

Einsatz von Sensoren in Kombination mit Implantaten und Applikationssystemen

Die Studie wurde maßgeblich im Kontext des BMBF-geförderten Zwanzig20-Verbundvorhabens „RESPONSE – Partnerschaft für Innovation in der Implantattechnologie“ durchgeführt und basiert auf den Ergebnissen und der Zusammenarbeit in dem Forschungsverbund (Stand 2020). RESPONSE fokussiert auf die Erforschung und Entwicklung innovativer Implantate für die medizinischen Applikationsfelder Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Grauer und Grüner Star sowie Schwerhörigkeit und Taubheit. In dem Forschungsverbund werden gegenwärtig innovative patientenorientierte Implantate sowie Systeme für die minimalinvasive Applikation entwickelt, deren technisches und medizinisches Potential durch eine Kombination mit Sensoren erhöht werden könnte.

Weitere Informationen zu RESPONSE unter: <https://www.response.uni-rostock.de>

GEFÖRDERT VOM



Impressum

Einsatz von Sensoren in Kombination mit Implantaten und Applikationssystemen

Autoren:

Dr. Thorsten Prinz, VDE

Dr. Birgit Habenstein, VDE DGBMT

unter besonderer Mitwirkung und im Rahmen des RESPONSE Konsortiums:

Prof. Dr. N. Grabow, Universitätsmedizin Rostock, Institut für Biomedizinische Technik,
Sprecher

Prof. Dr. K.-P. Schmitz, Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V.,
Vorsitzender des Vorstands

Herausgeber:

Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE

VDE Verband der Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik e. V.

Merianstraße 28

63067 Offenbach am Main

Tel. +49 69 6308-367

dgbmt@vde.com

<https://www.vde.com/de/dgbmt>

Titelbild: © kentoh/Fotolia

Design: Schaper Kommunikation, Bad Nauheim

Oktober 2021

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1. Kurzfassung | 4 |
| 2. Einleitung | 5 |
| 3. Vorgehensweise & Datengrundlage | 6 |
| 3.1. Literaturanalyse | 6 |
| 3.2. Patentanalyse | 7 |
| 3.3. Identifikation von Experten und Marktteilnehmern | 7 |
| 4. Ergebnisse und Diskussion | 8 |
| 4.1. State-of-the-Art | 8 |
| 4.2. Schlüsseltechnologien für Implantate mit Sensoren | 16 |
| 4.3. Technische Herausforderungen für Implantate mit Sensoren | 18 |
| 4.4. Nicht-Technische Herausforderungen für Implantate mit Sensoren | 22 |
| 4.5. Experten und Marktteilnehmer | 25 |
| 5. Zusammenfassung | 26 |
| 6. Ausblick | 29 |
| 7. Literatur | 30 |
| 8. Anhang | 35 |
| 8.1. MeSH-Zeichenketten | 35 |
| 8.1.1. MeSH-Zeichenketten Sensoren und Implantate | 35 |
| 8.2. Zusatzmaterial | 35 |

Abbildungen

| | |
|--|-----------|
| Abbildung 1: Aufbau des Nadel-ähnlichen Sensors | 9 |
| Abbildung 2: Druckmessungen im menschlichen Körper mit den zugrundeliegenden physiologischen/pathophysiologischen Bedingungen | 9 |
| Abbildung 3: Beispiel eines faseroptischen Drucksensors FOP-M260 (FISO) mit gel-gefülltem Polyimid-Schutz | 11 |
| Abbildung 4: Implantat zum Monitoring des Augeninnendrucks basierend auf einem Drucksensor-ASIC des Fraunhofer IMS | 12 |
| Abbildung 5: Schematische Darstellung der Künstlichen Intelligenz Anwendung Visensia /WAVE zur Vorhersage einer Bewertung des Patientenzustands | 15 |
| Abbildung 6: Verteilung der Schlüsseltechnologien in aktiven Implantaten mit Monitoring-Funktion | 16 |
| Abbildung 7: Einfluss von Sensoren auf die Innovationen bei vernetzter Medizintechnik | 17 |
| Abbildung 8: Energiebedarfe bei aktiven Implantaten und verschiedene Formen der Energieversorgung | 18 |
| Abbildung 9: Energieversorgungsstrategien bei aktiven Implantaten. | 19 |
| Abbildung 10: Prinzip der Umwandlung mechanischer Energie für smarte Implantate durch piezoelektrische Wandler | 20 |
| Abbildung 11: Implantierbares Sensorsystem mit kabelloser Daten- und Energieübertragung | 20 |
| Abbildung 12: Beispiel für ein Smart BAN | 22 |
| Abbildung 13: Analyse der Ergebnisse der Patentsuche mit Patentscope | 25 |
| Abbildung 14: Chancen vs. Herausforderungen und Schlüsseltechnologien bei Implantaten mit Sensortechnologie | 27 |

Tabellen

| | |
|--|-----------|
| Tabelle 1: Chancen und Risiken bei der Integration von Sensoren in Implantate | 4 |
| Tabelle 2: Verwendete Literatur-Datenbanken / -Suchmaschinen | 6 |
| Tabelle 3: Verwendete Analyse-Tools für das Textmining in PubMed Einträgen | 6 |
| Tabelle 4: Verwendete Patentdatenbanken | 7 |
| Tabelle 5: Verwendete Business Netzwerke und weitere Datenbanken | 7 |
| Tabelle 6: MeSH Headings Sensoren | 35 |

1. Kurzfassung

Auf dem Gebiet der Sensoren sind in den letzten Jahren erhebliche technische Fortschritte erzielt worden. In Hinsicht auf Implantate oder Applikationssysteme stellt sich die Frage, inwieweit eine Kombination mit Sensoren entscheidende Vorteile für die Entwicklung der Implantate oder die Behandlung der Patienten mit sich bringen würde.

In der vorliegenden Studie¹ wurden **State-of-the-Art Sensortechnologien** und damit verbundene Schlüsseltechnologien auf Basis von umfangreichen Literatur- und Datenbankrecherchen identifiziert. Besonders bei Glukosemessungen sowie Druckmessungen in den Anwendungsfeldern Herz-Kreislaufsystem, Ohr und Auge existieren zahlreiche technische Lösungen mit zum Teil hoher Marktreife. Durch Fortschritte in der Nanotechnologie sowie der Mikro- und Nanoelektronik und mithilfe neuer Fertigungstechniken ist es mittlerweile möglich, sehr kleine Sensoren mit sehr geringem Energieverbrauch und hoher Biokompatibilität herzustellen. Als Teil des immer stärker aufkommenden Internets der medizinischen Dinge tragen auch vernetzte Implantate mit Sensoren zur Generierung der sog. *Big Data* bei, die auf vielfältige Art und Weise genutzt werden können (siehe Chancen in Tabelle 1).

Chancen

Neue (Zusatz-)Funktionen des Implantats (Diagnose und (Closed-Loop) Behandlung)

Erzeugung von physiologischen Daten vom Implantationsort für die Therapie im Sinne eines geschlossenen Regelkreises

Erzeugung von gerätespezifischen Daten für eine Intervention als Folge einer Fehlfunktion

Erzeugung von physiologischen Daten vom Implantationsort für die Langzeitanalyse der zu behandelnden Krankheit

Erzeugung von gerätespezifischen Daten für die Marktüberwachung

Herausforderungen

Zusätzliche Produktrisiken durch die Transition von einem nicht-aktiven zu einem aktiven Medizinprodukt bzw. Integration eines (zusätzlichen) Sensors

Erhöhter Entwicklungs- und Produktionsaufwand

Erhöhter regulatorischer Aufwand

Tabelle 1: Chancen und Risiken bei der Integration von Sensoren in Implantate

Die Chancen bei der Integration von Sensoren in Implantate werden aber auch durch eine Reihe technischer Herausforderungen, z.B. Energieversorgung und Langzeitstabilität, begleitet (siehe Herausforderungen in Tabelle 1). Insbesondere erhöht sich das Risikoprofil der Produkte sowie der Entwicklungs- und Produktionsaufwand. Aber auch der regulatorische Aufwand steigt für den Hersteller, nicht zuletzt auch wegen des neuen EU-Rechtsrahmens. Bei der Entwicklung von Implantaten mit integrierten Sensoren bedarf es daher einer sorgfältigen Abwägung der in dieser Studie identifizierten **Chancen und Herausforderungen**.

Eine Analyse der **aktuellen Marktteilnehmer und Experten** (Stand 2020) für Sensoren in der Medizintechnik in Deutschland und international illustriert die prinzipiellen Akteure und stellt den Entwicklungsstand des Gebietes geographisch dar.

¹ Alle hier genannten Produkte und Hersteller sind nur als Beispiele für den Markt oder die jeweilige Technologie zu sehen und stellen in keiner Weise eine Empfehlung dar. Gleichmaßen stellt die Studie keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

2. Einleitung

Für die Kombination eines Implantats mit einem Sensor, gibt es im Wesentlichen zwei Motivationen:

- Die durch den Sensor gemessenen Daten stellen eine wesentliche oder zusätzliche Funktion des Implantats dar. Dies ist zum Beispiel der Fall bei einem *Closed-Loop*-System zur Behandlung von Diabetes bei dem mit einem Sensor kontinuierlich die Glukose-Konzentration im Patienten gemessen und über eine Pumpe automatisch eine entsprechende Insulinmenge verabreicht wird. Ein Augenimplantat, mithilfe dessen der Augeninnendruck bei Glaukom-Patienten gemessen wird, ist ein weiteres Beispiel dafür.
- Wesentliche Prozesse im Zusammenhang mit der Implantat-Funktion werden durch Sensor-Daten besser verstanden. Dies können beispielsweise die wirkenden Kräfte beim Einsatz eines Knie-Implantats sein. Hierdurch ist es unter Umständen möglich, gezielte Verbesserungen am Implantat durchzuführen, die zu einem geringeren Verschleiß oder weniger Fehlfunktionen führen. Ein weiteres Beispiel stellen Strömungsmessdaten in einem Stent dar, die Auskunft über den Stenosegrad geben. Insgesamt besteht ein wesentlicher Vorteil der Sensoren-Applikation gegenüber einem traditionellen Monitoring (z. B. mittels Bildgebung) in der kontinuierlichen Messung.

Vom technischen Standpunkt aus betrachtet, würde ein Sensor für die Kombination mit einem Implantat optimaler Weise vor allem die folgenden Eigenschaften haben:

- geringe Größe für eine komplikationslose Implantation,
- beste analytische Eigenschaften (z. B. in Hinsicht auf den dynamischen Bereich, die Sensitivität, die Spezifität und die Wiederholbarkeit),
- robuste Signale ohne zeitlichen Drift und einen geringen Kalibrationsaufwand,
- kabellose Datenübertragung,
- geringer Energiebedarf,
- hohe Biokompatibilität und
- große Langzeit-Stabilität.

Neben den damit verbundenen zusätzlichen technischen Herausforderungen ändern sich durch den Einsatz von Sensoren auch nicht-technische Herausforderungen wie z. B. regulatorische Anforderungen.

Bei der vorliegenden Studie wurden *State-of-the-Art* Sensortechnologien sowie technische und nicht-technische Herausforderungen eingehend untersucht. Es wurden überdies nationale und internationale Marktteilnehmer sowie internationale Experten identifiziert.

3. Vorgehensweise & Datengrundlage

3.1. Literaturanalyse

Datenbank und Analyse-Tools

Für die Literaturanalyse wurde die in Tabelle 2 aufgeführte Datenbank verwendet.

| Datenbank | Datenquelle | Link |
|----------------|---|---|
| PubMed | US National Library of Medicine / National Institutes of Health | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ |
| Google Scholar | Alphabet Inc., USA | https://scholar.google.com/ |

Tabelle 2: Verwendete Literatur-Datenbanken / -Suchmaschinen

Die PubMed-Datenbank verfügt über einen umfassenden Bestand an biomedizinischer Literatur. Es handelt sich um eine textbasierte Meta-Datenbank, die durch das nationale Zentrum für Biotechnologische Informationen (*National Center for Biotechnology Information, NCBI*) entwickelt wurde. Für weitergehende Analysen der PubMed-Rechercheergebnisse wurden die in Tabelle 3 aufgeführten Textmining-Tools verwendet.

Google Scholar derzeit die weltweit größte akademische Suchmaschine mit ca. 389 Millionen Dokumenten (Januar 2018).

| Analyse-Tool | Anbieter | Link |
|--------------|--|---|
| Anne O'Tate | University of Illinois in Chicago | http://arrowsmith.psych.uic.edu/cgi-bin/arrowsmith_uic/AnneOTate.cgi |
| PubMed Miner | Brown Center for Biomedical Informatics, Brown University ² | https://bcbi.brown.edu/pubmedminer/ |

Tabelle 3: Verwendete Analyse-Tools für das Textmining in PubMed Einträgen

Die Web-Applikation Anne O'Tate bietet die Möglichkeit des *Text Mining* in PubMed Recherchen [1], [2] und wurde zur Identifikation von Schlüsselwörtern (*important phrases*) verwendet.

PubMed Miner wurde vom Brown Center for Biomedical Informatics zur detaillierten Untersuchung medizinischer Literaturdaten aus PubMed entwickelt. Es identifiziert in Artikeln mit einem bestimmten Medical Subject Header (MeSH)-Begriff andere gleichzeitig auftretende MeSH-Begriffe, häufig vorkommende Begriffe, Korrelationen und punktweise gegenseitige Informationen zwischen Begriffspaaren und häufige Sets von MeSH-Begriffen.

Durchführung der Analyse

Die PubMed-Recherchen wurden im April 2020 mittels MeSH Suchzeichenketten durchgeführt, die ein kontrolliertes und standardisiertes Vokabular für Recherchen darstellen [3].

Für die PubMed-Recherchen mit dem Tool Anne O'Tate wurden die im Abschnitt 8.1.1 beschriebenen MeSH-Zeichenketten verwendet. Die Verwendung der MeSH-Begriffe der PubMed-Datenbank ermöglichte eine Einschränkung der Suchen in Hinsicht auf Methoden und Instrumentierung (→ Qualifier). Da die Technologiefelder Implantate und Sensoren innerhalb der Medizintechnik eine große Anzahl unterschiedlicher Themengebiete umfassen, sind diese deshalb nicht vollkommen scharf abzugrenzen.

Die PubMed-Recherchen mit dem Tool PubMed Miner werden im Zusatzmaterial dieser Studie beschrieben. Das Zusatzmaterial ist auf Anfrage erhältlich.

Die Recherchen mit Google Scholar wurden mit dem Suchstring „sensor AND implant“ für den Zeitraum 2019 bis 2020 durchgeführt.

² PubMed Miner wird aktualisiert (Stand November 2021), Serviceleistung kann beantragt werden [Schedule a Service Consultation | Advance-CTR | Medical School | Brown University](#)

3.2. Patentanalyse

Für die Patentanalyse wurden die in Tabelle 4 aufgeführten Quellen verwendet.

| Datenbank | Anbieter | Suchparameter |
|--------------------------------|---|---|
| Google Patents | Alphabet Inc., USA | Suchbegriffe: Sensor + Implantat, Prioritätsdatum: 2017-2020, Status: erteilt, Typ: Patent) |
| Patentscope | World Intellectual Property Organization, Schweiz | Suchbegriffe: Sensor + Implantat |

Tabelle 4: Verwendete Patentdatenbanken

Google Patents ist eine digitale Bibliothek und Suchmaschine für Patente mit 87 Millionen Einträgen aus 17 Patentämtern.

Mit Patentscope der World Intellectual Property Organization (Schweiz) können Recherchen in 83 Millionen Patentunterlagen einschließlich 3,8 Millionen veröffentlichten internationalen Patentanmeldungen (PCT) durchgeführt werden.

3.3. Identifikation von Experten und Marktteilnehmern

Experten, Institutionen und Unternehmen wurden neben der Literatur- und Patentanalyse durch Suchen in den in Tabelle 5 genannten Netzwerken und Datenbanken identifiziert.

Der öffentlich zugängliche Teil der DIMDI-Datenbank (das sog. Medizinprodukte Informationssystem) beinhaltet Informationen aus den Anzeigen von Medizinprodukten nach § 25 MPG an die zuständigen Behörden im Zeitraum 2002 bis 2020. Mit Stand vom Februar 2020 enthält das Medizinprodukte Informationssystem 109305 Datensätze [4].

| Netzwerk | Anbieter | Link |
|------------------------------------|--|---|
| LinkedIn® | LinkedIn Corporation Inc., USA | https://www.linkedin.com |
| ResearchGate | Researchgate GmbH, Deutschland | https://www.researchgate.net |
| Medizinprodukte Informationssystem | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Deutschland | https://www.dimdi.de/dynamic/de/medizinprodukte/datenbankrecherche/mpa/ |

Tabelle 5: Verwendete Business Netzwerke und weitere Datenbanken

Durch die Teilnahme am IVAM COMPAMED Frühjahrsforum „MICROFLUIDICS IN MEDICAL TECHNOLOGY – General Aspects and Concepts, Fabrication of Microfluidic Devices, BioMEMS and Cell Handling“ am 3. Mai 2017 in Frankfurt wurden weitere Kontakte im Bereich der Sensorik geknüpft und überdies Erkenntnisse zu industriellen Playern in diesem Bereich gesammelt.

Eine zusätzliche Informationsquelle stellte die von der DGBMT durchgeführte Umfrage „DGBMT Expert Survey 2017- Theranostic Implantable Devices“ im Juni 2017 dar. Theranostische Implantate können medizinische Parameter im Körper messen und eigenständig therapeutische Maßnahmen einleiten. Sie funktionieren weitgehend autonom und bilden einen geschlossenen Kreislauf aus Überwachung, Verarbeitung und Reaktion ab. Die Teilnehmer wurden über den Mailverteiler der DGBMT, die Xing Medizintechnik-Gruppe und Social Media Plattformen eingeladen. Weitere Einladungen erfolgten über LinkedIn. An der Umfrage nahmen 89 internationale Experten teil. Der Fragenblock „Global Players and Milestones“ mit vier Fragen zu führenden Experten, Institutionen und Unternehmen sowie Meilenstein-Veröffentlichung wurden exklusiv im Rahmen des Auftrags ausgewertet. Alle übrigen Ergebnisse wurden der Community zeitweise zur Verfügung gestellt. Die Ergebnisse haben keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1. State-of-the-Art

Die Analyse der einschlägigen MeSH Headings für die durch das RESPONSE Konsortium entwickelten Technologien mithilfe von PubMed Miner ergaben zunächst keine Hinweise auf eine hohe Signifikanz von Biosensoren³, chemischen oder physikalischen Sensoren (siehe Zusatzmaterial). Erst eine spezifischere Literaturanalyse mit MeSH-Zeichenketten für Sensoren und Implantate ergab eine signifikante Häufung bei den Glukosesensoren (→ chemische Sensoren und Biosensoren) und Drucksensoren (→ physikalischen Sensoren) (Abbildung 15 im Zusatzmaterial).

Glukosemessung

Im Zusammenhang mit Glukosemessungen durch implantierte Sensoren stehen vor allem die Glykämische Kontrolle und das kontinuierliche Glukose-Monitoring im Zentrum des Forschungsinteresses (Abbildung 16 im Zusatzmaterial).

Die meisten minimal-invasiven Systeme für ein kontinuierliches Glukose-Monitoring sind Enzym-basiert (→ Glukoseoxidase). Beispiele für im Markt befindliche Produkte sind:

- subkutane Sensoren in Form einer Nadel⁴ (z. B. [Dexcom S5](#), [Medtronic Enite](#) und [Abbott Freestyle](#) (alle USA)),
- subkutane optische Sensoren (z. B. von der [Fa. EyeSense](#) (GER)) oder
- optische Sensoren im Auge⁵ (z. B. von der Fa. EyeSense (GER)).

Mittlerweile ist es sogar möglich, das kontinuierliche Glukose-Monitoring mit der Medikamentendosierung in einer Kontaktlinse zu kombinieren. Südkoreanischen Forschern Do Hee Keum et al. ist es gelungen, eine intelligente Kontaktlinse zu entwickeln, die aus einem biokompatiblen Polymer aufgebaut ist sowie ultradünne, flexible elektrische Schaltkreise und einen Mikrocontroller-Chip für elektrochemische Biosensorik enthält [8]. Dadurch sind bei Bedarf die kontrollierte Medikamentenabgabe zur Behandlung der diabetischen Retinopathie sowie eine drahtlose Energieverwaltung und Datenkommunikation möglich.

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene neue Sensorkonzepte für das Glukose-Monitoring entwickelt, die auch für andere Bereiche des *Sensing* interessant sind.

Kohlenstoff-Nanoröhren und Graphen-basierte Elektroden zeigen eine hohe Sensitivität und eine schnelle Reaktionszeit. Patolsky et al. koppelte Glukoseoxidase über Kohlenstoff-Nanoröhren an eine Goldelektrode, um einen effektiven Elektronentransport zu ermöglichen [9].

Fang et al. verwendeten Nanofasern aus Polyanilin mit eingelagerter Glukoseoxidase als Glukosesensor [10]. Eine Polyurethan-Membran schützt gleichermaßen den Sensor und ermöglicht den Transport von Glukose und Sauerstoff zur Nanofaser (Abbildung 1). Dieser Sensor zeigte nicht nur eine ausgezeichnete Reproduzierbarkeit der Messwerte sondern auch eine hohe Langzeit-Stabilität (bis zu 53 Tage in der durchgeführten Studie).

³ In einer strikten Definition des Begriffes „Biosensor“ besteht dieser aus einer biologischen Komponente (z. B. ein Antikörper) und einem Reporter zur Detektion eines Analyten. Eine weitergefasste Definition beschränkt sich auf den Einsatz in einer biologischen Umgebung.

⁴ Sowohl der Original-Artikel von Bindra et al. und das Patent von Wilson et al. wurden in 1991 veröffentlicht [5], [6].

⁵ Die Fa. Second Sight Medical Products, Inc. hat ein Sensor-Element patentiert, welches als Teil einer Retina-Prothese in der Augenflüssigkeit verschiedene Analyten wie Glukose messen kann [7].

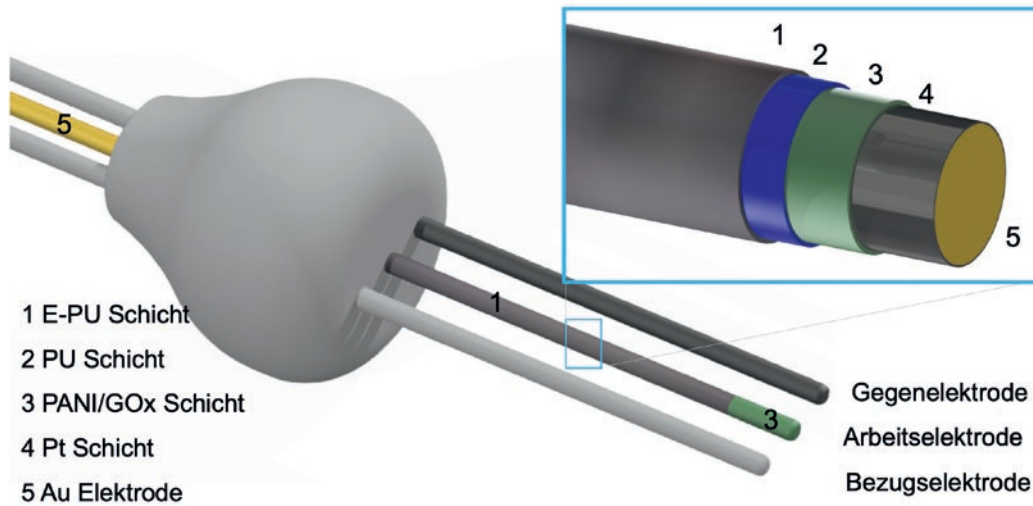


Abbildung 1: Aufbau des Nadel-ähnlichen Sensors nach [10].

Mikrogele haben eine Reihe von Vorteilen als Matrix für Enzyme zur Messung der Glukose-Konzentration, nämlich ihre poröse Struktur und ihre flexiblen Materialeigenschaften vor allem in Hinsicht auf mögliche Erscheinungsformen und die Biokompatibilität. Unruh et al. entwickelten Hydrogele mit den eingelagerten Enzymen Glukoseoxidase und Katalase sowie Sauerstoff-sensitivem Benzoporphyrin-Phosphor für die subkutane Glukose-Messung [11].

Ahmadi und Julien präsentierten ein System zur kontinuierlichen Blutzuckermessung bestehend aus einem amperometrischen Sensor und einem induktiv mit Energie versorgten Transponder-Chip [12]. Der Transponder misst das Ausgangssignal des Glukose-Biosensors und überträgt die gemessenen Daten mittels *Load-Shift-Keying* (LSK) an das externe Lesegerät.

Die kontinuierliche Glukose-Messung stellt für Diabetes-Patienten eine erhebliche Erleichterung dar. Die durch die implantierten Sensoren durchgeführten Messungen weisen jedoch häufig ein starkes Rauschen auf, so dass eine häufige Rekalibrierung mittels Fingerprick-Tests erforderlich ist. Wie Xie et al. kürzlich zeigen konnten, geht das Rauschen auf Immunreaktionen des Körpers auf den Sensor zurück [13]. Auch waren die Wissenschaftler in der Lage, diese Immunreaktion durch eine Beschichtung mit zwitterionischen Polymeren zu unterdrücken, so dass eine Glukosemessung ohne Rekalibrierung möglich ist.

Druckmessung

In den unterschiedlichen Regionen des menschlichen Körpers herrschen charakteristische Drücke, die Änderungen aufgrund von normalen physiologischen oder pathophysiologischen Vorgängen unterliegen (Abbildung 2).

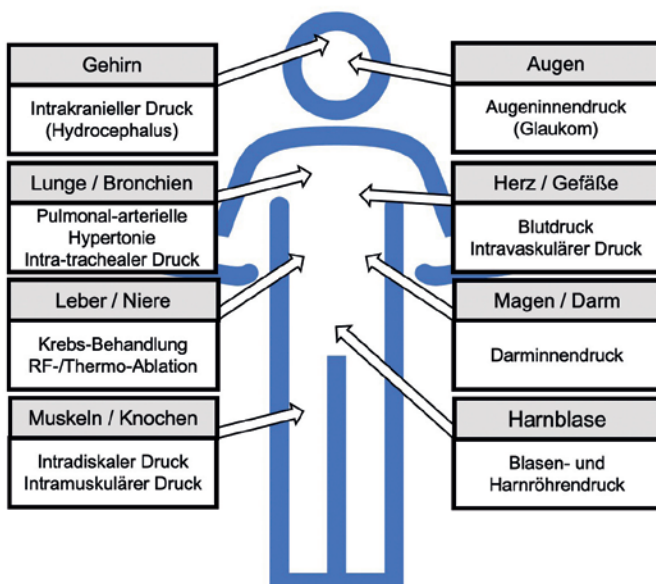


Abbildung 2: Druckmessungen im menschlichen Körper mit den zugrundeliegenden physiologischen/pathophysiologischen Bedingungen nach [14].

Diese lassen sich in niedrige (0-10 mbar, z. B. KapillargefäÙe und Gehirn), mittlere (25-250 mbar, z. B. Herz und Lunge) und höhere (bis 180 bar, z. B. Gelenke) Drücke einteilen [15].

Beispielsweise dienen Drücke im intrakraniellen, intraokularen und intravaskulären Raum der Diagnose und Behandlung von traumatischen Hirnverletzungen, Glaukom und Bluthochdruck.

Zur *in vivo* Druckmessung werden im Wesentlichen faseroptische (FODS), piezoresistive (PDS) und kapazitive Drucksensoren (KDS) mit unterschiedlichen Eigenschaften eingesetzt. Für biomedizinische Anwendungen eignen sich insbesondere KDS mit ihrer hohen Sensitivität und geringeren Empfindlichkeit gegenüber Temperaturschwankungen in der Umgebung [16]. Optische Fasern haben inhärente Vorteile durch ihre geringe Größe, die Unempfindlichkeit gegen elektromagnetische Interferenzen und ihre Eignung für die Fern-Überwachung und das Multiplexing [14].

Die Literaturanalyse im Zusammenhang von Druckmessungen durch implantierte Sensoren ergab eine Häufung der Anwendungsfelder intrakranielle, intraokulare und kardiovaskuläre Druckmessung (Abbildung 17 im Zusatzmaterial).

Im Folgenden werden Beispiele von Drucksensoren in unterschiedlichen Anwendungsfeldern diskutiert.

Anwendungsfeld Herz-Kreislaufsystem

In 2008 erhielt die Fa. CardioMEMS Inc. durch die *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) ([510\(k\) clearance](#)) die Erlaubnis, ihren kabellosen, auf einem passiven Resonator-basierten Sensor Endo-Sure® [17] für eine kardiovaskuläre Druckmessung in den USA in Verkehr zu bringen. 2014 erhielt CardioMEMS Inc. die US-Marktzulassung für das HF System® zur Überwachung der Herzinsuffizienz ([Premarket Approval](#)) und wurde kurze Zeit später von der Fa. St. Jude Medical Inc. übernommen. Für das HF System® konnte gezeigt werden, dass es nachweislich die Zahl der Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz reduziert. In einer Machbarkeitsstudie wurden außerdem 6 HF Systeme erfolgreich bei erwachsenen Fontan⁶-Patienten implantiert [18].

Chow et al. integrierten einen KDS der [Fa. microFab](#) (Bremen) für die kardiovaskuläre Druckmessung in einen FDA-zugelassenen Stent [19].

Die anwendungsspezifische integrierte Schaltung (*Application-Specific Integrated Circuit, ASIC*) wurde mit dem Texas Instruments 130-nm CMOS Prozess designet und hergestellt und ermöglicht sowohl eine kabelfreie Datenübertragung als auch Energieversorgung (mittels Hochfrequenz).

Die Fa. [RTM Vital Signs](#) (USA) beschreibt in einem aktuellen Patent einen implantierbaren Vitalparameter-Sensor, der die Blutdruckkurve eines BlutgefäÙes messen kann [20].

Anwendungsfeld Ohr

Bei der Implantation von Cochlea-Implantaten kann es zu Insertionsschäden kommen. Basierend auf der Faser-Bragg-Gitter (*Fiber Bragg Grating, FBG*) Technologie entwickelten Wade et al. einen FODS, der in den Elektroden-Array eines Cochlea-Implantats integriert ist und eine Echtzeitmessung der Drücke bei der Implantation ermöglicht [21]. Ein Beispiel eines faseroptischen Drucksensors ist in Abbildung 3 zu sehen.

⁶ Die Fontan-Operation ist eine Palliativoperation bei komplexen angeborenen Herzfehlern.

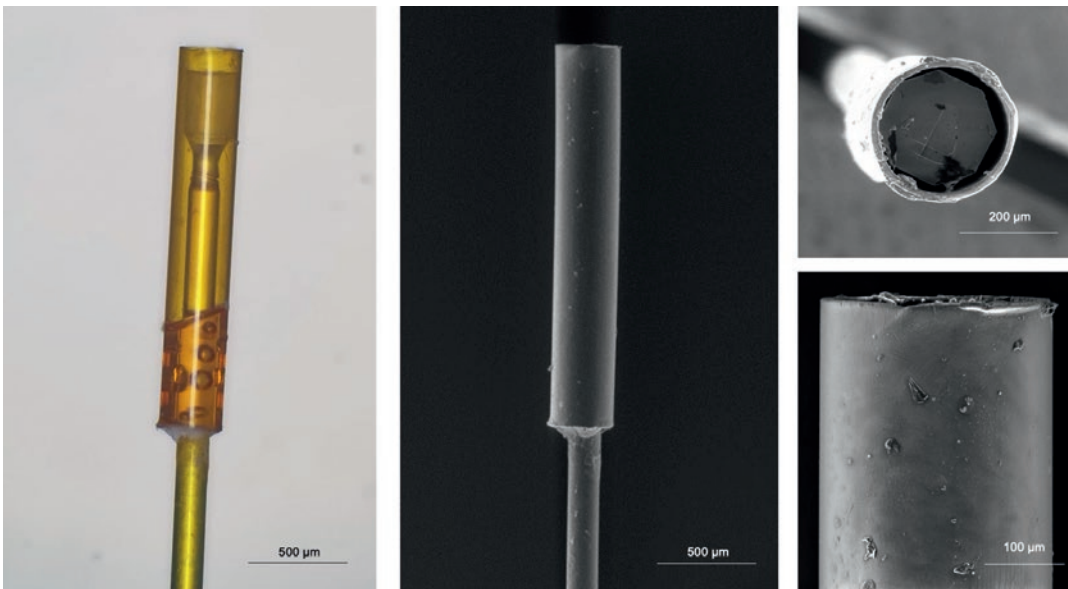


Abbildung 3: Beispiel eines faseroptischen Drucksensors FOP-M260 (FISO) mit gel-gefülltem Polyimid-Schutz, Außendurchmesser der Sonde 310 µm (Quelle: HNO-Klinik Rostock, Dohr und Schraven).

Anwendungsfeld Auge

Ein zu hoher Augeninnendruck wird als ein wichtiger Risikofaktor für die Ausbildung eines Glaukoms angesehen. Verschiedene Firmen haben Produkte für die kontinuierliche Messung des Augeninnendrucks auf den Markt gebracht [22].

Bei dem Produkt Triggerfish® der Schweizer Fa. Sensimed handelt es sich um eine Kontaktlinse mit einem integrierten Drucksensor in Form von zwei Dehnungsmessstreifen, einem Mikroprozessor und einer Antenne, welches kürzlich durch die [FDA](#) zugelassen wurde. Die Messung basiert auf Veränderungen des Augenumfangs, die wiederum mit dem Augeninnendruck korrelieren. Aufgrund der hohen Variabilität in der Biomechanik der Cornea⁷ wird dieses Verfahren aber als eher ungenau betrachtet.

Von Chow et al. wurde ein weiteres Implantat mit einem KDS (Fa. microFab, Bremen) und einem vergleichbaren ASIC wie im Anwendungsfeld Herz-Kreislaufsystem entwickelt, welches unempfindlicher gegenüber störenden Einflüssen wie Augenbewegungen und Blinzeln ist, die bei den o. g. Kontaktlinsensystemen eine Rolle spielen [23], [24].

Araci et al. entwickelten ein Messsystem für den Augeninnendruck als integralen Bestandteil einer Kunstlinse, die im Austausch gegen die natürliche Linse bei der routinemäßigen Katarakt-Behandlung ins Auge eingesetzt wird [25], [26]. Der Sensor besteht aus einem Mikrofluidik-Kanal, der an einem Ende hin offen zur Augenflüssigkeit ist und auf der anderen Seite in einem Gas-Reservoir endet. Das Interface zwischen Flüssigkeit und Gas verschiebt sich je nach herrschendem Augeninnendruck. Die Druckwerte können mittels eines Smartphones, welches mit einem speziellen optischen Adapter ausgestattet ist, ausgelesen werden.

Mikrosensorik und -aktorik ist die Grundlage für ein smartes Implantat zur aktiven Akkommodation (Abbildung 4).

⁷ Augenhornhaut

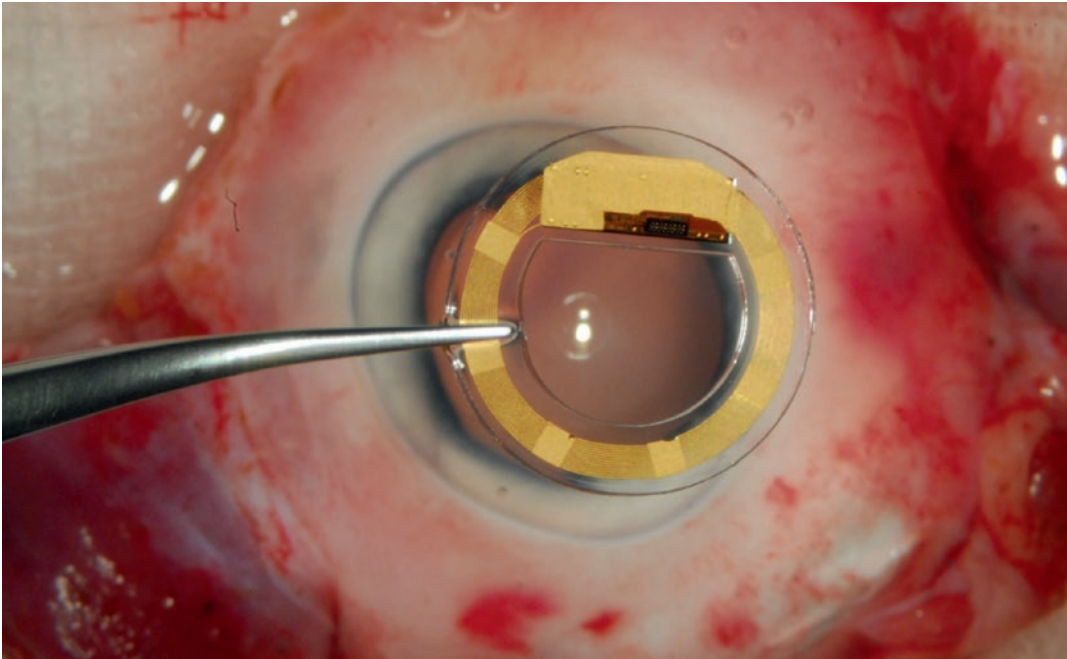


Abbildung 4: Implantat zum Monitoring des Augeninnendrucks basierend auf einem Drucksensor-ASIC des Fraunhofer IMS. Das elektronische Bauteil wurde zur Prüfung der MRT-Tauglichkeit bei der Entwicklung eines künstlichen Akkommodation-Systems am Schweineauge geprüft (im Rahmen einer Zusammenarbeit des KIT, IBMT und der Universitätsaugenklinik Rostock)

Hui et al. integrierten einen faseroptischen Fabry-Perot-Drucksensor in eine durch die FDA zugelassene Keratoprothese, die als künstliche Hornhaut dient [27]. Außerdem wurde eine alternative berührungslose Sensor-Abfrage unter Verwendung eines optischen Kohärenz-Tomographie-Systems demonstriert.

Weitere Anwendungsfelder für Drucksensoren

Kang et al. entwickelten einen bioresorbierbaren piezoresistiven Sensor für die kontinuierliche intrakranielle Druck- und Temperaturmessung [28]. Perkutane Drähte stellen mit einem externen drahtlosen Potentiostaten eine Verbindung für die Datenübertragung her. Die verwendeten Materialien werden mittels Hydrolyse oder andere Stoffwechselprozesse natürlich resorbiert. Dieser Silikonsensor ist multifunktional und lässt sich für die Messung von Strömungen, Bewegungen oder pH anpassen.

Ein weiteres Beispiel für die Nutzung nicht-toxischer und biologisch abbaubarer piezoelektrischer Materialien für die Sensorentwicklung ist eine viel beachtete aktuelle Arbeit von Curry et al. [29]. Sie beschreiben eine leistungsstarke, biologisch abbaubare und biokompatible piezoelektrische Nanofaser-Plattform für die Implantatanwendungen, einschließlich eines hochempfindlichen, drahtlosen, biologisch abbaubaren Sensors zur Überwachung physiologischer Drücke und eines biologisch abbaubaren Ultraschallwandlers für die Verabreichung von Medikamenten über die Blut-Hirn-Schranke.

Jedoch reicht die Lebensdauer der derzeit verfügbaren bioresorbierbaren Drucksensoren oftmals für viele klinische Anforderungen nicht aus. Shin et al. publizierten 2019 in *Nature Biomedical Engineering* bioresorbierbare Drucksensoren, deren Lebensdauer die der früheren Veröffentlichungen um mindestens das Zehnfache übersteigen und deren Messgenauigkeiten sich mit denen permanenter Produkte vergleichen lassen [30]. Die biologische Abbaubarkeit wurde außerdem in aufwendigen Versuchen im Tiermodell nachgewiesen.

Aufgrund der veränderten Gefäßbildung in Tumoren kann sich der interstitielle Druck deutlich erhöhen. Durch Druckmessungen in der Nähe eines Tumors, kann der Effekt einer Antiangiogenese-Medikation überwacht werden. Hierzu haben Song et al einen Drucksensor entwickelt [31], der eine ähnliche Leistung wie der kommerziell erhältliche FODS [FOP-MIV](#) der Fa. FISO (Kanada) zeigte.

Wachs et al. entwickelten implantierbare passive Resonator-basierte Sensoren, die lediglich aus nur zwei Komponenten bestehen [32], [33]. Wenn der Resonator einer externen Hochfrequenzenergie ausgesetzt ist, schwingt er mit einer charakteristischen Frequenz, die von der externen Antenne gemessen werden kann. Diese Frequenz wird moduliert, wenn der Sensor einem Stimulus, wie einer

mechanischen Belastung in einem Implantat, ausgesetzt ist. Resonator-basierte Sensoren wurden bereits in den 60er-Jahren beschrieben und aktuelle Mikrofabrikation-Methoden haben das Interesse wieder gesteigert.

Für die Drucküberwachung in der Harnblase entwickelten Majerus et al. ein implantierbares Mikromanometer, bei dem der PDS SM5102 der Fa. Silicon Microstructures (Milpitas, USA) verwendet wurde [34], [35]. Das Implantat kann minimal-invasiv in die Blasenwand eingesetzt werden. 2019 unterzeichnete Silicon Microstructures einen *Letter of Interest* mit der Technischen Universität Hamburg und dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf [36]. Ziel der Partnerschaft ist es, die Forschung auf dem Gebiet der drahtlosen Tumorsensor-Implantate voranzutreiben. Ein ultrakleiner Sensor zur Messung von Druck und Temperatur, soll in das Tumorgewebe implantiert werden und dem Onkologen helfen, die Chemotherapie-Behandlung entsprechend den Bedingungen innerhalb des Tumors anzupassen.

Bei orthopädischen Implantaten werden länger schon Dehnungssensoren eingesetzt. Hasenkamp et al. entwickelten einen Sensor zur Messung der Belastungen eines Knie-Implantates, die mit axial-wirkenden Kräften verbunden sind [37]. Die Sensorarchitektur erlaubt eine Integration in das Implantat ohne dieses zu verändern.

Weitere Sensoranwendungen

In diesem Abschnitt werden weitere Beispiele für Sensoranwendungen gegeben, die jenseits der Druck- oder Glukosemessung existieren, um die Komplexität der technischen Entwicklungen zu demonstrieren.

Nanomaterialien für komplexeste Sensoranwendungen

Die Anwendung von Nanomaterialien für die Sensorentwicklung ist keineswegs beschränkt auf Glukose-Messungen. Zhang et al. absorbierten ein Polymer mit hydrophoben und hydrophilen Anteilen an eine Nanoröhre und schafften dadurch eine molekulare Erkennungsregion für bestimmte Analyten ähnlich der Antigen-Bindungsstelle in einem Antikörper [38]. Im Tiermodell konnte die Verwendung als subkutaner Sensor nachgewiesen werden. Gold-Nanopartikel und Graphen wurden von Tang et al. an die Spitze einer Akupunktur-Nadel zur Messung von Dopamin-Konzentrationen konjugiert [39]. Von Cash et al. wurde ein synthetischer Nanosensor mit einem Chromoionophor für die Messung von Lithiumkonzentrationen entwickelt [40]. Bei zunehmender Konzentration nimmt die Absorption und die photoakustische Intensität bei 515 nm zu und die Extinktion und die photoakustische Intensität bei 660 nm ab. Wichtig ist, dass diese Veränderungen der photoakustischen Intensität aus dem Nanosensor und dem Chromoionophor resultieren, da der Analyt selbst keine intrinsischen photoakustischen Eigenschaften besitzt. Weitere verwendete Nanomaterialien sind kleine Halbleiter-Partikel, sog. *Quantum-Dots* [41].

Sensoren basierend auf optischen Fasern

Optische Fasern können auch für die Entwicklung hochempfindlicher Sensorik eingesetzt werden. Dabei weisen sie Störfestigkeit gegen elektromagnetische Störungen, inhärente elektrische Sicherheit und hohe Stabilität bei langzeitiger Anwendung als Vorteile auf. Für die Nutzung als Biosensoren müssen sie aus biokompatiblen bzw. biologisch abbaubaren Materialien gefertigt werden sowie weich und flexibel sein. Derartige optische Fasern haben bereits ihr großes Potenzial in einem breiten Spektrum biomedizinischer Anwendungen in der Sensorik, Diagnose und Phototherapie gezeigt [42], [43]. Kürzlich wurden biokompatible, Hydrogel-basierte optische Fasern funktionalisiert mit Phenylborsäure (PBA) als Sensor für die Glukose-Messung entwickelt [44]. Diese gelang durch die Messung der Intensitätsänderungen des durchgelassenen Lichts aufgrund der Anschwellung der optischen Fasern, welche durch die eindiffundierten Glukose-Moleküle indiziert wurde. Ein weiteres Anwendungsfeld in Implantaten ist die Messung der Sauerstoffsättigung im Blut mittels Absorptionsspektroskopie [45]. Zwei Hydrogel-basierte optische Fasern wurden in subkutanen Gewebe von Mäusen implantiert, wobei eine für die Lichtabgabe in das Gewebe und die andere für die Lichterfassung verwendet wurde. Die relativen Oxy- und Desoxyhämoglobin-Konzentrationen im Blut wurden aus den Änderungen der Lichtintensität bestimmt. Aufgrund ihrer hohen Porosität und biomimetischen Eigenschaften sind Hydrogele ausgezeichnete Zellgerüste. Choi und Mitarbeiter brachten verkapselte Sensorzellen für *in vivo* Toxizitätsmessungen in Hydrogel-basierte optische Fasern ein [46]. Schließlich wird derzeit an der Änderung von Sensorfunktionalitäten optischer Fasern durch chemische Bindung oder physikalischen Einschluss von funktionellen Nanopartikeln geforscht [47].

Weitere Sensoren für die Messung physiologischer Zustände

Der Analyt Lactat kann bei verschiedensten Erkrankungen wie Atemstillstand, Lebererkrankungen, Endotoxin- oder kardiogenen Schock erhöht sein. Zur Bestimmung der Lactat-Konzentration wurden verschiedenste elektrochemische (basierend auf amperometrischen oder potentiometrischen Verfahren), optische und fluorometrische Sensoren entwickelt. Der Laktatspiegel im Blut korreliert gut mit den Laktatkonzentrationen in anderen Körperflüssigkeiten, wie interstitielle Flüssigkeit, Speichel, ausgeatmete Atemluft und Tränen. Thomas et al. entwickelten einen Sensor auf einem in Kontaktlinsenform gegossenen Polymersubstrat zur möglichen in situ Messung des L-Laktatspiegels in der Tränenflüssigkeit [48].

Die Messung verschiedener Ionenkonzentrationen kann nützliche Erkenntnisse über den Zustand des Gewebes und die zugrunde liegenden biochemischen Prozesse liefern. Lee et al. entwickelten einen elastischen Array mit potentiometrischen Sensoren zur Messung von Kalium- und Kalziumkonzentrationen zusammen mit dem pH-Wert [49].

Maharbiz et al. von der University of California beschreiben in einem aktuellen Patent Implantate zur Messung physiologischer Bedingungen (z.B. pH-Wert, Analytkonzentration, Druck, Verformung oder Temperatur) in einem Patienten und die Übermittlung der gemessenen Daten mittels Ultraschallrückkopplung [50].

In Tiermodellen konnte die Gewebe-Sauerstoffsättigung mittels einer ultraminiaturisierten, leichten optoelektronischen Plattform gemessen werden [51]. Die Verwendung einer HF-basierten drahtlosen Energieversorgung und einer IR-basierten drahtlosen Datenkommunikation ermöglichen den Einsatz als subdermale Oxymetrie-Implantate für Tiermodellstudien ohne Unterbrechung der natürlichen Verhaltensweisen. Darüber hinaus verhinderte das flexible mechanische und biochemisch-inerte Design auffällige Läsionen oder unerwünschte Immunreaktionen, selbst wenn sie in empfindlichen Hirnregionen eingesetzt wurden.

Anwendungsfeld Herz-Kreislaufsystem

Radio Frequency Identification (RFID) Tags werden in der Regel zur Lokalisation und zum *Life-Cycle-Management* von Medizintechnik eingesetzt. Das elektromagnetische Verhalten von RFID Tags hängt von der nahen Umgebung ab. Dieses Prinzip haben sich Occhiuzzi et al. für die Entwicklung eines RFID Tags zur Diagnostik einer In-Stent-Restenose zu Nutze gemacht [52]. Bei unterschiedlichen Stenosegraden in einem Stent ändert sich das Umfeld des RFID Tags und damit auch sein elektromagnetisches Verhalten.

Eine weitere Arbeit konnte den erfolgreichen Einsatz eines piezoelektrischen Sensors in einer Kunststoffprothese bei einem Bypass der *Arteria carotis*⁸ im Schaf zeigen [53]. Durch den Einsatz des Sensors war es möglich, charakteristische Strömungsmuster im Transplantat, die mit dem Stenosegrad korrelierten, zu messen.

Die US-amerikanische [Firma Dune Medical Devices](#) (Alpharetta, Georgia) ist es gelungen, mit einer ähnlichen Technologie, nämlich der Radiofrequenz-Spektroskopie, Krebsgewebe bei einer Biopsie in Echtzeit zu identifizieren. Der entsprechende miniaturisierte Sensor ist auf der Spitze einer Biopsienadel angebracht.

Anwendungsfeld Ohr

State-of-the-Art Cochlea Implantate bestehen aus einer internen und einer externen Einheit. Yip et al. entwickelten ein System auf einem Chip mit einem piezoelektrischen Sensor für ein vollständig implantierbares Cochlear Implantat [54]. Das System integriert die akustische Erfassung, Klangverarbeitung und neuronale Stimulation auf einem Chip und minimiert so Implantatgröße.

Internet der medizinischen Dinge und Künstliche Intelligenz

Das Internet der medizinischen Dinge rückt bei vielen Medizinprodukteherstellern zunehmend in den Fokus. Deloitte beziffert den Wachstum für den Markt vernetzter Medizinprodukte von 14,9 Milliarden US-\$ im Jahr 2017 bis 52,2 Milliarden US-\$ im Jahr 2022 [55]. Allein der Anteil implantierbarer

⁸ Halsschlagader

Medizinprodukte soll in 2022 18,9 Milliarden US-\$ betragen. So sind heute viele Medizinprodukte mit Sensortechnologie gepaart, um die Überwachung und Übertragung von Patienteninformationen in Echtzeit zu ermöglichen⁹. Sensoren können signalisieren, wann ein Gerät eine Fehlfunktion aufweist und auf welche Ursache diese zurückgeht. Dadurch wird dem Hersteller die Möglichkeit gegeben, ihre Geräte kontinuierlich und strategisch im Sinne der Marktüberwachung nachzuverfolgen sowie ein schnelles korrigierendes Eingreifen durch den Anwender sichergestellt. Diese „Proaktivität“ seitens des Herstellers ist auch durch den Europäischen Gesetzgeber durchaus gewollt. Die gesammelten Daten erlauben außerdem eine optimierte Weiterentwicklung der jeweiligen Medizinprodukte und erhöhen so die Erfolgchancen am Markt. Sowohl die Medizintechnik- als auch die Pharmaindustrie würden von digitalen klinischen Studien profitieren, die auf der Basis von Daten aus Mobiltelefonen, Wearables, und implantierten Sensoren die kontinuierliche Fernüberwachung der Studienteilnehmer beinhalten [56].

Weiterhin existieren Künstliche Intelligenz/*Machine Learning* Systeme, welche verschiedenste Datenpunkte aggregieren und analysieren, um sie für patientenspezifische Vorhersagen zu nutzen. Die Literaturanalyse zu Künstlicher Intelligenz und implantierbaren Sensoren ergab als eines der wichtigsten Schlüsselwörter die Mustererkennung (*pattern recognition*) (Abbildung 19 im Zusatzmaterial). Diese spielt eine wichtige Rolle bei der Identifizierung digitaler Biomarker.

Gemeinsam mit Kollegen an der UC San Francisco, Stanford Medicine und der University of Chicago Medicine verwendeten Rajkumar et al. (Google Inc.) *Deep Learning*¹⁰ Modelle, um mithilfe von anonymisierten elektronischen Gesundheitsakten verschiedene Vorhersagen (längerer Krankenhausaufenthalt, Sterblichkeit und unerwartete Wiedereinweisungen nach der Entlassung) für Krankenhauspatienten zu treffen [57]. Ein weiteres Beispiel ist der Künstliche-Intelligenz Algorithmus Visensia (OBS Medical), welcher aufgrund der Analyse von fünf Vitalparametern der klinischen Plattform WAVE (Excel Medical Electronics) einen individuellen Vorhersagewert zur Bewertung des Patientenzustands bereitstellt (Abbildung 5).

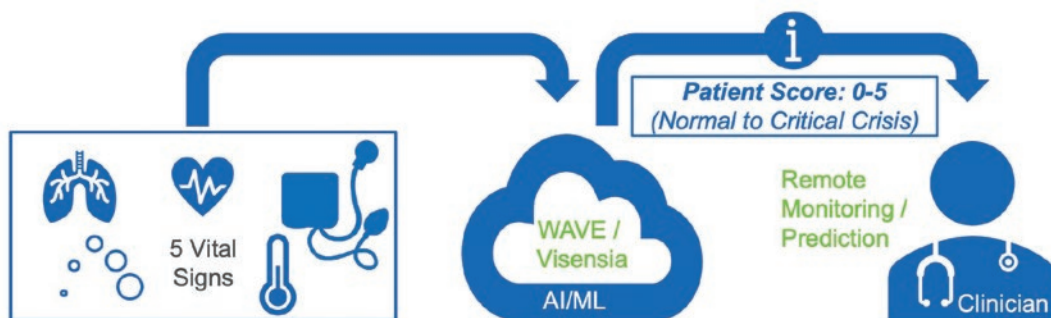


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Künstlichen Intelligenz Anwendung Visensia /WAVE zur Vorhersage einer Bewertung des Patientenzustands (© VDE, 2020).

Von der FDA wurde 2019 das „Current Wearable Health Monitoring System“ der Fa. Current Health (USA) zugelassen, welches der Fernüberwachung der Parameter Pulsfrequenz, Sauerstoffsättigung, Temperatur und Bewegung bei Patienten dient [58]. Current Health hat eine Kooperation mit der Mayo Klinik (USA) bekannt gegeben, um eine Monitoring-Lösung zu entwickeln, welche die Identifizierung von COVID-19-Patienten sowie die Vorhersage des Krankheitsverlaufs ermöglichen soll [59]. Unter Verwendung der digitalen Biomarker, die mit dem Produkt von Current Health gemessen werden, sollen KI-basierte Algorithmen für die zuvor genannten Vorhersagen entwickelt werden.

Diese Anwendungsszenarien sind auch für intelligente Implantate, ausgestattet mit innovativer Sensortechnologie, denkbar. Im zweiten Szenario könnten intelligente Implantate neue wichtige Datensätze für verschiedene Erkrankungen liefern und auf lange Sicht eine personalisierte Medizin ermöglichen.

⁹ Die Literaturanalyse zu künstlicher Intelligenz und implantierbaren Sensoren ergab Echtzeit (real time) als zweitwichtigstes Schlüsselwort (Abbildung 12).

¹⁰ Eine Form des *Machine Learnings*

4.2. Schlüsseltechnologien für Implantate mit Sensoren

Die EU-Kommission hat eine Reihe von Schlüsseltechnologien identifiziert, welche die Basis für Innovationen bilden. Im Bereich der Implantate sind dies insbesondere [60]:

- Advanced Manufacturing Systems
- Advanced Materials
- Micro- and Nano-Electronics
- Nanotechnologies

Im Bereich der aktiven Implantate mit Monitoring-Funktion wird der Anteil der zuvor genannten Schlüsseltechnologien auf etwa 85 Prozent geschätzt:

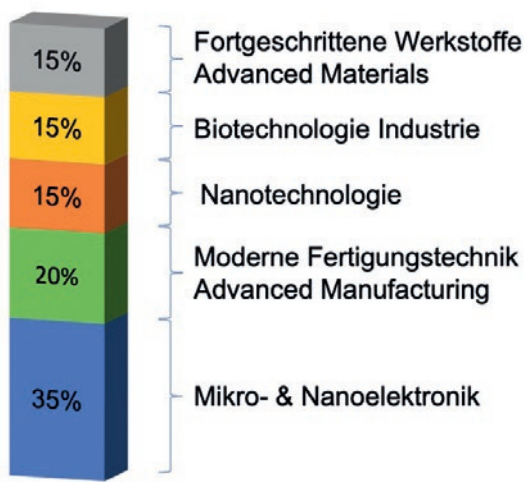


Abbildung 6: Verteilung der Schlüsseltechnologien in aktiven Implantaten mit Monitoring-Funktion nach [61].

Nanotechnologie

Nanotechnologie hat das Potential eine Reihe von Problemen der implantierbaren Sensoren aufgrund der geringen Größe, der guten Materialverträglichkeit und der passiven Funktionsweise zu lösen:

- Biokompatibilität
- Miniaturisierung
- *Biofouling*
- Hoher Energiebedarf
- Kabellose Übertragung von Energie und Daten
- Integration in therapeutische Systeme

Wie bereits im Abschnitt 4.1 an mehreren Beispielen dargestellt, nimmt die Verwendung von Nanomaterialien¹¹ bei der Herstellung von Sensoren an Bedeutung zu. Dies beruht sowohl auf den technischen Eigenschaften (z. B. ein hohes Oberflächen-Volumen-Verhältnis, gute elektrokatalytische Eigenschaften und verbesserte Adsorptionskapazität) als auch auf etablierten Produktionstechniken.

Neben den o. g. Nanoröhren existiert eine große Vielfalt weiterer Erscheinungsformen, z. B. Graphenschichten [62], Nanoschaum und -drähte. Ein weiteres Beispiel für die Vielseitigkeit von Nanomaterialien ist ihr Einsatz als *Drug-Delivery*-Systeme [63].

¹¹ Definition: mindestens eine Dimension < 100 nm

Mikro- und Nano-Elektronik

Im Bereich der Mikro- und Nano-Elektronik haben sich die Microelectromechanical Systems (MEMS) Sensoren rasant entwickelt und werden als Innovationstreiber für das Internet der medizinischen Dinge gesehen [64]. Zukünftig wird bei der Entwicklung neuer Sensoren der Schwerpunkt vor allem auf geringere Invasivität, stärkere Integration und Biokompatibilität gelegt.

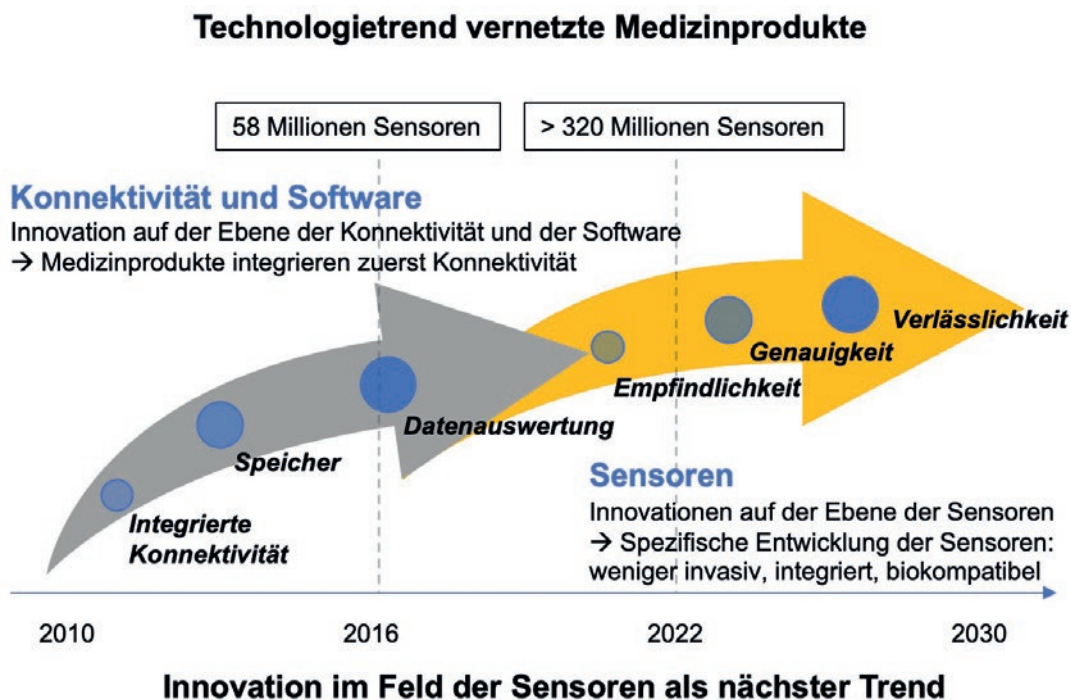


Abbildung 7: Einfluss von Sensoren auf die Innovationen bei vernetzter Medizintechnik nach [64].

In Bezug auf MEMS Materialien stellt die Biokompatibilität häufig ein Problem dar, da es sich hierbei um keine klassischen biomedizinischen Materialien wie gängige Polymere, Titan oder Edelstahl handelt. Eine weitere Herausforderung stellt die kabellose Übertragung von Daten dar, die mit einem entsprechenden Energiebedarf und der damit verbundenen Größenzunahme einhergeht. Beide Themen werden ausführlicher im Abschnitt 4.3 diskutiert.

Im Abschnitt 4.1 wurden bereits unterschiedliche Drucksensoren als typische Vertreter für MEMS Sensoren für die Anwendung im Zusammenhang mit Implantaten diskutiert. Deutschland spielt eine führende Rolle in der Entwicklung von MEMS Sensoren. Neben einer Vielzahl von Forschungsinstituten und Universitäten sind wichtige Stakeholder in Deutschland u. a. der internationale Fachverband für Unternehmen und Institute der Mikrotechnik, Nanotechnologie, Neuen Materialien, MEMS und Optik & Photonik [IVAM](#), der [microTEC Südwest](#) e.V. und die VDE/VDI-Gesellschaft Mikroelektronik, Mikrosystem- und Feinwerktechnik [GMM](#). Der MikroSystemTechnik Kongress des VDE ist die größte deutschsprachige Veranstaltung auf dem Gebiet der Elektronik- und Mikrosysteme und bietet einen umfassenden Überblick über den aktuellen Stand der Forschung und Entwicklung.

Neben den weltweit führenden MEMS-Unternehmen wie Bosch Sensortec und STMicroelectronics aus Europa existieren einige kleinere Unternehmen sowohl in Deutschland als auch in den USA, die auch spezielle Sensoren für die Medizintechnik anbieten. Im Abschnitt 4.1 wurden bei einzelnen Anwendungen beispielsweise die Sensoren der Firmen microfab Service GmbH (Deutschland) und FISO (USA) genannt. FISO steht kurz vor der Markteinführung des nach eigenen Angaben kleinsten Drucksensors der Welt mit einem Durchmesser von nur 125 µm dem [FOP-F125](#). Gerade für die Kombination von Sensoren mit Mikroimplantaten ist die Größe von entscheidender Bedeutung. Weitere Firmen sind in der Abbildung 22 im Zusatzmaterial zusammengefasst. Für die Kombination mit Implantaten sollten die jeweiligen Sensoren unter Berücksichtigung der einschlägigen technischen Normen hergestellt worden sein, um beim späteren Inverkehrbringen nicht auf unnötige regulatorische Hürden zu stoßen.

3D-Druck

Modifizierungen von 3D-Druckverfahren sollten es zukünftig erlauben, die entsprechende Elektronik direkt bei der Herstellung der Medizinprodukte (Implantate) zu integrieren. MIT-Forscher haben solch eine neue Methode des 3D-Druckens entwickelt [65]. Die resultierenden Produkte bestehen aus Fasern, die mehrere miteinander verbundene Materialien enthalten. Diese sind in der Lage zu leuchten, ihre Umgebung zu erfassen, Energie zu speichern oder andere Aktionen auszuführen. Eine mögliche Anwendung könnten Implantate mit einem Gerüst für das Wachstum neuer Zellen zum Ersatz eines geschädigten Organs sein, bei dem die integrierten Sensoren den Fortschritt des Zellwachstums überwachen.

Diedier et al. publizierten eine Arbeit in Nature Microsystems & Nanoengineering zu den Einsatzmöglichkeiten und Limitierungen von gedruckten 3D-Mikroserpentinen (μ Serpentinen) zur Herstellung dynamischer 3D-Mikroelektroden für die potenzielle Anwendung in tragbaren und implantierbaren Mikroelektroden-Arrays [66].

4.3. Technische Herausforderungen für Implantate mit Sensoren

Für die Entwicklung von implantierbaren Sensoren bestehen eine ganze Reihe von technischen Herausforderungen, die im Abschnitt 4.2 bereits angesprochen wurden. Im Folgenden werden die Energieversorgung, die Biokompatibilität, die Biologische Abbaubarkeit, die Langzeitstabilität und technische Anforderungen an *Smart Body Area Networks* als Beispiele herausgegriffen.

Energieversorgung

Sobald Sensoren in Kombination mit Implantaten eingesetzt werden sollen, die selbst keinen Energiebedarf bei der Anwendung haben, werden die Entwickler und Hersteller vor neue Herausforderungen gestellt.

Die Abbildung 8 zeigt die gesamte Bandbreite der Energiebedarfe aktiver Implantate und die Abdeckung dieser Bedarfe durch unterschiedliche Energieversorgungsstrategien.

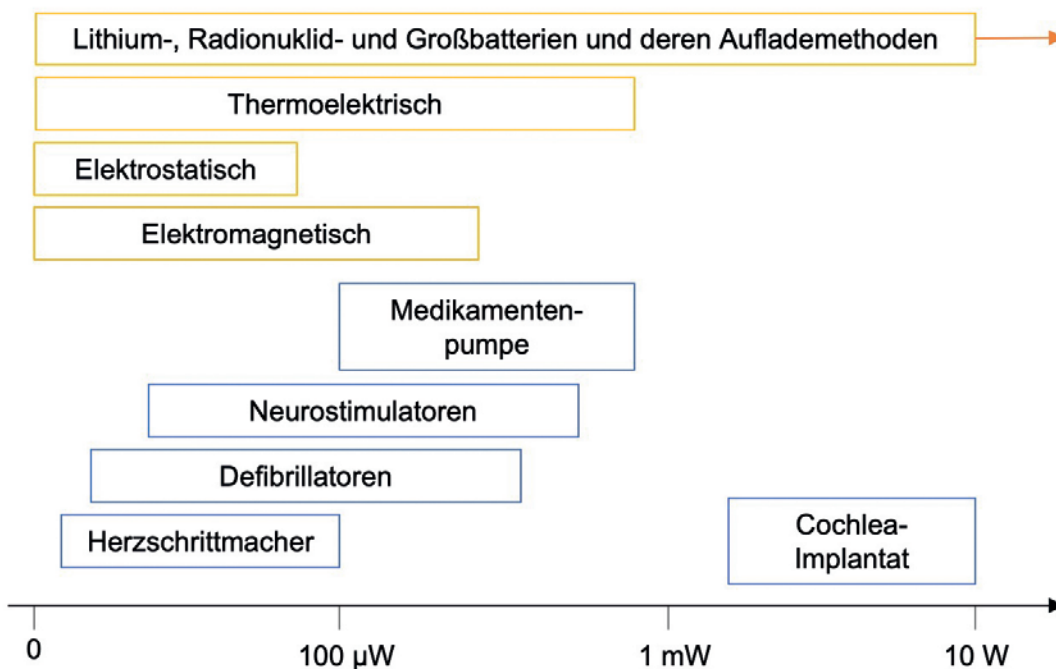


Abbildung 8: Energiebedarfe bei aktiven Implantaten und verschiedene Formen der Energieversorgung nach [67].

Zur Sicherstellung einer verlässlichen Energieversorgung bieten sich im Wesentlichen zwei Möglichkeiten an:

- der Sensor beruht auf einer Technologie, die selbst keine oder nur geringe Energiemengen benötigt (→ Nanotechnologie sowie Mikro- und Nano-Elektronik) oder
- der Sensor wird über eine unabhängige Stromversorgung oder eine kabellose Technik mit Energie versorgt.

Dies belegt auch die durchgeführte Literaturanalyse, welche kabellose Energieübertragung (*wireless power*) sowie niedrigen Energieverbrauch (*low power*) als wichtige Begriffe identifiziert (Abbildung 18 im Zusatzmaterial). Bei kabellosen Sensorsystemen kann hinsichtlich des Energiemanagements zwischen den folgenden Klassen unterschieden werden [68]:

- aktive Systeme, welche eine elektrische Schaltung mit einer integrierten Stromversorgung (z. B. eine Batterie) beinhalten,
- semi-Aktive Systeme, welche eine elektrische Schaltung beinhalten und mit einer externen Stromversorgung (z. B. induktive Kopplung) versehen sind oder
- passive Systeme, welche keine elektrische Schaltung beinhalten und bei denen das durch die Messung veränderte Anforderungssignal als Antwortsignal genutzt wird.

Abgesehen von Atombatterien, die seit den 80er Jahren nicht mehr eingesetzt werden, finden eine Vielzahl von Energieversorgungsstrategien eine Anwendung. Hierbei kann zwischen unabhängigen Systemen und Systemen mit einem Übertragungsmechanismus für die Energie unterschieden werden (Abbildung 9).

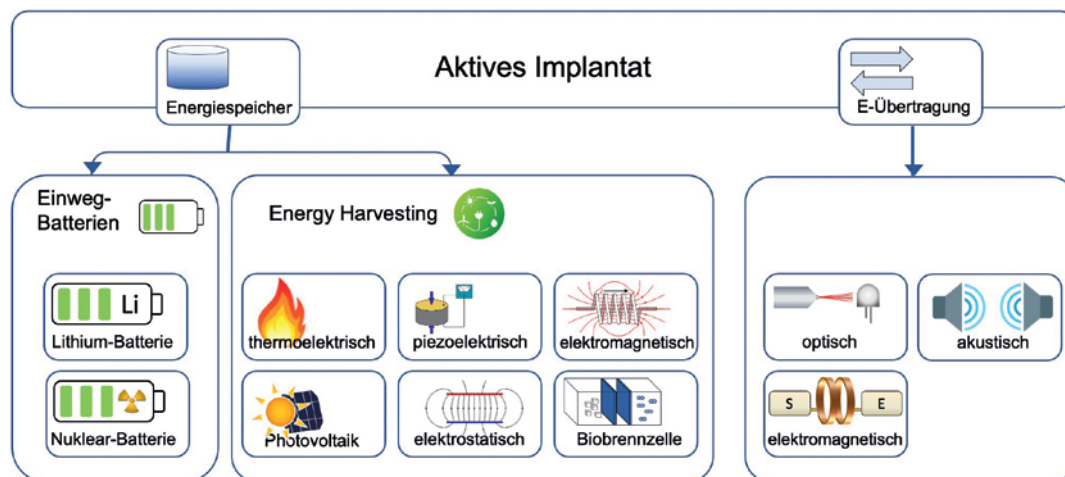


Abbildung 9: Energieversorgungsstrategien bei aktiven Implantaten. Quelle: IBMT, Universitätsmedizin Rostock

In der einschlägigen Literatur finden sich vor allem induktive Stromversorgung (*inductive power*), wiederaufladbare Batterien (*battery recharging*) und Biokraftstoffzelle (*biofuel cells*) als Top-Themen (Abbildung 18 im Zusatzmaterial).

Besondere Beachtung findet in den vergangenen Jahren die Energieversorgung über Biokraftstoffzellen (*biofuel cells*). Als Durchbruch gilt hier die Arbeit von Zebda et al., welche eine Glukose-Biokraftstoffzelle aus Nanomaterialien und Enzymen¹² herstellten, die im Tiermodell eine LED oder ein digitales Thermometer ausreichend mit Energie versorgen kann [69].

Durch die Umhüllung der Biokraftstoffzelle mit einer *Dacron*[®] *bag* konnte außerdem eine hohe Biokompatibilität erreicht werden. *Biofouling*-Prozessen und einem Verlust der Nanomaterialien und Enzyme wurde zusätzlich durch eine Dialysemembran entgegengewirkt. Ein weiteres Beispiel im *Environmental Harvesting* stellt die Entwicklung einer kreisförmigen Membran aus piezoelektrischem Material mittels Mikrofabrikationstechniken dar, welche Druckveränderungen in Cerebrospinalflüssigkeit

¹² Anode: Glukoseoxidase / Katalase, Kathode: Laccase

als Energiequelle nutzt [70]. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass ein 3D-Druck-Verfahren zur Herstellung einer Testumgebung eingesetzt wurde, welchen den lateralen Ventrikeln ähnelt.

Ein anderer Ansatz besteht darin, die Bewegungen innerer Organe, z.B. des Herzens, der Lunge und des Zwerchfells, mit piezoelektrischen [71]–[73] oder triboelektrischen Geräten [74] zu verwerten. Hier wird Bewegungsenergie des Körpers in elektrische Energie gewandelt und für den Betrieb aktiver Implantate nutzbar gemacht (Abbildung 10).

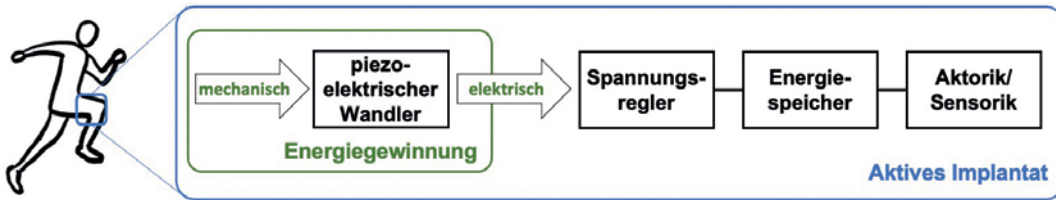


Abbildung 10: Prinzip der Umwandlung mechanischer Energie für smarte Implantate durch piezoelektrische Wandler. Quelle: IBMT, Universitätsmedizin Rostock

Der elektrochemische Gradient im Innenohr wurde von Mercier et al. als Energiequelle für einen Energie-Harvester-Chip genutzt, der wiederum mit einem kabellosen Sensor zur Messung des Endocochlear Potentials integriert war [75], [76].

Oftmals werden Sensoren über eine induktive Stromversorgung mit Energie versorgt (Abbildung 11). Prinzipiell ist eine Speicherung der Energie möglich, aber nicht zwingend erforderlich.

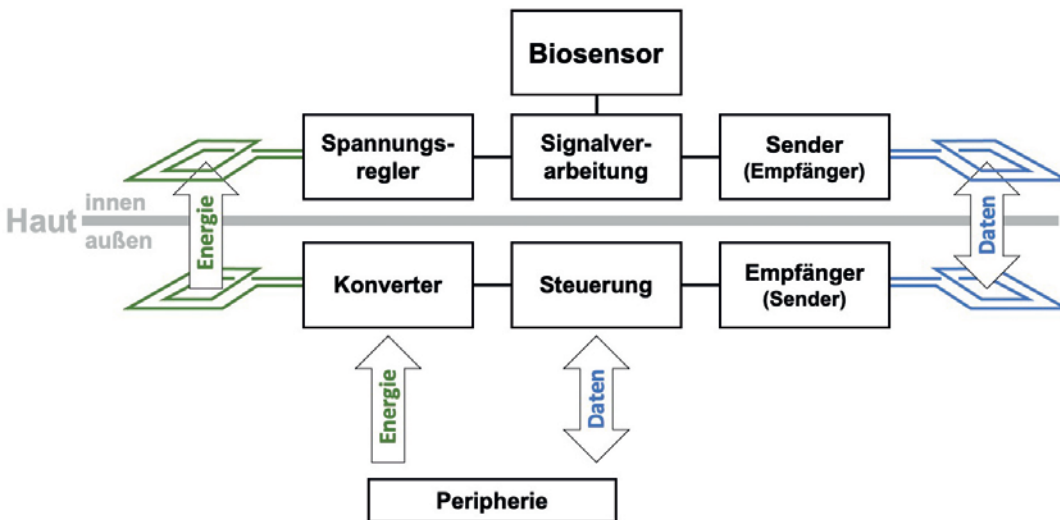


Abbildung 11: Implantierbares Sensorsystem mit kabelloser Daten- und Energieübertragung, Quelle: IBMT, Universitätsmedizin Rostock

Baj-Rossi et al. entwickelten ein Implantat bestehend aus einer Sensor-Plattform¹³ (zur Messung von Glukose¹⁴ und Anti-Krebs-Medikamenten), einer integrierten Schaltung und Spulen für die Strom- und Datenübertragung für die Anwendung in freilaufenden Versuchstieren [77].

Die induktive Energieversorgung ist über eine Entfernung von 30 mm möglich. Die Biokompatibilität wurde durch Verwendung einer speziellen Polyurethan-Membran sichergestellt. Aldaoud hat in seiner Doktorarbeit technische Alternativen zur bekannten Induktionsspule untersucht und dabei kapazitive und radiative Energieübertragungen identifiziert, die eine weitere Miniaturisierung der Implantate zulassen [78].

Eine weitere innovative Lösungen zur Energieversorgung sind subdermale Solarzellen-Arrays [79], die auch bereits für ein Gesamtsystem patentiert wurden [80]. Allerdings ist die Anwendung stark durch Faktoren wie die Hautdicke und -spannung beeinflusst.

¹³ Das System enthält auch einen Temperatur- und einen pH-Sensor.

¹⁴ Glukose-Messung: Kohlenstoff-Nanoröhren mit Glukoseoxidase.

Kürzlich stellte Ghafari in seiner Doktorarbeit einen neuen spannungsgesteuerten Ringoszillator (*voltage-controlled oscillator*, VCO) mit ultraniedriger Leistung, geringem Phasenrauschen und kleinen Abmessungen vor [81]. Dieser VCO arbeitet im Frequenzband des *Medical Implant Communication Service* (MICS)¹⁵ und benötigt keine externen Induktivitäten und Kondensatoren. Die vorgeschlagene Architektur und Modulationstechnik kann die Datenübertragungs- und Empfangsgeschwindigkeit erhöhen sowie den Stromverbrauch des Transceivers reduzieren und die Komplexität von Empfänger und Sender minimieren.

Biokompatibilität/Biofouling

Erfahrungen hinsichtlich der Biokompatibilität von aktiven Implantaten gibt es schon länger zum Beispiel durch die Verwendung implantierbarer Kardioverter/Defibrillatoren (ICD). Allerdings wurden ICD-Elektroden trotz fehlender klinischer Daten lizenziert und angewendet [82], [83]. Dies führte zu Rückrufen bei den Produkten Sprint Fidelis (Medtronic) und Riata (St. Jude Medical Riata) in den Jahren 2007 und 2012.

Chemische Sensoren müssen im Gegensatz zu physikalischen Sensoren für ihre Funktion ebenfalls direkten Kontakt mit Körperflüssigkeiten haben und können nicht komplett abgeschirmt werden. Schon unmittelbar nach der Implantation setzt eine Reaktion auf den Fremdkörper ein und es kann zu einer Gewebeentzündung kommen [84]. Als Ergebnis davon wird der implantierte Sensor mit Proteinen sowie Zellen überzogen (Verkapselung) und es kommt es zu einer Reihe von negativen Folgen für dessen Funktionalität.

Zu den wichtigsten Faktoren, welche die Fremdkörperreaktion beeinflussen, gehört der Umfang des durch die Implantation ausgelösten Traumas, die Sensoroberflächenchemie, die Struktur und die Größe sowie die Lage innerhalb des Gewebes. Dieser Umstand ist unbedingt in Erwägung zu ziehen, wenn es um die Entscheidung geht, ein passives Implantat mit einem Sensor auszustatten (denn zumindest Größe und Struktur verändern sich dadurch).

Im Allgemeinen werden zwei Strategien verfolgt, um die Biokompatibilität¹⁶ zu erhöhen:

- Verwendung spezieller Beschichtungsmaterialien wie Polyurethan, Polyethylenglykol und Hydrogele
- Lokaler Einsatz entzündungshemmender Medikamente wie das Glukokortikoid Dexamethason

Wang et al. publizierten kürzlich eine Kombinationsbeschichtung aus Mikrokügelchen und einem Hydrogel, die gleichermaßen die Freisetzung von Medikamenten und die Durchlässigkeit für den Analyten sicherstellt [85].

Viele der zuvor beschriebenen Nanomaterialien lösen per se eine geringere Fremdkörperreaktion aus. Durch die Fortschritte in der Nano- und Mikroelektronik entstehen immer kleinere Implantate, die im Zielgewebe ein geringeres Trauma auslösen.

Ein robustes und zugleich lichtabbaubares Hydrogelmaterial mit anpassbaren mechanischen Eigenschaften und modularem Design wurde kürzlich von Raman et al. entwickelt [86]. Mit diesem speziellen Hydrogel konnte u.a. die sichere Entfernung eines ösophagealen Stents demonstriert werden.

Biologische Abbaubarkeit

Auch im Fall von Systemen zur Energieversorgung kann eine gute biologische Abbaubarkeit weitere chirurgische Eingriffe zur Entfernung vermeiden. In den letzten Jahren wurden für einige wenige implantierbare *Environmental Harvester* eine große biologische Abbaubarkeit gezeigt. Eine grundlegende Arbeit stammt in diesem Zusammenhang von Zheng et al., die einen biologisch abbaubaren triboelektrischen Nanogenerator für die biomechanische Energiegewinnung in vivo entwickelten [87]. Dieser wird am Ende seines Lebenszyklus ohne nachteilige Langzeitwirkungen im Körper abgebaut und resorbiert. Ein weiterer wichtiger Beitrag stammt von Curry et al., die einen implantierbaren Drucksensor auf Basis eines biologisch abbaubaren Polymers entwickelten [88]. In einem Review von Shittu et al. fassen die Autoren potentielle Messtechniken und das Abbauverhalten von Sensoren basierend auf der elektrochemischen Signatur der biomedizinischen Implantate zusammen [89].

¹⁵ *Medical Implant Communication Service* (MICS) bezeichnet eine Spezifikation für die Nutzung eines Frequenzbandes zur Funkkommunikation mit medizinischen Implantaten.

¹⁶ Definition Biokompatibilität: Fähigkeit eines Materials in einer bestimmten Situation bei einer geeigneten Wirtsantwort zu funktionieren.

Veränderte und neue Produktrisiken

Durch die Integration eines MEMS Sensors in ein passives Implantat entstehen zusätzliche Risiken, die durch den Hersteller gehandhabt werden müssen. Dies sind zum Beispiel:

- veränderte Fremdkörperreaktion mit Auswirkungen auf die Biokompatibilität,
- veränderte Sterilisierbarkeit,
- veränderte MRT-Kompatibilität¹⁷,
- Gefahren durch Toxizität der Sensormaterialien,
- Gefahren durch den Ausfall der Energieversorgung,
- Gefahren durch elektrische Komponenten (z. B. elektrischer Schlag, Erwärmung, elektromagnetische Emission),
- Gefahren durch kabellose Verbindungen (z. B. Störanfälligkeit) oder
- Gefahren durch die mit Sensoren verwendete Software (z. B. Fehlfunktionen, unzureichende Datenintegrität, falscher Gebrauch durch den Anwender).

Außerdem kann die Integration eines MEMS Sensors auch zu einer höheren Einstufung bzgl. der Risikoklasse des Medizinproduktes führen, die aufwendigere Zulassungs-/Konformitätsbewertungsverfahren und klinische Prüfungen erfordert. Selbst bei auf Nanomaterialien basierenden Sensoren ergeben sich zumindest zusätzliche Risiken hinsichtlich der Biokompatibilität, der Sterilisierbarkeit und der möglichen Toxizität.

Europäischer Markt

Die regulatorischen Anforderungen für Implantate in Europa steigen mit der Einführung der Medical Device Regulation ([MDR](#)), deren Anforderungen ab dem 26. Mai 2021 von den Herstellern erfüllt werden müssen. Es wird daher empfohlen, sich bei der Entwicklung von Implantaten frühzeitig mit den umfassenden regulatorischen Anforderungen auseinanderzusetzen. Der [VDE](#) bietet Unterstützung beim Inverkehrbringen von Medizinprodukten an.

US-amerikanischer Markt

Das US-Medizinprodukterecht basiert auf dem *Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act)* aus dem Jahr 1938, welcher durch die *Medical Device Amendments (1976)*, den *Safe Medical Device Act (SDAMA, 1990)* und den *FDA Modernization Act (FDAMA, 1997)* ergänzt wurde. Innerhalb dieses Rahmens agiert die *Food and Drug Administration (FDA)* als zuständige Behörde. Innerhalb der FDA ist das *Center for Devices and Radiological Health (CDRH)* für die Überwachung und Regulierung von Medizinprodukten zuständig. Die FDA konkretisiert die gesetzlichen Regelungen durch *Guidance-Dokumente*, die FDA-Mitarbeitern und Herstellern als Interpretationshilfe dienen. Daneben gibt es die *Recognized Consensus Standards*, die ebenfalls von der FDA veröffentlicht werden und den harmonisierten Normen in Europa ähneln.

Aufgrund des höchsten Risikopotenzials werden aktive Implantate auch in den USA der Klasse III zugeordnet.

Im Wesentlichen gibt es drei Verfahren für die Zulassung neuer Medizinprodukte:

- *Premarket Approval (PMA)*
- *Premarket Notification (PMN)* nach Sektion 510(k) FD&C Act
- *De Novo Classification (FDASIA¹⁸ 2012)*

Das aufwendige Marktzulassungsverfahren PMA wird typischerweise für Klasse-III-Produkte angewendet. Seitens der FDA wird geprüft, ob es ausreichende wissenschaftliche Nachweise für die Sicherheit und Wirksamkeit des Implantates gibt und die erforderlichen klinischen Studien durchgeführt

¹⁷ Silemek et al. entwickelten ein aktives Implantat, das seine eigene Temperatur bei Magnetresonanztomographie (MRT) Untersuchungen messen kann [92].

wurden. Für Produkte der Klasse I und II wird in der Regel die PMN (auch 510(k)) durchgeführt, wenn auf dem US-Markt bereits ein zugelassenes Vergleichsprodukt (*predicate device*) existiert.

Einige Hersteller nehmen außerdem an dem sog. *Breakthrough Device Designation* Programm der FDA teil. Ziel dieses Programms sind die schnellere Entwicklung, Bewertung und Überprüfung von innovativen Medizinprodukten unter Beibehaltung der gesetzlichen Standards für die Marktzugangswege. Zur Teilnahme muss die jeweilige Technologie das Potenzial haben, eine wirksamere Behandlung lebensbedrohlicher oder irreversibel behindernder Krankheiten oder Zustände zu ermöglichen. Als Teil des Programms findet eine enge Interaktion zwischen Hersteller und FDA schon während der Produktentwicklung statt. Aktuelle Beispiele aus dem *Breakthrough Device Designation* Programm sind das NEXUS™ Aortenbogen-Stent-Transplantationssystem [93] und die VisONE™ Technologie zur Verbesserung des Blutflusses im Herzen durch die Regulierung des Brustkorbdrucks [94].

2018 wurde in den USA durch die FDA das Eversence kontinuierliche Glukose-Monitoring System (*Continuous Glucose Monitoring CGM*) mit einem vollständig implantierbaren Glukosesensor als erstes dieser Art für den US-Markt zugelassen [95]. Alleine die Anleitung zum Einsetzen und Entfernen des subkutanen Sensor weist 45 Seiten auf, was die Komplexität dieses Systems in Hinsicht auf Betriebssicherheit unterstreicht [96]. Das System besteht außerdem aus einer mobilen App auf einem Smartphone oder Tablet zur Auswertung der Messungen im 5-Minuten Intervall.

Informationssicherheit und Datenschutz

Vernetzte Medizintechnik ist grundsätzlich auch Gefahren durch unberechtigte Weitergabe, oder Änderung der Daten sowie einen Funktionsverlust ausgesetzt. Bekannte Beispiele sind gehackte Insulinpumpen [97], [98] oder intrinsische Sicherheitsprobleme bei Herzschrittmachern oder ICDs [99], [100]. Die jeweiligen Hersteller müssen nach entsprechenden Vorfällen aufwendige Maßnahmen ergreifen, um die Informationssicherheit wieder gewährleisten zu können [101].

Informationssicherheit und Datenschutz spielen eine zunehmend größere Rolle auch bei den regulatorischen Anforderungen in Europa [102]–[104] und den USA. Pycroft und Aziz schlagen eine Reihe allgemeiner Maßnahmen für die Informationssicherheit von kabellos vernetzten implantierbaren Medizinprodukten (IMP) vor [105]:

- Kontinuierliche Überwachung: Während des Einsatzes von IMP sollten detaillierte Protokolle die Geräteaktivitäten und Zugriffsereignisse erstellt werden. Dadurch können Fehleranalysen durchgeführt und korrektive Maßnahmen zeitnah ergriffen werden.
- Meldung von Vorkommnissen: Hersteller müssen entsprechend effiziente Post-Market Prozesse etablieren.
- Multi-Faktor-Authentifizierung: Hierdurch wird der Zugriff auf Daten des IMP erheblich erschwert.
- Anwenderschulung: Das Risikobewusstsein in Hinsicht auf die Informationssicherheit muss bei klinischen Anwendern erhöht werden.

Trotz der Sinnhaftigkeit dieser *Security* Maßnahmen, muss darauf hingewiesen werden, dass Auswirkungen auf die Betriebssicherheit (*Safety*) im Risikomanagement ebenfalls betrachtet werden müssen [106]. Auch bei Implantaten mit integrierten Sensoren sollte schon in der Entwicklung eine Nutzen-Risiko-Analyse in Bezug auf eine Netzwerkanbindung stattfinden.

¹⁸ FDASIA = *Food and Drug Administration Safety and Innovation Act* (2012)

4.5. Experten und Marktteilnehmer

Im Zusatzmaterial wurden die internationalen Experten und Marktteilnehmer aus dieser Recherche in Abbildungen 20-23 visualisiert. Die Grafiken enthalten zu jedem Experten und Marktteilnehmer weiterführende Informationen und Links zu Internetquellen (Webseiten und Suchen mit Google Patent).

Um die Relevanz der Suche mit den Begriffen „Sensor“ und „Implant“ in der Datenbank Patentscope zu erhöhen, wurden die Ergebnisse mit den IPC¹⁹ Codes A61B und A61F gefiltert. Dies führte zu 50686 und 15750 Einträgen, die in Hinsicht auf Länder, und Antragsteller untersucht wurden (Abbildung 13). Der Großteil der Patentanmeldungen wurde in den USA, Europa und als PCT (mehrere Länder gleichzeitig) vorgenommen. Neben den bekannten großen Medizintechnik-Unternehmen waren auch einige andere Firmen in den TOP-10 der Antragsteller vertreten.

Im Medizinprodukte-Informationssystem des DIMDI wurden 102 Datensätze mit dem Suchbegriff CLASSGE=„aktives implantierbares Medizinprodukt“ identifiziert. Zehn von diesen Datensätzen wiesen außerdem das Wort „Sensor“ in den Textfeldern auf (siehe Zusatzinformationen, Reiter „DIMDI - Sensor akt implant MP“). Eine weitere Suche mit den Suchbegriffen ITU=„Sensor“ AND MDEVGE=„aktives Medizinprodukt“ ergab 30 Datensätze (siehe Zusatzinformationen, Reiter „DIMDI - Sensor aktives MP“).

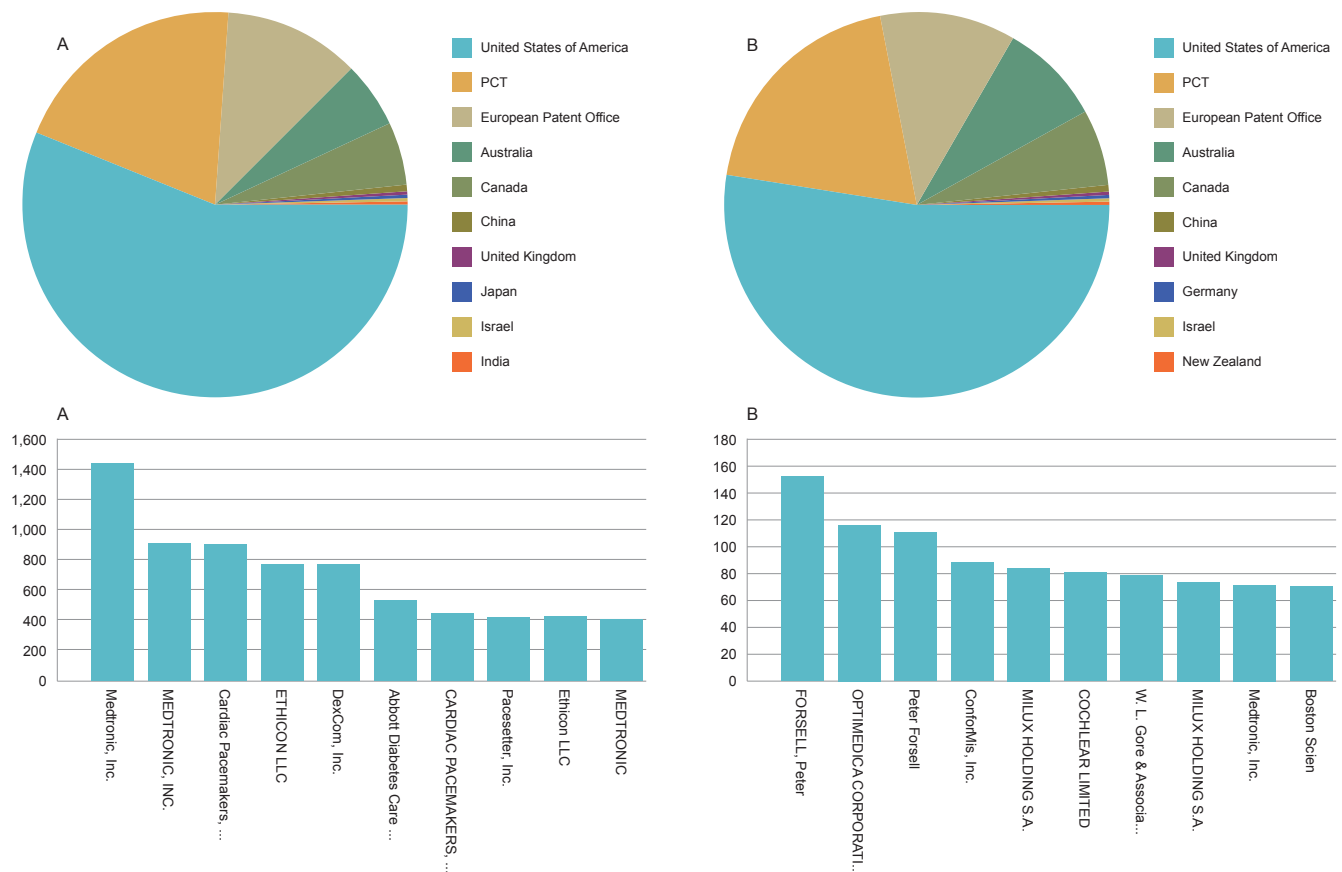


Abbildung 13: Analyse der Ergebnisse der Patentsuche mit Patentscope. A - IPC Code A61B („Diagnosis; Surgery; Identification“). B - IPC Code A61F („Filters implantable into blood vessels; Prostheses; Devices providing patency to, or preventing collapsing of, tubular structures of the body“). PCT = gleichzeitiger Patentschutz in einer Vielzahl von Ländern gleichzeitig.

¹⁹ Die International Patent Classification (IPC) ist ein hierarchisches System, das in über 100 Ländern verwendet wird, um den Inhalt von Patenten einheitlich zu klassifizieren.

5. Zusammenfassung

Die Kombination eines Sensors mit einem Implantat eröffnet vielfältige Chancen für den Entwickler und Hersteller. Gleichzeitig entstehen aber auch neue Herausforderungen, die in Hinsicht auf die folgenden Punkte zusammen mit den Chancen abgewogen werden müssen:

- Marktposition des eigenen Produktes gegenüber Konkurrenzprodukten,
- Erweiterung des eigenen Geschäftsmodelles durch das neue Produkt²⁰,
- IP- und Patentsituation,
- technischen Risiken/Entwicklungsrisiken,
- regulatorischen Anforderungen sowie
- Strategien zur Kostenerstattung durch das öffentliche Gesundheitswesen.

Die Integration eines Sensors in ein Implantat hat starke Auswirkungen auch schon auf frühe Phasen des Lebenszyklus, z.B. weil neue Risiken im Entwicklungsprozess adressiert werden müssen.

Chancen durch die Sensorintegration

Die Chancen der Integration eines Sensors in ein Implantat orientieren sich vorwiegend am klinischen Bedarf sowie dem Erfordernis einer technischen Weiterentwicklung des Medizinproduktes (Abbildung 14).

Sensoren ermöglichen bei ausreichender Langzeit-Stabilität ein kontinuierliches Monitoring über einen längeren Zeitraum in Echtzeit. Dadurch ergeben sich vielfältige neue Möglichkeiten der Datenauswertung. Zum Beispiel können die Daten eines Strömungssensors in einem Stent mit dem Tagesrhythmus des Patienten korreliert werden. Treten hohe Belastungen nur zu bestimmten Tageszeiten auf? Weiterhin können Rückschlüsse auf Basis der Daten gezogen werden, wann eine Re-Stenose beginnt und wann diese kritisch ist und ggf. ein neuer Stent eingesetzt werden muss²¹. Dieses sog. *post-surgery feedback* ist bei Implantaten häufig nur durch eine belastende Diagnostik möglich. Hier besteht außerdem das Potenzial für ein weitreichenderes Verständnis der zugrundeliegenden Erkrankung.

Der Hersteller eines Medizinproduktes ist zu einer Marktüberwachung (*post-market surveillance*) verpflichtet, da sich bestimmte Risiken erst in der Anwendung über einen längeren Zeitraum offenbaren. Hierzu analysiert er fortwährend verschiedene Informationsquellen wie klinische Fachliteratur, Beobachtungen vergleichbarer Produkte, Rückmeldungen aus dem Markt etc. Das deutsche Implantateregister wird zukünftig eine wichtige Quelle für Hersteller im Zusammenhang mit den Marktüberwachungs-Aktivitäten sein. Ein integrierter Sensor in einem Implantat würde gepaart mit einer intelligenten Datenerfassung und -auswertung völlig neue Möglichkeiten der Marktüberwachung eröffnen und die Sicherheit des Implantates erhöhen.

Große Chancen ergeben sich auch aus dem Trend hin zum Internet der medizinischen Dinge, zu dem auch intelligente Implantate gehören, und der Erschließung von Big Data durch Künstliche-Intelligenz Algorithmen.

Herausforderungen durch die Sensorintegration

Zu wesentlichen technischen Herausforderungen, die seitens des Herstellers bewältigt werden müssen, gehören u.a. Energieversorgung, Biokompatibilität, biologische Abbaubarkeit, Langzeitstabilität und Sterilisation (Abbildung 14).

²⁰ Kritische Bewertung der Produktkosten (z.B. Entwicklungskosten und Kosten für die Markteinführung) und der zu erwartenden Umsätze (Marktvolumen)

²¹ Ein weiteres Beispiel wäre die Früherkennung von postoperativen Infektionen.

Außerdem sind bei jedem Sensor typische Probleme bei der Datenübertragung (vgl. *Smart Body Area Networks*), der Informationssicherheit und des Datenschutzes zu lösen, die bei einem passiven Implantat nicht bestehen (Abbildung 14). Zu diesen nicht-technischen Anforderungen gehört auch der gestiegene regulatorische Aufwand aufgrund veränderter und neuer Produktrisiken (Abschnitt 4.4). Wie sich beispielsweise die Einteilung in eine höhere Risikoklasse nach dem neuen europäischen Rechtsrahmen für Medizinprodukte auswirkt, wurde ausführlich in der Studie „Zulassung medizinischer Implantate nach der europäischen Medizinprodukteverordnung (MDR)“ diskutiert.

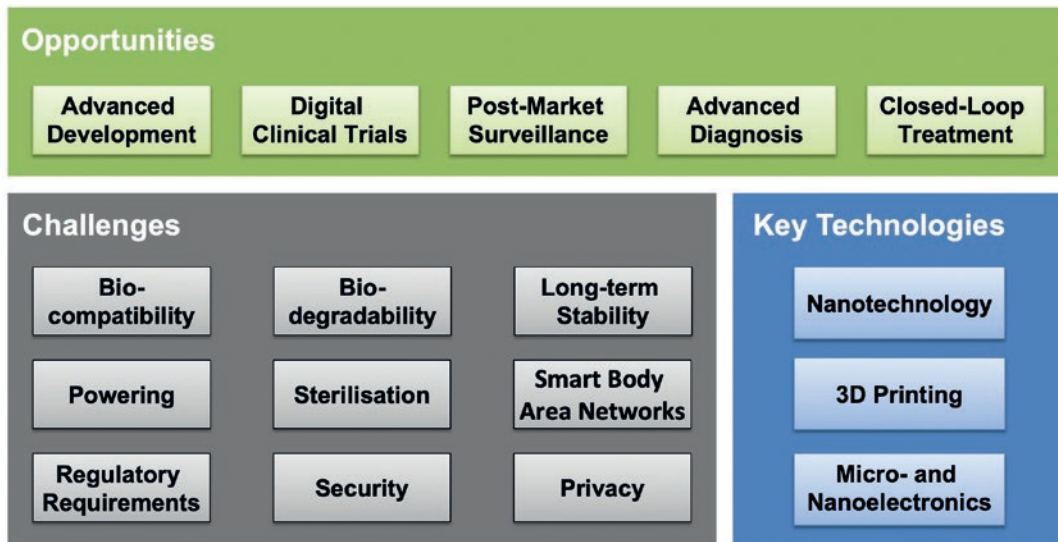


Abbildung 14: Chancen vs. Herausforderungen und Schlüsseltechnologien bei Implantaten mit Sensortechnologie.

Schlüsseltechnologien zur Adressierung der Herausforderungen

Wie im Abschnitt „Schlüsseltechnologien für Implantate mit Sensoren“ diskutiert, werden u. a. die Nanotechnologie die Mikro- und Nanoelektronik sowie der 3D-Druck als Wegbereiter für innovative Implantate mit Sensoren angesehen.

Viele der zuvor beschriebenen technischen Lösungen für Sensoren befinden sich noch im Entwicklungsstadium und wurden allenfalls im Tiermodell getestet (siehe beispielweise die Beispiele für weitere Sensoranwendungen). Eine Ausnahme bilden hier die erwähnten Produkte zur Glukose-Messung und zur Druckmessung im Anwendungsfeld Herz-Kreislaufsystem. Zur Minimierung der Entwicklungskosten und technischen Risiken sollten für die Integration in ein Implantat vorwiegend die am Markt befindliche Sensoren eines Zulieferers berücksichtigt werden, da diese im Gegensatz zu den Sensoren aus der Forschung und Entwicklung oftmals unter Anwendung der einschlägigen technischen Normen hergestellt werden.

Ein außerordentlich gutes Beispiel für die technische Adressierung der zuvor erwähnten Herausforderungen ist die Arbeit von Boutry et al. über ein biologisch abbaubares und batterieloses, implantierbares Gerät, das sich zur Messung des Blutflusses um eine Arterie wickelt und die Messdaten drahtlos an einen externen Empfänger überträgt [107]. Die Veränderung des Gefäßdurchmessers wird von dem um die Arterie herum angebrachten kapazitiven Pulssensor gemessen. Dieser Sensor könnte sowohl in kleinen als auch in großen Gefäßen nach chirurgischen Eingriffen, die eine Gefäßanastomose erfordern (z.B. Herz- und Gefäß-Operationen), eingesetzt werden.

Hier verbinden sich das physikalische Design, die verwendeten weichen Materialien und die gewebeähnliche Mechanik zu einem vollständig integrierten biologisch abbaubaren System mit multifunktionalen technischen Fähigkeiten ohne die spätere Notwendigkeit einer Operation zur Geräteentnahme.

Wann überwiegen die Chancen die Herausforderungen?

Der zuvor beschriebene Stent mit einem Strömungssensor würde wesentlich höhere Entwicklungs- und Herstellungskosten mit sich bringen als das Produkt ohne Sensor. Wäre dies angesichts der Marktgröße und des klinischen Bedarfs gerechtfertigt? Suter et al. untersuchten, unter welchen Voraussetzungen neue innovative totale Endoprothesen des Knies kostengünstiger in der Patientenversorgung sind und fanden, dass dafür die Wahrscheinlichkeit eines langfristigen Ausfall des Implantates um mehr als 50 Prozent niedriger sein muss [108]. Dies verdeutlicht, dass nicht jede Innovation bei einem Medizinprodukt notwendiger Weise den damit verbundenen Aufwand lohnt.

Andererseits kann der medizinische Nutzen eines Implantates durch die Integration eines Sensors signifikant erweitert werden. Ein eindrucksvolles Beispiel ist hier die zuvor diskutierte Kontaktlinse, welche aufgrund der eingebauten Sensorik die Glukosemessung in der Tränenflüssigkeit erlaubt und zugleich in der Lage ist, über einen Feedback-Mechanismus Medikamente zur Behandlung der diabetischen Retinopathie abzugeben.

Die Entwickler und Hersteller eines Implantates sollten die oben diskutierten Chancen einer Sensorintegration gegenüber sich daraus ergebenden neuen Herausforderungen (vor allem technisch, regulatorisch und wirtschaftlich) gründlich abwägen. Ob die Zusatzinformationen zu einer therapeutischen Konsequenz führen, sollte in der Bewertung der Chancen ebenfalls berücksichtigt werden. In der medizinischen Versorgung ist letztendlich ausschlaggebend, ob das neue Produkt einen höheren Nutzen oder eine therapeutische Konsequenz für den Patienten hat.

6. Ausblick

Die disruptiven Technologien *Genomics*, intelligente Sensoren und Material, Robotik, moderne digitale Bildgebung, Telemedizin, *Blockchain* und neue Fertigungstechniken (3D-Druck) werden zukünftig völlig neue Möglichkeiten für die Medizintechnikindustrie eröffnen sowie die Ergebnisse und Wirtschaftlichkeit der Gesundheitsversorgung verbessern [55]. Im Einzelnen werden Verbesserungen für die folgenden Bereiche erwartet:

- Behandlungsergebnisse der Patienten,
- Gesundheitskosten,
- Zugang zur Gesundheitsversorgung,
- Wirksamkeit von Arzneimitteln,
- Herstellung von Produkten sowie
- Privatsphäre und Sicherheit von Patientendaten.

Um erfolgreich zu sein, müssen die neuen Produkte zur Strategie des jeweiligen Unternehmens passen, auf einer standardisierten Konnektivität basieren, eine ausreichende Interoperabilität mit anderen Produkten aufweisen, in ihrer Nutzung durch den Anwender und Patienten verstanden und frühzeitig gegenüber den Aufsichtsbehörden kommuniziert werden [55].

7. Literatur

- [1] K. D. Engwall, „Anne O’Tate“, *J. Med. Libr. Assoc. JMLA*, Bd. 105, Nr. 2, S. 200–202, Apr. 2017, doi: 10.5195/jmla.2017.92.
- [2] N. R. Smalheiser, W. Zhou, und V. I. Torvik, „Anne O’Tate: A tool to support user-driven summarization, drill-down and browsing of PubMed search results“, *J. Biomed. Discov. Collab.*, Bd. 3, S. 2, Feb. 2008, doi: 10.1186/1747-5333-3-2.
- [3] U.S. National Library of Medicine, „Medical Subject Headings 2020“, *U.S. National Library of Medicine*. <https://meshb.nlm.nih.gov/search> (zugegriffen Apr. 20, 2020).
- [4] Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), „Medizinprodukte-Informationssystem“. <https://www.dimdi.de/dynamic/de/medizinprodukte/datenbankrecherche/mpa/> (zugegriffen Apr. 27, 2020).
- [5] D. S. Bindra u. a., „Design and in vitro studies of a needle-type glucose sensor for subcutaneous monitoring“, *Anal. Chem.*, Bd. 63, Nr. 17, S. 1692–1696, Sep. 1991.
- [6] G. S. Wilson u. a., „Implantable glucose sensor“, CA2080022 A1, Okt. 20, 1991.
- [7] D. D. Zhou und R. J. Greenberg, „Implantable Electrochemical Biosensors for Retinal Prostheses“, US20140249395 A1, Sep. 04, 2014.
- [8] D. H. Keum u. a., „Wireless smart contact lens for diabetic diagnosis and therapy“, *Sci. Adv.*, Bd. 6, Nr. 17, S. eaba3252, Apr. 2020, doi: 10.1126/sciadv.aba3252.
- [9] F. Patolsky, Y. Weizmann, und I. Willner, „Long-range electrical contacting of redox enzymes by SWCNT connectors“, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.*, Bd. 43, Nr. 16, S. 2113–2117, Apr. 2004, doi: 10.1002/anie.200353275.
- [10] L. Fang, B. Liang, G. Yang, Y. Hu, Q. Zhu, und X. Ye, „A needle-type glucose biosensor based on PANI nanofibers and PU/E-PU membrane for long-term invasive continuous monitoring“, *Biosens. Bioelectron.*, Bd. 97, S. 196–202, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.bios.2017.04.043.
- [11] R. M. Unruh, J. R. Roberts, S. P. Nichols, S. Gamsey, N. A. Wisniewski, und M. J. McShane, „Preclinical Evaluation of Poly(HEMA-co-acrylamide) Hydrogels Encapsulating Glucose Oxidase and Palladium Benzoporphyrin as Fully Implantable Glucose Sensors“, *J. Diabetes Sci. Technol.*, Bd. 9, Nr. 5, S. 985–992, Juni 2015, doi: 10.1177/1932296815590439.
- [12] M. M. Ahmadi und G. A. Jullien, „A Wireless-Implantable Microsystem for Continuous Blood Glucose Monitoring“, *IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst.*, Bd. 3, Nr. 3, S. 169–180, Juni 2009, doi: 10.1109/TBCAS.2009.2016844.
- [13] X. Xie u. a., „Reduction of measurement noise in a continuous glucose monitor by coating the sensor with a zwitterionic polymer“, *Nat. Biomed. Eng.*, Bd. 2, Nr. 12, S. 894–906, 2018, doi: 10.1038/s41551-018-0273-3.
- [14] S. Poeggel, D. Tosi, D. Duraibabu, G. Leen, D. McGrath, und E. Lewis, „Optical Fibre Pressure Sensors in Medical Applications“, *Sensors*, Bd. 15, Nr. 7, S. 17115–17148, Juli 2015, doi: 10.3390/s150717115.
- [15] I. Clausen und T. Glott, „Development of Clinically Relevant Implantable Pressure Sensors: Perspectives and Challenges“, *Sensors*, Bd. 14, Nr. 9, S. 17686–17702, Sep. 2014, doi: 10.3390/s140917686.
- [16] J. Ponmozhi, C. Frias, T. Marques, und O. Frazão, „Smart sensors/actuators for biomedical applications: Review“, *Measurement*, Bd. 45, Nr. 7, S. 1675–1688, Aug. 2012, doi: 10.1016/j.measurement.2012.02.006.
- [17] M. Fonseca, M. Allen, D. Stern, J. White, und J. Kroh, „Implantable wireless sensor for pressure measurement within the heart“, US6855115 B2, Feb. 15, 2005.
- [18] E. A. Bradley, A. Jassal, M. Moore-Clingenpeel, W. T. Abraham, D. Berman, und C. J. Daniels, „Ambulatory Fontan pressure monitoring: Results from the implantable hemodynamic monitor Fontan feasibility cohort (IHM-FFC)“, *Int. J. Cardiol.*, Bd. 284, S. 22–27, 01 2019, doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.081.
- [19] E. Y. Chow, A. L. Chlebowski, S. Chakraborty, W. J. Chappell, und P. P. Irazoqui, „Fully wireless implantable cardiovascular pressure monitor integrated with a medical stent“, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Bd. 57, Nr. 6, S. 1487–1496, Juni 2010, doi: 10.1109/TBME.2010.2041058.
- [20] A. Jain, J. I. Joseph, N. DICCIANI, D. DEVINE, und D. Demmer, „Implantable vital sign sensor“, US10335043B2, Juli 02, 2019.
- [21] S. A. Wade, J. B. Fallon, A. K. Wise, R. K. Shepherd, N. L. James, und P. R. Stoddart, „Measurement of forces at the tip of a cochlear implant during insertion“, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Bd. 61, Nr. 4, S. 1177–1186, Apr. 2014, doi: 10.1109/TBME.2013.2296566.
- [22] S. M. Ittoop, J. R. SooHoo, L. K. Seibold, K. Mansouri, und M. Y. Kahook, „Systematic Review of Current Devices for 24-h Intraocular Pressure Monitoring“, *Adv. Ther.*, Bd. 33, Nr. 10, S. 1679–1690, 2016, doi: 10.1007/s12325-016-0388-4E.

- [23] Y. Chow, A. L. Chlebowski, und P. P. Irazoqui, „A Miniature-Implantable RF-Wireless Active Glaucoma Intraocular Pressure Monitor“, *IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst.*, Bd. 4, Nr. 6, S. 340–349, Dez. 2010, doi: 10.1109/TBCAS.2010.2081364.
- [24] P. P. Irazoqui, E. Y. Chow, W. J. Chappell, C. Yang, und B. Ziaie, „Intra-ocular pressure sensor“, US9078613 B2, Juli 14, 2015.
- [25] I. E. Araci, B. Su, S. R. Quake, und Y. Mandel, „An implantable microfluidic device for self-monitoring of intraocular pressure“, *Nat. Med.*, Bd. 20, Nr. 9, S. 1074–1078, Sep. 2014, doi: 10.1038/nm.3621.
- [26] Y. Mandel, I. E. Araci, und S. R. Quake, „Implantable Micro-Fluidic Device for Monitoring of Intra-Ocular Pressure“, US20160015265 A1, Jan. 21, 2016.
- [27] P.-C. Hui u. a., „Implantable self-aligning fiber-optic optomechanical devices for in vivo intraocular pressure-sensing in artificial cornea“, *J. Biophotonics*, Bd. n/a, Nr. n/a, S. e202000031, 2020, doi: 10.1002/jbio.202000031.
- [28] S.-K. Kang u. a., „Bioresorbable silicon electronic sensors for the brain“, *Nature*, Bd. 530, Nr. 7588, S. 71–76, Feb. 2016, doi: 10.1038/nature16492.
- [29] E. J. Curry u. a., „Biodegradable nanofiber-based piezoelectric transducer“, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Bd. 117, Nr. 1, S. 214–220, 07 2020, doi: 10.1073/pnas.1910343117.
- [30] J. Shin u. a., „Bioresorbable pressure sensors protected with thermally grown silicon dioxide for the monitoring of chronic diseases and healing processes“, *Nat. Biomed. Eng.*, Bd. 3, Nr. 1, S. 37–46, 2019, doi: 10.1038/s41551-018-0300-4.
- [31] S. H. Song, A. Kim, M. Brown, C. Jung, S. Ko, und B. Ziaie, „An Implantable Wireless Interstitial Pressure Sensor With Integrated Guyton Chamber: in vivo Study in Solid Tumors“, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Bd. 63, Nr. 11, S. 2273–2277, Nov. 2016, doi: 10.1109/TBME.2016.2522460.
- [32] E. H. Ledet, R. A. Wachs, K. P. Cole, und D. Fiorella, „Sensor system, implantable sensor and method for remote sensing of a stimulus in vivo“, US20140378783 A1, Dez. 25, 2014.
- [33] R. A. Wachs u. a., „Elementary Implantable Force Sensor“, *Adv. Biosens. Bioelectron.*, Bd. 2, Nr. 4, Dez. 2013, Zugegriffen: Aug. 30, 2017. [Online]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4037930/>.
- [34] M. S. Damaser, S. Majerus, P. C. Fletter, S. L. Garverick, K. Wen, und P. Zaszczurynski, „Implantable pressure sensor“, US20130303942 A1, Nov. 14, 2013.
- [35] S. J. A. Majerus, S. L. Garverick, M. A. Suster, P. C. Fletter, und M. S. Damaser, „Wireless, Ultra-Low-Power Implantable Sensor for Chronic Bladder Pressure Monitoring“, *ACM J. Emerg. Technol. Comput. Syst.*, Bd. 8, Nr. 2, Juni 2012, doi: 10.1145/2180878.2180883.
- [36] A. Carranza, „IntraSense® - Start of Development of Sensor Implant for Tumor Monitoring“, *Business Wire* Anja Carranza, Mai 29, 2019. <https://www.businesswire.com/news/home/20190529005978/en/IntraSense%C2%AE--Start-Development-Sensor-Implant-Tumor> (zugegriffen Apr. 24, 2020).
- [37] W. Hasenkamp u. a., „Design and test of a MEMS strain-sensing device for monitoring artificial knee implants“, *Biomed. Microdevices*, Bd. 15, Nr. 5, S. 831–839, 2013, doi: 10.1007/s10544-013-9770-z.
- [38] J. Zhang u. a., „Molecular recognition using nanotube-adsorbed polymer phases: nanotube antibodies“, *Nat. Nanotechnol.*, Bd. 8, Nr. 12, S. 959–968, Dez. 2013, doi: 10.1038/nnano.2013.236.
- [39] L. Tang u. a., „Preparation of Graphene-Modified Acupuncture Needle and Its Application in Detecting Neurotransmitters“, *Sci. Rep.*, Bd. 5, Juni 2015, doi: 10.1038/srep11627.
- [40] K. J. Cash, C. Li, J. Xia, L. V. Wang, und H. A. Clark, „Optical Drug Monitoring: Photoacoustic Imaging of Nanosensors to Monitor Therapeutic Lithium In Vivo“, *ACS Nano*, Bd. 9, Nr. 2, S. 1692–1698, Feb. 2015, doi: 10.1021/nn5064858.
- [41] K. Schubert, W. Khalid, Z. Yue, W. J. Parak, und F. Lisdat, „Quantum-dot-modified electrode in combination with NADH-dependent dehydrogenase reactions for substrate analysis“, *Langmuir ACS J. Surf. Colloids*, Bd. 26, Nr. 2, S. 1395–1400, Jan. 2010, doi: 10.1021/la902499e.
- [42] R. Nazempour, Q. Zhang, R. Fu, und X. Sheng, „Biocompatible and Implantable Optical Fibers and Waveguides for Biomedicine“, *Mater. Basel Switz.*, Bd. 11, Nr. 8, Juli 2018, doi: 10.3390/ma11081283.
- [43] E. A. Sykes, A. Albanese, und W. C. W. Chan, „Implantable waveguides“, *Nat. Photonics*, Bd. 7, Nr. 12, S. 940–941, Dez. 2013, doi: 10.1038/nphoton.2013.308.
- [44] A. K. Yetisen u. a., „Glucose-Sensitive Hydrogel Optical Fibers Functionalized with Phenylboronic Acid“, *Adv. Mater.*, Bd. 29, Nr. 15, S. 1606380, 2017, doi: 10.1002/adma.201606380.
- [45] M. Choi, M. Humar, S. Kim, und S.-H. Yun, „Step-Index Optical Fiber Made of Biocompatible Hydrogels“, *Adv. Mater. Deerfield Beach Fla*, Bd. 27, Nr. 27, S. 4081–4086, Juli 2015, doi: 10.1002/adma.201501603.

- [46] M. Choi, J. W. Choi, S. Kim, S. Nizamoglu, S. K. Hahn, und S. H. Yun, „Light-guiding hydrogels for cell-based sensing and optogenetic synthesis in vivo“, *Nat. Photonics*, Bd. 7, Nr. 12, S. 987–994, Dez. 2013, doi: 10.1038/nphoton.2013.278.
- [47] J. Guo, M. Zhou, und C. Yang, „Fluorescent hydrogel waveguide for on-site detection of heavy metal ions“, *Sci. Rep.*, Bd. 7, Nr. 1, S. 7902, 11 2017, doi: 10.1038/s41598-017-08353-8.
- [48] N. Thomas, I. Lähdesmäki, und B. A. Parviz, „A contact lens with an integrated lactate sensor“, *Sens. Actuators B Chem.*, Bd. 162, Nr. 1, S. 128–134, Feb. 2012, doi: 10.1016/j.snb.2011.12.049.
- [49] Y. K. Lee u. a., „Chemical Sensing Systems that Utilize Soft Electronics on Thin Elastomeric Substrates with Open Cellular Designs“, *Adv. Funct. Mater.*, Bd. 27, Nr. 9, S. 1605476, 2017, doi: 10.1002/adfm.201605476.
- [50] M. M. Maharbiz, J. M. CARMENA, M. ANWAR, B. A. OZILGEN, D. Seo, und F. FAVA, „Implants using ultrasonic backscatter for sensing physiological conditions“, US10576305B2, März 03, 2020.
- [51] H. Zhang u. a., „Wireless, battery-free optoelectronic systems as subdermal implants for local tissue oximetry“, *Sci. Adv.*, Bd. 5, Nr. 3, S. eaaw0873, März 2019, doi: 10.1126/sciadv.aaw0873.
- [52] C. Occhiuzzi, G. Contri, und G. Marrocco, „Design of Implanted RFID Tags for Passive Sensing of Human Body: The STENTag“, *IEEE Trans. Antennas Propag.*, Bd. 60, Nr. 7, S. 3146–3154, Juli 2012, doi: 10.1109/TAP.2012.2198189.
- [53] R. F. Neville, S. K. Gupta, und D. J. Kuraguntla, „Initial in vitro and in vivo evaluation of a self-monitoring prosthetic bypass graft“, *J. Vasc. Surg.*, Bd. 65, Nr. 6, S. 1793–1801, Juni 2017, doi: 10.1016/j.jvs.2016.06.114.
- [54] M. Yip, R. Jin, H. H. Nakajima, K. M. Stankovic, und A. P. Chandrakasan, „A Fully-Implantable Cochlear Implant SoC with Piezoelectric Middle-Ear Sensor and Arbitrary Waveform Neural Stimulation“, *IEEE J. Solid-State Circuits*, Bd. 50, Nr. 1, S. 214–229, Jan. 2015, doi: 10.1109/JSSC.2014.2355822.
- [55] K. Taylor, M. Steedman, A. Sanghera, und M. Thaxter, „Medtech and the Internet of Medical Things - How connected medical devices are transforming health care“. Deloitte LLP, 2018, [Online]. Verfügbar unter: <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/global/Documents/Life-Sciences-Health-Care/gx-lshc-medtech-iomt-brochure.pdf>.
- [56] S. R. Steinhubl, D. L. Wolff-Hughes, W. Nilsen, E. Iturriaga, und R. M. Califf, „Digital clinical trials: creating a vision for the future“, *Npj Digit. Med.*, Bd. 2, Nr. 1, S. 1–3, Dez. 2019, doi: 10.1038/s41746-019-0203-0.
- [57] A. Rajkomar u. a., „Scalable and accurate deep learning with electronic health records“, *NPJ Digit. Med.*, Bd. 1, Mai 2018, doi: 10.1038/s41746-018-0029-1.
- [58] FDA U.S. Food & Drug Administration, „510(k) Premarket Notification Current Wearable Health Monitoring System (Current Health)“. Juli 12, 2019, [Online]. Verfügbar unter: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/pmn.cfm?ID=K191272>
- [59] O. Ford, „Employing AI and Remote Patient Monitoring in the Fight Against COVID-19“, *MDDI Online*, Apr. 29, 2020. <https://www.mddionline.com/covid-19/employing-ai-and-remote-patient-monitoring-fight-against-covid-19> (zugegriffen Mai 04, 2020).
- [60] European Commission, Enterprise and Industry Directorate-General, und D'Appolonia S.p.A, „H.2.1: Implantable devices for medicine“, in *Roadmap for cross-cutting KETs activities in Horizon 2020: overview.*, Luxembourg: Publications Office, 2014, S. 1–5.
- [61] E. Juanola-Feliu, P. Miribel-Català, C. Avilés, J. Colomer-Farrarons, M. González-Piñero, und J. Samitier, „Design of a Customized Multipurpose Nano-Enabled Implantable System for In-Vivo Theranostics“, *Sensors*, Bd. 14, Nr. 10, S. 19275–19306, Okt. 2014, doi: 10.3390/s141019275.
- [62] N. Celik, W. Balachandran, und N. Manivannan, „Graphene-based biosensors: methods, analysis and future perspectives“, *IET Circuits Devices Syst.*, Bd. 9, Nr. 6, S. 434–445, Nov. 2015, doi: 10.1049/iet-cds.2015.0235.
- [63] R. Ramachandran u. a., „Theranostic 3-Dimensional nano brain-implant for prolonged and localized treatment of recurrent glioma“, *Sci. Rep.*, Bd. 7, S. 43271, März 2017, doi: 10.1038/srep43271.
- [64] J. Mouly, S. Clerc, und A. Siari, „Connected Medical Devices Market and Business Models 2017“, Yole Développement, Market & Technology Report, Sep. 2017. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.i-micronews.com/products/connected-medical-devices-market-and-business-models-2017/>
- [65] G. Loke u. a., „Structured multimaterial filaments for 3D printing of optoelectronics“, *Nat. Commun.*, Bd. 10, Nr. 1, S. 1–10, Sep. 2019, doi: 10.1038/s41467-019-11986-0.
- [66] C. Didier, A. Kundu, und S. Rajaraman, „Capabilities and limitations of 3D printed microserpentes and integrated 3D electrodes for stretchable and conformable biosensor applications“, *Microsyst. Nanoeng.*, Bd. 6, Nr. 1, S. 1–15, Apr. 2020, doi: 10.1038/s41378-019-0129-3.

- [67] A. B. Amar, A. B. Kouki, und H. Cao, „Power Approaches for Implantable Medical Devices“, *Sensors*, Bd. 15, Nr. 11, S. 28889–28914, Nov. 2015, doi: 10.3390/s151128889.
- [68] F. Umbrecht, „Wireless implantable passive strain sensor for strain monitoring of orthopedic implants“, ETH Zürich, Zürich, 2010.
- [69] A. Zebda u. a., „Single Glucose Biofuel Cells Implanted in Rats Power Electronic Devices“, *Sci. Rep.*, Bd. 3, Nr. 1, Dez. 2013, doi: 10.1038/srep01516.
- [70] L. Beker, A. Benet, A. T. Meybodi, B. Eovino, A. P. Pisano, und L. Lin, „Energy harvesting from cerebrospinal fluid pressure fluctuations for self-powered neural implants“, *Biomed. Microdevices*, Bd. 19, Nr. 2, S. 32, Juni 2017, doi: 10.1007/s10544-017-0176-1.
- [71] G.-T. Hwang u. a., „Self-powered cardiac pacemaker enabled by flexible single crystalline PMN-PT piezoelectric energy harvester“, *Adv. Mater. Deerfield Beach Fla*, Bd. 26, Nr. 28, S. 4880–4887, Juli 2014, doi: 10.1002/adma.201400562.
- [72] Z. Li, G. Zhu, R. Yang, A. C. Wang, und Z. L. Wang, „Muscle-driven in vivo nanogenerator“, *Adv. Mater. Deerfield Beach Fla*, Bd. 22, Nr. 23, S. 2534–2537, Juni 2010, doi: 10.1002/adma.200904355.
- [73] C. Dagdeviren u. a., „Conformal piezoelectric energy harvesting and storage from motions of the heart, lung, and diaphragm“, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Bd. 111, Nr. 5, S. 1927–1932, Feb. 2014, doi: 10.1073/pnas.1317233111.
- [74] M. A. P. Mahmud, N. Huda, S. H. Farjana, M. Asadnia, und C. Lang, „Recent Advances in Nanogenerator-Driven Self-Powered Implantable Biomedical Devices“, *Adv. Energy Mater.*, Bd. 8, Nr. 2, S. 1701210, 2018, doi: 10.1002/aenm.201701210.
- [75] P. P. Mercier, A. C. Lysaght, S. Bandyopadhyay, A. P. Chandrakasan, und K. M. Stankovic, „Energy extraction from the biologic battery in the inner ear“, *Nat. Biotechnol.*, Bd. 30, Nr. 12, S. 1240–1243, Dez. 2012, doi: 10.1038/nbt.2394.
- [76] K. Stankovic, A. Chandrakasan, P. Mercier, S. Bandyopadhyay, und A. Lysaght, „Energy Extraction“, US20140247020 A1, Sep. 04, 2014.
- [77] C. Baj-Rossi u. a., „Full fabrication and packaging of an implantable multi-panel device for monitoring of metabolites in small animals“, *IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst.*, Bd. 8, Nr. 5, S. 636–647, Okt. 2014, doi: 10.1109/TBCAS.2014.2359094.
- [78] A. G. Aldaoud, „Bioelectronic systems enabled by wireless electromagnetic power transfer“, University of Melbourne, Melbourne (Australia), 2019.
- [79] K. Song, J. H. Han, H. C. Yang, K. I. Nam, und J. Lee, „Generation of electrical power under human skin by subdermal solar cell arrays for implantable bioelectronic devices“, *Biosens. Bioelectron.*, Bd. 92, S. 364–371, Juni 2017, doi: 10.1016/j.bios.2016.10.095.
- [80] F. C. Jain und F. Papadimitrakopoulos, „Robust Powering of Implantable Biosensor Platform“, US20120323092 A1, Dez. 20, 2012.
- [81] B. Ghafari, „Ultra-low power, low-noise and small size transceiver for wearable and implantable biomedical devices and neural prosthesis“, University of Melbourne, Melbourne (Australia), 2018.
- [82] W. H. Maisel, „Semper fidelis--consumer protection for patients with implanted medical devices“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 358, Nr. 10, S. 985–987, März 2008, doi: 10.1056/NEJMp0800495.
- [83] R. G. Hauser, „Here we go again--another failure of postmarketing device surveillance“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 366, Nr. 10, S. 873–875, 08 2012, doi: 10.1056/NEJMp1114695.
- [84] S. Vaddiraju, I. Tomazos, D. J. Burgess, F. C. Jain, und F. Papadimitrakopoulos, „Emerging synergy between nanotechnology and implantable biosensors: a review“, *Biosens. Bioelectron.*, Bd. 25, Nr. 7, S. 1553–1565, März 2010, doi: 10.1016/j.bios.2009.12.001.
- [85] Y. Wang, F. Papadimitrakopoulos, und D. J. Burgess, „Polymeric ‚smart‘ coatings to prevent foreign body response to implantable biosensors“, *J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc.*, Bd. 169, Nr. 3, S. 341–347, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.jconrel.2012.12.028.
- [86] R. Raman u. a., „Light-degradable hydrogels as dynamic triggers for gastrointestinal applications“, *Sci. Adv.*, Bd. 6, Nr. 3, S. eaay0065, Jan. 2020, doi: 10.1126/sciadv.aay0065.
- [87] Q. Zheng u. a., „Biodegradable triboelectric nanogenerator as a life-time designed implantable power source“, *Sci. Adv.*, Bd. 2, Nr. 3, S. e1501478, März 2016, doi: 10.1126/sciadv.1501478.
- [88] E. J. Curry u. a., „Biodegradable Piezoelectric Force Sensor“, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, Bd. 115, Nr. 5, S. 909–914, Jan. 2018, doi: 10.1073/pnas.1710874115.
- [89] J. Shittu, M. Sadeghilaridjani, M. Pole, A. Ayyagari, und S. Mukherjee, „Bio-electrochemical response to sense implant degradation“, *Med. DEVICES Sens.*, Bd. n/a, Nr. n/a, doi: 10.1002/mds3.10088.
- [90] ETSI TR 103 394 V1.1.1 (2018-01) Smart Body Area Networks (SmartBAN); System Description
- [91] J. B. Pietzsch, L. A. Shluzas, M. E. Paté-Cornell, P. G. Yock, und J. H. Linehan, „Stage-Gate Process for the Development of Medical Devices“, *J. Med. Devices*, Bd. 3, Nr. 2, S. 021004, 2009, doi: 10.1115/1.3148836.

- [92] B. Silemek *u. a.*, „A temperature sensor implant for active implantable medical devices for in vivo subacute heating tests under MRI“, *Magn. Reson. Med.*, Bd. 79, Nr. 5, S. 2824–2832, 2018, doi: 10.1002/mrm.26914.
- [93] Business Wire, „FDA Grants NEXUSTM Aortic Arch Stent Graft System Breakthrough Designation“, Apr. 20, 2020. <https://www.businesswire.com/news/home/20200419005001/en/FDA-Grants-NEXUS%E2%84%A2-Aortic-Arch-Stent-Graft> (zugegriffen Apr. 27, 2020).
- [94] PR Newswire, „VisCardia Announces Its Novel Heart Failure Therapy Receives Breakthrough Device Designation From the FDA“, Apr. 23, 2020. <https://www.prnewswire.com/news-releases/viscardia-announces-its-novel-heart-failure-therapy-receives-breakthrough-device-designation-from-the-fda-301045885.html> (zugegriffen Apr. 27, 2020).
- [95] Office of the Commissioner, „FDA approves first continuous glucose monitoring system with a fully implantable glucose sensor and compatible mobile app for adults with diabetes“, *FDA*, Juni 21, 2018. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-continuous-glucose-monitoring-system-fully-implantable-glucose-sensor-and> (zugegriffen Apr. 30, 2020).
- [96] Eversense, Hrsg., „CGM Sensor Insertion and Removal Instructions“. Nov. 2017, [Online]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/112159/download>.
- [97] D. C. Klonoff, „Cybersecurity for Connected Diabetes Devices“, *J. Diabetes Sci. Technol.*, Bd. 9, Nr. 5, S. 1143–1147, Apr. 2015, doi: 10.1177/1932296815583334.
- [98] N. Paul, T. Kohno, und D. C. Klonoff, „A Review of the Security of Insulin Pump Infusion Systems“, *J. Diabetes Sci. Technol.*, Bd. 5, Nr. 6, S. 1557–1562, Nov. 2011.
- [99] B. Rios und J. Butts, „Security Evaluation of the Implantable Cardiac Device Ecosystem Architecture and Implementation Interdependencies“, WhiteScope, Mai 2017. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.a51.nl/sites/default/files/pdf/Pacemaker%20Ecosystem%20Evaluation.pdf>.
- [100] D. Halperin, T. S. Heydt-Benjamin, K. Fu, T. Kohno, und W. H. Maisel, „Security and Privacy for Implantable Medical Devices“, *IEEE Pervasive Comput.*, Bd. 7, Nr. 1, S. 30–39, 2008.
- [101] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), „Dringende Sicherheitsinformation zu CareLink Programmer; CareLink Encore Programmer von Medtronic Inc“, *Medizinprodukte*, März 26, 2020. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Kundeninfos/DE/01/2019/00810-19_kundeninfo_de.pdf?__blob=publicationFile (zugegriffen Mai 04, 2020).
- [102] Europäische Parlament und der Rat der Europäischen Union, *Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung)*. 2016.
- [103] Europäisches Parlament und Rat, *Verordnung (EU) 2019/881 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 17. April 2019 über die ENISA (Agentur der Europäischen Union für Cybersicherheit) und über die Zertifizierung der Cybersicherheit von Informations- und Kommunikationstechnik und zur Aufhebung der Verordnung (EU) Nr. 526/2013 (Rechtsakt zur Cybersicherheit)*. 2019.
- [104] Europäisches Parlament und Rat, *Richtlinie (EU) 2016/1148 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Juli 2016 über Maßnahmen zur Gewährleistung eines hohen gemeinsamen Sicherheitsniveaus von Netz- und Informationssystemen in der Union*. 2016.
- [105] L. Pycroft und T. Z. Aziz, „Security of implantable medical devices with wireless connections: The dangers of cyber-attacks“, *Expert Rev. Med. Devices*, Bd. 15, Nr. 6, S. 403–406, Juni 2018, doi: 10.1080/17434440.2018.1483235.
- [106] T. Prinz, Hrsg., *Entwicklung und Herstellung medizinischer Software: Normen in der Medizintechnik*. Berlin Offenbach: VDE Verlag GmbH, 2017.
- [107] C. M. Boutry *u. a.*, „Biodegradable and flexible arterial-pulse sensor for the wireless monitoring of blood flow“, *Nat. Biomed. Eng.*, Bd. 3, Nr. 1, S. 47–57, 2019, doi: 10.1038/s41551-018-0336-5.
- [108] L. G. Suter *u. a.*, „Placing a Price on Medical Device Innovation: The Example of Total Knee Arthroplasty“, *PLoS ONE*, Bd. 8, Nr. 5, S. e62709, Mai 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0062709.

8. Anhang

8.1. MeSH-Zeichenketten

8.1.1. MeSH-Zeichenketten Sensoren und Implantate

(Biosensing Techniques/*instrumentation**[MeSH] AND implant*) OR
(Monitoring, Physiologic/*instrumentation**[MeSH] AND implant*)

(Biosensing Techniques/*instrumentation**[MeSH] AND implant* AND pressure) OR
(Monitoring, Physiologic/*instrumentation**[MeSH] AND implant* AND pressure)

(Biosensing Techniques/*instrumentation**[MeSH] AND implant* AND glucose) OR
(Monitoring, Physiologic/*instrumentation**[MeSH] AND implant* AND glucose)

(Biosensing Techniques/*instrumentation**[MeSH] AND implant* AND power) OR
(Monitoring, Physiologic/*instrumentation**[MeSH] AND implant* AND power)

(Artificial Intelligence[MeSH Terms]) AND ((Biosensing Techniques/*instrumentation**[MeSH] AND implant*) OR (Monitoring, Physiologic/*instrumentation**[MeSH] AND implant*))

| MeSH Heading | Link MeSH Descriptor Data | MeSH Tree Structures |
|-------------------------|---|---|
| Biosensing Techniques | https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D015374 | Investigative Techniques [E05] Molecular Probe Techniques [E05.601] Biosensing Techniques [E05.601.043] |
| Monitoring, Physiologic | https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D008991 | Diagnosis [E01] Diagnostic Techniques and Procedures [E01.370] Monitoring, Physiologic [E01.370.520] |
| Artificial Intelligence | https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D001185 | Information Science [L01] Computing Methodologies [L01.224] Algorithms [L01.224.050] Artificial Intelligence [L01.224.050.375] |

Quelle: *Medical Subject Headings 2020* [3].

Tabelle 6: MeSH Headings Sensoren

Die „Qualifier“ der jeweiligen „MeSH Headings“, die zur Eingrenzung verwendet wurden, sind kursiv hervorgehoben.

8.2. Zusatzmaterial

Sowohl die Ergebnisse der Schlüsselwörteranalysen in Fundstellen der PubMed Datenbank als auch die Ergebnisse der Identifikation von Experten und Marktteilnehmern sind im Zusatzmaterial dargestellt.

Das Zusatzmaterial wird auf Anfrage zur Verfügung gestellt. Kontakt: dgbmt@vde.com

Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE
VDE Verband der Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik e. V.

Merianstraße 28
63067 Offenbach am Main
Tel. +49 69 6308-348
dgbmt@vde.com

VDE DGBMT