



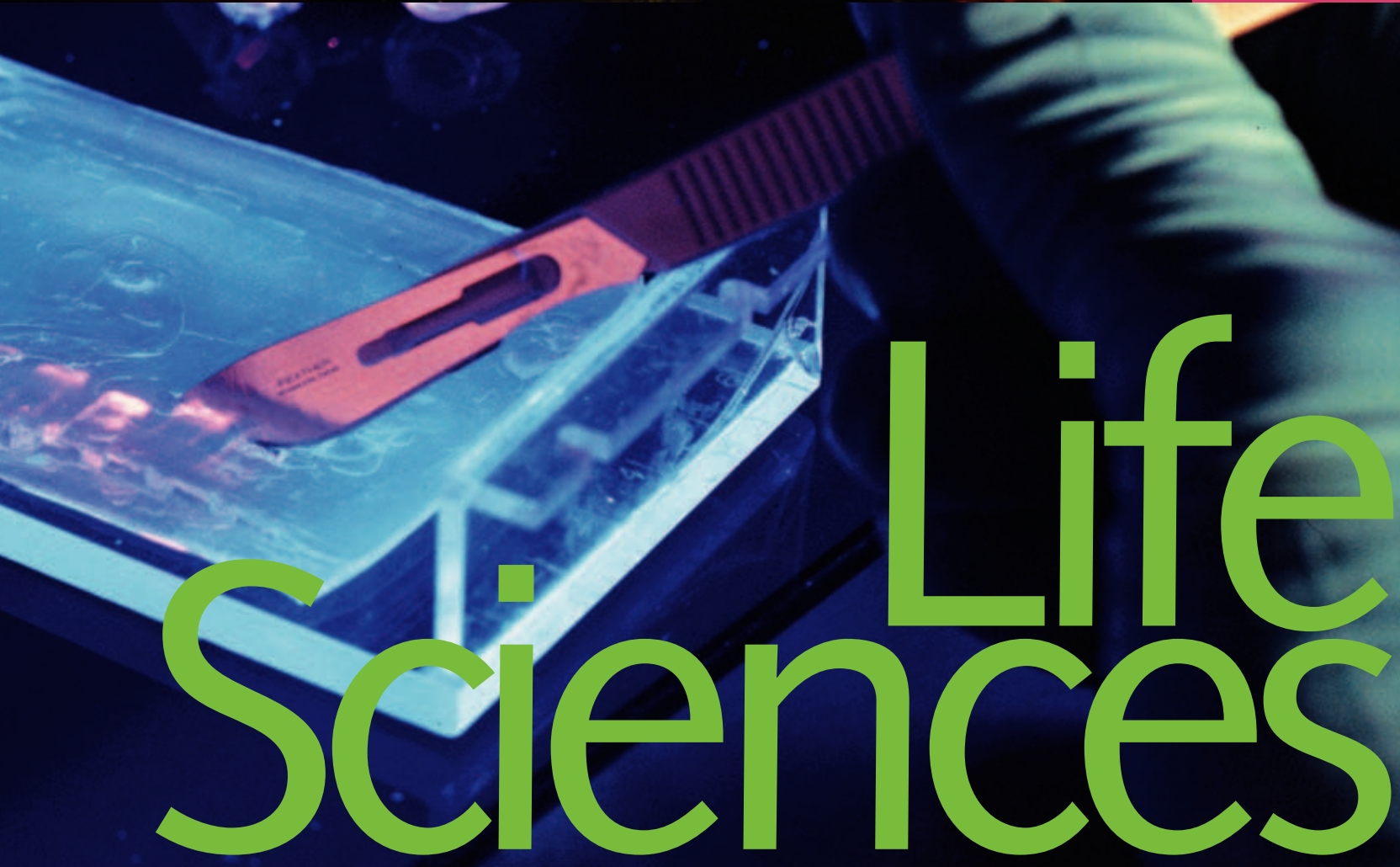
RWTH

FAKULTÄT FÜR
INGENIEURWISSENSCHAFTEN

BERICHTE
AUS DER
RHEINISCH-
WESTFÄLISCHEN
TECHNISCHEN
HOCHSCHULE
AACHEN

AUSGABE 2/2002

ISSN-NR.
0179-079X



Life
Sciences



*A Brand **Like** a friend* *

Menschen machen Marken erfolgreich!

Denken Sie in neuen Dimensionen?

Dann sind Sie bei uns richtig.

Faszinieren Sie innovative Technologien?

Biotechnologie

Nanotechnologie

Systemtechnologie

Die erschließen wir

in der Henkel-Forschung.

Sind Sie neugierig und kreativ?

Dann können Sie sich bei uns in einem
interdisziplinären Netzwerk entfalten.

Interesse?

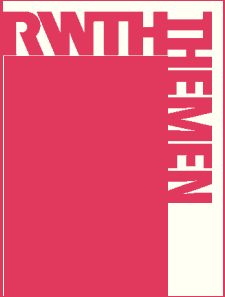
Nehmen Sie Kontakt auf!



* Weitere Informationen: www.henkel.de oder +49 211 797 6702

Life Sciences

Einleitung	Vorwort des Rektors	5
	„Life Sciences“ als Motor interdisziplinärer Forschung	8
	Das Forum „Life Sciences“ der RWTH	9
	Neuer Masterstudiengang „Biomedical Engineering“	11
	Neuer Masterstudiengang „Biotechnologie/Molekulare Biotechnologie“	12
Medizintechnik	Das Aachener Kompetenzzentrum Medizintechnik	13
	Medizintechnische Produkte	14
	Experimentelle Radiologie	16
	Vom Schlaganfall zur Lokalisation von Denkprozessen	18
	Dem Herzstoffwechsel auf der Spur	20
	Aachener Blutpumpen für das kranke Herz	22
	Stress für Blutzellen	26
	Wenn Bewegung schmerzt	28
	Numerische Berechnung des Knochenumbauverhaltens	31
	Navigation und Robotik unterstützen die minimal-invasive Chirurgie	34
	Elektronische Prothesen für das Innenohr	36
	Miniaturisierte Lungenersatztechnik	38
	Entwicklung umweltverträglicher Schmierstoffe und Druckflüssigkeiten	39
	Elektrosensibilität – eine Herausforderung für die Umweltmedizin	42
	Strahlenschutz bei der Raumfahrt	44
Biomaterialien	Kompetenzzentrum für Biowerkstoffe Aachen (bWA)	48
	Das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung „BIOMAT.“	50
	Textile Werkstoffe in Gefäßprothesen und künstliche Hornhaut	52
	Laserbohrungen für die Befestigung von Retina-Implantaten	53
	Entwicklung eines neuartigen, resorbierbaren Gefäßimplantats für Koronararterien	54
	Entwicklung einer im Körper auflösbaren Harnleiterschleife	56
	Neue Wege beim Knochen- und Gelenkersatz I	59
	Neue Wege beim Knochen- und Gelenkersatz II	60



	„Pflaster-TÜV“ für Medizinprodukte	61
	Körpereigene Alternativen zur Hauttransplantation	63
	„Am Puls der Zeit“ – Körpereigene Herzklappen- und Gefäßprothesen	64
	Tissue Engineering am peripheren Nervensystem	66
	Brustrekonstruktion aus der Zellkultur	67
Biotechnologie	Entwicklung neuer Arzneimittel	70
	Molecular Farming: Produktion pharmazeutischer Proteine in Pflanzen	72
	Gendefekte präzise aufgespürt	76
	Hormonell wirksame Stoffe in Abwasser	78
	Der Rattenfänger von Hameln und die Zytokine	81
	Von der Bärengalle zur organischen Chemie	86
Reflexionen	Zwischen Life Science und Lebenswissenschaften?	87
	Technik und Angst aus psychopathologischer Perspektive	88
	Schimmelresistente Erdbeeren – Biokost oder Hightech-Food?	89
Aus der Hochschule	Namen und Nachrichten	92
	Wie Sprengstoff zünden, ohne die Nachbarn zu erzürnen?	96
	Erste Adresse für künftige Ingenieure und Informatiker	98
	Neuer Himmel über dem Autofahrer	102

Impressum

Herausgegeben im
Auftrag des Rektors:
Pressestelle der RWTH Aachen
Templergraben 55
52056 Aachen
Telefon 0241/80-94327
Telefax 0241/80-92324
Pressestelle@zhv.rwth-aachen.de
<http://www.rwth-aachen.de>

Redaktion:
Christof Zierath

Verantwortlich:
Toni Wimmer

Redaktionelle Mitarbeit:
Thomas Früh
Renate Kinny
Gabriele Renner
Sebastian Wigele

Titel:
Entwicklung von Terahertz-Desoxyri-
bunukleinsäure (DNA)-Biochips für
die genetische Diagnostik im Institut
für Halbleitertechnik IHT.

Rücktitel:
Sichtprüfung einer transgenen
Tabakpflanze vor der Ernte im
Institut für Biologie VII (Molekulare
Biotechnologie).
Fotos: Peter Winandy

Art direction:
Klaus Endrikat

Druck:
Gatzert GmbH & Co. KG
von-Humboldt-Str. 103
52511 Geilenkirchen

Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem
Papier

Das Wissenschaftsmagazin „RWTH-
THEMEN“ erscheint einmal pro
Semester. Nachdruck einzelner
Artikel, auch auszugsweise, nur mit
Genehmigung der Redaktion.

Wintersemester 2002/2003

Die Ausbildung eines hochqualifizierten Nachwuchses und die Forschung auf einem hohen Niveau haben an der RWTH Aachen seit jeher höchste Priorität. Zu den Aufgaben einer Hochschule zählt selbstverständlich auch, den Austausch unter den etablierten Wissenschaftsbereichen und Fächern zu intensivieren und einen ständigen Dialog mit der Wirtschaft der Region zu führen. Denn die Hochschule ist als führende Ausbildungsstätte, als Ort wissenschaftlichen Fortschritts und konstruktiver Diskussionen wichtiger Teil der Gesellschaft und hat somit die Aufgabe, bei den sich immer rascher vollziehenden gesellschaftlichen Veränderungen zu unterstützen, zu beraten und zu fördern. Dabei bietet die Präsenz der natur- und ingenieurwissenschaftlichen Fächer sowie der Medizin neben den Geistes-, Gesellschafts- und Wirtschaftswissenschaften an der RWTH eine ideale Voraussetzung, diese Ziele gemeinsam mit allen Wissenschaftsbereichen erfolgversprechend umzusetzen.

Interdisziplinarität wird an der RWTH seit vielen Jahren praktiziert. Die Erkenntnis, dass zum einen die tradierten Grenzen in den Wissenschaften zunehmend weniger wahrnehmbar werden und zum anderen transdisziplinäre Lösungsansätze sowohl in der Forschung als auch in der Lehre häufig äußerst erfolgreich sind, hat die RWTH frühzeitig veranlasst, interdisziplinäre Strukturen zu fördern und zu institutionalisieren.

Um diese Ziele umzusetzen, haben sich die bereits 1989 geschaffenen fünf interdisziplinären Foren als ein äußerst erfolgreiches Instrumentarium erwiesen. Im Mai dieses Jahres hat die RWTH mit dem Forum „Life Sciences“ eine weitere wissenschaftliche Plattform geschaffen, die ebenfalls große Erfolge auf dem Gebiet der Medizintechnik erwarten lässt und auch bereits sehr vielversprechende Ergebnisse erzielt hat. Die enge Zusammenarbeit von Medizin, der Forschung in den weiteren Fächern und Wissenschaftsbereichen der Hochschule sowie der Wirtschaft wird zu Ergebnissen führen, die allen Menschen zugute kommen werden.

Univ.-Prof. Dr. Burkhard Rauhut
Rektor

S U P P L Y I N G Y O U R S U C C E S S



IVM AUTOMOTIVE steht seit über 30 Jahren für die erfolgreiche Fahrzeugentwicklung in den Bereichen PKW, Zweirad und Nutzfahrzeuge.

Im Auftrag der führenden Automobilhersteller erarbeiten IVM-Teams Lösungen vom Konzept bis zur Serienproduktion. Mit Standorten auf der ganzen Welt sorgen wir für optimale Kundennähe.



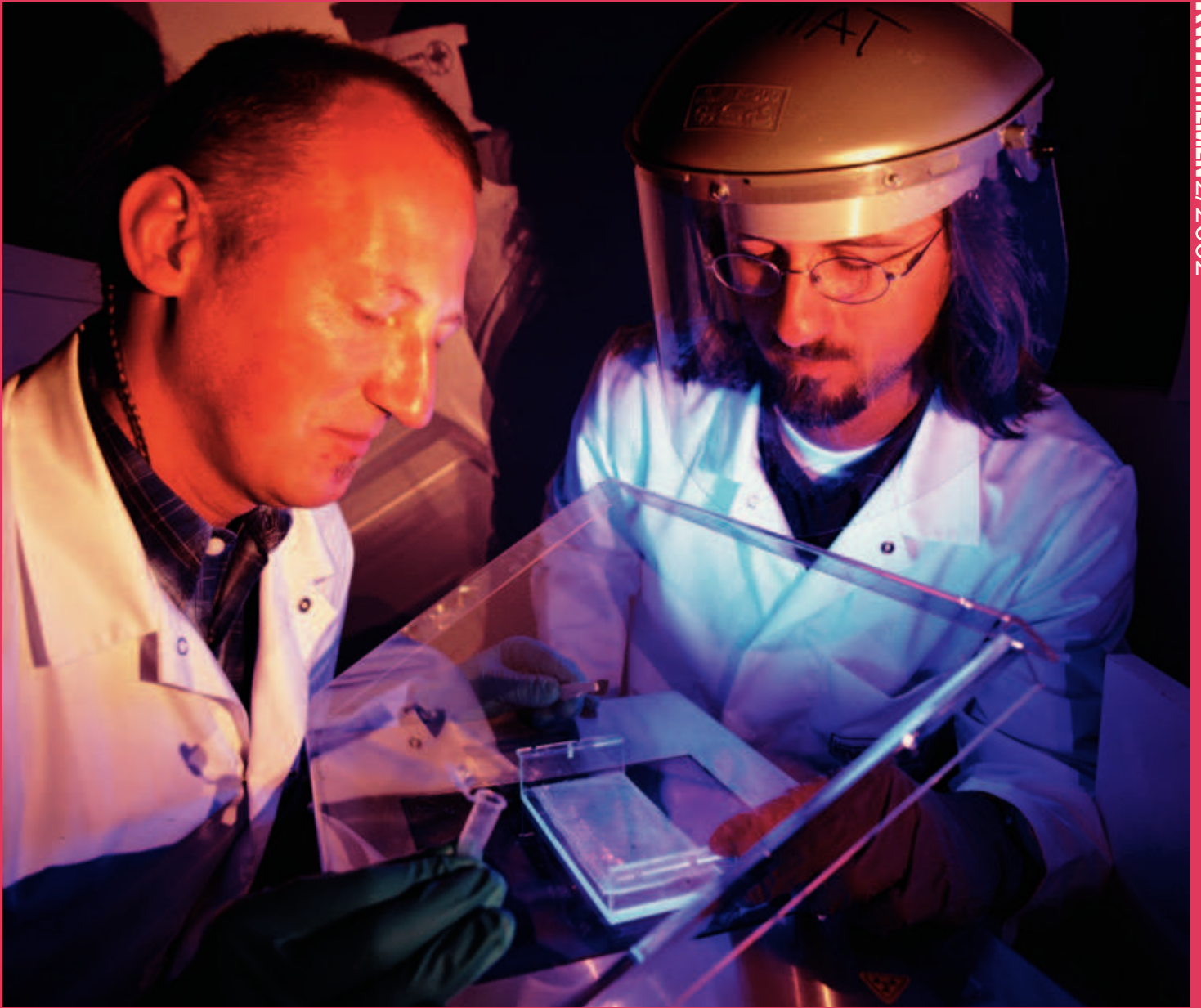
Gestalten Sie automobiler Zukunft mit IVM AUTOMOTIVE – als Berufseinsteiger in den Bereichen

- ▶ Karosserieentwicklung und Design
- ▶ Motor - Antrieb - Fahrwerk
- ▶ Automobilelektronik
- ▶ Prototypenbau und Erprobung
- ▶ Gesamtfahrzeug-Projektorganisation (GPO)

oder sammeln Sie bereits als Student bei uns praktische Erfahrung.

Wir sollten uns kennen lernen

www.ivm-automotive.com



Gelextraktion auf dem UV-Leuchttisch. Zur Subklonierung wird eine DNA-Bande aus dem Agarose-Gel ausgeschnitten, um die auf diesem Segment codierten Informationen zur Analyse in Zellen einzuschleusen.
Foto: Peter Winandy

Die Medizinische Fakultät der RWTH Aachen befindet sich in einer herausragenden Situation: Sie ist Teil einer alt eingesessenen Technischen Hochschule, die in vielen ihrer Disziplinen Weltruf genießt. Vor diesem Hintergrund war es zunächst keine leichte Aufgabe für eine mit knapp 40 Jahren recht junge Medizinische Fakultät, ihren Platz nicht nur im Zentralklinikum an der Pauwelsstraße, sondern auch im Konzert dieser bekannten und etablierten Hochschulinstitutionen zu finden. Doch gleichzeitig stellte dieses „Alleinstellungsmerkmal“ von Anfang an eine große Chance dar, Forschung interdisziplinär und vor allem auch interfakultativ auf besonderem Niveau zu betreiben.

Während diese Kooperationen in den Anfangsjahren eher punktuell betrieben wurden (ohne dabei weniger erfolgreich zu sein), ist es in besonderem Maße dem jetzigen Rektor der RWTH, Professor Burkhard Rauhut, zu verdanken, dass die medizintechnische Forschung auf eine breitere Basis gestellt wurde und ein nach außen weithin sichtbares Gesicht bekommen hat. In dem neu gegründeten Interdisziplinären Forum „Life Sciences“ sowie dem Forschungsverbund „ALSA“ (Applied Life Sciences Aachen) werden mittlerweile alle Aktivitäten gebündelt und koordiniert. Dieses Vorgehen verstärkt die vorhandenen Synergieeffekte und erleichtert und verbessert ihre Nutzung.

Das vorliegende Heft ist unter anderem ein Ergebnis dieser Bemühungen: In rund 40 Beiträgen nähert es sich dem Thema „Life Sciences“ von verschiedenen Seiten und dokumentiert die enorme Bandbreite, die dieser Bereich in Aachen inzwischen erreicht hat. Außerdem zeigt es, dass nicht nur bereits lange etablierte Schwerpunkte ausgebaut wurden, sondern die Forscher sich auch neuen Herausforderungen und Themengebieten mit hervorragenden Ergebnissen genähert haben.

Jürgen Floege, Wolfgang Dott

„Life Sciences“ als Motor interdisziplinärer Forschung

Mediziner, Natur- und Ingenieurwissenschaftler entwickeln innovative Produkte und Methoden für den Menschen

Einer dieser etablierten Schwerpunkte, bei dem sich Aachen bereits seit vielen Jahren einen Namen erworben hat, liegt im Bereich der Biomaterialforschung. Ein klassisches Feld, auf dem Mediziner mit Ingenieuren und Technikern zusammenarbeiten, das mit seinen Beiträgen in diesem Heft gleichzeitig aber auch Wandel und Weiterentwicklung der Forschung dokumentiert: Lag der Schwerpunkt lange Zeit darauf, künstliche „Ersatzteile“ für den menschlichen Körper zu schaffen, zum Beispiel in Form synthetischer Hornhäute oder Harnleiterschienen, so werden mittlerweile in immer größerem Maße neue Organe aus körpereigenem Gewebe gezüchtet. „Tissue Engineering“ nennen die Wissenschaftler diesen Forschungszweig. Die große Kompetenz der RWTH auf dem Gebiet der „Biomaterialien“ zeigt sich in der Präsenz zweier Forschungszentren: Dem Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung „BIOMAT.“, welches direkt an der Medizinischen Fakultät verankert ist, und dem Kompetenzzentrum für Biomaterialien Aachen „bwa“.

Ein zweites Kompetenzzentrum in Aachen, das „AKM“ (Aachener Kompetenzzentrum Medizintechnik), repräsentiert ein weiteres erfolgreiches Kapitel der Zusammenarbeit zwischen Medizinern und Ingenieuren: Es beschäftigt sich mit dem breiten Feld der Medizintechnik. Ebenso wie das „bwa“ zeigt es in eindrucksvoller Weise, welche Bedeutung die biomedizinische Forschung an der Hochschule für den regionalen Arbeitsmarkt hat: Konsequentermaßen werden hier wissenschaftliche Forschungsergebnisse in Produkte umgesetzt, damit neue innovative Unternehmen gegründet und zusätzliche Arbeitsplätze geschaffen werden können. Das breite Feld medizintechnischer Anwendungen für den Menschen zeigt sich auch in der Vielzahl der thematischen Beiträge in diesem Heft: Die Artikel beschäftigen sich unter anderem mit Fragen, wie man mit Hilfe der bildgebenden Verfahren Prozesse im Körper sichtbar machen kann, welche Verbesse-

runzungsmöglichkeiten es bei Therapien und Operationstechniken gibt oder – im Rahmen eines Sonderforschungsbereiches – wie sich Umweltgefahren auf Körper und Gesundheit auswirken können.

Die Zusammenarbeit zwischen Ingenieuren und Medizinern an der RWTH wäre jedoch nur unzureichend dokumentiert, würde nicht auch der relativ junge und aufstrebende Bereich der Biotechnologie in der Themenauswahl Berücksichtigung finden. Hier versuchen die Forscher unter anderem mit Hilfe von Mikroorganismen sowie mit molekularbiologischen oder gentechnischen Methoden neue Produkte und „Dienstleistungen“ bereitzustellen. Auch dieses spannende Thema zeigt in den vorliegenden Beiträgen seine enorme Bandbreite: Die Möglichkeiten zur Entwicklung neuer Medikamente werden in einem Sonderforschungsbereich von verschiedenen Seiten beleuchtet, im Rahmen eines Graduiertenkollegs werden Strategien zur Beseitigung hormonell wirksamer Substanzen aus Abwässern diskutiert oder es werden Wege zum Auffinden von Gendefekten beschrieben.

Bei all den großartigen Möglichkeiten, die die Zusammenarbeit zwischen Medizin und Technik für den Menschen bietet, wäre es Hochmut, nicht auch die kritischen Seiten und Gefahren der modernen Forschung zu sehen. Gerade bei den neuesten Entwicklungen, die die Forschung im Bereich der Biomedizin und der Medizintechnik vollzieht, ist eine Reflexion über das, was wir tun, nicht nur wichtig, sondern zwingend notwendig. Wissenschaftler müssen die Angst der Menschen vor den Auswirkungen der Gentechnologie oder der fortschreitenden Technisierung ihrer Umwelt ernst nehmen. Vertreter der Philosophie und der Psychiatrie versuchen in diesem Heft Antworten auf die damit verbundenen Fragen zu geben.

Wir sind sehr stolz auf diese RWTH-Themen: Zeigen die Beiträge doch in vorbildlicher Weise, wie fruchtbar und vielfältig sich die Zusammenarbeit zwischen Medizinern, Ingenieuren und Naturwissenschaftlern gestalten kann, wenn alle am gleichen Strang ziehen und das gleiche Ziel haben, nämlich die Forschung im Dienste des Menschen und seiner Gesundheit.

Wir wünschen Ihnen viel Freude beim Lesen und so manches „Aha-Erlebnis“!

Autoren:

Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Floege ist Prodekan für Forschung und wissenschaftlichen Nachwuchs an der Medizinischen Fakultät und gleichzeitig Direktor der Medizinischen Klinik II.

Univ.-Prof. Dr. rer.nat. Wolfgang Dott ist Dekan für Struktur und Finanzen an der Medizinischen Fakultät sowie Direktor des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin.

Das FORUM LIFE SCIENCES der RWTH im Rahmen der Interdisziplinären Foren

In einer Zeit, die durch rasante Veränderungen von Technik und Gesellschaft geprägt wird, ist es nicht verwunderlich, dass auch die Universitäten sich ständig neuen Herausforderungen stellen müssen. Viele anstehende Probleme sind meist nur noch mit dem Wissen zahlreicher Experten lösbar. Deshalb hat die RWTH schon früh begonnen, den Dialog zwischen den Fakultäten zu pflegen und interdisziplinäre Forschungsaktivitäten zu fördern:

- **Sonderforschungsbereiche** der Deutschen Forschungsgemeinschaft als wichtigste langfristig angelegte Forschungseinrichtungen der Hochschulen, in denen Wissenschaftler im Rahmen fächerübergreifender Forschungsprogramme zusammenarbeiten, werden bereits seit 1968 erfolgreich betrieben.
- **Graduiertenkollegs** der Deutschen Forschungsgemeinschaft kamen in jüngerer Zeit hinzu.
- Das Bundesministerium für Bildung und Forschung und die Europäische Union fördern

zunehmend **Forscherverbünde** und **Kompetenzzentren**. Bei diesen vielfältigen Aktivitäten wird es immer wichtiger für die Universität, die Übersicht zu bewahren, um Doppelarbeiten zu verhindern, Synergien zu nutzen und Anregungen für neue problemangepasste Forschungs- und Kompetenzzentren zu entwickeln. Hier konnten die Interdisziplinären Foren der RWTH in den letzten Jahren eine zunehmend wichtige Rolle übernehmen. Bereits Ende der achtziger Jahre haben sich Professoren der RWTH Aachen in den fünf Interdisziplinären Foren – FORUM WELTRAUMFORSCHUNG, UMWELT-FORUM, WERKSTOFF-FORUM, FORUM INFORMATIK, FORUM TECHNIK UND GESELLSCHAFT – zusammengefunden, um die fachübergreifende Zusammenarbeit innerhalb der Hochschule sowie mit externen Partnern zu fördern. Im Mai 2002 kam das FORUM LIFE SCIENCES als sechstes Forum hinzu. Fast schon zwangsläufig

erfolgte die Gründung dieses jüngsten Forums. Denn gerade in dem komplexen, außerordentlich vielgestaltigen Gebiet der Life Sciences lassen sich Fortschritte nur durch Zusammenarbeit über die Fakultätsgrenzen hinaus erzielen. Wie geschaffen präsentiert sich hier die Hochschullandschaft der RWTH mit ihrem breiten Fächerkanon. Zwischen Ingenieurwissenschaften, Naturwissenschaften und Medizin entstehen Kooperationen, welche die herausragende Stellung der RWTH in den Life Sciences begründen. In diesem optimalen Umfeld wuchs in den letzten Jahren schnell die Zahl der interdisziplinären lebenswissenschaftlichen Kooperationen. Und früh zeichnete sich der Trend ab, die Aktivitäten zu bündeln. So wurde im Jahr 2000 der Forschungsverbund Applied Life Science Aachen (ALSA) gegründet – ein erster umfassender Zusammenschluss von Hochschullehrern der RWTH, die auf sieben Arbeitsfeldern gemeinsam lebenswissenschaftliche Forschung betreiben.

Mit der Einrichtung des Forums ist jetzt die Plattform zur Organisation und Begleitung der wissenschaftlichen Aktivitäten geschaffen und der Weg zur gezielten Stimulation der lebenswissenschaftlichen Forschung konsequent weitergegangen worden. Innerhalb von ALSA arbeiten bereits heute drei Sonderforschungsbereiche. Darüber hinaus ist die intensive Begleitung der Forscherverbünde, des Aachener Kompetenzzentrums für Medizintechnik (AKM), des Kompetenzzentrums für Biowerkstoffe (bwA) und des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung Biomaterialien und Material-Gewebsinteraktionen bei Implantaten (IZKF) „BIOMAT.“ ein erklärtes Ziel des Forums. In jüngster Zeit wurde im Rahmen der BioRiver-Initiative der ABCD-Universitäten (Aachen, Bonn, Köln, Düsseldorf) und des Forschungszentrums Jülich die herausragende Stellung der RWTH auf den technisch geprägten Feldern der lebenswissenschaftlichen Bereiche Biomaterialien und Medizintechnik deutlich. Auf einem weiteren technisch orientierten Feld der Life Sciences arbeitet das Bionik-Zentrum Aachen, das die Entwicklung technischer Anwendungen unter Nutzung biologischer Prinzipien vorantreibt. Des weiteren ist die aus vier Fakultäten gespeiste Arbeitsgemeinschaft Helmholtz-Institut für Biomedizinische Technologien unter dem Dach des Forums angesiedelt. Schnittpunkte mit den anderen Foren sind ausdrücklich erwünscht, können sie doch die Effizienz beim Verfolgen der Ziele noch steigern. In jüngster Zeit wurden in diesem Sinne auch forenübergreifende Initiativen wie der „Nano-Club“ gegründet, der auf nahezu allen Gebieten der Technik tätig ist. Der „Nano-Club“ wird in jedem Forum einen oder mehrere Vertreter haben, so dass auch hier eine regelmäßige Abstimmung erfolgen kann. Allen Foren gemein ist die Wechselwirkung auch zu außeruniversitären Einrichtungen wie An-Instituten und Fraunhofer-Instituten sowie die Bezüge zum wirtschaftlichen Umfeld. Besonders fruchtbar für das FORUM LIFE SCIENCES ist die enge Kooperation mit dem Verein

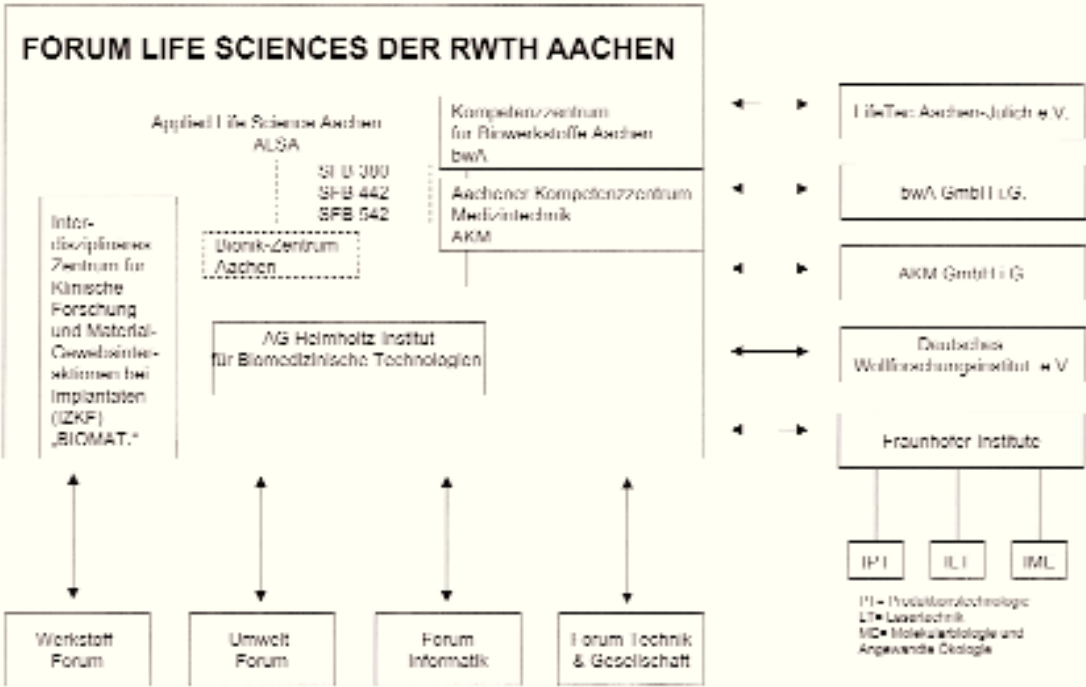


Bild 1: Struktur und Kooperationen des FORUMS LIFE SCIENCES der RWTH Aachen.

LifeTecAachen-Jülich e.V., dem regionalen Netzwerk aus Wirtschaft, Wissenschaft, intermediären Organisationen und Kapitalgebern. Die unmittelbare Nähe zu den Niederlanden und Belgien fördert zudem Kontakte und Aktivitäten über die Landesgrenzen hinaus.

Neben der Forschung ist die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses ein wichtiges Anliegen der Foren. So werden Schülerwettbewerbe mit dem Ziel durchgeführt, Jugendliche bereits während der Schulzeit für Technik und somit für ein Studium an der RWTH zu begeistern. Daneben haben die Mitglieder der Foren an der Entwicklung neuer interdisziplinärer Studiengänge maßgeblich mitgewirkt. Als lebenswissenschaftliche Studiengänge bietet die RWTH ab dem Wintersemester 2002/2003 den fächerübergreifenden Masterstudiengang Biomedical Engineering und den Bachelor-/Masterstudiengang Biotechnologie an.

Generell ist den Foren der Dialog mit der Öffentlichkeit sehr wichtig. So werden im Rahmen von Ringvorlesungen sowie interdisziplinären Kolloquien und Seminaren gleichermaßen Fachleute wie interessierte Laien angesprochen. Diese breit angelegte Öffentlichkeitsarbeit spiegelt sich auch in verschiedenen Foren Ausgaben der Hochschulzeitschrift RWTH-THEMEN, in diversen Messebeteiligungen und nicht zuletzt in den von den Foren herausgegebenen Schriftenreihen und einzelnen Buchveröffentlichungen wider.

Mit den Interdisziplinären Foren, einer äußerst flexiblen Netzwerkstruktur, hat die RWTH eine anpassungsfähige moderne Organisationsform gefunden, die an keiner anderen Universität in vergleichbarer Form vorhanden ist. Der Erfolg dieser Struktur hängt aber von den Akteuren ab. Es ist zu hoffen, dass auch in Zukunft immer mehr Kolleginnen und Kollegen gewonnen werden können, die basierend auf ihren

eigenen Disziplinen und anerkannten Kompetenzen den Weg über die Fachgrenzen hinweg suchen, um das vielseitige Wissen der Hochschule zu bündeln.

Die Zukunft der Universitäten wird nicht nur durch Einzelkämpfer entschieden, sondern zunehmend durch eine optimale Vernetzung von Ressourcen und Kompetenzen.

Autor:

Univ.-Prof. Dr.-Ing. Reiner Kopp ist Rektoratsbeauftragter für die Interdisziplinären Foren, Dekan der Fakultät für Bergbau, Hüttenwesen und Geowissenschaften sowie Inhaber des Lehrstuhls und Leiter des Instituts für Bildsame Formgebung.

INNOVATIVE
TECHNOLOGIE
WELTWEIT



NEUBERGER

Ob Membranpumpen für Gase oder Flüssigkeiten, ob Pendelkolben-Kompressoren und -Vakuumpumpen oder Ventile. Neben Einbau-Pumpen bieten wir ein breites Programm an tragbaren Pumpen. Unser Baukastensystem für Pumpenköpfe und Antriebsmotoren ermöglicht ein variables Produktprofil für kundenspezifische Lösungen. Fordern Sie uns.

Membranpumpen-technologie vom Feinsten...

... für anspruchsvolle Anwendungen
z.B. in den Bereichen:

- Medizintechnik
- Analysetechnik
- Verfahrenstechnik
- Lebensmitteltechnik
- Forschung
- Kerntechnik



KNF Neuberger GmbH ■ Alter Weg 3 ■ D 79112 Freiburg ■ Tel. 07664/5909-0 ■ Fax 07664/5909-99
e-mail info@knf.de ■ www.knf.de

Neuer Masterstudiengang „Biomedical Engineering“

Moderne medizintechnische Entwicklungen für Diagnostik und Therapie erfordern eine verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Medizinern, Ingenieuren und Naturwissenschaftlern.

Die hochschulinterne interdisziplinäre Zusammenarbeit in den Lebenswissenschaften wurde durch die Initiative ALSA (Applied Life Sciences Aachen) und das neu gegründete Forum Life Sciences intensiviert und neu fokussiert. Bestehende Aktivitäten umfassen Sonderforschungsbereiche, das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung „BIOMAT.“ (Biomaterialien und Zentralsnervensystem), die Kompetenzzentren Biowerkstoffe Aachen (bwA) und Aachener Kompetenzzentrum Medizintechnik (AKM).

Für diese Aachener forschungs-, entwicklungs- und vermarktungsorientierten Aktivitäten gab es bislang kein spezielles Angebot in der Ausbildung. Der Masterstudiengang „Biomedical Engineering“ stellt daher

ein längst überfälliges Bindeglied im Studienangebot der RWTH Aachen dar.

Die Ausbildung im Fach „Biomedical Engineering“ beinhaltet die Vermittlung eines ingenieurwissenschaftlichen Grundverständnisses ebenso wie medizinisch und naturwissenschaftlich orientierte Lehrinhalte. Charakteristische Schwerpunkte der Spitzenforschung an RWTH Aachen und Universitätsklinikum finden besondere Berücksichtigung und repräsentieren das „Aachener Profil“ des Studienganges: Biomaterials & Polymer Science, Tissue Engineering, Medical Imaging & Guided Therapy, Artificial Organs & Devices.

Vor diesem Hintergrund ist das Konzept des Masterstudienganges Biomedical Engineering in gut einem Jahr intensiver Vorbereitungen entwickelt und an die internationalen Maßstäbe angepasst worden. Die Absolventinnen und Absolventen sollen bevorzugt für nationale und internationale industrielle Forschung (Medizintechnik, Biotechnologie,

Pharmafirmen), Gesundheitswesen, Forschungseinrichtungen und Universitäten ausgebildet werden.

Zugangsvoraussetzung sind ein Bachelorgrad oder ein erster Hochschulabschluss (zum Beispiel in der Medizin das Erste Staatsexamen) bei jedoch mindestens sechs Semestern Studienzeit in den Studiengängen Medizin, Biologie, Chemie, Physik, Maschinenbau oder Elektrotechnik. Neben der entsprechenden Qualifikation müssen Bewerberinnen und Bewerber nachweisen, dass sie über die erforderlichen Sprachkenntnisse verfügen. Das Studium wird in englischer Sprache durchgeführt, um eine rege internationale Beteiligung ausländischer Studierender zu ermöglichen.

Nach erfolgreichem Abschluss des viersemestrigen Masterstudienganges wird der akademische Grad „Master of Science in Biomedical Engineering“ verliehen.

Dank dem besonderen Engagement der Kolleginnen und Kol-

legen der beteiligten Fakultäten (Mathematik-Naturwissenschaften-Informatik, Maschinenbau, Elektrotechnik und Medizin) kann der Studiengang zum Wintersemester 2002/03 erstmals angeboten werden.

Autoren:

Prof. Dr. rer.nat. Khosrow Mottaghy ist Professor für Angewandte Physiologie am Lehrstuhl für Physiologie.

Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Thomas Schmitz-Rode ist Leitender Oberarzt in der Klinik für Radiologische Diagnostik.



Weichmacher
sind lifestyle

Weitere features unter
<http://www.oxeno.de>

OXENO
Olefinchemie GmbH
D-45764 Marl
Paul-Baumann-Straße 1
Telefon +49 (23 65) 49-03
Fax +49 (23 65) 49-65 00
E-Mail: info@oxeno.de
Internet: <http://www.oxeno.de>

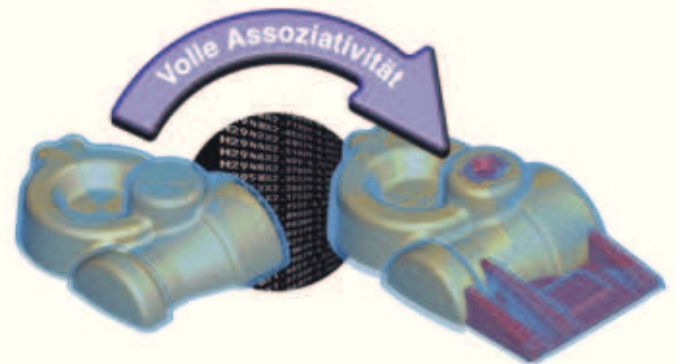
degussa.
Oxeno C4-Chemie

Neuer Studiengang zum Bachelor und Master Biotechnologie/ Molekulare Biotechnologie

Mastercam® CAD/CAM Systeme



Mastercam ist mit über 71.000 Installationen die meistangewandte CAD/CAM-Software der Welt. Mehr als 23.000 Installationen im Bereich Schulen/Universitäten spiegeln unser Engagement im Ausbildungsbereich wider. Die Kombination aus leicht zu erlernender und beherrschbarer Software mit flexiblen, technologisch ausgereiften Funktionen sind die Basis unseres Erfolges.



- **Design** - Solids, Flächen, Drahtmodell
- **Fräsen** - 2 bis 5-Achsen (simultan)
- **Drehen** - 2 bis 4-Achsen (C-Achse)
- **Drahten** - 2 bis 5-Achsen
- **Router** - Holzbearbeitung
- **Moldplus** - Die CAD-Lösung für den Werkzeug- und Formanbau
- **Import/Export** - STEP, IGES, VDA-FS, Parasolid, SAT, STL, DWG/DXF, CATIA, SolidWorks, UG, ProE, SolidEdge, Inventor

InterCAM-Deutschland GmbH
Bleichstr. 43b
33175 Bad Lippspringe
Telefon 05252 934 200
Telefax 05252 934 201
<http://www.mastercam.de>
Email: info@mastercam.de

Mastercam®
Zukunftsichere Lösungen!

Mastercam ist ein eingetragenes Warenzeichen von CNC Software, Inc.
Alle anderen Warenzeichen sind eingetragene Warenzeichen der entsprechenden Hersteller.

Die enge Zusammenarbeit der verschiedenen Disziplinen, die an der RWTH eine lange Tradition hat, erleichtert das Erlernen der Fähigkeit zur interdisziplinären Kommunikation. Die wichtige Fähigkeit zur Arbeit in einem Team von Wissenschaftlern unterschiedlicher Disziplinen wird gezielt gefördert. Es gibt an der RWTH seit langem interdisziplinäre Lehrangebote. So hat die Biologie Angebote für andere Naturwissenschaftler und Ingenieure, umgekehrt müssen Studierende der Biologie ein nicht-biologisches Nebenfach belegen.

Mit ihren ausgezeichnet vertretenen ingenieurwissenschaftlichen, naturwissenschaftlichen, medizinischen und medizintechnischen Fächern ist die RWTH für die Biotechnologie ein geradezu idealer Standort. Die RWTH unterhält zahlreiche internationale Beziehungen und ist mit ihren Aktivitäten auf dem Gebiet der Life Sciences unter anderem in die Bioregio Rheinland eingebunden. Auch wurde an der RWTH das Forum „Life Sciences“ ins Leben gerufen sowie der Forschungsverbund ALSA (Applied Life Science Aachen) und der LifeTec Aachen-Jülich eingerichtet. Durch diese Aktivitäten wird der Kontakt der Institute untereinander und zur Industrie gefördert. Enge Kooperationen bestehen unter anderem mit dem Aachener Fraunhofer-Institut für Molekulare Biotechnologie und Angewandte Oekologie.

Der zum Wintersemester 2002/2003 eingeführte Studiengang, der zum berufsqualifizierenden Abschluss Bachelor nach sechs Semestern und zum Master nach zehn Semestern führt, wird vielen Studierenden aus dem Ausland die Entscheidung für ein Studium an der RWTH erleichtern. Deutschen Studierenden öffnen diese Abschlüsse eher als bisher den Eintritt in europäische und anglo-amerikanische Unternehmen.

Autor:

Dr. rer.nat. Martin Zimmermann, AOR, ist Fachstudienberater Biotechnologie/Molekulare Biotechnologie im Institut für Biologie IV (Mikrobiologie).

Ab dem Wintersemester 2002/2003 wird an der RWTH Aachen der Studiengang Biotechnologie/Molekulare Biotechnologie zunächst als Bachelor- und weiterführend als Masterstudiengang angeboten. Damit bietet die Hochschule Studierenden die Möglichkeit, auf interdisziplinärem Terrain den Einsatz und die gezielte Nutzung biologischer Prozesse von Organismen, Zellen und Teilen davon zu erlernen und auf entsprechenden Gebieten zu forschen.

Ziel der modernen Biotechnologie ist es, technische, biologische und molekularbiologische Verfahren zu entwickeln, um Produkte und Dienstleistungen für Mensch und Umwelt bereitzustellen. Dabei nutzt sie vielfältige Möglichkeiten, um Leistungen von Enzymen, einzelnen Zellen und mehrzelligen Organismen zu optimieren. Ziel einer solchen Optimierung können zum Beispiel verbesserte Synthesleistungen oder Abbauleistungen sein. Bei der Optimierung werden sowohl biologische und molekularbiologische als auch verfahrenstechnische Methoden eingesetzt.

In der Lehre und Forschung ist an der RWTH das gesamte Spektrum der Biotechnologie vertreten. Den Studierenden werden naturwissenschaftliche (physikalische, chemische, biologische, biochemische, zellbiologische, molekularbiologische) und ingenieurwissenschaftliche Kenntnisse vermittelt. Der Forschungsschwerpunkt liegt in dem naturwissenschaftlichen Fach Biologie. Der ingenieurwissenschaftliche Anteil wird von Bioverfahrenstechnikern (ein technischer Studiengang) beigesteuert. Biotechnologen können nicht Experten in allen Disziplinen gleichzeitig sein, die für die multidisziplinäre Biotechnologie wichtig sind, sie müssen aber Zusammenhänge erkennen und entsprechend koordinieren können. Biotechnologen sollten unbedingt ein wichtiges Teilgebiet vertieft beherrschen und die anderen Felder so weit durchschauen, dass ihnen die Einordnung in das Ganze und die fachliche Kommunikation mit den Experten der anderen beitragenden Gebiete möglich sind.

Von Ideen zu Produkten: Das Aachener Kompetenzzentrum Medizintechnik

Schonende Behandlungsmethoden sind auf dem Vormarsch. In Kliniken und Praxen setzen Ärzte immer öfter minimalinvasive Verfahren unter Verwendung immer kleiner werdender Instrumente ein. Besonders vorteilhaft für die Patienten ist es, dass die Folgen der Eingriffe schneller zu überwinden und das Risiko von Komplikationen zu verringern sind. Um die Entwicklung der winzigen medizintechnischen Systeme optimal zu gestalten, müssen Fachleute unterschiedlicher Disziplinen in gemeinsamen Projekten eng zusammenarbeiten. Dieser Aufgabe und damit auch der Stärkung der Medizintechnik in der Region widmet sich das Aachener Kompetenzzentrum Medizintechnik – AKM.

Die Geschäftsstelle des AKM betreut und koordiniert die Entwicklungsprojekte, baut das Netzwerk aus und steht als Ansprechpartner für alle Akteure aus Klinik, Forschung, Entwicklung und Industrie zu Verfügung. Anfangs mit Bundesmitteln gefördert, soll bereits im kommenden Jahr aus der Geschäftsstelle ein selbstständiges Unternehmen entstehen, das rund um die Medizinproduktentwicklung unterstützende Dienstleistungen anbietet.

Die denkbar guten Voraussetzungen für das ehrgeizige Vorhaben liegen in den Strukturen und Kompetenzen der beteiligten Partner: Führende Wissenschaftler sowohl im klinischen wie auch ingenieurwissenschaftlichen und biomedizinischen Bereich lösen technische und medizinische Fragen bis in die kleinsten Dimensionen. Die Fraunhofer-Institute für Lasertechnik und Produktionstechnologie unterstützen dabei die Weiterentwicklung von einer 'großen' Idee hin zu einem miniaturisierten Medizinprodukt. Mehrere junge medizintechnische Spezialfirmen haben sich im Umfeld der Hochschule etabliert und sind bereits jetzt in gemeinsamen Projekten tätig. Es liegt nahe, diese einzelnen Kompetenzen und Kapazitäten unter einem Dach zu bündeln. So sollen Forschungsergebnisse durch den strategischen AKM-Verbund zwischen Forschung, Entwicklung und Industrie in Zukunft rascher in marktreife Produkte umgesetzt werden. Dabei sind auch die regio-

nale Wirtschaftsförderungsagentur AGIT und Wagniskapitalgeber integriert. Weitere Partner sind willkommen.

AKM: Drehscheibe von Innovation und Kompetenz

Das AKM versteht sich als Drehscheibe von Innovation und Kompetenz. Die vielfältigen Aufgaben für das AKM und dessen Geschäftsstelle liegen in der Betreuung und der erfolgreichen Durchführung der Startprojekte, die bereits Ende 2000 begonnen haben, in der Initiierung und Steuerung neuer Projekte zum Beispiel anhand eines gerade entstehenden, EDV-gestützten Qualitätsleitfadens. Die Betreuung aktueller Seminar- und Tagungsveranstaltungen zum Know-how-Transfer sowie Innovations- und Technikanalysen in der Medizin und Marketingunterstützung für die Verbundpartner sind weitere Aufgaben des AKM. Einen besonderen Schwerpunkt setzt die AKM-Geschäftsstelle auf den Umgang mit Ideen und Kreativität. So geht es neben dem Schutz der Urheberschaft insbesondere darum, zunächst die Chancen oder Vorzüge einer Idee zu suchen und unbürokratisch weiterzuentwickeln, bevor man sich den möglichen Risiken zuwendet. Vertrauensvolles Innovationsmanagement und Spielraum für Neues gehört daher zu den Grundpfeilern der Projektarbeit.

Das Konzept des AKM verspricht, erfolgreich zu werden. Nicht anders ist zu werten, dass es zu den acht Gewinnern eines Wettbewerbs gehört, der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Jahre 2000 ausgeschrieben wurde.

Herz-Kreislauf- und Gewebetherapie

Auf zunächst zwei Feldern sehen die Gründer des AKM gute Chancen, sich im Wettbewerb zu behaupten: In der Herz-Kreislauf- und in der Gewebetherapie. Dort sind auch die Startprojekte angesiedelt, die derzeit von den Verbundpartnern umgesetzt werden. Dazu gehört die vergleichende Analyse kleiner, aber hochleistungsfähiger Blutpumpen, die zeitweise oder dauerhaft die Herzfunktion eines Menschen ersetzen können. Erste Modelle sind bereits auf dem Markt, neue Pumpenkonzepte

befinden sich in der Evaluation. Auch Miniatursysteme zur punktgenauen Behebung von Herzrhythmusstörungen und Mikrosensoren zur Optimierung der Fadenspannung chirurgischer Nähte stehen auf dem Plan der AKM-Partner ebenso wie laser-gestützte Verbindungen kleiner Hohlorgane wie Samen- und Eileiter. Parallel dazu wird ein qualitätsorientierter Leitfaden zur Unterstützung zukünftiger Entwicklungen erarbeitet.

Angesichts des weltweit beachteten Potenzials in der Medizintechnik und der guten Voraussetzungen in Aachen glauben die Initiatoren an den Erfolg des Projektes. Die ersten Resultate bestätigen dies: Zukunftsweisende Forschungsergebnisse, sehr gut besuchte Veranstaltungen und Seminare, ein wachsendes Netzwerk und weitere, neue Entwicklungsprojekte sind die vorzeigbare Bilanz der ersten anderthalb Jahre.

Autoren:

Dr. Sportwiss. Robert Farkas ist Leiter der AKM-Geschäftsstelle. Prof. Dr.med. Dipl.-Ing. Thomas Schmitz-Rode ist Sprecher des AKM und Leitender Oberarzt in der Klinik für Radiologische Diagnostik.



Der
Veranstaltungs-
ort der Region.

Ob Kongress, Tagung,
Konzert, Ballettaufführung,
Ball oder Ausstellung:
hier finden Sie stets
den richtigen Rahmen.

Top-Technik, variables
Raumangebot, Spitzen-
gastronomie, Kongress-
Service etc. sind hier
selbstverständlich!

Das gewisse "Mehr" bei uns:
Individueller Service.

Wir informieren Sie!

Eurogress Aachen
Monheimsallee 48
52062 Aachen
Telefon 0241/9131-230
Telefax 0241/9131-200
info@Eurogress-Aachen.de

Medizintechnische Produkte

Innovationen für den Menschen

Medizintechnische Forschung und Entwicklung am Aachener Fraunhofer-Institut für Produktionstechnologie IPT – das bedeutet den Einsatz ingenieurwissenschaftlicher Technologien für die Umsetzung medizintechnischer Innovationen. Durch neue Technologien und Materialien sowie Präzisionstechniken entstehen Produkte und Verfahren, die in der Medizintechnik neue Horizonte eröffnen. Ganzheitliche Lösungen für Instrumente und Implantate, Mess- und Sensorsysteme sowie Peripheriegeräte werden entwickelt. Begleitet werden diese Arbeiten durch ein qualitätsorientiertes Entwicklungsmanagement, das die Zeit- und Qualitätsplanung umfasst und die interdisziplinäre Zusammenarbeit koordiniert.

Ein Forschungsschwerpunkt ist die Minimalinvasivität. Hier wird versucht, die Krankheit durch kleine, lokal eng begrenzte Eingriffe direkt an der Quelle ohne weitergehende Traumatisierung der umgebenden Gewebestruktur zu bekämpfen. Voraussetzung für diese Operationstechnik sind miniaturisierte Werkzeuge mit Funktionen zum Schneiden und Greifen, aber auch zur optischen Navigation im Operationsfeld sowie zur Kontrolle des Ergebnisses. Hierzu kann die Produktionstechnik wertvolle Beiträge leisten und wie auch in anderen Anwendungsfeldern ist der Einsatz neuer Materialien eine der treibenden Kräfte. Moderne Werkstoffe wie faserverstärkte Kunststoffe, Keramiken, Graphit oder Titan finden neben dem weit verbreiteten Stahl vermehrt Anwendung und erfordern den Einsatz adäquater Fertigungstechniken. Bei der Herstellung von Werkzeugen für die Minimalinvasivität kommen geometrische Anforderungen hinsichtlich Miniaturisierung und Ultrapräzision hinzu.

Wozu werden diese neuen Werkstoffe eingesetzt und was macht ihre Bearbeitung so aufwändig? Metallische Werkzeuge sind in Röntgengeräten (CT) oder Magnetresonanztomographen (MR) nur eingeschränkt zu gebrauchen, da sie sich nicht störungsfrei abbilden lassen und die nähere Bildumgebung beeinflusst wird. Die Werkzeuge erscheinen verzerrt, doch kommt es gerade auf eine einwandfreie

Darstellung der Werkzeugkanten und -spitzen an. Abhilfe wird durch Werkzeuge aus faserverstärktem Kunststoff geschaffen. Diese sind nicht paramagnetisch und zeigen daher keine Artefakte. Auch weisen sie eine hohe Steifigkeit bei gleichzeitiger Festigkeit auf. Bereits heute lassen sich für hochgenaue Gewebediagnosen und -therapien multifunktionale Punktionsnadeln herstellen, die bei einem Durchmesser von 900 Mikrometern bis zu drei Kanäle aufweisen. Diese haben jeweils einen Durchmesser von 200 Mikrometern und dienen der Strahlführung eines Lasers zum Beschießen oder Abtragen kranken Gewebes, der Endoskopie zur ergänzenden Operationsüberwachung sowie der Zugabe von Flüssigkeiten zur lokalen Medikation.

In einem weiteren Forschungsbereich wird eine CAD/CAM-Prozesskette für die komplette Bandbreite keramischen Zahnersatzes entwickelt. Heutige Prozessketten in der Zahnmedizin fokussieren auf die Herstellung von individuellem Zahnersatz unter Kleinserienbedingungen. Zukünftige Systeme sollen die gesamte Breite keramischen Zahnersatzes von Inlays über Kronen, Zahnstümpfen und Kappchen bis hin zu Brücken unterstützen. Auf dem Weg vom präparierten Ist-Zustand des Zahns beim Patienten bis zum fertigen Zahn sind dabei eine Reihe von Schritten zu durchlaufen.

Der abgeformte Ist-Zustand des Zahns wird mit einem Laserscanner digitalisiert. Die so gewonnenen Messpunkte werden in ein CAD-System eingelesen und in die Koordinaten des zu fertigenden Zahnersatzes überführt. Die Konstruktion des Zahnersatzes wird im nächsten Schritt in einen Datensatz zur Steuerung der Bearbeitungsmaschine umgesetzt, wobei materialspezifische Randbedingungen sowie unterschiedliche Werkzeuge und Bearbeitungsstrategien zu berücksichtigen sind. Die anschließende Formgebung des Zahnersatzes erfolgt durch die 5-Achs-Schleifbearbeitung mit dem Ziel, Fertigungszeiten und -kosten drastisch zu reduzieren. Die maschinelle Fertigung soll ferner zu höheren Passgenauigkeiten führen, so dass aufwändige Anpassarbeiten durch den Zahnarzt entfallen.

All diese Verbesserungen werden den Zahntechniker jedoch nicht ersetzen können: Nur er kann den zu bearbeitenden Materialblock nach ästhetischen Gesichtspunkten hinsichtlich Farbe, Maserung oder Lichtdurchlässigkeit auswählen. CAD/CAM wird in der Zahnmedizin die Tätigkeiten von Zahnärzten und -technikern entscheidend unterstützen. Ziel ist es, keramischen Zahnersatz preiswerter zu gestalten.

Auch die Fertigungsmesstechnik kann einen Beitrag zur Vermeidung der Kostenexplosion bei Therapie und Diagnostik liefern. Beispiele zur Steigerung des Patientennutzens liefern Innovationen wie das Patienten-Monitoring oder auch die exakte Einhaltung der Geometrien von Prothesen. Ein Schwerpunkt der Arbeiten des Fraunhofer IPT ist die Koordinatenmesstechnik zur Bestimmung der makrogeometrischen Merkmale von Regelgeometrien und Freiformflächen (wie zuvor am Beispiel des Zahnersatzes gezeigt). Ein weiteres Qualitätsmerkmal von Prothesen sind die Eigenschaften des verwendeten Materials. So werden zur Abschätzung der In-vivo-Lebensdauer von Herzklappenprothesen Dauerfestigkeitsuntersuchungen und Spannungsanalysen durchgeführt. Um die Messungen auch unter sterilen Bedingungen berührungslos durchführen zu können, wird zukünftig ein optisches, laserbasiertes Dehnungsmesssystem eingesetzt. Das interferometrische Messsystem kombiniert Module zur Form- und Deformationsmessung, woraus Dehnungen und Spannungen im Prüfkörper abgeleitet werden können.

Abgerundet werden die Fertigungs- und produkttechnischen Entwicklungen durch die systematische Entwicklung medizintechnischer Innovationen. Die bewährten Methoden des Innovationsmanagements lassen sich auf das Gebiet der Medizintechnik übertragen. Ziel ist es, sich Schritt für Schritt den realen Einsatzverhältnissen zu nähern, ohne die Patienten zu gefährden. Durch den engen Kontakt zu Medizinern in den frühen, kreativen Phasen werden Bedürfnisse erkannt und in Entwicklungsziele formuliert. Anschließend werden im interdisziplinären Austausch Lösungen konzipiert. Der richtige

Experte muss zum richtigen Zeitpunkt zu Rate gezogen werden. Die Lösungsalternativen werden zeitgleich und kontinuierlich medizinisch, technisch und wirtschaftlich bewertet. Am Ende steht die zielorientierte Systemlösung, die den unterschiedlichen Anforderungen von Patienten, Ärzten, Krankenhäusern und Krankenkassen genügt und ein Gesamtoptimum darstellt. Eine besonders gute Ausgangslage bietet in diesem Zusammenhang

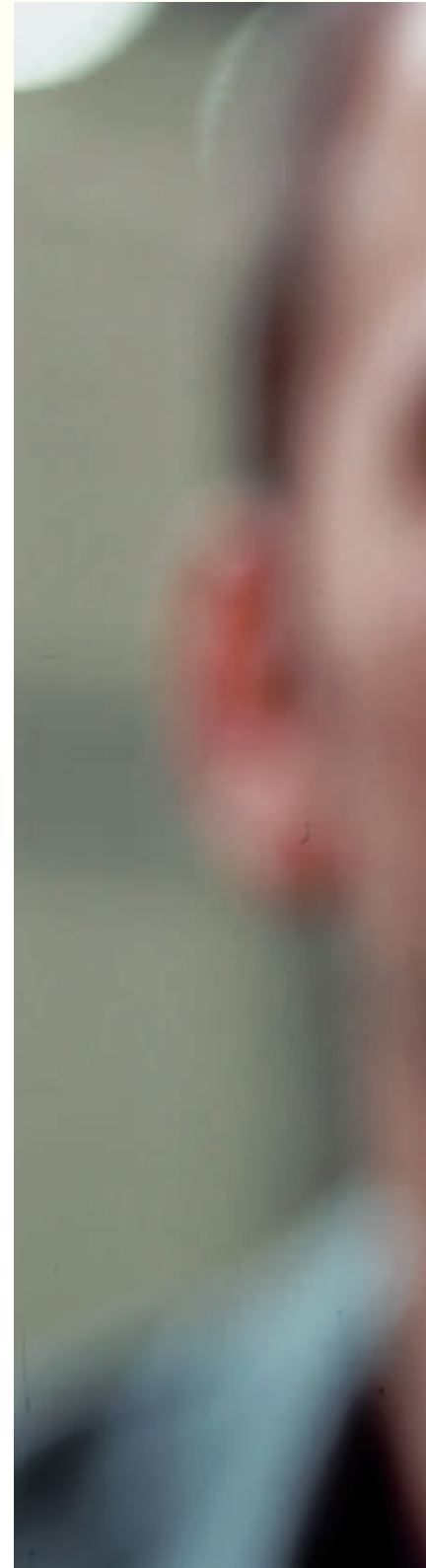
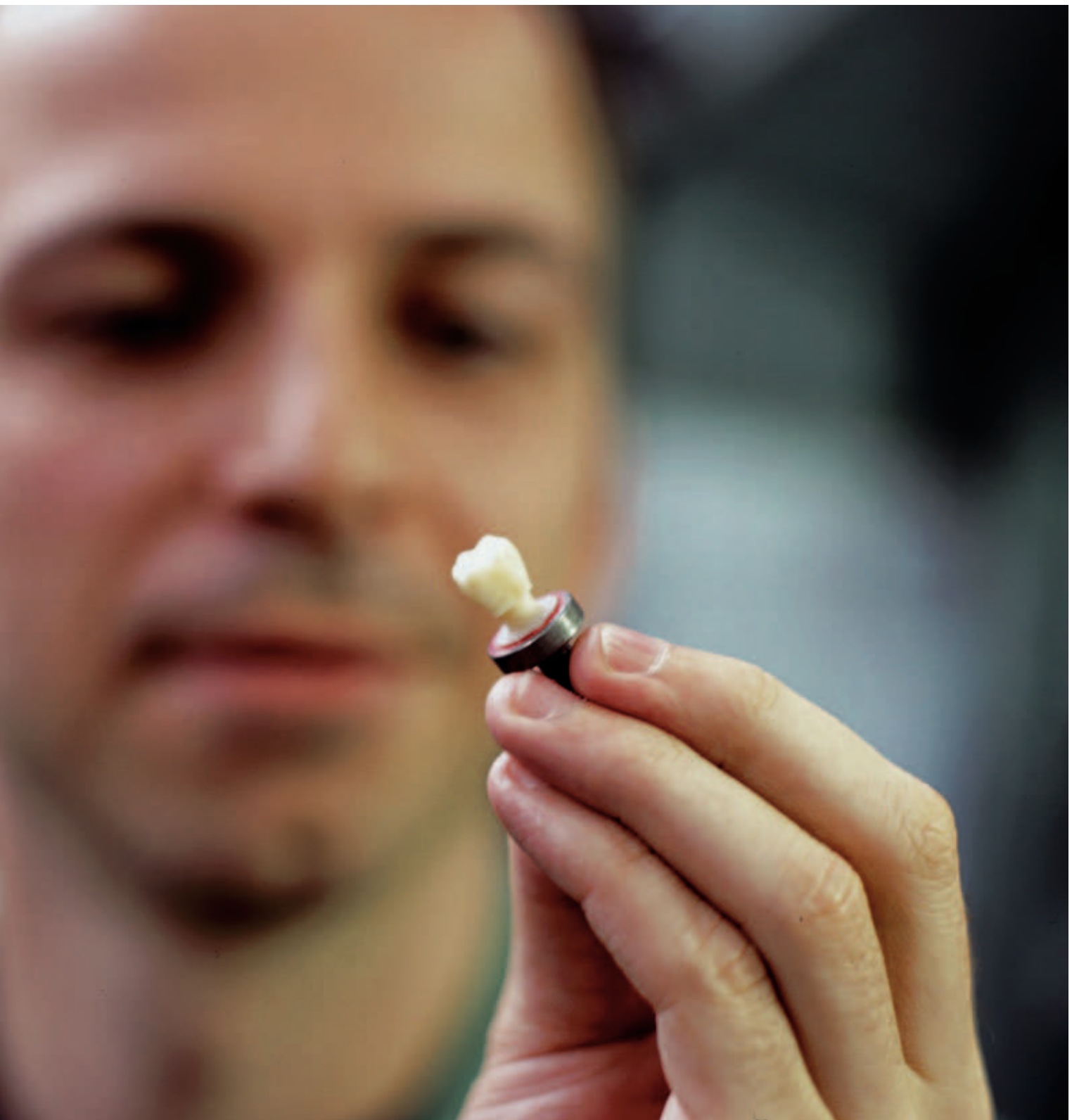


Bild 1: Sichtkontrolle der CNC-
gefertigten Zahnfisur (Kau-
flä che).
Foto: Peter Winandy



der Hochschulstandort Aachen: Die technologischen Kompetenzen und Forschungsmöglichkeiten bieten zusammen mit der räumlichen Nähe zum Universitätsklinikum alle Voraussetzungen für die Entwicklung medizinischer Innovationen. ●

Autoren:

Dipl.-Ing. Axel Demmer ist Oberingenieur der Abteilung Prozesstechnologie des Fraunhofer-Instituts für Produktionstechnologie IPT. Univ.-Prof. Dr.-Ing. Fritz Klocke ist Inhaber des Lehrstuhls für Technologie der Fertigungsverfahren, Leiter des Fraunhofer-Instituts für Produktionstechnologie IPT sowie Leiter des Laboratoriums für Werkzeugmaschinen

und Betriebslehre, WZL. Univ.-Prof. Dr.-Ing. Dr. h.c. Prof. h.c. Tilo Pfeifer ist Inhaber des Lehrstuhls für Fertigungstechnik und Qualitätsmanagement und Direktor des Fraunhofer-Instituts für Produktionstechnologie IPT sowie am Laboratorium für Werkzeugmaschinen und Betriebslehre, WZL. Univ.-Prof. Dr.-Ing. Dipl.-Wirt. Ing. Günter Schuh ist Inhaber des Lehrstuhls für Produktionssystematik und Direktor des

Fraunhofer-Instituts für Produktionstechnologie IPT sowie am Laboratorium für Werkzeugmaschinen und Betriebslehre, WZL. Univ.-Prof. Dr.-Ing. Dr.-Ing. E.h. Manfred Weck ist Inhaber des Lehrstuhls für Werkzeugmaschinen und Direktor des Fraunhofer-Instituts für Produktionstechnologie IPT sowie am Laboratorium für Werkzeugmaschinen und Betriebslehre, WZL.

Die Bildgebung in der Medizin hat in den vergangenen zwei Jahrzehnten enorme Fortschritte gemacht. Moderne Verfahren wie Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomografie (MRT) ermöglichen eine dünnsschichtige Darstellung ganzer Körperregionen innerhalb weniger Sekunden mit einer Auflösung, die im Submillimeterbereich liegt. Auch die Gefäßdarstellung (Angiografie) ist heute mit digitalen Systemen viel genauer und nebenwirkungssärmer. Die modernen BildDatensätze erlauben eine bessere und exaktere Diagnosestellung als früher.

Dabei ist der Übergang zur Therapie fließend. Das Bindeglied zwischen Diagnose und Therapie ist der hochgenaue Bilddatensatz. Er kann gleichzeitig als Grundlage genutzt werden, einen „Schleichweg“ in das Körperinnere zu suchen, in das Zentrum eines krankhaften Prozesses, vorbei an Blutgefäßen und wichtigen Organen. Ebenso kann das Blutgefäßsystem als Zugangsweg zum Krankheitsprozess genutzt werden, oder auch „Reparaturen“ der Blutgefäße selbst (Ballonaufdehnung von Engstellen, Einbau von Gefäßstützen, so genannten Stents) werden auf diesem Weg ausgeführt.

Die moderne Bildgebung bietet die Basis für die Diagnostik und die minimal-invasive Therapie. Minimal-invasive Eingriffe lösen zunehmend große Operationen ab. Hierdurch sinkt die Belastung für die Patienten. Die Zahl der Komplikationen vermindert sich und die Liegezeit im Krankenhaus wird verkürzt. Einige minimal-invasive Eingriffe sind sogar ambulant durchführbar.

Minimal-invasive Verfahren umfassen Endoskopie (Spiegelung), Laparoskopie (Knopfloch-Chirurgie) und die Interventionelle Radiologie. Letztere ist noch nicht allgemein bekannt, aber auf dem Vormarsch. Man nutzt radiologische Verfahren (Angiografie, CT, MRT), um auf schonendem Weg ans Ziel zu gelangen. So können Gewebestücke aus einem Prozess entnommen werden, um die genaue Zusammensetzung zu bestimmen (Biopsie), oder Tumorgewebe kann unter örtlich dosierter Einwirkung von Kälte oder Hitze

zerstört werden (Kryo-, Thermoablation). Für die Thermoablation beispielsweise werden Laser oder Radiofrequenz-Sonden verwendet.

So zukunftssträchtig und ökonomisch sinnvoll die bildgesteuerte Therapie ist, so spannend ist auch die maßgeschneiderte Entwicklung neuer Instrumente und Verfahren. Ein wesentlicher Motor der technischen Entwicklung ist die Miniaturisierung. Das Umfeld einer Technischen Hochschule bietet hier ein unschätzbar wertvolles Potenzial. Die Klinik für Radiologische Diagnostik arbeitet zusammen mit zahlreichen Einrichtungen der RWTH und mit den drei Aachener Fraunhofer-Instituten, dem Helmholtz-Institut sowie regionalen Unternehmen.

Vereinfachend kann man drei Miniaturisierungsebenen betrachten, deren Größenordnung sich jeweils um den Faktor 1000 unterscheidet: Mini, Micro und Nano. „Mini“ kennzeichnet den Millimeterbereich, in dem zur Zeit gebräuchliche interventionelle Instrumente (Katheter, Sonden, Nadeln) liegen. Der funktionell wichtige „Kopf“ des Instruments (Katheterspitze, Laserapplikator, Ballon, rotierender Propeller oder Impeller), beinhaltet oft aber noch feinere Technik, deren Design in den Mikrometerbereich hineinreicht. Falls eine spezielle Oberflächenstrukturierung vorgenommen wurde, ist oft auch bereits der Nanometerbereich erreicht.

Ein Beispiel für einen Spezialkatheter mit einem komplizierten Miniaturdesign der Katheterspitze ist das in unserer Klinik entwickelte Pumpsystem zur vorübergehenden Unterstützung eines schwachen Herzens. Es wird im zusammengefalteten Zustand wie ein Herzkatheter nichtchirurgisch über eine Punktion der Leistenarterie eingesetzt, bis in die linke Herzhöhle vorgeführt,

und dort entfaltet. Der entfaltbare Rotor und das Gehäuse sind hochpräzise, lasergeschnittene Nitinol-Bauteile (Bild 1). Unsere Kooperationspartner in diesem Projekt sind: Aachener Kompetenzzentrum Medizintechnik (AKM), Aerodynamisches Institut (AIA) der RWTH, Impella Cardioteknik AG, Medizinische Klinik I und Institut für Versuchstierkunde des Universitätsklinikums.

Begeben wir uns eine Miniaturisierungsebene weiter in den „Mikrokosmos“. Während die Miniinstrumente durchaus schon mit „Micro-Features“ ausgestattet sein können (strukturierte Oberfläche, Mikroperforationen, integrierte Sensorik) ist das MEMS der Inbegriff der so genannten Mikrosystemtechnik. MEMS steht für „microelectromechanical system“, eine Integration von Sensoren, Elektronik, Aktoren, Antennen, mechanischen Strukturen und eventuell weiteren Komponenten auf kleinstem Raum. Die äußeren Maße eines solchen Systems können zwar noch im Millimeterbereich liegen, die Innereien jedoch sind alle „Micro“ und platzsparend zusammengepackt. Mit einer körperverschlinglichen Verkapselung ausgestattet eignet sich ein solches MEMS hervorragend als „intelligentes Implantat“.

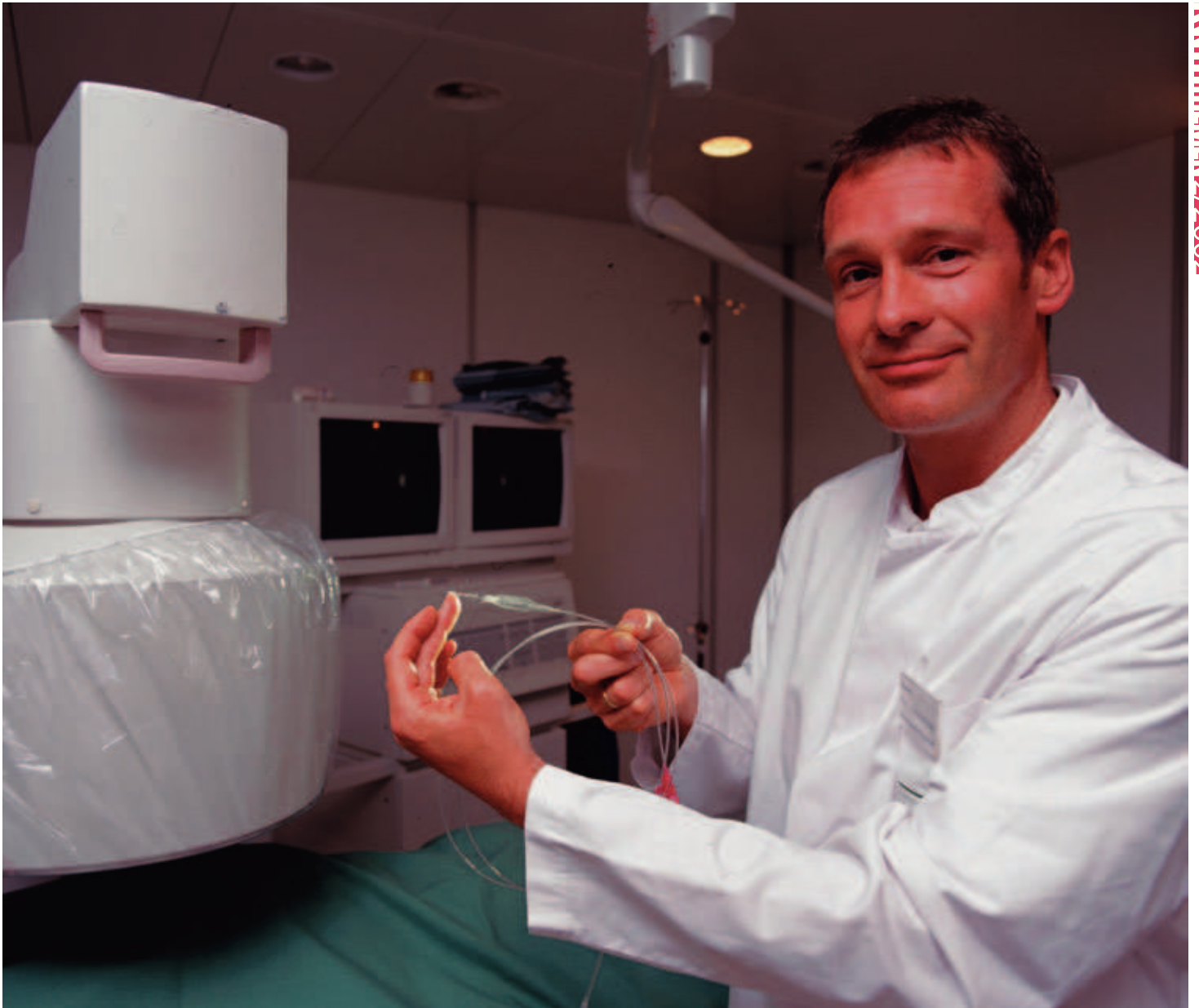
Beispielhaft sei ein System vorgestellt, das federführend in unserer Klinik entwickelt wurde. Die Gefäßkapsel wird über eine kleine Punktionsstelle radiologisch gesteuert in einer arteriellen Gefäßaufzweigung platziert. Dort verhakt sie sich dauerhaft mit ihren aufgespreizten Fortsätzen. Ein integrierter Drucksensor misst den Blutdruck und die Pulsfrequenz. Die Messwerte werden über einen integrierten Schaltkreis digital verstärkt und über eine Antenne aus dem Körperinneren nach außen gefunkt. Das System befindet sich zur Zeit noch im Experimentalstadium. Ausgereift soll es eine nicht spürbare und damit nicht beeinträchtigende Dauerüberwachung für Patienten mit Bluthochdruck und Rhythmusstörungen bieten. Kooperationspartner bei diesem Projekt sind das Institut für Werkstoffe der Elektrotechnik (IWE-1) der RWTH und das Duisburger Fraunhofer-Institut für Mikroelektronische Schaltungen (IMS).

Zum Schluss noch ein Ausflug in die Nanowelt. Zur Entwicklung der Nanotechnologie gibt es viele Visionen. Die sich selbst replizierenden Systeme und die so genannten Nanoroboter gehören auf absehbare Zeit der Fiktion an. Hingegen heute schon verwirklicht sind nanostrukturierte Oberflächen und maßgeschneiderte Nanopartikel. So eignen sich Eisenoxid-Nanopartikel mit einem Durchmesser von 20-200 nm, so genannte Ferrofluide, als Kontrastmittel in der MRT. Bereits in einer sehr geringen Konzentration werden sie in bestimmten MRT-Untersuchungssequenzen signalreich im Bild dargestellt. Werden diese Ferrofluide mit einer körperverschlinglichen Hülle aus Dextran ummantelt, lassen sich spezielle Bindungspartner (Liganden) an die Hülle ankoppeln. Wird das Kontrastmittel über eine Vene in den Körper eines Patienten injiziert, gehen die Liganden eine Bindung mit passenden Rezeptoren ein, die beispielsweise auf der Zellmembran von Tumorzellen sitzen können. So kann man erreichen, dass das Kontrastmittel sich spezifisch in bestimmten Krankheitsprozessen anreichert, etwa mit dem Ziel Tumoren und Absiedlungen im Frühstadium zu erkennen. Weiterhin arbeiten wir an einer Methode, die an den Tumorzellen angereicherten Ferrofluide über ein externes Magnetfeld induktiv zu erwärmen. Die Erwärmung kann zur gezielten Freisetzung von Medikamenten genutzt werden. ●

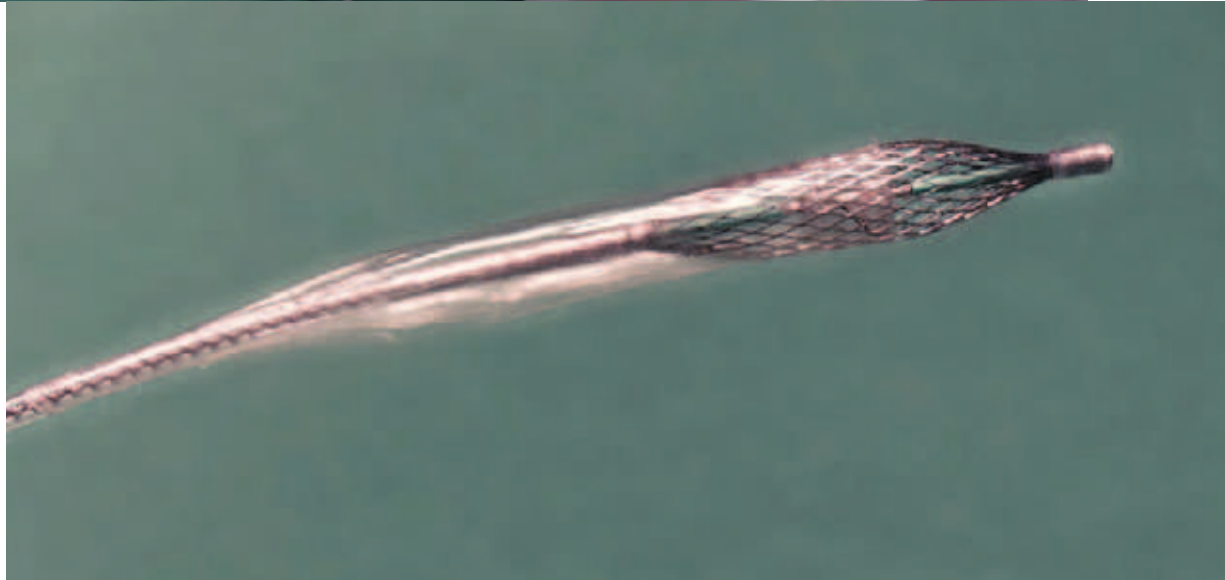
Autoren:

Univ.-Prof. Dr. med. Rolf Günther ist Inhaber des Lehrstuhls für Radiologische Diagnostik und Direktor der Klinik für Radiologische Diagnostik.

Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Thomas Schmitz-Rode ist Leitender Oberarzt in der Klinik für Radiologische Diagnostik.



*Bild 1: Der Aachener Radiologe Prof. Thomas Schmitz-Rode mit dem Prototyp einer im Herzen entfaltbaren Miniblutpumpe und dem Katheterschlauch als Zuführungsleitung.
Foto: Peter Winandy*



Vom Schlaganfall zur Lokalisation von Denkprozessen

Kernspintomographie und Hirnfunktion

Wenn die Hälfte der Welt verloren geht, muss dies nicht unbedingt eine Störung des Sehens sein. Es kann auch ein Neglekt-Syndrom vorliegen. Patienten mit diesem Syndrom vernachlässigen eine Körper- und Raumhälfte.

„Manchmal beklagt sie sich, ihre Portionen seien zu klein, aber das kommt davon, dass sie nur von der rechten Hälfte des Tellers isst. Es kommt ihr nicht in den Sinn, dass er auch eine linke Hälfte hat. Manchmal trägt sie Lippenstift und Make-up auf – aber nur auf der rechten Seite ihres Gesichts, die linke lässt sie völlig unbeobachtet“. So beschreibt Oliver Sacks eine Patientin, deren Hirn nach einem Schlaganfall geschädigt ist, und die als Folge davon an einem Neglekt-Syndrom leidet. Solche Ausfälle sind gar nicht so selten: Neglekt-Syndrome beeinflussen die Rehabilitation von Patienten negativ, sofern sie nicht rechtzeitig erkannt und behandelt werden.

Patienten mit einem Schlaganfall werden von einem Augenblick auf den anderen aus ihrem normalen Leben gerissen, sie werden sprachlos, weil ihr Sprachzentrum betroffen ist, oder halbseitengelähmt, weil die motorischen Steuerungszentren durch den Schlaganfall in Mitleidenschaft gezogen sind. Beim Schlaganfall zählt jede Minute, wie bei einem Herzinfarkt ist die schnelle Hilfe entscheidend für das später verbleibende Ausmaß an Behinderung.

Kernspintomographie zur Darstellung von Hirnfunktionen

Als ein wichtiges diagnostisches Verfahren hat sich in der Akutphase des Schlaganfalls die Kernspintomographie etabliert, mit der die Neurologen und Neuroradiologen des Universitätsklinikums Schlaganfallpatienten untersuchen, um Schichtaufnahmen des Gehirns anzufertigen. Die Kernspintomographie nutzt einen einfachen physikalischen Effekt um nicht-invasiv morphologische und funktionelle Bilder des Gehirns zu erstellen. Wasserstoffkerne haben einen Spin (Drehimpuls), sie rotieren wie ein Kreis um ihre eigene Achse. Kommt ein solcher Wasserstoffkern in ein starkes Magnetfeld, so richtet sich seine Achse in einem bestimmten Winkel zum

Magnetfeld aus. Impulsartig eingestrahlte elektromagnetische Wechselfelder – Radiowellen, wenn wir sie in den freien Raum ausstrahlen würden – sind in der Lage, dem Wasserstoffkern kurzfristig eine neue Orientierung zu geben. Nach dem Ende eines solchen Anregungsimpulses kreiselt der Wasserstoffkern in seine ursprüngliche Lage zurück und gibt dabei die aufgenommene Energie wieder ab, indem er selber ein Radiosignal aussendet, das vom Tomographen gemessen werden kann. Das empfangene Signal hängt davon ab, wie viele Kerne sich an einem Ort aufhalten. Wasserstoffkerne sind in allen unseren Organen und somit natürlich auch im Gehirn.

Der gemessene Signalverlauf ist im erkrankten Hirngewebe anders als im gesunden. So führt ein Schlaganfall zu einer verminderten freien Diffusion der Wasserstoffprotonen im Zellraum. Dieses veränderte Signalverhalten kann dann mithilfe einer speziellen Messsequenz genutzt werden, um das erkrankte Hirngewebe darzustellen.

Die funktionelle Kernspintomographie – ein Fenster zum Gehirn

Spezielle Messsequenzen erlauben auch die Darstellung von Hirnfunktionen, was als funktionelle Kernspintomographie bezeichnet wird. Dieses Verfahren macht sich den „Blood oxygenation level dependent“ (BOLD)-Effekt zunutze: Der Sauerstoffgehalt des Blutes nimmt in den Bereichen des Gehirns ab, in denen die Nervenzellen besonders aktiv sind.

Wissenschaftler der RWTH Aachen und des Universitätsklinikums nutzen dieses Verfahren um aufzuzeichnen, welche Hirnregionen aktiviert sind, wenn Aufmerksamkeitsaufgaben durchgeführt werden: Im Rahmen einer von der DFG geförderten klinischen Forschergruppe, in der Ärzte und Psychologen der Neurologie, Neuroradiologie, Neurochirurgie, Psychiatrie und Kinder- und Jugendpsychiatrie mit Ingenieuren, Physikern und Psychologen zusammenarbeiten, werden Aufmerksamkeitsleistungen, ihre neurobiologischen Grundlagen und ihre Störungen untersucht sowie Studien zu deren therapeutischer Beeinflussbarkeit durchgeführt.

Computer – unverzichtbare Helfer für die Bildanalyse

Mathematisch anspruchsvolle und aufgrund der enormen Bilddatensätze rechenaufwändige Verarbeitungsverfahren sind notwendig, um aus den primären Messsignalen dreidimensionale Bilddatensätze herzustellen. Zunehmend liefern Computer aber auch wichtige Beiträge für die Bildanalyse, das heißt für das Herauslösen diagnoserelevanter Merkmale aus den umfangreichen Bilddatensätzen. Computer liefern quantifizierte Resultate, die für vergleichende Auswertungen unerlässlich sind. Sie sind unbestechlich, einmal programmiert reproduzieren sie alle Funktionen und Abläufe beständig. Und schließlich sind sie skalierbar, indem sie bezüglich Durchsatz und Geschwindigkeit allein durch technischen Aufwand in weiten Grenzen an die Aufgabe angepasst werden können.

Mit diesen Eigenschaften sind Computer eine wertvolle Ergänzung bei komplexen Bildanalyseaufgaben in der medizinischen Diagnostik. In einem engen Bezug zu den oben beschriebenen diagnostischen Aufgaben stehen auch Forschungsvorhaben in der Nuklearmedizinischen Klinik wo eine Methode entwickelt wurde, mit der funktionell wichtige Areale des Hirns in Kernspintomographie-Datensätzen weitgehend automatisch identifiziert werden können. Dies ist ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu individuellen Hirnatlanten, mit denen neurochirurgische Eingriffe präziser und schonender geplant werden könnten.

Auf diesen Ergebnissen aufbauend wurden Algorithmen entwickelt, mit denen die Fusion von Abbildungen des Hirns mit unterschiedlichen Abbildungstechniken verbessert werden konnte. Komplementär zur Röntgen- und Kernspintomographie sind nuklearmedizinische Darstellungen für die Diagnostik interessant: Wenn am Stoffwechsel beteiligte Substanzen radioaktiv markiert werden, kann die Stoffwechselaktivität in einzelnen Hirnregionen verfolgt werden. Dazu sind hochempfindliche Detektorsysteme erforderlich, aus deren Signalen tomographische Abbildungen rekonstruiert werden – Bilder, die die Morphologie zwar nicht detail-

liert wiedergeben können, dafür aber funktionelle Aufschlüsse liefern. Um diese so genannten PET- oder SPECT-Bilder mit den morphologisch detaillierteren Kernspin- oder Röntgen-CT-Bildern zu verschmelzen, mussten die unterschiedlichen Koordinatensysteme zur Deckung gebracht werden.

Durch eine umfassende interdisziplinäre Zusammenarbeit werden die Entwicklung neuer Verfahren und die Verbesserung bereits etablierter Techniken der diagnostischen Bildgebung und Bildanalysen an der RWTH vorangetrieben. Zu nennen sind beispielsweise das Institut für Allgemeine Elektrotechnik und Datenverarbeitung, das an verbesserten Rekonstruktionsverfahren für die Kernspintomographie arbeitet, oder der Lehrstuhl für Messtechnik und Bildverarbeitung, der grundlegende Vorarbeiten für chirurgische Navigationstechniken geleistet hat und dessen Aktivitäten zurzeit schwerpunktmäßig auf eine messtechnische Auswertung medizinischer Bilder ausgerichtet sind.

Autoren:

Univ.-Prof. Dr. med. Gereon Fink ist Leiter des Lehr- und Forschungsgebiets Kognitive Neurologie in der Neurologischen Klinik.

Univ.-Prof. Dr.-Ing. Dietrich Meyer-Ebrecht ist Inhaber des Lehrstuhls für Messtechnik und Bildverarbeitung.

Innovation und Partnerschaft.



Our challenge is life.



Mit innovativen Arzneimitteln und Serviceleistungen in einem ausgewählten Spektrum wichtiger Therapiegebiete sind wir bedeutender Partner für Ärzte, Apotheker und Patienten.

Gemeinsam erschließen wir neue Wege in der Behandlung und Prävention von Krankheiten. Unser Ziel ist es, Gesundheit zu schaffen, um die Lebensqualität der Menschen weltweit zu steigern.

www.pharma.aventis.de

AV 903 00 084c

Dem Herzstoffwechsel auf der Spur

Klinische Anwendungen der ^{31}P -Kernspinspektroskopie

Seit Anfang 2002 besteht eine enge Kooperation der Klinik für Nuklearmedizin mit dem Institut für Physikalische Chemie und der Medizinischen Klinik I auf dem Gebiet der Herzstoffwechseluntersuchungen mit Hilfe der ^{31}P -Kernspinspektroskopie. Dieses Verfahren, das nur an wenigen Zentren verfügbar ist, ist die einzige Methode mit der der Herz-Muskelstoffwechsel nicht-invasiv und ohne radioaktive Markierung innerhalb des menschlichen Körpers untersucht werden kann. Dazu werden in einem eigens dazu ausgerüsteten Kernspintomographen mittels spezieller Messsequenzen die energiereichen Phosphatverbindungen Adenosintriphosphat (ATP) und Phosphocreatin (PCr) in den Herzmuskelzellen nachgewiesen und deren Gehalt in der Zelle bestimmt. ATP und PCr sind dabei die Energielieferanten, die zur aktiven Muskeltätigkeit erforderlich sind. ATP stellt den sehr schnell verfügbaren Energiespeicher dar, PCr eine Art Zwischenspeicher. Veränderungen am Stoffwechsel führen anfangs zu einer Abnahme des Zwischenspeichers. Erst wenn massive Veränderungen am Stoffwechsel auftreten, kommt es auch zu einer Abnahme des ATP.

Im Rahmen eines vom Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) „BIOMAT.“ geförderten Projektes befassen sich Ärzte und Chemiker gemeinsam mit der Erforschung der Auswirkungen von Herzerkrankungen auf den Herz-muskelstoffwechsel. Besonderes Augenmerk wird dabei auf Patienten gerichtet, die an einer chronischen Minderdurchblutung des Herzmuskels leiden, wobei geklärt werden muss, ob der Patient von einer durchblutungswiederherstellenden Maßnahme profitiert. Bisher wurden diese Patienten in der Klinik für Nuklearmedizin mit der ^{18}F FDG-Positronen-Emissions-Tomografie (PET) untersucht, um den regionalen Zuckerverbrauch des Herzmuskels als einen Indikator für einen erhaltenen Stoffwechsel, etwa nach einem Herzinfarkt, zu beurteilen. Die ^{31}P -Kernspinspektroskopie wird derzeit an einer ausgewählten Patientengruppe zusätzlich zur ^{18}F FDG-PET durchgeführt, einerseits um die Ergebnisse beider

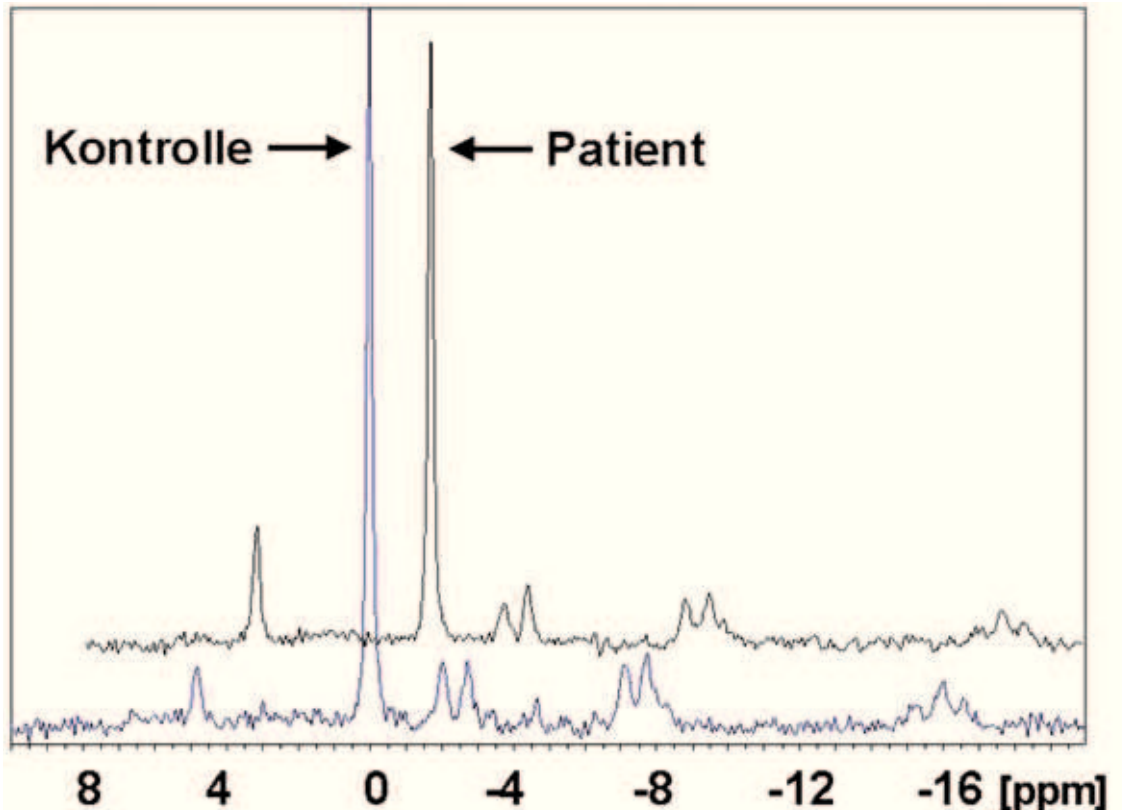


Bild 1: Spektren der Unterschenkelmuskulatur eines Patienten und einer Kontrollperson. Die energiereichen Phosphatverbindungen sind in der Muskulatur des Patienten deutlich vermindert, so dass eine Störung des Energiestoffwechsels vorliegen muss.

Verfahren miteinander zu vergleichen (Grundlagenforschung), andererseits aber auch um gegebenenfalls in Zukunft die diagnostische Genauigkeit der ^{18}F FDG-PET durch die zusätzlichen Befunde aus der ^{31}P -Kernspinspektroskopie weiter verbessern zu können.

Die Untersuchungen werden von den Ärzten der Klinik für Nuklearmedizin in Zusammenarbeit mit den Kardiologen durchgeführt. Die Auswertungen der gewonnenen Datensätze erfolgt in enger Kooperation mit dem Institut für Physikalische Chemie, in dem seit Jahren die Kernspinspektroskopie zur Materialforschung betrieben wird.

Neben der Anwendung der Kernspinspektroskopie in der Erforschung von Herzerkrankungen liegt ein zweiter Schwerpunkt der Arbeitsgruppe auf der Weiterentwicklung des Verfahrens, um immer kleinere Proben volumina zu messen, da derzeit das minimale Probenvolumen bei circa 30 ml liegt.

„Interdisziplinarität ist uns wichtig“

Dem Institut für Physikalische Chemie der RWTH ist Interdisziplinarität sehr wichtig. Man freut sich besonders, nach Kooperationen mit Pharmafirmen und den Ingenieurwissenschaften, nun auch interdisziplinäre Projekte mit der medizinischen Fakultät

der RWTH realisieren zu können. In diesem Verbundprojekt mit der Klinik für Nuklearmedizin und der Medizinischen Klinik I ist es möglich, die große Kompetenz auf dem Gebiet der Kernspinspektroskopie einzubringen. Dieses Projekt ist von besonderer Bedeutung, da die Mitarbeiter des Instituts so einen Beitrag zur medizinischen Forschung und zur Verbesserung der Patientenversorgung leisten können.

„Vielfältige Untersuchungsansätze“

Die ^{31}P -Kernspinspektroskopie eröffnet den Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin neue und vielschichtige Untersuchungsansätze, da die Auswirkungen aller Erkrankungen, die direkt oder indirekt den Herz-muskelstoffwechsel beeinflussen, untersucht werden können. Darüber hinaus kann die Wirkung von herzwirksamen Medikamenten im Krankheitsverlauf beurteilt werden, da die Kernspinspektroskopie ein wenig belastendes Untersuchungsverfahren ist, welches im Verlauf problemlos mehrmals wiederholt werden kann.

Weitere Einsatzmöglichkeiten

Die ^{31}P -Kernspinspektroskopie wird derzeit nicht nur zu Forschungszwecken sondern auch in der Routine eingesetzt. Hier werden Fragestellungen von ver-

schiedenen Fachdisziplinen an die Untersucher herangetragen, die vorwiegend aus dem Formenkreis der Stoffwechselstörungen der Arm- oder Beinmuskulatur stammen. So können den überweisenden Ärzten wertvolle Informationen über die Stoffwechsellaage der Muskulatur gegeben werden, ohne dass der Patient dafür einen invasiven Eingriff erleiden muss.

Autoren:

Univ.-Prof. Dr. med. Udalrich Büll ist Direktor der Klinik für Nuklearmedizin.

Prof. Dr. phil.nat. Andreas Dölle ist Professurvertreter am Lehrstuhl für Physikalische Chemie I und im Institut für Physikalische Chemie.

Dr. rer.med. Dipl.-Phys. Wolfgang Schäfer ist Assistenzarzt in der Klinik für Nuklearmedizin.

Haben Sie schon immer gerne mit Autos gespielt?



Bei uns bekommen Sie sogar Geld dafür!

Seit über 15 Jahren realisieren wir kreative und innovative Ideen in der Getriebeprüfung, -forschung und -entwicklung. Unsere 10 Geschäftsbereiche arbeiten Hand in Hand für die weltweite Automobilindustrie. Beim Weltmarktführer **GIF** mit 84 Prüfständen an den drei Standorten Aachen, Alsdorf und Wolfsburg erwartet Sie abwechslungsreiche Arbeit in einem kollegialen Umfeld.

Für unsere weitere Expansion suchen wir ständig engagierte Ingenieure für die Bereiche:

- ◆ Entwicklung,
- ◆ Berechnung,
- ◆ Packaging und
- ◆ Konstruktion (CAD).

Wir freuen uns auf Sie!



Gesellschaft für Industrieforschung

Konrad-Zuse-Straße 3 • 52477 Alsdorf • Germany • ☎ +49-2404-9870-0 • 📠 +49-2404-9870-109 • ✉ jobs@gif-ac.com

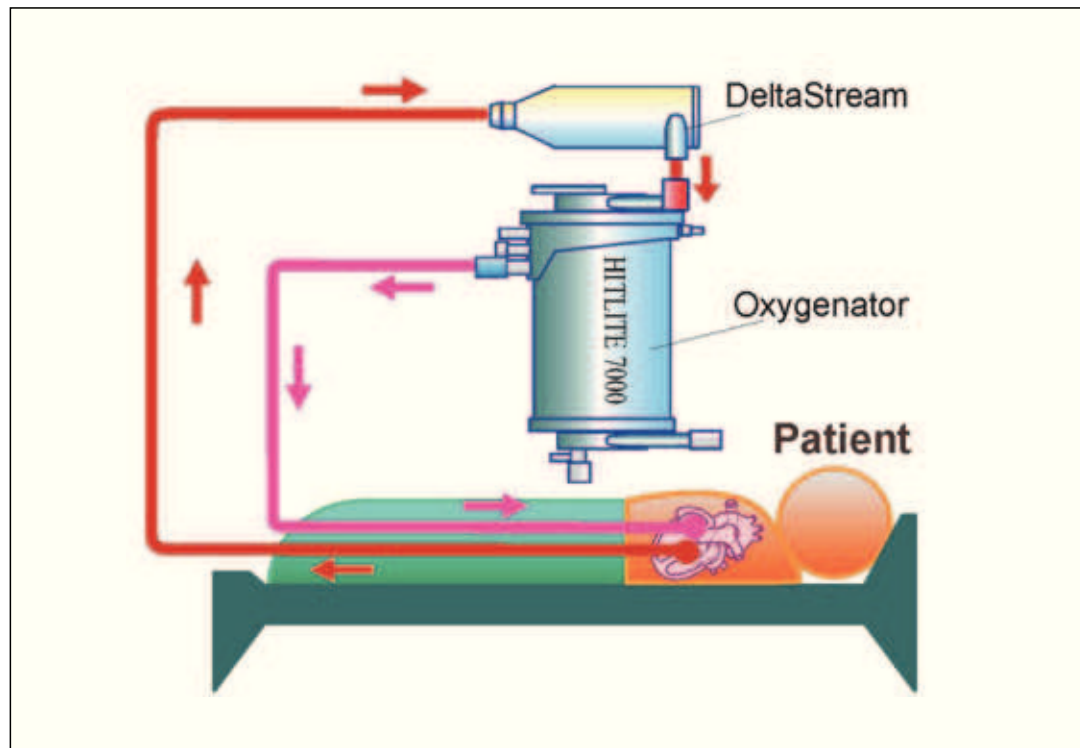
<http://www.gif-ac.com>

Aachener Blutpumpen für das kranke Herz

Herzerkrankungen sind die häufigsten Todesursachen in industrialisierten Ländern. In Deutschland standen 1999 die Krankheiten des Kreislaufsystems mit 48 Prozent der Todesfälle an erster Stelle, gefolgt von Tumorleiden mit 25 Prozent und Krankheiten der Atmungsorgane mit 6 Prozent.

Kommt es trotz einer maximalen medikamentösen Therapie zu einem Pumpversagen, kommt als letzte Maßnahme die Herztransplantation in Betracht. Wegen des zunehmenden Mangels an Spenderherzen und einer deutlich rückläufigen Zahl von Herztransplantationen müssen immer öfter Blutpumpen zur Überbrückung bis zur Transplantation implantiert werden. Vor ein paar Jahren wurde entdeckt, dass es bei einigen Patienten während der Entlastung des Herzens zur Erholung des Organs kam und die Patienten von den Blutpumpen entwöhnt werden konnten. Kommt eine Herztransplantation zum Beispiel aufgrund des hohen Patientenalters oder schwerwiegender Begleiterkrankungen nicht in Frage, können Blutpumpen als temporäre Therapie oder als permanentes Ersatzsystem eingesetzt werden.

In Aachen werden von den Firmen Medos AG und Impella AG gemeinsam mit dem Institut für Biomedizinische Technologien (vormals Helmholtz-Institut) und der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Blutpumpen für verschiedene Zwecke entwickelt und klinisch eingesetzt. Die Behandlung von Patienten mit einem Pumpversagen des Herzens stellt einen klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkt der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Aachen dar. Wir stellen hier fünf dieser Blutpumpen für verschiedene Anwendungen vor, die vom Einsatz in der vereinfachten Herz-Lungen-Maschine bis zum kompletten Ersatz des natürlichen Herzens reichen.



DeltaStream

Die DeltaStream ist eine Rotationsblutpumpe, die in einer vereinfachten Herz-Lungen-Maschine (Bild 1) eingesetzt werden kann. Auch die Herz-Kreislauf-Unterstützung auf Intensivstationen oder während eines Patiententransports ist mit dieser Pumpe durchführbar.

Sie hat einen integrierten bürstenlosen Gleichstrommotor, der ein diagonal beschauftes Laufrad antreibt. Die DeltaStream besitzt trotz ihrer geringen Baugröße (Durchmesser 40 mm – Länge 150 mm) eine Förderleistung von bis zu zehn Litern Blut/min. Trotz der verkleinerten Bauart konnte im Rahmen der Entwicklung nachgewiesen werden, dass die DeltaStream keine höhere Blutschädigung als die bislang verwendeten Systeme verursacht. Die Pumpe ermöglicht sowohl einen pulsierenden als auch einen stationären Blutfluss.

In Tierversuchen wurde die DeltaStream allein und in Kombination mit einem Oxygenator als vereinfachte Herz-Lungen-Maschine getestet, um die allgemeine Biokompatibilität und die Häufigkeit der Gerinnelbildung zu untersuchen. Dabei wurden eine hohe Dauerfestigkeit, eine vernachlässigbare Blutschädi-

Bild 1: Anwendung der Rotationsblutpumpe DeltaStream.

gung und eine geringe Neigung zur Gerinnelbildung der DeltaStream nachgewiesen.

Die Entwicklung wurde im Jahr 2000 abgeschlossen und ist seither bei der Stolberger Firma Medos Medizintechnik AG in Produktion. Die DeltaStream befindet sich seit Herbst 2001 in der klinischen Anwendung. Bis zum März 2002 wurde die DeltaStream im Rahmen einer vereinfachten Herz-Lungen-Maschine bei sieben Herzoperationen an der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie erfolgreich eingesetzt. Die ersten Erfahrungen zeigten, dass die allgemein schädigende Wirkung der DeltaStream geringer war als bei herkömmlichen Herz-Lungen-Maschinen. Damit erhielten sich die Patienten nach der Operation rascher, was zu einer Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes und damit zu einer Verringerung der Kosten für die Operationen führte.

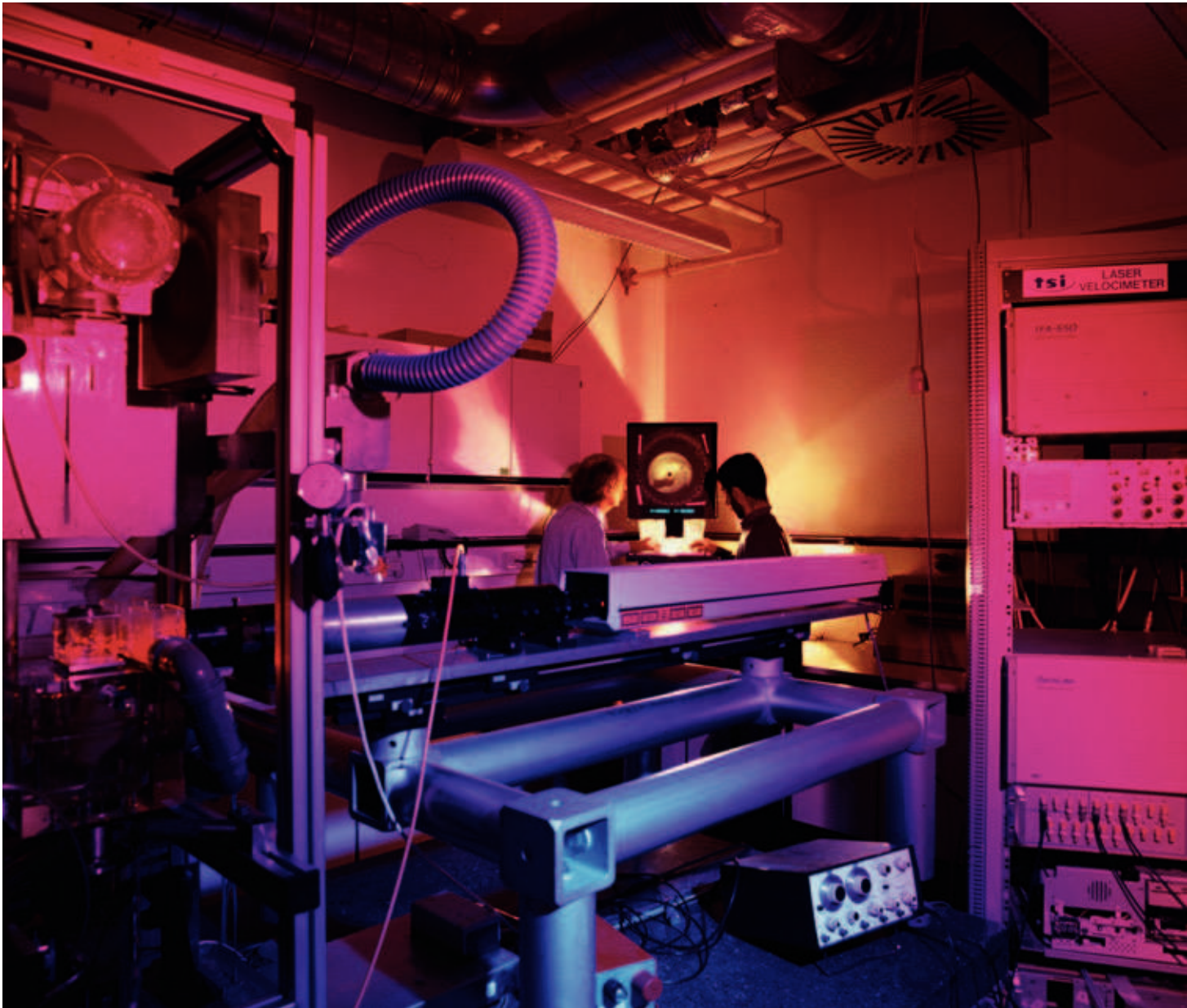
Mikrodiagonalpumpe

Als verkleinerte Variante der DeltaStream wird die Mikrodiagonalpumpe als eine Blutpumpe zur langfristigen Herzunterstützung bis zur Herztransplantation oder als Dauerlösung für Patienten, bei denen eine Herztransplantation nicht in Frage kommt, entwickelt. Bei dieser Version wird das diagonal beschauftes Laufrad über eine Magnetkupplung angetrieben. Der geförderte Blutstrom umströmt den Motor in einem Ringkanal und sorgt für eine ausreichende Wärmeabfuhr.

Ein wesentliches Merkmal dieser implantierbaren Langzeitpumpe ist die Lagerung des Laufrades im Blut, wodurch Dichtungen vermieden werden können, die sich für den Langzeiteinsatz als ungeeignet erwiesen haben. Weiterhin sind im Laufrad Spülbohrungen integriert, die eine ausreichende Bepulung auf der Rückseite des Laufrades gewährleisten und damit die Gerinnelbildung vermeiden.

Die Förderleistung von fünf Litern Blut/min erreicht die Pumpe bei einer Motordrehzahl von circa 7000 U/min. Der Leistungsbedarf liegt hierbei unter zehn Watt und ist vergleichbar mit anderen implantierbaren Blutpumpen. Auch für die Mikro-

Blick in das Testlabor. Vermessung unterschiedlicher Rotorgeometrien von Blutpumpen am Profilgenerator.
Foto: Peter Winandy



diagonal-Pumpe wurde in Laborversuchen eine geringe Blutschädigung nachgewiesen.
In chronischen Tierversuchen bis zu zehn Tagen zeigte die Mikrodiagonalpumpe keine Gerinnselbildung. Diese Pumpe stellt eine vielversprechende Alternative zu den derzeit bestehenden Herzunterstützungssystemen dar.

VERSUS
Die Herztransplantation ist bei chronischem Herzversagen meist die einzige Therapiemöglichkeit. Bei einigen Patienten wurde während der Herzunterstützung durch eine Blutpumpe eine Erholung des eigenen Herzens nachgewiesen, sie konnten ohne Transplantation von der Herzunterstützung entwöhnt werden.
Für diese Indikation wurde die Verdrängerpumpe VERSUS am Helmholtz-Institut entwickelt. Diese Pumpe wird im Brustkorb implantiert. Zu diesem Zweck ist ein neuartiges Getriebe entwickelt worden, das die kontinuierliche unidirektionale Drehung eines Motors in geradlinige

Bewegungen einer Verdrängerplatte überträgt. Es basiert auf dem Prinzip einer Taumelscheibe. Das Ergebnis ist eine flache Pumpe mit einer Kunststoff-Pumpkammer.
Die VERSUS-Pumpe fördert 1,9 bis 3,6 Blut l/min bei 80 bis 140 Schlägen pro Minute. Die Leistungsaufnahme beträgt 4,1 Watt. Die Pumpe hat sich bereits ohne technische Probleme in Tierversuchen bewährt. Sie bietet einen vielversprechenden Ansatz, das natürliche Herz für eine gewisse Zeit teilweise zu entlasten und damit eine Erholung des Herzmuskels zu ermöglichen.

ACcor
Das ACcor wird ebenfalls am Helmholtz-Institut entwickelt und ist eine doppelwirkende Membranpumpe, die das natürliche Herz ersetzen soll. Das ACcor stellt eine ausreichende Organdurchblutung sicher und kann als Überbrückung bis zur Herztransplantation oder eventuell als Alternative dazu eingesetzt werden.
Die Pumpe besteht aus drei Baugruppen: Zwei Membranpumpkammern mit Ein- und Auslassklappen sowie dem elektromechanischen Druckplattenantrieb. Die Pumpkammern werden einseitig mit den beiden verbliebenen Vorhöfen des Her-

zens verbunden und auslassseitig an die Körper- bzw. Lungenschlagader angeschlossen. Der Antrieb arbeitet nach dem Verdrängerprinzip.

Das Kunstherz ACCor ist an hydraulischen Kreislaufsimulatoren getestet worden. Es fördert ein Herzminutenvolumen von 4 bis 8 L/min gegen einen Druck von 80 bis 140 mmHg. Gegenwärtig wird eine verkleinerte Version des ACCor zur Gewichtsreduzierung entwickelt. In Kooperation mit den Universitätskliniken Wien und Aachen sind erste tierexperimentelle Studien durchgeführt worden. Das Kunstherz ACCor konnte für acht Stunden die gesamte Kreislauf-funktion übernehmen. Aufbauend auf diesen Versuchen werden zur Zeit weitere längerfristige Versuche in Aachen vorbereitet.

Impella Recover

Die Technik der Mikroaxialpumpen führte zunächst zu der Entwicklung der Impella-Elect-Pumpe. Diese Pumpe wurde zur Stabilisierung des Herzens während minimal-invasiver Herzoperationen bei über 140 Patienten erfolgreich eingesetzt. Diese Erfahrungen wurden bereits im Jahre 2000 publiziert. Die Impella-Recover-Pumpe stellt eine Weiterentwicklung der Impella-Elect dar und wurde für eine längerfristige Unterstützung nach Herzoperationen entwickelt.

Wichtig während der Forschungsarbeiten waren die Verkleinerung von Komponenten sowie die Verringerung von blut-schädigenden Effekten. Verschiedene grundsätzliche Ansätze zur Strömungsuntersuchung wurden dafür verfolgt: Kennfeld-messungen zur Bestimmung integraler Größen, Strömungs-sichtbarmachung mit PIV (Particle Image Velocimetry) sowie numerische Strömungssimulationen der Pumpe.

Die Impella Recover wird in der linken Herzkammer platziert. Mit nur 6,4 mm Durchmesser und einer Pumpleistung von bis zu 4,5 Litern Blut/min ist es das erste intravasale Langzeitsystem für die Herzchirurgie. Es besteht aus der Pumpe, der zugehörigen transportablen Konsole mit Basisstation zur Steuerung der Pumpe und einer Spritzeninfusionspumpe zur Spülung der Pumpenlagerung.

Die Impella Recover hat im September 2001 die klinische Zulassung erhalten und befindet sich zurzeit in einer europäischen Studie. Unter anderem konnte bei einem Patienten mit einem Herzversagen aufgrund eines ausgedehnten Herzinfarktes die Herzfunktion nach sechstägiger Entlastung mit der Impella-Recover-Pumpe wieder soweit hergestellt werden, dass der Patient zur Rehabilitation entlassen werden konnte.

Bisher sind die ersten klinischen Ergebnisse positiv und das Impella-Recover-System hat das Potenzial, in der Behandlung herzkranker Patienten einen großen Anwendungsbereich zu finden.

Schlussfolgerung

Die Ein-Jahres-Überlebensrate nach Herztransplantation liegt bei 79 Prozent. Allerdings führt der Mangel an Spenderorganen dazu, dass bis zu 25 Prozent der Patienten während der Wartezeit auf ein Spenderorgan versterben. Blutpumpen können helfen, die Anzahl dieser Patienten zu verringern oder möglicherweise die Herztransplantation vollständig zu ersetzen.

Blutpumpen, wie die Delta-stream und die Impella Recover, haben sich bei ersten klinischen Einsätzen bewährt. Die VERSUS- und die Mikrodiagonal-Pumpe stellen vielversprechende Alternativen zu den bestehenden Herzunterstützungssystemen dar. Das ACCor bietet die Möglichkeit zur Überbrückung bis zur Herztransplantation oder kann zukünftig sogar als permanenter Ersatz dienen.

Diese Arbeiten werden gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und das Aachener Kompetenzzentrum Medizintechnik (AKM).

Autoren:

Dipl.-Ing. Mustafa Akdis ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Biomedizinische Technologien (IBMT) und Ansprechpartner für die Mikrodiagonalpumpe.

Univ.-Prof. Dr. med. Rüdiger Autschbach ist Direktor der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie.

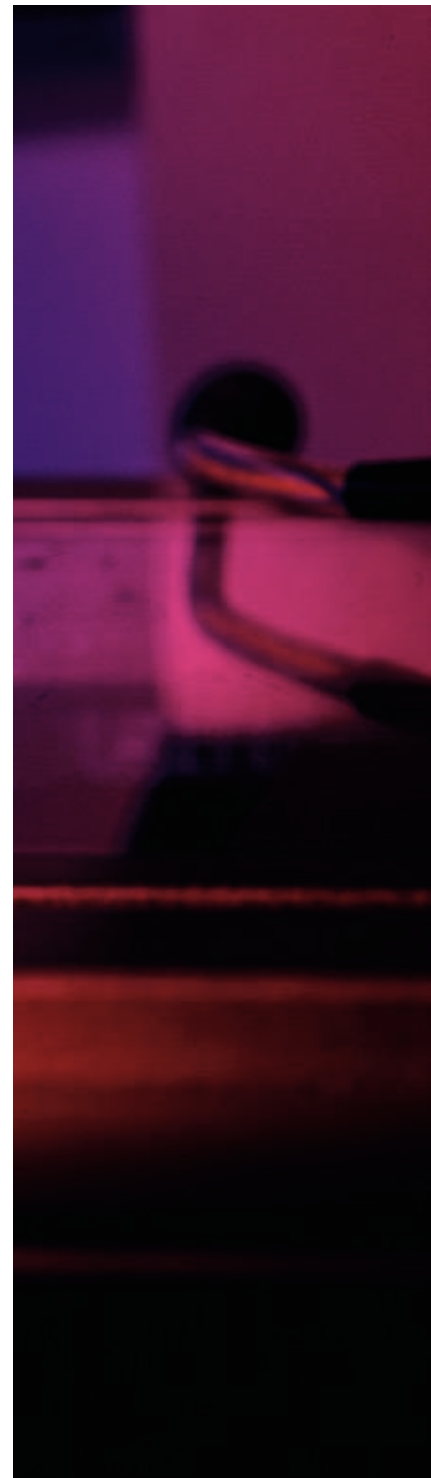
Dr. med. Stefan Christiansen ist Chirurg in der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie.

Dipl.-Ing. Frank Förster ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Biomedizinische Technologien (IBMT) und Ansprechpartner für das VERSUS-Projekt.

Dipl.-Ing. Christof Göbel ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Biomedizinische Technologien (IBMT) und Ansprechpartner für die Deltastream-Pumpe.

Dipl.-Ing. Paul B. Kwant ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Biomedizinische Technologien (IBMT) und Ansprechpartner für das ACCor Projekt.

Prof. Dr.-Ing. Helmut Reul ist Leiter der Abteilung Cardiovasculäre Technik des Instituts für Biomedizinische Technologien (IBMT).





*Lauf­rad­va­ria­tio­nen für Blut­pum­pen. Su­che nach der op­ti­ma­len Ge­o­met­rie für eine bes­se­re Blut­för­de­rung, we­ni­ger Blut­schä­di­gung (Hä­mo­lyse) und we­ni­ger Ge­rinnsel­neigung (Thromben­bil­dung).
Foto: Peter Winandy*

Stress für Blutzellen

Blutschädigung in medizinischen Systemen

Normalerweise strömt das Blut unbeschadet durch das Gefäßsystem unseres Körpers. Nur bei bedrohlichen Situationen werden Schutzaktivitäten in Gang gesetzt. Im Falle einer inneren oder äußeren Verletzung der Blutgefäße – eines „Lecks“ – wird die Gerinnung aktiviert. Als erste Helfer treten die Blutplättchen (Thrombozyten) in Aktion und dichten das Leck ab. Wenn die roten Blutkörperchen (Erythrozyten) altern, verändern sie ihre Membraneigenschaften, werden spröde, hart und durchlässiger. Sie verlieren ihren roten Blutfarbstoff, das Hämoglobin. Die Membranreste werden zum Beispiel in der Milz abgebaut. Man spricht von Hämolyse.

Diese „hilfreichen“ lebensnotwendigen Mechanismen werden aber auch aktiviert, wenn Blut in technischen Systemen wie Blutpumpen, die beispielsweise am Institut für Biomedizinische Technologien (IBMT) entwickelt werden, strömt. Solche Blutpumpen verschiedenster Bauart und Leistung werden zur Kreislaufunterstützung oder zur vollständigen Übernahme der Kreislauf-funktion eingesetzt. Das kann für einige Stunden während einer Operation oder für Monate, wie bei der Wartezeit auf ein Spenderorgan, der Fall sein.

In den Pumpen strömt das Blut nun an körperfremden Materialoberflächen entlang. Die Strömung ist mit hohen örtlichen Schubspannungen von bis zu 400 N/m^2 an den Blutzellen bei Belastungsdauern im Bereich vom Millisekunden oft nicht mehr physiologisch. Beides kann zur Bluttraumatisierung, zu material- und strömungsinduzierter Blutschädigung führen. Da die Strömungsverhältnisse in intra- und extrakorporalen Blutpumpen (dazu zählt auch das Kunstherz) sehr komplex sind, sollte die Untersuchung der möglichen Einflüsse der Fremdmaterialoberflächen unter definierten Strömungsbedingungen erfolgen. Diese konnten in einem Couette-System verwirklicht werden. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Physiologie konnten die Studien dann im Helmholtz-Institut, jetzt IBMT, im Rahmen des Interdisziplinären Zentrums für klinische Forschung – IZKF „BIO-MAT.“ – konzipiert und durchgeführt werden.

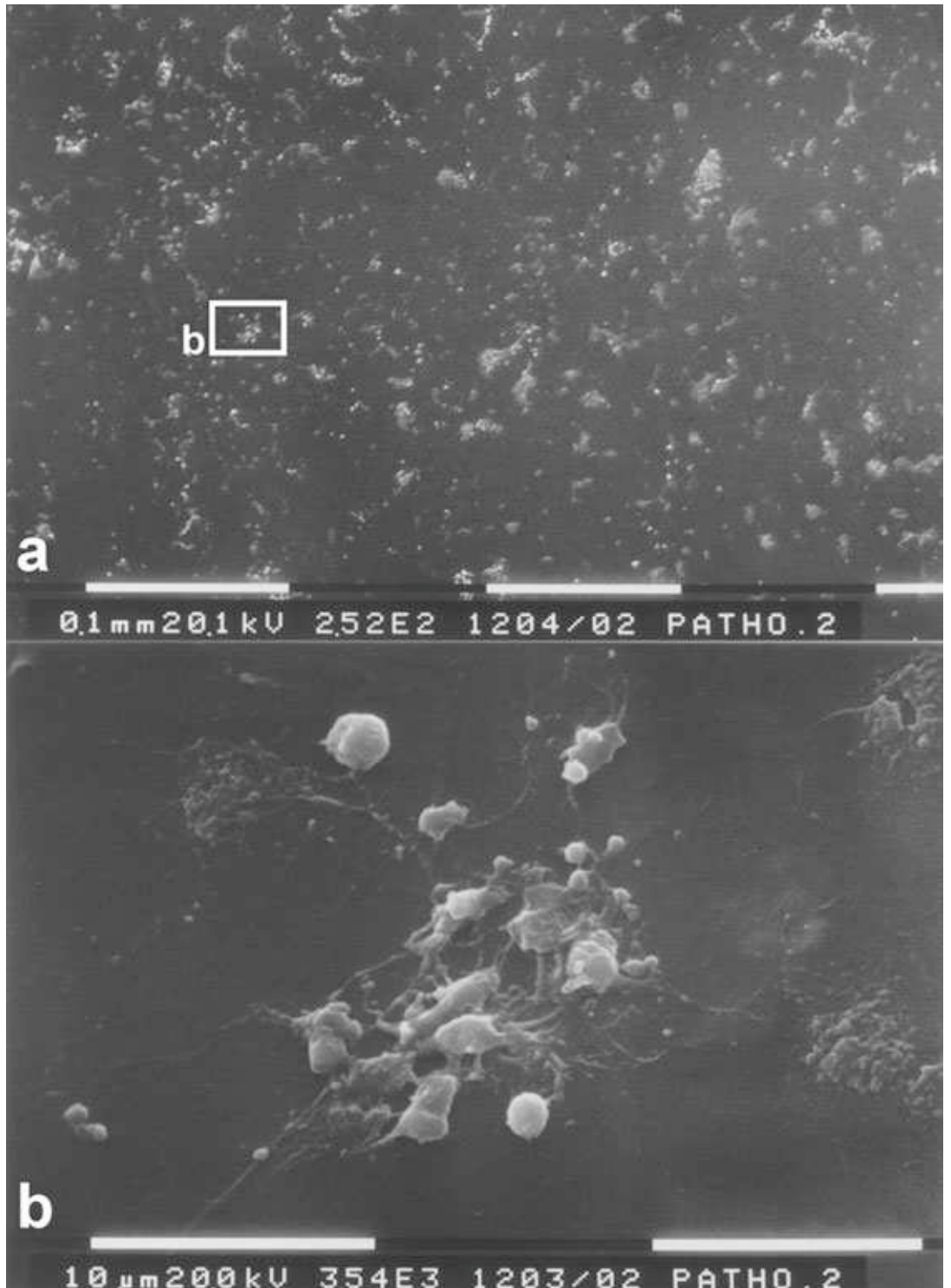


Bild 1: Die rasterelektronen-mikroskopischen Aufnahmen zeigen adhärende Thrombozyten auf körperfremden Oberflächen, die durch Strömungskräfte belastet wurden. In ihrem aktivierten Zustand bilden sie Zellfortsätze aus.

Bei den Experimenten waren die Ingenieurinnen und Ingenieure der Fachrichtung Medizintechnik nun insbesondere den roten Blutkörperchen auf der Spur. Es galt die Frage zu klären, ab wann, beziehungsweise ab welcher Schubspannung und welcher Belastungsdauer bei Körpertemperatur die Erythrozy-

ten der Gefahr der Hämolyse ausgesetzt waren. Als Maß der Schädigung wurde der „Index of Hemolysis“ (IH) bestimmt. Es zeigte sich eine positive Überraschung: Die Erythrozyten überlebten sowohl bei Versuchen mit Schweine- als auch mit Humanblut eine viel höhere Scherbelastung als früher vermutet

worden war. Erst ab Schergraden $> 80.000 \text{ s}^{-1}$ wird es kritisch. Dies ist ein hilfreiches Ergebnis für die weiteren Entwicklungs- und Konstruktionsaufgaben am IBMT, denn dadurch sind die Designfreiräume größer. Das gilt auch für die bei den miniaturisierten Pumpen verwendeten Hochleistungspolymere: Keiner der Werkstoff-Kandidaten, die in Screening-Untersuchungen (parallel auch in statischen Versuchen ohne Strömungsbelastung) getestet wurden, fiel durch extreme hämolytische oder thrombogene Blutschädigung heraus.

Eine Überraschung allerdings bot die Analyse der mittels Coulter Counter gemessenen Zellzahlen vor und nach Passage durch das Couette-System. Schon deutlich bevor es für die Erythrozyten kritisch wird, zeigten die Thrombozyten heftige Reaktionen. Ihre Zahl sank zunächst um mehr als die Hälfte ab. Die vermutete flächendeckende Thrombozytenadhäsion konnte nicht nachgewiesen werden. Bei höheren Scherraten bis zu 180.000 s^{-1} stieg die Partikelanzahl plötzlich wieder an. Vielleicht handelt es sich um Zelltrümmer. Auch die Ausschüttung von Zellinhaltsstoffen (so genannten Plättchenfaktoren), die typisch für den Zustand aktivierter Zellen sind, nimmt – sogar bei diesen kurzen Kontaktzeiten – stark zu.

Klar ist bis jetzt, dass der Thrombozytenaktivierung und -zerstörung eine weitaus größere Bedeutung hinsichtlich strömungs- und materialinduzierter Blutschädigung zugesprochen werden muss als der die Erythrozyten zerstörende Hämolyse. Die Thrombozytenreaktionen können im nächsten Schritt bis zur Thrombenbildung (Gerinnung) und damit zum Funktionsausfall der Blutpumpen führen. Sie werden daher am IBMT – auch im Hinblick auf Schädigungsvorhersagen – im Detail weiter untersucht.

Autoren:

Dr.-Ing. Birgit Glasmacher, MSc. (Biomedical Engineering) ist Leiterin der Abteilung Kryobiologie und Biomaterialien am Lehrstuhl für Biomedizinische Technik im Institut für Biomedizinische Technologien.
Prof. Dr. rer.nat. Khosrow Motaghy ist Professor für Angewandte Physiologie im Lehrstuhl für Physiologie.
Die Autoren danken Dipl.-Ing. Sebastian Klaus (Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abteilung Kryobiologie & Biomaterialien) für die Durchsicht des Manuskriptes.

Celanese Chemicals



Am Anfang stehen unsere Basischemikalien



Bei der Herstellung von Farben und Lacken, Textilien, Arzneimitteln, Kunststoffen, Waschmitteln und Klebstoffen sind unsere Basischemikalien wichtige Ausgangsprodukte. Unsere rund 5.300 Mitarbeiter arbeiten weltweit daran, mit führenden Technologien Qualitätsprodukte herzustellen und unseren Kunden einen exzellenten Service zu bieten.

Unser Unternehmenssitz ist Dallas in Texas. Unsere Regionalbüros in Frankfurt, Dallas und Singapur betreuen unsere Kunden weltweit.

In unseren 16 Produktionsstandorten stellen wir mehr als 200 Basischemikalien her. An unserem Forschungsstandort in Oberhausen entwickeln wir neue, zum Teil maßgeschneiderte Produkte für unsere Kunden und arbeiten an modernen, richtungsweisenden Technologien.

Mit einem Umsatz von rund 3 Mrd. Euro sind wir einer der führenden Hersteller von organischen Basischemikalien und größtes operatives Geschäft der Celanese AG.

Und wir bieten mehr als Chemikalien:

Für junge, dynamische Chemiker, Kaufleute und Techniker eröffnen wir internationale Karrierechancen – nicht nur bei uns, sondern auch in den anderen Arbeitsgebieten der Celanese AG.

Celanese Chemicals Europe GmbH

Frankfurter Straße 111 · 61476 Kronberg im Taunus

Tel. +49 (0) 69/3 05-1 60 00 · Fax +49 (0) 69/305-1 60 06
www.celanesechemicals.com

Wenn Bewegung schmerzt

Medizintechnik zur Verbesserung der Therapie bei Patienten mit Bewegungsstörungen

Bewegung ist Leben – Leben ist Bewegung. Die Möglichkeit sich selbständig zu bewegen ist Grundlage der Handlungsfähigkeit des Menschen. Bewegungsstörungen und funktionelle Bewegungseinschränkungen erzeugen Schmerzen, behindern und erschweren häufig die Ausführung selbst alltäglicher Tätigkeiten. Bewegungsunsicherheit wirkt auf das Selbstvertrauen, Bewegungsbehinderungen schränken die Mobilität ein. Deshalb ist es dringend geboten, durch gezielte Maßnahmen die Bewegungsfähigkeit zu erhalten. In der Abteilung Biophysikalische Messtechnik des Institutes für Biomedizinische Technologien werden in enger Kooperation mit der Orthopädischen Klinik der RWTH Aachen seit einigen Jahren neue Verfahren zur Diagnostik, Therapieplanung und Therapieevaluierung bei Patienten mit verschiedenen funktionellen Bewegungsstörungen entwickelt und klinisch validiert. Ziel ist es, den Arzt durch Verwendung objektiver Analyseverfahren in seiner Entscheidungsfindung zur Therapie bewegungsgestörter Patienten zu unterstützen und auf diese Weise die Therapie zu optimieren und besser an den Patienten anzupassen.

An der Ausführung einer gezielten Bewegung sind in der Regel eine Vielzahl verschiedener Komponenten beteiligt. Soll willentlich eine Bewegung durchgeführt werden, wird ein Kommando vom zentralen Nervensystem an einzelne Muskeln oder Muskelgruppen weitergegeben, die durch Aufbringung gezielter Kräfte an einem Gelenk die gewünschte Bewegung herbeiführen. Mit zusätzlichen sensiblen Anteilen, wie beispielsweise dem Gelenkstellungssinn (Propriozeption, Erfühlen der Gelenkbewegung und Position), oder aber auch mittels visueller Kontrolle durch das Auge, wird die Durchführung der Bewegung kontrolliert. Verfahren, die eine durchgeführte Bewegung analysieren und Einschränkungen aufzeigen, müssen daher Informationen über die Funktionalität der Muskulatur, über die Mechanik (hier insbesondere die Kinematik und Kinetik) der durchgeführten Bewegung und über die Kontrollstrategien beinhalten. Das in Aachen entwickelte Verfahren zur

Analyse der Bewegungsfähigkeit erlaubt die gleichzeitige Erfassung von muskulärer Koordination, Bewegung und Kontrollstrategien und liefert somit zusätzliche für die Therapieentscheidung wichtige Informationen.

Die Funktionalität der Muskulatur wird mittels der so genannten Oberflächen-Elektromyographie (EMG) erfasst. Hierbei werden, ähnlich wie beim Elektrokardiogramm (EKG), elektrische Potenzialverteilungen, die bei der Erregung der Muskulatur auf der Hautoberfläche entstehen, durch Sensoren erfasst. Da die erfassten Signale sehr klein und der Hautwiderstand sehr groß sind, müssen speziell entwickelte Verstärker sowie eine angepasste Signalverarbeitung eingesetzt werden, um eine ausreichende Signalqualität zu gewährleisten. Werden die Potenziale von mehreren Muskeln gleichzeitig abgeleitet, ist eine Aussage über das muskuläre Koordinationsschema möglich, das die Bewegung herbeigeführt hat. Bild 1 zeigt eine Anordnung mehrerer EMG-Ableitungen, wie sie zur Beurteilung der muskulären Koordination während des Ganges verwendet wird. In diesem Beispiel wird das muskuläre Koordinationsschema des Unterschenkels eines gesunden Probanden dem eines Patienten mit einem spastischen Gangbild gegenübergestellt. Während sich bei der Bewegung des gesunden Probanden Agonist (Musculus tibialis anterior) und die Antagonisten (Musculus soleus und Musculus gastrocnemius) klar abwechseln und somit eine effektive Bewegung herbeiführen, ist bei dem Patienten der Bewegungsablauf durch eine Spastik des Gastrocnemius-Muskels gestört.

Die aus der Muskelaktivierung resultierenden Bewegungsabläufe werden mittels optischer Verfahren dreidimensional erfasst. Hierfür werden Infrarotlicht reflektierende Kugeln, so genannte Marker, verwendet, deren Bewegungen im Raum von sieben Kameras gleichzeitig erfasst werden. Aus den einzelnen Kamerabildern lässt sich die dreidimensionale Bewegungsbahn jedes Markers im Raum durch Verrechnung der Koordinaten rekonstruieren. Bild 2 zeigt eine typische Anordnung der Marker, wie sie zur Analyse der

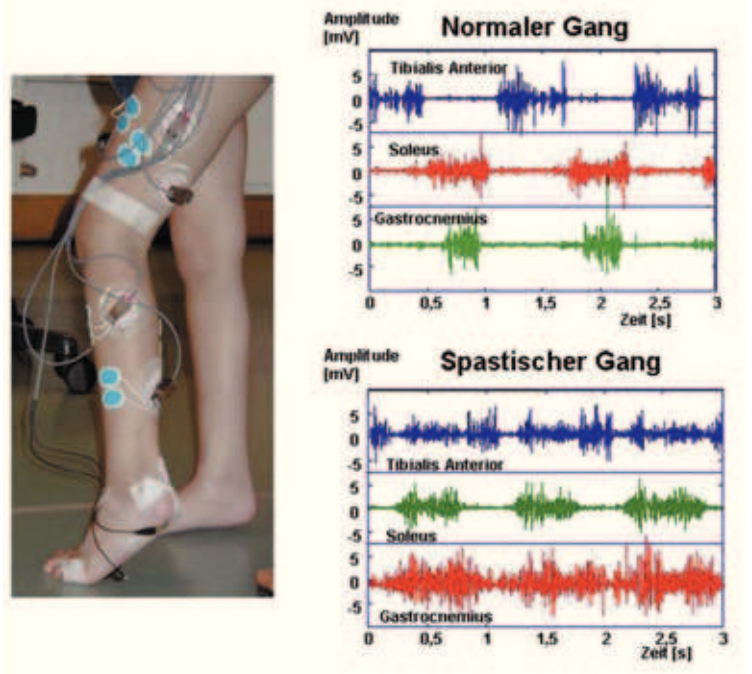
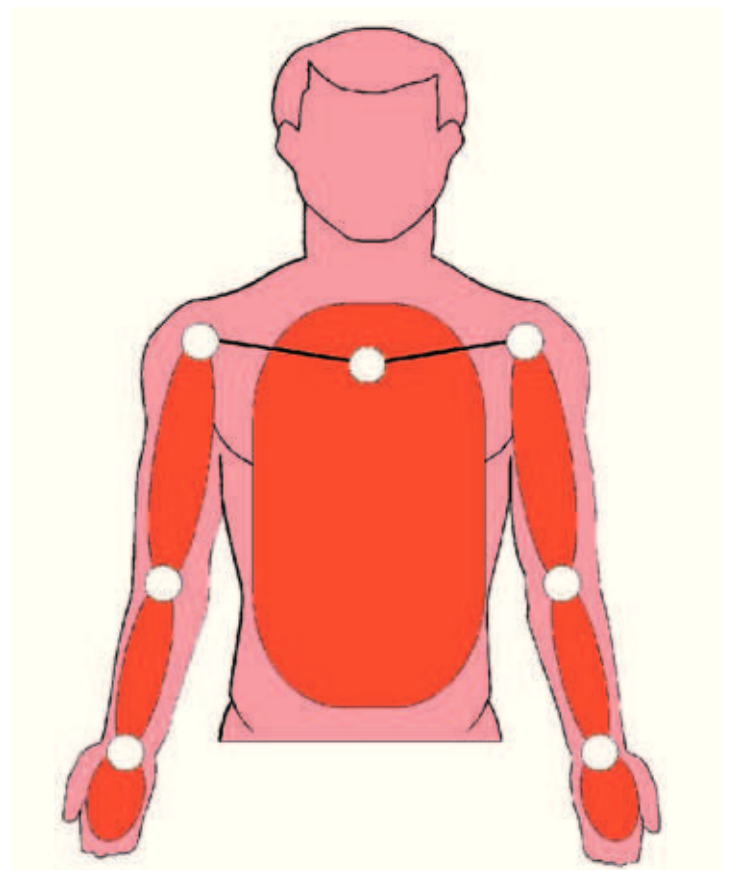


Bild 1: Zur Beurteilung der muskulären Koordination wird die elektrische Aktivität verschiedener Muskeln auf der Hautoberfläche erfasst. Hierfür werden bipolare Elektroden (blau) und spezielle Vorverstärker (braun)

verwendet. Während sich beim normalen Gangbild Agonist (Tibialis Anterior, blau) und die Antagonisten (Soleus, grün, und Gastrocnemius, rot) abwechseln, ist dieses Koordinationsmuster bei Patienten mit Spastik gestört.



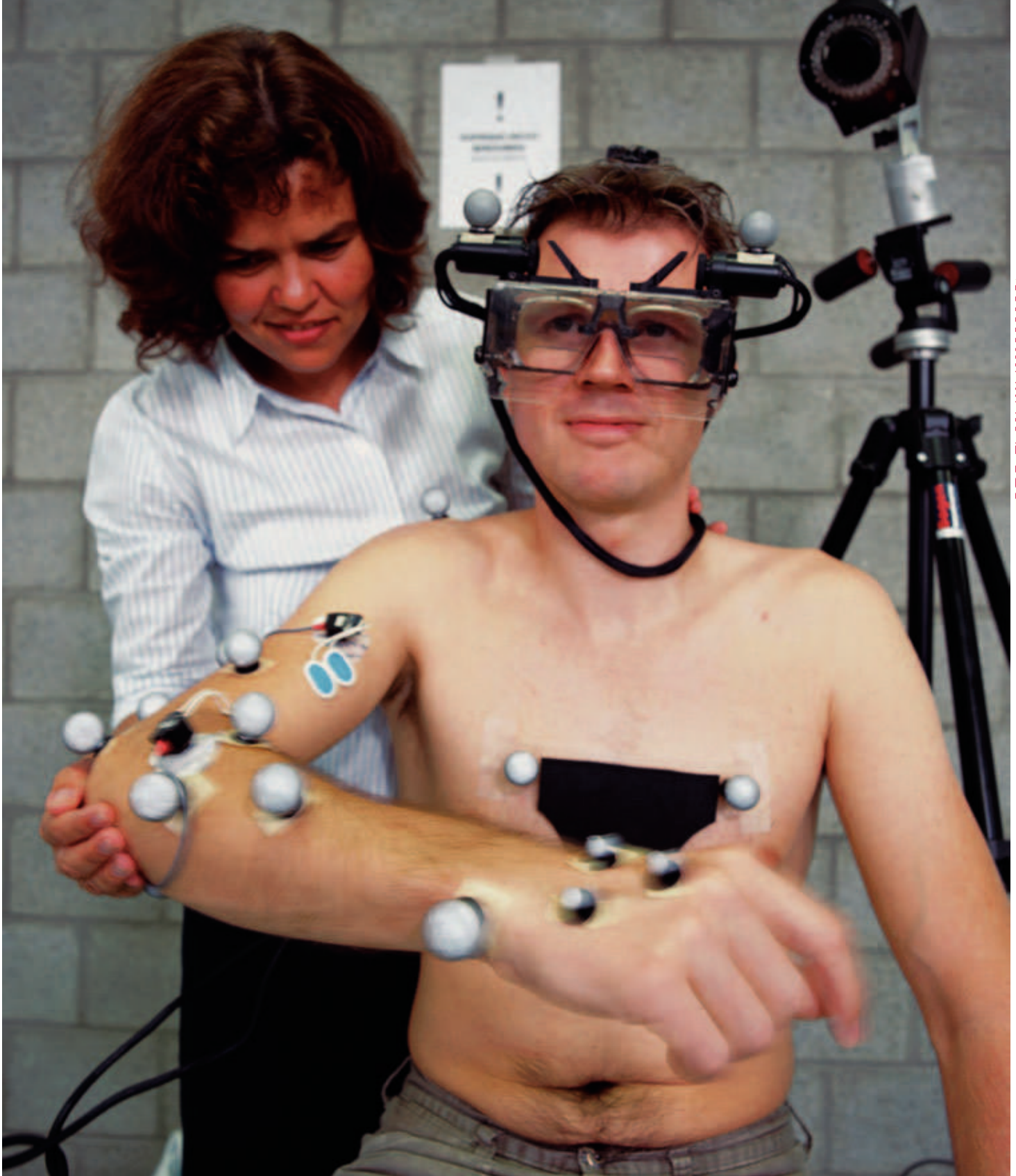


Bild 2: Die aus der Muskelaktivierung resultierenden Bewegungsabläufe werden mit optischen Verfahren erfasst. Dabei werden die Bewegungsbahnen Infrarotlicht reflektierender Marker dreidimensional berechnet. Dargestellt ist eine Anordnung zur Erfassung der Bewegung sowie das zugrunde liegende Biomechanische Modell.

Bewegung der Oberen Extremitäten verwendet wird. Um von den Markerbahnen auf die Bewegungen um die einzelnen Gelenke schließen zu können, wird ein biomechanisches Modell benötigt. Das biomechanische Modell, das der Bewegungsanalyse der oberen Extremitäten zu Grunde liegt, geht von vier starren Segmenten – Hand, Unterarm, Oberarm und Brustkorb – aus. Diese Segmente werden durch ideale Gelenke verbunden, dem Handgelenk, dem Ellbogengelenk und dem Schultergelenk. Die Bewegung jedes Segmentes

im Raum ist durch die Bewegungsbahn von jeweils drei Markern vollständig beschrieben. Aus der Relativbewegung der einzelnen Segmente zueinander lassen sich die Drehbewegungen um die Gelenkachsen beschreiben. Dadurch wird eine objektive Bewertung des Bewegungsvermögens des Patienten ermöglicht.

Zur Erfassung der Kontrollmechanismen sind zusätzliche Messgrößen erforderlich. Bild 3 zeigt eine übliche Anordnung, wie sie zur Erfassung der propriozeptiven Fähigkeiten, also des

Bild 3: Messaufbau zur Analyse der Bewegung der oberen Extremitäten. Positionierung des Patienten.

Foto: Peter Winandy

Gelenkstellungssinns zum Erfühlen der Gelenkbewegung und Position, des Schultergelenks verwendet wird. Die propriozeptiven Fähigkeiten sind häufig nach Unfällen oder größeren operativen Eingriffen gestört. Dem Patienten fehlt die Information darüber, wo sich die betroffene Extremität im Raum befindet. Dieses Defizit muss bei-

spielsweise bei Greifbewegungen durch eine visuelle Kontrolle kompensiert werden. Zur Untersuchung der propriozeptiven Fähigkeiten wird daher neben der Bewegungsstrategie auch der Blickpunkt des Patienten mit Hilfe eines Eye-Tackers erfasst. Dem Patienten wird eine so genannte Folgeaufgabe gegeben, bei der er einer Bewegungsbahn im Raum mit dem Finger folgen muss. Die Vorgabe der Bewegungsbahn erfolgt hier durch einen Roboter, der ein so genanntes Target führt (3D-Tracking). Bei Patienten mit verminderten propriozeptiven Fähigkeiten ist zu erwarten, dass sie nicht nur dem Ziel schlechter folgen können, sondern auch die Position des Arms häufiger visuell kontrollieren müssen.

Die neuen Untersuchungsmethoden liefern objektive Daten über die Bewegungsfähigkeiten des Patienten. Diese Daten können neben der Unterstützung der Therapieentscheidung auch zu einer Verlaufskontrolle herangezogen werden. Die Verfahren sind absolut schmerzfrei und finden daher nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei Kindern Anwendung. ●

Autoren:

Dr. rer.nat. Catherine Disselhorst-Klug ist Leiterin der Abteilung Biophysikalische Messtechnik des Institutes für Biomedizinische Technologien (IBMT).

Dr. med. Oliver Miltner ist Facharzt für Orthopädie und Diplom-Sportlehrer an der Orthopädischen Klinik.

Univ.-Prof. Dr. med. Fritz Uwe Niethard ist Inhaber des Lehrstuhls und Direktor der Klinik für Orthopädie.

Univ.-Prof. Dr. rer.nat. Günter Rau ist Inhaber des Lehrstuhls für Biomedizinische Technik und Direktor des Institutes für Biomedizinische Technologien (IBMT).



Navigation und Robotik zur Entfernung von Knochenzement in der Hüftrevisions-Endoprothetik.

Foto: Peter Winandy

Numerische Berechnung des Knochenumbauverhaltens in der Hüftendoprothetik

Reaktionen der Knochen werden im Computer simuliert

Beim künstlichen Ersatz des Hüftgelenkes werden die verschlissenen Gelenkanteile durch Metall- oder Kunststoffimplantate ersetzt. Dabei wird die mechanische Belastung des Knochens in Abhängigkeit von der Implantatgeometrie und dem Implantatwerkstoff verändert. Da eine Fehlbelastung des Knochens zu einer Auslockerung der Implantate und damit einem Versagen des Kunstgelenkes führen kann, ist es wünschenswert, das Knochenumbauverhalten in einem numerischen Simulationstool nach Einbau verschiedener Hüftendoprothesen vorab berechnen zu können. Damit könnten Fehler in der Prothesenentwicklung schon vorab am Computer erkannt werden, ohne dass diese erst nach klinischer Langzeitanwendung offensichtlich werden.

Ausgehend von diesen Überlegungen wurde im Rahmen eines interdisziplinären Forschungsprojektes der Orthopädischen Universitätsklinik, des Instituts für Biomedizinische Technologien und des Instituts für Allgemeine Mechanik ein neues, erstmals auf orthotropen Prinzipien beruhendes Finite-Element-Modell (FEM) des proximalen Oberschenkelknochens zur numerischen Berechnung des Knochenumbauverhaltens entwickelt. Dabei wurden sowohl die materialspezifischen Eigenschaften des schwammartigen (spongiosen) und zur Rinde gehörenden (kortikalen) Knochens als auch die eindeutige Richtungsabhängigkeit dieser Materialkennwerte jedem einzelnen Finiten-Element (FE) zugeordnet (Bild 1). Um auch den Knochenumbau infolge dynamischer Belastung im numerischen FE-Simulationstool berechnen zu können, wurde mittels eines mathematischen Algorithmus ein sogenannter „mittlerer täglicher Stimulus“ in das Modell integriert, um in Abhängigkeit von Gewichtsbelastung und Anzahl der Lastwechsel einen Knochenumbau berechnen zu können. Als äußere Randbedingungen des Modells wurden – in Anlehnung an die ISO 7206-4 – die gelenkresultierende Kraft R und die in entgegengesetzter Richtung wirkende kompensierende Muskelkraft M als Belastungsparameter definiert (Bild 2). Am gelenkfernen (distalen) Knochen-

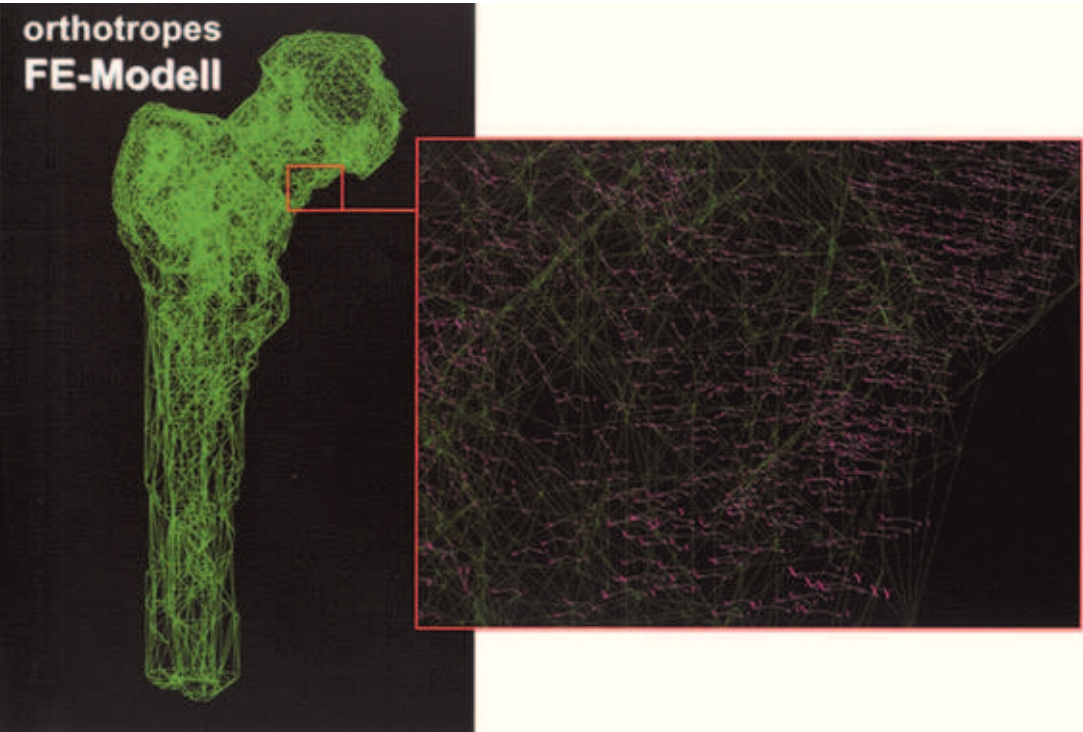


Bild 1: Orthotropes FE-Modell des proximalen Femurs, bestehend aus 18.079 Tetraeder-Elementen und 26.883 Knoten mit vorzugsrichtungs-determinierten Materialkennwerten.

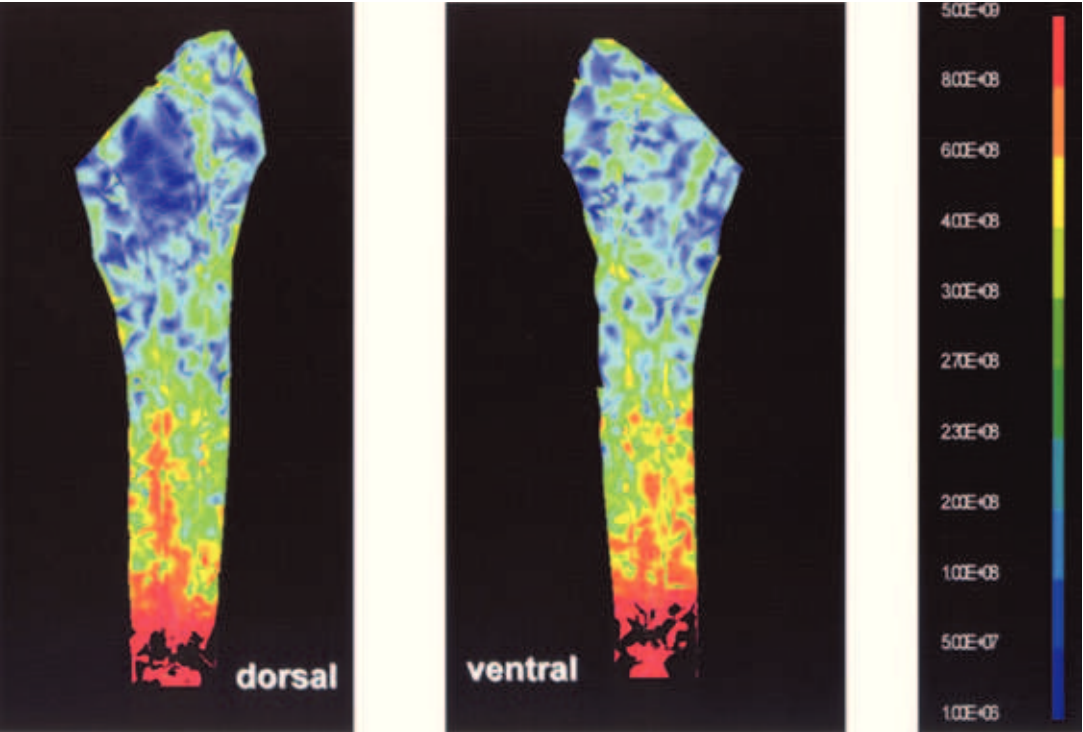
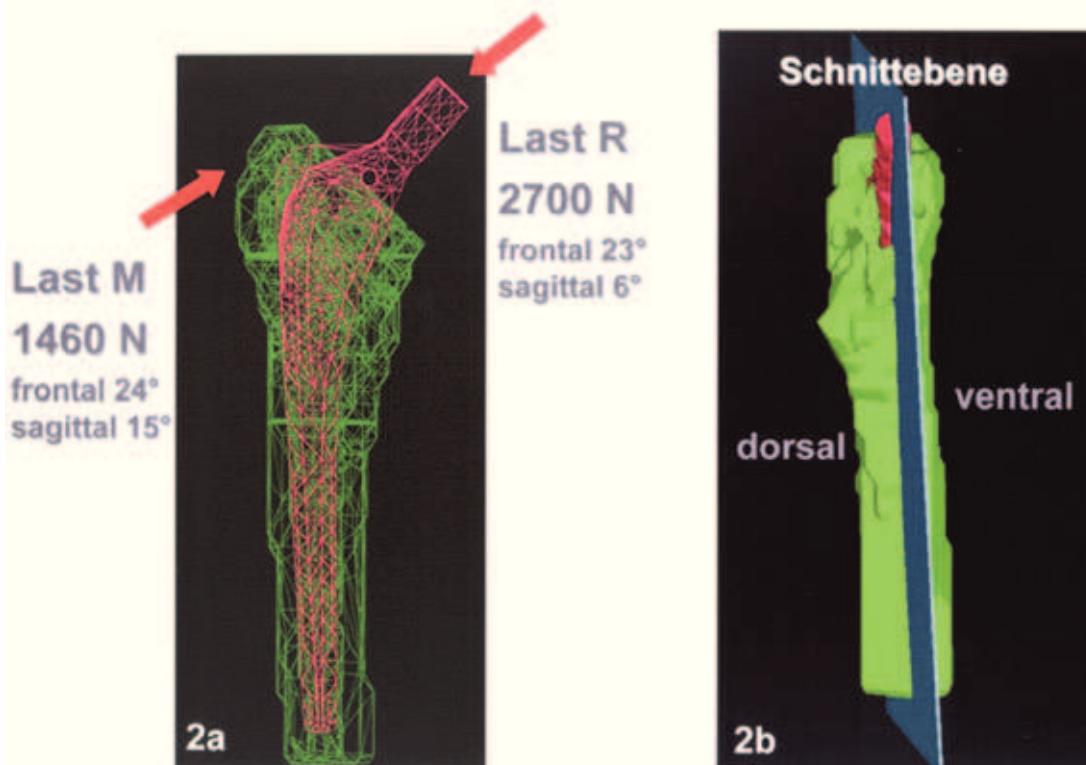


Bild 2: a) FE-modellierte Schaftprothese integriert in das orthotrope FE-Knochenmodell; äußere Randbedingungen zur FE-Simulation. b): Virtuelle Schnittebene durch die in den Oberschenkelknochen eingebrachte Prothese zur Darstellung der von-Mises-Vergleichsspannungen im periprothetischen Knochenlager.

anteil wurde eine feste Einspannung angenommen.

In Bild 3 ist eine Belastungssimulation einer zementfrei in den Knochen eingebrachten Titanprothese nach einer Gehzeit von durchschnittlich einem Jahr (eine Million Lastwechsel) dargestellt. Es zeigt sich nach virtuellem Aufschneiden des Knochens mit Blick auf die ventrale (vordere) und dorsale (hintere) Knochenhälfte nach Entfernen der Prothese eine vermehrte Spannungs-konzentration von proximal (gelenknaher Knochenanteil) nach distal. Diese Verteilung der so genannten von-Mises-Vergleichsspannungen im Knochen spiegelt die bisherigen Erkenntnisse mit zementfrei eingebrachten Prothesen wider, die aufgrund ihrer Oberflächenbeschaffenheit und Prothesengeometrie einen kompletten Einbau des Implantates in den Knochen bedingen. Die auf die Prothese einwirkenden Kräfte werden über den metallischen Schaft vornehmlich nach distal weitergeleitet und führen hier zu einem vermehrten Knochenumbau. Im proximalen Bereich hingegen wird der Knochen dadurch deutlich weniger belastet, so dass hier ein Knochenabbau erfolgt. Dieses Phänomen, was klinisch als so genanntes „Stress shielding“ bekannt ist und erst nach jahre- oder jahrzehntelanger klinischer Verlaufskontrolle zementfreier Prothesen offensichtlich wurde, kann mit dem numerischen Simulationstool eindeutig vorausgesagt werden.

Mit dem vorgestellten FE-Modell des proximalen Oberschenkelknochens steht somit ein Rechenmodell zur Verfügung, welches die Reaktion des Knochens auf die eingebrachte Prothese in Abhängigkeit von der Prothesengeometrie, des Prothesenwerkstoffes und der Verankerungsphilosophie vorausberechnen kann. Damit ist es künftig Implantatherstellern möglich, durch Nutzung eines solchen Simulationstools, die für die Patienten beste Implantatkonzeption unter mechanischen und werkstoffseitigen Gesichtspunkten zu entwickeln. Fehlkonstruktionen sind so vorbealtlich



weiterer Validierungen des Modells weitgehend zu vermeiden, so dass frühzeitige implantatbedingte Lockerungen und die damit für den Patienten äußerst belastenden Wechseleingriffe möglichst vermieden werden können.

Autoren:

Univ.-Prof. Dr. med. Fritz Uwe Niethard ist Inhaber des Lehrstuhls für Orthopädie und Direktor der Orthopädischen Klinik. Dr.-Ing. Thomas Pandorf ist Oberingenieur am Institut für Allgemeine Mechanik. Dr.-Ing. Klaus Radermacher ist Leiter der Abteilung Chirurgische Therapietechnik des Instituts für Biomedizinische Technologien (IBMT).

Univ.-Prof. Dr.-Ing. Dieter Weichert ist Inhaber des Lehrstuhls für Allgemeine Mechanik und Leiter des Instituts für Allgemeine Mechanik.

PD Dr. med. Dieter Christian Wirtz ist Oberarzt in der Orthopädischen Klinik.

Bild 3: Von-Mises-Vergleichsspannungen im Femurknochen nach dynamischer Belastung einer implantierten Titanprothese mit einer Gehbelastung von 1 Jahr (durchschnittlich 106 Lastzyklen), Blick auf das ventrale und auf das dorsale periprothetische Knochenlager nach virtueller Prothesenentfernung. Entsprechend der Spannungsskala sind niedrige von-Mises-Vergleichsspannungen blau, hohe von-Mises-Vergleichsspannungen rot dargestellt.



Raffaella, Rita und Tatiana, Software Designer, steigen auf Java um, wenn's mal später wird.

So individuell wie die Menschen bei Ericsson sind, gehen sie auch ihrer Arbeit nach. Mit Engagement, Kompetenz und Leidenschaft haben sie Ericsson zum Weltmarktführer für Mobile Netzwerk-Infrastruktur gemacht. Nicht zuletzt sind es aber auch Menschen, die mit einer großen Portion Spaß bei der Sache sind. Und Sie?

Mehr Informationen unter:
www.ericsson.de

ERICSSON 

Navigation und Robotik unterstützen die minimal-invasive Chirurgie

Aktivitäten der RWTH im DFG-Schwerpunktprogramm

Wie in vielen Bereichen des täglichen Lebens hat die Computertechnologie auch in der Chirurgie längst Einzug gehalten. Medizinische Bilddaten können mit Hilfe des Computers zu 3D-Planungsmodellen zusammengeführt und verarbeitet werden. Der Chirurg kann anhand dieser patientenspezifischen virtuellen Modelle die Platzierung von Sonden oder Implantaten millimetergenau planen, die Konsequenzen eines geplanten Eingriffes simulieren und bewerten. Operative Strategien oder auch Implantate und Vorrichtungen können so optimal für den Patienten abgestimmt werden. Navigationssysteme für die Chirurgie arbeiten vergleichbar den Systemen für den Straßenverkehr. Anstelle der Ortung des Fahrzeuges mittels Satelliten, erfassen hier im Operationssaal installierte Infrarot-Kamerasysteme die räumliche Lage der vom Chirurgen geführten Instrumente. Die Lage der Instrumente kann dann als Orientierungshilfe für den Chirurgen vom Computer in den medizinischen Bildern oder Planungsdaten („Landkarten“) dargestellt werden. Auch Roboter wurden bereits vielfältig in der Chirurgie eingesetzt und können insbesondere dann Vorteile haben, wenn räumlich komplexe Fräsoperationen planungsgenau und zeiteffizient ausgeführt werden müssen.

Die Abteilung Chirurgische Therapietechnik des Instituts für Biomedizinische Technologien der RWTH Aachen (IBMT) im Helmholtz-Institut Aachen befasst sich seit mehr als zehn Jahren mit dem Bereich der computer- und roboterunterstützten bildgeführten Chirurgie. Im Rahmen des Schwerpunktprogramms 1124 „Medizinische Navigation und Robotik“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) werden am IBMT seit Anfang 2002 zwei von bundesweit neun von der DFG geförderten Projekten gemeinsam mit klinischen Kooperationspartnern aus Aachen und Bochum bearbeitet. Das Gesamtfördervolumen für beide Projekte beträgt circa 650.000 Euro für zunächst zwei Jahre.

In Kooperation mit der Orthopädischen Klinik (PD Dr. med. D. Wirtz, Univ.-Prof. Dr. med. F. U. Niethard) wird ein neuartiges Verfahren für die navigierte und

optional roboterunterstützte Revisions-Hüftgelenksendoprothetik entwickelt. Bei der Revision einer gelockerten Hüftendoprothese ist besonders die Entfernung festsitzenden Knochenzements zeitaufwändig und führt häufig zu unbeabsichtigten Perforationen und Frakturen des Oberschenkelschaftes. Der Zement ist teilweise schwer zugänglich. Aufgrund der schlechten Sicht benötigt der Chirurg zur Orientierung während der Operation eine große Anzahl von Röntgenkontrollaufnahmen. Durch die Navigation auf der Basis weniger intraoperativ aufgenommener Röntgenbilder kann die Orientierung bei reduzierter Strahlenbelastung verbessert werden. Eine robotische Entfernung des Knochenzements ermöglicht darüber hinaus potenziell ein zeit- und genauigkeitsoptimiertes Entfernen des Knochenzements. Hierbei ist die Notwendigkeit des Einsatzes dieser Hilfsmittel jedoch präoperativ kaum vorhersagbar. Erst während des Eingriffes kann der Operateur feststellen, ob das Problem festsitzenden Knochenzements überhaupt besteht. Daher müssen Navigation und Robotik in einem modularen Systemkonzept integriert und intraoperativ flexibel bei Bedarf anwendbar sein. Durch verbesserte Werkzeuge und Orientierungshilfen sollen Eingriffe schonender ausgeführt werden können.

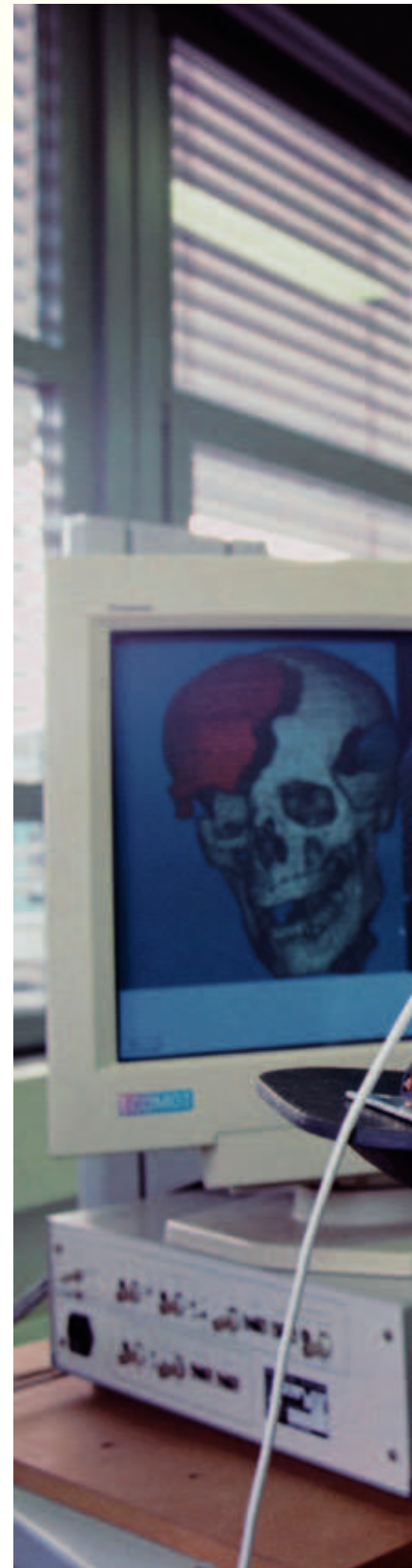
Neben der Entwicklung eines Navigationssystems für die Re-Implantation von Hüftpfanne und -schaft liegt der Schwerpunkt der Arbeit am IBMT daher in der navigierten sowie robotischen Entfernung des Knochenzements. In ersten Laboruntersuchungen konnte gezeigt werden, dass bereits mit Hilfe von drei bis vier kalibrierten Röntgenbildern die dreidimensionale Form des Knochenzements mit Submillimetergenauigkeit rekonstruiert werden kann. Auf Basis dieser Daten können dann die 5D-Fräsbahnen für ein robotisches Frässystem automatisch generiert werden. Erste Versuche wurden bereits mit dem ebenfalls am IBMT entwickelten CRIGOS-Parallelroboter erfolgreich durchgeführt. Die Entwicklung eines neuartigen speziell auf die Anwendung angepassten Miniaturrobotersystems ist Gegenstand laufender Projektarbeiten.

In dem zweiten Projekt im Rahmen des DFG-Schwerpunktprogramms „Medizinische Navigation und Robotik“ wird gemeinsam mit einem Team der Universität Bochum an der Entwicklung eines navigations- und roboterunterstützten Systems für die Neurochirurgie gearbeitet. Das Aachener Team des IBMT wird hierbei auch durch Herrn PD Dr. med. Veit Rohde (Neurochirurgische Klinik der RWTH) als Kooperationspartner unterstützt. Ziel des Projektes ist die computergestützte Planung und Ausführung von präzisen Fräsoperationen am Schädelknochen sowie die hiermit abgestimmte Anfertigung von speziell für den Patienten angepassten Knochenersatzimplantaten (Bild 1).

Bei der Entfernung tumorfiltrierter Areale der Schädeldecke muss der Knochen bislang mittels einer mikrochirurgischen Fräse in einem mühsamen Prozess mit äußerster Vorsicht abgetragen werden, da es zu Verklebungen zwischen Schädelknochen und der die Hirnsubstanz unmittelbar umschließenden Hirnhaut kommen kann. Die Planung erfolgt auf Basis von computertomographischen Bilddaten. Durch die roboterunterstützte Entfernung des tumorbefallenen Schädelknochens soll eine effektivere Fräsbearbeitung unter Vermeidung von unbeabsichtigten Perforationen oder Gewebsschädigungen erreicht werden.

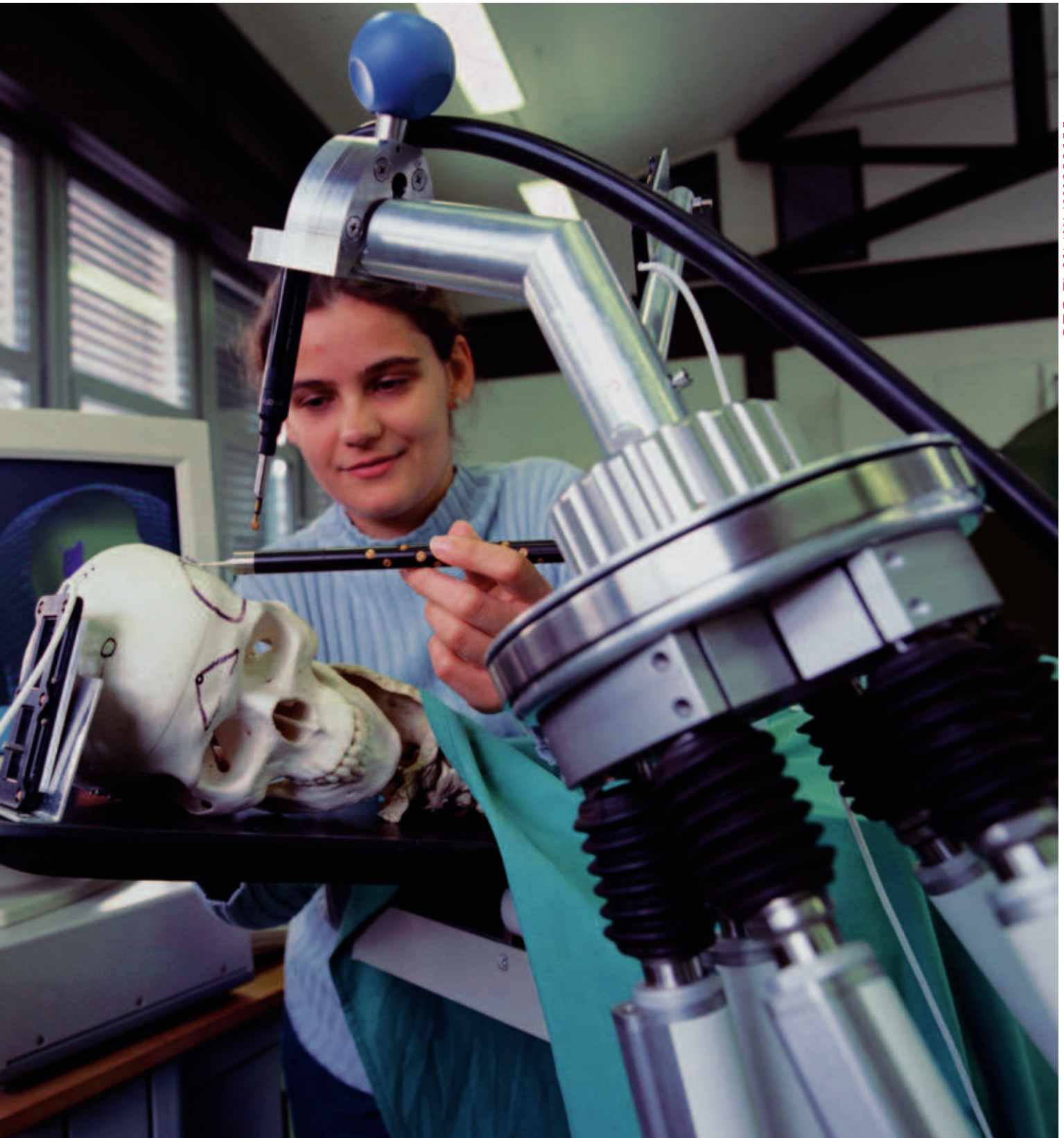
Neben der Optimierung der Tumorentfernung soll auch die Verbesserung des kosmetischen Ergebnisses sowie die Vermeidung eines Zweiteingriffes durch die Realisierung eines vorgefertigten Implantats erreicht werden. Die rechnergestützte Planung hat gegenüber der Verwendung patientenspezifischer Kunststoffmodelle des Schädelknochens zur Modellierung von kranioplastischen Implantaten verschiedene Vorteile. Die Ziellokalisierung und Planung von Zugangswegen an computertomographischen Bilddatensätzen (auch in Kombination mit MR-Bilddaten) kann direkt mit der Planung des notwendigen Implantats in einer Planungssitzung kombiniert werden. Auf Basis der computergestützten Festlegung der Resektionsgrenzen kann die Konstruktion und Fertigung eines passgenauen CAD/CAM-

Implantats erfolgen. Es bietet sich auch die Möglichkeit des flexiblen Zugriffs auf Datenbanken mit Beispielimplantaten und Vergleichsfällen, die bei Eingriffsplanung und Implantatmodellierung hilfreich sein können. Die Planungsdaten können wiederum unmittelbar mit der navigierten Implantation gekoppelt werden. Weitere Anwendungen des ro-



*Bild 1: Navigierte und roboter-
gestützte Craniektomie zum
Einsatz bei neurochirurgischen
Operationen mit gleichzeitiger*

*Planung und Versorgung mittels
Individual-Implantat.
Foto: Peter Winandy*



botischen Systems in der Schädelbasis-Chirurgie werden derzeit geprüft.

Gemeinsames Ziel beider Projekte ist es zum einen, die genannten operativen Eingriffe im Bereich der Orthopädischen Chirurgie und der Neurochirurgie besser planbar und durch minimal-invasives intraoperatives Vorgehen mit Hilfe von compu-

terunterstützter Navigation und Robotik präziser umsetzbar zu machen. Zum anderen sollen die Kosten bestehender Lösungen reduziert und eine höhere Flexibilität in der Auswahl der für die Versorgung des Patienten optimalen Werkzeuge geschaffen werden.

Autoren:

Dr.-Ing. Klaus Radermacher ist Leiter der Abteilung Chirurgische Therapietechnik im Institut für Biomedizinische Technologien. Univ.-Prof. Dr. rer.nat. Günter Rau ist Inhaber des Lehrstuhls für Angewandte Medizintechnik und Direktor des Instituts für Biomedizinische Technologien.

Elektronische Prothesen für das Innenohr

Symbiose aus Implantologie und Signalverarbeitung

Verlust oder hochgradige Einschränkung des Hörvermögens sowie die von Geburt an bestehende beidseitige Gehörlosigkeit schränken die Kommunikationsfähigkeit eines Menschen und seine akustische Orientierung wesentlich ein. Äußere Zeichen der Erkrankung sind die auffällige Sprache, die visuelle Orientierung des Patienten oder auch die ausbleibende Sprachentwicklung taub geborener Kinder. Die Entwicklung hochtechnisierter elektronischer Innenohr-Implantate (Cochlear Implant = CI) ermöglicht aktuell die mikrochirurgische Therapie der vollständigen Taubheit bei Kindern und Erwachsenen (Bild 1). Die Verbesserung der Stimulationselektronik der Implantate sowie das Design kleinerer komplex geformter Stimulations-Mikroelektroden gestatten inzwischen die Elektrostimulation des Hörnervs mit Impulsmustern, die der natürlichen Erregung des Nervs so nahe liegen, dass selbst Kleinkinder ohne Funktion des Innenohrs mit Hilfe des frühzeitig implantierten CIs und gezielten Rehabilitationsstrategien zum Spracherwerb fähig sind.

Das artifiziiell im Nerv erreichte Stimulationsmuster hat durch die gute Anpassung an die elektrische Erregung des gesunden Hörnervs bei akustischer Reizung der Schnecke zu starker Verkürzung der Rehabilitationszeiten und zur Verbesserung der Hörergebnisse geführt.

Eine Berechnung der optimalen Stimulationsparameter aus elektrophysiologisch registrierbaren Messwerten am erwachsenen oder kindlichen Patienten ist bislang noch nicht möglich. In diesem Zusammenhang sind aktuell ingenieurtechnische Fragen der Signal-Störfreiheit, der Signalkodierung, audiologische Fragen der Sprachverständlichkeit und des binauralen Hörens sowie mikrochirurgische Fragen der mikroinvasiven Implantatapplikation und des vollimplantierbaren Cochlear Implantats zu lösen.

Derzeit werden in der Aachener Arbeitsgruppe interdisziplinär Strategien zur weiteren Verbesserung der Stimulationsmuster und zur Rekonstruktion des beidseitigen Hörens durch elektronische Innenohrprothesen untersucht. Hierdurch ist die verbesserte räumliche Orientierung und

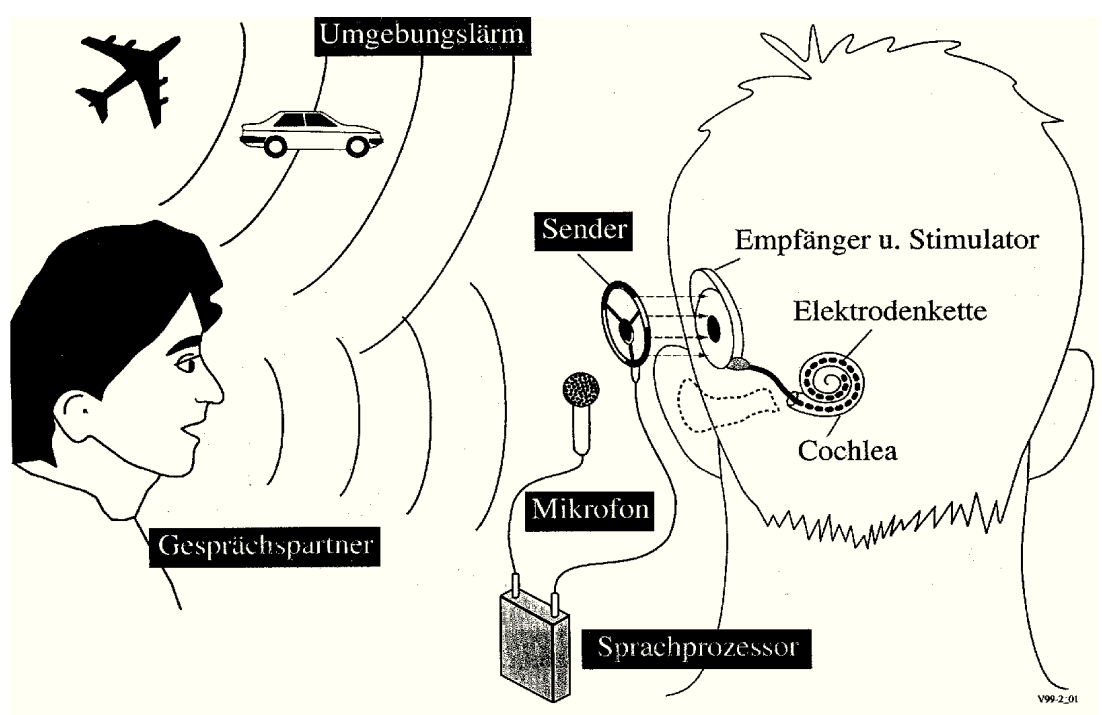


Bild 1: Cochlea-Implantat-System.

die Verbesserung der Spracherkennung im Störgeräusch zu erwarten. Als Alternative zu der an einigen Zentren derzeit versuchten beidseitigen mikrochirurgischen Implantation unabhängig voneinander stimulierender CI-Systeme sind mit elektronischer Vorverarbeitung akustischer Signale, die über zwei oder mehr Mikrofone erfasst und nur einem einseitig eingesetzten Implantat zugeführt werden, vergleichbare Ergebnisse bereits möglich.

Im Folgenden werden daher die derzeitige Kenntnis der Nervenbahnfunktion zur Hörwahrnehmung und zum Sprachverstehen erläutert sowie aktuelle Techniken und Technologien zur artifiziiellen Hörbahnreizung und Anpassung der implantierten Systeme an die individuellen Bedürfnisse des auditiv orientierten Kinds und Erwachsenen beschrieben.

Funktion der Hörbahn von der Schnecke zur Hörrinde im Großhirn

Beim Gesunden erfolgt die mechano-elektrische Wandlung der Schallsignale nach deren Weg über Trommelfell und Gehörknöchelchenkette (im Mittelohr) durch die Haarzellen im Corti-Organ des Innenohrs, der Schnecke. Über 30.000 Nervenfasern jeder Seite, die im Zentrum der geometrischen Schneckenachsen zum Hörnerv gebündelt sind, werden die elektrisch kodierten Informationen an Kerngebiete im Hirnstamm übermittelt, die gemeinsam mit weiteren zentralnervösen „Relaisstationen“ die Informationsverarbeitung des Gehörten übernehmen. Hierzu werden die rechts- und linksseitig aufgenommenen Informationen vergleichend ausgewertet. Um nur wenige Millisekunden verzögert werden rückläufig Informationen vom Zentralnervensystem an die Schnecke übermittelt, um eine Adaptation des Sensors im Sinne einer Funktionsoptimierung zu ermöglichen. Die Funktion zahlreicher Hirnrindenregionen besteht darin, weitere Filterfunktionen, Selektierung und Archivierung sowie den Vergleich mit „Archivmaterial des Hörhirns“ zu gewährleisten. Das Ergebnis ist beim gesunden Menschen Hören, Geräuscherkennen und gegebenenfalls Sprachverständnis.

Techniken der Elektrostimulation der Hörbahn

Bei einem Funktionsausfall beider Schnecken und ausreichender Restfunktion der Hörnervenbahnen ist die Implantation elektronischer Innenohrprothesen in ausgewiesenen Zentren inzwischen Routineverfahren zur Behandlung bei gehörlosen, taub geborenen Kindern und ertaubten Erwachsenen. An der Aachener HNO-Universitätsklinik wurden bisher circa 250 Kinder und Erwachsene versorgt. Bislang wird ein Teil der Prothese mikrochirurgisch implantiert, ein weiterer Teil analog zu einer Hörgeräteversorgung vom Patienten hinter dem Ohr oder am Körper getragen. Die Signal- und Energieübertragung zwischen beiden Komponenten erfolgt induktiv durch die geschlossene Haut. Äußere und implantierte Induktionsspulen werden magnetisch gehalten und zentriert.

Abhängig von der elektrischen Feldverteilung an den Elektroden und den Übertragungseigenschaften des Hörnervs und der Hörbahn des Patienten werden unterschiedliche Kodierungsstrategien für die elektrische Reizung eingesetzt. Dabei wird eine möglichst hohe Pulsrate zur Reizung angestrebt, um die Reizung dem akustischen Signal unmittelbar nachzuführen. Da über 8 bis 22 Kanäle inner-

halb der Schnecke mit Impulsraten bis zu 18.000 Pulsen/s stimuliert wird, sind Stimulationsverfahren mit konsekutiver Reizung der einzelnen Kanäle in der Übertragungsgüte meist unterlegen, die simultan reizenden Strategien wegen der Kanalinteraktionen angesichts der kleinen Abstände der Elektroden limitiert. Die Simulation des bilateralen Hörens mit prothetischem Ersatz der Verknüpfung der Hörinformation und der neuronalen Sensorregulation der Schnecke ist bislang noch Gegenstand von Studien. Die beiderseitige Implantation von Innenohrprothesen berücksichtigt die On-line-Regelung der bilateralen Hörempfindung nicht und verbessert daher nach bislang vorliegenden Daten an Patienten nur geringfügig das Sprachverständnis.

Signal-Störfreiung zur Verbesserung des Sprachverstehens mit Cochlear Implant
In der Entwicklung verbesserter digitaler Signalverarbeitung werden Verfahren für digitale konventionelle Hörgeräte und Verfahren für Cochlea Implantate zum Teil parallel entwickelt und genutzt. Techniken und Technologien zur Verbesserung des Sprachverstehens im Störschall durch Störfreiung der Sprachsignale mit Hilfe superdirektiver Mehrmikrofonarrays mit anschließender kohärenzbasierter adaptiver Filterung werden derzeit für die Applikation bei Cochlea-Implantat-Patienten erprobt und weiterentwickelt. Hierfür können mehrkanalig arbeitende Systeme mit Arrays aus mehreren Mikrofonen auf einer Seite und/oder auf beiden Kopfseiten eingesetzt werden. Die mit einem eigenen tragbaren, noch nicht für den Routineeinsatz geeigneten Prototypen ermittelten Ergebnisse an erwachsenen CI-Patienten lassen erkennen, dass

die Verbesserung des Sprachverständnisses ähnlich groß wie mit beidseitig eingesetzten CIs ausfällt (Verbund-DFG-Projekt des Instituts für Nachrichtengeräte und Datenverarbeitung (IND) und der HNO-Klinik).

Ausblick auf weitere Entwicklungen
Der nächste Schritt besteht in der Kombination der Mehr-Mikrofontechnik und der Signalvorverarbeitung mit der Sprachsignalverbesserung durch Nutzung schneller Impulsübertragungsraten und der schnellen Signalübertragung analoger Stimulationsmuster über die Elektroden in der Schnecke sowie der Entwicklung von Verarbeitungsstrategien bilateral kommunizierender Implantate zur Optimierung des beidohrigen Hörens.

Autoren:
Dr.-Ing. Wolfgang H. Döring ist Leiter der Audiologie der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Plastische Kopf- und Halschirurgie.
Univ.-Prof. Dr.-Ing. Peter Vary ist Inhaber des Lehrstuhls und Leiter des Instituts für Nachrichtengeräte und Datenverarbeitung (IND).
Univ.-Prof. Dr. med. Martin Westhofen ist Direktor der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Plastische Kopf- und Halschirurgie sowie Inhaber des Lehrstuhls für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.



DER EIGENE WEG

GRÜNENTHAL ist ein unabhängiges, forschendes und international tätiges Pharmaunternehmen. Die Zukunftssicherung durch innovative Forschung ist ein wesentlicher Bestandteil unserer Firmenpolitik. Unsere heutigen und zukünftigen Arzneimittel und Dienstleistungen dienen der Gesundheitsförderung und der Verbesserung der Lebensqualität. Sie erfüllen einen hohen Anspruch an Qualität, Wirksamkeit, Sicherheit und Umweltverträglichkeit.

GRÜNENTHAL GMBH, 52099 Aachen, Deutschland
www.grunenthal.com



Miniaturisierte Lungenersatztechnik

Neue Entwicklungen und Verfahren erhöhen die Überlebenschancen

Seit mehreren Jahren wird an der RWTH Aachen sowohl von ingenieurtechnischer als auch medizinischer Seite an neuen Verfahren des künstlichen Gasaustauschs zur Überbrückung eines Lungenversagens geforscht.

Eine der wesentlichsten biologischen Funktionen der Lunge ist der Gasaustausch. Der Körper wird mit Sauerstoff (O_2) versorgt, das im Stoffwechsel entstehende Kohlendioxid (CO_2) wird ausgeatmet. Kann die Gasaustauschleistung nicht aufrecht erhalten werden, droht lebensbedrohlicher Sauerstoffmangel. Das akute, schwere Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome; ARDS) tritt meist als Folge verschiedener Grunderkrankungen wie etwa bei Lungenentzündungen, nach schweren Verletzungen oder als Komplikation einer schwersten systemischen Entzündungsreaktion (Sepsis) auf und geht mit einer Sterblichkeit der häufig noch jungen Patienten von circa 50 Prozent einher.

Die hohe Sterblichkeit ist vor allem dadurch zu erklären, dass neben der Behandlung der eigentlichen Grunderkrankung keine kausale Therapie des Lungenversagens zur Verfügung steht. Die intensivmedizinische Therapie besteht in der maschinellen Beatmung, wodurch einerseits zwar der gestörte Gasaustausch wiederhergestellt werden kann, andererseits jedoch durch hohe Beatmungsdrücke und -volumina zusätzliche Schäden an der Ultrastruktur des Lungengerüsts sowie Entzündungsreaktionen des Gesamtorganismus hervorgerufen werden können.

Zur Verhinderung dieses oft tödlich verlaufenden Teufelskreises spielen heute Strategien zur Minimierung der beatmungsassoziierten Lungen- und System-schädigung eine große Rolle. Um auch bei schwersten Formen des ARDS eine ausreichende Sauerstoffversorgung ohne aggressive Beatmung zu gewährleisten, kann die Gasaustauschfunktion der Lunge für eine begrenzte Zeit durch einen extrakorporalen Lungenersatz erfolgen. Hierbei wird venöses Blut über großlumige Kanülen aus den Femoralvenen dem Körper entnommen und in künstliche Membranen geleitet, über die der Gasaustausch für O_2 und CO_2 stattfindet.

Das O_2 -reiche Blut wird dem Körper über die obere Hohlvene zurückgegeben, so dass ein ausreichender Gasaustausch auch unabhängig von der Lungenfunktion aufrechterhalten werden kann.

Diese extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ähnelt in ihrem technischen Aufbau stark der Herz-Lungen-Maschine, wie sie bei Operationen am Herzen benutzt wird. Allerdings sind die Einsatzzeiten der ECMO beim Lungenversagen deutlich länger, da sich die Lungenfunktion in aller Regel erst nach Tagen bis Wochen erholt. Die langen Laufzeiten der extrakorporalen Zirkulation stellen besondere Anforderungen an die Technik, da es beim Kontakt zwischen Blut und Fremdoberflächen zur Aktivierung des Gerinnungssystems kommt, was eine medikamentöse Gerinnungshemmung notwendig macht. Am Anfang der ECMO-Therapie beim Lungenversagen in den siebziger Jahren wurde eine vollständige Gerinnungshemmung durch Heparin während der ECMO durchgeführt. Allerdings führte die Gerinnungshemmung zu relevanten Blutungskomplikationen, so dass Blutverluste zwischen zwei und vier Litern pro Tag nicht selten waren. Einen wesentlichen Fortschritt brachte hier die Möglichkeit, Heparin kovalent an die Innenseite aller Teile des extrakorporalen Systems zu binden und so auf eine systemische Gerinnungshemmung verzichten zu können. Hierdurch konnten die Blutungskomplikationen während der ECMO-Therapie deutlich reduziert werden.

Trotz dieser technischen Fortschritte bleiben die extrakorporalen Lungenersatzverfahren sowohl personell als auch technisch so aufwändig, dass ihr Einsatz wenigen Zentren vorbehalten bleibt, zu denen in Deutschland die Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie am Universitätsklinikum Aachen gehört. Hierher werden Patienten mit akutem Lungenversagen aus ganz Deutschland überwiesen, bei denen die Gefahr der O_2 -Unterversorgung trotz künstlicher Beatmung besteht. Seit die Technologie Ende 1997 in Aachen zur Verfügung steht, wurden mehr als 200 Patienten zur Behandlung dieses schwersten akuten Lungenversagens übernommen.

Bei 15 Prozent dieser Patienten konnte nur noch mittels extrakorporaler Membranoxygenierung eine Sauerstoffversorgung des Körpers gewährleistet werden. Die Patienten mussten zu meist noch im zuweisenden Krankenhaus von unserem eingeflogenen Ärzte-Pflegeteam an die künstliche Lunge angeschlossen werden und dann erst konnten sie zur Weiterbehandlung transportiert werden. Die Gesamtüberlebensrate dieser an einem akuten Lungenversagen erkrankten Patienten lag mit 75 Prozent deutlich über dem Durchschnitt. Sie ist nur in spezialisierten Zentren mit limitierter Kapazität zu erreichen. So kommt es immer wieder dazu, dass Patienten wegen fehlender Kapazität nicht behandelt werden können.

Um die Technik des extrakorporalen Lungenersatzes bei mehr Patienten einzusetzen, ist es notwendig die Anwendung zu vereinfachen. Hierbei ist der erste und wichtigste Schritt, die Systeme zu verkleinern. Die heute im Einsatz befindlichen Systeme haben mit 1200-1600 ml ein extrakorporales Füllvolumen, das 20 bis 30 Prozent des gesamten Blutvolumens entsprechen kann. Im Institut für Biomedizinische Technologien (IBMT) wurden miniaturisierte, rotierende Blutpumpen entwickelt, die zusammen mit stark verkleinerten Membranoxygenatoren ein ECMO-System mit nur 400 ml Füllvolumen ermöglichen. Diese Neuentwicklung wurde inzwischen im Tierversuch erfolgreich getestet. Eine weitere Verkleinerung und Vereinfachung der Systeme könnte durch Integration der Blutpumpe in das Oxygenatorgehäuse erreicht werden.

Eine Alternative die Systeme zu vereinfachen besteht darin, ganz auf die Blutpumpe zu verzichten und die arteriovenöse Druckdifferenz als treibende Kraft auszunutzen. Solche Systeme befinden sich schon im klinischen Einsatz, werden aber in ihrer Anwendung beim schweren Lungenversagen dadurch begrenzt, dass das einströmende arterielle Blut nur dann durch die Membran oxygeniert werden kann, wenn es unzureichend oxygeniert ist und eine verbleibende O_2 -Bindungskapazität besteht. Genau dieser Zustand muss aber beim akuten Lungen-

versagen vermieden werden, da bei arterieller Hypoxämie die O_2 -Mangelversorgung der Organe droht. Somit werden solche Systeme vornehmlich zur Behandlung des hyperkapnischen Lungenversagens eingesetzt, da hiermit eine exzellente CO_2 -Elimination zu gewährleisten ist.

Eine grundsätzlich andere Möglichkeit des Lungenersatzverfahrens besteht darin, das Herz als Blutpumpe zu nutzen und Membranoxygenatoren parallel zur natürlichen Lunge zwischen das rechte und das linke Herz zu implantieren. Das Blut wird von der rechten Herzkammer durch die Pulmonalarterie in den Oxygenator gepumpt, hier mit O_2 gesättigt, und fließt dann über die Pulmonalvenen in das linke Herz und damit in den großen Kreislauf ab. Da die rechte Herzkammer nur einen geringen Druck erzeugen kann, war die Entwicklung von Oxygenatoren mit extrem geringem Strömungswiderstand erforderlich. Das erste implantierbare System wurde von einer amerikanischen Forschergruppe erfolgreich im Tierversuch getestet. Im Gegensatz zu den ECMO-Systemen ist dieses Verfahren allerdings mit einer hohen Invasivität verbunden, da eine Operation des Brustkorbs zur Anlage erforderlich ist. Deswegen gelten solche Entwicklungen eher der Unterstützung der Lungenfunktion bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen, die auf eine Transplantation warten, als der Anwendung beim akuten Lungenversagen.

Sollte es uns gelingen, die Komplexität der Lungenersatzverfahren beim akuten Lungenversagen soweit zu verringern, dass sie ähnlich einfach wie Beatmungsgeräte auf der Intensivstation einsetzbar sind, könnte der versagenden Lunge die notwendige Zeit zur Heilung gegeben werden, ohne dass weitere direkte schädliche Noxen, wie etwa die Beatmung mit positivem Druck, den Heilungsprozess erschweren oder gar verhindern. Letztlich wäre zu erwarten, dass mit einem solchen Konzept die Überlebensrate der häufig sehr jungen Patienten deutlich angehoben werden kann. ●

Zukunft. Die richtige Entscheidung in der Gegenwart.



Wir bringen Hochleistungswerkstoffe in Form und Funktion.

Der Weg ist die langfristig angelegte strategische Partnerschaft mit unseren Kunden in der Luft- und Raumfahrtindustrie, der Automobilindustrie, der Bauindustrie und im Maschinen- und Anlagenbau.

Die Mittel sind qualifizierte und motivierte Mitarbeiter, zielgerichtete Forschung und Entwicklung, angewandte Werkstoff-, Schmiede- und Strangpresstechnologie auf höchstem Niveau.

Das Ergebnis ist ein breites Spektrum spezieller Halbzuge, einbaufertiger Komponenten, Fertigprodukte und Komplettsysteme aus Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Nickel- und Kupferlegierungen.

Die gemeinsame Aufgabe ist bleibend. Güter zu schaffen, die für Mensch und Umwelt von Nutzen sind.

Sprechen Sie mit uns.

OTTO FUCHS KG

Postfach 1261 58528 Meinerzhagen
Telefon 02354/73-1 Fax 02354/73201
info@otto-fuchs.com
<http://www.otto-fuchs.com>



Wolfgang Dott, Stefan Hahn, Hubertus Murrenhoff, Martin Schmidt

Entwicklung umweltverträglicher Schmierstoffe und Druckflüssigkeiten für Tribosysteme

Sonderforschungsbereich 442 optimiert Reibsysteme

Autoren:

PD Dr. med. Ralf Kuhlen ist Leitender Oberarzt an der Klinik für Anästhesiologie.

Prof. Dr.-Ing. Helmut Reul ist Leiter der Abteilung Kardiovaskuläre Biomechanik im Institut für Biomedizinische Technologien (IBMT).

Univ.-Prof. Dr.med. Rolf Rossaint ist Direktor der Klinik und Inhaber des Lehrstuhls für Anästhesiologie.

Schmierstoffe

Die wundersame Wirkung eines Tropfens Öl an der richtigen Stelle hat jeder schon einmal erfahren können: Verklemmte Fenster öffnen sich wieder leicht und quietschende Fahrradketten laufen plötzlich geräuschlos. Aber nicht nur im Haushalt, sondern auch in der Industrie ist der Schmierstoff unverzichtbar und ein wesentlicher, fester Bestandteil von Maschinen. Dies führt zu einem weltweiten Schmierstoffverbrauch von über 35 Millionen Tonnen. Dass solch große Schmierstoffmengen auch ihre Schattenseiten haben und nicht nur nützen, sondern auch Umwelt und Gesundheit belasten, liegt auf der Hand.

An der RWTH werden deswegen im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 442 „Umweltverträgliche Tribosysteme“ die Grundlagen erforscht, um die durch Schmierstoffe verursachten Probleme zu beseitigen. Die Substitution bedenklicher, mineralölbasierter Schmierstoffe

durch umweltfreundliche native Schmierstoffe ist ein zentraler Schwerpunkt der Forschungsarbeiten. Deren Resultat sind neu entwickelte Schmierstoffe auf Rapsölbasis, die sowohl technischen als auch ökotoxikologischen Anforderungen gerecht werden. Zudem soll erreicht werden, dass die durch falsche Schmierung verursachten Schäden, die sich jährlich auf circa 35 Milliarden Euro belaufen, deutlich sinken.

Tribosysteme

Geschmierte Kontakte sind heute überall dort anzutreffen, wo bewegliche Maschinenteile miteinander in Kontakt sind und sich relativ zueinander bewegen. Die Maschinenteile und der Schmierstoff bilden ein so genanntes Reibsystem (Tribosystem). Dabei können nicht nur Fensteraufhängungen und Fahrradketten im Zusammenspiel mit den Zahnradern als Tribosystem angesehen werden, sondern auch Getriebe, Kupplungen und Zerspanungs-

prozesse einer Werkzeugmaschine.

Der Schmierstoff befindet sich direkt zwischen den in Kontakt befindlichen Maschinenteilen. Er besteht zu circa 95 Prozent aus einer Grundflüssigkeit, dem Mineralöl, und zu circa 5 Prozent aus Zusätzen. Diese auch als Additive bezeichneten Stoffe sorgen für spezielle Eigenschaften des Schmierstoffes wie Korrosionsschutz oder Verschleißschutz. Sind der Schmierstoff und die Maschinenteile nicht richtig aufeinander abgestimmt, so kann es durch Reibung und Verschleiß zu hohen Energieverlusten und geringer Haltbarkeit des Systems führen. Neben dieser indirekten Umweltbelastung können durch Leckage in die Umwelt gelangende Schmierstoffe zu einer direkten Umweltbelastung führen.

Interdisziplinärer Ansatz zur Optimierung von Tribosystemen

Der Sonderforschungsbereich 442 hat sich zum Ziel gesetzt, Tribosysteme auf hohem technischen Niveau in einem ganzheitlichen Ansatz neu zu gestalten. Die wachsenden Anforderungen gerade hinsichtlich ökologischer Aspekte werden berücksichtigt. Dies bedingt eine verzahnte Entwicklung von Schmierstoffen auf der einen Seite sowie Beschichtungen für die Maschinenteile auf der anderen. Bestimmte bisher vom Schmierstoff erfüllte Funktionen sollen dabei auf die Beschichtungen der Maschinenteile übertragen werden, um den Schmierstoff einfach und umweltverträglich gestalten zu können.

Fachübergreifende und sich ergänzende Forschungsarbeiten verschiedener Disziplinen sind zum Erreichen der Ziele des Sonderforschungsbereichs erforderlich. Deshalb erfolgt eine interdisziplinäre Zusammenarbeit der Bereiche Maschinenbau, Werkstoffwissenschaften, Chemie sowie Umweltmedizin.

Neue Schmierstoffe und Alterungsbeständigkeit

Vielversprechende Ergebnisse wurden bereits im Bereich der Herstellung neuer Zwischenstoffe erzielt. Mehrere Schmierstoffe auf der Basis von Rapsöl konnten produziert werden, die den Bereich der Kühlschmierstoffe, Hydraulik- und Getriebeöle abdecken. Somit kann der Flüssigkeitsbedarf für die gesamte Werkzeugmaschine mit umweltverträglichen Schmierstoffen abgedeckt werden. Diese erfüllen die technischen Anforderungen wie beispielsweise eine lange Haltbarkeit im Betrieb, die als Alterungsbeständigkeit bezeichnet wird. Umfangreiche Versuchsreihen sind dazu notwendig. Mit Hilfe einfacher Prüfvorrichtungen erfolgt eine schnelle Bestimmung der technischen Eigenschaften der Schmierstoffe. Zudem erfolgen praxisnahe Langzeitversuche. Diese werden auf Prüfständen durchgeführt, die realen Systemen nachgebildet sind.

Umweltverträglichkeit

Um die Umweltverträglichkeit der Schmierstoffe zu garantieren, werden diese bezüglich ihres Abbauverhaltens sowie ihrer Ökotoxizität und Genotoxizität untersucht. Zu diesem Zweck werden die Schmierstoffe im gebrauchten und ungebrauchten Zustand sowie mit und ohne Additive in biologischen Testverfahren eingesetzt. Begleitend dazu werden ausgewählte physikalisch-chemische Parameter der Schmierstoffe bestimmt. Ziel ist eine differenzierte Beurteilung der Umweltverträglichkeit von Schmierstoffen in Abhängigkeit der Inhaltsstoffe und der gebrauchtsbedingten Veränderungen.

Des Weiteren werden im Rahmen dieser Untersuchungen herkömmliche Testverfahren optimiert. Zum Beispiel konnte ein Verfahren zur Bestimmung der Abbaubarkeit entwickelt werden, das zwei genormte Tests kombiniert. Dieses ist zur Beurteilung der Persistenz der Schmierstoffe im wässrigen Milieu und im Boden geeignet. Bei der Untersuchung der ökotoxikologischen Wirkung der Schmierstoffe werden verschiedene Testorganismen wie die Grünalge *Desmodesmus subspicatus*, der Wasserfloh *Daphnia magna* sowie die Bakterien *Pseudomonas putida* und *Vibrio fischeri* eingesetzt. Dabei werden neu entwickelte, miniaturisierte Testverfahren verwendet, die auf Mikrotitrationsplatten basieren. Diese miniaturisierten Testverfahren können vollständig automatisiert werden, wodurch unter anderem erhebliche Kostensenkungen für zukünftige Prüfungen erreicht werden.

Ausblick

Die neuen umweltverträglichen Schmierstoffe werden nun mit ebenfalls neu entwickelten Beschichtungssystemen kombiniert. Diese zeichnen sich zum Beispiel durch einen geringen Verschleiß bei gleichzeitig niedrigen Reibwerten aus. Ferner übernehmen sie Funktionen des Schmierstoffes wie beispielsweise den Korrosionsschutz.

Die Optimierung der einzelnen Reibsysteme im Rahmen von Bauteilversuchen bildet nun ebenso den Schwerpunkt der zukünftigen Arbeiten, wie die Herstellung der neuen Fluide im großen Maßstab. Dadurch wird konsequent auf eine Werkzeugmaschine mit umweltverträglichen Tribosystemen hingearbeitet.

Autoren:

Univ.-Prof. Dr. rer.nat. Wolfgang Dott ist Inhaber des Lehrstuhls und Direktor des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin.
Dipl.-Chem. Stefan Hahn ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Hygiene und Umweltmedizin.
Univ.-Prof. Dr.-Ing. Hubertus Murrenhoff ist Inhaber des Lehrstuhls und Leiter des Instituts für Fluidtechnische Antriebe und Steuerungen (IFAS).
Dipl.-Ing. Martin Schmidt ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Fluidtechnische Antriebe und Steuerungen (IFAS).



ZF-Werk Passau-Patriching

ZF-Werk Passau-Grubweg

ZF-Technik – aus Passau in die ganze Welt!

Seit über 50 Jahren werden in den Passauer ZF-Werken High-Tech-Produkte von Spezialisten entwickelt und gefertigt.

Achsen und Getriebe aus Passau sind in Arbeitsmaschinen, Bussen, Nutzfahrzeugen und Pkw in über 200 Ländern im Einsatz und leisten einen wesentlichen Beitrag zur Mobilität.

Menschen weltweit verlassen sich zu Recht auf ZF-Antriebs- und Achssysteme – Made in Passau.

Mensch. Technik. Fortschritt.

Donaustraße 25-71 • D-94034 Passau • Germany
Telefon +49 (0)851 494-0 • Fax +49 (0)851 494-2190
www.zf.com/a-passau



ANTRIEBS- UND FAHRWERKTECHNIK

ZF PASSAU GMBH
Arbeitsmaschinen-Antriebstechnik und Achssysteme

Eine alarmierend ansteigende Anzahl von Patienten führt die elektromagnetischen Felder des Alltags als Ursache für gesundheitliche Beschwerden an. Die von Sendemasten des Mobilfunks ausgehenden hochfrequenten Felder werden ebenso wie die niederfrequenten Felder der Hochspannungsfreileitungen oder der Elektroinstallationen in Gebäuden für Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Konzentrationschwäche, Müdigkeit oder Angstzustände verantwortlich gemacht. In populärwissenschaftlichen Abhandlungen und so genannten Erfahrungsberichten wird dieser Zusammenhang als gegeben dargestellt. Dabei sind Ursachen wie Entstehung derartiger unspezifischer Gesundheits- und Befindlichkeitsstörungen uneinheitlich und eine Verbindung mit elektromagnetischen Feldern ist nicht einmal ansatzweise wissenschaftlich belegt.

Aufgabe der Umweltmedizin ist es, qualifiziert und interdisziplinär zu prüfen, inwieweit bekannte Erkrankungen oder Umwelttoxene (biologische, chemische oder physikalische Schadstoffe) im Einzelfall als Ursache für solche Beschwerden in Frage kommen und ob elektromagnetische Felder als krankheitserregende Umweltfaktoren überhaupt in Betracht gezogen werden müssen.

Vorgehensweise bei den Untersuchungen

Die 'elektrosensiblen' Patienten werden schrittweise bis zu drei unterschiedlichen hintereinander erfolgenden Untersuchungen unterzogen. Im ersten Schritt klärt die Umweltmedizinische Ambulanz, ob bekannte Krankheitsbilder oder Umwelttoxene als Ursache für die Beschwerden in Frage kommen. Bei einem positiven Ergebnis werden die Patienten zur weiteren Behandlung an entsprechende Spezialkliniken überwiesen.

Eine negative Diagnose gibt Anlass, den Patienten einer ambulanten Langzeituntersuchung zu unterziehen. Hier wird durch eine mehrtägige Überwachung der Körperfunktionen, der einwirkenden elektromagnetischen Felder und der subjektiv gemeldeten Beschwerden festgestellt, ob eine Gleichzeitigkeit des Auftretens bestimmter Felder und

der Beschwerden festgestellt werden kann. Der Patient kann in dieser Zeit ein normales Leben führen.

Im Falle eines positiven Resultats ist eine Provokationsstudie erforderlich, in der die Ursächlichkeit zwischen den anhand der ambulanten Überwachung definierten Feldern und den gemeldeten Beschwerden der Patienten überprüft wird.

Umweltmedizinische Ambulanz (UMA)

In der Umweltmedizinischen Ambulanz (UMA) wird mit einem standardisierten umweltmedizinischen Fragebogen, der Sichtung und Bewertung von beim Patienten zuvor erhobenen Befunden, einem umfassenden Patientengespräch und einer körperlichen Untersuchung entschieden, ob ein begründeter Expositionsverdacht vorliegt. In diesem Fall werden Human-Biomonitoring (Ermittlung der körperlichen Belastung mit Schadstoffen und ihre Effekte), Ortsbegehung und/oder Umweltmonitoring (Ermittlung von chemischen, biologischen und/oder physikalischen Expositionsfaktoren in der Umwelt) durchgeführt. Zusätzlich erfolgt eine differentialdiagnostische Abklärung des Beschwerdebildes des Patienten. Kern dieser Differentialdiagnostik sind allergologische und, wenn möglich, auch psychiatrische Diagnostik. Untersuchungen in anderen medizinischen Fachgebieten werden in Abhängigkeit vom Beschwerdebild durchgeführt und sind somit optional.

Liegt kein begründeter Expositionsverdacht vor, wird nur die zuvor beschriebene Differentialdiagnostik ohne Human-Biomonitoring, Ortsbegehung und/oder Umweltmonitoring durchgeführt. Die Ergebnisse der Differentialdiagnostik können in seltenen Fällen den Verdacht einer gesundheitsrelevanten Exposition ergeben, der auf der ersten Entscheidungsebene nicht evident wurde. In diesem Fall werden Human-Biomonitoring, Ortsbegehung und/oder Umweltmonitoring durchgeführt.

Die im diagnostischen Ablauf erhobenen Ergebnisse werden in einer Fallkonferenz diskutiert und in eine Hauptdiagnose, die das Beschwerdebild des Patienten nahezu vollständig erklärt, sowie in Nebendiagnosen, die



für die Umweltmedizin

Untersuchungen bei elektrosensiblen Patienten

*Bild 1: Blick in den wellenabgeschirmten Messraum zur Messung hochfrequenter Felder wie zum Beispiel von Mobiltelefonen auf die Gehirnaktivität.
Foto: Peter Winandy*

RWTHTHEMEN 2/2002



nur einen Teil des Beschwerdebildes des Patienten erklären, unterteilt. Darüber hinaus werden Therapieansätze diskutiert. Das Ergebnis der Untersuchungen und die Behandlungsoptionen werden in einem Abschlussgespräch mit dem Patienten besprochen und dem betreuenden Arzt (im Regelfall ist dies der Hausarzt) mitgeteilt.

Ambulante Überwachung

Eine am Körper getragene kleine und leichte Erfassungseinrichtung ermöglicht es, wichtige Körperfunktionen wie die Herzfrequenz aus dem Elektrokardiogramm, die Gehirnaktivität aus dem Elektroenzephalogramm, die Stärke und Dauer der Einwirkung elektromagnetischer Felder sowie den Zeitpunkt des Einsetzens einer Beschwerde über mehrere Tage hinweg kontinuierlich aufzuzeichnen. Der Patient kann sich in seiner gewohnten Umgebung frei bewegen, seiner Arbeit nachgehen oder sich im Schlaf erholen. Die anschließende Auswertung der Aufzeichnungen gibt Auskunft über die Gleichzeitigkeit verschiedener Ereignisse und der Exposition durch elektromagnetische Felder.

Provokationsstudien

Wird in ambulanten Untersuchungen eine zeitliche Übereinstimmung zwischen einer Exposition durch elektromagnetische Felder und Beschwerden und Reaktionen der Körperfunktionen des Patienten festgestellt, ist eine Provokationsstudie zur Überprüfung der Ursächlichkeit erforderlich. Dabei werden die Patienten in so genannten Doppelblindversuchen, bei denen weder der Patient noch der untersuchende Wissenschaftler die Zeitpunkte der Feldeinwirkung kennt, mit definierten Feldern in einem speziellen Abschirm- und Befeldungsraum exponiert. Neben der Meldung des Patienten über ein etwaiges Auftreten von Beschwerden werden auch zugschnittene Körperfunktionen und die Zeiträume unter Feldeinwirkung aufgezeichnet und anschließend statistisch ausgewertet.

Ausblick

In interdisziplinären Untersuchungen werden valide und belastbare Daten zur Elektrosensibilität gesammelt. Erst auf dieser Grundlage kann entschieden werden, ob es sich bei den schwachen elektromagnetischen Feldern des Alltags tatsächlich um gesundheitsrelevante Umweltfaktoren handelt. Unabhängig davon werden die Patienten in jedem Fall ernst genommen, die Ermittlung einer zur Linderung ihrer Beschwerden geeigneten Therapie steht immer im Vordergrund.

Autoren:

Univ.-Prof. Dr. rer.nat. Wolfgang Dott ist Direktor des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin.

Prof. Dr.-Ing. habil. med. Jiri Silny ist Leiter des Forschungszentrums für Elektro-Magnetische Umweltverträglichkeit (femu).

PD Dr. med. Gerhard Andreas Wiesmüller ist Leiter der Umweltmedizinischen Ambulanz (UMA) des Universitätsklinikums.

Rainer Facius, Rupert Gerzer, Gerda Horneck, Günther Reitz, Manfred Schäfer

Strahlenschutz bei der Raumfahrt

MATROSHKA – ein Gerät zur Messung der Tiefendosis im Menschen

Die gesundheitlichen Schäden, die das Strahlenfeld im Weltraum verursachen kann, gehören zu den begrenzenden Faktoren für die bemannte Raumfahrt. Komponenten des extrem komplexen Strahlenfeldes sind die galaktische Strahlung, solare Strahlung, Teilchen der Strahlungsgürtel und Neutronen. Charakteristisch ist ihre hohe Durchdringungsfähigkeit von Materie aufgrund ihrer sehr hohen Energien. Das komplexe Strahlenfeld erfordert ein großes Maß an technischem Aufwand für einen angemessenen Strahlenschutz. Es verändert sich zeitlich und örtlich in Abhängigkeit von Form und Stärke des Magnetfeldes der Erde sowie

durch Sonnenaktivität. Außerdem wird es durch die Materialien der Raumschiffwände und der Einrichtungen modifiziert.

Im Strahlenfeld des Weltraums wird der gesamte Körper des Menschen bestrahlt. Aufgrund unterschiedlicher Abschirmung kommt es zu einer unterschiedlichen Verteilung der Dosis und zur Veränderung des Teilchen-Spektrums im Körper. Die Aufenthaltsdauer bestimmt das Strahlenrisiko. Dieses reicht von akuten Schäden bis zu Spätschäden wie Bildung von Katarakten im Auge (Grauer Star) und Bildung von Tumoren. Ein besonders hohes Risiko bei Weltraumausflügen ist mit der Teilchenstrahlung bei solaren Ausbrüchen verbunden.

Zur Abschätzung des Risikos bedarf es einer detaillierten Messung der Strahlungskomponenten, der Energieverteilung und Energieabgabe (LET). Das Maß der Schädigung ist abhängig von der absorbierten Dosis und der Energieverteilungsdichte, die in einem Qualitätsfaktor berücksichtigt wird. Die Dosis und der Qualitätsfaktor bestimmen die Äquivalenzdosis, die mit den organspezifischen Gewichtungsfaktoren als Summe die effektive Dosis ergibt. Diese für den Strahlenschutz zentrale Größe ist direkt mit dem Strahlenrisiko korreliert.

Mit theoretischen Modellrechnungen kann die Strahlenbelastung für Missionen nur unzureichend abgeschätzt werden. Deshalb müssen Messungen zur

Prüfung durchgeführt werden. Um die Strahlenbelastung außerhalb der ISS (International Space Station) über ein Jahr zu messen, hat die ESA (European Space Agency) das Projekt MATROSHKA vergeben, das unter der Leitung des DLR (Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt) zusammen mit der Industrie gebaut wird. Dabei soll das Gerät möglichst genau die Verhältnisse im und um den Astronautenkörper simulieren. MATROSHKA ist darauf ausgelegt, den Anforderungen der Detektoren und auch der Raumfahrtfaktoren (Vakuum, Temperatur) möglichst gerecht zu werden. Sie besteht aus drei wesentlichen Teilen, dem eigentlichen Phantom, der Basisstruktur und einem Behälter als Simulation des Raumanzuges. Die Teile werden wie bei einer russischen Matroschkafigur ineinander gefügt (Bild 1).

Das Phantom besteht aus Polyurethan mit einer Dichte von 1 g/cm^3 als gewebeäquivalentem Material, einem echten Knochen skelett und Lungenteilen mit einer niederen Dichte. Um Dosimeter integrieren zu können, ist es in Scheiben von 25 mm zerschnitten, über einem Mittelstab aufgefädelt und an der Basis-Struktur befestigt. Der Behälter über dem Phantom sorgt für eine geeignete Steifigkeit und für ein geschlossenes Volumen mit einer für einige Teilchendetektoren notwendigen Sauerstoffatmosphäre. Eine mehrlagige Schicht über dem Behälter hält die Temperatur für Phantom und Elektronik im Bereich von -40 bis $+50^\circ\text{C}$. Weitere Sensoren erlauben die Kontrolle über Druck und Temperatur.

An den Orten sensibler Organe wie Lunge, Magen, Darm, Niere, Auge sind spezielle aktive und auch passive Dosimetersysteme untergebracht, die entweder die zeitlich variierende Dosis oder eine integrale Dosis messen können. In jeder Scheibe sind in einem Raster von 25 mm Dosimeterkristalle (TLD) untergebracht, die die Tiefendosis im Phantom messen. Um die Hautdosis zu messen, sind in einer Jacke ebenfalls TLDs eingenäht. Drei spezielle Dosimeter (DOS-TEL, TEPC, HiLRS) außerhalb des Phantoms können einzelne Teilchen und ihre Energieabgabe in bestimmten Bereichen messen. Die elektronischen Messdaten



Bild 1: Schnitt durch die MATROSHKA.

werden während der Mission zum Boden übertragen. An der wissenschaftlichen Durchführung der Experimente ist auch die RWTH Aachen beteiligt.

Am Ende der Mission werden die passiven Dosimeter in der ISS ausgebaut und zur Auswertung zum Boden zurückgebracht. Ein Verlängerungsrohr des Mittelstabes erlaubt es, die Schichten um 15 cm anzuheben, Experimente zu entnehmen oder einzubauen während funktionsfähige aktive Dosimeter verbleiben.

MATROSHKA wird unter der Leitung des DLR gefertigt. Für das Phantom, die Experimentdurchführung, Integration und Sicherheit ist das DLR in Köln in Verbindung mit der RWTH zuständig, während Basis-Struktur, Container, Stabilitätsprüfung und Thermalkonzept von DTM Technologies (Modena) bereitgestellt werden. Für Steuerungselektronik, Datenerfassung, -übertragung und Software ist Kayser Italia (Livorno) zuständig.

Autoren:

Dr. phil.nat. Rainer Facius ist Mitarbeiter der Gruppe Strahlenbiophysik des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt (DLR).

Univ.-Prof. Dr. med. Rupert Gerzer ist Inhaber des Lehrstuhls für Flugmedizin und Leiter des Instituts für Luft- und Raumfahrtmedizin des DLR.

Dr. phil.nat. Gerda Horneck ist Leiterin der Abteilung Strahlenbiologie des DLR und der AG Strahlengefährdung des Menschen im Institut für Flugmedizin.

Dr. phil.nat. Günther Reitz ist Leiter der Gruppe Strahlenbiophysik des DLR.

Dr. rer.nat. Manfred Schäfer ist Mitarbeiter der Gruppe Strahlenbiophysik des DLR.





Sichtprüfung von aufgereinigten Zwischenprodukten wie zum Beispiel rekombinanten Antikörpern.
Foto: Peter Winandy

Kompetenzzentrum für Biowerkstoffe Aachen

Implantate mit biologischen Tarnkappen

Biokompatible Materialien werden in vielen Bereichen der Medizin benötigt und stehen in direktem Kontakt mit dem Gewebe und Blut des Menschen. Die Eigenschaften der Materialoberfläche sind daher für die Akzeptanz des Materials von besonderer Bedeutung. Biokompatible Materialien sollen sich jedoch nicht nur neutral im Körper verhalten oder rückstandslos abgebaut werden, sie sollen auch aktiv mit dem Körper in Wechselwirkung treten.

Das an der RWTH Aachen eingerichtete Kompetenzzentrum für Biowerkstoffe trägt mit folgenden Konzepten dazu bei, bioverträgliche Implantate für den kurzfristigen und temporären Einsatz im menschlichem Körper zu entwickeln.

- Entwicklung von neuen Werkstoffen mit steuerbarer Resorbierbarkeit
- Optimierung der Grenzflächenverträglichkeit von Biowerkstoffen durch maßgeschneiderte Oberflächenmodifizierungen
- Entwicklung definierter Wirkstofffreisetzungssysteme
- Maßgeschneiderte textile Strukturen für Implantate

Voraussetzung für die Etablierung dieser Kernkompetenzen war die Bildung des interdisziplinären Verbunds von neun Forschungseinrichtungen der Fakultäten für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, für Maschinenwesen, für Bergbau, Hüttenwesen und Geowissenschaften und für Medizin. Gefördert wird das Kompetenzzentrum vom Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie (BMBF) aus dem Programm „MaTech“ mit Unterstützung des Ministeriums für Schule, Wissenschaft und Forschung (MSWF) des Landes Nordrhein-Westfalen.

Primär befasst sich das Kompetenzzentrum mit der Verbesserung der Grenzflächenverträglichkeit. Durch das Konzept der oberflächenspezifischen Anbindung von Wirkstoffen wird es ermöglicht, hinsichtlich ihrer mechanischen Eigenschaften bewährte Implantate mit einer „biologischen Tarnkappe“ auszurüsten und damit die Akzeptanz durch den Organismus sicherzustellen.

Bei einem der eingesetzten bioaktiven Beschichtungsverfahren handelt es sich im ersten Ausrüstungsschritt um die CVD-Polymerisation (Chemical Vapor Deposition), bei der funktionalisierte Monomere sich nach Pyrolyse auf den Implantatoberflächen als dünne Polymerbeschichtung niederschlagen. An diese funktionalisierten Oberflächen lassen sich in einem zweiten Schritt biologisch aktive Stoffe mittels peptidchemischer Immobilisierungstechniken fest binden. Das besondere der Beschichtung ist die universelle Anwendbarkeit sowohl auf Metall als auch auf Kunststoffe und/oder textilen Strukturen.

Selbst dünne Platindrähte lassen sich mit diesem Verfahren so modifizieren, dass sie das Zellwachstum gezielt fördern. Diese speziell gewickelten Platindrähte, so genannte Coils, helfen beim Verschließen von Gefäßausbuchtungen, so genannten Aneurysmen, die zu gefährlichen Gehirnblutungen führen können. Hierbei wird der geknäuelte Platindraht in die Gefäßaussackung eingeführt, so dass sich ein lokaler Blutpfropf bildet, der die Aussackung verschließt. Allerdings wird die Gefäßwand oft nicht dauerhaft abgedichtet, so dass an der gleichen Stelle erneut Ausbuchtungen auftreten. Die aktive Abdichtung der Gefäßwand wird durch die Beschichtung der Platindrähte erzielt, die Substanzen mit in der Natur vorkommenden Molekülsequenzen enthalten, die die Zellen als Signal erkennen. In Kooperation mit dem Medical Center Bonn (Prof. Dr. med. Jürgen Reul) wurde im Tierversuch bestätigt, dass mit solchen Coils ein dauerhafter Verschluss der Gefäßaussackung erzielt wird.

Weiterhin kann die CVD-Beschichtung zur Wirkstoffausrüstung von metallischen Gefäßstützen, so genannten Stents, eingesetzt werden, die zur Behebung des durch Arteriosklerose auftretenden Gefäßverschlusses verwendet werden. Leider löst der „nackte“ Stent vielfach ein überschießendes Wachstum der Muskelzellen der Gefäßwand aus, was zu einem erneutem Gefäßverschluss (Restenose) führen kann. Zur Vermeidung einer Restenose werden nun die Oberflächen der Gefäßstützen mit speziellen Wirkstoffen ausgerüstet, die aktiv das Zellwachstum vermindern.

Bei der Entwicklung von „Tarnkappen“ für Implantatoberflächen spielen nicht nur die Wirkstoffe eine Rolle, die das Zellwachstum beeinflussen. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Biochemie werden gentechnisch hergestellte Zytokine wie Interleukin 11 und Interleukin 10 an die Implantatoberflächen gebunden und ihre entzündungshemmende Wirkungsweise in Zellkulturversuchen untersucht. Ziel zukünftiger Arbeiten wird die maßgeschneiderte Ausrüstung von Oberflächen mit Zellwachstumsmediatoren und gleichzeitig entzündungshemmenden Wirkstoffen sein.

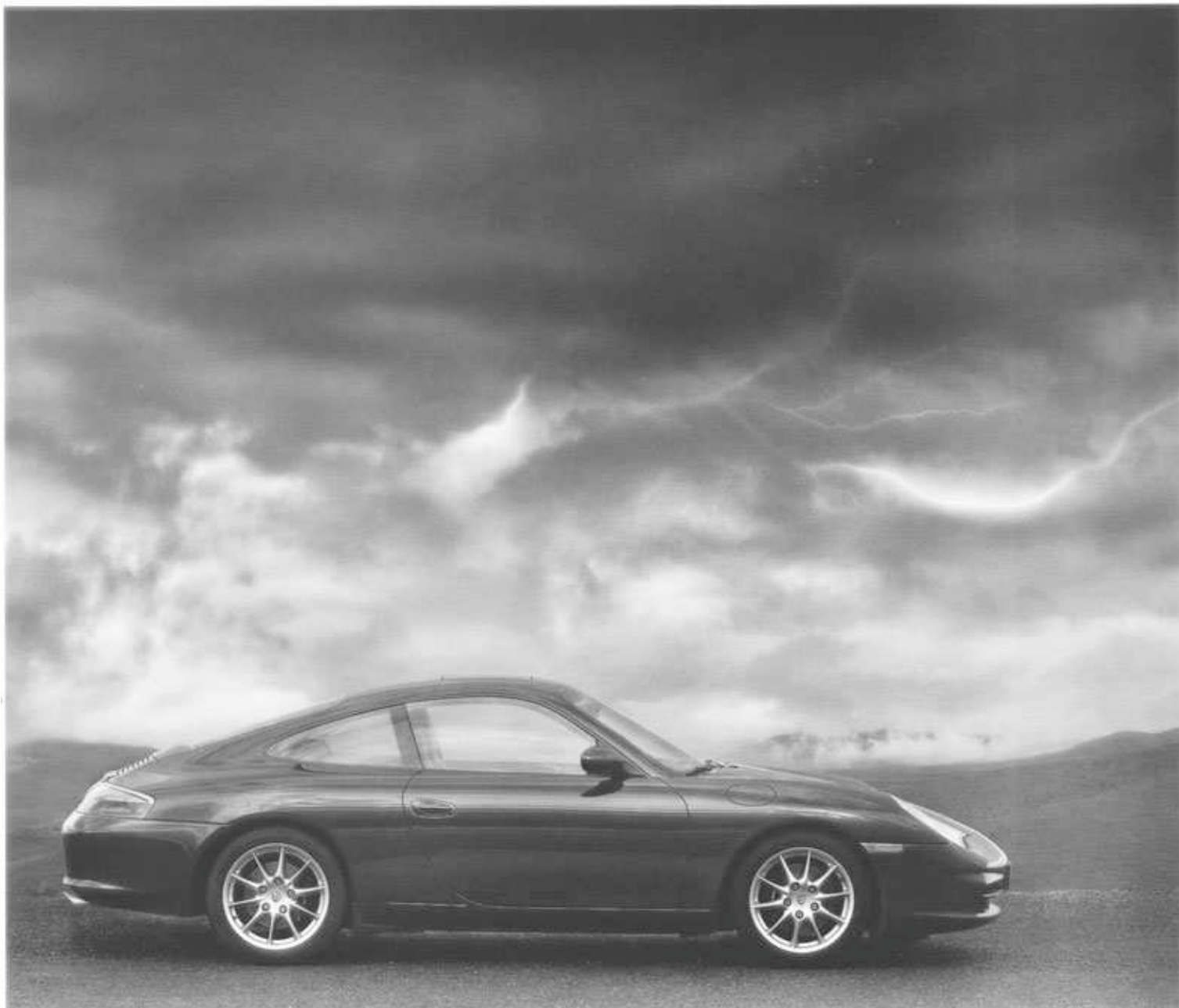
Die Beeinflussung der Grenzflächenverträglichkeit von Implantaten wird jedoch nicht allein von der molekularen Zusammensetzung der Oberfläche bestimmt. Das topographische Mikro- und Oberflächendesign der Implantate spielt ebenfalls eine große Rolle bei der Biokompatibilität im Gewebe- und Knochenzellkontakt. Ein entscheidender Beitrag zur Entwicklung maßgeschneiderter Oberflächenstrukturierungen wird von der Kompetenz der beteiligten Institute der Ingenieurwissenschaften geleistet. In diesem Zusammenhang haben die neuen dreidimensionalen textilen Strukturen in den letzten Jahren immer größere Bedeutung gewonnen. So werden für die Forscher im Klinikum schlauchförmige Stützstrukturen für die Züchtung von kleinem Gefäßprothesen unter Einsatz von körpereigenen Zellen im Bioreaktor entwickelt. Bei dieser Züchtung von Gewebe (Tis-

sue Engineering) können die Zellen entlang der ausgerichteten Fasern der Stützstruktur wachsen und natürliches Gewebe aufbauen. Ein weiteres Beispiel des Tissue Engineering ist die Entwicklung eines künstlichen Kreuzbandes aus einem neuen elastischen, abbaubaren Kunststoffmaterial. Die Textilstruktur wird an der Oberfläche mit wachstumsfördernden Substanzen ausgerüstet, so dass die darauf angesiedelten spezifischen Zellen körpereigenes Gewebe bilden.

Die bisherigen Arbeiten haben gezeigt, dass die Bündelung der Kernkompetenzen sowie die Einbindung in das Netzwerk der weiteren Kompetenzzentren im Bereich der Medizintechnik und der klinischen Forschung (AKM, IZKF „BIOMAT.“) und das große Potenzial der Forschungseinrichtungen der RWTH Aachen und des Universitätsklinikums eine besonders günstige Voraussetzung für die Entwicklung neuer innovativer Konzepte im Bereich der Biomaterialforschung ist. ●

Autoren:

Univ.-Prof. Dr. rer.nat. Dr. h.c. Hartwig Höcker ist Inhaber des Lehrstuhls für Textilchemie und Makromolekulare Chemie, Direktor des Deutschen Wollforschungsinstituts, Sprecher des Kompetenzzentrums für Biowerkstoffe Aachen (bwa) und des Forums Life Sciences. PD Dr. rer.nat. Doris Klee leitet die Arbeitsgruppe „Polymere in der Medizin“ des Lehrstuhls für Textilchemie und Makromolekulare Chemie und ist Zentralkoordinatorin des Kompetenzzentrums für Biowerkstoffe Aachen (bwa).



Hier erfahren Sie mehr – Porsche Online: Telefon 01805 356 - 911, Fax - 912 (EUR 0,12/min) oder www.porsche.com.

**Unsere Ingenieure beschäftigen sich
mit vielen Variablen.**

Aber auch mit einer Konstanten.

Der 911.



PORSCHE

Das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung

Das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung „Biomaterialien und Material-Gewebsinteraktionen bei Implantaten“, kurz IZKF „BIOMAT.“ genannt, ist eine Einrichtung der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen. Seine Gründung erfolgte im Jahr 1995 und ging auf die Initiative „Gesundheit 2000“ von Bundes- und Landesregierung zurück. Seinerzeit wurden im bundesweiten Wettbewerb acht Interdisziplinäre Zentren für klinische Forschung gegründet. Die Medizinische Fakultät der RWTH Aachen war mit einer konzeptionell und inhaltlich überzeugenden Bewerbung zum Thema Biomaterialien und Implantate erfolgreich. Entsprechend fördert das IZKF „BIOMAT.“ die interdisziplinäre Zusammenarbeit auf diesem Gebiet. Wesentliches Ziel der Einrichtung ist die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Darüber hinaus wird die Schaffung von Plattformtechnologien gefördert, deren Etablierung über die Möglichkeiten von Einzelprojekten hinausgehen. In begrenztem Umfang werden auch innovative Einzelprojekte gefördert. Das IZKF „BIOMAT.“ praktiziert die transparente Vergabe öffentlicher Forschungsgelder nach Qualitätskriterien und ist gegenüber der Fakultät berichtspflichtig. Die Zielsetzungen und Leistungen des IZKF „BIOMAT.“ werden jährlich von einem Beirat auswärtiger Gutachter überprüft.

50

Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses

Das zentrumsinterne Graduiertenkolleg der Nachwuchswissenschaftler sowie ein Aus- und Weiterbildungsstipendienprogramm ermöglichen es jungen Kollegen, sich interdisziplinär fortzubilden und für ihre Forschungen relevante Kenntnisse und Methoden zu erlernen. Dieses erfolgreiche Programm geht nunmehr in die dritte Runde. Absolventen früherer Programme haben sich erfolgreich auf dem universitären und industriellen Arbeitsmarkt behauptet. Das interne Graduiertenkolleg umfasst insgesamt neun Stellen. An den regelmäßigen Lehrveranstaltungen zum Thema Biomaterialien und Implantologie nehmen neben den Kollegiaten regelmäßig auch weitere Post-Graduierte

der Medizinischen Fakultät und benachbarter Fakultäten teil.

Inhaltlich gliedert sich die Arbeit des IZKF „BIOMAT.“ in vier Schwerpunkte. Der Schwerpunkt 1, „Biologischer Gewebersatz/Tissue Engineering“ stellt

einen klassischen interdisziplinären Forschungsbereich dar.

Durch die Etablierung einer Core Facility „Stammzellforschung“ im letzten Jahr hat der Bereich Tissue Engineering eine deutliche Stärkung im Hinblick auf eine

verbesserte Zellgewinnung und -modulierung gewonnen. Der Forschungsstandort Aachen und insbesondere die bereits etablierten Kooperationen mit den verschiedenen technisch orientierten Institutionen der RWTH



„Biomaterialien und Material-Gewebsinteraktionen bei Implantaten“



Bild 1: Gelextraktion auf dem UV-Leuchttisch. Zur Sichtbarmachung wird die DNA durch Einlagerung mit Ethidiumbromid angefärbt. Unter Ultraviolett-Beleuchtung lässt sich die DNA lokalisieren und gezielt extrahieren.

Foto: Peter Winandy

sche Antwort auf Fremdmaterial“, sind Vorhaben gruppiert, die auf molekularer Ebene die Mechanismen der durch Fremdkörper ausgelösten Entzündungsreaktion untersuchen, insbesondere die Rolle von Makrophagen, Riesenzellen oder Lymphozyte. Vermehrt werden Projekte gefördert, die sich mit Wundheilungsvorgängen als einem zentralen Aspekt der biologischen Reaktion auf Implantate befassen. Inhaltlich ergeben sich dadurch enge Kooperationen mit dem SFB 542 (Molekulare Mechanismen zytokin-gesteuerter Entzündungsprozesse: Signaltransduktion und pathophysiologische Konsequenzen).

Im Schwerpunkt 4, Gewebeprotektion/Revaskularisation, wird das therapeutische Potential pluripotenter hämatopoetischer Stammzellen (HSC) als Alternative zur myokardialen Regeneration nach Myokardinfarkt und ischämischer Herzerkrankung zunehmend thematisiert. So werden zum Beispiel die optimalen Zellpopulationen und Applikationsmodalitäten für die Anwendung von HSC in der Myokardregeneration systematisch ermittelt.

Zusätzlich werden Zentrale Projekte und auch Plattformen gefördert. Aufgabe dieser Projekte ist es, methodische Ansätze der Teilvorhaben des IZKF „BIOMAT.“ zu vernetzen. Immer wiederkehrende Probleme von Biomaterialien, wie Zytotoxizität, Gentoxizität und Sterilität, waren in der Vergangenheit Gegenstand der Untersuchungen. Das Zentrum entwickelt zeitgemäße Testmethoden, die einerseits den Anforderungen des Medizinproduktegesetzes Rechnung tragen und andererseits aussagekräftiger sind, als die im Medizinproduktegesetz vorgeschlagenen Testmethoden.

Autor:

Univ.-Prof. Dr. rer.nat. Willi Jähnen-Dechent ist Leiter des Lehr- und Forschungsgebiets „Zell- und Molekularbiologie an Grenzflächen“. Er führt die Nachwuchsgruppe und die zentrale Laborfläche des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung (IZKF) „BIOMAT.“.

Aachen bieten eine ideale Plattform für die Entwicklung tissue-engineerter Strukturen innerhalb des IZKF „BIOMAT.“.

Im Schwerpunkt 2, „Technischer Gewebersatz/Extrakorporale Systeme“, werden Projekte

gefördert, die sich mit Glaskörperimplantation, Knochenersatzwerkstoffen und mesh-Materialien zur Unterstützung chirurgischer Eingriffe befassen. Der Schwerpunkt ist dadurch gekennzeichnet, dass die Projekte

auf die Lösung konkreter klinischer Fragen und Problemen ausgerichtet und interdisziplinär eingebunden sind im Umfeld von Klinik, Technik und Grundlagenforschung.

Im Schwerpunkt 3, „Biologi-

Textile Werkstoffe in Gefäßprothesen und künstlicher Hornhaut

Textilien können in unterschiedlichen Geometrien hergestellt werden und sind in der Lage vielfältige Funktionen zu erfüllen. Ausgangswerkstoffe sind größtenteils Polymere biologischen oder chemischen Ursprungs. Ein Teil dieser Materialien kann auch in den Körper implantiert werden. Daher liegt der Ansatz nahe, aus solchen textilen Strukturen Implantate Maß zu schneiden. Die Kooperation von Textiltechnikern und Ärzten hat daher in Aachen zu einigen innovativen Projekten geführt, die inzwischen auf dem Weg in die klinische Anwendung sind und zu neuen Lösungen im Bereich der Implantate führen.

Durch spezifisch angepasste textile Fertigungstechniken können polymere Fasern wie zum Beispiel Polyvinylidenfluoridfilamente zu sehr feinmaschigen Gewirken verarbeitet werden, die annähernd gleiche Dehnungseigenschaften wie das umliegende Gewebe aufweisen und somit im Einheilungsprozess keine Gefügeverschiebung bei Belastung verursachen. Damit wird ein geordneter Einwachsprozess erreicht, der sowohl für die Befestigung der künstlichen Hornhaut wie aber auch für die Besiedlung eines Gefäßersatzes entscheidend ist.

Der biologische Ansatz zur Verwendung von Textilien setzt immer voraus, dass diese in den Körper integriert werden. Dies wird in Aachen bei der Hornhautprothese durch die operative Implantation und das anschließende „Einwachsen“ von Zellen und Bindegewebe in das Textil erreicht. Um eine erste Stabilität zu erhalten, wird die Textilstuktur am Auge festgenäht.

Bei den Gefäßprothesen wird ein weiterer Kniff im Reagenzglas vorbereitet. Hier werden die Textilien mit einer Art Gel aus Blutkleber (Fibrin) und Gefäßmuskelnzellen in eine Gießform eingegossen. Anschließend wird die Form geschickt verändert, wobei gleichzeitig mit einem gleichmäßig durchströmten Innenrohr eine zweite Lage von gefäßauskleidenden Endothelzellen eingespült wird. Diese bleiben bevorzugt auf den Innenrohren der Fibrin-Muskelzellmatrix kleben und bilden dort flächige abgeschlossene Systeme. Durch diese Technik ist es möglich fertige stabile und sogar muskulär reagierende Gefäßschläuche als Implantate zu fertigen.

All diese Techniken werden in einem Verbund von Ingenieuren, Chemikern und Ärzten entwickelt. Hierbei werden unterschiedliche Werkstoffe, Prozesse und Techniken kombiniert. Die Textiltechniker geben mit ihrem Know-how zum Thema Fadenbildungs-, Wirk- und Fügetechniken entscheidende Impulse zur Belastungsverteilung und zur Herstellung von 3-dimensionalen Strukturen, die das vorgegebene Anforderungsprofil erfüllen. Damit hat der Mediziner nach gemeinsamer Auswahl der Materialien mit dem Chemiker eine Vorgabe für sein Implantat. Dieses wird anhand von Versuchen in der Zellkultur, am Tier und dann in kontrollierten von der hiesigen Ethikkommission begutachteten und genehmigten Studien am Menschen Schritt für Schritt immer weiter verfeinert werden.

Autor:

Prof. Dr. med. Norbert Schrage
ist Kommissarischer Direktor der
Universitäts-Augenklinik.

Laserbohrungen für die Befestigung von Retina-Implantaten

Ein Beispiel für den Einsatz von Laserstrahlung in der Medizintechnik

Perforierte Scaffolds (Patches), die durch Bohren mit Laserstrahlung hergestellt werden, sollen zukünftig in der Augenheilkunde sowohl zum Verschluss von Löchern in der Netzhaut (Retina) als auch zur Befestigung von aktiven Implantaten (Retina-Stimulator) auf der Netzhaut eingesetzt werden.

Im Falle des Patch (ein Scheibchen aus Silikonkautschuk von 2 mm Durchmesser und etwa 100 µm Dicke) wird der Rand mit Hilfe von Laserstrahlung mikroperforiert, so dass Bindegewebszellen der Netzhaut (Müller-Zellen bzw. Gliazellen) einwachsen können. Der Patch verschließt Löcher in der Netzhaut und verhindert so, dass Flüssigkeit hinter die Netzhaut tritt, die die Funktionalität und Ernährung, also auch das Sehvermögen des Patienten beeinträchtigen würde.

Der Patch kann gleichzeitig als Pharmadepot zur Therapie von HIV oder anderen Erkrankungen genutzt werden, indem in die poröse Struktur Medikamente in Sphären (Kugeln) deponiert werden. Das Medikament diffundiert kontinuierlich aus dem Depot in das Auge und löst so die erwünschte therapeutische Wirkung aus.

Die zweite Applikation ist die Befestigung eines aktiven Implantats auf der Netzhaut. Ein solches aktives Implantat ist der Retina-Stimulator. Für eine gute Signalübertragung zwischen Stimulationselektroden und Ganglienzellen ist er auf der Netzhaut ortsstabil zu befestigen. Um dies möglichst schonend zu realisieren, werden die elektronischen Komponenten in einen weichen bioverträglichen Kunststoff namens Polydimethylsiloxan (PDMS) eingebettet. In den Rand der PDMS-Hülle (Haptik genannt) werden mit Hilfe von Laserstrahlung kleine Löcher von 50 µm Durchmesser gebohrt. Diese ermöglichen, dass Bindegewebszellen der Netzhaut durch die Löcher hindurch wachsen und das Implantat biochemisch fixiert wird.

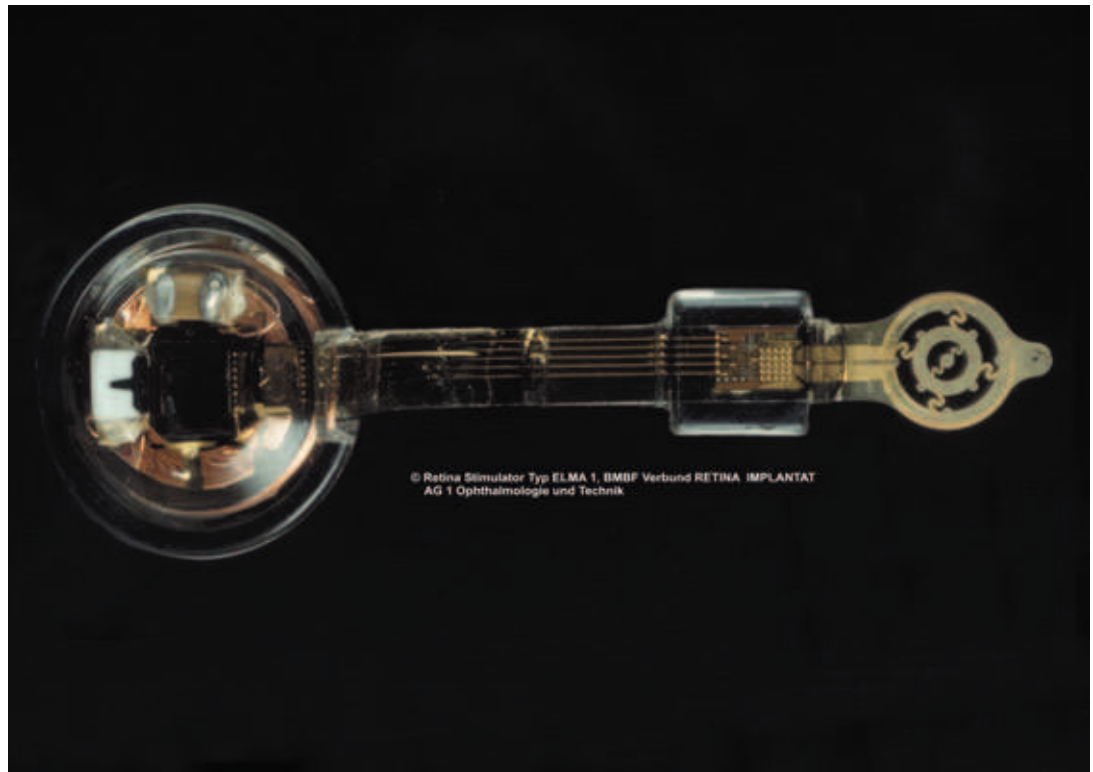


Bild 1: Funktionsmuster eines Retina-Stimulators mit Empfangsmodul, Flachbandkabel, Stimulationselektronik und Elektrodenarray (von links nach rechts).

Diese neuartige Sehprothese setzt sich aus Sende-, Empfangs- und Stimulationsmodul sowie dem Elektrodenarray zusammen. Das Sendemodul ist in einem Brillengestell angeordnet. Das Empfangsmodul sitzt im Kapselsack des Auges, also dort wo die Linse saß, das Stimulationsmodul auf dem Flachkabel vor dem Elektrodenarray. Die Elektronik wird in der Arbeitsgruppe von Professor Mokwa im Institut für Werkstoffe der Elektrotechnik entwickelt.

Da das Siloxan (PDMS) aufgrund seiner hohen Elastizität mechanisch nur ungenügend bearbeitet werden kann, bietet sich die Mikrostrukturierung mit Excimerlasern bei Wellenlängen von 248 und 193 nm an. Beim Laserabtrag wird die Strahlung durch eine Lochblende und eine Fokussieroptik so geformt und gebündelt, dass ein kreisrunder Einbrand entsteht. Das Material im bestrahlten Bereich wird direkt verdampft, was bei längeren Bestrahlungsdauern zu durchgehenden Bohrungen definierter Geometrie und Rauheit führt.

Die Laserperforation ist eine kontaktfreie Methode, die mechanische und thermische Beanspruchung des bearbeiteten Materials ist sehr gering und eignet sich besonders gut für empfindliche Mikrobauerteile. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass die Laserbearbeitung die Bioverträglichkeit des Grundmaterials nicht negativ beeinflusst. Zwar scheidet sich das abgetragene Material zum Teil wieder auf der Oberfläche ab, es konnte aber ein Verfahren entwickelt werden, dies zu vermeiden und die Ablagerungen zu entfernen. So kann sichergestellt werden, dass das bearbeitete Material nach dem Laserprozess die gleiche Zusammensetzung und Eigenschaften aufweist wie vor der Bearbeitung.

Die Anwendung des am Fraunhofer Institut für Lasertechnik entwickelten Bearbeitungsverfahrens erfolgte an ersten Demonstrationsmodellen des Retina-Stimulators in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie. Durch erfolgreiche Zellbesiedlung von lasergebohrten PDMS-Folien und Hüllkörpern konnte seine Eignung gezeigt werden.

Durch die eingebrachten Löcher wachsen Gliazellen und

fixieren das Implantat auf der Netzhaut. Dies ist sowohl in vitro, als auch im Tierversuch, in Kooperation mit der Universität Essen bewiesen worden.

Für ein verbessertes Einwachsen der Zellen hat sich eine chemische Oberflächenmodifizierung, die am Deutschen Wollforschungsinstitut entwickelt wurde, als erfolgreich herausgestellt. Nach der Mikrostrukturierung des Implantats kann das Grundmaterial durch das Aufpfropfen eines weiteren Polymers (Pfropfcopolymerisation) so verändert werden, dass Proteine auf der Oberfläche verankert werden können, die das Anhaften von Zellen erleichtern. Durch die Weiterentwicklung des Verfahrens am Institut für Pathologie ist die biochemische Fixation des Stimulators auf der Netzhaut in greifbare Nähe gerückt. Zur Zeit wird das Verfahren in Kooperation mit den Augenkliniken der Universitäten Essen und Köln im Tiermodell auf seine Langzeitstabilität erprobt.

Weitere Aufgaben sind noch zu lösen, bevor das künstliche Sehen durch ein Elektrodenarray betroffenen Patienten zu „Seh-Wahrnehmungen“ verhilft. Aber es handelt sich um ein gutes Beispiel für eine erfolgreiche interdisziplinäre Forschungs Kooperation, wenn es gelingt, die Umsetzung der Forschungsergebnisse in ein Produkt zu realisieren. ●

Autoren:

Dipl.-Chem. Elke Bremus-Köberling ist Wissenschaftliche Angestellte im Fraunhofer-Institut für Lasertechnik, Forschungsgebiet: Mikrobearbeitung von Polymeren mit Laserstrahlung. Dr.-Ing. Arnold Gillner ist Abteilungsleiter im Fraunhofer-Institut für Lasertechnik, Forschungsgebiet: Mikrotechnik, Lasertechnik. Univ.-Prof. Dr. rer.nat. Hartwig Höcker ist Direktor des Deutschen Wollforschungsinstituts und Inhaber des Lehrstuhls für Textilchemie und Makromolekulare Chemie. Univ.-Prof. Dr. rer.nat. Reinhart Poprawe ist Inhaber des Lehrstuhls für Lasertechnik und Leiter des Fraunhofer-Instituts für Lasertechnik ILT. Dr.-Ing. Horst A. Richter ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Pathologie.

Die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), also die Dehnung krankhafter Blutgefäßverschlüsse mit einem am Katheter befestigten Ballon, stellt seit ihrer Einführung im Jahre 1977 mit jährlich mehr als 1,5 Millionen Eingriffen weltweit den häufigsten kathetertechnischen Eingriff zur Behandlung der akuten sowie der chronischen Durchblutungsstörung des Herzmuskels dar. Probleme des Verfahrens sind der akute Einriss der Gefäßinnenwand (Gefäßwanddissektion) durch die mechanische Gefäßdehnung, das elastische Wiederausammenziehen der Gefäßwand nach Aufdehnung (Recoil) und die Entwicklung eines chronischen Gefäßverschlusses (Restenose). Der heute übliche Einsatz von Gefäßstützen, so genannter Stents aus rostfreiem Maschendraht, in mehr als 80 Prozent aller PTCA-Prozeduren erlaubt die effektive Behandlung der akuten Koronardissektion (Spaltung der Wand von Herzarterien) und kann das „elastische Recoil“ verhindern. Die Entwicklung einer In-Stent Restenose nach Stentimplantation innerhalb der ersten sechs Monate nach dem Kathetereingriff stellt aber mit weiterhin wenigstens 25 bis 30 Prozent unverändert einen wesentlichen Nachteil der Methode dar, die oft eine erneute kathetertechnische oder chirurgische Revaskularisation nach sich zieht. Die Entstehung der In-Stent Restenose ist gekennzeichnet durch die Umwandlung glatter Gefäßmuskelzellen in der Gefäßwand von einem ruhenden, kontraktile (zusammenziehbaren) in einen proliferativen (wuchernden) Typ. Nachfolgend kommt es zu einer Wanderung in die Gefäßinnenwand mit Sekretion von spezifischen Proteinen der Extrazellulärmatrix. Die hieraus entstehende Gewebswucherung (Neointima) führt zur Wiedereinengung des Gefäßes mit nachfolgender Minderdurchblutung des Herzmuskelgewebes (Myokardischämie) bis hin zum Verschluss mit der Folge eines Herzinfarktes.

Neben der Entwicklung einer In-Stent Restenose in etwa einem Viertel aller Fälle ist die Implantation von Metall-Stents mit weiteren Problemen behaftet. Bei der stetig an Bedeutung gewinnenden nicht-invasiven Magnetresonanz-Koronarangiographie führen Metallstents zu Artefakten in der Bildgebung, ein bisher technisch ungelöstes Problem. Falls eine Bypassrevaskularisation nach vaskulärer Intervention und Stentimplantation notwendig ist, können Metallstentimplantate Probleme bei der Bildung der Gefäßverbindung (Anastomosierung) der Bypassgefäße darstellen. Ferner ist die Langzeitwirkung von Metallimplantaten auf den menschlichen Organismus noch unklar. Auf Grund dieser Limitationen wurde ein neuartiges, alternatives Stentkonzept erprobt, nämlich die Entwicklung von bioresorbierbaren Kunststoffstents, die aus Polylactidsäure (Milchsäure) bestehen. Diese bieten zusätzlich den Vorteil, eine lokale Applikation von biologischen Substanzen durch das Einbringen in das Polymer zu ermöglichen und können nach einem definierbaren Zeitraum von mehreren Monaten im Blutgefäß abgebaut werden.

Die Stents werden im so genannten CESP-Verfahren (Controlled Expansion of Saturated Polymers) hergestellt (Bild 1). Dieses erlaubt das Einwachsen biologisch aktiver Substanzen durch eine niedrige Prozesstemperatur von 37°C und vermeidet somit die biologische Inaktivierung durch Hitze wie bei konventionellen Herstellungsverfahren. Auf diese Weise kann der Stent nicht nur als Gefäßstütze dienen, sondern erlaubt auch die medikamentöse Therapie des krankhaft veränderten Gefäßbereichs vor Ort.

Die das CESP-Verfahren kennzeichnende Phase ist die Druckentlastungsphase, in der der Schäumprozess und damit die Entgasung des Polymers initiiert wird. Aufbauend auf bisher durchgeführten Untersuchungen wird eine Werkzeugkavität aus Lamellenpaketen gestaltet, wobei die Fugen zwischen den Lamellen der Entlüftung dienen. Die Lamellen sind mit einer antiadhäsiven Oberfläche aus einem auf Fluor basierenden Polymer beschichtet.

Eine Gefäßstütze, deren Implantation im Menschen angestrebt wird, muss, abhängig vom Implantationsort, einen Durchmesser zwischen 2,5 bis 4 mm aufweisen. Um eine ausreichende Überdeckung der Gefäßengstelle zu erzielen, sind Stentlängen von etwa 8 bis 30 mm erforderlich. Der Stent wird durch einen Katheter über einen Führungsdraht an den Implantationsort transportiert. Hierbei muss er innerhalb des Gefäßes Richtungsänderungen zwischen 60° und 90° überwinden. Ferner ist es erforderlich den Durchmesser des Stents von 3 bis 4 mm auf 1,5 bis 2 mm verringern zu können, damit der Stent die Engstelle passieren kann. Die Wanddicke des Stents muss so gering wie möglich gehalten werden, da der Strömungsquerschnitt, der nach der Implantation noch zur Verfügung steht, ein weitgehend ungehindertes Abfließen des Blutes gewährleisten muss.

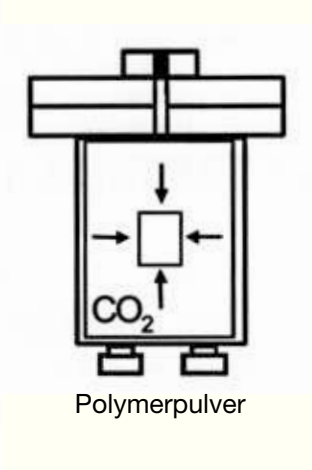
Die Herstellung der Stents erfolgt aus einer im CESP-Verfahren erzeugten Folie. Aus dieser Folie werden Streifen ausgeschnitten, in die eine Leiterstruktur eingebracht wird. Anschließend werden die Streifen zu spiralförmigen Stents gewickelt.

Die spiralförmige Geometrie des Stents ermöglicht es, dass der Stent durch Torsion um die Längsachse auf einen Durchmesser gebracht werden kann, der den Transport des Stents im Katheter gestattet. Darüber hinaus stellt diese Geometrie auf einfache Art und Weise sicher, dass der Stent auch im expandierten Zustand am Implantationsort verbleibt.

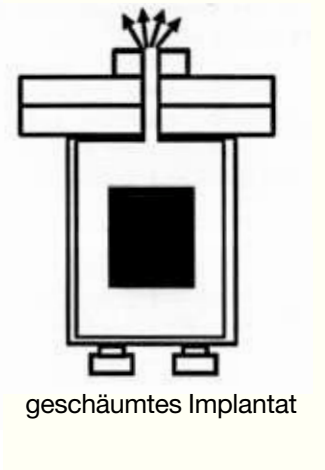
In einem ersten Schritt wurden Stents mit helikalem Design und ein der neuen Geometrie angepasster modifizierter Ballonkatheter hergestellt. Anschließende In-vitro-Studien zeigten die notwendige Bio- und Blutverträglichkeit des Materials sowie ausreichende statische Eigenschaften des Stents. Ferner konnte die Abgabe einer in das Polymer eingebrachten Markersubstanz über einen Zeitraum von sechs Wochen demonstriert werden. Zur Überprüfung des Konzeptes wurde die aus der Tumorthherapie bekannte Substanz Paclitaxel (Taxol®) in die Stents inkorporiert, um die Wucherung von glatten Muskelzellen und

resorbierbaren Gefäßimplantats für Koronararterien

Sättigung des Polymers
mit CO₂ in einem Autoklav



Controlled Expansion
of Saturated Polymers



damit die Restenosebildung zu verhindern. Prototypen der Polymerstents wurden im Tiermodell implantiert. Die korrekte Stentimplantation wurde angiographisch und zum Teil mit Hilfe von intravaskulärem Ultraschall kontrolliert. Die Gewebsanalyse nach drei Wochen erbrachte eine signifikante Reduktion der Restenoseentwicklung in der Taxol®-beladenen Stentgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe der unbeladenen Stents. In In-vitro-Versuchen wurde der Abbau des Polymers über einen Zeitraum von drei bis vier Monaten demonstriert. In einem dreimonatigen In-vivo-Langzeittier-versuch war der Polymerstent jedoch nach drei Monaten noch nicht vollständig abgebaut und damit die Stützfunktion des Stents weiter erhalten.

Diese Daten zeigen, dass Polymerstents in Verbindung mit dem Einsatz neuartiger Verarbeitungsverfahren interessante Alternativen zu herkömmlichen Metallstents darstellen. Problematisch ist die zur Zeit noch bestehende geringere mechanische Belastbarkeit der Polymer- im Vergleich zu den Metallstents und die erhöhte Neigung zur Blutgerinnung. Deshalb sind weitere experimentelle Untersuchungen notwendig, um die Verwendung neuartiger, blutverträglicherer Polymere und die weitere Miniaturisierung der Stents zu erproben.

Autoren:

Dr. med. Rüdiger Blindt ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Medizinischen Klinik I.
Univ.-Prof. Dr. med. Peter Hanrath ist Direktor der Medizinischen Klinik I.
Univ.-Prof. Dr.-Ing. Dr.-Ing. E.h. Walter Michaeli ist Inhaber des Lehrstuhls für Kunststoffverarbeitung und Leiter des Instituts für Kunststoffverarbeitung (IKV).
Dr.-Ing. Oliver Pfannschmidt ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Kunststoffverarbeitung.
Dipl.-Ing. Gösta Rettemeier ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Kunststoffverarbeitung.
Dr. med. Felix Vogt ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter im IZKF „BIOMAT.“ des Universitätsklinikums.



REICHELT
Elektronik

Aus Sande in alle Welt 



Bauelemente
Elektrotechnik
Gerätetechnik
Halbleiter
Haustechnik
PC-Technik

Schalter
Steckverbindungen
SMD-Technik
Solartechnik
Telekommunikation
Werkstattausstattung

www.reichelt.de

Reichelt Elektronik
26452 Sande
TEL 04422/ 955333
FAX 04422/955111

Entwicklung einer im Körper auflösbaren Harnleitschiene

Der Weg von einer Idee bis zum Prototypen eines Medizinprodukts

Nach Operationen am Harnleiter, der den Urin aus der Niere in die Blase transportiert, aber auch nach Nierenbeckeneingriffen und Entfernungen der Harnblase, ist es in der Regel notwendig, die Nahtstellen am Harnleiter mit einem Kunststoffschlauch zu schienen. Damit will man Verengungen durch Vernarbung vorbeugen und die Naht entlasten. Zu diesem Zweck legt man den Schlauch zumeist von der Blase über den ganzen Harnleiter bis in die Niere. Man verwendet meistens Modelle, die sich am oberen Ende im Nierenbecken und unten in der Blase aufkringeln, damit sie an der vorgesehenen Stelle verbleiben. Bis heute hat man Kunststoffe benutzt, die im Laufe der Zeit zwar immer verträglicher wurden, aber alle ein wesentliches Problem aufweisen: Sie müssen nach Abschluss der Wundheilung entfernt werden. Dazu muss sich der Patient einer unangenehmen Blasenspiegelung unterziehen. Auch kann das in der Blase liegende Schlauchende zu Reizungen und Schmerzen in der Harnblase führen. Häufig beobachtet man ein Aufsteigen des Urins bei voller Blase durch den Schlauch bis ins Nierenbecken, welches in seltenen Fällen durch den hohen Druck zu Schäden an der Niere führt.

Aus diesen Gründen war es das Ziel, eine Harnleitschiene zu entwickeln, die sich selbständig im Körper auflöst und nicht mehr aufwändig entfernt werden muss. Zusätzlich kann eine auflösbare Schiene auch wesentlich kürzer sein, da man sie vor Ort befestigen kann. Damit entfallen die Nebenwirkungen der bislang eingesetzten Katheter.

Nach langen Versuchsreihen gelang es, Prototypen auflösbare Harnleitschienen erfolgreich an Schafen zu testen. Zunächst musste ein Material gefunden werden, das der Körper sicher trägt. Auch darf sich der Kunststoff weder zu schnell, noch zu langsam auflösen und das Material muss sich derart gleichmäßig abbauen, dass es nicht in grobe Stücke zerfällt, die den Harnleiter verstopfen könnten.

Daher wurden zunächst verschiedene Kunststoffe auf ihr Abbauverhalten in künstlichem Urin untersucht. PDLLA-co-TMC, eine Mischung aus Poly(D,L-Lac-

tid) und Trimethylenencarbonat schien den Anforderungen zu entsprechen. Beim Abbau entsteht harmlose Milchsäure. Der Stoff löst sich sehr gleichmäßig auf und zerfällt nicht in grobe Teile. Leider dauerte es mehrere Monate, bis die gegossenen Folien vollständig abgebaut waren. Eine Zeit von vier bis acht Wochen wäre optimal. Gemeinsam mit dem Institut für Kunststofftechnik wurde ein Verfahren zum Aufschäumen des Kunststoffgranulats unter hohem Druck entwickelt, da davon auszugehen war, dass sich ein mit ungezählten kleinen Mikroporen durchsetztes Material deutlich schneller auflöst. Erste Harnleitschienen mit einer Länge von etwa 3 cm, einer Wandstärke von 0,3 mm und einem Innendurchmesser von 2 mm aus PDLLA-co-TMC wurden gefertigt. Tatsächlich lösten sich diese feinporigen Prototypen im Urin bereits nach sechs bis neun Wochen vollständig und gleichmäßig auf.

Neben dem Abbauverhalten ist jedoch viel entscheidender für einen erfolgreichen Einsatz in der Humanmedizin, dass das Material uneingeschränkt verträglich ist. Es darf weder giftige Substanzen abgeben, noch eine Entzündung herbeiführen in dem Gewebe, mit dem es in Kontakt tritt. So wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, in denen menschliche Harnleiterzellen auf PDLLA-co-TMC-Folien gezüchtet wurden. Verschiedene Testverfahren zeigten, dass Vitalität und Wachstum der Zellen in keiner Weise beeinflusst werden.

Es ist bekannt, dass Materialien, die längere Zeit mit Urin in Kontakt stehen, dazu neigen zu verkrusten. Auf der Oberfläche lagern sich zunehmend Kristalle an, die das Röhrchen schnell verstopfen können. Außerdem setzen sich auf rauer Oberfläche und auf den Kristallen leicht Bakterien an, welche zu behandlungsbedürftigen Infektionen der Harnwege führen können. Daher musste die Oberflächenbeschaffenheit der Harnleitschiene verbessert werden. Wir entschieden uns für ein Verfahren, das es erlaubt, das Basismaterial mit einem Mantel aus nahezu beliebigem Kunststoff zu überziehen. Bei der so genannten plasma-induzierten Pfropfcopolymerisation wird zunächst die Material-

oberfläche „reaktionsfreudig“ gemacht, indem man sie mit Argonplasma behandelt. Unter Plasma versteht man hier angeregtes Gas, welches aus Neutralteilchen, Radikalen, Ionen, Elektronen und angeregten Atomen besteht. So entstehen Radikale auf der Oberfläche. Gibt man nun das Material in eine beliebige Kunststofflösung, so haftet der Kunststoff nach UV-Licht-Bestrahlung auf dem Trägermaterial. Verschiedene Kunststoffe wurden auf ihre Verträglichkeit und Abbaueigenschaften getestet. Nachdem sich Acrylsäure, HEMA (Hydroxyethylmethacrylat) und OEOMA (Oligoethylenoxidmonomethacrylat) als geeignet erwiesen, züchteten wir erneut Zellen auf Folien an und bestimmten den Anteil der bewachsenen Fläche unter dem Mikroskop. Durch die HEMA-Beschichtung konnte die Oberflächenhaftung im Vergleich zum unbeschichteten Material um über 60 Prozent vermindert werden.

Die im Labor geeignet erscheinende PDLLA-co-TMC-Harnleitschiene mit HEMA-Beschichtung wurde nun ersten klinischen Tests unterzogen. Wir setzten sie durch eine Operation mit Eröffnung des Harnleiters zur Schienung der Naht in sechs Schafe ein und fixierten das Röhrchen mit einem auflösbaren Faden. Alle Tiere zeigten nach einer Zeit von maximal 19 Wochen keinerlei Komplikationen. Alle Blut- und Urinalysen wiesen nie Entzündungszeichen auf. Regelmäßige Ultraschalluntersuchungen erbrachten unauffällige Ergebnisse ohne Zeichen eines Urinstaus durch eventuelle Verstopfungen des Röhrchens. Es fanden sich auch keine sichtbaren Fragmente der Schienen im Urin.

Nach Abschluss des Versuchs zeigte sich, dass die Operationswunden am Harnleiter kaum noch zu sehen waren und es nicht zu einer narbenbedingten Verengung gekommen war. Schließlich wurden feingewebliche Untersuchungen unter dem Mikroskop durchgeführt, um zu sehen, ob das Harnleitergewebe, das in direkter Berührung mit der Schiene war, in irgendeiner Form verändert erschien. Wir fanden jedoch völlig intaktes und gesundes Gewebe. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Naht-

stellen, welche durch unsere Schienen gesichert wurden, stellen wir fest, dass es nicht nur zu einer guten Wundheilung gekommen war, sondern dass auch die Muskelschicht in der Harnleiterwand fast vollständig wiederhergestellt war. Gelegentlich beobachtet man bei Patienten nach Eingriffen am Harnleiter, dass auch ohne Verengung der Harntransport zur Blase gestört ist, da der Weitertransport durch die zerstörte Muskulatur an der Harnleiterwunde nicht fortgesetzt werden kann. Tatsächlich zeigten sich auch in der Zellkultur wachstumsfördernde Effekte des PDLLA-co-TMC, was möglicherweise auch eine günstige Beeinflussung der Wundheilung bedeuten kann.

Insgesamt stellen wir fest, dass die von uns entwickelte Harnleitschiene ohne jegliche Komplikationen im Tierversuch getestet wurde. Sicherlich sind weitere Untersuchungen an wesentlich mehr Tieren erforderlich, bevor man den Einsatz im Menschen wagt. Weiter wird daran gearbeitet, die Schiene auch im Röntgenbild erkennen zu können, um ein mögliches Verschieben im Harnleiter rechtzeitig zu bemerken. Das Konzept scheint jedoch aufzugehen und demnächst wird man vielleicht manchem Patienten nach den verschiedensten Operationen am Harnleiter die Zeit nach dem Eingriff erleichtern können. ●

Autoren:

Dr. med. Andreas Brauers war Assistenzarzt in der Urologischen Klinik und ist heute niedergelassener Facharzt für Urologie.

Dr. med. Friedrich Hölzl ist Arzt in der Chirurgischen Klinik.

Univ.-Prof. Dr. med. Gerhard Jakse ist Inhaber des Lehrstuhls und Direktor der Urologischen Klinik.

Dr. med. Edith Manegold war Assistentin im Institut für Pathologie.

Dr.-Ing. Oliver Pfannschmidt ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts für Kunststoffverarbeitung.

PD Dr. med. Dorothea Rohrmann ist Oberärztin in der Urologischen Klinik.

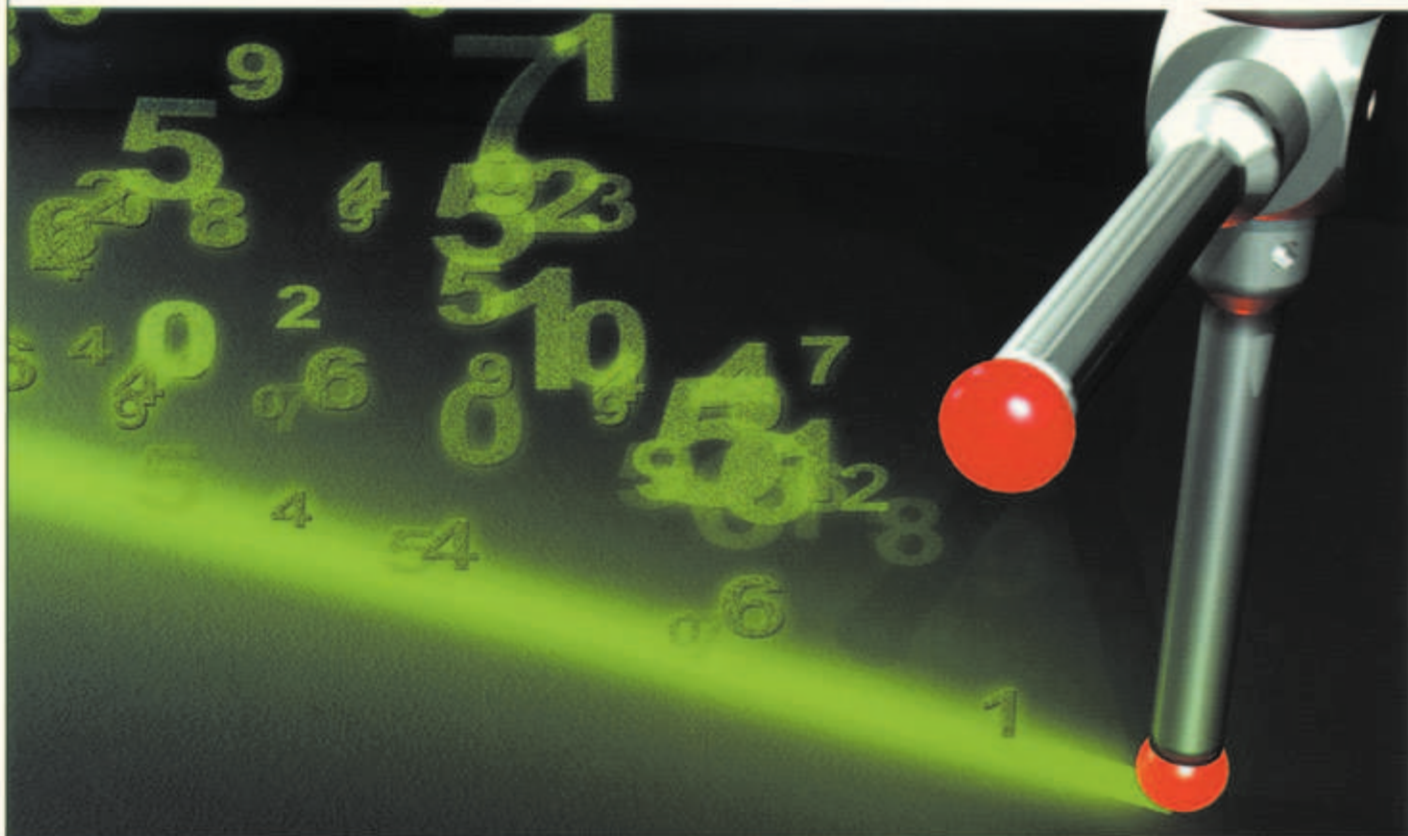


Durchstarten mit Energie.

Mit uns Ziele erreichen als Hochschulabsolvent/in der Fachrichtungen Elektrotechnik, Maschinenbau, Verfahrenstechnik, Physik, Kernphysik oder Wirtschaftswissenschaften – im Direkteinstieg oder über ein 15-monatiges Trainee-Programm.

E.ON Kernkraft GmbH, Tresckowstr. 5, 30457 Hannover

Scanning. Eine Technologie verändert die Messtechnik.



Bestellen Sie Ihre kostenlose Kopie unseres neuen Videos **Scanning: Eine Technologie verändert die Messtechnik** und erleben Sie die Vorteile der Zeiss Koordinatenmesstechnik durch aktives Scanning.

Nur mit Vielpunktmessung lassen sich präzise Aussagen über Maß, Form und Lage der gemessenen Elemente in einer Aufspannung treffen.

Für Ihre Kopie des Videos rufen Sie uns unter (0 73 64) 20 49 34 an, oder besuchen Sie uns im Internet: www.zeiss.de/imt.



Prismo und Contura – mit Aktiver Scanning Technologie von Carl Zeiss.

Carl Zeiss
Unternehmensbereich
Industrielle Messtechnik
73446 Oberkochen

Vertrieb: (01 80) 3 336 336
Fax (0 73 64) 20-38 70
imt@zeiss.de
www.zeiss.de/imt



We make it visible.

Neue Wege beim Knochen- und Gelenkersatz I

Brückenschlag zwischen keramischem Knochenersatz und Knochengewebe

Der Ersatz von Knochengewebe ist eine bedeutende Aufgabe in der Chirurgie des Bewegungsapparates. Durch Tumore, Verschleißerkrankungen oder Unfälle mit Gewebserstörung müssen bei etwa zehn Prozent aller Wiederherstellungseingriffe am Bewegungsapparat Hohlräume im Knochen gefüllt oder Defekte überbrückt werden. Allein in den USA ist das bei 500.000 bis 600.000 Operationen pro Jahr der Fall. Etwa 50 Prozent entfallen auf Eingriffe an der Wirbelsäule. Zum überwiegenden Teil wird heute der Knochenersatz mit eigenem oder humanem Spenderknochen vorgenommen, nur in etwa zehn Prozent der Eingriffe kommen Knochenersatzmaterialien zum Einsatz.

Knochenersatzmaterialien

Das frische Eigentransplantat als „goldener Standard“ des Knochenersatzes heilt rasch ein und kann entsprechend den biomechanischen Erfordernissen umgebaut werden. Nachteile ergeben sich durch den zusätzlichen Entnahmeeingriff und die begrenzte Transplantatmenge. Daneben ist die Verwendung von Spenderknochen aus Knochenbanken ein weit verbreitetes Verfahren. Nachteilig sind die geringere biologische Aktivität und die mit der Gewinnung und Lagerung von Spenderknochen verbundenen Kosten und Risiken.

Gips als wohl ältester Knochenersatzstoff wird bereits seit 1892 zur nicht lasttragenden Auffüllung von Knochenhöhlräumen verwendet. Neben Materialien tierischer Herkunft sind heute Hydroxylapatit- und Tricalciumphosphatkeramik in Anwendung. Beide werden teilweise abgebaut und begünstigen das Einwachsen von Knochen, induzieren jedoch kein neues Wachstum und sind nicht lasttragend einsetzbar. Die so genannten Biogläser ähneln in ihren mechanischen Eigenschaften den Calciumphosphatkeramiken und können in bestimmten Zusammensetzungen Knochenneubildung induzieren.

Aachener Knochenersatzmaterial „Ecopore“

Vor diesem Hintergrund adaptiert eine Aachener Forschergruppe die ursprünglich zur Schalldämmung entwickelte Keramik Ecopore als neuartigen Knochenersatzstoff. Ingenieurseitig muss dabei die Porengröße von bis zu vier Millimeter auf die benötigten 150 µm bis 300 µm gesenkt und die bei der Schalldämmung kaum benötigte mechanische Festigkeit muss für medizinische Anwendungen optimiert werden. In Studien- und Diplomarbeiten werden aus Bruchversuchen Gesetzmäßigkeiten abgeleitet, die an die Bruchmechanik klassischer Ingenieurkeramiken angelehnt sind. Von klinischer Seite wird die mechanische Qualität von Ecopore im Vergleich zu Knochenproben und im Rahmen einer medizinischen Doktorarbeit in einem Anwendungsmodell geprüft.

Die vom Institut für Keramische Komponenten im Maschinenbau (IKKM) patentierte offenporöse Keramik Ecopore ist ein Kompositwerkstoff aus TiO₂ und dem Porenbildner Perlitglas. Zur Herstellung solcher offenporösen Bauteile wird eine wässrige TiO₂-Suspension mit Perlitgranulat entsprechend der angestrebten Porengröße gemischt. Beim keramischen Brand schmilzt das bis zu 95 Prozent poröse Glasgranulat auf und hinterlässt an seiner Stelle ein Porensystem mit überwiegend interkonnektierenden Porositäten bis zu 70 Prozent. Auch der Aufbau von Systemen mit gradierter Porosität von dicht (unporös) bis zu Porendurchmessern von maximal vier Millimeter ist möglich.

Biologisches Verhalten

Die biologischen Eigenschaften werden in Zellkulturen untersucht und durch In-vivo-Versuche als letzte Stufe vor dem humanen Einsatz ergänzt. In genormten Zellkulturuntersuchungen der zugelassenen Prüfstelle BMP in Aachen zeigt Ecopore kein zelltoxisches Verhalten, ist also biokompatibel. Diese Tests erlauben systembedingt aber keine Aussage zur Qualität der Integration des Materials in menschlichen Knochen. Deshalb bestätigt die Klinik für Unfallchirurgie durch wirklichkeitsnähere Untersuchungen mit menschlichen Knochenzellkulturen die biologische Unbedenklichkeit des neuen Werkstoffs im Knochenkontakt. Ein erster Tierversuch weist auf günstige Leitschieneigenschaften mit guter Verzahnung zwischen unbehandeltem Ecopore und umgebendem Knochen hin.

Grenzflächenoptimierung

Die Kultivierung von menschlichen Knochenzellen auf Ecopore modelliert die Interaktion zwischen Implantat und umliegendem Gewebe. Wie gezeigt erlaubt Ecopore in diesem Modell die Vermehrung reifer Knochenzellen, jedoch ist das Wachstum noch gebremst. Ein weiteres Entwicklungsziel ist daher die Verbesserung der Grenzflächeneigenschaften durch Proteinimmobilisierung auf der Implantatoberfläche. Diese Proteine sollen über das gezielte Auslösen von Zelldifferenzierung und -teilung ein schnelleres und nachhaltigeres Einheilen von Implantaten ermöglichen, da Knochenzellen durch die Proteine gewissermaßen zu beschleunigter Vermehrung „angeschaltet“ werden. So genannte Silane wirken dabei als „Klebstoff“ zwischen Proteinen und Keramik. Der erste Schritt bei der Proteinkopplung bewirkt eine als Reliefbildung sichtbare Korrosion der Glasphase an der Keramikoberfläche, und ist notwendige Voraussetzung zur direkten Immobilisierung der organischen Bestandteile an die anorganische Keramik. Die Porosität erlaubt dabei als „Tiefenreservoir“ auch das Anlegen von biologischer Potenz im Volumen eines Implantates und nicht nur an dessen äußerer Mantelfläche.

Verglichen mit unbehandeltem Ecopore führt schon die Kopplung des einfachen Proteins Fibronectin nicht nur zu der erwarteten schnelleren Besiedelung mit Knochenzellen, sondern auch zu „gesünderen“, also breiter anhaftenden und vitaleren Zellen. Dies verdeutlicht die Interaktion zwischen Zellen und Werkstoff sowie die Möglichkeit, hier mit anderen Proteinen noch gezielter regelnd einzugreifen. Weltweit arbeiten mehrere Forschergruppen an unterschiedlichen Konzepten, solche „Schalter“ auf Implantaten in den Körper zu bringen. Die Aachener Forscher haben die Wirksamkeit von Proteinen gezeigt, die direkt und kovalent an den möglichen neuen keramischen Knochenersatzstoff Ecopore gebunden sind.

Autoren:

Dr. med. Hans-Josef Erli ist Leitender Oberarzt an der Unfallchirurgischen Klinik.
Univ.-Prof. Dr.-Ing. Horst R. Maier ist Inhaber des Lehrstuhls und Leiter des Instituts für Keramische Komponenten im Maschinenbau.
Univ.-Prof. Dr. med. Othmar Paar ist Direktor der Unfallchirurgischen Klinik.
Dipl.-Ing. Christian Ragoß ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter des Lehrstuhls und Instituts für Keramische Komponenten im Maschinenbau.

Weltmesse für Werkzeug- und Formenbau,
Design und Produktentwicklung

4.-7.12.2002

Messegelände
Frankfurt/Main, Germany

„Vom Design
über den Prototyp
bis zur Serie“

**Buchen Sie
jetzt !**

Veranstalter: DEMAT GmbH

Postfach 11 06 11 • D-60041 Frankfurt / Main

Tel.: ++ 49 (0) 69 - 27 40 03 0 • Fax: ++ 49 (0) 69 - 27 40 03 40

www.euromold.com • euromold@demat.com

Bitte senden Sie uns die:

☐ Aussteller-Unterlagen ☐ Besucher-Informationen

Name _____

Firma _____

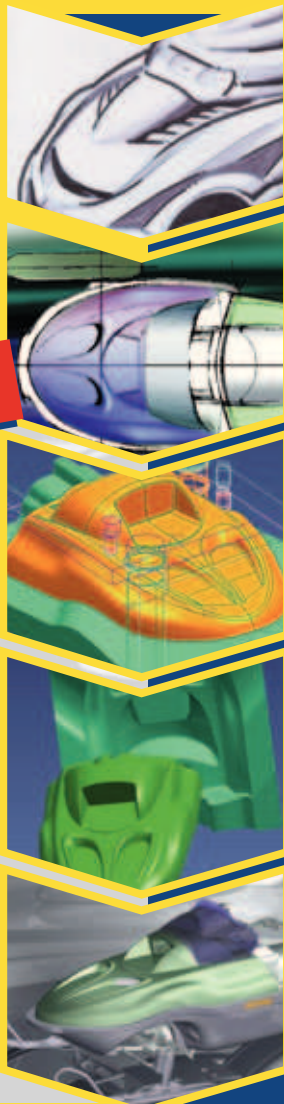
Straße _____

PLZ/Ort _____

Telefon _____

Fax _____

e-Mail _____



und Keramiken (Aluminiumoxid, Zirkonoxid). Üblicherweise werden diese Materialien in einer Prothese kombiniert: Metalle zeigen das beste Anheftverhalten des umliegenden Knochens, haben insgesamt jedoch unbefriedigende Abriebeigenschaften im Gelenkbereich selbst. Keramik-Keramik-Parungen zeigen fast keinen Abrieb. Das Problem des Abriebs ist von enormer Bedeutung, da die Abriebpartikel zu Osteolysen (Defekte im Knochen um die Prothese herum) führen und damit für die Lockerung der Prothese verantwortlich sind.

Daher werden zur Befestigung im Knochen üblicherweise Metalle verwendet, auf die ein Keramikkopf aufgesteckt und im Pfannenbereich ein so genanntes PE- oder Keramik-Inlay eingebracht wird. Durch die Verwendung mehrerer Materialien in einem Prothesensystem entstehen jedoch Grenzflächen zwischen den Materialien, die für Korrosion anfällig sind.

Der Versuch, die hervorragenden Gleiteigenschaften der Oxidkeramiken ohne Kombination mit anderen Materialien im Sinne von vollkeramischen Prothesen auszunutzen, scheiterte in den sechziger Jahren kläglich: Die Prothesen lockerten bereits in den ersten zwei Jahren. Ursache ist die „Inertheit“ der Oxidkeramiken. Kommt körpereigenes Gewebe, zum Beispiel Knochen, mit Oxidkeramiken in Kontakt, empfinden die Zellen die Oberfläche als „uninteressant“: Sie heften nicht an, sondern ziehen sich zurück. Es entsteht zwischen Knochen und Keramik ein Zwischenraum, der mit Bindegewebe aufgefüllt wird. Dies führt zur Lockerung der Prothese.

Durch eine spezielle Oberflächenbehandlung erzielten Forscher der RWTH eine deutliche Steigerung der Bioaktivität von Oxidkeramiken. Durch Hydroxylierung des Aluminiumoxides an der Oberfläche in Aluminiumhydroxid konnte die Zellanheftung in der Zellkultur um 50 Prozent gesteigert werden, die Zellen mineralisierten auf der Oberfläche deutlich schneller als auf Kontrollkeramiken. Ein Qualitätsverlust der Keramiken wurde ausgeschlossen. Das mittlerweile weltweit patentierte und lizenzierte Verfahren ist technisch einfach durchzuführen und preiswert. Sollten sich die bisher in der Zell-

Christopher Niedhart, Fritz Uwe Niethard, Michael Sax, Rainer Telle

60

Neue Wege beim Knochen- und Gelenkersatz II

Verbesserte Oberflächen eröffnen den Weg zur vollkeramischen Prothese

In Deutschland werden pro Jahr mehr als 200.000 Gelenkprothesen implantiert, die Tendenz ist steigend. Das am häufigsten ersetzte Gelenk ist das Hüftgelenk, gefolgt vom Kniegelenk.

Aufgrund des Materialabriebs einer Prothese kommt es nach zehn bis zwanzig Jahren zur Lockerung der Prothese. Diese muss in einer aufwändigen Revisions-Operation ausgetauscht werden. Keramiken produzieren kaum Abriebpartikel, haften je-

doch bisher nicht fest genug am umliegenden Knochen. Forschern der RWTH Aachen ist es jetzt erstmals gelungen, Keramiken durch eine spezielle Oberflächenbehandlung zu bioaktivieren. Hierdurch bieten keramische Prothesen neben ihren bekannt guten Abriebeigenschaften zusätzlich die Möglichkeit der direkten Verankerung im Knochen. Die Entwicklung vollkeramischer Prothesen scheint möglich.

Prothesen müssen zwei Hauptanforderungen erfüllen:

Sie müssen das Gelenk selbst ersetzen, also über zwei Gelenkpartner „gleiten“ können, und sie müssen dauerbeständig sein, im Idealfall lebenslang. Neben den Gleiteigenschaften der Gelenkpartner ist der dauerhafte Verbund von Knochen und Implantat von entscheidender Bedeutung.

Die derzeit gebräuchlichen Materialien für den Gelenkersatz sind Metalle (Titan-, Kobalt-Chrom-Legierungen, Stähle), Kunststoffe (Polyethylen, PE)

„Pflaster-TÜV“ für Medizinprodukte

Sicherheit und Verträglichkeit müssen überprüft werden

kultur erzielten Ergebnisse in weiterführenden Tierversuchen bestätigen, ist der Weg zur vollkeramischen Prothese eingeschlagen.

Autoren:

Dr. med. Christopher Niedhart ist Arzt in der Orthopädischen Klinik.

Univ.-Prof. Dr. med. Fritz Uwe Niethard ist Direktor der Orthopädischen Klinik.

Dipl.-Ing. Michael Sax ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Gesteinshüttenkunde.

Univ.-Prof. Dr. rer.nat. Rainer Telle ist Inhaber des Lehrstuhls für feuerfeste Werkstoffe und Wissenschaftlicher Leiter des Instituts für Gesteinshüttenkunde.

Der Mensch wird immer älter – aber er will perfekt funktionieren. Deswegen spielen der Ersatz oder die Unterstützung nicht mehr funktionierender Organe durch Biomaterialien eine zunehmende Rolle. Vor dem Einsatz im Körper müssen neue Materialien intensiv getestet werden, um eine negative Beeinflussung des Zielorgans bis hin zur Todesfolge zu vermeiden. Das Labor für medizinische Materialprüfung (BMP) hat hier innovative Prüfmethoden entwickelt, um einen negativen Effekt von Biomaterialien auf den Organismus bereits vor der Implantation sicher auszuschließen.

Der Anspruch an den eigenen Körper steigt: Wer ein künstliches Hüftgelenk bekommt, will trotzdem Joggen und Alpinski fahren, künstliche Gefäße oder Instrumente, mit denen verschlossene Gefäße geöffnet werden können (Stents), sollen auch nach dem Herzinfarkt volle Leistungsfähigkeit garantieren und das Schönheitside-

al wird mit Silikon oder anderen Kunstgeweben erreicht. Hier soll der medizinische Fortschritt helfen.

Trotz großer Erfolge beim Einsatz von Biomaterialien muss man jedoch bei kritischer Betrachtung feststellen, dass es – von wenigen Ausnahmen abgesehen – in den letzten zwanzig Jahren kaum Fortschritte bei der Haltbarkeit von Implantaten gab. Eher sind in einigen Bereichen rückläufige Entwicklungen zu erkennen. In den USA, dem weltweit größten Hersteller von Biomaterialien, werden immer mehr Werkstoffe zurückgezogen, da das Implantationsrisiko zu groß geworden ist. Erhebliche gesundheitliche Folgen für die Patienten durch fehlerhafte Implantate oder Medizinprodukte traten und treten immer wieder auf. Regressansprüche ehemaliger Patienten haben bereits zu Konkursen bei Herstellerfirmen geführt.

Ein Hauptproblem aller Implantate ist, dass sie, obwohl sie

„Biomaterialien“ genannt werden, in der Regel nicht für die besonderen Bedingungen im menschlichen Körper entwickelt wurden. Zumeist wurden Werkstoffe aus anderen Gebieten verwendet: Es gibt Pfannen künstlicher Hüftgelenke aus Polyethylen, woraus auch Gefrierbeutel gefertigt werden. Für künstliche Blutgefäße nahmen die Forscher Ende der sechziger Jahre das ursprünglich für Anoraks entwickelte Gore-Tex. Für Brustimplantate wird Silikon verwendet, das auch im Wohnungsbau zum Abdichten von Fugen benutzt wird.

Hauptkriterium für einen Werkstoff für den Einsatz als Medizinprodukt war bislang seine Haltbarkeit. Ursache für ein Implantatversagen sind jedoch meistens die biologische Fremdkörperreaktionen des Körpers. Diese können sowohl kurzfristig nach Einbringen des Implantates als auch nach mehreren Jahren auftreten.

Wegen fehlender gesetzli-



Bild 1: Blutverträglicher Koronarstent ohne Auflagerungen von Blutbestandteilen.

cher Regelungen durfte noch bis vor wenigen Jahren nahezu jeder Werkstoff verwendet werden, wenn er nicht nachgewiesenermaßen gesundheitsschädlich war. Erst Anfang der neunziger Jahre wurden in der Europäischen Union allgemeingültige Regelungen erlassen, welche in Deutschland im Medizinproduktegesetz umgesetzt wurden.

Das Gesetz fordert vom Hersteller den Nachweis der Erfüllung der medizinischen und sicherheitstechnischen Anforderungen. Ein Medizinprodukt darf vor allem die Sicherheit und die Gesundheit des Patienten nicht gefährden. Nach diesen Richtlinien dürfen europaweit nur noch neue Medizinprodukte verkauft werden, die ein so genanntes CE-Zeichen tragen.

Vor dem Einsatz der Medizinprodukte ist deren biologische Verträglichkeit (Biokompatibilität) nachzuweisen, um Versagensfälle oder für den Menschen schädliche (toxische) Reaktionen im Vorfeld minimieren zu können.

Unter Biokompatibilität versteht man die Fähigkeit eines Materials, in einer spezifischen Anwendung bei angemessener Reaktion des menschlichen Körpers eine bestimmte Funktion auszuüben. Auch hier werden wiederum nicht ein passives Verhalten des Implantats, sondern spezifische biologische Funktionen und Reaktionen im und mit dem menschlichen Organismus erwartet.

Im Rahmen von Verträglichkeitsprüfungen werden Biomaterialien in Laborversuchen außerhalb des menschlichen Körpers untersucht, um die Reaktionen auf das menschliche Gewebe, die Haut, das Blut oder das Erbgut zu simulieren. Anhand dieser Ergebnisse kann die Eignung eines Medizinproduktes bereits vor dem klinischen Einsatz überprüft werden. Nicht geeignete Biomaterialien können für eine Verwendung in Medizinprodukten frühzeitig im Vorfeld ausgeschlossen werden. BMP ist eines der wenigen akkreditierten Prüf-

laboratorien in Deutschland und Europa für die biologischen Verträglichkeitsprüfungen von Biomaterialien und Medizinprodukten.

Welche Prüfungen für ein Medizinprodukt erforderlich sind, hängt von der Art des Produkts, von Kontaktart und Kontaktdauer mit dem menschlichen Körper ab. Wundverbände, OP-Auflagen und Heftpflaster werden anderen Prüfungen unterzogen als Herzklappen und Hüftprothesen. Dabei müssen langfristig eingesetzte Medizinprodukte wie Herzklappen höheren Sicherheitsanforderungen genügen als kurzfristig eingesetzte (zum Beispiel Bandagen oder medizinische Handschuhe). In den Abbildungen sind Beispiele für biokompatible und bioinkompatible Materialien und Medizinprodukte als Ergebnisse solcher Verträglichkeitsprüfungen zu sehen.

Beginnen wird mit In-vitro-Prüfungen von Zell- und Blutverträglichkeit, um anhand der Er-

gebnisse toxische Materialien ausschließen zu können. Damit lassen sich Tierversuche und klinische Studien eindeutig minimieren.

Diese und weitere Prüfungen dienen nicht nur der Erlangung des CE-Kennzeichens, sondern sie können bei der Erforschung neuer Materialien erste Anhaltspunkte über deren Verträglichkeit geben oder während der Produktion von Medizinprodukten als Chargenkontrollen dienen. Bisher erfolgreich eingesetzte Materialien lassen sich mit neuen Produkten vergleichen, um noch bessere Eigenschaften herauszufinden. Mit Hilfe der Histopathologie können Ursachen für Komplikationen wie die vorzeitige Lockerung einer Hüftprothese oder die Abstoßung eines Brustimplantates aufgedeckt werden (Schadensanalyse von Implantatversagern).

Mehrere Zwischenfälle mit Todesfolge haben in letzter Zeit für Unruhe gesorgt. Hier sind stetige Überprüfungen von Biomaterialien über Medizinprodukte bis hin zur Chargenkontrolle notwendig, um Langzeitschäden oder Todesfälle durch toxische oder verunreinigte Materialien zu vermeiden.

So können die Risiken für eine Anwendung am Patienten minimiert und damit die Sicherheit eines Produktes erhöht werden. Biologische Prüfungen helfen allen: Sie tragen durch eine Verbesserung der Medizinprodukte zum Wohle des Patienten bei. ●

Autoren:

Dr. med. Rolf Dario Frank ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Medizinischen Klinik II. PD Dr. med. Bernd Klosterhalfen ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Pathologie. Dr.-Ing. Ute Müller ist Geschäftsführerin der BMP Labor für medizinische Materialprüfung GmbH. Dr. med. Christopher Niedhart ist Arzt in der Klinik für Orthopädie.

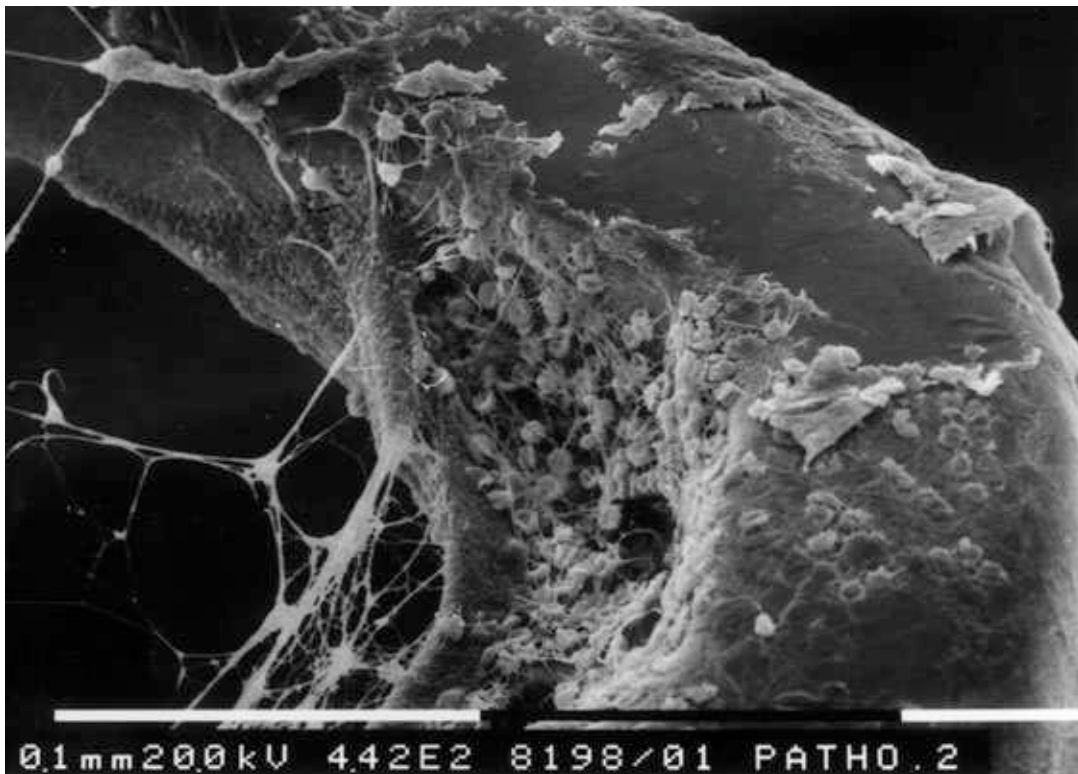


Bild 2: Nicht blutverträgliches Stentmaterial mit deutlichen Ablagerungen und Fibrinnetz-bildung.

Körpereigene Alternativen zur Hauttransplantation

Patienteneigene Zellen werden als Hautersatz gezüchtet

Hautäquivalente können für verschiedene Zwecke hergestellt werden: Zur Deckung von Hautwunden, für dermatotoxikologische oder dermatopharmakologische Untersuchungen unter Vermeidung von Tierexperimenten, zur Entwicklung neuer Kosmetika aber auch vieler wichtiger Pharmaka.

Zur Deckung von Hautwunden werden autologe, also patienteneigene, Zellen verwendet. Man entnimmt dem Patienten ein wenige Millimeter großes Hautstück, isoliert daraus die Zellen der Ober- und der Lederhaut, also die Keratinozyten und die Fibroblasten. Nachdem diese Zellen in entsprechender Nährlösung vermehrt wurden, werden die Fibroblasten mit Kollagen zu einer gelartigen Struktur gegossen. Auf diese „dermalen Äquivalente“ werden die Keratinozyten ausgesät. Nach einiger Zeit bilden diese Zellen auf dem Gel eine mehrschichtige Oberhaut und das gesamte „autologe Vollhautäquivalent“ – mit Oberhaut und Lederhaut – kann dann auf den Patienten transplantiert werden. Da die Zellen vom Patienten selbst stammen, wird das Transplantat nicht abgestoßen.

Haarfollikel spielen bei einer anderen, besonders einfachen Methode zur Gewinnung von Oberhautzellen eine Hauptrolle. Nach Auszupfen von Haaren werden Haarwurzelstücke, bei denen die Wurzelspitze entfernt wurde, mit der wichtigen äußeren Wurzelscheide (ORS), in die Oberfläche der oben beschriebenen Gele implantiert. Von dort aus besiedeln auswachsende ORS-Zellen (das sind die Stammzellen der Haut) die Oberfläche und bilden eine mehrschichtige Oberhaut. Wird diese Vollhautäquivalente innerhalb der Nährlösung an die Grenze zwischen Flüssigkeit und Luft angehoben, so verhornen die oberen Schichten ähnlich wie bei der menschlichen Haut. Nach zwei bis drei Wochen können die Transplantate auf die Wundoberfläche gebracht werden, wo sie mit einem Verband fixiert werden.

Durch die Transplantation von Vollhautäquivalenten erhält man ein schöneres kosmetisches Ergebnis als durch Oberhauttransplantate. Das Vollhauttransplantat wird nicht genäht, sondern klebt selbst auf der Wunde, was ein weiterer Vorteil der Methode ist. In weiteren Studien wird versucht, auch andere Gewebe der Haut wie Gefäße oder zu Immunreaktionen befähigte Zellen, in diesen Vollhautersatz einzubringen.

Vollhautäquivalente werden auch für dermatopharmakologische oder -toxikologische Untersuchungen verwendet. Dazu kann man die zu untersuchende Substanz auf die Oberfläche aufbringen, um eine äußerliche Anwendung zu simulieren, oder man gibt die Substanz in das Nährmedium, um eine innerliche Anwendung zu simulieren. Diese Vollhautäquivalente sind der menschlichen Situation wesentlich näher und daher besser geeignet als Tiermodelle, da die hier verwendeten menschlichen Zellen die Eigenschaften unserer Haut besser repräsentieren. Dadurch trägt diese Technik auch wesentlich zu einer Reduktion von Tierversuchen bei. ●

Autoren:

Dr. med. Daniela Höller ist zurzeit am Brigham Women's Hospital der Harvard Medical School, Boston.

Dr. rer.med. Frank K. Jugert ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik für Dermatologie und Allergologie.

Yvonne Marquardt ist MTA im Labor der Klinik für Dermatologie und Allergologie.

Univ.-Prof. Dr. med. Hans F. Merk ist Direktor der Klinik für Dermatologie und Allergologie.

„Am Puls der Zeit“

Neue Techniken zur Synthese körpereigener Herzklappen- und Gefäßprothesen

Jährlich ist bei circa hundert Kindern in Deutschland die operative Korrektur angeborener Herzklappenfehler notwendig. Der Einsatz konventioneller Herzklappenprothesen ist jedoch im Kindesalter stark limitiert. Zum einen ist eine Blutverdünnung bei Kindern mit erheblich höheren Risiken verbunden (ein Kopfball oder Fahrradsturz kann bereits lebensbedrohliche Blutungen auslösen) und zum anderen wachsen diese Prothesen nicht mit. Dies kann somit zu drei bis vier Wiederholungsoperationen bis zum Erreichen des Erwachsenenalters führen.

Seit 1998 besteht an der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie die Arbeitsgruppe „Cardiovasculäres Tissue Engineering“, die sich die Entwicklung einer körpereigenen Herzklappe zur Aufgabe gemacht hat. Das Prinzip des Tissue Engineerings basiert auf der Idee, körpereigene Zellen dem Patienten zu entnehmen und anschließend im „Reagenzglas“ zu vermehren. Aus diesen Zellen und mit Hilfe einer zusätzlichen Stützstruktur wird dann ein neues körpereigenes Gewebe gezüchtet und kann nach einer weiteren Kultivierung im so genannten Bioreaktor dem Patienten wieder zurückimplantiert werden.

Als Stützstruktur wurde in Aachen eine Gelmatrix aus dem Blut des Patienten isoliert und für ein optimales Gewebewachstum modifiziert. Mit Hilfe einer neu entwickelten Spritzgusstechnik konnte so in ersten Möglichkeitsstudien eine vollständig körpereigene Herzklappe gezüchtet werden.

Nach einem ähnlichen Prinzip wurden ebenfalls Gefäßprothesen für den Einsatz in der Bypasschirurgie entwickelt. Um den Herstellungsprozess einer solchen Prothese zu beschleunigen, wird in die Gefäßwand eine hochporöse Stützstruktur integriert. Durch die Verwendung verschiedener Fadentypen und Herstellungsverfahren wurde in zweijähriger Forschungsarbeit diese Stützstruktur für den Einsatz bei der Prothesenherstellung optimiert.

Die Integration dieser Stützstrukturen ermöglichte eine Verkürzung des Herstellungsprozesses von sechs auf zwei Wochen.

Warum eine Kultivierung im Bioreaktor?

Wie das Bein im Gips dünner wird, so würden neu gezüchtete Gewebe keine ausreichende Festigkeit erreichen. Der Bioreaktor versucht das Gewebe durch langsame Steigerung der Belastung an die späteren Bedingungen im Körper zu gewöhnen, ähnlich dem Aufbaustraining nach einem Knochenbruch.

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Physiologie und dem Helmholtz-Institut für Biomedizinische Technik wurden verschiedene Bioreaktorsysteme entwickelt und in den wissenschaftlichen Werkstätten des Universitätsklinikums realisiert.

Ein weiterer wesentlicher Aspekt ist die Analyse der Gewebe nach und während der Herstellung sowie nach der Implantation. Das Institut für Pathologie stellt hierbei einen wesentlichen Kooperationspartner in der Weiterentwicklung der neusynthetisierten Strukturen dar.

Darüber hinaus wurden in Zusammenarbeit mit dem II. Physikalischen Institut der RWTH Aachen Untersuchungen zur dreidimensionalen Zellverteilung und Gewebeentwicklung tissue engineerter Gefäßprothesen an der European Synchrotron Research Facility (ESRF) in Grenoble unternommen. Mit Hilfe harter Röntgenstrahlung werden ähnlich dem CT (Computertomogramm) in der Medizin Schichtaufnahmen mit extrem hoher Auflösung ($< 0,001$ mm) aufgenommen und anschließend in aufwendigen Rechenprozessen dreidimensional rekonstruiert.

„Am Puls der Zeit“ – Trotz der ermutigenden Erfolge steckt die Forschung im Bereich des cardiovasculären Tissue Engineerings noch in den Kinderschuhen und der Weg bis hin zum routinemäßigen Einsatz ist noch weit. Jedoch kann dieses Ziel durch eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit, wie sie an der RWTH Aachen in einzigartiger Weise möglich ist, in Zukunft sicherlich erreicht werden. ●

Autoren:

Univ.-Prof. Dr. med. Rüdiger Autschbach ist Direktor der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie.

Dipl.-Ing. Erik Berndt ist Gruppensprecher Medizintextilien im Institut für Textiltechnik.

Univ.-Prof. Dr.-Ing. Dipl.-Wirt. Ing. Thomas Gries ist Inhaber des Lehrstuhls für Textilmaschinenbau und Direktor des Instituts für Textiltechnik.

Dr. med. Stefan Jockenhövel ist Leiter der Forschungsgruppe „Cardiovasculäres Tissue Engineering“ der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie und des IZKF „BIOMAT.“.

Univ.-Prof. Dr. rer.nat. Bruno Lengeler ist Inhaber des Lehrstuhls für Experimentalphysik II B und Direktor des II. Physikalischen Instituts.

Dr. rer.nat. Christian Schroer ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter im II. Physikalischen Institut.





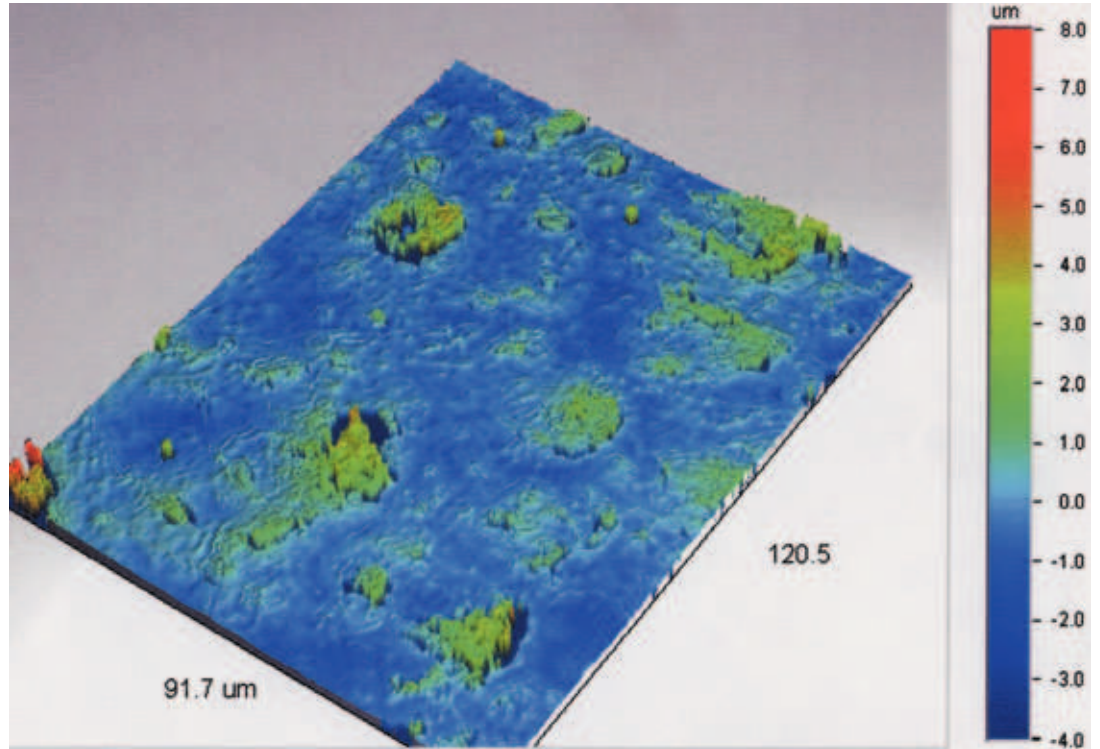
*Bild 1: Bioreaktor zur Kultivierung von Herzklappensegeln im zweidimensionalen Scherfeld.
Foto: Peter Winandy*

Tissue Engineering am peripheren Nervensystem

Defekte peripherer Nerven treten häufig als Folge von Verletzungen oder Tumoroperationen auf und führen zu Lähmungen oder Gefühlsausfällen, was zu unterschiedlichen Graden der Invalidität führt. Die plastische Chirurgie bietet differenzierte Behandlungskonzepte, in deren Mittelpunkt die Nerven transplantation steht. Nervendefekte werden durch Interponate von Hautnerven, wie etwa dem Nervus suralis, mikrochirurgisch überbrückt, was in den meisten Fällen zu einer Wiederherstellung nützlicher Funktionen führt. Die Nerven transplantate dienen als Leitschiene für die regenerierenden Axone, die den Defekt überbrücken und eine Verbindung mit den Zielorganen (Muskeln oder sensible Endorgane) wiederherstellen können. Allerdings sind Nerven transplantate nur begrenzt verfügbar, so dass bei ausgedehnten Defekten keine ausreichende Rekonstruktion vorgenommen werden kann. Weil eine Fremdnerven transplantation wegen der Abstoßungsreaktion oder der mit einer immunsuppressiven Therapie verbundenen Risiken nicht in Frage kommt, wird in unserer Arbeitsgruppe die Möglichkeit der Verwendung künstlicher Interponate untersucht.

Die grundlegende Idee beim Tissue Engineering ist, vom Empfänger stammende Zellen in vitro zu expandieren und dann therapeutisch einzusetzen. Einfache Modelle beschäftigen sich mit der Verbindung von Zellen mit einer Trägermatrix. Die Zellen werden nach der Transplantation durch Diffusion ernährt, die Matrix wird im Organismus abgebaut und durch körpereigene Strukturen ersetzt. Einfache Konstrukte, bestehend aus einigen Zellschichten und einer Trägermatrix, werden als Hautersatz in der Verbrennungschirurgie eingesetzt.

Für die Überbrückung peripherer Nervendefekte wurden schon künstliche Interponate verwendet, bevor die Techniken der Nerven transplantation etabliert waren. Es gibt eine Vielzahl von Forschungsansätzen, die sich mit der Defektüberbrückung durch Leitschienen (Conduits) beschäftigen, die Mehrzahl der Autoren arbeitet mit einfachen, azellulären Röhrenstrukturen.



Die Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konzentrieren sich auf zwei Ziele:

- Konstruktion einer dreidimensionalen Matrix, die der tubulären Architektur peripherer Nerven ähnelt
- In-vitro- und In-vivo-Testung neuer resorbierbarer Polymere

Diese Polymere werden mit Schwannschen Zellen besiedelt, die für die Regeneration eines peripheren Nerven zentrale Bedeutung besitzen.

Gegenwärtig werden Kollagen und ein Multiblock-Copolymer untersucht. Kollagen steht in Form einer Schwammstruktur als dreidimensionale Matrix mit paralleler tubulärer Architektur zur Verfügung, die Multiblock-Copolymere als Folien mit unterschiedlich strukturierter Oberfläche. Die Kollagenmatrix wird von der Aachener Firma Matricel hergestellt. Die homogene, parallele Porenstruktur wird durch die Technik der gerichteten Erstarrung (Bridgman-Verfahren und Power-Down-Verfahren) erreicht. Die Porengröße kann durch Variierung der Konzentration von Essigsäure in der Kollagensuspension in einem Bereich von 35 bis 50 µm variiert werden.

Multiblock Copolymere wurden im Deutschen Wollforschungsinstitut der RWTH

Bild 1: Profilometrische Aufnahme der rauen Folien.

Aachen entwickelt und werden durch die Aachener Firma Mne-moscience hergestellt. Sie werden durch Polykondensation unterschiedlicher Makrodiele synthetisiert und bestehen aus kristallisierbaren Diolen (Hartsegmente), die die Festigkeit des Materials bestimmen und aus nicht kristallisierbaren amorphen Diolen (Weichsegmente), die die Elastizität des Materials determinieren. Die Geschwindigkeit des Abbaues durch Hydrolyse ist variabel.

Zellkulturversuche mit beiden Materialien zeigen, dass Schwannsche Zellen in vitro anheften und konfluieren. Eine raue Oberfläche, verhindert dabei die parallele Ausrichtung der Schwannschen Zellen, sehr feine parallele Strukturen begünstigen dies. Weil beide Materialien durch Hydrolyse abgebaut werden, kommt es bei der In-vitro-Untersuchung unter Zellkulturbedingungen zu einem Abbau des Materials, mittelfristig (länger als sechs Wochen) führt dies zu einer Ablösung bereits etablierter Zellverbände.

In-vivo-Regenerationsversuche an Ratten zeigen, dass die Schwannschen Zellen in Verbin-

dung mit der Kollagenmatrix zu einer Verbesserung des Ergebnisses beitragen. Allerdings wird bei dem bisher zur Verfügung stehenden Material eine ausgeprägte Fremdkörperreaktion beobachtet. Mögliche Ursachen sind in der hohen Abbaugeschwindigkeit zu suchen, was zu einer großen Menge von Abbauprodukten führt. Prinzipiell kann aber bereits gezeigt werden, dass das Konzept der Verbindung vitaler Zellen mit resorbierbaren Materialien auch auf die Rekonstruktion peripherer Nervendefekte anwendbar ist. Verbesserungen sind in Bezug auf das Resorptionsverhalten und der Oberflächeneigenschaften zu erwarten. Die Bereitstellung einer genügend großen Anzahl Schwannscher Zellen ist ein weiteres Problem, wenn an die klinische Umsetzung gedacht wird. Weil Schwannsche Zellen schwer zu expandieren sind, wird man möglicherweise auf adulte Stammzellen zurückgreifen müssen, die in größerer Anzahl verfügbar und leichter expandierbar sind.

Brustrekonstruktion aus der Zellkultur

Der Einsatz von gewebe-technologisch hergestelltem Fettgewebe zum Ersatz von Weichgewebsdefekten

„Wir bauen auf und stellen wieder her und machen ganze Teile ... die die Natur gegeben und das Schicksal weggenommen hat...“

Gaspare Tagliacozzi
(1545-1599)
De Curtorum Chirurgia

Autoren:

Ingo Heschel ist Mitarbeiter der Firma Matricel.
Dr. med. Franz Lassner ist Oberarzt in der Klinik für Plastische Chirurgie, Hand- und Verbrennungschirurgie.
Prof. Dr. sc.nat. Andreas Lendlein war bis Ende Juni 2002 Leiter der Abteilung Biomaterialien am Deutschen Wollforschungsinstitut und ist jetzt Geschäftsführer der Firma Mnemo Science.

Eine große Herausforderung in der Plastischen Chirurgie stellt der Ersatz einer amputierten Brust nach einer Krebsoperation dar. Heute wird eine verlorene Brust entweder durch lange mikrochirurgische Operationen durch eigenes Körpergewebe der Patientin oder einfacher durch künstliche Silikonimplantate rekonstruiert. Der Wiederaufbau der Brust durch gezüchtete eigene Zellen und spezielle Trägermaterialien (Tissue Engineering) ist das oberste Ziel, da so aus einer kleinen Gewebeprobe der Patientin ein vorausbestimmbares Ergebnis erzielt werden könnte.

Neben dem Verlust der weiblichen Brust durch eine Operation gibt es noch zahlreiche andere Substanzdefekte des menschlichen Körpers, beispielsweise Muskel- und Fettgewebsverluste nach schweren Verletzungen. Defekte des menschlichen Weichgewebes bleiben zeitlebens sichtbar, der menschliche Körper kann diese Verluste nur unzureichend reparieren.

Bisher eingesetzte Materialien zur Korrektur haben die Erwartungen enttäuscht. Synthetische Materialien verursachen immer eine Fremdkörperreaktion, sie können sich verhärten und verlagern. Biologische Materialien wie Kollagen schrumpfen durch Resorption, da das körpereigene Abwehrsystem diese Materialien als fremd erkennt und sie abbaut. Obwohl das oberste Ziel der Plastischen Chirurgie die Rekonstruktion von Gleichem durch Gleiches ist, können Verluste des Weichgewebes nicht problemlos etwa durch Fettgewebe ersetzt werden. Die einfache Verpflanzung von Fettgewebe führt zu schlechten und unvorhersagbaren Ergebnissen.

In unseren Versuchsreihen konnte erstmals erfolgreich unreifes Fettgewebe außerhalb des Körpers gezüchtet werden. Nach der Implantation dieses kultivierten „Organs“ kam es zum Einheilen der Implantate mit Anschluss an das Blutgefäßsystem und zur Ausreifung zu reifem Fettgewebe. Diese Schritte stellen wichtige Meilensteine auf dem Weg zum klinisch einsetzbaren Weichgewebsimplantat dar.

Körpereigene Fettzellen eines Patienten sollten mit Hilfe eines neuen Zellkulturverfahrens vermehrt und anschließend nach spezieller Aufbereitung und Besiedlung spezieller Träger wieder in den Patienten implantiert werden. Da sich die fetthaltigen Zellen beim Erwachsenen allerdings nicht mehr teilen und vermehren können, wurde auf die Fettgewebsvorläuferzellen, die Präadipozyten, zurückgegriffen. Diese Vorläufer, gewebständige Stammzellen, sind eine „stille Reserve“ und liegen im Zwischen-gewebe des Fettgewebes. Die Präadipozyten sind dafür verantwortlich, dass auch beim Erwachsenen bei übermäßiger Nahrungszufuhr die Anzahl der Fettzellen zunimmt. In Versuchsreihen wurde zunächst die Isolierung von Fettgewebsvorläuferzellen aus menschlichem Fettgewebe und deren Kultivierung optimiert. In den nachfolgenden Untersuchungen wurden die In-vitro-Eigenschaften dieser Zellen auf verschiedenen Biomaterialien und anschließend das In-vivo-Verhalten nach der Transplantation untersucht.

Die Vorversuche deckten auf, dass durch Aspiration (Absaugen) entnommenes Fettgewebe für die Isolierung von Präadipozyten besonders gut geeignet ist. Im Vergleich zu Fettgewebe, das mittels Skalpell herausgeschnitten wurde, konnte eine signifikant höhere Zahl von Vorläuferzellen aus abgesaugtem Fettgewebe isoliert werden. Für eine effektive Isolierung von Fettgewebsvorläuferzellen wurde die enzymatische Zerteilung mittels dem Enzym Kollagenase mit einer Konzentration von 0.2 Prozent bei einer Einwirkzeit von 45 Minuten ermittelt. Durchschnittlich wurden mit dieser Methode 288.000 kulturfähige Stromazellen pro Gramm abgesaugtem Fettgewebe isoliert.

Die Unterscheidung von Fettgewebsvorläuferzellen von anderen Zellen des Bindegewebes gelang bislang nicht sicher. In den durchgeführten Studien wurden nun menschliche Präadipozyten mittels Antikörper gegen ein zelluläres Protein, das Adipophilin, von anderen Zellen abgegrenzt. Weder Fibroblasten, noch Endothelzellen desselben Fettgewebes exprimierten Adipophilin.

Die Untersuchung der verschiedenen Kulturbedingungen ergab, dass Präadipozyten nur in einem speziellen Medium auch nach vielen Zellteilungen noch die Fähigkeit zur Differenzierung besaßen; also Fett einzulagern und reife Fettzellen auszubilden. Der Zusatz des basischen Fibroblastenwachstumsfaktors erhöhte signifikant die Teilungsrate und die Differenzierungsrate verglichen mit dem Medium ohne Wachstumsfaktorzusatz.

Bei Sauerstoffverbrauchsmessungen wurde festgestellt, dass nichtfett-speichernde Präadipozyten einen signifikant reduzierten Sauerstoffverbrauch gegenüber den fett-speichernden Fettgewebsvorläuferzellen aufweisen. Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, dass unreife Fettgewebsvorläuferzellen eine Transplantation besser überstehen und daher für den Ersatz von Defekten besser geeignet sind als reife Fettzellen.

In den Hauptversuchen sollte das Verhalten der gezüchteten Zellen an Trägermaterialien und nach einer Verpflanzung untersucht werden. Das Wachstum der Präadipozyten war am besten auf Schwämmchen aus veresterter Hyaluronsäure. Die Zellzahl war auf diesen Trägern nach 14 und 21 Tagen signifikant höher als der Ausgangswert und auch höher als auf den anderen Trägermaterialien aus Kollagen.

Die Implantation im Mausmodell ergab einen Nachweis reifen Fettgewebes nach drei und nach acht Wochen in allen Trägern, die zuvor mit menschlichen Präadipozyten besiedelt wurden. In keiner der Kontrollgruppen wurde Fettgewebe gefunden. Die Gewebsformation in den veresterten Hyaluronsäure-Schwämmen ging einher mit einem zum Ausgangsgewicht und zur Kontrolle signifikant höheren Gewicht. Die Eindringtiefe von Präadipozyten nahm in den Hyaluronsäure-Schwämmen von der dritten zur achten Woche zu und lag damit signifikant über den Werten für Kollagen-schwämme. Differenziertes zusammenhängendes Fettgewebe wurde mit der höchsten Eindringtiefe ebenfalls in den veresterten Hyaluronsäure-Schwämmen beobachtet.

Alle Präadipozytentransplantate zeigten zudem eine reiche Gefäßversorgung, während viele Kontrollen keine Blutgefäße aufwiesen. Die stärkere Durchblutung ging mit einer erhöhten Expression von Kollagen in den Transplantaten einher. In den elektronenmikroskopischen Studien wurden in den Präadipozyten alle Zeichen der Fettspeicherung, der adipogenen Konversion, beobachtet. Während in den engen Poren der Träger die Zellen aufgrund ausgeprägter Enge im Zustand des unreifen, fettarmen Präadipozyten verblieben, zeigte sich eine Differenzierung der Fettzellen in den großen Poren der Hyaluronsäure-Schwämme.

Die vorgestellte Versuchsreihe stellt erstmals die erfolgreiche Kultivierung humaner Fettgewebsvorläuferzellen auf abbaubaren Trägern und ihre Entwicklung zu differenziertem, reifem Fettgewebe nach der Transplantation vor. Die gewebetechnologische Herstellung von Fettgewebe auf der Basis kultivierter humaner Präadipozyten zur Rekonstruktion von Weichgewebdefekten ist daher möglich und vielversprechend. Über die Dauerhaftigkeit des Weichgewebsersatzes und die klinischen Einsatzmöglichkeiten werden kontrollierte Studien in den nächsten Jahren Aufschluss geben. ●

Autoren:

PD Dr. med. Dennis von Heimburg ist Oberarzt in der Klinik für Plastische Chirurgie, Hand- und Verbrennungschirurgie. Univ.-Prof. Dr. med. Dr. univ. med. Norbert Pallua ist Direktor der Klinik für Plastische Chirurgie, Hand- und Verbrennungschirurgie.





Sortierung von drei humanen Zellpopulationen an einem digitalen Highspeed-Zellsorter.
Foto: Peter Winandy

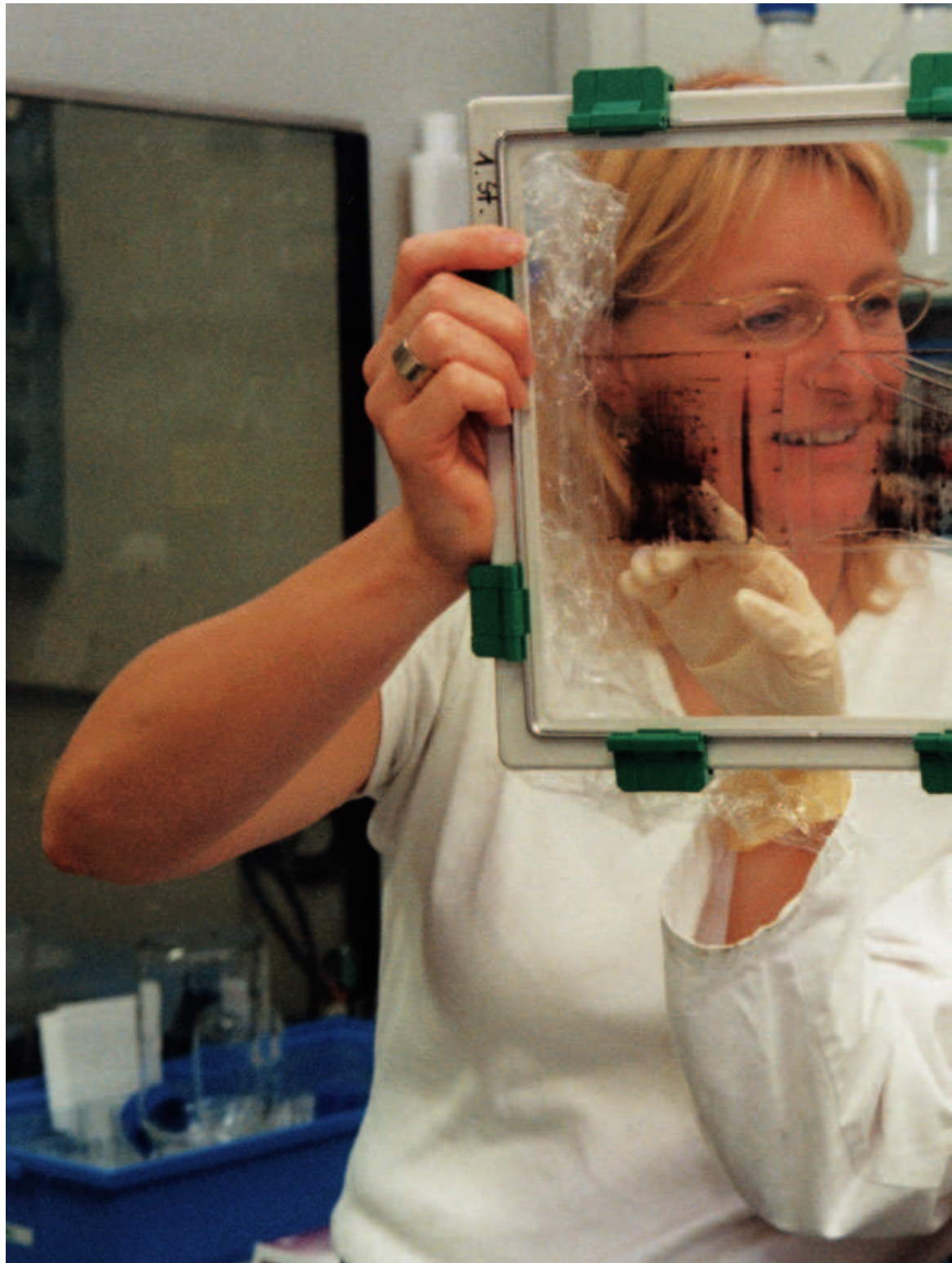
Entwicklung neuer Arzneimittel

Rekombinante Antikörper zur Detektion und Therapie von Tumoren

Die Bezeichnung Krebs steht für eine große Gruppe ganz unterschiedlicher Erkrankungen, die eines gemeinsam haben: Die unkontrollierte Teilung von Zellen. Derartig entartete Zellen wachsen in umliegendes Gewebe ein und zerstören es, sie können aber auch in Blutbahnen und Lymphgefäße eindringen und somit in andere Organe gelangen (Metastasenbildung).

Im Jahr 1998 erkrankten in Deutschland rund 347.000 Menschen an Krebs, etwa 212.000 erlagen ihrem Leiden. Bei Männern führt erstmalig eine krebsartige Erkrankung der Prostata (Prostatakarzinom) die Liste der Neuerkrankungen an, Lungenkrebs ist an die zweite Stelle gerückt. Bei Frauen ist es nach wie vor der Brustkrebs (Mammakarzinom), der am häufigsten auftritt. Lungenkrebs steht bei Frauen zwar erst an sechster Stelle, doch die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen steigt kontinuierlich an.

Klassische bildgebende Verfahren wie Röntgen, Sono- und Szintigraphie haben seit Jahren ihren festen Platz in der Tumordiagnostik. Aber selbst moderne Verfahren wie die Computer- oder Kernspintomographie können einzelne Krebszellen oder Metastasen nicht immer frühzeitig genug ausfindig machen oder klar als Tumorerkrankung identifizieren. Hier setzt unser Konzept an: Auf der Außenhülle der Krebszellen befinden sich Strukturen (Tumormarker), die selektiv von spezifischen Bindern, den Antikörpern, erkannt werden können. Antikörper werden natürlicherweise im Körper von den sogenannten B-Lymphozyten gebildet, können jedes fremde Molekül erkennen und werden zur Abwehr von Eindringlingen wie Parasiten, Bakterien oder Viren eingesetzt. Die von einer Zelle produzierten Antikörper (monoklonale Antikörper) binden spezifisch an Oberflächenstrukturen und zeigen keine oder kaum Reaktionen mit anderen Strukturen. Antikörper mit tumorspezifischer Bindungsaktivität zeigen beim diagnostischen oder therapeutischen In-vivo-Einsatz geringere Nebenwirkungen als die ungerichtete Chemo- oder Strahlentherapie. Radioaktiv markierte Antikörper können sich im Tumorgewebe anreichern

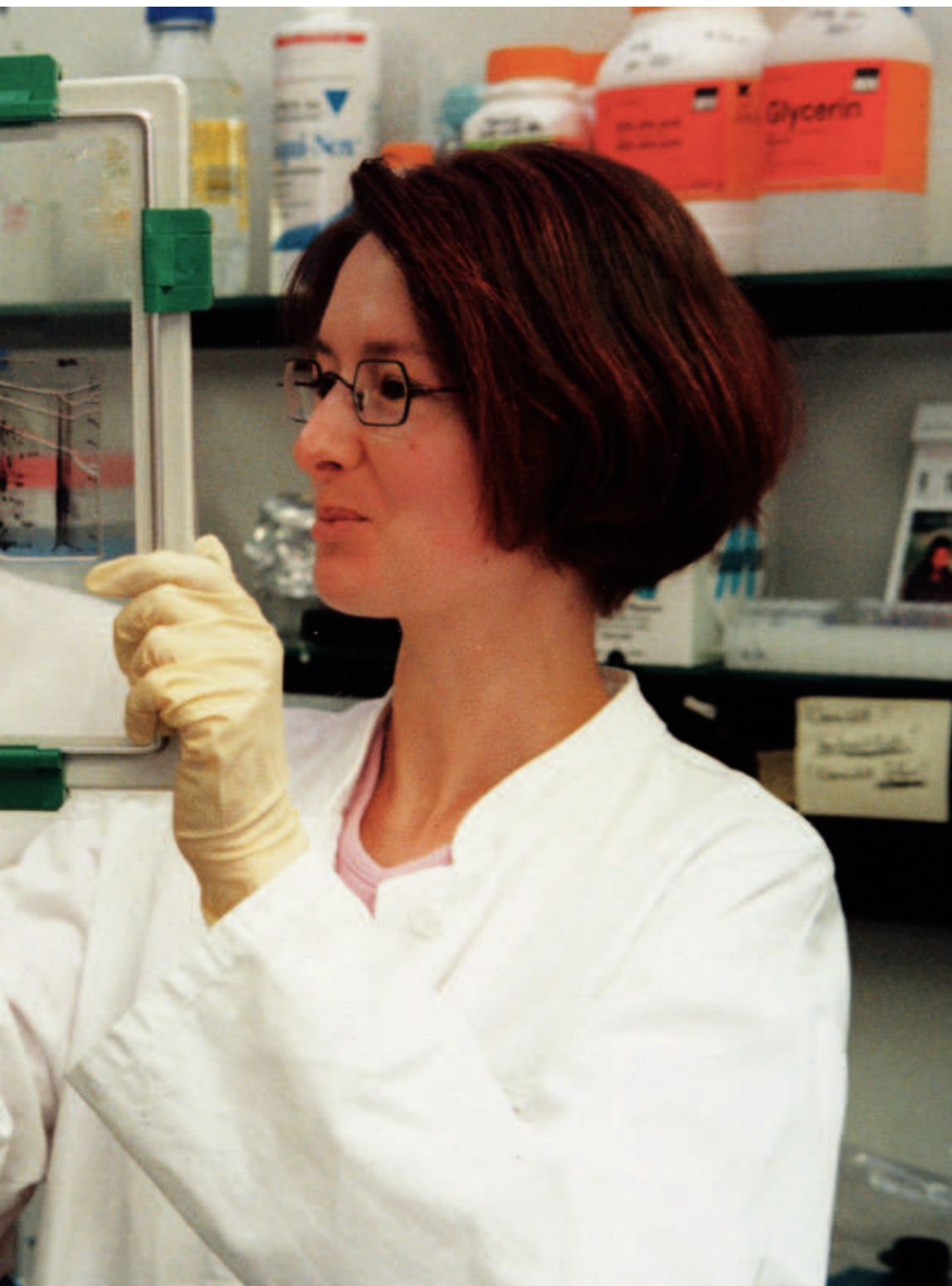


und dort anhand ihrer Strahlung erfasst werden (Immunscintigraphie). Ein dringlich erwünschtes Ziel der Medizin ist es, mit einer für den Patienten möglichst schonenden Untersuchung eine Krebserkrankung nachzuweisen, frühzeitig zu diagnostizieren, zu lokalisieren und schließlich auch behandeln zu können. Darüber hinaus sind Antikörper der

schnellste Weg, um Vorteile aus den durch die Genomics und Proteomics identifizierten potenziellen Zielstrukturen für die Diagnose und Therapie von Erkrankungen Nutzen zu ziehen.

Diese neuen tumorspezifischen Therapieformen werden unter dem Oberbegriff Immuntherapie zusammengefasst. Obwohl sie eine vergleichsweise

junge Disziplin ist, könnte das wachsende Wissen über die komplexen Wechselwirkungen zwischen Tumoren und der körpereigenen Immunabwehr kombiniert mit den modernen Techniken der Molekularbiologie zur Entwicklung neuer und wirkungsvoller Strategien und Behandlungskonzepte führen. Letztere sollen zunächst zur Zerstö-



*Bild 1: Zweidimensionale silbergefärbte Proteingele nach der Elektrophorese. Sichtkontrolle zur Spoterkennung der auf Rahmen getrockneten Gele.
Foto: Peter Winandy*

rung von Tumorresten nach einer Operation oder einer Strahlentherapie sowie zur Diagnose und zum Auffinden von Metastasen eingesetzt werden. Die sinnvolle Kombination verschiedener Immuntherapien oder von Immun-, Strahlen- und Chemotherapie führt dann möglicherweise zu einer gravierenden Verbesserung in der Krebstherapie.

Mit wachsendem Wissen über die Wirkungsmechanismen von Antikörpern und durch die modernen Verfahren der Gentechnologie können Antikörper zunehmend an die Anforderungen diagnostischer und therapeutischer Verfahren angepasst werden. So lassen sich humanisierte Versionen der bisher gebräuchlichen Mausantikörper

herstellen, um eine Immunreaktion gegen die Mausproteine zu reduzieren oder zu vermeiden. Auch kann man deutlich kleinere, auf wesentliche Teile des Moleküls reduzierte Antikörper konstruieren, die leichter in das Tumorgewebe eindringen. Eine weitere Strategie ist die Herstellung von Antikörpern, die zwei Merkmale auf zwei verschiedenen Zellen (eines auf der Tumorzelle, eines auf einer Immunzelle) zugleich erkennen und sich daran festheften können. Solche bispezifischen Antikörper sollen Immunzellen gezielt an Tumorzellen heranführen. Mit diesen neuen Techniken und der Anwendung der Antikörpertherapie nicht zur Bekämpfung großer Tumoren, sondern in solchen Situationen, in denen möglichst wenige Krebszellen im Körper sind, werden sich in Zukunft eventuell weitere erfolgversprechende Einsatzmöglichkeiten ergeben. Durch eine enge Zusammenarbeit mit Kliniken können unsere Produkte ständig am Patienten überprüft werden. Damit erhalten die Produkte eine große Akzeptanz in der Öffentlichkeit und bei der Pharmaindustrie.

Dass bis heute keine humanen Antikörper auf dem Markt sind, liegt an den technologischen Schwierigkeiten, diese zu entwickeln und zu produzieren. Monoklonale Antikörper aus immunisierten Mäusen waren bisher sehr teuer in der Herstellung und konnten häufig nur schlecht wiederholt appliziert werden, da eine Immunreaktion (humane anti-Maus-Antikörper, HAMA) gegen diese Fremdproteine zu einer Neutralisierung der Medikamente führen können. Erst in den letzten zehn Jahren, durch die molekularbiologische Entwicklung der Phage-Display-Technologie und der „humanen Maus“, ist es möglich, humane Antikörper und -fragmente herzustellen. Ein weiteres Problem, und dies betrifft nicht nur die Antikörper, ist die kostengünstige Produktion von Pharmazeutika unter „good manufacturing procedures“ (GMP)-Bedingungen zur Durchführung klinischer Studien und um wettbewerbsfähige Produkte auf den Markt zu bringen. Auch hier sehen wir für uns einen Vorsprung gegenüber anderen Institutionen und Firmen. Das Know-how und die technischen Möglichkeiten sind

an der RWTH und dem Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Oekologie (IME) vereinigt.

Der mit Abstand wichtigste Markt für Anwendungen der Biotechnologie liegt nach wie vor im Gesundheitssektor, also in der Entwicklung und Produktion von Diagnostika und Therapeutika. Schon heute wird mit gentechnisch produzierten Wirkstoffen wie Insulin, Wachstumshormonen und Gerinnungsfaktoren ein wachsender Anteil am Pharmamarkt erzielt. Mittlerweile sind in Deutschland viele gentechnisch hergestellte Arzneimittel zugelassen. Darunter auch Impfstoffe gegen Hepatitis B und Keuchhusten. Gerade in der Arzneimittelforschung eröffnen neue interdisziplinäre Methoden bisher ungeahnte Möglichkeiten. ●

Autoren:

PD Dr. rer.nat. Stefan Barth ist Abteilungsleiter Pharmazeutische Produktentwicklung im Fraunhofer IME (Institut für Molekulare Biologie und Angewandte Oekologie).

Dr. rer.nat. Ricarda Finnnern ist Abteilungsleiterin Pharmazeutische Produktentwicklung im Fraunhofer IME.

Univ.-Prof. Dr. rer.nat. Rainer Fischer ist Inhaber des Lehrstuhls Molekulare Biotechnologie (Institut für Biologie VII) und Leiter des Fraunhofer IME.

Dr. rer.nat. Stefan Hellwig ist Leiter der Fermentationseinheit im Fraunhofer IME.

Dr. rer.nat. Dirk Prüfer ist Leiter der Abteilung Angewandte Genom- und Proteomforschung des Fraunhofer IME.

Der Markt für pharmazeutische Proteine wird auf über 18 Milliarden US-Dollar geschätzt mit rasch steigender Tendenz. Über ein Viertel aller auf dem Markt befindlichen Arzneimittel wird heute bereits mit Hilfe der Biotechnologie hergestellt und die erhöhte Nachfrage wird zunehmend auch durch die Produktion und Zulassung rekombinanter, also gentechnisch hergestellter Diagnostika und Therapeutika gedeckt.

Unter dem Begriff Molecular Farming versteht man den Anbau und die Prozessierung von gentechnisch veränderten Pflanzen mit dem Ziel, kostengünstig und sicher Biopharmazeutika zu erzeugen. Nach diesem Verfahren werden Pflanzen als biologische Fabriken genutzt, um pharmazeutisch wirksame Substanzen im größeren Maßstab herzustellen, die auf andere Art und Weise nur schwierig, riskobehaftet oder sehr teuer zu erzeugen sind. Durch die Kombination von Pflanzengenetik und Molekularbiologie sind Wissenschaftler in der Lage, Gene von anderen Organismen wie Säugetieren, Mikroben oder Viren zu isolieren und in das Pflanzengenom zu integrieren. Auf diese Weise erhält man transgene Pflanzen, mit deren Hilfe rekombinante Eiweißstoffe (Proteine) sowie therapeutische und diagnostische Antikörper, Impfstoffe, Blutersatzstoffe und Enzyme in großen Mengen kostengünstig gewonnen werden können.

Das Molecular Farming in gentechnisch veränderten Pflanzen bietet eine Alternative zu konventionellen, aber zum Teil aufwändigen und teuren Produktionsverfahren. Dieses Produktionssystem vereint entscheidende Vorteile wie die korrekte Faltung der Proteine und die Vermeidung von Kontaminationsgefahren durch human-pathogene Viren, Prionen, bakterielle Endotoxine oder krebsauslösende Sequenzen. Manche Pflanzen können darüber hinaus diese pharmazeutisch wirksamen Substanzen in Form ihrer Früchte und auch ihrer Samen „steril verpacken“. Derart abgelagert können sie über einen langen Zeitraum konserviert und bei normaler Umgebungstemperatur transportiert werden. Außerdem bieten Pflanzen zwei verschiedene

Möglichkeiten zur Produktion, die sich zudem fast beliebig „vergrößern“ lassen: Den Anbau im Gewächshaus oder auf dem Feld sowie die Kultivierung von Pflanzensuspensionskulturen in Bioreaktoren unter Einhaltung strenger produktions- und prozesstechnischer Richtlinien.

Das Spektrum der am Institut für Biologie VII (Molekulare Biotechnologie) in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer-Institut für Molekulare Biologie und Angewandte Oekologie (IME) in transgenen Pflanzen produzierten pharmazeutischen Proteine reicht von neutralisierenden Antikörpern als potenzielle essbare Impfstoffe gegen Rotaviren über therapeutische und diagnostische Antikörper für die Tumorbildung bis hin zum humanen Serumalbumin zur Verwendung als Blutersatzstoff. Darüber hinaus werden für Menschen völlig harmlose Pflanzenviren zur Präsentation von fremden Antigenen umfunktioniert, um sie als alternative Impfstofflieferanten zu verwenden.

Pflanzentransformationssysteme

Zur Produktion rekombinanter Pharmazeutika muss zunächst das Fremdgen in einen Pflanzen-Transformationsvektor übertragen werden. Zwei gebräuchliche und sehr effektive Transformationsmethoden stehen zurzeit für die Herstellung transgener Pflanzen zur Verfügung. Die erste benutzt Agrobakterien, welche natürlicherweise die Fähigkeit besitzen, Teile ihres eigenen Erbguts und darin gentechnisch eingebaute Fremdgene in Pflanzenzellen einzuschleusen. Die zweite verwendet DNA-beschichtete, beschleunigte Mikrometallpartikel (Gold oder Wolfram) in der sogenannten „Partikelkanone“, um die fremde Erbinformation in die Pflanzenzelle einzubringen und nachfolgend in das Erbgut der Pflanze zu integrieren. Nach erfolgreicher Transformation schließt sich zur Selektion und Regeneration ganzer Pflanzen aus den transformierten Einzelzellen eine umfangreiche Gewebekulturphase an.

Produktion rekombinanter Proteine in Pflanzenzellkulturen

Neben intakten Pflanzen, die im Gewächshaus oder auf dem Feld wachsen, eignen sich auch pflanzliche Zellkulturen zur Produktion rekombinanter Proteine. Die Kultivierung der Pflanzenzellen erfolgt in Schüttelkulturen oder Bioreaktoren und verlangt

im Gegensatz zu tierischen Zellkulturen keine besondere Ausstattung oder teure Medienzusätze. Einige Pflanzenzellen wie zum Beispiel bestimmte schnell wachsende Tabakzellen benötigen kein Licht, so dass ohne großen Aufwand hohe Zelldichten erreicht werden können, die eine optimale Produktivität ermöglichen.

Steigerung der Produktionsausbeuten in Pflanzen

Obwohl Proteine in Pflanzen in ähnlicher Art und Weise wie in anderen eukaryotischen Zellen produziert werden, ist eine spezielle Abstimmung der zellulären Maschinerie der Pflanze notwendig, um signifikante Produktionslevel zu erhalten. Zunächst benötigt man einen starken Promotor, der die Transkription und damit die Expression in der Zelle vorantreibt. Viele pflanzenspezifische Promotoren sind bereits beschrieben und nach weiteren vor allem auch pflanzeneigenen Promotoren wird am IME mittels high throughput screening (HTS) intensiv gesucht. Auch die Verbesserung und Neuentwicklung viraler Expressionsvektoren wird durch internationale Kooperationen vorangetrieben. Ein weiteres Ziel der institutseigenen Forschung ist es, die Produktion von Fremdproteinen in Pflanzen zu erhöhen, ohne diese gleichzeitig in ihrer Entwicklung negativ zu beeinflussen. Eine Möglichkeit dieses Problem zu vermeiden, bietet der Transport der rekombinanten Proteine aus dem Cytoplasma in andere Zellkompartimente. Auch die Verzögerung der Produktion mit Hilfe induzierbarer Promotoren zu einem späteren Entwicklungsstadium bis hin zum Zeitpunkt direkt nach der Ernte stellt eine interessante Alternative dar, die in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer IME eingehend untersucht wird. ●

Produktion pharmazeutischer Proteine in Pflanzen



Autoren:

Dr. rer.nat. Ulrich Commandeur ist Leiter der Abteilung Molekulare Pflanzenvirologie im Institut für Biologie VII (Molekulare Biotechnologie).

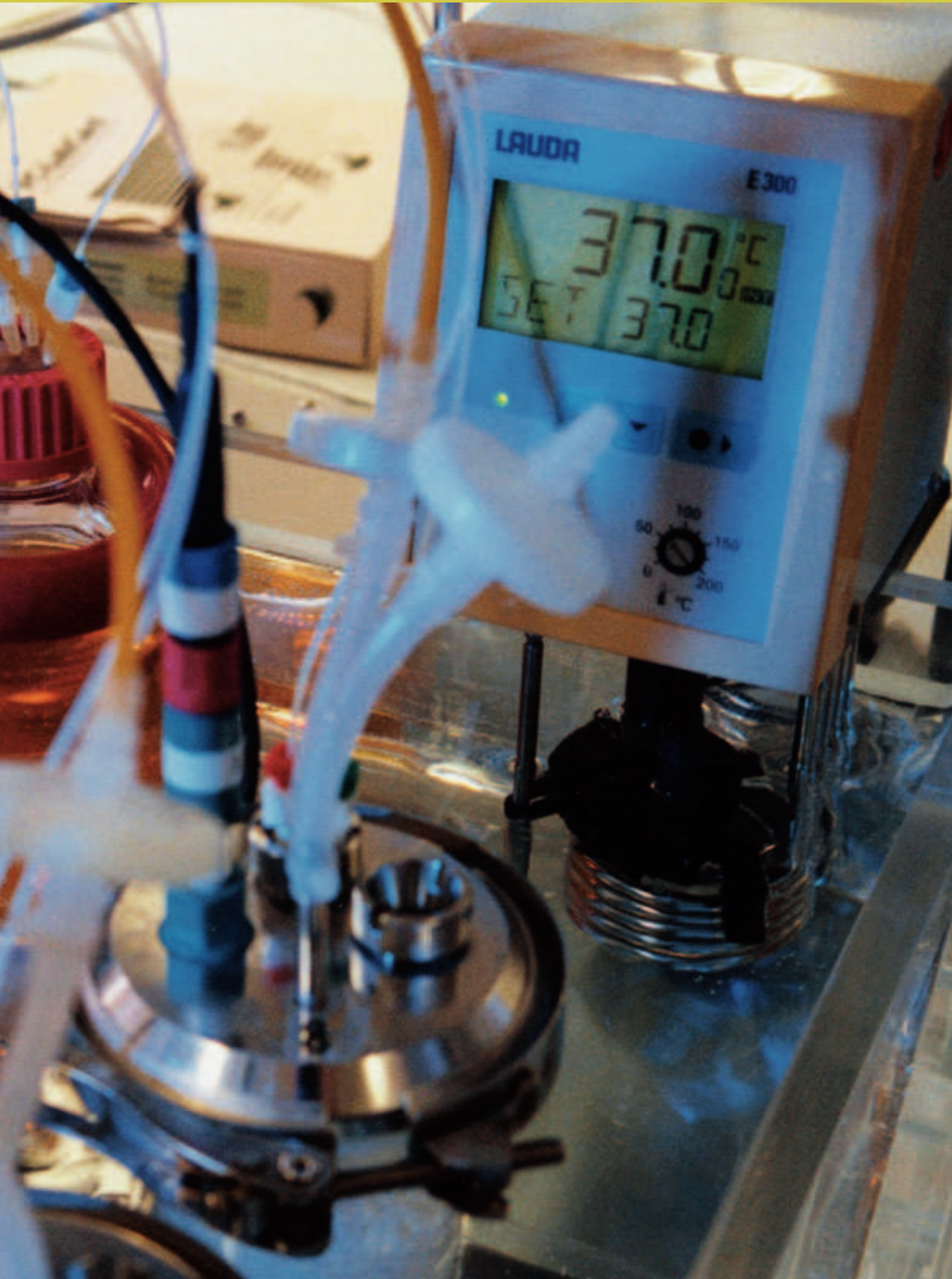
Univ.-Prof. Dr. rer.nat. Rainer Fischer ist Inhaber des Lehrstuhls für Molekulare Biotechnologie und Leiter des Fraunhofer IME (Institut für Molekulare Biologie und Angewandte Oekologie).

Dr. rer.nat. Stefan Schillberg ist Leiter der Abteilung Molecular Farming im Fraunhofer IME.

Bild 1: Sichtprüfung einer transgenen Tabakpflanze vor der Ernte.

Foto: Peter Winandy





16-fach-Parallel-Fermentations-
anlage zur Optimierung der
bakteriellen Produktionsraten,
zum Beispiel von Enzymen,
Proteinen oder Arzneimitteln.
Foto: Peter Winandy

Gendefekte präzise aufgespürt

Elektromagnetische Pulse im Terahertz-Frequenzbereich weisen Schäden in der Erbsubstanz nach

In der modernen Biotechnologie versucht man genetisches Material immer effizienter und schneller analysieren zu können. Dies soll die frühzeitige Erkennung von genetischen Fehlern als Quelle von Krankheiten und die gezielte Suche nach Wirkstoffen für neue Medikamente beschleunigen und vereinfachen. Auf längere Sicht könnte damit eine genetisch angepasste Medikation für jeden einzelnen Patienten oder gar die Reparatur von genetischen Fehlern ermöglicht werden. All diese Anwendungsgebiete moderner Biotechnologie sind eng an die Entwicklung leistungsfähiger und flexibler Systeme zur effizienten Analyse genetischen Materials gekoppelt. In einem interdisziplinären Projekt der Fachbereiche Medizin und Informationstechnik entwickeln Mitarbeiter am Institut für Halbleitertechnik in enger Zusammenarbeit mit Mitarbeitern des Instituts für Pathologie ein vielversprechendes alternatives Verfahren, um Gene zu analysieren.

Traditionelle Analyseverfahren der genetischen Erbsubstanz haben zwar einen hohen Grad an Komplexität und Funktionalität erreicht, dennoch basieren alle üblichen genetischen Analyseverfahren auf der Markierung von Segmenten der Desoxyribonukleinsäure-Moleküle (DNS) mit Leuchtstoffmolekülen, um die Identifizierung von Segmenten der DNS anhand der Anbindung an bekannte komplementäre DNS Moleküle über Lichtsignale detektieren zu können. Diese Markierung mit Leuchtstoffmolekülen stellt nicht nur einen zusätzlichen unerwünschten Präparationsschritt dar, der analytische Prozeduren erschwert. Die Markierung kann auch eine Änderung der Form der DNS Moleküle verursachen, wodurch die Präzision von Genanalysen beeinträchtigt wird. Zusätzlich behindert die Markierung quantitative Analysen, die beispielsweise zur Auswertung von mit Krebs in Verbindung stehenden genetischen Veränderungen große Bedeutung haben.

In einem revolutionären Ansatz wird am Institut für Halbleitertechnik anhand von elektromagnetischen Wellen von einigen Billionen Hertz (10^{12} Hz = 1 Terahertz) ohne jede Markierung herausgefunden, ob DNS-Stränge an komplementäre Moleküle binden oder getrennt vorliegen. Auf diese Weise können sie identifiziert werden. Wie erste Experimente gezeigt haben, ist die Absorption und die Brechzahl von gebundenen DNS-Proben in der Tat deutlich größer als die von nicht gebundenem Material (Martin Brucherseifer, *et al.*, *Applied Physics Letters*, Vol. 77, p. 4049). Somit wurde die fundamentale Basis einer markierungsfreien genetischen Analyse mit Terahertz Wellen geschaffen.

Mittlerweile ist ein hochsensitives integriertes Terahertz-Analysesystem entwickelt worden, welches eine drastische Erhöhung der analytischen Fähigkeiten der Messtechnik ermöglicht (Michael Nagel, *et al.*, *Applied Physics Letters*, Vol. 80, p. 154). Schon kleinste Mengen von DNS Molekülen von wenigen Femtomol ($1 \text{ Femtomol} = 10^{-15} \text{ Mol}$) können zuverlässig analysiert werden. Die Präzision des integrierten Systems ist mittlerweile so groß, dass selbst die Mutation einzelner Gendefekte nachgewiesen werden kann. Dies wurde an dem so genannten HFE-Gen demonstriert, das bei Patienten die an Hämochromatose leiden, krankhaft verändert ist. Dabei handelt es sich um eine Stoffwechselerkrankung, die zu gefährlichen Eisenablagerungen in verschiedenen Organen, insbesondere der Leber, führt.

Das entwickelte Verfahren ist im Rahmen der Patentinitiative SAFE des Ministeriums für Schule und Weiterbildung, Wissenschaft und Forschung des Landes NRW patentiert worden. Die untersuchte DNS wird jedoch noch auf das integrierte THz-Analysesystem per Hand getropft. In weiteren Forschungs- und Entwicklungsarbeiten müssen zahlreiche Systemoptimierungen durchgeführt und Integrationsfragen gelöst werden, um alltagstaugliche „Terahertz Biochips“, die eine große Anzahl von Genen gleichzeitig analysieren, am Markt etablieren zu können. Es muss deutlich unterstrichen werden, dass diese Arbeiten nur durch die enge Zusammenarbeit der Ingenieurwissenschaftlichen Fakultät mit der Medizin ermöglicht wurde, da nur die Vereinigung von biotechnologischer und halbleitertechnologischer Kompetenz zur zielgerichteten Entwicklung dieses neuen Messverfahrens geführt hat.

Autoren:

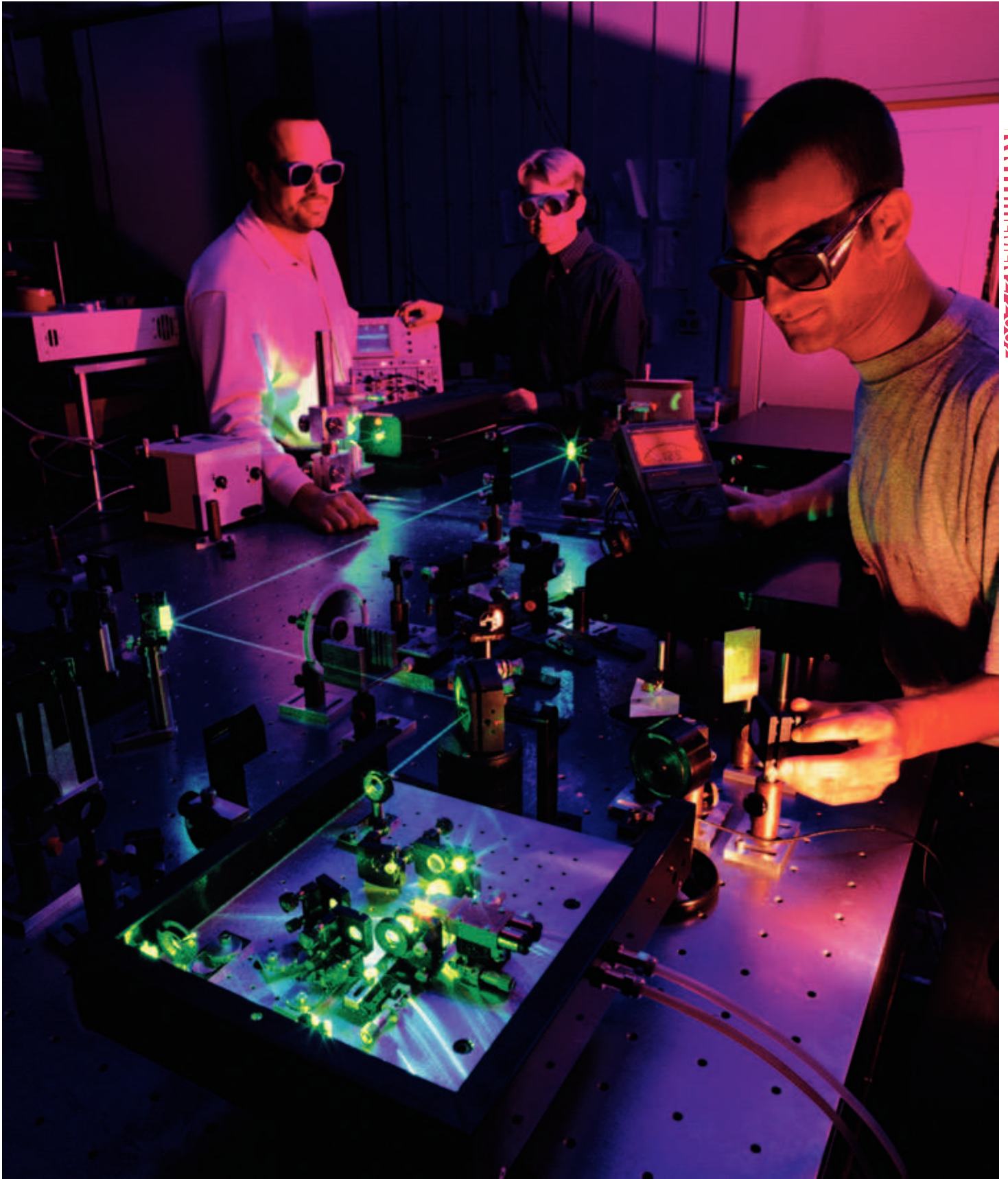
Prof. Dr. med. Anja K. Bosserhoff war Mitarbeiterin des Instituts für Pathologie des Aachener Universitätsklinikums und ist jetzt Leiterin der Abteilung Molekulare Pathologie am Institut für Pathologie der Universität Regensburg.

Prof. Dr. med. Reinhard Büttner war Mitarbeiter des Instituts für Pathologie des Aachener Universitätsklinikums und ist jetzt Direktor des Instituts für Pathologie der Universität Bonn.

Dr.-Ing. Peter Haring Bolivar ist Oberingenieur im Institut für Halbleitertechnik.

Univ.-Prof. Dr. phil. Heinrich Kurz ist Inhaber des Lehrstuhls und Leiter des Instituts für Halbleitertechnik.

Dipl.-Ing. Michael Nagel ist Wissenschaftlicher Assistent im Institut für Halbleitertechnik.



*Bild 1: Wissenschaftler im Institut für Halbleitertechnik richten den Strahlenverlauf an einem Laser für medizinische und biosensorische Anwendungen ein.
Foto: Peter Winandy*

Hormonell wirksame Stoffe in Abwasser

AGEESA entwickelt interdisziplinäre Strategien zur Eliminierung

*Bild 1: Entnahme der Proben für die biologischen Abbauversuche am Belebungsbecken der Kläranlage Aachen-Soers.
Foto: Peter Winandy*



Wer sind wir?

AGEESA (Aachener Graduiertenkolleg zur Eliminierung endokrin wirksamer Substanzen aus Abwasser) ist ein fakultätsübergreifendes DFG-Graduiertenkolleg mit zehn Doktoranden und einem Postdoktorand, dem sich im Laufe der Zeit sechs externe Doktoranden angeschlossen haben. AGEESA wurde vom Umweltforum der RWTH Aachen initiiert und besteht seit Oktober 1999. Folgende Institute sind beteiligt: Siedlungswasserwirtschaft, Verfahrenstechnik, Mikrobiologie, Ökologie und Umweltanalytik, Hygiene und Umweltmedizin sowie Molekulargenetik.

Probleme mit hormonell wirksamen Stoffen in der Umwelt

Hormone sind körpereigene Botenstoffe, die in Drüsenzellen gebildet werden. Sie gelangen über Körperflüssigkeiten zum Zielorgan und sind in geringen Mengen wirksam. Eines der bekanntesten Hormone ist das weibliche Sexualhormon Estradiol (E2).

In den letzten Jahren wurde häufig über hormonelle Störungen von Wasserlebewesen berichtet. So bildeten männliche Forellen aus belasteten englischen Flüssen ein weibliches Eidotterprotein. Ein mit DDT verseuchter See führte zu fortpflanzungsunfähigen Alligatoren. Bei Vorderkiemenschnecken aus

Küstengewässern wurde eine Vermännlichung beobachtet, die auf eine TBT-Belastung der Häfen aus Schiffsanstrichen zurückzuführen war.

Hormone in der Umwelt – Wo kommen sie her?

Es gibt eine Vielzahl von Substanzen, die in das Hormonsystem von Tieren eingreifen können. Sie werden auf unterschiedlichste Wege in die Umwelt eingetragen.

Hormonell wirksame Naturstoffe wie Sitosterol gelangen durch verrottetes Pflanzenmaterial in die Kläranlage. Natürliche menschliche Hormone wie 17- β -Estradiol und seine Metaboliten



Estron und Estriol gelangen mit dem Urin ins Abwasser. Der Hauptwirkstoff der Anti-Baby-Pille, das synthetische Hormon 17- α -Ethinylestradiol (EE2), ist biochemisch und im Körper stabil. So wird ein großer Anteil mit dem Urin ausgeschieden.

Einige Industriechemikalien und Umweltgifte sind ebenfalls hormonell wirksam, wobei die hormonelle Wirkung ungewollt ist. Man spricht hier von Xenöstrogenen. Darunter fallen Bisphenol A (BPA; Monomer für Kunststoffe, Epoxidharze) und Nonylphenol (NP; persistente Abbauprodukte von Alkylphenolepolyethoxylaten, die als Tenside eingesetzt wurden). Sie ge-

langen entweder direkt über das Abwasser in die Kläranlage oder über die Deponie durch Depo-niesickerwässer in den Boden. Hormonell wirksame Pestizide (wie das in Deutschland verbotene DDT) oder Formulierungszusätze werden auf die Felder aufgetragen, teilweise wird auch Klärschlamm landwirtschaftlich verwertet.

Xenöstrogene sind um mehrere Größenordnungen weniger wirksam als die Hormone, doch in Anbetracht der riesigen Produktionsmengen im Tonnenmaßstab werden auch diese in relevanten Mengen in der Umwelt gefunden. Sie werden in den konventionellen Kläranlagen

nicht ausreichend eliminiert und können die Lebewesen in Flüssen beeinträchtigen.

Gefahr für den Menschen?

Ob die menschliche Gesundheit durch hormonell wirksame Stoffe aus der Umwelt gefährdet wird, ist umstritten. Epidemiologische Studien berichten über eine verschlechterte Spermienqualität bei Männern und über den Rückgang der Spermienanzahl im Ejakulat, andere Studien beweisen das Gegenteil. Oft werden das häufigere Auftreten von Brust- und Prostatakrebs in direkten Zusammenhang mit einer zunehmenden Belastung hormonell wirksamer Stoffe aus der Umwelt

gebracht, jedoch gibt es bislang keinen eindeutigen Beweis dafür. Im Vergleich zu einer Hintergrundbelastung mit hormonell wirksamen Stoffen enthalten Präparate zur Verhütung oder zur Behandlung von Unfruchtbarkeit sehr hohe Mengen an wirksamen Hormonen, die allerdings nur über eine begrenzte Zeitdauer eingenommen werden.

Was können wir dagegen tun?

Zwei Möglichkeiten sind denkbar: Erstens ein totaler Verwendungsstopp, der zumindest für medikative Hormonpräparate ethisch nicht vertretbar ist. Zweitens die Verminderung des Ein-

trags in die Umwelt durch möglichst vollständige Eliminierung in Kläranlagen. Die klassische Abwasserreinigung ist jedoch hierfür nicht ausgerichtet, so dass neue Verfahren wie die Bio- und Membranfiltration entwickelt und optimiert werden müssen.

Interdisziplinäre Strategien zur Eliminierung

Durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit bei AGEESA wird die Untersuchung dieses komplexen Problems ermöglicht. Um eine Eliminierung oder einen Abbau der hormonell wirksamen Stoffe bestimmen zu können, wurden im Institut für Hygiene und Umweltmedizin und im Umweltanalytischen Labor des Instituts für Siedlungswasserwirtschaft und Abfallwirtschaft (ISA) spezielle chemische Nachweismethoden entwickelt. Damit lassen sich geringste Spuren an Hormonen und Xenöstrogenen im Abwasser mit gaschromatographischer Trennung und massenselektiver Detektion (GC-MS) bestimmen. Im Institut für Biologie V werden biologische Wirktests mit Hilfe modifizierter Brustkrebszellen durchgeführt. Hiermit kann das gesamte hormonelle Potenzial einer Abwasserprobe bestimmt werden. Die Kombination von chemischen und biologischen Nachweismethoden erlaubt es, die spezifischen Substanzen zu ermitteln, die für die Wirkung verantwortlich sind. Neben dem Monitoring ist die Untersuchung des Verhaltens von NP und BPA im Klärprozess ein weiteres Forschungsziel. Dadurch erkennt man in welchen Stufen des Klärprozesses eine Elimination stattfindet und wie sich die Elimination gezielt verbessern lässt.

Da in den biologischen Reinigungsstufen viele hormonell aktive Stoffe durch mikrobiellen Abbau inaktiviert werden können, wird der Abbau von NP, BPA, E2 und EE2 genauer untersucht. Durch den Einsatz radioaktiv markierter Substanzen können am Institut für Biologie V Metabolite nachgewiesen und eindeutig den jeweiligen Ausgangssubstanzen zugeordnet werden. Am Institut für Hygiene und Umweltmedizin werden Bakterien aus der biologischen Reinigungsstufe der Kläranlage isoliert, die E2 abbauen können. Erkenntnisse über deren Stoffwechselwege können zur Optimierung des Klärprozesses genutzt werden.

Im Abwasser befinden sich gelöste organische Substanzen aus Humus, die starke Bindungen mit kleineren Molekülen eingehen. Im Institut für Umweltanalytik wird geprüft, ob diese Wechselwirkungen das Abbauverhalten von Mikroschadstoffen verändern.

Am Institut für Biologie IV (Mikrobiologie) werden Hefezellen hergestellt, die an ihrer Oberfläche BPA binden können. Dafür werden die Zellen molekularbiologisch so verändert, dass sie spezielle Bindeproteine ausbilden, die stabil an der Zelloberfläche verankert sind. Am Institut für Biologie VII werden modifizierte Algenzellen hergestellt, an deren Zelloberfläche spezifisch bindende Antikörper ausgebildet werden. Die so modifizierten Zellen, Algen wie Hefen, sollen in Zukunft als biologische Filter für hormonell wirksame Stoffe eingesetzt werden. Dabei werden die Zellen in einer Filtrationseinheit eingeschlossen, die von geklärtem Abwasser durchströmt wird. Die hormonell aktiven Stoffe binden an der Zelloberfläche und werden so aus dem Abwasser entfernt. ●

Autoren:

Dr. rer.nat. Philippe Corvini ist DFG-Stipendiat im Institut für Siedlungswasserwirtschaft. Univ.-Prof. Dr.-Ing. Max Dohmann ist Inhaber des Lehrstuhls und Direktor des Instituts für Siedlungswasserwirtschaft. Univ.-Prof. Dr. rer.nat. Wolfgang Dott ist Inhaber des Lehrstuhls und Direktor des Instituts für Hygiene und Umweltmedizin. Dr.-Ing. Dipl.-Chem. Juliane Hollender ist Wissenschaftliche Assistentin im Institut für Hygiene und Umweltmedizin. Dipl.-Biol. Magnus Mergler ist DFG-Stipendiat am Lehrstuhl für Biologie IV (Mikrobiologie). Dipl.-Chem. Markus Naaßner ist DFG-Stipendiat am Lehrstuhl für Biologie V (Ökologie). L-Chem. Stefanie Weber ist DFG-Stipendiatin im Institut für Hygiene und Umweltmedizin.

Der Rattenfänger von Hameln und Zytokine

Vom Segen und Fluch der Zytokine – Chancen für die Therapie schwerer Erkrankungen

„... Er nahm seine Flöte und begann zu spielen, er schritt die Weserstraße hinunter, durch das Schiffertor hinaus und hinter ihm liefen die Ratten her. Er spielte und ging ins Wasser der Weser hinein. Die Ratten folgten ihm und ertranken kläglich. ... Der Rattenfänger bestand auf dem ursprünglich vereinbarten Lohn, aber er hatte natürlich kein Druckmittel, außer er der Drohung zurückzukommen, was die Stadtväter nur wenig beeindruckte. Eines Tages aber kam er zurück. In prächtiger Kleidung und mit einer goldenen Flöte betrat er die Stadt und spielte eine Melodie, die so schön war, dass ihm alle Kinder der Stadt durch die Weserstraße folgten und mit ihm die Stadt durch das Schiffertor verließen. ... Keiner hat jemals wieder von den Kindern gehört.“

Zytokine sind hormonartige Signalstoffe, die in Zellen des Körpers über bestimmte Signalwege einen definierten biologischen Effekt hervorrufen können. Dieser Effekt kann genau wie beim Rattenfänger von Hameln, je nach gespielter Melodie, sehr positiv, aber manchmal auch höchst negativ sein. Normalerweise werden durch Zytokine so wichtige Körperfunktionen wie Blutbildung, Wundheilung oder die Immunabwehr gesteuert. Aber leider spielen Entgleisungen von Zytokin-Signalwegen auch eine entscheidende Rolle bei schweren entzündlichen Erkrankungen, Störungen des Immunsystems und Tumorerkrankungen.

So ist die Entstehung von Rheumatoider Arthritis, Multiplem Myelom oder Schuppenflechte eng mit dem Zytokin Interleukin-IL-6 verknüpft. Die folgende Tabelle soll eine grobe und keineswegs vollständige Übersicht über Krankheiten und die mit ihnen verbundenen Zytokine geben.

Zytokine	assoziierte Erkrankung
IL-6, OSM, LIF, IL-1, TNF	● Rheumatoide Arthritis ● Multiples Myelom ● Schuppenflechte
TGF-β, IL-1, TNF	● Fibrosierende Erkrankungen ● Leberzirrhose
PDGF, VEGF	● Nierenversagen

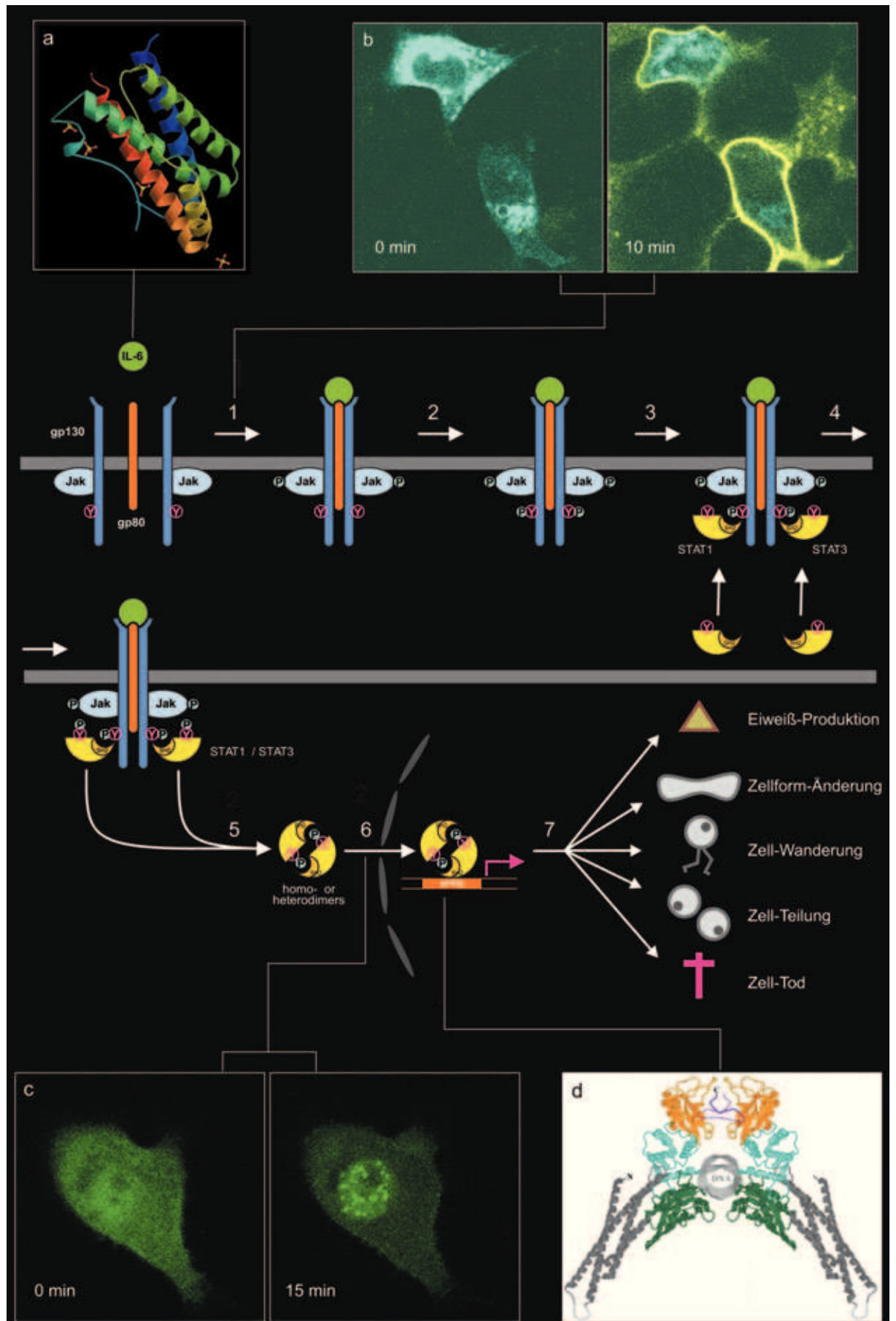
Doch bevor an Therapieansätze der genannten Erkrankungen gedacht werden kann, muss genau verstanden sein, wie Zytokine wirken. Welche Melodie muss der Rattenfänger spielen, um nur den positiven und nicht den negativen Effekt zu erzielen?

Diese Frage soll durch den Forschungsverbund des Aachener Sonderforschungsbereichs SFB 542 geklärt werden. Hier werden Signalwege klinisch bedeutsamer Zytokine mit dem Ziel erforscht, Beiträge zur Klärung der Pathobiochemie entzündlicher Erkrankungen auf molekularer Ebene zu leisten und damit neue Ansätze zur Verbesserung ihrer Prävention, Diagnostik und Therapie zu erarbeiten. Zu diesem Zweck sind im SFB 542 Teamwork und Know-how aus fünf Instituten (Biochemie, Klinische Chemie und Pathobiochemie, Pharmakologie und Toxikologie, Physiologie und Biologie II) und drei Kliniken (Dermatologie, Medizinische Kliniken II und III) zusammengefasst.

Bild 1: Interleukin-6-Signalweg und die biologischen Effekte.

Teilabbildung a: dreidimensionale Struktur von IL-6.
 Teilabbildung b: Bindungskinetik von fluoreszierendem IL-6 (gelb) an seinen Rezeptor in lebenden Zellen.

Teilabbildung c: Wanderung von fluoreszierendem STAT3 (grün) in den Zellkern.
 Teilabbildung d: dreidimensionale Struktur zweier STAT3-Moleküle gebunden an DNA.



Zum besseren Verständnis der Arbeit des SFB 542 soll hier beispielhaft die Signalkaskade des Zytokins IL-6 und ihre Verbindung zur Krebsform des Multiplen Myeloms mit seinem schweren Krankheitsbild dargestellt werden.

Der Signalweg des IL-6 verläuft kaskadenartig über eine Reihe von Signalproteinen und sieht vereinfacht folgendermaßen aus: Im ersten Schritt bindet IL-6 an der Zielzelle von außen an seine Andockstelle, IL-6-Rezeptor genannt, ähnlich wie ein Schlüssel in das dazugehörige Schloss passt (Bild 1, Schritt 1). Der IL-6-Rezeptor durchzieht die Membran der Zielzellen und besteht aus zwei Proteinuntereinheiten gp130 und einer Unter-einheit gp80. Jedes gp130-Molekül ist auf der zellinneren Seite mit einer so genannten Janus-Kinase (Jak) verbunden. Diese Jaks haben wie alle Kinasen die Fähigkeit in aktiviertem Zustand Phosphatreste auf Moleküle zu übertragen. Diesen Vorgang nennt man Phosphorylierung. Die Bindung des IL-6 an seinen Rezeptor führt zur Aktivierung der Jaks, die zunächst sich selbst und dann die gp130-Moleküle an bestimmten, zellinnen gelegenen Stellen (markiert durch ein rotes Y) phosphorylieren (Schritte 1 und 2). Diese neuen Phosphatreste dienen dann als Bindungsstellen für Signalproteine der STAT-Familie (Signal Transducer and Activator of Transcription) (Schritt 3). Die Proteine der STAT-Familie sind Transkriptionsfaktoren, die fähig sind die Synthese bestimmter Proteine zu regulieren. Durch ihre Bindung an die neuen Phosphatreste von gp130 gelangen sie in räumliche Nähe zu den noch aktivierten Jaks und werden so ebenfalls phosphoryliert (Schritt 4). Da die STAT-Moleküle nun selbst über Phosphatreste verfügen, tendieren sie dazu, sich gegenseitig zu binden und bilden Paare aus je zwei STAT-Molekülen (Schritt 5). Die STAT-Paare lösen sich vom gp130 und wandern in den Zellkern (Schritte 5 und 6). Dort vermögen sie an bestimmte Stellen

des Erbguts (DNA) zu binden und so entsprechende Zielgene einzuschalten. Das Signal wird also wesentlich über die Proteine Jak und STAT weitergeleitet, weshalb dieser Signalweg auch als Jak/STAT-Weg bezeichnet wird. So regt IL-6 zum Beispiel die Synthese von Entzündungsproteinen in Leberzellen an. Jedoch kann auf diesem Wege nicht nur die Proteinsynthese reguliert werden; auch wichtige Zellfunktionen wie Zellformänderung/Differenzierung, Zellwanderung, Zellteilung/Hemmung der Zellteilung und programmierter Zelltod werden so durch IL-6 gesteuert (Schritt 7). Im gesunden Körper sind Signalwege also sehr gut reguliert und ausbalanciert, um ihre wichtigen Funktionen wahrnehmen zu können. Es wird also die richtige Melodie gespielt, und so nur der positive Effekt erzielt.

Ein derartig breit gefächelter Funktionsbereich des IL-6 führt bei Fehlsteuerung des Signalwegs leider auch zu Krankheiten. Beim Multiplen Myelom führt eine IL-6-Überproduktion über den Jak/STAT-Signalweg zu einer unkontrollierten Vermehrung bestimmter Immunzellen. Dies trägt zur Krebsentstehung bei. Die Krebszellen produzieren ihrerseits IL-6 im Überfluss, welches über seinen Signalweg knochenabbauende Zellen, die Osteoklasten genannt werden, aktiviert. Die Osteoklasten zerstören verstärkt die Knochensubstanz im Körper. Davon sind besonders die Wirbelsäule und die Rippen betroffen. Der Knochenabbau kann dabei sogar so massiv sein, dass die Wirbelsäule spontan bricht. Die Fehlsteuerung des Signalwegs ist offensichtlich: Der Rattenfänger spielt die falsche Melodie.

Nachdem erforscht ist, welche Fehlsteuerung vorliegt, stellt sich die Frage wie eine therapeutische Intervention möglich ist. Die Herausforderung lautet also: Wie erreicht man, dass der Rattenfänger nicht mehr die falsche, sondern wieder die richtige Melodie spielt?

Therapeutisch interessant ist die Intervention mit dem Ziel, den IL-6-Signalweg an einer Stelle zu unterbrechen. Eine Möglichkeit ist dabei die Entwicklung eines Hemmstoffs, der IL-6 vom Rezeptor verdrängt oder den Rezeptor besetzt und so die Bindung nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip verhindert. Ähnliche Hemmstoffe sind beispielsweise für die Therapie von Brustkrebs oder chronisch myeloischer Leukämie entwickelt worden. Ein weiterer Therapieansatz gegen das Multiple Myelom liegt im Einsatz von Antikörpern, die den IL-6-Überschuss abfangen. Derartige Antikörpertherapien finden ebenfalls Anwendung bei Rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn und manchen dermatologischen Erkrankungen. Möglichkeiten zur Intervention sind aber nicht nur an diesen Stellen, sondern prinzipiell auf jeder Stufe, bei jedem Signalprotein einer Signalkaskade denkbar.

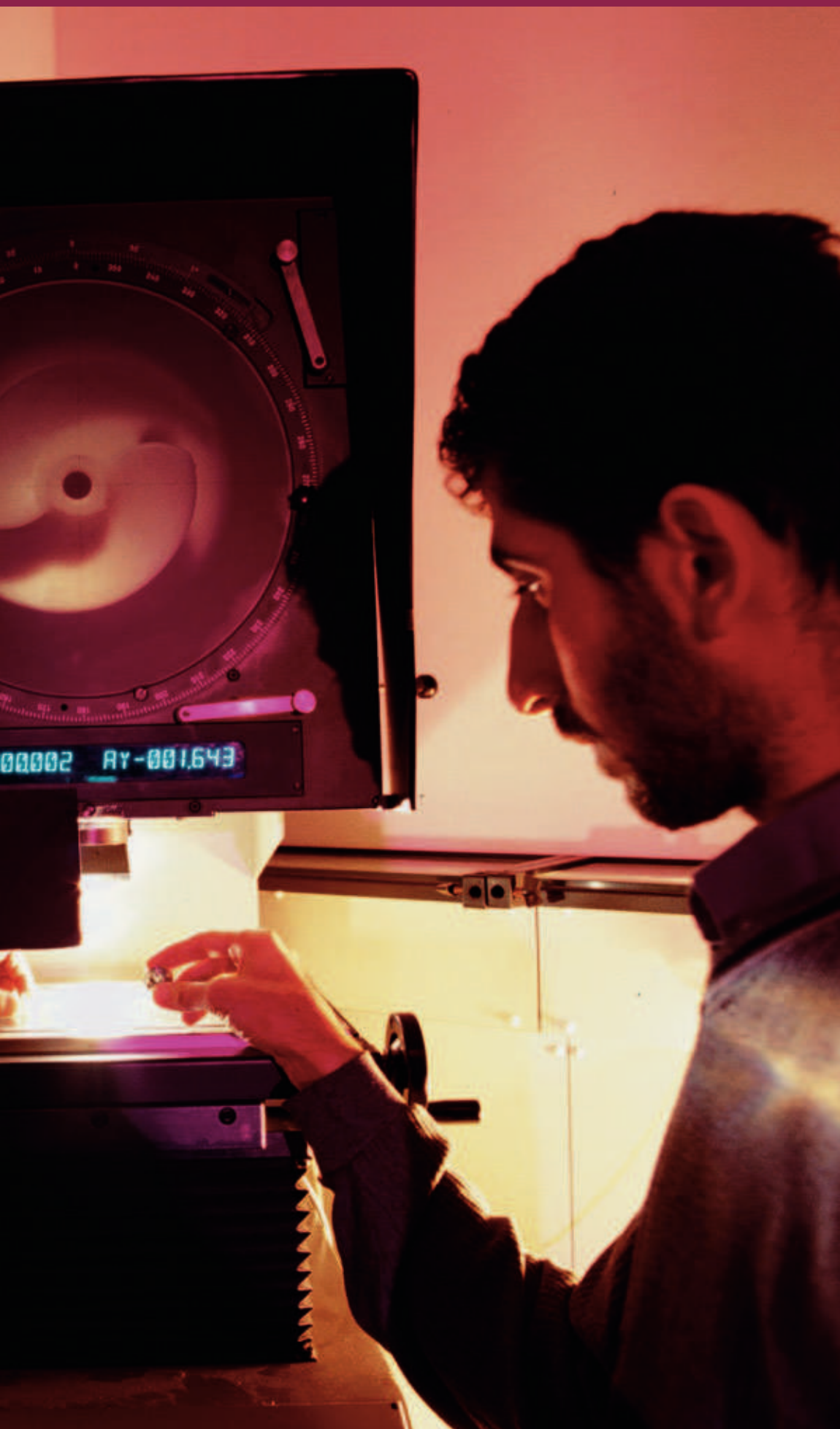
Die Geschichte vom Rattenfänger nimmt für die Stadt Hameln leider kein gutes Ende. Doch die Geschichte der Zytokine in Gesundheit und Krankheit ist noch keineswegs zu Ende. Im Gegenteil, die Erzählung hat gerade erst begonnen. Noch gibt es viel zu erforschen und zu entdecken bis schließlich maßgeschneiderte, kausale und effiziente Therapien von Krankheiten, deren Ursachen in Störungen von Zytokin-Signalkaskaden liegen, bereit stehen werden. ●

Autoren:

Univ.-Prof. Dr. rer.nat. Peter C. Heinrich ist Inhaber des Lehrstuhls für Physiologische Chemie und Molekularbiologie.
Albert L. Pranada (cand. med.) ist Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Biochemie.

*Dreidimensionale Überprüfung
des Laufrades einer Mikrodiagonal-
Blutpumpe.
Foto: Peter Winandy*





Von der Bärengalle zur organischen Chemie

Molekulare Mechanismen von Gallenwegserkrankungen

In Deutschland leiden zehn Millionen Menschen an Gallensteinen. Die bekanntesten Beschwerden, die Gallensteine verursachen, sind heftige Gallenkoliken. Die Erkrankung wird in der Regel durch die Entfernung der Gallenblase behoben.

130.000 Operationen pro Jahr verursachen jährliche Kosten von fast 2 Milliarden Euro. Die meisten Gallensteine bestehen überwiegend aus Cholesterin. Die Cholesterin-Homöostase der Galle beruht auf dem thermodynamischen Gleichgewicht von Cholesterin und seinen beiden Lösungsvermittlern. Dies sind Gallensäuren, die in der Leber aus Cholesterin synthetisiert werden sowie Phospholipide, die Cholesterin in der wässrigen Galle in einem System von Lipidkomplexen (Mizellen und Vesikel) in Lösung halten. Die Steine entstehen bei einer Übersättigung der Galle mit Cholesterin aus Cholesterinmonohydratkristallen. Ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen des Gallensteinleidens könnte bessere Therapien und sogar eine Prävention ermöglichen.

Bevölkerungsstudien zeigen deutliche geographische Unterschiede in der Häufigkeit von Gallensteinen. In europäischen Ländern, in Amerika und Australien treten Gallensteine bei 10 bis 20 Prozent der Bevölkerung auf. Dagegen sind sie in Asien und Afrika selten. Die Unterschiede spiegeln nur teilweise den Einfluss von Umweltfaktoren, insbesondere der Ernährung, wider. Systematische Familien- und Zwillingsuntersuchungen mittels Ultraschall bestätigen die Bedeutung genetischer Faktoren bei der Entstehung von Gallensteinen. Gallensteine werden heute – wie Übergewicht oder Diabetes – als eine „polygene“ Erkrankung angesehen, die aus vielfältigen Wechselwirkungen der Umwelt mit zahlreichen genetischen Faktoren resultiert.

Die klassische Stammbaumanalyse nach Mendel untersucht einfache Erbgänge, die auf ein einzelnes Gen (rezessiv oder dominant) zurückzuführen sind. Bei polygenen Erkrankungen wird die Analyse erschwert. Hier sind Inzuchtmäuse ein geeignetes Tiermodell zur Genanalyse, da sich das Genom und die physiologischen Systeme von Mensch und Maus stark ähneln. Inzuchtmäuse ermöglichen dem Experimentator gezielte Kreuzungen und die Kontrolle der Umweltbedingungen. Die Quantitative Trait Locus (QTL)-Analyse stellt eine neue Methode dar, mit deren Hilfe die für die Bildung von Gallensteinen verantwortlichen Gene (lithogene Gene oder Lith-Gene) lokalisiert werden können. Die Methode basiert auf der genetischen Kopplungsanalyse quantitativer Krankheitsmerkmale mit genetischen Markern. Dies sind DNA-Fragmente, deren Sequenzunterschiede leicht mit Hilfe einer Gel-Elektrophorese sichtbar gemacht werden können.

Es konnten bisher sechs Genloci, die die Bildung von Cholesteringallensteinen beeinflussen, identifiziert werden. Aus mehreren QTL-Analysen für Gallensteine ergibt sich die „Gallensteinkarte“. Diese ermöglicht einen Überblick über die zu Gallensteinen prädisponierenden QTL und diejenigen Gene, die eine Schlüsselrolle in der Cholesterin-Homöostase der Galle spielen. Die Karte erlaubt es, chromosomale Regionen, in denen humane Lith-Gene lokalisiert sein könnten, zu erkennen. Aufgrund ihrer genetischen Lokalisation stellen insbesondere Lipidtransporter – wie die Gallensäuren-Exportpumpe (Bile Salt Export Pump, BSEP) – und die Multiliganden-Rezeptoren der Leber und der Gallenblase attraktive Zielgene dar. Durch die Identifizierung von genetischen Variationen (Polymorphismen) werden Prognosefaktoren zur individuellen Risikoabschätzung gewonnen. In der klinischen Praxis könnte ein genetisches Screening von Lith-Genen bei Patienten mit starkem Übergewicht und den damit einhergehenden Stoffwechselstörungen sinnvoll sein, insbesondere dann, wenn aufgrund der Begleiterkrankungen ein hohes Operationsrisiko vorliegt.

Die „Gallensteinmaus“ erlaubt nicht nur die Aufklärung der genetischen Grundlagen des Gallensteinleidens, sie ist auch bei der Identifizierung neuer Therapiemöglichkeiten hilfreich, da sie von Natur aus gegen Gallensteine geschützt ist. Damit sich bei der Maus Gallensteine bilden, muss die Zusammensetzung ihres Gallensäuren-Pools dem des Menschen angeglichen werden. Hierzu wird Cholsäure dem Futter beigemischt. Gallensäuren werden in der Leber aus Cholesterin synthetisiert, indem zwei oder drei Hydroxyl-Gruppen angelagert werden und die Seitenkette des Cholesterins verkürzt wird. Während Menschen vorwiegend Chenodeoxycholsäure und Cholsäure synthetisieren, besitzen Mäuse andere Gallensäuren.

Sie synthetisieren überwiegend β -Muri-Cholsäure ($3\alpha, 6\beta, 7\beta$ -Trihydroxy- 5β -Cholansäure), während sich bei Bären große Mengen Urso-Deoxycholsäure ($3\alpha, 7\beta$ -Dihydroxy- 5β -Cholansäure) finden. Diese Gallensäuren sind hydrophiler (polarer) als Chenodeoxycholsäure und Cholsäure. Die Untersuchungen im Mausmodell haben gezeigt, dass solche hydrophilen Gallensäuren

- die Aufnahme von Cholesterin im Darm vermindern,
- den Gallefluss steigern,
- die Expression von Lipidtransportern der Leber wie der Gallensäuren-Exportpumpe verstärken,
- die Löslichkeit von Cholesterin in der Galle erhöhen und
- protektive Effekte auf Zellmembranen besitzen.

Die Verwendung von getrockneter Galle oder Galleextrakten zur Behandlung von Leber- und Gallenwegserkrankungen kennt man schon seit langem. Zu den ersten Gallensäuren, die versuchsweise therapeutisch eingesetzt wurden, gehört Dehydrocholsäure (Decholin), das Trioxoderivat der Cholsäure. Während die Gallensäuren allerdings im pharmakologischen Arsenal in Europa und Amerika bis in die siebziger Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts keine Rolle spielten, werden in China Zubereitungen von Bärengalle seit über hundert Jahren von traditionellen Apothekern verkauft. In Japan wurde die Ursodeoxycholsäure 1957 als „Cholagogum“ erstmals zur Behandlung von Gallenwegserkrankungen zugelassen. Heute ist diese Gallensäure das Standardmedikament zur medikamentösen Auflösung von Gallensteinen.

Beim Menschen werden signifikante Mengen der Ursodeoxycholsäure durch Epimerisierung an der C-3-Position zur noch hydrophileren iso-Ursodeoxycholsäure ($3\beta, 7\beta$ -Dihydroxy- 5β -Cholansäure) umgewandelt. Um die therapeutischen Effekte dieser Gallensäure zu testen, wurde Iso-Ursodeoxycholsäure mit Hilfe der Mitsunobo-Reaktion synthetisiert und durch Rekristallisation und Chromatographie gereinigt (Reinheitsgrad > 99 Prozent). Sowohl die tierexperimentellen als auch erste klinische Studien zeigten die Wirksamkeit und Sicherheit der Iso-Ursodeoxycholsäure, die vorwiegend in Ursodeoxycholsäure umgewandelt wird und bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose – einer chronischen Erkrankung der Gallenwege – zu einer signifikanten Besserung der Leberwerte führt.

Zwischen *Life Sciences* und *Lebenswissenschaften*

Zum Stellenwert von Technikreflexion an einer Technischen Hochschule

Während der letzten 30 Jahre haben sich Gallensäuren als eine effektive und sichere Therapie bei Gallensteinen und anderen Gallenwegserkrankungen erwiesen. Das therapeutische Arsenal wird ständig erweitert und das bessere molekulare Verständnis der Wirkmechanismen und der genetischen Grundlagen trägt dazu bei, neue pharmakologische Präventions- und Therapiestrategien bei Gallenwegserkrankungen zu entwickeln. Aufgrund der erheblichen Kosten, die Erkrankungen der Gallenwege verursachen, könnten vorbeugende Medikamente bei Risikopatienten gesundheitsökonomisch durchaus sinnvoll sein.

Autoren:

PD Dr. med. Frank Lammert ist Wissenschaftlicher Oberassistent an der Medizinischen Klinik III. Univ.-Prof. Dr. med. Dipl.-Biochem. Siegfried Matern ist Direktor der Medizinischen Klinik III. Prof. Dr. rer.nat. Hans Günther Thomas ist Leiter des Lehr- und Forschungsgebiets Organische Chemie.

Biologie ist die Wissenschaft vom Lebendigen. *Life Sciences* und *Lebenswissenschaften* sind aber keineswegs Übersetzungen dieses traditionsreichen Begriffes. Im heutigen Sprachgebrauch bezeichnen Life Sciences die Untersuchung, Funktionalisierung und Veränderung von Lebewesen auf einer zellularen und molekularen Ebene. In den Life Sciences begegnen sich Biologie, Medizin, Chemie, Ingenieurwissenschaften und Informatik. Wie die Sequenzierung der DNA des Menschen und anderer Spezies erst durch das Zusammenwirken von Computer- und ingenieurer Labor-technik, der Medizin und Biologie möglich geworden ist, sind die Life Sciences ein Beispiel für ein neues Wissensgebiet, das erst durch das Zusammenwirken verschiedener Disziplinen erschlossen wurde, die jeweils eine eigene lange Tradition haben.

Auch für die Lebenswissenschaften ist der Begriff noch nicht abschließend gefasst. Sie illustrieren gegenüber den Life Sciences eine andere Art der interdisziplinären Entgrenzung traditioneller Wissenschaftsgebiete. Hier liegt der neu erschlossene Bereich nicht im Mikroskopischen, sondern im Makroskopischen: Umwelt-, Arbeits- und Sozialmedizin, Ökosystem und Verhaltensforschung fallen in diesen Bereich. Da die Interaktion und Abhängigkeit von Lebewesen mit und von ihrer Umwelt in globalem Maßstab deutlich geworden sind, gehören die Lebenswissenschaften wie die Life Sciences zu den großen Aufgabenfeldern der Zukunft. Es ist ein Paradoxon des heutigen Wissenschaftsbetriebes, dass der deutsche und der englische Begriff, die wie die Übersetzungen voneinander erscheinen, ganz unterschiedliche Wissensgebiete bezeichnen.

Die Bio- und Gentechnologie, Life Sciences, sind aber nicht allein ein Beispiel dafür, wie aus bisher eigenständigen Wissensgebieten eine neue Disziplin entsteht. In der technisierten und computerisierten Laboratoriumspraxis hat das technologische Element einen prägenden Charakter in der sich neu formierenden Wissenschaft gewonnen. Die neue Wissenschaft ist eine neue Technologie. Bio- und Gentechnik als Wissenschaft unterscheiden sich schon durch den namensgebenden Bestandteil „-technik“ von anderen traditionellen Experimentalwissenschaften. Ihre Gegenstände werden nicht von der Natur ins Labor transportiert, sondern im Labor auf molekularer und genetischer Ebene hergestellt und verändert. Damit hat diese Wissenschaft nur noch wenig mit der klassischen beschreibenden Funktion der Biologie gemein. Die erfolgreiche Veränderung ist die Gewähr für das Verstehen und die Beherrschung der Lebensprozesse. Der alte Grundsatz Francis Bacons bestätigt sich: *novisse est posse – Wissen heißt Können*. Die hinzugewonnenen Möglichkeiten dieser neuen Technologien stellen die Frage nach den damit verbundenen Risiken.

Auch in einer ethischen Beziehung unterscheiden sich die relativ jungen Life Sciences von den Wissenschaften, die an ihrer Konstitution beteiligt sind. Sowohl in den Ingenieurwissenschaften wie in der Medizin gibt es ethische Grundsätze, die bindend geworden sind und die eine geeignete Orientierung für die Lebenswissenschaften sein können. Im März 2002 verabschiedete der Verein Deutscher Ingenieure (VDI) *Ethische Grundsätze des Ingenieurberufs*, die auf einer älteren Erklärung des VDI von 1950 aufbauen: „Die spezifische Ingenieurverantwortung orientiert sich an Grundsätzen allgemeiner moralischer Verantwortung, wie sie jeglichem Handeln zukommt. Sie verbietet, Produkte für ausschließliche unmoralische Nutzung (beispielsweise durch internationale Ächtung) zu entwickeln und unübliche Gefahren und unkontrollierbare Risikopotentiale zuzulassen.“ (Art. 2.3, *Ethische Grundsätze des Ingenieurberufs*). Sehr viel älter ist

die Tradition der ethischen Grundsätze in der Medizin, die mit dem Eid des Hippokrates bis in die Antike zurückreicht. 1948 wurde dieses medizinisch-ärztliche Selbstverständnis durch das *Genfer Gelöbnis*, den *Nürnberg-Kodex* und 1964 durch die vom Weltärztebund beschlossene *Deklaration von Helsinki*, welche Leitlinien für biomedizinische Forschung am Menschen festgelegt hat, ergänzt und aktualisiert. 1979 verabschiedete der 82. Deutsche Ärztetag eine *Verpflichtungsformel für deutsche Ärzte*, die auf den Inhalten des hippokratischen Eides basiert. Dort heißt es: „Ich werde jedem Menschenleben von der Empfängnis an Ehrfurcht entgegenbringen und selbst unter Bedrohung meine ärztliche Kunst nicht in Widerspruch zu den Geboten der Menschlichkeit anwenden.“ – Ein Passus, der in den Diskussionen über die Forschung an embryonalen Stammzellen selten genannt wurde.

Der Exkurs in die Standesethik zeigt, dass auch die hinzugewonnenen Möglichkeiten in den Life Sciences sich nicht in wertfreien Räumen bewegen. Dass dieses Wissenschaftsgebiet durchaus ethischer Regelungen bedarf, hat sich nicht erst mit der jüngsten Diskussion über Biotechnologie und Stammzellenforschung bewiesen, sondern wurde bereits 1962 deutlich, als auf dem Kolloquium „Man and his Future“ der Ciba-Foundation die Molekulargenetiker H. J. Muller und Joshua Lederberg eine grundlegende genetische Umprogrammierung des Menschen empfahlen, darunter Menschen mit vier Armen und Händen und einem Gehirn, das diese „absolut zu beherrschen vermag“. Solche Visionen, die im Zeitalter der Atom- und Weltraumeuphorie der sechziger Jahre ernsthaft entworfen wurden, wären heute undenkbar, obwohl die uns zur Verfügung stehenden Technologien bei weitem die Möglichkeiten der sechziger Jahre übersteigen. Es ist zu hoffen, dass die Diskussion zu einer Versachlichung der Debatte und zur Einschränkung rein positivistischer Zukunftsvorstellungen geführt hat.

Die hinzugewonnenen Möglichkeiten der Bio- und Gentechnik stellen aber wie jede Ausweitung des menschlichen Machtbereichs die Frage nach den damit verbundenen Zielen und Risiken. Diese Art von Risikoanalyse und ethischer Kompetenz, wie sie auch in den jüngsten ethischen Richtlinien des Ingenieurberufes formuliert wurden, gehört zu den wesentlichen Qualifikationen, die eine Technische Hochschule neben einer hervorragenden wissenschaftlichen Ausbildung zu vermitteln hat. Wie die Life Sciences selbst ist dies eine interdisziplinäre Aufgabe, bei der neben den Natur- und Ingenieurwissenschaften die Kultur- und Geisteswissenschaften gefordert sind – gefordert in der Beurteilung von Technologien und im Nachdenken über die Kontexte, in denen sie wirksam werden. Auch bei einer Konzentration auf die molekularen Grundlagen des Lebens in den Life Sciences darf der Zusammenhang zu den größeren Kontexten in den Lebenswissenschaften nicht abreißen. Hierfür bietet sich das Forum Technik und Gesellschaft mit dem kürzlich gegründeten Interdisziplinären Netzwerk Technikreflexion Aachen (INTER AC) an. Für die RWTH würde das bedeuten, eine auch kontroverse Debatte über Stammzellenforschung, wie sie im 2001/2002 im Senat stattgefunden hat, aufzugreifen und zu überlegen, in welcher Weise Kompetenzen für die umfassende Dimension lebenswissenschaftlicher Forschung im Studium verankert werden können.

Zuletzt: Der Begriff „Leben“ ist nicht allein ein biologischer Begriff, sondern hat eine eigenständige wichtige Tradition in der Philosophie- und Geistesgeschichte. „*Leben ist der allgemeinste und alles umfassende Name für die Fülle der Wirklichkeit überall und in allem. Wir sprechen mit gleichem Recht sowohl vom göttlichen als auch vom menschlichen Leben und vom Leben der Natur*“, wie der bedeutende russische Philosoph und Übersetzer Hegels ins Russische Vladimir Solov'ev ausführt. Auch diese Dimension muss ihren Platz im umfassenden Bildungs- und Ausbildungsauftrag einer Technischen Hochschule bewahren. ●

Autor:

Dipl.-Ing. Karl R. Kegler ist Geschäftsführer des Forums Technik und Gesellschaft.

Angst ist ein normalpsychologisches Phänomen mit einer ethologisch fundierten biologischen Funktion, nämlich der, das Lebewesen vor Bedrohung zu bewahren, indem sie ein adäquates Vermeidungsverhalten gegenüber bedrohlichen Reizen auslöst. Damit stellt Angst zunächst eine adaptive, affektiv-emotionale Reaktion dar, kann aber auch in pathologischer Form auftreten, etwa bei speziellen Angsterkrankungen und als ein Symptom vieler anderer psychiatrischer Störungen.

Inwiefern haben die Themen Technik und Angst etwas miteinander zu tun?

Angst gab und gibt es in jedem Zeitalter, nur die Inhalte und der Umgang mit ihr sind einem geschichtlichen Wandlungsprozess unterworfen. Was die Menschen ängstigt, ist seit jeher das Unbekannte, Unkontrollierbare, die Bedrohung ihrer Existenz. Die Angst unserer Vorfahren bezog sich größtenteils auf Naturgewalten, Krankheiten oder Dämonen. Heute leben wir in einer Epoche, in der die Technik einen hohen Stellenwert besitzt und aus dem täglichen Leben nicht mehr wegzudenken ist.

Viele der früheren Ängste sind durch Wissenschaft und Technik eingedämmt, aber viele technische Errungenschaften erwecken durch ihre potenziell lebensfeindlichen Kräfte neue Ängste vor Unberechenbarkeit und Zerstörung. Ob Atomenergie, Chemie- oder Biotechnologie, jede Technik hat Vor- und Nachteile, und keine Technik hat sich als unfehlbar erwiesen.

Neben der Begeisterung für den Fortschritt durch Technik wird diese also auch mit Ängsten verknüpft, besonders bei Meldungen über Unfälle wie Tschernobyl, die Klimakatastrophe oder den Anschlag auf das World Trade Center am 11. September 2001. Immer dann werden in der Gesellschaft Befürchtungen laut, wenn das ursprüngliche Ziel, die technischen Errungenschaften für den Wohlstand der Menschen nutzbar zu machen, zum umgekehrten Fall mutiert, nämlich dass Mensch und Umwelt durch die Technik beherrscht werden.

Sigmund Freud schrieb in den dreißiger Jahren in seiner Schrift „Das Unbehagen in der Kultur“ über das Zerstörungspotential der Technik: „Die Menschen haben es jetzt in der Beherrschung der Naturkräfte so weit gebracht, daß sie es mit deren Hilfe leicht haben, einander bis auf den letzten Mann auszurotten. Sie wissen das, daher rührt ein gut Stück ihrer gegenwärtigen Unruhe, ihres Unglücks, ihrer Angststimmung.“ Es ändert sich im Verlauf der Weltgeschichte also die Art der Bedrohung, nicht aber die Angstbereitschaft der Menschen.

Die meisten Menschen kennen viele Formen der Angst, welche stufenlos von leichten bis zu schwersten Ausprägungen variieren kann und insofern einen dimensionsalen Charakter besitzt. Angst stellt demnach kein eindeutiges symptomatologisches Kriterium für eine Krankheit dar, aber ängstliche Züge gehören zweifellos zu den hervorstechenden Merkmalen vieler Störungsbilder. Neben den oben erwähnten Angsterkrankungen (dies sind dem offiziellen diagnostischen Manual ICD-10 zufolge die Panikstörung, die generalisierte Angststörung, die Phobien und einige Mischformen) sind auch zu nennen die depressiven Erkrankungen, einige Persönlichkeitsstörungen und die durch Denk- und Affektstörungen, Wahn und Halluzinationen sowie phasenweise durch massive Angst gekennzeichneten schizophrenen oder affektiven Psychosen.

Angst wurde vereinzelt auch als „Faktor unseres Wirklichkeitssinns“ bezeichnet. Ist dieser Sinn gesund und ungetrübt und ein äußerer Reiz als bedrohlich wahrnehmbar, sprechen einige Psychologen von Realangst. Dieser gegenüber steht der Begriff der irrationalen (neurotischen) Angst, die aufgrund gestörter Prozesse ohne sichtbaren äußeren Anlass ausgelöst werde.

Kritische Stimmen könnten fragen: Wann ist ein als bedrohlich wahrgenommener Reiz wirklich bedrohlich? Wer entscheidet über dieses „wirklich“? Vor dem Hintergrund einer sich exponentiell entwickelnden Technik wird der Realitätssinn („reale Bedrohung“) vielleicht an Maßstäben gemessen, die wir noch gar nicht festlegen können. Rationale und irrationale Ängste überlagern sich also in vielen Fällen.

Beeinflusst die technische Entwicklung die psychischen Krankheiten bzw. den psychopathologischen Aspekt der Angst?

Auftreten, Inhalte und Verarbeitungsweisen psychischer Erkrankungen stehen mit den großen Themen der jeweiligen Epoche in Verbindung, und der Psychiater oder Psychotherapeut muss die Probleme und Ängste seiner Zeit kennen, weil er sie, wenn auch manchmal in verdichteter oder verzerrter Form, bei vielen Patienten wiederfindet. Beispielhaft für den Einfluss wichtiger Zeit- und Lebensthemen auf die Inhalte psychischer Störungen sind psychotische Befürchtungen. So fürchten an einer Psychose erkrankte Menschen – im Zuge eines akuten Wahns – bestrahlt, abgehört oder mit Sendern versehen und verfolgt zu werden. Modernere technische Wahninhalte sind geprägt durch Computer, Gentechnologie oder Internet.

Interessant ist auch, wie sich die Prävalenzraten einiger psychischer Störungen mit dem Verlauf der Kulturgeschichte und der technischen Fortschritte verändern. Epidemiologische Studien ergaben, dass die Soziale Phobie – bis vor etwa zwanzig Jahren eine selten diagnostizierte Störung – in den westlichen Industrieländern mittlerweile die häufigste Angststörung ist. Nach den Ergebnissen des National Comorbidity Survey (Kessler et al. 1994) liegt die Ein-Jahres-Prävalenz bei 7,9 Prozent und die Lebenszeitprävalenz bei 13,4 Prozent. Nach Depression und Alkoholabhängigkeit zählt sie damit zu den häufigsten psychischen Krankheiten überhaupt. Sie äußert sich in starken Ängsten vor und der Vermeidung von sozialen Situationen, insbesondere den Kontakt mit anderen Menschen betreffend. Bei der Frage nach den Wurzeln vermuten einige Wissenschaftler, dass der Einfluss der Technik auf die sozialen Verhältnisse einen wesentlichen Faktor darstellt. Zunehmende Arbeitsteilung, Spezialisierung, Mobilität und Automation, neben einer oftmals nicht mehr von Mensch zu Mensch geführten, sondern durch High-tech (Stichwort „Short-Message-Service“) ersetzten Kommunikation, können einen Verlust an Sozialität bewirken und Individuen isolieren.

Seltener als pathologisch übersteigerte Angst, aber ebenso von Krankheitswert, sind Zustände pathologischer Angstfreiheit. Diese kennt die Psychiatrie zum Beispiel von Patienten mit ausgeprägter Kritischschwäche bei organischer Wesensänderung oder im Rahmen von manischen bzw. manchmal schizophrenen Psychosen, wenn das Verhalten und Erleben durch Größenideen und Aktivitätsüberschlag gekennzeichnet ist. Zustände abnorm verminderter Ängstlichkeit gibt es aber insbesondere auch bei der antisozialen Persönlichkeitsstörung, die durch mangelnde Fähigkeit zu Empathie und Schuldgefühl sowie die Suche nach ständig neuen Reizen und Risiken gekennzeichnet ist. In der Terminologie Kraepelins zur Zeit der vorigen Jahrhundertwende entsprechen solche Personen den „Gesellschaftsfeinden“. Solche Verhaltensstile finden sich aber nicht nur bei sozial devianten Individuen, sondern auch vereinzelt bei Abenteurern, Harsardeuren oder manchen Politikern.

In diesem Zusammenhang erhält die Beziehung zwischen Technik und Angst eine durchaus weltpolitische Dimension. Die positiven, für Mensch und Umwelt zuträglichen Errungenschaften der Technik treten in den Hintergrund, wenn der verantwortliche Umgang mit ihnen angezweifelt wird, und sie weichen angesichts des Zerstörungspotenzials heutiger Technologien einer Angst in der Bevölkerung und dem starken Wunsch nach einer Kontrolle des Fortschrittes durch ethisch-moralische und sozial-politische Instanzen. Zuletzt wurde dies an der Debatte um Stammzellen und Klonierung deutlich. Die Schweizer Autorin Kyrilla Spieckers beschreibt dies mit den Worten „Nicht was wir machen können, nur, was wir verantworten können, hilft wirklich weiter“.

Fazit

Als Ergebnis könnte man festhalten, dass Angst – abgesehen von den überspitzten und quälenden Ausformungen – eine wichtige Gefühlsqualität mit einer schützenden, lebenserhaltenden Funktion ist, indem sie die Augen für Gefahren öffnet. Ein Zuviel an Angst bringt Leiden, hemmt Entwicklung und beeinträchtigt die psychische und körperliche Gesundheit. Andererseits birgt eine Verleugnung der Angst die Gefahr der „geradezu zwanghaften Beseitigung all der Bereiche, die einem Menschenleben so etwas wie Tiefe zu verleihen vermögen“ (Scharfenberg). Technik sollte in diesem Zusammenhang weder idealisiert noch verteufelt, aber kritisch und verantwortungsvoll betrachtet werden.

Autor:

Univ.-Prof. Dr. med. Henning Saß ist Ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums.

Schimmelresistente Erdbeeren – Biokost oder Hightech-Food?

Ethische Herausforderung durch genetisch veränderte Nutzpflanzen

Die Wogen des Streits zwischen den Befürwortern und Kritikern der so genannten „Grünen Gentechnik“ schlagen seit den ersten Freisetzungsversuchen mit genetisch veränderten Pflanzen in den achtziger Jahren bis heute unvermindert hoch. Während die einen die Chancen und Vorteile der Gentechnik in der Landwirtschaft in rosigen Farben malen und neben ökonomischen auch ökologische und gesundheitliche Vorteile bis hin zur Lösung des Welthungerproblems in ihrem Argumentenarsenal führen, weisen die anderen auf die unkalkulierbaren Risiken für Mensch und Umwelt hin und melden grundsätzliche Zweifel an der Zulässigkeit eines allein menschlichen Interesses geschuldeten Eingriffs in die genetischen Grundlagen natürlicher Organismen an. Wie jenseits ideologisch festgefahrener Einseitigkeit ein verantwortungsvoller Umgang mit genetisch veränderten Nutzpflanzen möglich ist, ist Schwerpunkt eines interdisziplinären Forschungsprojekts, in dem seit Februar 2000 Biologen, Soziologen und Philosophen aus Norwegen, den Niederlanden und Deutschland (RWTH Aachen) zusammenarbeiten.

Ziel des Projekts

Im Zentrum dieses überwiegend aus Mitteln der Europäischen Union finanzierten Projekts steht die Arbeit norwegischer und niederländischer Molekularbiologen, die gemeinsam an der Entwicklung einer Erdbeersorte arbeiten, die gegen *Botrytis cinerea*, den gefürchteten „grauen Schimmel“, resistent ist. Dieser gedeiht vor allem bei kühlen Temperaturen und hoher Luftfeuchtigkeit und führt jährlich zu Ernteverlusten von bis zu 30 Prozent. Eine botrytis-resistente Erdbeersorte könnte unter den verschiedensten klimatischen Bedingungen in ganz Europa sowie in kühleren und feuchteren Jahreszeiten angebaut werden. Die beim Anbau konventioneller Erdbeeren bisher notwendigen Fungizide sind potenziell toxisch und zeitigen eine lediglich begrenzte Wirkung. Der Anbau der genetisch veränderten Erdbeere dagegen, welche die verstärkte Fungusresistenz bereits in sich trägt, würde den Einsatz toxischer Fungizide signifikant verringern, viel-

leicht sogar überflüssig machen und somit einen ersten Beitrag zu einer nachhaltigen Landwirtschaft darstellen. Neben den ökonomischen liegen also die ökologischen und gesundheitlichen Vorteile auf der Hand.

Die Art der genetischen Veränderung

Die Vergrößerung der Schimmelresistenz soll durch eine genetische Veränderung besonderer Art erzielt werden. Zwar entspricht die hierbei angewandte Technik der genetischen Modifizierung im Prinzip derjenigen, die bei transgenen Veränderungen angewendet wird. Anders jedoch als bei den meisten genetischen Modifizierungen dieser Art, die mit artfremder DNS aus anderen Organismen arbeiten (zum Beispiel bakterielle Gene im Soja), wird die modifizierte Erdbeere nur arteigenes genetisches Material enthalten, also nicht transgen, sondern cisgen verändert. Die Artgrenzen – dies ist das Besondere – werden nicht überschritten. Nur vorübergehend wird ein artfremdes Gen, ein so genanntes Marker-Gen, zur besseren Selektion im Labor eingesetzt. Es wird vor der Züchtungsphase der erfolgreich modifizierten Erdbeere wieder entfernt.

Wie ist eine solche, die Artgrenzen nicht überschreitende genetische Intervention möglich? Die Erdbeere besitzt bereits spezielle Gene, die das Eindringen des *Botrytis cinerea* in die Zellen der Erdbeere verhindern (PGIP-Gene). Diese natürliche Resistenz ist jedoch häufig nicht stark genug ausgeprägt. Die Idee ist nun, den Ausdruck der PGIP-Gene durch den Einsatz erdbeereigener „Promoter“ oder „Schaltergene“ zu vergrößern, die für die Aktivierung (oder Latenz) genetischer Informationen zuständig sind. Eine der – auch ethisch relevanten – Hauptschwierigkeiten bleibt jedoch, dass eine Vorhersage des Stellen, an der die Integration der veränderten Gensequenz in die DNS der Erdbeerpflanze geschehen wird, nicht möglich ist. Von der Tatsache, dass die Artgrenze nicht überschritten wird, darf also nicht ohne Weiteres auf die Harmlosigkeit der genetischen Veränderung geschlossen werden. Freisetzungsversuche sind im Rahmen dieses vierjährigen Projekts nicht geplant.

Soziale Akzeptanz

Der (nicht nur) ökonomische Erfolg der genetisch veränderten Erdbeere basiert wesentlich auf der Akzeptanz des Verbrauchers. Diese ist von verschiedenen Faktoren abhängig: Von der Art und Qualität seines Wissensstandes, von den tatsächlichen ökologischen und gesundheitlichen Risiken sowie maßgeblich von der jeweils subjektiven Wahrnehmung des Risikos. Mit diesen Faktoren und der Analyse der Risikowahrnehmung der Verbraucher beschäftigen sich die norwegischen Soziologen. Anhand von detaillierten Fragebögen und vertieften Interviews in Fokusgruppen, die in mehreren europäischen Ländern zum Einsatz kommen, versuchen sie die Einstellung der Verbraucher und Produzenten zu genveränderten Nahrungsmitteln im Allgemeinen sowie der Erdbeere im Besonderen zu ermitteln. Dadurch soll zum einen das ökonomische Risiko der Produzenten abgeschätzt werden, ob eine fungusresistente Erdbeersorte überhaupt ein vermarktfähiges Produkt ist. Zum anderen sollen die auf mangelndes Wissen zurückzuführenden Vorurteile der Gentechnologie gegenüber, welche die Ansatzpunkte zukünftiger wissenschaftlicher Aufklärungsbemühungen darstellen, näher untersucht werden.

Ethische Probleme

Im Zentrum der Arbeit der norwegischen und deutschen Philosophen stehen die ökologischen und gesundheitlichen Risiken sowie die Frage, wie ein ethisch zu verantwortender Umgang mit ihnen möglich ist. Dabei wird ein moralisches Bewertungskonzept erarbeitet, das es erlaubt, die Risiken und den Nutzen für alle Beteiligten und Betroffenen auf eine faire, unparteiliche Weise zu bewerten und gegeneinander abzuwägen. Die Grundidee dieses Ansatzes ist der Gedanke der Partizipation, der es erlaubt, die Argumente und Standpunkte aller Seiten umfassend und angemessen zu berücksichtigen. Hierdurch ergibt sich die Chance einer hohen Akzeptanz des als intersubjektiv verbindlich Erkann-

Vorsorgeprinzip und Delphi-Studie

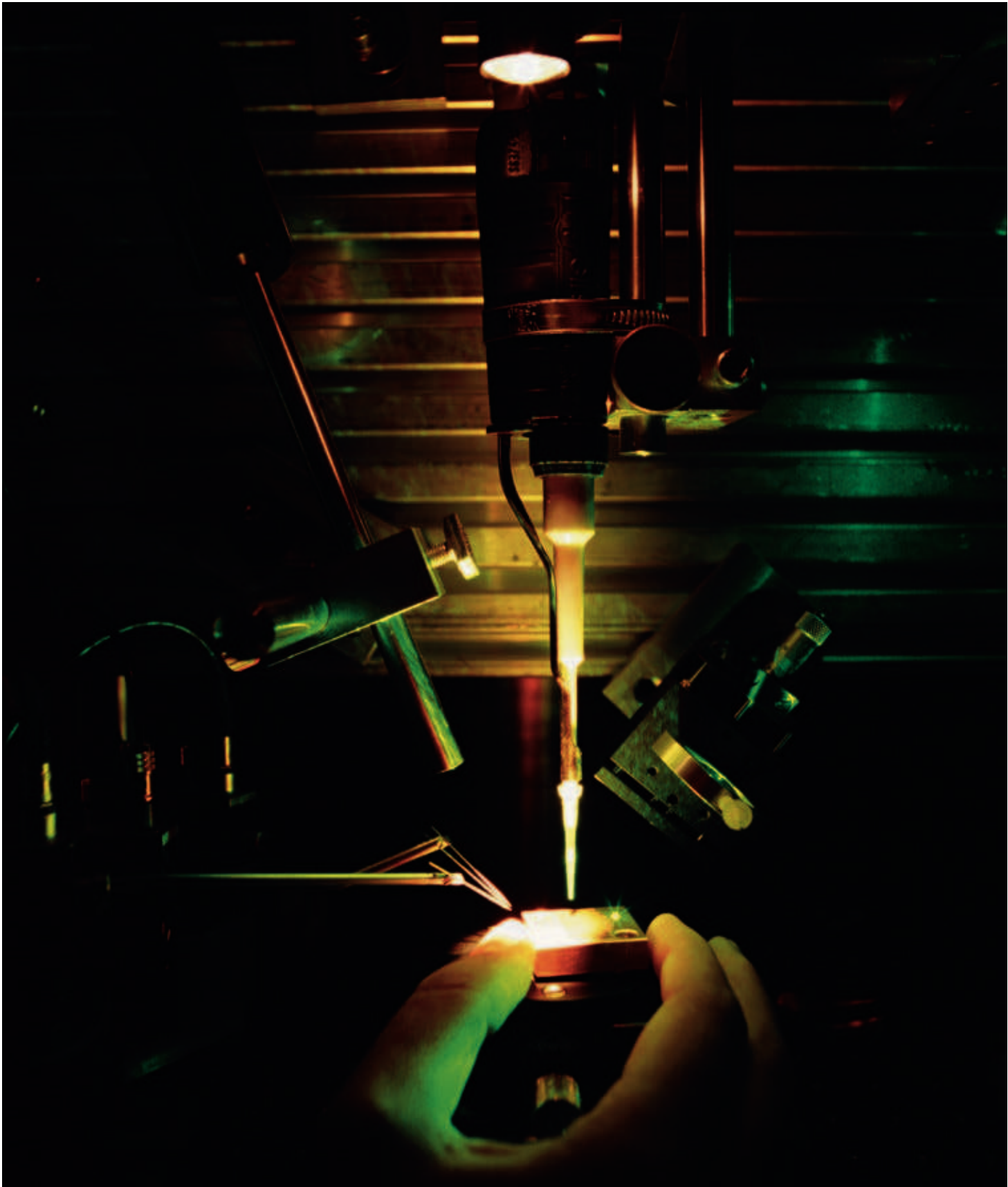
Innerhalb dieses dialogisch-argumentativen Bewertungskonzepts, das die freie, konsensuelle Zustimmung aller Betroffenen als obersten Maßstab richtigen Handelns anerkennt, wird das so genannte „Precautionary Principle“, eine Art Vorsorgeprinzip, eine wichtige Rolle spielen. Dieses Prinzip, das auch in der Rio-Deklaration von 1992 zur Abwehr von irreparablen Umweltschäden hervorgehoben wird, erlaubt und gebietet antizipierende Vorsorgemaßnahmen auch dann, wenn es für mögliche Risiken noch keine eindeutigen Beweise gibt – wenngleich deren Annahme wissenschaftlich plausibel sein muss. Genau darin besteht allerdings die Schwierigkeit der Anwendung des Vorsorgeprinzips bei diesem Projekt. Da die Biologen im Rahmen ihres Projektbeitrags keine Risikoanalyse durchführen werden, kann die gegenwärtige Anwendung des Vorsorgeprinzips, die ja gerade einen verantwortungsvollen Risikoumgang gewährleisten soll, noch auf kein ausreichendes Datenmaterial zurückgreifen. Dieser Schwierigkeit begegnet die Durchführung einer Delphi-Studie. Dabei werden Experten (Molekularbiologen, Ökologen) mittels einer bestimmten Befragungsmethode gebeten, die Wahrscheinlichkeit des Eintritts bestimmter Risiken sowie deren relative Akzeptanz abzuschätzen. Die Delphi-Studie erfüllt also den Zweck einer vorläufigen, gleichwohl qualifizierten Risikoanalyse, welche die Anwendung des Vorsorgeprinzips ermöglicht.

Das leitende Ziel des philosophischen Projektbeitrags besteht vor allem in der Ausarbeitung eines operationalisierbaren Beurteilungskonzepts, das Entscheidungsträgern aus Politik, Wirtschaft und Verwaltung ein praxistaugliches Entscheidungsmodell zur Verfügung stellen soll, das auch für die Beurteilung anderer Fälle genetisch veränderter Nutzpflanzen anwendbar ist.

Autor:

Christoph Kupfer M.A. ist Wissenschaftlicher Angestellter am Lehrstuhl für Philosophie im Philosophischen Institut.

Entwicklung von Terahertz-
Desoxyribonukleinsäuren (DNA)-
Biochips für die genetische
Diagnostik im Institut für
Halbleitertechnik IHT.
Foto: Peter Winandy



Namen

Der mit 25.000 Euro dotierte Innovationspreis der Vodafone-Stiftung für Forschung geht in diesem Jahr an Univ.-Prof. Dr. rer.nat. **Rudolf Mathar** vom Lehr- und Forschungsgebiet Stochastik, insbesondere Anwendung in der Informatik, der RWTH Aachen. Die Jury zeichnete seine grundlegenden Arbeiten zur Planung und Optimierung von Mobilfunknetzen aus.

Damit viele Millionen Handy-Besitzer in bester Qualität mobil kommunizieren können, müssen die Standorte für Tausende von Sende- und Empfangsanlagen eines Mobilfunknetzes sorgfältig geplant werden. Der Versuch, dieses Problem mathematisch exakt zu lösen, überfordert selbst die schnellsten Computer. Innovationspreisträger Rudolf Mathar gelang es dennoch Lösungen mit vertretbarer Rechenzeit zu finden, die nahe am optimalen Ergebnis liegen. Sein Trick: Er teilte ein Mobilfunknetz in Tausende von Einzelbereiche auf und rechnete die optimalen Standorte der Basisstationen für jedes Teilgebiet exakt aus. Durch „Überlagerung“ der Einzelergebnisse lässt sich am Ende eine Gesamtlösung finden, die dem Optimum sehr nahe kommt. Sechs Jahre intensiver Forschungsarbeit waren nötig, um das heute auch bei der Planung von Mobilfunknetzen verwendete Rechenverfahren zur Praxisreife zu bringen.

Gegenwärtig arbeitet Mathar zusammen mit seinem Team intensiv an der Planung künftiger UMTS-Funknetze. Ein in Aachen entwickeltes Prognosemodell ist inzwischen in der Lage, beispielsweise die exakte Ausbreitung von Radiowellen und damit mögliche gegenseitige Störungen benachbarter Sendestationen mit hoher Genauigkeit vorherzusagen. Ein Verfahren, das vor allem in Innenstädten wegen unvermeidlicher Reflexionen und Beugungen von Funkwellen an Gebäuden von großem Nutzen ist.

Im Rahmen einer Festsitzung der Gesellschaft Deutscher Chemiker wurde Univ.-Prof. Dr. rer.nat.

Dieter Enders vom Lehrstuhl für Organische Chemie der RWTH Aachen mit der Emil-Fischer-Medaille ausgezeichnet. Die mit einem Preisgeld von 7.500 Euro verbundene Goldmedaille ist nach dem deutschen Nobel-Preisträger Emil Fischer benannt. Mit dieser Anerkennung werden herausragende wissenschaftliche Leistungen auf dem Gebiet der Organischen Chemie gewürdigt.

Über seine Arbeit als Hochschullehrer und Leiter des Instituts für Organische Chemie hinaus ist Professor Enders in zahlreichen Hochschulgremien wie dem Senat der RWTH Aachen engagiert. Neben zahlreichen Stipendien wurde Professor Enders bereits mit dem Preis der Universität Gießen, dem Leibniz-Preis, dem Yamada-Preis und dem Max-Planck-Forschungspreis ausgezeichnet.

Im Rahmen des Gottfried Wilhelm-Leibnizprogramms erhielt RWTH-Professor Dr. **Wolfgang Dahmen** als ein Preisträger des Jahres 2002 1,5 Millionen Mark für seine Forschungen. Das Normierungsgremium der DFG hob in seiner Entscheidungsbegründung vor allem die Verbindung von Theorie und Anwendung in der wissenschaftlichen Arbeit von Wolfgang Dahmen hervor. Die Ergebnisse seiner Forschungsfänden unter anderem Anwendung in der Verfahrenstechnik und beim Computer Aided Geometric Design, einer Technik zur rechnergestützten Darstellung von Kurven und Flächen. Dahmens Entwicklungen bilden heute die Grundlage für computergestützte Design- und Fertigungsprozesse, beispielsweise bei der Konstruktion von Autokarosserien. Seit einigen Jahren beschäftigt sich Dahmen mit Fragen der Online- und Echtzeitoptimierung. Sie sind bedeutend für die Überwachung und Steuerung von Prozessen in sensiblen Anlagen wie chemischen Reaktoren. An der RWTH Aachen studierte Wolfgang Dahmen bereits Mathematik und Physik, er schloss hier 1976 seine Promotion ab. Er habilitierte an der Universität Bonn und ging zunächst zu IBM nach Yorktown Heights in die USA. Nach Zwischenstationen an der Universität Bielefeld und der FU Berlin kehrte er 1992 an die Aachener Hochschule zurück.

& Nachrichten

RWTHTHEMEN 2/2002

Professor Dr. **Ivan Kohn Schuller** von der University of California, San Diego, ist zurzeit als Humboldt-Forschungspreisträger an der RWTH Aachen tätig. Er geht am II. Physikalischen Institut zusammen mit Univ.-Prof. Dr. **Gernot Güntherodt** und Mitarbeitern gemeinsamen Forschungsarbeiten nach. Den mit 50.000 Euro dotierten Humboldt-Forschungspreis für Naturwissenschaftler aus den USA erhielt Ivan Kohn Schuller bei der Jahrestagung der Alexander-von-Humboldt-Stiftung im Juni 2002 in Berlin.

Gewürdigt wurde der Wissenschaftler wegen seiner zahlreichen Verdienste um das Gebiet der „Metallischen Übergitter“. Aus diesen Pionierarbeiten resultierten in den vergangenen Jahren herausragende Forschungsbeiträge im Bereich der Magnetoelektronik. Professor Schuller ist darüber hinaus Preisträger des von der American Physical Society 1999 verliehenen John Wheatley Award.

Auf dem diesjährigen Internistenkongress in Wiesbaden wurde der Oberarzt an der Medizinischen Klinik III, PD Dr. med.

Frank Lammert, mit dem Theodor-Frerichs-Preis der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin ausgezeichnet. Der mit 15.000 Euro dotierte Preis wird seit 1958 für die beste klinisch-experimentelle Arbeit auf dem Gebiet der gesamten Inneren Medizin verliehen.

Mit seiner Forschungsarbeit über Gallenstein-Gene konnte sich Lammert gegenüber 21 anderen wissenschaftlichen Arbeiten durchsetzen. Die von ihm entwickelte „Gallensteinkarte“ erlaubt es, chromosomale Regionen im humanen Genom vorherzusagen und dient einer deutlich verbesserten Risikoabschätzung und Gallensteinprävention.

Lammert wurde 1965 in Neuss geboren. Er studierte Medizin in Düsseldorf und an der RWTH. Hier promovierte er 1995 mit dem Prädikat *summa cum laude* und habilitierte sich im Jahr 2001. Seitdem ist er Oberarzt im Team von Univ.-Prof. Dipl.-Biochem. Dr. med. Siegfried Matern.

Im Rahmen der Festveranstaltung der Hauptversammlung der Deutschen Gesellschaft für Materialkunde (DGM) wurde die Tammann-Gedenkmünze an den Aachener Wissenschaftler PD Dr. rer.nat. **Dmitri Molodov** verliehen. Mit der Tammann-Gedenkmünze werden Mitglieder der DGM geehrt, die mit dem Aufbau oder der Leitung wissenschaftlicher und technischer Arbeitsgruppen eigene Forschungs- oder Entwicklungskonzepte schöpferisch verwirklicht haben. Dmitri Molodov wurde 1954 im russischen Perm geboren. Ab 1972 studierte er Maschinenbau an der Universität Stawropol, 1974 führte ihn sein Interesse an der Physik der Materie an die Technische Universität Moskau. In seiner Dissertation beschäftigte er sich mit Fragen der Thermodynamik und Kinetik von Korngrenzen in Metallen. Anfang der neunziger Jahre kam Molodov an das Institut für Metallkunde und Metallphysik der RWTH Aachen. Heute ist er Leiter der Arbeitsgruppe Grenzflächendynamik am Institut. Er habilitierte sich 1999 an der Fakultät für Bergbau, Hüttenwesen und Geowissenschaften der RWTH Aachen und ist Privatdozent im Fach Metallphysik.

Für herausragende Leistungen auf dem Gebiet der angewandten Eisenforschung und für langjähriges ehrenamtliches Engagement zugunsten der industriellen Gemeinschaftsforschung (IGF) erhielt Prof. Dr.-Ing. **Karl Heinz Mommertz**, Honorarprofessor am Institut für Eisenhüttenkunde der RWTH Aachen, das Bundesverdienstkreuz am Bande des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland. Bundeswirtschaftsminister Dr. Werner Müller überreichte die Ehrung im Auftrag des Bundespräsidenten Johannes Rau. Neben dem beruflichen Engagement ist Mommertz seit mehr als 30 Jahren in der Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen e.V. (AiF) aktiv. Von 1987 bis 1998 war er Vorsitzender des Wissenschaftlichen Rates der AiF. Besonders hat er sich der Entwicklung anspruchsvoller Standards im Gutachterwesen der IGF sowie der Optimierung und Beschleunigung ihrer Verfahrensabläufe gewidmet. Als 1997 in enger Kooperation mit dem Bundeswirtschaftsministerium eine Arbeitsgruppe zur Erfolgssteuerung in der IGF errichtet wurde, war Professor Mommertz maßgeblich daran beteiligt. Die AiF hat Karl Heinz Mommertz bereits 1999 in Anerkennung seiner weitreichenden Verdienste um die gemeinnützige Forschung und Entwicklung im Interesse der industriellen Wirtschaft und der ihr verbundenen Wissenschaft die Otto von Guericke-Medaille verliehen.

Am 18. Juni wurde am Hauptgebäude der RWTH Aachen eine Gedenktafel angebracht, die an **die von den Nationalsozialisten vertriebenen Hochschulangehörigen** erinnert. Bei der Einweihung der Gedenktafel sprachen der Rektor Prof. Burkhard Rauhut, der Aachener Oberbürgermeister Dr. Jürgen Linden und der Leiter des Bürgerprojekts „Wege gegen das Vergessen“ Winfried Casteel. Die von Aachener Bürgern angestoßene und von der Stadt mitgetragene Initiative „Wege gegen das Vergessen“ will an geschichtsträchtigen Orten und Gebäuden Aachens an die Opfer nationalsozialistischer Verfolgung erinnern. Insgesamt 42 bronzene Gedenktafeln sollen künftig in der Stadt ein sorgfältig geknüpftes Wegnetz der historischen Erinnerung markieren. Unter der nationalsozialistischen Herrschaft wurden Hochschullehrer, Studierende, wissenschaftliche und nichtwissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aus politischen und rassistischen Gründen von der Technischen Hochschule Aachen verwiesen – in der Mehrzahl schon in den Jahren zwischen 1933 und 1935. So wurden zwölf, auf der Tafel namentlich genannte Hochschullehrer entlassen, etwa ein Zehntel des gesamten damaligen Lehrkörpers.

Namen

Für seine außergewöhnlichen und vorbildlichen Verdienste als Ingenieur und für den persönlichen Einsatz zur Förderung der interdisziplinären Forschung an der RWTH Aachen wurde Professor Dr.-Ing. **Werner Holste** nun die Würde eines Senators Ehren halber zuteil. Bereits 1951 kam der gebürtige Westfale zum Studium des Maschinenwesens, Fachrichtung Wärme-, Kraft- und Arbeitsmaschinen, nach Aachen. Nach nur sechs Semestern beendete er 1953 sein Studium, um 1956 mit der Note „sehr gut“ zu promovieren und 1957 zu habilitieren. Danach wechselte er bis 1972 in die Industrie. Doch die Forschung ließ Holste nicht los und ab 1964 wurde er, neben seiner Tätigkeit in der Wirtschaft, zum außerplanmäßigen Professor ernannt. In den folgenden Jahren war er Mitbegründer des Instituts für Technologische Entwicklungslinien, dessen erster Präsident er war. Sein Hauptaugenmerk war jedoch der industriellen Beratung und Weiterbildung gewidmet. Er organisierte das von ihm gegründete Institut für Technische Diagnostik, das er bis ins Jahr 2000 führte. Im Jahre 1977 übernahm er als Direktor und geschäftsführendes Vorstandsmitglied die Leitung der „Technischen Akademie Wuppertal“ (TAW), eines Außeninstituts der RWTH Aachen. Er hat stets die Nähe zur RWTH betont und in hohem Maße zur Verbreitung technisch-ingenieurwissenschaftlichen Wissens beigetragen.

Dr. jur. **Willi Linkens** wurde zum Honorarprofessor der RWTH Aachen berufen. Seit 1994 nimmt er bereits einen Lehrauftrag in der Philosophischen Fakultät zum Themenbereich „Allgemeines und besonderes Verwaltungsrecht“ wahr. Der Lehrauftrag am Lehrstuhl für Angewandte Geographie unter Leitung von Univ.-Prof. Dr. Helmut Breuer wurde damals beantragt, weil für die Studienschwerpunkte „Regionale Wirtschaftsraumanalyse und Wirtschaftsförderung“ sowie „Telekommunikative Dienstleistungen“ im Hauptstudium des Faches Wirtschaftsgeographie ein entsprechendes Lehrangebot erforderlich wurde. Mit der Zusage des damaligen Stadtdirektors und heutigen hauptamtlichen Bürgermeisters der Stadt Baesweiler, Dr. Willi Linkens, diesen Lehrauftrag zu übernehmen, ist eine wesentliche und berufsqualifizierende Verbesserung des Lehrangebots im Fach Wirtschaftsgeographie gelungen.



Nachrichten

Der mit insgesamt 10.500 Euro dotierte Verkehrssicherheitspreis des Bundesministers für Verkehr, Bau- und Wohnungswesen wurde unter anderem an Dipl.-Ing. **Martin Brake** vergeben. Der als Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Straßenwesen der RWTH Aachen Tätige erhielt den Hauptpreis von über 7.000 Euro. Mit dem Verkehrssicherheitspreis werden wegweisende, anwendungsorientierte Forschungs- und Entwicklungsarbeiten ausgezeichnet. Martin Brake erhielt den Preis für seine Arbeit über die Entwicklung eines videobasierten Verfahrens zur Erfassung von Verkehrsdaten und zur Störfalldetektion in Tunneln. In seiner Arbeit hat er untersucht, ob es möglich ist, aus Videodaten die verschiedensten Störfälle rechnergestützt in Echtzeit zu erkennen. Einbezogen wurden Brand- und Rauchentwicklung, liegengebliebene Fahrzeuge, Benutzung von Standstreifen und Nothaltebuchten, Falschfahrer sowie Personen beziehungsweise Gegenstände auf der Fahrbahn. Die erforderlichen Algorithmen wurden im Rahmen der Arbeit entwickelt, programmiertechnisch umgesetzt und getestet. Hierdurch ist es zukünftig möglich, sowohl Art und Umfang von Störfällen als auch ihre Ursachen räumlich und zeitlich exakt automatisch zu erfassen.

Seit 30 Jahren ermöglichen es die Programme der Alexander von Humboldt-Stiftung für Forschungspreisträger, ausländische Spitzenwissenschaftlerinnen und -wissenschaftler zu selbstgewählten Forschungsk Kooperationen mit Kollegen in Deutschland einzuladen. Wie schon in der Vergangenheit so profitierte auch in diesem Jahr die RWTH von dieser Förderung. Die Stiftung gab bekannt, dass Prof. Dr. **Sridhar Seetharaman** aus den USA – ausgestattet mit dem neuen Friedrich Wilhelm Bessel-Forschungspreis – am Institut für Eisenhüttenkunde bei Univ.-Prof. Dr.-Ing. **Dieter Georg Senk** forschen wird. Der Friedrich Wilhelm Bessel-Forschungspreis ist mit 55.000 Euro dotiert und fördert speziell den Austausch mit jungen Wissenschaftlern. Neben dem RWTH-Institut ist auch das Max-Planck-Institut für Eisenforschung in Düsseldorf beteiligt. Prof. Senk zeigte sich über die Preisvergabe an Sridhar Seetharaman sehr erfreut und schmiedet schon Pläne für eine zukünftige Kooperation: „Wir werten dieses Projekt als Beginn einer Zusammenarbeit, die in weitere Forschungen und auch in den Austausch von Studierenden zwischen der RWTH Aachen und der Carnegie Mellon University münden wird.“

In diesem Jahr feierte das **Collegium Musicum** der RWTH Aachen sein 50-jähriges Jubiläum. Im Wintersemester 1952/53 gründeten musikbegeisterte Studierende, Assistenten und Professoren ein Kammerorchester. Die musikalische Leitung übernahm damals Rudolf Bremen. 1958 wurde das Collegium um einen Chor erweitert. Fritz ter Wey, der das studentische Ensemble 1989 übernahm, baute das Orchester zu einer symphonischen Besetzung aus. Mit der Berufung ter Weys als Professor an die Musikhochschule Detmold trat 1995 Hub Pittie aus Maastricht die Leitung von Hochschulchor und -orchester an. Im Sommer 2001 gründeten Studierende in Eigeninitiative das Hochschul-Salonorchester als dritten Teil des Collegium Musicums. Die akademische Leitung liegt bei Univ.-Prof. Dr.-Ing. Edmund Haberstroh vom Institut für Kunststoffverarbeitung. Heute setzt sich das Collegium Musicum hauptsächlich aus Studierenden, Assistenten und Professoren, aber auch aus Musikfreunden aus dem Umfeld der RWTH zusammen. Einmal wöchentlich proben die Musiker für die geplanten Konzerte. Dies können sowohl gemeinsame als auch getrennte Aufführungen von Chor und Orchester sein.

Wie Sprengstoff zünden, ohne die Nachbarn zu erzürnen?

Steinbruchbetreiber können sprengen und trotzdem mit ihren Nachbarn in Frieden leben

Das Verhältnis zwischen Steinbruchbetreibern und deren Nachbarn kann explosiv werden. Ein typisches Steinbruchunternehmen zündet jedes Jahr etwa 100 Tonnen Sprengstoff, um damit 400.000 Tonnen Gestein aus dem Fels zu brechen. Gewonnen werden Kalkstein und Dolomit für die Zementproduktion. Granit, Basalt und anderes Hartgestein dienen dem Bau von Straßen, Eisenbahnstrecken und Uferbefestigungen sowie als Zutat für den universellen Baustoff Beton.

Von diesen Rohstoffen wird auch das Wachstum der Siedlungen gespeist, die nun dichter an die oft viele Jahrzehnte alten Steinbrüche heranrücken. Und dort erfahren die Bewohner dann hautnah die Schattenseiten der Steingewinnung: Staubentwicklung und ständiger LKW-Verkehr. Besonders beunruhigend sind jedoch Erschütterungen und Lärm, die von den Sprengungen ausgehen. Diese treiben die Anwohner in jüngster Zeit immer öfter auf die Barrikaden.

„Da bildet sich schon die eine oder andere Bürgerinitiative, die mit Transparenten vor die Firmentore zieht“, berichtet Alexander Hennig, Bergbauingenieur der RWTH Aachen und ehemaliger Produktionsleiter eines Steinbruchs. „Aber eher hagelt es nach Sprengungen telefonische Beschwerden. Der Bürgermeister wird vorstellig oder interveniert bei der Genehmigungsbehörde, die den Betreiber abmahnen soll. Manch aufgebrachter Anwohner lässt sich gar zu Sachbeschädigungen hinreißen“, so Hennig.

Jetzt haben Ingenieure der RWTH gezeigt, wie Steinbruchunternehmen weiterhin Sprengstoff zünden und trotzdem mit ihren Nachbarn in Frieden leben können. Die vom Bundeswirtschaftsministerium geförderte Studie wurde vom Forschungsverband Naturstein-Industrie in Auftrag gegeben und von den RWTH-Instituten für Bergbaukunde III sowie für Technische Akustik durchgeführt. Dem Team um Professor Christian Niemann-Delius kam dabei zugute, dass sich die Anwohner eines Kalksteinbruchs überaus kooperativ zeigten, obgleich sie sich zuvor massiv über die Detonationen beschwert hatten.

Die Aachener Forscher bestückten deren Wohnhäuser außen wie innen mit Mikrofonen und Körperschallsensoren. Zudem erkundeten sie mit Fragebögen, welche Schallwahrnehmungen, aber auch welche Gefühle und Ängste die Sprengungen bei den Anwohnern auslösten. Die Schallmessungen ergaben, dass außerhalb der Häuser der Grenzwert für kurzzeitige Geräuschspitzen in keinem einzigen Fall überschritten wurde. Dagegen lagen die Lärmpegel im Hausinnern oft deutlich darüber.

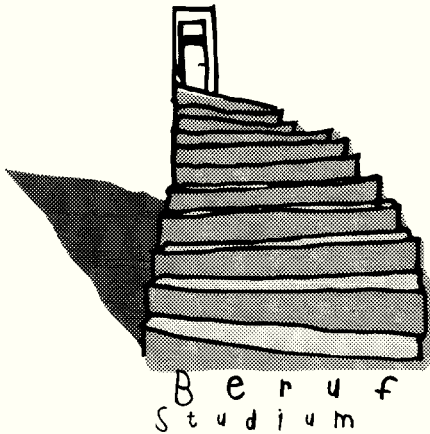
Die Ursache dafür war Körperschall, der sich über felsigen Untergrund vom Explosionsort in die Wohnhäuser fortpflanzte. Dort verwandelten sich die Erschütterungen in Schallschwingungen der Luft: Die Bewohner hörten dunkles Grollen, das Klirren von Fensterscheiben und Weingläsern, das Scheppern von Geschirr. Der von den Erschütterungen ausgelöste „Sekundärschall“ beunruhigte die Bewohner weit mehr als Sprengschall, der sich nur auf dem Luftweg ausbreitete. Bei der Schallwahrnehmung spielten offenbar Ängste eine Rolle. Zum Beispiel bangten viele Anwohner um die Bausubstanz ihrer Häuser, während die Messdaten diese Furcht als unbegründet widerlegten.

Gleichwohl wissen die Forscher um Niemann-Delius, dass sie aufgebrachte Bürger mit Messdaten allein nicht beschwichtigen können. Sie schlagen deshalb vor, die von den Sprengungen ausgehenden Erschütterungen zu minimieren. „Kein Weg führt daran vorbei, die raum-zeitliche Abfolge der Einzelexplosionen per Computer zu steuern“, sagt Niemann-Delius. Nur so kann die Sprengkraft pro Volumen- und Zeiteinheit wirksam begrenzt werden. Zudem sorgt die Präzision von Computerchips dafür, dass sich wohl-dosierte Einzelexplosionen von der Felswand schrittweise in die Tiefe fressen. Blicke eine Detonation dagegen von einer dicken Gesteinsbarriere ringsum eingesperrt, würde sie 500 Meter weiter die Wände wackeln lassen.

Autor:

Dr. Forstwiss. Thomas Früh ist Mitarbeiter der Pressestelle.

Studium und Beruf.



Studium und Arbeitsmarkt

Das **Hochschulteam** des Arbeitsamtes Aachen ist Ihr kompetenter Ansprechpartner!

Arbeitsamt Aachen

Roermonder Str. 51
Kundenbüro Raum 43 (Erdgeschoss)
52072 Aachen
Tel. 0241/897-2050, Fax 0241/897-2001
E-Mail: aachen.hochschulteam@arbeitsamt.de

Servicezeiten des Kundenbüros:

Mo, Di	7.30 – 16.00 Uhr
Mi, Fr	7.30 – 12.30 Uhr
Do	7.30 – 18.00 Uhr

www.arbeitsamt.de

Vermittlungs- und Beratungsangebote – bundesweit –

www.arbeitsamt.de/aachen/hochschulteam

Veranstaltungsverzeichnis



Bundesanstalt für Arbeit

Erste Adresse für künftige Ingenieure und Informatiker

Ranking der „WirtschaftsWoche“
bestätigt guten Ruf der RWTH

Im August veröffentlichte das Magazin „WirtschaftsWoche“ ein aktuelles Hochschulranking. Beteiligt waren die Personalverantwortlichen von 400 Unternehmen und Institutionen. Bei der Frage nach der Hochschule mit dem besten Ruf erklärten sie die RWTH im Bereich der Ingenieurwissenschaften zum eindeutigen Favoriten.

In der Fachrichtung Informatik belegt die Aachener Hochschule den dritten Platz hinter der TH Karlsruhe und der TU Darmstadt. Bei der Fragestellung, von welcher Hochschule die meisten Bewerber eingestellt werden, behauptet die Aachener Hochschule wiederum in den Ingenieurwissenschaften und in der Informatik den Spitzenplatz. Die guten Erfahrungen mit Absolventen waren der Hauptgrund für diese Bewertung der Hochschulen. Eine wichtige Rolle spielten auch Kooperationen mit einer Hochschule, deren Ansehen und persönliche Kontakte.

Als herausragendes Einstellungskriterium nannten die Unternehmensvertreter Praxiserfahrung, noch vor Fremdsprachen, EDV-Kenntnissen, Examensnoten und Engagement außerhalb des Studiums. Es folgten Auslandserfahrung, Studiendauer, Alter und ein geradliniger Lebenslauf. Hingegen waren der Studienort allein, ein Dokortitel oder ergänzende Studien von nachrangiger Bedeutung.

„Der Forderung der Industrie nach einer sehr praxisnahen Ausbildung wird die RWTH mit ihrer engen Einbindung der Studierenden in Forschungsaktivitäten gerecht“, bewertete Professor Dr. med. Rolf Rossaint, Prorektor der RWTH, erfreut die Umfrageergebnisse. Ermöglicht werde dies durch entsprechende Themenstellungen für Studien- und Diplomarbeiten oder auch durch studentische Hilfskraftstellen in konkreten Projekten. „Die Forschungsstärke der RWTH zeigt sich in ihren überdurchschnittlich hohen Drittmitteln, die sich im vergangenen Jahr auf über 251 Millionen Mark addierten“, so Rossaint. Eine Vorbereitung auf die spätere Berufstätigkeit werde im Ingenieurstudium weiterhin durch umfangreiche Pflichtpraktika erreicht, in den Diplomstudiengängen Maschinenbau und Elektrotechnik sogar durch im Studienplan integrierte ganze Praxissemester.

In das Ranking des WirtschaftsMagazins wurden außerdem die Bereiche Betriebs- und Volkswirtschaftslehre einbezogen, bei denen die RWTH jedoch keine Spitzenplätze belegen konnte, sowie das Fach Jura, das an der Aachener Hochschule nicht angeboten wird. Ihre hohe Reputation in den ingenieurwissenschaftlichen Fächern wurde aber bereits in den Rankings der Zeitschriften „stern“ und „FOCUS“ deutlich. „Die Umfrageergebnisse der WirtschaftsWoche bestätigen erneut, dass die Aachener Hochschule eine erste Adresse für künftige Ingenieure und Informatiker ist“, empfiehlt Rossaint Studieninteressenten. ●

Autorin:

Renate Kinny M.A. ist Stellvertretende Dezernentin der Pressestelle.



I II

Sie haben auch schmutzige Gedanken. Weil Ihr Denken keine Grenzen kennt.

RWTHTHEMEN 2/2002

99

Intuition und Kreativität gehören ebenso zu den bevorzugten Eigenschaften von Software-Ingenieuren wie logisch-strukturelles Denken. Kommen dazu noch Teamfähigkeit und kommunikative Überzeugungskraft, erfüllen Sie alle Anforderungen an eine Karriere bei sd&m.

Respekt vor Ihrer Intelligenz und ein menschlich vorbildliches Klima können Sie im Gegenzug von uns erwarten.

sd&m ist ein Software- und Beratungshaus mit 900 hoch qualifizierten Software-Fachleuten, spezialisiert auf die Entwicklung von Individual-

software. In eigenverantwortlichen Projekten planen, konzipieren und realisieren wir für unsere Kunden erstklassige Informationssysteme. Als Generalisten setzen wir dabei alle Technologien ein. Mehr zu Software, Projekten, Team und Kultur von sd&m unter: www.sdm.de

Wir suchen für alle unsere Niederlassungen Software-Ingenieure (m/w). Bitte bewerben Sie sich direkt bei der von Ihnen bevorzugten Niederlassung oder unter: www.sdm.de · sd&m AG · München · Stuttgart · Frankfurt · Köln/Bonn · Düsseldorf · Berlin · Hamburg · Zürich

ÜBER JEDEM
STANDARD

s **d & m**
software design & management

Im nächsten Heft:

Schwerpunkte und Trends
Schwerpunkte und Trends
Schwerpunkte und **Trends**
Schwerpunkte und Trends

Schwerpunkte und Trends
Schwerpunkte und Trends
Schwerpunkte und Trends
Schwerpunkte
in der Werk
Schwerpunkte und Trends

Schwerpunkte und Trends
Schwerpunkte und Trends
Schwerpunkte und Trends
Schwerpunkte und Trends
Schwerpunkte **und Trends**
Schwerpunkte und Trends
Schwerpunkte und Trends
Schwerpunkte und Trends
Schwerpunkte und Trends
Schwerpunkte und Trends

RYNTH+THE MEN 2/2002

in der Werkstofftechnik
in der Werkstofftechnik
in der Werkstofftechnik
in der Werkstofftechnik
in der Werkstofftechnik
in der Werkstofftechnik
in der Werkstofftechnik
Werkstofftechnik
in der Werkstofftechnik
in der Werkstofftechnik

Thomas Fröh

Neuer Himmel über dem Lenkrad

Naturduft statt Kunstharzgeruch

Der Himmel über dem Lenkrad besteht bislang aus Materialien, die kaum wiederverwertbar sind. Zumeist ist es ein Verbundwerkstoff aus glasfaserverstärktem Polyurethan. Doch seit sich die Industrie verpflichtet hat, bis zum Jahr 2004 nur noch Autos zu bauen, die zu 95 Prozent wiederverwertbar sind, gibt es hier Handlungsbedarf. Jetzt haben Ingenieure einen so genannten PKW-Dachhimmel entwickelt, der zu gleichen Teilen aus dem Polypropylen-Flor von Altteppichen und

Pflanzenfasern geformt wird. Am Ende seiner Lebensdauer kann er zu PKW-Plastikteilen umgeschmolzen werden. Das Ressourcen schonende Verfahren entstammt einer Allianz von Automobilzulieferern, Recycling-Firmen und Forschungseinrichtungen unter Federführung des Instituts für Textiltechnik (ITA) der RWTH Aachen.

Allerdings hat die Sache einen Haken: Dem Bauteil fehlt der eindringliche Geruch von Kunstharz, wie man ihn bisher vom Innern eines Neuwagens kennt. Stattdessen verströmt der neuartige Dachhimmel den natürlichen Duft nach Heu. Die Industriepartner, denen die Gewohnheiten der Verbraucher heilig sind, zögern deshalb mit der Markteinführung. Doch in jüngster Zeit häuften sich Anfragen von Automobilzulieferern, berichtet Annette Kolkman, Ingenieurin am ITA. Denn der „grüne“ Dachhimmel wiegt bei gleicher mechanischer Stabilität etwa 300 Gramm weniger als das konventionelle Produkt. Ein gewichtiges Argument für Unternehmen, die immer mehr Komponenten in ein Fahrzeug packen und dennoch leichter bauen wollen. Dass die Neuentwicklung zugleich den Schall im Wageninnenraum besser dämpft, ist ein weiterer Pluspunkt.

Indes seien es nicht nur die Vorzüge des Produkts, sondern auch die innovative Kombination von Produktionsschritten, für die sich die Industrie interessiere, so Kolkman. Da ist zum Beispiel die Herstellung einer stabilen Trägerstruktur aus Flachsgarn, die mit Polypropylenfasern ummantelt wird. Oder ein kürzlich patentiertes Verfahren, das ein besonders gleichmäßiges Faservlies erzeugt. Auch Albrecht Nick, Forscher bei dem weltweit tätigen Automobilzulieferer Faurecia, gibt sich optimistisch. Die natürliche Duftnote könne die Markteinführung zwar verzögern. Letztlich entscheidend seien jedoch die handfesten Pluspunkte des „grünen“ Dachhimmels: Gewichtsersparnis, bessere Akustik und die Ressourcen schonende Herstellung.

Autor:

Dr. Forstwiss. Thomas Fröh ist Redakteur der Pressestelle.

ES GEHT UM IHRE ZUKUNFT:



PRAKTIKANTEN

ABSOLVENTEN

DIPLOMANDEN



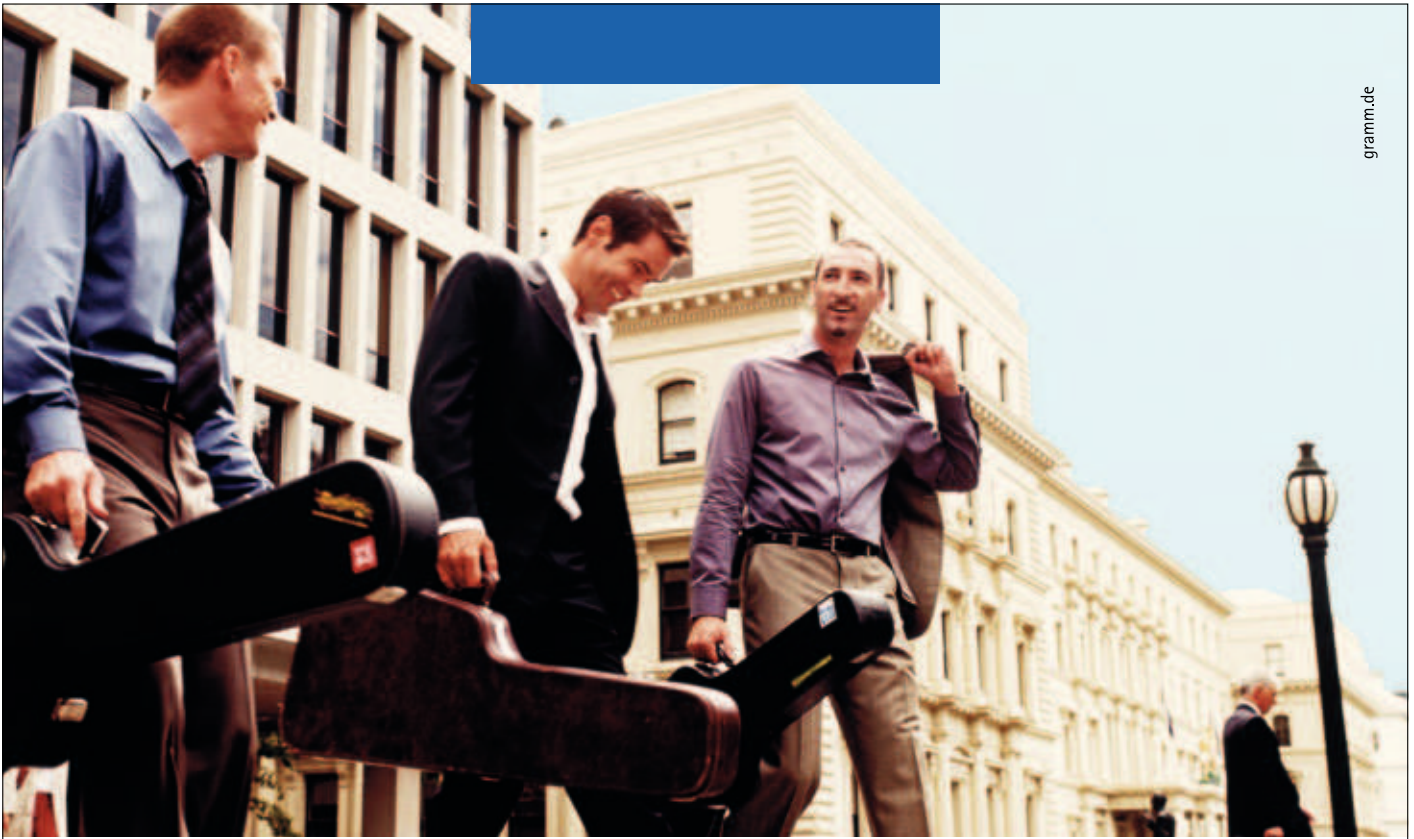
P+Z Engineering GmbH
Anton-Ditt-Bogen 3
80939 München
Tel: +49 (0) 89 / 3 18 57-350
Fax: +49 (0) 89 / 3 18 57-355
e-mail: h.mayer@puz.de
<http://www.puz.de>

Die P+Z Engineering GmbH ist eines der führenden deutschen Ingenieursdienstleistungsunternehmen des Fahrzeug- und Maschinenbaus sowie in der Luft- und Raumfahrttechnik.

Ganz gleich, ob Sie als Hochschulabsolvent, Praktikant, Diplomand oder Ingenieur zu uns kommen – wir bieten Ihnen in jedem Bereich des Automotive-Engineering und Aerospace-Design ideale Ein- und Aufstiegschancen.

Fordern Sie unsere Broschüre an, oder noch besser, bewerben Sie sich bei **P+Z Engineering GmbH, Anton-Ditt-Bogen 3, 80939 München**. Erste Fragen beantwortet Ihnen Herr Mayer gerne unter 089 / 3 18 57 - 350.

Die P+Z Engineering GmbH ist ein Unternehmen der PCL Group – mit Standorten in München, Stuttgart, Köln, Donaueschingen, Coventry (UK) und Turin (IT).



Talent muss man leben. Den Job lieben.

Sie haben gerade Ihr Studium beendet und möchten Ihr Potenzial optimal ausschöpfen? Dann lesen Sie aufmerksam diesen Text. Mobile Kommunikation ist ein Schlüsselthema der Zukunft. Nokia gestaltet diese Zukunft entscheidend mit. Denn wir verbinden Menschen. Immer und überall. Schnell, zuverlässig und unkompliziert. Entwickeln Sie mit uns die mobile Kommunikation von morgen. Als Ingenieur/in der Elektrotechnik, Nachrichtentechnik, technischen Informatik, Wirtschaftsinformatik. Oder als Absolvent eines vergleichbaren Studiengangs. Nehmen Sie einfach Kontakt mit uns auf. Bewerben Sie sich online unter www.jobs.nokia.de. Wir freuen uns auf Sie.

NOKIA GmbH
Nokia Networks
Heltorfer Str. 1
40472 Düsseldorf

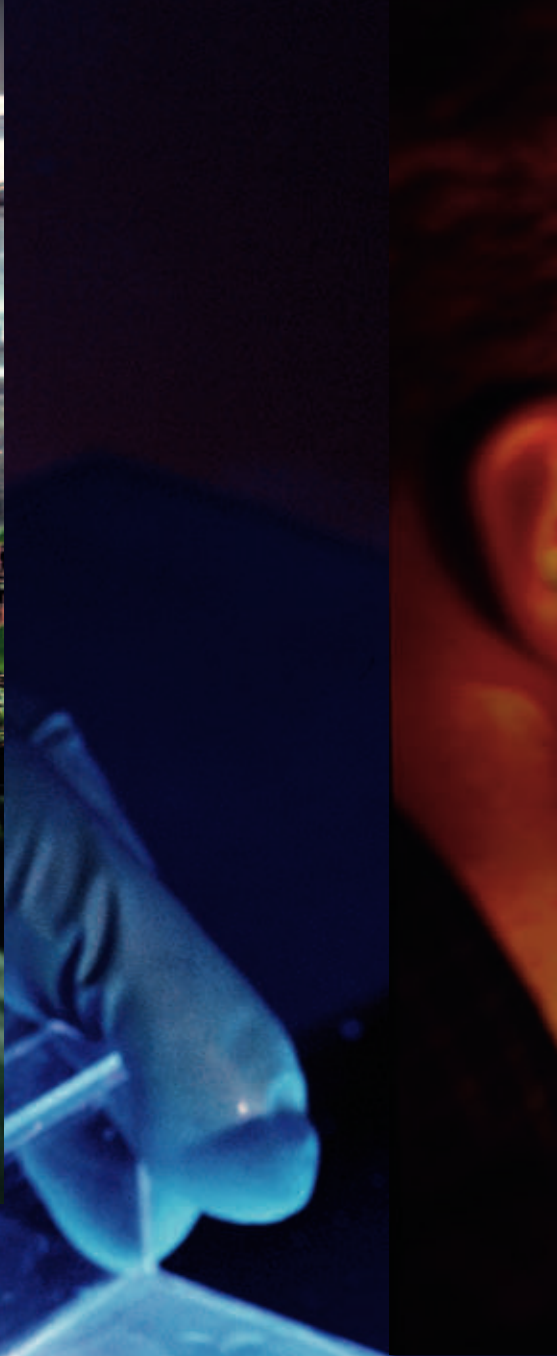
NOKIA GmbH
Nokia Mobile Phones
Meesmannstr. 103
44807 Bochum

NOKIA GmbH
Nokia Cellular Mobile Telephones
Lise-Meitner-Straße 10
89081 Ulm

NOKIA
CONNECTING PEOPLE

Copyright © 2001. Nokia GmbH. Alle Rechte vorbehalten. Nokia und Nokia Connecting People sind eingetragene Marken der Nokia Corporation. Änderungen vorbehalten. www.nokia.de

Willkommen in der Zukunft. www.jobs.nokia.de



still
science