



Schlussbericht

Forschungsvorhaben 16A
„Smart Implants – Energieversorgung und
Datenmanagement für aktive Langzeitimplantate“

Teilvorhaben der Universitätsmedizin Rostock
„Strukturmechanische Simulationen und biokompatibles
Packaging für aktive Langzeitimplantate“

FKZ 03ZZ0929A

Förderzeitraum 1.1.2020 – 31.12.2022

im Unternehmen Region-Programm
„Zwanzig20 – Partnerschaft für Innovation“
des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Verbundpartner:

Antragsteller/Einrichtungen		Ansprechpartner	Hauptarbeitspunkt
BIOTRONIK SE & Co. KG Berlin	BIO	Dr. V. Lang Dr. H.-J. Wildau J. Palm, A. Gute Dr. A. Arndt Dr. P. Liebisch	AP 1, AP 2, AP 3, AP 4
Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V.	IIB	Dipl.-Ing. S. Pfensig Dr. S. Siewert Prof. Dr. K.-P. Schmitz	AP 1, AP 4
LITRONIK Batterietechnologie GmbH	LIT	Dr. T. Traulsen Dr. J. P. Müller R. Staub H. Hammer	AP 2, AP 3, AP 4
Universitätsmedizin Rostock (UMR)			
Institut für Biomedizinische Technik	IBMT	Dr. W. Schmidt Prof. Dr. N. Grabow	AP 1, AP 2, AP 4

Inhalt

1. Aufgabenstellung	1
2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde.....	1
3. Planung und Ablauf des Vorhabens.....	2
4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde	5
5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen	8
6. Verwendung der Zuwendung und erzieltes Ergebnis	8
7. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises.....	9
8. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit.....	9
9. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans.....	10
10. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen.....	11
11. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse	11
12. Anhang zu Punkt 6 – Ausführliche Darstellung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ereignisse.....	12

1. Aufgabenstellung

Das Ziel des Forschungsvorhabens 16A bestand in der Nutzung von Möglichkeiten von Smart Implants in Diagnostik und Therapie zur Verbesserung von Implantatfunktionen. Im Besonderen sollten Aspekte der Miniaturisierung der Energieversorgung für aktive Implantate und damit verbundene Fragestellungen wie elektrochemische Modelle, thermische und strukturmechanische Untersuchungen sowie Datenmanagement und struktur- und strömungsmechanische Aspekte von Implantaten im Blutstrom bearbeitet werden.

Im Teilvorhaben erfolgte die Fokussierung auf folgende Punkte:

- Ganzheitlicher Batterie- und Implantatentwurf durch Integration strukturmechanischer Modellierung der Energiequelle als Teil der miniaturisierten Implantatgeometrie
- Mikrostrukturanalyse von Batteriekompartimenten in Abhängigkeit von Alterung und Entladezustand
- Analyse von Material und funktionalen Oberflächen für ein antiinflammatorisches Packaging und Coating im Hinblick auf Funktionalität und Biokompatibilität, speziell Hämolkompatibilität

Numerische Simulationen des mechanischen Designs unter Berücksichtigung von Materialeigenschaften und Worst-Case-Szenarien sollten präzisere Vorhersagen des mechanischen Verhaltens im Betriebsfall sowie während der Fertigung ermöglichen. Durch optimiertes Packaging sollte das Thromboserisiko verringert und gleichzeitig die Funktionalität als Langzeitimplantat erhalten werden.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Bei der Themenwahl und der Strukturierung des Vorhabens wurden die RESPONSE-Leitprojekte, im Speziellen „Medizintechnische Zukunftswerkzeuge“, besonders berücksichtigt. Ein besonderer Bezug besteht zum Forschungsvorhaben 16 „Smart Implants“, das entsprechend den Empfehlungen des RESPONSE-Beirates vom 17.7.2017 initiiert wurde.

Das Ziel von FV 16 bestand in der Nutzung von Möglichkeiten von Smart Implants in Diagnostik und Therapie zur Verbesserung von Implantatfunktionen. Schwerpunkt waren Implantate für den Herz-Kreislauf-Bereich. Der Begriff „Smart Implants“ (Intelligente Implantate) wurde in diesem Zusammenhang auf Implantate mit elektrischer Mess- und/oder Steuerfunktion angewendet, aber darüber hinaus auch auf innovative biomechanische, werkstoffwissenschaftliche und biologische Ansätze im Zusammenhang mit aktiven Implantaten erweitert.

Das hier vorgestellte eigenständige Forschungsvorhaben 16A hat die vom RESPONSE-Beirat vorgeschlagene Erweiterung der Thematik aufgegriffen. Neue Schwerpunkte waren nun

insbesondere IT-Technologien in aktiven und passiven Implantaten, Aspekte der Miniaturisierung der Energieversorgung für aktive Implantate und damit verbundene Fragestellungen (elektrochemische Modelle, thermische sowie strukturmechanische Untersuchungen), das hämokompatible Packaging bei gleichzeitiger Wahrung von Sensorfunktionen sowie struktur- und strömungsmechanische Aspekte von Implantaten im Blutstrom.

Im Teilvorhaben der Universitätsmedizin Rostock wurden strukturmechanische und Mikrostrukturuntersuchungen durchgeführt, um Beiträge zu Batteriemodellen zu liefern. Diese Beiträge standen und stehen im engen Zusammenhang mit Forschungsleistungen der Unternehmenspartner BIOTRONIK und LITRONIK. Zudem wurden Forschungsleistungen zum optimalen Packaging von Mikrosensoren erbracht.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Die geplanten Arbeitspakete innerhalb des Teilvorhabens der Universitätsmedizin Rostock konnten erfolgreich bearbeitet werden. Der zeitliche Ablauf der Arbeitspakete ist im Folgenden dargestellt, Tab. 1.

Tab. 1: Arbeitsplanung für das Teilverfahren der Universitätsmedizin Rostock im Forschungsvorhaben 16A

			2020												2021												2022											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
AP1	Parametrisches Batteriemodell																																					
AP1.4	Thermomechanisches Modell																																					
AP1.4 A	Numerische strukturmechanische Simulationen des Herzschrittmacher-Gehäuses (IBMT)																																					
AP2	Batteriedesignparameter																																					
AP2.1	Essentielle Designparameter																																					
AP2.1 D	Mikrostrukturanalyse von Batteriekompartimenten in Abhängigkeit von Alterung und Entladestand (IBMT)																																					
AP 4.5	Optimierung von Implantatbatterien für Miniaturisierung, Packaging & Biokompatibilität																																					
AP4.5 A	Untersuchungen zum funktionsgerechten Packaging von miniaturisierten batteriegestützten Implantaten (IBMT)																																					
AP4.5 B	Untersuchungen zur Biokompatibilität von Packaging-Varianten (IBMT)																																					
MS	Meilenstein																																					
1	Thermomechanische Modellierung und Batteriedesignparameter																																					
4	Mikrostrukturanalyse von Batteriekompartimenten																																					
5	Optimierung von Energiezellen und Energiermanagement																																					

Meilensteine im Berichtszeitraum

MS Nr.	Meilensteine	betreffende Hauptarbeitspakete
Zeitpunkt	techn. Zielparameter	
MS 1	Thermomechanische Modellierung und Batteriedesignparameter	AP 1, AP 2
Monat 20	<p>Ziel: Mit Hilfe numerischer strukturmechanischer Simulationen soll es ermöglicht werden, Beiträge zur Designentwicklung von Herzschrittmacher-Gehäusen zu leisten. Es soll ein FE-Modell des Gehäuses vorliegen, das in ersten Punkten experimentell bestätigt wurde.</p> <p>Entscheidungspunkt: Kann mit dem erstellten Modell gerechnet werden? Konnten Prototypen von Batterien bereitgestellt werden? Sind die Ergebnisse durch Experimente an Prototypen validierbar? Sind die Voraussetzungen für die anschließende thermomechanische Charakterisierung geschaffen worden?</p> <p>Bei Bedarf sind Anpassungen im Arbeitsplan vorzunehmen, die die Intensität der Arbeiten bzw. die Ausrichtung auf spezielle Teilkomponenten des FE-Modells betreffen.</p> <p>Beitrag des Teilvorhabens UMR: Darstellung der FE-Analyse mit erfolgreicher Konvergenzstudie.</p>	
MS 4	Mikrostrukturanalyse von Batteriekompartimenten	AP 2
Monat 26	<p>Ziel: Darstellung der Mikrostruktur von Batteriekompartimenten in Abhängigkeit vom Lade- bzw. Entladezustand einschließlich der dazu erforderlichen Entwicklung und Anpassung von Analysemethoden</p> <p>Entscheidungspunkt: Konnten die Mikrostrukturen der Batterie, insbesondere Anode, Kathode und Elektrolyt mit ausreichender Auflösung charakterisiert werden? Wie verändern sich die Mikrostrukturen beim Entladen und ggf. Laden? Sind daraus qualitätsbestimmende Kennwerte abzuleiten? Können Methoden und Ergebnisse für die Fortführung der Untersuchungen beim Projektpartner LIT genutzt werden?</p> <p>Bei Bedarf sind die Anforderungen zu präzisieren bzw. die Methoden an die technischen Fragestellungen anzupassen.</p> <p>Beitrag des Teilvorhabens UMR: Präsentation der Methoden und Ergebnisse von Mikrostrukturuntersuchungen mit zusammenfassender Interpretation.</p>	
MS 5	Optimierung von Energiequellen und Energiemanagement	AP 4
Monat 32	<p>Ziel: Optimierung von Energiequellen von implantierbaren Drucksensoren hinsichtlich Energiemanagement und Monitoring, strömungsmechanischer Anpassung und funktionsgerechtem Packaging.</p> <p>Entscheidungspunkt: Liegen die notwendigen Übertragungsprotokolle vor und konnten relevante Messdaten gewonnen werden? Welche Parameter sind zur Steuerung der optimalen Datenübertragung relevant? Liegen bereits Erkenntnisse zur strömungsmechanischen Optimierung von Batterie- und Gesamimplantat vor, so dass sie bis zum Projektabschluss erfolgreich in das Design übernommen werden können? Welche Packaging-Variante ist technologisch realisierbar, biologisch wirksam zur Entzündungshemmung und funktionell in Bezug auf die Sensorfunktion des Implantats? Entscheidung über eine Präzisierung der Anforderungen bzw. die planmäßige Fortsetzung des AP.</p> <p>Beitrag des Teilvorhabens UMR: Präsentation der Konzepte und ihrer Umsetzung für ein entzündungshemmendes und mechanisch funktionelles Packaging.</p>	

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Die besondere Motivation für Forschung auf dem Gebiet der aktiven smarten Implantate wurde vor dem Hintergrund der Digitalisierung in vielen Bereichen der Gesellschaft, hierbei auch in der Medizintechnik, bereits im Antrag zum Forschungsvorhaben 16 „Smart Implants“ begründet. Das wurde auch durch das Forschungsförderprogramm des BMBF "Neue Elektroniksysteme für intelligente Medizintechnik (Smart Health)" im Rahmenprogramm der Bundesregierung für Forschung und Innovation 2016 bis 2020 "Mikroelektronik aus Deutschland – Innovationstreiber der Digitalisierung" unterstrichen. Im Folgenden wird der aktuelle Stand der Technologie skizziert, der die Grundlage für die neuen Arbeiten gebildet hat.

Wie in der Elektromobilität dienen Modelle auch in der Medizintechnik dazu, den Zusammenhang zwischen elektrochemischen Prozessen, elektrischen Lasten sowie thermomechanischen Randbedingungen quantitativ zu erfassen. Dabei sind verschiedene Größenordnungen und Vereinfachungen üblich, um die richtige Balance zwischen Vorhersage-Detailgenauigkeit einerseits und Rechenaufwand andererseits herzustellen [1].

Für Implantate werden Modellbeschreibungen zunehmend Zulassungsvoraussetzung, demonstrieren sie doch einerseits Technologieverständnis und stellen andererseits die wissenschaftliche Basis für die Validierung von Lebensdaueranforderungen dar [3]. Die quantitative Analyse der Varianz von Batterieleistung und Anwendungsszenarien eröffnet Wege zur Optimierung im Batteriedesign sowie den Nutzungsparametern [2,3,4] und kann auf Basis von Remote-Monitoring-Daten durch moderne Ansätze aus dem Bereich „Big Data“ effizient unterstützt werden [5,6]

Besonderer Schwerpunkt des Teilvorhabens waren die mechanische Modellierung und die Mikrostrukturanalyse von Batteriekompartimenten.

Generell gilt, dass die bestmögliche Kenntnis der Materialeigenschaften die Voraussetzung für eine erfolgreiche Modellbildung ist. Komplexe Strukturen und Interaktionen auf verschiedenen Skalen setzen eine umfangreiche Materialcharakterisierung voraus. Zentrale Parameter als Eingangsgrößen für Simulationsrechnungen sind z.B. Porositäten, Leitfähigkeiten und Korngrößenverteilungen [7,8]. Mechanische Aspekte des Batteriedesigns sind vor allem in der Miniaturisierung relevant [9,10], die thermische Simulation im Zusammenhang mit Erstfehlersicherheit [11] sowie Wiederaufladung.

1. Zou C, Manzie C, and Anwar S. Control-Oriented Modeling of a Lithium-Ion Battery for Fast Charging. IFAC Proceedings Volumes 47, no. 3 (2014): 3912–3917
2. Ramadesigan V, Northrop PWC, De S, Santhanagopalan S et al. Modeling and Simulation of Lithium-Ion Batteries from a Systems Engineering Perspective. Journal of The Electrochemical Society 159, no. 3 (January 1, 2012): R31–45. <https://doi.org/10.1149/2.018203jes>.
3. U.S. Food and Drug Administration. Implantable Devices That Contain Batteries Critical to Quality Inspection Pilot IMPLEMENTATION REPORT, <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/MedicalDeviceQualityandCompliance/UCM469128.pdf>.
4. Kim M, Kim YG, Chung SW, Kim CH. Measuring Variance between Smartphone Energy Consumption and Battery Life, Computer 47, 59–65 (2014).

5. Hou C, Wang J, Gao C. 2016. Design of Remote Monitoring and Evaluation System for UPS Battery Performance. International Journal of Service, Science and Technology.
6. Lee C, Wu C. Collecting and Mining Big Data for Electric Vehicle Systems Using Battery Modeling Data. in 2015 12th International Conference on Information Technology - New Generations 626–631 (2015). doi:10.1109/ITNG.2015.104]
7. Besechnard JO. Handbook of Battery Materials. Wiley-VCH; 1 edition (January 11, 1999).
8. Whittingham MS. Lithium Batteries and Cathode Materials, American Chemical Society (Oct 01, 2004). doi: 10.1021/cr020731c
9. Dunn R, Kafle J, Krause F et al. Electrochemical Analysis of Li-Ion Cells Containing Triphenyl Phosphate, Journal of the Electrochemical Society} (Oct , 2012). doi: 10.1149/2.081212jes
10. Greve L, Fehrenbach C. Mechanical Testing and Macro-Mechanical Finite Element Simulation of the Deformation, Fracture, and Short Circuit Initiation of Cylindrical Lithium Ion Battery Cells. Journal of Power Sources 214 (September 15, 2012): 377–85. <https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2012.04.055>.
11. Seulin M, Michel C, Lapoujade V, L'Eplattenier P. Li-Ion Battery Modeling Strategies for Electric Vehicle Crash Applications, 15th International LS -DYNA® Users Conference (June 10-12, 2018).

Smarte aktive Implantate

Implantierbare hämodynamische Sensoren zur kontinuierlichen Messung des pulmonalen arteriellen Drucks haben großes Potenzial bei der Verlaufsdagnostik der chronischen Herzinsuffizienz [1-4]. Das zugelassene CardioMEMS System (Abbott) besteht aus einem passiven Sensor, bei dem die Resonanzfrequenz eines druckempfindlichen Schwingkreises durch ein externes Lesegerät bestimmt wird, wenn sich der Patient eine Kommunikationsspule auf Brust oder Rücken hält. Die US- und EU-Einführung des Cordella-Sensors durch Endotronix wurde durch eine Investoreninitiative vorangetrieben, ist aber nicht vollständig erfolgt. Der Titan Wireless Cardiac Sensor (Integrated Sensing Systems) besteht aus einem telemetrisch auszulesenden implantierbaren Drucksensor, einer Ausleseeinheit mit Antenne, einer Nutzerschnittstelle und einer Internetbasierten Patientendatenbank. Er besitzt keine eigene Energiequelle und kann deshalb nur bei Nutzung der Ausleseeinheit Daten generieren und übertragen [5].

Es existieren darüber hinaus weitere Anwendungen, die Gegenstand aktueller Forschungen sind und ebenfalls aktive Implantate mit Messfunktionen zum Inhalt haben. Zu nennen sind hier beispielsweise die BMBF-geförderten Projekte „FlexiRet - Flexible Elektronik für kabellose Weitfeld-Retina-Implantate“ (PREMA Semiconductor GmbH, Mainz; Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik IBMT, Sulzbach; Augenklinik Sulzbach, Laufzeit 02/2018 - 01/2021) oder „LightBridge“ als Elektroniksystem für die drahtlose Energieversorgung eines subretinalen Mikroimplantates (Retina Implant AG; AZUR SPACE Solar Power GmbH, Heilbronn; MRI-StaR GmbH, Gelsenkirchen; Fraunhofer-Institut für Solare Energiesysteme ISE, Freiburg; Laufzeit 04/2018 - 03/2021).

1. Abraham WT, Stevenson L, Bourge RC et al. (2016). Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide to adjustment of chronic heart failure therapy: Complete follow-up results from the CHAMPION randomized trial. *The Lancet*, 387(10017), 453-461.
2. Leadley K. Implantable Sensors II: Endotronix, TCT 2017, Denver, 1.11.2017 (Vortrag)
3. Ahn HC, Delshad B (2016): An Implantable Pressure Sensor for Long-term Wireless Monitoring of Cardiac Function -First Study in Man. In: *J Cardiovasc Dis Diagn* 4 (4). DOI: 10.4172/2329-9517.1000252.
4. Hubbert L, Baranowski J, Delshad B, Ahn HC (2017): Left Atrial Pressure Monitoring With an Implantable Wireless Pressure Sensor After Implantation of a Left Ventricular Assist Device. In: *ASAIO Journal* (American Society for Artificial Internal Organs : 1992) 63 (5), e60-e65. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000451.
5. <https://mems-iss.com/titan-wihm/> (Zugriff 05.11.2018)

In der Schrittmachertechnologie stellen Leadless Pacemaker eine neue Alternative zu den traditionellen Systemen dar. Sie werden minimalinvasiv über ein Delivery System in das Herz

eingebracht und vermeiden dauerhafte transvaskuläre Fremdkörper und das damit verbundene Risiko sondeninduzierter Komplikationen [1].

Die bekannten Modelle (Nanostim von St. Jude Medical; Micra von Medtronic) sind Einkammer-Ventrikel-Schrittmacher und stellen ein System aus Generator, Batterie und Interface zum Endokard dar, welches vollständig im rechten Ventrikel verankert werden kann. Während der Nanostim LCP bereits 2013 die CE-Zertifizierung erhielt, erlangte der Micra TPS von Medtronic nach der CE-Zertifizierung 2015 in 2017 auch die FDA-Zulassung. Der Nanostim wurde durch Abbott als Aveir VR weiterentwickelt und hat die FDA-Zulassung in 2022 erhalten.

Ein weiteres System, das WICS-LV-System (EBR), verwendet eine Stimulationssonde, die durch eine ebenfalls implantierte Steuereinheit kabellos angeregt wird.

Besonderer Entwicklungsbedarf besteht neben der sicheren Implantation und Extrahierbarkeit (Dislokationsgefahr, Einwachsen ins Gewebe) bei der Akkulaufzeit, um Revisionen lange zu vermeiden. Bei genormten Konditionen (2.5 V @ 0.4 ms, 600 Ohm und konstanter Stimulation von 60 Beats/min) werden Batterielebensdauern von 9.8 (Nanostim) bzw. 4.7 Jahren (Micra) angegeben [2,3]. Wegen Batterieproblemen waren 2016 beim NanoStim LCP ein Rückruf und technische Änderungen notwendig (neu: Abbott Aveir VR).

1. Lobodzinski SS. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator (S-ICD). *Cardiol J.* 2011;18(3):326-31.
2. Bhatia N, El-Chami M (2018): Leadless pacemakers: a contemporary review. In: *Journal of geriatric cardiology : JGC* 15 (4), 249–253. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.04.002.
3. Sideris S; Archontakis S, Dilaveris P, Gatzoulis, KA, Trachanas K, Sotiropoulos I et al. (2017): Leadless Cardiac Pacemakers: Current status of a modern approach in pacing. In: *Hellenic journal of cardiology: HJC* 58 (6), S. 403–410. DOI: 10.1016/j.hjc.2017.05.004.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Die Auswahl der Forschungspartner und Unternehmen erfolgte als Teil der RESPONSE-Strategieentwicklung durch Systematisierung der zu bearbeitenden Problemstellungen, hierzu erforderlicher Kompetenzen und bestehender Unternehmensinteressen.

Im Forschungsvorhaben 16A haben Forschungseinrichtungen (IIB e.V. und IBMT) erfolgreich mit Industriepartnern (BIOTRONIK, LITRONIK) kooperiert. Die beteiligten Partner konnten die geplanten Aufgaben angemessen bearbeiten und die anspruchsvollen Vorhabenziele erreichen.

6. Verwendung der Zuwendung und erzieltes Ergebnis

Ein Ziel des Teilvorhabens war es, mit Hilfe numerischer strukturmechanischer Simulationen Beiträge zur Designentwicklung von Herzschrittmacher-Gehäusen zu leisten.

Im Fokus stand dabei die Analyse kritischer Belastungsspitzen in den Gehäusekomponenten und deren Verbindungen. In Simulationen sollten die Reaktionen auf innere (Schwellung) und äußere (Druck) Krafteinwirkung untersucht werden, um Geometrieparameter und dabei speziell Gehäusewandstärken zu bestätigen. In weiteren Lastfällen wurden kritische Beanspruchungen bei der Montage und der Implantation untersucht. Im Ergebnis konnten konstruktive Lösungen modelliert werden, die zur Optimierung beitrugen.

Die Mikrostrukturanalyse hatte methodische Entwicklungen zur Analyse von Kathodenbestandteilen und Zuschlagstoffen zum Inhalt. Insbesondere wurden zerstörungsfreie Untersuchungsmethoden mittels Mikro-CT an die Fragestellungen adaptiert. Die erfolgreiche Verifizierung erfolgte durch Präparation von Schliffen und die anschließende Untersuchung mit mikroskopischen Verfahren wie Lichtmikroskopie und REM. Die im Vorhaben untersuchten Komponenten hatten zudem einen besonderen Bezug zur Modellbildung. Die Ergebnisse lieferten wichtige Erkenntnisse für die Erklärung zum Verhalten der Batterien bei Entladung, was den benötigten Beitrag zum Gesamtvorhaben darstellt.

Im Ergebnis der Untersuchung von Packaging-Varianten wurden PLLA-basierte Beschichtungen mit antiinflammatorischen Wirkstoffen identifiziert, wobei die Beschichtung im Sprühverfahren aufgebracht und hinsichtlich Integrität, Schichtdicke und Haftfestigkeit charakterisiert wurde. Die Bewertung des inflammatorischen Potenzials von Wirkträgern im hämodynamischen Bereich erfolgte durch Untersuchung der Adhäsion von humanen monozytären Zellen (THP-1), u.a. in Co-Kultivierung mit Endothelzellen (EA.hy926). Eine verstärkte Adhäsion von monozytären Zellen deutet auf eine Beteiligung inflammatorischer Prozesse hin und dient somit der Bewertung der Hämokompatibilität. Dazu wurde daher ein entsprechender Adhäsionsassay etabliert. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass keines der untersuchten Materialien ein

erhöhtes inflammatorisches Potenzial aufweist und durch den Einsatz Sirolimus-angereicherter Beschichtungen ein positiver Effekt erzielt werden kann. Alle drei Arbeitsschwerpunkte konnten damit erfolgreich bearbeitet werden.

7. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Das Vorhaben ist durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert worden. Die Verwendung der Fördermittel ist im zahlenmäßigen Nachweis detailliert dargestellt.

8. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Das Forschungsvorhaben bot eine thematisch fokussierte Plattform für Kooperationen zwischen Wissenschaft und Wirtschaft zur Gestaltung des Zukunftsfeldes Implantatforschung und -entwicklung entlang der gesamten Wertschöpfungskette - von der Idee bis zum Medizinprodukt im klinischen Einsatz. Die transsektorale Zusammenstellung von Akteuren mit komplementären Kompetenzen entlang der Innovationsprozesse erhöhte dabei insbesondere die Chancen, in einem hochkompetitiven Umfeld mit steigenden regulatorischen Anforderungen, die insbesondere für medizintechnische KMU erhebliche Innovationsrisiken bergen, erfolgreich agieren zu können.

Die Möglichkeit einer Förderung der Projektaktivitäten durch die EU wurde im Vorfeld geprüft: Die Förderung grenzüberschreitender Zusammenarbeit zur Unterstützung von Spitzenforschung und zur Bewältigung der sozialen, wirtschaftlichen, ökologischen und industriellen Herausforderungen Europas erfolgt seit Anfang des Jahres 2014 innerhalb von „Horizon 2020“, dem aktuellen EU-Rahmenprogramm für Forschung und Innovation. Dieses Programm besteht im Wesentlichen aus den Säulen „Wissenschaftsexzellenz“, „Führende Rolle der Industrie“ sowie „Gesellschaftliche Herausforderungen“ mit einem der Kernpunkte der Förderung im Themengebiet „Gesundheit, demografischer Wandel und Wohlergehen“.

Zur Antragstellung auf diesem Gebiet war jedoch keine passende Ausschreibung offen oder angekündigt und damit die Möglichkeit der Förderung durch die EU nicht gegeben (http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/wp/2018-2020/main/h2020-wp1820-health_en.pdf, Mai 2019).

Die Notwendigkeit der finanziellen Zuwendung ergab sich aus der Tatsache, dass die Aktivitäten einen hohen finanziellen Aufwand für personelle und sächliche Ressourcen erforderten. Durch den vorwettbewerblichen Charakter des Vorhabens konnte das wirtschaftliche Risiko nicht von den beteiligten Partnern allein getragen werden, zumal das wissenschaftlich/technische Forschungs- und Entwicklungsrisiko auf dem Gebiet der Implantatechnologie erheblich ist. Dennoch bestanden und bestehen hohe Chancen, die Ergebnisse des Gesamtvorhabens in wirtschaftliche verwertbare Ergebnisse zu überführen.

Die technischen Voraussetzungen und vorhandenen Erfahrungen wurden bereits unter Beweis gestellt. Die strategische Ausrichtung und der wissenschaftlich-technologische Fokus bot bei den bekannten Risiken überdurchschnittliche Chancen zur Erbringung entscheidender Impulse bei der Gestaltung der Implantat-Forschung und –Entwicklung.

Beim Antragsteller standen für das Vorhaben keine Mittel der Grundfinanzierung zur Verfügung.

9. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Die im Rahmen des Vorhabens generierten Ergebnisse konnten diskriminierungsfrei in nationalen und internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht werden. Vor der Veröffentlichung wurde dabei grundsätzlich geprüft, ob Schutzrechte auf die technischen Innovationen, Technologien und Prozesse erhoben werden können. Im positiven Fall war sicherzustellen, dass die Anmeldepriorität gewährleistet bleibt und Publikationen nicht neuheitsschädliche Wirkungen haben. In gleicher Weise wurden die Interessen der beteiligten Firmen berücksichtigt. Die Publikation der Forschungsergebnisse in Zeitschriften wird dabei auch nach Projektende fortgesetzt.

Die Prüfung der innerhalb des Vorhabens entstandenen Ergebnisse hinsichtlich ihrer Schutzwürdigkeit und ggf. die Anmeldung von Schutzrechten erfolgte über die Gesamtdauer des Forschungsvorhabens. Eine systematische Abfrage der Schutzrechtsanmeldungen fand im Rahmen der Berichterstattung einmal jährlich statt.

Das Vorhaben hat ebenfalls zur wissenschaftlichen Qualifikation von Studenten und Nachwuchswissenschaftlern beigetragen, indem Teilespekte als Gegenstand von Bachelor-, Master- oder Doktorarbeiten bearbeitet werden. Auch werden die Ergebnisse die Grundlage für weitere Forschungsprojekte bilden.

Die Unternehmenspartner BIOTRONIK und LITRONIK sind bereits auf dem Gebiet aktiver, smarter Implantate tätig. Somit werden Innovationen auf dem Gebiet von Implantaten zur kardiovaskulären Diagnostik und der elektrophysiologischen Stimulation direkt durch die beteiligten Projektpartner genutzt. Durch die Ansiedlung der innerhalb des Vorhabens vorgesehenen Arbeiten im vorwettbewerblichen Bereich werden prinzipiell keinerlei fremde Schutzrechte berührt. Bezüglich der industriellen Verwertung der Projektergebnisse war zu berücksichtigen, dass bei einzelnen Akteuren im Konsortium bereits jetzt ein erhebliches Patentportfolio vorhanden ist. Die Märkte sind in jedem Fall nicht auf Deutschland beschränkt.

10. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Im Rahmen der Durchführung des Forschungsvorhabens sind keine neuen Fortschritte auf dem Gebiet bei anderen Stellen bekannt geworden.

11. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse***Publikationen im Berichtszeitraum******Referierte Veröffentlichungen***

- [1] Kurzhals, A; Brandt-Wunderlich, C; Schmitz, K-P; Grabow, N; Schmidt, W (2021): Systematic morphological characterization of sub-visible particles generated from cardiovascular devices using dynamic image analysis. In: *Current Directions in Biomedical Engineering* 7 (2), S. 617–620. DOI: 10.1515/cdbme-2021-2157.

12. Anhang zu Punkt 6 – Ausführliche Darstellung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ereignisse

AP 1 Parametrisches Batteriemodell

AP 1.4A Numerische strukturmechanische Simulationen des Herzschrittmacher-Gehäuses (IBMT)

Ziel des Arbeitspaketes war es, mit Hilfe numerischer strukturmechanischer Simulationen Beiträge zur Designentwicklung von Herzschrittmacher-Gehäusen zu leisten.

Im Fokus stand die Analyse kritischer Belastungsspitzen in den Gehäusekomponenten und den verbindenden Schweißnähten. In Simulationen sollten die Reaktion auf innere (Schwellung) und äußere (Druck) Krafteinwirkung untersucht werden, um Geometrieparameter und dabei speziell Gehäusewandstärken zu bestätigen.

Auf Grundlage von Literaturangaben konnte ein elastisch-plastisches Materialmodell für den Werkstoff Titan bei Raumtemperatur definiert werden, Tab. 2.

Tab. 2: Materialkennwerte für Titan bei Raumtemperatur

Dichte ρ [g/cm ³]	E-Modul E [GPa]	Querkontraktion v	Streckgrenze $R_{p0.2}$ [MPa]	Bruchgrenze R_m [MPa]	Bruchdehnung A [%]
4.51	105	0.33	170 - 310	240 - 420	24

Aus den Randbedingungen und Wechselwirkungen des Gehäuses wurden folgende vier Lastfälle definiert:

1. Bei welcher äußeren Krafteinwirkung (Halten des Gehäuses mit einer Zange) treten plastische Verformungen am Gehäuse auf?
2. Bei welcher äußeren Anpresskraft beim herstellungsbedingten Einpressen des Deckels in das Gehäuse wird dieses deformiert?
3. Hält das Design mit 60 μm Einschweißtiefe einer inneren Krafteinwirkung (Innendruck von 8 bar) ohne plastische Verformung stand?
4. Wie verhält sich das Gehäuse bei einer Außendruckbeanspruchung?

Für den Lastfall 1 wurden mittig auf das Gehäuse einwirkende und gegenüberliegende Flächen von 2 mm Breite und 10 mm Länge definiert. Auf diese wurde eine Verschiebung aufgebracht. Der untere Rand des Gehäuses wurde fixiert, so dass keine Verschiebung und Verdrehung an dieser Stelle möglich ist. Die Spannungsspitzen treten im Bereich der Kontaktflächen von Gehäuse und Zange auf. Weiterhin lässt sich in Abb. 1 erkennen, dass bereits bei einer Verschiebung von etwa 15 μm und einer dabei auftretenden Kraft von ca. 20 N die Streckgrenze $R_{p0.2}$ von 170 MPa erreicht wird. Ab diesem Bereich treten neben elastischen auch plastische Verformungen am Bauteil auf.

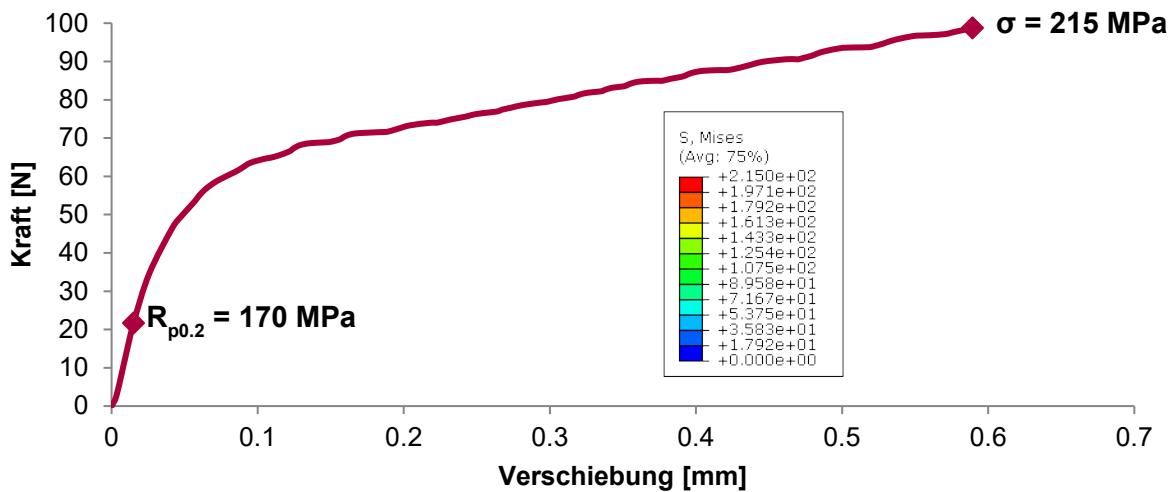


Abb. 1: Kraft-Verschiebungs-Diagramm für Lastfall 1 mit Streckgrenze $R_{p0.2}$.

Für Lastfall 2 wurde eine Stempelfläche mit einem Durchmesser von 6 mm festgelegt, welcher mittels einer Verschiebung Kraft auf den Deckel ausübt. Eine feste Einspannung wurde im unteren Bereich des zu simulierenden zylindrischen Gehäuses definiert, in dem dieser beim Eindrücken der Kappe gestützt wird. Die strukturmechanische Analyse ergab für diesen Lastfall, dass die Streckgrenze erst bei einer Kraft von über 500 N erreicht wird und dann elastisch-plastische Verformungen auftreten können, Abb. 2. Dies muss bei der praktischen Arbeit bzw. Herstellung des Gehäuses berücksichtigt werden.

Als Variation von Lastfall 2 wurden die Randbedingungen weiterhin so angepasst, dass zunächst keine Schweißnaht als Verbindung zwischen Gehäuse und Deckel definiert wurde und somit der Prozess des Einpressens des Deckels in das Gehäuse simuliert wird. Daraus ergibt sich eine gänzlich andere Last- bzw. Spannungsverteilung. Die Spannungsspitzen treten ohne Schweißnaht im Kontaktbereich zwischen Deckel und Gehäuse auf, während mit Schweißnaht am unteren Ende des Gehäuses an der Einspannung die größte Belastung und auch deutlich sichtbare Verformung auftritt, da die Kräfte in den unteren Teil des Gehäuses geleitet werden. Es wurde ohne Schweißnaht bereits bei etwa 40 N der elastisch-plastische Bereich erreicht, sodass erste Deformationen auftreten können. Dies muss bei der praktischen Arbeit bzw. Herstellung des Gehäuses berücksichtigt werden.

Bei Lastfall 3 wurde ein Druck im Inneren des Gehäuses aufgebracht, der an jedem Punkt jeweils senkrecht zur Bauteiloberfläche nach außen wirkt. Für die ersten Untersuchungen wurde ein Druck von 8 bar (0,8 MPa) definiert. Im Bereich der Schweißnaht trat dabei die höchste Spannung auf, die bei etwa 50 MPa liegt.

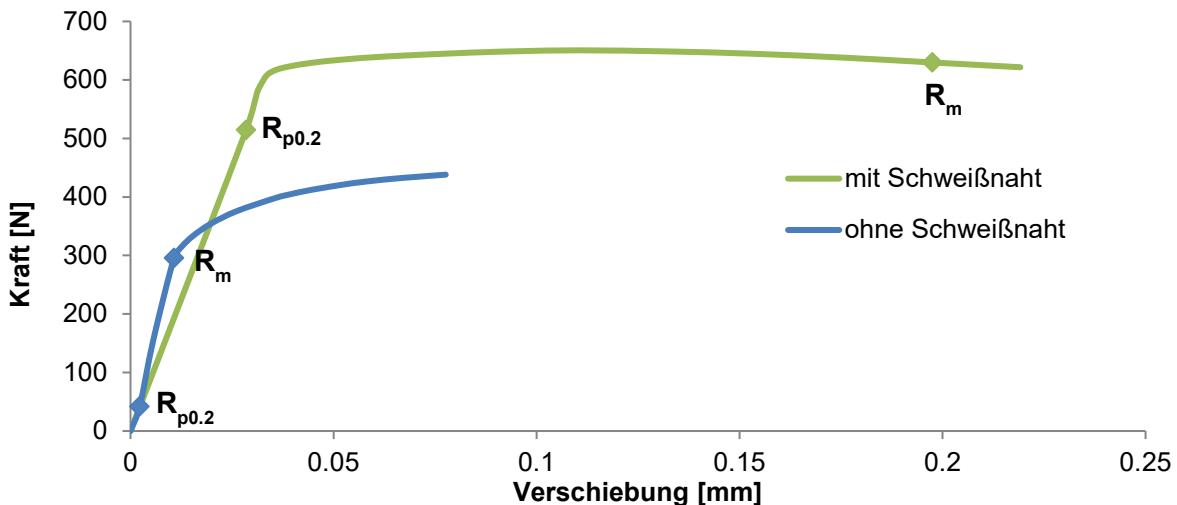


Abb. 2: Kraft-Verschiebungs-Diagramm für Lastfall 2 Gehäuse und Deckel mit und ohne Schweißnaht mit Streckgrenze $R_{p0,2}$ und Bruchgrenze R_m .

Damit ist die Streckgrenze noch nicht erreicht, so dass davon auszugehen ist, dass dieser Druck keine bleibende Verformung am Gehäuse hinterlässt und die Schweißnaht der Belastung standhält. Ausgehend davon sind weitere Design-Parameterstudien vor allem in Bezug auf die Tiefe der Schweißnaht möglich.

Für Lastfall 4 wurde ein statischer Außendruck von 6 bar (0,6 MPa) senkrecht zur Bauteiloberfläche definiert. Die resultierende maximale Spannung ist mit etwa 50 MPa eher gering, sodass keine bleibende Verformung zu erwarten ist. Es wurden maximale Verschiebungen in radialer sowie axialer Richtung von unter 2 μm berechnet. Insgesamt ist dieser Lastfall für das Gehäuse als nicht kritisch einzustufen.

Mit Hilfe der numerischen Struktursimulation lassen sich unterschiedliche Lastfälle simulieren und erste Aussagen zur Auswirkung auf das Bauteil treffen.

AP 2 Batteriedesignparameter

AP 2.1D Mikrostrukturanalyse von Batteriekompartimenten in Abhängigkeit von Alterung und Entladezustand

(IBMT)

Ziel war die materialographische Präparation und mikroskopische Darstellung der Mikrostruktur von Batteriekompartimenten. Bereits vor Beginn wurden die Methoden der Elektronenstrahlmikroskopie (Raster- und Transmissionselektronenmikroskopie) sowie das EDX-Mapping (EDX: Energy dispersive X-Ray Spectroscopy) als spektromikroskopische Methode zur Darstellung der Ionenverteilung identifiziert. Für letztere Methode konnte innerhalb eines externen Forschungsprojektes die quantitative Validierung erarbeitet werden, die dann auch für das Vorhaben zur Verfügung stand.

Es wurden μ CT-Aufnahmen an kompletten Batterien und an einzelnen Kathodenscheiben erstellt. Geladene (begin of life, BOL) und entladene Batterien (end of life, EOL) wurden zum Vergleich gescannt (BRUKER Skyscan 1273, Scan: 360°, 130kV, 50 μ A, 1 mm Al-Filter + 0,038 mm Cu-Filter, 20 μ m Auflösung). Es zeigt sich, dass die strukturellen Unterschiede der Batterien im μ CT-Scan darstellbar sind und quantifiziert werden können. Die Entladung führt zu einer Ausdehnung der Kathoden (graue Bereiche).

Mikrostrukturuntersuchungen erforderten lasergeschnittene Kathodenteile, um die zu untersuchenden gekörnten Strukturen der Kathoden (MnO_2) näher an die Quelle des μ CT-Scanners zu bringen. Es konnte eine Auflösung von ca. 4 μ m erreicht werden. Die Untersuchungen wurden vorerst an Kathoden von Batterien im geladenen Zustand (BOL) durchgeführt. Das metallische Gittergerüst ist ebenso wie die Körnung der Kathodenschicht deutlich zu erkennen. Die Darstellung ermöglicht eine Vermessung im weiteren Verlauf des Batterielebenszyklus.

Zur Verifizierung wurden Kathodenteile in Epoxidharz eingebettet und im Querschliff geschliffen. In lichtmikroskopischen Aufnahmen im Dunkelfeld ist ebenfalls die Körnung zu erkennen.

Dem Grundstoff der Kathode wird ein Anteil an Graphit beigemengt. Es hat einen Einfluss auf die Leitfähigkeit der Batterie. Es wurde geprüft, ob für die Partikelgrößenverteilung des Graphitpulvers eine Chargenabhängigkeit besteht. Die Untersuchungen wurden mit dem Verfahren der Dynamischen Bildanalyse durchgeführt. Die Partikel wurden unter folgenden Einstellungen untersucht:

- Untersuchung der Partikel in Suspension (partikelfreies Wasser)
- 4x-Objektiv, Aufnahme der Suspension in einer Flusszelle (Breite 300 μ m), automatische Segmentierung der Partikelbilder
- Parameter ESD: Mittelwert von 36 Feret-Durchmessern unter verschiedenen Winkeln
- Ermittlung der Größenverteilung und weiterer Partikeleigenschaften
- Digitale Filterung von dunklen Partikeln, Ausschluss von sehr unscharf aufgenommenen Partikeln

Es ist zu erkennen, dass die Partikelgröße nicht von der Charge abhängig ist. Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die Messung der Partikelgröße zum Teil von Agglomerationen beeinflusst ist.

Im Schliffbild ist die Körnung ebenso wie Einschlüsse und Mikrorisse in der Regel gut zu erkennen, wobei auch Artefakte durch die notwendige Einbettung sichtbar werden.

Eine Bestimmung der Korngröße und ihrer Verteilung aus dem μ CT-Bild ist generell ebenfalls möglich, aber schwer objektivierbar. Auch wenn μ CT im Prinzip zerstörungsfrei möglich ist, waren für das Erreichen der erforderlichen hohen Auflösung von <5 μ m kleine Probenvolumina

anzufertigen, die die Präparation der kompletten Katode notwendig gemacht haben. Die methodische Entwicklung steht für weitere Untersuchungen zur Verfügung.

Die Untersuchungsergebnisse sind insgesamt sehr gut geeignet, um prozess- oder designbedingte Leistungsparameter zu begründen.

AP 4 Optimierung von Implantatdesign und Energiemanagement von Implantaten

AP 4.5 Optimierung von Implantatbatterien für Miniaturisierung, Packaging & Biokompatibilität (IBMT)

AP 4.5A Untersuchungen zum funktionsgerechten Packaging von miniaturisierten batteriegestützten Implantaten

Das funktionsgerechte Packaging beinhaltet zum einen Aspekte der mechanischen Funktionalität, wie sie im AP 1.4 durch numerische Simulationen unterstützt wurden. Darüber hinaus sollte durch optimiertes Packaging das Thromboserisiko verringert und die Funktionalität als Langzeitimplantat erhalten werden. Am Beispiel eines implantierbaren Blutdrucksensors mit eigener Batterie sollte durch eine Polymer-Wirkstoffbeschichtung die Biokompatibilität verbessert und die volle Funktionsfähigkeit des Drucksensors über lange Zeit erhalten werden.

Es wurden PLLA-basierte Beschichtungen mit antiinflammatorischen Wirkstoffen identifiziert, wobei die Beschichtung im Sprühverfahren aufgebracht und hinsichtlich Integrität, Schichtdicke und Haftfestigkeit charakterisiert wurde. Die Untersuchungen erfolgten an materialtypischen Grundkörpern (Titan). Die Auswahl der Polymer-Wirkstoff-Konzentrationen erfolgte aufbauend auf RESPONSE-Ergebnissen (BV3, FV 16).

Die in FV16 erarbeitete Möglichkeit des selektiven Auftrags von Sprühbeschichtungen durch Maskierung konnte zum Einsatz kommen. Sie ermöglicht in der Anwendung am Implantat die lokale Steuerung von Endothelialisierung und im vorliegenden Vorhaben speziell antientzündlicher Wirkungen unter Aussparung mechanisch oder elektrisch aktiver Oberflächen (Drucksensormembran, Elektroden).

Technologisch ist somit eine funktionsgerechte Beschichtung möglich, die jedoch aktuell für die Entwicklungen des Industriepartners nicht berücksichtigt wird.

AP 4.5B Untersuchungen zur Biokompatibilität von Packaging-Varianten

Im Rahmen des Arbeitspaketes wurden Poly-(L-lactid) (PLLA L210) Polymerfolien als Träger für den antiinflammatorischen Wirkstoff Sirolimus im Direktkontakttest als auch unter Verwendung eines Zell-Co-Kultursystems hinsichtlich ihrer Biokompatibilität und ihres inflammatorischen Potenzials untersucht. Für die Bestimmung der relativen Zellvitalität wurden humane Endothelzellen (EA.hy926) sowie humane monozytäre Zellen (THP-1) in definierter Zellzahl direkt auf PLLA-Polymerfolien mit und ohne Sirolimus ausgesät, für 48 h inkubiert und

anschließend mittels CellQuanti-Blue Assay ausgewertet, Abb. 3. Dabei zeigte sich für beide Zelllinien gegenüber der Negativkontrolle eine erhöhte Vitalität im Direktkontakt mit der PLLA-Polymerfolie ohne Sirolimus. Für die mit Sirolimus angereicherte Polymerfolie hingegen wurde nur bei den monozytären Zellen eine erhöhte Vitalität beobachtet. Bei den Endothelzellen sank die Vitalität auf $62 \pm 13,9\%$.

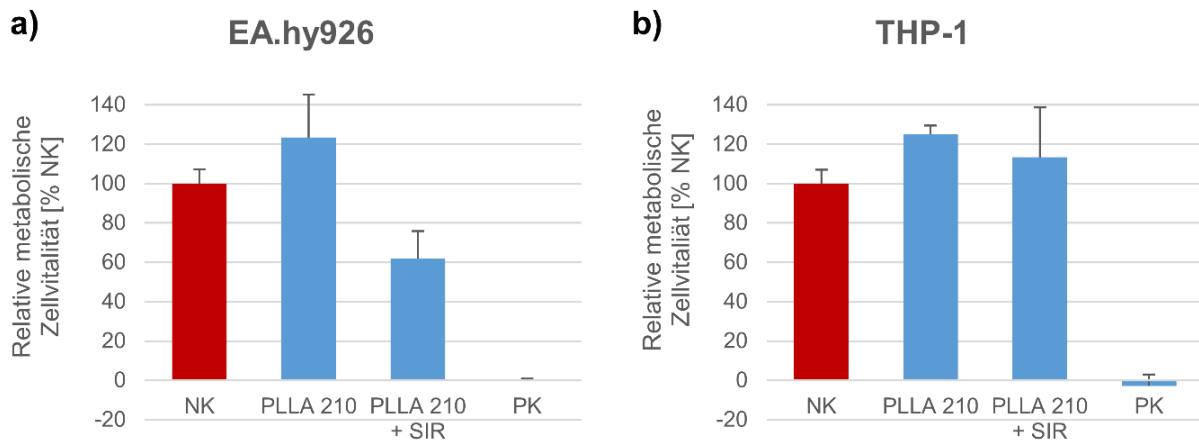


Abb. 3: Relative metabolische Zellvitalität humaner Endothelzellen (EA.hy926) sowie humaner monozytärer Zellen (THP-1) im Direktkontakttest mit PLLA-Polymerfolien mit und ohne Sirolimus (SIR). Als Referenz für die Berechnung der relativen Zellvitalität wurde Zellkulturpolystyrol als Negativkontrolle verwendet (NK, 100%). PK: Positivkontrolle. MW + SD.

Zur Bewertung des inflammatorischen Potenzials von Wirkträgern im hämodynamischen Bereich wurde die Adhäsion von humanen monozytären Zellen (THP-1) u.a. in Co-Kultivierung mit Endothelzellen (EA.hy926) untersucht. Eine verstärkte Adhäsion von monozytären Zellen deutet auf eine Beteiligung inflammatorischer Prozesse hin und dient somit der Bewertung der Hämokompatibilität. Zunächst wurde daher ein entsprechender Adhäsionsassay etabliert (Abb. 4), bei dem die Materialien in einem ersten Schritt mit humanen Endothelzellen besiedelt wurden. Nach 48 h erfolgte ein Wechsel auf serumfreies Medium bzw. auf serumfreies Medium mit 10 ng/ml Tumor Necrosis Factor α (TNF α). Die Zugabe von TNF α diente hier der Simulation eines Entzündungsprozesses und stellt damit eine Positivkontrolle dar, bei der eine verstärkte Adhäsion der monozytären Zellen zu erwarten war. Die monozytären Zellen wurden nach weiteren 24 h mittels eines fluoreszierenden Farbstoffes markiert und mit den besiedelten und unbesiedelten Materialien inkubiert. Anschließend wurde die Adhäsion anhand der Quantität der fluoreszenzmarkierten Zellen mittels Fluoreszenzmikroskopie erfasst.

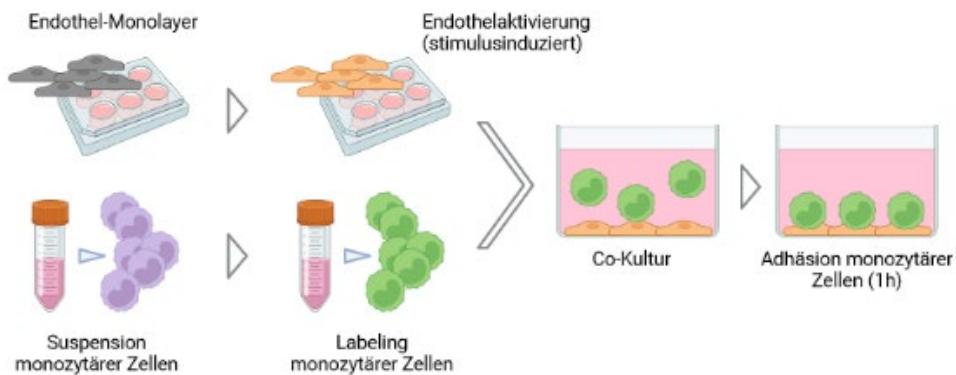


Abb. 4: Grafische Darstellung des Co-Kultur-Adhäsionsassays.

Der Co-Kultur-Adhäsionsassay zeigte für die PLLA-Polymerfolien mit und ohne Anreicherung mit Sirolimus eine mit der Negativkontrolle vergleichbare Adhäsion der monozytären Zellen, Abb. 5. Dies weist darauf hin, dass keines der untersuchten Materialien ein erhöhtes inflammatorisches Potenzial aufweist. Bei der direkten Inkubation der monozytären Zellen mit den Materialien konnte eine im Vergleich zur Negativkontrolle vergleichbare Adhäsion für die mit Sirolimus angereicherte Polymerfolie sowie eine verringerte Adhäsion für die unbehandelte Folie beobachtet werden.

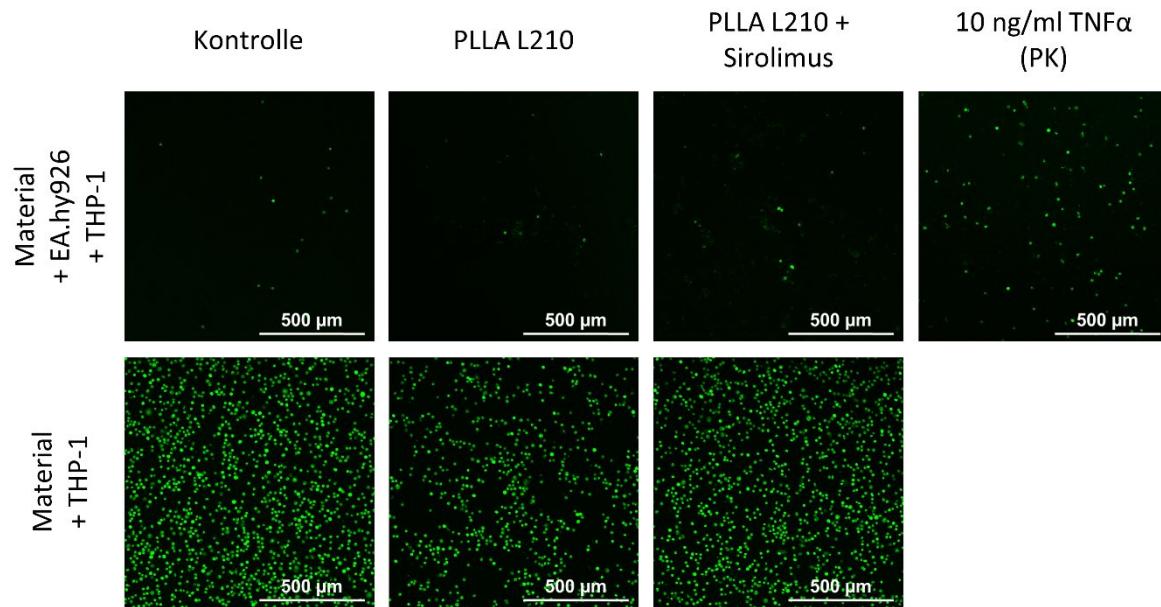


Abb. 5: Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von THP-1 Zellen nach 1 h Inkubation auf zuvor mit Endothelzellen besiedelten sowie unbesiedelten PLLA-Polymerfolien mit und ohne Sirolimus. Vergrößerung 10x: grün – THP-1 Zellen. PK: Positivkontrolle.



Schlussbericht

Forschungsvorhaben 16A
„Smart Implants – Energieversorgung und
Datenmanagement für aktive Langzeitimplantate“

Teilprojekt
„Batteriemodellierung als Bindeglied zwischen Batteriedesign und Smart-Implant-Power-Management:
Von Elektrochemischen Gleichungen zu Big Data“

FKZ 03ZZ0929B

Förderzeitraum 1.1.2020 – 31.12.2022

im Unternehmen Region-Programm
„Zwanzig20 – Partnerschaft für Innovation“
des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Verbundpartner:

Antragsteller/Einrichtungen		Ansprechpartner	Hauptarbeitspunkt
BIOTRONIK SE & Co. KG Berlin	BIO	Dr. V. Lang Dr. H.-J. Wildau J. Palm, A. Gute Dr. A. Arndt Dr. P. Liebisch	AP 1, AP 2, AP 3, AP 4
Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V.	IIB	Dipl.-Ing. S. Pfensig Dr. S. Siewert Prof. Dr. K.-P. Schmitz	AP 1, AP 4
LITRONIK Batterietechnologie GmbH	LIT	Dr. T. Traulsen Dr. J. P. Müller R. Staub H. Hammer	AP 2, AP 3, AP 4
Universitätsmedizin Rostock (UMR)			
Institut für Biomedizinische Technik	IBMT	Dr. W. Schmidt Prof. Dr. N. Grabow	AP 1, AP 2, AP 4

Inhalt

1. Aufgabenstellung	1
2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde.....	1
3. Planung und Ablauf des Vorhabens.....	2
4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde	5
5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen	8
6. Verwendung der Zuwendung und erzieltes Ergebnis	8
7. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises.....	9
8. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit.....	9
9. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans.....	10
10. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen.....	11
11. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse	11
12. Anhang zu Punkt 6 – Ausführliche Darstellung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ereignisse.....	12

1. Aufgabenstellung

Das Ziel des Forschungsvorhabens (FV) 16A besteht in der Nutzung von Möglichkeiten von Smart Implants in Diagnostik und Therapie zur Verbesserung von Implantatfunktionen. Im Besonderen sollen Aspekte der Miniaturisierung der Energieversorgung für aktive Implantate und damit verbundene Fragestellungen (elektrochemische Modelle, thermische sowie strukturmechanische Untersuchungen), Datenmanagement sowie struktur- und strömungsmechanische Aspekte von Implantaten im Blutstrom bearbeitet werden.

Im Teilvorhaben besteht die Erweiterung in der Fokussierung auf folgende Punkte:

- *Entwicklung eines elektrochemischen Grundmodells*
- *Entwicklung eines parametrisierbaren Models*
- *Parametrisierung hinsichtlich relevanter Design- & Prozessparameter*
- *Anbindung von Remote Monitoring Daten, Abgleich mit Modelvorhersagen*
- *Optimierung der Batterieauslegung hinsichtlich des Designs, der Prozesse und der Anwendungsoptionen*

Ziel war es die Energieversorgung von Implantaten durch Modelbildung in allen Bereichen zu unterstützen und dabei nachhaltige Infrastruktur zu schaffen die die komplexen Prozesse der Auslegung, der Prozessoptimierung, der Performance-Optimierung und der telemedizinischen Überwachung abdeckt. Neben einschlägigen Modellierungswerkzeugen soll auch die Verwendung von Big-Data-Ansätzen explizit in das Vorhaben integriert werden.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Bei der Themenwahl und der Strukturierung des Vorhabens wurden die RESPONSE-Leitprojekte, insbesondere „Medizintechnische Zukunftswerkzeuge“, besonders berücksichtigt. Ein besonderer Bezug besteht zum Forschungsvorhaben 16 „Smart Implants“, das entsprechend den Empfehlungen des RESPONSE-Beirates vom 17.7.2017 initiiert wurde. Eine Übersicht über Gemeinsamkeiten, Ergänzungen, Abgrenzungen und neue Themengebiete wurde bereits bei der Beschreibung des Gesamtziels des Vorhabens gegeben (Gesamtvorhabenbeschreibung Kapitel 1).

Das Ziel von FV 16 besteht in der Nutzung von Möglichkeiten von Smart Implants in Diagnostik und Therapie zur Verbesserung von Implantatfunktionen. Schwerpunkt sind Implantate für den Herz-Kreislauf-Bereich. Der Begriff „Smart Implants“ (Intelligente Implantate) wurde in diesem Zusammenhang auf Implantate mit elektrischer Mess- und/oder Steuerfunktion angewendet, aber darüber hinaus auch auf innovative biomechanische, werkstoffwissenschaftliche und biologische Ansätze im Zusammenhang mit aktiven Implantaten erweitert.

Das hier vorgestellte eigenständige Forschungsvorhaben 16A greift die vom RESPONSE-Beirat vorgeschlagene Erweiterung der Thematik auf. Neue Schwerpunkte sind nun insbesondere IT-Technologien in aktiven und passiven Implantaten, Aspekte der Miniaturisierung der Energieversorgung für aktive Implantate und damit verbundene Fragestellungen (elektrochemische Modelle, thermische sowie strukturmechanische Untersuchungen), das hämokompatible Packaging bei gleichzeitiger Wahrung von Sensorfunktionen sowie struktur- und strömungsmechanische Aspekte von Implantaten im Blutstrom.

Im Teilvorhaben der Biotronik wurden an der Schnittstelle zwischen Komponentenentwicklung, -fertigung & -qualifizierung einerseits und Systemdesign andererseits Infrastrukturen & Modellansätze geschaffen die in der künftigen Entwicklung von Energiequellen für aktive Implantate und von Implantatssystemen in Kooperation mit Partnern in Industrie und akademischen Institutionen genutzt und weiterentwickelt werden können.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Die geplanten Arbeitspakete innerhalb des Teilvorhabens der Biotronik konnten erfolgreich bearbeitet werden. Der zeitliche Ablauf der Arbeitspakete ist im Folgenden dargestellt (Tabelle 1).

Tab. 1: Die Arbeitspakete AP2.1 C, AP4.2 B & AP4.3 B wurden aufgrund von Auswirkungen der Coronapandemie kostenneutral bis zum 31.12.2022 verschoben

		2020	2021	2023		
		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36				
AP1	Parametrisches Batteriemodell					
AP 1.1	Elektrochemisches Batteriemodell					
AP1.1 A	Aufbau eines elektrochemischen Grundmodells (COMSOL) (BIO)					
AP1.1 B	In-Silico Designstudien (BIO)					
AP 1.2	Implementierung des In-Silico Design-Modells					
AP1.2 A	Definition Ersatzschaltbild (BIO)					
AP1.2 B	Implementierung MATLAB/SIMULINK/SIMSCAPE (BIO)					
AP1.2 C	Analyse von Lastszenarien (Übertragungsprotokolle) (BIO)					
AP1.3	Varianzmodell / statistische Modellierung					
AP1.3 A	Ansatz zur Integration der statistischen Modellierung von Varianz in den Modellansatz (BIO)					
AP1.3 B	Analysen der batteriebedingten Varianz (BIO)					
AP2.1	Essentielle Designparameter					
AP2.1 C	Modellparametrisierung (BIO)		Teilweise Verschoben			
AP3.1	Erstellung und Implementierung geeigneter Datenformate					
AP3.1 A	Festlegung generisches Datenformat (BIO)					
AP3.1 B	Parser / ETL-Prozesse zur Integration der Daten aus Entwicklung, Produktion & Systemintegration (BIO)					
AP3.2	Produktionsdaten					
AP3.2 B	Integration von Prozessdaten in die Remotedaten-Analyse (BIO)					
AP3.3	Remote-Monitoring-Daten					
AP3.3 A	Definition modellrelevanter Remote-Daten (BIO)					
AP3.3 B	Schaffung Infrastruktur zur Aufbereitung von Remote-Daten (BIO)					
AP3.4	Big-Data fähige Analysestrukturen					
AP3.4 A	Agile Extraktion energiequellenrelevanter Informationen aus Datenbanksystemen (BIO)					
AP3.4 B	Datentransformation in die Modellstruktur (BIO)					
AP4.1	Implant-Battery-Management-Parameter & Übertragung					
AP4.1 A	Übertragungsprotokolle (BIO)					
AP4.1 B	Messdatenerfassung im Implantat (BIO)					
AP4.2	Energie-optimierte Übertragungsprotokolle					
AP4.2 A	Definition von Stellgrößen (BIO)					
AP4.2 B	Bewertung von Design- & Protokoll-Optionen (BIO)			Verschoben		
AP4.3	Performance-optimiertes Batteriedesign					
AP4.3 B	Ermittlung strategischer Stellgrößen und Designoptimierung der Anwendung (BIO)				Verschoben	

Meilensteine im Berichtszeitraum

MS Nr.	Meilensteine	betreffende Haupt-arbeitspakete
Zeitpunkt	techn. Zielparameter	
MS 2	Elektrochemisches Batteriemodell	AP 1, AP 2
Monat 12	<p>Ziel: Beschreibung elektrochemischer Zusammenhänge basierend auf kommerziell verfügbaren Software-Paketen; dazu sollen die wesentlichen Einflussgrößen rechnerisch identifiziert und implementiert werden, so dass realistische Lastszenarien untersucht werden können.</p> <p>Entscheidungspunkt: Konnte ein ausreichend komplexes Modell erstellt werden, um reale Lastszenarien mit plausiblen Ergebnissen darzustellen? Anhand der Ergebnisse wird entschieden, ob die bisher dazu geplanten Arbeiten abgeschlossen werden können oder Ergänzungen erforderlich sind. Gegebenenfalls sind methodische Anpassungen vorzunehmen.</p> <p>Beitrag des Teilvorhabens BIO: Präsentation der Modellparameter und des daraus entwickelten Modells. Darstellung von realen Lastszenarien.</p>	
MS 3	IT-Entwicklung mit Big-Data-fähigen Analysestrukturen	AP 3
Monat 18	<p>Ziel: Basierend auf existierenden Strukturen soll ein einheitliches datenbankfähiges Datenformat erarbeitet werden, um die Testdaten aus unterschiedlichen Testsystemen für Analyse und Parameterextraktion sowie als Input für Parameterbestimmungen nutzen zu können.</p> <p>Entscheidungspunkt: Waren die Maßnahmen zur Festlegung generischer Datenformate effektiv? Konnten Daten verschiedener Herkunft in eine übergeordnete Datenbank integriert werden? Konnten energiequellenrelevante Informationen aus Remote-Datenbanken extrahiert werden? Es erfolgt die Entscheidung über die Fortsetzung des AP durch die geplante Analyse großer Datenbestände. Alternativ müssten Zielstellungen neu definiert werden.</p> <p>Beitrag des Teilvorhabens BIO: Darstellung des entwickelten Datenbankformats und Integration von modellrelevanten Remote-Daten.</p>	
MS 5	Optimierung von Energiequellen und Energiemanagement	AP 4
Monat 32	<p>Ziel: Optimierung von Energiequellen von implantierbaren Drucksensoren hinsichtlich Energiemanagement und Monitoring, strömungsmechanischer Anpassung und funktionsgerechtem Packaging.</p> <p>Entscheidungspunkt: Liegen die notwendigen Übertragungsprotokolle vor und konnten relevante Messdaten gewonnen werden? Welche Parameter sind zur Steuerung der optimalen Datenübertragung relevant? Liegen bereits Erkenntnisse zur strömungsmechanischen Optimierung von Batterie- und Gesamimplantat vor, so dass sie bis zum Projektabschluss erfolgreich in das Design übernommen werden können? Welche Packaging-Variante ist technologisch realisierbar, biologisch wirksam zur Entzündungshemmung und funktionell in Bezug auf die Sensorfunktion des Implantats? Entscheidung über eine Präzisierung der Anforderungen bzw. die planmäßige Fortsetzung des AP.</p> <p>Beitrag des Teilvorhabens BIO: Präsentation der Konzepte für die Datenübertragung vom Sensor zur Telemetrieinheit mit den Auswirkungen auf die Batterie.</p>	

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Die besondere Motivation für Forschung auf dem Gebiet der aktiven smarten Implantate wurde vor dem Hintergrund der Digitalisierung in vielen Bereichen der Gesellschaft, auch in der Medizintechnik, bereits im Antrag zum Forschungsvorhaben 16 „Smart Implants“ begründet. Das wird auch durch das aktuelle Forschungsförderprogramm des BMBF "Neue Elektroniksysteme für intelligente Medizintechnik (Smart Health)" im Rahmenprogramm der Bundesregierung für Forschung und Innovation 2016 bis 2020 "Mikroelektronik aus Deutschland – Innovationstreiber der Digitalisierung"¹ unterstrichen. Im Folgenden wird der aktuelle Stand der Technologie skizziert, der die Grundlage für die geplanten neuen Arbeiten bildet.

Wie in der Elektromobilität dienen Modelle auch in der Medizintechnik dazu, den Zusammenhang zwischen elektrochemischen Prozessen, elektrischen Lasten sowie thermomechanischen Randbedingungen quantitativ zu erfassen. Dabei sind verschiedene Größenordnungen und Vereinfachungen üblich, um die richtige Balance zwischen Vorhersage-Detailgenauigkeit einerseits und Rechenaufwand andererseits herzustellen [1]. Für Implantate werden Modellbeschreibungen zunehmend Zulassungsvoraussetzung, demonstrieren sie doch einerseits Technologieverständnis und stellen andererseits die wissenschaftliche Basis für die Validierung von Lebensdaueranforderungen dar [3]. Die quantitative Analyse der Varianz von Batterieleistung und Anwendungsszenarien eröffnet Wege zur Optimierung im Batteriedesign sowie den Nutzungsparametern [2,3,4] und kann auf Basis von Remote-Monitoring-Daten durch moderne Ansätze aus dem Bereich „Big Data“ effizient unterstützt werden [5,6]

Besonderer Schwerpunkt des Teilvorhabens sind die mechanische Modellierung und die Mikrostrukturanalyse von Batteriekompartimenten.

Generell gilt, dass die bestmögliche Kenntnis der Materialeigenschaften die Voraussetzung für eine erfolgreiche Modellbildung ist. Komplexe Strukturen und Interaktionen auf verschiedenen Skalen setzen eine umfangreiche Materialcharakterisierung voraus. Zentrale Parameter als Eingangsgrößen für Simulationsrechnungen sind z.B. Porositäten, Leitfähigkeiten und Korngrößenverteilungen [7,8]. Mechanische Aspekte des Batteriedesigns sind vor allem in der Miniaturisierung relevant [9,10], die thermische Simulation im Zusammenhang mit Erstfehlersicherheit [11] sowie Wiederaufladung.

1. Zou C, Manzie C, and Anwar S. Control-Oriented Modeling of a Lithium-Ion Battery for Fast Charging. IFAC Proceedings Volumes 47, no. 3 (2014): 3912–3917
2. Ramadesigan V, Northrop PWC, De S, Santhanagopalan S et al. Modeling and Simulation of Lithium-Ion Batteries from a Systems Engineering Perspective. Journal of The Electrochemical Society 159, no. 3 (January 1, 2012): R31–45.
<https://doi.org/10.1149/2.018203jes>

¹ Bundesanzeiger vom 25.07.2016

3. U.S. Food and Drug Administration. Implantable Devices That Contain Batteries Critical to Quality Inspection Pilot IMPLEMENTATION REPORT, <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/MedicalDeviceQualityandCompliance/UCM469128.pdf>.
4. Kim M, Kim YG, Chung SW, Kim CH. Measuring Variance between Smartphone Energy Consumption and Battery Life, Computer 47, 59–65 (2014).
5. Hou C, Wang J, Gao C. 2016. Design of Remote Monitoring and Evaluation System for UPS Battery Performance. International Journal of Service, Science and Technology.
6. Lee C, Wu C. Collecting and Mining Big Data for Electric Vehicle Systems Using Battery Modeling Data. in 2015 12th International Conference on Information Technology - New Generations 626–631 (2015). doi:10.1109/ITNG.2015.104]
7. Besehard JO. Handbook of Battery Materials. Wiley-VCH; 1 edition (January 11, 1999).
8. Whittingham MS. Lithium Batteries and Cathode Materials, American Chemical Society (Oct 01, 2004). doi: 10.1021/cr020731c
9. Dunn R, Kafle J, Krause F et al. Electrochemical Analysis of Li-Ion Cells Containing Triphenyl Phosphate, Journal of the Electrochemical Society} (Oct , 2012). doi: 10.1149/2.081212jes
10. Greve L, Fehrenbach C. Mechanical Testing and Macro-Mechanical Finite Element Simulation of the Deformation, Fracture, and Short Circuit Initiation of Cylindrical Lithium Ion Battery Cells. Journal of Power Sources 214 (September 15, 2012): 377–85. <https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2012.04.055>.
11. Seulin M, Michel C, Lapoujade V, L'Epplatenier P. Li-Ion Battery Modeling Strategies for Electric Vehicle Crash Applications, 15th International LS -DYNA® Users Conference (June 10-12, 2018).

Smarte aktive Implantate

Implantierbare hämodynamische Sensoren zur kontinuierlichen Messung des pulmonalen arteriellen Drucks haben großes Potential bei der Verlaufsdiagnose der chronischen Herzinsuffizienz [26-29]. Das CardioMEMS System (Abbott) als bisher einziges zugelassenes System besteht aus einem passiven Sensor, bei dem die Resonanzfrequenz eines druckempfindlichen Schwingkreises durch ein externes Lesegerät bestimmt wird, wenn sich der Patient eine Kommunikationsspule auf Brust oder Rücken hält. Die US- und EU-Einführung des Cordella-Sensors durch Endotronix wird gegenwärtig durch eine Investoreninitiative vorangetrieben. Der Titan Wireless Cardiac Sensor (Integrated Sensing Systems) besteht aus einem telemetrisch auszulesenden implantierbaren Drucksensor, einer Ausleseeinheit mit Antenne, einer Nutzerschnittstelle und einer Internetbasierten Patientendatenbank. Er besitzt keine eigene Energiequelle und kann deshalb nur bei Nutzung der Ausleseeinheit Daten generieren und übertragen [30].

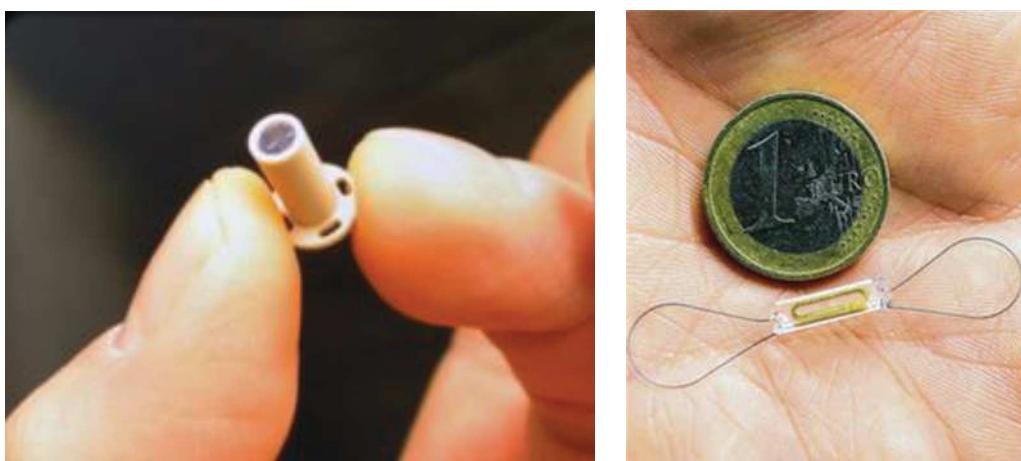


Abb. 1: Titan WIHM system (Integrated Sensing Systems) [30], CardioMEMS HF-System (Abbott / St. Jude Medical) [26]

Es existieren darüber hinaus weitere Anwendungen, die Gegenstand aktueller Forschungen sind und ebenfalls aktive Implantate mit Messfunktionen zum Inhalt haben. Zu nennen sind hier beispielsweise die BMBF-geförderten Projekte „FlexiRet - Flexible Elektronik für kabellose

Weitfeld-Retina-Implantate“ (PREMA Semiconductor GmbH, Mainz; Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik IBMT, Sulzbach; Augenklinik Sulzbach, Laufzeit 02/2018 - 01/2021) oder „LightBridge“ als Elektroniksystem für die drahtlose Energieversorgung eines subretinalen Mikroimplantates (Retina Implant AG; AZUR SPACE Solar Power GmbH, Heilbronn; MRI-StaR GmbH, Gelsenkirchen; Fraunhofer-Institut für Solare Energiesysteme ISE, Freiburg; Laufzeit 04/2018 - 03/2021). Ergebnisse dieser Forschungen sind gegenwärtig noch nicht bekannt.

26. Abraham WT, Stevenson L, Bourge RC et al. (2016). Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide to adjustment of chronic heart failure therapy: Complete follow-up results from the CHAMPION randomized trial. *The Lancet*, 387(10017), 453-461.
27. Leadley K. Implantable Sensors II: Endotronix, TCT 2017, Denver, 1.11.2017 (Vortrag)
28. Ahn HC, Delshad B (2016): An Implantable Pressure Sensor for Long-term Wireless Monitoring of Cardiac Function -First Study in Man. In: *J Cardiovasc Dis Diagn* 4 (4). DOI: 10.4172/2329-9517.1000252.
29. Hubbert L, Baranowski J, Delshad B, Ahn HC (2017): Left Atrial Pressure Monitoring With an Implantable Wireless Pressure Sensor After Implantation of a Left Ventricular Assist Device. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 63 (5), e60-e65. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000451.
30. <https://mems-iss.com/titan-wihm/> (Zugriff 05.11.2018)

In der Schrittmachertechnologie stellen Leadless Pacemaker eine neue Alternative zu den traditionellen Systemen dar. Sie werden minimalinvasiv über ein Delivery System in das Herz eingebracht und vermeiden dauerhafte, transvaskuläre Fremdkörper und das damit verbundene Risiko sondeninduzierter Komplikationen [31].

Die aktuell bekannten Modelle (Nanostim von St. Jude Medical; Micra von Medtronic) sind Einkammer-Ventrikel-Schrittmacher und stellen ein System aus Generator, Batterie und Interface zum Endokard dar, welches vollständig im rechten Ventrikel verankert werden kann. Während der Nanostim LCP bereits 2013 die CE-Zertifizierung erhielt, erlangte der Micra TPS von Medtronic nach der CE-Zertifizierung 2015 in 2017 auch die FDA-Zulassung.

Ein weiteres System, das WICS-LV-System (EBR), verwendet eine Stimulationssonde, die durch eine ebenfalls implantierte Steuereinheit kabellos angeregt wird.

Besonderer Entwicklungsbedarf besteht neben der sicheren Implantation und Extrahierbarkeit (Dislokationsgefahr, Einwachsen ins Gewebe) bei der Akkulaufzeit, um Revisionen lange zu vermeiden. Bei genormten Konditionen (2.5 V @ 0.4 ms, 600 Ohm und konstanter Stimulation von 60 Beats/min) werden Batterielebensdauern von 9.8 (Nanostim) bzw. 4.7 Jahren (Micra) angegeben [32,33]. Wegen Batterieproblemen war 2016 beim NanoStim LCP ein Rückruf notwendig.

31. Lobodzinski SS. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator (S-ICD). *Cardiol J.* 2011;18(3):326-31.
32. Bhatia N, El-Chami M (2018): Leadless pacemakers: a contemporary review. In: *Journal of geriatric cardiology : JGC* 15 (4), 249–253. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.04.002.
33. Sideris S; Archontakis S, Dilaveris P, Gatzoulis, KA, Trachanas K, Sotiropoulos I et al. (2017): Leadless Cardiac Pacemakers: Current status of a modern approach in pacing. In: *Hellenic journal of cardiology: HJC* 58 (6), S. 403–410. DOI: 10.1016/j.hjc.2017.05.004.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Die Auswahl der Forschungspartner und Unternehmen erfolgte als Teil der RESPONSE-Strategieentwicklung durch Systematisierung der zu bearbeitenden Problemstellungen, hierzu erforderlicher Kompetenzen und bestehender Unternehmensinteressen.

Im Teilvorhaben haben die BIOTRONIK erfolgreich mit Forschungseinrichtungen (IIB e.V. und IBMT) und Industriepartnern (LITRONIK) kooperiert. Die beteiligten Partner konnten die geplanten Aufgaben angemessen bearbeiten und die anspruchsvollen Vorhabenziele erreichen.

6. Verwendung der Zuwendung und erzieltes Ergebnis

Ein elektrochemisches Grundmodell wurde in COMSOL implementiert und auf verschiedenen Design- & Prozessparameter angewendet. Durch die Simulationen konnten kritische Designelemente (Ableitungselemente) analysiert und optimiert werden sowie Prozessgrößen wie Porosität und Leitfähigkeitsinhomogenitäten quantitativ analysiert werden.

Verschiedene Ansätze für elektrochemische motivierte Modellierung unter Verwendung nicht-linearer Ersatzschaltbilder in Simulink/Simscape wurden entwickelt. Folgende anwendungsspezifische Fragestellungen konnten beantwortet werden: Für High-Rate Batterien wurden typische Anwendungen von ICD-Systemen erfolgreich und realistisch simuliert. Für Medium-Rate Batterien wurden typische Anwendungen in RF-fähigen IPG-Systemen erfolgreich und realistisch simuliert. Für Sekundärzellen wurden typische Anwendungsszenarien von Implantaten zur Neuro-Stimulation erfolgreich und realistisch simuliert. Die systematische Behandlung von Varianzkomponenten der Batterieperformance wurde durch ein Varianzmodell aller Batterietypen umgesetzt.

Durch die Parametrisierung von Anwendungs-, Design- & Prozesseinflüssen wurden die Grundmodelle erweitert und als Basis für die Optimierung von Komponenten & Implantatssystemen verwendet. So konnte das High-Rate Model verwendet werden, um die komplette Auslegung von Komponente & System für ein neuartiges extravenöses ICD-Gerät zu optimieren. Ausgehend von der Modellbeschreibung konnten Ladeschaltung, effektive Elektrodenfläche und Kapazitäts- bzw. Lebensdaueranforderung analysiert und komplett *in silico* iterativ optimiert werden. Das Medium-Rate Modell konnte an bestehenden Anwendungen verifiziert und für die Optimierung der Übertragungsprotokolle in einem aktuelles Schrittmachersystem verwendet werden. Dadurch ließ sich Lebensdauer erhöhen und das Kommunikationsverhalten des Implantats deutlich verbessern. Darüber hinaus wurde das erstellte Grundmodell auf miniaturisierte Anwendungen übertragen und konnte in der

Auslegung des Batteriemanagements für einen elektrodenlosen Schrittmachers effektiv eingesetzt werden. Testaufwände, Designiterationen und damit Entwicklungszeiten konnten signifikant verkürzt werden.

Die Konzeption & Umsetzung von Big-Data-fähigen Datenbankstrukturen zur Analyse von Remote-Monitoring-Daten erfolgte im Umfeld der Biotronik-eigenen Remote-Monitoring Plattform. Die technischen Daten der Implantate konnten strukturiert aufbereitet und vor dem Hintergrund der Performance-Modell-Vorhersagen interpretiert werden. Dadurch wurden Modelle implizit verifiziert bzw. Optimierungspotential identifiziert. Die gewonnenen verifizierten Modelle erlauben eine systematisches State-of-Health-Monitoring und dadurch erhöhte Patientensicherheit. Die im Rahmen des FV16 geschaffenen generischen Strukturen und Ansätze werden in den regulären Entwicklungsprozess überführt und bilden einen Rahmen für Produktübergreifendes Energiemanagement.

Alle Arbeitspaket konnten somit sehr erfolgreich und nachhaltig umgesetzt werden.

7. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Das vorliegende Vorhaben ist durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert worden. Die Verwendung der Fördermittel ist im zahlenmäßigen Nachweis detailliert dargestellt. Eine kostenneutrale Verlängerung der Vorhabenlaufzeit wurde mit dem Schreiben vom 03.06.2021 beantragt und im Änderungsbescheid vom 09.08.2021 bewilligt. Eine damit verbundene Mittelumwidmung liegt diesem Bericht bei.

8. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Das vorliegende Forschungsvorhaben bietet eine thematisch fokussierte Plattform für Kooperationen zwischen Wissenschaft und Wirtschaft zur Gestaltung des Zukunftsfeldes Implantatforschung und -entwicklung entlang der gesamten Wertschöpfungskette - von der Idee bis zum Medizinprodukt im klinischen Einsatz - mit einem Schwerpunkt des Konsortiums in den Neuen Ländern. Die transsektorale Zusammenstellung von Akteuren mit komplementären Kompetenzen entlang der Innovationsprozesse erhöht dabei insbesondere die Chancen, in einem hochkompetitiven Umfeld mit steigenden regulatorischen Anforderungen, die insbesondere für medizintechnische KMU erhebliche Innovationsrisiken bergen, erfolgreich agieren zu können.

Die Möglichkeit einer Förderung der Projektaktivitäten durch die EU wurde im Vorfeld geprüft: Die Förderung grenzüberschreitender Zusammenarbeit zur Unterstützung von

Spitzenforschung und zur Bewältigung der sozialen, wirtschaftlichen, ökologischen und industriellen Herausforderungen Europas erfolgt seit Anfang des Jahres 2014 innerhalb von „Horizon 2020“, dem aktuellen EU-Rahmenprogramm für Forschung und Innovation. Dieses Programm besteht im Wesentlichen aus den Säulen „Wissenschaftsexzellenz“, „Führende Rolle der Industrie“ sowie „Gesellschaftliche Herausforderungen“ mit einem der Kernpunkte der Förderung im Themengebiet „Gesundheit, demografischer Wandel und Wohlergehen“. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist auf diesem Gebiet jedoch keine passende Ausschreibung offen oder angekündigt und damit die Möglichkeit der Förderung durch die EU nicht gegeben (http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/wp/2018-2020/main/h2020-wp1820-health_en.pdf, Mai 2019).

Die Notwendigkeit der finanziellen Zuwendung ergibt sich aus der Tatsache, dass die geplanten Projektarbeiten einen hohen finanziellen Aufwand für personelle und sachliche Ressourcen erfordern. Durch den vorwettbewerblichen Charakter des Vorhabens kann das wirtschaftliche Risiko nicht von den beteiligten Partnern allein getragen werden, zumal das wissenschaftlich/technische Forschungs- und Entwicklungsrisiko auf dem Gebiet der Implantatechnologie erheblich ist. Dennoch bestehen hohe Chancen, die Ergebnisse des Gesamtvorhabens in wirtschaftliche verwertbare Ergebnisse zu überführen.

Die technischen Voraussetzungen und vorhandenen Erfahrungen wurden bereits unter Beweis gestellt. Die strategische Ausrichtung und der wissenschaftlich-technologische Fokus bietet bei den bekannten Risiken überdurchschnittliche Chancen zur Erbringung entscheidender Impulse bei der Gestaltung der Implantat-Forschung und –Entwicklung.

Beim Antragsteller stehen für das hier beantragte Vorhaben keine Mittel der Grundfinanzierung zur Verfügung.

9. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Die im Rahmen des FV16 geschaffenen generischen Strukturen und Ansätze werden in den regulären Entwicklungsprozess überführt und bilden einen Rahmen für produktübergreifendes Energiemanagement. Kürzere Entwicklungszeiten, geringere Kosten, in-silico-Optimierung und bessere also länger laufende Implantate sind bereits jetzt als Nutzen des Forschungsvorhabens gegeben. Darüber hinaus werden Simulationsmethoden in Kooperation mit LITRONIK Bestandteil von künftigen Entwicklungsprojekten sein, während auf die im Vorhaben erprobten Ansätze für Materialcharakterisierung und mechanischen Simulation mit den Forschungseinrichtungen zurückgegriffen werden kann.

10. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Im Rahmen der Durchführung des Forschungsvorhabens sind keine neuen Fortschritte auf dem Gebiet bei anderen Stellen bekannt geworden.

11. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse

Es erfolgte keine Veröffentlichung der Ergebnisse.

12. Anhang zu Punkt 6 – Ausführliche Darstellung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ereignisse

AP 1 Parametrisches Batteriemodell

AP 1.1 Elektrochemisches Batteriemodell

AP 1.1 A Aufbau eines elektrochemischen Grundmodells (COMSOL)

In AP 1.1 A wurde ein elektrochemisches Modell von Lithium-Ionen-Batterien mit Hilfe der Simulationssoftware COMSOL Multiphysics und dem „Batteries & Fuel Cells Module“ entwickelt. Schwerpunkt des Modells ist die in Implantatsbatterien primär verwendete Li-MnO₂ Technologie.

Basis der Modellentwicklung bildet das „Newman-Modell“. Transportprozesse im Festkörper und Elektrolyten werden durch Stefan-Maxwell Gleichungen bzw. die Diffusionsgleichung beschrieben. Die Kinetik der Interkalationsreaktion der Lithium Ionen in das aktive Material sowie die Kinetik der metallischen Lithium Anode wird mittels Butler-Volmer Gleichung beschrieben. Die Variablen des Systems sind Lithium-Konzentrationen c_l , c_s und elektrische Potentiale ϕ_l , ϕ_s im Festkörper und Elektrolyten. Die COMSOL Software ermöglicht die effiziente Lösung dieser nicht-linearen, gekoppelten partiellen Differentialgleichungen mit der „Finite Element“-Methode.

Der Schwerpunkt wurde auf die Erstellung von 2D Modellen gelegt, um die innere Batteriegeometrie besser zu beschreiben und z.B. den Einfluss des kathodischen Ableitgitters in das Modell zu integrieren.

Das entwickelte Grundmodell unterteilt das Batterieinnere in vier Hauptdomänen:

- Elektrolytischer Bereich Separator
- Lithium Metall Anode als Randbedingung
- Poröser Kathodenbereich Elektrolyt + aktives Material
- Metallisches Ableitgitter

Als Ergebnis dieses Arbeitspaketes wurden Basismodelle für High Rate und Medium Rate Batterien erstellt.

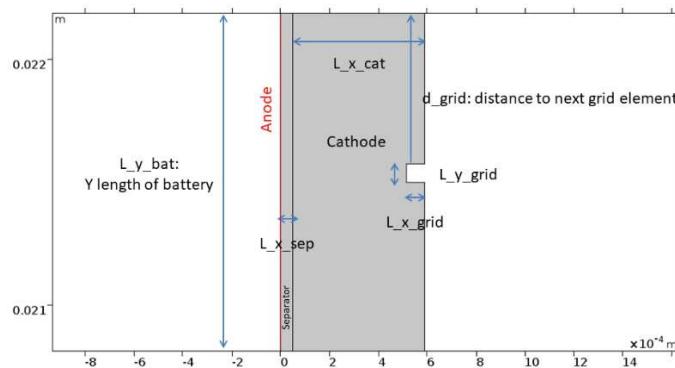


Abbildung 1: Die Abbildung zeigt beispielhaft die betrachteten Simulationselemente Anode, Separator, poröse Kathode und Ableitgitter

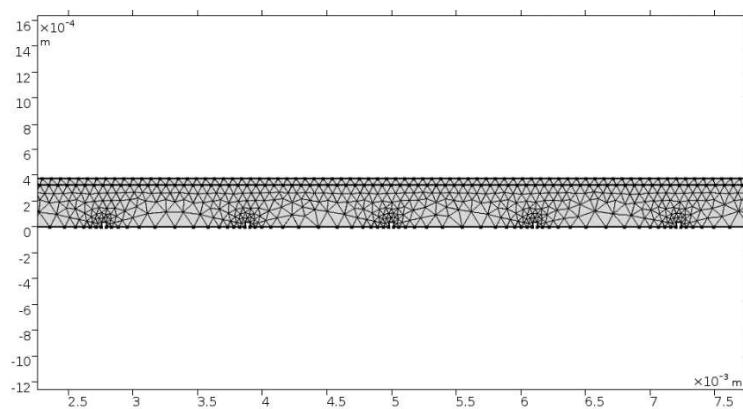


Abbildung 2: Die Abbildung zeigt beispielhaft ein verwendetes „Triangular Mesh“, das mit COMSOL für die Finite Elemente Rechnung erstellt wurde.

AP 1.1 B In-Silico Designstudien

Für die systematische Untersuchung der Modellparameter wurde ein Pulslasttest entwickelt und die Spannungsantwort des Modellsystems als Zielgröße definiert. Mit den erstellten Grundmodellen HR bzw. MR wurde in Versuchsreihen Simulationen im Zeitbereich durchgeführt und durch Variation der Parameter die Reaktion des Systems untersucht. Ziel der Designstudien war einerseits qualitatives Verständnis für den Einfluss der Modellparameter auf die Systemantwort zu generieren, andererseits möglichst nah an den realen Daten zu sein. Die Untersuchungen lassen sich grob in drei Phasen kategorisieren, wobei die beiden letzten Phasen iterativ wiederholt werden.

In einer ersten explorativen Phase wurden Simulationen mit kleinen Auslenkungen um out-of-the-box Parametern durchgeführt und der Einfluss auf das System qualitativ erfasst.

In einer groben Verifikationsphase wurden zum einen bekannte Literaturwerte für einige Parameter verwendet zum anderen weitere Parameter so angepasst, dass die Systemantwort in der gleichen Größenordnung wie vorliegende experimentelle Daten lag.

In einer ersten Refinementphase wurden in Zusammenarbeit mit dem Verbundpartner LITP experimentell bekannte Werte für einzelne Parameter abgestimmt und in das Modell integriert.

Durch die Parameterstudien konnten folgende Parameter mit großem Einfluss auf die Systemantwort identifizieren:

- elektrische Leitfähigkeiten von Ableitgitter, aktivem Material und Elektrolyt
- Ratenkonstanten der Interkalationsreaktion
- Diffusionskonstanten von Lithium in Elektrolyt und aktivem Material
- Gitterabstände des kathodischen Ableitgitters

AP 1.2 Implementierung des In-Silico Design Modells

In Abgrenzung zur elektrochemischen Modellierung in AP 1.1 ist das Ziel von AP 1.2 eine parametrische In-Silico Modellimplementierung. Diese zeichnet sich durch eine stark reduzierte Komplexität aus und erfordert somit signifikant weniger Rechenleistung. Die Güte des Modells hängt hier entscheidend von der gewählten Funktion der Parametrisierung ab. Stand der Technik sind Ersatzschaltbild Modelle die durch elektrische Schaltungen das dynamische Batterieverhalten Abbilden.

AP 1.2 A Definition Ersatzschaltbild

Ausgehend von den Arbeitsergebnissen des elektrochemischen Batteriemodells (AP 1.1) in Kombination mit Messdaten wurden verschiedene aus Literatur bekannter Ersatzschaltbildmodelle getestet. Ziel war hierbei ein physikalisch motiviertes und damit interpretierbares Ersatzschaltbild auszuwählen was die Kriterien maximale Einfachheit, hinreichende Genauigkeit und effiziente Implementierbarkeit erfüllt. In folgender Darstellung ist das erarbeitete Ersatzschaltbild dargestellt:

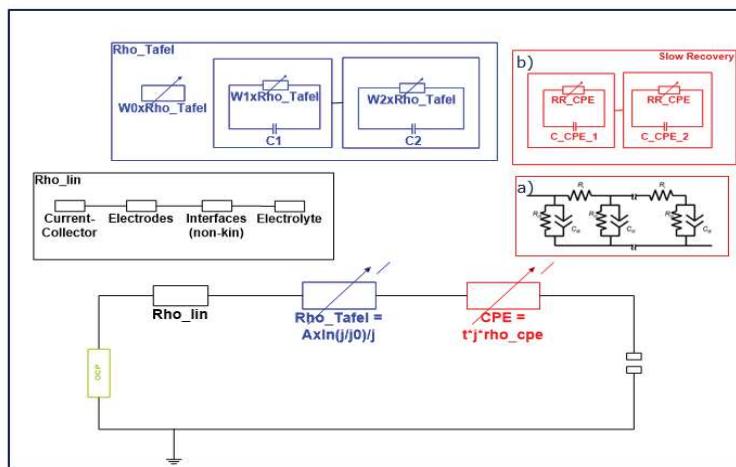


Abbildung 3: Definiertes Ersatzschaltbild mit den Elementen Referenzspannung (grün), linearer/ohmscher Widerstand (schwarz), nichtlinearer Tafelwiderstand (blau) und Constant Phase Element (rot)

Die verwendeten Elemente werden im Folgenden kurz Form erklärt. Da es sich bei einer Batterie aus Modellsicht um ein dynamisches System handelt, welches an unterschiedlichen Arbeitspunkten betrieben werden kann, sind die Elemente des Ersatzschaltbilds im Allgemeinen keine Konstanten. Der Arbeitspunkt einer Batterie bzw. eines Batteriemodells wird im Wesentlichen durch die Parameter Entladetiefe („Depth of Discharge“/ „DoD“), applizierte Stromstärke („j_pulse“) und applizierte Hintergrundstromstärke („j_bg“) bestimmt. Die Abhängigkeiten der Bauelemente des Ersatzschaltbilds zu diesen Parametern ist essenzieller Bestandteil der Modellierung:

- Referenzspannung/Leerlaufspannung („Open Circuit Potential“/„OCP“): Beschreibt das Ruhepotential der Batterie, also die Ausgangsspannung ohne applizierten Strom. Wird im Ersatzschaltbild als Spannungsquelle realisiert und ist abhängig vom Entladezustand der Batterie. Ist typischerweise durch das elektrochemische System definiert, im Fall von Primärbatterien somit vom Kathodenmaterial.
- Linearer (Ohmscher) Widerstand: Beschreibt Spannungsabfälle in der Batterie die sich entsprechend dem ohmschen Gesetz verhalten (linear mit dem Strom). Technisch gesehen sind in diesem Parameter elektrische Widerstände von Ableitgitter und Elektroden, Übergangswiderstände zwischen den Batteriekomponenten und der elektrolytische Widerstand des Elektrolyts zusammengefasst. Im Ersatzschaltbildmodell wird dieser Parameter als ohmscher Widerstand realisiert der vom Entladezustand der Batterie abhängig ist.
- Nichtlinearer Widerstand (Tafelwiderstand): Beschreibt Spannungsabfälle die sich nichtlinear mit dem Strom verhalten. Beschrieben wird der Widerstand durch die Tafelgleichung $dU_{\text{nonlin}} = A * \ln(j_{\text{pulse}})$. Die Analyse von Batteriedaten hat ergeben, dass dieser Spannungsabfall sich zum Teil verzögert im Zeitbereich in Form von abfallenden Exponentialfunktionen entwickelt. Diese können im Ersatzschaltbild durch in Reihe geschaltete RC-Glieder approximiert werden. Der gesamte nichtlineare Widerstand teilt sich auf in einen initialen Anteil und zwei Anteile die jeweils in Form von RC-Gliedern zeitverzögert auftreten (siehe Abbildung 3).
- Constant Phase Element („CPE“): Beschreibt diffusive Spannungsabfälle (Diffusion von Lithium in Elektrolyt & Kathodenmaterial). Folgt im Zeitbereich einem linearen Spannungsabfall, was im Ersatzschaltbild durch eine Reihe von RC-Elementen angenähert wird (Transmission Line). Als Besonderheit hierbei hat sich herausgestellt, dass das Relaxationsverhalten im Gegensatz zum Verhalten unter Pulslast durch zwei RC-Elemente hinreichend genau modellierbar ist.

Name	Bauelement	Physikalische Motivation	Abhängigkeit
„OCP“	Spannungsquelle	Ruhepotential	DoD
„Rho_lin“	Widerstand (linear)	Ohmsche Spannungsverluste	DoD
„Rho_Tafel“	Widerstand (nichtlinear), RC-Element (nichtlinear)	Kinetische Effekte an Elektrodenoberflächen	DoD, j_pulse
„CPE“	Reihenschaltung von RC-Elementen (Transmission Line)	Diffusive Transportvorgänge in Elektrolyt & Kathode	DoD

Tabelle 1: Übersicht aller im Ersatzschaltbild verwendeter Elemente

AP 1.2 B Implementierung MATLAB/SIMULINK/SIMSCAPE

Als Entwicklungsumgebung dient die Software Simulink. Hierbei handelt es sich um ein Zusatzprodukt zur Software Matlab. Mit Hilfe einer grafischen Oberfläche können Blöcke miteinander verschaltet werden und somit z.B. technisch oder physikalische Systeme numerisch simuliert werden. Die Software Simscape wiederum ist eine Erweiterung innerhalb von Simulink die auf die Implementierung von elektrischen Bauelementen spezialisiert ist. Das in AP 1.2 A beschriebene elektrische Ersatzschaltbild wurde in Simulink/Simscape durch elektrische Bauelemente implementiert. Eine schematische Darstellung der Implementierung ist in folgender Abbildung dargestellt:

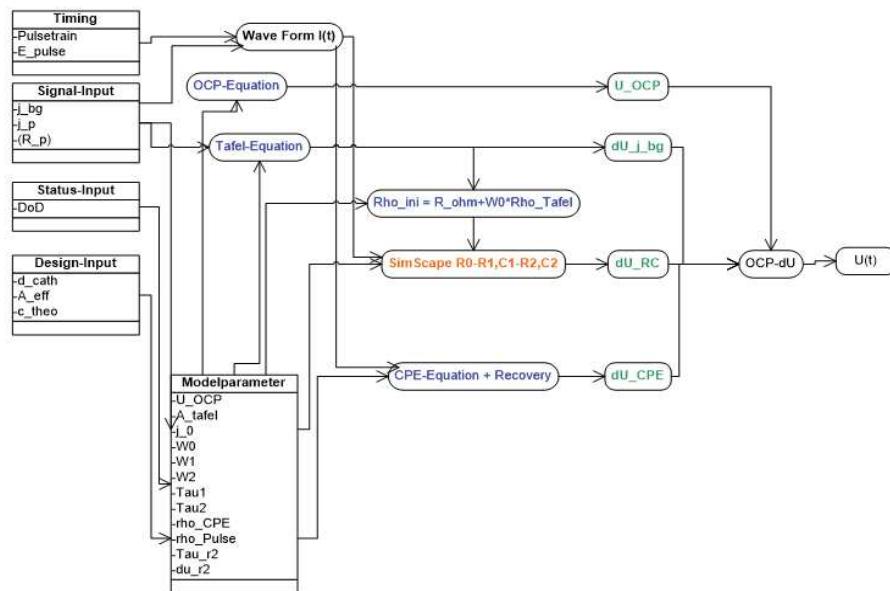


Abbildung 4: Schematischer Ablauf der Implementierung. Illustriert sind alle Eingangsgrößen in das Modell, die Wechselwirkungen und Berechnungen der Parameter innerhalb des Modells und die Ausgangsgröße $U(t)$.

Die konkrete Implementierung in Simscape ist im Folgenden dargestellt:

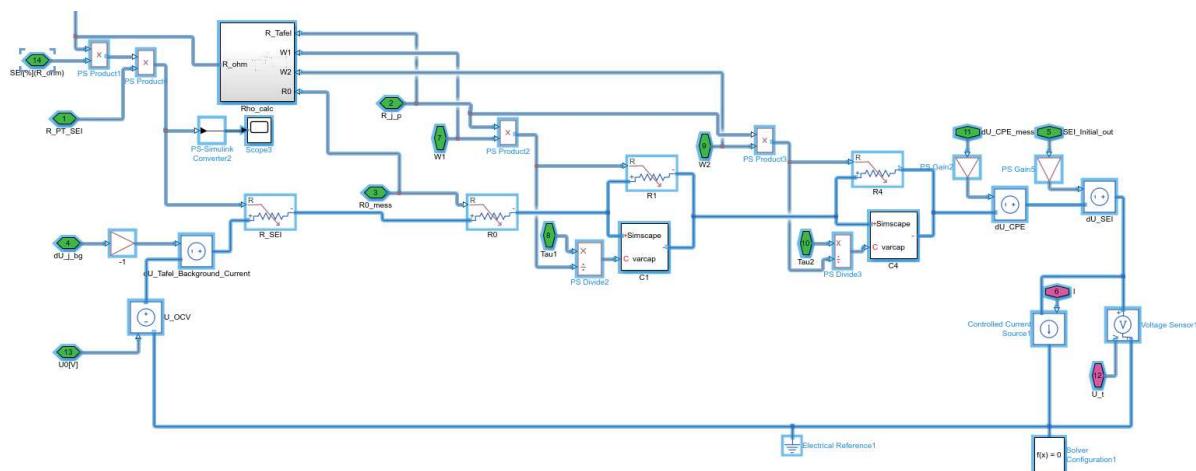


Abbildung 5: Implementierung des Ersatzschaltbilds in Simscape als Blockschaltbild

AP 1.2 C Analyse von Lastszenarien (Übertragungsprotokolle)

Ausgehend von dem implementierten Grundmodell aus AP 1.2 B konnten erste Anwendungen simuliert werden. Ersatzschaltbildmodelle eignen sich insbesondere für die Umrechnung verschiedener Lastszenarien. Somit können Simulationen durchgeführt werden, die sich im Eingangssignal unterscheiden (Stromstärke, Pulslänge, Frequenz & Duty-Cycle) und die Auswirkung auf die Spannungsantwort kann quantifiziert werden. Folgendes Szenario wurde bereits untersucht:

Simulation verschiedener Kommunikationsprotokolle

Zur Kommunikation von Implantat und Patientengerät zwecks Datenübertragung ins Homemonitoring System stehen unterschiedliche Lastszenarien zur Auswahl. Derzeit wird das sogenannte „RFC0“ Protokoll zur täglichen Datenübertragung verwendet. Ein optimiertes Kommunikationsprotokoll („RFC33“) ermöglicht eine effizientere Übertragung und somit weniger Übertragungsdauer. Die auftretenden Signalamplituden und Frequenzen sind im optimierten Protokoll allerdings höher.

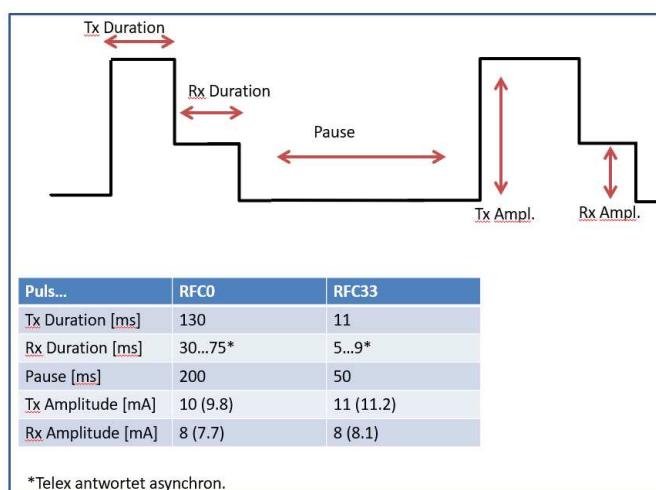


Abbildung 6: Illustration der Kommunikationsprotokolle RFC0 (standard) & RFC33 (optimiert)

Simulationen wurden zu beiden Protokollvarianten bei verschiedenen Entladetiefen der Batterie durchgeführt. Außerdem wurden jeweils zwei typische Varianten der Datenübertragung unterschieden, eine Nachricht mit übertragenem IEGM (Intracardiac Electrogram) und eine Nachricht ohne IEGM. Die Simulationsergebnisse sind im Folgenden dargestellt, wobei immer nur der Spannungswert am Ende einer Datenübertragung dargestellt ist. Dies ermöglicht die Darstellung gegen die Entladetiefe der Batterie:

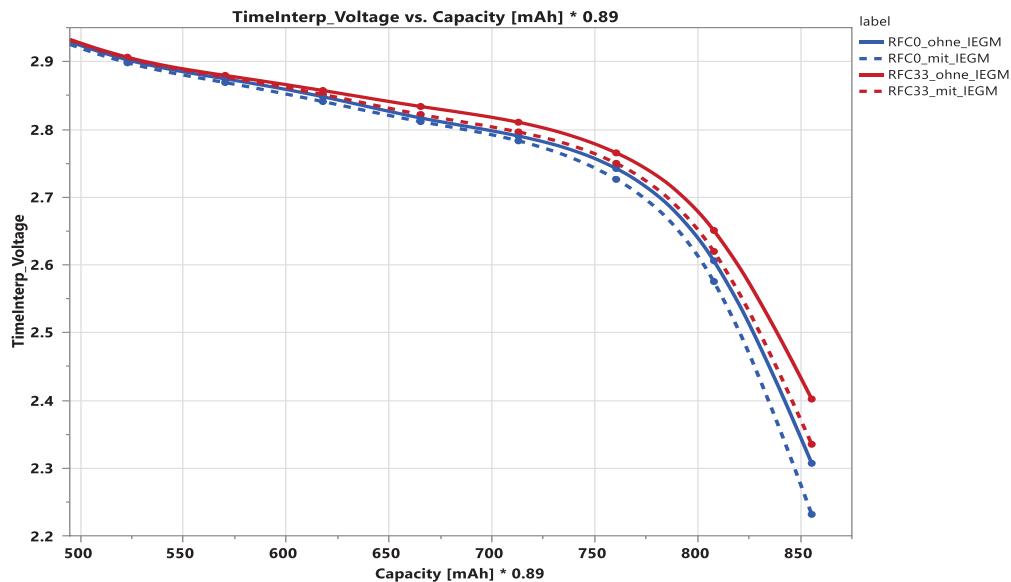


Abbildung 7: Simulationsergebnisse der Übertragungsprotokolle RFC0 & RFC33 jeweils mit und ohne IEGM-Übertragung; Pulsendspannung aufgetragen gegen Entladetiefe

AP 1.3 Varianzmodell / statistische Modellierung

AP 1.3 A Ansatz zur Integration der statistischen Modellierung von Varianz in den Modellansatz

Für die Analyse von Konstantstrom-Batterieentladedaten, als zentraler Ausgangspunkt für die weitere Parametrisierung, wurde ein Ansatz zur mathematischen Behandlung von Messdatenvarianz entwickelt. Zunächst wurde ein Modell der Spannung als Funktion der applizierten Stromdichte und der Tiefe der Entladung entwickelt.

$$U = U_0 - A \ln\left(\frac{j}{j_0}\right) - \rho j$$

Die einzelnen Parameter OCV U_0 , Tafelkoeffizient A , Austauschstromdichte j_0 und Ohmscher Widerstand ρ sind Input für AP 1.2. Die Entladedaten zeigen Varianz in der Spannung (y-Richtung) und der Kapazität (x-Richtung). Um diese Varianzkomponenten zu separieren, werden die beiden Fehler als additiv und unabhängig voneinander angenommen.

Kapazitätsaggregation

Zunächst wird die Kapazitätsstreuung der Messdaten entkoppelt. Dafür wird eine Cutoff-Spannung $U_{cutoff} = U_{cutoff}(DoD_{cutoff})$ definiert, an dem die Kapazitätsstreuung ausgewertet werden soll. Dies geschieht typischerweise im hinteren Bereich einer Entladekurve bei hohen Entladetiefen. Messreihen mit ähnlichen Stromlasten werden gruppiert und je Gruppe die Verteilung der DoD Werte bei U_{cutoff} bestimmt. Anschließend wird jede Gruppe auf den Mittelwert der Verteilung skaliert, so dass die skalierten Daten im bei U_{cutoff} auf einen DoD Wert zusammenlaufen. Die Streuung der Kapazität $dQ(j, U_{cutoff})$

bzw. $dDoD(j, U_{cutoff})$ kann somit für jeden analysierten Datensatz bestimmt werden und je nach Stromdichte und verwendeter Cutoff-Spannung verglichen werden.

Spannungsstreuung

Die aggregierten Daten streuen anschließend nur noch bezüglich der Spannung. Diese Streuung wird innerhalb der Modellanpassung mittels nicht-linearem Least-Squares verarbeitet. Die optimal angepassten Modellparameter $\hat{p} = (\hat{U}_0, \hat{A}, \hat{j}_0, \hat{\rho})$ liegen selbst als Erwartungswerte $\langle p_i \rangle$ vor und besitzen eine Varianz $\sigma_{p_i}^2$. Über die Varianz der Parameter können dann Lower- bzw. Upper-Bound Simulationen $U(U_0 - \sigma_{U_0}, A + \sigma_A, \dots)$ erzeugt werden.

AP 1.3 B Analyse der batteriebedingten Varianz

Es wurden Konstantstrom-Entladedaten verschiedener High und Medium Rate Batterien mit dem in AP 1.3 A erarbeiteten Ansatz und der in AP 2.1C entwickelten Software analysiert und die Varianzen der Modellparameter ermittelt. Die Analyse der Kapazitätsstreuung ergab, dass die DoD-Varianz für eine fest gewählte Cutoff-Spannung $U_{cutoff} = 2V$ einheitlich für alle High Rate Batterietypen bei $dDoD(j, U_{cutoff} = 2V) \approx 3\%$ liegt.

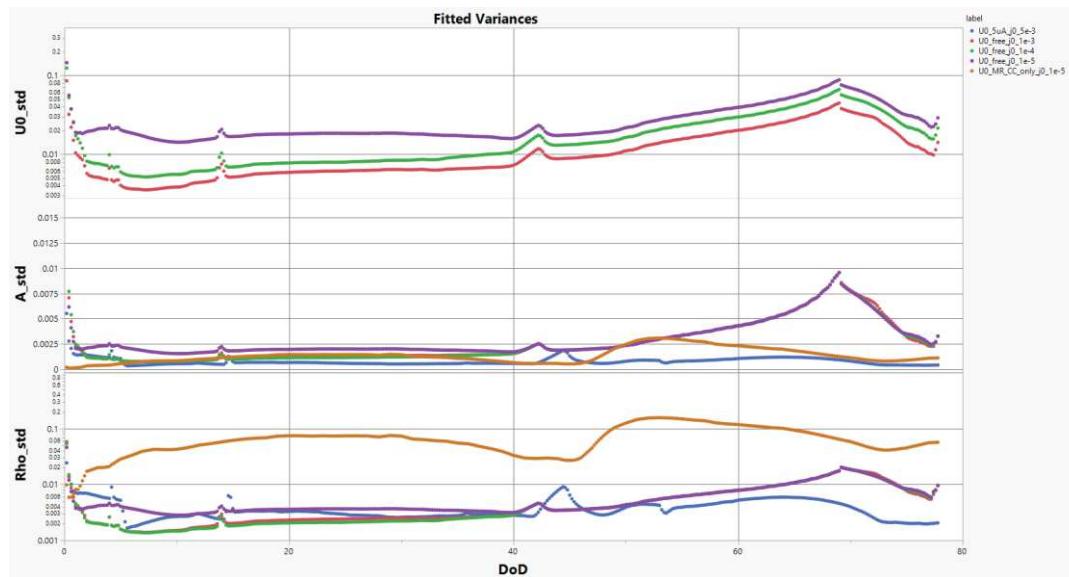


Abbildung 8: Beispielhafte Darstellung der Parametervarianzen des Konstantstrommodells für verschiedene Fit Settings ausgewertet für Medium Rate Batterien.

Ein systematischer Vergleich der Batterietypen untereinander ergab, dass die Unterschiede zwischen den High Rate Batterien gering sind und im Rahmen der Genauigkeit mit Fertigungsvarianzen erklärbar sind. Dagegen zeigen Medium Rate Batterien systematische Unterschiede der erreichbaren Kapazität. Es konnten anhand der Analysen Designunterschiede identifiziert werden, die Einfluss auf die erreichbare Kapazität haben. Die Geometrie im Batterieinneren und das Verhältnis von Kathoden- und Anodenabmessungen zueinander ist zentral für ein Verständnis der systematischen Unterschiede.

Diese Einflussfaktoren werden als Input für die elektrochemischen Modelle aus AP 1.1 verwendet und intensiver untersucht.

AP 2 Batteriedesignparameter

AP 2.1 C Modellparametrisierung

Das Konstantstrom- bzw. Varianzmodell aus AP 1.3 liefert zentrale Inputs für die weitere Parametrisierung des Ersatzschaltbild-Modells aus AP 1.2 und zur Verifizierung des elektrochemischen Modells aus AP 1.1. Für die Parametrisierung des Modells wurden die gewonnenen Testdaten der relevanten chemischen Systeme Li-MnO₂ und Li-CFx und der unterschiedlichen Batteriedesigns analysiert.

Für die effiziente Auswertung der Testdaten wurde ein standardisiert Analyse Workflow und Auswertungssoftware in Matlab entwickelt. Es wurde ein festen Analyseinput-Formats, auf dem die Parameteranalyse durchgeführt werden kann, und eine standardisierte Darstellung des Analyseergebnisses erarbeitet. Die Testdaten werden in dem in AP 3.1 entwickelten generischen Datenformat eingelesen, bereinigt und die Varianzkomponenten werden wie in AP 1.3 beschrieben separiert. Dieser Vorgang kann einerseits größtenteils automatisiert andererseits mit Hilfe einer Klassenarchitektur individuell in Analyseskripten ausgeführt werden. Weiterer Input für die Parametrisierung sind die Designparameter der Batterien. Im zentralen Softwaremodul wird dann das Varianzmodell aus AP 1.3 gefügt und die Ergebnisse statistisch analysiert und gegebenenfalls verifiziert. Die Analyseergebnisse liegen dann vereinheitlicht als tabulierte Werte gegen DoD vor und können als Input für die weiteren Modelle genutzt werden.

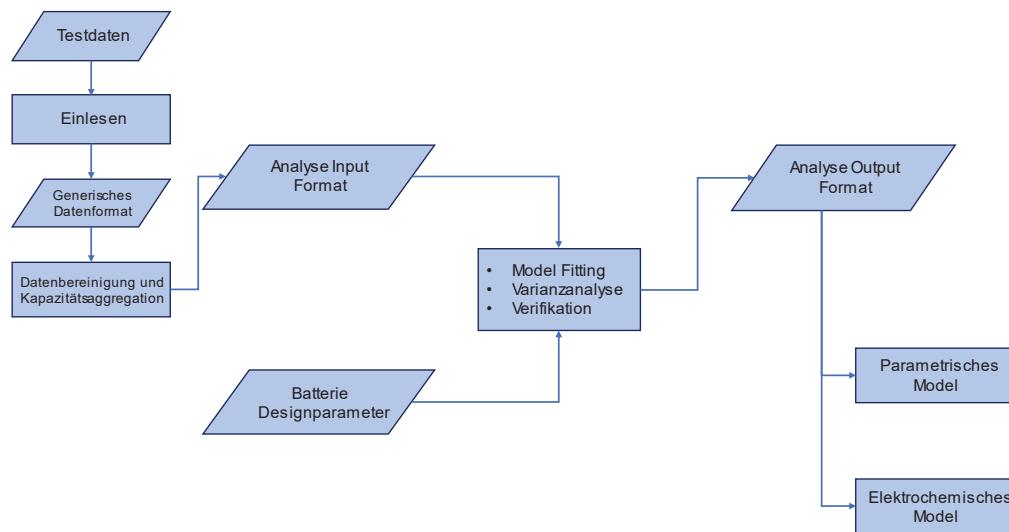


Abbildung 9: Schematische Darstellung des standardisierten Parametrisierungsworkflows.

AP 3 IT-Infrastruktur und -Methodik

AP 3.1 Erstellung und Implementierung geeigneter Datenformate

Bereits für die Bearbeitung der Arbeitspakete zur Erstellung der fortgeschrittenen Modelle ist, wie bereits in Abschnitt AP 1.1 B In-Silico **Designstudien** die iterative Wiederholung der Arbeiten für verschiedene Design notwendig. Für die Arbeiten zu

AP 1.3 Varianzmodell / statistische **Modellierung** zur Einbeziehung der in der Realität auftretenden Varianzen aufgrund von Fertigung und Nutzung eines bestimmten Designs ist erst recht eine Vielzahl von Daten für eine Vielzahl von Produkten auszuwerten. In den nachfolgenden Abschnitten erfolgt eine Zusammenfassung der Arbeiten zu diesen Punkten.

AP 3.1 A Festlegung generisches Datenformat

Die Arbeiten erfordern generische Daten-Formate vor allem in zwei speziellen Bereichen. Zum einen bei der Bereitstellung der experimentalen Versuchsdaten aus Entwurf, Validierung und der Produkt-Überwachung in Form von „Life-Tests“ während der Einsatzdauer der Batterien von Seiten der Hersteller. Das Format für diese Messungen ist in Abschnitt „Datenformat für Testdaten aus Entwurf, Validierung und Produkt-Überwachung“ dargestellt.

Zum andern ist die Bereitstellung der realen Fertigungs- und Nutzungsdaten notwendig. Das Format hierfür ist in Abschnitt „Fertigungs- und Nutzungsdaten“ zusammengefasst.

Datenformat für Testdaten aus Entwurf, Validierung und Produkt-Überwachung

Batterietestdaten werden durch verschiedene Batterietestsysteme erzeugt und unterscheiden sich daher im Rohdatenformat. Bei Biotronik und Litronik verwendete Batterietestsysteme umfassen Geräte der Firma „Maccor“, „Basytec“ sowie hausintern entwickelte Systeme („BTS“ & „QSI“). Es wurde ein objektorientiertes Datenformat entwickelt, realisiert in der Programmiersprache Matlab. Dieses Datenformat enthält alle relevanten Batteriemetadaten („From Data_Set_List“), Batterierohdaten („From File“) und durch Methoden erzeugte Daten („From Method“). Ergänzend dazu stellt das Datenformat Methoden zur Datenverarbeitung zur Verfügung („Methods“).

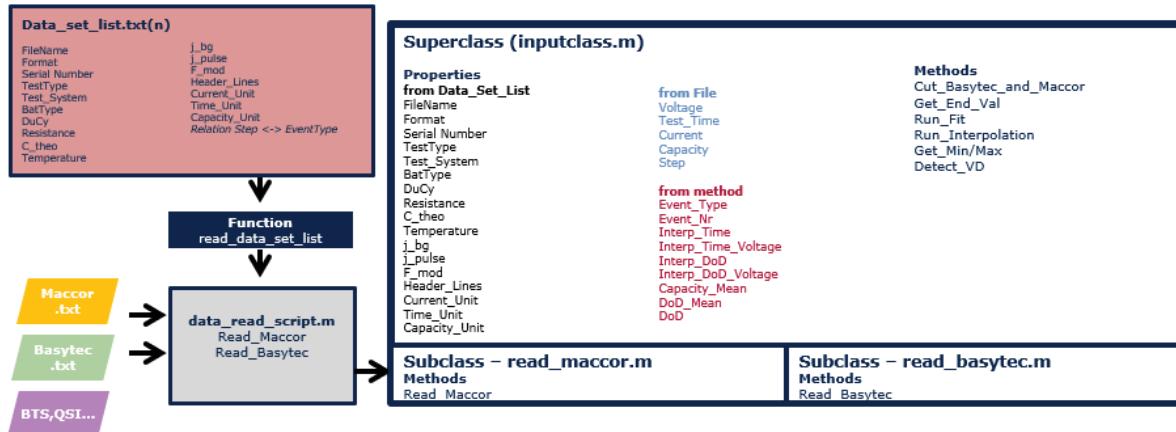


Abbildung 10: Darstellung des entwickelten Datenformats ("Inputclass.m") inklusive Datenflüsse ausgehend von Rohdaten ("Maccor.txt", Basytec.txt & „BTS“/“QSI“) sowie Metadateninputfile („Data_Set_list.txt“).

Fertigungs- und Nutzungsdaten

Die Logistik- und Test-Daten aus der Serien-Fertigung liegen für medizinische Implantate und ihre Batterien aufgrund der Anforderungen an Nachverfolgbarkeit und Qualitäts-Sicherung in der Regel bereits relativ einfach abrufbar vor, sofern die notwendigen Parameter zur Verlinkung, wie z.B. Seriennummer und Modellnummer der verschiedenen Komponentenebenen, bekannt sind. Bei Batterien gibt es im Wesentlichen nur zwei relevante Komponentenebenen, die des Implantats und die der zugehörigen Batterie. Für das Response-Projekt müssen im generischen Datenformat daher nur die Ident-Daten für Implantat und Batterie gespeichert werden, siehe Abbildung 11. Benötigte Fertigungsdaten können dann bei Bedarf einfach per Verknüpfung hinzugezogen werden, siehe Abbildung 13. Für die Gewinnung der benötigten Nutzerdaten wurde ein Datenformat in Form eines generischen DataMarts entwickelt, der für alle Arten von aktiven Implantaten, ICD, IPM aber auch ICM, Verwendung findet. Die Datenbereiche des DataMarts sind in Abbildung 11 enthalten.



Abbildung 11 generische Struktur des Datenformats für die Bereitstellung der Fertigungs- und Nutzungsdaten

AP 3.1 B Parser / ETL-Prozesse zur Integration der Daten aus Entwicklung, Produktion & Systemintegration

Testdaten aus Entwurf, Validierung und Produkt-Überwachung

Batterietestdaten werden im entsprechenden Datenformat aus AP3.1 A verarbeitet. Als Objekt stellt das Datenformat Methoden zur Verfügung, die der Datenverarbeitung dienen. Die Methode „Data-Set-List-Reader“ liest Metainformationen der Batterie aus dem Inputfile „Data Set List“, „BatTestData-Reader-Lib“ liest Rohdaten und verknüpft diese mit Metadaten, „Pulse Cutter Method“ verarbeitet Rohdaten in kleinstmögliche logische Events, „Pulse Fitter“ dient der Parametrisierung als Ersatzschaltbild (AP 1.2 A) und „Char Val Extractor“ dient der Bereitstellung von Datenextrakten.

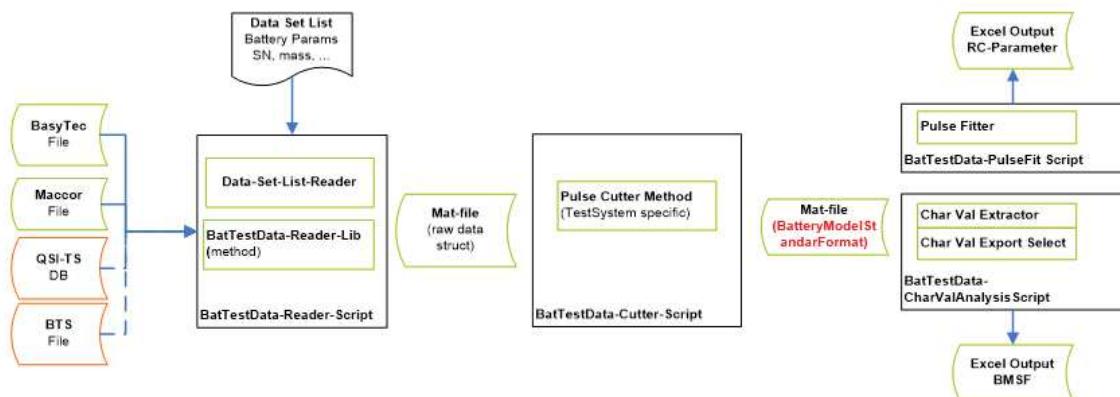


Abbildung 12: Batterietestdatenverarbeitung inklusive aller verwendeten Methoden

Datenfluss zur Bereitstellung der Fertigungs- und Nutzungs-Daten

Die grundlegenden ETL-Prozesse zur Generierung des in Abschnitt „Fertigungs- und Nutzungsdaten“ beschriebenen Datamarts sind in Abbildung 13 dargestellt. Auf diesem Datamart setzen die meisten der weiterführenden Prozesse auf, die nachfolgend in Abschnitt AP 3.2 Produktionsdaten

In AP 3.1 ist beschrieben, wie Batterietestdaten mit Fertigungs- und Nutzungsdaten verknüpft werden können. Der Begriff Fertigungsdaten bezieht sich hierbei im Allgemeinen auf Daten, die während der Fertigung des Implantats anfallen. Auf diese Daten kann wie in AP 3.1 beschrieben über den entwickelten Data-Mart zugegriffen werden. Für spezielle Fragestellungen können aber auch alternative Lösungen nötig sein.

AP 3.2 B Integration von Prozessdaten in die Remotedaten-Analyse

Ein Beispiel für eine durchgeführte alternative Datenanbindung ist die Verknüpfung von Nutzungsdaten & Batteriefertigungsdaten. Der Batteriehersteller Litronik nimmt beispielsweise während der Batterieherstellung bei zahlreichen Prozessschritten Messwerte auf. Des Weiteren sind für verbaute Komponenten Los- und Herstellerinformationen verfügbar. Die in AP 3.2 A vom Projektpartner Litronik erarbeiteten Fertigungsdaten von Batterien können mit den in AP 3.1 B & AP 3.3 B erarbeiteten Nutzungsdaten der Implantate verbunden werden. Da die Zuordnung von Nutzungsdaten und Fertigungsdaten des Implantats vorliegen, können über die Seriennummer der Batterie letztlich die Fertigungsdaten der Batterie mit den Nutzungsdaten des Implantats verbunden werden.

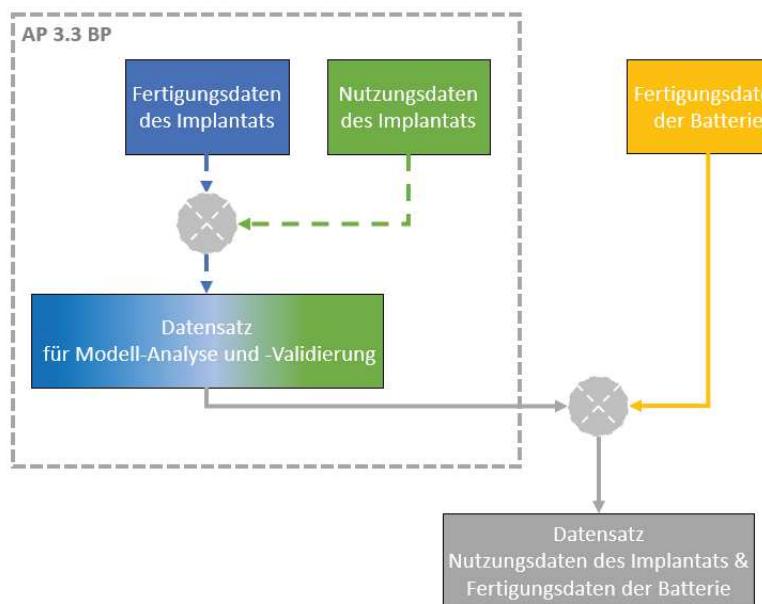


Abbildung 14: Verknüpfung Fertigungsdaten der Batterie & Nutzungsdaten des Implantats

Diese Datenverknüpfung erlaubt beispielsweise Überlebenszeitanalysen von Implantaten in Abhängigkeit von Fertigungsdaten der Batterie.

AP 3.3 Remote-Monitoring-Daten

In AP 3.3 B wurde die Umsetzung der Infrastruktur zu Aufbereitung von Remote-Daten beschrieben. Basierend auf diesen nun zugänglichen Daten wurden in AP 3.3 A die modellrelevanten Daten bestimmt. Modellrelevant heißt in diesem Kontext welche Remote-Daten sind nötig, um modellbasiertes Monitoring zu gewährleisten. Also die Bestimmung von Modelleingangsgrößen zum Abgleich von Modellergebnis und Zielgröße der Remote-Daten.

AP 3.3 A Definition modellrelevanter Remote-Daten

Grundsätzlich muss bei der Definition von modellrelevanten Remote-Daten zwischen verschiedenen Implantatplattformen unterschieden werden.

ICD's (Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren)

Für ICD's ergaben sich als relevante Remote-Parameter:

- Schockereignisse (Datumsstempel für Therapieschocks & Formierungsschocks)
- Schockintensität (Dauer eines Shockereignisses)
- Ladungszähler

IPG's (Implantierbare Pulse-Generatoren)

Für IPG's ergaben sich als relevante Remote-Parameter:

- Grundstromverbauch (Stromverbrauch Schrittmacherfunktionen / Pacing)
- Spannung bei Grundlast
- Impedanz
- Ladungszähler

Für beide Implantatplattformen ist eine tägliche Aktualisierung erforderlich.

Für ICD's kann mithilfe des in AP 1.2 A & B entwickelten parametrischen Ersatzschaltbild-Modells ein modellbasiertes Monitoring realisiert werden. Dafür werden Ladungszähler und Schockereignisse als Eingangsgrößen für das Batteriemodell verwendet und die erwartete Schockdauer aus der Modellvorhersage mit der tatsächlichen Schockdauer abgeglichen.

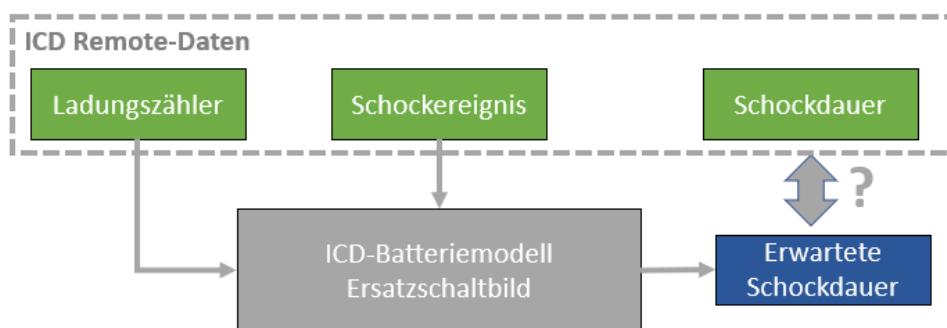


Abbildung 15 Modellbasiertes Monitoring von ICD's

Für IPG's kann mithilfe des in AP 1.3 A & B entwickelten Konstantstrom-Modells ein modellbasiertes Monitoring realisiert werden. Als Eingangsgrößen fungieren hier Ladungszähler und Grundstrom. Die Modellvorhersage für die erwartete Spannung bzw. Impedanz wird mit den gemessenen äquivalenten Größen abgeglichen.

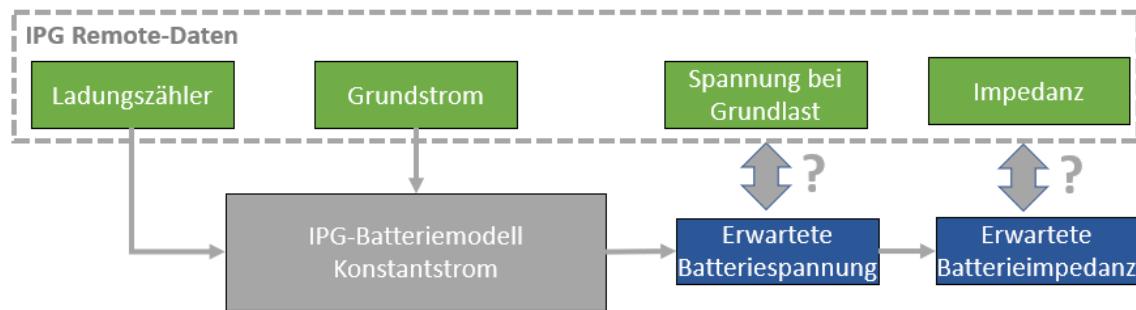


Abbildung 16 Modellbasiertes Monitoring von ICD's

Beide Monitoring Ansätze stellen sicher, dass Implantate erkannt werden, die sich nicht wie erwartet verhalten.

AP 3.3 B Schaffung Infrastruktur zur Aufbereitung von Remote-Daten und Abschnitt AP 3.4 A Agile Extraktion energiequellenrelevanter Informationen aus Datenbanksystemen beschrieben werden.

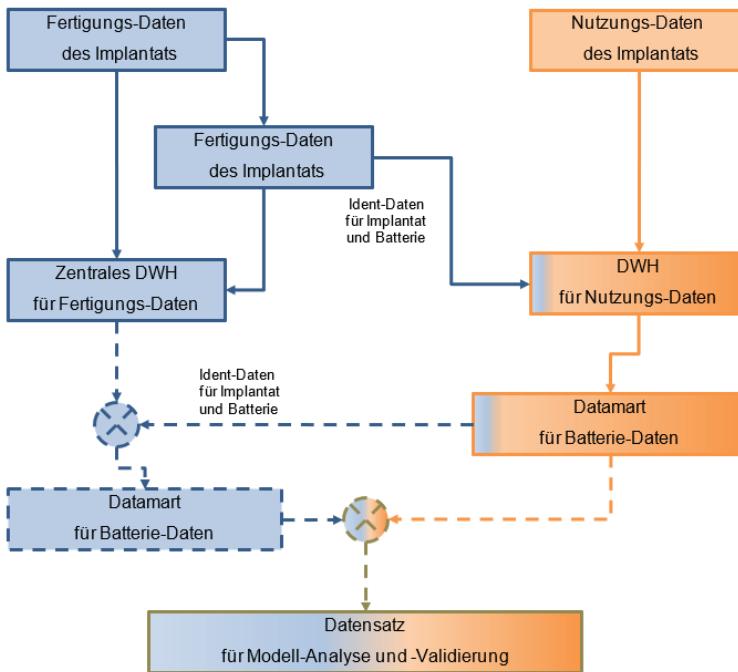


Abbildung 13 ETL zur Bereitstellung der Fertigungs- und Nutzungs-Daten

AP 3.2 Produktionsdaten

In AP 3.1 ist beschrieben, wie Batterietestdaten mit Fertigungs- und Nutzungsdaten verknüpft werden können. Der Begriff Fertigungsdaten bezieht sich hierbei im Allgemeinen auf Daten, die während der Fertigung des Implantats anfallen. Auf diese Daten kann wie in AP 3.1 beschrieben über den entwickelten Data-Mart zugegriffen werden. Für spezielle Fragestellungen können aber auch alternative Lösungen nötig sein.

AP 3.2 B Integration von Prozessdaten in die Remotedaten-Analyse

Ein Beispiel für eine durchgeführte alternative Datenanbindung ist die Verknüpfung von Nutzungsdaten & Batteriefertigungsdaten. Der Batteriehersteller Litronik nimmt beispielsweise während der Batterieherstellung bei zahlreichen Prozessschritten Messwerte auf. Des Weiteren sind für verbaute Komponenten Los- und Herstellerinformationen verfügbar. Die in AP 3.2 A vom Projektpartner Litronik erarbeiteten Fertigungsdaten von Batterien können mit den in AP 3.1 B & AP 3.3 B erarbeiteten Nutzungsdaten der Implantate verbunden werden. Da die Zuordnung von Nutzungsdaten und Fertigungsdaten des Implantats vorliegen, können über die Seriennummer der Batterie letztlich die Fertigungsdaten der Batterie mit den Nutzungsdaten des Implantats verbunden werden.

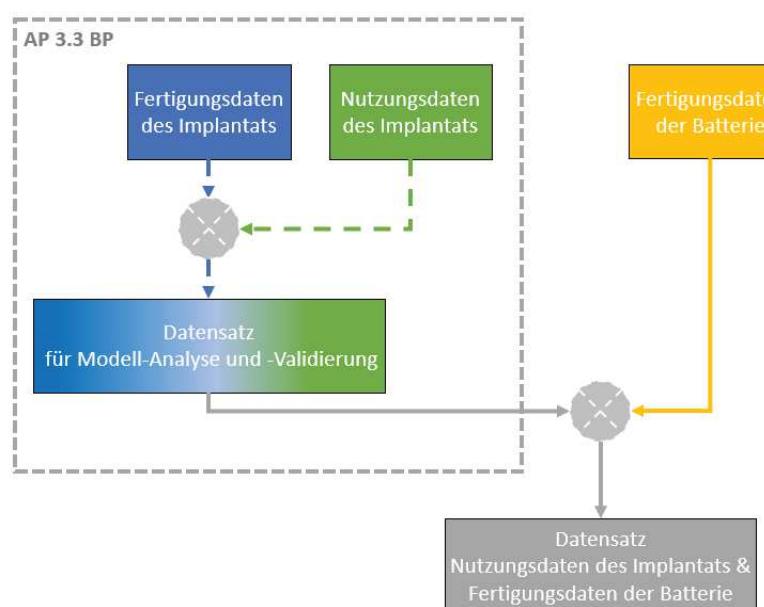


Abbildung 14: Verknüpfung Fertigungsdaten der Batterie & Nutzungsdaten des Implantats

Diese Datenverknüpfung erlaubt beispielsweise Überlebenszeitanalysen von Implantaten in Abhängigkeit von Fertigungsdaten der Batterie.

AP 3.3 Remote-Monitoring-Daten

In AP 3.3 B wurde die Umsetzung der Infrastruktur zu Aufbereitung von Remote-Daten beschrieben. Basierend auf diesen nun zugänglichen Daten wurden in AP 3.3 A die modellrelevanten Daten bestimmt. Modellrelevant heißt in diesem Kontext welche Remote-Daten sind nötig, um modellbasiertes Monitoring zu gewährleisten. Also die Bestimmung von Modelleingangsgrößen zum Abgleich von Modellergebnis und Zielgröße der Remote-Daten.

AP 3.3 A Definition modellrelevanter Remote-Daten

Grundsätzlich muss bei der Definition von modellrelevanten Remote-Daten zwischen verschiedenen Implantatplattformen unterschieden werden.

ICD's (Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren)

Für ICD's ergaben sich als relevante Remote-Parameter:

- Schockereignisse (Datumsstempel für Therapieschocks & Formierungsschocks)
- Schockintensität (Dauer eines Shockereignisses)
- Ladungszähler

IPG's (Implantierbare Pulse-Generatoren)

Für IPG's ergaben sich als relevante Remote-Parameter:

- Grundstromverbrauch (Stromverbrauch Schrittmacherfunktionen / Pacing)
- Spannung bei Grundlast
- Impedanz
- Ladungszähler

Für beide Implantatplattformen ist eine tägliche Aktualisierung erforderlich.

Für ICD's kann mithilfe des in AP 1.2 A & B entwickelten parametrischen Ersatzschaltbild-Modells ein modellbasiertes Monitoring realisiert werden. Dafür werden Ladungszähler und Schockereignisse als Eingangsgrößen für das Batteriemodell verwendet und die erwartete Schockdauer aus der Modellvorhersage mit der tatsächlichen Schockdauer abgeglichen.

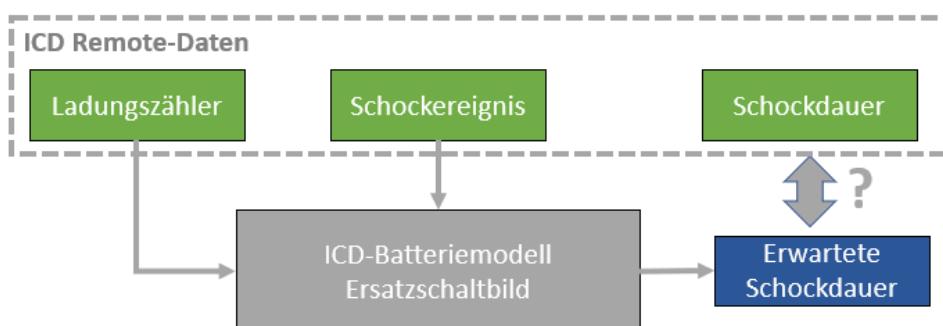


Abbildung 15 Modellbasiertes Monitoring von ICD's

Für IPG's kann mithilfe des in AP 1.3 A & B entwickelten Konstantstrom-Modells ein modellbasiertes Monitoring realisiert werden. Als Eingangsgrößen fungieren hier Ladungszähler und Grundstrom. Die Modellvorhersage für die erwartete Spannung bzw. Impedanz wird mit den gemessenen äquivalenten Größen abgeglichen.

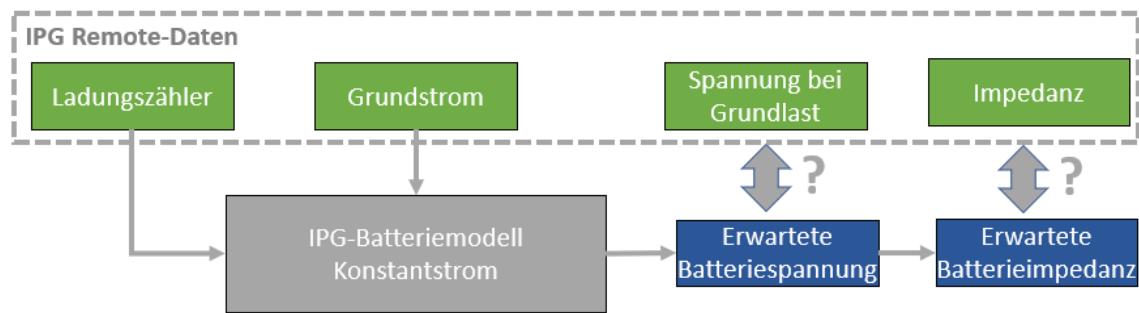


Abbildung 16 Modellbasiertes Monitoring von ICD's

Beide Monitoring Ansätze stellen sicher, dass Implantate erkannt werden, die sich nicht wie erwartet verhalten.

AP 3.3 B Schaffung Infrastruktur zur Aufbereitung von Remote-Daten

Für die agile und strukturierte Analyse der vorhandenen Remote-Daten sind weitere spezielle Strukturen neben dem in den vorangegangenen Abschnitten Beschriebenen entwickelt worden. Dies ist notwendig, da die vorhandenen Remote-Nutzungsdaten viele Millionen Datensätze umfassen und trotzdem gezielt analysiert werden sollen.

Hierbei gibt es zwei primäre Anwendungsfälle, zum einen der regelmäßige, periodische, Vergleich der realen Nutzungsdaten je genutzter Batterie mit den prognostizierten Modellen und zum anderen die gezielte Analyse der Gesamtheit aller verfügbaren Daten einer Batterie zu einer speziellen Fragestellung, wie z.B. der einfachen Erstellung von Kaplan-Meier-Kurven für einzelne technische Eigenschaften von Batterien. Auf letztere Anwendung wird näher in Abschnitt „AP 3.4 A Agile Extraktion energiequellenrelevanter Informationen aus Datenbanksystemen“ eingegangen.

Die regelmäßigen periodischen Scans der verschiedenen Batterie-Populationen auf Abweichungen gegenüber dem erwarteten Batterieverhalten erfolgen, indem zum einen die zu betrachtenden Population anhand der Ident-Daten sowie den weiteren Daten des Datamarts definiert sowie das erwartete Verhalten mittels Referenz-Kurven für den Mittelwert sowie die untere bzw. obere Grenze charakterisiert wird.

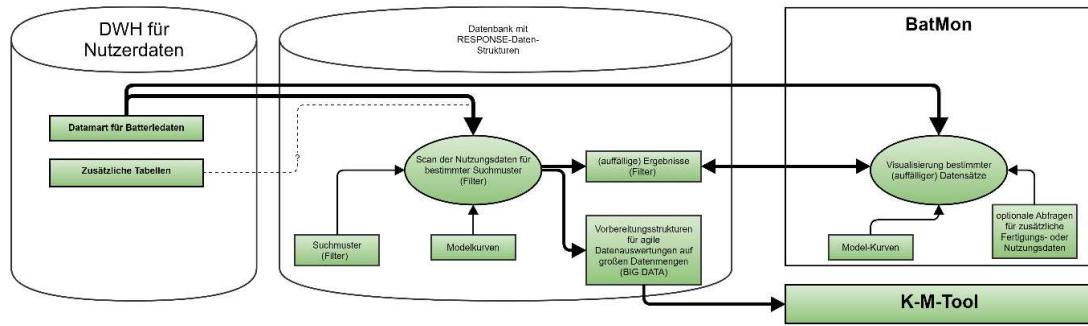


Abbildung 17 Infrastruktur zur Aufbereitung von Remote-Daten

Es erfolgt dann mehrmals täglich für alle in diesem Zeitraum empfangenen Daten ein Vergleich zwischen erwartetem und beobachtetem Verhalten sowie eine Speicherung der auffälligen Ergebnisse. Hierzu wird auch überwacht, ob sich die Populations- oder Referenz-Definitionen verändert haben und es erfolgt bei Bedarf der erneute Scan der gesamten Population. Da die Strukturen speziell geschwindigkeits-optimiert wurden, können die gesamten Daten eines Batterietyps innerhalb von Stunden erneut analysiert werden, bzw. bei Veränderung der Referenzkurven.

Für die weitere Analyse der Ergebnisse wurde mittels Matlab ein spezielles Tool zur Visualisierung der Nutzungs- und Eigenschafts-Historie der betroffenen Implantate bzw. Batterien erstellt. Hierzu können auch weitere optionale Nutzungs- und Fertigungsdaten herangezogen werden.

AP 3.4 Big-Data fähige Analysestrukturen

AP 3.4 A Agile Extraktion energiequellenrelevanter Informationen aus Datenbanksystemen

Wie bereits in Abschnitt

AP 3.2 Produktionsdaten

In AP 3.1 ist beschrieben, wie Batterietestdaten mit Fertigungs- und Nutzungsdaten verknüpft werden können. Der Begriff Fertigungsdaten bezieht sich hierbei im Allgemeinen auf Daten, die während der Fertigung des Implantats anfallen. Auf diese Daten kann wie in AP 3.1 beschrieben über den entwickelten Data-Mart zugegriffen werden. Für spezielle Fragestellungen können aber auch alternative Lösungen nötig sein.

AP 3.2 B Integration von Prozessdaten in die Remotedaten-Analyse

Ein Beispiel für eine durchgeführte alternative Datenanbindung ist die Verknüpfung von Nutzungsdaten & Batteriefertigungsdaten. Der Batteriehersteller Litronik nimmt beispielsweise während der Batterieherstellung bei zahlreichen Prozessschritten Messwerte auf. Des Weiteren sind für verbaute Komponenten Los- und Herstellerinformationen verfügbar. Die in

AP 3.2 A vom Projektpartner Litronik erarbeiteten Fertigungsdaten von Batterien können mit den in AP 3.1 B & AP 3.3 B erarbeiteten Nutzungsdaten der Implantate verbunden werden. Da die Zuordnung von Nutzungsdaten und Fertigungsdaten des Implantats vorliegen, können über die Seriennummer der Batterie letztlich die Fertigungsdaten der Batterie mit den Nutzungsdaten des Implantats verbunden werden.

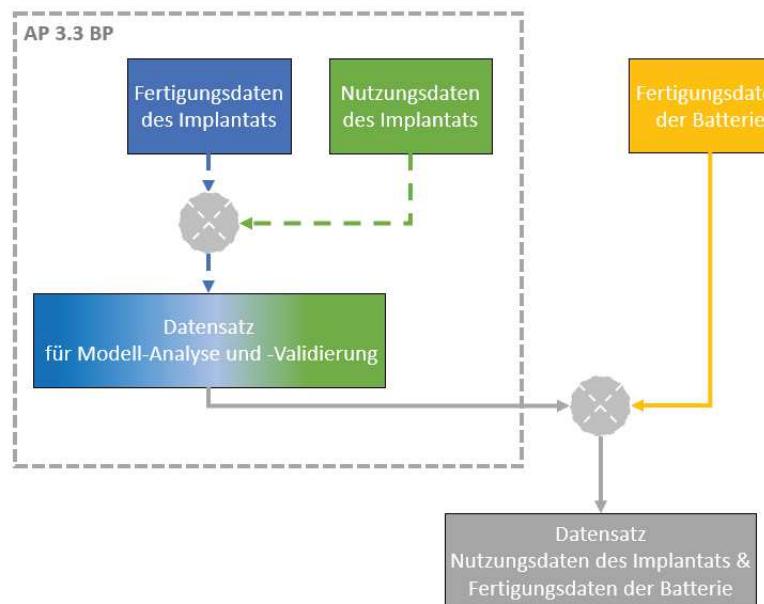


Abbildung 14: Verknüpfung Fertigungsdaten der Batterie & Nutzungsdaten des Implantats

Diese Datenverknüpfung erlaubt beispielsweise Überlebenszeitanalysen von Implantaten in Abhängigkeit von Fertigungsdaten der Batterie.

AP 3.3 Remote-Monitoring-Daten

In AP 3.3 B wurde die Umsetzung der Infrastruktur zu Aufbereitung von Remote-Daten beschrieben. Basierend auf diesen nun zugänglichen Daten wurden in AP 3.3 A die modellrelevanten Daten bestimmt. Modellrelevant heißt in diesem Kontext welche Remote-Daten sind nötig, um modellbasiertes Monitoring zu gewährleisten. Also die Bestimmung von Modelleingangsgrößen zum Abgleich von Modellergebnis und Zielgröße der Remote-Daten.

AP 3.3 A Definition modellrelevanter Remote-Daten

Grundsätzlich muss bei der Definition von modellrelevanten Remote-Daten zwischen verschiedenen Implantatplattformen unterschieden werden.

ICD's (Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren)

Für ICD's ergaben sich als relevante Remote-Parameter:

- Schockereignisse (Datumsstempel für Therapieschocks & Formierungsschocks)
- Schockintensität (Dauer eines Shockereignisses)
- Ladungszähler

IPG's (Implantierbare Pulse-Generatoren)

Für IPG's ergaben sich als relevante Remote-Parameter:

- Grundstromverbrauch (Stromverbrauch Schrittmacherfunktionen / Pacing)
- Spannung bei Grundlast
- Impedanz
- Ladungszähler

Für beide Implantatplattformen ist eine tägliche Aktualisierung erforderlich.

Für ICD's kann mithilfe des in AP 1.2 A & B entwickelten parametrischen Ersatzschaltbild-Modells ein modellbasiertes Monitoring realisiert werden. Dafür werden Ladungszähler und Schockereignisse als Eingangsgrößen für das Batteriemodell verwendet und die erwartete Schockdauer aus der Modellvorhersage mit der tatsächlichen Schockdauer abgeglichen.

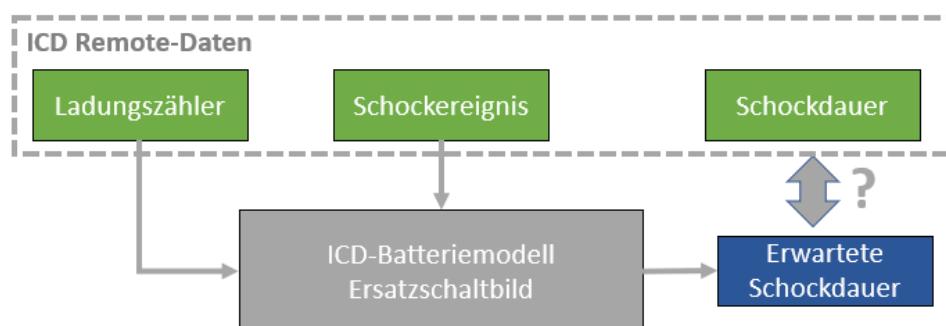


Abbildung 15 Modellbasiertes Monitoring von ICD's

Für IPG's kann mithilfe des in AP 1.3 A & B entwickelten Konstantstrom-Modells ein modellbasiertes Monitoring realisiert werden. Als Eingangsgrößen fungieren hier Ladungszähler und Grundstrom. Die Modellvorhersage für die erwartete Spannung bzw. Impedanz wird mit den gemessenen äquivalenten Größen abgeglichen.

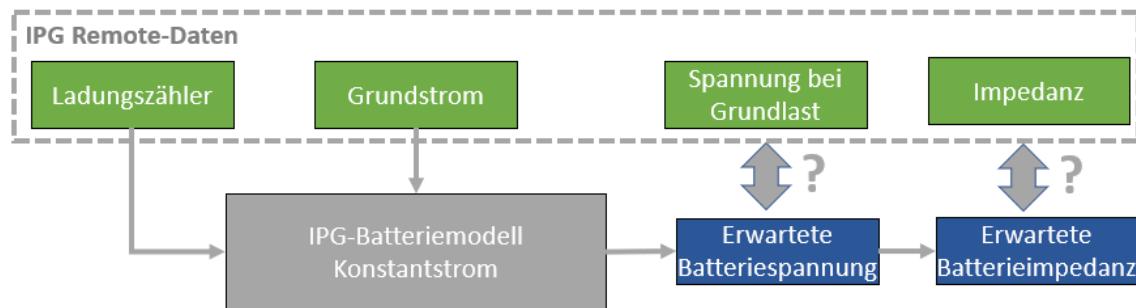


Abbildung 16 Modellbasiertes Monitoring von ICD's

Beide Monitoring Ansätze stellen sicher, dass Implantate erkannt werden, die sich nicht wie erwartet verhalten.

AP 3.3 B Schaffung Infrastruktur zur Aufbereitung von Remote-Daten beschrieben, umfassend die vorhandenen Nutzungsdaten viele Millionen Datensätze, sodass für die agile Analyse der Gesamtheit der Daten einer definierten Population neben den in den bisherigen Abschnitten beschriebenen Vorbereitungen weitere erfolgen müssen. Die Definitionsdaten der Populationen werden im Wesentlichen von den Scans in Abbildung 17 übernommen und es werden zu den verschiedenen Fragestellungen weitere Daten abgelegt, um eine agile Analyse zu gewährleisten. Bisher wurden folgende Zusatzfunktionen implementiert, die aber relativ einfach erweitert werden können bei Bedarf:

- Verschiedene „Log-Level“ der Speicherung von Fällen zur Überwachung der Datenqualität der Nutzungsdaten hinsichtlich solcher Fragestellungen wie z.B.:
 - ob erwartete Messdaten nicht übermittelt werden
 - Messdaten zwar übermittelt werden, aber als Modeleingangsparameter außerhalb des Erwartungsbereich des Modells liegen
 - oder
 - sekundäre Parameter, die den aktuellen Test beeinflussen könnten, außer erwarteter Bereiche liegen.
- charakteristische Daten für die Gesamthistorie eines Implantats bzw. einer zugehörigen Batterie, wie z.B. erste und letzte auffällige Sendung in einem Subtest eines Scans

sowie

- Charakterisierungs-Daten, siehe Abbildung 17, zu allen Implantaten bzw. zugehörigen Batterien der definierten Populationen, um schnelle KM-Analysen, auf „Knopfdruck“ für die verschiedenen Tests der definierten Scans zu gewährleisten.

AP 3.4 B Datentransformation in die Modelstruktur

Um die Funktionsfähigkeit von ICD's effektiv zu überwachen wird idealerweise das Verhalten während eines Schockereignisses beobachtet. Die naheliegendste Messgröße wäre die Batteriespannung am Ende eines Schock-Pulses. Da ICD's nicht in der Lage sind die Batteriespannung während eines Schockereignisses zu messen, bietet es sich an die Batteriespannung indirekt zu ermitteln. Ein Parameter der als ICD Remote-Parameter vorliegt ist die Dauer eines Schockereignisses. Bei der Abgabe eines Therapieschocks wird immer eine konstante Energie benötigt (~65 Joule). Die nutzbare Energie ist abhängig von der Spannungslage, daher führt eine niedrige Pulsspannung zu erhöhten Dauern von Schockereignissen (Ladezeiten). Um die Remote-Daten mit Simulationsergebnissen vergleichen zu können müssen folgende Arbeitsschritte erfolgen:

Bereinigung des Datensatzes

Nicht alle in den Remote-Daten übertragenen Schockereignisse sind regulär. Vor allem abgebrochene Schocks müssen gefiltert werden.

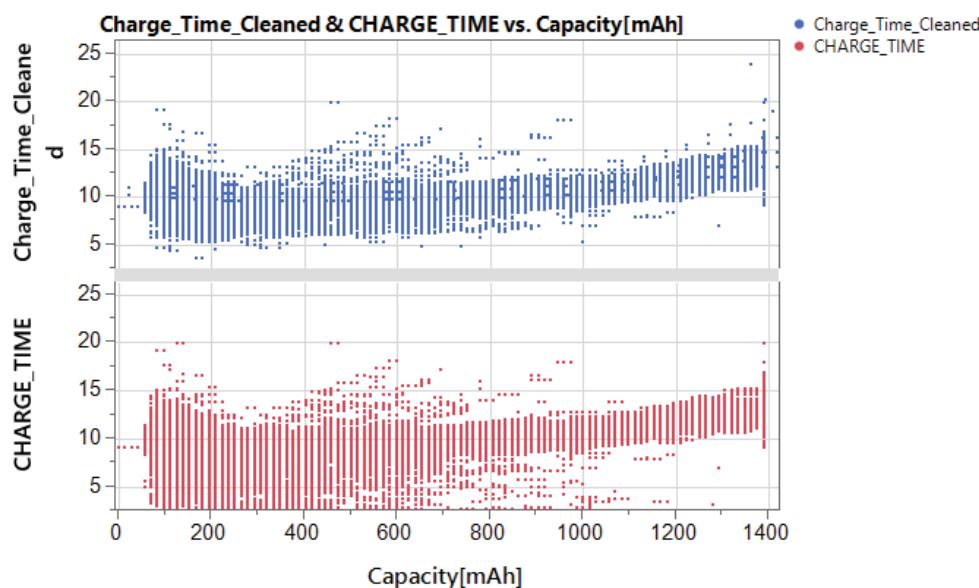


Abbildung 18 Vergleich Rohdaten (rot) und bereinigte Daten (blau)

Abschätzung Äquivalentwiderstand

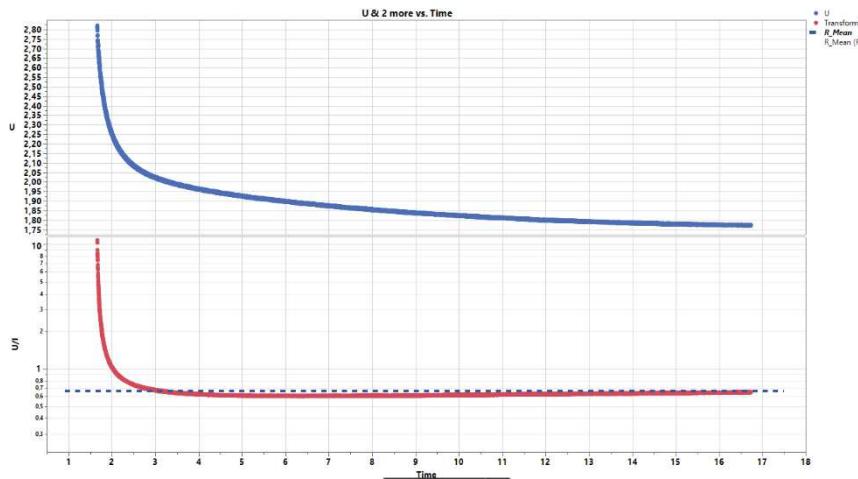


Abbildung 19 Abschätzung Äquivalentwiderstand der Ladeschaltung

Der auftretende Strom während eines Schockereignisses wird von der Ladeschaltung des ICD's bestimmt. Im Wesentlichen lädt ein Flyback-Converter einen Hochvoltkondensator bis zu einer definierten Spannung auf. Der resultierende Strom entspricht der Entladung mit einem Konstantwiderstand. Ist dieser Widerstand aus System-Tests bestimmt, kann ein Schockereignis durch das Ersatzschaltbild-Modell simuliert werden.

Abschätzung Alterung Kondensator

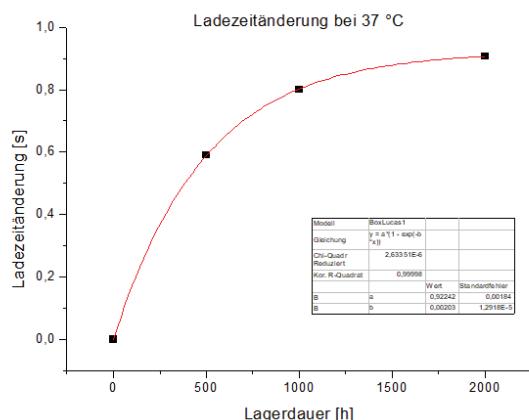


Abbildung 20 Alterung des Hochvoltkondensators

Werden Simulationsergebnisse und Remote-Daten verglichen so muss der Alterungseffekt der Hochvoltkondensatoren berücksichtigt werden. Der Unterschied zwischen Ladezeiten aus Systemtests und Felddaten kann aus Alterungstests des Hochvoltkondensators bestimmt werden.

Simulation der Schockereignisse & Abgleich mit Remote-Daten

Mithilfe des in AP 1.2 A & B entwickelten parametrischen Ersatzschaltbild-Modells wurden Konstant-Widerstand-Simulationen erzeugt. Die resultierenden Ladezeiten wurden korrigiert, um die Alterung des Hochvoltkondensators zu berücksichtigen. Entsprechend dem in AP 3.3 A beschriebenen Konzept zum modellbasierten Monitoring wurden diese Simulationsergebnisse mit Remote-Daten verglichen.

Der Abgleich von Simulationsdaten und Remote-Daten zeigt, dass die erwarteten Ladezeiten gut mit den beobachteten Remote-Daten übereinstimmen. Unter Berücksichtigung der Varianz kann eine 6-Sigma-Abschätzung der Ladezeit erfolgen. ICD's mit Ladezeiten oberhalb der 6-Sigma-Abschätzung erfordern genauere Betrachtung und sind das Ergebnis des modellbasierten Monitorings.

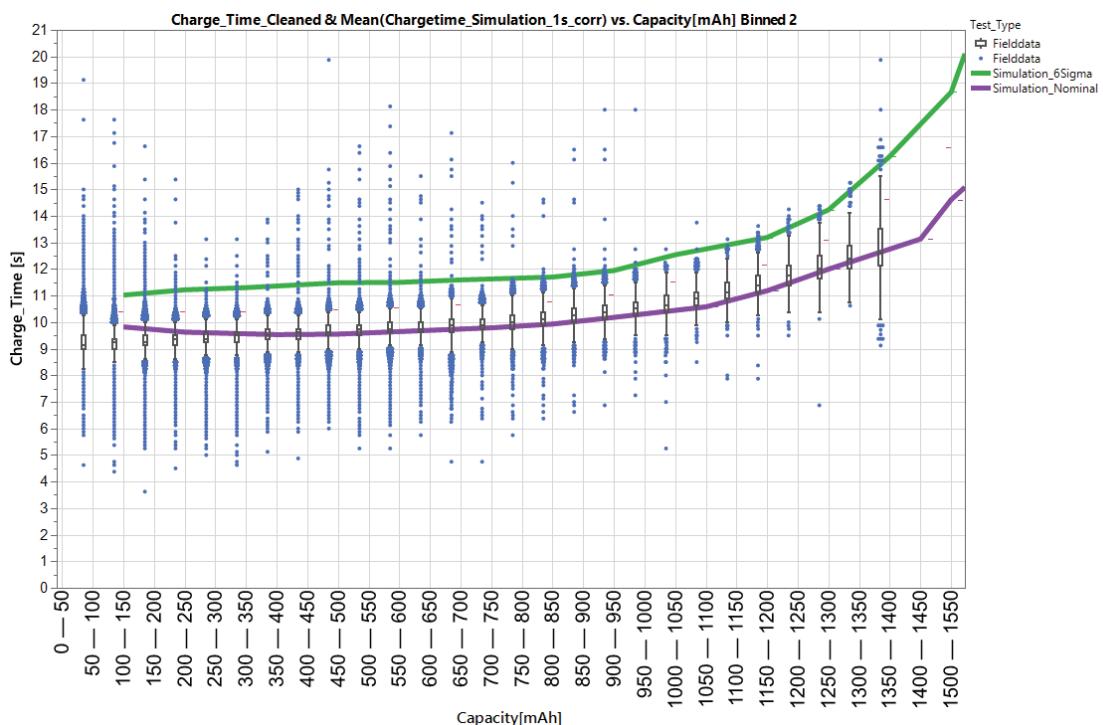


Abbildung 21 Vergleich von Simulationsergebnissen & Remote-Daten

AP 4 Optimierung von Implantatdesign und Energiemanagement von Implantaten

AP 4.1 Implant-Battery-Management-Parameter & Übertragung

In AP 1.2 C wurde beschrieben, wie erste Übertragungsprotokolle simuliert werden konnten. Dazu wurden Kommunikationsprotokolle zur Datenübertragung zwischen Implantat und Patientengerät an das entwickelte parametrische Batteriemodell (AP 1.2 A & AP 1.2B) übergeben und es konnten Vorhersagen zu erwarteten Spannungsverläufen gemacht werden. Diese Analyse wurde in AP 4.1 A & AP 4.1 B fortgesetzt und wird im Folgenden beschrieben.

AP 4.1 A Übertragungsprotokolle

Das Standardübertragungsprotokoll „RFC0“ wurde wie in AP 1.2 C beschrieben mit dem optimierten Protokoll „RFC33“ verglichen. Mit dem „RFC33“ Protokoll wird eine effizientere Übertragung ermöglicht, die auftretenden Signalamplituden und Frequenzen sind jedoch höher. Eine wesentliche Fragestellung, die in diesem Zusammenhang auftritt, ist inwiefern das bestehende Batteriemanagement-System auf eine mögliche Änderung des Kommunikationsprotokolls reagiert. Dazu konnte auf Grundlage der Simulationen eine Quantifizierung der zu erwartenden Unterschiede der Batteriespannung erfolgen.

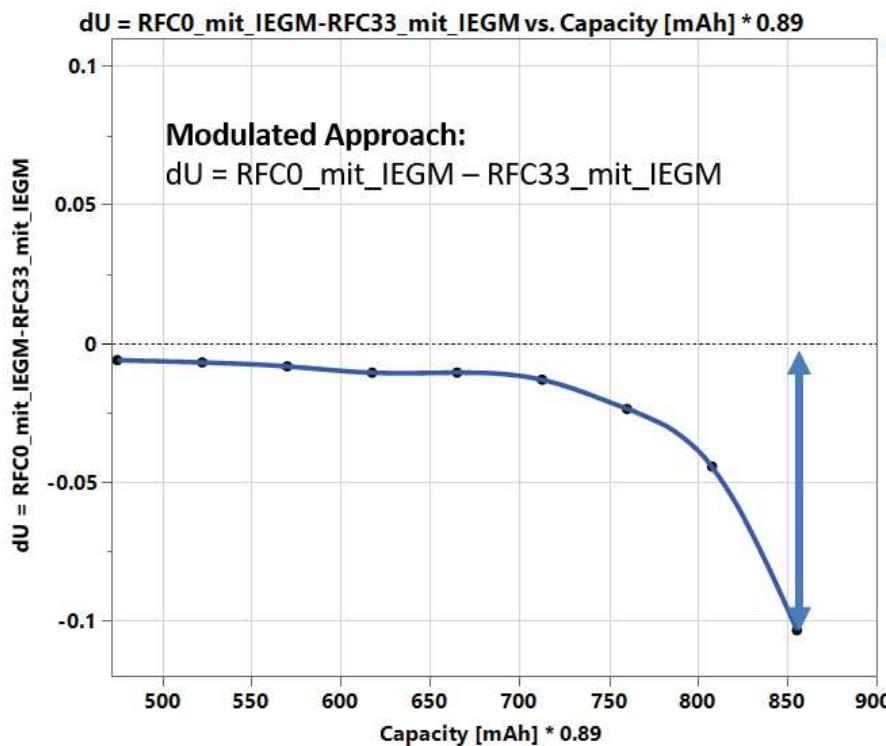


Abbildung 22: Quantifizierung des Spannungsunterschieds zwischen den Kommunikationsprotokollen „RFC0“ & „RFC33“

Es ergibt sich eine Spannungsdifferenz von bis zu 100 mV für das optimierte Kommunikationsprotokoll. Dies muss im Batteriemanagement-System berücksichtigt werden, wenn z.B. der Batterieladungszustand über gemessene Spannungsmessungen erfolgt.

AP 4.1 B Messdatenerfassung im Implantat

Die Messdatenerfassung im Implantat, im Speziellen die Messung von Spannung und Impedanz, ist wesentlicher Bestandteil für die Auslegung und Implementierung des Batteriemanagementsystems. Das stark nichtlineare Verhalten der Batteriespannung bezüglich des applizierten Stroms wird durch die in AP 1.2 & AP 1.3 entwickelten Batteriemodelle beschrieben. Modellvorhersagen auf Grundlage dieser Batteriemodelle konnten erfolgreich dazu verwendet werden die Auswirkung von Effekten der Messdatenerfassung auf die Batteriemanagement-Implementierung zu beschreiben. Beispielsweise konnten erwartete Impedanzen bei unterschiedlichen Stromstärken vorhergesagt werden. Es wurde deutlich, dass eine Impedanzmessung im realen Anwendungsszenario (Strombereich von $2.58 \mu\text{A}$ bis $25.8 \mu\text{A}$) zu DC—Impedanzen von $\sim 5000 \text{ Ohm}$ führt. Dahingegen beträgt die DC-Impedanz im üblichen Strombereich von beschleunigten Batterietests ($50 \mu\text{A}$ bis $400 \mu\text{A}$) 10 bis 200 Ohm .

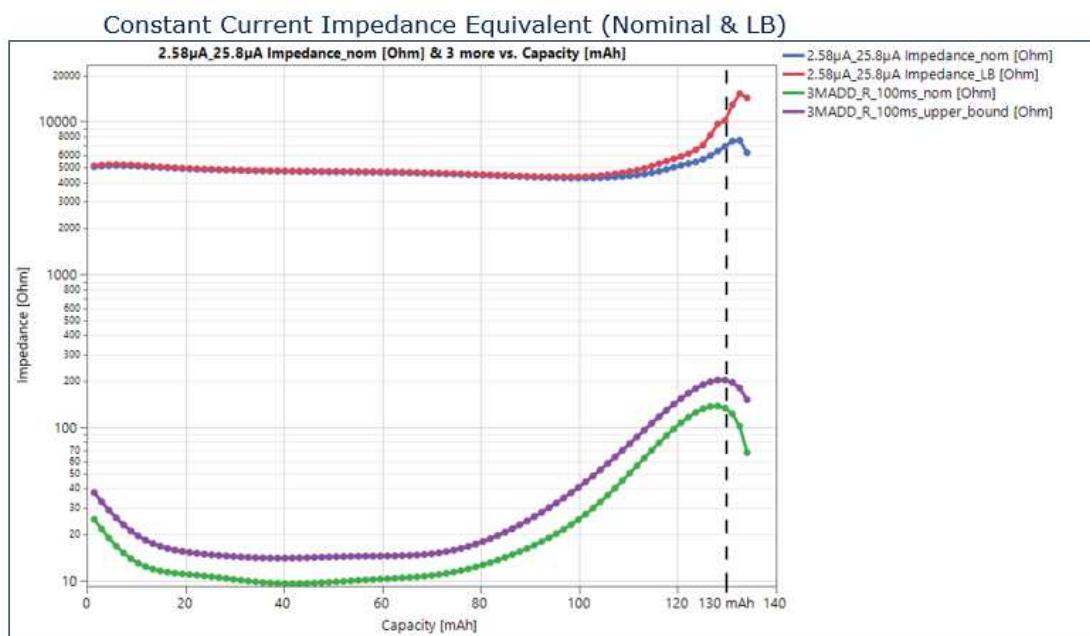


Abbildung 23 Vergleich DC-Impedanzen im Strombereich $2.58 \mu\text{A}$ bis $25.8 \mu\text{A}$ (blau) vs. DC-Impedanzen im Strombereich $50 \mu\text{A}$ bis $400 \mu\text{A}$ (blau)

AP 4.2 Energie-optimierte Übertragungsprotokolle

Bezüglich der Optimierung von Implantatdesign und Energiemanagement von Implantaten gibt es grundsätzlich zwei Ansätze. Es können zum einen die Lastszenarien (z.B. Übertragungsprotokolle) optimiert werden. Es wurde festgestellt, dass dies vor allem bei IPG's und miniaturisierten Implantaten (Medium-Rate-Batterien) von großer Bedeutung ist. Andererseits kann das Implantat- bzw. Batteriedesign optimiert werden. Unsere Untersuchungen zeigen, dass dieser Ansatz für ICD's (High-Rate-Batterien) geeignet ist.

AP 4.2 A Definition von Stellgrößen

Für IPG's wurden bereits in AP 1.2 C & AP 4.1 A Übertragungsprotokolle erarbeitet bzw. deren Auswirkung auf die Batterieperformance beispielhaft charakterisiert. Die resultierenden relevanten Parameter sind:

- Duty-Cycle (Anteil der On-Zeit eines Signalabschnitts)
- Pulslänge
- Stromstärke
- Frequenz

Diese Analyse ist weiter von Interesse und wird in AP 4.3 B weiterverfolgt.

Für ICD's ergibt sich Optimierungspotential über das Batteriedesign. Die relevanten Parameter sind:

- Anodenfläche / Anzahl an Kathoden
- Theoretische Kapazität

Diese Parameter stehen in Wechselwirkung mit den freien Parametern des ICD-Systemdesigns:

- Ladezeit
- Lastwiderstand
- Zielkapazität

Alle Parameter stehen in Wechselwirkung zueinander und das Batteriemodell steht hier in der zentralen Position als Vermittler zwischen Batterieentwicklung und Systementwicklung. Das Ersatzschaltbild-Batteriemodell wird weiter iterativ verbessert. Dies geschieht auf Grundlage geplanter Batterieentladungen des Batterietyps „Batterie A“, Ergebnisse werden in AP 4.2 B beschrieben.

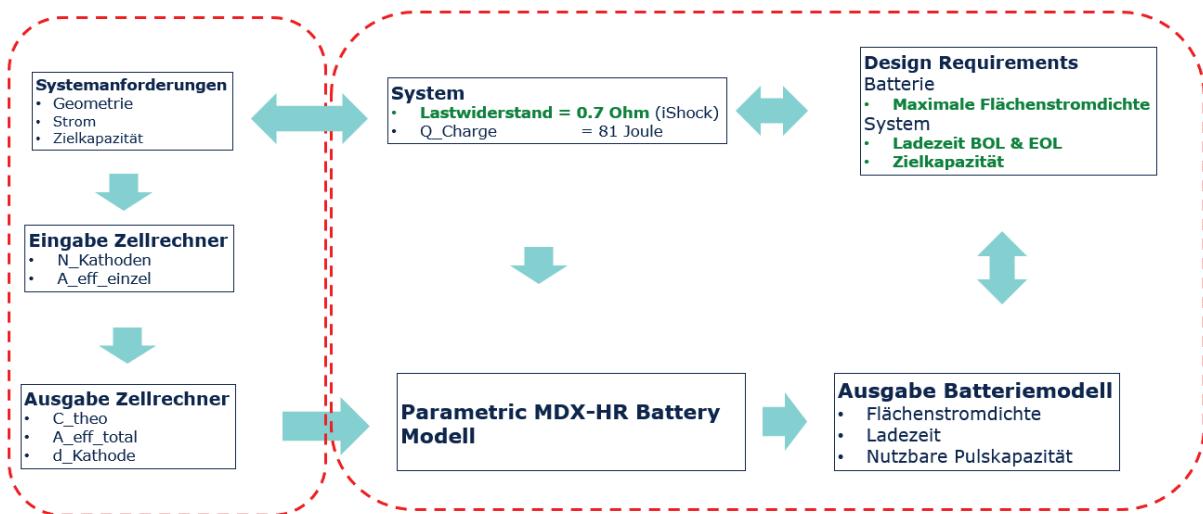


Abbildung 24 Wechselwirkungen & Optimierungsschritte für die ICD Batterieentwicklung

AP 4.2 B Bewertung von Design- & Protokoll-Optionen

In AP 4.1 A wurden bereits zwei Kommunikationsprotokolle (RFC0 & RFC33) miteinander verglichen. Die Implementierung bietet jedoch auch die Möglichkeit komplexe Aneinanderreihungen von Kommunikationsprotokollen zu simulieren. Eine Kombination von drei unterschiedlichen, aufeinanderfolgenden Datenübertragungsszenarien auf Grundlage verschiedener Kommunikationsprotokolle (RFC2 & RFC4) wurde miteinander verglichen. Die unterschiedlichen Kommunikationsprotokolle führen zu unterschiedlichen Übertragungsdauern. Mit der Simulation kann somit beispielsweise abgeschätzt werden, wie sich ein Kommunikationsprotokoll, das auf der einen Seite einen hohen Strom oder Duty-Cycle enthält auf der anderen Seite aber zu einer kürzeren Kommunikationsdauer führt gegenüber einem Referenzprotokoll mit geringerem Strom oder Duty-Cycle und entsprechend längerer Kommunikationsdauer verhält. Die folgende Darstellung zeigt zwei vergleichbare Datenübertragungsszenarien auf Grundlage des RFC2 Protokolls (rot) und des RFC4 Protokolls (blau).

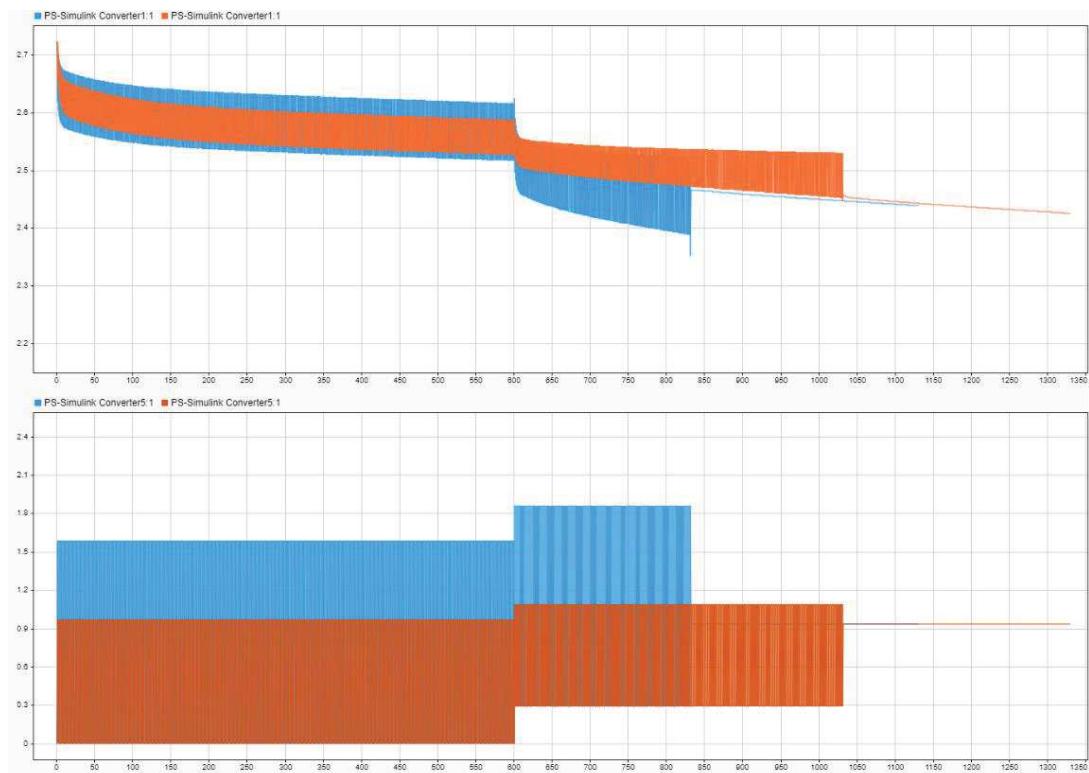


Abbildung 25: Datenübertragungsszenarien nach Kommunikationsprotokoll RFC2 (rot) & RFC4 (blau). Oben ist die Pulsspannung U [V] vs. Zeit [s] dargestellt. Unten ist die Stromlast I [A] vs. Zeit [s] dargestellt.

AP 4.3 Performance-optimiertes Batteriedesign

AP 4.3 B Ermittlung strategischer Stellgrößen und Designoptimierung der Anwendung

Durch die flächenspezifische Definition von Stromstärke und Äquivalenzwiderständen des Batteriemodells sowie der kapazitätsspezifischen Definition des Ladezustands (DoD) ist es möglich, unterschiedliche Batteriedesignvarianten zu vergleichen. Aufgrund der oft in engen Grenzen vorgegebenen Geometrie einer geplanten Batterie und bautechnisch bedingten Beschränkungen im Innenaufbau der Batterie ist eine Optimierung nur innerhalb der entsprechenden Randbedingungen möglich. Dies führt dazu, dass sich einige wenige mögliche Designoptionen ergeben. Diese unterscheiden sich im Wesentlichen in der durch die Kathodenmasse vorgegebenen theoretische Kapazität und der Elektrodenoberfläche. Durch die Anwendung des Batteriemodells sind diese Designoptionen beschreibbar und die Vorhersagen der Zielgrößen (z.B. Batteriespannung unter Last & Ladezeit zur Ladung von HV-Kondensatoren) möglich. In der folgenden Darstellung sind vier Designvarianten für jeweils zwei Batterietechnologien gerechnet. Die Zielgrößen Batteriespannung und Ladezeit können somit vorhergesagt werden, ohne die Batterien physisch bauen zu müssen. Dies beschleunigt den Entwicklungsprozess maßgeblich.

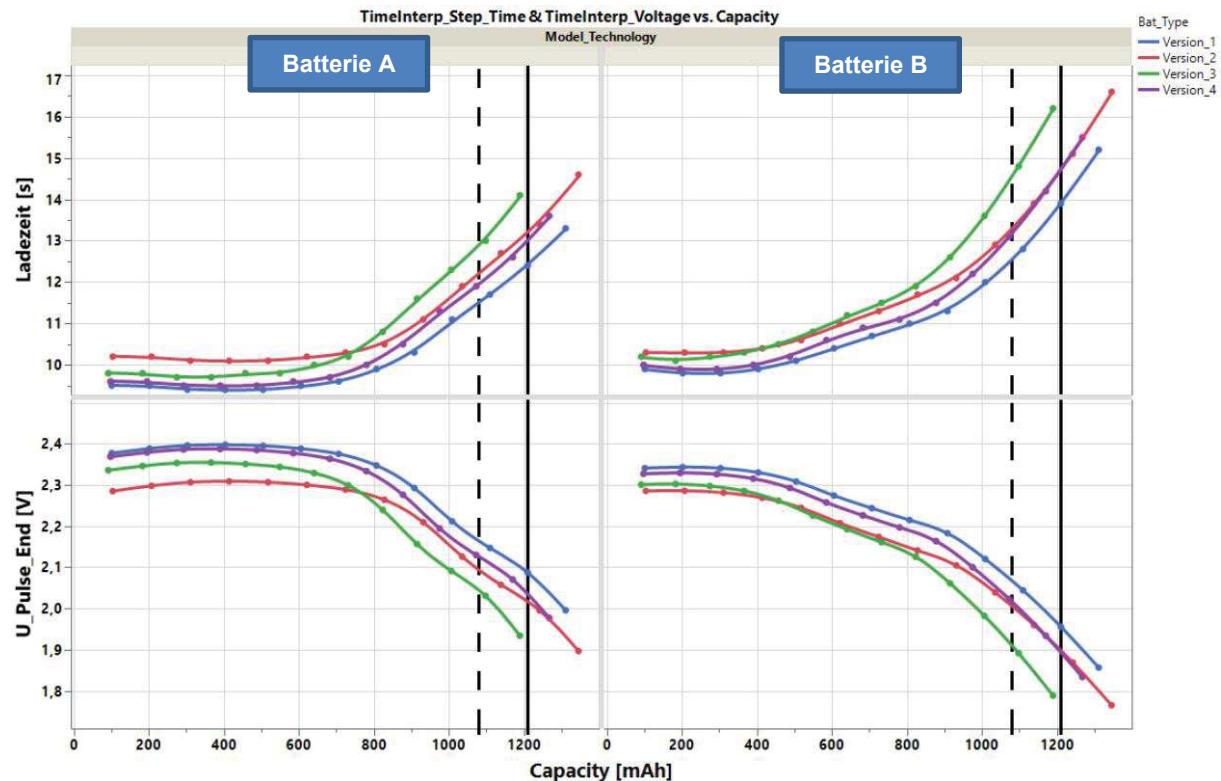


Abbildung 26: Vorhersage der Zielgrößen Ladezeit & Batteriespannung für zwei Batterietechnologien und vier Designvarianten



Schlussbericht

Forschungsvorhaben 16A
„Smart Implants – Energieversorgung und
Datenmanagement für aktive Langzeitimplantate“

Teilvorhaben
„Design- und prozessparameterbasierte
Batteriemodellierung zur Optimierung der Leistung von
Smarten Implantaten“

FKZ 03ZZ0929C

Förderzeitraum 1.1.2020 – 31.12.2022

im Unternehmen Region-Programm
„Zwanzig20 – Partnerschaft für Innovation“
des Bundesministeriums für Bildung und Forschung

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Verbundpartner:

Antragsteller/Einrichtungen		Ansprechpartner	Hauptarbeitspunkt
BIOTRONIK SE & Co. KG Berlin	BIO	Dr. V. Lang Dr. H.-J. Wildau J. Palm, A. Gute Dr. A. Arndt Dr. P. Liebisch	AP 1, AP 2, AP 3, AP 4
Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V.	IIB	Dipl.-Ing. S. Pfensig Dr. S. Siewert Prof. Dr. K.-P. Schmitz	AP 1, AP 4
LITRONIK Batterietechnologie GmbH	LIT	Dr. J. P. Müller R. Staub M. Mann	AP 2, AP 3, AP 4
Universitätsmedizin Rostock (UMR)			
Institut für Biomedizinische Technik	IBMT	Dr. W. Schmidt Prof. Dr. N. Grabow	AP 1, AP 2, AP 4

Inhalt

1. Aufgabenstellung	1
2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde.....	1
3. Planung und Ablauf des Vorhabens.....	2
4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde	5
5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen	8
6. Verwendung der Zuwendung und erzieltes Ergebnis	8
7. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises.....	9
8. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit.....	9
9. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans.....	10
10. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen.....	10
11. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse	10
12. Anhang zu Punkt 6 – Ausführliche Darstellung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ereignisse.....	11

1. Aufgabenstellung

Das Ziel des Forschungsvorhabens (FV) 16A bestand in der Nutzung von Möglichkeiten von Smart Implants in Diagnostik und Therapie zur Verbesserung von Implantatfunktionen. Im Besonderen sollten Aspekte der Miniaturisierung der Energieversorgung für aktive Implantate und damit verbundene Fragestellungen (elektrochemische Modelle, thermische sowie strukturmechanische Untersuchungen), Datenmanagement sowie struktur- und strömungsmechanische Aspekte von Implantaten im Blutstrom bearbeitet werden.

Im Teilvorhaben fokussierte die LITRONIK Batterietechnologie GmbH auf eine Erweiterung in den folgenden Punkten:

- Erweiterung der Prozessdatenerfassung und -aufbereitung für die Anbindung von Remote Monitoring Daten unter Beachtung von Modelvorhersagen
- Ermittlung relevanter Design- und Prozessparameter für die Entwicklung eines parametrisierbaren Models
- Optimierung der Batterieauslegung hinsichtlich des Designs, der Prozesse und der Anwendungsoptionen
- Sichere Energieversorgung miniaturisierter aktiver Implantate durch Etablierung der elektrochemischen Batteriemodellierung in Verbindung mit mechanischen Batteriemodellen für miniaturisierte Implantate und damit die Weiterentwicklung der Batterietechnik

Ziel war es durch Modelbildung fundierte Auslegungskriterien für die Prozess-, und Designoptimierung zu definieren und zu erproben. Die vertieften Kenntnisse in der Batterietechnologie sollten zielgerichtet für die Gewährleistung einer stabilen Energieversorgung von Implantaten auch unter Miniaturisierung adaptiert werden. Außerdem sollten Modellierungswerkzeuge zur effektiven Langzeitbewertung und telemedizinischen Überwachung unterstützt werden.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Bei der Themenwahl und der Strukturierung des Vorhabens wurden die RESPONSE-Leitprojekte, insbesondere „Medizintechnische Zukunftswerkzeuge“, besonders berücksichtigt. Ein besonderer Bezug besteht zum Forschungsvorhaben 16 „Smart Implants“, dass entsprechend der Empfehlungen des RESPONSE-Beirates vom 17.7.2017 initiiert wurde. Eine Übersicht über Gemeinsamkeiten, Ergänzungen, Abgrenzungen und neue Themengebiete wurde bereits bei der Beschreibung des Gesamtziels des Vorhabens gegeben (Gesamtvorhabenbeschreibung Mai 2019, Kapitel 1, Abb. 2).

Das Ziel von FV 16 besteht in der Nutzung von Möglichkeiten von Smart Implants in Diagnostik

und Therapie zur Verbesserung von Implantatfunktionen. Schwerpunkt sind Implantate für den Herz-Kreislauf-Bereich. Der Begriff „Smart Implants“ (Intelligente Implantate) wurde in diesem Zusammenhang auf Implantate mit elektrischer Mess- und/oder Steuerfunktion angewendet, aber darüber hinaus auch auf innovative biomechanische, werkstoffwissenschaftliche und biologische Ansätze im Zusammenhang mit aktiven Implantaten erweitert.

Das hier vorgestellte eigenständige Forschungsvorhaben 16A greift die vom RESPONSE-Beirat vorgeschlagene Erweiterung der Thematik auf. Neue Schwerpunkte sind nun insbesondere IT-Technologien in aktiven und passiven Implantaten, Aspekte der Miniaturisierung der Energieversorgung für aktive Implantate und damit verbundene Fragestellungen (elektrochemische Modelle, thermische sowie strukturmechanische Untersuchungen), das hämokompatible Packaging bei gleichzeitiger Wahrung von Sensorfunktionen sowie struktur- und strömungsmechanische Aspekte von Implantaten im Blutstrom.

Im Teilvorhaben der LITRONIK wurden an der Schnittstelle zwischen Komponentenentwicklung, -fertigung & -qualifizierung einerseits und Systemdesign andererseits Infrastrukturen & Modellansätze geschaffen, die in der künftigen Entwicklung von Energiequellen für aktive Implantate und von Implantatssystemen in Kooperation mit Partnern in Industrie und akademischen Institutionen genutzt und weiterentwickelt werden können.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Die geplanten Arbeitspakete innerhalb des Teilvorhabens der LITRONIK Batterietechnologie GmbH konnten erfolgreich bearbeitet werden. Pandemiebedingt wurden die Arbeitspakete 2.3, 3.2 A und 4.3 A zum Teil in den Monaten 25-36 durchgeführt. Der zeitliche Ablauf der Arbeitspakete ist im Folgenden dargestellt, Tab. 1.

Tab. 1: Arbeitsplanung für das Teilvorhaben der LITRONIK im Forschungsvorhaben 16A. Die Beteiligung von LITRONIK an Arbeitspaketen ist kursiv hervorgehoben.

		2020												2021												2022											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
AP2	Batteriedesignparameter																																				
AP2.1	Essentielle Designparameter																																				
AP2.1 A	<i>Auswahl relevanter Designparameter (LIT)</i>																																				
AP2.1 B	<i>Prototypenbau- & -testung (LIT)</i>																																				
AP2.1 C	Modellparametrisierung (BIO)																																				
AP2.1 D	Mikrostrukturanalyse von Batteriekompartimenten in Abhängigkeit von Alterung und Entladezustand (IBMT)																																				
AP2.2	Essentielle Prozessparameter																																				
AP2.2 A	<i>Systematisierung kritischer & herstellungsrelevanter Prozessparameter (LIT)</i>																																				
AP2.2 B	<i>Quantitative Erfassung von Prozessparametern / Prozessmodelle (LIT)</i>																																				
AP2.2 C	<i>Erprobung von Prozessmodellsätzen anhand von Prototypenaufbau und -testung (LIT)</i>																																				
AP2.3	Miniaturisierung von Energiespeichern																																				
AP2.3 A	<i>Anwendbarkeit der Modellierungsansätze auf miniaturisierte Designs (LIT)</i>																																				
AP2.3 B	<i>Analyse von Prototypen Designs (LIT)</i>																																				
AP2.3 C	<i>Materialcharakterisierung miniaturisierter Prototypen (LIT)</i>																																				
AP3	IT-Infrastruktur- und -methodik																																				
AP3.1	Erstellung und Implementierung geeigneter Datenformate																																				
AP3.1 A	Festlegung generisches Datenformat (BIO)																																				
AP3.1 B	Parser / ETL-Prozesse zur Integration der Daten aus Entwicklung, Produktion & Systemintegration (BIO)																																				
AP3.2	Produktionsdaten																																				
AP3.2 A	<i>Systematisierung und Einbindung kritischer Prozessparameter (LIT)</i>																																				
AP3.2 B	Integration von Produktionsdaten in die Remotedaten-Analyse (BIO)																																				
AP3.3	Remote-Monitoring-Daten																																				
AP3.3 A	Definition modellrelevanter Remote-Daten (BIO)																																				
AP3.3 B	Schaffung Infrastruktur zur Aufbereitung von Remote-Daten (BIO)																																				
AP3.4	Big-Data fähige Analysestrukturen																																				
AP3.4 A	Agile Extraktion energiequellenrelevanter Informationen aus Datenbanksystemen (BIO)																																				
AP3.4 B	Datentransformation in die Modellstruktur (BIO)																																				
AP4	Optimierung von Energiequellen und Energiemanagement von Implantaten																																				
AP4.1	Implant-Battery-Management-Parameter & Übertragung																																				
AP4.1 A	Übertragungsprotokolle (BIO)																																				
AP4.1 B	Messdatenerfassung im Implantat (BIO)																																				
AP4.2	Energie-optimierte Übertragungsprotokolle																																				
AP4.2 A	Definition von Stellgrößen (BIO)																																				
AP4.2 B	Bewertung von Design- & Protokoll-Optionen (BIO)																																				
AP4.3	Performance-optimiertes Batteriedesign																																				
AP4.3 A	<i>Ermittlung strategischer Stellgrößen und Designoptimierung der Batterie (LIT)</i>																																				
AP4.3 B	Ermittlung strategischer Stellgrößen und Designoptimierung der Anwendung (BIO)																																				
AP4.4	Systematische Designoptimierung langzeitimplantierbarer Drucksensoren für das automatisierte hämodynamische Monitoring unter Berücksichtigung strömungsmechanischer Aspekte																																				
AP4.4 A	Strömungsmechanische Designoptimierung an langzeitimplantierbaren Drucksensoren zur Bewertung des Thromboserisikos (IIB)																																				
AP4.4 B	Entwicklung von Methoden für die experimentelle Validierung numerischer Strömungs-simulationen an langzeitimplantierbaren Drucksensoren (IIB)																																				
AP 4.5	Optimierung von Implantatbatterien für Miniaturisierung, Packaging & Biokompatibilität																																				
AP4.5 A	Untersuchungen zum funktionsgerechten Packaging von miniaturisierten batteriegestützten Implantaten (IBMT)																																				
AP4.5 B	Untersuchungen zur Biokompatibilität von Packaging-Varianten (IBMT)																																				

Meilensteine im Berichtszeitraum

Durch die Beiträge im Rahmen des Teilvorhabens der LITRONIK wurden Analysen und Beschreibungen von Design- und Prozessparameter erarbeitet, Prototypen hergestellt und in enger Zusammenarbeit mit BIOTRONIK im Kontext der Batteriemodellierung untersucht. Mikrostrukturanalysen von Batteriekompartimenten wurden in Zusammenhang mit Design- und Prozessparametern ausgewertet. Der Beiträge wurden bis Monat 32 erreicht.

MS Nr.	Meilensteine	betreffende Hauptarbeitspakete
Zeitpunkt	techn. Zielparameter	
MS 1	Thermomechanische Modellierung und Batteriedesignparameter	AP 1, AP 2
Monat 20	<p>Ziel: Mit Hilfe numerischer strukturmechanischer Simulationen soll es ermöglicht werden, Beiträge zur Designentwicklung von Herzschrittmacher-Gehäusen zu leisten. Es soll ein FE-Modell des Gehäuses vorliegen, das in ersten Punkten experimentell bestätigt wurde.</p> <p>Entscheidungspunkt: Kann mit dem erstellten Modell gerechnet werden? Konnten Prototypen von Batterien bereitgestellt werden? Sind die Ergebnisse durch Experimente an Prototypen validierbar? Sind die Voraussetzungen für die anschließende thermomechanische Charakterisierung geschaffen worden?</p> <p>Bei Bedarf sind Anpassungen im Arbeitsplan vorzunehmen, die die Intensität der Arbeiten bzw. die Ausrichtung auf spezielle Teilkomponenten des FE-Modells betreffen.</p> <p>Beitrag des Teilvorhabens LIT: Vorstellung von Designparametern und Bereitstellung erster Prototypen von Schrittmacherbatterien.</p>	
MS 2	Elektrochemisches Batteriemodell	AP 1, AP 2
Monat 12	<p>Ziel: Beschreibung elektrochemischer Zusammenhänge basierend auf kommerziell verfügbaren Software-Paketen; dazu sollen die wesentlichen Einflussgrößen rechnerisch identifiziert und implementiert werden, so dass realistische Lastszenarien untersucht werden können.</p> <p>Entscheidungspunkt: Konnte ein ausreichend komplexes Modell erstellt werden, um reale Lastszenarien mit plausiblen Ergebnissen darzustellen? Anhand der Ergebnisse wird entschieden, ob die bisher dazu geplanten Arbeiten abgeschlossen werden können oder Ergänzungen erforderlich sind. Gegebenenfalls sind methodische Anpassungen vorzunehmen.</p> <p>Beitrag des Teilvorhabens LIT: Darstellung von Testergebnissen an entwickelten und aufgebauten Batterieprototypen.</p>	
MS 4	Mikrostrukturanalyse von Batteriekompartimenten	AP 2
Monat 32	<p>Ziel: Darstellung der Mikrostruktur von Batteriekompartimenten in Abhängigkeit vom Lade- bzw. Entladezustand einschließlich der dazu erforderlichen Entwicklung und Anpassung von Analysemethoden</p> <p>Entscheidungspunkt: Konnten die Mikrostrukturen der Batterie, insbesondere Anode, Kathode und Elektrolyt mit ausreichender Auflösung charakterisiert werden? Wie verändern sich die Mikrostrukturen beim Entladen und ggf. Laden? Sind daraus qualitätsbestimmende Kennwerte abzuleiten? Können Methoden und Ergebnisse für die Fortführung der Untersuchungen beim Projektpartner LIT genutzt werden?</p> <p>Bei Bedarf sind die Anforderungen zu präzisieren bzw. die Methoden an die technischen Fragestellungen anzupassen.</p> <p>Beitrag des Teilvorhabens LIT: Analyse von Prototypen-Designs von Batterien durch Leistungsparameter und makroskopische Untersuchungen. Gemeinsame Diskussion der gewonnenen Untersuchungsergebnisse.</p>	

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Die besondere Motivation für Forschung auf dem Gebiet der aktiven smarten Implantate wurde vor dem Hintergrund der Digitalisierung in vielen Bereichen der Gesellschaft, auch in der Medizintechnik, bereits im Antrag zum Forschungsvorhaben 16 „Smart Implants“ begründet. Das wird auch durch das aktuelle Forschungsförderprogramm des BMBF "Neue Elektroniksysteme für intelligente Medizintechnik (Smart Health)" im Rahmenprogramm der Bundesregierung für Forschung und Innovation 2016 bis 2020 "Mikroelektronik aus Deutschland – Innovationstreiber der Digitalisierung" (Bundesanzeiger vom 25.07.2016) unterstrichen. Im Folgenden wird der aktuelle Stand der Technologie skizziert, der die Grundlage für die geplanten neuen Arbeiten bildet.

Wie in der Elektromobilität dienen Modelle auch in der Medizintechnik dazu, den Zusammenhang zwischen elektrochemischen Prozessen, elektrischen Lasten sowie thermomechanischen Randbedingungen quantitativ zu erfassen. Dabei sind verschiedene Größenordnungen und Vereinfachungen üblich, um die richtige Balance zwischen Vorhersage-Detailgenauigkeit einerseits und Rechenaufwand andererseits herzustellen [1].

Für Implantate werden Modellbeschreibungen zunehmend Zulassungsvoraussetzung, demonstrieren sie doch einerseits Technologieverständnis und stellen andererseits die wissenschaftliche Basis für die Validierung von Lebensdaueranforderungen dar [3]. Die quantitative Analyse der Varianz von Batterieleistung und Anwendungsszenarien eröffnet Wege zur Optimierung im Batteriedesign sowie den Nutzungsparametern [2,3,4] und kann auf Basis von Remote-Monitoring-Daten durch moderne Ansätze aus dem Bereich „Big Data“ effizient unterstützt werden [5,6]

Besonderer Schwerpunkt des Teilverhabens sind die mechanische Modellierung und die Mikrostrukturanalyse von Batteriekompartimenten.

Generell gilt, dass die bestmögliche Kenntnis der Materialeigenschaften die Voraussetzung für eine erfolgreiche Modellbildung ist. Komplexe Strukturen und Interaktionen auf verschiedenen Skalen setzen eine umfangreiche Materialcharakterisierung voraus. Zentrale Parameter als Eingangsgrößen für Simulationsrechnungen sind z.B. Porositäten, Leitfähigkeiten und Korngrößenverteilungen [7,8]. Mechanische Aspekte des Batteriedesigns sind vor allem in der Miniaturisierung relevant [9,10], die thermische Simulation im Zusammenhang mit Erstfehlersicherheit [11] sowie Wiederaufladung.

1. Zou C, Manzie C, and Anwar S. Control-Oriented Modeling of a Lithium-Ion Battery for Fast Charging. IFAC Proceedings Volumes 47, no. 3 (2014): 3912–3917
2. Ramadesigan V, Northrop PWC, De S, Santhanagopalan S et al. Modeling and Simulation of Lithium-Ion Batteries from a Systems Engineering Perspective. Journal of The Electrochemical Society 159, no. 3 (January 1, 2012): R31–45. <https://doi.org/10.1149/2.018203jes>.
3. U.S. Food and Drug Administration. Implantable Devices That Contain Batteries Critical to Quality Inspection Pilot IMPLEMENTATION REPORT, <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/MedicalDeviceQualityandCompliance/UCM469128.pdf>.
4. Kim M, Kim YG, Chung SW, Kim CH. Measuring Variance between Smartphone Energy Consumption and Battery Life, Computer 47, 59–65 (2014).
5. Hou C, Wang J, Gao C. 2016. Design of Remote Monitoring and Evaluation System for UPS Battery Performance. International Journal of Service, Science and Technology.

6. Lee C, Wu C. Collecting and Mining Big Data for Electric Vehicle Systems Using Battery Modeling Data. in 2015 12th International Conference on Information Technology - New Generations 626–631 (2015). doi:10.1109/ITNG.2015.104]
7. Besechnard JO. Handbook of Battery Materials. Wiley-VCH; 1 edition (January 11, 1999).
8. Whittingham MS. Lithium Batteries and Cathode Materials, American Chemical Society (Oct 01, 2004). doi: 10.1021/cr020731c
9. Dunn R, Kafle J, Krause F et al. Electrochemical Analysis of Li-Ion Cells Containing Triphenyl Phosphate, Journal of the Electrochemical Society} (Oct , 2012). doi: 10.1149/2.081212jes
10. Greve L, Fehrenbach C. Mechanical Testing and Macro-Mechanical Finite Element Simulation of the Deformation, Fracture, and Short Circuit Initiation of Cylindrical Lithium Ion Battery Cells. Journal of Power Sources 214 (September 15, 2012): 377–85. <https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2012.04.055>.
11. Seulin M, Michel C, Lapoujade V, L'Eplattenier P. Li-Ion Battery Modeling Strategies for Electric Vehicle Crash Applications, 15th International LS -DYNA® Users Conference (June 10-12, 2018).

Smarte aktive Implantate

Implantierbare hämodynamische Sensoren zur kontinuierlichen Messung des pulmonalen arteriellen Drucks haben großes Potential bei der Verlaufsdiagnose der chronischen Herzinsuffizienz [26-29]. Das CardioMEMS System (Abbott) als bisher einziges zugelassenes System besteht aus einem passiven Sensor, bei dem die Resonanzfrequenz eines druckempfindlichen Schwingkreises durch ein externes Lesegerät bestimmt wird, wenn sich der Patient eine Kommunikationsspule auf Brust oder Rücken hält. Die US- und EU-Einführung des Cordella-Sensors durch Endotronix wird gegenwärtig durch eine Investoreninitiative vorangetrieben. Der Titan Wireless Cardiac Sensor (Integrated Sensing Systems) besteht aus einem telemetrisch auszulesenden implantierbaren Drucksensor, einer Ausleseeinheit mit Antenne, einer Nutzerschnittstelle und einer Internetbasierten Patientendatenbank. Er besitzt keine eigene Energiequelle und kann deshalb nur bei Nutzung der Ausleseeinheit Daten generieren und übertragen [30].

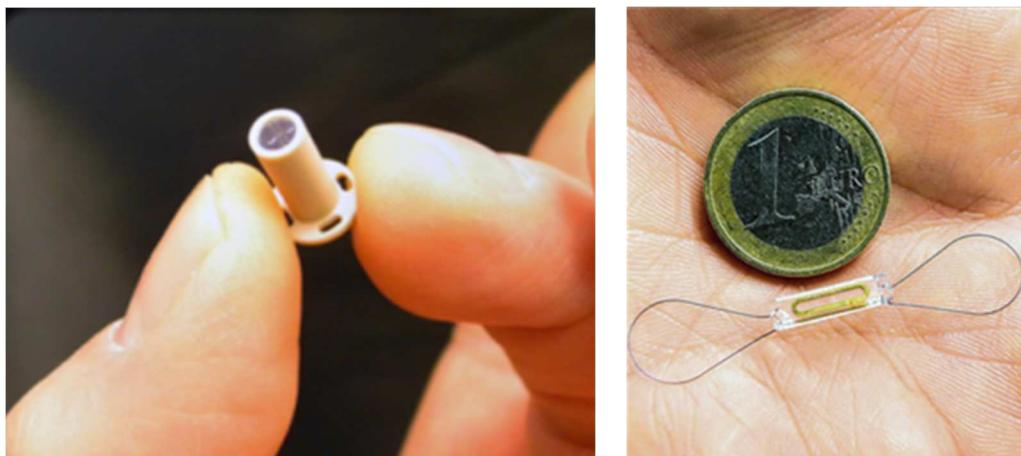


Abb. 1: Titan WIHM system (Integrated Sensing Systems) [30], CardioMEMS HF-System (Abbott / St. Jude Medical) [26]

Es existieren darüber hinaus weitere Anwendungen, die Gegenstand aktueller Forschungen sind und ebenfalls aktive Implantate mit Messfunktionen zum Inhalt haben. Zu nennen sind hier beispielsweise die BMBF-geförderten Projekte „FlexiRet - Flexible Elektronik für kabellose Weitfeld-Retina-Implantate“ (PREMA Semiconductor GmbH, Mainz; Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik IBMT, Sulzbach; Augenklinik Sulzbach, Laufzeit 02/2018 - 01/2021) oder „LightBridge“ als Elektroniksystem für die drahtlose Energieversorgung eines subretinalen Mikroimplantates (Retina Implant AG; AZUR SPACE Solar Power GmbH, 6

Heilbronn; MRI-StaR GmbH, Gelsenkirchen; Fraunhofer-Institut für Solare Energiesysteme ISE, Freiburg; Laufzeit 04/2018 - 03/2021). Ergebnisse dieser Forschungen sind gegenwärtig noch nicht bekannt.

26. Abraham WT, Stevenson L, Bourge RC et al. (2016). Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide to adjustment of chronic heart failure therapy: Complete follow-up results from the CHAMPION randomized trial. *The Lancet*, 387(10017), 453-461.
27. Leadley K. Implantable Sensors II: Endotronix, TCT 2017, Denver, 1.11.2017 (Vortrag)
28. Ahn HC, Delshad B (2016): An Implantable Pressure Sensor for Long-term Wireless Monitoring of Cardiac Function -First Study in Man. In: *J Cardiovasc Dis Diagn* 4 (4). DOI: 10.4172/2329-9517.1000252.
29. Hubbert L, Baranowski J, Delshad B, Ahn HC (2017): Left Atrial Pressure Monitoring With an Implantable Wireless Pressure Sensor After Implantation of a Left Ventricular Assist Device. In: *ASAIO journal* (American Society for Artificial Internal Organs : 1992) 63 (5), e60-e65. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000451.
30. <https://mems-iss.com/titan-wihm/> (Zugriff 05.11.2018)

In der Schrittmachertechnologie stellen Leadless Pacemaker eine neue Alternative zu den traditionellen Systemen dar. Sie werden minimalinvasiv über ein Delivery System in das Herz eingebracht und vermeiden dauerhafte, transvaskuläre Fremdkörper und das damit verbundene Risiko sondeninduzierter Komplikationen [31].

Die aktuell bekannten Modelle (Nanostim von St. Jude Medical; Micra von Medtronic) sind Einkammer-Ventrikel-Schrittmacher und stellen ein System aus Generator, Batterie und Interface zum Endokard dar, welches vollständig im rechten Ventrikel verankert werden kann. Während der Nanostim LCP bereits 2013 die CE-Zertifizierung erhielt, erlangte der Micra TPS von Medtronic nach der CE-Zertifizierung 2015 in 2017 auch die FDA-Zulassung.

Ein weiteres System, das WICS-LV-System (EBR), verwendet eine Stimulationssonde, die durch eine ebenfalls implantierte Steuereinheit kabellos angeregt wird.

Besonderer Entwicklungsbedarf besteht neben der sicheren Implantation und Extrahierbarkeit (Dislokationsgefahr, Einwachsen ins Gewebe) bei der Akkulaufzeit, um Revisionen lange zu vermeiden. Bei genormten Konditionen (2.5 V @ 0.4 ms, 600 Ohm und konstanter Stimulation von 60 Beats/min) werden Batterielebensdauern von 9.8 (Nanostim) bzw. 4.7 Jahren (Micra) angegeben [32,33]. Wegen Batterieproblemen war 2016 beim NanoStim LCP ein Rückruf notwendig.

31. Lobodzinski SS. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator (S-ICD). *Cardiol J*. 2011;18(3):326-31.
32. Bhatia N, El-Chami M (2018): Leadless pacemakers: a contemporary review. In: *Journal of geriatric cardiology : JGC* 15 (4), 249–253. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.04.002.
33. Sideris S; Archontakis S, Dilaveris P, Gatzoulis, KA, Trachanas K, Sotiropoulos I et al. (2017): Leadless Cardiac Pacemakers: Current status of a modern approach in pacing. In: *Hellenic journal of cardiology: HJC* 58 (6), S. 403–410. DOI: 10.1016/j.hjc.2017.05.004.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Die Auswahl der Forschungspartner und Unternehmen erfolgte als Teil der RESPONSE-Strategieentwicklung durch Systematisierung der zu bearbeitenden Problemstellungen, hierzu erforderlicher Kompetenzen und bestehender Unternehmensinteressen.

Im Teilvorhaben hat LITRONIK erfolgreich mit Forschungseinrichtungen (IIB e.V. und IBMT) und Industriepartnern (BIOTRONIK) kooperiert. Die beteiligten Partner konnten unter Nutzung der erzielten Ergebnisse die geplanten Aufgaben angemessen bearbeiten und die anspruchsvollen Vorhabenziele erreichen.

6. Verwendung der Zuwendung und erzieltes Ergebnis

In den verschiedenen Arbeitspaketen wurden durch LITRONIK essenzielle Design- und Prozessparameter identifiziert und umfassende Erfassungs- und Auswertetools implementiert. Diese bildeten die Basis für weitere Arbeitspakte von BIOTRONIK und IMBT über die Arbeitspakete von LITRONIK hinaus. So wurde die Datenbasis kontinuierlich bereitgestellt und aufbereitet für die Implementierung eines elektrochemischen Grundmodells und deren Anwendung auf verschiedenen Design- & Prozessparametern in COMSOL. Durch die Simulationen konnten kritische Designelemente (Ableitungselemente) analysiert und optimiert werden sowie Prozessgrößen wie Porosität und Leitfähigkeitsinhomogenitäten quantitativ analysiert werden.

Design- & Prozesseinflüssen zur Erweiterung der Grundmodelle und als Basis für Parametrisierung und die Optimierung von Komponenten & Implantatssystem wurden zusammen mit BIOTRONIK erarbeitet.

Es konnte das erstellte High-Rate Model verwendet werden, um die komplette Auslegung von Komponente & System für ein neuartiges extravenöses ICD-Gerät zu optimieren. Ausgehend von der Modellbeschreibung konnten Ladeschaltung, effektive Elektrodenfläche und Kapazitäts- bzw. Lebensdaueranforderung analysiert und komplett *in-silico* iterativ optimiert werden. Das erstellte Medium-Rate Modell konnte an bestehenden Anwendungen verifiziert und für die Optimierung der Übertragungsprotokolle in einem aktuelles Schrittmachersystem verwendet werden. Dadurch ließ sich Lebensdauer erhöhen und das Kommunikationsverhalten des Implantats deutlich verbessern. Darüber hinaus wurde das erstellte Grundmodell auf miniaturisierte Anwendungen übertragen und konnte in der Auslegung des Batteriemanagements für einen elektrodenlosen Schrittmachers effektiv eingesetzt werden. Testaufwände, Designiterationen und damit Entwicklungszeiten konnten signifikant verkürzt werden.

Detaillierte Beschreibungen zu den einzelnen Arbeitspaketen sind in Kapitel 12 dargestellt.

Alle Arbeitspaket konnten somit sehr erfolgreich und nachhaltig umgesetzt werden.

7. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Das vorliegende Vorhaben ist durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert worden. Die Verwendung der Fördermittel ist im zahlenmäßigen Nachweis detailliert dargestellt.

8. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Das vorliegende Forschungsvorhaben bietet eine thematisch fokussierte Plattform für Kooperationen zwischen Wissenschaft und Wirtschaft zur Gestaltung des Zukunftsfeldes Implantatforschung und -entwicklung entlang der gesamten Wertschöpfungskette - von der Idee bis zum Medizinprodukt im klinischen Einsatz - mit einem Schwerpunkt des Konsortiums in den Neuen Ländern. Die transsektorale Zusammenstellung von Akteuren mit komplementären Kompetenzen entlang der Innovationsprozesse erhöht dabei insbesondere die Chancen, in einem hochkompetitiven Umfeld mit steigenden regulatorischen Anforderungen, die insbesondere für medizintechnische KMU erhebliche Innovationsrisiken bergen, erfolgreich agieren zu können.

Die Möglichkeit einer Förderung der Projektaktivitäten durch die EU wurde im Vorfeld geprüft: Die Förderung grenzüberschreitender Zusammenarbeit zur Unterstützung von Spitzenforschung und zur Bewältigung der sozialen, wirtschaftlichen, ökologischen und industriellen Herausforderungen Europas erfolgt seit Anfang des Jahres 2014 innerhalb von „Horizon 2020“, dem aktuellen EU-Rahmenprogramm für Forschung und Innovation. Dieses Programm besteht im Wesentlichen aus den Säulen „Wissenschaftsexzellenz“, „Führende Rolle der Industrie“ sowie „Gesellschaftliche Herausforderungen“ mit einem der Kernpunkte der Förderung im Themengebiet „Gesundheit, demografischer Wandel und Wohlergehen“. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist auf diesem Gebiet jedoch keine passende Ausschreibung offen oder angekündigt und damit die Möglichkeit der Förderung durch die EU nicht gegeben (http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/wp/2018-2020/main/h2020-wp1820-health_en.pdf, Mai 2019).

Die Notwendigkeit der finanziellen Zuwendung ergibt sich aus der Tatsache, dass die geplanten Projektarbeiten einen hohen finanziellen Aufwand für personelle und sachliche Ressourcen erfordern. Durch den vorwettbewerblichen Charakter des Vorhabens kann das wirtschaftliche Risiko nicht von den beteiligten Partnern allein getragen werden, zumal das wissenschaftlich/technische Forschungs- und Entwicklungsrisiko auf dem Gebiet der Implantatechnologie erheblich ist. Dennoch bestehen hohe Chancen, die Ergebnisse des Gesamtvorhabens in wirtschaftliche verwertbare Ergebnisse zu überführen.

Die technischen Voraussetzungen und vorhandenen Erfahrungen wurden bereits unter Beweis gestellt. Die strategische Ausrichtung und der wissenschaftlich-technologische Fokus

bietet bei den bekannten Risiken überdurchschnittliche Chancen zur Erbringung entscheidender Impulse bei der Gestaltung der Implantat-Forschung und -Entwicklung. Beim Antragsteller standen für das hier beantragte Vorhaben keine Mittel der Grundfinanzierung zur Verfügung.

9. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Die Untersuchungen zu Design- & Prozessparameter im Rahmen des FV16 ermöglichten gezielte Designstudien und Prototypenbau mit anschließender Modellierung, die zu neuartigen, miniaturisierten Implantaten führen. Produktions- und Entwicklungsprozesse wurden nachhaltig weiterentwickelt, erweitert und optimiert, um die Basis für smarte Implantate zu bilden.

Kürzere Entwicklungszeiten, geringerer Kosten, in-silico-Optimierung und besserer also länger laufende Implantate sind bereits jetzt als Nutzen des Forschungsvorhabens gegeben. Darüber hinaus werden Simulationsmethoden in Kooperation mit BIOTRONIK Bestandteil von künftigen Entwicklungsprojekten sein, während auf die im Vorhaben erprobten Ansätze für Materialcharakterisierung und mechanische Simulation mit den Forschungseinrichtungen zurückgegriffen werden kann. Durch die durchgeführten Teilvorhaben und anschließende Modellierung wurde das Verständnis des Zusammenhangs verschiedener Aspekte und Ausprägungen erreicht. Dies verbessert und beschleunigt zusätzlich die Designfestlegung.

10. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Im Rahmen der Durchführung des Forschungsvorhabens sind keine neuen Fortschritte auf dem Gebiet bei anderen Stellen bekannt geworden.

11. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse

Publikationen im Berichtszeitraum

Es wurde keine Publikationen von LITRONIK erstellt.

12. Anhang zu Punkt 6 – Ausführliche Darstellung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ereignisse

AP 2 Battered design parameter

AP 2.1 Essentielle Designparameter

AP 2.1A Auswahl relevanter Designparameter

Das Arbeitspaket AP 2.1A befasste sich mit der Definition und Festlegung von dimensionsbehafteten Parametern, die die Basis für die Erstellung des parametrischen Batteriemodells im Rahmen von AP1 (BIOTRONIK und IBMT) bilden.

Ausgangspunkt war ein bestehendes Skalierungsmodell. Davon ausgehend wurden die benutzten Parameter beschrieben, Aussagefähigkeiten diskutiert und Grenzen definiert. Zusätzlich waren die Zielgrößen festzulegen. Rückwirkend ist die Wechselwirkung und Rückkopplung der Designparameter mit den Zielgrößen zu betrachten.

Vielfältige potenzielle Einflüsse wurden auf eine Auswirkung in der Zelle, wie auf Grundlast, Pulslast, Stabilität und Erholungsverhalten untersucht.

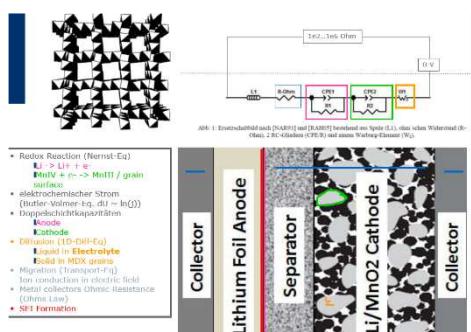


Abb. 2: Bildhafte Darstellung des Batterieaufbaus und abgeleitete, potenzielle Einflüsse

Relevante geometrische Parameter sind Elektrodenflächen, -dicken, -abstände, die für alle Zelltypen verfügbar sind. Es wurde eine Datenbasis für die Zuordnung der Parameter zu einem Batterietyp geschaffen. Der Ansatz ist auf verschiedene elektrochemische Systeme übertragbar und wird so angewendet.

Darüber hinaus wurden materialinhärente Eigenschaften erkannt. Diese sind teilweise seitens des Lieferanten abfragbar, jedoch in ihrer Ausprägung und Auswirkung auf das Gesamtsystem nicht bekannt. Widerstände (Leitfähigkeiten) sind unterstützend beschreibbar durch BET-Oberflächen, Partikelgrößen, Porosität, Dichte von Aktivmaterialien. Dies soll es ermöglichen, die Designparameter auf initiale Komponentenparameter zurückzuführen, um somit initiale Designparameter zu gewinnen. Die Zusammensetzung von Aktivkomponenten wird nachgeordnet betrachtet.

Gestützt und geprüft wurden die Ergebnisse durch Prototypenbau. Die Beschreibung und Anwendbarkeit der essenziellen Designparameter wurde in folgenden kontinuierlich erweitert.

diskutiert und untersucht, sodass die Inhalte des formal abgeschlossenen Arbeitspakets im Rahmen von AP2.1C „Modellparametrisierung“ und AP1 „Parametrisches Batteriemodell“ vertieft und weitergeführt wurden. Die materialinhärenten Eigenschaften wurden in Zusammenarbeit mit IBMT durch Mikrostrukturanalyse und Materialcharakterisierung weiterführend untersucht. Die essenziellen Designparameter und Zielgrößen werden zukünftig bei neuen Produkten entwicklungsparallel erfasst und bereits im Vorfeld der Anwendung für die modellbasierte Charakterisierung genutzt.

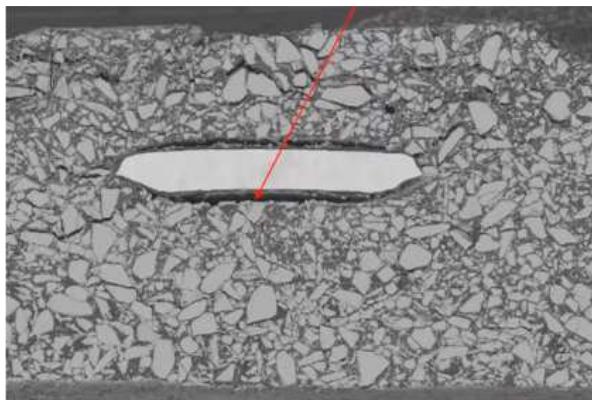


Abb. 3: Beispiel für Mikrostrukturanalyse von Kathoden (IBMT)

AP 2.1B Prototypenbau & -testung

Anhand der Arbeitspakete AP 1.2 „Implementierung des In-Silico Design Modells“ durch BIOTRONIK und 2.2 A „Systematisierung kritischer & herstellungsrelevanter Prozessparameter“ durch LITRONIK wurden wesentliche Einflussgrößen ermittelt. Von diesen Einflussgrößen wurde das Kathodenaktivmaterial als wesentlichster Parameter festgelegt. Für die Materialien MDX und CFx wurden Prototypen gebaut und anschließend elektrisch charakterisiert.

Es wurden elektrische Einflussgrößen für die Prototypen- und Testplanung zusammengestellt. Daraus wurde ein Versuchsplan entwickelt. Dabei wurden Arbeitspunkte der Testbatterien anhand von elektrischen Parametern, wie Pulssformen, Pulslängen und Stromstärken, variiert, um Grenzbereiche des Designs auszutesten. Für die Umsetzung wurden anschließend Prototypen mit beiden Aktivmaterialien gebaut und elektrisch getestet.

Abb. 4: elektrische Einflussgrößen und Versuchspläne für zwei unterschiedliche Batteriematerialsysteme. a) MDX und b) CFx

Im Anschluss wurden die Messdaten entsprechend visualisiert und eine standardisierte Aufbereitung der Messdaten für die Weiterverarbeitung für die Modellparametrisierung erarbeitet. Die Datenaufbereitung und -bereitstellung erfolgte kontinuierlich für die fortschreitende Modellentwicklung über den formalen Abschluss des Arbeitspaketes hinaus. Somit stellte das Arbeitspaket sowohl die Datengrundlage als auch weiterführende Daten zur Verfeinerung der Modellparametrisierung bereit.

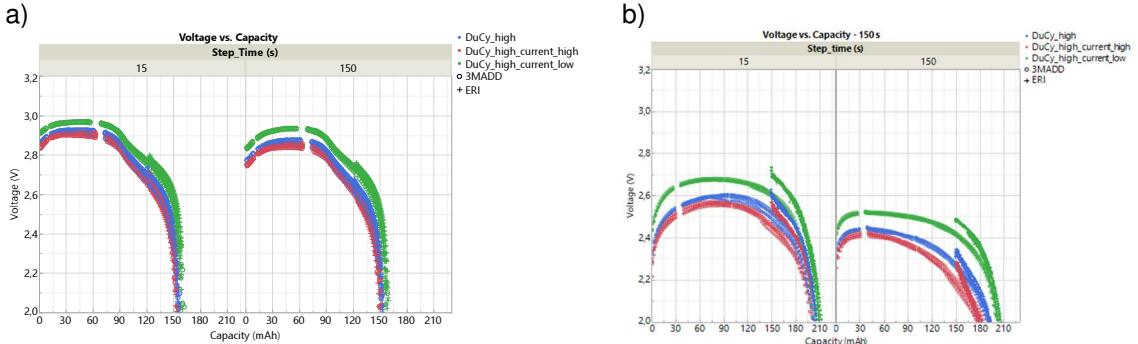


Abb. 5: Auszug aus den gewonnenen Messdaten für zwei unterschiedliche Batteriematerialsysteme. a) MDX und b) CFx

AP 2.2 Essentielle Prozessparameter

AP 2.2A Systematisierung kritischer & herstellungsrelevanter Prozessparameter

In AP2.1 wurden die essenziellen Designparameter festgelegt. Für Datensammlung aus Prototypen zur Modellentwicklung wurden beginnend diese Designparameter verwendet. Im Rahmen der Festlegung der Designparameter wurde erkannt, dass dafür eventuell initiale Komponentenparameter gewonnen werden können, um noch fundamentaler Batteriecharakteristiken und zu Grunde liegende Einflüsse zu beschreiben. Im Herstellprozess der Batterie werden die verwendeten Komponenten verarbeitet. Die initialen Komponentenparameter, die durch Prozessparameter verarbeitet werden, führen zu finalen Designparametern. Somit sind ebenfalls die Prozessparameter für die finalen Designparameter verantwortlich.

Es wurde basierend auf einem Prozess-Flussdiagramm ein Ablaufplan erstellt. In diesem sind alle Fertigungsschritte enthalten und die entsprechenden Vorschriften zugeordnet, in denen die Prozesse gelistet sind. Diese wurden gesichtet und bewertet, welche Prozess-Parameter einen Einfluss auf essenziellen Designparameter auf die Batteriecharakteristik erwarten lassen.

Diese Liste wurde zusammengesellt und ist hinsichtlich der möglichen Verfügbarkeit der elektronisch auswertbaren Prozessdaten zu bearbeiten.

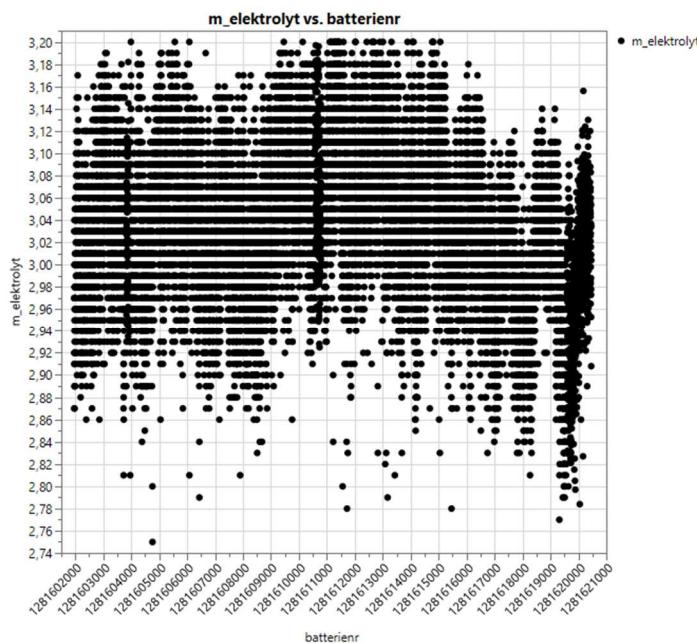


Abb. 6: Beispiel für kontinuierliche Prozessdatenerhebung und Datenuordnung zu Batterien.

Für die Klassifizierung der verfügbaren Parameter als kritischer und herstellungsrelevant wurde die Einflüsse auf die Batteriecharakteristik analysiert. Die Daten zu kritischen und herstellungsrelevanten Parametern wurden anschließend für die Erprobung von Prozessmodellansätzen anhand von Prototypenaufbau und -testung genutzt.

AP 2.2B Quantitative Erfassung von Prozessparametern / Prozessmodelle

Die Basis für die quantitative Erfassung von Prozessparametern und die Erstellung von Prozessmodellen bildete AP 2.2A „Systematisierung kritischer & herstellungsrelevanter Prozessparameter“. Die verfügbaren Parameter und erzeugten Prozessdaten sollten eindeutig Batterien zugeordnet werden, um Einflüsse zu ermitteln.

Beispielsweise musste die Presskraft bei der Herstellung der Kathoden, die die Dichte und damit die Leitfähigkeit der Kathoden beeinflusst, den finalen Batterien zugeordnet werden. Der Temperungsverlauf als Vorverarbeitungsschritt der Aktivmasse musste in geeignete Merkmale bzw. Parameter zerlegt werden, um über den Zeitstempel bei der Verarbeitung mit den Batteriedaten korreliert zu werden. Ziel war eine batterieorientierte Sammlung von Fertigungsparametern über den Fertigungsprozess hinweg.

Es bestehen diverse Datenquellen, welche Prozessdaten enthalten. Diese Prozessdatenbanken wurden ermittelt. Da die Datenstrukturen jedoch sehr heterogen sind, ist die Verknüpfung sehr aufwendig. Es wurde im Rahmen von AP 3.2A „Systematisierung und Einbindung kritischer Prozessparameter“ ein systemübergreifendes Tool (Qlik) eingeführt, mit welchem eine zusammenfassende Datendarstellung möglich ist. Die Datenerfassung und -aufbereitung wurde zudem sukzessive mittels Manufacturing Execution System erweitert, um die Prozessparameter den finalen Batterien zuzuordnen.

Zusätzlich wurden Prozessdaten in signifikante Merkmale zerlegt bzw. diese zu verarbeitbaren Merkmalen zusammengefasst und der Batteriebezug hergestellt. Dafür wurden geeignete Zuordnungsinformationen, wie Zeitstempel oder Materialdaten, aus den gemessenen oder zusammengefassten Prozessdaten verwendet. Die aufbereiteten und zugeordneten Prozessdaten wurden wiederum für die Rückkopplung von Auswahlkriterien verwendet.

Abb. 1: Prozessdaten ohne Batteriebezug

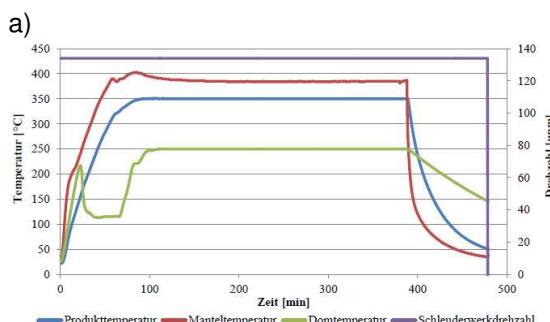


Abb. 2: Prozessdaten mit Batteriebezug

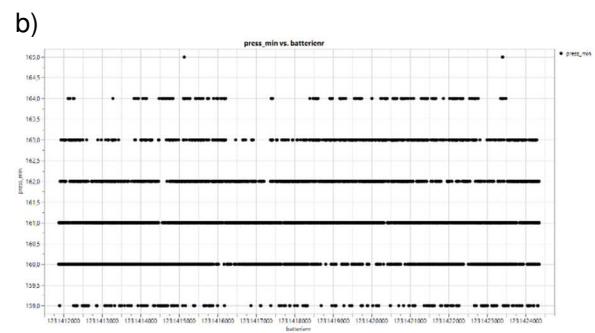


Abb. 7: Überführung der Prozessdatenerfassung a) ohne Batteriebezug in b) batteriespezifische Prozessdaten.

AP 2.2C Erprobung von Prozessmodellansätzen anhand von Prototypenaufbau und -testung

Aus den in AP 2.2A „Systematisierung kritischer & herstellungsrelevanter Prozessparameter“ und AP 2.2B „Quantitative Erfassung von Prozessparametern / Prozessmodelle“ gewonnenen Erkenntnissen sollte die Nutzbarkeit der Prozessmodellansätze aus einem erstellten und bewerteten Flussdiagramm nachgewiesen werden. Als ein Beispiel wurde hierzu der Temperprozess, bei dem eine Strukturumwandlung des Kathodenmaterials vollzogen wird, als aussichtsreicher Prozess für die Prozessmodellierung ausgewählt.

Im bereits implementierten Temperprozess wurden Prototypen mit varierten Parametern (Temperatur, Dauer und mechanische Bearbeitung) hergestellt. Der Ansatz wurde dabei an 2 verschiedenen Batterietypen, welche sich in den Temperprozessparametern unterscheiden, erprobt. Es wurden für beide Batterietypen Versuchspläne erstellt und durchgeführt.

TestLabel	N	Block	R_acc [kOhm]	Current [mA]	t_pulse [s]	t_pulse_interval [d]	Lot	Test	N	thermal treatment	predischarge [mAh]	Current [mA/crn ²]	t_pulse [s]	n_pulse	t_WT_pulse [s]	t_pulse_interv [d]
1MADD_current_low	3	Lödige	1.2	2441	17	2	DF1M1808	1MADD_nom	5	Lödige	0	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
1MADD_t_pulse_high	5	Lödige	1.2	3000	14	2	DF1M1809	1MADD_current_low	3	Lödige	0	5	90	1	3200	7
1MADD_nom	5	Lödige	1.2	3000	10	2	DF1M1769	1MADD_current_low	3	Reference	0	5	90	1	3200	7
1MADD_current_high	3	Lödige	1.2	3346	12	2	DF1M1810	1MADD_t_pulse_high	3	Lödige	0	9	50	1	1780	7
1MADD_current_low	3	Referenz	1.2	2441	17	2	DF1M1819	1MADD_nom	5	Reference	0	9	50	1	1780	7
1MADD_t_pulse_high	5	Referenz	1.2	3000	14	2	DF1M1821	1MADD_nom	5	Reference	0	9	50	4	1200	7
1MADD_nom	5	Referenz	1.2	3000	10	2	DF1M1820	1MADD_current_high	3	Lödige	0	20	22.5	1	800	7
1MADD_current_high	3	Referenz	1.2	3346	12	2	DF1M1818	1MADD_current_low	3	Reference	0	20	22.5	1	800	7
3MADD_current_low	3	Lödige	3.92	2441	17	7	DF3M1804	1MADD_nom	5	Lödige	0	9	50	4	1200	7
3MADD_t_pulse_high	5	Lödige	3.92	3000	14	7	DF3M1805	1MADD_nom	5	Reference	0	9	50	4	1200	7
3MADD_nom	5	Lödige	3.92	3000	10	7	DF3M1743	1MADD_nom	5	Reference	0	9	50	4	1200	28
3MADD_current_high	3	Lödige	3.92	3346	12	7	DF3M1806	1MADD_t_pulse_high	3	Reference	0	9	50	4	1200	28
3MADD_current_low	3	Referenz	3.92	2441	17	7	DF3M1811	ZADD_750mAh	10	Lödige	750	9	50	4	1200	28
3MADD_t_pulse_high	5	Referenz	3.92	3000	14	7	DF3M1813	ZADD_750mAh	5	Reference	750	9	50	4	1200	28
3MADD_nom	5	Referenz	3.92	3000	10	7	DF3M1812	VD_U_pulse_168	3	Lödige	700	9	50	4	1200	7
3MADD_current_high	3	Referenz	3.92	3346	12	7	DF3M1810	VD_U_pulse_168	3	Reference	700	9	50	4	1200	7
6MADD_nom	5	Lödige	7.5	3000	10	14	DF6M1734	VD_U_pulse_356	3	Lödige	700	9	50	4	1200	14
6MADD_nom	5	Referenz	7.5	3000	10	14	DF6M1807	VD_U_pulse_356	3	Reference	700	9	50	4	1200	14
ERI	10	Lödige	100	2750	12	30	ERI1758	VD_U_pulse_372	3	Lödige	700	9	50	4	1200	28
ERI	10	Referenz	100	2750	12	30	ERI1807	VD_current_low	3	Lödige	700	5	90	1	1200	7
U_ref_Do040	3	Lödige	600	n/a	n/a	n/a	U_ref_Do040	VD_current_low	3	Lödige	700	5	90	1	1200	7
U_ref_Do040	3	Referenz	600	n/a	n/a	n/a	U_ref_Do040	VD_current_low	3	Reference	700	20	22.5	1	1200	7
U_ref_Do040	3	Lödige	600	n/a	n/a	n/a	U_ref_Do040	VD_current_low	3	Reference	700	20	22.5	1	1200	7
U_ref_Do045	3	Lödige	600	n/a	n/a	n/a	U_ref_Do045	VD_U_pulse_168	3	Lödige	414	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
U_ref_Do045	3	Referenz	600	n/a	n/a	n/a	U_ref_Do045	VD_U_pulse_168	3	Reference	725	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
U_ref_Do040	3	Referenz	600	n/a	n/a	n/a	U_ref_Do045	VD_U_pulse_356	3	Lödige	880	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
U_ref_Do040	3	Referenz	600	n/a	n/a	n/a	U_ref_Do040	VD_U_pulse_356	3	Reference	414	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
U_ref_Do040	3	Referenz	600	n/a	n/a	n/a	U_ref_Do040	VD_U_pulse_372	3	Reference	725	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
U_ref_Do045	3	Referenz	600	n/a	n/a	n/a	U_ref_Do045	VD_U_pulse_372	3	Reference	880	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
cc_3,2	3	Lödige	n/a	289	n/a	n/a	cc_3,2	cc_2,7mA	3	Lödige	n/a	3,2	n/a	n/a	n/a	n/a
cc_0,1	3	Lödige	n/a	9	n/a	n/a	cc_0,1	cc_2,7mA	3	Reference	n/a	3,2	n/a	n/a	n/a	n/a
cc_3,2	3	Referenz	n/a	289	n/a	n/a	cc_3,2	cc_0,7mA	3	Lödige	n/a	0,1	n/a	n/a	n/a	n/a
cc_0,1	3	Referenz	n/a	9	n/a	n/a	cc_0,1	cc_0,7mA	3	Reference	n/a	0,1	n/a	n/a	n/a	n/a

Abb. 8: Abgestimmte Versuchspläne zur Datenerhebung für die Parametrisierung als Batteriemodell und Auswertung.

Im Anschluss wurden die gewonnenen Messdaten visualisiert und die Modellierung überprüft.

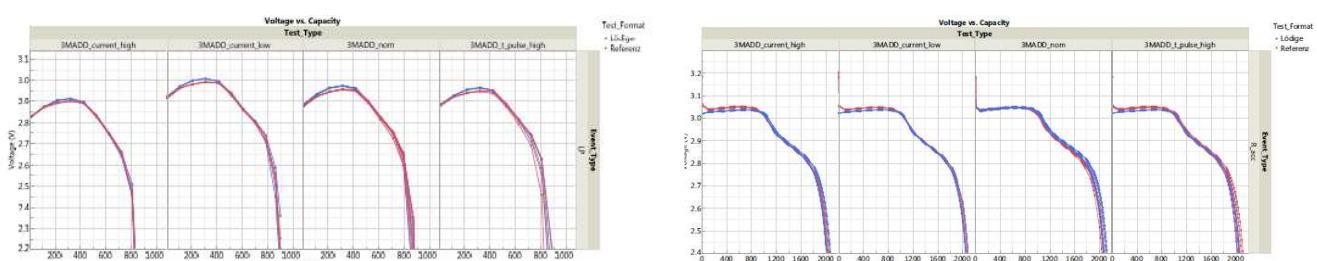


Abb. 9: Beispieldichte graphische Darstellung von Messdaten aus umgesetzten Versuchsplänen.

Im Zusammenhang mit der Modellierung entsprechend AP2.1C „Modellparametrisierung“ und AP1 „Parametrisches Batteriemodell“ konnte nachgewiesen werden, dass das entwickelte Batteriemodell stabil gegen die Variation dieser Prozessparameter ist. Die Erprobung der Prozessmodellansätze erscheint somit erfolgreich. Das Batteriemodell gilt für beide Parametersets.

AP 2.3 Miniaturisierung von Energiespeichern

AP 2.3A Anwendbarkeit der Modellierungsansätze auf miniaturisierte Designs

Ausgehend von einem bestehenden Batteriedesign sollten Potentiale und deren Risiken zusammengetragen und überprüft werden. Dabei sollte der Schwerpunkt auf kritische Dimensionen sowie Parameter und Prozesse gelegt werden. Diese waren in Abstimmung mit den Modellierungsansätzen in AP1 „Parametrisches Batteriemodell“ geeignet zu priorisieren und herauszuarbeiten.

Es wurde begonnen für bestehende Designs die inneren und äußeren Dimensionen zusammengetragen und gegenüberzustellen. Dies enthält zum Beispiel Parameter wie Elektrodenfläche, Pressdichte, freies Volumen, Elektrolytaufnahmefähigkeit, innere Druck, Anteil aktiver und passiver Bauteile oder Elektrodenabstände.

		LiS 3150 M	LiS 2650 M	LiS 2460			LiS 3150 M	LiS 2650 M	LiS 2460
Einzelseitliche Elektrode					Masse Li-Scheibe (Sollwert)	mg	min		
Anode - 1 Seite	mm ²				Masse Li-Scheibe	mg	MWh		
Anzahl Anoden					Menge KM Batt (Sollwerte)	g	min		
Anzahl Anodenflächen						g	max		
Gesamtflächige Anoden	mm ²					g	MWh		
Kathode - 1 Seite	mm ²				zuläss. Schwingung		max		
Anzahl Kathoden					Min/Max	%			
Anzahl Kathodenflächen					Schwingung/ MWh	%			
Gesamtflächige Kathoden	mm ²								
Elektrodedicke									
Dicke Li-Bond (Lieferzustand)	mm				Menge KM Kath (Sollwerte)	g	min		
Dicke Li-Scheibe (Messwert)	mm					g	max		
Dicke Li-Scheibe berechnet aus Menge						g	MWh		
Dicke 0,534 g/cm ³	mm				zuläss. Schwingung		max		
					Min/Max	%			
Dicke Kath (Sollwerte)	mm	min			Schwingung/ MWh	%			
	mm	max							
max. Summe Dicke Kath.	mm								
max. Volumen aller Kathoden (mit zuläss. Gesamtdicke Kath. berechnet)	cm ³								

Abb. 10: beispielhafte Designparameter für drei Batterietypen

Die Parametrisierung erfolgte in engem Austausch mit BIOTRONIK. Ausgehend von ersten elektrischen Batteriecharakterisierungen wurden die Modellparameter mit dem elektrischen Anforderungsprofilen in der Testplanung abgeglichen und bewertet. Auf Basis der identifizierten kritischen Parameter wurde die Priorisierung für die Fortführung in AP 2.3 B „Analyse von Prototypen Designs“ und 2.3 C „Materialcharakterisierung miniaturisierter Prototypen“ festgelegt.

AP 2.3B Analyse von Prototypen-Designs

Die relevanten Parameter aus Design und Prozess sollten erfasst und zur Performance-Prognose verwendet werden. Dafür sollten entsprechend skalierter Prototypen gebaut und elektrisch charakterisiert werden. Anschließend sollte der Grad an Übereinstimmung zwischen Modellprognose und den experimentellen Daten ermittelt und entsprechend der physikalisch-chemischen Zuordnung der Modellelemente interpretiert werden. Durch destruktive Analyse sollten etwaige Abweichungen von der Prognose untersucht werden. Die daraus entstehenden

Anpassungen der elektrochemischen und oder elektrischen Beschreibung waren zu erfassen und zu beschreiben.

Die Skalierung der Prototypen wurde entsprechend der priorisierten kritischen Parameter aus AP 2.3A „Anwendbarkeit der Modellierungsansätze auf miniaturisierte Designs“ durchgeführt. Es wurde ein Versuchsplan für die Datensammlung zur Parametrisierung entwickelt und anhand hergestellter Prototypen umgesetzt. In die Prozessdatenerfassung wurden bereits erkannte, essenzielle Prozessparameter einbezogen. Dadurch konnte eine gute Vergleichbarkeit mit bereits durchgeführten Tests erzielt werden, um Artefakte, welche sich auf das Testdesign zurückführen ließen, zu minimieren.

Art	TestPhase	Testwerte-antwortwerte	Plan-Dok	N	FST	Current density	t_pulse	pulse_interval	Test_Type	Test_Spec	Test_Label
discharge	DV	FVB-3	VEB-515	10	0.9	0.325	7200	1	IM400	Baseline	3MA0D0_phl_nom
discharge	DV	FVB-3	VEB-515	35	0.9	0.325	7200	7	3MA0D0	Baseline+Maccor	3MA0D0_phl_current_low
discharge	DV	QSI	VEB-515	5	0.9	0.081	7200	7	3MA0D0	Baseline	3MA0D0_phl_current_high
discharge	DV	QSI	VEB-515	5	0.9	0.083	7200	7	3MA0D0	Baseline	3MA0D0_phl_current_high
discharge	DV	FVB-3	VEB-515	10	0.9	0.325	7200	14	6MA0D0	Baseline	6MA0D0_phl_nom
discharge	DV	QSI	VEB-515	5	0.9	0.081	7200	14	6MA0D0	Profiled	6MA0D0_phl_current_low
discharge	DV	QSI	VEB-515	5	0.9	0.083	7200	14	6MA0D0	Profiled	6MA0D0_phl_current_low
discharge	DV	QSI	VEB-515	5	0.9	0.1628	7200	14	6MA0D0	Profiled	6MA0D0_phl_current_high_1
discharge	DV	FVB-3	VEB-515	10	0.9	0.325	7200	30	12MA0D0	Profiled	12MA0D0_phl_nom
discharge	DV	FVB-3	VEB-515	10	0.9	0.325	7200	60	24MA0D0	Profiled	24MA0D0_phl_nom
discharge	DV	FVB-3	VEB-515	10	0.9	0.325	7200	180	84MA0D0	Profiled	84MA0D0_phl_nom
discharge	DV	FVB-3	VEB-515	10	0.9	0.325	7200	30	ERI	Baseline+Maccor	3M-ERI-65C_low
discharge	DV	QSI	VEB-515	5	0.9	0.081	7200	30	ERI	Baseline	3M-ERI-65C_low
discharge	DV	QSI	VEB-515	5	0.9	0.083	7200	30	ERI	Baseline	3M-ERI-65C_low
discharge	DV	QSI	VEB-515	5	0.9	0.083	n/a	n/a	CC	Baseline	CC_2
discharge	DV	QSI	VEB-515	5	0.9	0.325	n/a	n/a	CC	Baseline	CC_3
discharge	DV	QSI	VEB-515	5	0.9	0.081	n/a	n/a	CC	Baseline	CC_4
discharge	DV	QSI	VEB-515	5	0.9	0.041	n/a	n/a	CC	Baseline	CC_5
discharge	DV	QSI	VEB-515	5	0.9	0.037	n/a	n/a	CC	Baseline	CC_6
discharge	DV	QSI	VEB-515	10	0.9	0.037	n/a	n/a	U_low	Profiled	U_low
discharge	DV	QSI	VEB-515	21	0.9	0.001	n/a	n/a	U_low	Profiled	U_low_COP
discharge	DV	QSI	VEB-515	5	0.9	0.083	60	30	VD-ERI	Baseline	VD-ERI-65C_low_high_tp_low_t_series_30d
discharge	DV	QSI	VEB-515	5	0.9	0.083	60	7	VD-ERI	Baseline	VD-ERI-65C_low_high_tp_low_t_series_7d
discharge	DV	QSI	VEB-515	5	0.9	0.325	60	30	VD-ERI	Baseline	VD-ERI-65C_low_low_tp_low_t_series_30d
discharge	DV	QSI	VEB-515	5	0.9	0.325	60	7	VD-ERI	Baseline	VD-ERI-65C_low_low_tp_low_t_series_7d

Abb. 11: Versuchsplanung zur Datenerhebung für die Parametrisierung im Batteriemodell

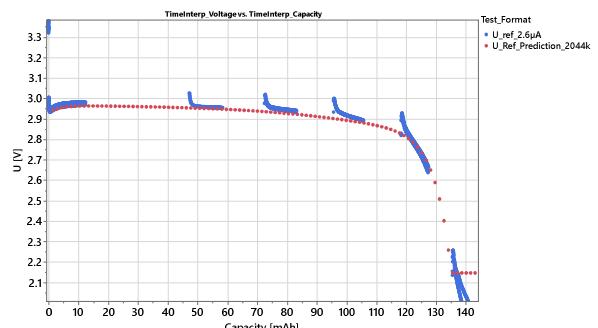


Abb. 12: Vergleich Messdaten gegen Prognose

Aus den Datenauswertungen im Rahmen von AP1 „Parametrisches Batteriemodell“ wurde ermittelt, dass Prognose und Messdaten für weitere miniaturisierte Designs sehr gut übereinstimmen. Damit konnte gezeigt werden, dass mit den gewählten Parametern sehr gute Prognosen gestellt werden können. Die Skalierung zwischen Prototypen ähnlicher Flächen war erfolgreich.

Es konnte bei der Verwendung neuer Aktivmaterialien ein erhöhter Anteil an Fremdmaterial während der Röntgenkontrolle festgestellt werden. Deren Ursachen wurden umfassend im Rahmen von AP 2.3C „Materialcharakterisierung miniaturisierter Prototypen“ sowie in Kooperation mit IBMT analysiert. Die Analyse führte zu der Einschätzung, dass die Verunreinigungen unbedenklich auf die Batterieperformance und unerheblich für die Modellierungen sind. Additiv-Unterschiede zeigten hingegen einen relevanten Einfluss auf die Batterieeigenschaften.

AP 2.3C Materialcharakterisierung miniaturisierter Prototypen

Es sollten mittels quantitativer Analyse von Mikrostrukturen ein besseres chemisches und materialwissenschaftliches Verständnis erarbeitet werden. Dabei kamen CT-Röntgenanalysen, Elektronenmikroskopie (REM) und energie-dispersive Röntgenspektroskopie (EDX) sowie Partikelanalysen zum Einsatz. Es erfolgten diverse Abstimmungen mit dem IBMT als Verbundpartner hinsichtlich Aufgabenstellung und Austausch bzw. Diskussion der Ergebnisse.

Während der Röntgenkontrolle der Prototypen für die CFx-Kathodentechnologie traten im Vergleich zur herkömmlichen MDX Technologie verstärkt Dichteunterschiede im CT-Röntgen innerhalb oder auf der Elektrodenoberfläche auf. Diese galt es zu analysieren, um Herkunft, Zusammensetzung und Auswirkung auf die Batterieperformance abschätzen zu können. Mittels CT-Röntgentechnologie und EDX und REM zum Einsatz konnte ein relevanter Einfluss auf das elektrochemische Verhalten während der Anwendungsszenarien der finalen Batterien sicher ausgeschlossen werden.

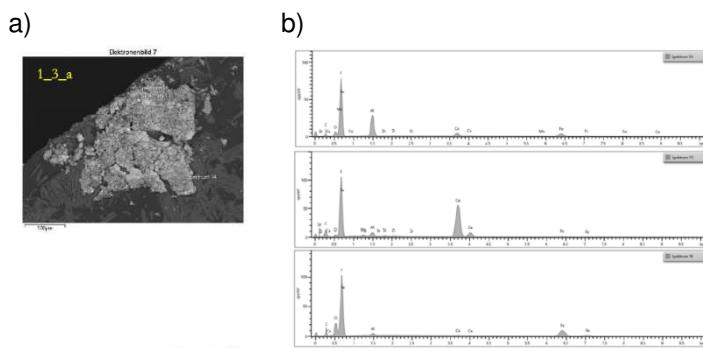


Abb. 13: Materialcharakterisierung. a) REM-Abbildung und b) zugehöriges EDX-Spektrum für einen untersuchten Partikel.

Zweiter thematischer Schwerpunkt war die Charakterisierung des Einflusses von Additiven der Kathodenmasse hinsichtlich physikalischer Unterschiede. Ziel war es, Rückschlüsse auf ein unterschiedliches Spannungsverhalten durch Additiv-Unterschiede zu ziehen. Dabei kam in Kooperation mit IBMT die dynamische Bildanalyse zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung zum Einsatz. Die Unterschiede in der Batterieperformance konnten damit nicht erklärt werden und wurden bis zum Projektende weiter untersucht.

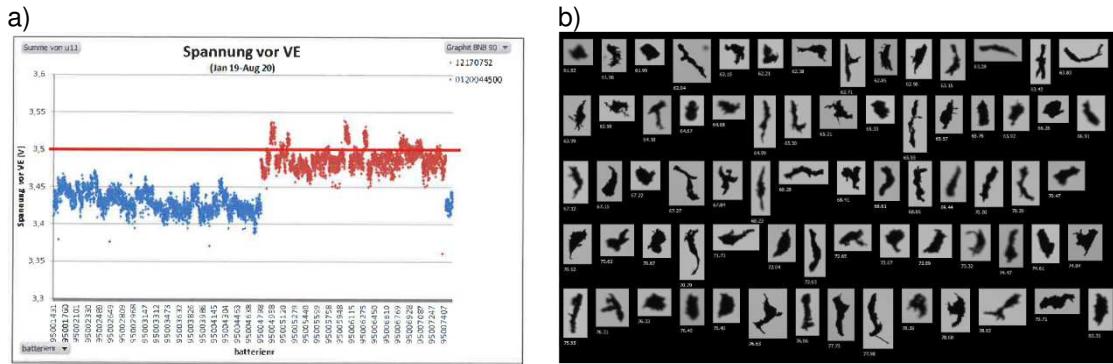


Abb. 14: Prozessdatenbezogene Auswertung mittels Materialcharakterisierung. a) aus Prozessdaten ermittelte Spannungsunterschiede durch Additiv-Einfluss und b) deren Analyse via dynamischer Bildanalyse (IBMT).

AP 3 IT-Infrastruktur- und -methodik

AP 3.2 Produktionsdaten

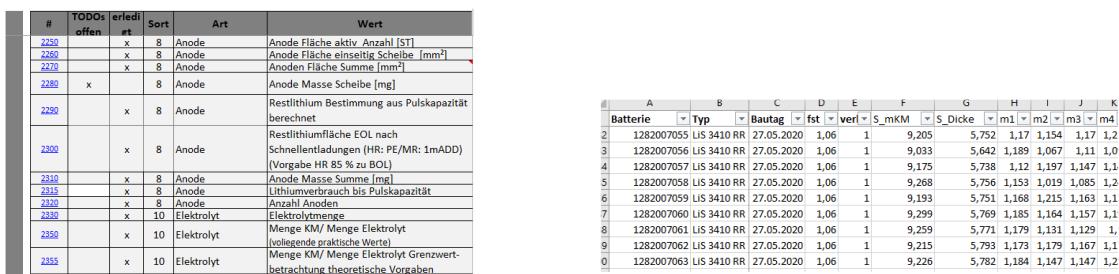
AP 3.2A Systematisierung und Einbindung kritischer Prozessparameter

Die elektronische Verfügbarkeit der Daten der identifizierten, essenziellen Prozessparameter sollte für jede Batterie (einzelne Zelle) ermöglicht werden. Bisher nicht erfasste Prozessdaten sollten gegebenenfalls ergänzt werden. Die jeweiligen Daten waren dabei so aufzubereiten, dass sie an die unter AP 3.1 „Erstellung und Implementierung geeigneter Datenformate“ (von xxx) definierte Struktur ergänzt werden können.

Weiterhin sollte geprüft werden, ob die Erfassung von den definierten kritischen Prozessparametern über Produktionserfassungssysteme möglich ist. Ziel war eine Verknüpfung der Produktionsdaten mit weiteren Analyseergebnisse, um damit die Auswertung von Performanceeffekten zu ermöglichen.

Eine Parameterdatenbank mit einzelnen Designparametern für eine generelle Designentwicklung wurde erstellt und dient als Grundlage für zukünftige Designs.

Die darin festgehaltenen Daten liegen für jeden Batterietyp als Parametersatz vor. Deren historischer Verlauf ist über neu eingeführte Fertigungsstände darstell- und unterscheidbar. Diese Fertigungsstände wurden um die jeweils individuellen Daten der einzelnen Batterien ergänzt.



The image shows a Qlik Sense dashboard with two tables. The left table is a detailed list of process parameters with columns: #, TODOs offen, erledigt, Sort, Art, and Wert. The right table is a summary table with columns: A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, and Batterie.

#	TODOs offen	erledigt	Sort	Art	Wert
2250	x	8	Anode	Anode Fläche aktiv. Anzahl [ST]	
2260	x	8	Anode	Anode Fläche einsitzige Scheibe [mm ²]	
2270	x	8	Anode	Anoden Fläche Summe [mm ²]	
2280	x	8	Anode	Anode Masse Scheibe [mg]	
2290	x	8	Anode	Restlithium Bestimmung aus Pulskapazität berechnet	
2300	x	8	Anode	Restlithiumfläche EOL nach Schnellentladungen (HR: PE/MR: 1mADD) (Vorgabe HR 85 % zu BOL)	
2310	x	8	Anode	Anode Masse Summe [mg]	
2315	x	8	Anode	Lithiumverbrauch bis Pulskapazität	
2320	x	8	Anode	Anzahl Anoden	
2330	x	10	Elektrolyt	Elektrolyt Menge	
2350	x	10	Elektrolyt	Menge KM / Menge Elektrolyt (vollerende praktische Werte)	
2355	x	10	Elektrolyt	Menge KM / Menge Elektrolyt Grenzwert- betrachtung theoretische Vorgaben	

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
Batterie	Typ	Bautag	fst	verl	S_mKM	S_Dicke	m1	m2	m3	m4
2	1282007055 LIS 3410 RR	27.05.2020	1,06	1	9,205	5,752	1,17	1,154	1,17	1,2
3	1282007056 LIS 3410 RR	27.05.2020	1,06	1	9,033	5,642	1,189	1,067	1,11	1,0
4	1282007057 LIS 3410 RR	27.05.2020	1,06	1	9,175	5,738	1,12	1,197	1,147	1,1
5	1282007058 LIS 3410 RR	27.05.2020	1,06	1	9,268	5,756	1,153	1,019	1,085	1,2
6	1282007059 LIS 3410 RR	27.05.2020	1,06	1	9,193	5,751	1,168	1,215	1,163	1,1
7	1282007060 LIS 3410 RR	27.05.2020	1,06	1	9,299	5,769	1,185	1,164	1,157	1,1
8	1282007061 LIS 3410 RR	27.05.2020	1,06	1	9,259	5,771	1,179	1,131	1,129	1,
9	1282007062 LIS 3410 RR	27.05.2020	1,06	1	9,215	5,793	1,173	1,179	1,167	1,1
0	1282007063 LIS 3410 RR	27.05.2020	1,06	1	9,226	5,782	1,184	1,147	1,147	1,2

Abb. 15: Design- und Prozessdaten

Für die Datenerfassung und Auswertung wurde ein systemübergreifendes Tool (Qlik) eingeführt, mit welchem eine zusammenfassende Datendarstellung aus verschiedenen Datenquellen (Litronik interne Quellen, Litronik zentrale Datenbanken, Übergreifende Quelle) möglich ist. Die Datenerfassung und -aufbereitung wurde zudem sukzessive mittels Manufacturing Execution System erweitert, um die Prozessparameter den finalen Batterien zuzuordnen. Die Nutzbarkeit der erweiterten Datenstruktur wurden erfolgreich zur quantitativen Erfassung von Prozessparametern eingesetzt und erprobt. Es erfolgten die Datenaufbereitung und -bereitstellung von Prozessdaten für die Weiterentwicklung der Analysemethodik und die Remotedaten-Analyse bei BIOTRONIK.

AP 4 Optimierung von Energiequellen und Energiemanagement von Implantaten

AP 4.3 Performance-optimiertes Batteriedesign

AP 4.3A Ermittlung strategischer Stellgrößen und Designoptimierung der Batterie

Für bestehende Batteriedesigns sollten variable Designparameter beschrieben und Grenzen festgelegt werden. Die Beschreibung sollte dabei eine Normierung auf batteriespezifische Kenngrößen ermöglichen.

Durch die flächenspezifische Definition von Stromstärke und Äquivalenzwiderständen sowie die kapazitätsspezifische Definition des Ladezustands wurde eine hohe Vergleichbarkeit von Batteriedesignvarianten erzielt. Sinnvolle Variationsgrenzen, beispielsweise für den Anwendungsfall einer High-Rate Batterie in subkutanen Defibrillatoren, wurden designabhängig formuliert für die Menge aktiven Kathodenmaterials und der sich daraus ableitenden theoretische Kapazität.

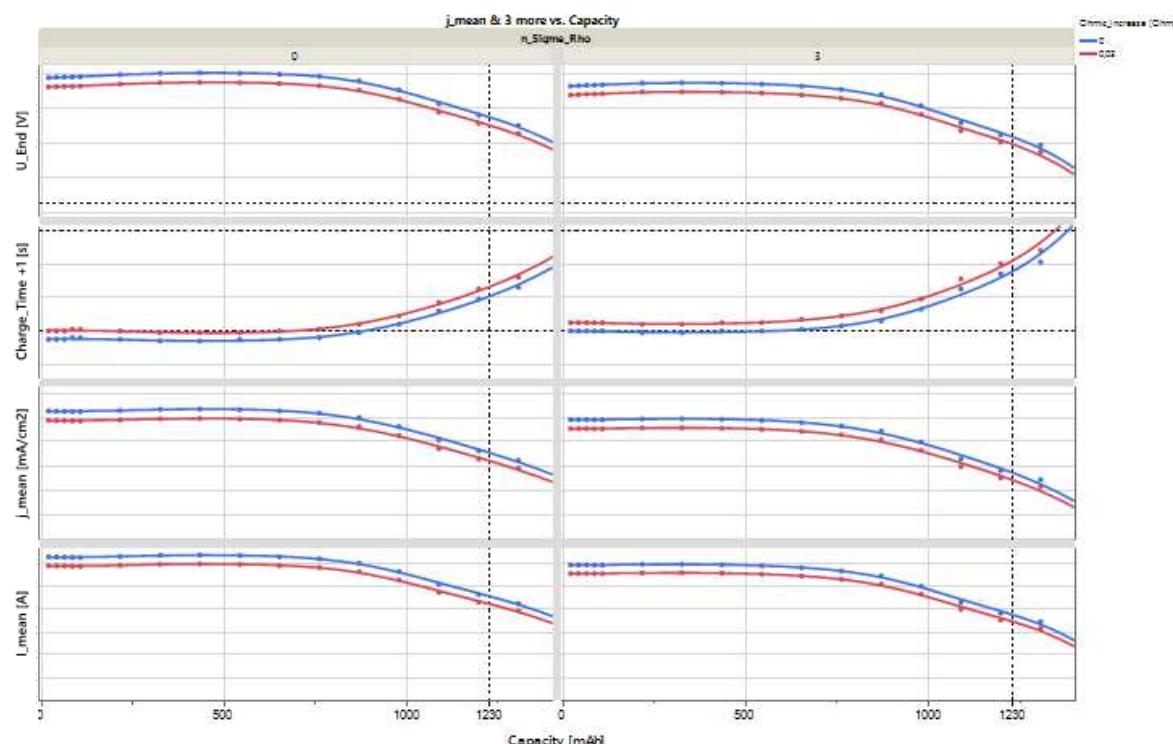


Abb. 16: Standardisierte Entladeergebnisse für Entwicklungsprototypen von Batterien in subkutanen Defibrillatoren

Für verschiedene Designvarianten eines neu zu entwickelnden Batterietyps wurden darüber hinaus strategische Stellgrößen ermittelt und sollten im Verlauf des Arbeitspaketes optimiert und selektiert werden. Dafür wurden unter anderem Kenngrößen wie Batterievolumen, Kathodenfläche, Leistung oder Energie in Betracht gezogen.

Im Rahmen der Entwicklung eines miniaturisierten Prototyps wurden mehrere Varianten entworfen. Diese wurden im Rahmen einer Entscheidungsmatrix mit Kriterien wie unter

anderem Volumen, Kosten, Zuverlässigkeit, Montageaufwand, Automatisierbarkeit oder Skalierbarkeit bewertet. 3 Designvarianten konnten als praktikabel favorisiert werden. Nach erstem, erfolgreichem Prototypenbau konnte AP 4.3A abgeschlossen werden.

Die Parametrisierung in Batteriemodellen und Bewertung der praxisnahen Anwendung wurde in Zusammenarbeit mit BIOTRONIK im Rahmen von AP 4.3B „Ermittlung strategischer Stellgrößen und Designoptimierung der Anwendung“ kontinuierlich fortgeführt.



Schlussbericht

Forschungsvorhaben 16A
**„Smart Implants – Energieversorgung und
Datenmanagement für aktive Langzeitimplantate“**

Teilvorhaben

Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V.
**„Smart Implants – experimentelle und numerische
Untersuchungen als Grundlage für ein thermomechanisch
und strömungsmechanisch optimiertes Design aktiver
Langzeitimplantate“**

FKZ 03ZZ0929D

Förderzeitraum 1.1.2020 – 31.12.2022

im Unternehmen Region-Programm
„Zwanzig20 – Partnerschaft für Innovation“
des Bundesministeriums für Bildung und Forschung



GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Verbundpartner und Hauptarbeitspunkte:

Antragsteller/Einrichtungen		Ansprechpartner	Hauptarbeitspunkt
BIOTRONIK SE & Co. KG Berlin	BIO	Dr. V. Lang Dr. H.-J. Wildau J. Palm, A. Gute Dr. A. Arndt Dr. P. Liebisch	AP 1, AP 2, AP 3, AP 4
Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V.	IIB	Dipl.-Ing. S. Pfensig Dr. S. Siewert Prof. Dr. K.-P. Schmitz	AP 1, AP 4
LITRONIK Batterietechnologie GmbH	LIT	Dr. T. Traulsen Dr. J. P. Müller R. Staub H. Hammer	AP 2, AP 3, AP 4
Universitätsmedizin Rostock (UMR)			
Institut für Biomedizinische Technik	IBMT	Dr. W. Schmidt Prof. Dr. N. Grabow	AP 1, AP 2, AP 4

Inhalt

1. Aufgabenstellung	1
2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde	1
3. Planung und Ablauf des Vorhabens	2
4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde	4
5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen	7
6. Verwendung der Zuwendung und erzieltes Ergebnis	7
7. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises	8
8. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit	8
9. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans	9
10. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen	9
11. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse	10
12. Anhang zu Punkt 6 – Ausführliche Darstellung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ereignisse	10

1. Aufgabenstellung

Das Ziel des Forschungsvorhabens (FV) 16A bestand in der Nutzung von Möglichkeiten von Smart Implants in Diagnostik und Therapie zur Verbesserung von Implantatfunktionen. Im Besonderen sollen Aspekte der Miniaturisierung der Energieversorgung für aktive Implantate und damit verbundene Fragestellungen, Datenmanagement sowie struktur- und strömungsmechanische Aspekte von Implantaten im Blutstrom bearbeitet werden.

Das FV 16A greift dabei speziell die in der Bewertung der Forschungsvorhaben 11-18 gegebenen Empfehlungen des RESPONSE-Beirates zur Erweiterung des Themenkreises im Hinblick auf Energieversorgung und IT-Infrastruktur im Zusammenhang mit Implantaten, auf und stellt damit eine Erweiterung des FV 16 „Smart Implants“ dar.

Innerhalb des Teilverhabens am Institut für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V. (IIB e.V.) erfolgte eine Fokussierung auf folgende Punkte:

- Ganzheitlicher Batterie- und Implantatentwurf durch Integration hämodynamischer und thermomechanischer Modellierung der Energiequelle als Teil der miniaturisierten Implantatgeometrie in Abhängigkeit von Alterung und Entladestand
- Experimentelle *in vitro* Untersuchungen von Herzschrittmachern und Herzschrittmacher-Komponenten hinsichtlich mechanischer und thermischer Beanspruchungen

Die jeweiligen Ziele der Forschungs- und Entwicklungsarbeiten des IIB e.V. spiegeln sich in den Arbeitspaketen wider. Durch Simulationsrechnungen und Validierungsexperimente wurden durch das Teilverhaben am IIB e.V. Beiträge zur Verbesserung aktiver Implantate, speziell von Herzschrittmachern und Defibrillatoren, sowie eines langzeitimplantierbaren Drucksensors, geleistet und Grundlagen für neue Implantatgenerationen geschaffen.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Das Institut für Implantattechnologie und Biomaterialien e.V. (IIB) ist ein An-Institut der Universität Rostock in der Rechtsform eines außeruniversitären gemeinnützigen Instituts für grundlagenorientierte und wirtschaftsnahe Forschung auf den Gebieten der Biomaterialtestung, Implantatentwicklung, Biomechanik und Sensorik. Neben Forschungs- und Entwicklungskooperationen bietet das IIB Technologietransfer und wissenschaftlich/technische Dienstleistungen an.

Hervorzuheben ist die Forschungstätigkeit des IIB e.V. auf dem Gebiet der kardiovaskulären Implantate. Schwerpunkte liegen hierbei auf Stents für kardiovaskuläre und periphere Anwendungen, katheterbasierten Herzklappenprothesen, Elektrodenisolationen für die

herkömmliche Rhythmustherapie sowie neuartigen kabellosen Schrittmachersystemen. In einer speziellen Arbeitsgruppe werden zudem experimentelle und numerische fluidmechanische und strukturmechanische Simulationen an Implantaten und Implantatstrukturen durchgeführt [1-10]. Im akkreditierten und anerkannten Prüflabor des IIB e.V. (DAkkS, ZLG) werden unabhängig davon Produktprüfungen durchgeführt [11].

- [1] Borowski F, Sämann M, Pfensig S, Wüstenhagen C, Ott R, Kaule S, Siewert S, Grabow N, Schmitz KP, Stiehm M. Fluid-structure interaction of heart valve dynamics in comparison to finite-element analysis. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2018;4(1):259-262
- [2] Kaule S, Siewert S, Pfensig S, Wüstenhagen C, Grabow N, Schmitz KP, Stiehm M. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2018;4(1):195-198
- [3] Ott R, Wüstenhagen C, Martin H, Stiehm M, Schmidt W, Einnolf N, Frerich B, Grabow N, Schmitz KP, Siewert S. Experimental and numerical investigations of fluid flow in bioreactors for optimized in vitro stem cell loading in xenografts. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2018;4(1):423-427
- [4] Pfensig S, Kaule S, Ott R, Wüstenhagen C, Stiehm M, Keiler J, Wree A, Grabow N, Schmitz KP, Siewert S. Numerical simulation of a transcatheter aortic heart valve under application-related loading. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2018;4(1):185-189 Stiehm, M., Wüstenhagen, C., Siewert, S., et al. Impact of strut dimensions and vessel caliber on thrombosis risk of bioresorbable scaffolds using hemodynamic metrics. *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik*, 2018: pp.1-12.
- [5] Wüstenhagen C, Pfensig S, Siewert S, Kaule S, Grabow N, Schmitz KP, Stiehm M. Optimization of stent designs regarding the thrombosis risk using computational fluid dynamics. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2018;4(1):93-96
- [6] Kaule S, Pfensig S, Ott R, Siewert S, Grabow N, Schmitz KP, Stiehm M. Impact of aortic root geometry on hydrodynamic performance of transcatheter aortic valve prostheses. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2017;3(2):509-512
- [7] Ott R, Wüstenhagen C, Martin H, Stiehm M, Schmidt W, Einnolf N, Frerich B, Grabow N, Schmitz KP, Siewert S. Experimental and numerical investigations of fluid flow for optimized in vitro stem cell loading in xenografts. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2017;3(2):799-802
- [8] Pfensig S, Kaule S, Sämann M, Stiehm M, Grabow N, Schmitz KP, Siewert S. Assessment of heart valve performance by finite-element design studies of polymeric leaflet-structures. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2017;3(2):631-634
- [9] Stiehm M, Wüstenhagen C, Siewert S, Grabow N, Schmitz KP. Numerical simulation of pulsatile flow through a coronary nozzle model based on FDA's benchmark geometry. *Current Directions in Biomedical Engineering* 2017;3(2):775-778
- [10] Stiehm M, Wüstenhagen C, Siewert S, Ince H, Grabow N, Schmitz KP. Impact of strut dimensions and vessel caliber on thrombosis risk of bioresorbable scaffolds using hemodynamic metrics. *Biomed Tech (Berl)*. 2018 Jun 22. pii: /j/bmte.ahead-of-print/bmt-2017-0101/bmt-2017-0101.xml. doi: 10.1515/bmt-2017-0101. [Epub ahead of print]
- [11] Schmidt W, Lanzer P, Behrens P, Brandt-Wunderlich C, Ince H, Öner A, Schmitz K-P, Grabow N. Direct comparison of coronary bare metal versus drug eluting stents: Same platform, different mechanics?, *Eur J Med Res* (2018) 23:2

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Die geplanten Arbeitspakete innerhalb des Teilverhabens des Instituts für ImplantatTechnologie und Biomaterialien e.V. konnten erfolgreich bearbeitet werden. Der zeitliche Ablauf der Arbeitspakete ist im Folgenden dargestellt, Tab. 1.

Tab. 1: Arbeitsplanung für das Teilvorhaben des IIB im Forschungsvorhaben 16A. Eine angepasste zeitliche Planung aufgrund der CORONA-bedingten Verzögerungen ist in hellblau dargestellt.

Forschungsvorhaben 16A											
01.01.2020 - 31.12.2022 -> Verlängerung bis 31.12.2022											
2022											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
AP 1 Parametrisches Batteriemodell											
AP 1.4 B	Experimentelle in vitro Untersuchungen von Herzschrittmachern und Herzschrittmacher-Komponenten (IIB)										
AP 1.4 C	Numerische Thermo-mechanische Simulationen von Herzschrittmacher-Komponenten (IIB)										
AP 4 Optimierung von Energiequellen und Energiemanagement von Implantaten											
AP 4.4 A	Strömungsmechanische Designoptimierung an langzeitimplantierbaren Drucksensoren zur Bewertung des Thromboserisikos (IIB)										
AP 4.4 B	Entwicklung von Methoden für die experimentelle Validierung numerischer Strömungs-simulationen an langzeitimplantierbaren Drucksensoren (IIB)										
MS1	Thermomechanische Modellierung und Batteriedesignparameter										
MS5	Optimierung von Energiequellen und Energiemanagement										

Meilensteine im Berichtszeitraum

Alle Beiträge des IIB e.V. zu den geplanten Meilensteinen konnten entsprechend der angepassten und vom Projektträger genehmigten zeitlichen Planung vollständig erreicht werden. So wurden von Seiten des IIB e.V. Finite-Elemente Modelle von Batteriegehäusekomponenten erstellt und einsatzrelevante Lastfälle berechnet. Die durchgeführten Simulationen wurden experimentell validiert. Die Meilensteine mit Beiträgen des IIB e.V. sind im Folgenden aufgeführt.

MS Nr.	Meilensteine	betreffende Hauptarbeitspakete
Zeitpunkt	techn. Zielparameter	
MS 1	Thermomechanische Modellierung und Batteriedesignparameter	AP 1, AP 2
Monat 18	<p>Ziel: Mit Hilfe numerischer strukturmechanischer Simulationen soll es ermöglicht werden, Beiträge zur Designentwicklung von Herzschrittmacher-Gehäusen zu leisten. Es soll ein FE-Modell des Gehäuses vorliegen, das in ersten Punkten experimentell bestätigt wurde.</p> <p>Entscheidungspunkt: Kann mit dem erstellten Modell gerechnet werden? Konnten Prototypen von Batterien bereitgestellt werden? Sind die Ergebnisse durch Experimente an Prototypen validierbar? Sind die Voraussetzungen für die anschließende thermomechanische Charakterisierung geschaffen worden?</p> <p>Bei Bedarf sind Anpassungen im Arbeitsplan vorzunehmen, die die Intensität der Arbeiten bzw. die Ausrichtung auf spezielle Teilkomponenten des FE-Modells betreffen.</p> <p>Beitrag des Teilvorhabens IIB: Experimentelle Untersuchungen von Schrittmachern und Schrittmacherkomponenten.</p>	
MS 5	Optimierung von Energiequellen und Energiemanagement	AP 4
Monat 33	<p>Ziel: Optimierung von Energiequellen von implantierbaren Drucksensoren hinsichtlich Energiemanagement und Monitoring, strömungsmechanischer Anpassung und funktionsgerechtem Packaging.</p> <p>Entscheidungspunkt: Liegen die notwendigen Übertragungsprotokolle vor und konnten relevante Messdaten gewonnen werden? Welche Parameter sind zur Steuerung der optimalen Datenübertragung relevant? Liegen bereits Erkenntnisse zur strömungsmechanischen Optimierung von Batterie- und Gesamimplantat vor, so dass sie bis zum Projektabschluss erfolgreich in das Design übernommen werden können? Welche Packaging-Variante ist technologisch realisierbar, biologisch wirksam zur Entzündungshemmung und funktionell in Bezug auf die Sensorfunktion des Implantats? Entscheidung über eine Präzisierung der Anforderungen bzw. die planmäßige Fortsetzung des AP.</p> <p>Beitrag des Teilvorhabens IIB: Präsentation der strömungsmechanischen Modellierung und Darstellung von Optimierungspotential im weiteren Verlauf des AP 4.</p>	

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Die besondere Motivation für Forschung auf dem Gebiet der aktiven smarten Implantate wurde vor dem Hintergrund der Digitalisierung in vielen Bereichen der Gesellschaft, hierbei auch in der Medizintechnik, bereits im Antrag zum Forschungsvorhaben 16 „Smart Implants“

begründet. Im Folgenden wird der Stand der Technik skizziert, der die Grundlage für die Arbeiten gebildet hat.

Batteriemodellierung

Wie in der Elektromobilität dienen Modelle auch in der Medizintechnik dazu, den Zusammenhang zwischen elektrochemischen Prozessen, elektrischen Lasten sowie thermomechanischen Randbedingungen quantitativ zu erfassen. Dabei sind verschiedene Größenordnungen und Vereinfachungen üblich, um die richtige Balance zwischen Vorhersage-Detailgenauigkeit einerseits und Rechenaufwand andererseits herzustellen [1].

Für Implantate werden Modellbeschreibungen zunehmend Zulassungsvoraussetzung, demonstrieren sie doch einerseits Technologieverständnis und stellen andererseits die wissenschaftliche Basis für die Validierung von Lebensdaueranforderungen dar [3]. Die quantitative Analyse der Varianz von Batterieleistung und Anwendungsszenarien eröffnet Wege zur Optimierung im Batteriedesign sowie den Nutzungsparametern [2-4] und kann auf Basis von Remote-Monitoring-Daten durch moderne Ansätze aus dem Bereich „Big Data“ effizient unterstützt werden [5,6]

Generell gilt, dass die bestmögliche Kenntnis der Materialeigenschaften die Voraussetzung für eine erfolgreiche Modellbildung ist. Komplexe Strukturen und Interaktionen auf verschiedenen Skalen setzen eine umfangreiche Materialcharakterisierung voraus. Zentrale Parameter als Eingangsgrößen für Simulationsrechnungen sind z.B. Porositäten, Leitfähigkeiten und Korngrößenverteilungen [7,8]. Mechanische Aspekte des Batteriedesigns sind vor allem in der Miniaturisierung relevant [9,10], die thermische Simulation im Zusammenhang mit Erstfehlersicherheit [11] sowie Wiederaufladung.

- [1] Zou C, Manzie C, and Anwar S. Control-Oriented Modeling of a Lithium-Ion Battery for Fast Charging. IFAC Proceedings Volumes 47, no. 3 (2014): 3912–3917
- [2] Ramadesigan V, Northrop PWC, De S, Santhanagopalan S et al. Modeling and Simulation of Lithium-Ion Batteries from a Systems Engineering Perspective. Journal of The Electrochemical Society 159, no. 3 (January 1, 2012): R31–45. <https://doi.org/10.1149/2.018203jes>.
- [3] U.S. Food and Drug Administration. Implantable Devices That Contain Batteries Critical to Quality Inspection Pilot IMPLEMENTATION REPORT, <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/MedicalDeviceQualityandCompliance/UCM469128.pdf>.
- [4] Kim M, Kim YG, Chung SW, Kim CH. Measuring Variance between Smartphone Energy Consumption and Battery Life, Computer 47, 59–65 (2014).
- [5] Hou C, Wang J, Gao C. 2016. Design of Remote Monitoring and Evaluation System for UPS Battery Performance. International Journal of Service, Science and Technology.
- [6] Lee C, Wu C. Collecting and Mining Big Data for Electric Vehicle Systems Using Battery Modeling Data. in 2015 12th International Conference on Information Technology - New Generations 626–631 (2015). doi:10.1109/ITNG.2015.104]
- [7] Besechnard JO. Handbook of Battery Materials. Wiley-VCH; 1 edition (January 11, 1999).
- [8] Whittingham MS. Lithium Batteries and Cathode Materials, American Chemical Society (Oct 01, 2004). doi: 10.1021/cr020731c
- [9] Dunn R, Kafle J, Krause F et al. Electrochemical Analysis of Li-Ion Cells Containing Triphenyl Phosphate, Journal of the Electrochemical Society} (Oct , 2012). doi: 10.1149/2.081212jes
- [10] Greve L, Fehrenbach C. Mechanical Testing and Macro-Mechanical Finite Element Simulation of the Deformation, Fracture, and Short Circuit Initiation of Cylindrical Lithium Ion Battery Cells. Journal of Power Sources 214 (September 15, 2012): 377–85. <https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2012.04.055>.
- [11] Seulin M, Michel C, Lapoujade V, L'Eplattenier P. Li-Ion Battery Modeling Strategies for Electric Vehicle Crash Applications, 15th International LS -DYNA® Users Conference (June 10-12, 2018).

Smarte aktive Implantate

Implantierbare hämodynamische Sensoren zur kontinuierlichen Messung des pulmonalen arteriellen Drucks haben großes Potenzial bei der Verlaufsdiagnose der chronischen Herzinsuffizienz [1-4]. Das zugelassene CardioMEMS System (Abbott, USA) besteht aus einem passiven Sensor, bei dem die Resonanzfrequenz eines druckempfindlichen Schwingkreises durch ein externes Lesegerät bestimmt wird, wenn sich der Patient eine Kommunikationsspule auf Brust oder Rücken hält. Die US- und EU-Einführung des Cordella-Sensors durch Endotronix wurde durch eine Investoreninitiative vorangetrieben, ist aber nicht vollständig erfolgt. Der Titan Wireless Cardiac Sensor (Integrated Sensing Systems) besteht aus einem telemetrisch auszulesenden implantierbaren Drucksensor, einer Ausleseeinheit mit Antenne, einer Nutzerschnittstelle und einer Internetbasierten Patientendatenbank. Er besitzt keine eigene Energiequelle und kann deshalb nur bei Nutzung der Ausleseeinheit Daten generieren und übertragen [5].

Es existieren darüber hinaus weitere Anwendungen, die Gegenstand aktueller Forschungen sind und ebenfalls aktive Implantate mit Messfunktionen zum Inhalt haben. Zu nennen sind hier beispielsweise die BMBF-geförderten Projekte „FlexiRet - Flexible Elektronik für kabellose Weitfeld-Retina-Implantate“ (PREMA Semiconductor GmbH, Mainz; Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik IBMT, Sulzbach; Augenklinik Sulzbach, Laufzeit 02/2018 - 01/2021) oder „LightBridge“ als Elektroniksystem für die drahtlose Energieversorgung eines subretinalen Mikroimplantates (Retina Implant AG; AZUR SPACE Solar Power GmbH, Heilbronn; MRI-StaR GmbH, Gelsenkirchen; Fraunhofer-Institut für Solare Energiesysteme ISE, Freiburg; Laufzeit 04/2018 - 03/2021).

In der Schrittmachertechnologie stellen Leadless Pacemaker eine neue Alternative zu den traditionellen Systemen dar. Sie werden minimalinvasiv über ein Delivery System in das Herz eingebracht und vermeiden dauerhafte transvaskuläre Fremdkörper und das damit verbundene Risiko sondeninduzierter Komplikationen [6].

Die bekannten Modelle (Nanostim von St. Jude Medical; Micra von Medtronic) sind Einkammer-Ventrikel-Schrittmacher und stellen ein System aus Generator, Batterie und Interface zum Endokard dar, welches vollständig im rechten Ventrikel verankert werden kann. Während der Nanostim LCP bereits 2013 die CE-Zertifizierung erhielt, erlangte der Micra TPS von Medtronic nach der CE-Zertifizierung 2015 in 2017 auch die FDA-Zulassung. Der Nanostim wurde durch Abbott als Aveir VR weiterentwickelt und hat die FDA-Zulassung in 2022 erhalten. Ein weiteres System, das WICS-LV-System (EBR), verwendet eine Stimulationssonde, die durch eine ebenfalls implantierte Steuereinheit kabellos angeregt wird.

Besonderer Entwicklungsbedarf besteht neben der sicheren Implantation und Extrahierbarkeit (Dislokationsgefahr, Einwachsen ins Gewebe) bei der Akkulaufzeit, um

Revisionen lange zu vermeiden. Bei genormten Konditionen (2.5 V @ 0.4 ms, 600 Ohm und konstanter Stimulation von 60 Beats/min) werden Batterielebensdauern von 9.8 (Nanostim) bzw. 4.7 Jahren (Micra) angegeben [7,8]. Wegen Batterieproblemen waren 2016 beim NanoStim LCP ein Rückruf und technische Änderungen notwendig (neu: Abbott Aveir VR).

- [1] Abraham WT, Stevenson L, Bourge RC et al. (2016). Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide to adjustment of chronic heart failure therapy: Complete follow-up results from the CHAMPION randomized trial. *The Lancet*, 387(10017), 453-461.
- [2] Leadley K. Implantable Sensors II: Endotronics, TCT 2017, Denver, 1.11.2017 (Vortrag)
- [3] Ahn HC, Delshad B (2016): An Implantable Pressure Sensor for Long-term Wireless Monitoring of Cardiac Function -First Study in Man. In: *J Cardiovasc Dis Diagn* 4 (4). DOI: 10.4172/2329-9517.1000252.
- [4] Hubbert L, Baranowski J, Delshad B, Ahn HC (2017): Left Atrial Pressure Monitoring With an Implantable Wireless Pressure Sensor After Implantation of a Left Ventricular Assist Device. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs)* : 1992) 63 (5), e60-e65. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000451.
- [5] <https://mems-iss.com/titan-wihm/> (Zugriff 05.11.2018)
- [6] Lobodzinski SS. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator (S-ICD). *Cardiol J*. 2011;18(3):326-31.
- [7] Bhatia N, El-Chami M (2018): Leadless pacemakers: a contemporary review. In: *Journal of geriatric cardiology : JGC* 15 (4), 249–253. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.04.002.
- [8] Sideris S; Archontakis S, Dilaveris P, Gatzoulis, KA, Trachanas K, Sotiropoulos I et al. (2017): Leadless Cardiac Pacemakers: Current status of a modern approach in pacing. In: *Hellenic journal of cardiology: HJC* 58 (6), S. 403–410. DOI: 10.1016/j.hjc.2017.05.004.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Die Auswahl der Forschungspartner und Unternehmen erfolgte als Teil der RESPONSE-Strategieentwicklung durch Systematisierung der zu bearbeitenden Problemstellungen, hierzu erforderlicher Kompetenzen und bestehender Unternehmensinteressen. Ausgewiesene Wissenschaftler aus den Ingenieur- und Naturwissenschaften sowie die Akteure aus den beteiligten Unternehmen sichern die wissenschaftliche, wirtschaftliche und klinische Translation entlang der gesamten Innovationskette. Durch die Nähe der industriellen Kooperationspartner zu den klinischen Anwendern innerhalb des RESPONSE-Konsortiums wurde die Schnittstelle zur medizinischen Bewertung weiter optimiert.

Das Forschungsvorhaben bezieht in einem multidisziplinären Ansatz die Expertise in komplementären Bereichen der Ingenieurwissenschaften und der Naturwissenschaften ein und konzentriert sich dabei auf die Phase mit hohem Innovationsbedarf in der vorwettbewerblichen Entwicklung zur Vorbereitung neuer Produktzyklen.

6. Verwendung der Zuwendung und erzieltes Ergebnis

Das Ziel des Forschungsvorhabens (FV) 16A bestand in der Nutzung von Möglichkeiten von Smart Implants in Diagnostik und Therapie zur Verbesserung von Implantatfunktionen. Im Besonderen sollen Aspekte der Miniaturisierung der Energieversorgung für aktive Implantate und damit verbundene Fragestellungen, Datenmanagement sowie struktur- und strömungsmechanische Aspekte von Implantaten im Blutstrom bearbeitet werden.

Wesentliche Beiträge des Teilvorhabens am IIB e.V. wurden dabei für die Entwicklung eines parametrischen Batterie-Modells geleistet. So wurden mit Hilfe experimenteller *in vitro* Untersuchungen Aussagen zur mechanischen und thermischen Belastung von

Herzschriftmachern und Herzschriftmacher-Komponenten ermöglicht. Parallel hierzu erfolgte die Entwicklung eines thermo-mechanischen Modells zur Simulation von Herzschriftmacher-Komponenten.

Ein weiterer Schwerpunkt innerhalb des Teilvorhabens am IIB e.V. bestand in der systematischen Optimierung des Designs langzeitimplantierbarer Drucksensoren für das hämodynamische Monitoring. So erfolgten numerische strömungsmechanische Simulationen zur Bewertung des Thromboserisikos derartiger Implantate sowie Design-Parameterstudien im Hinblick auf eine Minimierung des Thromboserisikos. Parallel hierzu wurden Methoden für die experimentelle Validierung der numerischen Strömungssimulationen entwickelt. In diesem Zusammenhang kam das laseroptische Strömungsmessverfahren PIV (engl. Particle Image Velocimetry) zur Anwendung.

7. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Das vorliegende Vorhaben ist durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert worden. Die Verwendung der Fördermittel ist im zahlenmäßigen Nachweis detailliert dargestellt.

8. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die Notwendigkeit der finanziellen Zuwendung ergab sich aus der Tatsache, dass die geplanten Projektarbeiten einen hohen finanziellen Aufwand für personelle und sächliche Ressourcen erforderten. Durch die Ansiedelung des Projektes im vorwettbewerblichen Bereich konnte das wirtschaftliche Risiko bei dem damaligen Status der Entwicklung nicht von den beteiligten Partnern allein getragen werden. Auf dem Gebiet der Implantattechnologie besteht ein erhebliches wissenschaftlich/technisches Forschungs- und Entwicklungsrisiko. Es bestanden jedoch hohe Chancen, die Ergebnisse des Gesamtvorhabens in wirtschaftliche verwertbare Ergebnisse zu überführen.

Die technischen Voraussetzungen und vorhandenen Erfahrungen wurden bereits von den beteiligten Partnern unter Beweis gestellt. Die strategische Ausrichtung und der wissenschaftlich-technologische Fokus der an RESPONSE beteiligten Akteure boten bei den bekannten Risiken überdurchschnittliche Chancen zur Erbringung entscheidender Impulse bei der Gestaltung der Implantatforschung und -entwicklung.

Die Möglichkeit einer Förderung der Projektaktivitäten durch die EU wurde im Vorfeld geprüft. Zum damaligen Zeitpunkt war keine passende Ausschreibung offen oder angekündigt und damit die Möglichkeit der Förderung durch die EU nicht gegeben. (<http://ec.europa.eu/research/participants/portal/desktop/en/opportunities/h2020/index.html>, März 2018). An den beteiligten Forschungseinrichtungen standen für das Vorhaben keine Mittel der Grundfinanzierung zur Verfügung.

9. Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

Aufgrund der hohen Aktualität der Fragestellungen bestand und besteht hohes Potential für die wissenschaftliche Verwertung der im Vorhaben erzielten Ergebnisse. Die wissenschaftliche Verwertung der Ergebnisse des vorliegenden Teilvorhabens basiert vorwiegend auf den folgenden Maßnahmen:

- Anmeldung von Schutzrechten auf technische Innovationen, Technologien oder Prozesse
- Präsentation der Forschungsergebnisse auf nationalen und internationalen Fachtagungen
- Diskriminierungsfreie Veröffentlichungen in nationalen und internationalen Fachzeitschriften
- Aus- und Weiterbildungen sowie Graduierungen von Nachwuchswissenschaftlern.

Dabei wurden insbesondere gemeinsame, einrichtungsübergreifende Verwertungsmaßnahmen, wie bspw. gemeinsame Publikationen in wissenschaftlichen Fachzeitschriften, gemeinsame Tagungsbeiträge oder gemeinsame Schutzrechtsanmeldungen, angestrebt. Forschungsleistungen werden durch die Forschungseinrichtungen für weiterführende Projekte und Kooperationen angeboten.

Im Rahmen des vorliegenden Teilvorhabens des IIB e.V. war keine direkte wirtschaftliche Verwertung vorgesehen. Vielmehr wurden wissenschaftlich-technologische Grundlagen für Implantatinnovationen geschaffen, um eine wirtschaftliche Verwertung zu ermöglichen.

Die innerhalb des Forschungsvorhabens generierten Forschungsergebnisse ermöglichen mittelfristig, d.h. mit einem Zeithorizont von ca. fünf Jahren, eine Kompetenzsteigerung im Bereich von Smart Implants in Diagnostik und Therapie. Die Projektergebnisse ergeben im Zusammenhang mit den beteiligten Wirtschaftsunternehmen und Forschungseinrichtungen langfristig Möglichkeiten zur Sicherung und zum Ausbau von Hochtechnologie-Arbeitsplätzen entlang der gesamten medizintechnischen Wert-schöpfungskette. Es wurden entscheidende Impulse für die nachhaltige Etablierung eines Medizintechnik-Clusters in der Förderregion gesetzt.

10. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

Im Rahmen der Durchführung des Forschungsvorhabens sind keine kritischen Ergebnisse Dritter bekannt geworden, welche den Erfolg des Projektes gefährden.

11. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse

Publikationen im Berichtszeitraum

Referierte Veröffentlichungen

- [1] Pfensig S, Tautorat C, Grossmann S, Grabow N, Schmitz KP, Siewert S. Comparison of temperature mapping methods for experimental validation of numerical heat transfer analysis of biomaterials and medical devices. *Current Directions in Biomedical Engineering*. 2021;7(2):640-643. DOI: 10.1515/cdbme-2021-2163
- [2] Kurzhals A; Brandt-Wunderlich C; Schmitz K-P; Grabow N; Schmidt W. Systematic morphological characterization of sub-visible particles generated from cardiovascular devices using dynamic image analysis. In: *Current Directions in Biomedical Engineering*. 2021;7(2):617-620. DOI: 10.1515/cdbme-2021-2157

Abgeschlossene studentische Arbeiten, Doktorarbeiten und Habilitationen

- [1] Pilz, N. Entwicklung experimenteller und numerischer Methoden für die thermo-mechanische Analyse von Implantatkomponenten zur Elektrostimulation des Herzens. Studienarbeit, Studiengang Biomedizinische Technik, 2021

12. Anhang zu Punkt 6 – Ausführliche Darstellung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ereignisse

AP 1 Parametrisches Batteriemodell

AP 1.4 B Experimentelle *in vitro* Untersuchungen von Herzschrittmachern und Herzschrittmacher-Komponenten

Innerhalb des Arbeitspaketes wurden Arbeiten zur experimentellen Untersuchung des Einflusses lokaler thermischer Beanspruchungen auf Implantat-Batterien und -Komponenten durchgeführt. Zur Messung oberflächlicher Erwärmungen bzw. Temperaturen von Werkstoffen können dabei verschiedene Verfahren eingesetzt werden. Es wird zwischen kontaktbasierten und strahlungsbasierten Temperaturmessverfahren unterschieden.

In einem ersten Ansatz wurde mit Hilfe von Mikrothermoelementen mit einem Messpunkt von 0,39 mm (5TC-TT-KI-36-1M, Omega, Deckenpfronn, Deutschland), einem kontaktbasierten elektrischen Messverfahren, die oberflächliche Wärmeausbreitung infolge einer lokalen thermischen Beanspruchung für verschiedene Werkstoffe ermittelt. Der Aufbau des Laborversuches ist in Abb. 1A veranschaulicht. Es erfolgte ein lokaler oberflächlicher Wärmeeintrag in den Werkstoff von 150°C für eine Dauer von 300 Sekunden. Drei Thermoelemente wurden zur Messung der lokalen Temperatur im zeitlichen Verlauf, in

definierten Abständen zum Punkt der lokalen thermischen Belastung, genutzt. Die Auswertung der Ergebnisse veranschaulicht die fortschreitende Wärmeausbreitung auf der Werkstoffoberfläche (vgl. Abb. 1B). Im Rahmen der durchgeführten Arbeiten wurde die Wärmeausbreitung unterschiedlicher metallischer Werkstoffe, bspw. Kupfer mit einer Reinheit von 99,9% oder Titan, analysiert.

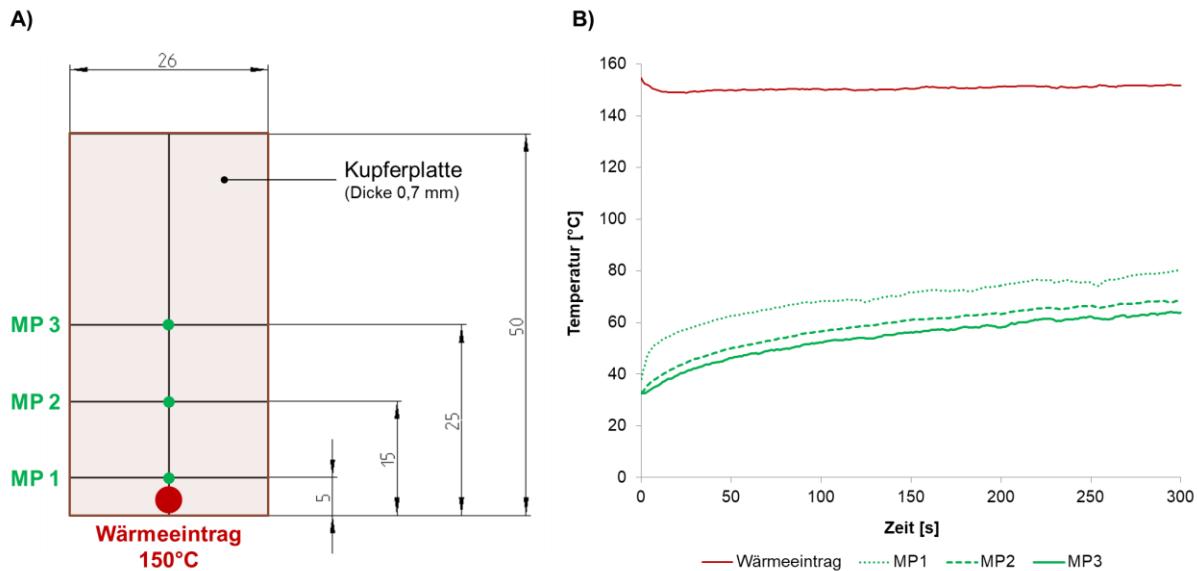


Abb. 1: A) Grafische Darstellung des Laborversuchsaufbaus zur Messung der Wärmeausbreitung in einem Kupferblech (Abmaße 26 mm x 50 mm) mit Hilfe von Mikrothermoelementen; B) Ergebnisse der Temperaturmessungen dargestellt als Zeit-Temperatur-Verlauf für drei Messpunkte mit definierten Abständen vom Punkt der lokalen thermischen Belastung von 150°C für 300 Sekunden.

Darüber hinaus wurde die Thermografie als strahlungsbasiertes Temperaturmessverfahren zur experimentellen Analyse der Wärmeausbreitung innerhalb des Werkstoffes Titan eingeführt. Unter Anwendung eines Infrarot Thermografie-Kamerasystems (VarioCam HDx head 675 GW/ 20 mm, InfraTec GmbH, Dresden, Deutschland) erfolgte die Aufzeichnung der oberflächlichen Werkstoff erwärmung an definierten Punkten über einen Zeitraum von 300 s. Zuvor wurde die Oberfläche des Werkstoffes mit einer mattschwarzen Beschichtung versehen, um metallische Reflexionen zu vermeiden, welche zu verfälschten Messergebnissen führen. Die Auswertung erfolgte unter Anwendung der Software IBRIS 3.1 plus (InfraTec GmbH, Dresden, Deutschland). Der Laboraufbau zur strahlungsbasierten Temperaturmessung ist in Abb. 2 dargestellt.

Die durchgeführten Untersuchungen zeigen ein für die verschiedenen Werkstoffe charakteristisches Wärmeleitfähigkeitsverhalten, welches reproduzierbar abgebildet werden konnte.

Abschließend erfolgt die Anwendung der aufgebauten Verfahren auf relevante Implantat-Komponenten. In diesem Zusammenhang wurden Herzschrittmachergehäuse-Komponenten sowie die Batterie analysiert, mit dem Ziel systemrelevante Grenztemperaturen nicht zu überschreiten.

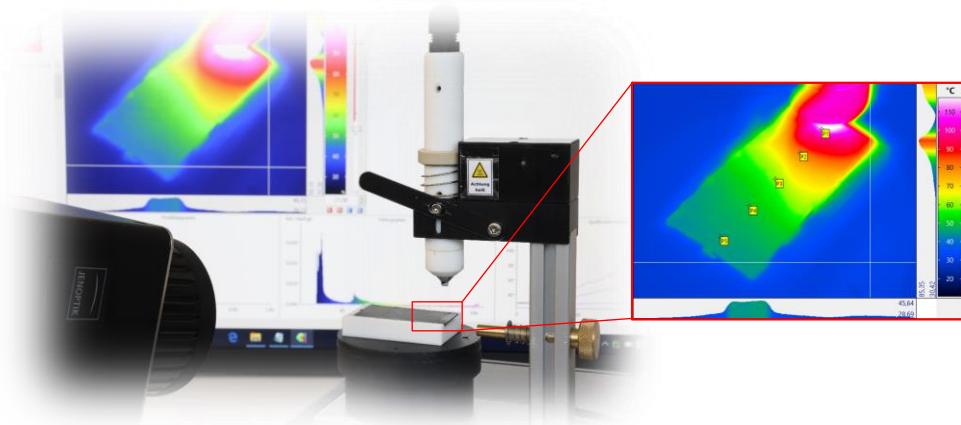


Abb. 2: Thermografie als strahlungsbasiertes Temperaturmessverfahren zur experimentellen Analyse der Wärmeausbreitung innerhalb eines Werkstoffes; Laboraufbau zur Analyse der Wärmeausbreitung in einer Titanplatte und Auswertung über benutzerdefinierte Messpunkte P1-P5.

Innerhalb der Projektlaufzeit wurden regelmäßige Telefonkonferenzen mit den Projektpartnern IBMT und BIOTRONIK durchgeführt. Die Ergebnisse dienten u.a. der experimentellen Validierung von numerischen Analysen zur Untersuchung der Wärmeausbreitung innerhalb von Batterie- und Implantatkomponenten zur Elektrostimulation des Herzens (AP1.4C).

AP 1.4 C Numerische thermo-mechanische Simulationen von Herzschrittmacher-Komponenten

Im Rahmen des Arbeitspaketes erfolgte die Erstellung eines Finite-Elemente (FE)-Modells für die numerische Analyse der Wärmeausbreitung innerhalb definierter Bauteil-Geometrien durchgeführt. Die experimentelle Validierung des erstellten FE-Modells wiederum erfolgt innerhalb von AP 1.4B. Zunächst wurde ein FE-Modell in der Simulationssoftware Abaqus/CAE 2020 aufgebaut, welches die Berechnung der Wärmeausbreitung in einem beispielhaften Kupferblech mit den Abmaßen 26 mm x 50 mm sowie einer Dicke von 0,7 mm ermöglichte. Im Anschluss an die Implementierung der Blech-Geometrie erfolgte die Definition der Materialeigenschaften. Hierbei waren Angaben zur Dichte, zur Wärmeleitfähigkeit und zur spezifischen Wärmekapazität des Werkstoffes erforderlich. Anschließend erfolgte die Definition eines transienten Berechnungsschrittes, mit welchem die Wärmeausbreitung im Material über 180 Sekunden ermittelt werden kann. Es wurde zudem eine strukturierte Vernetzung der Blechgeometrie mit DC3D8-Elementen („8-node linear heat transfer brick“) vorgenommen. Die Definition der Randbedingungen umfasste die Angabe einer initialen Bauteiltemperatur von 23°C (Raumtemperatur) und die Festlegung einer lokalen thermischen Belastung in einem definierten Bauteilbereich mit 150°C. Darüber hinaus wurden Effekte der Konvektion als Interaktions-Randbedingungen berücksichtigt und definiert.

Unter Berücksichtigung relevanter Rand- und Kontaktbedingungen erfolgte die numerische Berechnung der Bauteilerwärmung und Auswertung der Temperaturverläufe an definierten Knoten-Messpunkten (POI 1 bis POI 5), vgl. Abb. 2. Aufbauend auf den durchgeführten Analysen erfolgte die vergleichende Gegenüberstellung der numerischen Analysen mit der experimentellen Validierung mittels kontakt- und strahlungsbasierter Temperaturmessverfahren (AP 1.4A). Dabei zeigt die numerisch berechnete zeitabhängige Temperaturänderung an den fünf definierten Messpunkten durchweg höhere Werte im Vergleich zu den experimentell ermittelten Daten. Beide Temperaturmessverfahren stellten sich als geeignet für die Validierung numerischer Berechnungen zur Wärmeausbreitung in Biomaterialien dar.

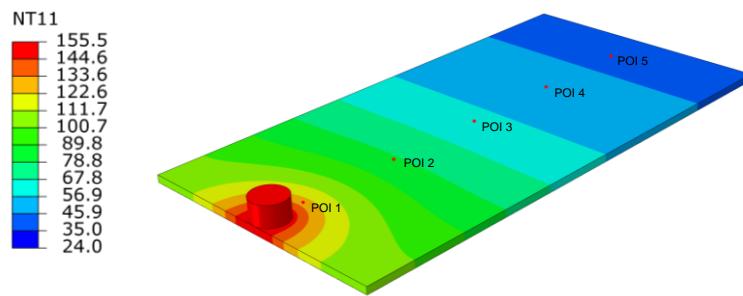


Abb. 3: Numerische Berechnung der Erwärmung einer Titanoberfläche und Auswertung der Temperaturverläufe (NT11 in °C) an definierten Knoten-Messpunkten (POI 1 bis POI 5).

Die Arbeitspunkte 1.4B und 1.4C sind unmittelbar miteinander verknüpft, da mit den innerhalb von AP 1.4B ermittelten Ergebnisse eine experimentelle Validierung der innerhalb von AP 1.4C durchgeführten numerischen Analysen erfolgte, welche wiederum Ergebnisse mit Designempfehlungen für implantierbare Herzschrittmacher für das Konsortium lieferten. Unter Anwendung der entwickelten Simulationsumgebung erfolgte weiterhin die numerische Berechnung der Erwärmung und Wärmeübertragung innerhalb eines Schrittmachergenerators für konventionelle transvenöse Herzschrittmachersysteme unter verschiedenen Lastszenarien. Diese umfassten die Analyse der Erwärmung eines Batterieersatzmodells durch Wärmeeintrag am Gehäuse sowie die Erwärmung eines Gehäuses durch Wärmeeintrag am Batterieersatzmodell. Darüber hinaus wurde die Wärmeübertragung durch Komponenten, welche Gehäuse und Batterie miteinander verbinden, untersucht. Die ermittelten Ergebnisse dienten als Grundlage zur Simulation anwendungsrelevanter Lastfälle, wie bspw. dem Schweißen des Batteriegehäuses sowie dem Kurzschlusszenario unter Implantatbelastung. Es wurden Parameteroptimierungen, bspw. hinsichtlich der Gehäusewandstärke durchgeführt. Die erzielten Erkenntnisse dienen dem Konsortium als Designempfehlungen für implantierbare Herzschrittmacher.

AP 4 Optimierung von Energiequellen und Energiemanagement von Implantaten

AP 4.4 A Strömungsmechanische Designoptimierung an langzeitimplantierbaren Drucksensoren zur Bewertung des Thromboserisikos

Zur Bewertung des Thromboserisikos langzeitimplantierbarer Drucksensoren (PAPS) mittels numerischer strömungsmechanischer Simulationen wurden im Rahmen des Vorhabens Konzeptionierungen zum Aufbau des numerischen Modells vorgenommen (Abb. 4).

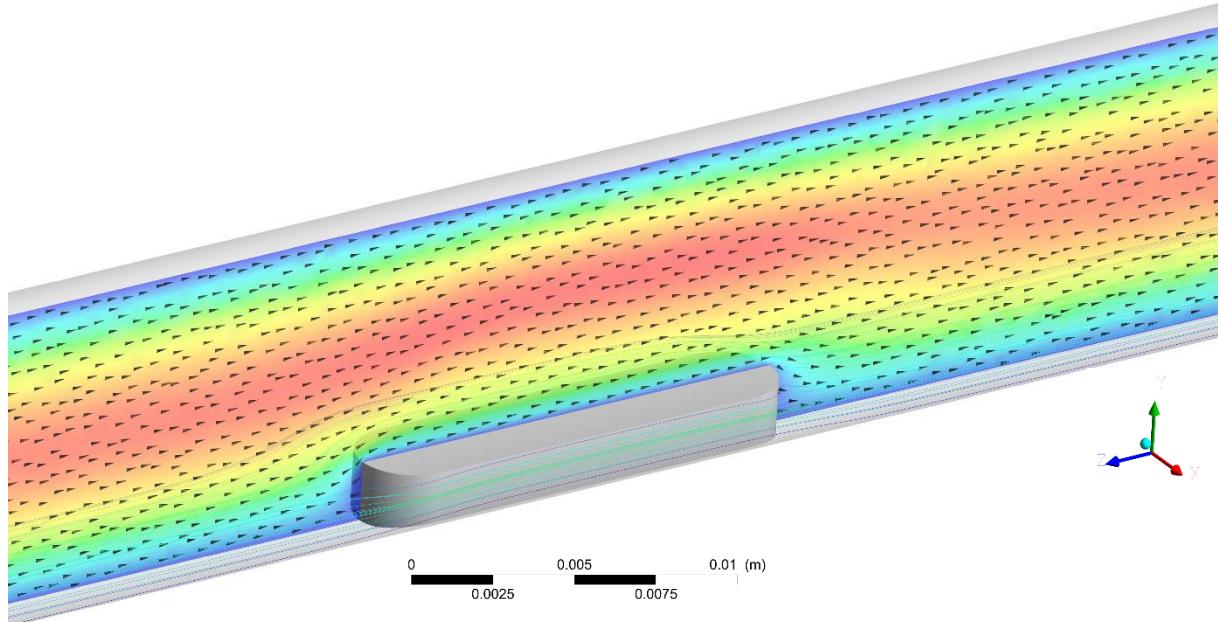


Abb. 4: Konturplot der auftretenden Geschwindigkeiten bei der Umströmung des PAPS in der Nachbildung einer Pulmonalarterie mit ANSYS Fluent.

Ziel des Arbeitspaketes war es, eine Designoptimierung der PAPS hinsichtlich eines geringeren Thromboserisikos vorzunehmen. Zum Aufbau des numerischen Modells wurde eine Konzeptionierung durchgeführt, welche die geometrische Umgebung, die physikalische Modellierung (bspw. Materialgesetze und Turbulenzbedingungen) und die Randbedingungen beinhaltet. Die Anatomie der Pulmonalarterie sollte in der geometrischen Umgebung abgebildet werden. Dafür wurden vorerst Einlass- und Auslassdurchmesser festgelegt. Zur physikalischen Modellierung sollte der nicht-newtonsche Charakter des Blutes mit Hilfe eines geeigneten Viskositätsmodells berücksichtigt werden. Außerdem wurden auftretende Turbulenzen bei der Durchströmung der Pulmonalarterie mit einem passenden Turbulenzmodell aufgelöst, das die Transition zwischen laminarer und turbulenter Strömung möglichst gut abzubilden vermochte. Die Strömungscharakteristiken wurden durch die Randbedingungen definiert – am Einlass mit einer Volumenstromrandbedingung und am Auslass mit einem Referenzdruck. An den Gefäßwänden wurde die Haftbedingung berücksichtigt.

Eine Auswahl geeigneter Kennzahlen zur Bewertung des Thromboserisikos für den PAPS erfolgte unter Berücksichtigung der Arbeiten innerhalb des RESPONSE Forschungsvorhabens

12 (AP3.2) und des Transfervorhabens 2 (AP1.6). Die Thrombozytensensibilisierung, als biomechanischer Prädiktor für die Entstehung einer Thrombose, wird durch das Auftreten unphysiologischer Scherraten quantifiziert. Eine Aggregation der Thrombozyten aufgrund der Entstehung von Stagnationsbereichen, kann durch die zeitgemittelte Wandschubspannung an den Gefäßwänden im Umfeld des PAPS quantifiziert werden. Basierend auf diesen Kennzahlen wurde eine strömungsmechanische Optimierung des PAPS vorgenommen.

Basierend auf den konzeptionellen Vorarbeiten wurden numerische strömungsmechanische Simulationen zur Designoptimierung langzeitimplantierbarer Drucksensoren (PAPS) hinsichtlich des Thromboserisikos durchgeführt. Die vorerst stationären Simulationen wurden durch instationäre Simulationen erweitert, die durch einen zeitabhängigen Strömungsverlauf charakterisiert sind. Die Geschwindigkeit am Einlass des Modells basierte auf klinischen Daten in der Pulmonalarterie und wurde durch eine Fourier-Approximation in eine zeitabhängige Funktion überführt. Zur Designoptimierung wurden vier geometrische Modelle entwickelt, deren Thromboserisiko untersucht wurde. In Abb. 5 sind die Geschwindigkeitsprofile bei der Umströmung der unterschiedlichen PAPS Modelle während des maximalen Volumenstroms dargestellt.

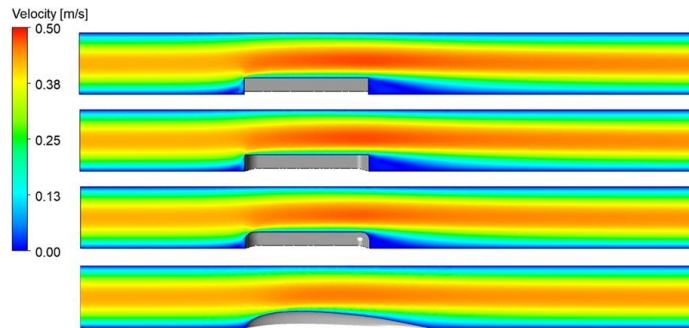


Abb. 5: Vergleich der Geschwindigkeitsprofile für die vier untersuchten PAPS Geometrien.

Als Vergleichsparameter zur Bewertung des Thromboserisikos dienten zunächst die zeitgemittelte Wandschubspannung (TAWSS) und der Oscillatory Shear Index (OSI), die einen Rückschluss auf die Entstehung von Stagnationsbereichen und die damit einhergehende Aggregation von Blutbestandteilen erlauben. Die Ergebnisse der zeitgemittelten biomechanischen Prädiktoren sind in Abb. 6 dargestellt.

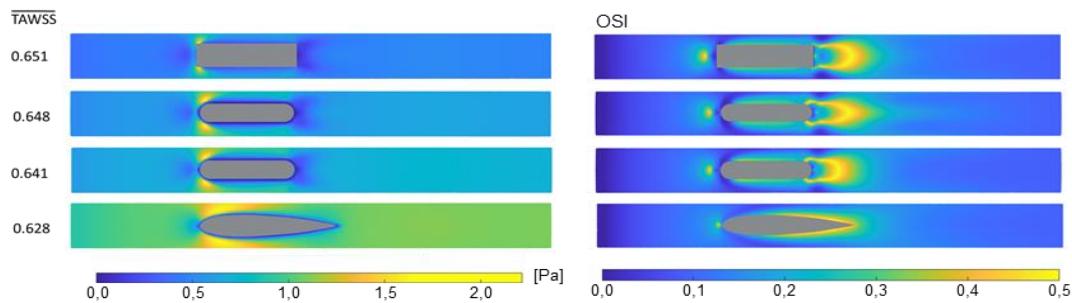


Abb. 6: Zeitgemittelte Wandschubspannung (TAWSS) und Oscillatory Shear Index (OSI) zur Bewertung des Thromboserisikos eines PAPS.

Die durchgeführten numerischen Untersuchungen lieferten wertvolle Hinweise zum Implantatdesign. So konnte durch eine strömungsmechanisch optimierte Anpassung des PAPS-Designs von einem Quader als Referenzgeometrie zu einem tragflügelähnlichen Sensordesign die Fläche an der Gefäßwand, in der geringe TAWSS-Werte und OSI-Werte um 0,5 (stark oszillierende Strömung) auftreten, um bis zu 71% verringert werden, siehe Tab. 2.

Tab. 2: Quantitative Auswertung der kritischen Fläche, auf welcher Strömungsstagnationsbereiche als strömungsmechanischer Prädiktor des Thromboserisikos von PAPS auftreten.

	Design 1	Design 2	Design 3	Design 4
Akrit in m^2	3,05E-05	2,68E-05	2,22E-05	8,8E-06
Prozentuale Differenz *	-	-12%	-27%	-71%

*...bezogen auf das Referenzdesign 1

AP 4.4 B Entwicklung von Methoden für die experimentelle Validierung numerischer Strömungssimulationen an langzeitimplantierbaren Drucksensoren

Für die Validierung strömungsmechanischer Simulationen ist es unerlässlich, das Strömungsfeld experimentell zu bestimmen. Dabei ist es essenziell, den Charakter der Strömung im Validierungsexperiment ausreichend genau abzubilden und dabei gleichzeitig allgemein genug zu halten, um das Validierungsexperiment auf verschiedene strömungsmechanische Simulationen langzeitimplantierbarer Drucksensoren zu adaptieren. Da die Blutströmung in der Pulmonalarterie einen hochgradig instationären Charakter aufweist, wurde zur Validierung ein oszillierendes Strömungsprofil in einem Rohrquerschnitt mit einer analytisch berechenbaren Näherungslösung verwendet. Zur Erzeugung des oszillierenden Strömungsprofils wurde ein Prüfstand mit einer digitalen Kolbenpumpe verwendet. Zusätzlich müssen zur Validierung numerischer Strömungssimulationen die Materialeigenschaften des Fluids übereinstimmen, weshalb die Viskosität des experimentell verwendeten Gemisches auf die repräsentative Viskosität von Blut mit $\nu = 3,5 \text{ cSt}$ angepasst wurde.

Zur Messung des Strömungsfeldes eignet sich ein laseroptisches Messverfahren, wie die Particle Image Velocimetry (PIV). Die Anwendung dieser Messmethode erfordert jedoch einen optischen Zugang zum Strömungsfeld ohne optische Verzerrungen. Aus diesem Grund wurde das experimentell verwendet Fluid an den Brechungsindex des umgebenen Materials angepasst. Die Adaptation des Gemisches, bestehend aus Glycerin und einer 0,9%-igen Natriumchloridlösung, erfolgte für unterschiedliche Massenverhältnisse, bis der entsprechende Brechungsindex mit einem ABBE Refraktormeter festgestellt werden konnte. Mit der PIV-Methode werden die Geschwindigkeitsvektoren in der Strömung über eine Kreuzkorrelation von Partikelverschiebungen berechnet. Die Methode erfordert also die Hinzugabe von Streupartikeln im Mikrometerbereich, die der Strömung verlustfrei folgen und von CMOS-Kameras detektiert

werden können. Die Auswahl geeigneter Streupartikel erfolgte anhand lichtmikroskopischer Untersuchungen in denen die Fluoreszenz des Farbstoffes sowie die Größe der Partikel gemessen werden konnten, vgl. Abb. 7.

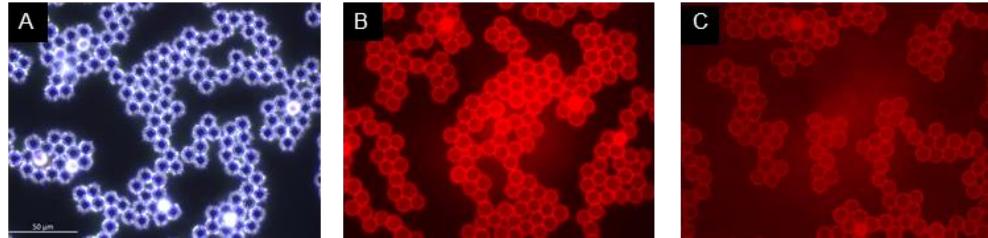


Abb. 7: Charakterisierung von Streupartikeln unter licht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahmen zur Bewertung der Partikelgröße und Fluoreszenzintensität.

Mit geeigneten fluoreszierenden Streupartikeln konnten Aufnahmen der Partikelverschiebung innerhalb kurzer Zeitabstände erfolgen, aus denen anschließend ein Geschwindigkeitsfeld rekonstruiert werden konnte. Dazu wurden die aufgenommenen Partikelbilder in Auswerteeinheiten (engl. Interrogation Areas, IA) zerlegt und für jede IA ein gemittelter Geschwindigkeitsvektor berechnet. Um valide Ergebnisse zu generieren wurde eine Mindestanzahl von sechs Partikeln pro IA vorausgesetzt. Aufgrund der zeitlich veränderlichen Strömung des oszillierenden Geschwindigkeitsprofils wurden phasengemittelte Aufnahmen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. Exemplarische Ergebnisse des Geschwindigkeitsprofils und der analytischen Lösung der oszillierenden Strömung sind in Abb. 8 dargestellt.

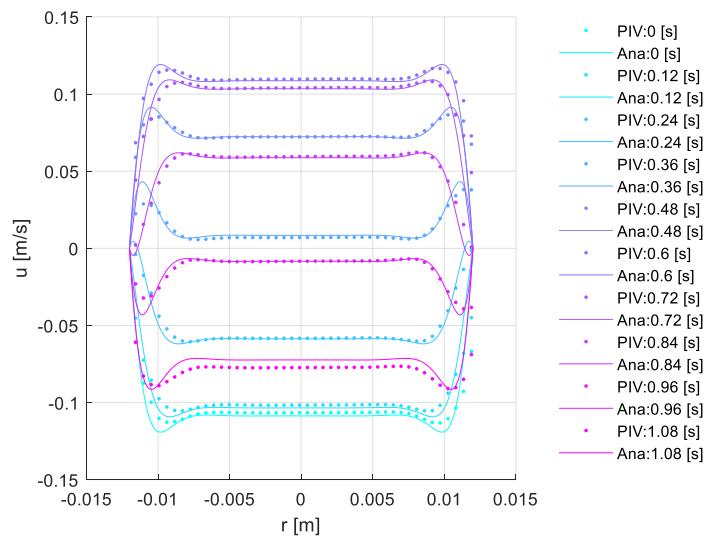


Abb. 8: Zur Validierung mit PIV gemessene zeitlich veränderliche Geschwindigkeitsprofile (gepunktet) mit einer Wormersley-Zahl von 16,7 im Vergleich zur analytischen Lösung (durchgezogen)

Basierend auf der entwickelten Validierungsmethode konnten experimentelle PIV-Analysen als Grundlage für die Validierung numerischer Strömungssimulationen genutzt werden.

