Sensoren ermöglichen Personalisierung der Medizin

Therapie wird elektronisch

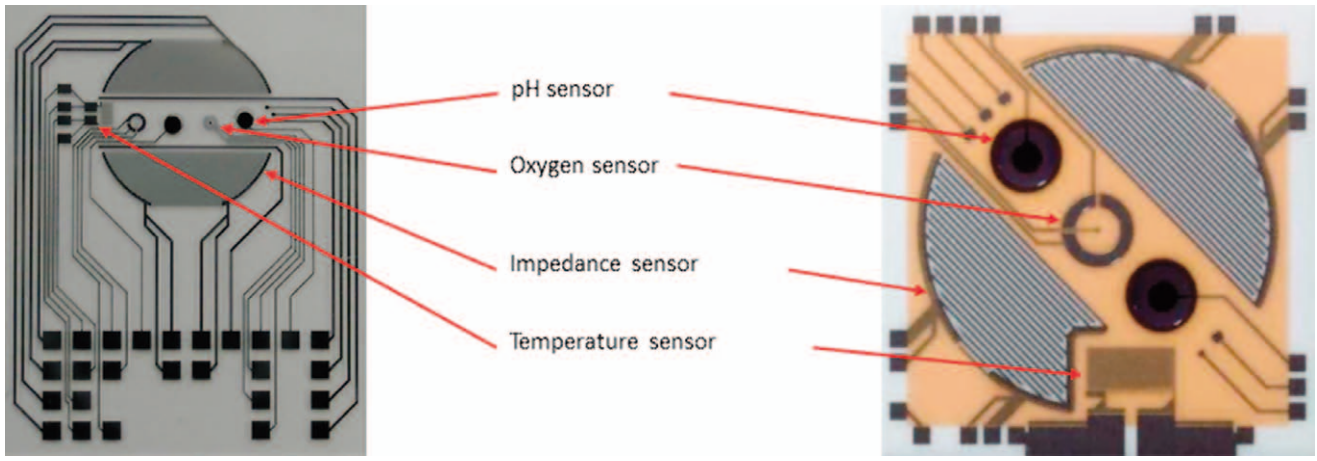

Bild 1: Beispiele für multiparametrische Sensorchips für zelluläre und histopathologische Diagnostik; links: mikroskopierbarer Glaschip; rechts: Keramikchip

Für jeden Patienten die genau passende, individuelle Therapie - wirkungsvoll, kostengünstig und gut verträglich: Das dürfte in der Medizin in einigen Jahren zum Standard werden. Wissenschaftler am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik (HNLME) der Technischen Universität München haben Mikrosensoren und ganze Sensorsysteme entwickelt, mit denen der aktuelle Zustand und das Verhalten von Zellen analysiert werden können. Sie sollen eine Personalisierung der Medizin auf Basis von mikrophysiologischer, multiparametrischer Sensorik möglich machen.

Biohybride Sensoren – also eine Kombination aus Mikrosensoren und lebenden Zellen – sind den Münchner Forschern zufolge der Schlüssel zu einer effektiven personalisierten Medizin. Denn mit ihnen ist es möglich, in Echtzeit zu beobachten, wie die Zellen des jeweiligen Patienten auf ein bestimmtes Medikament reagieren. Zellen und Gewebe verändern nämlich ihre Stoffwechselaktivität, wenn sie mit einem Wirkstoff konfrontiert werden.

Um diese Reaktion erfassen zu können, ist ein elektrochemischer, multiparametrischer Sensorchip nötig, der beispielweise den Sauerstoffgehalt, den pH-Wert, die Temperatur und die Impedanz messen kann (Bild 1). Am Lehrstuhl von Prof. Dr. Bernhard Wolf wurde inzwischen eine ganze Palette derartiger Sensorchips entwickelt, die unterschiedlichste Parameter messen können. Sie können in Silizium-, Glas-, Keramik- oder Drucktechnologie hergestellt werden.

Sensor mit direktem Kontakt zu den Zellen

Eine solche Messung ist allerdings nur möglich, wenn der Sensor direkten Kontakt zu den Zellen hat. Das wird erreicht, indem die Zellen direkt auf dem Sensor kultiviert werden – dabei verwächst das entstehende Gewebe quasi mit den elektronischen Bauteilen (Bild 2). Um zu den Zellen Reagenzien zugeben zu können, platzieren die Wissenschaftler auf den Sensorchips zylinderförmige Reaktionskammern aus Kunststoff: Die gesamte Konstruktion wird „Lab-on-Chip“ genannt (Bild 3). Wird in die Reaktionskammer ein Wirkstoff eingefüllt, verändern die Zellen ihre Stoffwechselaktivität – das kann der Sensor messen.

Das intelligente mobile Labor für die In-Vitro-Diagnostik

Auf der Basis des Lab-on-Chip haben die Forscher in Kooperation mit dem Unternehmen cellasys GmbH das „Intelligente mobile Labor für die In-Vitro-Diagnostik“ (IMOLA-IVD) entwickelt. Durch ein Schlauchsystem und eine Pumpe erfolgt vollautomatisch die Zugabe von Nährmedium für die Zellen, außerdem wird damit Wirkstoff zugeführt und auch wieder ausgespült. Mehrere dieser geschlossenen Einzelsysteme können kombiniert und parallel betrieben werden (z. B. 6-fach IMOLA-IVD). Ein Softwaremodul kontrolliert den Verlauf der Versuche, mit seiner Hilfe lassen sich Pumpzyklen, Flussgeschwindigkeit und Auswahl des Zellkulturmediums einstellen.

Bild 2: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von Zellen, die auf der Oberfläche eines Sensorchips wachsen.

Autoren:

Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Wolf (links)
Dipl.-Biol. Christian Scholze, Kommunikation und Projektkoordination

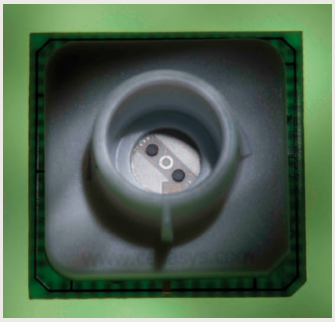

Bild 3: Biochip mit elektrochemischen Sensoren auf der Grundplatte, darüber befindet sich eine Reaktionskammer aus Kunststoff.

Außerdem erfasst, verarbeitet und interpretiert die Software die gewonnenen Messdaten. Mit dem IMOLA-System können nicht nur medizinische Wirkstoffe getestet und somit Tierversuche vermieden, sondern zum Beispiel auch Schadstoffe in Lebensmittelproben festgestellt werden (Bild 4).

Große Messreihen in kurzer Zeit

Für eine Personalisierung der Tumortherapie ist es allerdings notwendig, sehr viel größere Messreihen in kurzer Zeit zu erstellen. Dazu haben die Mitarbeiter am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik ihre Biosensoren auf die Grundfläche von Mikrotiterplatten platziert. Jede der 24 Kammern einer solchen „Intelligenten Mikrotiterplatte“ beinhaltet einen opto-chemischen Sensor für ph-Wert und Gelöst-Sauerstoff sowie eine interdigitale Elektrodenstruktur aus Platin zur Messung des komplexen Wechselstromwiderstandes. In der Mitte des Glassubstrats befindet sich in jeder Kammer eine freie, mikroskopierbare Fläche. Gewebeproben, die einem Patienten zuvor per Biopsie entnommen wurden, werden jeweils direkt im Sensorbereich einer Kammer kultiviert (Bild 5).

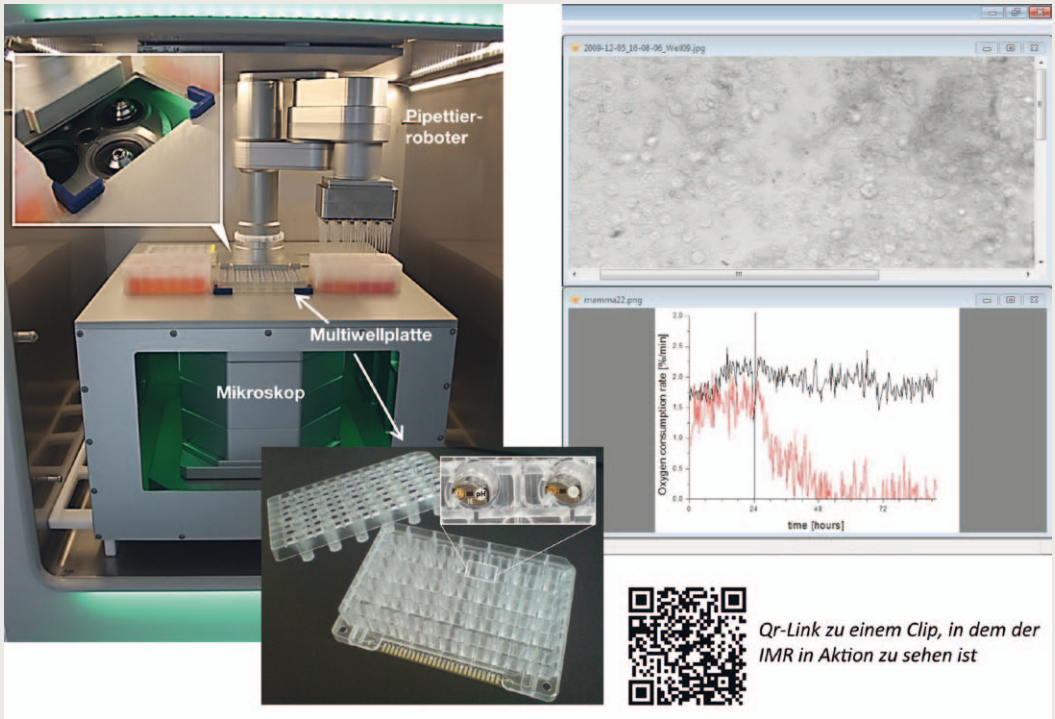

Bild 5: Oben links: Analyseplattform „Intelligent Microplate Reader“ (IMR) mit Pipettierroboter, Sensorplatte sowie Prozessmikroskop zur automatischen Bildgebung. Oben rechts: Aufnahme der Zellen über das Mikroskop, darunter Verlaufskurve einer Messung. Unten Mitte: „Intelligente Mikrotiterplatte“ mit integrierter Mikrofluidik.

Die „Intelligente Mikrotiterplatte“ wird als Herzstück des „Intelligent Microplate Reader“ (IMR) eingesetzt, einem Analyseautomaten mit Pipettierroboter, welcher unter anderem für die Versorgung der Zellen mit Nährlösung zuständig ist. Hierfür wurde jede Kammer der Mikrotiterplatte nochmals in drei kleinere Kammern unterteilt und ein so genanntes Dreikammer-Fluidiksystem entwickelt, das die kontinuierliche Versorgung der Zellen mit frischem Nährmedium sicherstellt: Der Pipettierroboter saugt die Nährflüssigkeit von der einen Seitenkammer über die Gewebeprobe hinweg zur anderen Seitenkammer; die mittlere, zylindrische Kammer dient als Reaktionskammer (Bild 6).

Vollautomatischer Pipettierroboter

Wenn Chemotherapeutika auf ihre Wirkung getestet wer-

Bild 4: Links: IMOLA-IVD mit Schlauchsystem und Glasbehältern für Nährmedien. Rechts: 6-fach-IMOLA-IVD zur gleichzeitigen Untersuchung von sechs Gewebeproben; zur optimalen Temperaturkontrolle wird das System in einen Klimaschrank eingebaut. (Quelle: cellasys GmbH)

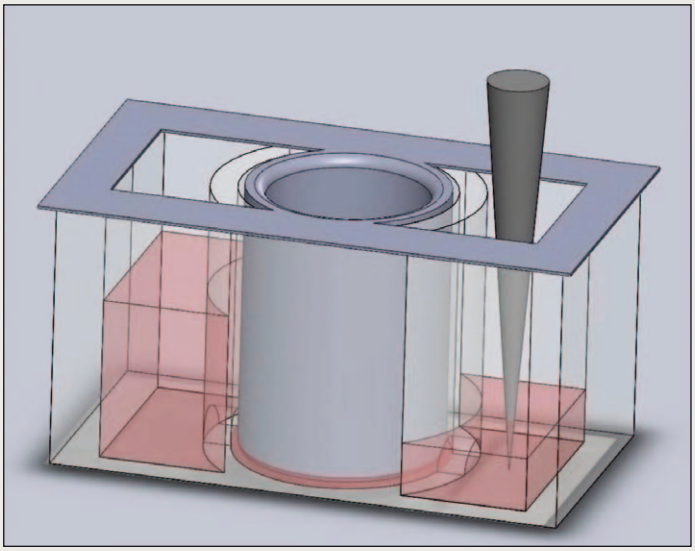

Bild 6: Dreikammer-Fluidiksystem in der Intelligenten Multiwellplatte: Der Pipettierroboter saugt das frische Nährmedium von der linken Seitenkammer über die Gewebeprobe an der Basis der mittleren, zylindrischen Reaktionskammer zur rechten Seitenkammer.

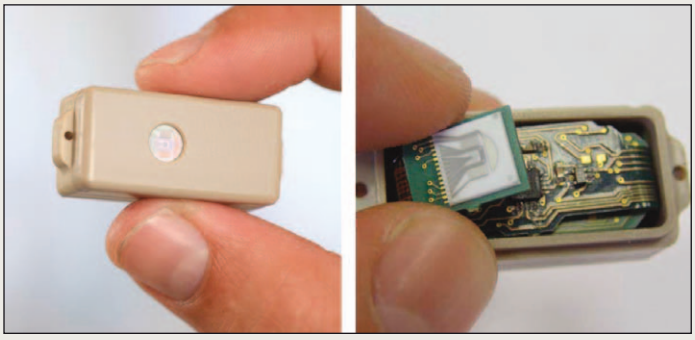

Bild 7: Links: Intelligentes Implantat mit Sauerstoffsensor an der Außenseite. Rechts: Geöffnetes Implantat mit Mikroelektronik.

den, kann der vollautomatische Pipettierroboter in einem einzigen Arbeitsschritt in die 24 Reaktionskammern 24 unterschiedliche Wirkstoffe oder 24 unterschiedlich hohe Konzentrationen eines Wirkstoffs einfüllen. Mit Hilfe der Sensoren wird die Reaktion der Gewebeproben gemessen, das Prozessmikroskop des IMR kann morphologische Veränderungen der Zellen erfassen. Ein integrierter Prozessor ermittelt sehr schnell, mit welchem Chemotherapeutikum in welcher Dosierung bzw. mit welchem Wirkstoffmix die Tumorzellen einer bestimmten Person am effektivsten zerstört werden können. Auf diese Weise könnte eine auf den jeweiligen Patienten exakt abgestimmte Therapie festgelegt werden – wirkungsvoller und dennoch schonender als herkömmliche Krebstherapien. Das System befindet sich derzeit in der klinischen Erprobung.

Biokompatible Sensoren

Da die erwähnten Sensoren logischerweise biokompatibel sein müssen, können sie auch in die Oberfläche von Implantaten integriert und mit ihnen in den Körper eines Patienten implantiert werden – etwa in die Umgebung eines nicht operierbaren Tumors. Das kann beispielweise ein Sauerstoffsensor (in Dünnschichttechnologie aus Platin auf Silizium oder Keramik gefertigt) sein, der den Sauerstoffgehalt des Tumorgewebes messen kann (Bild 7). Durch eine bidirektionale Funkeinheit, die sich neben der miniaturisierten Elektronik und einer Batterie zur Stromversorgung innerhalb des Implantats befindet, können die Daten dann an den Arzt gesendet werden. Mit Hilfe dieses „Intelligenten Implantats“, ebenfalls am Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik entwickelt, kann der Tumor also überwacht werden – sollte er wachsen, kann der Arzt reagieren. Es ist aber auch denkbar, dass in so einem Fall automatisch aus einem Wirkstoffreservoir im Implantat ein Chemotherapeutikum oder aus einer O_2-Erzeugungseinheit molekularer Sauerstoff direkt in den Tumor verabreicht wird. Damit wäre also ein Regelkreis aus automatischer Messung und Diagnose sowie gesteuerter Therapie entstanden – Experten sprechen von einem „Closed-Loop-System“ (Bild 8). Mit einem solchen System, das selbständig innerhalb des menschlichen Körpers arbeitet, hätte die Personalisierung der Medizin bereits einen extrem hohen Grad erreicht. Auf diese Weise könnten nicht nur die Effizienz der Therapie gesteigert und damit Kosten gespart werden – auch der Patient würde enorm profitieren, weil seine Lebensqualität während der Therapie deutlich höher liegen würde als bei herkömmlichen Therapien.

Telemedizinisches All-In-One-Gerät

Das gilt auch für telematische Systeme, die dem Patienten häufige Arztbesuche ersparen können (Bild 9). Auch in diesem Bereich haben die Münchner Forscher ihre umfangreiche Erfahrung auf dem Gebiet der Sensorik genutzt. Sie haben eine zylindrische Fingermanschette mit integrierten Sensoren entwickelt, die in ein telemedizinisches All-In-One-Gerät eingebaut werden kann. Sie enthält Sensoren zur optischen und oszillometrischen Blutdruckmessung, zur optischen Messung der Sauerstoffsättigung des Bluts, zur Temperaturmessung und zur Leitfähigkeitsmessung der Haut mittels Gold-Elektrodenstrukturen, um die Hydratisierung zu ermitteln. Für die Blutzuckermessung ist ein Bluttropfen notwendig, die Messung erfolgt mittels amperometrischer Methode auf einem Messstreifen, der an der Seite des Geräts in einen Sensorschlitz eingeführt wird. Eine Waage wird drahtlos über eine Bluetooth-Schnittstelle angebunden.

Das All-In-One-Gerät ist ungefähr so groß wie ein Smartphone und als „Gerät für die Jacken-

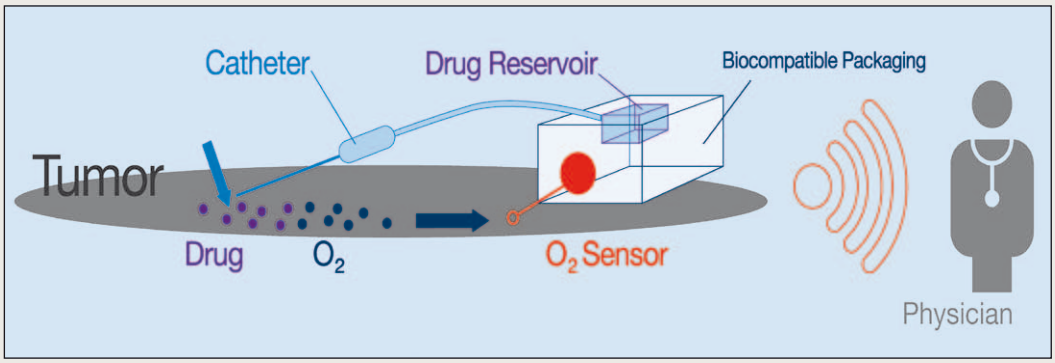

Bild 8: Funktionsprinzip des Tumor-Implantats als Closed-Loop-System

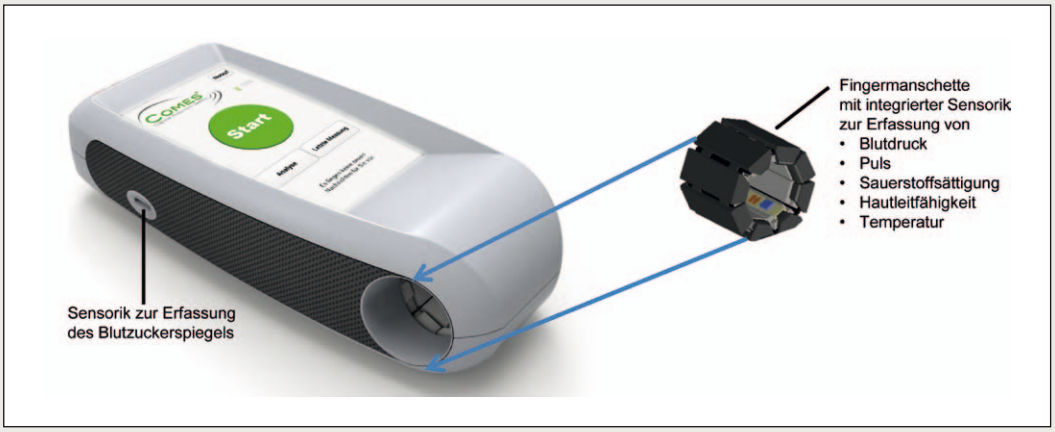

Bild 9: Telemedizinisches All-In-One-Gerät, wie es vom Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik in Kooperation mit der Fachgruppe Produktentstehung, Heinz Nixdorf Institut, Universität Paderborn, entwickelt wurde. Design: Abteilung für Industrial Design der Kunstuniversität Linz von Prof. Axel Thallemer. Rechts: Sensormanschette im Detail

tasche“ konzipiert. Herz-Kreislauf-Patienten können damit überall, auch auf Reisen oder während der Arbeit, ihre Vitalwerte selbst messen und mit Hilfe der autonomen Telemedizin-Plattform COMES automatisch per Mobilfunk an eine Datenbank übermitteln lassen (Bild 10). Dadurch hat der behandelnde Arzt jederzeit Zugriff auf die Daten seiner Patienten – bei auffälligen Werten wird er automatisch alarmiert und kann eingreifen. In ersten Studien haben Patienten positiv reagiert, sie fühlen sich durch die regelmäßige sensorische Begleitung sicherer und trotzdem unabhängiger. Ihnen beschert die Personalisierung der Medizin mittels Sensorik offenbar ein gutes Gefühl.

Literatur

Wolf B, Brischwein M, Grothe H, Stepper C, Ressler J, Weyh T: „Lab-on-a-chip systems for cellular assays.” In: G. Urban (ed.) BioMEMS Series: Microsystems (2006), 16, pp. 269–308. Springer Verlag, Dordrecht (NL), 2006. ISBN-10:0-387-28731-0, ISBN-13:978-0-387-28731-7.

Kleinhans R, Brischwein M, Wang P, Becker B, Demmel F, Schwarzenberger T, Zottmann M, Niendorf A, Wolf B: „Sensor-Based Cell and Tissue Screening for Personalized Cancer Chemotherapy“. Medical and Biological Engineering and Computing, (2012) 50, 117–126

Clauss J, Becker S, Sattler M, Wolf B, „In vivo Diagnostik mit intelligenten Implantaten“, In: Wolf B (Hg.): Bioelektronische Diagnose- und Therapiesysteme. m3: microelectronic meets medicine. 1. Aufl. 2012, Aachen: Shaker Verlag, S. 237–246.

Wolf B, Spittler T, Herzog K, Clauss J, Friedrich P, Scholz A: „COMES® – Cognitive Medizinische Systeme für Diagnose und Therapie“. Duesberg, F. (ed): e-Health 2014 Informations- und Kommunikationstechnologien im Gesundheitswesen. Solingen/ Mittweida, medical future verlag, 2013, 254-262.

Wolf P, Brischwein M, Kleinhans R, Demmel F, Schwarzenberger T, Pfister C, Wolf B: “Automated platform for sensor-based monitoring and controlled assays of living cells and tissues”. Biosensors and Bioelectronics (2013), 50, 111-117

Demmel F, Brischwein M, Wolf P, Huber F, Pfister C, Wolf B: “Nutrient depletion and metabolic profiles in breast carcinoma cell lines measured with a label-free platform”. Physiological Measurement (2015), 36, 1367-1381

Wolf, B: Patent: Einrichtung zur Früherkennung von kritischen Gesundheitszuständen, insbesondere bei Risikopatienten (DE100 06 598)

Kontaktadressen:

Technische Universität München
Heinz Nixdorf-Lehrstuhl für Medizinische Elektronik

http://www.lme.ei.tum.de/

Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Wolf
Tel: 089/28922948
wolf@tum.de

Dipl.-Biol. Christian Scholze
Tel.: 089/28922967
christian.scholze@tum.de

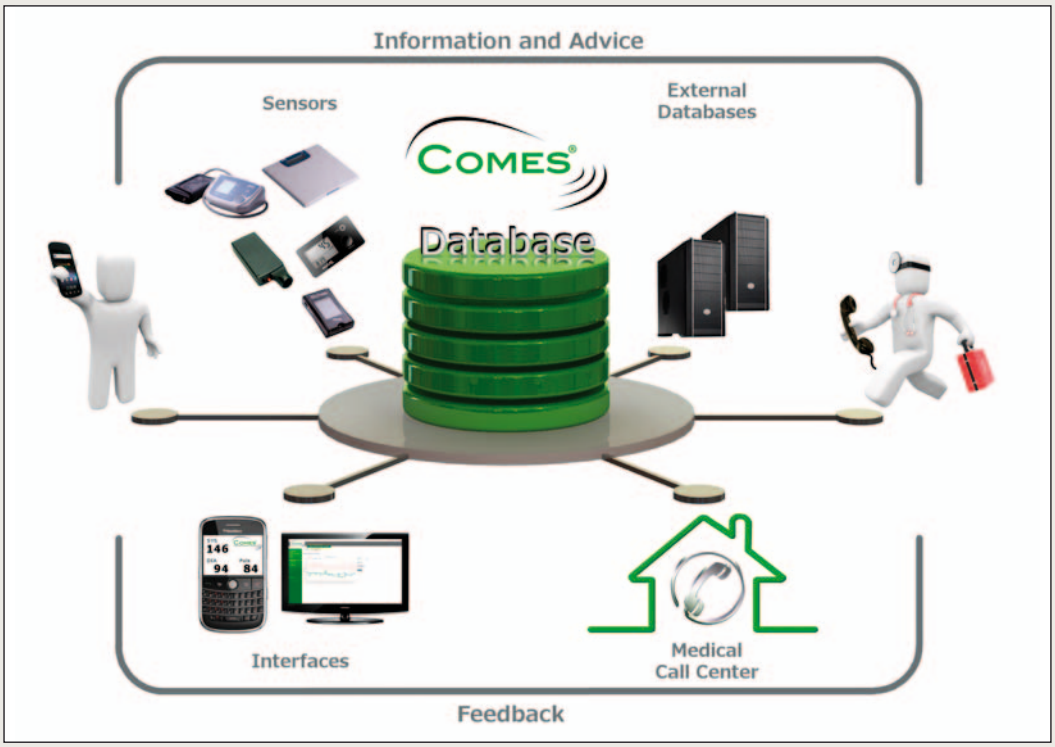

Bild 10: Das COMES-Gesamtkonzept – Cognitive Medizinische Systeme als intelligente Assistenzsysteme begleiten den Nutzer in allen Lebenslagen und zu jedem Ort