



Physikalisch-Technische Bundesanstalt
Nationales Metrologieinstitut

Mit Metrologie
in die Zukunft

Herausforderung Medizin



Herausforderung Medizin

komplex – individuell – quantitativ – interdisziplinär – kooperativ

Medizinische Messungen haben in der PTB eine lange Tradition, aber eine noch viel größere Zukunft – stellt doch die Entwicklung hin zu einer quantitativen und individualisierten Medizin große Herausforderungen an die Messtechnik. Genau, verlässlich, Vertrauen schaffend müssen die Messungen sein. Hier hat die PTB ihre Kernkompetenz, sie sichert die Rückführbarkeit bei vielen wichtigen Messverfahren, die etwa von der In-vitro-Diagnostika-Verordnung der EU, aber auch vom deutschen Medizinproduktegesetz verlangt werden. Dabei ist die PTB mit ihren Messmöglichkeiten weltweit führend. Nach dem Mess- und Eichgesetz ist sie die einzige benannte Stelle in Deutschland für die Baumusterprüfung von Schallpegelmessgeräten. Eine starke Rolle mit gesetzlichem Auftrag spielt die PTB auch in der Dosimetrie. Unverzichtbar ist die Metrologie für eine der wichtigsten Entwicklungen in der Medizin: den Trend zu immer mehr quantitativen Messungen. Hier ist die PTB an vorderster Forschungsfront dabei, etwa im Bereich der quantitativen Magnetresonanztomografie. Das Ziel ist es, die Messungen immer verlässlicher und nachvollziehbarer zu gestalten. In diesem ausgesprochen komplexen, interdisziplinären Gebiet sind intensive Kooperationen und gegenseitige Anregungen aller Beteiligten essenziell. Daher wünscht sich die PTB, dass ihre bereits bestehenden, guten Kontakte zu Ärzten, Kliniken und der medizintechnischen Industrie noch weiter intensiviert werden. Bitte zögern Sie nicht, Kontakt zu uns aufzunehmen!

Vorsorge

Gut hören bis ins hohe Alter

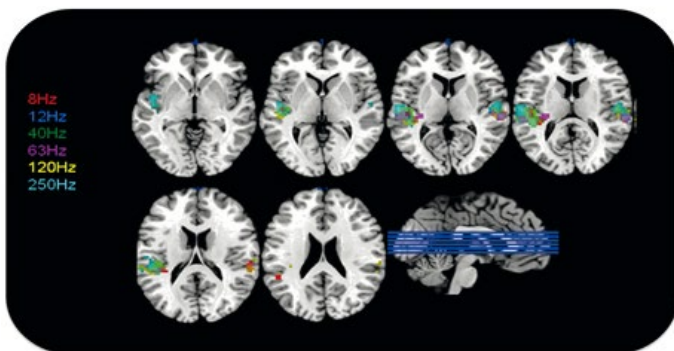
Auf dem Weg zu einer auf den individuellen Menschen zugeschnittenen Medizin spielt die Akustik eine Vorreiterrolle, geht es ihr doch schon lange darum, quantifizierbare Messdaten in einem ausgesprochen individuellen und altersabhängigen Bereich zu etablieren. So hat die PTB in einem europäischen Projekt einen Ohrsimulator mitentwickelt, der Hörtests an Neugeborenen deutlich verbessert und die Anwendung spezifischer Hörschwellen für alle Altersgruppen ermöglicht. Gerade in einer älter werdenden Gesellschaft spielt der Schutz des Gehörs eine zunehmend wichtige Rolle, insbesondere auch deshalb, weil Hörverlust mit Kontaktverlust und erhöhter Einsamkeit einhergeht. Eine wichtige Aufgabe ist auch der Schutz vor Lärm, den die europäische Umweltagentur als wachsendes Umweltproblem einstuft und dessen Messung gesetzlichen Vorgaben entsprechen muss. Die PTB ist in Deutschland die einzige benannte Stelle für Baumusterprüfungen von Schallpe-

gel messenden Geräten nach Mess- und Eichgesetz bzw. -Verordnung. Nach dem Medizinproduktegesetz ist die PTB weiterhin zuständig für die Einheitlichkeit des Messwesens und die Rückführung von Prüfmitteln – auch auf dem Gebiet des Ultraschalls, wo sie die nationalen Normale vorhält und Kalibrierungen etwa von Hydrophonen durchführt. Bei all diesen Aufgaben geht es um die Sicherheit von Patienten und Anwendern von Ultraschall, etwa Ärzten, und darum, die vorhandene metrologische Infrastruktur zu stärken. Am anderen Ende des Hörspektrums, beim Infraschall, der von diversen Umweltfaktoren hervorgerufen werden kann, muss diese Infrastruktur erst aufgebaut werden, und die Akustikexperten sehen noch viel Forschungspotenzial.

Diagnostik und Therapie

Neue Sensoren für biomagnetische Signale

MEG und MKG (Magnetenzephalografie bzw. -kardiografie) messen die extrem kleinen Magnetfelder, die von den Strömen im Gehirn und im Herzen erzeugt werden. Dazu nutzt man schon seit Jahrzehnten SQUIDs (supraleitende Quanteninterferenzeinheiten), die aufwendig mit Helium gekühlt werden müssen. Die neuen optisch gepumpten Magnetometer (OPM), die in den letzten Jahren kommerziell verfügbar wurden, funktionieren bei Raumtemperatur. Bei ihnen ist es noch wichtiger, dass das Erdmagnetfeld und künstliche Magnetfelder mithilfe aufwendiger Schirmung ferngehalten werden. Auf diesem Gebiet ist die PTB weltweit führend. In ihrem Raum mit dem Namen BMSR2 in Berlin, dem magnetisch bestgeschirmten Raum der Welt, entwickelt sie unter anderem noch empfindlichere



Menschen können Infraschall wahrnehmen, wenn er laut genug ist – das ist eines der Ergebnisse von PTB-Untersuchungen, bei denen Akustiker mit Spezialisten für funktionale Magnetresonanztomografie zusammenarbeiteten. Welcher Mechanismus hinter der Wahrnehmung von Infraschall steckt, wird Thema zukünftiger Untersuchungen sein.

SQUIDs für den kombinierten Einsatz von MEG und Magnetresonanztomografie (MRT). Dies ermöglicht noch schärfere Bilder als die reine MRT und dient Ärzten zur Erforschung von Parkinson, Epilepsie und anderen neuro-psychiatrischen Erkrankungen mit dem Ziel einer verbesserten Diagnose und einer personalisierten Therapie. Für das stark wachsende Gebiet der optisch gepumpten Magnetometer baut die PTB gerade ein Labor auf, um die Kooperationen mit Ärzten und Kliniken weiter zu verstärken. Dass die Einbindung der Messexperten aus der PTB in die medizinisch-klinische Welt jetzt schon intensiv ist, zeigt auch die starke internationale Nutzung des DFG-Gerätezentrums „Metrologie für ultra-niedrige Magnetfelder“, zu dem der BSMR2 und weitere magnetisch geschirmte Räume der PTB gehören.



Messvorrichtung zur schnellen Überprüfung von SQUIDs und MEG

Laborwerte: wertvolle Krankheits-Indikatoren

Spätestens seit dem Beginn der Corona-Pandemie wissen die meisten Menschen, wie groß die Bedeutung von Laborwerten in der Medizin ist. Ein großer Teil aller medizinisch-diagnostischen Entscheidungen beruht auf der quantitativen Analyse der Konzentration von diagnostischen Markern in Körperflüssigkeiten. In der Labormedizin müssen laut In-vitro-Diagnostika-Verordnung der EU alle Kontrollmaterialien metrologisch rückgeführt werden. Die PTB organisiert hier internationale Ringvergleiche, die für Messsicherheit sorgen. Weltweit führend ist sie mit ihren einzigartigen, international anerkannten Messfähigkeiten vor allem bei der Quantifizierung von Proteinen im Blutserum sowie der durchflusszytometrischen Zellzählung. Hier werden Zellen in Körperflüssigkeiten wie Blut, Urin oder Hirnflüssigkeit quantitativ mit hohem Durchsatz analysiert. Dies wird klinisch in großem Umfang in Hämatologie, Infektiologie und Immunologie sowie in der biomedizinischen Forschung eingesetzt. Eine große Bedeutung hat auch die Messung von Mineralsalzen, also Elektrolyten, im Blut. Einige von ihnen sind wichtige Biomarker für Nierensteine, Tumore, Osteoporose, Magengeschwüre und vieles mehr. Laut Richtlinie der Bundesärztekammer werden für die Qualitätssicherung labormedizinischer Messungen der Elektrolyte Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium und Chlorid rückführbare Messverfahren benötigt, die von der PTB bereitgestellt werden. Dasselbe gilt für eine ganze Reihe organischer Biomarker (z. B. die Stoffmengenkonzentrationen von Kreatinin, einem Laborparameter für die Nierenfunktion). Der rasante Fortschritt in Biomedizin und Biochemie hat viele neue

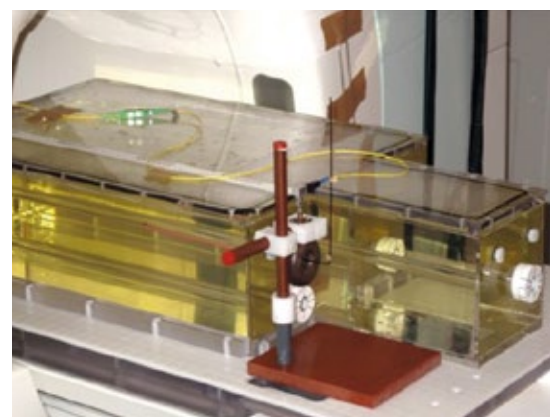
Ansätze und verbesserte Methoden für die medizinische Diagnose und Therapie hervorgebracht, ohne dass die Entwicklung zuverlässiger Messtechnik immer mithält. Hier liegt eine wichtige Zukunftsaufgabe für die PTB, vor allem im Bereich der Messverfahren rund um Proteine, Zellen und Nukleinsäuren (DNA, RNA). Die PTB trägt der Internationalität des Marktes, der Gesetzgebung und der Forschung Rechnung: Gemeinsam mit neun weiteren europäischen Instituten hat sie sich unter dem Dach von EURAMET, dem Zusammenschluss der nationalen Metrologieinstitute in Europa, zu einem Forschungsnetzwerk zusammengeschlossen, dem „European Metrology Network (EMN) for Traceability in Laboratory Medicine“.



Referenzmessverfahren zur Quantifizierung der Viruskonzentration auf der Basis von digitaler Tröpfchen-PCR eröffnen neue Möglichkeiten für die externe Qualitätssicherung medizinischer Laboratorien.

MRT – aber sicher!

Mit weltweit weit mehr als 100 Millionen Untersuchungen pro Jahr ist die Magnetresonanztomografie (MRT) das zweitwichtigste medizinische Bildgebungsverfahren (nach dem Röntgen). Die MRT liefert nichtinvasiv und ohne Strahlenbelastung scharfe dreidimensionale Bilder mit einer Auflösung bis in den Submillimeterbereich hinein. Dabei geht der Trend zu höheren Magnetfeldern. Sie ermöglichen schärfere Bilder, aber dabei steigt zwangsläufig die durch Hochfrequenz (HF) bedingte Erwärmung des Gewebes. Das könnte etwa bei den 8 bis 10 Prozent aller Europäer problematisch werden, die ein medizinisches Implantat im Körper tragen, etwa ein künstliches Hüftgelenk oder einen Herzschrittmacher. Daher müssen vor allem bei den neuesten 7-Tesla-Ultrahochfeld-MRTs, die sich zurzeit in der klinischen Testphase befinden, die auf den Patienten einwirkenden elektromagnetischen Felder verlässlich gemessen werden. Die PTB entwickelt hierfür Messgeräte, beispielsweise MR-kompatible Stromsensoren zur Überwachung der HF-Erwärmung bei drahtförmigen Implantaten oder spezielle MRT-sichere Vorrichtungen zur Erzeugung wohl-

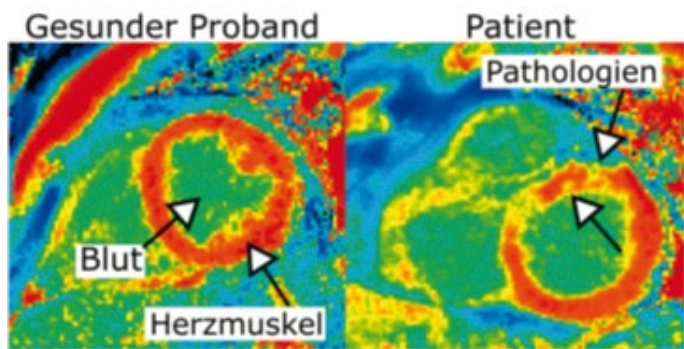


Torso-Phantom mit einem Draht in der „Schulter“ zusammen mit einem Stromsensor im 3-Tesla-MRT der PTB

definierter elektromagnetischer Felder für die In-situ-Kalibrierung von Messsonden. Mit den neuen Verfahren lassen sich die elektromagnetischen Felder rückführbar bestimmen. Dazu kommen spezielle Körperphantome sowie Simulationsmethoden für umfassende Sicherheitsbeurteilungen an MRTs zum Einsatz. So deckt die PTB das ganze Feld der Metrologie für die MRT-Sicherheit ab.

Wenn das MRT-Gerät selbst auswertet

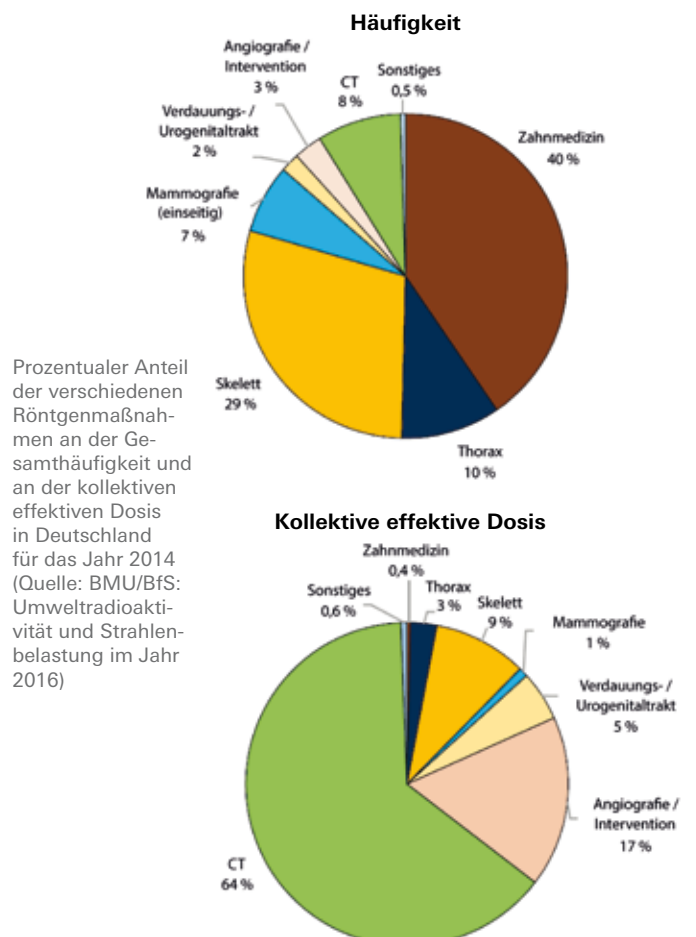
Die meisten MRT-Aufnahmen liefern qualitative Informationen. Sie brauchen das geschulte Auge des Radiologen, der Kontrastunterschiede erkennt und auf krankhaft veränderte Gewebeeigenschaften schließt. Bei der quantitativen Bildgebung dagegen ermittelt das Gerät selbst biophysikalische Parameter (z. B. die Geschwindigkeit des Blutflusses), die direkt für die objektive Bestimmung von Krankheiten genutzt werden können. Dies verbessert die Vergleichbarkeit von Untersuchungsergebnissen und erlaubt die Zusammenführung von Daten für multizentrale Studien. Quantitative MRT ist weltweit ein Trend in der Radiologie; große internationale Gesellschaften haben in den vergangenen Jahren Initiativen ins Leben gerufen, um diese Entwicklung zu unterstützen. Quantitative MRT spielt auch eine Rolle bei den Untersuchungen im Rahmen der NAKO-Gesundheitsstudie, Deutschlands größter Kohortenstudie, bei der 200 000 Menschen zwischen 20 und 69 Jahren zu ihren Lebensumständen und ihrer Krankheitsgeschichte befragt und medizinisch untersucht werden. An der Schnittstelle zwischen Industrie und klinischer Anwendung, in enger Kooperation mit Kliniken und MRT-Geräteherstellern, arbeitet die PTB daran, quantitative MRT-Aufnahmeverfahren noch genauer und verlässlicher zu machen. Beispiele sind die Entwicklung schnellerer Scans für 4-d-Flow-MRT, mit denen die quantitative Blutflussgeschwindigkeit während des Herzzyklus ermittelt werden kann, oder die Bestimmung der gewebespezifischen Relaxationszeit T1 zur Diagnose von Herzmuskelerkrankungen. Auch das Problem der Organbewegungen während der Atmung ist inzwischen gelöst. Jetzt werden die Atembewegungen des Patienten sehr genau erfasst und Bewegungsartefakte in den MRT-Bildern korrigiert. Damit sind genaue quantitative Einschätzungen etwa von Lebertumoren möglich, wobei der Patient während der Untersuchung frei atmen kann. In Zukunft wird quantitative MRT zunehmend von Bedeutung für die MR-geführte Strahlentherapie sein, ein noch recht neues und stark wachsendes Feld.



In der MRT dient die gewebespezifische Relaxationszeit T1 als quantitativer Marker. T1 beschreibt das zeitliche Verhalten der Kernspins nach der Anregung mit einem magnetischen Wechselfeld. Abbildung: T1-Karten des Herzens eines gesunden Probanden und eines Patienten

Auf die Dosis kommt es an

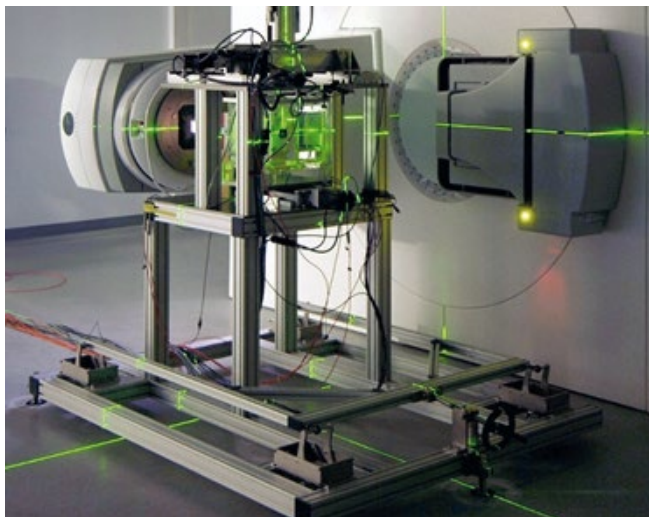
Rund 140 Millionen Röntgenuntersuchungen werden pro Jahr in Deutschland durchgeführt; damit entfällt auf Röntgen etwa 40 % der gesamten effektiven Jahresdosis der Bevölkerung durch ionisierende Strahlung aus natürlichen und zivilisatorischen Strahlenexpositionen. Entsprechend wichtig ist die Dosimetrie für die Qualitätssicherung in der Röntgendiagnostik und die Verpflichtung, eine ausreichende Bildqualität bei minimaler Strahlendosis zu erreichen. Die PTB ist sehr wichtig für die technische Qualitätssicherung in der Röntgendiagnostik: Sie stellt hier die grundlegende dosimetrische Messgröße, die Luftkerma, dar. Sie betreibt zahlreiche Referenzstrahlungsquellen für Kalibrierungen und Prüfungen in der konventionellen Röntgendiagnostik, der Computertomografie und insbesondere der Mammografie. Ein wichtiger Kunde für die PTB ist die Internationale Atomenergieagentur (IAEA) mit ihrem weltweiten Netzwerk aus Sekundärstandardlaboratorien, an dem mehr als 80 Länder beteiligt sind. Die PTB prüft in gesetzlichem Auftrag Diagnostikdosimeter, die für Abnahme und Konstanzprüfungen für medizinische Röntgendiagnostikeinrichtungen zur Untersuchung am Menschen verwendet werden und dem deutschen Mess- und Eichgesetz unterliegen. Dazu führt sie Baumusterprüfungen nach der Mess- und Eichverordnung durch, damit Dosismessungen in der Praxis verlässlich und somit die Patienten bestmöglich geschützt sind. Die PTB arbeitet federführend an relevanten internationalen und nationalen Normen mit, beispielsweise an solchen, die Referenzstrahlungen definieren oder Anforderungen an Dosismessgeräte festlegen. Bei ihrer Forschung



liegt ein Schwerpunkt auf den dosisintensiven Maßnahmen, etwa der Computertomografie, die bei 8 % aller röntgen-diagnostischen Untersuchungen eingesetzt wird, aber 64 % der kollektiven effektiven Dosis ausmacht (siehe Abbildungen). Die PTB entwickelt beispielsweise ein modernes und schnelles Verfahren der personalisierten CT-Dosimetrie. Ziel ist es, durch eine genaue Kenntnis der patienten- und scannerspezifischen CT-Dosis die Aufnahmeparameter patientenindividuell anzupassen, um so die Dosis zu senken.

Die richtige Energiedosis gegen den Tumor

Jährlich erhalten eine halbe Million Deutsche die Diagnose Krebs – Tendenz steigend; denn die Gesellschaft wird immer älter. Mehr als der Hälfte der Krebspatienten bekommt eine Strahlentherapie, entweder alleine oder in Kombination mit Chemotherapie oder Operation. Bei der Strahlentherapie wird mithilfe hochenergetischer ionisierender Strahlung die Erbsubstanz der Krebszellen geschädigt, sodass sie absterben. Dabei können gesunde Zellen in Mitleidenschaft gezogen werden. Um solche unerwünschten Nebenwirkungen möglichst zu vermeiden und den Heilungserfolg der Strahlentherapie zu maximieren, muss die durch die Strahlung in den Zellen deponierte Energie nahe an einem „optimalen“ Wert liegen, und die räumliche Verteilung der Strahlungsenergie im Patienten muss möglichst mit der Form des Tumors übereinstimmen. Beides ist mit modernen Methoden der Strahlentherapie, wie etwa der intensitätsmodulierten Strahlentherapie, der Strahlentherapie mit Protonen/Ionen oder der MR-bildgeführten Strahlentherapie (MRgRT) realisierbar; dabei kommt der präzisen Messung der durch die Strahlung deponierten Energie eine grundlegende Rolle zu. Sie wird durch die Messgröße „Energiedosis“ (Einheit Gray, Gy) charakterisiert. Mit den Primärnormalen der PTB kann diese Einheit mit der weltweit geringsten Messunsicherheit dargestellt und über die Kalibrierung von Sekundärnormalen weitergegeben werden. Letztendlich sind alle in deutschen Strahlentherapiekliniken hierfür verwendeten Dosimeter über eine lückenlose Kalibrierkette auf die Primärnormale der PTB rückführbar. Bei modernen Metho-



Messaufbau zur Kalibrierung von Dosimetern in Einheiten der Wasser-Energiedosis an einem der klinischen Linearbeschleuniger der PTB

den der Strahlentherapie müssen darüber hinaus spezielle Verfahren der Dosismessung angewendet werden; so muss z. B. bei der MRgRT der Einfluss des für die Bildgebung erforderlichen starken Magnetfeldes auf das Dosimeter berücksichtigt werden. In enger Kooperation mit nationalen und internationalen Partnern, wie z. B. anderen Metrologieinstituten, Forschungsinstituten oder Universitätskliniken, entwickelt die PTB Dosismessverfahren zur Anwendung in der modernen Strahlentherapie und stellt sie den Anwendern (den Medizinphysikern in den Kliniken) in Form von nationalen und internationalen Messvorschriften (Normen und Codes of Practice) zur Verfügung.

Digitalisierung im Gesundheitswesen

Modellbasierter Beobachter und maschinelles Lernen für gute Bilder

PTB-Wissenschaftler in Braunschweig und Berlin vergleichen und entwickeln moderne Verfahren zur Messung der Bildqualität von Röntgenbildern, etwa in der Computertomografie oder der Mammografie. Diese Verfahren müssen ein Maß für die Unsicherheit der ermittelten Bildqualität liefern und dabei objektiv und wirtschaftlich sein. Daher werden als Modell für den Patienten sogenannte Phantome und als Ersatz für Radiologen modellbasierte mathematische Beobachter (model observers) verwendet.



Für die Qualitätssicherung im Mammografie-Screening wurde in der PTB ein Verfahren entwickelt, das auf maschinellem Lernen basiert. Dabei wird die Kontrast-Detail-Kurve – als Maß für die Bildqualität – erstmals aus nur einem einzigen Bild bestimmt. Die neue Methode ist robust und präziser als die bisher eingesetzten Verfahren.

Bildqualitätsanalyse mit modellbasierten Beobachtern ist ein rapide wachsendes Forschungsfeld. Die PTB setzt etwa maschinelles Lernen (Deep Learning) ein, um sogenannte Kontrast-Detail-Kurven, die für Abnahme- und Konstanzprüfungen an Mammografie-Anlagen benötigt werden, auf besonders effiziente Weise zu bestimmen. Die für das Training des neuronalen Netzes benötigte große Bilddatenbank wurde mit einem an der PTB entwickelten Mammografie-Simulationsprogramm erzeugt. Sowohl die Verfahren, die auf maschinellem Lernen beruhen, als auch die „klassischen“ modellbasierten Beobachter werden mit dem Ziel entwickelt,

sie in absehbarer Zeit für Qualitätssicherung und Normung einsetzen zu können. Aus den Maßzahlen für Bildqualität und Dosis soll letztlich eine Zielgröße für die Optimierung der radiologischen Diagnostiken entwickelt werden – im Hinblick auf bestmögliche Bildqualität bei niedriger Dosis.

Herzensangelegenheit künstliche Intelligenz

Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Entsprechend hoch ist die Bedeutung von Untersuchungen mit dem Elektrokardiogramm (EKG). Mit der zunehmenden Einführung der Telemedizin, etwa zur Überwachung von Langzeit-EKGs, wird ihre Bedeutung noch wachsen. Automatische EKG-Interpretationsalgorithmen, die auf Deep Learning beruhen, können das medizinische Fachpersonal dabei erheblich entlasten. Doch bislang werden selbst Algorithmen, die eine exzellente Performance aufweisen, auf nicht-öffentlichen Datensätzen trainiert. Diese sind in der Regel nicht groß genug, um für diesen Zweck verlässlich zu sein. Zudem ist die Evaluierungsmethodik nicht standardisiert, was für eine mangelnde Vergleichbarkeit der Ergebnisse sorgt. Hier hat die PTB mit der Entwicklung einer großen, öffentlich zugänglichen Datenbank Abhilfe geschaffen. Sie enthält 21 837 sogenannte 12-Ableitungs EKGs von 18 885 Patientinnen und Patienten und ist der größte öffentliche klinische Datensatz dieser Art – etwa 40-mal größer als die bisher verwendete PTB Diagnostic Database. Die Datenbank liefert maschinenlesbare Befunde und über 70 verschiedene Erläuterungen zu den EKGs von bis zu zwei Kardiologinnen und Kardiologen. In dem Datensatz finden sich zudem viele Komorbiditäten und außerdem Daten von gesunden Patientinnen und Patienten, die in klinischen Datensätzen oft unterrepräsentiert sind. Auch unterschiedliche Signalqualitäten sind abgebildet. Die Datenbank ist somit optimal geeignet, um maschinelle Lernalgorithmen auf einem Real-World-Datensatz zu trainieren und zu evaluieren.

Koordinator des Lenkungskreises Medizin

Dr. David Auerbach
Arbeitsgruppe 3.12 | Optische Analytik
Telefon: (0531) 592-3102
E-Mail: david.auerbach@ptb.de

Mitglieder / fachliche Ansprechpartner

Dr. Jörn Stenger (Lenkungskreis-Vorsitz)
Mitglied des Präsidiums
Telefon: (0531) 592-3000
E-Mail: joern.stenger@ptb.de

Dr. Christian Koch
Leiter des Fachbereichs 1.6 | Schall
Telefon: (0531) 592-1600
E-Mail: christian.koch@ptb.de

Dr. Bernd Güttler
Leiter der Abteilung 3 | Chemische Physik
und Explosionsschutz
Telefon: (0531) 592-3010
E-Mail: bernd.guettler@ptb.de

Dr. Annette Röttger
Leiterin der Abteilung 6 | Ionisierende Strahlung
Telefon: (0531) 592-6010
E-Mail: annette.roettger@ptb.de

Prof. Dr. Tobias Schäffter
Leiter der Abteilung 8 | Medizinphysik und
metrologische Informationstechnik
Telefon: (030) 3481-7343
E-Mail: tobias.schaeffter@ptb.de

Die Inhalte dieses Infoblattes und weitere Informationen finden Sie im Internet unter www.ptb.de > Forschung & Entwicklung > Mit Metrologie in die Zukunft > Herausforderung Medizin



Physikalisch-Technische Bundesanstalt
Bundesallee 100
38116 Braunschweig

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Telefon: (0531) 592-3006
E-Mail: presse@ptb.de
www.ptb.de

Stand: 7/2020



Die Physikalisch-Technische Bundesanstalt, das nationale Metrologieinstitut, ist eine wissenschaftlich-technische Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie.

Foto Titelseite: ©Rido.Adobestock