

Technische Universität München

Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik

Intelligente Implantate zur Therapieunterstützung

Sven Becker

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktor-Ingenieurs

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Univ.-Prof. Dr.-Ing. J. Kindersberger

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. rer. nat. habil. B. Wolf

2. Univ.-Prof. Dr. rer. nat. D. Schmitt-Landsiedel

Die Dissertation wurde am 08.06.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik am 20.01.2012 angenommen.

Zusammenfassung

In der modernen Diagnostik und Therapie werden die in-situ Messung relevanter physiologischer Parameter, wie pO_2 und pH, und die in-situ Verabreichung von Wirkstoffen mittels implantierbarer Systeme immer wichtiger. Grund dafür sind unter anderem die Zunahme der Bedeutung personalisierter Therapiestrategien, sowie die Suche nach Möglichkeiten, einer älter werdenden Bevölkerung mithilfe moderner Technologie eine höhere Lebensqualität zu ermöglichen. Mit den großen Fortschritten in der Mikrosystemtechnik in den letzten Jahrzehnten können nun intelligente Systeme realisiert werden, mit denen kontinuierlich relevante Parameter in Geweben und Gewebsflüssigkeiten gemessen werden können. Außerdem befinden sich geschlossene Regelkreise- sogenannte Closed Loop Systeme- in der Entwicklung, die feedbackgesteuert Wirkstoffe über ein lokales implantiertes Dosiersystem abgeben können. Diese Arbeit stellt ein Konzept für ein solches minimal-invasiv platzierbares Closed Loop System vor, das auf die Behandlung solider Tumoren abzielt. Nach dem Beleuchten des Standes der Technik und des medizinischen Hintergrundes werden alle relevanten Komponenten dieses neuartigen Systems im Detail beschrieben. Grundlegende Experimente um die Funktionalität des Systems in-vitro zu beweisen werden durchgeführt und das System wird für in-vivo Messungen vorbereitet. Das Implantat enthält einen neuartigen in-situ rekaliabrierbaren pO_2 -Sensor, Mess- und Auswerteelektroniken, eine Medikamentenabgabeeinheit und ein Telemetriesystem zur drahtlosen Übertragung der Daten an einen externen Empfänger. Durch das kontinuierliche Messen des Hypoxiestatus in der Tumorumgebung kann das System Rückschlüsse auf die Wachstumsaktivität und die Metastasierungswahrscheinlichkeit eines Tumors ziehen und kann dann entsprechend lokal Wirkstoffe freisetzen. Potentielle zukünftige Applikationen sind die lokoregionale Chemotherapie solider Tumoren sowie das post-operative Monitoring von resektierten Leber- und Gehirntumoren. Im Gegensatz zu weit verbreiteten funktionalen bildgebenden Verfahren wie der MRI basierten Detektion der Sauerstoffsättigung ist unsere neuartige Technologie in der Lage, betroffenes Gewebe in-situ unter Realzeit- und Onlinebedingungen über lange Zeiträume zu überwachen. Basierend auf den Sensordaten kann dann die lokale- und damit

gegenüber systemischer Gabe schonendere -Verabreichung von Wirkstoffen veranlasst werden. Tumorpatienten könnten damit von verringerten Nebenwirkungen einer Therapie profitieren. Neben Einsatzmöglichkeiten in der Onkologie könnte das System auch in anderen Bereichen, wie zum Beispiel bei der Knochenheilung eingesetzt werden, da auch hier der Hypoxiestatus eine entscheidende Rolle im Heilungsprozess spielt.

Abstract

In modern diagnostics and therapy in-situ measurements and in-situ drug delivery systems are beginning to play an ever more important role. The reasons therefore are an increasing importance of personalized therapy strategies and the need for new technological solutions to improve the quality of life of a population with a higher life expectancy. With the rapid development of micro systems technology and micro electronics smart electronic systems are emerging for the continuous surveillance of relevant parameters in body tissues and even for closed-loop systems with a sensor feedback to drug application systems. This thesis proposes a system concept for a closed loop system aimed at the in-situ monitoring and treatment of solid tumors. After describing the state of the art and the medical background all relevant components of the novel system are elaborated on in detail. Basic experiments to proof the functionality of the system in-vitro are conducted and the system is prepared for in-vivo measurements.

The implant comprises a novel oxygen sensor, measurement and evaluation electronics, a drug delivery device and a telemetry unit for wireless data transfer to an external receiver. By continuously measuring the hypoxia status in the tumor environment the system detects tumor growth and can administer medication accordingly. Potential future applications amongst others include locoregional chemotherapy of solid tumors and the post-surgery monitoring and therapy of brain and liver tumors. In contrast to rapidly emerging methods of functional imaging like MRI based detection of oxygen saturation, the technology is capable of continuously monitoring affected tissue in-situ under real-time and online conditions over a long period of time. Based on the sensor data, the dose of local chemotherapy can be adjusted accordingly. Cancer patients may benefit from reduced side effects of therapies. Apart from oncology the system could also be useful in other areas. For example, dissolved oxygen measured in the callus tissue forming around a bone provides information about the state of the healing process after rupture.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei allen bedanken, die es mir ermöglicht haben diese Arbeit abzuschließen.

Zu allererst bei meinem Doktorvater Prof. Bernhard Wolf für die interessante Themenstellung, die inspirierenden und motivierenden Gespräche und das offene Ohr bei allen auftretenden Problemen.

Außerdem bei allen Mitarbeitern des Heinz Nixdorf Lehrstuhls für medizinische Elektronik, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen und das Arbeiten in angenehmer Atmosphäre ermöglichten. Herrn Dr. Grothe und Herrn Dr. Brischwein für die große Hilfe bei allen administrativen Dingen und das enorme Fachwissen mit dem Sie mir zur Seite standen. Frau Remm und Herrn Michelfelder für ihre Arbeiten in den Laboren. Herrn Arbogast und Herrn Ruppert, die kompetent und schnell Prototypen aus der Werkstatt lieferten und alle meine Studenten empfingen. Frau Franz dafür, dass sie stets den Überblick behielt.

Dem gesamten Team der Karlstraße, Martin, Murat, Didi, Joachim, Johannes, Yoyo, Dan und alle anderen die mich die Gründerluft im Innovationszentrum schnuppern ließen und nie um einen Spruch verlegen waren. Alex, der schon meine Diplomarbeit betreute und mich erst auf dieses Dissertationsthema aufmerksam machte.

Dem gesamten Intellitum Team, insbesondere Dan für norwegische Gelassenheit und Yazay für eine erfolgreiche Zusammenarbeit. Außerdem allen meinen Studenten, die ich über die Jahre betreut habe, und die alle ihr bestes gegeben haben.

Meinen Eltern und meiner Familie und schließlich Roberta, für ihre großartige Unterstützung und Liebe.

Sven Becker

München, den 14.4.2011

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	1
Abstract	3
Danksagung	4
Inhaltsverzeichnis.....	5
1 Einleitung.....	7
1.1 Aktive Implantate.....	7
1.2 Ziel der vorliegenden Arbeit	11
1.3 Closed Loop Systeme als moderner Therapieansatz in der Tumorthherapie	11
2 Technischer und Medizinischer Hintergrund	15
2.1 Closed Loop Systeme in der Technik.....	15
2.2 Closed Loop Systeme in der Biologie	16
2.3 Grundlagen Tumorentstehung und Wachstum von Zellen.....	19
2.4 Klassische Behandlungsmöglichkeiten	22
2.5 Lokale Therapieansätze in der Tumorthherapie.....	26
2.6 Hypoxie und extrazelluläre Ansäuerung als Wachstumsindikatoren	28
2.7 Einsatzmöglichkeiten von Closed-Loop Systemen in der Tumordiagnose und Therapie	31
3 Überlegungen zur Abschätzung der notwendigen Wirkstoffkonzentration	35
3.1 BSA Methode.....	35
3.2 Mathematische Tumormodelle zur Abschätzung der Dimensionierung eines Medikamentendosiersystems.....	36
3.3 Empirische Erfahrungen zu Wirkstoffdosierungen	40
4 Stand der Technik.....	44
4.1 Sensorik	44
4.2 Aktorik.....	45
4.3 Vollständige implantierbare Closed-Loop Systeme	55
4.4 Elektroden zur Mikromanipulation des Tumormilieus	59
5 Neue Ansätze für Closed-Loop Systeme in der Tumorthherapie.....	60
5.1 Systemarchitektur	60
5.2 Selbstkalibrierende pO_2 Sensortechnologie.....	61
5.3 Chipdesign	66
5.4 COMSOL Simulation der Diffusion von Sauerstoff in den verschiedenen Medien	67

5.5	<i>Biokompatible Membrantechnologie</i>	69
5.6	<i>Elektronik</i>	71
5.7	<i>Auswertesoftware</i>	78
5.8	<i>Dosiersystem</i>	79
5.9	<i>Ventiltechnik</i>	85
5.10	<i>Biokompatible Aufbau- und Verbindungstechnik</i>	86
5.11	<i>Energieversorgung und Energiebedarf</i>	95
5.12	<i>Schnittstelle Medikamentendosiereinheit- Gewebe</i>	98
6	Ergebnisse	99
6.1	<i>Sensorik</i>	99
6.2	<i>Drug Delivery Systeme</i>	105
6.3	<i>Gesamtsystem</i>	118
7	Diskussion	121
7.1	<i>Ermittlung der Wirkstoffmenge und Konzentration</i>	121
7.2	<i>Sensorik</i>	121
7.3	<i>Aktorik</i>	122
7.4	<i>Aufbau- und Verbindungstechnik</i>	124
7.5	<i>Schlüsselexperiment</i>	124
7.6	<i>Anwendungsmöglichkeiten des Systems bei anderen Erkrankungen</i>	125
8	Ausblick - Möglichkeiten und Grenzen von Closed Loop Systemen in der Tumorthherapie	126
9	Literatur	129
10	Abkürzungsverzeichnis	138
11	Publikationsliste	139
11.1	<i>Veröffentlichungen in Fachzeitschriften</i>	139
11.2	<i>Fachvorträge</i>	139
11.3	<i>wissenschaftliche Poster</i>	140
11.4	<i>Veröffentlichungen in sonstigen Medien</i>	140
12	Abbildungsverzeichnis	141
13	Tabellenverzeichnis	145

1 Einleitung

1.1 *Aktive Implantate*

Durch die Zunahme des durchschnittlichen Lebensalters der Bevölkerung in den Industrienationen und der damit einhergehenden Zunahme altersbedingter Erkrankungen wächst die Bedeutung minimal-invasiver Implantationstechnik stetig an. Dabei geht es nicht mehr allein darum, die Patienten durch den Einsatz neuartiger Technologien länger am Leben zu erhalten, sondern ihnen ein möglichst selbstbestimmtes Leben mit hoher Lebensqualität zu ermöglichen. Dazu gehören sowohl das Wiederherstellen sensorischer Funktionen z.B. durch Cochlea- oder Retinaimplantate als auch die Unterstützung von inneren Organsystemen z.B. durch Herzschrittmacher, Neurostimulatoren und durch artifizielle Sphincter. Dies geht einher mit der Vermeidung von konstanten Folgekosten durch längere oder häufigere Krankenhausaufenthalte. Um eine hohe Funktionseffizienz und -sicherheit zu gewährleisten, müssen hierzu in hohem Maße Produkte und Methoden der Sensor- und Regelungstechnik entwickelt werden. Die Möglichkeiten sind vielversprechend und aktive Implantate sind schon seit längerer Zeit erfolgreich im Einsatz. So wurde der erste Herzschrittmacher bereits 1958 am Karolinska Institut in Solna, Schweden, implantiert.



Abbildung 1: Erster implantierbarer Herzschrittmacher[1]

Damals war noch nicht abzusehen, welcher durchschlagenden Erfolg diese neuartige Technologie haben würde. In 2008 wurden allein in Deutschland 67.689 neue Herzschrittmacher eingepflanzt [2]. Aber auch andere aktive Implantate können an den Erfolg der Schrittmacher anknüpfen. Bei Cochlea-Implantaten geht man von weltweit derzeit ca. 188.000 Personen aus, die seit den ersten Versuchen des französisch-kanadischen Chirurgen André Djourno in den 50er Jahren des vorigen Jahrhunderts mit einem solchen System ausgestattet wurden. In jüngerer Zeit weitet sich der Einsatzbereich von Implantaten ständig aus. So kommen zunehmend Implantate zur Stimulation von Nervengewebe zum Einsatz („Brain-Computer-Interfaces“), wie etwa zur Behandlung von Parkinson-Patienten. Zur Erhöhung der Verweildauer von Implantaten bei chronischen Erkrankungen werden spezielle bioaktive Beschichtungen erforscht, die Körper-Abwehrreaktionen reduzieren oder unterdrücken. Darüber hinaus werden in wachsendem Umfang nicht nur elektrische Aktuatorfunktionen für solche Implantate diskutiert, sondern zunehmend auch Systeme zur lokalen Dosierung von Medikamenten (Drug Delivery) in ein Zielgewebe. Schon heute kommen implantierbare Pumpen z.B. in der spinalen Schmerztherapie zum Einsatz. Auch im Bereich der Insulintherapie halten implantierbare Fluidiksysteme langsam Einzug.

Implantate zur dauerhaften Realzeit-Messung von Signalen aus dem umgebenden Gewebe stehen – abgesehen von einzelnen Beispielen wie dem erwähnten Herzschrittmacher, dessen Aktivität von zeitgleich abgeleiteten Nervenpotentialen gesteuert wird – erst am Anfang der Entwicklung. So wurden „elektronische Pillen“ beschrieben, die im Magen-Darm-Trakt Parameter wie pH-Wert und Temperatur erfassen oder mittels Mikrokamera eine Bildaufnahme ermöglichen[3]. Es wird in zunehmendem Maße versucht diese Pillen um Dosierfunktionen zu erweitern, so dass in Abhängigkeit der Sensorwerte Wirkstoff verabreicht werden kann.

Dauerhafte sensorisch aktive Implantate in Weich- oder Hartgewebe sind zwar in vielen Fällen medizinisch wünschenswert, aber selbst in Forschungsansätzen kaum realisiert[4]. So müssen in der Onkologie verschiedenste Parameter bei der Auswahl einer entsprechenden Therapie berücksichtigt werden. Wichtige Indikatoren sind hierbei physiologische Parameter wie pO_2 und pH aus dem unmittelbaren Tumorumfeld[5, 6].

Hier bieten sich Implantate zur Messdatenerhebung besonders an[7, 8]. Sie können bestehende Behandlungsstrategien ergänzen oder sogar ersetzen. Durch lokale Messungen und lokale Wirkstoffapplikation kann Tumoraktivität besser eingeschätzt und das maligne Gewebe direkt behandelt werden. So ist beispielsweise die lokale Messung der Sauerstoffkonzentration im Bereich der soliden Tumoren relevant, da der Grad der Hypoxie eines Gewebes eng mit dem therapeutischen Ansprechverhalten korreliert ist[9, 10]. Bisher werden solche Messungen mit Feinnadel pO₂-Histographen (elektrochemische O₂-Sonden) durchgeführt, aber deren klinischer Einsatz ist auf Untersuchungen im Umfeld von Operationen beschränkt[11]. Eine regionale Therapie von primären und metastasierten Karzinomen steht erst am Anfang ihrer Entwicklung, wäre aber aus medizinischer Sicht sehr wünschenswert[12].

Auch der Heilungsprozess des Knochengewebes wird mit dem Sauerstoffgehalt in Verbindung gebracht[13]. Dieser Vermutung lag auch eine frühere Studie des Heinz Nixdorf Lehrstuhls gemeinsam mit Herrn Dr. Belsky vom Allgemeinen Krankenhaus in Wien zugrunde, in deren Rahmen bereits erfolgreiche Test-Implantationen mit autonomen Sensor-Implantaten im Knochengewebe von Schafen durchgeführt wurden[14]. Neben der lokalen Messung des Sauerstoffgehaltes scheint auch eine Messung der Temperatur in solchen und anderen Fällen wichtige Informationen zu liefern, beispielsweise um Entzündungserscheinungen nach Infektionen an biomechanischen Implantaten frühzeitig zu erkennen[13]. Auch der extrazelluläre pH-Wert in soliden Tumoren wird zunehmend in Verbindung mit dem malignen Charakter des Gewebes gebracht.

Obwohl diese Beobachtung schon relativ lange bekannt ist[15], werden erst in neuerer Zeit molekular- und zellpathologischen Mechanismen erkannt, die zu einer systemischen glykolytischen Ansäuerung des Tumorgewebes und zu einer damit zusammenhängenden, verstärkten Malignität und Invasivität führen[16, 17]. Die Einsatzmöglichkeiten der Impedanzspektroskopie werden in Forschungsansätzen neben vielen anderen Anwendungen zur Unterscheidung gesunden und kanzerösen Gewebes ex-vivo[18], zur Diagnostik von Brustkrebs[19] sowie zur Analyse transplantierte Leberorgane [20] untersucht. Für das Screening von Zervix-Karzinomen wurde ein Gerät der australischen Firma PolarTechnics für den klinischen Gebrauch in Europa zugelassen[21], das optische Messung mit Impedanzanalyse kombiniert. Diese Beispiele zeigen, dass diagnostisch

verwertbare Eigenschaften von Geweben mit dem passiven Impedanzverhalten in Zusammenhang stehen. Aufgrund dieser Datenlage erscheint der Einsatz von Sauerstoff-, pH-, Temperatur- und Impedanzsensoren in therapeutischen Mikroimplantaten naheliegend. Außerdem bietet sich die Verknüpfung einer solchen Sensorik mit einer miniaturisierten Medikamentenapplikationseinheit an. Dadurch wird eine neue Klasse von aktiven Implantaten geschaffen, die über einen geschlossener Regelkreis, ein sogenanntes Closed Loop System, ambulantes Langzeitmonitoring mit lokaler Therapie verknüpft. Patienten profitieren von den verminderten Nebenwirkungen einer lokalen Therapie.

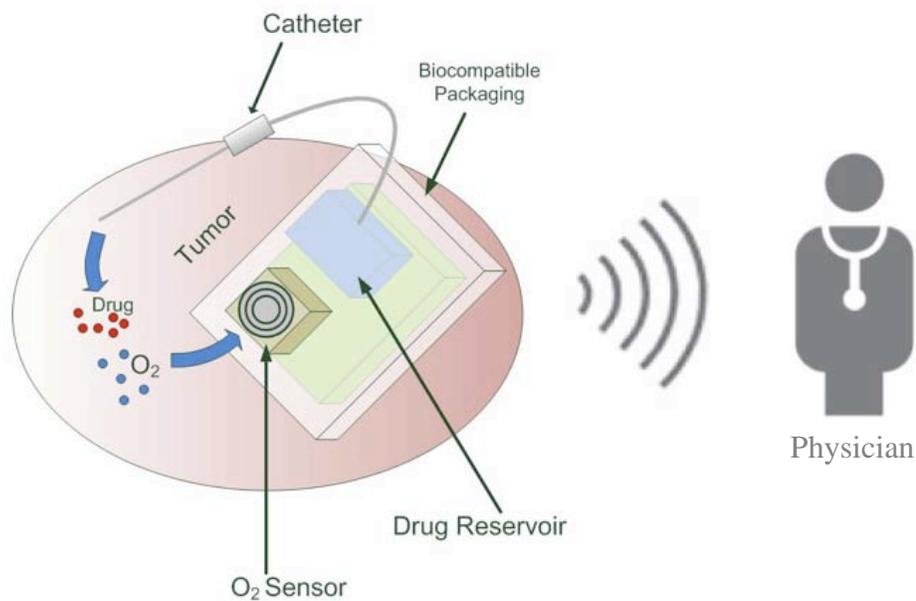


Abbildung 2: Closed Loop System

Medikamente werden nur dann abgegeben, wenn Exazerbationen, Wachstumsschübe oder bevorstehende Metastasierungen durch entsprechende Sensorsignale bestätigt werden. Zudem kann die Lebensqualität durch ambulantes Monitoring und damit einhergehende verringerte stationäre Aufenthalte gesteigert werden. Aber auch das Gesundheitssystem kann Kosten sparen durch die Vermeidung von Folgekosten durch fehlgeleitete Therapien und Nebenwirkungen überhöhter systemischer Dosierungen von Zytostatika.

1.2 Ziel der vorliegenden Arbeit

Diese Arbeit setzt sich zum Ziel, den Einsatz implantierbarer mikrosystemtechnischer Diagnose- und Therapiesysteme am Beispiel der Tumorthherapie wissenschaftlich zu beleuchten. Besondere Beachtung wird dabei der Verknüpfung von Sensorik und Aktorik geschenkt. Das entwickelte Closed Loop System soll später minimal-invasiv im Körper abgesetzt werden und eine autonome event-gesteuerte Therapie eröffnen. Soweit möglich wird auf bereits vorhandene Technologien, z.B. im Bereich der Telemetrie, zurückgegriffen. Diese werden jedoch auf die individuellen Bedürfnisse dieses Projekts angeglichen. Als erster Schritt eines multiparametrischen Sensorik Ansatzes wird in diesem Projekt ein in-situ rekali­brierbarer Gelöstsauerstoffsens­or mit einer miniaturisierten gasgetriebenen Medikamentenpumpe kombiniert. Obwohl das entwickelte System primär für die Tumorth­erapie spezifiziert ist, ist prinzipiell auch ein Einsatz bei anderen Krankheits- und Heilungsprozessen denkbar, wie zum Beispiel in der Knochenheilung. Anzumerken ist, dass der Schwerpunkt der Arbeit nicht auf einem rein technologieorientierten Vorgehen lag, sondern dass es darum ging, ein aus der Grundlagenforschung stammendes Konzept [6-8] in die Praxis zu überführen. Teile der vorliegenden Arbeit wurden innerhalb der vom BMBF geförderten Forschungsprojekte „Intellitum“ und „THEMIC“ bearbeitet. Das Projekt „Intellitum“ behandelt dabei die Sensorikseite, die Realisierung eines implantierbaren in-situ rekali­brierbaren Sauerstoffsensors während im Projekt “THEMIC“ verschiedene Drug Delivery Technologien evaluiert wurden.

1.3 Closed Loop Systeme als moderner Therapieansatz in der Tumorth­erapie

Moderne Tumorforschung ist teuer und oft steht der Nutzen eines neuen Medikaments und das Plus an Lebensqualität des Patienten in keinem Verhältnis zum betriebenen Aufwand. Eine 18-wöchige Antikörpertherapie mit dem Medikament Cetuximab bei einem Patienten mit Lungenkrebs kostet 80.000 Dollar und verlängert das Leben des

Patienten um durchschnittlich 36 Tage. Die Patienten klagen darüberhinaus unter der Therapie über das vermehrte Auftreten schwerer Nebenwirkungen wie Leukopenie mit einhergehendem Fieber, Durchfall und Hautrötungen. Fojo und Grady haben errechnet, dass es 440 Milliarden Dollar kosten würde das Leben der 550.000 Amerikaner, die jährlich an Krebs sterben, um ein Jahr zu verlängern [22].

Eine kritische Hinterfragung solcher Behandlungen ist angebracht, denn ein Verordnen dieser Therapien durch Onkologen geben der Pharmaindustrie das Gefühl, dass das Kosten-Nutzen Verhältnis dieser Therapien tragbar ist.

Drug (brand name)	Regimen	Dose†	Amount needed†,‡	Cost per milligram or cost per tablet	Total cost‡	Increase in OS‡
Cetuximab (Erbix)	Loading: 400 mg/m ² ; maintain: 250 mg/m ² /wk	Loading: 600 mg; maintain: 375 mg	6975 mg	\$11.52/mg	\$80352	1.2 mo (1)
Bevacizumab (Avastin)	10 mg/kg every 14 d	600 mg every 14 d	13200 mg	\$6.88/mg	\$90816	1.5 mo§ (13)
Erlotinib (Tarceva)	150 mg daily	150 mg/d; 1 tablet per day	112 tablets	\$140.64 per tablet	\$15752	10 d (14)
Sorafenib (Nexavar)	400 mg twice a day	800 mg/d; 4 tablets per day	692 tablets	\$49.67 per tablet	\$34373	2.7 mo (15)

* Costs from *Red Book 2008 (Drug Topics Red Book)* by Harold Cohen (17). PFS = progression-free survival.

† Calculated for a 60 kg/1.5 m² patient.

‡ For the regimen cited, administered as in the study cited, until the time of median disease progression as reported in the published study.

§ Not statistically significant.

Abbildung 3: Kosten-Nutzen Verhältnis neuer Chemotherapeutika [22]

Deswegen macht es durchaus Sinn, alternativ zur reinen Wirkstoffsuche sich Gedanken zu machen, wie bestehende Medikamente möglichst schonend und effektiv eingesetzt werden können. Im Gegensatz zu einer systemischen Chemotherapie ist die lokale Gabe von Wirkstoffen weniger belastend für den Körper, da nur in unmittelbarer Tumornähe eingegriffen werden muss. Solche lokalen Ansätze werden auch in zunehmendem Maße in der modernen Onkologie verfolgt [12, 23, 24]. Mit den Fortschritten in der Mikrosystemtechnik in den letzten Jahren ist es möglich, Dosiersysteme zu entwickeln, die zielgerichtet lokal Wirkstoffe absetzen wenn Tumoraktivität durch eine Sensorik nachgewiesen werden kann. Idealerweise wird nur dann interveniert wenn gerade ein Wachstumsschub bzw. eine Metastasierung bevorsteht.

Hierzu bedarf es einerseits eines verlässlichen Sensors um die metabolische Aktivität eines Tumors zu erfassen und andererseits eines geeigneten Dosiersystems um Wirkstoffe lokal in unmittelbarer Tumornähe abzugeben.

Fügt man beide Teilsysteme zusammen wird ein geschlossener Regelkreis gebildet, ein Closed-Loop-System. Dabei ist zu beachten, dass dieser Regelkreis zwar einerseits autark arbeitet, andererseits aber von außen durch einen Arzt verifiziert und gegengesteuert werden kann.

Mit moderner Mikrosystemtechnik lassen sich Sensorik, Aktorik und Telemetrie zu einer relativ kleinen Einheit kombinieren die, entsprechend verpackt, im Körper minimalinvasiv abgesetzt werden kann.

Bis jetzt hat es allerdings noch kein implantierbares Closed-Loop System bis zur Marktreife geschafft. Die Innovationshürden, die es zu überwinden gilt, sind die hohen Entwicklungs- und Herstellungskosten solcher High-Tech Produkte, die erforderlichen chirurgischen Eingriffe zur Platzierung (wenn auch minimal-invasiv) und die hohen regulatorischen Anforderungen. Als Kombinationsprodukte aus Mikroelektronik, Mikrosystemtechnik und pharmakologischen Wirkstoffen existierten hier lange Zeit keine gültigen Richtlinien zur Zulassung. All diese Schwierigkeiten müssen durch den Mehrwert eines solchen Systems gegenüber etablierten Technologien für eine spezifische Anwendung ausgeglichen werden. Jedoch sprechen viele Gründe für eine zunehmende Bedeutung solcher Systeme in der modernen onkologischen Therapie.

Die Medizin setzt immer stärker auf das Paradigma einer personalisierten Behandlung. Erkenntnisse aus der Molekularbiologie sowie Erfahrungen im klinischen Bereich haben gezeigt, dass das Ansprechverhalten von Patienten auf bestimmte Therapien sehr individuell geprägt ist. Jeder Körper reagiert anders auf die ihm zugeführten Substanzen und momentan wird verstärkt daran geforscht wie man solche personalisierten Therapiekonzepte durch Sensitivitätstests und Genotypisierungen umsetzen kann.

Außerdem treten zunehmend lokale Therapiekonzepte wegen des besseren Nebenwirkungsprofils und der effektiveren lokalen Dosierung in den Vordergrund.

Viele Patente für sogenannte Blockbustermedikamente sind kurz vor dem Auslaufen. Neue Wirkstoffe zu entwickeln bringt immense Kosten mit sich und Pharmakonzerne sind auf der Suche nach neuen patentierbaren Verabreichungsformen ihrer Präparate um sich

in Zukunft am Markt behaupten zu können. Zunehmend wird dabei auf Kombinationsprodukte aus Hochtechnologie und Pharmakologika gesetzt. In anderen Bereichen der Medizin gibt es schon Beispiele für den Erfolg solcher Synergieeffekte zwischen verschiedenen Technologien. So hatte das Paclitaxel absondernde Koronarstentsystem TAXUS Express2 wenige Monate nach seiner Einführung einen Anteil von 70% am 5 Milliarden Stent Markt [25]. Staples sieht das Potential implantierbarer Drug Delivery Systeme in zweierlei Märkten. Entweder in sehr großen Märkten wie dem Diabetes Markt wo der Produktpreis moderat, der Umsatz aber enorm ist. Oder in Nischenmärkten in denen keine andere Therapiemöglichkeit für seltene Krankheiten besteht. Hier ist der Gesamtumsatz gering, das Produkt aber hochpreisig [26]. Bei onkologischen Anwendungen wäre ein closed-loop System sinnvoll bei langsam wachsenden Tumoren wie Prostatatumoren, bei Tumoren mit einem hohen Rezidivrisiko wie z.B. Gliomen [27] oder auch bei schwer resektierbaren Tumoren z.B. in der Nähe des Rückenmarks. Hier besteht ein beträchtliches Marktpotential, da solche Systeme einen hohen Mehrwert gegenüber bestehenden Therapiekonzepten haben könnten.

2 Technischer und Medizinischer Hintergrund

2.1 Closed Loop Systeme in der Technik

Geschlossene Regelkreise werden in vielen Bereichen der Technik verwendet um dynamische Systeme und Prozesse zu steuern. Sie spielen überall dort eine Rolle, wo eine Steuerstrecke nicht hinreichend robust gegenüber Modellungenauigkeiten und Störgrößen ist. Ziel des Regelkreises ist die Minimierung des Kontrollfehlers durch Messen des Ausgangssignals und anschliessendes Anpassen eines Kontrolleingangs. Beispiele aus der Technik sind der PID (Proportional-Integral-Derivative) Controller, das Cruise Control System eines Fahrzeugs oder der künstliche Gleichgewichtssinn eines Roboters [28].

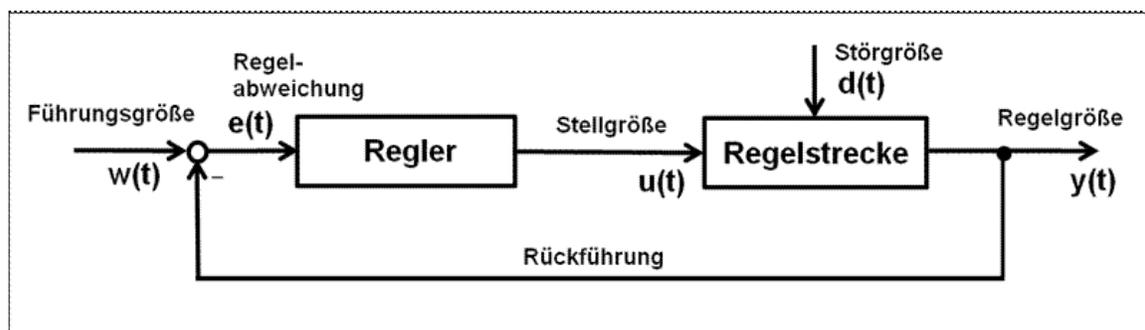


Abbildung 4: Technisches Closed-Loop System [28]

Das Übertragungsverhalten eines linearen Regelkreissystems wird normalerweise durch Differentialgleichungen beschrieben. Zur Vereinfachung wird die Laplace Transformation in den Bildbereich vorgenommen, sodass ein System allgemein mit der folgenden Übertragungsfunktion beschrieben werden kann:

$$G(s) = \frac{Xa(s)}{Xe(s)} \quad (2.1)$$

Die Pole (Nullstellen des Nennerpolynoms) der Übertragungsfunktion sind die Lösungen des Systems. Mit ihrer Hilfe kann ein entsprechender Regler gefunden werden.

Neben der Anwendung innerhalb der Ingenieurwissenschaften haben Regelkreismodelle auch Einzug in die Biologie und die Wirtschaftswissenschaften gefunden.

2.2 Closed Loop Systeme in der Biologie

Beispiele für Regelkreise in der Physiologie des Menschen sind die Thermoregulation der Körpertemperatur mit Rezeptoren als Sensoren und Schweißdrüsen und Muskeln als Stelleinrichtungen. Auch die Schilddrüse verfügt über einen geschlossenen Regelkreis. Exemplarisch soll hier an diesem gut dokumentierten Beispiel die Funktionsweise eines biologischen Regelkreises dargestellt werden.

Der thyreotrope Regelkreis reguliert die Konzentration der Schilddrüsenhormone im Blutplasma. Die Hypophyse als Regler schüttet Thyreotropin (TSH) aus, welches in der Schilddrüse, der Regelstrecke, die Absonderung von Thyroxin und Triiodthyronin bewirkt [29]. Diese Hormone hemmen über eine negative Rückkopplung wiederum die Ausschüttung von Thyreotropin, so dass sich ein Gleichgewicht der Schilddrüsenhormone im Blut einstellt. Zusätzlich fungiert der Hypothalamus als Regulator. Er gibt den Soll-Wert der Schilddrüsenhormone im Blut vor und misst ständig den Ist-Wert. Über die Ausschüttung des Thyreotropin Releasing Hormons (TRH) kann dann die Produktion von TSH und der Schilddrüsenhormone gesteuert werden.

Auch die Puls-, die Blutdruck- und Blutzuckerregelung können als geschlossener Regelkreis aufgefasst werden. In gewisser Weise stellt auch die Aktivität eines Tumors einen geschlossenen Regelkreis dar. Wie in Kapitel 2.6.2 beschrieben bemerkt eine bestimmte Klasse von Dioxygenasen die den Tumor umgebende Hypoxie und bewirkt eine Expression des Hypoxie Induzierenden Faktors (HIF). Dieser indirekte Hypoxiesensor bewirkt dann eine Reihe von Maßnahmen die der Hypoxie entgegenwirken. Leider bedingen diese Maßnahmen wie zum Beispiel die Angiogenese oft ein Entarten des Tumors. Abbildung 6 zeigt diesen Regelkreis als technisches Blockschaltbild.

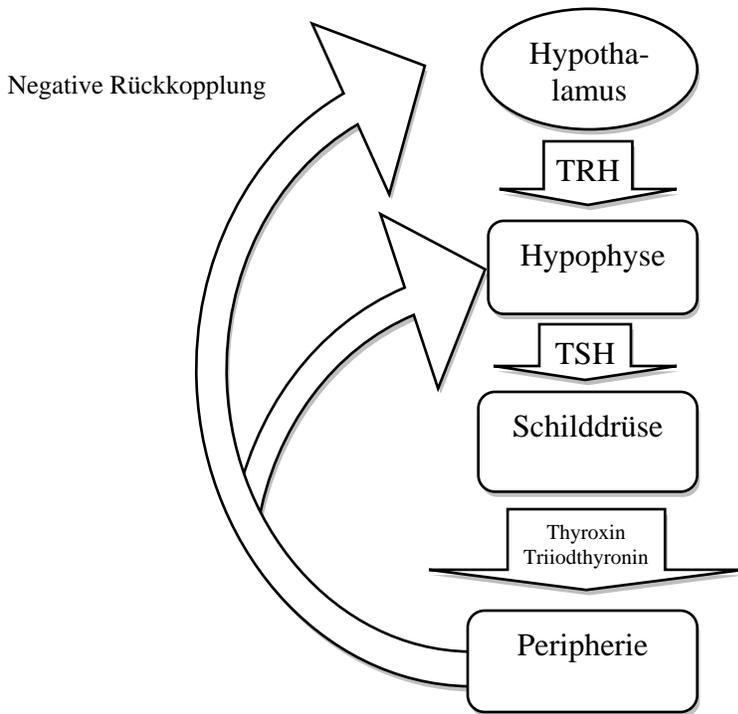


Abbildung 5: Der geschlossene Regelkreis der Schilddrüse [29]

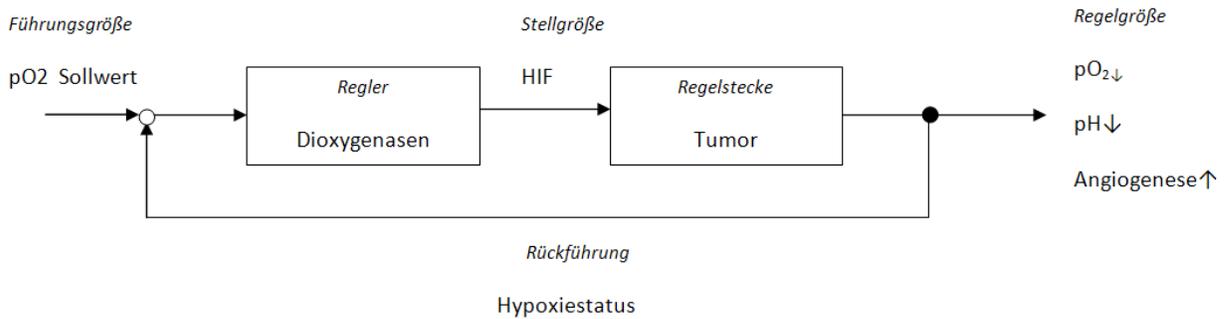


Abbildung 6: Regelkreis eines soliden Tumors (in Anlehnung an [6])

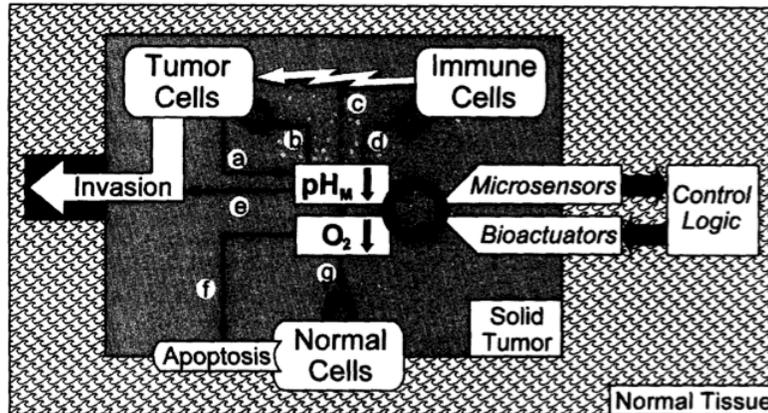


Abbildung 7: Regelkreis innerhalb eines Tumors unter Miteinbezug eines externen mikrosystemtechnischen Regelungssystems [6]

Ein von außen eingebrachtes Regelsystem könnte diesen fehlgeleiteten Regelkreis korrigieren, in dem es bei Erkennen von Hypoxie Wirkstoffe absondert, die der gesteigerten Tumoraktivität entgegenwirken. Ein solches Modell wurde zum ersten Mal von Kraus, Sieben und Wolf vorgeschlagen[6-8]. Interpretiert man dieses Modell als technischen Regelkreis, so ist die unerwünschte Expression von HIF als Störgröße zu betrachten, die es durch geeignete Wahl der Stellgröße (in unserem Fall die Abgabe von Wirkstoff) auszugleichen gilt.

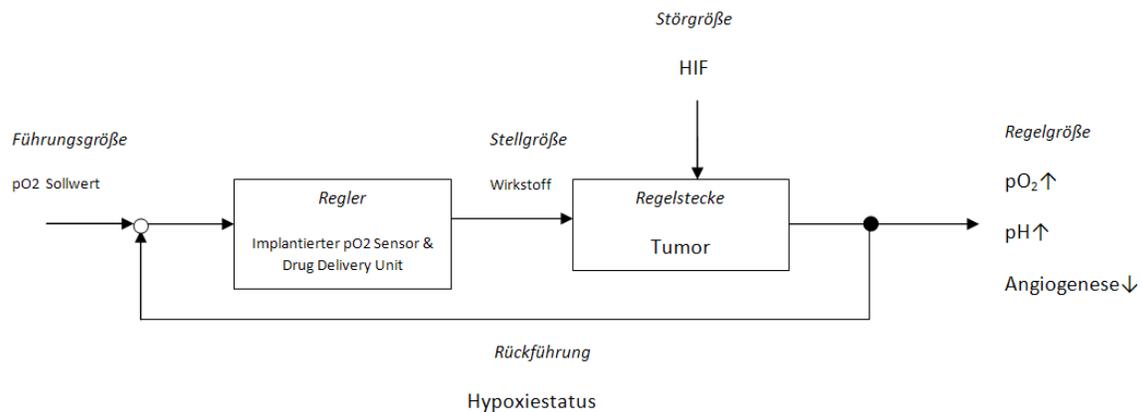


Abbildung 8: Technische Darstellung des erweiterten Tumorregelkreises mit einem implantierbaren pO₂ Sensor (in Anlehnung an[8])

Ein Funktionieren dieses Sekundärregelkreises hätte im Idealfall eine Normalisierung der pO_2 -Sättigung und der extrazellulären Ansäuerung zur Folge, die Angiogenese würde zurückgehen und damit die Wachstumsaktivität und Metastasierungswahrscheinlichkeit des Tumors (siehe Abbildung 8).

2.3 Grundlagen Tumorentstehung und Wachstum von Zellen

2.3.1 Neoplastisches Wachstum

Unter neoplastischem Wachstum versteht man die Bildung einer abnormen Gewebsmasse, die unter anderem auch dann stattfindet, wenn kein wachstumsauslösender Faktor mehr vorhanden ist. Verantwortlich dafür sind Defekte der zellulären Wachstumskontrolle, der Ausdifferenzierung sowie des programmierbaren Zelltodes (=Apoptose), die auf unterschiedlichste Weise entstehen können [30].

Allen Tumorzellen ist gemeinsam, dass sie durch eine Mutation, das Einwirken eines Karzinogens oder eines Virus aus einer normalen Zelle entstanden sind [31].

Normalerweise können so entstandene Zellen vom Organismus vernichtet werden bzw. der Vorgang der Transformation kann von der normalen Zelle verhindert werden. Versagt dieser Schutzmechanismus allerdings können sich Tumorzellen ungebremst vermehren.

Die Krebstheorien unterscheiden sich angesichts der heutigen molekularen Erkenntnisse nicht mehr stark voneinander. Sie sind sich einig darüber, dass zur Malignisierung einer Zelle die DNA des Kerns verändert werden muss. Abhängig von der Vorstellung über den Weg, der zu solchen Veränderungen führt, entstanden die verschiedenen Tumorthorien.

Charakteristische Eigenschaften von Tumoren laut [30] sind:

- die Fähigkeit zur Tumorangiogenese
- die Fähigkeit zur Invasion und Metastasierung
- die Bildung von Tumorparenchym und Tumorstroma
- autonomes Wachstum

Man unterscheidet benigne und maligne Tumoren. Die benignen Neoplasien weisen ein langsames und verdrängendes Wachstum auf, sie besitzen einen hohen Differenzierungsgrad und zeigen eine langsame klinische Symptomatik.

Dagegen wachsen maligne Tumoren in der Regel schnell und verdrängend bzw. invasiv, besitzen einen geringen Differenzierungsgrad, können Metastasen bilden und zeigen eine schnelle klinische Symptomatik. Aber auch innerhalb der malignen Tumoren unterscheiden sich die Wachstumsraten. Sarkome wachsen im Allgemeinen rascher als Karzinome, bei Kindern verläuft der Krebs bösartiger als im Alter, in der Prostata finden sich dagegen öfter Krebszellen ohne Wachstums- oder Vermehrungstendenz.

Rechtzeitige Früherkennung erhöht die im Vergleich zu benignen Tumoren geringeren Heilungschancen. Durch Invasion und Metastasierung ist die Möglichkeit eines Wiederauftretens des Tumors (Rezidiv) wahrscheinlicher und erschwert dessen erfolgreiche Therapie.

Das Wachstum maligner Tumoren folgt wie normales Gewebe der Gompertz Kurve[31]. Der Tumor wächst zunächst exponentiell. Die Zahl der im Zyklus befindlichen Zellen ist groß und die Verdoppelungszeit kurz. Mit der Vergrößerung der Tumormasse wird die Wachstumsfraktion kleiner und die Zellbildung entspricht fast dem Zellverlust. An der Peripherie proliferieren die Zellen vorwiegend während im Inneren des soliden Tumors aufgrund der schlechten Gefäßversorgung die absterbenden Zellen liegen. Somit schneidet der Tumor sich selbst von seiner Blutversorgung ab und muss dem-wie oben in unserem Regelkreismodell gezeigt-durch Angiogenese induzierende Maßnahmen entgegenwirken.

2.3.2 Inzidenz, Mortalität und Altersverteilung

Tumore gehören zu den häufigsten Todesursachen. Statistisch gesehen sind sie nach den Herz-Kreislauferkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Das Robert Koch Institut schätzt regelmäßig die Inzidenz und Mortalität in Deutschland aufgrund regional erhobener Daten. Im Jahr 2000 wurden etwa 400 000 Neuerkrankungen diagnostiziert[32]. Damit stellen Tumorerkrankungen eine enorme Bürde nicht nur für die

betroffenen Menschen sondern auch für die Allgemeinheit und das Gesundheitssystem dar. Gegenwärtig sterben ca. 25% aller Menschen in Westeuropa an einer Tumorerkrankung.

Männer erkranken im Schnitt mit 66 Jahren, Frauen mit 67 Jahren. Statistisch gesehen treten maligne Tumoren im Alter häufiger auf, jedoch gibt es organspezifische Unterschiede. Maligne Neoplasien der Keimzellen, maligne embryonale Tumoren, Leukämien sowie ZNS und Hodentumoren kommen bevorzugt bei Kindern und jungen Erwachsenen vor. Karzinome und Lymphome hingegen zeigen eine deutlich erhöhte Inzidenz im fortgeschrittenen Lebensalter[30].

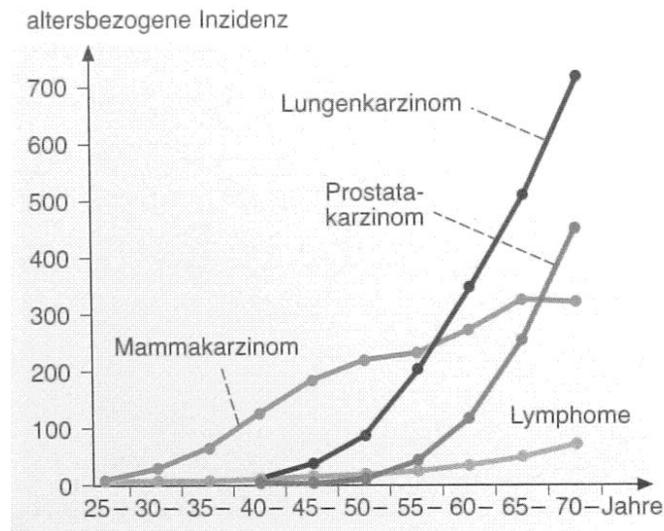


Abbildung 9: Altersbezogene Inzidenz von Tumorerkrankungen[33]

2.3.3 Geschlechtsverteilung

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Tumorzinzidenz beschränken sich nicht nur auf maligne Neoplasien des Genitaltrakts [30]. Die unterschiedliche Häufigkeit des Auftretens spezifischer Erkrankungen bei Mann und Frau wird u.a. auf eine ungleiche Exposition gegenüber Risikofaktoren zurückgeführt.

Frauen erkranken am häufigsten an Mamma-, Darm- und Lungentumoren. Männer zeigen hingegen eine erhöhte Inzidenz an malignen Tumoren des Respirations- und

Verdauungstrakts sowie der Harnwege. Dabei ist der schnell fortschreitende Lungenkrebs für die höchste Mortalität verantwortlich. Das Prostatakarzinom hat zwar eine hohe Inzidenz, aufgrund des hohen Erkrankungsalters und des langsamen Fortschreitens ist die Mortalität aber gering ausgeprägt [32]. Glioblastome treten häufiger bei Männern auf. Sie sind die bösartigsten hirneigenen Tumoren und machen die Hälfte aller neuroepithelialen Tumoren aus [34]. Auch bei Leberkarzinomen sind Männer doppelt so häufig betroffen wie Frauen, wohl aufgrund der höheren Prävalenz von Hepatitis B und C.

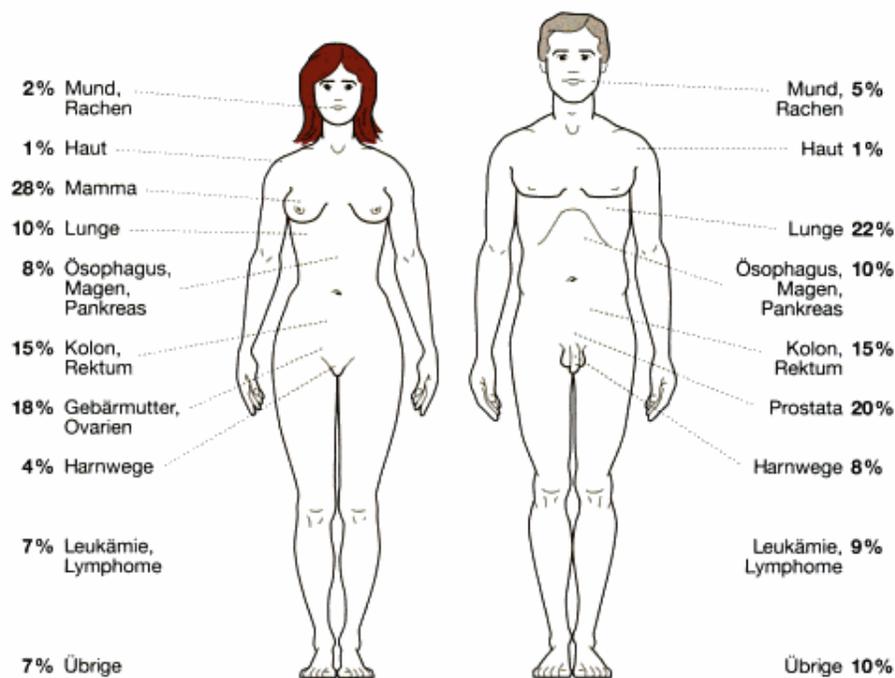


Abbildung 10: Geschlechtsspezifische Inzidenz von Tumorerkrankungen[30]

2.4 Klassische Behandlungsmöglichkeiten

Die Heilungschance aller Tumorpatienten in Deutschland beträgt trotz ständig verbesserter, multimodaler Möglichkeiten gegenwärtig nicht mehr als 50% [30].

Dies liegt vor allem an der Zunahme von schwer therapierbaren Formen wie Mamma-, Bronchial- und Kolonkarzinom. Die drei Säulen moderner onkologischer

Therapiemethoden sind in Abbildung 11 aufgeführt. Je nach Erfolgchance wird eine Therapie in kurativer, lebensverlängernder oder palliativer Absicht durchgeführt. Der Vollständigkeit halber werden hier alle Therapieformen kurz vorgestellt um danach die Unzulänglichkeiten und den Optimierungsbedarf bei den Behandlungsformen herauszuarbeiten.

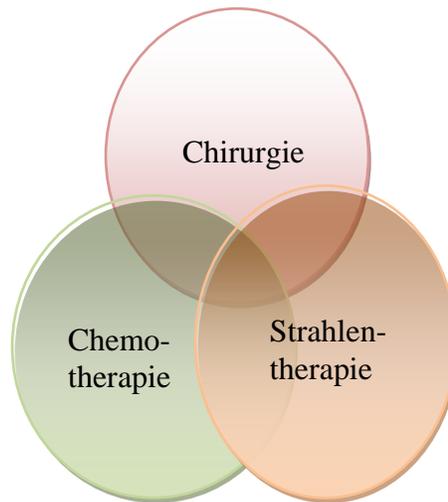


Abbildung 11: Heutige Formen der Tumorthherapie [35]

2.4.1 Operative Therapie

Chirurgische Eingriffe spielen eine große Rolle bei der multimodalen Therapie von Krebserkrankungen und werden oft in Kombination mit nicht operativen, adjuvanten Therapiemaßnahmen durchgeführt. Sie stellen immer noch die wirksamste Maßnahme zur Behandlung solider Tumore dar. So werden mit einem chirurgischen Eingriff sowohl proliferierende als auch ruhende Tumorzellen entfernt wenn der Tumor noch nicht metastasiert ist[32]. Im Gegensatz zu einer zytostatischen Therapie handelt es sich um eine lokale Behandlung. Man unterscheidet zwischen kurativen, nicht kurativen und präventiven Eingriffen. Als kurative Eingriffe gelten solche, die den Tumor radikal reseziieren, wobei keine Fernmetastasen vorliegen bzw. diese ebenfalls radikal entfernt werden können. Operationen, bei denen der Tumor nicht komplett entfernt werden kann und eine Heilung des Patienten nicht mehr möglich ist, bezeichnet man als „nicht kurative Maßnahmen“[30]. Diese Eingriffe werden weiterhin in palliativ und symptomatisch

unterteilt. Manche Tumoren können allerdings nicht resektiert werden oder die Resektion ist mit erheblichen Folgen verbunden wie zum Beispiel bei Brustamputationen oder bei Entfernungen kompletter Organe wie Bauchspeicheldrüse, Leber oder ZNS. Voraussetzung für eine erfolgreiche Resektion ist, dass der Tumor noch keine lebenswichtigen Organe infiltriert hat und dass er von außen zugänglich ist, was z.B. bei Gliomen ein Problem darstellt.

2.4.2 Strahlentherapie

Ebenfalls lokal eingesetzt wird die Radio- oder Strahlentherapie. Insgesamt erhalten 2/3 aller Krebspatienten eine Strahlentherapie, die entweder allein oder in Kombination mit anderen Behandlungsmethoden eingesetzt wird. Es werden meist energiereiche Röntgen- oder Gammastrahlen verwendet. Diese wechselwirken mit den entarteten Tumorzellen auf mehreren Ebenen. Physikalisch führt die Bestrahlung zur Ionisierung von Materie. Daraus resultiert eine direkte Schädigung der DNA der Zellen sowie diverse Nebeneffekte wie die Bildung freier Radikale [32]. Gesunde Zellen vertragen Strahlung besser als die Tumorzellen da sie in der Lage sind zwischen den Bestrahlungssitzungen zu regenerieren. Die erfolgreiche Bestrahlung von Lymphomen, Kehlkopf oder Prostatakarzinomen ist exemplarisch für die kurativen Ansätze in der Strahlentherapie. Aber auch nicht kurativ und palliativ wird die Strahlentherapie eingesetzt.

Man unterscheidet Tele-, Brachy-, und Radionuklidtherapie. Während bei der Teletherapie die Strahlenquelle in einem gewissen Abstand zum Patienten steht wird sie bei der Brachytherapie in unmittelbare Nähe des Tumors gebracht. Bei der Radionuklidtherapie wird ein Pharmakon im Tumorgewebe angereichert, beispielsweise bei der Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms durch radioaktives Iod. Neuere Behandlungsstrategien versuchen eine lokale Anreicherung z.B. durch Anheften eines Pharmakons an magnetische Nanopartikel und anschließendes Positionieren im Körper über externe Magnetfelder zu erreichen [36]. Strahlentherapie bringt akute und chronische Folgeschäden mit sich. Akut werden rasch regenerierende Gewebe wie Knochenmark, Lunge, Mund- oder Darmschleimhaut in Mitleidenschaft gezogen. Chronische Strahlenschäden treten erst deutlich später unter Umständen an Herz, Hirn, ZNS und

Nieren auf [30]. Durch technische Neuerungen und verbesserte Therapieplanung konnte das Auftreten ernsthafter Spätschäden heutzutage erheblich verringert werden.

2.4.3 Zytostatische Therapie

Im Gegensatz zur lokalen Wirkung der beiden erstgenannten Therapieformen wirkt die klassische zytostatische Therapie systemisch und kann damit auch bereits metastasierte Tumorzellen erreichen. Die verwendeten Substanzen greifen in unterschiedliche Phasen des Zellzyklus ein und führen u.a. zur Apoptose oder Zelldifferenzierung der Tumorzellen [30]. Aufgrund der Unterschiede zwischen malignen und gesunden Zellen greifen chemotherapeutische Maßnahmen die Tumorzellen stärker an und führen dadurch vor allem zu deren Zerstörung. Allerdings nehmen aufgrund der mangelnden Spezifität auch gesunde Zellen beträchtlichen Schaden. Besonders schwerwiegend sind hier z.B. die temporäre Beeinträchtigung des Immunsystems sowie die toxischen Auswirkungen mancher Medikamente auf Herz, Gastrointestinaltrakt oder Nieren. Ein großes Problem bei der chemotherapeutischen Behandlung von Krebspatienten ist außerdem die Resistenz der Tumorzellen gegenüber bestimmten Wirkstoffen. So leidet der Patient unter Umständen unter den Nebenwirkungen der Medikamente, hat aber keinerlei therapeutischen Nutzen. Durch die verbesserten Therapien der letzten Jahre und die verbesserten Überlebensraten der Patienten treten zunehmend auch die durch die Medikamente hervorgerufenen Langzeitnebenwirkungen zum Vorschein. So haben z.B. durch eine Chemotherapie an einem Hodentumor geheilte Patienten ein 3-8 fach erhöhtes Risiko eine Leukämie zu entwickeln [32]. Eine lokale Gabe von Chemotherapeutika im Vergleich zu einer systemischen Verabreichung ist für den Gesamtorganismus wesentlich schonender. Außerdem können hier höhere Dosen pro Volumeneinheit abgegeben werden.

2.5 Lokale Therapieansätze in der Tumorthherapie

2.5.1 Regionale Chemotherapie

Aufgrund der oben genannten drastischen Nebenwirkungen systemischer Therapien gewinnen regionale Therapieansätze in der Tumorthherapie zunehmend an Bedeutung. Man verspricht sich höhere Wirksamkeit bei gleichzeitig verringerten systemischen Nebenwirkungen. Ein gängiger Ansatz ist das Einbringen eines Katheters in eine tumornahe Arterie zur Infusion von Chemotherapeutika. Dies entspricht einer systemischen Therapie mit primärer Passage durch die Tumorregion. Aigner beschreibt die Anwendung solcher lokalen Ansätze beim primären Mammakarzinom, spricht sich aber auch für einen Einsatz bei Lebermetastasen, Thoraxwandrezidiven und Lungenmetastasen aus [12]. Lebertumoren werden im Rahmen der isolierten hepatischen Perfusion (IHP) regional behandelt. Ku et. al. veröffentlichten hierzu einen Review Artikel über eigene Ergebnisse und Erfahrungen Dritter[37]. Sarkome der Extremitäten wurden von Rossi et. al. lokal mit Doxorubicin behandelt [38]. Durch die hohen auftretenden Wirkspiegel und die hohe lokale Zytostatikaexposition wird ein großer Anteil der Substanzen vom Gewebe aufgenommen und oft verkleinert sich der Tumor innerhalb von Tagen oder Wochen.

Zum Einsatz kommen hierbei in einer Lokalanästhesie eingebrachte Angiokatheter die bei initialem Erfolg durch einen permanenten Katheter ersetzt werden. Der permanente Katheter wird dann während der Behandlung von außen über eine Nadel mit Zytostatika versorgt. Diese Katheter geben gleichmäßig Wirkstoffe ab. Üblich sind mehrere Therapiezyklen mit einer jeweils festen Anzahl an Infusionen.

Durch das schnelle und aggressive Wachstum z.B. des Mammakarzinoms werden entsprechend hohe Dosierungen und kurze Intervalle zwischen den Therapiezyklen gewählt. Dies spricht zunächst gegen einen Einsatz von Implantaten mit integriertem Wirkstoffreservoir in der Behandlung.

Andere Tumorarten wie z.B. die oben genannten Lebertumoren wachsen jedoch unter Umständen langsamer und sind zudem schwer oder gar nicht operabel zu entfernen. Hier macht eine event-gesteuerte Abgabe einer vergleichsweise geringen Menge Zytostatikum

über einen längeren Zeitraum durchaus Sinn. Die über einen Sensor erfasste Aktivität des Tumors dient dann als Trigger für eine gepulste Medikamentenabgabe. Der Patient hat den Vorteil einer erhöhten Autonomie, er muss sich nicht ständig zur ambulanten Infusionstherapie in einer Klinik einfinden. Außerdem kann schnell und zeitnah reagiert werden, wenn der Tumor erhöhte Aktivität aufweist. Nachsorgeuntersuchungen können in erheblichem Umfang reduziert werden.

2.5.2 Kontinuierliche bedarfsorientierte Medikation

Ein weiterer Vorteil implantierbarer Medikamentenabgabesysteme ist, dass mit ihnen konstante Wirkstoffspiegel im Körper realisiert werden können. Kontinuierliche Wirkstoffspiegel sind wünschenswerter als die z.B. bei oraler Medikamentenabgabe auftretenden starken Schwankungen (siehe Abb. 12). Oft kann geringer und nur dann, wenn es wirklich nötig ist, dosiert werden. Gerade bei Wirkstoffen mit engem therapeutischem Fenster ist eine kontinuierliche bedarfsorientierte Medikation unabdingbar.

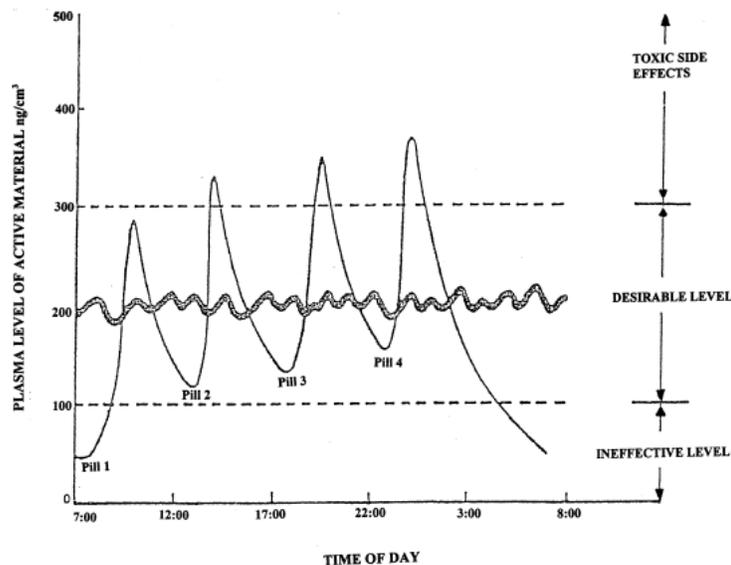


Abbildung 12: Erreichen kontinuierlicher Wirkstoffspiegel mit Hilfe von Sustained Release Drug Delivery Systems [39]

Komplizierte Dosierschemata werden durch mikrosystemgesteuerte Abgabe stark vereinfacht. Bisher wird eine kontinuierliche Abgabe und ein Verbleiben im therapeutischen Fenster vor allem durch in Polymermatrizen enthaltene Wirkstoffe erreicht. Dies wird auch in der Tumorthherapie erfolgreich eingesetzt. Implantate können die Überlebensrate und –dauer von Tumorpatienten positiv beeinflussen. So werden Wafer von Gliadel mit abbaubaren Biopolymeren bereits heute erfolgreich verwendet. Die 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) Wafer (Gliadel wafers) verlängern das Überleben von Patienten mit wiederkehrendem Glioblastoma Multiforme[23]. Es handelt sich hier um passive Implantate die ihren Wirkstoff über einen vorgegebenen Zeitraum abgeben. Eine aktive Steuerung basierend auf Messdaten aus der Implantatsumgebung könnte die Wirksamkeit solcher Systeme sogar noch erhöhen.

2.6 Hypoxie und extrazelluläre Ansäuerung als Wachstumsindikatoren

Dieser Abschnitt bietet einen Überblick über die wichtigsten tumorrelevanten mit elektrochemischen Sensoren zu erfassenden physiologischen Parameter des Tumormilieus.

2.6.1 Hypoxie

Die Mikroumgebung eines Tumors unterscheidet sich physiologisch maßgeblich vom Milieu gesunden Gewebes[8, 40-42]. Sie ist charakterisiert durch Sauerstoffverarmung (Hypoxie), extrazelluläre Acidose, Glukose- und Energiemangel. Diese Abnormalitäten sind vornehmlich auf eine gestörte Mikrozirkulation zurückzuführen.

Durch die gesteigerte Proliferation der Tumorzellen werden Gefäße nur unvollständig ausgebildet und die Blutzirkulation ist inhomogen und ungeordnet [43]. Die Hypoxie im Tumor und seiner Umgebung hat verschiedene Ursachen. In erster Linie ist Tumorgewebe schlechter durchblutet, da es nur unzureichend mit Blutgefäßen durchsetzt ist und so eine ischämische Hypoxie entsteht. Darüber hinaus besteht auch die diffusions-limitierte

Hypoxie. Die Diffusionslänge nimmt zu im Tumorgewebe. Zellen die weiter von den Versorgungsgefäßen entfernt sind werden schlechter mit Sauerstoff versorgt [10].

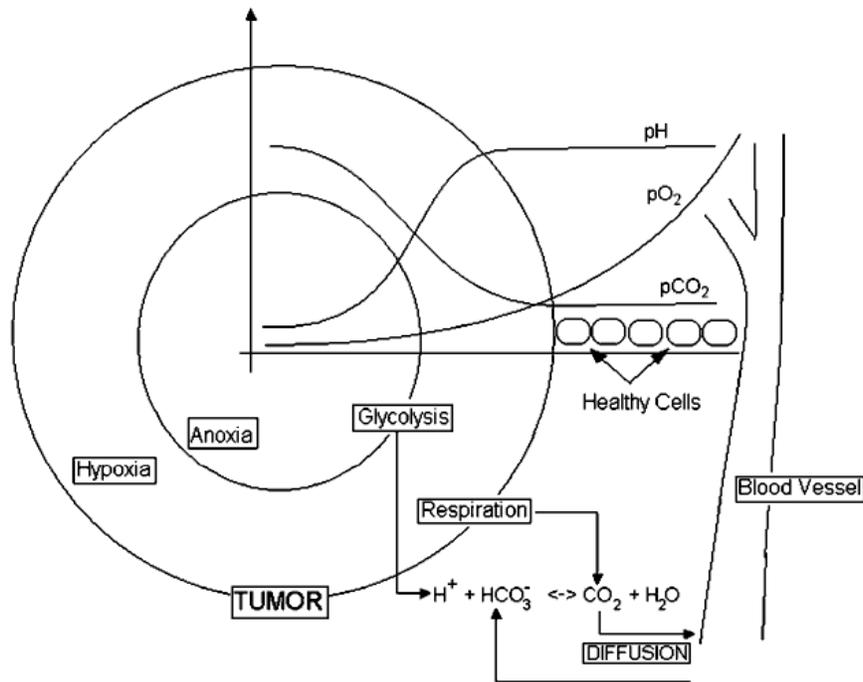


Abbildung 13: Abnahme der extrazellulären Sauerstoffsättigung und der extrazellulären Ansäuerung in der Umgebung eines soliden Tumors[17]

Der Hypoxiestatus kann als Indikator für die Tumoraktivität und Zellproliferation verwendet werden. Entsprechende Untersuchungen hierzu wurden unter anderem von Vaupel et.al. und Stadler et.al. [9, 10, 44] durchgeführt. Goldstandard für die extrazelluläre pO₂ Messung sind bisher Feinnadel pO₂ Histographen. Deren Einsatz ist aber auf Untersuchungen im Umfeld von Operationen beschränkt [11].

Vorteilhafter wäre die Erfassung des Hypoxiestatus über eine implantierte Sensorik in Tumornähe. So könnten kontinuierlich und ambulant Rückschlüsse auf die Aktivität und das therapeutische Ansprechverhalten des Tumors getroffen werden.

Eine Zugabe von Chemotherapeutika bewirkt eine deutliche Abnahme des Sauerstoffverbrauchs von Tumorzellen in in-vitro Tests [45]. So korreliert das Ansprechverhalten eines Tumors direkt mit der extrazellulären pO₂ Sättigung.

2.6.2 HIF

Hypoxie bedingt die Expression von HIF (Hypoxia Inducing Factor). HIF ist ein Protein das eine große Rolle spielt in der Angiogenese, dem Tumorstoffwechsel und dem Zelltod [46]. HIF kann viele verschiedene Genprodukte induzieren die den Energiestoffwechsel, die Neovaskularisation und den intrazellulären pH beeinflussen und ist als Tumorwachstumsfaktor anerkannt. HIF steuert unter anderem die Expression zweier wichtiger angiogener Faktoren: VEGF-A und Angiopoetin-2(Ang-2). Damit ist der Hypoxie Signalweg äußerst wichtig für die Nährstoffversorgung der Zellen.

In einer Tumorregion entfernen sich die Tumorzellen durch ihre schnelle Expansion von den bestehenden Blutgefäßen und den dadurch bereitgestellten Nährstoffen und dem Sauerstoff. Die Tumorzellen senden Signale aus, die zum Entstehen neuer Gefäße führen, allerdings zeichnen sich diese Gefäße dann oft durch Wildwuchs, Deformationen und chaotischen Blutfluß aus. So entstehen hypoxische Regionen in und um den Tumor.

HIF induziert viele Gene die der Hypoxie entgegenwirken und zu einem Ausbreiten von Tumoren führen können. Somit wirkt HIF als Stellgröße im unter 2.2 aufgeführten Regelkreis. Es konnte gezeigt werden, dass HIF in Zellkulturen ab einer Sauerstoffsättigung von 5% aktiv wird und seine Aktivität steigert bis zu einer Sättigung von 0.2-0.1%. HIF selbst kann eine Veränderung des pO_2 nicht erkennen. Die Regulierung erfolgt über eine Klasse von Dioxygenasen die zur Familie der non-haem oxidierenden Enzyme gehören.

Hypoxie oder genetische Alterationen der Hypoxie Signalkaskade, die zu einer Expression von HIF führen, können somit intensive und chaotische Neovaskularisation bedingen die ein Ausbreiten des Tumors erleichtert.

In der wissenschaftlichen Literatur werden Therapiekonzepte diskutiert auf einer Inhibition von HIF 1- α beruhen. Allerdings ist es problematisch HIF direkt zu inhibieren, da es eine wichtige Rolle im Immunsystem inne hat und eine Blockade in schwerer Immundefizienz resultiert. Es wird deshalb darüber nachgedacht die wichtigsten von HIF induzierten Genprodukte über Medikamente zu kontrollieren [47].

2.6.3 Extrazelluläre Azidose in Tumorregionen

Der extrazelluläre pH in einer Tumorregion ist typischerweise kleiner als in gesundem Gewebe. In der Literatur ist bekannt, dass ein saurer pH zu verstärktem invasivem Tumorwachstum und zu Metastasierungen führen kann [17].

In Studien wurden extrazelluläre pH Werte zwischen 6,6 und 7,0 in Tumorregionen gefunden, wohingegen gesundes Gewebe pH Werte im Bereich 7,2-7,4 aufwies [48-50]. Die Ansäuerung beruht auf anaerober Glykolyse durch die schlechte Vaskularisation in Tumorregionen und aerober Glykolyse, dem sogenannten Warburg Effekt. Für normale Zellen führt ein verringerter Umgebungs pH zu einer reduzierten Proliferation und erhöhter Apoptose. Außerdem begünstigt ein geringer pH die Degradation der extrazellulären Matrix, führt zu Angiogenese durch die Ausschüttung von VEGF und verringert die Immunantwort auf Tumorantigene.

Erstaunlicherweise wachsen Tumorzellen in einem sauren Milieu sehr gut. In Studien fand sich eine erhöhte Expression von Interleukin-8, VEGF, Laktat Dehydrogenase, Cathepsin –B und Matrix Metalloproteinase. All diese Faktoren sind mit erhöhtem Tumorwachstum und erhöhter Invasivität assoziiert.

Daraus resultiert das pH-gesteuerte Tumor Invasions Modell, in dem intratumorale Azidose eine Protonenwanderung entlang des pH Gradienten vom Tumor nach außen bewirkt. Dies schafft einen Ring von absterbenden und toten Zellen um den Tumor herum in den die malignen Zellen eindringen können. Es wird diskutiert ob einer solchen Expansion eines Tumors durch das Einbringen physiologischer Pufferlösungen entgegengewirkt werden kann. Ein Sensor zur kontinuierlichen pH Messung in der Tumorregion kann hier wichtige Informationen liefern.

2.7 *Einsatzmöglichkeiten von Closed-Loop Systemen in der Tumordiagnose und Therapie*

Grundsätzlich könnten verschiedene Tumorerkrankungen zukünftig mit Closed-Loop Systemen behandelt werden. In der Diskussion mit Medizinern wurden einige

Anwendungsfälle herausgearbeitet bei denen ein solches System den größten Vorteil gegenüber etablierten Therapiestrategien haben könnte:

2.7.1 Neuroonkologische Erkrankungen

Am Beispiel von Hirntumoren soll in diesem Abschnitt aufgezeigt werden, wo das Einsatzpotential eines Closed-Loop Systemen in der Neuroonkologie liegen könnte. Das Anwendungsszenario wurde für einen gemeinsamen Antrag beim Innovationswettbewerb Medizintechnik des BMBF mit dem INI Hannover entworfen [27].

Neueste Publikationen zeigen, dass die Überlebenszeit von Patienten mit hirneigenen Gliomen entscheidend von Art und Ausmaß der operativen Entfernung abhängt [51, 52]. Trotz der makroskopisch vollständigen Entfernung des Tumors verbleiben ausreichend Tumorzellen, um regelhaft Lokalrezidive zu bilden, die letztlich zum Tode des Patienten führen. Die Behandlung besteht in einer möglichst vollständigen operativen Entfernung, gefolgt von der adjuvanten kombinierten Radiochemotherapie (u.a. mit Temozolamid, welche die Überlebenszeit nur um 2-3 Monate erhöht [53]. Weiter scheinen bestimmte Zellpopulationen im Tumor an der Rezidivbildung beteiligt zu sein. Einige Autoren machen hierfür eine als „side population“ bezeichnete Zellpopulation im Tumor verantwortlich [54, 55]. Glioblastoma multiforme Zellen, die diffus in das benachbarte Gehirn infiltrieren, können nicht routinemäßig chirurgisch entfernt werden [54]. Zu den größten Gruppen der hirneigenen Tumoren gehören die Glioblastome, die Astrozytome und die Oligodendrogliome. Zur Bewertung der Malignität wird bei den Hirntumoren ein Grading angewandt, das sich auf histologische Kriterien wie den Grad der Entdifferenzierung, die Pleomorphie des Tumors, die Invasivität des Wachstums und das Vorkommen regressiver Veränderungen stützt. Bei Astrozytomen und anderen Gliomen erfolgt eine Einteilung in Grad I bis IV nach WHO (benigne, semibenigne, wenig maligne und hoch maligne), wobei allerdings das Astrozytom Grad IV histologisch oft nicht vom Glioblastom unterschieden werden kann.

Diagnostisch wegweisend ist neben den klinischen Symptomen die Bildgebung mittels Kernspintomographie (MRI), mit deren Hilfe sich die intrakranielle Raumforderung in der Regel sicher nachweisen lässt. Wie die langjährige Erfahrung von Prof. Samii in der

Diagnostik intrakranieller Hirntumoren zeigt, ist eine sichere Unterscheidung zwischen benignen und malignen Tumoren mit der MRI nicht sicher möglich, da gleichsinnige Verlängerungen der Relaxationszeiten T1 und T2 für fast alle Tumore und eine Vielzahl anderer pathologischer Veränderungen bestehen [55]. Selbst die histologische Aufarbeitung birgt im Falle der Hirntumoren eine beträchtliche Unsicherheit. Gliome haben keine Kapsel oder sind scharf vom normalen Hirngewebe umgrenzt. Vielmehr migrieren sie in Zellgruppen (cell clusters) und einzelnen Zellen in das normale Hirngewebe hinein. Zur möglichst weitgehenden Cytoreduktion sollte die sog. Tumorgrenzzone (mit cell clusters) mit erfasst werden, ebenso wie das bei höhergradigen Gliomen regelmäßig anzutreffende begleitende Hirnödeme [55].

Erfahrungen der Gruppe um Prof. Samii am INI in Hannover mit der intraoperativen MRI (der Einsatz des MRI im sterilen Operationssaal während der selben Narkose bei offenem Kopf) haben gezeigt, dass trotz des Einsatzes der funktionellen Neuronavigation in 30-40% der Fälle geringere, mit dem Operationsmikroskop nicht identifizierbare Tumorreste verbleiben [56]. Diese Tumorreste bleiben unerkant, weil sie entweder aufgrund hirnähnlicher Eigenschaften visuell (Mikroskop) und haptisch (Präparation) nicht von Ihrer Umgebung abgegrenzt werden können oder sich innerhalb der Resektionshöhle dem visuellen Einblick entziehen.

Implantate zur dauerhaften Realzeit-Messung von Signalen aus dem umgebenden Gewebe auf Basis von Bio-Sensoren zur Bestimmung von Gewebeparametern wie pO_2 , Temperatur und pH könnten ergänzend zu etablierten Methoden wie der intraoperativen MRI helfen Tumorrandozen und unerkante Tumorreste zu identifizieren. Wünschenswert wäre es außerdem solche Implantate post-operativ zur Nachsorge einzusetzen (siehe 2.7.2).

2.7.2 Selektive adjuvante zytostatische Therapie

Zur Vermeidung von Rezidiven nach einer operativen Entfernung eines Tumors könnte ein Closed-Loop System post-operativ im Körper verbleiben. Wird erhöhte Aktivität (Hypoxie, Ansäuerung) festgestellt kann lokal eine geringe Menge Chemotherapeutika freigesetzt werden um weiteres Wachstum zu verhindern. Hier bieten sich vor allem Tumoren mit einem hohen Rezidivrisiko wie z.B. Colon induzierte Lebermetastasen oder

auch die oben erwähnten Gehirntumoren an[56]. Adjuvante Chemotherapie wird bereits in der Onkologie eingesetzt. Einsatz findet sie unter anderem bei Hodentumoren, Ovarialkarzinomen und bei oben genannten Gliomen [31]. Durch eine Operation potentiell geheilte Patienten werden aber durch eine systemische Therapie unter Umständen geschädigt. Deswegen ist die adjuvante zytostatische Therapie bei Ärzten umstritten. Wiederum könnten sich lokal eingesetzte Chemotherapeutika hier aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils als vorteilhaft erweisen.

2.7.3 Langsam wachsende Tumore

Gewisse Tumorarten wie z.B. das Prostatakarzinom wachsen sehr langsam. Bedenkt man die ohnehin begrenzte Lebenserwartung bei den meist älteren Patienten stellt sich manchmal die Frage ob eine operative Entfernung überhaupt sinnvoll ist. Stattdessen kann das Fortschreiten der Erkrankung durch kontinuierliche lokale Therapie abgebremst werden. Ein minimal-invasiv abgesetztes Closed-Loop System kann in regelmäßigen Abständen geringe Mengen Chemotherapeutika freisetzen und außerdem Bolusdosen freisetzen wenn erhöhte Aktivität festgestellt wird. Erste Erfahrungen zur Brachytherapie mit Sustained Release Drug Delivery Systemen existieren in diesem Bereich bereits [57]. Allerdings verfügen auch diese Systeme noch über keine aktive Steuerung.

2.7.4 Inoperable Tumoren

Manche Tumoren können aufgrund eines hohen Risikos für den Patienten nur schwer operativ entfernt werden. So kann die Resektion eines Tumors in der Nähe des Rückenmarks unter Umständen zur Lähmung des Patienten führen. Auch viele Lebertumoren sind nicht resektierbar[37]. Mit einem in Tumornähe eingebrachten Closed Loop System könnte die Behandlung solcher Tumoren in Zukunft risikoärmer und schonender als bei Einsatz einer systemischen Chemotherapie gestaltet werden. Regionale Therapiekonzepte wie in [12, 58, 59] beschrieben könnten mit Hilfe eines implantierbaren Closed-Loop Systems ambulant feedbackgesteuert und weitgehend automatisiert durchgeführt werden.

3 Überlegungen zur Abschätzung der notwendigen Wirkstoffkonzentration

Wichtig für die Spezifikation eines implantierbaren Therapiesystems sind die zu verabreichende Menge und die Konzentration der verwendeten Wirkstoffe. Diese Parameter haben maßgeblichen Einfluß auf die Auswahl des Pumpsystems sowie auf die Größe des Medikamentenreservoirs.

Außerdem hängt die Dosiermenge von Tumortyp, Tumorstadium und verwendetem Chemotherapeutikum ab. Die große Heterogenität der Tumorerkrankungen und der Behandlungsstrategien machen hier allgemeingültige Aussagen schwierig. In diesem Kapitel soll deshalb der Versuch unternommen werden anhand von Tumormodellen und empirischen Erfahrungen die Größenordnungen bei der lokalen Dosierung von Chemotherapeutika abzuschätzen.

3.1 BSA Methode

Traditionell wird die zu verabreichende Chemotherapeutika Dosis unter Zuhilfenahme der Hautoberfläche (Body Surface Area-BSA) bestimmt. Die ursprüngliche Formel wurde von Du Bois & Du Bois 1916 entwickelt und findet immer noch Anwendung bei vielen medizinischen Abschätzungen, neben der Dosisberechnung für die Chemotherapie beispielsweise bei Einschätzung der Leistungsfähigkeit der Nieren oder bei der Berechnung des kardialen Index[60].

$$BSA(m^2) = 0.007184 \times weight(kg)^{0.425} \times height(cm)^{0.725} \quad (3.1)$$

Allerdings ist diese Methode ungenau und nimmt keinerlei Rücksicht auf individuelle Unterschiede zwischen Patienten, wie Fettleibigkeit und persönliche Verträglichkeit[61]. Außerdem bezieht sie sich auf eine rein systemische Chemotherapie. Hier besteht tatsächlich ein Zusammenhang zwischen Körperoberfläche und der Fähigkeit des

metabolischen Systems zur Verstoffwechslung der Zytostatika mit gerade noch vertretbarer Toxizität. Bei einer lokalen Therapie gelten diese Grundsätze allerdings nicht mehr. Hier können durchaus höhere Wirkstoffspiegel verwendet werden ohne systemisch die Schwelle der Toxizität zu erreichen. Darüberhinaus besteht die Möglichkeit die arteriell verabreichten Wirkstoffe nach Passieren der Tumorregion über eine Chemofiltration teilweise wieder zu extrahieren, um die schädlichen Auswirkungen für den Organismus möglichst gering zu halten [12].

3.2 Mathematische Tumormodelle zur Abschätzung der Dimensionierung eines Medikamentendosiersystems

Anhaltspunkte zur Berechnung lokaler Dosen von Chemotherapeutika können mathematische Tumormodelle liefern.

3.2.1 Gatenby

Gatenby beschreibt die Tumor-Wirts Interaktion als kompetitives System zwischen neoplastischen und normalen Zellpopulationen [62]:

$$\frac{dN_i}{dt} = N_i(\mu_i - D_i) \quad i=1,2,\dots,p \quad (3.2)$$

Dabei sind N die Anzahl der Individuen jeder Population in einem gegebenen Gewebevolumen. μ ist die Geburtsrate und D die Sterberate. Gatenby sieht zwei Faktoren, die die Populationsdynamik beeinflussen können. Erstens die Kontrolle durch lokale und systemische Wachstumsfaktoren sowie direkte Zell-Zell Interaktion:

$$\mu_i = \mu_{i\max} \left(1 - \frac{N_i}{G_i}\right) \quad (3.3)$$

G_i ist die maximale Anzahl jeder Population die normalerweise vorhanden sein kann. Die Geburtsrate geht damit gegen Null wenn N gegen G geht.

Der zweite Faktor ist eine ungünstige Nährstoffversorgung. Die Aufnahme von Ressourcen in die Zelle hängt von deren Konzentration sowie der Anzahl und Effizienz spezifischer Transporter in der Zellmembran ab. Das wird von Gatenby mit Hilfe von Michaelis-Menten Kinetiken modelliert:

$$C_i = Y_i \frac{S}{K_{S_i} + S} \quad i=1,2,\dots,p \quad (3.4)$$

mit Y als maximaler Verbrauchsrate bei unbegrenztem Nährstoff, C ist die Verbrauchsrate eines bestimmten Nährstoffs, S ist die Nährstoffkonzentration im extrazellulären Raum, K_S ist die Halb-Maximums Konzentration, e.g. die Nährstoffkonzentration bei der $C_i=0,5*Y_i$.

Besondere Bedeutung misst Gatenby dem J Wert zu:

$$J_i = K_{S_i} \left(\frac{\lambda_i D_i + \mu_{i_{\max}} \xi_i}{Y_i \mu_{i_{\max}} - D_i \lambda_i - \xi_i \mu_{i_{\max}}} \right) \quad (3.5)$$

J repräsentiert die “break-even” Konzentration einer limitierenden Ressource jeder Population, modifiziert durch Geburts- und Sterbebedingungen. Jede Zellpopulation kann durchnummeriert werden, so dass $J_1 < J_2 < J_3 \dots < J_n$. Eine Population verschwindet wenn $J_1 > S_0$. S_0 ist dabei Eingangskonzentration der kritischen Ressource. Im Gegensatz dazu gilt, dass Population 1 überlebt und alle anderen Populationen untergehen wenn $J_1 > S_0$.

Diese Analyse wurde experimentell bestätigt bei miteinander im Wettbewerb stehenden Zellpopulationen. Auch für den speziellen Fall des Einfalls von kontaminierten und mutierten Zellen hat sich das Modell als wirksam erwiesen. Außerdem konnte die Wichtigkeit der Glukose als kritischer geteilter Nährstoff nachgewiesen werden. Auch die Anpassung an eine saure Mikroumgebung konnte als wichtiges Merkmal in einigen Systemen bestätigt werden.

3.2.2 Panetta

Panetta beschreibt in einem kompetitiven Modell die Interaktion von Tumorzellen und normalen Zellen unter Zugabe einer periodisch gepulsten Chemotherapie[63].

Der Autor betrachtet folgenden Fall, der mit unserem Problem in engem Zusammenhang steht: Nach einer Mastektomie oder einem anderen operativen Eingriff sollen Zytostatika gegeben werden, um eine Metastasierung oder ein Wiederauftreten des Tumors zu verhindern.

Das mathematische Modell soll Antworten auf die Frage liefern, welche Dosis in welchen Intervallen gegeben werden muss, um einen Rückfall oder eine Metastasierung zu unterbinden.

Die Interaktion von Tumorzellen und gesunden Zellen wird dabei wie folgt modelliert:

$$\frac{dX}{dT} = r_1 X \left(1 - \frac{X}{K_1} - \lambda_1 Y\right) \quad (3.6)$$

$$\frac{dY}{dT} = r_2 Y \left(1 - \frac{Y}{K_2} - \lambda_2 X\right) \quad (3.7)$$

$$X(n\tau^+) = F(D)X(n\tau^-) \quad (3.8)$$

$$Y(n\tau^+) = \bar{F}(D)Y(n\tau^-) \quad (3.9)$$

Dabei sind:

- X: Normale Zell Biomasse
- Y: Tumor Zell Biomasse
- r_1, r_2 : Wachstumsraten der normalen und der Tumorzellen
- K_1, K_2 : Trägerkapazität der normalen und der Tumorzellen
- λ_1, λ_2 : Kompetitive Parameter der normalen und der Tumorzellen
- τ : Periode der Dosierung. τ^- und τ^+ bezeichnen dabei die Zeit kurz vor und nach dem Wirkstoffpuls
- $F(D), \bar{F}(D)$: Überlebensrate der normalen und der Tumorzellen für eine gegebene Dosis D . $0 < F(D); \bar{F}(D) \leq 1$.

Der Zusammenhang zwischen Überlebensrate und Dosis wurde von Berenbaum modelliert:

1. Exponentiell:

$$F(D) = e^{-\alpha D}. \quad (3.10)$$

2. Exponentiell mit Schulter:

$$F(D) = 1 - (1 - e^{-\alpha D})^\beta. \quad (3.11)$$

3. Hyperbolisch:

$$F(D) = (D / D_0)^{-\lambda}. \quad (3.12)$$

Folgende vereinfachende Annahmen liegen diesen Formeln zu Grunde: Die Dosierungsperiode ist nicht spezifisch. Die Wirkstoffe töten die Zellen sofort ab und alle Parameter sind konstant. Es stauen sich keine Wirkstoffe und keine toten Zellen in der Tumorregion an.

Als Verträglichkeitskriterium für die Chemotherapie leitet sich aus den Gleichungen ab:

$$F(D) > a + e^{-r_1 \tau} (1 - a) \quad (3.13)$$

wobei (1-a) angibt wieviele normale Zellen während der Zelltherapie zugrunde gehen dürfen (normalerweise ca. 50%).

Unter der Annahme eines exponentiellen Zusammenhangs zwischen Dosis und Überlebensrate ($F(D) = e^{-\alpha D}$) ergibt sich für die ideale Dosis dann:

$$D > \frac{\tau r_2 (1 - \lambda_2 K_1)}{\alpha_2 - \alpha_1 \lambda_2 K_1 r_2 / r_1} < \frac{-1}{\alpha_1} \ln(a + e^{-r_1 \tau} (1 - a)). \quad (3.14)$$

Daraus läßt sich theoretisch ein Korridor ableiten, in dem ein Wiederauftreten eines Tumors durch gepulste Chemotherapie verhindert werden kann und in dem gleichzeitig die Verträglichkeit vertretbar ist (siehe Abb.14).

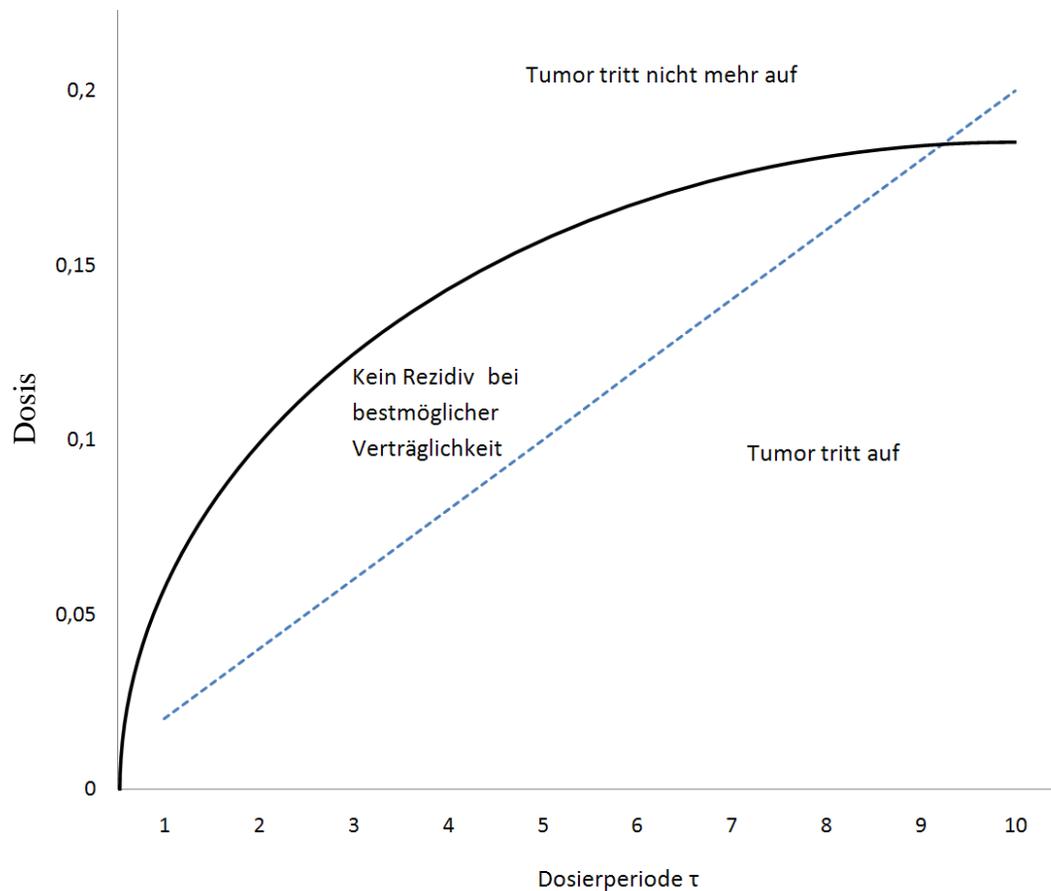


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen Dosierperiode τ (siehe Gleichung 3.14) und Dosis (nach[63])

3.3 Empirische Erfahrungen zu Wirkstoffdosierungen

Die in den oben genannten Modellen auftretenden Konstanten sind in der Praxis schwer zu bestimmen. Ebenso schränken die vereinfachenden Annahmen die Aussagekräftigkeit ein. Deshalb soll dieser Abschnitt Erfahrungswerte aus der Literatur heranziehen, welche Dosen bei bestimmten Tumorarten zum Einsatz kommen. Zum Teil wird hier auf Erfahrungen aus akademischer Forschung an Tiermodellen zurückgegriffen [24]. Aber auch Werte aus der klinischen Praxis werden miteinbezogen. Insbesondere soll dabei auf Szenarien eingegangen werden, bei denen die Konzentration und Dosierung ein implantierbares Abgabesystem erlauben würde. Dies ist vor allem bei regionalen Therapieverfahren der Fall. Li et.al. beschreiben die Implantation von mit BCNU

gefüllten Microreservoirs in mit Tumoren induzierten Ratten. Es werden Dosen zwischen 0,67mg und 2mg BCNU gelöst in 2µl Polyethylen Glycol (PEG) eingesetzt [24]. Potentielles Einsatzgebiet ist die Behandlung von Gliomen beim Menschen.

Tabelle 1: Dosierformen verschiedener Chemotherapeutika in der locoregionalen Therapie [31, 37]

Chemotherapeutikum	Eingesetzte Dosierung systemisch	Eingesetzte Dosierung bei regionaler Chemotherapie	Maximale Löslichkeit	Einsatzgebiet
Cisplatin	2,0 – 2,5 mg/kg alle 3-4 Wochen	30-200 mg/m ² (IHP)	1mg/mL H ₂ O	IHP
			24mg/mL	Bronchialkarzinom
			Dimethylformamid	Maligne Lymphome u.a.
Doxorubicin	75 mg/m ² alle 3 Wochen	60-150mg/m ² (IHP)	1-20mg/mL	IHP
			(verschiedene Lösungsmittel)	Mammakarzinom Sarkome u.a.
BCNU (Carmustin)	k.A.	0,67-2mg	2mg/2µl (PEG)	Gliome
Mitomycin C	0,03-0,07mg/kg i.v. Tag 1-10	20-30mg/m ²	0,5mg/ml	IHP
				Magenkarzinom
				Pankreaskarzinom
Melphalan	0,25 mg/kg p.o., 1-4 Tage alle 5- 6 Wochen	60-150mg/body	5mg/ml	IHP
				Mammakarzinom
				Ovariakarzinom
TNF-alpha (in Ver- bindung mit Melphalan oder Doxorubicin)	k.A.	0,2- 1,5mg/body	k.A.	STLS (Soft Tissue Limb Sarkoma)

Ku et. al. setzen regionale Chemotherapie, die sogenannte isolierte hepatische Perfusion (IHP), bei nicht operablen Lebertumoren ein. Es wird ein Katheter in die die Leber versorgende Arterie eingeführt und das Therapeutikum anschließend nach dem Durchlaufen der Leber ausgefiltert. Die Versuche wurden mit verschiedenen Zytostatika durchgeführt. Es kommen sowohl Mitomycin C als auch Doxorubicin und Cisplatin zum Einsatz[37]. Ähnliche Verfahren vor allem mit Melphalan werden auch von anderen

Gruppen beschrieben[59, 64-67]. Allerdings traten während der Studien zum Teil schwere Nebenwirkungen der Medikamente auf, weswegen die Methode bis heute umstritten ist. Aigner setzte 1988 MMC zusammen mit 5-fluorouracil (FU) in der regionalen Therapie mit 55 Patienten mit Lebertumoren ein[58]. Tabelle 1 liefert einen Überblick über verwendete Dosen in der systemischen und der locoregionalen Therapie für verschiedene Tumorarten. Geht man von einem erwachsenen Patienten mit 80 kg und ca. 2 m² Körperoberfläche aus und verwendet man die höchstmögliche Konzentration der Therapeutika in Lösung, so bewegen sich die zu dosierenden Mengen zwischen dem µl Bereich (BCNU) und dem unteren ml Bereich (z.B. hochkonzentriertes Cisplatin oder hochkonzentriertes Doxorubicin). Mitomycin C und Melphalan erscheinen aufgrund der hohen benötigten Lösungsmengen als ungeeignet für ein implantierbares System. In einigen Studien wird auch der Einsatz von TNF-alpha als Zytostatika in Verbindung mit anderen Substanzen diskutiert[64, 65]. Die geringen benötigten Mengen sprechen hier ebenfalls für eine Verwendung in einem implantierbaren System. Tabelle 2 liefert eine Abschätzung für die Größenordnung eines implantierbaren Medikamentenreservoirs für die Tumorthherapie. Die Heterogenität von Tumorerkrankungen und die Vielzahl möglicher Therapieoptionen und Wirkstoffkombinationen lassen hier natürlich nur grobe Einschätzungen zu.

Tabelle 2: Abschätzung der Reservoirgröße für ein implantierbares Medikamentenreservoir

Wirkstoff	Tumorart	Dosierung für Patienten mit 80 kg und 2m ² Körperoberfläche	Benötigte Reservoirgröße
BCNU	Gliome	2µl	2µl (1 Zyklus) 10µl (5Zyklen)
Cisplatin	IHP, Bronchialkarzinom, Maligne Lymphome u.a.	120-200mg	5ml (1Zyklus) 25ml (5Zyklen)
Doxorubicin	IHP, Mammakarzinom, Sarkome u.a.	120-300mg	5ml (1Zyklus) 25ml (5Zyklen)

Angenommen wurde, dass nach dem Erkennen eines Wachstumsschubs durch einen implantierten Sensor ein oder mehrere Zyklen Chemotherapie durchgeführt werden.

Je nachdem wie viele Zyklen einer Chemotherapie benötigt werden, steigt auch die benötigte Größe des Reservoirs. Deshalb können je nach verwendetem Chemotherapeutikum also Reservoirgrößen bis in den Bereich mehrerer 10 ml erforderlich sein (siehe Tabelle 2).

4 Stand der Technik

Zunächst soll ein Überblick über am Markt erhältliche implantierbare Sensor- und Dosiersysteme gegeben werden. Darüber hinaus werden Prototypensysteme aus dem akademischen Bereich vorgestellt. Da die Sensorik bereits in anderen Arbeiten umfangreich behandelt wird, war der Schwerpunkt der Recherche die Aktorik.

4.1 Sensorik

4.1.1 Sauerstoffsensoren

Um Gelöstsauerstoff in-vivo detektieren zu können bieten sich direkte und indirekte Methoden an. Goldstandard sind polarographische O₂ Nadelelektroden, die bereits bei einer Vielzahl von Tumortypen untersucht wurden [43]. Optische, auf dem Lumineszenzprinzip basierende Sensoren benötigen in der Regel eine Glasfaserverbindung nach außen und sind damit nur bedingt minimalinvasiv einsetzbar[21]. Indirekt kann der intratumorale Gelöstsauerstoff zum Beispiel mit Hilfe von Magnetresonanztomographie (blood oxygen level dependent (BOLD) MRI, dynamic contrast enhanced (DCE) MRI)[68, 69], immunhistochemisch mit exogenen hypoxischen Markern (IHC) oder mit Elektronischer Paramagnetischer Resonanz Oximetrie (EPR) bestimmt werden[70]. All diese indirekten Methoden sind lediglich stationär durchführbar. Transkutane Methoden zu ambulanten Messungen wurden untersucht, allerdings muss hierzu die Haut erhitzt werden und lokale Messungen in Tumornähe sind schwer möglich[71]. Für Langzeitmessungen innerhalb eines Closed Loop Therapiesystems kommen deshalb vor allem amperometrische Sensoren in Frage. Erste Erfahrungen, diese zu implantieren wurden bereits unternommen[72-74]. Als problematisch gestaltet sich bei diesen Sensoren lediglich die Nachkalibration in-vivo, um die Sensordrift auszugleichen. Hier besteht die Notwendigkeit der Implementierung einer Selbstkalibration.

4.1.2 pH Sensoren

Der extrazelluläre pH Wert in einer Tumorregion liefert wichtige Informationen über die intratumorale Azidose und damit die Aktivität und Invasivität eines Tumors[5]. Bisher wurden in-vivo Untersuchungen zum pH Milieu von Tumorregionen hauptsächlich mit pH sensitiven MRI Kontrastmitteln, externen Mikroelektroden und Magnetresonanztomographie mit hyperpolarisiertem C-13 durchgeführt [17].

Ambulante Langzeitmessungen können hiermit nicht bewerkstelligt werden. Amperometrische pH Sensoren, die in einem implantierbaren Mikrosystem untergebracht sind, bieten sich daher besonders für einen Einsatz in Therapie und Diagnostik an. Die von Phillips entwickelte iPill integriert bereits einen pH Sensor zur intrakorporalen Anwendung, allerdings in einem anderen Zusammenhang, der Positionsbestimmung im Darm anhand des pH Werts [75].

4.1.3 Temperatursensoren

Die Gewebetemperatur kann in Zusammenhang mit anderen Parametern wichtige Informationen z.B. zu Entzündungsvorgängen in einer Implantatsumgebung liefern.

Darüberhinaus sind Pt 1000 Elemente gut erforscht und können leicht auf Sensorchips mitintegriert werden. Es bietet sich also eine Miteinbeziehung eines Temperatursensors in einem Therapiesystem mit an.

4.2 Aktorik

Um Wirkstoffe effizient und lokal in-vivo abgeben zu können, muss ein Closed Loop System über ein geeignetes Dosiersystem verfügen. Ziel ist im Idealfall eine autonome individuelle Event gesteuerte Therapie, die lediglich sporadisch durch einen Arzt kontrolliert werden muss.

In der Literatur werden verschiedene Technologien zur intrakorporalen Wirkstoffabgabe beschrieben [76-78]. Das Spektrum reicht von implantierbaren Mikroinsulinpumpen über

MEMS Systeme [24] [79] [3] bis hin zu Gaszellen, die eine Kolbenpumpe betreiben [80] [81].

Die Anforderungen an ein für unsere Anwendungszwecke geeignetes System sind:

- Miniaturisierbarkeit
- Leichte Implementierbarkeit
- Sicherheit bei intrakorporaler Anwendung
- Geeignet für medizinische Anwendungen
- Haltbarkeit und Robustheit
- Hinreichende Genauigkeit

4.2.1 Gasentwicklungszellen

Gasentwicklungszellen wurden bereits in der Literatur als geeignet für Medikamentenpumpen beschrieben [82-84]. Das Prinzip der Gasentwicklungszellen beruht auf Elektrolyse. Durch Verbinden der beiden Pole über einen Lastwiderstand wird Wasserstoff generiert. Dieser kann dann als Treibgas für einen Linearantrieb verwendet werden.

Probleme bei dieser Form der Aktorik ist die mangelnde Linearität der Bewegung des Kolbens. Außerdem verstreicht eine gewisse Latenzzeit vom Einschalten des Aktors bis zum Einsetzen der Linearbewegung des Kolbens. Ein weiteres Problem bei einem intrakorporalen Einsatz der Technologie ist das Risiko des Gasaustritts bei unzureichender Sicherung der Gaszelle. Ein funktionierendes System zur intravaginalen Abgabe von Östrogenen bei Kühen wird von Künemeyer et.al. [80] beschrieben. Die Autoren präsentieren ein in einer Spritze untergebrachtes Drug Delivery System mit dem bis zu 40ml Wirkstoff über einen Zeitraum von 4-6 Wochen abgegeben werden kann. Die Dosiergenauigkeit beträgt ca. 0.5ml. Das System beinhaltet einen Mikrocontroller, eine Transceiver Einheit und einen Drucksensor zur Überwachung des Reservoir Drucks. Die

Abmessungen des Gesamtsystems betragen 30 x 150mm. Für einen Einsatz als Implantat im menschlichen Körper ist das System deutlich zu groß.

4.2.2 Motoren

Piezo Motoren sind momentan vertärkt Gegenstand der Forschung. Sie nutzen den piezoelektrischen Effekt, der elektrische Energie in mechanische Bewegung umwandelt. Sie könnten zukünftig für den Einsatz implantierbarer Drug Delivery Systeme zum Einsatz kommen. Neben den Abmessungen, die in den letzten Jahren immer kleiner wurden aufgrund des technischen Fortschrittes, bieten sie eine Reihe von weiteren Vorteilen:

Piezo Keramiken sind nicht magnetisch und deswegen MRI kompatibel. Außerdem bieten sie eine hohe Präzision und Reproduzierbarkeit. Heute kommerziell erhältliche Systeme wie der Squiggle Motor von New Scale Technologies sind nur wenige Millimeter groß und haben eine zehnmal höhere gespeicherte Energiedichte als vergleichbare mikro-mechanische Motoren [85]. Über einen ASIC können Sie von außen angesteuert werden.



Abbildung 15: Squiggle Motor von Newscaletech[85]

Klocke Nanotechnik bietet einen Nanomotor in der Größe eines Streichholzkopfes an, der das sechsfache seines Eigengewichts bewegen kann. Allerdings benötigt auch dieser einen externen Controller zur Ansteuerung, was die Einsetzbarkeit in Implantaten einschränkt [86].

4.2.3 Mikropumpen

Die meisten heute erhältlichen Mikropumpen beruhen auf dem piezoelektrischen Prinzip. Eine piezoelektrische Membran wird durch Anlegen einer Spannung (150-300V Amplitude) zum Schwingen gebracht. Mikropumpen werden schon heute erfolgreich in den verschiedensten Bereichen der Mikrofluidik eingesetzt, unter anderem in Dosiergeräten, Insulinpumpen und Fluidiksystemen. Probleme, die bei einer intrakorporalen Verwendung auftreten können sind die Beeinträchtigung des Aktors durch Verschmutzung und das Korrodieren der Membran durch die Verwendung bestimmter Medien. Auch die hohen auftretenden Spannungen, die zum Betrieb der Piezomembran notwendig sind, können ein Problem bei intrakorporalem Einsatz darstellen. Die Dosiermengen bewegen sich im Bereich $\mu\text{l-nl}$ pro Minute und sind abhängig vom Gegendruck im Ausgangskanal, der sog. Backpressure. Deswegen ist die Kontrolle der Abgabemenge über einen Flowcontrol Sensor unerlässlich. Außerdem muss sichergestellt werden, dass keinerlei Medium aus der Pumpe entweicht wenn diese nicht in Betrieb ist. Hierzu bietet sich die Verwendung geeigneter Mikroventile an.

Trotzdem lassen sich vielversprechende Lösungen damit realisieren. Geipel beschreibt ein implantierbares Mikroportsystem zur Applikation von Chemotherapeutika, beruhend auf einer am IMTEK entwickelten Mikropumpe [87]. Das System wurde am Tiermodell getestet. Allerdings ist die Miniaturisierung noch nicht fortgeschritten genug um wirklich über einen Einsatz am Menschen nachzudenken. Auch handelt es sich nicht um ein Closed-Loop System, die Dosiermenge und Dauer muss von außen festgelegt werden. Die Firma PariTec GmbH aus Gräfelfing hat in Kooperation mit dem Fraunhofer Institut eine Pumpe mit Edelstahlpumpkammer für den Transport auch biologischer Medien entworfen [88]. Die Dimensionen der Pumpe sind noch zu groß um sie in intrakorporalen Anwendungen einzusetzen, jedoch ist die Biokompatibilität ein wesentlicher Vorteil. Die Bartels Mikrotechnik GmbH bietet eine Zweikammernmikropumpe in Siliziumtechnologie sowie einen miniaturisierten OEM Controller an, der klein genug ist um ihn in ein Implantat zu integrieren [89].



Abbildung 16: Active Microport [87]

4.2.4 Thermische Heizer

Verschiedene Aktoriken verwenden thermische Effekte. Bei thermopneumatischen Systemen wird durch einen Heizer ein Medium erhitzt, so dass die thermische Ausdehnung bzw. der Wechsel in einen anderen Aggregatzustand zur Verdrängung des zu transportierenden Mediums aus der Pumpkammer führt. Man unterscheidet hierbei Ein- und Zweikammersysteme. Bei Einkammersystemen wird direkt das zu transportierende Medium erhitzt. Ein weit verbreitetes Beispiel hierfür ist der Funktionsmechanismus eines auf dem thermischen Prinzip beruhenden Tintenstrahldruckers. Die Firmen HP und Epson verwenden dieses Prinzip in ihren Produkten[90]. Die Tinte wird dabei für wenige Millisekunden auf über 300 Grad erhitzt, so dass eine Gasblase entsteht die die restliche Flüssigkeit aus der Pumpkammer durch eine Düse nach außen schießt. Die zu transportierenden Medien müssen in der Lage sein die starke Erhitzung unbeschadet zu überstehen. Wenn man bedenkt, dass Chemotherapeutika nicht weit über 50 C erhitzt werden sollten erscheint der Einsatz dieser Technologie für unsere Zwecke fraglich.

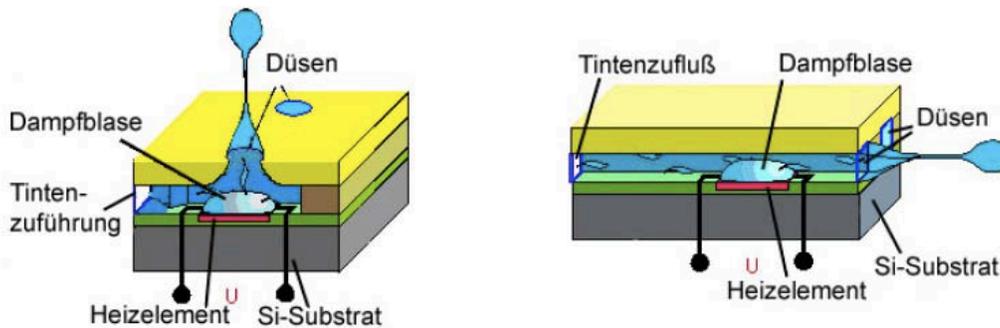


Abbildung 17: Bubble-Jet-Verfahren (links: Side-Shooter, rechts: Edge-Shooter)[91]

Bei Zweikammersystemen gibt es eine separate Aktorikkammer, die durch eine flexible Membran von der eigentlichen Pumpkammer getrennt ist. Der Heizer erhitzt das Medium in der Aktorikkammer, das wiederum die Pumpmembran bewegt. Durch geschickte Auswahl des zu beheizenden Mediums kann hier schon bei vergleichsweise geringen Temperaturen ein Pumpeffekt beobachtet werden. Spieth und Samel [92, 93] beschreiben Systeme, bei denen ein spezielles Hydrogel (Hydrogele sind vernetzte hydrophile Polymere die nicht in Wasser löslich sind) in einer PDMS Matrix über den Heizern aufgebracht ist. Bei Erwärmung über 100°C dehnt sich das Hydrogel irreversibel auf das 10000fache seines ursprünglichen Volumens aus und verdrängt den Wirkstoff aus dem Reservoir. Es gibt jedoch auch Hydrogele die bei noch niedrigeren Temperaturen reagieren. Allerdings schrumpfen diese Gele bei Erwärmung über eine kritische Temperatur. Poly-N-isopropylacrylamid (PNIPAAm) legt ein solches LCST-Verhalten (Lower critical solution temperature) an den Tag. Der Vorgang ist hierbei reversibel. Diese Hydrogele werden zum Beispiel in Mikroventilen der Firma GESIM GmbH eingesetzt [94].

4.2.5 Realisierungen in Silizium

Gerade im MEMS Bereich werden Mikrodosiersysteme in Silikon- aufbautechnik vor allem im akademischen Umfeld realisiert [95]. Li et. Al. stellen ein System zur Behandlung des grauen Stars vor, das aus einer Pumpe basierend auf dem Prinzip der

Elektrolyse besteht [96]. Durch Anlegen eines Stroms im unteren mA Bereich entsteht in der wässrigen Lösung des Wirkstoffs Wasserstoff und Sauerstoff. Durch den erzeugten Druckgradienten wird der Wirkstoff durch eine dünne Kanüle aus dem Reservoir herausgepresst. Die Pumpe kann eine Flussrate von bis zu 1500 nl/min gegen den inneren Augendruck erreichen. Durch Anpassen des Steuerstroms werden Flussraten vom Pikoliter bis in den Mikroliterbereich realisiert. Die Pumpe wurde im Labor und durch Implantation ex-vitro in porzine Augen validiert. Mittlerweile wurden von der Gruppe auch andere Implementierungen realisiert, unter anderem mit einem Parylene Blasebalg [97].

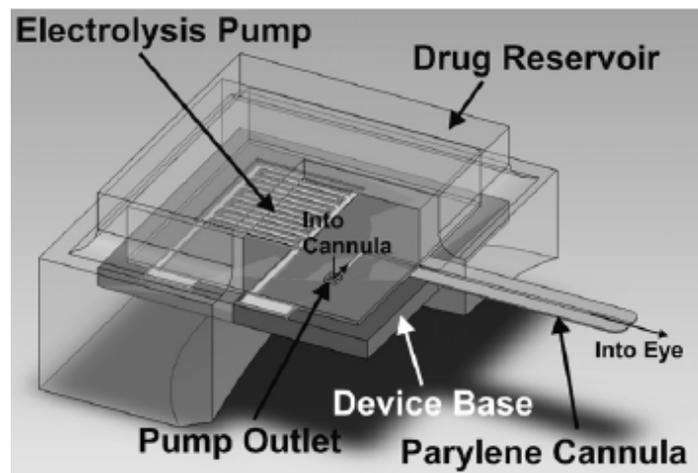


Abbildung 18: Intraocular Drug Delivery Device [96]

4.2.6 PCB Technologie

Durch das Integrieren von Fluidikkanälen in mehrlagige Leiterplatten bietet sich die Möglichkeit, Elektronik und fluidische Komponenten in einer Einheit zu kombinieren. Fluidische Komponenten entstehen während dem PCB Herstellungsprozess als Teil der Mehrlagenplatine. Kanäle werden durch Nassätzen des zweiseitigen kupferbeschichteten Leiterplattenmaterials hergestellt [98]. Durch das Übereinanderschichten von Platinen können vertikale Strukturen und Kanalränder realisiert werden. Hierzu wird von der Gruppe um Wego und Pagel ein spezielles Klebeverfahren verwendet, welches die

fluidische Funktionalität der Kanäle aufrecht erhält. In dieser Technologie wurden ein Blasen-Detektor, ein pH Regelkreis, ein kapazitiver Drucksensor sowie eine thermische Mikropumpe realisiert. Vorteile sind die geringen Kosten im Vergleich zu einem Aufbau in Siliziumtechnologie. Die erzielbaren Dimensionen sind dafür deutlich größer als in Silizium und die Genauigkeit und die Toleranzen sind schlechter. Für viele mikrofluidische Anwendungen reichen diese Toleranzen jedoch vollkommen aus.

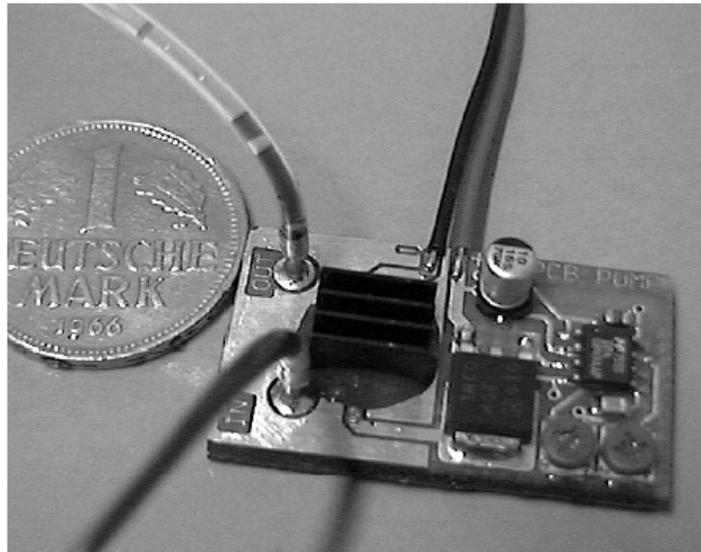


Abbildung 19: PCB basierte Mikropumpe[98]

Die realisierte Pumpe beruht auf einem thermischen Aktuatorprinzip, eine Membran wird durch einen Hitzer abwechselnd erhitzt und abgekühlt und gerät dadurch in Schwingung. Die Abmessungen der Pumpe betragen $14 \times 17,5 \times 3,2 \text{ mm}^3$, die erzielbare Flowrate ohne Backpressure beträgt 470 ul / min . Bei 135 hP Backpressure ist kein Fluss mehr vorhanden. Die mittlere Betriebsfrequenz beträgt $0,9 \text{ Hz}$ und die mittlere Leistungsaufnahme ist mit 900 mW relativ hoch. Die Möglichkeit der Integration von Fluidik und Elektronik auf einem PCB macht diese Technologie für den Einsatz in miniaturisierten Implantaten prinzipiell sehr interessant. Dem gegenüber stehen die hohe Leistungsaufnahme, wenn eine Pumpe in dieser Technologie realisiert werden soll.

4.2.7 Biodegradable Polymere

Biodegradable Medikamentenapplikationssysteme bestehen aus inerten Polymeren, die letzten Endes vom Körper absorbiert oder ausgeschieden werden. So muss das leere Drug Delivery System nicht mehr operativ aus dem Körper entfernt werden, die Patienten Akzeptanz und Compliance ist dementsprechend höher. Allerdings müssen einige Hürden überwunden werden um in-vivo gute Ergebnisse mit biodegradablen Polymeren zu erzielen. Um eine kontinuierliche lineare Abgabe des Wirkstoffs zu erreichen muss die Degradationskinetik des Polymers in-vivo konstant bleiben. Diese Kinetik wird aber beeinflusst von der Umgebungsansäuerung und der Umgebungstemperatur. Verändert sich einer dieser Parameter, verändert sich auch die Abgaberate. Außerdem müssen geometrische Formen gewählt werden, deren Oberfläche sich nicht über der Zeit verändert wenn das Polymer degeneriert, da sich sonst ebenfalls die Abgaberate ändert.

Die Diffusion der Wirkstoffe von der Polymermatrix ist langsam im Vergleich zur Bioerosion des Systems. Dies führt zu Problemen bei Wirkstoffen, die über einen langen Zeitraum abgegeben werden sollen oder einen schmalen therapeutischen Index haben.

Nichtsdestotrotz konnten biodegradable Polymere erfolgreich eingesetzt werden, unter anderem in der Tumorthherapie sowohl zur Wirkstoffabgabe als auch zur Schmerzmittelgabe [81]. Pratesi et. al. verwendeten über eine Polymermatrix abgegebenes Daunorubicin, Doxorubicin und 14-Bromo-Daunorubicin in in Mäusen induzierten Tumoren und konnten damit ein dreifach niedrigeres Toxizitätsprofil als bei intravenöser oder oraler Gabe feststellen [99]. 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) Wafer wurden erfolgreich bei der Behandlung von Patienten mit wiederkehrendem Glioblastoma Multiforme [23] eingesetzt. Auch in der Behandlung von Arthritis sind biodegradable Polymermatrizen verstärkt Gegenstand der Forschung [81].

Allerdings ist die Abgabe über eine Polymermatrix nicht individuell steuerbar. Einmal im Körper abgesetzt, gibt das Implantat kontinuierlich die in ihm enthaltenen Wirkstoffe ab. Eine aktive Steuerung, um z.B. eine gepulste Chemotherapie zu erzeugen, ist nicht möglich.

4.2.8 Implantierbare Pumpen zur spinalen Schmerztherapie

In der spinalen Schmerztherapie werden schon heute implantierbare Pumpen erfolgreich eingesetzt. Hierbei handelt es sich um Systeme, die langfristig (zum Teil über 20 Jahre) im Körper verbleiben und von außen über eine Kanüle wiederbefüllbar sind. Sie arbeiten nach dem Gasdruckprinzip oder beinhalten eine elektrische Aktorik. Nachteile sind die Größe und das Gewicht. Die Pumpen werden in einer Bauchtasche im Körper eingesetzt und sind über einen Katheter mit dem eigentlichen Applikationsort verbunden. Dies limitiert selbstverständlich ihren Einsatzbereich. Technologisch gesehen sind diese Pumpen sehr einfach, aber verlässlich aufgebaut. Größter Hersteller ist die US Firma Medtronic mit dem Modell Synchromed II [100]. Die Firma Tricumed aus Lübeck bietet eine Pumpe mit regelbarem Auslaßventil an [101].

4.2.9 Implantierbare Insulinpumpen

Implantierbare Insulinpumpen gibt es bereits seit den 1990 Jahren. Sie haben sich aber nie wirklich am Markt durchgesetzt. Die einzige Pumpe, die in größerem Umfang in klinischen Studien zum Einsatz kam, war die MiniMed von Medtronic [100]. Es handelt sich dabei ebenfalls um eine mit dem Gasdruckprinzip arbeitende Pumpe.

Das Schweizer Unternehmen Debiotech entwickelt eine in einem Pflaster untergebrachte Einweg Insulinpumpe zur "Continuous Subcutaneous Insulin Infusion". Die in Mikrofluidik MEMS Technik realisierte Nanopumpe soll dem Patienten eine komfortablere Therapie ermöglichen und die Insulinabgabe dem natürlichen Zyklus der Bauchspeicheldrüse anpassen [102].

4.2.10 Implantierbare Chips zur Tumorthherapie

Santini et. al. beschreiben Chips, bei denen in Silikontechnik eine Matrix aus Kavitäten aufgetragen wird [103]. Diese Kavitäten werden mit Wirkstoff gefüllt und sind nur durch eine dünne Goldmembran vom Applikationsort getrennt[104]. Durch Anlegen einer

Spannung an der Membran findet eine chemische Reaktion mit dem physiologischen Umfeld statt, die zum Auflösen der Membran und zur Wirkstoffabgabe führt. Die Goldmembran korrodiert elektrochemisch, es bildet sich lösliches Goldchlorid und der Wirkstoff innerhalb der Kavität kann sich auflösen und in die Umgebung diffundieren. Mithilfe des Systems ist es möglich, Wirkstoff mit variablen Raten, komplexen Freisetzungprofilen und fremdgesteuert abzugeben. Als potentielle Wirkstoffe werden von den Autoren Hormone, Schmerzmittel und Chemotherapeutika genannt [105].

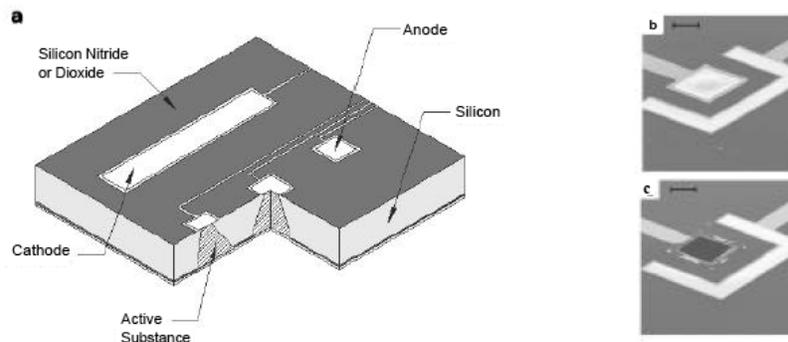


Abbildung 20: MICROCHIPS Drug Delivery Device[103]

Als erstes Einsatzgebiet wurde die Abgabe von Carmustin (BCNU) zur Gehirntumor Therapie gewählt. Die Autoren erhoffen sich durch die kontrollierte temporäre und räumliche Abgabe ein besseres Wirkprofil als bei der Abgabe über ein biodegradables Polymer. Eine Validierung fand am Tiermodell statt. Es wurde gezeigt, dass eine BCNU Abgabe über diese Technologie grundsätzlich möglich ist und kontrollierte Freisetzungprofile erreicht werden können. Das System wird gegenwärtig durch ein Start-Up kommerzialisiert [26].

4.3 Vollständige implantierbare Closed-Loop Systeme

4.3.1 Magenspille (iPill)

2009 stellte Phillips die sogenannte iPill der Öffentlichkeit vor. Es handelt sich hierbei genau genommen um kein Implantat, sondern um ein schluckbares Closed-Loop System in Form einer herkömmlichen Medikamentenpille. Einmal geschluckt, wandert es durch

den Magendarm Trakt und kann dort in Abhängigkeit des lokalen pH Werts seine ungefähre Position ermitteln und entsprechend Wirkstoffe abgeben. Die Sensorik besteht aus einem pH Sensor, die Aktorik aus einem miniaturisiertem Linearantrieb. Außerdem enthält die Pille eine Elektronik zur Datenauswertung und drahtlosen Datenübertragung aus dem Körper heraus. Die Pille soll vorwiegend zur Erprobung neuer Wirkstoffe von der Pharmaindustrie eingesetzt werden [75].

4.3.2 Intellidrug

Im Rahmen eines von der Europäischen Union finanzierten Förderprojekts wurde das Drug Delivery System “Intellidrug”, eine Zahnprothese zur gesteuerten intraoralen Medikamentenabgabe, entwickelt [106]. Beteiligt waren das Fraunhofer Institut für biomedizinische Technik, die HSG-IMIT, Valtronic SA, die Assuta Medical Centers sowie diverse europäische Hochschulinstitute. Das mechatronische System ist hochintegriert und beinhaltet eine osmotische Pumpe, ein Medikamentenreservoir, ein aktives Ventil, einen Flowsensor und eine Elektronik zur Steuerung der Medikamentenabgabe.

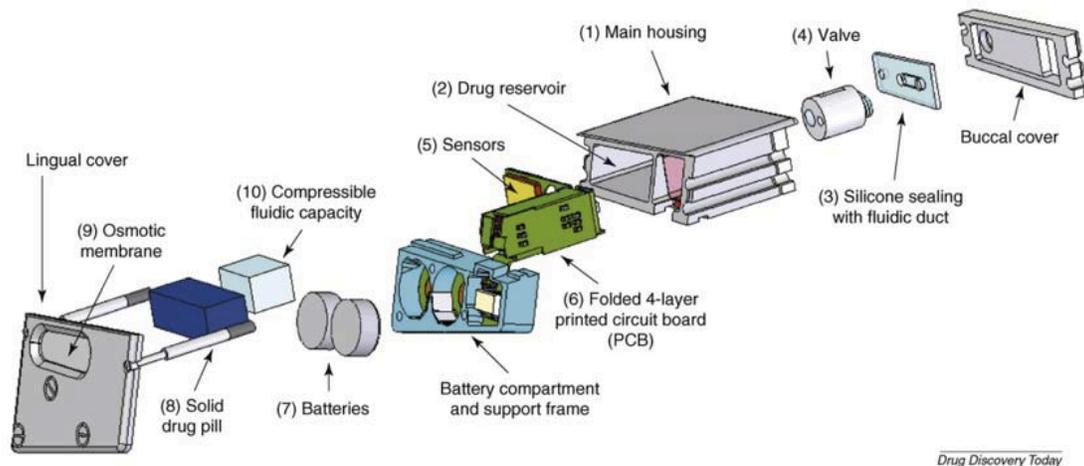


Abbildung 21: Explosionszeichnung des Intellidrug Systems [106]

Es wird kein aktiver Pumpmechanismus verwendet. Stattdessen beinhaltet das System eine semipermeable Membran, über die osmotisch Druck im Medikamentenreservoir aufgebaut wird. Der Wirkstoff liegt als feste Pille vor, die sich über die Zeit auflöst.

Das verwendete Mikroventil ist eine Neuentwicklung und verwendet Elektro-Aktive Polymere als Aktuator [107]. Es ist normal geschlossen und benötigt lediglich -1.5 V als Betriebsspannung. Dem Ventil nachgeschaltet sind ein thermischer Flußsensor, der Flüsse bis 50ul pro Stunde messen kann und ein Konzentrationssensor, der die Impedanz der Lösung misst.

Das System benötigt ungefähr den Platz zweier Backenzähne und soll zunächst im Bereich der Drogenentwöhnung mit Hilfe der Ersatzdroge Naltrexon eingesetzt werden. Über eine Infrarotschnittstelle kann die Ventilöffnungszeit und damit die Abgaberate von außen eingestellt werden. Die Wirkstoffe werden im Mundraum abgegeben und über die Mundschleim aufgenommen. Erste Versuche zeigten, dass das Erreichen quasi-konstanter Wirkstoffspiegel von Naltrexon im Plasma mit Hilfe des Systems möglich ist. Das System hat über zwei Knopfzellen genügend Energie um über zwei Wochen kontinuierlich betrieben zu werden. Als größte Innovationsbarriere bei der Einführung mechatronischer Geräte in der intraoralen Medikamentenabgabe werden von den Autoren die hohen Kosten für Anschaffung und Wartung genannt.

Tabelle 3 fasst den Stand der Technik bei Mikropumpen zusammen. Insgesamt scheiden viele Systeme aufgrund des hohen Energieverbrauchs aus. Piezopumpen sind schon relativ weit in der kommerziellen Entwicklung und bieten sich für erste Tests an. Ihre Größe (unter Miteinbezug des Controllers) und die hohen Betriebsspannungen sind allerdings als nachteilig einzustufen. Elektrolyse stellt einen vielversprechenden Ansatz dar, allerdings gibt es lediglich Prototypensysteme im akademischen Bereich und die Wirkstoffe werden mit Gas durchsetzt, das auch in den Körper gelangen könnte. Auch die wirkstoffabsondernden Mikrochips sind interessant, allerdings sind sie proprietäre Lösungen und noch nicht kommerziell erhältlich. Für eigene Ansätze erscheinen Gaszellen aufgrund des geringen Energieverbrauchs und der geringen erzielbaren Flußraten vielversprechend. Auch thermische Heizer mit expandierenden Hydrogelen können für die Abgabe sehr kleiner Wirkstoffmengen interessant sein.

Tabelle 3: Zusammenfassung zum Stand der Technik bei Mikropumpen

Pumpensystem	Hersteller	Funktionsprinzip	Erzielbare Flußraten	Vorteile	Nachteile	Energieverbrauch
Gasentwicklungszellen	SIMATEC	H ₂ -Produktion	nl-µl/min	+kein zusätzlicher Energiebedarf +kleine Flußraten möglich	-Latenzphase bis zum Erreichen konst. Flußraten	Kein zusätzlicher Energieverbrauch, nur Kapazitätsgrenze
Mini & Nanomotoren	Klocke New Scale Technologies Faulhaber, iPill	Piezoeffekt, Induktion	µl/min	+Dosiergenauigkeit	-hoher Energiebedarf -Controller notwendig	100-300mW
Piezomikropumpen	Bartels Mikrotechnik ThinXS PariTec IMTEK	Piezoeffekt	ml/min	+Größe +Fördermengen	-Energieverbrauch -hohe Flußraten -Controller notwendig -hohe Spannungen	180-1600mW
Thermische Heizer	HSG-IMT	Thermische Expansion, Hydrogele	nl/min	+kleine Abgabemengen +Dosiergenauigkeit	-Energieverbrauch - Wärmeeentwicklung	500-1000mW
Silikontechnische Realisierungen	Li et.al.	Elektrolyse u.a.	Pl-µl/min	+Abmessugen +kleine Förderraten	-schwierig zu implementieren -keine kommerziellen Systeme	10mW
PCB Technologie	Wego et.al	Thermische Expansion	µl-ml/min	+leichte Integration	-keine kommerziellen Systeme -Energieverbrauch - Wärmeeentwicklung	300-900mW
Biodegradable Polymere	Pratesi et. al. Westphal et.al.	Degradable Polymermatrix	pl-nl/min	+Größe +Energieverbrauch	-kein Anpassen der Flußrate möglich	Kein Energieverbrauch
Gasdruckpumpen	Medtronic, Tricumed,	Überdruck	ml/min	+Energieverbrauch	-Größe	1-10 mW für Steuerelektronik
Implantierbare Insulinpumpen	Medtronic, Debiotech	Piezoeffekt, Überdruck	µl-ml/min	+Implantierbarkeit	-Größe -Energieverbrauch	1-400mW
Implantierbare Mikrochips	Santini, Langer et.al.	Elektrochemisch	pl-nl/min	+Größe +Flußraten +Energieverbrauch	-nicht kommerziell erhältlich	1mW
Osmotische Pumpen	Intellidrug Projekt	Osmotisches Prinzip	µl/min	+Förderraten +Energieverbrauch	-aufwendig zu realisieren	1mW für Steuerelektronik

4.4 Elektroden zur Mikromanipulation des Tumormilieus

Ein anderer Weg um den Tumormetabolismus ohne Zugabe von Chemotherapeutika zu beeinflussen, ist das Anlegen niedriger Spannungen und Ströme in der Tumorumgebung, um den transmembranen pH Gradienten des Tumormilieus umzukehren[8].

Dieser Gradient trägt zu bestimmten Aspekten der Tumor Pathologie wie der Kalzifikation bei [108] und bewirkt Änderungen des Plasma Membran Potentials [109, 110]. Es gibt Studien, die belegen, dass elektrische Ströme eine Tumor Regression in einigen Fällen unterstützen[111]. Diese Regression könnte durch eine Normalisierung des pH im Tumor und in der Tumorumgebung durch Iontophorese zurückzuführen sein [8]. Zusätzliche Planarelektroden am Sensorkopf eines Closed-Loop Systems können solche niedrigen Ströme und elektromagnetische Felder im Tumormilieu mikrokontrollergesteuert erzeugen. Somit kann in einem Closed-Loop System neben der Abgabe von Chemotherapeutika ein zweiter Wirkmechanismus zur Unterstützung der Tumorregression realisiert werden.

5 Neue Ansätze für Closed-Loop Systeme in der Tumorthapie

Dieses Kapitel beschreibt den konzeptionellen Aufbau eines neuartigen Closed-Loop Systems zur Tumorerüberwachung und Therapie, das in zweijähriger Entwicklungsarbeit am Heinz Nixdorf Lehrstuhl für Medizinische Elektronik aufgebaut wurde. Abgehandelt werden die Bereiche Sensorik, Aktorik, Elektronik, Übertragungstechnik sowie Aufbau- und Verbindungstechnik.

5.1 Systemarchitektur

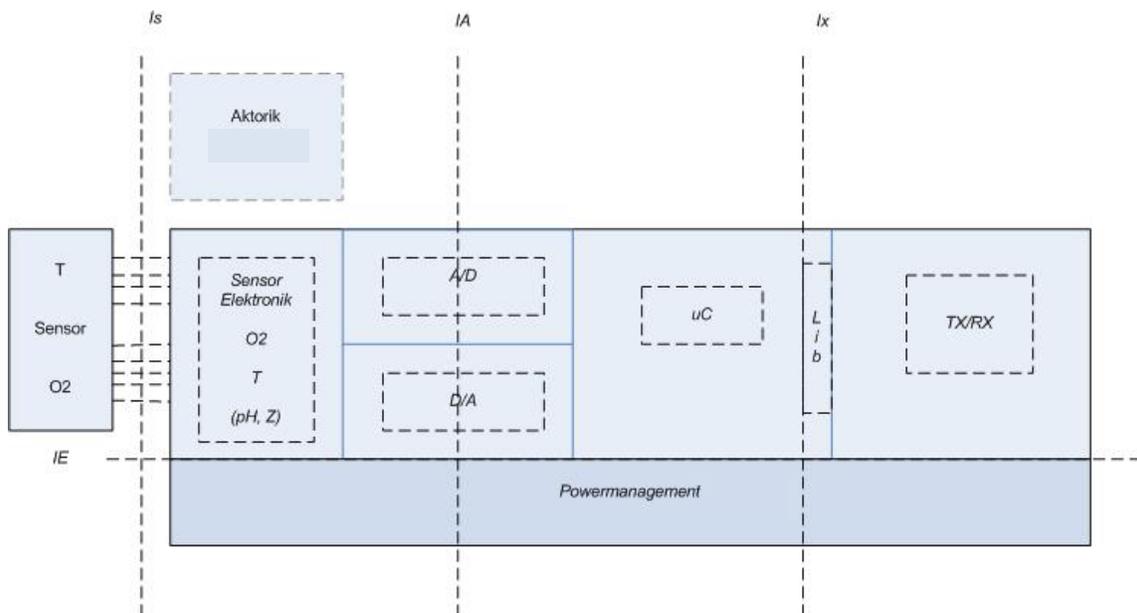


Abbildung 22: Systemarchitektur des Implantats

Abbildung 22 liefert einen Überblick über die Systemarchitektur des Implantats. Die Daten werden von den Sensoren erfasst, über eine Anlogschaltung verstärkt, anschließend gewandelt und vom Mikrocontroller weiterverarbeitet. Dieser bildet ein Datenpaket, das über die RF- Schnittstelle nach draußen zu einer externen Steuereinheit gesendet wird. Umgekehrt können von draußen auch über die bidirektionale Datenverbindung Befehle empfangen werden. So kann das Implantat konfiguriert und die Aktorik angesteuert werden.

5.2 Selbstkalibrierende pO_2 Sensortechnologie

Sauerstoffsensoren wurden in-vitro bereits erfolgreich eingesetzt um Vorgänge im Bereich der Tumorbilogie zu testen und objektiv zu bewerten[112-115]. Diese Erkenntnisse galt es auf eine in-situ Umgebung zu übertragen. Insbesondere amperometrische Sensoren bieten sich für Langzeitmessungen des Hypoxiestatus in Tumornähe an.

Erste Erfahrungen mit in-situ Messungen von implantierten Gelöstsauerstoffsensoren konnten im Rahmen eines Vorprojekts des Heinz Nixdorf Lehrstuhls in Zusammenarbeit mit dem Allgemeinen Krankenhaus Wien gesammelt werden. Innerhalb der Diplomarbeit von Martin Sattler wurde ein herkömmlicher pO_2 Sensor mit Verstärkerschaltung und Telemetrieanschluss in die Schädelkalotte eines Schafs eingepflanzt[14]. Ziel war ein Überwachen des Knochenheilungsprozesses über den Hypoxiestatus. Die Implantate sendeten über 2 Wochen Werte aus dem Tiermodell nach außen, allerdings ohne Driftbereinigung. Deshalb erschien die Entwicklung eines selbstkalibrierenden pO_2 Sensors naheliegend. Erste Ansätze hierzu werden in der Literatur von Park et.al., Kim et. al. und Johnson und Paul erwähnt[116-118]. Amperometrische Sauerstoffmessung mit Hilfe der Clark-Elektrode ist eine allgemein anerkannte und weit verbreitete Methode. Dabei macht man sich zu Nutze, dass der an einer Arbeitselektrode fließende Strom direkt proportional ist zum Gelöstsauerstoff in der Sensorumgebung [119]. Der Reaktionsweg ist abhängig vom pH Wert und kann nach Hamann[120] in folgende Teilreaktionen aufgegliedert werden:

In saurer Lösung tritt die Reduktion folgendermaßen auf:



In alkalischer Lösung tritt die Reduktion folgendermaßen auf:



Die Kontamination der Sensor Membran führt allerdings zu einer Änderung der Sensitivität des Sensors, so dass laufend nachkalibriert werden muss. In einem im Körper befindlichen Implantat gestaltet sich die externe Kalibration natürlich schwierig, so dass die Elektroden so erweitert werden müssen, dass eine in-situ Kalibrierung möglich wird. Dieses Prinzip wurde zum ersten Mal von Johnson und Paul beschrieben[117]. Hierbei wird eine zusätzliche Generatorelektrode verwendet, um in-situ Gelöstsauerstoff zu bilden. Mit dieser in-situ Kalibrierung konnte die Sensitivität des Sensors mit einer Abweichung von weniger als 7,5% des tatsächlich experimentell ermittelten Wertes gemessen werden[117]. Unseres Wissens nach wird diese Konzept von uns zum ersten Mal in einer in-situ Umgebung verwendet.

Zur in-situ Kalibrierung des Sensors wird in der Sensorumgebung in einer Messpause eine definierte Gelöst-Sauerstoffkonzentration mit Hilfe einer zusätzlichen Referenzelektrode eingestellt. Hierbei spielen sich folgende Vorgänge an der Kathode der Clark Elektrode ab:

Durch Anlegen einer Spannung von mindestens 1,2 V an den Generatorelektroden findet Elektrolyse statt. Wasser wird durch die Spannung in Sauerstoff und Wasserstoff aufgespalten. Dabei können folgende Teilreaktionen auftreten:



Der so erzeugte Sauerstoff diffundiert in die nähere Umgebung. Nach einer Latenzzeit, die von der Diffusionsgeschwindigkeit des Sauerstoffs im Sensormedium abhängt, kann die erzeugte lokale Sauerstoffsättigung dann an der Detektorelektrode erfasst werden.

Dort findet eine Reduktion des Sauerstoffs statt, die in einem messbaren Detektorstrom resultiert. Hierbei ist es wichtig, dass die lokal erzeugte Sauerstoffsättigung sehr groß im Vergleich zur Umgebungssauerstoffsättigung ist. Nimmt man eine typische Sättigung in

Gewebeflüssigkeit von 12% an, so muss mit der Generation mindestens eine Sättigung von 24% erzeugt werden um eine verlässliche Kalibration zu erzielen.

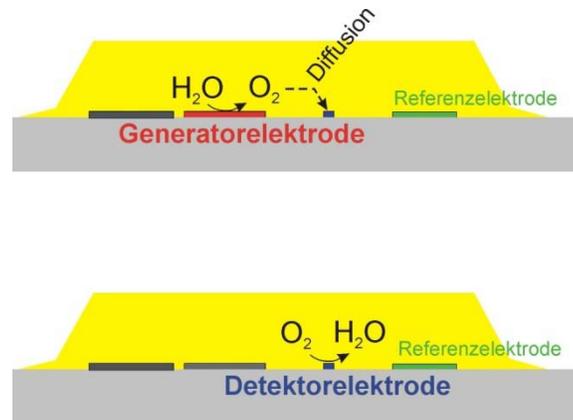


Abbildung 23: Vorgänge an den Elektroden bei der Selbstkalibration eines langzeitstabilen Gelöstsauerstoffsensors

In der Praxis ist angedacht, alle 12 Stunden einen Kalibrierzyklus durchzuführen. Dabei wird zunächst über 10 Minuten Sauerstoff generiert. Danach folgen zwei Detektionszyklen von jeweils 10 Minuten die durch 90 Minütige Pausen voneinander getrennt sind.

Aus dem Verhältnis der zwei aufeinander folgenden Detektionen Q_2 / Q_3 kann dann ein Kalibrationsfaktor k_n (n für den n-ten Zyklus) bestimmt werden. Hierzu wird jeweils die generierte Ladung Q (Fläche g) durch Integration über dem Detektions- bzw. dem Generationsstrom innerhalb eines Zyklus bestimmt:

$$Q_i = \int I_i dt \quad (5.7)$$

Das Verhältnis der Flächen zueinander fließt dann in den Kalibrationsfaktor k_n ein:

$$k_n = \frac{Q_2}{Q_3} \cdot c \quad \text{mit} \quad c = \frac{1}{\left(\frac{Q_2}{Q_3} \right)_0} \quad (5.8)$$

Durch die Konstante c wird der Kalibrationsfaktor normiert. In sie geht das Verhältnis der beiden Detektionen Q_2/Q_3 im Punkt 0 (der Punkt 0 bezeichnet dabei das stabile Sensorniveau nach den anfänglichen Einschwingvorgängen) ein.

Durch Multiplikation des Detektorstroms mit dem Kehrwert des Kalibrationsfaktors kann dann der driftbereinigte Detektorstrom berechnet werden und auf die wirkliche Sauerstoffsättigung geschlossen werden. Die 3.Potenz wurde in empirischen Versuchen als sinnvoll erachtet, da durch sie der Kalibrationsfaktor stärker zum Tragen kommt.

$$I_{\text{bereinigt}} = I_{\text{det2}} \cdot \frac{1}{(k_n)^3} \quad (5.9)$$

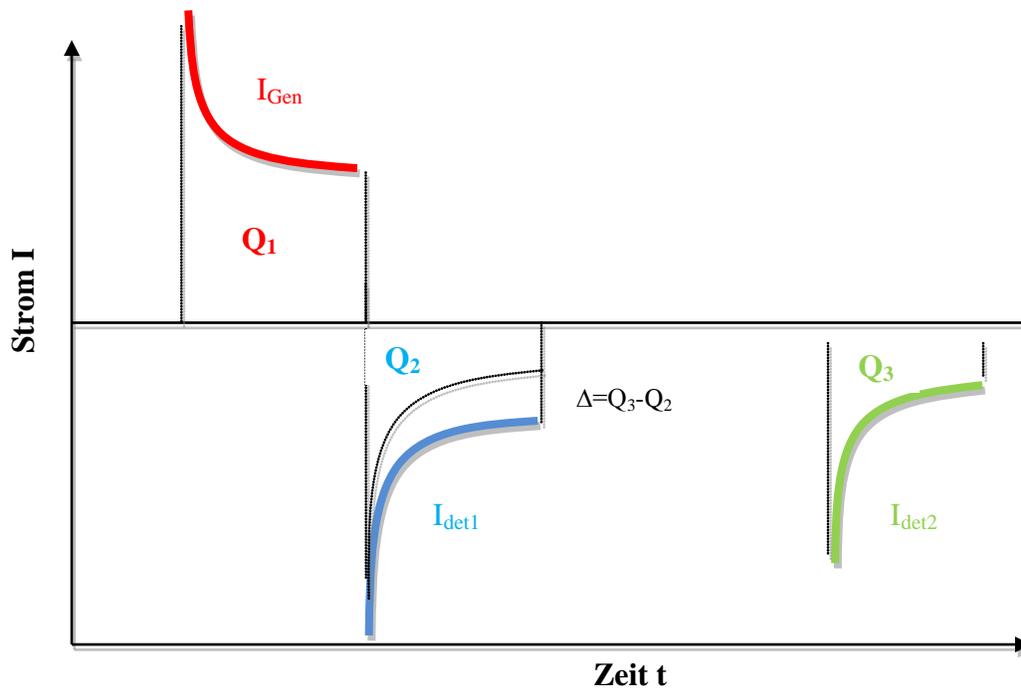


Abbildung 24: Berechnung des Kalibrationsfaktors k_n durch Integration über dem Detektionsstrom

Der so berechnete Kalibrationsfaktor ist für eine sich nur langsam ändernde Umgebungssättigung unabhängig von der Meßgröße, da das Verhältnis Q_2/Q_3 den detektierten Anteil der vorhergehenden Generation repräsentiert. Somit ist k_n ein Maß für die Ab- oder Zunahme der Sensorsensitivität über der Zeit.

Berücksichtigt werden muss allerdings auch (insbesondere bei sehr niedrigen Umgebungssättigungen), dass die Umgebungssättigung einen gewissen Einfluß auf die Mindestspannung, die zum Einsetzen der Elektrolyse am Sensor erforderlich ist, hat. So konnte in Laborversuchen eine Sauerstoffgeneration bei minimaler Umgebungssättigung (Stickstoffatmosphäre) erst bei Spannungen ab 1,8 V gesehen werden. Für die Praxis ist dies allerdings nur minder relevant, da Sättigungen nahe 0% im Körper normalerweise nicht auftreten, so dass durchgehend mit 1,2V Generationsspannung gearbeitet werden kann.

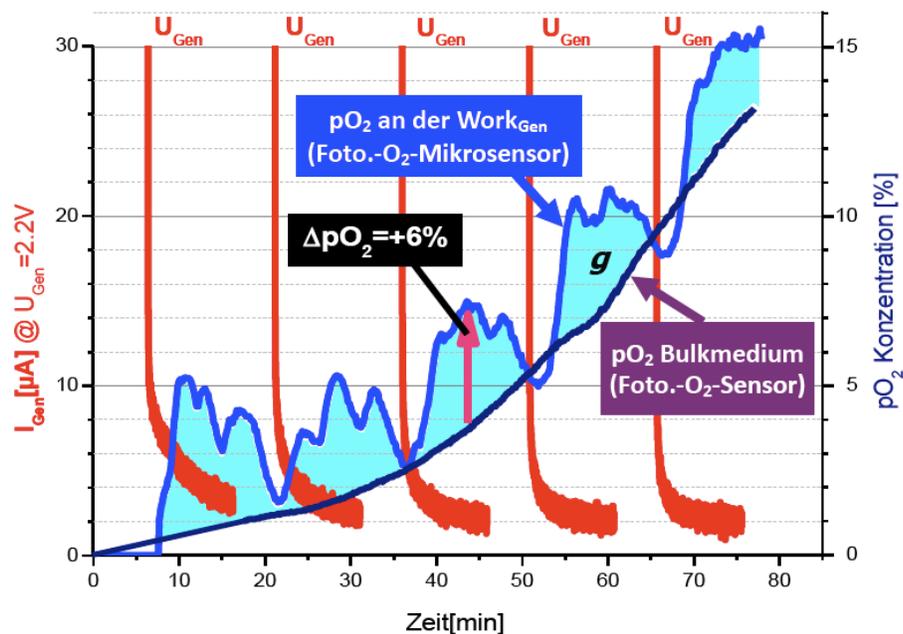


Abbildung 25: Erzeugung lokaler Sauerstoffsättigungen bei unterschiedlichen Umgebungssättigungen. Die hellblaue Kurve zeigt die lokale pO_2 Konzentration unmittelbar an der Generationselektrode. Die dunkelblaue Kurve zeigt die Sauerstoffsättigung des den Sensor umgebenden Messmediums. Durch Generation wird der Sauerstoffgehalt lokal um ca. 6% erhöht. Bei höheren Umgebungssättigungen ist eine geringere Generatorspannung erforderlich.[121]

Zur Validierung des Kalibrationsprozesses wurde unter Laborbedingungen die lokale Sauerstoffsättigung mit einem optischen Sensor (Presens Fibox) in ungefähr 0,1 mm Abstand der Generatorelektroden gemessen. Außerdem wurde zur Untersuchung des Einflusses niedriger Umgebungssättigungen die Sauerstoffsättigung durch Änderung des Stickstoffanteils in der Messlösung schrittweise von 0% Sättigung auf 15% Sättigung erhöht.

5.3 Chipdesign

Ein speziell auf die Anforderungen des Intellitum Projekts angepasster Sensorchip wurde entworfen. Es handelt sich um einen Planarsensor in Platin Dünnschichttechnologie. Als Substrate wurden sowohl Glas als auch Keramik evaluiert. Der Sensor stellt die um zusätzliche Generationselektroden erweiterte Clark-Elektrodenanordnung in verschiedenen Konfigurationen zur Verfügung. Einerseits stehen 5 Ringelektroden zur Auswahl, zur Detektion von Gelöstsauerstoff bei gleichzeitig geringem Verbrauch von Umgebungssauerstoff. Darüber hinaus stehen IDEs Strukturen mit größerer Elektrodenoberfläche zur Verfügung. Diese können sowohl für die Detektion mit höherem Stromfluß als auch für die Generation verwendet werden. In unseren Experimenten stellte sich heraus, dass nur mit den größeren Elektroden vernünftige Ergebnisse erzielt werden konnten.

Tabelle 4: Verwendete Substrat- und Membranmaterialien für den Intellitum Sensorchip

	Material	Schichtdicke	Methode
Keramiksubstrat	Al ₂ O ₃	500 µm	Wird geliefert
Titan-Beschichtung (Haftvermittler)		20 nm	Lift-off
Platin-Beschichtung		200 nm	Lift-off
Passivierungsbeschichtung	Photolack (SU-8)	2 µm	
Membran	Nafion-Kollodium (1:3)	2-3 µm	Spincoating

Außerdem befindet sich eine große halbmondförmige Referenzelektrode auf dem Chip, die sowohl für Generation als auch Detektion verwendet wird. Eine Pt1000 Meanderstruktur als Temperaturfühler ist ebenfalls vorhanden. Ein Teil der Sensoren wurde im Spincoatingverfahren mit den unten beschriebenen Membranen überzogen.

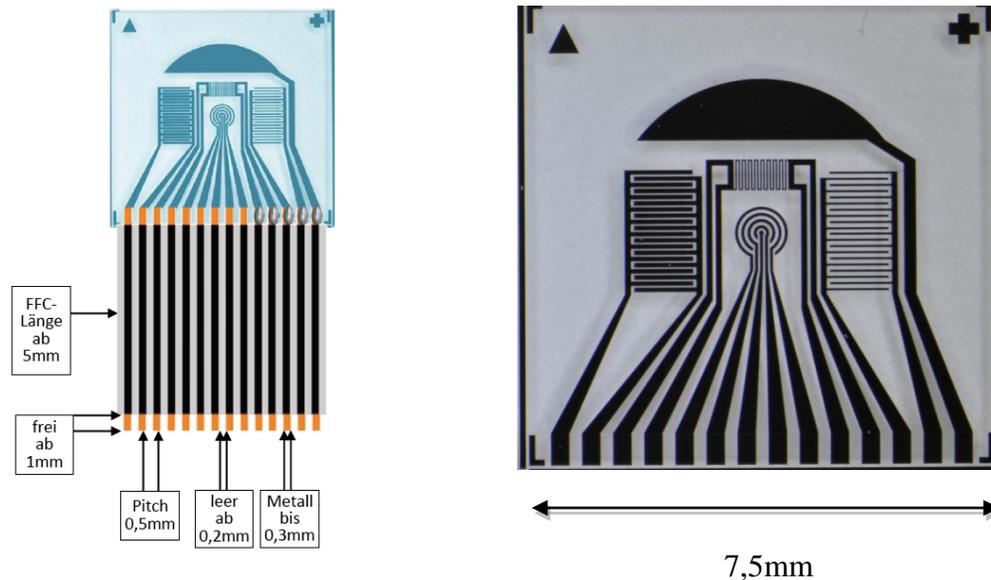


Abbildung 26: Für das Intellitum Projekt entwickelter Sensorchip. Zu sehen sind Ringelektroden, IDES Strukturen, der PT Temperatursensor und die große halbmondförmige Referenzelektrode (Fotos und Grafiken: Yazay Eminaga)

5.4 COMSOL Simulation der Diffusion von Sauerstoff in den verschiedenen Medien

Mittels der FEM-Software COMSOL wurde ein vereinfachtes Modell der Sauerstoffdiffusion durch die unterschiedlichen Medien, wie Wasser und Nafion, aufgestellt. Dadurch können die Diffusionsprozesse am Sensor und im Sensorbereich spezifischer betrachtet werden. Diese Erkenntnisse können zur geometrischen Sensoroptimierung sowie zur Erläuterung und Beschreibung der durchgeführten Messungen herangezogen werden. Folgendes vereinfachtes Basismodell wird aufgestellt (Abb. 27): Die Elektroden haben einem Abstand von $50\mu\text{m}$ zueinander. Ihre Höhe und Breite beträgt $1\mu\text{m}$ bzw. $50\mu\text{m}$. Eine $1,5\mu\text{m}$ dicke homogene Nafionschicht bedeckt die Sensoren. Über der Nafionschicht befindet sich Wasser.

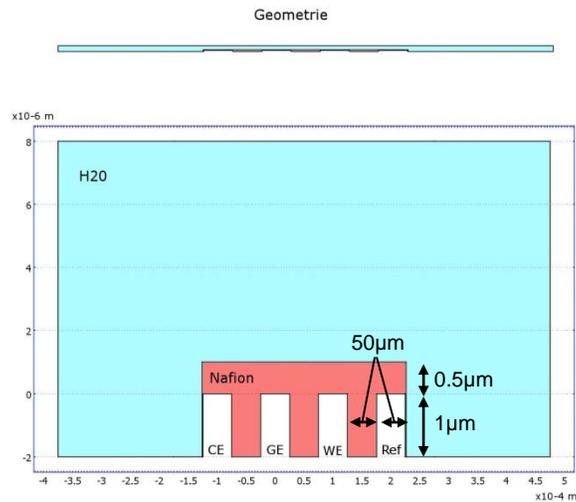


Abbildung 27: 2D Geometrie der FEM-Simulation, Sensorpositionen und verwendeten Medien. oben: Geometrie mit korrekten Seitenverhältnissen. unten: Geometrie mit verzerrten Seitenverhältnissen zur besseren Darstellung der Prozesse. CE = Gegenelektrode, GE = Generatorelektrode, WE = Arbeitselektrode, Ref = Referenzelektrode

In dem FEM Modell wurde die Diffusion des durch die Generatorelektrode generierten Sauerstoffs untersucht. Abbildung 28 zeigt die Konzentrationsverteilung des Sauerstoffs nach 30 Sekunden Generation bei einem Strom von 1 mA und einer Spannung von 1,2 V.

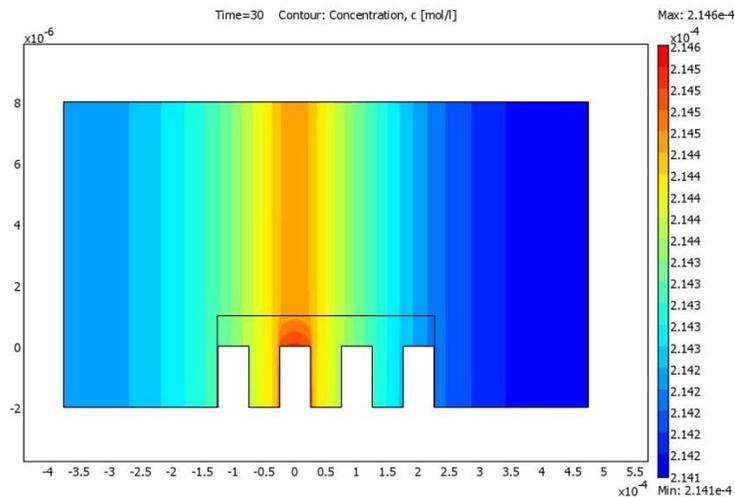


Abbildung 28: Konzentrationsverteilung des an der Generatorelektrode generierten Sauerstoffs nach 30 Sekunden Generation.

Es ist deutlich zu erkennen, dass der Sauerstoff annähernd äquivalent durch das Nafion bzw. Wasser diffundiert, obwohl der Diffusionskoeffizient von Sauerstoff in Wasser um zwei Größenordnungen größer ist als in Nafion (siehe Tabelle. 5). Dies ist durch die parallelen Verläufe der Konzentrationsbereiche ersichtlich und begründet sich mit den geringen Abmaßen der Geometrie.

Tabelle 5: Randbedingungen des FEM-Modells

Randbedingung	Wert
Diffusionskoeffizient von O ₂ in H ₂ O	$3,15 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$
Diffusionskoeffizient von O ₂ in Nafion	$2,4 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$
Sauerstoffgeneration basierend auf der Stromdichte von $2,5 \cdot 10^{-4}/\text{m}^2$	$1,3 \cdot 10^{-4} \text{ mol}/(\text{m}^2 \cdot \text{s})$

Somit ist keine wesentliche Reduzierung der Diffusion des Sauerstoffs in der angewandten Geometrie zu erwarten. Der generierte Sauerstoff kann zeitnah mittels der Arbeitselektrode detektiert werden.

5.5 Biokompatible Membrantechnologie

Eine Membran auf der Sensoroberfläche ist nötig, um den Sauerstoffsensoren vor der Adhärenz von Proteinen zu schützen, das Anwachsen von Zellen zu vermeiden und genügend Flüssigkeit am Sensor zu garantieren, ansonsten ist eine stabile Langzeitmessung in-situ auszuschließen. Nach Evaluieren verschiedener Membranmaterialien stellten sich Polymerlösungen auf Basis von Nafion, ein Ionomer (Polymer mit hoher ionischen Leitfähigkeit), als vielversprechend heraus. Nafion ist ein biokompatibles Teflon-Derivat und wurde ursprünglich für Brennstoffzellen optimiert. Nafion ist permeabel für Kationen, Wasser und gelöste Gase. Gleichzeitig ist es impermeabel für Proteine und Anionen wie Chlorionen, die Einflüsse auf die Messung haben können.

Nafion wurde dünner als 1 µm auf der Sensoroberfläche aufgebracht und war erfolgreich in den ersten Vorversuchen, jedoch schien es eine geringe Haftung auf der

Sensoroberfläche zu haben. Außerdem ist es hydrophil und löste sich in wässrigen Umgebungen auf. Diese Probleme wurden durch eine thermische Aushärtung und die Mischung mit einer Cellulosenitrat-Lösung gelöst.

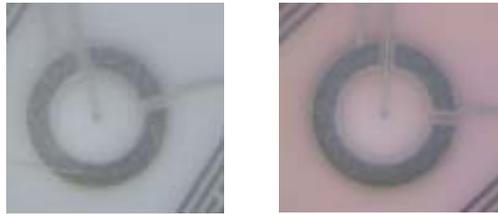


Abbildung 29: Sensoroberfläche mit und ohne Membranbeschichtung

Im Gegensatz zu Nafion ist die Cellulosenitrat-Lösung hydrophob und nicht wasserlöslich. Sie lässt kleine Ionen (Kationen, aber auch Anionen) sowie gelöste Gase passieren, wirkt aber wie Nafion als effektive Barriere für Proteine und verhindert so eine mögliche Veränderung der Elektrodenoberfläche. Die Eigenschaften von Nafion als Membran ändern sich wenig durch die Mischung mit Cellulosenitrat, was auch in der Literatur bestätigt wurde [122].

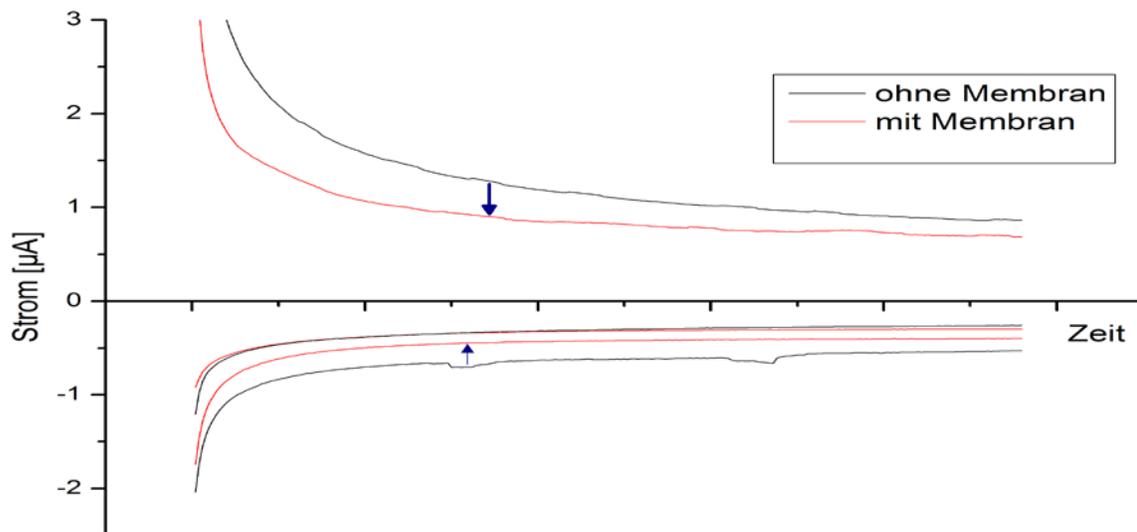


Abbildung 30: Generation und Detektion mit Membran, im positiven Bereich der y-Achse sind die Generationsströme zu sehen, im negativen Bereich die Detektionsströme[123]

Die Membran wird aber fester und stabiler, und löst sich nicht auf, nur die Wasserdurchlässigkeit ist abhängig vom Nafiongehalt in der Mischung [122]. Es konnte gezeigt werden, dass Detektion und Generation von Sauerstoff mit dieser Membran möglich ist. Außerdem sind mit Membran klarere Kurven zu erkennen. Der erheblich geringere Rauschanteil lässt sich auf die begrenzte Membrandurchlässigkeit, genauer, die Sauerstoffselektivität der Membran, zurückführen. Dies geschieht allerdings auf Kosten der Empfindlichkeit, da auch Sauerstoffmoleküle von der Diffusion abgehalten werden bzw. der Diffusionsweg für die einzelnen Ionen mühsamer geworden ist. Dies führt zu geringeren Strömen und somit einer Verschiebung der Kurven in Richtung X-Achse.

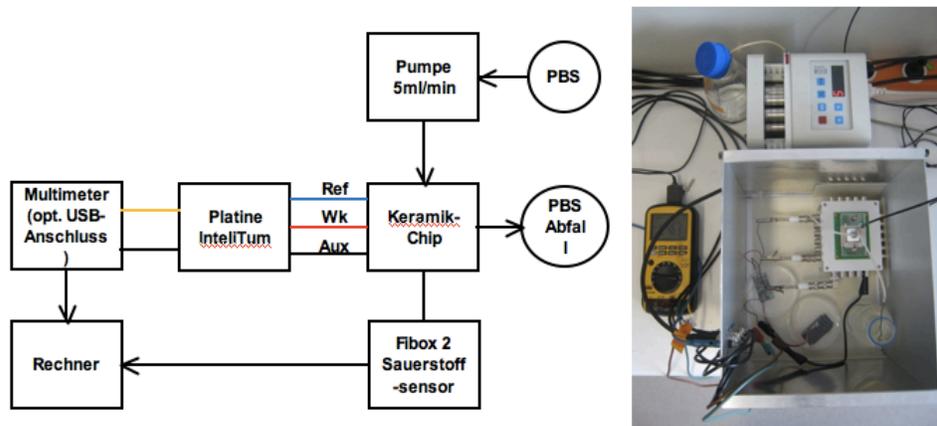


Abbildung 31: Messaufbau zum Überprüfen der Funktionalität der Nafion-Collodion Membran

5.6 Elektronik

5.6.1 Analoge Meßelektronik

Die Ströme, die an den Sensorelektroden fließen, bewegen sich im Mikroamperebereich und müssen verstärkt und gewandelt werden um der Digitalelektronik zur Auswertung zur Verfügung zu stehen. Hierzu wird eine auf einem Strom-Spannungswandler beruhende Schaltung verwendet. Diese greift den Strom, der zwischen Hilfs- und Arbeitselektrode der Detektorschaltung fließt, ab, wandelt ihn in eine Spannung und verstärkt ihn, so dass am Eingang des AD-Wandlers eine Analogspannung zwischen 0 und 2,5V zur Verfügung

steht. Die Generatorschaltung verwendet einen Spannungsfolger um ein Potential von 0-1,25 V an den Generatorelektroden anzulegen. Um sowohl Potentiale in positive als auch in negative Richtung anlegen zu können (Generation und Detektion werden mit unterschiedlicher Polarität durchgeführt) wurde als Bezugspotential eine Spannungsreferenz mit 1,25 V gewählt. Wie in der Auswertesoftware zu sehen, entsprechen somit 1,25V Ausgangssignal einem Stromfluß von null. Spannungen unter 1,25 V entsprechen definitionsgemäß negativen Strömen die bei der Detektion auftreten. Spannungen über 1,25V repräsentieren den positiven Generationsstrom. Zwischen Ausgangsspannung und Stromfluß an den Elektroden besteht folgender Zusammenhang:

$$U_a = R_{\text{Mess}} \cdot (-I_{\text{Elektroden}}) + 1,25\text{V} \quad (5.10)$$

Dabei ist R_{Mess} der verwendete Messwiderstand, $I_{\text{Elektroden}}$ der über die Elektroden fließende Strom und U_a die Ausgangsspannung am AD-Wandler Eingang.

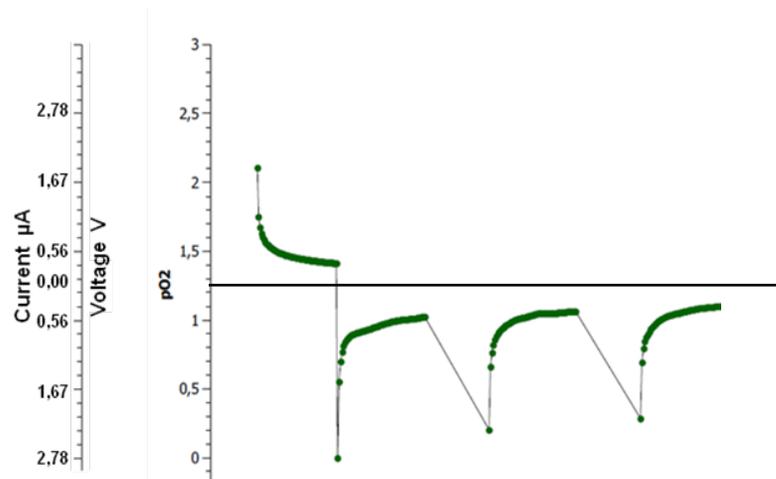


Abbildung 32: Sauerstoffkurve eines Kalibrierzyklus. Zu sehen ist der positive Generationszyklus gefolgt von drei Detektionszyklen die durch eine 10 minütige Pause voneinander getrennt sind. Dabei entsprechen 1,25V einem Stromfluß von null Ampere.

Die verwendeten Messwiderstände bewegten sich zwischen 1,8 und 100 MOhm. Um sowohl die sehr kleinen Detektionströme, die bei der Verwendung einer kleinen Arbeitselektrode anfallen, als auch die höheren Generationsströme, die durch die

Verwendung großflächiger Generationselektroden auftreten, messen zu können, konnte mittels eines analogen Switches zwischen verschiedenen Messwiderständen umgeschaltet werden. Ein weiteres Problem, das es zu lösen galt, war ein Übersprechen der Elektroden wenn Generator- und Detektorschaltung zusammen betrieben werden. In Laborversuchen wurde hier in der Vergangenheit eine galvanische Trennung zwischen beiden Kreisen verwendet. Aufgrund der großen hierfür erforderlichen Komponenten wie z.B. Optokopplern war dieser Lösungsansatz aber für eine miniaturisierte Schaltung nicht durchführbar. Da in unserer Schaltung nur seriell generiert und detektiert wird erwarteten wir zunächst kein Problem bei einer Schaltung ohne galvanische Trennung. Da jedoch die Spannungsversorgung immer mit beiden Kreisen verbunden ist, auch wenn die Generatorschaltung gar nicht verwendet wird, konnte hier immer ein Leckstrom gemessen werden. Abhilfe schaffte schließlich ein analoger Schalter, der zwischen den Verstärkerkreis der Generatorschaltung und die Generatorelektroden geschaltet wurde. Bei ausgeschaltetem Switch waren die Elektroden nun sehr hochohmig von der Detektorschaltung abgekoppelt und der Leckstrom war unerheblich.

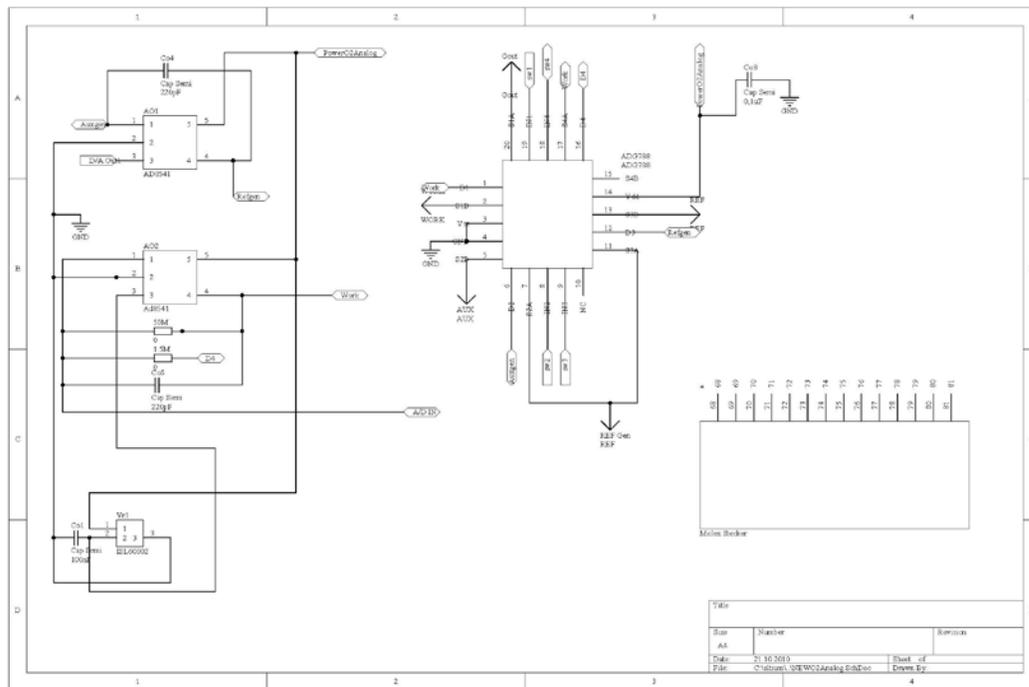


Abbildung 33: Analoge Schaltung für die Sauerstoffgeneration und Detektion

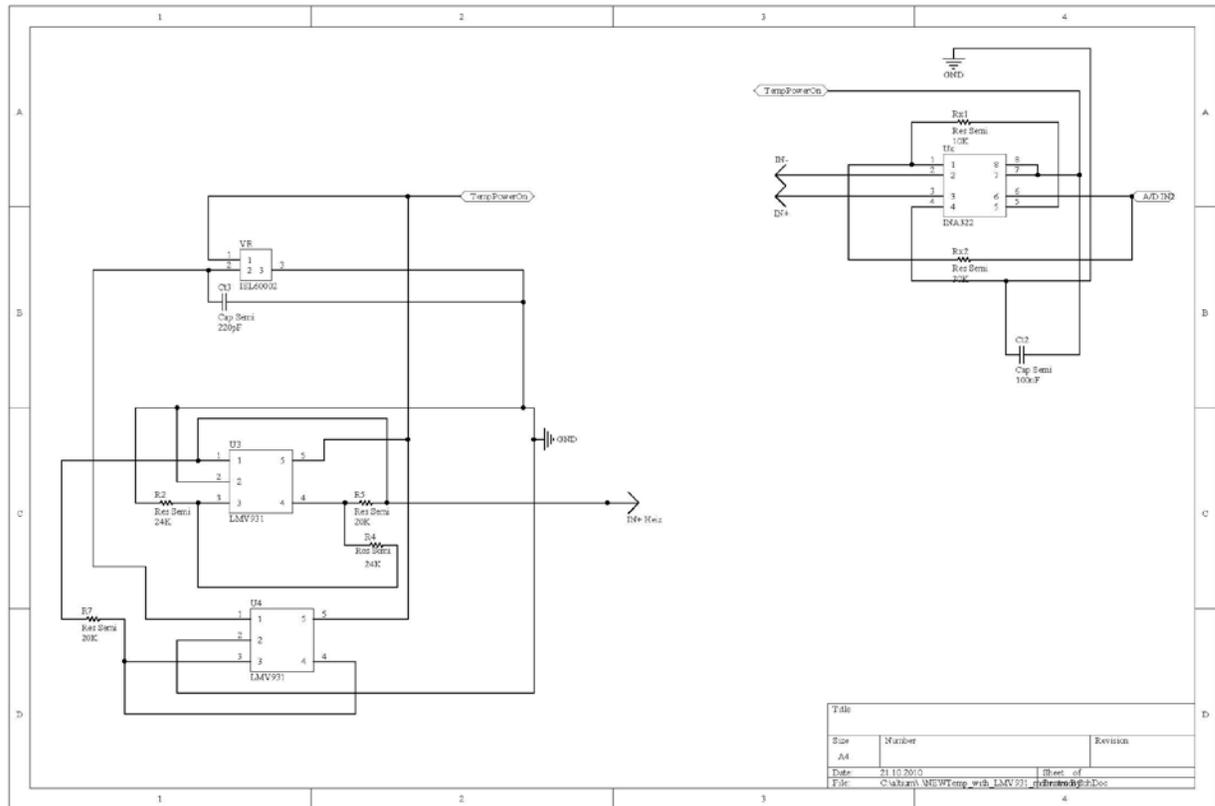


Abbildung 34: Analoge Schaltung zur Temperaturmessung

Zur Erfassung der Umgebungstemperatur des Sensorchips wurde ein Platin Temperatursensor auf dem Intellium Sensorchip integriert (vergleiche 5.3). Angesteuert wurde er über eine spannungsgesteuerte Stromquelle, die einen konstanten eingprägten Strom im Messwiderstand zur Verfügung stellte. Somit variierte der Spannungsabfall am Messwiderstand lediglich aufgrund der Temperaturabhängigkeit des Widerstands. Auch hier wurde darauf geachtet, möglichst wenige Bauteile mit möglichst geringem Energieverbrauch zu verwenden. Zum Einsatz kamen schließlich AD8541 Operationverstärker von Analog Devices. Die Funktionalität und Sensitivität des Sensors wurde unter Laborbedingungen überprüft.

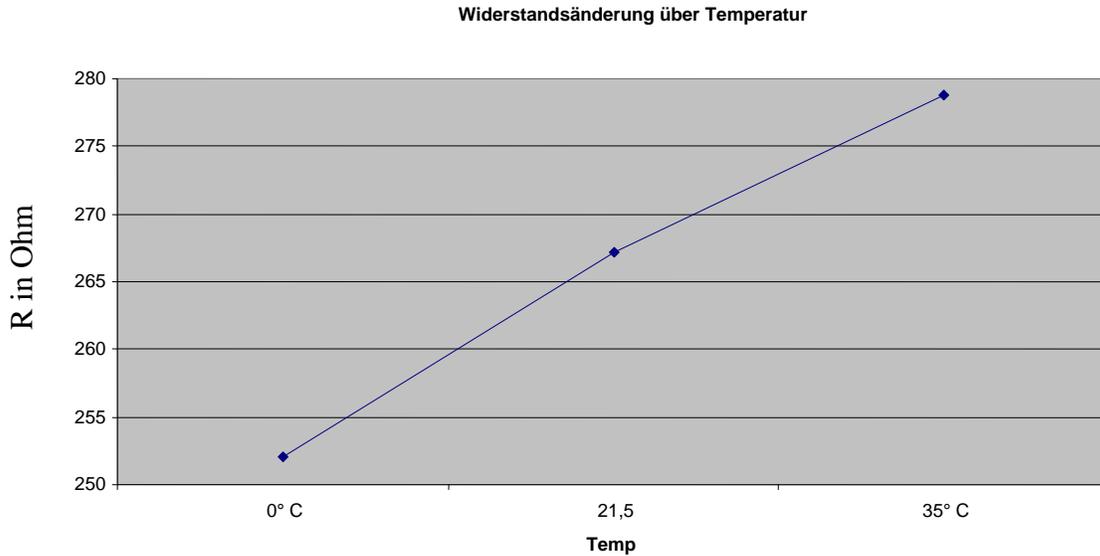


Abbildung 35: Temperaturabhängige Widerstandsänderung des Pt- Elements

5.6.2 Digitalelektronik

Die Analogsignale von Sauerstoff und Temperatursensor werden mit 16-bit AD-Wandlern digitalisiert und dann über den SPI Bus an einen MSP430 Mikrokontroller von Texas Instruments weitergeleitet. Der Mikrokontroller erzeugt ein Datenpaket und sendet die Daten über eine Funkverbindung nach außen an einen externen Empfänger. Messintervall und Messdauer sind frei einstellbar. Außerdem wird ein Statusbyte gebildet, das Auskunft über den momentanen Betriebszustand des Implantats und den Batteriezustand liefert. Im Falle einer Fehlfunktion liefert ein Fehlerbyte Hinweise auf den betroffenen Schaltungsteil.

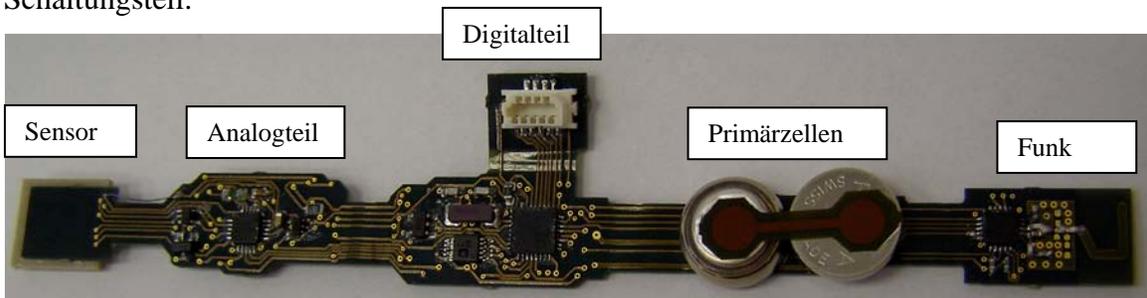


Abbildung 36: Vollständig bestücktes Implantat. Zu sehen sind Analogteil, Digitalteil, die Energieversorgung sowie die Telemetrieinheit. Der eigentliche Sensor befindet sich links auf der Unterseite.

5.6.3 Übertragungstechnologie

Die Kommunikation zwischen dem implantierten Sensorgerät und dem extrakorporalen Steuerungsgerät für das Intellitum Projekt erfolgt durch eine drahtlose bidirektionale Funkschnittstelle. Dabei ist es möglich sowohl (Mess-)Daten vom Implantat zum Steuerungsgerät zu senden, als auch das Implantat mit Steuerungsbefehlen von außen beeinflussbar zu machen. Als Sendefrequenz wurde das MICS Band - das sogenannte „Implantatband“ - um 402 MHz ausgewählt.

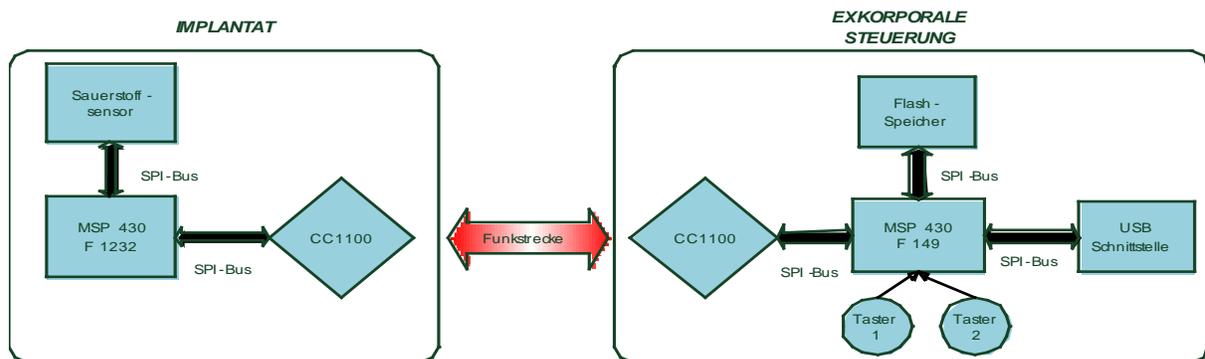


Abbildung 37: Schnittstelle der Funkstrecke zwischen Implantat und Extrakorporaler Steuerungs-Einheit[124].

Damit wird der gängigen Praxis bei aktiven Medizinischen Implantaten entsprochen. Als Hardware für die Funkkommunikation wird der CC1100 von Texas Instruments eingesetzt. Dieser bietet umfangreiche Energiesparoptionen und ist für die Verwendung mit dem im Projekt verwendeten Mikrocontroller MSP430 optimal geeignet. Er bietet außerdem eine kleine Bauform (4x4mm²).



Abbildung 38: In einer Zahnschiene vergossener pO₂ Sensor und die zugehörige Signalübertragungsstrecke. Das Implantat sendet alle Daten an einen externen Receiver, von dem es auch Befehle entgegennehmen kann. Zur Visualisierung der Daten steht eine Auswertesoftware zur Verfügung (Fotos: Sense Inside GmbH)

5.6.3.1 Übertragungsprotokoll

Zusammen mit der Sense Inside GmbH [125] wurde ein Übertragungsprotokoll für das Implantat festgelegt. Das Protokoll enthält alle vom Implantat bzw. der Steuerungseinheit gesendeten Befehle und Messdaten. Vom Implantat zur Steuerungseinheit werden in der Regel Messdaten versendet. Das Messdatenpaket wird gleichzeitig dazu verwendet um den Status des Gerätes zu übermitteln. Auf diese Weise wird das Implantat nicht mit zusätzlichen Statusabfragen von außen belastet.

Tabelle 6: Aufbau des Messdatenpakets, das vom Implantat zur extrakorporalen Steuerung gesendet wird

Header	Mess-intervall	Temp	pO ₂	Leer	Leer	V Batt	Temp int	Error	Status
.....	2 Byte	2Byte	2Byte	2Byte	2Byte	1 Byte	1 Byte	1 Byte	1 Byte

→ Payload = 14 Byte

Von der Steuerungseinheit zum Implantat werden in der Regel Steuerungsbefehle versendet.

Dazu werden ein Kommandowort (1 Byte) und 4 Datenworte (jew. 1 Byte) für optionale Parameterübergaben verwendet.

Tabelle 7: Aufbau des Kommandopakets das von der extrakorporalen Steuerung zum Implantat gesendet wird

Header	Command	Data Word	Data Word	Data Word	Data Word
.....	1 Byte	1Byte	1 Byte	1 Byte	1 Byte

Momentan sind folgende Kommandos definiert:

- Messintervall einstellen
- pO₂ Messung
- Generation

- Zykluszeiten setzen (Generieren, Messen, Pause)
- Zyklusablauf setzen (Anzahl der Generationen, Detektionen und Pausen pro Zyklus)
- Temperaturmessung

Durch die flexible Auslegung der Auswerte- und Steuersoftware können jedoch jederzeit neue Kommandos hinzugefügt werden. Diese werden lediglich einer Python Konfigurationsdatei hinzugefügt und stehen dann dauerhaft zur Verfügung.

5.7 Auswertesoftware

Für die Visualisierung der Sensordaten und das Senden von Kommandos an das Implantat wurde eine auf dem Programm QtPlot basierende Benutzeroberfläche realisiert[126]. Durch Verwendung eines PYTHON Plug-ins wurde die Funktionalität um eine Kommandoschnittstelle erweitert. Somit können Befehle für das Implantat definiert, zwischengespeichert und übermittelt werden. Diese Definitionen erfolgen auf einfache Weise über eine editierbare Konfigurationsdatei die vom PYTHON Skript ausgelesen wird. Neben Befehlen können auch grundlegende Einstellungen wie zum Beispiel die RF-Adresse des Implantats konfiguriert werden.

Die vom Implantat versendeten Datenpakete werden zunächst in der extrakorporalen Steuereinheit zwischengespeichert und können dann von der Auswertesoftware per USB ausgelesen werden. Die Auswertesoftware ist in der Lage, die Daten nach Sensortyp (pO₂, Temperatur) zu filtern und dann grafisch anzuzeigen. Außerdem stehen die Datenpakete zur numerischen Auswertung in einem Tabellenformat zur Verfügung. Zukünftig ist es geplant, auch den Kalibrationsalgorithmus in die Auswertesoftware zu integrieren.

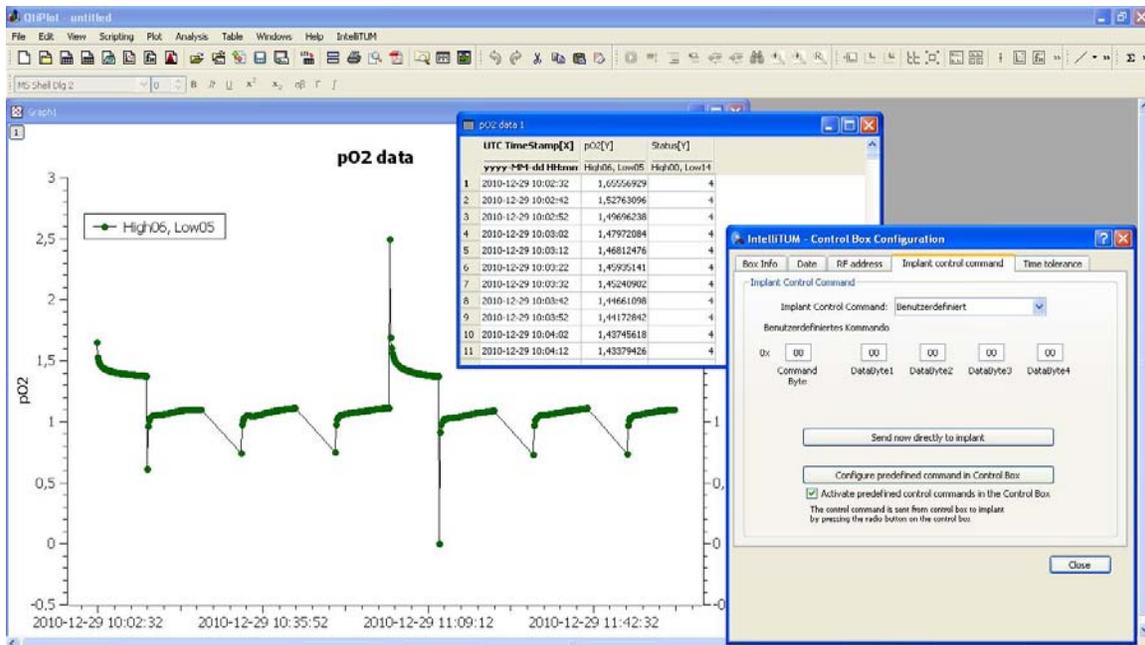


Abbildung 39: Screenshot der Auswertesoftware

5.8 Dosiersystem

Um mit einfachen Mitteln ein geeignetes Dosiersystem für unser Closed-Loop System zu realisieren wurden verschiedene Ansätze näher untersucht. Nach Auswerten der Recherchen zum Stand der Technik (siehe Tabelle 3) wurden drei Konzepte näher untersucht. Als Beispiel einer kommerziell erhältlichen Piezomembranpumpe wurde die MP6 von Bartels Mikrotechnik ausgewählt. Als energieautarke Aktorsysteme wurden zudem Gaszellen der Firma SIMATEC [127] in einem selbstgebauten Drug Delivery Device eingesetzt. Außerdem wurde ein thermopneumatischer Ansatz, wie in [92] und [93] aufgezeigt, evaluiert.

5.8.1 Gasentwicklungszellen

Gaszellen wurden ausgewählt, da sie wenig Platz beanspruchen, praktisch keine externe Kontrollelektronik benötigen, energieeffizient und langlebig sind. Sie können in unterschiedlichen Größen von SIMATEC bezogen werden und liefern Wasserstoff-

volumina von 25ml bis 950ml. Die von uns verwendeten Gaszellen hatten eine Größe von 11,3x5,4mm und lieferten ein Volumen von 125ml Wasserstoff. Bei Verwendung kleinerer Zellen steht einer Miniaturisierung des Systems nichts im Wege. Werden die beiden Pole der Zelle über einen Widerstand miteinander verbunden, so entsteht Wasserstoffgas entsprechend der folgenden Formel:



Die generierte Menge Wasserstoff hängt vom eingekoppelten Widerstand ab:

$$V(\text{ml/h}) = \frac{448 \cdot n^2 \cdot U_0}{R_{\text{out}} + n \cdot R_{\text{in}}} \quad (5.12)$$

Die Gaszelle wurde zu ersten Laborversuchen in einem PMMA Gehäuse untergebracht, das in eine Druckkammer und eine Reservoirkammer unterteilt ist. Die Druckkammer ist über eine dehnbare Latexmembran von der Pumpkammer getrennt. Eine Membran hat gegenüber einem Kolben den Vorteil, dass praktisch keine Haftreibung überwunden werden muss und somit ein unmittelbares und besser kontrollierbares Ansprechverhalten der Aktorik vorliegt.

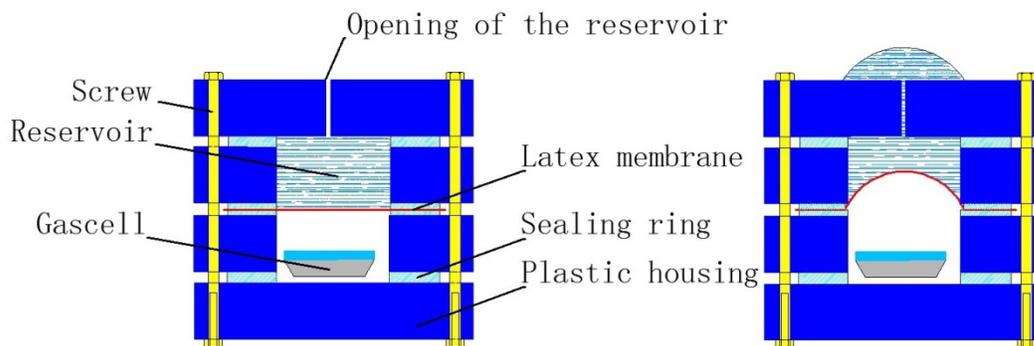


Abbildung 40: Konzept für ein gaszellengetriebenes drug-delivery device

Als Öffnung des Reservoirs wurde eine Kanüle mit einem Innendurchmesser von 0.15 mm verwendet.

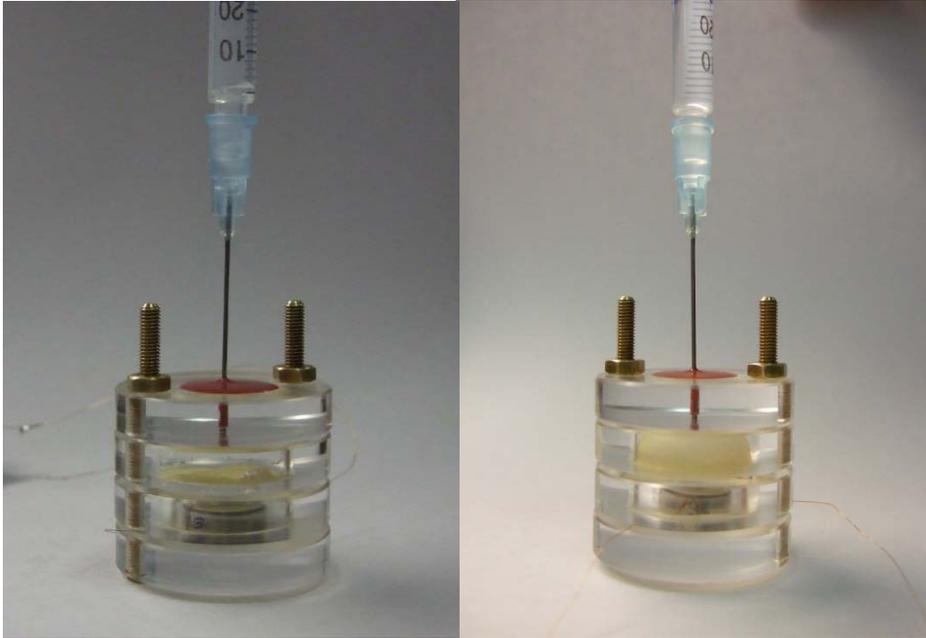


Abbildung 41: Drug delivery device mit Gaszellen, links mit Membran im ausgeschalteten Zustand, rechts mit maximaler Auslenkung der Membran

Um diese Pumpe zu charakterisieren, wurde die Flowrate bei verschiedenen eingekoppelten Widerständen und bei unterschiedlichen Gegendrücken gemessen. Typischerweise liegen Drücke im Blutkreislauf des Körpers unter einem Wert von 300mbar[87]. Um dies zu simulieren wurde eine bis zu 2,5m hohe Wassersäule über der Pumpenöffnung mittels eines flexiblen Plastikschauchs angebracht.

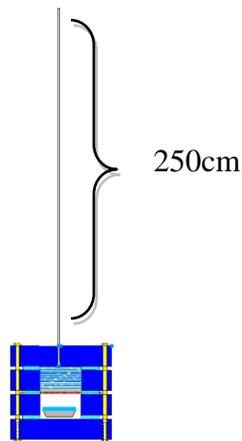


Abbildung 42: Pumpe mit übergelagerter Wassersäule zur Erzeugung unterschiedlicher Gegendrücke.

Der ausgeübte hydrostatische Druck kann dann sehr einfach nach dem Pascal'schen Gesetz berechnet werden:

$$p(h) = \rho \cdot g \cdot h \quad (5.13)$$

Mit $\rho = 1000\text{kg/m}^3$, $g = 9,81\text{ m/s}^2$ und $h = 0\text{-}250\text{cm}$ lassen sich mit dieser Anordnung Drücke zwischen 0 und 245 mbar erzeugen. Für zusätzliche Messungen zur Bolusdosierung und der Flußratenbestimmung wurde auf einen Flußratensensor der Fima Gesim GmbH zurückgegriffen [94].



Abbildung 43: Versuchsaufbau mit Flußratensensor der Gesim GmbH

5.8.2 Thermische Aktoren

Zur Dosierung sehr kleiner Mengen von Wirkstoffen wurde ein Prototypensystem ähnlich den in [92, 93] beschriebenen aufgebaut. Hierzu wurde auf einer mit Heizstrukturen versehenen Platine eine dünne Schicht Silikon, in das sogenannte Expancel eingelagert wurden, aufgetragen. Bei den Expancel Kügelchen handelt es sich um Hydrogelstrukturen, die sich stark ausdehnen, sobald eine bestimmte Schwelltemperatur (in unserem Fall 80 Grad Celsius) überschritten wird. Auf dieser Aktorschicht wurde eine PDMS (Polydimethylsiloxan) Schicht mit integrierten Mikrofluidikstrukturen

aufgebracht. Durch das kontrollierte Ausdehnen der Expanceln wurden diskrete seriell angeordnete Reservoirstrukturen leergedrückt. Hierdurch konnte die diskrete Verabreichung von 100 nl großen Dosen erreicht werden.

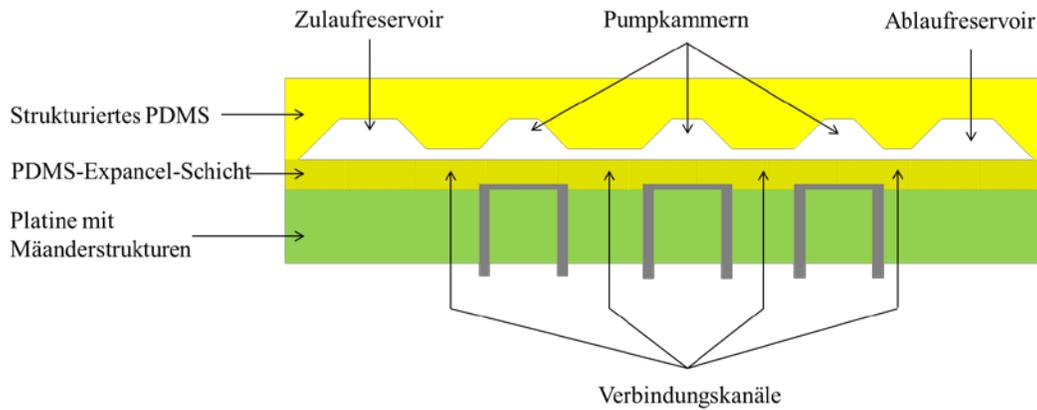


Abbildung 44: Querschnitt durch thermischen Aktor mit Expancel Strukturen[128]

Die Mikrostrukturen im PDMS wurden durch Abformung von einem Silikonmasterwafer erhalten. Auf diesem waren vorher die Strukturen durch Fotolithographie und anschließendes Ätzen mit KOH aufgebracht worden. Die Höhe der Pumpkammern betrug ca. 55µm. Es wurden neun Reservoirs und zwei Ablaufkammern strukturiert. Zum Verkleben der ausgehärteten PDMS Strukturen und der mit Expanceln beschichteten Platine wurde PDMS in einer dünnen Schicht auf die Platine gespincoatet. Anschließend wurden die beiden Teilkomponenten miteinander verbunden.

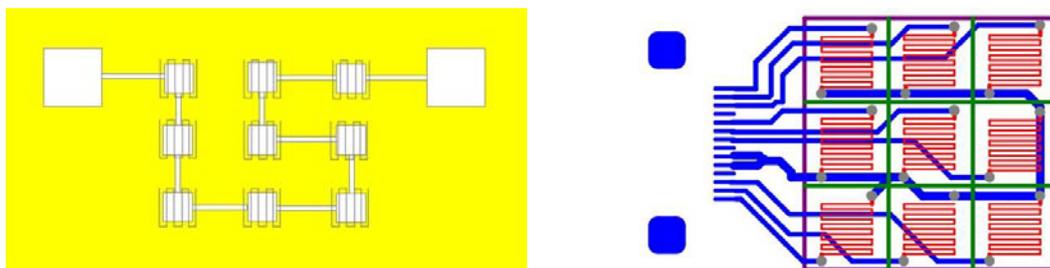


Abbildung 45: Draufsicht auf seriell hintereinander geschaltete Reservoirs (links). Rechts zu sehen ist das Layout der Heizplatine mit Mäanderstrukturen.[128]

In der Praxis muss dieses Aktoriksystem noch um ein Abgabesystem in Form von z.B. Mikronadeln [92] erweitert werden. Bei unseren Versuchen wurde aber lediglich die Eignung des Pumpprinzips für unsere Zwecke untersucht, so dass auf eine zusätzliche Abgabevorrichtung verzichtet wurde.

5.8.3 Mikropumpe Bartels MP6

Die Bartels MP6 ist eine piezogetriebene Zweikammer Mikropumpe die günstig im Einkauf ist, und sich in ersten Vorversuchen als robust herausstellte. Sie ist erhältlich in Kombination mit einem OEM Controller, der das Steuersignal für den Piezoaktuator erzeugt. Laut Datenblatt kann sie Flußraten von 2ml/min bis 6ml/min bei einer relativ geringen Leistungsaufnahme erzeugen. Pumpe und Controller können platzsparend auf 6 cm³ untergebracht werden, was sie interessant für implantierbare Anwendungen macht. In Betracht ziehen muss man die hohen Amplitudenspannungen von -50-200 V, die sehr gut abgeschirmt werden müssen für den intrakorporalen Einsatz.

Die Pumpe wurde verwendet um Chemotherapeutika (CAA) auf Tumorzellkulturen hinzuzugeben und so eine Wirkstoffabgabe über ein kommerziell erhältliches miniaturisiertes System zu evaluieren. Die Ergebnisse wurden mit der Zugabe von Chemotherapeutika über ein reguläres Fluidiksystem (das IMOLA System des HNL) verglichen.

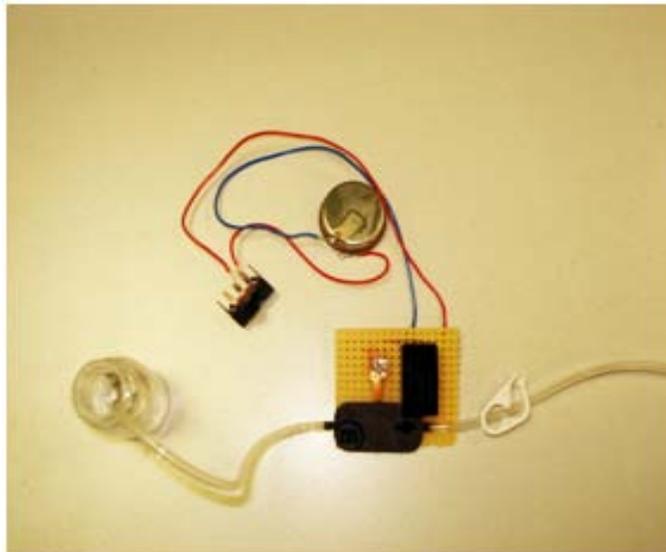


Abbildung 46: Testaufbau Mikropumpe Mp6 und zugehöriger OEM Controller

5.9 Ventiltechnik

In Zeiten, in denen nicht aktiv Wirkstoff verabreicht werden soll, ist es wichtig, ein Austreten von Zytostatika wirksam zu unterbinden. Alle Pumplösungen haben gewisse Verluste bedingt durch kleinste Mengen an Wirkstoff, die die internen Ventile der Pumpen überwinden, auch wenn diese nicht aktiv sind. Vermutlich wirken hier Kapillarkräfte im Applikationskatheter. Druckgradienten zwischen Gefäßen und Medikamentenreservoir sowie der Einfluß der Gravitation spielen ebenfalls eine Rolle. Deshalb ist es notwendig, die Medikamentenzufuhr über ein zusätzliches aktives oder passives Ventil abzuriegeln. Die Anforderungen an ein solches Ventil sind hohe Dichtigkeit, kleine Baumaße und hohe Zuverlässigkeit und lange Lebensdauer. Als einfache Lösung in Verbindung mit unserem gaszellengetriebenen Medikamentenapplikator wurde ein Kugelrückschlagventil von LEE Inc.[129] näher untersucht. Das Ventil hat einen Außendurchmesser von 2,5 mm und kann in einen gleichgroßen Plastikkanal eingepresst werden.

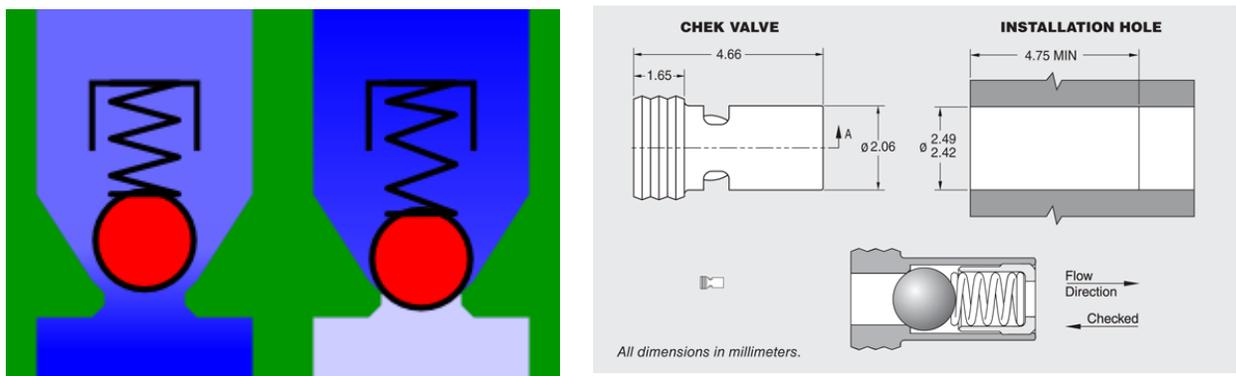


Abbildung 47: Funktionsprinzip des Rückschlagventils, bei positivem Fluß öffnet das Ventil sobald der spezifische Öffnungsdruck überwunden wird (links), bei negativem Fluß sperrt das Ventil (mitte). Rechts sieht man eine technische Zeichnung mit den Abmaßen des Ventils[129]

Der Öffnungsdruck hängt von der Federhärte der integrierten Feder ab, es sind fünf verschiedene Versionen mit Öffnungsdrücken zwischen 0 kPa und 5 kPa kommerziell erhältlich. Wir verwendeten für unserer Versuche die 7kPa Version. Es handelt sich um ein normal-geschlossenes Ventil. Wird der Öffnungsdruck in positiver Flowrichtung überwunden öffnet sich das Ventil. In negativer Flowrichtung kann keine Öffnung stattfinden, somit werden Rückflüsse aus der Gewebeflüssigkeit vermieden. Das gesamte Ventil ist aus rostfreiem Edelstahl und biokompatibel.

5.10 Biokompatible Aufbau- und Verbindungstechnik

Um die Messungen in-situ durchführen zu können, muss eine Ummantelung dafür sorgen, dass die Elektronik vom Gewebe isoliert ist und somit keine Leckströme oder Chemikalien austreten können. Gleichzeitig muss das Packaging biokompatibel sein, um nicht von körpereigenen Stoffen angegriffen zu werden. Des Weiteren muss eine geeignete Verbindungstechnik für den Sensor sowie den Übergang von Sensoröffnung zum Gehäuse gefunden werden. Auch die Austrittsöffnung des Drug Delivery Device muss durch einen Kanal im Packaging nach außen geführt werden. Recherche zu möglichen Aufbau- und Verbindungstechniken und die ersten Versuche mit geeigneten Materialien zeigten, dass eine Polymerummantelung mit PMMA die sinnvollste Lösung darstellt. Sie kann flexibel durch Gießformen gestaltet werden, mit einer Öffnung für den Sensor. Tabelle 8 fasst die Ergebnisse der Recherche zu Ummantelungsmaterialien zusammen. Eine nachfolgende Beschichtung der Oberfläche ist vorgesehen, um die Langzeitverträglichkeit in-situ zu sichern. Zunächst wurde nur die Sensorik mit der Auswertelektronik und der Telemetrie zusammen verkapselt. In einem zweiten Schritt wird dann die Medikamentendosiereinheit hinzukommen.

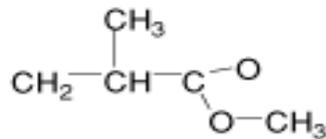
Tabelle 8: Übersicht über mögliche Packagingmaterialien für Implantate[130-132]

Werkstoff	Vorteile	Nachteile	Einsatzgebiet
PE	sehr geringe Wasseraufnahme und Quellung in polaren Lösungsmitteln, sterilisierbar	Neigung zur Spannungsrisskorrosion, Abrasion, Kriechen	Gelenkpfanne für Hüftgelenkendoprothesen, künstliche Knieprothesen, Sehnen- und Bänderersatz, Spritzen, Katheterschläuche
PP	hohe Dauerfestigkeit, beständig gegen organische Fette und Lösungsmittel	hohe Steifigkeit, niedrige Glasübergangstemperatur	Fingergelenkprothesen, Herzklappen, Nahtmaterial, Einwegspritzen
PET	beständig gegen Hydrolyse, sterilisierbar	hohe Steifigkeit, Ausbildung von verändertem Bindegewebe in unmittelbarer Umgebung, signifikante Abnahme der Festigkeit mit der Zeit, Degradation durch Enzyme	Künstliche Blutgefäße, Sehnen- und Bänderersatz, Nahtmaterial
PVC	geringe Kriechneigung, hohe chemische Beständigkeit	hohe Steifigkeit, Weichmacher notwendig → cariogen, anfällig für Versprödung → nicht für Langzeitanwendung im Körper geeignet	(Blut-)Beutel für intravenöse Anwendungen, Einwegartikel
PC	hohe Zähigkeit, geringe Wasseraufnahme	hohe Steifigkeit, geringe Beständigkeit gegen bestimmte Chemikalien, sehr teuer → Einsatz nur für schlagfeste Werkstücke, Forschung nur auf Kurzzeitimplantatbasis	Spritzen, Schläuche, unzerbrechliche, sterile Flaschen
PA (Nylon)	gute chemische Beständigkeit, hämokompatibel, keine mutagene oder zytotoxische Aktivität	hohe Wasseraufnahme und damit verbundener Festigkeitsverlust, hohe Steifigkeit, Zersetzung durch Enzyme, Degradation nach längerer Zeit im Körpergewebe → nur als Kurzzeitimplantat	Nahtmaterial, Katheterschläuche, Spritzen, Herzmitralklappen
PTFE (Teflon)	gute Korrosions- und Lösemittelbeständigkeit,	schlechte Benetzbarkeit → kein Anwachsen des Gewebes, Abrasionen erzeugen starke Gewebereaktionen, schwer zu verarbeiten	Gefäßimplantate
PMMA (Knochenzement)	geringe Feuchtigkeits- und Wasseraufnahme, chemische Beständigkeit, jahrelange Erfahrung als Langzeitimplantat	hohe Steifigkeit, Neigung zur Spannungsrisskorrosion, Monomerflüssigkeit ist toxisch, langsame Freisetzung des Restmonomers führt zu allergischer Wirkung und Gewebetoxizität	Knochenzement, intraokulare Linsen, harte Kontaktlinsen, künstliche Zähne, Zahnfüllmaterial

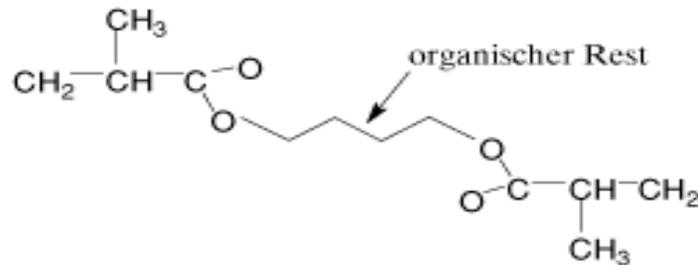
Werkstoff	Vorteile	Nachteile	Einsatzgebiet
PUR	hydrolytisch stabil, additivfreie Verarbeitung, hämokompatibel, hohe Flexibilität, geringe Degradation durch Enzyme	Neigung zur Spannungsrisskorrosion	Künstliche Blutgefäße und Blutgefäßbeschichtungen, Hautimplantate, künstliche Herzklappen, Infusionsschläuche
Polysiloxane	hämokompatibel, hohe Langzeitbeständigkeit gegen hydrolytischen und enzymatischen Abbau, keine toxischen Wirkungen, keine Additive	leichte Fremdkörperreaktion	Brustimplantate, künstliche Sehnen, künstliche Herzen und Herzklappen, künstliche Haut, Blasenprothesen
PEEK	Zähigkeit, hohe chemische Beständigkeit, sterilisierbar, keine Additive, nicht zytotoxisch	unspezifische Fremdkörperreaktionen	Matrixwerkstoff für kohlenstofffaserverstärkte Verbundwerkstoffimplantate
PSU	sterilisierbar, hydrolysebeständig		Matrixwerkstoff für kohlenstofffaserverstärkte Verbundwerkstoffimplantate
PHEMA		keine Erfahrungen als Langzeitimplantatwerkstoff	Kontaktlinsen, Harnblasenkatheter, Nahtmaterialbeschichtung
Aluminiumoxid	sehr biokompatibel, auch in dünnen Schichten auftragbar, korrosionsbeständig	Abriebpartikel können zu Malignomen führen	Hüftgelenkskugeln, Dentalimplantate, Gesichtschirurgie, Mittelohrimplantate
Zirkonoxid	sehr biokompatibel, auch in dünnen Schichten auftragbar, korrosionsbeständig	mögliche Radioaktivität, schlecht sterilisierbar, da Quellverhalten in Autoklave	Hüftgelenkskugel
HA	knochenähnliche Zusammensetzung → gutes Anwachsverhalten, sehr biokompatibel, korrosionsbeständig		Orthopädische Implantate, Knochenersatz, Dentalimplantate, Ohrimplantate, Wirbelsatz
Titandioxid	sehr biokompatibel, auch in dünnen Schichten auftragbar, gutes Anwachsverhalten von Gewebe, antibakteriell, korrosionsbeständig		Beschichtungswerkstoff für medizinische Gelenk- und Knochenimplantate
Bioaktive Gläser und Glaskeramiken	gutes Anwachsverhalten von Gewebe, sehr biokompatibel	sehr spröde	Implantate für die Gesichtschirurgie, Dentalimplantate, Knochenersatz, Wirbelsatz, orthopädische Implantate
Rostfreie Stähle	hohe Festigkeit	sehr hoher Schmelzpunkt, nur bedingt korrosionsbeständig	Chirurgische Werkzeuge
Kobaltlegierungen	hohe Festigkeit	sehr hoher Schmelzpunkt, Ionenfreisetzung mit Folgeschäden	Dentalchirurgie, Orthopädie, kardiovaskuläre Chirurgie
Titanlegierungen	hohe Festigkeit, sehr biokompatibel, gutes Anwachsen an Gewebe	sehr hoher Schmelzpunkt	Orthopädie, Gesichtschirurgie

5.10.1 Polymethylmethacrylat (PMMA)

Polymethylmethacrylat (kurz PMMA) ist ein Polymer auf der Basis von Acryl- und Methacrylsäure. PMMA ist als Plexiglas, Resarit-Acrylspritzgussmasse, als Lösung in seinem Monomer und als Diakon erhältlich[132].



Methylmethacrylat



ein Dimethacrylat

Abbildung 48: Struktur von Polymethylmetacrylat (PMMA) [133]

In der Medizintechnik findet das Polymer vielfachen Einsatz. So wird PMMA in der Dentalchirurgie als Zahnfüllungsmaterial und Zahnersatzmaterial verwendet. Für intraokulare Linsen oder harte Kontaktlinsen wird es in der Ophthalmologie eingesetzt.

PMMA, auch als Knochenzement bekannt, wird auch in der Hüftgelenkprothetik verwendet. Hier dient es besonders bei älteren Patienten zur Fixation des Prothesenschafts, da PMMA eine kurze Polymerisationszeit von etwa zehn Minuten hat und dadurch eine rasche Belastbarkeit möglich ist, was die Regeneration der Patienten begünstigt. Außerdem ist es leicht zu verarbeiten. Der auspolymerisierte Knochenzement besteht zu 90% aus Polymer, zu 7% aus Kontrastmittel und zu 3% Restmonomer (MMA). Durch ein Anmischen in Vakuum können die Porosität verringert und die mechanischen Eigenschaften verbessert werden[130].

Bei der exothermen Polymerisationsreaktion können Temperaturen von bis zu 124°C erreicht werden, wodurch Gewebeschäden unter anderem durch Verbrennung möglich sind. So wurde leichtfließendes, selbstpolymerisierendes PMMA für die Füllung des Wirbelzwischenraumes verwendet. Dies war wegen der hohen Temperaturentwicklung während der Polymerisation nicht erfolgreich, da ein schlechtes Anwachsverhalten des Knochens und somit ungenügendes mechanisches Verhalten die Folgen waren. Durch Zufügen eines porenbildenden Stoffes kann die Polymerisationstemperatur herabgesetzt werden. Zu nennen ist auch eine Schrumpfung um 20vol% beim Aushärten. Des Weiteren liegen die Druckfestigkeit von Polymethylmethacrylat bei 65 bis 100MPa und die Zugfestigkeit bei 25 bis 50 MPa[130]. Die Verarbeitung von PMMA erfolgt mittels Spritzgussprozess mit anschließender Temperung. Hier sind speziell die Extrusion und das Warmformen zu nennen. Neben der hohen Festigkeit und Steifigkeit weist PMMA zudem auch eine hohe Härte auf. Positiv für die Biokompatibilität ist auch die geringe Feuchtigkeits- und Wasseraufnahme. Die ohnehin schon hohe chemische Beständigkeit gegen schwache Säuren, Laugen, Salzlösungen sowie apolare Lösungsmittel und Fette kann durch eine Copolymerisation mit Acrylnitril noch gesteigert werden. Durch Zumischen von Pfropfpolymerisaten mit Elastomeren kann eine hochschlagfeste Formmasse erzeugt werden[130].

5.10.2 Eingießen des Implantats in einer Zahnschiene

Für erste in-vivo Sensorik Tests wurde die Elektronik samt Sensor zunächst in einer PMMA Zahnschiene vergossen. Die Schiene wurde gewählt, da einer der Projektpartner des INTELLITUM Verbundprojekts, die Sense Inside GmbH hier schon über entsprechende Erfahrungen beim Verguß von Elektronikern verfügt [134, 135].

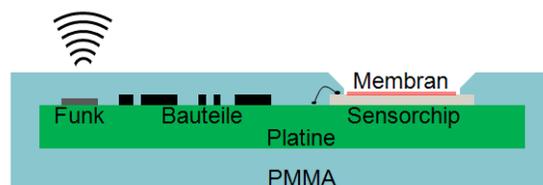


Abbildung 49: Verguß der Implantatselektronik

Außerdem liefert der Mundraum einen leicht zugänglichen Bereich für erste in-vivo Versuche der Sensorik, die noch ohne minimal-invasives Absetzen des Implantats auskommen. Beim Vergießen wird darauf geachtet eine passende Öffnung für den Sensorchip im PMMA Gehäuse auszusparen. Ein Problem bei der Verwendung von PMMA ist das potentielle Verbleiben von Restmonomeren im Körper. Diese Restmonomere bleiben bei der Polymerisation des monomeren Methacrylsäuremethylesters (MMA) zu PMMA bestehen und können allergische Reaktionen bei Patienten hervorrufen. Deshalb ist es wichtig die Zahnschienen vor Gebrauch vollständig Ausdampfen zu lassen. Man geht hier von 2% Restmonomeren direkt nach der Polymerisation und ca. 0,2% nach einigen Wochen aus [136].



Abbildung 50: In einer PMMA Zahnschiene vergossene Sensorik (Versuchsmuster)

5.10.3 Bonden des Sensors auf die Implantatsplatine

Für erste Testversuche wird der Chip mittels eines handelsüblichen MOLEX Steckers an die Versuchsplatine gekoppelt. So können Sensorchips schnell ersetzt werden und die Platinen können in verschiedenen Messaufbauten gleichzeitig verwendet werden. Für das eigentliche Implantat wird der Sensorchip zunächst auf die Flexplatine aufgeklebt und danach an die vorhandenen Platinenkontakte gebondet. Abbildung 51 zeigt die fertig bestückte Platine mit Sensorchip. Die Bondverbindungen wurden mit einem PEEK Case geschützt. Diese Version ist für den Verguss in einer Zahnschiene vorgesehen.

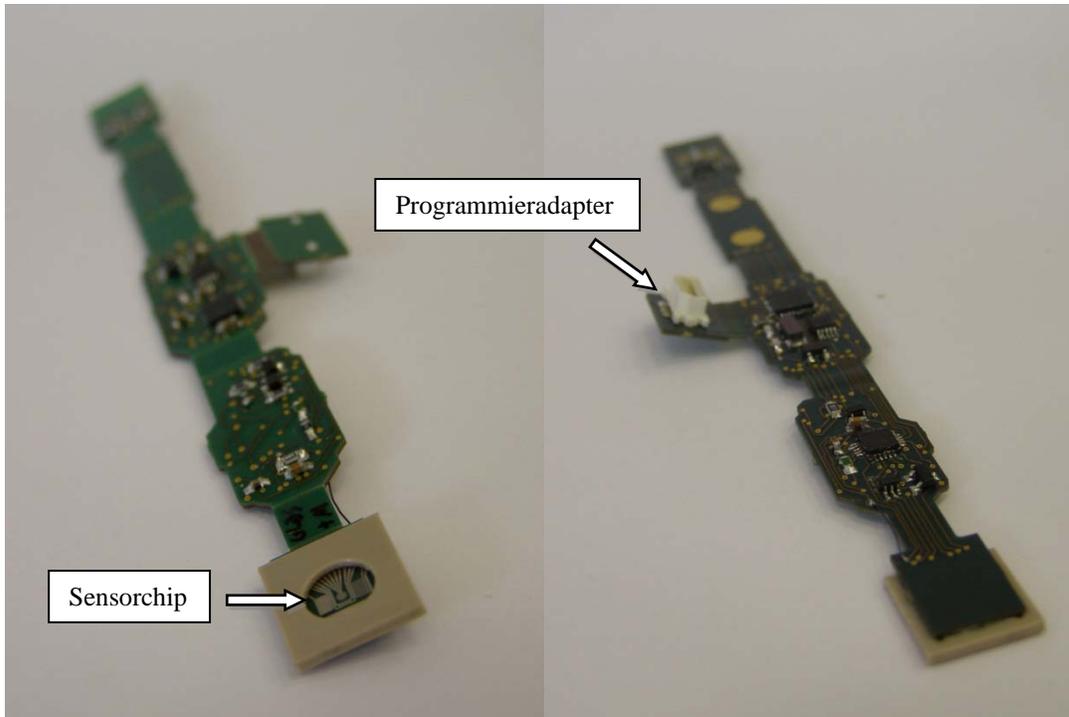


Abbildung 51: Komplett bestückte Platine mit aufgebondetem Sensorchip

Die Platine im Bild hat noch FR4 Teile über den Flexlagen, um diese zu schützen. Vor dem Verguss werden diese entfernt. Außerdem ist noch die Steckverbindung des Programmieradapters zu sehen, die ebenfalls vor dem Verguss entfernt wird. Im hinteren Teil des rechten Bildes sind die Pads zur Befestigung der Batterien zu sehen.

5.10.4 Packaging in einem PEEK Gehäuse

Als zweiter Ansatz für eine geeignete Aufbau- und Verbindungstechnik wurde ein PEEK (Polyetheretherketon) Gehäuse für die Intellitum Sensorik entwickelt. PEEK ist sterilisierbar, biokompatibel und wird immer häufiger als Ersatz für Metallteile in Langzeitimplantaten eingesetzt. Es ist daher für eine spätere Anwendung im Körper unbedenklich und auch für den langfristigen Verbleib geeignet. An der Seite des Gehäuses wurden Ösen eingearbeitet um das Implantat in der richtigen Position im Gewebe fest zu nähen. Das Gehäuse wurde aus einem monolithischen Block PEEK herausgefräst, für die spätere Fertigung ist aber auch die Herstellung des Gehäuses im

Spritzgussverfahren denkbar. Durch geeignete Klebetechniken wird ein hermetischer Verschluss des Implantats gewährleistet.

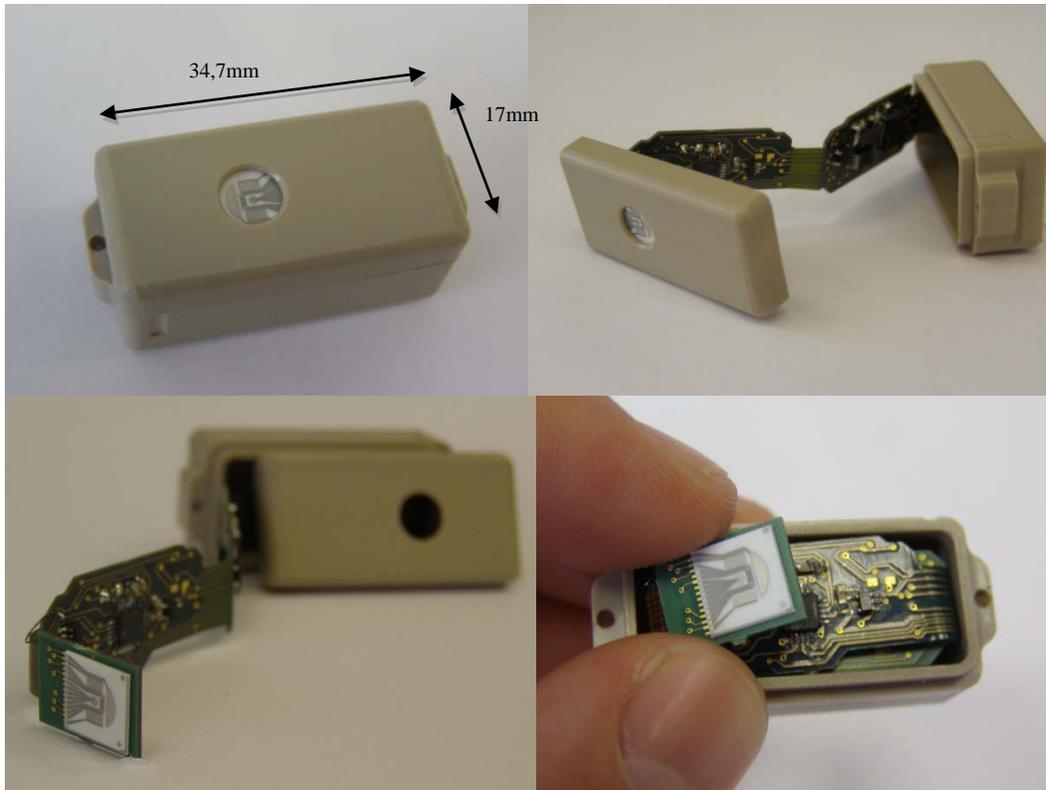


Abbildung 52: In einem PEEK Gehäuse untergebrachte Elektronik und Sensorik

5.10.5 Integration von Sensorik, Aktorik und Elektronik

Für zukünftige in-vivo Versuche wird die Integration und Miniaturisierung von Sensorik, Aktorik und Elektronik in nur einem Gehäuse angestrebt. Ein erster Entwurf hierzu wurde angefertigt. In einem PMMA oder PEEK Gehäuse wird die auf einer Flexplatine untergebrachte Elektronik gemeinsam mit der unter 6.2.1.4 beschriebenen miniaturisierten Version der Medikamentenpumpe integriert. Das System hat gegenwärtig Abmessungen von 25mm x 30mm x 10mm. Die Sensoroberfläche ist freiliegend. Die Pumpe führt über einen Katheter, in dem ein Rückschlagventil integriert ist, nach außen und kann über eine externe Nadel in eine tumornahe Arterie eingekoppelt werden.

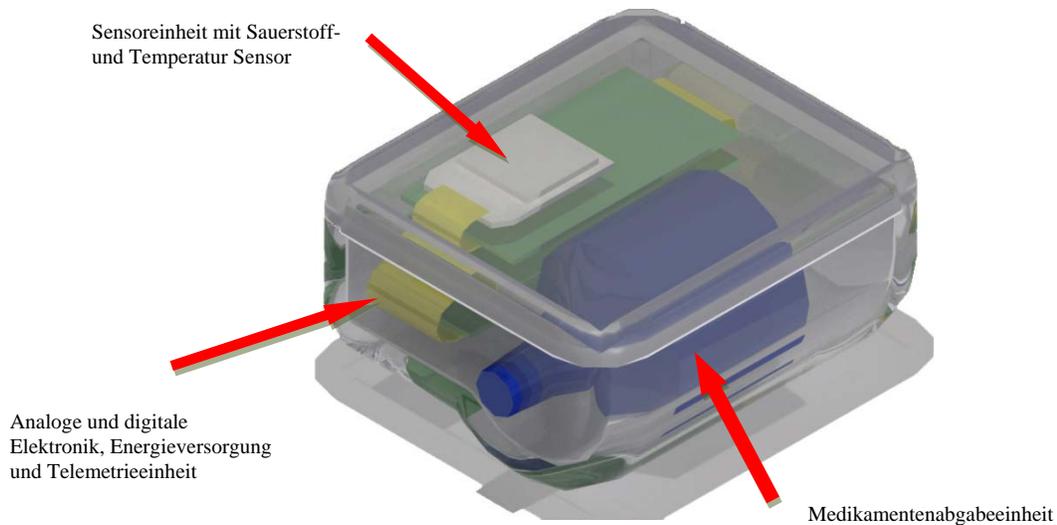


Abbildung 53: Integration des Gesamtsystems

5.10.6 Oberflächenbehandlung

Ein großes Problem beim Einsetzen von Implantaten sind post-operative Abstoßungs- und Entzündungsreaktionen des umliegenden Gewebes. Um solche Reaktionen zu unterbinden bieten sich spezielle Oberflächenbeschichtungen an. Parylene-C und Antibioticoat von Heraeus sind hier gängige Alternativen[137, 138]. Bei Parylene-C handelt es sich um ein chemisch inertes und biokompatibles Beschichtungsmaterial das sowohl in der Industrie zum Schutz von Elektronik und Sensoren in rauen Umgebungsbedingungen, als auch in der Medizin als Oberflächenbeschichtung von Implantaten eingesetzt wird. Antibioticoat ist eine von Heraeus Technologies angebotene antiinfektive Beschichtungstechnologie die aus hochwirksamen Antibiotika, Antiseptika und hydrophoben Fettsäuren besteht. Sie soll Implantate während der OP und einige Tage post-operativ vor Kontamination schützen. Innerhalb der Dissertation war ein Evaluieren der Beschichtungsmaterialien aus Zeitgründen nicht mehr möglich, dies sollte aber bei Fortführung der Projekte in einem Folgeprojekt angegangen werden.

5.11 Energieversorgung und Energiebedarf

Bei einem Implantat, welches Langzeitmessungen im Körper vornehmen soll, spielt die Energieeffizienz und Energieversorgung eine große Rolle. Implantierbare Systeme werden in zunehmendem Maße über induktive Energieübertragung versorgt. Solche Systeme sind komplex zu realisieren, außerdem funktionieren sie nur einwandfrei wenn nicht mehr als 10cm Gewebe zwischen Implantat und Lese- und Sendeeinheit liegen[139]. Da für unser Projekt nur sehr wenige Messungen pro Tag (1-2mal) vorgenommen werden müssen und das Implantat unter Umständen tiefer als 10cm im Gewebe liegt, haben wir uns zunächst für eine Versorgung mit Hochleistungsbatterien (Typ Renata 357) entschieden.

5.11.1 Theoretische Überlegungen

Tabelle 9 zeigt die theoretischen Verbrauchswerte von Analog- und Digitalteil der Schaltung. Temperatur- und Sauerstoffanalogschaltung wurden so ausgelegt, dass sie direkt vom MSP430 mit Energie versorgt werden. Somit kann die Analogspannungsversorgung im stand-by Modus komplett ausgeschaltet werden. Obwohl der Funk beim Senden bis zu 16mA verbraucht, wurde er hier mit über die Zeit gemittelten 3 μ A angesetzt, da die Sendezeiten im ms Bereich liegen (siehe Abbildung 54). Außerdem wurde bei der Auswahl der Bauteile darauf geachtet, möglichst Komponenten mit Low Power Modes zu verwenden, so dass im stand-by Bereich minimaler Stromverbrauch garantiert ist.

Tabelle 9: Energieverbrauch des Implantatssystems in μA

Bauteil	Standby (Strom in μA)	Messen (Strom in μA)
Analog		
O ₂ -Schaltung	1	90
Temp Schaltung	1	170
Digital		
MSP	0,7	200
Max5535	0,18	8
Max5535	0,18	8
AD7790	1	75
AD7790	1	75
ADR391	3	140
ADR391	3	140
Funk	3	3
Gesamt	14,06	909

Unter der Annahme von 2 Messungen pro Tag, die jeweils eine Stunde dauern, ergibt sich folgender Verbrauch und Lebensdauer des Implantats im Körper:

Tabelle 10: maximal mögliche Verweildauer des Implantats im Körper

Beispielrechnung Lebensdauer Implantat und Batterielaufzeit:

Annahmen: -abschaltbare Temperaturschaltung
-abschaltbare Sensorschaltung

Energieverbrauch Standby Modus:		14.06μA
Energieverbrauch Messmodus:	Sauerstoff	700μA
	Temperatur & O ₂	900μA

Zyklus:
Sauerstoff: alle 12h 10min Generation 2*10min Messung
Temperatur: alle 12 h 5 min Messen

Energieverbrauch pro Tag:	$2 * 0.7/2\text{mAh} + 2 * 0.2\text{mAh}/12 + 23 * 0.014\text{mAh} = 1.1\text{mAh}$
Energieverbrauch pro Monat:	$30 * 1,1\text{mAh} = 31\text{mAh}$

Mit **950mAh** Batterie → **30** Monate Verweildauer im Körper
Mit **2x190mAh = 380mAh** Batterie → **12,25** Monate Verweildauer im Körper

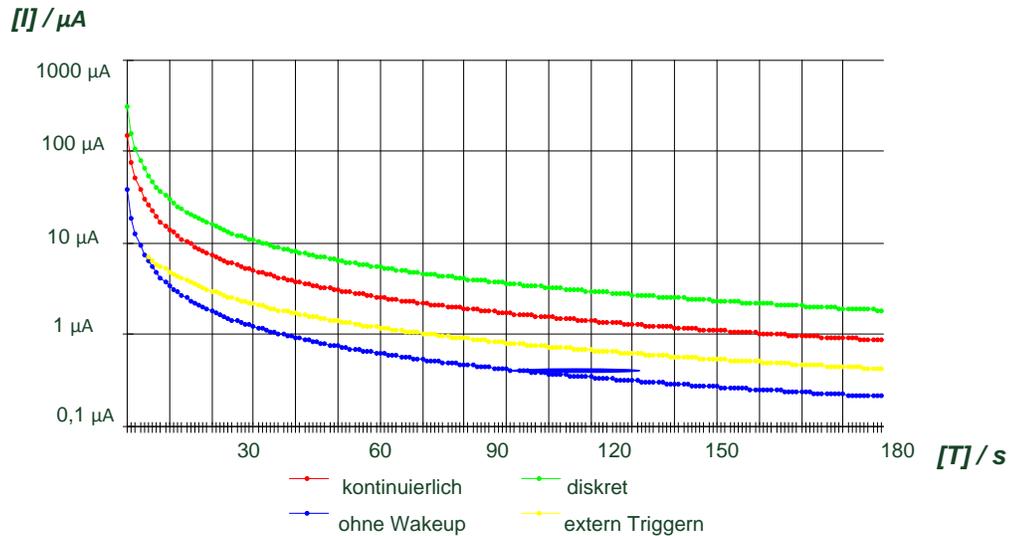


Abbildung 54: Energiebedarf der Funkschnittstelle für unterschiedliche Übertragungsmodi. Bei einer Messfrequenz von maximal 1 x pro Minute, wie im Projekt definiert, ist der mittlere Stromverbrauch der Funkschnittstelle kleiner als $2\mu\text{A}$ [124]

Durch das Hinzufügen unserer gasgetriebenen Medikamentendosiereinheit erhöht sich der Energieverbrauch nur minimalst, da lediglich ein Transistor zum durchschalten der Verbindung der beiden Pole benötigt wird. Bei Verwendung der Expancel Thermoaktuatoren würde sich der Energieverbrauch um $375\text{mW} * 7\text{s}$ pro Pumpvorgang erhöhen, also um $0,73\text{mAh}$.

5.11.2 Messungen

Die theoretisch ermittelten Werte wurden mit Messungen am Implantat verglichen. Dabei fiel auf, dass der Stand-by Betrieb mehr Strom verbrauchte als angenommen, anscheinend war der Leerlaufverbrauch einiger Komponenten höher als gedacht. Im Sauerstoffmessbetrieb fielen dagegen lediglich 0.3 mA Stromverbrauch an, weniger als berechnet. Dies könnte daran liegen, dass bei den theoretischen Betrachtungen die maximalen Verbrauchswerte von $\mu\text{Controller}$, Wandlern und Referenzen zugrunde gelegt wurden, die in der Praxis jedoch nicht auftreten. Insgesamt ergab sich so eine Verkürzung der Gesamtlaufzeit des Implantats um die Hälfte. Für erste Versuchsreihen sollte jedoch eine Laufzeit in-vivo von 6,5 Monaten ausreichen.

Tabelle 11: gemessener Energieverbrauch des Implantats

Messungen Stromverbrauch Implantat

Energieverbrauch Standby Modus:		70.00µA
Energieverbrauch Messmodus:	Sauerstoff	300.µA
	Temperatur & O2	500µA
Zyklus:		
Sauerstoff: alle 12h 10min Generation 20 min Messung		
Temperatur: alle 12 h 5 min Messen		
Energieverbrauch pro Tag:	$2 \cdot 0.15\text{mAh} + 2 \cdot 0.2\text{mAh}/12 + 23 \cdot 0.70\text{mAh}$	=1,94mAh
Energieverbrauch pro Monat:		$30 \cdot 1,8\text{mAh} =$ 58,2mAh
Mit 950mAh Batterie	→ 16,3 Monate Verweildauer im Körper	
Mit 2x190mAh =380mAh Batterie	→ 6,5 Monate Verweildauer im Körper	

5.12 Schnittstelle Medikamentendosiereinheit- Gewebe

Zur Abgabe der Wirkstoffe in die Tumorumgebung kommen ebenfalls verschiedene Technologien in Frage. In der Literatur werden semipermeable Membranen untersucht, durch die Wirkstoffe nach außen diffundieren können. Dabei muss man allerdings die Molekülgröße der Zytostatika berücksichtigen. Außerdem sind diese Diffusionsvorgänge für unseren Anwendungszweck vergleichsweise langsam. In einem Gespräch mit dem Pharmakologie- und Galenikexperten Prof. Stemberger wurde deswegen die Abgabe über einen arteriellen Katheter in Tumornähe als vielversprechendste Lösung herausgearbeitet. Diese Lösung kann auch sehr gut in Verbindung mit einer Mikropumpe realisiert werden.

6 Ergebnisse

Diese Kapitel beschreibt die Ergebnisse der zuvor erläuterten neuen Ansätze zur Realisierung unseres Closed-Loop Systems. Auf Sensorikseite werden die mit dem miniaturisierten System erzielten Messungen in Relation gesetzt mit den zuvor an Potentiostaten im Labor erzielten Werten. Auf Aktorikseite werden die entwickelten Dosiersysteme ausführlich charakterisiert. Schließlich wird Aktorik und Sensorik in einem Laboraufbau miteinander verknüpft und die Ergebnisse werden diskutiert.

6.1 Sensorik

Abb. 55 zeigt den Aufbau für die ersten Versuche zur Validierung der neu entwickelten Sensoren. Der kontaktierte Sensor wurde hierzu in einen PVC Schlauch mit Silikon hineingeklebt, so dass PBS an ihm vorbeigepumpt werden konnte. Anschließend wurden verschiedene Elektrodenkonfigurationen für Generation und Detektion erprobt. Hierzu wurde auf die Erfahrungen aus Vorarbeiten am Lehrstuhl zurückgegriffen [123].



Abbildung 55: Sensorchip mit angeschlossener Elektronik

Mit kleinen punktförmigen Arbeitselektroden für die Detektion, die aufgrund des geringen Stromflusses nur eine minimale Verfälschung des Messergebnisses erwarten lassen würden, konnten zunächst allerdings keine vernünftigen Ergebnisse erzielt werden. Bei Einsatz größerer Elektrodenstrukturen für Detektion und Generation hingegen konnten die an den Potentiostaten gewonnenen Ergebnisse mit unserer Elektronik reproduziert werden. Nach einer exponentiell abklingenden Einschwingphase pendelte sich der Generationsstrom bei $0,3 \mu\text{A}$ ein. Die folgende erste Detektion schwang sich nach einer ebenfalls exponentiell ansteigenden Phase bei $0,5 \mu\text{A}$ ein. In den darauffolgenden Detektionszyklen konnte ein leichtes Abklingen des Detektionsstroms hin zu $0,3 \mu\text{A}$ festgestellt werden. Bei Vergleich der Detektionen Q_2 und Q_3 ergab sich eine Flächenänderung von 30% unter der Kurve. Dies korreliert gut mit den zuvor von Hinderer [123] gemessenen Werten.

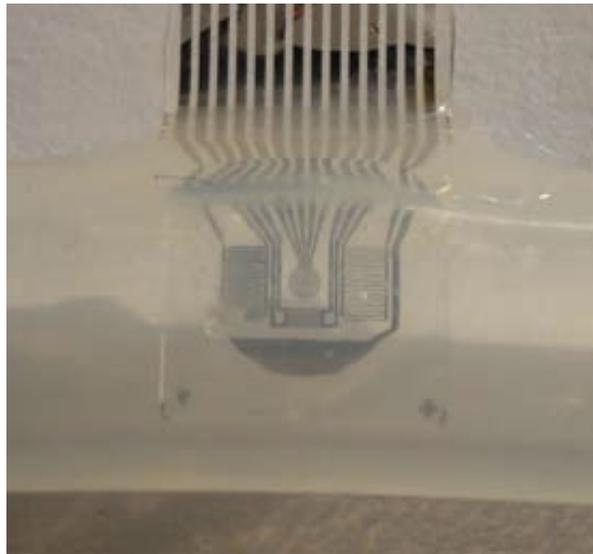


Abbildung 56: In PVC Schlauch vergossener Sensorchip

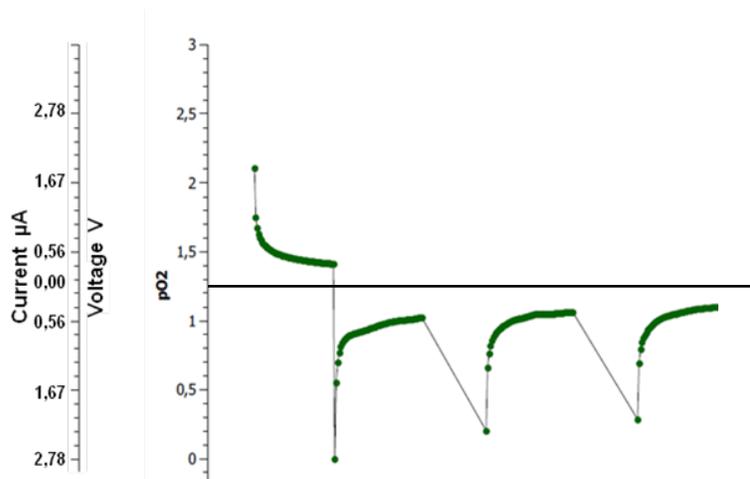


Abbildung 57: Folge von einem Generationszyklus und drei Detektionszyklen. Die Generationsströme sind in positiver Richtung aufgetragen, die Detektionsströme in negativer Richtung. Zur Berechnung des Kalibrationsfaktors werden die Flächen unter den Kurven berechnet.

Zur besseren Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurde ein zweiter Prüfstand aufgebaut bei dem der Sensor in einem speziellen Fluidikkopf (siehe Abb. 58) eingebracht wurde. Bei diesem Aufbau war zusätzlich die Validierung der amperometrisch gemessenen Werte über einen optischen Sauerstoffsensor möglich.

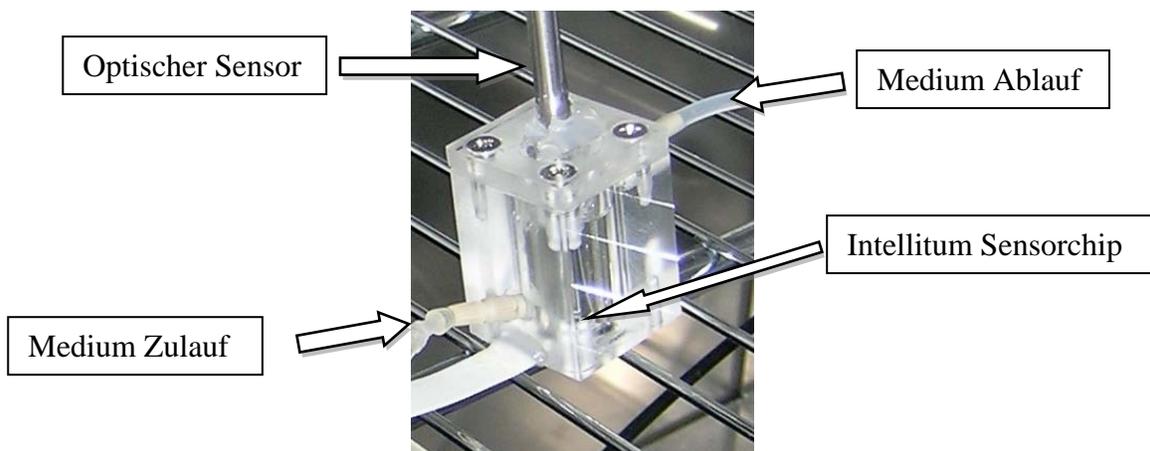


Abbildung 58: Fluidikkopf zum Test der Intellitum Sensorchips

Um die Langzeitstabilität und die Wirksamkeit des Kalibrationsfaktors zu untersuchen wurden Messungen sowohl bei Chips mit als auch bei Chips ohne Membran über insgesamt eine Woche vorgenommen. Zunächst wurde nur mit Gentamicin versetztes PBS zugegeben. Nach 40 Stunden wurde zusätzlich Albumin zugegeben.

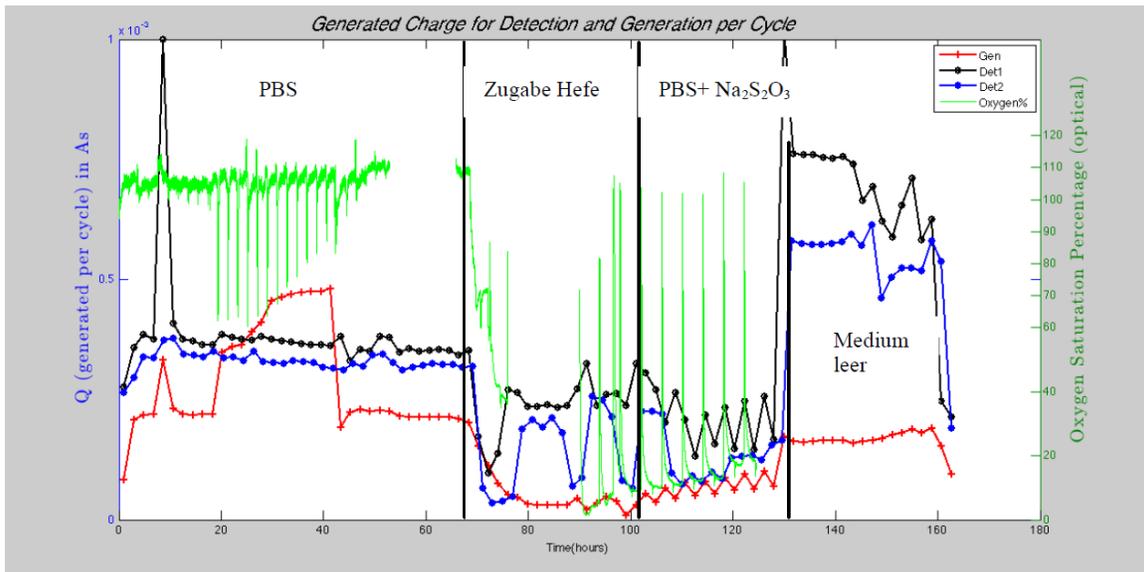


Abbildung 59: Ergebnisse des 1. Langzeitversuchs. Zu sehen sind die aufintegrierten Detektions- und Generationsströme sowie das optische Sauerstoffsensorsignal zur Kontrolle. Ab Zugabe der Hefezellen nach 70 Stunden beginnen die Signale stark zu schwanken.

Schließlich wurden nach ca. 70 Stunden Hefezellen beigemischt, um eine Abnahme der Umgebungssättigung zu simulieren. Nach 100 Stunden wurden die Hefezellen ausgespült und $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ und PBS zugegeben um eine künstliche Elektrodenalterung herbeizuführen. Die Ergebnisse zeigten zunächst ein weitgehend konstantes Verhalten der Generations- und Detektionsströme. Durch die Hefezugabe begannen die Werte dann allerdings sehr stark zu schwanken, was wohl auf den abrupten Rückgang der Umgebungssättigung auf annähernd null % zurückzuführen war. Danach setzte ein langsames Erholen der Umgebungssättigung ein. Sowohl der Kalibrationsfaktor, (der bei diesen Messungen noch etwas anders berechnet wurde, nämlich durch teilen der Differenz $Q_2 - Q_3$ durch die Generationsfläche Q_1) als auch das korrigierte Signal wiesen starke Schwankungen auf. Die Änderung der Umgebungssättigung war somit zu stark um durch Nachkalibrieren auf

den realen Sauerstoffgehalt zu schließen. Abbildungen 59 und 60 zeigen beispielhaft den Verlauf der Signale für den Chip ohne Membran.

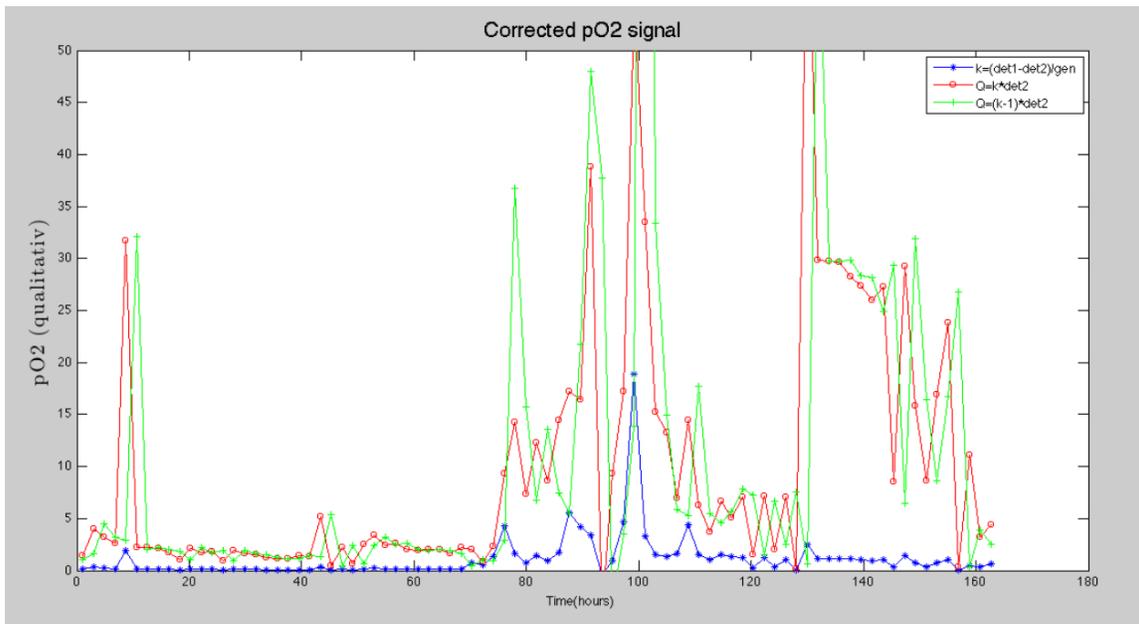


Abbildung 60: Korrigiertes Signal des 1. Langzeitversuchs. Zu sehen sind der errechnete Korrekturfaktor (blaue Linie) sowie das mit dem Faktor multiplizierte Signal (rote Kurve). Ab Zugabe der Hefezellen nach 70 Stunden beginnen sowohl der Korrekturfaktor als auch das korrigierte Signal stark zu schwanken.

Deshalb wurde in einem weiteren Langzeitversuch über 10 Tage die Umgebungssättigung lediglich moderat vorübergehend (auf ca. 80%) durch Zugabe von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ abgesenkt. Wie in Abbildung 61 zu sehen konnten diese Schwankungen durch den Sensor korrekt erfasst werden. Sowohl Det1 und Det2 brechen bei $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ Zugabe leicht ein um danach wieder auf das Ausgangsniveau und darüber zurückzukehren. Danach ist eine Drift des Sensors ersichtlich, die Ströme bewegen sich nach oben obwohl das optische Sauerstoffsignal konstante Umgebungssättigung suggeriert. Außerdem zu sehen ist das Auseinanderdriften der beiden Detektionen Det1 (Q_2) und Det2 (Q_3). Hier lag gemäß unserer Definition eine Zunahme der Sensorsensitivität vor. Diese konnte durch Anwendung des Kalibrationsfaktors korrekt heraus gerechnet werden (siehe Abb. 62). Der ansteigende Verlauf des Kalibrationsfaktors mit zunehmender Experimentdauer geht ebenfalls aus Abbildung 62 hervor. Diese Messungen deuten somit darauf hin, dass eine Nachkalibration des Sensors in-vivo vorgenommen werden kann.

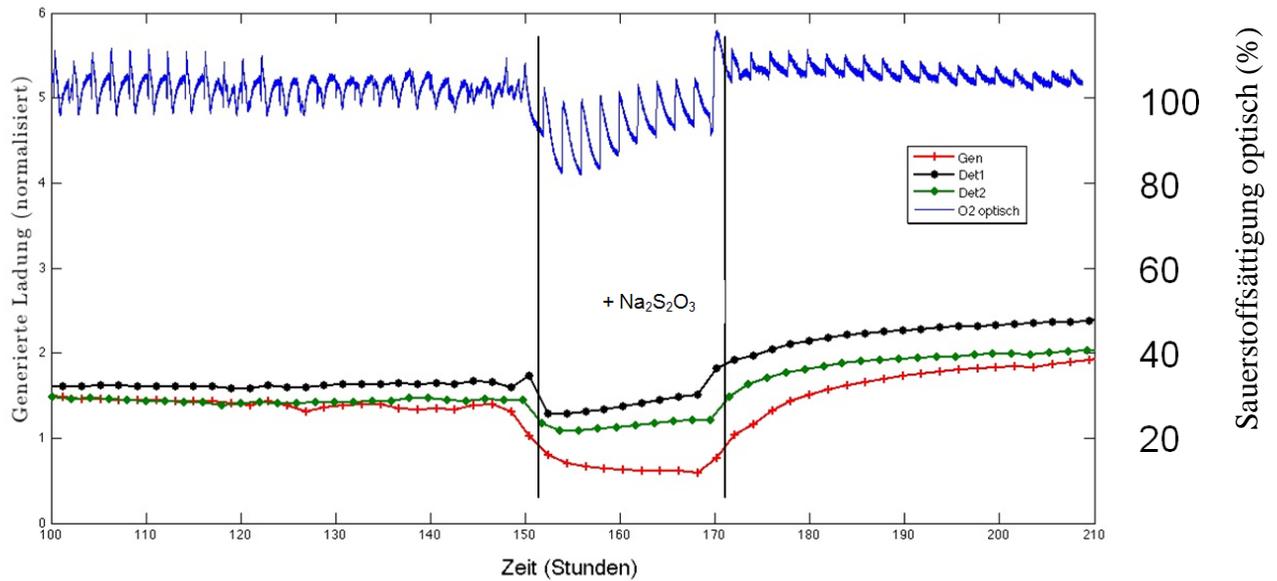


Abbildung 61: Verlauf der Generations- und Detektionsladungen im Vergleich zu einem optischen Referenzsensor

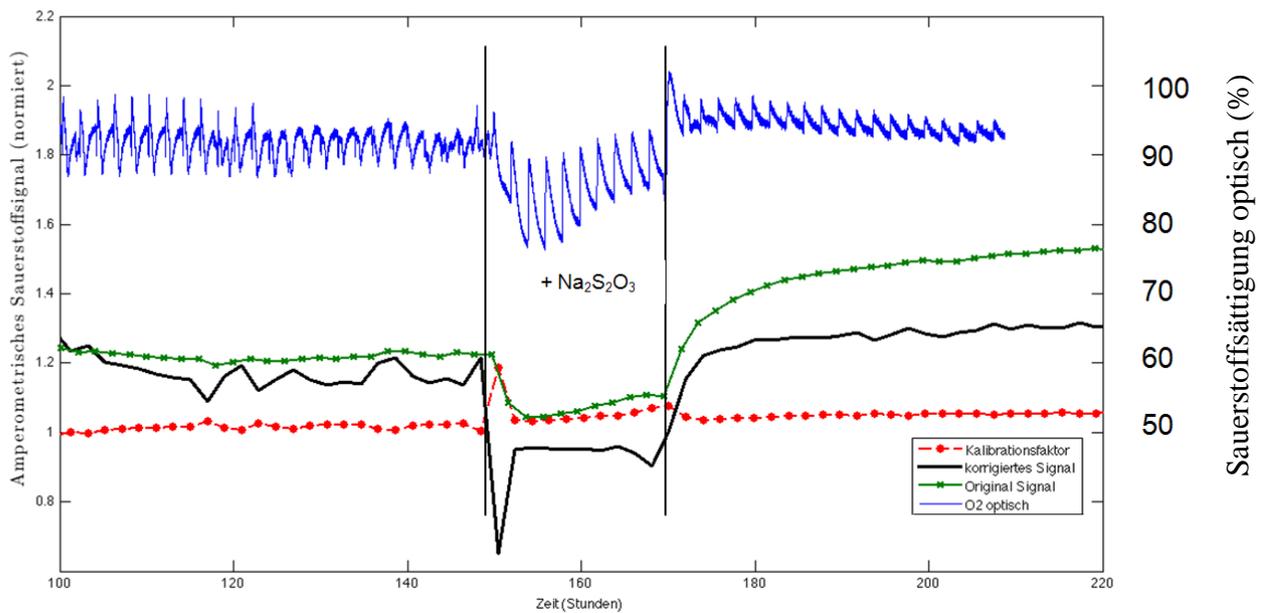


Abbildung 62: Original und korrigiertes Sensorsignal im Vergleich zu einem optischen Referenzsensor

6.2 Drug Delivery Systeme

Dieser Abschnitt stellt die Ergebnisse der näher verfolgten Ansätze der Dosiertechnologie dar. Die verschiedenen Technologien werden auf ihre Eignung bezüglich Bolus- und kontinuierlicher Abgabe von kleinen Wirkstoffmengen hin untersucht.

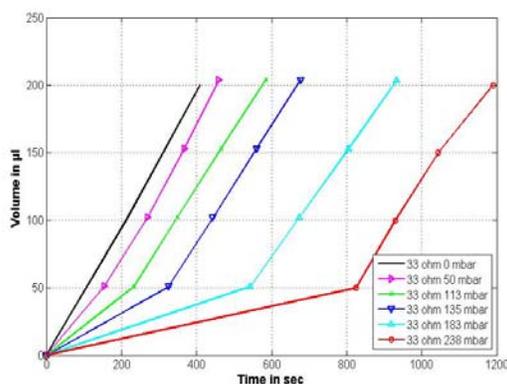
6.2.1 Gasentwicklungszellen

6.2.1.1 Kontinuierliches Pumpen

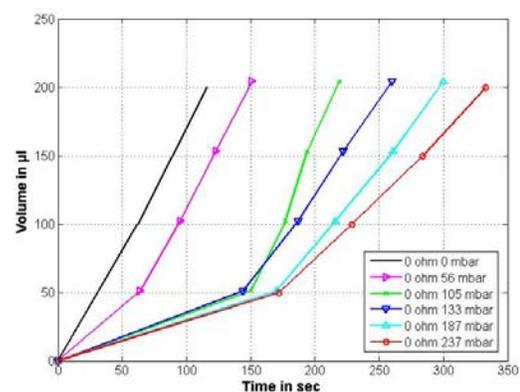
Die Ergebnisse für kontinuierliches Pumpen zeigten, dass nach einer durch den Gegendruck bedingten Latenzzeit das zu pumpende Medium linear verdrängt wurde.

Die Flußraten waren ebenfalls abhängig vom Gegendruck, aber nach Durchschreiten der Latenzzeit war eine lineare Abgabe über den gesamten Gegendruckbereich möglich.

Abb.63(a) zeigt das lineare Ansteigen des verdrängten Volumens für einen 33 Ohm Widerstand und für verschiedene Gegendrücke. Die ersten 50 μl wurden nicht-linear abgegeben da sich der Druck zuerst aufbauen musste. Abb.63(b) zeigt die selbe Kurve für einen 0 Ohm Widerstand. Abb.64 (a) zeigt das verdrängte Volumen für höhere Widerstände (2,2 K und 3,3 K Ohm). Abb.64 (b) zeigt die Abhängigkeit der Flußrate vom Gegendruck für 0 Ohm und 33 Ohm.



a)



b)

Abbildung 63: Erzielbare Flußraten bei steigenden Gegendrücken. Die linke Grafik zeigt die Entwicklung der Flußraten bei Verwendung eines 33 Ohm Widerstands, die rechte Grafik zeigt die Entwicklung bei Verwendung eines 0 Ohm Widerstands.

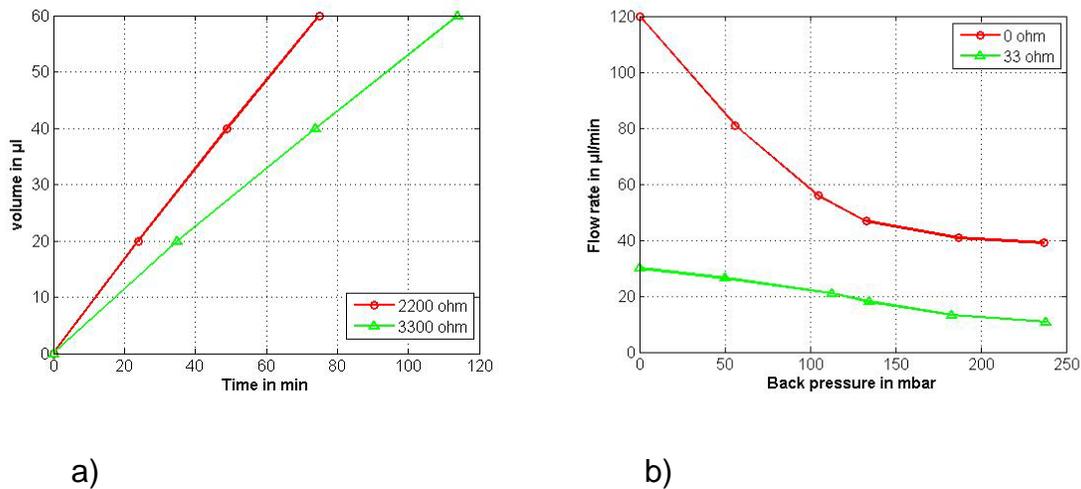


Abbildung 64: Flußraten und Gegendruck Charakteristiken des Drug Delivery Systems. Links zu sehen ist das abgegebene Volumen bei Verwendung hochohmiger Widerstände, rechts die Abnahme der Flußraten bei steigendem Gegendruck.

6.2.1.2 Pumpgenauigkeit

Die Experimente zeigten eine gute Reproduzierbarkeit des verdrängten Volumens für konstanten Gegendruck. Ohne Gegendruck konnten Flußraten von 8 nl/s (3.3K, 0 mbar Backpressure) bis 2 $\mu\text{l}/\text{s}$ (0 Ohms, 0 mbar Backpressure) erreicht werden. Dies ist ein akzeptabler Bereich für implantierbare Systeme. Mit höherem Gegendruck konnte eine Latenzzeit von bis zu 800s beobachtet werden bis eine konstante Flußrate erreicht wurde. Das kann die Dosiergenauigkeit für kleine Dosen beeinträchtigen, falls keine zusätzliche Flußkontrolle mit dem Medikamentendosiersystem integriert wird. Für stark variierende Gegendrucke muss die Änderung der Flußrate ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Die besten Ergebnisse wurden mit hohen Impedanzen zwischen den beiden Polen der Gaszelle erzielt. Auf diese Weise konnte die Latenzzeit, bis konstante Flußraten erreicht wurden, gering gehalten werden. Die Latenzzeiten zwischen dem Ausschalten der Zelle und dem Abreißen des Volumenstroms konnte so ebenfalls minimiert werden.

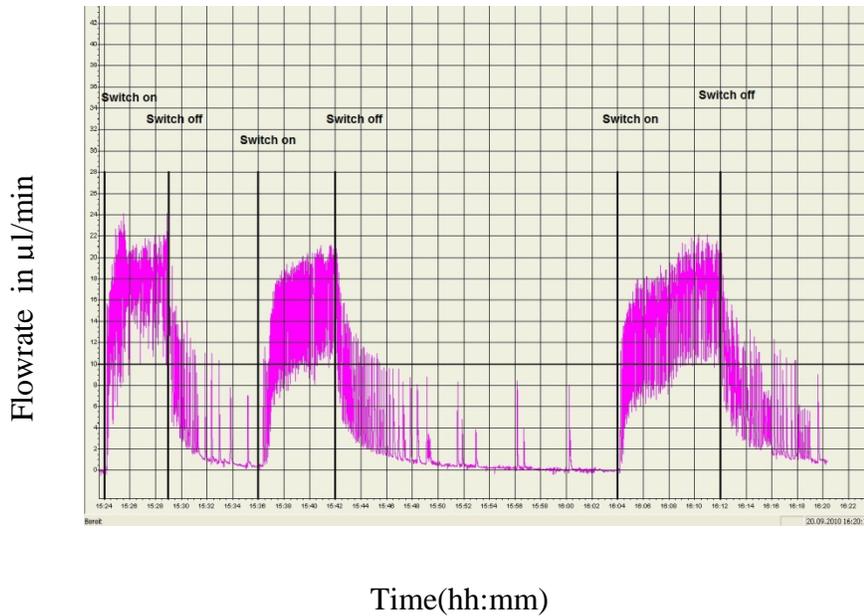


Abbildung 65: Bolus Abgabe des Drug Delivery Systems mit eingeschaltetem 100 Ohm Widerstand.

Bei ersten Versuchen mit Einschaltzeiten zwischen fünf und sieben Minuten konnten im Bolus Modus Dosen im Bereich zwischen 70 und 100 μ l erreicht werden (siehe Abb. 65). Nach dem Ausschalten der Pumpe wurden ungefähr 3 μ l zusätzlich abgegeben, bis die Flußrate gegen null ging. Um die Reproduzierbarkeit des Dosiervolumens und des abgegebenen Überschussvolumens zu untersuchen wurde die Pumpe 12 mal über genau 5min eingeschaltet und dann ausgeschaltet. Die statistische Auswertung findet sich in Abbildung 66. Es zeigte sich insgesamt eine sehr gute Reproduzierbarkeit sowohl des Pumpvolumens als auch des Überschussvolumens. Die Dichtigkeit der Pumpkammer im ausgeschalteten Zustand der Pumpe wurde überprüft, indem eine Spritze mit gefärbtem Wasser und angeschlossener Kanüle für 12 Stunden in einem Behälter mit destilliertem Wasser eingebracht wurde.

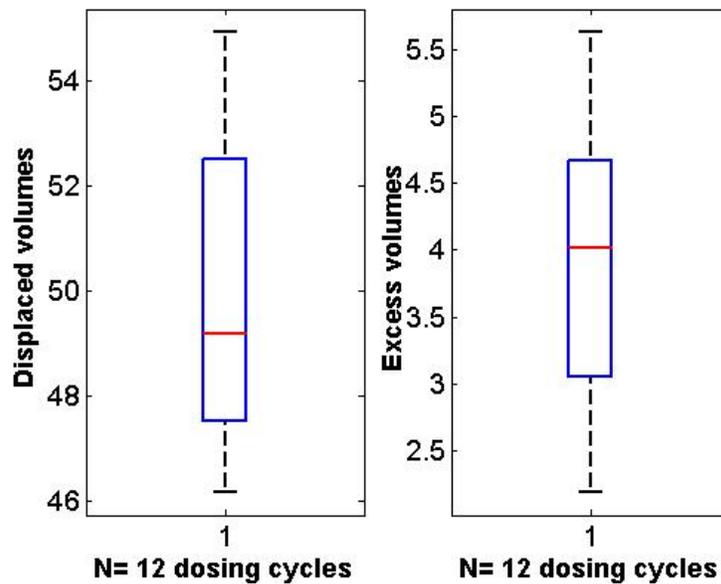


Abbildung 66: Boxplot des abgegebenen Volumens und Überschussvolumens pro 5min Zyklus in μl (statistische Auswertung über 12 Dosierzyklen). Die Standardabweichung betrug $3.0133\mu\text{l}$ beim Pumpvolumen und $1.0442\mu\text{l}$ beim Überschussvolumen.

Die Kanüle hatte den selben Innendurchmesser wie die Austrittsöffnung des Medikamentenreservoirs ($150\mu\text{m}$). Mit diesem kleinen Innendurchmesser konnte kein Austritt durch aus der Spritze in die Umgebung beobachtet werden (Abbildung 67).



Abbildung 67: Testen der Austritts von Flüssigkeit aus einer Kanüle mit $150\mu\text{m}$ Innendurchmesser

6.2.1.3 Ventiltechnik

Ohne Rückschlagventil wurden mit unserem gaszellengetriebenen Prototypen in einer 5min Abgabeperiode Volumina zwischen 58,2 μ l und 59,4 μ l freigesetzt, das entspricht Flußraten von ca. 11,7 μ l /min. Nach Abschalten der Gaszelle lief die Pumpe noch ungefähr 3 min weiter und setzte Volumina zwischen 4,3 und 5,6 μ l frei (siehe Abb. 68). Die Schwankungen bei der ersten Abgabeperiode kommen vermutlich durch das Einbringen des Abflußschlauchs in das Abfallgefäß zustande. Am Beginn der zweiten Abgabeperiode ist die Spitze vermutlich durch die nichtlineare Anlaufphase der Gaszelle bedingt. Die restlichen Schwankungen sind allgemeinem Rauschen aufgrund der geringen Flußmengen zuzuordnen.

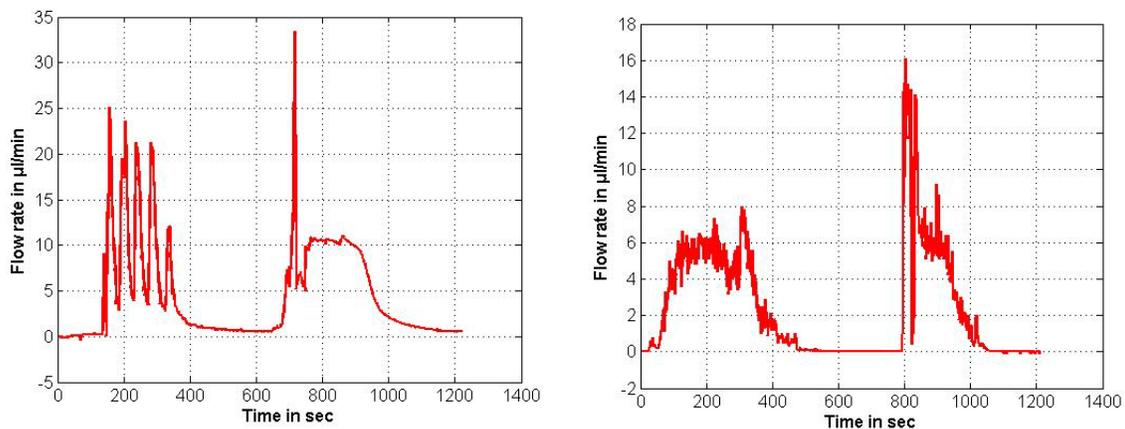


Abbildung 68: Reproduzierbarkeit der Medikamentenabgabe ohne (links) und mit (rechts) Rückschlagventil

Mit Rückschlagventil wurden Volumina zwischen 28,8 μ l und 33,4 μ l pro Abgabeperiode freigesetzt, die Flußrate reduzierte sich fast auf die Hälfte auf 6,3 μ l /min. Nach Abschalten der Gaszelle wurden noch zwischen 3,3 μ l und 3,8 freigesetzt. Auch hier traten Schwankungen aufgrund der oben genannten Gründe auf. Ein Vergleich der Testergebnisse ohne und mit Rückschlagventil zeigte, dass sich die Flußrate um 54% verringerte, was in etwa den Gegendruckversuchen bei 7kPa entspricht. Die Leckagen waren bei beiden Testreihen vergleichbar, auch mit Ventil traten nach Abschalten der

Gaszelle noch kleine Mengen an Wirkstoff aus. Trotzdem ist ein Einsatz des Ventils zu empfehlen, da dadurch ein Verschmutzen des Systems durch Rückfluß aus dem Umgebungsmedium verhindert wird.

6.2.1.4 Miniaturisierung des Systems

Um die Miniaturisierbarkeit des unter 5.8.1 realisierten Systems unter Beweis zu stellen wurde eine verkleinerte Version als Demonstrator realisiert (siehe Abb.69). Hierzu wurde die Latexmembran direkt mit der Gaszelle hermetisch dicht verbunden und anschließend in einen handelsüblichen Spritzenkopf integriert.

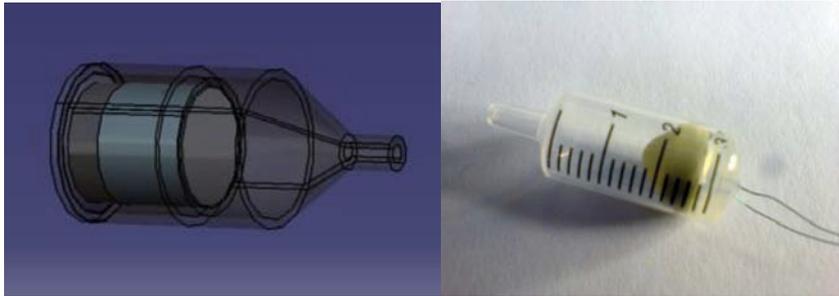


Abbildung 69: CAD Zeichnung des miniaturisierten Systems und Implementierung des Prototypen

Abbildung 70 zeigt das Drug Delivery System vor und nach dem Einschalten der Gaszelle. Gut zu sehen ist die maximale Verdrängung von ca. 2ml.

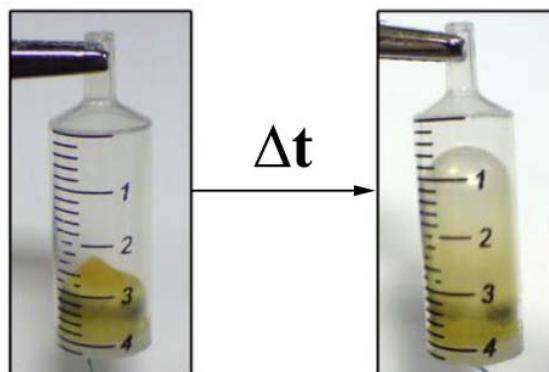


Abbildung 70: Das miniaturisierte Drug Delivery System im Anfangszustand und mit voll ausgefahrener Membran.

Das so aufgebaute System war in der Lage, bei einer Raumforderung von insgesamt ca. 3cm^3 eine Nutzlast von ca. 2ml zu befördern. Flußraten und Pumpvolumina waren vergleichbar mit dem zuerst aufgebauten größeren System.

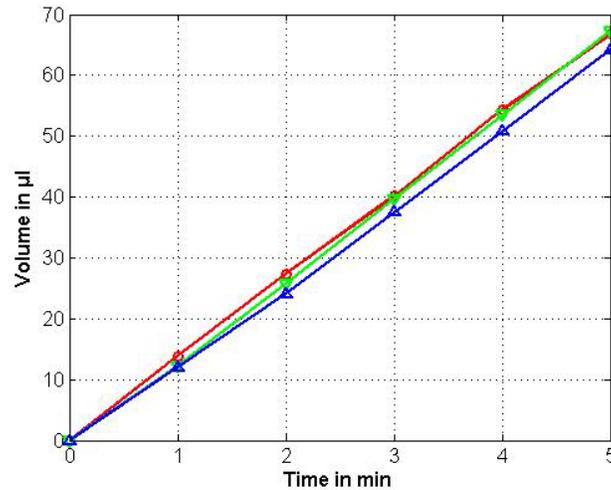


Abbildung 71: Abgegebenes Pumpvolumen des miniaturisierten Drug Delivery Systems bei drei verschiedenen Durchläufen

In Abbildung 72 ist die Bolusabgabe des miniaturisierten Systems mit mehrmaligem Ein- und Ausschalten zu sehen. Auch hier ist ersichtlich, dass die generierten Pumpvolumina reproduzierbar sind und das Nachgasen weitestgehend ignoriert werden kann. Auch hier sind die Schwankungen des Signals vermutlich durch Rauschen aufgrund der geringen Abgabemengen zu erklären. Das abgegebene Gesamtvolumen wird durch das Rauschen aber nicht weiter beeinflusst.

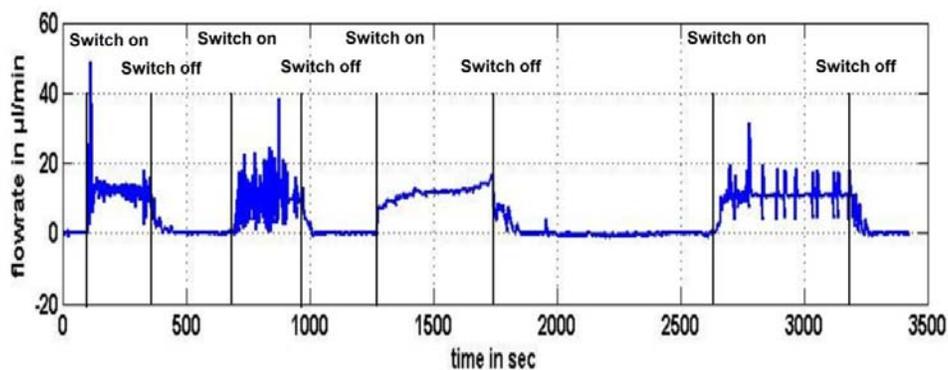


Abbildung 72: Bolus Abgabe des miniaturisierten Systems

6.2.2 Thermische Aktoren

Im Bild zu sehen ist der fertige Versuchsaufbau mit Heizplatine, Silikonschicht mit eingelagerten Expanceln und der PDMS Schicht mit Mikrofluidikstrukturen.

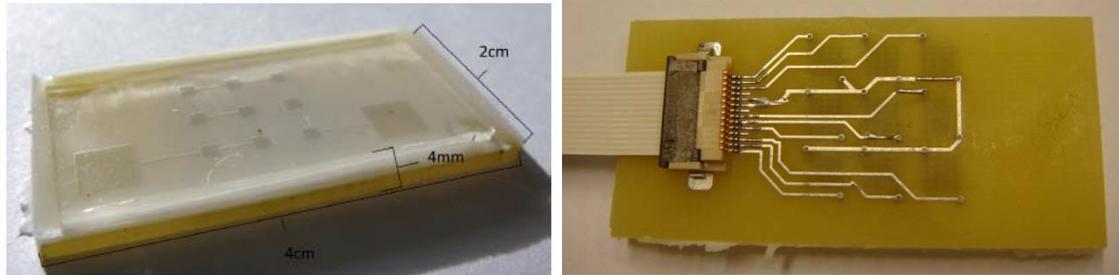


Abbildung 73: Fertiges Expancel Aktorsystem. Rechts sind die im PDMS integrierten Mikrostrukturen zu sehen, links die Ansteuerung der Platine[128]

Nach dem Aushärten des PDMS wurden die Wirkstoffreservoirs mit angefärbtem Wasser befüllt und anschließend die Expancel Treiberzellen ausgelöst. Die hierzu verwendeten Ströme und Spannungen können Tabelle 12 entnommen werden. Die hohen Leistungen sind vor allem durch den großen Leiterbahndurchmesser der Mäanderheizstrukturen bedingt, da hier auf Standardplatinengrößen zurückgegriffen wurde. Durch Wählen kleinerer Heizstrukturen und dichter Anordnung könnte hier schon mit wesentlich geringerer Leistungsaufnahme die zum Auslösen benötigte Temperatur von 80 Grad Celsius erreicht werden.

Tabelle 12: Abhängigkeit der Heiztemperatur von angelegter Spannung und angelegtem Strom[128]

U (mV)	0	60	110	160	230	300	430	510
I (A)	0	0,25	0,5	0,75	1	1,25	1,5	1,75
T nach 5s (C)	26	29	32	42	55	80	115	165
T nach 60s (C)	27	29	34	48	66	92	125	x

Die Ansteuerung der Expancelstrukturen war erfolgreich, die Ausdehnung erfolgte jeweils nur lokal begrenzt und reichte, um die Reservoirs vollständig zu entleeren.

Durchschnittlich wurden für einen Pumpvorgang ca. 7 Sekunden benötigt. Die Reservoirgröße betrug $0,1\mu\text{l}$. Somit konnte bei unserer Anordnung ein Gesamtvolumen von $0,9\mu\text{l}$ in insgesamt 9 Pumpvorgängen verdrängt werden.

Ein Punkt, der in weiterführenden Versuchen betrachtet werden muss, ist die Erwärmung des Pumpmediums beim Pumpvorgang. Obwohl anzunehmen ist, dass die zum Auslösen benötigten 80 Grad Celsius lediglich an der Schnittstelle zwischen Platine und Expancel Schicht auftreten, muss ausgeschlossen werden, dass das Pumpmedium über die für Chemotherapeutika kritische Temperatur von 60 Grad Celsius erwärmt wird.

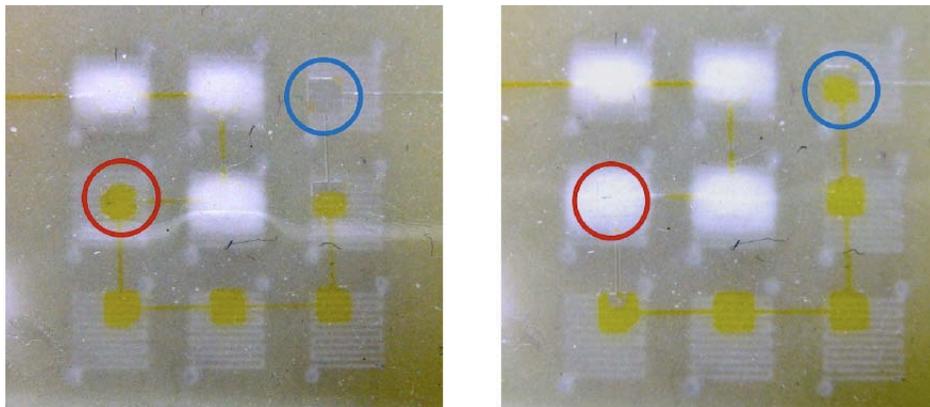


Abbildung 74: Mediumtransport nach Auslösen einer einzelnen Expancel Zelle (roter Kreis). Das obere rechte Reservoir (blauer Kreis) wird durch den Pumpvorgang komplett befüllt. Ein Reservoir hat eine Kapazität von ca. $0,1\mu\text{l}$. [128]

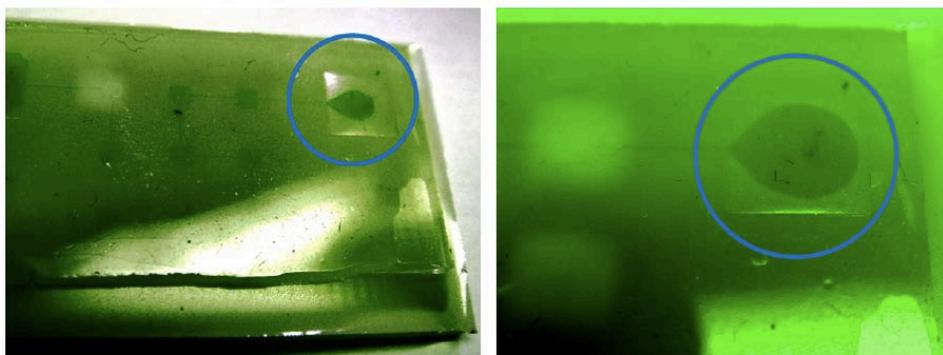


Abbildung 75: Aufnahme des Auffangreservoirs vor und nach Auslösen aller Einzelreservoirs. Deutlich zu sehen ist die Zunahme der Flüssigkeit im Reservoir. Bei neun Reservoirs ergibt sich ein totales Pumpvolumen von $0,9\mu\text{l}$. [128]

Auf jeden Fall muss darauf geachtet werden, ein Platinmaterial mit hoher Wärmeleitfähigkeit zu wählen, so dass die erzeugte Wärme möglichst schnell abgeführt wird. Außerdem muss bei intrakorporalem Einsatz auch der Temperaturgradient zwischen Gewebe und Implantat betrachtet werden, um sicherzustellen, dass im Gewebe keine für Zellen kritischen Temperaturen auftreten.

6.2.3 Mikropumpen

Um die Bartels Mp6 Mikropumpen auf ihre Tauglichkeit für die intrakorporale Applikation von Wirkstoffen hin zu untersuchen wurde ein Prüfstand aufgebaut, der möglichst nahe an die Bedingungen in-vivo angelehnt ist. Hierzu wurden die zu evaluierenden Pumpen über einen zusätzlichen Zulauf an das bestehende IMOLA (Intelligent Mobile Laboratory) Fluidiksystem des LME angeschlossen. Dadurch konnte die Reaktion von Tumorzellen auf eine Wirkstoffzugabe mit der MP6 Pumpe direkt überprüft werden. Das IMOLA System ist ein System, das Vitalitätsparameter lebender Zellen in Echtzeit über lange Zeit erfasst. Es beinhaltet einen Sensorchip, auf dem Zellkulturen angesiedelt werden, welche dann als Biosensor verwendet werden können. Alle Wirkstoffe und Nährmedien werden über ein von einer Peristaltikpumpe betriebenes Fluidiksystem über die Zellen gepumpt.

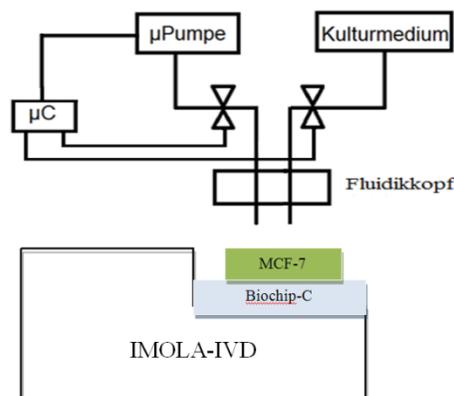


Abbildung 76: Versuchsaufbau zum Test der Bartels Mikropumpe mit dem IMOLA (Intelligent Mobile Laboratory) System. Das IMOLA wurde verwendet, um die verwendeten Zellkulturen mit Nährmedium zu versorgen und um die Auswirkungen einer Wirkstoffzugabe sensorisch zu erfassen.

Um den IMOLA Fluidikkreislauf von unserem Pumpenkreislauf zu trennen wurden von einem Mikrocontroller angesteuerte Schlauchquetschventile verwendet. Dieser Mikrocontroller wurde außerdem zur Steuerung der Mikropumpe eingesetzt. Auf den Biochips zweier IMOLA wurden nun MCF-7 Tumorzellkulturen kultiviert.

Ein IMOLA diente als Kontrolle, das andere war an unser Pumpensystem gekoppelt. Sauerstoffsättigung und Ansäuerungsrate wurden über optische und amperometrische Sensoren aufgezeichnet. Nach 5 Stunden wurde 100 μ M CAA mit unserer Pumpe auf die Zellkultur gegeben. Der Wirkstoff konnte 7 Minuten einwirken, dann wurde er mit dem herkömmlichen Fluidiksystem abgepumpt und durch frisches Medium ersetzt. Nach 3 Minuten Spülen mit Nährmedium begann der Zyklus von neuem. Dadurch sollten die tatsächlichen Verhältnisse in der Umgebung eines Tumors simuliert werden. Im Körper gibt es nur einen bedingten Abfluß der Chemotherapeutika, wenn diese an einer bestimmten Stelle lokal verabreicht werden. Die Blutzirkulation allein reicht nicht aus, um die lokal eingesetzten Chemotherapeutika schnell abzutransportieren. Deshalb wurde mit unserem System nur in den Pumppausen Wirkstoff zugegeben.

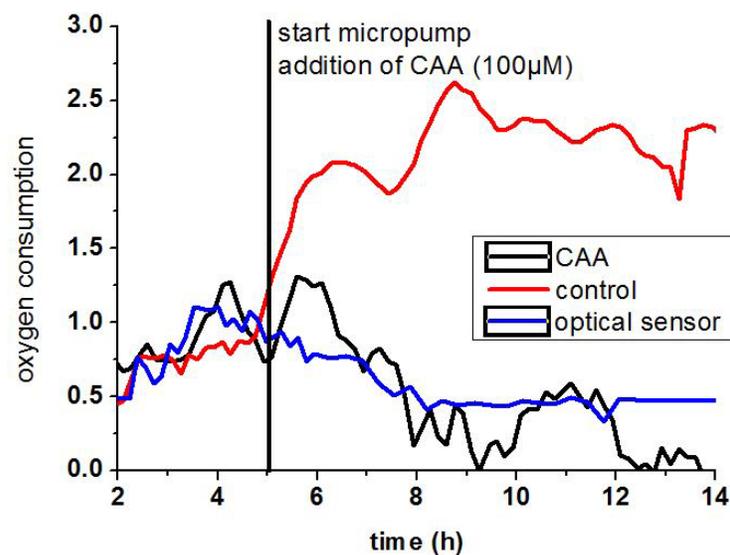


Abbildung 77: Bartels Mikropumpe als Wirkstoffpumpe. Nach 5h wurden 100 μ M CAA über eine MCF-7 Zellkultur gepumpt. Die Zellen reagieren mit deutlichem Aktivitätsrückgang. Validiert wurden die amperometrischen Sensoren mit optischen Messungen (Presens Fibox). Die Kontrollzellkultur zeigte normale Aktivität.

Die Zytostatika konnten so zu den Zellen diffundieren und dort wirken, bevor sie wieder abtransportiert wurden. Die Ergebnisse zeigen ein deutliches Ansprechen der Zellkulturen, wie dies schon aus der Literatur (dort allerdings mit herkömmlichen Pumpsystemen) bekannt ist [45].

Sowohl Sauerstoffverbrauch als auch Ansäuerungsrate der Zellen gehen deutlich zurück bis nach ca. 14 Stunden gar keine Signale mehr anliegen. Die optischen und amperometrischen Signale zeigen dabei eine hohe Korrelation auf (Abbildung 77).

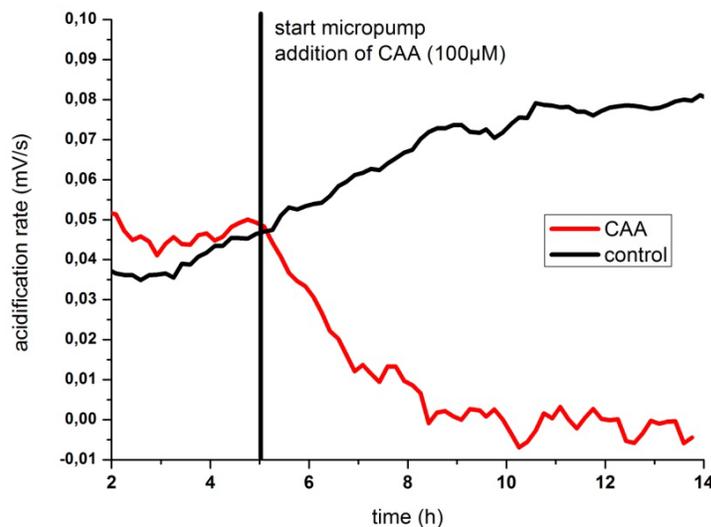


Abbildung 78: Ansäuerungsrate der MCF-7 Zellkultur nach 100µM CAA Zugabe. Es zeigt sich ein deutlicher Rückgang der Ansäuerung nach Wirkstoffzugabe.

Dieser Versuch illustriert, dass Wirkstofftransport mit einer Mikropumpe möglich ist und dass mit den transportierten Mengen zytostatische Effekte auf eine Zellkultur beobachtet werden können. Im Rahmen einer Projektarbeit wurde außerdem ein entsprechendes Gehäuse konzeptioniert in dem Pumpe, Controller und Wirkstoffreservoir auf kleinem Raum integriert werden können. Allerdings sind die Abmessungen mit 74mm x 34mm x 52mm immer noch relativ groß für ein implantierbares System.

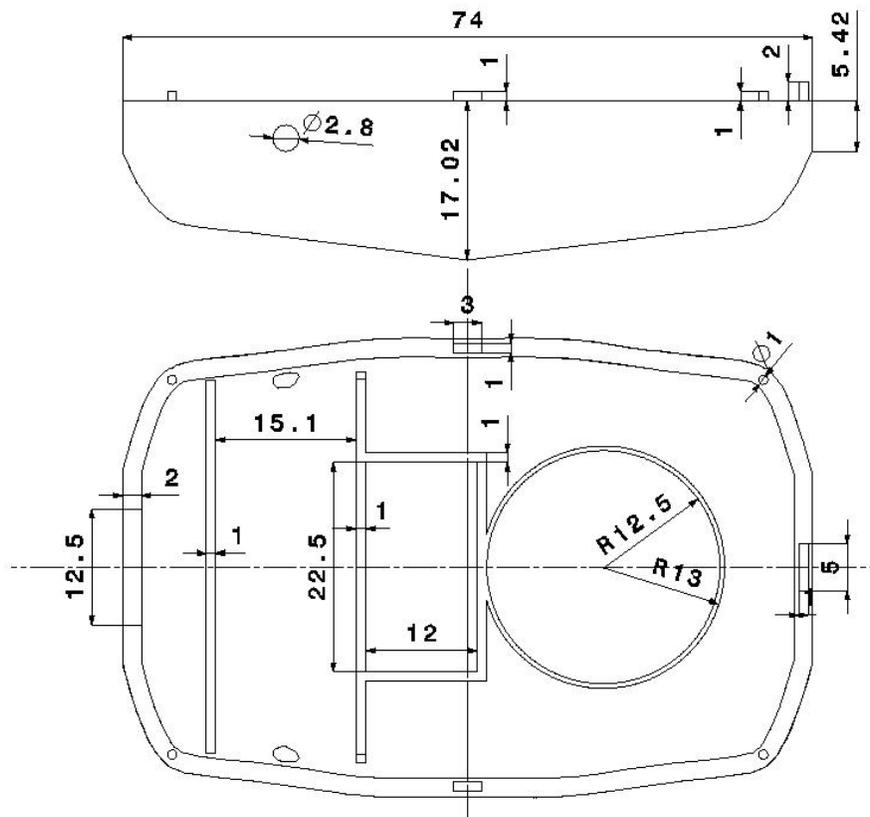
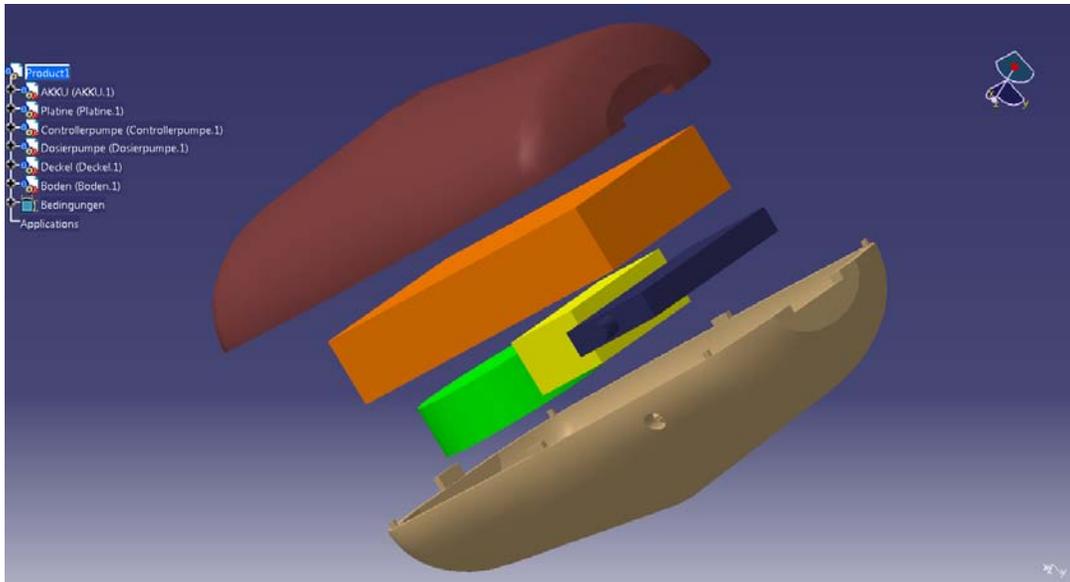


Abbildung 79: Entwurf für ein Implantatsgehäuse mit Mikropumpe [132]

6.3 Gesamtsystem

Um die Machbarkeit und das Funktionsprinzip eines Closed Loop Systems im Bereich der Tumorthherapie aufzuzeigen, wurden abschließend die entwickelte Sensorik und Aktorik miteinander verknüpft. Hierzu wurde die gaszellenbetriebene Medikamentendosiereinheit über einen zusätzlichen Fluidikkanal an den unter 6.1 beschriebenen Fluidikkopf angeschlossen (siehe Abbildung 80).

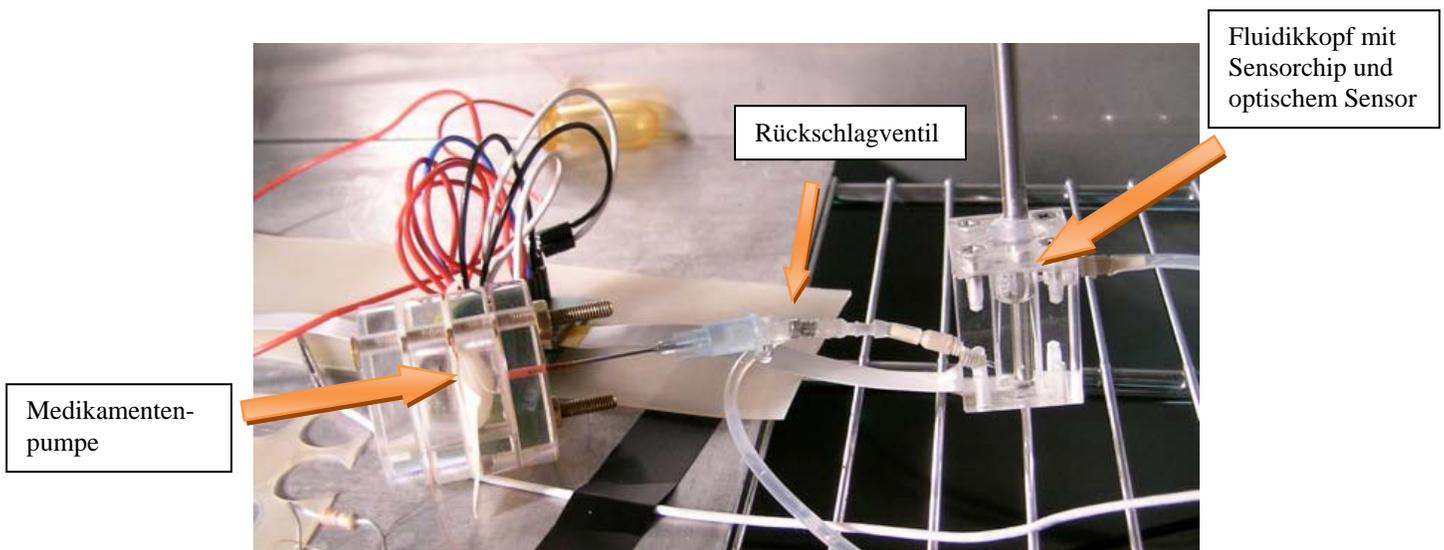


Abbildung 80: Versuchsaufbau zum Test des Closed Loop Prototypen

Über einen Treibertransistor konnten die beiden Pole der Gaszelle vom Mikrokontroller unseres Intellitum Implantats angesteuert werden. Auf dem Sensorchip wurde zunächst eine Kultur von MCF-7 Zellen herangezüchtet. Diese wurden über eine Peristaltikpumpe mit Nährmedium versorgt. Die Korrelation des amperometrischen Sensorsignals wurde mit dem Signal eines direkt über dem Sensorchip angebrachten optischen Sensors (Presens Fibox) verglichen. Die gute Korrelation der Signale ist in Abbildung 81 zu sehen.

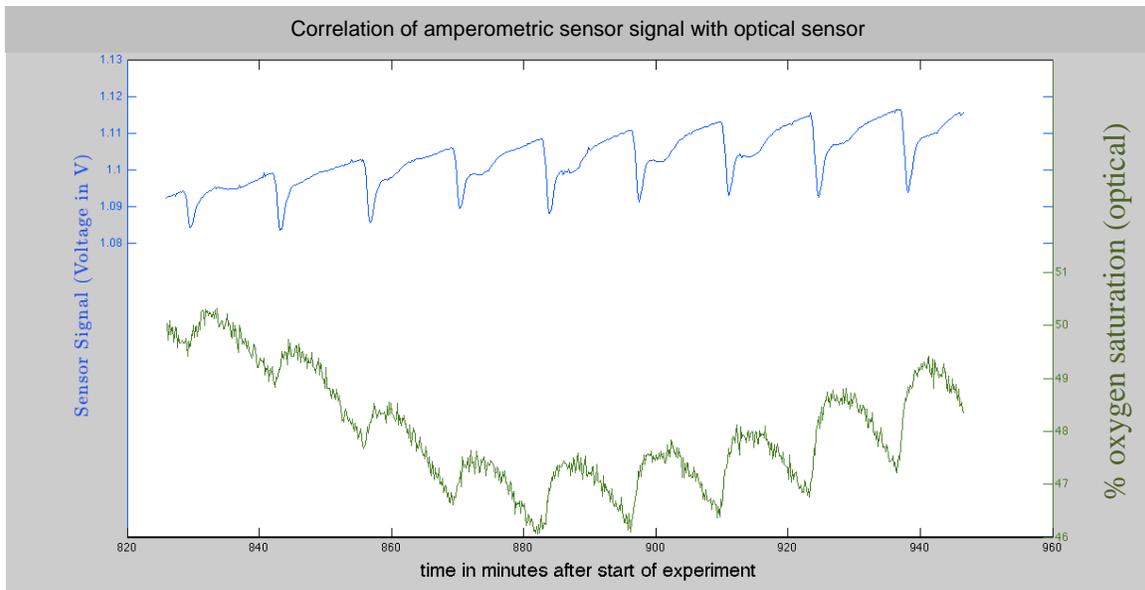


Abbildung 81: Korrelation von optischem und amperometrischen Sensorsignal

Dann wurde das Reservoir der gaszellengetriebenen Pumpe mit $100\mu\text{M}$ CAA befüllt. Der Gelöstsauerstoffstatus der Zellen wurde über unseren pO_2 Sensor erfasst und die Reaktion auf die Gabe der Chemotherapeutika untersucht. Über einen Zeitraum von 180 Minuten wurden mit jedem Pumpzyklus alle 15 Minuten $30\ \mu\text{l}$ Wirkstoff über unsere Medikamentenpumpe zugegeben.

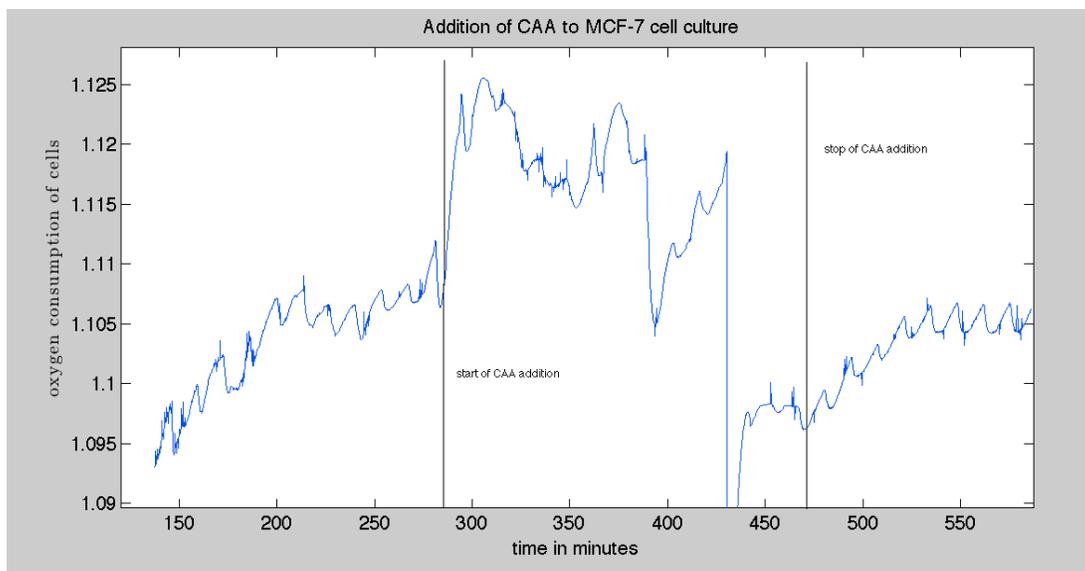


Abbildung 82: Einfluß der Gabe von CAA über unsere Medikamentenpumpe auf die Aktivität von MCF-7 Zellen

Während der Zugabe der Wirkstoffe schwankte die Sauerstoffverbrauch wohl durch die Pumpvorgänge bedingt sehr stark. Bei Vergleich des Sauerstoffverbrauchs der Zellen vor und nach der Gabe der Chemotherapeutika konnte jedoch eine Abnahme der Zellvitalität beobachtet werden.

Dies geht auch aus Abbildung 83 hervor. In ihr ist der differentielle Sauerstoffverbrauch pro Zyklus erfasst. Insgesamt konnte damit der Zusammenhang zwischen pO_2 Status, Zellvitalität und Medikamentendosierung gezeigt werden.

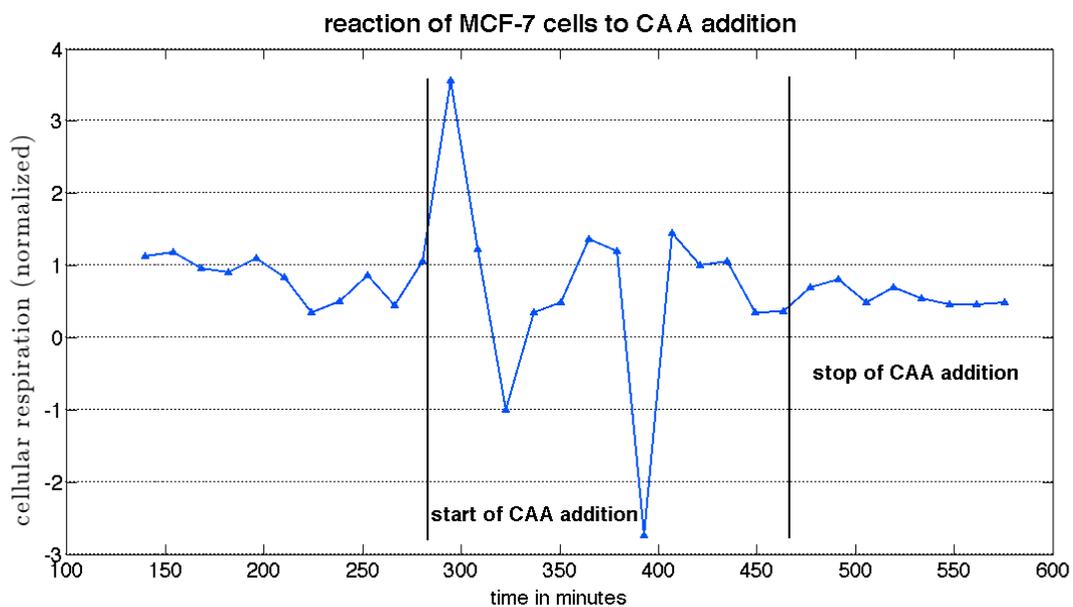


Abbildung 83: Auswertung von Abbildung 79. Zu sehen ist der Rückgang der Zellatmung auf ca. 50% nach der Zugabe von CAA.

7 Diskussion

7.1 *Ermittlung der Wirkstoffmenge und Konzentration*

Aufgrund umfangreicher Literaturrecherchen konnten im Rahmen dieser Arbeit erstmalig Abschätzungen zur erforderlichen Größe eines implantierbaren Medikamentenreservoirs für die Tumorthherapie getroffen werden. Die erforderlichen Mengen und Konzentrationen wurden dabei aus Publikationen zu implantierbaren Medikamentenabgabesystemen und regionaler Chemotherapie abgeleitet. Da die erforderlichen Mengen im μl -ml Bereich liegen, konnte gezeigt werden, dass ein ambulanter Behandlungsansatz mit einem Closed-Loop System grundsätzlich möglich ist. Damit wurden die Annahmen der dieser Arbeit zugrunde liegenden Publikationen von Wolf, Kraus und Sieben bestätigt[6-8]. Jedoch gilt dies nur für bestimmte Wirkstoffe, die hochkonzentriert werden können, wie Doxorubicin, Cisplatin und BCNU. Beachtet werden muss dabei, dass für die Abschätzungen Angaben aus der Literatur zu regionaler Chemotherapie herangezogen wurden. Zur post-operativen lokalen adjuvanten Therapie nach einer Resektion oder bei sehr langsam wachsenden Tumoren kann unter Umständen mit geringeren Dosierungen gearbeitet werden, so dass ein Wirkstoffreservoir entsprechend kleiner dimensioniert werden kann. Sollten für bestimmte Tumorerkrankungen höhere Dosiermengen erforderlich sein, kann auch darüber nachgedacht werden, die Sensorik mit einem anderen Ansatz zu lokaler Chemotherapie zu kombinieren, wie zum Beispiel dem Magnetic Drug Targeting oder der regionalen Infusion über einen Port.

7.2 *Sensorik*

Das aus der Literatur bekannte grundlegende Prinzip der Selbstkalibrierung konnte erfolgreich auf einen in Dünnschichttechnologie realisierten planaren Sensor übertragen werden. Somit ist nun eine in-situ Driftbereinigung amperometrischer Sauerstoffsensoren in-vivo möglich. Außerdem war es möglich, die Funktionalität der normalerweise zur Durchführung der Messungen verwendeten Potentiostaten auf eine miniaturisierte Elektronik zu portieren. Somit wurden wichtige Voraussetzungen für einen in-vivo

Einsatz eines solchen Systems geschaffen. Auch in-vivo Langzeitmessungen wurden durch eine Minimierung des Energiebedarfs der Ansteuerung ermöglicht. Durch das Aufbringen einer biokompatiblen, selektiv ionendurchlässigen Membran wurden Maßnahmen ergriffen, um einer Einkapselung des Implantats und damit einhergehender Verfälschung der Messergebnisse vorzubeugen. Erste Erfahrungen an Zellkulturen zeigen, dass die relevanten Parameter Hypoxie und Temperatur verlässlich über lange Zeiträume erfasst werden können. Diese Erkenntnisse gilt es in der Zukunft auf in-situ Szenarien zu übertragen. Ein wichtiger nächster Schritt wäre dann die Validierung des Sensorkonzepts an geeigneten in-vivo Modellen. Inwieweit Einwachsvorgänge die Messungen hierbei verfälschen muss noch herausgefunden werden. Ergebnisse anderer Gruppen zeigen ein anfängliches Einschwingverhalten einwachsender Sensoren, dass sich asymptotisch einem stabilen Messbereich annähert[140]. Grund dafür sind wohl das Ausprägen einer Gewebekapsel um das Implantat herum. Ob unser Kalibrationsprozess diese starke Schwankungen kurz nach dem Einwachsen kompensieren kann, wird sich zeigen. Da bis jetzt die Kalibrationsprozesse nur für große Elektrodenflächen hinreichend gut funktionieren, muss auch die Verfälschung der Messung durch den Sauerstoffverbrauch des Sensors noch genauer untersucht werden. Eventuell ist hier ein Umsteigen auf die kleineren Ringelektroden vorteilhaft. Bis jetzt konnten mit diesen allerdings noch keine brauchbaren Ergebnisse erzielt werden. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Einbindung eines pH Sensors um auch die zelluläre Ansäuerung in-vivo zu erfassen. Wie oben beschrieben, hat auch diese eine wichtige Indikatorfunktion die Tumoraktivität betreffend. Ein Miteinbezug des pH Werts würde das System robuster gegen Messschwankungen machen und zusätzliche Parameter zur Entscheidungsfindung liefern.

7.3 Aktorik

Nach den anfänglichen Recherchen zum Stand der Technik bei potentiell implantierbaren Pumpsystemen stellte sich heraus, dass es noch keine kommerziell erhältlichen Technologien gibt, die alle unsere Anforderungen erfüllen. Piezomembranpumpen benötigen hohe Amplitudenspannungen, was die Verwendung im Körper riskant macht.

Zudem sind die mit ihnen erzielbaren Flußraten zu hoch für unsere Zwecke. Auch die Größe der Kontrollelektronik und die oftmals mangelnde Biokompatibilität sowie die Langzeitstabilität stellen ein Problem dar. Implantierbare Pumpen für die Schmerz- oder Insulintherapie, die mit Überdruck im Medikamentenreservoir arbeiten, scheitern ebenfalls an der Größe sowie der mangelnden Kontrollierbarkeit der verabreichten Volumina. Systeme die mit Elektrolyse zur Druckerzeugung arbeiten sind bis jetzt nur in Forschungsprojekten ansatzweise realisiert. Sie haben einen geringen Energiebedarf, aber der erzeugte Wasserstoff stellt ein Sicherheitsrisiko dar, wenn keinerlei Trennung zwischen Pumpkammer und Medikamentenreservoir besteht. Lineare Aktoren und Elektromotoren haben bewegliche Teile, die verschleifen können und benötigen vergleichsweise viel Energie, sowie eine Kontrollelektronik. Bei biodegradablen Polymeren können nur konstante Flußraten eingestellt werden, eine aktive Kontrolle und Bolusdosierung ist nicht möglich. Implantierbare Mikrochips mit ansteuerbaren Medikamentenreservoirs wären eine interessante Alternative, sind aber ebenso nicht kommerziell erhältlich. Daraus folgte der Schluß, dass für unsere Zwecke eine Neu- bzw. Eigenentwicklung eines Medikamentenabgabesystems notwendig war. Aus diesem Grund wurden zwei Demonstratorsysteme innerhalb dieser Dissertation aufgebaut.

Einerseits wurde ein System zur Abgabe kleinster diskreter Wirkstoffmengen, wie es zum Beispiel in der Therapie von Gliomen vonnöten ist, realisiert. Dass die kontrollierte Abgabe von Mengen im Nanoliterbereich mit einem miniaturisierten System möglich ist, konnte hiermit belegt werden. Vor einem Einsatz des Systems müssen allerdings noch einige technische Hürden überwunden werden, die Energieaufnahme des Systems ist noch zu hoch, die Erhitzung der eingelagerten Medikamente bei der Auslösung der Reservoirs könnte zum Problem werden. Die Langzeitstabilität des Systems wurde noch nicht hinreichend untersucht.

Andererseits wurde ein System zur Abgabe größerer Wirkstoffmengen, angetrieben von einer Gaszelle, realisiert. Es eignet sich insbesondere für eine Implantation, da es weitgehend energieautark, gut zu miniaturisieren und die abgegebenen Mengen ausreichend reproduzierbar und hinreichend genau steuerbar sind. Durch den Einsatz einer neuartigen Membrantechnologie zur Separation von Nutzlast und Treibkammer konnten die Dosiereigenschaften eines solchen Systems gegenüber dem Stand der

Technik wesentlich verbessert werden. Die Membran erhöht auch die Sicherheit des Systems, da durch sie Pumpkammer und Medikamentenreservoir voneinander getrennt sind. Außerdem wurde gezeigt, dass durch den Einsatz eines geeigneten Rückschlagventils ungewünschter Rückfluss in das Medikamentenreservoir wirksam unterbunden werden kann. Somit wurden hier erstmalig die Voraussetzungen für eine implantierbare, steuerbare Medikamentenapplikationspumpe für die locoregionale Chemotherapie geschaffen. Ein Einsatz dieser Pumpe in-vivo ist mit vertretbarem Entwicklungsaufwand zu realisieren. Die hier gezeigten Resultate müssen davor allerdings noch durch weiterführende Langzeitversuche belegt werden. Vor einem in-vivo Einsatz muss noch der Einfluss der Diffusion von Wasserstoff z.B. durch die Latexmembran oder durch die Latexdichtungsringe untersucht werden. Kleine freigesetzte Mengen Wasserstoff stellen zwar nur ein geringes Risiko für den Körper des Patienten dar, allerdings könnte die Diffusion die Abgabecharakteristik und Langzeitstabilität der Pumpe beeinflussen. Ebenso muss die Temperaturabhängigkeit der Wasserstoffgeneration und insbesondere die höhere Variabilität der H₂-Produktion bei höheren Temperaturen vor einer intrakorporalen Verwendung untersucht werden.

7.4 Aufbau- und Verbindungstechnik

Durch das Bonden des Sensorchips auf eine Flexplatine und anschließendes Eingießen in ein PMMA Gehäuse wurde der komplette industriell implementierbare Produktionsprozess für ein zukünftiges Implantat zur Verfügung gestellt. Auch die hermetische Abdichtung des freiliegenden Sensors und das Herausführen des Katheters aus dem Gehäuse stellen eine wichtige Voraussetzung für die spätere Implantation dar.

7.5 Schlüsselexperiment

Die Funktionalität des Gesamtsystems konnte am Gewebemodell nachgewiesen werden. Die relevanten Parameter wurden von der Sensorik erfasst und konnten als Ausgangsbasis zur Ansteuerung der Medikamentenpumpe herangezogen werden. Der Einfluß der abgegebenen Wirkstoffe wurde dann wieder an den Sensordaten sichtbar, so dass man von

einem geschlossenen Regelkreis sprechen kann. Selbstverständlich muss die Entscheidung zur Wirkstoffabgabe in der Praxis von einem Mediziner verifiziert werden, aber durch die Telemetrieanbindung des Systems stehen alle zur Entscheidung relevanten Parameter jederzeit auch außerhalb des Körpers zur Verfügung. Weitere Schritte hier wären nun die vollständige Integration von Pumpsystem, Sensorik und Elektronik und die erforderliche Miniaturisierung des Gesamtsystems.

7.6 Anwendungsmöglichkeiten des Systems bei anderen Erkrankungen

Hypoxie spielt nicht nur eine Rolle im Tumormetabolismus, die Sauerstoffsättigung hat Einfluß auf viele Krankheits- und Heilungsprozesse im Körper. Miniaturisierbare implantierbare Gelöstsauerstoffsensoren könnten zukünftig somit auch auf anderen Gebieten gewinnbringend eingesetzt werden:

Knochenheilungsprozesse und die damit verbundenen relevanten physiologischen Parameter geraten erst seit kurzem ins Interesse der empirischen Forschung. Etablierte bildgebende Verfahren wie Röntgen oder MRT liefern nur ungenaue Anhaltspunkte über den tatsächlichen Zustand einer Fraktur. Duda et. al. untersuchten den Einfluß von Hypoxiestatus und Druck auf die Knochenheilung [13]. Sauerstoff spielt eine wichtige Rolle als Metabolit für Zellen die am Reparaturprozess beteiligt sind. Die Gruppe stellte fest, dass nach erfolgter Fraktur zuerst eine sehr hohe Sauerstoffsättigung am Knochen vorherrscht. Verantwortlich ist die starke Durchblutung des geschädigten Gewebes. Nach der Revaskularisation nimmt die Sauerstoffsättigung kontinuierlich ab bis zum Erreichen des Normalzustands. Somit könnte der Hypoxiestatus als Indikator für den Abschluß des Heilungsprozesses verwendet werden. Bereits heute werden implantierbare Schienen mit Drucksensoren verwendet um das erfolgreiche Einwachsen der Schiene zu kontrollieren [139]. Der Hypoxiestatus könnte hierzu eine Alternative darstellen. Ein Implantat mit miniaturisiertem pO_2 Sensor könnte bei Frakturen, die einen operativen Eingriff erfordern, zusammen mit einer Schiene oder Schraube minimalinvasiv abgesetzt werden und nach erfolgreicher Genesung mitsamt den restlichen Schrauben wieder entfernt werden.

8 Ausblick - Möglichkeiten und Grenzen von Closed Loop Systemen in der Tumortherapie

In den vorangegangenen Kapiteln wurde die prinzipielle Machbarkeit eines Closed Loop Systems für die Tumortherapie untersucht und festgestellt, dass die Technologie zum Einsatz solcher Systeme demnächst verfügbar sein wird. Inwieweit sich solche Systeme in der Therapie als Alternative zu herkömmlichen Verfahren durchsetzen werden, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Damit ein minimal-invasiver Einsatz solcher Systeme überhaupt möglich wird, muss zunächst der nötige Miniaturisierungsgrad erreicht werden. Nur wenn ein System klein genug ist, so dass keine größere Operation, wie sie bei einer Resektion nötig wäre, erforderlich ist, könnte ein Closed Loop System einen Mehrwert gegenüber dem Stand der Technik darstellen. Gerade bei Metastasierungen, bei denen unter Umständen mehrere solcher Systeme gleichzeitig zum Einsatz kommen, ist eine Akzeptanz nur bei kleinen Abmessungen vorstellbar. Der Miniaturisierung sind aber unter Umständen Grenzen gesetzt, so kann zum Beispiel ein Medikamentenreservoir aufgrund der benötigten Wirkstoffmengen und Konzentrationen bestimmte Abmessungen nicht unterschreiten. Auch die erforderlichen Energiespeicher benötigen Platz, wenn eine bestimmte Mindestverweildauer im Körper nicht unterschritten werden soll. Dieser Limitierung kann unter Umständen durch den Einsatz induktiver Energieübertragungssysteme entgegengewirkt werden. Doch auch diese haben ihre Einschränkungen, da nicht beliebig große Gewebestrecken überwunden werden können. Der Platzbedarf der Elektronik des Systems könnte durch Integration aller Schaltungskomponenten auf einem ASIC optimiert werden.

Die Sicherheitsaspekte bei intrakorporaler Anwendung eines Closed-Loop Systems dürfen ebenfalls nicht unterschätzt werden. So hätte die irrtümliche Freigabe von Medikamenten unter Umständen fatale Folgen für den Patienten und drastische rechtliche Konsequenzen für den Medizingerätehersteller. Hierzu müssen entsprechende Vorkehrungen getroffen und die erforderlichen Redundanzen bei relevanten Prozessen integriert werden. Darüberhinaus muss der Einsatz von Mikrosystemtechnik als

Alternative zu etablierten Methoden auch von Ärzten und der Pharmaindustrie angenommen und gefördert werden. Hierzu muss das positive Kosten-Nutzen Verhältnis solcher Systeme unter Beweis gestellt werden. Gerade hier liegt allerdings auch die Chance solcher Systeme, da durch den lokalen und gezielten Einsatz von Wirkstoffen eine beachtliche Effizienzsteigerung erreicht werden kann. Betrachtet man die Kostenexplosion im Gesundheitswesen in der jüngeren Vergangenheit und die im Zusammenhang mit Pharmaprodukten anfallenden Kosten im Besonderen, so scheint ein Beschreiten neuer Wege unter Miteinbezug von moderner Mikrosystemtechnik als durchaus vernünftige Alternative. Die Ergebnisse erster erfolgreicher Projekte wie der iPill können hier nur als ermutigend bezeichnet werden. Der Drug Delivery Markt wird in Studien derzeit vorsichtig auf mehrere Milliarden Euro pro Jahr geschätzt [141]. Durch das Auslaufen vieler Patente für Blockbustermedikamente in den kommenden Jahren muss sich die Pharmaindustrie auf die Suche nach neuen Einnahmequellen begeben. Die Verbindung traditioneller Wirkstoffe mit neuer Abgabetechnologie stellt hier eine große Chance dar. Der Einsatz von implantierbaren Sensoren mit angeschlossener Medikamentendosiereinheit steht deshalb im Fokus der Forschungsarbeit im Bereich vieler Volkskrankheiten-nicht nur in der Onkologie. So werden in der jüngsten Vergangenheit verstärkt Ergebnisse zum Einsatz von implantierbaren Glukosesensoren zur Diabeteskontrolle und Behandlung publiziert[140]. Langfristig könnten sich solche Systeme ähnlich im Gesundheitswesen durchsetzen wie die eingangs erwähnten Herzschrittmacher. Voraussetzung dafür ist allerdings auch die Schaffung klarer rechtlicher Rahmenbedingungen durch den Gesetzgeber und die zuständigen Regulierungsbehörden. Verbindliche Normen für den Bereich der aktiven Implantate sind bisher nur für wenige Spezialfälle vorhanden. Eine genaue Klassifizierung solcher therapeutischer Implantate durch das Medizinproduktegesetz steht noch aus. Mit der Entwicklung hin zur personalisierten Medizin werden aber auch solche Innovationshürden mittelfristig überwunden werden. Insgesamt birgt die technologische Unterstützung der Behandlungsstrategien die Chance den Patienten ein selbstbestimmteres und autonomeres Leben zu ermöglichen. Dazu beitragen wird auch die Einbindung aller erhobenen Daten in telemedizinische Netzwerke. So geht die Entwicklung momentan dahin, alle relevanten Parameter eines Implantats mit den erhobenen Daten anderer Sensoren (wie z.B. EKG,

Blutdruck, arterielle Sauerstoffsättigung) zu fusionieren und so dem Arzt ein umfangreiches Monitoring des Patientenzustands zu ermöglichen.

Weltmarkt (2007) 60 Mrd. US\$

- US: 69%, EU: 20%, Japan: 7%, Andere: 4%
- **Erwartung (2012): 85,4 Mrd. US\$ (AGR 7.2%)**

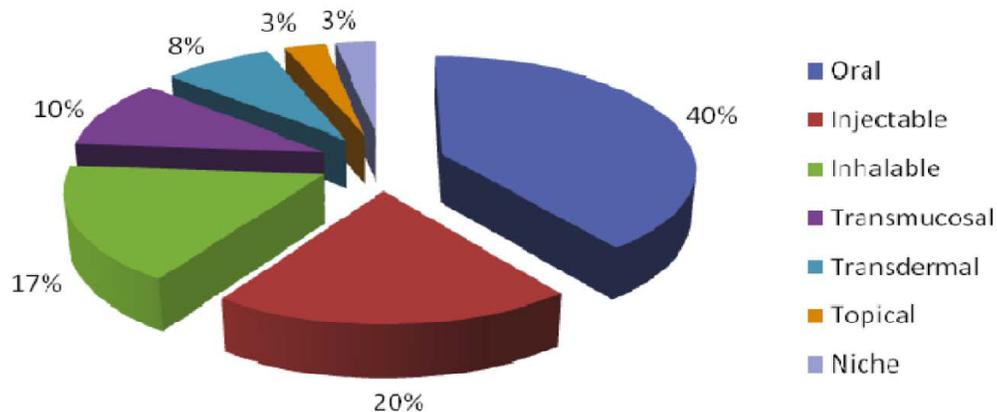


Abbildung 84: Globaler Drug Delivery Markt 2007[141]

So werden Therapieentscheidungen erleichtert und durch eine breitere Datenbasis gestützt. Die Behandlung kann verstärkt ambulant erfolgen und ermöglicht dem Patienten eine erhöhte Autonomie. Solche Plattformen werden momentan verstärkt von der Industrie und der Akademischen Forschung vorangetrieben. Wichtig ist es in diesem Zusammenhang, dem Patienten die Angst vor der Technologisierung der Behandlung zu nehmen. Denn Technologie kann die persönliche Arzt-Patienten Beziehung niemals ersetzen, wohl aber kann sie helfen, den erforderlichen Aufwand zu minimieren und dem Patienten somit die Rückkehr in ein möglichst normales Leben zu ermöglichen.

9 Literatur

- [1] (Siemens Medical 2008). Available: <http://www.medical.siemens.com>
- [2] "Bericht des Deutschen Herzschrittmacher-Registers 08," 2008.
- [3] V. Sharma, "The future is wireless: advances in wireless diagnostic and therapeutic technologies in gastroenterology," *Gastroenterology*, vol. 137, pp. 434-439, 2009.
- [4] T. Becks, *et al.*, "Mikrosysteme in der Medizin," *VDE Positionspapier Mikro-/Nano-Implantate*, 2007.
- [5] T. Henning, *et al.*, "Relevance of tumor microenvironment for progression, therapy and drug development," *Anti-Cancer Drugs*, vol. 15, p. 7, 2004.
- [6] B. Wolf and M. Kraus, "Mikrosensor-gesteuerte Rückkopplungs-Bioaktuatoren auf Halbleiterbasis zur biophysikalischen Krebsbehandlung," *Naturwissenschaften*, vol. 84, pp. 444-451, 1997.
- [7] B. Wolf, *et al.*, "Vorrichtung zum Behandeln von malignen Gewebeveränderungen," DE 196 01 487 C 2, 1996.
- [8] B. Wolf, *et al.*, "Potential of microsensor-based feedback bioactuators for biophysical cancer treatment," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 12, pp. 301-309, 1997.
- [9] P. Stadler, *et al.*, "Influence of the hypoxic subvolume on the survival of patients with head and neck cancer," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 44, pp. 749-54, Jul 1 1999.
- [10] P. Vaupel, *et al.*, "Oxygenation of human tumors: evaluation of tissue oxygen distribution in breast cancers by computerized O₂ tension measurements," *Cancer Res*, vol. 51, pp. 3316-22, Jun 15 1991.
- [11] W. Kehrl, *et al.*, "Comparison between the Eppendorf histograph and the Licox system for determination oxygen partial pressure in tumor tissue," *Laryngo-rhino-otologie*, vol. 80, p. 318, 2001.
- [12] K. Aigner, "Regionale Chemotherapie beim primären und metastasierten Mammakarzinom," *Deutsche Zeitschrift für Onkologie*, vol. 41, pp. 61-64, 2009.
- [13] D. Epari, *et al.*, "Pressure, oxygen tension and temperature in the periosteal callus during bone healing-An in vivo study in sheep," *Bone*, vol. 43, pp. 734-739, 2008.
- [14] M. Sattler, *et al.*, "Implantable sensor system for the monitoring of bone healing," in *IFMBE Proceedings, 2009, Volume 25/8, 281-284, DOI: 10.1007/978-3-642-03887-7_81* 2009, pp. 281-284.
- [15] O. Warburg, "Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle," *Naturwissenschaften*, vol. 12, pp. 1131-1137, 1924.

-
- [16] M. Kraus and B. Wolf, "Implications of acidic tumor microenvironment for neoplastic growth and cancer treatment: a computer analysis," *Tumor Biology*, vol. 17, pp. 133-154, 1996.
- [17] A. Silva, *et al.*, "The potential role of systemic buffers in reducing intratumoral extracellular pH and acid-mediated invasion," *Cancer research*, vol. 69, p. 2677, 2009.
- [18] J. Jossinet and B. Lavandier, "The discrimination of excised cancerous breast tissue samples using impedance spectroscopy," *Bioelectrochemistry and bioenergetics*, vol. 45, pp. 161-167, 1998.
- [19] Y. Zou and Z. Guo, "A review of electrical impedance techniques for breast cancer detection," *Medical engineering & physics*, vol. 25, p. 79, 2003.
- [20] C. Bhati, *et al.*, "Use of bioelectrical impedance analysis to assess liver steatosis," in *Transplantation Proceedings*, 2009, pp. 1677-1681.
- [21] A. Singer, *et al.*, "A real time optoelectronic device as an adjunct to the Pap smear for cervical screening: a multicenter evaluation," *International Journal of Gynecological Cancer*, vol. 13, pp. 804-811, 2003.
- [22] T. Fojo and C. Grady, "How Much Is Life Worth: Cetuximab, Non-Small Cell Lung Cancer, and the \$440 Billion Question," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 101, p. 1044, 2009.
- [23] M. Westphal, *et al.*, "A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma," *Neuro Oncol*, vol. 5, pp. 79-88, Apr 2003.
- [24] Y. Li, *et al.*, "In vivo delivery of BCNU from a MEMS device to a tumor model," *J Control Release*, vol. 106, pp. 138-45, Aug 18 2005.
- [25] "Form 10-K. Annual Report for the fiscal year ended December 31, 2004," Boston Scientific Corporation 2004.
- [26] M. Staples, "Microchips and controlled-release drug reservoirs," *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, vol. 2, pp. 400-17, Jul 2010.
- [27] "ISILOT Implantierbares drahtloses Sensorsystem zur intraoperativen Diagnostik und lokalen Therapie von Hirntumoren, Antragsskizze eingereicht beim Innovationswettbewerb Medizintechnik des BMBF, 2010."
- [28] H. Mann, *et al.*, *Einführung in die Regelungstechnik*: Hanser Verlag, 2005.
- [29] R. Schmidt, *et al.*, *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*: Springer, 2005.
- [30] H. Leischner, *Basics Onkologie*: Elsevier, Urban&FischerVerlag, 2007.
- [31] K. Moser and A. Stacher, *Chemotherapie maligner Erkrankungen: Leitfaden für Klinik und Praxis*: Deutscher Ärzte-Verlag, 1981.

-
- [32] S. Küpper, "Tumormedizin-Skript zu Tumorpathologie & Onkologie," ed: Universität Münster, 2006.
- [33] W. Böcker, *et al.*, *Pathologie* vol. 3. Auflage Elsevier Urban & Fischer, 2004.
- [34] "CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2006."
- [35] R. Berchtold, *Chirurgie*: Elsevier, Urban&FischerVerlag, 2008.
- [36] B. Gleich, *et al.*, "Design and evaluation of magnetic fields for nanoparticle drug targeting in cancer," *Nanotechnology, IEEE Transactions on*, vol. 6, pp. 164-170, 2007.
- [37] Y. Ku, *et al.*, "Isolated hepatic perfusion chemotherapy for unresectable malignant hepatic tumors," *International Journal of Clinical Oncology*, vol. 7, pp. 82-90, 2002.
- [38] C. Rossi, *et al.*, "Soft tissue limb sarcomas," *Cancer*, vol. 86, pp. 1742-1749, 1999.
- [39] N. Graham, "Polymeric inserts and implants for the controlled release of drugs," *British Polymer Journal*, vol. 10, pp. 260-266, 1978.
- [40] P. Vaupel, "Hypoxia and aggressive tumor phenotype: implications for therapy and prognosis," *The Oncologist*, vol. 13, p. 21, 2008.
- [41] P. Vaupel and L. Harrison, "Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response," *The Oncologist*, vol. 9, p. 4, 2004.
- [42] B. Wolf, *et al.*, "Cellular signaling: aspects for tumor diagnosis and therapy," *Biomedizinische Technik. Biomedical engineering*, vol. 52, p. 164, 2007.
- [43] P. Vaupel, "Causes, Detection and Characterization of Tumor Hypoxia," 2009, pp. 32-35.
- [44] H. Axelson, *et al.*, "Hypoxia-induced dedifferentiation of tumor cells-a mechanism behind heterogeneity and aggressiveness of solid tumors," 2005, pp. 554-563.
- [45] A. Otto, *et al.*, "Analysis of drug action on tumor cell metabolism using electronic sensor chips," *Archiv der Pharmazie*, vol. 337, pp. 682-686, 2004.
- [46] P. Vaupel, "The role of hypoxia-induced factors in tumor progression," *The Oncologist*, vol. 9, p. 10, 2004.
- [47] J. Pouyssegur, *et al.*, "Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression," *Nature*, vol. 441, pp. 437-443, 2006.
- [48] R. J. Gillies, *et al.*, "pH imaging. A review of pH measurement methods and applications in cancers," *IEEE Eng Med Biol Mag*, vol. 23, pp. 57-64, Sep-Oct 2004.
- [49] G. Helmlinger, *et al.*, "Interstitial pH and pO₂ gradients in solid tumors in vivo: high-resolution measurements reveal a lack of correlation," *Nature Medicine*, vol. 3, pp. 177-182, 1997.

-
- [50] F. Gallagher, *et al.*, "Magnetic resonance imaging of pH in vivo using hyperpolarized ¹³C-labelled bicarbonate," *Nature*, vol. 453, pp. 940-943, 2008.
- [51] N. Sanai and M. S. Berger, "Glioma extent of resection and its impact on patient outcome," *Neurosurgery*, vol. 62, pp. 753-64; discussion 264-6, Apr 2008.
- [52] R. Stupp, *et al.*, "Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial," *Lancet Oncol*, vol. 10, pp. 459-66, May 2009.
- [53] U. Pichlmeier, *et al.*, "Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients," *Neuro Oncol*, vol. 10, pp. 1025-34, Dec 2008.
- [54] H. Ohgaki and P. Kleihues, "Epidemiology and etiology of gliomas," *Acta neuropathologica*, vol. 109, pp. 93-108, 2005.
- [55] M. Prados and V. Levin, "Biology and treatment of malignant glioma," 2000, p. 1.
- [56] C. Nimsky, *et al.*, "Intraoperative visualization for resection of gliomas: the role of functional neuronavigation and intraoperative 1.5 T MRI," *Neurol Res*, vol. 28, pp. 482-7, Jul 2006.
- [57] D. Ash, *et al.*, "ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer," *Radiotherapy and Oncology*, vol. 57, p. 315, 2000.
- [58] K. Aigner and K. Link, "Isolated liver perfusion with MMC/5-FU surgical technique, pharmacokinetics, clinical results," *Regional Cancer Treatment*, p. 229, 1988.
- [59] H. Alexander Jr, *et al.*, "Hepatic vascular isolation and perfusion for patients with progressive unresectable liver metastases from colorectal carcinoma refractory to previous systemic and regional chemotherapy," *Cancer*, vol. 95, pp. 730-736, 2002.
- [60] H. Gurney, "Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 14, p. 2590, 1996.
- [61] H. Gurney, "How to calculate the dose of chemotherapy," *British journal of cancer*, vol. 86, pp. 1297-1302, 2002.
- [62] R. Gatenby, "The potential role of transformation-induced metabolic changes in tumor-host interaction," *Cancer research*, vol. 55, p. 4151, 1995.
- [63] J. C. Panetta, "A mathematical model of periodically pulsed chemotherapy: tumor recurrence and metastasis in a competitive environment," *Bull Math Biol*, vol. 58, pp. 425-47, May 1996.
- [64] K. Oldhafer, *et al.*, "First experience and technical aspects of isolated liver perfusion for extensive liver metastasis," *Surgery*, vol. 123, pp. 622-631, 1998.
- [65] L. Hafström, *et al.*, "Isolated hyperthermic liver perfusion with chemotherapy for liver malignancy," *Surgical Oncology*, vol. 3, pp. 103-108, 1994.

-
- [66] E. Savier, *et al.*, "Percutaneous isolated hepatic perfusion for chemotherapy: a phase 1 study," *Archives of Surgery*, vol. 138, p. 325, 2003.
- [67] J. Rothbarth, *et al.*, "Isolated hepatic perfusion with high-dose melphalan for the treatment of colorectal metastasis confined to the liver," *British Journal of Surgery*, vol. 90, pp. 1391-1397, 2003.
- [68] K. Krohn, *et al.*, "Molecular imaging of hypoxia," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 49, p. 129S, 2008.
- [69] B. Gallez, *et al.*, "Assessment of tumor oxygenation by electron paramagnetic resonance: principles and applications," *NMR in Biomedicine*, vol. 17, pp. 240-262, 2004.
- [70] P. Vaupel and A. Mayer, "Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome," *Cancer and Metastasis Reviews*, vol. 26, pp. 225-239, 2007.
- [71] K. Mitsubayashi, *et al.*, "Wearable and flexible oxygen sensor for transcutaneous oxygen monitoring," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 95, pp. 373-377, 2003.
- [72] G. Bazzu, *et al.*, "Real-time monitoring of brain tissue oxygen using a miniaturized biotelemetric device implanted in freely moving rats," *Analytical chemistry*, vol. 81, pp. 2235-2241, 2009.
- [73] M. Kubon, "Towards implantable sensors and actuators (Part 1): A microsensor device to probe biological and physiological environments," *Biomed Tech* vol. 55, 2010 2010.
- [74] M. Kubon, "Towards implantable sensors and actuators (Part 2): Avian ex ovo culture as quasi-in vivo environment," *Biomed Tech*, vol. 55, 2010.
- [75] "Trovato *et al.*, ELECTRONICALLY AND REMOTELY CONTROLLED PILL AND SYSTEM FOR DELIVERING AT LEAST ONE MEDICAMENT United States Patent Application US 20070213659 A1."
- [76] D. Laser and J. Santiago, "A review of micropumps," *Journal of micromechanics and microengineering*, vol. 14, p. R35, 2004.
- [77] N. Tsai and C. Sue, "Review of MEMS-based drug delivery and dosing systems," *Sensors and Actuators A: Physical*, vol. 134, pp. 555-564, 2007.
- [78] A. Nisar, *et al.*, "MEMS-based micropumps in drug delivery and biomedical applications," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 130, pp. 917-942, 2008.
- [79] A. Richards Grayson, *et al.*, "Electronic MEMS for triggered delivery," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 56, pp. 173-184, 2004.
- [80] R. K nnemeyer, *et al.*, "Electronically controlled, intravaginal drug delivery," *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part B: Journal of Engineering Manufacture*, vol. 218, pp. 1409-1415, 2004.
- [81] A. Dash and G. Cudworthll, "Therapeutic applications of implantable drug delivery systems," *Journal of pharmacological and toxicological methods*, vol. 40, pp. 1-12, 1998.

-
- [82] R. Gröning and U. Kuhland, "Pulsed release of nitroglycerin from transdermal drug delivery systems," *International journal of pharmaceutics*, vol. 193, pp. 57-61, 1999.
- [83] A. Winsel, "Gasentwicklungszellen," *Dechema-Monographien*, vol. 117, pp. 265-278, 1989.
- [84] D. O'KEEFE, *et al.*, "Patient-controlled analgesia using a miniature electrochemically driven infusion pump," *British Journal of Anaesthesia*, vol. 73, p. 843, 1994.
- [85] D. Henderson, "Novel piezo motor enables positive displacement microfluidic pump," presented at the NSTI Nanotech, 2007.
- [86] *Klocke Nanotechnik*. Available: www.nanomotor.de
- [87] A. Geipel, *et al.*, "An implantable active microport based on a self-priming high-performance two-stage micropump," *Sensors and Actuators A: Physical*, vol. 145, pp. 414-422, 2008.
- [88] *Paritec GmbH*. Available: www.microrun.de
- [89] *Bartels Mikrotechnik*. Available: www.bartels-mikrotechnik.de
- [90] R. Allen, "Photographic quality imaging with HP thermal inkjet," Hewlett-Packard Laboratories 2005.
- [91] H. Brümmer. (2010). *Tintenstrahldruck*. Available: http://www.hansbruemmer.de/tl_files/pdf-ordner/tintendruck.pdf
- [92] S. Spieth, *et al.*, "Neuromediator-a disposable drug delivery system with silicon microprobes for neural research," in *IEEE 23rd International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS)*, 2010, pp. 983-986.
- [93] B. Samel, *et al.*, "A thermally responsive PDMS composite and its microfluidic applications," *Microelectromechanical Systems, Journal of*, vol. 16, pp. 50-57, 2007.
- [94] *Gesim GmbH*. Available: www.gesim.de
- [95] S. Böhm, *et al.*, "A closed-loop controlled electrochemically actuated micro-dosing system," *Journal of micromechanics and microengineering*, vol. 10, p. 498, 2000.
- [96] P. Li, *et al.*, "An electrochemical intraocular drug delivery device," *Sensors and Actuators A: Physical*, vol. 143, pp. 41-48, 2008.
- [97] P. Li, *et al.*, "A parylene bellows electrochemical actuator for intraocular drug delivery," in *TRANSDUCERS 2009*, pp. 1461-1464.
- [98] A. Wego, *et al.*, "Fluidic microsystems based on printed circuit board technology," *Journal of micromechanics and microengineering*, vol. 11, p. 528, 2001.
- [99] G. Pratesi, *et al.*, "Poly-L-aspartic acid as a carrier for doxorubicin: a comparative in vivo study of free and polymer-bound drug," *British journal of cancer*, vol. 52, p. 841, 1985.

-
- [100] Medtronic Inc. Available: www.medtronic.com
- [101] Tricumed GmbH. Available: www.tricumed.de
- [102] Debiotech. Available: www.debiotech.ch
- [103] J. Santini, *et al.*, "A controlled-release microchip," *Nature*, vol. 397, pp. 335-338, 1999.
- [104] A. Grayson, *et al.*, "Multi-pulse drug delivery from a resorbable polymeric microchip device," *Nature Materials*, vol. 2, pp. 767-772, 2003.
- [105] J. Santini Jr, *et al.*, "Microchips as implantable drug delivery devices," *Ang. Chem. Int. Ed.*, vol. 39, p. 2396Y2407, 2000.
- [106] O. Scholz, *et al.*, "Drug delivery from the oral cavity: focus on a novel mechatronic delivery device," *Drug discovery today*, vol. 13, pp. 247-253, 2008.
- [107] T. Goettsche, *et al.*, "Highly integrated oral drug delivery system with valve based on Electro-Active-Polymer," in *MEMS. IEEE 20th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems 2007*, pp. 461-464.
- [108] M. Stubbs, *et al.*, "Tumor metabolism: the lessons of magnetic resonance spectroscopy," *Advances in Enzyme Regulation*, vol. 35, pp. 101-115, 1995.
- [109] P. Roepe, *et al.*, "Lower electrical membrane potential and altered pHi homeostasis in multidrug-resistant (MDR) cells: further characterization of a series of MDR cell lines expressing different levels of P-glycoprotein," *Biochemistry*, vol. 32, pp. 11042-11056, 1993.
- [110] A. Marino, *et al.*, "Association between cell membrane potential and breast cancer," *Tumor Biology*, vol. 15, pp. 82-89, 1994.
- [111] B. E. W. Nordenström, "Biologically closed electric circuits: Clinical, experimental and theoretical evidence for an additional circulatory system," *Nordic Medical Publications*, 1983.
- [112] M. Brischwein, *et al.*, "Functional cellular assays with multiparametric silicon sensor chips," *Lab on a Chip*, vol. 3, pp. 234-240, 2003.
- [113] M. Brischwein, *et al.*, "Electric cell-substrate impedance sensing with screen printed electrode structures," *Lab on a Chip*, vol. 6, pp. 819-822, 2006.
- [114] T. Henning, *et al.*, "Approach to a multiparametric sensor-chip-based tumor chemosensitivity assay," *Anti-Cancer Drugs*, vol. 12, p. 21, 2001.
- [115] J. Wiest, *et al.*, "Planar Microsensors for measurement of cellular respiration," *SENSOR 2005 Proceedings II*, pp. 249-254, 2005.
- [116] J. Park, *et al.*, "A simple on-chip self-diagnosis/self-calibration method of oxygen microsensor using electrochemically generated bubbles," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 108, pp. 633-638, 2005.

-
- [117] C. Johnson and D. Paul, "In situ calibrated oxygen electrode," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 105, pp. 322-328, 2005.
- [118] C. Kim, *et al.*, "Manipulation of microenvironment with a built-in electrochemical actuator in proximity of a dissolved oxygen microsensor," *Sensors Journal, IEEE*, vol. 4, pp. 568-575, 2004.
- [119] J. Wiest, "Entwicklung und Erprobung von miniaturisierten, elektrochemischen Sensoren für die Gelöst-Sauerstoff-Messung zum Einsatz in Lab-on-chip Systemen," Dissertation, Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, TU München, 2008.
- [120] C. Hamann and W. Vielstich, *Elektrochemie*, 3rd ed.: Wiley-VCH, 1998.
- [121] S. Becker, *et al.*, "Implantat zur in-situ Überwachung des Hypoxiestatus in Therapie- und Funktionskontrolle," presented at the Heinz Nixdorf Symposium, München, 2010.
- [122] A. Yamauchi, *et al.*, "Membrane characteristics of composite collodion membrane:: IV. Transport properties across blended collodion/Nafion membrane," *Journal of Membrane Science*, vol. 170, pp. 1-7, 2000.
- [123] K. Hinderer, "Charakterisierung von selbstkalibrierenden Sauerstoff-Sensoren auf Keramikbasis," Bachelorarbeit, Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, TU München, 2011.
- [124] S. Haßler, "Energieoptimierte, bidirektionale Kommunikationsschnittstelle für Implantate," Bachelorarbeit, Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, TU München, 2008.
- [125] *sense inside gmbh*. Available: www.sense-inside.de
- [126] J. Mühlfeld, "Microcontrollersysteme und Datenübertragungsschnittstellen bei intelligenten Implantaten," Masterarbeit, Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, TU München, 2010.
- [127] SIMATEC. Available: www.simatec.com
- [128] C. Hildbrand, "Entwicklung und Evaluierung von Medikamentendosierungseinheiten mit thermischer Aktorik," Bachelorarbeit, Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, TU München, 2010.
- [129] (2011). *The Lee Company Inc*. Available: www.theleeco.com
- [130] E. Wintermantel and S. W. Ha, "Medizintechnik Life Science Engineering," 2008.
- [131] J. B. Park and R. S. Lakes, *Biomaterials: an introduction*: Springer Verlag, 2007.
- [132] R. Grazek, "Intelligentes Implantat zum Tumormonitoring: Entwicklung eines biokompatiblen Packaging für das Intellitum Projekt," Semesterarbeit, Lehrstuhl für Medizinische Elektronik, TU München, 2010.
- [133] (2009). *Bego Dentalwerkstoffe*. Available: http://www.bego.com/uploads/RTEmagicC_mma.gif

-
- [134] J. Clauss, *et al.*, "Telemetric diagnosis system for bruxism and sleep diseases," in *IFMBE Proceedings 11(1)*, ISSN: 1727-1983, 2005, *The 3rd European Medical and Biological Engineering Conference EMBEC'05*, 2005.
- [135] J. Clauss, *et al.*, "In-vivo monitoring of bruxism with an intelligent tooth splint-Reliability and validity," in *IFMBE Proceedings, 2009, Volume 25/8*, 281-284, DOI: 10.1007/978-3-642-03887-7_81, 2009, pp. 108-111.
- [136] C. Lung and B. Darvell, "Minimization of the inevitable residual monomer in denture base acrylic," *Dental Materials*, vol. 21, pp. 1119-1128, 2005.
- [137] Heraeus. (2011). *Heraeus Antibioticoat*. Available: http://heraeus-medical.com/de/coating_1/antibioticoat_1.aspx
- [138] L. Wolgemuth, "Parylene...an excellent moisture, chemical & dielectric barrier conformal coating," presented at the Compamed 2010, 2010.
- [139] N. Weinrich, "Telemetrisch instrumentierte Implantate für die Osteosynthese," Dissertation, Technische Universität Hamburg-Harburg, 2008.
- [140] D. Gough, *et al.*, "Function of an implanted tissue glucose sensor for more than 1 year in animals," *Science Translational Medicine*, vol. 2(42), p. 42ra53, 2010.
- [141] "Market Survey on Drug Delivery Technologies," *Arrowhead Publishers*, 2008.

10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 13: Abkürzungen

Abkürzungen	Bedeutung
ASIC	application specific integrated circuit
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea (Carmustin)
BOLD MRI	blood oxygen level dependent magnet resonance imaging
BSA	Body Surface Area
CAA	Chloracetaldehyd
DCE MRI	dynamic contrast enhanced magnet resonance imaging
DNA	Desoxyribonucleic Acid
EKG	Elektrokardiogramm
EPR	Elektronische Paramagnetische Resonanz
FEM	Finite Element Modeling
HIF	Hypoxie Induzierender Faktor
IDES	Interdigital Electrode Structure
IHC	Immunohistochemisch hypoxischer Marker
IHP	Isolierte Hepatische Perfusion
IMOLA	Intelligent Mobile Lab
INI	International Neuroscience Institute Hannover
Intellitum	Intelligentes Implantat zum Tumormonitoring
LCST	Lower Critical Solution Temperature
LME	Lehrstuhl für Medizinische Elektronik
MICS	Medical Implant Communication Service
MMC	Melphalan
MRI	Magnet Resonance Imaging
OEM	original equipment manufacturer
PCB	printed circuit board
PDMS	Polydimethylsiloxan
PEEK	Polyetheretherkaton
PEG	Polyethylen Glycol
PID	Proportional-Integral-Derivative
PMMA	Polymethylmethacrylat
PVC	Polyvinylchlorid
SPI	Serial Peripheral Interface
THEMIC	Therapeutisches Mikroimplantat zur Tumorthherapie
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha
TRH	Thyreotopin Releasing Hormon
TSH	Thyreotopin
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

11 Publikationsliste

11.1 Veröffentlichungen in Fachzeitschriften

“Smart electronic systems for therapy support”, S.Becker, B.Wolf, mstnews 1/10, pp.6-7

S. Becker, T. Xu, B. Wolf : Concept for a gas cell-driven drug delivery system for therapeutic applications, Journal of Engineering in Medicine, *eingereicht*

Becker S., Hofsoey D., Eminaga Y., Sifferlinger A., Clauss J., Wiest J., Brischwein M., Grothe H. und Wolf B: Approach to applications of implantable closed-loop systems in tumor diagnostics and therapy, Sensors and Actuators A: Physical, *eingereicht*

Wolf, B., Brischwein, M., Grothe, H., Friedrich, P., Schmidhuber, M., Grundl, D., Spittler, T., Cabala, E., Becker, S., Gleich, B., Clauss, J., Scholz, A., Wiest, J., Becker, B., Wolf, P.: Komponenten und Systeme für die personalisierte Assistenz. In Niederlag, W., Lemke, H.U. (ed.), Personalisierte Medizin, Health Academy Bd. 14, ISBN: 978-3-00-030353-1, S. 215-234.

11.2 Fachvorträge

S. Becker, Y.Eminaga, D. Hofsöy, J.Clauss, J.Wiest, M.Sattler, M.Brischwein, H.Grothe, B.Wolf: Implantable dissolved oxygen sensor system for monitoring disease and healing processes, Proceedings Deutsches Biosensor Forum 2011, ISBN 978-3-00-034073-4, p.30, 3.-6. April 2011, Bad Heiligenstadt

Sven Becker, Yazay Eminaga, Dan Hofsöy, Kai-Uwe Hinderer, Huixin Zhang, Anton Sifferlinger, Martin Brischwein, Helmut Grothe und Bernhard Wolf: Towards a closed-loop diagnostic and therapeutic implantable system for tumors, Proceedings Smart Systems Integration 2011, ISBN 978-3-8007-3324-8, paper 41, 22.-23.3. 2011 Dresden

S. Becker, Y. Eminaga, D. Hofsöy, J. Wiest, J. Clauss, M.Sattler, und B.Wolf: Intelligent implants for monitoring the hypoxia status of tissue, BMT2010; 55 (Suppl 1) pp.4-5, 44. DGBMT Jahrestagung, 5.10.-8.10.2010, Rostock

S.Becker, TU München: Intelligent implants for monitoring the hypoxia status of tissue, pHealth 2010, Berlin, 27.5.2010

S. Becker, TU-München: Intelligente Implantate zur in-situ Überwachung des Hypoxiestatus von Gewebe, 5. Jahrestagung Arbeitskreis BioMST und Lifesciences e.V., Vortrag 23.6. 2009

S. Becker: „Intelligentes Implantat zum Tumormonitoring“, Vortrag auf der Medica 2009 am Stand des BMBF zu den im Förderprogramm Mikrosystemtechnik geförderten Projekten, 19.11.2009

S.Becker, TU München: THEMIC-Biomechatronisches Therapie Mikrosystem für die Tumorthapie, MST-Vision-Öffentliche Präsentation der Wissenschaftlichen Projekte des Jahres 2010, 25.11.2010, Berlin

11.3 wissenschaftliche Poster

S. Becker, Y. Eminaga, D. Hofsoy, J. Wiest, J. Clauss, M. Sattler, und B. Wolf:
Implantat zur in-situ Überwachung des Hypoxiestatus in Therapie- und Funktionskontrolle,
Heinz Nixdorf Symposium 2010, München, pp.149-150, 12.-13.10.2010

S. Becker, Y. Eminaga, D. Hofsoy, J. Wiest, J. Clauss, M. Sattler, M. Brischwein, H. Grothe, B. Wolf: "Intelligentes Implantat zur Überwachung des Hypoxiestatus in Therapie- und Funktionskontrolle", 6. Jahrestagung Arbeitskreis BioMST und Lifesciences e.V., St. Augustin, 10.-11.11.2010

S. Becker, M. Sattler, Y. Eminaga, J. Wiest, J. Clauss, M. Schmidhuber und B. Wolf: Intelligente Implantate zur in-situ Überwachung des Hypoxiestatus von Gewebe, 5. Jahrestagung Arbeitskreis BioMST und Lifesciences e.V., München, 23.-24.6.2009

S. Becker, Y. Eminaga, D. Hofsoy, J. Wiest, J. Clauss, M. Sattler, M. Brischwein, H. Grothe, B. Wolf: "Intelligentes Implantat zum in-situ Monitoring des Hypoxiestatus in Therapie- und Funktionskontrolle", 24. Treffpunkt Medizintechnik: Intelligente Implantate und Prothesen - Entwicklungen in Medizin und Technik, Charite Berlin, 1.7. 2010

Eminaga, Y., Becker, S., Wiest, J., Grothe, H., Brischwein, M., Wolf, B.: In situ calibrated voltammetric dissolved oxygen sensor. Proceedings 20th Anniversary World Congress on Biosensors 26-28 May 2010, Glasgow, UK

11.4 Veröffentlichungen in sonstigen Medien

"Intelligent gegen Krebs", S. Becker, B. Wolf, TUM Campus News 1/10 p.25

Wolf B., Friedrich P., Becker S., Clauss J., Hofsoy D. A., Scholz A. Ambient Medicine® - sensorgestützte Assistenzsysteme für die telematische Diagnose und Therapie, In: e-Health 2010 Informationstechnologien und Telematik im Gesundheitswesen / Frank Duesberg (Hrsg.), Solingen, S.230-236, ISBN 978-3-00-029297-2

12 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ERSTER IMPLANTIERBARER HERZSCHRITTMACHER[1]	7
ABBILDUNG 2: CLOSED LOOP SYSTEM	10
ABBILDUNG 3: KOSTEN-NUTZEN VERHÄLTNIS NEUER CHEMOTHERAPEUTIKA [22].....	12
ABBILDUNG 4: TECHNISCHES CLOSED-LOOP SYSTEM [28].....	15
ABBILDUNG 5: DER GESCHLOSSENE REGELKREIS DER SCHILDDRÜSE [29].....	17
ABBILDUNG 6: REGELKREIS EINES SOLIDEN TUMORS (IN ANLEHNUNG AN [6]).....	17
ABBILDUNG 7: REGELKREIS INNERHALB EINES TUMORS UNTER MITEINBEZUG EINES EXTERNEN MIKROSYSTEMTECHNISCHEN REGELUNGSSYSTEMS [6].....	18
ABBILDUNG 8: TECHNISCHE DARSTELLUNG DES ERWEITERTEN TUMORREGELKREISES MIT EINEM IMPLANTIERBAREN PO ₂ SENSOR (IN ANLEHNUNG AN[8]).....	18
ABBILDUNG 9: ALTERSBEZOGENE INZIDENZ VON TUMORERKRANKUNGEN[33]	21
ABBILDUNG 10: GESCHLECHTSSPEZIFISCHE INZIDENZ VON TUMORERKRANKUNGEN[30]	22
ABBILDUNG 11: HEUTIGE FORMEN DER TUMORTHERAPIE [35].....	23
ABBILDUNG 12: ERREICHEN KONTINUIERLICHER WIRKSTOFFSPIEGEL MIT HILFE VON SUSTAINED RELEASE DRUG DELIVERY SYSTEMS [39]	27
ABBILDUNG 13: ABNAHME DER EXTRAZELLULÄREN SAUERSTOFFSÄTTIGUNG UND DER EXTRAZELLULÄREN ANSÄUERUNG IN DER UMGEBUNG EINES SOLIDEN TUMORS[17]	29
ABBILDUNG 14: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DOSIERPERIODE T (SIEHE GLEICHUNG 3.14) UND DOSIS (NACH[63]).....	40
ABBILDUNG 15: SQUIGGLE MOTOR VON NEWSCALETECH[85]	47
ABBILDUNG 16: ACTIVE MICROPORT [87].....	49
ABBILDUNG 17: BUBBLE-JET-VERFAHREN (LINKS: SIDE-SHOOTER, RECHTS: EDGE-SHOOTER)[91]	50
ABBILDUNG 18:INTRAOCULAR DRUG DELIVERY DEVICE[96]	51
ABBILDUNG 19: PCB BASIERTE MIKROPUMPE[98].....	52
ABBILDUNG 20: MICROCHIPS DRUG DELIVERY DEVICE[103]	55
ABBILDUNG 21: EXPLOSIONSZEICHNUNG DES INTELLIDRUG SYSTEMS [106]	56
ABBILDUNG 22: SYSTEMARCHITEKTUR DES IMPLANTATS	60
ABBILDUNG 23: VORGÄNGE AN DEN ELEKTRODEN BEI DER SELBSTKALIBRATION EINES LANGZEITSTABILEN GELÖSTSAUERSTOFFSENSORS	63
ABBILDUNG 24: BERECHNUNG DES KALIBRATIONSFAKTORS K _N DURCH INTEGRATION ÜBER DEM DETEKTIONSSTROM	64
ABBILDUNG 25: ERZEUGUNG LOKALER SAUERSTOFFSÄTTIGUNGEN BEI UNTERSCHIEDLICHEN UMGEBUNGSSÄTTIGUNGEN.....	65
ABBILDUNG 26: FÜR DAS INTELLITUM PROJEKT ENTWICKELTER SENSORCHIP	67
ABBILDUNG 27: 2D GEOMETRIE DER FEM-SIMULATION, SENSORPOSITIONEN UND VERWENDETEN MEDIEN. OBEN: GEOMETRIE MIT KORREKTEN SEITENVERHÄLTNISSEN.	68

ABBILDUNG 28: KONZENTRATIONSVERTEILUNG DES AN DER GENERATORSELEKTRODE GENERIERTEN SAUERSTOFFS NACH 30 SEKUNDEN GENERATION.	68
ABBILDUNG 29: SENSOROBERFLÄCHE MIT UND OHNE MEMBRANBESCHICHTUNG	70
ABBILDUNG 30: GENERATION UND DETEKTION MIT MEMBRAN, IM POSITIVEN BEREICH DER Y-ACHSE SIND DIE GENERATIONSSTRÖME ZU SEHEN, IM NEGATIVEN BEREICH DIE DETEKTIONSSTRÖME[123]	70
ABBILDUNG 31: MESSAUFBAU ZUM ÜBERPRÜFEN DER FUNKTIONALTÄT DER NAFION-COLLODION MEMBRAN	71
ABBILDUNG 32: SAUERSTOFFKURVE EINES KALIBRIERZYKLUS. ZU SEHEN IST DER POSITIVE GENERATIONSZYKLUS GEFOLGT VON DREI DETEKTIONSZYKLEN DIE DURCH EINE 10 MINÜTIGE PAUSE VONEINANDER GETRENNT SIND. DABEI ENTSPRECHEN 1,25V EINEM STROMFLUß VON NULL AMPERE.....	72
ABBILDUNG 33: ANALOGE SCHALTUNG FÜR DIE SAUERSTOFFGENERATION UND DETEKTION	73
ABBILDUNG 34: ANALOGE SCHALTUNG ZUR TEMPERATURMESSUNG.....	74
ABBILDUNG 35: TEMPERATURABHÄNGIGE WIDERSTANDSÄNDERUNG DES PT- ELEMENTS	75
ABBILDUNG 36: VOLLSTÄNDIG BESTÜCKTES IMPLANTAT. ZU SEHEN SIND ANALOGTEIL, DIGITALTEIL, DIE ENERGIEVERSORGUNG SOWIE DIE TELEMETRIEEINHEIT. DER EIGENTLICHE SENSOR BEFINDET SICH LINKS AUF DER UNTERSEITE.....	75
ABBILDUNG 37: SCHNITTSTELLE DER FUNKSTRECKE ZWISCHEN IMPLANTAT UND EXTRAKORPORALER STEUERUNGS-EINHEIT[124].	76
ABBILDUNG 38: IN EINER ZAHNSCHIENE VERGOSSENER PO ₂ SENSOR UND DIE ZUGEHÖRIGE SIGNALÜBERTRAGUNGSSTRECKE.	76
ABBILDUNG 39: SCREENSHOT DER AUSWERTESOFTWARE.....	79
ABBILDUNG 40: KONZEPT FÜR EIN GASZELLENGETRIEBENES DRUG-DELIVERY DEVICE	80
ABBILDUNG 41: DRUG DELIVERY DEVICE MIT GASZELLEN, LINKS MIT MEMBRAN IM AUSGESCHALTETEN ZUSTAND, RECHTS MIT MAXIMALER AUSLENKUNG DER MEMBRAN.....	81
ABBILDUNG 42: PUMPE MIT ÜBERGELAGERTER WASSERSÄULE ZUR ERZEUGUNG UNTERSCHIEDLICHER GEGENDRÜCKE.....	81
ABBILDUNG 43: VERSUCHSAUFBAU MIT FLUßRATENSOR DER GESIM GMBH	82
ABBILDUNG 44: QUERSCHNITT DURCH THERMISCHEN AKTOR MIT EXPANCEL STRUKTUREN[128]	83
ABBILDUNG 45: DRAUFSICHT AUF SERIELL HINTEREINANDER GESCHALTETE RESERVOIRS (LINKS). RECHTS ZU SEHEN IST DAS LAYOUT DER HEIZPLATINE MIT MÄANDERSTRUKTUREN.[128].....	83
ABBILDUNG 46: TESTAUFBAU MIKROPUMPE MP6 UND ZUGEHÖRIGER OEM CONTROLLER.....	84
ABBILDUNG 47: FUNKTIONSPRINZIP DES RÜCKSCHLAGVENTILS	85
ABBILDUNG 48: STRUKTUR VON POLYMETHYLMETACRYLAT (PMMA) [133]	89
ABBILDUNG 49: VERGUß DER IMPLANTATSELEKTRONIK.....	90
ABBILDUNG 50: IN EINER PMMA ZAHNSCHIENE VERGOSSENE SENSORIK (VERSUCHSMUSTER)	91
ABBILDUNG 51: KOMPLETT BESTÜCKTE PLATINE MIT AUFGEBONDETEM SENSORCHIP.....	92
ABBILDUNG 52: IN EINEM PEEK GEHÄUSE UNTERGEBRACHTE ELEKTRONIK UND SENSORIK	93
ABBILDUNG 53: INTEGRATION DES GESAMTSYSTEMS.....	94
ABBILDUNG 54: ENERGIEBEDARF DER FUNKSCHNITTSTELLE FÜR UNTERSCHIEDLICHE ÜBERTRAGUNGSMODI.....	97
ABBILDUNG 55: SENSORCHIP MIT ANGESCHLOSSENER ELEKTRONIK.....	99

ABBILDUNG 56: IN PVC SCHLAUCH VERGOSSENER SENSORCHIP	100
ABBILDUNG 57: FOLGE VON EINEM GENERATIONSZYKLUS UND DREI DETEKTIONSZYKLEN	101
ABBILDUNG 58: FLUIDIKKOPF ZUM TEST DER INTELLITUM SENSORCHIPS	101
ABBILDUNG 59: ERGEBNISSE DES 1. LANGZEITVERSUCHS.	102
ABBILDUNG 60: KORRIGIERTES SIGNAL DES 1. LANGZEITVERSUCHS.	103
ABBILDUNG 61: VERLAUF DER GENERATIONS- UND DETEKTIONSLADUNGEN IM VERGLEICH ZU EINEM OPTISCHEN REFERENZSENSOR.....	104
ABBILDUNG 62: ORIGINAL UND KORRIGIERTES SENSORSIGNAL IM VERGLEICH ZU EINEM OPTISCHEN REFERENZSENSOR	104
ABBILDUNG 63: ERZIELBARE FLUßRATEN BEI STEIGENDEN GEGENDRÜCKEN. DIE LINKE GRAFIK ZEIGT DIE ENTWICKLUNG DER FLUßRATEN BEI VERWENDUNG EINES 33 OHM WIDERSTANDS, DIE RECHTE GRAFIK ZEIGT DIE ENTWICKLUNG BEI VERWENDUNG EINES 0 OHM WIDERSTANDS.	105
ABBILDUNG 64: FLUßRATEN UND GEGENDRUCK CHARAKTERISTIKEN DES DRUG DELIVERY SYSTEMS. LINKS ZU SEHEN IST DAS ABGEGEBENE VOLUMEN BEI VERWENDUNG HOCHOHMIGER WIDERSTÄNDE, RECHTS DIE ABNAHME DER FLUßRATEN BEI STEIGENDEM GEGENDRUCK.	106
ABBILDUNG 65: BOLUS ABGABE DES DRUG DELIVERY SYSTEMS MIT EINGESCHALTETEM 100 OHM WIDERSTAND.	107
ABBILDUNG 66: BOXPLOT DES ABGEGEBENEN VOLUMENS UND ÜBERSCHUSSVOLUMENS PRO 5MIN ZYKLUS IN μL (STATISTISCHE AUSWERTUNG ÜBER 12 DOSIERZYKLEN). DIE STANDARDABWEICHUNG BETRUG $3.0133\mu\text{L}$ BEIM PUMPVOLUMEN UND $1.0442\mu\text{L}$ BEIM ÜBERSCHUSSVOLUMEN.	108
ABBILDUNG 67: TESTEN DER AUSTRITTS VON FLÜSSIGKEIT AUS EINER KANÜLE MIT $150\mu\text{M}$ INNENDURCHMESSER	108
ABBILDUNG 68: REPRODUZIERBARKEIT DER MEDIKAMENTENABGABE OHNE (LINKS) UND MIT (RECHTS) RÜCKSCHLAGVENTIL	109
ABBILDUNG 69: CAD ZEICHNUNG DES MINIATURISIERTEN SYSTEMS UND IMPLEMENTIERUNG DES PROTOTYPEN	110
ABBILDUNG 70: DAS MINIATURISIERTE DRUG DELIVERY SYSTEM IM ANFANGSZUSTAND UND MIT VOLL AUSGEFAHRENER MEMBRAN.	110
ABBILDUNG 71: ABGEGEBENES PUMPVOLUMEN DES MINIATURISIERTEN DRUG DELIVERY SYSTEMS BEI DREI VERSCHIEDENEN DURCHLÄUFEN	111
ABBILDUNG 72: BOLUS ABGABE DES MINIATURISIERTEN SYSTEMS.....	111
ABBILDUNG 73: FERTIGES EXPANCEL AKTORSYSTEM. RECHTS SIND DIE IM PDMS INTEGRIERTEN MIKROSTRUKTUREN ZU SEHEN, LINKS DIE ANSTEUERUNG DER PLATINE[128]	112
ABBILDUNG 74: MEDIUMTRANSPORT NACH AUSLÖSEN EINER EINZELNEN EXPANCEL ZELLE (ROTER KREIS). DAS OBERE RECHTE RESERVOIR (BLAUER KREIS) WIRD DURCH DEN PUMPVORGANG KOMPLETT BEFÜLLT. EIN RESERVOIR HAT EINE KAPAZITÄT VON CA. $0,1\mu\text{L}$. [128].....	113
ABBILDUNG 75: AUFNAHME DES AUFFANGRESERVOIRS VOR UND NACH AUSLÖSEN ALLER EINZELRESERVOIRS. DEUTLICH ZU SEHEN IST DIE ZUNAHME DER FLÜSSIGKEIT IM RESERVOIR. BEI NEUN RESERVOIRS ERGIBT SICH EIN TOTALES PUMPVOLUMEN VON $0,9\mu\text{L}$. [128]	113
ABBILDUNG 76: VERSUCHSAUFBAU ZUM TEST DER BARTELS MIKROPUMPE	114
ABBILDUNG 77: BARTELS MIKROPUMPE ALS WIRKSTOFFPUMPE.	115
ABBILDUNG 78: ANSÄUERUNGSRATE DER MCF-7 ZELLKULTUR NACH $100\mu\text{M}$ CAA ZUGABE. ES ZEIGT SICH EIN DEUTLICHER RÜCKGANG DER ANSÄUERUNG NACH WIRKSTOFFZUGABE.	116

ABBILDUNG 79: ENTWURF FÜR EIN IMPLANTATSGEHÄUSE MIT MIKROPUMPE [132]	117
ABBILDUNG 80: VERSUCHSAUFBAU ZUM TEST DES CLOSED LOOP PROTOTYPEN	118
ABBILDUNG 81: KORRELATION VON OPTISCHEM UND AMPEROMETRISCHEN SENSORSIGNAL	119
ABBILDUNG 82: EINFLUß DER GABE VON CAA ÜBER UNSERE MEDIKAMENTENPUMPE AUF DIE AKTIVITÄT VON MCF-7 ZELLEN	119
ABBILDUNG 83: AUSWERTUNG VON ABBILDUNG 79. ZU SEHEN IST DER RÜCKGANG DER ZELLATMUNG AUF CA. 50% NACH DER ZUGABE VON CAA	120
ABBILDUNG 84: GLOBALER DRUG DELIVERY MARKT 2007[141]	128

13 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: DOSIERFORMEN VERSCHIEDENER CHEMOTHERAPEUTIKA IN DER LOCOREGIONALEN THERAPIE [31, 37]	41
TABELLE 2: ABSCHÄTZUNG DER RESERVOIRGRÖÖE FÜR EIN IMPLANTIERBARES MEDIKAMENTENRESERVOIR	42
TABELLE 3: ZUSAMMENFASSUNG ZUM STAND DER TECHNIK BEI MIKROPUMPEN.....	58
TABELLE 4: VERWENDETE SUBSTRAT- UND MEMBRANMATERIALIEN FÜR DEN INTELLITUM SENSORCHIP	66
TABELLE 5: RANDBEDINGUNGEN DES FEM-MODELLS	69
TABELLE 6: AUFBAU DES MESSDATENPAKETS, DAS VOM IMPLANTAT ZUR EXTRAKORPORALEN STEUERUNG GESENDET WIRD	77
TABELLE 7: AUFBAU DES KOMMANDOPAKETS DAS VON DER EXTRAKORPORALEN STEUERUNG ZUM IMPLANTAT GESENDET WIRD	77
TABELLE 8: ÜBERSICHT ÜBER MÖGLICHE PACKAGINGMATERIALIEN FÜR IMPLANTATE[130-132]	87
TABELLE 9: ENERGIEVERBRAUCH DES IMPLANTATSSYSTEMS IN μA	96
TABELLE 10: MAXIMAL MÖGLICHE VERWEILDAUER DES IMPLANTATS IM KÖRPER.....	96
TABELLE 11: GEMESSENER ENERGIEVERBRAUCH DES IMPLANTATS	98
TABELLE 12: ABHÄNGIGKEIT DER HEIZTEMPERATUR VON ANGELEGTER SPANNUNG UND ANGELEGTEM STROM[128].....	112
TABELLE 13: ABKÜRZUNGEN	138