches Knochenersatzmaterial zur Behandlung von Knochendefekten. Trauma Berufskrankh 2016; 18: 308-18.
10. Pauli G. Tissue safety in view of CJD and variant CJD. Cell and tissue banking 2005; 6: 191-200.
11. Jerosch J et al. Knochen transplantation: Knochenbank und klinische Anwendung von Bankknochen. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2012.
12. Delloye C. Tissue allografts and health risks. Acta orthopaedica Belgica 1994; 60: 62-7.
13. Jäger M et al. Bridging the gap: bone marrow aspiration concentrate reduces autologous bone grafting in osseous defects. Journal of orthopaedic research official publication of the Orthopaedic Research Society 2011; 29: 173-80.
14. Geistlich Pharma AG. Orthoss®: Die erste Wahl für Knochenregeneration, 2014. [18.5.2019].
15. Medbone | Orthopedic adbone®BCP, Online: <https://medbone.eu/en/orthopedic-adbonebcp/>. [2.6.2019].
16. Quarto R & Giannoni P. Bone Tissue Engineering: Past-Present-Future. Methods in molecular biology (Clifton, N.J.) 2016; 1416: 21-33.
17. Teoh SH et al. 3D printed polycaprolactone scaffolds for bone regeneration-success and future perspective. Tissue engineering. Part A 2019.
18. Gayer C et al. Development of a solvent-free polylactide/calcium carbonate composite for selective laser sintering of bone tissue engineering scaffolds. Materials science & engineering. C, Materials for biological applications 2019; 101: 660-73.

Moderne Knorpelersatztherapien

Guttenberger R¹, Leher I¹, Nickl F¹, Detsch R², Sesselmann S¹

¹ | Institut für Medizintechnik, Ostbayerische Technische Hochschule Amberg-Weiden

² | Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Lehrstuhl für Werkstoffwissenschaften (Biomaterialien)

Zusammenfassung

Noch vor wenigen Jahren waren die operativen Therapiemöglichkeiten für einen Knorpeldefekt sehr limitiert und brachten nur selten langfristige Erfolge. Nach derzeitigem Stand der Technik können Knorpelläsionen schneller, gezielter und individueller therapiert werden. Zu den heute gängigsten Knorpelersatztherapien zählen die Mikrofrakturierung, als knochenmarkstimuliertes Verfahren, die autologe Chondrozytentransplantation (ACT) und die osteochondrale Transplantation (OCT). Diese Verfahren zeigen größtenteils vielversprechende klinische Ergebnisse und Therapieerfolge. Die größte Herausforderung der Knorpelersatztherapie bleibt die langfristige Wiederherstellung der mechanischen Eigenschaft der komplexen Knorpelstruktur. Um dies umzusetzen, bewegt sich der Trend in Richtung Tissue Engineering des Knorpels. Im Rahmen der Knorpelersatztherapie wird der körpereigene Heilungsprozess durch den biologischen Ersatz erkrankten Gewebes angeregt. Diese regenerativen Verfahren sind biokompatibel und sollen Therapieerfolge auf lange Sicht effizienter gestalten. In Zukunft könnten biologische Trägermaterialien herkömmliche Therapieverfahren unterstützen. Eine erste Studie zum Knorpelersatz aus körpereigenem Nasenknorpel (*Nose2Knee*) liefert positive Ergebnisse. Aktuell wird zudem an einem molekularen Therapieverfahren gearbeitet, bei dem mittels viraler Vektoren genetisch veränderte Stammzellen eine Knorpelreparatur erreichen sollen.

Einleitung

Die medizinische Forschung zum Ersatz beschädigten Knorpelgewebes liefert derzeit verschiedene Therapieansätze, die je nach Ausmaß des jeweiligen Knorpelschadens und den individuellen Ansprüchen der Patienten angewendet werden. Knorpelersatzverfahren werden aufgrund des demografischen Wandels zunehmend bedeutender. Die immer älter werdende Bevölkerung mit dem Bedürfnis nach Aktivität und Mobilität auch im hohen Alter, stellt hohe Anforderungen an die Therapie und Behandlung von Verschleißerkrankungen

der Gelenke. [1] Knorpelschäden können erhebliche Beeinträchtigungen und Schmerzen mit sich bringen. Unbehandelt führen sie regelmäßig zu degenerativen Veränderungen von Gelenken (Arthrose). *Ultima Ratio* ist oft nur die Implantation eines künstlichen Gelenkes. [1]

Aufgrund der besonderen Eigenschaften des Knorpelgewebes sind besondere Behandlungs- und Therapiekonzepte nötig. Momentan standardmäßige Behandlungsoptionen haben teils

relevante Limitationen [2]. Die größte Herausforderung des Knorpelersatzes ist es, den hohen mechanischen Ansprüchen gesunden Knorpelgewebes gerecht zu werden. Um dies gewährleisten zu können, richtet sich der Fokus der Forschung moderner Knorpelersatztherapien zunehmend auf das Tissue Engineering [1].

Das Ziel ist die Entwicklung eines besser belastbaren Knorpelersatzes, der den besonderen Gegebenheiten des nativen Knorpelgewebes nahekommt und vor allem eine langfristige Stabilität gewährleistet [1].

Um die Effektivität der neuesten Knorpelersatztherapien zu bestätigen, muss die momentane Datenlage erheblich erweitert werden [3]. Zudem stellt sich die Frage ob diese innovativen Therapieansätze langfristig einen Mehrwert sicherstellen können oder der Aufwand und die damit zusammenhängenden Kosten den Nutzen überschreiten.

Stand der Technik

Nach derzeitigem Stand der Technik werden die gängigsten Knorpelersatzverfahren in zwei Gruppen eingeteilt – Transplantationsverfahren und knochenmarkstimulierte Verfahren. Bei den **Transplantationsverfahren** werden Knorpelgewebe (ACT) oder Knorpel-Knochenstrukturverbände (OCT) in den Knorpeldefekt verpflanzt. **Knochenmarkstimulierte Techniken** (Mikrofrakturierung) dienen dazu körpereigene Regenerationsprozesse anzuregen [4]. Die Wahl der Therapie richtet sich individuell nach dem Ausmaß und der Lokalisation des

Knorpeldefektes. Weiter relevant sind das Alter, die körperliche Verfassung und das Mobilitätsbedürfnis des Patienten. Die Arbeitsgemeinschaft Klinische Geweberegeneration hat dazu eine Übersichtsempfehlung veröffentlicht (Abb. 4) [3, 5].

Mikrofrakturierung

Die Mikrofrakturierung ist der Goldstandard bei der Therapie kleiner Knorpelläsionen ($\leq 2,5 \text{ cm}^2$) [3, 5]. In einem arthroskopischen Eingriff wird die subchondrale Kortikalis des betroffenen Gelenks mittels kleiner Löcher, mit einer Tiefe von 2-4 mm, im Abstand von 3-4 mm, perforiert. Durch die mechanisch entstandenen Verletzungen der unter dem Knorpel liegenden Knochenstruktur wird ein Selbstheilungsprozess initiiert. Dabei treten körpereigene mesenchymale Stammzellen aus dem Blut in die geschaffenen Spalträume und bilden ein hyalinartiges Fasernknorpelersatzgewebe (Abb. 1) [6].

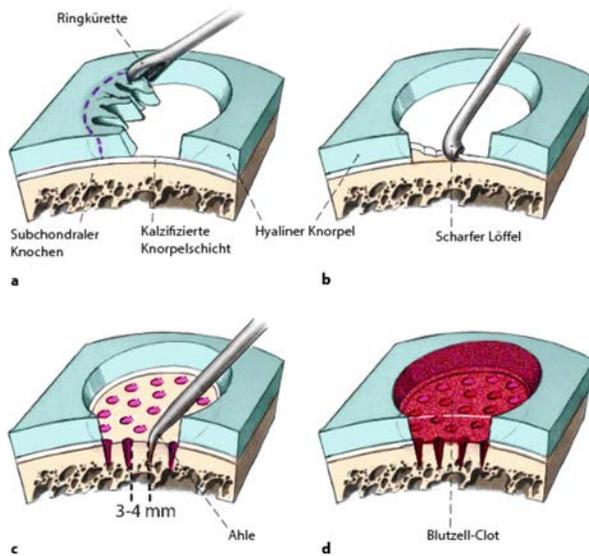


Abbildung 1: Prinzipielles Vorgehen einer Mikrofrakturierung als Knorpelersatztherapie [7]

Der Regeneratknorpel bietet zwar eine schnelle Linderung, der fibröse Knorpelersatz ist jedoch biomechanisch weniger belastbar als gesunder Knorpel [5]. Für größere Knorpeldefekte und ältere Patienten kommt dieses Therapieverfahren nicht in Frage. In der Regel ist ein einziger Eingriff ausreichend, wodurch dieses Verfahren in Anbetracht des Aufwandes sehr kosteneffizient ist. Transplantationsverfahren wie die autologe Chondrozytentransplantation oder die osteochondrale Transplantation sind diesem Therapieverfahren in Bezug auf langfristige Therapieerfolge weit überlegen [3].

Autologe Chondrozytentransplantation (ACT)

Bei der autologen Chondrozytentransplantation werden in einem arthroskopischen Eingriff gesunde Knorpelzellen aus einem geringer belasteteren Randbereich des betroffenen Gelenkes entnommen und *in vitro* expandiert [6]. Anschließend werden die so gewonnenen Zellen in einer weiteren Operation geschützt

durch einen körpereigenen Periostlappen, implantiert. Durch den Periostlappen soll ein Wegschwimmen der Chondrozyten vermieden werden (Abb. 2) [4].

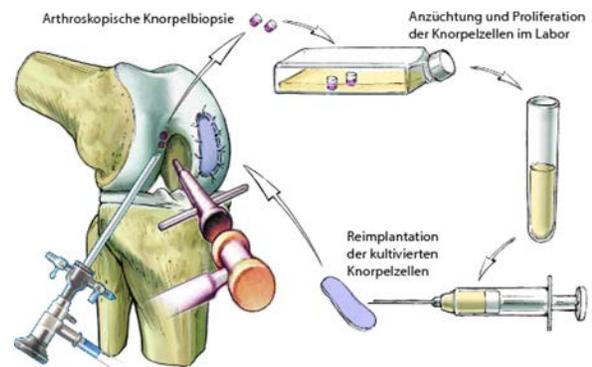


Abbildung 2: Prinzip einer autologen Chondrozytentransplantation am Beispiel eines Kniegelenks [7]

Das gesamte Verfahren erfordert mindestens zwei operative Eingriffe, was im Vergleich zur Mikrofrakturierung eine erhöhte Belastung und ein höheres Risiko für den Patienten darstellt [5]. Zudem benötigen Anzucht und Aufbereitung des Transplantatknorpels eine gewisse Zeit nach der Primäroperation [5]. Eine aktuelle Studie zeigte bei einer geringen Knorpeldefektgröße im direkten Vergleich zur Mikrofrakturierung eine bessere Gelenkfunktion nach einer Zeitspanne von 5 Jahren [5]. Generell ist das ACT-Verfahren aufgrund seiner Sicherheit und der vor allem langfristigen Wirksamkeit ein effizientes Therapieverfahren für mittlere bis große Defektgrößen im Knorpel [5].

Osteochondrale Transplantation (OCT)

Bei diesem Therapieverfahren werden osteochondrale Zylinder aus Knochen und hyalinem Knorpel ebenfalls aus dem Randbezirk eines weniger belasteten Gelenkbereichs gestanzt und in die vorher ebenfalls ausgestanzten Knorpeldefekte mittels *Press-fit*-Technik verpflanzt [3]. (Abb. 3)

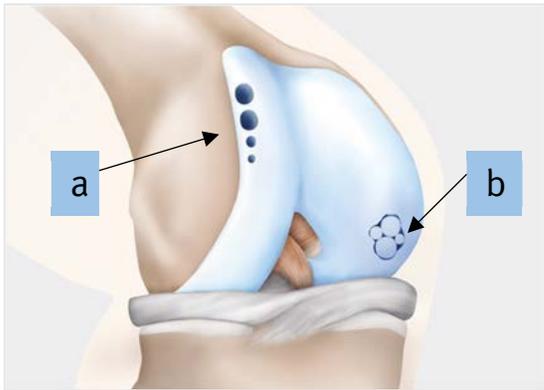


Abbildung 3: Prinzip einer Osteochondralen Transplantation; a: Knochen-Knorpel-Zylinder-Entnahme aus weniger belasteten Randbezirk b: Knochen-Knorpel-zylinder Transplantation in Knorpeldefekt [8]

Dies hat den Vorteil, dass der transplantierte Knochen-Knorpelzylinder einen gesunden und

funktionellen Knorpelersatz darstellt [3]. Dennoch besteht ein Nachteil durch die unvermeidliche Morbidität an der Entnahmestelle [3]. Eine Limitation für dieses Verfahren ist die limitierte Gewinnung der Knochen-Knorpelzylinder ausschließlich aus unbelasteten Randbezirken des betroffenen Gelenks[3]. Die maximal behandelbare Knorpeldefektgröße beschränkt sich somit auf ca. 4 cm² [3]. Ein Vorteil gegenüber der ACT sind die Notwendigkeit nur eines einzigen Eingriffs und die deshalb vergleichsweise geringen Kosten durch das Verfahren der OCT [6]. Studienergebnisse zeigen enorme Erfolge bezüglich des Erreichens des ursprünglichen Aktivitätsniveaus von Patienten mittels OCT (93 %) im Vergleich zur Mikrofrakturierung (52 %) an [9].

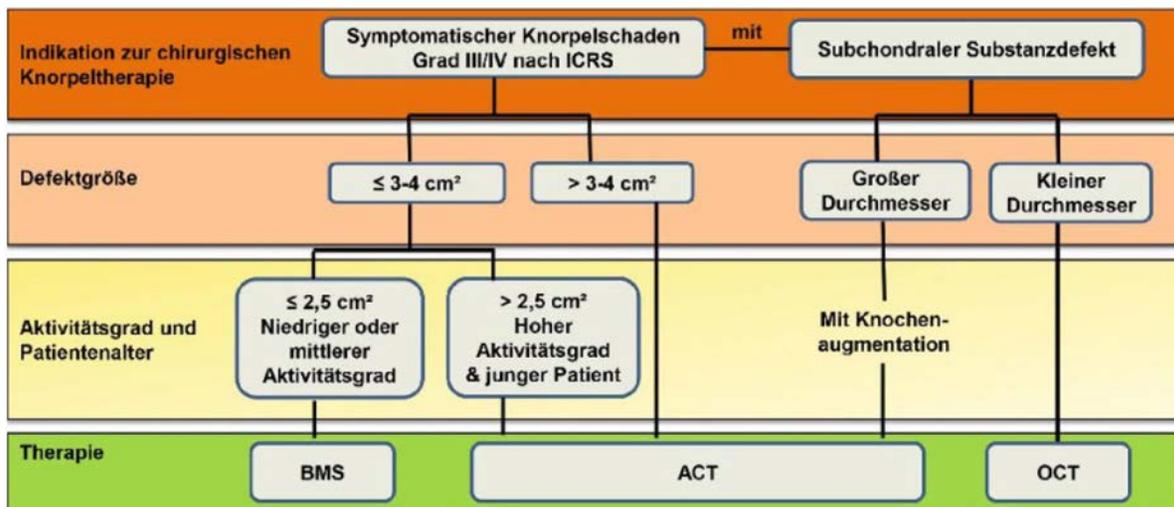


Abbildung 4: Orientierungshilfe für die Auswahl des geeigneten Verfahrens zur biologischen Rekonstruktion isolierter Knorpelschäden des Kniegelenks in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussgrößen (BMS: Bone Marrow Stimulation z. B. Mikrofrakturierung; ACT: autologe Chondrozytentransplantation; OCT: osteochondrale Transplantation, ICRS: International Cartilage Repair Society) [5]

Zukunftsansicht

Die Weiterentwicklung der genannten Konzepte ist Bestandteil der aktuellen Knorpelforschung. Trägermaterialien (Matrizen) für Knorpelzellen sollen die Integration der Implantate zum Knorpelersatz verbessern.

Matrixgesteuerte Therapieverfahren

Bei diesem Therapieverfahren dienen synthetische oder biologische Matrizen als Trägermaterial für die gezüchteten Knorpelzellen [5].

Das Trägermaterial soll den neu verpflanzten Knorpelkomponenten mehr Stabilität bringen und den Heilungsprozess begünstigen [5].

Eine modifizierte Form der Mikrofrakturierung ist bekannt als autologe matrixinduzierte Chondrogenese (AMIC) [3]. Mit einer passgenauen Matrixmembran wird das während des Eingriffs entstandene Blutgerinnsel gehalten und stabilisiert [3]. Das Verbleiben der ausgeströmten mesenchymalen Stammzellen innerhalb des Defekts begünstigt deren Umwandlung in Chondrozyten [3]. Die Behandlung kann mit einer einzigen arthroskopischen Operation erfolgen und stellt dadurch eine schonende und kostengünstige Therapieform dar [3].

Auch die ACT wurde in Anlehnung an die Matrix-Philosophie weiterentwickelt. Bei der matrixassoziierten autologen Chondrozytentransplantation (MACT) werden die während des ersten Eingriffs entnommenen Knorpelzellen auf speziellen Kollagenmembranen angesiedelt und herangezüchtet [3]. Durch die Ver-

wendung einer Matrix konnten die biomechanisch-physiologischen Eigenschaften des Regeneratknorpels nachweislich verbessert werden [3].

„Nose2Knee“

Eine weitere vielversprechende Art der Therapie von Knorpeldefekt, ist das Tissue Engineering im Sinne einer „Nose2Knee“ Transplantation. Dabei werden autologe Nasen-Chondrozyten in einem ähnlichen Prozess wie beim MACT-Verfahren präpariert und anschließend in die betroffene Knorpelläsionen verpflanzt. Knorpelzellen werden unter Lokalanästhesie aus der Nasenscheidewand des Patienten entnommen und im Labor angezüchtet (Abb. 2). [13]

Diese Zellen haben eine größere Fähigkeit zur Reproduktion [10]. Der Heilungsprozess wird dadurch beschleunigt. In einer präklinischen Studie konnte eine mit nativem Knorpel vergleichbare mechanische Belastbarkeit des aus Nasenknorpel gezüchteten Gewebes nachgewiesen werden. In dieser Hinsicht ist dieses Verfahren den herkömmlichen überlegen [2].

Ein Vorteil gegenüber der ACT ist die weniger invasive Knorpelentnahme. Die Entnahmestelle ist wesentlich leichter zugänglich [11]. Zudem zeigen nasale Chondrozyten eine schnellere Reproduzierbarkeit [11]. Diese positiven Ergebnisse belegen ein enormes Potential dieser Methode in der Knorpelersatztherapie.

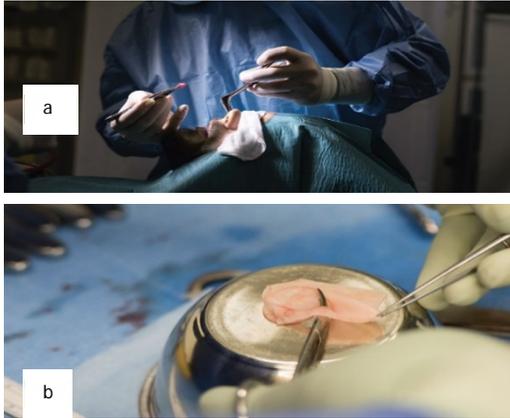


Abbildung 5: **a**, Nasenknorpelentnahme unter Lokalanästhesie; **b**, herangezüchtetes Knorpelgewebe, das für den Transplantationsprozess vorbereitet wird. [12]

Genvektoren

Eine neuartige Vorgehensweise in der Knorpelersatztherapie ist die Kombination von Ansätzen des Tissue Engineerings mit denen der Gentherapie [13]. Hierbei werden zunächst kontrolliert biomaterialgesteuerte Genvektoren eingesetzt, die am Zielort die Chondrogenese aktivieren [13]. Klinisch angepasste rekombinante adeno-assoziierte virale Vektoren (rAAV) können dabei direkt genutzt werden, um gezielt manipulierte genetische Information direkt in Gelenkknorpeldefekte zu injizieren und dort unterstützt durch bestimmte Wachstumsfaktoren die Matrixneusynthese durch Knorpelzellen zu stimulieren [14]. (Abb. 3) Die Genvektoren helfen aber auch im Tissue Engineering dabei, biomechanisch-physiolo-

gisch optimierte Knorpeltransplantate aufzubauen. Dieses Verfahren ist im Tierexperiment auch für fortgeschrittene Knorpeldefekte geeignet, die bereits Anzeichen einer Arthrose zeigen [14]. Eine Herausforderung dieses Verfahrens ist das Problem der Induktion möglicher Immunreaktionen im Wirtorganismus, die die therapeutische Wirkung beeinträchtigen können. [15] Eine tierexperimentelle Studie konnte bereits nach 4 Monaten eine signifikant verbesserte Knorpelstruktur nachweisen [14]. Derzeit liegen jedoch kaum Informationen zur Langzeiteffektivität dieser Methode vor (Abb. 6).

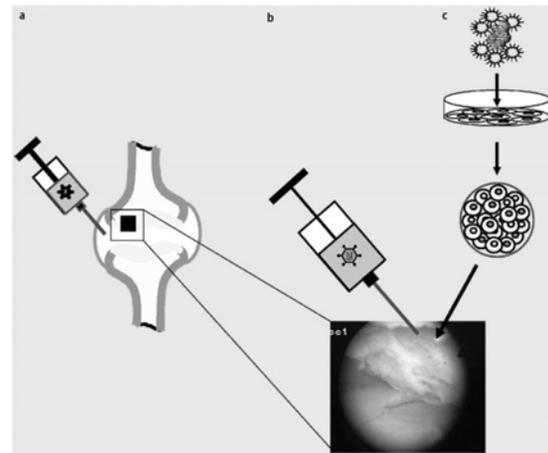


Abbildung 6: Transfer therapeutischer Gene zur Reparatur umschriebener Gelenkknorpeldefekte, **a** intraartikuläre Injektion eines Genvektor (ohne Arthrotomie), **b** Arthrotomie und direkte Verabreichung der Genvektoren in den Gelenkknorpeldefekt, **c** Arthrotomie und Transplantation von ex vivo genetisch modifizierten Zellen in den Defekt [15]

Quellenverzeichnis

1. Weyhmüller Reboredo J. Tissue Engineering eines Meniskus - Vom Biomaterial zum Implantat. Dissertation. Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin (Biomedizin), Würzburg, 2014.
2. Mumme M et al. Nasal chondrocyte-based engineered autologous cartilage tissue for repair of articular cartilage defects: an observational first-in-human trial. *The Lancet* 2016; 388 (10055): 1985-94.
3. Schenker H et al. Aktuelle Übersicht knorpelregenerativer Verfahren. *Der Orthopade* 2017; 46 (11): 907-13.
4. Becher C et al. Behandlung von Knorpelschäden an Knie, Sprunggelenk und Hüfte. Zusammenfassung Empfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration. OUP 2018 (7 (12)).
5. Niemeyer P et al. Stellenwert der autologen Chondrozytentransplantation (ACT) in der Behandlung von Knorpelschäden des Kniegelenks - Empfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 2013; 151 (1): 38-47.
6. Martinek V & Imhoff A.B. Therapie von Knorpelschäden. *Journal sports medicine* 2003; 54 (Nr. 3): 70-6.
7. Berninger M & Vogt S. Chondrale und osteochondrale Läsionen. In: Imhoff AB, Feucht MJ (Hrsg.). *Atlas sportorthopädisch-sporttraumatologische Operationen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013, S. 269-287.
8. B. Braun Melsungen AG. Knorpelschaden, Online: <https://www.bbraun.de/de/patienten/orthopaedische-eingriffe/knie/knorpelschaden.html#therapieformen-zur-knorpelregeneration>. [12.6.2019].
9. Daniels LK. Rapid in-office and in-vivo desensitization of an injection phobia utilizing hypnosis. *The American journal of clinical hypnosis* 1976; 18 (3): 200-3.
10. Chen W et al. Autologous nasal chondrocytes delivered by injectable hydrogel for in vivo articular cartilage regeneration. *Cell and tissue banking* 2018; 19 (1): 35-46.
11. Ivan Martin. Nose2Knee – Scientific Rationale for use of nasal chondrocytes in articular cartilage repair. *Medical Sciences* 2016 (43): 53-73.
12. Reto Caluori. From nose to knee, Online: <https://www.unibas.ch/en/Research/Uni-Nova/Uni-Nova-129/Uni-Nova-129-From-nose-to-knee.html>. [1.6.2019].
13. Cucchiari M & Madry H. Biomaterial-guided delivery of gene vectors for targeted articular cartilage repair. *Nature Reviews Rheumatology* 2019; 15 (1): 18-29.
14. Cucchiari M et al. Improved tissue repair in articular cartilage defects in vivo by rAAV-mediated overexpression of human fibroblast growth factor 2. *Molecular therapy* 2005; 12 (2): 229-38.
15. Madry H. Molekulare Therapie von traumatischen Knorpeldefekten. *Trauma Berufskrankh* 2009; 11 (S1): 55-9.

Myotendinöses Tissue Engineering

Nickl F¹, Guttenberger R¹, Leher I¹, Detsch R², Sesselmann S¹

¹ | Institut für Medizintechnik, Ostbayerische Technische Hochschule Amberg-Weiden

² | Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Lehrstuhl für Werkstoffwissenschaften (Biomaterialien)

Zusammenfassung

Die Rekonstruktion von Schäden oder gar Verlusten von Muskeln und Sehnen ist in der wiederherstellenden Chirurgie eine große Herausforderung. Mit der Technik des *Tissue Engineerings* können Transplantate zum Ersatz dieser aktiven Teile des Bewegungsapparats künstlich hergestellt werden. Diese Transplantate bestehen typischerweise aus einer Trägerstruktur, die mit gewebebildenden Stammzellen angereichert wird. Die Trägerstrukturen können sowohl aus biologischen Materialien als auch aus abbaubaren Polymeren erzeugt werden. Verschiedene Verfahren dienen dazu Fasern zu erzeugen und eine Gewebestruktur zu erhalten – so auch die häufig verwendete Methode des Elektrosplennens. Durch Modulation chemischer und physikalischer Umgebungsbedingungen während der anschließenden Zellkultur können die Eigenschaften der erzeugten Gewebe gesteuert werden.

In zahlreichen Studien konnten bereits Konstrukte erzeugt werden, deren Eigenschaften denen natürlicher Gewebe sehr nahekommen. Dennoch gibt es noch viele Probleme zu überwinden, bevor Produkte aus dem *Tissue Engineering* die klassischen Methoden ersetzen können.

Einleitung

Überbelastungen im Sport resultieren häufig in Muskel- und Sehnenverletzungen. Traumata oder chirurgische Tumorsektionen können zu einem Verlust an Muskelsubstanz führen [1]. Während des Heilungsprozesses entstehendes Narbengewebe ist dem ursprünglichen Gewebe funktionell unterlegen [1]. Bei größeren Gewebeschäden oder -verlusten muss die Heilung durch chirurgische Methoden, wie Nähte oder Transplantate unterstützt werden [1]. Goldstandard sind dabei autologe Transplantate, aber auch Allografts und Xenografts werden verwendet (Abb. 1) [1, 2]. Vorteil von Autografts ist die ausbleibende immunologische Reaktion [2], Nachteil ist der

Gewebedefekt an der Stelle der Entnahme des Transplantats und das bei konventionellen chirurgischen Verfahren entstehende fibrotische Gewebe mit minderwertigen mechanischen Eigenschaften [1]. Eine Alternative bietet die Injektion von Stammzellen in das verletzte Muskelgewebe [1]. Das Einbringen dieser Zellen in eine nach Verletzung in der Regel entzündliche Umgebung führt jedoch regelhaft zu nur unbefriedigenden Ergebnissen [1].

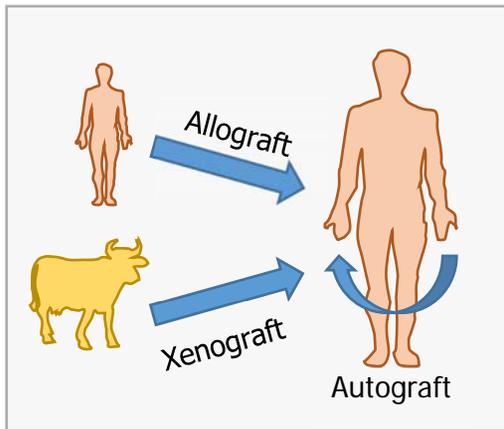


Abbildung 1: Unterscheidung zwischen Auto-, Allo- und Xenograft

Eine Alternative zu diesen bezüglich des Rehabilitationsergebnisses aktuell oft unbefriedigenden Verfahren kann zukünftig das *Tissue Engineering* liefern, dessen aktuelle Entwicklungen im Folgenden näher erläutert werden.

Stand der Technik

Grundsätzliches Vorgehen beim *Tissue Engineering*

Das *Tissue Engineering* beruht auf drei Säulen: Gewebegerüsten, Stammzellen und den Umgebungsbedingungen. Zunächst muss ein Gerüst (*Scaffold*) als Trägerstruktur hergestellt werden, da die extrazelluläre Matrix nicht durch natives Gewebe neu gebildet werden kann. *Scaffolds* können dabei aus biologischen oder synthetischen Materialien bestehen. Im nächsten Schritt werden Stammzellen in dieser Gerüststruktur kultiviert. Die Zellen lagern sich an, vermehren sich und bilden zusammen mit dem *Scaffold* ein biohybrides Konstrukt. Für die weitere Differenzierung der Zellen sind auch die herrschenden physikalisch-mechanischen und biochemischen Umgebungsbedingungen entscheidend. Nur unter optimalen

Kulturbedingungen entsteht letztendlich ein Graft mit den notwendigen mechanischen und biologischen Eigenschaften. [1]

Scaffolds

Zur Konstruktion von *Scaffolds* kann eine Vielzahl an Materialien und Herstellverfahren angewandt werden. Diese unterscheiden sich in Form, Struktur und den erzielten mechanischen Eigenschaften.

Hauptbestandteil des Sehnen- und Muskelgewebes ist Kollagen. Es ist deshalb das am häufigsten verwendete Grundmaterial für *Scaffolds*. Allerdings weist Kollagen relativ schlechte mechanische Eigenschaften auf. Als Alternativen dienen z. B. Fibroin – ein Faserprotein aus Seide, Gelatine, Fibrin oder Chitosan. Neben diesen biologischen kommen auch synthetische Materialien zum Einsatz. Deren Vorteil ist die höhere Flexibilität, die günstigere und einfachere Herstellung sowie bessere mechanische Eigenschaften, Modellierbarkeit und Reproduzierbarkeit. Verschiedene Kunststoffe wurden in der Entwicklung von *Scaffolds* getestet: Polycaprolactan (PCL), Polylactide (PLA), Polyurethane (PU), Polyvinylalkohol (PVA), Polyglycolsäure (PGA), Polydimethylsiloxan (PDMS). [1]

Durch verschiedene Oberflächenmodifikationen (*Coatings*) wird eine bessere Anheftung der Zellen ermöglicht [1]. Vorteile der biologischen *Scaffolds*, wie Biokompatibilität, Bioaktivität und ein günstigeres Zellwachstum lassen sich so mit den besseren mechanischen Eigen-

schaften der synthetischen Gerüste kombinieren [1]. So entstehen hybride *Scaffolds* [1]. Im Bereich des Sehnen-*Tissue Engineerings* beschreiben Xu et al. in ihrer Studie die Kombination von Polyester und Kollagen, um Fasern für eine extrazelluläre Matrix zu erzeugen [3]. Für die Rekonstruktion von Muskelgewebe nutzen Takayama et al. ein Konstrukt aus PDMS und Fibrin [4].

Besonders vielversprechend zur Erzeugung von *Scaffolds* ist das Verwenden einer dezellularisierten allogenen Matrix. Immunogenen Bestandteile des Gewebes werden chemisch entfernt, so dass nur noch die extrazelluläre Matrix zurückbleibt [5]. Sie bildet die ideale Grundlage zur Rezellularisierung und Implantation [5]. Neben allogenen Geweben aus chirurgischen Eingriffen oder von Körperspendern, wurden auch eine Reihe von tierischen Geweben getestet [1]. Die Bandbreite an Technologien zur Herstellung von *Scaffolds* ist groß. Im Folgenden wird eine Auswahl verschiedener Verfahren vorgestellt.

Electrospinning

Die häufigste Methode zur Erstellung von *Scaffolds* ist das Elektrospinnen [2]. Eine Polymerlösung wird durch eine Düse in ein Hochspannungsfeld eingebracht. Durch die Oberflächenspannung entsteht an der Düsen spitze ein Tropfen. Im Hochspannungsfeld nimmt dieser die gleiche Ladung an, was zu dessen Abstoßung führt [6]. Die Kräfte beim Abstoßen sorgen dafür, dass der Tropfen destabilisiert wird und eine konische Form annimmt [6]. Durch die Bewegung der Düse entstehen so

dünne Fasern (Abb. 2) [6]. Diese weisen Durchmesser von mehreren hundert Nanometern bis zu einigen Micrometern auf [2]. Vorteile gegenüber anderen Methoden sind der einfache Aufbau, die gute Parameterkontrolle und die Erzeugung von *Scaffolds* mit hoher Porosität [2]. Letztere ist wichtig, damit sich die Zellen später gut anlagern können [2]. Auch resorbierbare Materialien können verwendet werden [6]. Allerdings ist das Verfahren nicht für die Produktion großer Mengen von Fasern geeignet [2].

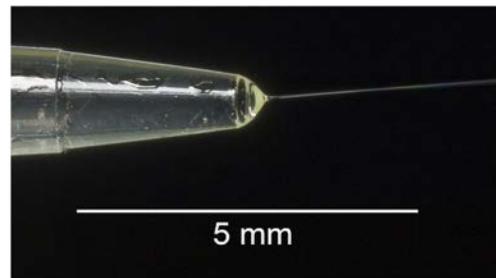


Abbildung 2 Electrospinning: Faser, die sich aus dem konischen Tropfen bildet [7]

Knitting

Eine weitere Methode ist das Knitting bzw. Stricken. Dabei wird eine Reihe von verknüpften Schleifen erzeugt (Abb. 3a). Durch das Ineinandergreifen der Fasern entstehen bessere mechanische Eigenschaften gegenüber anderen Verfahren [2]. Die Eigenschaften lassen sich über die Porengröße leicht modulieren [2]. Ouyang et al. nutzten diese Technik, um PLGA-*Scaffolds* zur Rekonstruktion der Achillessehne herzustellen [8].

Braiding

Beim Braiding werden mindestens drei Faserstränge miteinander verflochten (Abb. 3b) [2]. Allerdings ergibt sich durch die dichter als beim Knitting verflochtenen Fasern eine geringere Porosität [2].

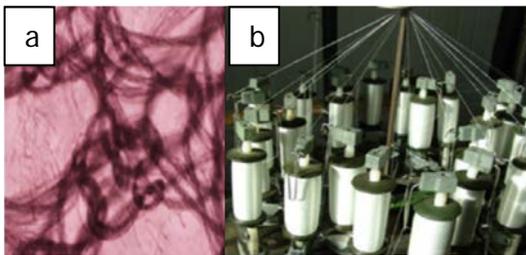


Abbildung 3 Knitting und Braiding: (a) Scaffold-Struktur erzeugt durch Knitting und (b) Flechtmaschine für das Braiding [2]

Extrudierte Kollagenfasern

Da Sehnen hauptsächlich aus Kollagen bestehen, wurde in den letzten Jahren an der Extrusion von Fasern für *Scaffolds* aus Kollagen geforscht [2]. Wegen unzureichender mechanischer Eigenschaften wurde von Panas-Perez et al. ein Seidenanteil eingebracht [9].

Biopolymere

An der EMPA (Eidgenössische Materialprüfungs- und Forschungsanstalt) in St. Gallen wird mit Biokomponentenfasern geforscht, die von Bakterien produziert werden. Die Fasern werden zu künstlichen Sehnen verschmolzen. Sie bestehen aus Poly-3-hydroxybutyrate-co-3-hydrovalerate (PHBV) und PLLA. Da beide Materialien unterschiedliche Abbauraten aufweisen, kann über die jeweiligen Anteile der zeitliche Abbau im Körper gesteuert werden. [10]

Stammzellen

Als Ausgangszellen für das *Tissue Engineering* von Muskeln und Sehnen können verschiedene Zellpopulationen dienen. Mesenchymale Stammzellen sind dabei die vielversprechendste Ressource und können per Biopsie zum Beispiel aus Knochenmark oder Fettgewebe gewonnen werden [1]. Stammzellen besitzen eine Replikationsfähigkeit, ohne ihre Differenzierungsfähigkeit zu verlieren [11]. Dadurch ist es möglich Zellen in großer Zahl zu generieren. Anschließend werden sie *in vitro* differenziert und schließlich mit dem *Scaffold* dem Patienten wieder reimplantiert. Durch das Verwenden autologer Ausgangszellen, wird eine immunologische Reaktion vermieden. Eine weitere Zellressource für das Muskelgewebe sind sogenannte Sattelitzellen. Sie sind regenerationsfähig, einfach zu isolieren (unterhalb der Basallamina am Muskel) und *in vitro* zu expandieren [1, 11]. Auch induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) können

zu Muskelzellen differenzieren [12]. Sie werden z. B. durch Reprogrammierung aus Hautzellen gewonnen [12]. Für das *Tissue Engineering* von Sehnen kommen auch sogenannte Progenitorzellen oder Tenozyten, entnommen aus anderen Sehnen, in Frage [1].

Umgebungsbedingungen

Die Umgebung, der das Hybrid aus *Scaffold* und Zellen ausgesetzt ist, ist entscheidend für das Ergebnis. Erzielt werden soll die Migration von Zellen in die Gerüststruktur und die Regulierung der Zelldifferenzierung und -vermehrung.

Unterschieden wird zwischen chemischer und physikalischer Stimulierung. Zur chemischen Stimulierung werden Wachstumsfaktoren zugegeben [13]. Sie sollen den schnellen Abbau von Zellen und den Verlust der Bioaktivität verhindern [13]. Außerdem werden dadurch die Zugfestigkeit erhöht und die mechanischen Eigenschaften des erzeugten Gewebes verbessert [1].

Sehnen und Muskeln sind ständigen mechanischen Kräften ausgesetzt, die für eine kontinuierliche Stoffwechselaktivität sorgen und so den Abbau der extrazellulären Matrix verhindern [1]. Fibroblasten sind mechanosensitiv [1]. Durch die zyklische Belastung des konstruierten Gewebes mit unterschiedlichen Kräften und Frequenzen kann die Funktionalität der Zellen schon *in vitro* moduliert werden [1]. Durch elektrische Stimulierung lässt sich eine Differenzierung des Gewebes zu Muskulatur

beeinflussen [13]. Auch die Muskelkraft wird durch elektrische Stimulation erhöht [13].

Rekonstruktion des Muskel-Sehnen-Übergangs

Der Übergang vom Muskel zum Sehnenewebe spielt eine wichtige Rolle in der Funktionalität des Bewegungsapparates und stellt eine große Herausforderung bei der Integration von Implantaten in bestehende Strukturen dar. An dieser Stelle treffen Muskel- und Sehnenzellen aufeinander und die Kraft wird vom Muskel über die Sehne zum Knochen übertragen [1]. Der Übergang besteht dabei überwiegend aus multidirektionalen Kollagenfasern für eine bessere Verankerung [1]. In der Literatur finden sich mehrere Ansätze, um diesen Übergang zu rekonstruieren [1]. Merceron et al. nutzen die Methode der additiven Fertigung, um Gewebe zu erstellen [14]. Verwendet wird PU zusammen mit Myoblasten auf der Muskelseite und PCL mit Fibroblasten auf der Sehnenenseite [14]. Im mittleren Bereich überlappen PU und PCL (Abb. 4) [14]. Im Ergebnis erhält man am Übergang zum Muskel sehr elastisches Gewebe und am Übergang zur Sehne einen Bereich mit großer Festigkeit [14].

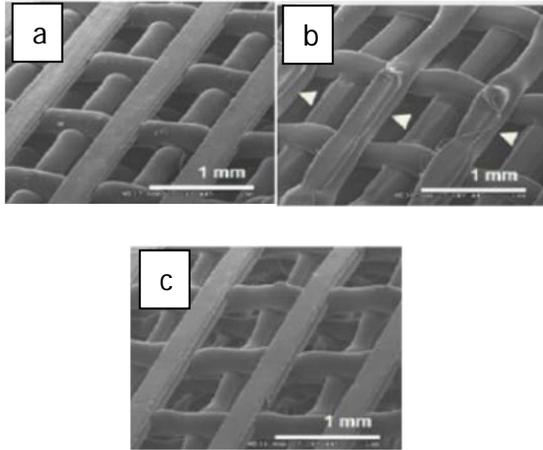


Abbildung 4: Rasterelektronenmikroskop-Aufnahme (a) der PU-Seite, (b) des überlappenden Bereichs und (c) der PCL-Seite [14]

Zukunftsaussicht

Bis sich das *Tissue Engineering* als Goldstandard etablieren kann, sind noch mehrere Hürden zu nehmen. Um eine ausreichende Qualität für den klinischen Einsatz gewährleisten zu können, muss ein standardisiertes Verfahren zur Erzeugung der Transplantate entwickelt werden. Die verschiedenen Parameter müssen reproduzierbar moduliert und optimiert wer-

den. Dazu müssen die oben genannten Methoden weiter ausgearbeitet und Materialien, Zellen und Herstellungsverfahren geeignet kombiniert werden. Um die Transplantate in die klinische Anwendung zu bringen, müssen *Scaffolds* einfach angepasst werden können. Sie müssen die Anforderungen der verschiedenen Muskeln und Sehnen erfüllen, die sie ersetzen sollen. Außerdem müssen sie individuell für jeden Patienten modifiziert werden können, z. B. um sie der Anatomie anzupassen [6]. Aktuell wird auch daran geforscht, Blutgefäße in das Gewebe einsprossen zu lassen und die Produktionszeiten zu verkürzen [15]. Mittlerweile werden Zeitspannen von bis zu vier Tagen erreicht [15]. Nicht zuletzt geht es darum, klinische Studien durchzuführen und eine Marktzulassung zu erhalten.

Quellenverzeichnis

1. Beldjilali-Labro M et al. Biomaterials in Tendon and Skeletal Muscle Tissue Engineering: Current Trends and Challenges. *Materials* (Basel, Switzerland) 2018; 11 (7).
2. Wu Y & Han Y. 3D functional scaffolds for tendon tissue engineering. In: *Functional 3D Tissue Engineering Scaffolds*: Elsevier, 2018, S. 367-390.
3. Xu Y et al. Fabrication of electrospun poly(L-lactide-co-ε-caprolactone)/collagen nanofiber network as a novel, three-dimensional, macroporous, aligned scaffold for tendon tissue engineering. *Tissue engineering. Part C, Methods* 2013; 19 (12): 925-36.
4. Lam MT et al. Microfeature guided skeletal muscle tissue engineering for highly organized 3-dimensional free-standing constructs. *Biomaterials* 2009; 30 (6): 1150-5.
5. Porzionato A et al. Tissue-Engineered Grafts from Human Decellularized Extracellular Matrices: A Systematic Review and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences* 2018; 19 (12).
6. Sensini A & Cristofolini L. Biofabrication of Electrospun Scaffolds for the Regeneration of Tendons and Ligaments. *Materials* (Basel, Switzerland) 2018; 11 (10).
7. Lamberts R. Photograph of a meniscus of Polyvinyl Alcohol in aqueous solution showing a fibre drawn from a Taylor Cone, Online: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Taylor_cone_photo.jpg. [11.5.2019].
8. Ouyang HW et al. Knitted poly-lactide-co-glycolide scaffold loaded with bone marrow stromal cells in repair and regeneration of rabbit Achilles tendon. *Tissue engineering* 2003; 9 (3): 431-9.

9. Panas-Perez E et al. Development of a silk and collagen fiber scaffold for anterior cruciate ligament reconstruction; 2013 (24): 257-65.
10. Allinger P. Künstliche Sehnen aus Biokomponentfasern, Online: <https://www.gesundheitsindustriew.de/de/fachbeitrag/aktuell/kuenstliche-sehnen-aus-bikomponentfasern/>. [13.5.2019].
11. Stern-Straeter J & Hörmann K. Neue Perspektiven des Skelettmuskel-Tissue-Engineerings. HNO 2014; 62 (6): 415-22.
12. Del Carmen Ortuño-Costela M et al. iPSCs: A powerful tool for skeletal muscle tissue engineering. Journal of cellular and molecular medicine 2019; 23 (6): 3784-94.
13. Nakayama KH et al. Engineering Biomimetic Materials for Skeletal Muscle Repair and Regeneration. Advanced healthcare materials 2019; 8 (5): e1801168.
14. Merceron TK et al. A 3D bioprinted complex structure for engineering the muscle-tendon unit. Biofabrication 2015; 7 (3): 35003.
15. Jockenhövel S. Medizintechnik zum Leben erwecken - Herausforderungen an die Gesundheitsversorgung von morgen. Nürnberg, 2019.

Additive Fertigung in der Orthopädietechnik

Werner U¹, Hebling S¹, Kreuzer M¹, Kurth C², Sesselmann S¹

¹ | Institut für Medizintechnik, Ostbayerische Technische Hochschule Amberg-Weiden

² | Össur Deutschland GmbH, Biomechanical Solutions, Bayreuth

Zusammenfassung

Die additive Fertigung (3D-Druck) erlaubt die Herstellung hochkomplexer Bauteilgeometrien und hat nicht nur in der Orthopädietechnik neue Möglichkeiten eröffnet [1]. Aufgrund der geometrischen Freiheit des 3D-Drucks können neue funktionelle Designs für orthopädietechnische Bauteile entworfen werden, die in Kombination mit modernen, computergestützten Berechnungen die mechanische Stabilität traditionell gefertigter Hilfsmittel erreichen [2].

Durch die additive Fertigung und der damit einhergehenden Digitalisierung des Fertigungsprozesses werden sich die Produkte in der Prothetik und Orthetik beziehungsweise das Orthopädietechnikerhandwerk selbst nachhaltig verändern. Die neue Fertigungsmethode bringt neben zahlreichen Vorteilen aber auch Nachteile mit sich, was anhand zahlreicher Beispiele aus der Prothetik und Orthetik ersichtlich wird.

Einleitung

Die additive Fertigung, umgangssprachlich auch 3D-Druck genannt, hat sich in verschiedenen Zweigen der Industrie etabliert. Die sinkenden Kosten machen das ursprünglich sehr teure Verfahren zunehmend auch für den Einsatz in der Medizin interessanter. In der Zahnmedizin und der Kieferchirurgie wird die additive Fertigung heute bereits routinemäßig eingesetzt [3]. Digitale 3D-Konstruktionen dienen dabei als Grundlage für einen schichtweisen Materialauftrag zum Aufbau der Werkstücke. Auf diese Weise können hochkomplexe, filigrane, aber gleichzeitig auch stabile Strukturen realisiert werden. Da für den 3D-Druck keine speziellen Werkzeuge und Formen benötigt werden, entsprechen die Herstellungskosten

selbst für individuelle Einzelstücke häufig denen von Serienprodukten [2].

Dies eröffnet insbesondere für die Orthopädietechnik neue Möglichkeiten, in der in den letzten Jahrzehnten ein Trend zur Standardisierung von Hilfsmitteln festzustellen war. Mit Hilfe vorgefertigter Passteile und Hilfsmittel wurden zwar die Kosten und Lieferzeiten zunehmend gesenkt, gleichzeitig waren aber auch ein Verlust an Patientenkomfort und teils verzögerte Therapieverläufe zu verzeichnen [2].

Mit der additiven Fertigung können nun standardisierte Passteile, wie Prothesenfüße, auf jeden Patienten abgestimmt und individuell gefertigt werden [2].

Additive Fertigungstechnologien eröffnen zudem neue Möglichkeiten für das Design und die Konstruktion von Hilfsmitteln. Um daraus einen Mehrwert für den Patienten zu schaffen, sollte die aktuell etablierte Gestaltung von orthopädietechnischen Hilfsmitteln grundlegend überdacht werden [4].

Stand der Technik

Additiver Fertigungsprozess

Im Folgenden wird am Beispiel einer Unterschenkelorthese der additive Fertigungsprozess in der Orthopädietechnik vorgestellt (Abb. 2).

Für die additive Fertigung kann ein Positivmodell des Patienten auf verschiedene Weisen digital erfasst werden. Häufig wird dies mit Hilfe eines 3D-Scanners durchgeführt (Abb. 2a). Dieser projiziert einzelne Streifen oder Punkte auf ein Zielobjekt. Die Reflexion der Streifen wird erfasst und anschließend in ein 3D-Modell umgewandelt. Auch Daten aus CT- und MRT-Scans finden Verwendung. Zur Digitalisierung des Fußsohlenprofils unter Belastung kommen Trittschäume und Stift-Kontakt-Digitalisierer zum Einsatz (Abb. 1) [5]. Im nächsten Schritt wird der Scan am PC nachbearbeitet, um Rauschen zu mindern, das Modell zuzuschneiden und die Oberflächen des Modells zu glätten [6]. Daraufhin wird das 3D-Modell so modifiziert, dass die anschließend konstruierte Orthese die gewünschte Korrektur erreicht.



Abbildung 1: Digitalisierung eines Fußsohlenprofils mit einem Stift-Kontakt-Digitalisierer [5]

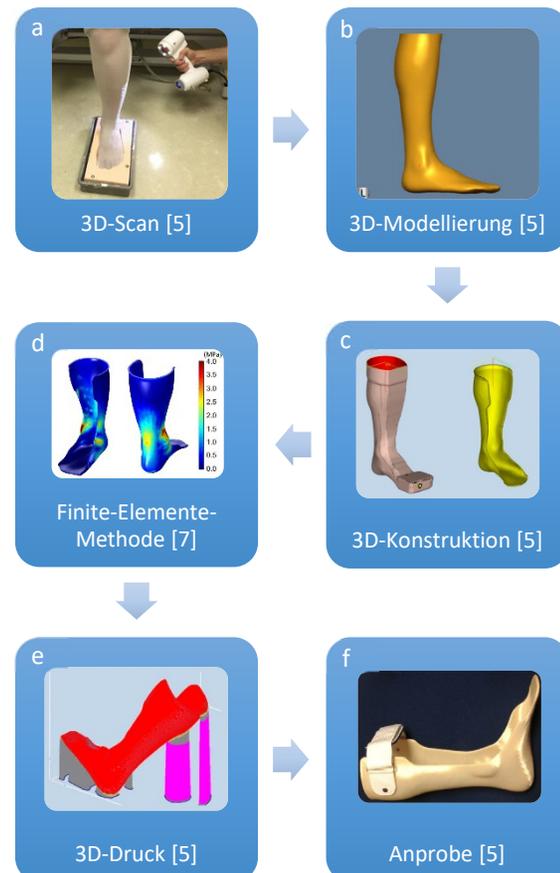


Abbildung 2: Der additive Fertigungsprozess am Beispiel einer Unterschenkelorthese

Anhand des 3D-Modells des Hilfsmittels können digital bereits komplexe Belastungsszenarien, unter Anwendung der Finite-Elemente-Methode (FEM) oder der Mehrkörpersimulation (MKS), getestet werden. Sollten dabei Fehlkonstruktionen bemerkt werden kann das Modell des Hilfsmittels wenn nötig angepasst werden [2].

Nach erfolgter Fertigung im 3D-Drucker erfolgt die Nachbearbeitung der gedruckten Bauteile und Anpassung des Hilfsmittels am Patienten.

Geeignete 3D-Druck-Verfahren

In den letzten Jahren hat sich der 3D-Druck rasant weiterentwickelt. Eine Vielzahl neuer Technologien und Material kommen heute zum Einsatz. Als besonders geeignet für die Orthopädietechnik erscheinen aufgrund der mechanischen Belastbarkeit, der Bauteilgenauigkeit sowie der Gestaltungsoptionen der gefertigten Hilfsmittel aktuell folgende Verfahren [4]:

- Fused Deposition Modelling (FDM)
- Multi Jet Fusion (MJF)
- Continuous Liquid Interface Production (CLIP)
- Selective Laser Sintering (SLS)

Vorteile und Nachteile der additiven Fertigung von Hilfsmitteln

Die Additive Fertigung ermöglicht Hilfsmittel mit hochkomplexen Geometrien. Diese wären mit anderen Technologien, zum Beispiel CNC-Fräsen, meist nicht realisierbar. Trotz aller Vorteile der additiven Fertigung müssen auch die Nachteile bedacht werden (Tab. 1).

Beispiele additiver Fertigung aus der Prothetik und Orthetik

Fingerprothese für Waldhorn

In einem Fallbericht beschreiben Day and Riley [8] eine additiv gefertigte Prothese zum Ersatz

eines exartikulierten Digitus minimus, die das Spielen eines Waldhorns ermöglicht (Abb. 3).



Abbildung 3: Individuell gestaltete Fingerprothese zur Stabilisierung eines Musikinstruments [8]

Vor der Entwicklung einer patientenspezifischen Prothese, hatte der Patient verschiedene im Handel erhältliche Hilfsmittel getestet. Diese waren für ihn nicht praktikabel, da sie entweder das Waldhorn beschädigten, schwer anzulegen waren oder nicht in den Fingerhaken des Horns passten. Das Hilfsmittel wurde mit FDM in einem Zmorph 3D-Drucker gedruckt. Durch die additive Fertigung der Prothese konnten die Kosten im Vergleich mit einer traditionell hergestellten Prothese um 56 % gesenkt werden. [8]

Handprothese „Cyborg Beast“

Die 3D-gedruckte Handprothese „Cyborg Beast“ (Abb. 4a) war das erste Open-Source-Design, das in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben wurde [9]. Sie wird durch Palmarflexion geschlossen und durch Dorsalextension geöffnet [10].

Zur gezielten Auslösung des Mechanismus sollte der Patient eine Palmarflexion und Dorsalextension von mindestens 20° ausführen können [11]. Denkbar ist die Prothese beispielsweise für Patienten mit angeborener Verkürzung der oberen Extremität und verbleibendem Handgelenk [11]. Der Stumpf des

Patienten wird mit einem Gurtsystem, das sich auf der Unterseite der Handprothese befindet, fixiert [10]. Neben elastischen und unelastischen Schnüren werden für diese Prothese mit

dem FDM-Verfahren gedruckte Bauteile benötigt [9, 10].

Tabelle 1: Vorteile und Nachteile der additiven Fertigung von Hilfsmitteln

	
<ul style="list-style-type: none"> • sinkende Montagezeit / Personalkosten durch oft einteiligen Aufbau auch komplexer Hilfsmittel [10, 12] • gleiche Herstellungskosten bei steigender Komplexität / Funktion, da keine speziellen Werkzeuge nötig [1, 2] • hochkomplexe Geometrien ermöglichen neue funktionelle Designs (z. B. verschiebbare Schaftwände zur Reaktion auf Volumenschwankungen) [2, 13] • Designindividualisierung führt zu höherer <i>Compliance</i> [12] • unkomplizierte Speicherung der Modelle / Hilfsmittel [12] • hohe Reproduzierbarkeit [12] • durch gezielte Bauteiloptimierung mit FEM und MKS werden Kosten für Fehlkonstruktionen minimiert [4] • Dezentralisierung der Fertigung und Auslagerung des 3D-Drucks an Dienstleister [1] 	<ul style="list-style-type: none"> • Gefahr durch nicht verifizierte / validierte Open Source Konstruktionen [14] • Auswahl des 3D-Druck-Verfahrens abhängig von Bauteilfestigkeit / Fertigungstoleranzen / Materialschrumpfung / Maschinenparametern [10] • Objektgröße durch Größe des Druckerraums begrenzt [6] • limitierte Materialauswahl [6] • Aufbau spezieller Expertise nötig [4]

Prothesenrohr mit Spongiosa-Struktur

Auf ein von Mecuris und Fraunhofer IPA entwickeltes Prothesenrohr wurde die Struktur der knöchernen Spongiosa übertragen. Durch

die in Abbildung 4c gezeigte schwammartige Struktur im Inneren des Rohrs kann Gewicht

gespart und die Verformung beim Anlegen eines Torsionsmoments um 60 % reduziert werden. [2]

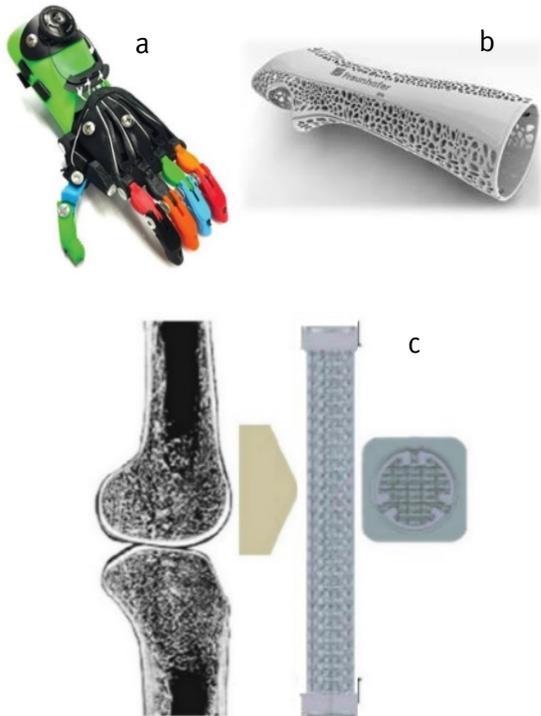


Abbildung 4: Beispiele für die additive Fertigung in der Orthopädietechnik; (a) Open-Source-Handprothese "Cyborg Beast" [14]; (b) Unterarmorthese "BreakThru" mit offener Struktur [1]; (c) Bionische Anwendung der Spongiosa-Struktur auf ein Prothesenrohr [1]

Unterarmorthese „BreakThru“

Die von Fraunhofer IPA entwickelte Unterarmorthese „BreakThru“ (Abb. 4b) ist als leichter, atmungsaktiver und wasserbeständiger Gipsersatz konstruiert. Die Orthese wird mittels des SLS-Verfahrens anhand von Daten eines CT-Scans gefertigt und ermöglicht durch seine offene Struktur die Zirkulation von Luft [1]. Dadurch können übermäßiges Schwitzen, die damit einhergehende Geruchsentwicklung und Juckreiz reduziert werden [1]. Außerdem

kann der Patient uneingeschränkt seiner täglichen Körperhygiene nachgehen, da die Orthese wasserfest ist.

Zukunftsaussicht

Wie die Beispiele in diesem Beitrag zeigen, ist die additive Fertigung als Herstellungsverfahren für die Orthopädietechnik geeignet und bietet viele Chancen. Es besteht die Hoffnung, dass sich die Versorgung unversicherter Patienten sowie von Patienten in Entwicklungsländern aufgrund von Kostensenkungen und dem Potential zur Dezentralisierung verbessern wird [15]. Insbesondere in der pädiatrischen Versorgung spielen die Kosten des Hilfsmittels eine entscheidende Rolle, da bei Wachstumsschüben innerhalb kürzester Zeit neue Hilfsmittel benötigt werden.

Bevor die additive Fertigung in der Orthopädietechnik flächendeckende Umsetzung erfährt, sind allerdings noch Hindernisse zu überwinden. Im ersten Schritt muss die Neuentwicklung und Anpassung bestehender Produkte vorangetrieben werden, da nur so die Vorteile des 3D-Drucks für den Patienten genutzt werden können [2]. Außerdem sind die Voraussetzungen für eine automatisierte Konfiguration der Hilfsmittel zu schaffen. Dafür müssen parametrisch aufgebaute 3D-Modelle der Hilfsmittel erstellt werden [1]. Nur so kann die Konstruktion durch die Änderungen weniger Konstruktionsparameter auf den einzelnen Patienten angepasst werden.

Quellenverzeichnis

1. Breuninger J et al. Generative Fertigung mit Kunststoffen: Konzeption und Konstruktion für Selektives Lasersintern. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013.
2. Opitz M et al. Stabilität von additiv gefertigten Prothesen. In: Richard HA, Schramm B, Zipsner T (Hrsg.). Additive Fertigung von Bauteilen und Strukturen. Wiesbaden: Springer Vieweg, 2017, S. 87-104.
3. Krettek C & Bruns N. Aktueller Stand und neue Entwicklungen des 3D-Drucks in der Unfallchirurgie. Der Unfallchirurg 2019; 122 (4): 256-69.
4. Kienzle C & Schäfer M. Integration additiver Fertigungsverfahren 3D Druck in den orthopädiotechnischen Versorgungsalltag. Orthopädie Technik 2018; 05.
5. Chen RK et al. Additive manufacturing of custom orthoses and prostheses – A review. Additive Manufacturing 2016; 12: 77-89.
6. Blaya F et al. Design of an Orthopedic Product by Using Additive Manufacturing Technology: The Arm Splint. Journal of Medical Systems 2018; 42 (3): 54.
7. Rader S. Transforming Orthotics with 3D Printing and Industry 4.0, Online: <http://blog.stratasys.com/2016/02/25/3d-printed-orthotics/>. [5.6.2019].
8. Day SJ & Riley SP. Utilising three-dimensional printing techniques when providing unique assistive devices: A case report. Prosthetics and Orthotics International 2018; 42 (1): 45-9.
9. Zuniga JM et al. Coactivation index of children with congenital upper limb reduction deficiencies before and after using a wrist-driven 3D printed partial hand prosthesis. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation 2018; 15 (1): 48.
10. Kate J ten et al. 3D-printed upper limb prostheses: a review. Disability and Rehabilitation. Assistive Technology 2017; 12 (3): 300-14.
11. Zuniga J et al. Cyborg beast: a low-cost 3d-printed prosthetic hand for children with upper-limb differences. BMC research notes 2015; 8: 10.
12. Breuninger J et al. 3D-Printing: Wirtschaftlicher Einsatz in Orthopädie- und Medizintechnik. Basel, 2014.
13. Pröbsting J & Günther N. Generative Fertigungsverfahren in der Orthopädie-Technik. Orthopädie Technik 2014; 01.
14. Xu G et al. Three-dimensional-printed upper limb prosthesis for a child with traumatic amputation of right wrist: A case report. Medicine 2017; 96 (52).
15. Cuellar JS et al. Ten guidelines for the design of non-assembly mechanisms: The case of 3D-printed prosthetic hands. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part H, Journal of Engineering in Medicine 2018; 232 (9): 962-71.

Sensotronik in der Prothetik

Hebling S¹, Kreuzer M¹, Werner U¹, Kurth C², Sesselmann S¹

¹ | Institut für Medizintechnik, Ostbayerische Technische Hochschule Amberg-Weiden

² | Össur Deutschland GmbH, Biomechanical Solutions, Bayreuth

Zusammenfassung

Träger von Prothesen stehen der Limitation gegenüber, dass die Funktion des Gliedmaßenersatzes meist nur mechanische Eigenschaften abdeckt, jedoch nur unzureichendes sensorisches Feedback liefert. Abhilfe kann hier die sogenannte elektronische Haut (e-Haut) schaffen, die als sensorisches Element auf der Prothesenoberfläche angebracht werden kann. Die e-Haut kann mittels verschiedener sensorischer Elemente wie kapazitiven, piezoelektrischen, piezoresistiven Sensoren und Thermistoren ausgestattet werden. Die elektronische Haut kann so neben Kräften auch Beschleunigungen und Temperaturen messen. Die Technologie der e-Haut birgt jedoch noch großes Entwicklungspotential. Noch ungelöste Herausforderungen sind die Imitation des wichtigen Schmerzempfindens, die Entwicklung heilender und regenerierender Materialkompositionen, der Betrieb mit Eigenstromversorgung und die Optimierung der Schnittstelle zwischen elektronischer Haut und Nervensystem.

Einleitung

Die Funktionalität menschlicher Extremitäten basiert auf zwei Säulen – **Aktoren** (Muskeln), die Bewegungen ausführen beziehungsweise für Stabilität sorgen und **Sensoren**, die die notwendigen Informationen für die Steuerung der Aktoren liefern. Der Ersatz von Gliedmaßen durch Prothesen fokussiert dabei auf die Optimierung von Bewegungsabläufen. Die Sensorik in der Prothetik beschränkt sich aktuell in der Regel auf das Abgreifen myoelektrischer Signale für eine differenziertere Steuerung der künstlichen Aktoren. Sensorisches Feedback durch den Gliedmaßenersatz selbst wäre für die Funktionalität der Extremität von enormer Bedeutung, ist aber aufgrund technischer Limitationen stark eingeschränkt [1]. Es

kann das Gefühl einer unzureichenden Kontrolle und das Empfinden einer „Fremdartigkeit“ und „Unnatürlichkeit“ der Prothese entstehen [2]. Die Imitation natürlicher (Haut-) Funktionen, wie das Druck- und Temperaturempfinden, führt folglich zu einer höheren Akzeptanz der Prothesenträger [3]. Entsprechende hautähnliche Eigenschaften werden als eine der aktuellsten sensorischen Neuerung in der elektronischen Haut (*electronic skin*) umgesetzt [4, 5].

Stand der Technik

Die elektronische Haut soll zukünftig in der Prothetik die überwiegend mechanische Funktionalität künstlicher Extremitäten ergänzen, um dem Anwender sensorisches Feedback aus

der Umgebung zu geben (Abb. 1). Aufbau und Funktion der e-Haut orientieren sich dabei sehr stark an natürlichen, biologischen Hautgegebenheiten.



Abbildung 1: Handprothese mit elektronischer Haut [1]

Vorbild natürliche Haut

Die menschliche Haut ist ein einzigartiger Organkomplex mit mechanischen und sensorischen Elementen, der mit herkömmlicher Elektronik funktionell nur schwer zu imitieren ist [6]. Die aus mehreren Schichten bestehende Haut ist flexibel, dehnbar, verformbar und vor allem sensibel für verschiedenste Reize [7]. Dabei sind Rezeptoren nahe der Hautoberfläche besonders druckempfindlich, tiefer gelegene Rezeptoren eher dehnungsempfindlich [8]. Weitere Rezeptoren sind

wichtig für das Empfinden von Schmerz, Wärme, Kälte oder Vibrationen [9]. Die Aktivierung eines Rezeptors wird in ein elektrisches Signal umkodiert und als Aktionspotential über Nervenfasern an das Gehirn weitergeleitet. Das Gehirn übersetzt diese Signale und bündelt sie zu Informationen über Körperposition oder Größe, Form, Struktur und Härte von Objekten [10]. Nach Verarbeitung und Interpretation der Signale werden abschließend die Aktoren zur Reaktion aktiviert.

Elektronische Haut

Auch die elektronische Haut ist aus mehreren Schichten aufgebaut und mit einer Anordnung verschiedenster Sensor-Arrays ausgestattet. Gerade um komplexere Information wahrzunehmen, wie die Form eines Objektes, ist eine hohe Dichte künstlicher Rezeptoren notwendig [6].

Die Signalübertragung und Wandlung externer Reize in analoge elektrische Signale ist ein erster wichtiger Schritt in der Entwicklung der elektronischen Haut. Kapazitive, piezoelektrische und piezoresistive Sensoren zählen dabei zu den wichtigsten **mechanischen Sensortypen** (Abb. 2) [11, 12].

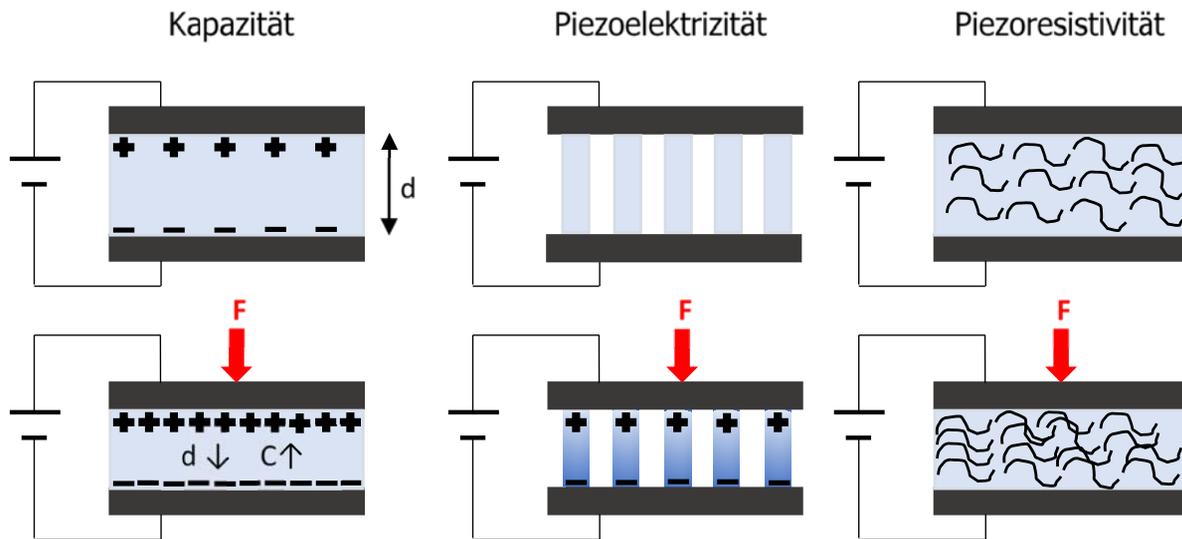


Abbildung 2: Darstellung der mechanischen Sensortypen im Ruhezustand und bei Kräfteinwirkung (F) [in Anlehnung an 13]

Die **Kapazität** kann durch Plattenkondensatoren bestimmt werden. Diese bestehen aus zwei leitenden Platten, die sich parallel gegenüberliegen. Zwischen den Platten ist dielektrisches Material eingebracht. Bei Kräfteinwirkung auf den Kondensator kommt es zu einer Annäherung der beiden Platten und somit zu einem Anstieg der Kapazität [13].

Der Begriff **Piezoelektrizität** beschreibt die Erzeugung von Spannung durch mechanische Verformung permanenter Dipole in Kristallen. Die Verformung führt zu einer Größenänderung der Dipole und somit zu einem Ladungsaufbau in den angrenzenden Elektroden [4].

Das Prinzip der **Piezoresistivität** beruht auf der Umwandlung von Kraftänderungen in Widerstandsänderungen [12]. Wird die Geometrie des Sensorelements oder die applizierte Kraft verändert, so kommt es zu einer Variation der Kontaktresistenz. Dies verursacht wiederum eine Widerstandsänderung [13].

Neben mechanischen Sensortypen werden auch Temperaturfühler eingesetzt, sogenannte **Thermistoren**. Ihr spezifischer Widerstand ändert sich analog zur Temperatur [14]. Thermistoren besitzen die Fähigkeit sowohl die Temperatur, als auch den Wärmefluss berührter Objekte zu messen [3].

Die bestimmten Messgrößen der jeweiligen mechanischen Sensortypen können der Tab. 1 entnommen werden. Die mechanischen Sensortypen haben die Fähigkeit Druck und Spannung zu messen. Informationen über die Verteilung und Höhe von **Drücken** sind entscheidend für das Greifverhalten der Prothese [4]. **Dehnungsmessungen** imitieren die natürlichen Propriozeption [4].

Tabelle 1: Messgrößen der sensorischen Elemente

kapazitiver Sensor	piezoelektrischer Sensor	piezoresistiver Sensor	Thermistor
Messgrößen			
<ul style="list-style-type: none"> • Druck [8] • Dehnung [12] • Beschleunigung [15] 	<ul style="list-style-type: none"> • Druck [12] • Dehnung [12] • Vibration [8] 	<ul style="list-style-type: none"> • Druck [8] • Dehnung [12] 	<ul style="list-style-type: none"> • Temperatur [14]

Die Messung von **Beschleunigungen** wird durch kapazitative Sensoren ermöglicht. Durch die Nachahmung der sensorischen Fähigkeiten von Hautfollikeln werden Auskünfte zur Nähe von Objekten generiert [15]. **Vibrationen** können durch piezoelektrische Sensoren wahrgenommen werden. Sie geben Auskunft über die Beschaffenheit von Objekten [4]. Die **Temperaturmessung** durch Thermistoren liefert Informationen über Temperaturen berührter Gegenstände [14]. Diese sind nicht nur für den Schutz der Prothese (z. B. Berühren einer heißen Herdplatte), sondern auch für den Anwender in der Wahrnehmung seiner Umgebung wichtig.

Zukunftsansicht

Die elektronische Haut bietet durch die Erweiterung der hauptsächlich mechanischen Aspekte des Extremitätensatzes um sensorische Elemente eine Möglichkeit zur Revolutionierung der herkömmlichen Prothetik.

Der Schmerz als eine wesentliche Schutzfunktion des Körpers steht aktuell im Fokus der Sensorik-Forschung. Osborn et al. wollen mithilfe der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) nicht schmerzhaft und schmerzhaft taktile Empfindungen mit der

Prothesenhand ermöglichen [11]. Die TENS wird dabei am Nervus medianus und Nervus ulnaris angelegt [11]. Überprüft wird die Wirksamkeit der TENS durch ein EEG, dass die Aktivierung somatosensorischer Regionen bestätigt [11]. Die eigentliche Wahrnehmung von Berührungen wird über eine neuromorphe Schnittstelle realisiert, die eine rezeptorartige, neuronale Aktivität generiert (Abb. 3) [11]. Neuromorphe Schnittstellen sind künstliche Mechanorezeptor- und Nozizeptor-Modelle zur Imitation der natürlichen Kodierung von taktilen Empfindungen peripherer Nerven [11].

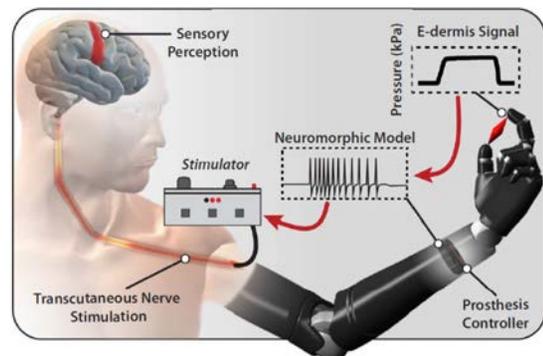


Abbildung 3: Schema der Nervenstimulation mittels TENS zur Schmerzempfindung [11]

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt zur Weiterentwicklung der e-Haut ist die „Selbst-Heilung“ durch die Anwendung selbstheilender Materialien [12].

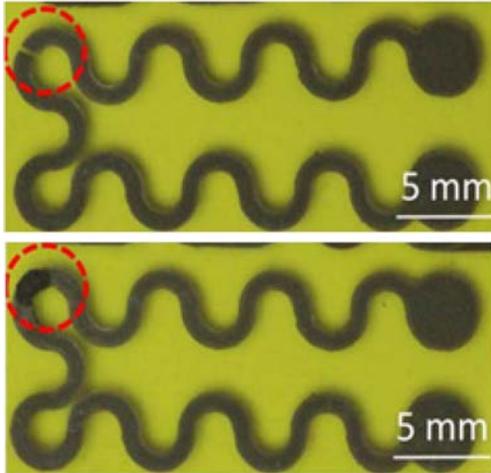


Abbildung 4: „Heilung“ der Elektronik der e-Haut; oben: gebrochener Steg, unten: regenerierter Steg [16]

Zou et al. haben, inspiriert von der menschlichen Wundheilung, eine neue Materialkomposition für die elektronische Haut entwickelt [16]. Verwendet wird dabei der dynamische, kovalente Duroplast Polyimin, der mit leitfähigen Silber-Nanopartikeln (AgNPs) dotiert ist [16]. Die mit diesem Material hergestellte e-Haut ist wiederverwendbar, recyclingfähig, gut verformbar und vor allem heilbar [16]. Ist ein Steg in der Elektronik gebrochen, so wird eine flüssige Materialkomposition, das sogenannte *Rehealing Agents*, aufgebracht [16]. Beim anschließenden Heißpressen wird der gebrochene Abschnitt dann wieder repariert (Abb. 4) [16]. Die geheilte e-Haut besitzt annähernd die gleichen mechanischen und elektrischen Fähigkeiten wie im Originalzustand [16]. Allerdings sind solche Reparaturvorgänge nicht beliebig oft wiederholbar. Eine künftige Weiterentwicklung für den Einsatz in der Prothetik mit der Absicht der Verminderung von Elektroschrott scheint vielversprechend.

Die geplante Anwendung der e-Haut auch über große Flächen geht zukünftig mit einem

gesteigerten Energiebedarf der Prothesen einher. Eine Lösung könnte hier der unabhängige Betrieb mit Eigenstromversorgung sein [13]. Núñez et al. entwickelten ein hybrides, stabiles und dauerhaftes Energiesystem, welches mehrere energiegewinnende Mechanismen mit dem Ziel einer energieautarken elektronischen Haut kombiniert [17].

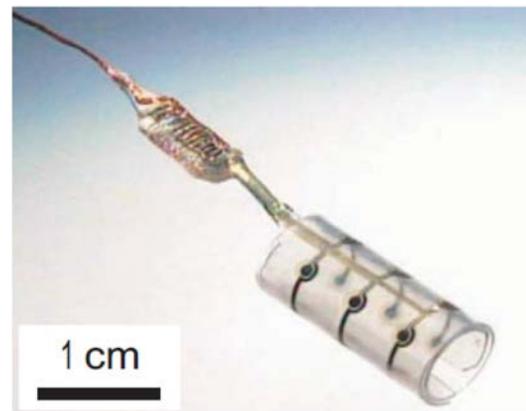


Abbildung 5: Beispiel einer extrafaszikulären Elektrode [10]

Wesentlich für die Etablierung der elektronischen Haut wird der Ausbau der Schnittstelle e-Haut zum Nervensystem sein, damit die Prothese Signale der Rezeptoren auf das Nervensystem übertragen kann. Chortos et al. beschreiben für die Übertragung von externen Reizen in das Nervensystem eine Form der elektrischen Stimulation [10]. Dabei werden dem Patienten intra- und extrafaszikuläre Elektroden (Abb. 5) um periphere Nervenbahnen implantiert [10]. Für die Stimulation werden anschließend natürliche neuronale Kodierungsmuster nachgeahmt [10].

Für die Zukunft besteht die Herausforderung in der Entwicklung nicht-invasiver Stimulationsmethoden.

Quellenverzeichnis

1. Kim J et al. Stretchable silicon nanoribbon electronics for skin prosthesis. *Nature Communications* 2014; 5: 5747-57.
2. Saal HP & Bensmaia SJ. Biomimetic approaches to bionic touch through a peripheral nerve interface. *Neuropsychologia* 2015; 79: 344-53.
3. Yousef H et al. Tactile sensing for dexterous in-hand manipulation in robotics – A review. *Sensors and Actuators A: Physical* 2011; 167 (2): 171-87.
4. Chortos A & Bao Z. Skin-inspired electronic devices. *Materials Today* 2014; 17 (7): 321-31.
5. Bourzac K. BEYOND THE BIOLOGICAL: Skin-like electronics that stretch and sense will create a way to monitor vital signals in the long term, and build prosthetics with a sense of touch. *Nature* 2018; 563: 96-98.
6. Dahiya R. 2016 IEEE SENSORS: Large area electronic skin: IEEE, 2016.
7. Dahiya R et al. Tactile Sensing – From Humans to Humanoids. *IEEE Transactions on Robotics* 2010; 26 (1): 1-20.
8. Silvera-Tawil D et al. Artificial skin and tactile sensing for socially interactive robots: A review. *Robotics and Autonomous Systems* 2015; 63: 230-43.
9. Lucarotti C et al. Synthetic and Bio-Artificial Tactile Sensing: A Review. *Sensors* 2013; 13: 1435-66.
10. Chortos A et al. Pursuing prosthetic electronic skin. *nature materials* 2016; 15 (9): 937-50.
11. Osborn LE et al. Prosthesis with neuromorphic multilayered e-dermis perceives touch and pain. *Science Robotics* 2018 (3): 1-11.
12. Xu K et al. Multifunctional Skin-Inspired Flexible Sensor Systems for Wearable Electronics. *Advanced Materials Technologies* 2019 (4): 1-25.
13. Wang X et al. Recent Progress in Electronic Skin. *Advanced science* 2015; 2 (10): 1-21.
14. Saga S. How tactile sensors should be? In: Gerardo Rocha J, Lanceros-Mendez S (Hrsg.). *Sensors, Focus on Tactile, Force and Stress Sensors*. Wien: I-Tech, 2008, S. 444-458.
15. Jin-Oh K et al. Highly Ordered 3D Microstructure-Based Electronic Skin Capable of Differentiating Pressure, Temperature and Proximity. *ACS Applied Materials & Interfaces* 2019; 11 (1): 1503-11.
16. Zou Z et al. Rehealable, fully recyclable, and malleable electronic skin enabled by dynamic covalent thermoset nanocomposit. *Science Advances* 2018; 4 (2): 1-8.
17. Núñez CG et al. Energy autonomous electronic skin. *npj Flexible Electronics*; 3 (1): 1-24.

ZedView

Präoperative Planungssoftware in 2.5D & 3D

Unsere Planungslösungen sind für vorbereitende Maßnahmen von intraoperativen Eingriffen optimal geeignet. Anhand von Röntgen- und CT-Bildern kann eine vollständige Planung des Eingriffes vorab simuliert werden. Egal ob Primär-, Revisions- oder Tumorversorgungen – Unsere Planungslösung bietet für jeden Bereich das richtige Planungsmodul.

Bei komplexen Anomalien wie beispielsweise hohen Hüftdysplasien kann vom Röntgenmodus auf den CT-Modus umgeschaltet werden, um die Patientenanatomie in 3D optimal begutachten zu können.

Mit über 18.000 einzelnen 3D-Modellen der führenden Implantate-Hersteller kann eine akkurate Endoprothesenplanung vorgenommen werden.



Exoskelette – tragbare Roboter

Kreuzer M¹, Hebling S¹, Werner U¹, Kurth C², Sesselmann S¹

¹ | Institut für Medizintechnik, Ostbayerische Technische Hochschule Amberg-Weiden

² | Össur Deutschland GmbH, Biomechanical Solutions, Bayreuth

Zusammenfassung

Exoskelette unterstützen in der Mobilität eingeschränkte Personen. Sie ermöglichen Patienten mehr Eigenständigkeit durch äußere Stabilisierung und Führung von Bewegungen. Sie können aber auch von gesunden Anwendern getragen werden und diesen beispielsweise beim Heben schwerer Lasten helfen. Die Steuerung der Exoskelette geschieht in der Regel über die Elektromyographie (EMG). Zukünftig ist es denkbar eine Steuerung mittels Elektroenzephalographie (EEG) umzusetzen. Auch eine Kombination mit *Virtual-Reality* (VR), *Brain-Computer-Interfaces* (BCI) oder *Functional-Electrical-Stimulations* (FES) ist im Fokus aktueller Entwicklungen. Ein Gold-Standard zum Risikomanagement oder Normen ist noch nicht etabliert und muss in Forschungsprojekten noch definiert werden. Trotz der Einsatzmöglichkeiten in vielen Bereichen sind Exoskelette aufgrund der hohen Kosten von rund 100 000 US-Dollar noch wenig verbreitet.

Einleitung

Exoskelette haben als neue Generation von Hilfsgeräten ein großes Potenzial. Sie können menschliche Mobilität durch Rehabilitationstraining und Funktionskompensation verbessern [1].

Das Gerät steht dabei im engen Kontakt mit dem menschlichen Körper und bildet so eine kinematische Kette. Dadurch werden Stabilität, Schutz und Stärke des Trägers gesteigert. Anwendungen sind einzeln oder kombiniert für obere und untere Extremitäten sowie für einzelne Gelenke wie Schulter, Ellenbogen, Knie oder Sprunggelenk möglich. [2]

Die Struktur der Vorrichtung kann aus einer Kombination aus harten und starren Komponenten, aber auch weichen Textilien oder Kabeln bestehen [3]. Konstruktionen mit eigener

Stromquelle sind als „aktiv“, alle anderen als „passiv“ zu klassifizieren [4].

Angetriebene Exoskelette werden von Computerplatinen gesteuert und gelten als tragbare Robotereinheiten. Bei diesen treibt ein komplexes System aus Motoren, Pneumatik, oder Hydraulik die Fortbewegung an [5].

Die Roboter-Orthese wurde ursprünglich für militärische Anwendung entwickelt und auf Grund des medizinischen Potenzials in Rehabilitationseinrichtungen und in den Heimgebrauch integriert [6].

Stand der Technik

In den letzten zehn Jahren hat die Anzahl der verfügbaren Exoskelette auf dem Markt exponentiell zugenommen (Abb. 1) [3]. Aktuelle

Exoskelette nutzen EMGs als physiologische Signale zur Steuerung, die die Muskelaktivität der Benutzer direkt widerspiegeln [2].

Im Jahr 2009 waren mehr als 20 Varianten von *Hybrid Assistive Limb* (HAL)-Exoskeletten in Krankenhäusern und Rehabilitationszentren im Einsatz [8]. Das ReWalk™-Exoskelett ist das erste Gerät, welches zu Hause verwendet werden kann [7]. Es wurde im Jahr 2014 von der *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassen [8]. Mit einem Preis von 100 000 US-Dollar sind die Geräte für den Heimgebrauch jedoch sehr kostspielig [7, 9].

Für Exoskelette existieren keine spezifischen Normen. Deshalb muss auf allgemeine Standards für Medizinprodukte und Prothesen zurückgegriffen werden [8]. Für die Aufstellung eines Risikomanagements müssen Erfahrung in Studien im Top-Down-Ansatz gesammelt werden [5, 8]. Tätigkeiten wie das Einsteigen in Autos, seitliches Treten oder Gehen in unebenem Gelände sind mit den derzeitigen Modellen nicht möglich [7].



Abbildung 1: Exoskelett-Anwendungen; (A) Alltag, (B) Militär, (C) Rehabilitation. [7]

Alltag

Eine Studie in den USA ergab, dass im Jahr 2012 11,5 % der Weltbevölkerung über 60 Jahre alt waren und sich dieser Anteil bis zum

Jahr 2050 nahezu verdoppeln wird [7]. Daraus ergibt sich ein erhöhter Bedarf an mobilitätsfördernden Lösungen für beeinträchtigte Bevölkerungsgruppen [1].

Aktuell sind bereits 7,1 Millionen amerikanische Erwachsene nicht oder kaum mehr in der Lage eine Strecke von 300 - 500 m zu gehen [8]. Daher ist die Innovation unterstützender Hilfsmittel wichtig [2]. Das Exoskelett wird als ein vielversprechendes Hilfsmittel gesehen, um die Bedürfnisse nach Mobilität dieses bedeutenden Teils der Gesellschaft zu erfüllen [10].

Militär

Eine kleine Anzahl von Exoskeletten wurde zunächst für militärische Zwecke entwickelt, damit Soldaten schwere Lasten heben oder tragen können [4]. Die Definition für ein militärisches Exoskelett ist ein am Körper getragenes mechanisches Gerät, das parallel zum Körper arbeitet [3].

Der metabolische Energieverbrauch wird um bis zu 15 % gesenkt und das Verletzungsrisiko minimiert [3]. Soldaten können durch die verbesserten Fähigkeiten Gegenstände mit einer maximalen Nutzlast von 34 kg gehend transportieren [7].

Eine militär-medizinische Anwendung von Exoskeletten ist die Rehabilitation nach energiereichen Traumata der unteren Extremität. Hier wird beispielsweise die *Intrepid Dynamic Exoskeletal Orthosis* (IDEO) in Verbindung mit einem Rehabilitationsprogramm angewendet. [11]

Rehabilitation

Exoskelette für Rehabilitationszwecke sollen körperlich schwachen, verletzten oder behinderten Menschen zu mehr Mobilität verhelfen [4, 5]. Dies führt zu einer Zunahme der sozialen Teilhabe und zu einer Verringerung des Gefühls der Isolation und Depression [10].



Abbildung 2: Exoskelett zur Gangrehabilitation bei Rückenmarksverletzung. [10]

In den Therapien werden statische Roboter für das Gehtraining auf dem Laufband und dynamische Roboter für die Erkundung der Umgebung eingesetzt (Abb. 2) [12]. Mit Zunahme der Digitalisierung können auch Therapieübungen mit VR-Systemen unterstützt werden [4]. Der Therapeut wird durch die neuen Technologien von körperlich schweren Arbeiten entlastet, hat mehr Zeit für arbeitsintensive Ganganalysen und kann so effizienter am Patienten selbst arbeiten [7]. Wie bei jeder Form der Gangrehabilitation erfordert das Gehen mit einem motorisierten Exoskelett eine spezielle Ausbildung und Übung [13]. Das Training richtet sich dabei nach dem Prinzip des moto-

rischen Lernens, mit welchem das Zentralnervensystem aufgabenspezifisch stimuliert wird, um eine funktionelle Erholung zu fördern [12].

Multisensorsysteme sammeln kinematische, kinetische und bioelektrische Daten, um den Schwerpunkt des Trägers in Echtzeit zu erfassen und zu unterstützen [7]. In einem Review von Louie et al. wurden vier angetriebene Exoskelette aus 12 Studien analysiert: Aktuelle Geräte erreichen dabei eine mittlere Ganggeschwindigkeit von 0,26 m/s [13].

Eine systematische Untersuchung der Probanden von 27 Studien mit motorisierten Exoskeletten der unteren Extremitäten ergab eine Verteilung auf folgende Anwendungsfälle: Rückenmarksverletzung (58 %), Schlaganfall (35 %), Gangstörung (3 %) und keine Krankheit (4 %) [8].

Eine *Spinal Cord Injury* (SCI) ist ein traumatisches Ereignis mit einer weltweiten Inzidenz von 180 000 Fällen pro Jahr [9]. Hinzu kommt die pädiatrische SCI, welche in den USA etwa 500 Kinder im Alter von < 15 Jahren jährlich betrifft, von denen viele nicht das Laufen beherrschen [8]. Rückenmarksverletzungen beschleunigen die Entwicklung von sekundären Komplikationen, einschließlich zentraler Adipositas und Dyslipidämie [6]. Diese Stoffwechselveränderungen beruhen vornehmlich auf der fehlenden körperlichen Aktivität und führen zu häufigen Krankenhausaufenthalten, hohen Kosten und einer kürzeren Lebenserwartung [14].

Die größte funktionelle und neurologische Erholung nach einem Schlaganfall findet in den ersten sechs Wochen statt. 30 bis 40 % der Überlebenden haben jedoch auch nach der Rehabilitation eine eingeschränkte oder ausbleibende Gehfähigkeit. Chronische Schlaganfall-Patienten profitieren weniger vom Gangtraining mit Exoskelett wie subakute. [15]

Einflussfaktoren auf die Wiederherstellung der Gehfähigkeit sind: Alter, Verletzungsdauer, Verletzungsgrad, Trainingsprogramm, Motivation und sozioökonomischer Status [6, 13].

Industrie

Am Industriearbeitsplatz ist das Auftreten schädlicher Belastungen durch schwere körperliche Arbeit in unphysiologischer Körperhaltungen häufig [4]. 64 % der hochqualifizierten Arbeiter heben und tragen hohe Lasten für mindestens ein Viertel ihrer Arbeitszeit [16]. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit arbeitsbedingter Erkrankungen des Bewegungsapparats [4]. Dabei sind 26 % aller Ausfalltage in Deutschland auf Erkrankungen des Bewegungsapparates zurückzuführen [17].

Für Entlastung könnten auch hier tragbare Exoskelette sorgen, die die Vorteile von Industriemanipulatoren und die Zusammenarbeit zwischen Mensch und Roboter kombinieren [17]. Dadurch sollen die Produktivität gesteigert und Arbeitsunfälle reduziert werden [4]. Die persönlichen Fähigkeiten des Benutzers werden so unter Berücksichtigung seiner physischen Einschränkungen erweitert [16]. Die Flexibilität und Intelligenz des Menschen

wird durch die Verwendung eines Mensch-Roboter-Systems mit der hohen Nutzlast, Ausdauer und Präzision von Exoskeletten gesteigert [17]. Als Fachbegriff für die technikgesteigerte Arbeitskraft wurde der Terminus *Operator 4.0* eingeführt [4].

In der Automobilindustrie werden Oberkörper-Exoskelette für Arbeiten über Kopf und passive Unterkörper-Exoskelette für stehende Tätigkeiten erprobt. Ein Beispiel für eine aktive Orthese ist der HAL-Roboter, der die oberen und unteren Extremitäten unterstützt (Abb. 3). Dieses Exoskelett ist für den Betrieb in Kernkraftwerken ausgelegt und verfügt über ein Kühlsystem, Strahlenschutz und Vitalsensoren. [4]



Abbildung 3: Angetriebenes Exoskelett – HAL-5-Roboteranzug für obere und untere Extremitäten. [2]

Labortests mit einem passiven Exoskelett der oberen Extremitäten haben eine durchschnittliche Verbesserung der Leistung von 30 % ergeben (Abb. 4). Die wahrgenommene Ermüdung der Probanden wurde durch die verteilte Last auf den Körper geringer eingeschätzt, die Präzision nahm zu. Passive Exoskelette sind möglicherweise weniger effektiv als aktive,

können jedoch wegen ihrer Eigenschaften besser integriert werden. Aufgrund der fehlenden Motorisierung haben sie ein geringes Gewicht und bringen weniger Risiken für Benutzer und Umgebung mit sich. [18]



Abbildung 4: Passives Exoskelett der oberen Extremitäten für industrielle Anwendungen. [18]

Industrielle Exoskelette sind hinsichtlich der Betriebserfahrung und der langfristigen Auswirkungen auf die Benutzer noch nicht ausreichend erforscht [16]. Aufgrund der Anforderungen des industriellen Umfelds und des gegenwärtigen Mangels an Standards wird ihre Einführung in der verarbeitenden Industrie frühestens in einigen Jahren erfolgen [18]. Die Kombination von Roboteranzügen mit VR scheint für industrielle Anwendungen vielversprechend [4]. Arbeitsplätze können auf diese Weise digital modelliert, simuliert und analysiert werden [17].

Zukunftsaussicht

Brain-Computer-Interface

Ein *Brain-Computer-Interface* (BCI) ist ein computergestütztes System, das Gehirnsignale erfasst, analysiert und in Ausgabebefehle umsetzt [19]. Das Gehirnsignal wird dekodiert und als Feedback an den Benutzer ausgegeben [10].

Im Bereich der Rehabilitation ist die BCI-Technologie noch in einem frühen Stadium. Das Ziel ist die Steuerung externer Hilfsmittel unter Verwendung kortikaler Hirnaktivität. [2]

Das Oberflächen-EEG ist wegen seiner Eigenschaften die am häufigsten eingesetzte Technik zur Messung der Gehirnaktivität. Im Vergleich zu invasiven Verfahren ist es nicht-invasiv, kostengünstig und hat eine hohe zeitliche Auflösung. Die Anwendung dieser Technologie könnte die Prognose für Schlaganfall-Patienten in frühen Stadien der Genesung verbessern. Speziell in diesem Zeitraum haben Betroffene Schwierigkeiten ihre Bewegungsabsichten mitzuteilen. [2]

Herausforderungen dieser Technik sind beispielsweise die Elektrodenstabilität bei Langzeitanwendungen, die Echtzeit-Implementierung und die Erkennung und Verrechnung von Artefakten durch Nicht-Hirnaktivitäten [19].

Virtual-Reality

Mit der neuen Technologie des *Virtual-Reality-Environment* (VRE) können Patienten und Probanden auf den aktiven Exoskelett-Roboter vorbereitet werden (Abb. 5) [2].

Durch die Verwendung optischer Bewegungsverfolgungssysteme und der Biorhythmusüberwachung kann die Interaktion zwischen Mensch und Maschine simuliert werden. Somit hat der Ingenieur die Möglichkeit in einem sicheren Umfeld die Auslegung der Kräfte und der Konstruktion zu optimieren. [4]

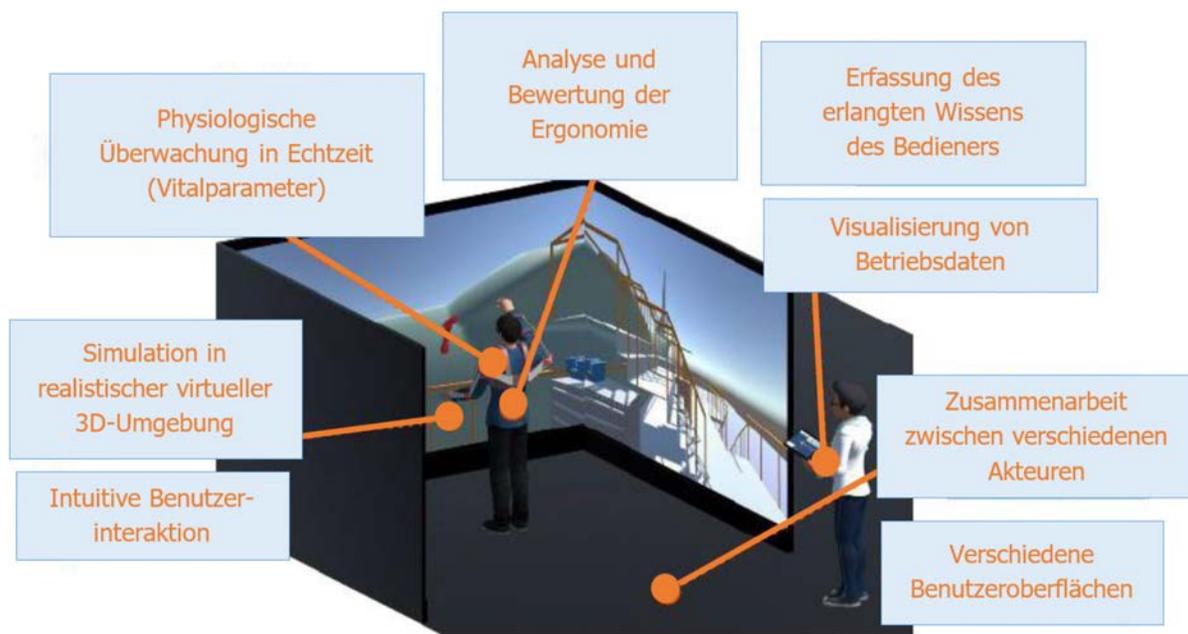


Abbildung 5: Simulation im virtuellen Raum – Integration eines Exoskeletts in das Arbeitsumfeld. (aufbauend auf [4])

Limitationen und Ausblick

Das Exoskelett kann nur eingeschränkt in bestimmten Bereichen navigiert werden. Aktuell ist eine elektrische Stimulation von Muskeln in Verbindung mit einem Exoskelett noch nicht möglich. [5]

Verletzungen wie Hautschäden, Stürze und Knochenbrüche, die durch die Verwendung

von Exoskeletten entstehen können, sind häufig nicht im Risikomanagement berücksichtigt [6]. Forschungsarbeit durch interdisziplinäre Gruppen ist dringend notwendig, um einen allgemeinen Standard zu definieren [5]. Weiterhin sollte mehr Verständnis über den Einfluss von Exoskeletten auf sekundäre medizinische Symptome sowie andere bewegungs- und haltungsbedingte Faktoren gesammelt werden [1].

Quellenverzeichnis

1. Grimmer M et al. Mobility related physical and functional losses due to aging and disease - a motivation for lower limb exoskeletons. *Journal of neuroengineering and rehabilitation* 2019; 16 (1): 2.
2. Al-Quraishi MS et al. EEG-Based Control for Upper and Lower Limb Exoskeletons and Prostheses: A Systematic Review. *Sensors (Basel, Switzerland)* 2018; 18 (10).
3. Mudie KL et al. Consensus paper on testing and evaluation of military exoskeletons for the dismounted combatant. *Journal of science and medicine in sport* 2018; 21 (11): 1154-61.
4. Karvouniari A et al. An approach for exoskeleton integration in manufacturing lines using Virtual Reality techniques. *Procedia CIRP* 2018; 78: 103-8.
5. Gorgey AS. Robotic exoskeletons: The current pros and cons. *World journal of orthopedics* 2018; 9 (9): 112-9.
6. Palermo AE et al. Clinician-Focused Overview of Bionic Exoskeleton Use After Spinal Cord Injury. *Topics in spinal cord injury rehabilitation* 2017; 23 (3): 234-44.
7. Chen B et al. Recent developments and challenges of lower extremity exoskeletons. *Journal of orthopaedic translation* 2016; 5: 26-37.

8. He Y et al. Risk management and regulations for lower limb medical exoskeletons: a review. *Medical devices (Auckland, N.Z.)* 2017; 10: 89-107.
9. Miller LE et al. Clinical effectiveness and safety of powered exoskeleton-assisted walking in patients with spinal cord injury: systematic review with meta-analysis. *Medical devices (Auckland, N.Z.)* 2016; 9: 455-66.
10. Pazzaglia M & Molinari M. The embodiment of assistive devices-from wheelchair to exoskeleton. *Physics of life reviews* 2016; 16: 163-75.
11. Highsmith MJ et al. Outcomes Associated With the Intrepid Dynamic Exoskeletal Orthosis (IDEO): A Systematic Review of the Literature. *Military medicine* 2016; 181 (S4): 69-76.
12. Molteni F et al. Exoskeleton and End-Effector Robots for Upper and Lower Limbs Rehabilitation: Narrative Review. *PM & R the journal of injury, function, and rehabilitation* 2018; 10 (9S2): S174-S188.
13. Louie DR et al. Gait speed using powered robotic exoskeletons after spinal cord injury: a systematic review and correlational study. *Journal of neuroengineering and rehabilitation* 2015; 12: 82.
14. Miller LE & Herbert WG. Health and economic benefits of physical activity for patients with spinal cord injury. *ClinicoEconomics and outcomes research CEOR* 2016; 8: 551-8.
15. Louie DR & Eng JJ. Powered robotic exoskeletons in post-stroke rehabilitation of gait: a scoping review. *Journal of neuroengineering and rehabilitation* 2016; 13 (1): 53.
16. van der Vorm J et al. Safety and Risk Management in Designing for the Lifecycle of an Exoskeleton: A Novel Process Developed in the Robo-Mate Project. *Procedia Manufacturing* 2015; 3: 1410-7.
17. Constantinescu C et al. Comprehensive modelling and simulation towards the identification of critical parameters for evaluation of exoskeleton-centred workplaces. *Procedia CIRP* 2019; 79: 176-9.
18. Spada S et al. Investigation into the Applicability of a Passive Upper-limb Exoskeleton in Automotive Industry. *Procedia Manufacturing* 2017; 11: 1255-62.
19. McFarland DJ & Wolpaw JR. EEG-Based Brain-Computer Interfaces. *Current opinion in biomedical engineering* 2017; 4: 194-200.

Danksagung

Wir danken unseren Sponsoren:

- Siemens Healthcare GmbH
- Peter Brehm GmbH
- LEXI Europe GmbH
- BAM GmbH
- Kliniken Nordoberpfalz AG
- Landkreis Neustadt a. d. Waldnaab und GesundheitsregionPlus Nordoberpfalz

Wir danken unseren Spendern:

- Materialise GmbH
- Landkreis Tirschenreuth



Wir danken unseren Gastrednern:

- Michael Fuhrmann
- Prof. Dr. med. Raimund Forst
- Dr. Ing. Rainer Detsch
- Christof Kurth

Außerdem danken wir allen Mitwirkenden und unseren Gästen.



David Schwarz, Florian Gassner, Maximilian Kreuzer, Sandro Solter
Franziska Nickl, Ulrike Werner, Theresa Reeb, Katja Birkert
Irina Leher, Regina Guttenberger, Nicola Sager, Savina Hebling, Stefan Sesselmann

Master Medizintechnik – Sommersemester 2019