



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Funktion eines enzymbasierten Glucosesensors und Modulation
der Genaktivität nach Insertion in die Ratte**

Autor: Anne Feger
Institut / Klinik: Zentrum für Medizinische Forschung
Doktorvater: Prof. Dr. N. Gretz

Ergänzend zu den Messungen mit konventionellen Messsystemen lassen kontinuierliche Glucosemessungen eine bessere Diabetes-Therapie und somit eine Reduzierung der Spätfolgen erwarten. Sie erfassen einen vollständigen Verlauf der Blutzuckerkonzentration. Alle aktuell auf dem Markt erhältlichen Glucosesensoren verstehen sich lediglich als Zusatz zu den üblichen Teststreifen-Messungen und sind nicht für den alleinigen Einsatz zur Therapieentscheidung zugelassen. Im Rahmen dieser Arbeit wird geklärt, ob ein neuentwickelter Glucosesensor (NTS) im Hinblick auf die Fixierung der GOD über die Laufzeit von 5 Tagen in der ISF ein der Blutglucose entsprechendes Messsignal liefert. Als Referenz wird nach Validierung des Geräts für die Spezies Ratte der Accu-Chek® Compact Plus verwendet. Neben Funktionstests (in vitro und in vivo) wird der Sensor auch auf seine Biokompatibilität hin untersucht, wobei Vergleiche zu HDPE und unverletzter Rattenhaut als Negativkontrolle mittels Affymetrix-Chips gezogen werden.

Die Messergebnisse der in vitro-Charakterisierung zeigen sowohl für Sensoren mit adsorptiv- als auch mit kovalent gebundener GOD eine gute Stabilität über die gesamte Laufzeit. Auch nach einer Beschichtung des Sensorschaftes mit MPC, die der Erhöhung der Biokompatibilität dient, sprechen beide Varianten schnell und exakt auf Änderungen der Glucosekonzentrationen an. Des Weiteren bietet der Überzug einen zusätzlichen Schutz vor unerwünschter Enzymausblutung.

In der Spezies Ratte werden beide Sensormodifikationen subkutan bis zu fünf Tagen getestet. Konzentrationsänderungen in den hypo- sowie hyperglycämischen Bereich werden mittels Glucoseprofilen induziert. Dabei wird der hyperglycämische Bereich vom NTS nicht vollständig erfasst. Allerdings bleibt noch zu klären, ob dies an der fehlenden Sensorfunktion bei sehr hohen Glucosewerten liegt oder durch eine Limitation des Versuchsmodells bedingt ist. Die vorhandene Funktion in hyperglycämischen Konzentrationen bei der in vitro-Charakterisierung spricht aber nicht für ein Unvermögen des Sensors. Den langsamer regulierten hypoglycämischen Bereich und normoglycämische Werte kann der NTS mit hoher Präzision wiedergeben. Die Sensoren laufen während der Versuchszeit mit einer guten Sensitivität und Spezifität und können die in der ISF widergespiegelten Blutglucosekonzentrationen entsprechend aufzeigen.

Anhand der Untersuchungen der mRNA kann eine, dem Kontrollmaterial HDPE entsprechende, Gewebeverträglichkeit beobachtet werden. Beide Materialien zeigen im Vergleich zu unbehandelter Rattenhaut mehr Genaktivitäten im Bereich der Wundheilung, allerdings sind diese Unterschiede vor allem durch die Gewebeverletzung während der Sensor- bzw. Kontrollmaterialimplantation bedingt. Streptozotocin induzierte, diabetische Tiere zeigen eine etwas höhere Anzahl an veränderten Genen, doch macht die Gegenüberstellung der gesunden zu den diabetischen Kontrollen deutlich, dass hier die Reaktion des zytotoxischen Streptozotocin mit einfließt. Die Einflüsse des Wirkstoffs können nicht deutlich von denen des Sensors oder der Gewebeverletzung an Hand der Genexpression unterschieden werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass alle durchgeführten Untersuchungen belegen, dass der NTS zur kontinuierlichen Glucosemessung geeignet ist. Sowohl in vitro als auch in vivo kann die Funktionalität aufgezeigt werden. Auch die Biokompatibilität im subkutanen Gewebe ist gegeben. Die Untersuchungen mittels Affymetrix Chips erweisen sich als geeignete Methode zur Quantifizierung auch von geringgradigen, toxischen Effekten bei der Implantation eines Fremdkörpers. Ein Beitrag zur verbesserten Stoffwechselkontrolle kann bei Verwendung des NTS erwartet werden.