

Innovative Sensorevaluierung mittels Hautmodellen für die Hydratations- und Glukosemessung

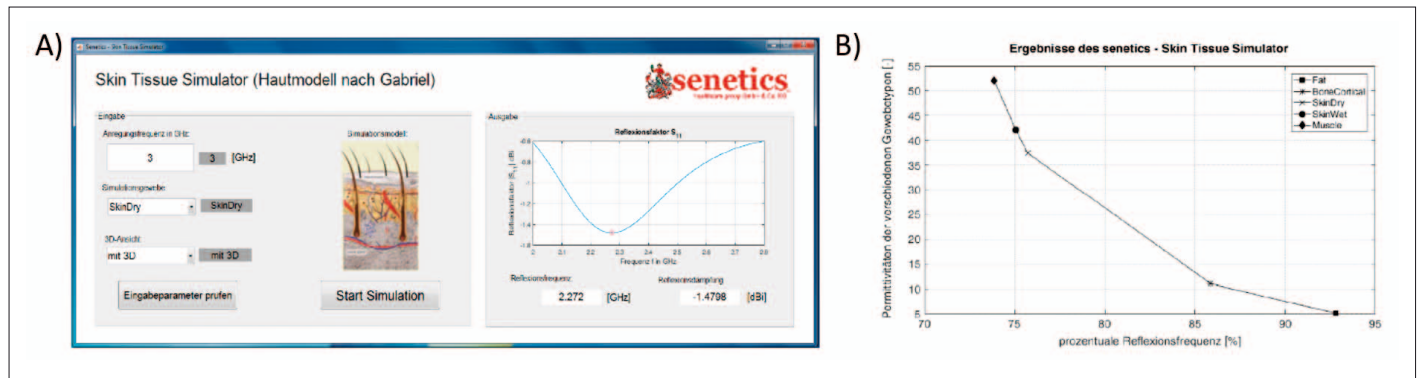


Bild 1: A) Graphische Benutzeroberfläche des Skin Tissue Simulators. Die Simulation basiert auf experimentell ermittelten Materialparametern. [1-3] Je nach Eingabeparameter wird der Eingangsreflexionsfaktor S_{11} , bestehend aus Reflexionsfrequenz und Reflexionsdämpfung, des Modells berechnet. **B)** Auftragung der Permittivität über der prozentualen Reflexionsfrequenz

Gemeinsam mit mehr als 15 Partnern wurde das Projekt „Next Generation of Body Monitoring“ (kurz: NexGen) im Jahr 2016 gestartet. Es beschäftigt sich nicht nur mit innovativen technischen Möglichkeiten, um der täglichen nicht bzw. minimal-invasiven Messung des Blutzuckers bei Diabetikern Abhilfe zu schaffen, sondern setzt sich in diesem Rahmen auch mit neuartigen Lösungen zur Überwachung von Vitalparametern und resultierend der Hydratation auseinander. Gemeinsam forscht man an der Umsetzung von RF-Sensoren als Implantat und deren Anwendung an und im menschlichen Gewebe. Gerade für solche Sensoren ist die Evaluierung nicht trivial. Im Projekt wurden wertvolle Erkenntnisse im Bereich der Benutzeroberflächen und Systemarchitekturen neuartiger mobiler Sensorsysteme erlangt und neue Forschungsergebnisse zur innovativen Validierung moderner Sensoren erarbeitet. Das Vorhaben wurde gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und dem EUREKA- Programm CATRENE.

worten, das komplexe Zusammenspiel aller Organe des Körpers wird hierbei jedoch nicht berücksichtigt. Außerdem kann meist nur ein isolierter Aspekt betrachtet und nur einzelne relevante Daten ausgelesen werden. Mit Hilfe von Tiermodellen kann die Funktionsweise analysiert werden. Tierversuche sind heutzutage allerdings ethisch stark umstritten sowie kosten- und zeitintensiv. Zudem ist die Übertragung der Ergebnisse von Mäusen, Ratten Kaninchen und Co. oftmals fragwürdig. Daher hat sich das ethische Prinzip der „3R“ etabliert, was das Vermeiden (Replace), Verringern (Reduce) und Verbessern (Refine) von Tierversuchen im Rahmen der Forschung und Entwicklung fordert.

anhand von Phantomflüssigkeiten, die den realen Blutzuckerstand simulieren sollen, validiert. Hierbei werden verschiedene Glukosekonzentrationen in einer spezifischen Flüssigkeit angesetzt. Zur Abdeckung des gesamten Messbereichs werden sehr niedrige bis sehr hohe Konzentrationen verwendet. Dabei müssen sowohl die obere als auch die untere Nachweisgrenze sich innerhalb des realen Zustands befinden. Die technische Herausforderung hierbei ist das Lösen des Zuckers in der Phantomflüssigkeit, die sich sowohl aus organischen als auch anorganischen Lösungsmitteln zusammensetzt. Nach der Ermittlung des optimalen Verhältnisses der Lösungsmittel zueinander kann man den optimalen Messbereich ermitteln. Anhand dieser Simulationsflüssigkeit kann der Messbereich des Sensors erfolgreich evaluiert werden.

Phantomflüssigkeiten zur Messung verschiedener Glukosekonzentrationen

Um die Sensitivität des Sensors zu überprüfen wird dieser

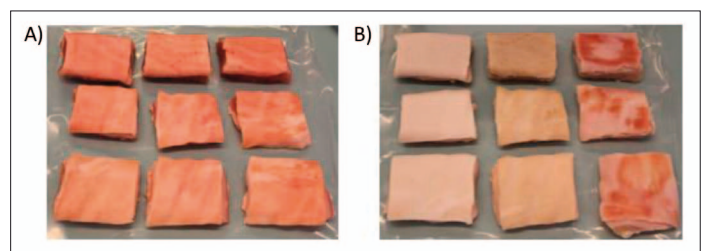


Bild 2: A) Unbehandelte ex-vivo Modelle, **B)** Dehydratationsmodelle nach der 21-stündigen Inkubation in niedrig konzentrierter Salzlösung (Links), destilliertes Wasser (Mitte) und stark konzentrierter Salzlösung (Rechts)



Autoren:
 Jana Viehbeck, M. Sc. und Dominik Böck, M. Sc. beide Scientific Associate senetics healthcare group GmbH & Co. KG
 www.senetics.de

Präklinische Phase

Jedes Produkt muss in der präklinischen Phase auf mögliche schädigende Wirkungen getestet werden. Zell- und Gewebekulturen, isolierte Organe oder Reagenzglas-tests liefern hierfür erste Ant-



Bild 3: Verschiedene Gewebemodelle als Ersatz zu menschlicher Haut für die effiziente Validierung neuer Produkte (A: 3D-Hautmodelle gezüchtet aus humanen Zellen (in-vitro Modelle), B: Schweinehaut (ex-vivo Modelle), C: technische Modelle)

Hautmodelle zur technischen Evaluierung

Die Idee der Entwicklung unterschiedlichster Hautmodelle basiert ursprünglich vor allem auf der Reduzierung von Versuchen mit Tier und Mensch. Da bei diesen Testungen zum Teil auch humane Zellen verwendet werden, ist die Übertragbarkeit der erhaltenen Ergebnisse im Vergleich zu Tierversuch an anderen Spezies wie Nagetieren für die Anwendung sichergestellt. So können darauf zurückzuführende Risiken auf ein Minimum reduziert werden und somit die Gesundheit und Unversehrtheit des Patienten oder Anwenders optimal geschützt werden. Gerade bei neuartigen Produktentwicklungen im Bereich nicht-invasiver Sensorik zum Vitalparameter-Monitoring ist die Datenlage aus bereits zugelassenen Medizinprodukten mit vergleichbaren Technologien häufig nur eingeschränkt gegeben.

Verschiedene Ansätze zur Modellierung

Es wurden im Rahmen des NexGen-Projekts verschiedene Ansätze zur Modellierung von menschlichem Gewebe für die projektrelevanten Anwendungen etabliert und untersucht.

In-silico Modellierung:

Bild 1 stellt die In-silico-Modellierung dar. Aus dem Reflexionsverhalten des modellierten Modells können Rückschlüsse auf den Was-

sergehalt des Gewebes gezogen werden. Je nach Wassergehalt des Gewebes ändert sich die prozentuale Reflexionsfrequenz. Je weniger Wasser ein Gewebe enthält, desto höher ist die prozentuale Reflexionsfrequenz. Weiterhin kann die Erwärmung menschlichen Gewebes durch Simulation der elektrischen Feldstärke – beispielsweise bei einer Anregungsfrequenz von 3 GHz - ermittelt werden.

Ex-vivo Modellierung:

Um die Funktionsweise von Sensoren zu überprüfen, können als Alternative zu humanen Modellen auch ex-vivo Tiermodelle herangezogen werden. Ein Beispiel hierfür ist Schweinehaut, deren Verwendung in den unterschiedlichsten Einsatzgebieten schon lange als etabliert gilt. Sie weist im physiologischen Aufbau, der Permeabilität elektromagnetischer Wellen und den grundlegenden stoffwechselphysiologischen Vorgängen deutliche Parallelen zum menschlichen Gewebe auf. Auch mechanisch gesehen ist die Schweinehaut der menschlichen Haut sehr ähnlich und wird deshalb bereits in vielen medizinischen Gebieten als Struktur- und Funktionsmodell anstatt von menschlicher Haut verwendet.

Zur Überprüfung der Funktionsweise eines Dehydratationssensors müssen Dehydratationsmodelle zur Verfügung stehen (Bild 2). Dehydratation kann von psychischen

und physischen Leistungsminierungen bis zu schweren Organschäden führen. Daher kann ein solcher definierter Zustand beim Menschen nur innerhalb von überwachten Studien hervorgerufen werden. Um solche Studien im ersten Schritt zu vermeiden, wurden im Rahmen des Projekts NexGen ex-vivo Modelle etabliert, welche eine gezielte Dehydratation zeigen und resultierend daraus eine Überprüfung der Funktionalität der Sensoren nachweisen können.

Technische Modellierung

Es wurden im Rahmen des Forschungsprojekts NexGen technische Hautmodelle entworfen, welche die elektromagnetischen Eigenschaften von menschlicher Haut nachbilden. Diese Modelle können zur Prüfung der Funktionalität des innovativen Hochfrequenz-Sensors und resultierend zur Bestimmung des Wassergehalts der Haut verwendet werden. Weitere Anwendungsszenarien wie beispielsweise zur Testung der Wirksamkeit von Injektoren können hierfür in Betracht gezogen werden.

Die technischen Hautmodelle bestehen aus Ersatzmaterialien wie Silikon, Latex oder Gelatine. Als oberste Schicht fungiert die Epidermis zusammen mit der Dermis und simuliert einen Teil des extrazellulären Gewebes. Darauf folgt die Subkutis. In dieser Schicht können Blutgefäßimitate eingebettet werden, welche größere Venen und Arterien darstellen. Dadurch können die natürlichen Gegebenheiten im menschlichen Körper nachgebildet werden. Die unterste und stärkste Schicht stellt die Muskelschicht dar und gewährleistet eine bestimmte Höhe des Modells.

Grundlegend können alle Modelle sowohl für die Validierung verschiedener Sensoren, als auch zur Beantwortung anderer Fragestellungen, wie beispielsweise für Tape Strip-

ping Tests oder zur Testung neuer Kanülen, verwendet werden.

In-vitro Modellierung

In-vitro 3D Hautmodelle werden bereits in vielfältigen Fachgebieten der Forschung und Entwicklung eingesetzt und finden immer häufiger Verwendung in der Testung der biologischen Sicherheit von Medizinprodukten. Solche Modelle können anhand der Isolierung humaner epidermaler und dermaler Zellen aus humanen Hautbiopsien entwickelt werden. Anhand der Immortalisierung ist eine Dauerkultur bei gleichbleibender Charakterisierung möglich. Auf diese Weise können 3D-Hautmodelle unter dem Einsatz einer geeigneten Matrix aus Kollagen gezüchtet werden (Bild 4).

Aus physiologischer Sicht bilden sich hierbei die gleichen Hautschichten, die auch in Gewebepiopsien humaner Haut zu finden sind. Diese Modelle ähneln demnach dem menschlichen Organismus sehr und können im Vergleich zu Tierversuchen vergleichbare Testergebnisse erzeugen. Auf Basis dieser Tatsache können in-vitro 3D-Hautmodelle herangezogen werden, um die Funktionsfähigkeit von Sensoren zu überprüfen. Geplant ist hierfür humane Zellen auf Sensoren auszusäen und zu kultivieren. Daraus entwickelt sich die Möglichkeit ein in-vitro 3D-Hautmodell direkt auf dem Sensor zu züchten und den Empfang von Daten durch das Modell hindurch zu modellieren.

Literatur:

[1] GABRIEL, C. ; GBRIEL, S. ; CORTHOUT, E.: The dielectric properties of biological tissues: I.

Literature survey. In: Physics in Medicine and Biology (1996), Vol. 41, S. 2231–3349

[2] GABRIEL, S. ; LAU, R. W. ; GABRIEL, C.: The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 H to 20 GHz. In: Physics in Medicine and Biology (1996), Nr. 41, S. 2251–2269

[3] GABRIEL, S. ; LAU, R. W. ; GABRIEL, C.: The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues. In: Physics in Medicine and Biology (1996), Nr. 41, S. 2271–2293 ◀

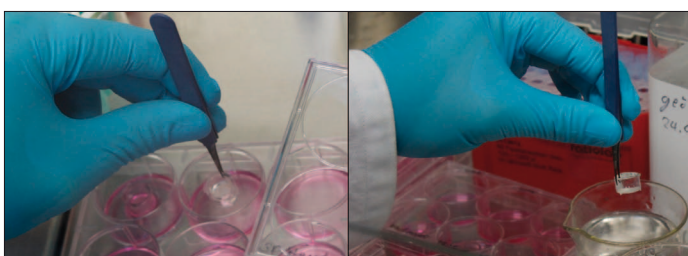


Bild 4: Kultivierung humaner in-vitro 3D Hautmodelle