

Profil



Unblutige Blutzuckermessung: eine never-ending story?

Lutz Heinemann

Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH

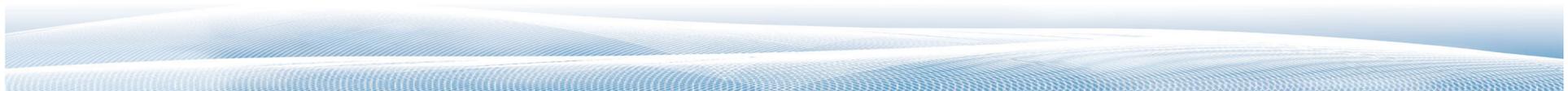
Hellersbergstr. 9, 41460 Neuss

Wir haben einen hohen Bedarf an NI-Glucosemonitoring!!!

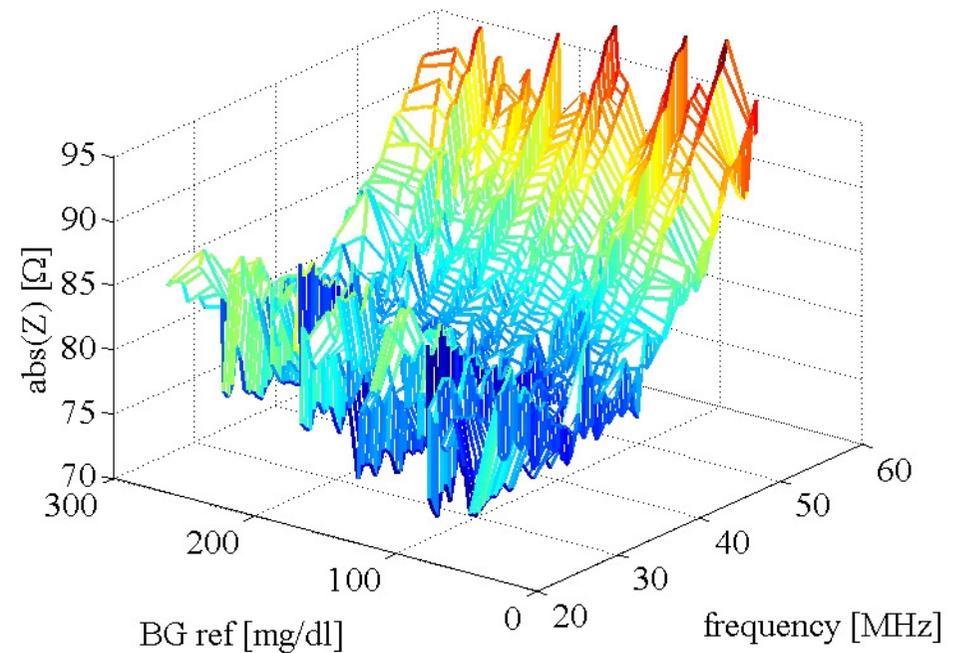
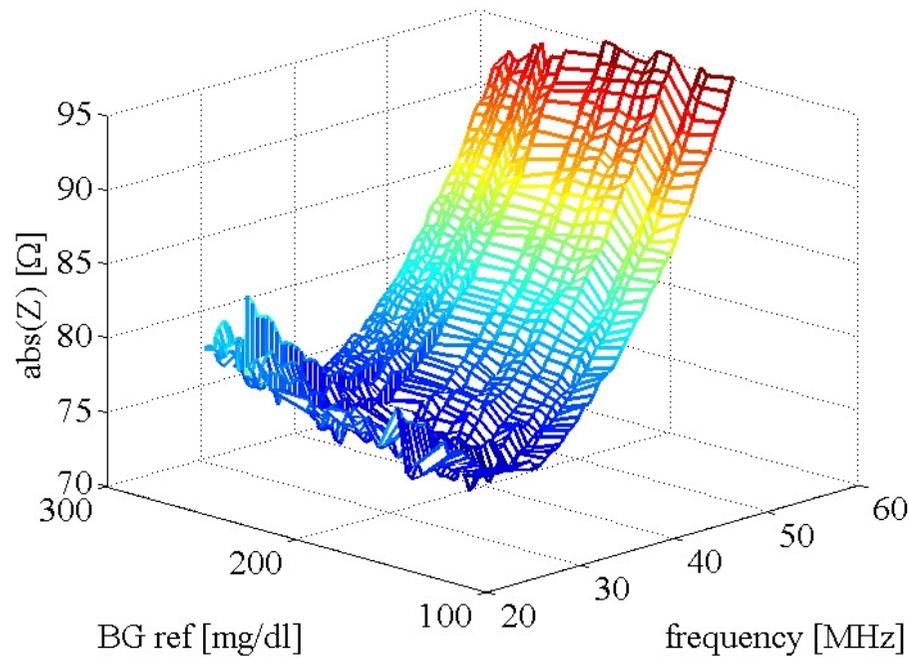
- **Medizinischer Bedarf an Optimierung der Stoffwechselkontrolle ist hoch (bei vielen Millionen von Patienten!)**
- **Glucosemonitoring kann dabei helfen! (siehe JDRF-Trial!)**
- **(Relative) hohe Kosten für Einsatz von minimal-invasiven Systemen + beschränkte Nutzungsdauer verhindert Einsatz in der Breite**
- **Hier gibt es ein Dilemma!**
- **Bedarf an praktisch einsetzbaren NI-Systemen die langfristig und kostengünstig bei vielen (allen?) Patienten eingesetzt werden kann!**

Ist Nicht-Invasives-Glucosemonitoring möglich? Meiner Meinung nach:

- **„Im Prinzip, JA“**
- **Zahlreiche Publikationen/Studien in den letzten 30 Jahren haben dies belegt!**
- **Allerdings ist immer noch kein praktisch einsetzbares System verfügbar!**
- **Hauptgrund für diese frustrierende Tatsache: Störfaktoren im Alltag**
- **Wenig systematische Aufmerksamkeit darauf**



Kontrollierte vs. Unkontrollierte Bedingungen

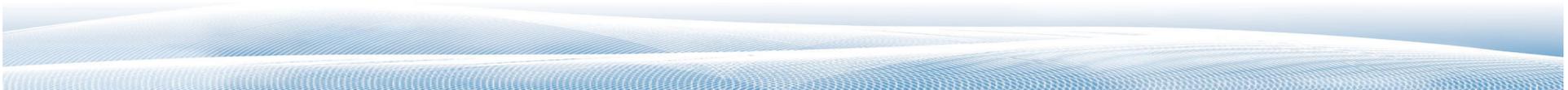


Caduff et al . Biosens Bioelectron. 2006, 22(5): 598-604.

Warum haben wir kein NI-System?

Drei prinzipielle Gründe:

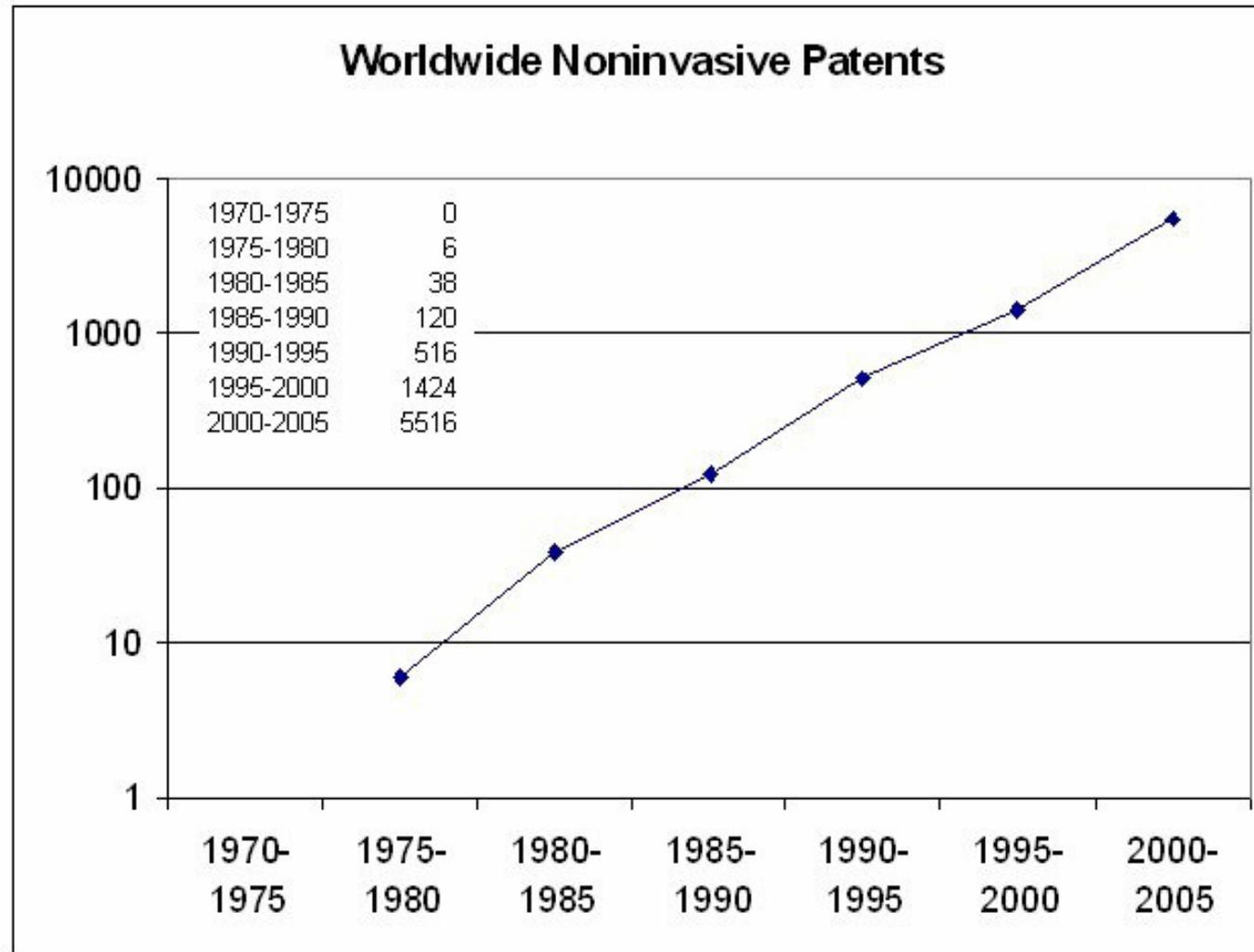
- Es wurde nicht genügend Geld investiert (insgesamt oder in eine spezifische Firma)
- “Fehler” in der Forschung/Entwicklung (es wurde nicht genug Gehirnschmalz investiert und / oder technische Entwicklung wurde nicht genug vorangetrieben)
- Prinzipielle physikalische/physiologische Begrenzungen (= d.h. es geht einfach nicht!)
- Klar ist, der Weg zu einem funktionsfähigen NI-System ist komplexer als angenommen!



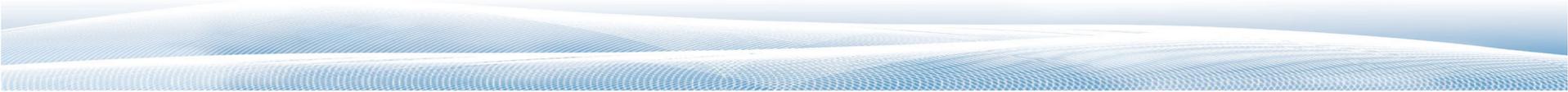
Diverse Firmen entwickeln (angeblich) NI-Systeme: Reales Aktivitätsniveau?

- CME Telemetrix (Kanada)
- Eyesense (Deutschland)
- Glucon Medical Ltd. (Israel)
- InLight Solutions (USA)
- Integrity Applications (Israel)
- Lein (UK)
- LifeTrac Systems (USA)
- LighTouch (USA)
- PhiScience (USA/Deutschland)
- Oculir (USA)
- OrSense (Israel)
- Sensys (USA)
- Solianis (Schweiz)
- und viele mehr!

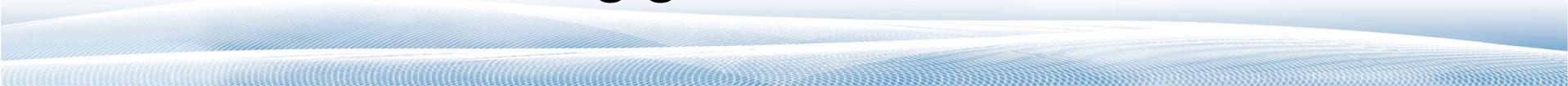
Reflektion der Aktivität von Firmen: Anstieg der Anzahl von Patenten



Was ist das konstanteste Problem aller dieser Firmen?

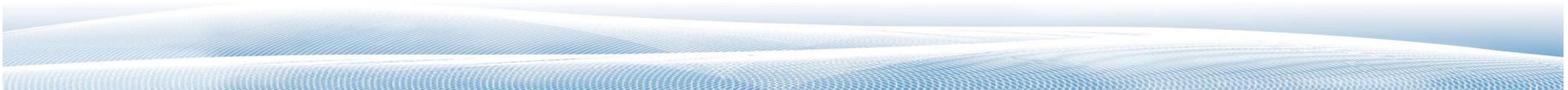
- **Geldmangel!!!**
 - **>1 Milliarde Dollar wurde in diesem Bereich schon investiert und es gibt immer noch kein Produkt! (All die vollmundigen Versprechungen haben sich nie materialisiert!)**
 - **In einigen Fällen wurde das Geld der Investoren ganz simpel gestohlen!**
 - **Praktisch keine Bereitschaft mehr zu investieren (Risiko zu hoch für VC)**
 - **Konsequenz: Eher wenig konkrete Aktivitäten**
 - **Viele Firmen schwanken oder verschwinden!**
- 

Kritische Frage: Gibt es Erfolg versprechende NI-Technologien?

- **Typische Aussage der Firmen ist: Unsere Idee ist “anders/besser” als die Aller anderen**
 - **Nur „unser“ Ansatz wird funktionieren!**
 - **Präsentation von Folien mit „viel versprechenden“ Daten von 3-5 Patienten**
 - **Keine detaillierten Angaben dazu, wie diese Daten gewonnen und analysiert wurden (GCP?)**
 - **„Studien“ haben eine eingeschränkte Validität**
 - **Qualitätskriterien für Güte der Glucosemessung**
 - **Systematische und kritische Evaluierung durch eine unabhängige Stelle?**
- 

Aktuelle Situation

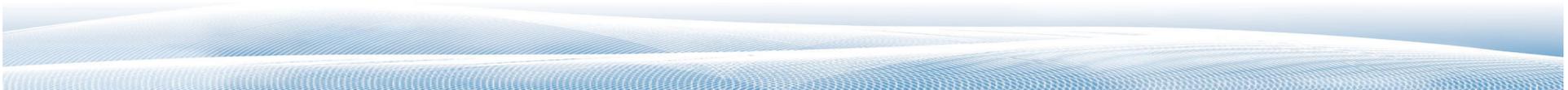
- Es werden kaum Daten (s. EASD in Rom) von guten (!) klinischen Studien präsentiert
- Beim nächsten DTM in Washington gibt es Workshop zu NI-Technologien
- „Durchbruch“ oder Wiederholung?
- Situation für Firmen wird eher schwieriger, Finanzkrise macht (Über-)Leben fraglich
- Hier keine detaillierte Präsentation der Geschichte von NI, sondern Reflektionen zu einzelnen Aspekten und wie es weiter gehen könnte



Grundlagen:

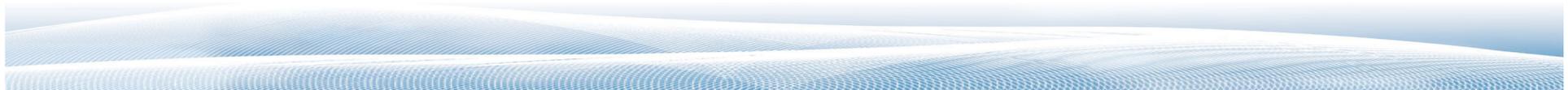
Definition von NI-Glucosemonitoring

- **Sensor wird auf der Haut fixiert**
- **Sensor verletzt dabei die Haut nicht**
- **Vorteile:**
 - **keine Schmerzen**
 - **kein Infektionsrisiko**
 - **(potentiell) lange Nutzungsdauer**
- **Nachteile:**
 - **keine spezifische Glucosemessung**
 - **eingeschränkte Genauigkeit und Präzision**
- **Gilt diese Definition für alle NI-Systeme?**

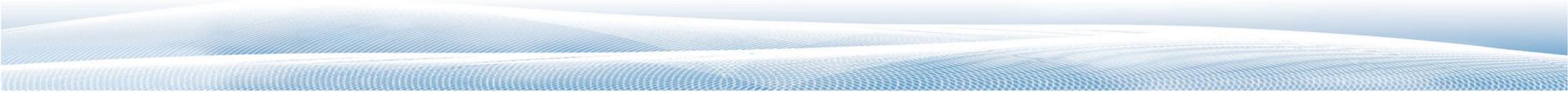


Sind implantierbare Glucose-Sensoren Invasiv oder Nicht-Invasiv?

- **Hängt vom Standpunkt ab!**
- **Implantation selber (= Operation) ist invasiv**
- **Nicht-Invasive Glucosemessung ohne Schmerzen über Monate (Jahre?) hinweg**
- **Kein sichtbares Gerät (= Diskretion!)**
- **Kein Bedarf an regelmäßiger/häufiger Nach-Kalibration?**
- **Eine Reihe von Firmen versucht solche Systeme zu entwickeln**
- **Werden nicht in meiner Präsentation behandelt!**



Implantierbare Glucose-Sensoren: Reihe von verschiedenen Ansätzen!

- **AgaMatrix (Boston, MA, USA)**
 - **Biotex (Houston, TX, USA)**
 - **Cybersensors (Großbritannien)**
 - **DexCom (San Diego, CA, USA)**
 - **GlucoLight (Bethlehem, PA, USA)**
 - **Gluko MediTech AG (Witten, Deutschland)**
 - **Lifecare AS (Bergen, Norwegen)**
 - **M-Biotech (Salt Lake City, Utah, USA)**
 - **PreciSense (Dänemark)**
 - **Sensors Medicine Science (Germantown, MD, USA)**
 - **Synthetic Blood Int. (Costa Mesa, CA, USA)**
- 

Grundlagen: Direkter vs. Indirekter Ansatz bei NI-Messungen

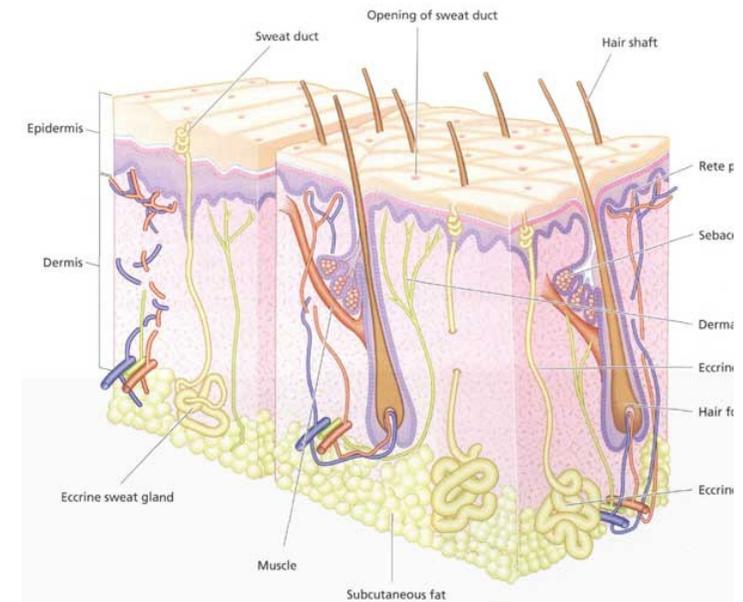
- **Direkter Ansatz** – Messung von Eigenschaften des Glucosemoleküls *per se* durch Interaktion mit der applizierten Energie, z.B.:
Nahes-Infrarot (NIR)-Spektroskopie
(Raman / Chromoscopy-Spektroskopie)
Mittleres-Infrarot Strahlungs-Spektroskopie
Photoakustischer Effekt
- **Indirekter Ansatz** – Messung von Änderungen physikalischer Eigenschaften von Gewebe/Blut durch Änderungen in der Glucosekonzentration, z.B.: Lichtstreuung, Impedanz-Spektroskopie



Grundlagen: Physikalische Prinzipien für NI-Messungen in der Haut

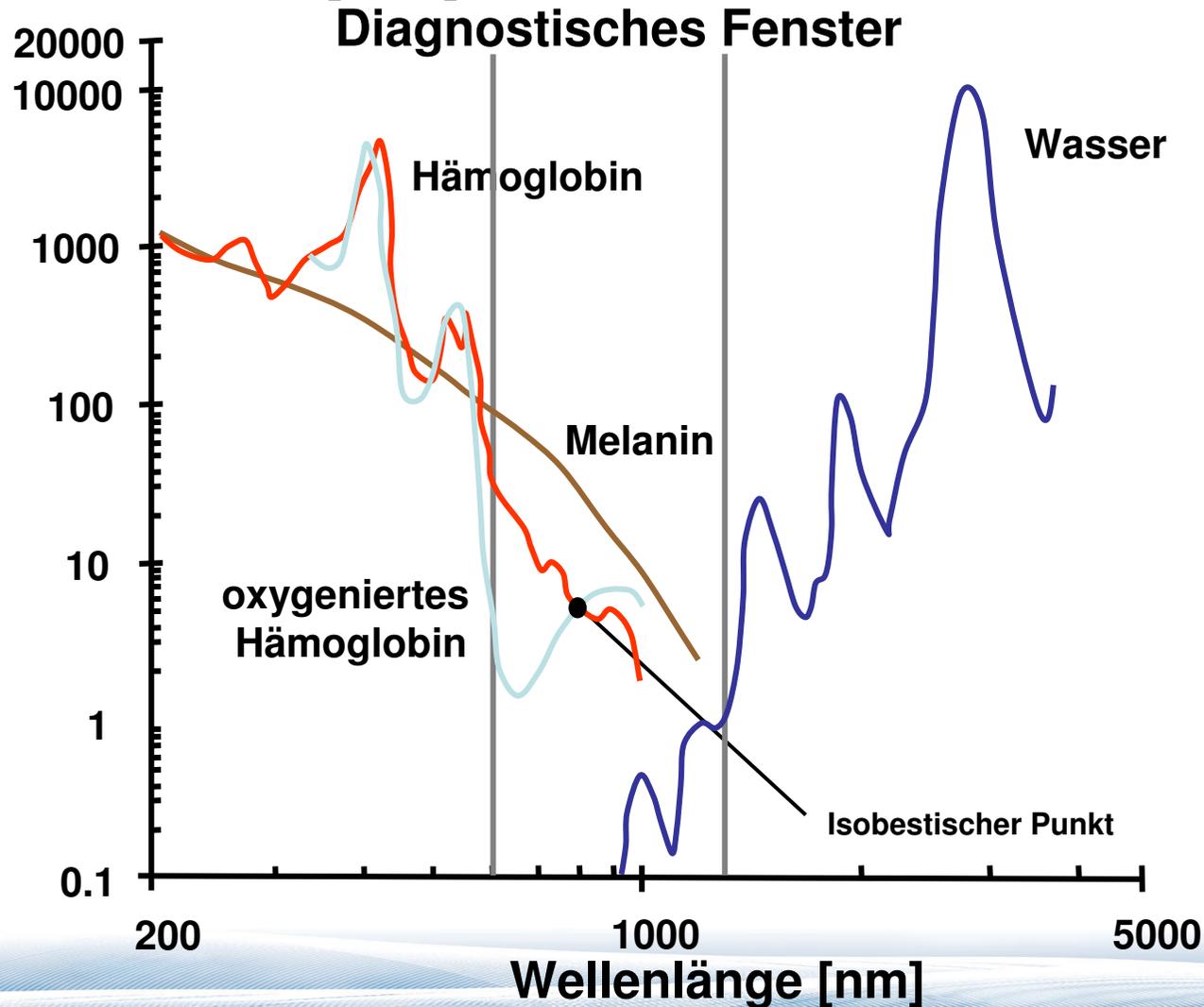
- Absorption
- Streuung
- Polarisierung
- Photoakustik
- Fluoreszenz-Spektroskopie
- Raman-Spektroskopie
- Impedanz-Spektroskopie
- Weitere? (Kombination von Techniken)

- Menschliche Haut ist eine hochkomplexe Barriere!



Nahes-Infrarotes Licht: Eindringtiefe in die Haut

Absorptionskoeffizient [cm^{-1}]

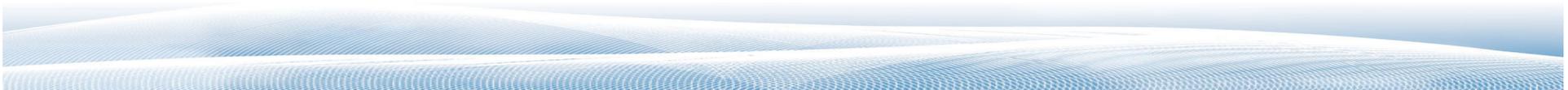


Ausflug in die Medizingeschichte: Es gibt viel zu lernen!

- Buch von John L. Smith 2006
- The Pursuit of Noninvasive Glucose: “Hunting the Deceitful Turkey”
(fokussiert auf Absorptions-Spektroskopie)
- Nie publiziert, aber verfügbar bei:
[www.mendosa.com/noninvasive glucose.pdf](http://www.mendosa.com/noninvasive_glucose.pdf)
- John Smith hat lange für LifeScan gearbeitet
(und andere Firmen) (dabei viel Geld verbraten!)
- Er beschreibt sehr humorvoll (!) die ersten Jahrzehnte der mit NI-Entwicklung und kommt auf drei grundlegende Gesetze und empfiehlt einige Tests für NI-Systeme:

Drei grundlegende Gesetze bei NI:

- **First Law: Almost every measured physiological parameter will show strong correlation with the curve in an oral glucose tolerance test**
- **Second Law: It Is Not Possible to Get a Reliable Measurement of Glucose Across an Intact Cell Membrane**
Directional Principle of the Second Law: It's easier to get (uncharged) molecules into the skin than out of it.
- **Third Law: Only predictive results count (correlation is *not* causation)**



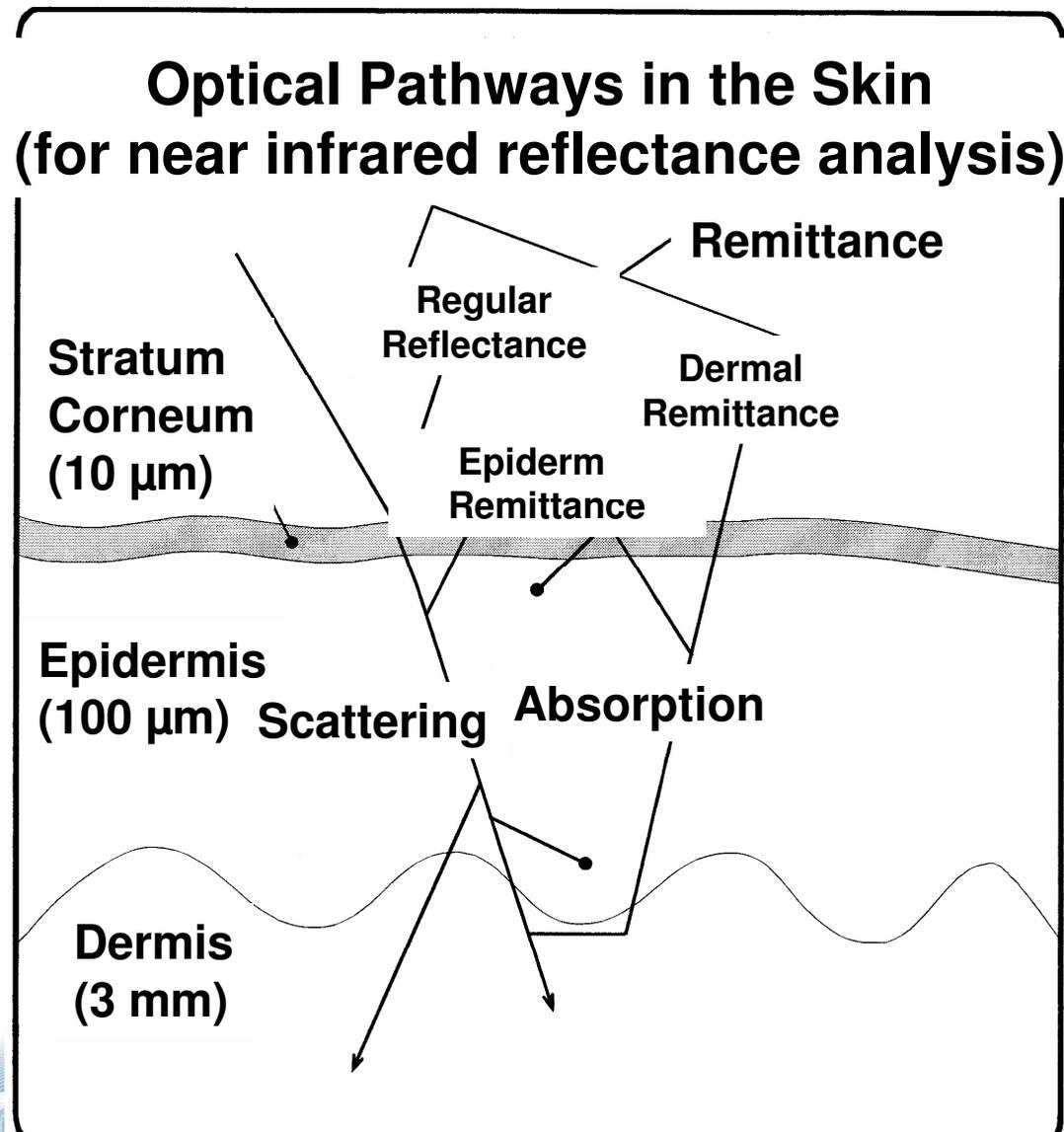
Test für NI-Systeme:

- **Test 1: Unless a spectroscopic technique can see and accurately measure 1 mg/dl of glucose in pure water, it is unlikely to provide acceptable results for physiological levels of glucose in human tissue.**
- **Test 2: Unless a spectroscopic technique can see and accurately measure 5 mg/dl of glucose in a very turbid and complex liquid medium, it is unlikely to provide acceptable results in human tissue.**
- **Test 3: Every tentative correlation must be checked against variations in room temperature and humidity.**

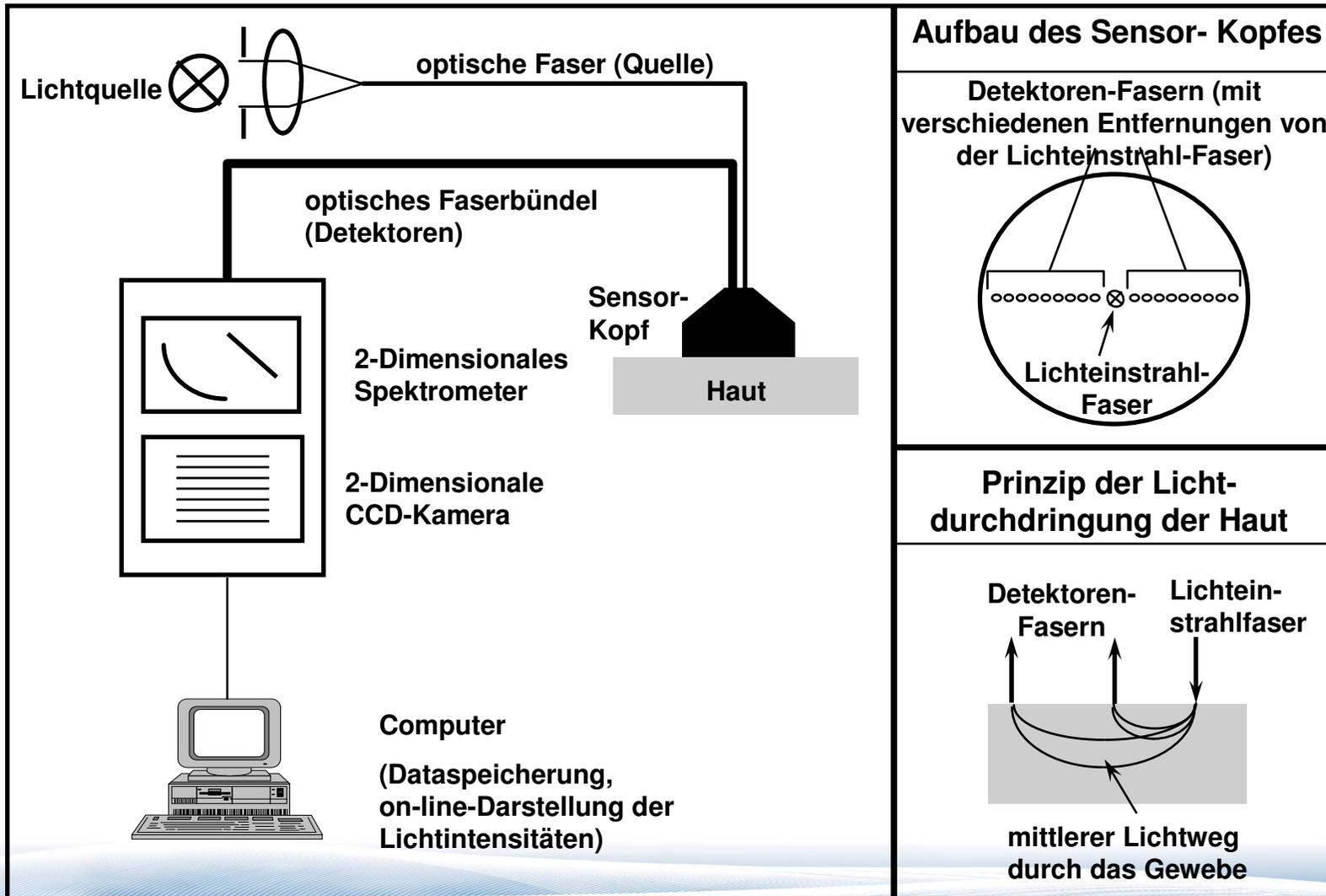
Gründe warum Absorptionsspektroskopie schwierig ist:

- **signifikante Streuung von Licht**
- **heterogene Verteilung von Strukturen die Licht absorbieren und/oder streuen**
- **unbekannte Weglänge des Lichtes in der Haut**
- **heterogene Glucoseverteilung in der Haut (Intrazellulär / Interstitiell / Blut)**
- **Anwesenheit von diversen anderen absorbierenden Substanzen (z.B. Wasser) in (wechselnd!) hohen Konzentrationen**
- **Glucose und Wasser haben ähnliche Spektren**
- **ausgeprägte Temperaturabhängigkeit der Lichtabsorption**

Neben Absorption ist die Streuung ein weiterer wichtiger optischer Pfad



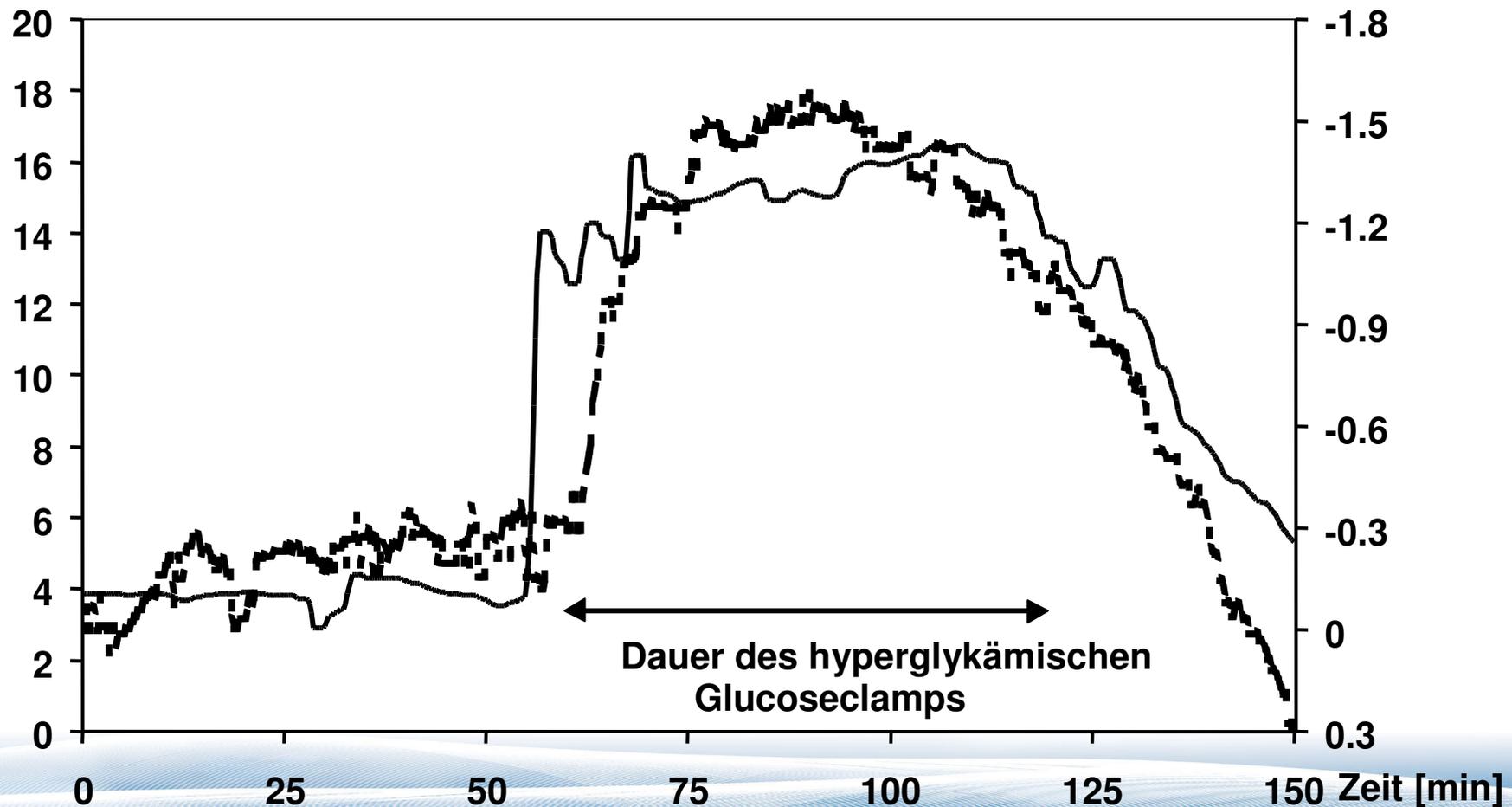
Streuungs-Ansatz: Boehringer Mannheim



Änderungen in der Lichtstreuung sind assoziiert (!) mit Glucoseänderungen

Blutglucose
[mmol/l]

Änderung der Lichtstreuung
[%]



Technik war komplex und Probanden durften sich nicht bewegen!

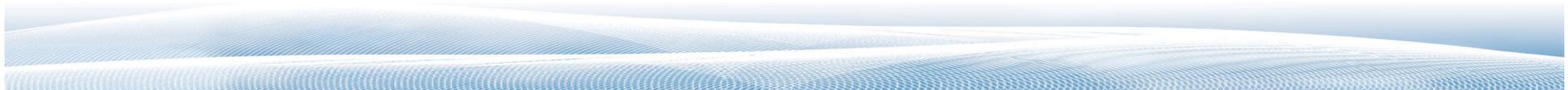


Einige eigene Publikationen dazu, aber Entwicklung wurde gestoppt!

DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS
Volume 2, Number 2, 2000
Mary Ann Liebert, Inc.

Noninvasive Glucose Measurement by Monitoring of Scattering Coefficient During Oral Glucose Tolerance Tests

LUTZ HEINEMANN, Ph.D.,¹ UWE KRÄMER, Ph.D.,² HANS-MARTIN KLÖTZER, Ph.D.,²
MICHAEL HEIN, Ph.D.,² DIETMAR VOLZ, Ph.D.,² MARCUS HERMANN, Ph.D.,²
TIM HEISE, M.D.,¹ and KLAUS RAVE, M.D.¹ for the Non-Invasive Task Force



Historie interessant, aber auch aktuell wieder vollmundige Ankündigungen!



Glucotrack™
The ultimate
**Real Non-invasive
Solution**
for glucose level monitoring!

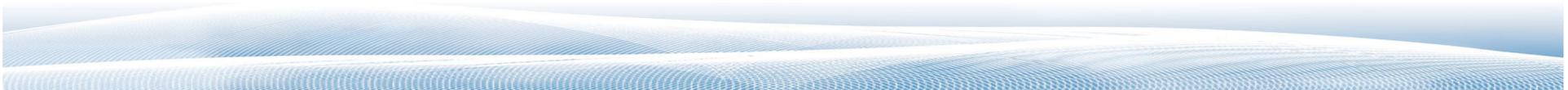
GlucoTrack™ is intended for use by Type 1, Type 2, Pre-Diabetic, Gestation Diabetes, and persons with Impaired Glucose Tolerance (IGT). In order to achieve a high level of reliability, accuracy and

The advertisement features a woman in profile on the right, holding a handheld device. The background is a dark blue gradient with a white grid pattern at the bottom. The text is white and blue, with the product name in a large, stylized font.

GlucoTrack:

Drei verschiedene Techniken

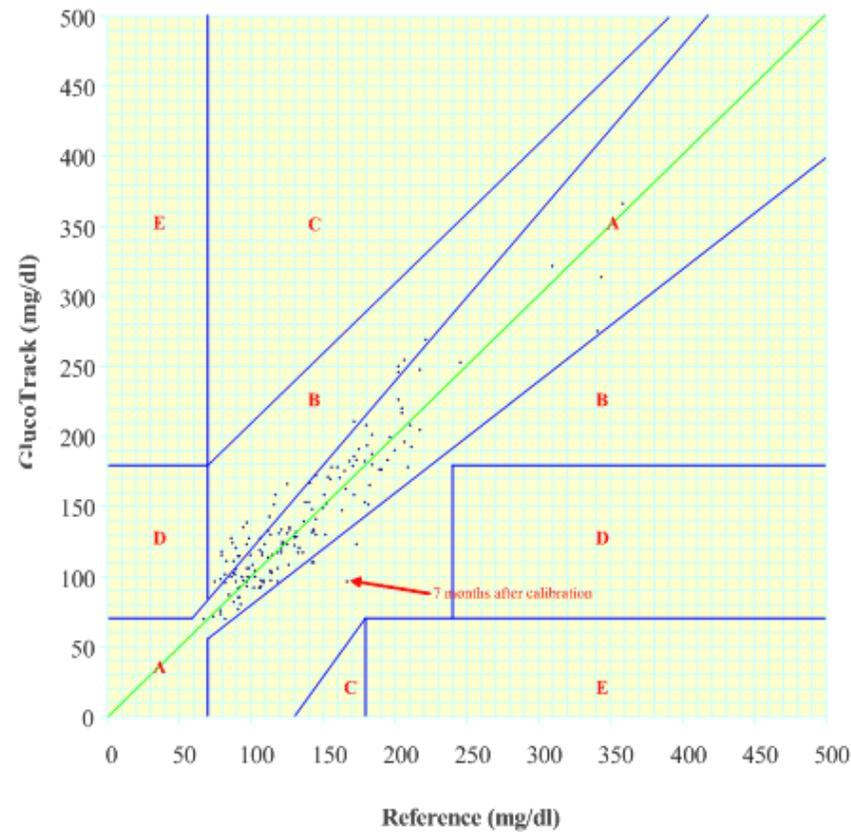
- **Simultaner Einsatz von unabhängigen (?) Technologien:**
 - **Ultraschall**
 - **Konduktivität**
 - **Wärmekapazität**
- **Nach-Kalibration einmal im Monat**
- **Sensor wird am Ohrläppchen angebracht (wie ein Ohrring)**
- **Neuer Ring alle 6 Monate**



“Typische“ Error-Grid-Analyse?

GlucoTrack™ - Clarke Error Grid

Examinees=69 N=174



<u>Zone A</u>	<u>Zone B</u>	<u>Zone C</u>	<u>Zone D</u>	<u>Zone E</u>
83.3%	16.7%	0%	0%	0%

Resultat solcher Ankündigungen: Massive Frustrationen der Patienten

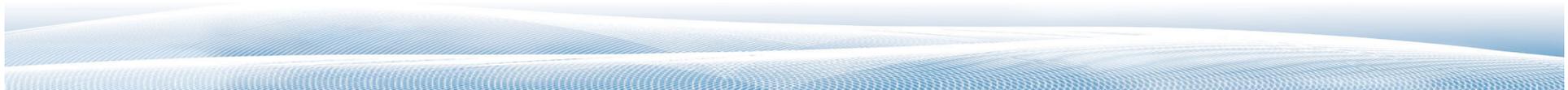
**Fazit: Wir warten immer noch auf ein
alltagstaugliches, gut funktionierendes Gerät
– und das seit 20 Jahren.**

Wir sind frustriert.

Heide Steinmann

**Leserbrief zu „Unblutiges Messen“ in der
Patientenzeitschrift „Insuliner“ vom 15.03.05**

Heft 1/2005



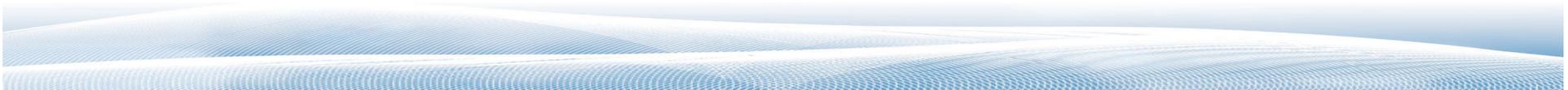
Nutzung dieses Frustes: Innovative Finanzierung (1)

- <http://www.medicontract.de/glucose/>
- Diabetic Trust GmbH & Co. KG
- Gleicher Ansatz wie bei dem ersten NI-Patent in Deutschland aus dem Jahr 1981! (Dr. A. Müller)



Nutzung dieses Frustes: Innovative Finanzierung (2)

- **Angebot ist direkt an Patienten mit Diabetes gerichtet!**
- **Minimales Investment 1.500,- Euro**
- **Gesamtgewinn bezogen auf das Investment soll 628,86% innerhalb von 8 Jahren betragen**
- **Es gibt keine detaillierten Informationen über diese Firma/Technik!**
- **Erfolg dieses Ansatzes?**
- **Falls eine Firma mit diesem Ansatz Erfolg hat, dann werden andere dies auch versuchen**



OrSense-NI-Systeme

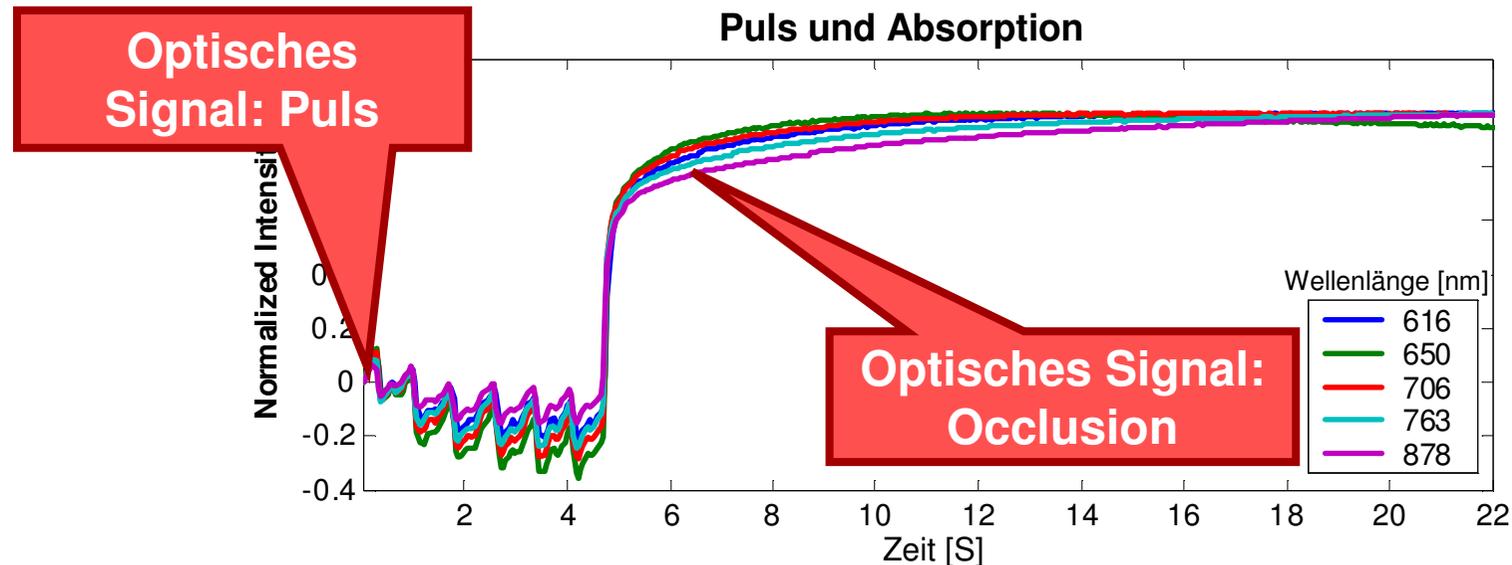


**OrSense NBM200G
Nicht-invasives
kontinuierliches
Tischblutzuckermessgerät**

**Tragbares nicht-invasives
kontinuierliches
Blutzuckermessgerät
(in der Entwicklung)**



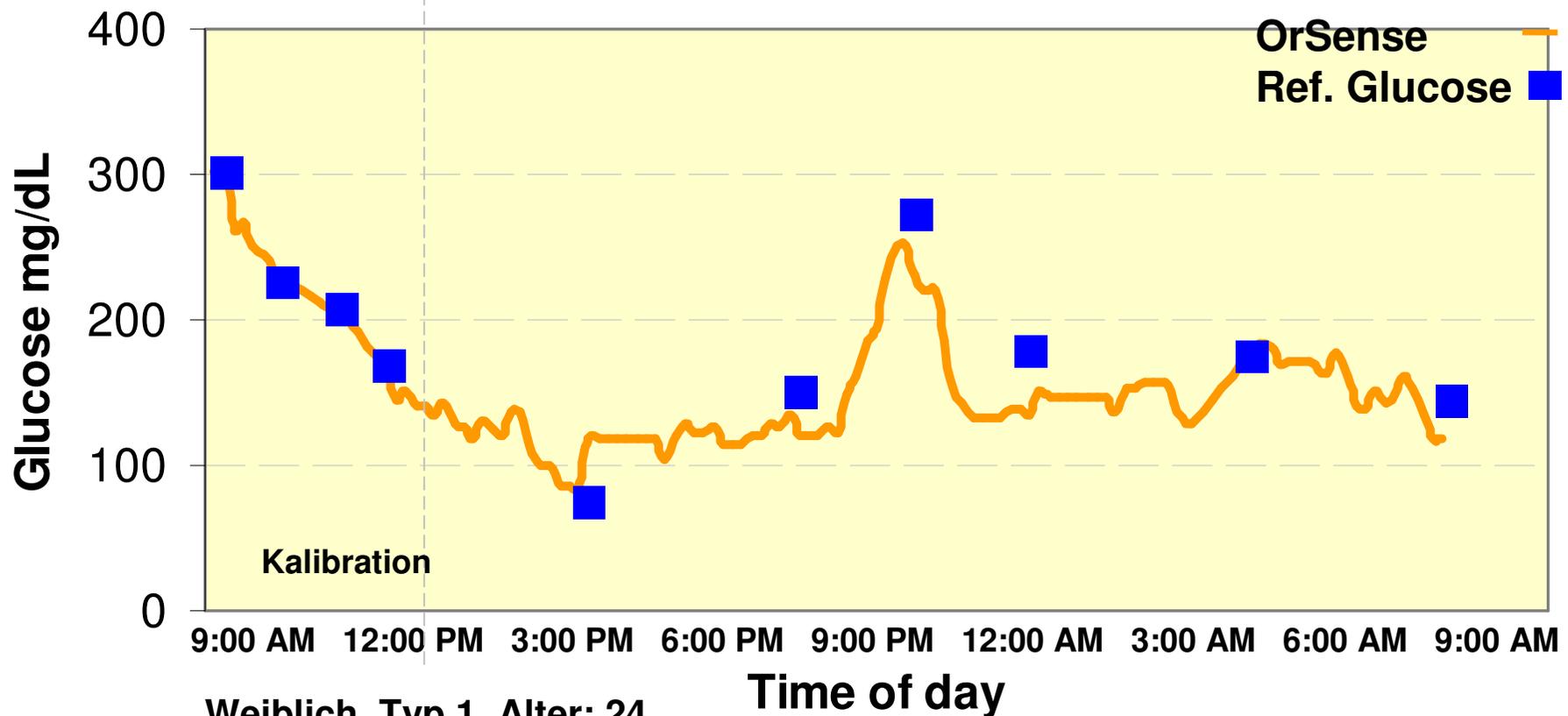
Occlusionsbasierte Absorptionsspektroskopie



- Durchführung einer optischen Messung bei Blockade des Blutfluss
- Starkes und stabiles optisches Signal
- Transmissionsmessung: hohe Glucose-Sensitivität und Selektivität

Klinische Resultate

OrSense-Technologie wurde an über 350 Patienten getestet ~ 100,000 Messung zu Hause, in der Klinik, Intensivstation und bei hypoglykämischen Glucose-Clamp Studien

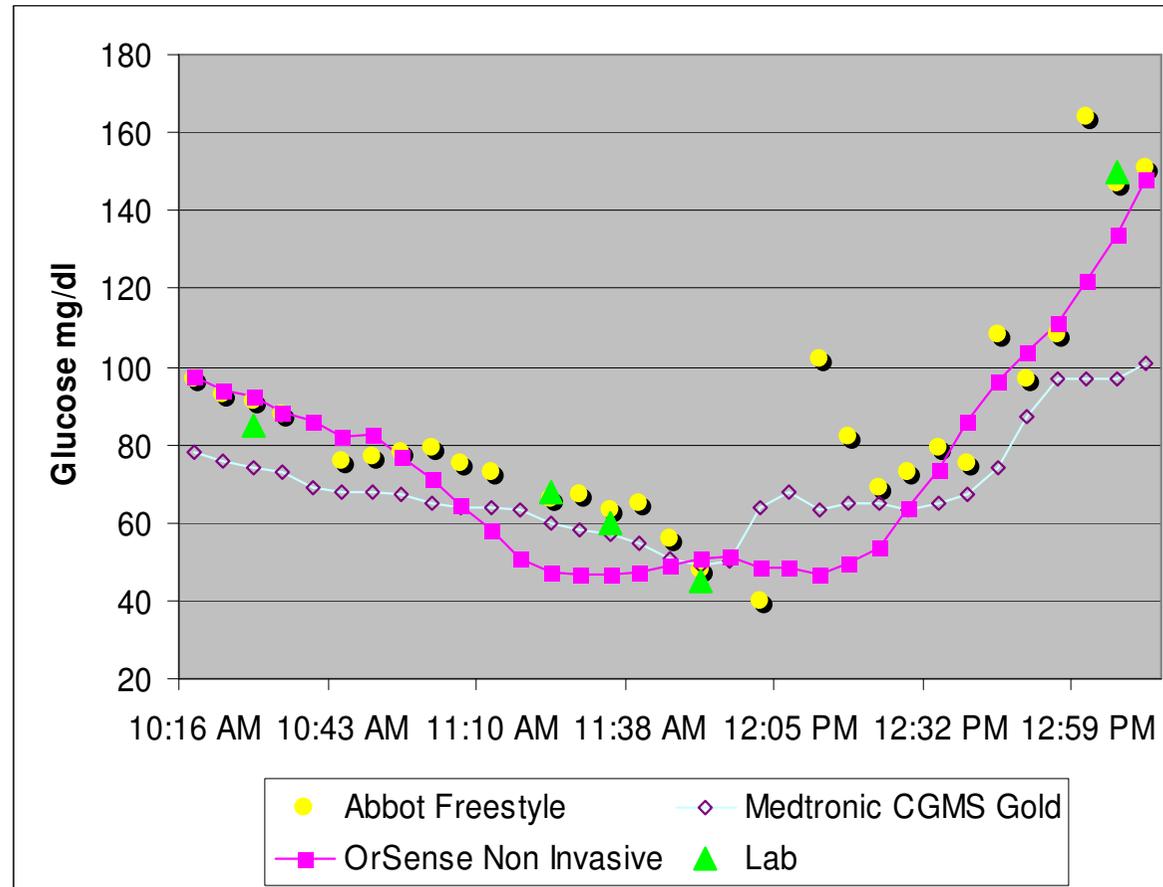


Weiblich, Typ 1, Alter: 24.

Sheba Medical Center – Amir et. al. 66th ADA scientific session 2006.

Hypoglykämische Clamp-Studie

Patient #2



OrSense NBM100

Messfehler 12,0 mg/dL (14,6%)

Minimed CGMS Gold

Messfehler 17,4mg/dL (18,6%)

Clamp-Studie: EGA

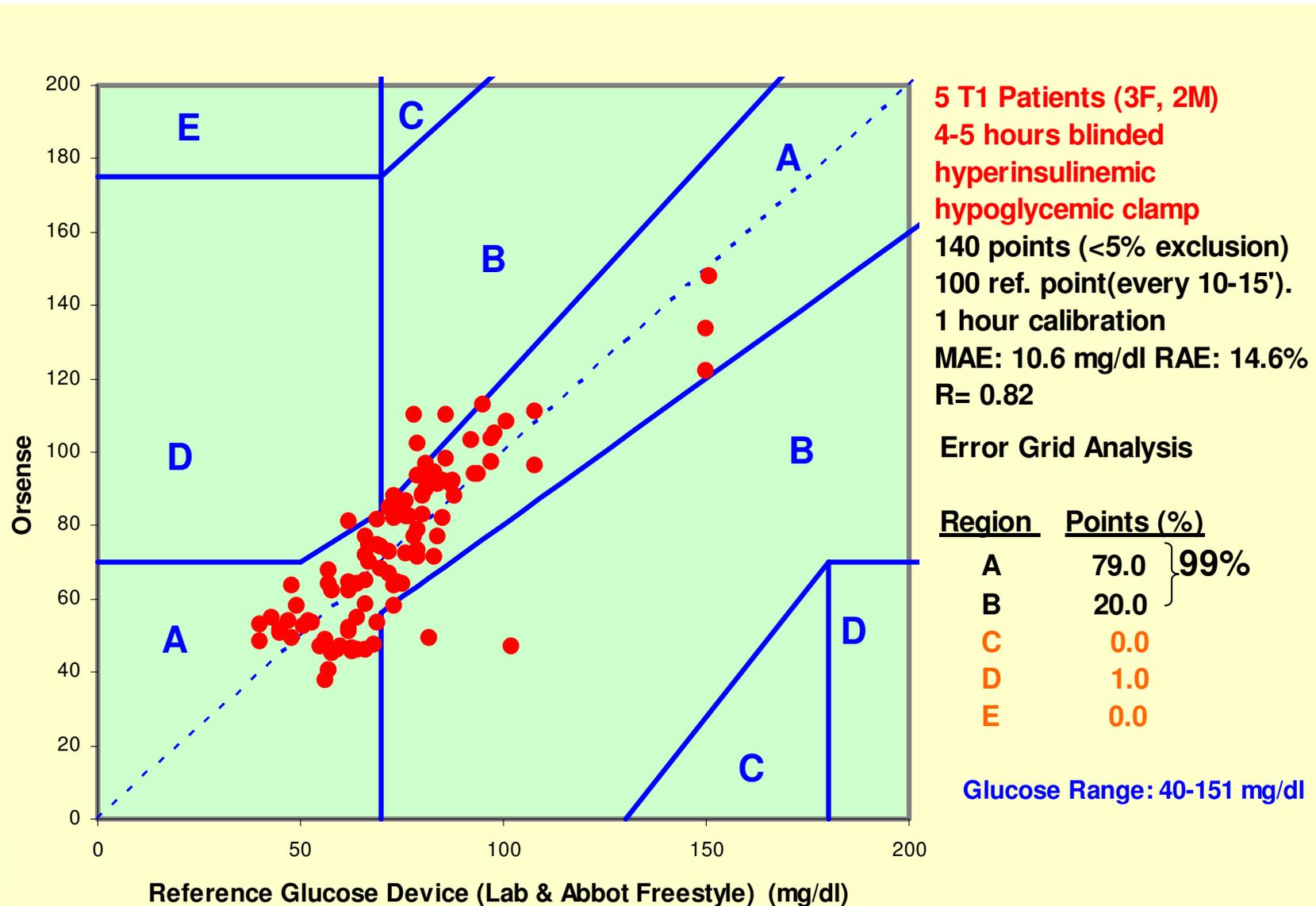
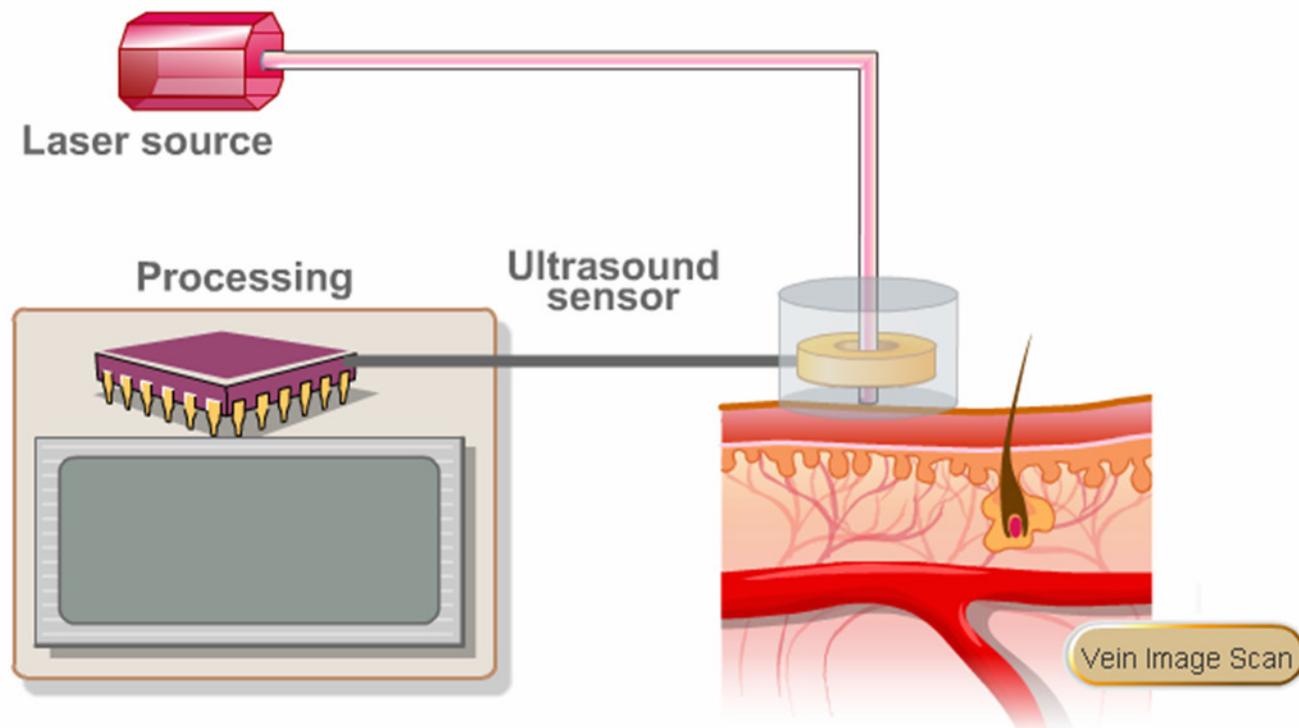
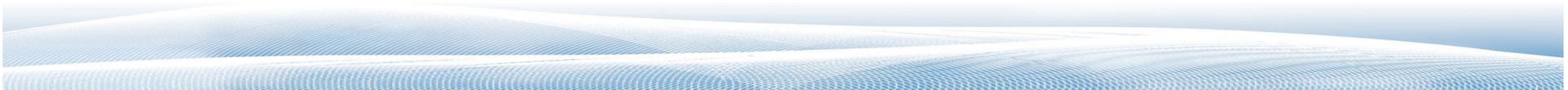


Photo-akustische Technologie: Glucon

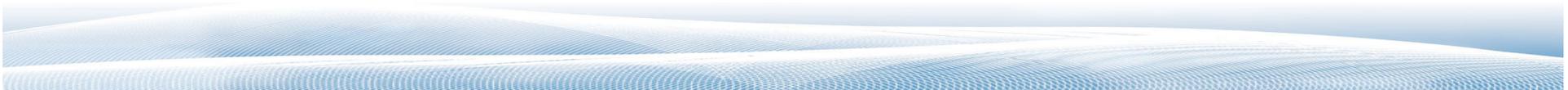
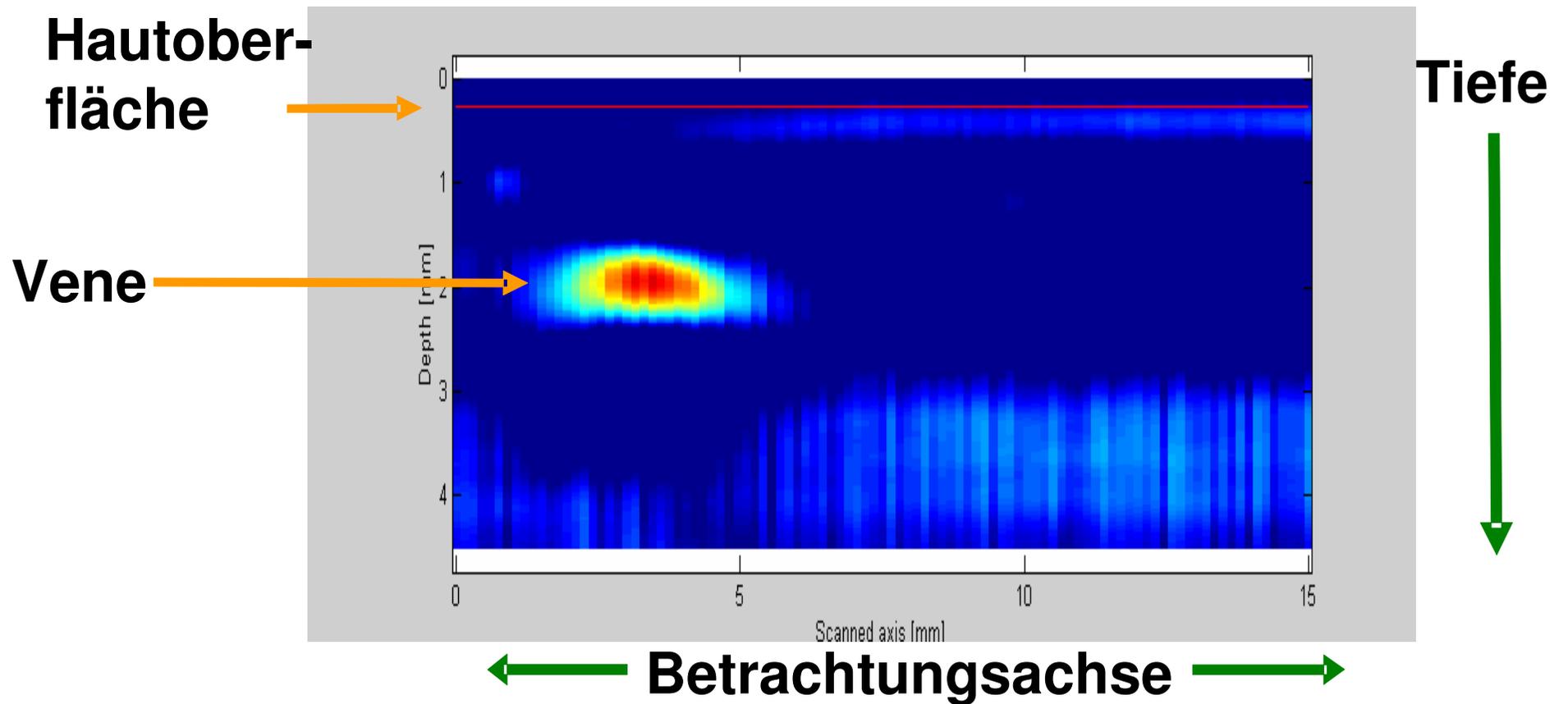
Messung der optischen Eigenschaften von Blut
innerhalb eines Blutgefäßes



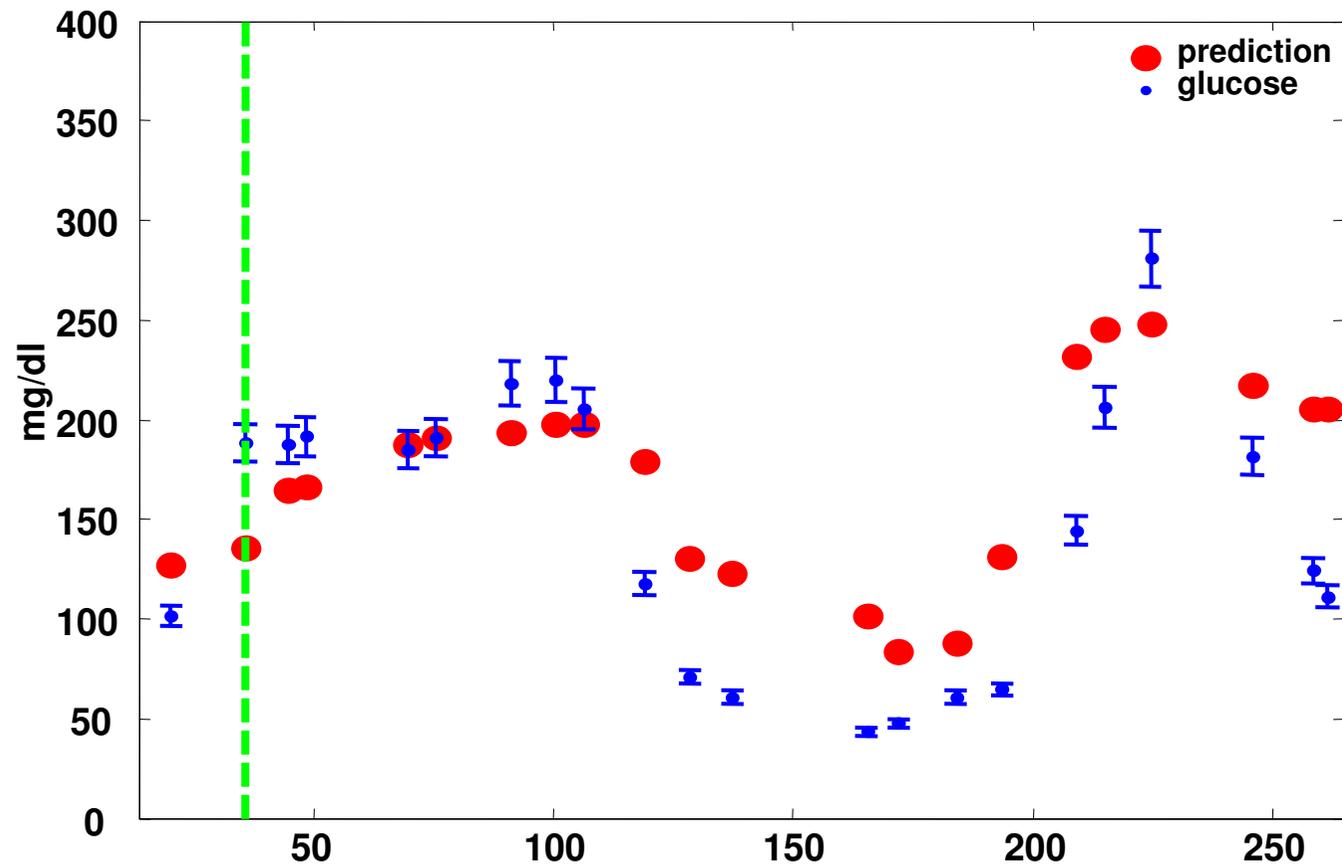
Klinisches Setting mit einem Prototypen



Glucon – Abbildung einer Vene



Kalibration und Messung



Kalibrationsperiode

Prospektive Datenerfassung

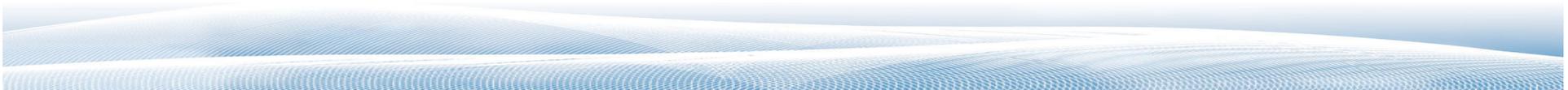
PENDRA® war ein Medizinprodukt mit mit CE-Markierung

- Klinisch-experimentelle Studien belegten Assoziation zwischen Glucose und Signal
- CE-Markierung erhalten
- Ergebnisse klinischer Studien negativ!
- Durchführung der Datenanalyse? Kritisch!
- Finanzieller Druck!
- EASD 2003 Paris
- Ende der Geschichte?

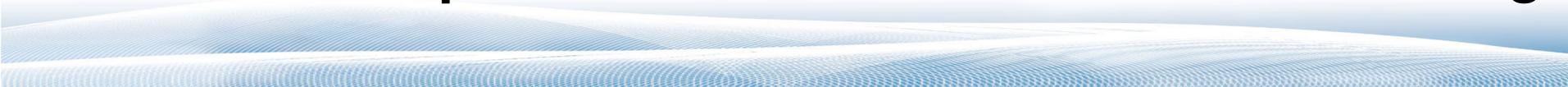


Solianis Monitoring AG, Zürich

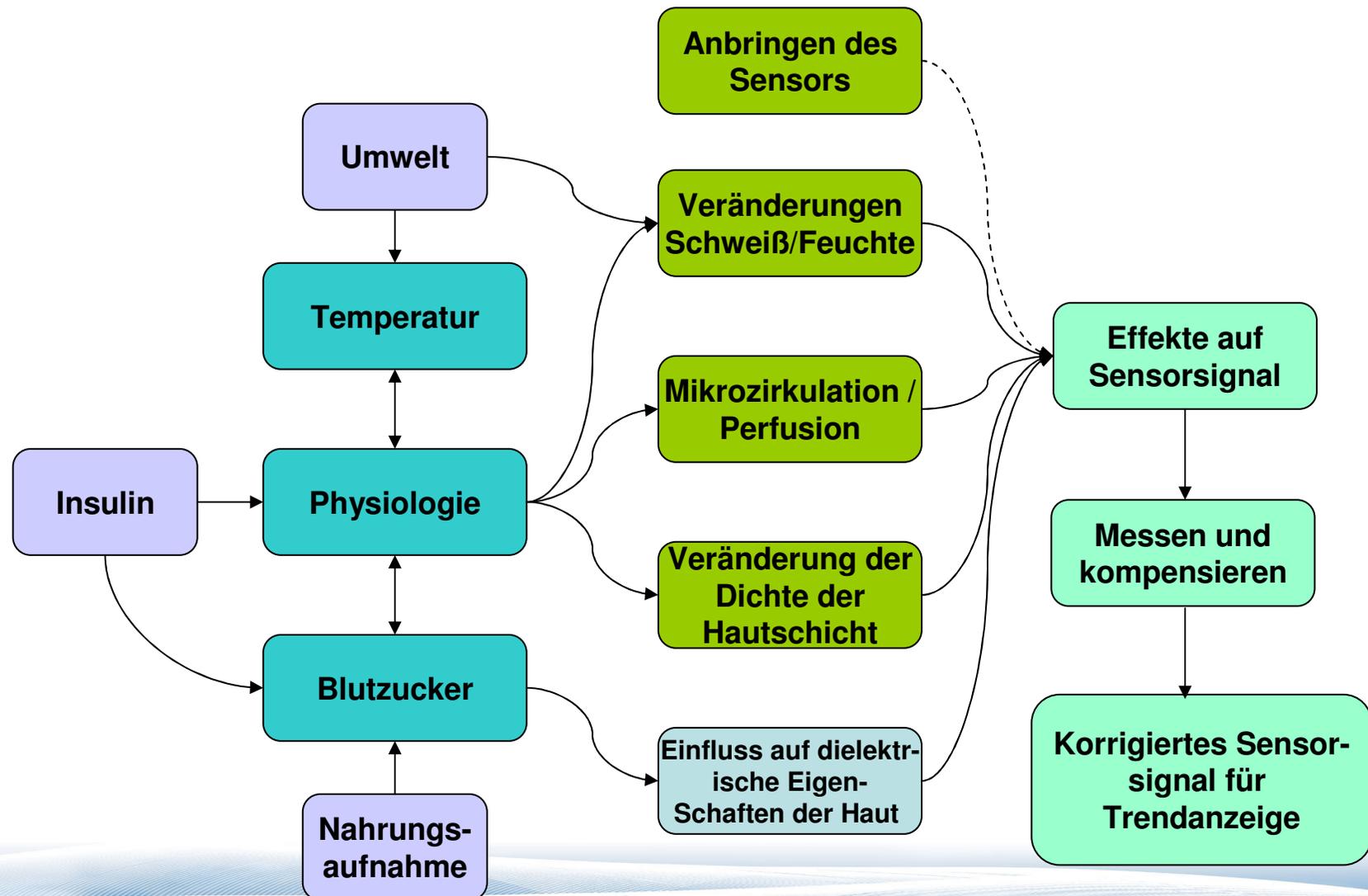
- Wurde im März 2005 gegründet und hat die “intellectual property” von Pendragon Medical übernommen (und einige Mitarbeiter eingestellt)
- Basiert daher auf gleichem Prinzip
- Wunsch ist ernsthaft abzuklären, ob mit diesem Ansatz NI-Glucosemonitoring möglich ist oder nicht
- LH leitet den wissenschaftlichen Beirat
- Konflikt und Risiken: Bedarf ist hoch und ich fühle mich persönlich gefordert alles was ich kann zur Abklärung beizutragen!



Solianis: Multi-Sensoren-Konzept

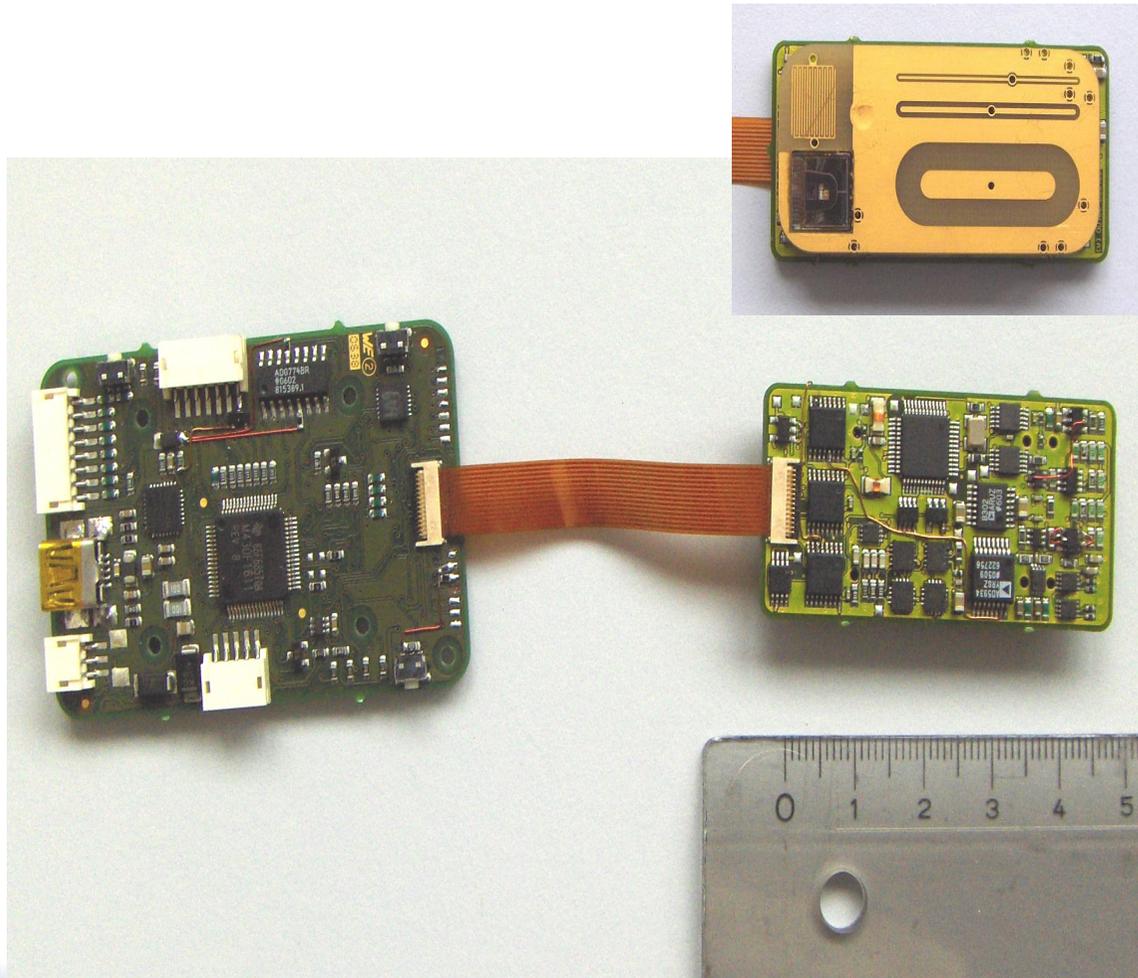
- **Identifizierung und Charakterisierung von “parasitären Effekten” soll es ermöglichen deren Einfluss zu reduzieren**
 - **Nicht-invasive Messung zusätzlicher Parameter zur Elimination von Störfaktoren:**
 - **Hauttemperatur und Umgebungstemperatur**
 - **Änderungen in der lokalen Hautdurchblutung**
 - **Einfluss von Schweiß auf der Haut**
 - **Einfluss der Hauthydrierung**
 - **Anpressdruck des Sensors durch Fixierung**
- 

Der „Solianis“-Ansatz

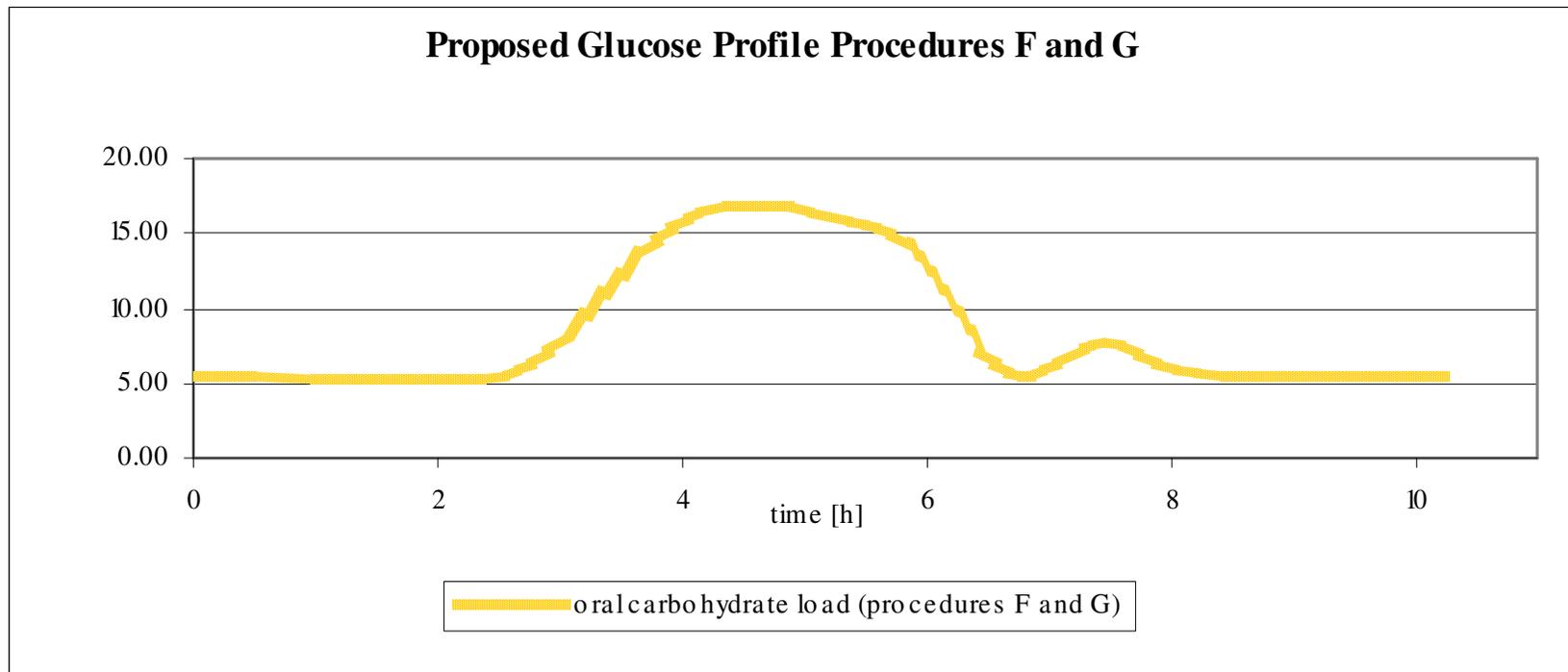


Solianis: Aktuelle Hardware-Konfiguration

Approx. 5 cm



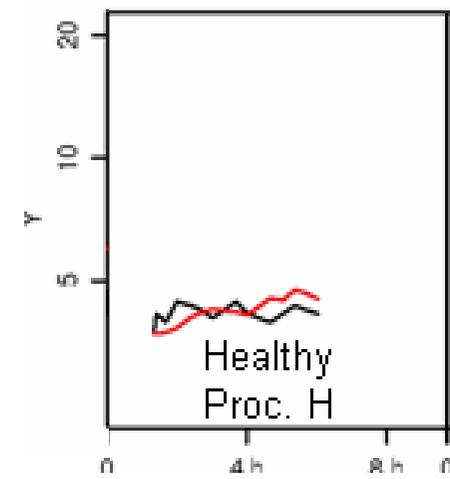
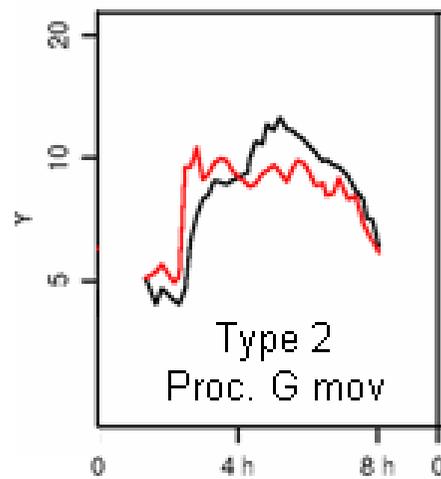
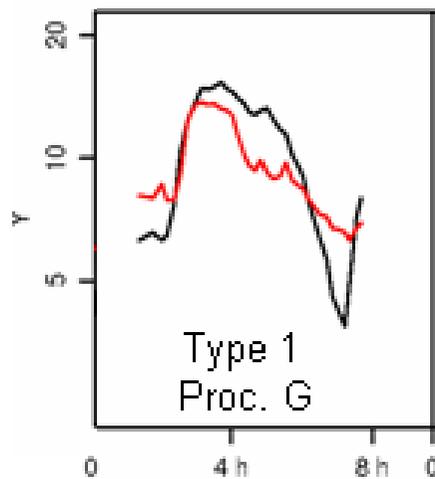
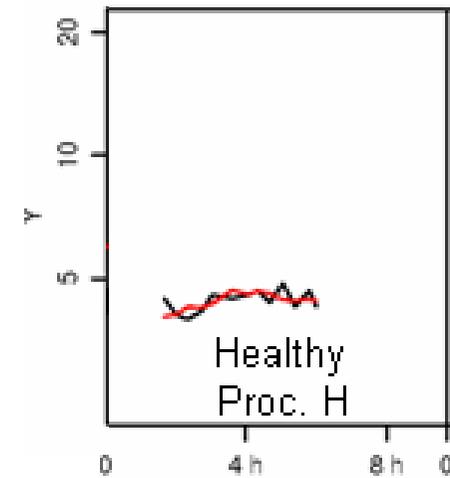
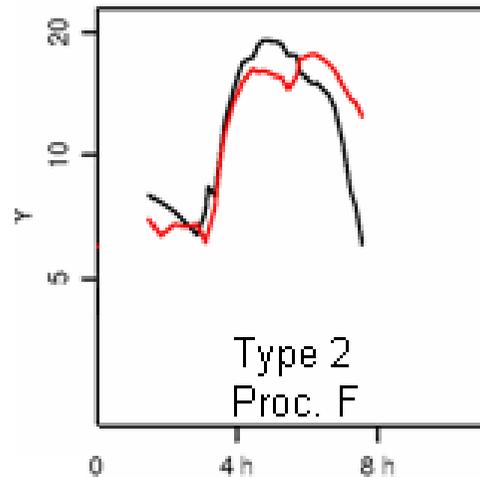
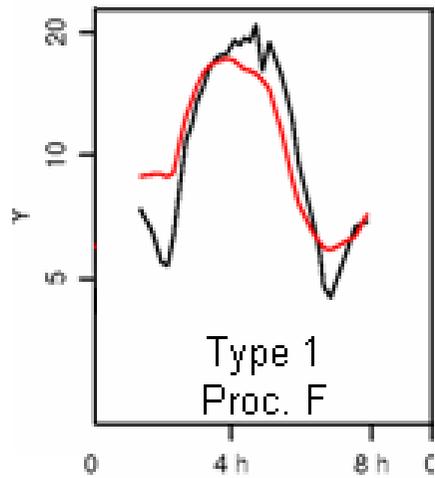
Klinische Studie im Universitäts-Krankenhaus Zürich



Algorithmus-Entwicklung

- **Empirische Datenmodellierung**
- **Modell um Glucose zu berechnen wurde von Prof. W. Stahel, Statistik Seminar, ETH Zürich entwickelt**
- **Prozess zur Selektion von Parametern**
- **Modell verwendet die Daten von:**
 - **Impedanzsensor**
 - **Schweißflüssigkeitssensor**
 - **Akzelerationssensor**
 - **Optischer Sensor**
- **Ein individueller Parameter, d.h. eine individuelle Adjustierung / Kalibration war jedes Mal erforderlich!**

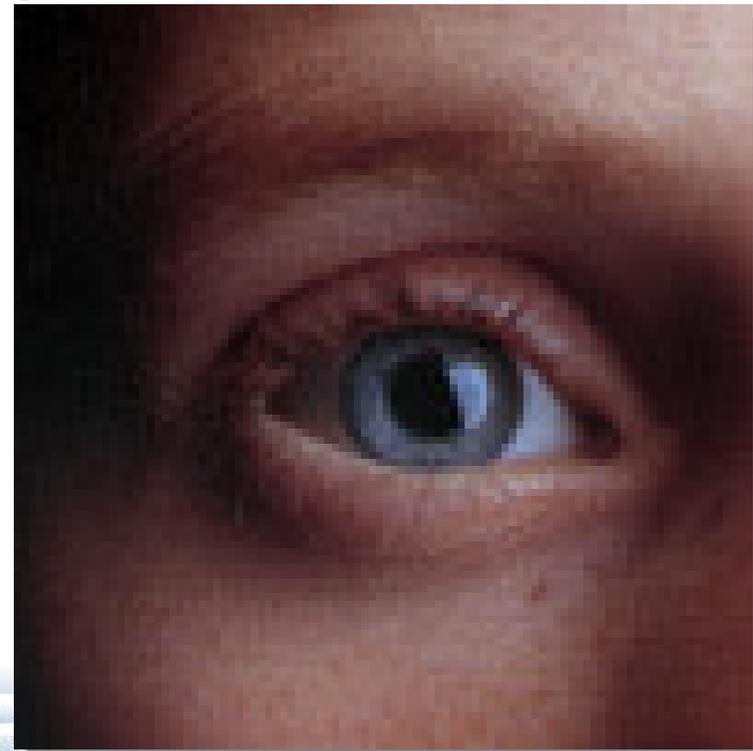
Beispiele von einzelnen Patienten



Alternative Ansatz zur Haut: NI-Glucosemonitoring am Auge

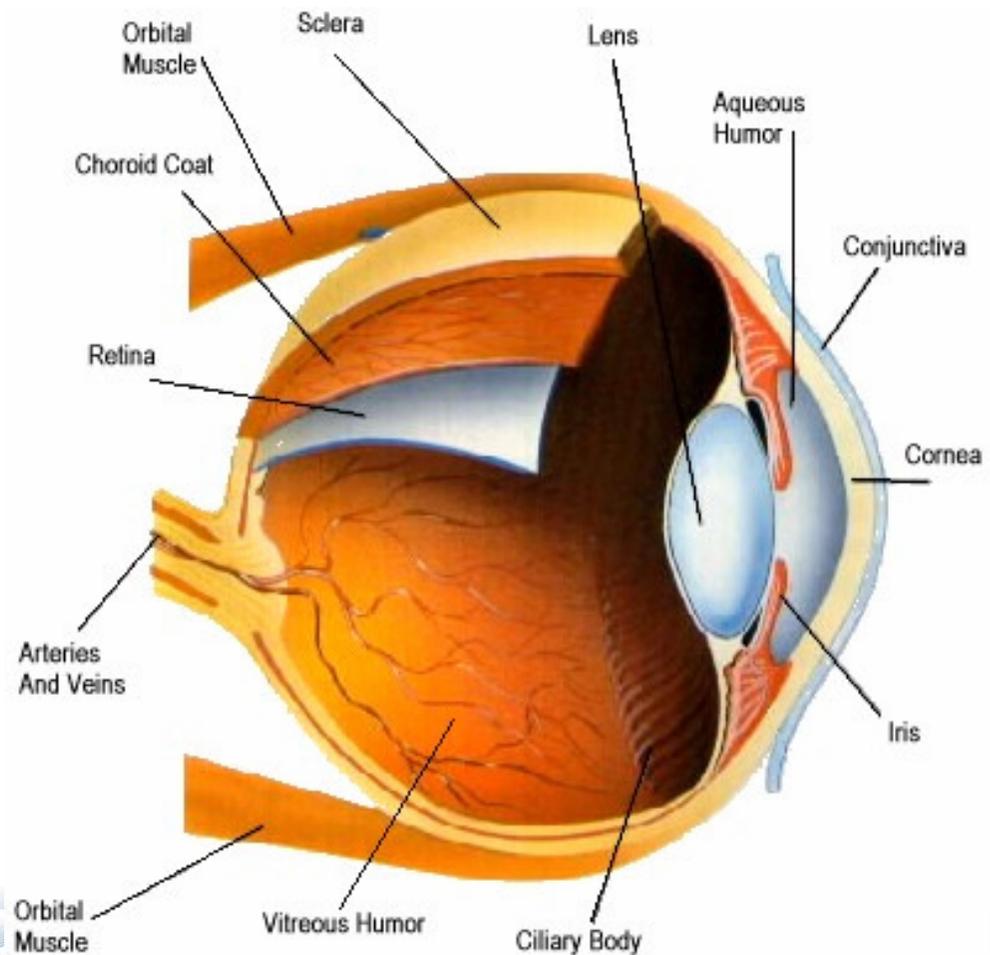
- Annahme ist, Licht ist der richtige methodische Ansatz für NI-Glucosemonitoring
- Wie bekommt man Licht in den Körper hinein wenn Haut zu schwierig ist?

**Auge stellt
eine
attraktive
Alternative
dar!**



Wo am Auge ist die beste Messstelle?

- Retina
- Augenkammer
- Tränenfilm
- Konjunktiva



Auge: Auch hier Reihe von Firmen “aktiv”

■ EyeSense – Konjunktiva



■ Smart Holograms – Tränenfilm



■ FoviOptics – Retina



■ Oculir – Konjunktiva



■ Visual Pathways – Augenkammer



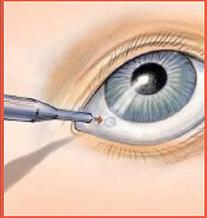
■ Lein – Vordere Augenkammer



EyeSense: Deutsche Firma mit Vortrag beim ADA 2008!

IMPLANT GLUCOSE MEASUREMENT

annual implant



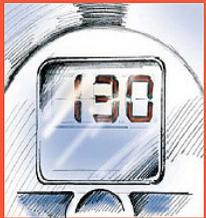
Example of injector



After 2 days first calibration

weekly / monthly calibration

daily use

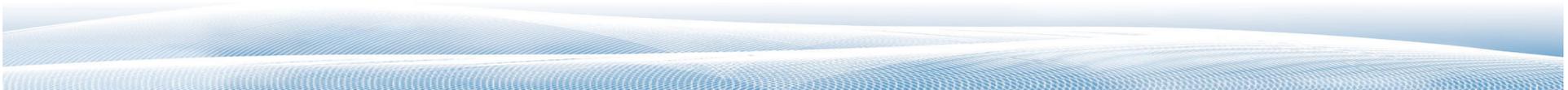


measure as often as you want, wherever you want day or night

- Mini-Implantat 1xJahr unter die Konjunktiva am Auge eingeschoben
- Zur Messung halten Patienten kurz ein Messgerät vor das Auge
- Initiale Kalibration erfolgt beim Augenarzt.
- Regelmäßige Kalibrationen erfolgen wöchentlich oder monatlich

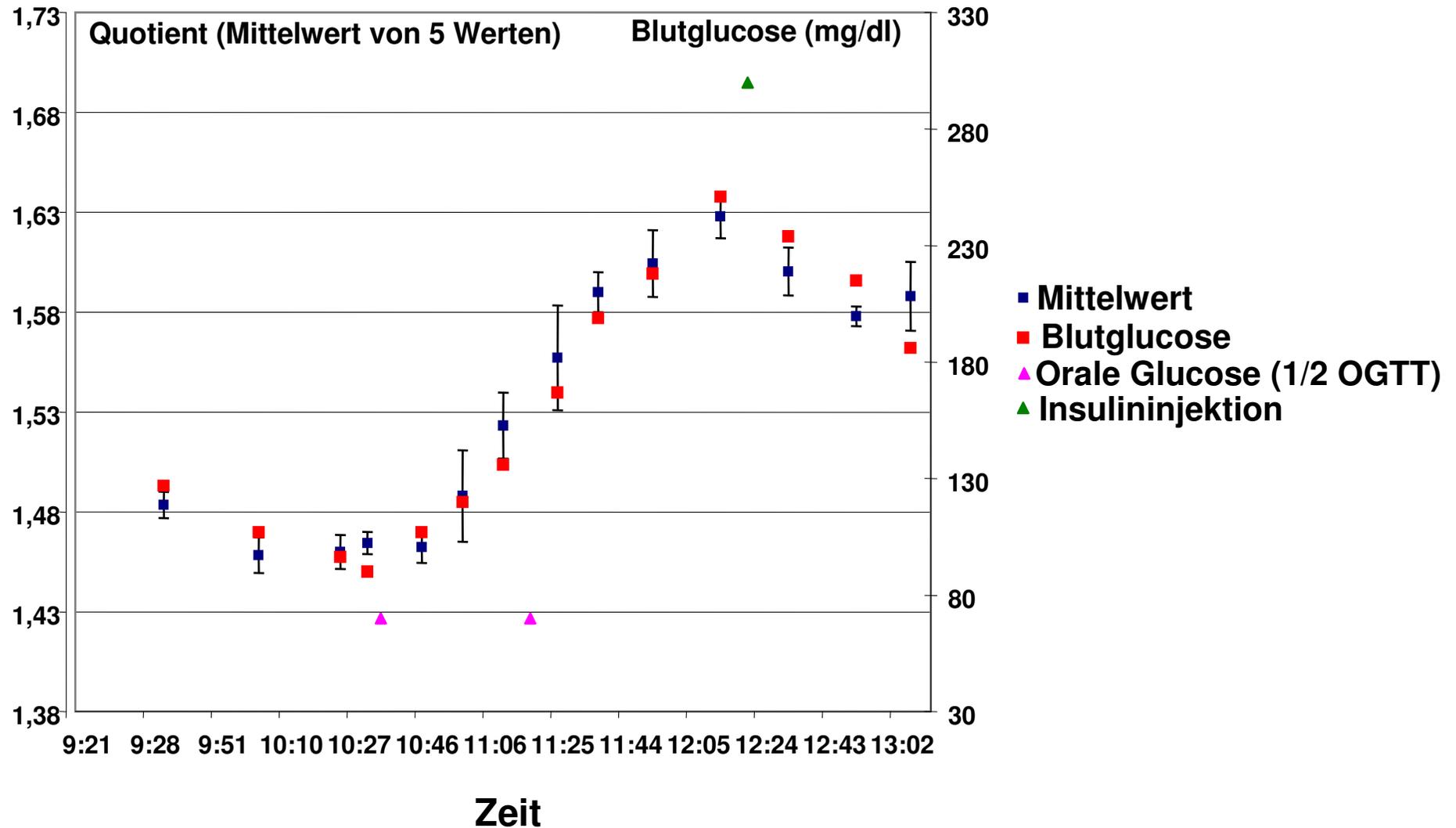
EyeSense: Ansatz

- **Stark vaskularisierte Konjunktiva liefert gute Voraussetzungen für eine enge Korrelation mit Änderungen in der Blutglucose**
- **Auge bietet eine einzigartige Möglichkeit kleine Implantate zu lokalisieren**
- **Optische Messung erfordert nur minimale chirurgische Prozedur (lokale Betäubung, kein Nähen)**
- **Fokus liegt auf zuverlässiger und glucose-spezifischer Messung**

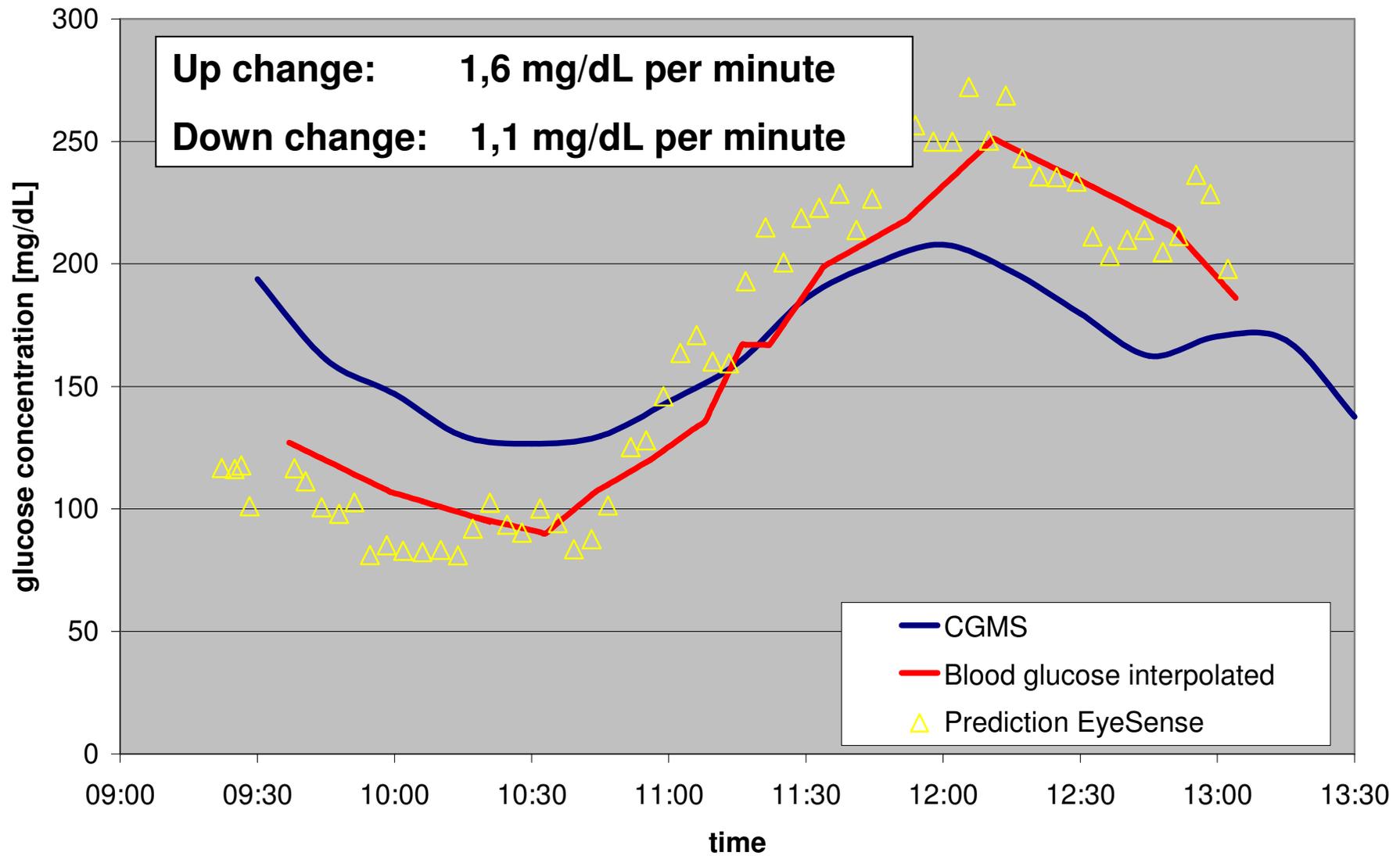


Beispiel von klinischem Versuch

Proband KM, 2 Tage nach Implantation 09.03.2007

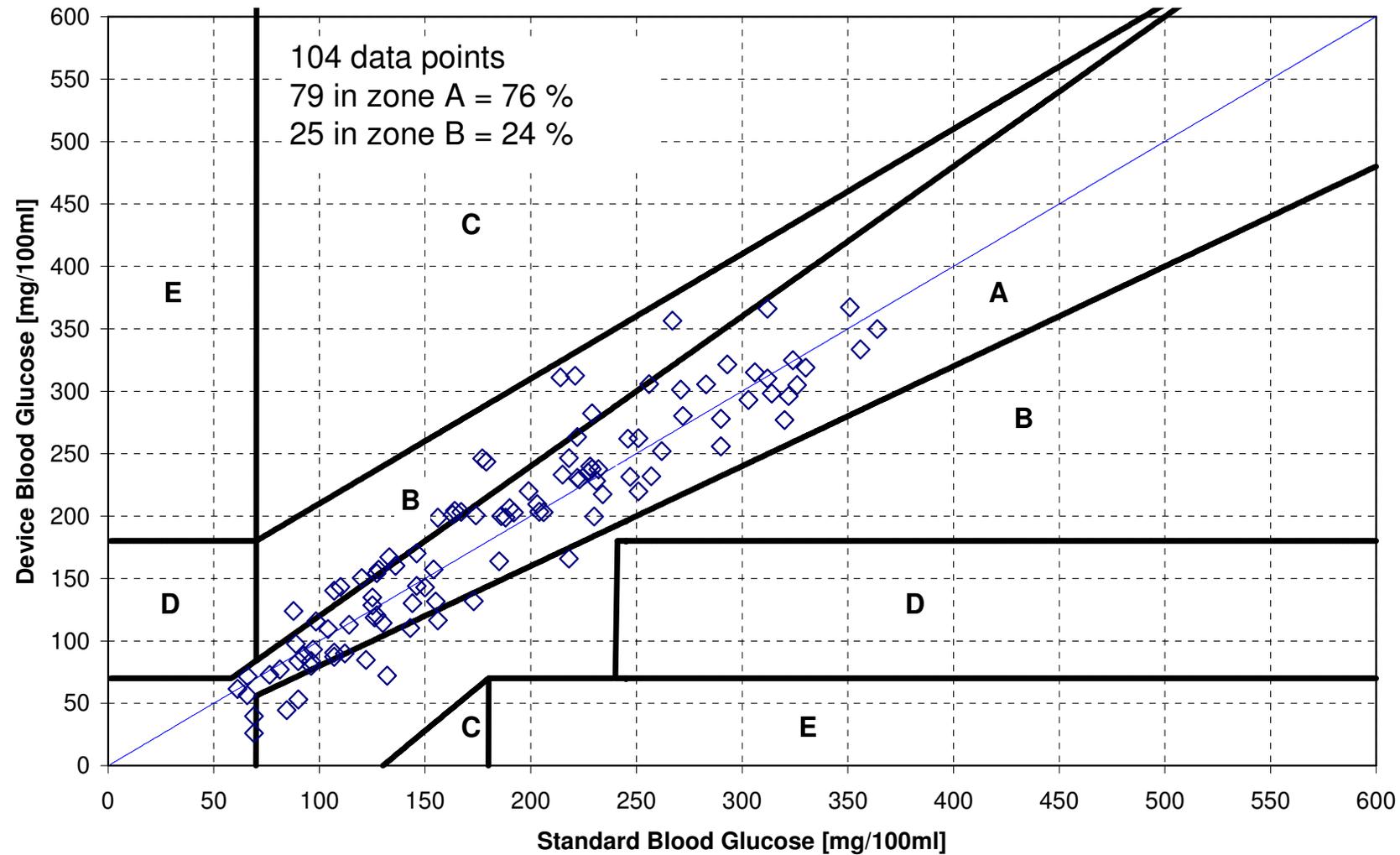


Patient KM (Typ 2)



Clarke Error Grid

Clarke Error Grid Analysis EyeSense clinical trial 2006 no lag time



Zusammenfassung

- **Reihe von Ansätzen zu NI-Glucosemonitoring**
- **NI-Glucosemonitoring ist möglich unter hoch kontrollierten Bedingungen im Labor
(= Assoziation zwischen Änderungen der Glucosekonzentrationen und dem Signal)**
- **Signal “robust” genug für Alltag?**
- **Präzision und Genauigkeit reichen nicht**
- **Bisher ist keine Technologie eindeutig führend**
- **Kein NI-System erkennbar welches in den nächsten Jahren einsetzbar ist**



Zukunft?

- **Bedarf an (Wieder-)Aufbau von Vertrauen in diesen Forschungsbereich**
 - **Bedarf an ausreichender Finanzierung**
 - **Bedarf an kritischer Evaluierung / transparenter Datenanalyse**
 - **Bedarf an engerer Kooperation zwischen Akademischer Welt / Firmen / Investoren**
 - **Ich glaube: Mit intensiver Forschung und Entwicklung haben wir immer noch eine gute Chance ein NI-System zu bekommen!**
- 

Abschlussbemerkung

- **"People's lives are involved and we don't want to suggest that this technology is right around the corner.. This is very tricky, difficult work."
by John L. Smith 2006 Page 104**

