

Aktuelle Aspekte in der biomedizinischen Technik

VL1: Digitalisierung, Miniaturisierung & Personalisierung: Die MedTech der Zukunft

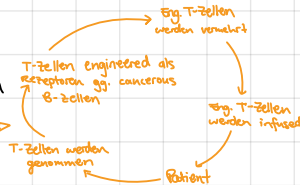
Medizintechnik im Wandel der Zeit

- ▷ Digitalisierung
 - ▷ Miniaturisierung
 - ▷ Personalisierung
- ⇒ Neue Herausforderungen und „stakeholder“ für Biomedizinische Technik

Herausforderungen der Gesundheitsindustrie

Eigene Ideen:

- ▷ wachsende & alternde Bevölkerung
 - ▷ komplexer werdende Zulassungsverfahren
 - ▷ Ethische Fragestellungen
 - ▷ Fachkräftemangel
 - ▷ ökologische Herausforderungen
-
- ▷ Neue Volkskrankheiten durch Veränderungen in Lebensweise und sozioökonomische Rahmenbedingungen
 - ▷ Entwicklung von Therapien spezifisch für Individuen bzw. stratifizierte Patientengruppen
 - ↳ früher: populationsbasierte Medizin
 - ↳ heute: Individuen-spezifische Therapien
 - ▷ Vollkommen neuartige, extrem teure Therapieansätze
 - ↳ Arten der Therapie:
 - Gen & Zell Therapie
 - onkolytische Zellen
 - CAR-T-Zellen



- Biopharmazeutika
 - Insulin (290 Atome)
 - Monoklonaler Antikörper (20 000 Atome)

Digitalisierung in der Medizintechnik

- ▷ 1 Zettabyte = 10^{21} Byte (seit 2010)
- ▷ Datenquellen in der Gesundheitsindustrie
 - ↳ Patientenakten
 - ↳ Klinische/medizinische Studien
 - ↳ Next Generation Sequencing und "Omics"
 - ↳ "IoMT": Internet of medical Things / Internet of Healthcare
 - ⇒ über 3,7 mio. medical devices (wearable und implantable) in Nutzung

Wearables - Tragbare Sensoren

- ▷ Generelle Anforderungen:
 - ↳ Miniaturisiert
 - ↳ Flexible/Biegsame Materialien & Elektroden
 - ↳ Verbindung/Nähe zu leistungsfähigem elektr. Gerät
 - ↳ Biokompatibel und beständig

▷ Beispiele

↳ Smartwatches

Vorteile	Nachteile
Gewohnte Trageweise	Exponiertheit
Hautnah → Sensormessung	Größe vs. Batterielaufzeit
	Limitierter Körperkontakt

↳ Smarte Textilien

↳ Leitende Fasern / Stoffe / Tinten

↳ Sensortypen: Stretch / Druck / Elektrochemische Sensoren

Vorteile	Nachteile
Gewohnte Trageweise	Exponiertheit
Flexibilität	Batterielaufzeit
Große Oberflächen	Limitierter Körperkontakt
Langjährige Erfahrung bei der Herstellung	Datenspeicherung
	Privacy & Datensicherheit

↳ Dehnbare Elektronik

↳ Tragbarer Hautsensor zum realtime Messen (Laktat und EKG)

↳ Handgelenkband (Perspirationsanalyse)

↳ Elektronische Haut / E-Skin

Implantable - implantierbare Sensoren

▷ Generelle Anforderungen

↳ Miniaturisiert

↳ Verbindung / Nähe zu leistungsfähigem elektr. Gerät

↳ Flexible / Biegsame Materialien und Elektroden

↳ Biokompatibel, Steril und Beständig ! ! → neue Ansätze: degradierbare & self-healing-fähige Materialien

▷ Herausforderungen

↳ Energieversorgung

↳ Invasivität / Infektionsgefahr

↳ Batterielaufzeit

↳ Datenspeicherung / Datensicherheit

▷ Varianten

↳ Smart Pills (Aufzeichnung Medikamentengabe) → Temporär!

↳ Dauerhafte Implantate (Glukosemonitoring) → Dauerhaft!

↳ Implantate mit erweitertem Funktionsumfang durch Sensorfunktion (Herzschrittmacher) → Dauerhaft!

▷ Beispiele

↳ Hirntransplantat: Elektroden Array auf degradierbarem Seiden-Scaffold

↳ Elektroden Array im Zentimeter Bereich

↳ elektrophysiologisches Mapping auf Herzgewebe: mit Elektroden Array

↳ Elektroden Array im Nanometer Bereich

Herstellung von Sensoren

▷ Basierend auf mehrlagigen Polymersensoren

↳ E-skins, Wearable Devices, Implantable Applications, Advanced Sensors with Additional Functions

▷ Integration von organischen Feldeffekttransistoren (OFET)

↳ organischer Halbleiter

▷ Herstellung über Mikrostrukturierungsverfahren

↳ Niedertemperatur Abscheidung, Lösungsprozesse, Transfer- / Mikrokontaktdruck, Nano- / Mikro-Abgießen

▷ Einsatz flexibler Elektrodenmaterialien

↳ Leitende Tinten, Graphen Lagen, Nanodrähte, Nanobänder, Nanoröhren

Chancen & Probleme der Zukunft

Chancen	Probleme
→ Höhere Effizienz	→ Hohe Anforderungen an Speicherplatz
→ Schnelle & Bessere Forschung	→ Datenschutz & Privacy
→ Frühere Erkennung	→ Gewinnen von Daten & Interpretation
→ Bessere Vernetzung	→ Schutz vor Hackern
→ Bessere individuelle Therapien	→ Schere der Verfügbarkeit/Bereitschaft
→ Gezielte Behandlungen	→ Nachhaltigkeitskonzepte

VL2 : Development & application of new Technologies for biomedical research and cellular therapeutics

Milenyi Biotec

▷ Research bis Clinical

↳ Immunology → Cancer Research → stem Cell Research → Cardiovascular Research → Neuroscience

↳ Graft Engineering → Immunotherapy → Regenerative Medicine

▷ Labor bis direkte Patientenversorgung

↳ Sample Preparation → Cell isolation → Cell activation/Expansion → Cell culture → Cell analysis → Imaging

↳ cryo-Preservation → Cell analysis → Cell culture → Cell activation/Expansion → Cell processing

Produktentwicklung

▷ Auflösung von Zell-Zell-Kontakten

↳ Einzell-Suspension zu erzeugen

↳ ohne die Integrität der Zellmembran zu beeinträchtigen

▷ Ziele während der Produktentwicklung

↳ Arbeit mit reservierten Organen von geopferten Tieren

↳ Einfaches, bequemes & automatisiertes Verfahren

↳ schnell erlernbar für alle im Labor

↳ Hohe Reproduzierbarkeit

▷ Sample Preparations

↳ enzymatische Verdauung & mechanische Dissoziation von Geweben ermöglicht automatisierte single-cell suspensionen

↳ Programme optimiert für jedes Gewebe kontrollieren Geschwindigkeit und Richtung des installierens des Gewebes

↳ spezielle Proteasen sichern die Erhaltung des Zelloberflächen Epitope

↳ eigenständige Dissoziation, wenig hands-on Arbeit, nutzerunabhängig

↳ Erhaltung der Zelleigenschaften und Vitalwerten der isolierten Zellen

↳ nach der Preparation: magnetische Zellsortierung, Durchflusszytometrie, Zellkulturen usw.

Zelltrennung

▷ magnetische Zellsortierungsstrategien

↳ direkte Zellmarkierung mit Antikörper MicroBead

↳ indirekte Zellmarkierung

▷ Schritte der Zellsortierung

1. Magnetische Zellmarkierung

2. Magnetische Zellseparierung

3. Elution der markierten Zellen

▷ magnetic cell separation

↳ kleine superparamagnetische Partikel (MicroBeads) gekoppelt mit spezifischen Antikörpern

↳ markierte Zellen werden in einem Hochgradienten Separationssystem gehalten

↳ schnelle Bindungskinetik der Zellen

↳ Erhalt der Zellfunktion, nicht toxisch, nicht aktivierend, biologisch abbaubar

↳ ermöglicht Zell Anreicherung und Reduzierung via direktem oder indirektem Weg

Produktion von neonatalen Kardiomyozyten

- ▷ manuelles Protokoll
- ▷ Mittenyi Protokoll → weit aus schneller

2D vs. 3D Mikroskopie

▷ 2D



▷ 3D



RETfinity Antikörper & Imaging

- ▷ standardisierte Herstellung von rekombinierten Antikörpern
- ▷ ermöglichen standardisierte Zellanalyse (Qualitäts- & In-fress-Kontrollen)
- ▷ keine unspezifische Bindung an Fcγ-Rezeptoren
- ▷ Photobleaching, Freisetzen von Antikörpern und Fluorchromen ermöglichen Signallöschung
- ▷ Gewebeklärung reduziert Lichtreflektion, Absorption und Zerstreuung → 3D Bildgebung

iPSC-abgeleitete Kardiomyozyte

- ▷ Screening
- ▷ Modeling
- ▷ Regeneration
- ▷ Herausforderungen:
 - ↳ verschiedene Protokolle zur Differenzierung des gleichen Zelltyps
 - ↳ Heterogenität der finalen Zellkultur
- ▷ Alternative zur Transplantation

Regenerative Medizin

- ▷ Ziel kaputtes oder verlorenes Gewebe und Zelltypen zu ersetzen
- ▷ Pluripotente Stammzellen (iPSCs) können spezifisch aus & für Patienten gewonnen werden
- ▷ iPSCs können in alle drei Keimschicht Zelltypen differenziert werden
- ▷ Großes Potential für regenerative Therapien, Krankheitsmodellierung und Medikamentenentwicklung
- ▷ standardisierte Herstellung wird benötigt um regenerative Therapieprodukte zu entwickeln
- ▷ CliniMACS können zur Differenzierung und Vermehrung von iPSCs genutzt werden

VL3 : Point-of-Care-Systeme und mikrofluidische Diagnostik

Point-of-Care-Testing (POC / POCT)

- ▷ Diagnostik am Patientenbett
- ▷ Patientennahe Labordiagnostik
- ▷ Vorteile:
 - ↳ ortsunabhängig & schnelle Diagnose
 - ↳ wenig Anforderungen an Infrastruktur
 - ↳ einfache Bedienung

Anwendungsbereiche POC

- ▷ Test müssen direkt passieren ⇒ POC!
 - ↳ OP-Saal
 - ↳ Notallstationen
 - ↳ Hoch-infektiöse Krankheiten
 - ↳ Entwicklungsländer
- ▷ ohne Zeitdruck trotzdem POC
 - ↳ Verringerte Kosten (weniger Arztbesuche)
 - ↳ Erhöhung Lebensqualität (weniger psychischer Stress)
 - ↳ evtl. schnellerer Therapiebeginn
 - ↳ geringere Verwechslungsgefahr von Proben

POC Generation ab 2025

- ▷ Miniaturisierung und Parallelisierung der Analysetechniken
- ▷ Vernetzung über Internet-Technologien

mikrofluidische POC-Diagnostik

- ▷ Blutzucker Messung
 - ↳ Biokatalytischer Sensor basierend auf Pilz-Enzym Glukose-Oxidase
 - ↳ moderne Geräte benötigen kleinen Tropfen Blut
 - ↳ Vielzahl an Geräten
 - ↳ Messung weniger als 30 Sekunden

Mikrofluidik

- ▷ Grundlagen
 - ↳ Manipulation von Flüssigkeiten auf kleinsten Größenskalen
 - ↳ Netzwerke von Mikro-Kanälen und Kammern
 - ↳ Integration von Ventilen, Pumpen und elektr. Komponenten
 - ↳ Vielzahl möglicher Materialien: Polymere, Glass, Papier
- ▷ Physik von Fluiden
 - ↳ Dichte $\rho = \frac{m}{V}$
 - ↳ konstant bei inkompressiblen Flüssigkeiten
 - ↳ Viskosität $\mu = \frac{m \cdot l}{t}$
 - ↳ Widerstand bei Fluss/Deformation
 - ↳ Newton'sche Fluide
 - ↳ Arten von Flüssen:
 1. Turbulent - lokal stochastisch fluktuierende Geschwindigkeiten
 2. Laminar - entspannter Fluss in parallelen Lagen
 - ↳ Reynoldszahl Re : Verhältnis zwischen Trägheit und Viskosität (wie schnell bewegt sich Fluid relativ zur Viskosität)
 - ↳ $Re = \frac{\rho \cdot v \cdot l}{\mu}$
 - ↳ $Re < 1$: laminar
 - ↳ $Re > 1$: turbulent
 - ↳ zylindrische Röhre: Übergang bei circa 200
 - ↳ Ursache von Flüssen:
 - ↳ Scherung - durch Bewegung zweier Oberflächen relativ zueinander
 - ↳ Druckdifferenzen / Poiseuille Fluss - Druckgradient
- ▷ Ingenieurssicht auf Flüssigkeiten
 - ↳ Netzwerk von Kanälen (exakte Beschreibung auf molekularer Ebene kompliziert/unmöglich)
 - ↳ Makroskopische Beschreibung über Gleichungen
 - ↳ Ohm'scher & Kirchhoff'sche Gesetze: $\Delta V = IR$, $\sum I_m = 0$
 - ↳ Transferierbar auf fluidische Gesetze: $\Delta p = QR$, $\sum Q_m = 0$
 - ↳ Fluidischer / Hydrodynamischer Widerstand
 - ↳ Analytische Lösung: $R_h = \frac{8\mu L}{\pi r^4}$
 - ↳ Allgemeine Lösung: $R_h = \frac{12\mu L}{h^3 b}$
 - ↳ Kanalnetzwerke
 - ↳ Parallele Verbindungen: $R_{eff} = \frac{1}{\sum_{m=1}^N R_m^{-1}}$ (Inverse Summe der inversen Einzelwiderstände)
 - ↳ Serielle Verbindungen: $R_{eff} = \sum_{m=1}^N R_m$ (Summe der Einzelwiderstände)

Arten der Mikrofluidik

- ▷ Tropfen-basierte Mikrofluidik: Emulsion von nicht mischbaren Flüssigkeiten
 - ↳ verschiedenste Verfahren zur mikrofluidischen Generierung der Tropfen
 - ↳ T-Junction 
 - ↳ Fluss-Fokussierung 
 - ↳ Tropfengröße einstellbar
 - ↳ relative Flussraten, Kanalgeometrien, Viskositäten

↳ Manipulation von Tropfen

- ↳ Mischen von Tropfen
- ↳ Sortieren von Tropfen
- ↳ Zwischenspeichern von Tropfen
- ↳ Injektion von Fluiden/Zellen

↳ Beispiel: Einzelzellanalyse

▷ Zentrifugale Mikrofluidik: Module in Diskformat

- ↳ Assays werden mittels Rotation durchgeführt
- ↳ Transport von Flüssigkeiten
 - ↳ Zentrifugalkräfte - nur nach außen gerichtet (mithilfe Flussrate U)
 - ↳ Kompression eingeschlossener Luft - in alle Richtungen möglich
- ↳ Kontrollierte Injektion von Fluiden mittels Ventile
 - ↳ Kapillar-Ventil
 - ↳ Hydrophobizitäts-Ventil
 - ↳ Siphon-Ventil
- ↳ Autonomer Betrieb
- ↳ Beispiel: Nachweis von bakteriellen Biokampfstoffen

▷ Papier-Mikrofluidik

- ↳ Basiert auf Kapillarkraft & Verdunstung von Fluiden
- ↳ Unabhängig von externen Pumpen
- ↳ Material: Papier (Verpressen von Zellulosefasern)
 - ↳ definierte Porengröße möglich
 - ↳ hydrophobe Patches zwischenrin zur Lenkung, Mischung, Separierung
- ↳ Anwendungen: Kombination mit enzymatischen Assays
- ↳ Vorteile
 - ↳ Vielzahl an Herstellungsmethoden
 1. Bedrucken/Betropfen mit Wachs
 2. Drucktechnologien
 3. PC-basiertes Ausschneiden
 4. Laserstrukturierung
 5. Ink-Jet Druck
 - ↳ Extrem günstig
 - ↳ Einfache & schnelle Etablierung der Herstellung
 - ↳ Sehr gute Verfügbarkeit in jeglichen Größen & Picken
 - ↳ Biokompatibel
 - ↳ keine Energiequelle nötig
 - ↳ Entspannt entsorgbar (verbrennen)

VL4: RNA-based Technologies for Vaccines and Therapies

Aufbau mRNA Impfstoffe

- ▷ Impfstoff kombiniert die besten Elemente jeweiliger Teile
 - ↳ optimiertes Antigen Design
 - ↳ optimierte mRNA Sequenz
 - ↳ optimierter Transport/Delivery
- ▷ Produktion Prinzipien vom mRNA Impfstoff
 - ↳ DNA → mRNA → Formulation → Fill & Finish

Körper dient als Bioreaktor für Antikörper

- ▷ Leber als Bioreaktor für RNAntikörper
 - ↳ Tolerogenetisch (geringe Immunreaktion)
 - ↳ Größtes Organ & gut durchblutet (gute Zugänglichkeit)

- ↳ maximierte RN-Antikörper Ausgabe durch hohe Anzahl an produzierenden Zellen
- ↳ eingespieltes Transportsystem (effizienter Transport zu Hepatozyten)

Tollwut Impfung

- ▷ Gründe
 - ↳ große Nachfrage mit weniger Dosen & längerem Schutz
 - ↳ klare Wirksamkeitskriterien / marker
 - ↳ klinische Entwicklung ist relativ unkompliziert verständlich
- ▷ Daten zeigen stärkere Virusimmunisierung als die momentan zugelassene Impfung
- ▷ klinische Studie Phase I zeigt Immunisierung bei niedrigerer Dosierung

Passive Immunisierung

- ▷ Bietet sofortigen Schutz - nicht dauerhaft (~3 Monate)
- ▷ Impfstoff aus menschlichen Antikörpern gespritzt
 - ↳ wurden zuvor schon immunisiert

Aktive Immunisierung

- ▷ Bildung von Antikörpern wird durch Impfstoff ausgelöst
- ▷ Ziel: langfristiger Schutz
- ▷ Impfstoff: Bruchstücke des Erregers

VL5: Mikrophysiologische Systeme & Organ-on-a-chip: Paradigmenwechsel in der präklinischen Forschung

Entwicklung von Medikamenten

- ▷ langer, ineffizienter, teurer Prozess (~2 Mrd. €)
- ▷ EROOM's law - kontinuierlicher Abfall der Produktivität von Produktion
- ▷ Phasen der Produktion

1. Wirkstoffentdeckung	} 3-6 Jahre
2. Vorklinik	
3. klinische Phase I	} 4-5 Jahre
4. klinische Phase II	
5. klinische Phase III	
6. Prüfung & Zulassung	} 2 Jahre

Vorklinische Forschung / Modelle

▷ Zellassays

↳ Vorteile

- ↳ Menschliche Gene
- ↳ Günstig
- ↳ Standardisier- & Automatisierbar

↳ Nachteile

- ↳ keine Perfusion
- ↳ keine mechanischen Kräfte
- ↳ Zellen zu Medienverhältnis zu gering
- ↳ 2D Kulturen von Zellen auf harten Plastikoberflächen

↳ Beispiel: Konventionelle Zellkultur

Vorteile:

- ↳ Standardisiert
- ↳ Automatisierbar
- ↳ Günstig

Nachteile:

- ↳ Mondagen von Zellen auf hartem Plastik
- ↳ Fehlende Perfusion
- ↳ Komplette falsche Verhältnisse von Zellen zu Medium

↳ Statisch vs. Perfusion / Dynamisch

- ↳ Unterschied in Nährstoffkonzentration

▷ Tiermodelle

↳ Vorteile

- ↳ Komplexe Gewebestruktur
- ↳ Blutkreislauf
- ↳ Systemische Effekte

↳ Nachteile

- ↳ Unterschiedliche Physiologie
- ↳ Unterschiedliches Immunsystem
- ↳ Spezifische Diät & Umgebung
- ↳ Rassen-spezifische Ergebnisse durch Zucht

↳ 3R-Prinzip:

↳ Replace - Reduce - Refine

↳ Beispiel: Nagetier Modell

Vorteile:

- ↳ 95% identische Gene
- ↳ ähnliches Organsystem
- ↳ kurze Generationszeiten
- ↳ geringer Platzbedarf bei der Haltung

Nachteile:

- ↳ Lebensraum, Ernährung & Strategie mit Infektionen + Verletzungen
- ↳ Unterschiedliche Physiologie
- ↳ differenzielle zelluläre Zusammensetzung (Immunsystem)
- ↳ Inzuchtstämme $\Rightarrow$ stamm-spezifische Resultate

Organ-on-a-Chip

▷ Grundlagen

- ↳ menschliches Gewebe
- ↳ In vivo Struktur & Funktionalität
- ↳ Physiologische Mikroumgebung
- ↳ Mikrofluidische Perfusion
- ↳ pluripotente Stammzellen ∇ können in alle Zelltypen differenziert werden

▷ Vielfalt an Plattformen

▷ Nachbildung organotypischer Funktionalität

- ↳ Barriere Systeme
- ↳ Mechanische Systeme
- ↳ Metabolische Systeme

▷ Beispiel: Lung-on-a-Chip (Harvard)

↳ Kriterien:

- ↳ Mechanische Stimulation durch Atembewegung
- ↳ Luft - Flüssigkeit - Interphase
- ↳ immunkompetent - Ödem

- ↳ Flexible Membran mit Epithel- und Endothelzellen Seite
- ↳ Inkorporation der Atembewegung
- ↳ Nachbildung einer Immunantwort

▷ Beispiel: Liver-on-a-Chip (Uni Jena)

↳ Kriterien:

- ↳ mehrschichtiger Aufbau
- ↳ Integration nicht-parenchymaler Zellen
- ↳ langfristiger Erhalt der Stoffwechsellistung
- ↳ Zwei-Kammern-Modul mit Endothel- & Hepatischer Seite
- ↳ Immunantwort
 - ↳ Entzündung
 - ↳ Regeneration

▷ Beispiel: Kidney-on-a-Chip (Harvard)

↳ Kriterien:

- ↳ "Filter" Organ: Ausscheidung der Stoffwechselprodukte
- ↳ Rückgewinnung von "wertvollen" Verbindungen
- ↳ Proximalen Tubulus und Blutgefäße
- ↳ Kombination von Bioprinting mit Organ-on-a-Chip
- ↳ Erzeugung von Röhren im Hydrogel
- ↳ Besiedelung mit glomerulären mikrovaskulären Endothelzellen und proximalen Tubuluszellen
- ↳ Perfusion mit Blut- und Harnersatz
- ↳ Physiologischer Glukoseaustausch und Effekt von Hyperglykämie und Medikamenten

▷ Beispiel: Heart-on-a-Chip (Loskill)

↳ Kriterien:

- ↳ „spontane Kontraktion“
- ↳ koordinierte Reizweiterleitung
- ↳ Wirkungsabbildung etablierter Medikamente
- ↳ Zentrale Gewebekammer und Versorgungskanäle (Blutgefäß) über Mikrokanäle verbunden
- ↳ Auftrennung der Transport-Prozesse (Diffusiv & Konvektiv)
- ↳ Ausgerichtete iP5-Kardiomyozyten
- ↳ Physiologische Funktionalität
- ↳ Klinischer Effekt nach Zugabe von Sympathomimetikum - Steigerung der Kontraktionskraft & Schlagfrequenz

▷ Möglichkeiten

- ↳ Organ-on-a-Chip als Wegbereiter für Medikamente aus der Vorklinik in die klinische Phasen
- ↳ günstigere, schnellere, sichere Entwicklung
- ↳ Mehr als nur Medikamenten-Screening Technologie?

▷ Anwendungsgebiete

- ↳ Medikamentenentwicklung
- ↳ Toxizitäts-Screenings
- ↳ Krankheitsmodelle
- ↳ Mechanistische Studien
- ↳ Personalisierte Medizin
- ↳ Mikrobiom Forschung

VL 6 : Entwicklung, Anwendung und Evolution des OTSC-Systems

Gastrointestinale Blutungen

▷ Arten

- ↳ Hämatemesis = Frischblut erbrechen
- ↳ Hämätinerbrechen = „Kaffeesatz“ = sprühartig und kriselig
- ↳ Hämatochezie = Frischblut im Stuhl
- ↳ Meläna = „Teerstuhl“ = schwarz und Teerartig

▷ Ursachen

↳ oberer GI-Trakt

- ↳ Duodenalulzera (20-30%)
- ↳ Magen- oder Duodenalerosionen (20-30%)
- ↳ Varizen (15-20%)
- ↳ Magenulzera (10-20%)
- ↳ ...

↳ unterer GI-Trakt

- ↳ Analfissuren
- ↳ Angiodysplasie
- ↳ Kolitis
- ↳ Kolonkarzinom
- ↳ ...

Vorgehensweise bei GI-Blutung

1. Anamnese

2. Stabilisierung

- ↳ Priorität #1

3. Identifikation & Intervention

- ↳ endoskopisch – ermöglicht Diagnostik sowie minimalinvasive Interventionen

Hämostase

▷ Grundprinzip

- ↳ mechanische Barriere durch Spray o.Ä.

▷ endoskopische Blutstillung

- ↳ Gerinnungshilfen
- ↳ Gewebeverschluss

endoskopische Hämostase

- ▷ mögliche Methoden
 - ↳ Injektion - mittels Lösungen (Saline, Epinephrine, ...)
 - ↳ Thermale Therapien - heater probes
 - ↳ Mechanisch - mittels clips-basiert, naht-basiert, Kleber (Arcylatkleber)
 - ↳ Kontakt - Spritzen, Spray, Kontaktverschluss
- ▷ Limitationen
 - ↳ Lockerung der Nähte (geschwollenes Gewebe)
 - ↳ Kleber, Injektionen und Hämostasegels nicht suffizient bei Blutungen
 - ↳ Clips komprimieren nur punktuell & krafttechnisch limitiert
 - ↳ kompliziert & teure Anwendung
- ▷ Anforderungen
 - ↳ flexible Endoskope
 - ↳ sicherer Gewebverschluss
 - ↳ gute Verankerung im Gewebe
 - ↳ Dynamischer Verschluss
 - ↳ MedTech Anforderung erfüllen
 - ↳ einfache Anwendung

Technische Grundlagen

- ▷ Formgedächtnislegierungen
 - ↳ Memory-Effekt
 - ↳ Superelastizität
 - ↳ muss als Austenit (Hochtemperaturphase) vorliegen können
 - ↳ bis zu 20x stärkere elastische Verformung vs. konventionelle Metalle
 - ↳ Martensit $\Leftrightarrow$ Austenit
- ▷ Nitinol
 - ↳ Nickel-Titan-Legierung
 - ↳ korrosionsbeständig & hochfest
 - ↳ Bewährt in MedTech
 - ↳ Transformationstemperatur durch Legierungsverhältnis einstellbar
- ▷ „Stapler-Prinzip“
 - ↳ beruht auf plastischer Verformung von Metall
 - ↳ superelastische Legierung ermöglicht Nutzung von elastischer Spannung
- ▷ Anforderungsprofil für neuartiges Clipsystem
 - ↳ groß genug für Perforationen
 - ↳ Schaffung von „chirurgischer Gewebefatte“
 - ↳ sicherer Halt in Gewebewand
 - ↳ Superelastizität $\Rightarrow$ selbstständiger Verschluss
 - ↳ hohe Verschlusskraft (8-9 N)
 - ↳ Mikropfusion erhalten bleiben (vom Gewebe)

Over The Scope Clip (OTSC)

- ▷ Superelastizität ermöglicht dynamischen Ultradverschluss
- ▷ Applikator nötig
 - ↳ pneumatischer OTSC-Applikator
 - ↳ teuer, aufwändig, umständlich
 - ↳ Fadenzug - Applikationsmechanismus
 - ↳ Erfüllt alle Anforderungen
- ▷ Applikationshilfen
 - ↳ OTSC Twin Grasper - unterstützt Perforation/Wandverschluss
 - ↳ OTSC Anchor - unterstützt fassen harten Gewebes

Stentfix OTSC-System

- ▷ modifiziert um Migration von Stents zu ermöglichen
- ▷ Änderungen
 - ↳ kleinere Kappe
 - ↳ + Manövrierbarkeit
 - ↳ + distale Stentfixierung
 - ↳ Form der Kappe angepasst auf Stent & Gewebe
 - ↳ Clipdesign für Adaption im Lumen
- ▷ verankert den Clip in Gewebe und 1-2 Stentmaschen

OTSC Proctology

- ▷ Ermöglicht Verschluss von anorektalen Fisteln
- ▷ Veränderungen
 - ↳ abgerundetes & atraumatisches Design vom Clip
 - ↳ reizfreier Sitz im Analkanal
 - ↳ über Schubdrähte eingeführt

FTRD Applikation

- ▷ endoskopische Vollwandresektion ohne Perforation
- ▷ ohne OP möglich
- ▷ Abänderungen
 - ↳ verlängerte Kappe für viel Gewebeaufnahme
 - ↳ Clip mit seitlichen Zähnen für besseren Halt
 - ↳ integrierte polyfite HF-Schlinge zum entfernen

- Wie ist der GI-Trakt aufgebaut? (Organe, Wandaufbau in 4 Schichten)
- Was passiert wenn ein Patient mit GI-Blutung kommt (zuerst stabilisieren!)
- Wie können GI-Blutungen behandelt werden? Vor-/Nachteile der Methoden (grob!)
- Warum ist Nitinol ein so interessantes Material für die Medizintechnik (Superelastizität, Memory-alloy...)
- Wofür wird das OTSC® System eingesetzt? (Blutung, Perforations-, Fistelverschluss)

1) Wie ist der GI-Trakt aufgebaut?

- langer muskulärer Schlauch
- Mundhöhle, Pharynx, Ösophagus, Magen, Dünndarm, Dickdarm, Rektum, Anus
- Wandaufbau: 4 Schichten (Serosa/Adventitia, Muskularis, Submukosa, Mukosa)

2) Was passiert wenn ein Patient mit GI-Blutung kommt?

- Stabilisation des Patienten zu erst! Danach Analyse

3) Wie können GI-Blutungen behandelt werden?

- Injektion, Thermale Behandlung, Mechanisch, Kontaktreißer

4) Warum ist Nitinol ein so interessantes Material für MedTech?

- Nickel-Titan-Legierung
- hochfest & korrosionsbeständig
- Superelastizität (Übergang zwischen Martensit & Austenit) & Memory-Effekt
- Transformationstemp durch Legierungsverhältnis beeinflussbar

5) Wofür wird das OTSC-System eingesetzt?

- Hämostase, Perforationsverschluss, Fistelverschluss, Migration von Stents

VL7 : Next Generation Diagnostik

"Next Generation" Grund

- ▷ Infektionsdiagnostik
 - ↳ Klinische Mikrobiologie
 - ▷ Tumordiagnostik
 - ↳ Bildgebung
 - ↳ Endoskopie
 - ↳ Marker
- } Sensitivität: moderat bis gering

Moore's Law

- ▷ „It's all about Economics“
- ▷ reduzierte Kosten sind ausschlaggebend
- ▷ Beschreibt dass die Anzahl an Transistoren in integrierten Kreisläufen alle 2 Jahre sich verdoppelt
- ▷ Digitale Revolution wächst
- ▷ Kosten pro roher Megabase DNA Sequenz fällt stetig mit den Jahren

DNA-Sequenzierungstechnologien Entwicklung

- ▷ Sanger-Sequenzierung (1977)
 - ↳ Limitationen
 - ↳ geringer Durchsatz
 - ↳ inkonsistente Qualität
 - ↳ teuer
 - ↳ nicht quantitativ
- ▷ 1990 - 2003
 - ↳ erstes Humangenom sequenziert worden
- ▷ 2007 - NGS beginnt
 - ↳ RocheGS20 - zu teuer
 - ↳ Illumina mit Sanger Technologie - Marktführer
 - ↳ Einzelmolekülsequenzierung - PacBio RS oder Oxford's Nanopore

Anwendungen

- ▷ Workflow Ablauf
 - ↳ Probe entnehmen → DNA/RNA/Epigenetik → Short & Long Read Sequencing → NGS / Bioinformatik
- ▷ c-fDNA - zellfreie DNA
 - ↳ Biomarkerklasse mit hohem diagnostischem Potential
- ▷ Beispiele
 - ↳ Pränatal (NIPT) - PraenaTest!
 - ↳ Aneuploidien Diagnostik (chromosomale Aberrationen)
 - ↳ nicht-invasiv
 - ↳ kindliches Erbgut im mütterlichen Erbgut analysieren
 - ↳ hohe Aussagekraft & kein Fehlgeburtsrisiko
 - ↳ > SSW 21: Fetal Fraction steigt um 1,1% pro Woche
 - ↳ Onkologie (Liquid Biopsy)
 - ↳ Nachweis Tumorgewebe & zellfreie DNA
 - ↳ Herausforderung: Früherkennung
 - ↳ Methylierungen sich gewebespezifisch ⇒ Analyse
 - ↳ Infektionen (Pathogen Liquid Biopsy)

Pathogenidentifizierung / Spurendiagnostik

- ▷ mcfDNA (mikrobielle, zellfreie DNA)
- ▷ Ablauf
 - ↳ Plasmagenerierung → mcfDNA-Isolierung - NGS - Bioinformatik
 - ↳ 24-48 h
 - ↳ Bioinformatik!
 - ↳ non-human reads: klassifizieren, quantifizieren ⇒ Erreger

Take Home

- ▷ Innovationssprünge ermöglichen neue Anwendungsszenarien
- ▷ Genomweite NGS-Diagnostik erfolgreich für NIPT & Onkologie
- ▷ Infektionsdiagnostik am rufen (Markteintritt)
- ▷ Paradigmenwechsel von der Hypothesegetriebenen zuragnostischen Diagnostik !!
- ▷ 2007: Moore's law nicht mehr zutreffend!

VL 8: Rechtliche Rahmenbedingungen für Arzneimittel

Arzneimittel Erklärung

- ▷ Arzneimittel = Produkt mit besonderem Gefährdungspotential
- ▷ zur Anwendung im/am menschlichen oder tierischem Körper
- ▷ Mittel zur Heilung / Linderung / Verhütung von Beschwerden
 - ↳ Diagnostika
 - ↳ Therapeutika
 - ↳ Prophylaktika
- ▷ physiologische Funktion beeinflussen
 - ↳ pharmakologisch
 - ↳ immunologisch
 - ↳ metabolisch

Vergleich mit Medizinprodukt

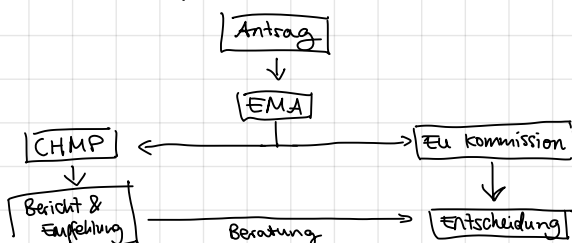
- ▷ Wirkweise unterscheidet sich!
 - ↳ Medizinprodukt: physikalisch, mechanisch, physiko-chemisch
- ▷ Abgrenzung relevant & wichtig!
 - ↳ Konsequenzen im Zulassungsverfahren, Werbung, Vertrieb, ...

Herstellung Arzneimittel

- ▷ Ausnahmen
 - ↳ Inhaber Apotheke (übliches)
 - ↳ Träger Krankenhaus (wenn Arzneimittelhandel erlaubt ist)
 - ↳ Tierarzt (Hausapotheke)
 - ↳ Großhändler (für umfüllen / Packen / ...)
 - ↳ Einzelhändler (§ 50)
 - ↳ Hersteller (homöopathische Mittel)

Zulassung Arzneimittel

- ▷ Erlaubnis:
 - ↳ zentrales Verfahren durch EMA (European Medicines Agency)
 - ↳ dezentrales Verfahren durch Behörde (Mitglied der EMA)
 - ↳ nationales Verfahren durch BfArM (Bundesin. für Arzneimittel und Medizinprodukte) oder PEI (Paul-Ehrlich-Institut)
- ▷ Zwingend zentrale Zulassung:
 - ↳ biotechnologisches Verfahren für Arzneimittel
 - ↳ Tierarzneimittel für Leistungssteigerung & Ertragsleistung
 - ↳ Humanarzneimittel mit neuem Wirkstoff (noch nicht EMA-bekannt)
 - ↳ „Orphan-Drugs“ - Arzneimittel für seltene Leiden
- ▷ EMA Verfahren (zentrales)
 1. Zulassungsantrag einreichen bei EMA
 2. CHMP arbeitet Bericht aus & gibt Empfehlung ab (Vertretende aus aller Behörden)
 3. Entscheidung fällt Europäische Kommission auf Basis von CHMP-Empfehlung
 4. Arzneimittel geltend in allen EU-Mitgliedern



Prüfung

- Unterschiede Medizinprodukte / Arzneimittel
- Verfahren Zulassung Arzneimittel
- Hürden / Institutionen Zulassung
- Arzneimittel: auch Tiere

▷ dezentrales Verfahren

- ↳ Dezentralisiertes Verfahren
- ↳ Verfahren der gegenseitigen Anerkennung
- ↳ führt ebenfalls zur Zulassung geltend in allen EU-Mitgliedern

↳ Europäische Kommission fällt wieder Entscheidung

▷ nationales Verfahren

↳ klinische Studien müssen Wirksamkeit nachweisen

Klinische Prüfung

▷ Voraussetzungen

↳ Einwilligung

↳ Prüfplan auf Stand wissenschaftliche Erkenntnisse

↳ Probandenversicherung

↳ geeignete Prüfer

↳ Einhaltung Vorschriften GCP-Verordnung

Pharmakovigilanz

▷ systematische Erfassung & Bewertung unerwünschter Ereignisse nach Freigabe

▷ Zulassung kann widerrufen bei schwerwiegenden Nebenwirkungen

ATMP

▷ Advanced Therapy Medicinal Products

▷ Verwendung von Zellen xenogenen Ursprungs

↳ passen nicht unter bisherige Regularien / Kategorien

▷ neue Verordnung für Arzneimittel folgender Bereiche:

↳ Tissue Engineering

↳ Cell Therapy (somatische Zelltherapeutika)

↳ Gene Therapy (Gentherapeutika)

▷ CAT (Committee for Advanced Therapies)

↳ neuer Ausschuss in der EMA

VL 9: Rechtliche Rahmenbedingungen für Medizinprodukte

▽ Schutzzweck

▷ Verkehr mit Medizinprodukten regeln ⇒ Sicherheit, Eignung, Leistung

▷ Gesundheit zu gewährleisten von:

↳ Patient*innen

↳ Anwendenden

↳ dritter Personen

zweiter Foliensatz:

- Schutzzweck Medizinprodukterecht

- zwei EU-Verordnungen, deutsch: MPDG

- kein Zulassungsverfahren, sondern Zertifizierungsverfahren
→ benannte Stelle (z. B. TÜV, Dekra)

- Folie 21, 29
↳ Hauptzweck entscheidend

- nicht immer klinische Prüfung notwendig, oft reicht klinische Beurteilung

Rechtliche Rahmenbedingungen

▷ EU-Verordnungen:

1. EU-Verordnung 2017/745 über Medizinprodukte (MDR)

2. EU-Verordnung 2017/746 über in-Vitro-Diagnostika (IVDR)

▷ Neueregulungen führten zu Erpässen aufgrund von höheren Anforderungen

▷ Nationales Recht

↳ MPDG (Medizinprodukterecht - Durchführungsgesetz)

↳ Bestimmte Regelungen nur durch Mitgliedsstaaten

Geltungsbereich MDR

▷ zur Anwendung am Menschen bestimmt (nicht Tier!)

▷ Hauptwirkung im/am menschlichen Körper

↳ nicht pharmakologisch

↳ nicht immunologisch

↳ nicht metabolisch

} wäre Arzneimittel

sondern:

↳ physikalisch (Wundschnellverbände)

↳ mechanisch (Gehhilfen)

↳ physiko-chemisch (dentale Füllwerkstoffe)

Klassifizierung von Medizinprodukten

▷ Klasse I_{steril} & Klasse I_{messem.} (orthopädische Hilfsmittel, Gehhilfen, Krankenpflegeartikel) ⇒ 70 %

▷ Klasse IIa (Hörgeräte, Katheter, Ultraschallgerät) ⇒ 20 %

▷ Klasse IIb (Beatmungsgerät, chir. Einmalprodukte) ⇒ 8 %

▷ Klasse III (inaktive Implantate, Herzklappen) ⇒ 1,8 %

(▷ 0,1 % Gewebe tierischen Ursprungs & 0,1 % aktive implantierbare Produkte)

geringes Risiko

mittleres Risiko

hohes Risiko

sehr hohes Risiko

- ▷ Konformitätsbewertung bei benannten Zertifizierungsstellen
 - ↳ Konformitätserklärung ist Ziel
 - ↳ bei Meinungsverschiedenheiten entscheidet BfArM!
 - ↳ benannte Stellen:
 - ↳ TÜV, DEKRA
 - ↳ circa 37 benannte Stellen in DE
 - ↳ Auch Selbstzertifizierung möglich - nur bei geringem Gefährdungspotential
 - ↳ Voraussetzung für CE-Kennzeichnung

VL10: Additive Fertigung und Designautomatisierung in der Biomedizin

⇒ siehe Foliensatz und Bilder!

VL11: Nicht-invasive physikalische Therapieverfahren &

VL12: Molekulare Bildgebung und Assistenzsysteme

1. Strahlentherapie von bösartigen Tumorerkrankungen (eine Antwort falsch)

- Neoadj. zum D.
- Adj. postoperative Rest entfernen
- zusammen mit chemo möglich
- bei chronisch entzündlichen Krankheiten möglich (geringe Dosis), z.B. Knochenmetastasen
- ✗ ausschließliche Tumore des Bauchraums ✗

2. HIFU (hochfokussierter Ultraschall) (eine Antwort richtig)

- ✓ Zielgewebe im Fokus wird $>90^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Stirbt ab (Nekrose) ✓
- ✗ Schädigung des umliegenden Gewebes immer ausgeschlossen
- ✗ kann nicht mit CT kombiniert werden

3. Sentinel-Nade - Darstellung von Lymphknoten (eine Antwort falsch)

- Rechter-Lymphknoten ist erster Ort der Metastasierung, am nächsten am Tumor
- ICG: Fluoreszenz im Nah. Infrarotbereich, ^{99}Tc emittiert von sich aus Radioaktivität, ICG muss anregen
- ✗ ^{99}Tc kann nicht jahrelang nachgewiesen werden ✗
- Patentblau, verfließt sich erst rechter-Lymphknoten
- ^{99}Tc , ICG muss vor der OP gegeben werden