

Instrumentierung von Osteosyntheseimplantaten zum
Monitoring der Knochenheilung durch Messung der
relativen Fraktursteifigkeit und der elektrischen Impedanz
Entwicklung eines mechanischen Prototyps, In-vitro-Testungen und regulatorische
Anforderungen

Vom Promotionsausschuss der
Technischen Universität Hamburg
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

genehmigte Dissertation

von

Tobias Barth

aus

Hamburg

2024

Gutachten und mündliche Prüfung

Prüfungsausschussvorsitzender: Prof. Dr. habil. Michael M. Morlock, PhD

1. Gutachter: Prof. Dr.-Ing. habil. Wolfgang Krautschneider

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Klaus Seide

Tag der mündlichen Prüfung: 14.08.2024

Danksagung

Komplexe Projekte sind immer die Leistung von einem Team, welches kooperativ zusammenarbeitet. Auch wenn ich die Hauptarbeit des Projektes getragen habe, so wäre die Idee bis zur Anwendung ohne viele helfende Hände niemals umsetzbar gewesen. Diesen Personen möchte ich meinen Dank aussprechen.

Die Idee meines Promotionsthemas stammt aus der Übertragung von Ideen aus meiner Masterarbeit zum Thema Impedanzspektroskopie und einem kollaborativen Forschungsprojekt zwischen der Technischen Universität Hamburg (TUHH), dem berufsgenossenschaftlichen Klinikum Hamburg (BGKH) und einer Medizintechnikfirma mit Fokus auf Osteosyntheseverfahren. Diese Kombination von interdisziplinären Fachrichtungen ist wegweisend für meine Promotion gewesen und hat den gesamten Weg geprägt. Ich möchte mich an dieser Stelle besonders bei meinem Doktorvater Prof. Dr.-Ing. habil. Wolfgang Krautschneider für die Ermutigung mich diesem Thema anzunehmen bedanken. Ohne sein Vertrauen in mich sowie seine kontinuierliche Unterstützung vor und während der Dissertation wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Die gemeinsame Entwicklung und Spezifizierung der Projektidee, die Fachgespräche und die vielen Ideen haben diese Ausarbeitung maßgeblich geprägt. Viele Verbesserungsvorschläge habe ich als Quelle für Inspiration genutzt, um ein tieferes Verständnis meiner Ergebnisse zu erlangen und diese verständlicher und prägnanter darzustellen.

Die Durchführung des Projektes ist maßgeblich im BG Klinikum Hamburg entstanden. Hier muss ich mich bei dem gesamten Team des Zentrums für klinische Forschung am BGKH für die herzliche Aufnahme und kontinuierliche Begleitung und Unterstützung während der Arbeit bedanken. Ein außerordentlicher Dank gebührt Prof. Dr. med. Klaus Seide, welcher nicht nur als mein zweiter Gutachter fungiert hat, sondern auch die ersten drei Jahre als Vorgesetzter und Mentor im BGKH die klinischen Aspekte mit mir ausführlich diskutiert hat. Ich konnte stark von den akkumulierten Erfahrungen eines ganzen Berufslebens mit vielen Jahren der Forschung im Bereich der instrumentierten Osteosyntheseimplantate profitieren und habe so manche kritische Sackgasse umfahren können. Auf der praktischen Seite der Herstellung und Anwendung hat Dipl.-Ing. Matthias Münch stetig Hilfestellungen bei der Herstellung der instrumentierten Osteosyntheseimplantaten geliefert. Er hat mich in die Bedingung vieler Maschinen eingeführt und als Büropartner unzählige Gespräche über die Umsetzung mit mir geführt. Ohne die geschickte Bedingung der verschiedenen Werkstatt-Geräte, insbesondere der etwas in die Jahre gekommenen Fräsmaschine, und der proaktiven Mentalität würde heute kein vergleichbarer Prototyp existieren. Frau Dr. rer. hum. biol. Birgitt Kowald hat mich immer wieder motiviert, auch wenn die Achterbahn der Stimmung während des Projektes einen Tiefpunkt erreicht hatte. Dieser Beistand war zusätzlicher Antrieb und hat mich immer wieder beflügelt. Ihre Erfahrungen aus ihrem eigenen und vielen weiteren Promotionsprojekten waren mir oft ein guter Ratgeber. Des Weiteren ist der Beistand bei der Durchführung des Projektes während der Arbeitszeit durch Prof. Dr. med. Arndt-Peter Schulz und Dr. rer. nat. Nils Weinrich ein Grundpfeiler für den Erfolg gewesen.

Herr Christian Adam war als weiterer Doktorand am Institut für Integrierte Schaltungen der TUHH, Leidensgenosse und Arbeitskollege ein stets wichtiger Sparring Partner und hat immer fördernd und wohlwollend mein Dissertationsvorhaben unterstützt. Auch ihm gebührt mein Dank. Prof. Dr. habil. Michael M. Morlock PhD hat sich abermals, nach den Gutachten für Projekt- und Masterarbeit, beim Abschluss meiner Dissertation durch den Vorsitz des Prüfungsausschusses begleitet. Auch hierfür bin ich dankbar.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei all den Menschen im Hintergrund bedanken, die positiv auf das Projekt eingewirkt haben. Mein größter Dank gilt hier maßgeblich meiner Verlobten, Pia, welche den gesamten steinigen Weg mit mir gegangen ist ohne sich zu beschweren und sich meine Probleme immer wieder angehört hat, ohne sie immer verstehen zu müssen. Ihre Unterstützung und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Arbeit verstärken meine tiefe Verbundenheit und Dankbarkeit. Meinen Freunden, die immer an mich geglaubt haben, auch wenn sich das Projekt noch so lange gezogen hat, gebührt ebenfalls Dankbarkeit. Natürlich haben meinen Eltern und Geschwistern, Petra, Stephan, Sebastian und Felix, meine Großmutter Erika, sowie meine Tanten, Onkel und Cousins, deren Stolz und liebevolle Art mir Kraft und Mut gegeben hat immer weiterzumachen, ebenso meinen großen Respekt und Dank verdient. Ohne eure Prägung meines Lebensweges würde ich nicht sein, wo ich heute bin.

Abstract

Diseases and injuries of the musculoskeletal system are of enormous social and economic importance. They are the main cause of chronic pain and mobility limitations worldwide. Fragility fractures are a main contributor to mortality, morbidity, and diminished quality of life in elderly people. Occurring costs and the burden will continue to rise in the future due to demographic and epidemiological shifts.

The purpose of this dissertation is to develop an osteosynthesis implant that is able to track the healing progress after a fracture. This will aim for individualized healing tracking and the detection of early signs of complications. To achieve this objective, three tasks are defined: the design and development of a prototype, the verification of its function and a regulatory strategy to make the developed technology accessible. To be able to verify the results of the healing progress during the treatment, two different sensor technologies are used: mechanical strain sensors and electrical impedance measurements. Besides the continuous verification, both sensors combined lead to unique advantages through synergetic effects which eradicates and compensates specific weaknesses in stand-alone configuration, e. g., limitation at tracking of the healing directly after the operation (strain gauge) and detecting the load capacity (impedance).

Based on requirements derived from literature, a prototype design was iteratively developed which is fabricated out of two materials – PEEK and titanium – that are both used widely in medical applications. The electronic components including electrodes and an area for the microchip described within the outlook were embedded in a medical epoxy. Generated computer aided design (CAD) data sets were used to investigate the impact of the design and material changes in comparison to a standard osteosynthesis plate among four different load cases (bending, torsion, axial load and a combined load). It was shown that bending has the most powerful impact on the osteosynthesis plate, followed by torsion and combined load, respectively. The yield strength of the titanium osteosynthesis plate is not exceeded in any of the load cases while it is exceeded for all load cases of the PEEK osteosynthesis plate except the axial load.

The in-vitro testing for verification was performed on a pig femur. Three different tissue types were used inside the fracture gap for simulation of fracture healing: blood (haematoma), cartilage (granulation tissue) and bone (healed status). Using a four-terminal approach allows the presentation of valid experimental results for low-frequency domains (0.1-10 kHz) additionally to typically used higher frequency domains. It was shown that all investigated types of tissue are distinguishable. A beta- and, based on the four-terminal approach, an alpha-dispersion is detected. Thus, in-vivo monitoring of the healing progress as well as distinction of changes of ionic concentrations seems possible with the developed prototype. Furthermore, equivalent electrical circuits were designed and simulated with LTSpice for investigation of influencing factors and verification of the results. Based on the experimental results, it can be shown that the diameter of the measured area is a major factor for influencing the output and assumedly varies based on the tissue composition. Moreover, the experimental results show that the sensors of the prototype work together synergistically and that the mechanical load has a minor impact on the measured impedance.

Finally, regulatory pathways for commercialisation of innovative medical products are explored and described in relation to the different stakeholders, e. g. hospitals, research institutions or medical device manufacturers. A regulatory strategy was derived from an analysis of the European legal framework and different required documents were created based on the developed prototype and stakeholder.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	8
2	Theorie.....	12
2.1	Grundlagen der Mechanik.....	12
2.1.1	Grundbegriffe: Kraft, mechanische Spannung und Dehnung	12
2.1.2	Beanspruchungsarten.....	14
2.1.3	Mechanische Definitionen und Kennwerte.....	14
2.2	Grundlagen der Impedanz.....	17
2.2.1	Grundbegriffe: elektrische Spannung, Stromstärke und Widerstand.....	17
2.2.2	Impedanz	18
2.2.3	Darstellungsweisen der Impedanz	22
2.3	Grundlagen der Messtechnik	24
2.3.1	Grundbegriffe: Messgröße, Messobjekt und Messsystem	24
2.3.2	Dehnmessstreifen.....	24
2.3.3	Elektrische Impedanzspektroskopie.....	27
2.4	Grundlagen Knochen.....	36
2.4.1	Knochenstruktur und -aufbau	36
2.4.2	Eigenschaften von Knochen	39
2.4.3	Frakturheilung	47
2.5	Osteosynthese.....	52
2.5.1	Instrumentierte Osteosyntheseplatten.....	53
2.5.2	Instrumentierte Osteosyntheseplatten mit DMS.....	54
2.5.3	Instrumentierte Osteosyntheseplatten mit EIS.....	56
2.6	Regularien in der Medizintechnik.....	61
2.6.1	Struktur von Normen, Gesetzen, europäischen Richtlinien und Verordnungen	61
2.6.2	MDR – Einführung einer neuen Rechtsgrundlage für Medizinprodukte.....	62
2.6.3	Wesentliche Normen der Medizintechnik für Osteosyntheseanwendungen.....	64
3	Material und Methoden.....	68
3.1	Körper der Osteosyntheseplatte	68
3.1.1	Materialien	68
3.1.2	CAD – SolidWorks	70
3.1.3	Sägen	71
3.1.4	Fräsmaschine.....	71
3.2	Elektroden	73
3.3	DMS	75

3.4	Verkapselung.....	76
3.5	Messinstrumente & Software	78
3.5.1	Gamry Interface 1000E.....	78
3.5.2	Mechanische, quasi-statische Testmaschine	78
3.6	Simulation FEM.....	80
3.7	Simulation Ersatzschaltbild	84
3.8	Durchführung der Experimente	85
3.8.1	Messaufbau - Impedanzmessungen.....	85
3.8.2	Testobjekt Knochen.....	86
3.8.3	Voruntersuchungen und In-vitro-Messungen der simulierten Fraktur.....	88
3.8.4	Verifizierung der Funktionsfähigkeit des entwickelten Implantats.....	91
4	Ergebnisse & Diskussion	94
4.1	Entwicklung Plattengeometrie	94
4.1.1	Anforderungen Osteosyntheseplatte.....	94
4.1.2	Finale Plattengeometrie	96
4.1.3	Zellkonstante	99
4.1.4	Untersuchung der Plattengeometrie mittels FEM	101
4.1.5	Zwischenfazit und Diskussion.....	118
4.2	Verifikation der Funktionsfähigkeit von der entwickelten Osteosyntheseplatte	125
4.2.1	Fraktursimulation: In-vitro-Messungen am Femur eines Schweines.....	125
4.2.2	Bestimmung eines Ersatzschaltbildes zur Simulation der Messergebnisse	140
4.2.3	Verifizierung der vollständigen Funktion	152
4.2.4	Zwischenfazit und Diskussion.....	161
4.3	Entwicklung einer regulativen Strategie für Neuentwicklung aus der Forschung	164
4.3.1	Der Weg von Innovationen zu den Patientinnen und Patienten	164
4.3.2	Regulative Strategie.....	166
5	Fazit	170
6	Ausblick.....	176
7	Literatur	180
8	Abbildungsverzeichnis.....	191
9	Abkürzungsverzeichnis	198
10	Symbolverzeichnis	199
11	Anhang.....	201
11.1	Technisches Datenblatt PEEK	201
11.2	Technisches Datenblatt elektrisch leitender Epoxid-Kleber	202

11.3	Technisches Datenblatt Epoxidharz EpoTec Med-301	204
11.4	IPO-Diagramm der Herstellungsschritte	207
11.5	Daten und Beschreibung des Gamry Interface 1000E	209
11.6	Gamry – Steuerungs-, Auslese- und Auswertungssoftware.....	211
11.7	Darstellung von Messergebnissen aus den Voruntersuchungen	214
11.8	Lastenheft.....	215
11.9	Bewertung Grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen.....	233

1 Einleitung

Erkrankungen und Verletzungen des muskuloskelettalen Systems sind von enormer wirtschaftlicher und sozialer Bedeutung. Sie sind die Hauptursache für chronische Schmerzen und Mobilitätseinschränkungen weltweit [1]. Die Inzidenz von Frakturen ist in Deutschland zwischen 2009 bis 2019 um 14 % auf 1014 pro 100.000 Einwohner gestiegen [2]. Dies entspricht ca. 800.000 Frakturen pro Jahr in Deutschland. In anderen europäischen Ländern wird die Inzidenz für Frakturen sogar höher auf 1229 pro 100.000 Einwohner geschätzt [1]. Dieser Anstieg stellt nicht nur für das deutsche Gesundheitssystem eine Herausforderung dar, sondern ist ein globales Anliegen. Der demografische Wandel verschärft dieses Problem, weshalb zukünftig noch mehr Frakturen zu erwarten sind [2, 3]. Die Reposition und Stabilisierung von (frakturierten) Knochenfragmenten wird als Osteosynthese bezeichnet [4–6]. Unter den zwanzig häufigsten Operationen in deutschen Krankenhäusern finden sich bereits drei mit direktem Bezug zur Osteosynthese [7]. Alleine die Reposition von Frakturen stellt ca. 4 % aller vollstationären Eingriffe in deutschen Krankenhäusern dar [8]. Typische Verfahren der Osteosynthese sind in Abschnitt 2.5 ausführlich erläutert.

Den Status quo zur Bewertung von Frakturen stellen heute die körperliche Untersuchung und bildgebende Verfahren dar [9, 10]. Das typische bildgebende Verfahren ist das Röntgenbild [9, 10], welches durch die Dichte der unterschiedlichen Gewebetypen eine Differenzierung dieser erlaubt [11] und sich damit auf das Volumen der mineralisierten Knochensubstanz stützt. Entsprechend ermöglichen Röntgenbilder aus den verschiedenen Heilungsphasen die Beurteilung der Kallusformation (s. 2.4.3.2) und können zur Bestimmung der Frakturlinien genutzt werden [10]. Die Limitierung der Technik durch den Fokus auf mineralisierte Knochensubstanz führt jedoch zu Unzuverlässigkeit in Bezug auf die Bewertung des Zusammenschlusses der Fraktur, bei der Abgrenzung der Heilungsphasen und bei der Bewertung von Komplikationen [9, 10, 12–14]. Außerdem setzt Röntgen Patientinnen und Patienten mit Strahlung aus [9, 11, 15] und weist dabei lediglich eine schwache Korrelation mit der Knochenfestigkeit auf [10, 12–14]. Durch die weiteren bildgebenden Verfahren, wie Doppelröntgenabsorptiometrie und Computertomografie (CT), lässt sich die Aussagekraft zwar verbessern, allerdings führt dies zu höheren Strahlenbelastungen und Kosten [10, 12]. Magnetresonanztomographie (MRT) kann Frakturen erkennen, allerdings kann die Frakturlinie durch Ödeme überlagert werden. Die Verfügbarkeit ist jedoch oft eingeschränkt und mit höheren Kosten als beim CT oder Röntgen verbunden [16]. Die Phasengrenze zwischen Knochen und Muskel ebenso wie metallisches Material (z. B. Implantate) kann beim MRT zu Bildverzerrung und Signalausfällen führen (Suszeptibilitätsartefakte) [17]. Ultraschallanwendungen zur Beurteilung der Knochenheilung wurden zwar in einigen Studien belegt, allerdings ist noch weitere Forschung zur standardisierten Anwendung in der klinischen Praxis sowie zum Nachweis der Überlegenheit gegenüber den etablierten Methoden nötig [18]. Knochen gehören mit Luft, Gallensteinen, Kalkpartikeln oder Endoprothesen zu den Faktoren, welche zu einer fast vollständigen Reflexion der Ultraschallwellen führen können, wodurch der Nutzen eingeschränkt sein kann [19]. Die körperliche Untersuchung des Arztes als Alternative zu den bildgebenden Systemen ist subjektiv und kann zu ungenauen Einschätzungen führen [10, 12]. Zusätzlich zu den vorgehenden beschriebenen Nachteilen erlauben die im klinischen Alltag verwendeten Techniken keine kontinuierliche Messung, sondern stellen nur Momentaufnahmen dar [9]. Eine Veranschaulichung der Vor- und Nachteile der verschiedenen Untersuchungsmöglichkeiten im Status Quo ist in der nachfolgenden Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Übersicht über die Vor- und Nachteile der Untersuchungsmöglichkeiten von Frakturen nach dem aktuellen Stand der Technik, *DRA = Doppelröntgenabsorptiometrie

Medizinische Anforderungen	Erfüllt? [+++ / ++ / + / - / -- / ---]			
	Stand der Technik			
	Manuell	Röntgen	CT /DRA*	MRT
Indirekte Aussage über die Frakturheilung	+	++	+++	+++
Direkte Aussage über die Frakturheilung	+	---	--	--
Keine zusätzliche Untersuchung notwendig	---	---	---	---
Kontinuierlich Messungen	--	---	---	---
Unschädlich für den Körper	+++	--	---	++
Verifizierbar	---	---	---	---
Aussagekraft über die mechanische Belastbarkeit des Knochens	---	---	---	---
Überlastschutz	---	---	---	---
Kein operativer Mehraufwand	+++	+++	+++	+++
Frei von Artefakten	-	--	--	---
Keine Verzögerung zwischen Untersuchungsergebnis und Heilung	+++	---	---	+
Außerhalb des Krankenhauses anwendbar	---	---	---	---
Abgrenzung der Heilungsphasen	---	--	--	--
Objektiv	---	---	--	--

Damit Komplikationen wie Pseudarthrosen, Lockerung der Schrauben oder ein Bruch des Implantats frühzeitig erkannt und die Ursache behoben werden kann, sind daher neuartige Methoden zum kontinuierlichen Monitoring der Knochenheilung notwendig. Die hohen Inzidenzen von Frakturen äußern sich in einer Lebenszeitprävalenz von 44 % bei allen Personen im Alter von über 54 Jahren. [2] In ca. 5-10 % aller Fälle kommt es bei der Heilung zu Komplikationen [2, 4, 20]. Die Komplikationen führen neben der physischen Belastung oftmals zu nachteiligen Auswirkungen auf die Psyche [2]. Insbesondere bei osteoporotischen Frakturen sind eine erhöhte Morbidität, Mortalität und eine Verringerung der Lebensqualität die Folge [21]. Die Kombination aus Frequenz und Tragweite von Frakturen verdeutlicht den Handlungsdruck, da bis heute im klinischen Alltag keine standardisierte Methodik zur Bewertung der Frakturheilung vorhanden ist. Es bestehen lediglich verschiedene Forschungsansätze zur Instrumentierung von Implantaten. Diese sind mit Messelektronik ausgestattet, welche den Fortschritt der Frakturheilung objektiv überprüfbar machen sollen [15, 22].

Das Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung einer Osteosyntheseplatte, welche die Bewertung der Frakturheilung ermöglichen soll. Hierfür soll ein durch zwei objektive Messparameter sich selbst verifizierendes System entwickelt werden, um die Sicherheit für Patientinnen und Patienten zu erhöhen und den gesamten Heilungsverlauf überprüfbar zu machen. Durch die fortschreitende Entwicklung der Technik ist eine Miniaturisierung der vollständigen Elektronik auf der Osteosyntheseplatte realisierbar (s. 6). Einige der Vorteile der zu entwickelnden Osteosyntheseplatte

sind die kontinuierliche Messung der Heilung, die Abdeckung von allen Heilungsphasen sowie deren Differenzierung, die Korrelation mit der mechanischen Festigkeit des Knochens und die potenziell frühzeitige Erkennung von verzögerten Heilungen oder anderen Komplikationen.

Ein Teilziel dieser Ausarbeitung ist die Bestimmung der Steifigkeit des Knochens mithilfe von Dehnmessstreifen (DMS). Die Verwendung von DMS ist ein wissenschaftlich bereits oft verwendeter, vielversprechender Ansatz (s. 2.5.2), welcher bereits in ersten frühklinischen Möglichkeitsstudien angewendet wurde [23] und indirekt die Messung der Steifigkeit des Knochens ermöglicht. Der Verlauf der Steifigkeit (zunehmende Steifigkeit der Fraktur, abnehmende Belastung der Osteosyntheseplatte) stellt einen objektiven Parameter für die Knochenheilung dar. Dieser kann allerdings erst verwendet werden, sobald das Gewebe im Frakturspalt eine Kraftübertragung ermöglicht. Dies ist vor dem Kalzifizieren des Gewebes, welches im Status quo durch Röntgenbilder analysiert wird, aber erst nach der Differenzierung des Gewebes möglich. Dafür ist auch nach vollständigem Aufbau des Knochengewebes die Veränderung der mechanischen Festigkeit messbar [24]. Durch regelmäßiges Kalibrieren mit externen bekannten Belastungen kann außerdem ein Überlastschutz in Abhängigkeit von den ärztlich verordneten maximalen Belastungen integriert werden.

Der zweite objektive Messparameter soll durch Impedanzmessungen über den Frakturspalt gewonnen werden. Impedanzmessungen sind ein sehr innovativer Ansatz zur Differenzierung der Heilungsphasen eines Knochens anhand der Identifikation des sich bildenden Gewebes im Frakturspalt. Es konnte bereits in verschiedenen Publikationen nachgewiesen werden, dass Gewebeveränderungen mittels Impedanzmessungen bestimmt werden können [25–29] und sogar über die Möglichkeit der Einschätzung der Knochenqualität berichtet [30], was einem Proof of Principal entspricht. Im Gegensatz zu indirekten Steifigkeitsmessungen soll gezeigt werden, dass die Heilungsphasen und die damit einhergehende Differenzierung des Gewebes mit Hilfe der entwickelten Osteosyntheseplatte unmittelbar unterscheidbar sind, sodass direkt postoperativ eine kontinuierliche Prüfung der Heilung erfolgen kann. Da diese Technik (Vierleitermessung s. 2.3.3.2) in der geplanten Form (Osteosyntheseplatte, quer zum Bruch) ein Novum darstellt (s. 2.5.3), ist eine umfangreiche Untersuchung der Funktionsfähigkeit notwendig. Hierbei sollen die Herausforderungen zur Entwicklung eines im klinischen Einsatz anwendbaren Medizinproduktes adressiert werden, um die Verbesserungspotenziale der Behandlung durch die Nutzung von Impedanzspektroskopie zukünftig zu ermöglichen. Insbesondere im Vergleich zu in der Literatur beschriebenen ersten Demonstratoren sollen Hürden zur klinischen Anwendung wie perkutane Drähte [31], deutlich vergrößerte Abmessungen und zusätzliche auftragende Bauteile [29] oder Elektroden im Frakturspalt [29, 31] vermieden werden. Bei den Untersuchungen sollen auch die Frequenzbereiche, in welchen sich Veränderungen der elektrischen Eigenschaften, der Permittivität und elektrischen Leitfähigkeit, messen lassen, untersucht werden. Außerdem können durch die Bestimmung der Heilungsphasen die maximal erlaubten Belastungsgrenzen durch den behandelnden Arzt optimiert werden.

Durch die separate und unabhängige Überprüfung des mechanischen und des biologischen Heilungsfortschritts erzeugen die beiden Messparameter Synergien und erfüllen gleichzeitig regulatorische Anforderungen der MDR (s. 2.6.2) bezüglich eines Erstdefektes von Medizinprodukten. Neben dem kontinuierlichen, sich selbst verifizierenden Monitoring der Heilung führen beide Sensoren zusammen zu einzigartigen Vorteilen und heben ihre spezifischen Schwächen, z. B. eingeschränkte Aussagekraft bei Messungen direkt nach der Operation (DMS) und bei der Bestimmung der Traglast des Knochens (Impedanz), auf. Durch die verbesserte Bestimmung des Heilungsverlaufs und der Traglast können die Belastungsgrenzen optimiert, ausbleibende Heilungserfolge frühzeitig identifiziert und Strahlungsbelastungen vermieden werden. Durch die patientenindividuellen Heilungsverläufe wird eine Verkürzung und Optimierung der Behandlungszeit ermöglicht. Die postoperativen

Komplikationen können durch frühzeitige Interventionen minimiert werden. Eine schnellere Wiedereingliederung durch verbesserte Therapieoptionen und spezifischere Belastungsgrenzen sind weitere positive Effekte, welche große sozio-ökonomische Auswirkungen haben.

Aus den o. g. Zielen und Teilzielen und dem aktuellen Forschungsstand ergibt sich folgende Fragestellung:

Ist die Kombination der beiden objektiven Messparameter, Impedanz und indirekte Knochensteifigkeit, innerhalb einer Osteosyntheseplatte realisierbar?

Daraus leiten sich folgende Aufgaben ab:

1. Erstmalige Entwicklung eines Designs optimiert für eine mit Impedanz- und Steifigkeitsmessung instrumentierte Osteosyntheseplatte (s. 4.1),
2. Verifikation der Funktionsfähigkeit des entwickelten Systems (s. 4.2),
3. Überprüfung der möglichen regulativen Strategien zur Übertragung der entwickelten Osteosyntheseimplantate auf den Markt (s. 4.3).

Mit der Entwicklung des Designs der mechanischen und messtechnischen Aspekte des Systems wird in dieser Arbeit die Grundlage für die Etablierung eines sich selbst verifizierenden Implantats zur Überwachung der Knochenheilung erarbeitet. Es kann im Verlauf der Arbeit gezeigt werden, dass sich auch bei kleinen Frequenzen Unterschiede bei den relevanten Eigenschaften für die Impedanzmessung, der elektrischen Leitfähigkeit und Permittivität, beobachten lassen (s. 4.2), was den Wert der Vier-Leiter-Messung hervorhebt. Innerhalb des gemessenen Frequenzbereichs wurde gewebespezifische Alpha- und Beta-Dispersion nachgewiesen, welche eine neue Komponente zur Charakterisierung ermöglichen. Insbesondere die Alpha-Dispersion ist aufgrund weniger komplexer Versuchsaufbauten in der Literatur oft nicht nachweisbar und wird erstmals am Knochenmark bei einer simulierten Frakturheilung dargestellt. Da Dispersionen auch abhängig von der Ionen-Konzentration sind, können Änderungen der geladenen Teilchen indirekt gemessen werden. Umsetzungsmöglichkeiten des Designs für eine verkapselte, integrierte Elektronik werden schematisch im Ausblick beschrieben, in weiterführenden Ausarbeitungen untersucht und daher in dieser Arbeit durch perkutane Anschlüsse für die Messelektroniken ersetzt, welche eine vollumfängliche Verifikation des entwickelten Demonstrators ermöglichen.

2 Theorie

Dieser Abschnitt gliedert sich in sechs Kapitel betroffener Fachgebiete, welche jeweils im ersten Unterkapitel die Grundlagen zum Verständnis erläutern und anschließend den spezifischen Stand der Technik und Wissenschaft darstellen. Ein Verständnis der Mechanik (2.1) und deren Kennwerte sind notwendig, um die Belastung von Osteosyntheseimplantaten zu verstehen. Daher werden im Abschnitt Ergebnisse anhand von Finiten Elemente Methoden die mechanischen Eigenschaften untersucht. Die Impedanz (2.2) wird aus den grundlegenden Einheiten der Elektrotechnik abgeleitet und definiert. Hierbei wird auch der Ansatz von elektrischen Ersatzschaltbildern eingeführt. Eine Übersicht zu den beiden Messtechniken, Dehnmessstreifen und elektrischer Impedanzspektroskopie findet sich im dritten Kapitel (2.3). Anschließend werden die Knochenstruktur sowie die mechanischen Eigenschaften und die elektrischen Eigenschaften von Knochen beschrieben (2.4). Die Prozesse während der Frakturheilung schließen dieses Kapitel ab. Das zweite Messobjekt, das Osteosyntheseimplantat, ist Thema vom fünften Kapitel der Theorie (2.5). Dem Stand der Wissenschaft zur Instrumentierung von Osteosyntheseplatten zum Monitoring der Knochenheilung widmet sich das letzte Unterkapitel. Abschließend werden die Regularien im Bereich der Medizintechnik thematisiert (2.6). Neben den aktuell einschneidenden Veränderungen des gesetzlichen Umfeldes sind die wichtigsten Normen der Medizintechnik sowie Normen mit spezifischem Bezug auf Osteosyntheseimplantate beschrieben.

2.1 Grundlagen der Mechanik

In der Mechanik werden eine große Bandbreite von unterschiedlichen Begriffen für die Beschreibung der mechanischen Eigenschaften verwendet sowie zwischen verschiedenen Beanspruchungsarten unterschieden. Die Beanspruchungsarten und einige der Begriffe sind sowohl für das Verständnis von Messungen mithilfe eines Dehnmessstreifens (DMS) als auch für die Erläuterung der Biomechanik des Knochens essentiell.

2.1.1 Grundbegriffe: Kraft, mechanische Spannung und Dehnung

Belastungen werden durch Kräfte erzeugt, welche mechanische Spannungen und Verformungen, oftmals ausgedrückt als Dehnung, zur Folge haben [32]. Daher baut das Verständnis von diesen Belastungen auf diesen Begriffen auf. Die Einheit von Kraft, Newton (N), leitet sich von den drei SI-Einheiten Masse (m), Zeit (t) und Länge (l) ab. Die Definition dieser Einheit ist, dass ein Newton eine Beschleunigung von $1 \frac{m}{s^2}$ an einem Körper mit einer Masse von 1 kg bewirkt. Die beschreibende mathematische Formel lautet [32]:

$$F [N] = m [kg] \cdot a \left[\frac{m}{s^2} \right] \quad (1)$$

Die Einheit der mechanischen Spannung leitet sich wiederum aus der Kraft und einem Querschnitt (A) ab. Folgende Formel stellt den Zusammenhang für eine Normalspannung dar [32]:

$$\sigma \left[\frac{N}{mm^2} \right] = \frac{F [N]}{A [mm^2]} \quad (2)$$

Mechanische Spannung, angegeben in der Einheit Pascal (Pa), wird als Maß für den Betrag der Beanspruchung eines Werkstoffes genutzt. Ein Pascal entspricht dabei einem Newton pro Quadratmeter. Es können grundsätzlich zwei verschiedene Arten von mechanischen Spannungen auftreten: Normalspannung (σ) und Schubspannung (τ) (s. Abb. 3). [32, 33]. Jede Schnittebene kann maximal drei Spannungen aufweisen, eine Normalspannung und zwei Schubspannungen, die jeweils alles senkrecht zueinander sind. [33].

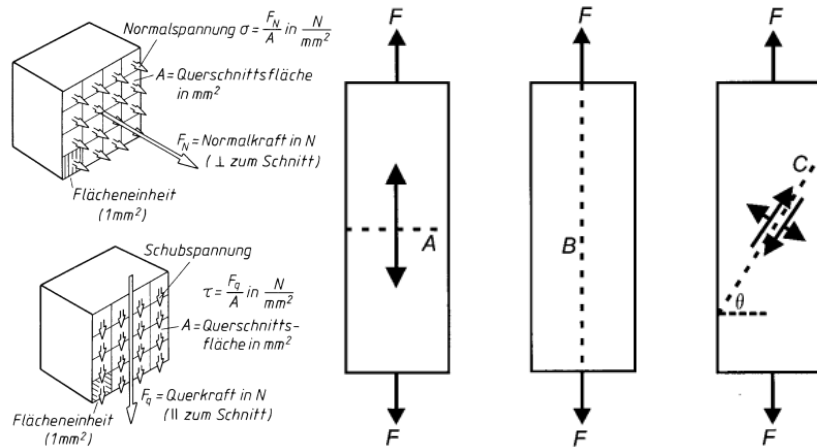


Abb. 1 Links: Normal- und Schubspannung [32]; Rechts: Verschiedene Querschnitte und resultierende Spannungen [33]

Es ist wichtig zwischen der mechanischen Spannung und der elektrischen Spannung, welche im Abschnitt 2.2.1 erläutert wird, zu unterscheiden. Da in dieser Ausarbeitung sowohl mechanische als auch elektrische Spannung thematisiert werden, wird im Folgenden bei Bedarf eine Trennung der Begriffe durch die Spezifizierung „elektrisch“ oder „mechanisch“ eingehalten.

Jede Krafteinwirkung erzeugt eine Verformung eines festen Festkörpers. Hierbei werden elastische und plastische Verformungen unterschieden. Bei Belastung treten immer erst elastische Verformungen auf. Diese sind vollständig reversibel. Plastische Verformung hingegen treten nach Überschreiten der elastischen Verformung auf und bleiben auch nach dem Einwirken von Kräften auf den Körper bestehen [32, 34].

Die Dehnung beschreibt die Änderungen einer Länge im Bezug zu der ursprünglichen Länge (s. Abb. 2). Daher wird die Dehnung durch ein Verhältnis von zwei Längen zueinander definiert und ist somit einheitenlos. Der Unterschied zwischen der Länge vor Krafteinwirkung zu der Länge nach der Krafteinwirkung wird als Δl bezeichnet. Verlängerungen durch Einwirkung von Kräften werden als Dehnung bezeichnet, falls sich die Länge verringert, wird von Stauchung gesprochen. Die Formel, welche Dehnung beschreibt ist [32, 34]:

$$\varepsilon = \frac{l_1 [\text{mm}] - l_0 [\text{mm}]}{l_0 [\text{mm}]} = \frac{\Delta l [\text{mm}]}{l_0 [\text{mm}]}, \quad (3)$$

wobei l_0 die Länge vor der Einwirkung und l_1 die Länge nach der Einwirkung von einer äußeren Kraft ist [32].

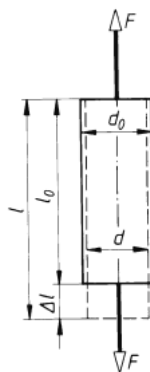


Abb. 2 Parameter einer Dehnung [32]

Zusätzlich zur Längenänderung verändert sich auch der Querschnitt. Dies wird durch die Querdehnung beschrieben [32]:

$$\varepsilon_q = \frac{d_0 \text{ [mm]} - d_1 \text{ [mm]}}{d_0 \text{ [mm]}} = \frac{\Delta d \text{ [mm]}}{d_0 \text{ [mm]}} \quad (4)$$

wobei d_0 die Dicke des Querschnitts vor der Einwirkung und d_1 die Dicke des Querschnitts nach der Einwirkung von einer äußeren Kraft ist. Auch die Querschnittsänderung vor und nach der Krafteinwirkung wird mit Δd abgekürzt. Das Verhältnis zwischen Dehnung zur Querdehnung wird Poissonzahl m_p genannt. Es ist definiert als [32]:

$$m_p = \frac{\varepsilon}{\varepsilon_q} \quad (5)$$

Der Kehrwert der Poissonzahl wird Querszahl, Querkontraktionszahl [32] oder Querdehnungszahl [35] genannt. Als Symbol wird μ [32, 36] oder ν [35]. Nachfolgend wird von der Querkontraktionszahl gesprochen und das Symbol ν verwendet. Daher ergibt sich folgende Formel für die Querkontraktionszahl [32]:

$$\nu = \frac{1}{m_p} = \frac{\varepsilon_q}{\varepsilon} \quad (6)$$

2.1.2 Beanspruchungsarten

In diesem Abschnitt werden die verschiedenen grundlegenden Beanspruchungsarten, welche äußere Kräfte erzeugen, dargestellt. Grundsätzlich kann zwischen den fünf nachfolgenden Beanspruchungsarten unterschieden werden: Druck- (σ_d), Zug- (σ_z), Abscher- (τ_a), Torsions- (τ_t) und Biegebelastung (σ_b) (s. Abb. 3). Diese können, auch wenn sie gemeinsam auftreten (zusammengesetzte Beanspruchung), wieder in die grundlegenden Beanspruchungen unterteilt werden [32].

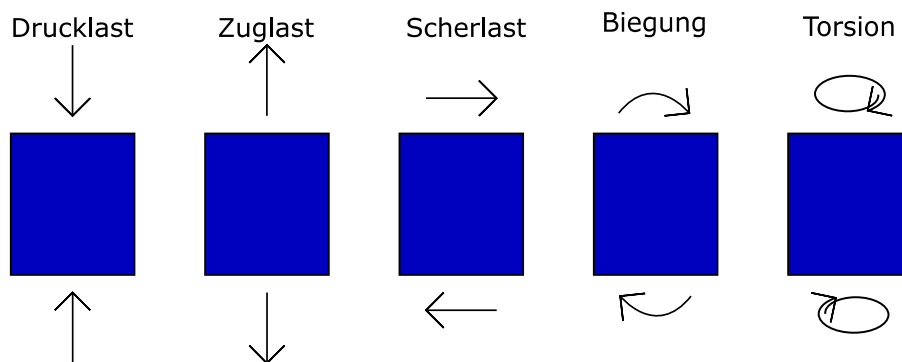


Abb. 3 Darstellung möglicher Belastungen

Zusätzlich werden auch Knickung und allseitiger Druck als Beanspruchungsart genannt. Knickung tritt auf, wenn Geometrien aufgrund von Stabilitätsversagen bei Drucklast seitlich ausweichen. Die Beanspruchung ist identisch zur Drucklast. Allseitiger Druck liegt vor, wenn auf alle Außenflächen eine gleichmäßig verteilte Kraft angreift [32, 34]. Dies kann auch als zusammengesetzte Beanspruchung angesehen werden.

2.1.3 Mechanische Definitionen und Kennwerte

Festigkeit und Steifigkeit sind die zwei wesentlichen mechanischen Eigenschaften von Knochen (s. 2.4.2.1). Im Folgenden sollen auf diese sowie einige weitere wichtige Definitionen eingegangen werden. Um weitere wichtige Kennwerte zu erläutern, wird am Ende des Abschnittes ein Spannungs-Dehnungs-Diagramm einer Knochenprobe unter Zug erläutert (s. Abb. 4).

Festigkeit wird als die Widerstandsfähigkeit eines Werkstoffes gegen Verformung [34] oder, bei erhöhten Lasten, gegen Bruch [32–34] durch eine mechanische Beanspruchung bezeichnet. Da durch die Definition von Festigkeit als Widerstand gegen Verformung die Abgrenzung zu anderen Begriffen verwischt und daraus resultiert, dass Härte und Steifigkeit als Maß für Festigkeit gelten, wird für diese Ausarbeitung Festigkeit als Widerstand gegen Bruch definiert, um eine einheitliche Abgrenzung sicherzustellen. Des Weiteren kann Festigkeit in Abhängigkeit der Belastungsarten (s. 2.1.2) definiert werden in Druckfestigkeit, Biegefestigkeit [34], Zugfestigkeit, Torsionsfestigkeit oder Scherfestigkeit [37].

Steifigkeit ist der Widerstand gegen Formänderung. Der elastische Formänderungswiderstand wird durch die drei Module, Elastizitätsmodul, Schubmodul und Kompressionsmodul, gekennzeichnet [34]. Daher gibt es auch verschiedene Steifigkeitsformen, z. B. Dehnsteifigkeit, Biegesteifigkeit und Torsionssteifigkeit [38, 39].

Das Prinzip der elastischen und plastischen Verformung wurde bereits bei der Erläuterung von Dehnung eingeführt (s. 2.1.1). Während der elastischen Verformung wächst die Spannung bei vielen Materialien, z. B. Knochen [33], proportional zur Spannung (s. Abb. 4). Dieser Zusammenhang wird das Hooke'sche Gesetz bzw. Elastizitätsgesetz genannt und kann im zweidimensionalen mit folgender Formel beschrieben werden [32, 33]:

$$\sigma \left[\frac{N}{mm^2} \right] = \varepsilon \cdot E \left[\frac{N}{mm^2} \right], \quad (7)$$

wobei E das Elastizitätsmodul, kurz E-Modul, beschreibt. Wenn der Zusammenhang zwischen der elastischen Verformung und der Spannung proportional verläuft, existiert ein konstantes E-Modul, solange die Proportionalitätsgrenze σ_p nicht überschritten wird [32]. Das E-Modul multipliziert mit der Querschnittsfläche ist definiert als die Dehnsteifigkeit (S_D) [38]:

$$S_D [N] = E \left[\frac{N}{mm^2} \right] \cdot A [mm^2] \quad (8)$$

Die Schubspannung (τ) (s. 2.1.1), hervorgerufen durch Scherung (γ) (s. 2.1.2), kann für den linear-elastischen Bereich mit einer Konstanten beschrieben werden, dem Schubmodul (G). Dabei ist die Scherung entweder als Verhältnis zwischen seitlichem Versatz und der Länge definiert [34] oder durch die Winkeländerung zwischen der ursprünglichen Form und der Form bei Einwirkung der Scherlast [33, 34]. Somit ergibt sich analog zu dem proportionalen Verhältnis zwischen Verformung und Spannung bei einer Längsdehnung folgende Formel [33, 34]:

$$\tau \left[\frac{N}{mm^2} \right] = \gamma \cdot G \left[\frac{N}{mm^2} \right] \quad (9)$$

Aus dem Schubmodul, herleitbar aus der Scherung (γ) und der Schubspannung (τ), lässt sich mit Hilfe des Flächenmoments 2. Ordnung für Torsion, dem Torsionsträgheitsmoment (I_T) [40], die Torsionssteifigkeit (S_T) bestimmen [38, 39]:

$$S_T [Nmm^2] = I_T [mm^4] \cdot G \left[\frac{N}{mm^2} \right] \quad (10)$$

Flächenträgheitsmomente, auch Flächenmomente 2. Ordnung genannt, sind rein geometrische Größen, welche sich durch Integration einer Achsenrichtung über die Fläche ergeben. Eine genaue Anleitung zur Bestimmung und Verwendung von Flächenträgheitsmomenten ist in [39] gegeben. Flächenträgheitsmomente in der Biegeachse (I_B) können auch für die Bestimmung der Biegesteifigkeit (S_B) genutzt werden [38, 39]:

$$S_B [Nmm^2] = I_B [mm^4] \cdot E \left[\frac{N}{mm^2} \right] \quad (11)$$

Das Kompressionsmodul (K) beschreibt das Verhältnis der Volumenänderung bei konstantem Druck (p) und wird daher mit folgender Formel beschrieben [34]:

$$\frac{\Delta V [m^3]}{V [m^3]} = \frac{p \left[\frac{N}{mm^2} \right]}{K \left[\frac{N}{mm^2} \right]} \quad (12)$$

Bei isotropen Festkörpern kann das Kompressionsmodul auch mit Hilfe des E-Moduls und der Poissonzahl bestimmt werden [38]:

$$K = \frac{E}{3(1 - m)} \quad (13)$$

Um Werkstoffe mechanisch zu charakterisieren, werden oft Kennwerte von Zugversuchen genutzt. Die nachfolgende Abbildung zeigt einen Zugversuch von einer Knochenprobe.

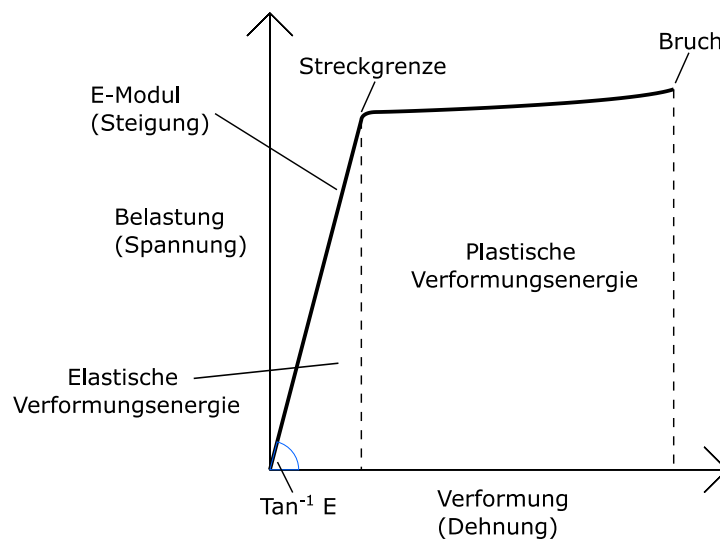


Abb. 4 Spannungs-Dehnungsdiagramm von einer Knochenprobe – modifiziert nach [33]

Es ist leicht zu erkennen, dass das linear-elastische Verhalten von Knochen bei der Streckgrenze, auch als Grenzspannung bezeichnet [34], endet. Diese markiert den Übergang zwischen elastischen zu plastischen Verhalten [33]. Bei Materialien, welche keine so gut erkennbare Streckgrenze haben, wird auf die 0,2 %-Dehngrenze, also die Spannung, bei welche eine Dehnung von 0,2 % erreicht wird, zurückgegriffen [32, 34]. Wenn ein Werkstoff keine plastische Verformung zulässt, wird dieser spröde genannt [33, 34]. Falls ein Werkstoff auch nach Erreichen der Streckgrenze sich weiterhin verformt, nennt man dieses Verhalten duktil oder zäh [34]. Dieses Verhalten ist beim Knochen erkennbar. Die Zugfestigkeit ist als maximale Spannung während des Zugversuches definiert. Als Bruchspannung wird die Spannung beim Bruch bezeichnet. Äquivalent ist die Bruchdehnung als die Dehnung beim Bruch definiert [32]. Zur Untersuchung von plastischen/spröden Werkstoffverhalten bietet sich der Zugversuch/Biegeversuch an [34]. Daher ist der Zugversuch gut geeignet, um die Materialkenndaten von Knochen zu untersuchen. Es gibt aber auch viele biologische Materialien, welche kein linear-elastisches Verhalten zeigen, z. B. Knorpel [33].

2.2 Grundlagen der Impedanz

Die Messung der Impedanz ist eine Technik, mit welcher Materialien und biologische Stoffe über die elektrischen Eigenschaften unterschieden werden können [41–43]. Der folgende Abschnitt beschäftigt sich mit den Grundbegriffen der Elektrotechnik. Aus diesen Grundbegriffen wird im Abschnitt 2.2.2 die Impedanz abgeleitet. Das letzte Kapitel schließt mit verschiedenen Visualisierungen der Impedanz ab.

2.2.1 Grundbegriffe: elektrische Spannung, Stromstärke und Widerstand

Um den Begriff Impedanz einzuführen, wird das Konzept meistens im Zusammenhang mit der elektrischen Spannung (U), der elektrischen Stromstärke (I), kurz Strom, und dem elektrischen Widerstand (R) erläutert [41–43]. Die elektrische Spannung, bestimmt durch die Potentialdifferenz von geladenen Teilchen zwischen zwei Orten, wird in der Einheit Volt (V) angegeben und kann mithilfe des Ohm'schen Gesetzes wie folgt definiert werden [41, 42, 44]:

$$U [V] = I [A] \cdot R [\Omega] \quad (14)$$

Strom ist die Flussrate von geladenen Partikeln [43, 44] und wird in der Einheit Ampere (A) angegeben [42, 44]. Der elektrische Widerstand ist der Widerstand für geladene Teilchen ein Material zu durchfließen [44]. Daher ist der elektrische Widerstand abhängig vom Material, welches durchflossen wird. Über geometrische Parameter sowie Materialkennwerte ist der elektrische Widerstand eines homogenen Materials mit Hilfe folgender Formel beschreibbar [41, 44]:

$$R [\Omega] = \rho \left[\frac{\Omega \cdot \text{mm}^2}{\text{m}} \right] \cdot \frac{l [\text{m}]}{A [\text{mm}^2]} \quad (15)$$

ρ beschreibt dabei den spezifischen Widerstand des Materials, l die Länge des durchflossenen Materials und A den Querschnitt. Die elektrische Leitfähigkeit σ_L entspricht dem Kehrwert des spezifischen Widerstands [41, 44].

$$\sigma_L \left[\frac{S}{\text{m}} \right] = \frac{1}{\rho \left[\frac{\Omega \cdot \text{mm}^2}{\text{m}} \right]} \quad (16)$$

Materialspezifische Eigenschaften, wie z. B. die elektrische Leitfähigkeit oder die Permittivität können nicht direkt durch Messungen bestimmt werden, sind aber durch die Geometrie mit Messwerten, wie dem elektrischen Widerstand, in einem spezifischen Verhältnis. Der geometriebeschreibende Faktor, welcher die Verbindung zwischen der elektrischen Leitfähigkeit, Permittivität und dem komplexen, elektrischen Widerstand, der sog. Impedanz, wiedergibt, wird in Bezug auf die elektrische Impedanzspektroskopie auch als Zellkonstante (K_Z) bezeichnet [45]. Aus dem einfachen Beispiel der Formel (15) stellt die Formel (17) die Ableitung der Zellkonstante dar [46, 47]. Diese kann alternativ bei gleichbleibenden Messvolumen und Materialeigenschaften experimentell bestimmt werden. Ein weiterer Ansatz ist mithilfe von aufwendigen FEM-Simulationen Zellkonstanten zu ermitteln [42, 45, 46]. Im Falle von Messungen an Knochen ist das Bestimmen dieser Eigenschaften durch die Unklarheit der genauen Stromwege, welche durchflossen werden sowie den unterschiedlichen Eigenschaften der einzelnen Materialien, komplex. Die Einheit, in der die Zellkonstante angegeben ist, ist typischerweise cm^{-1} oder cm [45, 46]. In diesem Fall wird folgende Definition gewählt [46, 48]:

$$K_Z [\text{m}^{-1}] = R [\Omega] \cdot \sigma_L \left[\frac{S}{\text{m}} \right] = \frac{l [\text{m}]}{A [\text{m}^2]} \quad (17)$$

Bei Vierleitermessungen (s. 2.3.3.2) werden zusätzlich bei der Bestimmung der theoretischen Zellkonstante, bei welcher der Abstand l als Abstand zwischen den Messelektroden verstanden werden kann, Vereinfachungen getroffen, welche zu Abweichungen zwischen den theoretischen und praktisch bestimmten Zellkosten führen [46, 49].

Im Raum zwischen zwei unterschiedlich geladenen Punkten wird auf die darin befindlichen geladenen Teilchen eingewirkt [41, 44, 50]. Diese Einwirkung wird durch das sogenannte elektrische Feld charakterisiert und kann durch die elektrische Feldstärke E als Vektor (Ausrichtung und Betrag) beschrieben werden. Diese Einwirkung kann zu einer Polarisierung, z.B. eines Dielektrikums, (s. 2.2.2) oder zu einem Strom von geladenen Teilchen führen [43, 50].

Es gibt verschiedene Mechanismen, um elektrische Energie/Ladungen zu übertragen: Bewegung von Elektronen, Bewegung von Ionen (geladenen Atomen) oder durch Polarisierung. Bei der Ladungsübertragung von Ionen wird im Gegensatz zur Ladungsübertragung durch Elektronen ein geladenes (positiv oder negativ) Atom oder sogar Molekül bewegt. Bei Ladungsübertragung durch Polarisierung, z. B. an einem Isolator, sammeln sich geladene Teilchen auf der einen Seite, was eine Ladungsansammlung auf der gegenüberliegenden Seite zur Folge hat – hierdurch wird auch eine Bewegung von Ladung induziert, welche sich über nichtleitende Bereiche ausbreiten kann [44, 46].

2.2.2 Impedanz

Im Abschnitt 2.2.1 sind die elektrische Stromstärke, die elektrische Spannung und der elektrische Widerstand aus Sicht von Gleichstrom beschrieben. Dies entspricht dem einfachen Fall, dass die elektrische Stromstärke sowie die elektrische Spannung zeitlich konstant sind. Wenn die elektrische Spannung und Stromstärke zeitlich variieren, wird von Wechselstrom gesprochen. Typischerweise wird als Eingangssignal für ein System mit Wechselstrom eine elektrische Spannung genutzt [43]. Wenn sich die elektrische Spannung und der Strom periodisch verändern, kann man diese Änderung mit einer Frequenz beschreiben [44]. Oftmals ist diese periodische Veränderung in Form einer Welle (s. Abb. 1). Im Folgenden wird mit Wechselstrom diese spezielle Form der periodischen Wellenform beschrieben. Es können sich die Phasen zwischen die beiden Wellen verschieben [41–43]. Die elektrische Spannung und der Strom lassen sich für diesen Fall mit Hilfe einer Sinusfunktion beschreiben, wobei die Frequenz auch als Kreisfrequenz ω dargestellt wird [41, 43]:

$$\omega = 2\pi f \quad (18)$$

$$v(t) = V_A \cdot \sin(2\pi f t) = V_A \cdot \sin(\omega t) \quad (19)$$

$$i(t) = I_A \cdot \sin(2\pi f t + \varphi) = I_A \cdot \sin(\omega t + \varphi) \quad (20)$$

Die Phasenverschiebung φ kann wie im obigen Beispiel durch Addition in der Sinusfunktion dargestellt werden. Wenn keine Phasenverschiebung vorliegt, kann die Änderung der Amplituden zueinander durch den elektrischen Widerstand nach dem Ohm'schen Gesetz beschrieben werden. Zum Beschreiben der Verhältnisse zwischen elektrischer Spannung und Strom sowie der Phasenverschiebung wird die elektrische Impedanz Z , kurz Impedanz, genutzt. Somit ist der elektrische Widerstand ein Spezialfall der Impedanz [41–43]. Impedanz wird deshalb auch als komplexer Widerstand beschrieben. Die Impedanz beschreibt also wie der elektrische Widerstand das Verhältnis zwischen Spannung und Strom, ist aber ein generell gefasstes Konzept, welches die mögliche Phasenverschiebung zwischen Spannung und Strom beinhaltet [41]. Daher lässt sich die Impedanz für Wechselstrom nach (19) & (20) durch folgende Formel beschreiben [41]:

$$Z = \frac{V_A \cdot \sin(\omega t)}{I_A \cdot \sin(\omega t + \varphi)} \quad (21)$$

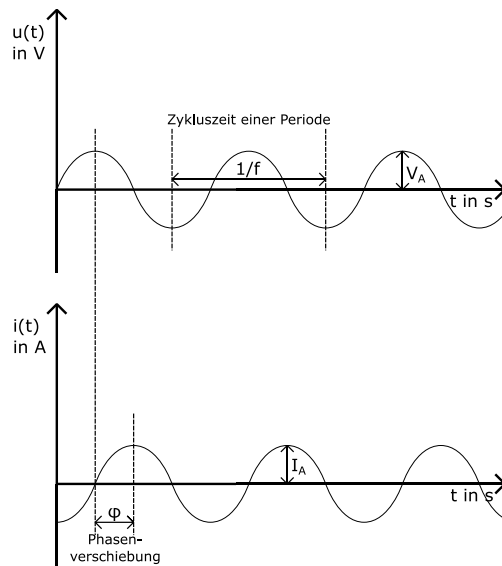


Abb. 5 Wechselstrom mit Phasenverschiebung, dargestellt durch den zeitlichen Verlauf von Strom und Spannung mit der Phasenverschiebung φ , der Amplitudenspannung V_A und dem -strom I_A - modifiziert nach [41]

Um komplexe Schaltungen oder andere Systeme und deren elektrische Eigenschaften darzustellen und zu verstehen, werden elektrische Ersatzschaltbilder eingesetzt [41–43]. Dabei werden hauptsächlich drei passive Elemente genutzt: der ideale Widerstand, die ideale Spule und der ideale Kondensator (s. Abb. 6) [41, 42]. Diese stellen den elektrischen Widerstand, die Kapazität und die Induktivität des Systems dar. Der ideale Widerstand ist phasenunabhängig und wird mit dem Ohm'schen Gesetz (14) beschrieben [41–43]. In realen Anwendungen haben Widerstände eine leichte Phasenabhängigkeit [41]. Daher ist der ideale Widerstand in einigen Fällen zwar eine gute Annäherung, allerdings ist die Annahme ein System nur mit idealen Widerständen zu beschreiben eine grobe Vereinfachung [41, 46].

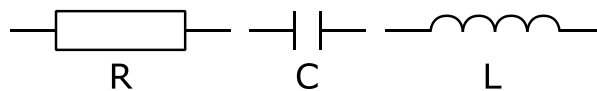


Abb. 6 Links: idealer Widerstand (R), Mitte: idealer Kondensator (C), Rechts: ideale Spule (L)

Der ideale Kondensator und die ideale Spule erzeugen einen Phasenunterschied. Der ideale Kondensator verschiebt die Phase des Stroms um $+90^\circ$, die ideale Spule verschiebt die Phase des Stroms um -90° [41–43]. Kondensatoren unterscheiden sich grundsätzlich von den idealen Widerständen. Bei Gleichstrom durchfließt kein konstanter Strom einen Kondensator, sondern es baut sich eine Ladung Q , angegeben in Coulomb, an zwei Ladungspunkten im Kondensator auf. Zwischen den Ladungspunkten befindet sich im idealen Kondensator ein perfekt isolierendes Material (ideales Dielektrikum), da ansonsten die Ladung abgebaut werden würde. Wenn der Kondensator komplett geladen ist, fließt kein Strom mehr. Wie viel Ladung ein Kondensator in Abhängigkeit der Spannung aufnehmen kann, wird Kapazität C genannt und in der Einheit Farad angegeben. Dabei entspricht ein Farad einer Sekunde pro Ohm bzw. einer Amperesekunde pro Volt. Der Zusammenhang zwischen Spannung, Kapazität und Ladung ist in der folgenden Formel dargestellt [42, 44].

$$U[V] = \frac{Q[C]}{C[F]} \quad (22)$$

Äquivalent zum elektrischen Widerstand ist die Kapazität abhängig von dem Material und der Form eines Kondensators. Der Zusammenhang kann durch geometrische Parameter und Materialkennwerte beschrieben werden [41, 42]:

$$C[F] = \frac{\varepsilon_0[F \cdot (cm)^{-1}] \cdot \varepsilon_r[-] \cdot A[mm^2]}{d[mm]} \quad (23)$$

Die Fläche der Ladungspunkte, auch als Elektroden bezeichnet, ist A . Der Abstand zwischen den Elektroden ist d . ε_0 ist die Dielektrizitätskonstante des Vakuums und beträgt ca. $\varepsilon_0 = 8,854 \cdot 10^{-14} F \cdot (cm)^{-1}$. Im idealen Vakuum, welches einem idealen Dielektrikum entspricht, sammelt sich die elektrische Ladung an den Elektroden. Das bedeutet, dass es keinen Verlust durch Stromfluss zwischen den beiden Bereichen gibt. Die elektrische Leitfähigkeit ist dementsprechend Null. Da die Fläche und der Abstand die geometrischen Parameter repräsentieren, beschreiben ε_0 und ε_r die Materialkennwerte. Diese Materialkennwerte stellen die Fähigkeit des zwischen den Elektroden liegenden, isolierenden Materials dar elektrische Energie zu speichern. Dies wird auch als Polarisationsfähigkeit des Materials bezeichnet. Polarisationsfähigkeit kann als Ausrichtung geladener Teilchen innerhalb des Isolators nach einem elektrischen Feld verstanden werden. Diese Polarisierung speichert Energie und führt gleichzeitig zu einer Abschwächung des ursprünglichen elektrischen Feldes durch ein entgegengesetztes elektrisches Feld. Die relative Dielektrizitätskonstante ε_r , auch Dielektrizitätszahl oder Permittivitätszahl genannt, ist eine Materialkonstante und beschreibt die Annäherung der Polarisationsfähigkeit des Materials im Vergleich zu dem Vakuum als Relation. Für das ideale Vakuum ist der Betrag der relativen Dielektrizitätskonstante daher $\varepsilon_r = 1$. Da das ideale Vakuum keine (polarisierbaren) Teilchen enthält, nimmt die relative Dielektrizitätskonstante für andere Materialien ausschließlich Werte > 1 an [41, 42, 44, 46]. Der Kehrwert der relativen Dielektrizitätskonstante ist der Modulus M [42]. Als Permittivität ε_p wird das Produkt aus der relativen Dielektrizitätskonstante und der Dielektrizitätskonstante des Vakuums bezeichnet [41]:

$$\varepsilon_p[F \cdot (cm)^{-1}] = \varepsilon_0[F \cdot (cm)^{-1}] \cdot \varepsilon_r[-] \quad (24)$$

Wenn ein Material charakterisiert werden soll, kann daher von einer hohen bzw. niedrigen Permittivität gesprochen werden, also der Fähigkeit in dem gleichen elektrischen Feld stärker bzw. schwächer zu polarisieren und damit mehr bzw. weniger Energie zu speichern [41, 42]. Die Dielektrizitätskonstante beschreibt damit eine intrinsische elektrische Eigenschaft eines Materials [41, 43, 50].

In einem Wechselfeld, erzeugt durch einen Wechselstrom, werden Ladungsträger und Moleküle mit einem Dipol, d. h. zwei entgegengesetzten geladenen Punkten, zu Bewegung (Schwingungen) angeregt. Eine gute Übersicht über Arten induzierter Bewegungen durch elektrische Felder, z. B. Elektrorotation, Ausrichtung durch das elektrische Feld oder Elektrophorese, findet sich in der Quelle [51]. Diese Schwingung erzeugen die jeweilige Polarisation durch die Ausrichtung der Moleküle mit Dipol und der Ladungsträger. Die Dämpfung ist abhängig von der Art der geladenen Teilchen und deren Wechselwirkung mit der umgebenden Materie und führt zu einer Phasenverschiebung zwischen der Anregung und der Orientierung der Dipole[52]. Weitere Darstellungsmöglichkeiten sind beispielsweise die komplexe relative Dielektrizitätskonstante oder die komplexe elektrische Leitfähigkeit [51, 52].

Die Rückkehr in den Ursprungszustand nach der Anregung eines elektrischen Feldes wird als Relaxation bezeichnet. Dies kann auf den verschiedenen Polarisierungseffekten, z. B. der Dipol-Rotation von Wasser-Molekülen, beruhen. Die mittlere Zeit, welche benötigt wird, um in den Ursprungszustand zurückzukehren, wird als Relaxationszeit bezeichnet und mit der Variablen der Zeitkonstante τ_R dargestellt. Da es verschiedene Relaxation aufgrund der unterschiedlichen Polarisierungseffekte geben kann, kann es auch verschiedenen Zeitkonstanten geben [41, 43, 50–52]. Aus der Relaxationszeit lässt sich eine sog. Relaxationsfrequenz f_R ableiten, welche die mittlere Frequenz angibt, bei der die Polarisierung durch das reziproke Teilchen nicht mehr stattfinden kann, da das elektrische Feld sich schneller verändert als es die Trägheit der geladenen Teilchen zulässt. Der Zusammenhang zwischen der Zeitkonstanten und der Relaxationsfrequenz lautet [50, 52]:

$$\tau_R = \frac{1}{2\pi f_R} \quad (25)$$

Die Induktivität eines Systems wird üblicherweise mit einer Spule dargestellt (s. Abb. 6). Die Induktivität entspricht dem Widerstand eines Systems gegen Änderung der elektrischen Stromstärke. Die ideale Induktivität hat keinen elektrischen Widerstand und wird in der Einheit Henry angegeben. Ein Henry entspricht einer Ohmsekunde. Sowohl die Induktivität als auch die Kapazität sind frequenzabhängig und beeinflussen durch ihre Eigenschaften die elektrische Spannung und den Strom folgendermaßen [41, 42]:

$$v(t) = \frac{1}{C} \int_0^t i(t) dt \quad (26)$$

$$v(t) = L \frac{di(t)}{dt} \quad (27)$$

Daher spielen diese Elemente nur bei Wechselstrom eine größere Rolle [43]. Der Zusammenhang zwischen Systemeigenschaften und der Systemantwort nach einer Stimulierung durch einen Wechselstrom ist sehr komplex [43]. Zur Vereinfachung der Ableitung von Strom und Spannung über die Zeit kann die Fourier-Transformation genutzt werden. Diese verschiebt das Signal aus dem Zeitbereich in den Frequenzbereich. Dies führt auch dazu, dass die Unterteilung des Signals in realen und imaginären Part eingeführt wird. Die imaginäre Zahl j entspricht $\sqrt{-1}$, wodurch $j^2 = -1$ ergibt. [41–43] Eine ausführlichere Erklärung der Fourier-Transformation mit besonderem Bezug auf Impedanzspektroskopie findet sich in [41], [42] und [43].

Durch die Verschiebung von Zeitbereich in Frequenzbereich kann die Impedanz eines Kondensators und einer Spule einfach dargestellt werden. Das Verhältnis zwischen Strom und elektrischer Spannung kann durch die Verschiebung in den Frequenzbereich folgendermaßen beschrieben werden [41, 43]:

$$I_{Kapazität}(j\omega) = V_{Kapazität}(j\omega) \cdot j\omega C \quad (28)$$

$$I_{Induktivität}(j\omega) = \frac{V_{Induktivität}(j\omega)}{j\omega L} \quad (29)$$

Daraus lässt sich für ein Ersatzschaltbild mit nur kapazitiven bzw. induktiven Element die Impedanz ableiten [41, 43]:

$$Z_{Kapazität} = \frac{1}{j\omega C} \quad (30)$$

$$Z_{Induktivität} = j\omega L \quad (31)$$

In komplexen elektronischen Schaltkreisen oder in Ersatzschaltbildern als Approximation von komplexen Systemen werden meistens mehrere verschiedene Elemente genutzt, um eine gute Anpassung an das reale System zu finden. In diesen Fällen kann die Impedanz nicht durch eine einfache Induktivität, eine Kapazität oder ein Widerstand dargestellt werden. Die Impedanz entspricht in diesen Fällen einer Kombination der verschiedenen Schaltkreiselementen. Um die Unterteilung in realen und imaginären Anteil der Impedanz darzustellen, wird die eulersche Relation verwendet [41]:

$$e^{j\varphi} = \cos(\varphi) + j \sin(\varphi) \quad (32)$$

Damit können die Gleichungen (19) und (20) als komplexe Funktionen umgeschrieben werden, um die Impedanz aus der Zeitdomäne in die Frequenzdomäne zu verschieben [41]:

$$v(t) = V_A \cdot \sin(2\pi f t) = V_A \cdot \sin(\omega t) = \text{Re}\{V_A \cdot e^{j\omega t}\} \quad (33)$$

$$i(t) = I_A \cdot \sin(2\pi f t + \varphi) = I_A \cdot \sin(\omega t + \varphi) = \text{Re}\{I_A \cdot e^{j\omega t - j\varphi}\} \quad (34)$$

Die Impedanz lässt sich dann folgendermaßen in den Realteil Z_R und Imaginärteil Z_I umformen [41, 43]:

$$Z = Z_A \cdot e^{j\varphi} = Z_A \cdot (\cos(\varphi) + j \sin(\varphi)) \quad (35)$$

$$Z_R = Z_A \cdot \cos(\varphi) \quad (36)$$

$$Z_I = Z_A \cdot j \sin(\varphi) \quad (37)$$

Mit Hilfe der Betragsfunktion kann der Absolutwert der Impedanz bestimmt werden. Alternativ zu dem Real- und Imaginärteil kann die Impedanz auch in Phase und Absolutwert unterteilt werden. Die Phasenverschiebung lässt sich aus dem Zusammenhang des Real und Imaginärteils ableiten [41–43]:

$$\varphi = \arctan\left(\frac{Z_I}{Z_R}\right) \quad (38)$$

2.2.3 Darstellungsweisen der Impedanz

So wie es viele verschiedene mathematische Begriffe zur Beschreibung der Impedanz gibt, so gibt es auch viele verschiedene Möglichkeiten zur Visualisierung der Impedanz. Eine etablierte und einfache Methode der Darstellung ist die Lissajous Figur. Es folgen Erläuterungen zu den regelmäßig verwendeten Bode-Plots und den alternativen komplexen Zeigerdiagrammen.

2.2.3.1 Lissajous Figur

Die Impedanz ist in Abschnitt 2.2.2 als Verhältnis zwischen Strom und Spannung definiert worden. Daher ist eine einfache Variante die Darstellung durch die elektrische Spannung und den Strom. Dies wird in der folgenden Abbildung Abb. 7 als Lissajous Figur visualisiert. Typischerweise wird eine einzelne Sinuswelle als Eingangssignal auf der Ordinatenachse (y-Achse) dargestellt. Das Ausgangssignal, die Sinuswelle(n) der elektrischen Stromstärke, wird auf der Abszissenachse (x-Achse) geplottet. Die Lissajous Figur wird als direkte Darstellung bezeichnet, da diese aus dem Ausgangssignal direkt erzeugt werden kann. Bei gleicher Frequenz von Eingangs- und Ausgangssignal kann die Phasenverschiebung direkt ermittelt werden. Bei keiner Phasenverschiebung (0°) zwischen elektrischer Spannung und Strom wird eine Linie von links unten nach rechts oben dargestellt. Bei 90°-Phasenverschiebung entsteht ein Kreis. Bei 180° Phasenverschiebung entsteht wieder eine Linie, allerdings von links oben nach rechts unten. Alle Verschiebungen dazwischen werden durch Ellipsen dargestellt, welche sich aus der 0°-Linie entwickeln und mit Zunahme der Phasenverschiebung von bis zu 90° immer stärker einen Kreis nähern. Aus diesem Kreis wird bei zunehmender Phasenverschiebung wieder eine Linie, allerdings in der Ausrichtung der 180°-Linie [41–43].

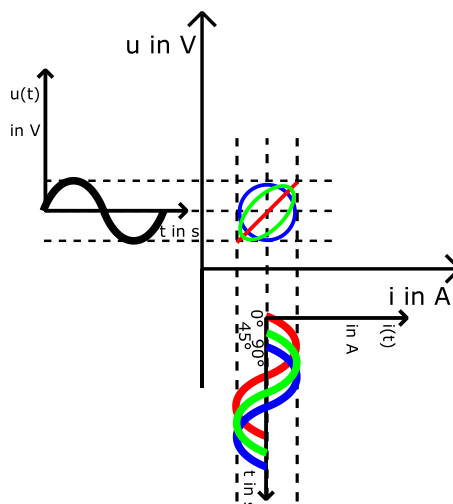


Abb. 7 Lissajous Figur mit verschiedenen Phasenverschiebungen: Rot - 0°, Grün - 45° und Blau - 90°

Heutzutage werden Lissajous Figuren aufgrund ihrer Präzision hauptsächlich zur quantitativen Analyse genutzt [41–43], z. B. zur direkten Analyse der Messwerte am Interface 1000E (Fa. Gamry Instruments)

(s. 11.4). Die Messgenauigkeit ist selten besser als 1 % und die Präzision zum Bestimmen der Phasenverschiebung liegt bei ca. zwei Grad [43]. Zusätzlich sind die analysierbaren Frequenzen limitiert [42].

2.2.3.2 Zeigerdiagramm

Im vorherigen Abschnitt wurde aufgezeigt, wie die Impedanz als komplexe Funktion sich in einen realen und einen imaginären Anteil zerlegen lässt (s. Formel (36) & (37)). Daraus lässt sich ein Zeigerdiagramm ableiten, welches auf der x-Achse den Realteil und auf der y-Achse den Imaginärteil wie in Abb. 8 darstellt. Der Vorteil dieser Darstellung ist, dass die Phasenverschiebung direkt aus dem Winkel des Vektors der Impedanz zur Abszissenachse (x-Achse) ablesbar ist. Der Nachteil der Darstellung ist, dass die Frequenz eines bestimmten Punktes nicht ausgelesen werden kann.

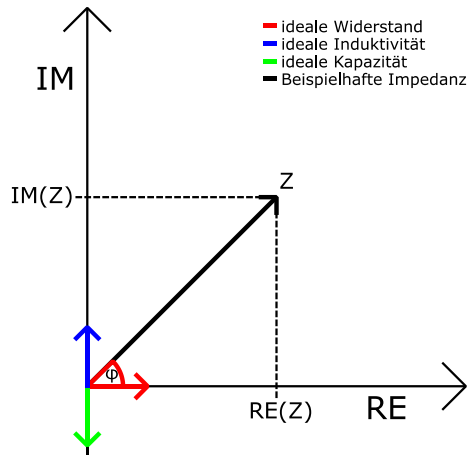


Abb. 8 Zeigerdiagramm mit beispielhafter Impedanz

2.2.3.3 Bode-Diagramm

Eine weitere Variante der Darstellung der Impedanz sind sogenannte Bode-Diagramme. Diese heutzutage oft genutzte Variante ist in der nachfolgenden Abb. 9 abgebildet. Bode-Diagramme bestehen aus zwei Plots. Der erste Plot, auch Amplitudengang genannt, zeigt typischerweise den Betrag der Impedanz (y-Achse) über der Frequenz (x-Achse). Der zweite Plot, auch Phasengang genannt, zeigt typischerweise die Phasenverschiebung (y-Achse) über der Frequenz (x-Achse). In vielen Anwendungen wird der Frequenzbereich so groß wie möglich gewählt, um möglichst viele Informationen darzustellen. Daher ist die Frequenz oftmals logarithmisch angegeben. Es gibt noch eine Variante, die statt dem Betrag der Impedanz den Realteil der Impedanz und statt der Phasenverschiebung den Imaginärteil der Impedanz angibt. Diese sind mithilfe der Formeln in Abschnitt 2.2.2 übertragbar. Des Weiteren werden die beiden Graphen manchmal in einem Graph dargestellt mit zwei separaten y-Achsen [41–43].

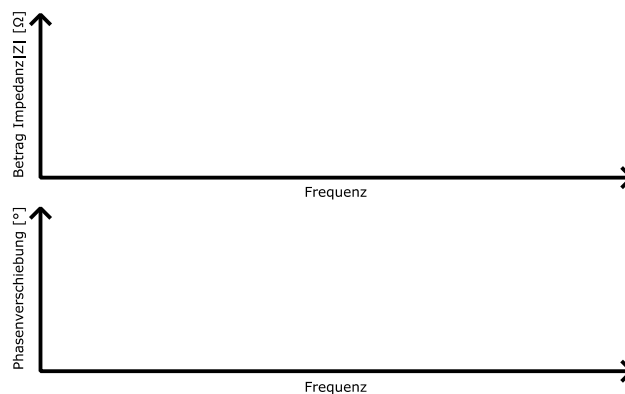


Abb. 9 Bode-Diagramm mit einer Aufteilung der Frequenz nach dem Betrag der Impedanz und Phasenverschiebung

2.3 Grundlagen der Messtechnik

Messtechnik ist heutzutage ein Grundpfeiler der medizinischen Forschung und der klinischen Praxis. Daher ist auch ein vermehrter Einsatz in der Medizintechnik zu beobachten [53]. Messen bezeichnet eine Tätigkeit des Erfassens und Darstellens einer physikalischen Größe. Das Darstellen wird durch den normierten Bezug zu einer definierten Einheitsgröße, z. B. elektrischer Widerstand in Ohm, erreicht [54]. Auf die Einheitsgrößen wurde bereits in den vorherigen Kapiteln eingegangen, daher beschäftigen sich die nachfolgenden Abschnitte vorrangig mit dem Erfassen der Messgrößen. Im Folgenden soll zuerst ein kurzer, allgemeiner Abschnitt zur Messtechnik mit einer Einführung in die Grundbegriffe das Thema einleiten. In den folgenden Kapiteln wird auf die genutzten Messtechniken, Dehnmessstreifen und elektrische Impedanzspektroskopie und deren Messprinzip eingegangen. Eine Übersicht über eine große Anzahl von weiteren Sensoren für biomechanische Anwendungen findet sich z. B. in [47].

2.3.1 Grundbegriffe: Messgröße, Messobjekt und Messsystem

Als Messgröße wird die physikalische Größe bezeichnet, welche erfasst werden soll. Beispiele hierfür sind z. B. der elektrische Widerstand [54]. In implantierbaren Systemen können die Messgrößen unterteilt werden in biophysikalische und biochemische Messgrößen sowie Messgrößen zur Überwachung des Implantates. Die biophysikalischen und biochemischen Messgrößen gehen vom Körper aus, sind also biologischen Ursprungs. Die Erfassung dieser Größen ermöglicht die Bewertung und Beurteilung bestimmter Körperfunktionen. Die biophysikalischen Messgrößen werden weiterhin in elektrische und nicht-elektrische Messgrößen unterteilt. Die biophysikalischen, elektrischen Messgrößen sind bioelektrische Signale. Typische Anwendungsbeispiele sind das Elektrokardiogramm (EKG), welches zur Beurteilung der Herzfunktion dient und die Elektroenzephalografie (EEG), welches zur Beurteilung der Hirnfunktion genutzt wird. Die Frequenzen von biophysikalischen, elektrischen Signalen liegen zwischen 0 Hz - 10 kHz mit Amplituden von 5 μ V bis zu 130 mV. Unter biochemischen Messgrößen wird beispielsweise der Sauerstoffgehalt oder die Glukosekonzentration im Blut verstanden [55]. Die erfassten Messgrößen müssen durch die Sensoren anschließend in typischerweise elektrische Signale umgewandelt werden, sodass diese verarbeitet werden können.

Als Messobjekt wird der Träger der Messgröße verstanden [54]. Wenn beispielsweise ein DMS auf einem Osteosyntheseimplantat appliziert wird, so ist dieses das Messobjekt. Falls dieses noch im Verbund mit einem Knochen ist, so können diese gemeinsam das Messobjekt darstellen.

Ein Messsystem beinhaltet sowohl die Messeinrichtung als auch die messwertbeeinflussenden Abschnitte des Messobjektes [54]. Neben dem Einsatz eines implantierbaren Messsystems zum Erfassen von biophysikalischen und biochemischen Eigenschaften ist das zweite Einsatzgebiet die Funktionskontrolle bzw. Überwachung von Implantaten. Es werden physikalische Eigenschaften erfasst, welche nicht direkt biologischen Ursprungs sind. In der Orthopädie ist die Prüfung von mechanischen Belastungen der Implantate besonders interessant. Beispiel für diese Anwendungen sind Kräfte- und Momente-messende Implantate wie Osteosyntheseplatten oder Endoprothesen. Die Messergebnisse können als Ausgangsbasis für die Optimierung der Implantate dienen, aber auch In-vivo-Heilungsverläufe überwachen oder Lockerungen des Verbundes mit dem Knochen frühzeitig registrieren [55].

2.3.2 Dehnmessstreifen

Um die Dehnung auf einer Oberfläche zu messen, werden überwiegend Dehnmessstreifen genutzt. [55]. DMS sind dehnungsabhängige Widerstände, welche mit Hilfe von Klebern auf mechanisch belastete Bereiche aufgebracht werden. Diese können die Oberflächendehnung und -stauchung ε (s. 2.1.1) auf den applizierten Bereichen aufnehmen. Eine schematische Darstellung eines DMS zeigt Abb. 10. DMS können bereits sehr kleine Änderungen messen, weisen also eine hohe Empfindlichkeit auf

[35, 36, 55]. Die Wahl des Klebstoffes ist von dem Werkstoff und den Einsatzbedingungen abhängig. Anwendungsgebiete sind Maschinen, Maschinenteile, Druckbehälter, Tragwerke, Gebäude und ähnliche Anwendungsszenarien [36]. DMS sind für In-vivo-Anwendung im Bereich der Biomechanik schon in den 1960er-Jahren verwendet worden. Dieses etablierte Verfahren wird insbesondere auf Fragestellungen mit Bezug zum muskuloskelettalen System vielfältig eingesetzt. Dies betrifft explizit die Osteosynthese und die Endoprothetik [36, 55].

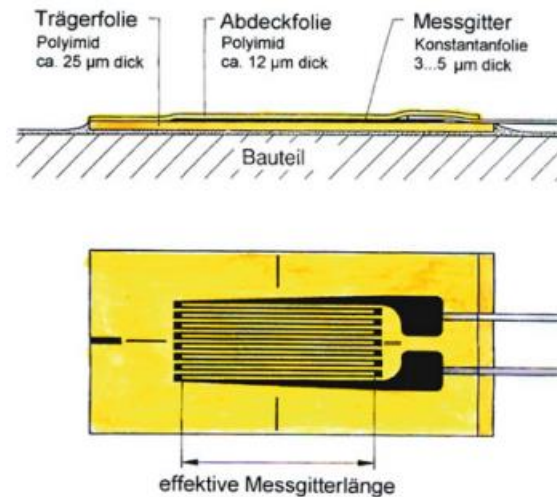


Abb. 10 Prinzipieller Aufbau eines heute in großen Stückzahlen angewendeten Standard-Folien-Dehnmessstreifens mit metallischem Messgitter mit mäanderförmiger Struktur [35]

Die aufgenommene Dehnung ist die Eingangsgröße von DMS. Die Ausgangsgröße ist die gemessene Veränderung des elektrischen Widerstandes. Es gibt zwei unterschiedliche Arten von DMS: Metallische-DMS und Halbleiter-DMS [36]. Die theoretische Grundlage der Dehnmessstreifen bildet Formel (15). Der elektrische Widerstand des DMS wird durch die Verformung verändert. Dies beruht auf zwei Effekten: der geometrischen Verformung und der Änderung der Materialkennwerte. Beim DMS ist der Materialkennwert der spezifische Widerstand ρ (s. (15)), welcher sich durch die Verformung ändert. Das Verhältnis zwischen der Eingangs- (Dehnung) und Ausgangsgröße (elektrischer Widerstand) wird durch den k-Faktor [k] beschrieben [35, 36]:

$$\frac{dR}{R} = k \cdot \varepsilon \quad (39)$$

, wobei die durch die Längenänderung erzeugte Widerstandsänderung $\frac{dR}{R}$ in Abhängigkeit von der Längenänderung $\varepsilon = \frac{dl}{l}$ (s. (3)) gesetzt wird. Der k-Faktor ist abhängig von den beiden Effekten, die zur Widerstandsänderung (geometrische Verformung und Änderung der Materialkennwerte) beitragen, was aus folgender Formel ersichtlich wird [35, 36]:

$$\frac{dR}{R} = \frac{d\rho}{\rho} + \frac{dl}{l}(1 + 2\nu) = \frac{d\rho}{\rho} + \varepsilon(1 + 2\nu) = \varepsilon \cdot \left(1 + 2\nu + \frac{\frac{d\rho}{\rho}}{\varepsilon} \right) = \varepsilon \cdot k \quad (40)$$

Da für diese Ausarbeitung mit kommerziellen metallischen-DMS gearbeitet wird, sind im Folgenden diese gemeint, wenn von DMS gesprochen wird. Gründe für die Nutzung dieser DMS mit Bezug zu Implantaten in der Osteosynthese sind in [36] aufgeführt. Nachfolgend wird auf weitere Details der metallischen-DMS eingegangen.

Als Trägerwerkstoff werden verschiedene Materialien eingesetzt. Besonders verbreitet ist Polyamid, es werden aber auch Epoxidharz und Epoxidphenolharz verwendet [35, 36]. Die mittleren k-Faktoren für die verschiedenen Materialien variieren zwischen 2,05 (Konstantan) bis 6 (Platin-Iridium & Platin) [36]. Die k-Faktoren der DMS mit gleichen Trägerwerkstoffmaterialien hängen von einer Vielzahl von Variablen ab, z. B. Formgebung, Wärmebehandlung, Kombination mit Trägermaterialien. Daher variieren die k-Faktoren in der Praxis leicht, sogar zwischen verschiedenen Fertigungslosen. Hersteller geben daher oftmals die k-Faktoren nach experimenteller Ermittlung an. Diese Angaben haben erfahrungsgemäß bei großen Herstellern eine hohe Zuverlässigkeit, solange die Fließgrenze (s. 2.1.3) nicht überschritten wird [35].

An Oberflächen von Messobjekten ist die Belastung allgemein zweiachsig. DMS sind ausgelegt, die Dehnung in eine bestimmte Belastungsrichtung zu messen. Die ausgewählte Belastungsrichtung (Messrichtung) wird durch die Ausrichtung des Messgitters (s. Abb. 10) festgelegt. Die senkrechte Dehnung zur Messrichtung wird Querdehnung genannt. Durch Belastungen in andere Richtungen wird allerdings auch der Ausgangswert beeinflusst. Die Beeinflussung des Ausgangssignals (Widerstandsänderung) wird Querempfindlichkeit genannt. Bei modernen DMS wird diese durch breite Querverbindungen im Messgitter kompensiert, sodass diese einen geringen Einfluss auf das Ausgangssignal hat. Bei Messungen verschiedener DMS wurde die Querempfindlichkeit mit Werten zwischen ca. 2 % bis -0,5 % angegeben [35].

Des Weiteren beeinflusst die Temperatur die Ausgangsgröße. Dies ist ausführlich in [35, 36] beschrieben. Dies kann z. B. auch durch Eigenerwärmung entstehen, weshalb eine Abschaltung der Spannung zwischen den Messintervallen bei ausreichendem zeitlichem Abstand sinnvoll ist [55]. Zusätzlich führt die Nutzung einer Wheatstone'sche Vollbrückenschaltung (s. nächste Absatz) zu einer fast vollständigen Kompensation der Temperatureinflüsse bei Nutzung gleicher k-Faktoren der DMS [35, 36]. Aufgrund der Annahme von relativ konstanten Temperaturverhältnissen im Körper wird auf dieses Phänomen nicht weiter eingegangen, da die geplante Anwendung in vivo stattfindet.

Die verbreitetste und wichtigste Schaltung zum Messen mit DMS ist die Wheatstone'sche Brückenschaltung. Die zwei typischen Darstellungsformen sind in Abb. 11 abgebildet [35, 36]. Diese eignen sich besonders, um kleine Messwerte nachzuweisen [55]. Die Grundgleichung der Wheatstone'schen Brückenschaltung lautet [35, 36]:

$$\frac{U_M}{U_B} = \frac{R_1}{R_1 + R_2} - \frac{R_3}{R_3 + R_4} \quad (41)$$

Damit wird die Brückenausgangsspannung im Verhältnis zur Brückenspeisespannung, auch Brückenempfindlichkeit genannt, in Abhängigkeit der verschiedenen elektrischen Widerstände dargestellt. Durch die Angabe der Brückenempfindlichkeit ist das Ergebnis unabhängig von der Brückenspeisespannung [35]. Wenn sich alle der einzelnen Widerstände der Brückenschaltung verändern können (Vollbrücke), da diese DMS sind, ergibt sich aus der Grundgleichung folgende Formel [35, 36]:

$$\frac{U_M}{U_B} = \frac{R_1 + \Delta R_1}{R_1 + \Delta R_1 + R_2 + \Delta R_2} - \frac{R_3 + \Delta R_3}{R_3 + \Delta R_3 + R_4 + \Delta R_4} \quad (42)$$

Unter der Annahme, dass die elektrische Widerstände der DMS gleich sind, $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_0$, kann folgende Gleichung der Wheatstone'schen Brückenschaltung formuliert werden [35]:

$$\begin{aligned} \frac{U_M}{U_B} &= \frac{R_0 + \Delta R_1}{2R_0 + \Delta R_1 + \Delta R_2} - \frac{R_0 + \Delta R_3}{2R_0 + \Delta R_3 + \Delta R_4} \\ &= \frac{R_0 \cdot (\Delta R_1 - \Delta R_2 + \Delta R_3 - \Delta R_4) + \Delta R_1 \cdot \Delta R_2 - \Delta R_3 \cdot \Delta R_4}{2R_0 \cdot (2R_0 + \Delta R_1 + \Delta R_2 + \Delta R_3 + \Delta R_4) + (\Delta R_1 + \Delta R_2) \cdot (\Delta R_3 + \Delta R_4)} \end{aligned} \quad (43)$$

Diese Formel kann durch die plausible Annahme, dass R_0 sehr viel größer ist als Änderung des elektrischen Widerstandes der DMS ΔR_i , vereinfacht werden [35]:

$$\frac{U_M}{U_B} = \frac{(\Delta R_1 - \Delta R_2 + \Delta R_3 - \Delta R_4)}{2 \cdot (2R_0 + \Delta R_1 + \Delta R_2 + \Delta R_3 + \Delta R_4)} \quad (44)$$

Aus dieser Gleichung wird ersichtlich, dass die Brückenempfindlichkeit von gleichmäßigen Änderungen der elektrischen Widerstände keine Auswirkungen auf die Ausgangsspannung haben. Dies ist auch der Grund, weshalb die Temperaturschwankungen sowie andere auf alle DMS gleichmäßig wirkenden Störeinflüsse sehr gut kompensiert werden. Außerdem kann abgeleitet werden, dass bei Änderung eines einzelnen DMS nichtlineares Verhalten auftritt, was aber als gute Näherung als lineares Verhalten betrachtet werden kann, da R_0 typischerweise sehr viel größer ist als die Änderungen eines einzelnen DMS [35].

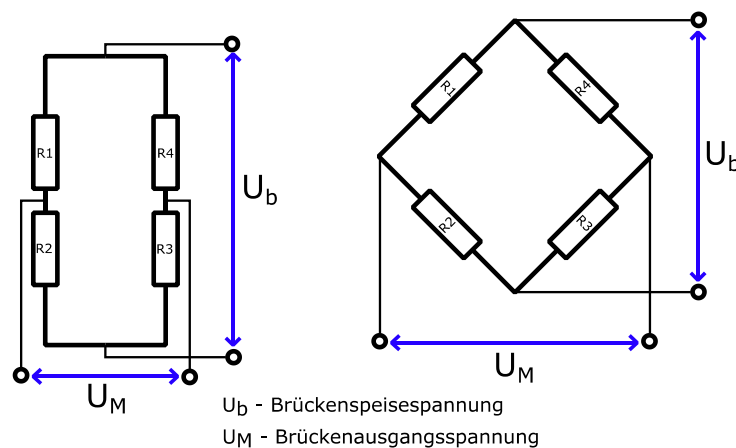


Abb. 11 Darstellungsformen der Wheatstone'sche Brückenschaltung. Je nach Anordnung der Messensoren (DMS) bzw. Widerstände wird dieser Messaufbau unterschieden: Messsensor: R1 & Widerstand: R2-R4 – Viertelbrücke; Messsensor: R1, R2 & Widerstand: R3, R4 – Halbbrücke; Messsensor: R1-R4 – Vollbrücke.

2.3.3 Elektrische Impedanzspektroskopie

Elektrische Impedanzspektroskopie, auch als Impedanzspektroskopie, EIS oder elektrochemische Impedanzspektroskopie bezeichnet, beschreibt eine Technik, welche die Änderung der elektrischen Eigenschaften über einen Frequenzbereich vermisst. Die elektrischen Eigenschaften werden durch die Messgröße Impedanz dargestellt [41–43, 48, 49].

Es gibt drei verschiedene Arten der Impedanzspektroskopie. Neben der üblichen Nutzung von einer festen Frequenz zum Stimulieren eines Systems kann auch ein einzelner Spannungsimpuls oder eine Sprung-Funktion zum Anregen und Vermessen des zeitvarianten Stroms genutzt werden. Die dritte Option ist die zeitliche Messung des weißen Rauschens [43]. Im Folgenden wird nur auf die am stärksten verbreitete Form [43], die Messung der Impedanz während einer Stimulation durch eine feste Frequenz und deren Darstellung, eingegangen. Diese Auswahl wurde aufgrund der Nutzung dieser Messtechnik für diese Ausarbeitung getroffen.

Durch die Messung der elektrischen Eigenschaften über einen Frequenzbereich statt der Messung über einen Zeitbereich grenzt sich die Impedanzspektroskopie von anderen elektrochemischen Messmethoden ab. Eine Übersicht über das Grundexperiment ist in der Abb. 12 dargestellt. Eine Spannungs- oder Stromquelle leitet einen elektrischen Stromfluss in das System. Es werden als Ausgangssignale aus dem System die Spannung und der Strom gemessen. Die Impedanz kann anschließend rechnerisch bestimmt werden (s. 2.2). Im Folgenden wird sich auf die Variante fokussiert, welche eine Spannung induziert. Das Gerät, welches typischerweise für spannungsinduzierte

Experimente genutzt wird, heißt Potentiostat. Impedanzspektroskopie wird in einer Vielzahl von Anwendungen genutzt, u. a. Materialtestung, Untersuchungen von Effekten an Oberflächenschnittstellen von Elektroden, Untersuchung biologischer Materialien oder bei Korrosionstestungen [41, 42, 49, 56].

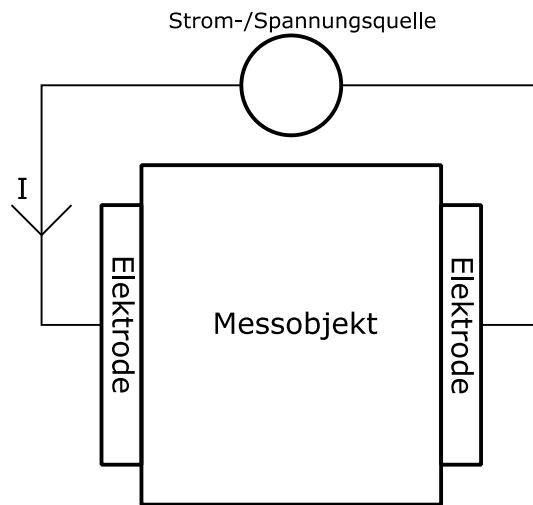


Abb. 12 EIS-Grundexperiment

2.3.3.1 Anforderungen für elektrische Impedanzmessungen

Bei Impedanzmessungen sind einige Anforderungen einzuhalten, damit die Ergebnisse als zuverlässig gelten können. Zum Überprüfen der Anforderungen können die Kramers-Kronig-Beziehungen mit Bezug auf Linearität, Kausalität, Stabilität und Stationarität genutzt werden. Die Erfüllung dieser Anforderungen wird nicht nur für zuverlässige Ergebnisse benötigt, sondern ist auch notwendig, damit die Fourier-Transformation (s. 2.2.2) angewendet werden kann. Daher ist die Impedanz auch nur in vollständiger Art und Weise definiert, wenn diese vier Anforderungen (Linearität, Kausalität, Stabilität und Stationarität) erfüllt werden [41–43, 57].

Linearität wird beim Verhältnis von Spannung zu Strom typischerweise angenommen, z. B. durch das Ohm'schen Gesetz (s. 2.2.1). Diese Annahme ist eine Vereinfachung und wird als sogenannte Pseudo-Linearität bezeichnet. Das Verhältnis zwischen Strom und Spannung verhält sich entsprechend der Darstellung der folgenden Abb. 13 [41, 43, 57].

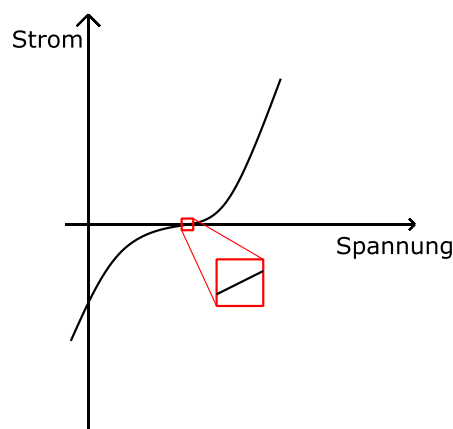


Abb. 13 Darstellung der Pseudo-Linearität

Pseudo-Linearität bezeichnet die Annahme, dass das Verhältnis zwischen Strom und Spannung in einem kleinen Bereich annähernd linear verhält. Pseudo-Linearität ist eine oft genutzte Vereinfachung,

welche sich als verhältnismäßig und sinnvoll herausgestellt hat. In der Abbildung ist erkennbar, dass diese Annahme für kleine Bereiche zutreffend ist. Im Normalfall wird bei einem Eingangssignal mit einer Spannungsamplitude zwischen 1-10 mV ein pseudo-lineares Verhalten erreicht [41–43]. Allerdings ist dieser Wert auch abhängig von anderen Faktoren, beispielsweise dem Elektrodenmaterial. Zum Beispiel zeigt Platin bei Spannungsamplitude von 50 mV noch pseudo-lineares Verhalten [58]. Grundsätzlich ist eine Erhöhung der Amplitude des Eingangssignales vorteilhaft, da sich das Signal-Rausch-Verhältnis (engl.: signal-to-noise ratio – SNR) mit abnehmender Amplitude verschlechtert. Auf der anderen Seite erzeugen hohe Eingangsamplituden Oberschwingungen im Ausgangssignal. Diese sind somit durch Artefakte überlagert. Die Prüfung auf solche Oberschwingungen ist ein weiterer Weg, die Linearität nachzuweisen. Einige Geräte, bspw. Frequenzganganalysatoren, können die Oberschwingungen im Ausgangssignal unterdrücken. Es ist ein möglichst lineares Verhältnis zwischen Spannung und Strom notwendig, um verlässliche Ergebnisse zu erhalten. Diese konkurrierenden Faktoren, SNR und Linearität, müssen zur Bestimmung einer optimalen Eingangsamplitude bei EIS-Experimenten abgewogen werden [41–43, 58].

Kausalität ist eine weitere Anforderung für eine einwandfrei definierte Impedanz sowie für zuverlässige Ergebnisse. Kausalität bedeutet für diesen Fall, dass das Ausgangssignal allein von den Eingangssignalen, sowohl den Aktuellen als auch den Ehemaligen, abhängig ist. Daher ist dieses Kriterium verletzt, wenn das Ausgangssignal durch äußere Einflüsse verändert wird. Dieses Kriterium kann beispielsweise überprüft werden, indem das Ausgangssignal ohne Eingangssignal auf Rauschen getestet wird. Beispiele, welche zu einer Verletzung des Kausalitätskriteriums führen können, sind Relaxation der Spannung, des Stromes oder der Konzentration oder Temperaturfluktuationen. Weitere Gründe für Abweichung vom Kriterium können Abweichung durch das Messgerät selbst sein (s. 2.3.3.3) [41–43].

Damit das Kriterium für Stabilität erfüllt ist, müssen zwei Bedingung erfüllt sein. Die erste Bedingung ist, dass das untersuchte System im gleichen Zustand verbleibt, wenn kein Eingangssignal appliziert wird. Die zweite Bedingung ist erfüllt, wenn das untersuchte System nach einer Anregung wieder in den ursprünglichen Zustand zurückkehrt. Diese Bedingung führen zusammen zu der Anforderung, dass das untersuchte System keine Energie bereitstellt. Anders formuliert: die gesamte gemessene Energie vom untersuchten System darf nicht die Energie des Eingangssignals überschreiten [41–43]. Dieses Kriterium und das Kriterium der Stabilität werden manchmal auch zusammen als Stationarität oder Zeitinvarianz des Systems bezeichnet [41–43, 57].

Das Kriterium Stationarität ist erfüllt, wenn sowohl die imaginäre Komponente als auch die reale Komponente der Impedanz über den gesamten Frequenzbereich im endlichen Wertebereich liegen. Des Weiteren muss die Impedanzkurve über den Frequenzbereich zwischen null und unendlich eine stetige Funktion sein. Insbesondere an den Grenzbereichen, bei null und unendlich, muss die Impedanz sich einem konstanten realen Wert annähern [42, 43, 57].

Die Kramers-Kronig-Beziehungen sind Gleichungen von Integralen, welche einen imaginären und einen realen Wert zueinander in Beziehung setzen. Aufgrund der Möglichkeit aus realen Werten den imaginären Anteil zu berechnen, werden diese auch als Übertragungsfunktion bezeichnet. Die Kramers-Kronig-Beziehung wird für EIS-Experimente genutzt, um aus den Ergebnissen der Impedanzmessung den imaginären Anteil aus dem realen Anteil und den realen Anteil aus dem imaginären Anteil zu berechnen und zu prüfen, ob die theoretisch berechneten Werte mit den experimentellen Daten übereinstimmen [41–43, 57].

$$Z_R(\omega) = Z_R(\infty) + \frac{2}{\pi} \int_0^{\infty} \frac{xZ_I(x) - \omega Z_I(\omega)}{x^2 - \omega^2} dx \quad (45)$$

$$Z_R(\omega) = Z_R(0) + \int_0^\infty \frac{x Z_I(x) - \omega Z_I(\omega)}{x^2 - \omega^2} dx \quad (46)$$

$$Z_I(\omega) = -\frac{2\omega}{\pi} \int_0^\infty \frac{Z_R(x) - Z_R(\omega)}{x^2 - \omega^2} dx \quad (47)$$

Aus dieser Beziehung ist es auch möglich die Phasenverschiebung zu berechnen [42, 43].

$$\varphi(\omega) = \frac{2\omega}{\pi} \int_0^\infty \frac{\ln Z(x)}{x^2 - \omega^2} dx \quad (48)$$

Die berechneten Werte werden mit den experimentell bestimmten Werten verglichen, um die experimentellen Ergebnisse zu validieren. In der Literatur finden sich viele Abwandlungen dieser Gleichungen [41–43, 57]. Es ist in praktischen Anwendungen unmöglich experimentelle Daten zwischen null und unendlich zu messen. Daher existieren verschiedene Ansätze, um die Kramers-Kronig-Beziehung trotzdem nutzen zu können, beispielsweise Approximationen mittels Polynomen oder elektrischen Ersatzschaltbildern [42, 57].

Die Kramers-Kronig-Beziehung reagiert sehr sensibel auf stochastische Fehler. Um korrekte Werte zu berechnen, sollte die Summe dieser Fehler insgesamt Null ergeben [42]. Abweichungen von den berechneten Werten zu den experimentell bestimmten Werten in den hohen Frequenzbereichen werden typischerweise mit Artefakten durch das Messgerät in Verbindung gebracht. In den niedrigen Frequenzbereichen werden Abweichungen zwischen gemessenen und theoretisch bestimmten Ergebnissen eher mit einem nicht-stationären Verhalten des Experiments zugeordnet. Des Weiteren kann es passieren, dass systematische Abweichungen, welche sich gleichmäßig über den gesamten Messbereich erstrecken, nicht als Fehler erkannt werden. Daher ist es besonders wichtig, systematische Messabweichungen auszuschließen. Für den Nachweis valider Messergebnisse ist es deswegen notwendig, dass die Kramers-Kronig-Beziehung geprüft werden, aber nicht ausreichend. [41, 42].

2.3.3.2 Messtechniken und -aufbau

Es gibt verschiedene Formen des Messaufbaues für Impedanzmessungen: Zwei-, Drei- und Vierleitermessungen. Die Formen des Messaufbaues unterscheiden sich durch verschiedene Positionierungen der Elektroden. Es wird zwischen vier Elektrodentypen unterschieden: die Arbeitselektrode (Working Electrode – WE), die Arbeitsmesselektrode (Working Sense Electrode – WS), die Referenzelektrode (Reference Electrode – RE) und die Gegenelektrode (Counter Electrode – C). Der quantitative Verlauf eines beispielhaften Spannungsabfalles zwischen den unterschiedlichen Elektroden ist in der nachfolgenden Abbildung dargestellt (s. Abb. 14). Der höhere Spannungsabfall zwischen den spannungsinduzierenden Elektroden (WE & C) und den Messelektroden (WS & RE) ist mit den Effekten an dem Elektroden-Elektrolyt-Übergang erklärbar (s. 2.3.3.3) [43, 59].

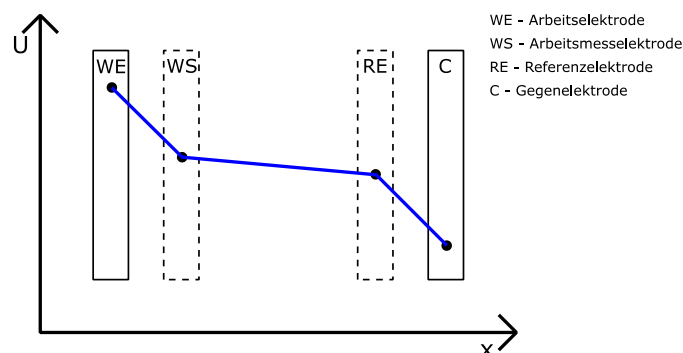


Abb. 14 Quantitativer Verlauf eines beispielhaften Spannungsabfalls über einen Weg innerhalb eines Messobjektes mit den ange deuteten Messpunkten. Beispielhafte Darstellung der Elektroden

Der traditionelle Messaufbau ist die Zweileitermessung, auch Zwei-Elektroden-Messung genannt [60]. Es ist der einfachste Messaufbau. Für diesen Messaufbau können in realen Anwendungen mit einem Potentiostat, welches für Vierleitermessungen geeignet ist, die Arbeitsmeselektrode bzw. die Referenzelektrode mit der Arbeits- bzw. der Gegenelektrode verbunden werden, um aus einer Vierleitermessung eine Zweileitermessung zu machen (s. Abb. 15). Die Impedanz wird zwischen der Arbeits- und Gegenelektrode gemessen (s. Abb. 14). Folglich wird der große Spannungsabfall, welcher entsteht, wenn der Strom den Übergang zwischen Elektrodenoberfläche und Elektrolyt passiert, auch gemessen. Dieser beeinflusst das Messergebnis stark. Daher wird dieser Messaufbau oftmals verwendet, wenn keine Vierleitermessung möglich ist, beispielsweise bei Batterietestungen. [41, 59, 60].

Ein weiteres Messsystem ist die Dreileitermessung. In diesem Messaufbau wird die Arbeitsmeselektrode mit der Arbeitselektrode kurzgeschlossen (s. Abb. 15). Daher wird die Spannung zwischen Referenz- und Arbeitselektrode gemessen (s. Abb. 14). Somit können je nach Anordnung der Referenzelektrode die elektrischen Eigenschaften eines Abschnittes des Messobjektes und der Arbeitselektrode vermessen werden. Diese Anordnung wird am häufigsten verwendet, um die Grenzflächeneffekte an der Elektrodenoberfläche zu untersuchen. Dafür wird die Referenzelektrode möglichst nah an die Arbeitselektrode positioniert, sodass nur ein vernachlässigbar kleiner Abschnitt der Probe vermessen wird. Daher wird die gemessene Impedanz hauptsächlich durch die Grenzfläche der Elektrode bestimmt [41, 59].

Der anspruchsvollste Messaufbau wird bei der sogenannten Vierleitermessung bzw. Vier-Elektroden-Messung [60] eingerichtet. Hier werden die Messelektroden (WS & RE) beide von den spannungsinduzierenden Elektroden (WE & C) getrennt. Dies ist in der nachfolgenden Abb. 15 dargestellt. Daher wird zwischen zwei Punkten in dem Messobjekt gemessen, sodass die Spannungsabfälle an der Elektrodenoberfläche zu dem Messobjekt nicht im Ausgangssignal vorhanden sind (s. Abb. 14). Folglich ist das gemessene Impedanzsignal frei von chemischen Reaktionen, welche an der Arbeits- oder Gegenelektrode auftreten und der Impedanz der Arbeits- und Gegenelektrode selbst sowie von deren Kabeln und Anschlüssen. Daher ist die Vierleitermessung eine Verbesserung zu der Zweileitermessung, wenn das Messobjekt der Untersuchungsgegenstand ist. Beispiele für Messobjekte sind biologische Membranen und kolloidale Lösungen. Die Referenz- und Arbeitsmeselektrode werden an ein Gerät mit einer hohen Impedanz angeschlossen, um parasitäre Stromflüsse möglichst gering zu halten (s. 2.3.3.3), während die Spannung bestimmt wird. Der Nachteil dieses Messaufbaus ist die erhöhte Komplexität sowie die damit einhergehenden erhöhten Kosten. Zusätzlich kann das Einbringen von separaten Messelektroden Schwierigkeit bei der Umsetzung erzeugen, z. B. bei Festkörpern oder sehr kleinen Proben [41, 59].

Es gibt Störeinflüsse, welche speziell bei Drei- und Vierleitermessungen auftreten (s. 2.3.3.3). Dennoch wirkt sich dieser Versuchsaufbau bei Untersuchungen, die sich nur auf die elektrischen Eigenschaften einer Probe fokussieren, mindernd auf die Störeinflüsse aus. Die Impedanz der Arbeits- und Gegenelektrode wird nicht im Ausgangssignal ausgegeben und die Störeinflüsse, welche an der Elektrodenoberfläche entstehen, sind vernachlässigbar. Also ist das Ausgangssignal hauptsächlich von den Messelektroden und dem Messobjekt abhängig. Nachteilig wirken sich dafür die speziellen Störeinflüsse aus, welche bei diesem Messaufbau entstehen [41–43].

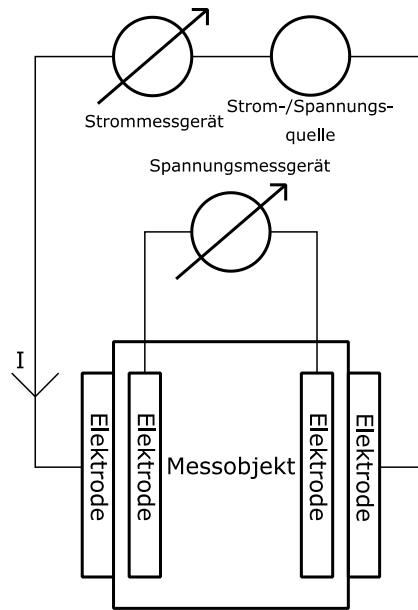


Abb. 15 Vereinfachte Darstellung einer Vierleitermessung

2.3.3.3 Störeinflüsse

Es gibt verschiedene Arten von Artefakten, welche bei Impedanzspektroskopie-Untersuchungen auftreten können. Zum Verständnis und zur Interpretation der Daten ist es notwendig, diese zu kennen. Bei der Analyse der Ergebnisse sollten das Wissen über mögliche Artefakte mit einbezogen werden, um eine gute Interpretation der Daten zu erreichen. Eine Beschreibung verschiedener Messtechniken der Impedanzspektroskopie ist im Abschnitt 2.3.3.2 vorhanden. Es ist bereits durch den Messaufbau möglich einige Artefakte zu vermeiden oder deren Einfluss auf das Ausgangssignal zu minimieren. Es gibt bzgl. der Genauigkeit des Ausgangssignals Informationen von einigen Messgeräte-Herstellern, wie exakt die Messergebnisse von Impedanzmessungen sind. Dies ist auch bei dem Potentiostat *Interface 1000E* (Fa. Gamry Instruments) der Fall. Die Messsicherheit wird als Genauigkeits-Darstellungen (s. 11.4) des Messequipments dargestellt und liefert über einen gewissen Frequenzbereich bei ausgewählten Impedanz-Bereichen Angaben zur Messgenauigkeit unter vorgegebenen Umständen, z. B. der Kabellänge oder der Amplitude der Eingangsspannung. Allerdings sind nicht alle Artefakte durch das Messequipment begründet, weshalb ein Verständnis für die Messtechnik sowie weitere mögliche parasitäre Effekte notwendig ist [41, 42, 61].

Es ist fast unausweichlich, dass Messfehler während eines EIS-Experiments erzeugt werden. Die Fehler können in systematische und zufällige Fehler oder Messabweichungen unterteilt werden. Die zufälligen Messabweichungen können, beispielsweise durch mittelnde oder glättende Verfahren, auch nach den Messungen ausgeglichen werden. Systematische Fehler führen zu durchgängigen Messabweichungen, welche nicht durch mittelnde oder glättende Verfahren nachträglich entfernt werden können. Um systematische Fehler in den Messergebnissen zu vermeiden, kann das Messequipment kalibriert werden. Das Ziel des Kalibrierens ist eine Beziehung zwischen den Messergebnissen und den realen Werten herzustellen. Mit dieser Relation ist es möglich, die systematischen Abweichungen herauszurechnen. In der praktischen Anwendung wird das Kalibrieren oftmals mithilfe der Messung eines Testobjektes mit bekannten Werten erreicht. Für die Impedanzspektroskopie bietet sich ein Testkörper mit bekannter Leitfähigkeit und Kapazität an (s. 2.2.1 & 2.2.2). Durch Vermessung dieses Testobjektes und dem Abgleich der Messpunkte mit den bekannten realen Werten lässt sich ein Korrekturfaktor bestimmen. Die Kalibrierung ist ein wichtiger Schritt für die Entfernung von systematischen Fehlern. Dies ist der erste Schritt, welcher bei einem

unerwarteten Ausgangssignal, z. B. widersprüchlichen Messergebnissen, empfohlen wird. Bei dem Messequipment von EIS Messungen mit biologischen Materialien, z. B. einem Potentiostat, werden systematische Fehler oft durch Kabel, Elektroden und dem Messgerät selbst erzeugt [43, 62, 63]. Dies wird in den nachfolgenden Abschnitten detaillierter thematisiert.

Äußere Einflüsse auf das Messergebnis können durch in vielfältiger Weise durch die Umgebung entstehen, z. B. durch elektromagnetische Strahlung. Wenn äußere, elektromagnetische Strahlung das Messergebnis beeinflusst, wie z. B. bei Messungen von Proben mit geringen Impedanzen, wird ein faradayscher Käfig empfohlen, um diese äußeren Einflüsse zu minimieren. Diese elektromagnetischen Strahlungen können von (Labor-)Geräten, wie z. B. Kabeln, elektrischen Geräten oder Maschinen, erzeugt werden. Besonders kleine Ströme können von elektromagnetischem Rauschen überlagert werden. Der faradaysche Käfig sollte geerdet werden [42, 43, 56]. Es gibt noch zusätzlich die Möglichkeit Rauschen, hervorgerufen von elektromagnetischer Strahlung, durch die Signalverarbeitung zu minimieren. Damit können Störungen des Messgerätes von elektrochemischen Proben und von anderen Geräten reduziert werden. Die Notwendigkeit eines faradayschen Käfigs kann so umgangen werden. Dies ist in einigen Messgeräten, u. a. dem *Interface 1000E*, bereits verbaut. Diese Einstellung wird *DSP (Digital Signal Processing) data acquisition mode* genannt [56].

Eines der vermeidbaren Artefakte wird durch die nicht kompensierten Impedanzen im Messaufbau erzeugt. Diese werden bspw. durch folgende Komponenten erzeugt: Kabel, Klemmen, Elektroden, Messequipment oder Verbindungsstücke. Durch diese entstehen vor allem im hochfrequenten Bereich Artefakte. Der Einfluss und die Einwirkung auf die Messergebnisse sind von den Eigenschaften der Komponenten abhängig. Z. B. sind der elektrische Widerstand, die Induktivität und die Kapazität eines Kabels abhängig von dessen Länge und Durchmesser. Um diese Artefakte möglichst gering zu halten, ist eine Kalibrierung des Messaufbaus wichtig. Zusätzlich kann durch die Wahl eines geeigneten Messaufbaus der Einfluss geringgehalten werden. Dies kann durch kurze Verbindungskabel oder durch Nutzung von Vierleitermessungen, um die Messung der spannungsinduzierenden Elektroden und deren Verkabelung zu umgehen, umgesetzt werden [41–43, 61].

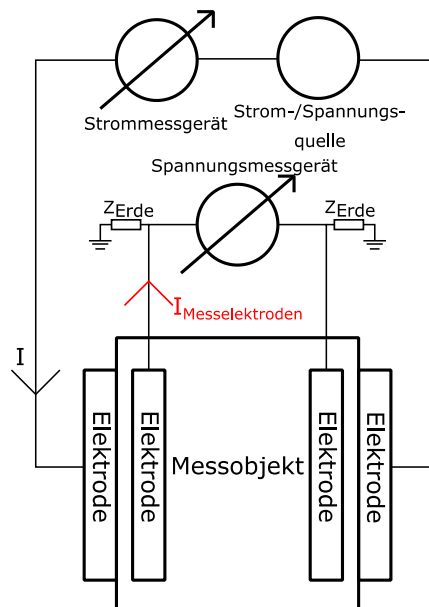


Abb. 16 Vereinfachte Darstellung einer Vierleitermessung mit Ableitstrom als parasitärer Effekt

Ein weiterer parasitärer Effekt, welcher durch den Messaufbau begründbar ist, wird durch Ableitströme der Messelektroden verursacht. Dieser Ableitstrom kann nur bei Messungen entstehen,

welche zusätzlich zu den Elektroden für die Messung einbringen, also bei Drei- und Vierletermessungen (s. 2.3.3.2). Dies ist in Abb. 16 beispielhaft an einem experimentellen Aufbau mit vier Elektroden dargestellt. Dieser parasitäre Stromfluss ($I_{\text{Messelektrode}}$) kann minimiert werden durch das Anbringen von sehr hohen Impedanzen zur Erde des Spannungsmessgerätes (Z_{Erde}), sodass diese viel größer sind als die Impedanz der Probe (Z_{Probe}). Die Impedanz des Übergangs von Probe zu Elektrode, der Elektrode selbst und der Kabel zum Spannungsmessgerät ($Z_{\text{Messelektrode}}$) verringern auch den parasitären Strom zur Messelektrode, sollten allerdings sehr klein gewählt werden, damit das Spannungsmessgerät möglichst nur den Spannungsabfall zwischen den Messelektroden misst. Der parasitäre Einfluss, welcher durch den Spannungsabfall an den Messelektroden entsteht, wird Spannungsteiler-Effekt genannt. Somit ergibt sich folgende Anforderung: $Z_{\text{Erde}} \gg Z_{\text{Probe}} \gg Z_{\text{Messelektrode}}$ [41, 61].

Einen Einfluss auf das Ausgangssignal hat auch die Verteilung des Stromflusses. Eine ungleichmäßige Verteilung kann z. B. bei Drei- und Vierletermessungen durch die Ableitung des Stromes an den Messelektroden entstehen. Dies ist in Abb. 17 beispielhaft dargestellt. Der Stromfluss strömt aufgrund der höheren Leitfähigkeit der metallischen Elektroden verstärkt am Rand der Messprobe durch die Messelektroden – daher fließt ein geringerer Anteil des Stroms durch die Suspension. Die Folge ist, dass das Messsignal maßgeblich durch die Messelektroden beeinflusst wird und die geometrischen Abmessungen der durchströmten Fläche deutlich geringer ausfällt. Diese ungleichmäßige Verteilung kann zu kapazitiven Ausgangssignalen führen. Dieser Einflussfaktor kann durch einen größeren Abstand zwischen den Elektroden oder durch kleinere Messelektroden minimiert werden [49].

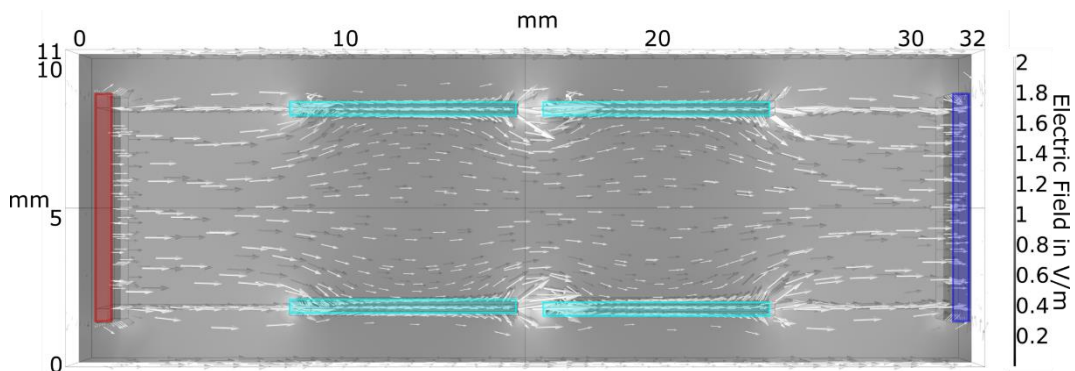


Abb. 17 Comsol Multiphysic-Simulation eines elektrischen Feldes bei einer Spannung zwischen den äußeren Elektroden (links, rot und rechts, blau) von 10 mV (QMW) mit einer Suspension als Messobjekt zwischen den spannungsinduzierenden Elektroden. Darstellung in einem Kammer-system mit vier 8 mm-breiten Referenzelektroden (mittig am Randbereich, türkis) in einem Aufbau mit Messelektroden (Vierletermessung), angepasst von [49]

Bei Kontakt zwischen einer Elektrode mit einem Elektrolyten bildet sich eine komplexe elektrochemische Doppelschicht (EDL), auch Polarisierung der Elektroden genannt. Diese entsteht durch die unterschiedlichen Arten des Ladungstransfers: einerseits der Transport von geladenen Teilchen, z. B. Ionentransport in der Elektrolyt-Lösung und andererseits der Transport von freien Elektronen in der Festkörper-Elektrode. Die EDL kann in verschiedene Abschnitte unterteilt werden und ist desto stärker ausgeprägt, je größer die Potentialdifferenz zwischen Elektrode und Elektrolyt ist. Der Aufbau ist in Abb. 18 dargestellt [43, 64].

Eine detailliertere Übersicht über den Aufbau der Schichten und Möglichkeiten zur Berechnung findet sich in folgenden Quellen: [41, 64, 65]. Die EDL kann elektrisch durch eine Impedanz beschrieben werden, bestehend aus dem Ladungstransfer-Widerstand und der Doppelschichtkapazität [41, 43, 48, 49, 64]. Die Kapazität beträgt ca. 10-60 μF pro Quadratzentimeter für Elektrolyte und ca. 1 μF pro Quadratzentimeter für nichtpolare Dielektrika. Die EDL baut sich ungefähr in Frequenzbereichen

zwischen 10 Hz bis 1 kHz in wässrigen Lösungen und ungefähr bei 1 Hz in Lösungen mit kolloiden Partikeln (Partikel mit Durchmessern in Größenordnung von Mikrometer bis Nanometer) auf [41]. Die EDL erzeugt ein stark überlagerndes Ausgangssignal, welches insbesondere in niederfrequenten Bereichen aufgrund der kapazitiven Effekte einen großen Einfluss hat. Wenn die EDL nicht der explizite Untersuchungsgegenstand ist, führt dies dazu, dass der Einfluss der zu messenden Probe gering ist und nicht mehr von dem Einfluss der EDL im Ausgangssignal unterscheidbar ist [41, 43, 48, 49, 64]. Dies ist bereits bei Messungen der elektrischen Eigenschaften von Knochen als eine maßgebliche Fehlerquelle aufgefallen [66–68]. Das Ausgangssignal wird durch die Polarisierung der Elektrode bis ca. 10 kHz beeinflusst [66, 68]. Um die 100 kHz wurde eine Phasenverschiebung von ca. 0° gemessen [68]. Durch die Nutzung von einer Vierleitermessung kann dieser Effekt im Ausgangssignal minimiert werden, so dass der Einfluss der EDL vom Elektroden-Elektrolyt-Übergang vernachlässigt werden kann [48, 49, 67].

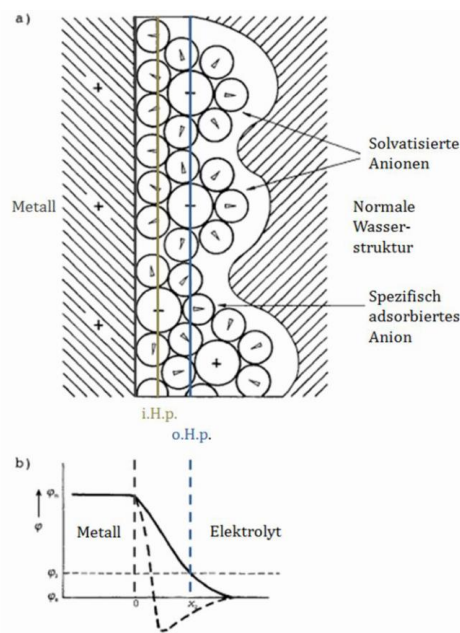


Abb. 18 Aufbau einer elektrochemischen Doppelschicht (EDL) an einer Metall-Elektrolyt-Grenzfläche: a) Schematische Struktur mit der inneren Helmholtzschicht (i. H. p.) und der äußeren Helmholtzschicht (o. H. p.); b) Schematischer Potentialverlauf/-abfall über die EDL [69]

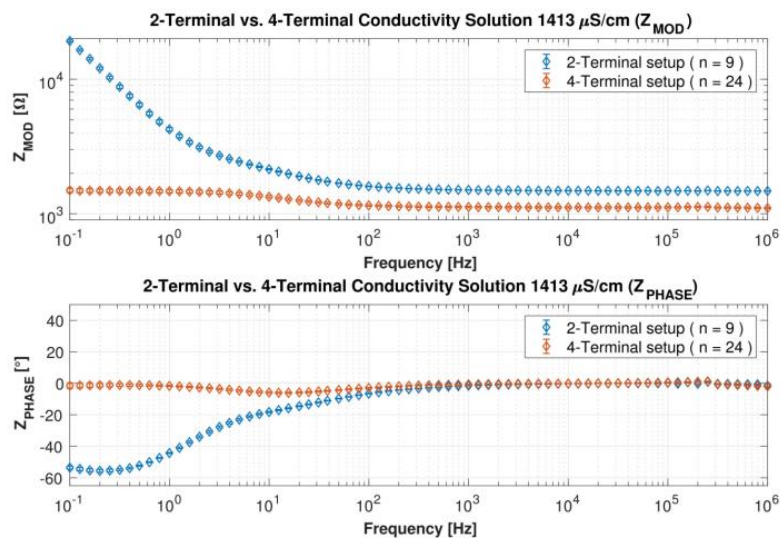


Abb. 19 Artefakt durch elektrochemische Doppelschicht am Elektroden-Elektrolyt-Übergang: Zweileiter-Messung vs. Vierleitermessung [70]. Der Unterschied der realen Impedanz (im hochfrequenten Bereich deutlich erkennbar) ist durch einen größeren Abstand zwischen den Messelektroden bei der Zweileitermessung erklärbar.

2.4 Grundlagen Knochen

Der Begriff „Knochen“ bezieht sich auf eine Gruppe von Material, welche aus mineralisierten Kollagenfasern besteht [71]. Da dies einen sehr weiten Bereich umfasst und aufgrund des Fokus der Ausarbeitung wird im Folgenden nur auf Knochen von Säugetieren eingegangen, insbesondere auf humane Röhrenknochen. Dieser ist gemeint, falls nicht explizit Erweiterungen des Begriffes angemerkt sind.

Knochengewebe ist nicht nur das widerstandsfähigste und biegesteifste Material des Körpers [72], Knochen erfüllen auch eine Vielzahl von Funktionen für unseren Körper [72–74]. Knochen fungieren als physiologisches Teilsystem sowie als mechanische Stützelemente [72, 74]. Dafür verbindet Knochen Leichtbaueigenschaften mit außergewöhnlichen mechanischen Eigenschaften, z. B. einer ausgeprägten Härte mit einem duktilem Verhalten [73]. Röhrenknochen geben Struktur und Stabilität und ermöglichen zusammen mit den Gelenken Körperbewegung, wobei die Röhrenknochen als Hebel für die Muskulatur wirken [33, 72, 74, 75]. Einige weitere Funktionen von Knochen sind, dass diese als Kalzium-, Phosphat- [72, 74–76] und Magnesiumreservoir dienen [72], das Knochenmark enthalten, das Weichgewebe schützen [72, 74, 76], eine Rolle bei der Regulierung vom Säure-Base-Haushalt und bei der Produktion von Wachstumsfaktoren spielen [72]. Außerdem besitzt Knochen die Fähigkeit, sich anzupassen und zu reparieren [72–75, 77]. Diese Anpassung an mechanische Belastungen wird auch Wolff'sches Gesetz genannt [74]. Daher ist Knochen niemals als statisches Gewebe zu verstehen, sondern als sich und seine Eigenschaften änderndes, lebendiges Gewebe [74]. Die vier typischen Zellen des Knochens sind Knochensaumzellen, Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten. Während die Osteozyten mit dem Wahrnehmen von mechanischen Lasten sowie dem Steuern des Knochenaufbaus und -abbaus in Verbindung gebracht werden, sind die Osteoblasten für den Knochenaufbau und Osteoklast für den Knochenabbau zuständig. Dadurch erhält der Knochen die Fähigkeit sich kontinuierlich adaptiv anzupassen. Diese wesentliche Fähigkeit des Knochens ist nicht nur essentiell für die Anpassung an äußere mechanische Lasten bzw. deren Absenz, sondern auch für die Kalzium-Homöostase und die Knochenheilung [74, 76, 77]. Der Prozess des Anpassens von Knochen wird in drei Phasen unterteilt: Beginn der Resorption durch die Osteoklasten (Phase 1), die Übergangsphase von Resorption zur Knochenbildung (Phase 2) und die Knochenbildung durch Osteoblasten (Phase 3) [76].

Um die variierenden Eigenschaften von Knochen zu analysieren, ist es wichtig, ein Verständnis für die Struktur von Knochen zu entwickeln, da die Eigenschaften durch die Struktur beeinflusst werden [66, 72–74, 78]. Daher werden zuerst die Struktur und der Aufbau von Knochen beschrieben. Im Anschluss werden die für diese Ausarbeitung relevanten Eigenschaften von Knochen erörtert. Im abschließenden Abschnitt werden die generellen Prozesse der Knochenheilung dargestellt. Im nachfolgenden Kapitel wird der Stand der Technik bzgl. dem Reponieren von Knochenfragmenten, der Osteosynthese, erläutert.

2.4.1 Knochenstruktur und -aufbau

Die Evolution hat zu einer komplexen, mehrphasigen, heterogenen und anisotropen Mikrostruktur des Knochens geführt [74]. Da die Eigenschaften von Knochen durch die Struktur und den Aufbau des Knochens bestimmt werden und dieser sehr komplex ist [72, 74, 78], ist die Struktur im Folgenden beschrieben. Knochen ist aus Sicht der Materialwissenschaften ein biologischer Verbundwerkstoff [71–73]. Ein anerkannter und oft genutzter Ansatz zum Beschreiben des komplexen Aufbaues ist die Strukturierung in verschiedene hierarchische Ebenen (s. Abb. 20) [71, 74].

Nach dieser Aufteilung beschreibt die erste Ebene die chemische Zusammensetzung des Knochens. Diese setzt sich zu ca. 70 % aus anorganischen Material, zu ca. 22-25 % aus organischen Material und zu ca. 5-8 % aus Wasser zusammen [72]. Die chemische Zusammensetzung ist zwischen dem

spongiosen Knochen und dem kompakten Knochen (s. letzter Absatz) identisch [75], allerdings variiert die Zusammensetzung je nach Knochen und Lokalisation [71, 75]. Das anorganische Material besteht hauptsächlich aus Hydroxylapatit (95 %). Die restlichen fünf Prozent setzen sich aus Unreinheiten zwischen den Hydroxylapatit-Kristallen zusammen [72]. Der organische Anteil ist größtenteils Kollagen Typ I und weitere nicht-kollagene Proteine (94-98 %) [72], wobei die nicht-kollagenen Proteine ca. 10-15 % der gesamten Proteinmenge ausmachen [78]. Die übrigen zwei bis fünf Prozent der organischen Materialien sind Zellen [72].

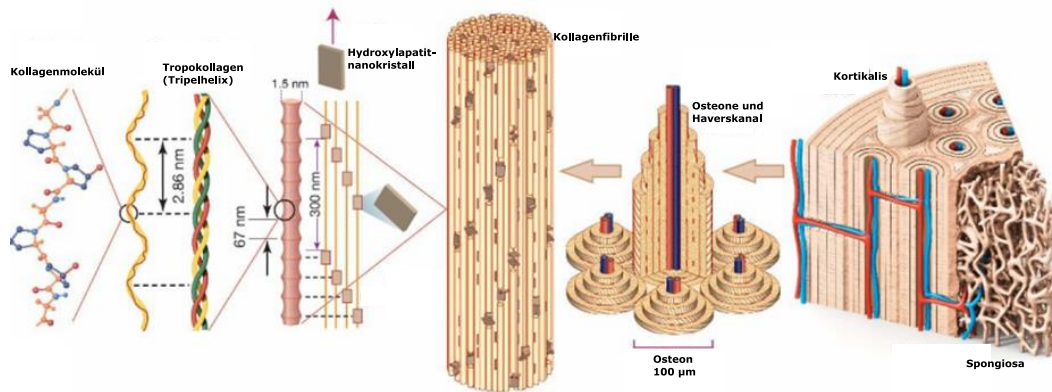


Abb. 20 Struktureller Aufbau eines Knochens in den verschiedenen hierarchischen Ebenen, modifiziert nach [79]

Die zweite Ebene beschreibt die Struktur der mineralisierten Kollagenfibrillen. Die Kollagenfasern bündeln sich durch intermolekulare Bindungen zu sogenannten Mikrofibrillen. Zwischen zwei Kollagenfasern besteht dabei ein Abstand von 67 nm [73, 78]. Durch den regelmäßigen Versatz der Enden der nebenstehenden Kollagenfasern wird eine stufenartige Struktur erzeugt [71, 73, 78]. In den Lücken zwischen den Enden der Kollagenfasern sowie zwischen den Fasern lagern sich Hydroxylapatit-Kristalle an [71–73, 78] und verdrängen in Abhängigkeit des Mineralisierungsgrades das Kollagen [71–73, 78].

Die Fibrillen (Ebene 3) und ihre strukturelle Anordnung (Ebene 4) entstehen durch das Bündeln der Mikrofibrillen. Bei Struktur dieser Fibrillen wird zwischen Geflechtknochen (Primärknochen) und Lamellenknochen (sekundär Knochen) differenziert. In Geflechtknochen ist die Anordnung der Fibrillen unorganisiert. Geflechtknochen tritt bei der Knochenneogenese, dem Wachstum, der Heilung sowie bei Krankheiten, z. B. Morbus Paget, auf. Lamellenknochen ist mit einer parallelen Anordnung der Fibrillen strukturiert aufgebaut [71, 72, 78].

Osteone werden zylindrische Formationen des Knochens genannt, welche von Weiner und Wagner [71] als fünfte Struktur-Ebene beschrieben werden. In der Mitte der Osteonen verlaufen Gefäße, welche von mehreren Schichten lamellaren Knochens umgeben werden. Es ist zwischen primären und sekundären Osteonen zu unterscheiden. Primäre Osteone sind die erste Generation von Osteonen, welche direkt aus dem Umbau von dem Geflechtknochen entstehen. Sekundäre Osteone entstehen durch den Umbau der Kortikalis und ersetzen den Knochen. Diese sind von einer Zementlinie (Dünne Schicht mit hohem Mineralgehalt) ummantelt. Daher sind primäre Osteone besser in die Struktur eingebunden. Hingegen sind sekundäre Osteone, welche auch Havers'sches System bezeichnet werden, mechanisch schwächer und durch die primäre Struktur gebaut. Zwischen den Osteonen befinden sich die sogenannten Schaltlamellen, welche Relikte ehemaliger Osteonen sind [78].

Ebene 6 und 7 sind durch die Differenzierung zwischen der Struktur von der Kortikalis und der Spongiosa (Ebene 6) (s. Abb. 20 & Abb. 21) und der Form der Knochen (Ebene 7) definiert (s. Abb. 21) [71]. Die Form der Knochen als geometrische Charakteristik eines Knochens trägt zu der Festigkeit des

Knochens bei. Bei Röhrenknochen unterteilt man die Enden (Epiphysen) von dem Schaft (Diaphyse), welche durch die Metaphysen miteinander verbunden sind. In jungen Knochen ist die Epi- und Metaphyse durch eine Knorpelschicht getrennt, die Wachstumsfuge. An der Wachstumsfuge verlängert sich der Knochen, bis die Wachstumsfuge bei Erwachsenen verknöchert [74].

Der Knochen besitzt eine äußere Hülle aus kompakten Knochen, die Kortikalis, auch als Kompakta bezeichnet. Diese äußere, kompakte Knochenmasse mit geringer Porosität (ca. 5-10 % [30] mit einem Anstieg auf bis zu 41 % beim Bruch [80]) unterscheidet sich makroskopisch stark von der inneren, trabekelartigen Struktur, der Spongiosa, welche auch als trabekulärer Knochen bezeichnet wird. Die Spongiosa wird als „schwammartig“ beschrieben und hat eine hohe Porosität von 50-95 % [30] bzw. 30-90 % [81], wobei Werte unter 60 % bei gesunden Knochen zu erwarten sind [30, 72, 74, 82, 83]. Die Verteilung von Kortikalis zu Spongiosa liegt im gesamten Skelett bei ca. 80:20 [83]. Sowohl die Spongiosa als auch die Kortikalis bestehen aus Knochenlamellen [74]. Im Gegensatz zu der Spongiosa sind in der Kortikalis zusätzlich die Strukturen der Osteone ausgebildet [72, 74, 82]. Die konzentrischen Osteone der Kortikalis verlaufen parallel zueinander [82]. Die Kortikalis ist die äußere Knochenhülle und ummantelt die Markhöhle, welche mit dem fettigen gelben und dem blutbildenden roten Knochenmark sowie der Spongiosa gefüllt ist. Die Verteilung dieser vier Komponenten ist orts- und altersabhängig [74]. Im Inneren des Knochens befindet sich die Spongiosa, deren porenartige Struktur mit Knochenmark in veränderbaren Anteilen gefüllt ist. Aufgrund ihrer honigwabenartigen Struktur ist die Spongiosa weniger homogen, hat eine weniger parallele Ausrichtung und eine geringere Dichte [68, 82]. Die Spongiosa befindet sich hauptsächlich in den Enden der Röhrenknochen und den Wirbelkörpern [74]. Auch von den Epiphysen setzt sich an der Kortikalis, die Markhöhle ummantelnd, der trabekuläre Knochen fort. Die Oberfläche der Spongiosa ist größer als die der Kortikalis, daher wird dieses zum Ausgleichen bei kurzzeitigen Phosphat- oder Kalziumschwankungen genutzt [74]. Die Versorgung erfolgt über Diffusion aus dem umliegenden Knochenmark [82]. Die Kortikalis ist für ca. 80 % des Gewichts der Knochen verantwortlich, die übrigen ca. 20 % werden durch die Spongiosa erzeugt [72]. Die aus der Kortikalis bestehende äußere Knochenhülle wird von dem Periost, einer bindegewebsartigen Knochenhaut, ummantelt. Im Inneren grenzt das Endost den Knochen ab. Die Versorgung der Kortikalis erfolgt über die Havers-Kanäle (Anordnung: innerhalb der Osteone) und die Volkmann-Kanäle (Anordnung: senkrecht zu den Osteonen) [82].

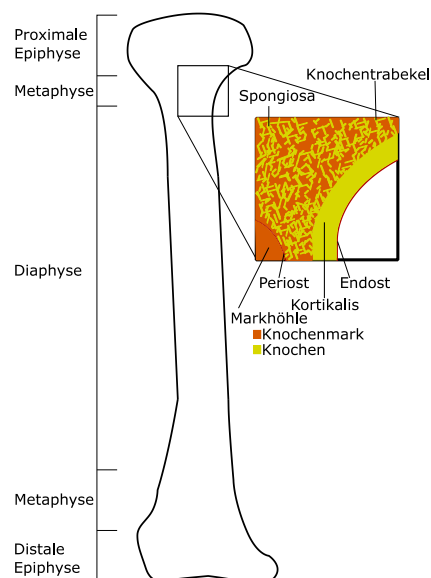


Abb. 21 Humerus (Oberarmknochen) mit dem inneren Aufbau der Metaphyse

2.4.2 Eigenschaften von Knochen

Dass Knochen sehr viele Funktionen erfüllen und daher auch eine große Anzahl an nennenswerten physikalischen Festkörper- und elektromechanischen Eigenschaften besitzen [74], wurde bereits in den vorherigen Abschnitten dargelegt. In diesem Kapitel werden die für diese Ausarbeitung wesentlichen Eigenschaften quantifiziert.

Aufgrund individueller Variationen der Eigenschaften von Knochen können die nachfolgenden genannten Werte von weiteren Einzelwerten aus der Literatur abweichen [37]. Es existieren zwischen den mechanischen Eigenschaften der Knochen der Extremitäten von erwachsenen Säugetieren keine großen Variationen. Dies gilt sowohl für die Eigenschaften innerhalb des Knochens als auch zwischen verschiedenen Knochen [84]. Die physikalischen Festkörper- und elektromechanischen Eigenschaften von Knochen verändern sich aufgrund von externer Anregung und durch den Kalzium- und Phosphatmetabolismus [74, 84].

2.4.2.1 Mechanische Eigenschaften

Die mechanischen Eigenschaften von Knochen werden durch die Knochendichte, die Knochenarchitektur und den intrinsischen Materialeigenschaften beeinflusst. Nach gängiger Meinung sind die intrinsischen chemischen, strukturellen und mechanischen Materialeigenschaften gleichbleibend [74]. Einige mechanische Eigenschaften von Knochen sind aufgrund seiner Funktion als Stütz- und Bewegungsapparat besonders wichtig. Diese sind die Festigkeit und die Steifigkeit (s. 2.1.3). Ohne eine hohe Steifigkeit würde der Knochen sich bei Belastung verformen, sodass Muskelkontraktionen keinen oder einen geringeren Effekt hätten. Ohne eine hohe Festigkeit würde der Knochen bei Belastungen brechen, sodass dieser nicht mehr seine Stützfunktion erfüllen kann [33, 74]. Daher soll insbesondere auf diese Werte eingegangen werden.

Die Messergebnisse der mechanischen Eigenschaften von Knochen sind stark von den Testparametern und der Umgebung abhängig. Darunter fällt insbesondere, ob der Knochen getrocknet wurde. Getrockneter Knochen ist steifer und spröder [37]. Getrockneter Knochen ist weniger realitätsnah als nicht getrockneter Knochen, weshalb im Folgenden der Fokus auf nicht auf getrocknete Knochen gelegt wird [33]. Ein weiterer maßgebender Parameter ist die Form des Knochens, also die Verteilung der Knochenmasse im Raum [33, 74]. In den nachfolgend dargestellten, mechanischen Kennwerten wird nur auf Knochen als Werkstoff eingegangen, da der explizite Vergleich zwischen den verschiedenen Knochen die Parameteranzahl stark erhöhen würde. Zusätzlich ist neben der Dichte von Knochen die Festigkeit und Steifigkeit auch abhängig von der Lastrichtung [33, 37, 74, 82]. Diese Eigenschaft ist auf die anisotrope Mikrostruktur zurückzuführen (s. 2.4.1) [33, 74, 82].

Die mechanischen Eigenschaften können entweder mit Ultraschalluntersuchungen oder mit mechanischen Testungen (z. B. Zug- oder Druckversuch) bestimmt werden [37]. Eine Übersicht über verschiedene Steifigkeitsparameter (E-Modul, s. 2.1.1 und Schubmodul, s. 2.1.3) in den verschiedenen Ausrichtung finden sich nach Zusammenstellung von Currey [37] in der nachfolgenden Tabelle.

Untersuchungsart	Ultraschall	Mechanisch	
		Zugbeanspruchung	Druckbeanspruchung
E _{Radial} (1) [GPa]	12	12,8 ± 3	11,7 ± 1,01
E _{Umlaufend} (2) [GPa]	13,4	12,8 ± 3	11,7 ± 1,01
E _{Longitudinal} (3) [GPa]	20	17,7 ± 3,6	18,2 ± 0,85
G ₁₂ [GPa]	4,5		
G ₁₃ [GPa]	5,6	3,3 ± 0,42	3,3 ± 0,42
G ₂₃ [GPa]	6,2	3,3 ± 0,42	3,3 ± 0,42

Tabelle 2 Steifigkeitswerte von kortikalen, haversschen Knochen nach [37]

Die verschiedenen möglichen Ausrichtungen im Knochen sind in Abb. 22 dargestellt. Untersuchungen mit abweichenden Winkeln ergaben abweichende Werte, welche zwischen den Maximal- und Minimalwert der Ausrichtung in Koordinatenrichtung lagen. Das E-Modul ist also eine Funktion über die Ausrichtung. Es zeigt sich, dass das E-Modul für die longitudinale Ausrichtung (Längsrichtung) am höchsten ist. Dies lässt sich durch zum Teil durch die parallel zur Oberfläche verlaufenden Osteone begründen. Außerdem ist es auffällig, dass die Ergebnisse für die Ultraschalltestmethode grundsätzlich höher ausfallen. Allerdings ist dafür keine Begründung bekannt [37]. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das E-Modul von Knochen zwischen 10-20 GPa variiert. Es erreicht den höchsten bzw. niedrigsten Wert in longitudinaler Ausrichtung bzw. radialer Ausrichtung (Querrichtung), wobei die Abweichung des E-Moduls zwischen radialer und umlaufender Ausrichtung ähnlich ist [33].

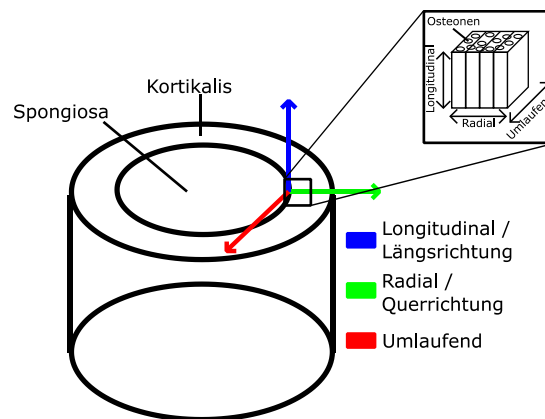


Abb. 22 Übersicht der verschiedenen Ausrichtungen am Knochen

Festigkeit kann, wie in 2.1.3 beschrieben, in verschiedene Festigkeitstypen unterschieden werden. Dies ist abhängig von der Beanspruchung, unter welcher die Festigkeit bestimmt wird. Eine Übersicht über verschiedene Festigkeitsparameter nach verschiedenen Ausrichtung sind nach Zusammenstellung von Currey [37] in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Festigkeitstyp	Ausrichtung	
	Longitudinal	Umlaufend
Zugbeanspruchung		
(Zug-)Festigkeit	133 ± 15,6	53 ± 10,7
Streckgrenze	114 ± 7,1	141 ± 12
Bruchdehnung	0,031 ± 0,006	0,007 ± 0,0014
Druckbeanspruchung		
(Druck-)Festigkeit	205 ± 17,3	131 ± 20,7
Bruchdehnung	0,019 ± 0,003	0,05 ± 0,011
Scherbeanspruchung		
(Scher-)Festigkeit	67 ± 3,5	67 ± 3,5

Tabelle 3 Festigkeitswerte von kortikalen, haversschen, humanen Knochen in MPa [37]

Es gibt viele Veröffentlichung, welche den Untersuchungsgegenstand Festigkeit von Knochen haben. Die vorliegenden Werte entsprechen Werten der Literatur [37]. Ein weiteres Merkmal von Knochen ist die ausgeprägte plastische Verformungsphase (s. Abb. 4).

2.4.2.2 Elektrische Eigenschaften

Die elektrischen Eigenschaften im menschlichen Körper sind durch die ungleichmäßige Verteilung verschiedener Gewebe inhomogen verteilt. Zusätzlich variieren diese Eigenschaften in Abhängigkeit von der Frequenz [85]. Die elektrischen Eigenschaften von Knochen werden mit der Mikrostruktur von

Knochen in Verbindung gebracht [66, 68]. In neusten Studien wurde eine positive Korrelation zwischen dem Verhältnis von Knochengewebevolumen zum allgemeinen Gewebevolumen (BV/TV) und der elektrischen Leitfähigkeit nachgewiesen [68]. Nur wenige Autoren haben die elektrischen Eigenschaften von menschlichem Knochengewebe publiziert [86]. Lebender Knochen ist im Hinblick auf die elektrischen Eigenschaften ein sehr komplexes Material, da dieses anisotrop und inhomogen ist. Zusätzlich ist lebendiger Knochen mit Poren durchsetzt, welche mit Flüssigkeiten gefüllt sind. Daraus folgt eine Ungewissheit über den Strompfad zwischen Messelektroden. Außerdem erschwert die irreguläre Geometrie des gesamten Knochens die Berechnung normalisierter elektrischer Eigenschaften. Diese Umstände führen zu einer großen Bandbreite von berichteten Werten für die Impedanz von Knochen [66, 67]. Daher werden Untersuchungen der elektrischen Eigenschaften von Knochen häufig an zurechtgeschnittenen, gesäuberten und getrockneten (verarbeiteten) Proben vorgenommen [87]. Auf Werte dieser Untersuchungen soll im Folgenden nicht eingegangen werden, da die Impedanz für Messungen unter realen Bedingungen abweichen. Ein gesteigerter Wassergehalt von Gewebe hat einen starken Einfluss auf die elektrischen Eigenschaften des Gewebes, insbesondere die elektrische Leitfähigkeit und die Permittivität (s. 2.2). Ein höherer Wasseranteil korreliert mit erhöhter Leitfähigkeit [66, 88]. Bei einer Messung des Wasseranteils von Knochenmark eines sechs Monate alten Kalbes wurde eine Bandbreite von 26 % - 68 % festgestellt [88], was die Spannweite verdeutlicht, welche durch individuelle Merkmale entsteht. Zusätzlich hat es einen großen Einfluss auf die Messergebnisse, ob das biologische Gewebe tot oder lebendig ist [89–91], wobei die Durchblutung eine große Rolle spielt [89, 91]. Der zeitliche Verlauf wurde als Quelle für große Abweichung bei Messung der elektrischen Eigenschaften von Knochen nachgewiesen, insbesondere bei Abweichung der elektrischen Leitfähigkeit. Weiteren Einfluss hat bspw. die Temperatur, der pH-Wert und die Messmethodik [66]. Ein signifikanter Einfluss auf die dielektrischen Eigenschaften von Knochen wurde auch in Korrelation mit dem Alter nachgewiesen. Mit steigendem Alter nimmt sowohl die elektrische Leitfähigkeit als auch die Permittivität ab. Dies wird bei langen Röhrenknochen mit einer erhöhten Mineralisierung und einer daraus folgenden Abnahme des Wassergehalts in Verbindung gebracht. Beim Knochenmark wird die Ansammlung von Fettzellen, welche zu gelbem Knochenmark führt, und Abnahme von blutbildenden Zellen, welche zu rotem Knochenmark führen als Hauptgrund für die altersbedingten Veränderungen angeführt. Rotes Knochenmark enthält ca. 40 % Wasser, wohingegen gelbes Knochenmark maximal 15 % enthält. Die Verteilung von gelbem und rotem Knochenmark ist im Skelett und Knochen ungleichmäßig und variiert stark mit dem Alter. Im Knochenmark wurde die am stärksten ausgeprägte Veränderung durch das Alter gemessen [50]. Aufgrund dieser vielzähligen Faktoren sollten die nachfolgenden Werte auch nicht als exakte elektrische Parameter verstanden werden, sondern es handelt sich immer um Durchschnittswerte, welche mit einer gewissen Messunsicherheit behaftet sind [60] und, unter anderem, abhängig sind von der exakten Zusammensetzung des Gewebes [66, 88]. Daher ist ein typisches Problem der Gewebecharakterisierung anhand von Impedanzspektroskopie die Gewinnung von Vergleichswerten [60].

Die Permittivität der Kortikalis ist höher als die Permittivität der Spongiosa [30]. Unabhängig davon, ob der Knochen verarbeitet ist oder nicht, weichen die Werte der Impedanz des kortikalen Knochens zu dem spongiösen Knochen ab [66, 87]. Der kortikale Knochen hat eine höhere Impedanz als der spongiöse Knochen [66, 67, 87, 92, 93]. Dies führt dazu, dass bei einer Elektrostimulation der Strom hauptsächlich über den trabekulären Knochen fließt [67]. In longitudinaler Richtung ist die Impedanz der Kortikalis geringer als in radialer Ausrichtung [66, 67], was mit einer höheren Porosität in longitudinaler Richtung aufgrund der Haverskanäle begründet wird [67]. Eine Übersicht zum Vergleich der elektrischen Leitfähigkeit unterschiedlicher Gewebetypen in niedrigen Frequenzbereichen (1 Hz bis 10 kHz) und bei 1 kHz sowie deren Phasenwinkeln und die Anisotropie der Gewebestruktur findet

sich in der nachfolgenden Tabelle [89]. Es ist erkennbar, dass Blut im Vergleich zu Knochen eine ca. 10-100-fach höhere Leitfähigkeit hat, Fett eine leicht höhere bis ähnliche Leitfähigkeit besitzt und die Leitfähigkeit von Muskeln ca. um den Faktor 10 höher ausfällt.

Gewebetyp	Leitfähigkeit [S/m] (1 Hz - 10 kHz)	Leitfähigkeit [S/m] (ca. 1 MHz)	Phasenwinkel (> 10 MHz)	Anisotropie
Haut (menschlich, getrocknet)	10^{-7}	10^{-4}	80 °	-
Haut (menschlich, feucht)	10^{-5}	10^{-4}	30 °	-
Knochen	0,005-0,06	-	30 °	Stark
Fett	0,02-0,05	0,02-0,05	3 °	Schwach
Lunge	0,05-0,4	0,1-0,6	15 °	Lokal
Graue Substanz (Gehirn)	0,03-0,4	0,15	15 °	Schwach
Weißer Substanz (Gehirn)	0,03-0,3	-	-	Stark
Leber	0,2	0,3	5 °	-
Muskel	0,05-0,4	0,6	30 °	Stark
Blut	0,7	0,7	20 °	Strömungs-abhängig
Urin	0,5-2,6	0,5-2,6	0 °	Keine
Zerebrospinal-flüssigkeit/Liquor	1,6	1,6	0 °	Keine
Saline, 0,9 %, 20 °	1,3	1,3	0 °	Keine
Saline, 0,9 %, 37 °	2	2	0 °	Keine
Meerwasser	5	5	0 °	Keine

Tabelle 4 Übersicht über die elektrische Leitfähigkeit, den Phasenwinkel und Anisotropie verschiedener Gewebe und Flüssigkeiten bei unterschiedlichen Frequenzen [89]

Ein aktueller Review [94] hat für verschiedene Gewebetypen eine nach Frequenzen feiner aufgelöste Übersicht der elektrischen Eigenschaften unterschiedlicher biologischer Gewebe dargestellt, allerdings ohne die Phasenwinkel oder Anisotropie zu untersuchen. Die Messungen erfolgten ex vivo und sind aus unterschiedlichsten Untersuchungen zusammengetragen. Aufgrund der in dieser Ausarbeitung untersuchten Gewebetypen wird hier lediglich das Ergebnis für Blut und Knochen präsentiert. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die spezifischen Widerstandswerte in die elektrische Leitfähigkeit umgerechnet. Es ist erkennbar, dass die Werte sich decken, was die Aussagekraft dieser erhöht.

Gewebetyp	0 Hz	10 Hz	50 Hz	10 kHz	50 kHz	100 kHz	500 kHz	1 MHz	10 MHz	1 GHz
Knochen	0,06	0,07	0,08	0,08	0,08	0,083	0,087	0,09	0,09	0,145
Blut	0,625	0,66	0,71	0,71	0,71	0,63	0,77	0,71	1,1	1,4

Tabelle 5 Übersicht über die elektrische Leitfähigkeit, angegeben in [S/m], von Knochen und Blut bei unterschiedlichen Frequenzen [94]

Die in den Tabellen dargestellte Frequenzabhängigkeit der elektrischen Eigenschaften von Gewebe verläuft nicht gleichmäßig. Dies ist in verschiedenen, unabhängigen Publikationen für unterschiedliches biologisches Gewebe nachgewiesen worden [95–99]. Dieses Verhalten ist mit den unterschiedlichen Verhalten von geladenen Teilchen im elektrischen Feld erklärbar. Z. B. folgen große Ionen deutlich langsamer einem Wechselfeld und können sich bereits bei kleineren Frequenzen nicht mehr frei bewegen, während dies für kleinere Ionen oder geladene Teilchen noch möglich ist. Daher können mit der Impedanzspektroskopie materialspezifische Parameter sehr genau identifiziert werden. Die ausgeprägtere Frequenzabhängigkeit in spezifischen Frequenzbereich kann mit verschiedenen Dispersionen, welche von Schwan erstmals kategorisiert wurden [100], eingestuft werden. In der der Abb. 23 sind diese Dispersionen mit ihren ungefähren Frequenzbereichen dargestellt. Für biologische Gewebe lassen sich die Dispersionen grob in vier verschiedenen Bereichen

unterteilen: α -, β -, γ - und δ -Dispersion, wobei nur nach den Frequenzbereichen unterschieden wird und nicht nach den zugrundeliegenden Mechanismen. [41, 50, 51, 100, 101]

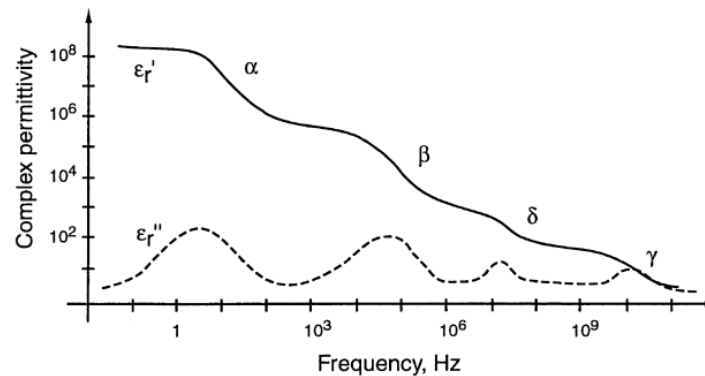


Abb. 23 Typische Dispersionen von biologischen Gewebe: α -, β -, γ - und δ -Dispersion [50]

Eine Übersicht über verschiedene Bestandteile von biologischen Materialien und dem Auftreten der verschiedenen Dispersion in Abhängigkeit dieser ist in der nachfolgenden Tabelle 6 dargestellt. Für die Analyse der Ergebnisse in dieser Arbeit sind insbesondere die Alpha- und Beta-Dispersion aufgrund der untersuchten Frequenzspektren von Interesse. Dies zeigt bereits eindrücklich die Komplexität, welche durch die verschiedenen Moleküle und Strukturen sowie kleine Änderungen dieser in den Verlauf der elektrischen Leitfähigkeit und Permittivität über die Frequenz eingebracht wird. Jeder Mikropartikel hat seine eigenen Relaxationszeiten und jeder Partikeltyp weist zusätzlich eine Gauß'sche Normalverteilung der Dispersion auf. [102]

Lösungen und Substanzen		Dispersion			
		α	β	γ	δ
Wasser und Elektrolyte		-	-	-	+
Biologische Makromoleküle:	Aminosäuren	-	-	+	+
	Proteine	-	+	+	+
	Nukleinsäuren	+	+	+	+
Vesikel:	ohne Oberflächenladung	-	+	+	-
	mit Oberflächenladung	+	+	+	-
Zellen mit Membran und	Lösung ohne Proteine	-	+	+	-
	Proteinen	-	+	+	+
	mit Oberflächenladung	+	+	+	-
	Membranrelaxation	+	+	+	-
	Organellen	-	+	+	+
Zellen mit Membran, Oberflächenladung, Organellen und Proteinen		+	+	+	+

Tabelle 6 Auftreten der unterschiedlichen biologischen Dispersionstypen verschiedener Zellbestandteile und deren Kombination [103]

In einer dreiteiligen Veröffentlichung aus dem Jahr 1996 von Gabriel et al. [92, 93, 104] wurde eine ausführliche Übersicht von den dielektrischen Eigenschaften verschiedener Gewebetypen mit Literaturdaten und eigenen Forschungsergebnissen geschaffen, welche auch heute noch als Grundlage von vielen Fachbüchern und Veröffentlichungen in diesem Fachgebiet dient [50, 83, 89, 105, 106]. Aus dieser soll im Folgenden eine Übersicht der relativen Permittivität und der elektrischen Leitfähigkeit von verschiedenen Gewebetypen dargestellt werden. Dabei wird der Fokus auf kortikalen Knochen, Knochenmark sowie Blut und Knorpel gelegt. Sowohl Blut als auch Knorpel werden zur Simulation von Gewebe zwischen den Knochenfragmenten beim Bruch genutzt. Aus Kapitel 2.4.3.2 und Abb. 29 geht

hervor, welche Rolle diese in der Knochenheilung spielen. Es ist in den Abbildungen (Abb. 24 - Abb. 26) erkennbar, dass ein Großteil der Messungen sich auf Frequenzbereiche im höheren Kilohertz-Bereich bis Gigahertz-Bereich fokussiert. Auch neuere Publikationen weisen auf Lücken bei der Charakterisierung von Gewebe hin, z. B. sind keine Quellen zur Charakterisierung von Knorpel bei Frequenzen unter ein 1 MHz vorhanden, sondern lediglich niedrigfrequente Messungen der Leitfähigkeit und die zusammengetragenen Ergebnisse von Gabriel et al. [106]. Dies betont die fehlenden Messergebnisse aus den niedrigeren Frequenzbereichen, welche mit dem Vierleitersaufbau gewonnen werden können, um diese Lücken in der Literatur zukünftig zu füllen. Insbesondere In-vivo-Messdaten vom Menschen in diesen Frequenzbereichen können mit dem in dieser Ausarbeitung entwickelten Demonstrator gewonnen werden, was zu einer deutlich belastbareren Situation zur Analyse von Impedanzmessungen, aber auch zu verbesserten Simulationen des elektromagnetischen Verhaltens von Körper, führen würde. Die im Ergebnisteil beschriebenen In-vitro-Messdaten vom Schweineknorpel stellen hier bereits eine deutliche Verbesserung zum Status Quo dar.

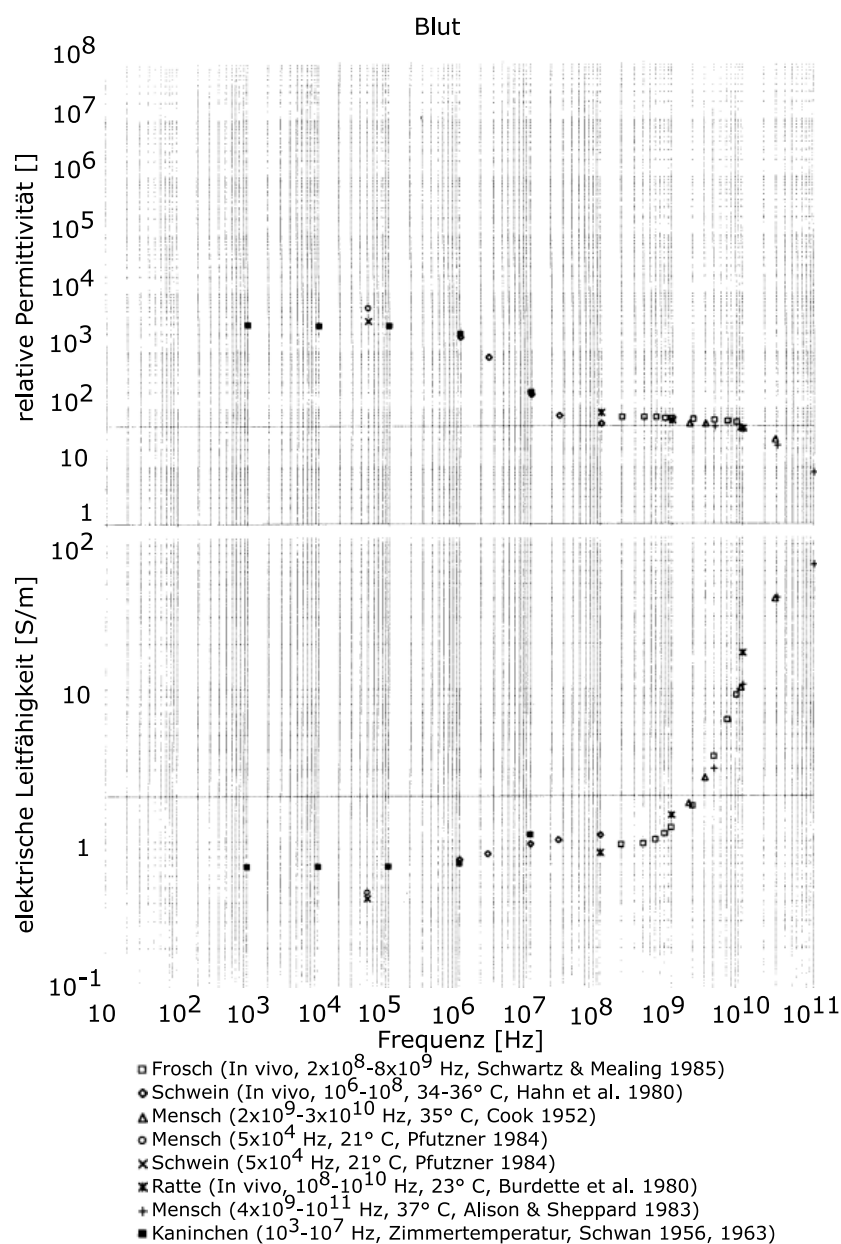


Abb. 24 Dielektrische Eigenschaften von Blut, angepasst nach [92]

Alle Bereiche zeichnen sich durch eine Frequenzabhängigkeit aus, welche teilweise mit sehr geringer Veränderung lineare Bereiche bildet und an anderer Stelle exponentiell durch Dispersionen geprägt ist. Beim Knorpel wie beim Blut und Knochenmark ist in Bereichen der Frequenzregionen der Beta-Dispersion (10kHz bis 10 MHz) und der Gamma-Dispersion (100 MHz bis 10 GHz) eine exponentielle Veränderung der elektrischen Eigenschaften sichtbar. Beta-Dispersion tritt aufgrund von nicht mehr dem elektromagnetischen Feld folgender Oberflächenpolarisation der Zellen / Akkumulation von Ladungsträgern an Zellwänden auf. Gamma-Dispersion tritt aufgrund von nicht mehr dem elektromagnetischen Feld folgende in wassergelöste Proteine und Aminosäuren auf. [94, 107] Für die Verwendung der Werte für elektrische Ersatzschaltbilder kann daher über einige Frequenzbereiche ein fast statischer Wert verwendet werden, welcher an gewissen Abschnitten exponentiellen Veränderungen folgt.

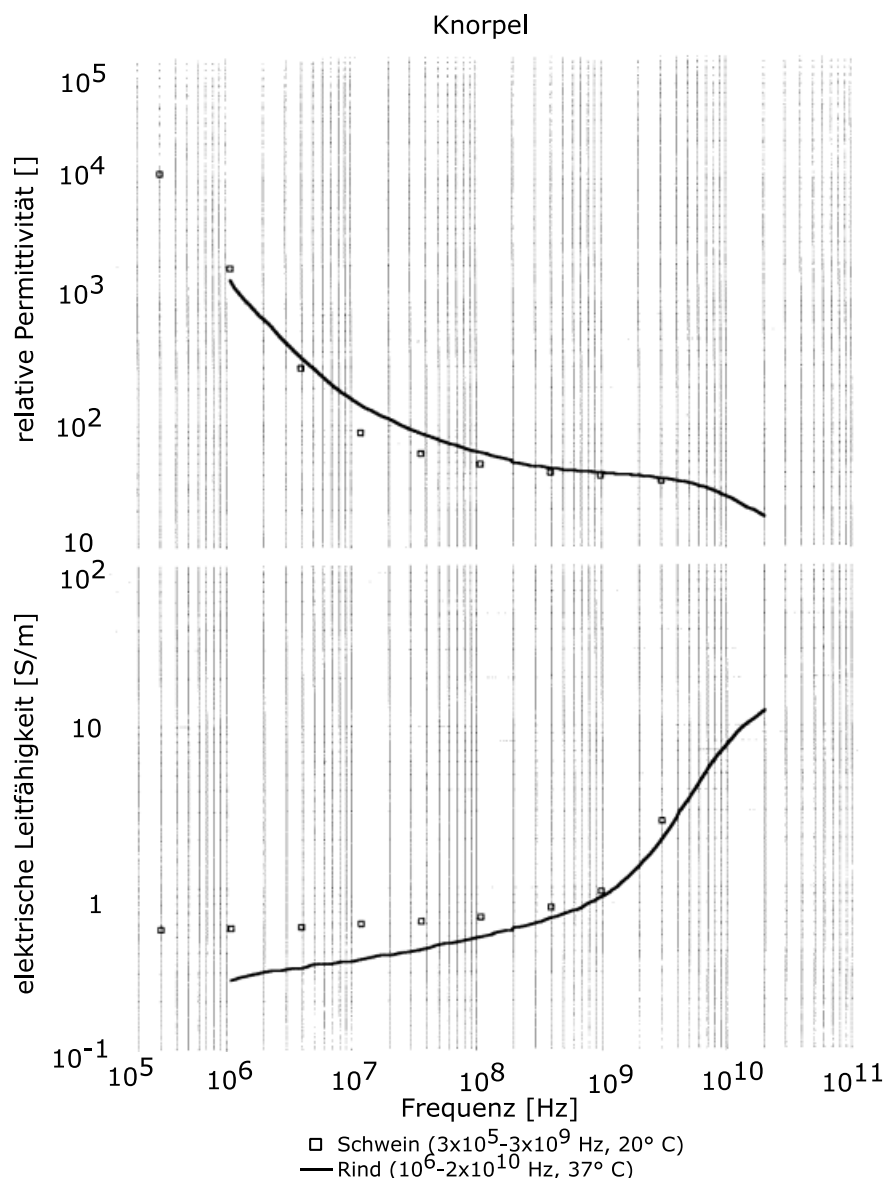


Abb. 25 Dielektrische Eigenschaften von Knorpel, angepasst nach [93]

Weitere Daten von Gabriel et al. für kortikalen Knochen in höheren Frequenzen findet sich in [93]. Da diese die elektrischen Eigenschaften bei Frequenzen größer als ein 1 MHz beschreiben und 1 MHz die höchste messbare Frequenz im für diese Untersuchung gewählten Setup ist (s. 3.8), wird an dieser Stelle nur darauf verwiesen. Weitere Messungen der humanen Spongiosa von frischer Tibia bzw.

frischem Femur haben bei 1,2 MHz eine elektrische Leitfähigkeit $0,101 \pm 0,034 \text{ Sm}^{-1}$ bzw. $0,085 \pm 0,035 \text{ Sm}^{-1}$ und eine relative Permittivität von $31,6 \pm 7,7$ bzw. $34,9 \pm 4,7$ nachgewiesen [86]. Dies deckt sich in der Größenordnung mit den Ergebnissen von Gabriel et al. [92]. Es konnte gezeigt werden, dass die elektrische Leitfähigkeit vom gesamten Knochen unter 100 kHz relativ konstant bleibt und mit weiterer zunehmender Frequenz steigt [66], was sich auch in den Graphen von Gabriel et al. wiederfindet.

Da Knochenmark in den Veröffentlichungen von Gabriel et al. [92, 93, 104] nur indirekt über die Spongiosa beschrieben wird [105], werden die separat gemessenen Werte von Smith et al. [88] genutzt, um die dielektrischen Eigenschaften vom Knochenmark einzeln darzustellen.

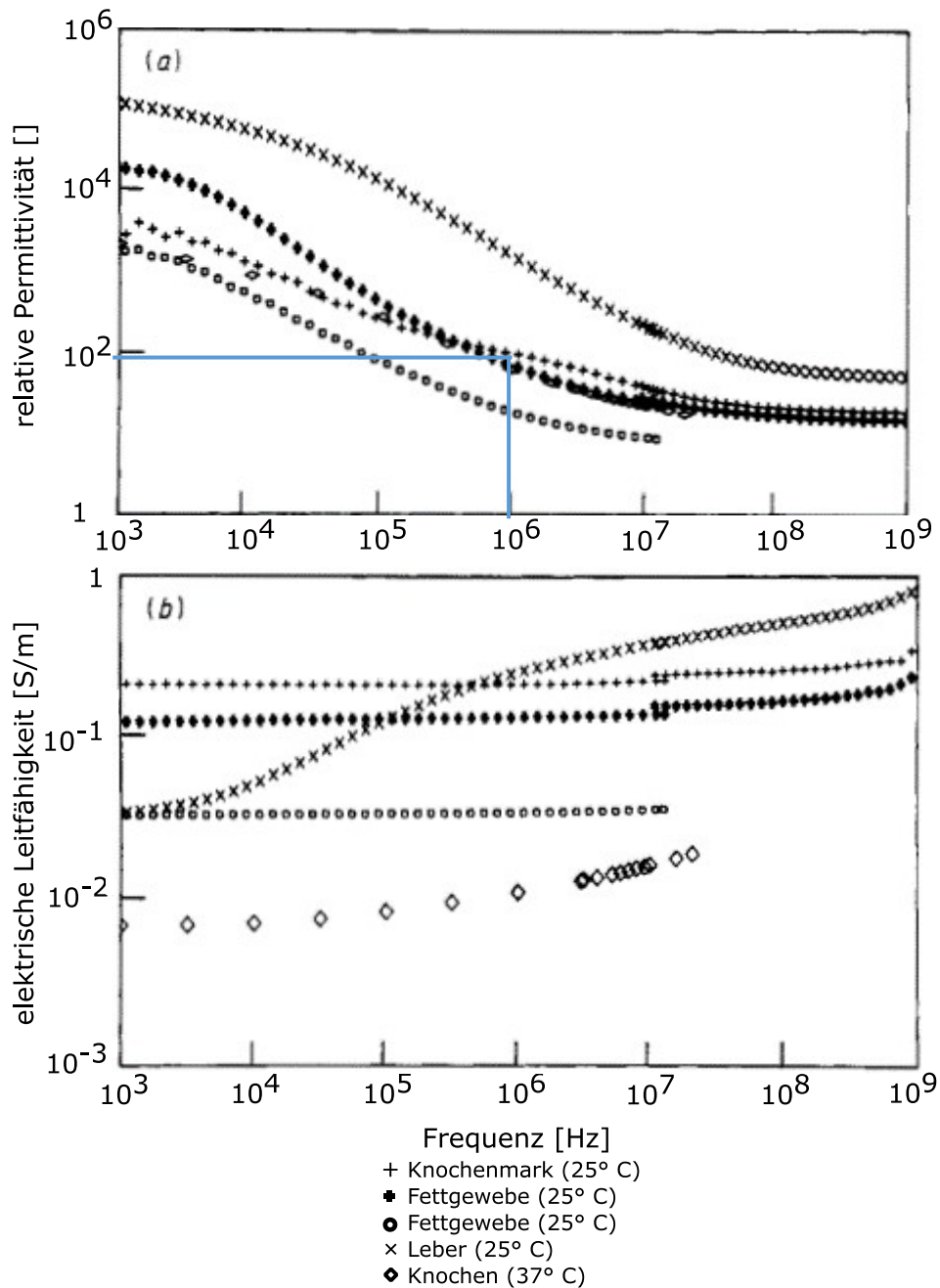


Abb. 26 Dielektrische Eigenschaften von verschiedenen Gewebetypen, angepasst nach [88] mit Messsystem- und Gewebewechsel bei 10^7 Hz. Das Knochenmark stammt aus dem oberen, mittleren und unteren Drittel des Femur und der Tibia eines halbjährigen Kalbes und besteht aus gleichmäßig gemischtem gelbem und rotem Knochenmark, relative Permittivität bei 1 MHz wurde für die spätere Auswertung hervorgehoben

Aus den Abbildungen Abb. 26 und Abb. 27 wird deutlich, dass das Knochenmark einen geringeren elektrischen Widerstand und eine ähnlich hohe Permittivität im Vergleich zu kortikalen und spongiösen Knochen aufweist. Singh [67] bestätigt dies für die elektrische Leitfähigkeit und stellt eine Steigerung der Permittivität von Knochenmark gegenüber Knochen fest. Da die Spongiosa zu einem erheblichen Teil mit Knochenmark-gefüllten Poren durchsetzt ist (s. 2.4.1), ist die Ähnlichkeit der Impedanzverläufe von Knochenmark und spongiösem Knochen in der Literatur deutlich erkennbar (vgl. Abb. 26 und Arbeiten von Gabriel et al. [92, 93, 104]). Dies lässt auf einen hauptsächlich elektrischen Stromfluss über das Knochenmark schließen. Die niedrigere Impedanz in inneren Bereichen der Knochen im Vergleich zum kortikalen Knochen wird auch in den Untersuchungen von Schauer et al. bestätigt und anschaulich dargestellt (Abb. 27). Der Unterschied wird mit einem Faktor von mehr als 10 bestimmt [87].

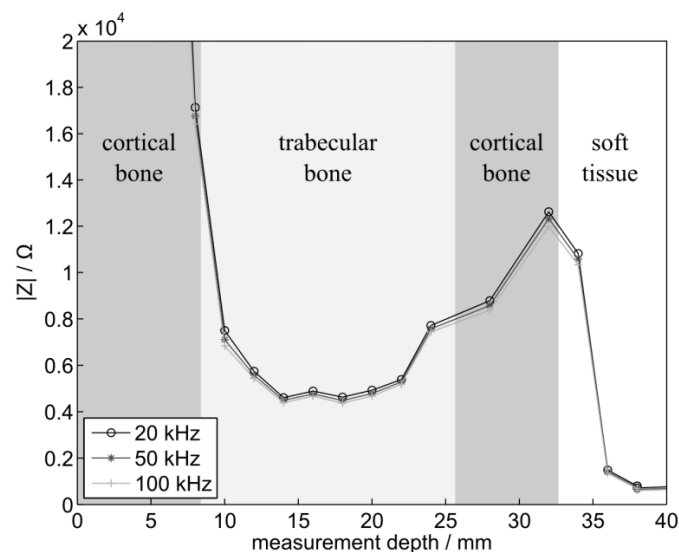


Abb. 27 Darstellung der absoluten Impedanz von Knochen über einen Knochenquerschnitt von dem Femur eines Kalbes bei den Frequenzen 20, 50 und 100 kHz von einer Zweileitermessung. Die Impedanz in den ersten 6 mm wurde vernachlässigt zugunsten einer klareren Erkennbarkeit der Ergebnisse. Ab 32 mm Tiefe wurde das Weichteilgewebe hinter dem Knochen erreicht. [87]

Auf weitere Quellen mit Werten zu Impedanzmessungen von Knochen, z. B. in [60], [66], [67], [74], [30], [86] oder [89], wird an dieser Stelle aufgrund der oben genannten Argumente nur verwiesen. Diese decken sich trotz einer relativ hohen Schwankungsbreite ungefähr mit den Absolutwerten und der Varianz. Eine Ausnahme ist in Sierpowska et al. [86] zu finden, wo eine relativ große Abnahme der elektrischen Leitfähigkeit unter 1 kHz gemessen wird, die so nicht in den Ergebnissen von Gabriel et al. [92] dargestellt ist. Eine Begründung hierfür könnte der Zweileitermessaufbau in [86] sein.

2.4.3 Frakturheilung

Frakturen gehören zu den häufigsten Verletzungen [7, 108, 109]. Knochen besitzt die Fähigkeit, sich komplett, d. h. ohne Narbenbildung, zu regenerieren [20, 22, 110]. In ca. 5-10 % aller Fälle kommt es bei der Heilung zu Komplikationen [2, 4, 20]. Dies führt neben der physischen Belastung auch zu nachteiligen Auswirkungen auf die Psyche [2]. Die Knochen- bzw. Frakturheilung lässt sich in zwei verschiedene Arten unterteilen: primäre (direkte) und sekundäre (indirekte) Frakturheilung [20, 22, 108, 110], wobei die sekundäre Frakturheilung gewöhnlicherweise eintritt [14, 20, 22]. Die Knochenheilung beginnt mit einer anabolen Phase, in welcher sich durch eine Entzündungsreaktion das umliegende Gewebe ausdehnt. Nach dem Knochenbruch bildet sich ein Hämatom, welches als ein Gerüst für die Stammzellen wirkt. Diese Stammzellen differenzieren sich in Bindegewebe, Knorpel und Knochen. Zusätzlich werden in der Entzündungsphase verschiedene Biomoleküle z. B. TNF-Alpha, TGF-

β , BMP, IL-1 β , IL-6, IL-17F, IL-23 und auch Zytokine ausgeschüttet [108]. Außerdem haben noch mechanische Faktoren wie Dehnungen, Fixationssteifigkeit, Frakturspaltbreite oder auch der hydrostatische Druck starken Einfluss auf die Heilung [22, 108]. Eine ausreichende mechanische Stabilität ist eine direkte Voraussetzung für die Knochenheilung, ebenso wie eine ausreichende Blutversorgung und die bereits erwähnten Stammzellen und Wachstumsfaktoren [22, 109]. Eine übersichtliche und detaillierte Darstellung der Wachstumsfaktoren und deren spezifischen Eigenschaften findet sich in [109].

2.4.3.1 Primäre (direkte) Frakturheilung

Bei der primären Frakturheilung bildet sich der Knochen direkt im Knochenspalt [20, 22, 108, 110]. Das bedeutet, dass keine Kallusbildung oder Fragmentresorption stattfindet [110]. Die primäre Frakturheilung entsteht, wenn die Knochenfragmente dicht aneinander liegen (Größenordnung 10-100 μm [111]) und durch ein Implantat unter Kompression gehalten werden. Aus chirurgischer Sicht muss zum Erreichen einer direkten Frakturheilung ein Zustand absoluter Stabilität (Dehnung < 2 % [111]) erzeugt werden. Dies kann z. B. durch Kompressionsschrauben und eine Osteosyntheseplatte erreicht werden [108, 111]. Aus biologischer Sicht tritt die primäre Frakturheilung ein, wenn kein biomechanischer Reiz zur Kallusbildung durch interfragmentäre Bewegung ausgelöst wird. Die direkte Knochenneubildung beginnt nach einigen Wochen, sobald die Entzündungsphase und die anschließende Resorption des Hämatoms vorüber sind [22]. Es wird zwischen zwei verschiedenen Typen der direkten Heilung unterschieden. Bei der direkten Kontaktheilung durch Haver'schen Knochenumbau, ähnlich der Knochenadaptation (s. 2.4), bildet sich im Spalt der neue Knochen aus, indem die Osteone von einem Fragment zum anderen wachsen [4, 22, 110]. Die Osteone werden durch Abbau des Knochens im vorderen Teil durch Osteoklasten und durch Knochenaufbau von Osteoblasten. Dabei wächst der Knochen in Längsrichtung, also entlang der Osteone [4, 22]. Durch diesen Prozess wird die mechanische Verbindung zwischen den Fragmenten [4, 22, 110] und die Blutversorgung zwischen den beiden Fragmenten wiederhergestellt (Abb. 28 linke Darstellung) [110]. Frakturen, welche Kompressionen aufweisen, haben zusätzlich zu den direkten Kontaktzonen auch Spaltbereiche. Diese werden bei der direkten Frakturheilung erst durch lamellaren Knochen aufgefüllt. Anschließend werden auch diese Bereiche durch Osteone überbrückt (Abb. 28 rechte Darstellung) [4, 22, 110]. Während dieses Prozesses dienen die bereits durchgewachsenen Osteone als „biologische Pins“ zur Fixation der Knochenfragmente [110]. Der Prozess verläuft sehr langsam, wodurch eine Beobachtung im Röntgenbild schwierig ist [4, 22].

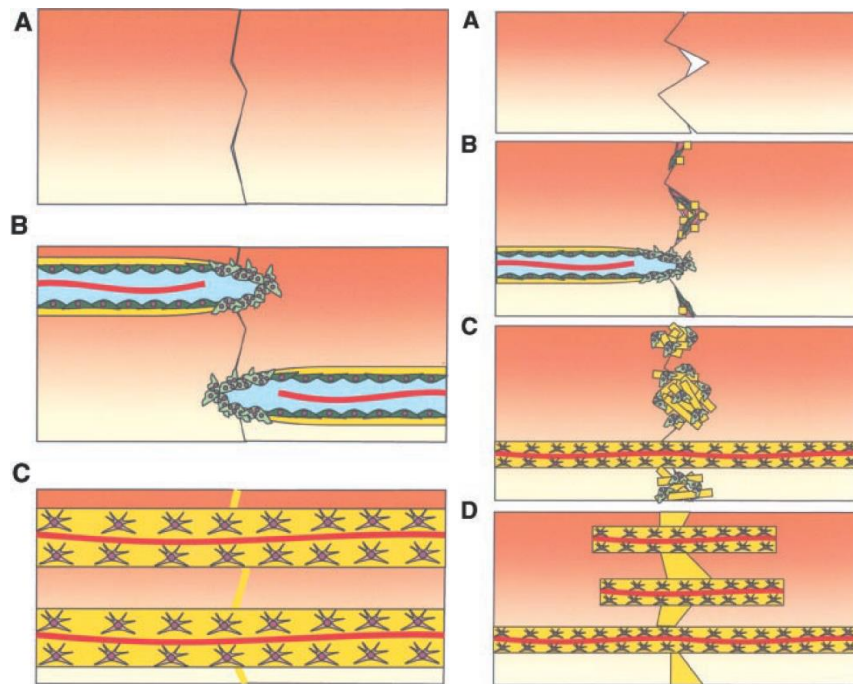


Abb. 28 Schematische Darstellung der direkten Knochenheilung für einen kleinen Abschnitt im Bruchspalt. Die Osteone werden durch Osteoklasten, welche den Knochen abbauen, in den Knochen „geschnitten“ und durch Osteoblasten im Nachgang aufgebaut, welche zum Teil als Osteozyten im Osteon verbleiben. Links: Durchwachsen der Osteone bei direktem Kontakt; Rechts: Auffüllen der Spaltbereich durch lamellaren Knochen und anschließendes Durchwachsen der Osteone, während direkte Kontaktzonen bereits durch Osteone überbrückt werden [110]

2.4.3.2 Sekundäre (indirekte) Heilung

Die typischerweise auftretende, sekundäre Frakturheilung wird durch interfragmentäre Bewegungen angestoßen und kann durch die im Röntgenbild gut erkennbare Kallusbildung charakterisiert werden. Der gesamte Prozess kann in fünf verschiedene Phasen unterteilt werden: die Entzündungsphase, die Granulationsphase (Entstehungsphase des bindegewebsartigen Kallus), die Entstehungsphase des knöchernen Kallus und schlussendlich die Remodeling (Knochenneugestaltungs)-Phase (s. Abb. 29) [4, 13, 14, 22, 109–111]. Die Phasen überlagern sich und werden zum Teil auch unterschiedlich eingestuft, der Ablauf ist aber im Wesentlichen gleich [14, 22]. Die Messung der Impedanz soll die Verläufe dieser Änderungen nachweisen, um die verschiedenen Heilungsphasen eindeutiger definieren zu können und zu kontrollieren, ob diese im geplanten Zeitraum auftreten. Da diese Messungen kontinuierlich durchgeführt werden, kann die relative Änderung der Impedanz die Veränderung der des Gewebes im Frakturspalt messen [25–29]. Eine absolute Bestimmung der Phasen nur mittels Impedanz wird durch die Individualität (Frakturspalt-Geometrie, Einsetzen der Heilungsphasen, Durchblutung) und damit einhergehenden hohen Einfluss auf die Messsignale kaum umsetzbar sein. Die Knochenfragmente selbst ändern sich über den Heilungszeitraum unwesentlich (lediglich langsame Umstrukturierung durch die Belastungsanpassung, s. 2.4), weshalb relative Änderungen als Ergebnis von Gewebeveränderung im Frakturspalt interpretiert werden können und direkt mit den Heilungsphasen und Gewebe im Frakturspalt korreliert werden können.

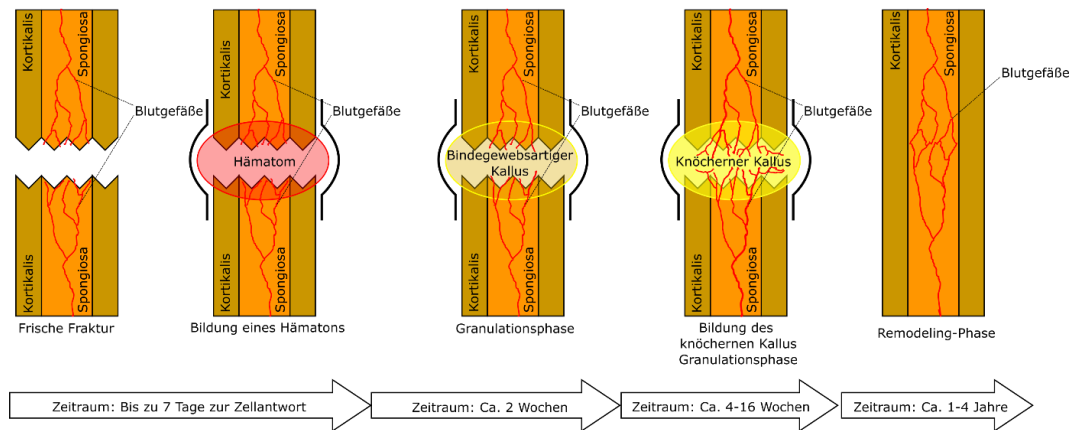


Abb. 29 Schematische Darstellung der sekundären Knochenheilung – von der frischen Fraktur über die Bildung eines Hämatoms und der Ausdifferenzierung von Zellen (bis zu sieben Tage) zu der Granulationsphase, welche ca. 2 Wochen andauert mit einer zunehmenden Einwanderung von Osteoblasten und Differenzierung von Chondrozyten (Knorpelzellen) nach ca. 1 Woche. Mit der Mineralisierung baut sich der knöcherne Kallus auf über einen Zeitraum von 4-16. Die abschließende Remodeling-Phase zum Umbau des Knochens kann bis zu vier Jahre dauern.

Durch die Fraktur sind die Gefäße des Knochens, des Periosts sowie der umgebenden Weichteile beschädigt, wodurch sich ein Hämatom um die Fraktur herum aufbaut. Innerhalb der ersten Stunden nach der Fraktur ist eine Vasodilatation (Ausweitung) der Gefäße und eine daraus folgende Hyperanämie (verstärkte Durchblutung) zu beobachten [4, 22]. An den Enden der zerstörten Gefäße sowie am Hämatom kommt es zur Hämostase (Gerinnung des Blutes) [110]. Es kommt zu einer Freisetzung von Entzündungszellen, z. B. Monozyten und Makrophagen. Durch die Beschädigung der Blutgefäße ist die Durchblutung stark vermindert und es folgt ein Absterben der Osteozyten am Frakturende. Eine Revaskularisierung (Neubildung der Blutgefäße) durch das Einsprießen von Kapillaren in das Hämatom erfolgt nach wenigen Tagen. Zwischen diesen wird eine Vernetzung aus Kollagen und Fibrin erzeugt, wodurch sich das Hämatom zu einem Granulationsgewebe differenziert. Der Umbau des Hämatoms überlappt mit der Phase der Bildung von weichen, bindegewebsartigen Kallus [4, 22]. Osteoklasten resorbieren die abgestorbenen Enden der Knochenfragmente. Die schnelle Proliferation von pluripotenten mesenchymalen Stammzellen kann bereits nach 1-2 Tagen beobachtet werden [4], die Zellantwort kann aber auch bis zu einer Woche dauern [110].

Die Granulationsphase zeichnet sich durch eine verstärkte Proliferation der Gefäße aus. Dies führt zu einer Hypervaskularisierung (Erhöhte Durchblutung durch Einsprießen vieler Gefäße) [4]. Fibroblasten (Knorpelbildende Zellen) erzeugen ein Bindegewebe aus Fibrin und Kollagen, welches den Großteil des Kallus bildet und als Granulationsgewebe bezeichnet werden kann [4, 22]. Nach ca. 1 Woche sind Chondrozyten (Knorpelzellen) im Bindegewebe. Nach ca. zwei Wochen beginnen die desmale (direkte) und enchondrale (indirekte) Knochenneubildung [4, 22, 111]. Kallus besteht daher aus einer Mischung aus Granulationsgewebe, Faserknorpel und Knochengewebe [111]. Die Knochenneubildung entspringt in einiger Distanz zu der Frakturlinie und nimmt von dort im Durchmesser zu, während diese auf die Frakturlinie zuwächst [4, 22]. Dieser Prozess ist röntgenologisch nicht sichtbar [4].

Die Phase der Bildung eines knöchernen Kallus kann Wochen bis Monate dauern. Es entsteht eine Ossifikationsfront, an welche Chondro- (Knorpelabbauende Zelle) und Osteoklasten die von den Chondrozyten erzeugte Verkalkungszone abbauen. Im Anschluss wird an Stelle dieser durch Osteoblasten neuer Knochen aufgebaut [4, 22]. Als Folge hat ein mechanisch, belastbarer Geflechtknochen (knöcherner Kallus) den bindegewebsartigen Kallus ersetzt. Der Geflechtknochen ist im Röntgenbild erkennbar [4]. Bei ausreichender mechanischer Stabilität verwachsen das distale und periphere Frakturfragment durch den Kallus miteinander. Dies erzeugt wiederum eine

biomechanische Stabilität durch den knöchernen Kallus, was nur noch geringe Bewegungsmöglichkeiten der Fragmente zueinander ermöglicht. In Folge dessen kann der Frakturspalt mit Knochengewebe aufgefüllt und überbrückt werden. Das Volumen des Kallus fällt größer aus, je mehr interfragmentäre Bewegung vorher stattgefunden hat. Die Überbrückung des Kallus hängt sowohl von der Vaskularisierung als auch von der Dehnung des bindegewebsartigen Kallus. Bei zu großen Bewegungen kommt es zu Pseudathosenbildung [4, 22].

Die Remodelingphase kann mehrere Jahre in Anspruch nehmen [22, 110]. Sobald die biomechanische Belastung des peripheren Kallus abnimmt, da die knöcherne Überbrückung des Frakturspalt abgeschlossen ist, beginnt ein Abbau- und Umbauprozess. Dieser führt dazu, dass der Kallus durch Osteoklasten abgebaut wird und sich der neugebildete Knochen im Frakturspalt solange umbaut, bis die normale Knochenstruktur und damit auch Festigkeit wieder erreicht wird [4, 22]. Dabei wird der Geflechtknochen, welcher den bindegewebsartigen Kallus ersetzt hat, in lamellaren Knochen umgebaut [109, 110]. Bereiche, die die Markhöhle blockieren, werden abgebaut. Osteonen werden über den Fragmentspalt hinweg aufgebaut und die Form des Knochens wird neugestaltet [110].

2.5 Osteosynthese

Die Osteosynthese besteht aus dem Zusammenbringen und Stabilisieren von (frakturierten) Knochensegmenten [4–6]. Die drei Hauptbelastungsarten, welchen ein Osteosynthese-Implantat standhalten müssen, sind in der Literatur beschrieben als Torsion, axiale Stauchung und Biegung [6]. Hierfür gibt es verschiedene Ansätze, welche jeweils situationsabhängig angewendet werden. Die wichtigsten operativen Verfahren sind der intramedulläre Marknagel, die Plattenosteosynthese, deren Osteosyntheseplatten auch Überbrückungsplatten oder interne Fixateure genannt werden, und externe Fixateure, die der Primärstabilisierung dienen [4, 5].



Abb. 30 Übersicht über typische Osteosynthese-Verfahren - Links: externer Fixateur; Mitte: Osteosyntheseplatte; Rechts: intramedullärer Marknagel

Die wichtigsten Weiterentwicklungen der Osteosynthese innerhalb der letzten Jahrzehnte entstanden durch zwei maßgebliche Bewegungen. Zum einen ist die biologische Osteosynthese zu nennen, zum anderen die Entwicklung der Winkelstabilität [5].

Unter der biologischen Osteosynthese versteht sich das Ziel, die Gefäßschädigungen, die bereits durch das Trauma hervorgerufen wurden, nicht weiter im erheblichen Maße zu vergrößern [4, 5]. Der Begriff „biologische Osteosynthese“ wurde ca. 1995 geprägt. Vor dieser Entwicklung wurde als Ziel der Osteosynthese lediglich die Hauptfunktion, die Stabilisierung der Fraktur, forciert, weshalb Weichteilbeschädigungen wenig Beachtung geschenkt wurde [5]. Die Erkenntnisse, dass die Durchblutung der Knochenbruchstelle einen wesentlichen Einfluss auf die Heilung hat (s. 2.4.3), ist mit neuen Operationstechniken und Weiterentwicklung der Osteosynthesen einhergegangen. Der praktische Einfluss der biologischen Osteosynthese besteht aus minimalinvasiven Operationstechniken, Profilierung der knochenzugewandten Osteosyntheseplattenseite, sodass weniger Periost mit den darin befindlichen Gefäßen gequetscht wird und der unaufgebohrten Marknagelung [4, 5]. Der Fixateur externe ist aufgrund der kleinen Stichinzisionen, mit welchen diese Operationstechnik auskommt, zwar sehr gewebeschonend, erzielt aber trotzdem keine besseren Heilungserfolge. Dies wird mit geringerer mechanischer Stabilität und unzureichenden Repositionen durch relativ große Frakturspalte in Verbindung gebracht [4]. Die 1990er, in welche die biologische Osteosynthese zu Neuerungen im Bereich der Osteosynthese führte, ist auf geprägt durch viele neuentwickelte Osteosynthese-Implantate und Instrumentarien für verschiedenste Lokalisationen und Anwendungen [5].

Nachfolgend zum Schlagwort biologische Osteosynthese ist die Einführung der winkelstabilen Osteosynthese die nächste Weiterentwicklung [4, 5], welche bei der Plattenosteosynthese eingesetzt wurde [4, 5, 112, 113]. Der Zeitbereich, in welchem die aufkommende Winkelstabilität begonnen hat die klinische Osteosynthese zu beeinflussen, wird in der Literatur als die frühen 2000er angegeben [4, 5]. Allerdings wurden bereits 1990 erste Untersuchungen zum Thema Winkelstabilität vorgenommen [113] und die Wirkprinzipien bereits 1999 detailliert beschrieben [112]. Die winkelstabile Osteosynthese führt durch eine feste Verbindung der Osteosyntheseplatte mit der Schraube zu einer gesteigerten Festigkeit und Steifigkeit. Da die Stabilisierung der Fraktur neben den biologischen Faktoren die notwendige Bedingung für die Heilung ist, können mit winkelstabilen Osteosynthesen gute klinische Ergebnisse erzielt werden [4, 5, 112, 113]. Weitere Fortschritte dieser Zeit wurden bei der navigierten Operation gemacht [5].

Es finden sich unter heutigen internen Osteosynthese-Anwendungen vermehrt winkelstabile Osteosyntheseplatte [4, 5]. Diese haben mit den externen Fixateuren gemein, dass beide durch Klemm- oder Gewindeverbindungen mit den Stabilisationselementen winkelstabil verbunden sind [4, 114]. Alternativ werden die konventionellen Druckplattenosteosynthesen eingesetzt. Diese funktionieren über ein Anpressen der Osteosyntheseplatte mithilfe von Schrauben. Daher wird diese Verbindung hauptsächlich auf Zug belastet. Winkelstabile Osteosyntheseplatte übertragen hingegen Kräfte und Momente in alle Richtungen. Daher sind diese oftmals größer dimensioniert und trotzdem mechanisch hoch belastet [4, 112]. Als Materialien zur Herstellung von Osteosyntheseplatte werden hauptsächlich Edelstahl und Titanlegierungen genutzt [6]. Als ideale Eigenschaften für interne Osteosyntheseimplantate werden Biokompatibilität, Korrosionsbeständigkeit in physiologischem Medium, eine ausreichende Festigkeit sowie eine Steifigkeit, welche ähnlich zur Steifigkeit von Knochen ist, bezeichnet [115].

Um eine primäre Frakturheilung zu ermöglichen, muss die Kompression zwischen den Fragmenten erhöht werden, sodass keine interfragmentäre Bewegung möglich ist. Dies wird durch eine sogenannte statische Kompression erreicht. Die einfachste Möglichkeit hierfür sind Zugschrauben. Diese müssen möglichst senkrecht zur Frakturlinie eingebracht werden, weshalb der Einsatz aus Schräg- und Spiralfrakturen begrenzt ist. In der Diaphyse von jungen, gesunden Knochen sind höhere Kräfte (ca. 2000-3000 N) aufbringbar als in osteoporotischen Knochen. Aufgebrachte Kompressionskräfte nehmen bereits innerhalb von Minuten durch viskoelastische Effekte ab. Daher kann bereits während der Operation nachgezogen werden. Zur Entlastung der Schrauben wird oftmals eine Neutralisationsplatte ergänzt. Bei Querfrakturen haben sich Kompressionsplatten bewährt, welche mithilfe eines Plattenspanners eingebracht werden. Die auftretenden Kräfte durch die Mobilisation von Patientinnen und Patienten müssen zur erfolgreichen Behandlung geringer sein als die Reibkräfte zwischen den Fragmenten und zwischen den Fragmenten und der Platte. Dies ist insbesondere bei osteoporotischen Knochen im metaphysären Bereichen oftmals nicht umsetzbar, weshalb in diesen Fällen die winkelstabile Plattenosteosynthese vorzugsweise eingesetzt wird [4].

2.5.1 Instrumentierte Osteosyntheseplatten

In dem klinischen Alltag gibt es bis dato keinen regelhaften Einsatz von instrumentierten Implantaten [15, 22] noch andere Methoden zur standardisierten Bewertung der Frakturheilung, sondern hauptsächlich die körperliche Untersuchung durch den Arzt und Röntgenuntersuchungen [12, 14]. Die Untersuchung mithilfe von Röntgenbildern hat nicht nur den Nachteil, dass diese Patientinnen und Patienten mit Strahlung aussetzt, welche ungewollte Mutationen hervorrufen können [15], sondern auch, dass diese nur eine schwache Korrelation mit der Knochenfestigkeit aufweisen, unsicher sind bei der Bewertung des Zusammenschlusses der Fraktur und unzuverlässig sind bei der Abgrenzung der Heilungsphasen [12–14]. CT, Doppellröntgenabsorptiometrie, MRT und Ultraschall können die

Aussagekraft zwar noch verbessern, führen allerdings zu höheren Strahlenbelastungen und Kosten. Die gängige Alternative, die körperliche Untersuchung durch den behandelnden Arzt, ist subjektiv und kann zu ungenauen Einschätzungen führen [12]. Weitere Ansätze zum Erfassen der Knochensteifigkeit, z. B. mittels Ultraschall [116], serologische Marker [14], Vibrationsmessungen oder Eigenfrequenzanalyse [13], sind nicht weit genug entwickelt für den klinischen Einsatz [13, 116] oder unzuverlässig und ungenau [14], weshalb auch hier weiterer Forschungs- und Entwicklungsbedarf besteht. Daher sind alle normalerweise eingesetzten Bewertungen der Knochenheilung subjektiv und ob mit diesen bestimmt werden kann, ob der Knochen geheilt ist, wird in der Literatur in Frage gestellt [13, 14].

Es gibt verschiedene Ansätze, um Medizinprodukte für die Osteosynthese mit Messelektronik zu instrumentieren. Erste Ansätze veröffentlichte Burny 1968, wobei er DMS auf externe Fixateure aufbrachte [117]. Ziel der Instrumentierung von DMS ist es, die Fraktursteifigkeit zu messen und darüber indirekte Aussagen über die Heilung einer Fraktur zu treffen [22, 23, 117–121]. Einer der Vorteile von Messung mittels DMS ist, dass ein Überlastschutz durch Warnung realisiert werden kann. Damit können Überlastsituationen vermieden werden und es werden beispielsweise Physiotherapie-Übungen überwachbar und bewertbar [122, 123].

Ein neuerer Ansatz nutzt die elektrische Impedanzspektroskopie, um mit Hilfe von den Änderungen der elektrischen Eigenschaften des Frakturgewebes die Knochenheilung direkt zu bestimmen [12, 14, 25, 26, 28, 31, 124–126]. Diese Technik wird eingesetzt, um die ionisierende Strahlung zu vermeiden sowie eine kosten- und platzsparende Alternative zu entwickeln [15], welche auch nicht invasiv angewendet werden kann und keinen belastenden Einfluss auf den Körper ausübt [124]. Ein weiterer Vorteil dieser Technik ist, dass keine externe Last zur Messung benötigt wird, sondern der externe Reiz vom Implantat selbst gesetzt werden kann. Da die Impedanzanalyse schadensfrei durch das Implantat durchgeführt werden soll, ist eine kontinuierliche im Gegensatz zur aktuellen episodischen Überwachung der Frakturheilung möglich, welche mittels der relativen Änderung der Impedanz über den Frakturspalt die Veränderung des Gewebes im Frakturspalt bestimmt und über deren Verlauf darstellt. Somit ist eine deutlich genauere Feststellung der Heilungsphase im Gegensatz zum Status Quo möglich, wodurch Lastgrenzen für den Überlastschutz besser definiert werden können. Zusätzlich ist eine gegenseitige Verifizierung des Heilungsverlaufs der beiden Systeme möglich, um die Genauigkeit und Belastbarkeit der Messergebnisse zu erhöhen, frühzeitig Messfehler zu erkennen und Fehlbehandlungen zu vermeiden. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen dies (s. 4.2.3). Insbesondere die frühen Heilungsphasen sind durch Standardmethoden (oder DMS) nicht einfach zu differenzieren [29], was ein weiterer großer Vorteil der Impedanzmessung zum Frakturmonitoring ist.

Zum aktuellen Zeitpunkt sind keine instrumentierten Medizinprodukte für die Osteosynthese bekannt, welche diese verschiedenen Messmethoden, DMS & EIS, kombinieren. In dem nächsten Abschnitt wird daher separat zunächst auf instrumentierte Osteosyntheseimplantate eingegangen, welche mittels DMS-Messungen einer Fraktur durchführen (indirekte Messung der Steifigkeit), um im Anschluss bisherige Ergebnisse von instrumentierten Osteosyntheseimplantaten darzustellen, welche mittels EIS-Messungen einer Fraktur durchführen (Messung der Änderung der elektrischen Eigenschaften der Fraktur). Durch die Kombination wird die Möglichkeit eröffnet die maximalen Belastungsgrenzen patientenindividuell heilungsfortschrittsabhängig festzulegen [29]. Durch den DMS kann die Einhaltung dieser Grenzen direkt überprüft werden.

2.5.2 Instrumentierte Osteosyntheseplatten mit DMS

Aus mechanischer Sicht ist die Heilung des Knochens ein Prozess der Erhöhung der Fraktursteifigkeit mit dem finalen Endpunkt, dass der Knochen steif genug ist, natürliche, uneingeschränkte Belastungen

wieder zu ermöglichen. Daher sind Informationen über die Knochensteifigkeit wertvoll, um nicht nur eine Heilungsrate sondern auch einen Zeitpunkt anzugeben, ab dem der Knochen als vollständig geheilt gelten kann, was durchschnittlich zu einer Verkürzung der Behandlungszeit führt. Außerdem kann über die Fraktursteifigkeit der Zeitpunkt für die zulässige Erhöhung der Belastungen und ob eine Reversionsoperation (ausbleibende Konsolidierung, Lockerung des Implantats) notwendig ist, bestimmt werden [13, 22].

Es gibt neben instrumentierten Osteosyntheseplatten auch instrumentierte externe Fixateure [13, 127–130] und instrumentierte Marknägel mit DMS [131, 132], welche die Fraktursteifigkeit ermitteln. Zum Teil wird sogar die Torsionssteifigkeit der Fraktur gemessen [129]. Die meisten Methoden zur Bestimmung der Fraktursteifigkeit basieren auf Dehnmessstreifen, Kraftzellen, Mikrometern oder Winkelmessern an einem externen Fixateur. Eine Übersicht über Studienergebnisse findet sich in [13]. Die Anzahl an internen Fixateuren mit einer zusätzlichen Ausstattung zur Bestimmung der Fraktursteifigkeit ist deutlich geringer als an externen Messsysteme [13, 22, 133]. 1976 wurde erstmals von telemetrischen Messungen an internen Implantaten berichtet, wobei die hohe Variabilität der Messergebnisse keine Auswertung zuließen [134]. Burny et al. wies im Jahr 2000 die Umsetzbarkeit von einer telemetrischen Datenübertragung eines Vollbrücken-DMS auf einer Nagelplatte nach [123].

Bis 2009 gab es lediglich eine klinische Studie von Burny et al. aus den Jahren 1974-1992, welche mit Hilfe von instrumentierten Osteosyntheseplatten oder Nagelplatten Fraktursteifigkeiten untersuchen [135]. Somit gehören die Veröffentlichungen durch Kowald und Seide et al. [22, 121] von 2012 und 2017 zur Heilung von Pseudarthrosen zu den ersten Ergebnissen auf diesem Feld.

Die direkte Messung der Knochensteifigkeit, d. h. ohne Fixierung, z. B. durch Abnahme eines externen Fixateurs, ist typischerweise nur in den späteren Stadien des Heilungsverlaufes möglich, da in den ersten sechs Wochen die klinischen Risiken zu hoch sind. Deshalb ist die indirekte Messung, d. h. mit der stabilisierten Fraktur, eine gute Alternative. Diese hat den zusätzlichen Vorteil, dass die Fixierung nicht umständlich entfernt und wiederangebracht werden muss. Da der Großteil der Frakturen mit Hilfe von Osteosyntheseplatten und intramedullären Nägeln behandelt wird, ist die Anwendbarkeit der direkten Messung stark eingeschränkt. Die indirekten Messungen erfolgen durch Belastung mit einer definierten, standardisiert eingebrachten Kraft, wodurch die relative Veränderung gemessen werden kann [13]. Die Lastverteilung hängt hierbei hauptsächlich von der biomechanischen Kallusqualität und der Reposition der Knochenfragmente ab. Falls zu Beginn der Messung ein Frakturspalt vorhanden ist, wird die Last zum größten Teil vom Fixateur getragen bis mit fortschreitender Heilung der Kallus im Durchmesser und anschließend in der Steifigkeit (Kalzifizierung) wächst und somit einen steigenden Anteil der Last überträgt. Dies führt zu einer sich zeitlich abnehmenden Belastung des Fixateurs [22]. Die meisten klinischen Anwendungen messen lediglich die Biegung zur longitudinalen Ausrichtung, obwohl die Belastung aus drei Translationen und Rotationen besteht [13]. Grundsätzlich muss jede „Implantatsfamilie“, z. B. Osteosyntheseplatte für Tibiakopf- oder Schenkelhalsfrakturen, durch biomechanische und theoretische Voruntersuchungen geprüft werden, damit die Sensitivität und Grenzbereiche des Sensors bestimmt werden können [135]. Daher sind Voruntersuchungen, z. B. mittels FEM-Analysen (s. 4.1.4) und biomechanischen Testaufbauten (s. 4.2.3.1), für die Auslegung und Verifizierung zwingend erforderlich, um die Positionierung und die ungefähre Dehnung zu bestimmen sowie die Funktion des DMS sicherzustellen.

Für normale Heilungsverläufe zeigt sich eine hyperbolische Abnahme der Deformation des Fixateurs mit einem asymptotischen Verhalten im späten Heilungsverlauf. Im zeitlichen Bereich des asymptotischen Verhaltens kann man von einer fast vollständigen wiederhergestellten mechanischen Funktion des Knochens ausgehen [13].

Durch Muskelkontraktionen werden auch bei einer definierten, standardisiert eingebrachten, externen Kraft unterschiedliche interne Kräfte gemessen. Da Patientinnen und Patienten die Muskelkontraktion bei der Messung nicht bewusst steuern können, sind die eingebrachten Kräfte ein Einflussfaktor, der zu Messungenauigkeiten führt. Eine weitere Limitation kann durch das Lösen der Befestigung des Fixateurs entstehen, wodurch indirekte Messungen nicht mehr vergleichbar und damit nutzbar werden. Außerdem erfordert der Einsatz von instrumentierten Osteosynthese-Techniken einen Mehraufwand bei der klinischen Bewertung der Fraktur und spezifisches Wissen über mögliche Fehlerquellen bei der Anwendung, was eine weitere Hürde für den alltäglichen klinischen Einsatz bedeutet [13].

2.5.3 Instrumentierte Osteosyntheseplatten mit EIS

Nach dem Stand der Technik ist eine Unterscheidung zwischen frakturierten, teilweise gebrochenen und gesunden Knochen mit Hilfe der elektrischen Eigenschaften möglich [25, 31, 125, 126, 136]. 2009 wurden die ersten Ergebnisse von der elektrischen Impedanz während des Heilungsprozesses veröffentlicht [126], was einen Proof of Principle darstellt. Insgesamt gibt es wenige Studien, die Frakturen und die elektrischen Eigenschaften von Knochen in Verbindung zu setzen. In einer Übersichtsarbeit von 2019 [15] wurden zwischen 1928 und 2018 lediglich acht Veröffentlichungen gefunden, welche sich mit invasiven Messungen von Frakturen von Röhrenknochen beschäftigen. Davon befasst sich die Hälfte mit der Morphogenese von Knochen durch Strom und lediglich zwei Artikel untersuchen Menschen. Die Untersuchungen mit Probanden sind mithilfe von externen Fixateuren durchgeführt worden [15].

Neben der elektrischen Impedanzspektroskopie sind auch andere Techniken der Elektrotechnik verbreitet, um Frakturen zu untersuchen, beispielsweise die Bioimpedanzanalyse und die elektrische Impedanztomografie. Die Bioimpedanzanalyse (BIA) untersucht anstelle eines Frequenzspektrums lediglich eine einzelne Frequenz [15]. Der Informationsgehalt ist somit deutlich geringer als bei der EIS. Die elektrische Impedanztomografie (EIT) nutzt viele verschiedene Elektroden an verschiedenen Lokalisationen, wobei jeweils zwei Elektroden ein Signal aussenden und die anderen Elektroden die Systemantwort messen. Die Anzahl der Elektroden ist typischerweise eine Zweierpotenz startend bei 16 Elektroden. Somit wird bei der EIT im Gegensatz zur EIS und BIA eine Vektoransammlung mit zugehörigen Ausgangspunkten des Eingangssignals aufgebaut, aus der mit mathematisch komplexer Rekonstruktion ein Bild erzeugt werden kann. EIT wird oftmals für die Lunge eingesetzt, da hier die hohen Unterschiede der Impedanz zwischen Luft und Gewebe sich als vorteilhaft erweisen. Daher ist diese Anwendung für die Untersuchung von Knochen untypisch [15]. Ein erster Prototyp einer instrumentierten Osteosyntheseplatte, welcher mit Hilfe von Impedanzspektroskopie das Monitoring der Knochenheilung ermöglicht, ist 2015 von Lin et al. veröffentlicht worden. Bei instrumentierten, metallischen Osteosyntheseplatten mit Impedanzmessungen sind grundsätzlich zwei Strompfade wahrscheinlich. Ein Pfad ist der direkte Weg zwischen den beiden Elektroden durch den Frakturspalt, was zu Messergebnissen führt, welche die relative Veränderung der Impedanz mit den Stadien der sekundären Frakturheilung widerspiegeln. Dies ist der gewünschte Pfad. Alternativ besteht die Möglichkeit, dass der Strom über die Platten u. U. über Umwege durch die Schraube zur anderen Seite fließt und somit lediglich das Gewebe entlang der Elektrode durchfließt. Es ist wichtig dies zu verhindern, da sonst keine Aussagen über die Differenzierung des Gewebes im Frakturspalt und damit zur Frakturheilung getroffen werden können. Die Untersuchungen wurden mit gold-beschichteten Elektroden bei 100 mV mit der Zweileitermessung durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen Abb. 31 und Abb. 32 dargestellt. Die Messergebnisse zeigen deutlich, dass die Osteosyntheseplatte bei nahestehenden Elektroden (Abstand 12 mm) kaum einen Einfluss auf das Ergebnis hat. Dies wird mit der hohen Impedanz an den Osteosyntheseplatte-Knochen-Übergang

aufgrund weniger Auflagepunkte begründet [14]. Eine weitere Begründung ist die höhere Impedanz der Kortikalis (s. Abb. 27). Die Kortikalis hat durch ihre niedrige elektrische Leitfähigkeit eine Isolierwirkung, wie bei einem isolierten Kabel, welche zu einem Leitungskanal durch die Knochenröhre führt und somit eine natürliche Führung des Stromflusses über die Frakturstelle befördert. Da dieser Bereich für die Messung entscheidend ist, um die Frakturheilung zu monitoren, ist dieses Ergebnis für die praktische Umsetzung besonders wichtig. Wesentlich ist somit die Erkenntnis, dass eine EIS-Messung trotz Metallplatte möglich ist. Um die Messung durch den Frakturspalt sicherzustellen, sind verschiedene designtechnische Maßnahmen getroffen worden, welche in 4.1.1 und 4.1.2 ausführlich erläutert werden. Theoretisch könnten zur Vereinfachung des Verfahrens die Schrauben als Elektroden genutzt werden, da diese leitend sind. Dafür müsste die Schraube allerdings bis auf den Bereich im Knochen, zwischen welchen gemessen werden soll, isoliert werden. Daher müsste ein nichtleitendes Inlay im Gewinde verankert werden, welches die mechanische Stabilität sicherstellt und eine Kontaktierung zu den dahinterliegenden Kabeln zulässt. Diese Kontaktierung müsste durch den Einschraub-Prozess entstehen, da die Drehbewegungen sonstige Verbindungselemente beschädigen würden. Auch die Winkelstabilität von Schrauben und ein Schutz vor direkten Körperkontakt der Kontakte müsste bei der Auslegung der Kontaktierung beachtet werden. Außerdem müsste die Isolierung der Schrauben den gängigen Prozessen während der Operation, z. B. den Schrauben durch die Kortikalis widerstehen und dürfte währenddessen die Verbindung zwischen Knochen und Schraube nicht schwächen. Da Schrauben mono- und bikortikal verwendet werden können, ist die Belastung und Positionierung im Knochenspalt individuell unterschiedlich. Trotzdem müsste konstruktiv sichergestellt werden, dass die Impedanz durch den Frakturspalt gemessen wird. Aufgrund der vielen designtechnischen Hürden zur Umsetzung von Schrauben als Elektroden, welche zu überwinden sind, sind in dieser Ausarbeitung zusätzliche Elektroden neben den Schrauben genutzt worden.

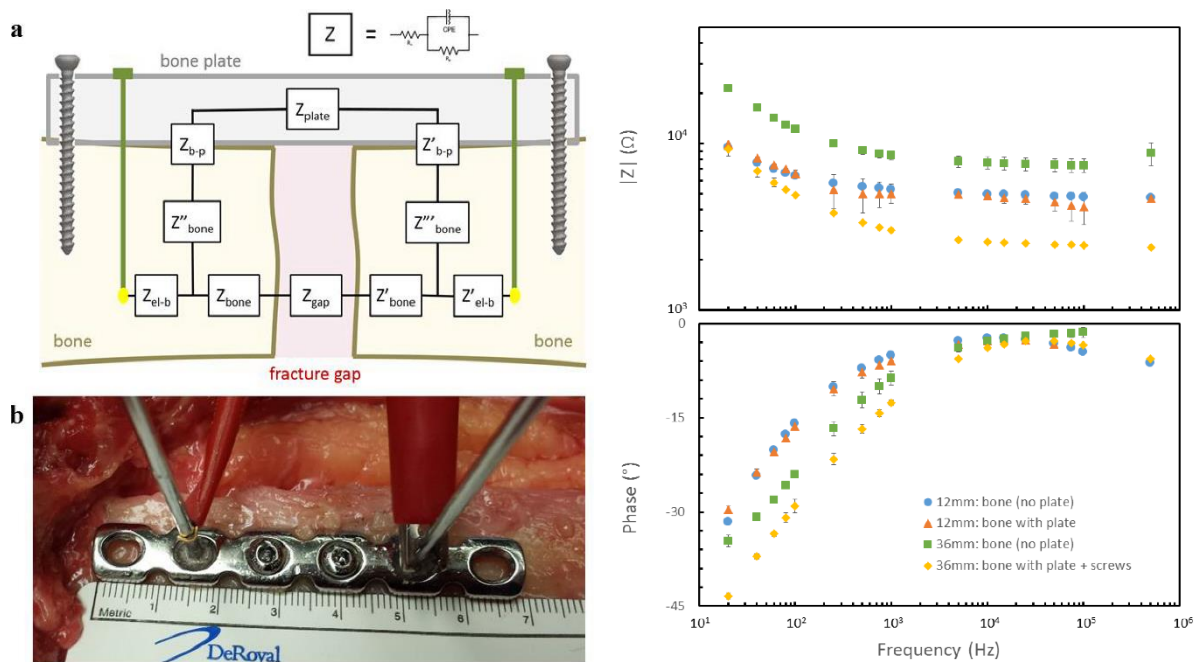


Abb. 31 Osteosyntheseplatte als Messsystem für EIS – Links: a) Schematischer Aufbau mit Ansätzen für ein Ersatzschaltbild, b) Graphische Darstellung der Osteosyntheseplatte; Rechts: Messergebnisse von Elektroden mit verschiedenen Abständen im Knochen mit und ohne Osteosyntheseplatte mit Schrauben [14]

Es ist ein starker Anstieg der Impedanz sowie der negativen Phasenverschiebung in allen Untersuchungen im niedrigfrequenten Bereich beobachtbar. Dies ist auf Störsignale durch die EDL zurückzuführen (s. 2.3.3.3). Im Weiteren untersucht das Paper [14] die verschiedenen Gewebetypen, welche in den Phasen der sekundären Knochenheilung auftreten. Dabei werden flüssiges Blut,

koaguliertes Blut, Knorpel, kortikaler Knochen und spongiöser Knochen als getrennte Gewebetypen für die Experimente verwendet (s. Abb. 32 links). Auffällig ist, dass der spongiöse Knochen eine höhere Impedanz aufweist als der kortikale Knochen, was Ergebnissen von anderen Gruppen [87, 92] widerspricht. Eine Begründung hierfür könnte die Entfernung des Knochenmarks aus den spongiösen Knochen sein. Eine weitere interessante Erkenntnis ist, dass die Eigenschaften von Knorpel und koaguliertem Blut sehr ähnlich sind. Beim Einsetzen von Knorpel, Knorpel-spongiösem Knochen-Mix (Verhältnis 50:50) und spongiösem Knochen in einen frakturierten Knochen in vitro (s. Abb. 32 rechts) ist die deutlich höhere Leitfähigkeit vom Knorpel zu erkennen. Die Mischung von Knorpel und spongiösem Knochen hat überraschenderweise wenig Einfluss auf das Ergebnis. Eine Differenzierung ist aber bei dem In-vitro-Experiment des frakturierten Knochens zwischen dem Knorpel und dem spongiösen Knochen möglich. In allen Messungen ist der niedrigfrequente Bereich wenig aussagekräftig, da dort jeweils ein großes Artefakt durch das EDL die Ergebnisse überlagert. Die Differenzierbarkeit ist hauptsächlich durch Unterschiede in der absoluten Impedanz, welche zwischen 200 Ω und 3 k Ω variiert, erkennbar. Die Verläufe der absoluten Impedanz und der Phasenverschiebung sind sehr ähnlich, allerdings sind genauere Differenzierung der Phasenverschiebung durch die Grenzen der Ordinatenachse auf bis zu 45 ° aufgrund des EDL-Artefakts im niedrigfrequenten Bereich schwer erkennbar. Ähnliche Ergebnisse erzielte diese Arbeitsgruppe auch bei In-vitro-Experimenten mit einem externen Fixateur [25].

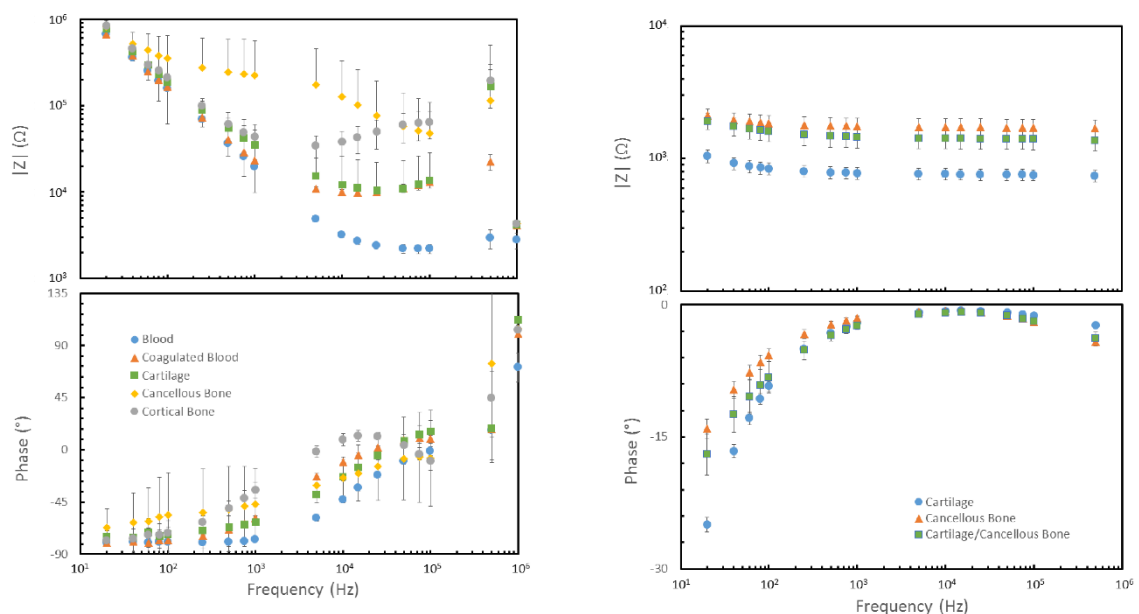


Abb. 32 EIS Messungen mit dem Messsystem – Links: Verschiedene Gewebetypen, die in der Knochenheilung auftreten, Rechts: Simulierte Fraktur mit verschiedenen Geweben bei einem Knochenspalt von 5 mm [14]

Alle bekannten In-vivo-Untersuchungen mithilfe von Impedanzspektroskopie nutzen externe Fixateure [26–28, 31, 126]. Die einzigen Ausnahmen bilden die Veröffentlichungen von Lin et al., welche erstmals eine Osteosyntheseplatte zur Messung der Impedanz in vivo an Mäusen und Kaninchen verwenden [12, 29]. Die In-vivo-Ergebnisse der unterschiedlichen Studien zeigen, dass die Heilung einer Fraktur messbar ist [26, 28, 126] und die Ergebnisse als frühzeitiger Indikator für nicht Heilung genutzt werden können [12, 28, 31]. Verschiedene Darstellungen der Osteosyntheseplatte zur Messung der Impedanz sind in Abb. 33 auf der linken Seite gezeigt. Auf der rechten Seite der Abb. 33 finden sich die veröffentlichten Impedanzverläufe verschiedener Mäuse.

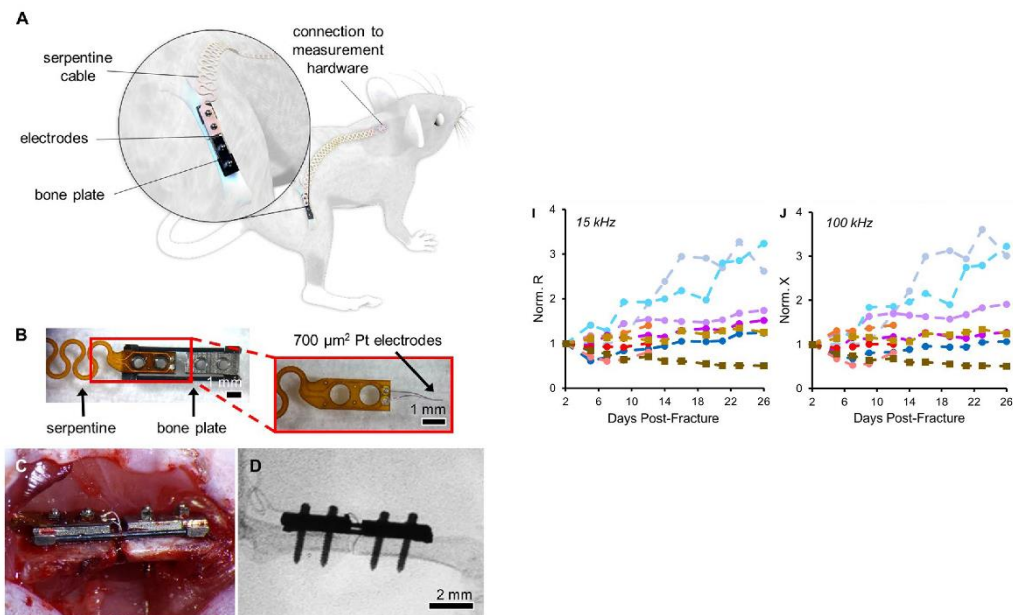


Abb. 33 EIS Messungen in vivo mit Osteosyntheseplatten-Messsystem – Links: Verschiedene Darstellung der Osteosyntheseplatte, Rechts: Normalisierte Ergebnisse der Messung mit der Osteosyntheseplatte bei 15 und 100 kHz: Blaue Verläufe – gut heilende Mäuse, lila Verläufe – schlecht heilende Mäuse, Braune Verläufe: Kontrollgruppe, Rote Verläufe: frühzeitig geopfert Mäuse für histologische Untersuchungen [12]

Die In-vivo-Messungen [12] basieren auch auf der Zwei-Leiter Technik mit 100 mV direkt im Knochenspalt. Da nur normalisierte Kurven der Impedanz dargestellt werden und lediglich die Frequenzen 15 kHz und 100 kHz, ist der Effekt durch das EDL nicht offensichtlich. Aufgrund der früheren Ergebnisse der Gruppe [14, 25] ist das Auftreten dieses Artefakts eine plausible Vermutung. 100 mV wurde ausgewählt, da höhere Spannungen zu einer Elektrolyse von Wasser führen könnten. Wie in Abb. 33 C und D ersichtlich, wurden die Elektroden, ein Platindraht mit einem Durchmesser von 25,4 µm und einer Isonel-Beschichtung an nicht messenden Oberflächen, direkt im Knochenspalt implementiert, sodass die Drähte in der Heilungszone lagen. Obwohl trotz des Drahtes im Frakturspalt eine komplette Heilung möglich war, führte Bewegung der Elektroden wahrscheinlich zu vermehrter Fibrose [12] und hat somit Einfluss auf die Heilung. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Differenzierung der verschiedenen Heilungsphasen in vivo möglich ist. Die Ergebnisse lassen sich unterscheiden, sind aber nicht komplett eindeutig. Dies offenbart sich beim Vergleich der nahaneinanderliegenden dunkelblauen Impedanzkurve (gut heilende Fraktur) mit der helllila Impedanzkurve (schlecht heilende Fraktur).

Es sind dem Autor bisher keine Untersuchungen bekannt, welche die Vier-Leiter-Messtechnik mit instrumentierten Osteosyntheseplatten verknüpfen. Bei der Zwei-Leiter-Messtechnik wird der niedrigfrequente Bereich durch Artefakte der EDL überlagert (s. 2.3.3.3), wie dies in den präsentierten Messergebnissen ersichtlich ist, obwohl insbesondere diese Frequenzbereiche Informationen über die mechanischen Eigenschaften von dem trabekulären Knochen und Mikrobeschädigungen enthalten [86]. Eine Veranschaulichung der Vor- und Nachteile der Messung mittels Osteosyntheseplatten im Stand der Wissenschaft, abgeglichen mit den Vor- und Nachteilen der verschiedenen Untersuchungsmöglichkeiten im Stand der Technik (s. Einleitung), ist in der nachfolgenden Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 7 Übersicht über die Vor- und Nachteile der Untersuchungsmöglichkeiten von Frakturen nach dem aktuellen Stand der Technik und Wissenschaft, *DRA = Doppelröntgenabsorptometrie, *OSP = Osteosyntheseplatte

Medizinische Anforderungen	Erfüllt? [+++ / ++ / + / - / -- / ---]					
	Stand der Technik				Stand der Wissenschaft	
	Manuell	Röntgen	CT /DRA*	MRT	OSP** mit DMS	OSP** mit EIS
Indirekte Aussage über die Frakturheilung	+	++	+++	+++	+++	---
Direkte Aussage über die Frakturheilung	+	---	--	--	---	+++
Keine zusätzliche Untersuchung notwendig	---	---	---	---	++	+++
Kontinuierlich Messungen	--	---	---	---	+++	+++
Unschädlich für den Körper	+++	--	---	++	+++	+++
Verifizierbar	---	---	---	---	---	---
Aussagekraft über die mechanische Belastbarkeit des Knochens	---	---	---	---	+++	---
Überlastschutz	---	---	---	---	+++	---
Kein operativer Mehraufwand	+++	+++	+++	+++	++	-
Frei von Artefakten	-	--	--	---	++	---
Keine Verzögerung zwischen Untersuchungsergebnis und Heilung	+++	---	---	+	+++	+++
Außerhalb des Krankenhauses anwendbar	---	---	---	---	+++	+++
Abgrenzung der Heilungsphasen	---	--	--	--	---	++
Objektiv	---	---	--	--	+++	+++

2.6 Regularien in der Medizintechnik

Medizinprodukte müssen im europäischen Wirtschaftsraum die Konformität mit den rechtlichen Anforderungen erfüllen [Art. 20 Abs. 1 2017/745, 137–139]. Am 02.08.1994 wurde mit der Einführung des Gesetzes über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz – MPG) erstmals in Deutschland ein Rechtsrahmen für Medizinprodukt geschaffen [140]. In der Medizintechnik wird der gesamte Zyklus einer Entwicklung durch die Regularien beeinflusst [141]. Ziel ist es, dass die Medizinprodukte sicher und leistungsfähig sind – und Patientinnen und Patienten nutzen [Anhang I Abs. 1 2017/745]. Daher wird in dem nachfolgenden Abschnitt auf die Strukturierung der verschiedenen Regularien eingegangen, um einen Überblick über den neuen Status quo zu geben. Im Anschluss wird die neue Verordnung (EU) 2017/745 (MDR) erläutert und grob auf deren inhaltliche Strukturierung eingegangen. Die wesentlichsten Normen, welche die Medizintechnik beeinflussen, werden im abschließenden Abschnitt behandelt. Zusätzlich werden in diesem Abschnitt Normen bzgl. Osteosyntheseplatten diskutiert. Es sind keine Normen aus dem Bereich der Medizintechnik mit spezifischem Bezug auf Impedanzmessungen oder Dehnungsmessungen bekannt. Allerdings setzt sich die Normreihe IEC 60601 mit aktiven Medizinprodukten im Allgemeinen und die ISO 14708-1 mit aktiven, implantierbaren Medizinprodukten im Speziellen auseinander.

2.6.1 Struktur von Normen, Gesetzen, europäischen Richtlinien und Verordnungen

Der Rechtsrahmen für Medizinprodukte im europäischen Wirtschaftsraum wurde durch die Verordnung (EU) 2017/745 grundlegend novelliert [139]. Seit dem 26. Mai 2021 können Medizinprodukte nur noch nach der MDR in Verkehr gebracht werden [142]. Vorher konnten noch die europäischen Richtlinien 93/42/EWG für Medizinprodukte, die Richtlinie 90/385/EWG für aktive, implantierbare Medizinprodukte und die Richtlinien 98/79/EWG für In-vitro-Diagnostika zur Bereitstellung auf dem Markt genutzt werden [137, 139, 143, 144]. Da die europäischen Richtlinien erst in nationales Recht umgesetzt werden müssen, um eine Rechtswirkung zu besitzen [145], wurden diese durch die nationale Gesetzgebung des Medizinproduktegesetzes ratifiziert [137, 139, 140, 143, 144]. Im Gegensatz dazu ist eine europäische Verordnung, wie bspw. die MDR, direkt in jedem Mitgliedsland rechtsgültig [145]. Die Richtlinien für Medizinprodukte und für aktive, implantierbare Medizinprodukte wurden in der MDR zusammengefasst [146]. Die In-vitro-Diagnostika werden zukünftig mit der neuen Verordnung (EU) 2017/746 geregelt, weshalb auf aufgrund des Fokus dieser Ausarbeitung nicht weiter darauf eingegangen wird.

Somit liegt zukünftig für Medizinprodukte die höchste Rechtsverbindlichkeit bei den europäischen Verordnungen. Die nachfolgende Abb. 34 visualisiert den momentan geltenden Rechtsrahmen mit den verschiedenen Dokumententypen, welche das Medizinprodukterecht ergeben. Auf nationaler Ebene wird die MDR durch das Medizinproduktedurchführungsgesetz (MPDG) ergänzt, welches jedoch nur als Erweiterung der MDR auf nationaler Ebene zu verstehen ist und Passagen ergänzt, die in der MDR bewusst für nationale Regulierung offengelassen wurden. Die MDR selbst wird durch Berichtigungen ergänzt, z. B. wurde der Einführungszeitpunkt um ein Jahr aufgrund der Corona-Pandemie nach hinten verschoben, was in der Verordnung (EU) 2020/561 angepasst wurde [139, 144].

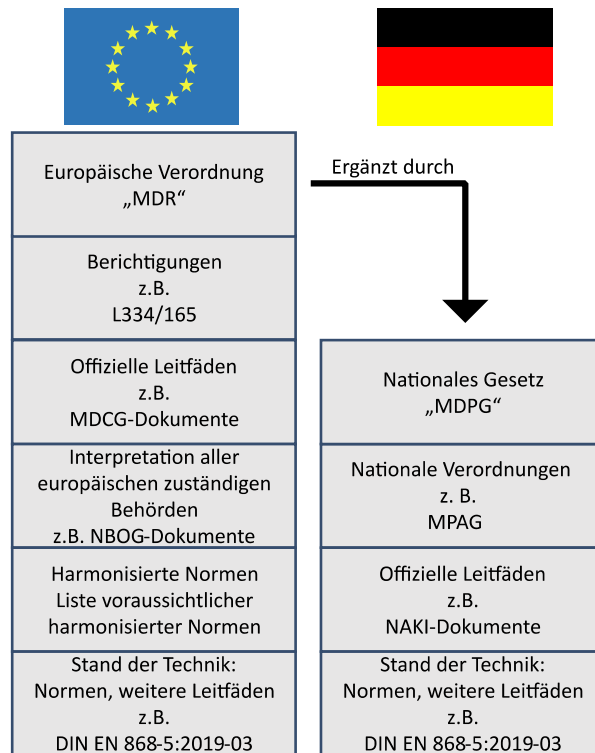


Abb. 34 Übersicht über den Rechtsrahmen der Medizintechnik – Struktur: Von oben nach unten abnehmender Rechtsverbindlichkeit und zunehmender Detaillierungsgrad

Der schematische Aufbau der Abb. 34 von Rechtsverbindlichkeit und Detaillierungsgrad entspricht auch dem der Verordnung (EU) 2017/746. Grundsätzlich gilt, dass spezifische Anforderungen allgemeine Anforderungen übertreffen. D. h., dass die Anforderungen für aktive Medizinprodukte nicht anwendbar sind für aktive, implantierbare Medizinprodukte, da diese Produkte die durch die spezifischere Norm 14708-1 eingeführten Anforderungen erfüllen müssen.

2.6.2 MDR – Einführung einer neuen Rechtsgrundlage für Medizinprodukte

Im letzten Abschnitt wurde die Wichtigkeit der MDR für den momentan geltenden Rechtsrahmen des Medizinprodukterechts bereits beleuchtet. In diesem Kapitel soll auf die Struktur und Regelungen der MDR kurz eingegangen werden, um ein Verständnis für die verschiedenen Abschnitte zu erzeugen. Die Gliederung der MDR ist in Abb. 35 dargestellt. Die MDR besteht aus den Erwägungsgründe, einem Hauptteil bestehend aus 10 Kapiteln mit insgesamt 123 Artikeln sowie weiteren 17 Anhängen.

Die Erwägungsgründe erläutern, warum die Novellierung des Medizinprodukterechts aus Sicht des Gesetzgebers notwendig ist. Hierbei ist nach Analyse dieser Gründe zu erkennen, dass der Fokus auf der Harmonisierung sowie der Sicherheit und dem Gesundheitsschutz liegt. Innovationsförderung wird auch als Ziel genannt, ist allerdings nicht in der Verordnung erkennbar umgesetzt [139].

Das erste Kapitel befasst sich mit den Begriffsbestimmungen, die zur Abgrenzung und damit zur Anwendung der verschiedenen Regeln wesentlich sind. Im zweiten Kapitel werden dann die wesentlichen Anforderungen zur Nutzung und Bereitstellung von Medizinprodukten innerhalb der EU erläutert. Rückverfolgbarkeit der Produkte sowie die Registrierung dieser und der Hersteller ist wesentliches Thema im dritten Kapitel. Das vierte Kapitel beschäftigt sich mit den sog. „Benannten Stellen“. Benannte Stellen sind die Prüfeinrichtung im Medizinprodukterecht, welche bei risikoreichen Medizinprodukten die Unterlagen zum Nachweis der Konformität überprüfen. Welche Produkte risikoreich sind und in welchem Ausmaß ist in Kapitel fünf beschrieben. Außerdem werden die

Anforderungen für die Bewertung der Konformität in Abhängigkeit des Risikos beschrieben. Zum Überprüfen der Konformität wird eine klinische Bewertung benötigt. Diese stützen sich auf klinische Daten, welche oftmals in klinischen Prüfungen gewonnen werden. Dies ist in Kapitel sechs geregelt. Damit die Sicherheit von Medizinprodukten dauerhaft gewährleistet ist, ist eine Überwachung der Produkte nach dem Inverkehrbringen sowie eine Marktüberwachung gefordert. Meldekriterien (Vigilanz) wie die Überwachung werden im siebten Kapitel erläutert. Die Kooperation der verschiedenen Organe, Themen wie Vertraulichkeit, Datenschutz, Finanzierung und Sanktionen sowie die Schlussbestimmungen, welche die Übergangsbestimmungen enthalten, sind in den verblieben drei Kapiteln Thema. Die Anhänge spezifizieren und erläutern verschiedene Aspekte der MDR [139, 146].

	Kapitel I: Geltungsbereich und Begriffsbestimmungen
	Kapitel II: Bereitstellung auf dem Markt und Inbetriebnahme von Produkten, Pflichten der Wirtschaftsakteure, Aufbereitung, CE-Kennzeichnung, freier Verkehr
	Kapitel III: Identifizierung und Rückverfolgbarkeit von Produkten, Registrierung von Produkten und Wirtschaftsakteuren, Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung, Europäische Datenbank für Medizinprodukte
	Kapitel IV: Benannte Stellen
	Kapitel V: Klassifizierung und Konformitätsbewertung
	Kapitel VI: Klinische Bewertung und klinische Prüfung
	Kapitel VII: Überwachung nach dem Inverkehrbringen, Vigilanz und Marktüberwachung
	Kapitel VIII: Kooperation zwischen den Mitgliedsstaaten, der Koordinierungsgruppe Medizinprodukte, Fachlaboratorien, Expertengremien und Produktregister
	Kapitel IX: Vertraulichkeit, Datenschutz, Finanzierung und Sanktionen
	Kapitel X: Schlussbestimmungen
	Anhänge I-XVII

Abb. 35 Übersicht über den Aufbau der MDR [139]

Von besonderem Interesse für die Entwicklung und Forschung ist der Artikel (Art.) 5 (Kapitel II), da dieser regelt, unter welchen Bedingungen Medizinprodukte in Verkehr gebracht werden dürfen. Als Besonderheit kann der Absatz (Abs.) 5 des Art. 5 betrachtet werden, welcher explizit zu Medizinprodukten, „die ausschließlich innerhalb von in der Union ansässigen Gesundheitseinrichtungen hergestellt und verwendet werden“, vereinfachte Inbetriebnahme-Anforderungen stellt. Ein essentieller Bestandteil der MDR ist Anhang I „GRUNDLEGENDE SICHERHEITS- UND LEISTUNGSANFORDERUNGEN“, welcher als Mindestanforderung für jedes Medizinprodukt verstanden werden kann. Der Nachweis dieser Mindestanforderungen umfasst auch eine klinische Bewertung [Art. 5 Abs. 3 2017/745]. Die klinische Bewertung ist mit der Verschärfung der Äquivalenzkriterien von anderen Medizinprodukten, deren Daten unter dem MPG für eine klinische Bewertung genutzt werden konnten, zu einer wesentlichen Hürde für den Marktzugang geworden. Außerdem ist für Forschungszwecke der Art. 82 wichtig, welcher klinische Prüfung für Medizinprodukte ohne den Zweck des Nachweises der Konformität einführt. Dies sind die sog. „sonstigen klinischen Prüfungen“, welche durch das MPDG auf nationaler Ebene viele weitere

Anforderungen zu erfüllen haben, werden explizit zur Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellung eingeführt [§ 3 Abs. 4c) MPDG] [139].

2.6.3 Wesentliche Normen der Medizintechnik für Osteosyntheseanwendungen

Die beiden wichtigsten Normen, welche die Medizintechnik beeinflussen, werden im ersten Abschnitt behandelt. Im nachfolgenden Abschnitt werden Normen bzgl. Osteosyntheseplatten diskutiert. Hierbei wird der Fokus auf die unterste Ebene der Normen gelegt, welche spezifische Testungen beschreiben. Da aus dem Bereich der Medizintechnik keine Normen mit spezifischem Bezug auf Impedanzmessungen oder Dehnungsmessungen bekannt sind, wird an dieser Stelle lediglich auf die allgemeinere Normreihe IEC 60601 für aktive Medizinprodukte und die ISO 14708 für aktive, implantierbare Medizinprodukte im Speziellen verwiesen.

2.6.3.1 Qualitäts- (DIN EN ISO 13485) und Risikomanagement (DIN EN ISO 14971)

Zum Nachweis der Erfüllung der Konformität können harmonisierte Normen verwendet werden, welche auf der offiziellen Webseite der EU für verschiedene Richtlinien und Verordnungen aufgelistet sind. Diese sind zwar nicht rechtsverbindlich, allerdings wird durch die Harmonisierung eine hohe Konformitätsvermutung gegeben [Art. 8, 2017/745]. Daher orientiert sich ein Großteil der Medizinproduktehersteller zur Erfüllung der vorgeschriebenen Anforderungen an den harmonisierten Normen [139, 144, 147]. Bis dato ist lediglich ein Entwurf für die Standardisierung von Normen der MDR verfügbar. Unter diesen finden sich aber auch die Norm für das Risikomanagement (RM) (DIN EN ISO 14971) und das Qualitätsmanagementsystem (QMS) (DIN EN ISO 13485) von Medizinprodukteherstellern [148]. Die Aufrechterhaltung eines RM-Systems und eines QMS sind auch unter Art. 10 der MDR als allgemeine Pflichten eines Herstellers aufgeführt. Das bedeutet, dass jeder Hersteller von Medizinprodukten diese beiden Systeme implementieren muss – was die Relevanz dieser Normen für die Medizintechnik unterstreicht. Daher werden die wesentlichen Aspekte dieser für die Entwicklung und Forschung nachfolgend dargestellt.

Die DIN EN ISO 13485, „Medizinprodukte – Qualitätsmanagementsysteme – Anforderungen für regulatorische Zwecke“ [149] hat mit dem Abschnitt 7.3 spezielle Anforderungen für die Entwicklung dokumentiert. Anforderungen für die Entwicklung sind durch eine Untergliederung in folgende Abschnitte strukturiert:

7.3.1 Allgemeines

7.3.2 Entwicklungsplanung

7.3.3 Entwicklungseingaben

7.3.4 Entwicklungsergebnisse

7.3.5 Entwicklungsbewertung

7.3.6 Entwicklungsverifizierung

7.3.7 Entwicklungsvalidierung

7.3.8 Übertragung der Entwicklung

7.3.9 Lenkung von Entwicklungsänderungen

7.3.10 Entwicklungsakten [149].

Die Anforderungen der Abschnitte 7.3.1 und 7.3.2 schreiben ein dokumentiertes Verfahren für die Entwicklung vor, welches mit einem V-Modell oder Wasserfall-Modell umgesetzt werden kann. Ein Beispiel für ein Wasserfallmodell ist in der nachfolgenden Abbildung dargestellt [150].

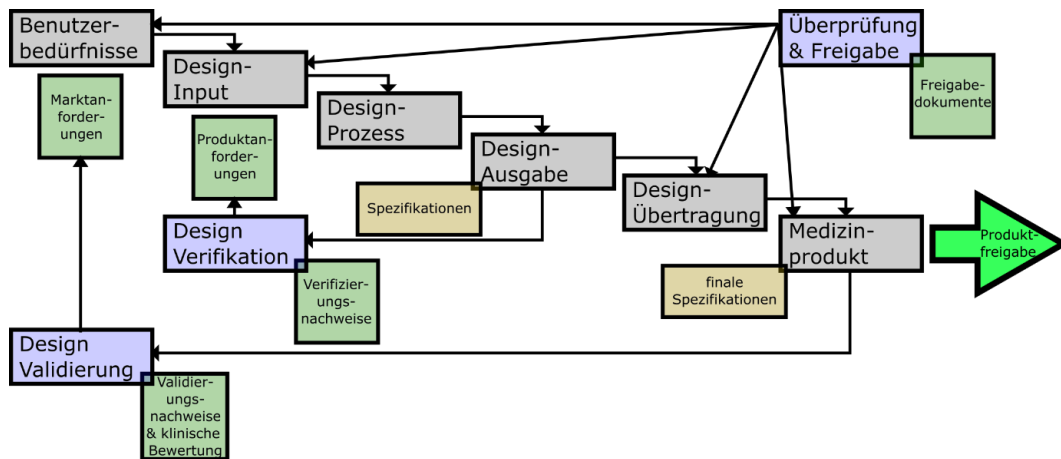


Abb. 36 Wasserfallmodell zur Umsetzung der Anforderungen 7.3.1 & 7.3.2 der DIN EN ISO 13485:2016, angelehnt an [150]

Die Entwicklungseingaben (7.3.3) stellen z. B. einen Teil die Produkthanforderungen dar. Diese lassen sich aus den folgenden Bereichen ableiten: Funktions-, Leistungs-, Gebrauchstauglichkeits- und Sicherheitsanforderungen, anwendbare regulatorische Anforderungen zur Erfüllung des Anhang I der MDR (harmonisierte Normen), Anforderungen aus früheren Designs, weitere wesentliche Anforderungen sowie die Ergebnisse aus dem Risikomanagement [150].

Ein Risikomanagementsystem für Medizinprodukte wird nicht nur als notwendig für jeden Hersteller betrachtet [Art. 10 2017/745], sondern auch im Anhang der Grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen an erster Stelle genannt mit einem Bezug zum allgemein anerkannten Stand der Technik [Anhang I MDR]. Dies kann als direkter Verweis auf die Normen verstanden werden und ist in der DIN EN ISO 13485 spezifisch erwähnt [Abs. 7.1 DIN EN ISO 13485]. Die DIN EN ISO 14971 „Medizinprodukte – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte“ bezieht ihr Risikomanagement explizit auf Patientinnen und Patienten, Dritte und Anwender [151] und grenzt sich damit von anderen Risikomanagementsystemen ab. Das Risikomanagement zieht sich über den gesamten Lebenszyklus eines Medizinproduktes von der Entwicklung bis zur Nachbeobachtung im Markt (s. Abb. 37) [146, 150]. Die Umsetzung des Risikomanagements lässt sich in fünf Dokumente unterteilen: Die allgemeine Verfahrensanweisung zur Durchführung des RMS, den Risikomanagementplan, die Risikoanalyse, den Risikomanagementbericht und eine Liste in das RM involvierte Personen inkl. deren Qualifikation. Zusätzlich müssen noch die produktspezifischen Informationen zur Risikomanagementakte hinzugefügt werden, wie z. B. die Gebrauchsanweisung, Verifikations- und Validierungsberichte, Aufzeichnungen aus den der Produktion nachgelagerten Phasen und Literatur zur Risikobewertung, um diese zu vervollständigen. Im Risikomanagementplan wird das spezielle Vorgehen der Risikoanalyse (z. B. die untersuchten Lebenszyklusphase), das Risikomanagement-Team und die Bewertungsmethode der Risiken festgelegt. Die Bewertung der Risiken wird oftmals mithilfe eines Risikografen vorgenommen, welcher die Eintrittswahrscheinlichkeit gegenüber dem Schweregrad visualisiert (s. Abb. 38). Eine Übersicht über die Risiken nach Einführung von risikominimierenden Maßnahmen, ob diese akzeptable sind oder nicht und der Bewertung des Gesamt-Restrisikos kann abschließend im Risikomanagementbericht zusammengefasst werden [150].

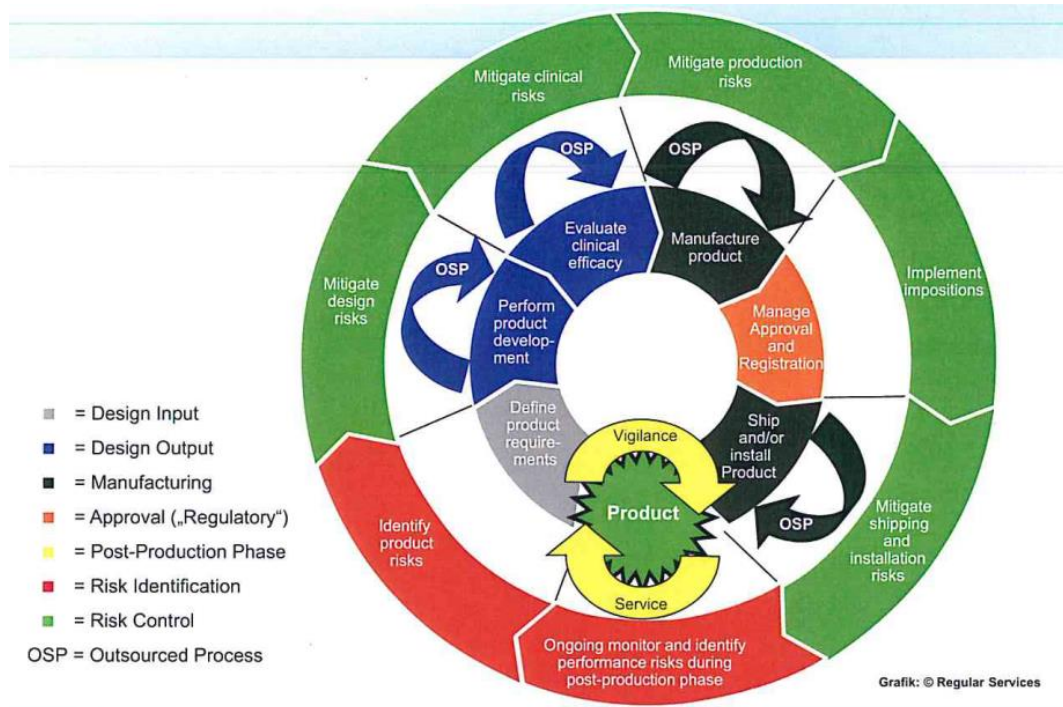


Abb. 37 Beispiel für den Lebenszyklus eines Medizinproduktes und zugehörige Aufgaben des Risikomanagements [150]

Es gibt verschiedene Methoden zur Analyse von Risiken, z. B. „Preliminary Hazard Analysis“, Fehlerbaum-Analyse, Fehlermöglichkeit und Einflussanalyse, „Hazard and Operability Study“ und „Hazard Analysis and Critical Control Point Analysis“ [150]. Es können auch anhand von Checklisten, z. B. aus dem Anhang der DIN EN ISO 14971:2012 Annex E.2 oder den Grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der MDR, mögliche Risiken identifiziert werden.

RISIKO (R)

6 häufig					
5 wahrscheinlich					
4 gelegentlich					
3 fernliegend					
2 unwahrscheinlich					
1 unglaublich					
(AW)	1 vernachlässigbar	2 marginal	3 kritisch	4 sehr kritisch	5 katastrophal
	(SG)				

Abb. 38 Beispiel für einen Risikograf mit Auftretenswahrscheinlichkeit (AW) und Schweregrad (SG): Gelbe Bereiche – akzeptabel, rote Bereiche – nicht akzeptabel [150]

2.6.3.2 Normen mit Bezug zu Osteosyntheseplatten

Im Anhang I der MDR wird ein vertretbares Risiko-Nutzen-Verhältnis gefordert, gemessen am anerkannten Stand der Technik [Anhang I, Kapitel I, Abs. 1, MDR]. Um die Konformität von Medizinprodukten mit den gesetzlichen Anforderungen nachzuweisen, wird ein Konformitätsbewertungsverfahren von den Herstellern durchlaufen [Art. 52, Abs. 1, MDR]. Da der

Stand der Technik durch Normen und Standards repräsentiert wird, sind Normen, auch wenn diese nicht harmonisiert sind, zum Nachweis der Konformität für Hersteller und somit auch für die Entwicklung von wesentlicher Bedeutung [139, 144]. Die internationalen Standards, welche für Osteosyntheseimplantate anwendbar sind, lassen sich hierarchisch gliedern: Die oberste Ebene bilden generische Standards, die ISO 14630, welche sich auf nicht-aktive chirurgische Implantate bezieht. Produktspezifische Standards, die ISO 14602, welche sich mit spezifischen Anforderungen beschäftigen, sind die zweite Ebene. Die dritte Ebene besteht aus Normen und Standards, welche neben Anforderung auch Testverfahren zum Nachweisen der Eigenschaften enthalten [6]. Auf diese wird im Folgenden eingegangen werden, um eine Übersicht über mögliche Testverfahren zu geben.

Für die Testung von Osteosyntheseimplantaten bzgl. der mechanischen Eigenschaften gibt es spezifische Normen, welche Testverfahren beschreiben. Die *American Society for Testing and Materials*, kurz ASTM, hat die aktuellsten Normen bzgl. dieser Testungen für Osteosyntheseplatten herausgegeben. Dies ist die ASTM F382 von 2017 mit dem Titel „Prüfung der Biegeeigenschaften von Knochenplatten aus Metall“ [152]. Alternativ gibt es noch eine Testnorm der *International Organisation for Standardization* (ISO), die ISO 9585 aus dem Jahr 1990 mit dem Titel „Chirurgische Implantate; Prüfung der Biegefestigkeit und Steifigkeit von Knochenplatten“. Die ISO 9585 schränkt die Anwendbarkeit auf gerade Platten ein oder solche, die eine geringfügige Anfangskrümmung aufweisen. Außerdem wird die Methode nicht für kleine Platten (< 50 mm) empfohlen [153]. Auch die ASTM F382 besagt, dass die Anwendung der Testverfahren nicht angemessen sein kann für jedwede Plattentypen und somit der Anwender der Norm die Angemessenheit der Norm in Bezug auf das geplante Einsatzgebiet überprüfen soll [Abs. 1.3, ASTM F382].

Die ASTM F382 schlägt Vier-Punkt-Biegetestung vor, welche zur statischen Bestimmung der Biegesteifigkeit, normierten Biegesteifigkeit und Biegefestigkeit durchgeführt werden können. Außerdem werden dynamische Vier-Punkt-Biegetestung zur Bestimmung der Attribute der Dauerfestigkeit gegen Biegung empfohlen [Abs. 7.2, ASTM F382]. Allerdings sind moderne Platten heutzutage vorgeformt und an die biomechanischen Lasten angepasst. Somit entsprechen diese oftmals nicht den genannten Anforderungen (gerade oder leichte Krümmung) oder sind für die Testungen nicht geeignet (vorgeformt oder ungleichmäßige Struktur im Testbereich). Nach der ASTM F382 sollen im Zweifelsfall andere Testmethoden genutzt werden. Allerdings werden diese anderen Testmethoden nicht weiter spezifiziert [6].

Damit ist bei Osteosyntheseplatten immer zu bedenken, welche Prüfungen (zusätzlich) sinnvoll sind [6, 154]. In der Literatur existieren viele unterschiedliche Ansätze. Auch unterscheiden sich die Testmethoden für die gleichen Lokalisationen sowie die Wahl der Testparameter. Zusätzlich werden die Testparameter nicht gleich spezifiziert und dargestellt [154]. Im Vergleich zu Wirbelsäulenimplantaten (ASTM F1717) fällt auf, dass kein Standard die Kopplung von Platte zu Schraube, also den Verbund, adressiert. Dies ist daher eine Lücke, welche getestet werden sollte, insbesondere bei winkelstabilen Osteosyntheseimplantaten [6]. Da die normativ vorgeschlagenen Testmethoden nicht sehr komplex und oftmals nicht anwendbar sind, sollte immer untersucht werden, welche spezifischen Testmethoden sich für die spezifischen Osteosyntheseimplantate eignen.

3 Material und Methoden

Die Methodik ist in acht Kapitel unterteilt. Diese sind entlang der Entwicklungskette zur Herstellung der Osteosyntheseplatte orientiert. Zu Beginn werden die zur Herstellung von dem Korpus der Osteosyntheseplatten, kurz Osteosyntheseplatte, notwendigen Techniken, Geräte, Software und Materialien eingeführt und erläutert. Anschließend wird die Auswahl und Herstellung der beiden Sensoren für die Messsysteme, DMS und Elektroden, beschrieben. Um die Elektronik mit der Osteosyntheseplatte zu verbinden, wird diese mit Epoxidharz verkapselt. Dieser Prozess ist Thema des nachfolgenden Unterkapitels. Die Messinstrumente, auf mechanischer Seite die quasi-statische Testmaschine und auf elektrischer Seite das Gamry Interface 1000E sowie der Steuerung, werden im Anschluss erklärt. Darauf folgt eine kurze Einführung in die verwendeten Simulationsprogramme, zuerst für die Durchführung der Finite Elemente Methoden Analyse und als nächstes für die Simulation der Impedanz anhand von elektrischen Ersatzschaltbildern. Abschließend werden der Messaufbau, die ausgewählten Knochentypen sowie alle Messparameter der verschiedenen durchgeführten Experimente vorgestellt und deren Auswahl begründet.

3.1 Körper der Osteosyntheseplatte

Für die Herstellung der Körper von den Osteosyntheseplatten sind sowohl Polyetheretherketon als auch Titan verwendet worden. Diese Materialien werden in diesem Kapitel zu Beginn eingeführt. Anschließend wird die Software zum Designen der Osteosyntheseplatten und dem anschließenden Planen der Fräsbahnen für die Herstellung an der Fräsmaschine erklärt. Die Sägen zum Zuschneiden der Materialblöcke für die Fräsmaschine werden nachfolgend thematisiert. Abschließend wird die computergesteuerte Fräsmaschine selbst eingeführt, welche für die Herstellung von dem Korpus der Osteosyntheseplatten aus den Blöcken genutzt wurde. In der im Anhang 11.4 vorhandenen Abb. 123 ist der Prozess der Herstellung als Ablaufdiagramm in Form einer IPO (Input, Process, Output) Abbildung in 16 Prozessschritten festgehalten.

3.1.1 Materialien

Im folgenden Abschnitt werden die verschiedenen Materialien, welche für die Herstellung der Osteosyntheseplatten genutzt wurden, vorgestellt und deren Auswahl begründet. Anschließend werden die unterschiedlichen Prozessschritte in der Herstellungsreihenfolge der Osteosyntheseplatten erläutert. Die PEEK- sowie die Titan-Osteosyntheseplatten wurden selbstständig in der Werkstatt des Labors für Biomechanik von dem BG Klinikum Hamburg hergestellt. Dabei wurden für beide Materialvarianten die gleichen Prozessschritte benutzt, auch wenn die Prozessparameter (verwendete Bohrer und Fräser, Schnittgeschwindigkeiten, etc.) an das jeweilige Material angepasst wurden. Aufgrund der leichteren Bearbeitung des Materials PEEK wurden die ersten Prototypen aus diesem Material hergestellt. Erst nach erfolgreicher Testung der In-vitro-Versuche wurde die Osteosyntheseplatte aus Titan hergestellt, damit die Testungen unter Belastungen an beiden Systemen vorgenommen werden können. Eine Darstellung mit beispielhaften Entwicklungs-, fehlerhaften Bearbeitungs- und Prozessschritten ist in Abb. 39 zu finden.



Abb. 39 Verschiedene Stadien der Herstellung, Bearbeitungsfehler und Vergleich verschiedener Versionen der Osteosyntheseplatte aus PEEK, von links nach rechts dargestellt sind: PEEK-Zuschnitt zur Herstellung der Osteosyntheseplatten, bearbeitete Unterseite, Form ohne Nuten oder Schraubenlöcher zum Herstellen eines Negatives, Form mit Nut (fehlerhafte Bohrung für Elektroden), frühere Version der Osteosyntheseplatte, ältere verkürzte Variante der Osteosyntheseplatte und die finale Osteosyntheseplatte.

3.1.1.1 Polyetheretherketon – PEEK

Polyetheretherketon ($C_6H_4-OC_6H_4-O-C_6H_4-CO$)_n, kurz PEEK, ist ein teilkristallines lineares polyzyklisches aromatisches Polymer. Im Jahr 1978 wurde es von einer Gruppe englischer Wissenschaftler entwickelt. Später wurde PEEK für industrielle Anwendungen kommerzialisiert. In den späten 1990er Jahren wurde PEEK zu einem wichtigen Hochleistungsthermoplast für den Ersatz von Metallimplantaten, z. B. in der in der Wirbelsäulenchirurgie als Material für Cages (interkorporelle Metallimplantate). Mit dem Aufkommen von kohlenstoffaserverstärktem PEEK (CF/PEEK) wurde dieser neue Verbundwerkstoff für die Frakturfixierung und die Oberschenkelprothese in künstlichen Hüftgelenken eingesetzt. PEEK verändert seine Eigenschaften durch verschiedene Sterilisationsprozesse (Gamma-, Dampf-, Ethylen- Sterilisation) nicht, ist thermisch stabil bis 335,8° C, erzeugt keine allergischen Reaktionen, hat eine geringe Affinität gegenüber Belagsbildung (Bakterienfilme) und hat eine hohen Abriebswiderstand [155]. PEEK ist daher ein Hochleistungskunststoff, welcher sich durch seine speziellen Eigenschaften besonders für eine Anwendung in der Medizintechnik eignet [155–157]. Dieses Material hat sich bei Langzeitimplantaten, z. B. Herzschrittmachern, als Barriere zwischen Implantat und Körper durchgesetzt [157]. Zusätzlich zu der sehr ausgeprägten Biokompatibilität hat PEEK bio-mechanische Eigenschaften, d. h. mechanische Eigenschaften (Steifigkeit, Elastizität), welche den Knochen ähneln [155, 156]. Durch die bio-mechanische Eigenschaft soll der Knochenabbau um die Osteosynthese herum minimiert werden [115], weshalb sich Materialien mit dieser Eigenschaft für Osteosyntheseimplantaten eignen [115, 156]. Es gibt einige weitere Kunststoffe, welche in biomedizinischen Bereichen eine weit verbreitete Anwendung finden. Dies sind ultrahochmolekulargewichtiger Polyethylen, Polymethylmethacrylat, Polylactide, Polyhydroxyessigsäure, Polyhydroxybuttersäure. Diese sind allerdings aufgrund ihrer hohen Elastizität und geringen mechanischen Festigkeit ungeeignet für Osteosynthese-Anwendungen. PEEK ist mithilfe von 3D-Druckern fertigbar, was die Anwendungsbereite im medizinischen Bereich zukünftig erweitern kann. Weitere Vorteile sind das chemische inerte und stabile Verhalten, geringes Quellverhalten, MRT-Kompatibilität und die Durchlässigkeit von Röntgenstrahlen [155, 156]. Ein technisches Datenblatt zum verwendeten Material PEEK findet sich im Anhang (s. 11.1).



Abb. 40 PEEK-Osteosyntheseplatte

3.1.1.2 Titan

Titan und Titanlegierungen sind neben Edelstahl das typische Material zum Herstellen für Osteosyntheseimplantate [6, 156, 158]. Neben der Biokompatibilität hat sich Titan durch die hohe Bruchzähigkeit, mechanische Steifigkeit und Festigkeit in der Anwendung bewährt. Allerdings weichen die mechanischen Eigenschaften des Titans von denen des Knochens ab, was zu Lockerungseffekten zwischen der Osteosyntheseplatte und dem Knochen führen kann. Die Beeinflussung von Röntgenstrahlung und den daraus resultierenden Artefakten wird als weiterer Nachteil von Titan gesehen [156]. Allerdings fällt diese Streustrahlung bei Titan geringer aus als bei dem auch oftmals verwendeten medizinischen Stahl. Des Weiteren ist Titan ca. 40 % leichter als Stahl [158].



Abb. 41 Titan-Osteosyntheseplatte – Oben: Vorderseite; Unten: Unterseite

3.1.2 CAD – SolidWorks

SolidWorks ist ein „Computer-Aided-Design“ (CAD)-Programm von Dassault Systèmes zum Erstellen von 3D-CAD Datensätzen. Diese bestehen typischerweise aus Bauteilen, welche zu Baugruppen zusammengesetzt werden können, um so ein komplexes System zu modellieren. Dabei wird die Historie der verschiedenen Bauteile und der gesamten Zusammensetzung einer Baugruppe schrittweise dargestellt (s. linker Bereich Abb. 42). Aus den 3D-Datensätzen können 2D-Zeichnungen erstellt werden, welche oftmals als technische Zeichnung zur Dokumentation angefertigt werden [159]. Eine andere Alternative zur Datenverarbeitung für die Herstellung der Modelle ist das Exportieren in das .STL-Format für den 3D-Druck oder auch der Export in ein „Computer-Aided Manufacturing“ (CAM)-Programm. CAM-Programme werden genutzt, um Modelle mit „Computer Numerical Control“ (CNC)-Maschinen herstellen zu können. Hierfür wird der am Modell geplante Herstellungsprozess in Code formatiert. Ein mögliches CAM-Programm, welches auf SolidWorks zugeschnitten ist, heißt CamWorks von HCL. Dieses ist direkt in SolidWorks integriert und kann mit

Hilfe der 3D-Modelle die Planung der Fräsbahnen sowie die Simulation dieser in Abhängigkeit der Fräsköpfe erzeugen (s. Abb. 43). Für die Erzeugung der Fräsbahnen werden unterschiedliche, vorgefertigte Algorithmen verwendet, welche über eine Vielzahl von Parametern bzgl. Anfahrt, Schnitttechnik, -geschwindigkeit, -tiefe, Fräskopf und weiteren Faktoren angepasst werden [160].

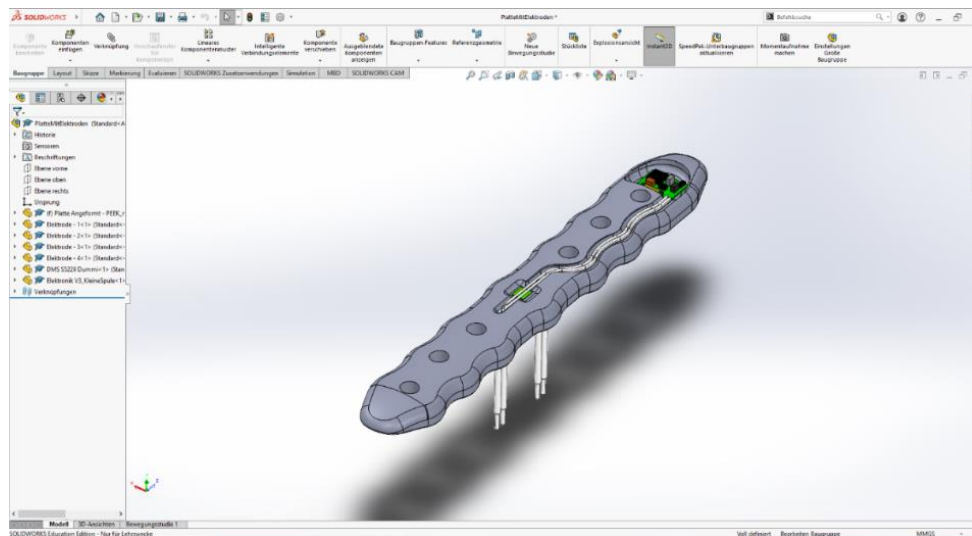


Abb. 42 Darstellung der Arbeitsplattform von SolidWorks

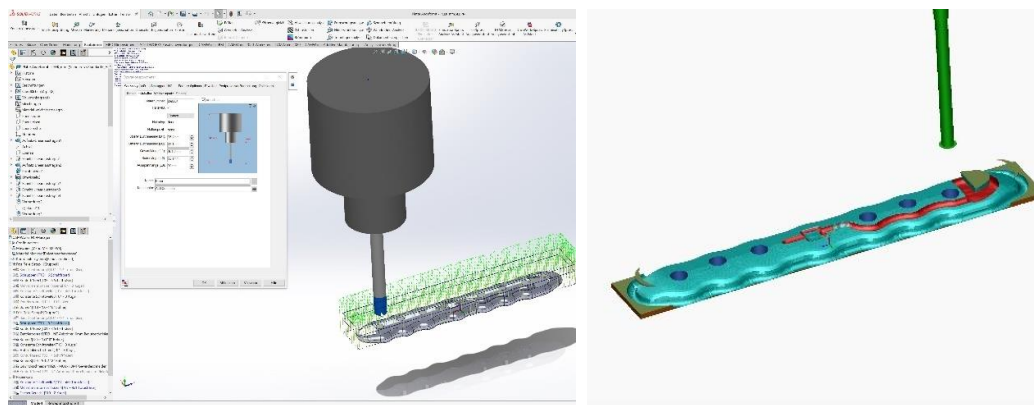


Abb. 43 Darstellung des User-Interfaces von CamWorks. Links: Bearbeitung der Parameter zum Erstellen der Fräsbahnen; Rechts: Simulation des Modelles nach dem Fräsprozess

3.1.3 Sägen

Zum Zuschneiden der PEEK-Blöcke wurden zwei sog. Bandsägen verwendet, welche unterschiedlich feine Sägeblätter haben. Eine Bandsäge zeichnet sich durch ein rotierendes Sägeblatt aus, welches durch eine Führung zum Werkstück verläuft. Die (Metall-)Bandsäge mit dem breiten Sägeblatt sichert das Werkstück durch einen Schraubstock in der gewünschten Position (HB 210 von Fa. Knuth). Dies hat den Vorteil, dass die Position des Schnittes genau vermessen werden kann und der Schnitt sehr grade ausgeführt wird. Bei der anderen (Vertikal-)Bandsäge (VB 300 von Fa. Knuth) wird das Werkstück per Hand geführt, was den Vorteil bietet, dass schräge oder besonders schmale Schnitte ermöglicht werden.

3.1.4 Fräsmaschine

Die CNC-Fräsmaschine *MH 500W* (Fa. *MAHO*) wurde zum Bearbeiten der zugeschnittenen PEEK-Blöcke genutzt. Hierbei wurde das Programm, welches das CAM-Programm erzeugt hat, genutzt. Die berechneten Fräsbahnen werden nach dem Einlesen eines Nullpunktes abgefahren. Der Nullpunkt

wird mit Hilfe eines Messtasters *3D-Taster* (Fa. *Haff & Schneider*) bestimmt in Anlehnung an den Nullpunkt, welcher in dem CAM-Programm festgelegt wurde. Da Kanten oftmals nicht präzise genug geschnitten sind, bietet sich der Mittelpunkt auf einer glatten Oberfläche an. Im Anschluss an das Vermessen des Nullpunktes wird der ausgewählte Fräskopf eingespannt. Typischerweise wird dabei zuerst das Werkstück von dem Aufmaß auf das Fertigungsmaß „geschruppt“. Dies ist ein relativ grober Vorgang, bei welchem Fertigungspuren sichtbar bleiben. Im Anschluss wird die Feinarbeit im sog. Schlichten-Prozess umgesetzt. Hierfür wird üblicherweise ein feinerer Fräskopf verwendet. Auch Bohrungen können mit dem passenden Werkzeug umgesetzt werden. Beim Prozess des Umspannens ist zu beachten, dass ein neuer Nullpunkt gefunden wird, welcher sich auf das Werkstück referenziert, z. B. durch eine Bohrung. Dies ist notwendig, da nach dem Umspannen das Werkstück nicht mehr exakt an der gleichen Position liegt, was zu Versetzung zwischen Plattenober- und -unterseite führt.

Abschließend wurden die Bohrlöcher mit Hilfe eines Handentgraters (90 °) entgratet. Das Entgraten wird umgesetzt, um Verletzungen zu vermeiden. Außerdem ist nach der MDR Anhang I Abs. 4a) gefordert, dass Risiken nach Möglichkeit durch sichere Auslegung und Herstellung so weit wie möglich minimiert oder beseitigt werden. Somit kann dies als ein Teil zur Umsetzung der geforderten mechanischen Sicherheit verstanden werden.

3.2 Elektroden

Die eingesetzten Elektroden sind galvanische Sensoren. Unter galvanischem Sensor wird eine Elektrode verstanden, welche direkten (leitfähigen) Kontakt zum Gewebe hat. Für die Messtechnik und Sensorik sind dabei vor allem die signalanalytischen bzw. elektrischen Eigenschaften, Offsetspannung, Impedanz und Stabilität, von Relevanz. Vereinfacht gibt es zwei Wege der Ladungsübertragung. Eine Möglichkeit entsteht durch Bildung einer Raumladungszone um die Kontaktfläche der Elektrode durch Anziehung von Elektronen in der Elektrode und Anziehung von Ionen in dem Elektrolyten. Die zweite Möglichkeit ist die Übertragung von Ladung durch chemische Reaktionen (Oxidation, Reduktion). Als Offsetspannung wird die Spannungsdifferenz, welche sich (annäherungsweise zeitlich konstant) einstellt, wenn die Elektroden ohne äußere Einflüsse mit dem Gewebe in Kontakt kommen. Typischerweise schwankt diese bei üblichen Elektroden zwischen 220 mV (Silber-Silberchlorid-Elektroden) und 1,2 V (Platin-Elektroden). Die große Spannbreite ist darin begründet, dass zwischen Platin und Gewebe keine chemischen Reaktionen stattfinden und sich daher kein Potential abbauen kann. Im Gegensatz dazu sind andere Elektroden reaktionsfreudiger und haben daher eine geringere Übergangsimpedanz. Silber-Silberchlorid (Ag/AgCl)-Elektroden haben einen sehr hohen Stromfluss an den Elektroden und ist daher kaum polarisierbar. Daher spricht man bei Silber-Silberchlorid (Ag/AgCl)-Elektroden von nahezu idealen unpolarisierbaren Elektroden und bei Platin von nahezu ideal polarisierbaren Elektroden. Unpolarisierbare Elektroden haben zwar eine niedrigere Übergangsimpedanz, die Offsetspannung schwankt aber auch deutlich stärker, da der Ladungstransport durch eine Vielzahl von Faktoren abhängig ist, z. B., Ionenkonzentrationen, Temperatur, mechanischer Druck, geometrische Form und Weitere. Diese Schwankungen überlagern sich teilweise mit niedrigfrequenten biologischen Signalen und sind anschließend nicht mehr trennbar. Daher sind polarisierbare Elektroden im Hinblick auf die Offsetspannung aus Sicht der Messtechnik deutlich besser geeignet [161]. Große Variation über den zeitlichen Verlauf wurden schon früh nachgewiesen und als signifikanter Einflussfaktor bei EIS-Messungen identifiziert [66]. Alternativ zu den galvanischen Sensoren gibt es die Möglichkeit des Einsatzes von kapazitiven Sensoren [161], auf welche hier aufgrund des Umfangs nicht weiter eingegangen wird.

An die Elektroden für invasive Messungen mittels EIS gibt es neben der Offsetspannung und der zeitlichen Konstanz eine Reihe von weiteren Anforderungen. Unter anderem sollte die Austauschstromdichte möglichst hoch sein, d. h., dass die Impedanz am Übergang zwischen Elektrode und Messobjekt klein sein sollte [49, 64, 66]. Dies gilt für alle Messungen an biologischen Materialien [66]. Die Kapazität polarisierbarer Elektroden fällt bis zu vier Größenordnungen höher aus. Die Impedanz ist aufgrund des kapazitiven Charakters von polarisierbaren Elektroden in den niedrigfrequenten Bereichen größer. Bei unpolarisierbaren Elektroden, welche eher einem elektrischen Widerstand ähneln, verhält sich die Impedanz im niedrigfrequenten Bereich gleichmäßiger [161]. Die Austauschstromdichte hat einen signifikanten Einfluss auf die Messdaten, ebenso wie die Dicke des Messobjektes [66]. Ein weiterer Faktor, welcher die Übergangsimpedanz beeinflusst, ist die Elektrodenoberfläche. Je kleiner die Elektrodenoberfläche ist, desto größer ist die Elektrodenübergangsimpedanz. Dies kann bei besonders kleinen Elektroden auch zu Korrosion führen, falls der Stromfluss zu hoch gewählt ist [58]. Um vergleichbare Messungen durchzuführen, muss das Messsignal außerdem im pseudo-linearen Bereich bleiben (s. 2.3.3.1). Dies ist auch vom Elektrodenmaterial abhängig [49, 58, 64].

Zusätzliche Anforderungen sind, dass die Elektroden selbst eine gute Leitfähigkeit besitzen, biokompatibel und inert sein müssen [46, 49, 58]. Außerdem muss die mechanische Festigkeit ausreichend sein, damit die Elektroden beim Einbringen nicht beschädigt werden [46]. Daher werden oftmals Metalle als implantierbares Elektrodenmaterial in der Medizintechnik verwendet [58, 161].

Hierfür bietet sich aufgrund dieser Auswahl an Anforderungen neben medizinischen Stahl, Iridium, Gold und insbesondere reines Platin für invasive Anwendungen an [46, 58, 64, 65]. Weitere Elektrodenmaterialienpaarungen für Messungen an (toten) Knochen, welche bereits benutzt wurden, sind emailliertes Silber, Silber-Silberchlorid-Elektroden, leitendes Epoxidharz oder leitende Silberpaste [66]. Platinschwarz, Polypyrrol oder Poly-3,4-ethylendioxythiophen (PEDOT) können alternativ als Veredelung auf anderen Metallen verwendet werden, es muss hierbei allerdings auf eine ausreichend dicke Beschichtung geachtet werden, welche den mechanischen Ansprüchen gerecht wird [46, 58, 64]. Diese Beschichtungen können die Elektrodenübergangsimpedanz deutlich senken, erzeugen aber die Gefahr, dass die Schicht sich bei stärkerer mechanischer Last löst und somit zu einer Schädigung in vivo führt [58].

Aufgrund der aufgezählten Gründe wurde sich für reines Platin (Feinplatindraht, 99,95 %, Fa. Schiefer & Co. GmbH & Co.) als Elektrodenmaterial entschieden. Dieses wurde in Form eines Drahtes mit einem Durchmesser von 0,9 mm gekauft und auf 1 cm Stücke zugeschnitten. Im Anschluss wurden die Elektroden isoliert und mit Kupferkabeln über ein elektrisch leitenden Epoxidklebstoff verbunden wie in 4.1.2 beschrieben. Platin ist sehr inert, was zwar zu einer hohen Polarisierbarkeit führt und somit zu einer hohen Übergangsimpedanz im niedrigfrequenten Bereich, dafür aber eine hohe zeitliche Konstanz aufweist, mechanisch ausreichend stabil und elektrisch ausreichend leitfähig ist und als wesentlicher Faktor eine gute Biokompatibilität besitzt. Da die Offsetspannung mitgemessen und im Anschluss rechnerisch entfernt werden kann, kann der einzige Nachteil teilweise kompensiert werden. Hierbei ist aber auf ein ausreichend starkes Messsignal zu achten, damit die Veränderungen des Gewebes gemessen werden können. Zusätzlich muss beachtet werden, dass je weiter die Elektroden von der Fraktur entfernt werden, desto höher das Messsignal ausfallen muss, um eine deutliche Differenzierung zu ermöglichen, da ein größerer Anteil des Messsignals von dem Gewebe um die Fraktur und dem sich verändernden Gewebe im Frakturspalt bestimmt wird. In den eigenen Experimenten schwankte das Messsignal um 1-10 mV bei einem Elektrodenabstand von ca. 20 mm, wodurch eine deutliche Differenzierung der Gewebetypen erkannt werden konnte.



Abb. 44 Elektroden aus verzinneten Kupferkabel (unten) und Platinelektrode (oben) ummantelt von einer PEEK-Kapillare zum Verlöten mit der Elektronik der instrumentierten Osteosyntheseplatten

3.3 DMS

Der verwendete Vollbrücken-DMS ist ein S 5229A der Firma *Micro Measurements* als Teil der *Vishay Precision Group, Inc.* Dieser zeichnet sich durch einen kleinen Außendurchmesser, Länge: 4,0 mm, Breite: 3,7 mm, aus. Außerdem hat dieser einen hohen Widerstand von $5 \text{ k}\Omega \pm 5 \%$, was den Stromfluss und somit auch den Energiebedarf senkt [162]. Aufgrund der begrenzten Energie, welche auf einem solchen Implantat zur Verfügung steht, ist diese Eigenschaft besonders vorteilhaft [163]. Der k-Faktor dieser DMS-Charge beträgt den Wert 2,08 (s. 2.3.2). Die genauen elektrischen Widerstandsänderungen lassen sich mit Hilfe der in 2.3.2 beschriebenen Formeln bestimmen. Für den Nachweis der Funktionsfähigkeit ist aufgrund der Abhängigkeit des elektrischen Widerstandes zur Messspannung, die Messspannung und die extern aufgebrachte Last ausreichend.

Der DMS wurde mit dem biokompatiblen Epoxidharz (s. Technisches Datenblatt elektrisch leitender Epoxid-Kleber) angeklebt, sodass dieser flächig auf der Osteosyntheseplatte haftet (s. Abb. 45). Der DMS wurde dabei parallel zu den Kanten der Ausfräsung angebracht. Dabei wurde die Ausrichtung so gewählt, dass Biegungen zur Querachse und Stauchungen in Richtung der Längsachse mit dem DMS gemessen werden können. Die Lötunkte wurden zum Kanal hin ausgerichtet, damit die später angelöteten Kupferlackdrähte keine zusätzliche Biegung erfahren.



Abb. 45 Osteosyntheseplatte mit aufgeklebtem DMS

3.4 Verkapselung

Die Verkapselung ist als der Bereich definiert, welcher die Elektronik in den vorgesehenen Nuten und Ausfräsungen umschließt und somit eine kantenfreie Oberfläche des Prototypens der Osteosyntheseplatte erzeugt. Eine Übersicht über den gesamten Herstellungsprozess der Verkapselung ist als Ablaufdiagramm im Anhang 11.4 in Abb. 124 dargestellt. Als Vorbereitung für die Herstellung der Verkapselung mussten die Kupferlackdrähte als Verbindung zwischen der Elektronik und den Elektroden in die ausgefräste Nut platziert werden. Als erster Schritt wurden die Drähte hierfür mit dem DMS sowie den Elektroden mit Hilfe von Lötzinn verbunden. Dafür wurde das Ende des Kupferlackdrahts thermisch von der Isolierung befreit. Im Anschluss wurde mit einer Pinzette und biokompatiblen Sekundenkleber (Loctite 4061, Fa. Henkel) die Drähte innerhalb der Nut fixiert. Im Anschluss wurde das andere Ende der Kupferlackdrähte thermisch isoliert. Da keine für die Ansprüche der Experimente ausreichend entwickelte Elektronik verfügbar war, wurde eine Stiftleiste an die Kupferlackdrähte angeschlossen. Diese kann für die nachfolgend erläuterten Experimente mit einer Buchsenleiste verbunden werden und bietet ein ausreichendes Maß an mechanischer sowie elektrischer Stabilität des Anschlusses. Die Verkapselung der Elektronik wurde aus dem biokompatiblen Epoxidharz (s. Technisches Datenblatt elektrisch leitender Epoxid-Kleber) hergestellt. Dieses zwei-Komponenten-Harz wird flüssig in einem Verhältnis von 4 (Part A) : 1 (Part B) angemischt. Da sich bei diesem Prozess Luftblasen unter das Harz mischen, welche nicht in der Verkapselung auftreten sollen, wurde das Epoxidharz vor dem Vergießen vakuumiert. Zusätzlich wurde der Mischprozess manuelle mit langsamen Bewegungen ausgeführt, damit die Anzahl an Lufteinschlüssen minimiert ist. Zum Aushärten wurde das Epoxidharz entsprechend der Beschreibung im technischen Datenblatt (s. 11.3) für mindestens 60 Minuten bei 65 °C im Ofen gelagert. Die Viskosität des Epoxidharzes verringert sich bei diesem Prozess des Aushärtens. Das kann zur Folge haben, dass das Epoxidharz in Rillen zwischen der Vergussform und den Prototyp der Osteosyntheseplatte abfließt und sich beim Aushärten als dünne Schicht auf diesem verteilt. Daher ist eine genaue Passung der Vergussform notwendig.

Zum Vergießen wurde eine Silikonform aus Elastolil M 4644 (Fa. Wacker) hergestellt. Silikon bietet sich zur Herstellung von Vergussformen an, da kaum ein Material an diesem anhaftet. Daher kann beim Prozess des Verklebens eine Verbindung zu den Prototypen der Osteosyntheseplatten aufgebaut werden, aber keine Verbindung zum Silikon. Das Silikon ist im Anschluss gut ablösbar von dem biokompatiblen Epoxidharz. Zum Herstellen der Vergussform wurden zwei Vergussnegative, jeweils eines für die Ober- bzw. Unterseite des Prototypens, mit der Fräsmaschine (s. 3.1.4) hergestellt. Die Vergussnegative bilden den in der Mitte geteilten Prototyp der Osteosyntheseplatte ab, wobei die Außenmaße um jeweils 0,1 mm verringert wurden, um einen festen Sitz beim Vergießen sicherzustellen. Da die Nut und Aussparungen, in denen die Elektronik liegt, vergossen werden sollen, sind diese auch nicht auf dem Negativen vorhanden. Ausnahmen bildet ein Bereich, welcher für die Stiftleiste vorgesehen ist und die Anschlussstellen für das Einspritzen des Epoxidharzes. Die Stiftleiste wird beim Vergießen des Negativen mit Silikon in dem dafür vorgesehenen Bereich platziert, sodass die Anschluss-Pins in der Vergussform vorhanden sind. Die Anschlussstellen zum Einspritzen des Epoxidharzes werden mit einem kleinen Draht, ummantelt mit einem Silikonschlauch, erzeugt, die in der vorgesehenen Ausfräsung am Negativ der Plattenoberseite befestigt werden. Die Oberflächen, an denen das Epoxidharz in den vergossenen Nuten und Ausfräsungen des Prototyps der Osteosyntheseplatte anliegt, wurden im Anschluss zusätzlich poliert. Mit dieser Bearbeitung werden kleine Rauigkeiten auf der Silikonfläche minimiert, welche sonst zum Abfließen des Epoxidharzes befördert durch Kapillareffekte und eine niedrige Viskosität beim Aushärten führen.

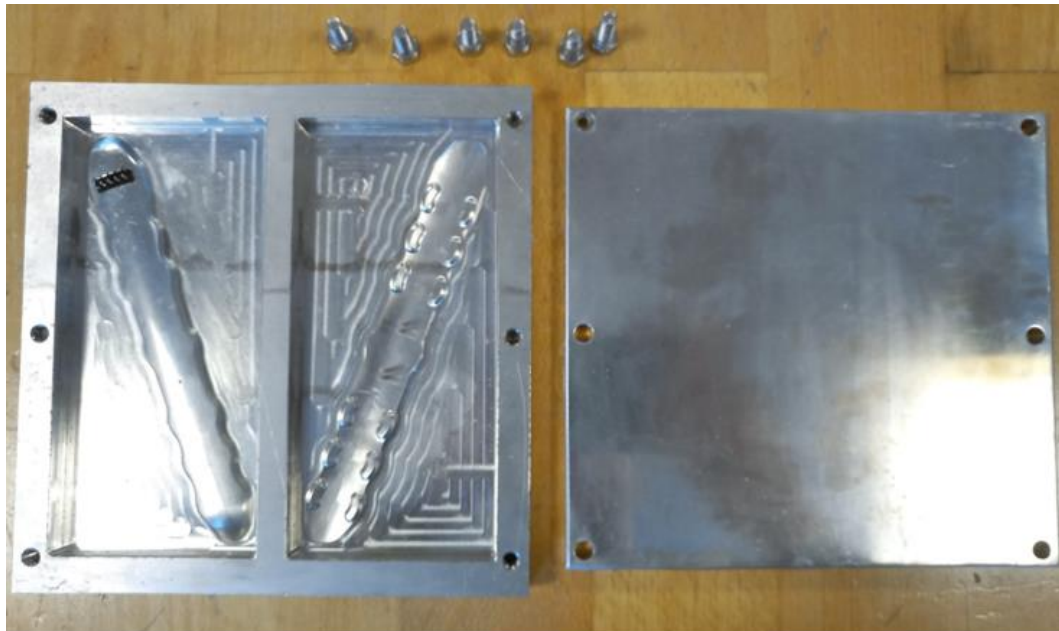


Abb. 46 Aluminiumform für die Herstellung der Negative aus Silikon

Nachdem das Silikon in die Formen der Negative eingebracht wurde, wurde die Oberseite mit einem glattpolierten Edelstahldeckel an den Bohrungen am Rand der Form befestigt. Damit wird überschüssiges Silikon von oben verdrängt und eine glatte Oberfläche der Silikonform erzeugt. Dies ist wichtig, da zum Vergießen des Epoxidharzes gleichmäßiger Druck auf die obere und untere Oberfläche aufgebracht wurde, um ein Abfließen des Epoxidharzes zu vermeiden. Das von den meisten Luftblasen befreite, angemischte Epoxidharz wird mithilfe von einer Spritze eingebracht. Hierbei wird der Prototyp der Osteosyntheseplatte vertikal ausgerichtet, damit die Luft in den Nuten und Ausfräsungen für die Elektronik durch das obere Loch in der Vergussform aus Silikon entweichen kann. Hierfür wurde der Aufsatz mit der Nadel genutzt, um die Öffnung des oberen Loches sicherzustellen. Zum Aufbringen eines gleichmäßig verteilten Drucks wurden Plexiglasscheiben verwendet, welche den zusätzlichen Vorteil mit sich bringen durchsichtig zu sein. Damit konnte visuell sichergestellt werden, wie sich das Harz in den vorgesehenen Bereichen verteilt und es konnte evtl. Lufteinschlüsse detektiert werden. Um diese zu entfernen und überschüssiges Harz aufzufangen, wurde eine zweite Spritze an dem oberen Aufsatz mit Nadel befestigt. Die eingeschlossenen Luftblasen konnten anschließend mit dem sog. Spülen, Vorwärts- und Rückwärtsbewegungen des Epoxidharzes, größtenteils entfernt werden.

3.5 Messinstrumente & Software

Im folgenden Abschnitt werden die verwendeten Messinstrumente vorgestellt. Das Gamry Interface wird zum Messen der elektrischen Impedanz verwendet. Dessen Funktionen sind Thema des ersten Unterkapitels. Anschließend werden die verwendeten Software-Programme zur Steuerung und zur Auswertung und Analyse der Impedanz erläutert. Das Ende des Kapitels beschäftigt sich mit der quasi-statischen Testmaschine, welche für die Testung zur Verifikation der Funktion der Osteosyntheseplatten genutzt wurde.

3.5.1 Gamry Interface 1000E

Das Messgerät *Interface 1000E Potentiostat/Galvanostat/ZRA* wird von der Fa. *Gamry Instruments Inc.* hergestellt. Dieses kann sowohl als Strom- oder Spannungsquellen, als Galvanostat oder als Null-Widerstands-Amperemeter eingesetzt werden und verfügt über eine Reihe weiterer spezifischer Messmethoden [56]. Die genutzte Firmware für diese Ausarbeitung des Interface 1000E ist die Version 4.3. Das Interface 1000E kann außerdem als Hochpräzisionspotentiostat EIS-Messungen durchführen. Zum Steuern, Auslesen und Auswerten hat die Fa. Gamry Instruments Inc. das Softwarepaket *Gamry Echem Toolkit* entwickelt. Die verwendete Softwareversion ist die 7.06 im Build 6337. Details zu dem Messgerät und der Steuersoftware finden sich im Anhang 11.4 und 11.6.

Zur weiteren Analyse und Auswertung wird ein Skript in dem Programm *MATLAB* (Fa. MathWorks) genutzt, welches mehrere Darstellungsoptionen bietet. Dieses kann die Datenreihen mehrerer Experimente zusammenfassen und die Daten mit Standardabweichung darstellen. Außerdem kann die elektrische Leitfähigkeit und Permittivität automatisch bei Angabe einer Zellkonstante ausgegeben werden, sodass materialspezifische Ausgabewerte als Ergebnis analysiert werden können. Diese bieten den Vorteil, dass die Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen deutlich einfacher möglich ist.

3.5.2 Mechanische, quasi-statische Testmaschine

Jede Osteosyntheseplatte wird während der Knochenheilung maßgeblich durch drei verschiedene Lastsituationen beansprucht. Dies sind Biegelasten, Torsionslasten und axiale Belastungen [6]. Eine Überlagerung von Biegelast sowie axialer Belastung wurden verwendet, um die Funktionalität der entwickelten Osteosyntheseplatten zu verifizieren. Während der Phase der Lastaufbringung wurde der Einfluss von mechanischer Belastung auf die Impedanz des Knochens geprüft. Damit soll neben der Funktionsfähigkeit auch die gegenseitige Beeinflussung von mechanischer Belastung, gemessen von dem DMS und der Impedanz, gemessen durch die Elektroden, untersucht werden. Die spezifischen Belastungskurven werden im Abschnitt 3.8.4 erläutert. In diesem Abschnitt werden die Messkette sowie die einzelnen Messinstrumente und die verwendete Software erläutert.

Die quasistatische Testmaschine für axiale Lasten und Biegelasten ist eine modifizierte Zwick Roell 1455 RetroLine (Fa. ZwickRoell GmbH & Co. KG). Die Last wird aufgebracht, indem die Spindel die untere Traverse aufwärts bzw. abwärts bewegt. Die Zwick Roell 1455 RetroLine wurde mit einem Torsionsmotor und einer -steuerung erweitert, sodass sowohl axiale Lasten als auch Torsionslasten aufgebracht werden können. Die Testmaschine ist mit einer Wägezelle (Kraftsensor) vom Typ U2A (Fa. HBM, Darmstadt), welcher axiale Lasten bis zu 20 kN detektieren kann, und einer Wegmessung ausgestattet. Damit können Kraft-Weg Diagramme erzeugt werden. Außerdem ist eine Schnittstelle zum Einlesen von den Messdaten (Datenerfassungskarte), inklusive Analog-Digital-Wandler (AD-Wandler), verbaut.

Das gesamte Messsystem für die Funktionsverifikation am Knochen ist als Blockschaltbild in der nachfolgenden Grafik Abb. 47 dargestellt.

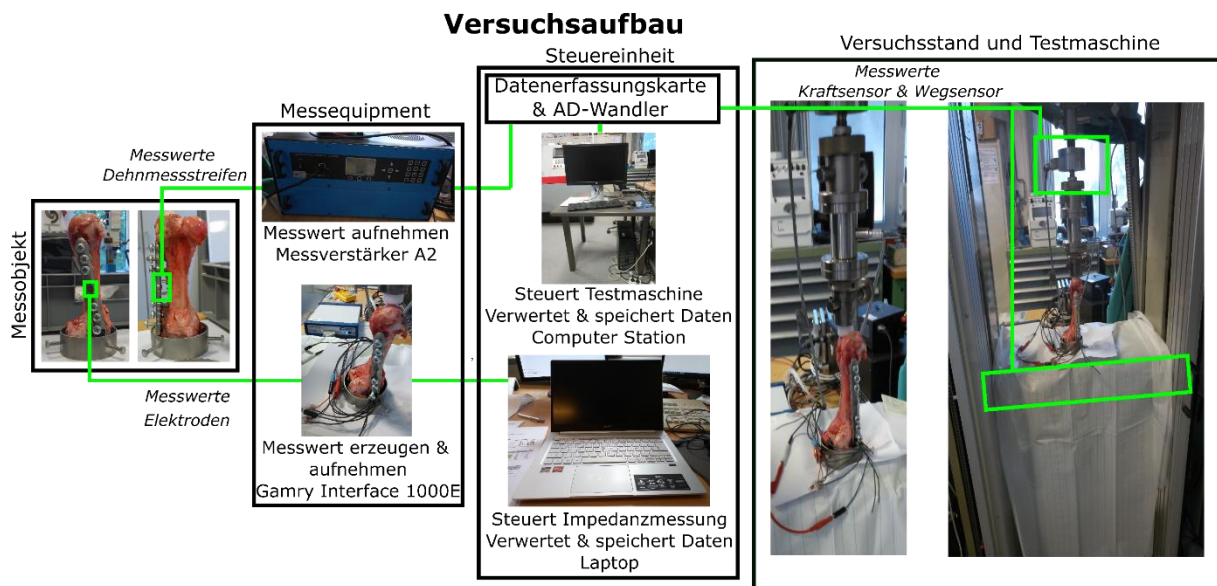


Abb. 47 Messsystem der Funktionstestung als Blockschaftbild. Grüne Pfade stellen die Datenübertragung dar.

Die Stiftleiste, welche mit allen Anschlüssen zusammengelötet in der Osteosyntheseplatte vergossen wurde, wird mit einer Buchsenleiste verbunden. Zum Anschließen der Kabel wurde die Buchsenleiste mit flexiblen Kabeln verlötet, sodass keine mechanische Belastung auf die Verbindung einwirkt und die Messkette auch bei Bewegung durch die Testmaschine stabil bleibt.

Diese Kabel wurden für die Verbindung zum Gamry Interface 1000E über ein Anpressen der Kabel über eine Schraube mit Bananensteckerbuchsen verbunden. Für die DMS wurden WAGO-Klemmen verwendet, welche mit weiteren flexiblen Kabeln an den Messverstärker angeschlossen wurden. Die Verstärkung des Signals der DMS wurde auf 2000 eingestellt, die maximale Spannung auf 10 Volt.

Für die Steuerung der Testmaschine wurde das Programm TestXpert II (Fa. ZwickRoell GmbH & Co. KG) genutzt. Dieses kann sowohl die Planung des Testablaufes durchführen, als auch die Messwerte für die DMS, die Kraft- und Wegmessung aufnehmen, auswerten und grafisch darstellen. Für eine erste Überprüfung der Messungen wurde diese Auswertung genutzt. Weitere Auswertungen dieser Messwerte wurden in Microsoft Excel durchgeführt.

3.6 Simulation FEM

Ziel einer Simulation ist es, eine Veränderung durch Beeinflussung ausgewählter Parameter anhand eines abstrahierten Modelles zu bestimmen. Bei mechanischen Fragestellungen können für einfache Geometrien analytische Methoden zum Berechnen der Spannungen und Verformungen herangezogen werden. Dies sind beispielsweise die Gleichgewichtsbedingungen zum Lösen starrer Körper oder bei der Bestimmung der Biegung die Differentialgleichung zur Beschreibung der Biegelinie. Dieser Ansatz ist bei komplexen Geometrien impraktikabel, weshalb andere Lösungswege gewählt werden. Zur Simulation von komplexen mechanischen Problemen werden oftmals numerische Verfahren, wie z. B. Finite-Elemente-Methoden (FEM), verwendet [164].

Für eine FEM-Untersuchung wird die untersuchte Geometrie in viele kleine Elemente unterteilt. Dies können Linien-, Flächen- oder Volumenelemente sein. Die Verknüpfungen zwischen den Elementen sind sog. Knoten. Jede Verbindung zwischen den Knoten wird mithilfe von Ansatzfunktionen mechanisch definiert. Für Volumenelementen wird typischerweise der Tetraeder als Form gewählt. Dabei sollte die Auflösung idealerweise so gewählt werden, dass eine Veränderung der Größe keine wesentlichen Änderungen der berechneten Werte, wie z. B. der Spannung, hervorruft. Dies kann mit einer Konvergenzanalyse optimiert werden, welche die Größe der Elemente immer weiter reduziert, bis die Spannung konvergiert [164, 165].

Die Matrizen zum Beschreiben der Eigenschaften der Elemente werden zu einer Matrix des Gesamtsystems der Mechanik zusammengefügt. Daraus können die Knotenverschiebungen und -verdrehungen unter äußeren Einflüssen berechnet werden. Aus diesen kann sekundär eine Kraft bzw. ein Moment bestimmt werden, welche als Ergebnis durch das FEM-Programm ausgegeben werden können. Da das Verfahren numerisch ist, werden keine exakten Ergebnisse erreicht. Die Qualität der Ergebnisse, gemessen in der Genauigkeit, ist von der Definition des Modelles und der Vernetzung wesentlich abhängig. Gute Modelle erreichen lediglich eine Abweichung von ca. 10 % [164–166].

FEM-Analysen sind ein gängiges Mittel zum Beantworten biomechanischer Fragestellungen. Diese werden mit verschiedenen Ansätzen untersucht – von simplen geometrischen Abstraktionen bis zu komplexen, CT-gescannten Mehrkörper-Modellen [72, 166].

Für diese Untersuchungen wurde mit dem Programm „*ANSYS Multiphysics*“ der Fa. ANSYS, Inc. gearbeitet, welches für unterschiedliche Anwendung weit verbreitet ist [167]. Dabei wurde das „*Mechanical Module*“ genutzt, in welches die CAD-Dateien der entwickelten Plattengeometrie eingelesen wurden. Anschließend wurden die Kontaktbedingungen zwischen den verklebten Bauteilen auf „*Bonded*“ eingestellt. Den Elektroden wurde als Material Platin zugewiesen. Für die Ummantelung der an den Elektroden angeschlossenen Kabel und der Elektroden wurde PEEK gewählt. Kupfer ist als Material für die Kabel und die Spule eines (zukünftig geplanten) Chips Kupfer ausgesucht worden. Der Verklebung, dem DMS und weiteren Chipkomponenten wurde als Material Epoxidharz zugewiesen. Der Osteosyntheseplatte wurde einmal PEEK und einmal Titan (Grade 2) als Material zugeordnet. Daher konnte zwischen zwei Fällen grundsätzlich unterschieden werden – einmal mit einer Osteosyntheseplatte aus PEEK und das andere Mal aus Titan. Das Netz wurde programmgesteuert erstellt, wobei mit Bezug auf die einzelnen Abschnitte der Osteosyntheseplatte selektiv die Elementgröße gestaltet wurde. Durch die programmgesteuerte Erstellung wird die Größe der Elemente adaptiv angepasst, d. h. kleinen Details werden die Elemente automatisch verkleinert, um diese darstellen und iterativ berechnen zu können. Dabei wird dann von den festgelegten Elementgrößen ausgegangen. Die Elementgröße wurden wie folgt gewählt: 0,3 mm für die Osteosyntheseplatte, 0,05 mm für das Epoxidharz, 0,03 mm für die Kupferlackkabel, die Elektronik inklusive des DMS und die PEEK-Ummantelung der Elektroden sowie 0,1 mm für die Platinelektroden

und den Kupferdraht, welcher in der PEEK-Ummantelung zu den angeschlossenen Drähten verläuft. Als Referenztemperatur wurde für jede Simulation jeweils 37 °C (Körpertemperatur) gewählt, da dies am ehesten den Bedingungen der realen Anwendung entspricht. Dies hat Einfluss auf die mechanischen Kennwerte der Materialien. Da nicht für jede Temperatur ein exakter Kennwert vorhanden ist, wird dieser anhand der Temperatur automatisch approximiert. Kleine Unterschiede zu experimentellen Daten, welche bei Zimmertemperatur gewonnen werden, sind somit zu erwarten.

Die Materialien werden in der Datenbank von ANSYS Multiphysics bereits mit Eigenschaften wie den mechanischen Kennwerten zu Verfügung gestellt. Damit eine Vergleichbarkeit zu anderen Simulationen ermöglicht wird, werden in der nachfolgenden Tabelle 8 die beeinflussenden Kennwerte bei einer Temperatur von 37 °C dargestellt. Kleine Änderungen dieser Werte in realen Anwendungen würden zu proportionalen Verschiebungen der Ergebnisse führe, solange das Verhältnis zwischen den mechanischen Kennwerten der verwendeten Materialien ähnlich bleibt.

Tabelle 8 Mechanische Kennwerte für die FEM Simulation bei 37 °C [168]

Mechanische Kennwerte	PEEK	Titan (Grade 2)	Epoxidharz	Kupfer	Platin
E-Modul	3,78 GPa	102 GPa	3,78 GPa	125 GPa	170 GPa
Schubmodul	1,35 GPa	37,5 GPa	1,4 GPa	46,5 GPa	61,2 GPa
Kompressionsmodul	6,3 GPa	121 GPa	4,2 GPa	134 GPa	257 GPa
Querkontraktionszahl	0,4	0,36	0,35	0,345	0,4
Streckgrenze	90,9 MPa	315 MPa	54,6 MPa	33,5 MPa	22,1 MPa

Beim Abgleich mit anderen Quellen für mechanische Kennwerte sind leichte Abweichungen erkennbar, weshalb die explizite Angabe der Werte für die Reproduzierbarkeit wichtig ist. Beispielsweise wird im technischen Datenblatt vom PEEK (s. 11.1) eine Zugfestigkeit (E-Modul) von 4,21 GPa und eine Streckgrenze von 110 MPa (s. 11.1 Datenblatt PEEK Fa. König) genannt und im Handbuch Maschinenbau [32] findet sich eine von der Tabelle abweichende Querkontraktionszahl von 0,36 für Epoxidharz und 0,34 für Kupfer. Solche Abweichungen sind zwischen verschiedenen Quellen beobachtbar, weshalb hier mit den Kennwerten aus der Datenbank von ANSYS Multiphysics gearbeitet wird.

Neben der Prüfung zweier unterschiedlicher Materialien (Titan und PEEK) wurden als weitere Faktoren die Bestandteile des Prototyps der Osteosyntheseplatte variiert. Es wurde zum einen die Verkapselung mit der enthaltenen Elektronik (s. Abb. 49), zum anderen die gesamte Verkapselung mit Elektronik inklusive der zugehörigen Nuten und Ausfräsung entfernt (s. Abb. 50). Des Weiteren wurden zwischen verschiedenen Belastungen unterschieden: Biegebelastung (s. Abb. 48), Torsionsbelastung (s. Abb. 49), Axialbelastung (s. Abb. 50) sowie einer Kombination dieser drei Belastungen. Durch diese Variationen sind insgesamt 24 verschiedene Simulationen erstellt und berechnet worden.

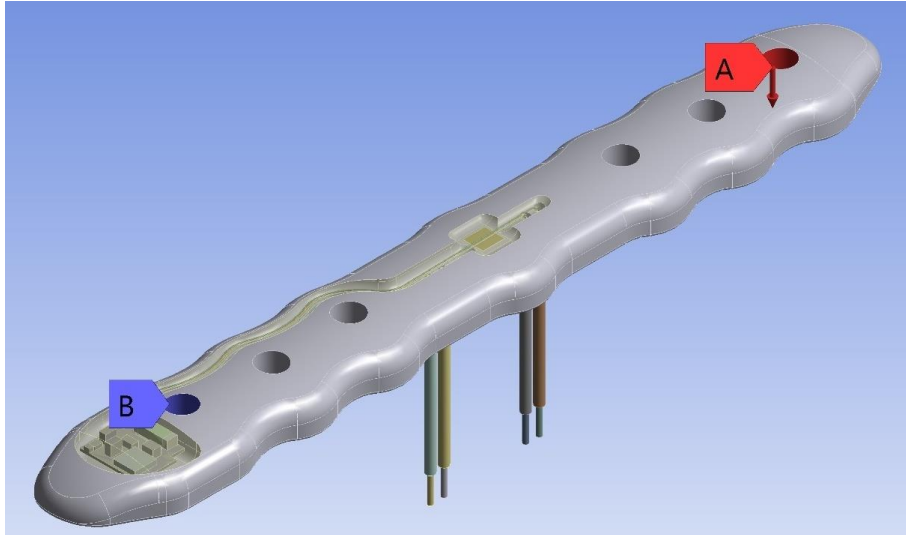


Abb. 48 PEEK-Platte mit der Elektronik inkl. der Elektroden in der FEM-Simulation. A: Einbringung der Biegebelastung; B: Feste Einspannung

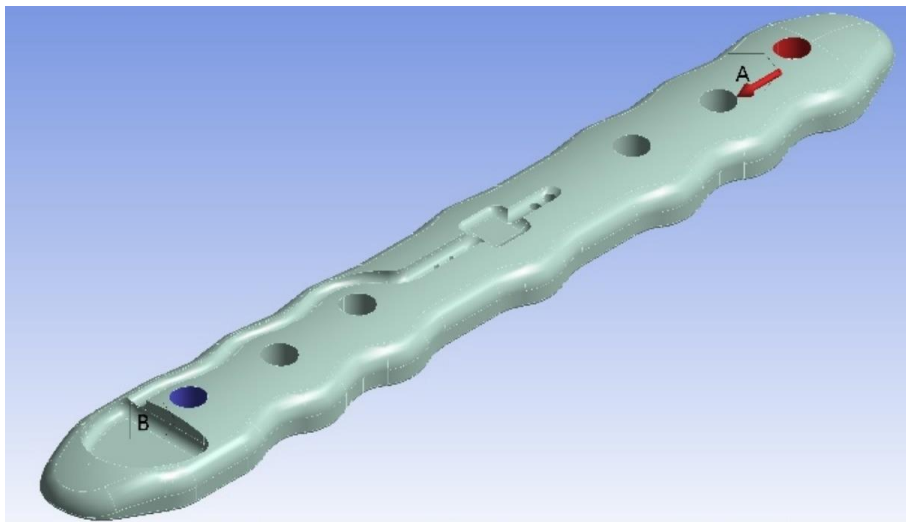


Abb. 49 PEEK-Platte ohne Elektronik in der FEM-Simulation. A: Einbringung der axialen Last; B: Feste Einspannung

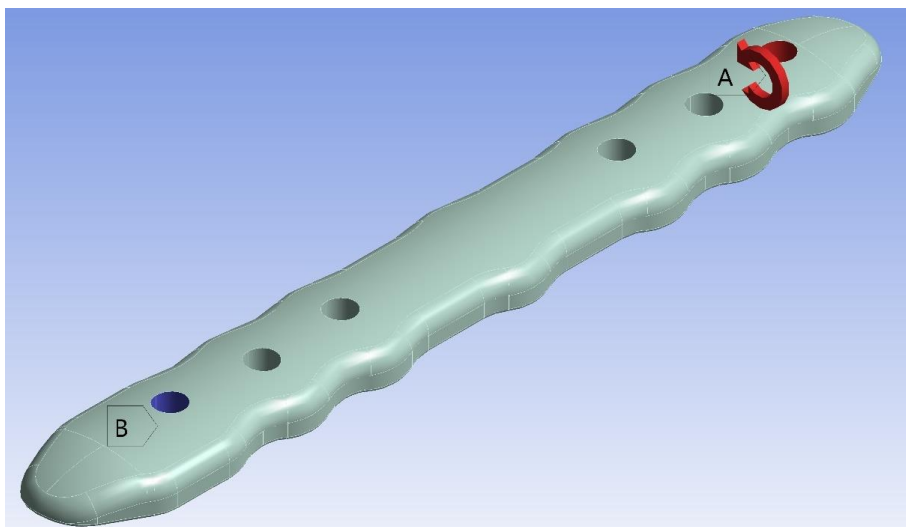


Abb. 50 PEEK-Platte ohne Nut in der FEM-Simulation. A: Einbringung der Torsionslast; B: Feste Einspannung

Damit die Simulation nicht durch komplexe Kontaktbedingungen beeinflusst werden, wurden die Schrauben sowie die zugehörigen Gewinde in der Simulation nicht betrachtet. Die Last wurde in einem Worst-Case-Szenario eingebracht, um alle Belastungsfälle mit einem Maximum der möglichen auftretenden Spannung und Verformungen zu betrachten. Dieses Worst-Case-Szenario besteht aus Einspannung und Lasteinbringung an den Gewindebereichen der äußersten Schrauben. Es wurde daher eine feste Einspannung an dem Gewindebereich der äußersten Schraube zu der Elektronik hin ausgerichtet, simuliert und die Last an dem Gewindebereich der äußersten Schraube auf der anderen Seite aufgebracht, wie in den drei Abbildungen erkennbar ist.

Hohe Verformungen, insbesondere zwischen verschiedenen Bauteilen, können zu Kontaktproblemen in Simulationen führen, weshalb diese dann oftmals nicht lösbar sind bzw. nicht konvergieren. Da die Last im linear-elastischen Bereich (unterhalb der Streckgrenze) als einfacher, linearer Faktor die Spannungen und Verformungen (s. 2.1.1) verändert, wurde hier ein kleiner Wert von 50 Newton gewählt, damit alle Simulationen durch iterative Berechnungen ein Ergebnis erreichen. Dies entspricht ca. einem Viertel der typischerweise als Teilbelastung unteren Extremitäten zugelassenen Last von 20 kg einige Wochen nach der Behandlung. Eine Übersicht, ab wann durchschnittlich eine Teillast von 20 kg aufgebracht werden sollte, findet sich in [169].

3.7 Simulation Ersatzschaltbild

Ersatzschaltbilder werden genutzt, um das Verhalten eines realen Systems als Schaltbild bestehend aus elektrischen Bauteilen. Daraus sollen neue Erkenntnisse über das untersuchte System gewonnen werden. Die typischen elektrischen Bauteile, elektrischer Widerstand, Spule und Kondensator, werden in Abschnitt 2.2.2 ausführlich erläutert. Mit Hilfe von der Software *LTspice* wurde ein Schaltkreis simuliert, welcher die physikalischen Effekte der Messungen als elektrische Elemente (Widerstand, Kondensator) darstellen sollte. Auf komplexere Elemente wie z. B. CPE (engl.: *constant phase element*), welche in einer Parallelschaltung mit einem elektrischen Widerstand auch für die Darstellung der EDL genutzt werden können [41], wurde verzichtet. Der Verzicht von CPE-Elementen kann ohne größere Abweichung umgesetzt werden, da die EDL aufgrund der Vierleiteranordnung keinen wesentlichen Einfluss auf die Messergebnisse hat (s. 2.3.3.3). Es wurde anstelle der Parallelschaltung von CPE-Element und elektrischen Widerstand für den Elektrodenübergang ein parallel-geschaltetes RC-Element (elektrischer Widerstand (R) und Kapazität (C)) genutzt. Diese Kombination von Elementen wird in der Literatur auch oft für biologische Systeme genutzt [12, 41, 97, 98] wie z. B. heilendes Knochengewebe [12], weshalb in dem Ersatzschaltbild alle realen Komponenten (Knochenmark, Blut, etc.) durch RC-Elemente dargestellt wurden. Der Aufbau eines so aufgebauten Ersatzschaltbildes ist in der Abb. 102 dargestellt. Die Spannungsquelle ist als Wechselstrom mit einer Signalamplitude von 50 mV eingestellt. Die Bereiche, an welchen die Messelektroden anliegende Spannung messen, sind gekennzeichnet.

Das Eingangssignal wurde über den Frequenzbereich von 0,1 Hz bis 1 MHz logarithmisch gesweept. Dabei wurden jeweils 10 Messpunkte pro Zehnerpotenz ermittelt, was äquivalent zu den Messungen ist. Als Messsignal wurde die Impedanz ermittelt, indem folgender Term gemessen wurde: „ $(V(\text{messelektrode1})+V(\text{messelektrode2}))/I((R\text{-knochenmark-ab2})+I(C\text{-knochenmark-ab2}))$ “. Dies entspricht den summierten Spannungen an den Messelektroden (äquivalent gemessen zum realen Messaufbau) und den Strömen, welche durch den Knochen fließen. Aus den simulierten Daten von LTSpice wurden .txt-Dateien erzeugt, welche die absolute Impedanz in $\text{dB}\Omega$ und die Phasenverschiebung in $^\circ$ und die Frequenz in Hz enthalten. Diese wurden in Microsoft Excel aufbereitet, um mit dem Programm *MATLAB* (Fa. MathWorks) zusammen mit den Messdaten verarbeitet werden zu können. Dafür wurde auch aus der folgenden Formel (49) die Formel (52) zur Berechnung abgeleitet:

$$dB\mu A = 20 \cdot \log_{10} \left(\frac{U}{R} \right) \quad (49)$$
$$abs(Z)[\Omega] = 10^{\frac{abs(Z)[dB\Omega]}{20}} \quad (50)$$

Diese Werte wurden nach der Bearbeitung in ein .dta-Datenformat überführt, um im Anschluss gemeinsam mit den Messwerten ausgegeben werden zu können.

3.8 Durchführung der Experimente

Es gibt eine große Bandbreite von möglichen Testobjekten und diese haben einen signifikanten Einfluss auf die Messergebnisse. Daher soll im Folgenden eine Übersicht über mögliche Testkörper dargestellt werden. Zuerst wird in diesem Kapitel die genutzte Einspannung der Testobjekte für die Messungen der Impedanz beschrieben. Anschließend werden die Testobjekte, welche genutzt wurden, dargestellt und es wird eine Begründung für die Auswahl gegeben. Anschließend werden die Einstellungsparameter und äußeren Umstände für die Testdurchführungen in den letzten beiden Abschnitten des Kapitels detailliert erläutert.

3.8.1 Messaufbau - Impedanzmessungen

An die Halterung für die Impedanzmessungen am Knochen werden mehrere Anforderungen gestellt, welche mit einem selbstgebauten Teststand aus zusammengeschweißten Rechteckprofilen umgesetzt wurden. Die technische Zeichnung des Teststandes mit den genauen Abmaßen ist in Abb. 51, ein Foto sowie eine isometrische Ansicht in Abb. 52 dargestellt. Zum einen muss dieser Teststand flexibel anpassbar an die Größe der Knochen sein. Bei langen Röhrenknochen bedeutet dies eine veränderbare Länge. Hierfür wurden zwei aufeinander angepasste Rechteckprofile verwendet, sodass das äußere Profil eine Führung für das innere Profil erzeugt. Das Spiel von einem Millimeter wurde dabei möglichst klein gewählt, damit seitliche Bewegungen, welche zu ungewollten Scherungen im Knochen(-spalt) führen, minimiert werden. Außerdem muss der Stand stabil sein, da kleine Bewegungen bei den Messungen bereits Veränderungen in den Ergebnissen hervorrufen. Daher wurde sich für eine H-Struktur entschieden und die Breite der Trägerbeine möglichst groß gewählt. Außerdem wurde zur Sicherstellung einer hohen Steifigkeit die Halterung aus Rechteckrohren mit Dicken von 2 mm gebaut, welche sowohl den vorgesehenen Biege- als auch Torsionsbelastungen standhalten. Eine weitere Anforderung ist die Passung in einen Auffangbehälter. Dieser ist notwendig, damit Knochen, Fleisch und Blut bei den Testungen nicht die Umgebung verschmutzt oder die Elektronik beschädigt. Der Auffangbehälter hat die maximalen Außenmaße des Aufbaues vorgegeben. Aufgrund der Stabilitätsanforderung und der Passungsanforderung wurde als Breite die maximale innere Breite des Auffangbehälters von 355 mm gewählt. Damit die Halterung nicht durch externe Medien beeinflusst wird, bspw. durch Rosten, wurde Edelstahl als Material verwendet.

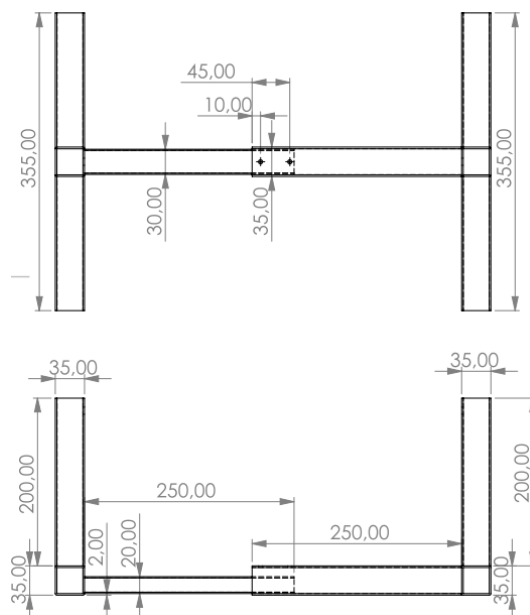


Abb. 51 Technische Zeichnung der Halterung für Knochen als Teststand für die Impedanzmessungen. Alle Angaben sind im Millimeter.

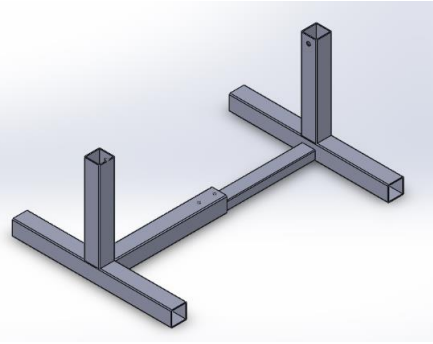
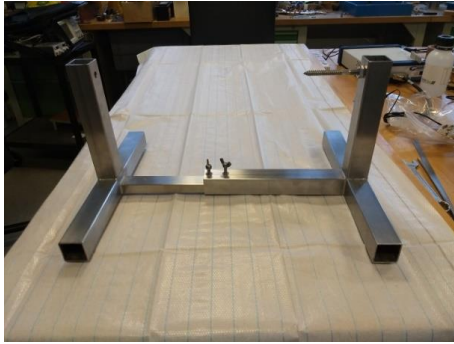


Abb. 52 Darstellungen der Halterung. Links: Foto; Rechts: Isometrische Ansicht

Es wurden zum Halten der Knochen Schrauben mit einem Durchmesser von 10 mm gewählt, um der Anforderung an die Steifigkeit der gesamten Halterung gerecht zu werden. Zum Prüfen, ob sämtliche später ausgewählte Knochen in die Halterung passen und zum Testen der Stabilität des Aufbaues wurde ein getrockneter Rinderknochen mit einem Gewicht von ca. 3 kg genutzt. Knochen vom Rind besitzen im Gegensatz zu menschlichen Knochen eine höhere Dichte [86], weshalb diese ein entsprechend hohes Gewicht zur Testung der Stabilität mitbringen. Der Rinderknochen zeigte in der Einspannung auch beim Durchtrennen eine ausreichende Stabilität, obwohl Verspannungen durch den Prozess des Befestigens mit den Schrauben auftraten. Dies hat zur Folge, dass es beim Durchsägen zum In-vitro-Simulieren eines Bruches zum leichten Versatz von den Knochenenden kommt. Zum Minimieren des Versatzes wurde der Prozess des Vorbohrens für die zweite M10-Schrauben durch das vorgesehene Schraubenloch der Halterung nach einseitiger Befestigung durchgeführt.



Abb. 53 Getrockneter Rinderknochen (Trocknung: ca. 120 °C über 10 Stunden, finales Gewicht: ca. 3 kg) – Links: Befestigt in der Halterung; Rechts: Versatz zwischen den Knochen durch Verspannungen beim Einbringen

3.8.2 Testobjekt Knochen

Es gibt verschiedene Tierarten, welche zur In-vivo-Testung von Knochenimplantaten infrage kommen. Dies sind Kaninchen, Schweine, Hunde, Ziegen und Schafe. Ratten sind zwar eine der meistgenutzten Tierart für In-vivo-Studien, diese bietet sich für Untersuchungen am Knochen allerdings aufgrund der Größe der Knochen und großer Unterschiede zwischen menschlichen Knochen und Rattenknochen nicht an [115]. An den anderen genannten Arten wurde sich daher orientiert, um einen geeigneten Knochen für die In-vitro-Testungen auszuwählen.

Für Studien in Bezug auf Knochenbrüche sind Schweineknöchel die bevorzugten Testobjekte. Bezüglich der Knochendichte entsprechen Schweine- und Hundeknochen am stärksten dem menschlichen Knochen. Hunde- und Schweineknöchel haben auch in der Zusammensetzung die höchste Ähnlichkeit zu menschlichen Knochen. Allerdings unterscheiden sich Hundeknochen in ihrer

Mikrostruktur deutlicher als Schweineknöchel im Vergleich mit menschlichen Knochen. Außerdem wird die Nutzung von Hunden aufgrund ihrer Rolle als Haustier als ethisch fragwürdig eingestuft. Im Hinblick auf die Anatomie, Morphologie, Heilung und Knochenumbau wird das Schwein als sehr repräsentativ für menschlichen Knochen angesehen. Als eine zusätzliche Gemeinsamkeit wird der Querschnittsdurchmesser und die -fläche des Femurs genannt. Schweine haben jedoch eine dichtere trabekuläre Knochenstruktur. Von den oben aufgezählten Tierarten unterscheiden sich die Knochen von Kaninchen am stärksten von den menschlichen Knochen. Als ähnlichstes Modell zu menschlichen Knochen werden nicht-humane Primatenknochen gezählt, welche allerdings aufgrund von ethischer Abwägung als Testobjekte oftmals nicht gewählt werden [115].

Aufgrund der oben genannten Abwägungen und der einfachen Verfügbarkeit wurde sich als Testobjekt für einen Femur vom Schwein entschieden.

Ein weiterer wesentlicher Einflussfaktor auf die Messergebnisse ist neben der Wahl des Knochens die Bearbeitung und Lagerung des Knochens. Erhitzung, zum Beispiel hervorgerufen durch eine Bearbeitung mit maschinellen Sägen, kann zur Beschädigung der organischen Bestandteile der Proben führen. Die Bearbeitung kann auch zum Verschließen der Havers-Kanäle führen, was die elektrische Leitfähigkeit senken kann [66]. Aufgrund dessen wurde darauf geachtet, durch die Bearbeitung möglichst wenig Veränderungen, z. B. durch Hitzeeintrag, zu erzeugen – zum Beispiel durch die manuelle Nutzung einer Säge beim Trennprozess.

Die Lagerung von Knochen im offenen Raum führt zu einer Verringerung der Feuchtigkeit bis hin zum Austrocknen, was die Impedanz der Knochen verändert. Dass der Testzeitpunkt auch aufgrund von anderen Faktoren einen merklichen Einfluss auf die Impedanz haben kann, wurde bereits in 2.4.2 erläutert. Es gibt drei verschiedene, etablierte Arten der Konservierung von Knochenproben: die Fixation in Formalin, die Fixation in Alkohol oder das Einfrieren der Proben. Als weitere Alternative für die Lagerung können auch Pufferlösungen für Zellkulturen zum Einlegen genutzt werden. Diese haben ein physiologisches pH-Niveau und bestehen aus verschiedenen Salzen und Glukose, welche Zellen in der richtigen Kombination nicht schädigen. Der Einfluss auf die Impedanz von Knochen durch eine Fixation in Formalin sowie der Einfluss der Zeit innerhalb den ersten Stunden nach dem Tode des Tieres bei einer guten Lagerung ist in der nachfolgenden Abb. 54 dargestellt [66, 170].

Aufgrund des unbekanntes Einflusses von Kontamination auf die gemessene Impedanz wurde sich für das Einfrieren und eine Lagerung bei ca. -20 °C entschieden. Für die Transportwege zwischen dem Abholort und dem Testlabor wurden die Knochen luftdicht verpackt, um einer möglichen Verringerung der Feuchtigkeit entgegenzuwirken. Außerdem wurden mit Hilfe von Kühlpacks und einer Kühltasche die Knochen möglichst kalt gelagert.

Um In-vivo-Zustand zu erhalten, sollten die elektrischen Eigenschaften innerhalb einiger Tage bei einer Lagerung in Pufferlösung gemessen werden. Außerdem müssen zum Erreichen dieses Ziels die Knochen ihre Feuchtigkeit durchgängig erhalten, da eine nachträgliche Befeuchtung u. U. nicht den gesamten Knochen, sondern nur die äußeren Bereiche erreicht [66, 86]. Daher wurde versucht über den Transport, die Lagerung und die Vorbereitung für die Experimente die Austrocknung möglichst gering zu halten.

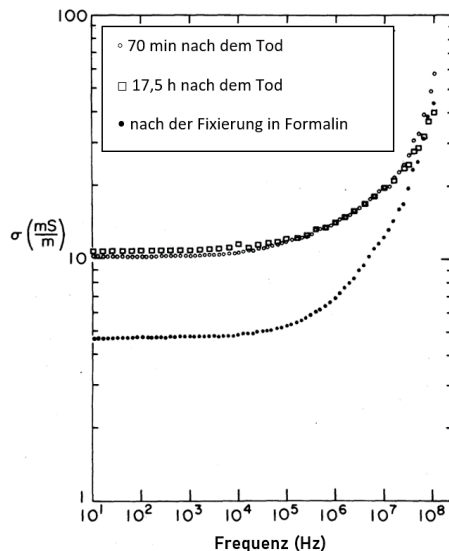


Abb. 54 Elektrische Leitfähigkeit von Rattenknochen in einer Pufferlösung "Hank's Balanced Salt Solution "HBSS)" bei 37 °C gemessen in radialer Richtung durch den Knochen, angepasst nach [170]

Da die Temperatur einen Einfluss auf die Impedanz hat (s. 2.2.2), wurde versucht diese ohne Austrocknung auf eine Körpertemperatur von 37 °C zu erwärmen. Dafür wurde der Schweineknochen luftdichtverpackt aufgetaut. Anschließend wurden diese mit Frischhaltefolie umwickelt, um Austrocknung zu vermeiden, und im Ofen für 15 min bei 37 °C gelagert. Durch die Messung bei Raumtemperatur kam es im Zuge der Messungen zu Auskühlung und Austrocknung der Proben über den zeitlichen Verlauf der Messung. Dies sollte bei der Analyse der Ergebnisse beachtet werden.

3.8.3 Voruntersuchungen und In-vitro-Messungen der simulierten Fraktur

Die Testung der Knochen sowie die Vorbereitung und Lagerung wurde nach einem Protokoll durchgeführt, um die Wiederholbarkeit der Experimente und Vergleichbarkeit der Ergebnisse sicherzustellen. Dabei wurden aufgrund der unterschiedlichen Ziele der Experimente sowie der verschiedenen Entwicklungsstadien des Prototyps zwischen verschiedenen Messungen leichte Veränderungen vorgenommen. Das Vorgehen sowie eventuelle Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Das Gamry Interface 1000E wurde mindestens eine Stunde vor den Versuchen gestartet, damit Veränderungen, welche durch Erwärmen des Gerätes auftreten können, ausgeschlossen werden. Vor jedem Experiment wurde das System kalibriert, um mögliche systematische Fehler durch den Messaufbau zu minimieren. Hierfür wurde die sog. *Dummy Cell* von der Fa. *Gamry Instruments Inc.*, eine Schaltung mit bekannten elektrischen Widerständen und Kondensatoren, auf einer Platine mit großen Anschlüssen, an die vorgesehenen Kabel des Gamry Interfaces 1000E angeschlossen, wie dies in Abb. 55 dargestellt wird. Die Impedanz der Dummy Cell wurde im Anschluss gemessen. Die gemessenen Werte wurden mit den bekannten Sollwerten abgeglichen und diese bei Abweichung mit einem Faktor angeglichen. Zum Anschließen der Dummy Cell sind die vorgesehenen Krokodilklemmen, welche in den Voruntersuchungen und Langzeitmessungen verwendet wurden, ausgewählt worden. Die später verwendete Buchsenleiste konnte nicht an die Kontakte angeschlossen werden. Der Vorteil der verwendeten Buchsenleiste ist, dass diese zur im Implantat verbauten Stifteleiste eine mechanisch und elektrisch stabile Verbindung herstellt, auch wenn leichte Unterschiede beim elektrischen Widerstand zu erwarten sind. Aufgrund der stabilen Verbindung wird das System weniger fehleranfällig, da Bewegungen des Anschlusses und damit einhergehende Veränderungen der

Anschlussimpedanz reduziert werden. Außerdem wird so eine höhere Vergleichbarkeit zwischen den Ergebnissen erzeugt, da die stabile Verbindung einen wiederholbaren Anschlussprozess ermöglicht.



Abb. 55 Kalibrieren des Gamry Interface 1000E: Links: Anschluss an die Dummy Cell mit Hilfe von Krokodilklemmen; Rechts: Abgeschirmte Kalibrierungsmessung innerhalb eines Faraday'schen Käfigs.

Die Knochen wurden jeweils zum frühestmöglichen Zeitpunkt, einen Tag nach der Schlachtung, erworben. Vorher wurden diese gekühlt gelagert. Nach Erwerb wurden die Knochen in einer luftdichten Verpackung gekühlt, bis diese in dem Labor in einer Tiefkühltruhe eingelagert werden konnten. Als erster Schritt zur Vorbereitung der Experimente wurden die Knochen in den Teststand (s. 3.8.1) mit Hilfe von den M10-Schrauben beidseitig eingespannt. Dabei wurde darauf geachtet die mechanischen Verspannungen möglichst gering zu halten. Hierfür wurde nach dem Einbringen der ersten M10-Schraube die Länge des Teststandes flexibel an die Knochenlänge angepasst und arretiert. Die Vorbohrung für die zweite M10-Schraube konnte daher durch die Bohrung im Teststand geführt werden. Der nachfolgende Prozess des Auftauens und Erwärmens der Testobjekte auf 37 °C wurde im vorangegangenen Abschnitt erläutert. Anschließend wurden die Knochen wieder im Teststand befestigt. Zum Einbringen der Elektroden wurden die Bohrungen mit Hilfe einer Schablone an dem Knochen ausgerichtet, wie dies in Abb. 56 zuerkennen ist. Dies ist notwendig, da die instrumentierten Knochenplatten (s. 4.1.2) mit den ausstehenden Elektroden ansonsten nicht auf dem Knochen positioniert werden können.



Abb. 56 Bohrungen für die Elektroden: Links: Positionierung der Bohrung mit Hilfe einer alten Version der instrumentierten Platte als Vorlage; Rechts: Bohrungen mit einem 1,75 mm Bohrer, um das Einbringen der Elektroden in den Knochen zu ermöglichen

Nach der Vorbereitung der Testobjekte wurden folgende Experimente durchgeführt:

1. Voruntersuchungen und Langzeitmessungen im Knochen,
2. Untersuchungen mit dem Prototyp zum Messen der Impedanz anhand einer In-vitro-Darstellung einer Fraktur,
3. Messungen unter Belastung am gesunden Knochen.

In den Voruntersuchungen und Langzeitexperimenten wurde eine Entwicklungsvariante des Prototyps mit verchromtem Kupferdraht statt Platindraht als Elektrode verwendet. Dies ist in der Abb. 57 dargestellt. Die Voruntersuchungen wurden gemacht, um die Machbarkeit der Unterscheidung der Heilungsphasen anhand der Impedanz mit dem entwickelten Prototyp nachzuweisen. Zusätzlich wurden beeinflussende Faktoren, wie z. B. die Zeit (Langzeitmessungen), untersucht, um daraus Erkenntnisse für die Vorbereitung und Durchführung von weiteren Messungen zu gewinnen. Es wurden neben der Zeit auch verschiedene Femur vom Schwein untersucht. Diese wurden teilweise durchgesägt, um eine Fraktur zu simulieren. Beeinflussende Faktoren der simulierten Fraktur, welche in den Voruntersuchungen verändert wurden, sind die Spaltbreite, die Eingangsamplitude und die Gewebetypen in dem Knochenspalt (Blut, Knorpel und Bindegewebe aus dem Kreuzband).

Da bei den Langzeitexperimenten lediglich die zeitliche Varianz der Knochenimpedanz beobachtet werden sollte und somit ein relativer Zielwert, ist die Änderung des elektrischen Widerstands durch die Verwendung abweichender Elektroden im Vergleich zu den anderen Experimenten sekundär.



Abb. 57 Entwicklungsschritt zum Prototyp angebracht am Femur eines Schweines zum Messen der Veränderung der Impedanz über einen längeren Zeitraum (Langzeitmessungen)

Die Untersuchungen der Impedanz zur In-vitro-Darstellung der Frakturheilung beinhalten Messungen an einem unveränderten und an einem durchgesägten Knochen. Eine beispielhafte Anbringung des Prototyps findet sich in Abb. 58. Es wurde sich bei der In-vitro-Darstellung der Frakturheilung an den Stadien der sekundären Frakturheilung (s. Abb. 29) orientiert. Der Knochen wurde mit einer Handsäge durchtrennt, sodass am oberen Ende ein kleiner Bereich der Kortikalis erhalten bleibt. Dies führte dazu, dass keine Bewegung zwischen den Knochenenden entstand. Durch die Schrauben im Knochen konnte dieser Effekt verstärkt werden. Der Abstand zwischen den Knochenenden maß ca. 2 mm.

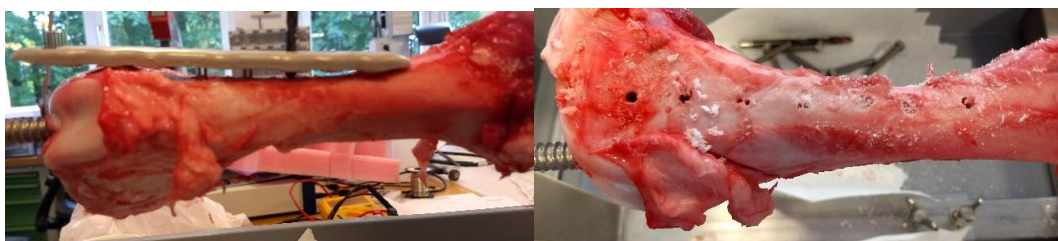


Abb. 58 Anbringung der Platte mittels der Elektroden und Bohrungen für Schrauben

Das Abdichten des Knochenspalts hat sich aufgrund der feuchten Oberfläche des Knochens als komplex erwiesen, da keine Klebestreifen auf dem Gewebe haften konnten. Daher wurde der Spalt fest mit Frischhaltefolie umwickelt. Die Frischhaltefolie wurde im Anschluss an den Enden mit Klebestreifen abgedichtet. Die Klebestreifen wurden an dem Prototyp befestigt, sodass das Blut im Spalt nicht an den Rändern der Frischhaltefolie entweichen konnte. Das Blut wurde mithilfe einer Spritze von oben durch die Frischhaltefolie eingebracht. Die beiden inneren Schrauben wurden für die Messungen angebracht, damit deren Einfluss auf die Messergebnisse betrachtet werden konnte.

Der Knochenspalt wurde nach dem Befüllen mit dem Blut (simuliertes Hämatom) mit Knorpel aufgefüllt. Dieser wurde mit Hilfe eines Skalpells von den Gelenkflächen gewonnen und während der vorherigen Experimente in feuchtes Papier gewickelt, um den Knorpel vor Austrocknung zu schützen. Um Abweichung zwischen den Ergebnissen aufgrund von individuellen Merkmalen des Knochens auszuschließen, wurde für diese Experimente der gleiche Knochen verwendet.

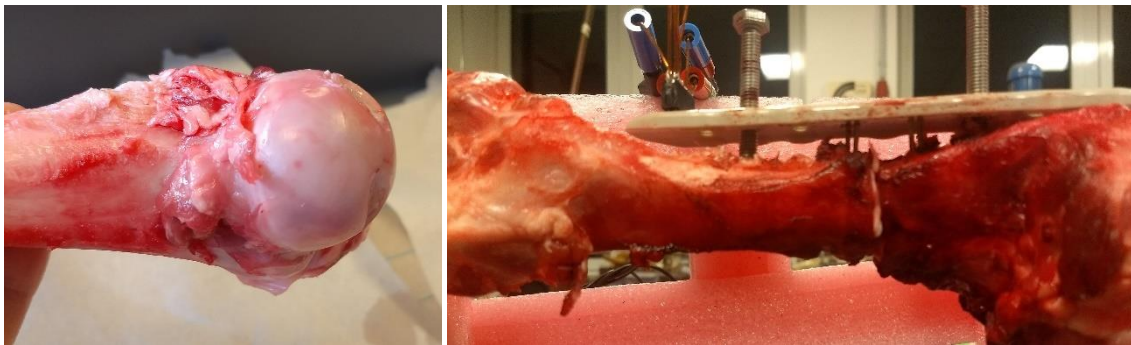


Abb. 59 Gelenkfläche mit Knorpel (links) und aufgeschnittener Knochen in der Halterung mit Ansicht des eingeklemmten Knorpels (rechts)

Als Startfrequenz für die Messungen wurden immer die höhere Frequenz ausgewählt und diese anschließend verringert, bis die Zielfrequenz erreicht wurde. Andernfalls könnte eine ausgerichtete Polarisation, welche sich durch hohe Frequenzen nicht mehr auflösen kann, die Messungen beeinflussen. Pro Frequenz-Dekade wurden zehn Messpunkte ermittelt, welche in der Auswertung der Ergebnisse dargestellt werden.

3.8.4 Verifizierung der Funktionsfähigkeit des entwickelten Implantats

Nach der Beschreibung des Testablaufes für die Vorversuche und für die In-vitro-Messungen der simulierten Fraktur sowie den Messaufbau für die Funktionstestung (s. 3.5.2) wird in diesem Abschnitt auf die Durchführung der Versuche zur Verifizierung eingegangen. Die Messungen unter Belastung am gesunden Knochen sollen einerseits die symbiotischen Effekte durch die Kopplung der Messung, Veränderung der mechanischen Steifigkeit und Veränderung der elektrischen Impedanz zum Nachweis der Knochenheilung aufzeigen. Andererseits soll der Einfluss der mechanischen Belastung des Knochens auf die Impedanz bestimmt werden. Des Weiteren wird die Versteifung durch die Einspannung der Platte und deren mechanischen Eigenschaften getestet. Hierfür wurde ein Testaufbau innerhalb der statischen und dynamischen Testmaschine genutzt.

Im Umgang mit den Knochen wurde sich nach dem bewährten Vorgehen (s. 3.8.3) bzgl. Einkauf und Lagerungen gerichtet. Mindestens eine Stunde vor Messbeginn wurde das Gamry Interface 1000E eingeschaltet. Vor der Einbringung der Elektroden in den Knochen wurden diese mit Alkohol gereinigt. Im Anschluss wurden die Knochen vorgebohrt (s. Abb. 56) und die Osteosyntheseplatte mit den selbstschneidenden Schrauben (M6 x 50mm - DIN 7516 Form A - PH - verzinkt) winkelstabil mit dem Knochen verbunden. Nachdem Befestigen der Osteosyntheseplatten konnte die untere Kondyle des Knochens mit dem Vergusspolymer Technovit 4006 (Kulzer, Wehrheim, DE) eingegossen werden, um

eine starre Verbindung sicherzustellen. Der Femur vom Schwein wurde vorher möglichst senkrecht aufgestellt, sodass das Hüftgelenk als Belastungsfläche dienen kann.

Zur Verifizierung der Funktionsfähigkeit wurden verschiedene Testungen unter axialer Druckbelastung und Biegebelastung mit sowohl der Osteosyntheseplatte aus Titan als auch mit der Osteosyntheseplatte aus PEEK durchgeführt. Zum Aufbringen einer Last wurde eine kugelförmig-ausgehöhlte Vorrichtung genutzt, welche Torsionsfreiheit bei den Messungen sicherstellt.



Abb. 60 Eingespannte Osteosyntheseplatte aus PEEK in der Testmaschine

Es wurden für die Messungen mit beiden Osteosyntheseplatten (PEEK & Titan) jeweils dieselben Knochen genutzt, um eine höhere Vergleichbarkeit zu erreichen. Zwei Knochen wurden getestet, ein Nicht-frakturierter und ein Frakturierter. Dabei wurden die gleichen Testungen mit beiden Knochen durchgeführt. Der Knochenspalt beim frakturierten Knochen betrug 1 mm und wurde mit Knorpel der Gelenkflächen aufgefüllt (s. Abb. 61), sodass weiterhin eine Impedanz messbar war. Durch die Belastung wurde dieser in das Knochenmark der Diaphyse eingedrückt.



Abb. 61 Knochenspalt mit Knorpel aufgefüllt

Jede Messung wurde, wenn es nicht explizit anders beschrieben wird, jeweils dreifach durchgeführt, um eine Konstanz der Messungen zu prüfen. Außerdem können damit zufällige Fehler ausgeglichen werden (s. 2.3.3.3). Es wurde bei den hohen Frequenzen gestartet und bei den niedrigen Frequenzen

geendet. Der Messbereich wurde von 0,1 MHz-0,1 Hz mit jeweils 10 Messpunkten pro Dekade festgelegt. Es wurden folgende Testungen durchgeführt:

Testung mit leitfähiger Lösung (12880 $\mu\text{S}/\text{cm}$)

Testungen an nicht-frakturierten und frakturierten Knochen mit einer axialen Kraft:

1. Impedanzmessung ohne Belastung
2. Impedanzmessung mit jeweils 50, 100, 150, 200, 250 N durchgängiger Belastung (nur mit Osteosyntheseplatte aus Titan für den nicht-frakturierten Knochen und einfacher Durchführung)
3. Impedanzmessung mit durchgängig 250 N Belastung
4. Impedanzmessung während einer ansteigenden und abfallenden Belastung von 0 N auf 250 N (Anstieg/Abstieg der Belastung: 1,19 N/s \rightarrow 7 min Gesamtzeit für Anstieg und Abfall, was ca. einer Messung des untersuchten Frequenzspektrums bedeutet).

4 Ergebnisse & Diskussion

Im ersten Kapitel dieses Abschnittes wird der entwickelte Prototyp, die Osteosyntheseplatte, vorgestellt. Dies beinhaltet sowohl die Anforderung, die Umsetzung als auch die Eigenschaften der Platte. In einem Zwischenfazit werden die Ergebnisse des ersten Abschnittes zusammengefasst, diskutiert und erläutert. Im Anschluss werden die Messergebnisse, die mit den Prototypen generiert werden konnten, vorgestellt und analysiert. Dieser Abschnitt setzt sich in erster Linie mit den In-vitro-Messungen eines Frakturmodells, deren Simulation als elektrisches Ersatzschaltbild und der Verifikation der Funktionsfähigkeit der entwickelten Osteosyntheseplatten auseinander. Auch dieser Abschnitt wird mit einem Zwischenfazit und einer Diskussion der Ergebnisse vervollständigt. Abschließend beschäftigt sich das letzte Kapitel mit Möglichkeiten in der Forschung ein Prototyp zum Einsatz im menschlichen Körper zu entwickeln und zeigt mögliche regulatorische Pfade auf. Dabei wird eine regulative Strategie am Beispiel für die entwickelte Osteosyntheseplatte für einen möglichen Zulassungsprozess sowie der dazugehörigen notwendigen Dokumente entwickelt und dargestellt.

4.1 Entwicklung Plattengeometrie

Das Ziel der Entwicklung der Plattengeometrie ist eine möglichst realitätsnahe, generische Osteosyntheseplatte zu designen, welche für viele Anwendungen lediglich in den Parametern Länge, Breite und Dicke angepasst werden muss, um eine große Anzahl an Anwendungsfällen abzudecken. Dabei ist ein Hauptaugenmerk die zukünftige Anwendbarkeit des Systems. Zusätzlich ist die Realisierbarkeit der beiden angewendeten Messprinzipien, DMS und EIS, für die Anwendung zu beachten. 2019 traten Frakturen in Deutschland am öftesten an langen Röhrenknochen auf [2]. Aufgrund der beschriebenen Ziele wurde sich daher für eine generische Schaftplatte zur Behandlung von diaphysären Frakturen entschieden. Ein weiterer Vorteil ist die biomechanische Belastungssituation im Schaftbereich. Die Belastung entsteht hauptsächlich durch Biegung quer zur Schafttrichtung und axiale Stauchung längs zur Schafttrichtung. Die Form der Osteosyntheseplatten für diaphysäre Frakturen sind sich daher ähnlich. Außerdem sind somit Dehnungsmessungen mit nur einem DMS leichter interpretierbar. Auch die Messung mittels EIS ist über eine einfache, gerade oder schräge Schaftfraktur mit jeweils der gleichen Anordnung der Elektroden messbar, womit einige der Ziele durch diese Auswahl bereits erfüllt werden.

4.1.1 Anforderungen Osteosyntheseplatte

Aus den beschriebenen Zielen und der Auswahl des Anwendungsbereiches lassen sich einige Anforderungen an die Osteosyntheseplatten ableiten. Um eine realitätsnahe Plattengeometrie zu entwickeln, wurde sich an den modernen Grundsätzen der Osteosyntheseplatten, biologischer Osteosynthese und der Winkelstabilität, orientiert (s. 2.5). Das bedeutet, dass eine Anforderung die möglichst weitreichende Schonung des umliegenden (Weichteil-)Gewebes ist und dass die Schrauben mit der Osteosyntheseplatte mechanisch fest verbunden sein sollten. Außerdem soll sich der zusätzliche Aufwand bei der Operation möglichst geringhalten.

Die Osteosyntheseplatte muss so gestaltet sein, dass deren mechanischen Eigenschaften ausreichend für den geplanten Anwendungsbereich sind. Dies beinhaltet hauptsächlich die Streckgrenze und die mechanische Dauerfestigkeit (s. 2.1). Hierbei ist im Hinblick auf die Winkelstabilität zu beachten, dass die Lasten vollständig auf die Platten übertragen werden.

Für die Messung der mechanischen Belastung der Osteosyntheseplatte muss die Lage des DMS (s. 3.3) so gewählt sein, dass eine Belastung zu einer möglichst großen Verformung führt. Dabei sollen die mechanischen Eigenschaften der Osteosyntheseplatte nicht negativ beeinflusst werden. Außerdem sollte aufgrund der erwartbaren Belastung die Biegung längs zur Schaftachse gut messbar sein.

Um Impedanzmessungen durchführen zu können, sind die in 3.2 beschriebenen Elektroden notwendig. Hier ist aus einer Reihe von Anforderungen an diese Elektroden bereits die Materialauswahl abgeleitet worden. Die Anforderung in Bezug auf das mechanische Design der Elektroden sind ebenfalls konträr, weshalb eine optimale Lösung einen Kompromiss zwischen den einzelnen Anforderungen darstellt.

Da Strom den Weg des geringsten Widerstands wählt (s. 2.2.1), muss zur Messung des Knochenbereiches zwischen den Elektroden der elektrische Widerstand in Richtung Osteosyntheseplatte und über die dort verwendete Elektronik höher sein als der elektrische Widerstand durch den Knochen. Dies ist insbesondere bei Osteosyntheseplatten aus elektrisch leitenden Materialien, also medizinischem Titan oder Stahl, zu beachten. PEEK hat durch seine isolierenden Eigenschaften (s. Technisches Datenblatt PEEK) keine Möglichkeit eine Umleitung der Messströme über die Osteosyntheseplatte zu erzeugen. Durch den erhöhten Widerstand der Kortikalis im Gegensatz zur Spongiosa (s. Abb. 27) wird diese Anforderung auch bei elektrisch leitenden Osteosynthesematerialien vereinfacht. Ein Ansatz, um das Erfüllen dieser Anforderung konstruktiv sicherzustellen, ist den Abstand zwischen den Elektroden geringer als der Abstand zur Osteosyntheseplatte zu gestalten und die Kabel zur Elektrode zu isolieren. Da auch die Schrauben einen direkten Kontakt zu Osteosyntheseplatte darstellen, muss der Abstand zwischen den äußeren (spannungsinduzierenden) Elektroden und den nächstgelegenen Schrauben größer sein als der Abstand zwischen den äußeren (spannungsinduzierenden) Elektroden, damit der elektrische Widerstand zwischen den Elektroden geringer bleibt als über die Osteosyntheseplatte.

Diese Anforderung steht mit der Optimierung des elektrischen Messsignals im Einklang. Je weiter die Elektrode vom Knochenbruch entfernt wird, desto geringer ist der Anteil dieses am Ausgangssignal. Daher ist ein geringer Abstand zwischen den Elektroden wünschenswert.

Hingegen besagt das Prinzip der biologischen Osteosynthese, dass das Gewebe um den Knochenbruch nicht weiter belastet werden soll, um die Heilung nicht zu hemmen. Um dies zu erfüllen, sind die Elektroden möglichst weit von der Knochenbruchstelle zu entfernen. Die Elektroden sollten außerdem einen minimalen Durchmesser aufweisen, um das umliegende Gewebe des Knochenbruches nicht zusätzlich zu belasten.

Dieser Anforderung steht wiederum der Notwendigkeit einer mechanisch stabilen Elektrode gegenüber, welche den Einsatz während der Operation und Explantation unbeschädigt überstehen kann. Zusätzlich müssen die Elektroden flexibel genug sein, um bei Belastungen, z. B. durch den Knochen beim Auftreten einer Patientin oder eines Patienten oder durch das Einbringen während der Operation und damit einhergehenden Verformungen, nicht abzubrechen. Andererseits sollen die Elektroden steif genug sein, um nach einer Belastung in ihre Ursprungsform zurückzukehren.

Um Spannungsspitzen durch Kerbwirkungen zu vermeiden und die Verklebung durch das Epoxidharz nicht zu überlasten und somit ein Ablösen der Verklebung zu verhindern, sollen die Übergänge von Epoxidharz zu der Osteosyntheseplatte durch Abrundungen gekennzeichnet sein. Auch um mechanische Verletzungen durch scharfe Kanten an Patientinnen und Patienten zu vermeiden, sind alle außenliegenden Kanten als Abrundungen zu gestalten. Dies ist auch eine der Forderungen der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen der MDR [Abs. 10, Anhang I, MDR].

Um die erfolgreiche Umsetzung des Prototypens zu überprüfen, wurden verschiedene Prüfungen – In-vitro-Messungen, FEM-Simulationen und Verifikationsprüfung – durchgeführt, welche in den nachfolgenden Abschnitten erläutert werden.

4.1.2 Finale Plattengeometrie

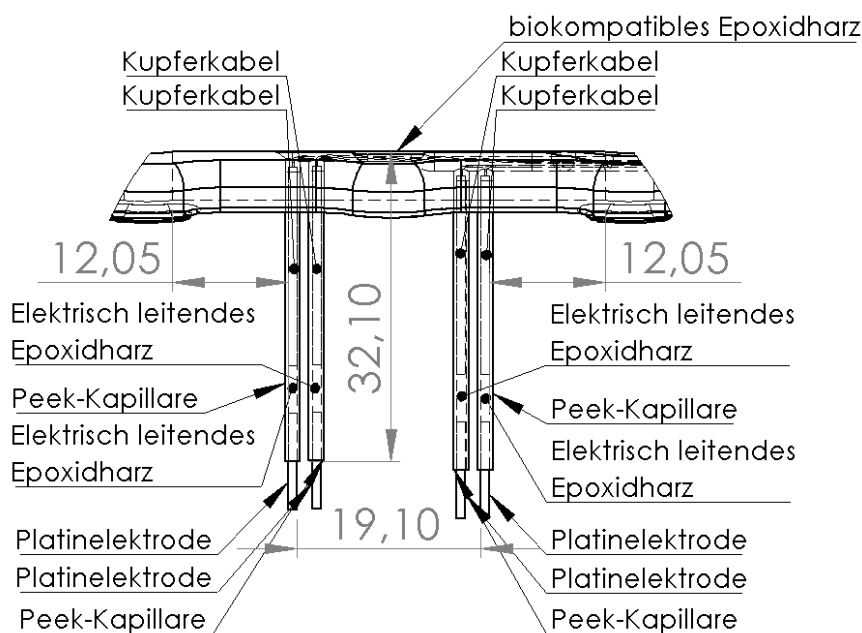
Die Plattengeometrie ist durch eine iterative Verbesserung von verschiedenen Varianten der Osteosyntheseplatte (s. Abb. 62) entstanden. Dabei wurde versucht, die unterschiedlichen Anforderungen (s. 4.1.1) umzusetzen und dabei den Raum für einen zukünftigen elektrischen Chip, welcher die Messungen, Signalverarbeitung und Datenübertragung übernimmt, zu gestalten. Ein Blockschaltbild vom Aufbau eines solchen Chips wird im Ausblick (s. Abb. 122) präsentiert.



Abb. 62 Von links nach rechts sind die aufsteigenden Entwicklungsstufen (1-4) der Osteosyntheseplatte dargestellt. Links ist die erste Version einer Osteosyntheseplatte mit minimalen Änderungen einer einfachen Quaderform mit abgerundeten Kanten mit isolierten Kupferlackdraht dargestellt, welche bereits zur Testung vergossen wurde. Es wurden hier bereits erste Erkenntnisse für die Verkapselung und Hürden (Erhöhung der Viskosität beim Aushärtungsprozess, Ablaufen durch die Elektrodenlöcher) gewonnen. Rechts davon ist eine Version mit Verstärkung der durch die Aussparung für Elektroden geschaffenen Schwächung der mechanischen Struktur. Hierbei sind verschiedene mögliche Positionen für die Elektroden vorgesehen. Problematisch hat sich hier beim Verkapseln die Schräge dargestellt sowie Kapillarkräfte zwischen Silikonnegativ (abgenommen von der realen Platte durch Verfüllen mit blauer Knetmasse) und der Platte. Rechts davon ist die Vorversion zu den abschließend genutzten Prototypen gezeigt, welche einen kürzeren Abstand zwischen Elektroden und Schraublöchern aufweist. Der abschließende Prototyp (Version 4) ist vorder- und rückseitig in den rechten Bildern veranschaulicht.

Biegebelastungen führen voraussichtlich zu den größten Spannungen und Verformungen (s. 4.1.4). Damit der DMS möglichst große Biegebelastung erfährt, wurde dieser nur einen Millimeter unter der Plattenoberfläche verklebt. Durch die Anordnung zwischen der proximalen und distalen Frakturseite wird sichergestellt, dass jede Belastung der Osteosyntheseplatte den DMS verformt. Außerdem kann durch die Verbreiterung der Seitenflächen der mechanisch am intensivsten belastete Bereich verstärkt werden und somit die Schwächung durch die Nut für den DMS ausgeglichen werden. Dies wurde in der FEM-Analyse bestätigt (s. 4.1.4). Die Ausrichtung des Messgitters des DMS ist in der Plattenlängsrichtung. Dies hat zur Folge, dass Biegebelastungen quer zur Fraktur als auch axialen Stauchungen den Ausgangswert stark beeinflussen. Belastungen in Querrichtung zur Platte, welche z. B. durch Torsion erzeugt werden, haben einen voraussichtlich vernachlässigbaren Anteil an der gemessenen Ausgangsspannung.

Die beschriebenen Anforderungen, um Impedanzmessungen über den Frakturspalt zu ermöglichen, wurden konstruktiv sichergestellt (s. Abb. 63). Die Platinelektroden wurden mit einer PEEK-Kapillare nach außen isoliert. Innerhalb der PEEK-Kapillare wurden die Platinelektroden mit einem leitenden Epoxidharz (s. Technisches Datenblatt elektrisch leitender Epoxid-Kleber) mit verzinnem Kupferdraht verbunden. Die Platinelektrode als auch der verzinnte Kupferdraht haben einen Außendurchmesser von 0,9 mm bzw. 0,91 mm, wodurch diese einen festen Sitz in der Kapillare mit einem Innendurchmesser von 0,91 mm haben. Der verzinnte Kupferdraht wurde zuerst in die Kapillare eingebracht. Im Anschluss wurde das leitende Epoxidharz in die andere Seite der Kapillare eingespritzt, sodass dieses den Kupferlackdraht berührt. Danach wurden die Platinelektroden eingesetzt und mit abschließend außen mit biokompatiblen Epoxidharz versiegelt. Dies ist in der technischen Zeichnung (s. Abb. 63) dargestellt. Das andere Ende des Kupferdrahtes wurde, wie in Abschnitt 3.4 beschrieben, mit einem Kupferlackdraht verlötet und in biokompatibles Epoxidharz eingegossen, damit die Biokompatibilität erhalten bleiben kann.



DETAIL A MAßSTAB 1 : 1

Abb. 63 Technische Zeichnung – Ausschnitt mit Ansicht der Elektroden mit einem Durchmesser von 0,9 mm, Längenangaben in Millimetern

Um den Aufwand beim Einbringen der Elektroden möglichst gering zu halten, wurde deren Dicke auf 1,6 mm festgelegt. Dies entspricht einem typischen K-Draht, welcher in Osteosynthese-OPs häufig Anwendung findet [158, 171]. Dabei wurde die mechanische Festigkeit der Elektroden beachtet. Durch die gewählte Dicke und die Kopplung von einer hochfesten PEEK-Hülle mit einem elastischen Metallkern sind die Elektroden elastisch genug, um sich flexibel in der Operation anzupassen und nicht bei Belastung abzureißen. Auf der anderen Seite sind diese steif genug, um wieder ihre ursprüngliche Form anzunehmen, sobald die mechanische Belastung sich verringert. Durch die Wahl von Platin als Elektrodenmaterial werden zusätzlich die Biokompatibilitätsanforderungen sowie weitere elektrische Anforderungen (s. 3.2) erfüllt.

Die Iso-Ansichten der finalen Plattengeometrie sind in der Abb. 64 zu sehen. Die Lage des DMS in der Mitte der Osteosyntheseplatte ist als grüner Bereich in der Nut dargestellt. Die Kupferkabel, welche den DMS sowie die Elektroden mit dem zukünftig geplanten Chip verbinden, sind in weiß visualisiert. Dies trifft auch auf die Platinelektroden selbst und deren PEEK-Ummantelung zu. Zusätzlich wurde ein Modell eines möglichen Chips in das CAD-Modell eingefügt. Die Verklebung aus Epoxidharz wurde für die Abbildung transparent dargestellt, um die Funktionsweise deutlicher darzustellen.

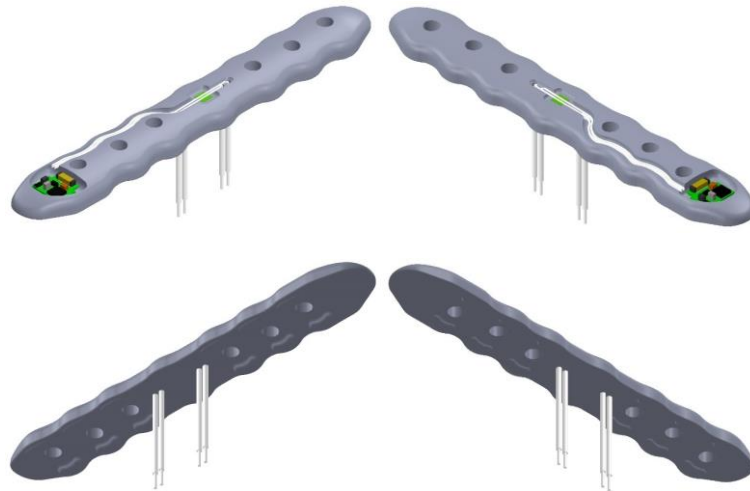


Abb. 64 Iso-Ansichten des finalen Plattendesigns mit den Elektroden, Kabeln, Dehnmessstreifen und elektrischen Chip

Um eine Winkelstabilität zu erreichen, wurden die Schraubenlöcher der Osteosyntheseplatte mit einem zusätzlichen Gewinde ausgestattet. Aufgrund der für die EIS-Messungen notwendigen Elektroden, welche unten aus der Osteosyntheseplatte herausstechen, ist eine minimal-invasive Operationstechnik nicht umsetzbar. Daher wurde eine Gewebeschonung über andere Wege realisiert. Einerseits wurde auf durch die Struktur der Platte (Kanalführung der Kabel) keine Verdickung für die Elektronik aufgetragen, was bei anderen instrumentierten Implantaten sowohl für DMS [36, 121, 123, 163] als auch für EIS-Messungen [12, 14] nicht gelungen ist. Dabei wurden die mechanischen Eigenschaften nur leicht beeinflusst (s. 4.1.4). Des Weiteren sind Abstützpunkte auf der Plattenunterseite konstruiert worden (s. Abb. 62 und Abb. 65), welche zu einer reduzierten Auflagefläche führen. Dies schont das Periost auf der Knochenaußenseite.

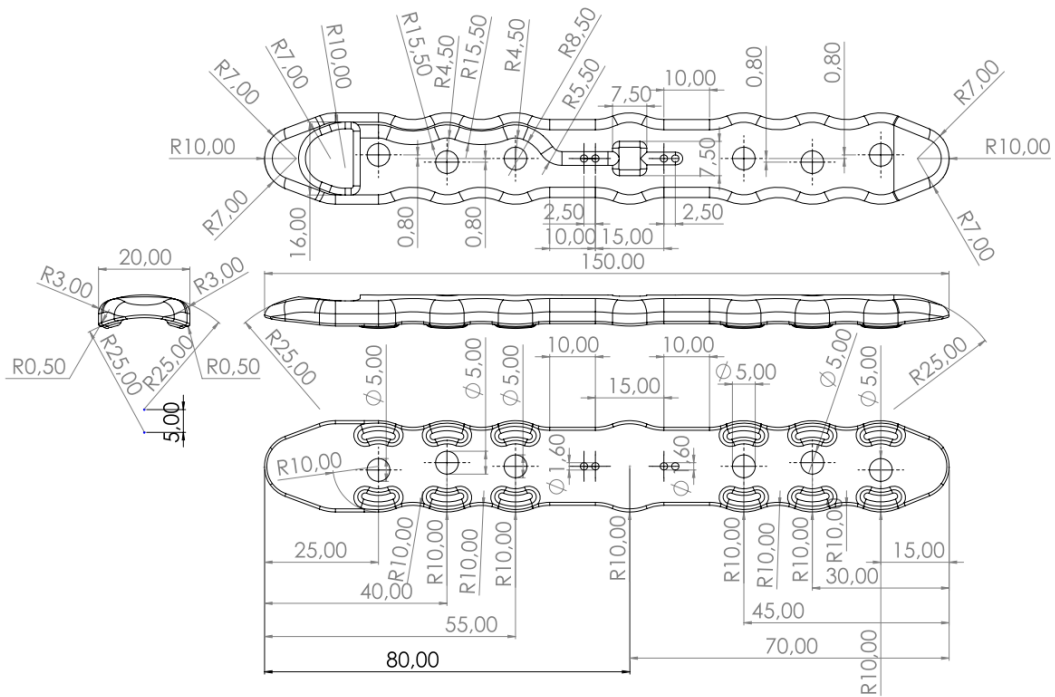


Abb. 65 Technische Zeichnung der finalen Osteosyntheseplattengeometrie

4.1.3 Zellkonstante

Die Zellkonstante zur Berechnung der geometrieunabhängigen elektrischen Leitfähigkeit und relativen Dielektrizitätskonstante wird im Abschnitt 2.2.1 eingeführt. Es gibt mehrere Bedingungen, die zur theoretischen Bestimmung der Zellkonstante notwendig sind: Es werden exakte Werte über die Geometrie benötigt. Außerdem muss der Strompfad bekannt sein. Da sich die Geometrie der Knochen individuell unterscheidet, das Material heterogen ist (s. 2.4.1) und bereits bei einer Messung eines homogenen Materials mit der Vierleitertechnik der genaue Strompfad komplex und theoretisch schwer bestimmbar ist [49], kann die Zellkonstante für Knochen nur näherungsweise bestimmt werden. Effekte, die die Bestimmung des Strompfades erschweren, sind z. B. eine ungleichmäßige Verteilung des Stromes aufgrund der punktförmigen Elektroden, Ableitungseffekte durch bessere leitbare Bereiche [49] und Randeffekte an den Elektroden, sog. Fringing Effects [41, 43, 46, 49, 64]. Um trotzdem eine Zellkonstante zu bestimmen und geometrieunabhängige Vergleichswerte zu erzeugen unter Beachtung der eben aufgezählten Effekte, wurde eine experimentelle Zellkonstante eines Rohres mit einem Durchmesser von 22,5 mm (Radius 11,25) bestimmt und mit einer elektrischen Leitfähigkeit von 1,288 S/m und diese mit dem theoretischen Wert abgeglichen. Der Abstand zwischen den Mittelpunkten von den Messelektroden von 15 mm wird als Messlänge gewählt. Daraus wurde ein Faktor bestimmt, mit welchem eine theoretisch-bestimmte Zellkonstante in eine experimentelle Zellkonstante nach Formel (17) umgewandelt werden kann:

$$K_{Theorie} = \frac{l [m]}{A [mm^2]} = \frac{15 \text{ mm}}{(11,25 \text{ mm})^2 \cdot \pi} \approx 37,7 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^{-1} \quad (51)$$

$$= 37,7 \text{ m}^{-1}$$

Die experimentell-bestimmte Zellkonstante ergibt sich mithilfe des gemittelten Widerstands von drei Messungen (s. Abb. 66), dessen Mittelwert über den Bereich von 1 Hz bis zu 1 MHz berechnet wurde. Der Bereich von unter einem Hertz wurde aus der Mittelung exkludiert aufgrund der hohen Streubreite von sowohl der Impedanz als auch der Phasenverschiebung. Die Phasenverschiebung im ausgewählten

Bereich liegt im Schnitt bei $-0,61^\circ$. Dies ist kleiner als eine Abweichung von 1° , was der Genauigkeit des Gamry Interface 1000E entspricht (s. 11.4).

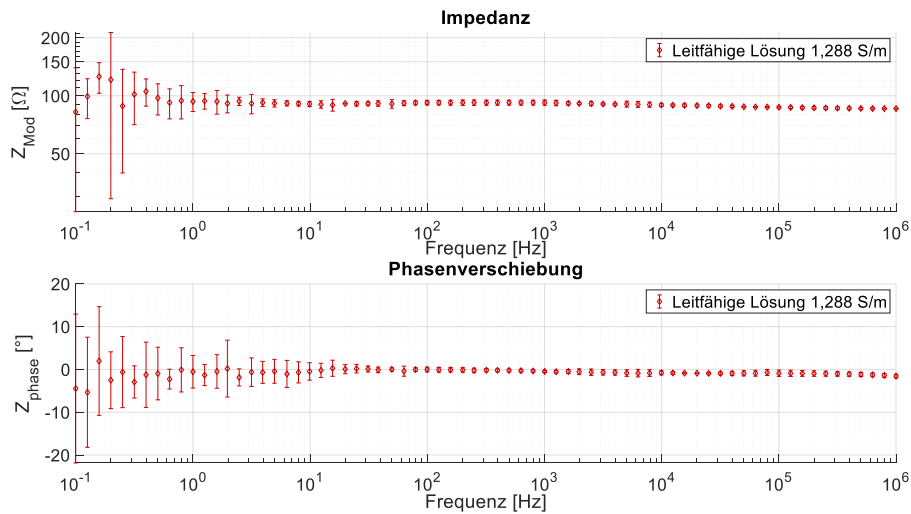


Abb. 66 Bode-Diagramm der Impedanz und der Phasenverschiebung, gemessen in einer Lösung mit einer Leitfähigkeit von $12880 \mu\text{S}/\text{cm}$ bei einem Rohr mit dem Durchmesser $22,5 \text{ mm}$ und einem Abstand von 15 mm

$$K_{\text{Praktisch}} = R [\Omega] \cdot \sigma_L \left[\frac{\text{S}}{\text{m}} \right] = 90,08 \Omega \cdot 1,288 \frac{\text{S}}{\text{m}} \approx 116 \text{ m}^{-1} \quad (52)$$

$$K_{\text{Umwandlung}} = \frac{K_{\text{Praktisch}}}{K_{\text{Theorie}}} = \frac{116 \text{ m}^{-1}}{37,7 \text{ m}^{-1}} \approx 3 \quad (53)$$

Dass die praktisch ermittelte Zellkonstante von der theoretisch bestimmten Zellkonstante um den Faktor 3 abweicht, liegt zum Teil an den bereits in 2.2.1 erwähnten Vereinfachungen. Die Größe der Abweichung zwischen den beiden Zellkonstanten kann außerdem damit begründet werden, dass die punktförmigen Elektroden unter Umständen nicht die gesamte Fläche des Rohrdurchmessers mit einem gleichmäßigen Strom versorgen. Eine kleinere Fläche führt zu einem größeren Widerstand (s. Formel (15)), was zu einer größeren Zellkonstante führt (s. Formel (51)). An dieser Formel zur theoretischen Berechnung der Zellkonstante ist der quadratische Einfluss des durchflossenen Durchmessers ersichtlich. Dass der Stromfluss, z. B. aufgrund von den Messelektroden, umgelenkt wird und somit die Zellkonstante beeinflusst, wurde in [49] aufgezeigt.

Der Innendurchmesser des Knochens für die In-vitro-Messungen am unbehandelten Knochen und durchgesägten Knochen, dessen Knochenspalt mit Blut oder mit Knorpel gefüllt ist, ist in Längsrichtung $16,6 \text{ mm}$ und in Querrichtung $17,7 \text{ mm}$. Dies entspricht in etwa den Dimensionen des Rohrdurchmessers, weshalb mit dem Korrekturfaktor $K_{\text{Umwandlung}}$ weitergerechnet wird. Daher ergibt sich eine Zellkonstante der Ellipse des Markkanals von:

$$K_{\text{Knochen}} = K_{\text{Theorie}} \cdot K_{\text{Umwandlung}} = \frac{15 \text{ mm}}{8,3 \text{ mm} \cdot 8,885 \text{ mm} \cdot \pi} \cdot 3 \approx 0,195 \text{ mm}^{-1} = 195 \text{ m}^{-1} \quad (54)$$

4.1.4 Untersuchung der Plattengeometrie mittels FEM

Zur Überprüfung der mechanischen Eigenschaften wurde sowohl eine FEM-Analyse der Osteosyntheseplatte als auch eine biomechanische Testung des Platte-Schrauben-Konstruktes vorgenommen. In dem folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der FEM-Untersuchung präsentiert.

Das Ziel der FEM-Untersuchung ist es, neben dem allgemeinen Erkenntnisgewinn über das mechanische Verhalten der Osteosyntheseplatte, die zusätzliche Belastung durch die Nut zu Bestimmung und die Versteifung durch das Einsetzen und Verkleben der Elektronik zu quantifizieren. Es wurden daher drei verschiedene Varianten der Osteosyntheseplatte getestet: die Osteosyntheseplatte mit Nut und verklebter Elektronik, die Osteosyntheseplatte mit Nut und ohne Elektronik und die Osteosyntheseplatte ohne Nut (s. Abb. 67). Zusätzlich zu den drei verschiedenen Varianten wurde als Material des Hauptkörpers der Osteosyntheseplatte einmal PEEK (Materialbeschreibung s. 3.1.1.1) und einmal Titan (Materialbeschreibung s. 3.1.1.2) verwendet, da diese auch in den realen Anwendungen genutzt werden.

Die drei Hauptbelastungsarten, welchen ein Osteosyntheseimplantat standhalten muss, sind in der Literatur beschrieben als Torsion, axiale Stauchung und Biegung [6]. Daher wurden diese drei sowie eine Kombination dieser für die Belastung der simulierten Osteosyntheseplatte ausgewählt. Weitere Details zum Aufbau, den verwendeten Einstellungen und Materialkennwerten finden sich im Abschnitt 3.6. Nach den drei Belastungsarten sind die nachfolgenden Kapitel gegliedert. Jedes Kapitel enthält erst einen Abschnitt über die Osteosyntheseplatte aus PEEK und im Anschluss einen Abschnitt über die Osteosyntheseplatte aus Titan.

Zum Analysieren der Belastung wird jeweils die maximale, minimale und durchschnittliche Spannung sowie Verformung ausgelesen. Da die minimale Verformung immer Null beträgt und in den nicht belasteten Bereichen der Platte liegt, wurde diese nicht in den Auswertungstabellen angegeben. Die minimale Spannung an den Osteosyntheseplatten tritt an dem unteren Bereich der Elektroden oder am unbelasteten Anfang und Ende des Plattenkörpers (s. Abb. 69 und Abb. 70) auf. Die marginalen Spannungen, die mit Hilfe der Simulation bestimmt worden sind, können durch ein Quetschen der Elektroden bzw. durch Ziehen der umgebenden Elemente durch die Verformung erklärt werden. Der Kraftfluss ist an allen beschriebenen Lokalisationen vernachlässigbar und die simulierten Spannungen lediglich durch Dehnung und Stauchung der umgebenden Platte zu erklären. Da die minimalen Spannungen diesem Schema bei allen Belastungssituationen folgen und kein erweiterter Erkenntnisgewinn daraus erwächst, wurde auch diese Werte in den folgenden Tabellen vernachlässigt. Zusätzlich wurde die Berechnungszeit bestimmt, um die Komplexität der Simulation indirekt zu bestimmen. Dies dient, um vergleichend zwischen den Simulationen zu differenzieren. Neben der quantitativen Auswertung durch die Tabellen erfolgt auch eine qualitative Auswertung mittels Bildanalysen. Zur Analyse der maximalen und minimalen Spannung kann die Lokalisation, an der diese auftreten, markiert werden. Dies wurde in allen Abbildungen eingeblendet. Für die Bewertung der Verformung wurde typischerweise nur ein Bild genutzt, da dies stellvertretend für alle drei Varianten anwendbar ist.

A)

B)

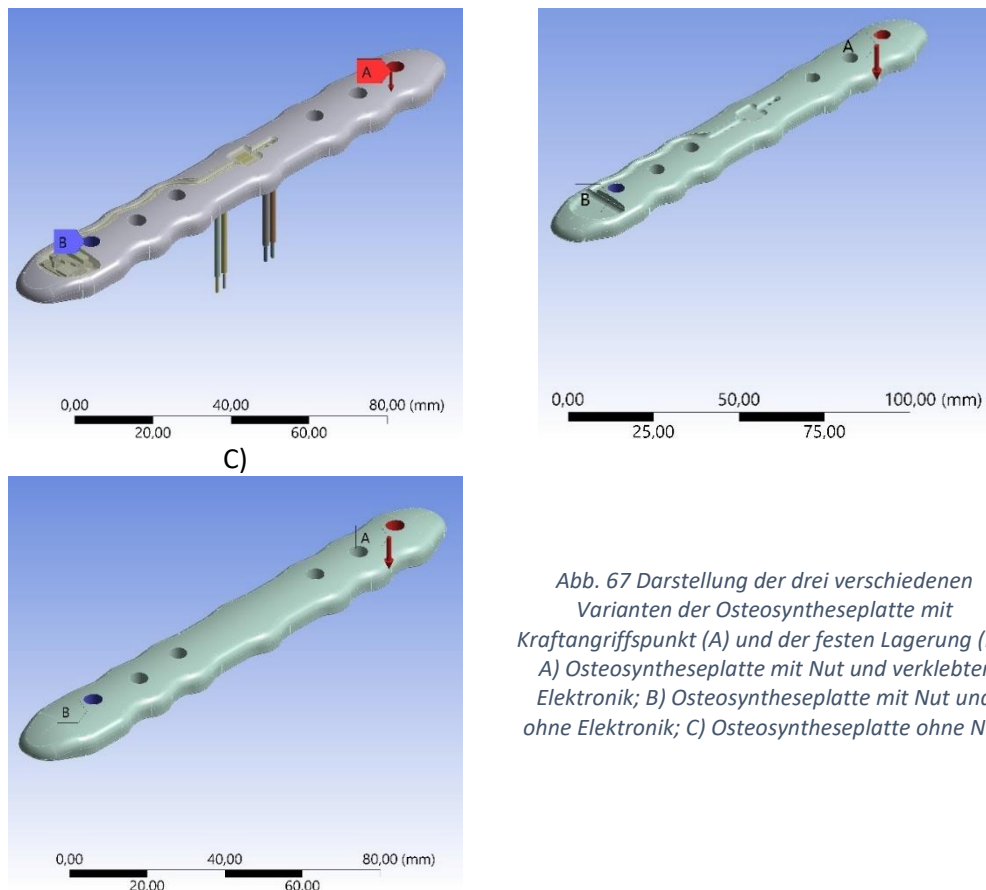


Abb. 67 Darstellung der drei verschiedenen Varianten der Osteosyntheseplatte mit Kraftangriffspunkt (A) und der festen Lagerung (B): A) Osteosyntheseplatte mit Nut und verklebter Elektronik; B) Osteosyntheseplatte mit Nut und ohne Elektronik; C) Osteosyntheseplatte ohne Nut

Durch einen Abgleich der Spannung mit den Streckgrenzen der verschiedenen Materialien kann direkt analysiert werden, ob sich ein Bauteil plastisch verformt. Dies wird im Zwischenfazit übersichtlich dargestellt (s. Tabelle 17). Plastische Verformung ist nicht reversibel und kann zum mechanischen Versagen des Bauteils führen (s. 2.1), weshalb dies möglichst zu vermeiden ist. Daher ist bei hohen Spannungen zu untersuchen, wo diese auftreten, um ein mögliches Versagen der Osteosyntheseplatte zu beurteilen. Dies kann anhand der grafischen Ausgabe der Ergebnisse nach der Simulation der Belastung durch die FEM erfolgen.

4.1.4.1 Biegebelastung

Die Ergebnisse für die Osteosyntheseplatte aus PEEK unter Biegebelastung sind in der nachfolgenden Tabelle 9 dargestellt. Es ist erkennbar, dass die maximale Spannung für die Varianten ohne Elektronik bei ca. 126 MPa liegt. Auffällig ist, dass die maximale Spannung sich fast um den Faktor 10 durch das Einsetzen der Elektronik vergrößert. Dies lässt die Vermutung zu, dass die maximale Spannung sich an der Elektronik finden lässt.

In dem Fall der Simulation der Biegelast wird hier offensichtlich, dass die zusätzliche Einbringung von Nut und Elektronik sehr komplex zu simulieren ist. Dies liegt unter anderem an der hohen Elementdichte, welche notwendig ist, um geometrisch kleine oder schmale Strukturen darstellen und simulieren zu können und den Verknüpfungsbedingungen.

Tabelle 9 FEM-Simulation: Biegebelastung der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit 50 N

Osteosyntheseplatte Variante	Maximale Spannung [MPa]	Durchschnittliche Spannung [MPa]	Maximale Verformung [mm]	Durchschnittliche Verformung [mm]	Berechnungszeit
Mit Nut und mit Elektronik	1149,3	22,93	33,15	4,0	1 h 5 min - 127 Iterationen
Mit Nut und ohne Elektronik	125,86	20,46	36,28	10,75	20 s - 8 Iterationen
Ohne Nut	126,86	18,821	32,606	10,524	10 s - 5 Iterationen

Es ist in der Abb. 68 (Variante mit Nut und mit Elektronik bei 50 N) erkennbar, dass die maximalen Spannungen nicht an der Oberfläche, sondern im Bereich der Verklebung und der Elektronik auftreten. Dieser Bereich wurde in der Schnittansicht detailliert untersucht, um den Grund für die hohen Spannungen im Vergleich zu den anderen Osteosyntheseplatte-Varianten zu ergründen. Da der betroffene Bereich um das Kupferkabel relativ zur Osteosyntheseplatte sehr klein ausfällt, ist dieser in Abb. 68 vergrößert dargestellt. Der verklebte Bereich um das Kupferkabel der Elektronik sowie Teile des Kabels selbst werden durch sehr hohe Spannungen belastet. Als Grund für die hohen Spannungen kann der große Unterschied der Steifigkeit zwischen Epoxidharz und PEEK (3,78 GPa) im Vergleich zu Kupfer (125 GPa) (s. 3.6) genannt werden. Die niedrige Steifigkeit im umgebenden Material führt dazu, dass das sehr dünne Kupferkabel in der Simulation große Anteile der Last überträgt, was zu diesen hohen Spannungen führt. Durch die erhöhte Steifigkeit entstehen deutlich höhere Spannungen am Übergang zwischen diesen beiden Materialien bei gleichmäßiger Verformung, da das Kupferkabel das Epoxidharz ziehen kann und dieses aufgrund der verklebten Verbindung folgen muss.

Weitere Einflussfaktoren sind an dieser Stelle die verwendete Einstellung für Kontakt zwischen den Bauteilen und die Größe der Elemente in der FEM, welche zu höheren berechneten Spannungen als in der realen Anwendung auftretenden Spannungen führen können. Die Streckgrenze von sowohl dem Kupfer als auch dem Epoxidharz wird deutlich überschritten, was voraussichtlich zu einem Versagen der Verklebung und des Kupferkabels führen würde. Dabei muss allerdings auch in Betracht gezogen werden, dass Kupfer ein sehr duktiler Werkstoff ist, der große plastische Verformungen zulässt, welche zu Reduzierung der Spannungen führen und somit ein Durchtrennen des Kabels voraussichtlich verhindert. Außerdem wird auch die Verklebung zwischen Epoxidharz und Kupferkabel eine gewisse Dehnung in einer realen Anwendung zulassen, was zu deutlich verringerten Spannungen führen würde. Grundsätzlich ist aus den Ergebnissen abzuleiten, dass die Prototypen unter Belastung getestet werden müssen. Einerseits, um nachzuweisen, dass die Elektronik Belastungen von 50 N standhält, andererseits um den Einfluss auf das Messsignal der Impedanz zu beurteilen, da Verjüngungen des Kabels den elektrischen Widerstand erhöhen. Die Ergebnisse dieser Testungen sind in Abschnitt 4.2.3 beschrieben. Trotzdem ist durch die Simulation ein potentiell Problem des Designs erkannt worden. Feste Verklebungen können zum Bruch der Kabel führen. Daher muss dieser Punkt in einer zukünftigen Umsetzung adressiert werden. Dies ist insbesondere wichtig, für alle Materialien, welche eine geringere Steifigkeit als Kupfer (das Kabelmaterial) aufweisen, was durch die Simulationsergebnisse demonstriert wird, womit durch die Simulation diese wichtige Erkenntnis gewonnen wurde. Diese Erkenntnis wird in den Untersuchungen der nachfolgenden Simulationen bestätigt.

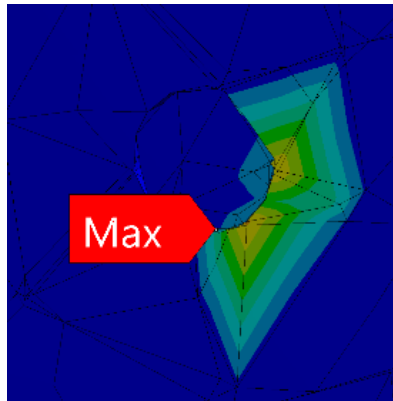


Abb. 68 FEM-Simulation: Schnittansicht der Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut mit Elektronik (Kabelquerschnitt als Kreis) unter einer Biegebelastung von 50 N (Vergrößerung)

Um einen Vergleich der Spannungsverteilung zwischen den verschiedenen Varianten der Osteosyntheseplatte zu ermöglichen, wurde die Skalierung der Spannungen auf Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und mit Elektronik angepasst. Dies ist in Abb. 69 dargestellt. Der zweithöchste Wert Skalierung (orange) wurde als 140 MPa gewählt, sodass dies der Größenordnung der Spannungen bei den anderen Varianten der Osteosyntheseplatte ähnelt. Beim Vergleich mit den nachfolgenden Abb. 70 (Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und ohne Elektronik) ist erkennbar, dass die Verteilung der Spannung durch die Biegung an der Oberfläche, welche bei einem homogenen, gleichförmigen Material an der Oberfläche Maxima und Minima bildet, nahezu identisch ist. Die dritte Variante wurde aufgrund der qualitativen Gleichheit nicht dargestellt.

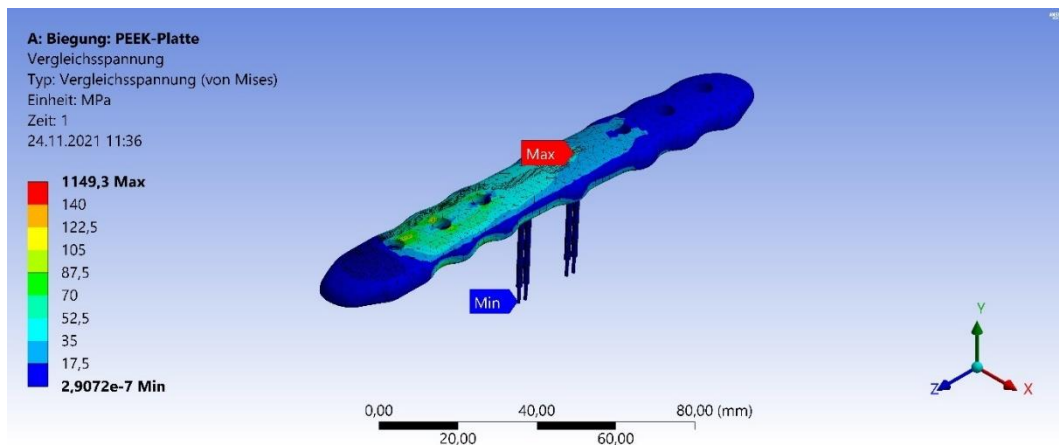


Abb. 69 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und mit Elektronik unter einer Biegebelastung von 50 N mit angepasster Spannungsskala. Die maximale Spannung befindet im inneren Bereich der Platte bei der Elektronik.

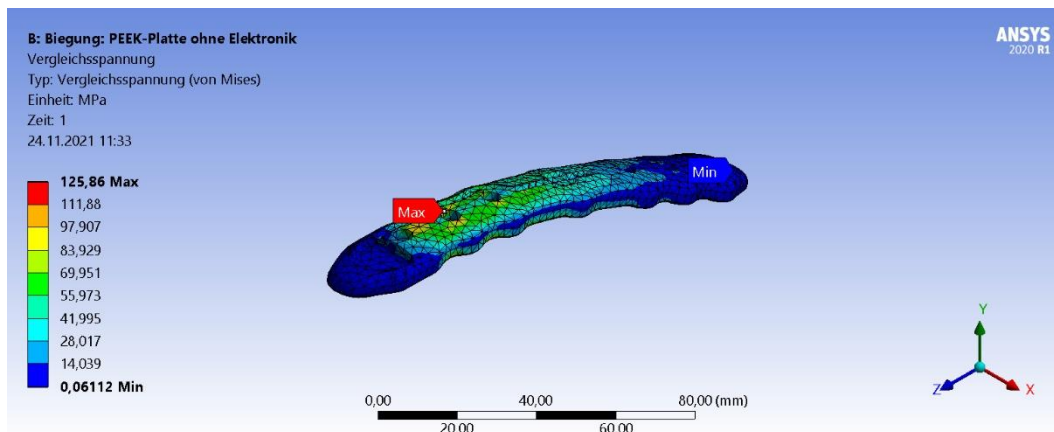


Abb. 70 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und ohne Elektronik unter einer Biegebelastung von 50 N

Das Maximum der Spannung am Plattenkörper findet sich bei allen Osteosyntheseplatten-Varianten an dem zweiten Schraubenloch direkt hinter der Einspannung. Für die Variante der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und mit Elektronik findet sich hier daher ein lokales Maximum. Ebenso findet sich direkt am Schraubenloch der Einspannung in Richtung Osteosyntheseplatten-Mitte ein weiteres lokales Maximum (gelber Bereich). Dies verdeutlicht, dass die Schwachpunkte in den verstärkten Bereichen um die Schraubenlöcher liegen und bestätigt somit die Entscheidung, die Bereiche zu verdicken. Trotz der Verstärkung mit Material sind diese Bereiche bei Biegung jedoch stärker belastet als der restliche Plattenkorpus.

Die durchschnittliche Spannung weicht bei allen Varianten kaum voneinander ab, insbesondere im Vergleich zu den Maxima. Dies bestärkt die aus den qualitativen Analysen der Bilder gewonnene Annahme, dass die Spannung abgesehen von lokalen Maxima im Bereich der Elektronik und Verklebung nahezu identisch ist und dass die ähnliche Spannungsverteilung auf der Oberfläche repräsentativ für den Großteil der Osteosyntheseplatten aller Varianten ist.

Insgesamt fällt die durchschnittliche Spannung bei der Variante ohne Nut am Niedrigsten, bei der Variante mit Elektronik und mit Nut am Höchsten aus. Die zeigt, dass die Nut zu einer leichten verteilten Schwächung der mechanischen Eigenschaften führt. Die Lokalisation, an welcher ein Konstrukt mechanisch versagt/nachgibt, ist der Punkt der maximalen Spannung. Da die maximalen Spannungen zwischen den beiden Varianten ohne Elektronik fast gleich ausfallen, ist von einem früheren Versagen der durch die Nut geschwächten Platten durch Biegung nicht auszugehen. Vielmehr wird dies durch eine gleichmäßige Verteilung der Belastung kompensiert.

Die maximale Verformung ist in der Variante Osteosyntheseplatte mit Nut ohne Elektronik am höchsten (s. Tabelle 9), wobei alle Werte in einem Bereich von +/- 10 % beieinanderliegen. Die maximale Verformung von den Varianten Osteosyntheseplatte mit Nut mit Elektronik und Osteosyntheseplatte ohne Nut sind quantitativ und qualitativ fast identisch. Die zeigt, dass sich die Biegesteifigkeit der Variante ohne Nut und der Variante mit Nut und Elektronik kaum unterscheidet. Das Maximum der Verformung findet sich immer am Ende der Platte, da sich diese durch die feste Einspannung am äußersten Schraubenloch von dort wie ein Kragarm verhält. Dies wird bei der visuellen Ansicht der Verformung in Abb. 71 deutlich. Die durchschnittliche Verformung weicht für die Variante Osteosyntheseplatte mit Nut und mit Elektronik stärker ab. Das kann einerseits mit dem größeren Volumen im nicht starkverformten Bereich erklärt werden (Elektronik und Verklebung sowie den Elektroden) als auch mit der Versteifung der Verklebung durch die Kupferkabel der Elektronik.

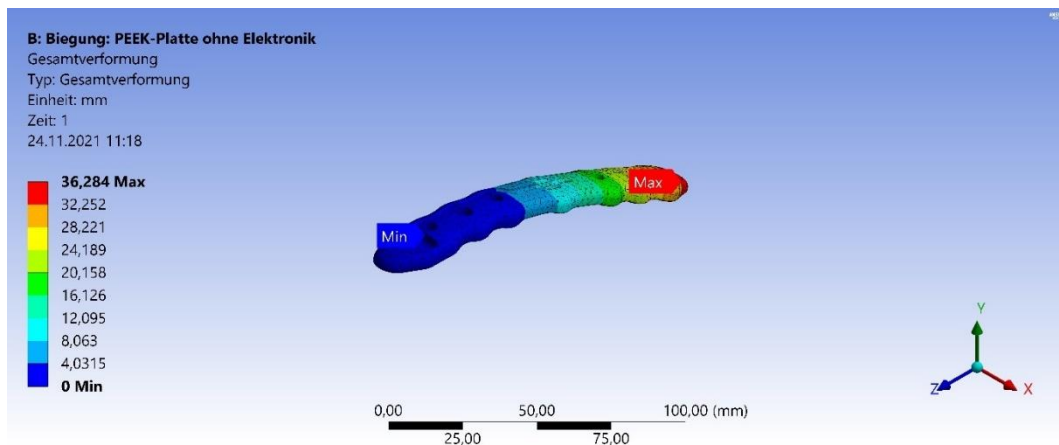


Abb. 71 FEM-Simulation: Verformung der Osteosyntheseplatte aus PEEK ohne Nut unter einer Biegebelastung von 50 N

Die Ergebnisse der Simulation der Osteosyntheseplatte aus Titan unter Biegebelastung sind in der Abb. 72 dargestellt. Im direkten Vergleich zu Tabelle 9 ist es auffällig, dass die maximale Spannung ähnlich hoch ausfällt. Die Ausnahme bildet die Variante der Osteosyntheseplatte mit Nut und mit Elektronik, weshalb darauf geschlossen wird, dass die Verkabelung hier nicht belastet wird. Aufgrund der höheren Steifigkeit von Titan gegenüber PEEK und Kupfer ist das Kupferkabel nicht mehr das steifste Objekt in der Platte und daher läuft der Kraftfluss größtenteils durch den Plattenkörper anstatt durch die Verkabelung. Daher werden hier keine unrealistisch hohen Spannungen berechnet, sondern die Spannung verteilt sich gleichmäßiger. Daraus lässt sich ableiten, dass die Problematik einer mechanisch hochbelasteten Verkabelung der Elektronik nicht bei Titanplattenkörpern auftritt. Außerdem lässt sich ableiten, dass die Begründung für die hohen Belastungen des Kupferkabels und der umgebenden Verklebung die höhere Steifigkeit des Kupferkabels im Vergleich zum PEEK-Plattenkorpus und dem damit einhergehenden hohen Kraftfluss durch das Kupferkabel ist.

Abgesehen von dieser Besonderheit weichen die maximalen Spannungen in beiden Berechnungen nicht stark voneinander ab (ca. 14 Prozent). Dies gilt auch für die durchschnittlichen Spannungen. Da die Simulation mit den gleichen Geometrien arbeitet, sollten diese Werte auch ähnlich sein und dies kann als eine Bestätigung der Simulation verstanden werden.

Tabelle 10 FEM-Simulation: Biegebelastung der Osteosyntheseplatte aus Titan mit 50 N

Osteosyntheseplatte Variante	Maximale Spannung [MPa]	Durchschnittliche Spannung [MPa]	Maximale Verformung [mm]	Durchschnittliche Verformung [mm]	Berechnungszeit
Mit Nut und mit Elektronik	141,11	5,4249	1,4195	0,1721	19 min 19 s - 35 Iterationen
Mit Nut und ohne Elektronik	142,1	21,441	1,4341	0,43235	20 s - 8 Iterationen
Ohne Nut	132,98	19,636	1,2714	0,40914	10 s - 5 Iterationen

Da die Spannungsverteilung auf den Oberflächen der drei Varianten aus Titan nahezu identisch ist, wurde lediglich die Spannungsverteilung auf der Titanplatte dargestellt (s. Abb. 72). Die globalen und lokalen Maxima der Spannung liegen bei allen Varianten an genau den gleichen Lokalisationen. Diese sind auch übereinstimmend mit den Osteosyntheseplattenkörpern aus PEEK. Es ist insbesondere erkennbar, dass das lokale Maximum aus Abb. 69 genau an der gleichen Stelle, an denen bei den

anderen Varianten das globale Maximum liegt, bei dem Titankorpus zu einem globalen Maximum wird. Die Plattenkorpusse verhalten sich also für alle Varianten und Materialien unter Biegelast gleich. Daher treffen die dortigen Beobachtungen auch auf die Titanplatte zu. Die Korpusse, welche die Spannungsmaxima enthalten, bestehen aus Titan mit einer Streckgrenze von 315 MPa (s. Tabelle 8), welche die maximalen simulierten Spannungen weit unterschreiten. Somit kann man auf eine elastische Verformung durch die Biegebelastung von 50 N schließen.

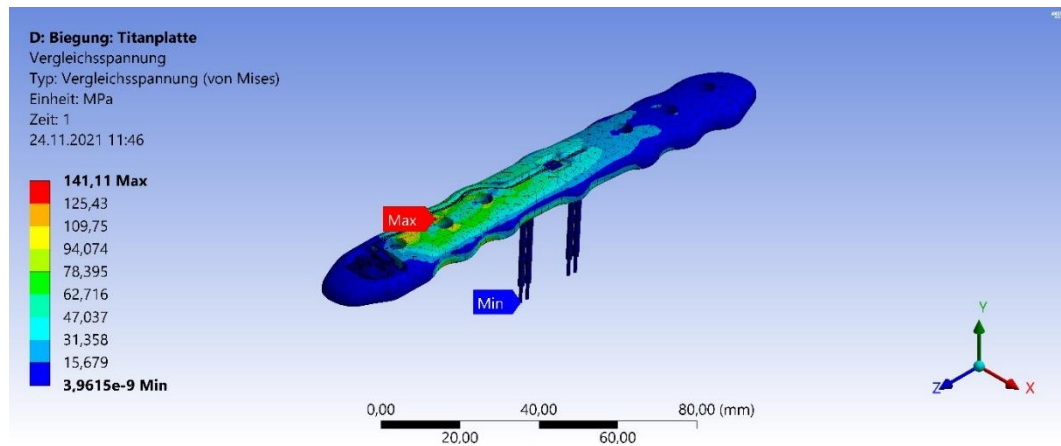


Abb. 72 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus Titan mit Nut und mit Elektronik unter einer Biegebelastung von 50 N

Aufgrund der Gleichheit der Verteilung der Belastung kann der Einfluss der Nut und der Elektronik gut abgeschätzt werden: das Einfügen der Elektronik in die Nut senkt die maximale Belastung um 0,7 % (1,01 N) (Vergleich Varianten mit Nut und mit bzw. ohne Elektronik). Das Hinzufügen der Nut und der Elektronik erhöht die maximale Belastung um 5,8 % (9,12 N). Die Schwachstelle unter den gegebenen Randbedingungen ist unverändert seitlich an dem zweiten Schraubenloch. Die zeigt den geringen Einfluss der eingebrachten Nut, wie dies auch vorher bei der PEEK-Platte beobachtet wurde.

Die Spannungsverteilung wirkt visuell nahezu identisch, obwohl die durchschnittlichen Spannungen von den beiden Varianten ohne Elektronik ca. um den Faktor vier abweichen. Dies lässt sich allerdings mit der gleichen Begründung der Abweichung von der durchschnittlichen Verformung der PEEK-Osteosyntheseplatte unter Biegung – große unbelastete Bereiche der Elektronik, z. B. der Elektroden – erklärt werden. Durch diese großen zusätzlichen Bereiche, welche nicht belastet werden, wird die durchschnittliche Belastung der gesamten Osteosyntheseplatte verringert, allerdings bleibt die Belastung des kraftübertragenden Bereiches zwischen den Schrauben nahezu identisch.

Die Berechnungszeiten und Iterationsschritte verringern sich für die Osteosyntheseplatten-Variante mit Nut und mit Elektronik aus Titan (Tabelle 10) im Vergleich zur Platte aus PEEK (Tabelle 9). Die Berechnungszeiten für die anderen Varianten bleiben identisch. Dies zeigt, wie die Versteifung durch die Materialwahl Titan statt PEEK und die damit einhergehende Verminderung der lokalen Spannung um die Verkabelung/Elektronik zu einem weniger rechenintensiven Prozess führt. Die Berechnungszeit ist für die Osteosyntheseplatten-Variante mit Nut und mit Elektronik aufgrund der erhöhten Anzahl an Elementen und den damit einhergehenden Verknüpfungsbedingungen höher. Dies gilt für alle Belastungsszenarien (Torsion, axiale Belastung, kombinierte Belastung). Die Anzahl der Elemente kann auch für den Berechnungszeitunterschied zwischen der Plattenvarianten ohne Elektronik und mit Nut und ohne Nut verantwortlich gemacht werden. Auch dies ist bei allen Belastungsszenarien unabhängig vom Material des Plattenkörpers erkennbar.

Die Verformung unterscheidet sich qualitativ nicht von der Verformung der Osteosyntheseplatte aus PEEK unter Biegung, weshalb diese hier nicht ausführlich diskutiert wird. Die quantitativen Werte für die Verformung unterscheiden sich allerdings erheblich, was auf die Versteifung durch die Nutzung des Materials Titan für den Plattenkörper zurückzuführen ist.

4.1.4.2 Torsionsbelastung

Die Ergebnisse für die Osteosyntheseplatte aus PEEK unter Torsionsbelastung sind in der nachfolgenden Tabelle 11 dargestellt. Qualitativ unterscheidet sich das Ergebnis im Vergleich zu der Biegelast (Tabelle 9) zwischen den Osteosyntheseplatten mit Nut und ohne Elektronik und ohne Nut. Diese haben einen deutlichen Abstand zueinander von 43,39 N, was einem Anstieg von 42 % der Belastung entspricht im Gegensatz zu einer fast äquivalenten Maximalbelastung (Biegung). Dies verdeutlicht, wie unterschiedlich die Steifigkeit der Osteosyntheseplatte gegenüber verschiedenen Belastungen durch die Designanpassungen verändert wird und dass die Nut eine deutlichere Schwächung der Torsionssteifigkeit erzeugt. Da in jeder Simulation die Streckgrenzen vom PEEK sowie vom Epoxidharz überschritten werden, ist bei dieser Belastung von einer plastischen Verformung auszugehen, welche irreversibel ist. Die bedeutet kein direktes Versagen der Osteosyntheseplatte, allerdings ist bei mehrfacher Belastung mit 5 Nm von einem Versagen auszugehen. Außerdem wird unter diesen Bedingungen die benötigte Stabilisierung, was eine der Hauptaufgaben der Osteosyntheseplatte ist, nicht erreicht.

Die maximale Spannung für die Varianten mit Nut und mit Elektronik bei ca. 1832 MPa liegt. Dies ist das ca. 12,7-fach gegenüber der Varianten mit Nut und ohne Elektronik und sogar das ca. 18,1-fach der maximalen Spannung bei der Varianten ohne Nut. Dies lässt die Hypothese, dass das Spannungsmaximum in der Elektronik auftritt, zu.

Die Berechnungszeit zeigt, dass das Modell aufwendiger zu berechnen ist durch die Belastung mit Torsion im Vergleich zu der Belastung durch Biegung. Die Komplexität der Modelle wird durch die Verteilung der Berechnungszeit deutlich.

Tabelle 11 FEM-Simulation: Torsionsbelastung der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit 5 Nm

Osteosyntheseplatte Variante	Maximale Spannung [MPa]	Durchschnittliche Spannung [MPa]	Maximale Verformung [mm]	Durchschnittliche Verformung [mm]	Berechnungszeit
Mit Nut und mit Elektronik	1832,6	27,286	10,626	1,0954	1 h 9 min - 144 Iterationen
Mit Nut und ohne Elektronik	144,86	33,62	9,4229	2,2776	1 min 2 s - 57 Iterationen
Ohne Nut	101,47	29,336	7,6864	2,175	24 s - 24 Iterationen

Die qualitative Verteilung der Spannungsverteilung auf der Oberfläche der Osteosyntheseplattenvarianten ähnelt sich sehr, weshalb dies stellvertretend für alle Variante in Abb. 75 mit der Variante der Osteosyntheseplatte ohne Nut dargestellt wurde. Es ist im Schnitt (s. Abb. 73) besser erkennbar, dass die Spannung in den oberen und unteren äußeren Bereichen der Platte größer wird (ca. 87,5 MPa), wohingegen im Platteninneren und an den unteren seitlichen Kanten geringere Spannungen (ca. 0 MPa) auftreten. Beim Vergleich mit der Spannungsverteilung auf der Oberfläche ist erkennbar, dass das Schema für alle Varianten nahezu identisch ist.

Allerdings differiert die mit der visuellen Analyse bestimmbare Position der maximalen Spannung für die drei Varianten. Die Position liegt bei der Variante von der Osteosyntheseplatte mit Nut und mit Elektronik in einen kleinen Bereich im PEEK-Rohr und dem verklebenden Epoxidharz am oberen Ende der Elektrode (s. Abb. 73). Als Grund für die hohen Spannungen kann die Differenz zwischen den Steifigkeiten von dem Kupferkabel und dem umgebenden PEEK und Epoxidharz. Durch die Drehbewegung wird das Kupfer auf die weicheren Komponenten gedrückt und diese können aufgrund der Bindung nicht ausweichen. Daher hat die Einstellung für den Kontakt zwischen den Bauteilen einen großen Einfluss auf das Spannungsmaximum. Ein weiterer Faktor ist die Elementgröße. Diese beiden Einflussfaktoren können zu höheren berechneten als in der Realität auftretenden Spannungen führen. Es ist trotzdem anzunehmen, dass die Streckgrenzen von dem PEEK als auch von dem Epoxidharz überschritten werden. Eine plastische Verformung des Epoxidharzes hätte an dieser Lokalisation wenig negative Auswirkungen, da der Bereich von ober- und unterhalb verschlossen ist. Daher sind die hohen Spannungen an der Verklebung und Verkabelung durch die Biegung kritischer zu bewerten.

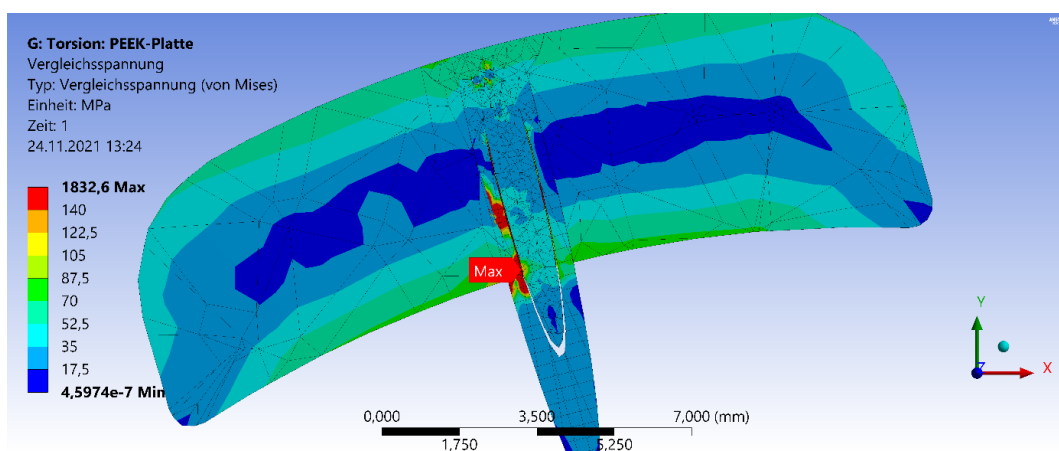


Abb. 73 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und mit Elektronik unter einer Torsionsbelastung von 5 Nm (Vergrößerter Schnitt)

Das globale Maximum für die Osteosyntheseplatten-Variante mit Nut und ohne Elektronik findet sich in der Nut zwischen den Bohrlöchern für die Elektroden (s. Abb. 74), wodurch der 42 % der Anstieg der Maximalbelastung erklärbar wird. Das Maximum liegt im Gegensatz zur Osteosyntheseplatte mit Nut und mit Elektronik näher an den umgebenden Spannungen. Die zeigt, dass die Nut zu einer kleinen Spannungsspitze innerhalb des Epoxidkanals führt, weshalb die Osteosyntheseplatte aufgrund der Nut bei Torsion schneller versagen würde.

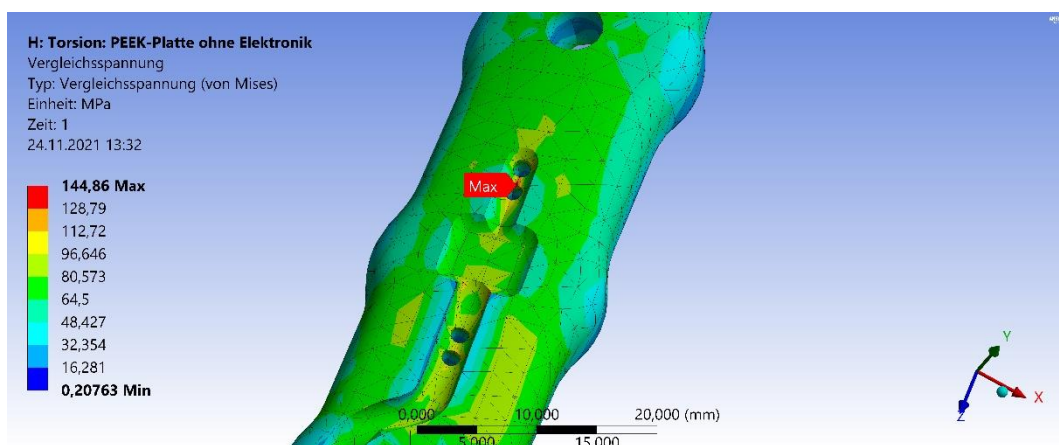


Abb. 74 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und ohne Elektronik unter einer Torsionsbelastung von 5 Nm (Vergrößerter Ausschnitt)

Die Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte ohne Nut ist in Abb. 75 dargestellt. Das globale Spannungsmaximum findet sich am Einbringungspunkt der Torsion (Gewinde des äußersten Schraubenloches s. Abb. 76). Insgesamt sind die Spannungen sehr gleichmäßig auf der Plattenoberseite und -unterseite verteilt, was davon zeugt, dass das Design die Belastung gleichmäßig überträgt und somit eine gute Torsionssteifigkeit durch die Geometrie erzeugt werden kann.

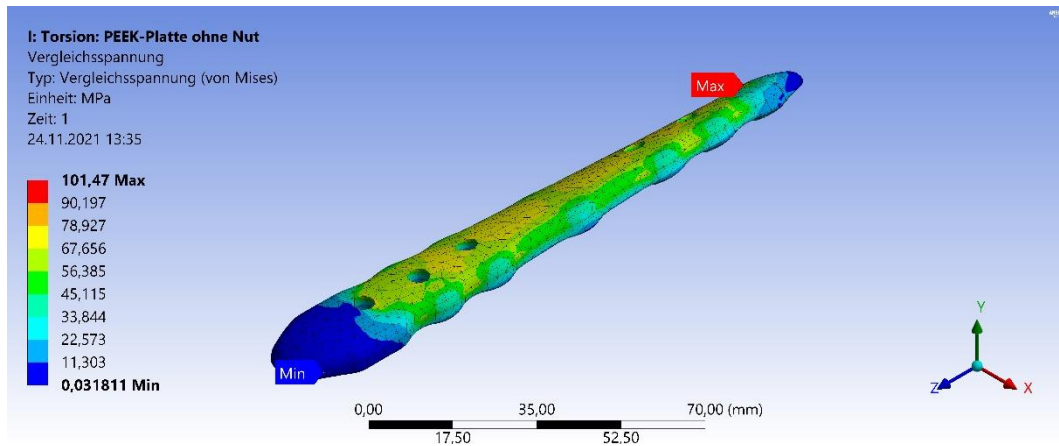


Abb. 75 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK ohne Nut unter einer Torsionsbelastung von 5 Nm (Vergrößerter Ausschnitt)

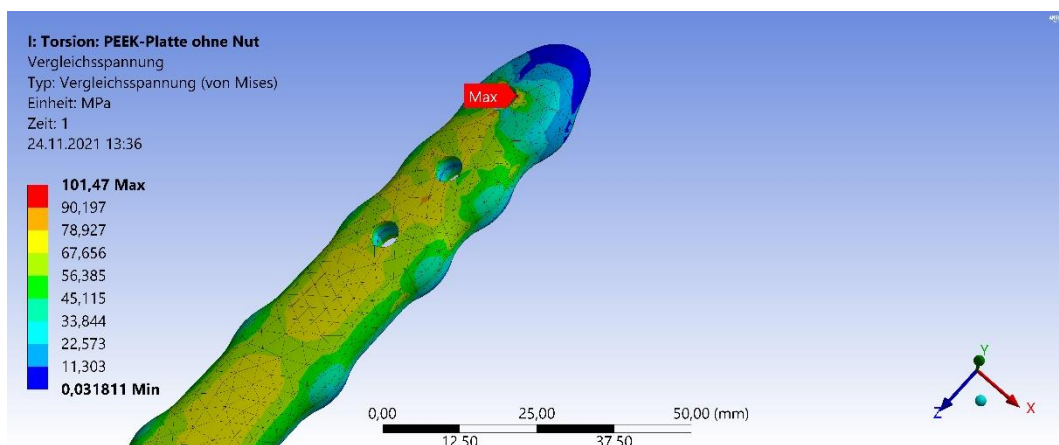


Abb. 76 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK ohne Nut unter einer Torsionsbelastung von 5 Nm (Vergrößerter Ausschnitt)

Die Verformung ist bei der Torsionsbelastung bei allen drei Osteosyntheseplatten-Varianten qualitativ äquivalent und in Abb. 77 illustriert. Das Verformungsmaximum der Osteosyntheseplatte mit Nut und mit Elektronik ergibt sich am Ende der Elektroden durch die Drehung der Platte. Dies ist allerdings durch den Hebelarm (Elektroden) und nicht durch die Verformung durch Belastung verursacht. Im belasteten Bereich ist die größte Verformung ca. 8 mm, was vergleichbar ist mit der maximalen Verformung der Platte ohne Nut. Dies deutet darauf hin, dass auch wenn die maximale Spannung durch Elektronik erhöht wird, die Verformung sich durch das Verkleben der Elektronik vermindert auf einen vergleichbaren Wert zu einer Platte ohne Nut. Die durchschnittliche Verformung ist fast gleich für die beiden Varianten, mit Nut, ohne Elektronik und ohne Nut. Die Variante mit Nut und mit Elektronik hat nur ca. 50 % der durchschnittlichen Verformung, was hauptsächlich an den großen unverformten Flächen der Elektronik liegt.

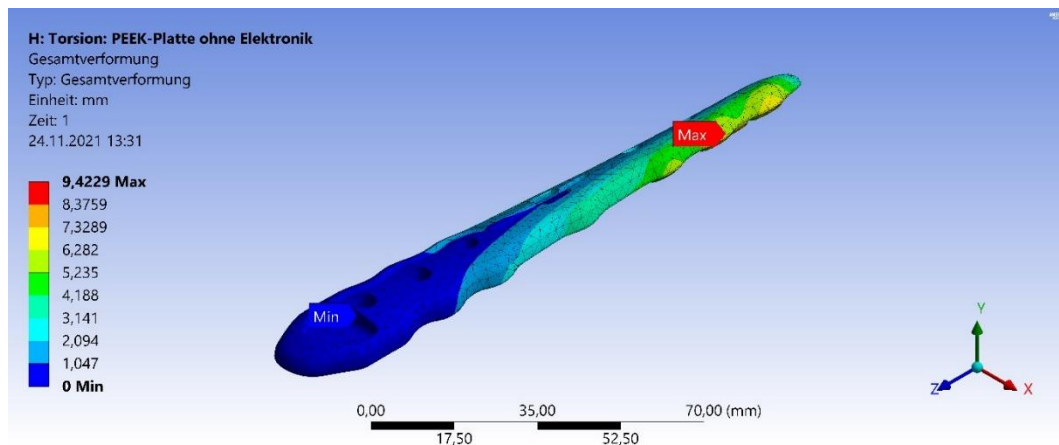


Abb. 77 FEM-Simulation: Verformung der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und ohne Elektronik unter einer Torsionsbelastung von 5 Nm

Die Ergebnisse der Belastung mit einer Torsion von 5 Nm der Osteosyntheseplatte aus Titan sind in der Tabelle 12 dargestellt. Ein auffälliger Unterschied ist, dass sich die maximale Spannung der Variante mit Nut und mit Elektronik von 1832,6 MPa auf 123,29 MPa reduziert, was eine ungefähre Abnahme der maximalen Spannung um den Faktor 15 bedeutet. Auch die durchschnittliche Spannung ist deutlich reduziert (27,3 MPa zu 5,3 MPa). Dies zeigt, dass die Spannungsmaxima der PEEK-Variante an den Elektroden durch die Versteifung nicht mehr auftreten. Dies führt zu der Hypothese, dass durch die Versteifung die Hauptbelastung über den Körper Osteosyntheseplatte und nicht mehr über die verklebte Elektronik überträgt. Daher müsste sich das Spannungsmaximum zur gleichen Lokalisation, wie dies bei der Osteosyntheseplatte mit Nut und ohne Elektronik der Fall ist, verschieben. Dies ist beim Vergleich der Lokalisation der Spannungsmaxima, s. Abb. 78 und Abb. 79, gut erkennbar. Die kleinere durchschnittliche Spannung im Vergleich zu den anderen Varianten lässt sich damit auch auf die unbelasteten Bereiche der Elektronik zurückführen. Die Spannungswerte sowie deren Verhältnis zueinander ändern sich unwesentlich bei den anderen beiden Varianten. Die Streckgrenzen werden für keinen der Belastungsfälle überschritten. An den Berechnungszeiten ist zusätzlich erkennbar, dass die steiferen Varianten im Vergleich zu der PEEK-Osteosyntheseplatte deutlich schneller berechnet werden, was in den vorherigen Simulationen in ähnlicher Weise beobachtet und erläutert wurde. Auch hier würden die potentielle Schwachstelle durch die Simulation nachgewiesen, woraus Designempfehlungen abgeleitet werden können. Ein Lösungsansatz wird in der Diskussion und dem Zwischenfazit der Ergebnisse (s. 4.1.5) präsentiert.

Tabelle 12 FEM-Simulation: Torsionsbelastung der Osteosyntheseplatte aus Titan mit 5 Nm

Osteosyntheseplatte Variante	Maximale Spannung [MPa]	Durchschnittliche Spannung [MPa]	Maximale Verformung [mm]	Durchschnittliche Verformung [mm]	Berechnungszeit
Mit Nut und mit Elektronik	123,29	5,3463	0,53307	5,2456 · 10 ⁻²	4 min 33 s - 6 Iterationen
Mit Nut und ohne Elektronik	139,26	33,64	0,32301	8,5578 · 10 ⁻²	4 s - 1 Iterationen
Ohne Nut	101,81	29,449	0,27728	8,0791 · 10 ⁻²	3 s - 1 Iterationen

Die maximale Verformung sowie die durchschnittliche Verformung sind aufgrund der Versteifung deutlich geringer im Vergleich zur PEEK-Platte unterscheidet sich ansonsten qualitativ nicht von dieser. Daher wird diese nicht weiter analysiert.

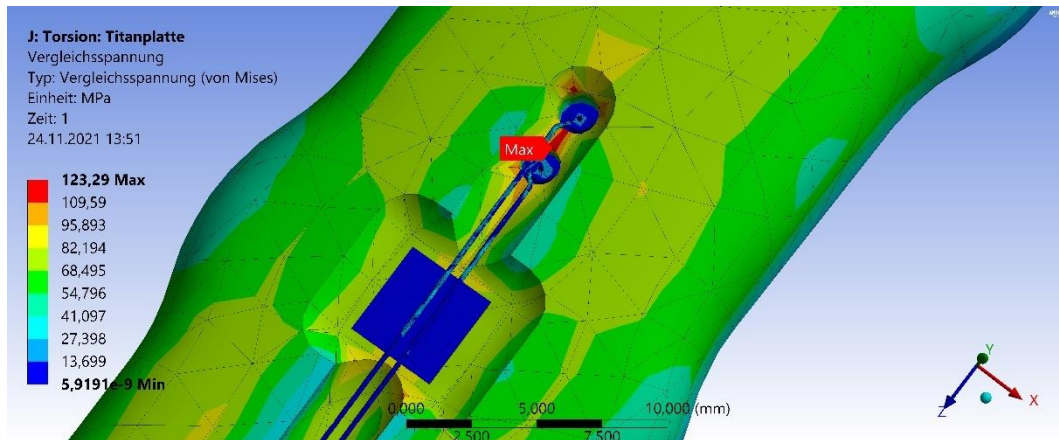


Abb. 78 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus Titan mit Nut und mit Elektronik unter einer Torsionsbelastung von 5 Nm (Vergrößerter Ausschnitt)

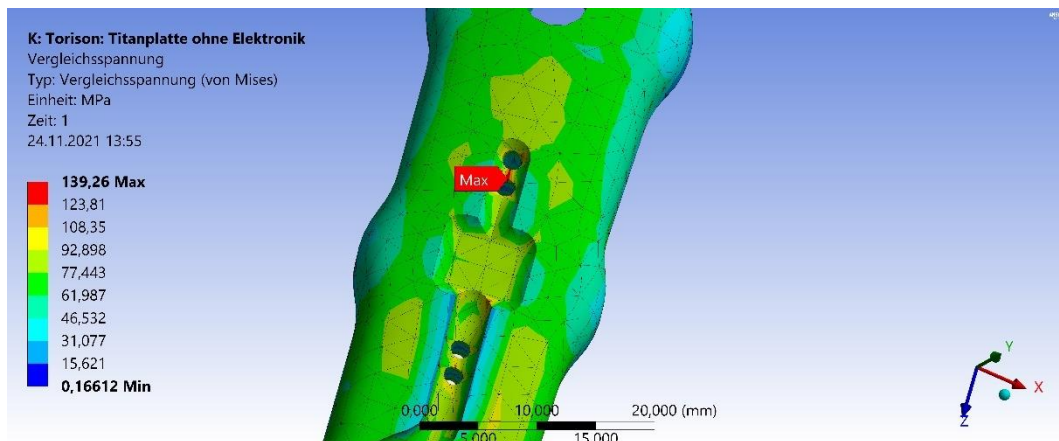


Abb. 79 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus Titan mit Nut und ohne Elektronik unter einer Torsionsbelastung von 5 Nm (Vergrößerter Ausschnitt)

4.1.4.3 Axiale Belastung

Die letzte untersuchte Einzelbelastung ist eine Stauchung durch axiale Belastung. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt. Im Vergleich zu anderen beiden Belastungssituationen fallen die Spannungen und Verformungen um mehr als den Faktor 30 geringer aus. Dies lässt auf eine hohe axiale Steifigkeit schließen. Daher sind axiale Belastungen für die mechanischen Untersuchungen und die Messung der indirekten Knochensteifigkeit weniger von Bedeutung als Torsions- und Biegebelastung. Nichtsdestotrotz hat dies einen Einfluss, der im Folgenden analysiert und diskutiert werden soll.

Die Osteosyntheseplatte mit Nut und mit Elektronik hat im Vergleich zu den anderen Varianten eine ca. 12-mal höhere Spannung, was auf Spannungsmaxima in der verklebten Elektronik schließen lässt. Das Maximum findet sich bei der optischen Analyse auf einen sehr kleinen Bereich an dem Übergang vom Kupferkabel zur Epoxidharzverklebung. Dieses Maximum ist daher höchstwahrscheinlich direkt durch die Kontakteinstellungen beeinflusst und daher ist die genaue Übertragbarkeit auf die Realität zu hinterfragen. Die Streckgrenze des Kupfers wird laut der Simulation knapp erreicht. Die durchschnittliche Spannung ist insgesamt in dieser Variante mit Nut und mit Elektronik auch deutlich größer. Sowohl der Punkt der maximalen Spannungen als auch die durchschnittliche Spannung lassen

vermuten, dass die Hauptspannungen sowohl durch die Elektronik als auch durch den Plattenkörper geleitet werden und somit größere Bereiche belasten. Abgesehen von dem globalen Maximum ist keine weitere Spannungsspitze in der Platte vorhanden. Die Spannungsverteilung auf dem Plattenkörper ist aufgrund der Verteilung der Hauptbelastung bei allen Plattenvarianten ähnlich.

Tabella 13 FEM-Simulation: Axiale Belastung der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit 50 N

Osteosyntheseplatte Variante	Maximale Spannung [MPa]	Durchschnittliche Spannung [MPa]	Maximale Verformung [mm]	Durchschnittliche Verformung [mm]	Berechnungszeit
Mit Nut und mit Elektronik	36,357	2,7402	0,25821	2,2805 · 10 ⁻²	4 min 11 s - 6 Iterationen
Mit Nut und ohne Elektronik	3,1802	0,45923	0,58911	0,15818	6 s - 4 Iterationen
Ohne Nut	2,9572	0,35218	0,41955	0,12105	5 s - 3 Iterationen

Die Unterschiede zwischen der Osteosyntheseplatte mit Nut und ohne Elektronik und ohne Nut fallen deutlich geringer aus. Die Nut führt zu leicht höheren Spannungen und Verformungen. Der Vergleich der Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte zeigt eine gleichmäßige Verteilung, welche am Rand der Schraublöcher das globale Maximum ausbildet. Daher wurde für die Oberflächenspannung lediglich durch die repräsentative Darstellung Abb. 80 dargestellt.

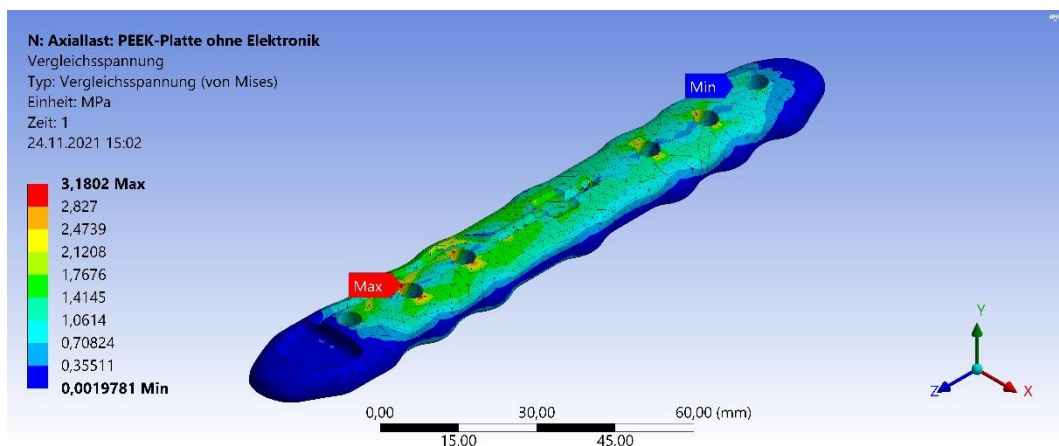


Abb. 80 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und ohne Elektronik unter einer Axialbelastung von 50 N

Qualitativ ist die Verformung für alle Plattenvarianten gleich, weshalb auch hier nur eine repräsentative Darstellung für die Variante der Osteosyntheseplatte mit Nut und Elektronik gewählt wurde (s. Abb. 81). Die Verformung, Maximale und Durchschnittliche, sind in der Variante mit der Nut und der Elektronik ca. um den Faktor zwei geringer als bei den anderen Plattenvarianten. Dies lässt sich mit einer Versteifung durch die Kupferdrähte erklären. Die Schwächung durch die Nut, ausgedrückt in der Steigerung der Verformung zwischen den anderen beiden Varianten, liegt bei ca. 25 %.

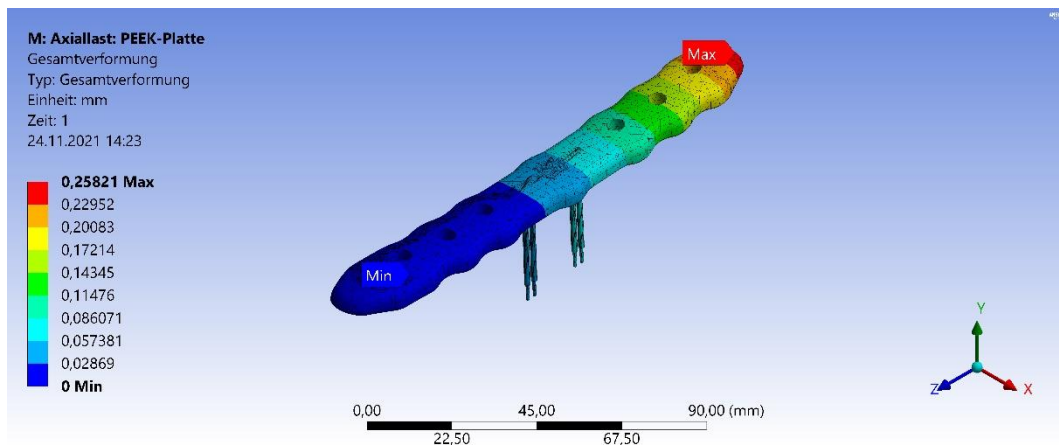


Abb. 81 FEM-Simulation: Verformung der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und mit Elektronik unter einer axialen Belastung von 50 N

Die Ergebnisse der Spannungen und Verformung auf der Titanplatte unter axialer Stauchung in Tabelle 14 differenzieren sich von denen der PEEK-Platte. Die maximale Spannung ist bei der Variante mit Nut und Elektronik nur ca. dreifach so groß. Die große Differenz lässt vermuten, dass das Maximum sich wieder im Bereich der Elektronik und Verklebung befindet. Die optische Analyse bestätigt, dass das Maximum am Übergangsbereich von dem Kupferkabel zur Verklebung entsteht (s. Abb. 82). Das bedeutet, dass trotz der Versteifung durch das Einführen von Titan statt PEEK die höchste Belastung im Elektronikverbund auftritt. Allerdings ist dies wieder teilweise mit den Kontaktbedingungen verbunden, welche die Realität nicht exakt widerspiegeln.

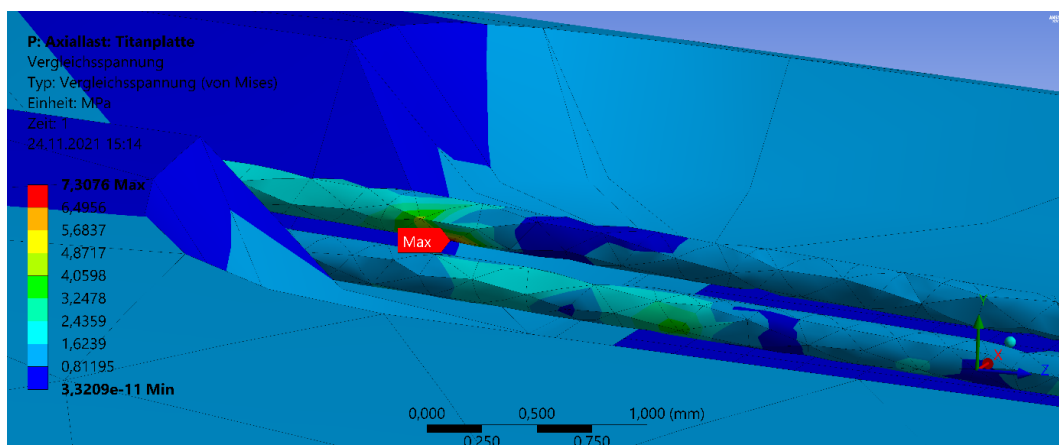


Abb. 82 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und mit Elektronik unter einer Torsionsbelastung von 5 Nm (Vergrößerter Schnitt)

Die maximale Spannung der Variante mit Nut ohne Elektronik ist um 0,2185 MPa größer als in der Variante ohne Nut, was einer Steigerung von ca. 8,6 % entspricht. In keinem Fall wird eine Streckgrenze der Materialien erreicht, d. h. alle Verformung bewegen sich im elastischen Bereich. Die Verteilung der Spannung an der Oberfläche der Platte ist für alle drei Plattenvarianten ähnlich, weshalb Abb. 83 stellvertretend die Spannungsverteilung für alle Varianten zeigt.

Dass die durchschnittliche Spannung und durchschnittliche Verformung der Variante mit Nut und mit Elektronik niedriger liegt, ist auf die insgesamt geringere Belastung der Elektronik zurückzuführen. Die Verformung verhält sich qualitativ äquivalent zur PEEK-Platte, weshalb auf diese nicht detailliert eingegangen wird. Es wird auch bei der Titanplatte ein versteifender Einfluss der verklebten Elektronik

von ca. 2,3 % sichtbar, wobei die Variante ohne Nut insgesamt deutlich steifer ist. Dies drückt sich durch eine 28 % Erhöhung der maximalen Verformung bei Einbringung der Nut aus.

Tabelle 14 FEM-Simulation: Axiale Belastung der Osteosyntheseplatte aus Titan mit 50 N

Osteosyntheseplatte Variante	Maximale Spannung [MPa]	Durchschnittliche Spannung [MPa]	Maximale Verformung [mm]	Durchschnittliche Verformung [mm]	Berechnungszeit
Mit Nut und mit Elektronik	7,3076	0,16493	$1,3835 \cdot 10^{-2}$	$1,3244 \cdot 10^{-3}$	3 min 47 s - 5 Iterationen
Mit Nut und ohne Elektronik	2,747	0,41939	$1,4158 \cdot 10^{-2}$	$3,784 \cdot 10^{-3}$	4 s - 1 Iterationen
Ohne Nut	2,5285	0,35487	$1,0753 \cdot 10^{-2}$	$3,0108 \cdot 10^{-3}$	3 s - 1 Iterationen

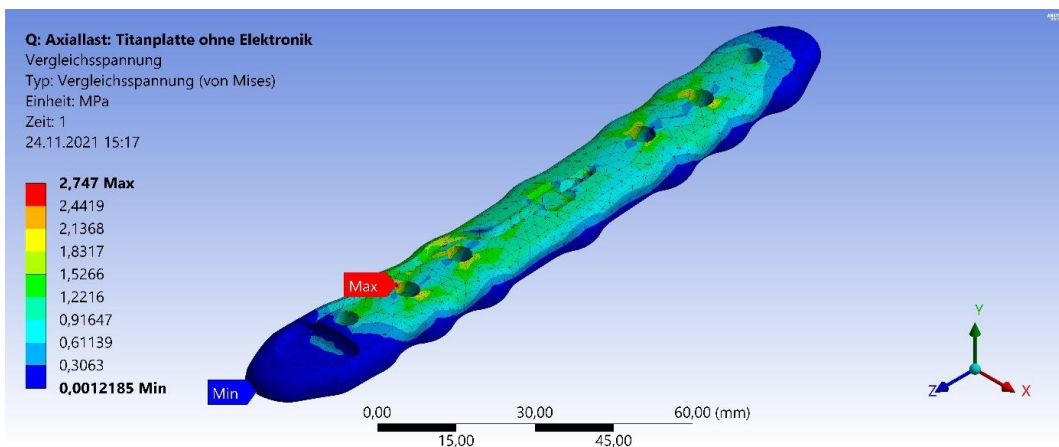


Abb. 83 FEM-Simulation: Verformung der Osteosyntheseplatte aus Titan mit Nut und ohne Elektronik unter einer axialen Belastung von 50 N

4.1.4.4 Kombinierte Belastung

Nach den Einzellasten wurde eine kombinierte Belastung, bestehend aus jeweils einem Drittel der drei Einzelbelastung, aufgebracht. Die Ergebnisse für die PEEK-Platte sind in Tabelle 15 aufgelistet. Es ist erkennbar, dass das Maximum der Osteosyntheseplatte mit Nut und mit Elektronik sich im Bereich der Elektronik und Verklebung befindet. Durch eine Schnittanalyse kann der genaue Bereich als Übergang der Verklebung der Elektrode zur PEEK-Kapillare bestimmt werden (s. Abb. 84). Dies ist der gleiche Bereich, der auch bei der Torsionsbelastung der PEEK-Platte ein globales Maximum aufbaut, weshalb an dieser Stelle lediglich auf die gleiche Erklärung (s. 4.1.4.2) verwiesen wird. Der Unterschied zwischen den Spannungsmaxima der Variante ohne Nut bzw. mit Nut und ohne Elektronik beträgt 9,936 MPa, was eine Steigerung von ca. 19 % darstellt. Da sich die Maxima an der gleichen Lokalisation (s. Abb. 85) befinden, ist dies ein weiterer Beleg für die Abnahme der Steifigkeit durch die Nut. Da die Lasten kombiniert wurden, kann die Abnahme nicht auf eine spezifische Steifigkeit bezogen werden.

Tabelle 15 FEM-Simulation: Kombinierte Belastung der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit 16,66 N axialer Belastung, 16,66 N Biegebelastung und 1,666 Nm Torsionsbelastung

Osteosyntheseplatte Variante	Maximale Spannung [MPa]	Durchschnittliche Spannung [MPa]	Maximale Verformung [mm]	Durchschnittliche Verformung [mm]	Berechnungszeit

Mit Nut und mit Elektronik	568,9	13,986	11,977	1,4533	42 min 29 s - 85 Iterationen
Mit Nut und ohne Elektronik	62,499	14,673	15,668	4,3482	19 s - 17 Iterationen
Ohne Nut	52,563	13,063	13,532	4,0767	16 s - 15 Iterationen

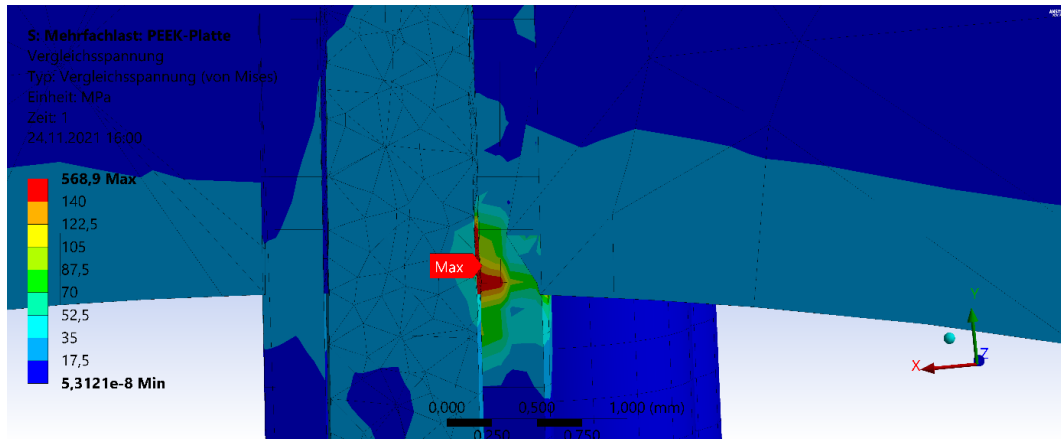


Abb. 84 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und mit Elektronik unter einer kombinierten Belastung von Torsion (1,666 Nm), Biegung (16,66 N) und axialer Stauchung (16,66 N) (Vergrößerter Schnitt 2)

Die quantitative Verteilung der Spannungen auf der Oberfläche ist sich ähnlich. Daher ist die Variante der Osteosyntheseplatte mit Nut und ohne Elektronik in Abb. 85 stellvertretend für alle Varianten dargestellt worden. Die durchschnittlichen Spannungen sind bei der Variante mit Nut und ohne Elektronik am höchsten und für die Variante ohne Nut am geringsten. Dass die Variante mit Nut und ohne Elektronik durchschnittlich höhere Spannungen hat, obwohl die maximale Spannung für die Varianten mit Nut und mit Elektronik deutlich höher liegt, lässt sich mit den unbelasteten Bereichen der Elektronik erklären (Chip und umgebende Verklebung, Elektroden), welche die Spannung im Mittel reduzieren. Dass die Variante ohne Nut die geringsten Spannungen aufweist, kann mit der erhöhten geometrischen Steifigkeit erklärt werden.

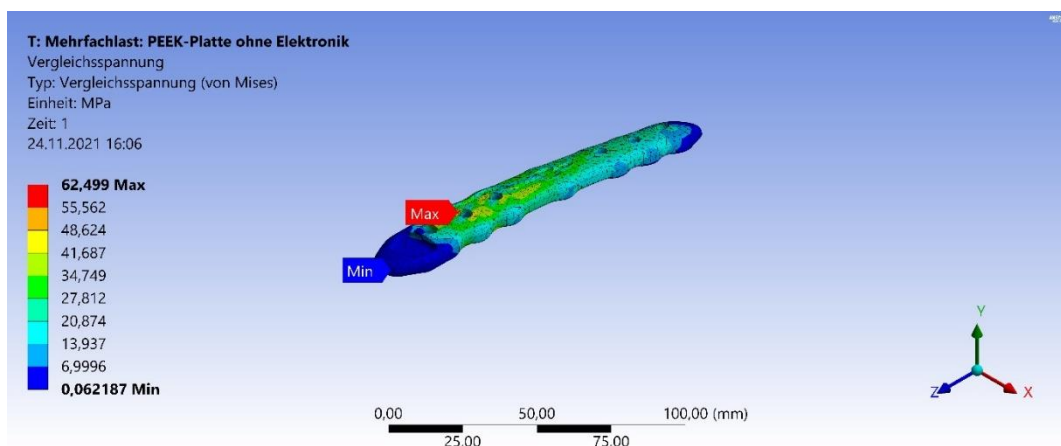


Abb. 85 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und ohne Elektronik unter einer kombinierten Belastung von Torsion (1,666 Nm), Biegung (16,66 N) und axialer Stauchung (16,66 N)

Die maximale Verformung ist bei der Variante mit Nut und ohne Elektronik am größten und in der Variante mit Nut und mit Elektronik am niedrigsten. Die Verformung kommt hauptsächlich durch Verbiegung und Verdrehung zustande (s. Abb. 86).

Die durchschnittliche Verformung ist bei der Osteosyntheseplatte mit Nut und mit Elektronik am geringsten und bei der Osteosyntheseplatte mit Nut am größten, was sich mit den Ergebnissen der maximalen Verformung gleicht. Der Abstand zwischen der durchschnittlichen Verformung von der Variante mit Nut und mit Elektronik ist allerdings deutlich größer im Verhältnis zu den maximalen Verformungen. Dies kann mit den unverformten Bereichen der Elektronik begründet werden.

Die Berechnungszeit zeigt, dass die Variante mit Nut und mit Elektronik am komplexesten zu berechnen ist, hingegen die Variante ohne Nut am einfachsten. Dies stimmt mit den vorherigen Beobachtungen überein.

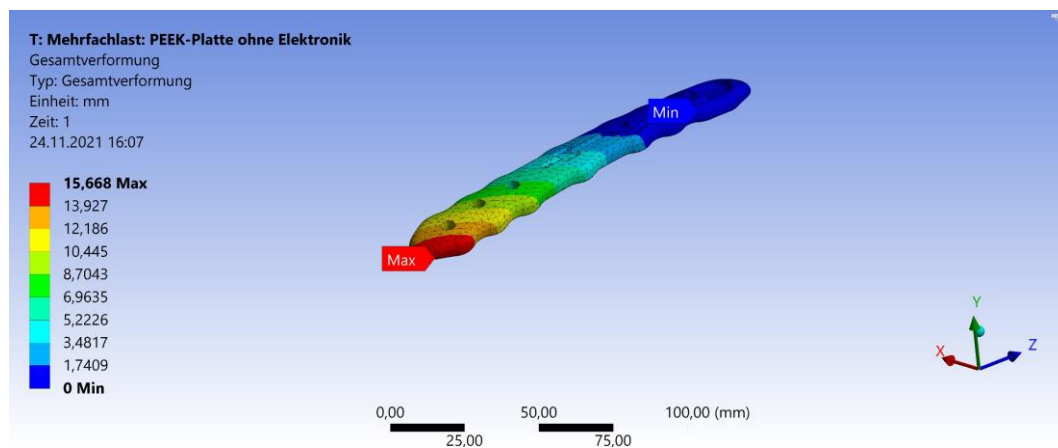


Abb. 86 FEM-Simulation: Verformung der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und ohne Elektronik unter einer kombinierten Belastung von Torsion (1,666 Nm), Biegung (16,66 N) und axialer Stauchung (16,66 N)

Die Ergebnisse der kombinierten Belastung der Titanplatte sind in der Tabelle 16 festgehalten. Die Spannungen fallen insgesamt niedriger aus als bei der PEEK-Platte. Die maximalen Spannungen der Varianten mit Nut unterscheiden sich unmerklich um 0,685 MPa, was einer Steigerung durch die fehlende Verklebung mit Elektronik ca. 1,2 % entspricht. Die ähnlichen Werte führen zu der Hypothese, dass die maximale Belastung an der gleichen Stelle auftritt – dies wird durch eine optische Analyse, stellvertretend durch Abb. 87 dargestellt, bestätigt. Der Ort der maximalen Spannung ist der Rand des hinter der Einspannung liegenden Schraubenloches auf der zur ausgerichteten Nut ausgerichteten Seite. Daraus kann geschlossen werden, dass die Hauptbelastung durch den Plattenkörper und nicht durch die verklebte Elektronik geleitet wird. Daher werden keine deutlich höheren Spannungsmaxima erreicht. Dies kann mit der höheren Steifigkeit der Platte im Vergleich zu der verklebten Elektronik begründet werden. Die maximale Spannung der Variante ohne Nut tritt ebenfalls an der gleichen Lokalisation auf. Damit ist die Vergleichbarkeit des Einflusses der Nut auf die Spannung verbessert, welche sich in dem Fall zwischen Variante mit Nut und mit Elektronik zu der Variante ohne Nut um 7,183 MPa unterscheidet. Dies entspricht einer Steigerung der Spannung von ca. 14,4 %. Die Streckgrenze von Titan wird durch keine der maximalen Spannungen überschritten. Da die Elektronik nicht belastet wird, ist bei der untersuchten Lastkombination von einer rein reversiblen, elastischen Verformung auszugehen.

Die durchschnittliche Spannung unterscheidet sich zwischen den Varianten ohne Elektronik zu der Variante mit Elektronik deutlich. Dies stützt die Hypothese, dass die verklebte Elektronik nicht belastet wird, wodurch der Durchschnitt durch die unbelasteten Bereiche reduziert wird. Die Differenz zwischen den beiden Varianten ohne Elektronik beträgt 1,522 MPa, was mit ca. 12,1 % in einer ähnlichen Größenordnung wie die Steigerung der maximalen Spannung liegt.

Da die Verformung, maximale sowie durchschnittliche, sich qualitativ nicht verändern, sondern durch die Versteifung lediglich die Verformungen reduziert sind, werden diese hier nicht ausführlicher diskutiert. Die Berechnungszeiten zeigen abermals die gleiche Verteilung der Komplexität der Berechnung, wobei die Titanvariante durch die höhere Steifigkeit deutlich weniger komplex zu berechnen ist.

Tabelle 16 FEM-Simulation: Kombinierte Belastung der Osteosyntheseplatte aus Titan mit 16,66 N axialer Belastung, 16,66 N Biegebelastung und 1,666 Nm Torsionsbelastung

Osteosyntheseplatte Variante	Maximale Spannung [MPa]	Durchschnittliche Spannung [MPa]	Maximale Verformung [mm]	Durchschnittliche Verformung [mm]	Berechnungszeit
Mit Nut und mit Elektronik	57,021	3,2991	0,51356	6,3492 · 10 ⁻²	5 min 34 s - 8 Iterationen
Mit Nut und ohne Elektronik	57,706	14,11	0,52074	0,14675	4 s - 1 Iterationen
Ohne Nut	49,838	12,588	0,45387	0,13609	3 s - 1 Iterationen

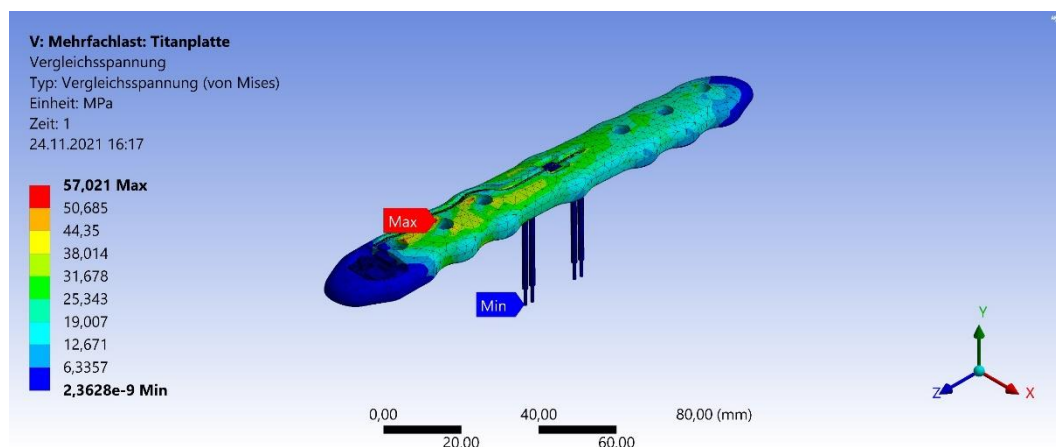


Abb. 87 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus Titan mit Nut und mit Elektronik unter einer kombinierten Belastung von Torsion (1,666 Nm), Biegung (16,66 N) und axialer Stauchung (16,66 N)

4.1.5 Zwischenfazit und Diskussion

Am Beginn dieses Kapitels wurden einige Anforderungen an die Osteosyntheseplatten entwickelt: ausreichende mechanische Stabilität, mechanische Belastung des DMS, Schonung des umliegenden Gewebes durch das Design, ausreichende Flexibilität und Steifigkeit der Elektroden, nur gerundete Kanten und der Weg des geringsten elektrischen Widerstands durch die Fraktur. Für Osteosyntheseplatte an kleinen Knochen wie z. B. bei Fingerfrakturen (Inzidenz 117,1/100.000 [172]) ist insbesondere dieser Weg des geringsten elektrischen Widerstands durch die biologischen Gegebenheiten geometrisch nicht erweiterbar. Deshalb kommt für Impedanzmessungen in bestimmten Fällen nur nicht-leitendes Material in Frage, damit der Stromfluss nicht durch die Osteosyntheseplatte selbst abgeleitet wird bzw. der Abstand zwischen den Elektroden nicht auf null absinkt. Die Miniaturisierung ist daher nur mit nicht-leitenden Material wie PEEK möglich. Daher ist PEEK als innovatives neues Osteosynthesematerial neben dem etablierten Titan eine interessante zweite Option, welche im Zuge der Entwicklung untersucht wurde.

Einige dieser Anforderung konnten bereits durch Designentscheidungen umgesetzt werden, so wurde für die Einhaltung der modernen Grundsätze der Osteosynthese sich an die üblichen Abmessungen von Osteosyntheseplatten im Anwendungsbereich gehalten, es wurden Abstützpunkte auf der Plattenunterseite oder keine Auftragung für die Elektronik. Die Elektroden wurden so positioniert, dass der Stromfluss hauptsächlich zwischen diesen und nicht über die Schrauben und Osteosyntheseplatte fließen. Für die Durchmesser der Elektroden wurde sich an K-Drähten orientiert, welche oft operativ genutzt werden. Dass die DMS in mechanisch belasteten Bereichen liegen, wurde designtechnisch umgesetzt und mittels FEM geprüft. Zusätzlich konnten weitere wichtige designtechnische, entstehende Probleme durch die FEM beleuchtet und weiter analysiert werden.

Es wurde eine Zellkonstante berechnet, sowohl praktisch als auch theoretisch. Diese unterschieden sich durch verschiedene Effekte stark, welche im Abschnitt 4.1.3 erläutert und in den Simulationen des Ersatzschaltbildes belegt werden (s. 4.2.2). Daher wurde ein Umrechnungsfaktor für die Zellkonstante bestimmt.

Die FEM-Untersuchungen wurden u. a. durchgeführt, um den Einfluss der Nuten und Aussparungen auf die mechanischen Eigenschaften zu bewerten. Die Torsionsfestigkeit wird durch die Anpassungen für die Elektronik deutlich negativ beeinflusst. Für die Biegung, welche höhere Spannung verursacht, werden allerdings nur leichte Veränderungen der Spannung/Steifigkeit festgestellt. Es lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die höchsten maximalen Spannungen der FEM-Simulation im Bereich der Elektronik auftreten. Wenn die Elektronik belastet wird, überschreiten diese die Streckgrenzen und würden somit voraussichtlich zu einem Versagen oder plastischer Verformung der Elektronik führen. Diese maximalen Spannungen entstehen immer am Übergang zwischen dem Kupferkabel und dem Epoxidharz, auch wenn sich die genaue Lokalisation je nach Belastungstyp unterscheidet. Bei der Torsion ist dies im Bereich der PEEK-Kapillare um die Elektrode, in den anderen Fällen tritt es im verklebten Kabelbereich in der Nut auf. Da diese maximalen Spannungen jeweils am Übergang liegen, ist ein starker Einfluss der Kontaktbedingungen unvermeidbar. Die Kontaktverbindung einer Verklebung zu simulieren ist äußerst komplex, weshalb hier von einer verstärkten Abweichung der Simulation zur Realität ausgegangen werden kann, z. B. durch elastisches Nachgeben des weicheren Epoxidharzes gegenüber dem Kupferkabel. Dies ist durch die feste Verbindung in der Simulation nur begrenzt möglich. Nichtsdestotrotz ist durch die simulierte, deutliche Überschreitung der relativ niedrigen Streckgrenzen von Kupfer und Epoxidharz von großer plastischer Verformung bis hin zum Versagen auszugehen. Bei den Belastungstypen Biegung und Torsion treten auch Spannungen auf, die die Streckgrenze vom PEEK von 90,9 MPa (s. Tabelle 8) hier bei 50 N Belastung überschritten wird. Da hier in den Varianten ohne Elektronik auch dies zu einer plastischen Verformung führt, ist auf lange Sicht bei dieser Belastung auch vom Versagen des Plattenkörpers auszugehen und damit dem Verlust der eigentlichen Funktion der Stabilisierung. Da die Biegung die höchsten Spannungen erzeugt, ist diese zu prüfen, um die uneingeschränkte Funktion auch bei höheren Lasten nachzuweisen, Einflüsse auf die EIS-Messung zu quantifizieren und mechanisches Versagen auszuschließen. Es kann aus den Ergebnissen der hochauflösenden Simulation auch bei nicht vollständiger Übertragbarkeit ein unerwarteter Schwachpunkt der Osteosyntheseplatten, die Lastübertragung auf die Kabel, identifiziert und quantifiziert werden. Bei den instrumentierten Osteosyntheseplatten aus PEEK wurde eindrücklich gezeigt, welchen Einfluss die Verklebung auf die Elektronik, insbesondere auf die Kupferkabel und deren Umgebung, hat. Dies lässt vermuten, dass auch wenn eine gewisse Flexibilität des Überganges der Verklebung vorhanden ist, diese Stellen unter Belastung versagen könnten. Die genauen Eigenschaften des Überganges der Verklebung sind leider extrem komplex und nicht eindeutig steuerbar im Herstellungsprozess.

Die Titanplatte verhält sich deutlich steifer, was zu einer Entlastung der Elektronik führt. Die Elektronik wird daher in allen Simulationen mit der Titanplatte nicht belastet. Einzige Ausnahme bildet die axiale Belastung, welche insgesamt aber zu deutlich niedrigeren Spannungen führt als die Biege- oder die Torsionsbelastung (vgl. nachfolgende Tabelle). Die maximalen Spannungen sind daher teilweise deutlich niedriger in der Titanplatte. Als Lokalisation der maximalen Spannung ist für die kombinierte Belastungen und die Biegebelastung jeweils der Rand des zweite Schraubenloches direkt nach der Einspannung auf der Nut-zugewandten Seite identifiziert worden. Für die Torsion ist dies der mittlere Bereich zwischen den Elektrodenlöchern in der tiefsten Stelle der Nut. Dies sind exakt die Bereiche, welche durch eine Verbreiterung der Osteosyntheseplatte mechanisch verstärkt worden sind. Damit lässt sich festhalten, dass das Design der Überbelastung und plastischen Verformung entgegenwirkt. Außerdem kann für die Biegebelastung die maximale Spannung durch Nutzung der weiteren Schraubenlöcher minimiert werden. Da mehr Schrauben zu einer besseren Lastverteilung führen, kann dies auch zu geringeren Spannungen und Verformungen bei Torsionsbelastungen führen. Die maximalen Spannungen liegen bei den Titanplatten weit unter der Streckgrenze von 315 MPa (s. Tabelle 8), weshalb davon auszugehen ist, dass höhere Belastungen – nach der Simulation von bis zu 111,6 N (Biegung), 127,7 N (Torsion), 2157,5 N (Axial) und 276,3 N (gleichmäßig kombiniert) – nur reversible Verformungen erzeugen würden. Eine Übersicht der höchsten Maximalspannungen sowie deren prozentuale Abnahme durch andere Belastungssituationen je Variante (Titan und PEEK getrennt) wird in der folgenden Tabelle 17 dargestellt:

Tabelle 17 FEM-Simulation: Vergleich der maximalen Spannungen zwischen den verschiedenen Osteosyntheseplatten Varianten und den verschiedenen Belastungstypen

Osteosyntheseplatte Varianten aus PEEK	Biegung [MPa]	Torsion [MPa]	Axiale Stauchung [MPa]	Kombiniert [MPa]
Mit Nut und mit Elektronik	1149,3 62,7 %	1832,6 100 %	36,4 0,02 %	568,9 31 %
<i>Streckgrenze überschritten?</i>	<i>Ja</i>	<i>Ja</i>	<i>Nein</i>	<i>Ja</i>
Mit Nut und ohne Elektronik	125,9 86,9 %	144,9 100 %	3,2 2,2 %	62,5 43,1 %
<i>Streckgrenze überschritten?</i>	<i>Ja</i>	<i>Ja</i>	<i>Nein</i>	<i>Nein</i>
Ohne Nut	126,9 100 %	101,5 80,0 %	3,0 2,4 %	52,6 41,4 %
<i>Streckgrenze überschritten?</i>	<i>Ja</i>	<i>Ja</i>	<i>Nein</i>	<i>Nein</i>
Osteosyntheseplatte Varianten aus Titan	Biegung [MPa]	Torsion [MPa]	Axiale Stauchung [MPa]	Kombiniert [MPa]
Mit Nut und mit Elektronik	141,1 100 %	123,3 87,4 %	7,3 5,2 %	57,0 40,4 %
<i>Streckgrenze überschritten?</i>	<i>Nein</i>	<i>Nein</i>	<i>Nein</i>	<i>Nein</i>
Mit Nut und ohne Elektronik	142,1 100 %	139,3 98 %	2,8 2,0 %	57,7 40,6 %
<i>Streckgrenze überschritten?</i>	<i>Nein</i>	<i>Nein</i>	<i>Nein</i>	<i>Nein</i>
Ohne Nut	133,0 100 %	101,8 76,5 %	2,5 1,9 %	49,8 37,4 %
<i>Streckgrenze überschritten?</i>	<i>Nein</i>	<i>Nein</i>	<i>Nein</i>	<i>Nein</i>

Von den vier Belastungsszenarien führt die Biegung in allen unterschiedlichen Konstellationen immer zur höchsten Spannung und Verformung. Dies erscheint für reale Belastungen auch zu gelten, da die Steifigkeit des Knochens gegen Biegebelastung am höchsten (E-Modul in die longitudinale Ausrichtung) ist (s. 2.4.2.1). Daher sollte bei der eindimensionalen Messrichtung des DMS (s. 2.3.2)

diese Belastung als Messgröße aufgenommen werden, was eine entscheidende Designentscheidung für die Messung der indirekten Fraktursteifigkeit ist. Dementsprechend wird der DMS parallel zur Knochenachse angeordnet. Dies führt auch dazu, dass axiale Belastungen gemessen werden. Da diese allerdings zu sehr geringen Spannungen im Gegensatz zur Biegung führen, kann davon ausgegangen werden, dass der Einfluss vernachlässigbar ist.

Das durch die hochauflösenden FEM-Simulationen aufgedeckte Problem durch den überproportional ausgeprägten Kraftfluss durch die Verkabelung kann bei zukünftigen Designs umgangen werden, indem die Kupferdrähte mit einem gewissen Spiel innerhalb von Röhren verklebt werden, wodurch die Kraftübertragung über die Plattenkorpuse umgeleitet wird. Diese Röhren können die Drähte von der Platte entkoppeln und somit die mechanische Belastung auf den Plattenkorpus umlagern. Damit würden die hohen Belastungen vermieden werden. Somit konnte mithilfe der Simulation der Schwachpunkt der Konstruktion erfolgreich identifiziert, eine quantitative Bewertung durchgeführt und in Designempfehlung für nachfolgende Demonstratoren umgewandelt werden.

Die Auswirkung dieser Designänderung wurde nachfolgend durch eine FEM-Simulation überprüft, um weitere nachteilige Effekte auf das Design auszuschließen. Da Luft, welche die Kabel innerhalb der Röhren umgeben würde, nicht problemlos in Festkörpersimulationen eingefügt werden kann und bei keinem vorhanden Material durch die Verformung eine nicht-definierte Kontaktstelle entstehen würde, wurde auf die Kabelstruktur in dieser Simulation verzichtet, um den beschriebenen Status vereinfacht darzustellen. Dies hat auch zur Folge, dass deutlich weniger Elemente berechnet werden müssen, wodurch Komplikationen durch den Größenunterschied der Strukturen reduziert werden konnten. Die Ergebnisse der Spannungsverläufe über die Plattenkorpuse sind in Abb. 88 für die Osteosyntheseplatte aus PEEK und in Abb. 89 für die Osteosyntheseplatte aus Titan dargestellt. Diese zeigen, dass die Punkte der maximalen Belastung jeweils an den Schrauben- (Biegung, Axiallast & kombinierte Last) bzw. Elektrodenlöchern (Torsion) liegt.

Tabelle 18 FEM-Simulation: Übersicht über die Spannungen und Verformungen unter Verwendung eines Kabelkanals, der die Belastung von den Kupferkabeln verhindert

Material	Biegelast		Torsion		Axiallast		Kombinierte Last	
	Spannung [MPa]	Verformung [mm]	Spannung [MPa]	Verformung [mm]	Spannung [MPa]	Verformung [mm]	Spannung [MPa]	Verformung [mm]
PEEK	138,18	33,05	158,66	8,03	3,23	0,43	70,00	13,77
Titan	159,2	1,44	146,69	0,32	3,08	0,01	72,42	0,52

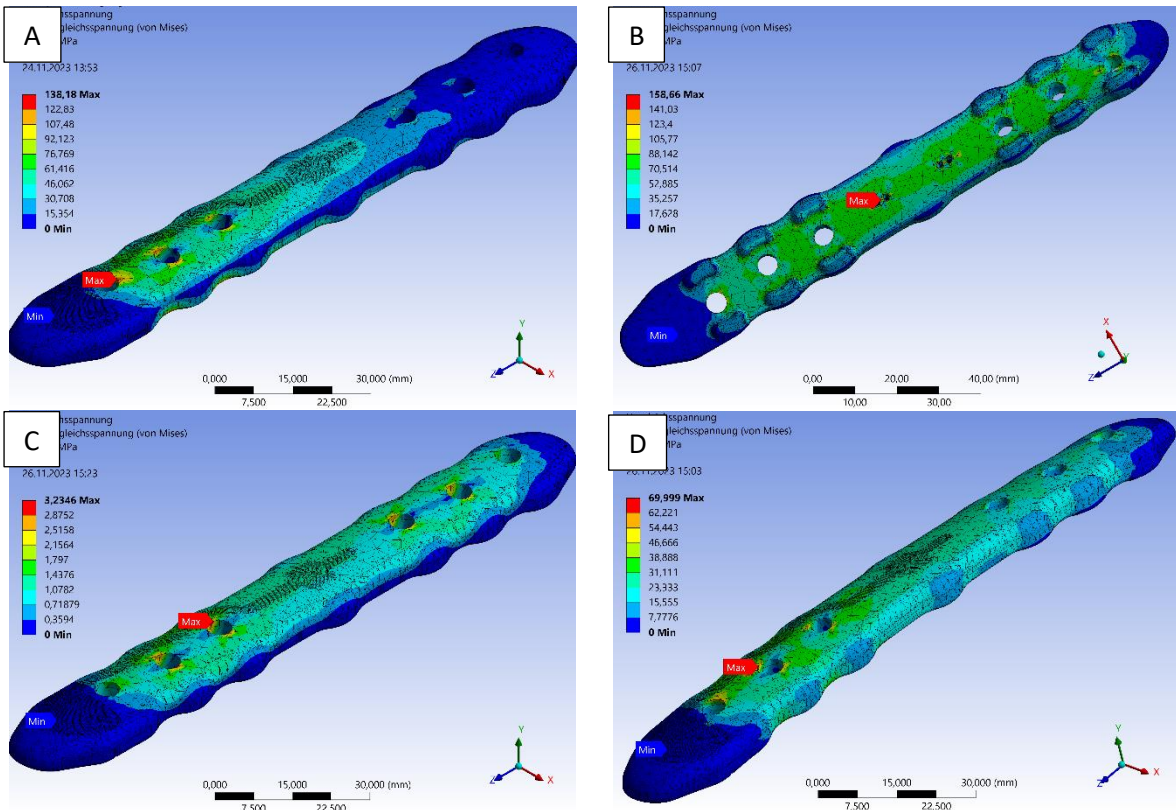


Abb. 88 FEM-Simulation: Spannungen der PEEK-Osteosyntheseplatte unter der Annahme, dass die Kabel mechanisch unbelastet bleiben unter Spannung (A), Torsion (B), Axiallast (C) und einer Kombination dieser Lasten (D)

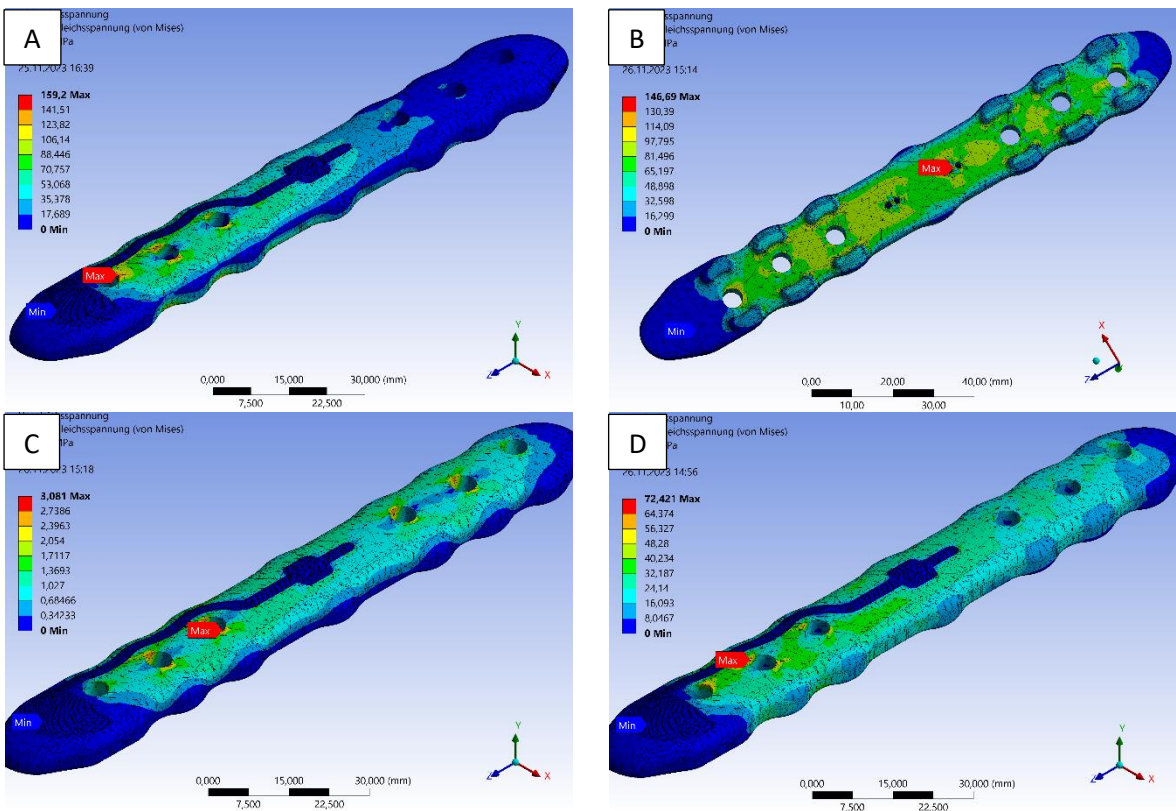


Abb. 89 FEM-Simulation: Spannungen der Titan-Osteosyntheseplatte unter der Annahme, dass die Kabel mechanisch unbelastet bleiben unter Spannung (A), Torsion (B), Axiallast (C) und einer Kombination dieser Lasten (D)

Die Simulationsergebnisse liegen in einem Rahmen von ca. $\pm 10\%$ innerhalb der Ergebnisse der Variante „mit Nut und ohne Elektronik“ (vgl. Tabelle 17 & Tabelle 18), was als Abweichung nach 3.6 eine gute Simulation auszeichnet. Die Spannungsverteilung ähnelt den bereits vorher untersuchten Platten mit Nut und ohne Elektronik. Die Ergebnisse belegen, dass keine nachteiligen Effekte durch die Einfassung der Kabel in Röhren entstehen, aber das Problem der Belastung der Kabel selbst gelöst ist. Alternativ könnte auch ein weicherer Material zum Einbetten der Elektronik verwendet werden, z. B. Silikon, wodurch die Übertragung der Last minimiert wird. Dies würde allerdings auch die Übertragung der Last auf den DMS minimieren. Das Querschnittsbild (s. Abb. 90) zeigt die weiterhin hohe Belastung des DMS unter Biegelast im Messaufbau sowie dass keine erhöhten Lasten um den kabelummantelnden Epoxidharz-Verguss auftreten. Somit konnte für das identifizierte Problem ein Lösungsweg entwickelt und überprüft werden.

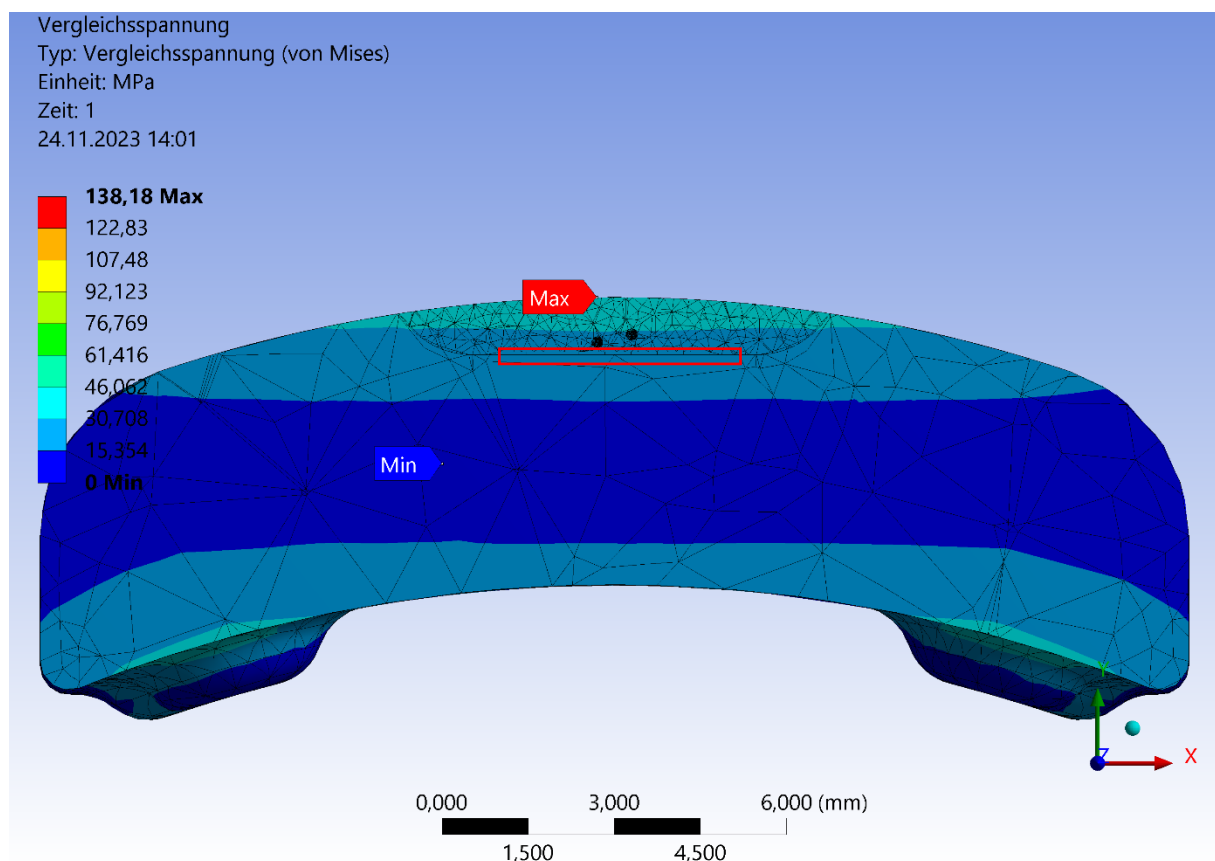


Abb. 90 FEM-Simulation: Querschnitt durch die Osteosyntheseplatte aus PEEK in der Variante mit Kabelkanal unter Biegebelastung, der rote Bereich markiert den DMS

Die PEEK Osteosyntheseplatte bietet viele Vorteile durch die niedrige elektrische Leitfähigkeit und Röntgendurchlässigkeit, allerdings sind die mechanischen Eigenschaften, insbesondere die Steifigkeit und Streckgrenze, deutlich geringer (s. Tabelle 8). Dies führt dazu, dass um eine gleichwertige mechanische Osteosyntheseplatte einzusetzen, die geometrischen Dimensionen deutlich erhöht werden müssten, insbesondere um die Torsions- und Biegesteifigkeit zu erhöhen. Die Schlussfolgerung eines ähnlichen mechanischen Verhaltens aus der Überlegung, dass die mechanischen Kennwerte, wie das E-Modul oder das Schubmodul, des Materials Knochen ähnlich zu den Kennwerten des Materials PEEK sind, ist nur korrekt, wenn die gleiche Geometrie verwendet wird (s. 2.1.3). Dies würde aber bei der OP deutlich größere Schädigungen hervorrufen, da viel mehr Platz benötigt wird, um beispielsweise eine röhrenartige Struktur einzubringen. Bei Osteosyntheseschrauben aus PEEK würde durch die ähnlichen mechanischen Eigenschaften u. U. ein lokaler Lockerungseffekt durch Abbau der

Knochenmasse verhindert werden können. Daher ist ein Material mit einer deutlich höheren Steifigkeit und Festigkeit als Knochen für Osteosyntheseplatten wünschenswert, damit auch kleinere Querschnitte die mechanischen Eigenschaften des Knochens nach der Fraktur ersetzen können. Titan bietet sich mit seinen mechanischen und biokompatiblen Eigenschaften an, auch wenn damit Vorteile wie Röntgendurchlässigkeit und niedrige elektrische Leitfähigkeit verloren gehen. Da die Hauptaufgabe einer Osteosyntheseplatte das Zusammenbringen und die Stabilisierung des Knochens sind (s. 2.5), sind die mechanischen Eigenschaften wichtiger für die Funktion als die Vorteile, die durch die Verwendung des Materials PEEK entstehen.

Daher bieten sich für die Anwendung des Material PEEK Frakturen an, an denen keine hohen mechanischen Lasten auftreten. Beispiele hierfür sind Frakturen am Kopf oder an Fingern. Für diese Anwendungsfälle ist insbesondere die Impedanzmessung der Fraktur interessant, da sehr kleine bzw. keine mechanischen Belastungen die Bestimmung der Fraktursteifigkeit und somit die Funktion des DMS nicht ermöglichen. Ein langfristiger Vorteil von PEEK Osteosyntheseplatten ist, dass bei diesen die Schrauben zukünftig mit zusätzlichem Fertigungs- und Herstellungsaufwand als Elektroden genutzt werden können, z. B. durch teilisolierte Schrauben und leitenden Gewinde-Inlays, welche eine innenliegende Kontaktierung mit der Elektronik besitzen. Bei Titanplatten ist durch die Materialwahl einerseits eine weitere Isolationsschicht zwischen Inlay und Plattenkörper notwendig, andererseits sind viele weitere designtechnische Herausforderung zu lösen (s. 2.5.3). Zusätzlich ist hier die Wahrscheinlichkeit deutlich höher, dass Leckströme und operative Beschädigungen der Isolationsschichten zu einem Stromfluss durch die Osteosyntheseplatte statt durch die Fraktur führen, da die Osteosyntheseplatte deutlich besser leitet als das Gewebe. Daher eignet sich PEEK durch seine dielektrischen Eigenschaften deutlich besser für instrumentierte Implantate, muss dafür allerdings eine Vergrößerung der Abmessungen in Kauf nehmen, um den mechanischen Belastungen standhalten zu können. Ob dies medizinisch gerechtfertigt ist, ist lokalisations- und fallabhängig und kann daher nicht pauschal beantwortet werden. Insbesondere für Platten am Finger, wo keine großen erwartbaren mechanischen Lasten wirken, aber kein Platz für designtechnischen Maßnahmen zum Festlegen des Stromflusses durch die Fraktur statt durch den Plattenkorpus zur Verfügung steht, wäre PEEK als Material gut geeignet. Mit der fortschreitenden Miniaturisierung, z. B. durch Nuten in der Osteosyntheseplatte oder durch Komprimierung der Elektronik, könnte dies als Anwendungsgebiet zukünftig in Frage kommen.

4.2 Verifikation der Funktionsfähigkeit von der entwickelten Osteosyntheseplatte

Dieser Abschnitt besteht aus drei Teilen:

1. eine Fraktursimulation, um den Nachweis der Unterscheidbarkeit der Heilungsphasen einer Fraktur mittels EIS zu erbringen;
2. die Bestimmung von Ersatzschaltbildern, um die gemessenen Ergebnisse mit den elektrischen Eigenschaften der vermessenen Bereiche zu verifizieren;
3. einer Überprüfung der vollständigen Funktion (DMS und EIS) der entwickelten Platte im Hinblick auf die gegenseitige Beeinflussung.

Humane In-vivo-Versuche sind für innovative Prototypen in der Forschung nicht ohne außerordentlichen Mehraufwand möglich, da die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen, welche nicht in vivo nachgewiesen werden sollen, regulative Voraussetzung für diese Testungen sind. Dies inkludiert bspw. die Nutzung eines QMS-Systems bei der Entwicklung, Nachweise zur biologischen, elektrischen und mechanischen Sicherheit sowie viele andere Nachweise der Einhaltung des aktuellen Stands der Technik (s. 2.6 & 4.3). In-Vivo-Messungen am Menschen benötigen ein fast vollständig zertifiziertes Produkt, welches einen sehr hohen Entwicklungsstand besitzt und schon kurz vor der Anwendung auf dem Markt ist. Für Forschungsfragen ist eine In-Vivo-Testung daher typischerweise nur für zertifizierte Medizinprodukte möglich und somit der In-Vitro-Test die realitätsnächste Alternative. Es wurde sich mit vielfältigen Maßnahmen bemüht, möglichst realitätsnah Daten zu gewinnen (s. 3.8). Trotzdem wird in der Wissenschaft darauf verwiesen, dass Unterschiede zwischen lebendigen und toten Geweben bestehen [60, 90], wodurch kein direkter Vergleich zu In-vivo-Messungen möglich ist, sondern lediglich eine gute Approximation. Beispielsweise ist der Flüssigkeitshaushalt in totem Gewebe nicht mehr gegeben, da Verbindung zum restlichen Körper zum Regulieren fehlt. Daher wurde mit einem großen Aufwand während Transport, Lagerung und Testung versucht, den ursprünglichen Status der Testobjekte beizubehalten und diese vor dem Austrocknen zu bewahren. Zusätzlich wurde der Effekt qualifiziert, um die Auswirkungen abzuschätzen. Ein weiteres, nicht-reversibles Beispiel ist der Verlust der Alpha-Dispersion nach dem Tod des Gewebes. Trotzdem kann ein aufgrund der Ähnlichkeit von Schweine- und Mensch-Femur ein Modell erstellt werden, welches die Frakturheilung eines Menschen gut simuliert und mit welchen Erkenntnissen über die erwartbaren In-vivo-Messergebnisse gewonnen werden können. Aufgrund dieser Modellauswahl kann das Ergebnis als sehr repräsentativ angesehen werden (s. 3.8). Des Weiteren kann dieses Modell zukünftig auch für andere Osteosyntheseplatten-Typen verwendet werden und somit die Vergleichbarkeit von In-Vitro-Testung insgesamt erhöhen.

Aufgrund der schon zahlreich vorhandenen Messwerte für die elektrischen Eigenschaften von den unterschiedlichen Gewebetypen des Knochens wird darauf verzichtet, weitere elektrische Eigenschaften anzugeben, da diese aufgrund der realitätsnahen Messanordnung aus den Messergebnissen nicht eindeutig zu einer stromübertragenden Fläche, unabhängig ob kapazitiv oder resistiv, bestimmbar sind. Der Einfluss dieser Größe und weiterer Einflussfaktoren wird in den Simulationen des Ersatzschaltbildes deutlich dargestellt und diskutiert (s. 4.2.2). Es werden die Ergebnisse daher mit der absoluten Impedanz und dem Phasenwinkel angegeben.

4.2.1 Fraktursimulation: In-vitro-Messungen am Femur eines Schweines

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der In-vitro-Messungen der elektrischen Impedanz in Form eines Bode-Diagramms mit den Absolutwerten und der Phasenverschiebung dargestellt. Detaillierte Informationen über den Messaufbau und -parameter sind in 3.8 beschrieben. Es wurden Messungen im Frequenzbereich zwischen 0,1 Hz bis zu 1 MHz durchgeführt, wobei pro Dekade zehn Messpunkte aufgenommen wurden. Für hochohmige Messungen ist die Genauigkeit und Fehlerabweichung der

Messung durch das Messgerät nicht eindeutig definiert (s. 11.4). Daher oder aufgrund von Fehlermeldungen des Messequipments wurden teilweise die Ergebnisse im Bereich zwischen 100 kHz und 1 MHz nicht dargestellt. Zu Beginn werden Ergebnisse der Voruntersuchung und der Langzeitmessung erläutert und daraus Erkenntnisse für die Messungen der simulierten Fraktur (s. 3.8.3) gewonnen. Im Anschluss werden die Ergebnisse der Fraktursimulation beschrieben. Abschließend werden in einem Vergleich der Messergebnisse, welche die unterschiedlichen Heilungsphasen einer Fraktur imitieren, die Daten erläutert und ins Verhältnis zum aktuellen Stand der Forschung (vgl. 2.5.3) gesetzt.

4.2.1.1 Voruntersuchungen und Langzeitmessung

Durch die Varianz und Anzahl der einstellbaren Parameter bei den EIS-Experimenten (s. Abschnitt 3.5) ist es notwendig Voruntersuchungen durchzuführen, um ideale Parameter für die Messung einer simulierten Heilung einer Knochenfraktur zu finden. Ein weiteres Ziel ist die Begrenzungen der Einsatzmöglichkeiten der Technik, um die dafür geltenden Bedingungen für die EIS-Experimente zu definieren. Für alle Voruntersuchungen wurde die Diaphyse eines Femurs von einem Schwein genutzt, um möglichst wenig Differenzen zu den Untersuchungen der Fraktursimulation zu erzeugen. Weitere Details des Messaufbaus für die Voruntersuchungen und Langzeitmessungen finden sich in Abschnitt 3.8.3.

Im ersten Schritt wurde der Einfluss der Amplitude des Eingangssignals betrachtet. Grundsätzlich gilt, dass eine Erhöhung des Eingangssignals das SNR (s. 2.3.3.1) verbessert und somit erstrebenswert ist. Es gibt allerdings für das maximale Eingangssignal bei diesen Versuchen einschränkende Faktoren, wodurch ein biologischer und ein technischer Grenzwert ableitbar sind. Der biologische Grenzwert leitet sich zum einem daraus ab, dass die Untersuchung nicht gewebebeschädlich sein darf. Spannungen ≤ 100 mV (quadratischer Mittelwert – QMW) sind für Gewebe unschädlich [12, 41]. Allerdings soll die abfallende Spannung auch nicht die umgebenden Nerven reizen, deren Aktionspotenzial zwischen ca. -70 mV bis 30 mV variiert. Die Spannbreite entspricht auch 100 mV, damit allerdings in näherer Umgebung keine synaptischen Prozesse ausgelöst werden, sollte die maximale Spannungsänderung geringer als 100 mV ausfallen. Zum Auslösen eines Aktionspotenzials werden zwar nur 30 mV benötigt, diese fallen allerdings im Messsystem über 2 cm ab, sodass der Spannungsabfall über einen Zellkörper (einige Mikrometer) um ein Vielfaches geringer ausfällt. Die technische Grenze wird durch die für die Ermittlung einer Impedanz notwendigen Kriterien der Linearität und Stabilität (s. 2.3.3.1) bestimmt. Ein nicht-linearer Bereich wird oftmals bei Werten ≥ 10 mV (QMW) erreicht. Dies ist allerdings abhängig von dem Elektrodenmaterial und der Elektrolyt-Lösung [41, 58]. Für Platinelektroden ist bei 50 mV ein lineares Verhalten nachgewiesen, wobei höhere Amplituden zu einer starken Verringerung der Impedanz im niedrigfrequenten Bereich geführt haben. Daher wurde eine Amplitude von 50 mV für Platinelektroden als optimal für die Stabilität beschrieben mit relativen Standardabweichungen von unter 5 % [58]. Aufgrund dieser beiden Grenzen wurden zwei Amplituden festgelegt und getestet, um den Einfluss auf das SNR auf das Ergebnis zu untersuchen und zu bewerten ohne die technische noch die biologische Grenze zu überschreiten: 10 mV und 50 mV. Bei geringem Einfluss auf das Ausgangssignal wird die niedrige Spannungsamplitude bevorzugt, um eine erhöhte Sicherheit zu erreichen. Bei deutlich sichtbarem Einfluss kann die größere Amplitude genutzt werden, da diese auch innerhalb der biologischen und technischen Grenze liegt und die Ergebnisse relevant bleiben.

Die Ergebnisse der Untersuchung sind im Anhang 11.7 in Abb. 131 dargestellt. Der Messungen mit 10 mV und 50 mV Eingangsspannung erzeugen in den niedrig- und hochfrequenten Bereichen ähnliche Messergebnisse. Die erhöhte absolute Impedanz der Messung mit 10 mV weicht zwischen 10^2 und 10^4 Hz am stärksten ab. Hier ist ein Faktor von ca. 6 zwischen den Ergebnissen der absoluten Impedanz der

aufeinander folgenden Messungen nachweisbar. Diese Schwankungen verdeutlichen, dass keine vergleichbaren und verlässlichen Messergebnisse mit 10 mV Messsignal erreicht werden können. Auf dieser Varianz basierend ist die Standardabweichung bei den Messungen mit 10 mV deutlich größer. Dass die Standardabweichung im mittleren Frequenzbereich sich so viel deutlicher unterscheidet, weist auf frequenzabhängige ionische Reaktionen hin, welche bei den 10 mV Messungen einen stärker ausgeprägten Einfluss auf die Messergebnisse haben. Die Standardabweichung dieser Messung und Mittelwerte der Messung mit 50 mV überschneiden sich durchgängig. Dies trifft für jeden Frequenzbereich zu, sowohl bei der Phasenverschiebung als auch bei den Absolutwerten der Impedanz. Aus den Messreihen kann abgeleitet werden, dass eine erhöhte Eingangsspannung von 50 mV die Streuung nachweislich sichtbar verringert. Auffällig ist, dass die Standardabweichung in den mittleren Frequenzen ansteigt und zu den äußeren Bereichen abfällt. Eine Hypothese, um dies zu erklären, ist, dass Ionen, welche besonders stark auf Austrocknungseffekte, chemische Reaktionen an den Elektroden sowie Dispersionen reagieren, in diesem Frequenzbereich stärker die Impedanz prägen als in anderen Frequenzbereich. Austrocknungseffekte, chemische Reaktionen an den Elektroden sowie Dispersionen verändern sich mutmaßlich über den zeitlichen Verlauf, was in den nachfolgenden Untersuchungen erläutert wird. Da diese Auffälligkeit über die anderen Messungen kohärent erhalten bleibt, kann davon ausgegangen werden, dass weitere Informationen über das biologische System aus dem beobachtbaren Effekt abgeleitet werden können, welche bei der Interpretation der Daten helfen können. Dies kann in zukünftigen Experimenten vertieft untersucht werden. Die einzelnen Testungen implizieren, dass das Messsignal im linearen Bereich bleibt. Somit wird für alle nachfolgenden Testungen 50 mV als Eingangssignal gewählt, um die Standardabweichung möglichst gering zu halten. Eine weitere Minimierung der Streuung kann durch vielfache Messung und anschließender Mittelung erreicht werden. Dies ist aufgrund der Zeitdauer einer Messung (ca. 5 Minuten) problemlos möglich. Daher wird die Streuung ab dieser Stelle nicht mehr detailliert dargestellt und nur bei großen Auffälligkeiten weitergehend untersucht.

Als Elektroden wurde ein Stück Kupferlackdraht (Durchmesser: 0,5 mm), dessen Lack am Ende der Elektrode thermisch entfernt wurde, eine Stahlnadel (Durchmesser: 0,9 mm) und der verchromte Kupferdraht, welcher als Elektrode des ersten Prototypens verwendet wurde, eingesetzt. Deren Einfluss wurde in den nachfolgenden Messungen betrachtet. Die Messergebnisse sind in einer Grafik (s. Abb. 91) festgehalten. Es ist erkennbar, dass der Messaufbau in Form der Elektroden einen wesentlichen Einfluss auf das Messergebnis hat. Die Messungen an der Stahlnadel zeigen einen starken Anstieg der absoluten Impedanz in den niedrigen Frequenzen. Dies führt zu einem Abstand bei 0,1 Hz, der bis zu zwei Größenordnung höher liegt (ca. 1 M Ω). Dies kann durch einen teilweisen Kontaktverlust zwischen der zulaufenden Nadel und dem Knochenmark begründet sein, was auch zu dem hohen Anteil an imaginärer Impedanz passt (höchste Phasenverschiebung). Daher werden, um die Vergleichbarkeit zwischen den Kupferlackdraht und verchromten Kupferdraht darstellbar zu machen, die absoluten Impedanzen ausgeblendet. Mit diesem Ergebnis kann gezeigt werden, dass eine Kontaktprüfung durch die Impedanzmessungen durchgeführt werden kann. Damit ist ein Eignungsscheck bzw. eine Verifizierung des Messsystems aus den Messdaten ableitbar. Allerdings zeigt auch der Verlauf der Impedanz des Kupferkabels eine abweichende Phasenverschiebung und deutliche Unterschiede bei den Absolutwerten. Dies hebt die Wichtigkeit eines stabilen Messaufbaus hervor, um die Erzeugung vergleichbarer Messdaten sicherzustellen. Somit lässt sich festhalten, dass die Elektrodenwahl einen wesentlichen Einfluss auf das Messsignal hat.

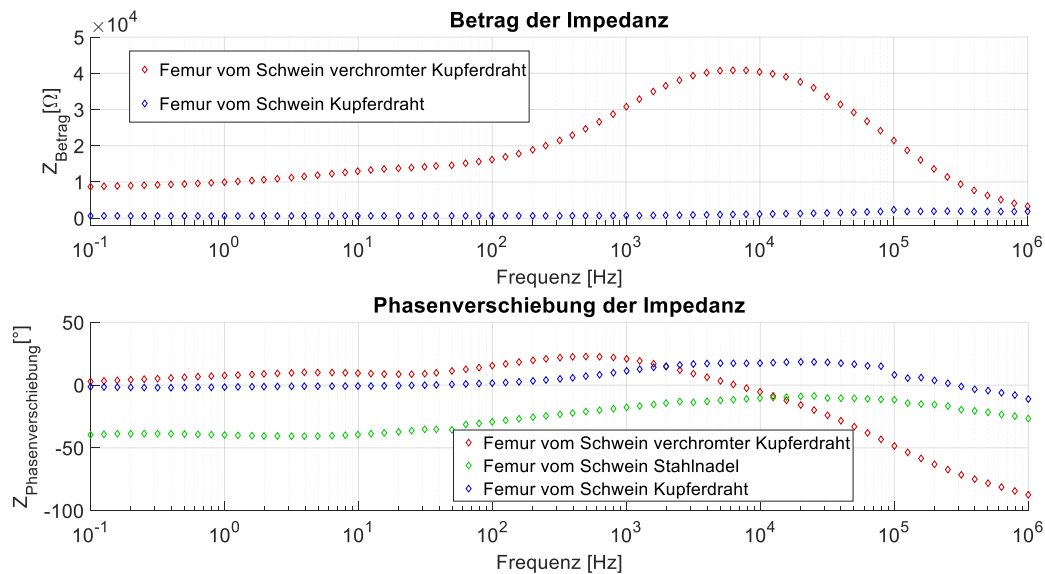


Abb. 91 EIS-Messergebnisse der Voruntersuchung: Betrachtung des Einflusses verschiedener Elektroden (Kupferlackdraht, Stahlnadel und verchromtes Kupferkabel)

Anschließend wurden Experimente durchgeführt, um zu prüfen, ob unterschiedliche Spaltbreiten mithilfe der Impedanzanalyse nachweisbar sind. Dies ist in Abb. 92 grafisch dargestellt. Für die Untersuchungen wurde die Diaphyse des Femurs des Schweines mit der Handsäge getrennt. Im Anschluss wurden mithilfe der Halterung verschiedene Spaltabstände eingestellt, wobei nach dem Einstellen immer der geringste Abstand zwischen den beiden Enden des Knochens gemessen wurde. Es wurde 1 mm, 2 mm und 5 mm Spaltbreiten erzeugt und diese im Anschluss mit Schweineblut (simuliertes Hämatom) gefüllt, um einen elektrischen Kontakt zwischen den Enden sicherzustellen. Die Ergebnisse zeigen, dass eine größere Spaltbreite zu einer niedrigen Impedanz führt. Dies kann trotz Schwierigkeiten Blut im Knochenspalt zu halten (s. 3.8.3) deutlich mit den elektrischen Eigenschaften vom Blut (s. Abb. 24) im Verhältnis der elektrischen Eigenschaften von Knorpel (s. Abb. 26) korreliert werden. Durch eine geringere Fläche wird der elektrische Widerstand proportional erhöht (s. Formel (15)), was zu einer höheren absoluten Impedanz im Falle von längeren Abschnitten mit kleinen Flächenanteil von Blut führen würde trotz der besseren elektrischen Leitfähigkeit des Blutes. Allerdings sind die Verläufe der Impedanz mit den verschiedenen Spaltbreiten deutlich unterscheidbar. Anhand der Formel ist erwartbar, dass die Veränderung durch eine abnehmende Fläche sich ungefähr linear verhält. Durch das Hinzufügen vom Blut hat sich die Impedanz verringert, da Blut im Verhältnis zu Knochenmark eine Steigerung der elektrischen Leitfähigkeit von einem Faktor von ca. $4 \left(\frac{0,25 \text{ S/m}}{0,9 \text{ S/m}} \right)$, Abb. 24 & Abb. 26) erzeugt, wobei eine geringe Benetzungsfläche diesen Effekt vermindern wird. Dies ist in den Ergebnissen (Reduktion der Impedanz durch mehr Blut) erkennbar, insbesondere, sodass eine größere Veränderung des Spaltmaßes zu ausgeprägteren Veränderungen der Impedanz führt. Außerdem wird somit ersichtlich, dass die Sensitivität durch ein höheres Spaltmaß erhöht wird, da die Veränderungen der elektrischen Eigenschaften stärker ausfallen. Somit lässt sich festhalten, dass eine Differenzierung verschiedener Spaltbreiten mittels EIS möglich ist. Allerdings ist diese aufgrund der multifaktoriellen Beeinflussung der Ergebnisse (Veränderung der Menge, Benetzungsgrad am Frakturspalt, Eindringen in das Knochenmark, Konglomeration) nicht eindeutig rückwirkend ermittelbar. Ein weiterer interessanter Aspekt der Messung ist die Steigung im hochfrequenten Abschnitt. Diese ist durch die sog. Beta-Dispersion erklärbar (s. 4.2.1.3), welche zu einer Abnahme der Permittivität führt (Anstieg) und einem anschließenden Anstieg der Leitfähigkeit (Abfall). Der Anstieg ist für alle Messungen erkennbar, der Abfall für die Messungen mit einem größeren Knochenspalt lässt

sich insbesondere im Hinblick mit den anderen Messergebnissen vermuten. Diese physikalische Aktivität des Gewebes zeigt, dass der Verlauf der Ergebnisse durch das Blut im Frakturspalt beeinflusst wird, was die Einflüsse unterschiedlicher Gewebetypen auf die Messung verdeutlicht.

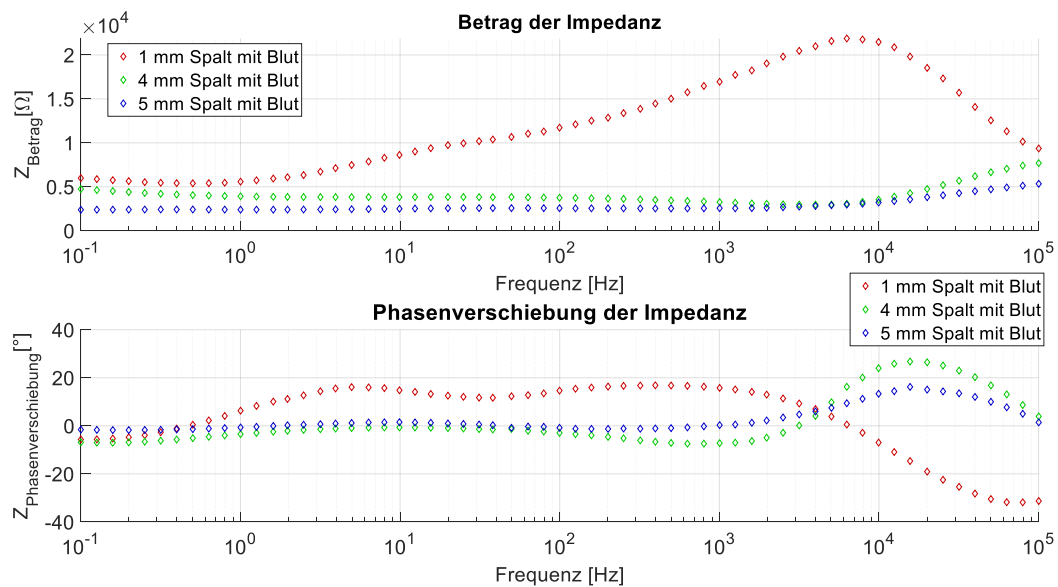


Abb. 92 EIS-Messergebnisse der Voruntersuchung: Betrachtung des Einflusses verschiedener Spaltbreiten (1 mm, 4 mm, 5 mm) zwischen den Knochenenden, welche mit Blut gefüllt sind

Nach der Untersuchung zur Differenzierung von unterschiedlichen Spaltbreiten wurde geprüft, ob biologische Materialien, welche im Knochenspalt während der sekundären Heilung vorkommen, differenzierbar sind. Hierbei wurde neben Blut auch Faserknorpel aus der Bandscheibe sowie Bindegewebe der Patellasehne in einen Knochenspalt von 1 mm eingefügt und mittels EIS vermessen. Die Ergebnisse von dem während der Heilung vorkommenden Blut und Knorpel sind in Abb. 93 visualisiert. Der Einfluss auf die Absolutwerte der Impedanz ist differenzierbar, wobei die Werte zwischen 1,3 bis 10 k Ω variieren. Der Faserknorpel erzeugt in den höheren Frequenzbereichen die niedrigsten Werte der Impedanz. Dies ändert sich bei einer Frequenz von ca. 100 Hz, da in diesem Bereich Blut die niedrigsten Absolutwerte aufweist. Das zusätzlich vermessene Bindegewebe der Patellasehne hat durchgängig die höchsten Absolutwerte und ist gut differenzierbar von den anderen Gewebetypen. Die Phasenverschiebung variiert maximal um ca. 25°. Alle Phasenverschiebungen sind deutlich differenzierbar. Es ist eindeutig erkennbar, dass auch kleine Frakturspalte deutlichen Einfluss auf das Messergebnis in Abhängigkeit von dem füllenden Gewebe haben. Damit wird das Proof of Principal für den vorliegenden Demonstrator erbracht. Somit lässt sich festhalten, dass die relative Differenzierung verschiedener Stadien in der sekundären Knochenheilung möglich ist.

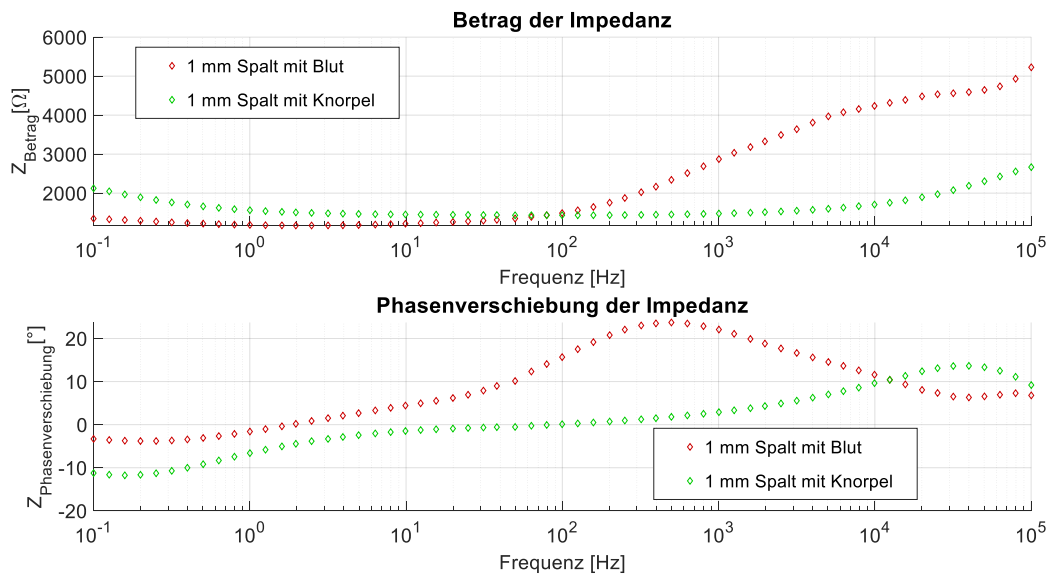


Abb. 93 EIS-Messergebnisse der Voruntersuchung: Betrachtung des Einflusses verschiedener Gewebetypen im Knochenspalt (Faserknorpel, Patellasehne, Blut)

Nachfolgend wurde untersucht, ob neben der relativen Differenzierung auch eine absolute Differenzierung der unterschiedlichen Gewebetypen im Spalt zwischen den Knochenenden möglich ist. Hierfür wurde ein zweiter Knochen durchgesägt und eine äquivalente Spaltbreite von 1 mm gewählt. Dieser Spalt wurde auch mit Faserknorpel aus der Bandscheibe und Bindegewebe aus der Patellasehne gefüllt und vermessen. Auf Blut wurde aufgrund der Komplexität den Knochenspalt abzudichten (s. 3.8.3) verzichtet. Es wurden große Differenzen zwischen den Absolutwerten und den Phasenverschiebungen sowie der Standardabweichung der beiden Knochen festgestellt. Dies lässt sich mit verschiedenen Umständen begründen. Da wären zu einem Unterschied im Messaufbau, z. B. durch die mechanische Stabilität des Anschlusses oder dem Kontakt zwischen Elektroden und Knochen bzw. Spaltmaterial und Knochenmark, ein großer möglicher Einflusspunkt. Zum anderen sind die Unterschiede der elektrischen Eigenschaften des Gewebes einflussreich. Diese Eigenschaften können beispielsweise durch stärkeres Austrocknen oder eine andere chemische Zusammensetzung zustande kommen. Somit lässt sich festhalten, dass die absolute Differenzierung verschiedener Stadien in der sekundären Knochenheilung schwierig ist. Aufgrund dessen wurde als Entwicklungsparameter für die Prototypen der Osteosyntheseplatten eine hohe mechanische Stabilität des Anschlusses hinzugefügt. Außerdem wurde im Anschluss bei den Experimenten darauf geachtet, die Bohrung für die Elektroden lediglich durch die Kortikalis und Spongiosa des Knochens einzubringen, sodass die Elektroden beim Einstecken vollständig vom Knochenmark ummantelt werden. Es wird aus den Ergebnissen abermals deutlich, dass eine relative Differenzierung auch bei kleinen Spaltbreiten ermöglicht wird.

Nach den Voruntersuchungen mit verschiedenen Elektroden, Eingangsamplituden, Knochenspaltabständen und Gewebetypen im Knochenspalt wurden Langzeitexperimente durchgeführt. Die Langzeitexperimente wurden mit einem unfrakturierten Femur und mit einem durchtrennten Knochen erprobt, wobei der erzeugte Knochenspalt von 2 mm mit Blut gefüllt war. Hierfür wurden im ersten Schritt für beide Varianten alle fünf Minuten drei Messungen durchgeführt über einen Zeitraum von ca. einer Stunde. Dabei wurde der Messaufbau nicht verändert. In der Tendenz hat dies zu einer steigenden absoluten Impedanz geführt, wie dies auch in vorherigen Untersuchungen ersichtlich ist. Die Ergebnisse von vier aufeinanderfolgenden Messreihen werden in der nachfolgenden Abb. 94 präsentiert. Es ist erkennbar, dass der Verlauf der Messergebnisse sowohl bei den Absolutwerten der Impedanz als auch bei deren Phasenverschiebung sehr ähnlich verlaufen.

Zum Überprüfen der gewonnenen Erkenntnis, dass der Zeitunterschied zwischen zwei Messungen das System und das Gewebe mit Knochen für die geplanten Experimente keine ausgeprägten Abweichungen in den Messergebnissen erzeugt, wurden die Experimente an einem anderen Knochen ohne Trennung wiederholt. Die Messwerte zeigen zusätzlich auch die Unterscheidbarkeit der Ergebnisse durch Neujustierung des Messaufbaus und Änderung des Messobjektes (Knochen). Die Ergebnisse unterstreichen, dass durch relative Änderungen Heilungsprozesse zwar eindeutig differenziert werden können, absolute Messwerte allerdings aufgrund des Einflusses des Zeitpunktes der Messung schwer interpretierbar sind. Alle Messungen in Abb. 94 zeigen unter 10^2 Hz und über 10^5 Hz nahezu identische Absolutwerte und Phasenverschiebungen der Impedanz. Da sich die nachfolgenden Messreihen nahezu identisch zu den vorherigen Ergebnissen gestalten, ist lediglich von kleinen Messartefakt durch die zeitliche Verschiebung der Experimente auszugehen. Die höheren Abweichungen beim simulierten Hämatom können mit externen Einflüssen, z. B. durch das Abfließen von Blut in das Knochenmark oder eine abnehmende Benetzungsfläche, erklärt werden. Diese Ausreißer scheinen auch bei gleichmäßigen Messaufbau auftreten zu können. Bei Messungen mit Blut im Knochenspalt wurde fortan bei allen Experimenten insbesondere auf eine kurze Einwirkungsphase geachtet. Somit lässt sich festhalten, dass die zeitliche Komponente auf die Messergebnisse innerhalb eines kurzen Zeitraumes von ca. einer Stunde auch bei unterschiedlichen Knochen, Gewebetypen und Messaufbauten einen relativ geringen Einfluss hat. Dieses Ergebnis rechtfertigt auch die Nutzung und Zusammenführung von den Messergebnissen mehrerer Versuchsreihen hintereinander. Insbesondere bei den ersten Messungen sollte auf einen gleichmäßigen Verlauf geachtet oder die Ergebnisse im Zweifelsfall bei größeren Änderungen verworfen werden. Der charakteristische Berg im Bereich um ca. 10 kHz findet sich im Vergleich bei den drei Messungen mit Blut wieder (s. Abb. 92, Abb. 93, Abb. 94), wobei leichte Variation der Frequenzbereiche deutlich werden, welche auch aufgrund von Abweichungen der Frakturspalten auftreten können.

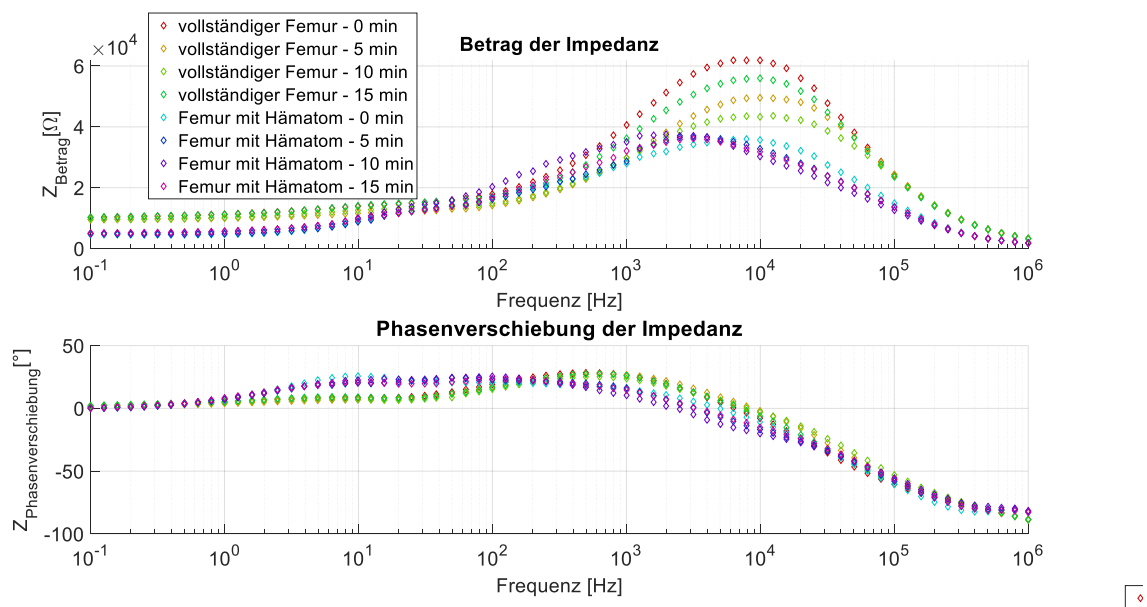


Abb. 94 EIS-Messergebnisse der Langzeituntersuchung: Messungen im Fünf-Minuten-Takt über einen Zeitraum von ca. einer Stunde am durchgängigen Knochen

Die Langzeitversuche mit dem durchtrennten Knochen mit Blut im Knochenspalt wurden im Anschluss ausgeweitet auf einen Zeitraum von drei Tagen. Die Messergebnisse vom zweiten und dritten Tag, jeweils eine Messreihe gemittelt aus drei Einzelmessungen, sind im Anhang (s. Abb. 132) visualisiert. Die großen Unterschiede zwischen den Messungen, auch im Vergleich zu den Messreihen am ersten Tag, werden deutlich. Beim optischen Überprüfen des Knochenspalts fiel auf, dass das Blut

eingetrocknet ist, ebenso wie das Knochenmark, was die große Veränderung der Impedanz erklärt. Dies bedeutet, dass die Komponente Zeit auf lange Sicht einen entscheidenden Einfluss hat, dieser allerdings bei kleinen Zeitskalen (z. B. eine Stunde) keinen großen Einfluss ausübt. Somit lässt sich festhalten, dass die zeitliche Komponente über lange Zeiträume einen großen Einfluss gewinnt. Dies gilt insbesondere, sobald sich das vermessene System verändert, z. B. durch Austrocknung oder Abfluss vom Blut. Austrocknung ist im entwickelten Testaufbau nicht verhinderbar, wodurch in jedem Experiment kleine Artefakte auftreten. Daher wurde im Folgenden sehr darauf geachtet, den Einfluss zu minimieren (schnelle Testphasen, optische Prüfung).

Als finalen Vergleich der Messergebnisse der Voruntersuchungen wurden die ersten Messreihen von drei getesteten Knochen miteinander verglichen. Die Knochen unterscheiden sich durch den Zeitraum der Lagerung und dem Zeitraum zwischen Messung und Entnahme aus der Kühlung. Es sind deutliche Unterschiede in den Absolutwerten in hohen Frequenzbereichen erkennbar. Trotzdem sind die Tendenzen des Messverlaufes gleichbleibend – ein Anstieg der variabel zwischen 100 Hz und 1 kHz gipfelt und anschließend deutlich abfällt. Die ersten Messungen haben außerdem in den niedrigfrequenten Bereichen lediglich geringe Abweichungen, sowohl bei den Absolutwerten als auch den Phasenverschiebungen. Das Ergebnis zeigt, dass die Differenzen durch den Messaufbau, den Zeitraum der Lagerung und individuelle Abweichung des Knochens einen großen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Nichtsdestotrotz bleiben die Verläufe gleich, sodass eine Unterscheidung zu anderen Gewebetypen wahrscheinlich bleibt. Somit lässt sich festhalten, dass zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit der Messaufbau sehr stabil gestaltet werden muss, die Knochen möglichst frisch getestet werden sollten und dabei insbesondere auf Austrocknung geachtet werden muss. Es wird außerdem unterstrichen, dass absolute Werte kaum kategorisiert werden können, aber die relative Veränderung der elektrischen Eigenschaften durch die Heilung messbar ist.

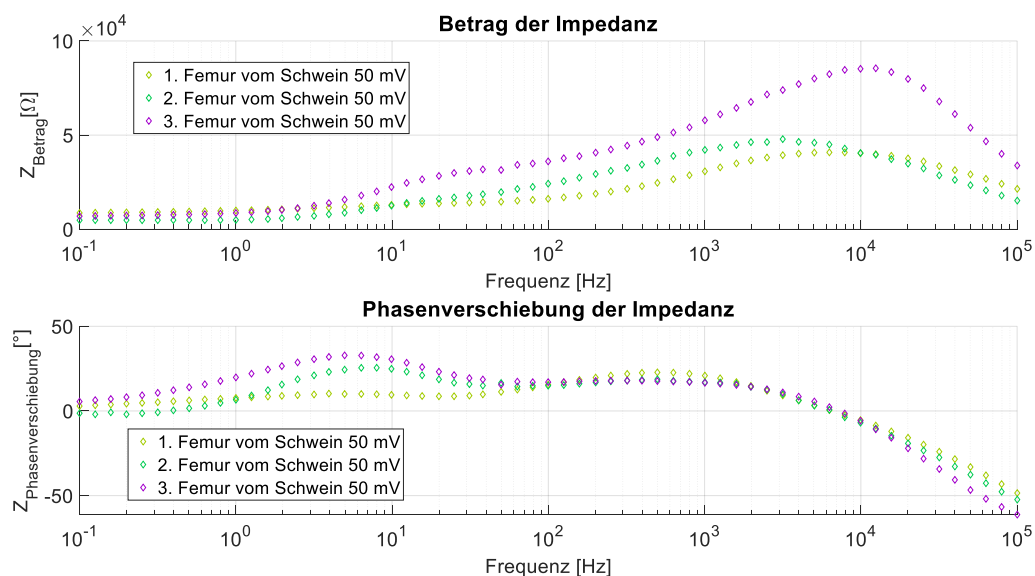


Abb. 95 EIS-Messergebnisse der Voruntersuchung: Vergleich der ersten Messreihen bei unterschiedlichen Knochen

4.2.1.2 Messungen an der simulierten Femurfraktur

Nach der Umsetzung der sich aus den Voruntersuchungen und Langzeitmessung ergebenden Anforderungen innerhalb der Entwicklung an den Prototypen der Osteosyntheseplatte wurden die Experimente mit einer simulierten In-vitro-Fraktur eines Femurs vom Schwein mit den finalisierten Prototypen durchgeführt, um die Funktionsfähigkeit und ein Proof of Principle des entwickelten Prototypens zu demonstrieren. Der verwendete Prototyp ist ausführlich in Abschnitt 4.1 beschrieben.

Der in den Voruntersuchungen bestimmte Amplitudenwert des Eingangssignals von 50 mV wurde für die weiterführenden Messungen der simulierten Fraktur gewählt, da dies zu aussagekräftigeren Ergebnissen (geringere Streuung) führt (s. 4.2.1.1) und trotzdem um den Faktor zwei kleiner ist als die 100 mV, welche bei In-vivo-Tierversuchen mit einer Osteosyntheseplatte genutzt wurden [12]. Dies wurde auch gemacht, um Nervenstimulation zu vermeiden und die Linearität der Messreihen sicherzustellen. Es wurde für diese Untersuchung der gleiche Schweineknochen verwendet, um Variationen aufgrund der individuellen Eigenschaften von verschiedenen Knochen auszuschließen. Dafür wurde ein stärkeres Austrocknen des Knochens während der Messungen in Kauf genommen. Die Spaltbreite für die Untersuchungen beträgt ca. 2 mm, wobei keine Dislokation (Verschiebung zwischen den Frakturrenden) beobachtbar waren.

Es wurden vor der Durchführung der dargestellten Messungen die frakturnahen Schrauben eingebracht und die Ergebnisse verglichen mit Messungen ohne frakturnahe Schrauben. Da bei der Prüfung keine Unterschiede erkenntlich wurden, ist davon auszugehen, dass der Pfad des elektrischen Stromes nicht über die Schrauben verläuft.

Die Ergebnisse der drei unterschiedlichen Frakturstadien, gesunder Knochen ohne Fraktur, kurz „ohne Bruch“, frakturierter Knochen mit Blut in der Fraktur, kurz „mit Hämatom“ und frakturierter Knochen mit Knorpel in der Fraktur, kurz „mit Knorpel“, werden im Folgenden einzeln dargestellt und beschrieben. Im Anschluss werden diese verschiedenen Stadien der Knochenheilung miteinander verglichen, um eine Differenzierung durchzuführen. Abschließend werden die Ergebnisse im Vergleich zu einer leitfähigen Pufferlösung dargestellt. Bei der nachfolgenden Diskussion in diesem Kapitel wird sich, wenn nicht explizit anders erwähnt, bei exakten Werten immer auf die gemittelten Werte der Experimenten-Reihen, bestehend aus den fünf einzelnen Experimenten, bezogen.

Die Ergebnisse am vollständigen Knochen (s. Abb. 96) zeigen, dass sich die absolute Impedanz zwischen 1900 und 6200 Ω bewegt. Die Veränderung der absoluten Impedanz ist einerseits auf Variation durch die Frequenzverschiebung zurückzuführen und andererseits auf eine Steigerung der Impedanz durch die zeitliche Differenz zwischen den Experimenten. Die Steigerung lässt sich neben anderen Aspekten auf Austrocknungseffekte zurückführen. Ein anderer Erklärungsansatz sind elektrochemische Reaktionen von den Elektroden mit der Elektrolyt-Lösung (Feuchtigkeit des Knochenmarks). Trotzdem ist ein nahezu identischer Verlauf zwischen den unterschiedlichen Experimenten festzustellen. Dieser ist zum Beispiel durch einen charakteristischen Anstieg im hochfrequenten Bereich mit einem Maximum zwischen 100 und 200 kHz beobachtbar. Bei steigender Frequenz fällt die Impedanz im Mittel auf 2,7 k Ω . Im Frequenzbereich zwischen 90 Hz und 30 kHz ist die Impedanz gleichbleibend um die 2 k Ω . Im niederfrequenten Bereich steigt die absolute Impedanz wieder an. Hier wird ein Maximum von $4772 \pm 1231 \Omega$ erreicht. Die Standardabweichung von ca. 1,2 k Ω verdeutlicht die Schwankungsbreite der absoluten Impedanz über den zeitlichen Verlauf. Gründe für diesen Verlauf (Abfall der absoluten Impedanz im Frequenzbereich bis 10^2 Hz und über 200 kHz) können die in Gewebe typischerweise auftretenden Alpha- und Beta-Dispersionen sein, welche in diesen Frequenzbereichen in der Literatur beschrieben werden (s. 4.2.1.3.). Der Anstieg der Impedanz zwischen 10-200 kHz ist damit aber nicht begründbar. Dieser ist vermutlich auf reine frequenzabhängige Eigenschaften des Gewebes zurückzuführen. Daher ist neben den besonders deutlich differenzierbaren äußeren Frequenzbereichen auch die Impedanz zwischen 100 Hz bis 1 kHz interessant, da hier weniger Einfluss durch die Dispersionen genommen wird.

Die Phasenverschiebung variiert zwischen 0,1 Hz bis 25 kHz um 0° mit einem lokalen Minimum um 10 Hz, was die These der Alpha Dispersion stützt. Dabei liegt das Maximum der gemittelten Kurve bei 22° (25,2 kHz) und das Minimum bei -16° (8 Hz). Im Frequenzbereich über 25 kHz fällt die

Phasenverschiebung auf -69° ab. Dies stärkt die Annahme, dass die in der Literatur als deutlich stärker ausfallende Beta-Dispersion hier beobachtet wird. Die Phasenverschiebung weicht deutlich weniger zwischen den Experimenten voneinander ab, was die These der Austrocknung als maßgebenden Effekt stützt. Die Standardabweichung erreicht ihr Maximum im hochfrequenten Bereich. Da in diesem Frequenzbereich die Impedanz am stärksten variiert, ist ein Unterschied in der Verschiebung von der resistiven zur kapazitiven Stromübertragung einleuchtend.

Im Vergleich zu den Messungen der Voruntersuchungen (s. Abb. 95) ist insbesondere der starke Abfall im niedrigfrequenten Bereich deutlich. Dies ist mit der Alpha-Dispersion, welche als erste nach dem Tod sich abbaut begründbar. Durch die schnelle Testung konnte diese in den Versuchen vermutlich ermittelt werden, was den Zugewinn durch die in den Voruntersuchungen gewonnenen Testbedingung deutlich nachweist. Dies würde dementsprechend auch im lebenden Gewebe messbar sein. Weitere Differenzen lassen sich durch die biologische Varianz der Knochen erklären.

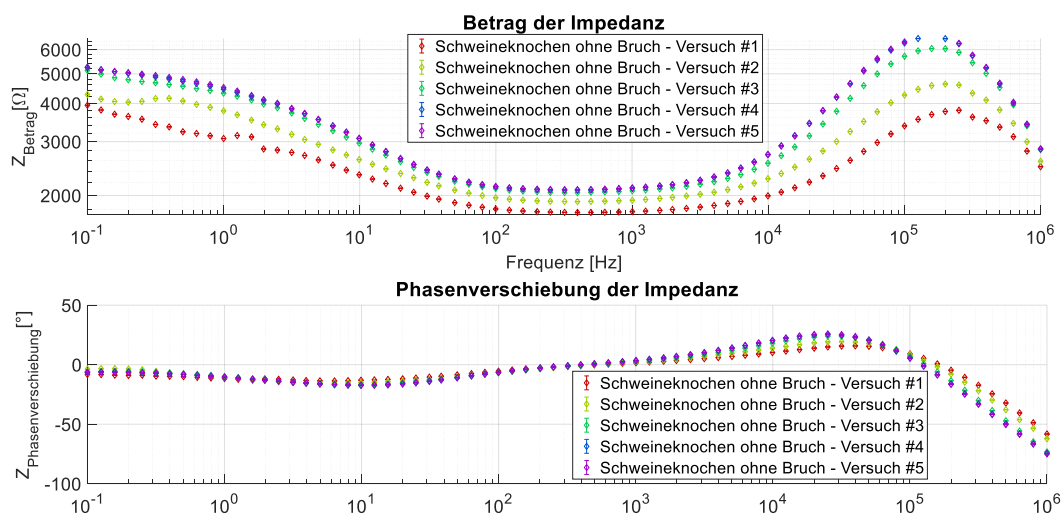


Abb. 96 EIS-Experimente mit den entwickelten Prototypen: Schweineknochen ohne Bruch - Einzelgraphen

Die Ergebnisse der Experimente am frakturierten Knochen mit simuliertem Hämatom werden einzeln in Abb. 97 dargestellt. Die absolute Impedanz variiert im beobachteten Frequenzbereich zwischen 1799Ω (16 kHz) und 2506Ω (316 kHz). Die Veränderung der absoluten Impedanz ist einerseits auf Variation durch die Frequenzverschiebung zurückzuführen und andererseits auf eine Steigerung durch die zeitliche Differenz zwischen den Experimenten. Ein anderer Erklärungsansatz ist eine leichte Verminderung der Benetzung des Knochenspalts mit Blut über die Messungen aufgrund der Schwierigkeiten beim Abdichten des Knochenspalts (s. 3.8.3). Alternativ sind elektrochemische Reaktionen von den Elektroden mit der Elektrolyt-Lösung (Feuchtigkeit des Knochenmarks) auch eine mögliche Erklärung. Dieser Austausch von ionisierten Molekülen sollte durch die Wahl von Platin als Elektrodenmaterial auf ein Minimum reduziert werden. Ein multifaktorieller Begründungsansatz bestehend aus mehreren dieser Einflussfaktoren ist wahrscheinlich die realistischste Annahme. Eine Ausnahme von der Steigerung der absoluten Impedanz durch die Zeit bilden Experiment 4 und 5. Der Veränderung der Impedanz über die Frequenz ist trotz der Streubreite vergleichbar. Die Messreihe 2 weicht durch einen starken Abfall zwischen $1,2 \text{ k}\Omega$ und $3 \text{ k}\Omega$ am stärksten von der gleichbleibenden Veränderung ab. Außerdem ist in dieser Messreihe ein starker Anstieg der absoluten Impedanz in den niedrigfrequenten Bereichen gemessen worden, wo hingegen bei den anderen Messreihen lediglich einen leichten Anstieg (Messreihe 2, 3 und 4) bzw. Abfall (Messreihe 1 und 5) messbar war. Die Veränderungen in diesem Frequenzbereich kann auf die Alpha-Dispersion zurückgeführt werden. Es

ist erwartbar, dass der Abfall der Impedanz bei niedrigeren Frequenzen auch für alle Messreihen nachweisbar wäre – äquivalent zu der Beta-Dispersion im hochfrequenten Bereich. Der charakteristische Anstieg im hochfrequenten Bereich mit einem Maximum ist bei 316 kHz beobachtbar. Von dem Minimum bei 16 kHz ist ein relativ gleichmäßiger Anstieg erkennbar, welcher bei der niedrigsten Frequenz von 0,1 Hz einen Wert von 2364 Ω erreicht. Dieser Anstieg kann an den frequenzabhängigen elektrischen Eigenschaften des mit blutgetränktem Knochenmark begründet werden. Alternative Erklärungsansätze sind elektrochemische Reaktionen oder eine Dispersion, welche aufgrund der Unterschiede der einzelnen Bestandteile über einen breitgestreckten Frequenzbereich verläuft.

Die Phasenverschiebung sinkt leicht zwischen 80 kHz von 5° bis 3 Hz auf -4° und steigt von da bis 0,1 Hz auf -4°. Im hochfrequenten Bereich fällt die Phasenverschiebung auf -55°. Die Phasenverschiebung weicht deutlich weniger zwischen den Experimenten voneinander ab als die absolute Impedanz, insbesondere zwischen 100 Hz und 10 kHz. Die Standardabweichung erreicht ihr Maximum im niedrigfrequenten und hochfrequenten Bereich. Diese beträgt ca. 7° (0,1 Hz) bzw. 60° (1 MHz). Für die massive Veränderung der Phasenverschiebung im Bereich zwischen 100 kHz und 1 MHz und den Abfall der Impedanzkurve ab 350 kHz ist die Beta-Dispersion eine bereits im vorherigen Abschnitt gut begründete Hypothese. Die größeren Abweichungen im niedrigfrequenten Bereich weisen auf die Alpha-Dispersion hin.

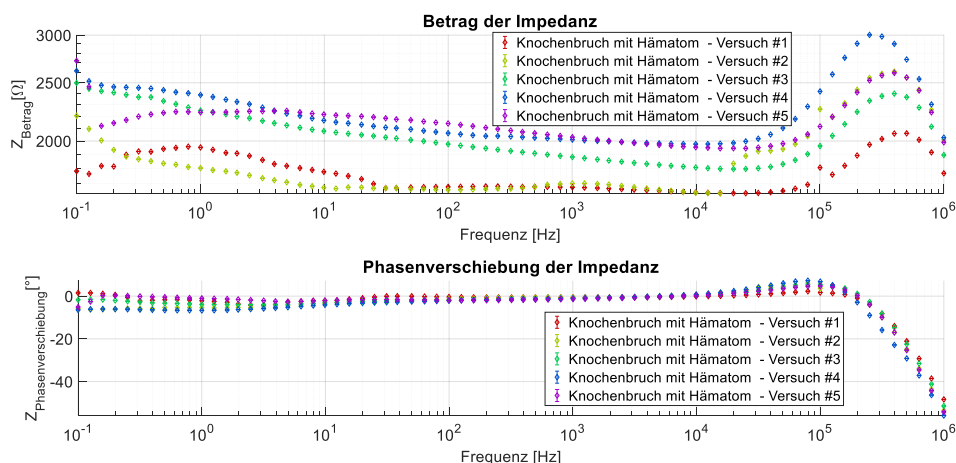


Abb. 97 EIS-Experimente mit den entwickelten Prototypen: Schweineknochen mit simuliertem Hämatom – Einzelgraphen

Die Ergebnisse der Experimente am frakturierten Knochen mit simuliertem bindegewebsartigem Kallus werden einzeln in Abb. 98 dargestellt. Die absolute Impedanz variiert im beobachteten Frequenzbereich zwischen 1847 Ω (16 kHz) und 2533 Ω (316 kHz). Die Veränderung der absoluten Impedanz ist einerseits auf Variation durch die Frequenzverschiebung zurückzuführen und andererseits auf eine Steigerung durch die zeitliche Differenz zwischen den Experimenten. Die Steigerung durch die zeitliche Differenz zwischen den Experimenten lässt sich vermutlich unter anderen Aspekten auf Austrocknungseffekte zurückführen. Zukünftig könnte dieser Effekt in Kombination mit vorherig ausführlich durchgeführten Feuchtigkeitsmessungen genutzt werden, um die Feuchtigkeit im Knochen und damit indirekt die Zusammensetzung des Knochenmarks (gelb/rot) zu untersuchen. Dass sich dieser Effekt bei allen Messungen über den zeitlichen Verlauf zeigt, stützt diese Hypothese. Ein anderer Erklärungsansatz sind elektrochemische Reaktionen von den Elektroden mit der Elektrolyt-Lösung (Feuchtigkeit des Knochenmarks). Eine Ausnahme von der Steigerung der absoluten Impedanz durch die Zeit bilden Messreihe 4 und 5, da die Messreihe 3 eine sehr hohe Steigerung der absoluten Impedanz im Vergleich zur Messreihe 2 erzeugt. Dies zeigt trotz des

erkennbaren Trends zur Steigerung der absoluten Impedanz mit fortschreitender Zeit auch die Varianz basierend auf kleinste äußere Änderungen und Messungen. Der Verlauf der Messreihen ist sehr ähnlich. Die auffälligste Abweichung findet sich in der Messreihe 1 im Bereich unter 1 Hz, wo der Anstieg der absoluten Impedanz steiler ist und dann im Gegensatz zu den anderen Messreihen leicht abfällt. Dies könnte auf der Alpha-Dispersion beruhen. Im niedrigfrequenten und hochfrequenten Bereich gibt es jeweils einen Anstieg der absoluten Impedanz, welcher im hochfrequenten Bereich bei allen Messreihen anschließend stark abfällt. Dies lässt auf die Beta-Dispersion schließen. Die Maxima betragen jeweils 2123 Ω (niedrigfrequenter Bereich, schwächer ausgeprägt) und 2533 Ω (hochfrequenter Bereich, stärker ausgeprägt), wobei beide danach abfallen auf 2071 Ω (0,1 Hz) und 1978 Ω (1 MHz). Im Bereich zwischen den ansteigenden Bereich von 4 Hz (1847 Ω) bis zu 15,7 kHz (1847 Ω) sind die Absolutwerte relativ gleichmäßig mit einer leichten Steigung und abschließend Abfall, welche das Maximum bei 126 Hz (1928 Ω) ausbildet. Dies basiert vermutlich auf den frequenzabhängigen Eigenschaften des Gewebes.

Die Phasenverschiebung variiert leicht um 0° mit einem kleinen Peak um 0,5 Hz (-5°). Einzige größere Ausnahme bildet der hochfrequente Bereich, in welchem die Phasenverschiebung auf -59° fällt. Dies stützt die Annahme, dass hier Dispersionseffekte im Gewebe auftreten. Die Phasenverschiebung weicht deutlich weniger zwischen den Experimenten voneinander ab als die absolute Impedanz. Die Standardabweichung erreicht ihre Maxima im niedrigfrequenten und hochfrequenten Bereich. Bei 0,1 Hz und 1 MHz beträgt diese 4°. Wieder sind Abfälle der absoluten Impedanz in niedrigfrequenten Bereich und über 300 kHz in Verbindung mit einer stärkeren Phasenverschiebung in den negativen Bereich. Dies lässt Alpha- und Beta-Dispersion als verursachende physikalische Effekte bei diesen Messungen vermuten.

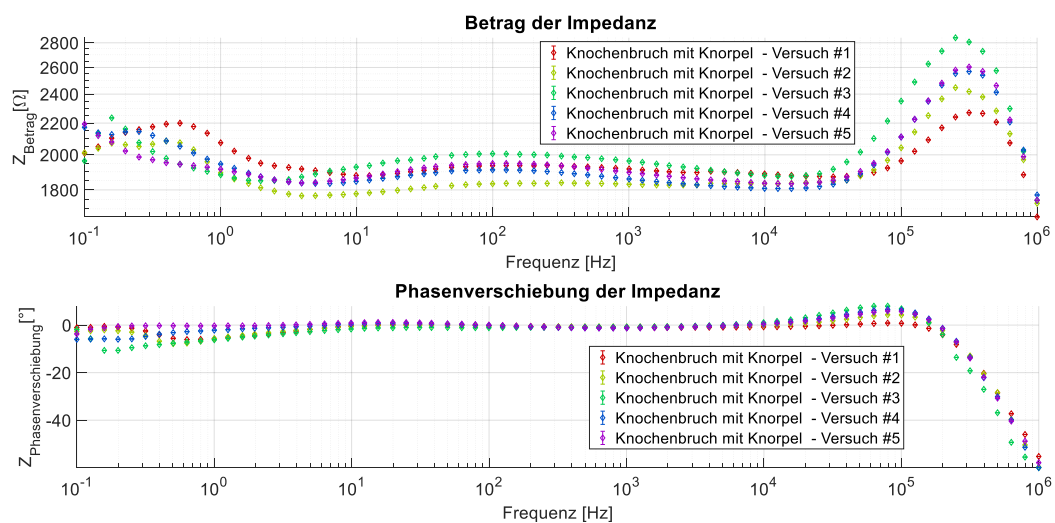


Abb. 98 EIS-Experimente mit den entwickelten Prototypen: Schweineknochen mit simulierter Knochenheilung (Knorpelfüllung im Bruch-alt) - Einzelgraphen

4.2.1.3 Vergleich und Diskussion

Die in den vorherigen Abschnitten diskutierten Impedanzkurven sind durch die elektrischen Eigenschaften, die elektrische Leitfähigkeit und die Permittivität, geformt. Der resistive Stromfluss wird durch Ionen oder größeren geladenen Teilchen, z. B. Zellen, welche frei beweglich sind, bestimmt. Der kapazitive Stromfluss wird durch Polarisierung, z. B. Ausrichtung oder Ladungsansammlungen, erzeugt. Auch dies basiert auf geladenen Teilchen, welche allerdings ihre Ausrichtung entsprechend des elektrischen Feldes verändern anstelle von Ladungstransport durch Bewegung. (s. 2.2) Daher ist die chemische Zusammensetzung sowie der strukturelle Aufbau des Gewebes, z. B. die Permeabilität der

Zellen, bestimmend für die gemessenen Kurven. Hierbei sind einerseits Abweichungen der Ionenkonzentrationen zwischen menschlichem und tierischem Gewebe, wie Blut, Knochenmark und Knorpel, erwartbar, andererseits Unterschiede im strukturellen Aufbau im lebendigen Gewebe erwartbar. Weiterhin ist selbst im Menschen eine breite Varianz basierend auf Ernährung, Krankheiten und weiteren Faktoren zu vermuten. Da alle diese Faktoren die Impedanzkurven wesentlich beeinflussen, ist nicht von einer direkten Übertragbarkeit auf In-Vivo-Versuche am Menschen auszugehen, aber von einer schematischen Gleichheit. Somit sind die abstrahierten Ergebnisse auch für zukünftige Anwendungen wertvoll, die genauen Messverläufe (Maxima, Minima und Dispersionskurven) sind aber nicht nutzbar.

Um die Ergebnisse der verschiedenen Messungen am Schweinefemur vergleichen zu können, sind die gemittelten Werte in der Abb. 99 gegenübergestellt. Es ist erkennbar, dass der Verlauf der absoluten Impedanz sowie der Verlauf der Phasenabweichung beim Schweineknochen ohne Bruch deutlich von den Ergebnissen der Messreihen mit simulierten frakturierten Knochen abweichen. Insbesondere die Bereiche mit einer hohen (10 kHz bis 1 MHz) und einer niedrigen (0,1 Hz bis 10 Hz) Frequenz unterscheiden sich durch einen erhöhten Betrag der Impedanz bei dem nicht-frakturierten Knochen. Dies deckt sich im hochfrequenten Bereich mit Ergebnissen der Literatur [26, 31, 126]. Ergebnisse über niedrigfrequente Frequenzen ohne Überlagerung von EDL-Artefakten (s. 2.3.3.3) liegen in der Literatur nicht vor. Die großen Unterschiede werden von einer hohen Änderungsrate begleitet, welche eine Differenzierung erschwert. Dies lässt auch die stabilen Bereiche um 10^2 bis 10^3 Hz als attraktiv für eine Unterscheidung erscheinen, da trotz der kleinen Änderungen diese nicht so stark frequenzabhängig sind und daher genauer bestimmt werden können. Durch die klinische Anwendung des Prototypens werden zukünftig noch robustere Datensätze generiert werden können, welche eine verbesserte Differenzierung der Gewebetypen erlaubt und weitere Erkenntnisse aufdecken kann.

Die Ergebnisse zwischen den Experimenten mit frakturierten Knochen differenzieren sich im Vergleich zu dem Schweineknochen ohne Bruch nicht so eindeutig. Trotzdem lassen sich Bereiche mit größeren Unterschieden lokalisieren. Im hochfrequenten Bereich ähneln sich die Ergebnisse sehr stark, in den niedrigeren Frequenzen unter 10 Hz ist ein stärkerer Anstieg der absoluten Impedanz bei den Messungen mit Hämatom beobachtbar. Dieser beträgt im direkten Vergleich ca. 300Ω bei 0,1 Hz. Dies zeigt, wie die gewonnenen Informationen durch die Erweiterung des Messspektrums in niedrigfrequente Bereiche ohne Überlagerung der EDL mit Hilfe der Verwendung der Vier-Leiter-Messtechnik eine Unterscheidung von zwei ähnlichen Zuständen ermöglichen. Die Ähnlichkeiten zwischen den Messungen können durch das Eindringen von Blut in das Knochenmark begründet werden. Da die Messungen mit Knorpel im Bruchspalt nach den Messungen mit Blut im Bruchspalt erfolgen, kann das Blut, welches in das Knochenmark eindringt und von diesem aufgenommen wird, nicht mehr entfernt werden. Dies würde allerdings auch im Falle einer echten Fraktur auftreten, da die Bildung eines Hämatoms vor der Bildung einer knorpelartigen Knochenstruktur bei der sekundären Knochenheilung auftritt (s. 2.4.3.2), weshalb sich für diesen Versuchsaufbau entschieden wurde. Die Differenz zwischen den beiden Messreihen lässt sich mit dieser Begründung nur auf die Änderung im Frakturspalt zurückführen. Knorpel wird in der Literatur mit einer ähnlichen Leitfähigkeit im Vergleich zu Blut beschrieben (vgl. Abb. 25 zu Abb. 24 und Tabelle 4), allerdings ist dies in einer starken Abhängigkeit mit dem Feuchtigkeitsgehalt des Knorpels verbunden [89]. Da dieser an den offenliegenden Gelenkflächen gewonnen wurde, welche besonders exponiert gegenüber Austrocknung sind, kann von einer stärkeren Austrocknung als beim restlichen Knochen, spezifisch dem Knochenmark, ausgegangen werden, womit das Ergebnis im Einklang mit der Literatur ist. Ein weiterer Einflussfaktor, welcher die Differenzierung weniger deutlich macht, ist die Menge an Blut, welche sich im Knochenspalt zum Zeitpunkt der Messung befindet. Da sich das Fixieren der Flüssigkeit

als äußerst komplex gestaltet hat, unter anderem durch den Abfluss durch das Knochenmark, kann es sein, dass nicht die gesamte Spalthöhe mit Blut benetzt war oder sich dies im Verlauf der Messung leicht verändert hat. Dies könnte auch zum Teil die sich steigernde absolute Impedanz über die fünf Einzelmessungen mit dem simulierten Hämatom begründen. Beide Effekte würde in einer realen Anwendung dazu führen, dass die Unterschiede in der absoluten Impedanz größer ausfallen. Da bereits im gemessenen Zustand eine Unterscheidung (kleine Unterschiede zwischen den Phasenverschiebungen, kleine Abweichung in der absoluten Impedanz zwischen 1 bis 10 Hz) möglich ist, wurden diese Effekte nicht weiter untersucht, da diese lediglich zu einer Verbesserung der Differenzierungsmöglichkeiten bei der Heilung führen würden. Diese ist aber schon mit dem jetzigen Messergebnis belegt.

In anderen Publikationen (s. 2.5.3) sowie in den Voruntersuchungen (s. 4.2.1.1) wurde auch bereits nachgewiesen, dass verschiedene Phasen der Knochenheilung differenzierbar sind und ein Proof of Principal der generellen Unterscheidungsmöglichkeit erbracht. Bei den einzigen In-vivo-Untersuchungen mit einer Osteosyntheseplatte [12, 29] wurden die Frequenzen 15 kHz und 100 kHz zur Differenzierung herangezogen und die Impedanz direkt im Knochenspalt gemessen. Im Speziellen liegen 10 bis 100 kHz in dem oberen Frequenzbereich, in welchem größere Unterschiede messbar sind. Der zweite Frequenzbereich, in welchem anhand größerer Differenzen eine eindeutige Unterscheidung möglich ist, ist der niedrigfrequente Bereich, welcher durch EDL-Artefakte in den anderen Untersuchungen nicht messbar ist. Im mittleren Bereich ist dafür von einer geringeren Frequenzabhängigkeit auszugehen, weshalb auch dieser Bereich für die Differenzierung attraktiv sein kann. Ein direkter Vergleich der Werte mit den In-vivo-Ergebnissen des Messsystems der Osteosyntheseplatte von Lin et. al (s. Abb. 33) ist aufgrund der Normalisierung und der Unterschiede im Messaufbau nicht direkt möglich. Durch den Einsatz von Elektroden um die Fraktur statt innerhalb der Fraktur (s. Lin et. al) konnte zusätzlich ein realistisch umsetzbarer Prototyp geschaffen werden, welcher im Gegensatz zu Messungen im Knochenspalt vermutlich nur marginale Auswirkung auf die Heilung hat. Als Forschungsansatz eignet sich die Messung im Frakturspalt zwar besser, da weniger Nebenbedingungen (Einfluss vom Knochenmark, Blut fließt ins Knochenmark ein, längere Abstände zwischen den Elektroden) auf das Ergebnis einwirken, aber im gewählten Anwendungsansatz werden potentielle Schäden oder Komplikationen im Heilungsprozess nicht durch das Medizinprodukt ausgelöst. Dies ist bei Elektroden im sich neubildenden Knochen wahrscheinlich, spätestens beim Entfernen der Elektroden.

Daher wird im Weiteren zum Vergleich die In-vitro-Messung mit einer Osteosyntheseplatte genutzt [14]. Einen deutlichen Unterschied zu diesen Messergebnissen des In-vitro-Aufbaus (s. Abb. 32) stellt der niedrigfrequente Bereich dar, welcher hier ohne die starke Überlagerung von Artefakten durch die EDL dargestellt wird. Dieser zeigt einen deutlichen Anstieg der absoluten Impedanz und eine negative Phasenverschiebung im Frequenzbereich um 10 Hz. Dies ist in diesen Untersuchungen aufgrund der Vielleitermessung nicht festzustellen. Damit eröffnet sich dieser weitere Frequenzbereich zur Differenzierung von Heilungsstadien, welcher mit dem entwickelten Prototyp erfasst werden kann und größere Potenziale für die ersten Heilungsstadien andeutet aufgrund der höheren Abweichung im Gegensatz zu den Impedanz-Unterschieden in den höheren Frequenzspektren.

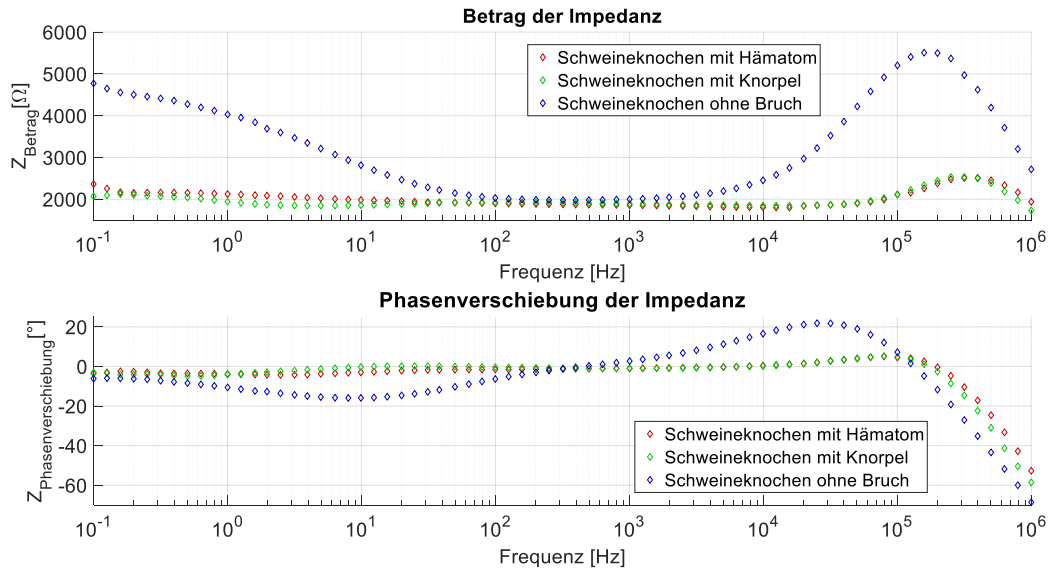


Abb. 99 EIS-Experimente mit den entwickelten Prototypen: Vergleich der verschiedenen Stadien der simulierten Fraktur

In der Abb. 100 sind die Verläufe der In-vitro-Messungen verschiedener Stadien einer Frakturheilung des entwickelten Prototypens mit einer leitfähigen Lösung (s. Abb. 66) gegenübergestellt. Durch den Vergleich mit einer bekannten Lösung kann die Genauigkeit des Messsystems deutlicher dargestellt werden. Es ist erkennbar, dass die Phasenverschiebung und die absolute Impedanz des entwickelten Messsystem stabil über den gesamten Frequenzbereich sind. Die größten Streuungen finden sich unter 1 Hz. Aus dem Vergleich kann geschlossen werden, dass die relativen Veränderungen der Messkurven für die In-vitro-Darstellung der Knochenheilung nicht systembedingten Abweichungen unterliegen. Des Weiteren kann mit der praktisch bestimmten Zellkonstante (s. 4.1.3) die elektrische Leitfähigkeit und Permittivität des Gewebes bestimmt werden. Dies setzt allerdings genaue geometrische Kenntnisse des stromdurchflossenen Gewebes voraus, weshalb an dieser Stelle darauf verzichtet wird. Im nächsten Abschnitt wird dies tiefgehender diskutiert. Dass die Unterschiede zwischen den Messreihen auch unabhängig von Austrocknungseffekten erkennbar sind, ist durch die schnelle Messung der Messreihen hintereinander und der Größe der Differenz zwischen den Messlinien sichergestellt. In In-vivo-Anwendung wird dieser Effekt durch die die Befeuchtung durch umliegendes Gewebe/Durchblutung nicht auftreten. Durch die großen Unterschiede zwischen dem ausgeheilten und den frakturierten Knochen ist eine Entwicklung der Kurvenverläufe der Impedanz über die Heilungsphase erwartbar, welche durch relative Differenzierung Heilungsphasen zugeordnet werden kann. Da die Impedanz durch das Blut im Frakturspalt (und dem Knochenmark) stark beeinflusst ist, ist das Vorliegen eines Hämatoms messbar und somit kann die Frakturheilung ab dem ersten Tag mittels Impedanzspektroskopie nachverfolgt werden. Damit ist eine kontinuierliche Beobachtung des Heilungsprozesses von Patientinnen und Patienten über den gesamten postoperativen Heilungszeitraum möglich im Gegensatz zu den vorherrschenden episodischen Messungen, welche durch klinisches Fachpersonal ausgeführt und interpretiert werden müssen.

Die differenzierbaren Bereiche decken sich mit den Frequenzspektren, in welchen die Alpha- und Beta-Dispersion von Gewebe [50, 51, 94, 101] beschrieben wird. Damit wären die Differenzierung im niedrigfrequenten Bereich vermutlich auf Gegenionen-Relaxation zurückzuführen [41, 64, 107], auch wenn die genaue Ursache für Alpha-Dispersion nicht abschließend geklärt ist [45, 90, 173]. Da die Alpha-Dispersion nach dem Tod sich schneller abbaut als die Beta- und auch die Gamma- und Delta-Dispersion [91], können die messbaren Unterschiede im In-vivo-Versuchen noch deutlicher auftreten

und somit die Differenzierbarkeit in dem niedrigfrequenten Spektren weiter verbessern. Dies ist auch ein potenzieller Grund, warum die Alpha Dispersion nicht in jeder Messreihe eindeutig erkennbar ist. Die Beta-Dispersion ist die im Gewebe am stärksten ausgeprägte Dispersion und basiert auf der Polarisierung von Zellen aufgrund der niedrigen elektrischen Leitfähigkeit der Zellmembran. Dies tritt in den höheren Kilohertz- und niedrigen Megahertz-Spektren bei Gewebe auf [45, 60]. Auch diese verringert sich mit zunehmender Zeit nach dem Zeitpunkt des Übergangs in die Leichenstarre [90]. Wenn diese Hypothesen zuträfen, wäre das der erste Nachweis von diesen Dispersionen während der Frakturheilung(-Simulation). Allerdings ist der Anstieg der absoluten Impedanz und Phasenverschiebung vor dem Abfall im Bereich um 10^5 Hz durch diese Effekte nicht erklärbar. Dies lässt die Ergebnisse im niedrigfrequenten Bereich noch wertvoller erscheinen. Ein alternativer Ansatz wäre die weniger stark variierenden Bereiche auf die kleineren, aber über einen größeren Frequenzbereich stabilen Unterschiede zwischen 10^2 bis 10^3 Hz zu nutzen, um eine Differenzierung vorzunehmen.

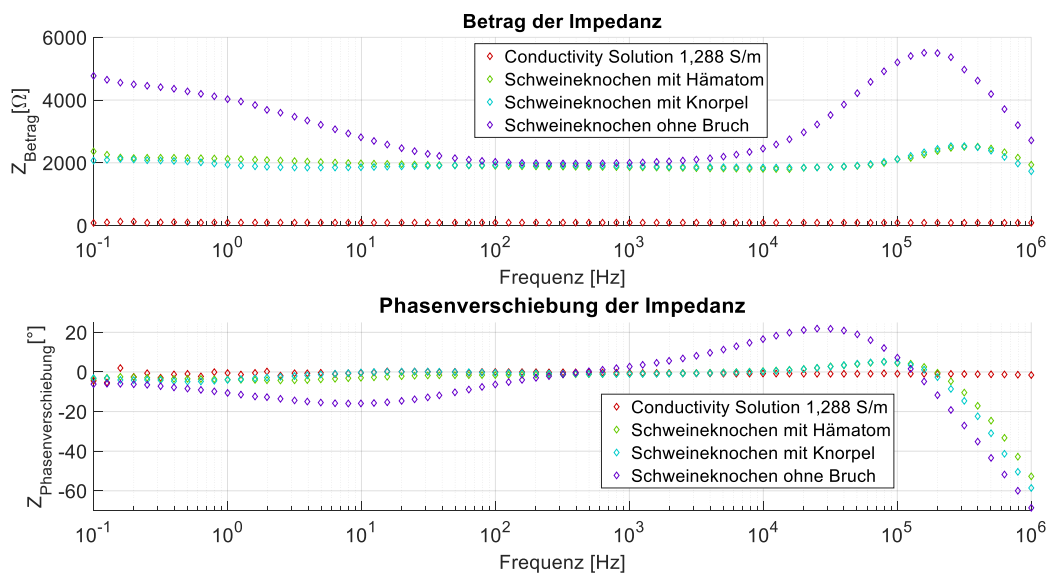


Abb. 100 EIS-Experimente mit den entwickelten Prototypen: Vergleich der verschiedenen Stadien der simulierten Fraktur mit der leitfähigen Lösung als Referenz

4.2.2 Bestimmung eines Ersatzschaltbildes zur Simulation der Messergebnisse

In diesem Kapitel werden die elektrischen Eigenschaften der drei im Abschnitt 4.2.1 untersuchten Stadien der sekundären Knochenheilung (s. 2.4.3.2) mit Ersatzschaltbildern (s. 2.2.2, 3.7) als äquivalente elektrische Systeme nachmodelliert und mit den Messergebnissen verglichen. Zum Abstrahieren des physikalischen Systems mit Hilfe von elektrischen Komponenten wurde ein Ansatz genutzt, welcher schematisch in Abb. 101 dargestellt ist und in der Methodik (s. 3.7) beschrieben ist. Für die mit Gewebe gefüllten Zwischenbereiche im Knochenspalt wurde eine zusätzliche R-C-Parallelschaltung hinzugefügt. Da mit der Simulation die eigenen Messwerte überprüft werden sollen, sind die elektrischen Eigenschaften des Knochenmarks, des Blutes und des Knorpels der Literatur und nicht den eigenen Messungen entnommen. Die Werte sind aus den Abb. 24, Abb. 25 und Abb. 26 abgeleitet.

Die simulierten Ergebnisse werden im Anschluss mit den in dem vorherigen Abschnitt präsentierten Ergebnissen verglichen. Die Kapazität am Elektrodenübergang von ungefähr $60 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ wurde aus [41] entnommen (s. 2.3.3.3). Mit einem Durchmesser der Elektroden von 0,9 mm und einer Höhe von 5 mm ergibt sich eine Gesamtfläche von ungefähr $0,015 \text{ cm}^2$. Das führt zu einer Kapazität von ca. $1 \mu\text{F}$ am Elektrodenübergang an der Arbeits- und Gegenelektrode. Da die Elektrode rund ist und auf der

Rückseite voraussichtlich weniger elektrische Energie übertragen wird, ist die Kapazität eine Abschätzung des möglichen Maximums. An den Elektrodenübergängen der Messelektroden finden sich ein vernachlässigbarer Widerstand und eine vernachlässigbare Kapazität (s. 2.3.3.2), welche daher nicht in das Ersatzschaltbild integriert wurden. Die gemessenen Transferwiderstände der spannungsinduzierenden Elektrode beliefen sich auf ca. 1Ω , was für die Simulation verwendet wurde.

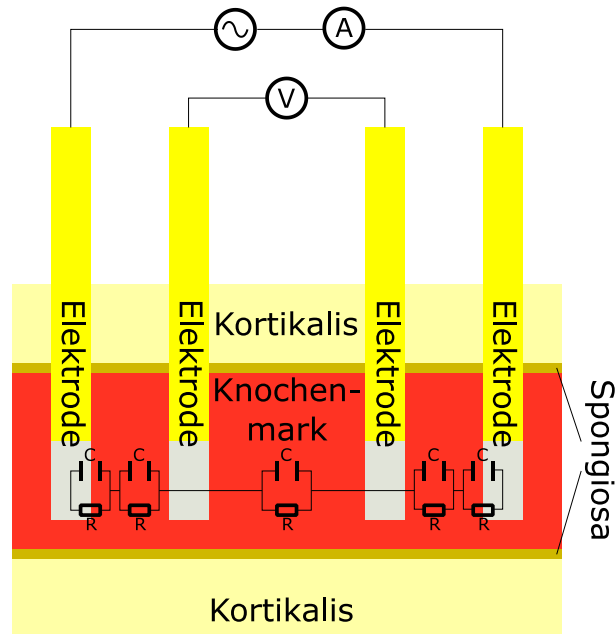


Abb. 101 Schematischer Aufbau eines Knochens mit Elektroden und dem dazugehörigen Ersatzschaltbild

Das verwendete Ersatzschaltbild zur Simulation der EIS-Messung des Knochens mit Hämatom ist in Abb. 102 dargestellt. Für die Darstellung des nicht-frakturierten Knochens wurde das R-C-Element für den Knochenspalt kurzgeschlossen, sodass lediglich das R-C-Element für das Knochenmark zwischen den Messelektroden liegt. Die Eigenschaften wurden entsprechend der Längenänderung angepasst. Für die Simulation des Knorpels im Knochenmark wurden die Parameter für das Blut im Knochenspalt mit den Parametern für den Knorpel um Knochenspalt im betroffenen R-C-Element ausgetauscht.

Es wurden bei der Simulation der elektrischen Eigenschaften des Knochenmarks vier Szenarien berechnet, welche sich jeweils in der durchströmten bzw. kapazitiv aufgeladenen Flächen unterscheiden. Zum einem wurden jeweils die äußeren Grenzen, also die maximale und minimale durchflossene bzw. kapazitiv durchströmte Fläche untersucht, zum anderen wurden Zwischenwerte genutzt, welche sich an den realen Messergebnissen orientieren.

Die minimale Fläche ist die projizierte Elektrodenoberfläche auf die zu der Verbindungslinie zwischen den beiden Elektroden liegenden Normalebene. Dies ergibt eine rechteckige Fläche von $4,5 \text{ mm}^2$ mit der Höhe der Elektrode (5 mm) als Länge und dem Durchmesser ($0,9 \text{ mm}$) als Breite. Diese wird im Folgenden als Fläche der Elektrode bezeichnet. Die maximale Fläche ist durch die Kortikalis des Knochens begrenzt. Unter der Annahme, dass der Knochen im Inneren eine ideale Ellipse ist mit den gemessenen Durchmessern von $17,7 \text{ mm}$ und $16,6 \text{ mm}$ ergibt sich eine Fläche von ca. 231 mm^2 . Diese wird im Folgenden als Gesamtfläche bezeichnet. Da der spongiöse sowie der kortikale Knochen eine ähnliche Permittivität wie das Knochenmark besitzen (s. 2.4.2.2), könnte die Fläche für die kapazitive Energieübertragung sogar noch größer sein. Als Alternative zu diesen beiden Grenzwerten wurde als Zwischenwert eine Fläche von $18,5 \text{ mm}^2$, die ca. ein Zwölftel der Maximalfläche darstellt, gewählt. Diese wird im Folgenden als teildurchflossene Fläche bezeichnet. Da sich die stromdurchflossene

Fläche bei den kapazitiven und resistiven Übertragungswegen unterscheiden kann, wurde auch dies in den Simulationen untersucht.

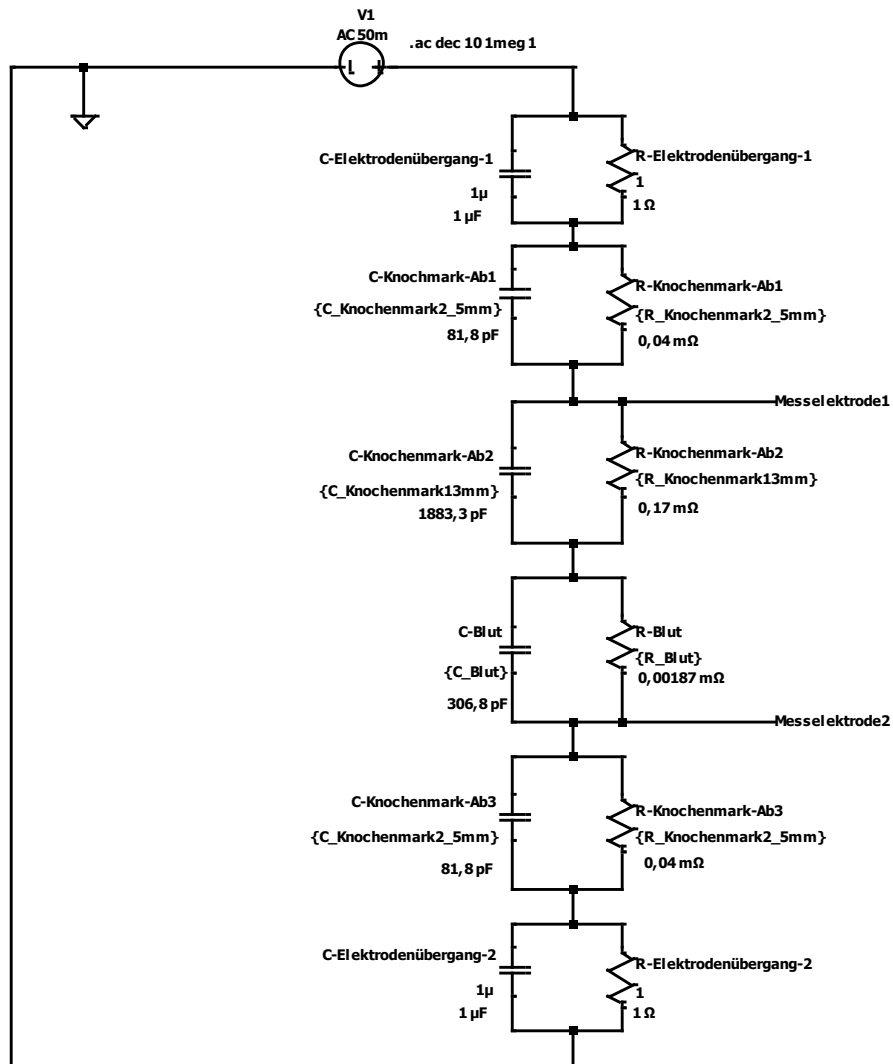


Abb. 102 Schematischer Aufbau zur Simulation eines Ersatzschaltbildes der EIS-Messung am Beispiel von einem Hämatom bei Verwendung der Gesamtfläche (231 m²) zur Übertragung des Stroms

4.2.2.1 Simulation Knochen ohne Fraktur

Die Werte für die elektrischen Eigenschaften des Knochenmarks, welche der Literatur (s. Abb. 26, [88]) entnommen wurden, sind nicht konstant über den Frequenzbereich. Dies ist problematisch, da die Werte, die für einen Kondensator oder elektrischen Widerstand angegeben werden können, konstant sind. Im ersten Ansatz wurde für die relative Permittivität aus Gründen der Einfachheit der Wert für 1 MHz von ca. 100 gewählt, da bei den gewählten Werten der Stromfluss im niedrigfrequenten Bereich durch den Widerstand dominiert wird. Daraus ergibt sich nach Formel (24) eine Permittivität des Kondensators, der das Knochenmark repräsentiert, von $442,7 F \cdot (cm)^{-1}$:

$$\begin{aligned} \varepsilon_P [F \cdot (cm)^{-1}] &= \varepsilon_0 [F \cdot (cm)^{-1}] \cdot \varepsilon_r [-] = 8,854 \cdot 10^{-14} F \cdot (cm)^{-1} \cdot 100 \\ &= 885,4 \cdot 10^{-14} F \cdot (cm)^{-1} \end{aligned} \quad (55)$$

Mit der berechneten Permittivität des Knochenmarks und den kapazitiv durchflossenen Flächen und Längen lassen sich die drei verschiedenen Kapazitäten nach Formel (23) berechnen. Dabei ist der kürzeste Abstand zwischen den Mess- und den spannungsinduzierenden Elektroden, im Folgenden als „Außen“ bezeichnet, 0,25 cm und zwischen den beiden Messelektroden, im Folgenden als „Innen“

bezeichnet, 1,5 cm. Für die kleinste angenommene, kapazitiv durchflossene Fläche ergibt sich somit eine Kapazität von ca. 1,6 pF:

$$C_{\text{Außen, Fläche der Elektrode}} [F] = \frac{\varepsilon_0 [F \cdot (\text{cm})^{-1}] \cdot \varepsilon_r [-] \cdot A [\text{mm}^2]}{d [\text{mm}]} \quad (56)$$

$$= \frac{885,4 \cdot 10^{-14} F \cdot (\text{cm})^{-1} \cdot 0,045 \text{ cm}^2}{0,25 \text{ cm}} = 159,4 \cdot 10^{-14} F$$

Bei einer kapazitiven Durchströmung der beschriebenen Teilfläche ergibt sich eine Kapazität von 6,55 pF:

$$C_{\text{Außen, Teildurchflossen}} [F] = \frac{\varepsilon_0 [F \cdot (\text{cm})^{-1}] \cdot \varepsilon_r [-] \cdot A [\text{mm}^2]}{d [\text{mm}]} \quad (57)$$

$$= \frac{885,4 \cdot 10^{-14} F \cdot (\text{cm})^{-1} \cdot 0,185 \text{ cm}^2}{0,25 \text{ cm}} = 655,2 \cdot 10^{-14} F$$

Und bei einer kapazitiven Durchströmung der gesamten inneren Fläche ergibt sich eine Kapazität von 81,8 pF:

$$C_{\text{Außen, Gesamtfläche}} [F] = \frac{\varepsilon_0 [F \cdot (\text{cm})^{-1}] \cdot \varepsilon_r [-] \cdot A [\text{mm}^2]}{d [\text{mm}]} \quad (58)$$

$$= \frac{885,4 \cdot 10^{-14} F \cdot (\text{cm})^{-1} \cdot 2,31 \text{ cm}^2}{0,25 \text{ cm}} = 8.181 \cdot 10^{-14} F$$

Nach dem gleichen Vorgehen lassen sich für den inneren Knochenmarksabschnitt zwischen den Messelektroden folgende Kapazitäten bestimmen: 0,32 pF (Fläche der Elektrode), 131 pF (Teildurchflossen) und 1632,2 pF (Gesamtfläche). Mithilfe der Kapazität und Formel (30) lässt sich in Abhängigkeit der Kreisfrequenz (s. Formel (18)) für die einzelnen Kondensatoren die Impedanz bestimmen. Die Leitfähigkeit des Knochenmarks wurde mit $0,25 \frac{\text{S}}{\text{m}}$ angenommen, da dieser über den dargestellten Frequenzbereich relativ stabil ist (s. Abb. 26). Damit kann der elektrische Widerstand der äußeren Knochenmarkabschnitte für die drei verschiedenen Flächen bestimmt werden (Formel (15) und (16)):

$$R_{\text{Außen, Fläche der Elektrode}} [\Omega] = \frac{1}{\sigma_L \left[\frac{\text{S}}{\text{m}} \right]} \cdot \frac{l [\text{m}]}{A [\text{mm}^2]} = \frac{1}{0,25 \frac{\text{S}}{\text{m}}} \cdot \frac{0,0025 \text{ m}}{4,5 \text{ mm}^2} \quad (59)$$

$$= 0,00\bar{2} \Omega$$

$$R_{\text{Außen, Teildurchflossen}} [\Omega] = \frac{1}{\sigma_L \left[\frac{\text{S}}{\text{m}} \right]} \cdot \frac{l [\text{m}]}{A [\text{mm}^2]} = \frac{1}{0,25 \frac{\text{S}}{\text{m}}} \cdot \frac{0,0025 \text{ m}}{4,6 \text{ mm}^2} \quad (60)$$

$$= 0,000\bar{54} \Omega$$

$$R_{\text{Außen, Gesamtfläche}} [\Omega] = \frac{1}{\sigma_L \left[\frac{\text{S}}{\text{m}} \right]} \cdot \frac{l [\text{m}]}{A [\text{mm}^2]} = \frac{1}{0,25 \frac{\text{S}}{\text{m}}} \cdot \frac{0,0025 \text{ m}}{231 \text{ mm}^2} \quad (61)$$

$$= 0,00004 \Omega$$

Nach dem gleichen Prinzip wurden für die inneren Knochenmarkabschnitte die Widerstände bestimmt: $0,0\bar{1} \Omega$ (Fläche der Elektrode), $0,0\bar{027} \Omega$ (Teildurchflossen) und $0,00022 \Omega$ (Gesamtfläche). Die berechneten Werte für die Gesamtfläche sind in der Abb. 102 in das Ersatzschaltbild an den entsprechenden Stellen für die entsprechenden Variablen eingefügt worden.

Alle Ergebnisse der Simulation sind als Absolutwert der Impedanz und dessen Phasenverschiebung (s. Formel (38)) dargestellt, welche mit Hilfe der Herleitung der Formeln (32)-(37) bestimmt werden können. Die Ergebnisse der Simulationen (s. Abb. 103) zeigen einen gleichmäßigen Verlauf der absoluten Impedanz in allen Bereichen. Dies geht einher mit einer Phasenverschiebung von 0° , was auf eine rein resistive Stromübertragung schließen lässt. In den mittleren Frequenzbereichen ähneln die Simulationsergebnisse der Phasenverschiebung den realen Messergebnissen (ca. 10^2 - 10^4 Hz, s. Abb. 103). Größere Abweichungen zeigen sich bei den hochfrequenten Messregion ab Frequenzen zwischen 10-100 kHz (s. Abb. 103). Eine geringe Phasenverschiebung bedeutet, dass die Änderungen der absoluten Impedanz in diesen Bereichen hauptsächlich auf Veränderung der elektrischen Leitfähigkeit beruhen, welche aufgrund des statischen Widerstands (und der fehlenden Datengrundlage im Stand der Technik – s. 2.4.2.2) nicht nachgebildet werden kann. Daher lassen sich Abweichungen im Bereich zwischen 10^2 - 10^4 Hz durch Änderungen der elektrischen Leitfähigkeit des Gewebes erklären, welche in der Literatur nicht dargestellt sind (s. 2.4.2.2). Dies bedeutet, dass die Ergebnisse den Unterschied zwischen den technisch bestimmten Impedanzen und den realen, im biologischen System gemessenen Impedanzen darstellt – und somit den Einfluss von den im biologischen System auftretenden physikalischen Effekten hervorhebt. Dies ist bspw. die Migration der Ionen in Abhängigkeit der Frequenz des Wechselfeldes.

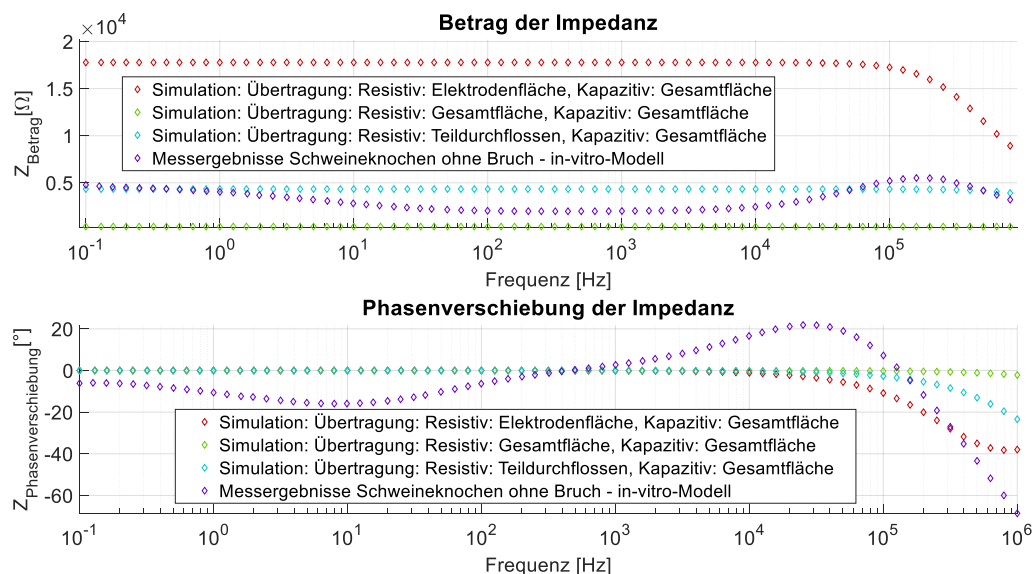


Abb. 103 Vergleich der Simulationsergebnisse von verschiedenen resistiven Übertragungsflächen (Elektroden-, Gesamtfläche & teildurchflossene Fläche) des Knochens ohne Fraktur mit den Messergebnissen

Eine Veränderung der stromdurchflossenen Fläche (Minimum: Fläche der Elektrode; Maximum: Gesamtfläche) führt maßgeblich zur Veränderung der absoluten Impedanz. Die Form des Graphen bleibt ähnlich, allerdings ist die Phasenverschiebung im hochfrequenten Bereich durch den erhöhten Widerstand bei einer kleinen resistiven Übertragungsfläche deutlich erhöht. Dies ist auf das Verhältnis des Widerstands von resistiver zu kapazitiver Stromübertragung zurückzuführen. Die Spanne der simulierten absoluten Impedanz liegt zwischen 350Ω bis $17,8 \text{ k}\Omega$. Dies liegt unter- und oberhalb der 1900 - 5500Ω , welche in den realen Messungen nachgewiesen wurden. Es wird daher daraus geschlossen, dass die Simulationsgrenzen basierend auf den maximalen bzw. minimalen Übertragungswegen die realen Messergebnisse eingrenzen. Zusätzlich kann der Unterschied zwischen der simulierten, technisch bestimmten Impedanz und realen Messwerten gezeigt werden, welcher aufgrund von frequenzabhängigen physikalischen Effekten auftritt. Die simulierte Phasenverschiebung ist im hochfrequenten Bereich in allen Fällen kleiner als in den gemessenen Ergebnissen, weshalb die

kapazitiv übertragende Fläche für alle Simulationen möglichst groß (Gesamtfläche) gewählt wurde. Daher werden die Kapazitäten für die teildurchflossene Fläche und Elektrodenfläche nachfolgend nicht mehr bestimmt. Die gemessene Phasenverschiebung hängt von der Permittivität und der von kapazitivem Strom durchflossenen Fläche ab. Allerdings zeigen die simulierten Ergebnisse, dass eine höhere Permittivität oder kapazitiv durchströmten Fläche nicht ausgeschlossen werden kann. Dies könnte beispielsweise durch eine kapazitive Übertragung durch den kortikalen Knochen entstehen, welcher in Abhängigkeit der Ausrichtung auch eine ähnliche hohe Permittivität wie das Knochenmark aufweisen kann. Eine höhere Permittivität im Gewebe als für die Simulation angenommen ist eine weitere mögliche Begründung für die Abweichungen. Da die Permittivität (Literaturwerte) als Grundannahme für die Simulationen dient, wird das Verhältnis der Flächen, Kapazitive und Resistive, angepasst. Dabei hat sich die teildurchflossene Fläche mit einer resistiven Übertragung in Kombination mit der Gesamtfläche für die kapazitive Stromübertragung als ähnlichste Simulation mit den gemessenen Ergebnissen gezeigt. Diese wird daher auch im Anschluss für die Simulationen verwendet, um eine Vergleichbarkeit zu Erhalten.

Aus dem Vergleich der charakteristischen Werte ist erkennbar, dass die Simulation zu den realen Messwerten in Abhängigkeit der durchströmten Fläche, kapazitiv wie resistiv, eine akzeptable Approximation darstellen kann, wenn die durchströmten Flächen (kapazitiv und resistiv) bekannt sind. Eine Einschränkung der technischen Simulation ergibt sich durch die statische Art der Widerstände und Kondensatoren über den gesamten Frequenzbereich. Zum Beispiel ist der Abfall der Impedanz unter den Frequenzbereichen bis 10 kHz in keiner der Simulation nachgebildet, was zeigt, dass die Alpha-Dispersion als frequenzabhängiger Effekt im biologischen Gewebe eine Veränderung der elektrischen Eigenschaften zur Folge hat. Effekte wie die Austrocknung sind in der Simulation nicht darstellbar. Aufgrund der statischen Eigenschaften von dem elektrischen Widerstand und den Kondensatoren sind die frequenzabhängigen Eigenschaften der Gewebetypen sowie dynamische Änderungen nicht simulierbar, was die Komplexität der biologisch vermessenen Systeme hervorhebt. Die äußeren Grenzen des realistischen Messbereiches sind abgrenzbar. Dies ist daran erkennbar, dass die Simulationsergebnisse die Messwerte umrahmen.

Das keine genauere Nachbildung möglich ist, liegt vermutlich an den zwei hauptsächlich bestimmenden Faktoren, variierende elektrische Materialeigenschaften und unbekannt übertragende Fläche. Die Faktoren beeinflussen sich allerdings auch wechselseitig. So führt eine geringe elektrische Leitfähigkeit zu einer höheren Phasenverschiebung, da der Strom anteilig vermehrt auf kapazitive Übertragungswege ausweicht. Eine höhere Kapazität des Gewebes kann allerdings auch zu einem größeren Übertragungsbereich führen, was den Einfluss auf die Messergebnisse verstärkt.

In einem zweiten Schritt wurde aufgrund der oben genannten Einschränkungen durch die statische Art der Kondensatoren und Widerstände eine frequenzabhängige adaptive Komponente in die Kondensatoren und Widerstände der Simulation integriert. Hiermit wird ein neuer Ansatz gegenüber dem Status Quo in der Ersatzschaltbild-Simulation etabliert, umgesetzt mit Hilfe der Daten über die elektrischen Eigenschaften von den verschiedenen beteiligten Gewebetypen (s. 2.4.2.2). Diese Verfeinerung wurde eingeführt, um realitätsnähere Ergebnisse zu erzeugen, indem Abweichungen aufgrund der Frequenzabhängigkeit der Gewebeabschnitte in der Simulation inkludieren wurden. Die Veränderungen der Übertragungsbereiche aufgrund der wechselseitigen Beeinflussung mit den elektrischen Kennwerten, wie diese oben beschrieben ist, ist nicht abschätzbar und daher nicht zusätzlich beachtet worden. Die Kapazität des Knochenmarks wurde dynamisiert, um der Veränderung der Eigenschaften des Knochenmarks Rechnung zu tragen. In Abb. 26 ist erkennbar, dass die elektrische Leitfähigkeit über den in der Literatur dargestellten Frequenzbereich nahezu gleichbleibend ist. Hingegen ist verringert sich die Permittivität ab einer Frequenz von ca. 5 kHz bis

1 MHz von ca. 3.000 auf ca. 100 gleichmäßig auf der logarithmischen Skala, was auf einen exponentiellen Abfall der Permittivität hindeutet. Dies wurde für eine derartige Simulation nachmodelliert und angepasste Werte wurden extrapoliert. Unter 5 kHz liegen keine Daten vor, weshalb 3.000 statisch verwendet wurde.

Es kann keine Verbesserung im hochfrequenten Bereich durch die Integration der Frequenzabhängigkeit der Materialkennwerte festgestellt werden (s. Abb. 104), was aufzeigt, dass weitere maßgebliche Faktoren auf die Messungen einwirken. Gründe sind beispielsweise individuelle Abweichung der elektrischen Eigenschaften des Knochenmarks, ausgelöst durch ein anderes Verhältnis von roten zum gelben Knochenmark oder einen anderen Anteil von Wasser im Knochenmark (Spannbreite unter gleichen Voraussetzungen ca. 40 %, s. 2.4.2.2), abweichende Übertragungsbereiche aufgrund von Feldeffekten durch variierende elektrische Eigenschaften (s. 2.3.3.3) oder auch dass Effekte wie Alpha- und Beta-Dispersion nicht bei den Messungen der elektrischen Eigenschaften des Knochenmarks in der Literatur eingewirkt haben aufgrund einer längeren zeitlichen Verzögerung zwischen dem Tod und der Messung. Für Bereiche unter 1 kHz liegen leider keine Daten in der Literatur vor, weshalb hier keine Aussage über die potentielle Annäherung der Messergebnisse durch die Inklusion der Frequenzabhängigkeit von der elektrischen Leitfähigkeit und Permittivität gemacht werden kann, sondern nur mit einer Approximation gearbeitet wird. Allerdings kann aufgrund der Alpha-Dispersion von einer Veränderung der elektrischen Eigenschaften, einem Anstieg der Permittivität und damit einer negativen Phasenverschiebung, ausgegangen werden. Dies würde zu einer besseren Anpassung der Simulation an die Messergebnisse führen.

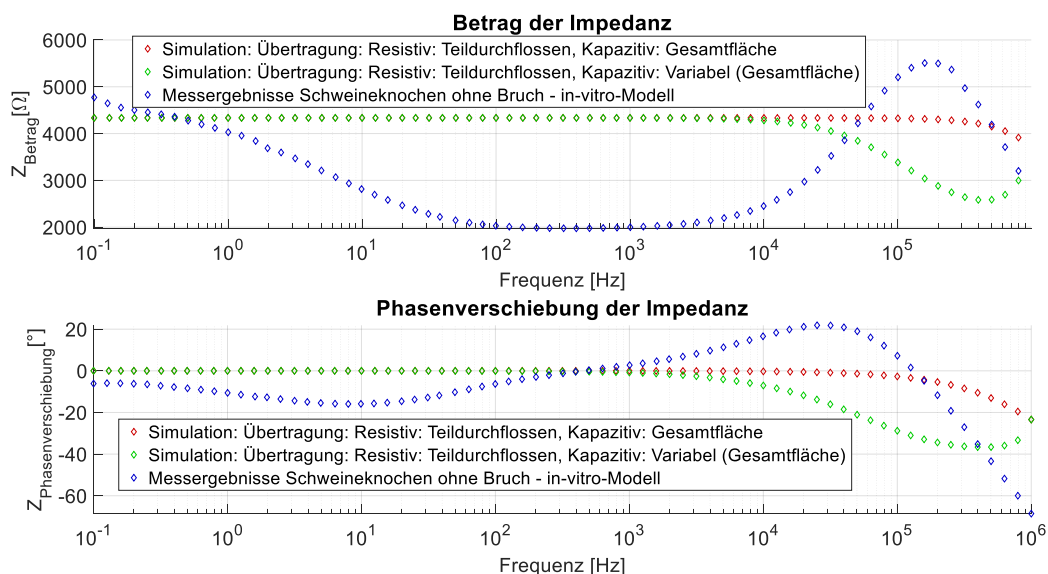


Abb. 104 Vergleich der Simulationsergebnisse von variabler und statischer Kapazität (resistiv: teildurchflossene Fläche; kapazitiv: Gesamtfläche) mit den Messergebnissen des Knochens ohne Bruch

Es sind trotz Einschränkungen Erkenntnisse aus den Simulationen ableitbar. Beispielsweise wird ersichtlich, dass die kapazitiv übertragende Fläche vermutlich größer ist als die resistiv übertragende Fläche, z. B. durch eine Übertragung durch die Kortikalis. Zusammenfassend sind folgende abgeleiteten Erkenntnisse durch die elektrische Ersatzschaltbild-Simulation möglich: ein grober Realitätscheck auch ohne eine Prüfung der Kurvenverläufe (1) und eine erweiterte Interpretation der Messergebnisse durch den Vergleich mit dem technischen Modell (z. B. bzgl. der Übertragungsflächen und Dispersionen) (2).

4.2.2.2 Simulation Knochen mit Frakturspalt (Hämatom)

Das verwendete Ersatzschaltbild zur Simulation der EIS-Messung des frakturierten Knochens mit Hämatom ist in Abb. 102 dargestellt. Es wurden zur Berechnung die vier Anwendungsszenarien aus dem vorherigen Abschnitt verwendet, um eine Vergleichbarkeit zwischen den Simulationen zu erhalten und eine Konsistenz zu schaffen. Die zusätzliche R-C-Parallelschaltung für das Blut im Knochenspalt wurde zwischen den Messelektroden platziert, da dies dem realen Aufbau am ehesten entspricht. Die elektrischen Eigenschaften des Knochenmarks vor und hinter dem Frakturspalt wurden zusammengefasst. Dabei wurde die Länge des stromdurchflossenen Bereichs des Knochenmarks zwischen den Messelektroden verringert, da ein Teilbereich durch den mit Blut gefüllten Frakturspalt ersetzt wurde. Durch das Einbringen des Frakturspalts wird der Knochenmarksabschnitt zweigeteilt und verringert sich um die Breite des Frakturspalts (ca. 0,2 mm) auf 1,3 mm. Die zwei Abschnitte wurden zusammengefasst, da dies nach 2.2 (Formel (14), (15) & (30)) keinen Unterschied erzeugt. Damit ergeben sich nach der Berechnung aus 4.2.2.1 neue Werte für den inneren Knochenmarksabschnitt bezüglich des elektrischen Widerstands ($0,00962 \Omega$ (Fläche der Elektrode), $0,00234 \Omega$ (Teildurchflossen) und $0,00017 \Omega$ (Gesamtfläche)) und bezüglich der Kapazität (1883,3 pF (Gesamtfläche)). Die variable Kapazität wurde entsprechend der frequenzabhängigen relativen Permittivität bestimmt. Nach Formel (15), (16) und (23) lassen sich anhand der elektrischen Leitfähigkeit ($0,7 \frac{S}{m}$, s. Tabelle 4 & Abb. 24) und relativen Permittivität (300, s. Abb. 24) von Blut der elektrische Widerstand und die Kapazität für die Simulation des blutgefüllten Knochenspalts berechnen:

$$\begin{aligned} R_{Blut, \text{ Fläche der Elektrode}} [\Omega] &= \frac{1}{\sigma_L \left[\frac{S}{m} \right]} \cdot \frac{l [m]}{A [mm^2]} = \frac{1}{0,7 \frac{S}{m}} \cdot \frac{0,002 m}{4,5 mm^2} \\ &= 0,000384 \Omega \end{aligned} \quad (62)$$

$$\begin{aligned} R_{Blut, \text{ Teildurchflossen}} [\Omega] &= \frac{1}{\sigma_L \left[\frac{S}{m} \right]} \cdot \frac{l [m]}{A [mm^2]} = \frac{1}{0,7 \frac{S}{m}} \cdot \frac{0,002 m}{18,5 mm^2} \\ &= 0,000093 \Omega \end{aligned} \quad (63)$$

$$\begin{aligned} R_{Blut, \text{ Gesamtfläche}} [\Omega] &= \frac{1}{\sigma_L \left[\frac{S}{m} \right]} \cdot \frac{l [m]}{A [mm^2]} = \frac{1}{0,7 \frac{S}{m}} \cdot \frac{0,002 m}{231 mm^2} \\ &= 1,87 \cdot 10^{-6} \Omega \end{aligned} \quad (64)$$

Für die Berechnung der Kapazität wird der aus dem literaturentnommenen Wert für die relative Permittivität verwendet, womit sich die folgende Permittivität ergibt:

$$\begin{aligned} \varepsilon_p [F \cdot (cm)^{-1}] &= \varepsilon_0 [F \cdot (cm)^{-1}] \cdot \varepsilon_r [-] = 8,854 \cdot 10^{-14} F \cdot (cm)^{-1} \cdot 300 \\ &= 26,562 \cdot 10^{-12} pF \cdot (cm)^{-1} \end{aligned} \quad (65)$$

Damit lässt sich die zugehörige Kapazität des Blutes für die Simulation berechnen:

$$\begin{aligned} C_{Blut, \text{ Gesamtfläche}} [F] &= \frac{\varepsilon_0 [F \cdot (cm)^{-1}] \cdot \varepsilon_r [-] \cdot A [mm^2]}{d [mm]} \\ &= \frac{26,562 \cdot 10^{-12} pF \cdot (cm)^{-1} \cdot 2,31 cm^2}{0,2 cm} = 306,8 pF \end{aligned} \quad (66)$$

Alle anderen verwendeten Werte sind in aus den vorherigen Abschnitten entnommen, da sich die Parameter für diese Simulation nicht verändert haben. Damit ergibt sich das folgende Ergebnis für die statischen Simulationen.

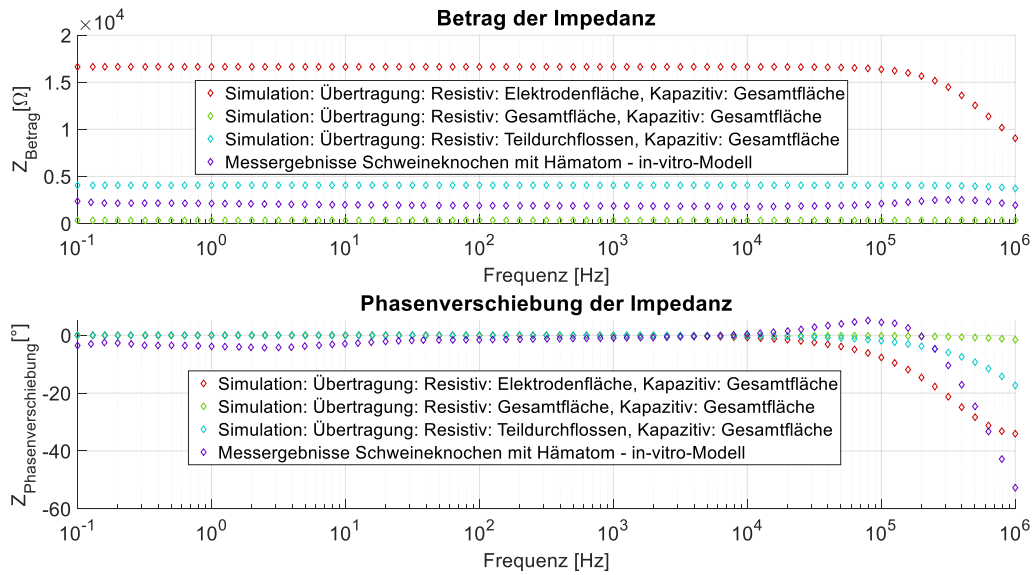


Abb. 105 Vergleich der Simulationsergebnisse von verschiedenen resistiven Übertragungsflächen (Elektroden-, Gesamtfläche & teildurchflossene Fläche) des Knochens mit Frakturspalt (Hämatom) mit den Messergebnissen

Die Ergebnisse der Simulationen des frakturierten Knochens mit Hämatom (s. Abb. 105) zeigen einen gleichmäßigen Verlauf der absoluten Impedanz sowie eine Phasenverschiebung von 0° bis zu 10^4 Hz. Das bedeutet, dass eine rein resistive Übertragung in diesen Bereichen stattfindet. Die Phasenverschiebung ähnelt vom Verlauf bis zu dieser Frequenz den realen Messwerten und weicht anschließend durch weniger ausgeprägte Steigerung in den negativen Bereich ab. Dies deckt sich mit Beobachtungen der anderen Simulationen, weshalb die aufgeführten Begründungen aus dem vorherigen Abschnitt auch hier anwendbar sind. Die absolute Impedanz sinkt bei den realen Messungen kontinuierlich bis 10^4 Hz, um anschließend stark anzusteigen bis ca. 300 kHz und anschließend wieder stark abzufallen. Insbesondere der Bereich bis 10^4 Hz lässt auf eine abnehmende Leitfähigkeit schließen. Dies ist in der Literatur nicht berichtet, weshalb eine Umsetzung in der variablen Simulation keine Grundlage besitzt. Die Grenzwerte der absoluten Impedanz bei der Simulation liegen bei 320Ω (resistive Übertragung über die Gesamtfläche) und $16,5 \text{ k}\Omega$ (resistive Übertragung über die Elektrodenfläche). Dies umschließt den Messbereich der absoluten Impedanz der realen Messungen in einem breiten Band.

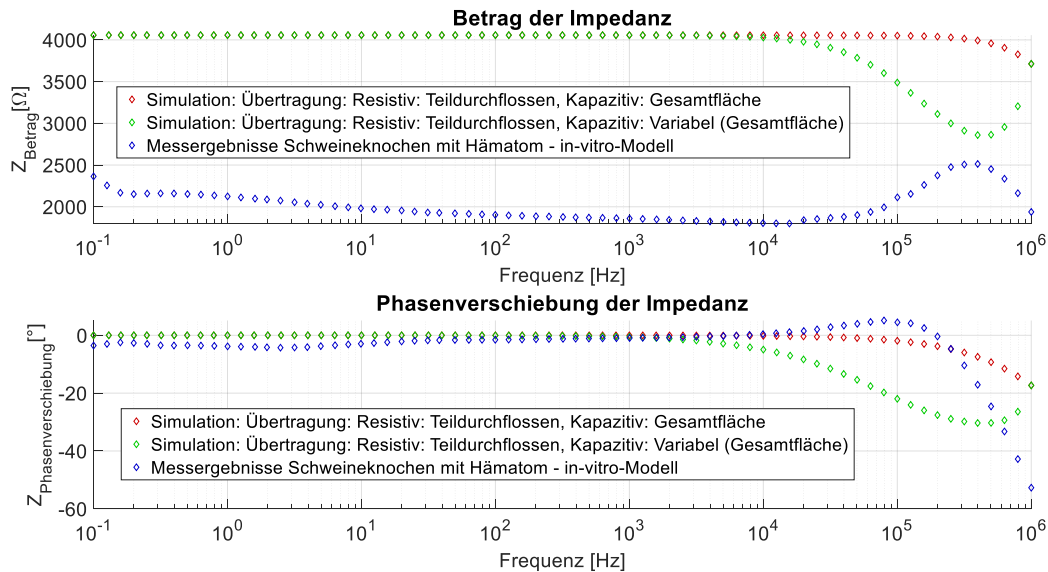


Abb. 106 Vergleich der Simulationsergebnisse von variabler und statischer Kapazität (resistiv: teildurchflossene Fläche; kapazitiv: Gesamtfläche) mit den Messergebnissen des Knochens mit Hämatom

Blut verändert seine elektrischen Eigenschaften im Frequenzbereich nach den vorhandenen Literaturwerten nicht maßgeblich (s. 2.4.2.2). Daher wurde für die Untersuchung mit variabler Kapazität und Resistivität nur die Varianz der Permittivität von dem Knochenmark betrachtet. Die Ergebnisse sind den realen Messwerten und der Simulation mit statischen Werten (resistive Übertragung: Teildurchflossen, kapazitive Übertragung: Gesamtfläche) gegenübergestellt (s. Abb. 106). Die bessere Annäherung wird bei der statischen Simulation erzielt. Deren größte Abweichung findet sich für die Phasenverschiebung bei 1 MHz (Simulation: -9° ; Messwerte: -55°) und für die absolute Impedanz bei 10^4 Hz (Simulation: $4 \text{ k}\Omega$; Messwerte: $1,8 \text{ k}\Omega$). Die höhere Impedanz der Simulation ist durch eine Durchdringung des Knochenmarks mit Blut in der realen Messsituation erklärbar. Da der Unterschied in der Leitfähigkeit zwischen Blut und Knochenmark den Faktor 2,8 beträgt, ist durch eine großteilige Durchdringung des Knochenmarks eine Steigerung der Leitfähigkeit um den Faktor 2 realistisch, insbesondere da die relative Feuchte des Knochenmarks durch das Blut sehr wahrscheinlich erhöht wird. Hier ist wieder erkennbar, dass der Abgleich der technisch simulierten Impedanz mit den Messwerten des biologischen Systems weitere Interpretation zulässt.

4.2.2.3 Simulation Knochen mit Frakturspalt (Knorpel)

Es wurden zur Berechnung die gleichen vier Anwendungsszenarien wie den vorherigen beiden Abschnitten verwendet, damit die Vergleichbarkeit zwischen den Simulationen erhalten bleibt. Zur Simulation des Knorpelgewebes wurde die zweite R-C-Parallelschaltung zwischen den Messelektroden für die Simulation des Blutes im Hämatom mit den Eigenschaften vom Knorpel konfiguriert, um Simulationen äquivalent zu dem beschriebenen Verfahren in Abschnitt 4.2.2.2 durchzuführen. Die Länge des stromdurchflossenen Bereichs des Knochenmarks zwischen den Messelektroden wurde bei 1,3 mm beibehalten. Der Teilbereich durch den mit Knorpel gefüllten Frakturspalt wurde weiterhin mit Breite von 0,2 mm angenommen. Nach Formel (15), (16) und (23) lassen sich mithilfe der elektrischen Leitfähigkeit ($0,6 \frac{\text{S}}{\text{m}}$, s. Abb. 25 & [50]) und der relativen Permittivität (1000, s. Abb. 25) von Knorpel der elektrische Widerstand und die Kapazität für die Simulation des blutgefüllten Knochenspalts berechnen:

$$R_{Knorpel, \text{ Fläche der Elektrode}} [\Omega] = \frac{1}{\sigma_L \left[\frac{S}{m} \right]} \cdot \frac{l [m]}{A [mm^2]} = \frac{1}{0,6 \frac{S}{m}} \cdot \frac{0,002 m}{4,5 mm^2} \quad (67)$$

$$= 0,000416 \Omega$$

$$R_{Knorpel, \text{ Teildurchflossen}} [\Omega] = \frac{1}{\sigma_L \left[\frac{S}{m} \right]} \cdot \frac{l [m]}{A [mm^2]} = \frac{1}{0,6 \frac{S}{m}} \cdot \frac{0,002 m}{18,5 mm^2} \quad (68)$$

$$= 0,000101 \Omega$$

$$R_{Knorpel, \text{ Gesamtfläche}} [\Omega] = \frac{1}{\sigma_L \left[\frac{S}{m} \right]} \cdot \frac{l [m]}{A [mm^2]} = \frac{1}{0,6 \frac{S}{m}} \cdot \frac{0,002 m}{231 mm^2} \quad (69)$$

$$= 0,825 \cdot 10^{-5} \Omega$$

Für die Berechnung der Kapazität wird der aus dem literaturentnommenen Wert für die relative Permittivität (1 MHz) verwendet, womit sich die folgende Permittivität ergibt:

$$\varepsilon_p [F \cdot (cm)^{-1}] = \varepsilon_0 [F \cdot (cm)^{-1}] \cdot \varepsilon_r [-] = 8,854 \cdot 10^{-14} F \cdot (cm)^{-1} \cdot 10^3 \quad (70)$$

$$= 8,854 \cdot 10^{-11} pF \cdot (cm)^{-1}$$

Damit lässt sich die zugehörige Kapazität des Knorpels für die Simulation berechnen:

$$C_{Knorpel, \text{ Gesamtfläche}} [F] = \frac{\varepsilon_0 [F \cdot (cm)^{-1}] \cdot \varepsilon_r [-] \cdot A [mm^2]}{d [mm]} \quad (71)$$

$$= \frac{8,854 \cdot 10^{-11} pF \cdot (cm)^{-1} \cdot 2,31 cm^2}{0,2 cm} = 1022 pF$$

Alle anderen verwendeten Werte sind in aus den vorherigen Abschnitten entnommen. Für die frequenzabhängige Simulation wurden die Literaturdaten bzgl. der Frequenzabhängigkeit der elektrischen Eigenschaften des Knorpels herangezogen. Da keine Messergebnisse zur Charakterisierung von Knorpel unter 0,1 MHz vorhanden sind [106], aber eine exponentielle Steigung der Permittivität deutlich erkennbar ist, wird diese für die Simulation abgeschätzt. Hierfür wird auch eine exponentielle Abnahme von 100.000 auf 1000 ab 10 kHz bis zu 1 MHz (lineare Reduktion in der logarithmischen Darstellung) angenommen. Unter 10 kHz wird eine statische Permittivität von 100.000 verwendet. Des Weiteren wird der Verlauf der Permittivität des Knochenmarks adaptiv angepasst. Für die elektrische Leitfähigkeit ist keine Steigerung abschätzbar, auch wenn Änderungen über den Frequenzbereich erwartbar sind. Daher wird hier weiterhin mit dem statischen Wert von $0,6 \frac{S}{m}$ gearbeitet.

Die Ergebnisse der statischen Simulationen (s. Abb. 107) zeigen einen gleichmäßigen Verlauf der absoluten Impedanz sowie eine Phasenverschiebung von 0° in der Messregion unterhalb der Frequenz von 10 kHz. Diese ist in den realen Messungen ähnlich. In den realen Messungen sind negative Phasenverschiebungen sowie ein leichter Anstieg der absoluten Impedanz in dem niedrigfrequenten Bereich bis zu 1 Hz sowie im Frequenzbereich zwischen 10 kHz und 1 MHz erkennbar. Die niedrigfrequenten Änderungen stellen eine Abweichung zu allen Simulationsergebnissen dar. Da die Phasenverschiebung in den Simulationen und Messungen ähnlich verlaufen, kann auf eine Differenz der elektrischen Leitfähigkeit zwischen den realen Werten und der Simulation geschlossen werden. Ein weiterer hierbei maßgeblich beeinflussender Faktor ist die tatsächliche Spaltbreite, welche auch nicht ideal gleichmäßig ist. Die Änderung der absoluten Impedanz im niedrigfrequenten Bereich kann aufgrund der statischen Werte des Widerstands bzw. der fehlenden Literaturdaten (s. 2.4.2.2) in der Simulation nicht erzeugt werden. Die absolute Impedanz der realen Messung liegt zwischen der

maximalen und minimalen Abschätzung (16,5 k Ω und 325 Ω). Die Phasenverschiebung der Simulation fällt selbst bei der Simulation mit der Übertragung des kapazitiven Stroms durch die Gesamtfläche und des resistiven Stroms über die Elektrodenflächen mit maximal knapp -35° bei 1 MHz geringer aus als die gemessenen -58,6°.

Die beste Annäherung an die Messwerte wird äquivalent zur Simulation des Hämatoms mit der resistiven Stromübertragung durch die teildurchflossene Fläche und der kapazitiven Stromübertragung durch die Gesamtfläche erzielt. Die Abweichung der absoluten Impedanz bei 0° liegt bei ca. 2 k Ω . Die höchste Abweichung der Phasenverschiebung liegt bei 1 MHz und beträgt ca. 50°, entstehend aus dem Messwert von -58,6° zu dem Simulationswert von -9,1°. Allerdings ist der Verlauf der Kurve im Vergleich zu den frequenzabhängig angepassten elektrischem Ersatzschaltbild ähnlicher (s. Abb. 108). Aufgrund der linear abfallenden relativen Permittivität ab 10 kHz (Knorpel) bzw. 5 kHz (Knochenmark) zeigt die Phasenverschiebung und absolute Impedanz stärkere Veränderungen im hochfrequenten Bereich, welche nicht dem Verlauf der gemessenen Werte entsprechen. Die Ergebnisse des Formverlaufs bei Nutzung der Gesamtfläche zur Übertragung von resistiver und kapazitiver Stromübertragung ähnelt auch bei dieser Simulation am deutlichsten dem realen Verlauf. Allerdings ist deutlich erkennbar, dass gewebetypische Dispersionen nur in einem Frequenzspektrum aufgrund der statischen Eigenschaften der Kondensatoren simuliert werden. Durch Daten der elektrischen Eigenschaften bezüglich der Frequenzbereiche unter 100 kHz könnte eine Verbesserung der Simulation erreicht werden. Trotz der Abweichungen sind die Grenzen der absoluten Impedanz bestimmbar, womit eine grobe Überprüfung der Messwerte durch die Simulation gewährleistet werden kann.

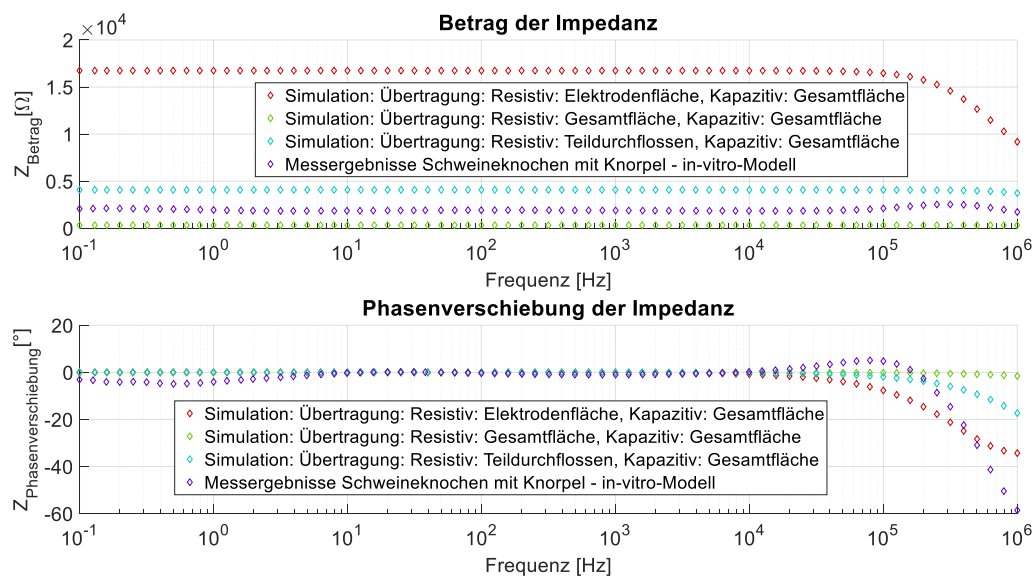


Abb. 107 Vergleich der Simulationsergebnisse von verschiedenen resistiven Übertragungsflächen (Elektroden-, Gesamtfläche & teildurchflossene Fläche) des Knochens mit Frakturspalt (Knorpel) mit den Messergebnissen

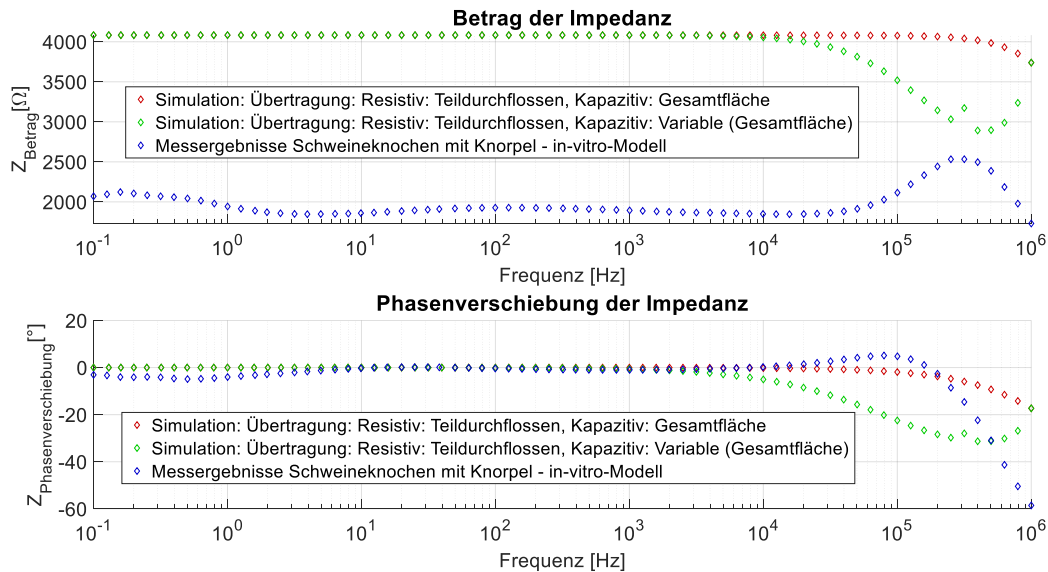


Abb. 108 Vergleich der Simulationsergebnisse von variabler und statischer Kapazität (resistiv: teildurchflossene Fläche; kapazitiv: Gesamtfläche) mit den Messergebnissen des Knochens mit Knorpel

4.2.3 Verifizierung der vollständigen Funktion

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit dem Einfluss von der Belastung auf die Impedanz und überprüft die Funktionsweise der entwickelten Prototypen. Als Erstes werden die Ergebnisse des DMS dargestellt. Hierbei wird ausschließlich auf die an- und abschwellende bzw. variierende Belastung (innerhalb von 7 Minuten von 0 Newton auf 250 Newton auf 0 Newton, s. 3.8.4) eingegangen, da eine permanente Messung von 250 N bzw. 0 N wenig Informationen über die Funktion des DMS enthält. Die Ergebnisse der Impedanzmessung der drei Experimentreihen, statische Belastung, an- und abschwellende Belastung sowie unbelastete Messungen, werden für die die jeweiligen Plattentypen (PEEK bzw. Titan) und die (nicht-)frakturierten Knochen separat dargestellt. Dabei werden einmal alle Messungen untereinander verglichen und in einer anderen Grafik die Analyse im Vergleich zu einer leitfähigen Lösung als Testobjekt geführt. Am Ende des Unterkapitels wird ein Vergleich zwischen allen Ergebnissen der Impedanzmessungen gezogen.

4.2.3.1 Ergebnisse der DMS-Messungen

Der DMS zeigt in jeder Belastungssituation eine Korrelation zwischen der Kraft und dem Ausgabewert (vgl. Abb. 109, Abb. 110, Abb. 111 und Abb. 112). Damit wird verifiziert, dass über die DMS die Belastung der Osteosyntheseplatten bestimmt werden kann.

Beim Vergleich der Messwerte des DMS der Osteosyntheseplatte aus PEEK (s. Abb. 109, Abb. 110) fällt auf, dass die Veränderung der Messwerte des DMS bei dem frakturierten Knochen höher sind. Die Messwerte an dem nicht-frakturierten Knochen steigen ungefähr von 0 V auf ca. 0,35 V, die Messwerte an dem frakturierten Knochen steigen ungefähr von -0,6 V auf 0,2 V. Die Veränderung lässt sich somit auf etwas mehr als den Faktor Zwei abschätzen. Durch die eingebrachte Fraktur sinkt die Steifigkeit des Gesamtsystems (Knochen mit Osteosyntheseplatte), was zu einer höheren Belastung und damit einer ausgeprägteren Verformung der Osteosyntheseplatte führt. Daher wird der erwartete Effekt durch die Fraktur mit den Ergebnissen bestätigt. Dass dieser Effekt nachweisbar ist, verdeutlicht, dass mithilfe der Osteosyntheseplatte die Steifigkeit des Gesamtsystems indirekt bestimmbar und somit die Knochenheilung und die damit einhergehende Versteifung messbar ist. Der Faktor Zwei lässt einen großen Bereich für messbare Änderungen der Steifigkeit in den verschiedenen Phasen der Heilung.

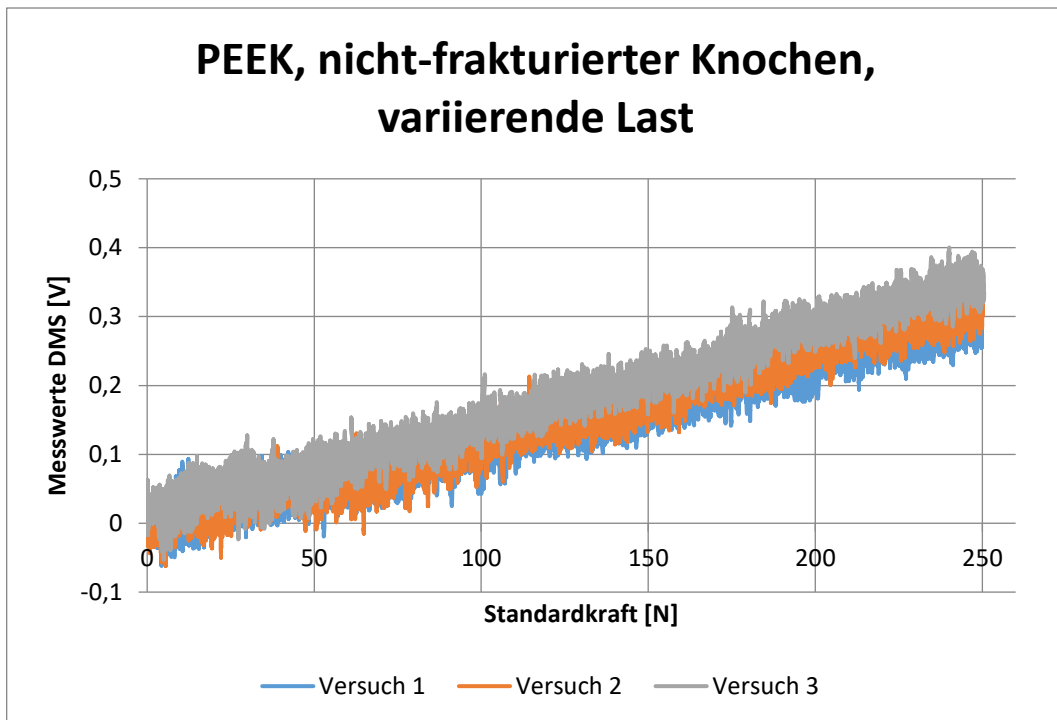


Abb. 109 Messwerte des Dehnmessstreifens (DMS) für die dreifach durchgeführte, variierende Belastung mit einem Anstieg von 0 Newton auf 250 Newton und einem Abstieg von 250 Newton auf 0 Newton bei der Osteosyntheseplatte aus PEEK an einem nicht-frakturierten Femur vom Schwein

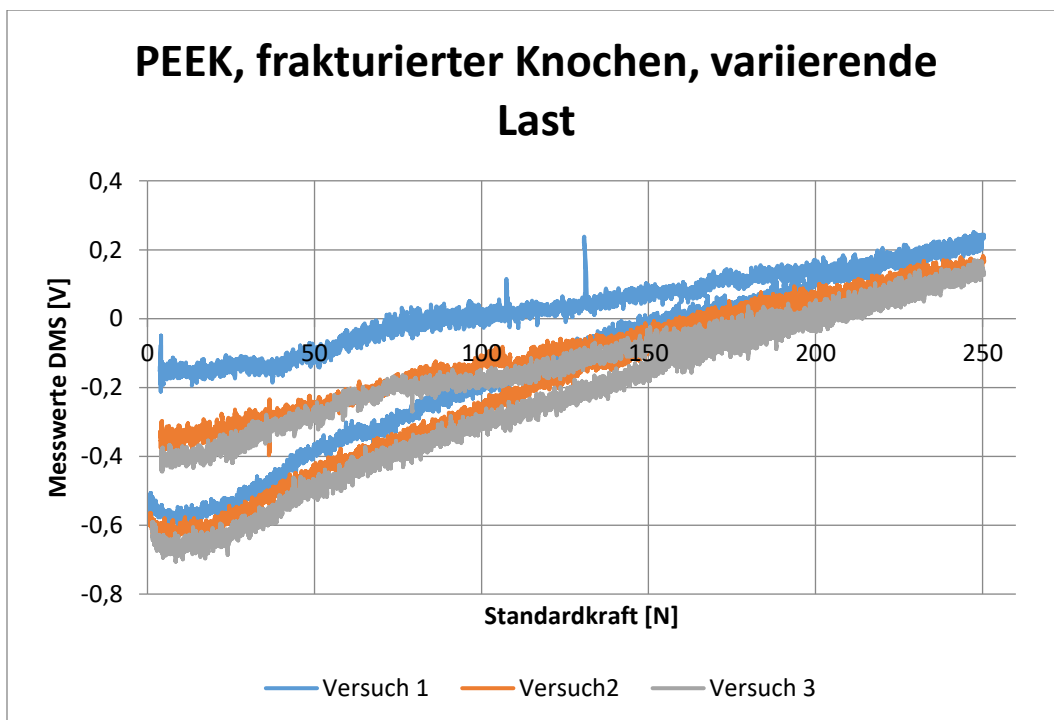


Abb. 110 Messwerte des Dehnmessstreifens (DMS) für die dreifach durchgeführte, variierende Belastung mit einem Anstieg von 0 Newton auf 250 Newton und einem Abstieg von 250 Newton auf 0 Newton bei der Osteosyntheseplatte aus PEEK an einem frakturierten Femur vom Schwein

Der Vergleich der Messwerte der DMS von der Osteosyntheseplatte aus Titan und aus PEEK (s. Abb. 111 und Abb. 112) zeigt eine deutlich geringe Schwankungsbreite für die Variante mit Titan. Für Werte am nicht-frakturierten Knochen steigen ungefähr von -0,05 V auf 0,1 V, was über den Faktor zwei geringer ist als die Variation bei der Osteosyntheseplatte aus PEEK (0,15 V zu 0,35 V). Dies zeigt, dass

die höhere Steifigkeit der Titanplatte (s. 4.1.4) sich bei den Messungen deutlich bemerkbar macht. Es verifiziert außerdem die Funktionalität der Steifigkeitsmessung des Gesamtsystems. Darüber hinaus wird nachgewiesen, dass auch kleinere Verformungen an der Titanplatte gut differenzierbar sind. Die Messwerte des DMS auf der Titanplatte bei einem frakturierten Knochen steigen ca. von -0,05 V auf 1,3 V. Dies ist eine Vergrößerung der Dehnung um den Faktor 9, was sich deutlich von den Ergebnissen bei der Osteosyntheseplatte aus PEEK unterscheidet. Außerdem ist ab ungefähr 150 N eine Versteifung des Gesamtsystems erkennbar. Das lässt darauf schließen, dass ab 150 N Belastung ein Aufsetzen der Frakturenden stattfindet, wodurch sich ein Großteil des Kraftflusses auf die Verbindung über den Knochen verschiebt. Da dies bei der Osteosyntheseplatte aus PEEK an der Fraktur nicht erkennbar ist, ist ein Berührungspunkt von Beginn der Messung an wahrscheinlich. Da derselbe Knochen für die Messung verwendet wurde, musste dieser zweimal verschraubt werden. Beim Verschrauben der Fraktur mit der Osteosyntheseplatte aus PEEK ist ein Auflagepunkt an den Knochenrändern aufgrund von leichter Kippung zu vermuten. Daraus lässt sich einerseits die Erkenntnis ableiten, dass deutlich höhere Messwerte mit einer Steigerung des Abstandes der Fraktur erreichbar sind und dass im Fall von der Versteifung der Fraktur durch die Heilung ein relativ hoher Anteil der Belastung durch den Knochen getragen wird. Da eine möglichst abstandslose Reposition der Knochen in der Operation angestrebt wird, sind beide Ergebnisse wichtig. Die Ergebnisse an der Titanplatte zeigen das Potential über große Steifigkeitsbereiche, die Heilung zu messen. Die Ergebnisse an der PEEK-Platte zeigen, dass selbst bei direkter Berührung ein Nachweis der Knochenheilung messbar ist. Erhöhte Messwerte verstärken die Aussagekraft und Unterscheidbarkeit der Steifigkeitsmessung, da dies eine eindeutigere Differenzierung zulässt. Zusammenfassend wird deutlich, dass die entwickelten Prototypen unter verschiedenen Szenarien die Fähigkeit zeigen über die DMS-Messungen die Versteifung bei der Frakturheilung zu monitoren.

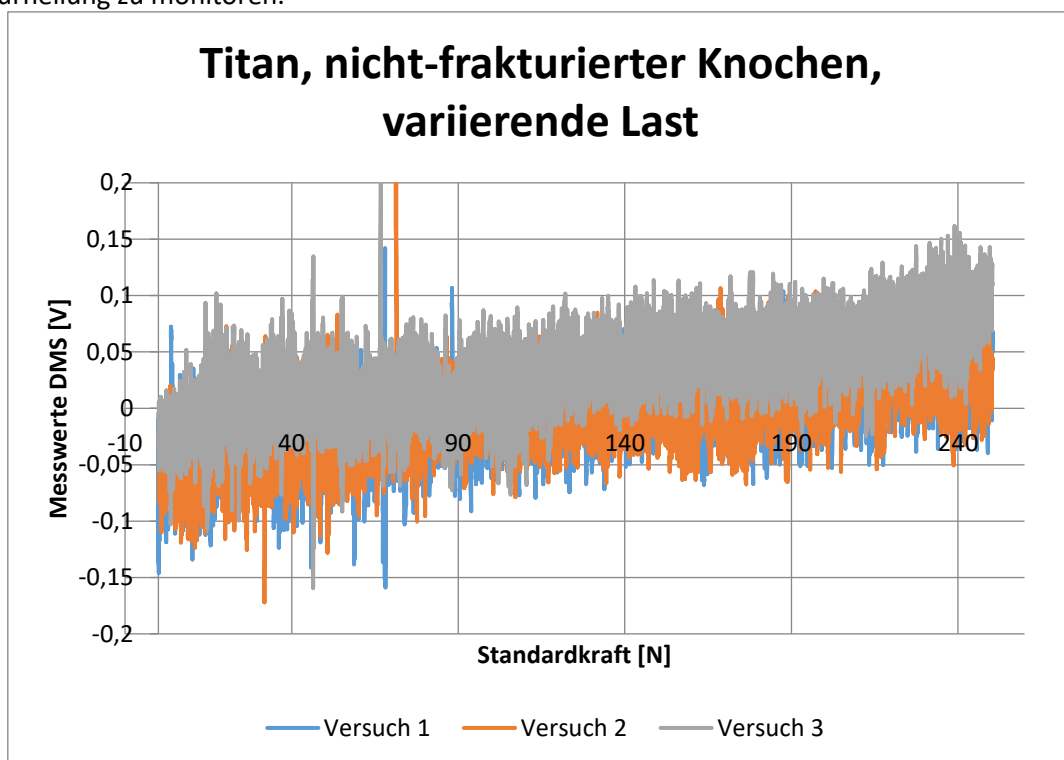


Abb. 111 Messwerte des Dehnmessstreifens (DMS) für die dreifach durchgeführte, variierende Belastung mit einem Anstieg von 0 Newton auf 250 Newton und einem Abstieg von 250 Newton auf 0 Newton bei der Osteosyntheseplatte aus Titan an einem nicht-frakturierten Femur vom Schwein

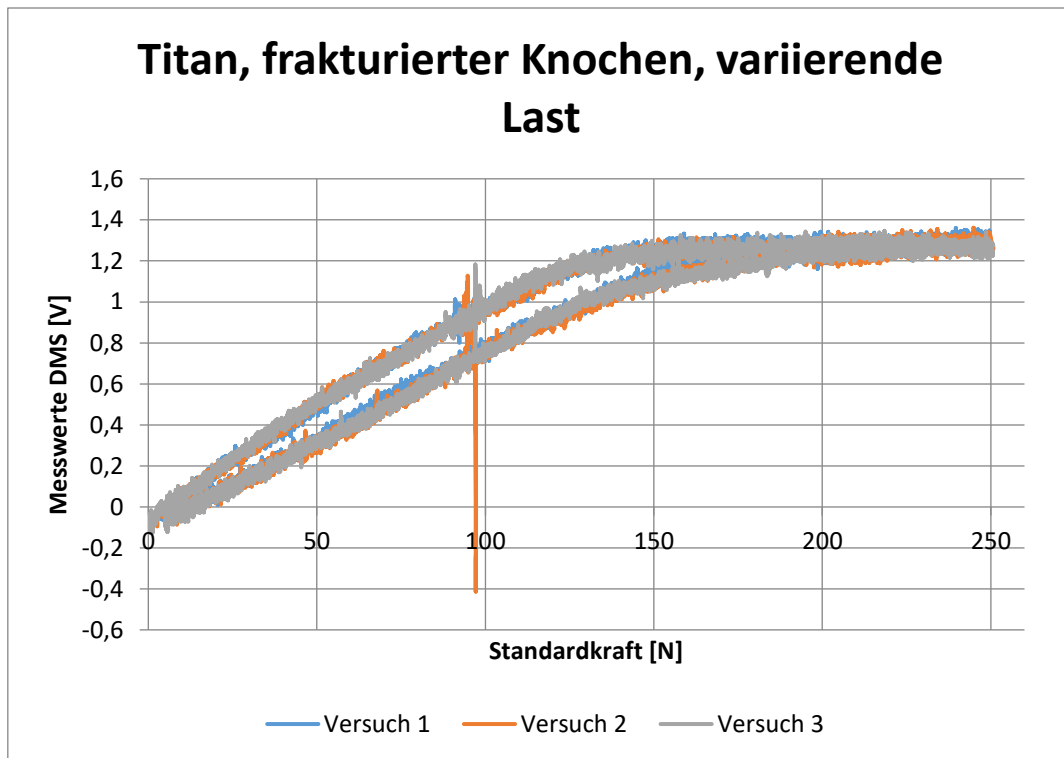


Abb. 112 Messwerte des Dehnmessstreifens (DMS) für die dreifach durchgeführte, variierende Belastung mit einem Anstieg von 0 Newton auf 250 Newton und einem Abstieg von 250 Newton auf 0 Newton bei der Osteosyntheseplatte aus Titan an einem frakturierten Femur vom Schwein

4.2.3.2 Ergebnisse der Impedanzmessung

Im Kapitel 4.2.1 wurde bereits ausführlich dargestellt, welche Effekte Langzeitmessungen, Variation des Messaufbaus bzw. Messobjektes auf die Ergebnisse der Impedanzmessung haben. Außerdem wurde herausgestellt, dass eine Differenzierung zwischen den verschiedenen Heilungsphasen mittels Impedanzmessung möglich sind. Dieses Kapitel soll sich daher hauptsächlich mit der Verifikation der gemeinsamen Funktionsfähigkeit (Impedanzmessungen und DMS-Messungen) beschäftigen. Für eine Differenzierung der Messungen der DMS ist eine außenanliegende Belastung notwendig, daher wird der Einfluss dieser auf die Impedanzmessungen systematisch untersucht. Weitere Details zum Versuchsaufbau und den weiteren Randbedingungen finden sich in 3.5.2 und 3.8. Es wird mit der Analyse der Messungen an nicht-frakturierte Knochen mit den beiden Osteosyntheseplatte (PEEK & Titan) begonnen, um anschließend die gleichen Untersuchungen an frakturierten Knochen zu diskutieren. Abschließend werden alle Messungen miteinander verglichen. Die Messergebnisse mit der Osteosyntheseplatte aus PEEK (s. Abb. 113) zeigen kaum Unterscheidungsmöglichkeiten zwischen einer unbelasteten, einer statisch belasteten und einer variierenden belasteten Messsituation. Die Absolutwerte der Impedanz sind bei der statischen Belastung etwas geringer, die Phasenverschiebungen decken sich nahezu vollständig. Der Vergleich mit einer Referenzlösung (s. Abb. 114) verstärkt diesen Eindruck zusätzlich. Dies lässt vermuten, dass Belastung von bis zu 250 N keinen maßgeblichen Einfluss auf die Messergebnisse hat, wenn der Knochen ausgeheilt ist.

Der Vergleich der Messergebnisse vom nicht-frakturierten Knochen (s. Abb. 96) zeigen einen sehr ähnlichen Verlauf der absoluten Impedanz und Phasenverschiebung. Auffällig ist der abweichende Betrag der absoluten Impedanz (ca. Faktor 3). Dies ist multifaktoriell begründbar. Zum einen ist der Zeitpunkt der Messung ein wesentlicher Einflussfaktor, da mit dem Fortschreiten der Zeit nach dem Auftauen die Austrocknung des Knochens voranschreitet. Dieser Effekt würde in einer realen Fraktur aufgrund der Durchblutung nicht auftreten. Zum anderen ist die Zusammensetzung des Knochenmarks

– was einen großen Anteil am Messergebnis hat – und die mit Knochenmark gefüllte röhrenartige Form des Knochens individuell unterschiedlich (s. 2.4.2.2), wobei mehr gelbes Knochenmark (geringerer Wasseranteil) zu höheren Absolutwerten führt. Des Weiteren ist der Kontakt der Elektroden mit dem umgebenden Knochenmark ein wesentlicher Einfluss für die Impedanz, ebenso kann durch unterschiedliche Positionierung der Elektroden (näher an der Kortikalis oder mittiger im Knochenmark) ein Einfluss auf die Werte der absoluten Impedanz vermutet werden (vgl. Abb. 27). Der gleichartige Verlauf der Impedanz über den gemessenen Frequenzbereich zeigt die Ähnlichkeiten zwischen den Messungen auf. Die Positionierung der Elektroden und Kontaktierung mit dem umliegenden Knochenmark können auch für Änderungen im Betrag der Phasenverschiebung (ca. 23 ° (8 kHz) zu 9 ° (23 kHz)) verantwortlich sein. Grundsätzlich lässt sich trotz der Unterschiede der gleichartige Verlauf über die Frequenz wiedererkennen.

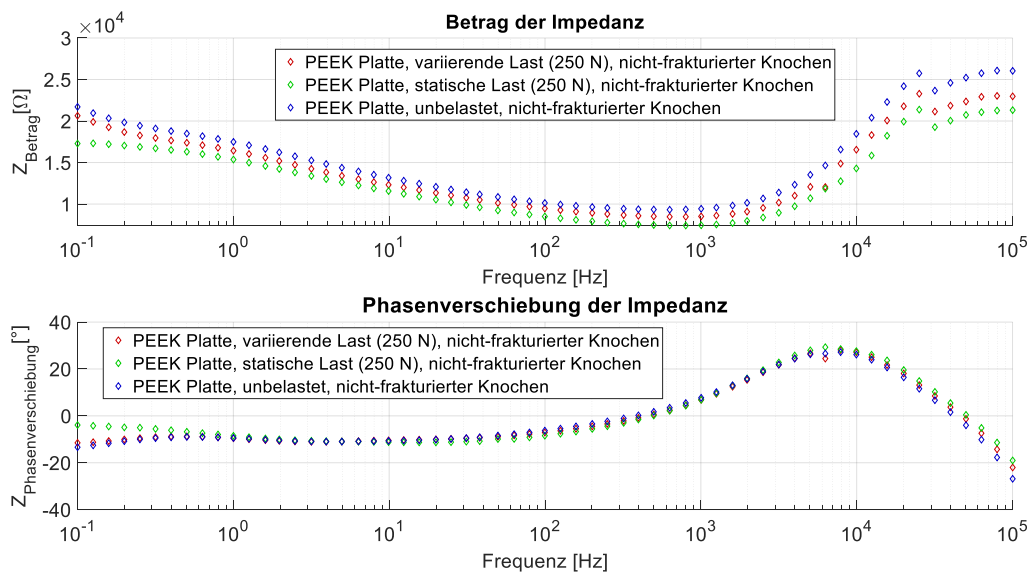


Abb. 113 Impedanzmessung an der Osteosyntheseplatte aus PEEK an einem nicht-frakturierten Femur vom Schein

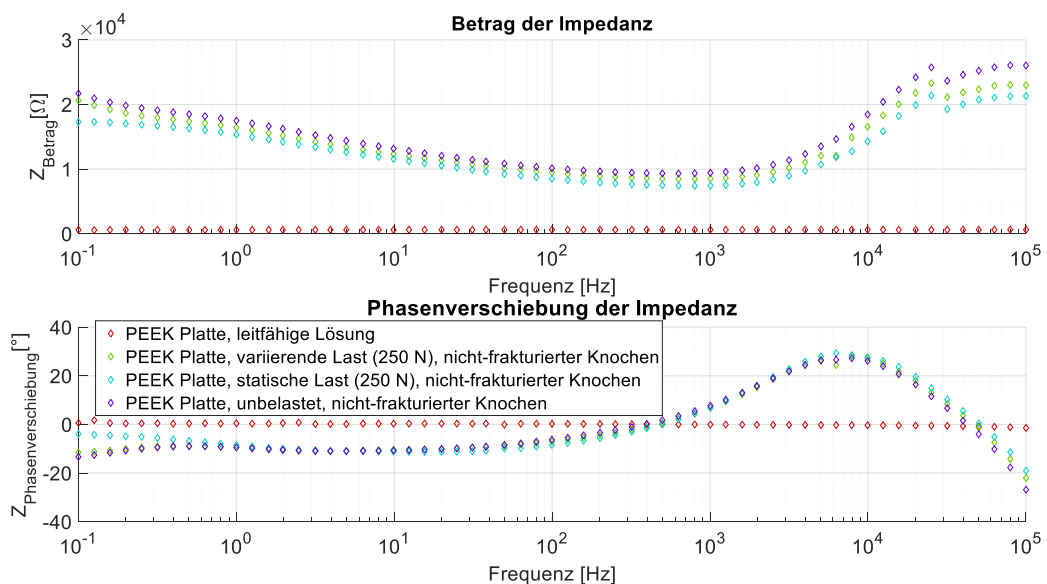


Abb. 114 Impedanzmessung an der Osteosyntheseplatte aus PEEK an einem nicht-frakturierten Femur vom Schein mit Referenzlösung

Die Messergebnisse mit der Osteosyntheseplatte aus Titan (s. Abb. 115) weisen größere Differenzen zwischen den unterschiedlich belasteten Messobjekten auf. Die Absolutwerte der Impedanz sind bei der variierenden Belastung im Frequenzbereich über 1 Hz ca. 500 Ohm größer. Die Phasenverschiebungen unterscheidet sich leicht im Bereich zwischen 1-100 Hz. Vergleicht man die Werte mit der Referenzlösung (s. Abb. 116) mindert sich dieser Eindruck. Gründe für die Veränderung der Impedanz können vielfältig sein. Bspw. würde eine leichte Bewegung der Elektrode durch die Verformung während der variierenden Belastung dies auslösen können, da der Kontakt zum angrenzenden Knochenmark beeinflusst werden kann oder die Position der Elektroden selbst. Dass die Veränderung aufgrund des Einflusses der Belastung selbst auftritt, erscheint im Hinblick auf die Ergebnisse der Osteosyntheseplatte aus PEEK und dem Vergleich zu der Referenzlösung als unwahrscheinlich. Veränderungen von nur ca. einem Viertel der absoluten Impedanz in Folge von Kontaktveränderungen erscheinen im Hinblick auf die Spannbreite der Impedanz als relativ geringer Einfluss. Dass die Phasenverschiebung zwischen statisch belastetem Prototyp und unbelasteten Prototyp gleich sind, unterstützt die Vermutung, dass die Last selbst keinen Einfluss auf die Impedanzmessung hat.

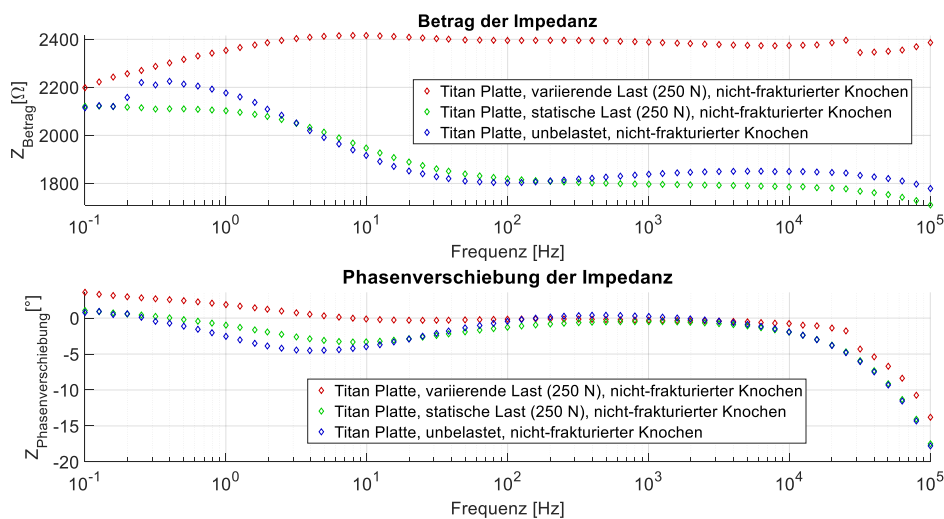


Abb. 115 Impedanzmessung an der Osteosyntheseplatte aus Titan an einem nicht-frakturierten Femur vom Schein

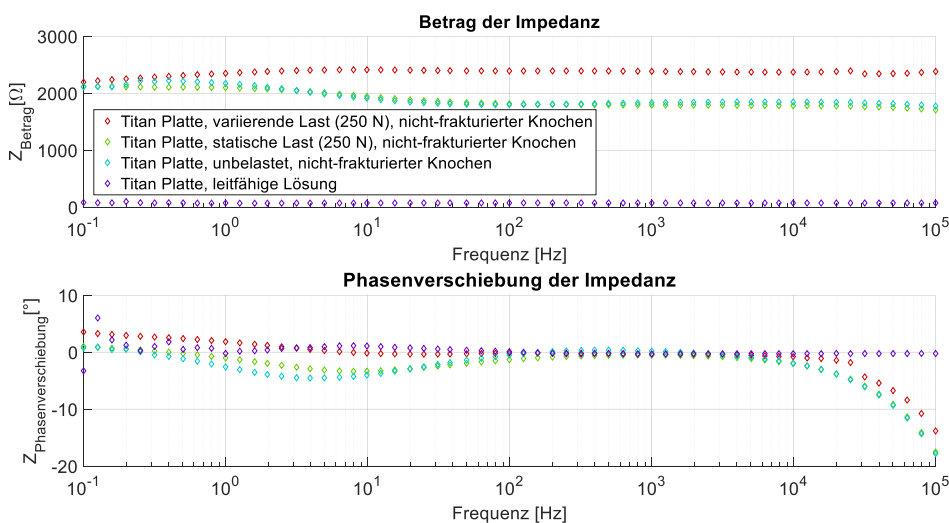


Abb. 116 Impedanzmessung an der Osteosyntheseplatte aus Titan an einem nicht-frakturierten Femur vom Schein mit Referenzlösung

Messungen am frakturierten Femur des Schweins mit der Osteosyntheseplatte aus PEEK (s. Abb. 117) zeigen lediglich im Frequenzbereich über 1 kHz für die unbelastete Messsituation Unterscheidungsmöglichkeiten. Zwischen der statisch belasteten und der variierenden belasteten Messung sind keine Unterschiede ersichtlich, weder für die Absolutwerte der Impedanz noch für die Phasenverschiebung. Dies gilt auch für Messwerte unter 1 kHz bei den unbelasteten Messungen. Ein Grund für die Unterschiede kann der Kontakt des Knorpels mit dem Knochenmark sein. Durch die Belastung wird dieses zusammengepresst, was z. B. zu einem geringeren Anteil von Wasser in dem Knorpel führen kann. Dies hätte eine geringere Leitfähigkeit zur Folge, was zu der kapazitiven Übertragung des Stroms führen würde. Es würde allerdings auch Unterschiede zwischen der statisch und der variierenden Belastung erwartbar machen, welche nicht erkennbar sind. Eine weitere mögliche Begründung ist eine Veränderung des Kontaktes der Elektroden mit dem Knochenmark durch die Belastung und damit einhergehende Bewegung oder ein Einfluss durch eine leicht andere Positionierung der Elektroden aufgrund der angreifenden Kräfte. Das im Vergleich zu den Messergebnissen des nicht frakturierten Knochens mit der Osteosyntheseplatte aus Titan hier die unbelastete Messsituation zu Abweichungen führt, verstärkt den Eindruck, dass dies nicht direkt mit der Belastungssituation zusammenhängt, sondern durch die beschriebenen sekundären Effekte erzeugt wird. Der Vergleich mit einer Referenzlösung (s. Abb. 118) führt in diesem Fall zu keinen zusätzlichen Erkenntnissen.

Der Vergleich der Messergebnisse vom frakturierten Knochen mit Knorpel im Knochenspalt (s. Abb. 98) zeigt einen abweichenden Verlauf der absoluten Impedanz und Phasenverschiebung. Bereits in Abschnitt 4.2.1 wurde diskutiert, dass das Blut im Knochenspalt vermutlich zu einer Einlagerung im Knochenmark geführt hat, was wiederum die Messungen mit Knorpel überlagert. Dies wird durch die Messergebnisse bestätigt. Da der Knorpel wenig Einfluss auf die Phasenverschiebung und den Verlauf der absoluten Impedanz aufweist, ist eine ähnliche Form zur Messung mit Blut im Knochenspalt auf die Einlagerungen zurückzuführen. Damit sind auch die Unterschiede zwischen den Messergebnissen (vgl. Abb. 96 & Abb. 117) erklärbar. Die trotzdem geringeren Absolutwerte der Impedanz zeigen, dass der Messaufbau und der individuelle Zustand des Messobjektes (Knochen) einen großen Einfluss auf die Impedanz haben, auch wenn der Verlauf / die Form der Messkurve gleichbleibend ist.

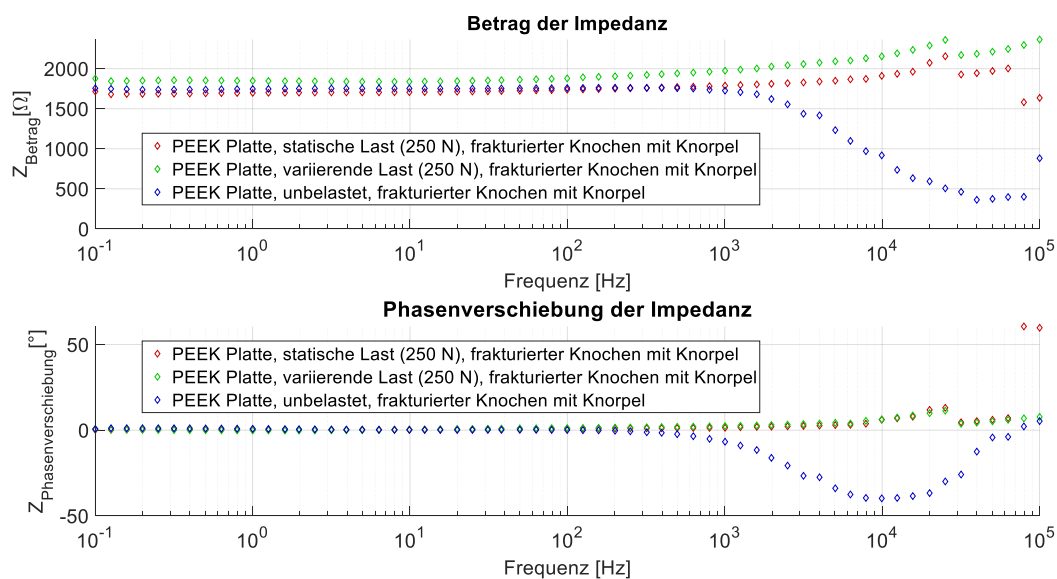


Abb. 117 Impedanzmessung an der Osteosyntheseplatte aus PEEK an einem frakturierten Femur vom Schwein

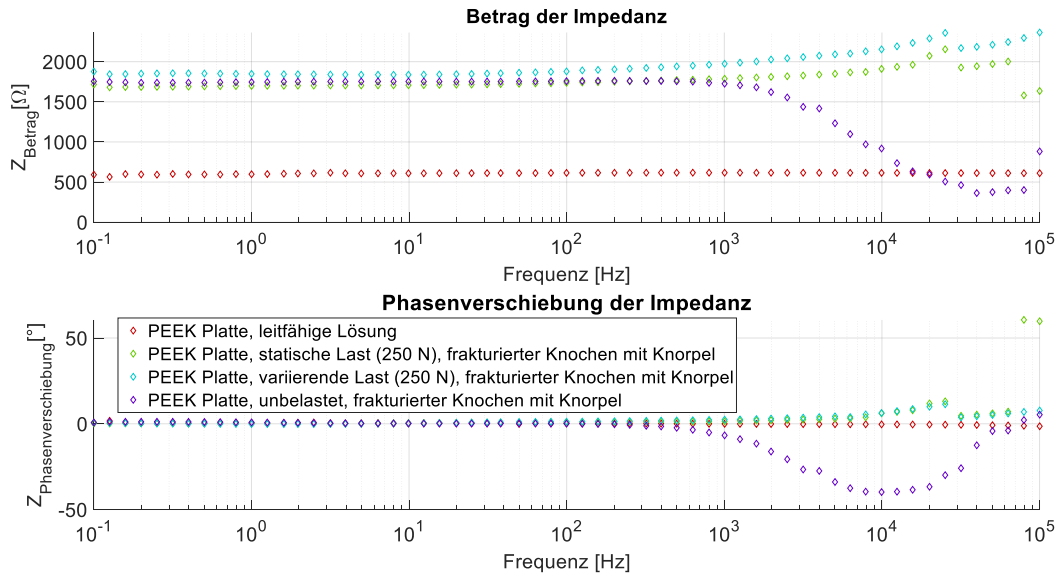


Abb. 118 Impedanzmessung an der Osteosyntheseplatte aus PEEK an einem frakturierten Femur vom Schein mit Referenzlösung

Die Erkenntnisse aus der Analyse der Ergebnisse (s. Abb. 119 & Abb. 120) sind deckungsgleich zu den Erkenntnissen aus der Analyse der Impedanzmessungen der Osteosyntheseplatte aus PEEK am nicht-frakturierten Knochen (s.

Abb. 113 &

Abb. 114). Die Ergebnisse überlagern sich in einem Rahmen von 100 Ω , sodass eine Differenzierung der Belastung anhand der Impedanz nicht möglich erscheint. Die Anordnung, welche Belastungssituation zu den höchsten bzw. niedrigsten Impedanzen führt, verändert sich. Diesmal führt die statische Last zu den niedrigsten Impedanzen, umgekehrt zu den ersten analysierten Messungen. Allerdings fällt insbesondere im Vergleich mit einer Referenzlösung (s. Abb. 120) auf, dass die Unterschiede sehr gering sind, die Phasenverschiebung nahezu identisch.

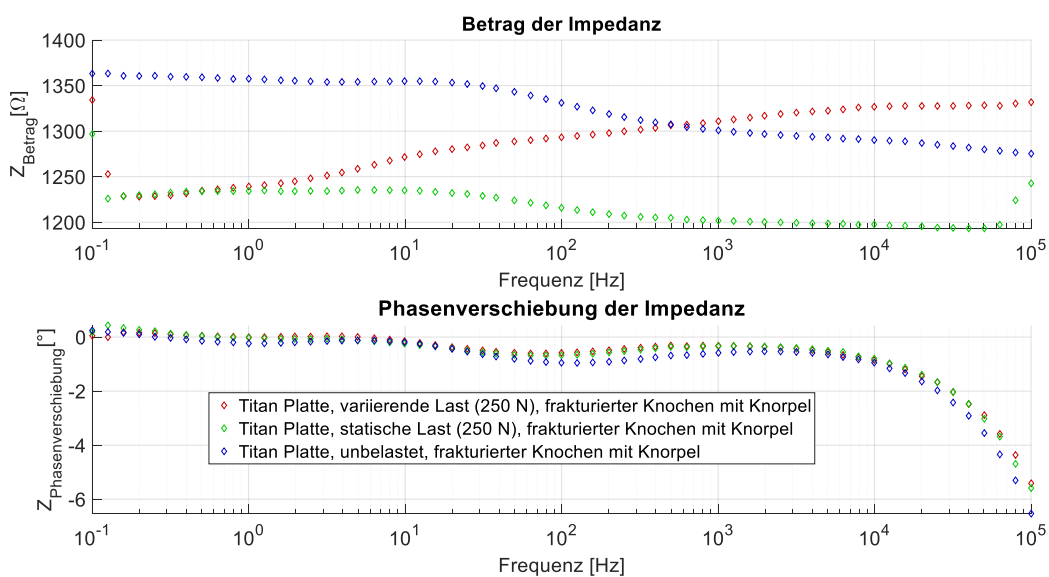


Abb. 119 Impedanzmessung an der Osteosyntheseplatte aus Titan an einem frakturierten Femur vom Schein

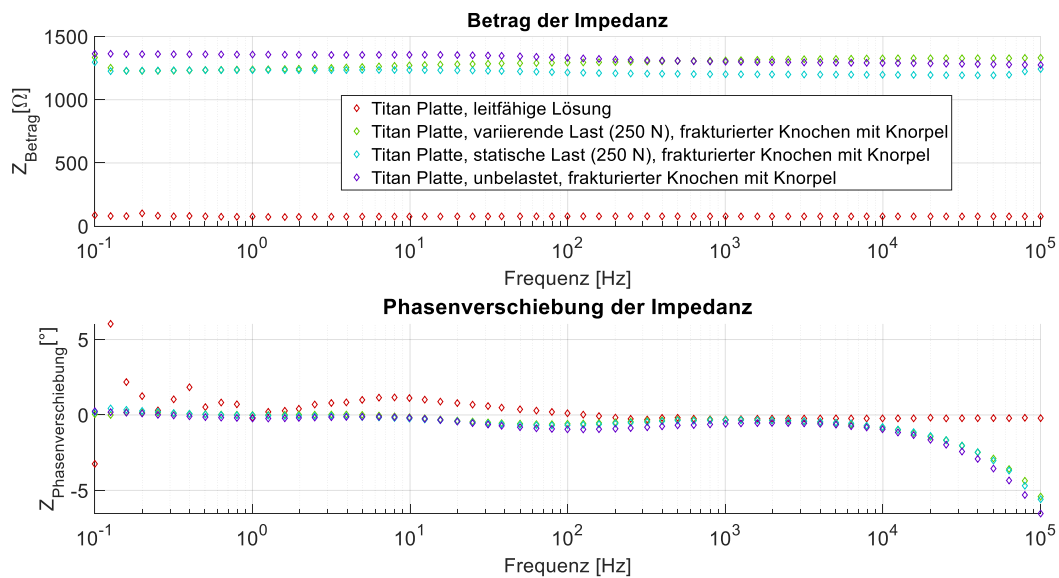


Abb. 120 Impedanzmessung an der Osteosyntheseplatte aus Titan an einem frakturierten Femur vom Schein mit Referenzlösung

Im Vergleich stechen die Messungen am nicht-frakturierten Knochen mit der Osteosyntheseplatte aus PEEK sowie die Impedanzmessung an der Osteosyntheseplatte aus PEEK an einem frakturierten Femur ohne mechanische Belastung heraus. Die Gründe für das Abweichen des zuletzt genannten Falls wurden bereits im vorherigen Abschnitt diskutiert. Begründungen für das Abweichen der Absolutwerte der Impedanz für die drei Messreihen am nicht-frakturierten Knochen mit der Osteosyntheseplatte aus PEEK können Austrocknungseffekte, die Position der Elektroden und der Kontakt der Elektroden mit dem Knochenmark sein. Da die Messungen mit der Osteosyntheseplatte aus Titan und aus PEEK am gleichen Knochen durchgeführt wurden, kann durch die ersten Messungen mit Titan auch bereits eine Aushöhlung im Knochenmark entstanden sein, sodass sich beim Einbringen der Elektroden der Osteosyntheseplatte aus PEEK, welche als Zweites untersucht wurde, das Knochenmark nicht vollständig an die Elektroden anlegen konnte. Zusätzlich kann auch ein Unterschied in der Impedanz durch die Osteosyntheseplatte selbst erzeugt werden. Gründe hierfür sind vermutlich auch die Position der Elektroden und Unterschiede in der Messkette inklusive der Osteosyntheseplatten.

Der Einfluss der mechanischen Belastung auf die Impedanz, wie dies durch verschiedene Effekte in 2.4.2.2 beschrieben wird, ist in den durchgeführten Messungen nicht nachweisbar. Dies ist vermutlich auf die Größe der Effekte zurückzuführen, da diese nicht ausreichen, um das Messsignal deutlich zu verändern. Damit wird die Impedanzmessung unabhängig von den äußeren mechanischen Belastungen, solange diese die Position der Elektroden nicht merklich verändert oder den Kontakt des Knochenmarks mit diesen beeinflusst. Dies hat zur Folge, dass die Messungen der Impedanz unabhängig von äußeren Aktivitäten durchgeführt werden können, solange diese nicht sehr hohe Belastungen auf den Knochen – und damit auf den Prototypen – aufbringen. Da während der Heilung Lastgrenzen vorgegeben werden, ist damit nicht zu rechnen. Daher könnten Patientinnen und Patient z. B. auch beim Spaziergang durch den Park Messdaten einer Tibia- oder Femurfraktur aufnehmen, was die Anwendung deutlich alltagstauglicher und robuster macht. Dies ist auch ein weiterer wichtiger Vorteil gegenüber den DMS-Messungen, welche auf eine bekannte externe Belastungssituation angewiesen sind, um eine gute Interpretation zu ermöglichen. Außerdem ist der Muskeltonus als potentieller Störeinfluss nicht maßgeblich, wodurch eine Unbekannte, welche DMS-Messung stark

beeinflussen kann und welche die Patientin oder der Patient nicht aktiv steuert, in der Analyse der Daten entfällt.

4.2.4 Zwischenfazit und Diskussion

Die Voruntersuchungen von verschiedenen Messparametern, welche vor die standardisierten Versuche an einer simulierten In-vitro-Fraktur durchgeführt wurden, haben bereits eine Menge Erkenntnisse für die Durchführung dieser standardisierten Versuche erbracht. So wurde festgestellt, dass 50 mV die Streuung der Messergebnisse nachweislich auf ein angemessenes Maß verringert. Außerdem hat die Variation der Elektrode, der Messzeitpunkte und der Knochen einen Einfluss auf die Messergebnisse. Zusätzlich wurde gezeigt, dass die Änderung der Spaltbreiten zu unterschiedlichen Impedanzen über das Frequenzspektrum führt, wodurch eine Differenzierung in der Theorie ermöglicht wird. Für zukünftige Differenzierungsmöglichkeiten müsste eine Versuchsdatenbank aufgebaut werden, um mögliche andere, sich verändernde Parameter von diesem Effekt zu isolieren. Es konnte bereits in den Voruntersuchungen nachgewiesen werden, dass eine relative Differenzierung der Heilungsphasen möglich ist, eine absolute Differenzierung aufgrund der Parametervielfalt und den spezifischen, individuellen Charakteristika eines Knochens und des Bruches nicht einfach umsetzbar ist. Untersuchungen zum Einfluss der Zeit auf die Messergebnisse konnten zeigen, dass kurzzeitig, d. h. in Zeiträume von ca. einer Stunde, keine großen Änderungen an den Messergebnissen zu erwarten sind. Über längere Zeiträume werden größere Unterschiede in den Verläufen der Impedanz erkennbar. In-vivo-Untersuchungen wären von diesen Effekten (Austrocknung, Abbau Dispersion) nicht beeinflusst, wodurch eine dauerhafte, kontinuierliche Messung etabliert werden kann, aus welcher der Heilungsstatus interpretierbar ist. Daraus lässt sich ableiten, dass die In-vitro-Versuchsreihen selbst wiederholbar bleiben, allerdings größere Zeiträume durch lange Experimentreihen Einfluss auf die Messergebnisse haben. Abschließend wurde gezeigt, dass die Stabilität vom experimentellen Setup großen Einfluss auf die Messungen hat und dass der Knochen frisch sein muss, da dies auch die Impedanz beeinflusst.

Nachdem die Randbedingungen für die Testungen entwickelt worden sind, wurden unter möglichst idealen, gleichbleibenden Bedingungen die In-vitro-Experimente durchgeführt, um mit einem reproduzierbaren Versuchsaufbau eine Differenzierung der verschiedenen Heilungsphasen nachzuweisen. Die Messergebnisse wurden detailliert beschrieben und anschließend miteinander und mit der Literatur verglichen. Dies hat gezeigt, dass es zwei Frequenzbereiche gibt, in welchen eine Differenzierung der Heilungsphasen besonders stark ausgeprägt erscheint: den niedrigen Frequenzbereich (0,1 Hz bis 10 Hz) und den hohen Frequenzbereich (10 kHz bis 1 MHz). Dies deckt sich mit den Untersuchungen der ersten In-vivo-Experimente zur Impedanz bei Zweileitermessungen von Lin et al. [12] und mit anderen Untersuchungen am biologischen Gewebe (s. 2.4.2). Außerdem wird eine physikalische Herleitung zur Begründung der differenzierbaren Spektren abgeleitet – und diese mit dem Abgleich der in der Literatur beschriebenen Dispersionen von biologischem Gewebe abgeglichen. Daraus ergibt sich die Hypothese, dass sowohl die Alpha- als auch die Beta-Dispersion bei den verschiedenen Gewebetypen während der Heilungsphase auftritt und für nachweisbare Veränderungen der Impedanz sorgt. Für die ausgeprägte Differenzierbarkeit in den niedrigfrequenten Bereichen ist vermutlich eine Gegenionen-Dispersion verantwortlich, welche in der Literatur in Bezug auf Gewebe auch als Alpha-Dispersion beschrieben wird. Dies wurde vor dieser Ausarbeitung noch nicht am Knochenmark nachgewiesen, ist aber in den Messergebnissen erkennbar. In den hohen Frequenzbereich ist eine mögliche physikalische Begründung die kapazitive Stromübertragung über die Zellmembranen, welche eine geringe Leitfähigkeit aufweisen. Da beide Effekte (Alpha- und Beta-Dispersion) im nicht-lebendigen Gewebe über die Zeit abnehmen, ist eine verbesserte Differenzierbarkeit bei der realen Anwendung erwartbar. Als weiterer Ansatz zum Differenzieren von

dem Gewebetyp wurde der Bereich zwischen 100 Hz bis 1 kHz identifiziert, da hier der Einfluss durch Dispersionen und andere Faktoren gering erscheint. Die auftretenden Unterschiede fallen im Gegenzug geringer aus, was eine höhere Sensibilität der Messung erfordert. Im Kontrast dazu stehen die niedrig- und hochfrequenten Bereiche mit größeren Unterschieden aber auch deutlich ausgeprägterer Frequenzabhängigkeit.

Anschließend wurden elektrischen Ersatzschaltbildern genutzt, um mit Hilfe von den im Abschnitt Theorie beschriebenen, elektrischen Eigenschaften von Knochen (s. 2.4.2.2) die gemessenen Werte mit einer Simulation zu verifizieren. Die verschiedenen Simulationen zeigen, dass die Aussagekraft durch statische elektrische Komponenten wie dem elektrischen Widerstand oder Kondensator verringert wird und eine idealisierte Modellierung mithilfe von simplen R-C-Parallelschaltungen Abweichungen aufweist, insbesondere auch beim Kurvenverlauf. Dies ermöglicht es durch die Unterschiede zwischen den technisch generierten Messwerten und den am biologischen System gemessenen Werten, weiterführende Interpretationen der Messergebnisse durchzuführen und vertiefende Erkenntnisse zu gewinnen. Als große einflussnehmende und unbekannte Parameter ist neben den genauen elektrischen Eigenschaften des Gewebes (Literaturwerte nicht bekannt), der Austrocknung und der Dispersionseffekte auch der exakte stromdurchflossene Bereich identifiziert worden, welcher sich wechselseitig mit den anderen Faktoren beeinflusst. Dieser wird von weiteren variierenden Faktoren, z. B. der Nähe der Elektroden zur Kortikalis, voraussichtlich beeinflusst. Als Form der stromdurchflossenen Fläche kann von einer langgezogenen ballonartigen Struktur mit Einschnürungen an den Messelektroden ausgegangen werden aufgrund der hohen Leitfähigkeit der Elektroden gegenüber dem Gewebe, wenn man die Ergebnisse in [49] auf die untersuchte Anwendung überträgt. Dies würde zu einem sich über den Abstand zwischen den Elektroden verändernden Durchmesser führen, was eine eindeutige Beschreibung und Abschätzung zusätzlich erschwert. Die Fläche, welche durch Speicherung der elektrischen Energie kapazitiv Strom überträgt, ist auch schwer abzuschätzen durch die individuelle Strukturierung des Gewebes und die ähnliche Permittivität der Kortikalis. Falls die Elektroden auf einer Seite näher an der Kortikalis liegen, wird ein symmetrischer Stromfluss behindert. Wie in den Anforderungen an die Osteosyntheseplatte (s. 4.1.1) beschrieben, ist eine möglichst große Entfernung zu dem Hauptkörper der Osteosyntheseplatte und der Elektrode für die Funktionsweise notwendig. Dies führt zu einem ungleichen Abstand von Elektroden und den äußeren Kortikalis-Seiten. Durch deren abweichenden elektrischen Eigenschaften (s. 2.4.2.2) hat dies einen großen Effekt auf das Messsignal. Trotz der vielen unbekanntem und begrenzenden Parameter konnte durch äußere Abschätzung der Bereich, in welchem die Messergebnisse liegen, eingegrenzt werden. In diesem liegen auch die Messergebnisse, was grundsätzlich das Modell sowie die Messergebnisse bestätigt. Die weitere Annäherung an die realen Messwerte mit Hilfe der Anpassung der stromdurchflossenen Flächen ist in allen Fällen gelungen, obwohl die Kurven der gemessenen Impedanz in spezifischen Frequenzbereichen nicht nachgebildet werden konnten. Auch eine Anpassung der gewebespezifischen elektrischen Parameter konnte keine Verbesserung im hochfrequenten Bereich erzielen, was ein Hinweis auf weitere bestimmende Eingabe-Parameter ist.

Zur Verifizierung der vollständigen Funktionsfähigkeit wurden Experimente in einer quasi-statischen Testmaschine (s. 3.5.2) durchgeführt. Die Messergebnisse mit den DMS zeigen, dass eine Differenzierung der Steifigkeit des Knochens mit Frakturen, welche mit Knorpel gefüllt sind, zu Knochen ohne Fraktur deutlich erkennbar sind. Ebenso wird durch ein Aufsetzen der Kortikalis der Kraftfluss verstärkt über den Knochen geleitet. Das zeigt, dass die Versteifung des Knochens direkten Auswirkung auf die Messwerte hat. Die Ergebnisse zeigen die Funktionalität der Osteosyntheseplatte inklusive des Monitorings der Knochenheilung, sowohl durch den DMS als auch durch die Impedanzmessung,

Weiterhin wird die Unabhängigkeit der Impedanzmessungen von mechanischen Belastungen bis zu 250 Newton nachgewiesen. Da dieser Wert die Belastung von 20 kg Teillast für untere Extremitäten (s. 3.6) übersteigt, sollte der Heilungsverlauf mittels Impedanz differenzierbar bleiben, auch wenn zu den Messzeitpunkten unterschiedliche Belastungen auftreten. Diese Belastungen verändern sich im Alltag ständig, z. B. durch den Muskeltonus oder Aktivitäten wie Spaziergänge, und beeinflussen die Messungen bis zu gewissen Belastungen nicht maßgeblich. Die Ergebnisse zeigen somit einen weiteren Vorteil der Impedanzmessungen gegenüber den indirekten Steifigkeitsmessungen der Fraktur mittels DMS auf. Diese Steifigkeitsmessungen sind von den externen Randbedingung der äußeren Last abhängig, um den Heilungsverlauf anzuzeigen. Die EIS-Messungen können relativ unabhängig von den Aktivitäten der Patientinnen und Patienten über den Tag aufgenommen werden. Dies rechtfertigt einmal mehr die Verwendung von zwei unterschiedlichen Verfahren, um das medizinisch gefragte Heilungsmonitoring auf quantitative, über den gesamten Heilungsverlauf kontinuierliche und sich selbst verifizierende Daten zu stützen wie dies durch die entwickelten Prototypen ermöglicht wird. Zusätzlich kann gezeigt werden, dass die Verläufe der Messungen bei nicht-frakturierten Knochen gleichbleibend sind, auch wenn die Absolutwerte der Impedanz voneinander abweichen und somit eine Differenzierung der Heilungsphase ermöglicht wird. Es kann vielleicht sogar mit einer deutlich besseren Datenlage zu Einteilung der Heilungsphase durch absolute Messungen führen, auch wenn dies im Status Quo nicht realisierbar ist. Die Messungen am mit Knorpel gefüllten Knochenspalt unterscheiden sich stark von den Messwerten bei der Fraktursimulation. Dies ist begründbar durch die vorherige Einbringung von Blut, welches im Knochenmark teilweise verbleibt und die Messwerte überlagert. Da die Messungen mit Knorpel zu wenigen Phasenverschiebungen oder Erhöhungen bzw. Verringerungen der Absolutwerte der Impedanz führen, bestätigt die sehr ähnliche Kurve der beiden Messreihen (Blut & Knorpel im Frakturspalt) diese These. Da in der realen Anwendung auch Blut im Knochenmark permanent vorhanden ist und durch das Hämatom eingebracht wird, sind die Messergebnisse der Fraktursimulation trotzdem weiterhin möglichst nah an dem Anwendungsfall.

4.3 Entwicklung einer regulativen Strategie für Neuentwicklung aus der Forschung

In diesem Abschnitt sollen Möglichkeiten, ein innovatives Medizinprodukt zu den Patientinnen und Patienten zu bringen, erläutert werden. Zur Durchführung von In-vivo-Versuchen zur Beantwortung von wissenschaftlichen Fragestellungen, z. B. im Zuge von Forschungsprojekten, als auch für den Nachweis der klinischen Sicherheit und Leistungsfähigkeit ist die vorherige Durchführung der anwendbaren regulatorisch-geforderten Testungen und Erbringung der Nachweise (Verifikation) notwendig. Im ersten Abschnitt werden verschiedene regulative Pfade erläutert, welche für unterschiedliche Stakeholder in der Medizintechnik ausgelegt sind. Im Anschluss werden Anforderungen erläutert und exemplarisch mit Hilfe einer entwickelten regulativen Strategie umgesetzt in Bezug auf die in dieser Ausarbeitung beschriebenen Osteosyntheseplatten, welche die Knochenheilung monitoren können.

4.3.1 Der Weg von Innovationen zu den Patientinnen und Patienten

In der Forschung entstehen stetig innovative, neuartige Medizinprodukte [174]. Der Weg zum Patenten und Patienten ist aufgrund der gesetzlichen Vorgaben komplex [139]. In den nachfolgenden Abschnitten werden potentielle Möglichkeiten aufgezeigt, Innovationen, welche unter die Definition eines Medizinproduktes fallen, zu Patientinnen und Patienten zu bringen. Diese wurden nach dem jeweiligen Akteur im Gesundheitswesen unterschieden, um deren Einfluss und Möglichkeiten übersichtlich darzustellen. Eine Organisation kann dabei in verschiedene Rollen der jeweiligen Akteure schlüpfen. Beispielsweise kann ein Krankenhaus, welches auch eine Forschungseinrichtung inkludiert, sowohl den Weg der sonstigen klinischen Prüfung beschreiten als auch ein Medizinprodukt als Eigenherstellung produzieren und anwenden. Jeder dieser „Wege“ ist mit gewissen Auflagen und Vorgaben verbunden, auf die im Folgenden kurz eingegangen werden soll.

Den üblichen Zugang für Medizinprodukte auf dem Markt bietet die **Zulassung als reguläres Medizinprodukt** durch ein Medizinproduktehersteller. Diese Möglichkeit führt zu den höchsten Anforderungen, da die MDR vollumfänglich umgesetzt werden muss. Die abnehmende Zahl der Patente in Deutschland zeigt, dass dieser Weg seit Ankündigung der MDR immer seltener beschritten wird [139]. Trotzdem ist dieser Weg die Königsklasse, da keine Einschränkungen an die Nutzung des Medizinproduktes anfallen. Zusätzlich wird durch die Zulassung auch die Möglichkeit eröffnet mit dem Produkt zu wirtschaften und diese somit langfristig am Markt zu etablieren. Die weiteren beschriebenen Pfade sind durch Einschränkungen in diesen Bereichen nicht als dauerhafte Lösungen anzusehen. Daher ist die Zulassung als reguläres Medizinprodukt zu favorisieren und wird insbesondere im nachfolgenden Abschnitt 4.3.2 beleuchtet.

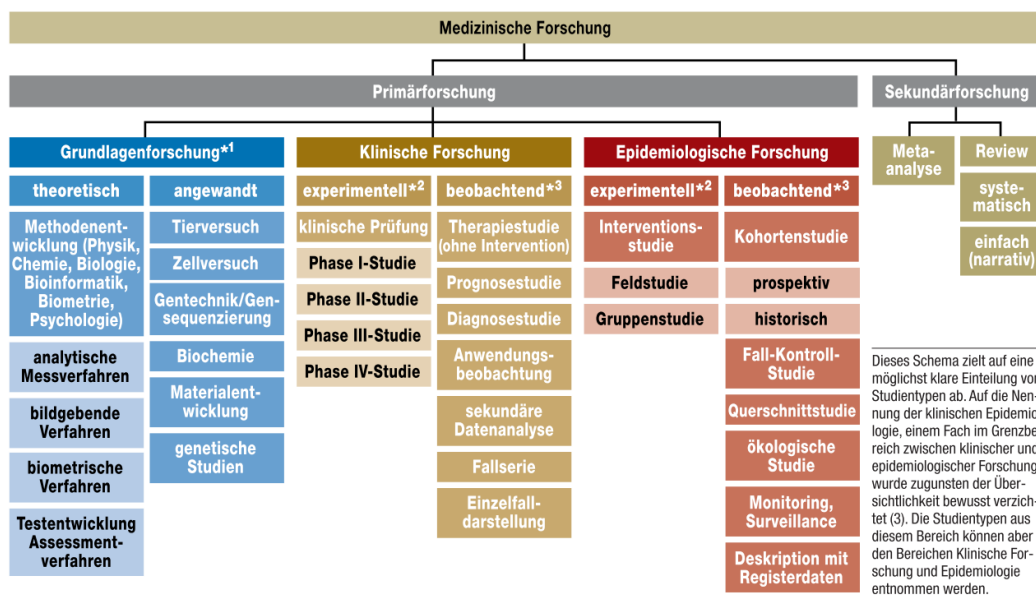
Der **individuelle Heilversuch**, welcher vom behandelnden Arzt ausgeht, wird in der Literatur vielfältig definiert. Drei Auslegungen lassen sich unterscheiden. Einerseits wird eine medizinische Vorgehensweise, deren Folgen nicht eindeutig abgeschätzt werden können, für einen konkreten Fall darunter verstanden. Andererseits wird der individuelle Heilversuch als eine versuchsweise Behandlung einer meist atherapierten und von der Schulmedizin aufgegebenen Patientin und Patienten aus sog. „Compassionate Use“, d. h. Anwendung aus Mitgefühl, bezeichnet. Eine dritte Definition ist die versuchsweise Anwendung einer neuartigen Behandlungsmethode am Menschen [175]. Die Deklaration von Helsinki in ihrer neusten Fassung aus 2013 [176] beschreibt einen individuellen Heilversuch indirekt als „nicht nachgewiesene Maßnahme in der klinischen Praxis“ in Abs. 37 mit folgender Eingrenzung: „Bei der Behandlung eines einzelnen Patienten, für die es keine nachgewiesenen Maßnahmen gibt oder andere bekannte Maßnahmen unwirksam waren, kann der Arzt nach Einholung eines fachkundigen Ratschlags mit informierter Einwilligung des Patienten oder eines rechtlichen Vertreters eine nicht nachgewiesene Maßnahme anwenden, wenn sie nach dem Urteil des Arztes hoffen lässt, das Leben zu retten, die Gesundheit wiederherzustellen oder Leiden zu

lindern“. Des Weiteren wird die Dokumentations- und Veröffentlichungspflicht der gewonnenen Erkenntnisse betont [176].

Daher lässt sich der individuelle Heilversuch über zwei wesentliche Merkmale abgrenzen. Das erste Merkmal ist, dass die Behandlung von dem anerkannten medizinischen Standard abweicht. Das Zweite ist, dass die Behandlung der Patientin oder des Patienten im Vordergrund steht und nicht die Erprobung von neuen Methoden oder Technologien. Das Forschungsinteresse muss also im Hintergrund stehen [175, 177]. Bei individuellen Heilversuchen, welche an mehr als einer Person geplant sind, ist eine Konsultation des zuständigen Ethikrates empfohlen [177].

Aus den abgrenzenden Merkmalen lässt sich ableiten, dass innovative, neuartige Medizinprodukte zwar eingesetzt werden können, dies aber nur für spezifische Patientinnen oder Patienten und nicht für Forschungszwecke erfolgen darf. Somit widerspricht bei einer Neuentwicklung eine Planung eines individuellen Heilversuches dem Grundgedanken des individuellen Heilversuches.

Gesundheits- und Forschungseinrichtungen haben die Möglichkeit den Weg einer **sonstigen klinischen Prüfung** zu gehen. Eine Übersicht über die verschiedenen Möglichkeiten der medizinischen Forschung findet sich in Abb. 121. Aus der Übersicht wird deutlich, dass lediglich über die experimentelle Primärforschung Innovationen ihren Weg zu den Patientinnen und Patienten finden können. Hierfür sind nach der MDR die sonstigen klinischen Prüfungen angedacht. Die sonstige klinische Prüfung ist nach Art. 82 MDR definiert als „klinische Prüfungen, die nicht zu einem der in Artikel 62 Absatz 1 genannten Zwecke durchgeführt werden [...]“, wobei die in Artikel 61 Absatz 1 genannten Zwecke sich auf den Nachweis der Sicherheit und Leistungsfähigkeit des Produktes beziehen [146]. Das MPDG konkretisiert sonstige klinische Prüfungen als eine klinische Prüfung, die „der Beantwortung wissenschaftlicher oder anderer Fragestellungen dient“ eindeutiger, wobei diese nicht Teil eines Prozesses für die Produktentwicklung bzw. Beobachtung sein noch das angestrebte Ziel eines Konformitätsnachweises haben dürfen [§ 3 Abs. 4, MPDG].



Einteilung verschiedener Studientypen

*¹ häufig synonym verwendet: Experimentelle Forschung; *² analoger Begriff: interventionell; *³ analoger Begriff: nicht interventionell/nicht experimentell

Abb. 121 Verschiedene Möglichkeiten medizinischer Forschung [178]

Somit eignen sich sonstige klinische Prüfungen, um innovative Ideen der Forschung direkt an Patientinnen und Patienten zu testen, z. B. in der Form von Anwendungsbeobachtung, frühen

Machbarkeitsstudien oder Prognosestudien. Allerdings muss hier der Fokus auf der Beantwortung wissenschaftlicher oder anderer Fragestellungen liegen und nicht auf der Produktentwicklung bzw. -testung.

Die Anforderungen, welche an diese Art der Studien gestellt werden, enthalten trotz einiger Erleichterungen im Bereich Dokumentation und Meldung den Nachweis der Grundlegenden Leistungs- und Sicherheitsanforderungen nach Anhang I der MDR [146]. Dieser Nachweis umfasst die Mindestanforderungen an Medizinprodukte, wofür es essentiell ist, die Sicherheit und Leistungsfähigkeit nachzuweisen. Dies wird von Unternehmen nach der klinischen Studie selbst und der Anerkennung durch die gesetzliche Krankenkasse als die höchste Innovationshürde bezeichnet [139]. Da der Aufwand der Nachweisführung abhängig vom Medizinprodukt ist, lassen sich die Kosten nicht pauschal abschätzen. Das Einschätzen als Innovationshürde lässt allerdings bereits auf einen hohen Aufwand schließen.

Ein weiterer Weg für Gesundheitseinrichtungen, um Patientinnen und Patienten von Innovationen in der Medizintechnik profitieren zu lassen, ist die Verwendung des **Medizinproduktes als Eigenherstellung**. Diese zeichnet sich durch ein vereinfachtes Zulassungsverfahren für Gesundheitseinrichtungen aus. Nach der MDR werden Eigenherstellungen indirekt beschrieben als „Produkte, die ausschließlich innerhalb von in der Union ansässigen Gesundheitseinrichtungen hergestellt und verwendet werden“ [Art. 5 Abs. 5, MDR]. Diese müssen unter Einhaltung einiger Auflagen, die Anforderungen der MDR nicht erfüllen. Unter diese Auflagen fällt auch eine Erklärung, dass die Produkte den Grundlegenden Leistungs- und Sicherheitsanforderungen nach den Anhang I der MDR entsprechen [Art. 5 e) iii) Abs. 5, MDR]. Des Weiteren müssen Anforderungen wie ein geeignetes QMS erfüllt werden. Eine Übersicht über die weiteren Anforderungen und die Auslegung, was ein geeignetes QMS darstellt, findet sich in [179]. Unter den Anhang I fällt neben anderen Anforderungen auch eine klinische Bewertung. Diese benötigt klinische Daten, welche durch die umfangreiche Definition von Gleichartigkeit [Abs. 3 Teil A Anhang XIV MDR] mit den Subkategorien, technisch, biologisch und klinisch, bei innovativen Produkten im Regelfall nur durch klinische Prüfungen gewonnen werden können. Diese sind noch vor präklinischen Testungen zum Nachweis des Grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen eine der höchsten Innovationshürden [139]. Somit ist dieser Weg auch mit einem hohen Aufwand verbunden.

4.3.2 Regulative Strategie

Nachdem der letzte Abschnitt sich mit Möglichkeiten innovative Medizinprodukte zu Patientinnen und Patienten zu bringen und den generellen Anforderungen dieser Pfade beschäftigt hat, soll in diesem Abschnitt ein allgemeines Vorgehen, wie die Entwicklung von einem Medizinprodukt im Einklang mit den relevanten Normen durchgeführt werden kann, schrittweise erläutert werden. Das Vorgehen ist an die Qualitätsmanagementnorm für Medizinproduktehersteller [149] angelehnt und kann mit Hilfe des in der Theorie beschriebenen Wasserfallmodels (Abb. 36) umgesetzt werden. Da keine spezifischen regulativen Anforderungen an individuelle Heilversuche bestehen, bezieht sich die regulative Strategie auf die drei anderen Wege von der Innovation zu Patientinnen und Patienten. Dieser Ansatz kann aber selbstverständlich trotzdem auch für individuelle Heilversuche genutzt werden. Da die Umsetzung der regulativen Strategie zeitintensiv ist, ist es sinnvoll, dass individuelle Heilversuche nicht zwangsläufig die regulatorischen Anforderungen erfüllen müssen. Beispielhaft werden Dokumente für den Use Case des Demonstrators mit dem geplanten elektronischen Chip und dem Zubehör im Anhang (s. 11.4 & 11.9) zur Verfügung gestellt, um die Umsetzungsmöglichkeiten und -beispiele darzustellen.

Das Vorgehen wird in die folgenden Schritte gegliedert:

1. Bestimmen der Anforderungen des Marktes/Entwicklung eines Ziels
2. Benennung und Aufzeichnung eines Design Review Teams
3. Entwicklung der Zweckbestimmung
4. Festlegung der Produktklasse und des möglichen Zulassungsweges
5. Ableitung der notwendigen Normen
6. Produkthanforderungen bestimmen
7. Produkt & Herstellungsprozess entwickeln
8. Anforderungen verifizieren
9. Nicht verifizierte Anforderungen validieren
10. Finale Spezifikation mit Anforderungen abgleichen

Der erste Schritt setzt sich mit den Markt- bzw. Kundenanforderungen auseinander, um ein Entwicklungsziel zu definieren. Dies hilft, um eine innovative Idee zu bewerten und deren zukünftigen möglichen Einsatzorte sowie die damit einhergehenden Anforderungen und Benutzerbedürfnissen zu ermitteln. Da die Anforderungen der potentiellen zukünftigen Kunden wesentlich für den Erfolg von Innovationen sind, ist dieser Abschnitt zu Beginn wichtig, um den Erfolg der Entwicklung qualifizierbar zu machen. Das Ergebnis muss dokumentiert werden, um die regulativen Anforderungen zu erfüllen. Am Beispiel von Osteosyntheseimplantaten zum Monitoring der Knochenheilung durch Messung der relativen Fraktursteifigkeit und der elektrischen Impedanz ist eine mögliche Dokumentation erstellt worden, welche sich im Anhang 11.4 findet.

Der zweite Schritt besteht aus der Zusammensetzung des sog. Design Review Teams. Dieses sollte aus Experten verschiedener betroffener Fachbereich bestehen, damit von verschiedenen Blickwinkeln der Entwicklungsprozess beobachtet und bewertet wird. Da die betroffenen Bereiche je nach Entwicklungsziel variieren, ist dies erst nach der Bestimmung dieses sinnvoll. Generell können zum Beispiel Personen aus dem betroffenen Fachbereichen Fertigung, Regulatory Affairs, Entwicklung und Anwendung ein solches Team bilden. Beispielhaft für Osteosyntheseimplantate zum Monitoring der Knochenheilung durch Messung der relativen Fraktursteifigkeit und der elektrischen Impedanz könnten hier Entwicklungsexperten aus dem Bereich Sensortechnik, Elektrotechnik und Mechanik eingebunden werden. Als Anwender kommen in erster Linie Unfallchirurgen in Betracht. Als Experten aus der Fertigung wären sowohl für die spanenden Prozesse als auch für die Reinigung und Sterilisation und Materialwissenschaftler eine sinnvolle Auswahl. Das Design Review Team als zusammengestellte Expertenkommission übernimmt im Anschluss die Aufgabe, die einzelnen Prozessschritte der Entwicklung bis zum marktreifen Medizinprodukt zu überprüfen und anschließend freizugeben. Es ist daher empfehlenswert, sowohl risikoscheue als auch risikoaffine Personen zu inkludieren, damit eine ausgewogene Bewertung der Entwicklungsschritte vorgenommen werden kann. Die im Anhang auf die Umsetzung der regulativen Strategie bezogenen Dokumente wären von dieser Expertenkommission nach gründlicher Prüfung freizugeben.

Nachdem ein Entwicklungsziel und die Marktanforderungen sowie ein Design Review Team bestimmt wurden, kann die Zweckbestimmung entwickelt werden. Diese ist maßgeblich für die Bewertung der anwendbaren regulativen Anforderungen verantwortlich. Ein Abgleich von der Zweckbestimmung mit der Definition eines Medizinproduktes (vgl. Art. 2 Abs. 1, 2017/745) führt erst dazu, ob entschieden werden kann, ob das Produkt in unter diese Kategorie fällt. Es werden je nach Zweckbestimmung aber

auch andere anwendbaren Gesetze, Standards oder Normen (s. 2.6) bestimmt, damit die Konformität mit den anwendbaren Regularien nachgewiesen werden kann. Daher sollte die Zweckbestimmung möglichst spezifisch sein, um unnötige regulative Anforderungen auszuschließen, dabei allerdings genug Raum zur ergebnisoffenen Entwicklung lassen, um möglichst viele sinnvolle technische Lösungsmöglichkeiten zu inkludieren. Die Zweckbestimmung für den entwickelten Demonstrator findet sich im Anhang 11.4.

Anhand der Zweckbestimmung kann mithilfe von Regeln aus Anhang VIII der MDR die Produktklasse bestimmt werden. Diese spiegelt das Risiko des Medizinproduktes wider. Es wird zwischen Klasse I, IIa, IIb und III unterschieden, wobei Medizinprodukte der Klasse I das niedrigste Risiko aufweisen und Klasse III-Medizinprodukte das höchste Risiko. Dies hat insbesondere Auswirkung auf den Zulassungsweg als reguläres Produkt, da die Konformitätsbewertung in Abhängigkeit der Produktklasse erfolgt. Eine beispielhafte Eingruppierung für Osteosyntheseimplantate zum Monitoring der Knochenheilung durch Messung der relativen Fraktursteifigkeit und der elektrischen Impedanz mit Bezug zu den Regeln aus Anhang VIII ist in Anhang 11.4 vorgenommen worden.

Wie im Abschnitt bezüglich der Zweckbestimmung (Schritt 3.) beschrieben können die anwendbaren regulativen Anforderungen anhand dieser bestimmt werden. Dies wurde für den Demonstrator beispielhaft in Tabellenform in Anhang 11.9 umgesetzt. Hierbei ist jeweils ein eindeutiger Bezug zu den betroffenen Anforderungen nach Anhang I der MDR durch die Abschnittsnummern dargestellt. Es wird des Weiteren differenziert, ob die Anforderungen anwendbar sind. Außerdem werden die jeweiligen Normen und Standards, welche zum Nachweis der Anforderung genutzt werden können, im Bereich „Regelwerk“ aufgelistet. Zusätzlich werden diesen die Harmonisierung nach altem bzw. neuem Recht (s. 2.6) oder den Bezug als Stand der Technik zugeordnet. Im Bereich „Referenz/Nachweis“ können die Verweise auf Dokumente eingetragen werden, welche die Erfüllung der Anforderungen der Normen nachweisen. Der Bereich Bemerkung kann zum Beispiel für Erklärung, warum Anforderungen nicht anwendbar sind, genutzt werden. Dies wurde zum Beispiel bei Anforderungen für Medizinprodukten mit tierischem oder menschlichem Gewebe umgesetzt. Aus dem Dokument wurde eine Liste der anwendbaren Normen extrahiert und im Dokument mit dem Entwicklungsziel und der Zweckbestimmung aus Anhang 11.4 ergänzt.

Aus den ausgewählten Standards und Normen müssen nach Identifikation dieser die daraus entspringenden Anforderungen bestimmt werden. Dies ist zum Beispiel die maximal zulässige Temperaturerhöhung von 2° C einer Implantat-Außenseite von den üblichen 37° C umgebenden Körpertemperatur ohne externe Einflüsse nach Abs. 17.1 der DIN EN 45502-1:2016 [180]. Diese Anforderungen werden anschließend als Ausgangsdokument zum Verifizieren und Validieren des entwickelten Produktes genutzt.

Der siebte Schritt beschreibt den Entwicklungsprozess eines Medizinproduktes selbst. Hierbei wird versucht, die Anforderungen, welche im vorherigen Schritt bestimmt wurden, durch das Medizinprodukt vollständig umzusetzen. Durch die Fertigung wird dies im Anschluss auch überprüfbar. Die Fertigung sollte hierbei so ausgelegt werden, wie dies auch beim finalen Herstellungsprozess umsetzbar ist. Dies unterscheidet sich bei Massenfertigung höchstwahrscheinlich von den Herstellungsschritten für einen Demonstrator. Bei kleinen Anwendungslinien ist der Prozess wahrscheinlich oftmals äquivalent. Der Entwicklungs- und Fertigungsprozess der Osteosyntheseimplantate zum Monitoring der Knochenheilung durch Messung der relativen Fraktursteifigkeit und der elektrischen Impedanz ist im Abschnitt Methodik und Entwicklung Plattengeometrie (s. 3 & 4.1) ausführlich erläutert.

Die Schritte 8 und 9 bestehen aus dem Abgleich der Anforderungen mit den Eigenschaften des Medizinproduktes. Hierbei kann erst mithilfe von Testung überprüft werden, ob die Anforderungen erfüllt werden. Dies ist nicht für alle Anforderungen möglich, beispielsweise bei der Usability oder der Auftretenswahrscheinlichkeit von Risiken (s. 2.6.3). Daher wird nach der Verifizierung eine Validierung dieser Anforderungen durchgeführt. Ein typisches Beispiel für eine Verifikation ist eine Überprüfung der Abgabe von elektromagnetischer Strahlung, um die Einhaltung der Grenzwerte zu belegen. Ein typisches Beispiel für eine Validierung ist eine klinische Studie zur Überprüfung, ob der medizinische Nutzen die Risiken überwiegt.

Abschließend müssen alle Anforderungen des Medizinproduktes, hergestellt nach der beschriebenen Fertigungsweise, nachgewiesen und erfüllt sein. Ist dies nicht der Fall, durchläuft das Medizinprodukt Entwicklungszyklen, bis dieses an die Anforderungen angepasst ist. Falls eine Anforderung nicht erreicht wird, muss die Zweckbestimmung unter Umständen überarbeitet werden, wobei auf die Entwicklungsziele zu achten ist. Der finale Abgleich mit anschließender Übereinstimmung führt zu einem Medizinprodukt, welches konform mit den regulativen Anforderungen ist. Daher darf eine Konformitätserklärung ausgestellt werden, welche dies belegt und für den Einsatz notwendig ist. Mit dieser kann ein innovatives Medizinprodukt den Weg zu Patientinnen und Patienten finden, wobei bestimmte Prozesse während des gesamten Produktlebenszyklus aufrechterhalten werden müssen. Dies sind beispielsweise die Postmarketsurveillance (PMS), Vigilanz und Prozessnormen (s. 2.6.3).

5 Fazit

Der Bedarf, welcher in dieser Arbeit adressiert wird, entspringt einerseits der hohen Inzidenz von Frakturen in Kombination mit einer hohen Komplikationsrate und den damit einhergehenden Belastungen der Gesundheitssysteme weltweit und andererseits den Nachteilen und Einschränkungen bei der Nachverfolgung des Heilungszustands von Frakturen im Status Quo. Diese Nachteile und Einschränkungen sind die Strahlenbelastung durch Röntgen, die episodischen Messintervallen und damit zeitverzögerte Reaktionsfähigkeit auf Komplikationen, die indirekte Messung über eine Charakterisierung der Heilungsphase in Kombination mit Messartefakten und mit der schwachen Korrelation der mechanischen Festigkeit des Knochens mit diesen Charakterisierungen und die qualitative Bewertung des Heilungszustandes mit einer hohen Abhängigkeit von der Erfahrung und Einschätzung des Arztes. Ziel der Ausarbeitung ist es daher ein Osteosyntheseimplantat zu entwickeln, welches kontinuierlich und quantitativ darstellbar die Knochenheilung monitoren kann und sich dabei selbst verifiziert. Die Funktionen des entwickelten Prototypens sollen durch intensive In-vitro-Untersuchungen charakterisiert und deren Funktion verifiziert werden. Abschließend soll die regulative Strategie zu einer möglichen Zulassung thematisiert werden, damit die Übertragbarkeit in die reale Anwendung sichergestellt werden kann. Somit wird die Brücke zur medizinischen Anwendung geschlagen. Für das Heilungsmonitoring sollte sowohl die elektrische Impedanzspektroskopie verwendet werden als auch eine mechanische Steifigkeitsmessung mittels Dehnmessstreifen, um deren Synergien für die medizinische Anwendung nutzbar zu machen. Mit der elektrischen Impedanzspektroskopie sollen die Heilungsphasen der Fraktur differenziert werden, sodass nach der Einbringung der Osteosyntheseplatte die physiologischen Vorgänge überwacht werden. Mithilfe der Dehnmessstreifen soll indirekt die Steifigkeit der Fraktur über die Messung der Verformung der Osteosyntheseplatte gemonitort werden. Da die Steifigkeit der Osteosyntheseplatte gleichbleibend ist, kann aus der Steifigkeit des Komplexes von der Osteosyntheseplatte mit dem frakturierten Knochen die Steifigkeit des Knochens bestimmt werden. Ein großer Vorteil der Impedanzmessungen ist es, dass die Impedanzmessung bereits direkt ab Beginn der Knochenheilung durch das Monitoring der physiologischen Prozesse Heilungsphasen nachweisen und kontrollieren kann. Außerdem können so physiologische Prozess deutlicher abgegrenzt werden. Der Vorteil der mechanischen Steifigkeitsmessung ist, dass die Steifigkeit der wesentliche Parameter zur Beurteilung der Rehabilitation der Patientinnen und Patienten ist, da eine hohe Steifigkeit des Knochens die Grundfunktion der Stabilisierung des Körpers wieder ermöglicht. Für die DMS wird eine bekannte äußere Last zur Messung benötigt. Mit der Steifigkeitsmessung lässt sich in Zukunft auch ein Überlastschutz implementieren. Durch die gegenseitige Verifizierung wird eine weitere externe Überwachung überflüssig und die Anwendung im heimnahen Bereich möglich.

Im ersten Schritt wird die Entwicklung der Osteosyntheseplatte beschrieben. Hierfür werden die wesentlichen Anforderungen, welche aus der Aufgabenstellung und den Grundsätzen der modernen Osteosynthese abgeleitet werden, erläutert. Diese sind: ausreichende mechanische Stabilität, mechanische Belastung des DMS, Schonung des umliegenden Gewebes durch das Design, ausreichende Flexibilität und Steifigkeit der Elektroden, gerundete Kanten und der Weg des geringsten elektrischen Widerstands durch die Fraktur, wobei hier aufgrund der biologischen Gegebenheiten Einschränkungen entstehen können. Daher wurde nicht nur ein etabliertes Material, Titan, genutzt, sondern die Untersuchungen auf ein innovatives Material ausgeweitet, PEEK, welches aufgrund isolierender Eigenschaften auch für besonders kleine Knochen, z. B. bei Fingerfrakturen, Impedanzmessungen ermöglichen kann. Die Miniaturisierung ist daher nur mit nicht-leitenden Material wie PEEK möglich.

Die genannten Punkte haben über einen iterativen Verbesserungsprozess zu dem generischen finalen Design des Prototyps geführt. Diese in iterativen Verbesserungsschritten entwickelte Osteosyntheseplatte wurde im Hinblick auf die elektrischen Eigenschaften (Zellkonstante) und mit biomechanischen Untersuchungen durch eine FEM charakterisiert. Dabei wird neben den Einfluss der Nuten und der Verkapselung der Elektronik, welche ein Lösungsansatz zur Implementierung der Messfunktion darstellen, insbesondere die Unterscheidung zwischen den zwei ausgewählten Materialien, PEEK und Titan, untersucht. Die FEM-Analysen weisen nach, dass die mechanische Schwächung durch die Nuten für die Elektronik im entwickelten Design nur zu einem geringen Einfluss auf das Verhalten der Prototypen unter der wesentlichen Belastung, der Biegung, führen und bestätigen somit das Design. Lediglich für Torsion wird eine deutliche Schwächung der Steifigkeit aufgezeigt. Beim Vergleich der Materialien zeigt sich, dass das mechanisch stabilere Titan geringere Verformungen und Spannungen unter der Streckgrenze aufweist, wo hingegen die Osteosyntheseplatte aus PEEK bereits bei einer Last von 50 Newton bzw. 5 Nm die Streckgrenze überschreitet. Dies ist voraussichtlich teilweise auch den Kontaktbedingungen geschuldet, zeigt aber deutlich, dass die Osteosyntheseplatte aus Titan durch die höhere Steifigkeit besser für den realen Einsatz am Knochen unter Belastung geeignet ist. Dies kann an mechanisch stark belasteten Lokalisationen nicht durch die Vorteile des Werkstoff PEEK, wie z. B. die Röntgendurchlässigkeit, das geringere Gewicht oder die elektrische Isolierung, ausgeglichen werden, da die mechanische Stabilisierung die Hauptaufgabe von Osteosyntheseimplantaten darstellt und deutlich größere Dimensionen der Platte notwendig wären, welche voraussichtlich größere Weichteilgewebeschädigungen zur Folge hätten. Weniger stark belastete Lokalisationen, z. B. Schädel oder Fingerplatten, könnten durch PEEK zukünftig ersetzt werden. Speziell für instrumentierte Implantate stellt die elektrische Isolierung des Materials einen konstruktiven Vorteil dar, z. B. da Schrauben näher an die Elektroden gesetzt werden können.

Mit Hilfe der FEM-Untersuchung wurde eine potentielle Schwachstelle beim Design identifiziert, wodurch neben dem Problem selbst der Wert von FEM-Simulationen zur Analyse von Prototypen-Designs dargelegt wurde. Dies ist im Fall der Verklebung der Kabel der Übergang zwischen Verkabelung und Epoxidharz. Hier treten Spannungsspitzen auf, welche teilweise mit der Definition der Verklebung als feste Verbindung begründet werden können. Dass es nicht zu einem nachweislichen Versagen der exponierten Stellen bei kurzen Belastungen kommt, wurde in den mechanischen Untersuchungen demonstriert. Allerdings ist trotzdem aufgrund der großen relativen Differenz der mechanischen Steifigkeit zwischen der Verklebung und der Kabel von erhöhten Spannungen auszugehen, welche langfristig zu einem Kabelbruch führen können. Dies ist insbesondere wichtig, wenn die mechanischen Eigenschaften des Materials vom Plattenkorpus geringer ausfallen als die der Verkabelung, da so ein größerer Anteil der Last über diese fließt. Dies trifft bspw. auf PEEK-Platten mit Kupferkabeln zu. Ein Kabelbruch würde die Messfunktion der Prototypen negativ beeinflussen oder komplett blockieren. Dieser Aspektes wurde in der vorherigen Auslegung der Prototypen nicht bedacht und erst durch die FEM-Analyse offengelegt. Durch die hochauflösende Simulation konnten problematische Bereiche der Osteosyntheseplatte gezeigt werden. Dabei wurden auch subtile Probleme gefunden und eine quantitative Bewertung der Probleme durchgeführt. Für die offengelegten Probleme wurde im Zuge der Arbeit eine Lösung erarbeitet, welche für zukünftige instrumentierte Medizinprodukte aus PEEK verwendet werden kann. Diese besteht aus einer röhrenartigen Ummantelung der Verkabelung. Die Kabelröhre, welche verklebt wird und in welcher die selbst Kabel locker gelagert sind, entkoppelt somit die mechanische Belastung auf die informationsübertragenden Kabel. Dies wird mittels einer weiteren FEM als geeigneter Lösungsansatz verifiziert. Diese Ergebnisse zeigen, dass dieser Ansatz keine zusätzlichen Probleme einführt, die identifizierte Überlastung der Verkabelung allerdings behebt und sich somit für zukünftige Designs anbietet gegenüber einem direkten Verkleben der Kabel.

Nach der Entwicklung und Charakterisierung der Osteosyntheseplatten wird mit ausführlichen In-vitro-Experimenten zur Simulation einer Fraktur nachgewiesen, dass die Prototypen aus Titan und PEEK zum Differenzieren der Heilungsphasen einer Fraktur geeignet sind. Hierfür wurde in einem ersten Schritt ein In-vitro-Modell für die Knochenheilung entworfen, welches auch für andere Plattendesigns nutzbar ist und ein passender Versuchsaufbau konstruiert. Mit diesem ist es möglich möglichst realitätsnahe Ergebnisse von erwartbaren In-vivo-Messergebnissen zu erzeugen ohne lebendiges Gewebe zu verwenden. Vor der Durchführung der In-vitro-Experimenten wurden wesentliche Parameter für den Versuchsaufbau und die -durchführung bestimmt. Es wurde erstmalig mit der Vier-Leiter-Technik eine Osteosyntheseplatte zum Monitoring der Heilung entwickelt. Es konnte mit den Experimenten gezeigt werden, dass die Differenzierung der verschiedenen physiologischen Heilungsphase (Hämatom, Knorpelbildung im Frakturspalt und Verknöcherung) unterscheidbar sind, wobei eine deutlichere Differenz zwischen dem Hämatom und Knorpel zu der verknöcherten Variante bestand als zwischen dem Hämatom und Knorpel selbst. Dies kann mit der Einbindung von Blut im Knochenmark durch die Simulation des Hämatoms begründet werden. Innerhalb des Nachweises der Impedanzmessung unter Belastung konnte gezeigt werden, dass Knorpel ohne diese Einbindung von Blut im Knochenmark deutlich differenzierbare Messsignale erzeugt. Diese Ergebnisse, welche aber aufgrund des vorherigen Hämatoms im realen Anwendungsfall so vermutlich nicht auftreten, wurden daher nicht für das Modell der Impedanzverläufe über die Heilungsphasen genutzt. Es konnte gezeigt werden, dass nach einem leichten Abfall der Impedanz durch den Knorpel (mit vorherigem Hämatom) eine deutliche Steigerung der Impedanz zu beobachten ist, welche sich mit Ergebnissen der Literatur deckt. Das führt zu einem einfachen Modell der Impedanz über den Heilungszeitraum: Die Fraktur löst eine zügige Verringerung der Impedanz aus, welche sich während der Ausbildung der Granulationsphase weiter fortsetzt, um bei der fortschreitenden Verknöcherung und den Abbau des Hämatoms wieder in den Ursprungszustand zurückzukehren. Demnach wurde nachgewiesen, dass eine relative Differenzierung mit den entwickelten Prototypen möglich ist. Eine absolute Differenzierung, also durch einen einzelnen Messpunkt, den physiologischen Zustand zu bestimmen, ist anhand der gewonnenen Messdaten und der breiten Streuung der Messergebnisse nicht möglich. Hierfür müsste die Datenlage deutlich ausgeweitet werden, um die vielen Einflussparameter besser unterscheiden zu können. Es werden unter festgesetzten Parametern Versuchsdaten präsentiert, welche eine Grundlage für zukünftige Untersuchungen bilden. Es wurden zwei verschiedene Ansätze vorgestellt, welche besonders für die relative Differenzierung geeignet sind: der niedrige und hohe Frequenzbereich (0,1 Hz bis 10 Hz bzw. 10 kHz bis 1 MHz) mit großen Unterschieden und hoher Frequenzabhängigkeit und der mittlere Bereich mit kleinen Unterschieden und geringerer Frequenzabhängigkeit. Die Veränderungen der Impedanz und Phasenverschiebung bei Gewebe- und Frequenzveränderungen konnten mit physikalischen Hypothesen begründet werden. Für die niedrigen Frequenz ist dies eine Gegenion-Dispersion, für den hohen Frequenzbereich ist dies die Dispersion der kapazitive Stromübertragung über die Zellmembranen. Diese als Alpha- und Beta-Dispersion bezeichneten Veränderungen, konnten erstmal am Knochenmark und einer simulierten Frakturheilung dargestellt werden. Die Literatur stützt diese Hypothesen, da sich diese Dispersionen auch bei anderen Gewebetypen zeigen. Aufgrund dieser Beobachtung ist erwartbar, dass auch andere Gewebetypen sowie Änderungen von Ionenkonzentrationen differenziert werden könnten und Abweichung vom normalen Heilungsverlauf nachweisbar sind. Damit sind vermutlich auch Infektionen, andere Komplikationen oder der Abbau von Medikamenten während der Heilung frühzeitig nachweisbar. Dies zeigt deutlich das große Potential der Impedanzmessung für die Beobachtung der Frakturheilung auf.

Zur Überprüfung der Messergebnisse am Knochen sind mit elektrischen Ersatzschaltbildern und den elektrischen Eigenschaften der Elektroden, des Knochenmarks und der Gewebearten im Frakturspalt

Simulationen durchgeführt worden, deren Ergebnisse analysiert und diskutiert werden. Diese zeigen, dass die Messergebnisse von einigen nicht bekannten Parametern abhängen, aber mit deren Randbedingungen ein realistischer Bereich für die Messergebnisse definiert werden kann. Innerhalb dieser Schranken finden sich auch die gemessenen Verläufe der Impedanz der In-vitro-Experimente und konnten durch Anpassung der stromdurchflossene Bereich angenähert werden. Die statischen Eigenschaften von Kondensatoren und elektrischen Widerständen stehen im Kontrast zu den frequenzabhängigen Eigenschaften der verschiedenen Gewebe. Die Verläufe selbst konnten aber auch durch einen innovativen Ansatz zur Anpassung der statischen Elemente im Ersatzschaltbild nicht realitätsnäher nachgebildet werden, was mit Hilfe multifaktorieller Einflüsse und fehlenden Literaturdaten begründet wird. Die elektrischen Ersatzschaltbilder unterstützen eine vertiefte Analyse der Messergebnisse und generieren damit weiterführende Einsichten über das biologisch vermessene System.

Mit einer Versuchsreihe unter verschiedenen Belastungen der Osteosyntheseplatten wird die vollständige Funktionalität der beiden Messsysteme verifiziert. Die an- und abschwellige Belastung durch eine quasi-statische Testmaschine lässt sich mit den Messwerten der Dehnmessstreifen nachverfolgen. Durch die Einbringung einer Fraktur im Knochen wird die erhöhte Verformung der Osteosyntheseplatte mittels Dehnmessstreifen nachgewiesen. Das Aufsetzen der Kortikalis bei Belastung ist in den Ergebnissen eindeutig erkennbar, womit die Funktion der Steifigkeitserkennung des Komplexes aus Osteosyntheseplatte und Knochen nachgewiesen ist. Während der Belastung des Knochens sind Impedanzmessung durchgeführt worden, deren Ergebnisse verdeutlichen, dass der Einfluss von bis zu 150 Newton Belastung der Osteosyntheseplatte und bis zu 250 Newton Belastung des Knochen-Osteosyntheseplatte-Komplexes auf die gemessene Impedanz gering ist. Die Ergebnisse zur Verifikation zeigen die Funktionalität der Osteosyntheseplatte inklusive des Monitorings der Knochenheilung, sowohl durch den DMS als auch durch die Impedanzmessung. Belastungen der Knochen unterliegen im Alltag ständigen Veränderungen. Dies wird beispielsweise durch den Muskeltonus oder Aktivitäten wie Spaziergänge hervorgerufen. Da diese Faktoren die Messungen bis zu gewissen Belastungen nicht maßgeblich beeinflussen, zeigen die Ergebnisse einen weiteren Vorteil der Impedanzmessungen gegenüber den indirekten Steifigkeitsmessungen der Fraktur mittels DMS auf. Um den Heilungsverlauf eindeutig zu monitoren, benötigen Steifigkeitsmessungen bekannte externe Randbedingung bzgl. der äußeren Last. Die EIS-Messungen können relativ unabhängig von den Aktivitäten der Patientinnen oder Patienten über den Tag aufgenommen werden. Dies rechtfertigt einmal mehr die Verwendung von zwei unterschiedlichen Verfahren, um das medizinisch gefragte Heilungsmonitoring auf quantitative, über den gesamten Heilungsverlauf kontinuierliche und sich selbst verifizierende Daten zu stützen.

Mit den Belastungsmessungen werden die indirekten Messungen der Steifigkeit des Knochens ermöglicht, was einen weiteren objektiven Parameter für die Knochenheilung bietet. Durch regelmäßiges Kalibrieren mit externen bekannten Belastungen kann durch diese DMS ein Überlastschutz in Abhängigkeit von den ärztlich verordneten maximalen Belastungen integriert werden. Da die auftretenden Belastungen mittels FEM untersucht wurden, konnte die optimale Ausrichtung der DMS – für Messungen der Biegung entlang der Längsachse – gefunden werden. Somit können möglichst viele Überlast-Events detektiert werden ohne die Komplexität durch weitere DMS zu erhöhen. Da die DMS-Messung erst verwendet werden kann, sobald eine Kraftübertragung über den Frakturspalt möglich ist, wurde auch die Messtechnik für perkutane EIS-Messungen, dem zweite objektive Messparameter, integriert. Die Impedanzmessungen wurde in mehreren Versuchsreihen intensiv untersucht und deren Funktion verifiziert. Damit wurde erstmals erfolgreich die Vierleitermessung für Impedanzanalyse von Frakturen an Osteosyntheseplatten etabliert. Diese kann

von Beginn der Frakturheilung an den Verlauf der Heilungsphasen bestimmen. Damit ist eine Anpassung der Lastgrenzen an die Heilungsphasen durch den Arzt möglich.

Abschließend wurde eine regulative Strategie entwickelt, um innovative Medizinprodukte auf dem Markt bereitzustellen. Hierfür werden in einem ersten Schritt die möglichen Wege zu Patientinnen und Patienten erläutert. Im Anschluss wird beispielhaft eine regulative Strategie für die Osteosyntheseimplantate zum Monitoring der Knochenheilung entwickelt und die Anforderung exemplarisch umgesetzt. Damit soll der Weg zur zukünftigen Anwendung erleichtert werden.

*Tabelle 19 Übersicht über die Vor- und Nachteile der Untersuchungsmöglichkeiten von Frakturen nach dem aktuellen Stand der Technik und Wissenschaft sowie dem entwickelten Prototypen, *DRA = Doppelröntgenabsorptiometrie, **OSP = Osteosyntheseplatte*

Medizinische Anforderungen	Erfüllt? [+++ / ++ / + / - / -- / ---]						
	Stand der Technik				Stand der Wissenschaft		Prototyp
	Manuell	Röntgen	CT /DRA*	MRT	OSP** mit DMS	OSP** mit EIS	
Indirekte Aussage über die Frakturheilung	+	++	+++	+++	+++	---	+++
Direkte Aussage über die Frakturheilung	+	---	--	--	---	+++	+++
Keine zusätzliche Untersuchung notwendig	---	---	---	---	++	+++	+++
Kontinuierlich Messungen	--	---	---	---	+++	+++	+++
Unschädlich für den Körper	+++	--	---	++	+++	+++	+++
Verifizierbar	---	---	---	---	---	---	+++
Aussagekraft über die mechanische Belastbarkeit des Knochens	---	---	---	---	+++	---	+++
Überlastschutz	---	---	---	---	+++	---	+++
Kein operativer Mehraufwand	+++	+++	+++	+++	++	-	-
Frei von Artefakten	-	--	--	---	++	---	++
Keine Verzögerung zwischen Untersuchungsergebnis und Heilung	+++	---	---	+	+++	+++	+++
Außerhalb des Krankenhauses anwendbar	---	---	---	---	+++	+++	+++
Abgrenzung der Heilungsphasen	---	--	--	--	---	++	++
Objektiv	---	---	--	--	+++	+++	+++

Zusammenfassend sind damit von der Ideenentwicklung bis zu den Prototypen alle Prozessschritte durchgeführt und dokumentiert worden. Es wurde während des Prozesses der Prototyp fortwährend iterativ verbessert und der Herstellungsprozess inklusive der Stolpersteine detailliert dargelegt. Damit konnte erstmals ein komplett eigener Designansatz für instrumentierte Osteosyntheseplatten mit DMS und Impedanzanalysen entwickelt werden. Die Vor- und Nachteile dieses Systems im Vergleich zu etablierten Verfahren zur Beurteilung der Fraktur (Stand der Technik) und der aktuellsten Forschungsansätze (Stand der Wissenschaft) sind in der Tabelle 19 übersichtlich dargestellt. Es wird deutlich erkennbar, welche Palette von Mehrwerten durch eine Etablierung des Prototypens für Patienten, Anwender und das Gesundheitssystem im Ganzen erreicht werden kann. Durch die anschließenden In-vitro-Untersuchungen wurde dabei der Proof of Principal für dieses sich selbst verifizierende messende Osteosyntheseplatte erbracht, welche sowohl einen mechanischen als auch einen elektrischen Ansatz beim Monitoring verfolgt und somit eine Symbiose zweier unterschiedlicher Messtechniken erzeugt. Diese Symbiose kann die beiden Einschränkungen der jeweils anderen Technik kompensieren und dabei die spezifischen Vorteile weiterentwickeln, z. B. den Überlastschutz in Kombination mit den Heilungsphasen. Einzig der operative Mehraufwand durch Einbringung der Elektroden führt zu einem Nachteil. Der potentielle Verlauf zum Produkt wird am Beispiel von den instrumentierten Osteosyntheseimplantaten, welche die Knochenheilung monitoren, im abschließenden Abschnitt gegliedert, eingeordnet und anhand von Vor- und Nachteilen erläutert. Anschließend wird eine regulative Strategie für den vielversprechendsten Ansatz mittels Beispieldokumenten und weiterführenden Erläuterungen und dem Aufzeigen von Stolpersteinen vorbereitet.

6 Ausblick

In dieser Arbeit wurde der Weg zu einem vollelektrischen System für Humananwendungen instrumentierter Osteosyntheseplatten aufgezeigt, mit welchem der notwendige Fortschritt bei der Behandlung von Knochenbrüchen möglich sein wird. Zukünftig ist es geplant, dass der entwickelte Prototyp selbstständig operieren kann. Dafür ist in der Nut am Plattenende (s. Abb. 64) ein elektrischer Chip vorgesehen. Dieser soll mit einem auf Impedanzspektroskopie vorgesehenen ASIC (application specific integrated circuit), eigenem Energiespeicher, Antenne und Bluetooth Transceiver ausgestattet werden. Anstelle des ASICs kann der Mikroprozessor RSL10 (Fa. onsemi) und die Steuereinheit für die Impedanzmessungen AD5933 (Fa. Analog Devices) genutzt werden, welche sich für Impedanzmessungen eignet. Der RSL10 enthält einen Bluetooth Low Energy (BLE) Transceiver, damit die Antenne über das BLE Protokoll Daten versenden kann. Dieser Aufbau ermöglicht, dass keine perkutanen Kabel mehr aus der Verkapselung geführt werden müssen und somit ein abgeschlossenes Implantat entsteht, welches durch das Epoxidharz vor Feuchtigkeit geschützt und vollständig biokompatibel abgekapselt wird.

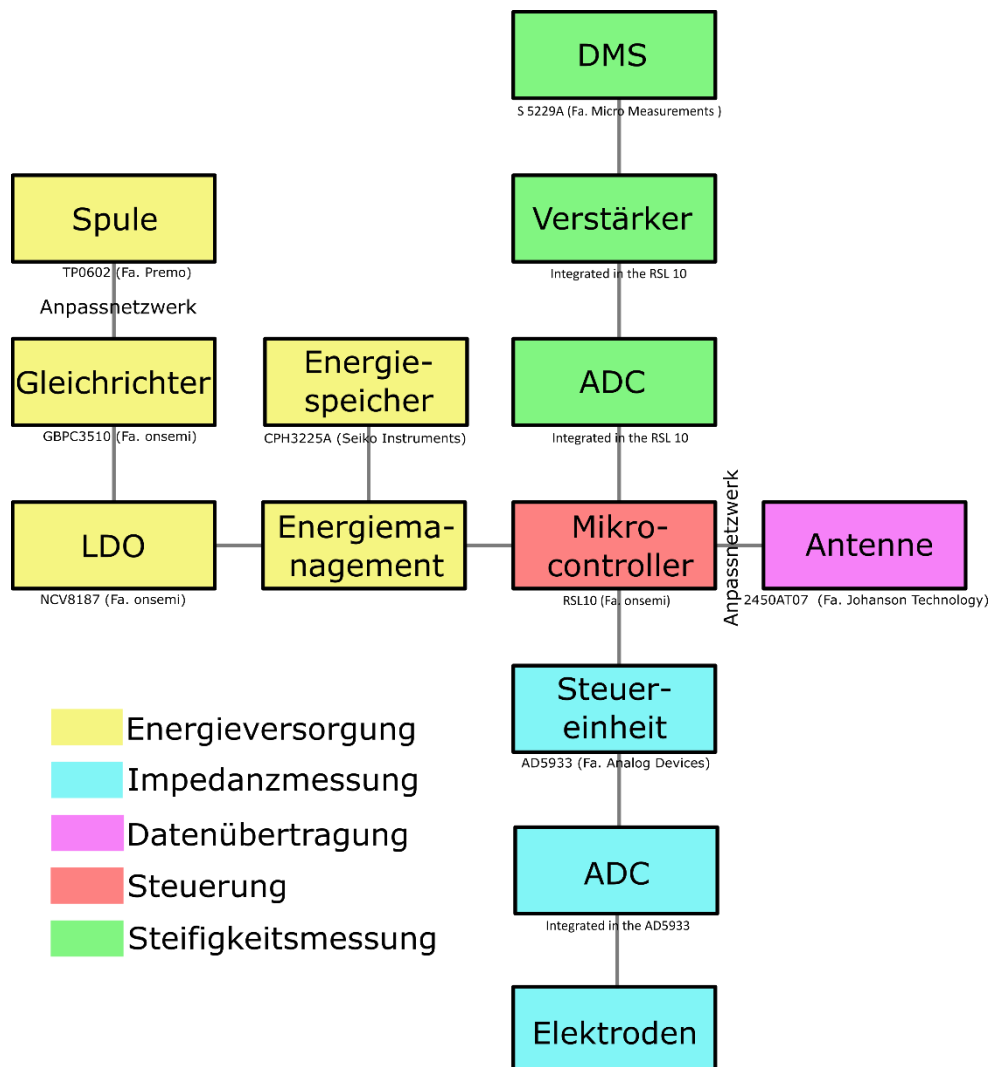


Abb. 122 Blockschaltbild für einen möglichen Aufbau eines Chips mit kommerziell verfügbaren Bauteilen

Kommerziell verfügbare Bauteile aus denen der Chip zusammengesetzt werden kann, sind, wenn möglich, beispielhaft in der Abb. 122 unter den Funktionsblöcken eingefügt. Dies wäre die erste Osteosyntheseplatte mit Impedanz-Messeinheit, welche autark messen und Daten übertragen könnte.

In Kombination mit den DMS kann der Heilungsverlauf durch das Implantat selbst verifiziert werden, da zwei unterschiedliche, unabhängige Messsysteme bestehen.

Die vorgestellten Anpassungen an der Osteosyntheseplatte für die Diaphyse lässt sich auch auf andere Osteosyntheseplatten erweitern, wobei eine erneute Überprüfung der Belastung für die Ausrichtung des DMS notwendig wird [135]. Nach dem Anpassen des Plattendesigns sowie der Ausrichtung des DMS können die meisten Osteosyntheseplatten mit dem vorgestellten Frakturmonitoring ausgestattet werden. Durch die Verwendung von faserverstärktem PEEK können alle Vorteile von dem Material PEEK nutzbar gemacht werden. Ein ASIC könnte einen großen Teil der dargestellten Bauteile im Blockschaltbild ersetzen. Damit ließe sich das Implantat weiter verkleinert werden, sodass sich zukünftig noch weitere Anwendungsbereiche wie Osteosyntheseplatten für Finger erschließen lassen.

Zur Minimierung des Aufwandes während der Operation ist ein Einsatz der Schrauben als Elektroden umsetzbar. Hierfür wäre eine Osteosyntheseplatte aus PEEK (s. 4.1.5) vorteilhaft, da diese nicht leitfähig ist. Daher wäre als erste Umsetzungsvariante die PEEK-Variante zu bevorzugen. Trotzdem setzt dies eine ausreichende Isolierung der Schrauben mit Ausnahme eines Messbereiches im mittleren Abschnitt sowie des Gewindes für die Schrauben voraus. Diese darf nicht durch das Einschrauben in dem Knochen verletzbar sein. Ebenso wäre hierfür eine Kontaktierung durch das Einschrauben im Gewinde notwendig. Für die Umsetzung an metallischen Osteosyntheseplatten wären zwei Gewinde, ein äußeres Isolierendes und ein inneres Leitendes, welches mit dem Chip verbunden ist, denkbar. Die Umsetzung hätte einen hohen konstruktiven Aufwand zur Folge (s. 2.5.3 & 4.1), würde aber neben der Minimierung des Aufwands während der Operation minimalinvasive OP-Techniken ermöglichen, da keine zusätzlich angebrachten Elektroden notwendig sind. Somit könnte die Akzeptanz in der Klinik für die Anwendung deutlich gesteigert, der Mehraufwand für das klinische Personal minimiert bzw. entfernt und der Anwendungsbereich erweitert werden.

Für dieses Implantat mit elektrischem Chip wäre der nächste Schritt die Untersuchung in Tiermodellen. Dies hätte insbesondere Relevanz, da Unterschiede bei Impedanz-Messung zwischen lebendigen und toten Geweben auftreten [90]. Diese Untersuchungen würden weitergehende Erkenntnisse über die idealen Frequenzbereiche liefern, welche sich zum Heilungsmonitoring eignen und unter Umständen auftretende Sicherheitsprobleme bei der Anwendung identifizieren. Anschließend ist der klinische Einsatz am Menschen der konsequente Schritt.

Ein weiterer Ansatz für neue Experimente wäre das Einlegen der Knochen in erwärmtes Blut bzw. phosphatreiche Saline (ähnlich zur extrazellulären Flüssigkeit). Damit würden Effekte der Austrocknung vermieden werden und eine realitätsnähere Feuchtigkeit im Knochen bei Temperaturen von 37° C erhalten bleiben. Bei den Experimenten müsst darauf geachtet werden, dass keine Kontaktierung der Drähte mit der umgebenden Flüssigkeit mit Ausnahme von den Elektroden zustande kommt. Dies könnte z. B. durch ein abschließendes Vergießen des geplanten elektrischen Chips in Epoxidharz erreicht werden.

Zur möglichen Verbesserung der Signalqualität der Impedanzmessung könnte die induzierte Spannung von den äußeren Elektroden (Arbeits- und Gegenelektrode) auf bis zu 100 mV (QMW) erhöht werden, wie es in anderen Veröffentlichungen durchgeführt wurde [12]. Die Verbesserung könnte durch die Nutzung eines im Chip integrierten Messgeräts notwendig sein, falls hier stärkere Störeinflüsse auftreten. Dies ist insbesondere interessant, da davon auszugehen ist, dass eine automatisierte Rauschunterdrückung in dem Chip nicht inkludiert ist, wie es im Gamry Interface 1000E der Fall ist. Bei Erhöhung der induzierten Spannung muss geprüft werden, ob die Messungen noch im linearen Bereich verbleiben, da dies für die Bestimmung einer Impedanz eine grundlegende Voraussetzung ist (s. 2.3.3.1).

Um die Interpretation der Daten aus Impedanzmessungen zu vereinfachen, wäre der Aufbau einer Versuchsdatenbank mit den Ergebnissen vieler Messungen und den vielen zugehörigen Einflussparametern denkbar. Mithilfe der Datenbank könnte zukünftig neben einer relativen auch eine absolute Differenzierung ermöglicht werden. Im Anschluss würde eine einzelne Impedanzmessung ausreichen, um den Zustand des Heilungsfortschritts zu beurteilen.

Die vorgestellten Untersuchungen deuten darauf hin, dass je nach Frequenz unterschiedlich stark ausgeprägte ionische Reaktionen auftreten, welche mittels der Impedanz und deren Standardabweichung gemessen werden können. Zur vertieften Analyse der Ergebnisse können zukünftig auch Daten basierend auf diesen Frequenzbereichen, bei denen verstärkte ionischen Reaktionen gemessen werden, genutzt werden. Dies könnte bspw. Aufschluss über die vorhandenen Bestandteile der untersuchten Gewebeproben geben. Somit könnte die Ionen-Konzentration mit einer hohen Genauigkeit bestimmt werden und somit beispielsweise die Zugabe von Medikamenten geprüft und deren Abbau gemonitort werden. Auch hierfür wäre eine größere Datengrundlage notwendig, insbesondere aufgrund der individuellen Variationsbreite des Gewebes. Eine weitere Möglichkeit, um die Menge an Daten für die Bewertung der Heilung zu erhöhen, ist die Verwendung von Pulsen, z. B. Step-Funktionen oder Dirac-Impulsen, statt sinusförmigen Eingangssignalen. Dies wird oftmals für EIT verwendet [181, 182]. Durch unterschiedliche Pulsanregungen können verschiedene Relaxationszeiten (s. 2.2.2) gemessen werden [183], welche Informationen über die elektrischen Eigenschaften über den Knochen mit Frakturbereich enthalten. Der Vorteil dieser Messmethodik ist die deutlich kürzere und energieärmere Messung. Allerdings ist die Interpretation der Informationen komplexer, da alle Frequenzen in Pulsen vorhanden sind [183], was schneller zu Interpretationsfehlern führen kann. Daher ist die Messung mit sinusförmigen Eingangssignalen zu Beginn besser geeignet, um ein breiteres Verständnis für die elektrischen Veränderungen des Gewebes zu gewinnen. Potentiale für eine Erweiterung der Datenlage zur Heilungsbeurteilung können durch Anbringung eines weiteren DMS geschaffen werden, um die Torsionsbelastung, welche auch zu hohen Spannungen führt (s. 4.1.4), aufzunehmen. Dies wäre nach der Bestimmung der Kombinationslast aus Biegung und axialer Stauchung der nächste sinnvolle Schritt.

Durch das entwickelte Implantat kann die Notwendigkeit von anderen Untersuchungen zum Monitoring der Knochenheilung, z. B. radiologische oder körperliche Untersuchung, entfallen. Da die Daten durch die Patientinnen oder Patienten selbst generiert und versendet werden können, würde die Notwendigkeit von regelmäßigen Nachsorgeterminen entfallen, was Patientinnen, Patienten und Ärzte entlastet. Durch eine Warnung bei Überlastung kann der Heilungsverlauf optimiert und Verzögerung sowie Versagen des Implantats vermieden werden. Die kontinuierliche Messung der Heilung wäre ein Meilenstein gegenüber den zwei bis vierwöchigen, postoperativen Röntgenterminen. Bei 688.403 Frakturbehandlungen im Jahr 2019 [2], einem dauerhaften vierwöchentlichen Rhythmus und einer durchschnittlichen Heilungszeit von drei Monaten (s. 2.4.3.2) wären dies alleine 2.065.209 Röntgentermine und ärztliche Bewertung des Befundes in Deutschland. Abgesehen von der Ersparnis von Zeit für die Patientinnen und Patienten und der Verringerung ihrer Strahlenbelastungen können bei zehn Minuten pro Befundung ca. 344.201,5 Arbeitsstunden von Ärzten eingespart werden. Neben der Entlastung der Ärzte entspricht dies bei einem Stundensatz von ca. 100 € einer Kostenersparnis von 34.420.150 € pro Jahr. Selbst wenn nur bei ca. 20 % der Frakturen die entwickelte Technik eingesetzt wird, beträgt die Ersparnis ca. sieben Millionen Euro.

Durch frühzeitige Komplikationserkennung, wie der Lockerung der Osteosynthese (DMS) oder Entzündungen (Impedanz), können die Folgekosten von Frakturen drastisch gesenkt werden. In 5-10 % aller Fälle treten Komplikationen auf (s. 2.4.3). Beispielsweise treten bei offenen Frakturen in 33-50 % aller Fälle Infektionen auf. Folgen sind langwierige Antibiotikatherapien mit den entsprechenden

Nebeneffekten, Entfernung der Implantate sowie (mehrfache) Revisionen [184]. Könnte durch frühzeitige und vorbeugende Maßnahmen, wie beispielsweise frühzeitigen Antibiotikatherapien oder verringerter Aktivität bei Lockerung, 10 % der Fälle verhindert werden, besteht das konservativ abgeschätzte Potenzial durch den Einsatz der Implantate, bei ca. 0,5 % aller Osteosynthesebehandlungen deutliche Reduktionen der Behandlungszeit und -dauer, der Revisionen und der sekundären Effekte (z. B. Arbeitszeitausfall, Care Work von Freunden und Familie) zu erreichen. Dies entspricht alleine für die EU und USA unter der Annahme einer weltweit ähnlichen Inzidenz ca. 33.000 Osteosynthesebehandlungen. Bei zweiwöchiger postoperativen Aufenthaltszeit im Krankenhaus (Kosten pro Tag ca. 858 € [185]) summieren sich die Kosteneinsparung auf ca. 400 Millionen Euro jährlich exklusive der Operations- und Folgekosten und den Ausfällen der Patientinnen und Patienten über lange Zeiträume. Hierbei sind verkürzte Heilungszeit durch die Optimierung der Belastung und Vermeidung von Überlastung sowie das Wegfallen der Nachsorgetermine mit zusätzlicher Belastung der Patientinnen und Patienten durch Röntgenstrahlung und Zeitaufwendung für Patientinnen und Patienten, Ärzte und medizinisches Personal für die Anreise, die Messungen und die Befundung der Ergebnisse noch gar nicht inkludiert, welche einzeln auch jeweils Kosten in mehrstelliger Millionenhöhe erzeugen.

Im Status quo machen Frakturbehandlung bereits einen signifikanten Anteil an den weltweiten Operationen und Kosten für Gesundheitssysteme aus mit einer stark steigenden Tendenz (s. 1), daher ist davon auszugehen, dass die Effekte 2022 bereits größer wären und zukünftig das Potential weiter steigt. Aufgrund der großen Kosten- und Personaleinsparungen sowie den absehbaren Vorteilen für die Patientinnen und Patienten ist davon auszugehen, dass zukünftig instrumentierte Osteosyntheseanwendungen marktreif entwickelt werden. Durch diese Ausarbeitung konnten hierfür Grundlagen gelegt und erweitert werden.

Ein weiterer vielversprechender, zukünftiger Ansatz ist die EIT, welche mittels mehrerer Elektroden die Knochenheilung visualisieren kann. Hierfür müssen um den Bruch viele Messelektroden angelegt werden, sodass genügend Daten gewonnen werden können. Außerdem müssen genaue Messwerte für die elektrischen Eigenschaften der Knochenfraktur existieren. Je größer diese Grundlage ist, desto besser kann über Approximation eine Visualisierung erzeugt werden. Die Grundlage wurde durch die Untersuchungen in dieser Arbeit weiter aufgebaut und würde mit jeder Anwendung des entwickelten Implantats erweitert werden. Somit würden sich durch die gewonnenen Daten bei der Routineanwendung weitere Märkte eröffnen und potenziell wertvolle technologische Anwendungen ermöglicht und optimiert werden. Demnach bilden instrumentierte Implantate nicht nur in sich selbst ein großer Nutzen für Gesellschaft, Wirtschaft und Patientinnen und Patienten, sondern sind auch ein Schlüssel für eine verbesserte zukünftige medizinische Versorgung unabhängig der primären Verbesserungseffekte.

7 Literatur

1. Bergh C, Wennergren D, Möller M, Brisby H (2020) Fracture incidence in adults in relation to age and gender: A study of 27,169 fractures in the Swedish Fracture Register in a well-defined catchment area. *PLOS ONE* 15: S. e0244291
2. Rupp M, Walter N, Pfeifer C, et al (2021) The incidence of fractures among the adult population of Germany. *Dtsch Arztebl Int.* <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0238>
3. Kannus P, Palvanen M, Niemi S, et al (2002) Increasing number and incidence of low-trauma ankle fractures in elderly people: finnish statistics during 1970–2000 and projections for the future. *Bone* 31: S. 430–433
4. Claes L (2006) Biologie und Biomechanik der Osteosynthese und Frakturheilung. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date* 1: S. 329–341
5. Weise K (2010) 30 Jahre Osteosynthese. *Der Orthopäde* 39: S. 122–131
6. Schorler H, Wendlandt R, Jürgens C, et al (2017) Bone plate-screw constructs for osteosynthesis – recommendations for standardized mechanical torsion and bending tests. *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik* 63: S. 719–727
7. DeStatis - Statistisches Bundesamt (2021) Vollstationär behandelte Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern 2020. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/drg-operationen-insgesamt.html>
8. Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2021) Die 50 häufigsten Operationen der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern im Jahr 2020. <https://www.gbe-bund.de/gbe>
9. Ernst M, Richards RG, Windolf M (2021) Smart implants in fracture care – only buzzword or real opportunity? *Injury* 52: S. S101–S105
10. Whiley SP (2011) Evaluating fracture healing using digital x-ray image analysis Possible solutions for monitoring fracture healing. 29: S. 102–105
11. Heuser L (2017) Digitale Radiographie. In: *Medizintechnik*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 303–322
12. Lin MC, Hu D, Marmor M, et al (2019) Smart bone plates can monitor fracture healing. *Scientific Reports* 9: S. 1–15
13. Claes LE, Cunningham JL (2009) Monitoring the mechanical properties of healing bone. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 467: S. 1964–1971
14. Lin MC, Herfat ST, Bahney CS, et al (2015) Impedance spectroscopy to monitor fracture healing. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS 2015-Novem*: S. 5138–5141
15. Dell’osa AH, Felice CJ, Simini F (2019) Bioimpedance and bone fracture detection: A state of the art. *Journal of Physics: Conference Series* 1272:
16. Nachtrab O, Lalam R, Tins B, et al (2012) Role of MRI in hip fractures , including stress fractures , occult fractures , avulsion fractures. *European Journal of Radiology* 81: S. 3813–3823
17. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B (2009) *Wie funktioniert MRI?* Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
18. Protopappas VC, Vavva MG, Malizos KN, et al (2011) *Ultrasonic Monitoring of Fracture Healing.*

- In: Bone Quantitative Ultrasound. Springer Netherlands, Dordrecht, pp 361–379
19. Götz R, Schön F (2017) Ultraschall Diagnostik. In: Medizintechnik. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 363–386
 20. Vetter AC (2010) Mechanobiology of Healing and Regeneration of Bone. Humboldt-Universität zu Berlin
 21. Roth T, Kammerlander C, Gosch M, et al (2010) Outcome in geriatric fracture patients and how it can be improved. *Osteoporosis International* 21: S. 615–619
 22. Kowald B (2017) Quantitative Messung des Verlaufs der Heilung von Pseudarthrosen des Oberschenkels mit einem instrumentierten Plattenfixateur interne - Monitoring , Prognose , Einflussfaktoren. BG Klinikum Hamburg
 23. Kienast B, Kowald B, Seide K, et al (2016) An electronically instrumented internal fixator for the assessment of bone healing. *Bone and Joint Research* 5: S. 191–197
 24. Faschingbauer M, Seide K, Aljudaibi M, et al (2013) Intelligente Implantate für das Monitoring der Knochenheilung. *Trauma und Berufskrankheit* 15: S. 240–248
 25. Lin MC, Yang F, Herfat ST, et al (2017) New opportunities for fracture healing detection: Impedance spectroscopy measurements correlate to tissue composition in fractures. *Journal of Orthopaedic Research* 35: S. 2620–2629
 26. Yamada N, Kim WC, Yoshida T, et al (2009) Analysis of Increase in Bone Electrical Impedance in Fracture Healing. In: 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society
 27. Kumaravel S, Sundaram S (2012) Monitoring of fracture healing by electrical conduction: A new diagnostic procedure. *Indian Journal of Orthopaedics* 46: S. 384
 28. Gupta K, Gupta P, Singh G, et al (2013) Change in electrical properties of bone as diagnostic tool for measurement of fracture healing. *Hard Tissue* 2: S. 1–8
 29. Fukase N, Duke VR, Lin MC, et al (2022) Wireless Measurements Using Electrical Impedance Spectroscopy to Monitor Fracture Healing. *Sensors* 22: S. 1–18
 30. Ciuchi I V, Curecheriu LP, Ciomaga CE, Sandu A V (2010) Impedance Spectroscopy characterization of bone tissues. *Journal of Advanced Research in Physics* 1: S. 1–5
 31. Lin MC, Hu D, Yang F, et al (2017) Using impedance to track fracture healing rates in mice in vivo: A pilot study. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS* S. 1724–1727
 32. Böge A, Böge W (2014) *Handbuch Maschinenbau*. Springer Fachmedien Wiesbaden, Wiesbaden
 33. Currey JD (2006) Chapter Two - The mechanical properties of Materials. In: *Bones -Structure and Mechanics*, Second Edi. Princeton University Press, pp 27–53
 34. Ilschner B, Singer RF (2016) *Werkstoffwissenschaften und Fertigungstechnik*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
 35. Keil S (2017) *Dehnungsmessstreifen*. Springer Fachmedien Wiesbaden, Wiesbaden
 36. Weinrich N (2008) *Telemetrisch instrumentierte Implantate für die Osteosynthese*. Technischen Universität Hamburg-Harburg
 37. Currey JD (2006) Chapter Three - The mechanical properties of bone. In: *Bones -Structure and Mechanics*. Princeton University Press

38. Kessel S, Fröhling D (2012) Technische Mechanik - Engineering Mechanics. Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden
39. Gross D, Hauger W, Schröder J, Wall WA (2017) Technische Mechanik 2. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
40. Kindmann R, Kraus M (2008) Torsionsträgheitsmoment und Schubmittelpunkt von Winkelprofilen. Bautechnik 85: S. 183–189
41. Lvovich VF (2012) Impedance Spectroscopy - Applications to Electrochemical and Dielectric Phenomena. John Wiley & Sons, Inc
42. Lasia A (2014) Electrochemical Impedance Spectroscopy and its Applications. Springer New York, New York, NY
43. Barsoukov E, Macdonald JR (2018) IMPEDANCE SPECTROSCOPY - Theory, Experiment, and Applications, 3. John Wiley & Sons, Inc.
44. Gerstenberg H (1953) Einführung in die Elektrotechnik. TECHNISCHER VERLAG HERBERT CRAM, Berlin
45. Hofmann M (2009) Integrierte Impedanzspektroskopie aerober Zellkulturen in biotechnologischen Hochdurchsatzscreenings. RWTH-Aachen
46. Barth T (2018) Electrochemical Impedance Spectroscopy to measure Biological Cell Solutions in Low-Frequency Range. Technical University Hamburg
47. Bronzino JD (1995) The biomedical engineering handbook. Boca Raton CRC Press
48. Teixeira VS, Barth T, Labitzky V, et al (2019) Electrical Impedance Spectroscopy for Characterization of Prostate PC-3 and du 145 Cancer Cells. Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS S. 6485–6489
49. Barth T, Teixeira VS, Krautschneider K (2019) Designing electrodes for electrical impedance spectroscopy in a four terminal setup. Transactions on Additive Manufacturing Meets Medicine 1:
50. Gabriel C, Peyman A (2018) Dielectric Properties of Biological Tissues; Variation With Age. In: Conn's Handbook of Models for Human Aging, Second Edi. Elsevier, pp 939–952
51. Markx GH, Davey CL (1999) The dielectric properties of biological cells at radiofrequencies: applications in biotechnology. Enzyme and Microbial Technology 25: S. 161–171
52. Buchenhorst D (2005) Anwendung von Radiowellen zur Erwärmung von Adsorbentien und Katalysatoren. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
53. Shirmohammadi S, Barbe K, Grimaldi D, et al (2016) Instrumentation and measurement in medical, biomedical, and healthcare systems. IEEE Instrumentation and Measurement Magazine 19: S. 6–12
54. Hemmi P, Profos P (1997) Theoretische Grundlagen. In: Grundlagen der Meßtechnik. R. Oldenbourg Verlag, München, pp 1–11
55. Rieger P (2001) Implantierbare Meßsysteme mit drahtloser digitaler Informationsübertragung. Universität Kaiserslautern
56. Gamry Instruments Inc. (2015) Interface 1000 Potentiostat / Galvanostat / ZRA Operator ' s Manual, Rev. 6.22

57. Tröltzsch U (2005) Modellbasierte Zustandsdiagnose von Gerätebatterien. Universität der Bundeswehr München
58. Poppendieck W (2009) Untersuchungen zum Einsatz neuer Elektrodenmaterialien und deren Evaluation als Reiz- und Ableitelektrode. Universität des Saarlandes
59. Gamry Instruments Inc. (2015) Two-, Three-, and Four-Electrode Experiments. Gamry Application Notes
60. Kaufmann S (2015) Instrumentierung der Bioimpedanzmessung. Springer Fachmedien Wiesbaden, Wiesbaden
61. Gamry Instruments Inc. (2014) How Cabling and Signal Amplitudes Affect EIS Results. Gamry Application Notes
62. Gamry Instruments Inc. (2019) Troubleshooting Your Gamry Potentiostat. Gamry Application Notes
63. Yang Y, Wang J, Yu G, et al (2006) Design and preliminary evaluation of a portable device for the measurement of bioimpedance spectroscopy. *Physiological Measurement* 27:
64. Borkholder DA (1998) Cell based biosensors using microelectrodes. STANFORD UNIVERSITY
65. Grimnes S, Martinsen ØG (2015) Electrodes. In: *Bioimpedance and Bioelectricity Basics*. Elsevier, pp 179–254
66. Singh S, Saha S (1984) Electrical properties of bone. A review. *Clinical orthopaedics and related research* S. 249–71
67. Singh S (1987) Electric Properties of Wet Whole Bone. *Journal of Bioelectricity* 6: S. 169–180
68. Balmer TW, Vesztergom S, Broekmann P, et al (2018) Characterization of the electrical conductivity of bone and its correlation to osseous structure. *Scientific Reports* 8: S. 8601
69. Horvat S (2017) Untersuchungen zu funktionalisierten Elektroden in der elektrochemischen Doppelschicht. Universität Ulm
70. Kalckhoff J (2018) Ionic Experimentation, Modelling and Simulation for Cell Solution Characterization. Technische Universität Hamburg
71. Weiner S, Wagner HD (1998) The material bone: Structure-mechanical function relations. *Annual Review of Materials Science* 28: S. 271–298
72. Belinha J, Manzanares-Céspedes M-C, Completo AMG, et al (2020) *The Computational Mechanics of Bone Tissue - Biological Behaviour, Remodeelling Algorithms and Numerical Applications*. Springer International Publishing, Cham
73. Zimmermann EA, Ritchie RO (2015) Bone as a Structural Material. *Advanced Healthcare Materials* 4: S. 1287–1304
74. Behari J (2009) *Biophysical Bone Behavior*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK
75. Hadjidakis DJ, Androulakis II (2006) Bone remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1092: S. 385–396
76. Florencio-Silva R, Sasso GR da S, Sasso-Cerri E, et al (2015) *Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells*. *BioMed Research International* 2015: S. 1–17
77. Pivonka P (2018) *Multiscale Mechanobiology of Bone Remodeling and Adaptation*. Springer

International Publishing, Cham

78. Currey JD (2006) Chapter One - The structure of bone tissue. In: *Bones -Structure and Mechanics*, Second Edi. Princeton University Press, pp 3–26
79. Zimmermann EA, Busse B, Gludovatz B, Ritchie RO (2017) On the strength and toughness of human cortical bone. *ICF 2017 - 14th International Conference on Fracture 1*: S. 455–456
80. Bell K., Loveridge N, Power J, et al (1999) Regional differences in cortical porosity in the fractured femoral neck. *Bone* 24: S. 57–64
81. Qin Y-X, Lin W, Xia Y, et al (2007) Non-invasive Bone Quality Assessment Using Quantitative Ultrasound Imaging and Acoustic Parameters. In: *Advanced Bioimaging Technologies in Assessment of the Quality of Bone and Scaffold Materials*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 103–131
82. Osterhoff G, Morgan EF, Shefelbine SJ, et al (2016) Bone mechanical properties and changes with osteoporosis. *Injury* 47: S. S11–S20
83. Amin B, Elahi MA, Shahzad A, et al (2019) Dielectric properties of bones for the monitoring of osteoporosis. S. 1–13
84. Currey JD (2006) Chapter Four - The adaption of mechanical properties to different functions. In: Princeton University Press (ed) *Bones -Structure and Mechanics*, Second Edi. pp 124–145
85. Bouazizi A, Zaibi G, Samet M, Kachouri A (2016) Parametric study on the dielectric properties of biological tissues. *16th International Conference on Sciences and Techniques of Automatic Control and Computer Engineering, STA 2015* S. 54–57
86. Sierpowska J, Hakulinen MA, Töyräs J, et al (2005) Prediction of mechanical properties of human trabecular bone by electrical measurements. *Physiological Measurement* 26: S. S119–S131
87. Schaur S, Jakoby B, Kronreif G (2012) Position-dependent characterization of bone tissue with electrical impedance spectroscopy. In: *2012 IEEE Sensors*. IEEE, pp 1–4
88. Smith SR, Foster KR (1985) Dielectric properties of low-water-content tissues. *Physics in Medicine and Biology* 30: S. 965–973
89. Grimnes S, Martinsen ØG (2015) Passive Tissue Electrical Properties. In: *Bioimpedance and Bioelectricity Basics*. pp 77–118
90. Martinsen ØG, Grimnes S, Mirtaheri P (2000) Non-invasive measurements of post-mortem changes in dielectric properties of haddock muscle - a pilot study. *Journal of Food Engineering* 43: S. 189–192
91. Grimnes S, Martinsen ØG (2010) Alpha-dispersion in human tissue. *Journal of Physics: Conference Series* 224: S. 3–7
92. Gabriel C, Gabriel S, Corthout E (1996) The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey. *Physics in Medicine and Biology* 41: S. 2231–2249
93. Gabriel S, Lau RW, Gabriel C (1996) The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz. *Physics in Medicine and Biology* 41: S. 2251–2269
94. Abasi S, Aggas JR, Garayar-Leyva GG, et al (2022) Bioelectrical Impedance Spectroscopy for Monitoring Mammalian Cells and Tissues under Different Frequency Domains: A Review. *ACS Measurement Science Au* 2: S. 495–516

95. Héroux P, Bourdages M (1994) Monitoring living tissues by electrical impedance spectroscopy. *Annals of Biomedical Engineering* 22: S. 328–337
96. Romsauerova A, McEwan A, Horesh L, et al (2006) Multi-frequency electrical impedance tomography (EIT) of the adult human head: Initial findings in brain tumours, arteriovenous malformations and chronic stroke, development of an analysis method and calibration. *Physiological Measurement* 27:
97. Xu Y, Xie X, Duan Y, et al (2016) A review of impedance measurements of whole cells. *Biosensors and Bioelectronics* 77: S. 824–836
98. Kasiviswanathan U, Poddar S, Kumar C, et al (2020) A portable standalone wireless electric cell-substrate impedance sensing (ECIS) system for assessing dynamic behavior of mammalian cells. *Journal of Analytical Science and Technology* 11:
99. Miklavčič D, Pavšelj N, Hart FX (2006) Electric Properties of Tissues. In: *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*. Wiley, pp 1–12
100. Schwan HP (1957) Electrical Properties of Tissue and Cell Suspensions. pp 147–209
101. Martinsen OG, Grimnes S, Schwan HP, et al (2002) Interface phenomena and dielectric properties of biological tissue. *Encyclopedia of Surface and Colloid Science* S. 2643–2652
102. Abdalla S (2011) Low frequency dielectric properties of human blood. *IEEE Transactions on Nanobioscience* 10: S. 113–120
103. Schwan HP (1994) Electrical Properties of Tissue and Cell Suspensions. In: *Advances in biological and medical physics*. pp 147–209
104. Gabriel S, Lau RW, Gabriel C (1996) Physics in Medicine & Biology. The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues. *Phys Med Biol* 41: S. 2251–2269
105. Bonifasi-Lista C, Cherkaev E (2009) Electrical impedance spectroscopy as a potential tool for recovering bone porosity. *Physics in Medicine and Biology* 54: S. 3063–3082
106. Zimmermann J, Che LV, van Rienen U (2022) Using tissue-specific numerical models to estimate the dielectric properties of cartilage. In: *2022 International Workshop on Impedance Spectroscopy (IWIS)*. IEEE, pp 28–32
107. Grosse C, Delgado A V. (2010) Dielectric dispersion in aqueous colloidal systems. *Current Opinion in Colloid and Interface Science* 15: S. 145–159
108. Ghiasi MS, Chen J, Vaziri A, et al (2017) Bone fracture healing in mechanobiological modeling: A review of principles and methods. *Bone Reports* 6: S. 87–100
109. Beamer B, Hettrich C, Lane J (2010) Vascular endothelial growth factor: An essential component of angiogenesis and fracture healing. *HSS Journal* 6: S. 85–94
110. Master AM, Rodriguez ME, Kenney ME, et al (2010) Delivery of the photosensitizer Pc 4 in PEG–PCL micelles for in vitro PDT studies. *Journal of pharmaceutical sciences* 99: S. 2386–2398
111. Ghimire S, Miramini S, Edwards G, et al (2021) The investigation of bone fracture healing under intramembranous and endochondral ossification. *Bone Reports* 14: S. 100740
112. Seide K, Morlock MM, Schumann U, Wolter D (1999) Wirkprinzipien der winkelstabilen Platten-Schrauben-Verbindung bei. *Trauma und Berufskrankheit* 1: S. 320–325
113. Seide K, Zierold W, Wolter D, Kortmann HR (1990) [The effect of an angle-stable plate-screw

- connection and various screw diameters on the stability of plate osteosynthesis. An FE model study]. *Der Unfallchirurg* 93: S. 552–8
114. Kubiak EN, Fulkerson E, Strauss E, Egol KA (2006) The Evolution of Locked Plates. *Journal of Bone and Joint Surgery* 88: S. 189–200
 115. Pearce A, Richards R, Milz S, et al (2007) Animal models for implant biomaterial research in bone: A review. *European Cells and Materials* 13: S. 1–10
 116. Serra-Hsu F, Cheng J, Lynch T, Qin Y-X (2011) Evaluation of a pulsed phase-locked loop system for noninvasive tracking of bone deformation under loading with finite element and strain analysis. *Physiological Measurement* 32: S. 1301–1313
 117. Burny F (1968) [Study of consolidation of fractures by deformation gauges in clinical medicine]. *Acta orthopaedica Belgica* 34: S. 917–27
 118. Burny F, Moulart F, Bourgois R (1976) [Determination of the deformation of in vivo implants. Results of a study of 10 patients treated with a nail-plate]. *Acta orthopaedica Belgica* 42 Suppl 1: S. 52
 119. Burny F, Donkerwolcke M, Bourgois R, et al (1984) Twenty Years Experience in Fracture Healing Measurement with Strain Gauges. *Orthopedics* 7: S. 1823–1826
 120. Claes L (1991) [Measuring bone healing in osteosynthesis with external fixator using the Fraktometer FM 100]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 62: S. 354–5
 121. Seide K, Aljudaibi M, Weinrich N, et al (2012) Telemetric assessment of bone healing with an instrumented internal fixator: A preliminary study. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B* 94 B: S. 398–404
 122. Faschingbauer M, Karakaya K, Kowald B, et al (2014) Telemetrische Lastmessungen bei Physiotherapie: Mittels Osteosynthese versorgte Femurpseudarthrosen. *Trauma und Berufskrankheit* 16: S. 129–139
 123. Burny F, Donkerwolcke M, Moulart F, et al (2000) Concept, design and fabrication of smart orthopedic implants. *Medical Engineering and Physics* 22: S. 469–479
 124. Kozhevnikov E, Hou X, Qiao S, et al (2016) Electrical impedance spectroscopy - A potential method for the study and monitoring of a bone critical-size defect healing process treated with bone tissue engineering and regenerative medicine approaches. *Journal of Materials Chemistry B* 4: S. 2757–2767
 125. Khan M, Sirdeshmukh SPSMA, Javed K (2016) Evaluation of bone fracture in animal model using bio-electrical impedance analysis. *Perspectives in Science* 8: S. 567–569
 126. Yoshida T, Kim W-C, Kawamoto K, et al (2009) Measurement of bone electrical impedance in fracture healing. *Journal of Orthopaedic Science* 14: S. 320–329
 127. Rohlmann A, Graichen F, Weber U, Bergmann G (2000) Monitoring in vivo implant loads with a telemeterized internal spinal fixation device. *Spine* 25: S. 2981–2986
 128. Cunningham JL, Evans M, Harris JD, Kenwright J (1987) The measurement of stiffness of fractures treated with external fixation. *Engineering in medicine* 16: S. 229–232
 129. Windhagen H, Bail H, Schmelting A, et al (1999) A new device to quantify regenerate torsional stiffness in distraction osteogenesis. *Journal of Biomechanics* 32: S. 857–860

130. Seide K, Weinrich N, Wenzl ME, et al (2004) Three-dimensional load measurements in an external fixator. *Journal of Biomechanics* 37: S. 1361–1369
131. Wilson DJ, Morgan RL, Hesselden KL, et al (2009) A single-channel telemetric intramedullary nail for in vivo measurement of fracture healing. *Journal of Orthopaedic Trauma* 23: S. 702–709
132. Schneider E, Michel MC, Genge M, et al (2001) Loads acting in an intramedullary nail during fracture healing in the human femur. *Journal of Biomechanics* 34: S. 849–857
133. Adam C, Barth T, Munch M, et al (2021) An Electronic Osteosynthesis Implant for Continuous Load Monitoring using a Strain Gauge. In: 2021 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS). IEEE, pp 01–06
134. Sommelet J, Hummer J (1976) Methode objective d'appréciation des déformations du complexe os-implant "in vivo" par télé mesure
135. Burny F, Donkerwolcke M, Moulart F (1993) Clinical Application of the monitoring of orthopedic implants. In: *Monitoring of orthopedic implants : a biomaterials-microelectronics challenge*, European M. Burny, F., Amsterdam, p 308
136. Dell'Osa AH, Concu A, Dobarro F, Felice JC (2020) Bone Fracture Detection by Electrical Bioimpedance: Measurements in Ex-Vivo Mammalian Femur. pp 203–207
137. De Maria C, Di Pietro L, Díaz Lantada A, et al (2018) Safe innovation: On medical device legislation in Europe and Africa. *Health Policy and Technology* 7: S. 156–165
138. Martelli N, Eskenazy D, Déan C, et al (2019) New European Regulation for Medical Devices: What Is Changing? *CardioVascular and Interventional Radiology* 42: S. 1272–1278
139. Barth T, Göldner M, Spitzenberger F (2021) Einfluss von regulatorischen Anforderungen auf Innovationen in der Medizintechnik am Beispiel der europäischen Medical Device Regulation („MDR“) und des nationalen Digitale-Versorgung-Gesetzes („DVG“). In: *Zukunftsfähigkeit durch Innovation, Digitalisierung und Technologien - Geschäftsmodelle und Unternehmenspraxis im Wandel*, 1st. Springer Verlag, pp 223–252
140. Deutscher Bundestag (Hrsg.) (1994) *Medizinproduktegesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. August 2002 (BGBl. I S. 3146), das zuletzt durch Artikel 83 des Gesetzes vom 20. November 2019 (BGBl. I S. 1626) geändert worden ist*
141. Guerra-Bretaña RM, Flórez-Rendón AL (2018) Impact of regulations on innovation in the field of medical devices. *Research on Biomedical Engineering* 34: S. 356–367
142. Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union (Hrsg.) (2020) *Verordnung (EU) 2020/561 des europäischen Parlaments und des Rates vom 23. April 2020 zur Änderung der Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte hinsichtlich des Geltungsbeginns einiger ihrer Bestimmungen. Amtsblatt der Europäischen Union S. 18–22*
143. Purnama A, Drago D (2019) *Fundamentals of the European devices regulatory framework. CPD with Regul Rapp*
144. Zippel C (2016) *Die Bedeutung von Post Market-Management in der Medizintechnik. Springer Fachmedien, Wiesbaden*
145. (2012) *Vertrag über die Arbeitsweise der europäischen Union (Konsolidierte Fassung). Europäische Union*
146. Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union (Hrsg.) (2017) *Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur*

Änderung der Richtlinie 2001/ 83/ EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/ 2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien

147. Eickbusch J (2020) Die Zweckbestimmung von Medizinprodukten und ihre Auswirkung auf Haftung und Verantwortlichkeit von Anwender und Betreiber. Nomos Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG
148. Europäische Kommission (Hrsg.) (2020) Draft standardisation request as regards medical devices in support of Regulation (EU) 2017/745 and in vitro diagnostic medical devices in support of Regulation (EU) 2017/746. <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/43584>
149. DIN e.V. (Hrsg.) (2016) DIN EN ISO 13485:2016-08. Beuth-Verlag, Berlin
150. TÜV Rheinland, Technische Hochschule Ulm (2019) Vorlesungsunterlagen Fortbildung "Manager Regulatory Affairs Medical Devices International"
151. DIN e.V. (Hrsg.) (2020) DIN EN ISO 14971:2020-07
152. ASTM International (2017) ASTM F382-17, Standard Specification and Test Method for Metallic Bone Plates. 99: S. 1–12
153. International Organization for Standardization (1990) ISO 9585:1990-12 Chirurgische Implantate; Prüfung der Biegefestigkeit und Steifigkeit von Knochenplatten
154. Schorler H, Capanni F, Gaashan M, et al (2016) Bone plates for osteosynthesis – a systematic review of test methods and parameters for biomechanical testing. Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik 62: S. 235–243
155. Skirbutis G, Dzingutė A, Masiliūnaitė V, et al (2017) A review of PEEK polymer's properties and its use in prosthodontics. Stomatologija 19: S. 19–23
156. Honigmann P, Sharma N, Okolo B, et al (2018) Patient-Specific Surgical Implants Made of 3D Printed PEEK: Material, Technology, and Scope of Surgical Application. BioMed Research International 2018: S. 1–8
157. Capanni F (2007) Montierbares , telemetrisches Mess- und Informations- System für multidirektional winkelstabile Osteosynthesesysteme - ARGUS -. S. 1–130
158. Heyland M, Duda GN, Märdian S, et al (2017) Stahl oder Titan bei der Osteosynthese: Eine mechanobiologische Perspektive. Unfallchirurg 120: S. 103–109
159. Dassault Systèmes Webseite SolidWorks. <https://www.solidworks.com>
160. HCL Website CamWorks. <https://camworks.com>
161. Husar P (2020) Elektrische Biosignale in der Medizintechnik. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
162. Micro Measurements (2014) Transducer-Class - Strain Gages with Advanced Sensors Technology. <http://docs.micro-measurements.com/?id=2622>
163. Moß C (2012) Nahfeld-Telemetriesystem für die Instrumentierung passiver Implantate. Technische Universität Hamburg-Harburg
164. Gross D, Hauger W, Wriggers P (2018) Technische Mechanik 4 - Hydromechanik, Elemente der Höheren Mechanik, Numerische Methoden. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
165. Fröhlich P (2005) FEM-Anwendungspraxis. Vieweg+Teubner Verlag, Wiesbaden

166. González-Carbonell RA, Ortiz-Prado A, Jacobo-Armendáriz VH, et al (2015) 3D patient-specific model of the tibia from CT for orthopedic use. *Journal of Orthopaedics* 12: S. 11–16
167. ANSYS I Website Ansys Multiphysics. <https://www.ansys.com/>
168. ANSYS Inc. (2021) Datenbank für Materialkennwerte. <https://www.ansys.com/de-de/products/materials/materials-data-library>
169. List M (2004) Richtwerte zur Be- und Entlastung von Frakturen und Luxationen, nach speziellen Osteosyntheseverfahren oder nach Bandverletzungen. In: *Physiotherapeutische Behandlungen in der Traumatologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 21–28
170. Kosterich JD, Foster KR, Pollack SR (1983) Dielectric Permittivity and Electrical Conductivity of Fluid Saturated Bone. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* BME-30: S. 81–86
171. List M, List M (2009) Polytrauma oder Serienverletzungen. *Physiotherapie in der Traumatologie* S. 407–421
172. Ponkilainen V, Kuitunen I, Liukkonen R, et al (2022) The incidence of musculoskeletal injuries: a systematic review and meta-analysis. *Bone & Joint Research* 11: S. 814–825
173. Grimnes S, Martinsen ØG (2015) Introduction. In: *Bioimpedance and Bioelectricity Basics*. pp 1–7
174. Dymond E, Long A, McCarthy A, Drake MJ (2012) Retest reliability of surface electromyography on the pelvic floor muscles. *NeuroUrol Urodyn* 32: S. 215–223
175. Huber F (2014) Individueller Heilversuch und klinisches Experiment. Universität Augsburg
176. World Medical Association (2013) World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA* 310: S. 2191
177. Klinischen Ethikkomitees des UKSH, Klinischen Ethikkomitees des Campus Lübeck, Ethik-Kommission für Forschung am Menschen der Universität zu Lübeck Individueller Heilversuch – worauf zu achten ist. https://www.uni-luebeck.de/fileadmin/uzl_forschung/ethikkommission/SonstigeStudien/Individuelle_Heilversuche_Informationenblatt_Februar2019.pdf
178. Röhrig B, Prel J-B du, Wachtlin D, Blettner M (2009) Types of Study in Medical Research. *Deutsches Ärzteblatt international* 106: S. 262–268
179. Danielson L (2022) Konformitätsbewertung von Medizinprodukten aus Eigenherstellung gemäß der Verordnung (EU) 2017/745 (MDR) am Beispiel von instrumentierten Osteosyntheseimplantaten. Technische Hochschule Lübeck
180. DIN e.V. (Hrsg.) (2016) DIN EN 45502-1:2016-02
181. Garde H, Hyvönen N (2021) Mimicking relative continuum measurements by electrode data in two-dimensional electrical impedance tomography. *Numerische Mathematik* 147: S. 579–609
182. Liu D, Smyl D, Gu D, Du J (2020) Shape-Driven Difference Electrical Impedance Tomography. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 39: S. 3801–3812
183. Pliquett U (2020) Fast electrical characterization with low hardware requirement. *Journal of Electrical Bioimpedance* 11: S. 1–3
184. Lucke M, Wildemann B, Sadoni S, et al (2005) Systemic versus local application of gentamicin in prophylaxis of implant-related osteomyelitis in a rat model. *Bone* 36: S. 770–778

185. Landesbetrieb IT.NRW. (2022) Kosten der Krankenhäuser 2020 nach Kostenarten und Krankenhausgrößenklassen in 1 000 EUR. <https://www.it.nrw/statistik/eckdaten/kosten-der-krankenhaeuser-nach-kostenarten-und-%0Akrankenhausgroessenklassen-1-000>

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Links: Normal- und Schubspannung [32]; Rechts: Verschiedene Querschnitte und resultierende Spannungen [33]	13
Abb. 2 Parameter einer Dehnung [32]	13
Abb. 3 Darstellung möglicher Belastungen	14
Abb. 4 Spannungs-Dehnungsdiagramm von einer Knochenprobe – modifiziert nach [33].....	16
Abb. 5 Wechselstrom mit Phasenverschiebung, dargestellt durch den zeitlichen Verlauf von Strom und Spannung mit der Phasenverschiebung φ , der Amplitudenspannung V_A und dem -strom I_A - modifiziert nach [41]	19
Abb. 6 Links: idealer Widerstand (R), Mitte: idealer Kondensator (C), Rechts: ideale Spule (L).....	19
Abb. 7 Lissajous Figur mit verschiedenen Phasenverschiebungen: Rot - 0°, Grün - 45° und Blau - 90°	22
Abb. 8 Zeigerdiagramm mit beispielhafter Impedanz.....	23
Abb. 9 Bode-Diagramm mit einer Aufteilung der Frequenz nach dem Betrag der Impedanz und Phasenverschiebung.....	23
Abb. 10 Prinzipieller Aufbau eines heute in großen Stückzahlen angewendeten Standard-Folien-Dehnmessstreifens mit metallischem Messgitter mit mäanderförmiger Struktur [35]	25
Abb. 11 Darstellungsformen der Wheatstone'sche Brückenschaltung. Je nach Anordnung der Messsensoren (DMS) bzw. Widerstände wird dieser Messaufbau unterschieden: Messsensor: R1 & Widerstand: R2-R4 – Viertelbrücke; Messsensor: R1, R2 & Widerstand: R3, R4 – Halbbrücke; Messsensor: R1-R4 – Vollbrücke	27
Abb. 12 EIS-Grundexperiment.....	28
Abb. 13 Darstellung der Pseudo-Linearität	28
Abb. 14 Quantitativer Verlauf eines beispielhaften Spannungsabfalls über einen Weg innerhalb eines Messobjektes mit den angedeuteten Messpunkten. Beispielhafte Darstellung der Elektroden	30
Abb. 15 Vereinfachte Darstellung einer Vierleitermessung.....	32
Abb. 16 Vereinfachte Darstellung einer Vierleitermessung mit Ableitstrom als parasitärer Effekt	33
Abb. 17 Comsol Multiphysic-Simulation eines elektrischen Feldes bei einer Spannung zwischen den äußeren Elektroden (links, rot und rechts, blau) von 10 mV (QMW) mit einer Suspension als Messobjekt zwischen den spannungsinduzierenden Elektroden. Darstellung in einem Kammersystem mit vier 8 mm-breiten Referenzelektroden (mittig am Randbereich, türkis) in einem Aufbau mit Messelektroden (Vierleitermessung), angepasst von [49]	34
Abb. 18 Aufbau einer elektrochemischen Doppelschicht (EDL) an einer Metall-Elektrolyt-Grenzfläche: a) Schematische Struktur mit der inneren Helmholtzschicht (i. H. p) und der äußeren Helmholtzschicht (o. H. p.); b) Schematischer Potentialverlauf/ -abfall über die EDL [69].....	35
Abb. 19 Artefakt durch elektrochemische Doppelschicht am Elektroden-Elektrolyt-Übergang: Zweileiter-Messung vs. Vierleitermessung [70]. Der Unterschied der realen Impedanz (im hochfrequenten Bereich deutlich erkennbar) ist durch einen größeren Abstand zwischen den Messelektroden bei der Zweileitermessung erklärbar.	35
Abb. 20 Struktureller Aufbau eines Knochens in den verschiedenen hierarchischen Ebenen, modifiziert nach [79].....	37
Abb. 21 Humerus (Oberarmknochen) mit dem inneren Aufbau der Metaphyse	38
Abb. 22 Übersicht der verschiedenen Ausrichtungen am Knochen.....	40
Abb. 23 Typische Dispersionen von biologischen Gewebe: : α -, β -, γ - und δ -Dispersion [50].....	43
Abb. 24 Dielektrische Eigenschaften von Blut, angepasst nach [92]	44
Abb. 25 Dielektrische Eigenschaften von Knorpel, angepasst nach [93]	45
Abb. 26 Dielektrische Eigenschaften von verschiedenen Gewebetypen, angepasst nach [88] mit Messsystem- und Gewebewechsel bei 10^7 Hz. Das Knochenmark stammt aus dem oberen, mittleren	

und unteren Drittel des Femur und der Tibia eines halbjährigen Kalbes und besteht aus gleichmäßig gemischtem gelbem und rotem Knochenmark, relative Permittivität bei 1 MHz wurde für die spätere Auswertung hervorgehoben	46
Abb. 27 Darstellung der absoluten Impedanz von Knochen über einen Knochenquerschnitt von dem Femur eines Kalbes bei den Frequenzen 20, 50 und 100 kHz von einer Zweileitermessung. Die Impedanz in den ersten 6 mm wurde vernachlässigt zugunsten einer klareren Erkennbarkeit der Ergebnisse. Ab 32 mm Tiefe wurde das Weichteilgewebe hinter dem Knochen erreicht. [87]	47
Abb. 28 Schematische Darstellung der direkten Knochenheilung für einen kleinen Abschnitt im Bruchspalt. Die Osteone werden durch Osteoklasten, welche den Knochen abbauen, in den Knochen „geschnitten“ und durch Osteoblasten im Nachgang aufgebaut, welche zum Teil als Osteozyten im Osteon verbleiben. Links: Durchwachsen der Osteone bei direktem Kontakt; Rechts: Auffüllen der Spaltbereich durch lamellaren Knochen und anschließendes Durchwachsen der Osteone, während direkte Kontaktzonen bereits durch Osteone überbrückt werden [110]	49
Abb. 29 Schematische Darstellung der sekundären Knochenheilung – von der frischen Fraktur über die Bildung eines Hämatoms und der Ausdifferenzierung von Zellen (bis zu sieben Tage) zu der Granulationsphase, welche ca. 2 Wochen andauert mit einer zunehmenden Einwanderung von Osteoblasten und Differenzierung von Chondrozyten (Knorpelzellen) nach ca. 1 Woche. Mit der Mineralisierung baut sich der knöcherne Kallus auf über einen Zeitraum von 4-16. Die abschließende Remodeling-Phase zum Umbau des Knochens kann bis zu vier Jahre dauern.	50
Abb. 30 Übersicht über typische Osteosynthese-Verfahren - Links: externer Fixateur; Mitte: Osteosyntheseplatte; Rechts: intramedullärer Marknagel.....	52
Abb. 31 Osteosyntheseplatte als Messsystem für EIS – Links: a) Schematischer Aufbau mit Ansätzen für ein Ersatzschaltbild, b) Graphische Darstellung der Osteosyntheseplatte; Rechts: Messergebnisse von Elektroden mit verschiedenen Abständen im Knochen mit und ohne Osteosyntheseplatte mit Schrauben [14]	57
Abb. 32 EIS Messungen mit dem Messsystem – Links: Verschiedene Gewebetypen, die in der Knochenheilung auftreten, Rechts: Simulierte Fraktur mit verschiedenen Geweben bei einem Knochenspalt von 5 mm [14]	58
Abb. 33 EIS Messungen in vivo mit Osteosyntheseplatten-Messsystem – Links: Verschiedene Darstellung der Osteosyntheseplatte, Rechts: Normalisierte Ergebnisse der Messung mit der Osteosyntheseplatte bei 15 und 100 kHz: Blaue Verläufe – gut heilende Mäuse, lila Verläufe – schlecht heilende Mäuse, Braune Verläufe: Kontrollgruppe, Rote Verläufe: frühzeitig geopfert Mäuse für histologische Untersuchungen [12].....	59
Abb. 34 Übersicht über den Rechtsrahmen der Medizintechnik – Struktur: Von oben nach unten abnehmender Rechtsverbindlichkeit und zunehmender Detaillierungsgrad.....	62
Abb. 35 Übersicht über den Aufbau der MDR [139]	63
Abb. 36 Wasserfallmodell zur Umsetzung der Anforderungen 7.3.1 & 7.3.2 der DIN EN ISO 13485:2016, angelehnt an [150]	65
Abb. 37 Beispiel für den Lebenszyklus eines Medizinproduktes und zugehörige Aufgaben des Risikomanagements [150].....	66
Abb. 38 Beispiel für einen Risikograf mit Auftretenswahrscheinlichkeit (AW) und Schweregrad (SG): Gelbe Bereiche – akzeptabel, rote Bereiche – nicht akzeptabel [150]	66
Abb. 39 Verschiedene Stadien der Herstellung, Bearbeitungsfehler und Vergleich verschiedener Versionen der Osteosyntheseplatte aus PEEK, von links nach rechts dargestellt sind: PEEK-Zuschnitt zur Herstellung der Osteosyntheseplatten, bearbeitete Unterseite, Form ohne Nuten oder Schraubenlöcher zum Herstellen eines Negatives, Form mit Nut (fehlerhafte Bohrung für Elektroden), frühere Version der Osteosyntheseplatte, ältere verkürzte Variante der Osteosyntheseplatte und die finale Osteosyntheseplatte.	69

Abb. 40 PEEK-Osteosyntheseplatte.....	70
Abb. 41 Titan-Osteosyntheseplatte – Oben: Vorderseite; Unten: Unterseite.....	70
Abb. 42 Darstellung der Arbeitsplattform von SolidWorks.....	71
Abb. 43 Darstellung des User-Interfaces von CamWorks. Links: Bearbeitung der Parameter zum Erstellen der Fräsbahnen; Rechts: Simulation des Modelles nach dem Fräsprozess	71
Abb. 44 Elektroden aus verzinnten Kupferkabel (unten) und Platinelektrode (oben) ummantelt von einer PEEK-Kapillare zum Verlöten mit der Elektronik der instrumentierten Osteosyntheseplatten ..	74
Abb. 45 Osteosyntheseplatte mit aufgeklebtem DMS.....	75
Abb. 46 Aluminiumform für die Herstellung der Negative aus Silikon	77
Abb. 47 Messsystem der Funktionstestung als Blockschaltbild. Grüne Pfade stellen die Datenübertragung dar.....	79
Abb. 48 PEEK-Platte mit der Elektronik inkl. der Elektroden in der FEM-Simulation. A: Einbringung der Biegebelastung; B: Feste Einspannung.....	82
Abb. 49 PEEK-Platte ohne Elektronik in der FEM-Simulation. A: Einbringung der axialen Last; B: Feste Einspannung	82
Abb. 50 PEEK-Platte ohne Nut in der FEM-Simulation. A: Einbringung der Torsionslast; B: Feste Einspannung	82
Abb. 51 Technische Zeichnung der Halterung für Knochen als Teststand für die Impedanzmessungen. Alle Angaben sind im Millimeter.	85
Abb. 52 Darstellungen der Halterung. Links: Foto; Rechts: Isometrische Ansicht.....	86
Abb. 53 Getrockneter Rinderknochen (Trocknung: ca. 120 °C über 10 Stunden, finales Gewicht: ca. 3 kg) – Links: Befestigt in der Halterung; Rechts: Versatz zwischen den Knochen durch Verspannungen beim Einbringen	86
Abb. 54 Elektrische Leitfähigkeit von Rattenknochen in einer Pufferlösung "Hank's Balanced Salt Solution "HBSS)" bei 37 °C gemessen in radialer Richtung durch den Knochen, angepasst nach [170]	88
Abb. 55 Kalibrieren des Gamry Interface 1000E: Links: Anschluss an die Dummy Cell mit Hilfe von Krokodilklemmen; Rechts: Abgeschirmte Kalibrierungsmessung innerhalb eines Faraday'schen Käfigs.	89
Abb. 56 Bohrungen für die Elektroden: Links: Positionierung der Bohrung mit Hilfe einer alten Version der instrumentierten Platte als Vorlage; Rechts: Bohrungen mit einem 1,75 mm Bohrer, um das Einbringen der Elektroden in den Knochen zu ermöglichen.....	90
Abb. 57 Entwicklungsschritt zum Prototyp angebracht am Femur eines Schweines zum Messen der Veränderung der Impedanz über einen längeren Zeitraum (Langzeitmessungen)	90
Abb. 58 Anbringung der Platte mittels der Elektroden und Bohrungen für Schrauben	90
Abb. 59 Gelenkfläche mit Knorpel (links) und aufgeschnittener Knochen in der Halterung mit Ansicht des eingeklemmten Knorpels (rechts).....	91
Abb. 60 Eingespannte Osteosyntheseplatte aus PEEK in der Testmaschine	92
Abb. 61 Knochenspalt mit Knorpel aufgefüllt	92
Abb. 62 Von links nach rechts sind die aufsteigenden Entwicklungsstufen (1-4) der Osteosyntheseplatte dargestellt. Links ist die erste Version einer Osteosyntheseplatte mit minimalen Änderungen einer einfachen Quaderform mit abgerundeten Kanten mit isolierten Kupferlackdraht dargestellt, welche bereits zur Testung vergossen wurde. Es wurden hier bereits erste Erkenntnisse für die Verkapselung und Hürden (Erhöhung der Viskosität beim Aushärtungsprozess, Ablaufen durch die Elektrodenlöcher) gewonnen. Rechts davon ist eine Version mit Verstärkung der durch die Aussparung für Elektroden geschaffenen Schwächung der mechanischen Struktur. Hierbei sind verschiedene mögliche Positionen für die Elektroden vorgesehen. Problematisch hat sich hier beim Verkapseln die Schräge dargestellt sowie Kapillarkräfte zwischen Silikonnegativ (abgenommen von der realen Platte durch Verfüllen mit	

blauer Knetmasse) und der Platte. Rechts davon ist die Vorversion zu den abschließend genutzten Prototypen gezeigt, welche einen kürzeren Abstand zwischen Elektroden und Schraublöchern aufweist. Der abschließende Prototyp (Version 4) ist vorder- und rückseitig in den rechten Bildern veranschaulicht. 96

Abb. 63 Technische Zeichnung – Ausschnitt mit Ansicht der Elektroden mit einem Durchmesser von 0,9 mm, Längenangaben in Millimetern 97

Abb. 64 Iso-Ansichten des finalen Plattendesigns mit den Elektroden, Kabeln, Dehnmessstreifen und elektrischen Chip 98

Abb. 65 Technische Zeichnung der finalen Osteosyntheseplattengeometrie 99

Abb. 66 Bode-Diagramm der Impedanz und der Phasenverschiebung, gemessen in einer Lösung mit einer Leitfähigkeit von 12880 $\mu\text{S}/\text{cm}$ bei einem Rohr mit dem Durchmesser 22,5 mm und einem Abstand von 15 mm 100

Abb. 67 Darstellung der drei verschiedenen Varianten der Osteosyntheseplatte mit Kraftangriffspunkt (A) und der festen Lagerung (B): A) Osteosyntheseplatte mit Nut und verklebter Elektronik; B) Osteosyntheseplatte mit Nut und ohne Elektronik; C) Osteosyntheseplatte ohne Nut..... 102

Abb. 68 FEM-Simulation: Schnittansicht der Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut mit Elektronik (Kabelquerschnitt als Kreis) unter einer Biegebelastung von 50 N (Vergrößerung)..... 104

Abb. 69 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und mit Elektronik unter einer Biegebelastung von 50 N mit angepasster Spannungsskala. Die maximale Spannung befindet im inneren Bereich der Platte bei der Elektronik. 104

Abb. 70 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und ohne Elektronik unter einer Biegebelastung von 50 N 105

Abb. 71 FEM-Simulation: Verformung der Osteosyntheseplatte aus PEEK ohne Nut unter einer Biegebelastung von 50 N..... 106

Abb. 72 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus Titan mit Nut und mit Elektronik unter einer Biegebelastung von 50 N 107

Abb. 73 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und mit Elektronik unter einer Torsionsbelastung von 5 Nm (Vergrößerter Schnitt) 109

Abb. 74 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und ohne Elektronik unter einer Torsionsbelastung von 5 Nm (Vergrößerter Ausschnitt) 109

Abb. 75 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK ohne Nut unter einer Torsionsbelastung von 5 Nm (Vergrößerter Ausschnitt) 110

Abb. 76 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK ohne Nut unter einer Torsionsbelastung von 5 Nm (Vergrößerter Ausschnitt) 110

Abb. 77 FEM-Simulation: Verformung der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und ohne Elektronik unter einer Torsionsbelastung von 5 Nm 111

Abb. 78 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus Titan mit Nut und mit Elektronik unter einer Torsionsbelastung von 5 Nm (Vergrößerter Ausschnitt) 112

Abb. 79 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus Titan mit Nut und ohne Elektronik unter einer Torsionsbelastung von 5 Nm (Vergrößerter Ausschnitt) 112

Abb. 80 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und ohne Elektronik unter einer Axialbelastung von 50 N..... 113

Abb. 81 FEM-Simulation: Verformung der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und mit Elektronik unter einer axialen Belastung von 50 N 114

Abb. 82 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und mit Elektronik unter einer Torsionsbelastung von 5 Nm (Vergrößerter Schnitt)..... 114

Abb. 83 FEM-Simulation: Verformung der Osteosyntheseplatte aus Titan mit Nut und ohne Elektronik unter einer axialen Belastung von 50 N	115
Abb. 84 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und mit Elektronik unter einer kombinierten Belastung von Torsion (1,666 Nm), Biegung (16,66 N) und axialer Stauchung (16,66 N) (Vergrößerter Schnitt 2)	116
Abb. 85 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und ohne Elektronik unter einer kombinierten Belastung von Torsion (1,666 Nm), Biegung (16,66 N) und axialer Stauchung (16,66 N)	116
Abb. 86 FEM-Simulation: Verformung der Osteosyntheseplatte aus PEEK mit Nut und ohne Elektronik unter einer kombinierten Belastung von Torsion (1,666 Nm), Biegung (16,66 N) und axialer Stauchung (16,66 N)	117
Abb. 87 FEM-Simulation: Spannungsverteilung auf der Osteosyntheseplatte aus Titan mit Nut und mit Elektronik unter einer kombinierten Belastung von Torsion (1,666 Nm), Biegung (16,66 N) und axialer Stauchung (16,66 N)	118
Abb. 88 FEM-Simulation: Spannungen der PEEK-Osteosyntheseplatte unter der Annahme, dass die Kabel mechanisch unbelastet bleiben unter Spannung (A), Torsion (B), Axiallast (C) und einer Kombination dieser Lasten (D)	122
Abb. 89 FEM-Simulation: Spannungen der Titan-Osteosyntheseplatte unter der Annahme, dass die Kabel mechanisch unbelastet bleiben unter Spannung (A), Torsion (B), Axiallast (C) und einer Kombination dieser Lasten (D)	122
Abb. 90 FEM-Simulation: Querschnitt durch die Osteosyntheseplatte aus PEEK in der Variante mit Kabelkanal unter Biegebelastung, der rote Bereich markiert den DMS	123
Abb. 91 EIS-Messergebnisse der Voruntersuchung: Betrachtung des Einflusses verschiedener Elektroden (Kupferlackdraht, Stahlnadel und verchromtes Kupferkabel)	128
Abb. 92 EIS-Messergebnisse der Voruntersuchung: Betrachtung des Einflusses verschiedener Spaltbreiten (1 mm, 4 mm, 5 mm) zwischen den Knochenenden, welche mit Blut gefüllt sind	129
Abb. 93 EIS-Messergebnisse der Voruntersuchung: Betrachtung des Einflusses verschiedener Gewebetypen im Knochenspalt (Faserknorpel, Patellasehne, Blut)	130
Abb. 94 EIS-Messergebnisse der Langzeituntersuchung: Messungen im Fünf-Minuten-Takt über einen Zeitraum von ca. einer Stunde am durchgängigen Knochen	131
Abb. 95 EIS-Messergebnisse der Voruntersuchung: Vergleich der ersten Messreihen bei unterschiedlichen Knochen	132
Abb. 96 EIS-Experimente mit den entwickelten Prototypen: Schweineknochen ohne Bruch - Einzelgraphen	134
Abb. 97 EIS-Experimente mit den entwickelten Prototypen: Schweineknochen mit simuliertem Hämatom – Einzelgraphen	135
Abb. 98 EIS-Experimente mit den entwickelten Prototypen: Schweineknochen mit simulierter Knochenheilung (Knorpelfüllung im Bruch-alt) - Einzelgraphen	136
Abb. 99 EIS-Experimente mit den entwickelten Prototypen: Vergleich der verschiedenen Stadien der simulierten Fraktur	139
Abb. 100 EIS-Experimente mit den entwickelten Prototypen: Vergleich der verschiedenen Stadien der simulierten Fraktur mit der leitfähigen Lösung als Referenz	140
Abb. 101 Schematischer Aufbau eines Knochens mit Elektroden und dem dazugehörigem Ersatzschaltbild	141
Abb. 102 Schematischer Aufbau zur Simulation eines Ersatzschaltbildes der EIS-Messung am Beispiel von einem Hämatom bei Verwendung der Gesamtfläche (231 m ²) zur Übertragung des Stroms	142

Abb. 103 Vergleich der Simulationsergebnisse von verschiedenen resistiven Übertragungsflächen (Elektroden-, Gesamtfläche & teildurchflossene Fläche) des Knochens ohne Fraktur mit den Messergebnissen.....	144
Abb. 104 Vergleich der Simulationsergebnisse von variabler und statischer Kapazität (resistiv: teildurchflossene Fläche; kapazitiv: Gesamtfläche) mit den Messergebnissen des Knochens ohne Bruch	146
Abb. 105 Vergleich der Simulationsergebnisse von verschiedenen resistiven Übertragungsflächen (Elektroden-, Gesamtfläche & teildurchflossene Fläche) des Knochens mit Frakturspalt (Hämatom) mit den Messergebnissen.....	148
Abb. 106 Vergleich der Simulationsergebnisse von variabler und statischer Kapazität (resistiv: teildurchflossene Fläche; kapazitiv: Gesamtfläche) mit den Messergebnissen des Knochens mit Hämatom.....	149
Abb. 107 Vergleich der Simulationsergebnisse von verschiedenen resistiven Übertragungsflächen (Elektroden-, Gesamtfläche & teildurchflossene Fläche) des Knochens mit Frakturspalt (Knorpel) mit den Messergebnissen.....	151
Abb. 108 Vergleich der Simulationsergebnisse von variabler und statischer Kapazität (resistiv: teildurchflossene Fläche; kapazitiv: Gesamtfläche) mit den Messergebnissen des Knochens mit Knorpel	152
Abb. 109 Messwerte des Dehnmessstreifens (DMS) für die dreifach durchgeführte, variierende Belastung mit einem Anstieg von 0 Newton auf 250 Newton und einem Abstieg von 250 Newton auf 0 Newton bei der Osteosyntheseplatte aus PEEK an einem nicht-frakturierten Femur vom Schwein	153
Abb. 110 Messwerte des Dehnmessstreifens (DMS) für die dreifach durchgeführte, variierende Belastung mit einem Anstieg von 0 Newton auf 250 Newton und einem Abstieg von 250 Newton auf 0 Newton bei der Osteosyntheseplatte aus PEEK an einem frakturierten Femur vom Schwein	153
Abb. 111 Messwerte des Dehnmessstreifens (DMS) für die dreifach durchgeführte, variierende Belastung mit einem Anstieg von 0 Newton auf 250 Newton und einem Abstieg von 250 Newton auf 0 Newton bei der Osteosyntheseplatte aus Titan an einem nicht-frakturierten Femur vom Schwein	154
Abb. 112 Messwerte des Dehnmessstreifens (DMS) für die dreifach durchgeführte, variierende Belastung mit einem Anstieg von 0 Newton auf 250 Newton und einem Abstieg von 250 Newton auf 0 Newton bei der Osteosyntheseplatte aus Titan an einem frakturierten Femur vom Schwein	155
Abb. 113 Impedanzmessung an der Osteosyntheseplatte aus PEEK an einem nicht-frakturierten Femur vom Schein	156
Abb. 114 Impedanzmessung an der Osteosyntheseplatte aus PEEK an einem nicht-frakturierten Femur vom Schein mit Referenzlösung	156
Abb. 115 Impedanzmessung an der Osteosyntheseplatte aus Titan an einem nicht-frakturierten Femur vom Schein	157
Abb. 116 Impedanzmessung an der Osteosyntheseplatte aus Titan an einem nicht-frakturierten Femur vom Schein mit Referenzlösung	157
Abb. 117 Impedanzmessung an der Osteosyntheseplatte aus PEEK an einem frakturierten Femur vom Schein	158
Abb. 118 Impedanzmessung an der Osteosyntheseplatte aus PEEK an einem frakturierten Femur vom Schein mit Referenzlösung	159
Abb. 119 Impedanzmessung an der Osteosyntheseplatte aus Titan an einem frakturierten Femur vom Schein	159
Abb. 120 Impedanzmessung an der Osteosyntheseplatte aus Titan an einem frakturierten Femur vom Schein mit Referenzlösung	160

Abb. 121 Verschiedene Möglichkeiten medizinischer Forschung [178]	165
Abb. 122 Blockschaltbild für einen möglichen Aufbau eines Chips mit kommerziell verfügbaren Bauteilen	176
Abb. 123 Ablauf-Diagramm zur Herstellung der Körper der Osteosyntheseplatten	207
Abb. 124 Ablauf-Diagramm zur Verkapselung der Elektronik zum Fertigstellen des Demonstrators	208
Abb. 125 Gamry Interface 1000E [56]	209
Abb. 126 Messgenauigkeits-Plot für das Interface 1000E mit einem 60 cm Kabel zum Messaufbau und einer Signalamplitude von ≤ 10 mV (QMW) [61]	210
Abb. 127 Screenshot von der Userform zum Einstellen der EIS-Experimente mit dem Interface 1000E über das Programm Gamry Framework.....	211
Abb. 128 Kramers-Kroning Überprüfung per Modellierung - Beispiel: Nicht-frakturierter Knochen.	212
Abb. 129 Kramers-Kroning Überprüfung per Modellierung - Beispiel: Frakturierter Knochen mit Hämatom.....	212
Abb. 130 Kramers-Kroning Überprüfung per Modellierung - Beispiel: Frakturierter Knochen mit Knorpel	213
Abb. 131 EIS-Messergebnisse der Voruntersuchung: Betrachtung des Einflusses unterschiedlicher Signalamplituden des Eingangssignals (10 mV und 50 mV) mit separater Darstellung der Standardabweichung (Sternchen-Symbole, rechte y-Achse).....	214
Abb. 132 EIS-Messergebnisse der Langzeituntersuchung: Messungen über einen Zeitraum von ca. drei Tagen am durchtrennten Knochen mit Blut im Knochenspalt.....	214

9 Abkürzungsverzeichnis

AD-Wandler/ADC	Analog-Digital-Wandler
ASIC	Application specific integrated circuit / applikationsspezialisierter Chip
BIA	Bioimpedanzanalyse
BLE	Bluetooth Low Energy
C	Gegenelektrode
CAD	Computer-Aided-Design
CAM	Computer-Aided Manufacturing
CNC	Computer Numerical Control
CT	Computertomographie
DMS	Dehnmessstreifen
DSP	<i>Digital Signal Processing</i>
EDL	elektrochemische Doppelschicht
EEG	Elektroenzephalografie
EKG	Elektrokardiogramm
EIS	Elektrische Impedanzspektroskopie
EIT	Elektrische Impedanztomographie
EU	Europäische Union
FEM	Finite-Elemente-Methoden
ISO	<i>International Organisation for Standardization</i>
MDR	Verordnung (EU) 2017/745 / Medical Device Regulation
MPDG	Medizinproduktedurchführungsgesetz
MPG	Medizinproduktegesetz
MRT	Magnetresonanztomographie
PMS	Postmarketsurveillance
QMS	Qualitätsmanagementsystem
QMW	Quadratischer Mittelwert
RE	Referenzelektrode
RM	Risikomanagement
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis
WE	Arbeitselektrode
WS	Arbeitsmesselektrode

10 Symbolverzeichnis

Symbol	Bezeichnung	Einheit
Lateinisches Alphabet		
A	Querschnitt/Fläche	$[mm^2]$
a	Beschleunigung	$\left[\frac{m}{s^2}\right]$
C	Kapazität	$[F]$
d	Dicke	$[mm]$
e	Eulersche Zahl	$[\]$
E	Elastizitätsmodul	$\left[\frac{N}{mm^2}\right]$
f	Frequenz	$[s^{-1}]$
F	Kraft	$[N]$
G	Schubmodul	$\left[\frac{N}{mm^2}\right]$
h	Planck-Konstante	$[Js]$
I_A	Stromstärkenamplitude	$[A]$
I_B	Biegeträgheitsmoment	$[mm^4]$
I_T	Torsionsträgheitsmoment	$[mm^4]$
l	Länge	$[mm]$
L	Induktivität	$[H]$
k	K-Faktor	$[\]$
K	Kompressionsmodul	$\left[\frac{N}{mm^2}\right]$
K_Z	Zellkonstante	$[m^{-1}]$
M	Masse	$[kg]$
m_q	Poissonzahl	$[\]$
p	Druck	$\left[\frac{N}{mm^2}\right]$
Q	Ladung	$[C]$
R	Elektrischer Widerstand	$[\Omega]$
S_B	Biegesteifigkeit	$[Nmm^2]$
S_D	Dehnsteifigkeit	$[N]$
S_T	Torsionssteifigkeit	$[Nmm^2]$
U	Elektrische Spannung	$[V]$
V	Volumen	$[m^3]$
V_A	Spannungsamplitude	$[V]$
Z	Impedanz	$[\Omega]$
Z_I	Imaginärteil der Impedanz	$[\Omega]$
Z_R	Realteil der Impedanz	$[\Omega]$
Griechisches Alphabet		
α	Alpha-Faktor	$[\]$
γ	Scherung	$[\]$
ε	Dehnung	$[\]$
ε^*	Komplexe Permittivität	$\left[\frac{F}{cm}\right]$
ε'	Realteil Permittivität	$\left[\frac{F}{cm}\right]$

ε''	Imaginärteil Permittivität	$\left[\frac{F}{cm} \right]$
ε_0	Dielektrizitätskonstante	$\left[\frac{F}{cm} \right]$
ε_∞	Unendliche Permittivität	$\left[\frac{F}{cm} \right]$
ε_p	Permittivität	$\left[\frac{F}{cm} \right]$
ε_q	Querdehnung	[]
ε_r	Relative Dielektrizitätskonstante	[]
ε_s	Statische Permittivität	$\left[\frac{F}{cm} \right]$
π	Pi	[]
ρ	Spezifischer elektrischer Widerstand	$\left[\frac{\Omega mm^2}{m} \right]$
σ	Mechanische Spannung	$\left[\frac{N}{mm^2} \right]$
σ_b	Biegebelastung	$\left[\frac{N}{mm^2} \right]$
σ_d	Druckbelastung	$\left[\frac{N}{mm^2} \right]$
σ_L	Elektrische Leitfähigkeit	$\left[\frac{S}{m} \right]$
σ_z	Zugbelastung	$\left[\frac{N}{mm^2} \right]$
τ	Schubspannung	$\left[\frac{N}{mm^2} \right]$
τ_a	Abscherbelastung	$\left[\frac{N}{mm^2} \right]$
τ_R	Relaxationsfrequenz	[s]
τ_t	Torsionsbelastung	$\left[\frac{N}{mm^2} \right]$
φ	Phasenverschiebung	[°]
ω	Kreisfrequenz	[s ⁻¹]

11 Anhang

11.1 Technisches Datenblatt PEEK

TECHNISCHES DATENBLATT



PEEK - Polyetheretherketon

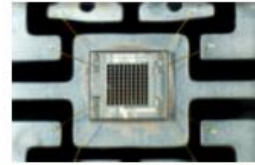
Allgemeine Eigenschaften	Wert	Norm
Dichte	1,32 g/cm ³	ISO 1183
Feuchtigkeitsaufnahme ¹	0,07 %	ISO 62
Wasseraufnahme ²	0,4 %	ISO 62
Mechanische Eigenschaften		
Zugfestigkeit	110 MPa	ISO 178
Biegefestigkeit	170 MPa	ISO 178
Reißdehnung	11 %	ISO 527
Zug-E-Modul	4210 MPa	ISO 527
Schlagzähigkeit (charpy ungekerbt)	ohne Bruch	ISO 179
Kerbschlagzähigkeit (charpy gekerbt)	4 kJ/m ²	ISO 179
Kugeldruckhärte	M 99 MPa	ISO 2039
Thermische Eigenschaften		
Max. Dauergebrauchstemperatur	260°C	UL746B
Einsatztemperatur (kurz)	310°C	
Kältebeständigkeit	-40°C	UL746B
Wärmeleitfähigkeit	0,25 W/m*K	ISO 22007-4
Wärmeausdehnungskoeffizient	4,7 K ⁻¹ *10 ⁻⁵	ISO 11359
Elektrische Eigenschaften		
Durchschlagsfestigkeit	16 KV/mm	IEC 60243-1
Spez. Durchgangswiderstand	≥ 10 ¹³ Ω*cm	IEC 60093
Oberflächenwiderstand	≥ 10 ¹³ Ω	IEC 60093

¹ bei Normklima ² Sättigung in Wasser

Die Daten sind Richtwerte und können in Abhängigkeit von Verarbeitungsverfahren und Probekörperherstellung variieren. Im Regelfall handelt es sich um Durchschnittswerte von Messungen. Die Angaben lassen sich nicht ohne weiteres auf die weiterverarbeiteten Produkte übertragen. Die Eignung von Materialien für einen konkreten Verwendungszweck ist vom Verarbeiter bzw. Anwender zu prüfen. Die technischen Kennwerte sind lediglich eine Planungshilfe. Insbesondere stellen sie keine zugesicherten Eigenschaften dar. Wir sichern damit nicht bestimmte Eigenschaften oder die Eignung für bestimmte Einsatzzwecke rechtlich verbindlich zu.

11.2 Technisches Datenblatt elektrisch leitender Epoxid-Kleber

TB-IQ-BOND 5402 CE version 1 – dd. 30/06/14



IQ-BOND 5402 CE

Electrically Conductive Adhesive

One Component, Silver filled, Electrically Conductive Adhesive

Product Description:

IQ-BOND 5402 CE is a solvent-free, one-component, pre-mixed, thermoset epoxy based adhesive. It offers the combination of short curing cycles, combined with good electrical conductivity. IQ-BOND 5402 CE is a lower viscosity version of IQ-BOND 5401 CE.

The rheology of IQ-BOND 5402 CE is ideally suited for high speed small dot dispensing. Also stamping processes can be considered with IQ-BOND 5402 CE.

IQ-BOND 5402 CE has a work life at room temperature, of about 24 hrs.

IQ-BOND 5402 CE bonds very well to metals, glass, ceramics, as well as plastics. It is used for applications where elevated soldering temperatures are not preferable, and low-temperature cure is required. Typical applications include bonding micro-electronic components onto temperature sensitive substrates, such as flexible circuits. Also for those applications where solders are too rigid, the flexible nature of IQ-BOND 5402 CE makes it a suitable alternative for improved thermal cycling resistance.

For cleaning uncured IQ-BOND 5402 CE, the use of IQ-CLEANER 9500 is recommended, although, also other organic cleaning solvents, such as IPA and/or Aceton can be considered.

Product Properties:

- Appearance: Silver, thixotropic Paste
- Chemistry: Epoxy
- Mixing Ratio (by wght %): Not Applicable , pre-mixed one-component
- Viscosity (mPa.s): ~ 78.000 mPa.s (Brookfield RVII – CP51 – 0,5 rpm @ 25°C)
- Working Life: ~ 24 hrs
- Density: ~ 3,0 gr/cc
- Fineness: < 30 µm
- Volume Resistivity: ~ 5×10^{-4} Ohm.cm (after cure 60 minutes 150°C)
- % Ash residue: ~ 76 +/- 1
- Cure Speed *:
 - 15 minutes @ 120°C - Volume resistivity < 5×10^{-3} Ohm.cm
 - 5 minutes @ 150°C - Volume resistivity < 1×10^{-3} Ohm.cm



Seinhuisstraat 1 – B-3600 Genk – Belgium BTW/VAT BE 0809.153.115
info@iq-bond.com tel.: +32 89 48 16 50

Instructions For Use of IQ-BOND 5402 CE :

Prior to use, it's advised to let the adhesive IQ-BOND 5402 CE equilibrate to room temperature. Depending the size of syringes, 15 – 30 minutes is typically recommended.

It is advised to avoid too high humidity, as it may cause moisture accumulation in the adhesive, which can reduce the worklife of IQ-BOND 5402 CE.

To ensure long term performance of the assembled parts, a complete cleaning of the substrates is recommended to remove contaminations, such as surface oxides, dust, moisture, etc.

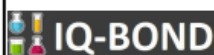
It is recommended to read thoroughly the information concerning health and safety in the Material Safety Datasheet, prior to usage.

Storage stability:

When stored at -20°C, storage life is 3 months from date of production. In case of storage at -40°C, the shelf life is 6 months.

Attention:

The technical information contained herein should not be used in the preparation of specifications, as it's intended for reference only. Please contact your local sales representative for support. The data contained herein are furnished for information only and are believed to be reliable. We cannot assume responsibility for the results obtained by others over whose methods we have no control. It is the user's responsibility to determine suitability for the user's purpose of any production methods mentioned herein and to adopt such precautions as may be advisable for the protection of property and of persons against any hazards that may be involved in the handling and use thereof. In light of the foregoing, Roartis specifically disclaims all warranties expressed or implied, including warranties of merchantability or fitness for a particular purpose, arising from sale or use of Roartis products and services. Roartis specifically disclaims any liability for consequential or incidental damages of any kind, including lost profits. The discussion herein of various processes or compositions is not to be interpreted as representation that they are free from domination of patents owned by others or as a license. We recommend that each prospective user tests his proposed application before repetitive use, using this data as a guide. This product may be covered by one or more European or foreign patents or patent applications. The information contained in this data sheet corresponds to the present state of our knowledge ; it is intended for your guidance but we are not bound by it since we are not in a position to exercise control over the manner in which our products are used. Moreover, the attention of the user is drawn to the risks that could possibly occur should a product be used for an application other than that for which it is intended.



11.3 Technisches Datenblatt Epoxidharz EpoTec Med-301



EPO-TEK® MED-301

Technical Data Sheet
For Reference Only
Biocompatible/Spectrally Transparent Epoxy
ISO 10993 Tested/Fully Compliant

Date: September 2018
Rev: IV
No. of Components: Two
Mix Ratio by Weight: 20 : 5
Specific Gravity: Part A: 1.15 Part B: 0.87
Pot Life: 1-2 Hours
Shelf Life- Bulk: One year at room temperature

Biocompatible Certified Cure: 65°C / 1 Hour

Alternative biocompatible cure schedules may be possible, but have not been certified. Contact med@epotek.com with any questions.

NOTES:

- Container(s) should be kept closed when not in use.
- Filled systems should be stirred thoroughly before mixing and prior to use.
- Performance properties (rheology, conductivity, others) of the product may vary from those stated on the data sheet when bi-pak/syringe packaging or post-processing of any kind is performed. Epoxy's warranties shall not apply to any products that have been reprocessed or repackaged from Epoxy's delivered status/container into any other containers of any kind, including but not limited to syringes, bi-paks, cartridges, pouches, tubes, capsules, films or other packages.
- Syringe packaging will impact initial viscosity and effective pot life, potentially beyond stated parameters.
- **TOTAL MASS SHOULD NOT EXCEED 25 GRAMS**

Product Description: EPO-TEK® MED-301 is a biocompatible, spectrally transparent, very low viscosity, room temperature curing epoxy. Additional characteristics are: self-leveling, short pot-life, and ease of application, either by dispensing or manual operation. EPO-TEK® MED 301 is used often in molding headers in pacemakers, cochlear implants and neurostimulator implants, as well as bonding in many other types of medical devices. When longer pot-life, lower stress and large-scale manufacturing is needed, EPO-TEK® MED 301-2 can usually be interchanged.

Typical Properties: Cure condition: 65°C / 1 Hour Different batches, conditions & applications yield differing results. Data below is not guaranteed. To be used as a guide only, not as a specification. * denotes test on lot acceptance basis

PHYSICAL PROPERTIES:		
* Color (before cure):	Part A: Clear/Colorless	Part B: Clear/Colorless
* Consistency:	Pourable liquid	
* Viscosity (23°C) @ 100 rpm:	100-200 cPs	
Thixotropic Index:	N/A	
* Glass Transition Temp:	≥ 65 °C (Dynamic Cure: 20-200°C/ISO 25 Min; Ramp -10-200°C @20°C/Min)	
Coefficient of Thermal Expansion (CTE):		
	Below Tg:	59 x 10 ⁻⁶ in/in°C
	Above Tg:	134 x 10 ⁻⁶ in/in°C
Shore D Hardness:	75	
Lap Shear @ 23°C:	> 2,000 psi	
Die Shear @ 23°C:	≥ 15 Kg	5,334 psi
Degradation Temp:	335 °C	
Weight Loss:		
	@ 200°C:	0.59 %
	@ 250°C:	0.83 %
	@ 300°C:	2.23 %
Suggested Operating Temperature:	< 285 °C (Intermittent)	
Storage Modulus:	420,622 psi	
* Particle Size:	N/A	
OPTICAL PROPERTIES:		
Spectral Transmission:	≥ 98% @ 360-1660 nm	
	≥ 95% @ 1680-2060 nm	
Refractive Index:	1.5193 @589 nm	

Epoxies and Adhesives for Demanding Applications™

This information is based on data and tests believed to be accurate. Epoxy Technology, Inc. makes no warranties (expressed or implied) as to its accuracy and assumes no liability in connection with any use of this product.

EPOXY TECHNOLOGY, INC.
14 FORTUNE DRIVE, BILLERICA, MA 01821 (978) 667-3805, FAX (978) 663-9782
www.epotek.com

Selected Applications for EPO-TEK® MED-301

epotek.com

Fiber and Electro-Optics

- Impregnating fiber optic image bundles and light guides; adhesive for flexible endoscopes; adhesion to Viton® rubber and plastic optical fibers
- Transmission of VIS and NIR light signals in camera/video electro optics
- 3D Dentistry camera and imaging tools
- General, all-purpose fiber optic assembly and repair adhesive

Radiation and Imaging

- Adhesive for scintillator crystal array fabrication
- Opto-underfills between scintillator and photodiode array, for medical/dental imaging equipment

Ultrasound/Ultrasonic

- Adhesive for catheter delivered surgical mapping and imaging catheters
- Front-end ultrasound fabrication adhesive responsible for PZT arrays
- General all-purpose ultrasound probe repair adhesive

Life Sciences and MicroFluidics

- Enabling microfluidic drug delivery via catheter devices; micro-motors and ultrasonics for sensing liquid and gas flow rates
- Adhesive for active optical alignment in spectrophotometry, fluoroscopy and microscopy
- General adhesive for specialized diagnostic equipment

Device and Diagnostics

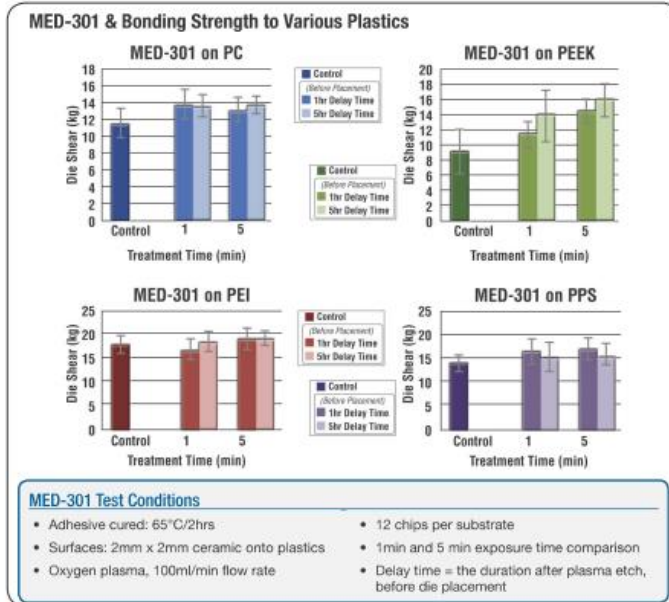
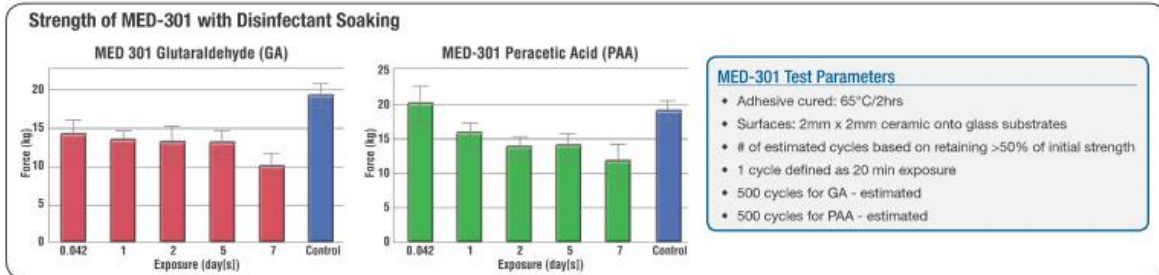
- Potting resin over LD and PD chips in pulsed oximetry
- Adhesive for gas analyzers, flow meters, pressure and pH monitoring catheters
- Fabrication of glucose sensors; implantable or external
- Potting, over-coating and weather proofing for activity trackers (wearable devices including fitness watches)
- Patient monitoring electrodes and cables including: ECG and temperature probes

Implantable Devices

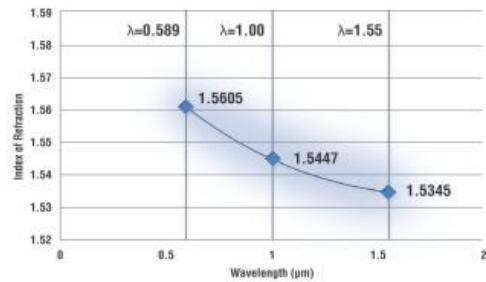
- Molding headers over implantable microelectronic packages in ICDs, pacemakers and cochlear implants
- Potting Cu coils and motors used in LVAD and BiVAD blood pumps
- Adhesive for ophthalmic implants; plastic bonding in intraocular lens (IOL), septum bonding and final assembly for diabetic implants; gluing bio-polymers used for IOP drainage; smart drug delivery of pharmaceuticals
- Header potting for neurostimulators/neuromodulators used for epilepsy, Parkinson's, pain management and sleep apnea control

Surgical Tools

- Hand held UV cure light guide for curing dental fillings
- Potting PCBs into metals shafts of hand held orthopedic instruments
- Laser optics (surgical tool for optometry)
- Adhesive for neurovascular surgical probes, electrodes and delivery systems.
- Fabrication of Rf Ablation catheters with structural bonding to PEEBAX®



Index of Refraction vs. Wavelength EPO-TEK® MED-301



EPOXY
* TECHNOLOGY

Epoxy Technology Inc.
14 Fortune Drive • Billerica, MA 01821
phone 978-667-3805 fax 978-663-9782
med@epotek.com
© Epoxy Technology Inc. 2018

PEEBAX® is a registered trademark Arkema
Viton® is a registered trademark of The Chemours Company

Biocompatibility Approvals

- EPO-TEK® MED-301 cured at 65°C for 1 hour has been tested and is ISO 10993 Certified, meeting Hemolysis (10993-4), Cytotoxicity (10993-5), Implantation (10993-6) for two weeks, and also for **twelve weeks**, Intracutaneous (10993-10), Sensitization (10993-10) and Systemic Toxicity (10993-11) test protocols.

Sterilization Information

- Epoxy performance is most influenced by surface preparation and cleanliness, overall process and handling, and finally proper curing selection. While bulk samples of MED-301 may resist sterilization technologies such as autoclave steam, gaseous technologies, gamma radiation and liquid disinfectants, the glue joints may differ. All users need to determine the suitability of MED-301 for their given application.
- Gamma radiation/ion beam will discolor MED-301, thus altering its appearance. See Technical Tip # 29: Gamma Sterilization for Medical Devices and its Effect on Epoxies for more information. http://www.epotek.com/site/files/Techtips/pdfs/techtips_29.pdf
- MED-301 is generally regarded for resisting few cycles of ETO and gamma radiation.
- MED-301 can survive more than 500 cycles of liquid sterilization based on glutaraldehyde (3.4% concentration) and more than 500 cycles of peracetic acid (0.23% concentration) before significant deterioration of the glue joint.

Packaging Availability

- EPO-TEK® MED-301 is available in specialty packaging such as Pre-Mixed Frozen Syringes (PMF), Bi-Paks, or bulk (A & B containers).
- A Bi-Pak video tutorial can be found here: <http://www.epotek.com/site/technical-material/application-video-tutorials/117-effective-handling-and-mixing-of-epo-tek®-bi-packs.html>
- A video tutorial on handling frozen syringes can be found here: <http://www.epotek.com/site/technical-material/application-video-tutorials/231-proper-receiving-and-thawing.html>



EPO-M301-01



Epoxy Technology Inc.
14 Fortune Drive • Billerica, MA 01821
phone 978-667-3805 fax 978-663-9782
med@epotek.com

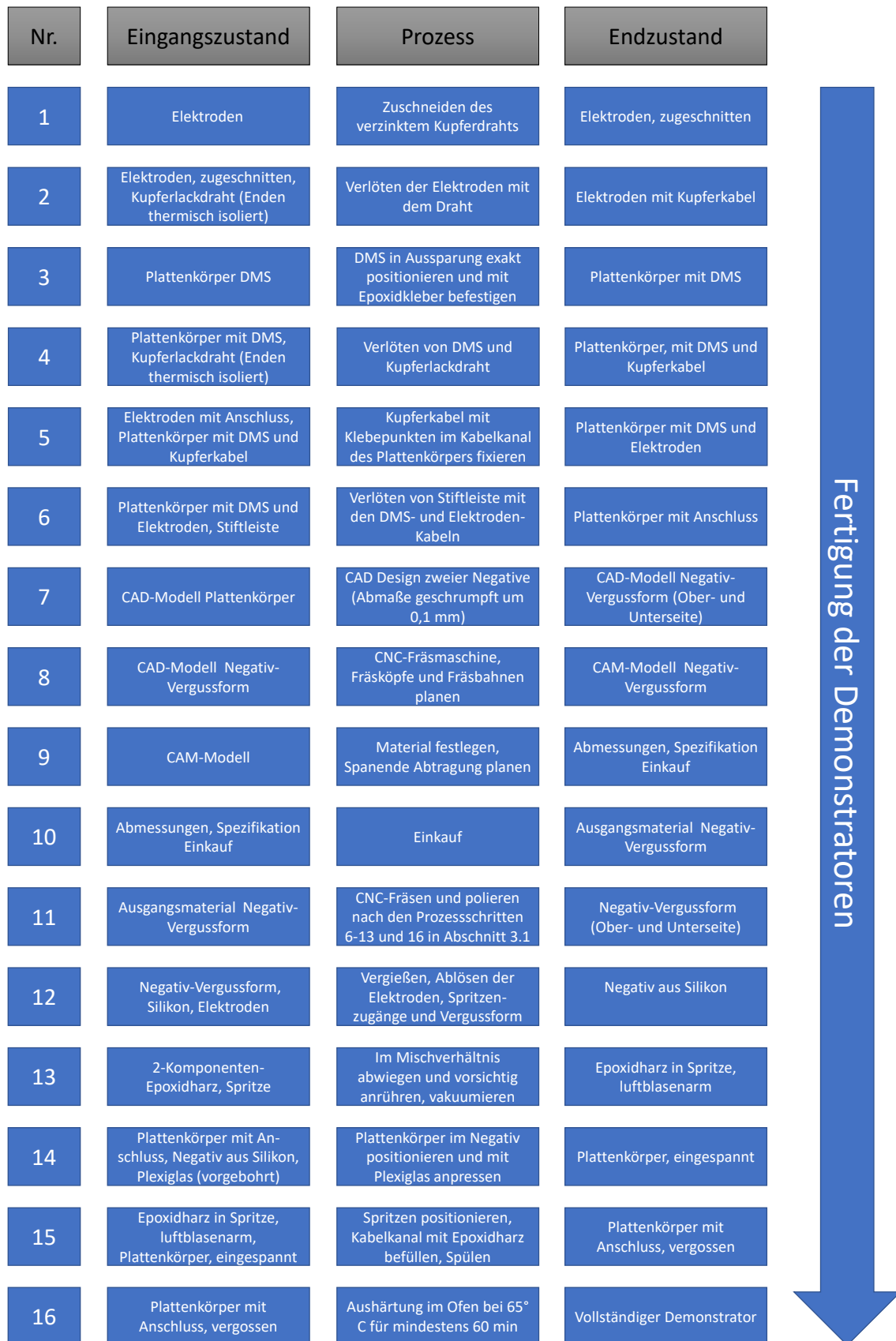
© Epoxy Technology Inc. 2018

11.4 IPO-Diagramm der Herstellungsschritte

Nr.	Eingangszustand	Prozess	Endzustand
1	Planung Demonstrator, Spezifikationen	CAD designen	CAD-Modell
2	CAD-Modell	CNC-Fräsmaschine, Fräsköpfe und Fräsbahnen planen	CAM-Modell
3	CAM-Modell	Material festlegen, Spanende Abtragung planen	Abmessungen, Spezifikation Einkauf
4	Abmessungen, Spezifikation Einkauf	Materialeinkauf	Ausgangsmaterial
5	Ausgangsmaterial	Zusägen mit HB210, eingespannt	Grober Zuschnitt
6	Grober Zuschnitt	Zusägen mit VB 300, handgeführt	Feiner Zuschnitt
7	Feiner Zuschnitt	Entfernen von Kühlmittel, Fetten und Ölen, Entgraten	Feiner Zuschnitt, gereinigt, entgratet
8	Feiner Zuschnitt, gereinigt, entgratet	Reinigung, Entfernen von Kühlmittel, Fetten und Ölen, Entgraten	Feiner Zuschnitt, vorbereitet für die Fräsmaschine
9	Feiner Zuschnitt, gereinigt, entgratet	Einspannen, Nullpunkt bestimmen	Feiner Zuschnitt, eingespannt
10	Feiner Zuschnitt, eingespannt, CAM-Modell	CNC-Fräsprogramme aus CAM-Modell extrahieren und übertragen	Feiner Zuschnitt, Fräsbereit
11	Feiner Zuschnitt, Fräsbereit	Schruppen, Schlichten der CNC-Fräsmaschine	Halbseitig gefräster Demonstrator, eingespannt
12	Halbseitig gefräster Demonstrator	Wenden, Einspannen, Nullpunkt bestimmen	Halbseitig gefräster Demonstrator, eingespannt
13	Halbseitig gefräster Demonstrator, eingespannt	Schruppen, Schlichten der CNC-Fräsmaschine	Gefräster Demonstrator
14	Gefräster Demonstrator	Bohrung entgraten	Gefräster Demonstrator, entgratet
15	Gefräster Demonstrator, entgratet	Gewinde drehen	Gefräster Demonstrator, winkelstabil
16	Gefräster Demonstrator, winkelstabil	Fräsbahnen schleifen und polieren	Demonstrator, winkelstabil



Abb. 123 Ablauf-Diagramm zur Herstellung der Körper der Osteosynthesplatten



Fertigung der Demonstratoren

Abb. 124 Ablauf-Diagramm zur Verkapselung der Elektronik zum Fertigstellen des Demonstrators

11.5 Daten und Beschreibung des Gamry Interface 1000E



Abb. 125 Gamry Interface 1000E [56]

Auf der Front ist der Anschluss für die Elektroden sowie ein Anschluss für einen externen Monitor und der Ein-/Ausschalter vorhanden. Zusätzlich sind LED-Anzeigen angebracht, welche die Verbindung zum Computer und zum Messsystem, die Stromversorgung und Überlastung anzeigen. Die Überlastung kann durch vier verschiedene Bedingungen entstehen: Es werden mehr als 10 Volt elektrischer Spannung ausgegeben (E Overload), es wurde der maximale Strom des ausgewählten Messbereiches überschritten, an der Gegenelektrode wurde eine Spannung von 22 Volt überschritten oder der Absolutwert des Stromes überschreitet ein Ampere. Auf der Rückseite des Gerätes befinden sich ein USB- und der Netzanschluss. Als Laborgerät ist ein Schwerpunkt des Interface 1000E das Messen von bio-elektrochemischen Messungen, wie z. B. EIS-Messungen an Knochen [56].

EIS-Messungen zwischen den Frequenzbereich von 10 μHz bis zu 1 MHz sind mit dem Interface 1000E möglich. Daher beträgt die maximale Messrate 1000000 Messpunkte pro Sekunde. Das Gerät ist für niedrig- und hochohmige Impedanzmessungen optimiert. Die drei verschiedenen Messaufbauten, Zweileiter, Dreileiter und Vierleitersmessung, sind alle realisierbar. Die Spannungsamplitude kann zwischen 17,8 μV bis zu 20 V variieren. Die minimale elektrische Stromstärke, welche messbar ist, liegt bei 10 nA, das Maximum beträgt 1 A. Die Messelektroden sind mit einer elektrischen Impedanz von $10^{12} \Omega$ verbunden, damit der Leckstrom über die Erde minimiert wird (s. 2.3.3.3). Zur Messung benötigen diese einen minimale Stromstärke von mehr als 20 pA. Um die Qualität der Daten sicherzustellen, werden Messgenauigkeits-Plots zur Verfügung gestellt. Diese geben die Messgenauigkeit in Abhängigkeit der gemessenen Impedanz und der Frequenz für einen ausgewählten Messaufbau und einen Bereich der Eingangssignalamplitude an. Durch Veränderung dieser Parameter wird die Messgenauigkeit leicht beeinflusst. Ein Messgenauigkeitsplot für den verwendeten Messaufbau und einen Bereich der Eingangssignalamplitude von unter 10 mV ist in Abb. 126 dargestellt. Für höhere Spannung ist von einem leicht verbesserten Messverhalten auszugehen, was zur Folge hat, dass die Messungen größtenteils in einem Genauigkeitsbereich von 1 % und in einigen Ausnahmen im Bereich von 10 % oder sogar knapp außerhalb des Messgenauigkeits-Plots liegen. Aufgrund der höheren Eingangsspannung wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse trotzdem mindestens im Rahmen von $\pm 10 \%$ Genauigkeit liegen. Das Interface 1000E hat eine interne digitale Signalverarbeitungseinstellung, durch welche Messstörungen des Gerätes selbst sowie von der Umgebung unterdrückt werden können. Des Weiteren sind die Messkabel so ausgelegt, dass diese das elektromagnetische Rauschen unterdrücken. Es gibt sechs Kabel, welche durch unterschiedliche Farben gekennzeichnet sind: die Arbeitselektrode (grün), die Arbeitsmeselektrode (blau), die Referenzelektrode (weiß), die Gegenelektrode (rot), einen erdpotenzialfreien Masseanschluss

(schwarz) zum Verbinden mit Faraday'schen Käfigen und eine Gegenmeselektrode, welche für Messungen als ZRA und das Kalibrieren benötigt wird [56].

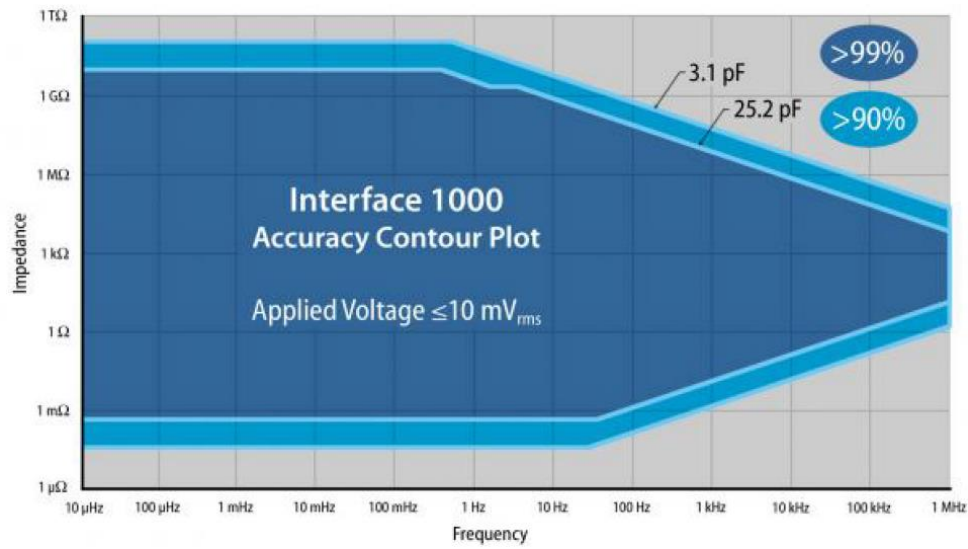


Abb. 126 Messgenauigkeits-Plot für das Interface 1000E mit einem 60 cm Kabel zum Messaufbau und einer Signalamplitude von ≤ 10 mV (QMW) [61]

11.6 Gamry – Steuerungs-, Auslese- und Auswertungssoftware

Zum Steuern, Auslesen und Auswerten hat die Fa. Gamry Instruments Inc. das Softwarepaket *Gamry Echem Toolkit* entwickelt. Die verwendete Softwareversion ist die 7.06 im Build 6337. Dieses besteht aus mehreren Programmen, von denen das *Gamry Framework* zum Steuern des Interface 1000E genutzt werden kann und bei Messung Live-Daten ausgibt. Sobald sich ein Gerät von Gamry mit dem Computer verbindet, bspw. über den USB-Anschluss, wird dies in dem Programm Gamry Framework angezeigt. Es kann über den Aufruf „Experiment – Electrochemical Impedance – Potentiostatic EIS“ eine Userform aufgerufen werden, über welche Eingaben bzgl. des Experiments angegeben werden können (s. Abb. 127). Dies sind neben dem Ausgabedateityp und dem Dateinamen, Anmerkungen, Start- und Endfrequenz, Messpunkte pro Dekade, Eingangsamplitude der elektrischen Spannung als QMW, Offset-Gleichstromspannung in Abhängigkeit vom gemessenen Referenzpotenzial (benötigt eine Referenzelektrode) oder vom gemessenen freien Korrosions-/ Ruhepotenzial, angenommene Fläche der Elektroden, angenommene Impedanz und ob die Messungen schnell, normal oder im rauschunterdrückenden, langsamen Modus durchgeführt werden sollen. Zusätzliche Startbedingungen, wie zum Beispiel eine zeitliche Verzögerung vor Messbeginn, können alternativ angegeben werden. Das Gamry Framework bildet bei der Messung direkt die Messwerte in Form einer live-Lissajous Figur (s. 2.2.3.1) ab. So kann die Messung visuell während der Experimente geprüft werden und es können bereits erste Erkenntnisse gewonnen werden. Für alle Messungen wurde der DSP-Modus (s. 2.3.3.3) aktiviert.

The screenshot shows the 'Potentiostatic EIS' dialog box with the following settings:

- Estat:** IFC1000-05175
- Test Identifier:** Potentiostatic EIS
- Output File:** .DTA
- Notes...** (empty text area)
- Initial Freq. (Hz):** 1,E+006
- Final Freq. (Hz):** 0,1
- Points/decade:** 10
- AC Voltage (mV rms):** 10
- DC Voltage (V):** 0 vs Eref vs Eoc
- Area (cm²):** 1
- Conditioning:** Off Time (s) 15 E (V) 0
- Init. Delay:** Off Time (s) 1 Stab. (mV/s) 0
- Estimated Z (ohms):** 1000
- Optimize for:** Fast Normal Low Noise

Abb. 127 Screenshot von der Userform zum Einstellen der EIS-Experimente mit dem Interface 1000E über das Programm Gamry Framework

Ein Programm zum Auswerten und Analysieren der Messdaten ist das *Gamry Echem Analyst*. Das Programm kann die erzeugten .DTA-Dateien einlesen und grafisch darstellen. Dabei können verschiedene Messdaten dargestellt werden, z. B. die Impedanz unterteilt in den real und imaginär Teil oder in den Absolutwert und die Phasenverschiebung als Bode-Diagramm (s. 2.2.3.3). Dies eignet sich für eine erste oberflächliche Analyse. Außerdem kann das Programm die Kramers-Kroning-Beziehung durch eine eigene Approximation testen und damit die vier Anforderungen für elektrische

Impedanzmessungen (s. 2.3.3.1) bestätigen. Diese Prüfung erfolgte für die Messungen in Form von Approximationen nach den in 2.3.3.1 vorgestellten Formeln. Anhand der Verläufe wurden die Ergebnisse geprüft und bei größeren Abweichungen der Approximation verworfen. In den nachfolgenden Abb. 128 bis Abb. 130 ist beispielhaft die Approximation zur Überprüfung dargestellt.

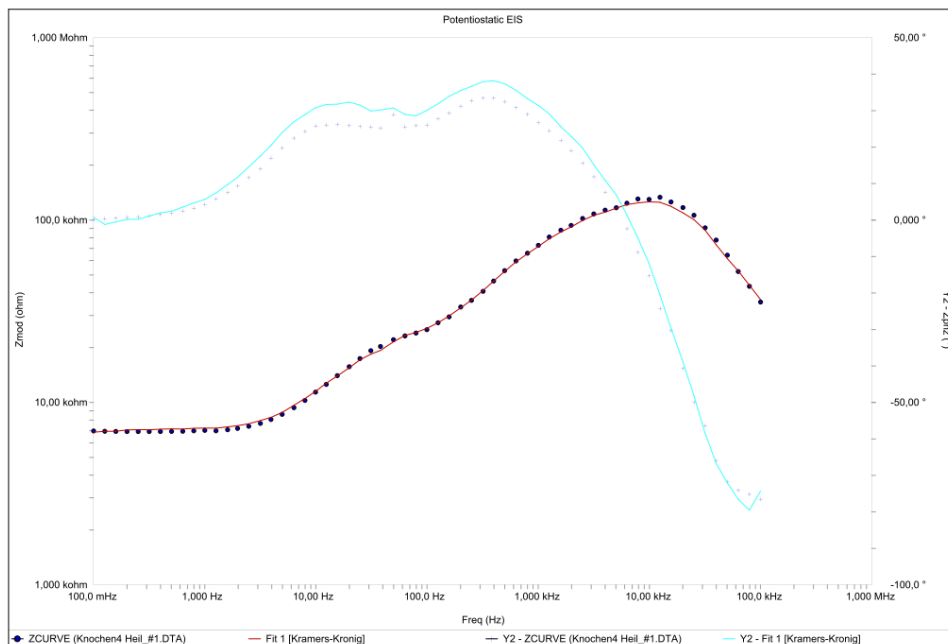


Abb. 128 Kramers-Kronig Überprüfung per Modellierung - Beispiel: Nicht-frakturierter Knochen

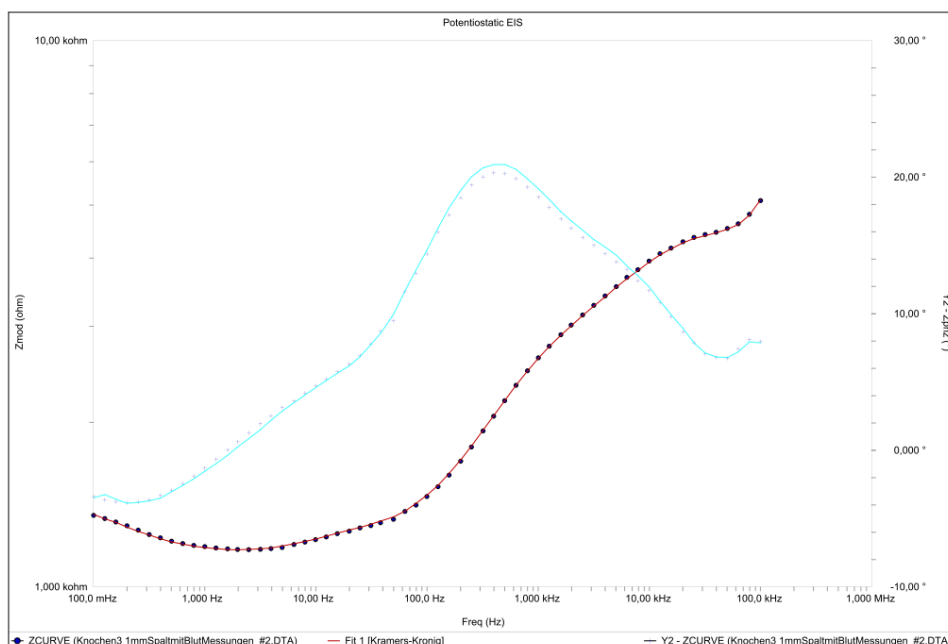


Abb. 129 Kramers-Kronig Überprüfung per Modellierung - Beispiel: Frakturierter Knochen mit Hämatom

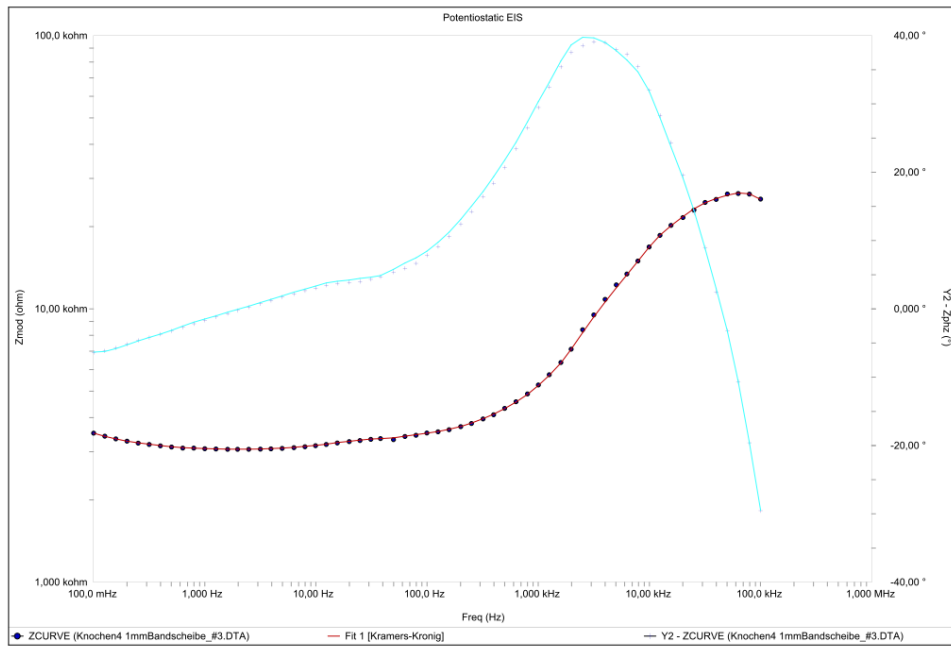


Abb. 130 Kramers-Kronig Überprüfung per Modellierung - Beispiel: Frakturierter Knochen mit Knorpel

11.7 Darstellung von Messergebnissen aus den Voruntersuchungen

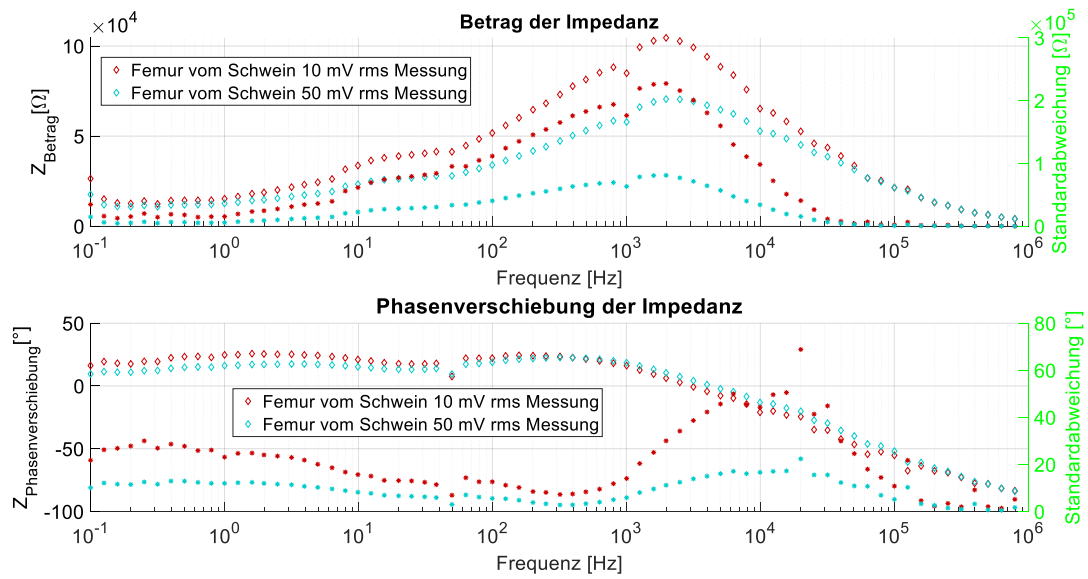


Abb. 131 EIS-Messergebnisse der Voruntersuchung: Betrachtung des Einflusses unterschiedlicher Signalamplituden des Eingangssignals (10 mV und 50 mV) mit separater Darstellung der Standardabweichung (Sternchen-Symbole, rechte y-Achse)

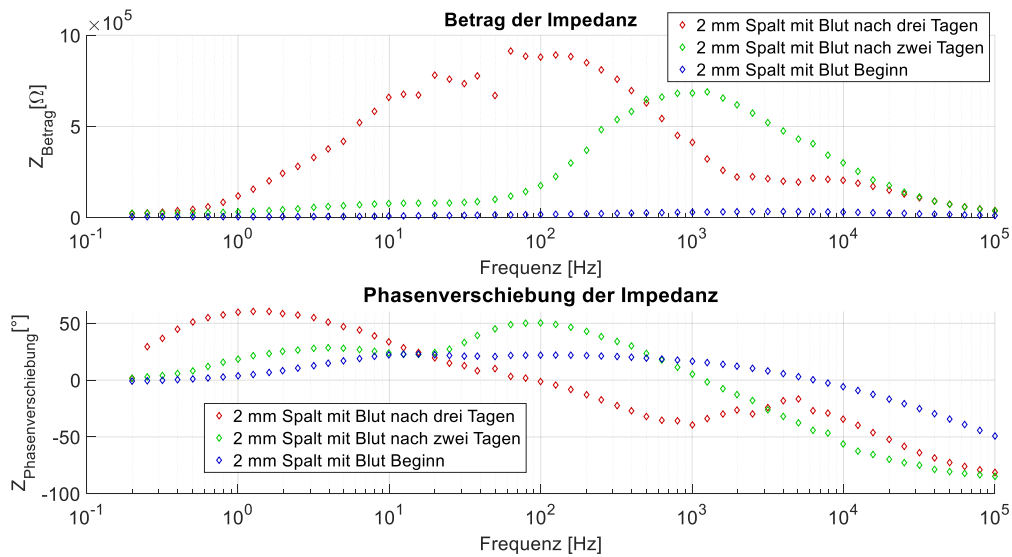


Abb. 132 EIS-Messergebnisse der Langzeituntersuchung: Messungen über einen Zeitraum von ca. drei Tagen am durchtrennten Knochen mit Blut im Knochenspalt

11.8 Lastenheft

Beispielhaftes Lastenheft für eine heilungs-monitorende Osteosyntheseplatte

Lastenheft für Entwicklungen von Medizinprodukten

Seite 1 von 18

<i>Projekt:</i>	<i>Intelligentes Implantat</i>	<i>Vg.-Nr.:</i>	
<i>Klasse gem. MDR 2017/745:</i>	<i>III</i>	<i>Regel gem. MDR 2017/745:</i>	<i>Regel 8, Anhang VIII, MDR 2017/745</i>
<i>Ersteller:</i>	<i>T. Barth</i>	<i>Ausgabedatum:</i>	<i>26.04.2022</i>
<i>Erstelldatum:</i>	<i>26.04.2022</i>	<i>Überarbeitung:</i>	<i>0</i>

Inhaltsverzeichnis

1. Entwicklungsziel	2
2. Begriffe und Abkürzungen	2
3. Med. Zweckbestimmungen	3
4. Kundenanforderungen	3
5. Marktanforderungen	3
6. Normative Anforderungen	4
7. Gesetzliche Anforderungen.....	10
8. Hersteller – interne Anforderungen	11
9. Schutzrechte.....	11
10. Technische / biologische Parameter / Leistungskennzahlen.....	12
11. Fertigungsvoraussetzungen	16
12. Zubehör.....	16
13. Verpackung / Labeling.....	16
14. Prüfkonzeption	18
15. Sonstiges	18
16. Änderungen	18
17. Freigabe.....	18

Lastenheft für Entwicklungen von Medizinprodukten

1. Entwicklungsziel

DO.001	<p>Ziel ist die Entwicklung eines „intelligenten Implantats“ (im folgenden „Implantat“) zur vorübergehenden Fixierung, Korrektur oder Stabilisierung von Knochen der Extremitäten, welches zur einmaligen Verwendung vorgesehen ist. Das Implantat erfasst den Parameter Dehnung an dem Implantat. Das Implantat ist mit vier Elektroden ausgestattet. Die Äußeren sollen die Spannung induzieren (spannungsinduzierenden Elektroden), die Inneren sollen die Spannung messen (Messelektroden). Die Impedanz wird mit Hilfe des gemessenen Stromflusses zwischen den Messelektroden als zweiter Parameter bestimmt. Das Implantat soll mit Hilfe von Schrauben an den Knochen befestigt werden können. Die Versorgung des Implantates mit Energie sowie die Datenübertragung erfolgen drahtlos durch ein externes, nicht implantierbares Auslesegerät. Das Auslesegerät kann die übertragenen Daten in einem internen Massenspeicher speichern. Ein weiteres externes, tragbares Auslesegerät (im folgenden „Überlastanzeige“) soll bei Überlastdetektion den Patienten warnen. Das Implantat verfügt über einen eigenen Massen- sowie Energiespeicher, um über einen längeren Zeitraum hin Daten autark aufnehmen zu können. Das Implantatsystem kann sowohl in der klinischen als auch in der häuslichen Umgebung Anwendung finden kann. Das Einbringen des Implantates soll über eine Operation erfolgen.</p>
--------	--

2. Begriffe und Abkürzungen

DO	<i>Development objective</i> / Entwicklungsziel
IU	<i>Intended use</i> / med. Zweckbestimmung
CR	<i>Customer requirements</i> / Kundenanforderungen
MR	<i>Market requirements</i> / Marktanforderungen
SR	<i>Standard requirements</i> / normativer Anforderungen
LR	<i>Legal requirements</i> / gesetzliche Anforderungen
IR	<i>Internal requirements</i> / interne Anforderungen
TMR	<i>Trade mark rights</i> / Schutzrechte
TP	<i>Technical parameters</i> / technische Leistungskennzahlen
BIO	<i>Biological parameters</i> / biologische Leistungskennzahlen
MC	<i>Manufacturing conditions</i> / Fertigungsvoraussetzungen
ACC	<i>Accessory</i> / Zubehör
PA	<i>Packaging</i> / Verpackung
LA	<i>Labeling</i> / Labeling
TC	<i>Test concept</i> / Prüfkonzept
MISC	<i>Miscellaneous</i> / Sonstiges

Lastenheft für Entwicklungen von Medizinprodukten

3. Med. Zweckbestimmungen

<i>IU.001</i>	Mit dem <i>Implantatsystem</i> kann die Fixierung von Knochensegmenten oder – fragmenten erreicht werden, die traumabedingt geschädigt wurden oder, degenerativ verändert, einer Rekonstruktion bedürfen. Ziel der Behandlung ist die knöcherne Konsolidierung durch vorübergehende Stabilisierung von Knochensegmenten oder – fragmenten. Mit dem <i>Implantatsystem</i> kann der Parameter Dehnung an dem Implantat und der Parameter Impedanz über den Frakturspalt über einen Zeitraum von 6 Monaten erfasst werden. Das Implantatsystem beinhaltet das Implantat mit Schrauben zur Befestigung am Knochen sowie ein nicht-implantiertes externes Auslesegerät mit Datenspeicher und Ladefunktion und einer zweiten tragbaren Überlastanzeige zur Warnung bei Überlastung. Der Wert der Überlast muss durch einen medizinischen Fachexperten festgestellt werden. Dafür wird das Gerät mit einem externen Kraftsensor geeicht. Zur Übermittlung der Daten sowie zur Versorgung des Implantats mit Energie ist das Auslesegerät notwendig. Der Heilungsverlauf muss von einem klinischen Experten bewertet werden.
---------------	---

4. Kundenanforderungen

<i>CR.001</i>	Stabilisierung von Knochenfragmenten
<i>CR.002</i>	Monitoring der Heilung mittels Impedanz
<i>CR.003</i>	Monitoring der Heilung mittels Impedanz
<i>CR.004</i>	Konformitätserklärung für das Medizinprodukt

5. Marktanforderungen

<i>MR.001</i>	Vertrieb Vertrieb in den Märkten den Märkten Europa und USA
---------------	--

Lastenheft für Entwicklungen von Medizinprodukten

6. Normative Anforderungen

SR001.01	DIN EN ISO 10993-1 Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 1: Beurteilung und Prüfungen im Rahmen eines Risikomanagementsystems
SR001.02	DIN EN ISO 10993-3 Biologische Beurteilung von Medizinprodukten; Teil 3: Prüfung auf Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität (ISO 10993-3:2014); Deutsche Fassung EN ISO 10993-3:2014
SR001.03	DIN EN ISO 10993-4 Biologische Beurteilung von Medizinprodukten – Teil 4: Auswahl von Prüfungen zur Wechselwirkung mit Blut
SR001.04	DIN EN ISO 10993-5 Biologische Beurteilung von Medizinprodukten; Teil 5: Prüfungen auf in-vitro-Zytotoxizität
SR001.05	DIN EN ISO 10993-6 Biologische Beurteilung von Medizinprodukten - Teil 6: Prüfungen auf lokale Effekte nach Implantationen
SR001.06	DIN EN ISO 10993-7 Biologische Beurteilung von Medizinprodukten; Teil 7: Ethylenoxid-Sterilisationsrückstände
SR001.07	DIN EN ISO 10993-11 Biologische Beurteilung von Medizinprodukten; Teil 11: Prüfungen auf systemische Toxizität
SR001.08	DIN EN ISO 10993-13 Biologische Beurteilung von Medizinprodukten, Teil 13: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten in Medizinprodukten aus Polymeren
SR001.09	DIN EN ISO 10993-15 Biologische Beurteilung von Medizinprodukten, Teil 15: Qualitativer und quantitativer Nachweis von Abbauprodukten aus Metallen und Legierungen
SR001.10	DIN EN ISO 10993-16 Biologische Beurteilung von Medizinprodukten, Teil 16: Entwurf und Auslegung toxikokinetischer Untersuchungen hinsichtlich Abbauprodukten und herauslösbaren Substanzen
SR001.11	DIN EN ISO 10993-17 Biologische Beurteilung von Medizinprodukten; Teil 17: Nachweis zulässiger Grenzwerte für herauslösbare Bestandteile

**Lastenheft für Entwicklungen
von Medizinprodukten**

SR001.12	DIN EN ISO 10993-18 Biologische Beurteilung von Medizinprodukten; Teil 18: chemische Charakterisierung von Werkstoffen
SR002.01	ASTM F2503-13 Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment
SR002.02	DIN EN 45502-1 (VDE 0750-10) Aktive implantierbare medizinische Geräte - Teil 1: Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit, Aufschriften und vom Hersteller zur Verfügung zu stellende Informationen
SR002.03	DIN EN 60529 Schutzarten durch Gehäuse (IP-Code)
SR002.04	DIN EN 62304 (VDE 0750-101) Medizingeräte-Software - Software-Lebenszyklus-Prozesse
SR002.05	ETSI EN 300 330-1 Electromagnetic compatibility and radio spectrum matters (ERM); Short range devices (SRD); Radio equipment in the frequency range 9kHz to 25MHz and inductive loop systems in the frequency range 9kHz to 30 MHz; Part 1: Technical characteristics and test methods
SR002.06	ETSI EN 300 330-2 Electromagnetic compatibility and radio spectrum matters (ERM); Short range devices (SRD); Radio equipment in the frequency range 9kHz to 25MHz and inductive loop systems in the frequency range 9kHz to 30 MHz; Part 2: Harmonized EN under article 3.2 of the R&TTE Directive
SR.002.07	DIN EN 300328:2019-10 Breitband-Übertragungssysteme - Datenübertragungsgeräte zum Betrieb im 2,4-GHz-Band - Harmonisierte Norm zur Nutzung von Funkfrequenzen
SR.002.08	ETSI EN 300 440 Short Range Devices (SRD); Radio equipment to be used in the 1 GHz to 40 GHz frequency range; Harmonised Standard for access to radio spectrum
SR002.09	ETSI EN 301 489-1 Electromagnetic compatibility and Radio spectrum Matters (ERM); ElectroMagnetic Compatibility (EMC) standard for radio equipment and services; Part 1: Common technical requirements
SR002.10	DIN EN 60601-1 Medizinische elektrische Geräte; Teil 1: Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit einschl. der wesentlichen Leistungsmerkmale

Lastenheft für Entwicklungen von Medizinprodukten

SR002.11	DIN EN 60601-1 Beiblatt 2 Graphische Symbole für elektrische Geräte in der medizinischen Anwendung (IEC/TR 60878:2003, modifiziert), Text Deutsch und Englisch
SR002.12	DIN EN 60601-1-2 Medizinische elektrische Geräte - Teil 1-2: Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale – Ergänzungsnorm: Elektromagnetische Verträglichkeit
SR002.13	DIN EN 60601-1-6 Medizinische elektrische Geräte - Teil 1-6: Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale - Ergänzungsnorm: Gebrauchstauglichkeit
SR002.14	DIN EN 60601-1-8 Medizinische elektrische Geräte - Teil 1-8: Allgemeine Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale - Ergänzungsnorm: Alarmsysteme - Allgemeine Festlegungen, Prüfungen und Richtlinien für Alarmsysteme in medizinischen elektrischen Geräten und in medizinischen elektrischen Systemen
SR002.15	DIN EN 60601-1-11 Medizinische elektrische Geräte - Teil 1-11: Besondere Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale - Ergänzungsnorm: Anforderungen an medizinische elektrische Geräte und medizinische elektrische System für die medizinische Versorgung in häuslicher Umgebung (IEC 60601-1-11:2015)
SR002.16	DIN EN 60601-2-49 Medizinische elektrische Geräte - Teil 2-49: Besondere Festlegungen für die Sicherheit einschließlich der wesentlichen Leistungsmerkmale von multifunktionalen Patientenüberwachungsgeräten
SR002.17	DIN EN 61508 Beiblatt 1 (VDE 0903 Beiblatt 1) Funktionale Sicherheit sicherheitsbezogener elektr./elektronischer/programmierbarer Systeme - Teil 0: Funktionale Sicherheit und die IEC 61508
SR002.18	DIN EN 62133-2 (VDE 0510-82:2017-11) Sekundärzellen und -batterien mit alkalischen oder anderen nichtsäurehaltigen Elektrolyten - Sicherheitsanforderungen für tragbare gasdichte Sekundärzellen und daraus hergestellte Batterien für die Verwendung in tragbaren Geräten - Teil 2: Lithium-Systeme
SR002.19	DIN EN 61000-4-4 Elektromagnetische Verträglichkeit (EMV) - Teil 4-4: Prüf- und Messverfahren - Prüfung der Störfestigkeit gegen schnelle transiente elektrische Störgrößen/Burst

**Lastenheft für Entwicklungen
von Medizinprodukten**

SR002.20	DIN EN 61000-4-11 Elektromagnetische Verträglichkeit (EMV) - Teil 4-11: Prüf- und Messverfahren - Prüfungen der Störfestigkeit gegen Spannungseinbrüche, Kurzzeitunterbrechungen und Spannungsschwankungen
SR002.21	DIN EN 61000-4-2 Elektromagnetische Verträglichkeit (EMV) - Teil 4-2: Prüf- und Messverfahren - Prüfung der Störfestigkeit gegen die Entladung statischer Elektrizität
SR002.22	DIN EN 61000-4-3 (VDE 0847-4-3) Elektromagnetische Verträglichkeit (EMV) - Teil 4-3: Prüf- und Messverfahren - Prüfung der Störfestigkeit gegen hochfrequente elektromagnetische Felder
SR002.23	DIN EN 61000-4-6 Elektromagnetische Verträglichkeit (EMV) - Teil 4-6: Prüf- und Messverfahren - Störfestigkeit gegen leitungsgeführte Störgrößen, induziert durch hochfrequente Felder
SR002.24	DIN EN 55011 Industrielle, wissenschaftliche und medizinische Geräte - Funkstörungen - Grenzwerte und Messverfahren
SR002.25	DIN ISO 8601 Datenelemente und Austauschformate - Informationsaustausch - Darstellung von Datum und Uhrzeit
SR002.26	ISO 12891-1 Implants for surgery - Retrieval and analysis of surgical implants - Part 1: Retrieval and handling
SR002.27	ISO 12891-2 Retrieval and analysis of surgical implants - Part 2: Analysis of retrieved surgical implants
SR003.01	DIN EN ISO 13485 Medizinprodukte - Qualitätsmanagementsysteme - Anforderungen für regulatorische Zwecke
SR003.02	DIN EN ISO 14971 Medizinprodukte - Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte
SR003.03	DIN EN 62353 Medizinische elektrische Geräte - Wiederholungsprüfungen und Prüfung nach Instandsetzung von medizinischen elektrischen Geräten
SR003.04	DIN EN 62366 (VDE 0750-241) Medizinprodukte - Anwendung der Gebrauchstauglichkeit auf Medizinprodukte

**Lastenheft für Entwicklungen
von Medizinprodukten**

SR003.05	DIN EN ISO 14155 Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen - Gute klinische Praxis
SR003.06	DIN EN IEC 63000 Technische Dokumentation zur Beurteilung von Elektro- und Elektronikgeräten hinsichtlich der Beschränkung gefährlicher Stoffe
SR004.01	DIN EN ISO 11135 Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Ethylenoxid - Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte (ISO 11135:2014); Deutsche Fassung EN ISO 11135:2014
SR004.02	DIN EN 556-1 Sterilisation von Medizinprodukten; Anforderungen an die Medizinprodukte, die als "STERIL" gekennzeichnet werden - Teil 1: Anforderungen an Medizinprodukte, die in der Endpackung sterilisiert wurden
SR004.03	DIN EN ISO 11737-1 Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Mikrobiologische Verfahren - Teil 1: Bestimmung der Population von Mikroorganismen auf Produkten
SR004.04	DIN EN ISO 11737-2 Sterilisation von Medizinprodukten - Mikrobiologische Verfahren - Teil 2: Prüfungen der Sterilität bei der Definition, Validierung und Aufrechterhaltung eines Sterilisationsverfahrens
SR005.01	DIN EN 868-5 Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte - Teil 5: Siegelfähige Klarsichtbeutel und -schläuche aus porösen Materialien und Kunststoff-Verbundfolie - Anforderungen und Prüfverfahren
SR005.02	DIN EN 868-9 Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte - Teil 9: Unbeschichtete Faservliesmaterialien aus Polyolefinen - Anforderungen und Prüfverfahren
SR005.03	DIN EN ISO 11607-1 Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte - Teil 1: Anforderungen an Materialien, Sterilbarrieresysteme und Verpackungssysteme
SR005.04	DIN EN ISO 11607-2 Verpackungen für in der Endverpackung zu sterilisierende Medizinprodukte - Teil 2: Validierungsanforderungen an Prozesse der Formgebung, Siegelung und des Zusammenstellens

**Lastenheft für Entwicklungen
von Medizinprodukten**

SR005.05	DIN EN ISO 15223-1 Medizinprodukte - Bei Aufschriften von Medizinprodukten zu verwendende Symbole, Kennzeichnung und zu liefernde Informationen - Teil 1: Allgemeine Anforderungen
SR005.06	DIN EN 1041 Bereitstellung von Informationen durch den Hersteller eines Medizinprodukts
SR005.07	DIN EN 50419 Kennzeichnung von Elektro- und Elektronikgeräten entspr. Art. 11 (2) der Richtlinie 2002/96/EG (WEEE)
SR005.08	DIN EN 62570 Standardverfahren für die Kennzeichnung medizinischer Geräte und anderer Gegenstände zur Sicherheit in der Umgebung von Magnetresonanzeinrichtungen
SR005.09	EN ISO 13408-1 Aseptische Herstellung
SR005.10	EN ISO 13408-4 Aseptische Reinigung
SR005.11	DIN 58953-6 Verpackungsmaterial: Keimdichtigkeit
SR005.12	DIN 58953-7 Verpackungsmaterial: unterschiedliche Anwendungstechniken
SR005.13	DIN 58953-8 Verpackungsmaterial: Logistik Sterilprodukte
SR005.14	DIN 58953-9 Verpackungsmaterial: Sterilisationsbehälter
SR.006.01	ASTM D4169 Transportprüfung am Produkt gem. den Anforderungen der aktuell gültigen Ausgabe der ASTM D4169 Standard Practice for Performance Testing of Shipping Containers and Systems
SR.006.02	ASTM F1608 Überprüfung der Unversehrtheit des Verpackungssystems nach simulierter Alterung und Transportprüfung gem. den Anforderungen der aktuell gültigen Ausgabe der ASTM F1608 Standard Test Method for Microbial Ranking of Porous Packaging

**Lastenheft für Entwicklungen
von Medizinprodukten**

SR.006.03	ASTM F1980 Überprüfung der Lebensdauer durch simulierte Alterung. Durchführung der simulierten Alterung gem. den Anforderungen der aktuell gültigen Ausgabe der ASTM F1980 Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices
SR.006.04	ASTM F1886 Überprüfung der Integrität des Sterilbarrieresystems durch visuelle Inspektion gem. den Anforderungen der aktuell gültigen Ausgabe der ASTM F1886 Standard Test Method for Determining Integrity of Seals for Flexible Packaging by Visual Inspection

7. Gesetzliche Anforderungen

LR.001	Hersteller/Inverkehrbringer Hersteller im Sinne MDD 93/42/EEC bzw. MDR 2017/745: Herstellername
LR.002	Lieferant/OEM Lieferant: -
LR.003	MDR 2017/745 Das <i>Implantatsystem</i> und zugehörige Prozesse bzgl. Design und Herstellung entsprechen den Anforderungen der europäischen Verordnung 2017/745 für Medizinprodukte
LR.004	FDA Das <i>Implantatsystem</i> und zugehörige Prozesse bzgl. Design und Herstellung entsprechen den Anforderungen des 21 CFR Part 820
LR.005	207/2012 Elektronische Gebrauchsanweisungen für Medizinprodukte
LR.006	2011/65/EU Das Auslesegerät, sowie Massenspeicher und Überlastanzeige entsprechen den Anforderungen der Richtlinie zur Beschränkung der Verwendung best. gefährlicher Stoffe in Elektro- und Elektronikgeräten (Neufassung)
LR.007	2014/53/EU Das Auslesegerät, sowie Implantat und Überlastanzeige entsprechen den Anforderungen der Richtlinie zur Bereitstellung von Funkanlagen auf dem Markt (R&TTE-Richtlinie)
LR.008	NiSG Das <i>Implantatsystem</i> und zugehörige Prozesse entsprechen den Anforderungen des Gesetz zum Schutz nicht-ionisierender Strahlung bei der Anwendung am Menschen

**Lastenheft für Entwicklungen
von Medizinprodukten**

LR.009	MPKPV Das <i>Implantatsystem</i> und zugehörige Prozesse entsprechen den Anforderungen der Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten
LR.010	MPSV Das <i>Implantatsystem</i> und zugehörige Prozesse entsprechen den Anforderungen der Verordnung über die Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken bei Medizinprodukten

8. Hersteller – interne Anforderungen

IR.001	Dokumentenbezeichnung –Entwicklungsverfahren (und zugehörige Verfahrensanweisungen)
--------	---

9. Schutzrechte

TMR.001	-
---------	---

**Lastenheft für Entwicklungen
von Medizinprodukten**

10. Technische / biologische Parameter / Leistungskennzahlen

<p>TP.001</p>	<p>Folgende Komponenten sollen untereinander kompatibel sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Implantat mit Auslesegerät zum Datentransfer und Laden des Implantats - Implantat mit Überlastanzeige zum Datentransfer - Auslesegerät mit externem Massenspeicher - Implantat mit Schrauben - Software zum Laden des Implantats und Datenaustausch mit dem Auslesegerät - Software zum Datenaustausch mit der Überlastanzeige - Software zum Auslesen der Messdaten und Übertragen von Daten mit Implantat - Software zur Visualisierung und Auswertung der Daten mit den Daten
<p>TP.002</p>	<p>Das <i>Implantatsystem</i> soll folgende Komponenten beinhalten:</p> <p>01 – Implantat 02 – Schrauben 03 – Auslesegerät mit internen Massenspeicher 04 – Tragbare Überlastanzeige 05 – Firmware der Implantatelektronik zum Auslesen des Dehnmessstreifens, Speichern von Daten und Übertragen von Daten 06 – Firmware des Auslesegeräts zum Laden des Implantats, Empfangen von Daten, Speichern von Daten und Übertragen von Daten an externen Massenspeicher 07 – Firmware der Überlastanzeige zum Empfangen von Daten und Alarmsignal senden 08 – Software zur Visualisierung und Auswertung der Daten</p>

**Lastenheft für Entwicklungen
von Medizinprodukten**

<p>TP.003</p>	<p>Implantat</p> <ul style="list-style-type: none"> - Breite und Höhe: Dimensionen sind der technischen Zeichnung zu entnehmen - Länge: Dimensionen sind der technischen Zeichnung zu entnehmen - Form: keine scharfen Kanten - Das Implantat enthält elektronische Komponente - Lebensdauer: funktionsfähig für mind. 6 Monate nach Implantation - Empfangsreichweite Energieübertragung mind. 5 cm durch Körpergewebe - Reichweite Datenübertragung mind. 5 cm durch Körpergewebe und zusätzlich mind. 10 cm durch Luft unabhängig von der räumlichen Orientierung des Implantats zur Überlastanzeige - Ladezeit für internen Energiespeicher <30 min. - Das Implantat soll kontinuierlich aktuelle Messdaten an das Lesegerät übertragen können - Das Implantat soll zuvor gespeicherte Messdaten an das Lesegerät übertragen können - Das Implantat soll im Fall einer Überschreitung der Überlastschwelle durch die aktuell gemessene Dehnung ein Signal an die Überlastanzeige schicken - Bei Überschreitung der Überlastschwelle durch die aktuell gemessene Dehnung sollen der aktuelle Messwert und die folgenden 19 Messwerte mit einem Zeitstempel gespeichert werden - Größe des internen Energie- und Datenspeichers ausreichend für mind. 8 h autarke Datenaufzeichnung und Übertragung von Warnsignalen an Überlastanzeige bei weniger als 10 Überlastungen - Messfrequenz für Dehnungsmessung: 5 Hz - Aus dem Implantat dürfen keinerlei (chronisch) toxische Substanzen herauslösbar sein - Das Implantat soll strahlenfest ggü. gängigen bildgebenden Verfahren wie CT oder Röntgenaufnahmen sein - Eigenerwärmung des Implantates <ul style="list-style-type: none"> o Das Implantat darf im Aufladezyklus keine Erwärmung zeigen, die das umliegende Gewebe signifikant beeinflusst o Die maximale Erwärmung durch den Aufladezyklus, das Auslesen und den Betrieb beträgt maximal 1 °C - Das Implantat soll in bildgebenden Verfahren wie CT und Sonographie eindeutig visualisierbar sein, MRT-Kompatibilität ist nicht gefordert - Messbereich und Schwelle zur Detektion einer Überlast sollen mittels Lesegerät konfigurierbar sein 																	
<p>TP.003.01</p>	<p>Dehnungsmessung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absolute Dehnungsmessung - Relative Kraft- und Belastungsmessung, da Steifigkeit variabel - Der Dehnungsmessbereich und Sensor soll für die unterschiedlichen Frakturfälle folgende Bereiche mit zugehöriger Auflösung/Messunsicherheit abdecken: <table border="1" data-bbox="459 1413 1257 1597"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Configuration</th> <th colspan="2">Strain</th> </tr> <tr> <th>Range [µm/m]</th> <th>Resolution [µm/m]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Proximal femur</td> <td>2800</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>Distal femur</td> <td>1344</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>Proximal humerus</td> <td>3600</td> <td>4.6</td> </tr> <tr> <td>Tibial head</td> <td>672</td> <td>0.3</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> - Sensordrift Dehnung: < 20 µm/m über 1 Monat - Abtastrate: 5 Hz 	Configuration	Strain		Range [µm/m]	Resolution [µm/m]	Proximal femur	2800	1.7	Distal femur	1344	1.7	Proximal humerus	3600	4.6	Tibial head	672	0.3
Configuration	Strain																	
	Range [µm/m]	Resolution [µm/m]																
Proximal femur	2800	1.7																
Distal femur	1344	1.7																
Proximal humerus	3600	4.6																
Tibial head	672	0.3																
<p>TP.003.02</p>	<p>Dehnmessstreifen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Full bridge configuration - Resistance >1 kΩ 																	

**Lastenheft für Entwicklungen
von Medizinprodukten**

<p>TP.004.01</p>	<p>Impedanzmessung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vierleitermessung - AD549-Chip (Fa. Analog Devices) - Abtastrate: 0,01 Hz - Spektrum: 0,1 Hz – 1 MHz - Amplitude: 50 mV (rms)
<p>TP.004.02</p>	<p>Elektroden</p> <ul style="list-style-type: none"> - Material: Platin - Durchmesser: 0,9 mm (s. technische Zeichnung)
<p>TP.004</p>	<p>Überlastanzeige</p> <ul style="list-style-type: none"> - Material: geeignet für kurz-/ mittelfristigen Hautkontakt - Dimensionen und Gewicht sollen derart sein, dass eine einhändige Bedienung möglich ist und das Gerät am Körper getragen werden kann - Die Datenübertragung soll auf klinisch zugelassenen Frequenzbändern bei 2,4 bis 2.4835 GHz erfolgen - Die Überlastanzeige soll das Signal empfangen, welches das Implantat beim Auftreten einer Überlast sendet - Eine Alarmfunktion muss den Patienten bei Überlastung durch optisches oder akustisches Signal auf diesen Umstand hinweisen - Der integrierte Energiespeicher soll eine Laufzeit von mind. 24 Stunden gewährleisten - Bei Erreichen eines geringen Ladezustands des Energiespeichers soll eine Warnung erfolgen

**Lastenheft für Entwicklungen
von Medizinprodukten**

<p>TP.005</p>	<p>Auslesegerät</p> <ul style="list-style-type: none"> - Material: geeignet für kurz-/ mittelfristigen Hautkontakt - Dimensionen und Gewicht sollen derart sein, dass eine zweihändige Bedienung möglich ist - Drahtlose Energieübertragung über eine Entfernung von mind. 5 cm Körpergewebe zum Implantat soll möglich sein - Das Auslesegerät soll in der Lage sein, kontinuierlich genügend Energie zum Implantat zu übertragen, damit diese Messungen durchführen und die Messdaten drahtlos übertragen kann - Die Datenübertragung soll auf klinisch zugelassenen Frequenzbändern bei 2,4 bis 2.4835 GHz erfolgen - Die Energieübertragung soll auf klinisch zugelassenen Frequenzbändern bei 125 kHz oder 13,56 MHz erfolgen - Das Auslesegerät soll kontinuierlich Messdaten vom Implantat empfangen können - Mit dem Lesegerät soll eine neue Überlastschwelle drahtlos an das Implantat gesendet werden können - Mit dem Lesegerät soll eine Konfiguration des Messbereichs drahtlos an das Implantat gesendet werden können - Die maximale Einstrahlleistung darf Grenzwerte durch aktuell gültige Gesetze und Normen nicht übersteigen - Der Energieeintrag in das Gewebe durch die drahtlose Übertragung darf das umliegende Gewebe nicht signifikant beeinflussen - Das Auslesegerät soll eine Anzeige (Display) besitzen, die die aktuelle Dehnung anzeigt - Das Auslesegerät soll einen Energiespeicher (Akku) besitzen, der eine Energieversorgung des Implantates unabh. vom Stromnetz gewährleisten soll - Das Auslesegerät soll eine Schnittstelle zur Übertragung von Daten an einen externen Massespeicher besitzen - Der interne Massenspeicher soll eine ausreichende Größe haben, um Daten für 6 Monate bei einer Messfrequenz von 5 Hz zu speichern - Das Auslesegerät soll einen Netzanschluss oder einen Anschluss für ein Netzteil besitzen
<p>TP.006</p>	<p>Software zur Visualisierung und Auswertung der Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Software soll die gespeicherten Daten des Implantats visualisieren können - Die Software soll die Daten des Implantats mit geeigneten Methoden bearbeiten können - Die Software soll die Daten in einem geeigneten Format ausgeben können
<p>BIO.001</p>	<p>Latex frei</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verwendete Kunststoffmaterialien sind frei von Naturkautschuk
<p>BIO.002</p>	<p>DEHP frei</p> <p>Verwendete Kunststoffmaterialien sind frei von DEHP (Diethylhexylphthalate)</p>
<p>BIO.003</p>	<p>Nicht pyrogen</p> <p>Weder verwendete Materialien noch Substanzen auf dem Implantat sind pyrogen. Die maximale Endotoxinbelastung des Produkts darf 2,15 EU / Produkt nicht überschreiten</p>

Lastenheft für Entwicklungen von Medizinprodukten

11. Fertigungsvoraussetzungen

MC.001	Reinraum Herstellung aller Bestandteile, die Kontakt zum Inneren des menschlichen Körpers besitzen, haben nach Endreinigung im Reinraum ISO Klasse 7 zu erfolgen
MC.002	Sterilisation Sterilisation mittels Nieder-Temperatur Formaldehyd

12. Zubehör

ACC.001	s. TP.002 folgende Komponenten sind untereinander kompatibel und sollen als Zubehör separat bezogen werden können 01 – Implantat 02 – Schrauben 03 – Auslesegerät mit internen Massenspeicher 04 – Tragbare Überlastanzeige
---------	--

13. Verpackung / Labeling

PA.001	Shelf-Life Produktlebensdauer: 3 Jahre (Haltbarkeitsdatum / Aufrechterhaltung der Sterilität)
PA.002	Sterilgutverpackung Das Implantat liegt bereits mit Schrauben zusammen. Das Produkt ist in einem Blister mit Deckelfolie zu verpacken. Der Blister ist anschließend in einem PEEL-Beutel zu verpacken.
PA.002.01	Blister <ul style="list-style-type: none"> - Halbblisters mit TYVEK Deckelfolie verschweißt - Blister: PET-G - TYVEK: 1073B - Länge(max): Länge Implantat + 3 cm - Breite(max): max. Breite Implantat + 3 cm - Höhe(max): max. Höhe Implantat + 1 cm - Halbblisters zur Aufnahme jeder Komponente - Mit Aufreißsecke
PA.002.02	PEEL-Beutel <ul style="list-style-type: none"> - PEEL-Beutel aus TYVEK und Kunststoffverbundfolie - TYVEK: 1073B - Folie: 12/50 PET/PE - Länge(max): max. Länge Implantat + 5 cm - Breite(max): max. Breite Implantat + 5 cm - Aufreißflasche einseitig

**Lastenheft für Entwicklungen
von Medizinprodukten**

PA.003	<p>Produktkarton</p> <ul style="list-style-type: none"> - beinhaltet 1 Sterilgutverpackung - Farbe: Weiß - Länge(max): max. Länge Implantat + 6 cm - Breite(max): max. Breite Implantat + 6 cm - Höhe(max): max. Höhe Implantat + 3 cm
LA.001	<p>Gebrauchsanweisung</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Exemplar in Produktkarton - Format: passend zu Produktkarton - Druck: Schwarz/Weiß/Graustufen - Ausführung: Buchblock - Sprachen: DE, EN (weitere Sprachen optional)
LA.002	<p>Produktetikett</p> <p>das Produktetikett muss folgende Angaben enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Produktbezeichnung - Hersteller Logo (farbig) - "LOT" Symbol und LOT Nummer - "REF" Symbol und Artikelnummer - "Hersteller" Symbol und Herstelleradresse - "Sterilisation mittels (angewendeter Sterilisationprozess)" Symbol - "Nicht wiederverwenden" Symbol - "Gebrauchsanweisung beachten" Symbol - "Trocken lagern" Symbol - "Von Sonnenlicht fernhalten" Symbol - "Keine Verwendung bei beschädigter Verpackung" Symbol - "Verwendbar bis" Symbol und Datum JJJJ-MM - "Nicht-pyrogen" Symbol - "CE" Symbol - "Rx Only" Symbol - Mengenangabe in Stück - UDI conform
LA.003	<p>Kartonetikett (Produktkarton)</p> <p>das Kartonetikett muss folgende Angaben enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Produktbezeichnung - Hersteller Logo (farbig) - "LOT" Symbol und LOT Nummer - "REF" Symbol und Artikelnummer - "Hersteller" Symbol und Herstelleradresse - "Sterilisation mittels (angewendeter Sterilisationprozess)" Symbol - "Nicht wiederverwenden" Symbol - "Gebrauchsanweisung beachten" Symbol - "Trocken lagern" Symbol - "Von Sonnenlicht fernhalten" Symbol - "Keine Verwendung bei beschädigter Verpackung" Symbol - "Verwendbar bis" Symbol und Datum JJJJ-MM - "Nicht-pyrogen" Symbol - "CE" Symbol - "Rx Only" Symbol - Mengenangabe in Stück - UDI konform

**Lastenheft für Entwicklungen
von Medizinprodukten**

14. **Prüfkonzeption**

TC.001	Visuelle Kontrolle - Nach Vorgabe QM-Dokumentation
TC.002	Messende Kontrolle - Nach Vorgabe QM-Dokumentation
TC.003	Verarbeitungsprüfung - Nach Vorgabe QM-Dokumentation
TC.004	Sonstige - Überprüfen der Vollständigkeit der Komponenten

15. **Sonstiges**

N/A	N/A
-----	-----

16. **Änderungen**

Rev.	Änderungen	Datum	Ersteller
0	Neuerstellung	26.04.2022	T. Barth

17. **Freigabe**

	Name	Datum	Unterschrift
Erstellt durch:	Tobias Barth	26.04.2022	
Geprüft durch:			
Geprüft durch:			
Geprüft durch:			
Freigegeben von:			

11.9 Bewertung Grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen

Abchnitt techn. 2017/745	Laufnr.	Anforderungen	Anforderung anwendbar? J/(NA)	Anwendbares Regelwerk?	Kurzbezeichnung	Bemerkung	Referenz/ Nachweis	Übereinstimmung [Ja/Nein]	Datum
KAPITEL I ALLGEMEINE ANFORDERUNGEN									
Die Produkte erzielen die von ihrem Hersteller vorgesehene Leistung und werden so ausgelegt und hergestellt, dass sie sich unter normalen Verwendungsbedingungen für ihre Zweckbestimmung eignen. Sie sind sicher und wirksam und gefährden weder den klinischen Zustand und die Sicherheit der Patienten noch die Sicherheit und die Gesundheit der Anwender oder gegebenenfalls Dritter, wobei etwaige Risiken im Zusammenhang mit ihrer Anwendung gemessen am Nutzen für den Patienten vertretbar und mit einem hohen Maß an Gesundheitsschutz und Sicherheit vereinbar sein müssen; hierbei ist der allgemein anerkannte Stand der Technik zugrunde zu legen.									
	1	1.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt				Nach 93/42/EWG Stand der Technik
	2	2.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt				Nach 93/42/EWG Stand der Technik
	3	3.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt				Nach 93/42/EWG Stand der Technik
	3	a)	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt				Nach 93/42/EWG Stand der Technik
	4	b)	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt				Nach 93/42/EWG Stand der Technik
	5	c)	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt				Nach 93/42/EWG Stand der Technik
	6	d)	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt				Nach 93/42/EWG Stand der Technik
	7	e)	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt				Nach 93/42/EWG Stand der Technik
	8	f)	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt				Nach 93/42/EWG Stand der Technik
	4	4.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt				Nach 93/42/EWG Stand der Technik
	10	a)	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt				Nach 93/42/EWG Stand der Technik
	11	b)	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt				Nach 93/42/EWG Stand der Technik
	12	c)	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt				Nach 93/42/EWG Stand der Technik
	5.	5.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt				Nach 93/42/EWG Stand der Technik
	13	a)	J	EN 62366:2008 EN 62366-1:2015 + AC:2015	Gebrauchstauglichkeit von Medizinprodukten				Nach 93/42/EWG Stand der Technik
	14	b)	J	EN 62366:2008 EN 62366-1:2015 + AC:2015	Gebrauchstauglichkeit von Medizinprodukten				Nach 93/42/EWG Stand der Technik

15	Die Merkmale und die Leistung des Produkts dürfen nicht soweit beeinträchtigt werden, dass die Gesundheit oder die Sicherheit des Patienten oder Anwenders oder gegebenenfalls Dritter während der Lebensdauer des Produkts gefährdet wird, wenn das Produkt Belastungen ausgesetzt wird, wie sie unter normalen Verwendungsbedingungen auftreten können, und es ordnungsgemäß entsprechend den Anweisungen des Herstellers in stand gehalten wurde.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
16	Die Produkte werden so ausgelegt, hergestellt und verpackt, dass ihre Merkmale und ihre Leistung während ihrer bestimmungsgemäßen Verwendung unter Berücksichtigung der Gebrauchsanweisung und der sonstigen Hinweise des Herstellers während des Transports und der Lagerung, z. B. durch temperatur- oder feuchtigkeitschwankungen, nicht beeinträchtigt werden.	J	EN ISO 13485:2016/AC:2018 EN ISO 13485:2016 + AC:2018 + A11:2021	Qualitätsmanagement für Medizinprodukte	Nach 2017/745 Stand der Technik
17	Alle bekannten und vorhersehbaren Risiken sowie unerwünschten Nebenwirkungen sind so weit wie möglich zu minimieren und müssen im Vergleich zu dem für den Patienten und/oder Anwender bei normalen Verwendungsbedingungen aus der erzielten Leistung des Produkts ermittelten Nutzen vernünftig sein.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
18	Für die Produkte gemäß Anhang XVI sind die in den Abschnitten 1 und 8 beschriebenen allgemeinen Sicherheitsanforderungen so zu verstehen, dass von dem Produkt bei seiner Verwendung gemäß den vorgesehenen Bedingungen und seiner Zweckbestimmung sowie unter Wahrung eines hohen Schutzniveaus für die Gesundheit und Sicherheit von Personen kein Risiko oder kein höheres als das höchstzulässige Risiko ausgehen darf.	NA		Produkte sind nicht im Anhang XVI gelistet	
10.	KAPITEL II ANFORDERUNGEN AN AUSLEGUNG UND HERSTELLUNG <i>Chemische, physikalische und biologische Eigenschaften</i>				
10.1	Die Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass die in Kapitel I genannten Merkmale und Leistungsanforderungen erfüllt sind. Dabei ist insbesondere auf Folgendes zu achten:				
19	a) Auswahl der eingesetzten Werkstoffe und Stoffe, insbesondere hinsichtlich Toxizität und gegebenenfalls Entflammbarkeit;	J	EN ISO 10993-3:2014 EN ISO 10993-5:2009 DIN EN ISO 5832-3:2022-02 ASTM F1472	Bio. Komp. Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität Bio. Komp. In-Vitro Toxizität Medizinisches Titan Grade V (ISO & ASTM)	Nach 93/42/EWG Nach 93/42/EWG Stand der Technik Stand der Technik
20	b) wechselseitige Verträglichkeit zwischen den eingesetzten Werkstoffen und Stoffen und den biologischen Geweben, Zellen und Körperflüssigkeiten unter Berücksichtigung der Zweckbestimmung des Produkts sowie gegebenenfalls der Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung;	J	EN ISO 10993-23:2021 EN ISO 10993-5:2009 DIN EN ISO 5832-3:2022-02 ASTM F1472	Prüfungen auf Irritation Bio. Komp. In-Vitro Toxizität Medizinisches Titan Grade V (ISO & ASTM)	Nach 93/42/EWG Nach 93/42/EWG Stand der Technik Stand der Technik
21	c) Kompatibilität der verschiedenen Teile eines Produkts, das aus mehr als einem implantierbaren Teil besteht;	J	EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016	Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
22	d) Auswirkungen der Prozesse auf die Eigenschaften der Werkstoffe;	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN ISO 10993-1:2009/AC:2010 DIN EN ISO 10993-1:2021-05 DIN EN ISO 5832-1:2019-12 ASTM F138	Risikomanagement für Medizinprodukt Biologische Kompatibilität Medizinischer Stahl 1.4441 (ISO & ASTM)	Nach 93/42/EWG Nach 93/42/EWG Stand der Technik Stand der Technik Stand der Technik
23	e) gegebenenfalls die Ergebnisse von Untersuchungen an biophysikalischen oder anderen Modellen, deren Gültigkeit bereits erwiesen wurde;	J	DIN EN ISO 5832-3:2022-02 ASTM F1472	Medizinisches Titan Grade V (ISO & ASTM)	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
24	f) mechanische Eigenschaften der eingesetzten Werkstoffe, gegebenenfalls unter Berücksichtigung von Aspekten wie Festigkeit, Dehnbarkeit, Bruchbarkeit, Verschleiß- und Ermüdungsresistenz;	J	ASTM F382 EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN ISO 13485:2016/AC:2018 EN ISO 13485:2016 + AC:2018 + A11:2021	Teststandards für metallische Osteosyntheseplatten Risikomanagement für Medizinprodukt Qualitätsmanagement für Medizinprodukte	Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 2017/745 Stand der Technik Stand der Technik
25	g) Oberflächenbeschaffenheit und	J	EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016	Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
26	h) Bestätigung, dass das Produkt alle festgelegten chemischen und/oder physikalischen Spezifikationen erfüllt.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN ISO 13485:2016/AC:2018 EN ISO 13485:2016 + AC:2018 + A11:2021 DIN EN ISO 10993-18:2021-03	Risikomanagement für Medizinprodukt Qualitätsmanagement für Medizinprodukte Bio. Komp. Chemische Analyse	Nach 2017/745 Stand der Technik Nach 2017/745 Stand der Technik Nach 93/42/EWG

27	10.2	Die Produkte werden so ausgelegt, hergestellt und verpackt, dass die Risiken durch Schadstoffe und Rückstände für Patienten – unter Berücksichtigung der Zweckbestimmung des Produkts – sowie für Transport-, Lager- und Bedienungspersonal so gering wie möglich gehalten werden. Dabei wird Geweben, die diesen Schadstoffen und Rückständen ausgesetzt sind, sowie die Dauer und Häufigkeit der Exposition besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Die Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass eine sichere Anwendung in Verbindung mit Werkstoffen und Stoffen, einschließlich Gasen, mit denen sie bei bestimmungsgemäßer Anwendung in Kontakt kommen, gewährleistet ist; sind die Produkte zur Verabreichung von Arzneimitteln bestimmt, werden sie so ausgelegt und hergestellt, dass sie entsprechend den für diese Arzneimittel geltenden Bestimmungen und Beschränkungen mit den Arzneimitteln verträglich sind und dass die Leistung sowohl der Arzneimittel als auch der Medizinprodukte entsprechend ihrer Gebrauchsanweisung und Zweckbestimmung aufrechterhalten bleibt.	J	EN ISO 13485:2016/AC:2018 EN ISO 13485:2016 + AC:2018 + A11:2021 EN ISO 10993-1:2009/AC:2010 DIN EN ISO 10993-1:2021-05	Qualitätsmanagement für Medizinprodukte Bio. Komp.	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik
28	10.3	Die Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass die Risiken durch Stoffe oder Partikel, die aus dem Produkt freigesetzt werden können, einschließlich Abrieb, Abbauprodukten und Verarbeitungsrückständen, so weit wie möglich verringert werden. Die Produkte oder die darin enthaltenen Produktbestandteile oder die darin eingesetzten Werkstoffe, die – invasiv angewendet werden und direkt mit dem menschlichen Körper in Berührung kommen, – dem Körper Arzneimittel, Körperflüssigkeiten oder sonstige Stoffe, einschließlich Gase, (wiederholt) verabreichen oder entnehmen, oder – solche Arzneimittel, Körperflüssigkeiten oder sonstige Stoffe, einschließlich Gase, die dem Körper (wiederholt) verabreicht werden, transportieren oder lagern, dürfen die folgenden Stoffe nur dann in einer Konzentration von mehr als 0,1 % Massenanteil enthalten, wenn dies gemäß Abschnitt 10.4.2 gerechtfertigt ist:	J	EN ISO 10993-1:2009/AC:2010 DIN EN ISO 10993-1:2021-05	Bio. Komp.	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
	10.4	Auslegung und Herstellung von Produkten Die Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass die Risiken durch Stoffe oder Partikel, die aus dem Produkt freigesetzt werden können, einschließlich Abrieb, Abbauprodukten und Verarbeitungsrückständen, so weit wie möglich verringert werden. Die Produkte oder die darin enthaltenen Produktbestandteile oder die darin eingesetzten Werkstoffe, die – invasiv angewendet werden und direkt mit dem menschlichen Körper in Berührung kommen, – dem Körper Arzneimittel, Körperflüssigkeiten oder sonstige Stoffe, einschließlich Gase, (wiederholt) verabreichen oder entnehmen, oder – solche Arzneimittel, Körperflüssigkeiten oder sonstige Stoffe, einschließlich Gase, die dem Körper (wiederholt) verabreicht werden, transportieren oder lagern, dürfen die folgenden Stoffe nur dann in einer Konzentration von mehr als 0,1 % Massenanteil enthalten, wenn dies gemäß Abschnitt 10.4.2 gerechtfertigt ist:	J	EN ISO 10993-13:2010 EN ISO 10993-15:2009 EN ISO 10993-15:2018 DIN EN ISO 5832-1:2019-12 ASTM F1472	Bio. Komp. Identifizierung und Quantifizierung von Polymer- & Metallabbauprodukten Medizinisches Titan Grade V (ISO & ASTM)	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik Stand der Technik
29	a)	krebserzeugende, erbgutverändernde oder fortpflanzungsgefährdende Stoffe („CMR-Stoffe“) der Kategorie 1A oder 1B gemäß Anhang VI Teil 3 der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates (1), oder	NA	DIN EN ISO 10993-18:2021-03 DIN EN ISO 5832-3:2022-02 ASTM F1472	Bio. Komp. Chemische Analyse Medizinisches Titan Grade V (ISO & ASTM)	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Stand der Technik
30	b)	Stoffe mit endokriner Wirkung, die nach wissenschaftlichen Erkenntnissen wahrscheinlich schwerwiegende Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit haben und die entweder in Übereinstimmung mit dem Verfahren gemäß Artikel 59 der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates (2) oder, sobald die Kommission einen deliktären Rechtsakt gemäß Artikel 5 Absatz 3 Unterabsatz 1 der Verordnung (EU) Nr. 528/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates (3) erlassen hat, in Übereinstimmung mit den darin festgelegten, die menschliche Gesundheit betreffenden Kriterien bestimmt werden.	NA	DIN EN ISO 10993-18:2021-03 DIN EN ISO 5832-3:2022-02 ASTM F1472	Bio. Komp. Chemische Analyse	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Stand der Technik
31	a)	Rechtfertigung für das Vorhandensein von CMR-Stoffen und/oder Stoffen mit endokriner Wirkung - Die Rechtfertigung für das Vorhandensein dieser Stoffe muss gestützt sein auf	NA			Nach 93/42/EWG Stand der Technik Stand der Technik
32	b)	eine Analyse und Schätzung der potenziellen Exposition von Patienten oder Anwendern gegenüber dem Stoff,	NA			Nach 93/42/EWG Stand der Technik Stand der Technik
33	c)	eine Analyse möglicher alternativer Stoffe, Werkstoffe oder Auslegungen, soweit verfügbar einschließlich Informationen über unabhängige wissenschaftliche Untersuchungen, nach dem Peer-Review-Verfahren erzielte Studien, wissenschaftliche Gutachten der einschlägigen wissenschaftlichen Ausschüsse und eine Analyse der Verfügbarkeit dieser Alternativen,	NA			Nach 93/42/EWG Stand der Technik Stand der Technik
34	d)	eine Begründung, warum mögliche Substitute von Stoffen und/oder Werkstoffen – sofern verfügbar – oder Änderungen des Auslegungs – sofern machbar – im Zusammenhang mit der Erhaltung der Funktionalität, der Leistung und des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Produkts unangebracht sind; dabei wird auch berücksichtigt, ob die bestimmungsgemäße Verwendung dieser Produkte die Behandlung von Kindern oder von schwangeren oder stillenden Frauen oder von anderen Patientengruppen, die als besonders anfällig für diese Stoffe und/oder Werkstoffe gelten, umfasst und – sofern zureichend und verfügbar – die jüngsten Leitlinien des einschlägigen wissenschaftlichen Ausschusses gemäß den Abschnitten 10.4.3 und 10.4.4.	NA			Nach 93/42/EWG Stand der Technik Stand der Technik
	10.4.3	Leitlinien für Phthalate Für die Zwecke des Abschnitts 10.4.3 erteilt die Kommission dem einschlägigen wissenschaftlichen Ausschuss so bald wie möglich, spätestens jedoch bis zum 26. Mai 2018, den Auftrag zur Ausarbeitung von Leitlinien, die vor dem 26. Mai 2020 vorliegen müssen. Der Auftrag an den Ausschuss umfasst mindestens einen Nutzen- Risiko-Bewertung des Vorhandenseins von Phthalaten, die zu einer der beiden Gruppen von Stoffen gemäß Abschnitt 10.4.1 Buchstaben a und b gehören. Bei der Nutzen- Risiko-Bewertung wird der Zweckbestimmung und dem Kontext der Verwendung des Produkts sowie der Verfügbarkeit alternativer Stoffe und Werkstoffe, Auslegungen oder medizinischer Behandlungen oder beiden Rechnung getragen. Eine Aktualisierung der Leitlinien erfolgt, wenn dies aufgrund der jüngsten wissenschaftlichen Erkenntnisse für angezeigt wird, mindestens jedoch alle fünf Jahre.	NA	DIN EN ISO 10993-18:2021-03 DIN EN ISO 5832-3:2022-02 ASTM F1472	Bio. Komp. Chemische Analyse Medizinisches Titan Grade V (ISO & ASTM)	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Stand der Technik
			NA			Nach 93/42/EWG Stand der Technik Stand der Technik
			NA		Bio. Komp. Chemische Analyse Phthalate vorhanden	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Stand der Technik

10.4.4.	Leitlinien zu sonstigen CMR-Stoffen und Stoffen mit endokriner Wirkung in der Folge beauftragt die Kommission gegebenenfalls den einschlägigen wissenschaftlichen Ausschuss, Leitlinien gemäß Abschnitt 10.4.3 auch für andere in Abschnitt 10.4.1 Buchstaben a und b genannte Stoffe auszuarbeiten.	NA	DIN EN ISO 10993-18:2021-03	Bio. Komp. Chemische Analyse	Keine endokrinen Stoffe vorhanden	Nach 93/42/EWG
35	Kennzeichnung Für den Fall, dass Produkte, Produktbestandteile oder darin verwendete Werkstoffe gemäß Abschnitt 10.4.1 in Abschnitt 10.4.1 Buchstaben a oder b genannte Stoffe in einer Konzentration von mehr als 0,1 % Massenanteil enthalten, ist das Vorhandensein dieser Stoffe auf den Produkten selbst und/oder auf der Einzelverpackung oder gegebenenfalls auf der Verkaufsverpackung mit einer Liste dieser Stoffe anzugeben. Umfasst die bestimmungsgemäße Verwendung dieser Produkte die Behandlung von Kindern oder von schwangeren oder stillenden Frauen oder von anderen Patientengruppen, die als besonders anfällig für solche Stoffe und/oder Werkstoffe gelten, werden in der Gebrauchsanweisung Informationen über Restrisiken für diese Patientengruppen und gegebenenfalls über angemessene Vorsichtsmaßnahmen erteilt.	NA	DIN EN ISO 10993-18:2021-03	Bio. Komp. Chemische Analyse	Keine endokrinen Stoffe oder Phthalate vorhanden	Nach 93/42/EWG
36	Die Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass die Risiken durch unbeabsichtigtes Eindringen von Stoffen in das Produkt unter Berücksichtigung der Produktart sowie der für die Verwendung vorgesehenen Umgebung so weit wie möglich verringert werden.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 ASTM F1472 DIN EN ISO 5832-3:2022-02	Risikomanagement für Medizinprodukt Medizinisches Titan Grade V (ISO & ASTM)	Biokompatibel, praktisch bewährte Materialien	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Stand der Technik Stand der Technik
37	Solfern sie nicht nur mit unversehrter Haut in Berührung kommen, werden die Produkte so ausgelegt und hergestellt, dass die Risiken in Verbindung mit der Größe und den Eigenschaften der Partikel, die in den Körper des Patienten oder des Anwenders eindringen oder eindringen können, so weit wie möglich verringert werden. Besondere Aufmerksamkeit ist bei Nanomaterialien geboten.	J	EN ISO 10993-13:2010 DIN EN ISO 10993-15:2009	Bio. Komp. Identifizierung und Quantifizierung von Polymer- & Metallabbauprodukten		Nach 93/42/EWG Nach 93/42/EWG
11.	<u>Infektion und mikrobielle Kontamination</u>					
11.1	Die Produkte und ihr Herstellungsverfahren werden so ausgelegt, dass das Infektionsrisiko für Patienten, Anwender und gegebenenfalls Dritte ausgeschlossen oder so gering wie möglich gehalten wird. Die Auslegung muss	J	DIN EN ISO 25424:2020-05	Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Niedertemperatur-Dampf- Formaldehyd		Nach 2017/745
38	a) so weit wie möglich und angemessen die durch unbeabsichtigtes Schneiden oder Stechen – etwa durch Injektionsnadeln – verursachten Risiken verringern,	J	EN 62366-2:2008 EN 62366-1:2015 + AC:2015 EN 62366-2:2008 EN 62366-1:2015 + AC:2015	Gebrauchsfähigkeit von Medizinprodukten Gebrauchsfähigkeit von Medizinprodukten		Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik
39	b) eine leichte und sichere Handhabung erlauben,	J	DIN EN ISO 25424:2020-05	Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Niedertemperatur-Dampf- Formaldehyd		Nach 2017/745
40	c) ein Entweichen von Mikroben aus dem Produkt und/oder eine mikrobielle Exposition während der Verwendung so weit wie möglich verringern und	J	DIN EN ISO 25424:2020-05	Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Niedertemperatur-Dampf- Formaldehyd		Nach 2017/745
41	d) eine mikrobielle Kontamination des Produkts oder seines Inhalts wie etwa Proben oder Flüssigkeiten verhindern.	J	DIN EN ISO 25424:2020-05	Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Niedertemperatur-Dampf- Formaldehyd		Nach 2017/745
42	Die Produkte werden erforderlichenfalls so ausgelegt, dass ihre Reinigung, Desinfektion und/oder wiederholte Sterilisation leicht möglich ist.	J	EN ISO 13408-1:2015 EN ISO 13408-4:2011 EN ISO 17664-2021	Aseptische Herstellung Aseptische Reinigung Aufbereitung Medizinprodukte		Nach 93/42/EWG Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
43	Produkte, deren Kennzeichnung die Angabe eines speziellen mikrobiellen Status enthält, werden so ausgelegt, hergestellt und verpackt, dass gewährleistet ist, dass der angegebene mikrobielle Status nach dem Inverkehrbringen und unter den vom Hersteller festgelegten Lager- und Transportbedingungen erhalten bleibt.	J	EN ISO 11607-1/2:2020	Anforderungen Sterilbarriersysteme und Verpackungssysteme		Nach 93/42/EWG Nach 93/42/EWG
44	In sterilem Zustand gelieferte Produkte werden unter Verwendung geeigneter Verfahren so ausgelegt, hergestellt und verpackt, dass ihre Sterilität beim Inverkehrbringen gewährleistet ist und – sofern die Verpackung, die dazu bestimmt ist, den sterilen Zustand zu gewährleisten, nicht beschädigt ist – unter den vom Hersteller angegebenen Transport- und Lagerbedingungen erhalten bleibt, bis diese Verpackung zum Zeitpunkt des Gebrauchs geöffnet wird. Es wird sichergestellt, dass die Unversehrtheit dieser Verpackung für den Endnutzer klar ersichtlich ist.	J	DIN 58953-6:2016 DIN 58953-7:2010 DIN 58953-7:2020 DIN 58953-8:2019 DIN 58953-9:2010	Verpackungsmaterial: Keimdichtigkeit verschiedene Anwendungstechnik Logistik Sterilprodukte Sterilisationsbehälter		Stand der Technik Stand der Technik Stand der Technik Stand der Technik
45	Produkte, deren Kennzeichnung den Hinweis „steril“ enthält, werden mittels Verwendung geeigneter validierter Verfahren verarbeitet, hergestellt, verpackt und sterilisiert.	J	DIN EN ISO 25424:2020-05 EN ISO 13408-1:2015 EN ISO 13408-4:2011 EN ISO 17664-2021	Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge - Niedertemperatur-Dampf- Formaldehyd Aseptische Herstellung Aseptische Reinigung Aufbereitete Medizinprodukte		Nach 2017/745 Nach 93/42/EWG Nach 93/42/EWG Nach 2017/745

46	11.6	Produkte, die sterilisiert werden sollen, werden unter angemessenen und kontrollierten Bedingungen und in angemessenen und kontrollierten Räumlichkeiten hergestellt und verpackt.	J	EN ISO 13408-1:2015 EN ISO 13408-4:2011 DIN EN 17141:2021-02 EN ISO 14644-Reihe EN ISO 14698-1:2003/-2:2003 EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN ISO 13485:2016/AC:2018 EN ISO 13485:2016 + AC:2018 + A11:2021	Aseptische Herstellung Aseptische Reinigung Reinräume Normen Risikomanagement für Medizinprodukt Qualitätsmanagement für Medizinprodukte Risikomanagement für Medizinprodukt Informationen von Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informations	Nach 93/42/EWG Nach 93/42/EWG Stand der Technik Stand der Technik Stand der Technik Stand der Technik Nach 2017/745 Stand der Technik
47	11.7	Verpackungssysteme für nicht sterile Produkte sind so beschaffen, dass die Unversehrtheit und Reinheit des Produkts erhalten bleibt und, falls das Produkt vor Anwendung sterilisiert werden soll, das Risiko einer mikrobiellen Kontamination so gering wie möglich gehalten wird, das Verpackungssystem eignet sich für das vom Hersteller angegebene Sterilisationsverfahren.	J			Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Nach 2017/745 Stand der Technik
48	11.8	Die Kennzeichnung des Produkts erlaubt — zusätzlich zu dem Symbol, das die Sterilität von Produkten kennzeichnet — die Unterscheidung von gleichen oder ähnlichen Produkten, die sowohl in steriler als auch in nicht-steriler Form in Verkehr gebracht werden.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2021	Informationen von Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informations	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
49	12.1	Bei den in Artikel 1, Absatz 8 Unterabsatz 1 genannten Produkten sind Qualität, Sicherheit und Nutzen des Stoffes, der für sich allein genommen als Arzneimittel im Sinne von Artikel 1 Nummer 2 der Richtlinie 2001/83/EG gelten würde, analog zu den in Anhang 1 der Richtlinie 2001/83/EG genannten Methoden gemäß dem nach dieser Verordnung geltenden Konformitätsbewertungsverfahren zu überprüfen.	NA	DIN EN ISO 10993-18:2021-03	Bio. Komp. Chemische Analyse	Nach 93/42/EWG
50	12.2	Produkte, die aus Stoffen oder Kombinationen von Stoffen bestehen, die dazu bestimmt sind, in den menschlichen Körper eingeführt zu werden, und die vom Körper aufgenommen oder lokal im Körper verteilt werden, müssen gegebenenfalls und beschränkt auf die nicht unter diese Verordnung fallenden Aspekte die in Anhang 1 der Richtlinie 2001/83/EG festgelegten Anforderungen erfüllen in Bezug auf die Bewertung von Resorption, Verteilung, Metabolismus, Ausscheidung, lokale Verträglichkeit, Toxizität, Wechselwirkungen mit anderen Medizinprodukten, Arzneimitteln oder sonstigen Stoffen sowie mögliche unerwünschte Reaktionen gemäß dem nach dieser Verordnung geltenden Konformitätsbewertungsverfahren.	NA	DIN EN ISO 10993-18:2021-03	Bio. Komp. Chemische Analyse	Nach 93/42/EWG
51	13.1	Produkte, zu deren Bestandteilen Materialien biologischen Ursprungs gehören. Für unter Verwendung von Derivaten von nicht lebensfähigen oder abgetöteten Gewebe oder Zellen menschlichen Ursprungs hergestellte Produkte, die gemäß Artikel 1, Absatz 6 Buchstabe g unter die vorliegende Verordnung fallen, gilt Folgendes:	NA	DIN EN ISO 10993-18:2021-03	Bio. Komp. Chemische Analyse	Nach 93/42/EWG
52	13.2	a) Die Spende, Beschaffung und Testung der Gewebe und Zellen erfolgt in Übereinstimmung mit der Richtlinie 2004/23/EG; die Verarbeitung, Konservierung sowie jede anderweitige Behandlung solcher Gewebe und Zellen oder ihrer Derivate erfolgt so, dass die Sicherheit für Patienten, Anwender und gegebenenfalls Dritte gewährleistet ist. Insbesondere wird durch geeignete Methoden der Herkunftsbestimmung und durch anerkannte Verfahren zur Ausmerzung oder Inaktivierung im Verlauf des Herstellungsprozesses für den Schutz vor Viren und anderen übertragbaren Erregern gesorgt;	NA	DIN EN ISO 10993-18:2021-03	Bio. Komp. Chemische Analyse	Nach 93/42/EWG
53	13.2	b) Für unter Verwendung von Derivaten von nicht lebensfähigen oder abgetöteten Gewebe oder Zellen tierischen Ursprungs hergestellte Produkte, die gemäß Artikel 1, Absatz 6 Buchstabe g unter die vorliegende Verordnung fallen, gilt Folgendes:	NA	DIN EN ISO 10993-18:2021-03	Bio. Komp. Chemische Analyse	Nach 93/42/EWG
54	13.2	c) Für Produkte, die unter Verwendung von nicht lebensfähigen oder abgetöteten Gewebe oder Zellen tierischen Ursprungs oder ihren Derivaten hergestellt sind, gilt Folgendes: Soweit unter Berücksichtigung der Tierart möglich, stammen die Gewebe und Zellen tierischen Ursprungs oder ihre Derivate von Tieren, die tierärztlichen Kontrollmaßnahmen unterzogen wurden, die der bestimmungsgemäßen Verwendung der Gewebe entsprechen. Die Hersteller bewahren die Angaben über den Herkunftsort der Tiere auf.	NA	DIN EN ISO 10993-18:2021-03	Bio. Komp. Chemische Analyse	Nach 93/42/EWG

55	b)	die Herkunftsbestimmung, Verarbeitung, Konservierung, Prüfung und Behandlung von Geweben, Zellen und Stoffen tierischen Ursprungs oder ihren Derivaten erfolgt so, dass die Sicherheit für Patienten, Anwender und gegebenenfalls Dritte gewährleistet ist. Insbesondere wird durch anerkannte Verfahren zur Ausmerzung oder Inaktivierung im Verlauf des Herstellungsprozesses für den Schutz vor Viren und anderen übertragbaren Erregern gesorgt, es sei denn, die Anwendung dieser Verfahren würde zu einer unannehmbaren Beeinträchtigung des Produkts führen, durch die ein klinischer Nutzen infraae restitit wird.	NA	DIN EN ISO 10993-18:2021-03	Bio. Komp. Chemische Analyse	Kein Gewebe und keine Zellen vorhanden	Nach 93/42/EWG
56	c)	für Produkte, die unter Verwendung von Geweben oder Zellen tierischen Ursprungs oder ihrer Derivate im Sinne der Verordnung (EU) Nr. 722/2012 hergestellt werden, gelten die in dieser Verordnung festgelegten besonderen Anforderungen.	NA	EN ISO 10993-18:2009	Bio. Komp. Chemische Analyse	Kein Gewebe und keine Zellen vorhanden	Nach 93/42/EWG
57	13.3	Für Produkte, die unter Verwendung von anderen als den in den Abschnitten 13.1 und 13.2 genannten nicht lebensfähigen biologischen Stoffen hergestellt werden, gilt Folgendes: Die Verarbeitung, Konservierung, Prüfung und Behandlung dieser Stoffe erfolgt so, dass die Sicherheit für Patienten, Anwender und gegebenenfalls Dritte gewährleistet ist, und zwar auch in der Abfallbeseitigung, insbesondere wird durch geeignete Methoden der Herkunftsbestimmung und durch anerkannte Verfahren zur Ausmerzung oder Inaktivierung im Verlauf des Herstellungsprozesses für den Schutz vor Viren und anderen übertragbaren Erregern gesorgt.	NA	DIN EN ISO 10993-18:2021-03	Bio. Komp. Chemische Analyse	Keine biologischen Stoffe vorhanden	Nach 93/42/EWG
14.		<u>Herstellung von Produkten und Wechselwirkungen mit ihrer Umgebung.</u> Wenn ein Produkt zur Verwendung in Kombination mit anderen Produkten oder Ausrüstungen bestimmt ist, muss die Kombination einschließlich der Verbindungen sicher sein und darf die vorgesehene Leistung der Produkte nicht beeinträchtigen. Jede Einschränkung der Anwendung im Zusammenhang mit solchen Kombinationen wird auf der Kennzeichnung und/oder in der Gebrauchsanweisung angegeben. Vom Anwender zu bedienende Verbindungen, wie etwa die Übertragung von Flüssigkeit oder Gas oder elektrische oder mechanische Verbindungen, werden so ausgelegt und hergestellt, dass alle möglichen Risiken, wie etwa fehlerhafte Verbindungen, so gering wie möglich gehalten werden.	J	EN 62366-2:2008 EN 62366-1:2015 + AC:2015 EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN 1041:2008	Gebrauchstauglichkeit von Medizinprodukten Risikomanagement für Medizinprodukt Informationen von Medizinprodukten Herstellern/ Gebrauchsanweisung	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG	
14.2		Die Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass folgende Risiken ausgeschlossen oder so weit wie möglich reduziert werden:					
59	a)	Verletzungsrisiken im Zusammenhang mit den physikalischen Eigenschaften einschließlich des Verhältnisses Volumen/Druck, der Abmessungen und gegebenenfalls der ergonomischen Merkmale des Produkts;	J	EN 62366-2:2008 EN 62366-1:2015 + AC:2015 EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Gebrauchstauglichkeit von Medizinprodukten Risikomanagement für Medizinprodukt	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik	
60	b)	Risiken im Zusammenhang mit vernünftigerweise vorhersehbarer äußerer Einwirkungen oder Umgebungsbedingungen, wie z. B. Magnetfeldern, elektrischen und elektromagnetischen Fremdeinflüssen, elektrostatischen Entladungen, Strahlung in Verbindung mit Diagnose- und Therapieverfahren, Druck, Feuchtigkeit, Temperatur, Druck- oder Beschleunigungsschwankungen oder Funkstör-Interferenzen;	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016	Risikomanagement für Medizinprodukt Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik	
61	c)	Risiken im Zusammenhang mit der Verwendung des Produkts, wenn es mit Werkstoffen, Flüssigkeiten und Stoffen, einschließlich Gas, denen es bei normalen Verwendungsbedingungen ausgesetzt ist, in Berührung kommt;	J	EN ISO 10993-1:2009/AC:2010 DIN EN ISO 10993-1:2021-05	Biologische Kompatibilität [Bio. Komp.]	Nach 93/42/EWG Stand der Technik	
62	d)	Risiken im Zusammenhang mit der möglichen negativen Wechselwirkung zwischen Software und der IT-Umgebung, in der sie eingesetzt wird und mit der sie in Wechselwirkung steht;	J	EN 62304:2006/AC:2008	Software Lebenszyklus	Nach 93/42/EWG	
63	e)	Risiken eines versehentlichen Eindringens von Stoffen in das Produkt;	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016	Risikomanagement für Medizinprodukt Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik	
64	f)	Risiken im Zusammenhang mit wechselseitigen Störungen durch andere Produkte, die normalerweise bei den jeweiligen Untersuchungen oder Behandlungen eingesetzt werden, und	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN 60603-1:2006/A1:2013 EN 60601-1-2:2015 EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016	Risikomanagement für Medizinprodukt Elektrische Sicherheit Leistungsmerkmale Elektrische Sicherheit EMV Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Nach 93/42/EWG Stand der Technik	
65	g)	Risiken aufgrund der Alterung der verwendeten Werkstoffe oder der nachlassenden Genauigkeit einer Mess- oder Kontrollvorrichtung, die sich dadurch ergeben, dass keine Warnung oder Kalibrierung vorgenommen werden kann (z. B. bei Implantaten).	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 ASTM-F382	Risikomanagement für Medizinprodukt Spezifikation und Testmethoden Osteosyntheseplatten	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Stand der Technik	

66	14.3	Die Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass bei normaler Anwendung und beim Erstauffreten eines Defekts das Brand- oder Explosionsrisiko so weit wie möglich verringert wird. Dies gilt insbesondere für solche Produkte, die bei ihrer bestimmungsgemäßen Verwendung entflammbar, explosiv oder brandfördernden Stoffen ausgesetzt oder damit in Verbindung gebracht werden.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
67	14.4	Die Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass Einstellung, Kalibrierung und Instandhaltung sicher und wirksam durchgeführt werden können.	J	EN 62366:2008 EN 60601-1-6:2010	Gebrauchstauglichkeit von (elektrischen) Medizinprodukten	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG
68	14.5	Produkte, die gemeinsam mit anderen Produkten oder Produkten, die keine Medizinprodukte sind, eingesetzt werden sollen, werden so ausgelegt und hergestellt, dass das Zusammenspiel und die Kompatibilität zuverlässig und sicher sind.	NA	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
69	14.6	Mess-, Kontroll- oder Anzeigeeinrichtungen werden so ausgelegt und hergestellt, dass sie mit Blick auf die Zweckbestimmung, die vorgeesehenen Anwender und die Umgebungsbedingungen, unter denen die Produkte verwendet werden sollen, ergonomischen Grundsätzen entsprechen.	J	EN 62366:2008 EN 60601-1-6:2010	Gebrauchstauglichkeit von (elektrischen) Medizinprodukten	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
70	14.7	Die Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass ihre sichere Entsorgung sowie die sichere Entsorgung zugehöriger Abfallstoffe durch den Anwender, Patienten oder Dritte möglich ist. Zu diesem Zweck bestimmen und erproben die Hersteller Verfahren und Maßnahmen, in deren Folge ihre Produkte nach der Verwendung sicher entsorgt werden können. Diese Verfahren werden in der Gebrauchsanweisung beschrieben.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN 1041:2008	Risikomanagement für Medizinprodukt Informationen von Medizinprodukten Herstellern/ Gebrauchsanweisung	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG
71	15.1	<i>Produkte mit Diagnose- oder Messfunktion.</i> Diagnostische Produkte und Produkte mit Messfunktion werden so ausgelegt und hergestellt, dass auf der Grundlage geeigneter wissenschaftlicher und technischer Verfahren ausreichende Genauigkeit, Präzision und Stabilität für die Zweckbestimmung des Produkts gewährleistet sind. Der Hersteller gibt die Genauigkeitsgrenzen an.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN 1041:2008	Risikomanagement für Medizinprodukt Informationen von Medizinprodukten Herstellern/ Gebrauchsanweisung	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG
72	15.2	Die mithilfe von Produkten mit Messfunktion ermittelten Messungen werden in gesetzlichen Einheiten entsprechend den Bestimmungen der Richtlinie 80/181/EWG des Rates (1) ausgedrückt.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
73	16.1. a)	<i>Schutz vor Strahlung.</i> Allgemein Die Produkte werden so ausgelegt, hergestellt und verpackt, dass eine Strahlendosis von Patienten, Anwendern und Dritten so weit wie möglich und in einer mit der Zweckbestimmung des Produkts zu vereinbarenden Weise verringert wird, wobei die Anwendung der jeweiligen für therapeutische oder diagnostische Zwecke angezeigten Dosiswerte nicht beschränkt wird.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN 60601-1-2:2015 EN 60601-1-2:2015 EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016	Risikomanagement für Medizinprodukt Elektrische Sicherheit Leistungsmerkmale Elektrische Sicherheit EMV Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik
74	16.2. b)	Die Gebrauchsanweisung von Produkten, die gefährliche oder potenziell gefährliche Strahlung aussenden, enthält genaue Angaben zur Art der Strahlendosis, zu den Möglichkeiten des Strahlenschutzes für Patienten und Anwender und zu den Möglichkeiten, fehlerhaften Gebrauch zu vermeiden und installationsbedingte Risiken so weit wie möglich und angemessen zu verringern. Ferner enthält sie Angaben zur Abnahme- und Leistungsprüfung, zu den Akzeptanzkriterien und zum Wartungsverfahren.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN 1041:2008	Risikomanagement für Medizinprodukt Informationen von Medizinprodukten Herstellern/ Gebrauchsanweisung	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG
75	16.3. a)	Bei Produkten, die für das Aussenden von ionisierender und/oder nichtionisierender Strahlung in einer gefährlichen oder potenziell gefährlichen Dosisleistung ausgelegt sind, welche zur Erreichung eines speziellen medizinischen Zwecks erforderlich ist, dessen Nutzen als vordringlich gegenüber den von der Emission ausgelassenen Risiken angesehen wird, muss es dem Anwender möglich sein, die Emission zu kontrollieren. Diese Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass die Reproduzierbarkeit relevanter variabler Parameter innerhalb akzeptabler Toleranzgrenzen gewährleistet ist.	NA	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
76	16.3. b)	Produkte, die zum Aussenden von gefährlicher oder potenziell gefährlicher ionisierender und/oder nichtionisierender Strahlung bestimmt sind, werden – soweit möglich – mit visuellen und/oder akustischen Vorrichtungen zur Anzeige dieser Strahlung ausgestattet.	NA	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
77	16.3.	Die Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass die Exposition von Patienten, Anwendern und Dritten gegenüber unbeabsichtigter Strahlung bzw. Streustrahlung so weit wie möglich verringert wird. Sofern dies möglich und angemessen ist, werden Methoden gewählt, die die Strahlungsbelastung von Patienten, Anwendern und möglichen betroffenen Dritten verringern.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN 60601-1-2:2015 EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016	Risikomanagement für Medizinprodukt Elektrische Sicherheit Leistungsmerkmale Elektrische Sicherheit EMV Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik
78	16.4.	Ionisierende Strahlung				

78	a)	Produkte, die zum Aussenden ionisierender Strahlung bestimmt sind, werden unter Berücksichtigung der Anforderungen der Richtlinie 2013/59/Euratom zur Festlegung grundlegender Sicherheitsnormen für den Schutz vor den Gefahren einer Exposition gegenüber ionisierender Strahlung ausgelegt und hergestellt.	NA	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
79	b)	Produkte, die zum Aussenden ionisierender Strahlung bestimmt sind, werden so ausgelegt und hergestellt, dass – soweit möglich – unter Berücksichtigung ihrer Zweckbestimmung die Quantität, die Geometrie und die Qualität der ausgesandten Strahlung verändert und kontrolliert und – soweit möglich – während der Behandlung überwacht werden können.	NA	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
80	c)	Produkte, die ionisierende Strahlung aussenden und für die radiologische Diagnostik bestimmt sind, werden so ausgelegt und hergestellt, dass sie eine im Hinblick auf ihre medizinische Zweckbestimmung angemessene Bild- und/oder Ausgabequalität bei möglichst geringer Strahlendosis von Patient und Anwender gewährleisten.	NA	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
81	d)	Produkte, die ionisierende Strahlung aussenden und für die radiologische Therapie bestimmt sind, werden so ausgelegt und hergestellt, dass sie eine zuverlässige Überwachung und Kontrolle der abgegebenen Strahlendosis, des Strahlentyps, der Energie und gegebenenfalls der Qualität der Strahlung ermöglichen.	NA	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
17.		<i>Programmierbare Elektroniksysteme – Produkte, zu deren Bestandteilen programmierbare Elektroniksysteme gehören, und Produkte in Form einer Software</i>				
82	17.1.	Produkte, zu deren Bestandteilen programmierbare Elektroniksysteme, einschließlich Software, gehören, oder Produkte in Form einer Software werden so ausgelegt, dass Wiederholbarkeit, Zuverlässigkeit und Leistung entsprechend ihrer bestimmungsgemäßen Verwendung gewährleistet sind. Für den Fall des Erstauftretens eines Defekts sind geeignete Vorkehrungen zu treffen, um sich daraus ergebende Risiken oder Leistungsbeeinträchtigungen auszuschließen oder sie so weit wie möglich zu verringern.	J	EN 62304-2006/AC:2008	Software Lebenszyklus	Nach 93/42/EWG
83	17.2.	Bei Produkten, zu deren Bestandteilen Software gehört, oder bei Produkten in Form einer Software wird die Software entsprechend dem Stand der Technik entwickelt und hergestellt, wobei die Grundsätze des Software-Lebenszyklus, des Risikomanagements einschließlich der Informationssicherheit, der Verifizierung und der Validierung zu berücksichtigen sind.	J	EN 62304-2006/AC:2008	Software Lebenszyklus	Nach 93/42/EWG
84	17.3.	Bei der Auslegung und Herstellung der in diesem Abschnitt behandelten Software, die zur Verwendung in Verbindung mit mobilen Computerplattformen bestimmt ist, werden die spezifischen Eigenschaften der mobilen Plattform (z. B. Größe und Kontrastverhältnis des Bildschirms) und die externen Faktoren im Zusammenhang mit ihrer Verwendung (sich veränderndes Umfeld hinsichtlich Lichteinfall und Geräuschespel) berücksichtigt. Die Hersteller legen Mindestanforderungen bezüglich Hardware, Eigenschaften von IT-Netzen und IT-Sicherheitsmaßnahmen einschließlich des Schutzes vor unbefugtem Zugriff fest, die für den bestimmungsgemäßen Einsatz der Software erforderlich sind.	J	EN 62304-2006/AC:2008	Software Lebenszyklus	Nach 93/42/EWG
18.		<i>Aktive Produkte und mit diesen verbundene Produkte</i>				
86	18.1.	Bei nicht implantierbaren aktiven Produkten sind für den Fall des Erstauftretens eines Defekts geeignete Vorkehrungen zu treffen, um sich daraus ergebende Risiken auszuschließen oder sie so weit wie möglich zu verringern.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN 60601-1-2:2006/A1:2013	Risikomanagement für Medizinprodukt Elektrische Sicherheit Leistungsmerkmale	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG
87	18.2.	Produkte mit interner Energiequelle, von der die Sicherheit des Patienten abhängt, werden mit einer Einrichtung, die eine Überprüfung des Ladezustands der Energiequelle gestattet, und einer geeigneten Warnvorrichtung oder Anzeige versehen, die aktiviert wird, wenn der Ladezustand der Energiequelle ein kritisches Niveau erreicht. Erforderlichenfalls wird die Warnvorrichtung oder Anzeige aktiviert, bevor der Ladezustand der Energiequelle ein kritisches Niveau erreicht.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016 EN 60601-1-8:2007/A11:2017	Risikomanagement für Medizinprodukt Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten Elektrische Sicherheit Alarmsysteme	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG
88	18.3.	Produkte mit externer Energiequelle, von der die Sicherheit des Patienten abhängt, werden mit einem Alarmsystem ausgestattet, das jeden Ausfall der Energiequelle signalisiert.	NA	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016 EN 60601-1-8:2007/A11:2017	Risikomanagement für Medizinprodukt Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten Elektrische Sicherheit Alarmsysteme	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG
89	18.4.	Produkte, die zur Überwachung eines oder mehrerer klinischer Parameter eines Patienten dienen, werden mit geeigneten Alarmsystemen ausgestattet, durch die der Anwender vor Situationen gewarnt wird, die den Tod oder eine erhebliche Verschlechterung des Gesundheitszustands des Patienten bewirken können.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016 EN 60601-1-8:2007/A11:2017	Risikomanagement für Medizinprodukt Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten Elektrische Sicherheit Alarmsysteme	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG

90	18.5.	Die Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass die Gefahr der Entstehung elektromagnetischer Interferenzen, die das betreffende Produkt oder in der vorgesehenen Umgebung befindliche weitere Produkte oder Ausrüstungen in deren Funktion beeinträchtigen können, so weit wie möglich verringert wird.	J	EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016 EN 60601-1:2006/A1:2013 EN 60601-1-2:2015	Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten Elektrische Sicherheit Leistungsmerkmale Elektrische Sicherheit EMV	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik
91	18.6.	Die Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass sie eine Immunität gegenüber elektromagnetischen Interferenzen aufweisen, die einem bestimmungsgemäßen Betrieb angemessen ist.	J	EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016 EN 60601-1:2006/A1:2013	Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten Elektrische Sicherheit Leistungsmerkmale	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG
92	18.7.	Die Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass das Risiko von unbeabsichtigten Stromstößen am Patienten, Anwender oder einem Dritten sowohl bei normaler Verwendung des Produkts als auch beim Erstauftreten eines Defekts so weit wie möglich ausgeschaltet wird, vorausgesetzt, das Produkt wird gemäß den Angaben des Herstellers installiert und instand gehalten.	J	EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016 EN 60601-1:2006/A1:2013	Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten Elektrische Sicherheit	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG
93	18.8.	Die Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass sie so weit wie möglich vor einem unbefugten Zugriff, der das bestimmungsgemäße Funktionieren des Produkts behindern könnte, geschützt sind.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten Leistungsmarkierung Risikomanagement für Medizinprodukt	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
94	19.	<i>Besondere Anforderungen für aktive implantierbare Produkte.</i>				
94	19.1.	Aktive implantierbare Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass folgende Risiken ausgeschlossen oder so weit wie möglich verringert werden:				
94	a)	Risiken im Zusammenhang mit der Verwendung der Energiequellen, wobei bei der Verwendung von elektrischer Energie besonders auf Isolierung, Ableitströme und Erwärmung der Produkte zu achten ist.	J	EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016	Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
95	b)	Risiken im Zusammenhang mit medizinischen Eingriffen, insbesondere bei der Anwendung von Defibrillatoren oder Hochfrequenz-Chirurgiegeräten und	J	EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016	Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
96	c)	Risiken, die sich dadurch ergeben können, dass keine Wartung oder Kalibrierung vorgenommen werden kann, insbesondere Risiken im Zusammenhang mit – einer übermäßigen Zunahme der Ableitströme, – einer Alterung der verwendeten Werkstoffe, – einer übermäßigen Wärmeentwicklung des Produkts, – nachlassender Genauigkeit von Mess- oder Kontrollvorrichtungen.	J	EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016	Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
97	19.2.	Aktive implantierbare Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass Folgendes gewährleistet ist: – Zuverlässigkeit der Energiequelle – Zuverlässigkeit der Energiequelle	J	EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016	Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
98	19.3.	Aktive implantierbare Produkte und gegebenenfalls ihre Bestandteile müssen identifizierbar sein, damit erforderlichenfalls nach Feststellung eines potenziellen Risikos im Zusammenhang mit den Produkten und ihren Bestandteilen die notwendigen Maßnahmen getroffen werden können.	J	EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016	Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
99	19.4.	Aktive implantierbare Produkte weisen einen Code auf, anhand dessen sie und ihr Hersteller eindeutig identifiziert werden können (insbesondere in Bezug auf Art des Produkts und Herstellungsdatum); es muss möglich sein, diesen Code erforderlichenfalls ohne chirurgischen Eingriff zu lesen.	J	EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016	Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
100	20.	<u>Schutz vor mechanischen und thermischen Risiken.</u>				
100	20.1.	Die Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass Patienten und Anwender vor mechanischen Risiken, beispielsweise im Zusammenhang mit Widerstand gegen Bewegung, Instabilität und beweglichen Teilen, geschützt sind.	J	EN 62366-2:2015 EN 62366-1:2015 + AC:2015 EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Gebrauchstauglichkeit von Medizinprodukten Risikomanagement für Medizinprodukt	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik
101	20.2.	Die Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass die Risiken, die durch von den Produkten erzeugte mechanische Schwingungen bedingt sind, unter Berücksichtigung des technischen Fortschritts so weit wie möglich verringert werden, soweit diese Schwingungen nicht im Rahmen der vorgesehenen Anwendung beabsichtigt sind; dabei sind die vorhandenen Möglichkeiten zur Minderung der Schwingungen, insbesondere an deren Ursprung, zu nutzen.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Risikomanagement für Medizinprodukt	Nach 93/42/EWG Stand der Technik
102	20.3.	Die Produkte werden so ausgelegt und hergestellt, dass die Risiken, die durch von den Produkten erzeugten Lärm bedingt sind, unter Berücksichtigung des technischen Fortschritts so weit wie möglich verringert werden, soweit die akustischen Signale nicht im Rahmen der vorgesehenen Anwendung beabsichtigt sind; dabei sind die vorhandenen Möglichkeiten zur Minderung des Lärms, insbesondere an dessen Ursprung, zu nutzen.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN 60601-1-8:2007/A11:2017	Risikomanagement für Medizinprodukt Elektrische Sicherheit Alarmsysteme	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik

103	20.4.	Vom Anwender oder einer anderen Person zu bedienende Endeinrichtungen und Anschlüsse an Energiequellen für den Betrieb mit elektrischer, hydraulischer oder pneumatischer Energie oder mit Gas werden so ausgelegt und konstruiert, dass alle möglichen Risiken so weit wie möglich verringert werden.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016 EN 60601-1:2006/A1:2013	Risikomanagement für Medizinprodukt Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten Elektrische Sicherheit Leistungsmerkmale	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik
104	20.5.	Fehler bei der Montage oder erneuten Montage bestimmter Teile, die ein Risiko verursachen könnten, werden durch die Auslegung und Konstruktion dieser Teile unmöglich gemacht oder anderfalls durch Hinweise auf den Teilen selbst und/oder auf ihrem Gehäuse verhindert. Die gleichen Hinweise werden auf beweglichen Teilen und/oder auf ihrem Gehäuse angebracht, wenn die Kenntnis von der Bewegungsrichtung für die Vermeidung eines Risikos notwendig ist.	J	EN 62366-1:2015 + AC:2015 EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07	Gebrauchstauglichkeit von Medizinprodukten Risikomanagement für Medizinprodukt	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik
105	20.6.	Zugängliche Teile von Produkten (Teile oder Bereiche, die Wärme abgeben oder bestimmte Temperaturen erreichen sollen, ausgenommen) sowie deren Umgebung dürfen keine Temperaturen erreichen, die bei normalen Anwendungsbedingungen eine Gefährdung darstellen können.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016 EN 60601-1:2006/A1:2013	Risikomanagement für Medizinprodukt Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten Elektrische Sicherheit Leistungsmerkmale	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik
106	21.	<i>Schutz vor Risiken für den Patienten oder Anwender durch Produkte, die Energie oder Stoffe abgeben.</i>				
107	21.1.	Produkte, die zur Abgabe von Energie oder Stoffen an den Patienten bestimmt sind, werden so ausgelegt und hergestellt, dass die abzugebende Menge zur Gewährleistung der Sicherheit von Patient und Anwender mit ausreichender Genauigkeit eingestellt und diese Einstellung beibehalten werden kann.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016	Risikomanagement für Medizinprodukt Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik
108	21.2.	Die Produkte werden mit Vorrichtungen ausgestattet, die jegliche Störung der abgegebenen Menge von Energie oder Stoffen, die eine Gefahr darstellen kann, verhindern und/oder signalisieren. Die Produkte werden mit geeigneten Vorrichtungen ausgestattet, welche die unbeabsichtigte gefährlich überhöhte Abgabe von Energie oder von Stoffen durch die Energiequelle und/oder die Quelle von Stoffen verhindern.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016	Risikomanagement für Medizinprodukt Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik
109	21.3.	Die Funktion von Bedienungs- und Anzeigeeinrichtungen wird auf den Produkten deutlich angegeben. Sind die Anweisungen für die Anwendung des Produkts auf diesem selbst angebracht oder werden die Betriebs- oder Regelungsparameter visuell angezeigt, so müssen diese Angaben für den Anwender und gegebenenfalls den Patienten verständlich sein.	J	EN ISO 14971:2012 DIN EN ISO 14971:2020-07 EN 45502-1:1997 EN 45502-1:2016 EN 1041:2008	Risikomanagement für Medizinprodukt Sicherheit, Aufschriften und Informationen von aktiven, implantierbaren Medizinprodukten	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik Stand der Technik
110	22.1.	<i>Schutz vor den Risiken durch Medizinprodukte, für die der Hersteller die Anwendung durch Laien vorsieht.</i> Produkte zur Anwendung durch Laien werden so ausgelegt und hergestellt, dass sie ihre Zweckbestimmung unter Berücksichtigung der Fertigkeiten und Möglichkeiten der Laien sowie der Auswirkungen der normalweise zu erwartenden Schwankungen in der Verfahrensweise und der Umgebung der Laien erfüllen können. Die vom Hersteller beigelieferten Angaben und Anweisungen sind für den Laien leicht verständlich und anwendbar. Produkte zur Anwendung durch Laien werden so ausgelegt und hergestellt, dass — gewährleistet ist, dass das Produkt vom vorgesehenen Anwender — erforderlichenfalls nach angemessener Schulung und/oder Aufklärung — in allen Bedienungsphasen sicher und fehlerfrei verwendet werden kann, — so weit wie möglich und angemessen die durch unbeabsichtigtes Schneiden oder Stechen — etwa durch Injektionsnadeln — verursachten Risiken verringert werden und — das Risiko einer falschen Handhabung des Produkts oder gegebenenfalls einer falschen Interpretation der Ergebnisse durch den vorgesehenen Anwender so gering wie möglich gehalten wird.	J	EN 62366-1:2015 + AC:2015 EN 60601-1-6:2010	Gebrauchstauglichkeit von Medizinprodukten Elektrische Sicherheit Gebrauchstauglichkeit	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik
111	22.2.	— so weit wie möglich und angemessen die durch unbeabsichtigtes Schneiden oder Stechen — etwa durch Injektionsnadeln — verursachten Risiken verringert werden und — das Risiko einer falschen Handhabung des Produkts oder gegebenenfalls einer falschen Interpretation der Ergebnisse durch den vorgesehenen Anwender so gering wie möglich gehalten wird.	J	EN 62366-1:2015 + AC:2015 EN 60601-1-6:2010	Gebrauchstauglichkeit von Medizinprodukten Elektrische Sicherheit Gebrauchstauglichkeit	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik
112	22.3.	Produkte zur Anwendung durch Laien werden, soweit angemessen, mit einem Verfahren versehen, anhand dessen der Laie — kontrollieren kann, ob das Produkt bei der Anwendung bestimmungsgemäß arbeitet wird, und — gegebenenfalls gewarnt wird, wenn das Produkt kein gültiges Ergebnis erzielt hat.	J	EN 62366-1:2015 + AC:2015 EN 60601-1-6:2010	Gebrauchstauglichkeit von Medizinprodukten Elektrische Sicherheit Gebrauchstauglichkeit	Nach 93/42/EWG Stand der Technik Nach 93/42/EWG Stand der Technik
113	23.	KAPITEL III ANFORDERUNGEN AN DIE MIT DEM PRODUKT GELIEFERTEN INFORMATIONEN <i>Kennzeichnung und Gebrauchsanweisung</i> Allgemeine Anforderungen an die vom Hersteller gelieferten Informationen Jedem Produkt werden die notwendigen Angaben beifügt, die die Identifizierung des Produkts und des Herstellers ermöglichen, sowie alle für den Anwender oder gegebenenfalls dritte Personen relevanten Informationen über die Sicherheit und Leistung des Produkts. Diese Angaben können auf dem Produkt selbst, auf der Verpackung oder in der Gebrauchsanweisung angebracht sein und werden — falls der Hersteller über eine Website verfügt — dort bereitgestellt und aktualisiert, wobei Folgendes zu berücksichtigen ist:	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2021	Informationen von Medizinprodukten Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745

113	a)	Medium, Format, Inhalt, Lesbarkeit und Anbringungsstelle der Kennzeichnung und der Gebrauchsanweisung eignen sich für das jeweilige Produkt, seine Zweckbestimmung und die technischen Kenntnisse, die Erfahrung, Ausbildung oder Schulung der vorgesehener Anwender. Insbesondere ist die Gebrauchsanweisung so zu verfassen, dass sie von dem vorgesehener Anwender ohne Schwierigkeiten verstanden wird, und gegebenenfalls mit Zeichnungen und Schaubildern zu ergänzen.	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2022	Informationen von Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
114	b)	Die für die Kennzeichnung vorgeschriebenen Angaben werden auf dem Produkt selbst angebracht. Ist dies nicht praktikabel oder angemessen, so können einige oder alle Informationen auf der Verpackung jeder Einheit und/oder auf der Verpackung mehrerer Produkte angebracht sein.	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2023	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
115	c)	Kennzeichnungen werden in vom Menschen lesbare Form vorgelegt und können durch maschinenlesbare Informationen wie Radiofrequenz-Identifizierung („RFID“) oder Strichcodes ergänzt werden.	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2024	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
116	d)	Die Gebrauchsanweisung wird zusammen mit dem Produkt bereitgestellt. Eine Gebrauchsanweisung ist für Produkte der Klassen I und IIa ausnahmsweise entbehrlich, wenn eine sichere Anwendung dieser Produkte ohne Gebrauchsanweisung gewährleistet ist und sofern an anderer Stelle dieses Abschnitts nichts anderes angegeben ist.	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2025	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
117	e)	Werden mehrere Produkte an einen einzigen Anwender und/oder Ort geliefert, so kann eine einzige Ausfertigung der Gebrauchsanweisung beigelegt werden, wenn dies mit dem Käufer, welcher in jedem Fall kostenlos weitere Exemplare anfordern kann, so vereinbart wurde.	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2026	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
118	f)	Gebrauchsanweisungen können dem Anwender im Umfang und nur nach den Modalitäten, die in der Verordnung (EU) Nr. 207/2012 oder in gemäß der genannten Verordnung erlassenen Durchführungsbestimmungen beschrieben sind, in anderer Form als in Papierform (z. B. elektronisch) beigelegt werden.	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2027	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
119	g)	Restriktionen, die dem Anwender und/oder Dritten mitzuteilen sind, werden in die vom Hersteller gelieferten Informationen als Beschränkungen, Kontraindikationen, Vorsichtsmaßnahmen oder Warnungen aufgenommen.	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2028	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
120	h)	Wo dies angebracht ist, werden die vom Hersteller bereitgestellten Angaben in Form von international anerkannten Symbolen gemacht. Gegebenenfalls verwendete Symbole oder Identifizierungsfarben entsprechen den harmonisierten Normen oder Spezifikationen. Gibt es keine derartigen harmonisierten Normen oder Spezifikationen für den betreffenden Bereich, so werden die Symbole und Identifizierungsfarben in der beigegebenen Produktdokumentation erläutert.	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2029	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
121	a)	23.2. Angaben auf der Kennzeichnung Die Kennzeichnung enthält alle folgenden Angaben: a) den Namen oder Handelsnamen des Produkts;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2030 EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2031	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745

122	b)	alle unbedingt erforderlichen Angaben, aus denen der Anwender ersehen kann, warum es sich bei dem Produkt, dem Packungsinhalt sowie der Zweckbestimmung eines Produkts, sofern diese für den Anwender nicht offensichtlich ist, handelt;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2032	Informationen von Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
123	c)	den Namen, den eingetragenen Handelsnamen oder die eingetragene Handelsmarke des Herstellers und die Anschrift seiner eingetragenen Niederlassung;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2033	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
124	d)	hat der Hersteller seine eingetragene Niederlassung außerhalb der Union, den Namen des bevollmächtigten Vertreters und die Anschrift der eingetragenen Niederlassung des Bevollmächtigten;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2034	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
125	e)	gegebenenfalls den Hinweis, dass das Produkt folgende Bestandteile enthält: — ein Arzneimittel, einschließlich eines Derivats aus menschlichem Blut oder Plasma), oder — Gewebe oder Zellen menschlichen Ursprungs oder ihre Derivate oder — Gewebe oder Zellen tierischen Ursprungs oder ihre Derivate im Sinne der Verordnung (EU) Nr. 722/2012;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2035	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
126	f)	gegebenenfalls nach Abschnitt 10.4.5 gekennzeichnete Angaben;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2036	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
127	g)	die Losnummer oder die Seriennummer des Produkts nach dem Wort „LOSNUMMER“ oder „SERIENNUMMER“ oder gegebenenfalls einem gleichwertigen Symbol;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2037	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
128	h)	den UDI-Träger gemäß Artikel 27 Absatz 4 und Anhang VII Teil C;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2038	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
129	i)	eine eindeutige Angabe der Frist, innerhalb der das Produkt sicher verwendet oder implantiert werden kann, die mindestens das Jahr und den Monat umfasst, sofern dies zweckdienlich ist;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2039	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
130	j)	fehlt die Angabe des Datums, bis zu dem das Produkt sicher verwendet werden kann, so ist das Herstellungsdatum zu nennen. Das Herstellungsdatum kann als Teil der Los- oder Seriennummer angegeben werden, sofern das Datum klar daraus hervorgeht;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2040	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
131	k)	gegebenenfalls einen Hinweis auf besondere Lagerungs- und/oder Handhabungsbedingungen;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2041	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745

132	l)	wird das Produkt steril geliefert, einen Hinweis auf den sterilen Zustand und das Sterilisationsverfahren;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2042	Informationen von Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
133	m)	Warnhinweise oder zu ergreifende Vorsichtsmaßnahmen, die dem Anwender des Produkts oder anderen Personen unverzüglich mitgeteilt werden müssen. Diese Angaben können auf ein Mindestmaß beschränkt sein, werden dann aber in der Gebrauchsanweisung unter Berücksichtigung der vorgesehenen Anwender ausführlicher dargelegt;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2043	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
134	n)	ist das Produkt für den einmaligen Gebrauch vorgesehen, einen Hinweis auf diesen Sachverhalt. Der Hinweis des Herstellers auf den einmaligen Gebrauch muss in der gesamten Union einheitlich sein;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2044	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
135	o)	falls es sich um ein aufbereitetes Produkt zum Einmalgebrauch handelt, einen Hinweis auf diesen Sachverhalt, die Anzahl der bereits durchlaufenen Aufbereitungszyklen und mögliche Beschränkungen hinsichtlich der Anzahl der Aufbereitungszyklen;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2045	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
136	p)	bei einer Sonderanfertigung die Aufschrift „Sonderanfertigung“;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2046	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
137	q)	einen Hinweis, dass es sich bei dem Produkt um ein Medizinprodukt handelt. Ist das Produkt lediglich für klinische Prüfungen vorgesehen, die Aufschrift „ausschließlich für klinische Prüfungen“;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2047	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
138	r)	bei Produkten, die aus Stoffen oder aus Kombinationen von Stoffen bestehen, die dazu bestimmt sind, durch eine Körperöffnung oder durch Anwendung auf der Haut in den menschlichen Körper eingeführt zu werden, und die vom menschlichen Körper aufgenommen oder lokal im Körper verteilt werden, die qualitative Gesamtzusammensetzung des Produkts und quantitative Informationen zu dem(n) Hauptbestandteil(en), der (die) für das Erreichen der angestrebten Hauptwirkung verantwortlich ist (sind);	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2048	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
139	s)	bei aktiven implantierbaren Produkten die Seriennummer und bei anderen implantierbaren Produkten die Seriennummer oder die Losnummer.	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2049	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
23.3.		Angaben auf der Verpackung, die den sterilen Zustand eines Produkts aufrecht erhält („Sterilverpackung“); Die folgenden Angaben sind auf der Sterilverpackung angebracht:	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2050	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
140	a)	Eine Kennzeichnung der Sterilverpackung als solche;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2051	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745

151	b)	die Zweckbestimmung des Produkts mit einer genauen Angabe der Indikationen, Kontraindikationen, Patientenzielgruppen) und vorgesehener Anwender, soweit zutreffend;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2063	Informationen von Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
152	c)	gegebenenfalls nähere Angaben zu dem zu erwartenden klinischen Nutzen;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2064	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
153	d)	gegebenenfalls Links zu dem Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung gemäß Artikel 32;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2065	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
154	e)	die Leistungsmerkmale des Produkts;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2066	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
155	f)	gegebenenfalls die Angaben, anhand deren ein Angehöriger der Gesundheitsberufe überprüfen kann, ob das Produkt geeignet ist, und die entsprechende Software und die entsprechenden Zubehörteile auswählen kann;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2067	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
156	g)	etwaige Restriktionen, Kontraindikationen und alle unerwünschten Nebenwirkungen, einschließlich der dem Patienten in diesem Zusammenhang mitzuteilenden Informationen;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2068	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
157	h)	vom Anwender für die ordnungsgemäße Verwendung des Produkts benötigte Spezifikationen, z. B. bei einem Produkt mit Messfunktion Angabe der erforderlichen Ablesegenauigkeit;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2069	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
158	i)	Erläuterung einer vor oder während der Verwendung des Produkts möglicherweise erforderlichen Vorbehandlung oder Aufbereitung wie Sterilisation, Endmontage, Kalibrierung, einschließlich des Desinfektionsgrads, der erforderlich ist, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten, und aller Methoden, die zur Erreichung dieses Desinfektionsgrads zur Verfügung stehen;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2070	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
159	j)	möglicherweise erforderliche besondere Einrichtungen, besondere Schulungen oder spezifische Qualifikationen des Produktanwenders und/oder Dritter;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2071	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
160	k)	alle Angaben, mit denen überprüft werden kann, ob das Produkt ordnungsgemäß installiert wurde und für den sicheren und vom Hersteller beabsichtigten Betrieb bereit ist, sowie gegebenenfalls — Angaben zur Art und Häufigkeit präventiver und regelmäßiger Instandhaltungsmaßnahmen sowie zur eventuellen vorbereitenden Reinigung oder Desinfektion, — Angabe der Verbrauchskomponenten und wie diese zu ersetzen sind, — Angaben zu der möglicherweise erforderlichen Kalibrierung, mit der der ordnungsgemäße und sichere Betrieb des Produkts während seiner erwarteten Lebensdauer gewährleistet wird, und — Verfahren zum Ausschuss der Risiken, denen an der Installation, Kalibrierung oder Wartung des Produkts beteiligte Personen ausgesetzt sind;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2072	Informationen von Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745

161	j)	wird das Produkt steril geliefert, Verfallsdatum für den Fall, dass die Sterilverpackung vor der Verwendung des Produkts beschädigt oder versehentlich geöffnet wird;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2073	Informationen von Medizinprodukten Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
162	m)	wird das Produkt nicht steril geliefert und ist es dafür bestimmt, vor der Verwendung sterilisiert zu werden, eine angemessene Anleitung zur Sterilisation;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2074	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
163	n)	bei wiederverwendbaren Produkten Angaben über geeignete Aufbereitungsverfahren, z. B. zur Reinigung, Desinfektion, Verpackung und gegebenenfalls über das validierte Verfahren zur erneuten Sterilisation entsprechend dem/ den Mitgliedstaat(en), in dem/ denen das Produkt in Verkehr gebracht worden ist. Es ist deutlich zu machen, woran zu erkennen ist, dass das Produkt nicht mehr wiederverwendet werden sollte, z. B. Anzeichen von Materialabnutzung oder die Höchstzahl erlaubter Wiederverwendungen;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2075	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
164	o)	gegebenenfalls einen Hinweis, dass das Produkt nur wiederverwendet werden kann, nachdem es zur Erfüllung der grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen unter der Verantwortung des Herstellers aufbereitet worden ist;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2076	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
165	p)	sofern das Produkt einen Hinweis trägt, dass es für den einmaligen Gebrauch bestimmt ist, Informationen über bekannte Merkmale und technische Faktoren, von denen der Hersteller weiß, dass sie eine Gefahr darstellen könnten, wenn das Produkt wiederverwendet würde. Diese Angabe beruht auf einem spezifischen Abschnitt der Dokumentation des Herstellers zum Risikomanagement, in dem diese Merkmale und technischen Faktoren genau beschrieben werden. Ist gemäß Abschnitt 23.1 Buchstabe d keine Gebrauchsanweisung erforderlich, werden diese Angaben dem Anwender auf Anfrage zugänglich gemacht;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2077	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
166	q)	bei Produkten, die zur gemeinsamen Verwendung mit anderen Produkten bestimmt sind, und/oder Ausrüstung des allgemeinen Bedarfs: — die Angaben, die für die Wahl der für eine sichere Kombination geeigneten Produkte oder Ausrüstungen erforderlich sind, und/oder — Angaben zu allen bekannten Einschränkungen hinsichtlich der Kombination von Produkten und Ausrüstungen,	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2078	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
167	r)	für den Fall, dass das Produkt zu medizinischen Zwecken Strahlung aussendet: — ausführliche Angaben zur Beschaffenheit, Art und gegebenenfalls Intensität und Verteilung dieser Strahlung, — die Möglichkeiten, den Patienten, Anwender oder Dritten während der Verwendung des Produkts vor unbeabsichtigter Strahlenbelastung zu schützen,	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2079	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
168	s)	Hinweise, die den Anwender und/oder Patienten über etwaige Warnungen, Vorsichtshinweise, Kontraindikationen, zu ergreifende Maßnahmen sowie Verwendungsbeschränkungen im Zusammenhang mit dem Produkt informieren. Diese Hinweise ermöglichen dem Anwender gegebenenfalls die Aufklärung des Patienten über etwaige Warnungen, Vorsichtshinweise, Kontraindikationen, zu ergreifende Maßnahmen sowie Verwendungsbeschränkungen im Zusammenhang mit dem Produkt. Die Informationen decken gegebenenfalls folgende Bereiche ab: — Warnungen, Vorsichtshinweise und/oder zu ergreifende Maßnahmen bei Fehlfunktionen des Produkts oder Leistungsänderungen, die die Sicherheit beeinträchtigen könnten, — Warnungen, Vorsichtshinweise und/oder zu ergreifende Maßnahmen im Zusammenhang mit nach vernünftigem Ermessen vorhersehbaren äußeren Einwirkungen oder Umgebungsbedingungen wie z. B. Magnetfeldern, elektrischen und elektromagnetischen Fremdeinflüssen, elektrostatischen Entladungen, Strahlung in Verbindung mit Diagnose- und Therapieverfahren, Druck, Feuchtigkeit oder Temperatur; — Warnungen, Vorsichtshinweise und/oder zu ergreifende Maßnahmen im Zusammenhang mit den Risiken wechselseitiger Störungen, die entstehen, wenn das Produkt nach vernünftigem Ermessen vorhersehbar bei speziellen diagnostischen Untersuchungen, Bewertungen oder therapeutischen Behandlungen oder anderen Verfahren zugegen ist, wie z. B. vom Produkt ausgehende elektromagnetische Interferenz, durch die andere Ausrüstungen beeinträchtigt werden;	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2080	Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen von	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745

169	<p>— falls das Produkt dazu bestimmt ist, Arzneimittel, Gewebe oder Zellen menschlichen oder tierischen Ursprungs oder ihre Derivate oder biologische Stoffe abzugeben, mögliche Beschränkungen oder Unverträglichkeiten hinsichtlich der Wahl der abzugebenden Stoffe;</p> <p>— Warnungen, Vorsichtshinweise und/oder Beschränkungen im Zusammenhang mit dem Arzneimittel oder biologischem Material, das als integraler Bestandteil in das Produkt aufgenommen wird, und</p> <p>— Vorsichtshinweise im Zusammenhang mit dem Produkt aufgenommenen Werkstoffen, die aus CMR- Stoffen oder endokrinen wirkenden Stoffen bestehen oder diese enthalten, oder die zu einer Sensibilisierung oder einer allergischen Reaktion beim Patienten oder Anwender führen könnten</p>	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2082	<p>Informationen von Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen</p> <p>Informationen von Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen</p>	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
170	<p>bei implantierbaren Produkten die gesamten qualitativen und quantitativen Informationen zu den Werkstoffen und Stoffen, mit denen Patienten in Berührung kommen können;</p>	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2084	<p>Informationen von Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen</p>	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
171	<p>Warnungen oder Vorsichtshinweise, die im Hinblick auf eine sichere Entsorgung des Produkts, seines Zubehörs oder der gegebenenfalls verwendeten Verbrauchsmaterialien zu berücksichtigen sind. Diese Informationen decken gegebenenfalls folgende Bereiche ab: — Infektionen oder mikrobiologische Gefahren wie z. B. Explantate, Nadeln oder chirurgische Geräte, die mit potenziell infektiösen Stoffen menschlichen Ursprungs kontaminiert wurden, und — physikalische Gefahren wie z. B. durch scharfe Kanten. Ist gemäß Abschnitt 23.1 Buchstabe d keine Gebrauchsanweisung erforderlich, werden diese Angaben dem Anwender auf Anfrage zugänglich gemacht;</p>	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2085	<p>Informationen von Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen</p>	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
172	<p>bei Produkten zur Anwendung durch Laien Angabe der Umstände, unter denen der Benutzer einen Angehörigen der Gesundheitsberufe um Rat fragen sollte;</p>	NA	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2086	<p>Informationen von Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen</p>	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
173	<p>bei den Produkten, die gemäß Artikel 1 Absatz 2 unter die vorliegende Verordnung fallen, Informationen zum Nichtvorhandensein eines klinischen Nutzens und zu den Risiken im Zusammenhang mit der Verwendung des Produkts;</p>	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2087	<p>Informationen von Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen</p>	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
174	<p>Ausstellungsdatum der Gebrauchsanweisung oder, falls diese überarbeitet wurde, Ausstellungsdatum und Kennnummer der neuesten Fassung der Gebrauchsanweisung;</p>	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2088	<p>Informationen von Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen</p>	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
175	<p>einen Hinweis an den Anwender und/oder den Patienten, dass alle im Zusammenhang mit dem Produkt aufgetretenen schwerwiegenden Vorfälle dem Hersteller und der zuständigen Behörde des Mitgliedstaats, in dem der Anwender und/oder der Patient niedergelassen ist, zu melden sind;</p>	J	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2089	<p>Informationen von Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen</p>	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
176	<p>Patenten mit einem implantierten Produkt gemäß Artikel 18 zur Verfügung zu stellende Informationen;</p>	NA	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2090	<p>Informationen von Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen</p>	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745
177	<p>bei Produkten, zu deren Bestandteilen programmierbare Elektroniksysteme, einschließlich Software, gehören, oder Produkte in Form einer Software enthalten, Mindestanforderungen bezüglich Hardware, Eigenschaften von IT-Netzen und IT-Sicherheitsmaßnahmen einschließlich des Schutzes vor unbefugtem Zugriff, die für den bestimmungsgemäßen Einsatz der Software erforderlich sind.</p>	NA	EN 1041:2008 EN ISO 15223-1:2091	<p>Informationen von Medizinprodukte Herstellern/ Gebrauchsanweisung Verwendung von Symbolen, Kennzeichnungen und zu liefernde Informationen</p>	Nach 93/42/EWG Nach 2017/745

Lebenslauf

Name	Barth
Vorname	Tobias
Staatsangehörigkeit	deutsch
Geburtsdatum	09.02.1993
Geburtsort, -land	Hamburg, Deutschland
08.1999- 08.2003	Grundschule Sethweg in Hamburg
08.2003–08.2011	Gymnasium Bondenwald in Hamburg
08.2011–09.2012	Work & Travel Australien
09.2012–03.2016	Studium an der Technischen Universität Hamburg in Hamburg Abschluss: Bachelor of Science (B.Sc.) Maschinenbau, Schwerpunkt: Biomechanik, Durchschnittsnote: 2,7
03.2016–02.2019	Studium an der Technischen Universität Hamburg in Hamburg Abschluss: Master of Science (M.Sc.) Medizingenieurwesen, Schwerpunkt: Medizin- und Regelungstechnik, Durchschnittsnote: 1,6
05.2019–12.2021	Wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Technische Universität Hamburg
12.2022–heute	Wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Implatronic GmbH
03.2019–heute	Ingenieur bei dem BG Klinikum Hamburg gGmbH
08.2023–heute	Wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Fraunhofer IMTE – Abteilung: Clinical Affairs/Regulatory Affairs
10.2023–heute	Entwicklungsingenieur bei der Innovations Medical GmbH