

# Faszination Forschung

## Blick in den Stoffwechsel Spotlight on metabolism

### Mikroelektronik fördert maßgeschneiderte Medizin

Personalizing medicine with microelectronics

### Knochen, Knorpel und ein virtueller Kreißsaal

Bone, cartilage and a virtual delivery room

ISSN 18653022



9 771865 302004

Schutzgebühr  
9,- Euro

# TQ

THE  
QUINTESSENCE

# OF SENSOR TECHNOLOGY

Das Wissensmagazin von EBV Elektronik



## 'The Quintessence' of Sensor Technology

EBV Elektronik präsentiert die zwölfte Ausgabe  
des Wissensmagazins 'The Quintessence'

Auch als  
Tablet-App  
erhältlich  
**TQ by EBV**



Inhalte von 'The Quintessence' of Sensor Technology sind unter anderem:

- Im Gespräch mit Joy Crisp: Spurensuche auf dem Mars
- Mit allen Sinnen: Sensortypen und Messprinzipien
- Basis für die Smart Factory: Mit mehr Informationen zu einer effizienteren Produktion
- Experten-Gespräch: Wachsender Markt mit hoher Innovationskraft

### Interessiert?

Bestellen Sie sich Ihr persönliches Exemplar von 'The Quintessence' gedruckt oder als umweltfreundliche eBrochure unter [www.ebv.com/tq](http://www.ebv.com/tq).

Weitere Produkt-Highlights und Market-Updates finden Sie im EBV Newsletter – einfach registrieren unter [www.ebv.com/newsletter](http://www.ebv.com/newsletter).

Distribution is today. Tomorrow is EBV!

[www.ebv.com/de](http://www.ebv.com/de)

Forscher am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik der TUM entwickeln auch eigene Sensorchips für biologische und medizinische Sensorik / Researchers at the Heinz Nixdorf Institute for Medical Electronics also develop their own sensor chips for biological and medical sensors

# Von der Medizintechnik zum Bioengineering / From medical technology to bioengineering

Seit der Gründung ihrer Medizinfakultät (1967) hat die Technische Universität München richtungsweisende Beiträge zur Integration der Ingenieurwissenschaften in die moderne Medizin geleistet. Ein frühes Beispiel war die fakultätsübergreifende Zusammenarbeit zwischen dem Neurologen Albrecht Struppler und dem Elektroingenieur Hans Werner Lorenzen. Das Klinikum rechts der Isar und das Deutsche Herzzentrum

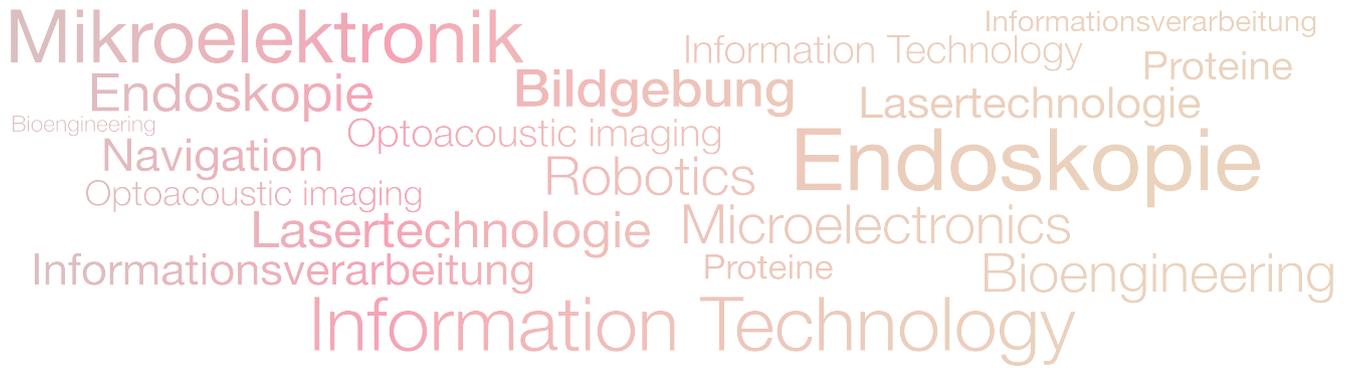
Ever since the foundation of its Faculty of Medicine (1967), Technische Universität München (TUM) has pioneered the integration of engineering in modern medicine. An early example was the interfaculty collaboration between neurologist Albrecht Struppler and Hans-Werner Lorenzen, an electrical engineer. TUM's rechts der Isar university hospital and Deutsches Herzzentrum München heart center have achieved

„Aus der klinischen Medizin sind Implantate, minimalinvasive Chirurgie, Navigation, Robotik, Bildgebung, Mikroelektronik und Informationstechnologie nicht mehr wegzudenken.“

“Implants, minimally invasive surgery, navigation, robotics, imaging procedures, microelectronics and information technology are all integral parts of daily clinical workflows”

trum München sind international renommierte Häuser, in denen Spitzentechnologien tagtäglich Anwendung finden. Aus der klinischen Medizin sind Implantate, minimalinvasive Chirurgie, Navigation, Robotik, Bildgebung, Mikro- ▶

international renown for their track record in deploying state-of-the-art technologies. Implants, minimally invasive surgery, navigation, robotics, imaging procedures, microelectronics and information technology are all integral parts of daily ▶



elektronik und Informationstechnologie nicht mehr wegzu-denken. Unternehmensausgründungen wie z. B. SurgicEye (2008) wollen die Invention zur Innovation machen, aus der Wissenschaft in den Markt, ganz im Geiste einer unternehmerischen Universität. Das neue Heft unserer Faszination Forschung greift technologische Fortschritte auf, die auf die Herausforderungen der modernen Medizin antworten.

Für die Medizintechnik von morgen zeichnen sich weite Horizonte ab. So darf man davon ausgehen, dass der gewaltige Wissenszuwachs in den Biowissenschaften zu einem Bioengineering neuer Art führen wird. Zurückgreifen wird man auf die Funktion der Gene, auf den Informationstransport zwischen den Zellen, auf die Prozesse der Proteinfaltung und auf das strukturell-mechanistische Zusammenspiel von Proteinen. Mit diesem neuen Wissen wird der Kompass der medizinischen Technologien neu eingestellt.

So könnten uns künftig molekulare Sonden (sog. Biomarker) mitteilen, welches Protein an welcher Stelle im Organismus gebildet wird und wo es seine Wirksamkeit entfaltet. Sol-

„Biophysik, Halbleitertechnologie und Robotik stehen plötzlich im Zentrum einer neuen, molekülbasierten und miniaturisierten Medizintechnik.“

chen Erkenntnissen sagt man eine weitreichende Bedeutung in der therapeutischen Medizin von morgen voraus, in der Prävention und Rehabilitation, aber auch in der industriellen Produktion von biobasierten Grundstoffen (sog. Industrielle Biotechnologie).

Es wird also darauf ankommen, dass wir an der TUM verstärkt die biologische Grundlagenforschung wie auch den Umgang mit „Big Data“ in die Medizintechnik integrieren. Das heißt: Biophysik, Halbleitertechnologie und Robotik stehen plötzlich im Zentrum einer neuen, molekülbasierten und miniaturisierten Medizintechnik. Das ist es, was die Avantgarde des Bioengineering ausmacht! Dort liegt folglich auch die Zukunft von IMETUM, unserem Zentralinstitut für Medizintechnik unter Leitung des Physikers Axel Haase. Die TUM und ihre Partner verfolgen Forschungsansätze, die alsbald die medizinische Diagnose und Therapie revolutionieren

können: Zu nennen sind optoakustische Bildgebung, welche die Emission von Ultraschall nach Absorption von Laserlicht in ausgewählten Molekülen für die 3-D-Darstellung von Stoffwechselfvorgängen nutzt, phasenkohärente Röntgenstrahlung und Lasertechnologien zur Früherkennung von Tumoren im Millimeterbereich sowie neuartige In-vivo-Spektroskopien. Alle diese Konzepte basieren auf der raschen Erfassung riesiger Datenmengen, für deren Auswertung und Gewichtung neue mathematische Methoden ebenso wichtig sind wie der naturwissenschaftliche Erkenntnisfortschritt.

„Glücklicherweise haben wir die Mathematik und Informatik an unserer Universität zu Zentren der Spitzenforschung entwickelt; ohne sie wären wir auf unserem Weg in das Bioengineering untermotorisiert.“

Glücklicherweise haben wir die Mathematik und Informatik an unserer Universität zu Zentren der Spitzenforschung entwickelt; ohne sie wären wir auf unserem Weg in das Bioengineering untermotorisiert. Mit dem 3-Petaflop-SuperMUC steht uns im Garching Leibniz-Rechenzentrum einer der schnellsten, leistungsfähigsten Großrechner der Welt zur Verfügung. Entlang dieser Konzeptlinie gestalten wir maßgeblich Verbünde der Exzellenzforschung, so etwa Munich-Centre for Advanced Photonics (MAP) und das Center for Advanced Laser Applications (CALA), gemeinsam mit der LMU München und dem Garching Max-Planck-Institut für Quantenoptik. Bioengineering: Das ist die Erkenntnis- und Wertschöpfungskette Molekül – Organismus – Patient, geleitet von der naturwissenschaftlichen Forschung, ausgestattet von den Ingenieur- und Computerwissenschaften. Dafür sind wir an der TUM gut vorbereitet. Denn wir haben gelernt, die disziplinären Grenzen der Wissenschaft zu überwinden. Wenige Universitäten in Europa verfügen über ein so breites und differenziertes Fächerportfolio wie wir an der TUM. Die hieraus entstandene Kooperationskultur kann jetzt ihre Früchte tragen.

**Prof. Wolfgang A. Herrmann**  
Präsident der TU München



clinical workflows. And by establishing companies such as SURGIcEye® (2008), we aim to turn ideas into innovations, bringing science to the market, completely in the spirit of an entrepreneurial university. This latest edition of our “Faszination Forschung” magazine zooms in on technical advances that are rising to the challenges of modern medicine.

“Biophysics, semiconductor technology and robotics are suddenly at the center of a new realm of molecule-based and miniaturized medical technology”

Looking to the future, wide horizons are opening up in medical engineering. It is safe to assume that the explosion of knowledge in life sciences will herald a whole new type of bioengineering. This will have its roots in gene functionality, information transfer between cells, protein folding processes and the structural and mechanistic interplay between proteins. These new findings are set to change the map of medical technology.

It may soon be possible for molecular sensors or biomarkers to tell us what proteins are formed where within an organism, and where they work. Revelations such as this are expected

to have a far-reaching impact not only on therapeutic medicine – on tomorrow’s prevention and treatment practices – but also on industrial biotechnology, or the production of biomaterials. So it is essential that we redouble our efforts here at TUM to integrate both biological basic research as well as big data analytics into medical engineering. Biophysics, semiconductor technology and robotics are suddenly at the center of a new realm of molecule-based and miniaturized medical technology – and that is what defines the leading edge of bioengineering. Needless to say, this is also the future of our Institute of Medical Engineering (IMETUM), under the leadership of physicist Axel Haase.

TUM and its partners pursue avenues of research that could soon revolutionize medical diagnosis and treatment options. These include opto-acoustic imaging methods that create 3D images of metabolic processes based on certain molecules’ emission of ultrasound after they absorb laser light, phase-coherent X-rays and laser technologies for early detection of tumors in the millimeter range and innovative in-vivo spectroscopy. All these approaches depend on rapid acquisition of huge amounts of data, and new mathematical methods to

“Fortunately, we have developed mathematics and information technology into centers of research excellence at our university; without them our progress in bioengineering would be underpowered”

evaluate and quantify these are just as crucial as the scientific advances themselves. Fortunately, we have developed mathematics and information technology into centers of research excellence at our university; without them our progress in bioengineering would be underpowered. Indeed, the 3 petaflop SuperMUC computer at Garching’s LRZ computer center places one of the fastest, most powerful mainframes in the world at our disposal.

In the same vein, we are playing a decisive role in clusters of excellence such as Munich Advanced Photonics (MAP) and the Center for Advanced Laser Applications (CALA), alongside the Ludwig Maximilian University of Munich (LMU) and the Max Planck Institute of Quantum Optics in Garching. Bioengineering may be viewed as the knowledge and value chain extending from the molecule through the organism to the patient, spearheaded by scientific research and shaped by engineering and computing. At TUM, we are well prepared for such progress. It helps that we have already learned to overcome the traditional boundaries between scientific disciplines – there are few universities in Europe with such a wide-ranging and finely differentiated subject offering. Now, more than ever, the resulting culture of collaboration is set to bear fruit.

**Prof. Wolfgang A. Herrmann**

President of TU München

Seite 78

**Neuartige Stents –  
schonend und  
körperverträglich**  
New stent technology –  
low impact and biocompatible

Seite 8

**Der neuronalen  
Schallverarbeitung  
auf der Spur**  
Spotlight on neural  
sound Processing

## Titelgeschichten

### Cover stories

**Orthopädie: Knochen, Knorpel und ein virtueller Kreißsaal** / Orthopedics: Bone, cartilage and a virtual delivery room . . . . . 34

**Medizinische Elektronik: Mikroelektronik fördert maßgeschneiderte Medizin** / Medical electronics: Personalizing medicine with microelectronics. . . . . 46

**Medizinische Bildgebung: Blick in den Stoffwechsel** / Medical imaging: Spotlight on metabolism . . . . . 60

## Forschung und Technik

### Research and technology

**Informationsverarbeitung: Der neuronalen Schallverarbeitung auf der Spur** / Information processing: Spotlight on neural sound Processing . . . . . 8

**Endoskopie: Mäusekino im Bauchraum** / Endoscopy: Small stage, big view – new technology for abdominal surgery . . . . . 20

**Biologische Bildgebung: Gewebeuntersuchung mit Licht und Schall** / Biological Imaging: Enhanced light signals from inside the body. . . . . 31

**Radiopharmazie: Krebstherapie mit radioaktiven Trojanern** / Radiopharmacy: Treating cancer with radioactive Trojans . . . . . 74

**Medizintechnik: Neuartige Stents – schonend und körperverträglich** / Medical Engineering: New stent technology – low impact and biocompatible . . . . . 78

**Endoskopie: Grenzen überwinden** / Endoscopy: Pushing the boundaries . . . . . 90



Seite 60

**Titelgeschichte:  
Blick in den  
Stoffwechsel**  
Cover story: Spotlight  
on metabolism

Seite 46

**Mikroelektronik fördert  
maßgeschneiderte Medizin**  
Personalizing medicine with microelectronics



Seite 90

**Grenzen  
überwinden**  
Pushing the boundaries

**Chemie: Ein Protein gegen den grauen Star** / Chemistry: A protein against cataracts ..... 110

**Rubriken**  
Headings

**Editorial** / Editorial ..... 3

**Autoren** / Authors ..... 89

**Impressum** / Imprint ..... 89

**Standpunkt: Die Internationalisierung der deutschen Forschung** / Point of view: Internationalizing German research  
*Helmut Schwarz* ..... 108

**Weise Worte der Wissenschaft** / Wise words from leading lights in science

**Marie Curie (1867–1934)**  
*Was man zu verstehen gelernt hat, fürchtet man nicht mehr*  
*Nothing in life is to be feared, it is only to be understood*

**Georg Christoph Lichtenberg (1742–1799)**  
*Wo damals die Grenzen der Wissenschaft waren, da ist jetzt die Mitte* / *Where the frontier of science once was is now the centre*

**Richard von Weizsäcker (\*1920)**  
*Die Technik von heute ist das Brot von morgen – die Wissenschaft von heute ist die Technik von morgen* / *Today's technology is tomorrow's commodity; today's science is tomorrow's technology*

**Ludwig Feuerbach (1804–1872)**  
*Die höchste, die gottähnlichste Macht auf Erden ist die Macht der Wissenschaft* / *The highest, most God-like power on earth is the power of science*

# Der neuronalen Schallverarbeitung auf der Spur

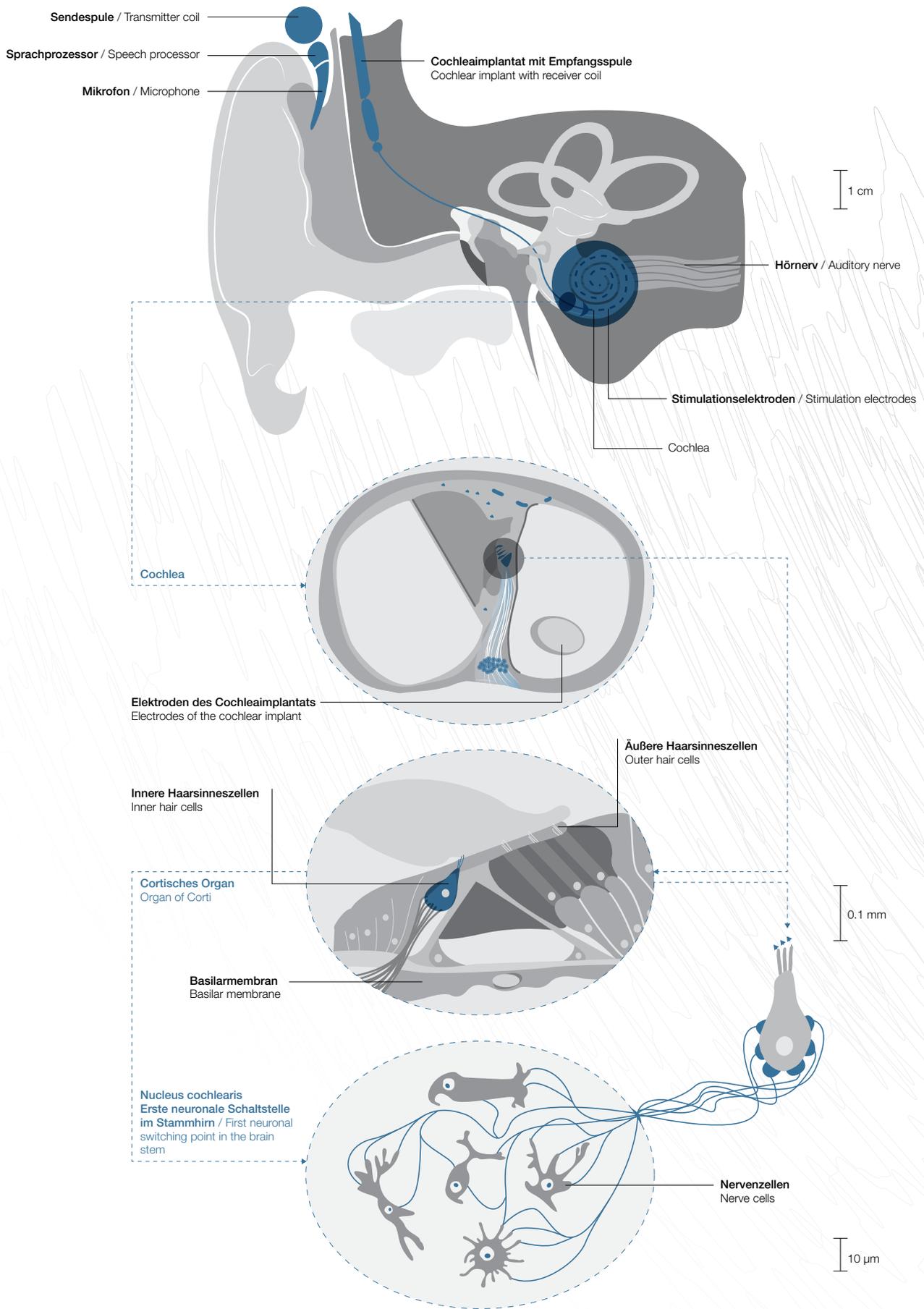
TUM Forscher Prof. Werner Hemmert und sein Team versuchen, das komplexe Zusammenspiel von Innenohr und Gehirn zu verstehen, um anhand von Computermodellen bessere Hörprothesen zu entwickeln **Spotlight on neural sound processing** TUM researcher Prof. Werner Hemmert and his team are exploring the complex interaction between the inner ear and the brain to optimize development of hearing implants with the help of computer-aided modeling

## Link

[www.bai.ei.tum.de](http://www.bai.ei.tum.de)  
[www.youtube.be/OUol3N5ymsk](https://www.youtube.be/OUol3N5ymsk) (Video deutsch)  
[www.youtube.be/JDvM72kyaas](https://www.youtube.be/JDvM72kyaas) (Video english)



Illustrationen / Illustrations: edun dsepp  
Bilder / picture credits: istockphoto.com: miappv,  
photocase.de: jala, photocase.de: MPower.



**Cochleaimplantat: Sprachprozessor und Mikrofon werden hinter dem Ohr getragen. Das eigentliche Implantat wird operativ unter der Haut platziert und das Elektrodenarray in die Hörschnecke eingeführt. Dort stimulieren sie direkt den auditorischen Nerv mit kurzen Stromimpulsen / Cochlear implant: Speech processor and microphone are worn externally behind the outer ear. The implanted part is surgically inserted under the skin and the electrode array is inserted into the cochlea, where the auditory nerve is stimulated directly with short current pulses**

**B**enjamin Bolz sitzt vor seinem Rechner und schaut auf die Kurven, die das Erregungsmuster des Hörnervs zeigen. Soeben hat ihm ein Kollege zugerufen, dass er in die Mittagspause geht, ob er, Benjamin, mitkommen wolle? Der angehende Biologe, der ein Großpraktikum am Zentralinstitut für Medizintechnik (IMETUM) in Garching absolviert, dreht sich um und nickt. Während die zwei jungen Männer zur Mensa gehen, unterhalten sie sich über die Fußballweltmeisterschaft und die Chancen der deutschen Nationalmannschaft, den Wettbewerb endlich einmal wieder zu gewinnen.

Für seinen Kollegen ist es ein ganz normales Gespräch, für Benjamin Bolz war der Weg dahin sehr lang. Der Student erkrankte im Alter von zwei Jahren an einer Hirnhautentzündung und ist seitdem taub. Eine Hörprothese öffnete ihm wieder das Tor zur Welt der Töne. Doch die Technik allein reicht nicht aus: Der junge Mann musste das Hören neu üben und mithilfe eines Logopäden an seiner korrekten Aussprache arbeiten. „Dass Benjamin bei uns untersucht, wie Neuronen auf elektrische Stimulation reagieren, ist ein echter Glücksfall. Denn damit trägt er maßgeblich zur Optimierung von Innenohrprothesen bei“, sagt Benjamins Chef und Leiter des Fachgebiets Bioanaloge Informationsverarbeitung (BAI) am IMETUM, Werner Hemmert.

### Eine Hörprothese für Taube

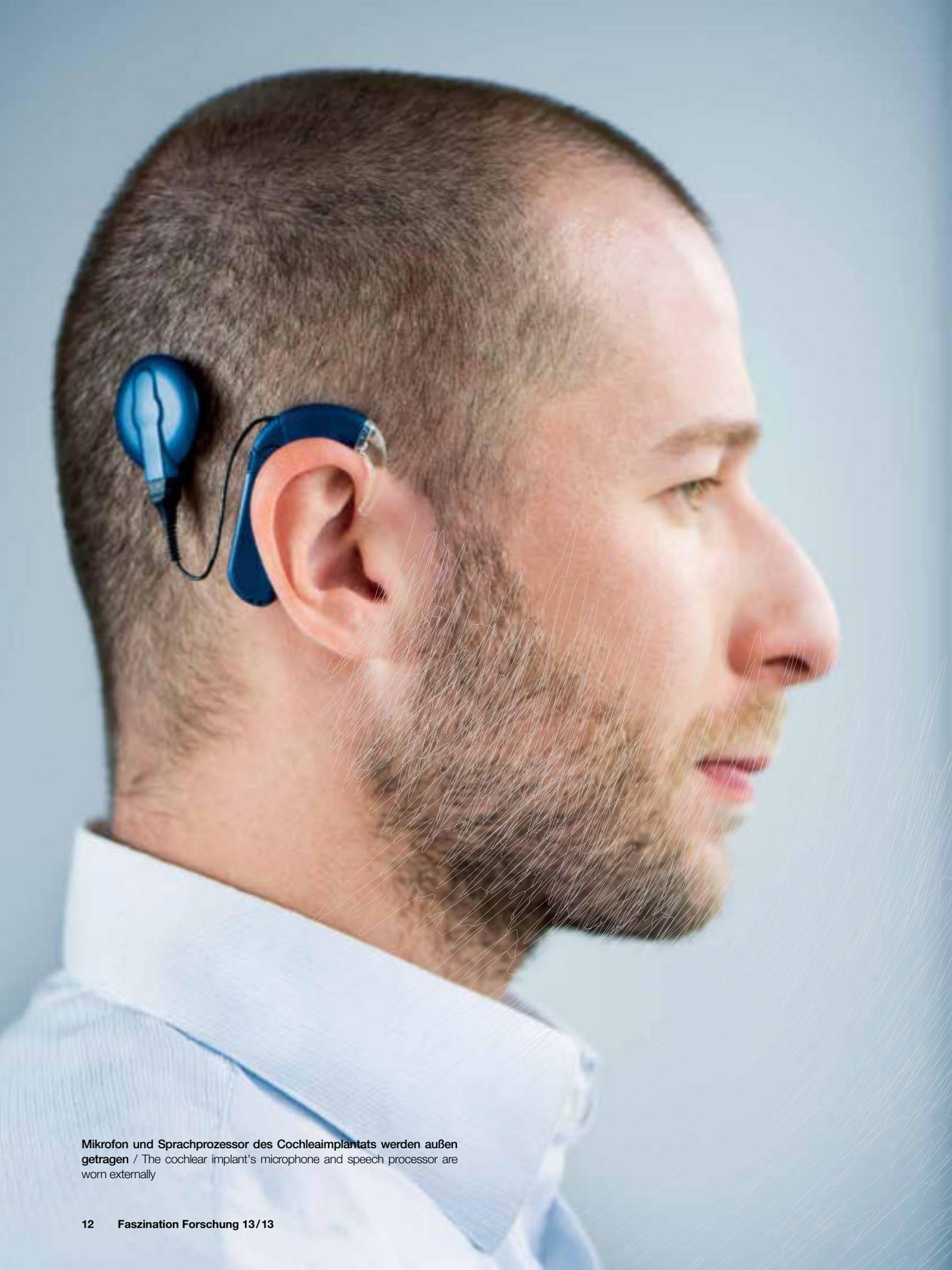
Die sogenannten Cochleaimplantate (CI) wurden vor rund 40 Jahren erstmals entwickelt. Mikrofon und Elektronik werden außen getragen. Das eigentliche Implantat wird operativ hinter dem Ohr unter der Haut eingesetzt. Ein ▶

**Benjamin** Bolz is sitting in front of his computer, looking at graphs representing the stimulation patterns of the auditory nerve. A co-worker has just called over that he is going to lunch and asked whether Benjamin wants to go too. The budding biologist, who is completing a research placement at the Central Institute of Medical Engineering (IMETUM) in Garching, turns and nods. On the way to the canteen, the two young men chat about soccer and the German team's chances of finally winning the FIFA World Cup again.

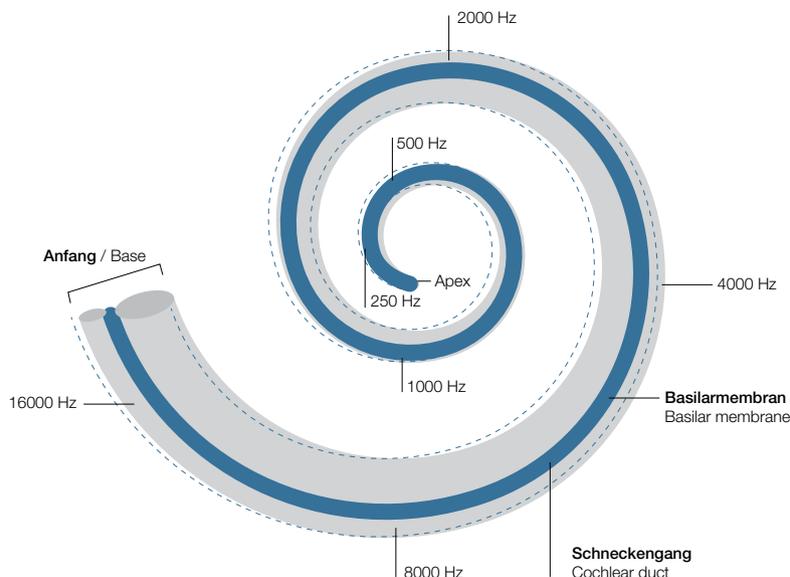
To his co-worker, this is a completely normal conversation, but for Benjamin, getting to this point has been a long journey. The student contracted meningitis at the age of two and has been deaf ever since. A prosthetic hearing device gave him a window to the world of sound, but he had to come to grips with a lot more than technology. He also had to practise his hearing all over again and work with a speech therapist to correct his pronunciation. “It is a real stroke of luck that Benjamin ended up working with us. By investigating the way neurons react to electrical stimulation, he is making a significant contribution to optimizing neuroprotheses,” explains Benjamin's boss and leader of the Bio-Inspired Information Processing (BAI) group at IMETUM, Werner Hemmert.

### A hearing prosthesis for deaf persons

Cochlear implants (CI) are the most successful neuroprotheses. They were developed more than forty years ago. The user wears the microphone and electronics externally, while the implant itself is surgically inserted under the skin behind the ear. A speech processor converts the incoming sounds into stimulation sequences for the auditory nerve. The ▶



Mikrofon und Sprachprozessor des Cochleaimplantats werden außen getragen / The cochlear implant's microphone and speech processor are worn externally



Die Wanderwelle breitet sich auf der Basilarmembran entlang der Windungen der Hörschnecke aus. Dabei werden die Schallsignale in ihre Frequenzkomponenten zerlegt: Hohe Töne werden am Eingang abgebildet, tiefe Töne an ihrer Spitze / The traveling wave propagates along the basilar membrane and the sound signals are decomposed into their frequency components: high-pitched sounds are reproduced near the entrance, low frequencies at the tip

Sprachprozessor berechnet aus dem eingehenden Schall die Stimmsequenzen für den Hörnerv. Die dazugehörige Sendespule übermitteln die berechneten Signale an die Elektroden des Implantats, die dann direkt die Nervenfasern reizen. Um zu verdeutlichen, wie Menschen mit CI Töne wahrnehmen, klickt Werner Hemmert auf seinem PC eine MP3-Datei an: Die Stimme klingt verzerrt, vergleichbar mit dem Klang eines Antennenradios, bei dem der Sender nicht richtig eingestellt ist. Aber eines ist klar herauszuhören: Es handelt es sich um einen Mann, der einen Text rezitiert.

### Für Sprache optimiert

„Ein Cochleaimplantat ist darauf optimiert, Sprache zu verstehen, aber es hat seine Grenzen“, weist der Ingenieur der Elektrotechnik hin. Sprechen in einem Raum viele Menschen durcheinander, etwa bei einer Party, so artet dies für den Betroffenen in Stress aus: Während das Gehirn eines Normalhörenden die Stimme seines Gegenübers herausfiltern kann, gehen für Implantatträger sprachliche Äußerungen oftmals in den Störgeräuschen unter.

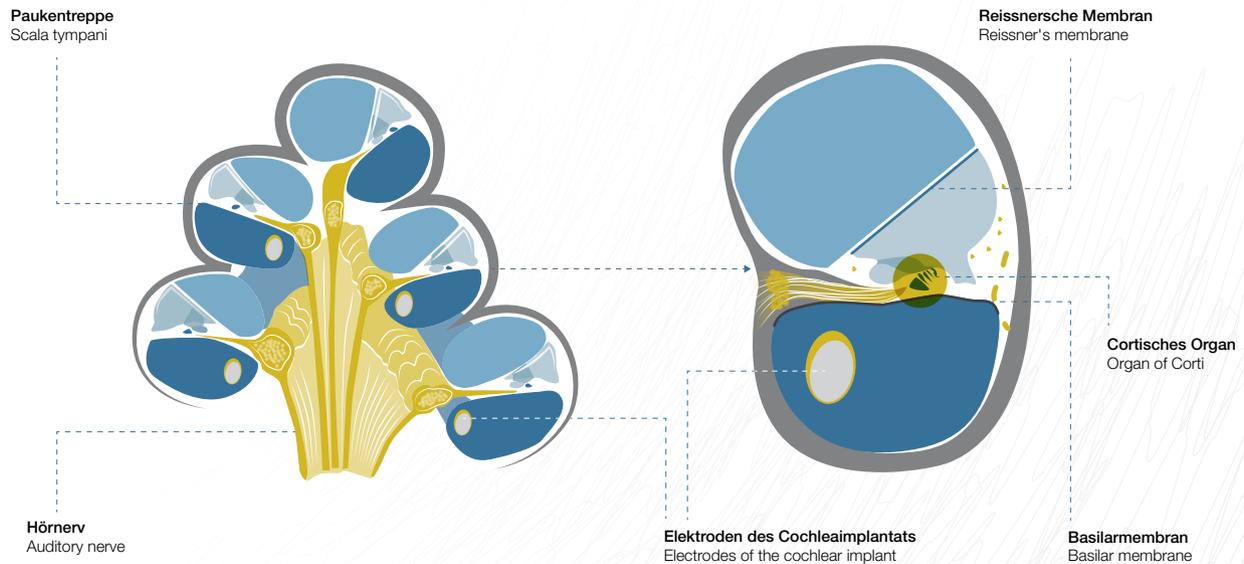
Genau diesen Nachteil versuchen Werner Hemmert und seine Forschungsgruppe zu minimieren. Ihr wichtigstes Werkzeug sind Computermodelle des Innenohrs und der neuronalen Schallverarbeitung. Bei technischen Systemen sind Computersimulationen, etwa von elektronischen Schaltungen, seit geraumer Zeit zwar Standard. Die TUM Forschungsgruppe geht aber noch einen Schritt weiter: Sie verbindet Modelle des Implantats mit denen der Hörnerven und der neuronalen Verarbeitung – zumindest auf der ersten Stufe des Hörpfades. Denn es reicht nicht, wenn nur das Implantat

transmitter coil then sends the signals to the implant, which converts the signals into current pulses. These are delivered to the electrode array, which has been inserted into the inner ear, and stimulate the auditory nerve fibers directly. To simulate how people with a CI might perceive sound, Hemmert opens an MP3 file on his PC: the voice sounds distorted, similar to a poorly tuned analog radio station. But it is clearly identifiable as a man reciting text.

### Optimized for speech

“A cochlear implant is optimized to code speech but it has its limits,” points out the electrical engineer. If a lot of people are talking at the same time in one room – at a party, for instance – this can become quite stressful for the user. In someone with normal hearing, the brain can filter out the voice of the person they are talking to, but implant wearers find remarks get lost in the background noise more frequently.

It is precisely this disadvantage that Werner Hemmert and his research group are working to minimize. Their most important tools are computer models of the inner ear and of neural sound processing mechanisms. For technical systems, computer simulation – such as electronic circuit modeling – has been the standard for some time. However, the TUM research group is taking it a step further by linking implant models with auditory nerve and neural processing models – at least for the first stage of the auditory pathway. Because it is not sufficient for the implant to precisely encode speech signals, the stimulated nerve cells must also be able to process and transmit the encoded information properly. To develop useful models, the researchers must first understand the human auditory



Zuständig für die Umwandlung der mechanischen in elektrische Signale ist das Cortische Organ in der Hörschnecke mit seinen speziellen Rezeptoren, den Haarsinneszellen / Inside the cochlea, mechanical vibrations are converted into electrical signals by special sensory receptors or hair cells in the organ of Corti

Sprachsignale präzise kodiert. Nachfolgende Nervenzellen sollten in der Lage sein, die kodierten Informationen auch gut zu verarbeiten und zu übertragen.

Um aussagekräftige Modelle entwickeln zu können, müssen die Forscher zunächst das menschliche Hörsystem verstehen. Bis jetzt wissen sie: Der Schall wird zum Trommelfell geleitet, das zu schwingen beginnt. Die Mittelohrknöchelchen übertragen die mechanischen Schwingungen zur mit Flüssigkeit gefüllten Hörschnecke, wo sie entlang des eigentlichen Hörorgans (Cortisches Organ) als Welle entlangwandern. Dort wird das Schallsignal in seine Frequenzkomponenten zerlegt: Der Bereich am Eingang der Hörschnecke spricht auf hohe Töne an. Das Gebiet weiter hinten ist für niedrige Frequenzen zuständig.

### 1000-fache Verstärkung der Schwingungen

Die Hauptarbeit im Cortischen Organ leisten spezielle Rezeptoren: Die äußeren Haarsinneszellen sorgen zunächst für eine bis zu 1000-fache Verstärkung der Schwingungen. Die so verstärkte Wanderwelle reizt anschließend die inneren Haarsinneszellen, welche die mechanischen in elektrische Signale, also in Aktionspotenziale oder Erregungen des Hörnervs, umkodieren. Ab diesem Zeitpunkt beginnt die neuronale Verarbeitung: Zuerst werden im Stammhirn Merkmale verarbeitet, die eine hohe zeitliche Präzision erfordern. In der Hörrinde (auditorischer Cortex) sorgen anschließend über 100 Millionen Nervenzellen dafür, dass ein subjektiver Höreindruck entsteht.

Aus experimentellen Messungen konnte Hemmerts Arbeitsgruppe nachvollziehen, wie das Gehirn die Signale

system. So far, we know that sound reaches the eardrum, which then begins to vibrate. The delicate bones of the middle ear transmit these mechanical vibrations to the fluid-filled cochlea, where they travel along the hearing organ – the organ of Corti – as a traveling wave. Here, the acoustic signal is split into various frequencies: the area at the entrance to the cochlea is activated by high-pitched sounds, while the area further back responds to lower frequencies.

### Thousand-fold amplification

The bulk of the work within the organ of Corti is performed by special sensory receptor cells, the hair cells. First, the outer hair cells amplify the vibrations by a factor of up to a thousand. The amplified traveling wave then stimulates the inner hair cells, which convert them from mechanical to electrical signals – and ultimately into action potentials of the audi-



Foto links / Picture credit left: Eckert  
 Grafik / Graphics: edmundsepp (Quelle/Source: NeuroOrielle)  
 Foto rechts / Picture credit right: MED-EL



Implantat, Seitenansicht  
Implant, lateral view



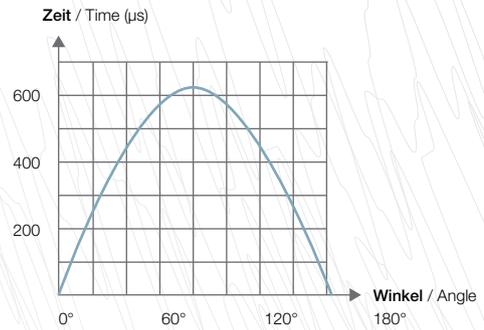
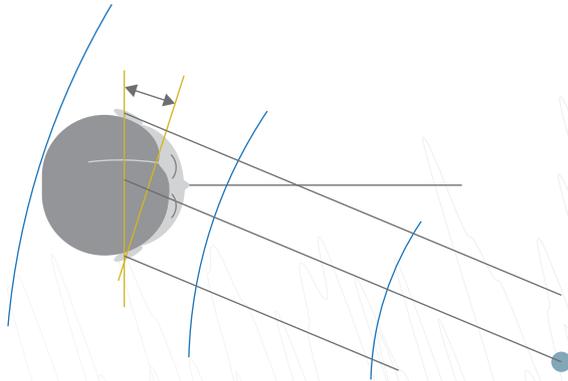
Implantat, Draufsicht  
Implant, top view

Implantat mit Empfangsspule, Elektronik und Stimulationselektroden. Die Elektronik setzt die empfangenen Signale in elektrische Impulse um, welche die Nervenfasern stimulieren / Implant with receiver coil, electronics and stimulation electrodes. The electronics converts the received signals into electrical pulses, which stimulate the nerve fibers

**Räumliches Hören**

Seitlich einfallende Schallsignale erreichen das linke und rechte Ohr nicht gleichzeitig, sondern mit einem Laufzeitunterschied von weniger als einer Millisekunde. Die Differenz hängt vom Einfallswinkel der Schallwelle ab. Unser Gehirn kann sie auswerten und daraus die Schallquelle lokalisieren.

**Spatial hearing:** Lateral sound signals do not reach the left and right ears simultaneously, but with an interaural time difference of less than a millisecond. The delay depends on the incoming angle of the sound wave. By analyzing this delay, our brains are able to determine the source of the noise.



auf den ersten Stufen der neuronalen Hörbahn kodiert und verarbeitet. Diese Erkenntnisse fließen sowohl in Computermodelle des intakten und implantierten Innenohrs, das ebenfalls Schall in Aktionspotenziale kodiert, als auch in Modelle der neuronalen Informationsverarbeitung im Hirnstamm. Die Modellstrukturen überprüft die Arbeitsgruppe laufend mit gezielten Experimenten an Normalhörenden und an CI-Trägern.

**Schallquellen orten**

Vor allem das zeitliche Auflösungsvermögen des menschlichen Gehörs imponiert dem CI-Experten: „Unser Hörsystem kann noch Verzögerungen der Schallsignale von zehn Mikrosekunden zwischen linkem und rechtem Ohr auswerten und verarbeiten. Man muss dabei bedenken, dass die Nervenzellen Berechnungen mit Aktionspotenzialen durchführen, die etwa eine Millisekunde, also eine tausendstel Sekunde, lang und damit bereits 100 Mal länger sind als die maximale Zeitauflösung unseres Hörsystems.“

Deshalb ist es mit der Sprachkodierung nicht getan, Modelle der Schalllokalisierung sind ebenso wichtig. Beim räumlichen Hören erreichen die Schallsignale mit einer minimalen Zeitdifferenz die Ohren. Diese kann unser Gehirn auswerten und daraus die Position der Schallquelle errechnen. Patienten mit Innenohrimplantaten könnten davon profitieren, denn die Schalllokalisierung ist bei ihnen wesentlich ungenauer als bei Normalhörenden. Notwendig sind in Zukunft deshalb auch neue Konzepte fürs räumliche Hören – und vor allem ein besseres Verständnis der neuronalen Vorgänge im Gehirn, um daraus erweiterte Kodierungsstrategien abzuleiten. ▶

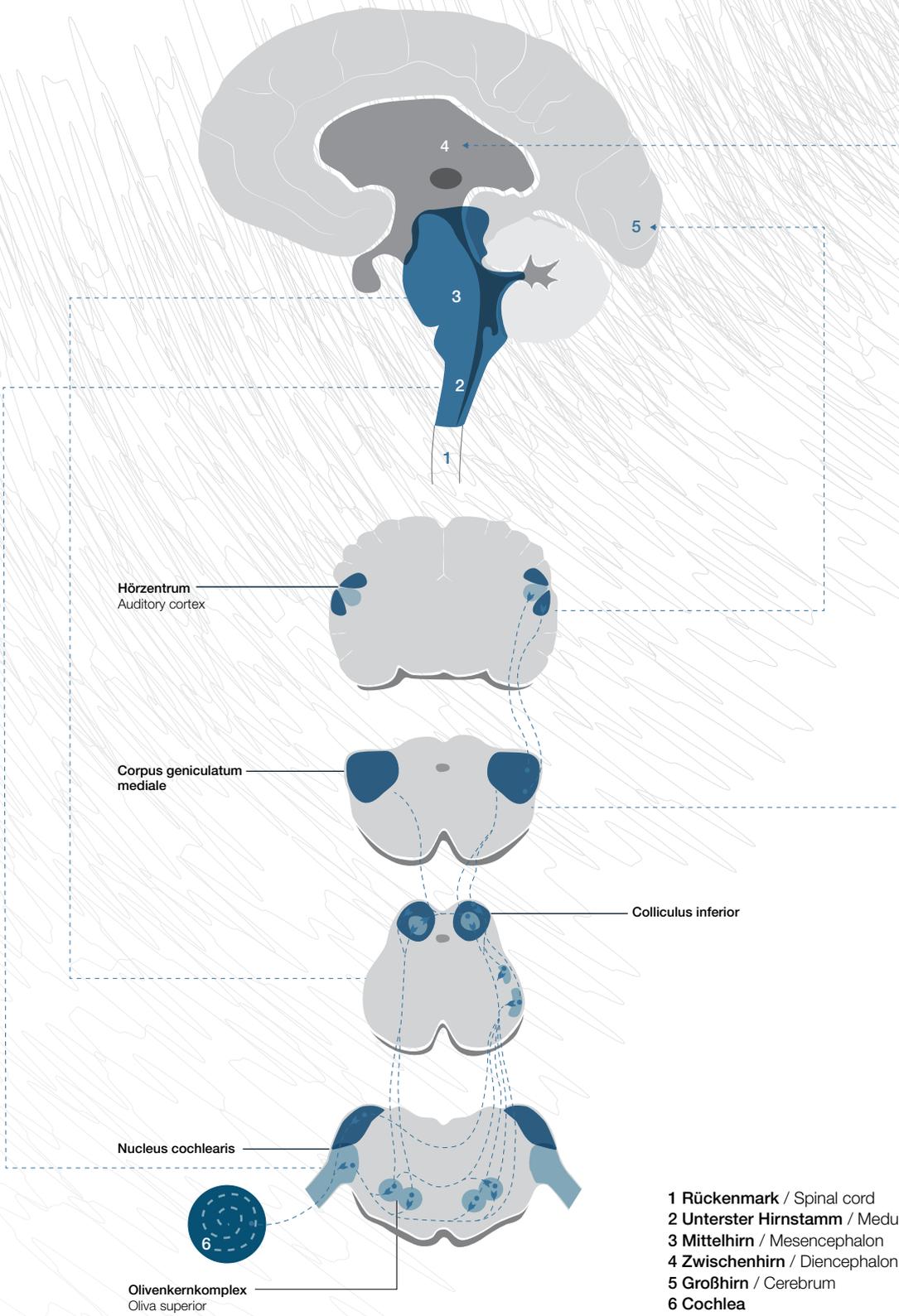
tory nerve. At this point, neural processing begins. The brain stem first processes input requiring high temporal precision. Then, over a hundred million nerve cells in the auditory cortex create our auditory perception.

Using experimental measurements, Hemmert’s working group has been able to map the way the brain encodes and processes signals in the first stages of the neural auditory pathway. These findings are then fed into computer models of both the intact and implanted inner ear, which also encodes sound into nerve impulses, and then into models of neural information processing in the auditory brain stem. The team tests this on an ongoing basis with targeted experiments involving CI wearers and people with normal hearing.

**Sound localization**

Hemmert is particularly impressed by the temporal resolution of the human hearing system. As the CI expert explains: “Our auditory system can analyze and process sound signal timing differences between the left and right ear down to ten microseconds (millionths of a second). Bear in mind here that nerve impulses last around a millisecond – a thousandth of a second – which makes them a hundred times slower than the maximum resolution of our hearing.”

Speech encoding is only part of the story, then. Sound localization models are equally important. Sound signals reach our ears with a slight time difference, which our brains are able to analyze in order to determine the source of the noise – also known as spatial hearing. Efforts in this area could be of particular benefit to people with inner ear implants, since their sound localization capabilities are significantly less precise than ▶



Hörzentrum  
Auditory cortex

Corpus geniculatum  
mediale

Colliculus inferior

Nucleus cochlearis

Olivenkernkomplex  
Olivula superior

- 1 Rückenmark / Spinal cord
- 2 Unterster Hirnstamm / Medulla oblongata
- 3 Mittelhirn / Mesencephalon
- 4 Zwischenhirn / Diencephalon
- 5 Großhirn / Cerebrum
- 6 Cochlea

**Hauptschaltstellen der Hörbahn:** Die neuronale Reizverarbeitung beginnt in der Hörschnecke (Cochlea) und wird entlang der Hörbahn immer komplexer. In der Hörinde (auditorischer Kortex) lassen schließlich 100 Millionen Nervenzellen den subjektiven Höreindruck entstehen / Main processing stages along the auditory pathway: Neuronal processing starts in the cochlea and gets more and more complex along the pathway. In the auditory cortex finally about a hundred million nerve cells code our auditory perception



Der Elektroingenieur Werner Hemmert erforschte bereits während seiner Diplomarbeit das menschliche Hörsystem / Electrical engineer Werner Hemmert began investigating the human auditory system during his diploma thesis

### Modellbasierte Tests

Besonders die Hersteller von Ohrprothesen sind an den Computermodellen der TUM Forscher interessiert. Denn es handelt sich um wertvolle Evaluationswerkzeuge, mit denen die Implantate getestet und optimiert werden können, bevor eine Prothese überhaupt realisiert wird. „Damit lassen sich viele Ideen überprüfen, und nur die erfolgversprechendsten Verfahren werden weiterentwickelt. Die klassischen Entwicklungszyklen für Ohrprothesen sind extrem lang: Ein neues Implantat muss konzipiert, gebaut und in einem aufwendigen Prozess zugelassen werden. Erst danach kann es implantiert werden. Und noch mehr Zeit vergeht, bis an einer ausreichend großen Probandenzahl signifikante Verbesserungen nachgewiesen werden können. Ein Vorabtest mit einem Modell bedeutet für die Industrie eine enorme Kostenersparnis“, erläutert Hörforscher Werner Hemmert.

Für Benjamin ist ein modernes Implantat ein Segen, ermöglicht es ihm doch, am sozialen Leben teilzunehmen. Von den Forschungen, an denen er beteiligt war, profitiert er als Betroffener und als Forscher. Während er das eigentliche Implantat in seinem Innenohr ein Leben lang tragen wird, kann er seinen Sprachprozessor durch eine neuere Version ersetzen. Und wer, wenn nicht er, kann am besten beurteilen, wie gut die Computermodelle funktionieren?

Zu Hause vor dem Zubettgehen schaltet er sein Cochleaimplantat aus. Denn trotz der technischen Hilfe muss er sich stark konzentrieren, um hören zu können. Er ist erschöpft und genießt die absolute Stille. *Autorin: Evdoxía Tsakiridou*

those of people with normal hearing. This means we need new concepts to restore spatial hearing and, in particular, a better understanding of the underlying neural processes in the brain. These insights would help researchers to develop optimized coding strategies.

### Model-based testing

The TUM researchers' computer models are of particular interest to manufacturers of hearing devices, who see them as valuable evaluation tools, enabling testing and optimization of implants prior to production. "This way, we can look at a wide range of ideas and only go on to develop the most promising techniques. Traditionally, development cycles are extremely long here: A new implant has to be designed and built, then undergo an extensive licensing process before it can even be inserted in humans – and it takes yet more time to demonstrate significant improvements in a large number of subjects. So model-based pre-testing can yield huge cost savings for the industry," confirms Hemmert. For Benjamin, his sophisticated implant is a blessing, allowing him to take part in social interaction. The research he was involved in stands to benefit him both personally and professionally. While the actual implant in his inner ear will remain there for the rest of his life, he can upgrade the speech processor to a newer version. And who better to assess how well the computer models are working?

At home, Benjamin switches off his CI before heading to bed. Despite the technical assistance, hearing still takes a lot of concentration for him. He is tired out and enjoys the total silence. *Author: Evdoxía Tsakiridou*



## Professionals, Absolventen, Praktikanten, Verfasser von Abschlussarbeiten (m/w)

in den Fachrichtungen Elektro-/Informationstechnik, Mechatronik, Maschinenbau, Kunststoff-/Verfahrenstechnik, Produktionstechnik

### WIR BIETEN

- Abwechslungsreiche Aufgaben
- Gute Sozialleistungen
- Leistungsgerechte Bezahlung
- Entwicklungsmöglichkeiten
- Internationales Umfeld

### WIR ERWARTEN

- Fundierte Ausbildung
- Bereitschaft zu längeren Auslandsreisen
- Gute Englischkenntnisse

### SIND SIE INTERESSIERT?

Dann rufen Sie uns bitte unter  
**0 86 62 / 63 - 9061** oder  
**0 86 62 / 63 - 9106** an oder senden  
Sie uns Ihre schriftliche Bewerbung  
mit Lebenslauf an [hr@brueckner.com](mailto:hr@brueckner.com)

Die Brückner-Gruppe im oberbayerischen Siegsdorf ist eine mittelständische Unternehmensgruppe mit 21 Standorten auf vier Kontinenten. Als weltweit führender Partner der Kunststoff- und Verpackungsindustrie entwickeln, projektieren, konstruieren und erstellen die einzelnen Mitglieder der Brückner-Gruppe Sondermaschinen und komplette Produktionsanlagen. Langjährige Erfahrung, umfassendes Know-how, innovative Lösungen und die Anwendung modernster Technologien sind die Voraussetzungen des seit Jahren andauernden Erfolgs.

**BRÜCKNER  
MASCHINENBAU**



**BRÜCKNER  
SERVTEC**



**KIEFEL  
TECHNOLOGIES**



**PACKSYS  
GLOBAL**



Brückner Maschinenbau ist Weltmarktführer bei Anlagen zur Herstellung von High-Tech-Folien für hochwertiges Verpackungsmaterial und technische Anwendungsbereiche. Auf der Kundenliste stehen alle großen internationalen Folienproduzenten.

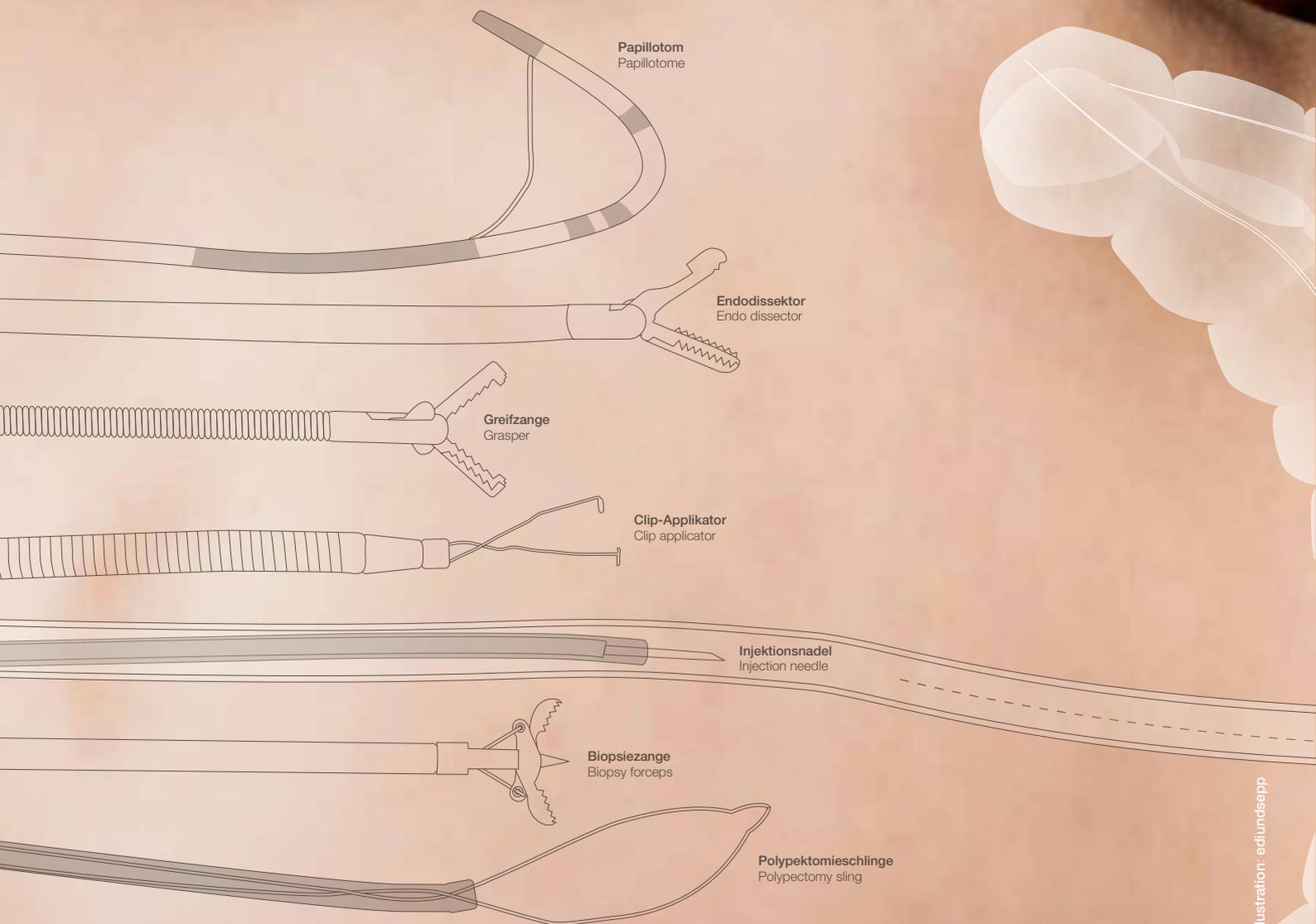
Die breite Palette an Produkten und Dienstleistungen von Brückner Servtec umfasst neben dem Ersatzteil- und „Hands-on-Service“ die von den Kunden verstärkt in Anspruch genommene Kompetenz für die Anlagenmodernisierung.

Kiefel ist ein international tätiger Hersteller von Serien- und Sondermaschinen für die Kunststoffverarbeitung. Als Partner namhafter Hersteller liefert das Unternehmen in die Automobil-, Kühlschrank-, Medizintechnik- und Verpackungsindustrie.

PackSys Global ist führend bei Spezialmaschinen für die Verpackungsindustrie: vollständige Produktionslinien zur Herstellung von Kunststoff- und Laminat-Tuben, Metall- und Kunststoffverschlüssen sowie Sprühdosen.

# Mäusekino im Bauchraum

Operieren durchs Endoskop ist eine Kunst: Trotz schlechter Sicht und wenig Bewegungsfreiheit muss der Chirurg sicher und genau arbeiten. Forscher am Lehrstuhl für Mikrotechnik und Medizingerätetechnik der TUM arbeiten daran, diese Aufgabe zu erleichtern **Small stage, big view – new technology for abdominal surgery** Performing an operation with the aid of an endoscope is an art: Surgeons have to work with the usual precision and care despite restricted vision and limited room to maneuver. Researchers at TUM's Institute of Micro Technology and Medical Device Technology are currently working on ways to make this type of surgery easier



Link

[www.mimed.mw.tum.de](http://www.mimed.mw.tum.de)

Keine Narben / No scars

Eingriff / Operation

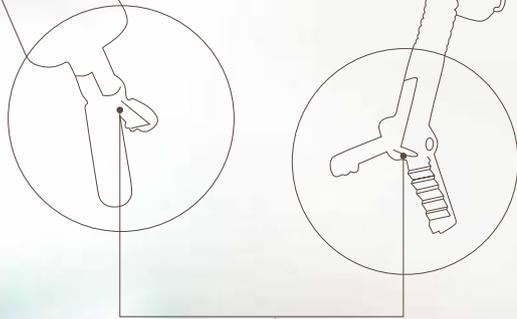
**V**ielleicht wäre eine Zusatzausbildung als Puppenspieler für einige Mitarbeiter von Prof. Tim C. Lüth gar nicht mal so falsch. Müssen sie doch feinste Instrumente mithilfe von Fäden bewegen, die durch ein halbmeterlanges bewegliches Rohr laufen. Denn hier am Lehrstuhl für Mikrotechnik und Medizingerätetechnik der TUM in Garching arbeiten der Wissenschaftler und sein Team in einem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Projekt daran, Methoden zu entwickeln, mit denen man Patienten ferngesteuert operieren kann. Wie eine jener Spielzeug-Klapperschlangen windet sich der weiße Schlauch, der aus vielen Segmenten besteht, durch die Speiseröhre des Gummiphantoms, an dem die Forscher ihre Ideen erproben. Am einen Ende soll später der Chirurg stehen, der nicht nur im übertragenen Sinne die Fäden zieht, am anderen Ende, also im Inneren des Kranken, sitzen winzige Instrumente, mit denen der Arzt Tumoren oder Magengeschwüre entfernen und exakte Nähte setzen soll. „Die Vision ist sogar“, so Tim C. Lüth, „dass man eines Tages direkt vom Magen aus über einen kleinen Schnitt in den Bauchraum gelangen kann. So könnte man dort Operationen ausführen ohne jede von außen sichtbare Narbe.“ Weltweit wird an diesem neuen Konzept, dem sogenannten NOTES, geforscht. Die Abkürzung steht dabei für: Chirurgie über natürliche Körperöffnungen ▶

**Additional** training as a puppet artist might well be just the thing for some of the staff working under Professor Tim C. Lüth. Their job does after all involve moving delicate instruments using wires running through a flexible 50 cm long tube. Here at the Institute of Micro Technology and Medical Device Technology at TUM's Garching campus, the professor and his team are working on a German Research Foundation-backed project to develop methods for remote-controlled operations on patients. Just like a toy articulated snake, a segmented white tube winds its way through the esophagus of a rubber model used by the researchers to test their ideas. At one end the surgeon will at some stage be pulling the strings, and not just in the figurative sense. At the other end – inside the patient's body – tiny instruments will be in situ, which the surgeon will manipulate to remove tumors or stomach ulcers and make precise sutures. “What we aim to eventually achieve,” says Lüth, “is to reach the abdominal cavity directly from the stomach by making a small incision. This would enable surgeons to carry out operations without leaving any externally visible scar.”

Research on this new concept, known as NOTES (natural orifice transluminal endoscopic surgery), is being carried out all over the world. NOTES has not yet, however, become standard clinical practice. It remains a future vision, but would clearly have advantages over conventional surgical inter- ▶

3-D-gedruckter Prototyp eines Endoskops zum Operieren durch nur eine Körperöffnung  
3D-printed prototype of an endoscope to enable surgery through a single orifice

Kameraführung / Camera guide



Das Endoskop wird über die Speiseröhre eingeführt. Seine drei Arme enthalten eine Kamera und zwei Instrumente, die zusammenarbeiten können / The endoscope is inserted through the esophagus. Its three arms contain a camera and two surgical instruments that can be operated together

(Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery). Die Methode hat sich jedoch noch nicht in der klinischen Routine durchsetzen können. Sie bleibt bisher Zukunftsmusik, aber fest steht, dass sie konventionellen chirurgischen Eingriffen überlegen wäre. Denn diese sind immer mit Belastungen für den Patienten verbunden: Gewebe wird durchtrennt, Blut verloren, Adern, Nerven und Fasern müssen durchgeschnitten werden, damit der Chirurg an die Stelle gelangt, die er eigentlich reparieren will. Bis alles wieder zusammengewachsen und gut verheilt ist, dauert es Wochen, und oft bleiben unschöne Narben zurück.

### Schonend operieren

Kein Wunder, dass in den letzten Jahrzehnten die Endoskopie enorm an Beliebtheit gewann. Bei diesem „Blick ins Innere“ schiebt der Arzt ein dünnes Rohr oder einen Schlauch an den Ort des Geschehens vor, blickt hindurch, um den Zustand des Krankheitsherdes zu erkunden, und entnimmt bei Bedarf eine Gewebeprobe. Dafür sind nur noch sehr kleine Schnitte nötig, oder man benutzt direkt die natürlichen Körperöffnungen als Zugang. Die minimale Schädigung und die geringe Belastung für den Patienten liegen bei diesem Vorgehen auf der Hand. Um die Vorteile noch besser ausnutzen zu können, begann man Ende der 1990er-Jahre über das Endoskop auch ganze Operationen

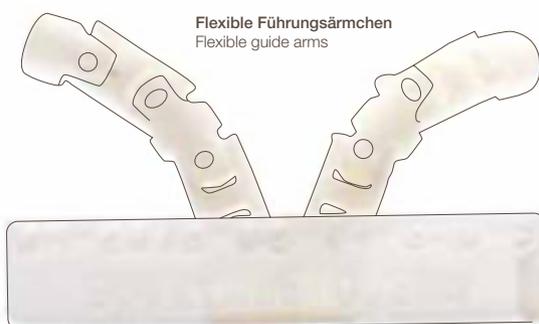
durchzuführen. Der Chirurg schiebt dazu winzige Skalpelle, Greifer und Scheren durch das Sichtrohr, er schneidet und näht auf allerengstem Raum. Immerhin waren endoskopische Operationen an den Gallengängen im Jahr 2011 bereits der fünfthäufigste Eingriff, informiert die Gesundheitsberichterstattung des Bundes.

Die zwei Hauptprobleme bei den „Eingriffen durchs Schlüsselloch“ sind jedoch nach wie vor schlechte Sicht und mangelnde Bewegungsfreiheit. Denn sowohl die Optik als auch die Instrumente sitzen am Ende des Endoskops. So können Zangen und Messer nur vor- und zurückgeschoben werden, und die Optik blickt nicht von oben aufs Geschehen, sondern von hinten. „Bei den heute üblichen Systemen hat der Chirurg nur wenige Freiheitsgrade für die Bedienung der Instrumente“, sagt Jan Gumprecht, wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl. „Es wäre ein großer Fortschritt, wenn die Instrumente von rechts und links zur Mitte hin mit einem Gelenk beweglich wären und wenn eine Kamera von oben draufschauen könnte. Damit könnte der Arzt sehen, in welcher Tiefe er gerade arbeitet. Auf diese Weise ließen sich beispielsweise Nähte viel einfacher schließen.“

### Drei Kanäle für den Chirurgen

Nun reichen aber die winzigen Kanäle in einem regulären Endoskop nicht aus, um diesen Plan zu verwirklichen. ▷

Um die Instrumente in der endoskopischen Chirurgie über zwei schwenkbare Achsen auszurichten, nutzten die Forscher die Stärken des 3-D-Drucks. Ausgehend von einfachen hohlen Kardanwellen mit konventionellen Gelenken (links), entwickelten sie über Flachbandspiralen (Mitte) die komplexen Ärmchen aus filigranen Festkörpergelenken (rechts) / To mount the instruments for endoscopic surgery on two pivoting axes, researchers are drawing on the strengths of 3D printing. Starting with simple, hollow shafts with conventional joints (left), they went on to develop flat ribbon spirals (center) and then tiny, complex arms from delicate flexure hinges (right)



ventions. At present, surgery has a number of downsides for the patient besides loss of blood. The surgeon often has to sever tissue, veins, nerves and fibers to access the zone of interest. It can take weeks for everything to mend and heal, and unsightly scars can often be left behind.

### Low-impact surgery

It is no wonder, then, that endoscopy has gained dramatically in popularity in recent decades. With this method of "looking inside" the body, the physician inserts a thin tube as far as the zone of interest, looks through the eyepiece to examine the diseased cells and takes a biopsy if necessary. This intervention requires only tiny incisions, or the surgeon can sometimes gain access through the body's natural orifices. The advantages are obvious: Minimum damage and minor impact for the patient. To put this technology to even better use, surgeons started to use endoscopes to perform entire operations in the late nineties. This involves pushing tiny scalpels, grippers and scissors through the endoscope. The surgeon then makes incisions and performs sutures in an extremely confined space. Indeed, endoscopic operations on the bile ducts were the fifth most common surgical procedure in 2011 according to Germany's Federal Health Monitoring data. The two main challenges associated with this type of keyhole surgery remain, however: namely restricted vision and limited

room for maneuver. The difficulty is that both the optics and the instruments have to be positioned at the end of the endoscope. This means that graspers and scalpels can only be manipulated forwards and backwards, and the optics system does not look at the site from above, but rather from behind. "Most of the systems currently in use give the surgeon very little freedom to manipulate the instruments," explains Jan Gumprecht, a research fellow at the institute. "It would be a big step forward if we could swivel the instruments to the right and to the left and if a camera could give visibility from above. This would give the surgeon a more accurate indication of depth, which would be a huge help when suturing, for example."

### Three operating channels

The tiny channels in a standard endoscope are not capable of making this vision a reality, however. So the researchers had the idea of installing an exoskeleton around the endoscope tube. According to Gumprecht, "if you cannot fit something inside, you have to find space for it outside." The structure contains additional channels to accommodate the control system for the instruments. The scientists are currently trialing the system with wires, but these are set to be replaced with fine push rods. The researchers have already built the prototype for the exoskeleton. ▷



Deshalb haben die Forscher beschlossen, ein Exoskelett um den Endoskopschlauch herum zu bauen, denn „wenn man etwas nicht innen unterbringen kann, muss man es eben außen entlangführen“, erklärt Gumprecht. In dieser Hülle verlaufen weitere Kanäle, in denen die Steuerung für die Instrumente angebracht ist. Heute erproben die Wissenschaftler das Ganze noch mit den Fäden, später sollen diese durch feine Schubstangen ersetzt werden.

### Von der Seite her zupacken

Den Prototyp für das Exoskelett haben die Forscher schon gebaut. Es ist ein Kunststoffschlauch mit einem Durchmesser von rund zwei Zentimetern, der aus einer Vielzahl gegeneinander beweglicher Segmente besteht. Dort laufen die feinen Kanäle entlang für die Steuerung der Instrumente. An der Vorderseite können diese dann die zwei Zentimeter Spielraum ausnutzen, um von den Seiten her zuzupacken.

Beobachtet wird das Ganze von einer Linse in einem dritten Kanal, die über Glasfasern mit einem Monitor verbunden ist. Später soll sie ersetzt werden durch eine winzige digitale CCD-Kamera, deren Signale elektrisch nach außen übertragen werden. Insgesamt entsteht so eine Art Mäusekino, in dem der Chirurg besser sehen kann, was er tut und wo er gerade hinfasst. Das gesamte >

### Access from the side

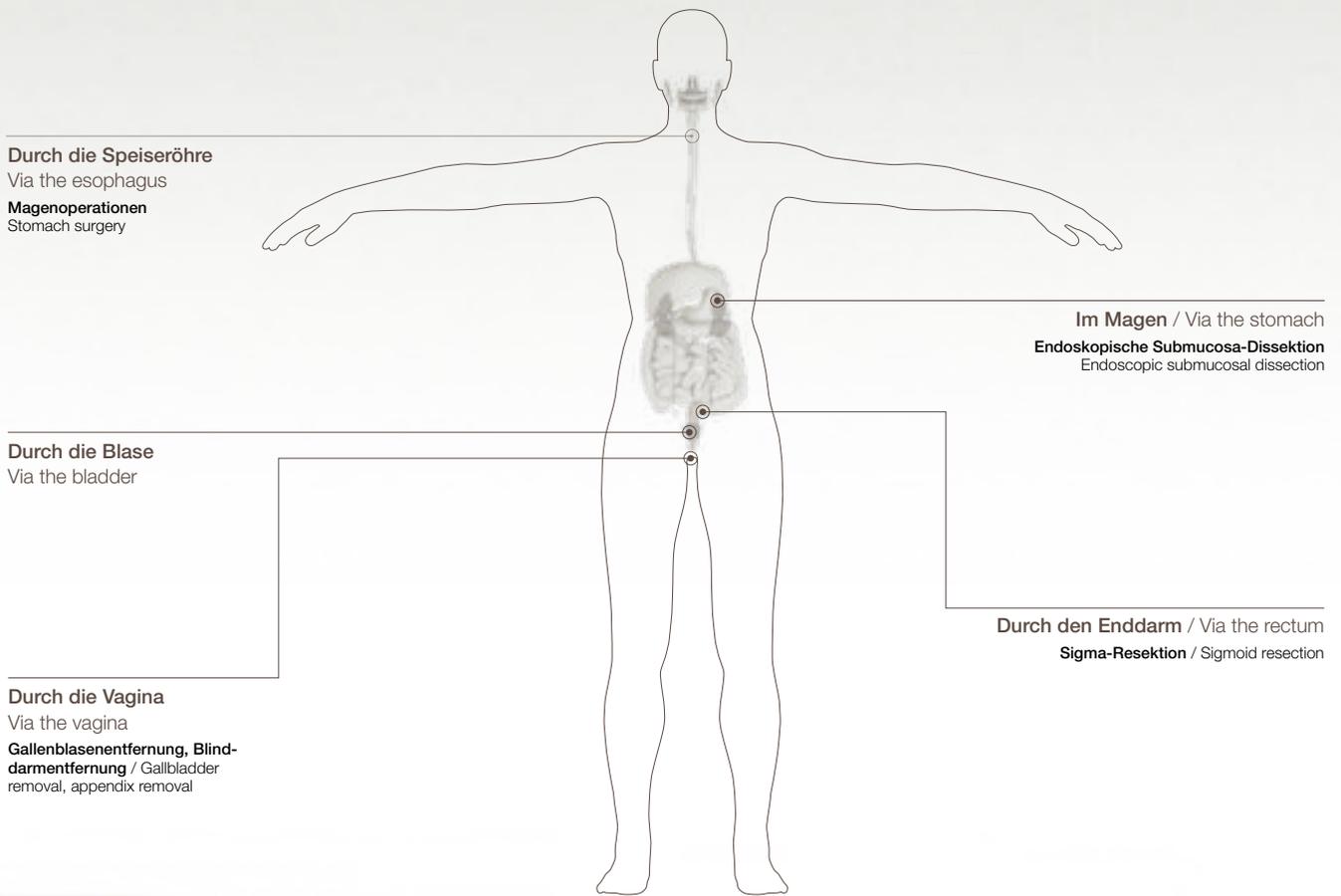
This is a plastic tube with a diameter of around two centimeters which consists of multiple interconnected segments. Running within this are the narrow channels for controlling the instruments. At the front, these channels can use the two centimeters of leeway for sideways gripping. The whole operation is observed using a lens in a third channel which is connected to a monitor via glass fibers. The plan is to replace this with a tiny digital CCD camera transmitting electrical signals. The end result would be vantage view of a tiny stage so the surgeon can see exactly what is happening and where.

The structure surrounding the endoscope tube is extremely complicated since it needs to be flexible in all directions and still be sturdy enough to safely support all the leads and attachments. To manufacture this from metal using conventional machine tools would be extremely costly, if not impossible. That is why the TUM researchers used a 3D printer to create the structures using polyamide. “We are the only team in the world to use this approach,” reveals Gumprecht. “And we have killed two birds with the one stone because the manufacturing process and the material we have chosen are so inexpensive that the instrument can be disposed of after use.” The problem with some metal implements in the past has been that they could not be sterilized again after use. They were either too delicate or so complex in structure >

Der Trend geht weg vom großen Universalroboter und hin zu kleinen, spezialisierten Geräten für Eingriffe am Innenohr (links), am Darm (Mitte und großes Bild rechts) oder in den Nasennebenhöhlen (rechts) / The trend is moving away from large, multi-purpose robots and toward small, specialized devices for procedures in the inner ear (left), intestines (center and large image, right) and paranasal sinuses (right)







Gebilde, das den Endoskopschlauch umgibt, ist äußerst kompliziert aufgebaut, denn es muss schließlich nach allen Seiten biegsam sein und dabei dennoch so stabil, dass es alle Führungen und Halterungen sicher tragen kann. So etwas mit konventionellen Werkzeugmaschinen aus Metall herzustellen, wäre extrem aufwendig, wenn nicht unmöglich. Die TUM Forscher nutzen deshalb einen 3-D-Drucker, um die Strukturen aus dem Kunststoff Polyamid aufzubauen. „Wir sind bisher weltweit die Einzigen, die diesen Weg eingeschlagen haben“, sagt Gumprecht. „Und wir erwischen damit zwei Fliegen mit einer Klappe, denn Herstellung und Material sind so preisgünstig, dass man das Instrument nach Gebrauch wegwerfen kann.“ Bisher scheiterten manche Produkte aus Metall daran, dass es nicht gelang, sie nach Gebrauch wieder zu sterilisieren. Entweder waren sie zu empfindlich oder zu verwinkelt aufgebaut, sodass Keime sich an unzugänglichen Stellen festsetzen konnten. Diese Sorgen hat man nicht, wenn man mit Einmalgeräten aus Kunststoff arbeitet, die man nach Gebrauch entsorgt.

### Individuell angepasste Endoskope

Die Herstellung eines solchen Exoskeletts dauert etwa eine Nacht, und so ist es auch möglich, es individuell zu produzieren: Länge, Dicke, Symmetrie können ganz auf die Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten werden, außerdem kann man das System an unterschiedliche Endoskop-Fabrikate anpassen. All das erproben die Forscher heute noch im Labor. Dazu haben sie eine Laser-Sinteranlage, die nach vorher eingegebenen CAD-Daten auch komplizierte Teile herstellen kann.

Letztendlich wird der Chirurg die Instrumente über Joysticks von einer kleinen Konsole aus bedienen, die am OP-Tisch befestigt wird. Damit unterscheidet sich das Konzept ganz fundamental von den großen OP-Robotern, auf die die Branche vor einigen Jahren noch ihre Hoffnungen setzte. Diese haben sich allerdings nicht erfüllt, denn die Geräte waren zu teuer und hatten im ohnehin überfüllten OP-Saal kaum Platz. Der einzige Großroboter, der die Krise überstand und auch heute noch – vor allem für Prostataoperationen – eingesetzt wird, ist der OP-Roboter da Vinci. „Das Konzept der ersten Systeme stammte von den Industrierobotern, die für viele unterschiedliche Aufgaben zu gebrauchen und deshalb groß und kompliziert aufgebaut sind“, sagt Jan Gumprecht. „Heute ist man von diesem Konzept weitgehend abgekommen und konzentriert sich lieber auf hochspezialisierte Kleinroboter.“

Und so entwickeln auch die Forscher an Lüths Lehrstuhl kleine, feine, intelligente Geräte, die den Arzt bei unterschiedlichen Operationen unterstützen, von Arbeiten am Innenohr über Manipulationen in den Nasen-Nebenhöhlen bis hin zum Entfernen von Tumoren in der Leber. Immer steht die Absicht im Vordergrund, den Arzt bei seiner Arbeit zu unterstützen, ihn nicht räumlich zu behindern ▶



**Kunststofforgane für alle Zwecke: An den im 3-D-Drucker angefertigten Modellen lassen sich die geometrischen Verhältnisse studieren**  
Multi-purpose plastic organs: produced by 3D printers, these models allow examination of geometric properties

that bacteria could grow in inaccessible areas. The use of disposable devices would eliminate this problem.

### Customized endoscopes

An exoskeleton of this kind can be manufactured in one night, and custom design alterations would also be possible. Length, thickness and symmetry can all be adapted to the patient's needs, and the design can also be tailored to suit different makes of endoscope. The researchers are currently testing all of these variables in the laboratory. They are using a laser sintering system, which is capable of manufacturing even complex parts once the CAD data has been entered.

The surgeon will eventually be able to operate the instruments using joysticks on a small console attached to the operating table. This compact design is the main difference and advantage relative to the large robotic surgical systems which the industry was pinning its hopes on a few years ago. The robots were not so successful in practice, because as well as being expensive, they took up a lot of space in already overcrowded operating theaters. The only large-scale robotic surgical system that has weathered the crisis and is still used today – primarily for prostate removals – is the da Vinci Surgical System. “The concept for the early systems was based on industrial robots, which were used for multiple tasks and so were large and complex,” says Jan Gumprecht. “Today, this concept has largely been abandoned, with the emphasis now more on small, highly-specialized robots.” The researchers under Lüth are following this approach, developing small, delicate, intelligent devices to assist sur- ▶



Auf der einen Seite die Medizin, auf der anderen der Maschinenbau. Tim C. Lüth legt Wert auf interdisziplinäres Forschen (links). Der 3-D-Drucker steht im Haus: Jan Gumprecht entnimmt ein fertiggestelltes Teil aus der institutseigenen Laser-Sinteranlage (rechts) / Medicine teams up with mechanical engineering: Tim C. Lüth places great value on interdisciplinary research (left). On-site 3D printing: Jan Gumprecht takes a finished part from the institute's own laser-sintering system (right)

und die Arbeitsabläufe nicht zu stören. Um dies zu erreichen, ist die enge Zusammenarbeit mit der Klinik unabdingbar. Und so experimentieren die TUM Forscher nicht nur mit künstlichen Phantomen und probieren ihre Geräte an Schweinen aus, sondern sie sind immer wieder als Gast bei Operationen in der Klinik anwesend, etwa bei den Professoren Alexander Meining und Hubertus Feußner am Klinikum rechts der Isar.

### Arbeiten zwischen den Disziplinen

„Unser Arbeitsgebiet stellt eine Herausforderung für die Forscher dar“, sagt Tim C. Lüth. „Sie müssen sich auskennen in der Medizin und die Sprache der Ärzte verstehen, aber gleichzeitig im technischen Bereich breit aufgestellt sein.“ So arbeiten an seinem Lehrstuhl für Mikrotechnik und Medizingerätetechnik Informatiker, Elektroniker und Maschinenbauer eng zusammen. Sie greifen Anregungen der Mediziner auf und suchen nach Lösungen. Das Grundprinzip wird auch in Zukunft bleiben: nicht Bewährtes nochmals neu entwickeln, sondern die Dinge drum herum optimieren.

*Autorin: Brigitte Röthlein*

geons in a variety of operations, from inner ear procedures to manipulation of the paranasal sinuses to the removal of tumors in the kidney. The aim is always to support the clinical workflow, making sure the surgeon does not have to contend with restrictions in mobility or disruptions. To achieve this, close cooperation with the medical community is vital. To this end, the TUM researchers are not just experimenting on rubber models and pigs, but have also been present at numerous live operations, for example those performed by Professors Alexander Meining and Hubertus Feußner at TUM's Klinikum rechts der Isar.

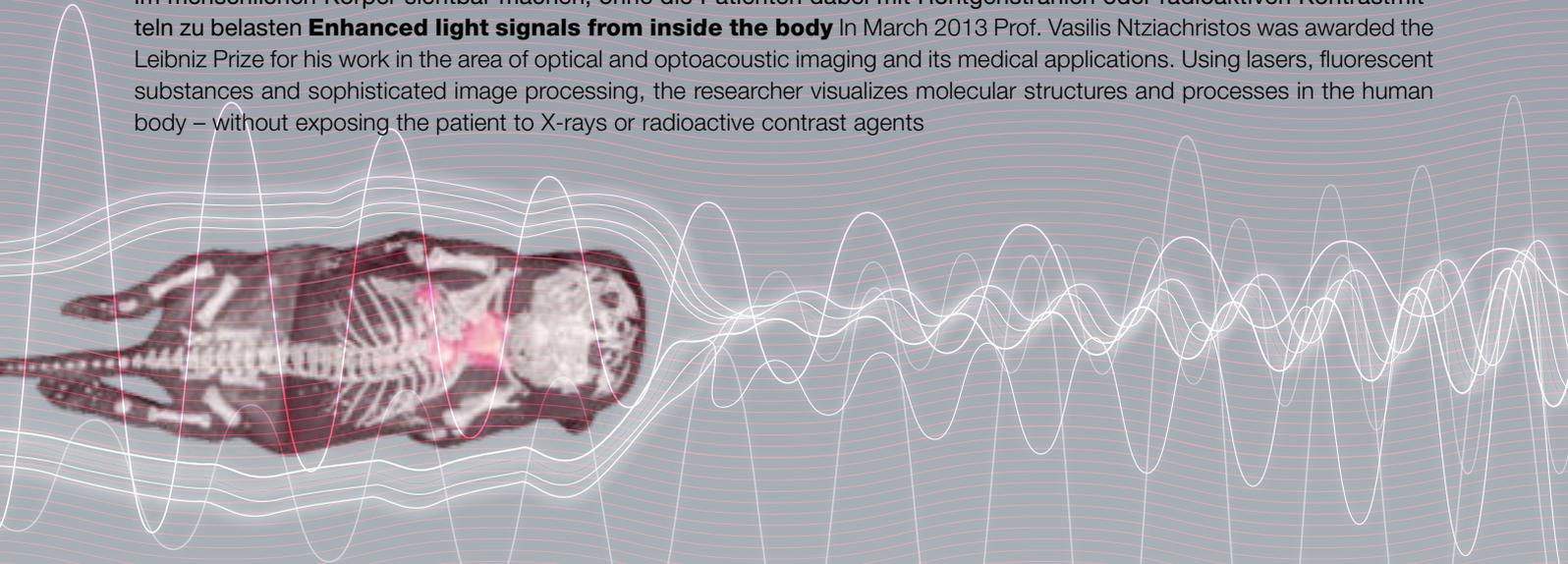
### Interdisciplinary collaboration

“This field of work is quite challenging for the researchers,” admits Tim C. Lüth. “They must know their way around the medical world and understand medical terminology, but also have a broad technical base.” That is why his institute brings computer scientists, electronic engineers and mechanical engineers together. These experts listen to the clinicians and search for solutions to their challenges. Their guiding principle has always been simple: There's no need to reinvent the wheel, just make it roll more smoothly.

*Author: Brigitte Röthlein*

# Licht und Schall geben Einblick in tiefe Gewebestrukturen

Für seine Arbeit auf dem Gebiet der optischen und optoakustischen Bildgebung und ihrer medizinischen Anwendungen wurde Prof. Vasilis Ntziachristos im März 2013 mit dem Leibniz-Preis ausgezeichnet. Mithilfe von Laserlicht, fluoreszierenden Substanzen und modernen Bildverarbeitungsverfahren konnte der Forscher molekulare Strukturen und Vorgänge im menschlichen Körper sichtbar machen, ohne die Patienten dabei mit Röntgenstrahlen oder radioaktiven Kontrastmitteln zu belasten **Enhanced light signals from inside the body** In March 2013 Prof. Vasilis Ntziachristos was awarded the Leibniz Prize for his work in the area of optical and optoacoustic imaging and its medical applications. Using lasers, fluorescent substances and sophisticated image processing, the researcher visualizes molecular structures and processes in the human body – without exposing the patient to X-rays or radioactive contrast agents



Mithilfe von Licht mehr Information über den Körper gewinnen, als man mit optischer Mikroskopie oder mit dem menschlichen Auge erkennen kann – so könnte man den Grundgedanken von Vasilis Ntziachristos' Arbeit zusammenfassen. Der Inhaber des Lehrstuhls für Biologische Bildgebung der TUM und Leiter des Instituts für Biologische und Medizinische Bildgebung (IBMI) am Helmholtz Zentrum München setzt spezielle Lichteffekte ein, um so möglichst viele Informationen zu gewinnen. Er entwickelt Techniken, um fluoreszierende Substanzen und andere Gewebemarker im Körper aufzuspüren, die unter Laserlicht im Gewebe leuchten oder Schallwellen erzeugen. Ebenso wichtig wie die Lichteffekte sind dabei die mathematischen Formeln, mit denen diese Signale analysiert, Nebeneffekte beseitigt und aussagekräftige Bilder erzeugt werden.

## Leuchtende Tumorzellen

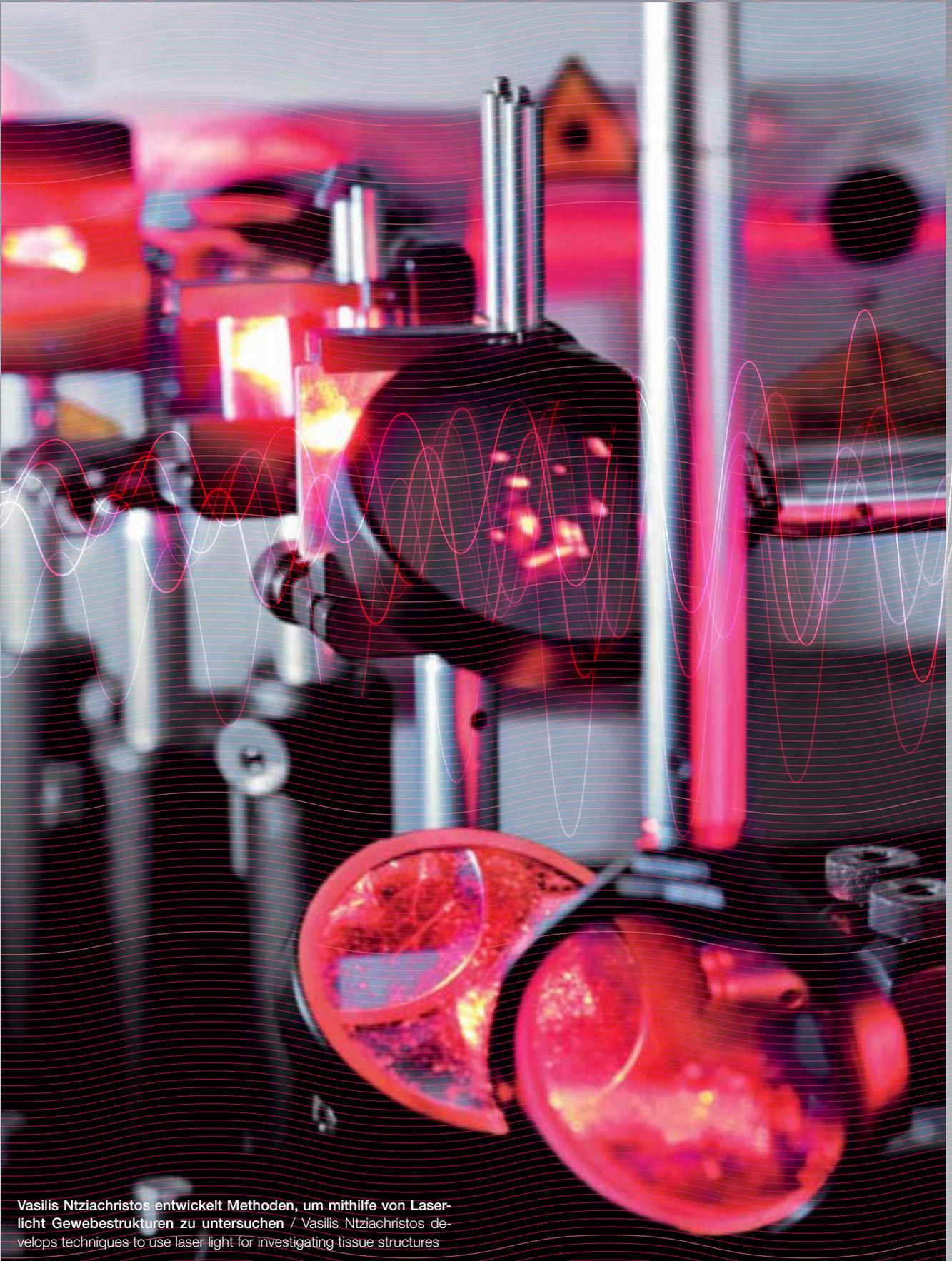
Diese Methoden können molekulare Prozesse *in vivo*, also direkt im lebenden Körper, sichtbar machen, ohne dass Gewebeschnitte im Labor untersucht werden müssen. „Für die Darmkrebsdiagnostik entnehmen Ärzte heute ungefähr 50 Gewebestichproben, da sie tumorbehaftetes Gewebe nur schwer mittels Endoskopie erkennen können“, erläutert Ntziachristos. Deshalb entwickelte er ein multispektrales Fluoreszenz-Kamerasystem, das Tumorgewebe sicht- ▶

**3-D-Darstellung der Knochen und der Haut eines Mausmodells – basierend auf Computertomografie-Daten und Fluoreszenz-Signalen – zur Untersuchung von Knochenkrankheiten (Osteogenesis imperfecta) / 3D rendering of bones and skin of a mouse model for studying bone disease (osteogenesis imperfecta) based on X-ray computed tomography data and fluorescence signals**

### Link

[www.cbi.ei.tum.de](http://www.cbi.ei.tum.de)

Using light to gather more information about the body than one can obtain with human eyes or optical microscopy – this could be called the underlying thought in Ntziachristos' work. The researcher, who chairs TUM's department for biological imaging and who heads the institute for biological and medical imaging (IBMI) at Helmholtz Zentrum München, extracts as much information as possible using advanced light effects. He develops technology to capture fluorescent substances and other tissue markers that flash up under laser light or that generate sound waves within the tissue. Just as important as the light effects are the algorithms that analyze these signals, clear them of side effects and combine them into a meaningful image. ▶



Vasilis Ntziachristos entwickelt Methoden, um mithilfe von Laserlicht Gewebestrukturen zu untersuchen / Vasilis Ntziachristos develops techniques to use laser light for investigating tissue structures

Foto / Picture credit: Heddergott

bar macht. Bei diesem Verfahren werden Substanzen in den Körper eingebracht, die an die Tumorzellen binden und unter Laserlicht leuchten. Die Analyse der Signale bezieht Effekte wie die natürliche Absorption bestimmter Gewebetypen mit ein. Berücksichtigt wird auch, dass verschiedene Gewebearten das Licht auf unterschiedliche Weise emittieren. In dem berechneten Bild leuchten nur die vom Krebs betroffenen Gewebereiche. Sie lassen sich so in einem früheren Stadium als mit den herkömmlichen Bildgebungsverfahren entdecken. Chirurgen können damit krankhaftes Gewebe während der Operation viel besser als mit bloßem Auge erkennen und die Krebszellen sowie die betroffenen Lymphknoten sicher entfernen. Im Jahr 2011 wurde dieses Verfahren erfolgreich an Patientinnen mit Eierstockkrebs getestet.

### Tiefer vordringen mit Licht und Schall

Die hochauflösende Darstellung von Gewebestrukturen ist mit konventioneller optischer Bildgebung auf der Körperoberfläche oder über ein Endoskop im Körperinneren nur bis zu einer Tiefe von wenigen Hundert Mikrometern möglich. Darunter wird die Lichtstreuung zu groß. Schallwellen, die im Gewebe mithilfe von Lichtpulsen erzeugt werden, ermöglichen einen tieferen Einblick. Die Multispektrale Optoakustische Tomografie (MSOT) nutzt aus, dass die Lichtpulse, die Farbstoffe zum Leuchten bringen, an dieser Stelle auch eine winzige Temperaturerhöhung verursachen. Durch diese leicht erhöhte Temperatur dehnt sich das Gewebe nur wenig, aber extrem schnell aus und erzeugt so eine Schallwelle, die von einem Mikrofon erfasst werden kann. Ähnlich wie bei einem Ultraschallbild liefern die mathematisch verarbeiteten Daten eine 3-D-Darstellung der Gewebestrukturen bis in mehrere Millimeter Tiefe mit einer Auflösung von einigen Zehn Mikrometern. Überlagert mit Kontrasten von Fluorochromen oder anderen Gewebefarbstoffen, die sich durch ihr jeweiliges Absorptionsspektrum unterscheiden, zeigt das Bild die genaue Position der markierten Moleküle an und liefert hochauflösende Bilder in Gewebetiefen, wie sie bisher mit herkömmlichen Verfahren der optischen Bildgebung nicht erreicht werden konnten.

### Kombination von Optoakustik und Optik

Der nächste Schritt ist die Entwicklung einer vollständig neuen Art von Mikroskop. Die Arbeiten laufen bereits in Kooperation mit der Zeiss AG im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Projekts Tech2See. Die neue Technologie verbindet die MSOT mit der Lichtblatt-Mikroskopie. Letztere ist ein mikroskopisches Verfahren, das eine dünne Schicht im Gewebe beleuchtet und hochauflösende Bilder der oberen Gewebestruktur liefert. Kombiniert mit der dreidimensionalen physiologischen Information aus der MSOT werden Gewebeuntersuchungen in Tiefen möglich, in die man bisher nicht vordringen konnte. □ *Autorin: Christine Rüth (Red.)*

### Luminescent tumor cells

These methods can visualize molecular processes in vivo or directly within the human body without having to analyze tissue samples in the laboratory. "For colon diagnosis, physicians today take about 50 random biopsies, because in the endoscope they cannot easily identify tissue affected by the tumor," explains Ntziachristos. The scientist developed a multispectral fluorescence camera system, which visualizes tissue afflicted by a tumor. The method introduces substances into the body, which bind onto tumor cells and which flash up under laser light. The signal analysis takes into account effects like the natural absorption of certain types of tissue or the fact that different tissue emits light differently. In the resulting image, tissue areas affected by the tumor light up and can be detected at an earlier stage than current visual imaging methods. During an operation, the surgeon can recognize afflicted tissue much better than with the unaided eye and safely remove cancerous tissue and affected lymph nodes. In 2011, this method was applied successfully to patients with ovarian cancer.

### Light and sound go deeper

Applied on the body surface or inside the body via an endoscope, conventional optical imaging nevertheless visualizes with high resolution structures within the tissue up to only a few hundred micrometers deep. Below that level, light scattering effects become too strong. Sound waves created by light pulses within tissues offer a deeper view: Multispectral optoacoustic tomography (MSOT) uses the fact that light pulses, which cause dyes to flash up, also create minute temperature increases of the tissue at that spot. It expands slightly but rapidly and produces a sound wave, which can be registered by a microphone. Much like an ultrasound image, the mathematically processed data yields a 3D image of the tissue structures down to several millimeters deep and with a resolution of some ten micrometers. Superimposed with contrast from fluorochromes or other tissue chromophores, resolved by detecting their absorption spectrum, the image yields the precise location of the marked molecules, offering high resolution imaging at depths that have never been achieved before with conventional optical imaging methods.

### Combining optoacoustics with optics

The next step is to develop an entirely new kind of microscope. Efforts are already under way here in collaboration with Zeiss AG as part of the Tech2See project, funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF). The new technology combines MSOT with optical light sheet microscopy. This is a microscopic method that illuminates just a thin layer of tissue, creating high-resolution images of the upper tissue structure. Combined with the 3D physiological information from MSOT, the technique allows tissue investigation at depths that cannot be accessed today. □ *Author: Christine Rüth (ed.)*

Link

[www.ortho.med.tum.de/start](http://www.ortho.med.tum.de/start)

208–214

Knochen hat das  
menschliche Skelett  
Bones in the human  
skeleton

# Knochen, Knorpel und ein virtueller Kreißsaal

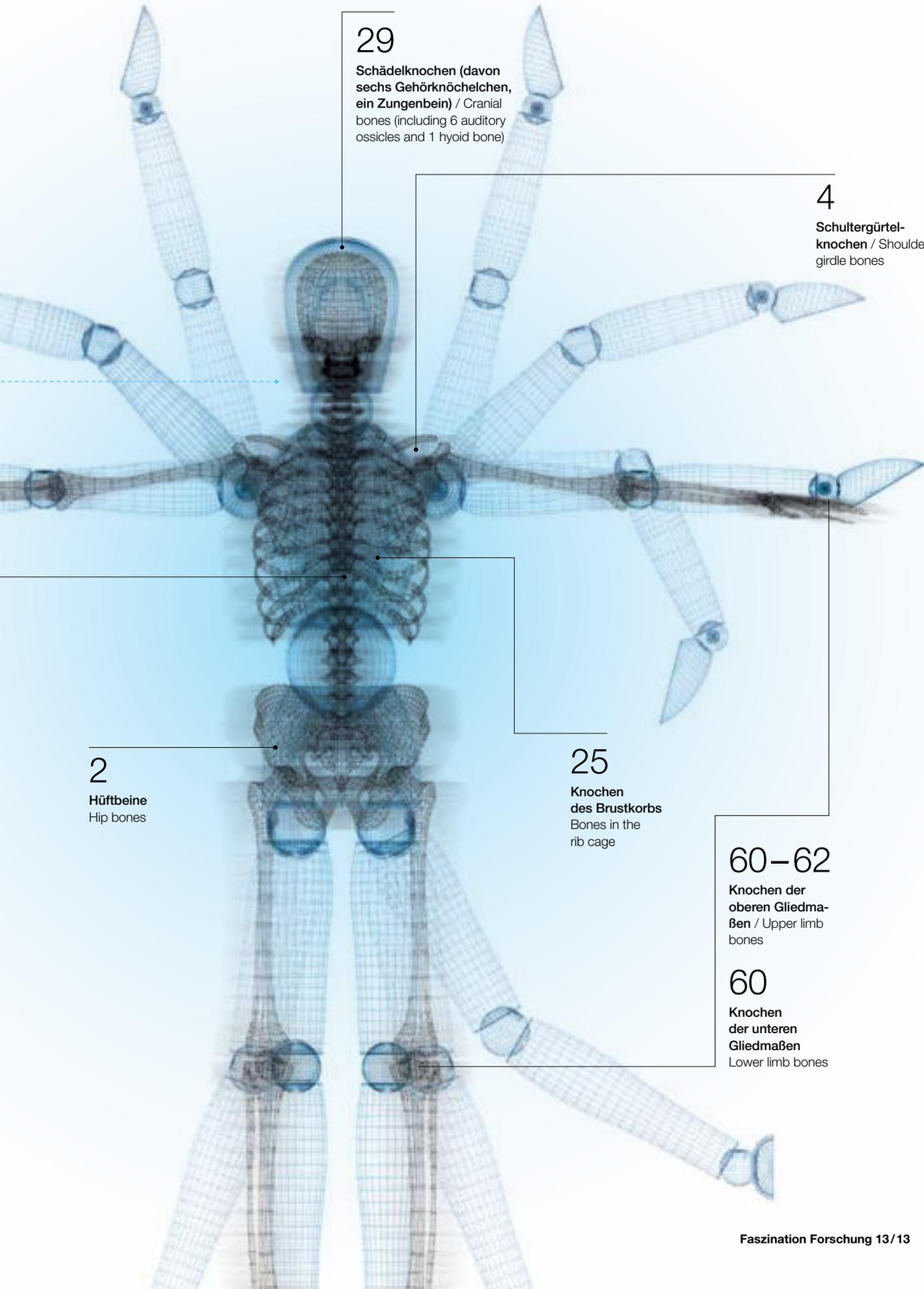
30–32

Knochen in der  
Wirbelsäule / Spinal  
vertebrae

Forscher um Prof. Rüdiger von Eisenhart-Rothe arbeiten an der Schnittstelle zwischen Biologie und Technik. Sie entwickeln verträglichere Prothesen und lassen Robotersysteme die biomechanischen Eigenschaften von Gelenken und regenerativem Knorpel beschreiben. Ihre Navigationsverfahren erleichtern Tumoroperationen und ihr Geburtssimulator schafft lebensnahe Übungsbedingungen **Bone, cartilage and a virtual delivery room** Prof. Rüdiger von Eisenhart-Rothe and his researchers are working on the interface between biology and technology. They are looking to increase the biocompatibility of implants and use robotic systems to characterize the biomechanical properties of joints and engineered cartilage. At the same time, they facilitate tumor operations with new navigation methods and create lifelike training conditions with a birth simulator

**F**orschung ist ein Knochenjob. Das wissen viele Wissenschaftler, die sich im Alltag zwischen Fördermittelwerbung, Publikationsdruck, Konferenzen, Lehrveranstaltungen und dem konkreten Projektgeschehen aufreiben. Nicht so PD Dr. Rainer Burgkart. Dem Oberarzt an der Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie am Klinikum rechts der Isar merkt man die Freude an seiner Arbeit an. Als Leiter der orthopädischen Forschung und Lehre an der TU München sind Knochenjobs freilich sein Spezialgebiet. Bestens vernetzt, genießt er die Möglichkeit, als Mediziner an seiner Universität mit Technikern und Naturwissenschaftlern kooperieren zu können. Wenn er sich seinen weißen Kittel anzieht, begibt er sich in eine Welt aus Prothesen und ▶

**Research** can be a tough job. Many scientists spend their days juggling funding applications, papers to publish, conferences, teaching commitments and their actual research projects. But that is not the impression you get when you meet PD Dr. Rainer Burgkart senior physician at the Clinic for Orthopedics and Sports Orthopedics at Munich's rechts der Isar university hospital. As TUM's Head of Orthopedic Research and Teaching, he values the fact that he has the opportunity to network and collaborate with engineers and natural scientists. When he pulls on his white coat, he enters a world of robots and implants, where he enthusiastically teams up with his research groups to optimize clinical practice and medical technology to improve patient outcomes. ▶



**29**  
Schädelknochen (davon sechs Gehörknöchelchen, ein Zungenbein) / Cranial bones (including 6 auditory ossicles and 1 hyoid bone)

**4**  
Schultergürtelknochen / Shoulder girdle bones

**2**  
Hüftbeine  
Hip bones

**25**  
Knochen des Brustkorbs  
Bones in the rib cage

**60–62**  
Knochen der oberen Gliedmaßen / Upper limb bones

**60**  
Knochen der unteren Gliedmaßen  
Lower limb bones

Robotern, in der er gemeinsam mit seinen Forschungsgruppen alle Energie darauf verwendet, die Leistungen der Ärzte und der Medizintechnik für die Patienten zu verbessern.

### Drei Forschungsschwerpunkte

„Bei uns findet die Forschung in Laboren tief im Keller und ganz oben unterm Dach statt“, sagt er augenzwinkernd beim Rundgang und schließt sein Büro im Dachstuhl des Krankenhauses in München-Haidhausen auf. Der Lehrstuhl befasst sich mit drei Forschungsschwerpunkten: Biologie, Biomechanik und Technologieintegration. „Die Biologie umfasst die ganze Bandbreite von der Zelle bis zum Großtiermodell. Zur Biomechanik zählen die Implantattestung, Zell- und Gewebecharakterisierung sowie die Mechano-stimulation. In der Technologieintegration erforschen wir Bildgebung, Navigation und Robotik“, erklärt der 54-jährige gebürtige Münchner, der auf seinem Tisch diverse orthopädische Implantate, Werkzeuge und Modelle ausgebreitet hat. „Die interdisziplinäre Zusammenarbeit ist sehr reizvoll. In den Forschungsteams arbeiten Informatiker, Ingenieure, Biologen, Chemiker und Biophysiker. Da müssen wir ständig neue Sprachen lernen, um uns zu verstehen.“

### Keramik direkt am Knochen

Ein Projekt, bei dem Biomechanik und Biologie eng zusammenspielen, dreht sich um die Frage, wie man Implantate und ihre knochenzugewandten Oberflächen verbessern kann, zum Beispiel bei Knie- oder Hüftprothesen. Das Projektteam der TUM entwickelt dabei zusammen mit der Industrie eine neue Hochleistungskeramik. Burgkart erläutert: „Wir setzen Osteoblasten, humane Knochenzellen, die wir mit dem Einverständnis von Patienten gewinnen, auf unterschiedlich poröse Oberflächen dieses Materials und schauen, wie gut sie darauf wachsen und sich vermehren können.“ Die Forscher testen dann die Oberfläche mit den günstigsten Eigenschaften im Tierversuch am Schaf. Dabei zeigt sich unter anderem, dass ihre poröse Schicht nicht besonders dick sein muss. Es reicht schon ein Millimeter. Mit Chemikern der TUM prüft das Team auch die Wirkung verschiedener Substanzen auf der Keramik, die Knochenzellen aktivieren sollen. Nach entsprechenden Standzeiten untersucht man die etwa zigarettenfiltergroßen Keramikimplantate aus dem Kniebereich der Schafe und analysiert sowohl biomechanisch per Drucktests als auch histologisch unter dem Mikroskop, wie gut der Knochen in die neu entwickelten Implantate eingewachsen ist. Verglichen mit Titan, dem Material, aus dem im Körper verbleibende ▶

Der Ingenieur Peter Föhr bei der Materialprüfung. Regenerativer Knorpelersatz hoher Güte dehnt sich nach der Druckbelastung dynamisch wieder aus / The engineer Peter Föhr tests cartilage: Following compression, high quality regenerated cartilage displays a dynamic recovery process

### Three research action items

“We do our research buried deep in the basement or high up under the eaves,” Burgkart says with a wink as he opens up his office right at the top of the hospital in Munich’s Haidhausen district during a tour of the building. His department focuses its research efforts in three main areas: biology, biomechanics and technology integration. “Biology here spans the entire spectrum from a single cell right through to large animal models. Biomechanics includes implant testing, cell and tissue characterization and mechano-stimulation. And within technology integration, we investigate medical imaging, navigation and robotics,” the 54-year-old Munich native explains, surveying the various orthopedic implants, tools and models strewn across his desk. “Interdisciplinary collaboration is a major bonus here. Our research teams include computer scientists, engineers, biologists, chemists and biophysicists – so we constantly have to learn new languages in order to understand each other.”

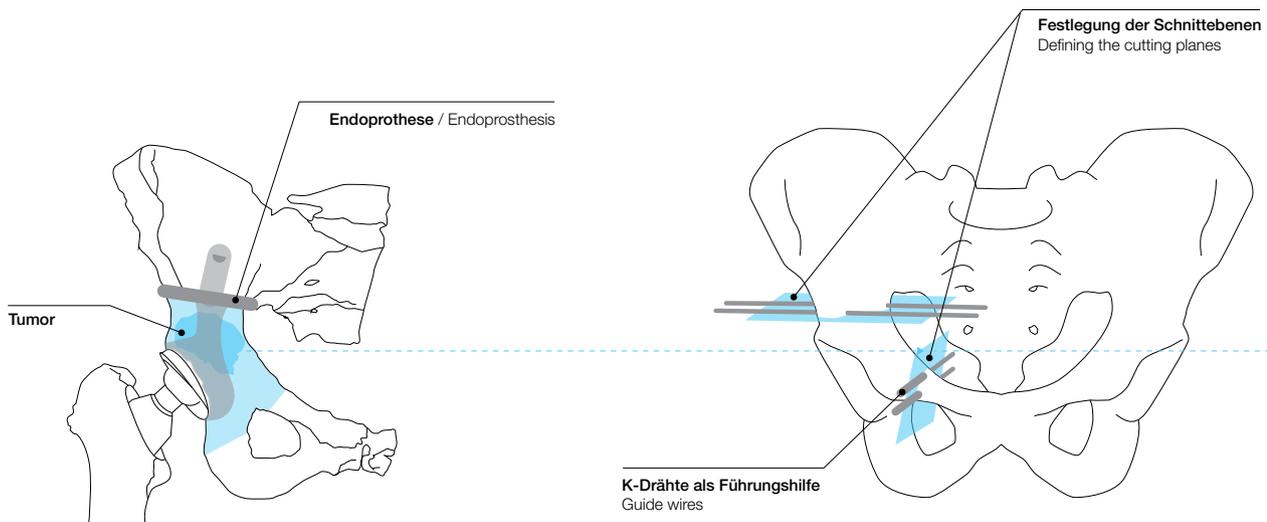
### When ceramic meets bone

A project in which biomechanics and biology are closely intertwined involves exploring ways to improve implants and their bone-facing surfaces – for instance, in artificial hips and knees. The TUM project team is partnering with industry players to develop a new, high-performance ceramic to achieve this. As Burgkart explains: “We take osteoblasts – human bone cells – from patient volunteers and apply them to ceramic surfaces with varying degrees of porosity, observing how well they are able to grow and multiply.” The researchers go on to test the surfaces displaying the most favorable properties on sheep. The findings have shown, for instance, that the porous surfaces need not be particularly thick – a single millimeter is sufficient. The team is also working with TUM chemists to test the effects on the ceramic of various substances intended to activate bone cells. After a suitable trial period, the ce- ▶



Constantin von Deimling vermisst mit einem Robotersystem alle möglichen Bewegungen von Gelenken und ihre jeweilige Belastung – hier an einem Schweineknie / Constantin von Deimling uses a robotic system to measure all the possible movements of a joint and their individual impact – here with a pig's knee





Ein mit einem Tumor befallenes Stück Beckenknochen wird durch eine Prothese ersetzt. Die Geometrie der Prothese und die Schnittebenen werden anhand von 3-D-Daten des Beckens – ermittelt aus Computertomografien – definiert / A section of pelvic bone affected by a tumor is replaced with an implant. 3D data for the pelvis – gained via computed tomography – are used to define the geometry of this prosthesis, as well as the cutting planes

Prothesen heute zumeist sind, schneidet die Keramik genauso gut oder besser ab. Nach zwölf Wochen ist das Material schon fest eingewachsen. Die unter Fachleuten bisher vorherrschende Meinung, Keramik sei zwar interessant, weil sie keine Allergien verursache, aber die Knochenzellen würden Titan bevorzugen, wurde damit revidiert.

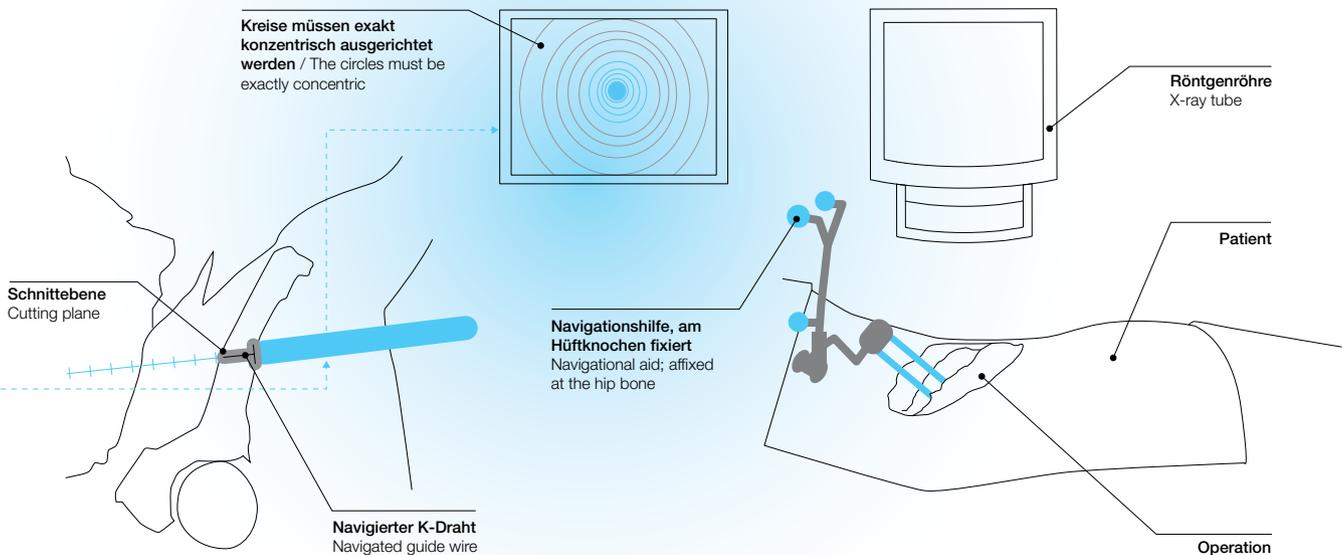
### An der Spitze der Entwicklung

Burgkarts Gruppe arbeitet mit einem der führenden Hersteller, CeramTec, zusammen und hat dabei weltweit erstmalig bioaktive Beschichtungen auf der neu entwickelten porösen Implantatoberfläche systematisch untersucht. Zwar wird das Material schon für Inlays verwendet, aber nicht direkt am Knochen. Zum Beispiel am Hüftgelenk funktioniert Keramik auf Keramik hervorragend, weil es wegen ihres geringen Reibungskoeffizienten kaum Abrieb gibt – im Gegensatz zum heutigen Standard Metall auf Polyethylen. „Bisher muss für eine Keramikpfanne ein Metallssockel aufgebaut werden, damit die Prothese einwächst. Beides zusammen ist sehr dick. Deshalb muss man vom Beckenknochen leider viel ausfräsen, um die Prothese einzubauen“, gibt Burgkart zu bedenken. Das vom Bayerischen Wirtschaftsministerium mit 1,1 Millionen Euro geförderte Projekt zeigt neue Möglichkeiten auf, mit denen Patienten künftig mit langlebigeren und verbesserten Prothesen versorgt werden könnten. Unabhängig vom Implantatwerkstoff

arbeitet das Team schon an den nächsten wichtigen Schritten, etwa der Frage, wie man Prothesen besser vor Infektionen schützen kann. Hier werden zum Beispiel in einem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Projekt neue diamantähnliche Beschichtungen mit Nanopartikeln aus Silber oder Kupfer untersucht.

### Biomechanische Gewebecharakterisierung

Damit bei Knorpelschäden im Knie oder im Sprunggelenk keine oder erst viel später eine Prothese gebraucht wird, wenden Orthopäden schon länger Therapieverfahren mit regenerativem Knorpelersatz an. Die Güte des verwendeten Knorpelmaterials vorab objektiv zu beurteilen, fällt bisher jedoch schwer. Nach einer Richtlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sollen nun zur Qualitätssicherung die strukturellen Eigenschaften von Regeneraten analysiert werden. Eine vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Arbeit des Lehrstuhls für Orthopädie entwickelt dazu zusammen mit dem Prüflabor EndoLab ein hochempfindliches Prüfsystem. Beim Rundgang durchs Labor macht Burgkart deutlich, dass die Herausforderung dabei in der Beschaffenheit der Proben liegt: „Wenn wir Knorpel züchten, ist er anfangs oft sehr weich, fast geleeartig, also noch gar nicht fest wie Knorpel eigentlich ist. Wir wollen zu jeder Phase wissen, wie weit er noch weg ist von einem einsatzfähigen Knorpel.“ Der Auf- ▶



**Während der Operation werden in Echtzeit Röntgenbilder aufgenommen und – überlagert mit den 3-D-Planungsdaten – auf Monitoren dargestellt. Die Position der Führungsstange wird in ein konzentrisches Kreismuster umgerechnet. So kann der Chirurg sich auf einen Blick orientieren / During the operation, X-rays are taken in real time and displayed on monitors with the 3D planning data superimposed. The positioning of the guide rods is converted into a pattern of concentric circles, giving surgeons invaluable guidance at a glance**

ramic implants are removed from the sheeps' knees for testing. The team performs both biomechanical pressure tests and histological analyses under the microscope to determine how well the bone has grown onto these innovative implants, which are around the size of a cigarette filter. In comparison with titanium – currently the material most often used for prostheses that remain in the body – the ceramic performs just as well or even better, fully integrating after only twelve weeks. Prior to this, the prevailing expert opinion was that, while ceramic may seem promising because it does not trigger allergies, bone cells favor titanium. These latest research findings challenge that view.

### **Pioneering development**

Working with a leading manufacturer, CeramTEC, Burgkart's group has conducted the world's first systematic test series on bioactive coatings applied to the newly developed porous implant surface. The material is already used for inlays, but has never before been applied directly to bone. In the hip joint, for example, ceramic on ceramic works extremely well, since its low friction coefficient results in minimal abrasion – in contrast to metal on polyethylene, which is the current standard. "To date, a ceramic cup has to be housed in a metal shell to anchor the implant. The two together are very thick, which means we unfortunately have to cut away a lot of bone from the pelvis to insert the implant," Burgkart points out. Draw-

ing on funding of 1.1 million euros from the Bavarian Ministry of Economic Affairs, this research project is discovering new ways to equip patients with improved, longer-lasting implants in the future.

Irrespective of the implant material, the team is also already working on the next key steps – such as better ways to protect prosthetic joints against infection. Here, a project backed by the German Research Foundation (DFG) is investigating new, diamond-like coatings using nanoparticles of silver or copper, for instance.

### **Biomechanical tissue characterization**

To avoid or postpone the need for artificial joints due to damaged cartilage in the knee or ankle, orthopedists have been delivering tissue engineered cartilage transplants for a while. However, in the past it has been difficult to objectively assess up front the quality of cartilage material used here. A guideline issued by the European Medicines Agency (EMA) now aims to change this, calling for analysis of the structural properties of the engineered cartilage to enable quality assurance. With funding from the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF), the Department of Orthopedics is collaborating with test laboratory EndoLab on a project to develop a highly sensitive testing system for this purpose. On a tour of the laboratory, Burgkart explains that the challenge lies in the material properties of the samples: "When we grow ▶

bau der Messung erinnert an eine klassische Materialprüfung, in der ein Stempel auf eine Knorpelscheibe drückt. Der Knackpunkt: Knorpelregenerate erholen sich nach der Kompression dynamisch. Nach der Belastung dehnt sich der Knorpel wieder aus und drückt den Stempel vor sich her. Diese extrem kleinen Kräfte zu messen, ist nur mit einer ausgefeilten Kraftregelung des Prüfgeräts machbar, das den Stempel führt. Ein selbst entwickeltes Softwarepaket, bestehend aus grafischer Bedienoberfläche, echtzeitfähiger Antriebsregelung, Plausibilitätskontrolle und Sicherheitslogik, erlaubt dem System standardisierte Prüfungen. Burgkart deutet den sich abzeichnenden Fortschritt an: „Bisher schneidet man den Knorpel auf und beurteilt – neben der biochemischen Zusammensetzung – vor allem unter dem Mikroskop: Sieht er so aus wie Knorpel? Da sage ich meinen Studenten: Es ist nicht so wichtig, wie der Knorpel aussieht, der kann auch grün oder blau sein. Wichtig ist, dass er wie Knorpel funktioniert.“ Diese Qualität ließe sich mit der neuen Messmethode standardisiert und objektiv feststellen, vielleicht schon bald in großem Stil. Das BMBF hat den Lehrstuhl nun gebeten, bei der Entwicklung einer DIN-/ISO-Norm zu helfen, um einen entsprechenden Standard festzulegen.

### Präzision verbessert Rekonstruktion

Ein weiteres Projekt befasst sich mit der Versorgung von Krebspatienten. Durch die großen Fortschritte in den 3-D-Bildgebungsverfahren wissen erfahrene Tumorchirurgen wie Rüdiger von Eisenhart-Rothe, Direktor der Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie im Klinikum rechts der Isar, heute zwar vor einer Operation sehr genau, wo der Tumor im Körper liegt. „Doch nach dem Hautschnitt sehen wir oft nur einen sehr kleinen Ausschnitt“, sagt von Eisenhart-Rothe. „Wir haben vor der Operation große Informationsmengen, die aber derzeit nur eingeschränkt in den Operationssaal transferierbar sind.“ Die Forscher entwickeln gemeinsam mit Brainlab, einem Hersteller softwarebetriebener Navigationstechnik, und Radiologen der TUM Planungshilfen und -werkzeuge für Chirurgen. Sie können Resektionsgrenzen, entlang derer geschädigter Knochen entfernt wird, schnell und präzise festlegen und in der Operation anhand der simultanen Visualisierung verschiedener diagnostischer Abbildungen wie CT, Fluoroskopie und MRT navigieren. In absehbarer Zeit könnte so das Hantieren mit physischen Eins-zu-eins-Plastikmodellen und Sägeschablonen entfallen und die Rekonstruktion von Gelenken durch präzisere Eingriffe erheblich erleichtert werden. Im Experiment ist bereits eine gesamte Tumorbehandlung von der präoperativen Planung bis zur Navigation unter OP-Bedingungen gelungen. Die simulierten Beckeneingriffe mit Navigation an anatomischen Präparaten stellten das Potenzial der neuen Technik in Sachen Präzision eindrucksvoll unter Beweis. So kommt die Tumorchirurgie dem Ziel näher, für Patienten optimale technische Unterstützung bei der Tumorentfer- ▶

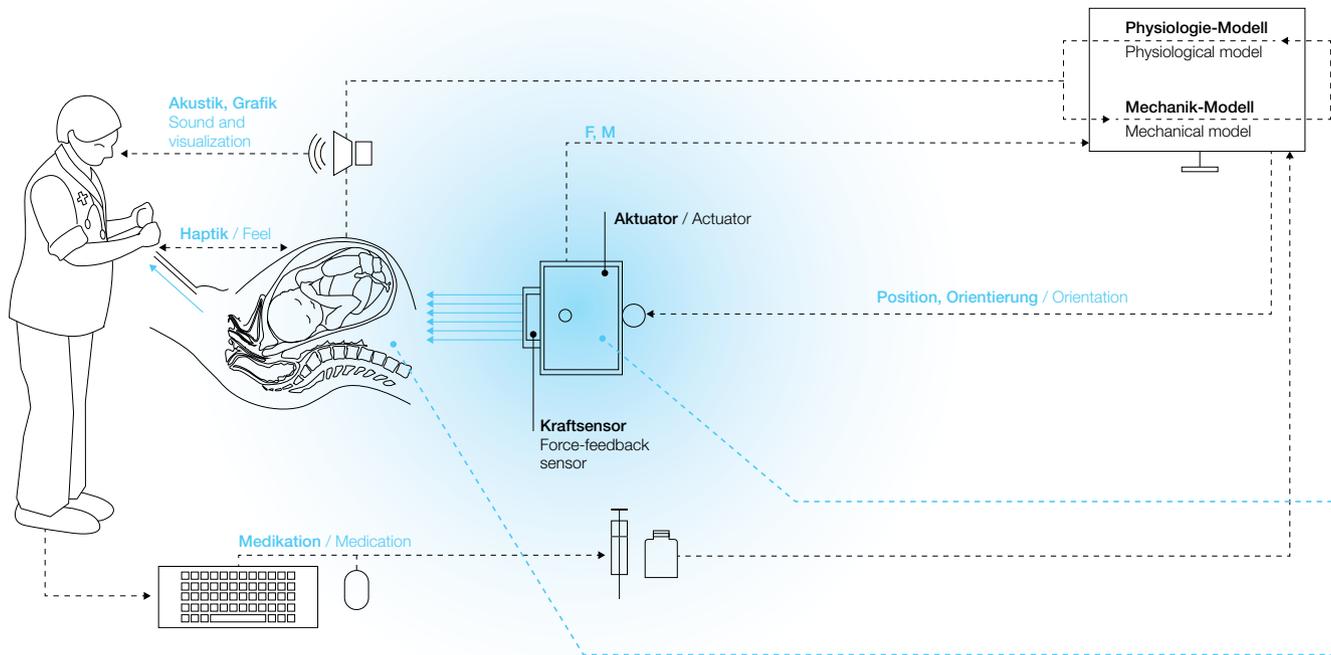
cartilage, it often starts out very soft, almost like jelly – so it doesn't yet have the hardness of the final material. At every stage, we want to know how far away it is from fully functional cartilage.” The measurement set-up is reminiscent of conventional materials testing, with a stamp exerting pressure on a slice of cartilage. The crucial difference here is that after compression, regenerated cartilage reveals a dynamic recovery process. Following the initial stress, the cartilage expands again and pushes the stamp away from it. Measuring these tiny forces is only possible with precision force control that the testing device applies to the stamp. To enable standardized testing, the team has developed its own software package for the system, consisting of a graphical user interface, real-time drive control, plausibility checks and safety logic. Enthusiastic about progress thus far, Burgkart emphasizes: “Previously, we sliced up the material and – alongside analyzing its biochemical composition – primarily used a microscope to determine whether it looked like cartilage. But, as I tell my students, its appearance isn't actually all that important – it could even be green or blue. The main thing is that it acts like cartilage.” The new measurement method should allow standardized, objective assessment of precisely this quality. And possibly even on a large scale before long, since the BMBF has now asked the department to assist in defining a DIN/ISO standard to set an appropriate benchmark in this area.

### Adding precision in reconstruction

Another of the department's focus projects is looking at cancer treatment. The major advances in 3D imaging procedures mean that experienced tumor surgeons such as Rüdiger von Eisenhart-Rothe, Director of the Clinic for Orthopedics and Sports Orthopedics at rechts der Isar university hospital, now know a tumor's precise location within the body prior to surgery. “Yet after the incision, our view is often very restricted,” explains von Eisenhart-Rothe. “We have a lot of information before an operation – but it's not easy to transfer that to the operating room.” The research group is working with Brainlab – a manufacturer of software-driven navigation technology – and TUM radiologists to develop a range of planning aids and tools. These should enable surgeons to define resection margins – the lines along which infiltrated bone is removed – rapidly and precisely, while also supporting navigation during the procedure with simultaneous displays of various diagnostic images such as CT, fluoroscopy and MRI scans. This could do away with full-scale plastic models and cutting templates altogether in the foreseeable future, greatly enhancing joint reconstruction by making surgery more precise. An entire tumor procedure has already been performed successfully in an experimental setting within this project – from pre-operative planning right through to navigation during surgery. The simulated pelvic interventions on anatomical models using image-guided navigation delivered an impressive demonstration of this new technology's potential to take precision to a new level. Tumor surgery is moving a significant step closer to ▶



Oben: Der Oberarzt Rainer Burgkart entwickelt unter anderem Hochleistungskeramik für Prothesen. Unten: Rüdiger von Eisenhart-Rothe erläutert das Design eines Implantats für einen tumorbehafteten Beckenknochen anhand der über Röntgenaufnahmen gewonnenen 3-D-Daten des Beckens / Top: Projects led by senior physician Rainer Burgkart include the development of high-performance ceramic for implants. Bottom: Rüdiger von Eisenhart-Rothe explains the design of an implant for a tumorous pelvic bone using 3D data obtained by X-raying the patient's pelvis



nung bereitzustellen und Prothesen bestmöglich individuell anzupassen.

### Routine rettet Leben

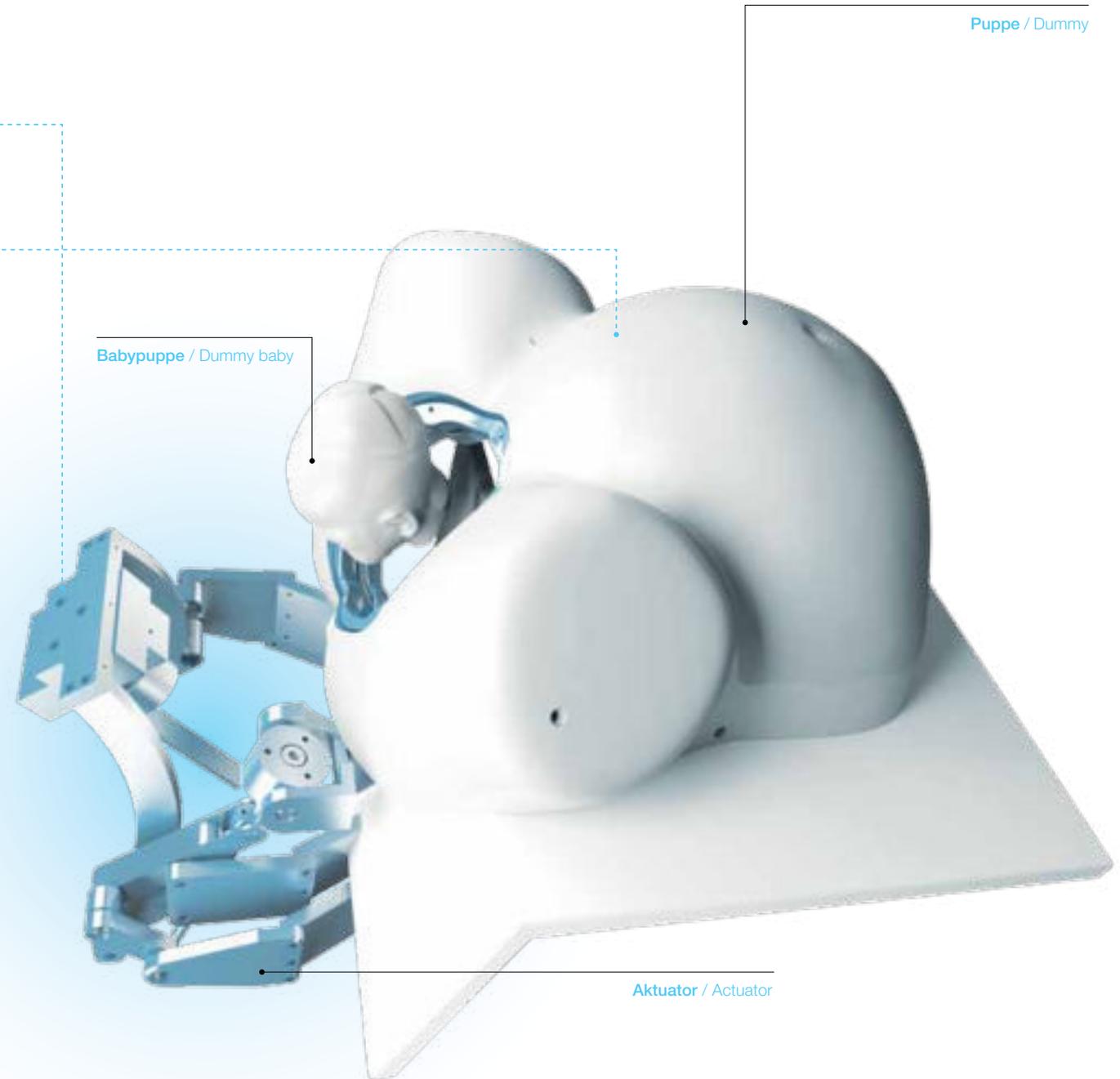
„Ich habe vorhin schon Simone hochgefahren“, sagt Burgkart, als er die Tür zu einem Kellerraum öffnet. Was er dann vorführt, beeindruckt Laien und begeistert Experten. SIMone™ ist ein Hightech-Geburtssimulator, an dem Geburtshelfer in Trockenübungen Komplikationen und den dabei erforderlichen Einsatz von Instrumenten und Medikamenten trainieren können. SIMone™ stellt einen weiblichen Unterleib dar, aus dem ein Babykopf geholt werden muss. Junge Ärzte mit wenig Erfahrung im Kreißsaal, aber auch ältere Kollegen, die den Umgang mit Saugglocke oder Zange trainieren wollen, werden durch die Übungen sicherer und können später im Ernstfall unter Stress richtig entscheiden und Leben retten. Das unscheinbare Gerät erwacht zum Leben, sobald am Bildschirm einer der programmierten Geburtsabläufe gestartet wird. Man hört echte Atemgeräusche und Schmerzlaute der Mutter sowie die Herztöne des Kindes. „Meine Kollegen und ich haben uns hier durch Flugsimulatoren in der Ausbildung von Piloten inspirieren lassen“, sagt Burgkart, dessen Bruder Pilot bei der Lufthansa ist. Das Besondere am Geburtssimulator: Er ist nicht nur über die Optik und Akustik erfahrbar, sondern auch über die Haptik, was die Simulation sehr interaktiv und lebendig ▶

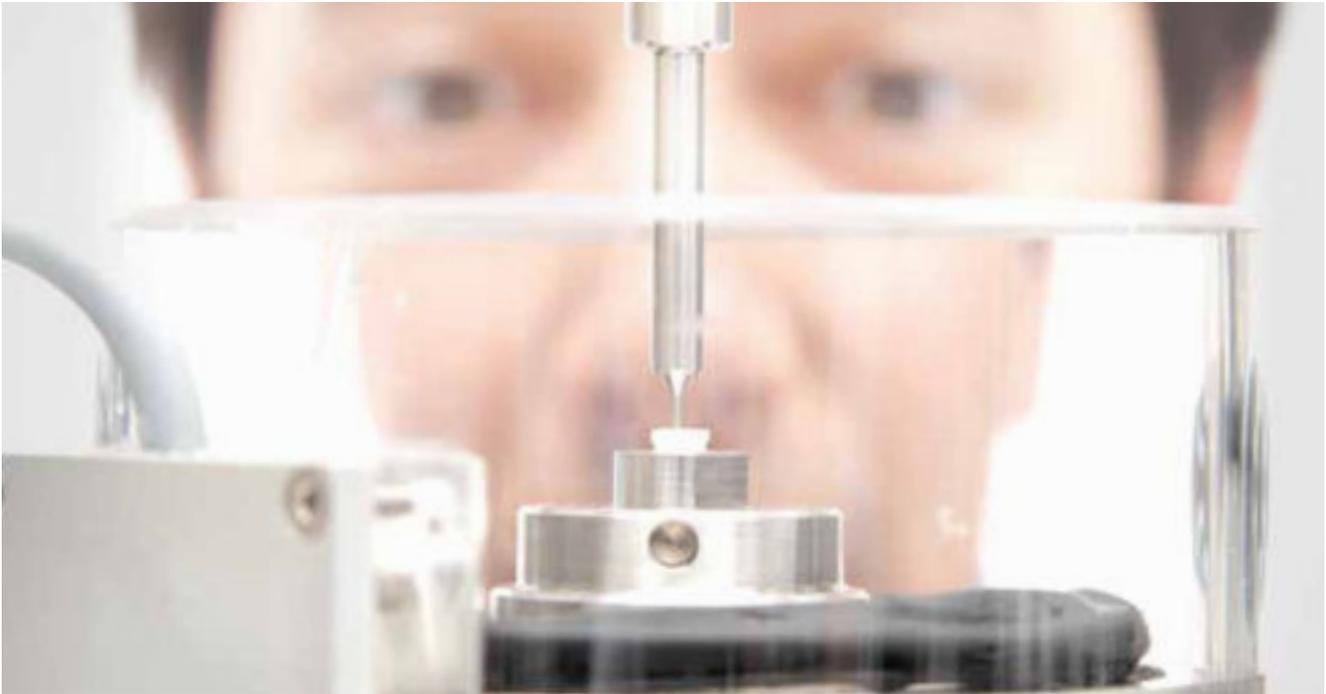
the goals of providing optimum technical support for patients during removal procedures and individualizing implants to the greatest possible extent.

### Life-saving simulation

“I’ve already booted up Simone,” announces Burgkart, as he opens the door to a room in the hospital’s basement. What he then goes on to demonstrate impresses any observer and delights the experts. SIMone™ is a high-tech birth simulator, giving midwives and obstetricians a dry run to practice dealing with complications and the resulting use of instruments and medication during delivery. It replicates a female womb, from which a baby’s head has to be extracted. The simulation benefits both young doctors with little experience in the delivery room and more senior colleagues wanting to practice vacuum extraction (ventouse) and forceps deliveries, leaving them better equipped to make the right decisions under stress and save lives in emergency situations. Initially unimposing, SIMone™ springs to life as soon as one of the pre-programmed birth scenarios is launched on the screen. It features characteristic sounds due to the breathing and pain of the mother, as well as the foetal heartbeat. “My colleagues and I were inspired by the flight simulators used to train pilots,” explains Burgkart, whose brother is a pilot with Lufthansa. What really sets the birth simulator apart is that it not only delivers a visual and auditory experience, but also a haptic one, making ▶

Der Geburtssimulator ist eine Entwicklung des Lehrstuhls und ein Beispiel für Forschung in der Lehre. Ärzte üben unter realistischen Bedingungen den Umgang mit Komplikationen bei Geburten. Ein ausgeklügeltes Steuerungssystem berechnet für jede Situation jeweils die Kräfte am Babykopf. Wie in der Klinik werden dem Arzt die aktuellen medizinischen Daten von Mutter und Kind angezeigt, und das System reagiert auf Maßnahmen wie zum Beispiel Medikation / The birth simulator – a development of the department – is an example of research for teaching. It features characteristic sounds due to the breathing and pain of the mother and is for doctors to practice dealing with complications during delivery. A sophisticated control system calculates the forces on the baby's head in every situation. As in the hospital, the doctor can view current medical data for the mother and child and the system reacts to interventions such as medication





**Knorpeltests:** Nur mit einer ausgefeilten Kraftregelung lassen sich die extrem kleinen Kräfte, die der Knorpel beim Ausdehnen ausübt, im Prüfgerät realisieren. Dieses System wurde am Lehrstuhl von Rüdiger von Eisenhart-Rothe entwickelt und erlaubt standardisierte Prüfungen von Knorpelmaterial. **Cartilage tests:** Precision force control is required for the testing device to measure the tiny forces exerted by the cartilage on expansion. This system was developed by von Eisenhart-Rothe's department to enable standardized testing of cartilage material

macht. Burgkart: „Wir haben zusammen mit Prof. Riener, der ursprünglich am Lehrstuhl für Steuerungs- und Regelungstechnik der TUM tätig war und nun als Professor der ETH Zürich weiter kooperiert, Jahre der Arbeit in die Entwicklung gesteckt, bis wir so weit waren, dass auch Profis sagen, alles fühlt sich echt an. Ganz wichtig war dabei die enge Kooperation mit Prof. Schneider, dem Leiter der Geburtshilfe an unserem Klinikum.“

Hinter dem Babykopf sitzt ein Kraft-Momenten-Sensor, und das System gibt Reaktionen auf jede Intervention des Geburtshelfers wieder. So legt man zum Beispiel im entscheidenden Moment die Saugglocke an und extrahiert anhand von Hilfslinien auf dem Bildschirm das Köpfchen aus dem Becken. Geschwindigkeiten und Widerstandskräfte beim Ziehen entsprechen dabei der realen Situation. Für das Prinzip erhielt das Projekt mehrere Patente und wissenschaftliche Auszeichnungen. Der Simulator wird seit 2009 von der Firma 3B Scientific in Lizenz vertrieben. Rund 50 Stück haben bereits Käufer gefunden. Burgkart berichtet: „Das Schöne ist, es gibt auch Nachfrage aus weniger entwickelten Ländern. Man muss nicht viel in Handbüchern lesen, um mit ihm arbeiten zu können. Und ganz wichtig für die Ausbildung: Der Simulator ist 24 Stunden, sieben Tage in der Woche verfügbar.“ Die Entwicklung des Geburtssimulators ist ein gutes Beispiel dafür, wie Forschung in der Lehre funktionieren kann.

*Autor: Karsten Werth*

the simulation highly interactive and lifelike. As Burgkart confirms: “Together with Professor Riener, originally a colleague at the TUM’s Institute of Automatic Control Engineering (LSR) and now still on board during his professorship at ETH Zurich, we put years of work into the development until we reached a point where even experienced professionals were saying that everything feels realistic. Our close collaboration with Professor Schneider, Head of Obstetrics at our hospital, played a very important role in this project.”

A force-feedback sensor behind the baby’s head enables the system to react to every intervention by the physician. Applying a ventouse at the right moment, for instance, the obstetrician can guide the baby’s head through the pelvis along the lines displayed on the screen. The speed and resistance shown during pulling correspond to a realistic birthing situation. The principle behind the project has garnered several patents and scientific awards. 3B Scientific has been distributing the simulator under license since 2009, with around fifty units sold to date. As Burgkart reports: “The really positive thing is that enquiries are also coming in from less developed countries. You don’t need to read much in manuals to be able to work with the simulator. And it’s available 24 hours a day, seven days a week, which is a huge advantage for training purposes.” Essentially, SIMone™ is a shining example of how research can successfully enhance teaching methods.

*Author: Karsten Werth*

Der Moment, in dem Sie Ihre Erfahrung mit der Erfahrung von ZEISS verbinden. Und für beide Seiten ein Gewinn entsteht.

**Für diesen Moment arbeiten wir.**



**// ERFOLG UND  
VERANTWORTUNG**  
MADE BY ZEISS

ZEISS ist ein weltweit führendes Unternehmen der Optik und Optoelektronik mit rund 24.000 Mitarbeitern. Zusammen mit den Besten ihres Fachs arbeiten Sie hier in einem kollegialen Klima für technologisch bahnbrechende Produkte. Mitarbeiter von ZEISS stehen leidenschaftlich dafür ein, immer wieder etwas zu schaffen, das die Welt ein bisschen besser macht.

Starten Sie Ihre Karriere bei uns: [www.zeiss.de/karriere](http://www.zeiss.de/karriere)

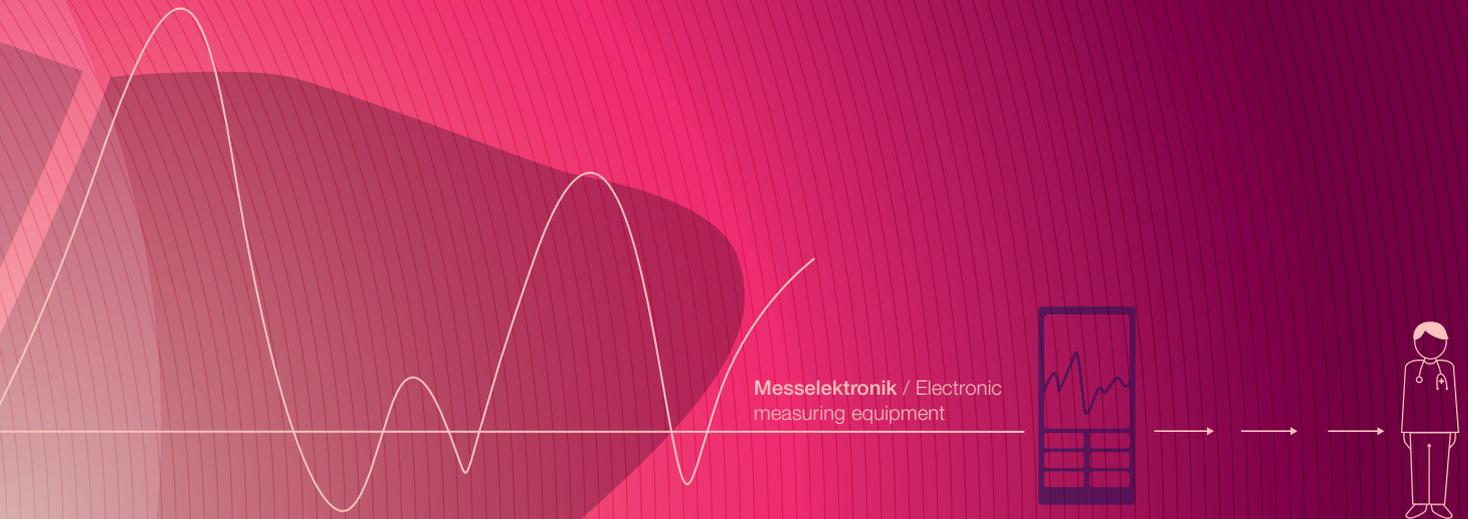


We make it visible.



Link

[www.lme.ei.tum.de](http://www.lme.ei.tum.de)



# Mikroelektronik fördert maßgeschneiderte Medizin

Illustrationen / Illustrations: edlundsepp

Am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik werden Geräte und Systeme erforscht, die die personalisierte Diagnostik und Therapie fördern. Insbesondere die Tumorthherapie könnte sich dadurch verbessern. Dafür starten Sensoren den großen Lauschangriff auf Zellen und Tumoren **Personalizing medicine with microelectronics** The Heinz Nixdorf Institute for Medical Electronics is investigating systems and devices to enable personalized diagnosis and treatment options. Tumor therapy, in particular, stands to gain from medical electronics, partly due to sensors that can “spy” on cells and tumors

Pipettierroboter und Mikrotiterplatte des Intelligent Microplate Reader (IMR). Das Kulturmedium wird mithilfe des 24-fach-Pipettierkopfes in allen Seitenkammern der Mikrotiterplatte gleichzeitig ausgetauscht, die Zellen werden vollautomatisch mikroskopiert, was eine Analyse ihres unter Wirkstoffeinfluss veränderten Stoffwechsels ermöglicht / The IMR's pipetting robot and microwell plates. The 24-fold pipetting head replaces the culture medium in all the side-chambers simultaneously and the cells are examined under a fully automated microscope and analyzed for metabolic changes caused by the active agent

**M**ikroelektronik eröffnet ganz neue Chancen bei der medizinischen Therapie“, sagt Prof. Bernhard Wolf vom Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik der Technischen Universität München (HNLME) begeistert. Wolf, habilitierter Medizinphysiker und von der Ausbildung her auch Chemiker und Biologe, ist seit 2000 Ordinarius an der TUM. Zuvor hatte er den Lehrstuhl für Biophysik an der Universität Rostock inne. Der vielseitige Forscher arbeitet mit seinen etwa 60 Mitarbeitern – Biologen, Ingenieure und Techniker – eifrig daran, Sensorchips und Produkte für eine personalisierte Medizin zu entwickeln. Die Basis hierfür bildet die bereits 1980 in Freiburg begonnene Grundlagenforschung zur Signalübertragung in Zellen und zum Zellstoffwechsel. Wolfs Forscherinteresse gilt zwei großen Bereichen, die beide der Diagnostik und Therapie dienen. Ein Bereich beschäftigt sich mit Test- und Diagnosesystemen, die aus Mikrochips und lebenden Zellen bestehen. Diese sogenannten Lab-on-Chip-Systeme dienen vor allem der Wirkstoffsuche und einer individuellen Tumorthherapie. Sie basieren auf dem Wissen, dass Zellen ständig unterschiedlichste Signale chemischer und physikalischer Natur aus ihrer Umgebung „aufnehmen“, in der Zelle weiterleiten, verarbeiten und darauf reagieren. Eine solche Reaktion kann im Extremfall der Zelltod sein, aber auch die Zellteilung, die Aktivierung bestimmter Stoffwechselwege oder die Bildung und Freisetzung von Proteinen. Die Mikrochips sind Sensoren oder beherbergen Sensoren, die genau diese Reaktionen der Zellen auf äußere Einflüsse messen.

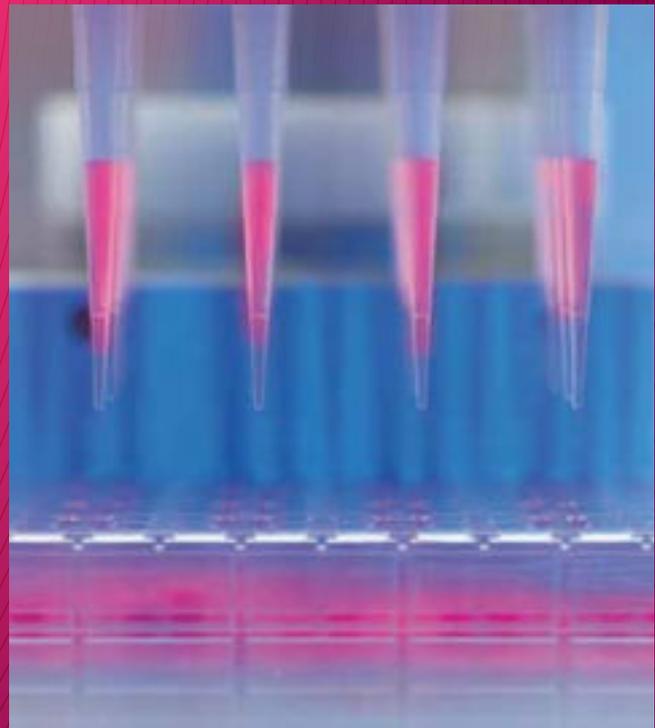
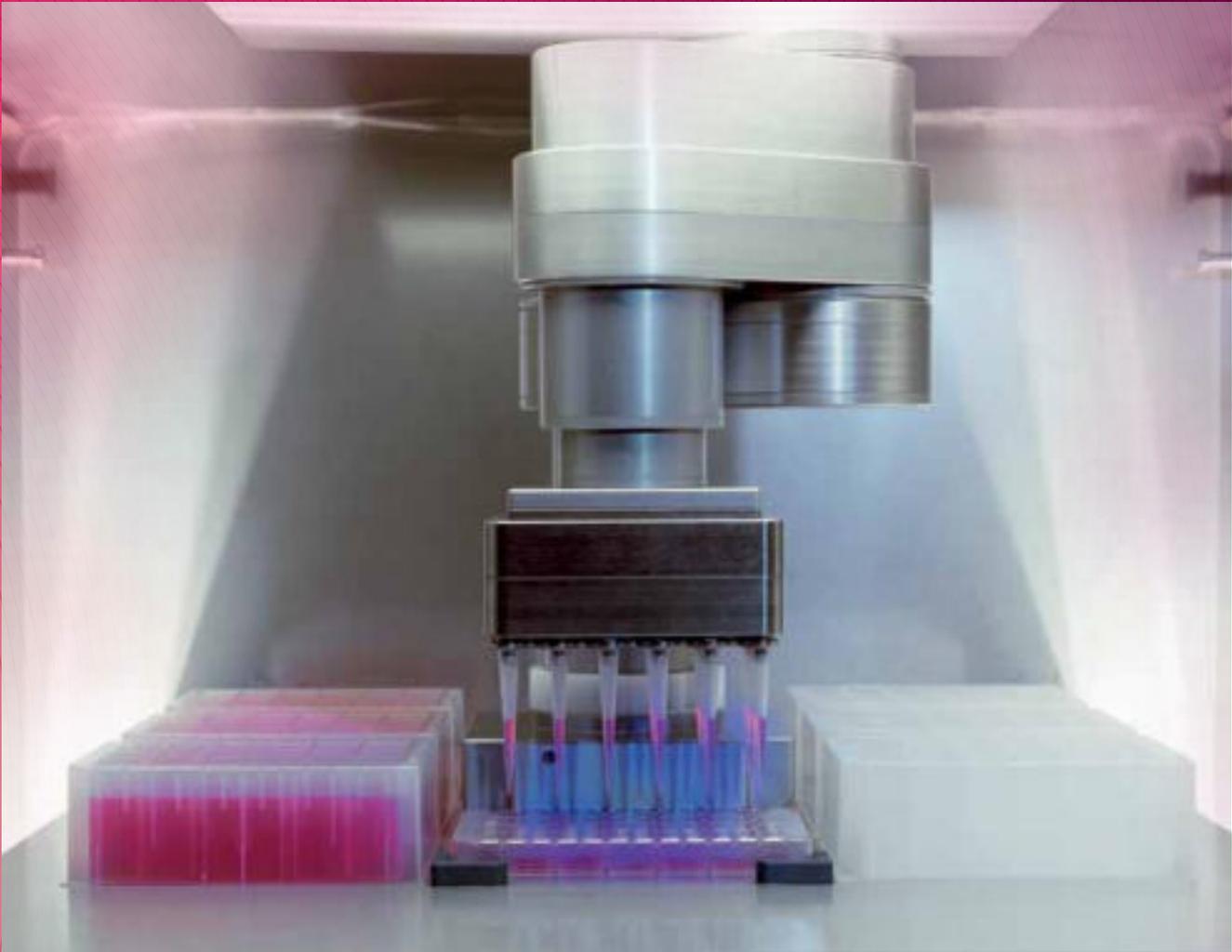
#### Lauschangriff auf lebende Zellen

Um die Zellreaktion, beispielsweise auf Wirkstoffe, an größeren Messreihen gleichzeitig untersuchen zu können, wurde am HNLME mit Kooperationspartnern aus der Industrie der vollautomatische sogenannte Intelligent Microplate Reader (IMR) entwickelt. Das Gerät macht den Lauschangriff auf viele lebende Zellen gleichzeitig möglich. Wichtiger Bestandteil sind spezielle sogenannte Mikrotiter- oder Multiwellplatten mit vielen unabhängigen Nöpfchen, die sich jeweils aus drei miteinander verbundenen Kammern zusammensetzen – eine kleine Reaktionskammer und zwei daran angrenzende Seitenkammern. Auf dem Boden der Mikroreaktionskammer befinden sich mehrere Sensoren, die ▶

**Microelectronics** opens up entirely new opportunities in medical care,” enthuses Prof. Bernhard Wolf from TUM's Heinz Nixdorf Institute for Medical Electronics (HNLME). Wolf, a Professor of Medical Physics, is also trained as a chemist and biologist. He has been a full professor at TUM since 2000, following his time as Chair of Biophysics at the University of Rostock. The multitasking researcher and his team of around sixty staff – biologists, engineers and technicians – are busy developing sensor chips and products for personalized healthcare. They are building on basic research that started out in Freiburg back in 1980, investigating signal transduction in cells and cellular metabolism. Wolf's research focuses on two main areas of interest, both of which advance diagnostic and therapeutic methods. One area involves test and diagnostic systems consisting of microchips and living cells. Known as lab-on-a-chip systems, these are mainly used in efforts to identify new drug therapies and develop individual tumor treatment plans. They are based on the knowledge that cells are constantly picking up the most varied chemical and physical signals from their surroundings, then proceeding to transmit, process and react to them. In an extreme case, such a reaction might be cell death, but it could also be cell division, activating specific metabolic pathways, or forming and releasing proteins. The microchips comprise or incorporate sensors to measure precisely these cell reactions to external influences.

#### Spying on living cells

To see how cells respond – for instance to active ingredients – in larger parallel test series, the HNLME worked with industry partners to develop a fully automated Intelligent Microplate Reader (IMR). This system enables monitoring of multiple living cells simultaneously. Microwell plates are a key element here, consisting of multiple independent “wells”, each comprising three connected chambers – a tiny reaction chamber and two adjoining side-chambers. The bottom of the micro-reaction chamber is equipped with several sensors that measure various parameters of cell metabolism. Living cells and tissue samples are cultivated directly on these sensors and conjoin with the structure of the chip in question, forming hybrid structures. By measuring parameters such as the level of dissolved oxygen, which is ▶



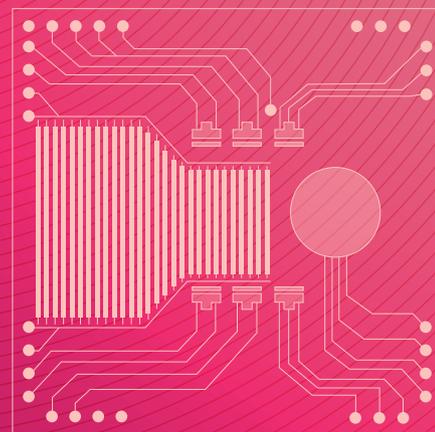
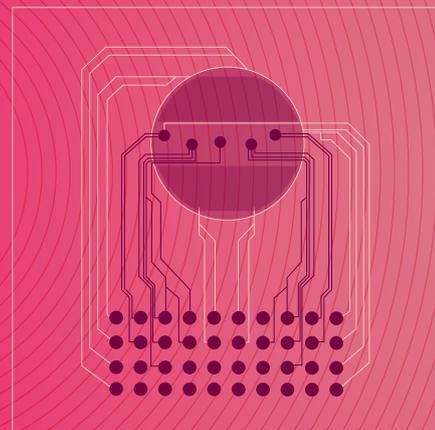
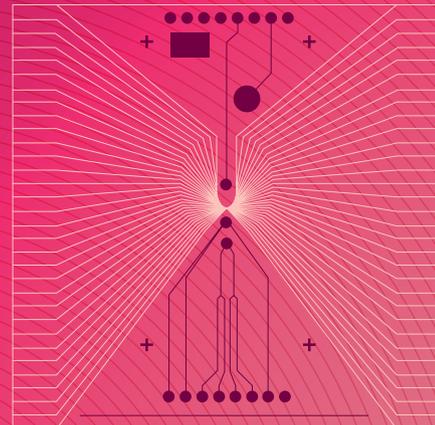
unterschiedliche Größen des Zellstoffwechsels messen. Lebende Zellen und Gewebe werden direkt auf diesen Sensoren kultiviert und verwachsen regelrecht mit der Struktur des jeweiligen Chips, weshalb man von hybriden Strukturen spricht. Die von den Sensoren gemessenen Größen, wie zum Beispiel die Menge an gelöstem Sauerstoff, mit der die Energieversorgung aller Zellabläufe steht und fällt, sowie der pH-Wert machen eine Aussage zum „Befinden“ der Zelle – und alles in Echtzeit. Zusätzlich dokumentiert ein eingebautes Mikroskop automatisch die Vorgänge und Strukturveränderungen in den Zellen.

### Personalisierte Chemotherapie

Der IMR wird auch eingesetzt, um die Tumorthherapie zu verbessern. „Es hat sich herumgesprochen, dass es keinen Sinn macht, auf jeden bösartigen Tumor planlos mit der chemischen Keule "draufzuhauen", da bei den meisten Massentumoren wie Brust-, Lungen-, Magen- und Darmkrebs bestenfalls 20 Prozent der Patienten auf eine herkömmliche Chemotherapie ansprechen. Deshalb müssen wir die Therapie personalisieren. Und das schaffen wir mit einem Vorabtest“, so Bernhard Wolf. Denn es ist bei Tumorgewebe möglich zu überprüfen, ob das bösartige Gewebe auf ein bestimmtes Zellgift, ein Chemotherapeutikum, ansprechen würde und welche Dosierung nötig wäre, um den gewünschten tumorzerstörenden Effekt zu erzielen. Für die Patienten könnte das Testergebnis eine wichtige Entscheidungshilfe bei der Frage „Chemo ja oder nein?“ sein. Eine klinische Studie zur „Personalisierten Chemosensitivitäts-Testung“ gemeinsam mit den Asklepios Kliniken in Hamburg läuft derzeit an. Ergebnisse sollen 2016 vorliegen. Vorprojekte, unter anderem mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg, waren bereits erfolgreich.

### Monitoring mit intelligenten aktiven Implantaten

Der zweite große Forschungsschwerpunkt am HNLME sind aktive Implantate, die im Körper wichtige Vitalparameter messen und die Werte für Diagnose, Überwachung oder gezielte Therapie drahtlos zu einer verarbeitenden „Empfangeinheit“ außerhalb des Körpers übermitteln. Das Implantat aus bioverträglichem Material selbst hat in etwa Zuckerrüfelgröße mit zwei Sensoren auf der Außenseite. Im Innern sind zwei kleine Knopfzellen und viel Elektronik, die gerade so groß ist, dass sie auf die beiden Batterien passt. „Das ist nur der Anfang. Der Platzbedarf für die Elektronik wird sich noch halbieren“, erzählt Wolf. Je kleiner die Implantate sind, desto eher ist es dann möglich, sie ▶



**Multiparametrische Chips: Neurochip (oben), Glas-Multisensorchip (Mitte) und Silizium-Sensorchip zur Messung des pH-Wertes, des Gelöstsauerstoffs und der elektrochemischen Impedanz (unten)**  
 Multiparametric chips: neurochip (top); glass multi-sensor chip (center) and silicon sensor chip for measurement of pH value, dissolved oxygen and electrochemical impedance (bottom)



Am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik wurde ein Teil der Sensorchips in unterschiedlicher Fertigungstechnologie für den IMR und andere Anwendungen entwickelt / Some of the sensor chips for the IMR and other applications are developed by the Heinz Nixdorf Institute for Medical Electronics using various manufacturing technologies

Fotos / Picture credit: Bauer

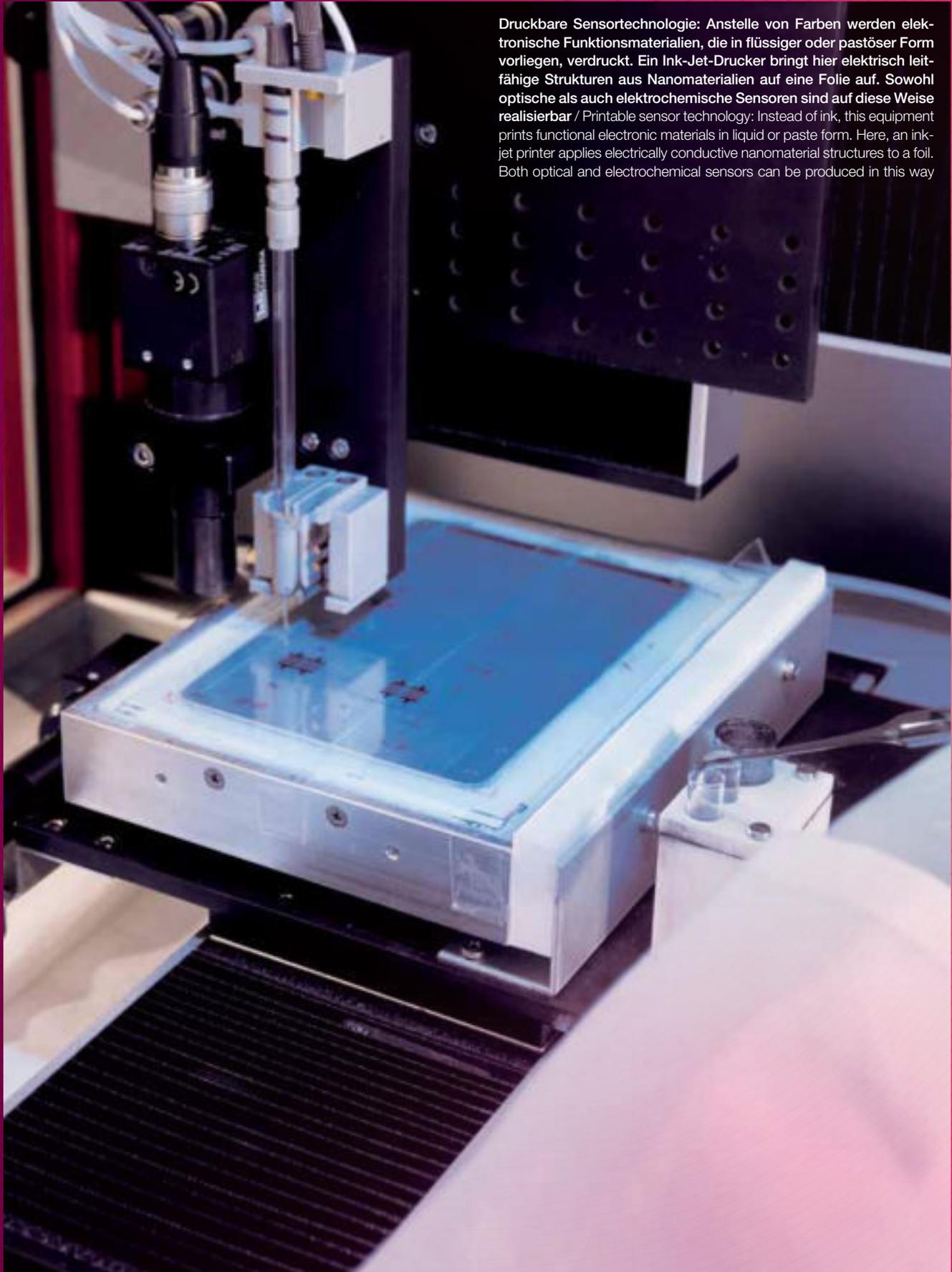
crucial to the energy supply for all cell functions, and the pH value, the sensors provide information about the state of the cell – and all in real time. In addition, an integrated microscope automatically documents processes and structural changes inside the cells.

### Customizing chemotherapy

The IMR is also used to optimize tumor treatment. “We now know that indiscriminately launching a full-blown chemical assault on every malignant tumor is not the best way forward. With the majority of common tumors, such as in breast, lung, stomach and colon cancer, conventional chemotherapy achieves results in twenty percent of patients at best. That is why we need to personalize the treatment – and that is where pre-testing comes in,” Wolf explains. These tests make it possible to check whether malignant tissue in a tumor would respond to a particular cytotoxin – or chemotherapy drug – and what dosage would be necessary to destroy the tumor. For patients, the test results could be very important when deciding whether or not to have chemo. A clinical trial on personalized chemosensitivity testing is now beginning in partnership with Hamburg’s Asklepios hospitals, with results expected in 2016. Feasibility projects, including with the German Cancer Research Center (DKFZ) in Heidelberg, have already been successful.

### Monitoring with intelligent active implants

The second major research focus at HNLME is active implants. These measure a patient’s vital signs and wirelessly transmit the values to a receiver unit outside the body for processing, enabling diagnosis, monitoring and targeted treatment. Made of biocompatible material, the implant itself is around the size of a sugar cube, with two sensors on the exterior. Inside, it contains two small button cells and plenty of electronics, sized to fit onto the batteries. “That is just the start. In time, the space required for the electronics will shrink by half,” Wolf foresees. The smaller the implants, the more viable it will be to insert them via minimally invasive procedures, avoiding significant incisions. The use of physiological sensors, for instance to measure blood pressure and glucose levels, is already established clinical practice. According to Wolf, whose institute is advancing research in this area, in the future it could be possible to use active implants as part of treatment, too. This would create a closed-loop system of automatic measurement and diagnosis and responsive treatment – a major technical challenge. To support treatment, the control unit would send information ▷



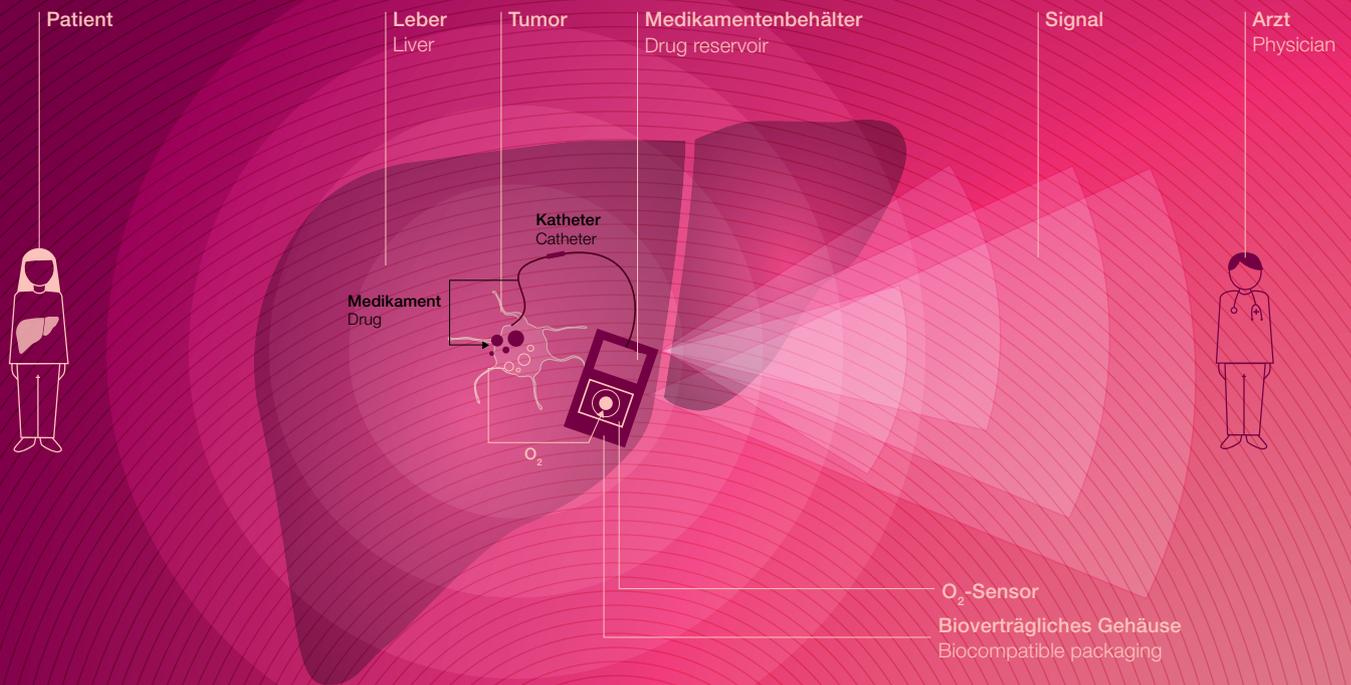
**Druckbare Sensortechnologie:** Anstelle von Farben werden elektronische Funktionsmaterialien, die in flüssiger oder pastöser Form vorliegen, verdruckt. Ein Ink-Jet-Drucker bringt hier elektrisch leitfähige Strukturen aus Nanomaterialien auf eine Folie auf. Sowohl optische als auch elektrochemische Sensoren sind auf diese Weise realisierbar / **Printable sensor technology:** Instead of ink, this equipment prints functional electronic materials in liquid or paste form. Here, an ink-jet printer applies electrically conductive nanomaterial structures to a foil. Both optical and electrochemical sensors can be produced in this way



**Bild oben:** Die intelligente Multiwellplatte ist ein in Kammern unterteiltes Polymergerüst mit einer Glasplatte auf der Unterseite. Darauf befinden sich 24 optochemische Sensorchips – einer pro Reaktionskammer. Jeder Chip beinhaltet Sensoren, die unterschiedliche Parameter, zum Beispiel den pH-Wert, messen. Daneben verfügt die Multiwellplatte über ein Lebenserhaltungssystem, mit dessen Hilfe auch pathologische Umgebungsbedingungen der Zelle, beispielsweise Sauerstoffmangel, nachgebildet werden können / (top) The intelligent microwell plate is a polymer frame divided into chambers, with a glass plate underneath it holding 24 optochemical sensor chips – one per reaction chamber. Each chip contains sensors that measure various parameters such as the

pH value. The plate is equipped with a life support system that also enables replication of pathological cell conditions such as oxygen deprivation

**Bild unten:** Mittels eines neuartigen Ink-Jet-Drucks werden Nanopartikelsensoren auf Folien aus Kunststoff aufgedruckt und mit mikroelektronischen Chips verbunden. Die Nanopartikelsensoren bestehen aus kleinen röhrenförmigen Kohlenstoffgebilden. Die Folie kann zu einer schluckbaren Nanopille aufgerollt werden / (bottom) An innovative ink-jet technique prints nanoparticle sensors consisting of tiny, tube-shaped carbon structures onto plastic foils and connects them to microelectronic chips. The foil can then be rolled up into a nanopill for the patient to swallow



Ein Closed-Loop-System mit intelligentem Implantat. Ein Sauerstoffsensor misst in unmittelbarer Nähe des Tumors kontinuierlich die Sättigung des Gewebes mit gelöstem Sauerstoff. Sauerstoffmangel korreliert bei vielen soliden Tumoren mit abnormalen Stoffwechselprofilen und einer erhöhten Empfindlichkeit gegen Strahlentherapie / A closed-loop system with an intelligent implant. An oxygen sensor in the immediate proximity of the tumor continually measures dissolved oxygen levels in the tissue. In many solid tumors, lack of oxygen correlates with abnormal metabolic profiles and increased sensitivity to radiation therapy

minimal-invasiv ohne große Schnitte an Ort und Stelle zu bringen. Physiologische Sensoren einzusetzen, um beispielsweise den Blutdruck und Glukosespiegel zu messen, ist ein bereits etabliertes Vorgehen. In Zukunft könnte es laut Wolf, an dessen Lehrstuhl Forschungsanstrengungen in dieser Richtung laufen, möglich sein, ein aktives Implantat auch zur Therapieunterstützung zu verwenden. Es entstünde ein geschlossener Regelkreis aus automatischer Messung und Diagnose sowie gesteuerter Therapie. Fachleute sprechen von Closed-Loop-Systemen. Sie stellen technologisch eine große Herausforderung dar. Für die Therapieunterstützung wird das Steuergerät Informationen an das Implantat im Körper senden, das daraufhin das gewünschte Medikament in richtiger Dosierung freisetzt.

### Verbesserte Tumortherapie

Bernhard Wolfs zukünftiges Augenmerk gilt aber vor allem einer verbesserten, individuelleren Tumortherapie durch diese Closed-Loop-Systeme. „Krebspatienten sterben meistens nicht an ihren Primärtumoren, sondern an Tochtergeschwülsten“, so der Münchner Forscher. Die konventionelle Chemotherapie, die hier helfen soll, ist stark verbesserungsbedürftig, denn rund 90 Prozent der Wirkstoffmenge bleiben in Organen wie Leber und Niere hängen. Nur ein Zehntel kommt bei einer Metastase an. „Das Medikament

kann damit nur schwer eine kritische Konzentration in der Metastase erreichen, um therapeutisch erfolgreich sein zu können. Das haben wir schon vor einigen Jahren mit der analytischen Elektronenmikroskopie an Tumorproben gezeigt. Die Nebenwirkungen der Chemotherapie schlagen jedoch voll auf den ganzen Körper durch.“ Das will Wolf ändern, indem er ein aktives Implantat so auslegt, dass es die Zellgifte direkt an der bösartigen Geschwulst freisetzt, und zwar am besten dann, wenn ein akuter Wachstumsschub beginnt. Damit könnte die Chemotherapie ohne regelmäßige Krankenhausaufenthalte viel früher, gezielter und wirksamer eingesetzt werden und wäre gleichzeitig deutlich nebenwirkungsärmer. Natürlich könnte das Implantat auch überprüfen, ob eine angewandte Therapie greift oder wie schnell der Tumor wächst. Dann könnte abhängig von Alter und Allgemeinbefinden des Patienten entschieden werden, ob eine Operation sinnvoll ist. Dabei würde man ausnutzen, dass das Tumorstadium in vielen soliden Tumoren offenbar mit einem Sauerstoffmangel korreliert. Wachstumsschübe könnten also erkennbar werden, indem ein Sauerstoffsensor in unmittelbarer Nähe des Tumors kontinuierlich die Sättigung des Gewebes mit gelöstem Sauerstoff misst. Die Messung des gelösten Sauerstoffs lässt sich übrigens auch zur Überwachung der Knochenheilung einsetzen. Ein Prototyp des aktiven Implantats mit Sauerstoffsensor ▶

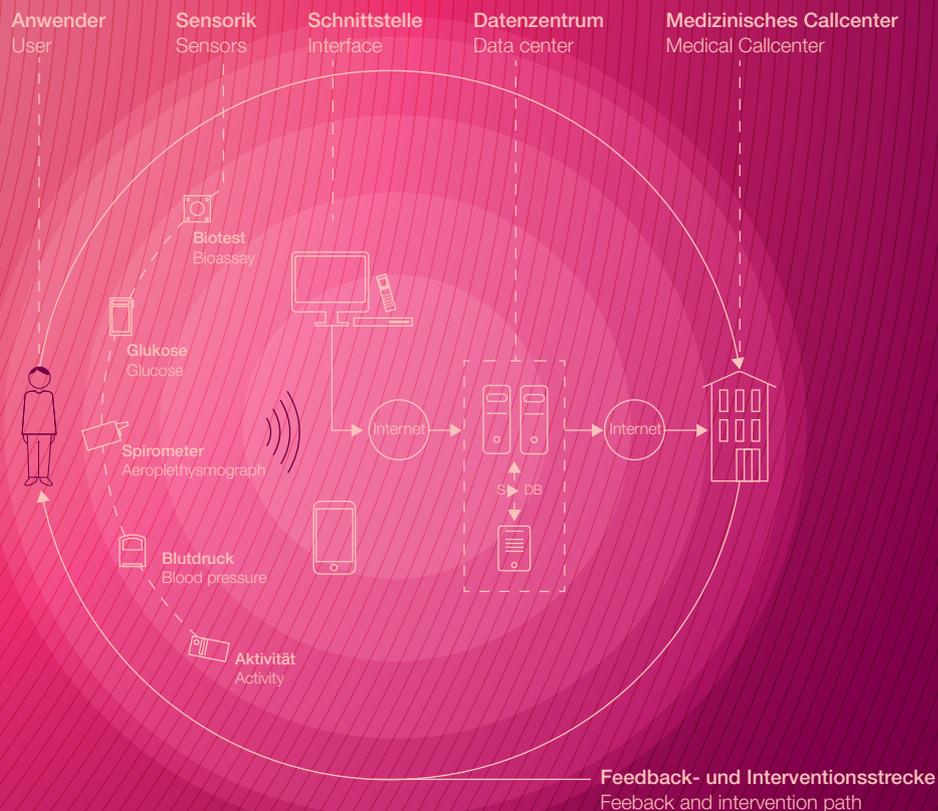
to the implant in the body, which would then release the required medication in the correct dosage.

### Improving tumor treatment

Moving forward, Wolf plans in particular to explore the potential of these closed-loop systems in the development of personalized, optimized tumor therapies. "Cancer patients usually don't die of their primary tumors, but of metastases or secondary tumors," the researcher explains. The conventional chemotherapy designed to help in these cases is in urgent need of improvement: Around ninety percent of the active agents administered remain in organs such as the liver and kidneys, with only a tenth ever reaching the metastasis. "This makes it difficult for the medication to reach the critical concentration required in the metastasis for successful treatment – as we were able to demonstrate a few years ago by applying analytical electron microscopy to tu-

mor samples. Yet the side-effects of chemotherapy have a massive impact throughout the entire body." Wolf is looking to change this by designing an active implant in such a way that the cytotoxin is released directly into the malignant tumor – ideally right at the start of an acute growth phase. This would mean chemotherapy could be used much earlier and in a far more targeted and effective way, significantly reducing side-effects and avoiding regular hospital stays. And, of course, the implant would also be able to check whether a particular therapy was taking effect or how fast the tumor was growing. Depending on the patient's age and general condition, this would allow them and their medical team to decide whether an operation would make sense. The technology would exploit the clear correlation in many solid tumors between growth and lack of oxygen. Growth spurts could thus be identified by placing an oxygen sensor in the immediate proximity of the tumor to continually meas- ➤

Das intelligente, personalisierte und mobile Diagnose- und Therapiesystem COMES verknüpft biomedizinische Sensoren mit Telekommunikationssystemen und speziellen Datenbanken. Der Arzt erhält die Messdaten automatisch, um Empfehlungen zu machen. Derartige Systeme können zum Beispiel Kindern mit Asthma oder Schlafapnoe-Patienten helfen / The intelligent mobile diagnostic and therapy system COMES links biomedical sensors to telecommunication systems and special databases, automatically sending data to doctors so they can give personalized advice. This type of system could help children with asthma or sleep apnea patients, for instance



wurde hierfür bereits bei Schafen erfolgreich getestet. Doch zurück zur Tumorthherapie.

Für Wolf ist eine Ergänzung oder Alternative zur Chemotherapie denkbar: Das Implantat könnte in Zukunft so beschaffen sein, dass es, wenn der Sensor ein Tumorwachstum registriert, Sauerstoff generiert und in seine Umgebung abgibt. Diese Überflutung mit Sauerstoff würde, so die Annahme, die Mikroumgebung des Tumors so verändern, dass sich die Wachstumsbedingungen für die bösartigen Geschwulste verschlechtern. „Es gibt kaum etwas Schädlicheres für Tumorzellen als molekularen Sauerstoff“, sagt Wolf. Er soll mit Bestandteilen der Tumorzelle reagieren und den Stoffwechsel der Zelle so verändern, dass die Metastasenbildung gehemmt wird. Außerdem ist die Sauerstoffaufladung des Tumors für die Strahlentherapie wichtig, denn dabei entstehen aggressive Sauerstoffradikale, die ebenfalls Zellstrukturen beschädigen. Etwa ein Jahr lang könnte das Implantat Sauerstoff abgeben. Doch die erhöhte Funktionalität der Implantate hat einen Preis. Der Energieverbrauch steigt. Also nicht realisierbar? Wolf schmunzelt bei dieser Frage, denn er hat längst eine Lösung aus dem Hut gezaubert. „Wir verwenden künftig von außen aufladbare Energiespeicher. Alle zwei Tage würden sich Implantat-Träger für kurze Zeit eine Spule von außen auflegen und Energie tanken.“ So einfach wäre das.

#### **Die Nanopille – Lauschangriff zum Schlucken**

Die Umsetzung von Grundlagenforschung bis zu einsetzbaren Systemen erfordert viel Kontinuität in der Forschung. „Diese Kontinuität verdanken wir der beständigen Unterstützung durch die Heinz Nixdorf Stiftung unter Leitung von Herrn Dr. Horst Nasko. Ohne diese Förderung wären wir heute noch nicht so weit“, sagt Bernhard Wolf. Diese Arbeit hat einige „Nebenprodukte“ abgeworfen. So nutzen die Münchner Forscher ihre umfangreiche ▶

ure tissue saturation with dissolved oxygen. Incidentally, this type of oxygenation measuring can also be used to monitor bone healing, and an active implant prototype featuring an oxygen sensor has already undergone successful testing in sheep for this purpose.

Back on the tumor therapy front, Wolf and his partners see the active implant as a potential complement or even alternative to chemotherapy in the future. It could be configured so that, when the sensor registers tumor growth, the implant generates and emits oxygen into its surroundings. The hypothesis is that this oxygenation would change the tumor microenvironment in a way that would impede growth. “There is hardly anything more detrimental to tumor cells than molecular oxygen,” emphasizes Wolf. The idea is for the oxygen to react with components of the tumor cells, altering cellular metabolism so as to inhibit metastasis. Oxygenating the tumor is important in radiation therapy too, since it creates aggressive oxygen radicals that also damage cell structures. The implant could dispense oxygen for around a year, but this increased functionality comes at a price: significantly higher energy consumption. Not feasible after all, then? Wolf smiles at the question, since he has long since come up with a solution: “We will switch to energy stores that can be recharged from a source outside the body. Every two days, implant-wearers would for a short period place a magnetic coil on their body and refuel energy that way.” It could be as simple as that.

#### **The nanopill – swallow & spy**

Needless to say, though, translating basic research into workable solutions requires a great deal of R&D commitment. “We owe this commitment to the steady support of the Heinz Nixdorf Foundation, under the leadership of Dr. Horst Nasko. We would not be where we are today without this backing,” acknowledges Wolf. These research activities ▶

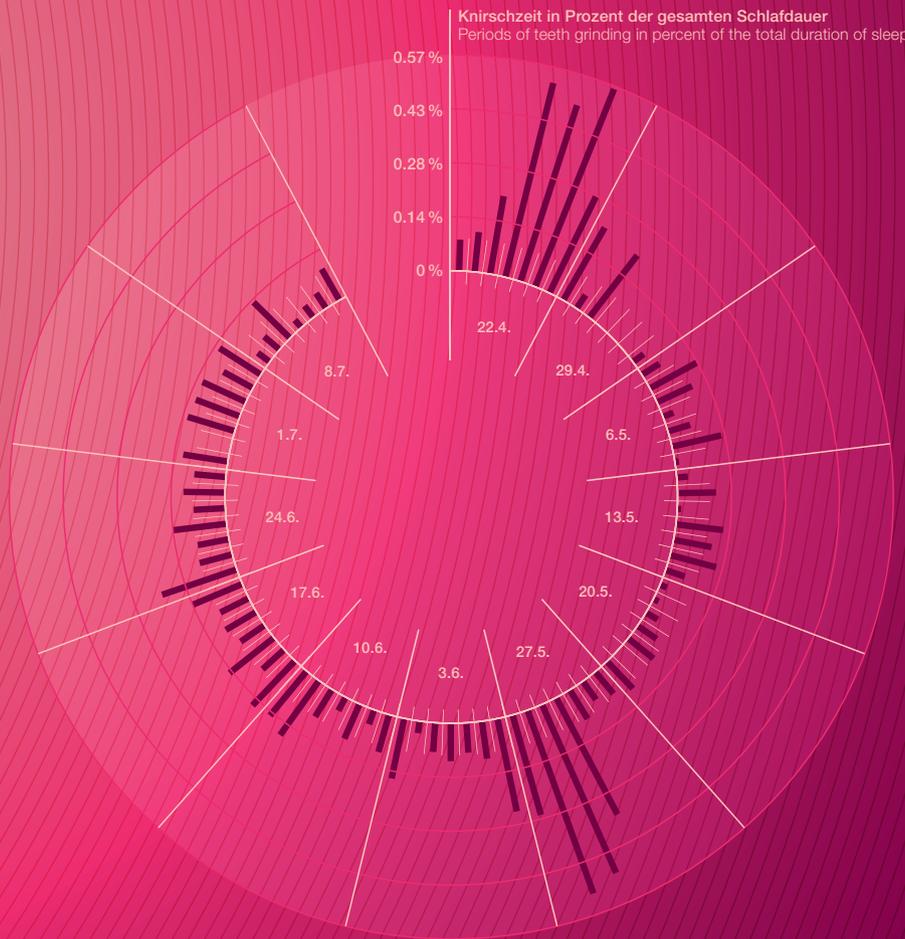
**Elektronische Selbstkontrolle für Zähneknirscher**

Zunächst erprobte das Team um Bernhard Wolf Closed-Loop-Systeme nicht im Körper, sondern als intelligente Zahnschiene für die Diagnose und Therapie von Zähneknirschen. Sie kommt demnächst auf den Markt. Integriert in eine herkömmliche Zahnschiene, ist das System in der Lage, Kauaktivitäten mittels eines piezoelektrischen Sensors zu messen. Knirscht ein Patient mit den Zähnen oder presst er sie zusammen, dann entsteht in der Schiene ein Druck, der im eingebauten Sensor eine elektrische Spannung erzeugt. Der Empfänger, den man zum Beispiel am Körper trägt, nimmt die Daten über Monate auf, und eine Software analysiert sie auf den Zeitpunkt und die Häufigkeit der Knirschaktivitäten. Dadurch ist es möglich, Rückschlüsse auf Ursachen des Zähneknirschens zu ziehen und für den Patienten geeignete Therapiemaßnahmen zu identifizieren. So kann etwa bei verstärkter nächtlicher Kauaktivität ein akustisches Signal ausgelöst werden, das dem Zahnschienträger signalisiert: „Hoppla, ich habe geknirscht.“ Langfristig vermindert sich dadurch das Zähneknirschen.

**Electronics help to overcome teeth grinding**

Bernhard Wolf's team initially tested closed-loop systems not inside the body, but as intelligent bite splints to diagnose and treat bruxism, or teeth-grinding. These will soon be available on the market. Integrated in a standard mouthguard, the system is able to measure chewing

activity using a piezoelectric sensor. If a patient grinds or clenches their teeth, this creates pressure in the splint, which in turn generates an electric voltage in the embedded sensor. The receiver, which can be worn on the body, collects the data over a period of months for analysis by special software to determine the timing and frequency of this grinding activity. This makes it possible to draw conclusions about the causes of bruxism and identify suitable therapeutic approaches for individual patients. If chewing activity increases at nighttime, for instance, this can trigger a sound that signals to the splint user: "Oops, I've been grinding again!" This reduces bruxism in the long term.



Messungen der Häufigkeit von Knirsch-Ereignissen für einen Patienten über zwölf Wochen. Es zeigte sich, dass Knirschen bei diesem Patienten stressbedingt besonders gegen Monatsende auftrat. Geeignete Maßnahmen reduzierten die Knirschaktivität / Teeth grinding frequency patterns over a 12-week period, showing that this patient's stress-related grinding peaks toward the end of the month. Targeted measures succeeded in reducing this activity

Sammlung an entwickelten Sensoren in Kombination mit Telemedizinergäten und modernster IT, um eine personalisierte Diagnose und Therapie insbesondere auch für Menschen mit chronischen Erkrankungen, mit Bluthochdruck und Typ-2-Diabetes zu realisieren. Es ist quasi das „Labor für zu Hause“. Das hierfür kreierte mobile Diagnose- und Therapiesystem namens COMES (COgnitive MEDizinische Systeme) verknüpft biomedizinische Sensoren, die Größen wie Blutdruck, Glukose und Gewicht erfassen, mit Telekommunikationssystemen wie Smartphones und speziellen Datenbanken. Der Arzt erhält die Messdaten automatisch übermittelt und kann den Patienten beraten.

Und was steht in den nächsten drei Jahren bis zu seiner Emeritierung noch auf dem Programm? Wolf lacht und zeigt auf ein Bild, auf dem eine „intelligente“ Nanopille abgebildet ist. Diese intelligente Nanopille würde er gerne noch entwickeln. Das Konzept steht: Mittels eines neuartigen Ink-Jet-Drucks werden Nanopartikelsensoren auf Kunststofffolien aufgedruckt und mit mikroelektronischen Chips verbunden. Die Folie wird zu einer schluckbaren Pille aufgerollt. Das Herzstück der Nanopille ist ein spezieller Sensor, der erkrankte Stellen wie zum Beispiel ein blutendes Magengeschwür im Verdauungstrakt erkennen soll. Dort soll die Nanopille dann andocken und die Daten drahtlos nach außen senden. Denkbar ist, dass sie auch einen therapeutischen Wirkstoff abgibt. „Da ist noch viel zu tun. Es wird mir mit Sicherheit nicht langweilig werden.“

*Autorin: Gerlinde Felix*

have also yielded some notable by-products. In conjunction with telemedicine equipment and state-of-the-art IT, the Munich-based team is also harnessing its extensive collection of specially developed sensors to enable personalized diagnosis and treatment for people with chronic conditions such as high blood pressure and type 2 diabetes, for instance. So essentially a “laboratory to go”. The mobile diagnostic and therapy system developed for this purpose, COMES (COgnitive MEDical System), links biomedical sensors that measure values such as blood pressure, glucose and weight to telecommunication systems such as smartphones and special databases. The data is automatically sent to the patient’s doctor, who can then give appropriate advice.

So what does Wolf have lined up for the next three years until he retires with emeritus status? He laughs and points to an image of an intelligent nanopill – something he is very keen to develop. The concept already exists: Nanoparticle sensors are printed onto plastic foils using an innovative ink-jet technique and connected to microelectronic chips. The foil is then rolled up into a pill which the patient swallows. The core of the nanopill is a special sensor capable of identifying affected areas of the digestive tract, such as a bleeding stomach ulcer. The nanopill should then dock there and wirelessly transmit data beyond the body. It may also be possible for it to deliver a therapeutic substance. “There’s a great deal still to do here. There is no chance of me getting bored.”

*Author: Gerlinde Felix*



**Bernhard Wolf, habilitierter Medizinphysiker und von der Ausbildung her auch Chemiker und Biologe, eröffnet mithilfe der Mikroelektronik ganz neue Chancen bei der medizinischen Therapie** / Bernhard Wolf, a Professor of Medical Physics, is also trained as a chemist and biologist. He develops microelectronics to open up entirely new opportunities in medical care

Bayer engagiert sich seit 2005 bei Enactus und unterstützt im Rahmen seiner gesellschaftlichen Verantwortung Enactus-Teams als Sponsor, Juror und Berater.



150 Years  
Science For A Better Life



# Herzlichen Glückwunsch!

Wir gratulieren dem Enactus-Team der TU München zum Gewinn des **Enactus World Cup 2013** in Cancun. Ihr macht mit Euren Projekten das Leben der Menschen ein bisschen besser. Das finden wir toll, denn auch wir bei Bayer wollen den Menschen nützen und zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen - getreu unserem Leitbild „Bayer: Science For A Better Life“.



[www.muenchen.enactus.de](http://www.muenchen.enactus.de)

[www.karriere.bayer.de](http://www.karriere.bayer.de)  
[www.bayer.de](http://www.bayer.de)





# Blick in den Stoffwechsel

Forscher der TUM arbeiten an der Weiterentwicklung bildgebender Verfahren. Ihr Ziel: Stoffwechselfvorgänge etwa in Tumorzellen in Echtzeit sichtbar zu machen **Spotlight on metabolism**  
Researchers at TUM are pushing the boundaries of medical imaging technology. They aim to visualize metabolic processes in real time, revealing the inner workings of tumor cells, for instance

## Link

[www.imetum.tum.de/forschung/magnetische-kernresonanz/allgemein](http://www.imetum.tum.de/forschung/magnetische-kernresonanz/allgemein)

Axel Haase macht mithilfe der Magnetresonanztomografie bisher nicht zugängliche Stoffwechselfvorgänge im Körper sichtbar. Im Fokus seiner Forschung stehen das Kohlenstoffisotop  $^{13}\text{C}$  sowie Techniken, um dieses Atom im Körper mit dem MRT zu detektieren / Harnessing magnetic resonance imaging (MRI), Axel Haase is revealing human metabolic processes that were not previously visible. His research focus is the carbon isotope  $^{13}\text{C}$  and methods of detecting this atom in the body using MRI

**Höchste Magnetfelder für die Grundlagenforschung: Prof. Sibylle Ziegler und Dr. Franz Schilling an einem Kleintier-MRT mit sieben Tesla Feldstärke. Die Forscher entwickeln spezielle Detektoren für Positronen-Emissions-Tomografen, die sich in derart starken MRT einsetzen lassen / Basic research with the highest magnetic fields: Prof. Sibylle Ziegler and Dr. Franz Schilling operating a small-animal MRI scanner with 7 Tesla field strength. The researchers are developing special positron emission tomography (PET) detectors for use in these strong scanners**



**A**ls wären die Gesetze der Schwerkraft aufgehoben, schwebt das Stück Alufolie einen kurzen Moment lang in der Röhre des Magnetresonanztomografen (MRT), bevor es schließlich doch nach unten sinkt. Was Prof. Axel Haase seinen Besuchern demonstriert, ist keine Magie und es handelt sich auch nicht um eine optische Täuschung. Die schwebende Alufolie im Magnetfeld ist schlichte Physik und das Ergebnis eines starken Magnetfeldes. Das Magnetfeld des MRT ist rund 50.000 Mal stärker als das Erdmagnetfeld. Mitarbeiter und Besucher müssen deshalb alle Metallteile ablegen, bevor sie den MRT-Forschungsraum betreten. „Ein vergessener Kugelschreiber in der Hemdtasche kann sich schnell selbstständig machen und wie eine Gewehrkugel durch die Luft schießen“, warnt der Physiker. Vergessene Armbänder können zu Verbren-

nungen führen. Haase ist Direktor des Zentralinstituts für Medizintechnik der Technischen Universität München (IMETUM), und er forscht an Methoden, um molekulare Bildgebungsverfahren wie die Magnetresonanztomografie – manchmal auch als Kernspintomografie bezeichnet – zu verbessern. Die MRT nutzt Magnetfelder, um Organe und Gewebe im Körperinneren detailliert darzustellen und so krankhafte Veränderungen sichtbar zu machen. Ihre Verwendung ist im Alltag von Krankenhäusern weit verbreitet.

#### **Magnetfelder und Radiowellen**

Die Wirkweise eines Magnetresonanztomografen lässt sich stark vereinfacht so erklären: Das Gerät richtet die Kerne von Wasserstoffatomen im menschlichen Körper wie Kompassnadeln aus. Radiowellen, die das Gerät ▶



**As** though the laws of gravity were suspended, the piece of aluminum foil floats for a moment before it finally falls inside the tube of the magnetic resonance imaging (MRI) scanner. What Professor Axel Haase is demonstrating to his visitors here is neither magic nor optical illusion, but pure physics: The foil floats due to the strength of the magnetic field.

The MRI scanner's magnetic field is around 50,000 times stronger than that of the Earth. For this reason, staff and visitors must remove all metal objects before entering the research room. "A pen left in a shirt pocket can rapidly break free and shoot through the air like a bullet," the physicist warns. And forgetting to take off a bracelet could result in severe burns. As Director of the Institute of Medical Engineering at the Technical University of Munich (IMETUM), Haase is researching ways to optimize molecular imaging methods

such as Magnetic Resonance Imaging (MRI). MRI uses magnetic fields to construct detailed images of the body's organs and tissues, revealing pathological changes. These imaging machines are widely used in daily clinical practice.

#### **Magnetic fields and radio waves**

In simple terms, magnetic resonance imaging works like this: The scanner causes the nuclei of hydrogen atoms in the human body to line up like compass needles. It then sends radio waves into the tissue, which disrupt this alignment and send the nuclei spinning off in all directions. As they realign, they release part of the previously absorbed energy as radio signals that decay over time. The strength and decay time of these signals reflect the tissue structure. This is picked up by the scanner and converted into an image by a computer. ▶

anschließend ins Gewebe schickt, stören diese Ordnung. Die Kerne kommen ins Trudeln und setzen bei ihrer Neuausrichtung einen Teil der vorher aufgenommenen Energie in der Form zeitlich abklingender Radiosignale frei. In der Stärke und dem zeitlichen Abklingverhalten dieser Signale spiegelt sich die Gewebestruktur wider. Die Signale werden vom Magnetresonanztomografen registriert und von einem Computer zu einem Bild verrechnet.

Der Ganzkörper-Magnetresonanztomograf, der in Garching steht, wurde von General Electric (GE) Global Research und dem IMETUM gemeinsam finanziert. Nun wird er im Rahmen einer vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanzierten Kooperation zwischen der TUM und dem GE Forschungslabor für Projekte im Bereich der molekularen Bildgebung genutzt. Eines der Ziele ist die Weiterentwicklung der hyperpolarisierten  $^{13}\text{C}$  Metabolischen Magnetresonanz – abgekürzt  $^{13}\text{CMMR}$ . „Die  $^{13}\text{CMMR}$ -Methode beruht auf einer Kombination der MRT und einem speziellen Verfahren zur Erhöhung seiner Sensivität – der sogenannten Hyperpolarisation“, erklärt Haase. Die  $^{13}\text{CMMR}$ -Methode ist so sensibel, dass mit ihr nicht nur die häufig vorkommenden Wasserstoffatome, sondern auch seltene Kohlenstoffatome detektiert werden können. Damit lassen sich nicht nur anatomische Details darstellen, auch bisher nicht zugängliche metabolische Vorgänge im Gewebe detailliert erfassen. Wie schon im Namen  $^{13}\text{CMMR}$  zum Ausdruck kommt, verwenden die Forscher für ihre Messungen das in der Natur sonst selten vorkommende Kohlenstoffisotop  $^{13}\text{C}$ . Die Methode soll jetzt für die klinische Erprobung am Menschen vorbereitet werden. Derzeit laufen präklinische Studien.

### Hohe Auflösung und Stoffwechsellinformation

Die klassische MRT kann schon kleine Veränderungen im Gewebe wie beispielsweise Tumoren von einer Größe ab einem halben Millimeter sichtbar machen. Wünschenswert sind aber auch Stoffwechsellinformationen, beispielsweise über die Geschwindigkeit seines Wachstums oder darüber, ob eine bestimmte Chemotherapie anschlägt. Die MRT zeigt aber erst Wochen nach einer Therapie, ob der Tumor nun geschrumpft oder weiter gewachsen ist.

Das derzeit am weitesten verbreitete Verfahren, um Stoffwechselprozesse zu untersuchen, ist die Positronen-Emissions-Tomografie (abgekürzt: PET). Dabei handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren, für das Patienten vor der Untersuchung ein radioaktives Kontrastmittel injiziert wird. Es eignet sich besonders für Untersuchungen des Stoffwechsels im Gehirn und in Tumoren. Vor drei Jahren wurde am Klinikum rechts der Isar der TUM das weltweit erste Gerät installiert, das nicht nur PET-, sondern gleichzeitig auch MRT-Messungen ermöglicht (Siemens mMRT). Die Informationen aus Stoffwechsel und Anatomie werden dabei exakt übereinander gelagert. Das spart nicht nur Zeit bei der Untersuchung, sondern liefert auch detaillierte ▷

The whole-body MRI scanner and laboratory in Garching, Munich, was jointly financed by General Electric (GE) Global Research and the IMETUM. It is now being used for molecular imaging projects within a partnership between TUM and the GE Global Research Laboratory, funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF). One of the main aims is to advance development of hyperpolarized  $^{13}\text{C}$  metabolic magnetic resonance ( $^{13}\text{CMMR}$ ) imaging. “The  $^{13}\text{CMMR}$  method is based on a combination of MRI and hyperpolarization – a special procedure to increase sensitivity,” reveals Haase. Indeed, the technique is so sensitive that, in addition to the commonly occurring hydrogen atoms, it also detects rare carbon atoms. This enables detailed imaging not only of anatomical structures but also of metabolic processes in tissue, which were not previously visible in this way. As the name indicates, the researchers are harnessing the carbon isotope  $^{13}\text{C}$  for their measurements, a naturally occurring but rare isotope. The plan now is to prepare the method for clinical trials on humans. Pre-clinical studies are currently under way.

### High-resolution metabolic information

Established MRI technology can already reveal even small tissue changes, such as tumors just half a millimeter in size. However, metabolic information is also required, for instance to determine the growth rate or response to a particular type of chemotherapy. MRI can only show whether a tumor has shrunk or grown weeks after treatment.

Currently the most widespread method of examining functional processes is positron emission tomography (PET). Patients are injected with a radioactive contrast agent prior to this imaging procedure, which is particularly well suited to investigating the metabolism of the brain and of tumors. The world's first machine capable of simultaneous PET and MRI scans (the Siemens Biograph mMRT) was installed at TUM's rechts der Isar university hospital three years ago. The metabolic and anatomical information is precisely aligned, which not only speeds up the imaging process, but also generates more detailed data. “The prototype from back then has been certified for a good two years now. We use it both for research and to examine patients at the hospital,” reports Professor Sibylle Ziegler of the Clinic and Polyclinic for Nuclear Medicine. The combination of the two methods is particularly useful in investigating issues related to the brain or organs such as the prostate. The high soft-tissue contrast delivered by MRI offers clear benefits over computed tomography (CT or CAT) scans. These provide anatomical imaging of bones and calcifications and can also be combined with PET – a solution many hospitals have adopted over the last few years. MRI, though, opens up numerous additional avenues of investigation. Together with PET, this unlocks a whole new level of detailed diagnosis.

The PET/MR tomograph is operated by a partnership consisting of nuclear medicine and radiology clinics attached to ▷

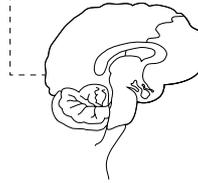
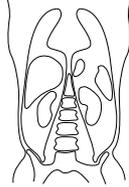
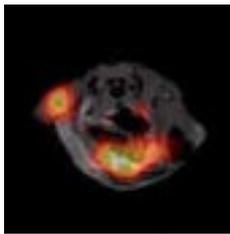


Foto: Picture credit: Eckert

Sibylle Ziegler forscht seit 20 Jahren auf dem Gebiet der Nuklearmedizin. Die Expertin für Positronen-Emissions-Tomografie (PET) arbeitet zusammen mit Physikern der TUM an der nächsten Generation PET-Detektoren, die Messsignale schneller und in höherer Verstärkung erfassen. Sibylle Ziegler has spent the last twenty years researching nuclear medicine. An expert in positron emission tomography, she is working with TUM physicists on the next generation of PET detectors, which record measurement signals faster and in a higher resolution.

**<sup>13</sup>C Metabolische Magnetresonanz (<sup>13</sup>CMMR)**  
<sup>13</sup>C metabolic magnetic resonance (<sup>13</sup>CMMR)

Macht Stoffwechselforgänge, an denen kohlenstoffhaltige Moleküle beteiligt sind, in Echtzeit sichtbar. Nutzt das Isotop <sup>13</sup>C als natürlichen Tracer. Liefert im Gegensatz zu PET auch Informationen über die Produkte des jeweiligen Stoffwechselforgangs. Damit <sup>13</sup>C im MRT sichtbar wird, muss es vorher hyperpolarisiert werden. <sup>13</sup>CMMR belastet den Patienten nicht / <sup>13</sup>CMMR enables real-time viewing of metabolic processes involving molecules that contain carbon, using the <sup>13</sup>C isotope as a natural tracer. In contrast to PET, this method also delivers information about products of the relevant metabolic process. Hyperpolarization is used to make the <sup>13</sup>C isotope visible in MRI. This method does not expose the patient to radiation



**Positronen-Emissions-Tomografie (PET)** / Positron emission tomography (PET)

Nutzt Stoffwechselforgänge. Ein radioaktiver Tracer wird an ein Molekül, das im Körper verarbeitet wird, angebunden. Mit Fluor markierter Zucker macht das Wachstum von Tumoren sichtbar. Der Patient ist geringster radioaktiver Strahlung ausgesetzt / Is used to examine metabolic changes. A radioactive nuclide is attached to a molecule processed by the body. Sugar labeled with radioactive fluorine, for instance, makes tumor metabolism visible. The patient is exposed to a very low level of radioactivity

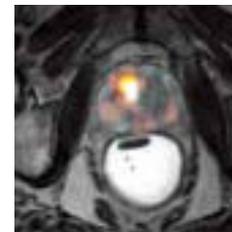
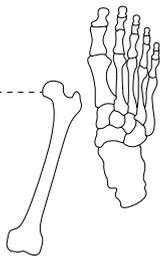
**Magnetresonanztomografie (MRT)**  
 Magnetic resonance imaging (MRI)

Mit einem starken Magnetfeld und zusätzlichen Radiowellen macht man die Verteilung von Wasserstoffatomen und damit die Gewebestruktur von Weichteilen sichtbar. Strukturen werden bereits ab einem halben Millimeter Größe detektiert. Man erhält keine Informationen zum Stoffwechsel. MRT belastet den Patienten nicht / A strong magnetic field and additional radio waves are used to visualize the distribution of hydrogen atoms and thus soft tissue structures. MRI can detect structures as small as half a millimeter but provides no metabolic information. It does not expose the patient to radiation



**Computertomografie (CT)**  
 Computed tomography (CT)

Röntgenschnittbilder machen Knochen und kalkhaltige Strukturen (z. B. Ablagerungen in Arterien) sichtbar. Der Patient ist Röntgenstrahlen ausgesetzt / Cross-sectional images of X-ray absorption show high contrast of bones and calcifications (e.g. arterial deposits). The patient is exposed to X-rays



**PET-CT**

Überlagert CT- und PET-Bilder zur genauen Lokalisation beispielsweise eines Tumors / Superimposes CT and PET images in order to localize a tumor, for instance



**PET-MRT**

Überlagert MRT- und PET-Bilder zur genauen Lokalisation beispielsweise eines Tumors. Besonders von Vorteil für Strukturen in Weichteilen (z. B. im Abdomen) / Superimposes MRT and PET images in order to localize a tumor, for instance. Advantageous for investigating structures in soft tissue, e.g. in the abdomen

Informationen. „Seit gut zwei Jahren ist der Prototyp von damals zertifiziert und wird am Klinikum sowohl für die Forschung als auch für Untersuchungen von Patienten eingesetzt“, sagt Prof. Sibylle Ziegler von der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik. Der Methodenmix aus PET und MRT eignet sich besonders für Fragestellungen, die etwa das Gehirn oder Organe wie die Prostata betreffen. Denn hier hat der deutliche Weichteilkontrast der MRT Vorteile gegenüber der Computertomografie (CT), die anatomische Details von Knochen und kalkhaltigen Strukturen liefert und deren Kombination mit PET sich in vielen Kliniken in den letzten Jahren etabliert hat. Neben der anatomischen Information ermöglicht die MRT eine Fülle weiterer Untersuchungen, die zusammen mit PET wiederum neue, umfassendere Diagnostiken erlauben.

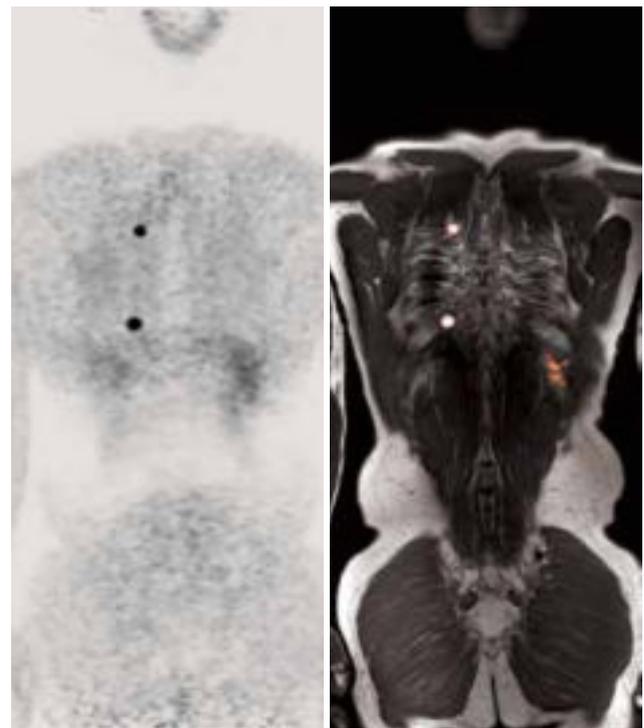
Den PET/MR-Tomografen nutzt das Betreiberkonsortium aus Nuklearmedizinischen und Radiologischen Kliniken der TUM und der Ludwig-Maximilians-Universität außerdem für unterschiedliche Forschungsprojekte, etwa für die Entwicklung neuartiger Kontrastmittel, mit denen sich Tumoren und ihre Behandlungen noch besser untersuchen lassen, oder um Veränderungen im Gehirn im Verlauf neurologischer Erkrankungen genauer zu verstehen. „Das PET/MR-Verfahren ist nur möglich, weil Siemens neue PET-Detektoren entwickelt hat, die auch in dem MRT-Magnetfeld funktionieren“, so Ziegler. Inzwischen arbeitet ihr Team zusammen mit dem Physik-Department der TUM schon an der nächsten Generation von PET-Detektoren, die Messsignale schneller und in einer höheren Verstärkung erfassen. Bei allen Vorteilen hat die PET doch zwei Nachteile. Zum einen setzt sie Patienten einer – wenn auch geringen – radioaktiven Strahlung aus. Zum anderen ist die Menge an verfügbaren Stoffwechsellinformationen beschränkt. Wenn es nach Axel Haase geht, lassen sich diese Nachteile mit der  $^{13}\text{CMMR}$ -Methode bald umgehen.

Mit der klassischen MRT wird die Verteilung von Wasserstoffatomen in Wasser – der vorherrschenden Verbindung im Körper – detektiert. Dank der Hyperpolarisation lassen sich mit der  $^{13}\text{CMMR}$ -Methode auch Elemente erfassen, die im Körper seltener vorkommen, Kohlenstoff beispielsweise, der bei vielen Stoffwechselfvorgängen eine zentrale

TUM and the Ludwig Maximilian University of Munich (LMU), which are also using it for various research projects. These include developing new types of contrast agents to optimize assessment of tumors and treatments, and efforts to gain a more accurate understanding of changes to the brain in the course of neurological diseases. “The PET/MR method has been made possible by new PET detectors developed by Siemens to work in the MRI magnetic field,” emphasizes Ziegler. Her team is now already collaborating with the TUM’s physics department on the next generation of PET detectors, which record measurement signals faster and in a higher resolution. Despite all its advantages, however, PET has two downsides. On one hand, it exposes patients to radiation, albeit low doses. And on the other, the amount of metabolic information it makes available is limited. These drawbacks could soon be overcome using the  $^{13}\text{CMMR}$  method.

Conventional MRI detects the distribution of hydrogen atoms in water – the body’s most abundant compound. Using hyperpolarization, the  $^{13}\text{CMMR}$  method also enables detection of less frequently occurring elements such as carbon, which plays a key role in many metabolic processes. Instead of the  $^{12}\text{C}$  isotope, which occurs naturally in abundance, the researchers are turning to the rarer  $^{13}\text{C}$  isotope to accomplish this.

In contrast to  $^{12}\text{C}$ , the  $^{13}\text{C}$  isotope has a magnetic momentum and can therefore be detected by MRI. Like  $^{12}\text{C}$ , though, it is stable and poses no danger to humans. The researchers set out to integrate the  $^{13}\text{C}$  isotope with the body’s own com- ▶



**Untersuchung eines Patienten mit Prostata tumor auf Metastasen: In der PET-Aufnahme (links) zeigen schwarze Punkte deutlich, wo sich der PET-Marker angereichert hat. Die genaue Lage der Metastasen erkennt man in der Überlagerung mit einer MRT-Aufnahme (rechts)**  
 Checking a patient with a prostate tumor for metastases: The PET image (left) clearly shows black dots where the marker has accumulated. Superimposing an MRI scan reveals the precise location of the metastases (right)



Prof. Sibylle Ziegler und der Physiker Dr. Stephan Nekolla diskutieren das Aufnahmeprotokoll einer aktuell laufenden PET-MRT-Untersuchung / Prof. Sibylle Ziegler and physicist Dr. Stephan Nekolla discuss the recordings of an ongoing PET-MRT examination

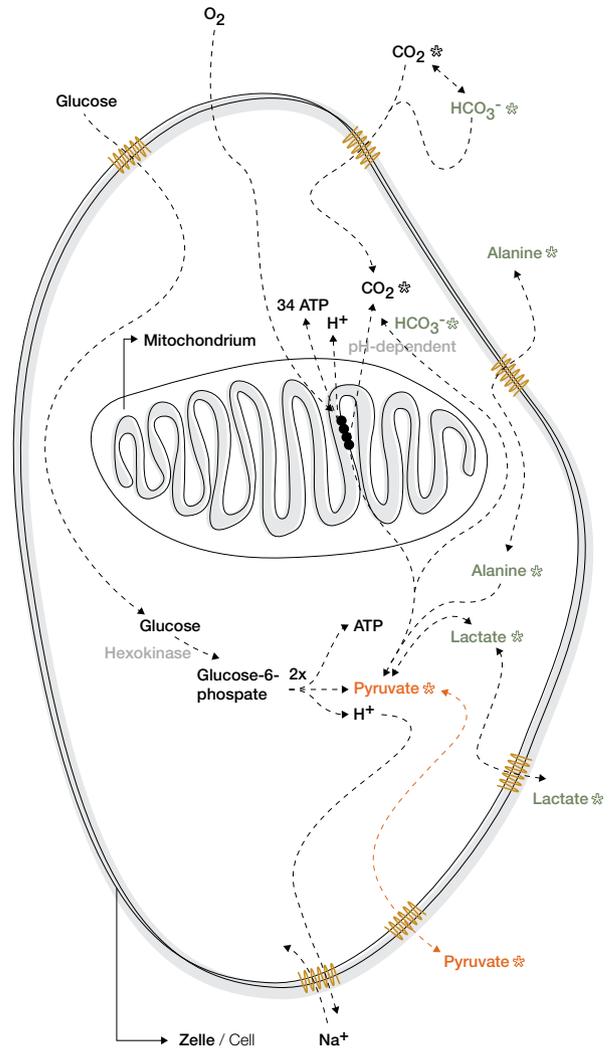


**Was passiert bei der Hyperpolarisation?**

Atome mit einem Kernspin haben ein magnetisches Moment und richten sich daher in einem Magnetfeld aus. Sie haben dabei zwei Ausrichtungsmöglichkeiten: mit oder gegen das Magnetfeld. Als Folge existieren Atomkerne in einem Magnetfeld in zwei verschiedenen Gruppen. In der einen Gruppe sind die Atomkerne mit dem Magnetfeld ausgerichtet, in der anderen Gruppe gegen das Magnetfeld. Die Signale, die die unterschiedlich ausgerichteten Atome in einem MRT abgeben, gleichen sich fast aus, sodass eine MRT-Messung umso besser gelingt, je größer der Unterschied in der Besetzung der beiden Gruppen ist. Für Wasserstoff ist dies der Fall, aber für <sup>13</sup>C ist die Differenz der Besetzung allerdings sehr klein, und als Folge ist das Messsignal gering. Bei der Hyperpolarisation der <sup>13</sup>CMMR-Methode werden die Atomkerne alle in eine Gruppe gezwungen, wodurch letztlich das maximal zur Verfügung stehende Messsignal erreicht wird. Es ist 100.000-fach stärker als bei der klassischen MRT. Dieser erzwungene Zustand ist jedoch instabil und nach wenigen Minuten verteilen sich die Atomkerne wieder auf beide Gruppen. Innerhalb dieser Zeitspanne muss die Messung am Patienten erfolgt sein.

**How does hyperpolarization work?**

Atomic nuclei with a nuclear spin have a magnetic dipole moment and therefore align themselves either with or against a magnetic field. So the field contains two groups of nuclei, each with a different orientation. The signals that these atoms emit during MRI scanning almost balance each other out, so the greater the difference in population of the two groups, the more successful the MRI. With hydrogen, for instance, the difference is substantial, but for <sup>13</sup>C it is very slight, so the measurement signal is weak. In the <sup>13</sup>CMMR method, hyperpolarization forces all the atomic nuclei into one group, achieving the maximum available measurement signal. This is 100,000 times stronger than in conventional MRI. However, this enforced state is unstable and within a few minutes, the nuclei arrange themselves back into the two groups again. The patient's scan must be completed before this occurs.



Das Kohlenstoffisotop <sup>13</sup>C wird hyperpolarisiert und mit dem Molekül Pyruvat in den Körper eingebracht. Mit dem Zellstoffwechsel gelangt <sup>13</sup>C in die Produkte Alanin und Lactat. <sup>13</sup>CMMRT-Messungen machen diese Vorgänge direkt sichtbar / Following hyperpolarization, the <sup>13</sup>C carbon isotope is introduced to the body attached to the pyruvate molecule. It is then converted into alanine and lactate, with <sup>13</sup>CMMR measurements making these metabolic processes directly visible

Rolle spielt. Der Trick dabei: Die Forscher verwenden nicht das in der Natur häufig vorkommende <sup>12</sup>C-Isotop, sondern das seltenere <sup>13</sup>C-Isotop.

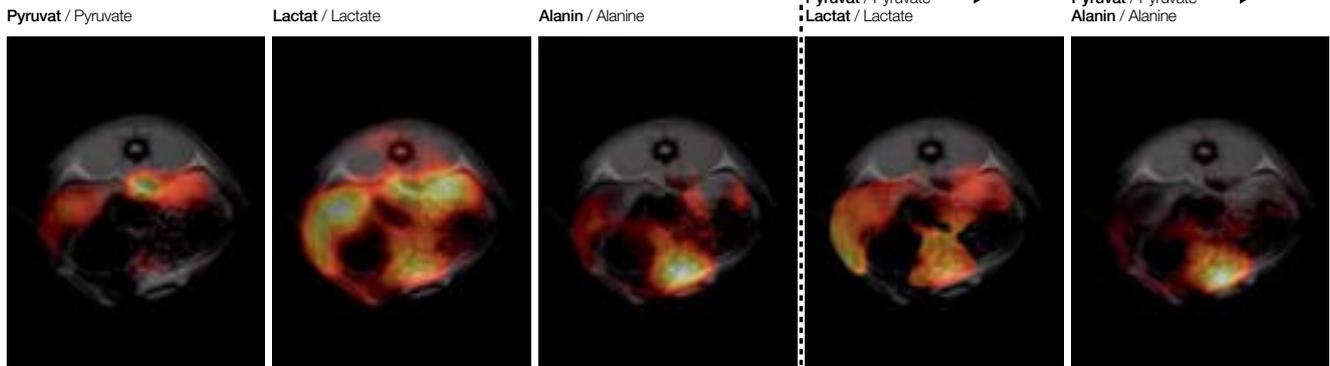
<sup>13</sup>C besitzt im Gegensatz zum <sup>12</sup>C-Isotop ein magnetisches Moment und ist deshalb im MRT detektierbar. Wie <sup>12</sup>C ist es stabil und für den Menschen ungefährlich. Die Forscher bauen den <sup>13</sup>C-Kohlenstoff in körpereigene Verbindungen ein. Besonders interessant ist dabei ein zentrales Molekül des Stoffwechsels – das sogenannte Pyruvat. Pyruvat besteht aus drei Kohlenstoff-, drei Sauerstoff- und vier Wasserstoffatomen. Einzelne Kohlenstoffatome des Pyruvat ersetzen die Forscher durch das <sup>13</sup>C-Isotop. Dieses <sup>13</sup>C-Pyruvat wird dann in einen Patienten injiziert, gelangt durch die Blutbahn in einen Tumor und dient dort als natürliches Kontrastmittel ohne Nebenwirkungen. In der klassischen

MRT könnten die geringen Mengen des Isotops nicht erfasst werden. Mit der <sup>13</sup>CMMR-Methode ist dies möglich, weil die Hyperpolarisation das Signal im MRT um das 100.000-Fache verstärkt.

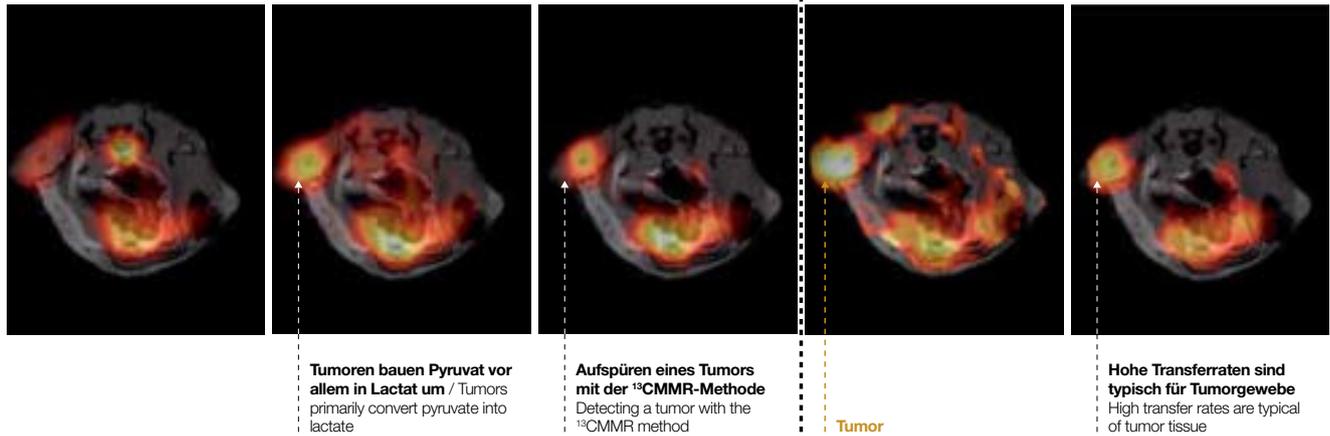
**Abweichender Stoffwechsel**

Bösartige Tumoren haben meist eine schlechte Blutversorgung und produzieren andere Stoffwechselprodukte als gesundes Gewebe. Während Pyruvat normalerweise in Milchsäure, die Aminosäure Alanin oder Kohlendioxid umgebaut wird, entsteht in Tumoren vor allem Milchsäure. „Weil alle Folgeprodukte wie ihre Ausgangssubstanz das <sup>13</sup>C-Isotop enthalten, sind sie im MRT detektierbar“, so Haase. Und weil jede Verbindung in der Messung einen anderen Fingerabdruck hinterlässt, können die Forscher ▶

**Gesunde Ratte / Healthy rat**



**Ratte mit Tumor / Rat with tumor**



**Tumoren bauen Pyruvat vor allem in Lactat um / Tumors primarily convert pyruvate into lactate**

**Aufspüren eines Tumors mit der <sup>13</sup>CMMR-Methode / Detecting a tumor with the <sup>13</sup>CMMR method**

**Tumor**

**Hohe Transferraten sind typisch für Tumorgewebe / High transfer rates are typical of tumor tissue**

**Hohe Konzentrationen und Transferraten**  
High concentrations and transfer rates

**Niedrige Konzentrationen und Transferraten**  
Low concentrations and transfer rates

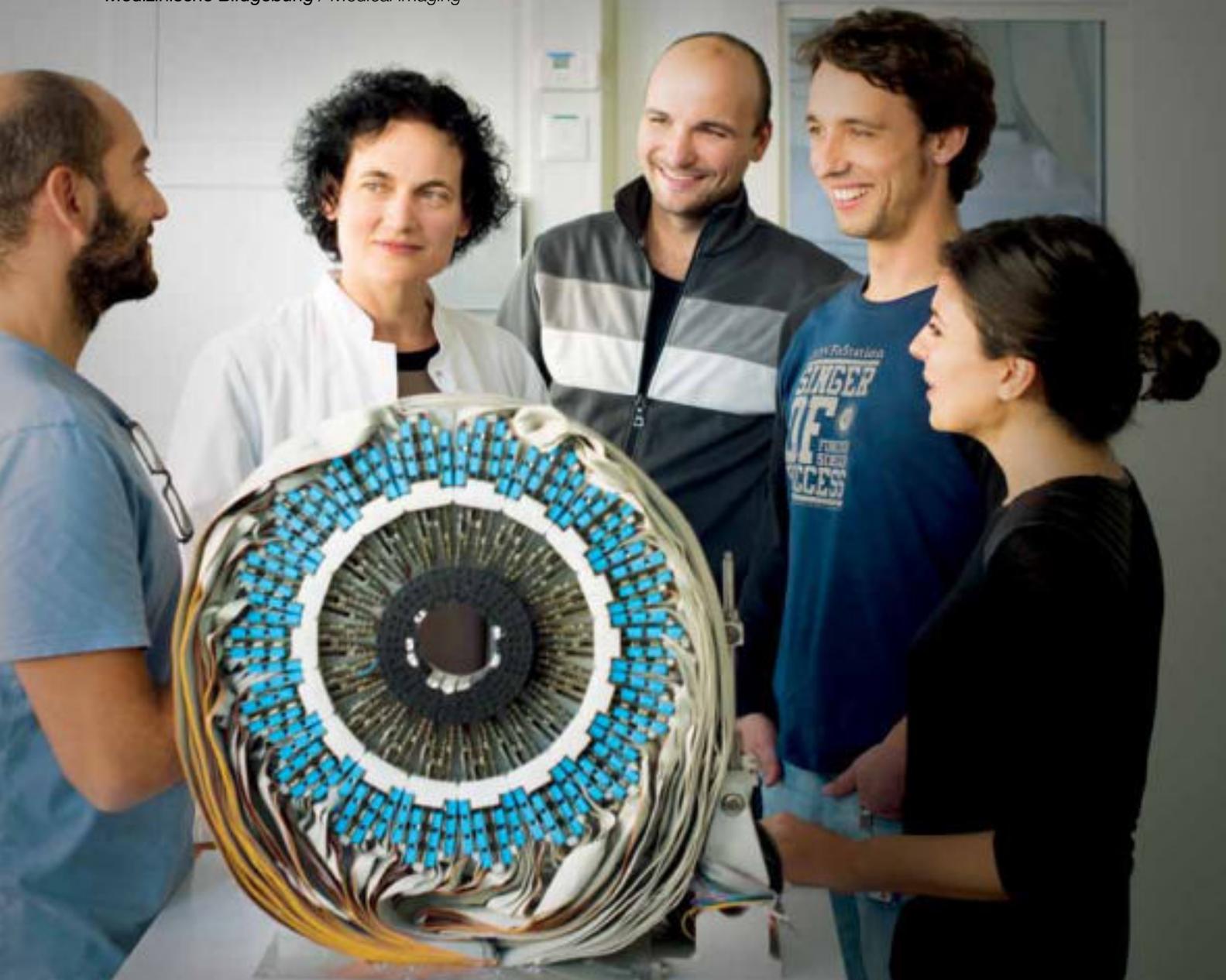
Hier sind MRT-Bilder (grau) des Bauchraums von gesunden (oben) und mit einem Tumor befallenen (unten) Ratten mit <sup>13</sup>CMMR-Bildern überlagert. Links sieht man jeweils die Verteilung von Pyruvat, Lactat und Alanin. Rechts wird deutlich, wie schnell Pyruvat in Alanin und Lactat umgebaut wird / MRI scans (gray) of the abdomen of a healthy rat (top) and one with a tumor (bottom), with superimposed <sup>13</sup>CMMR images. The left-hand images show the distribution of pyruvate, lactate and alanine, respectively. The right-hand images show how fast pyruvate is converted into alanine and lactate

pounds. Pyruvate, a molecule crucial to metabolism, shows particular promise here. It consists of three carbon, three oxygen and four hydrogen atoms, and the team is able to replace individual carbon atoms with the <sup>13</sup>C carbon isotope. The patient is injected with this <sup>13</sup>C pyruvate, which travels to tumors via the bloodstream, where it then serves as a natural contrast agent with no side effects. Conventional MRI is not capable of detecting the small amounts of this isotope, so this is where the <sup>13</sup>CMMR method comes in, using hyperpolarization to amplify the signals 100,000-fold.

**Abnormal metabolism**

Malignant tumors usually have a poor blood supply and metabolize to different products compared with healthy tissue. Whereas pyruvate is normally converted into lactic acid, the

amino acid alanine or carbon dioxide, lactic acid predominates in tumors. "Since all derivatives contain the <sup>13</sup>C isotope present in their parent substance, they can also be detected by MRI," explains Haase. And because every compound shows its typical MR spectrum, the researchers can pinpoint exactly which substance is being produced at which region – and all without exposing the patient to potentially detrimental radiation. PET, on the other hand, tracks the path of the injected contrast agent, which is bound to a molecule such as a sugar. It records where the contrast agent – and thus the attached sugar – accumulates, for instance in active neurons in the brain. However, it gives no indication of what happens to the sugar in subsequent metabolic steps. The <sup>13</sup>CMMR method can also use other compounds instead of pyruvate. "This means we can determine whether cells are destroyed during a ▶



genau sagen, welche Substanz gerade an welchem Ort entsteht – und das alles ohne den Patienten einer belastenden Strahlung auszusetzen. Bei der PET wird dagegen der Weg des injizierten Kontrastmittels verfolgt. Es ist an ein Molekül wie beispielsweise Zucker gekoppelt. Die PET erfasst, wo sich das Kontrastmittel und damit der daran gekoppelte Zucker anreichert – beispielsweise in aktiven Neuronen des Gehirns. Sie lässt aber keine Rückschlüsse darüber zu, was mit dem Zucker im weiteren Verlauf des Stoffwechsels geschieht.

Anstatt Pyruvat können bei der  $^{13}\text{C}$ MMR-Methode auch andere Verbindungen eingesetzt werden. „Damit lässt sich beispielsweise feststellen, ob Zellen im Verlauf einer Chemotherapie oder etwa als Folge eines Herzinfarktes zugrunde gehen“, erläutert Haase. Die Methode könnte die

bildgebenden Verfahren revolutionieren, so vielseitig ist sie einsetzbar und so detailliert sind die Informationen, die sich mit ihr erfassen lassen. Vorerst müssen noch praktische Hürden überwunden werden. Denn der hyperpolarisierte Zustand für eine Verbindung zerfällt in einer charakteristischen Zeitspanne von wenigen Minuten. Und bis dahin muss die Messung abgeschlossen sein. Eine große Herausforderung für den Praxisalltag. Ganz anders die Frage an den Physiker, wie denn ein Magnetfeld Aluminiumfolie, die ja nicht magnetisierbar ist, zum Schweben bringt. „Ganz einfach: Der Magnet induziert einen Strom in der Alufolie, wenn sie sich leicht bewegt, und der ist so gerichtet, dass er wiederum ein eigenes Magnetfeld erzeugt, das dem freien Fall der Alufolie entgegenwirkt“, löst Haase das Rätsel lachend auf.

*Autorin: Karoline Stürmer*



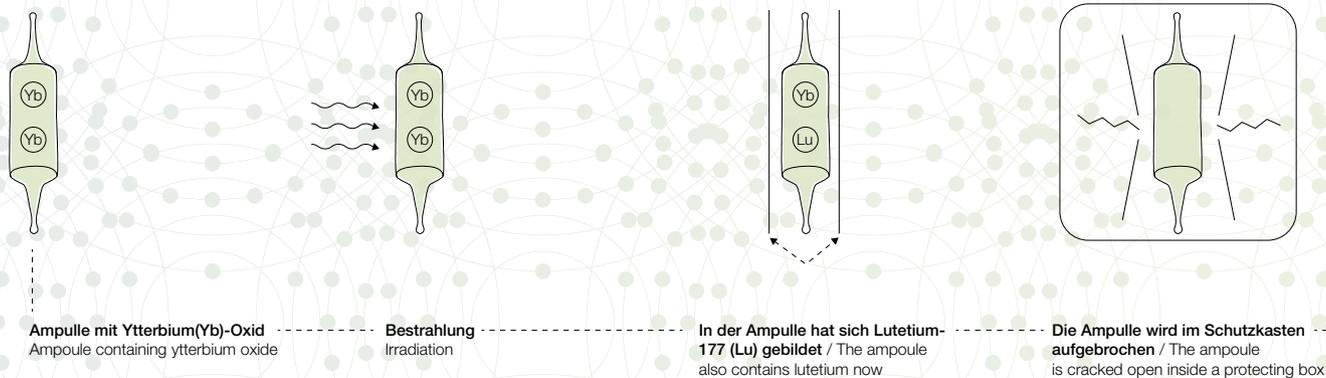
course of chemotherapy or as a result of a heart attack, for example,” reports Haase. The technique is so versatile and produces such detailed results that it could revolutionize medical imaging. In the meantime, though, there are still some practical hurdles to clear. The hyperpolarized signal of any compound typically decays within just a few minutes, so measurement has to be completed within that time – a major challenge in everyday clinical practice. By contrast, our question for Haase about how a magnetic field can cause aluminum foil, which of course cannot be magnetized, to float in the first place is easily resolved: “It’s simple – the magnet induces an electric current in the foil with every slight movement and that current flows in such a way that it, in turn, generates its own magnetic field, which prevents the foil from going into free fall,” reveals the physicist with a smile.

*Author: Karoline Stürmer*

**Sibylle Ziegler und ihre Mitarbeiter mit einem offenen, hochauflösenden PET. Die Detektoren bilden den schwarzen Ring in der Mitte (links). Mithilfe dieser Hochfrequenz-Spule wird im MRT das Kohlenstoff-Isotop  $^{13}\text{C}$  detektiert (Mitte). Axel Haase ist Direktor des Zentralinstituts für Medizintechnik der Technischen Universität München (IMETUM) (links) / Sibylle Ziegler and her team with an open, high-resolution PET scanner; the detectors form the black ring in the middle (left). A high-frequency coil enables detection of the  $^{13}\text{C}$  carbon isotope by MRI (center). Axel Haase is Director of IMETUM, the Institute of Medical Engineering at the Technical University of Munich (left)**

# Krebstherapie mit radioaktiven Trojanern

Krebszellen gezielt vernichten, ohne große Nebenwirkungen und ohne gesundes Gewebe zu schädigen – das ist das Ziel von Firmen im Industriellen Anwenderzentrum der Forschungs-Neutronenquelle Heinz Maier-Leibnitz (FRM II). Hier verarbeitet die ITG Isotope Technologies Garching GmbH radioaktive Stoffe höchster Reinheit, die nur durch Bestrahlung mit Neutronen erzeugt werden können, zu medizinischen Produkten. Die Isotope werden erfolgreich zur Behandlung bösartiger Tumoren eingesetzt, die bisher kaum behandelt werden konnten **Treating cancer with radioactive Trojans** Targeted destruction of cancer cells without major side effects or damage to healthy tissue – that is the aim of companies working in the industrial application center (IAZ) at the Heinz Maier-Leibnitz neutron source (FRM II). Here, Isotope Technologies Garching (ITG) GmbH manufactures medical products from ultra-pure radioactive substances, which can only be generated through neutron irradiation. These isotopes are enabling successful treatment of malignant tumors that were previously almost untreatable



Ein vielversprechender Kandidat für diese Radiopharmaka ist das radioaktive Isotop Lutetium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ). Forschern tarnen die Lutetiumatome dafür ähnlich wie ein trojanisches Pferd: Sie koppeln die radioaktiven Partikel an Biomoleküle wie z. B. Peptide, die körpereigenen Hormonen ähneln. Das Peptid bindet selektiv nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip an bestimmten Membranrezeptoren (Andockstellen) auf der Oberfläche der Krebszellen an. So gelangt der Wirkstoff nach der Injektion eigenständig zu den Metastasen im Körper. Durch den radioaktiven Zerfall des an das Peptid gebundenen Lutetiums-177 werden die Tumorzellen so stark geschädigt, dass der Zelltod eintritt. Gleichzeitig wird das umliegende Gewebe geschont, weil die radioaktive Strahlung des Lutetiums-177 nur im Umkreis von etwa zwei Millimetern wirkt.

## Derzeit im klinischen Test

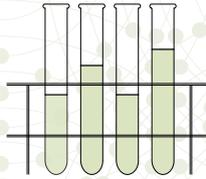
Die Therapie neuroendokriner Tumoren mit Lutetium-177 befindet sich derzeit in der klinischen Entwicklung. Bereits jetzt werden schon mehr als 50 Patienten pro Woche in Kliniken von Bad Berka, München, Berlin, Stuttgart oder Basel mit dem radioaktiven Trojaner behandelt, der in Garching hergestellt wird. Besonders stark verteilte Metastasen, die operativ nicht mehr entfernt werden können, sprechen gut auf die Behandlung an. Für die Ärzte ist es meist die letzte Möglichkeit, den Krebs zu behandeln. Typische Tumoren, die so bekämpft werden können, sind Magen-Darm-Tumoren oder Bauchspeicheldrüsenkrebs. Nach der Behandlung mit  $^{177}\text{Lu}$  haben die Patienten eine deutlich höhere Lebenserwartung als mit anderen Therapien wie beispielsweise der Chemotherapie. Herstel- ▶

## Link

www.frm2.tum.de  
 www.youtu.be/e2Gdzpb7eEU (Video deutsch)  
 www.youtu.be/qUt7lrMkyww (Video english)



Lu-/Yb-Separation

Abfüllen  
DispensingWeiterverarbeitung im Krankenhaus  
Processing in the hospitalGezielte Radionuklid-Therapie  
Targeted Radionuclide Therapy

The radioactive isotope lutetium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) is a promising candidate for this type of radiopharmaceutical application. Researchers disguise the lutetium atoms like a Trojan horse for this purpose, coupling the radioactive particles to biomolecules such as peptides, which resemble the body's own hormones. The peptide then binds selectively to specific membrane receptors – so-called docking sites – on the surface of the cancer cells using the lock and key mechanism. This ensures that the injected radiopharmaceutical substance finds its own way to the metastases within the body. The radioactive decay of the lutetium-177 attached to the peptide causes so much damage to the tumor that its cells die. At the same time, the impact on the surrounding tissue is low, since the radiation emitted by  $^{177}\text{Lu}$  only has an effect within a radius of two millimeters.

**Clinical trials are underway**

Clinical trials using lutetium-177 on neuroendocrine tumors are currently under way. Over fifty patients a week are already being treated with the Garching-generated radioactive Trojan in hospitals across Bad Berka, Munich, Berlin and Stuttgart (all Germany), as well as in Basel, Switzerland. In particular, widespread metastases that can no longer be surgically removed respond well to this therapy. For the doctors, it is usually the last possible treatment option. Gastrointestinal tumors and pancreatic cancer are typical conditions that can be targeted in this way. Patients have a significantly greater life expectancy after treatment with  $^{177}\text{Lu}$  than after other options such as chemotherapy.

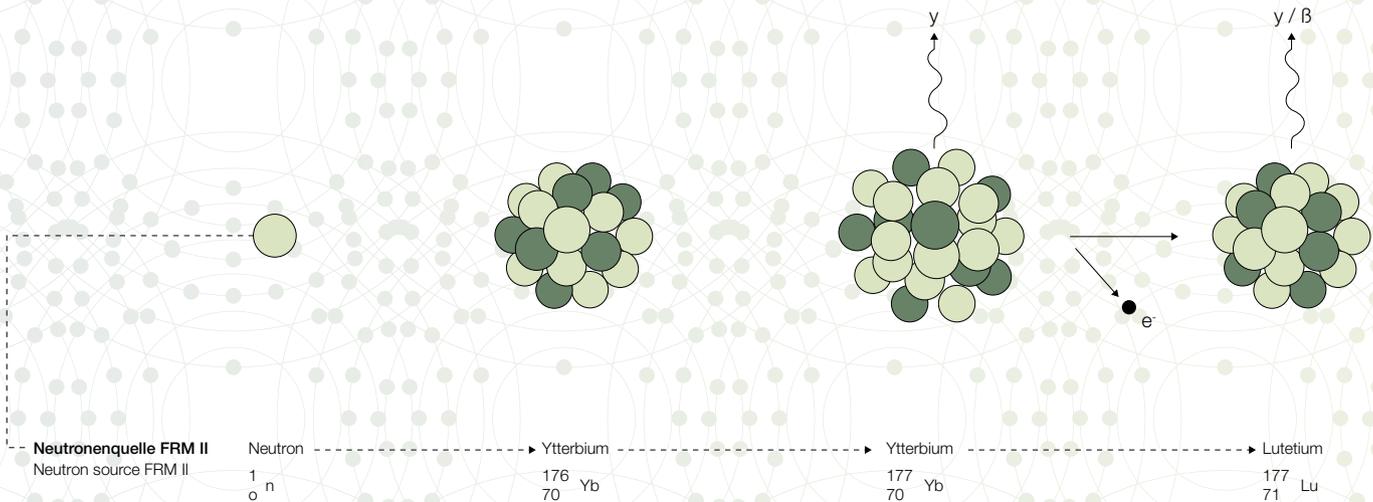
However, the radioactive lutetium-177 isotope can only be produced at neutron sources with high flux, such as ▶

len lässt sich das radioaktive Lutetium-177 jedoch nur an Neutronenquellen mit einem hohen Neutronenfluss, wie ihn die Forschungs-Neutronenquelle Heinz Maier-Leibnitz (FRM II) in Garching liefert. Zusammen mit der Firma ITG haben Wissenschaftler der TUM Radiochemie einen völlig neuen Herstellungsprozess entwickelt. Der Vorteil des in Garching produzierten medizinischen Radioisotops ist seine besondere Reinheit. Während das Lutetium-177 herkömmlich durch Neutronenbestrahlung aus dem Isotop Lutetium-176 gewonnen wird, hat die ITG den Weg über das chemische Element Ytterbium gewählt. Hierbei verhindert man die Verdünnung durch das unwirksame, langlebige, radioaktive Lutetium-177m, das in der Verarbeitung nicht abgetrennt werden kann und in den Abwässern der Krankenhäuser durch seine lange Halbwertszeit Probleme bereitet. Durch das Verfahren der ITG gewinnt man hingegen reines Lutetium-177 in einer deutlich höheren Konzen-

tration. Together with ITG, scientists at TUM's radiochemistry department have developed a completely new manufacturing process. The benefit of the medical radioisotope produced in Garching is its exceptional purity. Whereas lutetium-177 is usually obtained by neutron irradiation of the lutetium-176 isotope, ITG opted for a method using the chemical element ytterbium. This avoids contamination by long-living radionuclide lutetium-177m, which plays no role in treatment but cannot be separated during production, so goes on to cause problems in hospital wastewater due to its long half-life. ITG's method, on the other hand, yields a significantly higher concentration of pure lutetium-177, which is also more efficient in destroying cancer cells.

**Every minute counts**

Irradiation lasts fourteen days – but thanks to staggered operation at the FRM II capsule irradiation facility (KBA), lute-



tration, das zudem eine höhere Effektivität im Abtöten von Krebszellen besitzt.

**Jede Minute zählt**

14 Tage dauert eine Bestrahlung – dank des rollierenden Betriebs in der Kapselbestrahlungsanlage der FRM II ist jedoch jede Woche <sup>177</sup>Lu verfügbar. „Bei der Herstellung spielt die kurze Distanz von wenigen Metern zur FRM II eine entscheidende Rolle“, sagt Dr. Richard Henkelmann, Geschäftsführer der ITG GmbH. Denn nach der Bestrahlung muss es schnell gehen: Jede Minute zählt, weil das Endprodukt mit einer Halbwertszeit von 6,6 Tagen zerfällt. Je länger also der Weg zwischen Bestrahlungsanlage und Weiterverarbeitung, desto weniger Aktivität kommt beim Patienten in der Klinik an. □ Autorin: Andrea Voit (TUM)

**Neutronen treffen auf Ytterbium-Atomkerne, die unter Abgabe von Gammastrahlung und eines Elektrons in das radioaktive Isotop Lutetium-177 transmutieren** / Neutrons strike the ytterbium nuclei, which transmute into the radioactive isotope lutetium-177. During this process they emit gamma rays and an electron

tium-177 is available on a weekly basis. “The fact that we are literally just a few meters from FRM II also plays a key role in production,” adds Dr. Richard Henkelmann, Managing Director of ITG GmbH. Once irradiation has been accomplished, every minute counts, since the final product decays with a half-life of 6.6 days. The longer the route between irradiation and further processing, the less radioactivity reaches the hospital for patient treatment. □ Author: Andrea Voit (TUM)

MENSCHEN KOMMEN WEITER.  
MIT SICHERHEIT.



Die MBDA Deutschland ist Teil der europäischen und global agierenden MBDA mit einer Konzernzugehörigkeit zur EADS und bietet ein innovatives Umfeld, langfristige Perspektiven sowie nationale und internationale Entwicklungsmöglichkeiten.

Die Einstiegsmöglichkeiten bei uns sind vielfältig und erstrecken sich über anspruchsvolle Aufgaben in technischen, gewerblichen und kaufmännischen Positionen.

Während des Studiums bieten wir Ihnen Einstiegsmöglichkeiten in Form eines Grund- oder Fachpraktikums, einer Werkstudententätigkeit oder für die Anfertigung einer Abschlussarbeit.

Weitere Informationen sowie unsere aktuellen Stellenangebote finden Sie unter [www.mbda-careers.de](http://www.mbda-careers.de)

**MBDA Deutschland**  
Recruiting  
Hagenauer Forst 27  
86529 Schrobenhausen

[bewerbung@mbda-careers.de](mailto:bewerbung@mbda-careers.de)  
[www.mbda-careers.de](http://www.mbda-careers.de)



**MBDA**  
MISSILE SYSTEMS

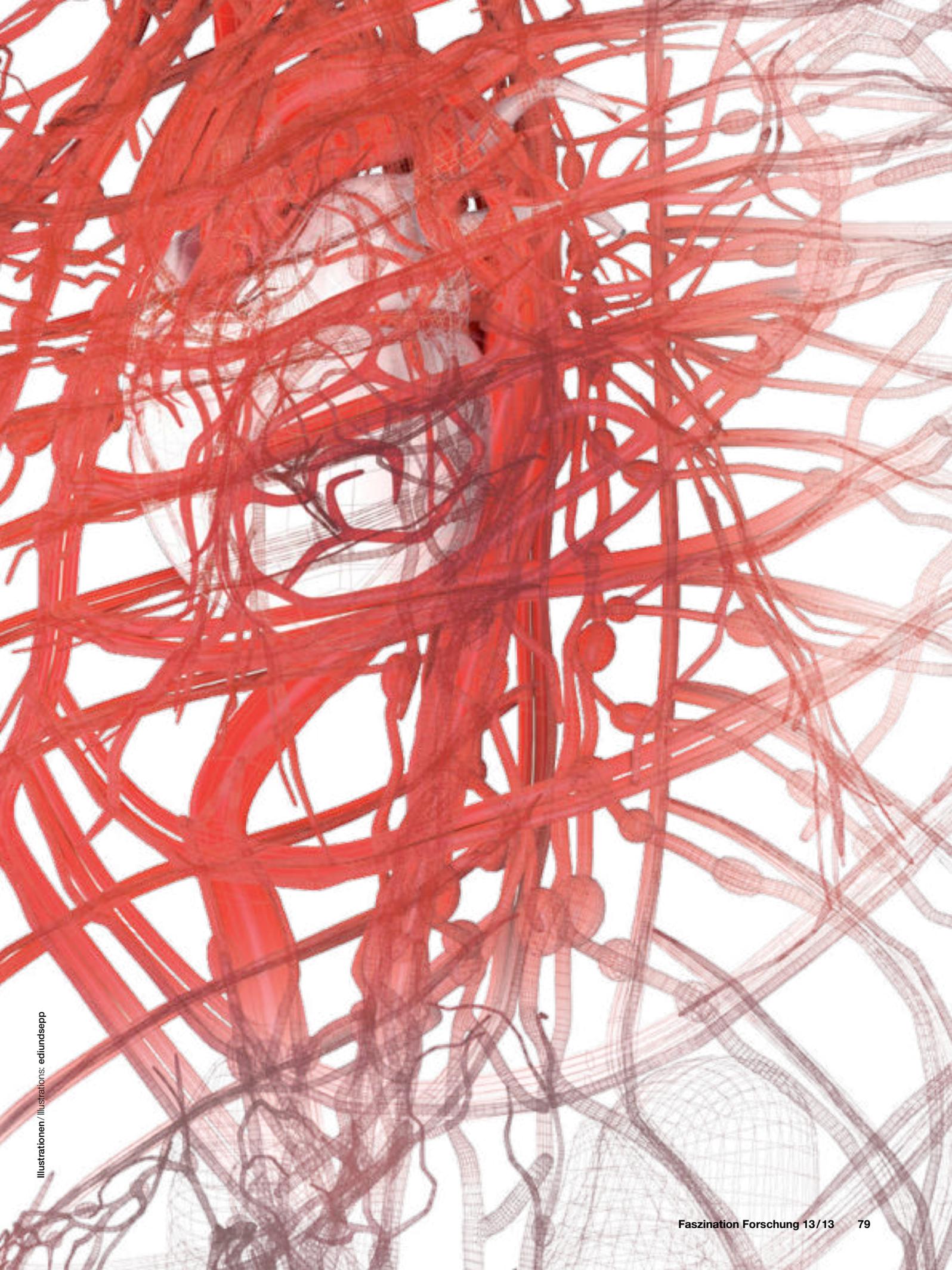
Link

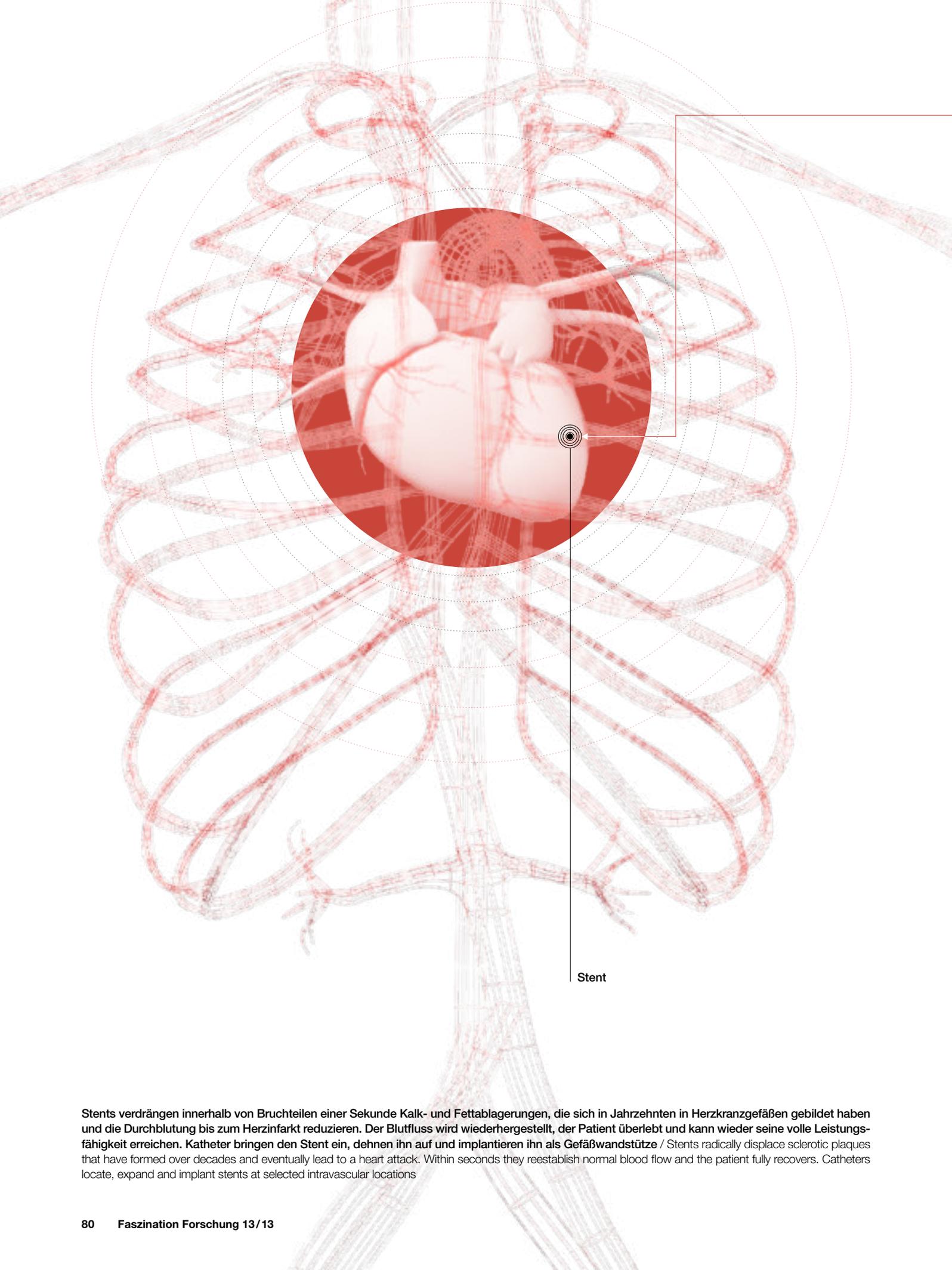
[www.medtech.mw.tum.de](http://www.medtech.mw.tum.de)



# Neuartige Stents – schonend und körperverträglich

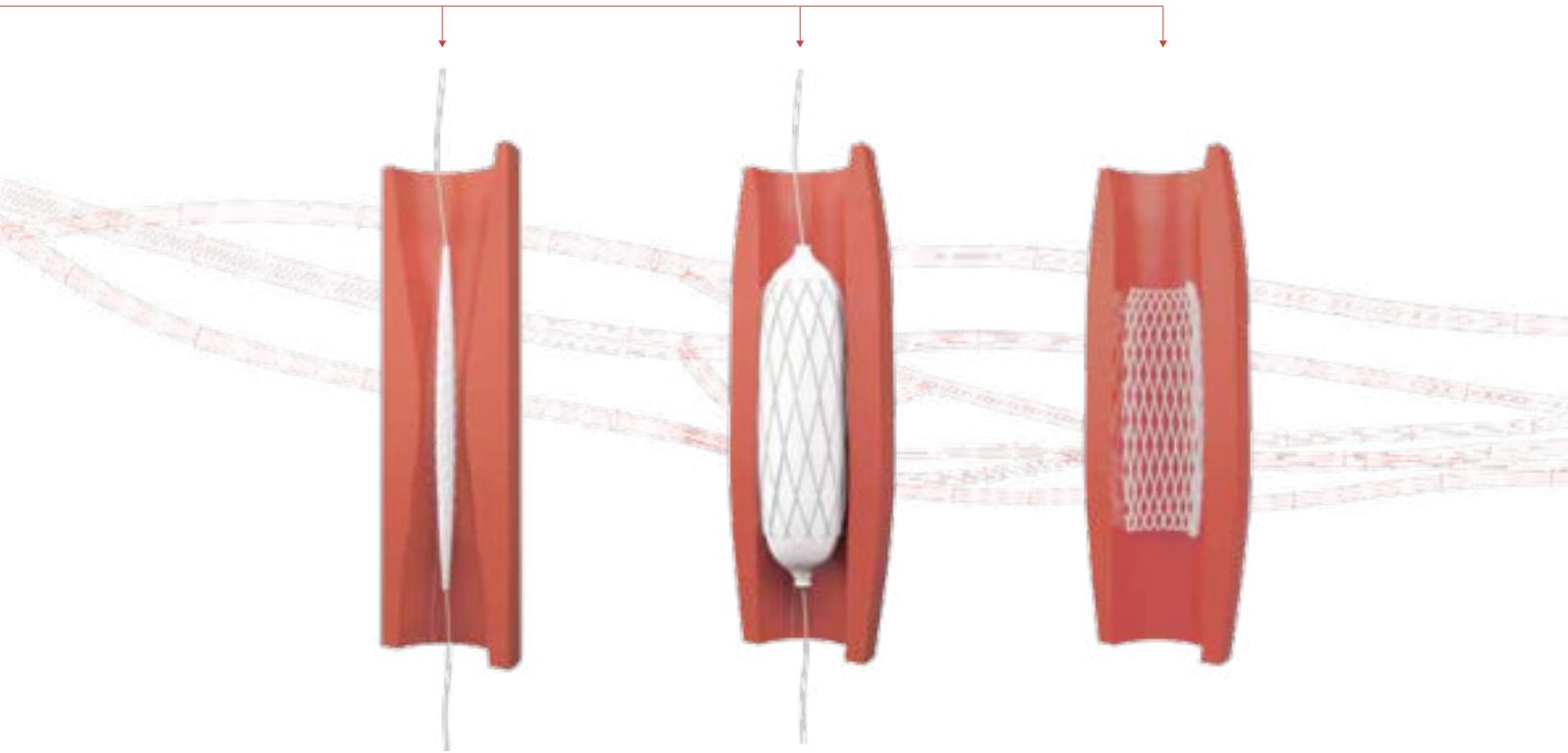
Stents haben schon Hunderttausenden von Herzinfarktpatienten das Leben gerettet, aber dennoch sind sie bei Weitem nicht perfekt. Forscher am Lehrstuhl für Medizintechnik der TUM bemühen sich, die kleinen Wunderwerke weiter zu optimieren **New stent technology – low impact and biocompatible** Hundreds of thousands of heart attack patients owe their lives to stents, yet they are still far from perfect. Researchers at TUM's Institute of Medical and Polymer Engineering are investigating ways to optimize these miniature marvels of technology





Stent

Stents verdrängen innerhalb von Bruchteilen einer Sekunde Kalk- und Fettablagerungen, die sich in Jahrzehnten in Herzkranzgefäßen gebildet haben und die Durchblutung bis zum Herzinfarkt reduzieren. Der Blutfluss wird wiederhergestellt, der Patient überlebt und kann wieder seine volle Leistungsfähigkeit erreichen. Katheter bringen den Stent ein, dehnen ihn auf und implantieren ihn als Gefäßwandstütze / Stents radically displace sclerotic plaques that have formed over decades and eventually lead to a heart attack. Within seconds they reestablish normal blood flow and the patient fully recovers. Catheters locate, expand and implant stents at selected intravascular locations



**K**leines Ding, große Wirkung: Wer heute einen Herzinfarkt erleidet, erhält häufig einen Stent, der das verschlossene Herzkranzgefäß wieder öffnet. Es handelt sich um ein kleines, röhrenförmiges Drahtgitter aus Edelstahl, in der Regel wenige Zentimeter lang und zunächst knapp einen Millimeter im Durchmesser. Über einen kurzen Schnitt in der Leiste führt der Arzt einen Katheter – also einen dünnen Schlauch – durch ein Blutgefäß bis zum Herz. Mithilfe von Kontrastmitteln, die in die Herzgefäße gespritzt werden, kann er sehen, wo diese verstopft sind. Nun führt der Kardiologe durch den Schlauch einen weiteren Katheter ein, an dessen Spitze sich ein Ballon mit einem Stent befindet, und schiebt ihn bis zu der Verengung vor. Dort bläht er mit hohem Druck den winzigen Ballon auf. Dieser drückt das Drahtgebilde auseinander, der Durchmesser des Stents wird dadurch auf mehrere Millimeter erhöht und bleibt dann auch so groß. Danach zieht der Arzt den Katheter heraus, das Gefäß ist wieder durchgängig für das lebenswichtige Blut. Allein im Jahr 2011 wurden in Deutschland 11.768 Stents in verstopfte Adern eingesetzt, berichtet das Statistische Bundesamt.

So einfach der Eingriff klingt, es steckt eine Menge Technik dahinter, und die einzelnen Schritte sind immer noch verbesserungsfähig. Ein Team um Prof. Erich Wintermantel am Lehrstuhl für Medizintechnik mit Schwerpunkt biokompatible Materialien und Prozesssysteme, der zur Fakultät für Maschinenwesen der TUM gehört, arbeitet daran, die kleinen Lebensretter noch besser zu machen. ▶

Small in size, big in impact – after a heart attack today, a stent is often inserted to reopen the blocked coronary artery. These small, stainless steel mesh tubes are usually a few centimeters long and have an initial diameter of under a millimeter. The doctor inserts a catheter or thin sheath into a blood vessel through a small incision in the groin and moves it to the heart. A contrast agent is then injected into the coronary blood vessels to identify the blockage. The cardiologist then guides another catheter through the sheath, with the stent mounted on a balloon at its tip, and positions it at the blockage site. Here, high pressure is used to inflate the tiny balloon. This expands the wire mesh structure of the stent, permanently increasing its diameter to several millimeters. The doctor then removes the catheter and blood is able to flow through the artery once more, keeping the patient alive. In Germany alone, 11,768 stents were inserted into blocked blood vessels in 2011, according to the Federal Statistical Office.

While the procedure may sound simple, it relies heavily on technology and there is still plenty of scope to improve the individual steps. At the Institute of Medical and Polymer Engineering, Professor Erich Wintermantel and his team are working to enhance the life-saving stent. Under the umbrella of TUM's Faculty of Mechanical Engineering, this institute focuses on biocompatible materials and process systems.

### Beyond metal

The first aspect to explore is the material itself. Today's stents are made of metal, which has the benefits of being easy ▶

### Weg vom Metall

Es beginnt schon mit dem Material: Die heutigen Stents bestehen aus Metall. Es hat den Vorteil, dass es sich gut sterilisieren lässt und nach dem Aufweiten am Bestimmungsort seine neue Form beibehält, gegen den Druck der Aderwand. Allerdings stören Metallimplantate bei manchen Verfahren der Bildgebung, außerdem könnten sie Allergien auslösen. „Seit viele junge Leute sich Piercings machen lassen, sind Metallallergien weitverbreitet“, sagt Erich Wintermantel. „Und gerade bei Stents, die ja im Körper verbleiben, können Enzyme Metallatome herauslösen, die unter Umständen allergische Reaktionen hervorrufen. Deshalb wäre es besser, Stents aus Werkstoffen ohne Metall zu fertigen.“ Als Mittel der Wahl gelten Kunststoffe. Viele von ihnen lassen sich unter geeigneten Bedingungen verformen, besitzen hohe Festigkeit, große Steifigkeit und korrodieren nicht. Deshalb machen Mitarbeiter an Wintermantels Lehrstuhl Versuche mit unterschiedlichen Kunststoffen.

Da muss zum Beispiel ein Weg gefunden werden, wie man den Stent aufdehnt, denn die bekannten bioverträglichen Kunststoffe lassen sich bei Körpertemperatur nicht so leicht plastisch verformen wie Edelstahl. Einen Draht kann man verbiegen und er behält dann seine neue Form, bei einem Kunststoffstäbchen geht das nicht. Deshalb sucht man nach Ideen, „wie man einen Kunststoff-Stent im Herz verformbar macht“, so der Professor. Infrage kommt beispielsweise eine kurze und lokal kontrollierte Aufheizung auf hohe Temperaturen. Dann ist der Werkstoff weich, lässt sich aufdehnen und wird beim Abkühlen wieder hart. Wie man das bewerkstelligen könnte, ohne das umliegende Gewebe zu gefährden, damit beschäftigen sich die Garchingener Forscher zurzeit. Ein anderer Weg wäre, die Verformbarkeit über die Geometrie herbeizuführen, indem man schwache Stege einbaut, die man mit Ballonkraft verformen kann. Hier wiederum müsste man sicherstellen, dass die Festigkeit des Stents am Ende immer noch hoch genug ist, um dem Gegendruck der Aderwände standzuhalten.

Entscheidend ist auch die Frage, wie man Kunststoff-Stents sterilisieren kann. Die Metallgitter, die meist mit Lasern aus einem dünnen Metallrohr lasergeschnitten werden, kann man den üblichen Sterilisierungsprozeduren unterwerfen: hohe Temperaturen, hoher Druck, hohe Feuchtigkeit, ionisierende Strahlung. Bei vielen Kunststoffen geht das nicht ohne größere Schädigung, denn das Material wird dadurch spröde oder kann giftige Substanzen freisetzen. Wie kann man dennoch sicherstellen, dass ein Kunststoff-Stent zuverlässig keimfrei ist?

### Sterile Fertigung

Der Maschinenbauer Markus Schönberger beschäftigt sich genau mit dieser Frage: „Die beste Herstellungsart für Kunststoff-Stents ist das Spritzgießen. Dabei füllt man mit hohem Druck eine Negativform in einem Werkzeug mit dem heißen, flüssigen Kunststoff, nach dem Abkühlen und ▶



Angusskanäle eines gefrästen Aluminium-Spritzgießwerkzeugs für die Testung der Sterilisierfähigkeit einer Polymerschmelze / Milled aluminum plate with injection openings to provide injection molded polymer specimens with contaminated melt and prove subsequent sterility



Foto / Picture credit: Eckert

to sterilize and maintaining its new shape after expansion at the blockage site, resisting pressure from the arterial wall. However, metal implants interfere with certain medical imaging procedures and can also trigger allergies. “Now that piercings are so common among young people, metal allergies have become widespread,” explains Erich Wintermantel. “And particularly in the case of stents, which remain in the body, enzymes can release metal atoms that set off allergic reactions in some cases. That’s why it would be preferable to produce stents from materials other than metal.” Plastics are the solution of choice here, since many of them can be shaped under the right conditions while also being highly robust and rigid, as well as resistant to corrosion. Team members at Wintermantel’s institute are conducting trials with various plastics to explore their possibilities.

One of the things they are looking at is how to dilate the stent, for example, since established biocompatible plastics are not as easy to precision-mold at body temperature as stainless steel. If you bend a wire, it holds its new shape, but a plastic rod does not have this property. As the professor explains, this calls for a fresh approach – “ways of making a plastic stent pliable within the heart.” One option might be brief, locally controlled heating to high temperatures, for instance. This would soften the plastic to allow dilation before it hardens again on cooling. The Garching researchers are currently investigating how to accomplish this without damaging the surrounding tissue. Another alternative could be to work with geometry, incorporating weak bars within the stent that could be shaped through balloon pressure. Here, the challenge lies in ensuring that the stent is still sturdy enough afterwards to withstand the pressure of the arterial walls.

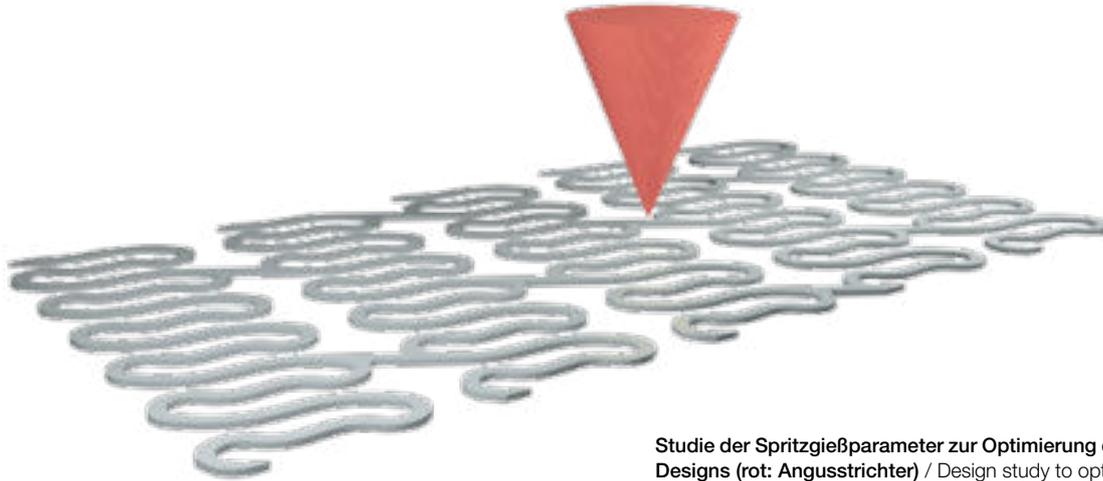
Another crucial consideration is how to sterilize plastic stents. Usually cut from a thin metal pipe using lasers, the stainless steel mesh can be sterilized by standard procedures involving high levels of heat, pressure and humidity, or ionizing radiation. This would do significant damage to many plastics, however, making the material brittle or releasing toxic substances. So how can we ensure that plastic stents are truly microbe-free?

### **Sterile production**

This is precisely the issue that mechanical engineer Markus Schönberger is tackling: “The best way to manufacture plastic stents is injection molding. This means injecting hot liquid plastic into a negative mold at high pressure. Once it has cooled and solidified, you open the mold and the stent falls out.” The high temperatures required to melt the plastic also destroy all microbes, so the stent is sterile when it first leaves the machine. By the time it is packaged, however, it can already be contaminated again. So Schönberger’s plan is to build a micro injection molding machine that avoids this, drawing on the methods already used by the pharmaceutical industry to package drugs in sterile conditions. “The path from machine to container needs to be as short as possible,” he explains, “and it must be enclosed. We are looking to apply the standard ▶

Erich Wintermantel: „Dem tödlichen Spitzenreiter aller Krankheiten oder Killer Nummer eins, dem Herzinfarkt, beizukommen, ist unsere Aufgabe“ / Erich Wintermantel: "It's our mission to fight against the number one killer ersetzen durch among all diseases, the heart attack"





**Studie der Spritzgießparameter zur Optimierung eines Polymerstent-Designs (rot: Angusstrichter)** / Design study to optimize flow conditions in an injection molded stent (red: injection die)

Erstarren öffnet man dieses, der Stent fällt heraus.“ Da bei den hohen Temperaturen, die nötig sind, um den Kunststoff zu schmelzen, alle Keime zerstört werden, kommt zunächst der Stent steril aus der Maschine. Bis er aber verpackt ist, kann er bereits wieder kontaminiert sein. Schönberger will deshalb eine Mikro-Spritzgussanlage so neu bauen, dass dies nicht geschieht. Man kann dabei von den Verfahren lernen, die heute bereits in der pharmazeutischen Industrie angewandt werden, um Medikamente steril zu verpacken. „Der Weg zwischen Maschine und Behälter muss möglichst kurz sein“, so Schönberger, „und er muss gekapselt werden. Wir wollen dazu das Prinzip verwenden, das heute in Reinräumen schon Standard ist, nämlich mehrere Räume ineinander zu schachteln, um mehrere Barrieren aufzubauen.“

Dass die Objekte in der Regel keimfrei sind, wenn sie aus der Spritzgussmaschine fallen, konnte Schönberger schon nachweisen. In vielen Versuchsreihen versetzte er zuerst das Kunststoffgranulat mit den besonders widerstandsfähigen Sporen des Bakteriums *Geobacillus stearothermophilus*, die Temperaturen bis 65 Grad Celsius aushalten können. Die anschließende mikrobielle Beurteilung des aus dem Granulat erschmolzenen Werkstücks zeigte, dass die Keime wirkungsvoll zerstört waren. Damit die Objekte aber in den weiteren Verfahrensschritten weder in der Maschine selbst noch beim Verpacken erneut kontaminiert werden, ist noch viel Forschungs- und Entwicklungsarbeit nötig.

### **Beladung mit Medikamenten**

Auch wenn das Einsetzen eines Stents eine relativ harmlose Operation ist, birgt es dennoch Risiken. So wird beim Aufdehnen des Metallgeflechts in kurzer Zeit sehr hoher Druck (15 Bar, das entspricht etwa dem sechsfachen Druck in einem Autoreifen) angewandt. Das Metallgewebe schnell

procedure used in ultraclean rooms – that is, several zones nested inside one another, building up multiple barriers.”

Schönberger has already been able to demonstrate that the objects are generally sterile when released from the injection press. He conducted several test series, first contaminating the plastic granulate with spores of the highly resistant *Geobacillus stearothermophilus* bacteria, which can withstand temperatures of up to 65 degrees Celsius. Subsequent microbial analysis showed that the germs were effectively destroyed in the components cast from the melted granulate. However, ensuring that the objects are not recontaminated in further process steps, either in the machine itself or during packaging, still requires a great deal more research and development work.

### **Adding medication**

Although inserting a stent is a relatively straightforward procedure, it still carries certain risks. When expanding the metal mesh, a short burst of very high pressure is applied (15 bar, or roughly six times the pressure of a car tire). The mesh springs outwards at a speed of up to eight centimeters per second, and can tear fibers in the blood vessel in the process. This immediately stimulates the body's repair mechanisms to heal the damage. To prevent an excessive response, which could ultimately block the artery again, most stents are now coated with a medication to impede cell growth. This is either sprayed onto the surface of the metal stents or they are dipped in it and dried. However, when it comes to sterile production of plastic stents, this method does not appear feasible.

“It is not yet quite clear how we would release the medication using plastic stents,” acknowledges Erich Wintermantel, “but we do have concrete ideas on prospective solutions. For instance, you could make a porous stent and fill it with the

Links: Spritzgieß-Kavitäten zum Nachweis eines autosterilen Prozesses. Rechts: Vorrichtung zur Herstellung eines Dilatationskatheters, mit dem ein Stent in ein Herzkranzgefäß implantiert und dort aufgedehnt wird / Left: Cavities for injection molded specimens to evaluate the sterilization process of contaminated polymer melt (autosterile procedure) Right: Forming device in order to produce the dilatation catheter used to place and dilate the stent within the coronary artery

mit einer Geschwindigkeit von bis zu acht Zentimetern pro Sekunde nach außen und kann dabei Gewebefasern in der Ader zerreißen. Der Körper setzt deshalb sofort Reparaturmechanismen in Gang, um die beschädigte Stelle wieder zu verschließen. Um eine überschießende Reaktion zu verhindern, die letztlich die Ader wieder verstopfen könnte, werden heute die meisten Stents mit einem Medikament beschichtet, das das Zellwachstum verhindert. Bei den Metall-Stents wird es auf die Oberfläche aufgesprüht oder das Metall wird eingetaucht und getrocknet. Will man Kunststoff-Stents keimfrei produzieren, dürfte dieses Verfahren kaum machbar sein.

„Heute ist zwar noch unklar, wie man bei einem Kunststoff-Stent das Medikament freisetzt“, sagt Erich Wintermantel, „aber wir haben schon ganz konkrete Vorstellungen für Lösungen. So könnte man einen porösen Stent herstellen, der gefüllt ist mit dem Medikament.“ Er würde aus einem sehr feinporigen Schaum bestehen, dessen Poren sich bei der Umformung öffnen, damit der Wirkstoff im Körper freigesetzt werden kann. Das Ausgangsmaterial für den Stent wäre dann eine Mischung aus Kunststoff, komprimiertem, also flüssigem Gas plus Medikament, die im Werkzeug aufschäumt. Eine diffizile Sache, da hohe Temperaturen den Wirkstoff zerstören können. „Solche Verfahrensfragen lassen sich am besten wie bei uns in einer Fakultät für Maschinenbau klären“, betont deshalb der Professor.

### Schonendes Verformen des Stents

Bis es den ersten steril gefertigten, zugelassenen Kunststoff-Stent gibt, werden wohl noch etliche Jahre vergehen. Aber auch bei den Metall-Stents gibt es Verbesserungen, und die sind der Realisierung bereits etwas näher. Es herrscht großer globaler Wettbewerb. „Die Verletzungen, die ▶



Fotos/Picture credits: Eckert



medication.” This type of stent would consist of a very fine-pored foam, with the pores opening on expansion to release the active ingredient into the body. The primary material for the stent would thus be a mixture of plastic, compressed (i.e. liquid) gas, and the medication, which would foam up inside the device. A tricky proposition, since high temperatures could destroy the active agent. “A mechanical engineering faculty such as ours is ideally equipped to address these kinds of process challenges,” the professor underlines.

#### **Patient-friendly stent expansion**

It may take many more years before the first medically approved plastic stent produced in sterile conditions is available to patients. At the same time, though, improvements to metal stents are also underway – and these developments are closer to market maturity. Global competition here is huge. Prof. Thomas Schratzenstaller has found that, “The trauma to the blood vessels caused by the stent is in large part due to the way it behaves on expansion.” Following a period at TUM’s Institute of Medical and Polymer Engineering, Schratzenstaller took up a professorship at the Ostbayerische Technische Hochschule (OTH) Regensburg where he is continuing this research in collaboration with the Garching institute. “Some stents spread out at the ends first and only then spring apart in the middle, so they initially display what is known as a dog-bone effect due to the shape,” he explains. Additionally, the wire mesh turns slightly on its central axis when expanding, which is also very damaging to the blood vessel.

These factors prompted the mechanical engineer to invent a different shape for the complex wire structure, enabling more uniform expansion and thus reducing the adverse impact on the body. He also succeeded in preventing rotation with a new way of folding the balloon inside the stent. “We developed ▶



**Kunststoffgranulate** verschiedener biokompatibler Polymere werden vor dem Aufschmelzen für den Spritzgießprozess mit Mikroorganismen kontaminiert / Granules of various biocompatible polymers are contaminated with microorganisms before starting the injection molding process

beim Aufweiten des Stents an der Ader auftreten, werden zu einem großen Teil verursacht durch die Art, wie er sich bei seiner Expansion verhält“, hat Prof. Thomas Schratzenstaller erkannt, der nach seiner Zeit am Garching Lehrstuhl Professor an der Ostbayerischen Technischen Hochschule Regensburg wurde und dort in Kooperation mit dem Garching Lehrstuhl die begonnene Forschung fortsetzt. „Manche Stents weiten sich zunächst an den Enden und springen dann erst in der Mitte auf. Zu Beginn zeigen sie dabei eine Form, die an einen Hundeknochen erinnert, man spricht deshalb vom Dogbone-Effekt.“ Hinzu kommt, dass sich das Drahtgeflecht beim Aufweiten auch noch ein wenig um die Mittelachse dreht: sehr schädlich für das Gefäß.

Der Maschinenbauer hat deshalb eine andere Form für die komplexe Drahtstruktur erfunden, die dafür sorgt, dass sie sich gleichmäßiger und damit schonender aufdehnt. Und es gelang ihm, durch eine neuartige Faltung des Ballons im Inneren des Stents zu verhindern, dass er sich dreht. „Wir haben eine Ballonfaltmaschine entwickelt, die dafür sorgt, dass die Lappen des geschlossenen Ballons symmetrisch angeordnet sind. So kann er sich gleichmäßig entfalten und bringt den Stent nicht dazu, sich zu drehen. Alles in allem ist dieses System erheblich schonender für den Patienten.“ So sind es viele verschiedene Neuerungen für einen winzigen Lebensretter, an denen die Forscher am Lehrstuhl für Medizintechnik arbeiten oder gearbeitet haben. Erich Wintermantel ist überzeugt, dass es gerade dieses Zusammenwirken vieler Spezialisten und unterschiedlicher Fachrichtungen ist, das die Forschung fruchtbar macht. „Frei von Profitdruck und in eigener Regie entwickeln zu können, das kann man sich in der Industrie nicht leisten. Deshalb sind wir hier auf vielen Gebieten die Vorreiter.“

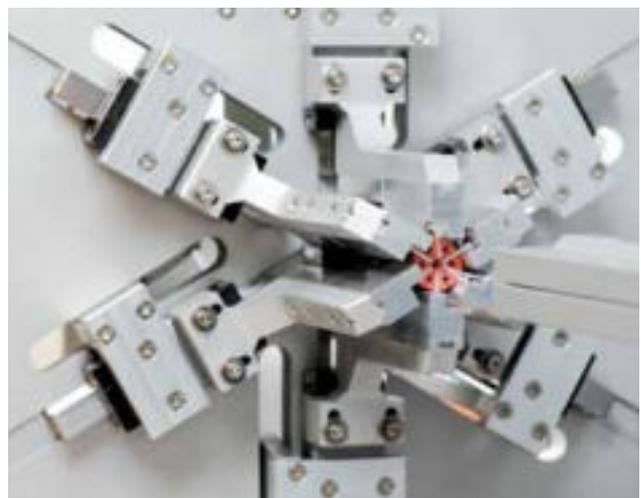
*Autorin: Brigitte Röthlein*

a balloon-folding machine that ensures that the lobes of the closed balloon are arranged symmetrically. This means it can unfold evenly, without turning the stent. Overall, this system is significantly kinder on the patient.”

Altogether, then, the researchers at the Institute of Medical and Polymer Engineering have been working on a wide range of innovations for this tiny but crucial device. Erich Wintermantel is convinced that it is precisely this interaction between many different specialists and disciplines that makes the research so productive. “Industrial players cannot afford to engage in independent development work at the expense of profitability – which is why we have pioneered so many innovations here.”

*Author: Brigitte Röthlein*

**Experimental-Crimpanlage zur zirkulären Fixation und Montage eines Stents auf dem Dilatationskatheter vor der Einführung in ein Herzkranzgefäß** / Using a crimping device a stent is mounted and fixed on a dilatation catheter surface before insertion into a coronary artery



**Die Autoren** / The authors

**Gerlinde Felix**, Dipl.-Phys., studierte Physik mit Schwerpunkt Biophysik sowie Humanmedizin. Sie ist freie Medizin- und Wissenschaftsjournalistin und schreibt für Tageszeitungen, Internetpublikationen, Publikumszeitschriften, Magazine und für wissenschaftliche Einrichtungen. 2011 erschien ihr Buch „Die gesunde Leber“ / Gerlinde Felix, Dipl. Phys., studied physics (focus on biophysics) as well as medicine. She works for newspapers, Internet publications, consumer publications, magazines and for scientific organizations. In 2011 her book “The healthy liver” was published

**Dr. Brigitte Röthlein** arbeitet seit 1973 als Wissenschaftsautorin für Zeitschriften, Fernsehen, Rundfunk und Zeitungen. Sie ist Diplom-Physikerin und promovierte in Kommunikationswissenschaft, Pädagogik und Geschichte der Naturwissenschaften / Dr. Brigitte Röthlein has been working since 1973 as science author for magazines, TV and radio broadcasting and for newspapers. She holds a diploma in physics and a Ph.D. in communication science, education science and history of natural sciences

**Dr. Karoline Stürmer** ist Biologin und arbeitet als freiberufliche Wissenschafts- und PR-Autorin, unter anderem für überregionale Tageszeitungen, Kunden- und Mitarbeitermagazine. 2008 erschien ihr Jugendsachbuch „Pole, Packeis, Pinguine“ / Dr. Karoline Stürmer is a biologist and freelance author for science and public relations. She writes for nationwide newspapers as well as for customer and inhouse magazines. In 2008 she published her non-fiction book for young people “Pole, Packeis, Pinguine”

**Dr. Evdoxía Tsakiridou** hat Philosophie und Biologie studiert und im Bereich Hirnforschung promoviert. Anschließend folgte ein Volontariat bei einer Tageszeitung. Sie schreibt als freie Wissenschaftsjournalistin für diverse Medien, produziert Podcasts und ist auch in der Technologiekommunikation tätig / Dr. Evdoxia Tsakiridou studied philosophy and biology and completed a doctorate in brain research, followed by an internship at a daily newspaper. As a freelance science journalist, she writes for a variety of media, produces podcasts and also works in technical communication

**Dr. Karsten Werth** ist freier Wissenschaftsjournalist in München. Er studierte Geschichte und Amerikanistik und promovierte über das US-Raumfahrtprogramm der 1960er-Jahre. Erfahrung sammelte er bei verschiedenen Industrie- und Medienunternehmen in den USA, Kanada und Deutschland, unter anderem als Textchef einer PR-Agentur / Dr. Karsten Werth is a freelance science journalist based in Munich. He studied history and American civilization, writing his doctoral thesis on the US space program of the 1960s. He went on to gain experience with various industrial and media enterprises in the US, Canada and Germany, including as editor in chief at a PR agency

© 2013 für alle Beiträge Technische Universität München, Corporate Communications Center, 80290 München. Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck, Aufnahme in Onlinedienste und Internet, Vervielfältigung auf Datenträgern nur mit ausdrücklicher Nennung der Quelle: „Faszination Forschung. Das Wissenschaftsmagazin der Technischen Universität München.“ Anmerkungen zu den Bildnachweisen: Wir haben uns bemüht, sämtliche Inhaber der Bildrechte zu ermitteln. Sollte der Redaktion gegenüber dennoch nachgewiesen werden, dass eine Rechtsinhaberschaft besteht, entrichten wir das branchenübliche Honorar nachträglich. / © 2013 for all postings Technische Universität München, Corporate Communications Center, 80290 Munich, Germany. All rights reserved. Reprinting, publication in online services and the Internet, and duplication on data carriers only permitted with express reference to the following source: “Faszination Forschung. Technische Universität München’s Scientific Magazine.”

**Impressum****Faszination Forschung**

Das Wissenschaftsmagazin der Technischen Universität München / Technische Universität München’s Scientific Magazine  
gefördert durch die Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder / Sponsored by the Excellence Initiative of the German federal and state governments

**Herausgeber** / Publisher

Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Wolfgang A. Herrmann,  
Präsident der Technischen Universität München / President of Technische Universität München

**Chefredaktion** / Editorial Office

Tina Heun-Rattei (Chefredakteurin / Editor-in-chief),  
Dr. Christine Rüth (Chefin vom Dienst / Managing Editor)

**Übersetzungen** / Translations

Capella & McGrath GmbH, München

**Lektorat** / Copy-editing

Angela Obermaier / Baker & Harrison

**Gestaltung** / Design

ediundsepp Gestaltungsgesellschaft, München

**Autoren dieser Ausgabe** / Authors in this issue

Dr. Andreas Battenberg, Gerlinde Felix, Dr. Brigitte Röthlein,  
Dr. Christine Rüth, Dr. Karoline Stürmer, Dr. Evdoxia Tsakiridou,  
Andrea Voit, Dr. Karsten Werth

**Redaktionsanschrift** / Address of the Editorial Office

Technische Universität München, Corporate  
Communications Center, 80290 München

**E-Mail** / e-mail

faszination-forschung@zv.tum.de

**Druck** / Printing

Druckerei Joh. Walch GmbH & Co. KG, Augsburg

**Auflage** / Circulation

46.000

**ISSN: 1865-3022****Erscheinungsweise** / Frequency

zweimal jährlich / twice a year

**Verantwortlich für redaktionellen Inhalt und Anzeigen**

Responsible for the editorial content and advertisements

**Tina Heun-Rattei****Fotografen** / Photographers

Astrid Eckert, Andreas Heddergott, Kurt Bauer, Wolfgang Filser

**Titelbild** / Cover picture

ediundsepp

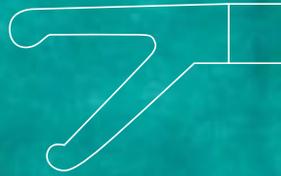
Link

[www.miti.med.tum.de](http://www.miti.med.tum.de)

# Grenzen überwinden

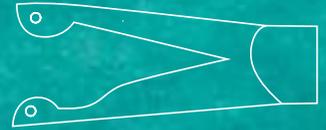
Der Chirurg Prof. Dr. med. Hubertus Feußner und sein Team entwickeln innovative diagnostische Verfahren und therapeutische Lösungen für die minimal-invasive Chirurgie **Pushing the boundaries** Surgeon Prof. Hubertus Feussner and his team are developing innovative diagnostic procedures and treatment options for minimally invasive surgery





**Laparoskopische Fasszange**  
Laparoscopic grasper

Dient mit ihren vorn leicht gekerbten Branchen zum Greifen festerer Strukturen wie zum Beispiel der Gallenblase / Used to grasp more solid structures, such as the gallbladder, with jaws that are slightly serrated at the tip



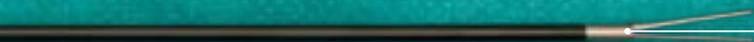
**Laparoskopische Kunststoffclip-Zange / Laparoscopic resorbable clip applicator**

Dient zum Verschließen von Gefäßen mit Kunststoffclips, die sich im Lauf der Zeit im Körper auflösen / Used to close vessels with plastic clips that gradually dissolve inside the body



**Laparoskopische Metallclip-Zange**  
Laparoscopic metal clip applicator

Dient zum Verschließen von Gefäßen mit Metallclips, die im Körper verbleiben / Used to close vessels with metal clips that remain in the body



**Laparoskopische Fasszange (sog. Heidelberger Fasszange)**  
Laparoscopic grasper

Dient mit ihren stumpfen Branchen zum Greifen von verletzlichen Strukturen wie zum Beispiel dem Darm / Used to grasp sensitive structures, such as the intestines, with blunt tips

**Instrumente für minimal-invasive (laparoskopische) Operationen. Der Chirurg bedient zwei Instrumente gleichzeitig, die über eine Hülse (Trokar) durch je einen kleinen Hautschnitt eingeführt werden / Instruments for minimally invasive (laparoscopic) procedures. The surgeon uses two instruments at a time, each of which is inserted via a trocar into the body through a small incision**

**I**m Experimental-OP steht heute keine simulierte Operation an. Aber ein Kunststofforso liegt in grüne Tücher gehüllt schon bereit. Hubertus Feußner erklärt, was es mit der Puppe – ELITE genannt (abgekürzt für Endoscopic/Laparoscopic Interdisciplinary Training Entity) – auf sich hat. „Wir haben das OP-Phantom mit sehr differenzierten inneren Organen entwickelt, um verschiedenste minimal-invasive Operationen wie etwa zur Entfernung des Magens, der Gallenblase oder des Blinddarms simulieren und trainieren zu können. Denn die Möglichkeiten der computergenerierten interaktiven virtuellen Realität reichen dazu bisher noch nicht aus.“ Feußner ist Chirurg am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München und klinischer Leiter der Arbeitsgruppe für Minimal-invasive Interdisziplinäre Therapeutische Intervention – abgekürzt MITI. Mittlerweile hat ein Industriepartner ▶

**In** the experimental operating theater, no simulated procedures are scheduled for today – but a plastic torso lies ready and waiting, wrapped in green cloths. Hubertus Feussner explains how the dummy named ELITE (short for endoscopic/laparoscopic interdisciplinary training entity) came into being: “We developed a surgical dummy with clearly differentiated internal organs to support training by simulating a wide variety of minimally invasive procedures. These include removal of the stomach, gallbladder or appendix, for instance – all of which are currently still beyond the scope of computer-enabled interactive virtual reality environments.” Feussner is a surgeon at TUM’s university hospital, Klinikum rechts der Isar, and clinical director of its MITI (Minimally Invasive Interdisciplinary Therapeutical Intervention) working group. An industry partner has now launched the dummy as a training tool for surgeons. The MITI team, however, uses it primarily ▶

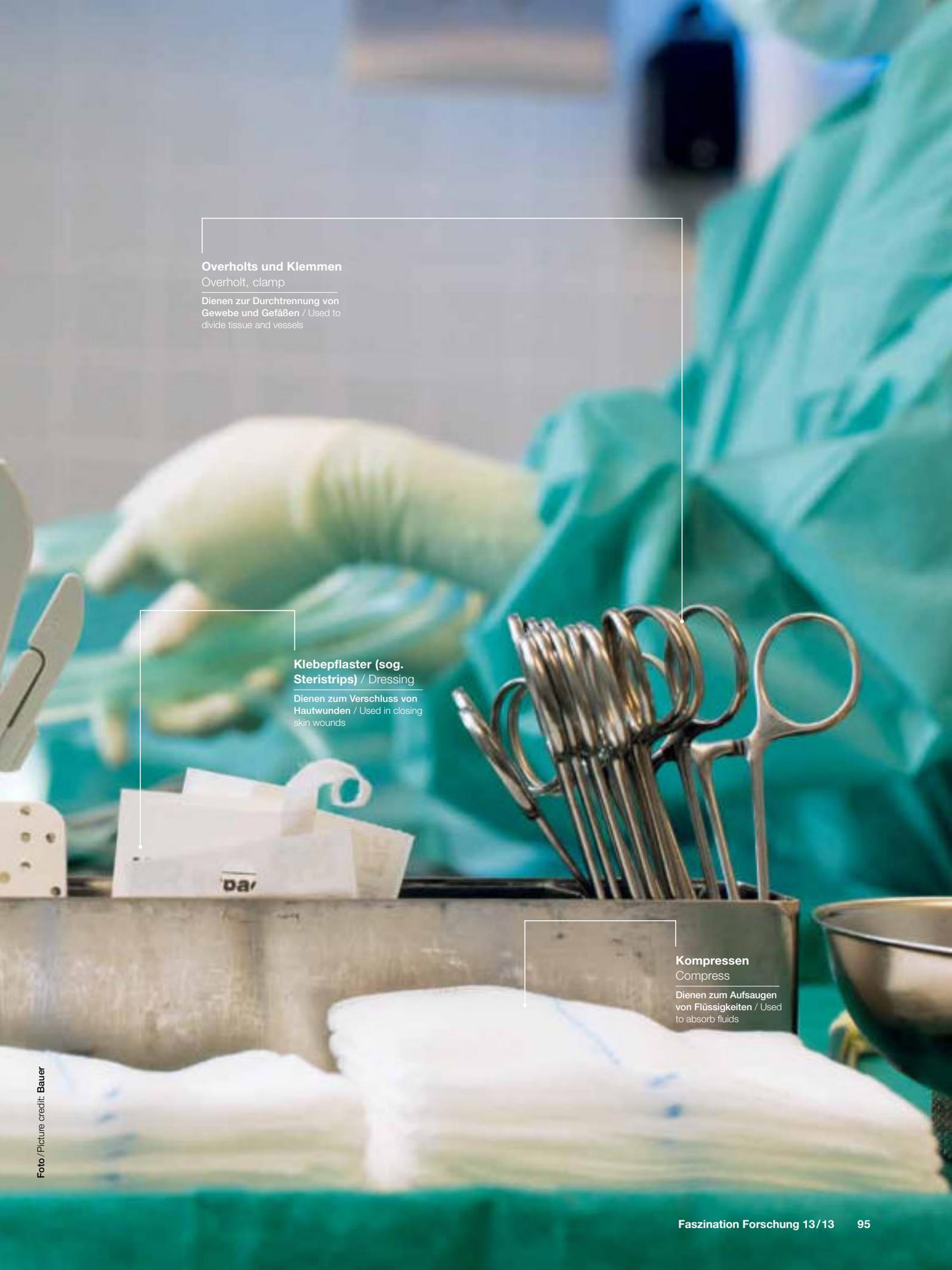
**Skalpell / Scalpel**

Dient zur Durchtrennung der Haut / Used to make skin incisions

**Spritze mit Kochsalzlösung**

Syringe with saline solution

Dient zum Säubern von Wunden / Used to clean wounds



**Overholts und Klemmen**

Overholt, clamp

Dienen zur Durchtrennung von Gewebe und Gefäßen / Used to divide tissue and vessels

**Klebefflaster (sog. Steristrips) / Dressing**

Dienen zum Verschluss von Hautwunden / Used in closing skin wounds

**Kompressen**  
Compress

Dienen zum Aufsaugen von Flüssigkeiten / Used to absorb fluids



das Phantom als Trainingsinstrument für Chirurgen auf den Markt gebracht. Im MITI-Team dient es inzwischen vor allem dazu, neu entwickelte OP-Instrumente zu testen.

Die Arbeitsgruppe MITI wurde 1999 als eine der ersten interdisziplinären Forschungsgruppen in Süddeutschland mit Klinikern und Ingenieuren zusammen gegründet. Ziel war die Entwicklung innovativer diagnostischer Verfahren und therapeutischer Lösungen für die minimal-invasive Chirurgie. Bei der minimal-invasiven Chirurgie werden operative Eingriffe mit kleinsten Schnitten an der Haut vorgenommen. Bekannt ist das Verfahren auch unter dem Begriff Schlüsselloch-Chirurgie. Inzwischen arbeiten rund 30 Mitarbeiter in der Forschungsgruppe. Die Mittel dazu stammen aus Fördertöpfen der Deutschen Forschungsgemeinschaft, des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, der Bayerischen Forschungsförderung, der EU und nicht zuletzt der Industrie.

### **Entwicklung passender Instrumente**

Von Anfang an legte die Arbeitsgruppe ihr Augenmerk auf die enge Zusammenarbeit von Klinikern und Ingenieuren. Für die Entwicklung innovativer Instrumente und Verfahren wollte sie eine Brücke schaffen zwischen dem anwendungsorientierten Denken der Kliniker und der ►

to test the latest surgical instruments. MITI was established in 1999 as one of southern Germany's first interdisciplinary research groups, uniting clinicians and engineers. Its aim is to develop innovative diagnostic procedures and treatment options for minimally invasive surgery. This approach, also known as keyhole surgery, entails interventions that minimize skin incisions. Since its foundation, MITI has evolved into a large team. Today, 30 staff members work in the group. The project is funded by the German Research Foundation (DFG), the Federal Ministry of Education and Research (BMBF), the Bavarian Research Foundation, the EU and industry.

### **Developing the right instruments**

Right from the start, the working group focused on close collaboration between clinical practitioners and engineers. The intention was to support the development of innovative instruments and procedures by building a bridge between clinical practice and general engineering research. To round out the cooperation, MITI has now been joined by a surgeon on a research sabbatical, who is always available to the development team. "This is a huge plus for the team – especially if we have questions about the practicality or application of new instruments we are working on," explains Dr. Armin Schneider, engineer and research director of the group. Normally, ►

## Minimal-invasive Chirurgie

Auch wenn die minimal-invasive Chirurgie nicht für alle Eingriffe und Fachgebiete gleichermaßen geeignet ist, hat sie sich seit ihrer Einführung in den 1990er-Jahren rasant entwickelt. Nicht zuletzt weil Ärzte und Ingenieure zusammen Instrumente, Operationstechniken und die Ausbildung von Operateuren verbessert haben und die Eingriffe dadurch für die Patienten immer schonender und sicherer werden.

In einigen Teildisziplinen der Chirurgie gilt die minimal-invasive Chirurgie heute bereits als Standard. Etwa bei Knorpelglättungen am Knie. Besonders verbreitet sind auch minimal-invasive Eingriffe im Bauchraum – sie werden auch als Laparoskopie bezeichnet. So werden deutschlandweit heute rund 80 Prozent aller Gallenblasenentfernungen minimal-invasiv durchgeführt. Auch Anti-Reflux-Operationen bei Sodbrennen, Blinddarmentfernungen oder Operationen bei Leistenbrüchen werden immer häufiger minimal-invasiv vorgenommen. Darüber hinaus kommen minimal-invasive Eingriffe für Diagnosen oder Operationen in der Gynäkologie, Urologie oder Kinderchirurgie zum Einsatz.

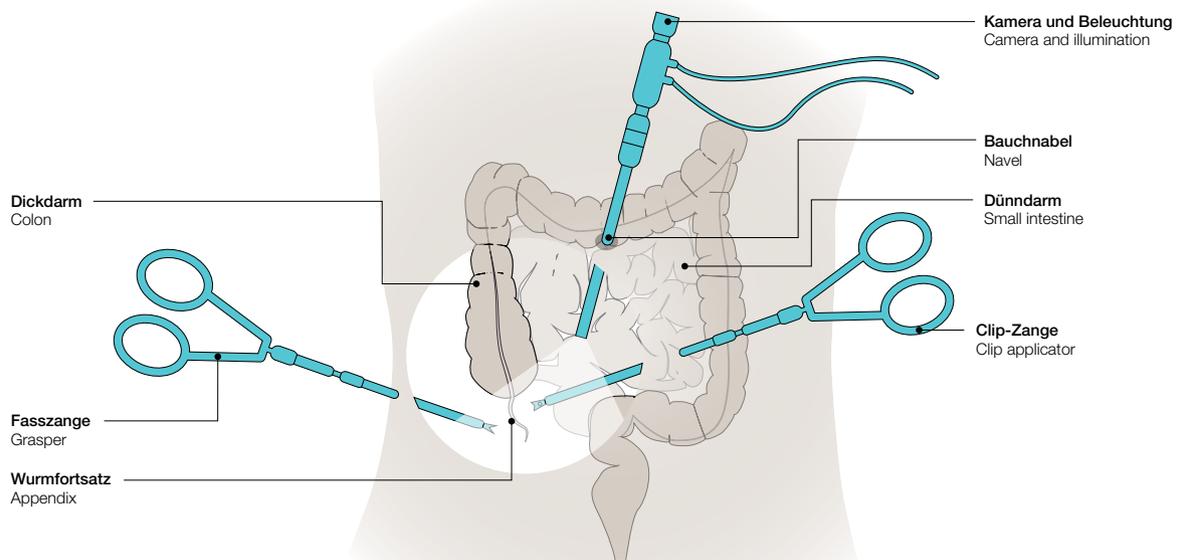
Anstatt großer Schnitte genügen für minimal-invasive Eingriffe drei kleine Hautschnitte zwischen 0,3 und zwei Zentimetern. Führungsrohre – sogenannte Trokare – verschaffen Zugang zum Operationsfeld. Durch sie führt der Arzt die Lichtquelle, eine hochauflösende Minikamera und winzige Spezialinstrumente wie Scheren, Klemmen oder Zangen ein. Um die Sicht zu verbessern und Raum für die Instrumente zu schaffen, wird die Bauchhöhle zu Beginn der Operation mit Kohlendioxid insuffliert (Pneumoperitoneum). Der Chirurg sieht das Operationsfeld nicht direkt vor sich, sondern auf einem Bildschirm.

### Minimally invasive surgery

Minimally invasive surgery may not be a panacea for all ills and ailments, but it has developed dramatically since its introduction in the 1990s. Collaboration between doctors and engineers has played a crucial role here, helping to optimize instruments, surgical techniques and physician training for improved patient safety and outcome.

Minimally invasive interventions are already the norm in certain surgical disciplines – knee cartilage shaving being one example. Their use in abdominal surgery, known as laparoscopy, is particularly widespread too. Around eighty percent of all gallbladder removal operations in Germany are now performed laparoscopically. Doctors are also turning to keyhole procedures with increasing frequency for anti-reflux surgery, appendectomies and hernia repairs. And, of course, minimally invasive techniques are equally useful for diagnostic purposes, as well as in gynecological, urological and pediatric surgery.

Instead of major incisions, minimally invasive procedures require just three small openings measuring between 0.3 and 2 centimeters each. Guide tubes, or trocars, provide access to the surgical site and act as a type of cannula, through which the physician can insert the light source, a high-resolution mini-camera and – depending on individual requirements – tiny specialist instruments such as scissors, clips and forceps. To optimize viewing and create space for the instruments, the abdominal cavity is insufflated with carbon dioxide at the beginning of the operation (pneumoperitoneum). The surgeon views the procedure not on the operating table in front of them but on a screen.



**Minimal-invasive Blinddarmoperation**  
Minimally invasive appendectomy



**Gasschlauch**  
Gas hose

**Veress-Nadel**  
Veress´ needle

Dient zur Gasinsufflation der Bauchhöhle (Pneumoperitoneum) / Used for gas insufflation of the abdominal cavity (pneumoperitoneum)

Grundlagenforschung der Ingenieure. Um die Zusammenarbeit zu optimieren, wird die Arbeitsgruppe mittlerweile von einem Chirurgen ergänzt, der ein Jahr lang für die Forschung freigestellt wurde und für das Entwicklerteam immer erreichbar ist. „Ein enormer Gewinn – wenn etwa während der Entwicklung eines neuen Instruments Fragen zur Tauglichkeit und Anwendbarkeit im OP auftauchen“, sagt Dr. Ing. Armin Schneider, Ingenieur und wissenschaftlicher Leiter der Arbeitsgruppe. Denn Chirurgen stehen normalerweise tagsüber im OP und können Fragen deshalb oft erst abends beantworten.

Feußner ist Chirurg mit Leib und Seele. Er hat nicht nur maßgeblich die Gründung der Arbeitsgruppe MITI vorangetrieben, ihm ist es auch zu verdanken, dass das Klinikum rechts der Isar eines der ersten in Europa war, an dem 1989 die minimal-invasive Chirurgie eingeführt wurde. Kennengelernt hatte er die Technik der diagnostischen Laparoskopie während seiner Ausbildung. Dabei wird eine spezielle Optik über eine kleine Öffnung in der Bauchdecke in den Bauchraum eingeführt, um Veränderungen der Organe sichtbar zu machen. Die Laparoskopie gilt als Teildisziplin der minimal-invasiven Medizin. Der Schritt von der Diagnostik zur Anwendung in der Therapie war nicht mehr weit. Seither ist viel passiert. Inzwischen gilt Feußner als ausgewachter Experte in der Laparoskopie, und viele minimal-invasive Eingriffe sind heute weitaus schonender, als dies noch vor einigen Jahren der Fall war.

Weil Feußner in den Anfangsjahren massiv mit fehlender oder unzureichender Ausrüstung zu kämpfen hatte, begann er sich für Medizingerätetechnik zu interessieren und gab die Anfertigung neuer Instrumente in Auftrag. „Einer unserer Patienten damals war Büchsenmacher und hat einige Geräte für uns gebaut“, erinnert er sich. Heute übernimmt ein Feinmechanik-Meister des Arbeitsteams die Ausführung neuer Entwicklungen. Und je weiter die Chirurgie vorankommt, desto mehr Technik ist gefordert. „Es ist schlicht nicht möglich, noch schärfer zu sehen, noch präzisere Stiche zu machen oder noch länger zu operieren. Es gibt physikalische Grenzen und wenn wir die ➤

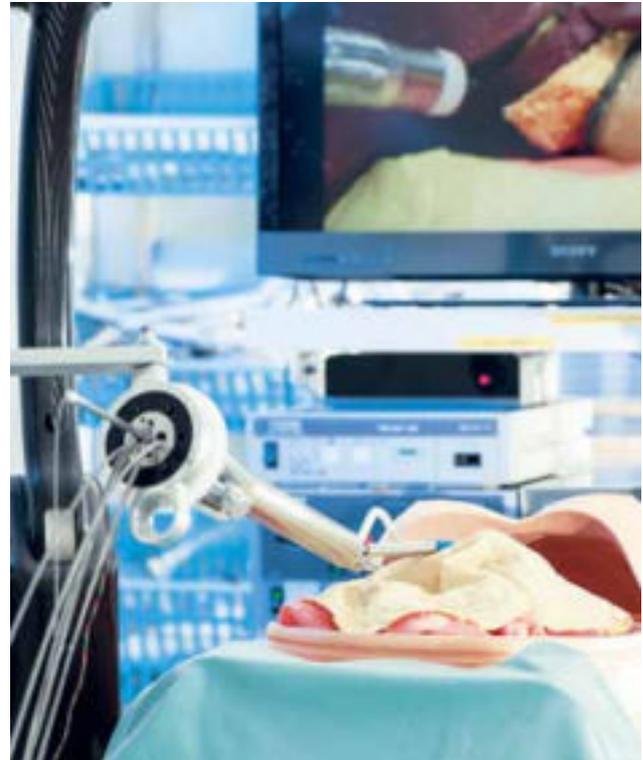
surgeons tend to be busy operating during the day and are only available for questions in the evening.

Feussner certainly puts his heart and soul into his work. Not only did he play a key role in the foundation of the MITI group; he was also one of the driving forces behind the introduction of minimally invasive surgery at Klinikum rechts der Isar in 1989, making it one of the first hospitals in Europe to go down this route. He became familiar with the technique of diagnostic laparoscopy during his training. A sub-discipline of minimally invasive medicine, this involves inserting a special telescope into the abdomen through a small incision in the abdominal wall to view changes to the organs. From this diagnostic procedure, it was just a short step to therapeutic laparoscopy, and progress since then has been huge. Feussner is now an acknowledged specialist in laparoscopy and many minimally invasive procedures are significantly more patient-friendly than they were just a few years ago.

In the early years, Feussner struggled with inadequate equipment. In some instances, suitable equipment wasn't even available. As a result, he began to develop an interest in medical equipment and had various new instruments custom- ➤



**Links:** Der Chirurg Hubertus Feußner setzt den Schnitt für eine minimal-invasive Operation. Kleine Hautschnitte von 0,3 bis zwei Zentimeter Länge reichen hierfür aus. **Rechts:** Michael Kranzfelder (oben) und Hubertus Feußner (unten) / **Left:** The surgeon Hubertus Feussner makes the incision for a minimally invasive operation. The procedure requires just small openings measuring between 0.3 and 2 centimeters each **Right:** Dr Michael Kranzfelder (top) and Prof. Hubertus Feussner (bottom)

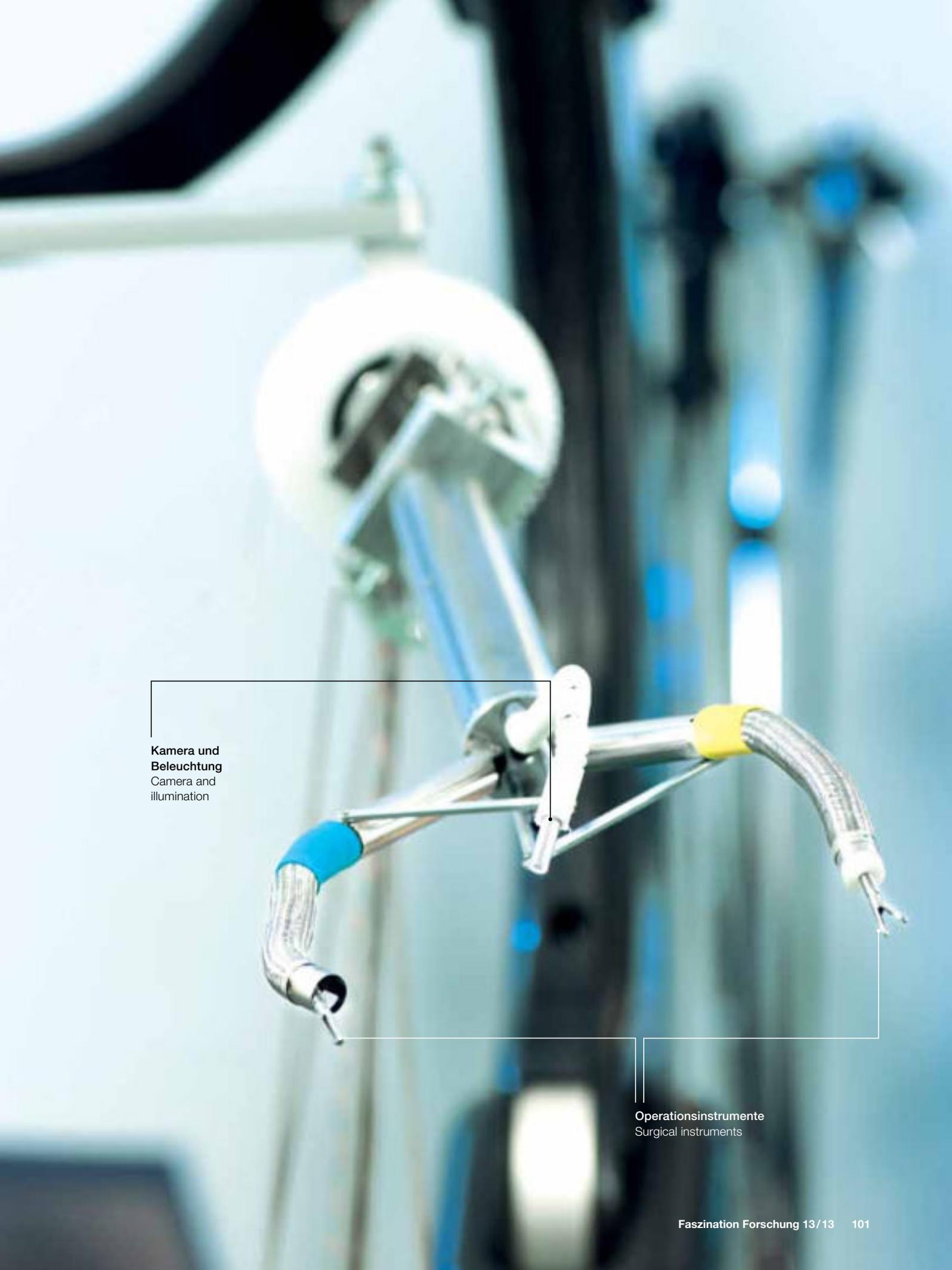


Im Experimental-OP testen Mitarbeiter von Feußner an einem in der Gruppe entwickelten wirklichkeitsgetreuen Kunststofforso den Manipulator HVSPS (Highly Versatile Single Port System) – ebenfalls eine Eigenentwicklung. Das System vereint Kamera und zwei Operationsärmchen in einem Instrumentensystem (Bild rechte Seite). Es ermöglicht Operationen über nur einen Zugang und ist somit eine mögliche Lösung für künftige narbenlose Eingriffe. In the experimental operating theater, members of Feussner's team test their Highly Versatile Single Port System (HVSPS) on a realistic plastic torso, also developed by the MITI group. The HVSPS combines a camera and two operating arms in a single manipulator (right). This enables procedures using just one access point and is thus a potential solution for scar-free interventions in the future

überwinden wollen, dann gibt es nur technische Lösungen“, sagt Feußner. Eine der Grenzen hat das Team bereits überwunden mit der Entwicklung des SOLOASSIST, einem Roboterarm zur Führung der laparoskopischen Kamera, die inzwischen von einer Regensburger Firma vermarktet wird. Bei laparoskopischen Eingriffen ist der Operateur normalerweise auf einen Assistenten angewiesen, der eine Kamera führt und ihm so den Blick auf das Operationsfeld im Inneren des Patienten ermöglicht. „Studien haben gezeigt, dass dabei nicht nur viel von der Qualität des Operateurs abhängt, sondern auch sehr viel von der des Assistenten“, sagt Feußner. Am besten funktioniert die Zusammenarbeit, wenn der Assistent gut ausgebildet, aber jünger und weniger erfahren ist als der Operateur. Am schlechtesten, wenn er die gleiche Erfahrung hat. Konflikte sind dann vorprogrammiert. Mit dem SOLOASSIST bestimmt der Operateur über den Roboterarm, den er mithilfe eines kleinen Joysticks an seinem Instrument bedient, sein Blickfeld selbst und umgeht damit solche Probleme. Außerdem ist die Kamera mechanisch gelagert, was Verwacklungen reduziert und das Blickfeld stabilisiert. „Das ist besonders bei 3-D-Kameras wichtig, die immer häufiger eingesetzt werden“, sagt Feußner. Bei einem instabilen Horizont kann dem Operateur, ähnlich wie auf einem Schiff, sonst schnell übel werden. ▶

developed. “One of our patients back then was a gunsmith, and he built various devices for us,” he recalls. Now, the team includes a qualified precision engineer responsible for product development. And the further the surgery evolves, the more technology is required. “We have reached certain physical limits. It’s just not possible to see more clearly, stitch more precisely or operate for longer. If we want to push beyond these boundaries, we need technical solutions,” Feussner explains.

The team has already overcome one such limitation by developing SOLOASSIST – a robot arm to guide the laparoscopic camera, which is now brought to market by a company based in Regensburg, south Germany. In laparoscopic procedures, the surgeon is usually reliant on an assistant to guide the camera and provide a clear view of the operating area inside the patient. “Studies have shown that a great deal depends not only on the quality of the surgeon but also on that of the assistant here,” reveals Feussner. The partnership works best if the assistant is well trained but younger and less experienced than the operating surgeon – and worst if they each have the same level of experience, which tends to lead to conflict. With SOLOASSIST, the surgeon uses a small joystick on the operating instrument to operate a robotic arm, determining their own field of vision and thus avoiding such issues. The ▶

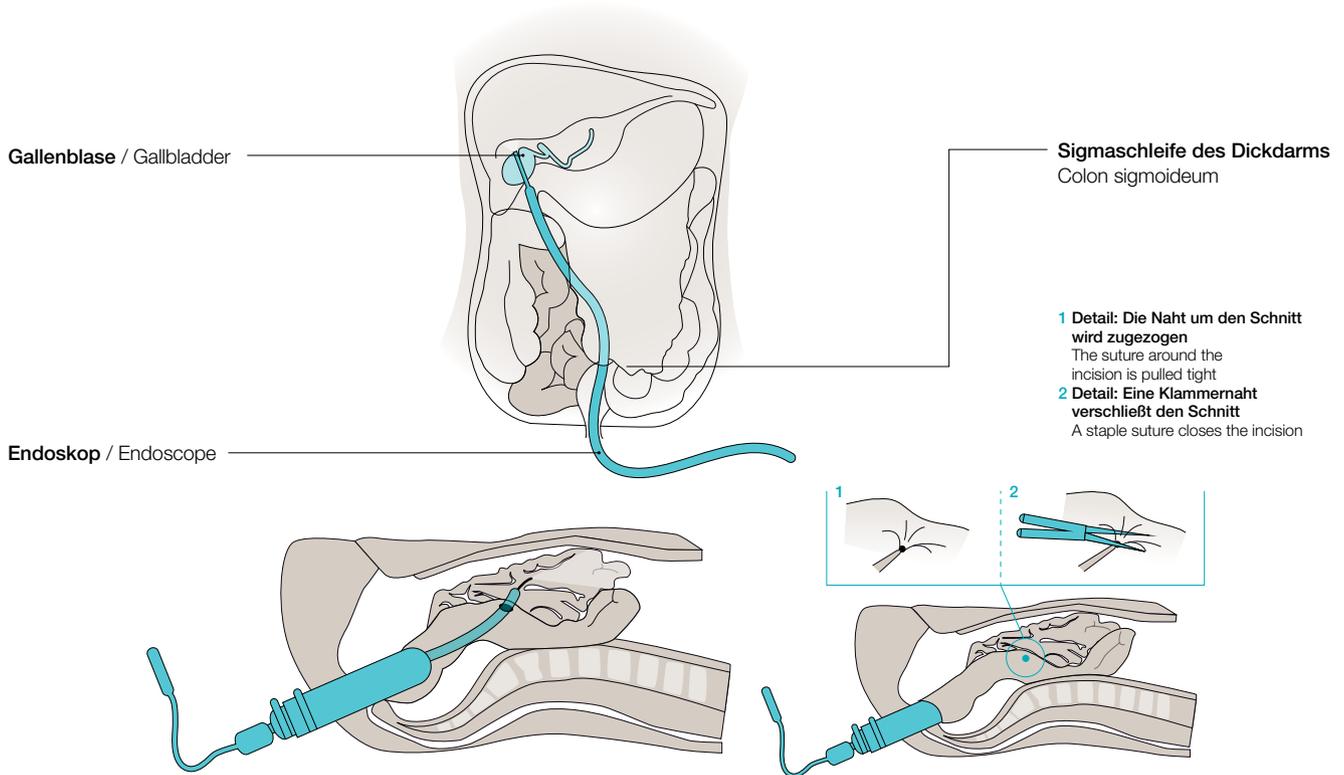


**Kamera und  
Beleuchtung**  
Camera and  
illumination

**Operationsinstrumente**  
Surgical instruments



**PE-Zange**  
Biopsy forceps  
zur Entnahme von  
Gewebebeobren  
Forceps used to extract  
tissue samples



**Narbenfreie Operation (innovative, safe and sterile sigmoid access, ISSA):** Ein durch den Dickdarm eingeführtes Endoskop wird zur Gallenblase bewegt (links unten). Durch das Endoskop werden zwei Operationsinstrumente geführt. Nach der Operation wird das kleine Loch im Darm wieder vernäht und mit einer Klammernaht sicher verschlossen (rechts unten) / Scar-free surgery (innovative, safe and sterile sigmoid access, ISSA): An endoscope introduced through the colon is maneuvered to the gallbladder (bottom left) and two surgical instruments are inserted through it. After the procedure, the small incision in the colon is securely closed with a staple suture (bottom right)

### Operation ohne Narben

Ziel der minimal-invasiven Chirurgie ist es, immer schonender zu operieren. Der Patient soll möglichst wenig Schmerzen erleiden und schnell wieder auf die Beine kommen. Eine logische Weiterentwicklung der Laparoskopie ist deshalb das völlig narbenlose Operieren – NOTES genannt (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery). Dazu dringt der Operateur über den Magen, die Vagina oder das Rektum in den Bauchraum vor, um dort etwa die Gallenblase zu entfernen. „Solche Operationen werden zum Teil schon angeboten“, sagt Feußner. Neben dem kosmetischen Vorteil, dass die OP keine Narbe hinterlässt, leiden die Patienten nach der Operation vor allem nicht unter Schmerzen. Denn ein Schnitt durch die Haut und Bauchdecke schmerzt, ein Schnitt durch den Magen oder Darm aber nicht. Ein weiterer Vorteil: Patienten mit Verbrennungen auf der Hautoberfläche könnten Schnitte in die verletzte Haut erspart bleiben. Schwellenländer interessieren sich für die Methode vor allem, weil der Operateur mit ihr auf einen sterilen OP verzichten kann.

Herkömmliche minimal-invasive Operationssysteme können für das narbenlose Operieren nicht eingesetzt werden. Sie benötigen für einen Eingriff bisher noch drei Schnitte. Durch einen wird die Kamera eingeführt und durch die

camera is also held in place mechanically, reducing vibration and stabilizing the field of vision. “This is particularly important with 3D cameras, which are being used more and more,” Feussner confirms. If the horizon is unsteady, the surgeon may soon start to experience nausea, similar to seasickness.

### No scars

The aim of minimally invasive surgery is to make procedures more and more patient-friendly, reducing pain to a minimum and enabling rapid recovery. So a logical step on from laparoscopy is completely scar-free surgery, known as NOTES (natural orifice transluminal endoscopic surgery). Here, the surgeon accesses the abdominal area via the vagina, rectum or stomach (through the mouth) to perform procedures such as gallbladder removal. “These operations are already available to some extent,” says Feussner. Above all, alongside the cosmetic benefit of eliminating scars, this technique leaves patients free of pain after surgery. An external incision through the skin and abdominal wall is painful, but an internal incision through the stomach or intestines is not. Another advantage for patients with burns, for instance, is that there is no need to cut through injured skin. The NOTES method also holds particular interest for emerging economies, since it allows the surgeon to operate without a sterile environment. ▶



**Intraoperatives Videobild der Gallenblase / Intraoperative video image showing the gallbladder**

**Lebertaststab / Baton**

Hier wird die Leber mit einem Lebertaststab hochgehoben  
The liver is elevated with a special baton

**System zur Erkennung  
von Augenbewegungen**  
Eye tracking system

**Steuerung des Kamerahaltarm-  
Roboters mit einem Eyetracking-  
System. Dieses erkennt die Augen-  
bewegungen des Assistenten und  
bewegt damit den Kamerahaltarm**  
Controlling the robot arm for the camera  
by means of an eye tracking system.  
The system registers the movement  
of the assistants' eyes and steers the  
robot arm accordingly

**Kalibrierungsmarker für  
das Eyetracking-System**  
Calibration markers for the  
eye tracking system

**Laparoskopie-Kamera**  
Laparoscopic camera

**Operationsinstrumente**  
Surgical instruments



Der Chirurg Hubertus Feußner hat schon 1989 dafür gesorgt, dass das Klinikum rechts der Isar eines der ersten in Europa war, das die minimal-invasive Chirurgie eingeführt hat / The surgeon Hubertus Feussner introduced minimally invasive surgery at Munich's Klinikum rechts der Isar in 1989, making it one of Europe's first hospitals to offer this technique

übrigen beiden die Operationsinstrumente. Feußner und sein Team verfolgen mit dem Projekt HVSPS (Highly Versatile Single Port System) einen neuen Ansatz. Dadurch sollen Operationen über einen einzigen Zugang möglich werden. Sowohl die Kamera als auch zwei flexible OP-Ärmchen sind auf einer einzigen miniaturisierten Roboterplattform gelagert. Dieses Hilfssystem benötigt weniger Raum als bisherige Systeme, lässt sich über natürliche Körperöffnungen in den Bauchraum einführen und ermöglicht dem Operateur dort dieselben Freiheitsgrade wie eine offene Operation. Noch ist das Hilfssystem in der Entwicklung, aber es könnte einen wichtigen Meilenstein auf dem Weg zum narbenlosen Operieren darstellen.

#### **Digitale Wächter im Operationssaal**

Genauso zukunftsweisend ist die Entwicklung eines intelligenten Logistik-Assistenten für den OP. Jede Operation ist ein komplexer Vorgang, der nicht nur viel Personal und Material erfordert, sondern auch eine Quelle für zahlreiche Fehler darstellt. „Der OP ist der teuerste Ort im Krankenhaus“, sagt Feußner. Deshalb lohnen sich Anstrengungen, Operationen schneller und sicherer zu machen. So wie ein Autopilot den Flugkapitän als Kontrollinstanz warnt und Prozesse dokumentiert, soll im OP unter dem Begriff „Intelligent Work-

flow Analysis and Prediction“ zukünftig deshalb ein System im Hintergrund agieren und das OP-Team unterstützen.

„Das System basiert darauf, dass sich jede Operation in verschiedene Phasen unterteilen lässt“, sagt Dr. med. Michael Kranzfelder, Chirurg im MITI-Team. So werden etwa bei einer Gallenblasenentfernung Clip-Zange, Schere sowie Saug- und Spülinstrument in einer reproduzierbaren Reihenfolge verwendet. Wenn ein Problem auftaucht, kommt es zu einer Abweichung vom normalen Verlauf, so wird beispielsweise bei einer Blutung plötzlich mehr Flüssigkeit abgesaugt. Ein intelligentes System könnte dann automatisch Verstärkung rufen oder vor Ende der OP bereits den nächsten Patienten bestellen.

Bisher erfassen die Forscher mit einer Vielzahl von Sensoren unterschiedlichste Parameter im OP. Dass diese Daten für den menschlichen Beobachter bereits heute ausreichend Rückschlüsse zulassen, hat das Team mit einer Live-Demonstration auf einer Tagung bewiesen. Kranzfelder konnte nur aufgrund der Sensordaten analysieren, welche Phase einer Gallenblasenoperation jeweils erreicht war. Jetzt kommt es darauf an, einen Algorithmus zu entwickeln, der die Daten sinnvoll verknüpft und Abweichungen von der Norm sinnig verarbeitet. Eine große Herausforderung – aber eine vielversprechende. *Autorin: Karoline Stürmer*



**Der Chirurg Michael Kranzfelder arbeitet am Klinikum rechts der Isar und ist Mitglied in der Arbeitsgruppe Minimal-invasive Interdisziplinäre Therapeutische Intervention (MITI) / Michael Kranzfelder is a surgeon in the working group for Minimally Invasive Interdisciplinary Therapeutical Intervention (MITI)**

Standard minimally invasive operating systems cannot be used for scar-free surgery, however, since they still require three incisions for each procedure. One is used to insert the camera, and the other two for surgical instruments. So Feussner and his team are pursuing a new approach in the shape of the Highly Versatile Single Port System (HVSPS) project. This system is designed to enable interventions via a single point of access, with both the camera and two flexible arms mounted on a miniature robotic platform. It requires less space than previous systems and can be inserted into the abdomen through natural orifices, giving the surgeon the same degree of freedom as open surgery. The support system is currently still in the development stages but may well represent a significant milestone on the path to scar-free surgery.

#### **Digital monitoring in the operating theatre**

An equally pioneering development is a smart logistics assistant to support surgeons in operating rooms. Every surgical intervention is a complex process that is both staff and resource intensive. It is also the potential source of many errors. "The operating suite is the most expensive area of any hospital," emphasizes Feussner – so efforts to make procedures shorter and safer are certainly worthwhile. Just as an autopilot

acts as a surveillance system in an aircraft to alert the captain and document processes, an Intelligent Workflow Analysis and Prediction (IWAP) assistant could run in the background during operations and support the surgical team.

"The system is based on the premise that every operation can be subdivided into different stages," describes Dr. Michael Kranzfelder, a surgeon on the MITI team. When removing the gallbladder, for instance, clip forceps, scissors, and instruments for suction and flushing are used in a reproducible sequence. When a problem arises, the surgeon deviates from the customary routine, for example if the suction drain suddenly withdraws more fluid due to bleeding. A smart system could automatically call for backup, or request the next patient before the end of the procedure. To date, the researchers have been using a variety of sensors to record a wide range of parameters during surgery. In a live demo at a conference, the team was able to show that this information is already sufficient to draw useful conclusions for the human observer. Kranzfelder was able to identify the current stage in a gallbladder workflow just on the basis of the sensor data. The next step is to develop an algorithm that intelligently cross-references and interprets the data to develop appropriate responses to deviations from the norm. A major challenge – but one that holds great promise.

*Author: Karoline Stürmer*



## Helmut Schwarz

**Deutschland ist als Forschungsstandort international attraktiver denn je – kein Grund, um sich zurückzulehnen!** Vielerorts wird Deutschland beneidet um seine – auch in Zeiten der Finanzkrise – entschiedene Förderung von Forschung. Diese Popularität des deutschen Forschungsstandortes bietet die Gelegenheit für eine selbstbewusste Bestandsaufnahme der bestehenden Aktivitäten und eine ideale Basis, um noch mehr und besser für Deutschland zu werben. **Germany's appeal is stronger than ever among the international research community – but that's no reason for us to sit back and relax** Germany's strong research engagement, even in times of financial crisis, is something that many other countries rightly envy. Germany's popularity among the research community is an opportunity to take stock of current activities and achievements and also see what we can do to further raise the country's profile.

Deutschland ist das Land, in dem für die Wissenschaft Milch und Honig zu fließen scheinen. Wer das nicht glauben mag, der höre sich auf internationalen Konferenzen um. Man erkundige sich bei den hochrenommierten Alexander von Humboldt-Professoren, die von Top-Adressen aus dem Ausland nach Deutschland gekommen sind; allein vier (!) hat die TU München angelockt. Für diese viel umworbenen Stars sind München und andere deutsche Städte verlockender als Harvard, Oxford, Zürich, Cambridge oder Pasadena. Die Forschungsbedingungen in Deutschland sind – auch unter internationalen Gesichtspunkten – offenbar so attraktiv wie noch nie zuvor. Laut aktueller Umfragen zu allgemeinen Sympathiewerten gehört Deutschland zu den beliebtesten Ländern weltweit. Das schlägt sich in den Bewerbungszahlen für die begehrten Stipendien der Humboldt-Stiftung und anderer deutscher Internationalisierungsförderer nieder, die seit Jahren als sensibler Indikator dienen. Im Jahr 2011 kamen rund 32.000 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit diesen Stipendien aus dem Ausland nach Deutschland. Viele gute Gründe also für Zufriedenheit – aber kein Grund, sich in Selbstzufriedenheit zurückzulehnen.

In das Lob stimmt der ansonsten notorisch kritische Wissenschaftsrat ein, der jüngst die Humboldt-Stiftung evaluiert und dabei einmal mehr den internationalen wissenschaftlichen Personentransfer nach Deutschland unter die Lupe genommen hat. Der Wissenschaftsrat hebt positiv die große Vielfalt der Akteure und Förderangebote hervor, mahnt jedoch im gleichen Atemzug, stärker an einem Strang zu ziehen. „Das individuelle und wenig koordinierte Auftreten deutscher Wissenschaftsorganisationen im Ausland“, so sein Fazit „trage nicht dazu bei, ausländischen Forschern die Orientierung über geeignete Förderprogramme und Gasteinrichtungen zu erleichtern.“ Wie wahr!

Wer im Ausland überblickt schon die Vielfalt der bei uns existierenden Fördermöglichkeiten, gar nicht zu reden von einer Kenntnis unserer hochdifferenzierten Forschungslandschaft! Zudem gibt es durchaus vereinzelt Länder, von denen man zurzeit nicht mit glänzenden Augen nach Deutschland schaut. Ist man sich dort selbst genug, oder mangelt es

When it comes to science, Germany, it seems, is the land of milk and honey. Any doubters just have to ask around at international conferences. Or talk to the highly renowned Alexander von Humboldt professors, who came to Germany from top universities and institutes abroad. In fact, TUM alone attracted an impressive four professorship winners. These academic stars are in very high demand and they regard Munich and other German cities as more enticing than Harvard, Oxford, Zurich, Cambridge or Pasadena. The German research landscape, it seems, is healthier than ever, both at national and international level. According to the latest surveys benchmarking the general appeal of research destinations, Germany is one of the most popular countries worldwide. This is also reflected in the number of applications for highly sought-after fellowships awarded by the Humboldt Foundation and other international funding organizations based in Germany. These figures have proven to be accurate indicators for some years now. In 2011, for example, around 32,000 scientists relocated to Germany from overseas with the support of these fellowships. There are plenty of reasons, then, for Germany to have a sense of achievement. But that does not mean we can afford to sit back and relax.

The German Council of Science and Humanities (Wissenschaftsrat) has also praised the situation in Germany. This notoriously critical association recently assessed the Humboldt Foundation and took a closer look at the migration of scientists to Germany. The Council praised the wide range of players involved in the process and the funding offered. However, it also warned that a more unified approach was needed, stating that: “Most German scientific organizations work independently and do not coordinate their activities abroad. This does not make it easy for foreign researchers to find suitable funding programs and guest institutions.” There is a lot of truth in this statement. The wide range of funding options and our extremely diverse research landscape certainly present a confusing picture for researchers abroad. Moreover, Germany does indeed not have a magnetic pull on all countries. Is that because these regions have no real need to enrich or do they simply not know enough about the research opportunities in Germany? What could be

schlicht an verlässlichen Informationen über uns? Was ließe sich tun? Immerhin gibt es längst Angebote, wie das bei der Humboldt-Stiftung angesiedelte EURAXESS Informationsportal als zentrale Anlaufstelle für Förderfragen. Es existiert die Website Research in Germany, ebenso eine gemeinsame Initiative mehrerer Akteure. Auch eine TUM kennt man mittlerweile in Singapur – aber sind deutsche Universitäten international tatsächlich genügend sichtbar, werden unsere außeruniversitären Forschungseinrichtungen gebührend wahrgenommen? Ich denke, hier könnte durch ein koordiniertes Auftreten noch mehr erreicht werden.

Für eine solche Sichtbarkeitsinitiative sollten die deutschen Förderorganisationen die Universitäten und die anderen Akteure zu Partnern machen. Förderorganisationen, wie die Humboldt-Stiftung oder auch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, können am besten wirken, indem wir helfen, herausragende Wissenschaftler für Deutschland zu interessieren. Sie zu überzeugen, auf Zeit oder auch dauerhaft hier zu arbeiten und selbst als Magnete für die nächste Generation von Wissenschaftlern zu wirken – hierbei hilft das bewährte Humboldt-Prinzip: „Investiere in Personen, schaffe ihnen Freiräume und schenke ihnen Vertrauen.“ Auf Vertrauen sind unsere Netzwerke, wie das der über 26.000 Humboldtianer in knapp 140 Ländern der Welt, gegründet. Vertrauen schaffen wir auch, indem die Humboldt-Stiftung zu ihren Veranstaltungen im Ausland immer Professorinnen und Professoren aus Deutschland einlädt. Denn wer könnte besser als sie im direkten Kontakt mit den Kollegen im Ausland für unsere Hochschulen und für konkrete Kooperationen werben? Dies ist nur ein kleines Beispiel für ein gelungenes gemeinsames Auftreten im Ausland, und andere ließen sich leicht finden. Wir, die Akteure der Internationalisierung unserer Hochschulen, sollten die kritischen Worte des Wissenschaftsrates zum Anlass nehmen, nachzudenken, was wir noch besser machen können – die TUM scheint dies schon lange begriffen zu haben.

done about this? After all, information resources have been available for some time. The Humboldt Foundation, for example, manages the EURAXESS information portal for researchers looking for funding. The “Research in Germany” website is another example of different players working together to deliver an information portal for scientists. TUM is also doing its bit here and has expanded its reach to Singapore. But do German universities have a high enough profile at international level and are our non-academic research institutes getting the attention they deserve? I believe we could achieve much more by presenting a more coordinated front.

To successfully implement any initiative aimed at raising Germany's profile abroad, German funding organizations have to partner with universities and other players. Funding organizations such as the Humboldt Foundation and the German Research Foundation can really make a difference if we help attract outstanding scientists to Germany. In fact, Humboldt's proven principle of investing in people, giving them space to maneuver and freedom to develop their talents captures in a nutshell how we should go about convincing these researchers to stay – either temporarily or for the longer term – and act as magnets for the next generation of scientists. Our networks are built on trust. The Humboldt Foundation network brings together over 26,000 “Humboldtians” in almost 140 countries across the globe. We also build trust internationally by inviting professors from Germany to Humboldt Foundation events abroad. After all, who can better promote our universities than the scientists that live and work here? Their direct contact with colleagues abroad also puts them in the ideal position to propose concrete collaborations. This is just one example of how showing a united front abroad can have a big impact. Those of us who are involved in expanding the international reach of our universities should listen to the German Council of Science and Humanities and turn their critique into an opportunity to think about how we can improve our efforts here. TUM certainly seems to have done this some time ago.

#### **Prof. Helmut Schwarz**

**Helmut Schwarz** ist seit Januar 2008 Präsident der Alexander von Humboldt-Stiftung; von 2001 bis 2007 war er als Vizepräsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft für Fragen der Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses zuständig.

Helmut Schwarz hat an der Technischen Universität Berlin (TUB) Chemie studiert, wurde dort 1972 promoviert, hat sich 1974 habilitiert und – unterbrochen durch Aufenthalte an der ETH Zürich, dem MIT Cambridge und der Universität Cambridge (UK) – nahm 1978 einen Ruf an die TUB an; er ist seiner Alma Mater trotz vieler Angebote treu geblieben. Helmut Schwarz hat an mehr als 15 akademischen Einrichtungen in vier Erdteilen gelehrt und geforscht; seine wissenschaftlichen Arbeiten sind in über 950 Publikationen und mehr als 900 Vorträgen dargelegt worden. Für diese Leistungen erhielt er 50 Ehrungen in mehr als einem Dutzend Ländern – unter ihnen die Manchot-Forschungsprofessur der Technischen Universität München.

**Helmut Schwarz** has been President of Germany's Alexander von Humboldt Foundation since January 2008. Prior to that, as Vice-President of the German Research Foundation (DFG) from 2001 to 2007, he was responsible for supporting the next generation of scientific talent.

Schwarz studied chemistry at the Technical University of Berlin (TUB) and received a doctorate there in 1972. He then qualified for professorship in 1974 and – interspersed with periods spent at ETH Zurich (Switzerland), MIT (US) and the University of Cambridge (UK) – took up an appointment at TUB in 1978, remaining loyal to his alma mater despite many other offers. Schwarz has pursued his teaching and research activities at over 15 academic institutes across four continents. His scientific work has been presented in over 950 publications and more than 900 lectures. In recognition of these achievements, he has received 50 honors in over a dozen countries – including the Manchot Research Professorship from TUM.

# Ein Protein gegen den grauen Star

TUM Wissenschaftler klären den Aktivierungsmechanismus eines Schutzproteins der Augenlinse auf **A protein against cataracts** TUM scientists unveil activation mechanism of eye-lens chaperones

Link

[www.ch.tum.de/em](http://www.ch.tum.de/em)

Grauer Star, eine Trübung der Augenlinse, kann bisher nur operativ behandelt werden. Einen neuen Weg zeigt die Arbeitsgruppe um Prof. Johannes Buchner und Prof. Sevil Weinkauf. In mühevoller Detektivarbeit klärten sie auf, wie ein natürliches Schutzprotein seine Wirkung entfaltet. Ihre hohe Brechkraft verdankt die Augenlinse des Menschen einer hochkonzentrierten Eiweißlösung. Die Augenlinsenproteine werden nur ein einziges Mal im Leben während der Embryonalentwicklung angelegt. Zwei Schutzproteine, das sogenannte  $\alpha$ A-Crystallin und sein Verwandter, das  $\alpha$ B-Crystallin, halten die Eiweiße in Lösung und bewahren sie vor dem Verklumpen. Versagt diese Schutzfunktion, trübt sich die Linse. Der Patient bekommt den grauen Star. 2009 konnte das Forschungsteam die molekulare Struktur der Hauptform des  $\alpha$ B-Crystallins aufklären, eines kugelförmigen Körpers, aufgebaut aus 24 identischen Untereinheiten. Doch seine Schutzwirkung war gering; es musste also einen Mechanismus geben, der daraus die eigentlich aktiven Spezies erzeugt.

## Stress aktiviert

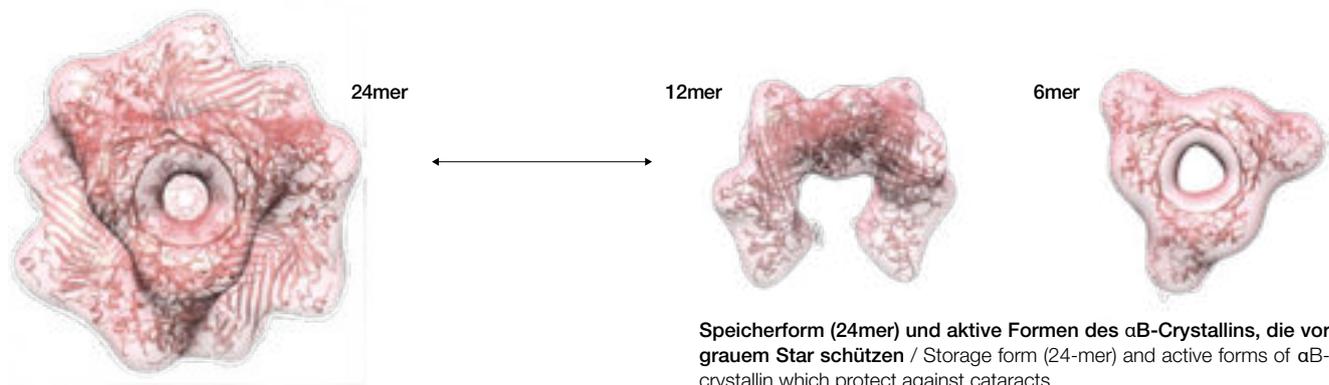
Indem sie hochauflösende Elektronenmikroskopie geschickt mit weiteren Techniken kombinierten, gelang es den TUM Wissenschaftlern nun, diesen Mechanismus aufzuklären: Wirken Hitze oder andere Stressfaktoren auf die Zelle ein, so werden Phosphatgruppen an die Untereinheiten angehängt. Sie lassen die Proteinkugel in Bruchstücke aus sechs oder zwölf Untereinheiten zerfallen, deren Enden beweglich sind. Sie können an andere Proteine andocken und sie so stabilisieren. Basierend auf diesen Erkenntnissen ist es vorstellbar, dass in Zukunft Substanzen entdeckt werden, die diese Aktivierung auslösen und so zur Behandlung von Linsentrübung eingesetzt werden können. □ Autor: Andreas Battenberg (TUM)

Surgery is currently the only option for treating cataracts, a clouding of the eye lens. The work of the research groups led by Prof. Johannes Buchner and Prof. Sevil Weinkauf have now opened the door for an alternative approach. In laborious detective work they unveiled how a natural protein exerts its protective effect. The lens of the human eye owes its strong refractive power to a highly concentrated protein solution. The eye lens proteins are created only once in a lifetime during embryonic development. Two protective proteins,  $\alpha$ A-crystallin and its relative  $\alpha$ B-crystallin, prevent the long-chained molecules from clumping. When this protection effect weakens, the lens becomes cloudy and the patient develops cataracts.

In 2009 the research teams succeeded in deciphering the molecular structure of the main form of the  $\alpha$ B-crystallin, a spherical body comprising 24 identical subunits. However, it showed only minimal protective power, indicating that it was rather a storage form than the sought-after benefactor. There had to be a hitherto unknown mechanism that generates the active species.

## Stress activates

Combining electron microscopy with several other techniques, the TUM scientists have now unraveled the elusive mechanism: When a cell is subjected to heat or other stress factors, phosphate groups attach to the subunits. Their negative charges cause the protein ball to fall apart into fragments with six or twelve subunits. The ends of these units are mobile and can bind to other proteins to stabilize them. Based on these new findings a new treatment strategy is conceivable: The future development of drugs that activate the  $\alpha$ B-crystallin to re-dissolve the clumped proteins, making the clouded lens transparent again. □ Author: Andreas Battenberg (TUM)



Speicherform (24mer) und aktive Formen des  $\alpha$ B-Crystallins, die vor grauem Star schützen / Storage form (24-mer) and active forms of  $\alpha$ B-crystallin which protect against cataracts

# Zwischen den Elementen und Ihnen stimmt die Chemie? Werden Sie eine von uns.

Genau wie Maria del Pozo Gomez, Ingenieurin der Verfahrenstechnik bei der ThyssenKrupp Uhde GmbH – unserem Experten für Chemieanlagen und Raffinerien. Als eine von uns ist sie für die Planung und Inbetriebnahme von Werken zur Chlorgewinnung verantwortlich und findet ihr Einsatzgebiet überall auf der Welt. Wenn auch Sie in Zukunft Verantwortung bei internationalen Projekten übernehmen wollen, werden Sie eine von uns.

[www.thyssenkrupp.com/karriere](http://www.thyssenkrupp.com/karriere)



Wir entwickeln die Zukunft für Sie.



**ThyssenKrupp**

# Kann man das Sonnenfeuer auf die Erde holen? MAN kann.



100 Millionen Grad Celsius – so heiß wird es im Inneren einer Testanlage zur Erforschung des Energieprinzips unserer Sonne. Mit diesem Verfahren könnte man umweltschonend unendlich viel Strom produzieren. Dagegen ist die echte Sonne mit nur 16 Millionen Grad geradezu angenehm mild. Das Max-Planck-Institut baut zurzeit so eine Testanlage – die größte ihrer Art. MAN Diesel & Turbo liefert für „Wendelstein 7-X“, so der Name des Projektes, unter anderem das Plasmagefäß, ein äußeres Vakuumgefäß und weitere Komponenten für die thermische Isolierung. So hilft MAN kräftig mit, alternative und saubere Energien noch weiter voranzubringen. Was MAN noch alles für die Energiewende tun kann: [www.man.eu](http://www.man.eu)

Engineering the Future –  
since 1758.

**MAN Gruppe**

