



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

**Biokompatibilität von GOD-basierten elektrochemischen Sensoren
im subkutanen Gewebe von Ratten : Histologie und
Genexpressionsprofile**

Autor: Nadja Henninger
Institut / Klinik: Zentrum für Medizinische Forschung
Doktorvater: Prof. Dr. N. Gretz

Regelmäßige Glucosemessungen sind für den Diabetiker Voraussetzung für eine erfolgreiche Diabetestherapie. Eine Überwachung des Glucosespiegels über mindestens 24 Stunden würde eine optimale Einstellung der Glucosekonzentration des Diabetikers ermöglichen. Somit könnte das Auftreten von Spätfolgen reduziert werden. Alle gegenwärtig verfügbaren Systeme für ein kontinuierliches Glucosemonitoring sind nicht geeignet und nicht zugelassen, aktuell therapeutische Maßnahmen abzuleiten. Sie sind also kein Ersatz für das Spot Monitoring, lediglich als „add on“ oder „adjunctive device“ in Gebrauch. Im Rahmen der durchgeführten Studien wird die Frage geklärt, ob das neue elektrochemische Messsystem (Nadeltypsensor, NTS), welches die Glucose in der interstitiellen Flüssigkeit misst, ein glucoseabhängiges Messsignal liefert, das mit den Ergebnissen etablierter Blutglucosebestimmungen vergleichbar ist (Accu-Chek[®] Sensor Gerät). Nur ein derartiges System wäre für eine Substitution des Spot Monitorings geeignet. Zusätzlich wird das NTS System mit einem anderen elektrochemischen, subkutanen Messsystem (MEDTRONIC MiniMed CGMS[®] Gold[™]), welches bereits für klinische Studien zugelassen ist, verglichen.

Die Ergebnisse zur Funktion des NTS Systems in vivo zeigen ein rasches Ansprechen des Sensors auf Glucosekonzentrationsänderungen, eine gute Sensitivität und Stabilität des NTS über drei Tage. Die Hyperglykämie sowohl nach Bolusglucosegabe als auch nach 30-minütiger Glucosehochhaltezeit wird vom Sensor in der interstitiellen Flüssigkeit jedoch nur unzureichend wiedergegeben. Dies könnte dadurch erklärbar sein, dass bei stoffwechselgesunden Ratten durch hohe Glucoseaufnahme in die Zelle die hohen Glucosekonzentrationen des Blutes nicht auch im Interstitium erreicht werden. Es ist also eher auf eine Limitation des Testsystems als auf eine mangelnde Sensorperformance zurückzuführen. Eine hohe Blutglucosekonzentration mit gleichzeitig hohen interstitiellen Glucosewerten können möglicherweise besser bei insulinresistenten Ratten oder mit Streptozotocin behandelten, diabetischen Ratten beobachtet werden, da das reduzierte bzw. das fehlende Insulin auch eine langsame Glucoseaufnahme in die Zelle erwarten lässt. Im normo- und hypoglykämischen Bereich stimmt die Sensormessung im subkutanen Raum sehr gut mit der Blutglucosemessung überein.

Das zur Vergleichsmessung eingesetzte MiniMed System bildet die artifizielle Hyperglykämie äußerst langsam und nur unzureichend ab. Ebenso träge reagiert das System im hypoglykämischen Bereich. Bei der Verwendung des Systems entsprechend den Herstellerangaben ist nicht zu klären, ob der Sensor oder das nachfolgende Messwertverarbeitungsprogramm für die verzögerte und unzureichende Messung verantwortlich ist.

Bezüglich der Gewebeverträglichkeit wird beobachtet, dass beide subkutan implantierten Sensoren vom Organismus sehr gut vertragen werden. Es sind keine Entzündungszeichen wie Rötungen oder andere Zeichen einer lokalen Unverträglichkeit zu erkennen.

Intensivere Untersuchungen zur Modulation der Expression von Genen, im unmittelbaren Sensor umgebenden Gewebe, zeigen bei beiden Sensortypen vergleichbare Veränderungen der Genexpression. Die für die akute Phase relevanten Gene sind nach 72h bereits deutlich geringer verändert als nach 24h Implantationszeit, was gegen eine Chronifizierung des Prozesses spricht. Die hier beschriebenen Untersuchungen sind zur Beurteilung der Biokompatibilität geeignet und stellen eine neue Qualität in der Beurteilung der Fremdkörperreaktion, nämlich Veränderung der Genexpression, dar.

Die Ergebnisse der Untersuchungen der mRNA stehen im Einklang mit den histologischen Befunden wie der zellulären Infiltration im Subkutangewebe um den Sensor, der Synthese von bestimmten Proteinen (wie Metallothionein) und der Fibrinbildung. Die molekularbiologischen Ergebnisse stellen eine zusätzliche Untersuchung dar und komplettieren die gegenwärtig üblichen morphologischen Evaluationen einer fibrotischen Kapselbildung nach mehrwöchiger Implantationszeit.

Die Ergebnisse der Untersuchung des Nadeltypsensors (NTS) zeigen, dass dieses Messsystem ein geeignetes Verfahren zur kontinuierlichen Glucosemessung darstellt. Die Versuche geben Einblicke in das Messverhalten der Sensoren in vivo und der Biokompatibilität im subkutanen Gewebe.

Für Diabetiker stellt die kontinuierliche Glucosemessung ein erstrebenswertes diagnostisches Messverfahren dar, weil sie eine individuelle Einstellung der Therapie gewährleisten würde, die das Risiko von Spätkomplikationen des Diabetes mellitus minimieren könnte.