

PanaMEA Projektabschlussbericht Teil 1 – Kurzbericht

– Anlage zum Verwendungsnachweis –

Zuwendungsempfänger: Kliniken Maria Hilf GmbH Mönchengladbach	Förderkennzeichen: 13GW0397E
Vorhabenbezeichnung: Pankreas-Implantat zur Blutzuckerüberwachung (PanaMEA)	
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2020 – 31.12.2024	

1. Ursprüngliche Aufgabenstellung und wissenschaftlicher Stand

Das Ziel des Gesamtvorhabens war es, ein neuartiges Sensorimplantat zur dauerhaften und kontinuierlichen Messung des Blutzuckerspiegels zu entwickeln und dieses im Rahmen von Tierversuchen zu evaluieren. Die Neuheit des Projektes bestand im Gegensatz zu gängigen Standardverfahren in der unmittelbaren Adressierung des primären Zielorgans, nämlich der Bauchspeicheldrüse selbst, durch ein flexibles Mikroelektroden-Array (flexMEA). Mit diesem Ansatz sollten einerseits eine stabile, kontinuierliche Glukosemessung erreicht und der Umweg über zwischengeschaltete Speichergewebe (z.B. subkutanes Fettgewebe) oder Surrogatparameter (z.B. Serum-Glucosespiegel) überflüssig gemacht werden. Das Teilvorhaben hatte dabei zum einen den Zweck, den aus der Literatur und der klinischen Erfahrung vorbekannten anatomisch-chirurgischen Kenntnisstand durch Studien am Humanpräparaten so zu erweitern, dass das zu entwickelnde Implantat sicher und präzise in den Organismus eingebracht und am Zielorgan fixiert werden kann. Zum anderen sollten zur Parametrisierung des elektronischen Interfaces erste physiologische Funktionstests mit flexMEA-Prototypen ex-vivo im Kleinterversuch erfolgen. Abschließend sollte das Gesamtsystem in-vivo im Großtier evaluiert werden.

2. Ablauf des Vorhabens

Zunächst erfolgte die Erstellung des Lastenhefts zur Definition der grundsätzlichen Anforderungen an das Implantatsystem aus medizinischer Sicht. Zur Vertiefung des anatomischen Verständnisses sowie zur Formulierung der chirurgischen Erfordernisse in Bezug auf Form und Fixierung des Implantats wurden Untersuchungen an Humanpräparaten durchgeführt. Im Rahmen der ersten ex-vivo Kleinterversuche ergab sich aufgrund der anatomischen und physiologischen Gegebenheiten eine limitierte Umsetzbarkeit von in-vivo Kleinterversuchen, so dass von diesen abgesehen und die entsprechenden Großtierexperimente geplant wurden. Anhand von außerhalb der Projektfinanzierung kostenneutral realisierten Großtierkadaverstudien konnten die Erkenntnisse aus den Experimenten am Humanpräparat hinsichtlich der grundlegenden Operationsstrategie auf das Tiermodell übertragen werden. Der Halbzeitmeilenstein (Fixierung eines Dummy-Implantats an der Pankreasoberfläche im Großtier) wurde demzufolge erreicht. Im Zuge der COVID19-Pandemie kam es nachfolgend zu

erheblichen Verzögerungen im Ablauf des Verbundforschungsvorhabens. Nach Anpassung des flexMEA-Designs an die Resultate aus den Kadaverstudien und Fertigstellung des ersten funktionellen Demonstrators des Gesamtsystems erfolgte dessen Evaluation im Großtierfinalversuch. Es wurden verschiedene Iterationen des Demonstrators in insgesamt drei Großtierfinalversuchen getestet.

3. Wesentliche Erkenntnisse

Die Operationsstrategie inklusive verschiedener Zugangswege konnte chirurgisch am Humanpräparat unter Verwendung von oberflächlich auf das Zielgewebe aufgebrachten Dummy-Implantaten der ersten zweidimensionalen Iteration des flexMEA-Prototyps sowohl konventionell-offen als auch minimalinvasiv erfolgreich etabliert werden. Die Fixierung des zweidimensional-flächigen Dummy-Implantats konnte unter Verwendung eines Hämostatikums (mit aus menschlichem Plasma gewonnenen Gerinnungsfaktoren beschichtete Kollagenmatrix), eines Fibrinflüssigklebers sowie chirurgischem Nahtmaterial realisiert werden. Die histologische Aufarbeitung der – im Rahmen der ursprünglich nicht eingeplanten Großtierkadaversuche – entnommenen Gewebeproben erbrachte wichtige Erkenntnisse zur Langerhans-Inselzell-Verteilung im Zielorgan. Diese machten die Anpassung des flexMEA-Designs in Form einer neuartigen, nadel-geführten Penetrationselektrode erforderlich, was zur Verwerfung der oberflächlichen Implantationsstrategie führte. In diesem Kontext wurde zudem eine neuartige histologische Fixierungs- und Präparatschnitttechnik etabliert. Sowohl die histologischen als auch technologischen Ergebnisse dieser Arbeiten wurden durch den Forschungsverbund im Fachjournal *Biomedical Microdevices* publiziert (doi: 10.1007/s10544-023-00662-2). Die sowohl konventionell-offen als auch minimalinvasiv modifizierte OP-Strategie für das überarbeitete flexMEA-Design konnte im Verlauf der drei Großtierfinalversuche sowie abschließend am Humanpräparat erfolgreich demonstriert werden. Dabei wurden verschiedene Möglichkeiten zu Fixierung der nadel-geführten Penetrationselektrode getestet. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus den Finalversuchen hinsichtlich der elektrophysiologischen Signalableitungen wurde die Notwendigkeit zur Schließung fortbestehender bzw. neu aufgetretener Forschungslücken festgestellt und daher zunächst die Realisierung eines funktionsfähigen ex-vivo Demonstrators bis zum Laufzeitende des Verbundprojekts angestrebt (siehe Abschlussberichte der Projektpartner).

PanaMEA Projektabschlussbericht Teil 2 – Eingehende Darstellung

– Anlage zum Verwendungsnachweis –

Zuwendungsempfänger: Kliniken Maria Hilf GmbH Mönchengladbach	Förderkennzeichen: 13GW0397E
Vorhabenbezeichnung: Pankreas-Implantat zur Blutzuckerüberwachung (PanaMEA)	
Laufzeit des Vorhabens: 01.04.2020 – 31.12.2024	

Das Ziel des Gesamtvorhabens war es, ein neuartiges, auf einem flexiblen Mikroelektroden-Array (flexMEA) basierendes Sensorimplantat zur dauerhaften und kontinuierlichen Messung des Blutzuckerspiegels durch unmittelbare Adressierung des primären Zielorgans, nämlich der Bauchspeicheldrüse selbst, zu entwickeln und dieses im Rahmen von Tierversuchen zu evaluieren. Das Teilvorhaben hatte dabei zum einen den Zweck, den aus der Literatur und der klinischen Erfahrung vorbekannten anatomisch-chirurgischen Kenntnisstand durch Studien am Humanpräparaten so zu erweitern, dass das zu entwickelnde Implantat sicher und präzise in den Organismus eingebracht und am Zielorgan fixiert werden kann (Arbeitspaket 9). Zum anderen sollten zur Parametrisierung des elektronischen Interfaces erste physiologische Funktionstests mit flexMEA-Prototypen ex-vivo im Kleintierversuch erfolgen (Arbeitspaket 10). Abschließend sollte das Gesamtsystem in-vivo im Großtier evaluiert werden (Arbeitspaket 11).

Zur Vertiefung des anatomischen Verständnisses sowie zur Formulierung der chirurgischen Erfordernisse in Bezug auf Form und Fixierung des Implantats wurden im Kontext von Arbeitspaket 9 zunächst Untersuchungen an Humanpräparaten durchgeführt.

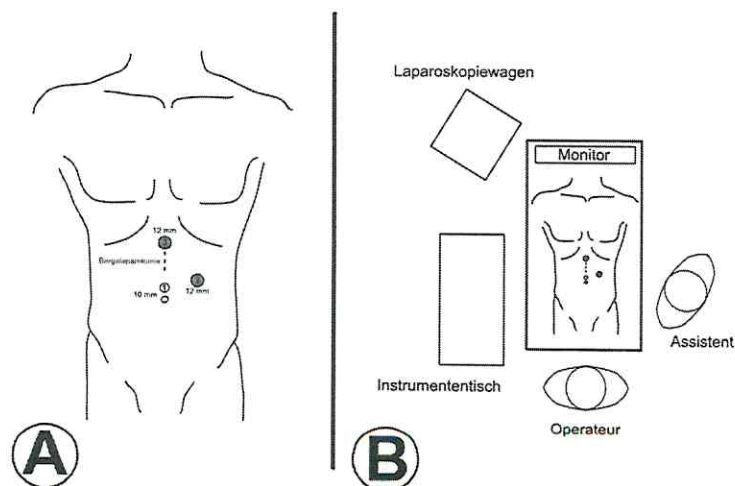


Abbildung 1: Trokarpositionierung (A – linke Seite) und Setup für laparoskopische OP-Technik (B – rechte Seite)

Die Operationsstrategie inklusive verschiedener Zugangswege konnte so unter Verwendung von oberflächlich auf das Zielgewebe aufgetragenen Dummy-Implantaten der ersten zweidimensionalen Iteration des flexMEA-Prototyps sowohl konventionell-offen als auch minimalinvasiv erfolgreich etabliert werden. Insbesondere wurden auch mögliche Setups für die verschiedenen Operationsmethoden entwickelt (siehe Abbildung 1). Diese orientieren sich an in der chirurgischen Arbeitsgruppe etablierten Standards für Oberbaucheingriffe (z.B. Magenteilresektion oder Pankreaslinksresektion).

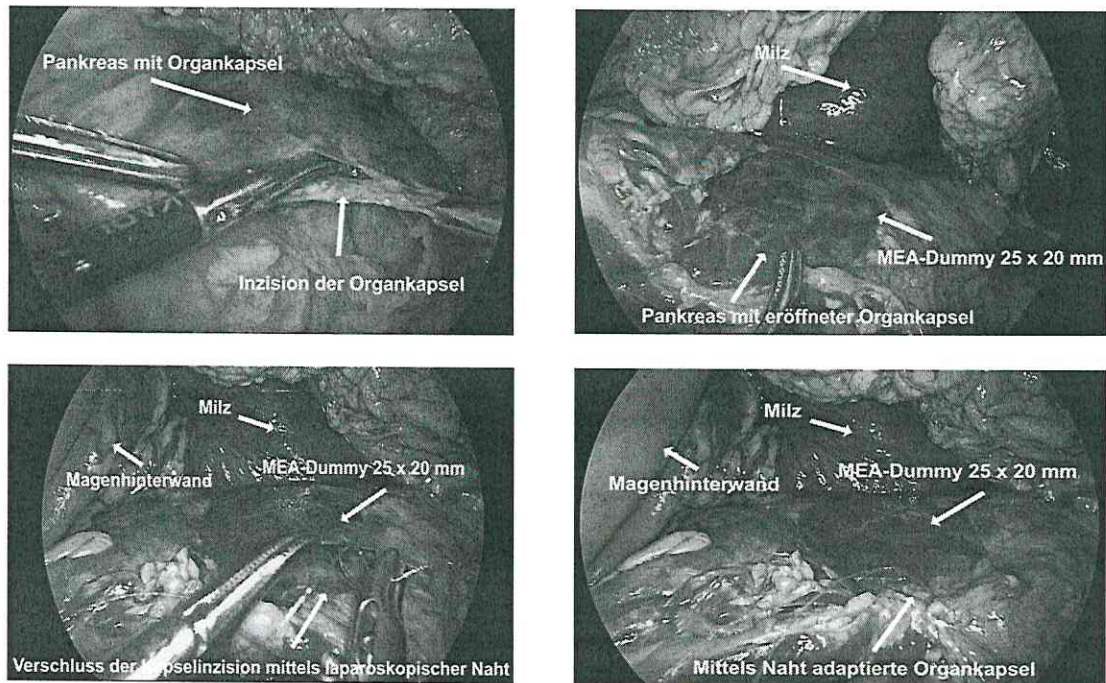


Abbildung 2: Fixierung des Dummy-Implantats unter der Organkapsel der Bauchspeicheldrüse mittels Naht

Die Fixierung zweidimensional-flächigen Dummy-Implantats konnte unter Verwendung eines Hämostatikums (mit aus menschlichem Plasma gewonnenen Gerinnungsfaktoren beschichtete Kollagenmatrix), eines Fibrinflüssigklebers sowie chirurgischem Nahtmaterial (siehe Abbildung 2) realisiert werden. Es wurden nicht alle initial eingeplanten Humanpräparate abgerufen, um möglichen Problemstellungen im Rahmen der Großtierversuche mit ergänzenden Studien an den Körperspenden begegnen zu können. Dies führte im Verlauf zu einer Reduktion des Mittelabrufs im Hinblick auf die Anatomieversuche. Die Verwertung der Ergebnisse aus dem Arbeitspaket 9 erfolgt lediglich auf lokaler Ebene. Die beteiligten Verbundpartner haben die Erkenntnisse in die Lösung pankreaschirurgischer Problemstellungen einfließen lassen. Fortschritte auf diesem Gebiet bei anderen Stellen sind den Beteiligten nicht bekannt. Veröffentlichungen zu Arbeitspaket 9 sind nicht geplant (zu geringer Publikationswert).

Im Rahmen der ersten ex-vivo Kleintierversuche von Arbeitspaket 10 ergab sich aufgrund der anatomischen und physiologischen Gegebenheiten eine limitierte Umsetzbarkeit von in-vivo

Kleintierversuchen, so dass von diesen abgesehen und die entsprechenden Großtierversuche (Arbeitspaket 11) geplant wurden. Fortschritte auf diesem Gebiet bei anderen Stellen sind den Beteiligten nicht bekannt.

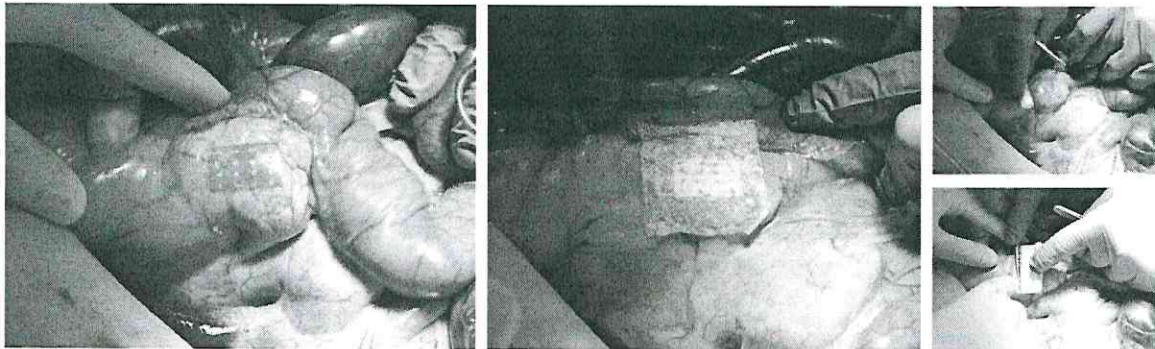


Abbildung 3: Fixierung des zweidimensionalen Dummy-Implantats auf der Pankreasoberfläche mittels Hämostatikum

Anhand von außerhalb der Projektfinanzierung kostenneutral realisierten Großtierkadaverstudien konnten die Erkenntnisse aus den Experimenten am Humanpräparat hinsichtlich der grundlegenden Operationsstrategie auf das Tiermodell übertragen werden. Die Fixierung des zweidimensional-flächigen Dummy-Implantats konnte unter Verwendung eines Hämostatikums (mit aus menschlichem Plasma gewonnenen Gerinnungsfaktoren beschichtete Kollagenmatrix, siehe Abbildung 3), eines Fibrinflüssigklebers sowie chirurgischem Nahtmaterial realisiert werden. Der Halbzeitmeilenstein (Fixierung eines Dummy-Implantats an der Pankreasoberfläche im Großtier) wurde demzufolge erreicht.

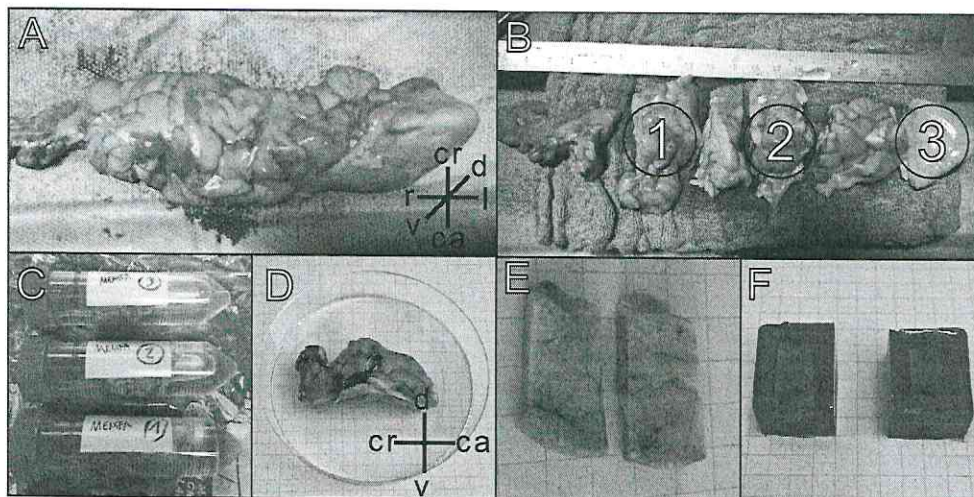


Abbildung 4: A = Pankreas vom Schwein, B = Gewebelöcke, C = MEMFA-Fixierung, D = Gewebelock nach Fixierung, E: Gewebezuschnitte, F = für Vibratomschnitt eingebettete Gewebezuschnitte (Abbildung entnommen aus doi: 10.1007/s10544-023-00662-2)

Die histologische Aufarbeitung der – im Rahmen der ursprünglich nicht eingeplanten Großtierkadaversuche – entnommenen Gewebeprobe(n) (siehe Abbildung 4) erbrachte wichtige Erkenntnisse zur Langerhans-Inselzell-Verteilung im Zielorgan (siehe Abbildung 5).

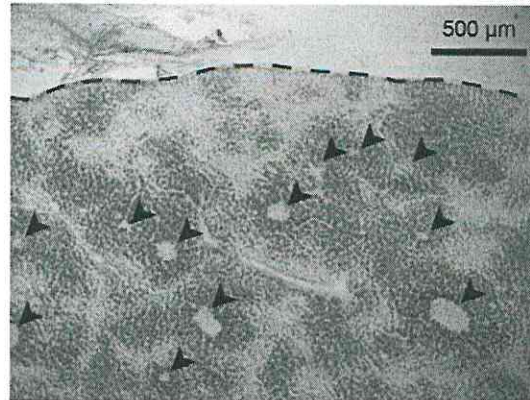


Abbildung 5: Semidünnschnitte des Pankreas vom Schwein; die Linie zeigt die Pankreasoberfläche; die mit Pfeilen markierten hellen Punkte zeigen die Langerhans-Inseln (Abbildung entnommen aus doi: 10.1007/s10544-023-00662-2)

Diese machten die Anpassung des flexMEA-Designs in Form einer neuartigen, nadel-geführten Penetrationselektrode erforderlich, was zur Verwerfung der oberflächlichen Implantationsstrategie führte. In diesem Kontext wurde zudem eine neuartige histologische Fixierungs- und Präparatschnitttechnik etabliert. Sowohl die histologischen als auch technologischen Ergebnisse dieser Arbeiten wurden durch den Forschungsverbund im Fachjournal *Biomedical Microdevices* publiziert (doi: 10.1007/s10544-023-00662-2). Fortschritte auf diesem Gebiet bei anderen Stellen sind den Beteiligten nicht bekannt.

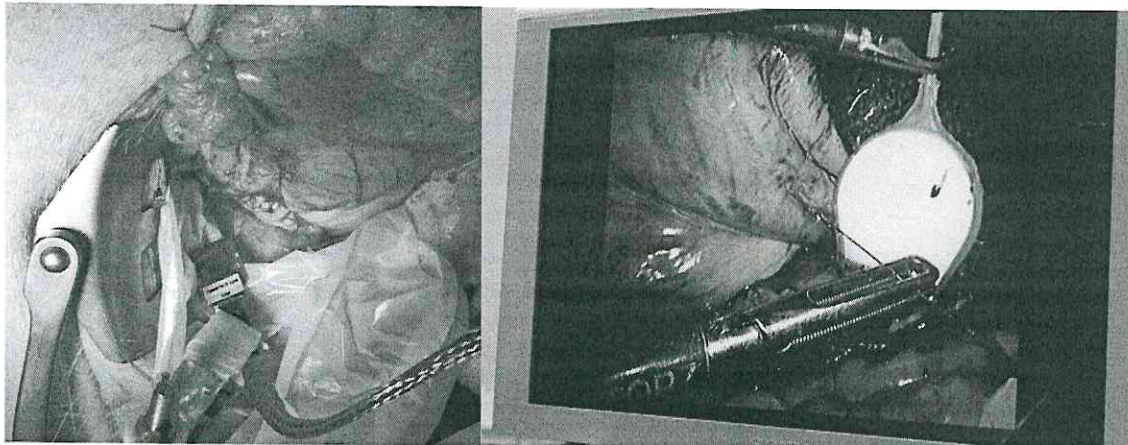


Abbildung 7: Modifizierte konventionell-offene (links) und minimalinvasive Implantation (rechts) der nadel-geführten Penetrationselektrode am Schwein

Die sowohl konventionell-offen als auch minimalinvasiv modifizierte OP-Strategie für das überarbeitete flexMEA-Design konnte im Verlauf der drei Großtierfinalversuche (Arbeitspaket 11, siehe Abbildung 6) sowie abschließend am Humanpräparat (siehe Abbildung 7) erfolgreich demonstriert werden. Dabei wurden verschiedene Möglichkeiten zu Fixierung der nadel-geführten Penetrationselektrode getestet (siehe Abbildung 8). Fortschritte auf diesem Gebiet bei anderen Stellen sind den Beteiligten nicht bekannt. Veröffentlichungen zu Arbeitspaket 11 sind nicht geplant (zu geringer Publikationswert).

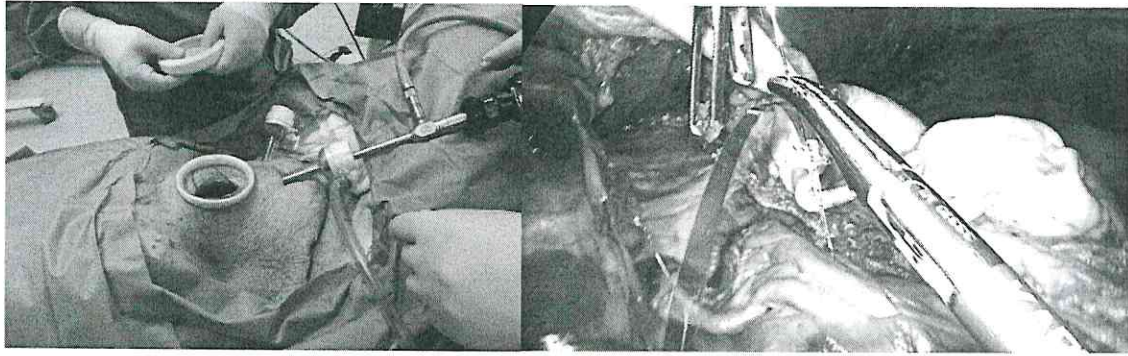


Abbildung 8: Minimalinvasive Implantation eines flexMEA-Dummys mit nadel-geführter Penetrationselektrode am Humanpräparat (links = OP-Setup, rechts = laparoskopische Sicht auf OP-Situs)

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus den Finalversuchen hinsichtlich der elektrophysiologischen Signalableitungen wurde die Notwendigkeit zur Schließung fortbestehender bzw. neu aufgetretener Forschungslücken festgestellt und daher zunächst die Realisierung eines funktionsfähigen ex-vivo Demonstrators bis zum Laufzeitende des Verbundprojekts angestrebt (siehe Abschlussberichte der Projektpartner). Für die Fortschreibung des Verwertungsplans ist der Nachweis der klinischen Funktionsfähigkeit des implantierten flexMEA notwendig. Ein entsprechender Demonstrator lag zum Zeitpunkt des Projektabschlusses nicht vor.