



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Charakterisierung der Funktion und Biokompatibilität eines neuen,
elektrochemischen Sensorsystems zur kontinuierlichen
Glucosebestimmung - Vergleich mit etablierten Messsystemen**

Autor: Stefanie Woderer
Institut / Klinik: Zentrum für Medizinische Forschung
Doktorvater: Prof. Dr. N. Gretz

Die kontinuierliche Glucosemessung ist für einen Diabetiker von großer Bedeutung. Eine Überwachung des Blutzuckerspiegels über 24 Stunden oder länger erlaubt eine optimale Einstellung der Therapie des Patienten und senkt somit das Risiko für Langzeitkomplikationen als Folge der Diabeteserkrankung. Im Rahmen der durchgeführten Studien stellt sich die Frage, ob es prinzipiell möglich ist, ein neues, elektrochemisches Glucosemesssystem (Nadeltypsensor, NTS) in den Körper einzubringen, um ein glucoseabhängiges Messsignal zu erhalten, das mit den Ergebnissen etablierter Blutglucosebestimmungen vergleichbar ist. Darüber hinaus werden die Materialien des Sensors *in vitro* und *in vivo* auf ihre Zytotoxizität getestet. Zusätzlich werden zum Vergleich Untersuchungen mit einem anderen bereits für klinische Studien zugelassenen Glucosemesssystem (MEDTRONIC MiniMed CGMS[®]) durchgeführt.

Nach einer Reihe von Versuchen mit dem Ziel der Überprüfung der Zytotoxizität, kann der Nadeltypsensor *in vitro* in der vorliegenden Konfiguration als nicht toxisch eingestuft werden. Das problematische Material, die Glucoseoxidase im Reaktionsfeld, ist nach den jetzt vorliegenden Ergebnissen ausreichend immobilisiert und / oder durch eine Deckmembran abgedeckt, so dass nicht davon auszugehen ist, dass ein Austreten des Enzyms in den Körper stattfinden kann. Das Ergebnis des Nadeltypsensors der Zytotoxizitätsstudie *in vitro* ist mit dem Ergebnis des MEDTRONIC MiniMed CGMS[®] vergleichbar.

Für die kontinuierlichen Funktionstests *in vivo* über mehrere Tage am Tier wird eine Technik entwickelt, mit der die Messungen mit beiden Systemen an der Ratte möglich sind. Es wird eine Methode etabliert, die es erlaubt, mit Blutzuckermessgeräten punktuelle Messungen vorzunehmen, die als Referenzwerte für die Sensormesssysteme herangezogen werden können. Für die Beurteilung der Biokompatibilitätsversuche werden eine Implantationstechnik zur subkutanen Applikation der Sensoren und eine einfache Probenentnahmetechnik entwickelt.

In den durchgeführten Funktionsversuchen zeigt sich, dass beide Messsysteme in der interstitiellen Flüssigkeit des subkutanen Raumes in der Lage sind, Glucose über einen Zeitraum von drei Tagen (MEDTRONIC MiniMed CGMS[®]) bzw. bis zu sieben Tagen beim Nadeltypsensor, zu messen. Der Nadeltypsensor zeigt dabei ein schnelles Ansprechen auf die vorhandenen Glucosespiegel. Hyperglykämische Zustände werden bis 350 mg/dl erkannt. Der hypoglykämische Bereich bis 40 mg/dl, sowie der Normbereich der Glucose werden vollständig erfasst.

Das MEDTRONIC MiniMed CGMS[®] zeigt *in vitro* eine gute Reproduzierbarkeit der gemessenen Ergebnisse über drei Tage. *In vivo* misst das System im Normbereich präzise. Eine schnelle Änderung des Glucosespiegels wird *in vivo* jedoch nicht wiedergegeben. Hypoglykämische Zustände werden, im Vergleich zu hohen Glucosewerten über 150 mg/dl, besser detektiert. Allerdings werden Werte unter 50 mg/dl, und somit entscheidende Hinweise auf eine gefährliche Unterzuckerung des Diabetikers, nicht erkannt.

Die durchgeführten Biokompatibilitätsversuche *in vivo* belegen, dass bei beiden Systemen ähnlich ausgeprägte Fremdkörperreaktionen durch die subkutane Implantation hervorgerufen werden. Die bindegewebige Kapseloberfläche des Sensorabschnitts S1 (Elektrodenregion, Sensorspitze) ist bei beiden Systemen nicht signifikant verschieden, im Vergleich zur Kapsel, die sich um das implantierte Referenzmaterial bildet, jedoch um das Dreifache größer. Im Vergleich zu der Kapselbildung im Sensorabschnitt S2 (Mitte des Sensors) ist die Kapselbildung der Sensorabschnitte S1 etwas größer, was möglicherweise auf eine erhöhte Wasserstoffperoxidkonzentration unter den Testbedingungen im Sensorabschnitt S1 zurückzuführen ist.