



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK
INSTITUT FÜR TELEMATIK

Aus dem Institut für Telematik der
Universität zu Lübeck
Institutsdirektor: Prof. Dr. Stefan Fischer

EINSATZ VON NANOTECHNOLOGIEN IN DER PRÄZISIONSMEDIZIN

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der
Universität zu Lübeck

Aus der Sektion Informatik/Technik

Vorgelegt von
Regine Wendt, M. Sc.
aus Stuttgart Bad Cannstatt

Lübeck, 2024

Prüfungskommission:

1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Stefan Fischer
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Nikolas von Bubnoff

Tag der mündlichen Prüfung: 24.06.25

Zum Druck genehmigt.
Lübeck, den 26.06.25

ABSTRACT

Precision medicine takes into account individual genetic, environmental, and lifestyle differences to tailor diagnoses, prevention strategies, and treatments individually. The introduction of nanotechnologies into precision medicine offers opportunities for improving personalized and targeted approaches to diagnosis, therapy, and research. Nanotechnologies have the potential to detect, monitor, and treat diseases at the molecular level within the body.

A particularly relevant nanotechnology are nanodevices. Nanodevices are miniaturized electronic, biological, or biohybrid devices with nanoscale components, which have been receiving attention in the medical context since the early 2000s. The integration of nanotechnologies and nanodevices into medical research and practice poses challenges. This work addresses these challenges and provides innovative strategies to improve the effectiveness and applicability of nanotechnologies in medicine. For example, comprehensive concepts for the construction and effective use of nanodevices are lacking. A promising and universal solution approach for this are DNA-nanonetworks based on DNA-tile-nanorobots. These are presented, and their practical application is illustrated using an example scenario of in vitro disease detection, demonstrating their potential.

Since few nanodevices can currently be tested in vivo, simulations are essential for verifying and adapting theories and concepts for nanodevice development. Realistic simulation of nanodevices in their application within the human body is crucial for evaluating research hypotheses and accelerating progress in this field. Although simulation approaches exist, a holistic architecture is lacking to realistically depict complex scenarios.

The work presents a medical holistic simulation architecture for nanonetworks in humans called MEHLISSA. This architecture enables the modeling of medical nanonetworks at various levels, from the body level to organ, capillary, and cell levels. Four relevant scenarios are modeled to demonstrate the benefits of simulation and the use of nanodevices. These scenarios include improving medical measures through individual body models as the basis for digital twins, continuous health monitoring using nanodevices in the circulatory system, metastasis prevention through nanodevices, and the application of liquid biopsy in vivo for cancer diagnosis and monitoring. The simulations show promising results, including the reliable determination of thresholds for relevant markers in the body and the detection of minimal amounts of ctDNA by

ABSTRACT

nanodevices. They demonstrate the potential benefits of nanodevices for improving disease diagnostics and treatment.

Another unresolved issue is the precise localization of nanodevices and disease markers, which is crucial for improved disease detection and targeted drug delivery. A new approach based on local pattern recognition and individual proteome fingerprints of important organs and tissues is developed for this purpose. By combining proteome fingerprinting and DNA-nanonetworks, precise localization of disease markers is enabled. The simulations demonstrate the effectiveness of the method in nine major organs within minutes. The results suggest that the combination of proteome fingerprinting and DNA-nanonetworks could be crucial for more accurate and faster diagnosis and treatment.

This dissertation thus contributes to the exploration and application of nanotechnologies in medicine by providing both theoretical foundations and practical applications and simulations. It becomes clear that the use of nanotechnologies in medicine can lead to improved early detection and treatment of diseases.

KURZFASSUNG

Präzisionsmedizin berücksichtigt individuelle genetische, umweltbedingte und lebensstilbezogene Unterschiede, um Diagnosen, Präventionsstrategien und Behandlungen individuell maßzuschneidern. Die Einführung von Nanotechnologien in der Präzisionsmedizin bietet Chancen zur Verbesserung personalisierter und zielgerichteter Ansätze für Diagnose, Therapie und Forschung. Nanotechnologien haben das Potenzial, Krankheiten im Körper auf molekularer Ebene zu erkennen, zu überwachen und zu behandeln.

Eine besonders relevante Nanotechnologie sind Nanogeräte. Nanogeräte sind miniaturisierte elektronische, biologische oder biohybride Geräte mit nanoskaligen Komponenten, die seit den frühen 2000er Jahren im medizinischen Kontext Beachtung finden. Die Integration von Nanotechnologien und Nanogeräten in die medizinische Forschung und Praxis birgt Herausforderungen. Die vorliegende Arbeit adressiert diese Herausforderungen und bietet innovative Strategien zur Verbesserung der Wirksamkeit und Anwendbarkeit von Nanotechnologien in der Medizin. Es mangelt beispielsweise an umfassenden Konzepten für die Konstruktion und die effektive Nutzung von Nanogeräten. Ein vielversprechender und universeller Lösungsansatz hierfür sind DNA-Nanonetzwerke auf Basis von DNA-Tile-Nanorobotern. Diese werden vorgestellt, und anhand eines Beispielszenarios zur Krankheitserkennung *in vitro* wird ihre praktische Anwendung veranschaulicht und ihre Potenziale werden aufgezeigt.

Da derzeit wenige Nanogeräte *in vivo* getestet werden können, ermöglichen vor allem Simulationen die Theorien und Konzepte für die Entwicklung von Nanogeräten zu überprüfen und anzupassen. Die realistische Simulation von Nanogeräten in ihrem Einsatzbereich dem menschlichen Körper ist demnach unerlässlich, um Forschungshypothesen zu evaluieren und den Fortschritt in diesem Bereich zu beschleunigen. Obwohl Ansätze zur Simulation existieren, fehlt eine ganzheitliche Architektur, um komplexe Szenarien realistisch abzubilden.

Die Arbeit präsentiert eine umfassende Simulationsarchitektur namens MEHLISSA. Diese Architektur ermöglicht die Modellierung medizinischer Nanonetzwerke auf verschiedenen Ebenen, von der Körperebene, über Organ- und Kapillar- bis zur Zellebene. Es werden vier relevante Szenarien modelliert, um die Vorteile der Simulation und den Einsatz von Nanogeräten zu demonstrieren. Diese Szenarien umfassen die Verbesserung medizinischer Maßnahmen durch individuelle Körpermodelle als Basis für Digital Twins, die kontinuierliche Gesundheitsüberwachung mittels Nanogeräten im

Blutkreislauf, die Prävention von Metastasen durch Nanogeräte sowie die Anwendung der Liquid Biopsy in vivo zur Krebsdiagnostik und -überwachung. Die Simulationen zeigen vielversprechende Ergebnisse, darunter die zuverlässige Bestimmung von Schwellenwerten für relevante Marker im Körper und die Detektion von Kleinstmengen an ctDNA durch Nanogeräte. Sie demonstrieren den potenziellen Nutzen von Nanogeräten zur Verbesserung der Diagnostik und Behandlung von Krankheiten.

Ein weiteres ungeklärtes Problem ist die genaue Lokalisierung von Nanogeräten und Krankheitsmarkern, die eine wichtige Basis für eine verbesserte Krankheitserkennung und gezielte Medikamentenabgabe sind. Hierfür wird ein neuer Ansatz basierend auf lokaler Mustererkennung und individuellen Proteom-Fingerprints wichtiger Organe und Gewebe entwickelt. Durch die Kombination von Proteom-Fingerprinting und DNA-Nanonetzwerken wird eine präzise Lokalisierung von Krankheitsmarkern ermöglicht. Die Simulationen belegen die Wirksamkeit der Methode in neun wesentlichen Organen innerhalb weniger Minuten. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Kombination aus Proteom-Fingerprinting und DNA-Nanonetzwerken entscheidend für eine genauere und schnellere Diagnose sowie Behandlung sein könnte.

Diese Dissertation trägt somit zur Erforschung und Anwendung von Nanotechnologien in der Medizin bei, indem sie sowohl theoretische Grundlagen als auch praktische Anwendungen und Simulationen liefert. Es wird deutlich, dass der Einsatz von Nanotechnologien in der Medizin zu einer verbesserten Früherkennung und Behandlung von Krankheiten führen kann.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich von ganzem Herzen bei all denen bedanken, die mich auf meinem Weg zur Fertigstellung meiner Dissertation – sei es direkt oder indirekt – unterstützt haben.

Mein tiefster und aufrichtiger Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Stefan Fischer. Bereits frühzeitig erkannte er das immense Potenzial der Nanotechnologien und gründete eine erfolgreiche Forschungsgruppe, die sich dieser zukunftsweisenden Disziplin widmet. Für mich war dieses Thema ein wahrer Glücksfall, da es meine beiden Leidenschaften, Informatik und Biomedizin, auf wunderbare Weise vereint. Ich danke Stefan besonders dafür, dass er mir stets die Freiheit ließ, eigene Wege zu gehen, während er gleichzeitig mit klugen Ratschlägen und Unterstützung zur Seite stand. Ausdrücklich hervorheben möchte ich seine bemerkenswerte Erreichbarkeit und Verfügbarkeit; selbst während seiner Forschungsweltreise in der entscheidenden Phase meiner Dissertation erhielt ich von ihm stets zeitnahes und wertvolles Feedback.

Mein aufrichtiger Dank gilt auch Prof. Nikolas von Bubnoff, Prof. Cyrus Khandanpour und Prof. Norbert Tautz. Nach langer Suche fanden wir in ihnen als Mediziner und Virologen Partner, die unsere Vision von Nanogeräten in der Präzisionsmedizin teilen und entschlossen sind, unsere Theorien in die Praxis umzusetzen. Ohne ihre Bereitschaft, Wetlab-Experimente durchzuführen und letztlich klinische Studien zu initiieren, würden unsere Theorien reine Theorie bleiben.

Mein besonderer Dank gebührt Dr. Florian Lau, der mir unermüdlich mit LaTeX-Support, blitzschnellem und konstruktivem Feedback und Korrekturlesen sowie einem immer offenen Ohr für Diskussionen und Problemlösungen zur Seite stand. Ohne seine stets prompte Hilfe wäre es mir nicht möglich gewesen, den straffen Zeitplan meines Endspurts vor dem Beginn des Mutterschutzes einzuhalten. Stefans, Florians und meine zahlreichen gemeinsamen Veröffentlichungen zeugen von unserer hervorragenden und produktiven Zusammenarbeit, und ich freue mich auf viele weitere Jahre in unserer wachsenden Forschungsgruppe.

Mein Dank geht auch an die gesamte Nanoforschungsgruppe und alle Kolleg*innen am Institut für Telematik für den regen Austausch und die fruchtbaren Diskussionen. Ein besonderer Dank gilt Sarah Scheer, Ian Poesse-Koch und Målin Böttcher, die Teile meiner Arbeit sorgfältig korrekturgelesen haben.

DANKSAGUNG

Mein größter Dank geht an meinen Mann Benny Wendt, der mit mir während meiner Promotionszeit nicht nur eine Hochzeit feierte, sondern auch ein Kind bekam, den Abriss eines alten Hauses, den Bau unseres neuen Zuhauses und nun die Erwartung unseres zweiten Kindes teilt. Ich danke Benny besonders dafür, dass er die Prinzipien moderner Gleichberechtigung und Care Arbeit lebt und mir während der intensiven Phase meiner Dissertation monatelang den Rücken freigehalten hat. Dank seiner Unterstützung konnte ich trotz der Herausforderungen einer zweiten Schwangerschaft mit einem Kleinkind jede verfügbare Minute meiner Doktorarbeit widmen. Durch seinen steten Rückhalt, seinen Zuspruch und seine Liebe hat er im wesentlichen Maße zum Gelingen und der Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen. Die größten Geschenke von meinem Mann sind unsere bald zwei Kinder. Direkt danach kommen meine Schwiegereltern Gabi und Reinhard. Ihre generelle Unterstützung und das Auffangen von Betreuungsengpässen haben einen großen Anteil daran, dass unser Arbeitspensum überhaupt bewältigt werden konnte.

Mein am tiefsten empfundener Dank geht an meinen Sohn Nikky, der mir gezeigt hat was wahre Liebe ist. Jeder Tag ist schöner mit Dir und Du musst ab jetzt wirklich wieder weniger „Mama muss nochmal arbeiten“ hören.

Ich widme diese Arbeit meinen Kindern, auf dass mindestens sie erleben dürfen, wie unsere heutigen Forschungsideen die Medizin der Zukunft maßgeblich prägen und Menschen ein besseres und längeres Leben führen werden.

Ich wünsche Ihnen, liebe Lesende, viel Freude mit meiner Dissertation und freue mich, dass sie einen Beitrag zur weiteren Forschung und Entwicklung der Nanotechnologien in der Präzisionsmedizin leisten kann.

VORWORT

Die vorliegende Dissertation ist das Ergebnis umfassender Forschungsarbeit, die in Teilen im Rahmen der DFG-Forschungsprojekte NaBoCom I und II entstanden ist. „NaBoCom: Connecting in-body nano communication with body area networks“, konzentriert sich auf die Integration von Nanokommunikationssystemen im menschlichen Körper mit IT-Infrastrukturen außerhalb des Körpers, was zu dem sogenannten Internet of Nano Things (IoNT) führt. In dieser Arbeit werden wichtige Kernpunkte aus dem Forschungsprojekt bearbeitet.

Eine Besonderheit dieser Dissertation ist, dass viele Grundlagen sowohl von der Autorin als auch von aktuellen und ehemaligen Mitgliedern ihrer Forschungsgruppe erarbeitet wurden und somit maßgeblich zum Eigenanteil der Dissertation beitragen. Bei den ersten Veröffentlichungen vor ihrer Eheschließung trug die Autorin hier noch den Namen Regine Geyer.

Fachbegriffe, die in der englischen Sprache definiert sind, werden nicht übersetzt. Dies soll zur Klarheit und Verständlichkeit der Arbeit beitragen und eine reibungslose Nachverfolgung der Referenzen ermöglichen.

Des Weiteren wird bewusst die geschlechtergerechte Sprachform mit dem Stern verwendet, wenn keine neutralen Formulierungen möglich sind. Diese Entscheidung gründet sich auf der Überzeugung, dass Sprache Realität schafft. Eine gendergerechte Sprache ist essenziell für die Sichtbarkeit und Anerkennung von Frauen in der Gesellschaft, einschließlich der Wissenschaft. Durch explizite sprachliche Nennung werden ihre Beiträge besser gewürdigt.

INHALTSVERZEICHNIS

ABSTRACT	iii
KURZFASSUNG	v
DANKSAGUNG	vii
VORWORT	ix
INHALTSVERZEICHNIS	xi
1 EINLEITUNG	1
1.1 Motivation und Problemstellung	1
1.2 Wissenschaftliche Beiträge der Arbeit	3
1.3 Struktur der Dissertation	5
2 GRUNDLAGEN	7
2.1 Definition von Nanogeräten	7
2.1.1 Einführung in die Nanotechnologie	8
2.1.2 Merkmale von Nanogeräten	9
2.1.3 Komponenten	10
2.1.4 Unterteilung von Nanogeräten	13
2.2 Vorstellung verschiedener Nanogeräte	16
2.2.1 Biohybride Nanogeräte	16
2.2.2 DNA-Nanoroboter	18
2.3 DNA-Nanonetzwerke	23
2.3.1 DNA-Tiles	23
2.3.2 DNA-Nachrichtenmoleküle	25
2.3.3 DNA-Tile-Nanoroboter	26
2.3.4 Beispielszenario: Krankheitserkennung in vitro	27
2.3.5 Realisierbarkeit	29
2.4 Anwendungsgebiete	32
2.5 Simulationstechniken in der Nanoforschung	33
2.5.1 Körpersimulatoren	35
2.5.2 Nanonetzwerksimulatoren	37

3 ANWENDUNGSFALLANALYSE VON NANOTECHNOLOGIEN IN DER MEDIZIN	41
3.1 Aktuelle Themen der modernen Medizin	42
3.1.1 Neue Wege mit Präzisionsmedizin	44
3.1.2 Anwendungsgebiete der Präzisionsmedizin	46
3.1.3 Methoden der Präzisionsmedizin	52
3.2 Diagnostik von Krankheiten	57
3.2.1 Nanotechnologiebasierte Sensoren	60
3.2.2 Gesundheitsüberwachung	64
3.3 Behandlung von Krankheiten	68
3.3.1 Targeted Drug Delivery	70
3.4 Krankheitslokalisierung in Diagnostik und Behandlung	75
3.4.1 Herausforderungen in der Krebsdiagnostik	77
3.5 Liquid Biopsy in der Diagnostik	80
3.5.1 Prinzipien und biologische Grundlagen	80
3.5.2 Anwendungsbereiche	82
3.5.3 Nanotechnologie in der Liquid Biopsy	83
3.5.4 Schwachstellen und Lösungsansätze	88
4 SIMULATIONSARCHITEKTUR FÜR NANONETZWERKE – MEHLISSA	93
4.1 Die vier Ebenen von MEHLISSA	94
4.2 Körperebene	97
4.2.1 In-Body-Nanosimulation – BloodVoyagerS	98
4.2.1.1 Konzept	99
4.2.1.2 Anforderungen an einen Körpersimulator	100
4.2.1.3 Körpermodell	101
4.2.1.4 Analyse der Simulationsergebnisse	104
4.2.1.5 Überprüfung der Anforderungen	107
4.2.2 Visualisierung	109
4.2.2.1 Funktionen	111
4.2.2.2 Webanwendung	111
4.2.3 Einbindung von BVS in MEHLISSA	113
4.2.3.1 Implementierung	113
4.2.3.2 Gefäße in 3D	115
4.2.3.3 Einlesbare Körpermodelle	117
4.2.4 Körpernetzwerke und Gateways	117
4.3 Organebene	118
4.3.1 Durchblutungsregulation	118
4.3.1.1 Implementierung	120
4.3.1.2 Durchblutung bei Arbeit	120
4.3.2 Zuordnung von Messdaten	122
4.3.3 Modellierung der Organe	123

4.3.3.1	BodyParts3D und SimVascular	124
4.4	Kapillarebene	126
4.4.1	Merkmale der Kapillarsysteme	127
4.4.2	Modellierung der Verästelung	128
4.4.3	Einbindung von Kanalmodellen	129
4.5	Zellebene	129
4.5.1	Kommunikation auf Zellebene	130
4.5.2	Modellierung der Nanogerät-Zell-Beziehung	131
4.6	Plausibilität des Körpersimulators	134
5	DEMONSTRATION MEDIZINISCHER SZENARIEN IN MEHLISSA	139
5.1	Digital Twin	140
5.1.1	Vergleich neuer Körpermodelle	141
5.2	Kontinuierliche Gesundheitsüberwachung	146
5.2.1	Modellierung von Nanopartikeln	146
5.2.2	Implementierung der Nanopartikeldetektion	149
5.2.3	Detektionsereignisse und Schwellenwertbestimmung	150
5.3	Metastasenprävention	153
5.4	In-Vivo-Liquid-Biopsy	155
5.4.1	Bestimmung der Simulationsparameter	155
5.4.2	Mobile Detektion von zellfreier Tumor-DNA	157
6	LOKALISIERUNG VON KRANKHEITSMARKERN	163
6.1	Technologien zur Lokalisierung von Anomalien und Nanogeräten im Körper	164
6.1.1	Elektromagnetische Lokalisation	164
6.1.2	Molekulare Lokalisation	168
6.2	Fingerprinting als Lokalisierungsmethode	170
6.2.1	Kandidaten und Anforderungen	170
6.2.2	Eignung verschiedener Fingerprinting-Ansätze	171
6.3	Das Proteom als Organ-Fingerprint	174
6.3.1	Erstellung von Fingerprints: Auswahlalgorithmus	175
6.3.2	Bewertung verschiedener Fingerprint-Größen	177
6.4	Erkennung von Fingerprints	181
6.4.1	Einsatz von DNA-basierten Nanonetzen	182
6.4.2	Berechnung der Fingerprint-Genprodukte	183
6.4.3	Simulation der Nachrichtenmoleküle im NetTAS-Simulator	185
6.5	Simulation der Lokalisierung	187
6.5.1	Umsetzung in MEHLISSA	188
6.5.1.1	Nanolokatoren und Nanokollektoren	188
6.5.1.2	Implementierung der Fingerprint-Funktionalität	189
6.5.2	Ergebnisse	190

7	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	195
7.1	Zusammenfassung	195
7.1.1	Analyse medizinischer Anwendungen zur Nutzung von Nanogeräten	196
7.1.2	Simulationstechniken zur Untersuchung von Nanonetzwerken im menschlichen Körper	197
7.1.3	Demonstration der effektiven Nutzung von Nanogeräten	198
7.1.4	Lokalisierung von Krankheitsmarkern im Körper	199
7.2	Ausblick	200
A	ZUSÄTZLICHE TABELLEN UND UML DIAGRAMME	203
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	215
	TABELLENVERZEICHNIS	219
	PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	221
	Artikel aus Fachzeitschriften	221
	Konferenzbeiträge	221
	LITERATURVERZEICHNIS	225
	Dissertationen, Fachbücher und Abschlussarbeiten	225
	Artikel aus Fachzeitschriften	226
	Konferenzbeiträge	239
	Sonstige	241
	LEBENS LAUF DER AUTORIN	245

EINLEITUNG

Was Medikamente nicht heilen, heilt das Messer; was das Messer nicht heilt, heilt das Feuer; was aber das Feuer nicht heilt, das muss als unheilbar betrachtet werden. — Aus den Aphorismen des antiken Arztes Hippokrates von Kos (ca. 460 v. Chr. – ca. 370 v. Chr.)

Die Entwicklung der Nanotechnologie hat eine Revolution in der Medizin eingeleitet, indem sie neue Ansätze für Diagnose, Therapie und Forschung ermöglicht. Durch die gezielte Abgabe von Medikamenten, präzise Diagnosemethoden und die Entwicklung neuartiger Therapien können Nanotechnologien dazu beitragen, bisherige Grenzen der Medizin zu erweitern. Die Vision – unheilbare Krankheiten werden heilbar, heilbare Krankheiten werden früher erkannt und behandelt und die Behandlung erfolgt mit geringeren Nebenwirkungen lokal und gezielt auf die Krankheitsursache beschränkt. Könnte Hippokrates Aussage für die moderne Medizin demnach umformuliert werden? Was aber das Feuer nicht heilt, das heilt die Nanotechnologie? Diese Dissertation widmet sich der Klärung dieser und anderer damit verbundener Fragen. Der Einsatz von Nanogeräten und Nanonetzwerken in der Medizin wird erforscht und analysiert mit dem Ziel, ihre Potenziale, Herausforderungen und Anwendungen umfassend zu verstehen.

1.1 MOTIVATION UND PROBLEMSTELLUNG

Die Motivation, Nanotechnologien in der Präzisionsmedizin einzusetzen, ergibt sich aus der Notwendigkeit, personalisierte und zielgerichtete Ansätze für Diagnose, Therapie und Forschung zu entwickeln. Nanogeräte und Nanonetzwerke haben das Potenzial, Krankheiten im Körper auf molekularer Ebene zu erkennen, zu behandeln und zu

überwachen, was eine genauere und effektivere medizinische Versorgung ermöglicht. Durch die gezielte Anwendung von Nanotechnologien könnten Medikamente präzise an den Ort der Erkrankung transportiert werden, wodurch Nebenwirkungen minimiert und die Wirksamkeit der Behandlung verbessert werden würde. Darüber hinaus sollen Nanogeräte und Nanonetzwerke die Erforschung komplexer biologischer Prozesse auf zellulärer und molekularer Ebene ermöglichen, was zu einem besseren Verständnis von Krankheitsmechanismen und neuen Therapiestrategien führen könnte. Insgesamt verspricht der Einsatz von Nanotechnologien in der Präzisionsmedizin eine maßgeschneiderte und effiziente Gesundheitsversorgung, die auf die individuellen Bedürfnisse der Patient*innen zugeschnitten ist.

Die Verbesserung von medizinischen Behandlungen ist ein Forschungsbereich, der fortlaufend neuen Herausforderungen gegenübersteht. Aktuell ist das Gesundheitssystem in der Lage, viele Krankheiten und Leiden gut genug zu behandeln, sodass Patient*innen eine Chance auf Genesung haben oder zumindest besser mit Einschränkungen leben können. Dennoch gibt es Krankheiten wie Krebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die weiterhin zu den führenden Todesursachen gehören und nicht ausreichend effektiv behandelt werden können. Des Weiteren gibt es Krankheiten, die mit den derzeitigen Behandlungsoptionen überhaupt nicht behandelt werden können und als unheilbar gelten. Zusätzlich zerstören einige medizinische Behandlungen gesunde Zellen im Körper und können daher zu einem geschwächten Immunsystem führen. Dies macht Patient*innen anfälliger für andere Krankheiten, die im schlimmsten Fall zum Tod führen können. Wenn Nanotechnologien und Informatiker*innen in die Forschung für neue Behandlungen einbezogen werden, ergeben sich völlig neue Möglichkeiten, Patient*innen zu helfen oder wesentlich präzisere medizinische Behandlungen zu entwickeln.

Nanotechnologien bieten eine vielfältige Palette von Ansätzen zur Erkennung, Behandlung und Überwachung von Krankheiten. Gleichmaßen bringen Nanotechnologien und ihre Erforschung zahlreiche Herausforderungen und ungelöste Probleme mit sich. Es gibt drei übergeordnete Problemstellungen, die das Forschungsinteresse dieser Dissertation aus der Perspektive der Informatik begründen. Dabei handelt es sich um,

- effektive Nutzung von Nanogeräten für medizinische Anwendungen,
- Simulationstechniken zur Untersuchung von Nanonetzwerken im menschlichen Körper und
- die genaue Lokalisierung von Nanogeräten und Krankheitsmarkern im Körper.

Nanotechnologien und Nanogeräte werden für die medizinische Anwendung erforscht und teilweise bereits eingesetzt. Allerdings sind diese Ansätze weitestgehend unabhängig voneinander und stellen isolierte Lösungen für einzelne Anwendungsfälle dar. Es fehlt ein ganzheitliches Konzept, das universell einsetzbar ist.

Die realistische Simulation des menschlichen Körpers als Einsatzbereich von Nanogeräten ist entscheidend, um ihre Anwendung in der Medizin voranzutreiben. Durch Simulationen können Theorien und Konzepte für die Entwicklung von Nanogeräten

überprüft und neu formuliert werden. Derzeit gibt es wenige Nanogeräte, die in vivo getestet werden könnten, daher sind Computersimulationen zur Evaluierung von Theorien und Forschungshypothesen unerlässlich. Es ist ratsam, parallel zur technischen Entwicklung von Nanogeräten frühzeitig Konzepte zu formulieren und zu prüfen, um den Fortschritt in diesem Bereich zu beschleunigen.

Es gibt deshalb einige Ansätze zur Simulation von Nanogeräten und Nanonetzwerken in Blutgefäßen oder in Teilen des menschlichen Körpers. Bis dato existiert allerdings keine holistische Simulationsarchitektur, um komplexe medizinische Nanonetzwerke und ihren Einsatz im Körper in seiner Gesamtheit zu modellieren und zu analysieren. Besonderes Augenmerk sollte darauf liegen, welche Aspekte bei der Entwicklung von Simulationswerkzeugen berücksichtigt werden müssen, um eine realistische und praxisnahe Abbildung medizinischer Szenarien zu ermöglichen. Mithilfe eines solchen Simulators kann wiederum der effektive Einsatz von Nanogeräten für medizinische Anwendungen getestet und gezeigt werden. Durch Simulationen können verschiedene Szenarien getestet werden, was Zeit und Ressourcen spart.

Die Lokalisierung von Nanogeräten und Anomalien im menschlichen Körper ist ebenfalls aktuelles Thema in der Forschungsgemeinschaft. Alle bisherigen Lösungsansätze unterliegen verschiedenen Beschränkungen, die sie bedingt geeignet für den Einsatz als globales Lokalisierungsschema machen. Bislang wurde, nach ausgiebiger Suche, kein Konzept gefunden, welches sowohl die Lokalisierung aller relevanten Gewebe als auch die darauf basierende gezielte Freisetzung von Medikamenten vereinen könnte.

1.2 WISSENSCHAFTLICHE BEITRÄGE DER ARBEIT

In dieser Dissertation werden die genannten Problemstellungen adressiert. Es wird ein umfassendes Modell für Nanonetzwerke auf DNA-Basis präsentiert, Anwendungsfälle in der Medizin werden analysiert und die Nutzung von Nanogeräten in diesen Bereichen diskutiert. Es wird eine effektive Simulationsarchitektur entwickelt, um komplexe medizinische Nanonetzwerke zu modellieren und zu analysieren und mehrere Szenarien darin demonstriert, die als besonders relevant identifiziert wurden. Außerdem wird die Lokalisierung von Anomalien im Körper durch die Entwicklung einer Fingerprinting-Methode zur Identifizierung von Nanogeräten und Krankheitsmarkern revolutioniert.

Folgende konkrete Probleme wurden in Publikationen, die mit der Dissertation in Verbindung stehen, vorgestellt oder werden im Verlauf der Dissertation bearbeitet:

- Die Verwendung von DNA-basierten Self-Assembly-Systemen für Nanonetzwerke wird ausgebaut. Es werden wesentliche Grundlagen zu DNA-Nanonetzwerken vorgestellt und universelle Einsatzmöglichkeiten diskutiert [2, 11, 3, 8, 10, 1, 16, 4].
- Das Konzept von DNA-Tile-Nanorobotern wird etabliert und ihr Einsatz zur Krankheitserkennung in vitro diskutiert [2]. DNA-Tile-Nanoroboter werden außerdem zur Lokalisierung von Anomalien (in [16, 4, 1]) und erstmalig in Szenarien zur kontinuier-

lichen Gesundheitsüberwachung, Metastasenprävention und In-Vivo-Liquid-Biopsy eingesetzt.

- Es wird eine Anwendungsfallanalyse von Nanotechnologien in der Medizin durchgeführt. Durch die Untersuchung von Anwendungsgebieten und Methoden der Präzisionsmedizin unter dem Aspekt der potenziellen Integration von Nanotechnologien werden neue Wege für die Diagnose und Behandlung von Krankheiten aufgezeigt. Besonderes Augenmerk liegt auf der nanotechnologiebasierten Diagnostik, der Gesundheitsüberwachung und der gezielten Medikamentenabgabe. Darüber hinaus werden Herausforderungen und Lösungsansätze in der Krankheitslokalisierung, insbesondere in der Krebsdiagnostik, sowie die Anwendung der Liquid Biopsy und deren Schwachstellen mit einem Fokus auf Nanotechnologie diskutiert.
- Eine medizinische ganzheitliche Simulationsarchitektur für Nanonetzwerke im menschlichen Körper namens MEHLISSA, wird vorgestellt [15]. Es werden die vier Ebenen von MEHLISSA beschrieben, die die verschiedenen Aspekte der Simulation abdecken. Die Körperebene, Organebene, Kapillarebene und Zellebene werden einzeln analysiert, wobei jeweils die Modellierung und Simulation spezifischer Aspekte behandelt werden.
- Als Körpermodell wird BloodVoyagerS vorgestellt [5]. Dieses Modell wird anschließend durch die Implementierung zahlreicher Funktionen erweitert. Dazu gehören die Visualisierung der Simulationsergebnisse (in [14]), die Integration von 3D-Gefäßmodellen und das Einlesen von Körpermodellen (in [15]), sowie eine realistischere Regulierung der Organdurchblutung. Außerdem wird die Plausibilität der Simulationen durch Einführung eines alternativen Körpermodells gezeigt [13].
- Es werden verschiedene medizinische Szenarien mithilfe der eingeführten Simulationsarchitektur MEHLISSA demonstriert. Das Konzept der Digital Twins wird anhand eines Vergleichs neuer Körpermodelle motiviert. Weiterhin wird unter Einsatz von DNA-Nanonetzwerken die kontinuierliche Gesundheitsüberwachung, die Prävention von Metastasen (in [15]) und die mobile Detektion von zellfreier Tumor-DNA modelliert.
- Die Lokalisierung von Krankheitsmarkern im Körper wird mittels DNA-Nanonetzwerken und Proteom-Fingerprinting untersucht [16, 4]. Es wird ein Algorithmus zur Bestimmung eindeutiger Organ-Fingerprints vorgestellt und die Lokalisierung von Anomalien im Körper mithilfe von MEHLISSA simuliert und evaluiert.

Die Arbeit trägt somit zur Entwicklung und Anwendung von Nanonetzwerken und deren Simulation im medizinischen Kontext bei, indem sie innovative Ansätze zur Diagnose und Behandlung von Krankheiten präsentiert und deren Machbarkeit demonstriert.

1.3 STRUKTUR DER DISSERTATION

Die Dissertation gliedert sich in mehrere Hauptkapitel, die jeweils unterschiedliche Aspekte der Nanotechnologie und ihrer Anwendungen in der Medizin behandeln.

In Kapitel 2 werden die fundamentalen Konzepte der Nanotechnologie vorgestellt. Es werden die Definition von Nanogeräten, Einführungen in die Nanotechnologie, Merkmale von Nanogeräten, ihre Komponenten und Unterteilungen diskutiert. Außerdem erfolgt eine Vorstellung verschiedener Nanogeräte, darunter biohybride Nanogeräte, DNA-Nanoroboter und DNA-Nanonetzwerke. Diese Abschnitte legen das grundlegende Verständnis für die späteren Diskussionen fest und bieten einen Überblick über die aktuellen Entwicklungen in diesem Bereich.

Kapitel 3 konzentriert sich auf die Anwendung der Nanotechnologie in der medizinischen Praxis. Es werden aktuelle Themen der modernen Medizin beleuchtet, insbesondere im Kontext der Präzisionsmedizin. Themen wie Diagnostik von Krankheiten, Behandlungsmethoden, Krankheitslokalisierung und Liquid Biopsy werden ausführlich behandelt. Dabei werden sowohl die zugrunde liegenden Prinzipien als auch die Anwendungsgebiete und potenziellen Schwachstellen diskutiert.

Kapitel 4 befasst sich mit der technischen Seite der Nanotechnologie, insbesondere mit der Entwicklung einer Simulationsarchitektur für Nanonetzwerke namens MEHLISSA. Es werden die verschiedenen Ebenen dieser Architektur detailliert beschrieben, angefangen bei der Körperebene über die Organebene bis hin zur Zellebene und Kapillarebene. Diese Abschnitte bieten Einblicke in die technologischen Grundlagen und die praktische Umsetzung von Nanosimulationen.

In Kapitel 5 werden konkrete Anwendungsfälle der Simulationsarchitektur MEHLISSA in der medizinischen Praxis präsentiert. Es werden verschiedene Szenarien demonstriert, darunter die Digital-Twin-Technologie, kontinuierliche Gesundheitsüberwachung, Metastasenprävention und In-Vivo-Liquid-Biopsy. Diese Abschnitte verdeutlichen die praktische Relevanz der entwickelten Simulationsarchitektur.

Kapitel 6 widmet sich der Entwicklung von Technologien zur präzisen Lokalisierung von Krankheitsmarkern und Anomalien im Körper mithilfe von DNA-basierten Nanonetzwerken. Nach der Vorstellung bestehender Technologien wird das Fingerprinting als alternative Methode diskutiert, wobei verschiedene Ansätze und ihre Eignung betrachtet werden. Als Resultat wird das Proteom als Organ-Fingerprint beleuchtet, inklusive der Erstellung von Fingerprints und der Bewertung verschiedener Größen. Die Erkennung von Fingerprints, insbesondere durch den Einsatz von DNA-Tile-Nanorobotern, wird simuliert und analysiert.

Schließlich bietet Kapitel 7 eine Zusammenfassung der entscheidenden Erkenntnisse der Dissertation sowie einen Ausblick auf mögliche zukünftige Entwicklungen und Forschungsrichtungen im Bereich der Nanotechnologie in der Medizin.

GRUNDLAGEN

Das Grundlagenkapitel ist der Definition und Vorstellung von Nanogeräten, gefolgt von der Erläuterung von DNA-Nanonetzwerken und der Einführung von Simulationstechniken in der Nanoforschung gewidmet. Zunächst werden die Grundlagen von Nanogeräten erläutert, einschließlich einer Einführung in die Nanotechnologie, die Merkmale von Nanogeräten, ihre Komponenten und verschiedene Unterkategorien. Verschiedene Arten von Nanogeräten werden vorgestellt, darunter biohybride Nanogeräte und DNA-Nanoroboter. DNA-Nanonetzwerke, die eine tragende Rolle in dieser Arbeit und der Forschungsgruppe der Autorin spielen, werden eingeführt. Darüber hinaus werden allgemeine Anwendungsgebiete von Nanogeräten aufgezeigt. Anschließend werden Simulationstechniken in der Nanoforschung, die Körpersimulatoren und Nanonetzwerksimulatoren umfassen, behandelt.

2.1 DEFINITION VON NANOGERÄTEN

Nanogeräte haben seit den frühen 2000ern im medizinischen Kontext erhebliche Aufmerksamkeit erlangt, da sie das Potenzial haben, revolutionäre Fortschritte in Diagnostik, Therapie und medizinischen Interventionen zu ermöglichen [33]. Diese miniaturisierten Geräte, die auf nanogroßen Komponenten basieren, bieten eine Vielzahl von Vorteilen gegenüber konventionellen Untersuchungs- und Behandlungsoptionen, darunter die Fähigkeit, gezielt auf Zellen oder sogar Strukturen innerhalb von Zellen zuzugreifen und mit ihnen zu interagieren.

Um ein Verständnis für Nanogeräte im medizinischen Kontext zu entwickeln, ist es bedeutsam, ihre Merkmale und Komponenten zu verstehen. Hierzu gehören unter anderem ihre Größe im Nanometerbereich, ihre spezifische Funktionalität und die Materialien, aus denen sie hergestellt sind. Diese Merkmale ermöglichen es Nanogeräten Aufgaben

wie Überwachung und Behandlung im Körperinneren, präzise Medikamentenabgabe oder Diagnosen auf zellulärer Ebene auszuführen, die herkömmliche medizinische Instrumente nicht oder nur eingeschränkt leisten können.

Nanogeräte können in verschiedene Kategorien unterteilt werden, je nach ihrer Struktur, Funktion und Anwendungsbereich. Beispielsweise gibt es biohybride Nanogeräte, die biologische Komponenten mit künstlichen Materialien kombinieren, sowie DNA-Nanoroboter, die auf der Grundlage von DNA-Strukturen konstruiert sind und komplexe Aufgaben ausführen können.

Eine detaillierte Betrachtung verschiedener Nanogerätearten bzw. Verbünde, wie DNA-Nanoroboter und DNA-Nanonetzwerke, ermöglicht es, ihre spezifischen Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten zu verstehen. Diese Technologien können beispielsweise in der Krankheitserkennung, der gezielten Medikamentenabgabe oder der Reparatur beschädigter Zellen eingesetzt werden.

In diesem Abschnitt werden nach einer kurzen allgemeinen Einführung die Merkmale und Komponenten von Nanogeräten erläutert, gefolgt von einer Unterteilung und Vorstellung verschiedener Arten von Nanogeräten. Schließlich werden Anwendungsgebiete dieser Technologien beleuchtet.

2.1.1 EINFÜHRUNG IN DIE NANOTECHNOLOGIE

In den letzten Jahrzehnten hat die Nanotechnologie neue Wege eröffnet, um mit Materie auf atomarer und molekularer Ebene zu arbeiten. Sie umfasst Bereiche wie Nanocomputertechnik und Nanokommunikation, die sich mit kleinen Rechen- und Kommunikationsgeräten befassen. Diese Technologien erwecken die Vorstellung von winzigen Maschinen und Robotern, die in der Lage sind, auf Nanoebene zu operieren, beispielsweise indem sie chemische Daten messen oder atomare Prozesse steuern.

2008 begründeten Akyildiz et al. mit ihrem wegweisenden Artikel „Nanonetworks: A new communication paradigm“ [33] eine neue Ära. Sie stellten Nanomaschinen als Maschinen mit winzigen Komponenten vor, die aus einer angeordneten Menge von Molekülen bestehen und einfache Aufgaben ausführen können.

Das Präfix „Nano“ hat seinen Ursprung im Griechischen und bedeutet Zwerg. Ein Nanometer entspricht einem Milliardstel Meter. Die Größenordnung von „Nano“ in der Nanotechnologie reicht meist von einem Nanometer bis zu wenigen Mikrometern. Obwohl technisch gesehen mehr als 1000 Nanometer nicht mehr als „nanogroß“ gelten, wird der Begriff dennoch in der Literatur verwendet. Eine Zielgröße von wenigen Mikrometern ist eine realistische Annahme, da zum Beispiel das menschliche Kapillarsystem Blutkörperchen von vier Mikrometern Größe zulässt. [182, 113, 5]

Nanonetzwerke, d. h. die Vernetzung von Nanogeräten, sollen die Fähigkeiten einzelner Nanogeräte erweitern, indem sie ihnen ermöglichen, zusammenzuarbeiten und Informationen auszutauschen. Traditionelle Kommunikationstechnologien sind für

Nanonetzwerke hauptsächlich aufgrund der Größe und des Energieverbrauchs von Sendern, Empfängern und anderen Komponenten nicht geeignet. [33]

Die Verwendung von Molekülen anstelle von elektromagnetischen oder akustischen Wellen zur Kodierung und Übertragung von Informationen stellt ein neues Kommunikationsparadigma dar, das neue Lösungen wie molekulare Sender/Empfänger, Kanalmodelle oder Protokolle für Nanonetzwerke erfordert. 2008 gliederten Akyildiz et al. die Entwicklung für Nanogeräte in Top-Down und Bottom-Up-Ansätze. Der Top-Down-Ansatz konzentriert sich auf die Entwicklung von Nanoobjekten durch die Verkleinerung vorhandener Mikrokomponenten auf der Geräteebene, wobei fortgeschrittene Fertigungstechniken wie die Elektronenstrahlolithografie und das Mikrokontaktdruckverfahren verwendet werden. Im Bottom-Up-Ansatz werden Nanogeräte mithilfe einzelner Moleküle als Bausteine entwickelt. Die Entwicklung von Nanogeräten mit diesem Bottom-Up-Ansatz basiert auf den selbstorganisierenden molekularen Eigenschaften und konnte in den letzten Jahren vielversprechend ausgebaut werden. DNA-Nanonetzwerke, die dieses Prinzip verwenden und in dieser Arbeit eine maßgebliche Rolle spielen, werden in Abschnitt 2.2 vorgestellt. [33]

2.1.2 MERKMALE VON NANOGERÄTEN

2008 gaben Akyildiz et al. [33] einen ersten Überblick über erwartete Eigenschaften und Komponenten von Nanogeräten. Sie beschreiben die signifikanten und potenziell relevanten Merkmale zukünftiger Nanogeräte wie folgt:

- *Self-Contained*. Nanogeräte werden intrinsisch eigenständig sein und Anweisungen oder Code enthalten, um die beabsichtigte Aufgabe zu erfüllen. Diese Anweisungen können in die molekulare Struktur der Nanogeräte eingebettet oder aus einer anderen molekularen Struktur abgerufen werden, in der der Anweisungssatz gespeichert ist. [33]
- *Self-Assembly*. Self-Assembly wird als der Prozess definiert, bei dem mehrere ungeordnete Elemente ohne externes Eingreifen eine organisierte Struktur bilden, als Ergebnis lokaler Interaktionen zwischen ihnen. Auf Nanoebene wird Self-Assembly natürlich durch molekulare Affinitäten zwischen zwei verschiedenen Elementen gesteuert. Self-Assembly wird die Entwicklung von Nanogeräten unterstützen und ihnen ermöglichen, autonom mit externen Molekülen zu interagieren. [33]
- *Self-Replication*. Selbstreplikation ist der Prozess, bei dem ein Gerät eine Kopie von sich selbst unter Verwendung externer Elemente erstellt. Dieser potenzielle Prozess ermöglicht die Erzeugung einer großen Anzahl von Nanogeräten zur Realisierung makroskopischer Aufgaben auf kostengünstige Weise. Die Selbstreplikation impliziert, dass das Nanogerät die Anweisungen enthält, eine Kopie von sich selbst zu erstellen. [33]
- *Locomotion*. Fortbewegung ist die Fähigkeit, sich von einem Ort zum anderen zu bewegen. Nanogeräte sollen spezifische Aufgaben erfüllen, die normalerweise durch eine räumlich-zeitliche Aktivierung beschrieben werden. Dies bedeutet, dass sich

ein Nanogerät zum richtigen Zeitpunkt am richtigen Ort befinden muss, um die Aufgabe zu erfüllen. Kein einzelnes Nanogerät ist jedoch in der Lage, sich auf ein zuvor identifiziertes Ziel zuzubewegen. Komplexere Systeme könnten eingebettete Nanosensoren und Nanopropeller verwenden, um spezifische Spuren des Ziels zu erkennen und zu verfolgen. Fortbewegung ermöglicht den Einsatz von Nanogeräten in Anwendungen, in denen mobile Akteure benötigt werden, z. B. Nanoroboter für die Behandlung von Krankheiten. [33]

- *Communication*. Die Kommunikation zwischen Nanogeräten ist erforderlich, damit sie komplexere Aufgaben kooperativ realisieren können. Auf dieser Ebene ist die vielversprechendste Technik die molekulare Kommunikation. Weitere Fortschritte bei Nanosensoren und Nanoaktoren sollen die Integration molekularer Transceiver in Nanogeräten ermöglichen. [33]

In den 16 Jahren seit Erstellung dieser Merkmalsliste haben sich einige Annahmen bestätigen lassen. So erfüllen beispielsweise DNA-Nanonetzwerke (siehe Abschnitt 2.3) die Aspekte *Self-Containment*, *Self-Assembly*, *Self-Replication* und *Communication* im weitesten Sinne. Die obige Definition von *Locomotion* erscheint allerdings nach Jahren der Forschung als einschränkend. So gilt heute eher die Annahme, dass die Nanogeräte sich im Körper im Blutkreislauf passiv fortbewegen und am Zielort aktiv(iert) werden [5]. Ein Kernpunkt dieser Arbeit ist es, diesen Ansatz ausführlich zu beleuchten. In Kapitel 6 wird ein von der Autorin entwickeltes System vorgestellt, das die Lokalisierung von Geweben und dortige gezielte Aktivierung ermöglicht. Da dies mit DNA-Nanonetzwerken realisiert werden kann, ist der Punkt *Locomotion* damit ebenfalls indirekt erfüllt. Es gibt dennoch Forschungsansätze die sich mit aktiver Fortbewegung von Nanogeräten beschäftigen. Bakenecker et al. [40] haben beispielsweise einen millimetergroßen Schwimmer entwickelt, der 3D-gedruckt und mit magnetischen Nanopartikeln beschichtet ist. Wenn rotierende homogene Magnetfelder angewendet werden, vollführt der Schwimmer aufgrund seiner Form und der Viskosität des umgebenden Mediums eine axiale Bewegung und kann so gezielt fortbewegt werden. Zwar ist dieser Ansatz vielversprechend für eine gesteuerte Fortbewegung, aber die Schwimmer sind noch immer deutlich zu groß und erfüllen nicht die Kernaspekte von Nanogeräten (siehe Abschnitt 2.1.3 und 2.1.4). Generell gibt es noch mehr Ansätze für die aktive Fortbewegung auf Nanoebene (siehe Abschnitt 2.1.3). In dieser Arbeit liegt der Fokus allerdings auf der passiven Fortbewegung und gezielten Aktivierung.

2.1.3 KOMPONENTEN

Basierend auf den Ergebnissen von Cavalcanti et al. [45] stellen Akyildiz et al. [33] die Komponenten einer Nanomaschine wie folgt vor:

1. *Steuereinheit*: Sie dient dazu, die Anweisungen zur Ausführung der beabsichtigten Aufgaben auszuführen und kann alle anderen Komponenten der Nanomaschine steuern. Die Steuereinheit kann eine Speichereinheit enthalten, in der die Informationen der Nanomaschine gespeichert sind. [33]

2. *Kommunikationseinheit*: Sie besteht aus einem Transceiver, der in der Lage ist, Nachrichten auf Nanoebene zu übertragen und zu empfangen, z. B. Moleküle. [33]
3. *Reproduktionseinheit*: Die Funktion dieser Einheit besteht darin, jede Komponente der Nanomaschine mithilfe externer Elemente herzustellen und anschließend zusammenzubauen, um die Nanomaschine zu replizieren. Diese Einheit verfügt über alle erforderlichen Anweisungen zur Erfüllung dieser Aufgabe. [33]
4. *Energieeinheit*: Diese Einheit dient zur Versorgung aller Komponenten der Nanomaschine und kann Energie aus externen Quellen wie Licht und Temperatur gewinnen und für eine spätere Verteilung und Verwendung speichern. [33]
5. *Sensoren und Aktuatoren*: Ähnlich wie die Kommunikationseinheit fungieren diese Komponenten als Schnittstelle zwischen der Umgebung und der Nanomaschine. Eine Nanomaschine kann mehrere Sensoren und/oder Aktuatoren enthalten, z. B. Temperatursensoren, chemische Sensoren, Klammern, Pumpen, Motoren oder Fortbewegungsmechanismen. [33]

Im Jahr 2017 veröffentlichten Büther et al. [155] mit Unterstützung der Autorin den Artikel „A Formal Definition for Nanorobots and Nanonetworks“. Ziel dieses Artikels ist es, Definitionen für Nanogeräte und Nanoroboter festzulegen und ihre obligatorischen und optionalen Komponenten zu bestimmen. Hierfür werden die Komponenten von Akyildiz et al. [33] aufgegriffen und erweitert. Für die Abgrenzung der Nanogeräte untereinander werden zwei Sätze relevanter Komponenten identifiziert, die direkt den Teilen entsprechen, aus denen das jeweilige Gerät besteht. Der erste Satz von Komponenten umfasst Interaktion, nämlich *Sensoren S*, *Aktuatoren A*, eine Komponente für die *Fortbewegung L* (in [33] unter *Aktuatoren*) und eine Komponente für die *Kommunikation C* mit anderen Geräten. Um komplexes Verhalten zu ermöglichen, enthält der zweite Satz Komponenten für die *Informationsverarbeitung I*, optional unterstützt durch *Speicher M* (entspricht *Steuereinheit*), und eine *Zeitmessung T*. Schließlich benötigt das gesamte Gerät eine *Stromversorgung E* (entspricht *Energieeinheit*), um seinen Betrieb zu ermöglichen. Neu im Vergleich zur Auflistung in [33] ist die *Zeitmessung*. Die Autoren definieren diese Komponente folgendermaßen:

6. *Zeiteinheit*: Interne Uhren sind ein allgegenwärtiger Bestandteil aller Rechenrichtungen und werden normalerweise als selbstverständlich angesehen. Da ihre Verfügbarkeit im Nanobereich noch nicht sicher ist, müssen Geräte ohne präzise Zeitinformationen in Betracht gezogen werden. Es werden drei Ebenen der Zeitmessung klassifiziert, die in einem Nanogerät vorhanden sein können: 1. Relative Reihenfolge, wie sie durch die „Vor-dem-Relation“ gegeben ist, 2. relative Zeit, die es einem Nanogerät ermöglicht, die Zeitdifferenz zwischen zwei Ereignissen zu messen, und 3. absolute Zeit, die einen Zeitstempel mit einer bestimmten Genauigkeit liefert. [155]

Eine Reproduktionseinheit sehen Büther et al. [155] in ihren Komponenten nicht als notwendig an. Abbildung 2.1 zeigt wie ein elektronisches Nanogerät mit allen genannten Komponenten aussehen könnte.

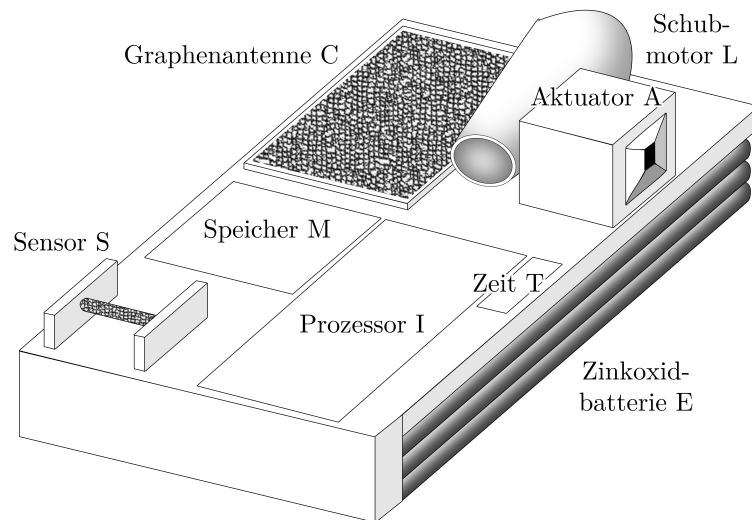


ABBILDUNG 2.1 – Ein Beispiel für ein elektronisches Nanogerät mit den Komponenten A, C, E, I, L, M, S, T. Das Nanogerät erfüllt alle Anforderungen, um als Nanoroboter zu gelten. [155]

Bis heute können solch komplexe aber nanogroße artifizielle Geräte weiterhin nicht gebaut werden. Einzelne Komponenten können Nanogröße haben, so gibt es zum Beispiel Nanoantennen aus Graphen [158] die weiterhin aktiv erforscht werden [80], aber zusammengesetzt sind die Konstruktionen zu groß.

Akyildiz et al. [33] schlagen deshalb vor, sich an lebenden Zellen mit ähnlichen Architekturen zu orientieren. In der Natur existieren Systeme wie lebende Zellen mit dem angestrebtem Aufbau. Nach dem biohybriden Ansatz können diese biologischen Modelle, d. h. die Zellen, genutzt werden, um die Prinzipien zu erlernen und zu verstehen, die den Betrieb von Nanogeräten und deren Interaktionen steuern. Diese Erkenntnisse sollen zur Entwicklung neuer bioinspirierter Nanogeräte und Systeme für spezifische Zwecke beitragen. Ähnlich der Architektur einer Nanomaschine enthält eine Zelle folgende Komponenten:

1. *Steuerung*: Der Zellkern kann als Kontrolleinheit der Zelle betrachtet werden. Er enthält alle Anweisungen zur Realisierung der beabsichtigten Zellfunktionen. [33]
2. *Kommunikation*: Die Gap Junctions sowie hormonale und pheromonale Rezeptoren, die sich an der Zellmembran befinden, fungieren als molekulare Transceiver für die zwischenzelluläre Kommunikation. [33]
3. *Reproduktion*: Mehrere Nanogeräte sind am Reproduktionsprozess der Zelle beteiligt, wie z. B. das Centrosom und einige molekulare Motoren. Der Code der Nanomaschine wird in molekularen Sequenzen gespeichert, die vor der Zellteilung dupliziert werden. Jede resultierende Zelle wird eine Kopie der Original-DNA-Sequenz enthalten. [33]

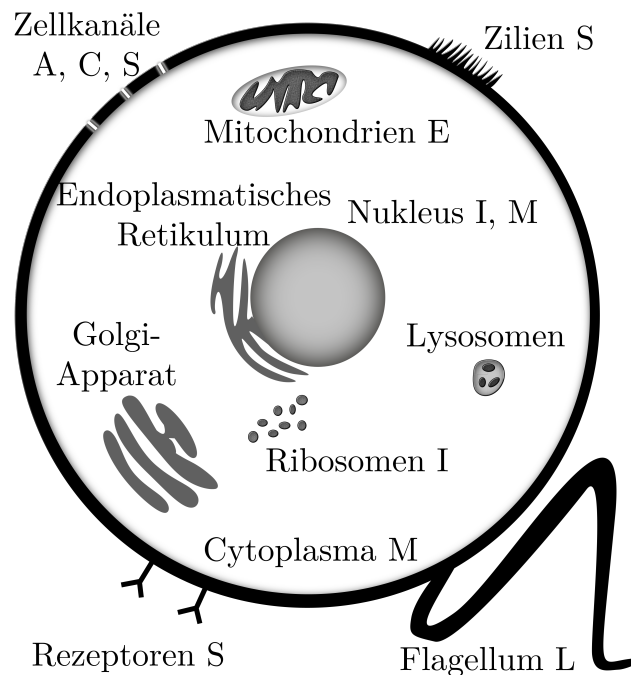


ABBILDUNG 2.2 – Beispiel einer eukaryotischen Zelle als biologisches Nanogerät mit den Komponenten A, C, E, I, L, M, S. Die Zelle erfüllt alle Kriterien, um als Nanoroboter zu gelten. [155]

4. *Energie:* Zellen können verschiedene Nanogeräte zur Energieerzeugung enthalten. Eine davon ist das Mitochondrium, das die meisten chemischen Substanzen erzeugt, die als Energie in vielen zellulären Prozessen verwendet werden. Eine weitere interessante Nanomaschine ist das Chloroplast, das Sonnenlicht in chemische Energie umwandelt. [33]
5. *Sensoren und Aktoren:* Zellen können mehrere Sensoren und Aktoren enthalten, wie z. B. die Transient-Receptor-Potenzialkanäle für den Geschmack und die Geißel der Bakterien für die Fortbewegung. Der Chloroplast der Pflanzen kann als Aktor betrachtet werden, da er Wasser in Sauerstoff umwandelt, der später in die Umwelt freigesetzt wird. [33]

Büther et al. [155] haben ebenfalls die Komponenten auf eine eukaryotische Zelle, also Zellen mit Zellkern der Tiere, Pflanzen und Pilze, beispielhaft übertragen (siehe Abbildung 2.2). In Abschnitt 2.2 werden einige vielversprechende biohybride Ansätze der aktuellen Forschung vorgestellt.

2.1.4 UNTERTEILUNG VON NANOGERÄTEN

Laut Akyildiz et al. [33] kann eine Nanomaschine aus einer oder mehreren Komponenten bestehen, was zu unterschiedlichen Komplexitätsstufen führen kann, von einfachen molekularen Schaltern bis hin zu Nanorobotern. Die vollständigsten Nanomaschinen

umfassen alle fünf genannten Architekturkomponenten, auf eine weitere Unterteilung gehen die Forschenden nicht ein.

Mit zunehmender Vielfalt und Reife des Bereichs erleichtert eine gemeinsame Terminologie einen Vergleich der Forschung im Bereich der Nanogeräte. Zu diesem Zweck definiert [44] die Nanokommunikation und [159] untersucht allgemeine Rechenfähigkeiten auf Nanoskala. Dennoch sind Büther et al. [155] die ersten mit einer klaren Definition und Unterteilung für nanoskalige Geräte. Erstmals unterscheiden Büther et al. [155] die Begriffe Nanogerät, Nanomaschine, Nanoroboter und Nanobot und geben eine konkrete Beschreibung für ein angenommenes Maschinenmodell. Die Abkürzungen der Komponenten werden an dieser Stelle für den besseren Lesefluss nochmals wiederholt: Sensoren S , Aktuatoren A , Fortbewegung L , Kommunikation C , Informationsverarbeitung I , Speicher M , Zeitmessung T und Stromversorgung E .

- Ein *Nanogerät* ist ein künstliches Konstrukt mit einer Gesamtgröße im Nanomaßstab, das entworfen wurde, um eine vordefinierte Funktion in einer Umgebung Γ auszuführen. Es besteht aus obligatorischen Komponenten $K_{\text{mand}} = \{E\}$ und einer Menge von null oder mehr optionalen Komponenten $K_{\text{opt}} \subseteq \{A, C, I, L, M, S, T\}$. [155]
- Eine *Nanomaschine* ist ein Nanogerät mit einer Reihe obligatorischer Komponenten $K_{\text{mand}} = \{A, E\}$ und einer Menge von null oder mehr optionalen Komponenten $K_{\text{opt}} \subseteq \{C, I, L, M, S, T\}$. [155]
- Ein *Nanosensor* ist ein Nanogerät mit einer Reihe obligatorischer Komponenten $K_{\text{mand}} = \{E, S\}$ und einer Menge von null oder mehr optionalen Komponenten $K_{\text{opt}} \subseteq \{A, C, I, L, M, T\}$. [155]
- Ein *Nanoroboter* oder *Nanobot* ist ein Nanogerät, das umprogrammierbar ist und ein Maß an Autonomie aufweist. Es besteht aus den obligatorischen Komponenten $K_{\text{mand}} = \{A, I, M, E, S\}$ und einer Menge von null oder mehr optionalen Komponenten $K_{\text{opt}} \subseteq \{C, L, T\}$. [155]
- Ein *Nanonetzwerk* ist ein gerichteter Ad-hoc-Graph $G = (V, E)$, wobei V eine Menge von *Nanoknoten* mit E Verbindungen zueinander sind. Nanoknoten sind Nanogeräte mit Kommunikation als zusätzlicher obligatorischer Komponente $C \in K_{\text{mand}}$. [155]

Als ergänzende Definition wurden in [161] die den Nanogeräten übergeordneten Nanoobjekte und Nanostrukturen eingeführt. Abbildung 2.3 zeigt alle genannten Nanogeräte und deren hierarchische Beziehung zueinander.

- Ein *Nanoobjekt* ist ein Objekt von nanoskaliger Größe in mindestens einer Dimension in einer definierten Umgebung. Ein Nanopartikel ist ein nanoskaliges Objekt von maximal 1–100 Nanometern in allen Dimensionen. [161]

Beispiele hierfür sind Nanopartikel oder gitterartige kugelförmige Strukturen namens Cluster oder Fullerene. Nach Partikeln und Nanoobjekten sind Nanostrukturen die allgemeinsten, potenziell komplexen Strukturen, die neben Partikeln und natürlichen Formationen auf Nanoebene hergestellt werden können.

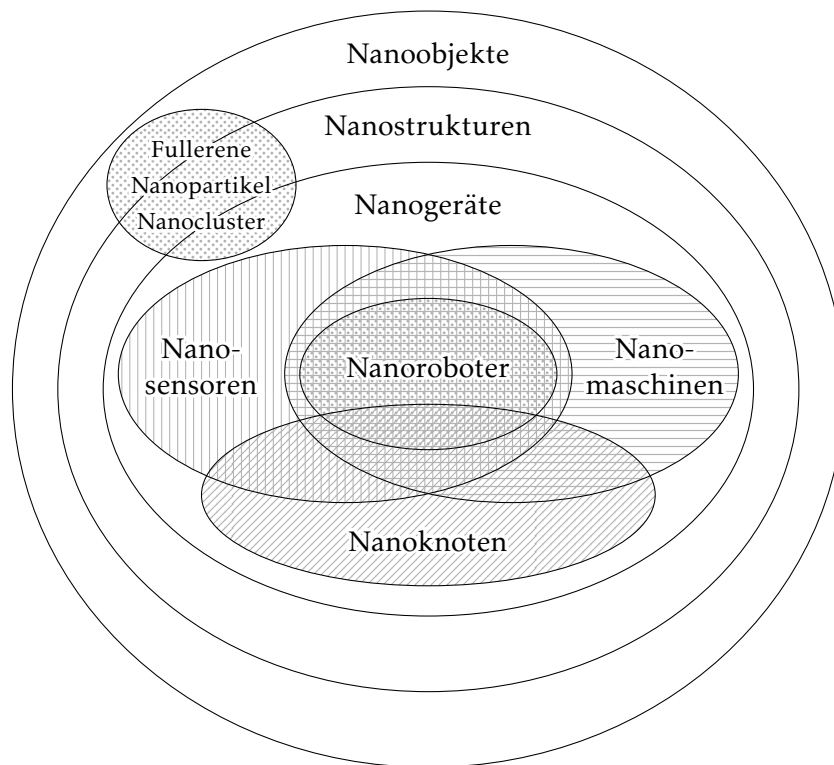


ABBILDUNG 2.3 – Die Beziehung zwischen Nanogeräten und den abgeleiteten Begriffen. [161]

- Eine *Nanostruktur* ist ein künstliches Nanoobjekt zwischen 1 und 4000 Nanometern in allen Dimensionen, welches konzipiert wurde, um eine bestimmte Funktion in einer definierten Umgebung zu erfüllen. Eine Nanostruktur besteht aus null oder mehr optionalen Komponenten $K_{\text{opt}} \subseteq \{A, C, E, I, L, M, S, T\}$. [161]

Die Unterscheidung zwischen Nanogeräten und Nanostrukturen liegt darin, dass Nanogeräte eine autarke Energieversorgung E haben, wohingegen die Nanostrukturen oder Partikel vollständig passiv verbleiben können.

In der Nanonetzwerkgemeinschaft finden Nanostrukturen, zu denen die in Abschnitt 2.3 vorgestellten DNA-Nanonetzwerke nach [155] zählen, zunehmende Beachtung. Zahlreiche Veröffentlichungen, an denen die Autorin teilweise selbst beteiligt war, belegen ihr großes Potenzial [160, 88, 2, 23, 153, 11, 8, 3, 154, 10, 161, 16]. In Abschnitt 2.3 werden die Grundlagen zu DNA-Nanonetzwerken aus den genannten Arbeiten vorgestellt. Außerdem wird in Kapitel 6 ein besonderer Einsatz von DNA-Nanonetzwerken zur Lokalisierung eingeführt, analysiert und simuliert.

2.2 VORSTELLUNG VERSCHIEDENER NANOGERÄTE

In diesem Abschnitt werden verschiedene Arten von Nanogeräten vorgestellt, die im medizinischen Kontext eine bedeutende Rolle spielen. Insbesondere werden biohybride Nanogeräte und DNA-Nanoroboter genauer betrachtet. Wie in den vorherigen Abschnitten erläutert existieren Konzepte zu elektronischen Nanogeräten. Hier liegt der Fokus auf der Verkleinerung vorhandener Gerätekomponenten der Mikroskala und der Beibehaltung der Architektur der Mikroelektronikgeräte. Die Herstellung und Montage dieser Nanogeräte befinden sich jedoch noch in einem frühen Stadium und sind derzeit noch nicht vollständig möglich [33]. Daher liegt der Fokus bei der folgenden detaillierten Vorstellung vor allem auf den biohybriden und DNA-basierten Nanogeräten, die vielversprechende Ansätze für die medizinische Anwendung darstellen. Einige der vorgestellten Geräte werden sogar bereits im lebenden Organismus getestet.

Bei Untersuchungen und Experimenten wird unter anderem zwischen *in vitro*, was sich auf Untersuchungen außerhalb eines lebenden Organismus, meist in Reagenzgläsern oder Petrischalen, durchgeführt bezieht, und *in vivo*, die im lebenden Organismus durchgeführt werden, unterschieden. *In situ* beschreibt Untersuchungen am ursprünglichen Ort im Gewebe oder bei Laboruntersuchungen, die direkt in der Praxis durchgeführt werden, während *in silico* Simulationen oder Experimente am Computer stattfinden.

2.2.1 BIOHYBRIDE NANOGERÄTE

Wie in Abschnitt 2.1.3 angedeutet, kann der biohybride Ansatz nicht nur zur Entwicklung neuartiger Nanogeräte verwendet werden, sondern auch zum Verständnis ihrer Interaktionen in größeren Systemen wie Zellen erheblich beitragen. Im biohybriden Bereich gab es deshalb in den letzten Jahren Fortschritte zu verzeichnen. So geben beispielsweise Li et al. [92] einen Überblick über biohybride Mikro- und Nanoroboter für intelligente Medikamentenabgabenwendungen, Manipulation einzelner Zellen und Zellmikrochirurgie. Abbildung 2.4 zeigt aktuell erforschte biohybride Mikro- und Nanoroboter, die im Folgenden näher vorgestellt werden.

- *Leukozytenbasierte Hybridmikroroboter*, die aus dem Immunsystem des Körpers stammen, wurden entwickelt, um gezielt Immuntherapeutika einzusetzen und Krebsmedikamente an Tumorstellen abzuliefern. Diese Mikroroboter nutzen die natürliche Navigation von Makrophagen und Neutrophilen sowie deren Immunmodulationseigenschaften, um therapeutische Wirkstoffe genau dort abzugeben, wo sie benötigt werden. Durch ihre Fähigkeit zur autonomen Zielerkennung und Medikamentenabgabe zeigen sie vielversprechende Anwendungen bei der gezielten Krebstherapie und der Bekämpfung von Infektionen und Entzündungen. [92]
- *Erythrozyten- und spermatozoenbasierte Mikroroboter*. Erythrozyten und Spermien dienen als Basis für mikrorobotergestützte Wirkstoffträgersysteme. Erythrozyten, oder rote Blutkörperchen, werden durch die Integration von magnetischen Eisenoxidnanopartikeln zu funktionalen Mikromotoren transformiert, die in der Lage sind, durch Ultraschallantrieb und magnetische Führung Wirkstoffe gezielt an Zielorte zu

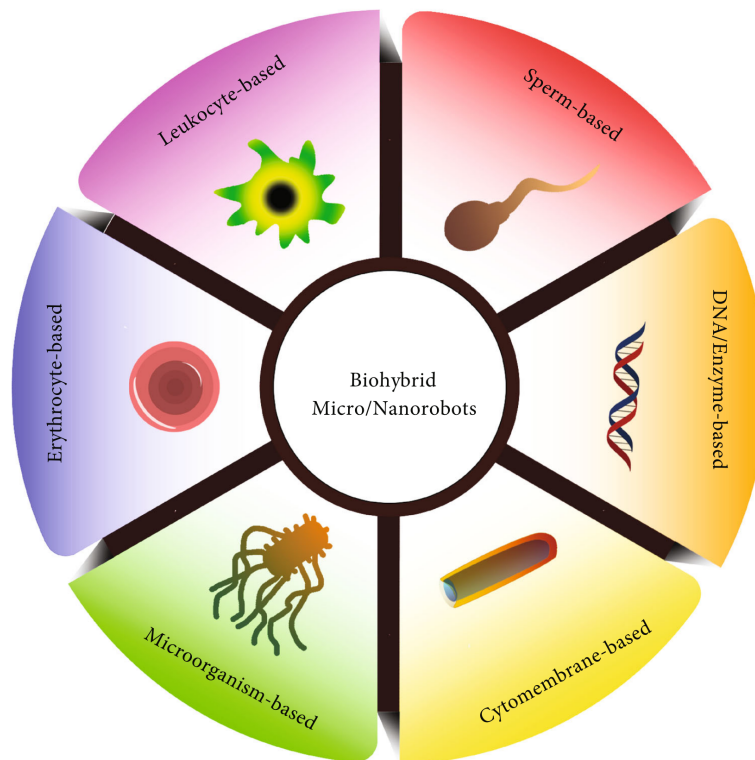


ABBILDUNG 2.4 – Überblick von biohybriden Mikro- und Nanorobotern. [92]

transportieren. Die lange Lebensdauer der Erythrozyten im Blutkreislauf machen sie besonders geeignet für die gezielte Medikamentenabgabe. Auch Blutplättchen werden als vielversprechendes Trägermaterial für die zielgerichtete Wirkstoffabgabe genutzt, insbesondere durch die Entwicklung enzymbetriebener Janus-Mikromotoren. Spermien wiederum können als aktive Komponenten in sogenannte „Spermbots“ umgewandelt werden, die durch Flagellenantrieb gesteuert werden und potenziell zur lokalen Medikamentenabgabe eingesetzt werden können. [92]

- *Mikroorganismenbasierte Hybridmikroroboter*, darunter Bakterien, Pilze und Mikroalgen, werden für gezielte Wirkstoffabgabesysteme genutzt. Diese Mikroroboter, wie beispielsweise die „Bacteriabots“ mit E. coli-Bakterien, zeigen chemotaktische Bewegungen und ermöglichen die gezielte Abgabe von Medikamenten, z. B. an epitheliale Zellen im Verdauungs- oder Harnsystem. Durch die Integration verschiedener Mikroorganismen können Hybridmikroroboter auf Umweltreize wie Licht, Sauerstoff, Wärme und Magnetfelder reagieren und komplexe medizinische Aufgaben ausführen, unterstützt durch die Produktion von therapeutischen Substanzen und die Modulation des Immunumfelds. [92]
- *DNA-, enzym- und zellmembranbasierte Nanoroboter*. DNA-Nanoroboter zeigen großes Potenzial für die gezielte Medikamentenabgabe bei Tumoren, haben jedoch Stabilitätsprobleme im physiologischen Milieu. Enzyme können enzymatische Propulsion

auslösen und werden für selbstangetriebene Träger mit vielen Anwendungen verwendet. Zellmembranbeschichtete Mikro- und Nanomotoren erben die natürlichen Funktionen von Zellmembranen und zeigen eine verbesserte Leistungsfähigkeit bei der medizinischen Anwendung. [92]

2.2.2 DNA-NANOROBOTER

Die DNA-Nanoroboter die in [92] angesprochen werden basieren auf Self-Assembly. DNA Self-Assembly bezieht sich auf den Prozess, bei dem einzelsträngige DNA-Moleküle spontan miteinander interagieren und sich zu komplexen Strukturen zusammensetzen, ohne dass äußere Einwirkungen erforderlich sind. Hier wird die spezifische Basenpaarungsfähigkeit der DNA genutzt, um präzise und gezielte Strukturen zu bilden. Wenn zwei DNA-Stränge mit Sequenzen, die sich teilweise ergänzen, also ausreichend komplementäre Basenpaare besitzen, aufeinandertreffen, können sie miteinander hybridisieren oder sich verbinden, wodurch stabile Doppelstränge entstehen.

Die Konzepte des DNA Self-Assemblies wurden erstmals in den frühen 1980er Jahren untersucht und die Fähigkeit der DNA-Moleküle zur Selbstorganisation erkundet [78, 48]. Der Durchbruch in der DNA-Nanotechnologie erfolgte in den späten 1990er und frühen 2000er Jahren mit der Entwicklung von *DNA-Origami* Techniken durch Wissenschaftler wie Ned Seeman [63] und Paul Rothemund [120]. DNA-Origami ist eine Technik bei der DNA-Stränge so manipuliert werden, dass sie sich zu komplexen dreidimensionalen Formen falten. Diese bahnbrechenden Arbeiten ermöglichten es zunächst zweidimensionale und später komplexe dreidimensionale Strukturen aus DNA zu konstruieren. Dies geschieht durch die Verwendung von kurzen DNA-Sequenzen, die als Staple-Strands bezeichnet werden und sich miteinander verbinden, um eine gewünschte Form zu erzeugen. Die außergewöhnlich spezifischen Interaktionen zwischen komplementären Oligonukleotiden in einer Doppelhelix machen DNA zu einem nützlichen Baumaterial, und die Strukturen von Verzweigungsknoten zwischen DNA-Doppelhelices ermöglichen es, komplexe 3D-Objekte durch Self-Assembly und DNA-Origami zu erstellen. Eine ausführliche Vorstellung der Geschichte von DNA als Baumaterial und der konkreten DNA Konstruktion findet sich in [23].

Maier et al. [98] entwickelten *magnetische Mikroschwimmer mit DNA-basierten Geißelbündeln* (DNA-Tile-Tube Strukturen). Sie zeigten, dass sich das DNA-basierte Self-Assembly als allgemeines und flexibles Werkzeug zur Konstruktion künstlicher Flagellen von mehreren Mikrometern Länge und nur wenigen zehn Nanometern Durchmesser eignet. Die Tubes und ihre Bildung sind in Abbildung 2.5 gezeigt. Die DNA-Geißeln werden an magnetische Eisenoxidmikropartikel (1 μm) durch Hybridisierung komplementärer DNA-Stränge gebunden. Hierdurch werden biohybride magnetische Mikroroboter erzeugt, die durch ein homogenes Magnetfeld angetrieben werden, das senkrecht zur Schwimmrichtung rotiert. Sie verhalten sich dabei ähnlich wie selbst bewegende Bakterien. [98]

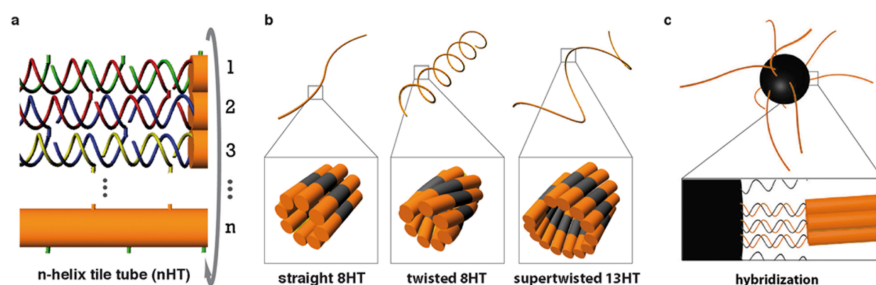


ABBILDUNG 2.5 – DNA-Tile-Tube-Magnetperlen-Hybride. (a) Schematische Darstellung der Self-Assemblies einzelner DNA-Stränge zu DNA-Tile-Tube-Strukturen, die aus n -Doppelhelices bestehen, und (b) das Design von *geraden 8-Helix* (st8HT), *verdrehten 8-Helix* (tw8HT) und *superverdrehten 13-Helix* (stw13HT) Tile-Tubes. (c) Die Anbindung von Tile-Tubes an DNA-modifizierte Magnetperlen durch Biotin-Streptavidin-Kopplung ergibt DNA-Tile-Tube-Magnetperlen-Hybride. [98]

Während [98] Versuche mit einfacheren Self-Assembly-Strukturen in Simulationen und *in vitro* durchgeführt haben, wurde das große Potenzial von DNA-Nanorobotern und komplexeren DNA-Origami Strukturen inzwischen in Tierversuchen erfolgreich belegt. So zeigten Li et al. in ihrer Arbeit [93], dass DNA-Nanoroboter als intelligente Arzneimittelabgabesysteme eingesetzt werden können, die auf molekulare Auslöser reagieren. Um aktiviertes Thrombin gezielt und kontrolliert ausschließlich an Tumorstellen abzugeben, entwickelten sie ein DNA-Nanorobotersystem, das auf einem *Self-Assembly-Origami-Nanoröhrchen mit mehreren funktionalen Elementen* basiert. Der Nanoroboter ist mit einem speziellen DNA-Molekül, einem sogenannten Aptamer, außen beschichtet. Dieses Aptamer ist darauf programmiert, ein bestimmtes Protein namens Nukleolin zu erkennen und daran zu binden. Nukleolin wird nur auf den Oberflächen von Blutgefäßzellen in Tumoren gefunden. Im Inneren des Nanoroboters befindet sich ein Enzym namens Thrombin, das für die Blutgerinnung relevant ist. Das Aptamer, das Nukleolin erkennt, hat eine doppelte Funktion: Es dient nicht nur als Zielstruktur für den Nanoroboter, um spezifisch zu den Tumorzellen zu gelangen, sondern auch als Auslöser für den Nanoroboter, um sich zu öffnen und das Thrombin freizusetzen. Sobald der Nanoroboter die Tumorzellen erreicht hat und sich geöffnet hat, wird das Thrombin freigesetzt und aktiviert die Gerinnung an der Stelle im Tumor. [92]

Li et al.'s [93] DNA-Nanoroboter basiert auf dem erläuterten Prinzip des Self-Assemblies und DNA-Origami und ist wie folgt konstruiert (siehe Abbildung 2.6). Um den DNA-Nanoroboter herzustellen, wird zunächst ein rechteckiges DNA-Origamiblatt mit den Maßen $90 \text{ nm} \times 60 \text{ nm} \times 2 \text{ nm}$ vorbereitet, indem ein Haupt-DNA-Strang und mehrere Zusatzstränge, sogenannte Staple-Strands, zusammengefügt werden. Dieses Blatt dient als Grundgerüst für den Nanoroboter. [93]

Thrombin wird in den Nanoroboter geladen, indem Fangstränge, die aus Poly-A-Sequenzen bestehen, an vier spezifischen Stellen auf der Oberfläche des DNA-Origamiblatts angebracht werden. Die Thrombin-DNA-Verbindungen werden mit Hilfe eines Vernetzers,

sulfo-SMCC genannt, an die Poly-T-Oligonukleotide gebunden, die an den Fangsträngen haften. So können die Thrombinmoleküle auf der Oberfläche des DNA-Blatts verankert werden. [93]

Die beladenen DNA-Origamiblätter werden anschließend entlang ihrer langen Seiten befestigt, um einen hohlen, röhrenförmigen Nanoroboter zu bilden. Dies geschieht durch die Hybridisierung von DNA-Strängen, die als Befestigungsstränge dienen. Diese Stränge enthalten DNA-Aptamere (AS1411), die dazu beitragen, den Nanoroboter zu verschließen. Die Funktionalität des DNA-Nanoroboters, insbesondere sein geschlossener und offener Zustand, wird durch Rasterkraftmikroskopie bestätigt, eine Methode, die es ermöglicht, Oberflächen mit atomarer Auflösung zu visualisieren. [93]

Unter Verwendung von Mausmodellen mit Tumoren zeigten Li et al. erfolgreich, dass ihr intravenös injizierter DNA-Nanoroboter Thrombin spezifisch an tumorassoziierte Blutgefäße liefert. Hierdurch wird eine intravaskuläre Thrombose induziert, was zu Tumornekrose und der Hemmung des Tumorwachstums führt. Der Nanoroboter erwies sich in Mäusen und Bama-Minischweinen als sicher und immunologisch inert. Damit zeigen die Daten, dass DNA-Nanoroboter eine vielversprechende Strategie für die präzise Arzneimittelabgabe in der Krebstherapie darstellen. [93]

Neben der *gezielten Arzneimittelabgabe* (Targeted Drug Delivery) ist eine Impfstofftherapie zum Beispiel bei Krebs eine große Herausforderung. Ziel ist es hier, die Antigene und Adjuvantien effizient zu liefern, um eine kontrollierte, aber robuste, tumorspezifische Immunantwort von T-Zell-Reaktionen zu stimulieren. Antigene sind Substanzen wie zum Beispiel Peptide, die eine Immunantwort im Körper auslösen können, indem sie von Immunzellen als fremd erkannt werden. Wenn das Immunsystem ein Antigen erkennt, beginnt es, eine Immunantwort zu initiieren, indem es Antikörper produziert und Immunzellen aktiviert, um das Antigen zu zerstören oder zu neutralisieren. Dieser Prozess ist entscheidend für die Abwehr von Infektionen und die Bekämpfung von Krankheiten. Adjuvantien sind Substanzen, die einem Impfstoff zugesetzt werden, um die Immunantwort auf das darin enthaltene Antigen zu verstärken. Sie können die Immunantwort modulieren und so die Wirksamkeit des Impfstoffs erhöhen.

In [95] beschreiben Liu et al. einen strukturell gut definierten *DNA-Nanogerätimpfstoff*. Der gesamte Prozess ist in Abbildung 2.7 ausführlich dargestellt. Der Impfstoff wird durch präzise Montage von zwei Arten von molekularen Adjuvantien und einem Antigenpeptid innerhalb der inneren Höhle einer tubulären DNA-Nanostruktur erzeugt. In der subzellulären Umgebung wird die Nanostruktur geöffnet um die T-Zell-Aktivierung und die Krebszytotoxizität auszulösen. Die Öffnung der DNA-Nanostrukturen erfolgt, indem sie mit Sperrsträngen verschlossen werden, die auf den pH-Wert in der Umgebung reagieren. Diese sogenannten pH-reaktiven DNA-locking-strands dienen dazu, den Impfstoff in der subzellulären Umgebung zu stabilisieren, aber bei Erreichen der Lysosomen in den antigenpräsentierenden Zellen freizugeben. Die Adjuvantien und Antigene werden so gezielt freigesetzt, um eine starke lokale Immunantwort zu aktivieren. In Mausmodellen für Krebs löste der DNA-Nanogerätimpfstoff eine wirksame antigenspezifische T-Zell-Reaktion aus, gefolgt von der erwünschten Tumorregression.

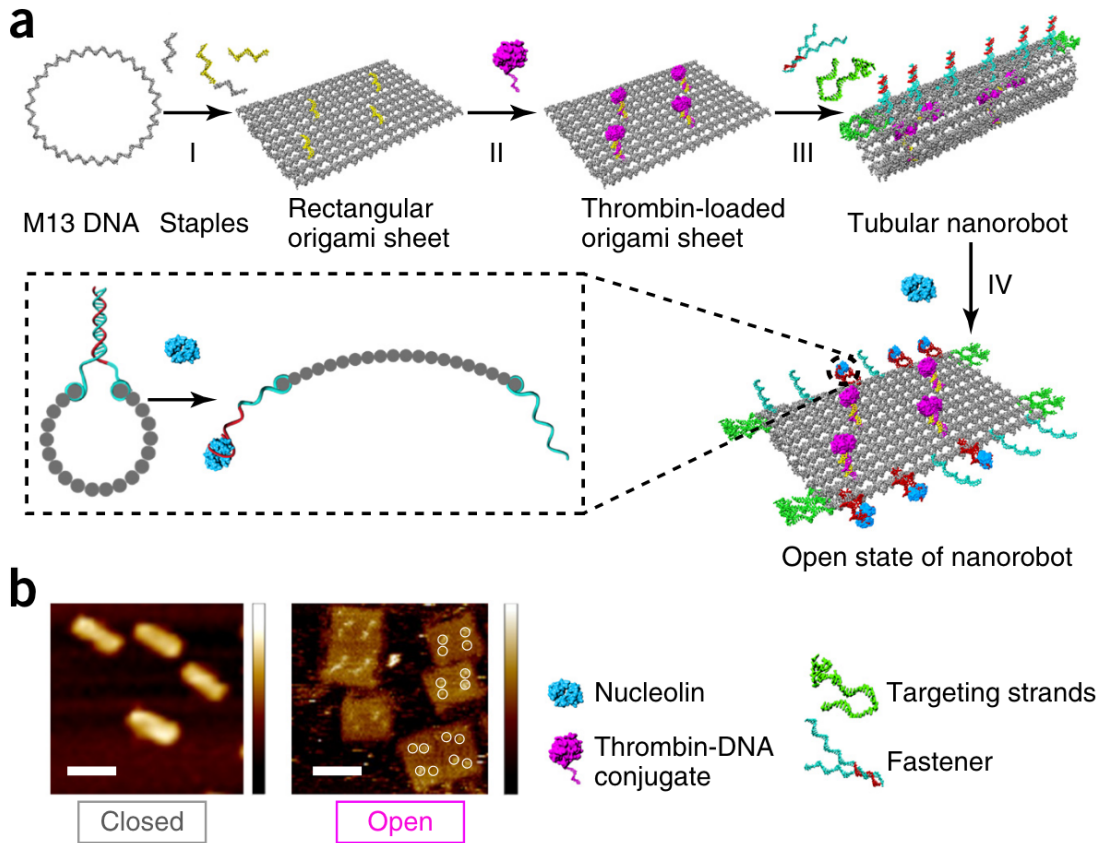


ABBILDUNG 2.6 – Entwurf und Charakterisierung eines thrombinfunktionalisierten DNA-Nanoroboters. (a) Schematische Darstellung des Aufbaus des thrombinbeladenen Nanoroboters durch DNA-Origami und seiner Umwandlung in eine rechteckige DNA-Struktur als Reaktion auf die Bindung von Nucleolin. (a, I) Rechteckiges DNA-Blatt. (a, II) Thrombin wird geladen. (a, III) Tubulus mit Zielaptameren an beiden Enden. (a, IV) Der Röhrennanocarrier öffnet sich bei Nucleolinbindung. (b) *Rasterkraftmikroskopie* (AFM) geschlossener (links) und geöffneter Zustände (rechts). Helle Flecken repräsentieren die Thrombinmoleküle. Maßstabsbalken, 100 nm. [93]

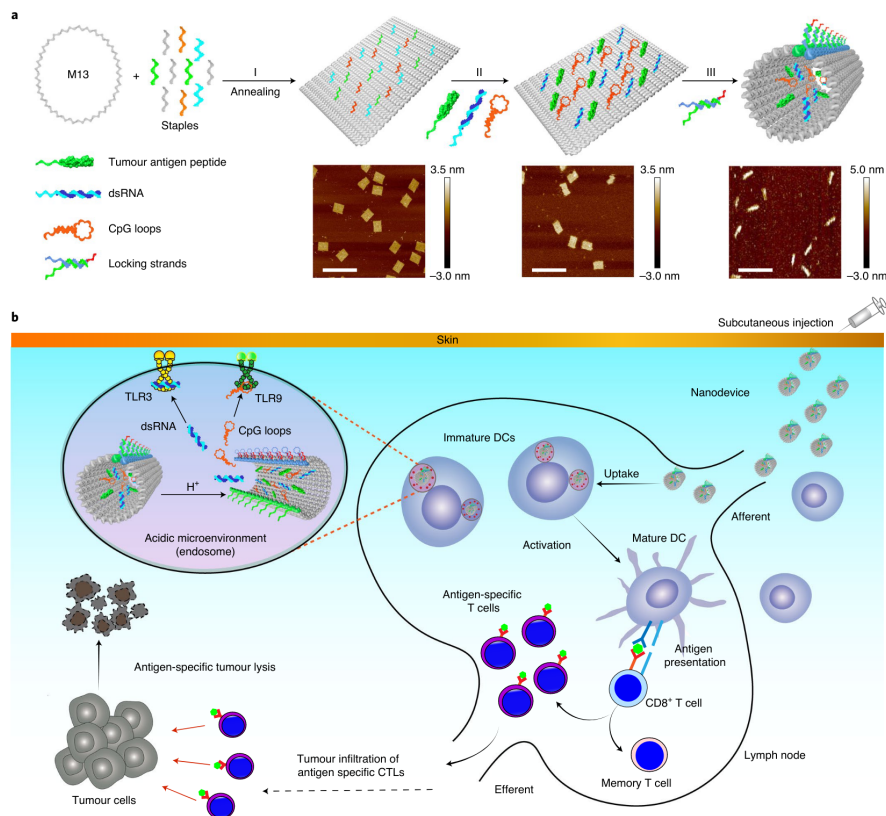


ABBILDUNG 2.7 – Entwurf und Charakterisierung des antigen-/adjuvans-funktionalisierten DNA-Nanogeräteimpfstoffs. a, Aufbau der tumorantigen-Peptid/CpG-Schleife/dsRNA-beladenen robotischen Nanostruktur durch DNA-Origami. (I) Einzelsträngige M13mp18-DNA wird gefaltet. (II) Das Tumorantigen-Peptid, CpG-Schleife und dsRNA werden auf der Oberfläche der DNA-Blattstruktur beladen. (III) Die Zugabe der Sperrstränge führt zur Bildung der Schlauchform. Repräsentative Bilder (AFM) der DNA-Origami-Rechtecke mit Fangsträngen, geöffnet und verriegelt. Maßstabsbalken, 200 nm. b, Verwendung der DNA-Nanogeräte für eine effiziente Krebsimmuntherapie. Der Impfstoff liefert nach Injektion Antigene und Adjuvantien effizient an die dLNs aus, wo sie sich innerhalb von APC-Endosomen ansammeln. In Reaktion auf die saure endosomale Umgebung öffnet sich der Schlauch, die aktive Fracht wird offenbart, was eine DC-Maturierung und Antigenpräsentation zur Folge hat, um eine robuste, antigen-spezifische CD8+ CTL-Antwort hervorzurufen. Aktivierte CTLs erkennen und töten Krebszellen. [95]

Die Impfung mit dem Nanogerät erzeugte langfristige T-Zell-Reaktionen, die die Mäuse wirksam vor einer erneuten Tumorherausforderung schützten. [95]

Dadurch ist in vivo gezeigt worden, dass DNA-Nanoroboter die präzise Krebstherapie durch zielgerichtete Medikamentenabgabe bei Tumoren und lokale Impfungen enorm voranbringen kann. In Abschnitt 3.3 wird nochmals ausführlich auf diese Themen eingegangen. Anzumerken bleibt an dieser Stelle lediglich, dass es sich nach den in Abschnitt 2.1.4 vorgestellten Definitionen nicht um Nanoroboter handeln würde, da

die Komponente Energie im eigentlichen Sinne nicht vorhanden ist. Aufgrund der hohen Komplexität und quasi Programmierbarkeit der vorgestellten DNA-Konstrukte erscheint der Begriff Nanostrukturen aber dennoch deutlich weniger passend als DNA-Nanoroboter, sodass an dieser Stelle die formale Beschreibung übergangen wird.

2.3 DNA-NANONETZWERKE

DNA-Nanonetzwerke bestehen an sich lediglich aus Nanostrukturen, können aber mehr, als diese Annahme vermuten lässt. In [2, 3, 11, 8] haben Florian Lau und die Autorin gemeinsam mit Florian Büther und Stefan Fischer anschaulich zeigen können, wozu DNA-Nanonetzwerke fähig sind. In diesen Arbeiten hat Florian Lau federführend die Ideen und Konzepte geliefert und Definitionen und Evaluation der Netzwerke durchgeführt. Die Autorin hat bei der Erstellung der Szenarios zum Einsatz der Nanonetzwerke mitgewirkt und viele medizinische und biologische Aspekte beigesteuert und verifiziert. In [2] werden DNA-basierte Self-Assembly-Systeme für den Kontext von Nanonetzwerken als Konstruktionsmechanismus und Berechnungsmodell etabliert, simuliert und evaluiert. Dabei wird das vorherrschende Paradigma für Kommunikation und Berechnungen in Nanonetzwerken grundlegend erweitert, indem Berechnungen in den Übertragungskanal bzw. Nachrichtenmoleküle ausgelagert werden, anstatt in Nanogeräten stattzufinden. Dies verringert den Einfluss von oft festgestellten Platzbeschränkungen (siehe Abschnitt 2.1.3) maßgeblich [2]. Aufbauend hierauf wurden Konzepte gefunden, um zahlreiche mathematische Operationen in Nachrichtenmolekülen auszuführen [3] und ein allgemeines Verfahren für die Erzeugung von Nachrichtenmolekülen aus aussagenlogischen Formeln bewiesen [11]. Die Nachrichtenmoleküle können in DNA-basierten Nanonetzwerken eingesetzt werden, um DNA-Sequenzen zu erkennen und Informationen zur Freisetzung von Medikamenten oder anderen Molekülen zu berechnen [8]. Dies lässt sich ausführlich in den genannten Veröffentlichungen und in Florian Laus Dissertation [23] nachvollziehen. Im Folgenden werden dennoch kurz die Kernkonzepte, die zum Verständnis dieser Arbeit notwendig sind, dargelegt.

2.3.1 DNA-TILES

Die DNA-basierte molekulare Kommunikation in Nanonetzwerken ist eine bioverträgliche Methode zum Austausch von Nachrichten innerhalb von Nanonetzwerken *in vitro*, die in Zukunft auch *in vivo* eingesetzt werden sollen. Die generelle Biokompatibilität von DNA-Origami Produkten wurde beispielsweise in [183, 95] gezeigt. Wenn Nachrichtenmoleküle aus DNA-Tiles bestehen, können sie Berechnungsfähigkeiten in die Nachrichten integrieren. Dies erleichtert die Rechenlast einzelner Nanoroboter, die dadurch einfacher zu entwerfen und zu konstruieren sind.

Die DNA-Tiles sind wie in Abbildung 2.8 gezeigt aufgebaut. Sie bestehen aus vier immer teilweise komplementären DNA-Einzelsträngen die sich selbst bei der richtigen Temperatur aneinander anlagern. Die Stränge sind so entworfen, dass sie in alle Richtungen ein offenes Ende haben, an das sich weitere DNA-Tiles anlagern können. Dieses Prinzip ist

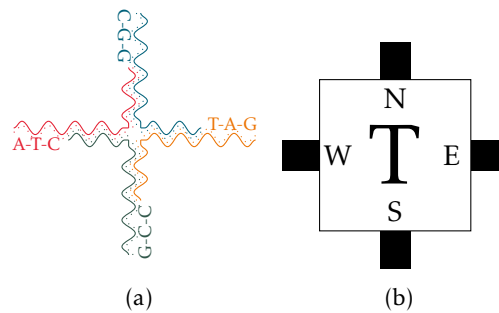


ABBILDUNG 2.8 – Beispiele eines Tiletyps in 2D – biologisch und mathematisch modelliert. Die biologischen Kleber werden mittels Basensequenzen dargestellt. Die mathematischen Kleber sind durch schwarze Quadere symbolisiert und mit Buchstaben unterschieden, ihr Typ wird durch ein Label T gezeigt. [2]

das bereits vorgestellte Self-Assembly bzw. hier spezifisch Tile-Assembly genannt. Die offenen Enden werden als sticky-ends bezeichnet und bestehen aus individuellen Basensequenzen (siehe Abbildung 2.8 (a)). Die Enden können so spezifisch gewählt werden, dass immer nur ein ausgewähltes neues DNA-Tile an sie binden kann. Üblicherweise wird die vereinfachte Darstellung 2.8 (b) gewählt, in der die sticky-ends oder Kleber nicht mit den Basen, sondern mit einem schwarzen Kästchen und Buchstaben gekennzeichnet sind.

Generell funktioniert das Tile-Assembly so, dass sich Tiles in spezifischen, programmierbaren Mustern zusammensetzen. Das Zusammensetzen folgt dabei einigen Regeln. So können sich immer nur Tiles mit den korrekten passenden Klebern aneinander lagern. Dies sind komplementäre Basensequenzen die durch den gleichen Buchstaben symbolisiert sind. Für den Start wird meistens ein Seed-Tile benötigt, an das sich die Tiles nach und nach anlagern (siehe Abbildung 2.9). Bedeutender Faktor hierbei ist die Temperatur. Diese gibt an, wie viele Kleber gleichzeitig zusammenfinden müssen, damit sich eine stabile Bindung ergibt. Bei einer Temperatur von zwei müssen zwei passende Kleber vorhanden sein. Die Temperatur symbolisiert hierbei die Umgebungstemperatur die vorherrscht. Je wärmer es ist, desto mehr Bindungen sind im biologischen Modell nötig um das Konstrukt zu stabilisieren. Da im Körper die Temperaturen weitestgehend konstant sind, sind hier weniger Variationen als im rein mathematischen Modell oder in vitro möglich. Die Körpertemperatur entspricht einer Modelltemperatur von zwei. Demnach sind zwei Bindungen für jedes Tile notwendig um in vivo stabile Assemblies zu bilden. Ein solches Tile-Assembly mit Temperatur zwei ist in Abbildung 2.9 gezeigt und wird im nächsten Abschnitt ausführlich besprochen.

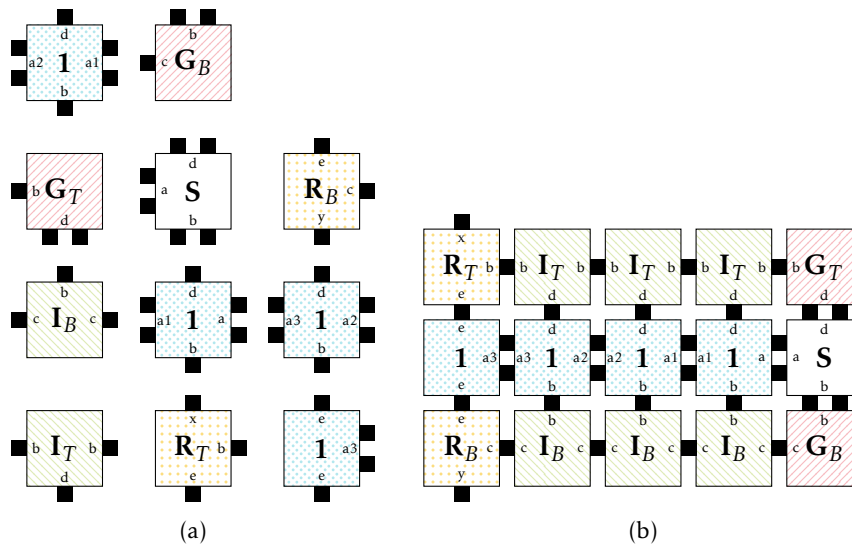


ABBILDUNG 2.9 – (a) Ein Satz von DNA-Tiles führt zu einem 4-Bit-AND-Nachrichtenmolekül bei einer Temperatur von 2. S ist der Ausgangspunkt. (b) Das resultierende Nachrichtenmolekül. [23]

2.3.2 DNA-NACHRICHTENMOLEKÜLE

Die vorgestellten DNA-Tiles haben die Fähigkeit, sich autonom gemäß den vorgegebenen Plänen zu organisieren. In DNA-Nanonetzwerken ist beabsichtigt, diese Tiles für die molekulare Kommunikation zu nutzen. Dies geschieht, indem die Tiles gezielt im Medium freigesetzt werden und sich in dem vordefinierten spezifischen Muster zusammensetzen. Das so entstandene Assembly kann wiederum als Nachrichtenmolekül dienen, erfolgreiche Berechnungen weiter kommunizieren und von anderen Nanogeräten oder Sensoren interpretiert werden.

Maßgeblich hierbei ist, das Design der Tiles genau zu planen, da das Assemblierungsergebnis davon abhängt. Diese Gestaltbarkeit oder Programmierfähigkeit kann genutzt werden, um DNA-Nachrichtenmoleküle *in vitro* oder *in vivo* gezielt zu bauen. Abbildung 2.9 (a) zeigt einen möglichen Satz von Tiletypen und ihr Design für ein 4-Bit-AND-Nachrichtenmolekül. Das Nachrichtenmolekül kann somit berechnen, dass vier geforderte Tiles wirklich im Medium anwesend waren. Die Farben in der Abbildung codieren verschiedene semantische Eigenschaften. Gelbe Tiles sind Rezeptor-/Liganden-Tiles (Label R). Ein Rezeptor oder Ligand ist ein Teil eines *fertigen Assemblies* (Terminal-Assembly) mit ungebundenen Klebstoffen. Die Verwendung von Liganden-Tiles ermöglicht es dem Nachrichtenmolekül an Empfänger zu binden und so zum Beispiel die erfolgreiche Nachrichtenbildung weiter zu kommunizieren oder andere Events auszulösen. Grüne Tiles sind Inhibitor-Tiles (Label I), die die Wahrscheinlichkeit fehlerhafter Bindungen am Assembly-Rand verringern. Sie erhöhen auch die Stabilität des Assemblies. Darüber hinaus kann für jeden Klebstoff in einem Tile-Assembly ein zusätzlicher Satz von Tiletypen nur aus Inhibitor-Tiles entworfen werden, um das Assembly global zu unterdrücken.

Blaue Tiles sind bedingte Tiles, die tatsächlich binäre Entscheidungsprobleme berechnen (Label 1). Hierbei stellt das Label in der Mitte der bedingten Tiles nicht seinen binären Wert dar, sondern die Anwesenheit eines Tiles stellt ein logisches True dar. In diesem Beispiel werden vier bedingte Tiles verwendet, ohne die der Aufbau des Nachrichtenmoleküls nicht möglich ist. Das weiße Tile ist das Seed-Tile (Label S), an dem das Assembly startet, und die roten Tiles ermöglichen das Wachstum in der y-Dimension (Label G). Abbildung 2.9 (b) zeigt das resultierende Nachrichtenmolekül. Das Assembly besteht aus einem Seed-Tile rechts, das mit 'S' gekennzeichnet ist. Das Assembly schreitet voran, indem sich ein Growth-Tile oben und unten an das Seed-Tile anfügt. Die Inhibitor-Tiles am Rand des Assemblies haben möglichst wenige Klebstoffe nach außen, um fehlerhafte Bindungen zu verhindern. Die vier Tiles links des Seed-Assemblies sind bedingte Tiles. In diesem Fall codieren sie die Berechnung eines 4-Bit-Logik-AND. Das Nachrichtenmolekül erfordert die Anwesenheit aller Tiles, insbesondere der vier verschiedenen bedingten Tiles, um sich vollständig zusammensetzen zu können. Das Freisetzen von bedingten Tiles nur unter besonderen Bedingungen ermöglicht die Codierung binärer Informationen in bedingte Tiles. Dies kann zum Beispiel bedeuten, dass die Freisetzung bedingter Tiles nur erfolgt, wenn bestimmte Krankheitsmarker vorhanden sind. Das Vorliegen des jeweiligen bedingten Tiles codiert eine logische 1, die Abwesenheit eine 0. Dadurch ist es möglich, spezifische Informationen im Assembly zu kodieren. Ein solches Szenario wird im Detail in Abschnitt 2.3.4 erläutert.

Ein bedeutsames Mittel zur Entwicklung, Analyse und Bewertung der Assemblies sind Simulationen. Self-Assembly-Simulatoren ermöglichen es, die Selbstzusammensetzungsprozesse der Assemblies auf die gewünschten Ziele zu prüfen und zu untersuchen. Beispiele für Simulatoren sind kTAM und 2HAM Module als Teil der ISU TAS-Software von Patitz [111]. Das kTAM-Modul, benannt nach dem simulierten „Kinetic Tile Assembly Model“, ist für die realitätsnahe Simulation von Assembly-Prozessen ausgelegt und auf die Simulation eines einzigen Assemblies beschränkt. Es hat sich gezeigt, dass es Wetlab-Experimente sinnvoll vorhersagt, wie in [121] dargelegt. Das 2HAM-Modul, benannt nach dem simulierten „Two-Handed Tile Assembly Model“, wird eingesetzt, um die Interaktion zwischen Rezeptor und Nachrichtenmolekül zu bestätigen und um die Wechselwirkung der Zwischenprodukte eines Assembly-Prozesses zu erforschen. Sobald Nachrichtenmoleküle vollständig zusammengesetzt sind, verhalten sie sich in ihrer Kommunikation wie herkömmliche Moleküle.

2.3.3 DNA-TILE-NANOROBOTER

Die Tiles müssen verpackt werden, um an geeigneten Stellen im Körper platziert zu werden oder nur bei bestimmten Ereignissen freigesetzt zu werden. Erst nach der Freisetzung der Tiles sollen sich gezielt die Nachrichtenmoleküle bilden. Es werden demnach Nanoroboter benötigt, die entweder bei Bedarf die Grundbaustein-Tiles freisetzen können, oder aber nur auf Detektion von bestimmten Markern die bedingten Tiles ausschütten. So kann sichergestellt werden, dass eine Nachricht sich nur vollständig zusammenfügt, wenn eine gewünschte logische Formel erfüllt wird. Bei dem

4-Bit-Logik-AND Nachrichtenmolekül in Abbildung 2.9 müssten zum Beispiel sinnvollerweise vier verschiedene Nanoroboter jeweils ein bedingtes Tile freisetzen, um eine Nachricht zusammzusetzen und damit einen verteilten Konsens zu implementieren. Die Grundbaustein-Tiles könnte zusätzlich jeder Nanoroboter mit ausschütten, sodass diese in ausreichender Menge vorhanden sind.

Andersen et al. zeigten in [36] wie mittels DNA Self-Assembly bzw. DNA-Origami, eine DNA-Box mit kontrollierbarem Deckel gebaut werden kann. In einen solchen DNA-Box-Nanoroboter könnten die Tiles verpackt sein. Abbildung 2.10 zeigt einen Tile-beladenen DNA-Box-Nanoroboter, der dann neu als *DNA-Tile-Nanoroboter* definiert wird. Die Öffnung des DNA-Tile-Nanoroboters kann, wie von Andersen [36] postuliert oder in [93, 95] gezeigt, über verschiedene Stoffe ausgelöst werden. Dieser Stoff kann der Marker sein, der zur Ausschüttung der bedingten Tiles führen soll. So wäre sichergestellt, dass die Tiles lokal durch einen ausgewählten Marker freigesetzt werden.

Mithilfe der Größe von DNA-Boxen und Tiles kann eine Abschätzung stattfinden, wie viele Tiles ein DNA-Tile-Nanoroboter fassen kann. Ein DNA-Tile-Nanoroboter, der aus einer DNA-Box nach Andersen et al. [36] gebaut wird, könnte beispielhaft eine Größe von circa $42 \times 36 \times 36 \text{ nm}^3$ haben [2]. Zum Vergleich, ein Erythrozyt ist eine bikonkave Scheibe mit einem Durchmesser von sieben bis acht Mikrometern [30, S. 668] und einer Höhe von zwei Mikrometern [17, S.121]. Damit würden 404 DNA-Tile-Nanoroboter in einen Erythrozyten passen. Es ist sinnvoll die Größe der Nanoroboter deutlich kleiner als Erythrozyten zu wählen, um die Gefahr für Verstopfungen in den Kapillaren zu reduzieren. Mit einer Tile Größe von $14.4 \times 4 \times 2 \text{ nm}^3$ [120] würden in einen solchen Nanoroboter rund 472 Tiles hineinpassen. Da einige wenige erfolgreich gebildete Nachrichtenmoleküle wahrscheinlich ausreichen, um eine Kommunikation oder weitere Events auszulösen, ist davon auszugehen, dass ausreichende Konzentrationen im Medium mithilfe von DNA-Tile-Nanorobotern erreicht werden können [2]. Die Dauer der Bildung eines Nachrichtenmoleküls der Größe 15 wird mithilfe von Simulationen auf höchstens zehn Minuten geschätzt [2]. Die benötigten Mengen an Nanorobotern müssen dennoch unbedingt in Wetlab-Experimenten analysiert und getestet werden.

2.3.4 BEISPIELSZENARIO: KRANKHEITSERKENNUNG IN VITRO

Der aktuelle Forschungsstand lässt vermuten, dass DNA-Tile-basierte Nanonetzwerke Anwendung im Blutstrom lebender Organismen finden werden [2]. Da es zahlreiche unbekannte Umweltparameter im menschlichen Körper gibt, müssen diese zusätzlich zu den technischen Herausforderungen berücksichtigt werden. Deshalb wurde zunächst in einem eher eingeschränkten, aber leicht erreichbaren, realistischen Szenario in [2] von Florian Lau, Florian Büther, der Autorin und Stefan Fischer die Nützlichkeit des vorgestellten Ansatzes gezeigt. Um eine Krankheit schnell und zuverlässig zu erkennen, kann ein DNA-Tile-basiertes Nanonetzwerk in einer kontrollierten Umgebung wie einer Petrischale verwendet werden. Die Komponenten für das Nanonetzwerk und eine Blut- oder Gewebeprobe können in einer Petrischale gemischt werden, wo es einfacher ist, die Umweltparameter zu kontrollieren, die für Self-Assembly-Systeme erforderlich sind.

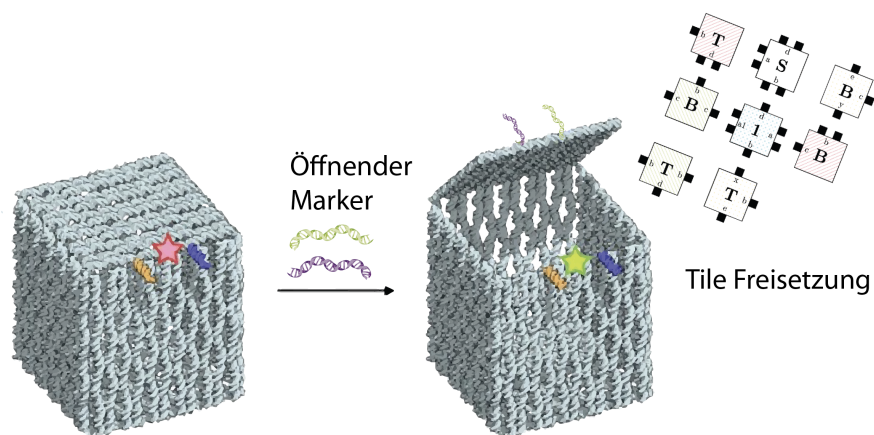


ABBILDUNG 2.10 – DNA-Tile-Nanoroboter, der aus einer DNA-Box nach [36] besteht, die auf Bindung eines Markers den Deckel öffnet und DNA-Tiles freisetzt.

Wenn eine Krankheit bzw. ein Krankheitsmarker erkannt wurde, werden bedingte Tiles freigesetzt und über Brown'sche Bewegung verteilt. In einer Petrischale kann die Tile-Konzentration so hoch gewählt werden, wie es erforderlich ist, um Nachrichtenmoleküle zuverlässig zusammenzubauen. Sobald die Moleküle vollständig zusammengebaut sind, verhalten sie sich wie jedes andere Molekül, das als Nachrichtenträger in einem molekularen Kommunikationssystem wirkt. Sie können die Information an einen empfangenden Nanoroboter übertragen, der seinerseits eine Chemikalie freisetzt, die eine Fluoreszenzreaktion startet. Dieses Szenario veranschaulicht, wie Nanonetze verwendet werden könnten, um Krankheiten mit einem hohen Maß an Vertrauen zu diagnostizieren.

Der Entwurf umfasst ein tile-basiertes Nanonetzwerk, bestehend aus einer Anzahl von Nanorobotern, die spezifische Tiles freisetzen, sobald ein Marker erkannt wird. Um sicherzustellen, dass nur wenige „falsch positive“ Nachrichten auftreten, garantiert das tile-basierte Nanonetzwerk, dass mindestens vier individuelle Nanoroboter einen Marker erkannt haben. Für das Szenario kann der Satz von Tiletypen aus Abbildung 2.9 genutzt werden. Dabei wird die Berechnung eines 4-Bit-Logik-AND in das Nachrichtenmolekül ausgelagert. Das Ziel dieses Vorgehens ist es, ein Verfahren vorzuschlagen, das es ermöglicht, Therapeutika oder Fluoreszenzmarker sofort freizusetzen, sobald eine Krankheit zuverlässig erkannt wird. Hat sich das 4-Bit-AND-Nachrichtenmolekül gebildet, kann es beispielsweise an einen Fluoreszenzmarker binden und so, die erfolgreiche Detektion sichtbar gemacht werden. Das 4-Bit-AND stellt einen verteilten Konsens über ein Ereignis mit hoher Wahrscheinlichkeit sicher. Allgemein gesprochen sind Tile-Assembly-Systeme bei einer Temperatur von 2 oder höher Turing-vollständig. Das bedeutet, dass ähnliche Systeme in der Lage sind, beliebige Entscheidungsprobleme zu berechnen. Dies bedeutet, dass genauso gut drei oder fünf Bits gewählt werden können oder ein Schwellenwert durch die Nachrichtenbildung bestimmt wird. Am Ende der Berechnung können jeweils Liganden entstehen, die von anderen Nanorobotern erkannt

werden können, um ein positives Berechnungsergebnis zu identifizieren. Abbildung 2.11 veranschaulicht die Vision:

1. Nanoroboter (z. B. DNA-Tile-Nanoroboter) erkennen die krankheitsbedingten Biomarker (orangefarbene Quadrate) und
2. setzen eine Anzahl von konditionalen Tiles eins bis vier frei.
3. Alle anderen Tiles kreisen ständig in der Petrischale, oder könnten jeweils, wie in Abbildung 2.10 gezeigt, von den Nanobotern mit freigesetzt werden. Das Assembly beginnt sich zusammensetzen, sobald die konditionalen Tiles vorhanden sind. Wenn alle vier Tiles gesammelt sind, können die Liganden-Tiles stabil an das Nachrichtenmolekül binden.
4. Mit der gebildeten Ligandenfunktion können andere Nanoroboter das Nachrichtenmolekül an ihren entsprechenden Rezeptoren binden.
5. Nanoroboter setzen einen Stoff frei, um so die Information zu kommunizieren, dass eine Krankheit zuverlässig erkannt wurde.

In [8] haben Florian Lau, die Autorin und Stefan Fischer außerdem neuartige Vorteile und Anwendungsfälle für die DNA-basierte molekulare Kommunikation aufgeführt. Die COVID-19-Pandemie hat gezeigt, dass schnelle Diagnosetests von großer Bedeutung sind. Obwohl PCR-Tests genau sind, dauert ihre Durchführung im Labor zu lange. Schnelle Antigentests sind weniger sensitiv und Mutationen könnten ihre Effektivität beeinträchtigen. Es besteht Bedarf an PCR-ähnlichen Tests, die schnell und anpassungsfähig sind. Mit der in Abbildung 2.11 vorgestellten Methode können sogar schnelle Diagnosetests entwickelt werden, die zwischen kritischen Virusmutationen unterscheiden können. DNA-basierte Nanonetzwerke können als alternative Methode verwendet werden, um auch geringe Mengen an DNA zu erkennen, und somit die PCR-Amplifikation von DNA-Segmenten überflüssig machen. Die Fehlerquote des Prozesses kann feinabgestimmt werden, und er kann relativ schnell abgeschlossen werden. Da DNA-Tiles beliebige Funktionen berechnen können, ist es sogar möglich, eine Diagnose auf der Grundlage mehrerer Informationen zu erstellen. Die DNA-basierte molekulare Kommunikation kann eine beliebige Anzahl von Eingängen berücksichtigen und ist schnell und biokompatibel. [8]

2.3.5 REALISIERBARKEIT

Das Krankheitserkennungsszenario (Abschnitt 2.3.4) *in vitro* ist ein erster zeitnah umsetzbarer Schritt in die Realisierbarkeit der DNA-Nanonetzwerke. Weiterhin zeigen die Netzwerke ein großes Potenzial für Erweiterungen und vielfältige Einsatzmöglichkeiten. Gezeigt wurde bisher ein 4-Bit-Logik-AND. Durch das Hinzufügen zusätzlicher verschiedener bedingter Tiles kann ähnlich leicht jede andere logische Formel berechnet werden [11]. Allgemein können die durchgeführten Schritte in Abbildung 2.11 auch noch generischer formuliert werden, wobei belegt wird, dass alle einzelnen Schritte oder zumindest ähnliche Komponenten bereits erfolgreich mindestens *in vitro* angewendet wurden.

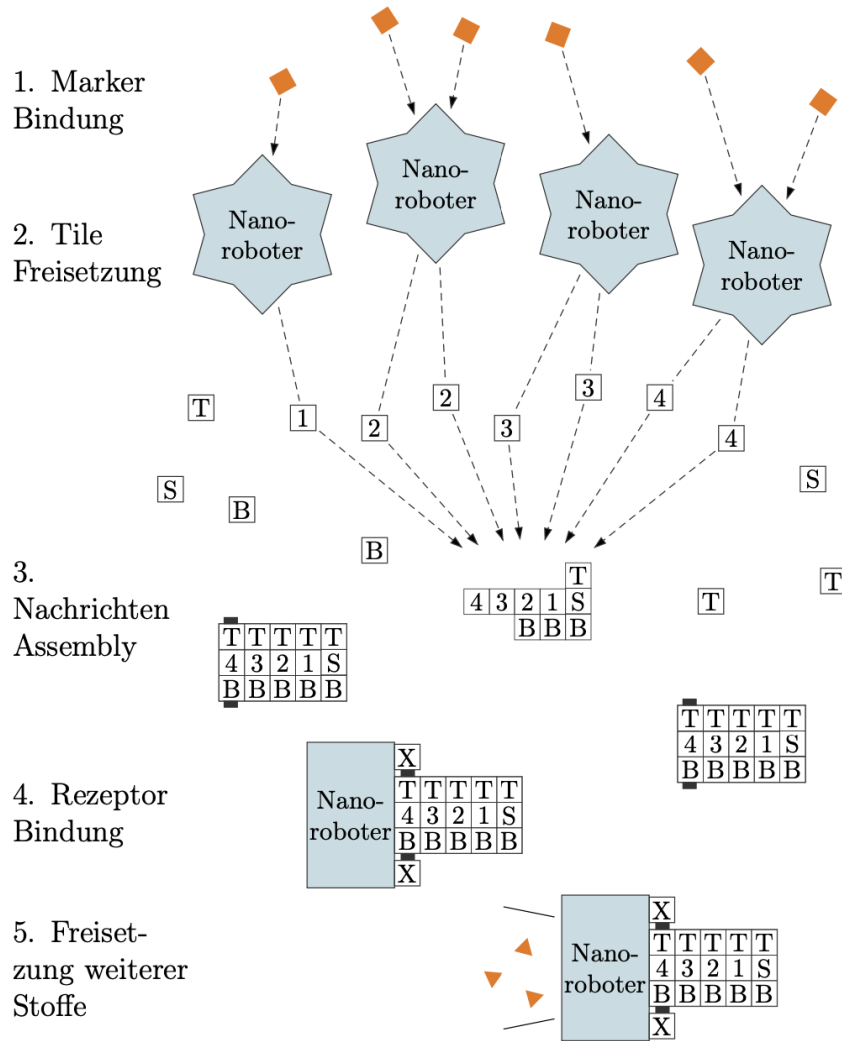


ABBILDUNG 2.11 – Zuverlässige Erkennung krankheitsbezogener Biomarker mit einem Nano-
netzwerk durch Berechnung eines 4-Bit-AND in der Nachricht. [2]

Im Wesentlichen besteht das Szenario aus folgenden Teilen:

1. Erkennung eines generischen Markers durch einen Nanosensor. Li et al. [93] und Liu et al. [95] haben in einem Wetlab-Experiment bewiesen, dass Therapeutika durch Erkennen eines spezifischen Moleküls freigesetzt werden können.
2. Speicherung von Therapeutika, Tiles oder anderem Nutzlastmaterial in/auf einem Nanobot. Eine Variation dieses Problems wurde sogar in vivo von Li et al. [93] und Liu et al. [95] gelöst.
3. Montage des 4-Bit-AND-Nachrichtenmoleküls unter Laborbedingungen. Im Allgemeinen sollte dies möglich sein, da viele Experimente in der DNA-Computing-Community deutlich komplexere Strukturen ergeben [120].
4. Anbringen eines vollständig montierten Nachrichtenmoleküls an einen vormontierten Rezeptor. Theoretisch sollte dies möglich sein. Die DNA-Computing-Community hat das sogenannte 2HAM-Modell geschaffen, das die Interaktion zwischen Teilmontagen simuliert. Der Prozess scheint unter Laborbedingungen zu funktionieren. Ein Rezeptor kann unter Verwendung eines ähnlichen Ansatzes wie beim Nachrichtenmolekül montiert werden. Ein Rezeptor kann daher eine Montage sein. [2]
5. Freisetzung von Therapeutika, nachdem ein Nachrichtenmolekül an einem Nanogerät erkannt wurde. Hier haben Li et al. [93] und Liu et al. [95] Variationen dieses Problems gelöst. Diese Teilprobleme wurden größtenteils mit einem DNA-basierten Ansatz gelöst.

Die beschriebenen Schritte können wie gezeigt verwendet werden, um einen verteilten Konsens über bestimmte Ereignisse unter Nanorobotern zu finden. Durch die Anwendung dieser Strategie kann die Anzahl der falschen positiven Ergebnisse erheblich reduziert werden. Außerdem ist es möglich, dass verschiedene Nanoroboter jeweils unterschiedliche Stoffe erkennen und so noch komplexere Entscheidungen getroffen werden. Dies wird ausführlich in Kapitel 6 dieser Arbeit bewiesen.

Ganz allgemein kann eine Nachricht beliebig komplexe Entscheidungsprobleme berechnen (zum Beispiel und, oder, XOR, Mehrheit, Schwellwert...) und sich nur vollständig zusammensetzen, wenn diese als wahr ausgewertet werden. Die Self-Assembly Eigenschaft von DNA-Tiles ermöglicht eine konstruktive und reproduzierbare Implementierung. Die resultierenden Nachrichtenmoleküle besitzen eine enorme Vielfalt an Struktur- und Bindungseigenschaften, während sie gleichzeitig die gleiche Größe beibehalten. Durch sorgfältiges Design der Tiles und Terminal-Assemblies können Assemblierungsfehler reduziert werden, zum Beispiel durch das Hinzufügen von Tiles ohne Klebstoff an die Außenseite einer Nachricht [153].

DNA-Tile-basierte Nachrichtenmoleküle sind von Natur aus biokompatibel und biologisch abbaubar. Wenn sie in einem lebenden Organismus angewendet werden, ist die Lebensdauer der Nachrichtenmoleküle natürlich durch Filterorgane wie die Nieren oder die Leber begrenzt, die die DNA beeinflussen. Darüber hinaus existieren aber nur wenige Antigene gegen DNA oder RNA, weshalb sie sich zur Applikation in vivo eignen, was beispielsweise [93, 95] erfolgreich gezeigt haben. Dennoch müssen ausgiebige Studien

folgen, die die Reaktion des Immunsystems und andere unbekannte potenzielle Auswirkungen auf den Organismus weiter untersuchen, um einen sicheren Einsatz in vivo zu gewährleisten. Die Konstruktion von DNA-Tiles und DNA-Origami ist bereits mindestens in Laboren möglich und kann wahrscheinlich kombiniert werden. DNA-Tiles sind demnach ein vollständiges Schema für Berechnung und molekulare Kommunikation, das heute implementiert werden kann. Assemblierte Nachrichtenmoleküle können von externen Beobachtenden überprüft werden. Zum Beispiel können einige Tiles fluoreszierende Etiketten erhalten, deren Kombination innerhalb eines Moleküls von außen erkannt werden kann. [2]

In [2] wurde ein Szenario präsentiert und bewertet, in dem ein tile-basiertes DNA-Nanonetzwerk angewendet werden kann, um Krankheiten mindestens ex vivo mit hoher Zuverlässigkeit zu diagnostizieren. Dies ist möglich, da die beteiligten Nanoroboter einen verteilten Konsens über die Anwesenheit von Markern durch eine 4-Bit-AND-Berechnung feststellen. In [16] und in Kapitel 6 zeigt die Autorin wie DNA-Nanonetzwerke noch komplexere Aufgaben erfolgreich lösen können.

2.4 ANWENDUNGSGEBIETE

In den vergangenen Abschnitten wurden mehrere konkrete Anwendungsgebiete von Nanorobotern bereits angeschnitten. Li et al. [93] nutzten Nanoroboter für Targeted Drug Delivery in der Krebstherapie. Liu et al. [95] zeigten die Anwendung von Nanorobotern in der Impfstofftherapie bei Krebs und Florian Lau und die Autorin postulierten in [2] die Verwendung von Nanonetzwerken in der Krankheitserkennung.

Bereits 2008 unterteilten Akyildiz et al. [33] die Anwendungsgebiete von Nanonetzwerken in vier Kernbereiche: Biomedizinische Anwendungen, Industrie- und Verbrauchsgüteranwendungen, militärische Anwendungen und Umweltsanwendungen. Da im Rahmen dieser Arbeit die biomedizinischen Anwendungen von Interesse sind, sollen die anderen Gebiete nur der Vollständigkeit halber kurz angerissen werden.

In der Industrie können Nanonetzwerke bei der Entwicklung neuer Materialien, Fertigungsprozesse und Qualitätskontrollverfahren helfen. Speziell wurden bereits Anwendungen für die Kontrolle von Lebensmittel- und Wasserqualität vorgeschlagen, bei denen Nanosensornetzwerke helfen können, kleine Bakterien und toxische Komponenten zu erkennen, die die Produktqualität beeinträchtigen können und nicht mit herkömmlichen Sensortechnologien erkannt werden können. Darüber hinaus können Nanonetzwerke in fortschrittliche Textilien und Materialien integriert werden, um neue und verbesserte Funktionalitäten zu erzielen, wie antimikrobielle und schmutzabweisende Textilien. [33]

Nanotechnologien finden vielfältige Anwendungen im militärischen Bereich. Zu den militärischen Anwendungen gehören unter anderem nukleare, biologische und chemische Verteidigungssysteme sowie die Nanofunktionalisierung von Ausrüstungen, die beispielsweise fortschrittliche Tarnungen und Uniformen für das Militär ermöglicht. [33]

Nanonetzwerke, die von biologischen Systemen in der Natur inspiriert sind, finden Anwendung im Umweltbereich und ermöglichen Lösungen für mit aktuellen Technologien unlösbare Probleme. Einige Umweltsanwendungen umfassen die Biodegradation von Abfällen, die Kontrolle von Tieren und Artenvielfalt sowie die Überwachung und Kontrolle der Luftverschmutzung durch die Entwicklung von Nanofiltern. [33]

Die direktesten Anwendungen von Nanogeräten und Nanonetzen liegen im biomedizinischen Bereich. Biologische Modelle inspirieren und fördern den Einsatz von Nanotechnologien zur Interaktion mit Organen und Geweben. Die Vorteile, die Nanonetze bieten, liegen klar in Bezug auf Größe, Biokompatibilität und Biostabilität, die durch die Kontrolle der Systemkomponenten auf molekularer Ebene ermöglicht werden. Hier sind die geplanten Anwendungen nach [33]:

- Unterstützung des Immunsystems: Nanogeräte können bei der Erkennung und Eliminierung von Krankheitserregern helfen, was zu weniger aggressiven und invasiven Behandlungen führt.
- Biohybride Implantate: Sie zielen darauf ab, Organe, Nervenbahnen oder verlorene Gewebe zu unterstützen oder zu ersetzen.
- Drug Delivery Systeme: Diese könnten dazu beitragen, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes auszugleichen.
- Gesundheitsüberwachung: In-Body-Nanosensornetze können Informationen wie Sauerstoff- und Cholesterinspiegel, hormonelle Störungen und Früherkennung liefern.
- Genetik: Nanogeräte können die Manipulation und Modifikation von Nanostrukturen wie molekularen Sequenzen und Genen ermöglichen, wodurch das Potenzial der Anwendungen in der Genetik erweitert wird.

In Kapitel 3 werden die Anwendungsgebiete im medizinischen Kontext nochmals ausgiebig beleuchtet.

2.5 SIMULATIONSTECHNIKEN IN DER NANOFORSCHUNG

Dieser Abschnitt bezieht sich in Teilen auf [5] von der Autorin, Marc Stelzner, Florian Büther und Sebastian Ebers. Die Autorin hat alle inhaltlichen Beiträge geleistet, Literatur analysiert und die Analyse der Simulatoren vorgenommen.

Nanogeräte sollen im menschlichen Körper eingesetzt werden, um Krankheitsmarker, abnorme Zellen und andere medizinische Situationen zu erkennen und zu behandeln. Die besonderen Anforderungen des Nanomaßstabs und die Anwendung in lebendem Gewebe erfordern die Entwicklung neuer, geeigneter Geräte, Algorithmen und Anwendungen. Bevor diese jedoch tatsächlich in einem lebenden Körper eingesetzt werden können, müssen sie gründlich getestet werden. Übliche Testansätze umfassen Simulationen oder Experimente im Labor, wobei letztere aufgrund der benötigten Hardware und Laboreinrichtungen vergleichsweise komplex und kostenintensiv sind. Im besonderen

Fall der Nanoforschung ist es so, dass wie in Abschnitt 2.1 erläutert wurde, manche Nanogeräte noch nicht gebaut werden können. Für die Weiterentwicklung stellt die Simulation daher eine wesentliche Säule dar. Simulationen arbeiten normalerweise mit vereinfachten Modellen des Originalsystems. Dennoch müssen die entscheidenden Aspekte der beabsichtigten Untersuchung angemessen repräsentiert werden, damit die Simulation aussagekräftige Ergebnisse über das Untersuchungsobjekt liefern kann, zum Beispiel wie sich ein Algorithmus im Originalsystem verhalten wird [27]. Zudem ermöglichen Simulationen vollständig kontrollierbare Experimente, bei denen Forschende Effekte steuern oder ignorieren können, die in Laborexperimenten unvermeidbar sind. Diese Vorteile machen Simulationen zu wertvollen Werkzeugen zur Evaluierung neuer Algorithmen, insbesondere in einem frühen Entwicklungsstadium. [5]

Ein medizinisches Nanonetzwerk besteht aus Nanogeräten, die zum Beispiel mit Sensoren, Aktuatoren und Kommunikationsfähigkeiten ausgestattet sind und innerhalb eines menschlichen Körpers zusammenarbeiten. Um ein medizinisches Nanonetzwerk oder Aspekte davon zu evaluieren, muss ein Simulator ein Kommunikationsnetzwerk mit Mobilität und Kommunikationskanälen im Nanomaßstab modellieren. Zusätzlich muss er die Arbeitsumgebung, nämlich den lebenden Körper, einschließen, um die Auswirkungen auf die Bewegung und Kommunikation der Nanogeräte korrekt zu simulieren. [5]

Nanogeräte werden sich mit großer Wahrscheinlichkeit nahezu permanent im Blutkreislauf bewegen [155]. Die daraus resultierenden Einflüsse auf Position und Kommunikation der Nanogeräte lassen sich ganzheitlich nur sinnvoll simulieren, wenn die Umgebung mit einbezogen wird. 2017 existierte kein Simulator, der sowohl die Kommunikation als auch ein geschlossenes Modell des Herz-Kreislauf-Systems als Umgebung für die Nanogeräte enthielt. Die Kombination beider Aspekte für ein medizinisches Nanonetzwerk und somit für die Modellierung und Erzielung aussagekräftiger Simulationsergebnisse ist jedoch unerlässlich. Nguyen schlug deshalb in [26] vor, den Nanonetzwerksimulator, so zum Beispiel p1906.1 in ns-3¹, mit einem externen Körpersimulator zu koppeln. Diesen Vorschlag hat die Autorin aufgegriffen, abgewandelt und den Netzwerksimulator ns-3 um ein Modul erweitert, das ein Modell des Herz-Kreislaufs enthält und die Mobilität der Nanogeräte simuliert. Das Modul trägt den Namen *BloodVoyagerS* (BVS) und ist bis heute einzigartig und findet breite Verwendung in Fachkreisen [41, 19, 66, 130, 110, 124].

In den folgenden Abschnitten wird die Entwicklung und der aktuelle Stand von Körpersimulatoren und Nanonetzwerksimulatoren erläutert. In Kapitel 4 werden beide Simulationskonzepte in einer ganzheitlichen Simulationsarchitektur für Nanonetzwerke im menschlichen Körper vereint und BVS vorgestellt.

¹ <https://www.nsnam.org/>

2.5.1 KÖRPERSIMULATOREN

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, bestehende Simulatormodelle des Herz-Kreislauf-Systems zu unterteilen, z. B. nach der Simulation von Standard- gegenüber pathologischen Bedingungen. In den frühen 60er Jahren wurde einer der ersten *Herz-Kreislauf-Simulatoren* (HKS) entwickelt, um Parameter wie Blutdruck, Blutvolumen, Blutflussgeschwindigkeit und Gefäßwiderstand (zusammen Hämodynamik) des arteriellen Systems mithilfe eines analogen Computers zu untersuchen [106]. Ein weiterer Simulator für Standardbedingungen, der in der Lehre verwendet wird, ist ein Echtzeitsimulator, der ein tieferes Verständnis für die Beziehung zwischen Druck, Blutvolumen und Durchfluss vermittelt [52].

Im Bereich der Untersuchung von pathologischen Zuständen bieten Simulationen den Vorteil, dass schädigende Zustände des Systems ohne Konsequenzen simuliert werden können und Variationen der Parameter aufgrund ihrer Reproduzierbarkeit gut getestet werden können [69]. Auf diese Weise können Tierversuche reduziert und neu entwickelte medizinische Produkte ohne ethische Einschränkungen getestet werden [69]. Einer der frühen HKS beschreibt das arterielle System und wurde unter pathologischen Bedingungen (z. B. Arteriosklerose, Stenose) untersucht [39]. Darüber hinaus werden viele HKS zur Testung und Analyse von Herz-Kreislauf-Unterstützungssystemen verwendet [50], z. B. Herz-Lungen-Maschinen [122] oder mechanische kardiovaskuläre Geräte im Allgemeinen [55].

Allen HKS ist gemeinsam, dass das zugrunde liegende Modell größtenteils von dem medizinischen Problem oder der Frage abhängt, die untersucht werden sollen. Man kann die HKS wiederum nach ihrem Modell in Gruppen unterteilen. Es gibt Simulatormodelle, die nur den arteriellen Baum modellieren [39, 106], die den Körperkreislauf [50] oder solche, die sowohl den Lungen- als auch den Körperkreislauf modellieren [52, 122, 55, 43]. Dennoch haben sie alle gemeinsam, dass ihr Modell aus einfachen Modulen oder Einheiten besteht. Je nach Anwendungsgebiet unterscheiden sich die Einheiten in Komplexität, Umfang und Detailgrad. Die Notwendigkeit unterschiedlicher Abstraktionsebenen ergibt sich aus der hohen Komplexität des menschlichen Körpers. So wird jeder Simulator zwangsläufig an die zu untersuchende Fragestellung angepasst. Das Ziel des Simulators, entwickelt von Broomé et al. [43], ist beispielsweise ein verbessertes Verständnis der Symptome von individuellen Patient*innen und potenzieller Behandlungsmöglichkeiten. Abbildung 2.12 zeigt das Modell, das aus 26 Segmenten besteht und pathologische Zustände umfasst. Auf den ersten Blick scheint es komplexer zu sein als frühere Modelle. Die spezifische Unterteilung bezieht sich jedoch nur auf einige wenige Gefäße. Dabei werden die Herzkontraktion, das Öffnen und Schließen der Klappen sowie der Sauerstofftransport detailliert simuliert. Im Kontext von medizinischen Nanogeräten liegt der Fokus hingegen auf der Simulation des Herz-Kreislauf-Systems als Transportsystem. Daher müssen Herz- und der Lungenkreislauf mit dem gleichen Detailgrad simuliert werden. Darüber hinaus müssen im Gegensatz zu allen im Jahr 2017 bestehenden Simulatoren auch die Gliedmaßen und Körperteile explizit in das

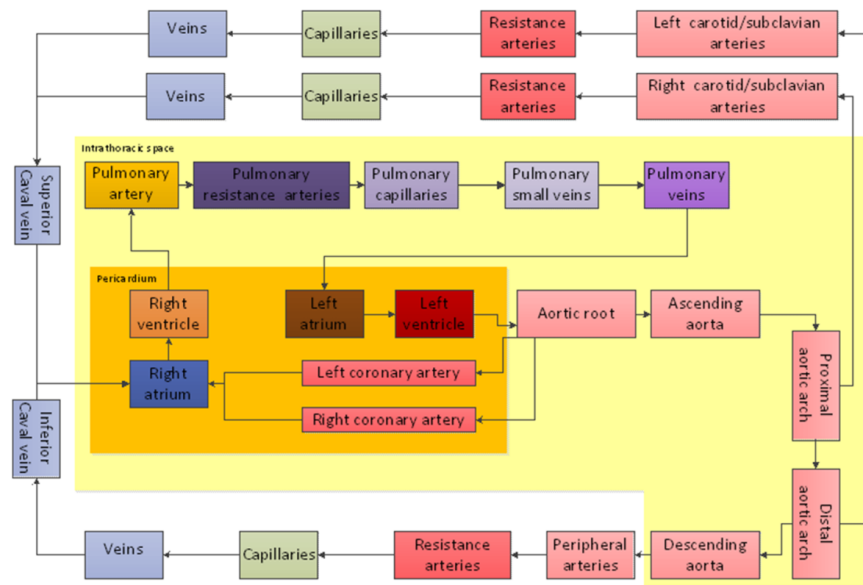


ABBILDUNG 2.12 – Herz- und Gefäßkomponenten des Simulationsmodells von Broome et al. [43]

Modell einbezogen werden. Dies machen bis heute nur einige wenige Simulatoren, die in Abschnitt 4.2.1 vorgestellt werden.

Da die bisher vorgestellten Simulatoren bzw. deren Code nicht zur öffentlichen Verfügung stehen, kann auf sie zur Verifikation oder als Grundlage für die Simulation des Herz-Kreislaufs als Transportsystem nicht zurückgegriffen werden. Aktuell gibt es öffentlich zugänglich lediglich einen Open-Source Gefäßsimulator, namens SimVascular [132]. SimVascular ist ein umfangreiches Open-Source-Projekt, das ein vollständiges System von der Segmentierung medizinischer Bilddaten bis zur simulationsbasierten Analyse des Blutflusses bei individuellen Patient*innen bietet [132]. Hiermit wäre SimVascular an sich eine geeignete Basis für Anwendungen der Präzisionsmedizin. In Abschnitt 4.3 werden etwaige Hürden hierbei analysiert und im Folgenden kurz die Eigenschaften von SimVascular vorgestellt. Die Software ermöglicht es, physiologische Druck- und Flüssigkeitsinteraktionen darzustellen und Gefäßmodelle aus Bilddaten zu generieren, die für die Untersuchung des Blutflusses im Herzen, Gehirn oder den Lungen in verschiedenen Krankheitsszenarien oder für operative Planungen verwendet werden können. Abbildung 2.13 zeigt beispielhaft den Arbeitsablauf von SimVascular bei der Erstellung von Modellen eines Aneurysma in der Aorta. Ein Aneurysma ist eine krankhafte Erweiterung eines Blutgefäßes. Die Modelle erstellt von Les et al. [91] beginnen auf Höhe des Zwerchfells und umfassen die Aorta, die Arterien von Leber, Milz, Darm und Nieren, sowie die Bein- und Beckenarterien. Die Gefäßgrenzen wurden segmentiert und für jedes Gefäß wurden Vollmodelle erstellt und vereinigt, um ein einzelnes Vollmodell des Strömungsbereichs zu erzeugen. SimVascular zielt darauf ab, nach Abschluss einer Simulation umfassende Dateien mit Modellen und Ergebnissen

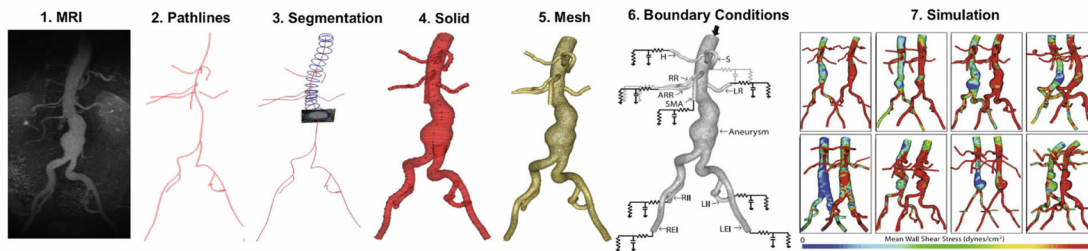


ABBILDUNG 2.13 – Arbeitsablauf in SimVascular. 1. MRT-Bilddaten des Thorax. 2.-5. Konstruktion des Modells der Arterien. 6. Festlegung der Grenzwerte an Außengefäßen. 7. Simulationsergebnisse von verschiedenen Aneurysma Modellen. Rot dargestellt sind die Abschnitte mit hohem Blutdruck und grün bis blau, die mit niedrigerem. [132]

zu generieren und die hämodynamischen Ergebnisse, wie Blutfluss und Blutdruck zu visualisieren. So zeigt Abbildung 2.13 in Punkt sieben die Simulationsergebnisse von verschiedenen Aneurysma-Modellen.

Für die Simulation eines Nanonetzwerks im Körper wären einige der gewonnenen Daten von Interesse. So zum Beispiel Informationen über verschiedene Blutströme, Position und Geschwindigkeit, sowie die grundlegenden Informationen über die Gefäße wie Durchmesser und Form und globale Lokalisierung im Körper. Allerdings fehlt SimVascular ein Modell, das den gesamten menschlichen Körper oder seine Gefäße abbildet. Obwohl es ein Repository für Modelle gibt, sind diese oft auf kleine Teile des Systems, wie Bronchien oder die Aorta, beschränkt. Um die Bewegung von Nanogeräten im gesamten Herz-Kreislauf-System zu untersuchen, wären Ganzkörperscans erforderlich, die SimVascular in ein Gesamtmodell übersetzen müsste. Mit dem derzeitigen Stand der Technik ist es nicht möglich Bilder von Ganzkörperscans in der benötigten Auflösung zu erstellen, was die Verwendung von SimVascular als Körpersimulator für die Nanogerätebewegung derzeit unmöglich macht.

2.5.2 NANONETZWERKSIMULATOREN

In der Nano-Community wurden bereits relevante Arbeiten durchgeführt, um die physische Umgebung in Nanonetzwerksimulationen zu integrieren. Ein vollständiges Körpermodell wie im vorherigen Abschnitt erörtert ist allerdings nicht dabei. Dennoch werden im Folgenden einige Simulationsmodelle mit Ansätzen von Mobilitätssimulation beispielhaft vorgestellt. In [58] wurde eine Softwareplattform namens BiNS2 vorgestellt, die die molekulare Kommunikation mit Drift innerhalb von Blutgefäßen simuliert. Dies umfasst die Übertragung von Informationen oder Signalen zwischen Zellen oder Molekülen durch die Bewegung von Molekülen aufgrund eines Gradienten, wie bei der Diffusion, oder einer zufälligen thermischen Bewegung, die als Drift bezeichnet wird. Dies stellt einen wichtigen Schritt in Richtung einer realistischen Simulation dar. Allerdings beschränken sich die enthaltenen Effekte auf ein bis wenige Blutgefäße. Dies trifft auch auf ein neues Kommunikationsschema zu, das in das 1906.1-Framework [177] von

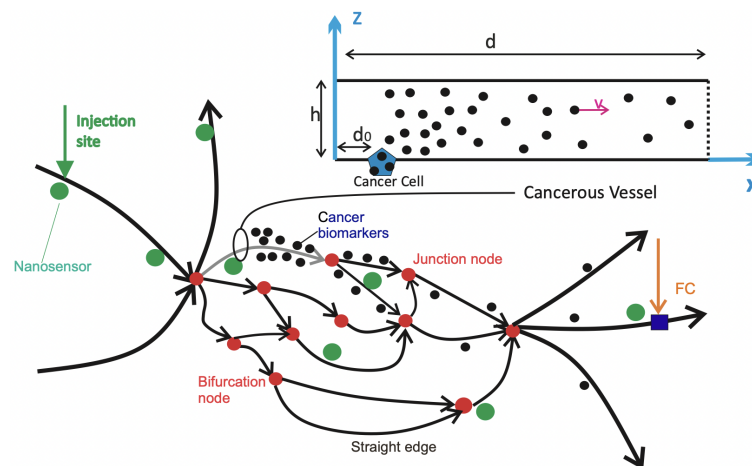


ABBILDUNG 2.14 – Schematische Darstellung eines beispielhaften 2D-Netzwerks um mittels Nanosensoren und einem Fusionszentrum Biomarker von Krebszellen zu detektieren. [162]

Zhou et al. [152] eingebettet ist. Eine weitere Einschränkung der meisten bestehenden Modelle besteht darin, dass Knotenpunkte als fixiert angenommen werden [113, 38]. Dies ist allerdings eine starke Vereinfachung, da das Medium, also die Flüssigkeit im menschlichen Körper, ständig in Bewegung ist und sich austauscht. Ein erster Ansatz für ein umfassenderes Blutgefäßmodell wurde in [47] gemacht, indem sie ein kardiovaskuläres Modell mit einem Netzwerk zur Arzneimittelverteilung kombinierten. Das Modell berechnet analytisch die Arzneimittelabgaberate basierend auf der Injektionsrate. Leider beschränkt sich das Modell auf Arterien, sodass das Ergebnis der Verteilung über mehr als einige Herzschläge nicht realistisch ist. Darüber hinaus werden Medikamente fast immer in das Venensystem injiziert, da die arterielle Medikamentenverabreichung zu schwerwiegenden Komplikationen führt [115]. Daher sollte die Simulation im Venensystem beginnen, was in [47] nicht möglich ist. Dementsprechend wird in [46] die Notwendigkeit eines Simulators mit einem geschlossenen Kreislauf diskutiert.

Es gibt weiterhin noch zahlreiche Veröffentlichungen, deren Ziel es ist, Nanosensoren in das HKS zu integrieren, um Anomalien wie Krebstumore frühzeitig zu erkennen, präzise zu lokalisieren und kontinuierlich zu überwachen [34, 135]. Der Fokus liegt hier auf analytischen und mathematischen Simulationen. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf der Infusion mobiler Nanosensoren in die Blutgefäße des HKS, um potenzielle Biomarker von Krebszellen zu detektieren [101]. Mosayebi et al. betrachteten in ihrer Arbeit die Erfassung der Nanosensoren durch ein statisches Fusionszentrum, das die Aktivierungsniveaus der Nanosensoren misst, um das Vorhandensein von Anomalien zu identifizieren. Ebenso wurde in [162] die Detektion von Biomarkern untersucht, indem mehrere reaktive Nanosensoren im Gewebe verteilt wurden. Die Sensoren werden bei der Begegnung mit Biomarkern aktiviert und setzen eine bestimmte Menge an Molekülen frei, die als Alarm an ein Fusionszentrum dienen, wo die Entscheidung über das Vorhandensein des Ziels getroffen wird. Dabei ist das Vorgehen beispielhaft für viele

andere Arbeiten. Die Simulationen sind analytisch und mathematisch und befassen sich nur mit den Vorgängen in einem Blutgefäß oder einem isolierten, simplifizierten und minimalen Netzwerk. Abbildung 2.14 zeigt eine schematische Darstellung eines solchen 2D-Netzwerkmodells. [12]

Derzeit gibt es neben BloodVoyagerS nur ein weiteres Simulationsmodell, das den gesamten geschlossenen Blutkreislauf zu berücksichtigen versucht. Da das Modell in Teilen wesentlichen Bezug auf BVS nimmt, wird es in Abschnitt 4.6 zur Verifikation von BVS vorgestellt.

ANALYSE DER ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN VON NANOTECHNOLOGIE IN DER MEDIZIN

Nanotechnologie zeigt erfolgreiche und vorteilhafte Anwendungen in den Bereichen Diagnostik, Krankheitsbehandlung, regenerative Medizin, Gentherapie, Zahnmedizin, Onkologie, ästhetische Industrie, Arzneimittelverabreichung und Therapeutika [99]. Malik et al. [99] postulieren, dass eine enge Zusammenarbeit zwischen Mediziner*innen, Forschenden und Technologieentwicklung eine Zukunft hervorbringen wird, in der ein genau abgestecktes Gebiet der Nanomedizin existieren wird.

Die fortschreitende Entwicklung der Nanotechnologie hat demnach potenziell bedeutende Auswirkungen auf die moderne Medizin [99]. In diesem Analysekapitel werden die aktuellen Themen und Trends in der modernen Medizin beleuchtet, wobei ein besonderer Fokus auf den neuen Ansätzen der Präzisionsmedizin liegt. Dabei werden nicht nur die verschiedenen Anwendungsbereiche der Präzisionsmedizin näher betrachtet, sondern auch die Methoden, die dieser innovativen Herangehensweise zugrunde liegen.

Im Weiteren werden konkrete Anwendungen von Nanogeräten in der medizinischen Praxis gezeigt. Ein Schwerpunkt liegt hierbei auf der Diagnostik von Krankheiten, wobei die Verwendung von nanotechnologiebasierten Sensoren und die Gesundheitsüberwachung näher erläutert werden. Darüber hinaus werden die Möglichkeiten der Behandlung von Krankheiten mittels gezielter Wirkstoffabgabe sowie die Lokalisierung von Krankheiten in Diagnostik und Therapie diskutiert.

Ein weiterer wichtiger Aspekt der Krebsdiagnostik, die Liquid Biopsy, wird in Abschnitt 3.5 erläutert. Die Liquid Biopsy ist eine vielversprechende Methode zur Diagnose von Krankheiten anhand von Körperflüssigkeiten. Hier werden die Prinzipien und biologischen Grundlagen dieser Technik erläutert sowie deren Anwendungsbereiche und die Rolle der Nanotechnologie bei der Weiterentwicklung dieser Diagnosemethode. Zudem werden mögliche Schwachstellen und Lösungsansätze im Zusammenhang mit der Liquid Biopsy diskutiert.

3.1 AKTUELLE THEMEN DER MODERNEN MEDIZIN

In der sich stetig weiterentwickelnden Medizinwelt ist es entscheidend, die aktuellen Herausforderungen und zukünftigen Entwicklungen zu erkennen, um die optimale Patientenversorgung sicherzustellen. Dieser Abschnitt präsentiert Schwerpunktthemen in der Medizin, die künftig von großer Bedeutung sein könnten. Es gibt je nach Quelle abweichende Prognosen, da diese immer Spekulationscharakter haben. Dennoch kann beispielhaft die folgende in [186] vorgestellte Sammlung zehn aufkommender Bereiche, die in der modernen Medizin voraussichtlich hohe Relevanz haben werden, betrachtet werden:

- **Genommedizin:** Genommedizin beinhaltet die Untersuchung der genetischen Information eines Individuums, um die medizinische Versorgung maßzuschneidern. Dies umfasst die Analyse von Genen, ihren Variationen und ihrem Einfluss auf die Gesundheit. Dies ermöglicht personalisierte Behandlungspläne, reduziert Nebenwirkungen und erhöht die Wirksamkeit der Behandlung.
- **Künstliche Intelligenz und maschinelles Lernen:** Künstliche Intelligenz und maschinelles Lernen revolutionieren das Gesundheitswesen durch die Analyse großer Datenmengen. Diese Technologien ermöglichen genauere Diagnosen, die Vorhersage des Krankheitsverlaufs und unterstützen bei der Arzneimittelentwicklung. Sie können Muster in medizinischen Bildern identifizieren und so zur frühzeitigen Erkennung und Behandlungsplanung beitragen.
- **Nanotechnologie:** Nanotechnologie wurde bereits eingeführt. Hier wird als Beispiel die Arzneimittelabgabe genannt, bei der Nanostrukturen Medikamente direkt zu erkrankten Zellen transportieren können, wodurch Nebenwirkungen reduziert und die Wirksamkeit erhöht werden.
- **Immuntherapie:** Die Immuntherapie nutzt das Immunsystem des Körpers, um Krankheiten, insbesondere Krebs, zu bekämpfen. Ansätze wie Checkpoint-Inhibitoren und CAR-T-Zelltherapie haben bemerkenswerte Erfolge gezeigt und bieten neue Hoffnungsschimmer für Patient*innen mit zuvor unbehandelbaren Krebsarten [72].
- **Regenerative Medizin:** Die regenerative Medizin konzentriert sich auf die Reparatur oder den Ersatz beschädigter Gewebe und Organe. Techniken wie die Stammzelltherapie und die Gewebezüchtung versprechen, Organe zu regenerieren und möglicherweise die Notwendigkeit von Organtransplantationen zu beseitigen.

- **Telemedizin und digitale Gesundheit:** Telemedizin und digitale Gesundheit beinhalten den Einsatz von Technologie für die Fernversorgung im Gesundheitswesen. Dies umfasst Fernkonsultationen, die Überwachung chronischer Erkrankungen und virtuelle chirurgische Eingriffe. Diese Innovationen erhöhen die Zugänglichkeit und Bequemlichkeit für Patient*innen weltweit.
- **Neurotechnologie:** Neurotechnologie befasst sich mit der Anwendung von Technologie zur Interaktion mit und zum Verständnis des Nervensystems. Gehirn-Computer-Schnittstellen ermöglichen die direkte Kommunikation zwischen dem Gehirn und externen Geräten und eröffnen neue Möglichkeiten zur Behandlung von Erkrankungen wie Parkinson, Epilepsie und zur neurologischen Rehabilitation nach Verletzungen.
- **3D-Druck im Gesundheitswesen:** Die 3D-Drucktechnologie hat das Gesundheitswesen verändert, indem sie die Herstellung individuell spezifischer Implantate, Prothesen und Gewebe und Organe ermöglicht hat. Dies führt zu einer verbesserten Passform und Funktionalität dieser Geräte und reduziert Kosten und Wartezeiten für Patient*innen, die diese benötigen.
- **Mikrobiomforschung:** Das menschliche Mikrobiom besteht aus Billionen von Mikroorganismen, die im und auf dem Körper leben. Es spielt eine entscheidende Rolle für Gesundheit und Krankheit. Die Forschung in diesem Bereich zielt darauf ab, zu verstehen, wie die Manipulation des Mikrobioms zu innovativen Behandlungen für verschiedene Erkrankungen, einschließlich Verdauungsstörungen und psychischen Erkrankungen, führen kann.
- **Personalisierte Ernährung und Lifestyle-Medizin:** Personalisierte Ernährung und Lifestyle-Medizin beinhalten die Anpassung von Empfehlungen anhand der Genetik, Umwelt und Lebensstilfaktoren eines Individuums. Das Verständnis dieser Einflüsse kann entscheidend für die Prävention und Behandlung von chronischen Krankheiten sein.

Nanotechnologie ist hier ein einzelner Punkt unter den Medizintrends und die Ausführungen in [186] beziehen sich hauptsächlich auf die gezielte Medikamentengabe. In Abschnitt 2.4 wurde bereits gezeigt, dass die Nanotechnologie darüber hinaus in vielen der genannten Bereiche Anwendung findet. Dies wird in den kommenden Abschnitten dieses Kapitels noch weiter vertieft und belegt. Was hier zum Beispiel mit Genommedizin bezeichnet wird, ist ein Teil der Präzisionsmedizin, die im nächsten Abschnitt 3.1.1 genauer vorgestellt wird. Das Potenzial der Nanotechnologie wird in diesem Bereich ebenfalls als hoch eingeschätzt und beleuchtet. In der Immuntherapie (siehe Abschnitt 2.2.2) und regenerativen Medizin spielt Nanotechnologie ebenfalls eine bedeutende Rolle, wie in den folgenden Abschnitten weiter erörtert wird. Im Bereich digitale Gesundheit ist die Überwachung chronischer Krankheiten von Bedeutung. Auch hier kann Nanotechnologie maßgeblich zum kontinuierlichen Monitoring beitragen. Diese und weitere Einsatzmöglichkeiten des Monitorings werden in Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 besprochen.

In den folgenden Abschnitten wird zunächst das Gebiet der Präzisionsmedizin vorgestellt und dann deren Anwendungsgebiete und Methoden erläutert. Zeitgleich wird eingeordnet, an welchen Stellen Nanotechnologien in der Präzisionsmedizin unterstützend oder maßgeblich relevant sein könnten.

3.1.1 NEUE WEGE MIT PRÄZISIONSMEDIZIN

[Präzisionsmedizin ist] die Anpassung der medizinischen Behandlung an die individuellen Merkmale [jeder Patientin und] jedes Patienten ...um Individuen in Untergruppen einzuteilen, die sich in ihrer Anfälligkeit für eine bestimmte Krankheit oder ihr Ansprechen auf eine spezifische Behandlung unterscheiden. Vorbeugende oder therapeutische Maßnahmen können dann auf diejenigen konzentriert werden, die davon profitieren werden, wodurch Kosten und Nebenwirkungen für diejenigen vermieden werden, die nicht davon profitieren werden. — [65]

Wie die Definition nahelegt, liegt die Stärke der Präzisionsmedizin in ihrer Fähigkeit, Gesundheitsentscheidungen auf die wirksamste Behandlung für einen bestimmten Menschen zu lenken und somit die Versorgungsqualität zu verbessern. Gleichzeitig wird der Bedarf an zwecklosen diagnostischen Tests und Therapien verringert. [65]

Die deutsche Bundesärztekammer bezieht dazu folgende Stellung [42]: Der Ansatz, der als „individualisierte, personalisierte, stratifizierende oder Präzisionsmedizin“ bezeichnet wird, bezieht sich auf die zunehmende Berücksichtigung individueller Merkmale und Faktoren der Patient*innen sowie ihrer/seiner spezifischen Erkrankung bei der Bewertung von Therapien. Diese Einflussnahme kann entscheidend sein für die Therapiewahl und hat bereits in der Vergangenheit durch Faktoren wie Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen und Präferenzen der Behandelten stattgefunden. Neu ist jedoch die umfassende Berücksichtigung molekularer, genetischer und proteomischer Merkmale der Patient*innen für eine präzise Therapieanpassung, wofür neue Analysemethoden wie Biomarker verwendet werden. Der Begriff „Präzisionsmedizin“, der international verwendet wird, betont neben der Biomarkerstratifizierung die Beachtung der individuellen Bedürfnisse und -präferenzen, wie von der amerikanischen Zulassungsbehörde definiert. [42]

Es ist nicht leicht die Begriffe individualisierte, personalisierte, stratifizierende und Präzisionsmedizin voneinander abzugrenzen. Nach [65] bezieht sich personalisierte Medizin auf einen Ansatz gegenüber Patient*innen, der ihre genetische Veranlagung berücksichtigt und auf ihre Vorlieben, Überzeugungen, Einstellungen, Wissen und sozialen Kontext achtet. Präzisionsmedizin beschreibt hingegen ein Modell für die Gesundheitsversorgung, das stark auf Daten, Analytik und Informationen setzt und über die Genomik hinausgeht. Die Bundesärztekammer präferiert Präzisionsmedizin als Überbegriff. Dem schließt sich diese Arbeit an.

Das Gebiet der Präzisionsmedizin ist hochinterdisziplinär und bildet ein gesamtes Ökosystem, das idealerweise Patient*innen, Anbietende, klinische Labore und Forschende

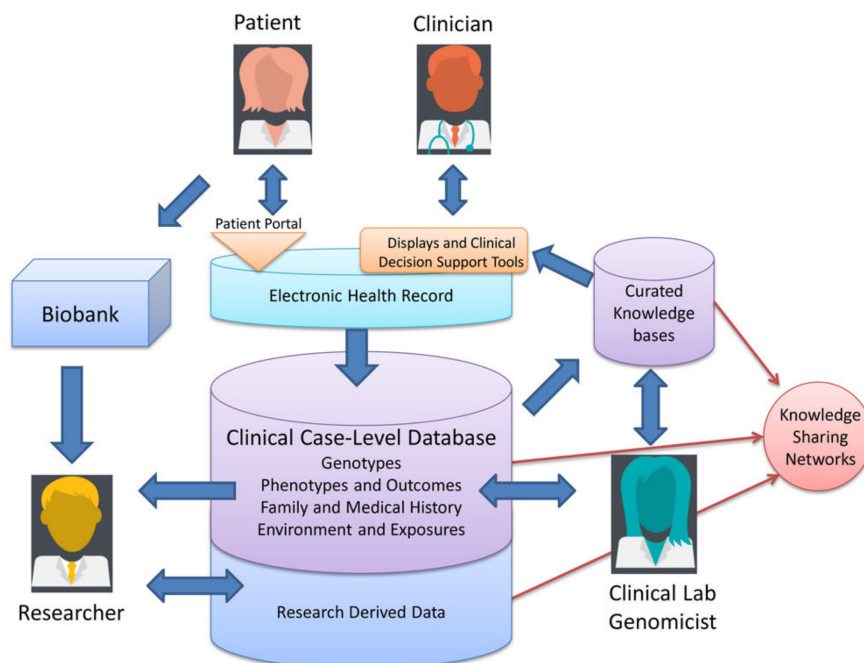


ABBILDUNG 3.1 – Das Präzisionsmedizinökosystem. Das Präzisionsmedizinökosystem enthält Bausteine, die Patient*innen, Mediziner*innen, Forschende und klinische Labore optimal miteinander verbinden. Der Zugriff auf Informationen erfolgt über Portale oder *Elektronische Gesundheitsakten* (EHRs). Das Ökosystem kann Displays oder „Clinical Decision Support Systeme“ enthalten, die durch kuratiertes Wissen ergänzt werden, das von mehreren Interessengruppen bereitgestellt und geteilt wird. Fallbezogene Datenbanken und Biobanken erhalten Fall- und Probanden aus klinischen und Forschungs-Workflows. Forschende profitieren von all diesen Informationsquellen und tragen auch zu den Wissensquellen bei. Klinische Labore nutzen Daten und informieren die klinische Gemeinschaft, während sie genomische Variationen und deren Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit bewerten. [37]

miteinander verknüpft. Abbildung 3.1 zeigt das Ökosystem der Präzisionsmedizin und seine Bausteine. Mit dem Aufkommen von elektronischen Patientenakten und robusten IT-Systemen, die sowohl die Forschung als auch die Gesundheitsversorgung unterstützen, stehen Patient*innen (und Forschungsteilnehmende), die sich bereit erklären, biologische Proben oder Materialien zur Verfügung zu stellen und ihre klinischen und Forschungsdaten zu teilen, im Zentrum der Beiträge zum Forschungsunternehmen. Forschende generieren neue Erkenntnisse aus den Daten, die aus Proben abgeleitet sind, die mit digitalen Phänotypen, Familienanamnese und Umwelteinflüssen verknüpft sind und alle als Teil der klinischen Versorgung erfasst werden. Mediziner*innen nutzen ein wachsendes Wissensfundament, das von klinischen Laboren zusammengestellt wird. Diese Zusammenstellung von Daten aus verschiedenen Quellen schafft die Grundlage für ein leistungsstarkes Präzisionsmedizinökosystem. Wenn dieses mit anderen verbunden ist, führt es zu einer Verbreitung von Wissen, das anderen Systemen zugutekommt. [65]

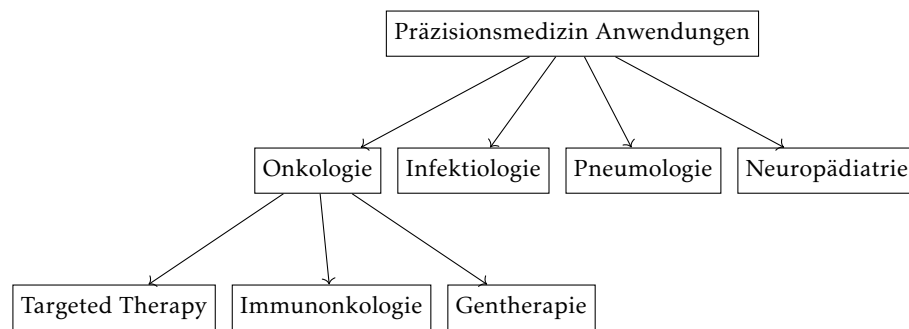


ABBILDUNG 3.2 – Ausgewählte Anwendungsgebiete der Präzisionsmedizin, in denen die Präzisionsmedizin bereits Eingang in die klinische Versorgung gefunden hat. [42]

3.1.2 ANWENDUNGSGEBIETE DER PRÄZISIONSMEDIZIN

Die Nanotechnologie kann an mehreren Stellen dieses Ökosystems unterstützend bis maßgeblich beitragen. Dies wird deutlich, wenn die Anwendungsgebiete der Präzisionsmedizin genauer betrachtet werden, die in Abbildung 3.2 gezeigt sind und im Folgenden ausführlich vorgestellt werden.

Onkologie. Die Behandlung von malignen, also bösartigen Tumoren hat sich in den letzten Jahrzehnten grundlegend verändert. Früher wurden vor allem zytotoxische Substanzen eingesetzt, die das Tumorwachstum durch unspezifische Angriffe auf die Zellteilung hemmten. Jedoch verursachten diese Substanzen oft erhebliche Nebenwirkungen auf die Blutbildung und das Immunsystem der Patient*innen. In den letzten beiden Jahrzehnten hat sich die onkologische Therapie stark weiterentwickelt, wobei zielgerichtete und immunologisch wirksame Substanzen zum Einsatz kommen. Diese neuen Behandlungsansätze bringen jedoch ebenfalls neue Nebenwirkungen mit sich. Ein vielversprechender Ansatz ist die Modifikation körpereigener Immunzellen, wie der adoptive Zelltransfer mit *chimären Antigenrezeptor-T-Zellen* (CAR-T-Zellen), der zunehmend erfolgreich bei Lymphomen, Leukämien und Karzinomen eingesetzt wird. Lymphome sind bösartige Tumore des lymphatischen Systems, das aus Lymphknoten, Milz, Thymus und den Lymphgefäßen besteht. Leukämien sind Krebsarten, die das Knochenmark und das Blut betreffen und durch eine übermäßige Produktion von unreifen weißen Blutkörperchen gekennzeichnet sind. Karzinome sind bösartige Tumore, die aus epithelalem Gewebe, wie Haut, Lunge oder Darm, entstehen und die häufigste Form von Krebs darstellen. [42]

Besonders in der Onkologie hat die Nanotechnologie große Relevanz. DNA-Nanoroboter (siehe Abschnitt 2.2.2) in der Krebstherapie werden bereits erfolgreich getestet und in den folgenden Abschnitten werden weitere aktuelle Anwendungen in der Onkologie präsentiert.

Targeted Therapy. Die systematische molekulare Analyse von Tumoren spielt eine entscheidende Rolle bei der Diagnose, der Identifizierung von Biomarkern, der Vorhersage

der Reaktion auf Medikamente und der Planung der Therapie. Präzisionsmedizinische Ansätze werden bei verschiedenen Tumorarten angewendet, von häufigen wie Brustkrebs bis hin zu seltenen wie Sarkomen (bösartig verändertes Bindegewebe) und unter zielgerichteten Therapien zusammengefasst. Es wird erwartet, dass in Zukunft immer mehr Krebskranke mit molekularen Verfahren behandelt werden, insbesondere im Rezidiv oder bei Therapieresistenz. Dies wird zum Beispiel seit einigen Jahren im Molekularen Tumorboard des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein erfolgreich umgesetzt. Ein Molekulares Tumorboard ist eine organübergreifende, interdisziplinäre Tumorkonferenz. Das Board hat die Aufgabe, zusätzliche zielgerichtete Therapiemöglichkeiten für Tumorpatient*innen nach Ausschöpfung der leitliniengerechten Behandlung aufzuzeigen. Dabei wird besonders auf die Pharmakogenetik geachtet, die den Einfluss genetischer Merkmale auf die Wirkung von Arzneimitteln untersucht. Die genomweite Analyse von Tumoren und die Anwendung von Pharmakogenetik werden die individuelle Behandlung weiter verbessern. Parallel dazu werden individualisierte Nachsorgekonzepte entwickelt, um Spätfolgen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. [42]

Die Nanotechnologie kann hier bei der molekularen Analyse von Tumoren oder Biomarkern erhebliche Beiträge leisten. In der Onkologie könnten Untersuchungen, die derzeit nur invasiv (in Verbindung mit einem medizinischen Eingriff) oder in vitro durchgeführt werden können, mithilfe der Nanotechnologie ohne operativen Eingriff in den Körper in vivo verlagert werden. Eine kontinuierliche Überwachung relevanter Parameter mit Nanogeräten ist ebenfalls denkbar und wird in Abschnitt 5.2 aufgegriffen. Ein konkretes Beispiel für den Beitrag von Nanotechnologie in der Targeted Therapy wird anhand der Liquid Biopsy in Abschnitt 5.4 vorgestellt. Bei der Liquid Biopsy wird statt fester Gewebeproben das Blut auf Tumorzellen bzw. Tumor-DNA untersucht.

Immunonkologie. Die Immunonkologie ist ein Bereich der Medizin, der sich mit der Nutzung des körpereigenen Immunsystems zur Behandlung von Krebs beschäftigt. Sie zielt darauf ab, das Immunsystem zu stärken oder zu aktivieren, damit es Krebszellen erkennen, angreifen und zerstören kann. Immunonkologische Therapien umfassen zum Beispiel Checkpoint-Inhibitoren. [42]

Immun-Checkpoints sind essenzielle Regulatoren des Immunsystems, die die Immunregulation aufrechterhalten und Selbsttoleranz durch die Kontrolle des Typs, der Intensität und der Dauer der Immunantwort gewährleisten. In physiologischen Zuständen ermöglichen Immun-Checkpoints dem Immunsystem, auf körpereigene Antigene zu reagieren und gleichzeitig gesundes Gewebe zu bewahren. Auf der anderen Seite sind diese Moleküle für die Tumorzellausbreitung in verschiedenen Krebsarten verantwortlich, indem sie Tumorzellen maskieren. Checkpoint-Inhibitoren machen die Tumorzellen wieder sichtbar für das Immunsystem und helfen damit bei der Immunreaktion. [72]

Neben den Checkpoint-Inhibitoren gibt es noch adoptive Zelltherapien und therapeutische Krebsimpfstoffe in der Immuntherapie. Adoptive Zelltherapien sind eine Art von Immuntherapien, die darauf abzielen, das Immunsystem des Körpers zu stärken, um Krankheiten zu bekämpfen. Bei dieser Therapie werden den Erkrankten körpereigene

Immunzellen entnommen die im Labor genetisch verändert oder aktiviert werden, um spezifisch gegen zum Beispiel Krebszellen vorzugehen. Anschließend werden die modifizierten Immunzellen in den Körper zurückgeführt, wo sie gezielt Krebszellen angreifen und zerstören sollen. Adoptive Zelltherapien haben das Potenzial, wirksam bei der Behandlung bestimmter Krebsarten zu sein, insbesondere solcher, die auf herkömmliche Therapien nicht ansprechen.

Alle diese Behandlungen haben das Potenzial, das Überleben von Krebskranken zu verbessern und das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen, indem sie das Immunsystem gezielt gegen den Krebs mobilisieren. In den letzten Jahrzehnten haben sich immuntherapeutische Ansätze zur Behandlung von Krebserkrankungen stark weiterentwickelt. Zu Beginn wurden monoklonale Antikörper gegen spezifische Zielproteine in Tumorzellen eingesetzt. Monoklonale Antikörper sind synthetisch hergestellte Moleküle, die spezifisch an bestimmte Zielstrukturen wie Proteine auf Krebszellen binden. Sie werden in der Krebstherapie eingesetzt, um das Immunsystem zu unterstützen und die Krebszellen gezielt anzugreifen und zu zerstören. Eine neuere Behandlungsmethode ist die bereits erläuterte Blockierung immunologischer Checkpoints durch Checkpoint-Inhibitoren. Diese Medikamente können die Lebenserwartung signifikant verlängern. Die Wirksamkeit variiert je nach Tumorart, wobei Immuntherapien bei einigen Tumoren wie dem Hodgkin-Lymphom (Krebs in Lymphknoten) und Melanomen (Hautkrebs) besonders erfolgreich sind. Die Kombination von Immuntherapie und Krebsimpfung zeigt vielversprechende Ergebnisse und wird intensiv erforscht, um individualisierte Behandlungsansätze zu entwickeln. Auch in der Immunonkologie werden DNA-Nanoroboter (siehe Abschnitt 2.2.2) bereits erfolgreich getestet [95]. [42]

Gentherapie. Unter Gentherapie wird eine medizinische Behandlungsmethode verstanden, bei der genetisches Material in die Zellen von Patient*innen eingeführt wird, um eine Erkrankung zu behandeln oder zu verhindern. Das Ziel der Gentherapie ist es, defekte oder fehlende Gene zu korrigieren oder zu ersetzen, um die Funktion der Zellen zu verbessern oder Krankheiten zu heilen. Es gibt verschiedene Ansätze zur Gentherapie, darunter die Einführung gesunder Gene, die Blockierung schädlicher Gene oder die Modifikation von Genen, um eine gewünschte Funktion zu erreichen. Eine vielversprechende Therapieoption bei pädiatrischen Patient*innen (0-18 Jahre) mit akuter B-Zell-Leukämie („Blutkrebs“) ist die Behandlung mit CAR-T-Zellen. Die B-Zell-Leukämie ist eine bösartige Erkrankung der Vorläufer-Zellen von B-Lymphozyten (weiße Blutkörperchen). Durch Ausbreitung der bösartigen Zellen im Knochenmark und anderen Organen kommt es zur Verdrängung gesunder Blutzellen. Bei der CAR-T-Zelltherapie werden körpereigene T-Zellen außerhalb des Körpers mit *chimären Antigenrezeptoren* (CAR) ausgestattet und den Patient*innen retransfundiert [72]. Die CAR-T-Zellen, docken an die Tumorzellen an und bringen sie zum Absterben [72]. Diese Gentherapie hat bereits die Zulassung für bestimmte Leukämie- und Lymphomarten erhalten, jedoch können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Randomisierte Studien zur Bewertung der Wirksamkeit stehen noch aus. [42]

Nanotechnologie bietet bereits heute Lösungen für die Herausforderungen, mit denen die Gentherapie, die lange auf Virusübertragung basierte, konfrontiert ist. Die Entwicklung von biokompatiblen und nichtimmunogenen Nanopartikeln hat einige konzeptionelle Erfolge gezeigt und einige davon wurden bereits klinisch eingesetzt [104, 117, 146]. Es werden immer wieder neue Nanomedikamente vorgeschlagen, um therapeutische Gene effektiv in Zellen zu transportieren, die von Krebsmechanismen beeinträchtigt sind. Exosome sind extrazelluläre Vesikel, die von Zellen freigesetzt werden und eine Vielzahl von Biomolekülen wie Proteine, Lipide und Nukleinsäuren enthalten. Sie dienen als Transportmittel für Zell-zu-Zell-Kommunikation und können daher für die Vektorisierung verwendet werden. Lipidbasierte Nanopartikel und Exosomen sind vielversprechende Strategien für die Übertragung von therapeutischen Wirkstoffen wie DNA, RNA oder Proteinen in Zielzellen (Vektorisierung), wie klinische Studien zeigen. Trotz der genannten Errungenschaften erfordert die effektive Anwendung von Nanomedizin in der Klinik sorgfältigere Studien und die Entwicklung neuer Strategien aufgrund der Komplexität der Tumor-Mikroumgebung. [119]

Abbildung 3.3 zeigt beispielhaft den Ablauf einer Gentherapie mit Nanopartikeln. Sie müssen mehrere Hindernisse überwinden, um eine effektive Krebsgenübertragung zu gewährleisten. Bei einer systemischen Verabreichung müssen Nanopartikel durch das Blutkreislaufsystem verteilt werden und das Immunsystem umgehen. Die Ansammlung im Tumor erfolgt durch passive Zielausrichtung durch den verbesserten Permeabilitäts- und Retentionseffekt. Tumorgewebe weist im Vergleich zu normalem Gewebe oft eine erhöhte Permeabilität der Blutgefäße auf. Das bedeutet, dass die Blutgefäße im Tumorbereich durchlässiger sind und es den Molekülen erleichtern, aus dem Blut in das umliegende Tumorgewebe zu gelangen. Einmal im Tumorbereich angekommen, bleiben Moleküle aufgrund der schlechteren Lymphdrainage und der verminderten Durchblutung des Tumorgewebes länger dort. Dieser Effekt wird als Retentionseffekt bezeichnet, da die Moleküle im Tumor gehalten werden und nicht so schnell aus dem Gewebe entfernt werden wie in gesundem Gewebe. Nanopartikel müssen in die unzugänglichsten Bereiche des Tumors eindringen, um die Tumorregion mit geringer Sauerstoffversorgung und dichter extrazellulärer Matrix zu erreichen. Nachdem sie die Tumorzellen erreicht haben, sollten die Nanopartikel internalisiert werden, was hauptsächlich durch Endozytose erreicht wird. Daraufhin entweichen sie aus dem Endosom, um die Fracht effizient in das Zytoplasma zu liefern, wenn RNA das Ziel ist, oder zum Zellkern reisen, wenn DNA das Ziel ist. [119]

Infektiologie. Die Infektiologie befasst sich mit der Prävention, Diagnose und Behandlung von Infektionskrankheiten. Untersucht werden die Ursachen, Ausbreitung und Bekämpfung von Infektionen, die durch Bakterien, Viren, Pilze oder Parasiten verursacht werden können. In den letzten Jahren wurde die Genotypisierung des Hepatitis-C-Virus, der unter anderem Leberinfektionen verursacht erforscht, um die Therapie der chronischen Hepatitis C mit neuen antiviralen Medikamenten genauer zu bestimmen. Die Genotypisierung ist der Prozess, bei dem die genetische Zusammensetzung eines Organismus oder einer Zelle bestimmt wird. Vor der Einführung von direkt *antiviral*

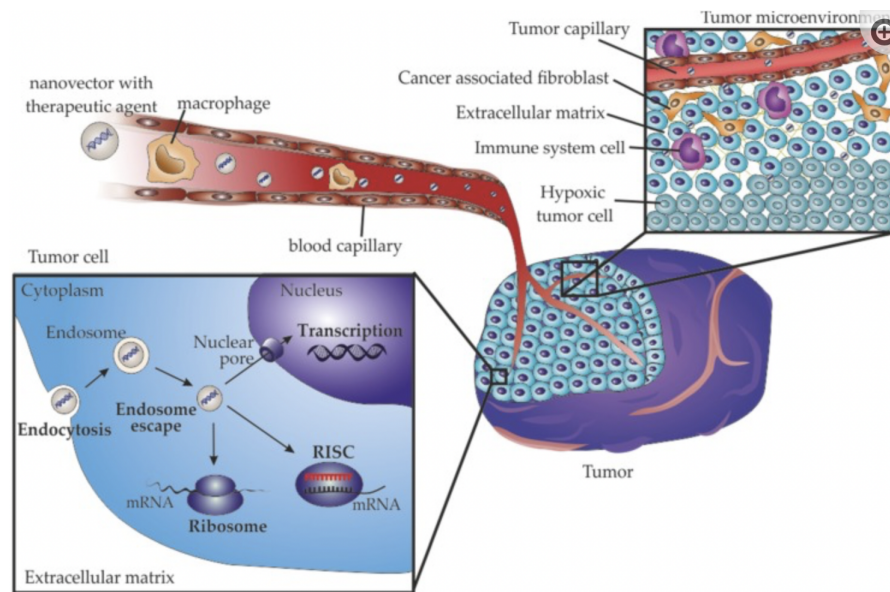


ABBILDUNG 3.3 – Nanopartikel beim Einsatz zur Krebsgenübertragung umgehen das Immunsystem, bewegen sich im Blutkreislaufsystem und sammeln sich im Tumor an. Nachdem sie die Tumorzellen erreicht haben, müssen sie internalisiert werden und ihre Fracht effizient ins Zytoplasma oder den Zellkern liefern. [119]

wirksamen Medikamenten (DAAs) war die Interferontherapie, die über das Immunsystem vermittelt wurde, aufgrund ihrer Nebenwirkungen nur teilweise wirksam bei der Behandlung von Infektionen. Die Einführung von DAAs hat die antivirale Therapie revolutioniert, und heute stehen hochwirksame, interferonfreie Behandlungsregime zur Verfügung, die Heilungsraten von über 95 % für alle Gruppen erzielen. [112]

Infektiöse Krankheiten sind weltweit eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität. Die Behandlung von Malaria, Tuberkulose und HIV-Infektionen sind besonders herausfordernd, wie die anhaltende Übertragung und hohe Sterblichkeit bei diesen Krankheiten zeigen. Im Jahr 2019 machten Infektionskrankheiten oder parasitäre Erkrankungen weltweit etwa 13,9 Prozent aller Todesfälle aus [191]. Tuberkulose verursachte hierbei 2,2 %, HIV 1,2 % und parasitäre Krankheiten wie Malaria 1 % der Todesfälle [191].

Kirtan et al. [83] stellen zahlreiche vorklinische und klinische Studien vor, die das Potenzial der Nanotechnologie in der Infektiologie bereits belegen. So verspricht die Formulierung von neuen und bereits vorhandenen Medikamenten in Nanostrukturen mehrere mit der Behandlung dieser Krankheiten verbundene Herausforderungen zu überwinden. Häufige Probleme sind die geringe Bioverfügbarkeit am Zielort, zu geringe Medikamentenakkumulation in mikrobiellen Rückzugsorten und Reservoiren sowie geringe Patientenadhärenz, die schlechte Einhaltung von Therapieempfehlungen, aufgrund von Medikamententoxizitäten und langen Therapieschemata. Darüber hinaus können Nanopartikel oder Nanogeräte für die Formulierung von Impfstoffen

verwendet werden, die eine wesentliche Waffe im Kampf gegen infektiöse Krankheiten darstellen. [83]

Pneumologie. Die Pneumologie behandelt Erkrankungen der Atemwege und der Lunge. Mukoviszidose, auch bekannt als *zystische Fibrose* (CF), ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die vor allem die Atemwege und das Verdauungssystem betrifft. Die Präzisionsmedizin bei Mukoviszidose bezieht sich hauptsächlich auf mutationsspezifische Therapien, die den „*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*“ (CFTR)-Kanal modulieren. Ivacaftor, der erste zielgerichtete Wirkstoff, wurde 2012 für die „Gating“-Mutation zugelassen und seine Wirksamkeit wurde in vielen Studien nachgewiesen. Bereits heute profitieren zahlreiche Patient*innen mit einer geeigneten Mutation von dieser Therapie. [42]

Die Entdeckung von CFTR-Modulatoren sowie die Entwicklung der Gentherapie haben also neue Möglichkeiten zur Behandlung von CF eröffnet. Allerdings begrenzt der Mangel an effektiven Methoden für die Bereitstellung und insbesondere die gezielte Lieferung von Therapeutika speziell an Lungengewebe und -zellen die Effizienz der Behandlungen. Nanomedizin bietet eine außergewöhnliche Möglichkeit zur Verbesserung der aktuellen Therapien und zur Entwicklung innovativer Behandlungsoptionen für CF, die zuvor als schwer oder unmöglich zu behandeln galten. Aufgrund der besonderen Umgebung, in der die Therapien wirken müssen, die durch mehrere biologische Barrieren gekennzeichnet ist (Atemwege, Schleim, Epithel, bakterielle Biofilme), ist die Verwendung von Nanotechnologien zur Verbesserung und Steigerung der Arzneimittelabgabe oder der Gentherapien ein äußerst vielversprechender Ansatz. [137]

Neuropädiatrie. Die Neuropädiatrie widmet sich der Diagnose, Behandlung und Betreuung von Kindern, die unter neurologischen Erkrankungen leiden. Ein herausragendes Beispiel für neuartige Therapieansätze in der pädiatrischen Neurologie ist der Wirkstoff Nusinersen, der als individuelle Behandlungsoption für Patient*innen mit spinaler Muskelatrophie dient. Dieses Medikament, ein in den Raum innerhalb der Wirbelsäule verabreichtes Antisense-Oligonukleotid, führt zu einer verbesserten Muskelfunktion und verlängerten Überlebenszeit. [42]

In der Neuropädiatrie direkt finden sich keine unmittelbaren Anwendungsmöglichkeiten für Nanotechnologie. Doch wenn das Feld erweitert und das gesamte Gebiet der Neurologie betrachtet wird, ist großes Potenzial in der Forschung und klinischen Anwendung erkennbar. Beispielsweise ist die Neuronenzelltherapie ein aufkommendes Gebiet zur Behandlung anspruchsvoller Probleme in der Neurologie. Peptidnanofasern, die auf amphiphilen Molekülen basieren, wurden entwickelt, die ihre Struktur je nach den Bedingungen der Umgebung selbstregulieren können. Solche Rahmenwerke sind vielversprechend als Arzneimittelabgabesysteme oder Kommunikationsbrücken zwischen geschädigten Neuronen. Für häufige Krankheiten wie Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, *amyotrophe Lateralsklerose* (ALS) und Multiple Sklerose haben jüngste Entwicklungen revolutionäre nanotechnologiebasierte Neuheiten hervorgebracht. [35]

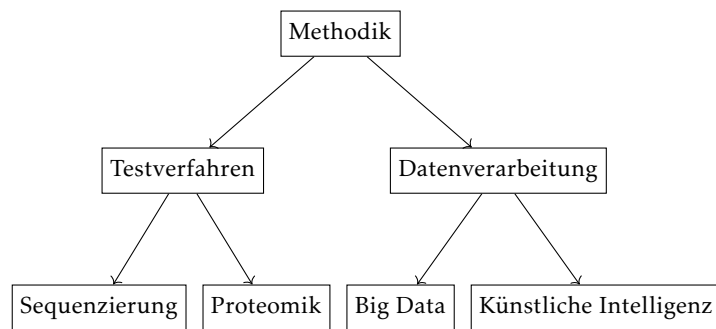


ABBILDUNG 3.4 – Methodiken der Präzisionsmedizin. [42]

3.1.3 METHODEN DER PRÄZISIONSMEDIZIN

All diese Beispiele für zukunftsweisende und bereits erfolgreiche Anwendungen der Präzisionsmedizin belegen die hohe Relevanz für diesen Forschungszweig in der Gegenwart und Zukunft. Das Potenzial von Nanotechnologien die Präzisionsmedizin noch weiter voranzutreiben wurde ebenfalls diskutiert. Im Folgenden werden die Methoden der Präzisionsmedizin nach [42], gezeigt in Abbildung 3.4, näher vorgestellt und weiter auf Unterstützungsmöglichkeiten durch Nanotechnologien eingegangen.

Testverfahren. Die Präzisionsmedizin beruht auf innovativen Technologien, die es ermöglichen, umfassende Analysen an kleinen Proben durchzuführen, was besonders in der Onkologie und Infektiologie von Bedeutung ist. Es ist entscheidend zu prüfen, ob die bestimmten Biomarker tatsächlich die diagnostischen oder therapeutischen Fragestellungen beantworten können. Die große genetische Vielfalt von Tumoren und die Heterogenität der Zellklone innerhalb eines Tumors erschweren die Situation weiter. Daher ist es wichtig sicherzustellen, dass der Einsatz von biomarkerbasierter Präzisionsmedizin kontrolliert wird, um zwecklose Behandlungen und Kosten zu vermeiden. Zwei der erfolgreichsten und relevantesten Testverfahren der Präzisionsmedizin sind die Sequenzierung und die Proteomik bzw. Proteinanalyse. [42]

Next-Generation-Sequencing (NGS), hat traditionelle Sequenzierungsverfahren wie Sanger- und Pyro-Sequenzierung in der klinischen Diagnostik weitgehend abgelöst. Es ermöglicht die massive parallele Sequenzierung von Millionen DNA-Fragmenten, die eine umfassendere Analyse als konventionelle Methoden erlaubt. Durch NGS können tausende genetischer Varianten in kurzer Zeit erfasst und bioinformatisch interpretiert werden. Die Technik ermöglicht eine schnelle und zuverlässige Identifikation von Mikroorganismen und wird in der Genomcharakterisierung von Krankheitserregern und anderen Anwendungen eingesetzt. [42]

Neben dem Genom, der Gesamtheit aller genetischen Informationen eines Organismus, ist das Proteom bei den Testverfahren von besonderem Interesse. Das Proteom umfasst alle Proteine in Zellen und ist aufgrund ihrer Komplexität und Variabilität eine Herausforderung für die Analyse und Synthese. Obwohl die Proteomanalyse noch nicht weit

verbreitet ist, wird sie als entscheidend für das Verständnis von Krankheiten und die Entwicklung von Behandlungsansätzen angesehen, insbesondere um genomische Analysen zu ergänzen. Neue Techniken ermöglichen eine umfassende Analyse krankheitsrelevanter Proteine, was zur Entwicklung therapeutischer Ansätze wie Antikörpern gegen bestimmte Tumore oder Autoimmunerkrankungen, bei denen sich das Immunsystem gegen körpereigene Zellen wendet, führen kann. [42]

In dieser Arbeit spielt das Proteom ebenfalls eine bedeutende Rolle und wird mittels Nanotechnologie zur Lokalisation von Krankheiten verwendet. Dieses In-Body-Testverfahren wird ausführlich in Kapitel 6 vorgestellt. Diese inzwischen etablierten in vitro Testverfahren können durch Nanotechnologien demnach noch erweitert werden. Sowohl Genfragmente als auch Proteine können von Nanorobotern erkannt werden und können so in vivo analysiert werden. Gesamte Genom- oder Proteomanalysen sind dabei eher unrealistisch, die Mächtigkeit von Nanonetzen sollte hier dennoch nicht unterschätzt werden.

Datenverarbeitung. *Künstliche Intelligenz* (KI) ist bereits in weiten Bereichen des täglichen Lebens integriert, darunter Sprachassistenten, Bild- und Spracherkennung, Verkehrstechnik und viele mehr. In der Medizin wird KI zunehmend diskutiert, um die Diagnose und Behandlung zu unterstützen. Fortschritte in der Verarbeitung von großen Datenmengen und die Einführung von tragbaren Geräten eröffnen neue Möglichkeiten für die medizinische Versorgung. Dabei müssen jedoch rechtliche, ethische und methodische Fragen zur Transparenz und Kontrolle von KI-Ergebnissen geklärt werden, insbesondere in Bezug auf die Verantwortlichkeit für fehlerhafte Diagnosen und die Sicherstellung des rechtlichen Rahmens für Entscheidungsunterstützungssysteme in der Medizin. [42]

Durch die wachsende Verfügbarkeit von *großen Datenmengen* (Big Data) und Fortschritte in ihrer digitalen Verarbeitung werden Krankheitsentstehung und -prävention besser verstanden, was zu einer Weiterentwicklung von Diagnose- und Therapiemöglichkeiten führt. Die Einführung von tragbaren Geräten, sogenannten Wearables, ermöglicht die kontinuierliche Erfassung medizinisch relevanter Daten von Patient*innen, die von einem zentralen Supportsystem interpretiert werden, um personalisierte Therapieempfehlungen zu liefern. Computergestützte Assistenzsysteme sollen alle relevanten Informationen wie klinischen Status, radiologische Befunde, laborchemische Parameter und histopathologische Diagnosen in einer Datenbank verknüpfen, um Behandlungsoptionen vorzuschlagen. Histopathologische Diagnosen werden hierbei mittels Untersuchung von Gewebeproben unter dem Mikroskop gestellt. Externe Informationen wie klinische Studien und Medikamentenverfügbarkeit werden ebenfalls einbezogen. Diese Entwicklungen werden die medizinische Versorgung in verschiedenen Bereichen, einschließlich der Akut- und Notfallmedizin sowie der häuslichen Pflege, stark beeinflussen und könnten durch die Verbreitung von Cloud-Technologie auch in abgelegenen Gebieten weitreichende Auswirkungen haben. [42]

In der aktuellen Entwicklung von KI-Technologien in der Medizin ist es unerlässlich, eine klare Unterscheidung zwischen etablierten Anwendungen wie der Mustererkennung, beispielsweise in der Gesichtserkennung, und komplexeren Vorhersagemodellen zu treffen. Letztere spielen insbesondere in der onkologischen Diagnostik und Therapieentscheidung eine immer größere Rolle. Machine Learning wird dabei zunehmend bedeutender, insbesondere bei der Verwaltung und Analyse vielfältiger Informationen von Patient*innen für Therapieentscheidungen. Es werden computergestützte Assistenzsysteme entwickelt, die nicht nur aktuelles Wissen bereitstellen, sondern auch Entscheidungsvorschläge machen sollen. Diese Systeme können bereits bestimmte Befunde wie Mammogramme, Röntgenuntersuchungen der Brust, mit hoher Sicherheit auswerten und unterstützen bei Follow-up-Untersuchungen, beispielsweise für Prostata- oder Leberkrebs. Die KI spielt bereits heute eine Rolle in der pathologischen Begutachtung von Krebserkrankungen und könnte in Zukunft bei Screening- und Vorsorgeprogrammen eingesetzt werden. Die Nutzung von Big Data, künstlicher Intelligenz und Deep Learning trägt wesentlich zur Entwicklung der Präzisionsmedizin bei, erfordert jedoch eine kritische Bewertung hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz und den Schutz von Daten. [42]

Im Bereich der Datenverarbeitung wird Nanotechnologie wahrscheinlich eher eine untergeordnete Rolle spielen. Als Lieferantin medizinisch relevanter und vor allem kontinuierlicher Daten kann sie jedoch von größerer Bedeutung sein, wie im Digital-Twin-Kontext klarer wird. Denn eine weitere voranschreitende Methodik ist die Erstellung von sogenannten Digital Twins, digitalen Zwillingen. Die Digital-Twin-Technologie hat das Potenzial Gesundheitssysteme zu transformieren, indem sie Echtzeitdatenintegration, fortschrittliche Analytik und virtuelle Simulationen nutzt. Die Versorgung der Patient*innen kann dadurch maßgeblich verbessert werden, prädiktive Analysen werden ermöglicht und klinische Abläufe weiter optimiert. Mit der Fähigkeit, eine Vielzahl von Daten der Patient*innen aus verschiedenen Quellen zu sammeln und zu analysieren, können Digital Twins personalisierte Behandlungspläne basierend auf individuellen Merkmalen, medizinischer Vorgeschichte und echtzeitphysiologischen Daten anbieten. Maschinelles Lernen ermöglicht prädiktive Analysen und proaktive Interventionen zur frühzeitigen Erkennung von Gesundheitsrisiken. Digital Twins können außerdem klinische Abläufe optimieren und eine sichere Umgebung für Fachkräfte bieten, um ihre Fähigkeiten zu verbessern. Die Implementierung dieser Technologie verspricht eine signifikante Verbesserung der Ergebnisse für Patient*innen und eine Förderung der Innovation im Gesundheitswesen. [133]

Die Anwendungsmöglichkeiten für Digital Twins sind vielfältig. Lauenbacher et al. [89] beschreiben diese, zusätzlich zu den im vorherigen Abschnitt genannten, wie in Abbildung 3.5 gezeigt folgendermaßen.

- Gesunde Patient*innen gesund halten (siehe Abbildung 3.5 (a)). Für eine bestimmte Person wird ein Digital Twin anhand genetischer Informationen, Familienanamnese und anderen Daten erstellt. Dieser liefert einen individuellen, sicheren Cholesterinspiegel. Gesunde Patient*innen bleiben so durch regelmäßige Überwachung und

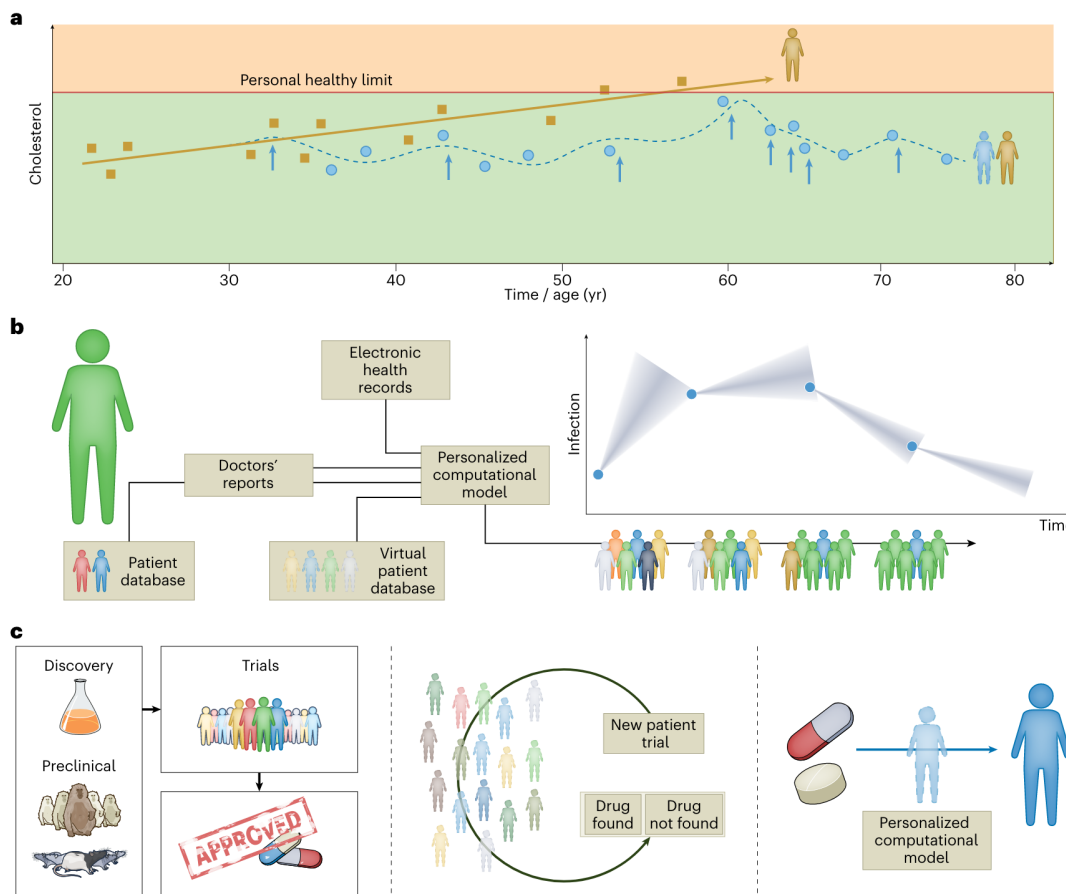


ABBILDUNG 3.5 – Anwendungsfälle der Digital-Twin-Technologie. (a) Krankheitsprävention: Ein Digital Twin prognostiziert den bedenklichen Cholesterinspiegel einer Patientin (Gelb) und empfiehlt entsprechende vorbeugende Maßnahmen. Die gelbe Linie zeigt den Trend der individuell gemessenen Cholesterinspiegel im Laufe der Zeit, wenn sie unbehandelt bleiben. Gelbe Kästchen repräsentieren Messungen. Der Digital Twin (Blau) hingegen prognostiziert die Entwicklung und empfiehlt periodische präventive Interventionen (blaue Pfeile), woraufhin sich die Cholesterinspiegel entlang der blauen Kurve entwickeln. (b) Personalisierte Behandlung: Die Anpassung und Optimierung der Behandlung von erkrankten Personen basiert auf einem personalisierten Krankheitsmodell und wiederholten Messungen. Ein Computeralgorithmus empfiehlt optimale Interventionen, indem er das Modell an die individuelle Patientin (Grün) anpasst und auf Referenzdaten zurückgreift. Die Kegel repräsentieren die wahrscheinliche Entwicklung der Infektion, wie vom Digital Twin bestimmt. Mit der Zeit und einer größeren Anzahl von Datenpunkten nimmt die Unsicherheit in den Vorhersagen ab (der Kegel wird schmaler) und die nachfolgenden Zeitpunkte fallen näher an das Zentrum des vorherigen Vorhersagekegels. Die Verbesserung des Parameterensembles, das die Patientin beschreibt, spiegelt sich in der entsprechenden virtuellen Kohorte wider, die die Patientin zu jedem Zeitpunkt beschreibt, und die zunehmend mehr grüne Proband*innen enthält, wie die behandelte Patientin. (c) Neue Medikamente: Die Entwicklung neuer Therapien wird durch Digital Twins unterstützt, indem sie präklinische Studien reduzieren und die Wirksamkeit von Medikamenten bei virtuellen Patient*innen testen. Digital Twins können vor der Verabreichung von Medikamenten optimale Dosierungen und Kombinationen ableiten, um Nebenwirkungen zu minimieren. [89]

- präventive Maßnahmen zur Einhaltung ihres Cholesterinspiegels, die der Digital Twin empfiehlt, gesund. [89]
- Die Wiederherstellung der Gesundheit bei Erkrankten. Bei erkrankten Personen ermöglicht ein personalisiertes Krankheitsmodell die Anpassung der Behandlung und die Optimierung von Interventionen basierend auf wiederholten Messungen und einem wachsenden Pool von Referenzdaten. Abbildung 3.5 (b) stellt den Fall dar, dass eine Patientin bei Aufnahme auf die Intensivstation bewertet wird und eine erste Behandlung für eine Infektion erhält. Ein Computeralgorithmus personalisiert ein geeignetes rechnergestütztes Krankheitsmodell, zusammen mit Informationen aus einer Datenbank mit Referenzpatient*innen, um optimale Interventionen zu empfehlen. Mit zunehmender Anzahl wiederholter Messungen der Patientin wird die Referenzpopulation verfeinert, das Modell wird zu späteren Zeitpunkten an die Patientin angepasst, und die Empfehlungen für die optimale Behandlung werden verfeinert. [89]
 - Entwicklung neuartiger Therapeutika. Mithilfe von Digital Twins können neue Therapien entwickelt werden, indem sie präklinische Studien reduzieren und die Wirksamkeit von Medikamenten bei virtuellen Patient*innen testen (siehe Abbildung 3.5 (c)). Aktuell beinhalten klinische Studien typischerweise den Einsatz von Tieren und Patientenkohorten. Mit dem Aufkommen von Digital Twins wird es möglich sein, die Anzahl der Tiere in präklinischen Studien zu reduzieren und Studien mithilfe virtueller Patient*innen zu optimieren. Sie können verwendet werden, um eine große Anzahl von Wirkstoffzielen und Wirkstoffkandidaten zu durchsuchen und erste Optimierungsstudien unter Verwendung einer großen Anzahl von virtuellen Patient*innen durchzuführen. Optimale Medikamentenregime, Dosen und Kombinationen können von Digital Twins abgeleitet werden, bevor Medikamente verabreicht werden, um Nebenwirkungen zu minimieren. [89]

In der Digital-Twin-Technologie kann Nanotechnologie eingesetzt werden, indem sie zum Beispiel medizinisch relevante Daten kontinuierlich liefert. In Abschnitt 3.2.2 wird ausführlich das Potenzial von Nanogeräten in der kontinuierlichen Gesundheitsüberwachung besprochen. Das Szenario, wie es in Abbildung 3.5 (a) dargestellt ist, könnte mithilfe von Nanogeräten realisiert werden, die im Körper verbleiben, regelmäßige Messungen durchführen und die Ergebnisse nach außen kommunizieren. Ebenfalls denkbar wäre, dass durch Messungen bei Bedarf direkt Medikamentenabgaben von Nanogeräten ausgelöst werden.

Ein weiterer Ansatz, mit dem diese Arbeit eine neue Komponente zu Digital Twins beitragen kann, ist die Entwicklung von Simulationsmodellen, die den individuellen Körperkreislauf modellieren. Hiermit könnten zum Beispiel noch genauere, individuelle Vorhersagen über Wirksamkeit von medizinischen Maßnahmen getätigt werden oder der Einsatz von Nanotechnologien besser geplant werden. Dieses Thema wird in Abschnitt 5.1 ausgiebig beleuchtet.

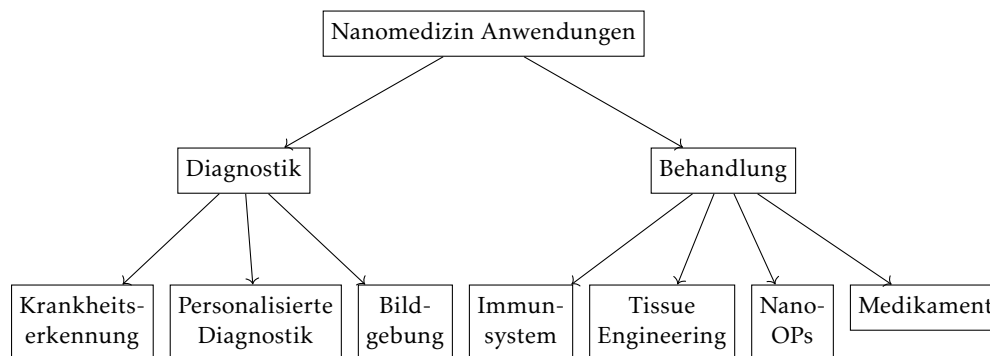


ABBILDUNG 3.6 – Übersicht der Nanomedizin Anwendungen nach [56], im Bereich der Diagnostik und Behandlung mit großem Potenzial.

3.2 DIAGNOSTIK VON KRANKHEITEN

Die Präzisionsmedizin hat die medizinische Landschaft entscheidend verändert, indem sie innovative Analyse- und Behandlungsmethoden ermöglicht. Im vorherigen Abschnitt wurden spezielle Anwendungen und Methodiken der Präzisionsmedizin vorgestellt und bereits Verknüpfungen mit der Nanotechnologie angerissen. Im verbleibenden Teil dieses Kapitels wird das umfassende Potenzial der Nanogeräte in der Medizin vorgestellt und ausführlich erörtert. Es wird auf die Diagnostik- und Behandlungsmöglichkeiten durch und mit Nanotechnologie eingegangen und einige Themen aus der Präzisionsmedizin werden nochmals aufgegriffen und vertieft.

2016 wandten sich Felicetti et al. in [56] ausgiebig den Anwendungsgebieten von molekularer Kommunikation mit Nanotechnologien im medizinischen Kontext zu. Abbildung 3.6 zeigt ihre Taxonomie der relevantesten Anwendungen in der Nanomedizin, die von Informations- und Kommunikationstechnologien unterstützt werden. Es wird zwischen diagnostischen und therapeutischen Techniken unterschieden, wobei diagnostische Anwendungen in Krankheitserkennung, personalisierte Diagnosen und fortschrittliche Bildgebungstechniken unterteilt sind. Bei den Behandlungsanwendungen werden Anwendungen für die kontrollierte Anregung des Immunsystems, Tissue Engineering, die Nanochirurgie und Medikamentenabgabe identifiziert. Die Taxonomie ermöglicht die Zuordnung geeigneter Technologien zu jedem Anwendungsbereich, auch wenn diese teilweise überlappen können.

Die drei diagnostischen Anwendungen der Nanotechnik nach Felicetti et al. [56] werden im folgenden kurz vorgestellt und anhand von Beispielen erläutert. In allen Bereichen liegen bereits Arbeiten vor, die das Potenzial der Nanogeräte in diesem Bereich bestätigen.

Krankheitserkennung. Eine vielversprechende Anwendung von Nanoskalenkommunikation liegt im Bereich der Krankheitsdiagnose. Zum Beispiel ist die Identifizierung von Tumoren besonders gut durch molekulare Kommunikation geeignet [156]. Die Über-

wachung der Konzentration spezifischer Biomarker im Herz-Kreislauf-System ermöglicht die Früherkennung verschiedener Krebsarten im Frühstadium (siehe Abschnitt 3.5). Diese Methode kann auf andere kritische Krankheiten angewendet werden, wie z. B. durch die Entwicklung von Nanorobotern, die von an ihnen befestigten flagellierten Bakterien zum Tumorbereich gezogen werden können. Eine weitere Forschungsrichtung ist die Erkennung von Tumoren durch die Messung abnormer Konzentrationen zirkulierender Tumorzellen im Blutkreislauf, derzeit in vitro mittels Liquid Biopsy. Diese liefert nützliche diagnostische und prognostische Informationen (siehe Abschnitt 3.5). Molekulare Kommunikation spielt eine zentrale Rolle bei der Echtzeiterkennung zirkulierender Tumorzellen mithilfe implantierter Geräte in vivo. Diese Technik ermöglicht die Identifizierung verschiedener Krebsarten und deren Stadium mit hoher Genauigkeit, die Informationen über den Tumorstandort liefert. Eine alternative Lösung für die Tumordiagnose besteht darin, Mikroben zu verwenden, die gut vom Körper vertragen werden und mit vorhandenen klinischen Methoden integriert werden können. [56]

Die Krankheitserkennung ist eines der Kernanwendungsgebiete für Nanogeräte. Deshalb wird vertieft in Abschnitt 3.2.1 auf Biosensoren, in Abschnitt 3.2.2 und 5.2 auf die Gesundheitsüberwachung, in Abschnitt 3.4 und Kapitel 6 auf die Lokalisierung von Krankheiten und in Abschnitt 3.5 und 5.4 auf die Liquid Biopsy eingegangen. All diese Themen haben im weitesten Sinne mit der Krankheitserkennung zutun.

Felicetti et al. [56] stellen außerdem noch das Konzept der P6-Medizin vor, in dem Nanotechnologie Anwendung finden soll. Generell wird hier durch die Kombination interdisziplinärer Expertisen aus den Bereichen Medizin, Ingenieurwesen und Informatik die Entwicklung eines innovativen Präventionsansatzes basierend auf einem personalisierten Risikobewertungsverfahren angestrebt. Dieser Ansatz zielt darauf ab, Patient*innen durch eine einzigartige Kenntnis des eigenen Gesundheitszustands aktiv am Behandlungsprozess teilnehmen zu lassen und die Kommunikation zwischen medizinischem Personal zu fördern. Das Modell der P6-Medizin hat einen bedeutenden Konsens erreicht und dient als strategisches Ziel für eine personalisierte Diagnose unterstützt durch molekulare Kommunikation. P6 steht dabei für die folgenden Attribute:

- Partizipativ: Patient*innen werden aktiv in den Entscheidungsprozess ihrer Gesundheitsversorgung einbezogen.
- Personalisiert: Behandlungen und Therapien werden auf die individuellen Merkmale der Patient*innen zugeschnitten.
- Prädiktiv: Nutzung von Daten und Analysen, um das Risiko von Krankheiten oder Gesundheitsproblemen vorherzusagen.
- Präventiv: Proaktive Verhinderung von Krankheiten.
- Psychokognitiv: Berücksichtigung von Faktoren wie Stress und psychischen Gesundheitszuständen.
- Public: Förderung von Gesundheit und Wohlbefinden in der gesamten Bevölkerung.

Die Umsetzung der P6-Medizin erfordert unter anderem die Nutzung umfangreicher rechnergestützter Ressourcen und theoretischer Modelle zur Emulation biologischer

Prozesse und deren Integration in Simulationsplattformen. Dies ermöglicht eine präzisere Risikobewertung und eine bessere Anpassung medizinischer Behandlungen, was zu signifikanten Verbesserungen in der Lebensqualität und der Reduzierung von Gesundheitsausgaben führen kann. [56]

P6-Medizin und Präzisionsmedizin sind zwei unterschiedliche Konzepte im Gesundheitswesen, die sich jedoch teilweise überschneiden. Beide haben gemeinsam, dass Behandlungen und Interventionen auf individuelle Bedürfnisse zugeschnitten werden sollen. Präzisionsmedizin hat dabei starken Fokus auf die Verwendung von z. B. genetischen und molekularen Daten zur personalisierten Behandlung von Krankheiten während P6-Medizin eine breitere Perspektive einnimmt und die oben ausgeführten Aspekte umfasst. Auch bei der P6-Medizin kann Nanotechnologie einen umfassenden Beitrag leisten.

Personalisierte Diagnostik. Zur P6-Medizin zählt die personalisierte Diagnostik, in der Nanotechnologie eingesetzt werden könnte. Felicetti et al. [56] unterteilen den Bereich personalisierte Diagnostik in die Aspekte Modellierung, Simulation und Laboruntersuchungen. Beispielhaft für diesen Ansatz sind Lösungen zur Überwachung der Entwicklung von Arteriosklerose. Diese beinhalten die Behandlung der zugrunde liegenden Mechanismen, die ihre Bildung, genannt Atherogenese, und Entwicklung steuern. Ansätze in denen hierbei Nanogeräte zum Einsatz kommen, können in [58] und [125] gefunden werden. Diese Lösungen können klar auf andere Pathologien wie Diabetes ausgeweitet werden. Der Einsatz umfangreicher rechnerischer Ressourcen und theoretischer Modelle ermöglicht die Emulation des Verhaltens von Zellen, hauptsächlich Blutplättchen und weiße Blutkörperchen, und Nanopartikeln, überwiegend CD40L. Diese Zellen bewegen sich in der Mikrozirkulation und interagieren sowohl miteinander als auch mit den Endothelzellen der Blutgefäße, was zur Atherogenese führt. Durch den Einsatz spezifischer Rechenmethoden ist es möglich, die Mechanismen zur Entwicklung von Atheromen in der inneren Auskleidung der Arterien und deren anschließender Verhärtung zu simulieren. Atherome sind eine Ansammlung von Fett, Cholesterin und anderen Substanzen in den Arterien, die als Plaque bekannt sind und die Gefäße zusätzlich verengen. Eine weitere Entwicklung könnte die computergestützte Simulation des Prozesses der Arterienverengung sein, die einen wesentlichen Einfluss auf den Blutfluss haben kann. Letztendlich kann dies zum vollständigen Verschluss von Gefäßen führen, was abhängig von der Lokalisation des Atheroms, Krankheiten wie eine Verengung in den Koronararterien (Angina), Herzinfarkt, Schlaganfall und unzureichende Blutversorgung in den Extremitäten verursachen kann. Die computergestützte Simulation muss jedoch zuvor durch die Analyse der Ergebnisse einer Reihe von In-Vitro-/In-Vivo-Experimenten abgestimmt werden. Hierdurch kann die Simulation validiert und so robust gemacht werden, dass sie leicht durch eine begrenzte Anzahl von Parametern, die durch Standard-Laborexperimente extrahiert werden können, parametrisiert werden kann. [56]

Bildgebung. In dieser Arbeit liegt der Fokus im Bereich Diagnostik auf Krankheitserkennung und personalisierte Diagnostik. Eine weitere interessante Anwendung der Nanokommunikation besteht nach Felicetti et al. [56] noch in der Bildgebung. Die Visualisierung biologischer Parameter mithilfe von fluoreszierenden Molekülen, sogenannten *Fluorophoren*, als sendende und empfangende Nanogeräte bietet einen vielversprechenden Ansatz. Diese Moleküle können durch optische, elektrische, chemische oder biologische Energie angeregt werden. Dann kehren sie individuell nach einer zufälligen Zeit in den Grundzustand zurück. Insbesondere *Quantenpunkte* (QDs), winzige Licht emittierende Partikel im Nanometerbereich, werden als neue Klasse von Fluoreszenzsonden für die in vivo biomolekulare und zelluläre Bildgebung immer wichtiger. QDs bieten Vorteile wie größenveränderliche Lichtemission, verbesserte Signalhelligkeit und Resistenz gegen Fotobleichung. Die *Förster-Resonanzenergietransfer* (FRET)-Technik ermöglicht eine ultrasensitive und vielfältige Bildgebung von molekularen Zielen in lebenden Zellen und im Menschen. Darüber hinaus werden aptamerbasierte Lösungen vorgeschlagen, die als „chemische Antikörper“ dienen und hochspezifische und affinitätsstarke Bindungen an spezifische Ziele ermöglichen. Aptamere sind kurze einzelsträngige DNA- oder RNA-Moleküle, die eine hohe Affinität und Spezifität für bestimmte Zielmoleküle, wie Proteine, Enzyme oder kleine organische Moleküle, aufweisen. Zielgerichtete Bildgebung ist eine mögliche Anwendung von Aptameren und könnte die Genauigkeit der Bildgebung verbessern. [56]

3.2.1 NANOTECHNOLOGIEBASIERTE SENSOREN

Die Entwicklung von mikro- und nanotechnologiebasierten Sensoren hat bedeutende technologische Fortschritte ermöglicht und zu zahlreichen neuen Anwendungen im Bereich der Biomedizin geführt. Sensoren ermöglichen die Detektion und Quantifizierung verschiedener Substanzen mit hoher Sensitivität und Selektivität, die sie ideal für Anwendungen wie die Überwachung von Vitalparametern oder die Krankheitsdiagnose macht. In den letzten Jahren hat es signifikante Fortschritte bei der Entwicklung von Sensoren gegeben, um kritische Herausforderungen in diesen Bereichen anzugehen. In der Biomedizin ermöglichen diese Geräte beispielsweise die Echtzeitdetektion und Quantifizierung von biologischen Molekülen sowie die Entwicklung von Point-of-Care-Geräten zur schnellen Diagnose von Krankheiten. Point-of-Care-Geräte sind medizinische Testgeräte, die in der Nähe der Patient*innen eingesetzt werden, typischerweise in Praxen, Kliniken oder zu Hause. Trotz des signifikanten Fortschritts stehen jedoch noch Herausforderungen wie die Entwicklung von Sensoren mit erweitertem Anwendungsspektrum und die Integration mit anderen Technologien wie drahtloser Kommunikation und Automatisierung aus. [131]

Der Großteil der auf Nanotechnologie basierenden Sensoren ist allerdings weiterhin nur zum Einsatz in vitro oder am Körper geeignet. Die Sensoren werden nach ihrer Wirkweise und Funktion in Widerstandssensoren, piezoelektrische Sensoren, akustische Sensoren, optische Sensoren, bioinspirierte Sensoren, thermoelektrische Sensoren, elektrochemische Sensoren und Biosignalsensoren unterteilt. [131]

Im Folgenden werden die genannten Technologien kurz vorgestellt. Auch wenn sie derzeit nur *in vitro* oder als tragbare Geräte zum Einsatz kommen, hat die Nanotechnologie sie maßgeblich vorangebracht und mit weiteren Forschungsfortschritten ist eine *in vivo* Anwendung von einigen Techniken vorstellbar.

Die Widerstandsmessung ist eine Methode zur Messung physikalischer Parameter wie Druck, Kraft oder Temperatur durch die Erfassung von Änderungen des elektrischen Widerstands. Sie werden beispielsweise zur Temperaturüberwachung, Hautleitfähigkeitsmessung oder *Elektroenzephalografie* (EEG) verwendet. Eine Verlegung dieser Messungen von der Hautoberfläche ins Körperinnere zum Beispiel für Langzeitüberwachung wäre wünschenswert. [131]

Bei piezoelektrischen Sensoren erzeugt das Material eine elektrische Spannung als Reaktion auf eine Verformung. Diese Eigenschaft kann für Sensorik und Aktuatorik genutzt werden. Piezoelektronische Sensoren haben das Potenzial, in Nanorobotern für *in vivo* Anwendungen verwendet zu werden, da sie empfindlich auf mechanische Verformungen reagieren und somit zur Erfassung von Druck, Bewegung oder Biomolekülen in biologischen Umgebungen geeignet sind. Zum aktuellen Zeitpunkt steht eine klinische Anwendung in der Zukunft. [131]

Akustische Sensoren dienen zur Erkennung, Analyse und Messung von Schallwellen oder akustischen Signalen, also mechanischen Wellen. Nanodrahtbasierte akustische Sensoren könnten zukünftig in tragbaren Spracherkennungsgeräten, Cochlea-Implantaten und Mensch-Maschine-Schnittstellen eingesetzt werden. [131]

Optische Sensoren erfassen und messen Licht oder andere Formen elektromagnetischer Strahlung. Sie finden Einsatz in der Blutoximetrie zum Beispiel in Smartwatches, sowie in der Blutzuckermessung durch die Haut. *In vitro* werden außerdem Biolumineszenz- und Fluoreszenzmessungen durchgeführt mit denen Zellen und Gewebe untersucht werden. Eine Übertragung zu *in vivo* Anwendungen der Messungen ist hier denkbar. [131]

Bioinspirierten Sensoren ahmen oft die Struktur oder die Funktionsweise biologischer Systeme nach. Tovar et al. [131] berichten beispielsweise von bioinspirierten Käfigstrukturen, um die Detektion von beweglichen Bakterien zu verbessern. Weiterhin gab es besonders in Bezug auf hautinspirierte Geräte, bedeutende Fortschritte bei künstlichen Mechanorezeptoren zur taktilen Verbesserung und Integration.

Fortschritte in der thermoelektrischen Sensortechnik umfassen Material- und Geräteentwicklungen für tragbare Technologien sowie die Nutzung von Nanotechnologie für verbesserte Sensoren zur Temperaturmessung. Thermoelektrische Generatoren finden Anwendung in der Überwachung von Vitalfunktionen und Bewegungen des Körpers, während flexible Geräte Körperwärme in Energie umwandeln können [141], was ein breites Anwendungsspektrum in verschiedenen Industriezweigen ermöglicht. Abbildung 3.7 A zeigt einen solchen tragbaren thermoelektrischen Sensor [141]. Außer in größeren implantierbaren Geräten wie Herzschrittmachern oder Insulinpumpen, zur Überwachung von potenziellen Gewebeschäden oder Entzündungen, finden sie aktuell nur körpernahe Verwendung.

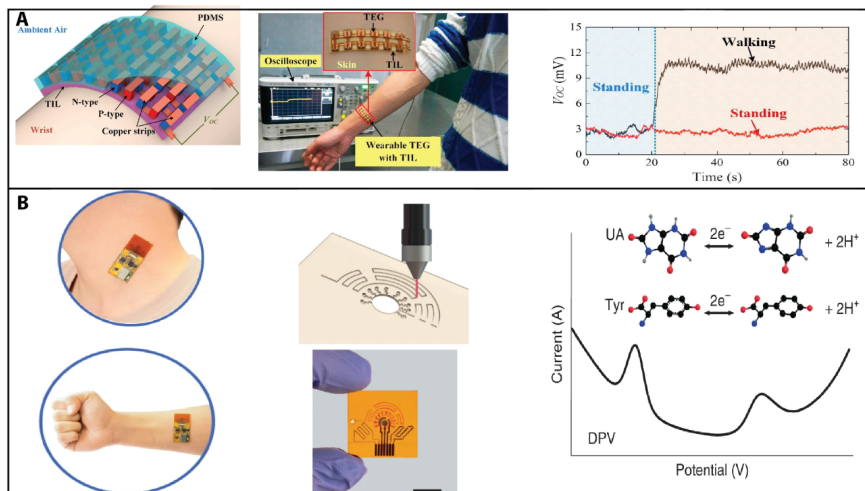


ABBILDUNG 3.7 – Thermoelektrische Sensoren und elektrochemische Sensoren. (A) Tragbare thermoelektrische Generatoren (TEGs) versorgen elektronische Geräte oder Sensoren durch die Nutzung von Körperwärme des Menschen selbst mit Energie. (B) Tragbarer Sensor zur sensitiven Detektion von Harnsäure und Tyrosin im Schweiß. [131]

Für tragbare Anwendungen wurden elektrochemische Sensoren unter Verwendung von Mikrofluidik und Nanotechnologie entwickelt, um verschiedene physiologische Parameter wie Glukose, Laktat und pH-Wert in Echtzeit sowie Blei und Cadmium zum Beispiel aus einem Schweißmuster zu überwachen. Diese Sensoren sind nicht invasiv und angenehm zu tragen, und einige können Daten drahtlos an ein Smartphone oder einen Cloud-Server übertragen, wie von [64] diskutiert. Durch die Kombination von Mikrofluidik und lasergravierten Herstellungsmethoden entwickelten Yang et al. [147] beispielsweise einen tragbaren Sensor zur sensitiven Detektion von Harnsäure und Tyrosin im Schweiß (siehe Abbildung 3.7 B). Bei kontinuierlichen Glukoseüberwachungssystemen werden elektrochemische Sensoren außerdem zur Messung der Glukosekonzentration direkt unter der Haut (subkutan) eingesetzt. Ein Ausbau dieser Technologie kann demnach geeignet sein für in vivo Detektion von Biomarkern, Neurotransmittern und Überwachung von Vergiftungen oder die Überwachung der Arzneimittelkonzentrationen während der Therapie. [131]

Biosignale sind kontinuierlich messbare Signale in lebenden Organismen, wie ein schlagendes Herz oder sich zusammenziehende Muskeln. Nanotechnologie hat signifikante Fortschritte in weichen und trockenen Elektroden für tragbare Elektronik ermöglicht, die Biosignale wie EEG, EKG und EMG aufzeichnen. Neue Geräte für die Heimschlafüberwachung, die miniaturisierte Elektronik integrieren, sind ebenfalls auf dem Vormarsch. Tragbare Geräte, wie Smartwatches zur kontinuierlichen Überwachung von Biosignalen werden immer beliebter und können hochwertige Biosignale über Wochen und Monate hinweg sammeln. Fortschritte in der Nanotechnologie haben die Entwicklung von tragbaren Systemen ermöglicht, die neben den genannten Biosignalen die Sauerstoff-

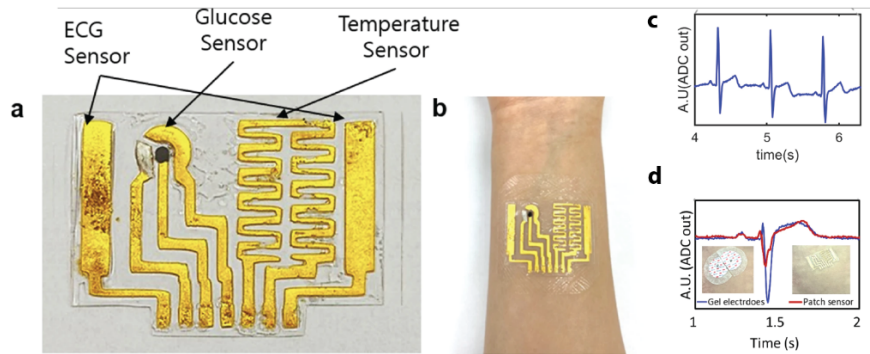


ABBILDUNG 3.8 – (a, b) Flexible und dehnbare Sensorplattformen für Biosignale zur Glukosemessung, Elektrokardiogramm und Körpertemperatur. (c) Aufgezeichnete EKG-Signale unter Verwendung des vorgeschlagenen EKG-Sensors und vergrößerte Ansicht, die deutlich PQRST-Wellenformen zeigt. (d) EKG-Signal, das von dem auf der Brust eines menschlichen Probanden angebrachten Patch-Sensor gemessen wurde, im Vergleich zum Signal von konventionellen Gelelektroden. [81]

sättigung und Bewegung überwachen können. Kim et al. [81] berichteten über einen Mikrofabrikationsprozess für flexible und dehnbare Sensorplattformen für Biosignale. Die Machbarkeit der Methode wurde bei der Erfassung elektrochemischer (Glukose), elektrischer (Elektrokardiogramm), mechanischer (Dehnung) und thermischer (Körpertemperatur) Modalitäten demonstriert [81]. Abbildung 3.8 zeigt den Patch-Sensor und seine Anbringung auf der Haut. Auf ähnlicher Basis entwickelten Krishnan et al. [85] ein drahtloses, batterieloses epidermales elektronisches Gerät für die kontinuierliche thermische Charakterisierung der Haut. Dies ist in der Lage, Hautfeuchtigkeit und -verletzungen zu messen, ohne die natürlichen täglichen Aktivitäten zu beeinträchtigen [85]. Biosignalsensoren finden demnach bereits on-body Anwendung, und könnten durch Weiterentwicklungen im Körper zur Überwachung und Krankheitserkennung eingesetzt werden. [131]

Neben diesen Sensortechnologien, die noch den Übertrag in den lebenden Organismus anstreben, stellen Tovar et al. [131] einige Sensoren vor, die bereits beispielhafte Anwendung im Körper finden können. Diese sind *Feld-Effekt-Transistor* (FET)-Biosensoren, elektromagnetische Wellen und kapazitive Sensoren.

FET-Biosensoren sind eine Art von Biosensoren, die einen FET als Transducer verwenden, um die biologischen Signale, die durch die Wechselwirkung eines biologischen Moleküls mit seinem Liganden erzeugt werden, in ein elektrisches Signal umzuwandeln. Aufgrund ihrer kleinen Größe und Vielseitigkeit bei der Messung von Zielmolekülen wie Proteinen, DNA und Zellen sind sie prädestiniert für den Einsatz *in vivo*. Sie könnten für die Überwachung von Biomarkern im Blut, die Detektion von Krankheitserregern oder Toxinen, die Überwachung von medikamenteninduzierten Effekten und die Echtzeitüberwachung physiologischer Parameter eingesetzt werden. Liu et al. [94] entwickelten einen solchen Biosensor zur *in vivo* Überwachung von Dopamin im Ge-

hirn. In Tierexperimenten an Fischgehirnen konnten sie die Funktionsweise erfolgreich belegen [94]. Viele andere derzeit in vitro eingesetzte FET-Biosensoren haben ähnliches Potenzial für die in vivo Anwendung.

Im biomedizinischen Bereich bieten Millimeterwellen, Mikrowellen und Terahertzwellen nichtinvasive und präzise Methoden für Bildgebung, Diagnostik und Überwachung. Millimeterwellen, im Bereich von 30 bis 300 Gigahertz (GHz), werden für die Bildgebung von Hautläsionen, die Früherkennung von Brustkrebs und die nichtinvasive Glukoseüberwachung eingesetzt. [131]

Während diese Anwendungen außerhalb des Körpers stattfinden, ist die Terahertztechnologie unter den elektrobasierten Nanogeräten, die im Körper agieren sollen, das diskutierte Mittel der Wahl [180].

Kapazitive Sensoren erfassen Objekte berührungslos, indem sie kleinste Änderungen im elektrischen Feld erkennen. In vivo finden sie derzeit Einsatz in implantierbaren medizinischen Geräten wie Herzschrittmachern, bei der intrakraniellen Drucküberwachung und bei der kontinuierlichen subkutanen Blutzuckermessung. Die eingesetzten Geräte sind hierbei allerdings nicht nanogroß. [131]

3.2.2 GESUNDHEITSÜBERWACHUNG

Dass die Gesundheitsüberwachung besonders über längere Zeiträume und/oder in Echtzeit ein essenzielles Thema ist, wurde in vielen vorherigen Abschnitten deutlich. Eine Motivation ist hierfür beispielsweise die Überwachung bei Personen mit chronischen Krankheiten. Oftmals sind hier engmaschige Kontrollen notwendig, um zum Beispiel Medikamente tagesaktuell einzustellen oder Verschlechterungen im Allgemeinzustand frühzeitig wahrzunehmen. Eine kontinuierliche Überwachung, z. B. durch tägliche Praxisbesuche sind dabei keine Lösung. Daher ist es wünschenswert, den menschlichen Körper ohne die Notwendigkeit häufiger Untersuchungen im Krankenhaus oder in der Klinik möglichst kontinuierlich zu überwachen. Es sollten deshalb Teile der Überwachung und Betreuung an automatisierte Systeme wie tragbare Geräte, Implantate und Nanogeräte ausgelagert werden, um die Belastung für das Gesundheitssystem sowie die Patient*innen zu reduzieren. Die Vision von Nanonetzwerken besteht hier darin, dass Nanogeräte den Körper durchstreifen, Messungen an den erforderlichen Stellen durchführen und die gesammelten Daten nach außen senden.

Diabetes ist die chronische Krankheit, die als Paradebeispiel für die Notwendigkeit von kontinuierlicher Überwachung dient. Der Bereich des kontinuierlichen Monitorings mit Glukoseüberwachungssystemen ist mit Abstand am besten erforscht. Viele Jahre war die intermittierende *selbstüberwachte Blutzuckermessungen* (SMBG) der Goldstandard um situationsabhängige Therapieentscheidungen zu treffen. Dennoch bestehen hier bedeutende Barrieren für ihre Verwendung, wie Unannehmlichkeiten und das Fehlen zeitnaher und regelmäßiger Rückmeldungen. Die *kontinuierliche Glukoseüberwachung* (CGM) ist zunehmend zuverlässiger geworden und hat sich in Bezug auf die Verbesserung des A1C-Werts, die Reduzierung von Hypoglykämien und die Verbes-

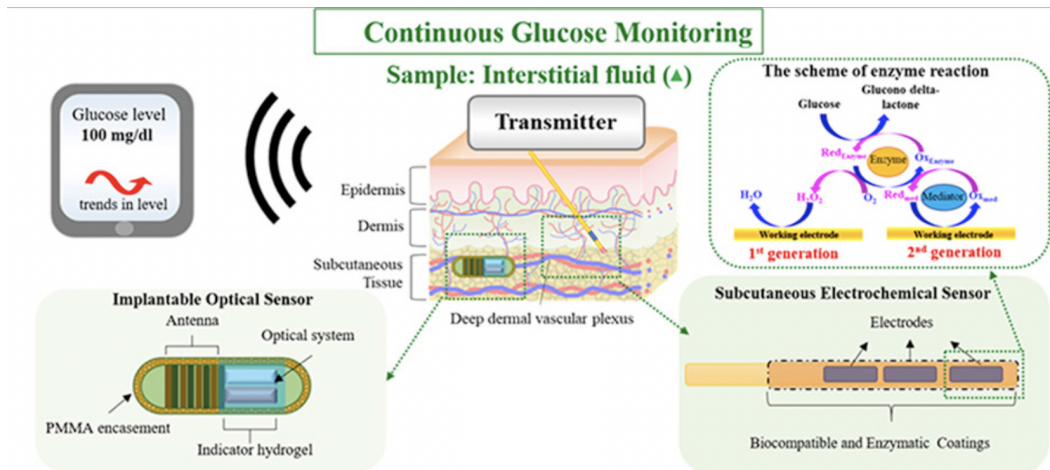


ABBILDUNG 3.9 – Allgemeine Anordnung eines subkutan implantierten, minimalinvasiven Glukosesensors zur kontinuierlichen Glukoseüberwachung, die derzeit auf dem Markt sind. [90]

serung des Zeitraums im Zielglukosebereich als wirksam erwiesen. Systeme, die den Patient*innen sofortiges Feedback geben, und Entscheidungsunterstützungstools für Patient*innen und Anbietende haben im Vergleich zu routinemäßigen SMBG allein überlegene Ergebnisse gezeigt. Alternative Marker für die Glukosekontrolle können ergänzende Informationen zur Glukosekontrolle und zum Langzeitverlauf liefern. Es wird kontinuierlich an einem voll funktionsfähigen künstlichen Pankreas gearbeitet, bei dem CGM eine entscheidende Rolle spielen wird. [187]

Auch Nanogeräte könnten bei der gezielten, situationsabhängigen Insulingabe zum Einsatz kommen. Hierzu wäre eine Kopplung der Messergebnisse mit der Freisetzung von Insulin, das in Nanogeräten gespeichert sein könnte notwendig.

In Abschnitt 3.2.1 wurden mehrfach Technologien erwähnt, die im Glukosemonitoring eingesetzt werden. Teilweise wurden diese bereits maßgeblich durch Nanotechnologien verbessert. Generell sind aber selbst die kleinsten CGM Systeme weiterhin Sensoren, die entweder subkutane Implantate, oder tragbare Sensoren die auf der Haut aufgesetzt sind. Tragbare Sensoren enthalten eine Nadel die eingestochen wird und subkutane Messungen durchführt. Die allgemeine Anordnung modernster CGM Sensoren ist in Abbildung 3.9 gezeigt. Dabei können die Sensoren optische oder elektrochemische Messungen durchführen.

Während bei Diabetes das Stoffwechselsystem betroffen ist, gibt es noch andere Systeme, die von einer kontinuierlichen Überwachung profitieren können. So zum Beispiel das Herz-Kreislauf-System. Die Überwachung des Blutflusses gehört zu den grundlegenden Praktiken der modernen Medizin. Das Blut transportiert lebenswichtige Flüssigkeiten und durchströmt alle Organe, versorgt sie mit Sauerstoff und Nährstoffen, entfernt Abfallprodukte und reguliert die Temperatur. Der Blutkreislauf kann als ein ganzheitliches, alle Organe verbindendes Organ betrachtet werden. Störungen anderer Organe spiegeln

sich im Blutfluss wider, wodurch er zu einem bedeutsamen Gesundheitsbiomarker für verschiedene Krankheiten wird, insbesondere für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. In Amerika und in Deutschland sind Krankheiten des Kreislaufsystems Todesursache Nummer eins. In Deutschland sind 2022 knapp 360.000 Personen daran gestorben [190]. Das entspricht bei 1,07 Millionen Todesfällen rund 33,5 Prozent.

Anhaltend erhöhter Blutdruck, medizinisch Hypertonie, ist ein Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, da das Herz und Arterien stark belastet werden können. Ge paart mit einem hohen Cholesterinspiegel, der bei 35 Millionen Amerikaner*innen hoch genug ist, um sie einem Risiko für Herzkrankheiten auszusetzen, wird die Gefahr noch größer [188]. Hypertonie und erhöhte Cholesterinspiegel sind mit Lebensstilveränderungen und wenn nötig Medikamenten gut behandelbar [179]. Dennoch könnte eine kontinuierliche Überwachung der Risikoparameter im Körper der betroffenen Personen erhebliches Potenzial mit sich bringen bessere Behandlungspläne zu schaffen und auf Verschlechterungen im System rechtzeitiger zu reagieren. Hier könnten Nanogeräte einen großen Nutzen mit sich bringen.

Kireev et al. [82] postulieren ebenfalls, dass eine proaktive und kontinuierliche Überwachung des Blutdrucks lebensrettend sein kann. Medizinische Fachkräfte verlassen sich derzeit auf traditionelle Blutdruckmanschetten, die jedoch keine kontinuierliche Überwachung ermöglichen, insbesondere in täglichen, ambulanten und nächtlichen Einstellungen, aufgrund ihrer Größe und des Unbehagens durch die Manschettendruckmessung. Daher ist die direkte Erfassung des Blutdrucks in kontinuierlicher Weise eine technologische Herausforderung. Eine vielversprechende Lösung stellt die Verwendung von selbsthaftenden, niederimpedanten *Grafen-Elektroniktattoos* (GETs) dar, die eine kontinuierliche Blutdruckmessung ermöglichen und nicht von Bewegungen oder der Platzierung der Elektroden beeinträchtigt werden. Die Methode nennt sich *Z-Blood Pressure* (Z-BP) bei der die GETs auf die Haut des Handgelenks platziert werden, um die Änderungen der arteriellen Impedanz zu erfassen, die mit den pulsatilen Blutvolumenschwankungen in den Arterien korreliert sind. Diese Impedanzänderungen werden verwendet, um den Blutdruck der Patient*innen zu bestimmen, wobei die Messung mehrerer Punkte entlang der Arterien für eine genauere Erfassung erfolgt. Abbildung 3.10 zeigt die Anbringung der GETs an das Handgelenk und die Messmethode. Die GETs ermöglichen eine kontinuierliche Messung über einen Zeitraum von mehr als fünf Stunden und erreichen dabei eine hohe Genauigkeit. [82]

Es wurden beispielhaft zwei Anwendungen für kontinuierliche Gesundheitsüberwachung gezeigt. Auf einer abstrakteren Ebene können noch viel mehr medizinische Fragestellungen gelöst werden. Die große Vision, die 2014 Google X [176] aufgriff ist die Entwicklung von Nanopartikeln, die dazu in der Lage sind, durch den menschlichen Blutkreislauf zu schwimmen und dabei Krankheiten wie Krebs und andere Erkrankungen zu identifizieren. Google X spricht dabei von Nanopartikeln, diese sind aber in Wirklichkeit winzige Partikel aus Materialien wie Metallen oder organischen Substanzen und zu simpel um für das von Google X visualisierte Szenario eingesetzt zu werden. Deshalb wird in der folgenden Beschreibung der Begriff durch den passende-

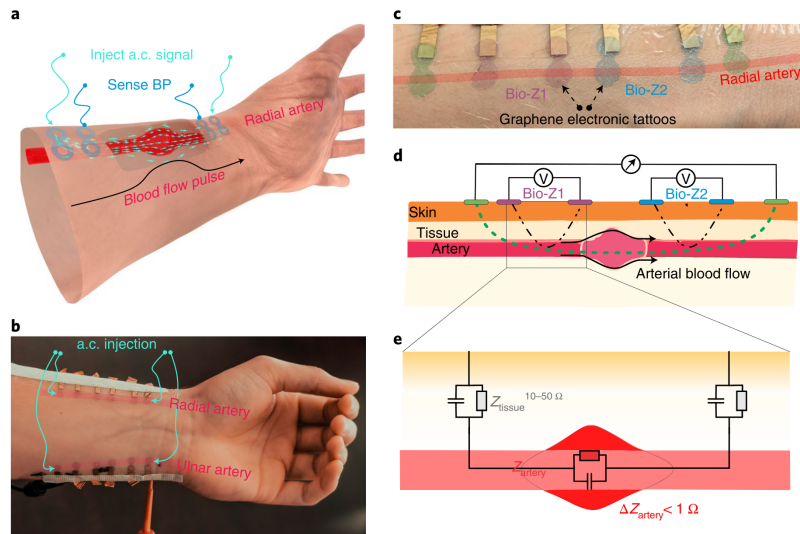


ABBILDUNG 3.10 – (a) Schematische Darstellung der GETs, die auf das Handgelenk über der Radialarterie platziert sind, mit zwei äußeren Tattoos für die Wechselstrominjektion und zwei inneren Tattoos zur Messung von Spannungsänderungen. (b) Fotografie von zwölf GETs. Die Arterien sind pinkfarben dargestellt, um sie sichtbar zu machen. Ihre Positionen wurden mit einer Ultraschallvaskulären Doppler-Sonde verfolgt. (c) Nahaufnahme von sechs GETs an der Radialarterie. Die injizierenden GETs sind grün dargestellt, das Bio-Z1-Paar in Violett und das Bio-Z2-Paar in Blau, da das Graphen fast unsichtbar ist. (d) Querschnitt der sechs GETs, wobei grüne Linien das eingespritzte Wechselstromsignal und graue Linien die Spannungserfassung darstellen. (e) Nahaufnahme eines Paares von SensorGETs und des vereinfachten äquivalenten elektrischen Schaltkreises der Schnittstelle. [82]

ren „Nanostrukturen“ ersetzt. Die Grundidee des Google X Projekts zu Nanomedizin war die Nutzung einer großen Anzahl von magnetischen Nanostrukturen, die in den Blutkreislauf injiziert werden und gezielt an bestimmte Moleküle im Körper binden können.

Diese Nanostrukturen sollten dazu verwendet werden, sich an verdächtige Proteine, Zucker oder andere Moleküle zu binden, die auf das Vorhandensein einer Krankheit hinweisen könnten. Sobald sie an solche Zielmoleküle gebunden sind, könnten die Nanostrukturen Informationen über den Gesundheitszustand des Trägers sammeln und diese an ein tragbares Armband übertragen, das magnetisch aktiv ist. Auf diese Weise könnten Patient*innen kontinuierlich überwacht und frühzeitig auf potenzielle Gesundheitsprobleme aufmerksam gemacht werden. Ein wichtiger Aspekt der Technologie, der jedoch noch nicht vollständig ausgearbeitet war, betraf das Vehikel für die Nanostrukturen. Während theoretisch denkbar wäre, die Nanostrukturen direkt in den Blutkreislauf zu injizieren, hatte Google X die Vision, eine Pille zu entwickeln, die nach der Einnahme im Körper zerfällt und die Partikel gezielt an den Darm abgibt. Dieser Ansatz könnte eine sauberere und genauere Platzierung der Nanostrukturen im Körper

ermöglichen. Trotz des vielversprechenden Potenzials dieser Technologie blieben jedoch Bedenken hinsichtlich ihrer Sicherheit und Wirksamkeit bestehen. Insbesondere die Frage, wie die Nanostrukturen im Körper zirkulieren und wie sie nach ihrem Einsatz aus dem Körper entfernt werden können, sind wesentliche Herausforderungen, die nicht gelöst wurden. Darüber hinaus müssten die Entwickler*innen sicherstellen, dass die Nanostrukturen keine Nebenwirkungen haben und nicht an unerwünschten Stellen im Körper akkumulieren, was potenziell schädlich sein könnte. Trotz dieser Herausforderungen deutete die Forschung von Google X auf eine vielversprechende Zukunft für die medizinische Diagnose und Überwachung hin. [176]

Trotz ausgiebiger Recherche gibt es keinerlei Zeichen dafür, dass Google X einen Teil dieser Pläne realisieren konnte. Hingegen stellt diese Arbeit in Kapitel 6 einen ganzheitlichen und universellen Ansatz vor, der genau solch ein visualisiertes Monitoring am Beispiel der Lokalisierung von Krankheiten greifbar macht. Dieser Ansatz wird erweiterbar auf andere Szenarien sein, wie die generelle Erkennung von Krankheitsmarkern, die ebenfalls in diesem Kapitel gezeigt werden.

3.3 BEHANDLUNG VON KRANKHEITEN

Die Diagnose und frühzeitige Erkennung von Krankheiten ist von großer Wichtigkeit, wie der vorherige Abschnitt aufgezeigt hat. Der zweite große Bereich der Nanomedizin Anwendungen ist die Behandlung von Erkrankungen. Abbildung 3.6 zeigt die Übersicht der Anwendungen nach Felicetti et al. [56]. Der Fokus bei den Behandlungen liegt vor allem bei der Bekämpfung von Tumoren wie Abschnitt 2.2.2 belegt. Weitere Anwendungen umfassen die Auslösung des Immunsystems, nicht nur für Tumore, sondern auch für andere lokalisierte Krankheiten (z. B. Entzündungen), Gewebezüchtung in der regenerativen Medizin, Nanochirurgie [56] und die gezielte Medikamentenabgabe, die im Folgenden vorgestellt werden.

Immunsystemunterstützung. Neben der gezielten Medikamentenabgabe wird als Anwendungsgebiet der Behandlungen untersucht die Immunreaktion zu verstärken oder zu hemmen. Das Immunsystem besteht aus verschiedenen Zelltypen, die spezifische Aufgaben ausführen, um Krankheitserreger zu bekämpfen. Mechanismen wie die Aktivierung der humoralen Antwort durch T-Lymphozyten oder die Hemmung der Immunantwort durch die Freisetzung von Molekülen, die die Aktivitäten des Immunsystems reduzieren, werden analysiert. Künstliche Nanogeräte könnten eingesetzt werden, um die Freisetzung spezifischer Signalmoleküle zu steuern oder Antagonisten freizusetzen, die die Immunantwort beeinflussen. Diese Forschung könnte die Entwicklung von Therapien zur gezielten Bekämpfung von Krankheitserregern oder Tumorzellen vorantreiben. Abbildung 2.7 zeigt ein Beispiel eines solchen DNA-Nanogeräte-Impfstoffes, der in Abschnitt 2.2.2 bereits ausführlich vorgestellt wurde. [56]

Tissue Engineering. Auch im Tissue Engineering sollen Nanotechnologien zum Einsatz kommen. Ziel ist es Technologien zu entwickeln, die zur Konstruktion von Organen führen können. Dies könnte angesichts des aktuellen Mangels an Organen alternative Behandlungsmöglichkeiten für Patient*innen mit Organ- und Gewebeschäden hervorbringen. So zielt zum Beispiel die 3D-Bioprinting-Technologie darauf ab, funktionale 3D-Gewebe oder Organe in situ für In-Vivo-Anwendungen zu entwerfen und herzustellen [70]. Eine vielversprechende Anwendung in diesem Bereich ist die Verwendung von Nanogeräten, die in solche künstlich hergestellten Organe eingebettet sind, um „intelligente Organe“ zu erzeugen, die Krankheiten erkennen können. Besonders interessant ist die minimale invasive Anwendung zur Detektion biologischer Funktionen in Zellen, Geweben und Organen durch die Überwachung des Verhaltens von Calciumionen. Die Forschung konzentriert sich auf die Kommunikation zwischen Nanogeräten, die mittels Calciumionen mit Geweben innerhalb von Organen interagieren könnten. Es wurden Analysen zu den Auswirkungen von Gewebedeformationen auf die Ausbreitung von Calciumionen durchgeführt, wobei die molekulare Kommunikation zwischen verschiedenen Nanogeräten in einem Netzwerk zur Informationssammlung über den aktuellen Zustand des Gewebes genutzt wird. Das Tissue Engineering kann eine entscheidende Rolle in der regenerativen Medizin, insbesondere bei der Ersetzung von geschädigten Geweben und Organen durch rekrutierte oder transplantierte Zellen direkt an der Schadensstelle spielen. [56]

Nanochirurgie. Der letzte vielversprechende Anwendungsbereich nach Felicetti et al. [56] sind Nanochirurgieeingriffe die von innen heraus im Körper durchgeführt werden sollen. Hierfür wurde eine Gruppe koordinierter Nanomaschinen, ausgestattet mit spezifischen Aktuatoren und Instrumenten konzipiert. Diese Nanomaschinen können von außen über kompatible Schnittstellen unter Aufsicht eines menschlichen Chirurgen gesteuert werden und wirken als halbautonomes Vor-Ort-System zur Korrektur von Läsionen durch Nanomanipulation [62]. Auf diese Weise können hochpräzise intrazelluläre Operationen durchgeführt werden, die durch direkte menschliche Manipulation unmöglich sind. Diese Geräte könnten Interventionen wie die Entfernung von mikrovaskulären Verstopfungen, nichtinvasive Gewebe- und Organtransplantationen, Reparaturen von beschädigten extrazellulären und intrazellulären Strukturen sowie den Austausch von Chromosomen innerhalb menschlicher Zellen realisieren. [56]

Targeted Drug Delivery. Die gezielte Medikamentenabgabe hat großes Potenzial die Grundlage für moderne medizinische Therapien zu sein. Ihr Hauptziel ist es, eine lokalisierte Medikamentenabgabe nur dort zu ermöglichen, wo die Medikation benötigt wird, um andere gesunde Körperteile zu schonen. Durch die sehr kleine Größe der Medikamententrägerpartikel im Nanometerbereich können sich diese in den Blutkreislauf und über die vaskulären und interstitiellen Barrieren verteilen. In der Fachliteratur wird zwischen Drug Delivery mit passivem und aktivem Transport von Molekülen unterschieden. Bei passivem Transport ist der beliebteste Ansatz die Partikeldiffusion, mit oder ohne Drift (siehe [93, 95]). Bei aktivem Transport sind die Hauptalternativen

solche, die auf Bakterien oder molekularen Motoren basieren (siehe [98]). Es ist hier wesentlich, die Verteilung der Partikel im Laufe der Zeit korrekt zu bestimmen, um eine effiziente und gezielte Abgabe zu entwerfen. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Ansätze entwickelt, von statistischen bis hin zu analytischen Modellen. [56]

Die Autorin hat in [5] mit der Entwicklung des Blutkreislaufsimulators für Nanoroboter namens *BloodVoyagerS* (BVS) eine große Lücke der bestehenden Simulationstechniken schließen können (siehe Abschnitt 2.5). Dies ist ein viel genutzter und zitierter Beitrag, der die Simulation von Nanogeräten im menschlichen Körper vorangebracht hat. In Kapitel 4 wird eine medizinische ganzheitliche Simulationsarchitektur für Nanonetzwerke im menschlichen Körper basierend auf BVS vorgestellt, um unter anderem die gezielte Medikamentenabgabe zu simulieren.

Bei den Drug Delivery Systemen gibt es zahlreiche vielversprechende Kandidaten. Aufgrund der Fülle und Relevanz der Techniken werden diese im folgenden Abschnitt 3.3.1 ausführlich vorgestellt.

3.3.1 TARGETED DRUG DELIVERY

Dieser Abschnitt widmet sich der für diese Arbeit relevantesten Behandlungsmethode, der gezielten Medikamentengabe. Vor mehr als einem Jahrhundert schlug Paul Ehrlich die Idee vor, dass ein Medikament als „magische Kugel“ wirken sollte, die selektiv erkrankte Zellen eliminiert, ohne die umliegenden normalen Zellen zu schädigen. Seitdem wurde die gezielte Abgabe von Medikamenten kontinuierlich erforscht. Ein Hauptproblem bleiben jedoch die toxischen Auswirkungen selbst von zielgerichteten Medikamenten auf gesundes Gewebe. Besonders häufig tritt dieses Phänomen bei der Chemotherapie auf. Hier wird die Krebserkrankung mit toxischen und chemischen Arzneistoffen bekämpft, die besonders auf Krebszellen, aber auch auf gesunde Zellen schädlich wirken. Deshalb bleibt die Herausforderung die selektive Abgabe von Medikamenten an spezifische erkrankte Zellen oder Gewebe zu ermöglichen. Idealerweise sollten die Trägersysteme und Medikamente für zielgerichtete Medikamentenabgabesysteme so aufgebaut sein, dass die Träger das gewünschte Medikament präzise ausliefern. Nach Jamshed et al. [74] umfassen aktuelle Systeme zur zielgerichteten Medikamentenabgabe vor allem simplere Medikamententräger wie zum Beispiel Nanopartikel oder Liposome. Abbildung 3.11 zeigt solche Strukturen. Liposome sind winzige, fettbasierte kugelförmige Strukturen, die Medikamente einschließen können. Sie werden allgemein Vesikel genannt. Nanopartikel sind ebenfalls kleine Medikamententräger, die aus verschiedenen Substanzen bestehen können. In Abbildung 3.11 sind sie ebenfalls lipidbasiert. [74]

Felicetti et al. [56] unterscheiden komplexere Konstrukte für die gezielte Medikamentenabgabe und unterscheiden virusbasierte und bakterienbasierte, antikörperbasierte, QD und FRET-basierte Techniken, sowie Nanoroboter. Im Folgenden werden die Systeme nach Felicetti et al. [56] vorgestellt.

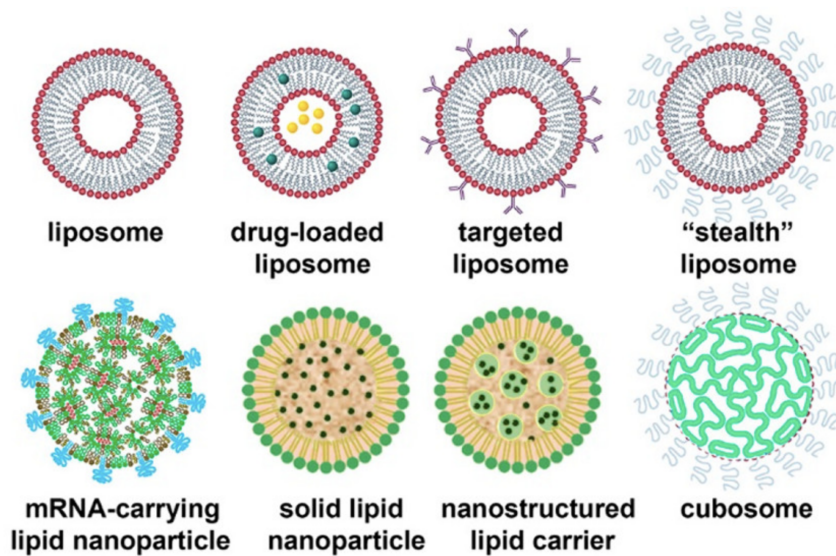


ABBILDUNG 3.11 – Schematische Darstellung von oben: Liposome sind winzige kugelförmige Strukturen, die Medikamente einschließen oder durch äußere Modifikationen gezielt bestimmte Zellen adressieren können. Dazu zählen auch sogenannte „Tarnkappen-Liposomen“, die vor der Erkennung durch das Immunsystem geschützt sind. Unten: Verschiedene lipidbasierte Nanopartikelträger für Nukleinsäuren. Und rechts unten: Kubosome, besonders stabile Lipidnanopartikel. [126]

Bei der virusbasierten Technik dienen Viruspartikel als Informationsträger für molekulare Kommunikation. Die organischen Partikel bestehen aus einer nukleären Nutzlast (DNA oder RNA), einer Proteinhülle, die die Information schützt, und einer Lipidhülle, die die Proteinhülle umgibt. Es ist möglich, nukleinsäurebasierte Nachrichten zwischen Nanogeräten in biologischen Umgebungen auszutauschen. Die Proteinhülle, die die Nutzlast schützt, kann als Kopfteil eines Informationspakets betrachtet werden. Sie implementiert einen Liganden, der mit den relevanten Rezeptoren auf der Oberfläche der Zielzellen kompatibel ist. Die Verwendung von Viren ermöglicht es, komplexe Netzwerke zu entwerfen, in denen die freigesetzten Nachrichten nur von den gewünschten Knoten empfangen werden, und das in beliebige Richtungen. Die viralen Vektoren können daher verwendet werden, um künstliche Nutzlasten (z. B. DNA-Plasmide) in die Zielzellen zu liefern und so eine effektive Behandlung verschiedener Krankheiten zu realisieren. Sie ermöglichen die Verpackung von Medikamenten und verhindern so Medikamentenabbau und verfrühte -interaktion mit der biologischen Umgebung. Außerdem können sie die Medikamentenaufnahme in das gewünschte Gewebe verbessern. [56]

Bakterien eignen sich besonders gut für die Krebserkennung und -behandlung. Dazu gehören die Detektion zirkulierender Tumorzellen im Blutkreislauf, die Injektion genetisch veränderter Bakterien in den Tumor, die Echtzeitüberwachung der Tumorentwicklung sowie des Bakterientranskriptoms, Proteoms und der Konzentration in der Zeit und in den Körperorganen und die Bekämpfung von Entzündungen aufgrund

der Behandlung. Die Verwendung von Bakterien zur Bekämpfung von Krebs wurde bereits experimentell erfolgreich belegt [118]. Es ist bekannt, dass Bakterien hochselektiv und lokalisiert innerhalb von Tumoren sind, da ein sauerstoffarmes Milieu ideal für ihr Wachstum ist [136]. In Experimenten wurde gezeigt, dass Bakterien eine bemerkenswerte Tumorregression herbeiführen können [144]. Hierbei entstanden allerdings unerwünschte Nebenwirkungen, sodass der Ansatz teilweise umstritten ist. Eine weitere Forschungsrichtung zielt darauf ab, bakterienbasierte Nanogeräte zu entwickeln, die diagnostische Tests, sensible Operationen und Krebstherapien durchführen können. Ein offenes Problem im Zusammenhang mit der Verwendung von Bakterien ist die Effektivität ihrer Kommunikation, insbesondere wenn übermittelte Nachrichten ihre Operationen steuern müssen. Eine Technik, die die Informationsübermittlung in bakteriellen Nanonetzen verbessern kann, ist die Konjugation. Sie besteht darin, eine physische Verbindung zwischen Bakterien herzustellen, um DNA-Moleküle zu übertragen. [56]

Das Konzept der *antikörperbasierten Wirkstoffabgabesysteme* (ADDS) basiert auf den menschlichen Autoimmunmechanismen und ermöglicht eine gezielte Therapie und Zerstörung krankhafter Zellen. Künstlich entwickelte Antikörper werden vorgeschlagen, um ähnlich wie natürliche Antikörper zu wirken, jedoch ohne Nebenwirkungen auf gesunde Zellen zu haben. Ein anderer Ansatz ist die Erweiterung des *Partikulären Wirkstoffabgabesystems* (PDDS), um die molekulare Übertragung bei ADDS zu analysieren und zu modellieren. Durch die Berücksichtigung der Form der Antikörpermoleküle können genaue pharmakokinetische und pharmakodynamische Modelle für antikörperbasierte Therapien erstellt werden. Neben gezielten Wirkstoffabgabesystemen können stimulierte Wirkstoffabgabesysteme implementiert werden, die Aptamere verwenden. Diese Systeme können die Wirksamkeit von Therapien verbessern und Nebenwirkungen reduzieren, indem sie bei Erkennung bestimmter Reize Medikamente direkt an die spezifische Krankheitsstelle freisetzen. [56]

Besondere Arten von fluoreszierenden Molekülen werden als Aktuatoren in der *photodynamischen Therapie* (PDT) von Krebs eingesetzt. Insbesondere bei PDT, die auf Quantenpunkten basiert, überträgt ein angeregter Punkt seine optische Energie auf einen konjugierten photosensibilisierenden Wirkstoff, der daraufhin ein reaktives Singulett-Sauerstoff über Energietransfer synthetisiert. Reaktiver Singulett-Sauerstoff ist eine hochreaktive Form von Sauerstoff, die durch die Anregung von molekularem Sauerstoff in den Singulettzustand entsteht. In diesem Zustand besitzt der Sauerstoff zwei ungepaarte Elektronen, was ihn äußerst reaktiv macht und zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies führen kann. Diese reaktiven Spezies können Zellstrukturen schädigen. Durch eine gezielte Anregung von Quantenpunkten ist es möglich, reaktiven Sauerstoff in der Nähe von Krebszellen zu erzeugen und so den apoptotischen Prozess auszulösen, der diese Zellen zum Tod führt. Auf diese Weise kann ein Netzwerk aus molekularen Sensoren und Aktuatoren entwickelt werden. Mobile biolumineszente Sensoren übertragen Informationen an fluorophorbasierte Aktuatoren, die die entsprechenden Aktionen ausführen können. Biolumineszenz bezieht sich auf die Fähigkeit des Sensors, Licht

durch eine biochemische Reaktion zu erzeugen. Die fluorophorbasierten Aktuatoren beruhen auf Fluorophoren, die Licht aufnehmen und ausstrahlen können. Es existieren inzwischen bereits multifunktionale Nanopartikelsonden, die unter komplexen In-Vivo-Bedingungen sehr hell und stabil sind. Ein neues Strukturdesign umfasst sowohl die Einbettung von lumineszierenden Quantenpunkten in amphiphile Blockcopolymere als auch die Kombination von Polymerbeschichtungen mit tumorzielgerichteten Liganden und Wirkstoffabgabefähigkeiten. Polymereingekapselte Quantenpunkte sind im Wesentlichen ungiftig für Zellen und Tiere, aber ihre Langzeit In-Vivo-Toxizität und -Abbau erfordern weitere Studien. [56]

So vielversprechend die genannten Techniken (virusbasierte und bakterienbasiert, anti-körperbasiert, QD und FRET-basiert) sich darstellen, sind sie nicht Teil dieser Arbeit und werden deshalb nicht weiter vertieft. Die fünfte Technologie, die der Nanoroboter, wurde bereits in Abschnitt 2.2.2 vorgestellt, auch Felicetti et al. [56] sehen hierin großes Potenzial für Targeted Drug Delivery. Sie beschreiben DNA-Origami-Nanoroboter wie folgt. Zum einen, seien sie geeignet um biochemische und physiologische Informationen zu diagnostischen Zwecken abzurufen. Darüber hinaus sei das System besonders nützlich für die Kontrolle therapeutischer Moleküle in lebenden Organismen. Die Hauptmerkmale der Nanoroboter sind, dass sie Rechenfunktionen (z. B. zur Überwachung) ausführen können, indem sie als Netzwerk von Logikgattern fungieren. Sie werden von einem Gatter gesteuert, das sich öffnet, um auf eine bestimmte Kombination von Proteinen zu reagieren. Auf diese Weise unterziehen sich die Roboter einer Konformationsänderung, öffnen ihre innere Nutzlast und machen sie verfügbar, um Zielzellen zu engagieren. Das Gatter kann auch von einem externen DNA-Strang geöffnet werden, der schließlich den Roboter aktiviert. Dieser DNA-Strang (oder Schlüssel) kann in einen Roboter als Nutzlast geladen werden, und wenn er aktiviert wird, kann die von diesem Roboter erzeugte Nutzlast das Gatter eines anderen Roboters betreten und diesen so aktivieren. Diese Schlüssel können eine positive Regulierung oder eine negative Regulierung des Zielroboters verursachen. Im ersten Fall kann es das Gatter öffnen, im anderen Fall kann es das Öffnen des Gatters schließen oder hemmen. Durch die richtige Kombination von Nanorobotern ist es somit möglich, die Ausgaben als grundlegende logische Gatter (AND, OR, NOT, XOR, NAND) und einen Halbaddierer zu erhalten. Dieser Gatteransatz ist abweichend von dem Konzept das in Abschnitt 2.2.2 und Abschnitt 2.3.3 vorgestellt wurde. Er zeigt, wie vielfältig und vielversprechend die Einsatzmöglichkeiten von DNA-basierten Nanorobotern sind. [56]

Ergänzend zu den in [56] genannten Ansätzen für gezielte Medikamentenabgabe gibt [92] eine eindrucksvolle Übersicht über biohybride Mikro- und Nanoroboter die aktueller Forschungsstand sind. Abbildung 3.12 zeigt die Roboter, ihr Einsatzgebiet und ihre Größe. Die Größe eines biohybriden Roboters hängt mit dem verwendeten biologischen Template zusammen. Beispielsweise ist die Größe des Roboters ähnlich der Größe einer Zelle, wenn diese als Vorlage dient. Eine Vielzahl von biologischen Vorlagen, wie DNA, Enzyme, Zellmembranen, Blutzellen, Spermien und Bakterien wurden in biohybride Mikro- und Nanoroboter integriert (siehe Abschnitt 2.2.1). Derzeit liegen die berichteten

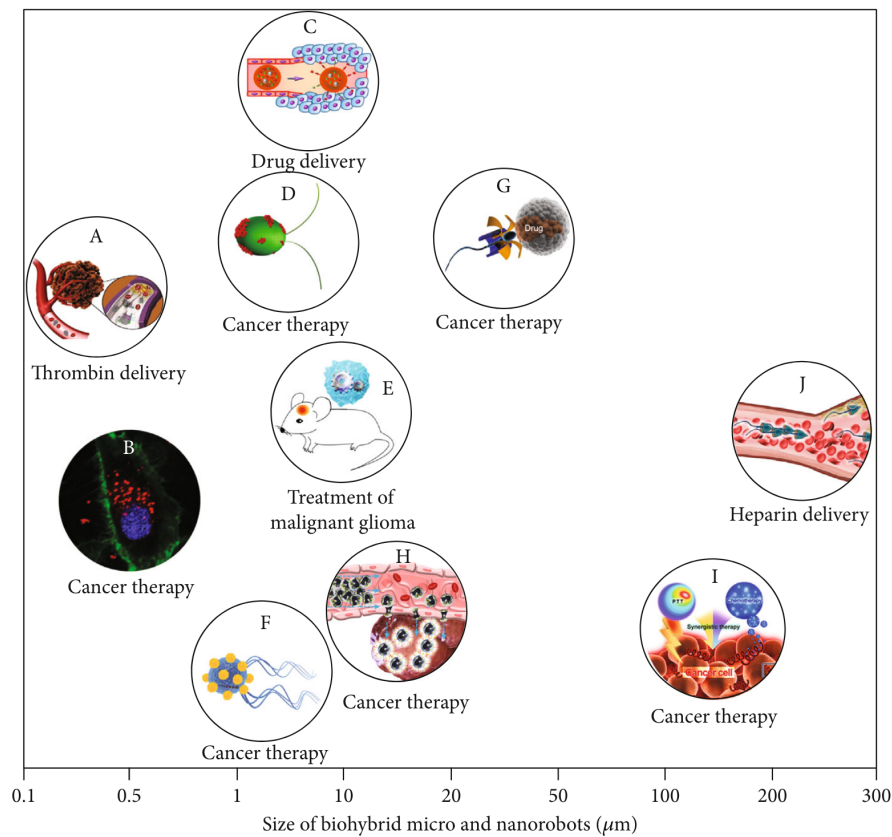


ABBILDUNG 3.12 – Repräsentative Anwendungen von Frachtzustellsystemen im Vergleich zur Größe von biohybriden Mikro- und Nanorobotern. (A) DNA-basierte Nanoroboter zur Thrombinzustellung an tumorassoziierte Blutgefäße mit dem Ziel, das Tumorwachstum durch die Induktion von intravaskulärer Thrombose zu hemmen. In-Vivo-Experimente wurden an menschlichen Brustkrebszellen und Nacktmäusen durchgeführt. (B) Enzymbasierte Nanoroboter für den Transport und die stimuliresponsive Freisetzung von Medikamenten. In-Vitro-Experimente wurden unter Verwendung von Krebszellen (HeLa-Zellen) durchgeführt. (C) Auf roten Blutkörperchen basierende Mikroroboter für die Antikrebsmedikamentenlieferung. (D) Mikroalgenbasierte Mikroroboter für die Antikrebsmedikamentenlieferung. (E) Neutrophilbasierte Mikroroboter für die gezielte Medikamentenabgabe im Gehirn. (F) Ein magnetotaktischer bakterienbasierter Mikroroboter hat durch seine Steuerbarkeit Potenzial Therapiemedikamente in schwer zugängliche Regionen von soliden Tumoren zu liefern. (G) Spermienbasierte Mikromotoren für die aktive Medikamentenabgabe. (H) Makrophagenbasierte magnetische Mikroroboter für aktive Krebstherapie. (I) Spirulinabasierter magnetischer helikaler Mikroroboter beladen mit Medikament für In-Vitro-Krebstherapie über einen kontrollierten pH- und NIR-ausgelösten Medikamentenfreisetzungsmodus. (J) Spermienbasierte Mikroroboter transportieren das Blutverdünnungsmittel Heparin im fließendem Blut. [98]

Größen der Roboter hauptsächlich im Bereich von 1 bis 20 μm . Wie aus Abbildung 3.12 deutlich wird, liegt der Schwerpunkt der Forschung bei biohybriden Mikro- und Nanorobotern für medizinische Anwendungen derzeit auf der Krebstherapie, insbesondere bei gezielter Wirkstoffabgabe und präziser Tumorabtötung. Ein solches Therapiekonzept kann aber auf die Behandlung anderer Krankheiten ausgeweitet werden. Ein intelligenter und autonomer biohybrider Mikroroboter hat das Potenzial gleichzeitig zu suchen, zu erfassen, zu diagnostizieren und Wirkstoffe zur Heilung und Pflege von erkrankten Zellen oder Geweben im Körper abzugeben. [98]

Das in dieser Arbeit in Kapitel 6 vorgestellte Konzept kann ebenfalls gleichzeitig detektieren, erfassen, lokalisieren und dadurch gezielte Medikamentenabgaben ermöglichen. Die in Kapitel 4 vorgestellte Simulationsarchitektur wird hierbei genutzt, um das gesamte auf DNA-Nanonetzwerken basierende System zu simulieren. Da die Krankheitslokalisierung ein besonders entscheidendes Gebiet in der Diagnostik und Behandlung ist, wird ihrer Analyse der folgende Abschnitt gewidmet.

3.4 KRANKHEITSLOKALISIERUNG IN DIAGNOSTIK UND BEHANDLUNG

Die Lokalisierung von Krankheiten spielt in der Diagnostik und Behandlung eine bedeutende Rolle. Zum Beispiel sollte ein Tumor entdeckt werden, bevor er anfängt zu metastasieren (siehe Abschnitt 3.4.1). Zeit kann hierbei ein entscheidender Faktor sein, denn häufig können auffällige Symptome zu spät auftreten oder zu unklar sein, um sofort korrekt diagnostiziert zu werden. Ziel ist es frühzeitig die Ursache der Erkrankung zu lokalisieren und so beispielsweise lokale Erkrankungen davor zu bewahren systemisch zu werden. Ist die genaue Lokalisation bekannt, wirkt sich dies direkt auf die gezielte Medikamentengabe aus, da so systemische Gaben, die auf den gesamten Körper wirken, leichter vermieden werden können.

Stelzner et al. [165] beschreiben den Einsatz von Nanotechnologie, Körpernetzwerken und insbesondere der Nanokommunikation als eine lokal einsetzbare Strategie für Überwachung und Behandlung innerhalb des Körpers, ohne die individuelle Mobilität einzuschränken. Im medizinischen Bereich erwarten sie, dass Nanogeräte im Körper eine kontinuierliche, präzise und lokalisierte Erkennung und möglicherweise Behandlung von Krankheiten bieten [165]. In diesem Abschnitt werden einige Herausforderungen lokalisierter und systemischer Krankheiten beispielhaft beleuchtet, die Potenzial haben durch solche Nanotechnologie Systeme maßgeblich beeinflusst zu werden.

Eine lokalisierte Krankheit ist ein infektiöser oder neoplastischer (gutartiger oder bösartiger Tumor) Prozess, der in einem Bereich des Körpers oder Organsystems entsteht und darauf beschränkt bleibt. Beispiele sind Ohrenentzündungen, ein Abszess an der Hand oder ein lokalisiertes Karzinom, das sich nicht über die Grenzen des betroffenen Organs hinaus ausgebreitet hat. Eine systemische Erkrankung hingegen betrifft den gesamten Körper, anstatt ein einzelnes Organ oder einen Körperteil. Viele Orga-

ne und Gewebe können in den komplexen Krankheitsprozess involviert sein. Einige der häufigsten systemischen Störungen sind Influenza (Grippe), Diabetes mellitus, Hypertonie (Bluthochdruck), hoher Cholesterinspiegel, chronisches Müdigkeitssyndrom oder Lupus (Autoimmunerkrankung). Jede dieser Krankheiten bringt eigene besondere Herausforderungen für die Diagnostik, Behandlung und Überwachung mit sich. [188]

Für die Grippe existieren Impfungen für Risikopatient*innen und antivirale Medikamente, die schwere Komplikationen verhindern sollen. Dennoch macht die Grippe zum Beispiel im Jahr 2022 knapp 0,1 Prozent der Todesfälle in Deutschland aus [190]. Hypertonie, hoher Cholesterinspiegel und Diabetes wurden bereits im Abschnitt 3.2.2 ausführlich besprochen. Hier spielt weniger die Lokalisierung der Erkrankung eine Rolle, sondern mehr die kontinuierliche Überwachung der Symptome und Risikofaktoren.

Das *chronische Müdigkeitssyndrom* (CFS) und Lupus bringen wieder andere Herausforderungen mit sich. CFS ist eine komplexe Störung mit unbekannter Ursache und äußert sich als extreme Müdigkeit, die sich nicht durch Ruhe verbessert. Anstatt sich auf einen einzigen Test zur Diagnose des CFS zu verlassen, müssen Internist*innen eine Vielzahl von medizinischen Tests durchführen, um andere ähnliche Krankheiten auszuschließen. Die Behandlung konzentriert sich normalerweise auf die Linderung von Symptomen durch Lebensstiländerungen und manchmal Medikamente. Lupus ist eine chronische Autoimmunerkrankung, die das Gehirn, die Gelenke, die Haut und/oder innere Organe schädigen kann. Mindestens 1,5 Millionen Amerikaner*innen sind daran erkrankt. Lupus ist äußerst schwer zu diagnostizieren und zu behandeln, da die Symptome oft denen anderer Krankheiten ähneln und dabei jahrelang anhalten. Behandelt wird Lupus mit verschiedenen Medikamenten, die das überschießende Immunsystem unterdrücken, sowie ergänzenden Nahrungsergänzungsmitteln wie Fischöl, DHEA und Vitamin D. [188]

Bei diesen schwer zu diagnostizierenden Krankheiten mit unbekannter und wahrscheinlich multifaktorieller Ursache könnte die Analyse der Vorgänge im Körper mithilfe von Nanonetzwerken bedeutende Einsichten bringen und die Diagnostik und Behandlung maßgeblich verbessern. Hier ist nicht klar, ob die Lokalisation von Auffälligkeiten am Ende entscheidend ist. Zur Ursachenforschung kann dies aber eine große Rolle spielen. So könnten bei Lupus isolierte Entzündungsherde identifiziert werden und statt systemischer Anwendung eine lokale Anwendung der Medikamente erfolgen. Die Nebenwirkungen wären hier signifikant reduziert.

Ein weiteres großes und teilweise tödliches Problem in der Medizin ist es, wenn lokale Erkrankungen systemisch werden. Internist*innen behandeln oft Krankheiten, die lokal beginnen und sich zu systemischen Erkrankungen entwickeln. Zum Beispiel kann eine Lungenentzündung in einem oder beiden Lungenflügeln beginnen und sich dann im Körper zu einem potenziell lebensbedrohlichen Zustand namens Sepsis ausbreiten. Der für die Lungenentzündung verantwortliche Mikroorganismus gelangt in den Blutkreislauf oder das Lymphsystem und wird zu anderen Teilen des Körpers getragen. Was einmal eine lokalisierte Krankheit war, ist eine systemische oder disseminierte Krankheit geworden. [188]

Stelzner et al. haben in [165] für die bakterielle Lungenentzündung bereits motiviert wie hilfreich der Einsatz von Nanonetzen hier sein kann. Von den in vorherigen Kapiteln vorgestellten Nanotechnologien in der Diagnostik und Behandlung sind ebenfalls viele dazu geeignet den medizinischen Fortschritt so zu unterstützen, dass immer mehr lokale Krankheiten vor der systemischen Ausbreitung diagnostiziert und behandelt werden können. In dieser Arbeit wird hierfür in Kapitel 6 ein potenziell entscheidendes System vorgestellt, das Krankheitsmarker in Verbindung mit ihrem Gewebe lokalisieren kann.

3.4.1 HERAUSFORDERUNGEN IN DER KREBSDIAGNOSTIK

Ein weiteres Paradebeispiel für eine Krankheit, die einst lokal ist, aber sich dann systemisch ausbreiten und lebensbedrohlich werden kann, ist Krebs. Krebs, der von einer lokalisierten Region in andere Organe, das Blut oder die Knochen metastasiert, ist eine systemische Krankheit. Im Jahr 2020 gab es weltweit geschätzte 19,3 Millionen neue Krebsfälle und fast 10,0 Millionen Todesfälle durch Krebs [60]. Die weltweit am häufigsten diagnostizierten Krebserkrankungen waren Brustkrebs bei Frauen (2,26 Millionen Fälle), Lungenkrebs (2,21 Millionen) und Prostatakrebs (1,41 Millionen); die häufigsten Todesursachen durch Krebs waren Lungenkrebs (1,79 Millionen Todesfälle), Leberkrebs (830.000) und Magenkrebs (769.000) [60]. In Deutschland ist Krebs mit 239.948 Fällen die zweithäufigste Todesursache und macht 22,4 Prozent der Todesfälle im Jahr 2022 aus [190].

Laut WHO [194] sind etwa ein Drittel der Todesfälle durch Krebs auf Tabakkonsum, hohen Body-Mass-Index, Alkoholkonsum, geringe Aufnahme von Obst und Gemüse und mangelnde körperliche Aktivität zurückzuführen. Zwischen 30 und 50 % der Krebserkrankungen können derzeit durch die Vermeidung von Risikofaktoren und die Umsetzung vorhandener evidenzbasierter Präventionsstrategien verhindert werden. Die Krebslast kann durch die frühzeitige Erkennung von Krebs und die angemessene Behandlung und Betreuung der betroffenen Patient*innen reduziert werden. Viele Krebserkrankungen haben eine hohe Heilungschance, wenn sie frühzeitig diagnostiziert und angemessen behandelt werden. Im Folgenden geht es deshalb um die Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten mittels Nanotechnologie. [194]

Metastasen sind die Hauptursache für Krebsmortalität und -morbidity [123]. 90 % der Krebstodesfälle werden durch systemische Metastasierung verursacht, jedoch befasst sich die meiste Krebsforschung nicht mit der Tatsache, dass Krebszellen im Körper verbreitet werden [123]. Während der Metastasierung lösen sich Krebszellen von einem primären Tumor und gelangen in das Kreislauf- und Lymphsystem. Dort entkommen sie den Angriffen des Immunsystems, verlassen an entfernten Kapillaren das Gefäßsystem und dringen in andere Organe ein, wo sie sich vermehren [123]. Sobald die Krebszellen im kardiovaskulären System frei zirkulieren, muss die Bildung von Metastasen um jeden Preis verhindert werden. Dafür müssen sie unschädlich gemacht werden, bevor sie in neues Gewebe eindringen. Mithilfe der Nanotechnologie ist ein Szenario vorstellbar, in dem patrouillierende Nanogeräte die frei fließenden malignen Zellen erkennen, an

sie binden und sie durch die Freisetzung von proapoptotischen Medikamenten zur Apoptose zwingen. Dieses Szenario wird in Abschnitt 5.3 ausführlich vorgestellt. [15]

Eine andere wesentliche Möglichkeit den Krebs lokal zu halten ist eine frühzeitige Lokalisierung maligner Zellen, bevor sie sich vom Primärtumor lösen. Es gibt keine einzelne Testmethode, die Krebs diagnostizieren kann. Wenn ein Symptom oder ein Ergebnis eines Screening-Tests auf Krebs hinweist, beginnt oftmals eine langwierige Suche. Zunächst wird die persönliche und familiäre Krankengeschichte abgefragt und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Dann werden Labortests, Bildgebungstests (z. B. Scans) oder andere Untersuchungen oder Verfahren angeordnet. Oft ist eine Biopsie am Ende der einzige Weg, um sicher festzustellen, ob eine Person an Krebs erkrankt ist. Generell werden für jeden spezifischen Krebstyp verschiedene diagnostische Tests und Verfahren angewandt. In den „Physician Data Query Cancer Information Summaries“, wird für Patient*innen und Mediziner*innen zu allen Krebsarten eine Übersicht der Diagnostik und Behandlungsoptionen zusammengefasst [185]. [184]

Als erstes Mittel stehen zur Diagnose von Krebs eine Reihe von Labortests zur Verfügung, die das amerikanische National Cancer Institute [184] folgendermaßen auflistet und beschreibt:

- Blutchemietest: Misst die Mengen bestimmter Substanzen im Blut und gibt Informationen über die Funktion von Organen wie Nieren und Leber.
- Komplettes Blutbild: Zählt die Anzahl roter und weißer Blutkörperchen sowie Blutplättchen im Blut und misst die Menge an Hämoglobin.
- Zytogenetische Analyse: Sucht nach Veränderungen in den Chromosomen in Gewebeproben und kann bei der Diagnose von Krebs und der Planung der Behandlung helfen.
- Immunophänotypisierung: Identifiziert Zellen anhand von Antigenen oder Markern auf ihrer Oberfläche und wird zur Diagnose und Überwachung von Blutkrebsarten verwendet.
- Liquid Biopsy: Wie bereits in vorherigen Abschnitten erwähnt, sucht die Liquid Biopsy nach Krebszellen oder DNA-Fragmenten von Tumorzellen im Blut und kann bei der Früherkennung und Behandlungsplanung helfen. In Abschnitt 3.5 wird sie im Detail erläutert.
- Sputumzytologie: Sucht nach abnormen Zellen im Sputum und kann bei der Diagnose von Lungenkrebs helfen.
- Tumormarkertests: Messen Substanzen, die von Krebszellen produziert werden, und können bei der Diagnose, Behandlung und Überwachung von Krebs helfen.
- Urinanalyse: Beschreibt die Farbe des Urins und misst dessen Inhaltsstoffe, um Nieren- und Blasenkrebs zu diagnostizieren.
- Urinzytologie: Sucht nach abnormen Zellen im Urin und kann bei der Diagnose und Überwachung von Nieren- und Blasenkrebs helfen.

Ein häufiges Problem bei Labortests ist allerdings, dass Labortestergebnisse bei gesunden Personen von Person zu Person variieren. Für viele Tests ist es möglich, normale Ergebnisse zu haben, selbst wenn eine Krebserkrankung vorliegt. Ebenso ist es möglich, Testergebnisse außerhalb des normalen Bereichs zu haben, auch wenn die Person gesund ist. Dies sind einige der Gründe, warum Labortests allein nicht sicher sagen können, ob eine Krebserkrankung oder eine andere Krankheit besteht. [184]

Hier ist erneut ein wichtiger Ansatzpunkt für die Nanotechnologie. Sowohl die Liquid Biopsy als auch beispielsweise die Tumormarkertests können von einer kontinuierlichen Testung in vivo durch Nanonetzwerksysteme profitieren. Der Liquid Biopsy ist ein eigener Abschnitt gewidmet (siehe Abschnitt 3.5). Außerdem wird in Abschnitt 5.4 dieser Anwendungsfall aufgegriffen und die Lösung In-Vivo-Liquid-Biopsy mithilfe von Nanotechnologien besprochen. Der in dieser Arbeit neu vorgestellte Nanonetzwerksimulator MEHLISSA (siehe Kapitel 4) kann genutzt werden, um die Szenarien zu simulieren.

Die zweite Technik der Krebsdiagnostik ist die Biopsie. Für eine sichere Diagnose muss in den meisten Fällen eine Biopsie durchgeführt werden. Eine Biopsie ist ein Verfahren, bei dem eine Probe abnormen Gewebes entnommen wird. Das Gewebe wird unter einem Mikroskop betrachtet und es werden Tests an den Zellen der Probe durchgeführt. Die Biopsie wird entweder mit einer Nadel (z. B. Knochenmark, Brust, Leber), einem Endoskop (z. B. Darm, Bronchien) oder operativ durchgeführt. [184]

Die Durchführung einer Biopsie von Gewebe in situ, sprich ohne das Gewebe zu entnehmen, mittels Nanotechnologie ist eher unwahrscheinlich. Denkbar wäre aber, dass die Biopsie solider Tumore durch die Verbesserung der vorhergehenden Diagnostikmethoden bei Krebs durch den Einsatz von Nanotechnologie obsolet werden könnte.

Die dritte Säule in der Krebsdiagnostik bilden die bildgebenden Verfahren, die das amerikanische National Cancer Institute [184] folgendermaßen auflistet und beschreibt:

- CT-Scan: Ein CT-Scan verwendet ein Röntgengerät, das mit einem Computer verbunden ist, um Bilder der Organe aus verschiedenen Winkeln zu machen. Diese Bilder werden verwendet, um detaillierte 3D-Bilder des Inneren des Körpers zu erstellen.
- MRT: Eine MRT verwendet einen leistungsstarken Magneten und Radiowellen, um Bilder des Körpers in Schichten zu machen. Diese Schichten werden kombiniert, um detaillierte Bilder des Inneren des Körpers zu erstellen, die Stellen zeigen können, an denen möglicherweise Tumoren vorhanden sind.
- Szintigrafie: Eine Szintigrafie verwendet radioaktives Material, um Bilder des Inneren des Körpers zu machen. Dieser Scan wird manchmal als Radionuklid-Scan bezeichnet.
- Knochenszintigrafie: Eine Knochenszintigrafie überprüft auf abnormale Bereiche oder Schäden in den Knochen. Sie kann verwendet werden, um Knochenkrebs zu diagnostizieren oder herauszufinden.

- PET-Scan: Ein PET-Scan ist ein bildgebendes Verfahren, das detaillierte 3D-Bilder von Bereichen innerhalb des Körpers erstellt, in denen Glukose aufgenommen wird. Die Bilder können verwendet werden, um Krebs im Körper zu finden.
- Ultraschall: Ein Ultraschall verwendet hochenergetische Schallwellen, die Menschen nicht hören können, um Bilder von Bereichen innerhalb des Körpers zu erstellen. Dieses Bild wird als Sonogramm bezeichnet.
- Röntgen: Röntgenaufnahmen verwenden geringe Strahlendosen, um Bilder innerhalb des Körpers zu erstellen.

Die genannten Bildgebungsverfahren stoßen aber regelmäßig an ihre Grenzen. Häufiges Problem ist, dass der Krebs erst im metastasierten Stadium bekannt wird und die Primärlokalisierung unbekannt bleibt. Die Genauigkeit der Computertomografie und der Positronenemissionstomografie bei der Identifizierung des Gewebes des Ursprungskarzinoms mit unbekannter Primärlokalisierung liegen lediglich bei 20–27 % bzw. 24–40 % [142]. Dies ist von großem Nachteil, da eine genaue Krebsdiagnose entscheidend ist für die Auswahl der optimalen Therapie und die Vorhersage klinischer Ergebnisse [142].

Demnach kann die Nanotechnologie an dieser Stelle von Nutzen sein, um die Bildgebungsverfahren auf der Suche nach der Primärlokalisierung zu unterstützen. In Abschnitt 3.2 wurden kurz Nanotechnologien vorgestellt die Bildgebungsverfahren direkt ergänzen können. Noch vielversprechender sind DNA-Nanonetzwerke die zum Beispiel in der Lage sein könnten Konzentrationsgradienten von Tumormarkern zu folgen, um den Primärtumor zu lokalisieren. Dieses Szenario wird ebenfalls in Abschnitt 5 vorgestellt. Diese Arbeit präsentiert außerdem in Kapitel 6 einen Ansatz zur Lokalisierung in Geweben in Kombination mit Krankheitsmarkern. Hierdurch könnten zum Beispiel Tumormarkertests direkt mit Organen in Verbindung gebracht werden.

3.5 LIQUID BIOPSY IN DER DIAGNOSTIK

Bei der frühzeitigen Diagnostik und Lokalisierung kann Nanotechnologie eine entscheidende Rolle spielen. Generell könnte jeder Labortest in vivo durchgeführt mithilfe von Nanogeräten erhebliche Vorteile mit sich bringen. Beispielhaft wird in diesem Abschnitt die Liquid Biopsy als einer der innovativsten Krebsdiagnostiklabortests vorgestellt und gezeigt, inwieweit Nanotechnologie hier bereits zum Einsatz kommt und weiter ausgebaut werden kann.

3.5.1 PRINZIPIEN UND BIOLOGISCHE GRUNDLAGEN

Liquid Biopsy ist ein neues Konzept in der Diagnose, Behandlung und Vorhersage des Verhaltens von Tumoren mit einer nichtinvasiven Technik. Ursprünglich vom amerikanischen National Cancer Institute beschrieben, beinhaltet die Liquid Biopsy die Analyse von Blutproben der Patient*innen, um zirkulierende Tumorzellen oder *zellfreie DNA* (cfDNA) aus Tumorzellen im Blut zu studieren. In den letzten Jahren hat die Liquid

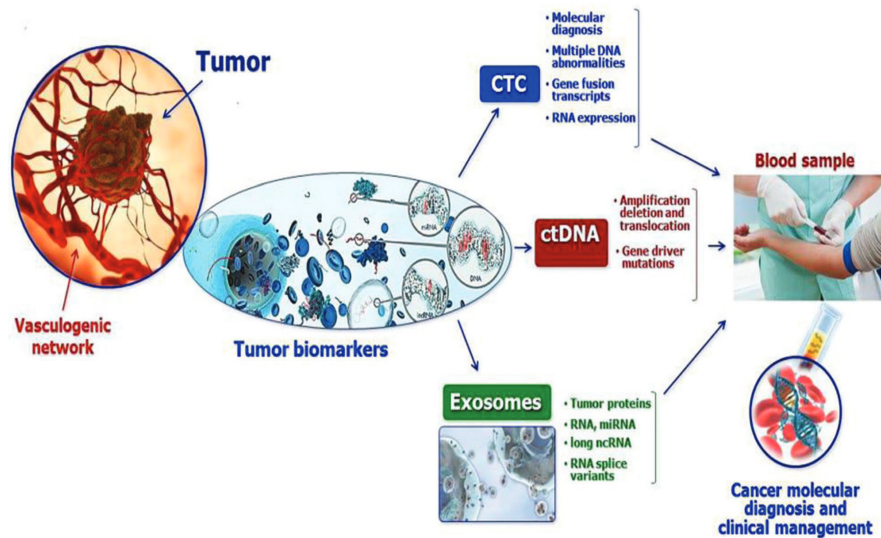


ABBILDUNG 3.13 – Zirkulierende Tumorzellen (CTCs), Anwendungen von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) und Exosomen als Liquid Biopsy für personalisierte Medizin. [108]

Biopsie eine signifikante Rolle beim Echtzeit-Monitoring verschiedener Aspekte von Tumoren während ihres klinischen Verlaufs gespielt und ist eine der vielversprechendsten Technologien in der Onkopathologie. Sie umfasst die Detektion von *zirkulierenden Tumorzellen (CTCs)*, *zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA)*, *zirkulierender RNA (cfRNA)* und Exosomen. Abbildung 3.13 zeigt die Biomaterialien, die mittels Liquid Biopsy untersucht und im Folgenden kurz vorgestellt werden: [129]

- Zirkulierende Tumorzellen sind Zellen, die von soliden Tumoren in den Blutkreislauf freigesetzt werden. Sie können in Einzelzellen oder in Clusterform zirkulieren und tragen häufig das mutationale Profil des Tumors. Um Metastasen zu bilden, müssen sie einen mehrstufigen Prozess durchlaufen, der als „metastatischer Kaskadenprozess“ bezeichnet wird.
- Zirkulierende Tumor-DNA stammt aus dem Tumor und kann im Blut und anderen Körperflüssigkeiten isoliert werden. Es gibt drei Hauptquellen von ctDNA: apoptotische oder nekrotische Tumorzellen, lebende Tumorzellen im Tumorgewebe und CTCs. Die Konzentration von ctDNA kann bei Krebskranken im Vergleich zu gesunden Personen erhöht sein und hängt von verschiedenen Faktoren wie der Tumorlast, der Größe und der Durchblutung des Tumors sowie dem Ansprechen auf die Therapie ab.
- Zirkulierende RNA bezieht sich auf RNA-Moleküle, die im Blut oder anderen Körperflüssigkeiten zirkulieren und von Tumorzellen stammen. Dies kann *Messenger-RNA (mRNA)*, *Mikro-RNA (miRNA)* oder *kleine RNA (sRNA)* umfassen. Die Analyse von cfRNA kann entscheidende Informationen über den Zustand des Tumors und die Reaktion auf die Behandlung liefern.

- Exosomen sind membranumhüllte Vesikel mit einem Durchmesser von 40–150 nm und stammen aus dem endosomalen Netzwerk. Sie werden von Zellen produziert und dienen als Mediatoren der interzellulären Kommunikation. Exosomen werden von normalen und Tumorzellen abgesondert und können in Blut und anderen Körperflüssigkeiten gefunden werden. Sie tragen verschiedene bioaktive Moleküle, darunter Proteine, Lipide, mRNA, miRNA, lange nichtkodierende RNA und genomische DNA, und enthalten oft tumorspezifische Informationen, die für die Krebsforschung von großem Interesse sind.

3.5.2 ANWENDUNGSBEREICHE

Liquid Biopsy ermöglicht die Entnahme einer repräsentativen Probe dieser Biomaterialien, die dem Krebs entstammen und bietet eine nahezu Echtzeitanalyse von Tumorzellen oder Tumorprodukten, die in das Blut oder andere Körperflüssigkeiten abgegeben werden. Diese Methode erfordert nur eine kleine Blutprobe und ermöglicht eine schnelle und kostengünstige Analyse der räumlichen und zeitlichen Heterogenität von Krebs. [129]

Intratumorale Heterogenität bezieht sich auf die Vielfalt von genetischen, epigenetischen und zellulären Merkmalen innerhalb eines einzelnen Tumors. Sie ist von besonderer Bedeutung, da die intratumorale Heterogenität und Tumorevolution zum Therapieversagen erheblich beitragen. Die intratumorale Heterogenität stellt eine große Herausforderung für die Behandlung von Krebs dar, da verschiedene Zellpopulationen desselben Tumors unterschiedlich auf Therapien ansprechen können. Sie kann zur Entwicklung von Therapieresistenz beitragen und das Fortschreiten der Krankheit beeinflussen. Daher ist es wichtig, die Heterogenität zu verstehen und Therapien zu entwickeln, die diese Vielfalt berücksichtigen. Die Tumorevolution bei Krebs bezieht sich auf den Prozess, durch den sich Krebszellen im Laufe der Zeit verändern und anpassen, um den Umweltbedingungen (wie Medikamenten) zu entkommen und zu überleben. Im Laufe der Erkrankung wird hier die zelluläre Veränderlichkeit beeinflusst und verstärkt. Dies beinhaltet das Verdoppeln des Genoms, das Überleben von Krebszellen, metabolische und regulatorische Prozesse, Umweltfaktoren wie Sauerstoffmangel und den Einfluss von Medikamenten, einschließlich genetischer Anpassungsfähigkeit (adaptive Mutabilität). Diese Veränderungen und Prozesse beeinflussen die Häufigkeit und Eigenschaften von Tumorzellen und -produkten, die abgegeben und zu verschiedenen Zeitpunkten im Blutkreislauf gemessen werden können. Intratumorale und intertumorale Heterogenität wurden durch große kollaborative Anstrengungen mit verschiedenen omischen Technologien für die Analyse von primären und metastatischen Tumoren aufgeklärt. Unter omischen Technologien wird die Analyse von Biomolekülen wie DNA, RNA, Proteinen, Metaboliten und anderen Molekülen auf einer groß angelegten, systematischen Ebene verstanden. [73]

Die Analyse der Heterogenität ist demnach ein Anwendungsfall der Liquid Biopsy. Generell wird die Liquid Biopsy für die Behandlungsauswahl und die Überwachung der Erkrankung bei Patient*innen mit Frühstadien und fortgeschrittenen Stadien sowie zur

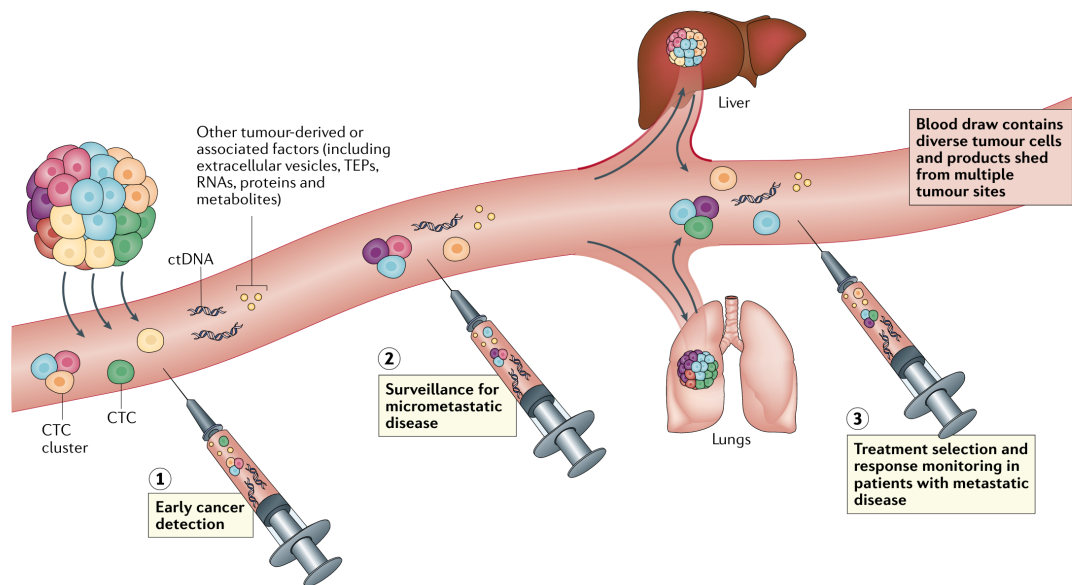


ABBILDUNG 3.14 – Verschiedene klinische Anwendungen der Liquid Biopsy (1) Früherkennung von Krebs; (2) Überwachung für mikrometastatische Erkrankungen nach einer kurativen Behandlung eines primären Tumors; (3) Lenkung der Auswahl der geeignetsten Behandlung und/oder Überwachung der Behandlungsreaktionen bei Patient*innen mit offensichtlich metastasierter Erkrankung. [73]

frühen Krebsdiagnose eingesetzt. Abbildung 3.14 zeigt die verschiedenen klinischen Anwendungen der Liquid Biopsy unter Verwendung der tumorabgeleiteten Materialien im Blutkreislauf. Eine einzige Blutprobe kann eine Vielzahl von Zelltypen und Zellprodukten enthalten, die aus mehreren Tumorstellen im Körper stammen. Liquid Biopsy-Tests dieser tumorabgeleiteten Faktoren können mehrere Zwecke im Umgang mit Krebs erfüllen. Zur Früherkennung können beispielsweise Liquid Biopsy-Ansätze verwendet werden, um Anomalien zu untersuchen, die bei bildgebenden Untersuchungen wie Mammografie oder Lungen-CT festgestellt wurden. Bei der Überwachung wird Liquid Biopsy eingesetzt, um nach einer kurativen Behandlung eines primären Tumors das Risiko eines Rückfalls zu bewerten. Wird Bedarf erkannt, wird die rechtzeitige Behandlung des rezidivierenden Tumors wahrscheinlicher. Bei der Lenkung der Auswahl der geeignetsten Behandlung und/oder Überwachung der Behandlungsreaktionen bei Patient*innen mit offensichtlich metastasierter Erkrankung ist Liquid Biopsy ebenfalls von Nutzen. Hier spielt die dynamische Charakterisierung von Veränderungen der Tumorlast und der Krankheitsbiologie eine essenzielle Rolle. [73]

3.5.3 NANOTECHNOLOGIE IN DER LIQUID BIOPSY

Die Liquid Biopsy ermöglicht die schnelle und nichtinvasive Detektion von tumorspezifischen Komponenten. In den letzten Jahrzehnten haben bedeutende Fortschritte in

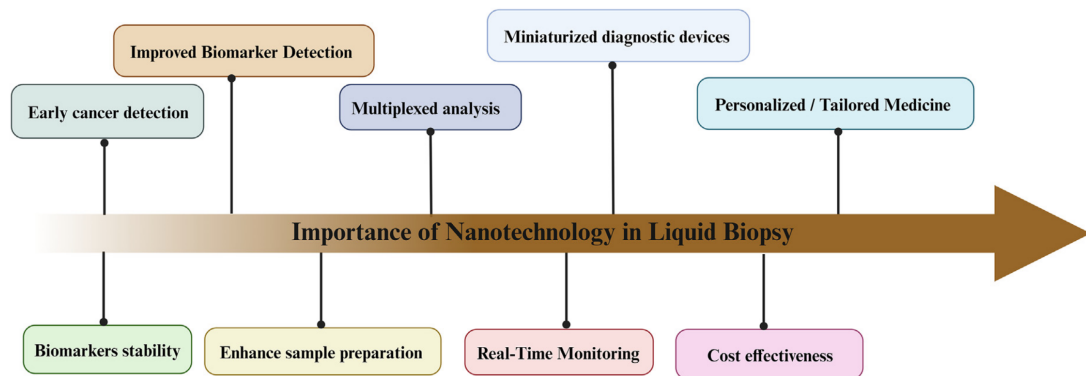


ABBILDUNG 3.15 – Relevante Anwendungsgebiete der Nanotechnologie in der Liquid Biopsy. [67]

der Nanotechnologie zur Entwicklung von blutbasierten Liquid Biopsies mit höherer Sensitivität und Spezifität beigetragen. Dieser Abschnitt diskutiert die relevantesten Nanotechnologien, die zur Detektion, Isolierung und Wiederherstellung von tumorspezifischen Komponenten eingesetzt werden können. Außerdem werden verschiedene Arten von Nanostrukturen, die zur Behandlung von zirkulierenden Tumorzellen zur Verhinderung von Metastasen angewendet werden können vorgestellt. Zusammenfassend können diese nichtinvasiven, nanotechnologievermittelten diagnostischen Ansätze eine präzise Krebsbewertung unterstützen und Modifikationen der aktuellen Behandlungsstrategien anleiten. [150]

Goswami et al. [67] haben wichtige Anwendungsgebiete der Nanotechnologie in der Liquid Biopsy gesammelt, die in Abbildung 3.15 visualisiert sind und im folgenden kurz erläutert werden.

- **Krebsfrüherkennung:** Nanostrukturen werden in der Liquid Biopsy eingesetzt, um die Sensitivität, Spezifität und Effizienz der Biomarkererkennung zu verbessern. Durch die Verwendung von Nanopartikeln können genetische Mutationen und andere krebisrelevante Veränderungen im zirkulierenden Tumorgewebe oder zirkulierenden Tumorzellen nachgewiesen werden, was eine frühe Krebsdiagnose ermöglicht. Dies ist besonders vorteilhaft für Krebsarten, die schwer mit herkömmlichen Methoden zu erkennen sind.
- **Biomarkerstabilität:** Biomarker können mit nanomaterialbasierten Substanzen beschichtet werden, um ihre Stabilität zu verbessern. Die Verwendung von nanomaterialbasierten Beschichtungen auf sensitiven Biomarkern hilft, die Integrität der Probe während des Transports und der Lagerung zu erhalten und zu bewahren.
- **Verbesserte Biomarker Detektion:** Durch die Verwendung von Nanopartikeln können niedrige Gehalte zirkulierender Biomarker wie ctDNA, CTCs und extrazelluläre Vesikel in Körperflüssigkeiten nachgewiesen und quantifiziert werden. Extrazelluläre Vesikel sind kleine membranumhüllte Strukturen, die von Zellen abgegeben und in die extrazelluläre Umgebung freigesetzt werden. Sie können verschiedene

Biomoleküle wie Proteine, Lipide und Nukleinsäuren enthalten und dienen der Zell-zu-Zell-Kommunikation und dem Transport von Molekülen zwischen Zellen. Nanotechnologie ermöglicht die Entwicklung ultrasensibler und präziser nanogroßer Sensoren und Sonden, die für die Detektion und Quantifizierung dieser Biomarker verwendet werden können. Die Nanosensoren basieren auf Techniken, die in Abschnitt 3.2.1 vorgestellt wurden.

- **Verbesserte Probenvorbereitung:** Es werden Goldnanopartikel, magnetische Nanopartikel und Liposome eingesetzt, um die Probe vorzubereiten und zirkulierende Biomarker wie CTCs oder extrazelluläre Vesikel zu isolieren und anzureichern. Die Verwendung von Nanostrukturen ermöglicht eine schnelle Probenvorbereitung und Biomarkerreinigung, was die Effizienz der Liquid Biopsy verbessert.
- **Multiplexanalyse:** Nanostrukturen wie Quantenpunkte und Nanopartikel mit verschiedenen Oberflächenmodifikationen ermöglichen die Detektion mehrerer Biomarker in einer einzigen Probe. Dies ermöglicht eine gleichzeitige Analyse verschiedener Biomarker und erhöht die Effizienz der Diagnose.
- **Echtzeitüberwachung:** Nanogroße Sensoren können den Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf die Behandlung in Echtzeit überwachen. Diese Sensoren eignen sich für den Einsatz am Point of Care und ermöglichen kontinuierliche Daten, um klinische Entscheidungen zu unterstützen und Behandlungspläne anzupassen.
- **Miniaturisierte diagnostische Geräte:** Lab-on-a-Chip-Systeme und andere miniaturisierte diagnostische Geräte werden durch Nanotechnologie ermöglicht. Diese Geräte können Liquid Biopsy Proben auf kompakte und effiziente Weise verarbeiten und analysieren und sind für den Einsatz in der Point-of-Care Versorgung geeignet.
- **Kosteneffizienz:** Liquid Biopsy Prozesse, die Nanostrukturen verwenden, sind im Vergleich zu konventionellen Biopsien weniger kostspielig. Die Entwicklung skalierbarer und kostengünstiger Herstellungsverfahren für Nanostrukturen ist entscheidend, um Liquid Biopsy Technologien einer breiteren Bevölkerung zugänglich zu machen.
- **Personalisierte Medizin:** Nanobiotechnologiegestützte Liquid Biopsies liefern genetische und molekulare Informationen, die zur Entwicklung personalisierter Behandlungsstrategien verwendet werden können. Sie ermöglichen die Echtzeitüberwachung von genetischen Mutationen und Veränderungen, um Mediziner*innen fundierte Entscheidungen zu ermöglichen und die Behandlung individuell anzupassen.

Im Kontext der Liquid Biopsy geht die Nanotechnologie noch einen Schritt weiter, als die bloße Erkennung der Krebsmarker. Es gibt vielversprechende Studien die zeigen, wie Nanotechnologie die Behandlungsmethoden unterstützen können. Im Jahr 1889 veröffentlichte Steven Paget seine „Samen-und-Boden“-Theorie, die postulierte, dass die Bildung von Sekundärtumoren durch die Wechselwirkung zwischen dem Wirtsgewebe (Boden) und Tumorzellen (Samen) gesteuert wird. CTCs entkommen häufig dem Immunsystem und lagern sich in fremdem Gewebe ab, wo sie proliferieren und eine sekundäre Kolonie bilden. Behandlungen, die die Ausbreitung von zirkulierenden Tumorzellen bekämpfen, können somit die Tumormetastasierung verhindern. Nanostrukturen

sind herkömmlichen therapeutischen Mitteln zur Eliminierung von zirkulierenden Tumorzellen überlegen, da sie längere Umlaufzeiten, höhere Stabilität und eine größere Bioverfügbarkeit aufweisen. Die Oberflächen von Nanostrukturen können mit Zielstrukturen modifiziert werden, um eine größere Spezifität und Zellaufnahme in Zielzellen zu erreichen. Durch die Integration von Liganden zur Ausrichtung auf das Tumorstroma mit Zielmolekülen für zirkulierende Tumorzellen können Nanostrukturen entwickelt werden, die gleichzeitig den Primärtumor schädigen und Metastasen verhindern. Dabei werden Nanostrukturen nicht nur als Träger von Chemotherapeutika, sondern auch zur Bereitstellung makromolekularer antikanzergener Wirkstoffe verwendet. [150]

Beispielhaft für die Bekämpfung von CTCs werden in Abbildung 3.16 drei Ansätze vorgestellt, die Zhao et al. [150] zusammengefasst haben. Abbildung 3.16 a) zeigt die *photodynamische Therapie* (PDT). Die PDT ist eine vielversprechende Krebsstrategie, bei der die Übertragung von Energie von Licht auf Singulett-Sauerstoff durch einen Photosensibilisator die Krebszellen abtötet. Ein Photosensibilisator ist eine chemische Substanz, die Licht absorbieren und daraufhin eine Reaktion auslösen kann. 2016 haben Chen et al. [49] an ein DNA-Tetraeder-Nanogerät einen solchen Photosensibilisator zur Medikamentenverabreichung an Tumoren gebunden. Die Nanogeräte wurden auf einem Träger immobilisiert und bestanden aus Aptameren mit Schaltmechanismus, die CTCs erkennen. Bei Erkennung der Ziel-CTCs werden die Aptamere ausgelöst, um ihre Schleifenkonformation anzunehmen und das DNA-Tetraeder vom Träger freizusetzen. Danach wird der Photosensibilisator mit LED aktiviert, wodurch toxischer Sauerstoff erzeugt wurde. Als Folge wurden die CTCs synergistisch durch Chemotherapie und Photodynamische Therapie zerstört. [150]

Nähe-Infrarot(NIR)-basierte *Photothermie-Therapien* (PTT) haben aufgrund ihrer überlegenen Gewebedurchdringungsfähigkeiten viel Aufmerksamkeit in der Biomedizin erregt. Einige Nanostrukturen, wie Gold- und schwarze Phosphornanopartikel, können die Energie des NIR-Lichts absorbieren und als Energiewandler für PTT dienen. Aufgrund des hohen Extinktionskoeffizienten, der photothermischen Umwandlungseffizienz, der Beladungsfähigkeit und der Biokompatibilität von *schwarzen Phosphornanosheets* (BPNS) haben sie zu bedeutenden Durchbrüchen in der Biomedizin beigetragen. Zum Beispiel zeigt Abbildung 3.16 b) wie Wang et al. [140] intravaskuläre Katheter, die in die Vene eingebracht wurden, mit BPNS beladen, um CTCs zu erfassen und zu eliminieren. Nach der Bestrahlung mit 808 nm NIR-Licht stieg die Temperatur der Katheter über 55 °C an und eliminierte 100 % der Krebszellen. [150]

Eine Neutrophilenmembran ist die äußere Hülle oder Schicht der Neutrophilen, einer Art weißer Blutkörperchen, die eine maßgebliche Rolle bei der Bekämpfung von Infektionen im Körper spielen. Die Membranen weisen verschiedene Oberflächenmoleküle auf, die das Potenzial haben CTCs und prämetastatische Nischen zu erkennen und zu binden. Neutrophilenmembranen stellen einen neuartigen Ansatz zur Hemmung des metastatischen Fortschritts dar. Abbildung 3.16 c) zeigt die Arbeit von Kang et al. [79]. Diese beschichteten die Oberflächen von biologisch abbaubaren Nanopartikeln mit Membranen neutrophiler Zellen. Die meisten Oberflächenproteine wurden auf

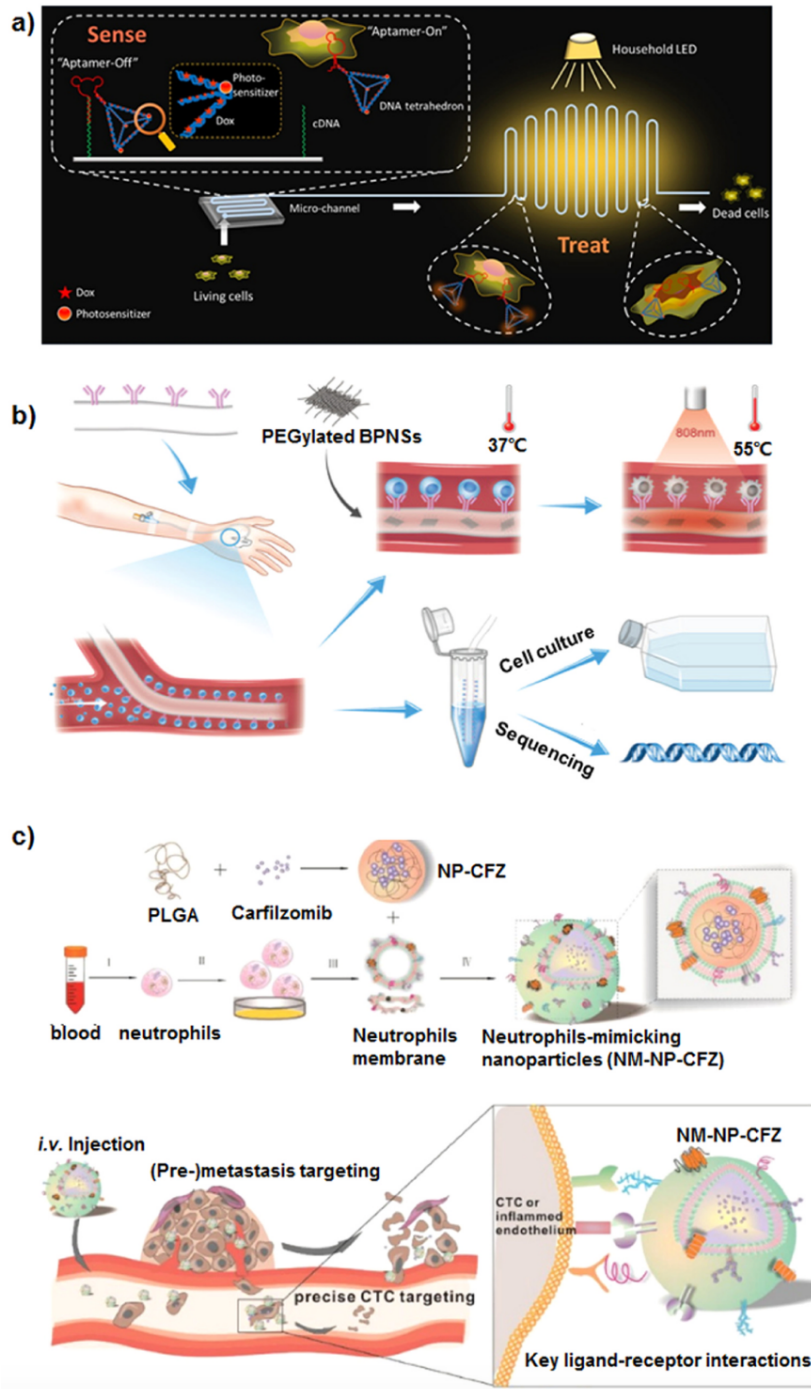


ABBILDUNG 3.16 – Nanotechnologievermittelte Eliminierung von CTCs. a) Photodynamische Therapie und Chemotherapie für CTCs durch mit Photosensibilisator markierte DNA-Tetraeder. b) Photothermale Behandlung von CTCs durch intravaskuläre Katheter beladen mit Schwarzphosphornanoshichten. c) Behandlung von CTCs durch Nanopartikel, die mit Neutrophilienmembranen beschichtet sind. [150]

nichtdisruptive Weise auf die Oberfläche der Nanopartikel aufgebracht, um die Biobindungsaktivität der Neutrophilen zu gewährleisten. Die mit Neutrophilenmembranen beschichteten Nanopartikel zeigten eine verbesserte Assoziation mit Brustkrebszellen, CTC-Erfassungseffizienz und prämetastatische Nischenregulation. Durch Beladung der Nanopartikel mit dem einem Proteasominhibitor wurden CTCs im Blutkreislauf selektiv depletiert und der Fortschritt zuvor gebildeter Metastasen gehemmt. [150]

In Anbetracht der beispiellosen Fortschritte der Nanotechnologien in den letzten Jahrzehnten werden diese Technologien zweifellos den Erfolg der Liquid Biopsy-Techniken vorantreiben. Nanotechnologien, die für die Erkennung von blutbasierten Krebsbiomarkern angepasst wurden, haben sich von einzelnen Nanostrukturen zu integrierten nanobasierten Plattformen und Geräten weiterentwickelt, die eine Hochdurchsatz- und multifunktionale Analyse von tumorassoziierten Komponenten ermöglichen. Trotz dieser Fortschritte bleibt noch viel Forschung zu betreiben, bevor der routinemäßige Einsatz von nanotechnologiebasierten Liquid Biopsy-Tests zur Realität wird. Das Gleiche gilt für die nanotechnologiebasierte Bekämpfung von Krebsmetastasen. [150]

3.5.4 SCHWACHSTELLEN UND LÖSUNGSANSÄTZE

Obwohl die Liquid Biopsy eine fortschrittliche Technik zur Tumordetektion ist und weiter von der Nanotechnologie profitieren wird, hat sie einige Nachteile. Der Hauptnachteil besteht in der fehlenden Standardisierung der Methoden und einer oft unzureichenden technischen und klinischen Validierung für eine genaue klinische Umsetzung. Die meisten Studien wurden lediglich an kleinen Kohorten durchgeführt. Es bedarf groß angelegter Untersuchungen, um die Fähigkeiten der Liquid Biopsy zu bestätigen, insbesondere hinsichtlich zirkulierender Tumorzellen.

Es gibt viele Veröffentlichungen zu Liquid Biopsies, doch 2018 lag nach Jung et al. [76] nur eine Studie vor, die den Nachweis von Mutationen in der Gewebebiopsie und der Liquid Biopsy direkt gegenüberstellen. In dieser Studie vergleichen Oxnard et al. [107] Untersuchungen bei 58 an Lungenkrebs erkrankten Personen. Im Vergleich zur Gewebeuntersuchung weist die Liquid Biopsy hier tumorgenetische Mutationen mit einer Sensitivität von 0,7 und einer Spezifität von 0,69 nach, mit einem positiven prädiktiven Wert von 0,86 und einem negativen prädiktiven Wert von 0,46 [107]. Des Weiteren kann die Liquid Biopsy in 31 % der Fälle ein negatives Ergebnis der Gewebeuntersuchung in einen positiven Mutationsnachweis umwandeln [107]. Umgekehrt führt die Gewebeanalyse in 54 % der Fälle ein negatives Ergebnis der Liquid Biopsy in einen positiven Tumormutationsnachweis um [107]. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die tumorgenetischen Ergebnisse aus der Gewebebiopsie und der Liquid Biopsy sich ergänzen und in Kombination das sicherste Ergebnis für Patient*innen liefern. Außerdem zeigen die Daten, dass die Gewebebiopsie mit höherer Sicherheit das richtige Ergebnis liefert und einer Liquid Biopsy nach Möglichkeit vorgezogen werden sollte. Wenn sowohl eine Gewebebiopsie als auch eine Liquid Biopsy vorliegen, sollte die tumorgenetische Analyse des Gewebes zuerst durchgeführt werden, und erst bei einem negativen Ergebnis sollte die Liquid Biopsy untersucht werden. [76]

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Liquid Biopsy derzeit möglicherweise nur als ergänzende Untersuchungsmethode für solide Tumoren angesehen werden kann. Hierfür sind einige Faktoren verantwortlich die zu Einschränkungen führen, aber durch weitere Forschungen, auch im Bereich der Nanotechnologien, vorangebracht werden können.

Eine Beschränkung der Liquid Biopsy liegt darin, dass bei der Untersuchung von cfDNA die Genauigkeit der Tests hauptsächlich von der Qualität und Quantität der aus den Körperflüssigkeiten extrahierten DNA abhängt. Es besteht die Möglichkeit, dass die Mutation bei Kontamination oder weit verbreitetem Gewebetod oder bei geringen DNA-Mengen fehlt. Eine weitere Einschränkung der Liquid Biopsy besteht darin, dass Mutationen in cfDNA in gutartigen oder prämaligen Zuständen im Vergleich zu ihren malignen und höherstufigen Gegenstücken häufiger auftreten. Verzögerungen bei der Blutverarbeitung, Lagerung, Temperatur, zu starke Bewegung der Probe und Versand sind ebenfalls eine wesentliche Quelle für die Variabilität zwischen Proben. Auch die Entnahme der Proben selbst und die Wahl der Substanz die die Blutgerinnung in der Probe verhindert, kann Auswirkungen auf die nachfolgenden Testverfahren haben. [76]

Nahezu alle dieser Herausforderungen könnten umgangen oder mindestens reduziert werden, indem nicht eine Probe entnommen und untersucht wird, sondern in vivo im Blutkreislauf patrouillierende Nanogeräte die Detektion der Biomarker ad hoc vornimmt und nach außen kommuniziert. Dies würde außerdem eine der größten Schwierigkeiten bei der Liquid Biopsy, den sogenannten *Sampling Error* (Stichprobenfehler) minimieren. Er bezieht sich auf die Ungenauigkeit oder Unvollständigkeit der Information, die aus der Analyse einer kleinen Menge ctDNA, cfDNA oder anderen Biomarkern gewonnen wird. Die Freisetzung von ctDNA in den Blutkreislauf, auch bekannt als Shedding, variiert je nach Typ, Lokalisation, Vaskularisierung und Größe des Tumors. Bei einem kolorektalen Karzinom mit einem Gewicht von etwa 100 g, entsprechend etwa $3 \cdot 10^{10}$ Tumorzellen, macht die ctDNA etwa 3,3 % der gesamten cfDNA einer Person aus. Dies ist die Mutant Allele Frequency (MAF). Sie gibt den Anteil der mutierten ctDNA im Verhältnis zur gesamten cfDNA im Blut oder einer Probe an. Die durchschnittliche Konzentration von cfDNA im Plasma beträgt etwa 180 ng/mL, wobei die Werte zwischen 0 und über 1.000 ng/mL liegen können. Da die Liquid Biopsy auf einer Probe basiert, die nicht den gesamten Tumor repräsentiert, kann es zu Fehlern kommen, die auf die begrenzte Menge und das Vorhandensein von genetischer Heterogenität im Tumor zurückzuführen sind. Der Stichprobenfehler kann zu falsch-positiven oder falsch-negativen Ergebnissen führen und die Genauigkeit der Diagnose oder des Staging beeinträchtigen. [76]

Eine weitere Limitation der ctDNA-basierten diagnostischen Methoden ist, dass sie nur Tumore mit einer Größe von mehr als 15 mm im Durchmesser erkennen (siehe Abbildung 3.17). Bei Tumoren von 15 mm oder kleiner beträgt ihre MAF lediglich 0,01 % (ein Tumor-DNA-Molekül, das mit 10.000 normalen DNA-Molekülen vermischt ist) [114]. Die Verwendung von zehn milliliter Blut (vier milliliter Plasma) wird wahrscheinlich weniger als ein vollständiges Krebsgenom enthalten, was die Diagnose von

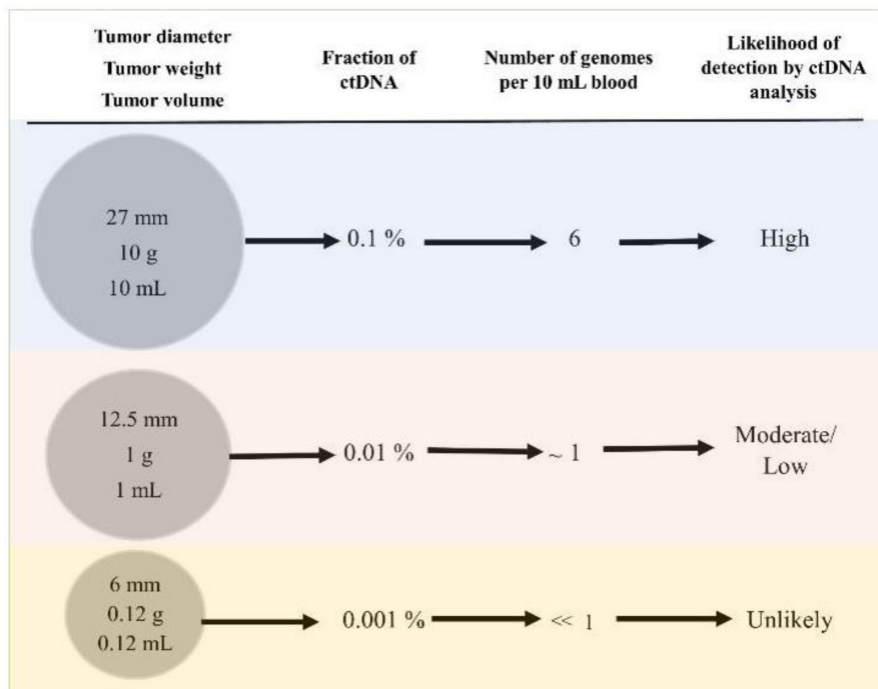


ABBILDUNG 3.17 – Tumoreigenschaften und zugehörige zirkulierende Tumorzell-DNA-Parameter. [114]

Krebs unmöglich macht [114]. Neuere Daten bestätigen die geringe Sensitivität für die frühzeitige Krebserkennung (<30 % für Tumoren der Stadien I–II, <20 % für Tumoren des Stadiums I), aber die Spezifität war mit 99,5 % hoch [61]. Dies bedeutet, wenn der Test positiv ausfällt, liegt wirklich ein kleiner Tumor vor, aber sie werden dennoch zu selten gefunden, um ein sicheres klinisches Tool zur Früherkennung darzustellen. Hier könnten Nanogeräte die nicht nur eine einzige Blutprobe untersuchen, sondern das gesamte Blutvolumen nach ctDNAs absuchen den entscheidenden Unterschied liefern. In Abschnitt 5.4 wird die nanogerätbasierte Liquid Biopsy in vivo ausführlich als Szenario beschrieben.

Eine weitere große Motivation für den Einsatz von Nanogeräten, die kontinuierliche Liquid Biopsy Messungen im menschlichen Körper durchführen, ist das gehäufte Auftreten von *minimal residualer Krankheit* (MRD). In klinischen Studien konnte beobachtet werden, dass bei einigen Tumorarten nach Standardheilungsintentionstherapie nicht selten MRDs vorliegen. Unbehandelt können MRDs zur Entwicklung von Metastasen führen. Dies betrifft besonders Patient*innen mit Brust-, Prostata-, Blasen-, Dickdarm- oder Lungenkrebs, die bei der initialen Diagnose keine klinischen Anzeichen für offensichtliche Metastasen hatten. Diese Tumorarten weisen divergierende molekulare und zelluläre Eigenschaften auf, und haben eine blutgetragene Verbreitung von Tumorzellen, die zu MRDs führen können. Interessant hierbei ist, dass eine Korrelation herrscht zwischen der CTC und ctDNA Menge die im Frühstadium detektiert wird und

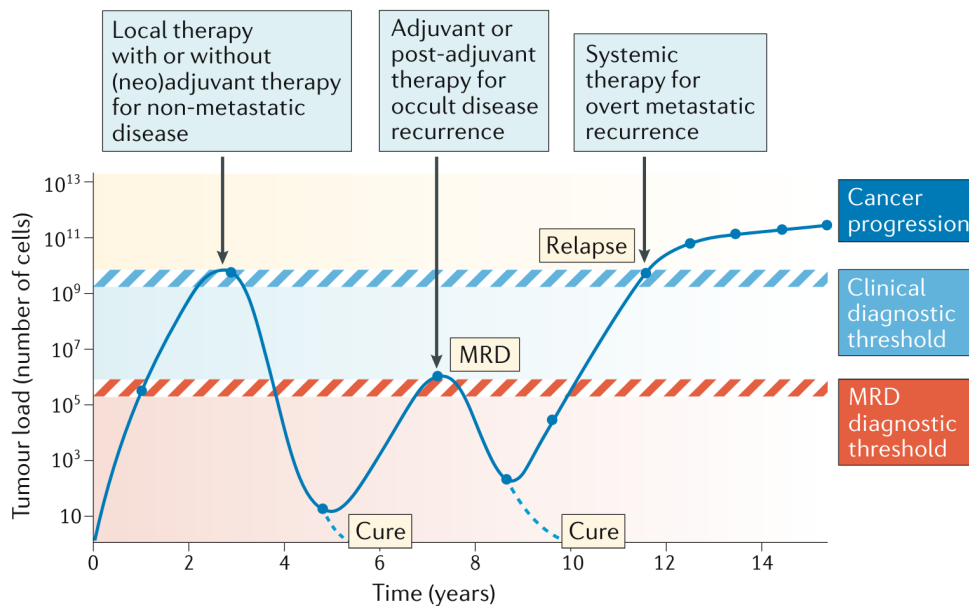


ABBILDUNG 3.18 – Therapeutische Strategien bei Krebskranken hängen von dynamischen Veränderungen der Tumorlast ab. Nach Erreichen des diagnostischen Schwellenwerts werden lokale und möglicherweise systemische Therapien angewendet, um die Tumorlast zu reduzieren. Bei einigen Patient*innen kann dies zur Heilung führen, während bei anderen eine Resistenzbildung und ein Rückfall auftreten können [109]

dem Auftreten von Rückfällen. Insbesondere bei Patientinnen mit Brustkrebs, deuten die Zahlen darauf hin, dass die Freisetzung und das Überleben bösartiger Zellen im Blutkreislauf limitierende Schritte für die Entwicklung offensichtlicher Metastasen sind. Tatsächlich haben die Ergebnisse von in den letzten fünf Jahren veröffentlichten Studien, an denen Tausende von Patientinnen mit Brustkrebs beteiligt waren, gezeigt, dass die CTC-Zahlen vor der Hauptbehandlung wie Operation und Bestrahlung, und vor der anschließenden Therapie, prädiktiv für das Risiko eines Krankheitsrückfalls sind. Ähnliche Korrelationen werden für andere Tumorarten wie Dickdarmkrebs und Bauchspeicheldrüsenkrebs berichtet, während der Zusammenhang zwischen CTC-Zahlen und klinischem Ergebnis bei Patienten mit frühem Prostatakrebs noch untersucht wird. Bei ctDNA sind die Daten heterogener, wobei einige Studien keinen prognostischen Effekt der Ausgangswerte der ctDNA vor Therapie zeigen, während andere Berichte prognostischen Wert nahelegen. Viel weniger Informationen stehen zur Verfügung hinsichtlich der prognostischen Relevanz von Liquid Biopsy Analysen, die auf die Überwachung von MRD durch Nachsorgestudien ausgerichtet sind; jedoch deuten Ergebnisse darauf hin, dass die Detektion von CTCs und ctDNA Monate oder Jahre nach der initialen Diagnose und Behandlung einen Hinweis auf ein metastatisches Wiederauftreten früher als Standardklinische Bildgebungverfahren liefern kann. [109]

Abbildung 3.18 zeigt therapeutische Strategien, die von dynamischen Veränderungen der Tumorlast bei Krebskranken abhängen. Die Grafik veranschaulicht die Veränderungen der Tumorlast im Laufe der Zeit bei einer hypothetischen Krebspatientin. Wenn die Tumorlast zum ersten Mal den diagnostischen Schwellenwert erreicht, wird der Primärtumor erkannt und mit lokalen Therapien, wie Operation und/oder Strahlentherapie, sowie möglicherweise systemischen Therapien, zum Beispiel Chemotherapie oder endokrine Therapie behandelt, was die Tumorlast unter den diagnostischen Wert senkt. Bei einigen Patient*innen werden alle *gestreuten Tumorzellen* (DTCs) ausgerottet, was zur Heilung führt, während andere Patient*innen Rest-DTCs haben können, die sich ausbreiten und schließlich die Tumorlast über den diagnostischen Schwellenwert von CTCs oder ctDNA-Tests für *minimale Resterkrankung* (MRD) erhöhen können. An diesem Punkt könnte eine postadjuvante Therapie eingeleitet werden, um die okkulte metastatische oder lokoregionale Erkrankung zu behandeln. Bei einigen Patient*innen könnten solche Interventionen zur Ausrottung aller Tumorzellen (Heilung) führen; jedoch werden bei anderen die Tumorzellen resistent, die Krankheitslast wird zunehmen, um den MRD und letztendlich die klinischen diagnostischen Schwellenwerte (Rückfall) zu erreichen, und systemische Therapien werden angewendet, um die offensichtliche metastatische Erkrankung zu behandeln. Wenn die Therapie versagt, wird die metastatische Tumorlast weiter zunehmen. [109]

Die Überwachung von Blutproben, die bei der primären Diagnose und zu späteren Zeitpunkten entnommen werden, ermöglicht eine frühere Erkennung eines Krankheitsrückfalls, Monate bevor dieser radiologisch festgestellt wird. Dies könnte potenziell zu einer höheren Heilungschance führen. Nachteilig hieran ist, dass eine kontinuierliche engmaschige Überwachung über viele Jahre notwendig ist, die mit regelmäßigen Praxisbesuchen und Untersuchungen einhergeht. Weiterhin besteht auch hier das Problem des Sampling Errors, der zu Verzögerungen in der rechtzeitigen Erkennung einer Zunahme der MRD führen kann. Der Einsatz von Nanogeräten die dauerhaft im Körper verbleiben und Alarm schlagen, wenn bestimmte Werte überschritten werden, könnte hier eine attraktive Lösung darstellen.

SIMULATIONSARCHITEKTUR FÜR NANONETZWERKE – MEHLISSA

In diesem Kapitel wird das Konzept eines umfassenden Frameworks vorgestellt, dessen Hauptziel es ist, die Strukturen und Prozesse im menschlichen Körper sowie die Interaktion von Nanogeräten damit zu modellieren und zu simulieren.

Viele medizinische Nanogeräte sind darauf ausgelegt, ihre Aufgaben im Körper auszuführen, zum Beispiel durch die frühzeitige Erkennung und Zerstörung von Krebszellen. Abschnitt 3 hat gezeigt, dass Nanogeräten im Allgemeinen eine bedeutende Rolle in einem zukünftigen Gesundheitssystem basierend auf Präzisionsmedizin zugeschrieben wird. In Abschnitt 2.5 wurde erläutert, dass es entscheidend ist, den Einsatz von Nanogeräten im menschlichen Körper zu simulieren, bevor sie tatsächlich verwendet werden. Hier wurde gezeigt, dass bis 2018 kein Simulator existierte, der die Verteilung von Nanogeräten im Herz-Kreislauf-System modellierte. Die Autorin schloss 2018 diese Lücke mit der Entwicklung eines Körpersimulators namens *BloodVoyagerS* (BVS). Der Simulator wird in diesem Kapitel ausführlich vorgestellt und evaluiert. Darüber hinaus bildet er in einem erweiterten Konzept einen entscheidenden Teil der medizinischen ganzheitlichen Simulationsarchitektur, englisch *Medical Holistic Simulation Architecture* (MEHLISSA). MEHLISSA stellt ein umfassendes Körpersimulationsframework dar, das den menschlichen Körper so realitätsnah wie möglich modellieren soll. Dies ermöglicht verlässliche Aussagen über die Effektivität und Effizienz des Einsatzes von Nanogeräten *in vivo* zu tätigen und aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen.

In den folgenden Abschnitten wird die Simulationsarchitektur eingeführt und die vier Ebenen des Modells kurz vorgestellt. Im Anschluss ist jeder Ebene ein eigener Abschnitt gewidmet. Danach wird die Implementierung des Frameworks gezeigt und die Einbindung verschiedener Nanogeräteklassen erläutert. Um die Vorteile einer ganzheitlichen

Simulation zu veranschaulichen, werden in Kapitel 5 vier Szenarien und deren mögliche Modellierung mittels MEHLISSA besprochen. Zum Schluss dieses Kapitels wird die Plausibilität der bestehenden Simulationsplattform mithilfe eines neueren Modells gezeigt. Teile dieses Kapitels, die den grundlegenden Entwurf von MEHLISSA und das Metastasierungsszenario betreffen, wurden in dem Artikel „MEHLISSA: a medical holistic simulation architecture for nanonetworks in humans“ [15] veröffentlicht. Alle Inhalte, sofern nicht anders gekennzeichnet, basieren auf der eigenständigen Arbeit der Autorin.

4.1 DIE VIER EBENEN VON MEHLISSA

In Abschnitt 3.4 wurden Herausforderungen in der Krankheitslokalisierung und im Besonderen in der Krebsforschung thematisiert. So ist die Metastasierung eines der Kernprobleme in der Onkologie, bei der medizinische Nanogeräte Abhilfe schaffen könnten, indem patrouillierende Nanogeräte die frei fließenden malignen Zellen erkennen, an sie binden und sie unschädlich machen. Mit solchen Szenarien im Hinterkopf wird MEHLISSA entwickelt, um medizinische Nanogeräte und ihre Anwendung im kardiovaskulären System zu modellieren.

Voll funktionsfähige medizinische Nanogeräte können derzeit nur in Ausnahmen konstruiert werden, sodass Laborversuche, selbst an Tiermodellen, noch kaum möglich sind (siehe Abschnitt 2.2.2 für die wenigen Ausnahmen). Daher sind Simulationen die treibende Kraft für neues Wissen in diesem Bereich. Selbst wenn Nanogeräte in Zukunft häufiger realisierbar werden, ist es ressourcenschonend, zuerst die Anwendung von Nanogeräten zu simulieren. Zum Beispiel kann mit der Simulation der Typ und die Anzahl der in anschließenden Experimenten zu verwendenden Nanogeräte bestimmt werden, wodurch Material und Kosten gespart werden können. Jedoch reicht ein Netzwerksimulator wie ns-3 nicht aus, um realistische Simulationen von mobilen Nanogeräten im Körper zu ermöglichen [5]. Stattdessen müssen die Strukturen des Körpers wie Blutgefäße und ihre Dynamik, z. B. der Blutfluss, einbezogen werden. Diese Strukturen und Dynamiken eines lebenden Organismus sind viel komplexer als die Prozesse in beispielsweise einem elektrischen Leiter. Mit den notwendigen Anpassungen ist ns-3 dennoch eine geeignete Grundlage für die Simulation von Nanonetzwerken. Als Beweis hierfür wurde das THz-Modul Terasim [71] für die Netzwerksimulation von Nano- und Makroszenarien kürzlich der ns-3-Hauptversion hinzugefügt. Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren mehrere andere Nano-bezogene Module für ns-3 entwickelt [68, 163, 157]. Alle genannten Module modellieren dabei die Kommunikationsebene und simulieren die umgebenden Faktoren im menschlichen Körper nur auf Kanalebene. Dies stellt eine starke Reduktion dar, indem nur makroskopische Strukturen wie große Blutgefäße isoliert betrachtet werden.

Für ein ganzheitliches Verständnis der Zusammenhänge ist es notwendig, den Körper als ein komplexes Ganzes von großen Gefäßen und Organen bis hin zur Kapillar- und Zellebene zu simulieren. Die Existenz dieses Bedarfs in der Forschungsgemeinschaft

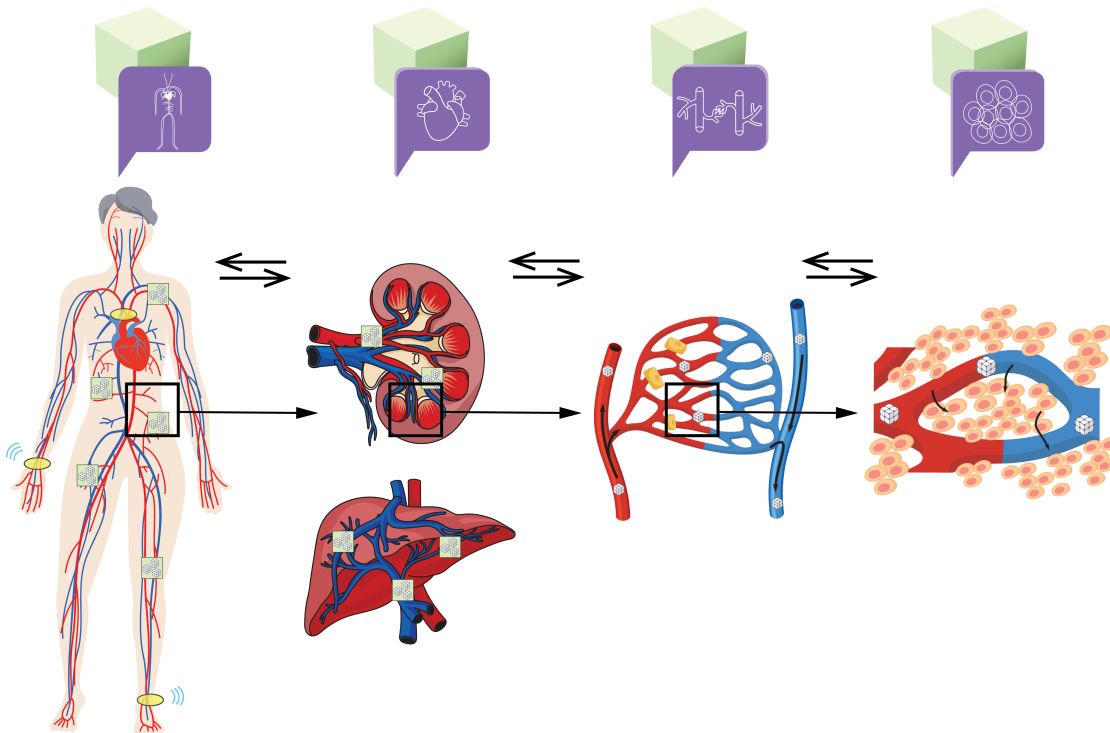


ABBILDUNG 4.1 – MEHLISSA: Körper-, Organ-, Kapillar- und Zellebene von links nach rechts dargestellt.

zeigt Abschnitt 4.6 in der Anwendungen von BVS und Nachfolgern diskutiert werden. Daher wird im Folgenden ein umfassendes Framework für die Körpersimulation vorgestellt, das die Modellierung von Prozessen im Körper in verschiedenen Maßstäben ermöglicht und das Potenzial zur Modellierung von kommunizierenden Nanogeräten und deren Anwendung im Körper einschließt.

MEHLISSA besteht aus vier verbundenen, aber unabhängigen Modulen, die unterschiedliche Ebenen repräsentieren, nämlich die Körper-, Organ-, Kapillar- und Zellebene. Der Aufbau ist in Abbildung 4.1 gezeigt. Die Ebenen unterscheiden sich in ihrer zeitlichen und räumlichen Auflösung und sind durch den Austausch von Parametern wie Mobilität oder Aktivität verbunden. Die Körperebene wurde bereits als BVS im etablierten Netzwerksimulator ns-3 implementiert [5]. BVS modelliert die Bewegung einer festen Anzahl von Nanogeräten durch ein vereinfachtes geschlossenes Herz-Kreislauf-System im Laufe der Zeit. Die Gefäße sind als Hauptarterien, Venen und Organe implementiert. In MEHLISSA wird der Gefäßtyp Organ das neue Modul Organebene sein, das signifikante Unterschiede wie die Gefäßstruktur oder die Blutflussrate von Organen berücksichtigt. Die Struktur und Verbindung der kleineren Gefäße, d. h. Arteriolen, Venolen und Kapillaren, unterscheidet sich stark je nach Region. Dies wird in der Kapillarebene reflektiert werden. Alle drei oben genannten Ebenen modellieren hauptsächlich die globale und lokale Bewegung des Nanogerätes. Die vierte Ebene, die Zellebene, modelliert die inter-

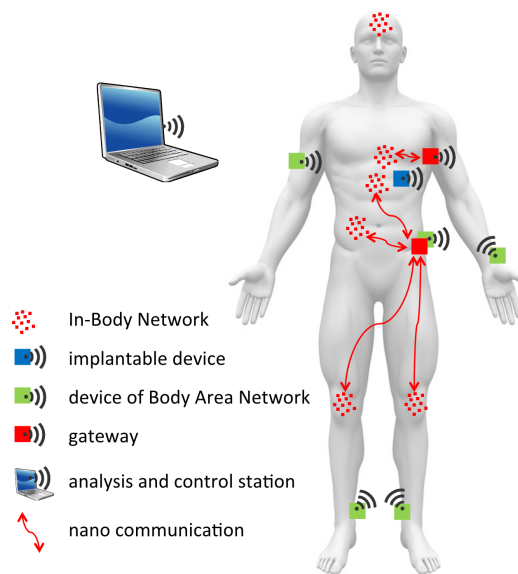


ABBILDUNG 4.2 – Nano-IoT-Netzwerkarchitektur, die In-Body-Nano-Kommunikationsnetzwerke mit Body-Area-Networks integriert. [53]

und intrazelluläre Kommunikation, bzw. die Kommunikation innerhalb von Zellen und zwischen Zellen und Nanogeräten.

MEHLISSA ermöglicht die simultane Simulation der am häufigsten diskutierten Nano-netzwerk-komponenten mit dem Vier-Ebenenansatz. Akyildiz und Jornet [32] stellen eine Netzwerkarchitektur für das „Internet der Nanodinge“ für Anwendungen im Körper vor. In [53] wurden die Herausforderungen solcher Netzwerke und die Verbindung von intrakorporaler Nanokommunikation mit *Körpernetzwerken* (BANs) diskutiert. Die konzipierte Architektur des *Nano-Internet-der-Dinge-Netzwerks* (Nano-IoT-Netzwerk), gezeigt in Abbildung 4.2 umfasst demnach vier Hauptkomponenten. Zunächst ist eine Analyse- und Kontrollstation erforderlich, die mit BAN-Geräten kommuniziert. Die BAN-Geräte werden über ein Gateway mit dem intrakorporalen Netzwerk verbunden. Das Gateway kann entweder ein implantierbares oder ein am Körper getragenes Gerät sein und muss sowohl Mikro- als auch Nanokommunikation nutzen können. Ein Hauptvorteil von MEHLISSA besteht darin, dass die Interaktion aller vier Komponenten in einer möglichst ganzheitlichen Umgebung getestet und simuliert werden können. Abbildung 4.3 zeigt den Aufbau von MEHLISSA und den weiteren Komponenten als Modularchitektur in ns-3. In Lila dargestellt sind die von MEHLISSA bereitgestellten Anteile, die den Körper, die Organe, die Kapillaren, die Zellen und die Nanogeräte repräsentieren. Optionale Komponenten sind in Blau dargestellt und umfassen die Kommunikation nach außen über Gateways (Symbol Mobiltelefon). Zusätzlich wird die Möglichkeit gezeigt, vorhandene externe Kanalmodelle wie *Biological Nanoscale Simulator 2* (BiNS2)[57], *Bacterial Network Simulator* (BNSim2)[143] oder N3Sim [96]



ABBILDUNG 4.3 – Modularer Aufbau von MEHLISSA und weiteren Komponenten in ns-3.

(Symbol Kanal) einzubinden und Moleküle, Blutbestandteile oder ähnliches (Symbol Blutteilchen) aus Datenbanken zu modellieren.

In den folgenden Abschnitten wird jede Ebene vorgestellt und analysiert, welche Komponenten des Nano-IoT-Netzwerks darin vertreten sein können. Außerdem werden die Merkmale, für eine realistische Modellierung der Ebenen herausgestellt. Auf der Grundlage der Szenarien in Kapitel 5 wird gezeigt wie diese Ebenen miteinander verbunden werden können und welche Art von Wissen daraus für Anwendungen im wirklichen Leben gewonnen werden können.

4.2 KÖRPEREBENE

In diesem Abschnitt wird die Körperebene vorgestellt. Große Teile dieses Abschnitts beruhen auf den Veröffentlichungen der Autorin in ihrer Masterarbeit „Konzeption und erste Umsetzung eines Körpersimulators zur realistischen Modellierung der Arbeitsumgebung von medizinischen Nanobots“ [20] und den Veröffentlichungen „BloodVoyagerS - Simulation of the Work Environment of Medical Nanobots“ [5] und „BVS-Vis: A Web-based Visualizer for BloodVoyagerS“ [14]. Bei allen Veröffentlichungen standen die

Co-Autoren weitestgehend beratend zur Seite. Nachdem der Bedarf für einen Körpersimulator von der Forschungsgruppe festgestellt wurde, hat die Autorin alle konkreten inhaltlichen Ideen und Beiträge geleistet, Literatur analysiert die Entwicklung des Simulators eigenständig durchgeführt. Lediglich das Visualisierungstool und die Funktionalitäten dahinter wurden von der Autorin vorgeschlagen, aber von Chris Deter im Rahmen einer Fallstudie umgesetzt.

Im Folgenden wird zunächst der Körpersimulator BVS als Basis für die Körperebene vorgestellt. Hierbei wird das Konzept und Anforderungen daran erläutert und dann das resultierende Modell beschrieben, evaluiert und auf die Erfüllung der gestellten Anforderungen eingegangen. Anschließend wird das *Visualisierungstool für BVS* (BVS-Vis) vorgestellt und die Einbindung von BVS in die Körperebene in MEHLISSA dargelegt.

4.2.1 IN-BODY-NANOSIMULATION – BLOODVOYAGERS

Die Analyse der Körpersimulatoren durch die Autorin in [20] ergab 2017, die Notwendigkeit, einen eigenen In-Body-Nanonetzwerksimulator zu erstellen. Die aktuellere Analyse der Körpersimulatoren und Nanonetzwerksimulatoren in Abschnitt 2.5 bestätigen diesen Bedarf weiterhin. Der im folgenden Abschnitt vorgestellte und von der Autorin entwickelte Simulator BloodVoyagerS wurde 2018 in [5] veröffentlicht und ist seit 2020 in [14] öffentlich unter der GNU General Public Licence verfügbar¹. Seitdem hat der Simulator in der Wissenschaftscommunity großen Anklang gefunden und wird in zahlreichen Veröffentlichungen als Basis für eigene Simulationen verwendet [41, 19, 66, 130, 110, 124], denn die Simulation von Nanogeräten in ihrer Arbeitsumgebung ist entscheidend, um ihre Anwendung im medizinischen Kontext voranzutreiben.

Mehrere Simulatoren für Nanonetzwerke erforschen neue Kommunikationsparadigmen im Nanomaßstab. Allerdings wurde der Einfluss der Umgebung, nämlich des menschlichen Körpers, auf die Bewegung und Kommunikation von Nanogeräten selten berücksichtigt. Für eine realistischere Simulation von Nanogeräten wurde mit BVS ein Nanoframework vorgeschlagen, in dem ein Nanonetzwerksimulator mit einem Körpersimulator verknüpft ist. Im Folgenden werden das Konzept des Simulators und die Anforderungen für das Körpermodell vorgestellt, die die Grundlage für die Implementierung des Körpersimulators BVS als Teil des Netzwerksimulators ns-3 bilden. Die daraufhin folgende Evaluation zeigte, dass BVS Nanogeräte erfolgreich im simulierten Herz-Kreislauf-System bewegt. Nach etwa sieben Minuten erreicht die Verteilung der Nanogeräte ein dynamisches Gleichgewicht. BVS zeigte dabei vielversprechende Ergebnisse, um eine realistischere Ganzkörpersimulation zur Untersuchung der Bewegung und Kommunikation von Nanogeräten in medizinischen Anwendungen bereitzustellen. Inzwischen wurde dies auch durch alternative Ansätze, die mit den Ergebnissen von BVS verglichen werden können, bestätigt (siehe Abschnitt 4.6).

¹ <https://github.com/RegineWendt/blood-voyager-s>

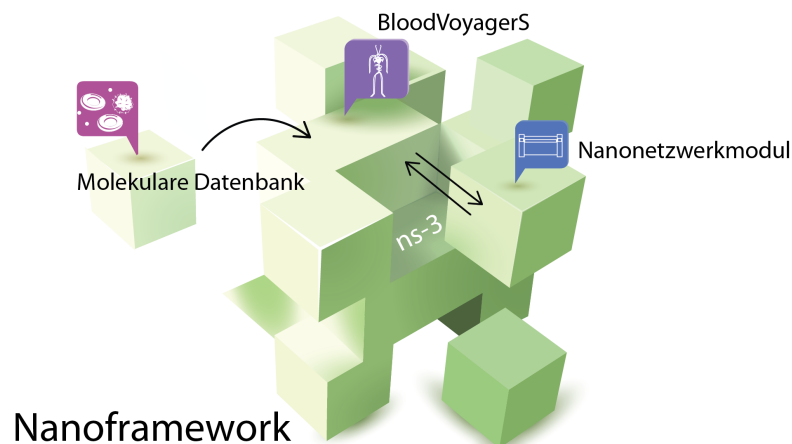


ABBILDUNG 4.4 – Komponenten eines medizinischen Nanonetzwerksimulators basierend auf ns-3 und dem Körpersimulationsmodul BloodVoyagerS. Neue Abbildung nach [5].

4.2.1.1 KONZEPT

Aus der Betrachtung existierender Herz-Kreislauf-Simulatoren in Abschnitt 2.5.1 wird deutlich, dass das geplante Anwendungsfeld eines solchen Simulators das zugrunde liegende Modell erheblich beeinflusst. Wie zuvor erwähnt, ist es wahrscheinlich, dass sich Nanogeräte nahezu permanent im Blutkreislauf bewegen, also im ganzheitlichen kardiovaskulären System [155]. Die resultierenden Einflüsse der nahezu permanenten Bewegung der Nanogeräte im Blutkreislauf auf die Position und Kommunikation der Nanogeräte können nur simuliert werden, wenn die Eigenschaften des menschlichen Körpers angemessen modelliert sind. Daher wird ein Simulator benötigt, der sowohl die Kommunikation als auch das kardiovaskuläre System simuliert. Der diskrete Netzwerksimulator ns-3 [169] ist etabliert, weit verbreitet und in C++ implementiert. C++ bietet eine hohe Leistungsfähigkeit und Effizienz, was für die Simulation von Netzwerken, die oft große Datenmengen verarbeiten müssen, entscheidend ist. Es handelt sich um ein Open-Source-Simulator-Framework für diskrete Ereignisse, das für Netzwerke und Internetsysteme entwickelt wurde und Simulationen für Netzwerke als C++-Objekte bereitstellt. Seine Konstruktion ist modular und daher frei und einfach erweiterbar. Daher wurde BVS als eigenständiges Modul im ns-3-Simulator integriert. In ns-3 sind Knoten die grundlegenden Bausteine eines Netzwerks. Ein Knoten kann verschiedene Geräte repräsentieren, wie z. B. Computer, Router, Switches oder Mobiltelefone. Diese Knoten sind miteinander verbunden und bilden so das Netzwerk. Knoten können Pakete senden, empfangen, weiterleiten und verarbeiten, je nach ihrer Konfiguration und den zugewiesenen Rollen im Netzwerk. Nanogeräte ähneln in der Basisversion einfachen ns-3-Knoten, die direkt in BVS instanziiert werden und dabei potenziell miteinander kommunizieren können. Das konzipierte Framework zur Simulation von medizinischen Nanonetzwerken, das den ns-3-Simulator mit dem BVS-Modul und einem Nanonetzwerkmodul, z. B. *Nano-Sim* [164], umfasst, ist in Abbildung 4.4 skizziert.

Beide Module werden bidirektional miteinander gekoppelt, um Daten auszutauschen. Darüber hinaus wurde in einer Analyse in [26] der Bedarf festgestellt eine molekulare Datenbank mit dem Körpersimulator zu verknüpfen. Diese sollte realistische Daten über die molekularen Bedingungen im kardiovaskulären System bereitstellen. Inzwischen hat sich dieser Bedarf in der Anwendung noch nicht bestätigen lassen. Viel eher ist es sinnvoll verschiedene Körpermodelle in BVS einzulesen und so einen gewissen Personalisierungsgrad zu erreichen. Dies wird im Rahmen der Einbindung von BVS in das MEHLISSA-Framework in Abschnitt 4.2.3 erläutert und diskutiert.

Eine vollständige medizinische Nanonetzwerksimulation des gesamten menschlichen Kreislaufsystems erfordert eine hohe Anzahl von Nanogeräten, was sich direkt auf die Leistung der Simulation auswirkt. Wenn angestrebt wird, dass jederzeit Nachrichten zwischen den Nanogeräten theoretisch lückenlos ausgetauscht werden sollen, können bei angenommener idealer Verteilung der Geräte im Körper folgende Berechnungen zur Abschätzung herangezogen werden. Das gesamte Blutvolumen im menschlichen Körper beträgt etwa 4900 cm^3 [29]. Unter Annahme einer Kommunikationsentfernung von zwei Millimetern [149] für elektrische Kommunikation erfordert ein medizinisches Netzwerk daher rechnerisch mindestens $2,45 \cdot 10^6$ Nanogeräte, um das Volumen bei perfekter Verteilung abzudecken. Alternativ wird die Länge aller Gefäße im Gefäßsystem auf 120 000 km geschätzt [30]. Mit derselben Kommunikationsentfernung benötigt das System rechnerisch $60 \cdot 10^9$ Nanogeräte, um die gesamte Länge lückenlos zu erreichen. Diese Schätzungen geben eine Orientierung für die erwartete Anzahl von Nanogeräten, aber eine Simulation sollte genauere Informationen liefern können. Weiterhin ist diskutabel, ob eine lückenlose Kommunikation notwendig und sinnvoll ist und ob bei anderen Kommunikationsarten nicht andere Werte angenommen werden sollten.

4.2.1.2 ANFORDERUNGEN AN EINEN KÖRPERSIMULATOR

In BVS wurde anfangs die Simulation von Standardbedingungen angestrebt, um ein besseres Verständnis für die Bewegung der Nanogeräte in einem gesunden Körper zu erhalten. Im weiteren Verlauf der Entwicklung ist jedoch die Simulation von pathologischen Zuständen und medizinischen Szenarien wünschenswert, da die Mehrheit der Herz-Kreislauf-Simulatoren dazu verwendet wird, pathologische Zustände zu modellieren. BVS hat zum Ziel, eine Simulationsumgebung bereitzustellen, mit der das Verhalten von Nanogeräten im menschlichen Gefäßsystem untersucht werden kann. Der Fokus liegt auf der Simulation des Umwelteinflusses auf die Kommunikation sowie der Erfassung und Steuerung medizinischer Parameter. Eine Reihe von Anforderungen macht diese Ziele explizit:

1. Der Simulator muss ein komplettes menschliches Kreislaufsystem modellieren. Es sollte alle großen Gefäße enthalten und Abstraktionen für Arteriolen, Venulen und Kapillaren in einem geeigneten Detailgrad simulieren. Das Modell für jedes Gefäß sollte seinen Durchmesser und seine Länge sowie seine relative Position, einschließlich der Verbindungen zu anderen Gefäßen, umfassen.

2. Der Simulator muss ein räumliches Modell des kardiovaskulären Systems bereitstellen. Wie in Abschnitt 2.5.1 diskutiert, existiert derzeit kein Modell, das das gesamte Kreislaufsystem kongruent und gleichmäßig detailliert beschreibt. Die Extremitäten oder Körperregionen werden dabei vernachlässigt, da sie keine lebenswichtigen Organe enthalten. Im Kontext medizinischer Nanogeräte ist jedoch die genaue Lokalisierung der Nanogeräte von großer Bedeutung, um Daten korrekt zu korrelieren. Daher muss das Modell die Lokalität so präzise wie möglich darstellen, auch in den Extremitäten.
3. Der Simulator muss das Medium im Kreislaufsystem darstellen, also das Blut. Die Zusammensetzung des Blutes hat einen starken Einfluss auf die elektromagnetische Kommunikation [149]. Eine hohe Menge an Wasser sowie sich bewegende Zellen im Blut stören oder blockieren die Kommunikation. Darüber hinaus kann das Blut chemisch oder mechanisch mit den Nanogeräten reagieren und sie beschädigen oder verdrängen. Ein Sonderfall sind die Zellen des Immunsystems, die auf die Nanogeräte reagieren können und sie im schlimmsten Fall gezielt angreifen könnten.
4. Das Kreislaufsystem bewegt Partikel mit seinem Fluss, indem es Nanogeräte durch den Körper bewegt. Diese Bewegung ist von großer Bedeutung für kontinuierliche oder langfristige Aufgaben für Nanogeräte, insbesondere wenn der gesamte Körper beobachtet werden soll. Der Simulator muss daher die Bewegung der Nanogeräte im Blut so genau wie möglich simulieren. Im Kontext von Anforderung 1 muss der Simulator Nanogeräte an den Verzweigungen im Kreislaufsystem leiten. Nanogeräte sollten entsprechend dem Blutverteilungsverhältnis verteilt werden. Wenn sich beispielsweise ein kleines Gefäß von einem größeren abzweigt, sollte es wahrscheinlicher sein, dass das Nanogerät im größeren Gefäß verbleibt.

4.2.1.3 KÖRPERMODELL

Um Anforderung 1 zu erfüllen, mussten zunächst die relevanten Gefäße bestimmt werden. Abbildung 4.5 zeigt die Hauptgefäße, die eine lokale Abdeckung bieten und große Organe und Gliedmaßen enthalten. Insgesamt werden 94 Gefäße und Organe abgedeckt. Da es nach bestem Wissen und Gewissen zu diesem Zeitpunkt keine Datenbanken oder Sammlungen über die Gefäßlänge gab, wurde zur groben Orientierung die Autorin eine 1,72 m große Frau mit einem Gewicht von 69 kg an der Hautoberfläche vermessen.

Mithilfe von anatomischen Zeichnungen [24] wurde der korrekte Verlauf der Gefäße und die Position der Organe so realistisch wie möglich abgeleitet. Zur Vereinfachung wurden nur Brust und Rücken zusammengefasst und in der linken Körperhälfte positioniert, da ihre Ausbreitung schwer zu visualisieren ist. Die Koordinaten wurden aus den gemessenen Abständen abgeleitet. Der Ursprung des resultierenden xy-Koordinatensystems befindet sich in der linken Hälfte des Herzens.

Da der menschliche Körper dreidimensional ist, fehlt die räumliche Richtung von vorne (anterior) nach hinten (posterior), die z-Koordinate, noch. Die Messung der Organe von vorne nach hinten auf der Haut ist nicht möglich und es gibt erneut keine Aufzeichnung über alle relevanten Dimensionen. Daher wird im Basismodell die räumliche Tiefe aller

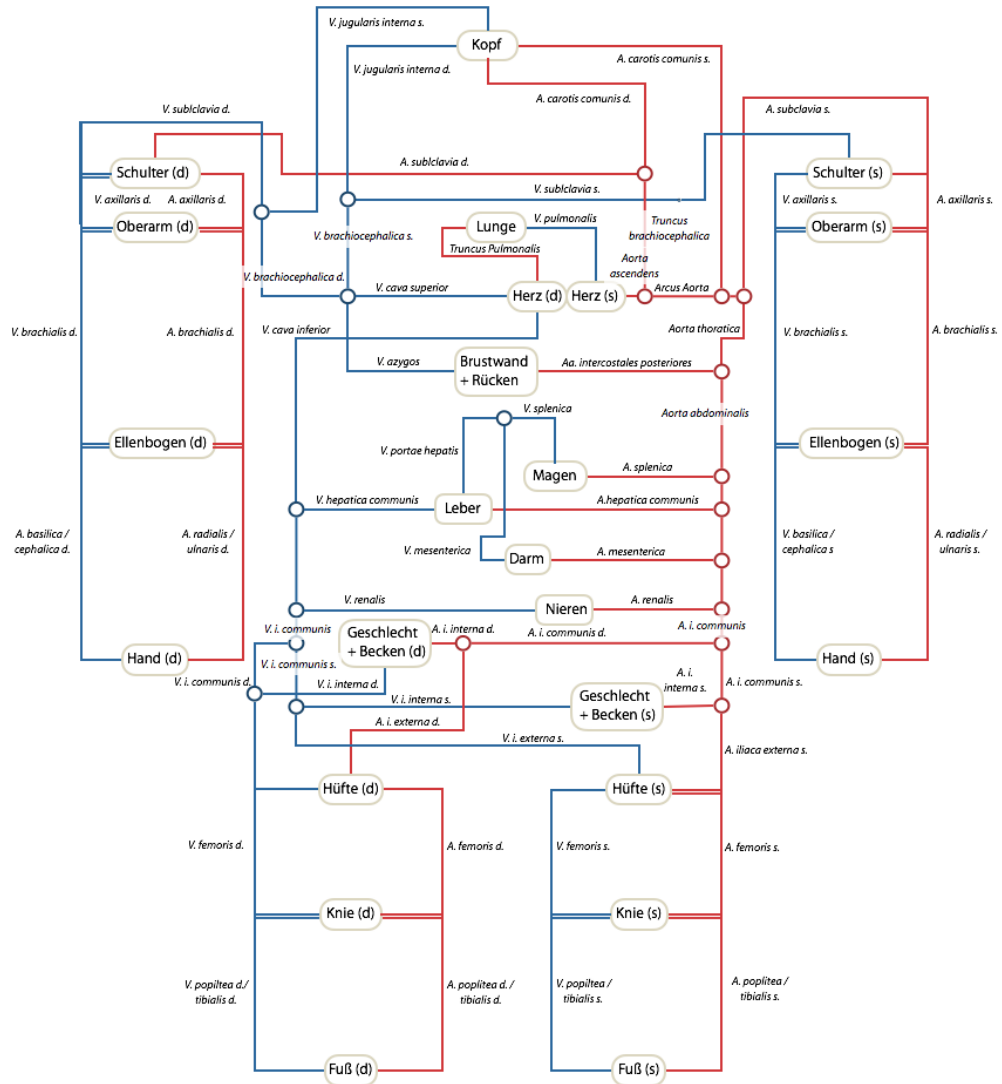


ABBILDUNG 4.5 – Darstellung der 94 größten Gefäße und Organe des menschlichen Körpers, bestimmt von der Autorin in [20]. [5]

Organe gleichgesetzt. Als Richtlinie wird beispielhaft die Dicke der Niere verwendet, die zwischen drei und fünf Zentimetern liegt. Entsprechend wurden alle z-Abstände auf vier Zentimetern festgelegt. Die z-Achse sollte in der Mitte verlaufen, sodass sich z-Koordinaten zwischen zwei und minus zwei ergeben. Als weitere Vereinfachung wird angenommen, dass Arterien vorne und Venen hinten liegen. Dies entspricht an vielen Stellen der anatomischen Realität. Übergänge von Arterien zu Venen existieren nicht nur bei Organen, sondern auch beispielsweise an Gliedmaßen wie Händen, Kopf oder Knien. Hier wird die Tiefe ebenfalls auf vier Zentimeter festgelegt. Somit liegen die z-Koordinaten zwischen zwei und minus zwei, da die Flussrichtung immer von Arterien ($z = 2$) zu Venen ($z = -2$) verläuft. Nur das Herz führt das Blut vom venösen System zum arteriellen System über und pumpt daher das Blut im Modell von posterior nach anterior. In Abbildung 4.8 sind die xyz-Koordinaten der für die Simulation relevanten Organe und Körperregionen mit hinzugefügten Nanogeräten dargestellt.

Neben den Koordinaten, Länge und Winkel haben die Gefäße andere wesentliche Eigenschaften. Anforderung 1 erfordert die Bestimmung des Gefäßdurchmessers, des Blutflusses und der Flussgeschwindigkeit. Für die meisten Gefäße gibt es keine genauen Angaben zu ihrem Durchmesser. Die Gefäße, die explizit simuliert werden sollten, sind die Aorta, Arterien und Venen. Arteriolen und Venulen gehören nicht zu den kleineren Gefäßen und haben oft keine eigenen Namen. Es gibt etwa 400 Millionen Arteriolen und ähnlich viele Venulen [29, 22]. Die Einbeziehung so vieler Gefäße als einzelne Objekte in das Körpermodell würde zu einem zu hohen Rechenaufwand führen. In Abschnitt 4.4 wird deshalb ein anderes Konzept vorgestellt, wie die Ebene der kleinen Gefäße sinnvoll modelliert werden könnte. Es ist wichtig, genau zu bestimmen, welcher Detailgrad erforderlich ist, um eine grobe Lokalisierung der Nanogeräte durchzuführen oder zu simulieren, während der Rechenaufwand innerhalb eines bestimmten Zeitrahmens gehalten wird. Deshalb wurde bei BVS zunächst der Fokus auf die großen Gefäße gelegt.

Für Arterien beträgt der durchschnittliche Durchmesser vier Millimeter und für Venen fünf Millimeter [29, 22]. Der Blutfluss hängt vom Verhältnis zwischen Druckdifferenz und Flusswiderstand ab. Je enger das Gefäß ist, desto größer ist sein Widerstand und desto langsamer fließt das Blut. Manche Gefäße sind naturgemäß enger, andere krankhaft verändert zum Beispiel durch Ablagerungen (Plaques) in den Wänden der Blutgefäße (Arteriosklerose) oder Entzündungen, die zu Verhärtungen und Verengungen führen (Fibrose). In der Aorta beträgt die Durchschnittsgeschwindigkeit des Blutes 20 Zentimeter pro Sekunde, in den Arterien zehn Zentimeter pro Sekunde und in den Venen zwei bis vier Zentimeter pro Sekunde [17, S.169]. Dies kann direkt auf die großen Gefäße übertragen werden. Die Übergänge zwischen Arterien und Venen wurden stark vereinfacht. Arteriolen, Venulen oder Kapillaren wurden nicht explizit modelliert. In den Arteriolen beträgt die Geschwindigkeit zwei Zentimeter pro Sekunde und in den Kapillaren 0,02 Zentimeter pro Sekunde [17, S.169]. Diese Geschwindigkeiten können nicht direkt übertragen werden, wurden aber durch einen Zentimeter pro Sekunde in den Übergängen approximiert.

In einem gesunden Herz-Kreislauf-System ist der Blutfluss im Blutstrom laminar, außer in der Aorta und der Lungenarterie, was bedeutet, dass der Fluss aus geordneten Schichten besteht, die aneinander vorbeigleiten [17]. Dieser Effekt wurde im Modell durch separate Ströme in jedem Gefäß implementiert. Im Bereich der Arterien und Venen vermischen sich diese Strömungen nicht. Um den hohen Verzweigungsgrad der kleineren Gefäße in den Organen anzugeben, können die Nanogeräte hier die Strömungen verändern. Dadurch verwandelt sich jeder Strom in ein Pseudogefäß, das mit seinen Nachbarn kommuniziert.

4.2.1.4 ANALYSE DER SIMULATIONSERGEBNISSE

BVS bietet eine erste Umsetzung der in Abschnitt 4.2.1.2 beschriebenen Anforderungen. Zunächst werden die Simulationsparameter von BloodVoyagerS analysiert und einige Simulationsergebnisse diskutiert. Für die Positionsanalyse wurde MATLAB (2014b) verwendet. Im anschließenden Abschnitt 4.2.1.5 wird die Erfüllung der einzelnen Anforderungen konkret überprüft. Falls die Anforderungen noch nicht zufriedenstellend erfüllt sind, wird eine potenzielle Umsetzung diskutiert.

Ein repräsentatives Szenario untersucht die Geschwindigkeit der Verteilung von Nanogeräten. Zu Beginn der Simulation werden alle Nanogeräte an derselben Stelle injiziert. Die Simulation untersucht die Zeitdauer, die erforderlich ist, um ein stabiles Gleichgewicht zu erreichen, d. h. bis die Anzahl der Nanogeräte in jedem Gefäß konstant ist.

In Abschnitt 4.2.1.1 wurde die Anzahl der Nanogeräte als relevanter Simulationsparameter erwähnt und eine Obergrenze von 60 Milliarden Nanogeräten basierend auf der Gesamtsystemlänge und der angenommenen Kommunikationsreichweite festgelegt. Das BVS-Modell umfasst eine Gesamtlänge von 12,72 Metern Blutgefäßen. Dies führt zu einer äquivalenten Schätzung von 6359 Nanogeräten, um bei perfekter Verteilung eine vollständige Konnektivität zu erreichen. Dadurch könnte eine Nachricht von jedem Punkt gesendet werden, und über die Weiterleitung durch andere Nanogeräte könnten alle im Körper vorhandenen Nanogeräte lückenlos erreicht werden. Die in dieser Dissertation verwendete Anzahl simulierter Nanogeräte basiert auf dieser Annahme, obwohl es wichtig ist zu beachten, dass Nanogeräte nicht zwangsläufig miteinander kommunizieren müssen. Darüber hinaus könnten verschiedene Technologien unterschiedliche Kommunikationsreichweiten nutzen. Zum Beispiel erfolgt die Kommunikation bei DNA-Nanonetzwerken über Nachrichtenmoleküle, die nicht den Einschränkungen einer Kommunikationsreichweite von zwei Millimetern unterliegen.

Eine geeignete Simulationsdauer wird erreicht, wenn sich die durchschnittliche Verteilung der Nanogeräte nicht mehr ändert. Es hat dann ein dynamisches Gleichgewicht erreicht, bei dem in jedem Zeitschritt genauso viele Nanogeräte ein Gefäß verlassen wie eintreten. Als erste Obergrenze wurde eine Simulationsdauer von zwei Stunden angenommen und die Eignung als Dauer überprüft. Als erster Injektionsort wurde aufgrund der zentralen Lage die Hauptschlagader (Aorta ascendens) verwendet und die Verteilung der Nanogeräte wurde später mit anderen Injektionsorten verglichen. Durch

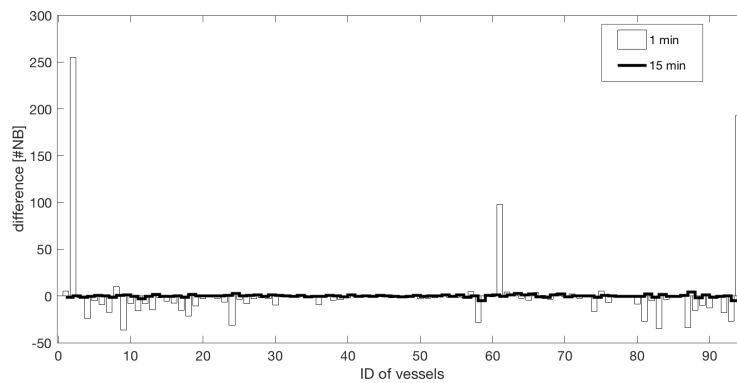


ABBILDUNG 4.6 – Die x-Achse zeigt die 94 simulierten Gefäße (siehe Abbildung 4.5), die y-Achse zeigt den Unterschied in der Anzahl der Nanogeräte (#NB) relativ zur vorherigen Minute. [5]

visuellen Vergleich der Verteilung der Nanogeräte nach einer Minute, 15 Minuten und zwei Stunden (nicht gezeigt) wird deutlich, dass sich die Verteilung nach einer Minute von der nach zwei Stunden unterscheidet. Es gibt offenbar weniger Nanogeräte im Bereich der arteriellen Gefäße als nach zwei Stunden, und die Nanogeräte sind stärker gruppiert. Die Verteilung nach 15 Minuten ist bereits ähnlich wie nach zwei Stunden. Im Bereich des Herzens sind die Nanogeräte eng beieinander und in den Gliedmaßen verteilter (siehe Abbildung 4.8). Die Ähnlichkeit oder Abweichung ist in Abbildung 4.6 deutlich sichtbar. Während es nach einer Minute Abweichungen von bis zu 255 Nanogeräte pro Gefäß gibt (Balken), beträgt die größte Abweichung nach 15 Minuten rund vier Nanogeräte pro Gefäß (Linie). Die Zahlen beziehen sich immer auf die durchschnittliche Anzahl der Nanogeräte im jeweiligen Gefäß in der letzten Minute, z. B. vergleicht die Verteilung nach 15 Minuten den Durchschnitt über 14 bis 15 Minuten.

Um den Zeitpunkt zu bestimmen, zu dem die Nanogeräte ausreichend verteilt sind, hat die Simulation die Anzahl der Nanogeräte in jedem Gefäß in jeder Minute für die ersten 40 Minuten gemessen. Die Ergebnisse wurden mit der Verteilung nach zwei Stunden durch die Standardabweichung zwischen der Verteilung nach jeder Minute und der nach zwei Stunden pro Gefäß verglichen. Die Ergebnisse wurden summiert und durch die Anzahl der Gefäße geteilt. Abbildung 4.7 zeigt die resultierenden mittleren Standardabweichungen.

Die Abweichung nimmt innerhalb der ersten fünf Minuten schnell ab und unterliegt danach nur geringen Schwankungen. Daher kann auch nach einer Simulation von mehr als zwei Stunden ohne externe Einflüsse nicht mit größeren Schwankungen in der Verteilung gerechnet werden. Die mittlere Standardabweichung in Abbildung 4.7 beträgt 2,11 Nanogeräte pro Gefäß. Werte nach einer und zwei Minuten wurden aufgrund großer Abweichung nicht in die Berechnung einbezogen. Somit gibt es im Durchschnitt eine Variation von zwei bis drei Nanogeräten pro Gefäß im Vergleich zur Verteilung nach zwei Stunden. Dies entspricht einer Gesamtabweichung von 3,11 %, die als ausreichend gering angesehen wird, um ein dynamisches Gleichgewicht zu sein. Die Standardabwei-

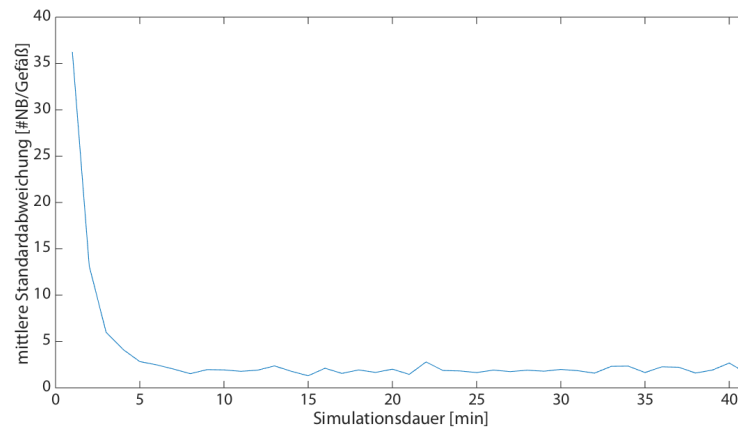


ABBILDUNG 4.7 – Standardabweichung zwischen verschiedenen Verteilungen. [20]

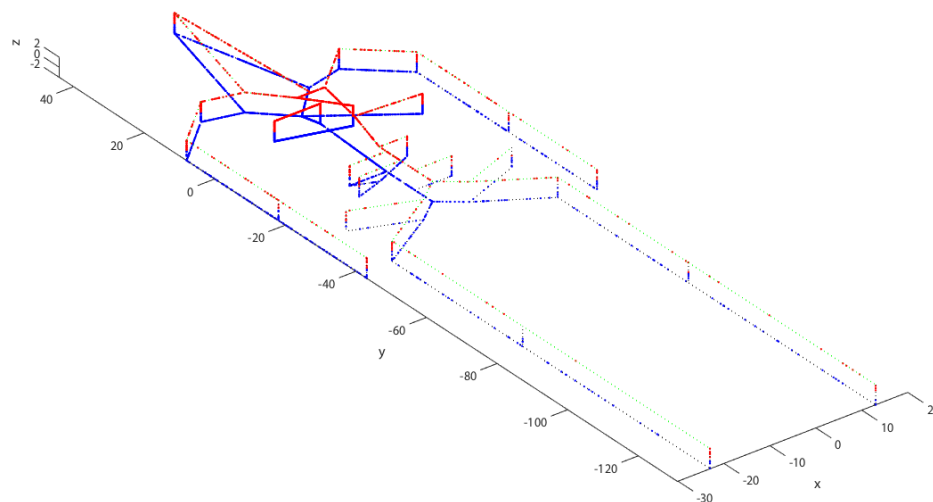


ABBILDUNG 4.8 – Verteilung von 6359 Nanogeräten nach einer siebenminütigen Simulationsdauer mit Injektion in die Aorta ascendens. [5]

chung fällt zum ersten Mal nach sieben Minuten unter den Mittelwert, wo sie einen Wert von 2,03 Nanogeräten pro Gefäß erreicht. Die Verteilung der Nanogeräte nach sieben Minuten ist in Abbildung 4.8 dargestellt. Daher ist eine Simulationsdauer von sieben Minuten ausreichend, um die Simulationsergebnisse verschiedener Injektionsorte zu vergleichen.

Um die Abhängigkeit vom Injektionspunkt zu untersuchen, wurde eine zweite Simulation durchgeführt, die die Kniekehlenvene (Vena poplitea tibialis) untersucht, das Gefäß, das im Modell am weitesten von der Aorta ascendens entfernt ist. Erneut wurden 6359 Nanogeräte in dieses Gefäß injiziert, und die Verteilung nach sieben Minuten beobachtet. Diese Verteilung weist eine mittlere Standardabweichung von vier Prozent

im Vergleich zur vorherigen Referenzsimulation auf, der Verteilung nach Injektion in die Aorta ascendens nach zwei Stunden. Ein direkter Vergleich der beiden Verteilungen nach sieben Minuten ergibt eine Abweichung von 3,95 %.

Die Verteilung sieben Minuten nach Injektion in die Vena poplitea tibialis ist der Verteilung nach Injektion in die Aorta ascendens ähnlich, mit einer Abweichung von vier Prozent im Vergleich zu einer durchschnittlichen Abweichung von 3,11 %. In der Simulation wird daher der Injektionsort der Nanogeräte nach wenigen Minuten irrelevant. Weitere Experimente injizieren daher immer die Nanogeräte in die Aorta ascendens.

Schließlich untersucht eine dritte Auswertung den letzten Simulationsparameter, die Anzahl der Nanogeräte. In den Ergebnissen der vorherigen Simulationen gibt es deutlich erkennbare Bereiche des Körpers, die nicht von Nanogeräten abgedeckt sind, wie in den Abbildungen 4.8 zu sehen ist. Diese Lücken unterbrechen die Kommunikation, was wiederum die Gesamtkonnektivität einschränkt. Da andere Bereiche eine gute Abdeckung erhalten, sind die Nanogeräte offensichtlich nicht gleichmäßig verteilt.

Es ist unklar, ob die nicht gleichmäßige Verteilung auf eine unzureichende Simulation zurückzuführen ist oder ob sie sich in einem realen Einsatz ähnlich ergeben könnte. Bei der Betrachtung der Verteilung von Kontrastmitteln zeigt sich jedoch, dass keine gleichmäßige Verteilung stattfindet, sondern das Mittel an verschiedenen Stellen des Körpers akkumuliert und dann durch die Filterorgane abgebaut wird. Abbildung 4.9 zeigt die Ergebnisse aus [84], bei denen Ratten mit Kontrastmittel gefüttert wurden und der Verlauf der Ansammlung in den Organen zu verschiedenen Zeitpunkten mittels Autoradioluminografie dokumentiert wurde. Die Autoradioluminografie ist eine Technik, die radioaktiv markierte Moleküle in biologischen Proben nachweist, indem sie die von ihnen emittierte Strahlung in Licht umwandelt und misst. Das Kontrastmittel ist zu keinem Zeitpunkt überall im Körper gleichmäßig verteilt. Dennoch wurde eine weitere Simulation durchgeführt, die die zehnfache Menge von 63 590 Nanogeräten simuliert und vergleicht, ob eine signifikante Verbesserung der Abdeckung und Verteilung auftritt. Abbildung 4.10 zeigt das Verteilungsergebnis nach einer Simulation von sieben Minuten. Die Lücken in der Abdeckung sind kleiner, treten aber immer noch auf, hauptsächlich in den Gliedmaßen. Eine ausreichend große Anzahl von Nanogeräten könnte möglicherweise eine vollständige Konnektivität erreichen. Die Anzahl der Nanogeräte löst jedoch nicht das Phänomen der nicht gleichmäßigen Verteilung. Hier gilt es für die jeweiligen Zwecke abzuwägen, ob eine hohe Konnektivität einen größeren Einsatz von Nanogeräten rechtfertigt.

4.2.1.5 ÜBERPRÜFUNG DER ANFORDERUNGEN

Neben der vorherigen quantitativen Auswertung wurde noch überprüft, wie erfolgreich die Anforderungen aus Abschnitt 4.2.1.2 in der Basisversion von BVS erfüllt wurden.

Wie von den Anforderungen 1 und 2 gefordert, bietet BVS eine Darstellung des Kreislaufsystems als vollständiges geschlossenes Netzwerk, einschließlich aller großen Organe, Arterien und Venen, wie in Abbildung 4.5 zu sehen ist. Dies beinhaltet die korrekte

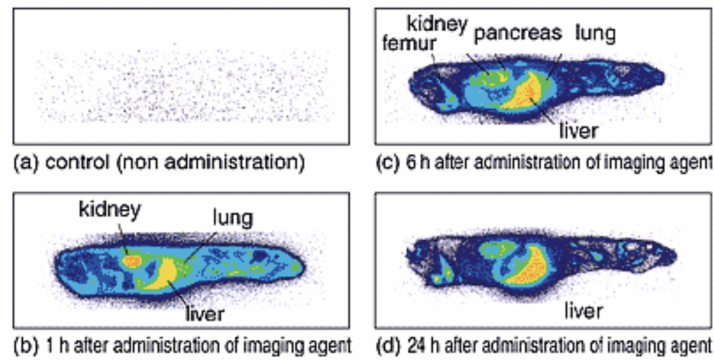


ABBILDUNG 4.9 – Autoradioluminografie von Ganzkörperabschnitten einer Ratte mit radioaktiv markiertem Stoff über den Verlauf von 24 Stunden. [84]

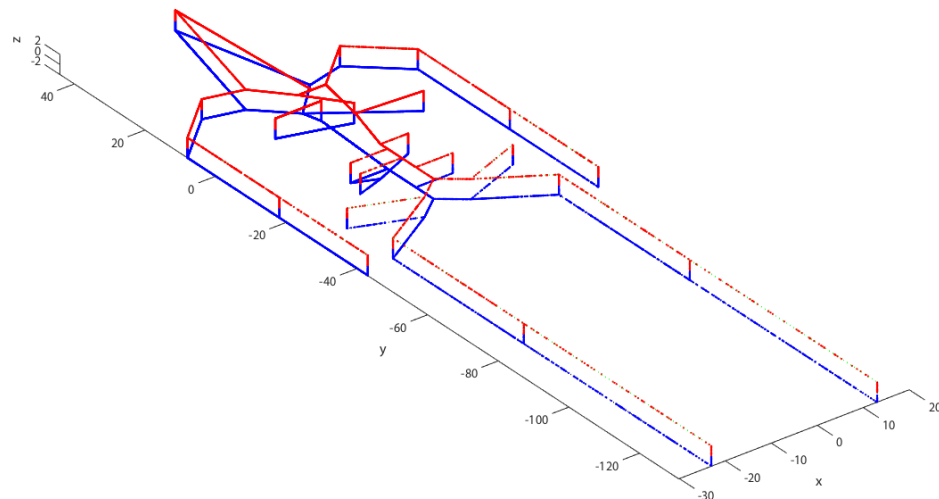


ABBILDUNG 4.10 – Verteilung von 63590 Nanogeräten nach einer Simulation von sieben Minuten. [5]

relative Positionierung und Länge des Gefäßes in zwei der drei Dimensionen sowie die Verzweigungen zwischen den Komponenten. Die Variation des Durchmessers ist jedoch nicht enthalten. Die Integration der dritten Dimension stellte sich als schwierig heraus, da die Literatur hierzu unklar ist und hauptsächlich auf 2D-Modelle ausgerichtet ist. In Abschnitt 4.3 wird dennoch eine 3D-Komponente als Erweiterung von BVS vorgestellt und eingeführt. Die Basisversion ermöglichte aber dennoch, gemäß der Anforderung 4, die Position jedes einzelnen Nanogerätes im Blutkreislauf zu verfolgen. Die Millionen kleinerer Arterien und Venen sind in BVS nicht direkt dargestellt, da sie nicht explizit definiert sind und daher einen anderen Implementierungsansatz erfordern, der ebenfalls in Abschnitt 4.4 erläutert wird. Dem Körpermodell sollen hier prozedural generierte kleinere Blutgefäße hinzugefügt werden, wobei die explizit definierten Hauptblutgefäße

als Verbindungen und Wurzeln dienen. Um einen hohen Verzweigungsgrad anzuzeigen, wurden in der Basisversion hierzu parallele Ströme derselben Blutgefäße eingeführt.

Anforderung 3, die Simulation des zirkulierenden Mediums, wird mit BVS nicht erfüllt. Die Darstellung des Mediums und seiner Eigenschaften ist ein eigenständiges und komplexes Thema. Die zukünftige Integration einer molekularen Datenbank wurde zunächst wie in [26] vorgeschlagen angedacht, allerdings erscheint dies nach mehrjährigem Gebrauch eher zweitrangig. Der Fokus wird auf die Integration von geeigneten anderen Modulen und besseren Modellen gelegt. Die realistische Darstellung der biologischen und chemischen Prozesse im Medium können auch über Module oder Ebenen realisiert werden. Mehr dazu in Abschnitt 4.5.

Die Notwendigkeit einer realistischen Bewegung, wie in Anforderung 4 beschrieben, ist in der Basisversion implementiert und hängt von der Art des Gefäßes ab, in dem sich das Nanogerät befindet. Natürlich ist der Blutstrom im menschlichen Körper nicht konstant. Im weiteren Entwicklungsprozess könnte die Entfernung zum Herzen und die Herzfrequenz als Geschwindigkeitsmodifikatoren integriert werden. Außerdem werden in Abschnitt 4.3.1 weitere Optionen wie die Körperhaltung des Menschen sowie das Erregungsniveau betrachtet. Als Basis hierfür wird eine Anpassung an realistischere Durchblutungswerte der Organe aus der Literatur durchgeführt.

4.2.2 VISUALISIERUNG

In diesem Abschnitt wird das Visualisierungstool für BVS vorgestellt und erläutert. Die Autorin hat die Idee für BVS-Vis und die damit verbundenen Funktionen eingebracht, während Chris Deter sie im Rahmen einer Fallstudie unter ihrer Anleitung umgesetzt hat.

BVS-Vis ist ein plattformübergreifendes Visualisierungstool für die Ergebnisdateien von BVS. BVS-Vis zeigt die Verteilung der simulierten Nanogeräte im Laufe der Zeit in einem dreidimensionalen kardiovaskulären Modell. Die Animation kann gedreht, verschoben und vergrößert werden und es ist möglich, durch verschiedene Zeitschritte zu navigieren. Für eine schnelle Interpretation der Simulationsergebnisse kann eine Heatmap der Nanogerätekonzentration durch eine Nachbearbeitung der Ergebnisdatei generiert werden. BVS-Vis ist als Website² und als komplettes Docker-Compose-Setup³ verfügbar. Es verbessert den Workflow mit BVS erheblich und ermöglicht eine prompte Analyse der Simulationsergebnisse.

Um die simulierten Prozesse besser zu verstehen, ist die Visualisierung ein wesentlicher Faktor. BVS verfügte bisher nicht über eine direkte visuelle Darstellung, da die Ergebnisdatei des Simulators nachträglich verarbeitet werden musste. BVS-Vis schließt diese Lücke und ermöglicht gleichzeitig die Nachverarbeitung und Visualisierung. BVS-Vis ist eine webbasierte Anwendung, die die BVS-Ergebnisdatei verarbeitet und jeden Simulationsschritt in dem dreidimensionalen Modell des simulierten Gefäßsystems animiert.

² <https://bvsvis.itm.uni-luebeck.de/>

³ <https://github.com/RegineWendt/BVS-Vis>

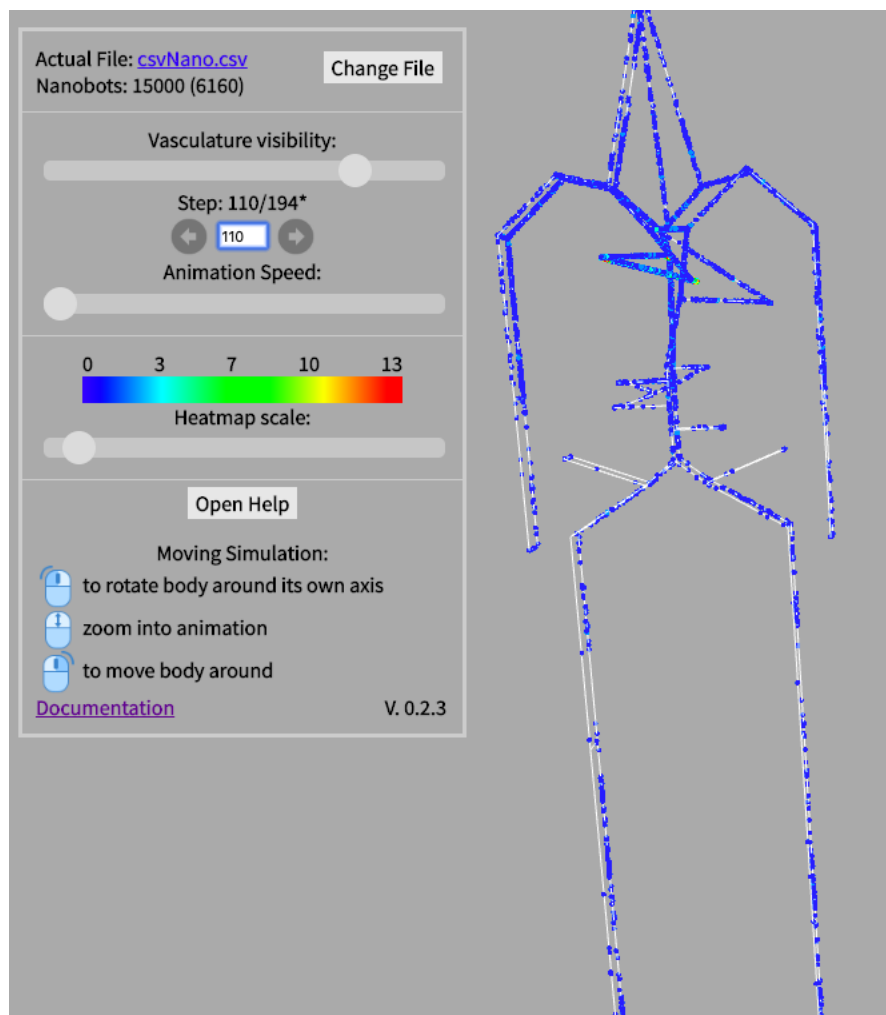


ABBILDUNG 4.11 – BVS-Vis: Animierte Verteilung von 15.000 Nanogeräten, 110 Sekunden nach der Injektion in den rechten Unterarm (Vena basilica cephalica). [14]

Es gibt zwei Möglichkeiten, BVS-Vis zu nutzen. Der einfachste Weg besteht darin, die Website zu besuchen und direkt eine Ergebnisdatei hochzuladen, die sofort angezeigt wird. Die komplexere Option besteht darin, den Code von GitHub zu verwenden, um BVS-Vis lokal zu erstellen. Mit der GitHub-Version ist die Nachverarbeitungsfunktion enthalten und es steht eine Heatmap-Funktion zur Verfügung.

Abbildung 4.11 zeigt die Verteilung von 15.000 Nanogeräten, 110 Sekunden nach der Injektion, wie sie im Visualizer zu sehen ist. Die Heatmap-Funktion ist aktiviert, sodass die Farbe der Punkte die Nanogeräte repräsentieren, gleichzeitig für die Anzahl der Nanogeräte in unmittelbarer Nachbarschaft stehen. Jeder Punkt symbolisiert damit quasi die Nanogerätedichte an der Stelle und nicht ein einzelnes Nanogerät per se. Links

ist das Steuerungspanel dargestellt, das auf die meisten Funktionen hinweist, die in diesem Abschnitt besprochen werden.

4.2.2.1 FUNKTIONEN

Datenformat der Eingabedaten. BVS-Vis nimmt die CSV-Ergebnisdatei von BVS als Eingabedaten entgegen. Die CSV-Datei beschreibt jeweils eine Nanogerät-Position pro Zeile. Eine Zeile enthält die ID des Nanogerätes, die x, y und z -Koordinaten, den Simulationszeitstempel, die ID des Gefäßes und schließlich den Strom des aktuellen Gefäßes, jeweils getrennt durch ein Komma.

Während der laufenden Simulation ist das Hochladen einer neuen CSV-Datei jederzeit möglich. Beim Öffnen der Website wird standardmäßig eine voreingestellte Ergebnisdatei geladen, während im Docker-Setup die Ausgabedatei automatisch importiert wird. BVS-Vis ermöglicht das Streaming von Eingabedateien, wodurch es große und komprimierte Dateien verarbeiten kann. Ein Python-Skript zum Komprimieren der CSV-Datei ist enthalten. Wenn eine komprimierte Datei geladen wird, wird eine Heatmap mit der tatsächlichen Dichte der Nanogeräte angezeigt.

Visualisierung. Die Nanogeräte werden in einem Koordinatensystem dargestellt und das darunterliegende Gefäßsystem wird angezeigt. Die Sichtbarkeit der Gefäße kann angepasst werden. Der simulierte Körper kann gedreht, bewegt oder vergrößert werden.

Zeitliche Darstellung. Die Simulation läuft automatisch oder schrittweise ab und die Animationsgeschwindigkeit kann geändert werden. Mit einer Sprungfunktion ist es möglich, zu einem bestimmten Zeitschritt zu gelangen. Die Sprungfunktion ist in großen gestreamten Dateien begrenzt.

Heatmap. Mit einer Heatmap kann die Verteilung der Nanogeräte angezeigt werden, wenn die CSV-Datei vorverarbeitet und komprimiert wurde. Die Heatmap zeigt die Konzentration der Nanogeräte in einem Bereich an. Der Grad der Färbung kann manuell geändert werden. Abbildung 4.12 zeigt die Heatmap-Funktion genauer. Die Animation ist in den Bereich der linken Herzkammer gezoomt. Die Heatmap ist so eingestellt wie in Abbildung 4.11 gezeigt. In der Lungenvene (Vena pulmonalis) (1) und der aufsteigenden Hauptschlagader (Aorta ascendens) (3) ist die Dichte der Nanogeräte mit ein bis vier Nanogeräten pro Punkt viel geringer als in der linken Herzkammer (2) mit einer Dichte von sieben bis 14 Nanogeräten pro Punkt. Diese Unterschiede könnten ohne die Heatmap-Funktion nicht so einfach abgelesen werden.

4.2.2.2 WEBANWENDUNG

Da plattformunabhängige Software von großem Vorteil ist, wurden eine auf Java basierende und eine webbasierte Lösung untersucht. Die Java-basierte Option erwies sich als ungeeignet, da passende Bibliotheken für die Visualisierung fehlten. Als Implementierungssprache für eine lokal ausführbare Lösung wurde JavaScript gewählt, während für die Animation die Three.js-Bibliothek aufgrund ihrer *Web Graphics Library* (WebGL)

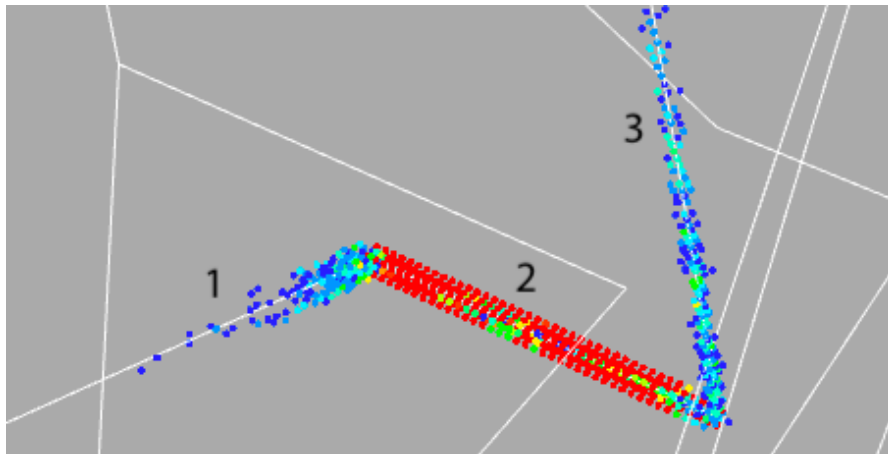


ABBILDUNG 4.12 – BVS-Vis animierte Verteilung von 15.000 Nanogeräten, 41 Sekunden nach der Injektion in den rechten Unterarm (Vena basilica cephalica). Die Zahlen geben das Gefäß an: 1) Vena pulmonalis, 2) Linke Herzkammer, 3) Aorta ascendens. [14]

Unterstützung und Performance verwendet wurde. Die Three.js-Bibliothek ist eine JavaScript-Bibliothek, die es ermöglicht, 3D-Grafiken und -Animationen im Webbrowser zu erstellen. Sie bietet eine Reihe von Funktionen und Werkzeugen zur Erstellung von dreidimensionalen Szenen, Objekten und Effekten. Mithilfe von Three.js können komplexe 3D-Anwendungen und Visualisierungen direkt im Webbrowser erstellt werden, ohne auf Plugins oder externe Software zurückgreifen zu müssen. WebGL ist eine JavaScript-Schnittstelle zur Darstellung von interaktiven 3D-Grafiken im Webbrowser, ohne dass zusätzliche Plugins erforderlich sind. WebGL ermöglicht es, Hardware-beschleunigte 3D-Grafiken direkt im Browser zu rendern, indem es Zugriff auf die Grafikhardware des Computers ermöglicht. Für die Manipulation von HTML-Seiten wird jQuery verwendet, und für das Streaming der CSV-Dateien wird Papa Parse verwendet. jQuery ist eine JavaScript-Bibliothek, die die clientseitige Entwicklung von Webanwendungen durch Vereinfachung von Ereignisbehandlung und Animation erleichtert. Papa Parse ist eine JavaScript-Bibliothek, die das Parsen von CSV-Dateien im Browser ermöglicht, indem sie eine einfache Schnittstelle zum Konvertieren von CSV-Inhalten in JavaScript-Objekte bereitstellt.

Im Docker-Setup wird die CSV-Datei durch ein Python-Skript um 95 % reduziert, indem für die Visualisierung irrelevante Informationen wie Gefäß und Strom entfernt werden und die Clusterung des Nanogerätes durch Reduzierung der Genauigkeit der Koordinaten ermöglicht wird.

Zwei bestehende Einschränkungen der Visualisierung sollten noch angegangen werden. Die Grafikhardware-Belastung, die die Animation auf einem Computer erzeugt, ist hoch, und die Zeitübersprungfunktion ist in Dateien größer als ein Gigabyte aufgrund des Streamings der Datei eingeschränkt. Dennoch läuft BVS-Vis reibungslos auf aktueller

Hardware, ist plattformunabhängig und funktioniert mit jedem gängigen Browser. Es ist wartbar, erweiterbar und Dritte können durch GitHub zum Fortschritt beitragen.

4.2.3 EINBINDUNG VON BVS IN MEHLISSA

Die Körperebene existiert in der beschriebenen Basisversion durch BVS. BVS simuliert die globale Bewegung von Nanogeräten durch den menschlichen Körper. BVS-Vis [14], der webbasierte Visualisierer für BVS-Ergebnisdateien, ermöglicht eine grobe visuelle Analyse der simulierten Nanogeräteverteilung.

Das BVS-Modul wurde 2020 auf [github](https://github.com)⁴ mit erhöhter Leistung und in einer erweiterten Version veröffentlicht. Die Updates bilden die Grundlage für die Umsetzung einiger in anderen Ebenen geplanten Funktionalitäten. Es wurden drei wesentliche Funktionen hinzugefügt. Erstens sind die Gefäße in 3D mit einer einstellbaren Anzahl virtueller Ströme implementiert (siehe Abbildung 4.14). Zweitens ermöglicht dies die Implementierung verschiedener Stromgeschwindigkeiten, um die Eigenschaften des laminaren Flusses darzustellen. Drittens ist es möglich, ein vaskuläres Systemmodell dynamisch in den Simulator zu laden. Die Neuerungen werden in den folgenden Abschnitten beschrieben. Für ein besseres Verständnis des Aufbaus wird aber zunächst die Implementierung von BVS näher beleuchtet.

4.2.3.1 IMPLEMENTIERUNG

Abbildung 4.13 zeigt das Klassendiagramm von MEHLISSA basierend auf BVS. Veranschaulicht sind hier die Beziehungen der Klassen zueinander und nicht die Attribute und Methoden. Vollständige Klassenbeschreibungen sind im Anhang A zu finden. Alle Klassen beruhen auf der von ns-3 bereitgestellten Objektklasse. Die **Klasse Bloodcircuit** ist dabei eine zentrale Komponente. Sie ist verantwortlich für die Erzeugung und Verwaltung aller Blutgefäße (Klasse `Bloodvessel`) des Körpermodells und verwaltet die Injektion von Nanogeräten (Klasse `Nanobot`) in das Blutgefäßsystem. Die Funktionen und Aufgaben von `Bloodcircuit` sind:

- **Initialisierung von Blutgefäßen:** Die Methode `InitializeBloodvessels` initialisiert alle Blutgefäße im Körpermodell basierend auf den bereitgestellten Daten. Diese Daten enthalten Informationen über die Anfangs- und Endpunkte der Blutgefäße sowie deren Typen. Tabelle A.1 zeigt die Gefäßdaten des Basismodells.
- **Erzeugung von Verbindungen zwischen Blutgefäßen:** Es werden Verbindungen zwischen den einzelnen Blutgefäßen im Modell erzeugt, um den Blutfluss durch den Körper zu simulieren.
- **Injektion von Nanogeräten:** Die Methode `InjectNanobots` fügt eine bestimmte Anzahl von `Nanobots` in das Blutgefäßsystem an einem bestimmten Startpunkt ein. Dieser Schritt ist entscheidend für die Simulation der Verteilung der Nanogeräte im Blutkreislauf.

⁴ <https://github.com/RegineWendt/BVS-Vis>

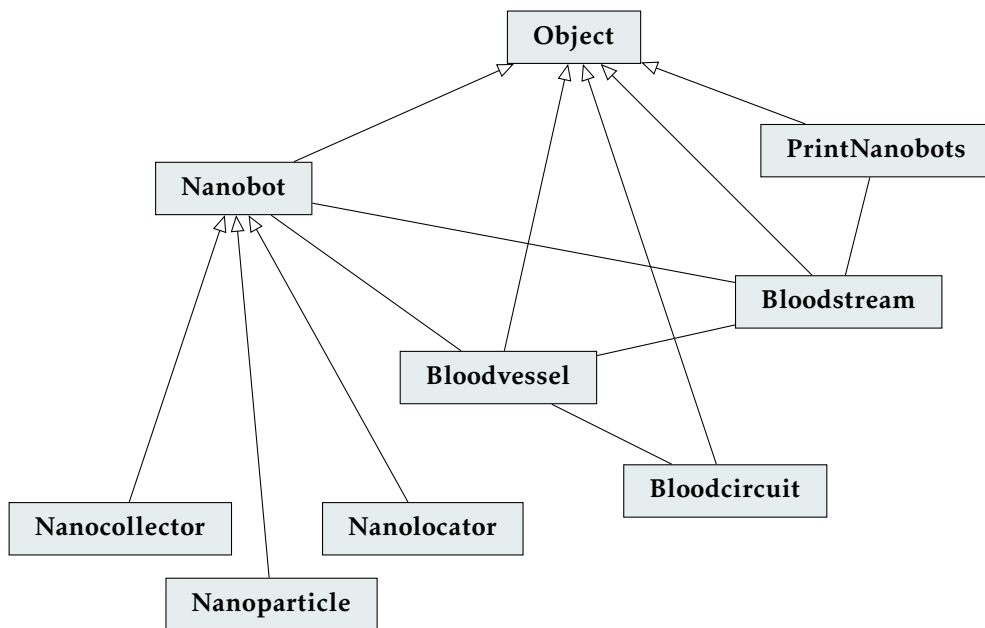


ABBILDUNG 4.13 – Klassendiagramm von MEHLISSA basierend auf BVS. Pfeile repräsentieren Vererbung, einfache Striche zeigen Assoziationen an.

- Berechnung der Richtungsvektoren von Blutgefäßen: Es wird der normalisierte Richtungsvektor eines Blutgefäßes, der für die Steuerung des Blutflusses und der Nanogeräte verwendet wird berechnet.
- Beginn der Simulation: Die statische Methode `BeginSimulation` startet die Simulation des Blutkreislaufs für eine bestimmte Dauer und mit einer bestimmten Anzahl von Nanogeräten, die in ein bestimmtes Blutgefäß injiziert werden.

Die Klasse `Bloodcircuit` koordiniert also die Erzeugung, Verbindung und Simulation von Blutgefäßen sowie die Injektion von Nanogeräten in den Blutkreislauf. Klasse `Bloodvessel` repräsentiert ein Blutgefäß im Modell des Blutkreislaufs. Aufgaben und Funktionen dieser Klasse sind:

- Verwaltung von Nanogeräten: `Bloodvessel` speichert eine Liste von Nanogeräten, die sich derzeit im Blutgefäß befinden, und ermöglicht Operationen wie das Hinzufügen, Entfernen und Sortieren von Nanogeräten.
- Mobilität der Nanogeräte: `Bloodvessel` aktualisiert die Positionen der Nanogeräte basierend auf ihrer aktuellen Geschwindigkeit und Position innerhalb des Gefäßes.
- Blutflusssteuerung: `Bloodvessel` regelt den Fluss von Blut und Nanogeräten zwischen verschiedenen Blutgefäßen im Modell. Sie bestimmt, ob und wohin Nanogeräte sich im Blutgefäß bewegen und ob sie gegebenenfalls in benachbarte Gefäße übertragen werden.

- Berechnung von Winkeln und Längen: Es werden der Winkel und die Länge des Blutgefäßes basierend auf seinen Start- und Endpunkten berechnet.
- Druck von Nanogeräten auf eine CSV-Datei: Die aktuellen Positionen aller Nanogeräte im Blutgefäß werden in jedem Zeitschritt in eine CSV-Datei gedruckt.
- Steuerung des Blutstroms: Die Klasse `Bloodvessel` regelt den Blutstrom zwischen den Blutgefäßen im Modell. Sie kann den Blutstrom basierend auf Übergangswahrscheinlichkeiten steuern, die von anderen Komponenten des Blutkreislauf-Simulators bereitgestellt werden (siehe Abschnitt 4.3.1).

Insgesamt ist die Klasse `Bloodvessel` für die Verwaltung und Steuerung von Nanogeräten im Blutgefäß sowie für die Regulierung des Blutflusses zuständig. Die Klasse `Bloodstream` repräsentiert einen Strom von Nanogeräten innerhalb eines Blutgefäßes. Sie ermöglicht das Hinzufügen, Entfernen und Sortieren von Nanogeräten sowie das Setzen und Abrufen der Geschwindigkeit und anderer Attribute des Stroms. `Bloodstream` war nicht in der Basisversion von BVS verfügbar und wird deshalb im kommenden Abschnitt 4.2.3.2 noch näher erläutert. Die Klasse `PrintNanobots` ist eine Helferklasse und dient dazu, Informationen über Nanogeräte in die CSV-Ergebnisdatei zu schreiben, um sie später analysieren zu können. Sie bietet Methoden zum Drucken von Informationen über einzelne Nanogeräte oder eine Liste von Nanogeräten. Diese Klasse ermöglicht es, den Verlauf und die Bewegungen der Nanogeräte im Blutstrom zu verfolgen und zu dokumentieren.

Die Klasse `Nanobot` repräsentiert ein Nanogerät, das im Blutstrom eines Organismus verwendet wird. Sie ermöglicht die Steuerung und Bewegung der Nanogeräte im Blutkreislauf sowie die Interaktion mit anderen Komponenten des Systems. Die Klasse bietet Methoden zum Festlegen und Abrufen der Position und Geschwindigkeit des Nanogerätes sowie zum Bewegen des Nanogerätes im Blutstrom. Weitere spezifische Methoden können implementiert werden, um die Funktionalität des Nanogerätes zu erweitern, je nach den Anforderungen des Systems.

In Abbildung 4.13 sind noch drei weitere Klassen gezeigt, die von `Nanobot` erben. `Nanocollector` und `Nanolocator` werden ausführlich in Abschnitt 6.5.1 vorgestellt. `Nanoparticle` kommen in Abschnitt 5.2 zum Einsatz.

Die vorgestellten Klassen sind in Anhang A mit allen Attributen und Methoden aufgeführt. Außerdem wird dort der komplexe Programmablauf der Simulation gezeigt. Durch Aufruf der Hauptfunktion `start-blood-voyager-s` wird das Kreislaufmodell durch `Bloodcircuit` initialisiert und die Simulation gestartet. Während jedes Simulationsschritts werden alle Nanogeräte gleichzeitig in ihren Blutgefäßen bewegt. Wenn ein Nanogerät das Ende seines aktuellen Gefäßes erreicht, wird es umgeleitet und dem nächsten Gefäß übergeben. Die Simulation endet nach einer festgelegten Zeit.

4.2.3.2 GEFÄSSE IN 3D

Zunächst wurde die Implementierung des BVS-Gefäßsystems mit einer festen Anzahl von Strömen für alle Gefäße realisiert. In der neuen Version wurde die Klasse `Blood-`

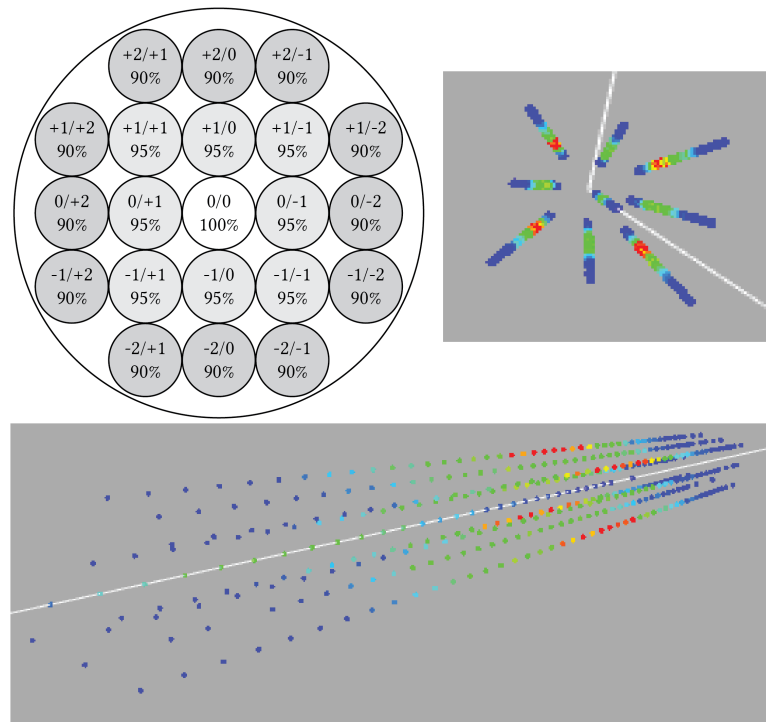


ABBILDUNG 4.14 – 3D-Darstellung eines Gefäßes mit mehreren Strömen. Oben ist der Querschnitt des Gefäßes mit dem Abstand vom Ursprung und der proportionalen Fließgeschwindigkeit dargestellt. Unten ist die Seitenansicht illustriert. [15]

stream entwickelt, um mehrere Ströme in einem Blutgefäß abzubilden. Bloodstream hat eine ID, eine Größe, eine Grundgeschwindigkeit und einen Geschwindigkeitsfaktor. Abgesehen davon werden die Koordinaten des Stroms angegeben, um die Abweichung vom Zentrum des Gefäßes anzugeben, falls erforderlich. Die Koordinaten des Stroms werden automatisch aus der Anzahl der Ströme und der Gefäßgröße berechnet.

Bloodvessel verwaltet eine Liste von Bloodstream-Objekten, auf denen Operationen zum Bewegen des Nanogerätes ausgeführt werden. Zusätzlich enthält Bloodvessel die Definition der Stromgröße. Diese Stromdefinition besteht aus einer Konstanten, die die Anzahl der Ströme angibt, und einem zweidimensionalen Integer-Array, das einen Geschwindigkeitsfaktor in Prozent und einen Offset für die Koordinaten für jeden Strom definiert. Dem folgt eine Angabe zur Verschiebung der Koordinaten auf den beiden Koordinaten, die nicht der Flussrichtung entsprechen. Die Stromdefinition ist in Abbildung 4.14 oben links für ein Gefäß mit 21 Strömen dargestellt.

Die 3D-Gefäßdarstellung bildet die Grundlage für die Implementierung niedrigerer Ebenen, da sie das nachfolgende Aufteilen bestimmter Ströme von einem großen Gefäß in neue und kleinere Gefäßstrukturen wie auf der Organ- oder Kapillarebene ermöglicht. Darüber hinaus ist die Einführung der Geschwindigkeitsverteilung in einem Gefäß mit laminarem Fluss ein weiterer Schritt hin zu einer realistischeren Darstellung des Gefäß-

systems, da dies die Grundlage für viele Eigenschaften der Blutversorgung darstellt. Beispielsweise ermöglicht die langsamere Geschwindigkeit an Gefäßwänden aufgrund der erhöhten Reibung den Austausch von Substanzen zwischen dem Blutstrom und benachbarten Zellen.

4.2.3.3 EINLESBARE KÖRPERMODELLE

Wie in Kapitel 3 dargelegt spielt die Personalisierung in der Medizin eine elementare Rolle. In Abschnitt 5.1 wird der Einsatz von MEHLISSA als Digital Twin ausführlich diskutiert. Eine Basis hierfür bietet die Neuerung, dass beliebige kardiovaskuläre Modelle automatisiert in die Simulation geladen werden können. Die Modelle müssen dabei das geforderte CSV-Format verwenden: *ID*, *Gefaesstyp*, *Startkoordinate x, y, z*, *Endkoordinate x, y, z*. Die CSV-Datei muss *vasculature.csv* genannt werden und sich im Stammverzeichnis von *ns-3* befinden, damit sie vom BVS-Modul erkannt und geladen wird. Dabei wird sie in ein internes zweidimensionales Array konvertiert. Das Array wird verwendet, um die erforderlichen Gefäße in der Software zu instanziiieren. Anschließend werden die Gefäße durch die Start- und Endkoordinaten miteinander verbunden, um ein Gefäßsystem zu erstellen, das in der Simulation verwendet wird. Dies ermöglicht die Simulation verschiedener Körpermodelle und Szenarien auf automatisierte Weise.

In Abschnitt 5.1 werden basierend auf dieser Erweiterung zwei neue Modelle für eine durchschnittlich große Frau und einen durchschnittlich großen Mann beispielhaft vorgestellt und Konsequenzen für die Simulation diskutiert.

4.2.4 KÖRPERNETZWERKE UND GATEWAYS

Im Kontext der in Abschnitt 4.1 aufgezeigten Nano-IoT-Netzwerkarchitektur spielt die Körperebene eine tragende Rolle. Sie wird verwendet, um die Kommunikation zwischen BAN und Gateway sowie zwischen Gateway und Nanonetzwerk zu modellieren. Dies wurde auf Basis der Körperebene in BVS beispielsweise in [7] und [6] gezeigt. Technologien die für BANs eingesetzt werden könnten wurden in Abschnitt 3.2.1 vorgestellt. Offene Fragen, die untersucht werden könnten, sind zum Beispiel, wo die stationären BAN-Geräte und Gateways positioniert werden können und wie sich dies auf die Verbreitung von Nachrichten auswirkt. Außerdem von Interesse ist wie viele Gateways erforderlich sind, um Nanogeräte auszulesen, Programmänderungen auszulösen, zuverlässig mit ausreichend vielen Nanogeräten zu kommunizieren oder bestimmte Nanogeräte zu lokalisieren. Stelzner und Traupe [166] stellten einen Function-Centric-Nano-Networking-Algorithmus für die Lokalisierung vor und verwendeten BVS zur Analyse der Trilateration von Nanogeräten über Gateways. Sie haben gezeigt, dass die Positionierung und Anzahl der Gateways einen Einfluss auf die Genauigkeit der geschätzten Position des Nanogerätes haben [166]. Weitere Fragen beziehen sich darauf, ob für eine stabile Kommunikation auf dieser Ebene Mikro-Gateways oder intelligente Sonden erforderlich sind, einschließlich der Zuverlässigkeit des Auslesens von Nanogeräten, während sie an einem Gateway vorbeifließen, ohne stationär zu sein oder verlangsamt zu werden.

4.3 ORGANEBENE

In Abschnitt 3.4 wurde ausführlich motiviert, dass die Lokalisierung von Krankheiten eine entscheidende Rolle in Diagnostik und Behandlung spielt. Hierbei ist zum einen die Zuordnung von Messwerten zu Organen oder bestimmten Geweben von Bedeutung. Zum anderen ist eine gezielte und lokalisierte Behandlung oftmals entscheidend, wie in Abschnitt 3.3.1 erläutert. Auf der Organebene in MEHLISSA sind die Hauptziele, eine realistische Durchblutungsregulation auch in Abhängigkeit verschiedener Situationen, die Zuordnung von Messdaten zu Organen und Regionen und eine sinnvolle Modellierung der spezifischen Eigenschaften der Organe. Auf der Organebene werden die Organe wie in BVS eingeführt modelliert, aber mit mehr Details und neuen Funktionalitäten.

4.3.1 DURCHBLUTUNGSREGULATION

Für eine realistische Darstellung werden die Nanogeräte zufällig im Gefäßsystem verteilt. Dies bedeutet, dass die Route eines Nanogerätes an jedem Gefäßübergang ausgewürfelt wird. In der BVS Basisversion wurde die Verteilung des Blutes an jeder Gefäßkreuzung mit zwei potenziellen Folgegefäßen im Verhältnis 1:1 zufällig ausgewählt. An strategisch bedeutsamen Abzweigungen vom Hauptfluss zu Organen wurde als erste Annäherung an eine sinnvolle Verteilung ein Bias gesetzt. Bei den Arterien, die zum Kopf, zur Brust und zum Rücken, zum Magen, zur Leber, zum Darm, zu den Nieren und zum Becken führen, liegt die Wahrscheinlichkeit, sie zu wählen, bei 1:3. Die Nanogeräte bleiben folglich mit 75 prozentiger Wahrscheinlichkeit im Hauptgefäß und biegen nicht zu diesen Organen ab. Diese Festlegung wurde vorgenommen, da ohne eine Anpassung der Wahrscheinlichkeiten an diesen Arterien nur begrenzt Blut bzw. Nanogeräte in die unteren Extremitäten gelangen würden. Diese Verteilung entspricht jedoch nicht der Realität.

Die Übergangswahrscheinlichkeiten sind im Anhang in Abbildung A.9 dargestellt. Tabelle 4.1 zeigt in der Spalte BVS die daraus resultierenden Durchblutungsanteile der Organe. Auch ohne Vergleich mit Literaturwerten wird deutlich, dass einige Werte realitätsfern sind. So ist der rechte Arm mit 18,8 % insgesamt besser durchblutet als der linke Arm mit 14,1 %. Die Beine sind trotz der Bemühungen deutlich schlechter durchblutet als die Arme, mit insgesamt nur 7,5 %. Der Kopf mit 25 % und Brust Bereich mit 10,55 % erfährt demgegenüber eine eher zu hohe Durchblutung, während die inneren Organe unterversorgt werden. Dieser Eindruck bestätigt sich, wenn Durchblutungsanteile der Organe, in Ruhe, aus der Literatur herangezogen werden.

Im Lehrbuch der Physiologie [17] ist der Durchblutungsanteil für die Verdauungsorgane mit 25 % angegeben, dies wurde für die Sollwerte der Simulation näherungsweise auf zehn Prozent Magen und 15 % Darm aufgeteilt. Die Durchblutung für die Arme ist mit zehn Prozent und für Rumpf und Beine mit 15 % beziffert. Die Anteile wurden gleichmäßig auf jeweils alle in diesem Bereich modellierten Organe bzw. Strukturen aufgeteilt. So sollen die Hände, genauso wie die Oberarme mit 1,25 % durchblutet werden und die Brust und die Füße jeweils mit 1,67 %. Im Vergleich zwischen BVS-

TABELLE 4.1 – Durchblutungsanteile der verschiedenen Organe und Strukturen in BVS gegenübergestellt mit Sollwerten aus der Literatur und den tatsächlich erzielten Werten nach Einführung eines angepassten Transitionsmodells.

Organ	BVS	Sollwert Literatur [17, S.153]	Simulation
Herz	–	5	4,89
Kopf	25,00	15	14,08
Schulter (r)	9,38	1,25	1,18
Oberarm (r)	4,69	1,25	1,19
Schulter (l)	7,03	1,25	1,13
Ellenbogen (r)	2,34	1,25	1,37
Oberarm (l)	3,52	1,25	0,94
Brust Rücken	10,55	1,67	1,67
Hand (r)	2,34	1,25	1,27
Ellenbogen (l)	1,76	1,25	1,01
Magen	7,91	10	9,7
Hand (l)	1,76	1,25	1,11
Leber	5,93	10	9,37
Darm	4,45	15	13,9
Nieren	3,34	20	18,65
Becken (l)	1,25	1,67	1,54
Hüfte (l)	1,88	1,67	1,81
Becken (r)	1,25	1,67	1,54
Hüfte (r)	1,88	1,67	1,31
Knie (l)	0,94	1,67	1,41
Knie (r)	0,94	1,67	1,52
Fuß (l)	0,94	1,67	1,31
Fuß (r)	0,94	1,67	1,44

Modell und Literaturwerten bestätigt sich der Eindruck trotz versuchter Anpassungen, dass der Oberkörper weiterhin deutlich zu stark, der Unterkörper und die Organe teils deutlich zu schwach durchblutet waren. Die Durchblutung der Niere ist beispielsweise fast 6-fach zu niedrig.

Mithilfe der in Tabelle 4.1 Spalte drei gegebenen Literatursollwerte wurde die Durchblutung der Organe im Modell angepasst werden. Im Gegensatz zu vorher wurden alle 46 im Modell existierenden Verzweigungen betrachtet und dabei noch eine neue Arterie (Gefäß 95) eingefügt, die das Herz selbst mit sauerstoffreichem Blut versorgt. Abbildung 4.15 zeigt alle Verzweigungen und die dadurch erreichbaren Organe. Zur Vereinfachung ist Arterie 95 in der Abbildung allerdings nicht dargestellt. Das Herz erhält direkt fünf Prozent des Blutes, noch bevor es in die Aorta (Gefäß 1) gelangt. Zur Berechnung der in der Abbildung gezeigten Transitionswahrscheinlichkeiten wurden mithilfe

der Sollwerte und feststehenden Übergangswahrscheinlichkeiten 32 Gleichungen aufgestellt. Der Matlab-Quelltext zur Aufstellung und Lösung dieses Gleichungssystems ist im Anhang in A.1 gezeigt. In grün dargestellte Knoten symbolisieren, dass die Kante, die zu diesem Knoten führt, im Vergleich zum Basismodell einen höheren Wert erhält. Rote Knoten stehen für eine erniedrigte Durchblutung. Die resultierenden Verteilungen werden durch Multiplikation der Wahrscheinlichkeiten am Pfad berechnet und entsprechen genau den Sollwerten in Tabelle 4.1 Spalte drei. Spalte vier zeigt außerdem die nach mehrmaliger Simulation tatsächlich festgestellten Verteilungen der Nanogeräte. Es gibt an allen Stellen leichte Abweichungen, diese müssten sich bei unendlich langer Simulation an die Sollwerte annähern. Im Schnitt ist die Durchblutung 0,3 Durchblutungsprozent kleiner als der Sollwert was im Toleranzbereich liegt. Zum Vergleich waren es bei der Basisversion 3,6 %, also mehr als zehnmal so große Abweichungen. Damit stellt die Einführung realistischer Durchblutungsanteile einen essenziellen Fortschritt dar.

4.3.1.1 IMPLEMENTIERUNG

Die Klasse `Bloodvessel` regelt den Blutstrom zwischen den Blutgefäßen im Modell. Sie kann den Blutstrom basierend auf Übergangswahrscheinlichkeiten steuern, die durch eine CSV-Datei eingelesen werden können. Die CSV-Datei muss `transitions95.csv` genannt werden und sich im Stammverzeichnis von `ns-3` befinden, damit sie erkannt und geladen wird. Sie wird beim Erstellen des Blutkreislaufs ausgelesen und die jeweiligen Transitionswahrscheinlichkeiten in den betreffenden Blutgefäßen gespeichert.

Diese Möglichkeit des Einlesens wurde implementiert, um einen schnellen Austausch der Transitionsmodelle zu ermöglichen. Denn abgesehen von der generellen Unterscheidung in der Durchblutung ändert sich die Perfusion stark in Abhängigkeit von der körperlichen Aktivität.

4.3.1.2 DURCHBLUTUNG BEI ARBEIT

Schwankungen in der Durchblutung von Haut, Muskeln und Herzmuskel während körperlicher Aktivität sind gut erkennbar, wenn der Durchfluss der Organe in Liter pro Minute im Ruhezustand und bei schwerer Arbeit verglichen wird (siehe Tabelle 4.2). Der Durchfluss des Gehirns und der Nieren bleibt konstant, was auf unveränderten Energie- und Sauerstoffverbrauch während der Arbeit hinweist. Der Bedarf des Herzens verdoppelt sich, während der Muskelbedarf sich verzehnfacht [75]. Dies führt zur Drosselung verzichtbarer Körperfunktionen wie Verdauung und einer Verringerung der Durchblutung. Die Hautdurchblutung steigt durch erweiterte Gefäße aufgrund der Wärmeabgabe durch Muskelarbeit. Bei maximaler Leistung beanspruchen Skelettmuskeln mehr als das Doppelte des Herzzeitvolumens in Ruhe. Bei athletischen Personen kann diese Zahl auf das Fünffache steigen. Solche Schwankungen sind der Hauptgrund für die Notwendigkeit einer Kreislaufregulation. Veränderungen in der Körperposition, wie das Aufstehen, lösen orthostatische Regulationen aus, um Blutverlagerungen in die Beine auszugleichen. Dies kann zu einem vorübergehenden Rückgang des Herzschlagvolumens und

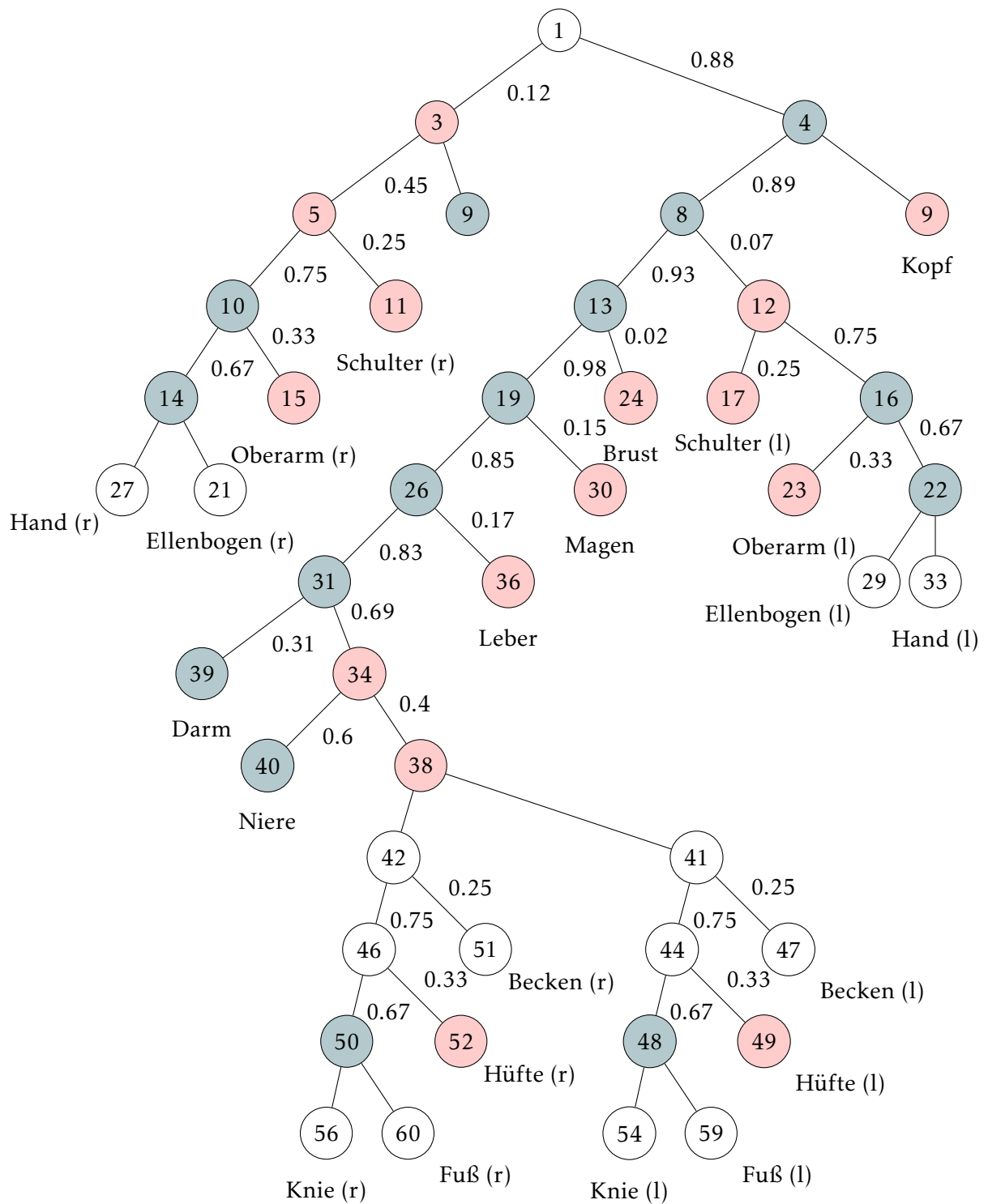


ABBILDUNG 4.15 – Neu berechnete Organtransitionen zur Durchblutung entsprechend der Literaturwerte. Grüne Knoten zeigen erhöhte Durchblutung im Vergleich zu Transitionen im Basismodell, rote Knoten niedrigere.

TABELLE 4.2 – Durchblutungsanteile der einzelnen Organe, in L/min pro Organ, unter Ruhebedingungen und bei schwerer Arbeit nach [17, S. 176].

	in Ruhe	schwere Arbeit
Gehirn	0,8	0,8
Herzmuskel	0,3	0,7
Leber		
Verdauungsorgane	1,4	0,4
Nieren	1,1	1,1
Skelettmuskel	1,3	13
Haut	0,5	1,6
sonstige Organe		
Knochen	0,6	0,4
Gesamtvolumen	6 L	18 L

des arteriellen Drucks führen, während Herzfrequenz und Gefäßwiderstand erhöht werden, um die Durchblutung aufrechtzuerhalten. Eine Erweiterung der Simulation um ein Transitionsmodell bei schwerer Arbeit und bei orthostatischer Lagerungsänderung sind geplant.

4.3.2 ZUORDNUNG VON MESSDATEN

Der Einfluss verschiedener Aktivitäten auf den Blutfluss und damit die Verteilung der Nanogeräte kann zukünftig durch die Durchblutungsregulation besser simuliert werden. Dies ist die Grundlage, um die Leistung von Kommunikationsstrategien eingehender und unter realistischeren Bedingungen zu analysieren und zu vergleichen. Denn die Organebene wird verwendet, um unter anderem, die organspezifische Kommunikation von Nanogeräten zu modellieren. Die Schlüsselfrage ist, ob eine Zuordnung von Organen möglich ist, sodass ein Nanogerät ein Organbewusstsein hat. Jedes Nanogerät sollte aufzeichnen, an welchem Ort Substanzen oder Ereignisse detektiert wurden, um eine sinnvolle Interpretation zu ermöglichen. Darauf aufbauend stellt sich die Frage, ob leistungsfähigere Geräte wie Nanokollektoren, Nanorouter, Mikroschnittstellen oder Gateways an bestimmten Orten oder an jedem Organ notwendig sind, um dieses Organbewusstsein einfacher Nanogeräte zu gewährleisten.

Stelzner und Traupe [166] haben bereits mittels BVS gezeigt, dass es möglich ist, die Position von Nanogeräten durch Trilateration mit der Nähe zu einem Organ zu verknüpfen. Dies ermöglicht die Zuordnung von Messwerten eines einzelnen elektrobasierten Nanogerätes zu einem bestimmten Organ, was für eine sinnvolle Analyse von festgestellten Anomalien aus zwei Gründen entscheidend ist: Erstens unterscheidet sich die Zusammensetzung von Stoffwechselprodukten von Körperregion zu Körperregion. Zweitens ist es für eine gezielte Behandlung nach der Erkennung entscheidend zu wissen, wo die Wirkstelle sein soll. Wenn also Nanogeräte Marker für Entzündungen in den Lungen messen, sollte die Freisetzung des Medikaments auf diesen Bereich beschränkt sein.

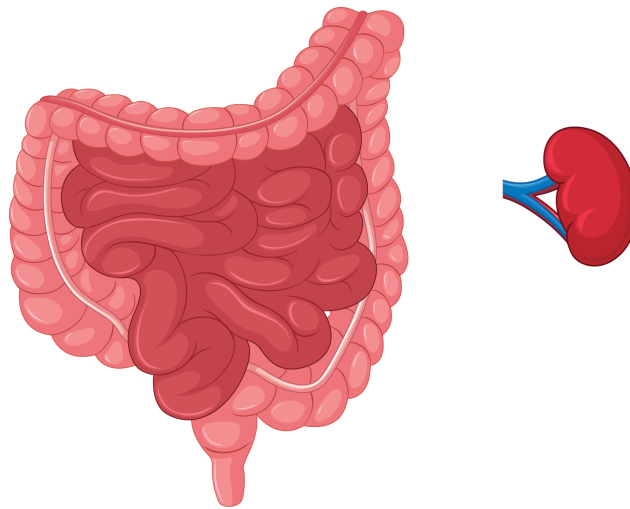


ABBILDUNG 4.16 – Größe des Darms und der Niere in ungefährender Relation.

Diese Notwendigkeit wurde ausführlich in Abschnitt 3.4 und 3.3.1 erläutert. Da die Lokalisierung und Zuordnung von Messdaten eine zentrale Rolle in der Präzisionsmedizin spielt ist diesem Thema ein eigenes Kapitel gewidmet. In Kapitel 6 wird eine neue Lokalisationstechnik für biohybride Nanogeräte entwickelt und diese Funktionalität in MEHLISSA eingeführt. Dies ist eine signifikante Neuerung, da bisherige Lokalisationsansätze vorrangig auf elektrischer Kommunikation basieren und globale Lokalisierung bis dato auf molekularer Ebene nicht möglich war. Dies wird in Abschnitt 6.1 analysiert.

4.3.3 MODELLIERUNG DER ORGANE

In der Basisversion basieren die Koordinaten der Organe auf der Vermessung einer 1,72 Meter großen Frau auf der Hautoberfläche, wie in Abschnitt 4.2.1.3 erläutert. Aufgrund der dreidimensionalen Natur des menschlichen Körpers blieb die räumliche Dimension von vorne nach hinten, also die z-Koordinate, in der Messung unberücksichtigt. Die Vermessung der Organe von vorne nach hinten auf der Haut ist nicht praktikabel, und ein Datensatz mit allen relevanten Maßen existierte zum Zeitpunkt der Entwicklung nicht. Deshalb wurde vorerst angenommen, dass alle Organe eine ähnliche räumliche Tiefe von vier Zentimetern haben.

Das Ziel ist dennoch weiterhin, die realistische Größe und Ausdehnung einzelner Organe darzustellen. Abbildung 4.16 zeigt die Größe des Darms und der Niere im Verhältnis als Beispiel. Während die Niere im Durchschnitt $11 \times 5.5 \times 3.5$ cm misst, beträgt der Dickdarm 120 bis 135×7 cm und der Dünndarm ist drei bis sechs Meter lang [25]. Dies hat einen erheblichen Einfluss auf die Gefäßstruktur der versorgenden Blutgefäße.

4.3.3.1 BODYPARTS3D UND SIMVASCULAR

In Abschnitt 2.5.1 wurde der Open-Source Gefäßsimulator SimVascular vorgestellt. Derzeit bietet SimVascular kein vollständiges Modell des menschlichen Körpers oder seiner Gefäße an. Die vorhandenen Modelle konzentrieren sich oft auf kleine Teile wie Bronchien oder die Aorta und sind kostenpflichtig. Es wurde bereits besprochen, dass Ganzkörperscans eine zu geringe Auflösung haben, um bei der Erstellung des Körpermodells eingesetzt zu werden. Auf Organebene sind die Auflösungen aus radiologischen Bildern ebenfalls zu gering um sie für die Generierung einzelner Organsimulationen zu verwenden.

Es gibt allerdings eine weitere Möglichkeit SimVascular zu diesem Zweck zu verwenden. Theoretisch ist es möglich fertige 3D-Objekte in den Simulator zu laden. Die Suche nach geeigneten 3D-Darstellungen gestaltet sich dabei schwierig. Das „NIH/NLM Visible Human Project“ ist ein älteres und öffentliches Vorhaben mit dem Zweck vollständige, anatomisch detaillierte, dreidimensionale Darstellungen des normalen männlichen und weiblichen menschlichen Körpers zu entwickeln. Das Projekt und verwandte Initiativen, die seit 1989 existieren, haben viele Gigabyte an Daten produziert, allerdings stehen dennoch keine öffentlich verfügbaren 3D-Solid- oder Oberflächendateien aus diesen beeindruckenden Datensätzen zur Verfügung.

Nach intensiver Recherche wurde das Projekt BodyParts3D [100] ausfindig gemacht. BodyParts3D ist eine Datenbank für Anatomie, die anatomische Konzepte mittels 3D-Strukturdaten darstellt und Segmente eines 3D-Ganzkörpermodells für einen erwachsenen männlichen Menschen spezifiziert. Diese Datenbank umfasst morphologisches und geometrisches Wissen in der Anatomie und ergänzt die ontologische Darstellung. Darüber hinaus führt BodyParts3D ein universelles Koordinatensystem in der menschlichen Anatomie ein, das von großem Nutzen für die korrekte räumliche Abbildung der Strukturen im Modell ist. Bislang wurden 382 anatomische Konzepte wie Gefäße und Gefäßverbünde, zum Beispiel Organe oder der arterielle Baum, definiert. Die aktuellste Version 4.3i umfasst 3907 Segmente in den Kategorien Knochen, Muskeln, Gefäße und innere Organe. Die nativen 3D-Modelle stehen unter einer Creative Commons Share-Alike-Lizenz frei zur Verfügung und können ohne Hürden heruntergeladen werden⁵. Abbildung 4.17 zeigt einen Ausschnitt der online abrufbaren Datenbank.

Die Datenbank bietet demnach eine einmalige Möglichkeit die Organe im Detail zu modellieren. Jedes Organ ist eine Gruppe von mindestens zwei Geweben, die so angeordnet sind, dass sie eine spezifische Funktion erfüllen. In diesem Sinne sind Haut, Muskel, Knochen und Blut Organe und sollten langfristig in die Organebene eingefügt werden. Für die direkte Erweiterung des BVS-Modells ist die Kombination von BodyParts3D und daraus in SimVascular generierten Blutflussgrafiken die vielversprechendste Herangehensweise. Die Herausforderung dabei besteht darin, die Daten aus der Datenbank, die im .obj-Dateiformat vorliegen, in ein Format zu konvertieren, das für die Verwendung mit SimVascular geeignet ist.

⁵ <http://lifesciencedb.jp/bp3d/?lng=en>

The screenshot shows the BodyParts3D/Anatomography web application. The interface includes a top navigation bar with options like 'obj2PMA', 'FMA2to3', and 'Information'. Below this, there are search and filter options. The main area is divided into three columns:

- Left Column:** Contains a 'Segment' filter (Intersection, Tree, List) and a 'Volume [cc]' table. The table has columns for volume ranges (<0.1, 0.1-0.35, 0.35-1, 1-10, 10+) and rows for 'Segment Range' and 'Any'. The 'Any' row shows a total of 1560 items.
- Middle Column:** Displays a grid of 3D anatomical models. Each model is labeled with its name, such as 'Trunk of main pulmonary artery', 'Subdivision of superior vena caval tree', 'Venous trunk', etc.
- Right Column:** Provides detailed information for the selected model, including its representation (BP48379), concept labels, and cluster coordinates (Xmin, Xmax, Ymin, Ymax, Zmin, Zmax, Volume).

ABBILDUNG 4.17 – BodyParts3D Datenbank Ausschnitt. Links gezeigt ist die Übersicht der verfügbaren Strukturen. Ausgewählt ist die Anzeige von Gefäßen mit einem Volumen größer als zehn Kubikzentimeter. In der Mitte sind beispielhaft solche Gefäße oder Gefäßverbünde gezeigt. Rechts ist ein großes Konzept, der arterielle Baum, bestehend aus vielen Komponenten ausgewählt. Aus den Cluster-Koordinaten kann entnommen werden, dass der modellierte arterielle Baum 24,7 cm tief, 64,8 cm breit und 163 cm hoch ist. [174]

Friederike Weilbeer hat sich im Rahmen ihrer Arbeit als studentische Hilfskraft im DFG-Projekt „BodyTalks: Connecting in-body nano communication with body area networks (NaBoCom II)“ unter der Anleitung der Autorin mit diesem Thema befasst. Für die Arbeit mit 3D-Modellen unterstützt SimVascular die Formate .dcm, .vtp und .vti. Ein Python-Skript wurde entwickelt, um .obj-Dateien in das .vtp-Format zu konvertieren. Beim Laden des konvertierten Objekts in SimVascular traten Skalierungsprobleme auf, wodurch Dimension und Position des Objekts nicht korrekt erkannt wurden. Die Achsen erschienen unendlich und das Objekt blieb unsichtbar. Durch Anpassung der Dateien an den Ursprung mithilfe des 3D-Grafikprogramms Blender wurden die Objekte in SimVascular sichtbar, aber die Achsen waren noch falsch ausgerichtet. Nachdem die Arterie auf eine positive x- und z-Achse verschoben und die y-Achse negativ angepasst wurde, wurden die Arterienränder korrekt erkannt (siehe Abbildung 4.18).

Mit den korrekt skalierten Arterien kann eine Simulation in SimVascular bis hin zur Mesh-Erstellung durchgeführt werden. Abbildung 4.19 zeigt den Ablauf. Die Pfadplanung ermöglicht die Definition von Wegen entlang der gewünschten Verläufe von Blutgefäßen. Bei der Segmentierung werden die Gefäßstrukturen in detaillierte Konturen umgewandelt. Aus den vorhandenen Segmenten und dem Pfad kann SimVascular ein Modell erstellen. Dies geschieht automatisiert mit der eigenen Bilderkennungssoftware und funktioniert auf den erstellten Dateien. Die Erzeugung von Meshes, also feingegliederten Netzstrukturen, ermöglicht die genaue Darstellung der Gefäßgeometrien für die darauf folgenden Simulationen. Dies ist ebenfalls ein automatisierter Prozess.

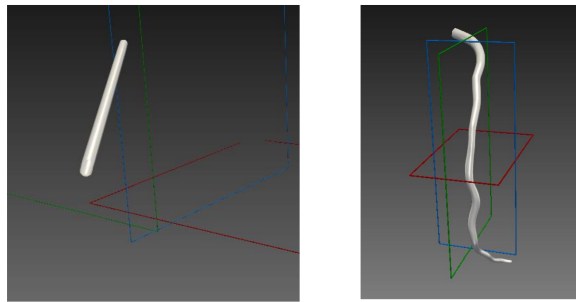


ABBILDUNG 4.18 – Anpassung der Dateien an den Ursprung durch Blender macht die Objekte in SimVascular sichtbar (links). Verschieben der Arterie auf eine positive x- und z-Achse und negative y-Achse ermöglicht die korrekte Erkennung der Arterienränder (rechts).

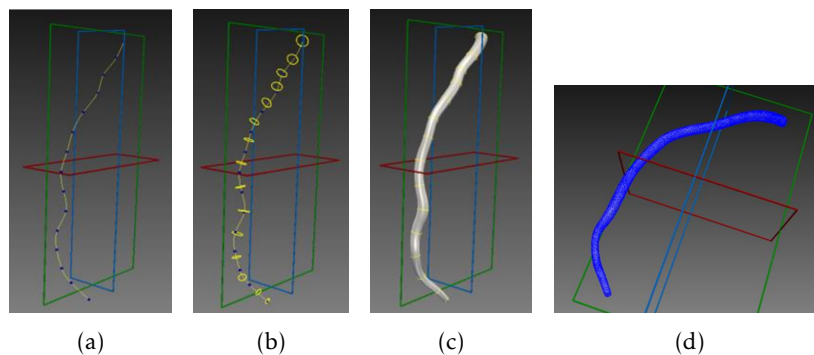


ABBILDUNG 4.19 – (a) Pfadplanung, (b) Segmentierung, (c) Modellierung und (d) Erstellung des Meshs einer aus BodyParts3D in SimVascular geladenen Arterie.

So können theoretisch Computational-Fluid-Dynamics-Simulationen durchgeführt werden, die die Analyse des Blutflusses und anderer physikalischer Parameter in den modellierten Gefäßen erlauben. Weiterhin muss ein Weg gefunden werden die entstehenden Blutstromvektoren in Flusslinien für die Simulation in BVS bzw. MEHLISSA, umzuwandeln. Zunächst sollte dies für ein Organ testweise durchgeführt werden und sukzessive weitere Organe eingeführt werden. Die Erstellung wird ein langwieriger Prozess sein, und es sollten Automatisierungsoptionen geprüft werden. Die Implementierung ist ebenfalls noch unklar. Langfristig ist das Ziel, das generalisierte detaillierte Organmodelle für konkrete Patient*innen aus ihren hochaufgelösten Bildgebungsdaten angepasst werden können. Mehr zu dieser Vision in Abschnitt 5.1.

4.4 KAPILLAREBENE

Das menschliche Gefäßsystem besteht aus Arterien, Kapillaren und Venen, durch die das Herz kontinuierlich Blut pumpt. Große, elastische Arterien leiten das Blut vom

Herzen weg und teilen sich in mittelgroße, muskuläre Arterien auf. Dieses Niveau spiegelt sich in der Körperebene wider. Die Arterien werden in kleinere Arterien und in noch kleinere Arteriolen aufgeteilt, was durch den Einsatz neuer Modelle in der Organebene modelliert werden wird. Die Arteriolen durchdringen das Gewebe und teilen sich dort in winzige, unzählige Kapillaren auf, die die kleinsten Gefäße im Körper sind. Der Austausch von Substanzen zwischen Blut, Geweben und Organen findet in den Kapillaren statt. Sauerstoff, Nährstoffe und andere Stoffwechselprodukte diffundieren vom Blut durch die Kapillaren in die interstitielle Flüssigkeit, von dort in die Zellen und wieder zurück. Die interstitielle Flüssigkeit füllt den engen Raum zwischen Organen, Geweben oder Zellen aus.

4.4.1 MERKMALE DER KAPILLARSYSTEME

In Tabelle 4.3 sind die wichtigsten Eigenschaften von Kapillaren aufgeführt. Sie haben einen Durchmesser zwischen fünf und zehn Mikrometern, eine mittlere Blutgeschwindigkeit von 0,02 cm/s und einen Gesamtquerschnitt von 4500 cm². Die Gesamtzahl der Kapillare im menschlichen Körper beläuft sich auf circa 20 Milliarden. Die grundsätzliche Verteilung der Kapillaren auf die Organe hängt dabei von der Stoffwechselaktivität der umgebenden Gewebe ab. In den Muskeln, im Gehirn, in der Leber, in den Nieren und im Nervensystem finden sich deshalb viele Kapillaren. Die Gewebe unterscheiden sich demnach generell in der Anzahl ihrer versorgenden Kapillare. Zusätzlich verändert sich der Blutvolumenstrom abhängig vom Bedarf der einzelnen Organe. Wenn ein Gewebe passiv ist, fließt das Blut nur durch einen kleinen Teil seiner Kapillaren.

TABELLE 4.3 – Eigenschaften von Kapillaren im menschlichen Körper.

Eigenschaft	Wert	Quelle
Durchmesser	5-10 µm	[30, S.733]
Blutgeschwindigkeit	0,02 cm/s	[17, S.169]
Anzahl	20 Milliarden	[30, S.741]
Gesamtquerschnitt	4500 cm ²	[17, S.169]

Das Blut wird zunächst auf alle Arteriolen parallel aufgeteilt und fließt gleichzeitig durch die Kapillarsysteme der einzelnen Gewebe. Der Gesamtblutvolumenstrom durch alle Arteriolen, alle Kapillaren und durch alle Venolen entspricht jeweils genau dem Herzzeitvolumen. Es geschieht eine Umverteilung des Stromes durch Konstriktion der Arteriolen, je nach Aktivität bzw. Bedarf des zugehörigen Organs. Innerhalb des Gewebes kann der Blutfluss zusätzlich mittels präkapillarer Sphinkter reguliert werden. Dies sind präkapillare Schließmuskeln (Ringmuskeln), die am Ende der Arteriolen liegen und den Zufluss kontrollieren. Die meisten Schließmuskeln sind in einem passiven Gewebe geschlossen. Wenn das Gewebe aktiv ist, wie zum Beispiel ein kontrahierender Muskel, entspannen sich die Schließmuskeln und das gesamte Kapillarnetz wird durchströmt. Ein solches Kapillarnetz, auch Kapillarbett genannt, ist in Abbildung 4.20 dargestellt.



ABBILDUNG 4.20 – Kapillarbett mit drei geschlossenen Schließmuskeln. Nanogeräte sind als weiße Boxen dargestellt.

Die Gesamtlänge der Blutgefäße variiert zwischen 100.000 und 120.000 km [30, S.688], während die Gesamtlänge der Kapillaren auf 8.000 bis 40.000 km geschätzt wird [25, K. 22]. Dies würde ausreichen, um mindestens einmal die Vereinigten Staaten von Amerika zu durchqueren. Die Querschnittsfläche der Kapillaren ist sehr groß, wobei sich der Querschnitt bei jedem Verzweigungspunkt der Gefäßtypen um den Faktor zehn vergrößert, was zu einer Abnahme der Blutstromgeschwindigkeit führt. Die Kapillaren sind hochparallel geschaltet und bilden einen Abschnitt des Kreislaufs, wobei der Volumenstrom gemäß dem Kontinuitätsgesetz in allen Abschnitten gleich bleibt ($Q = v \times A$). Ist der Volumenstrom und der Querschnitt bekannt, könnte demnach die Blutgeschwindigkeit berechnet werden.

4.4.2 MODELLIERUNG DER VERÄSTELUNG

Theoretisch sollten die Kapillaren im Modell für die Simulation die erläuterten und in Tabelle 4.3 aufgeführten Eigenschaften haben. Des Weiteren ist bekannt, dass zwei Prozent des gesamten Blutvolumens in den Kapillaren der Lunge und sieben Prozent in den Kapillaren des restlichen Körpers verbleiben.

Im bisherigen Modell sind Kapillare nicht berücksichtigt. Der Blutstrom wird in Organen als vereinfachte Annahme auf einen Zentimeter pro Sekunde beschränkt. Mit der Einführung der Organebene wird ein neuer Verzweigungsgrad maximal bis Arteriolen-

und Venolenebene stattfinden. Ein Ansatz um die Ebene der Kapillaren zu simulieren wird im Folgenden erläutert.

Wie in Abschnitt 4.2.3.2 erläutert wurde, gibt es durch das Update in MEHLISSA eine 3D-Darstellung der Gefäße die auf Bloodstreams basiert. In jedem Blutgefäß kann die Anzahl der Ströme festgelegt werden. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit, den Verästelungscharakter der Kapillare einzuführen. In einem Gewebe könnten mehrere kurze Blutgefäße mit zunächst steigender und dann wieder sinkender Anzahl von Streams ein Kapillarbett darstellen. Die Sollgeschwindigkeiten in den Streams könnten mithilfe des Kontinuitätsgesetzes berechnet werden. Die Zielanzahl der Kapillaren könnte in einer neuen Spalte in der vasculature.csv hinterlegt und ebenfalls eingelesen werden.

4.4.3 EINBINDUNG VON KANALMODELLEN

Die Einführung der Kapillarebene ermöglicht die Simulation der Kommunikation innerhalb eines Kapillarbettes. Abhängig von der Kommunikationsreichweite der jeweiligen simulierten Methode ist es wahrscheinlich, dass die Kommunikation von einem Ende des Kapillarbettes zum anderen mehrere miteinander kommunizierende Nanogeräte erfordert. Die Kommunikation zwischen mehreren Nanogeräten, könnte demnach in Clustern erfolgen.

Die Kapillarebene ist die Ebene, auf der verschiedene Kommunikationsstrategien unter Nanogeräten implementiert werden und der tatsächliche Kommunikationskanal modelliert wird. Da umfangreiche Forschungsergebnisse zu Kanalmodellen vorliegen (siehe Abschnitt 2.5.2), sollten diese Erkenntnisse in das Modell integriert werden. Dadurch wird es außerdem möglich verschiedene Ansätze zu vergleichen. Offene Fragen, die auf dieser Ebene beantwortet werden sollen, sind zum Beispiel, wie viele Nanogeräte benötigt werden, um die Kommunikation über ein Kapillarbett abzudecken. Dieses Wissen wird nützlich sein, um die Simulation auf höheren Ebenen zu vereinfachen, sodass die Kommunikation über ein Kapillarbett mit einer konstanten Entfernung und Dauer abstrahiert werden kann, wenn die erforderliche Anzahl von Nanogeräten vorhanden ist. Anschließend ist von Interesse, wie lange ein Nanogerät seine Position auf der Mikrometer- oder Millimeter-Skala der Kapillaren hält und ob davon ausgegangen werden kann, dass er über einen kurzen Zeitraum teilweise stationär ist.

4.5 ZELLEBENE

Auf der Kapillarebene wird die Kommunikation von Nanogeräten untereinander angesprochen. Die Zellebene konzentriert sich hingegen hauptsächlich auf die tatsächliche Kommunikation zwischen Nanogeräten und Zellen vornehmlich über Moleküle. Sie spielt eine bedeutsame Rolle, da sie die Ebene der Entstehung und des Fortschreitens von Krankheiten und des Zielorts pharmakologischer Interventionen ist. Die Targeted Drug Delivery ist eine Schlüsselkomponente, um die Krebsbehandlung zu verbessern

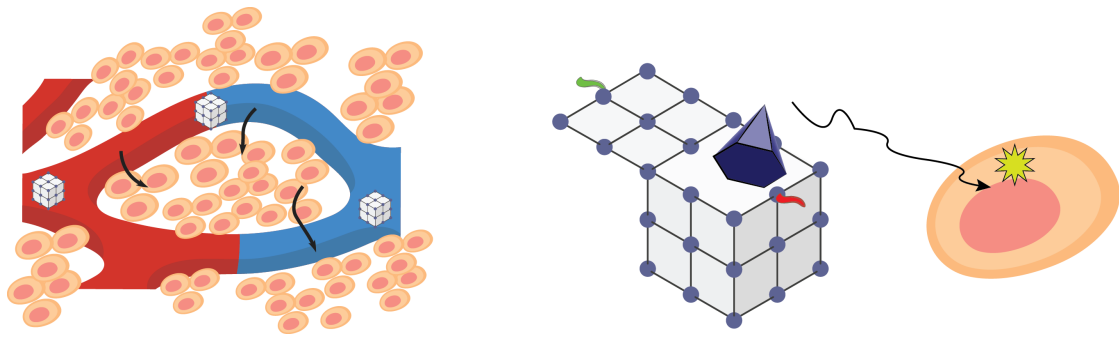


ABBILDUNG 4.21 – Auf Zellebene zeigt das linke Bild Kapillaren, die mit Nanogeräten gefüllt sind, sowie benachbarte Zellen. Im rechten Bild ist ein Nanogerät dargestellt, das ein Medikament freisetzt. Dieses Medikament diffundiert zu einer Zelle, wo daraufhin eine nachfolgende Reaktion einsetzt.

und die schwerwiegenden Nebenwirkungen der Chemotherapie zu minimieren, bei der gesunde Zellen als Kollateralschaden getötet werden (siehe Abschnitt 3.3.1). Um die Identifizierung von Biomarkern oder Zellen und die anschließende Behandlung über Targeted Drug Delivery zu modellieren, wird die Zell-zu-Zell-Kommunikation betrachtet.

4.5.1 KOMMUNIKATION AUF ZELLEBENE

Zellen haben mehrere Signalmechanismen, um biologische Informationen auszutauschen. Zell-zu-Zell-Kontaktvermittelte Strategien spielen eine wesentliche Rolle in der Zellkommunikation. Ein Beispiel hierfür sind Gap-Junctions, spezielle Kanäle, die benachbarte Zellen verbinden und den direkten Austausch von Molekülen ermöglichen. Autokrine Signalgebung beinhaltet die Freisetzung von Signalmolekülen durch eine Zelle, die an Rezeptoren derselben Zelle binden und eine Antwort auslösen. Im Gegensatz dazu geben Zellen bei der parakrinen Signalgebung Signalmoleküle ab, die an Rezeptoren benachbarter Zellen binden und dort eine Reaktion auslösen. Diese Mechanismen ermöglichen eine effektive Koordination von Zellaktivitäten und eine präzise Regulation von Gewebe- und Organfunktionen. Gap-Junctions und autokrine Signalgebung kommen für Nanogeräte zur Nutzung nicht infrage. Am ehesten könnte noch die parakrine Signalgebung imitiert werden, indem die Nanogeräte wie Nachbarzellen agieren und Signalmoleküle freisetzen, die an Rezeptoren der Zellen in unmittelbarer Nähe binden.

Das Schlüssel-Paradigma für die Nanogerät-Zell-Kommunikation ist am ehesten die endokrine Signalgebung, bei der Signalmoleküle von Senderzellen zu Zielzellen über den Blutkreislauf gelangen. Die Signalmoleküle werden entweder direkt, wie Insulin, in den Blutkreislauf freigesetzt oder innerhalb sekretorischer Vesikel [105]. Vesikel und ihre Rolle in der Diagnostik und Behandlung wurden mehrfach in Kapitel 3 thematisiert.

Ebenfalls auf der Zellebene von Interesse ist die andere Richtung, dass Nanogeräte Moleküle im direkten Umfeld von Zellen detektieren, die freigesetzt wurden. Dies

könnten beispielsweise Entzündungsmarker, cfDNA von Tumorzellen oder Enzyme, Hormone und Wachstumsfaktoren sein, die an der Regulation von Stoffwechselprozessen und Zellwachstum beteiligt sind.

4.5.2 MODELLIERUNG DER NANOGERÄT-ZELL-BEZIEHUNG

Auf der Zellebene sollte es möglich sein, die Arzneimittelfreisetzung von Nanogeräten und deren Auswirkungen auf eine spezifische Zielzelle zu modellieren (siehe Abbildung 4.21). Um ein Verständnis für die zeitlichen Grenzen einer solchen Arzneimittelfreisetzung zu erhalten, kann das Zell-zu-Zell-Kommunikationsnetzwerk von Thurley et al. [128] genutzt werden. Sie entwickelten ein Modell, bei dem intrazelluläre Signaltransduktionsnetzwerke als Blackboxen behandelt werden können und Kommunikationsnetzwerkstrukturen vorhersagen können. Die Simulation läuft in Matlab R2015a⁶. Eine Möglichkeit ist es dort Versuche durchzuführen und die resultierende Reaktionszeitverteilung als Eingabeparameter für die Simulationen in MEHLISSA auf zellulärer Ebene zu verwenden.

Weiterhin sollte die Detektion von Molekülen durch Nanogeräte auf der Zellebene simuliert werden. Hierzu haben Torres Gómez et al. unter Beteiligung der Autorin in [1] ein Szenario getestet, bei dem *Quorum-Sensing-Moleküle* (QS-Moleküle) von Nanogeräten detektiert werden. QS-Moleküle sind Signalmoleküle, die von Bakterien zur Kommunikation und Koordination in einer Population verwendet werden. Sie ermöglichen es Bakterien, ihre Dichte in ihrer Umgebung zu erfassen und kollektive Verhaltensweisen zu steuern, wie beispielsweise die Bildung von Biofilmen, die Produktion von Giftstoffen oder die Regulation von Stoffwechselwegen. In dem Szenario wird eine Bakterieninfektion bzw. ihre Schwere über das Abhören der QS-Moleküle erkannt.

Um diese Funktionalität durchzuführen, können mobile Nanosensoren mit elektrochemischen Sensoren ausgestattet werden, die QS-Moleküle durch Elektroden messen. Die Verteilung von QS-Molekülen in der Nähe einer Infektionsstelle kann mittels COMSOL simuliert werden. COMSOL Multiphysics ist eine kommerzielle Softwareplattform für die numerische Simulation von physikalischen Prozessen. Die Software bietet eine Vielzahl von Anwendungen, einschließlich Strukturmechanik, Elektromagnetik, Strömungsmechanik, Wärmeübertragung und chemische Reaktionen.

Im simulierten Modell folgt die Verteilung von QS-Molekülen im Gewebe der Diffusion in einem porösen Medium, wobei der interstitielle Raum zwischen den Zellen im Gewebe als Poren betrachtet wird, durch die QS-Moleküle diffundieren. Eine repräsentative Gewebemenge wird als Simulationsdomäne betrachtet, wobei die Infektion oben angenommen wird und die Kapillaren unten in diesem Volumen liegen. Die Konzentration von QS-Molekülen ist in Abbildung 4.22 zum Zeitpunkt dargestellt, wenn die Bakterienpopulation eine kritische Dichte erreicht, die als Schwelle für die Infektion identifiziert wird. Unter Verwendung der COMSOL-Simulationen kann die Erfassungsregion der

⁶ <https://www.mathworks.com/>

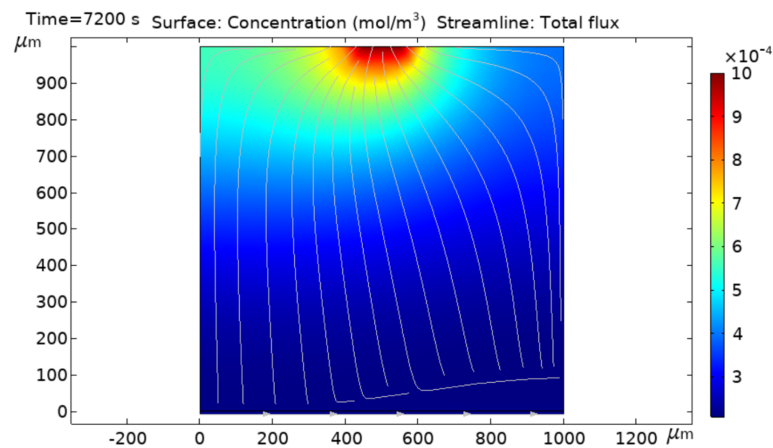


ABBILDUNG 4.22 – Konzentration der QS-Moleküle im Gewebe, wie vom COMSOL-Simulator bereitgestellt. [1]

Nanogeräte bestimmt werden. Dies ist die Region, in der die Konzentration von QS-Molekülen über der Schwelle liegt, die die Nanosensoren erfassen können. Mithilfe der Nachweisgrenze von Nanosensoren von 1×10^{-5} mol/L [86] lässt sich die Erfassungsregion ellipsoidförmig approximieren. Die Ellipse ist dabei in die Richtung des Blutflusses gestreckt, mit Achsenlängen von 0,1–0,5 cm und 1,75–3,5 cm. [1]

Diese Resultate aus COMSOL Simulationen könnten in MEHLISSA integriert werden und die lokale Erfassungswahrscheinlichkeit simuliert werden. Befindet sich ein Nanogerät in dem gegebenen Blutgefäß und der berechneten Erfassungsregion wird die Anwesenheit der QS-Moleküle lokal erkannt.

In [1] wird die Detektion und Lokalisierung von Infektionen im menschlichen Körper anhand einer Sensorfusion-Node-Gateway-Architektur vorgestellt. Die Architektur integriert ein DNA-basiertes Nanonetzwerk aus Sensoren und Kollektoren und ein Gateway-Gerät. Durch die Verwendung von DNA-Tiles zur Signalverstärkung und Fusion von Regeln verbessert das System die Detektionsgenauigkeit und ermöglicht die Echtzeitlokalisierung von Gesundheitsanomalien über maschinelles Lernen. Simulationen in MEHLISSA könnten diesen Ergebnissen gegenübergestellt werden und andere Architekturen getestet werden.

Neben der Integration von In-Situ-Experimenten besteht ein bedeutendes Ziel darin, Ergebnisse von In-vitro- und In-vivo-Experimenten zu integrieren, um noch realistischere Abstraktionen für die Modellierung höherer Ebenen zu erhalten. Neben der Simulation der Molekülerkennung, der Arzneimittelfreisetzung und ihrer Folgen ist eine relevante Frage, ob Nanogeräte in der Lage sind, durch Zellen mit spezifischen Methoden zu kommunizieren, wie in Abbildung 4.21 dargestellt. Dies sollte für verschiedene Kommunikationsstrategien wie akustische, elektromagnetische, molekulare und ultraschallbasierte Kommunikation getestet werden.

Da die Zellebene stark auf Ergebnisse aus anderen Simulationsplattformen oder Experimenten angewiesen ist, kommt hier die Aufteilung der Architektur in Ebenen stärker zum Tragen. Die Körper-, Organ- und Kapillarebenen können, wie die vorherigen Abschnitte gezeigt haben, weitestgehend als individuelle Klassen mit unterschiedlich detaillierten Modellen, in einem gemeinsamen Modul in ns-3 umgesetzt werden. Bei der Kapillarebene kann die Anbindung von Kanalmodellen aus anderen Simulationsplattformen gewinnbringend sein und sollte dann über Schnittstellen Ergebnisse von außen an die interne Kapillarebene liefern. Gleiches gilt für die Zellebene in größerem Kontext. Hier müssen je nach externer Simulation Lösungen gefunden werden, wie diese in das Framework eingebunden werden können. Denkbar ist hier auch, dass die Zellebene gänzlich extern simuliert wird und nur über Parameter, die in das MEHLISSA-ns3-Modul eingelesen werden sollten, repräsentiert wird.

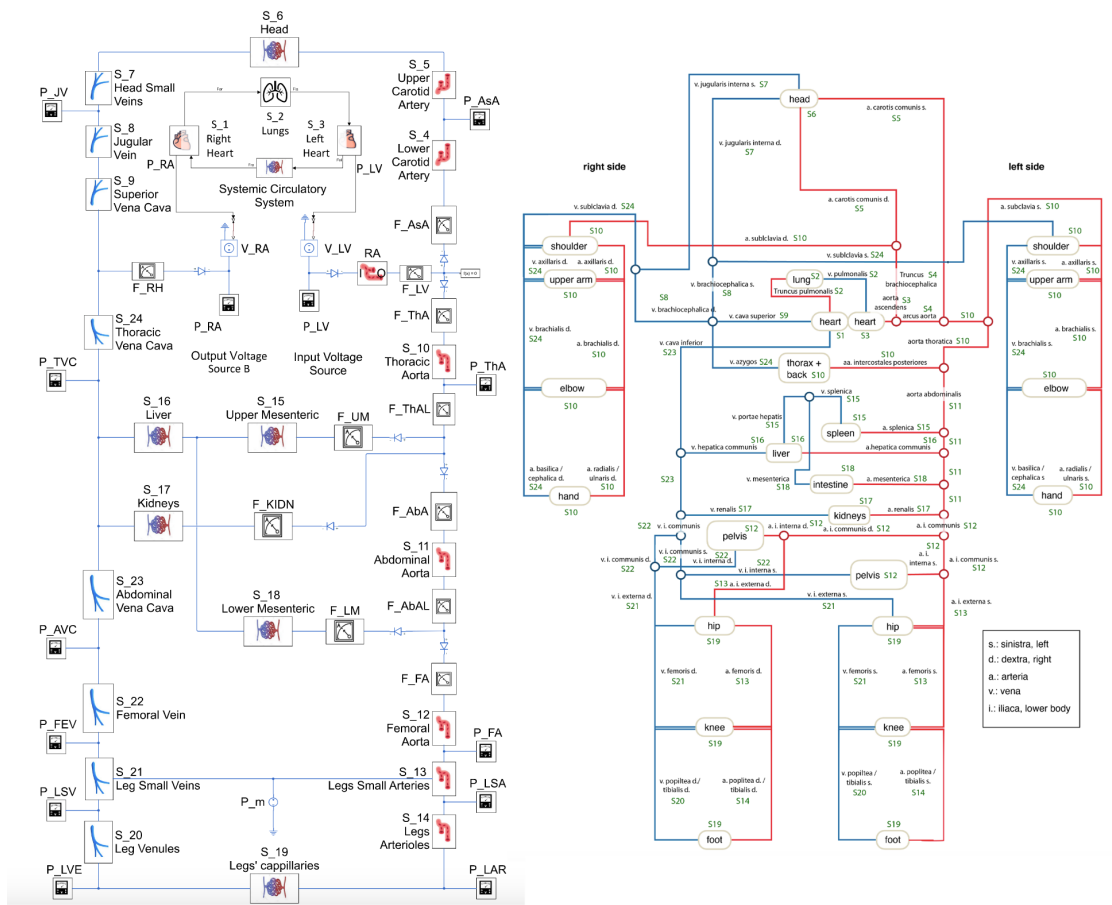


ABBILDUNG 4.23 – Gegenüberstellung des elektrischen Schaltungsmodells des systemischen Kreislaufs (links) und dem HKS, wie im BloodVoyagerS Modell dargestellt, mit Zuordnung zu den Markov-Modellsegmenten, die in Grün angegeben sind (rechts). [13]

4.6 PLAUSIBILITÄT DES KÖRPERSIMULATORS

BVS war 2017 der erste Simulator, der die Simulation des gesamten kardiovaskulären Systems ermöglicht und dabei für Nanogeräte und deren Kommunikation eine Simulationsplattform bietet. In 2021 wurde ein alternatives Konzept von Jorge Torres Gómez et al. [13] in Kooperation mit der Autorin entwickelt. Mithilfe eines Markov-Modells wird hier ebenfalls der Fluss von Nanogeräten im *menschlichen Kreislaufsystem* (HKS) simuliert. In dem Markov-Ansatz werden keine exakten Positionen wie in BVS festgestellt, sondern die Verteilung von Nanogeräten auf die Gefäße modelliert. Dabei werden Übergangswahrscheinlichkeiten durch Analogien ihrer Darstellung mit einer elektrischen Schaltungsrepräsentation des HKS bewertet. Die Ergebnisse wurden mit Simulationen in BVS verglichen, sodass dadurch die Plausibilität des BVS Modells gezeigt werden konnte.

Abbildung 4.23 links, zeigt die Modellierung des HKS nach [13] mithilfe analoger elektrischer Schaltungen, um die Hauptkreisläufe des HKS auf einfache Weise darzustellen. Durch die Verwendung von Schaltungen, die Widerstände, Kondensatoren und Induktoren enthalten, werden mechanische Parameter wie Viskosität und Compliance der Blutgefäße berücksichtigt. Die Implementierung erfolgt durch die Verknüpfung von zwei Schemata: einem für den Herz-Lungen-Kreislauf und einem für den systemischen Kreislauf. Schaltungen repräsentieren hierbei verschiedene Körperregionen und berücksichtigen die Vielfalt der Gefäßsegmente und -strukturen. Durch die Modelle wird die Berechnung von Druck und Fluss in den Blutgefäßen möglich.

Die Nanogeräte im menschlichen Blutkreislauf zeigen unterschiedliche Bewegungsmuster, die durch verzweigte Strukturen beeinflusst werden. Diese Bewegung kann als diskreter stochastischer Prozess modelliert werden, der durch die Markov-Eigenschaft charakterisiert ist. Ein entsprechendes Markov-Modell kann die Gefäßposition der Nanogeräte im Blutkreislauf darstellen und deren Bewegung durch die verschiedenen anatomischen Segmente verfolgen. Die Übergangswahrscheinlichkeiten werden mithilfe der Schaltkreise und Stromflüsse bestimmt. Die resultierende Übergangsmatrix ermöglicht die Berechnung verschiedener Metriken zur Beurteilung der Lokalisation und -dynamik der Nanogeräte im menschlichen Körper. Neu im Vergleich zu BVS ist hier, dass als Basis nicht Blutflussgeschwindigkeiten dienen, sondern Literaturwerte zu mechanischen Blutflussparametern herangezogen werden, aus denen der Blutdruck berechnet wird. Aus dem Markov-Modell ergeben sich die Übergangswahrscheinlichkeiten wie in Abbildung 4.24 gezeigt.

Schließlich illustriert Abbildung 4.25 die Aufenthaltswahrscheinlichkeiten von 1000 Nanogeräten pro Körperregion, modelliert durch die Markov-Kette und BVS. Einige Regionen zeigen eine hohe Übereinstimmung bezüglich des Aufenthaltsorts der Nanogeräte, während andere eine unterschiedliche Verteilung aufweisen. Dennoch stimmen die am häufigsten besuchten Regionen größtenteils mit der Überlagerung der verschiedenen geschlossenen Schleifen im HKS überein. Da das Herz und die Lungen mit allen Schleifen verbunden sind, werden sie häufiger von den Nanogeräten aufgesucht. Die nächst häufig besuchten Segmente sind die Brust- und die Vena Cava, diese Gefäßsegmente sind ebenfalls mit fast allen Schleifen verbunden. Die verbleibenden Regionen werden ungefähr gleich häufig frequentiert außer dem unteren Mesenterium. Das untere Mesenterium ist die am seltensten besuchte Region der Markov-Kette. Außerdem auffällig im Vergleich ist, dass die Auffindungswahrscheinlichkeit der Nanogeräte in der Lunge bei BVS deutlich höher ist. Dies könnte mit dem Umstand zusammenhängen, dass bei BVS, durch die gewählten Simulationsparameter die Aufenthaltsdauer einzelner Nanogeräte länger ist, als im Markov-Modell, das nur Transitionen betrachtet. Generell sollte das Markov-Modell um weitere Segmente erweitert werden, sodass Verzögerungswege repräsentiert werden können. Segmente mit höherer Blutflussgeschwindigkeit sollten eine geringere Anzahl von Markov-Stufen aufweisen.

Durch die Arbeit von Torres Gómez et al. [13] wurde gezeigt, dass BVS vergleichbare Ergebnisse wie ein komplett anderer Ansatz zur Modellierung des Herz-Kreislauf-Systems

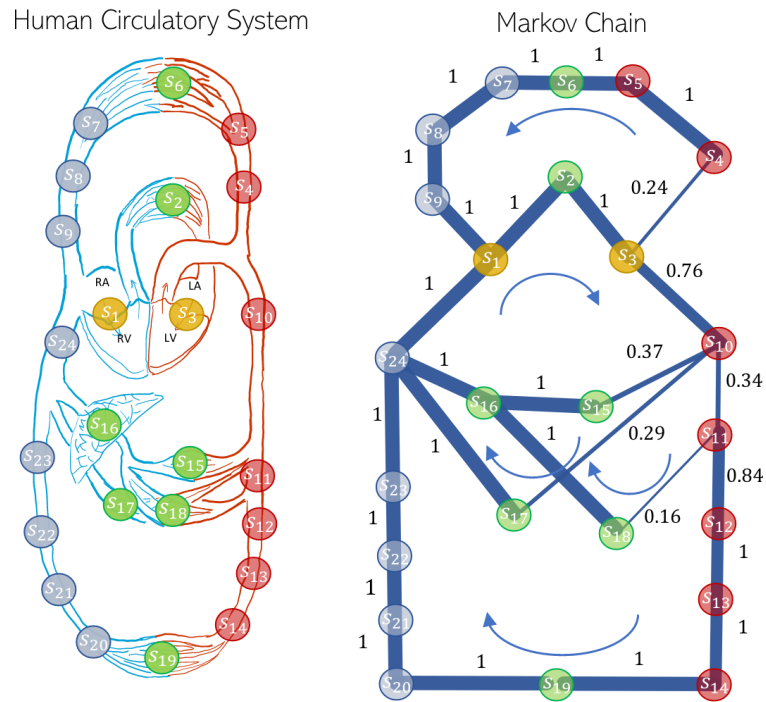


ABBILDUNG 4.24 – Die Graphen zeigen das HKS Modell nach [13] und das resultierende Markov-Modell mit den berechneten Übergangswahrscheinlichkeiten repräsentiert in der Dicke der Kanten. [13]

liefert. Weitere Forschungsarbeiten, die unter Verwendung von BVS von anderen Wissenschaftler*innen erstellt wurden, werden außerdem in Abschnitt 6.1.1 vorgestellt. Die seitdem deutlich weiterentwickelte Architektur MEHLISSA hat damit eine solide Basis demonstriert. Wie in den vorherigen Abschnitten gezeigt, ist sie ein leistungsfähiges Werkzeug zur Simulation der Bewegung von Nanogeräten im menschlichen Körper, ihrer Kommunikation und Interaktion sowohl untereinander als auch mit dem Körper.

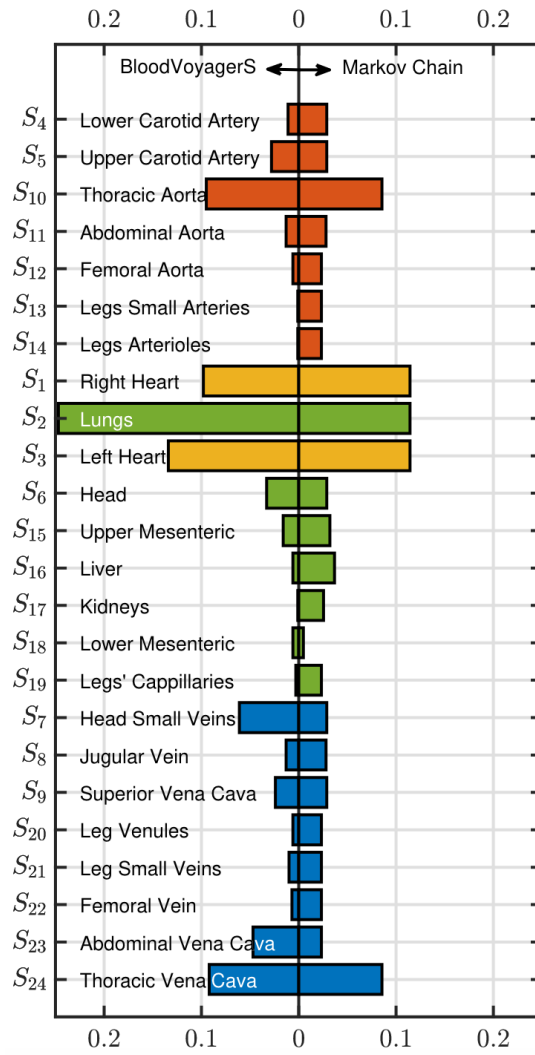


ABBILDUNG 4.25 – Verteilung der Nanogeräte im Kardiovaskulären System von BVS und Markov. [13]

DEMONSTRATION MEDIZINISCHER SZENARIEN IN MEHLISSA

In den vorherigen Kapiteln und Abschnitten wurden verschiedenste Anwendungsfälle im Bereich der medizinischen Anwendungen von Nanotechnologien vorgestellt. Die Anwendungen reichen von der Diagnose über die Überwachung bis hin zur Behandlung von Krankheiten. Zur besseren Übersicht werden die bisher erwähnten Anwendungsfälle einmal zusammenfassen:

- **Krankheitserkennung mit DNA-Nanonetzwerken:** Die Verwendung von DNA-Tile-basierten Nanonetzwerken zur schnellen und zuverlässigen Erkennung von Krankheiten, zunächst in kontrollierten Umgebungen wie Petrischalen, später im menschlichen Körper (siehe Abschnitt 2.3.4). Die Krankheitserkennung in vivo wird in Kapitel 6 nochmal aufgegriffen.
- **Lokalisierung von Krankheiten:** In Abschnitt 3.4 wurden die Herausforderungen bei der Lokalisierung von Krankheiten wie Infektionen, Entzündungen oder Tumoren diskutiert. In Kapitel 6 wird ein innovativer Ansatz zur Lokalisierung von Krankheitsmarkern in Geweben mittels DNA-Nanonetzwerken vorgestellt.
- **Gezielte Medikamentenabgabe durch Nanogeräte:** Wie in Abschnitt 3.3.1 besprochen gibt es viele Ansätze für den Einsatz von Nanotechnologien in der gezielten Medikamentenabgabe. Hierbei kann die Lokalisierung eine bedeutsame Rolle spielen. In Kapitel 6 wird gezeigt wie eine Medikamentenabgabe durch Nanogeräte nur an vordefinierten Geweben ausgelöst werden kann.
- **Gesundheitsüberwachung mit Nanogeräten:** Der Bedarf für kontinuierliche Gesundheitsüberwachung wurde in Abschnitt 3.2.2 analysiert. Ziel ist die kontinuierliche

Überwachung des Gesundheitszustands durch Nanogeräte im Körper, die Daten sammeln und bei Bedarf gezielt Medikamente abgeben können.

- Personalisierte Medizin und Digital Twins: In Abschnitt 3.1.3 wurde die Nutzung von Simulationen, für die Erstellung von medizinischen Modellen diskutiert. Diese können dazu dienen den Einsatz von Nanotechnologie sowie anderen medizinischen Maßnahmen besser zu planen und zu verstehen.
- Krebsprävention und -bekämpfung: In Abschnitt 3.4 wurden Herausforderungen in der Krankheitslokalisierung und im Besonderen in der Krebsforschung (siehe Abschnitt 3.4.1) thematisiert. Hier spielt der Einsatz von Nanotechnologie zur Erkennung und Bekämpfung von Krebszellen, einschließlich der Verhinderung von Metastasenbildung und der frühzeitigen Lokalisierung maligner Zellen eine wesentliche Rolle. Diagnosetechniken wie die Liquid Biopsy oder Tumormarkertests können von einer kontinuierlichen Testung in vivo durch Nanonetzwerksysteme profitieren (siehe Abschnitt 3.5).

Aus diesen unterschiedlichen und sich an vielen Stellen überschneidenden medizinischen Anwendungen von Nanotechnologie ergeben sich diverse Szenarien, die die Entwicklung von Simulationstechnologien motiviert haben. Speziell zur Simulation dieser medizinischen Szenarien wurde MEHLISSA konzipiert. Sie soll den Einsatz von Nanogeräten im Körper zur präzisen Diagnostik und Behandlung modellieren. Um zu zeigen, dass MEHLISSA diesen Zweck erfüllen kann, werden im folgenden vier der Szenarien und deren Modellierung in MEHLISSA vorgestellt. Die Lokalisierung wird gesondert in Kapitel 6 ausführlich besprochen.

5.1 DIGITAL TWIN

Die Digital-Twin-Technologie wurde in Abschnitt 3.1.3 bereits vorgestellt. Digital Twins haben das Potenzial, Gesundheitssysteme zu transformieren, indem sie Echtzeitdatenintegration, fortschrittliche Analytik und virtuelle Simulationen nutzen, um die Versorgung von Patient*innen zu verbessern und prädiktive Analysen sowie klinische Abläufe zu optimieren. Nanotechnologie kann dabei helfen, kontinuierlich Daten zu liefern, und könnte beispielsweise durch die Implementierung von Nanogeräten eine maßgebliche Rolle in der kontinuierlichen Gesundheitsüberwachung spielen. Zudem könnte die Entwicklung von Simulationsmodellen zur Modellierung des individuellen Körperkreislaufs dazu beitragen genauere Vorhersagen über die Wirksamkeit medizinischer Maßnahmen zu treffen und den Einsatz von Nanotechnologien besser zu planen.

Abbildung 5.1 zeigt, wie ein Digital-Twin-Arbeitsablauf in Kombination mit MEHLISSA aussehen könnte. Zunächst wird eine Anamnese durchgeführt, bei der Informationen über Symptome, frühere Krankheiten, medizinische Behandlungen, Allergien, genetische Veranlagungen, Lebensgewohnheiten und andere relevante Faktoren gesammelt werden. Dabei werden die Daten von smarten Geräten und potenziell von bereits im

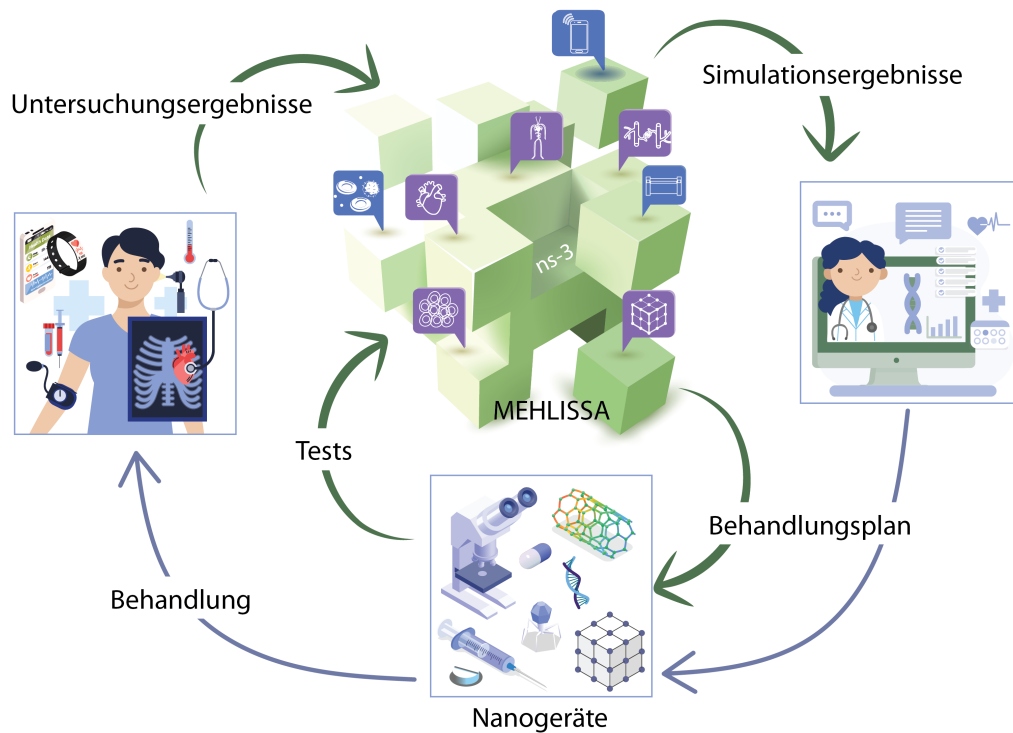


ABBILDUNG 5.1 – Darstellung des Digital-Twin-Workflows in MEHLISSA.

Körper platzierten Nanogeräten erfasst. Anschließend werden zum Beispiel Blutuntersuchungen und bildgebende Verfahren durchgeführt. Alle relevanten Untersuchungsergebnisse werden daraufhin in das MEHLISSA-Framework eingespeist und Simulationen durchgeführt. Die Simulationsergebnisse werden den Mediziner*innen mitgeteilt und gemeinsam mit den aus MEHLISSA vorgeschlagenen Optionen ein Behandlungsplan erstellt, der Nanogeräte einschließen kann. Daraufhin können weitere Tests des Behandlungsplans in MEHLISSA stattfinden oder die Behandlung direkt an dem/der Patient*in durchgeführt werden.

5.1.1 VERGLEICH NEUER KÖRPERMODELLE

In Abschnitt 4.2.3.3 wurde die Möglichkeit erläutert individuelle Körpermodelle in die Simulation zu laden. Es werden beispielhaft zwei neue Modelle die sich in den Körpermaßen unterscheiden, eingeführt und analysiert, um zu veranschaulichen, dass dies Konsequenzen für die Verteilung der Nanogeräte hat. Die Modelle können als erste Intuition dienen, wie eine Personalisierung mit dem Ziel einen Digital Twin zu erstellen aussehen könnte.

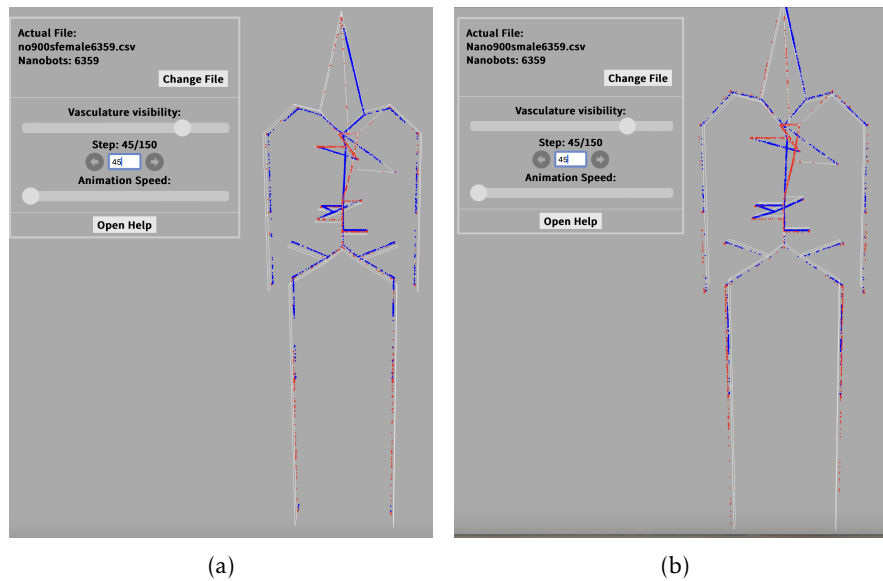


ABBILDUNG 5.2 – Verteilung der Nanogeräte nach 45 Sekunden visualisiert mittels BVS-Vis. Links ist eine 165,8 Zentimeter große Person (bspw. Frau) und rechts eine 178,9 Zentimeter große Person (bspw. Mann) modelliert.

Die durchschnittliche deutsche Frau war 2021 165,8 Zentimeter groß und der durchschnittliche deutsche Mann 178,9 Zentimeter [172]. Deshalb wurde in einem ersten Schritt, das existierende Körpermodell, das eine 172 Zentimeter große Person abbildet, jeweils neu skaliert. Dabei wurden die resultierenden Gefäßlängen wieder auf Ganzzahlen gerundet. Damit lässt sich schließen, dass die Modelle eine durchschnittliche Frau und einen durchschnittlichen Mann repräsentieren. Natürlich können sie auch umgekehrt für einen kleinen Mann oder eine große Frau stehen. Ziel ist es am Ende viele verschiedene Modelle zu haben, die sich nicht nur in der Körpergröße unterscheiden, sondern dann auf Organebene auch die Geschlechtsunterschiede abbilden. Diese Modelle können dann um echte Bilddaten der Patient*innen, wie in Abschnitt 4.3.3.1 erläutert, erweitert werden. Die Körpergröße ist ein erster Personalisierungsgrad, der eingeführt wurde.

In beiden neuen Modellen wurden jeweils 6359 Nanogeräte in die Aorta injiziert und für 15 Minuten simuliert. Die Ergebnisse zeigen signifikante Unterschiede allein durch die Anwendung der neuen Skalierung. Die Abbildungen 5.2 und 5.3 stellen die Ergebnisse nach 45 Sekunden Simulation für beide Modelle gegenüber. Der visuelle Vergleich in Abbildung 5.2 zeigt, dass die Nanogeräte in beiden Modellen weitläufig verteilt sind, wobei einige Abweichungen erkennbar sind. Es scheint, dass sich zum Zeitpunkt der Simulation im männlichen Modell etwas mehr Nanogeräte im arteriellen System befinden als im weiblichen Modell.

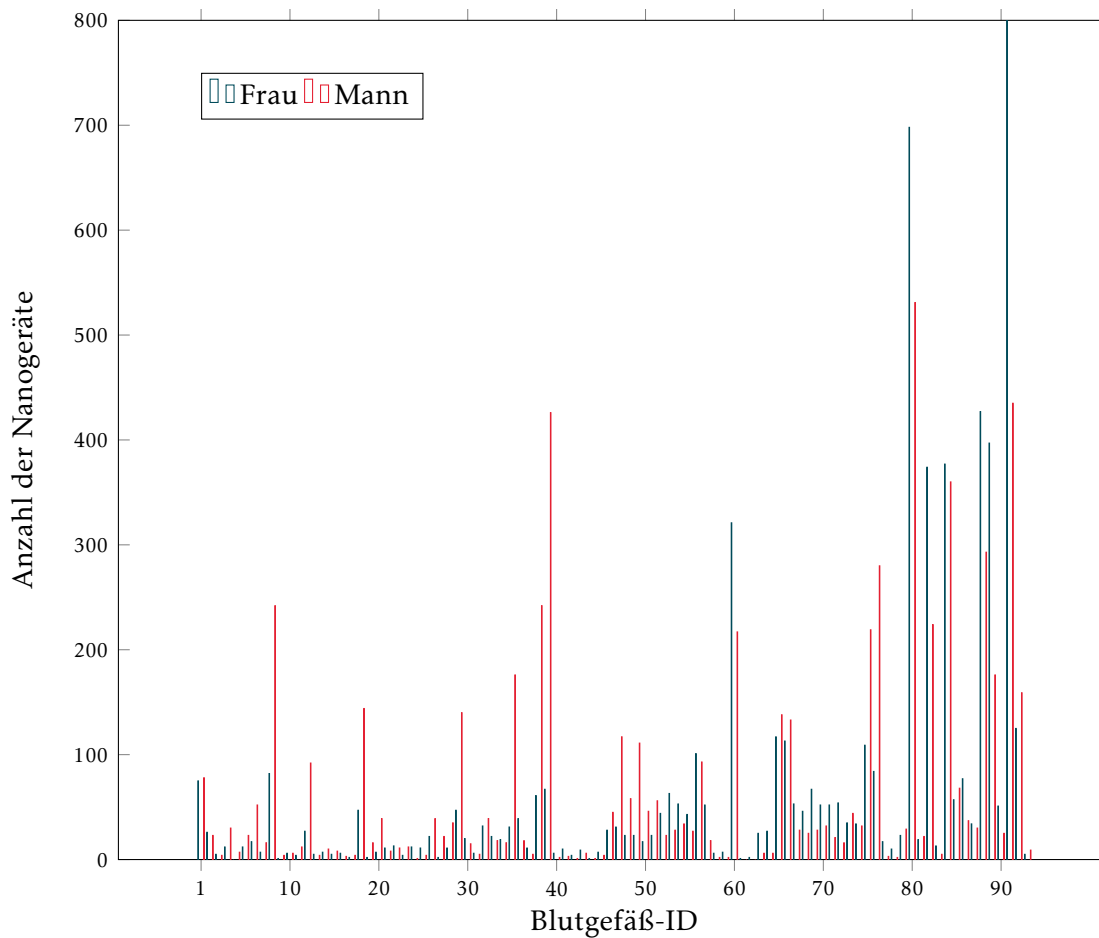


ABBILDUNG 5.3 – Verteilung der Nanogeräte nach Gefäß nach 45 Sekunden.

Abbildung 5.3 veranschaulicht die Auswertung der Nanogeräteverteilung mithilfe von Matlab. Sie zeigt die Anzahl der Nanogeräte pro Gefäß für beide Modelle. Deutliche Unterschiede sind zu erkennen, insbesondere in den Nieren (Gefäß 40) und der oberen Hohlvene (Vena Cava Superior, Gefäß 92). In der Niere befinden sich beim männlichen Modell 426 Nanogeräte und beim weiblichen Modell lediglich 67. In der oberen Hohlvene hingegen sind bei der Frau 1116 Nanogeräte und beim Mann 435 Nanogeräte vorhanden.

Eine wesentliche Fragestellung ist, wie sich diese Verteilung mit der Zeit verändert. In Abschnitt 4.2.1.4 wurde festgestellt, dass im Basismodell nach sieben Minuten ein dynamisches Gleichgewicht der Nanogeräteverteilung entsteht und sich immer ähnlich viele Geräte in einem Gefäß aufhalten. Abbildung 5.4 zeigt die durchschnittliche Differenz der Nanogeräteverteilung bei Frau und Mann über die Zeit. Hier wurde für jeden Simulationszeitpunkt die Verteilung der Nanogeräte auf die Gefäße betrachtet und die durchschnittliche Abweichung über alle Gefäße bestimmt. Die maximale Abweichung

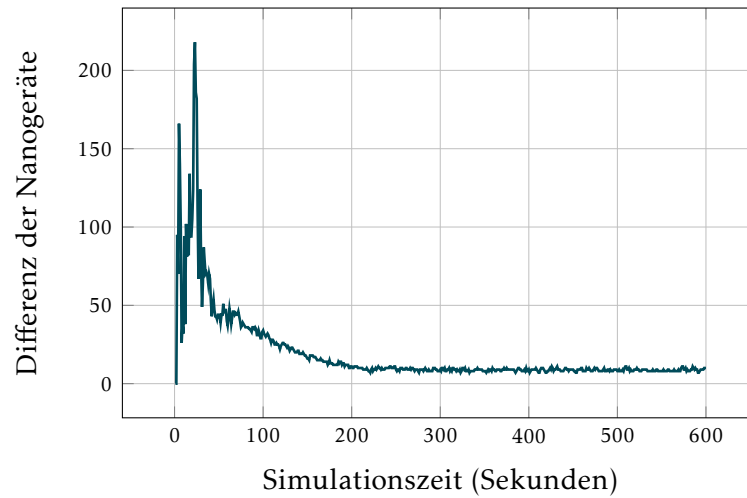


ABBILDUNG 5.4 – Durchschnittliche Differenz der Nanogeräteverteilung bei Frau und Mann über die Zeit.

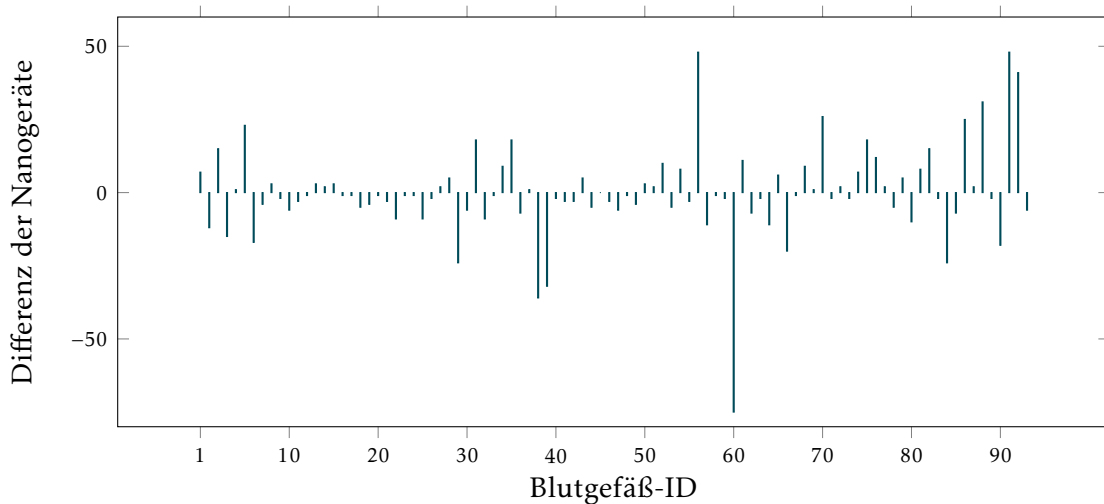


ABBILDUNG 5.5 – Differenz der Nanogeräte nach Gefäß nach sieben Minuten. Negative Werte bedeuten, dass in diesem Gefäß mehr Nanogeräte bei dem Mann als bei der Frau vorzufinden sind.

ist nach 23 Sekunden mit im Schnitt 218 Nanogeräten Abweichung pro Gefäß. Es ist aber erkennbar, dass die Verteilung über die Zeit ähnlicher wird und sich dann bei einer durchschnittlichen Abweichung von rund elf Nanogeräten pro Gefäß einpendelt.

In Abbildung 5.5 ist zu erkennen, dass trotz der geringen durchschnittlichen Abweichung einzelne Gefäße auch nach sieben Minuten Simulation signifikante Unterschiede aufweisen. Insbesondere sind starke Abweichungen in den Gefäßen rund um die Lunge zu beobachten. In der Lungenarterie (Gefäß 57) befinden sich beispielsweise 48 Nanoge-

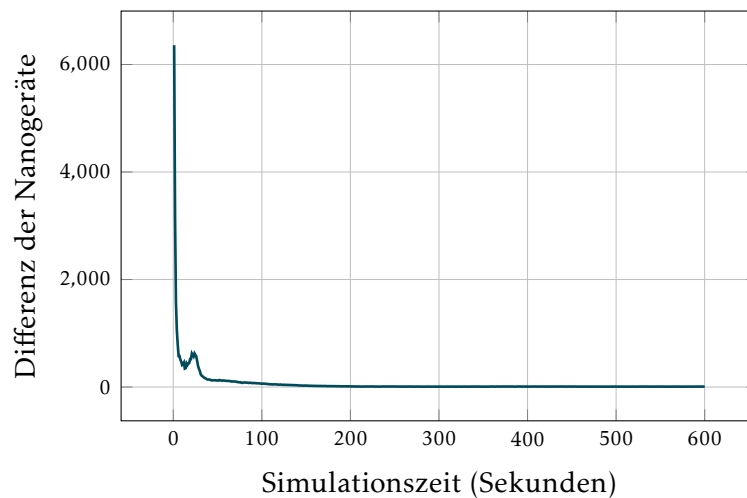


ABBILDUNG 5.6 – Differenz der Nanogeräte über Simulationszeit bei verschiedenen Injektionsorten.

räte mehr im männlichen Modell als im weiblichen Modell, während in der Lunge 75 Nanogeräte mehr bei der Frau nachgewiesen werden. Hingegen ist die obere Hohlvene (Gefäß 92) im männlichen Modell stärker frequentiert. Diese Ergebnisse zeigen, dass trotz der geringen durchschnittlichen Verteilungsabweichung in den Modellen kleinere Details in der Simulation erhebliche Unterschiede ausmachen können.

Zur besseren Einordnung dieser Ergebnisse zeigt Abbildung 5.6 die Differenz der Nanogeräteverteilung bei dem Basismodell einmal mit Injektion in die Aorta und einmal in die weit entfernte Unterschenkelvene. Hier ist die Abweichung zu Beginn maximal, pendelt sich dann aber bei ähnlichen Werten mit einer Abweichung von rund zwölf Nanogeräten ein. Bei langfristigen Untersuchungen spielt demnach eine abweichende Körpergröße von 13 Zentimetern eine ähnliche Rolle wie der Injektionsort.

Um die Relevanz der verschiedenen Modelle zu zeigen wurde eine weitere Untersuchung durchgeführt. Die Fragestellung lautet, wie sich die Differenz der Nanogeräte in den Gefäßen verhält, wenn beim selben Modell verschiedene Intervalle des Simulationszeitraums betrachtet werden. Ein Vergleich der Simulationszeiträume vom Start bis sieben Minuten und von einer Minute bis acht Minuten beim Frauenmodell zeigt, dass sich nach 200 Sekunden bis zum Ende eine durchschnittliche Abweichung von sieben Nanogeräten pro Gefäß ergibt. Die Abweichung ist bei Mann und Frau und parallelen Zeiträumen mit neun Nanogeräten im Schnitt signifikant höher.

Damit scheint der Einfluss des Körpermodells größer als der des Simulationszeitpunktes zu sein. Die Einführung verschiedener Körpermodelle kann demnach vermutlich bei Detailfragen bedeutend sein und ist ein relevanter Grundstein für die Realisierung eines Digital Twins. Von Bedeutung hierbei sind auch die Überlegungen aus Abschnitt 4.3.3.1

zur Integration individueller Gefäß- oder Organmodelle aus hochaufgelösten Bildgebungsdaten einzelner Patient*innen.

5.2 KONTINUIERLICHE GESUNDHEITSÜBERWACHUNG

In Abschnitt 3.2.2 wurde die Relevanz von kontinuierlicher Gesundheitsüberwachung in der Medizin herausgestellt. Der Ablauf eines solchen allgemeinen Szenarios ist in Abbildung 5.7 gezeigt. Zunächst werden Nanogeräte in den Blutkreislauf injiziert. Die Nanogeräte führen Messungen im Körper durch, und die Patient*innen können dabei ihrem normalen Alltag folgen. Die gemessenen Daten des Nanonetzes werden zum Beispiel an einer Smartwatch erfasst, an ein elektronisches Endgerät gesendet und dann an überwachende Mediziner*innen weitergeleitet. Im gesunden Zustand werden Schwellenwerte bestimmt, die für die individuelle Person ihren Normalwert darstellt. Finden erhebliche Abweichungen von diesem Schwellenwert statt, wird ein Alarm an die überwachenden Instanzen gesendet. Diese können dann bei fortgeschrittenen Systemen entweder direkt aus der Ferne bereits applizierte Nanogeräte aktivieren, die Gegenmaßnahmen durchführen, oder andere Behandlungsschritte einleiten. Das System ist anderen regelmäßigen Testszenarien überlegen, da zum einen individuelle Schwellenwerte bestimmt werden können und zum anderen bei ersten Veränderungen bereits vor dem Auftreten von Symptomen prompte Interventionen durchgeführt werden können. MEHLISSA dient in diesem Kontext vor allem der Simulation und Analyse des Gesamtsystems zur Planung und Kommunikation der eingesetzten Komponenten.

Ein konkreter Anwendungsfall für kontinuierliche Gesundheitsüberwachung wurde in Abschnitt 3.2.2 vorgestellt. Erhöhter Blutdruck in Kombination mit einem hohen Cholesterinspiegel gelten als Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen [188]. Es wird postuliert, dass eine kontinuierliche Überwachung dieser Risikoparameter im Körper, zum Beispiel durch Nanogeräte, die Entwicklung verbesserter Behandlungsstrategien ermöglichen und generell frühzeitiger auf Verschlechterungen reagiert werden könnte. Ein Ansatz zur Überwachung des Blutdrucks wurde von Kireev et al. [82] in Abschnitt 3.2.2 vorgestellt. Die Überwachung des Cholesterinspiegels wird auch in Abschnitt 3.1.3 als Beispiel für die Digital-Twin-Technologie diskutiert. Zur Krankheitsprävention soll ein Digital Twin den bedenklichen Cholesterinspiegel einer Patientin prognostizieren und vorbeugende Maßnahmen vorschlagen (siehe Abbildung 3.5).

Dieser Anwendungsfall der individuellen Schwellenwertbestimmung und Alarmierung bei Überschreiten des individuellen Schwellenwertes durch Nanogeräte kann in MEHLISSA simuliert werden. Die dafür notwendigen Erweiterungen und erste Simulationsergebnisse werden im Folgenden vorgestellt.

5.2.1 MODELLIERUNG VON NANOPARTIKELN

Cholesterin wird im Blut hauptsächlich durch Lipoproteinpartikel transportiert. Die beiden Hauptarten von Lipoproteinen, die Cholesterin transportieren, sind *High-Density*

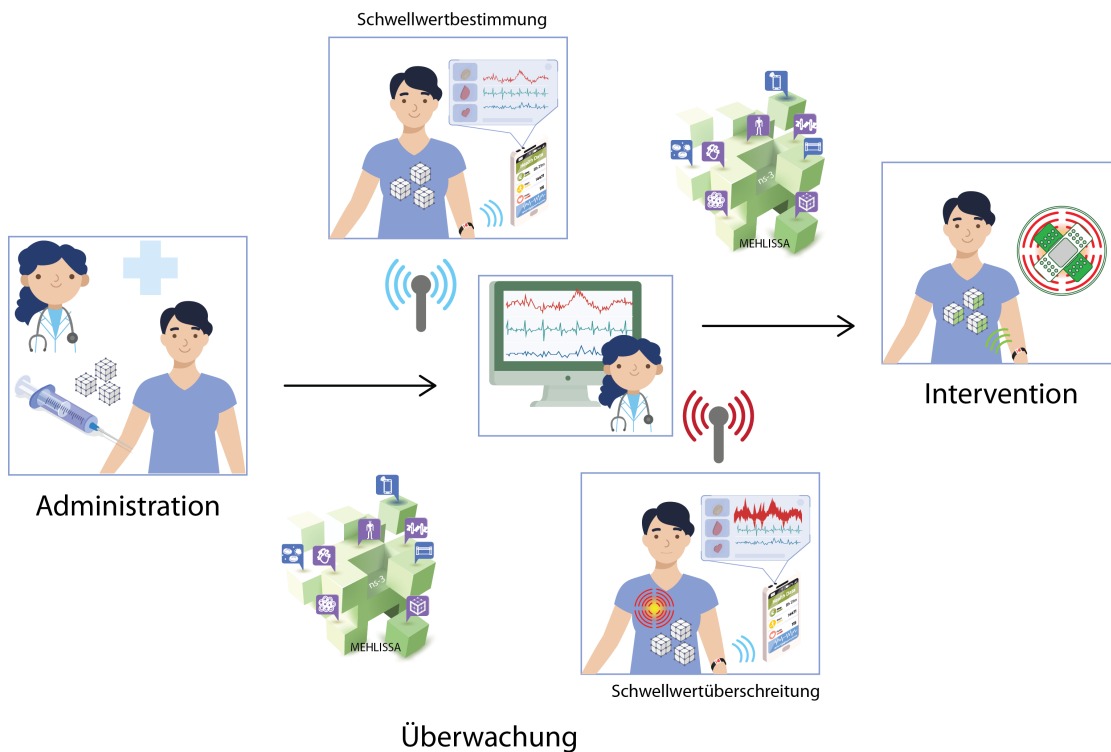


ABBILDUNG 5.7 – Darstellung des Workflows für kontinuierliche Gesundheitsüberwachung. Alle Schritte können in MEHLISSA simuliert werden.

Lipoprotein (HDL) und *Low-Density Lipoprotein* (LDL). HDL transportiert Cholesterin von den Zellen zur Leber, wo es abgebaut und ausgeschieden wird. Ein hoher HDL-Cholesterinspiegel im Blut wird mit einem niedrigeren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Verbindung gebracht. LDL transportiert Cholesterin aus der Leber in andere Gewebe. Ein erhöhter LDL-Cholesterinspiegel im Blut geht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Arteriosklerose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen einher. Akkumuliert sich im Körper zu viel LDL-Cholesterin, kann sich das LDL-Cholesterin in den Gefäßwänden ansammeln und sogenannte „Plaques“ bilden. Diese können gesundheitliche Probleme, wie Herzkrankheiten und Schlaganfall begünstigen, da sie die Gefäße dauerhaft verengen. [192]

Für die Überwachung ist daher das Überschreiten der LDL-Schwellenwerte von Bedeutung. Um das LDL-Cholesterin und sein Verhalten als Partikel im Blut zu modellieren werden Informationen über den Aufbau und die Größendimensionen benötigt.

Die Teilchen werden als scheibenförmig beschrieben und enthalten einen Kern aus Fetten. Zwischen den Fettsäureketten befindet sich freies Cholesterin, das der äußeren Schicht von LDL eine gewisse Festigkeit verleiht. Diese äußere Schicht steht mit dem Blutplasma in Kontakt und präsentiert das Protein ApoB-100 auf seiner Oberfläche.

Das ApoB-100 dient eigentlich zur LDL-Rezeptorerkennung, könnte aber auch für die Erkennung von LDL durch Nanogeräte verwendet werden. [116]

Mittels Kryoelektronenmikroskopie wurde der scheibenförmige Aufbau, der Durchmesser von $21,4 \pm 1,3$ nm, die Höhe von $12,1 \pm 1,1$ nm und das durchschnittliche Volumen von 4352 nm^3 für LDL-Cholesterin bestimmt [134].

Für die Messung der LDL-Partikel könnten DNA-Tile-Nanoroboter wie in Abschnitt 2.3.3 beschrieben eingesetzt werden. Die DNA-Box könnte so konzipiert sein, dass sie bei Bindung des ApoB-100 Proteins geöffnet wird und dann Tiles ausschütten, die Nachrichtenmoleküle bilden, die die Detektion nach außen Kommunizieren, indem sie von einem Sensor ausgelesen werden. Potenziell geeignete Sensoren hierfür wurden in Abschnitt 3.2.1 analysiert.

In der Simulation muss beachtet werden, dass die DNA-Tile-Nanoroboter und die LDL-Partikel durch ihre unterschiedliche Größe anderen Kräften ausgesetzt sind. Ein DNA-Tile-Nanoroboter, der aus einer DNA-Box nach Andersen et al. [36] gebaut wird, wurde in [2] beispielhaft mit einer Größe von circa $42 \times 36 \times 36 \text{ nm}^3$ beschrieben.

Um den relativen Unterschied in der Fließgeschwindigkeit zwischen den Nanogeräten und den Partikeln zu berechnen, kann das Gesetz von Stokes zurate gezogen werden. Demgemäß wird die Geschwindigkeit v , mit der sich eine Kugel durch die Einwirkung einer Kraft F bewegt, durch $v = \frac{F}{f}$ gegeben, wobei f der Reibungswiderstandskoeffizient ist [18, Gl. 4.2]. In einem gegebenen Gefäßsegment ergibt sich die Nettokraft aufgrund eines Druckunterschieds an den Enden zu $F = \Delta P \cdot L \cdot \Delta h$, wobei L die Länge des Gefäßes und Δh eine dünne Schicht über das Gefäß hinweg darstellt, in der die Flüssigkeitsgeschwindigkeit konstant ist. Werden Kugeln im Blut betrachtet, ist $f = 6\pi\eta r$ und die resultierende Geschwindigkeit durch:

$$v = \frac{\Delta P \cdot L \cdot \Delta h}{6\pi\eta r}$$

gegeben. Die dynamische Viskosität der Flüssigkeit ist η und r der Radius der Kugel. Da die Nanogeräte, sollten DNA-Boxen zum Einsatz kommen, quadratisch sind und die LDL-Teilchen scheibenförmig, muss für die beiden Strukturen der Äquivalentdurchmesser berechnet werden.

Volumenäquivalenter Kugeldurchmesser einer Scheibe

$$V_{\text{Scheibe}} = \pi \times r^2 \times h$$

$$V_{\text{Kugel}} = \frac{1}{6} \pi d^3$$

$$V_{\text{Kugel}} = V_{\text{Scheibe}}$$

$$\frac{1}{6} \pi d^3 = \pi \times r^2 \times h$$

Daraus ergibt sich für den Kugeldurchmesser des scheibenförmigen Partikels mit dem Radius $r = \frac{21,4\text{nm}}{2} = 10,7\text{ nm}$ und der Höhe $h = 12,1\text{ nm}$:

$$d_{\text{Scheibe}} = \sqrt[3]{6 \times r^2 \times h} = \sqrt[3]{6 \times 10,7\text{ nm}^2 \times 12,1\text{ nm}} = 20,26\text{ nm}$$

Volumenäquivalenter Kugeldurchmesser eines Quaders

$$V_{\text{Quader}} = l \times w \times h$$

$$V_{\text{Kugel}} = V_{\text{Quader}}$$

$$\frac{1}{6}\pi d^3 = l \times w \times h$$

Für das quadratische Nanogerät berechnet sich der volumenäquivalente Kugeldurchmesser mit $l = 42\text{ nm}$, $w = 36\text{ nm}$ und $h = 36\text{ nm}$:

$$d_{\text{Quader}} = \sqrt[3]{\frac{6 \times l \times w \times h}{\pi}} = \sqrt[3]{\frac{6 \times 42\text{ nm} \times 36\text{ nm} \times 36\text{ nm}}{\pi}} = 47,02\text{ nm}$$

Unter Verwendung der Beziehung für ein gegebenes Gefäßsegment ist die resultierende Geschwindigkeit der LDL-Teilchen und der Nanoboxen als Faktor miteinander verbunden.

Geschwindigkeit der Scheibe als Faktor

$$\frac{v_{\text{Scheibe}}}{v_{\text{Quader}}} = \frac{d_{\text{Quader}}}{d_{\text{Scheibe}}}$$

$$v_{\text{Scheibe}} = \frac{d_{\text{Quader}}}{d_{\text{Scheibe}}} \times v_{\text{Quader}} = \frac{47,02}{20,26} \times v_{\text{Quader}} = 2,32 \times v_{\text{Quader}}$$

Die LDL-Teilchen können damit vereinfacht als 2,32 Mal so schnell fließende Teile im Simulator modelliert werden.

5.2.2 IMPLEMENTIERUNG DER NANOPARTIKELDETEKTION

Die Klasse `Nanoparticle` (siehe Abbildung 5.8) repräsentiert ein mobiles Objekt, das kleiner ist als ein Nanobot und daher eine höhere Geschwindigkeit aufweist. Sie verfügt über Attribute wie Verzögerung (`m_delay`) und Erfassungsstatus (`m_got_detected`). Die Klasse enthält Methoden zum Abrufen und Setzen der Verzögerung, zum Abrufen des Erfassungsstatus sowie zum Signalisieren einer Erfassung. Durch die Verwendung dieser Klasse können Partikel in einem System modelliert und deren Verhalten simuliert werden.

Zum Simulationsbeginn werden automatisch eine festgelegte Anzahl an Nanopartikeln in einem Organ freigesetzt, die dann im weiteren Verlauf frei zirkulieren. In jedem

Nanoparticle
- m_delay : double - m_got_detected : int
+ Nanoparticle() + ~Nanoparticle() + GetDelay() : double + SetDelay(value : double) : void + GotDetected() : int + GetsDetected() : void

ABBILDUNG 5.8 – UML-Klassendiagramm für die Klasse `Nanoparticle` mit den zusätzlich zu den in der Elternklasse `Nanobot` (siehe Abbildung A.1) implementierten Attributen und Methoden.

Zeitschritt wird in den Blutgefäßen mit `check-Detect` überprüft, ob ein Nanogerät sich im Radius von zwei Millimetern von dem Nanopartikel befindet. Ist dies der Fall, besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass das Nanogerät den Nanopartikel erkennt und die Detektionsvariable des Nanopartikels wird hochgezählt. Mit der Methode `releaseParticles` können Partikel jederzeit gezielt in ein neues Gefäß abgegeben werden.

Im Gesundheitsüberwachungsszenario wird zunächst darauf verzichtet, die Prozesse, die nach der Detektion stattfinden müssen zu modellieren. Dies beinhaltet die Bildung des Nachrichtenmoleküls und die Messung dessen durch einen stationären Sensor. Potenziell geeignete Sensoren hierfür wurden in Abschnitt 3.2.1 vorgestellt. Da diese Faktoren weitestgehend unabhängig von der Anzahl der detektierten Partikel sind, wird das aktuelle Modell an diesen Stellen vereinfacht. In dem in Kapitel 6 vorgestellten Lokalisierungsansatz unterscheiden sich die Nachrichtenmoleküle und Detektionsorte, sodass hier sinnvollerweise diese Faktoren mitsimuliert werden. Eine Erweiterung des Gesundheitsüberwachungsszenarios um diese Kriterien wäre demnach in MEHLISSA dennoch grundsätzlich möglich.

Das vorgestellte Szenario kann außerdem leicht auf andere Anwendungsfälle, die ebenfalls im Abschnitt 3.2.2 vorgestellt wurden, angewendet werden. So könnte die Überwachung und Medikation von Diabetiker*innen modelliert werden. In diesem Fall stehen bereits Sensoren für eine kontinuierliche Messung zur Verfügung (siehe Abschnitt 3.2.2). Hier könnte dennoch beispielsweise die Kombination der Sensoren mit Nanogeräten, die automatisiert Insulin bei Bedarf freisetzen, getestet werden.

5.2.3 DETEKTIONSEREIGNISSE UND SCHWELLENWERTBESTIMMUNG

In dem beispielhaft durchgeführten Experiment werden LDL-Partikel untersucht. Deshalb wird `m_delay` auf 2,32 festgelegt und die Partikel in der Leber (Gefäß 36) freigesetzt.

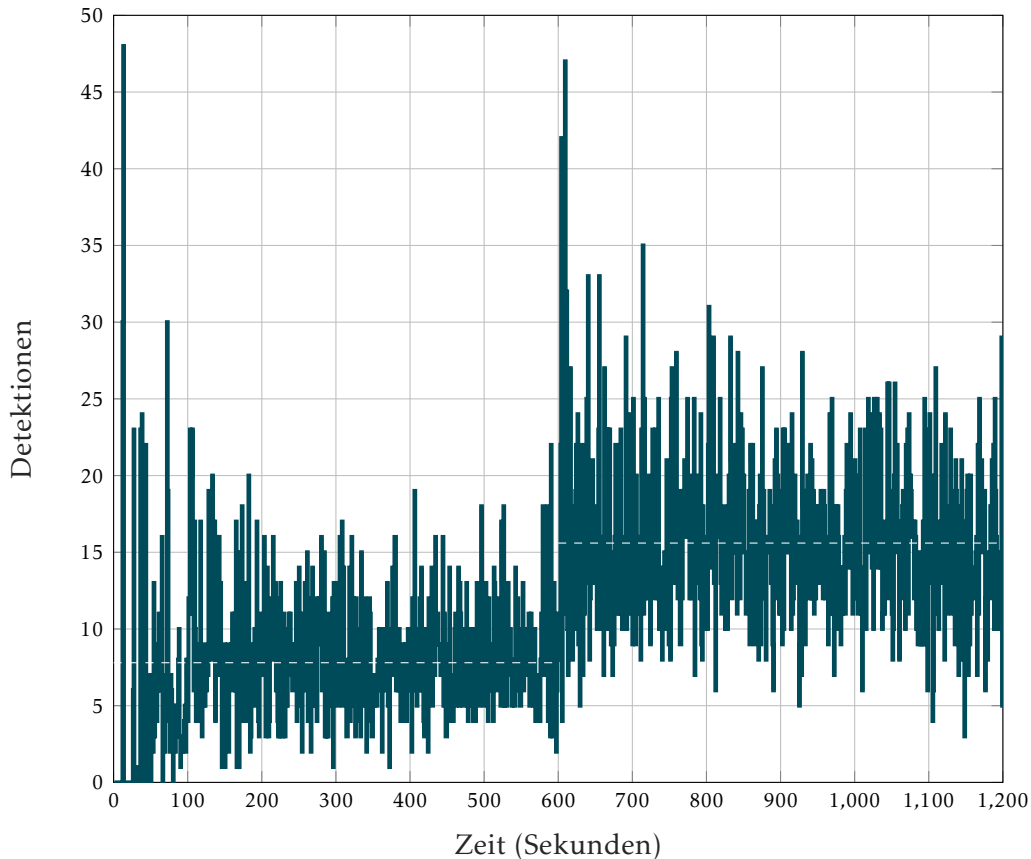


ABBILDUNG 5.9 – Detektionsereignisse von Nanopartikeln durch Nanogeräte. Simulation von 6359 Nanogeräten für 20 Minuten. Die ersten zehn Minuten zirkulieren 100 Nanopartikel, dann werden weitere 100 Nanopartikel freigesetzt.

Um eine Schwellenwertveränderung zu analysieren werden zunächst 100 Nanopartikel bei Simulationsstart abgegeben. Nach zehn Minuten Simulationsdauer werden weitere 100 Nanopartikel aus der Leber abgesondert und erneut zehn Minuten beobachtet, wie sich die Detektionsraten verändern.

In Abbildung 5.9 sind die Detektionsereignisse von 6359 Nanogeräten über die Dauer von 20 Minuten gezeigt. Die ersten zehn Minuten zirkulierten 100 Nanopartikel, von denen im Schnitt pro Sekunde 7,8 Nanopartikel detektiert wurden. In der zweiten Simulationshälfte werden von den 200 Nanopartikeln durchschnittlich pro Sekunde 15,6 erkannt. Beide Schwellenwerte sind in der Abbildung durch weiße Linien gekennzeichnet. Die Verschiebung des Schwellenwerts und der gestiegenen Detektionen sind eindeutig erkennbar.

Für den Einsatz in der Gesundheitsüberwachung ist von Interesse, ab wann die Überschreitung des ursprünglichen Schwellenwerts, der als unbedenklich gilt, erkannt wird. Hierfür wurde untersucht wie oft der niedrige Schwellenwert um 50 Prozent überschrit-

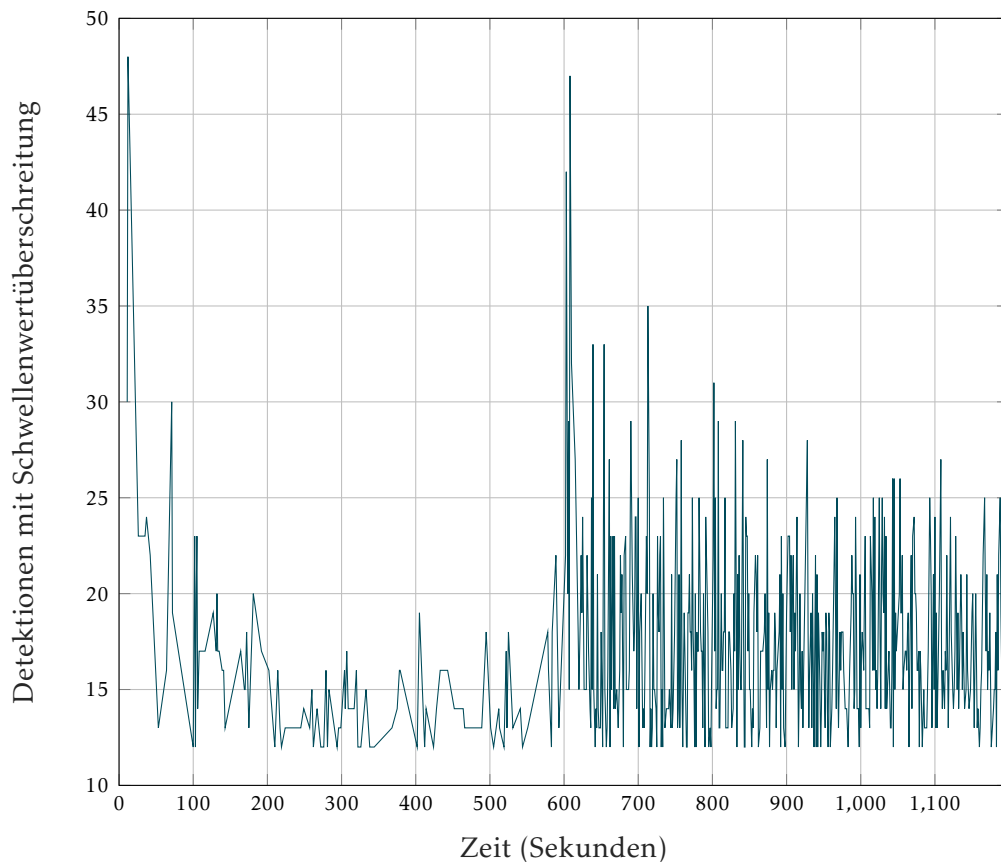


ABBILDUNG 5.10 – Kollisionsereignisse von Nanopartikeln mit Nanogeräten. Gezeigt sind hier die Zeitpunkte zu denen der Schwellenwert von 7,8 um 50 % mit mehr als 11,7 Detektionen überschritten wurde.

ten wird. Abbildung 5.10 zeigt die Zeitpunkte zu denen der Schwellenwert von 11,7 Detektionen überschritten wird.

In den ersten 600 Sekunden wurde der Gefahrenschwellwert 101 Mal, im Schnitt alle 5,9 Sekunden überschritten. Nach Verdopplung der Partikel wird der Schwellenwert alle 1,3 Sekunden überschritten. Hieraus lässt sich ablesen, dass eine eindeutige Erhöhung der Frequenz am auslesenden Sensor detektierbar sein müsste.

Der Wechsel der Erkennungsrate erfolgt binnen Sekunden nach Erhöhung der Partikelmenge. Damit wäre gezeigt, dass das System dazu in der Lage ist, alarmierende Veränderungen, wie eine Verdoppelung der LDL-Konzentration im Blut eindeutig und prompt zu detektieren.

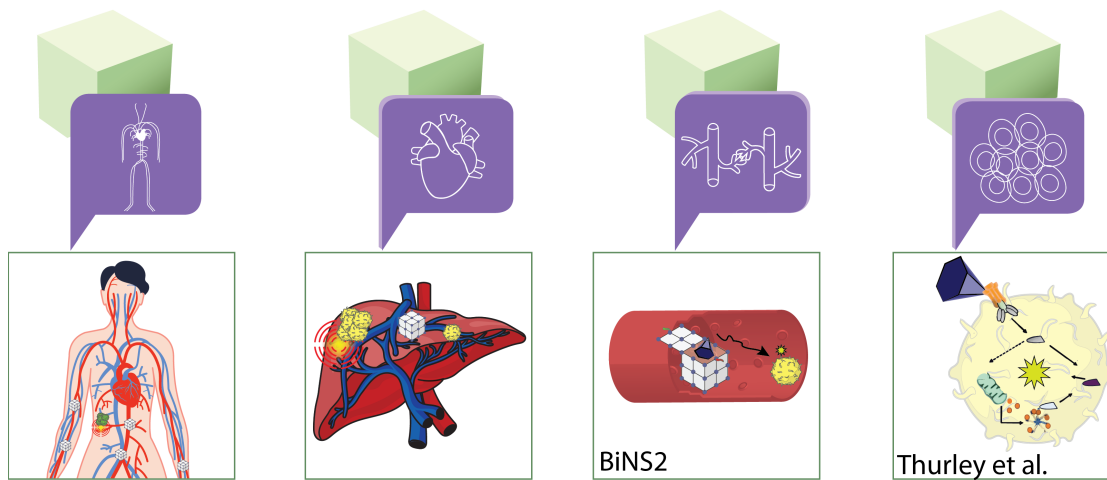


ABBILDUNG 5.11 – Darstellung der Simulation der Metastasenprävention in MEHLISSA auf allen Ebenen.

5.3 METASTASENPRÄVENTION

Krebs ist weltweit eine der häufigsten Todesursachen. In Abschnitt 3.4.1 wurden Herausforderungen in der Krebsdiagnostik diskutiert. Früherkennung und angemessene Behandlung sind entscheidend für die Überlebenschancen. Die Diagnose von Krebs ist komplex und erfordert oft eine Vielzahl von Tests und Verfahren, einschließlich Biopsien, um Gewissheit zu erlangen. Metastasen sind die Hauptursache für Krebsmortalität und -morbidity. Sie verbreiten sich durch den Blut- und Lymphkreislauf und müssen rechtzeitig gestoppt werden, bevor sie in neue Gewebe eindringen. Frühzeitige Lokalisierung maligner Zellen könnte hier eine entscheidende Rolle spielen. Nanotechnologie könnte eingesetzt werden, indem Nanogeräte im Blutstrom patrouillieren, um maligne Zellen zu erkennen. Diese Erkennung könnte die Freisetzung eines proapoptischen Medikaments auslösen, das gezielt die maligne Zelle angreift und deren Zelltod (Apoptose) auslöst. Hierdurch könnte die Metastasenbildung bereits im Anfangsstadium unterdrückt werden.

Wie dieses Szenario in MEHLISSA in Kombination mit anderen Komponenten simuliert werden kann, wird im Folgenden beschrieben und in Abbildung 5.11 gezeigt. Der Ausgangspunkt des Szenarios ist die Modellierung von Nanogeräten, die den Körper patrouillieren. Es findet keine Kommunikation statt, sodass die Nanogeräte lediglich durch die Körper-, Organ- und Kapillarebene verteilt werden. Wenn ein Nanogerät ein Organ erreicht, wird es dem entsprechenden Organ übergeben und dann auf eine seiner Kapillaren und auf dieselbe Weise zurück übergeben. Ähnlich verhält es sich, wenn sich eine Krebszelle von einem Primärtumor löst, z. B. an einer Kapillarebene der Lunge, und dann der Organ- und Körperebene übergeben wird.

Die malignen Zellen und die Nanogeräte durchqueren frei das kardiovaskuläre System. Die nächsten Schritte umfassen die Modellierung der Erkennung der malignen Zelle durch die Nanogeräte und die Freisetzung des Medikaments bis zur Bindung an die Zelle. Diese Freisetzung und Bindung stellen eine klassische Sender-Empfänger-Beziehung dar. In diesem Bereich wurde in den letzten Jahren viel Forschung zur molekularen Kommunikation betrieben. Als einer der Ersten haben Pierobon und Akyildiz [113] ein physikalisches Ende-zu-Ende-Modell für die Diffusion von Partikeln in einem fluidischen Medium vorgestellt. Im Allgemeinen wurden grundlegende Diffusionskanäle mit der Brownschen Bewegung in Ficks Gesetz untersucht und beschrieben [167]. Heutzutage gibt es mehrere Simulatoren für molekulare Kommunikation [68, 96, 148, 57]. Beim Vergleich der vier Simulatoren hat BiNS2 [57] die meisten Funktionen und ist der einzige Simulator, der kontinuierlich erweitert und an neue Technologien angepasst wird. Felicetti et al. [57] haben die Softwareplattform BiNS2 entwickelt, die die diffusionsbasierte molekulare Kommunikation mit Drift innerhalb von Blutgefäßen simuliert. Sie ermöglicht die Simulation verschiedener Szenarien, einschließlich reiner Diffusion und spezifischer medizinischer Szenarien. Es gibt bereits ein Szenario, das die Erkennung zirkulierender Tumorzellen im Blutstrom simuliert [156], sodass die Simulation in BiNS2 durchgeführt werden kann und die Daten, die der Simulator in eine Datenbank ausgibt, als Eingabe für MEHLISSA auf der Kapillarebene verwendet werden kann.

Zusätzlich zur Modellierung der Signalübertragung von Molekülen mit BiNS2 kann ein weiteres Modell integriert werden, das die Sekretion von Molekülen innerhalb eines Vesikels simuliert. Sun et al. [167] haben ein Modell für Blutkapillarsysteme entwickelt, das die Freisetzung und Ausbreitung von Vesikeln in Kapillaren sowie den positiven Drift aufgrund des Blutstroms berücksichtigt. Beide Optionen der Ausschüttung sollten simuliert werden, da es nicht klar ist, ob die freie Abgabe apoptotischer Faktoren in den Blutstrom keine Nebenwirkungen hat, was bedeutet, dass die Freisetzung innerhalb von Vesikeln eine vielversprechende Alternative sein könnte.

Auf der zellulären Ebene kann die induzierte Apoptose modelliert werden, nachdem das Medikament an der malignen Zelle empfangen wurde. Der Caspase-Aktivierungs-Exekutionsweg ist ein Prozess in der Zelle, der zur Auslösung und Durchführung der Apoptose führt, auch bekannt als programmierten Zelltod. Dabei werden bestimmte Proteine, sogenannte Caspasen, aktiviert, die dann wiederum eine Kaskade von Enzymaktivierungen in der Zelle auslösen, die letztendlich zum programmierten Zelltod führt. Der Caspase-Aktivierungs- und -Exekutionsweg könnte modelliert werden, um eine Antwortzeitverteilung für die Zeit zu erhalten, die von der Bindung des Medikaments bis zum tatsächlichen Zelltod vergeht, wie in [54] beschrieben wurde.

Die ganzheitliche Simulation dieses exemplarischen Szenarios in MEHLISSA könnte einen realistischen Zeitrahmen dafür liefern, wie lange es tatsächlich dauert, eine maligne Zelle abzufangen, angefangen von der Ablösung vom Primärtumor und der Verteilung durch den Körper bis zur Zelltötung. Die Einbindung der beschriebenen Versuche in MEHLISSA steht noch aus.

5.4 IN-VIVO-LIQUID-BIOPSY

Die Liquid Biopsy wurde in Abschnitt 3.5 ausführlich vorgestellt. Liquid Biopsies finden Anwendung in der Krebsdiagnostik, bei der Einschätzung der Prognosen, Restkrankheit und Rückfallrisiko, bei der Auswahl der Behandlungen und bei der Überwachung der Krankheitslast [139].

Im vorherigen Abschnitt wurde ein Szenario erläutert, das zum Ziel hat Metastasenbildung zu unterbinden, indem freie Krebszellen durch Nanogeräte abgetötet werden. In der Liquid Biopsy werden unter anderem diese zirkulierenden Tumorzellen oder frei zirkulierende Tumor-DNA zu Analyse Zwecken eingesetzt. Bei allen genannten Anwendungsfällen der Liquid Biopsy geht es im Prinzip darum, möglichst frühzeitig eine genaue Tumorgroße (Tumorlast) festzustellen oder zeitnah Veränderungen dieser Last zu ermitteln. Dies erhöht signifikant die Chancen auf eine geeignete und rechtzeitige Intervention [139].

In Abschnitt 3.5.4 wurden die Schwachstellen der Liquid Biopsy erläutert. Diese umfassen unter anderem den Sampling Error und die Tumorgroße. Der Stichprobenfehler bezieht sich auf die Ungenauigkeit oder Unvollständigkeit von Informationen aus der Analyse von geringen Mengen ctDNA, cfDNA oder anderen Biomarkern. Die Tumorgroße stellt ein Problem dar, da nach aktuellem Stand der Technik nur Tumorgroßen über 15 mm detektiert werden können [114]. Dies ist besonders hinderlich für die Früherkennung maligner Tumore. Als Lösung wird im Folgenden, die In-Vivo-Liquid-Biopsy durch Nanogeräte vorgestellt.

Viele der in Abschnitt 3.5.4 genannten Herausforderungen könnten vermieden oder zumindest verringert werden, indem Nanogeräte im Blutkreislauf eingesetzt werden, um Biomarker in Echtzeit zu erkennen und die Ergebnisse direkt zu übermitteln, anstatt Proben zu entnehmen und zu analysieren. Auch die diskutierte Überwachung der Minimal Residual Disease könnte durch die Verwendung von dauerhaft im Körper verbleibenden Nanogeräten, die Alarm schlagen, wenn bestimmte Werte überschritten werden, auf neue Weise gelöst werden. Dies wäre dann eine Abwandlung des in Abschnitt 5.2 vorgestellten Szenarios.

Die mobile Detektion von Krebsmarkern im zirkulierenden Blut ist insofern ein Sonderfall, als dass die zu detektierenden Mengen sehr klein sind. Diese Problemstellung kann in MEHLISSA aufbauend auf den Modellierungen in Abschnitt 5.2.1 simuliert werden.

5.4.1 BESTIMMUNG DER SIMULATIONSPARAMETER

Im Falle der Liquid Biopsy könnten die zu detektierenden Stoffe im Blut ctDNAs sein. ctDNA ist fragmentierte zirkulierende DNA, die aus absterbenden Krebszellen stammt und in den Blutkreislauf abgegeben wird. Die Menge an ctDNA ist dabei proportional zur Tumorgroße und hängt mit anderen klinisch-pathologischen Parametern wie Stadium, Lymphknotenbefall, lokaler und entfernter Metastasierung sowie krankheits-

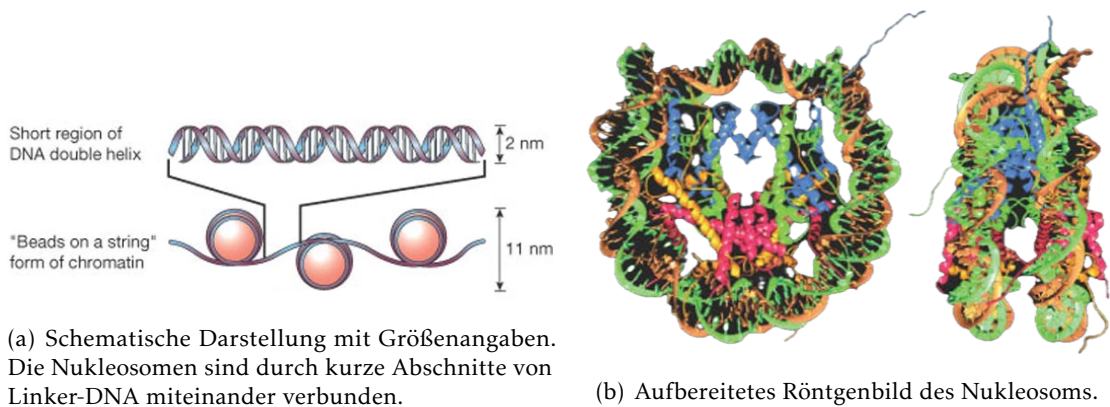


ABBILDUNG 5.12 – Beim Nukleosom, sind zwei Windungen der DNA (insgesamt 165 Basenpaare) um den äußeren Teil eines Histonoktamers gewickelt sind. [59]

freiem und Gesamtüberleben zusammen. Daher trägt ctDNA bedeutende prognostische Informationen. [114]

Um die ctDNA im Blut zu simulieren ist eine Abschätzung der Größe notwendig. Die ctDNA ist meist stark fragmentiert und kommt am häufigsten in einer Größe kleiner 100 Basenpaare vor [102]. Normale zellfreie DNA zeigt eine erhöhte Häufigkeit von Fragmenten mit mehr als 400 Basenpaaren [102].

Es ist nicht eindeutig bewiesen, wie die ctDNA im Blut vorliegt, nach Trillium et. al. [189] ist es am Wahrscheinlichsten, dass sie als Nukleosomen vorkommen. Abbildung 5.12 zeigt den Aufbau von Nukleosomen. Ein Nukleosom besteht aus einer DNA-Doppelhelix, die um ein Proteinzentrum gewickelt ist. Das Proteinzentrum ist aus acht Histonproteinen aufgebaut, die eine Art Spule bilden, die die DNA aufwickelt. Ein Histonkomplex bindet DNA mit einer Länge von 165 Basenpaaren [59]. Deshalb kann angenommen werden, dass die meiste ctDNA nur als einzelnes Nukleosom vorliegt. Ein Nukleosom hat eine zylindrische Form mit den Maßen elf Nanometer Durchmesser und 5,5 nm Höhe [59].

Die Nukleosome können mit den gleichen Überlegungen, die in Abschnitt 5.2.1 getätigt wurden, näherungsweise modelliert werden. Für das Nukleosom muss wie für das LDL der äquivalente Kugeldurchmesser berechnet werden um die Geschwindigkeit im Verhältnis zu den Nanogeräten im Blutstrom zu bestimmen.

Für den Kugeldurchmesser des Nukleosoms in Zylinderform ergibt sich:

$$d_{\text{Scheibe}} = \sqrt[3]{6 \times r^2 \times h} = \sqrt[3]{6 \times 5,5 \text{ nm}^2 \times 5,5 \text{ nm}} = 9,99 \text{ nm}$$

Tumor Diameter, mm	Tumor Weight, mg	Tumor Volumen mL (cm ³)	Number of Cancer Cells	Percentage Fraction of Mutant ctDNA	Number of Cancer Genomes per 10 mL of Blood	Chance of Progression ^c	Mammographic Screen Sensitivity ^d
27	10,000	10 ^a	10,000,000,000	1:1000	6	-	-
12.5	1000	1 ^b	1,000,000,000	1:10,000	0.6	-	-
10	500	0.5	500,000,000	1:20,000	0.3	50%	91%
8	250	0.25	250,000,000	1:40,000	0.15	25%	-
6	125	0.12	125,000,000	1:80,000	<0.1	-	-
5	62	0.06	62,000,000	1:160,000	<0.1	6%	26%
4	31	0.03	32,000,000	1:320,000	<0.1	-	-
3	16	0.015	16,000,000	1:640,000	<0.1	-	-
2.4	8	0.007	8,000,000	1:1,300,000	<0.1	-	-
2	4	0.0035	4,000,000	1:2,600,000	<0.1	-	-
1.5	2	0.0017	2,000,000	1:5,200,000	<0.1	-	-
1.1	1	0.0008	1,000,000	1:10,000,000	<0.1	0.05%	-

ABBILDUNG 5.13 – Tumorcharakteristika, die in der Literatur berichtet oder durch Extrapolation berechnet wurden. [114]

Mit den Werten aus Abschnitt 5.2.1 für den quadratischen Nanoroboter ist die Geschwindigkeit der Nukleosomen und Nanoroboter mit folgendem Faktor verbunden:

$$v_{\text{Scheibe}} = \frac{d_{\text{Quader}}}{d_{\text{Scheibe}}} = \frac{47,02 \text{ nm}}{9,99 \text{ nm}} \times v_{\text{Quader}} = 4,71 \times v_{\text{Quader}}$$

Die Nukleosomen aus ctDNA können damit vereinfacht als 4,71 Mal so schnell fließende Nanopartikel im Simulator modelliert werden.

Für die Simulation ist neben der Geschwindigkeit der ctDNA-Teilchen auch Kenntnis über die vorliegende Menge nötig. Abbildung 5.13 zeigt die Berechnungen von Pons-Belda et al. [114], die aus berichteten Tumormaßen, die ungefähre Menge an Krebs- und normaler zellfreier DNA im Kreislauf ableiteten. Die Ergebnisse zeigen, dass zehn Milliliter Blut wahrscheinlich weniger als ein Krebsgenom enthalten, wenn der Faktor unter 0,01 % fällt – ein Tumor-DNA-Molekül ist vermischt mit 10.000 normalen DNA-Molekülen. Dies macht die Diagnose per Liquid Biopsy unmöglich [114]. Ein realistisches und klinisch relevantes Ziel für die Früherkennung sollte es sein, dass Krebsarten erkannt werden, die mit mehr als sechs Prozent Wahrscheinlichkeit fortschreiten [114]. Dies würde zum Beispiel Tumore mit einem Durchmesser von fünf Millimeter betreffen, die derzeit von Brustkrebscreenings übersehen werden. Übertragen auf die Simulation bedeutet dies, dass eine erste Untersuchung beispielhaft zeigen sollte, dass die Nanogeräte dazu in der Lage sind, genau eine ctDNA unter 160.000 cfDNAs finden zu können.

5.4.2 MOBILE DETEKTION VON ZELLFREIER TUMOR-DNA

Zu Beginn der Simulation werden 6359 Nanogeräte in die Armvene injiziert und 160.000 DNA-Partikel in der Brust freigesetzt. Es wird untersucht, wieviele Partikel pro Sekunde im Verlauf der Zeit detektiert werden. Abbildung 5.14 zeigt die Detektionsereignisse der ersten 180 Simulationssekunden. Zu Beginn verteilen sich Nanogeräte und DNA-Partikel im Blutkreislauf und es gibt mehrfach gehäufte Detektionen, mit einem Maximum

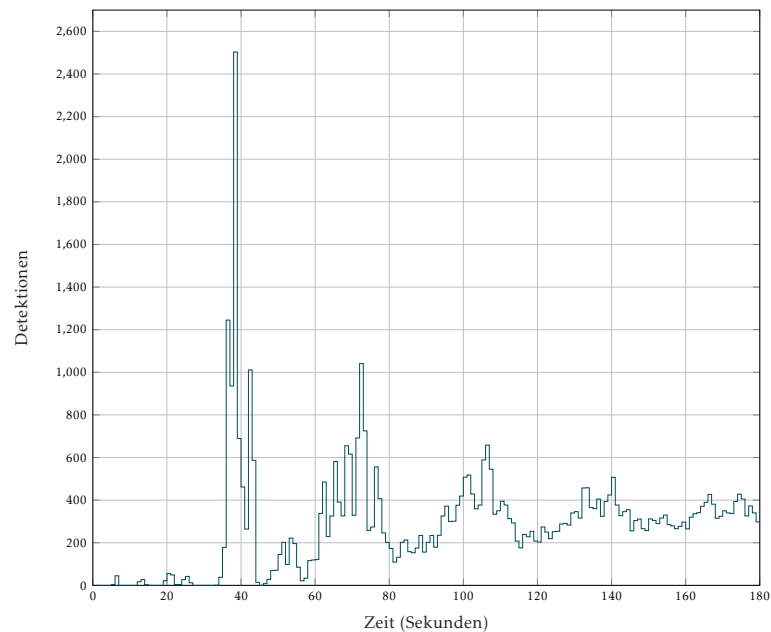


ABBILDUNG 5.14 – Detektionsereignisse von 160.000 freigesetzten DNA-Partikeln durch 6359 Nanogeräte.

von 2503. Nachdem sich die DNA-Partikel weiter verteilt haben, pendeln sich die Ereignisse bei rund 340 Detektionen pro Sekunde ein. Hierbei wird angenommen, dass ein Nanogerät ein DNA-Partikel detektiert, wenn sie maximal 0,1 Millimeter voneinander entfernt sind. Es ergibt sich eine Detektionsrate von 0,21 % bei einer Simulationsdauer von 20 Minuten. Zum Vergleich wurden auch Simulationen mit dem bisher angenommenen Detektionsabstand von zwei Millimetern durchgeführt. Die Detektionsrate ist für diesen Radius mit 4,125 % deutlich höher.

BESTIMMUNG DER AUFFINDEWAHRSCHEINLICHKEITEN

Es ist bekannt, dass die Wahrscheinlichkeit, in einer Blutprobe, eine ctDNA unter 160.000 cfDNAs zu finden, gegen null geht. Zum Vergleich wird die Wahrscheinlichkeit für die simulierte In-Vivo-Liquid-Biopsy berechnet.

Die Wahrscheinlichkeit ein spezifisches Teilchen in einer Zeit t mit einer Detektionsrate DR zu finden wird mit dem Komplement der Wahrscheinlichkeit p das Teilchen nicht zu finden berechnet.

Auffindewahrscheinlichkeit eines spezifischen Teilchens

$$p = 1 - (1 - DR)^t$$

Für die Detektionsrate von 4,125 % und einer Suchzeit von 60 Sekunden ergibt dies:

$$\begin{aligned} p_{2\text{mm}} &= 1 - (1 - 0,04125)^{60} \\ &= 1 - 0,95875^{60} \\ &= 1 - 0,0799 \\ &= 0,9201 \end{aligned}$$

Die Wahrscheinlichkeit, das spezifische Teilchen nach 60 Sekunden bei einem Detektionsradius von zwei Millimetern gefunden zu haben, beträgt ungefähr 92,01 %.

Für die Detektionsrate von 0,21 % und einer Suchzeit von 60 Sekunden ergibt dies:

$$\begin{aligned} p_{0,1\text{mm}} &= 1 - (1 - 0,0021)^{60} \\ &= 1 - 0,9979^{60} \\ &= 1 - 0,8815 \\ &= 0,1185 \end{aligned}$$

Die Wahrscheinlichkeit, das spezifische Teilchen nach 60 Sekunden bei einem Detektionsradius von 0,1 Millimetern gefunden zu haben, beträgt ungefähr 11,85 %.

Wird die Suchzeit auf zehn Minuten erhöht, steigt die Wahrscheinlichkeit auch bei dem streng gewählten Detektionsradius auf 71,67 %, bei 20 Minuten auf 91,96 % und bei 30 Minuten auf 97,72 %.

Sowohl der Detektionsradius, als auch die Dauer der Suche sind aktuell beliebig gewählt und sollten in Wetlab-Experimenten verifiziert werden. Es ist davon auszugehen, dass der kleinere Radius angemessener ist, da aufgrund der geringen Größe der ctDNA mit selteneren Kollisionen wie bei größeren Teilchen zu rechnen ist. cfDNA hat eine kurze Halbwertszeit, die von vier Minuten bis zu zwei Stunden variiert, was sich für Anwendungen im geplanten Monitoring eignet [51]. Die angenommenen Suchzeiten von mehreren Minuten bis zu einer Stunde können daher realistisch sein, sollten aber weiter eingegrenzt werden und ebenfalls in Versuchen überprüft werden.

Zur Einordnung des Einflusses der Tumorgöße bei der In-Vivo-Liquid-Biopsy kann die Detektionswahrscheinlichkeit von ctDNA bei einer hohen Konzentration von 1:1000 Teilchen wie bei einem 27 Millimeter Tumor betrachtet werden (siehe Abbildung 5.13).

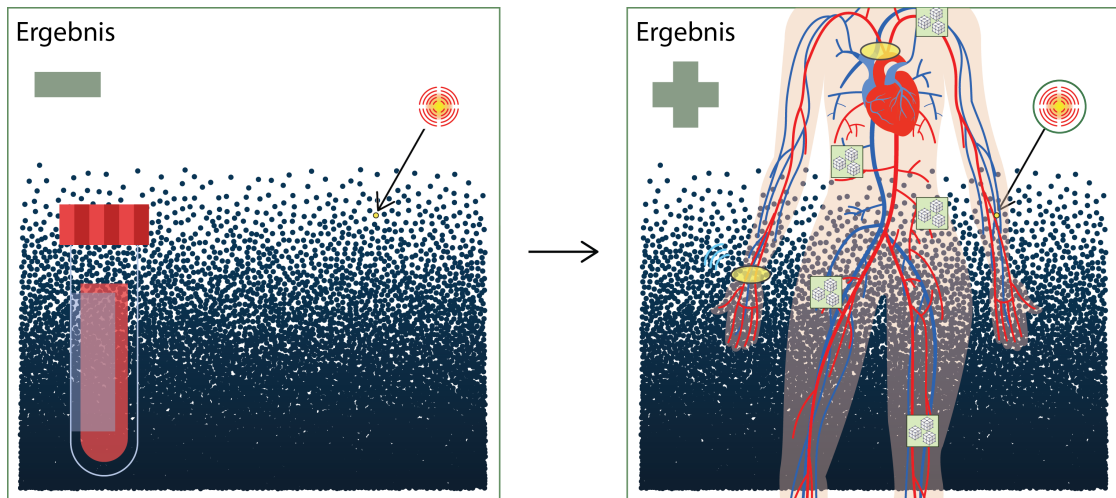


ABBILDUNG 5.15 – Darstellung des Vergleichs zwischen Liquid Biopsy in vitro, durch Blutprobenentnahme und in vivo, durch den Einsatz von Nanogeräten. Gezeigt ist eine hohe Anzahl von cfDNAs (blau) im Gesamtvolumen. Lediglich eine einzelne ctDNA (gelb mit Pfeil) ist unter den Teilchen. Bei solch niedrigen Anteilen an zirkulierender Tumor-DNA sind Blutproben (links) statistisch nicht dazu in der Lage, positive Ergebnisse zu liefern. Patrouillierende Nanogeräte (rechts) durchsuchen hingegen das gesamte Blut und detektieren bei ausreichend hoher Detektionsdauer selbst kleinste Mengen an ctDNA.

Unter der Annahme, dass insgesamt weiterhin 160.000 Teilchen vorliegen, sind darunter 160 ctDNAs. Da ein beliebiges dieser Teilchen gesucht wird erhöht sich die Auffindewahrscheinlichkeit signifikant.

Die Wahrscheinlichkeit ein beliebiges Teilchen aus n in einer Zeit t mit einer Detektionsrate DR zu finden wird folgendermaßen berechnet.

Auffindewahrscheinlichkeit eines beliebigen Teilchens

$$p_n = 1 - ((1 - DR)^n)^t$$

Daraus ergibt sich für 60 Sekunden, 160 Teilchen und Detektionsrate von 0,21 %:

$$\begin{aligned} p_{160} &= 1 - ((1 - 0,0021)^{160})^{60} \\ &= 1 - 0,7144^{60} \\ &= 1 - (1,724 \cdot 10^{-9}) \\ &= 0,9999 \end{aligned}$$

Die Wahrscheinlichkeit, bei einer Konzentration von 1:1000 ein Teilchen nach 60 Sekunden zu finden, beträgt 99,99 %. Dies spiegelt in der Simulation realistisch wider, dass große Tumore deutlich besser erkannt werden.

Abbildung 5.15 fasst die Ergebnisse dieses Abschnitts zusammen und zeigt den Vergleich zwischen Liquid Biopsy in vitro durch Blutentnahme und in vivo durch den Einsatz von Nanogeräten. Im Gesamtblutvolumen sind eine hohe Anzahl von cfDNAs zu sehen, während nur eine einzelne ctDNA, markiert in Gelb mit einem Pfeil, unter den Teilchen zu finden ist. Aufgrund dieser geringen Konzentrationen an zirkulierender Tumor-DNA sind Blutproben (links) statistisch nicht in der Lage, positive Ergebnisse zu liefern. Im Gegensatz dazu durchsuchen patrouillierende Nanogeräte (rechts) das gesamte Blut und können, laut der durchgeführten Simulationen, selbst kleinste Mengen an ctDNA bei ausreichend hoher Detektionsdauer erkennen. Dies gilt es in Wetlab-Experimenten zu bestätigen.

LOKALISIERUNG VON KRANKHEITSMARKERN

Die Kombination verschiedener, skaliertes und spezialisierter Ebenen in MEHLISSA ermöglicht eine realistische Simulation der globalen Verteilung von Nanogeräten und Zellen in Verbindung mit der Simulation der Kommunikation zwischen Nanogerät und Zelle. Mit diesem Ansatz ist es möglich, die Erkennung von Biomarkern, die anschließende Freisetzung von Medikamenten und die Wirkung dieser Medikamente auf die gezielten Zellen realistischer zu modellieren, im Vergleich zu Simulationen, in denen nur stationäre Positionen angenommen werden. Eine essenzielle Fragestellung hierbei ist es, wie Nanogeräte an gezielten Orten eingesetzt werden können, um so zum Beispiel Anomalien zu lokalisieren.

Dieses Kapitel behandelt die Lokalisierung von Krankheitsmarkern im Körper mittels DNA-Nanonetzwerken. Die Inhalte dieses Kapitels wurden in Teilen in den Artikeln „Proteome Fingerprinting as a Localization Scheme for Nanobots“ [16] und „Proteome Fingerprinting: Localization of Nanobots in the Cardiovascular System“ [4] von der Autorin, Florian Lau, Lena Unger und Stefan Fischer veröffentlicht. Alle Ideen und Konzepte, wenn nicht anders vermerkt, wurden von der Autorin selbst entwickelt.

In einem ersten Schritt werden Technologien zur Lokalisierung von Anomalien und Nanogeräten vorgestellt, wobei insbesondere auf elektromagnetische und molekulare Lokalisationsmethoden eingegangen wird.

Darauf folgt die Diskussion über die Methode des Fingerprintings zur Lokalisierung. Hierbei werden potenzielle Kandidaten und Anforderungen an das Fingerprinting untersucht sowie verschiedene Fingerprinting-Ansätze auf ihre Eignung hin betrachtet. Lena Unger hat die Analysen in diesem Abschnitt durchgeführt.

Ein weiterer Abschnitt widmet sich dem Proteom als Organ-Fingerprint und erläutert die Erstellung von Fingerprints sowie die Bewertung verschiedener Fingerprint-Größen.

Die Erkennung von Fingerprints steht im Mittelpunkt des nächsten Abschnitts, wobei der Fokus auf dem Einsatz von DNA-basierten Nanonetzen und der Berechnung der Fingerprint-Genprodukte liegt. Zudem wird die Simulation der Nachrichtenmoleküle im NetTAS-Simulator erläutert. Die Idee der Umsetzung mit DNA-basierten Nanonetzen stammt von Florian Lau, der auch die NetTAS-Simulationen durchgeführt hat.

Abschließend wird die Simulation der Lokalisierung durchgeführt. Dies schließt die Umsetzung in MEHLISSA, die Implementierung von Nanolokatoren und Nanokollektoren sowie die Präsentation der Simulationsergebnisse mit ein.

6.1 TECHNOLOGIEN ZUR LOKALISIERUNG VON ANOMALIEN UND NANOGERÄTEN IM KÖRPER

Die Lokalisierung von Anomalien und Nanogeräten im menschlichen Körper ist von entscheidender Bedeutung für die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Krankheiten sowie für die Überwachung der Gesundheit. Dies wird in Abschnitt 3.4 ausführlich motiviert. Im Folgenden werden unabhängig davon Grundlagen zur Lokalisierung von Anomalien und Nanogeräten diskutiert. Es wird hierbei zwischen der elektromagnetischen Lokalisation, die drahtlose Nanogeräte im Körper einsetzt, und der molekularen Lokalisation, die eher biohybride Geräte verwendet, unterschieden. Die Lokalisierung der Anomalien ist eine große Herausforderung aufgrund der dynamischen Umgebung, der begrenzten Ressourcen der Sensoren und der Schwierigkeiten bei der drahtlosen oder molekularen Kommunikation im menschlichen Körper. Nachfolgend wird der aktuelle Stand der Forschung an den Technologien vorgestellt und Herausforderungen identifiziert.

6.1.1 ELEKTROMAGNETISCHE LOKALISATION

Es gibt verschiedene Ansätze zur Lokalisierung von drahtlosen Sensoren im menschlichen Körper. Bisherige Methoden sind meist nicht ausreichend genau für diese spezielle Umgebung und berücksichtigen nicht die besonderen Energie- und Kommunikationsbeschränkungen der Nanosensoren. Beispiele für auf elektronischer Kommunikation basierenden Ansätzen sind die Verwendung von Hop-Count-Algorithmen [168] und puls-basierten Distanzakkumulationsalgorithmen [151]. Keiner dieser Ansätze liefert allerdings genaue Ergebnisse für die Lokalisierung innerhalb des Körpers.

Simonjan et al. [124] greifen zwei etablierte Methoden auf, die Rückstreuungskommunikation und inertielle Positionierung, und kombinieren diese zur Anomalielokalisation im Körper. Die Rückstreuungskommunikation ist eine Lokalisierungsstrategie, die rückgestreute Signale zur genauen Ortung in körpernahen Netzwerken nutzt. Dabei werden passive Tags verwendet, die Energie von Lesegeräten empfangen und modulierte Signale

zurücksenden. Dies ermöglicht eine präzise Lokalisierung ohne die Notwendigkeit aktiver Sender.

Inertiale Positionierung bezieht sich darauf, die aktuelle Position eines Knotens basierend auf früheren Positionen und geschätzten Bewegungsdaten zu bestimmen, die von eingebauten *inertialen Messeinheiten* (IMU) aufgezeichnet werden. Diese Technik verwendet Beschleunigungsmesser und Gyroskope, um die Bewegung des Geräts zu messen und seine Position relativ zu einem globalen Referenzsystem zu bestimmen. Obwohl inertielle Positionierung eine vollständig autonome Navigation ermöglicht und besonders für nanoskalige Sensoren geeignet ist, kann die Genauigkeit durch Rauschen und Driftfehler beeinträchtigt werden. Daher werden solche Messungen oft mit anderen Positionierungsmethoden kombiniert, um die Genauigkeit zu verbessern.

Um Anomalien frühzeitig zu erkennen, konzentrierten sich Simonjan et al. [124] darauf mithilfe der beiden Techniken, spezifische Regionen im Körper zu identifizieren. Das System besteht aus Ankerknoten, die makroskopische Geräte sind, die an der Haut befestigt sind, und Rückstreuungskommunikation verwenden. Kombiniert werden diese Anker mit Nanosensoren, die im Blutstrom schwimmen. Aufgrund der begrenzten Kommunikationsreichweite und der hohen Mobilität der Sensoren sind sie mit IMUs ausgestattet, die Nanobeschleunigungsmesser und Nanogyroskope enthalten, um eine Selbstlokalisierungsverfolgung zu ermöglichen. Diese Informationen werden verwendet, um den Ankerknoten den Ort der erkannten Anomalien zu melden.

Um die Leistung des Lokalisierungssystems zu analysieren, verwendeten Simonjan et al. [124] eine MATLAB Toolbox zusammen mit BVS. Die Trajektorien der Nanogeräte wurden mit BVS bestimmt, und das Lokalisierungstempeln wurde mit einem MATLAB Tool durchgeführt. In dem Experiment wurden 20 Anker um den Körper platziert und die Bewegung eines Sensors durch den Körper über 2,5 Stunden verfolgt. Es wurde festgestellt, wie oft der Sensor innerhalb eines Abstands von 2,5 Zentimetern von einem Anker vorbeikam und wie lange es dauerte. Die Ergebnisse (siehe Abbildung 6.1) zeigten, dass die meisten Ankerbesuche innerhalb von zehn Sekunden stattfanden, was darauf hinweist, dass eine Erfassungsrate von 0,1 bis 0,2 Hz ausreicht. Die längste Dauer zwischen zwei Ankerbesuchen lag bei 80 Sekunden. Für aktuelle Sensoren sind Abtastraten von bis zu vier Hertz möglich, die Abtastrate sollte demnach abhängig von den Anforderungen der Anwendung gewählt werden. [124]

Die Limitationen des Ansatzes von Simonjan et al. [124] liegen vor allem in der begrenzten Genauigkeit der Anomalie-Lokalisierung. Obwohl ihre Methode der Rückstreuungskommunikation kombiniert mit IMUs vielversprechend ist, um Anomalien im Körper zu erkennen, ist sie eingeschränkt in der präzisen Lokalisierung auf spezifische Regionen. Das System könnte außerdem Schwierigkeiten haben, wenn mehrere Anomalien gleichzeitig auftreten oder in der Nähe sind, da es schwer sein könnte, sie zu unterscheiden.

Stelzner und Traupe schlagen in [166] ebenfalls ein Konzept zur Lokalisierung vor, das auf elektrischen Nanogeräten beruht und BVS zu Simulationszwecken verwendet. Das

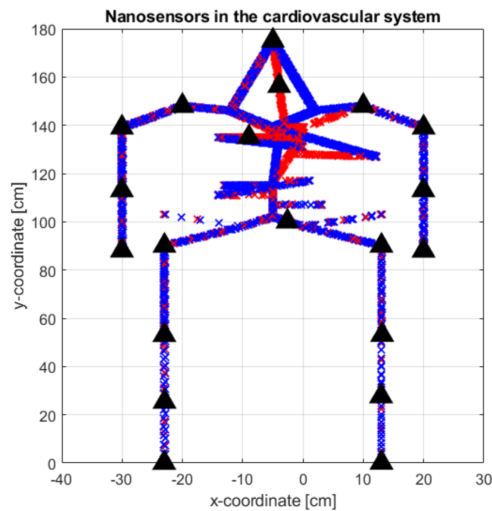


ABBILDUNG 6.1 – Die Bewegung eines Nanogerätes durch das Herz-Kreislauf-System für 10.000 Sekunden mit einem Setup von 20 Ankerpunkten (schwarze Dreiecke). Rote und blaue Kreuze stellen die gemessenen Arterien- bzw. Venenpositionen des Nanogerätes dar. [124]

Function-Centric-Nano-Networking (FCNN) zielt darauf ab ein leichtgewichtiges Routing in Nanonetzen im Körper zu ermöglichen, um zum Beispiel spezifische Regionen gezielt zu behandeln. Dabei werden die Nanogeräte nicht durch individuelle Adressen identifiziert, sondern durch Ortsinformationen, die sich aufgrund ihrer Bewegung im Körper ändern können. Das Routing basiert auf dem Hop-Count-Algorithmus [31], der die Entfernungen zwischen den Knoten im Körpernetzwerk verwaltet. Durch die Platzierung von Gateways an strategischen Punkten im Körper wird eine bessere Ortsbestimmung ermöglicht. Ein Gateway ist ein Gerät mit erweiterten Funktionen, das Nachrichten zwischen dem In-Body-Netzwerk und einem Netzwerk am Körper, Body Area Network, oder einer voll funktionsfähigen Kontrollstation, zum Beispiel einem Smartphone, abfängt bzw. verarbeitet. Durch die Kombination mehrerer Gateways entsteht ein dreidimensionales Koordinatensystem im Körper, das die genaue Positionierung der Nanogeräte gestattet. Der Algorithmus eröffnet die Möglichkeit, den Hop-Count im Körper zu verwenden, um Messdaten abzurufen. FCNN übersetzt diese Daten dann in Körperteile, indem es die Hop-Counts in Positionen umwandelt. Die Simulation (siehe Abbildung 6.2) zeigt, wie die verschiedenen Positionen im Körper anhand der Hop-Counts unterschieden werden können. Diese Methode kann durch verschiedene Faktoren wie Bewegung der Geräte, Kommunikationsprobleme und unterschiedliche Positionsschätzungen beeinträchtigt werden und ist noch nicht ausgereift.

In [66] berechneten die Forschenden die Verteilung mobiler Nanogeräte innerhalb der menschlichen Blutgefäße mithilfe eines Markov-Modells. Sie integrierten außerdem eine auf *maschinellern Lernen* (ML) basierende Methode zur Bewertung der Übergangswahrscheinlichkeiten dieses Markov-Modells. Die ML-Modelle werden mit den Reisezeiten der Nanogeräte, die mittels BVS erstellt wurden und Konzentrationsniveaus aus dem

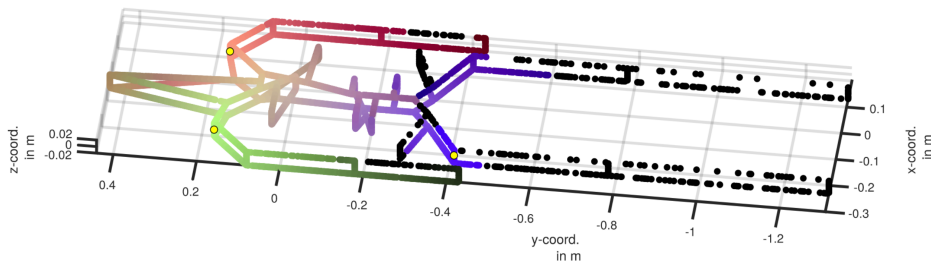


ABBILDUNG 6.2 – Verteilung der Nanogeräte auf dem BVS Modell. Jeder Hop-Count ist durch eine individuelle Farbe dargestellt: Rot – linke Schulter, Grün – rechte Schulter und Blau – rechter Oberschenkel. Die Gateways sind durch gelbe Punkte hervorgehoben, schwarze Punkte repräsentieren Nanogeräte ohne Hop-Count und das Herz befindet sich bei (0,0,0). [166]

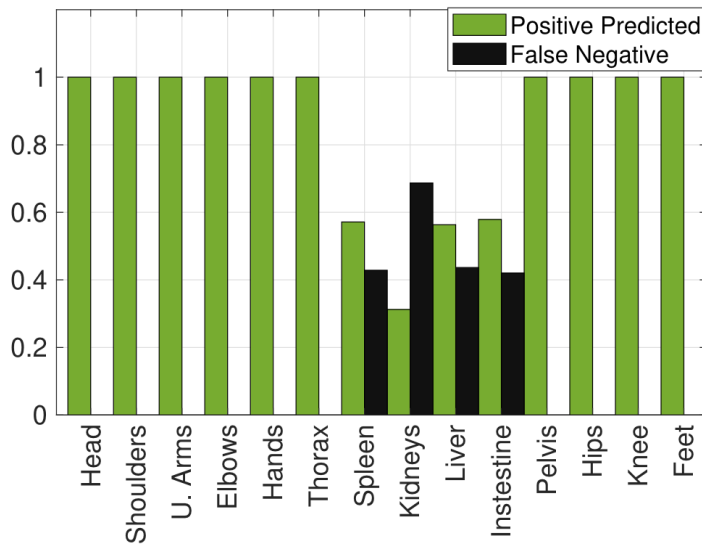


ABBILDUNG 6.3 – Die Vorhersageleistung der ML-Modelle, die mit Reisezeit und Konzentrationsebene der Nanogeräte trainiert wurden. Positiv vorhergesagte Proben betragen 85,91 %, während falsch negative 14,09 % des Gesamtwerts ausmachen. [66]

Markov-Modell trainiert. Ziel ist es den Ursprung einer gemeldeten Entdeckung vorherzusagen. Das zugrunde liegende Markov-Modell wird in Kapitel 4 erläutert. Abbildung 6.3 zeigt die Vorhersageleistung der ML-Modelle. Auffällig ist die hohe Fehlerquote bei den inneren Organen, die nahe beieinander liegen und dadurch ähnliche Durchlaufzeiten haben. Der gezeigte Lokalisationsansatz ist demnach nicht in der Lage, alle Organe sicher genug zu identifizieren.

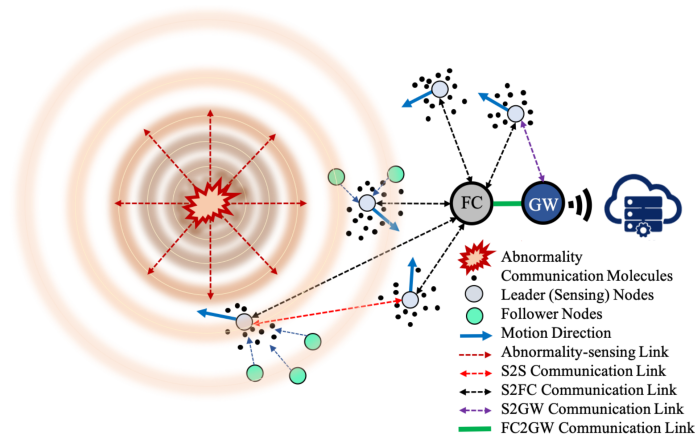


ABBILDUNG 6.4 – Auf molekularer Kommunikation basierendes System zur Detektion und Lokalisierung von Anomalien bestehend aus mehreren Ebenen. [175]

6.1.2 MOLEKULARE LOKALISATION

Die Detektion und Lokalisierung von krankhaften Veränderungen wurden in der Literatur zu drahtlosen Sensornetzwerken weitreichend untersucht, in denen die Sensoren elektromagnetische Wellen zur Kommunikation nutzen. Einige dieser Techniken wurden im vorherigen Abschnitt vorgestellt. Aufgrund ihrer Invasivität, Bioinkompatibilität und des hohen Energieverbrauchs für einige Anwendungen, einschließlich Gesundheitswesen, wurde die molekulare Kommunikation als alternative Methode eingeführt (siehe Abschnitt 2.1). Biohybride Ansätze in Kombination mit molekularer Kommunikation bieten vielversprechende Systeme für die Detektion und Lokalisierung. Etemadi et al. [175] schlagen hierfür ein auf molekularer Kommunikation basierendes Schema zur Detektion und Lokalisierung von Anomalien vor. Das allgemeine System besteht aus mehreren Ebenen zur Erfassung der Anomalie und zur Kommunikation zwischen verschiedenen Agenten im System. Abbildung 6.4 zeigt das entwickelte Schema. Es kann in vier verschiedene Ebenen unterteilt werden:

1. Anomalieerkennung: Sensoren erfassen Veränderungen im Medium, die auf Störungen hinweisen können, z. B. Freisetzung von Molekülen oder Veränderungen in Temperatur oder Druck. Die Sensoren können stationär oder mobil sein und verschiedene Sensortechnologien verwenden.
2. Kommunikationsebene: Sensoren senden ihre Daten an ein *Fusion Center* (FC) zur gemeinsamen Anomalieerkennung und -lokalisierung. Die Daten können auch an andere Sensoren gesendet werden, um eine kooperative Aktivierung zu ermöglichen. Das FC trifft die endgültige Entscheidung oder leitet die Informationen an *Gateways* (GW) oder externe Geräte weiter.
3. Lokalisierungsebene: Nach der Anomalieerkennung ist die Lokalisierung bedeutsam. Dies kann durch Bewegung von Sensoren, chemotaktische Bewegung oder externe

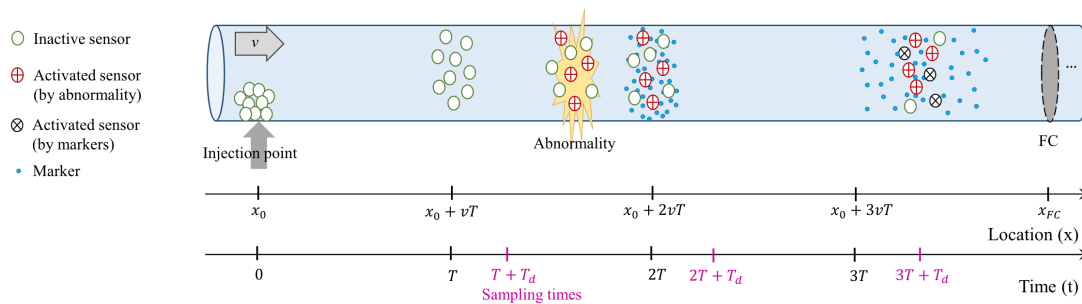


ABBILDUNG 6.5 – Kooperatives System zur Anomalieerkennung und -lokalisierung. Im sensorischen Bereich werden inaktive Sensoren vom Injektionspunkt freigesetzt und bewegen sich passiv fort. An der Stelle der Anomalie werden einige von ihnen aktiviert und geben Marker frei. Einige inaktive Sensoren werden durch die Marker aktiviert. Schließlich absorbiert das FC alle Sensoren. [178]

Steuerung erfolgen. Die Sensoren können selbstständig handeln, z. B. Medikamente freisetzen.

4. Kommunikationsebene: Die Kommunikation zwischen Sensoren, FC und externen Geräten kann über drahtlose oder molekulare Verbindungen erfolgen. Für den Datentransfer zwischen internen und externen Systemen sind Schnittstellen erforderlich.

Da an dieser Stelle Lokalisierungsansätze für Nanogeräte bzw. deren detektierte Anomalien gesucht werden, wird diese Ebene näher beleuchtet. Etemadi et al. [175] klassifizieren die Lokalisierungsansätze basierend auf der Sensorbeweglichkeit und den Antriebsmechanismen. Die stationären und nicht angetriebenen mobilen Sensoren können ihre erhaltenen Informationen mit einem Fusion Center oder einem Gateway kommunizieren, um die Anomalie zu lokalisieren und weitere Maßnahmen zu ergreifen. Selbst angetriebene mobile Sensoren können die Anomalie autonom mithilfe verschiedener Taxien (z. B. Chemotaxis und Optotaxis) oder Methoden zur Sensor-zu-Sensor-Zusammenarbeit lokalisieren. Die extern angetriebenen Sensoren arbeiten mit dem Gateway und der lokalen Cloud zusammen, um externe Interventionen zu aktivieren. Im Rahmen dieser Arbeit sind mobile, passive Nanogeräte von besonderem Interesse.

Khalooupour et al. stellen in [178] ein kooperatives System zur Anomalieerkennung und -lokalisierung vor, indem molekulare Kommunikation genutzt wird. Das System besteht aus mobilen Sensoren in einem fluidischen Medium, die in das Medium injiziert werden, um die Umgebung nach Anomalien zu durchsuchen. Einige Fusion Center werden an bestimmten Positionen im Medium platziert, die alle Sensoren absorbieren, die an ihren Standorten angekommen sind, und durch Beobachtung ihres Zustands entscheidet jedes FC über das Vorhandensein und die Position der Anomalie. Abbildung 6.5 zeigt das Vorgehen. Es wird allerdings schnell klar, dass das Verfahren nur dazu geeignet ist, eine Anomalie in einer Teilregion zu lokalisieren.

Etemadi et al. [175] stellen viele verschiedene Ansätze zur Lokalisierung vor, allerdings ist keiner dabei, der eine globale Lokalisierung von Anomalien ermöglicht. Diese Lücke wird in diesem Kapitel im Folgenden mithilfe eines innovativen Fingerprintmechanismus geschlossen.

6.2 FINGERPRINTING ALS LOKALISIERUNGSMETHODE

Derzeitige Lokalisierungsschemata und ihre Limitationen wurden im vorherigen Abschnitt ausführlich beleuchtet. Ein völlig neuer Ansatz ist es hingegen biologische oder chemische Werte zu verwenden, um bestimmte Körperregionen zu differenzieren. Das Fingerprinting zielt darauf ab, die Position der Nanogeräte durch lokale Mustererkennung zu bestimmen. Jeder Körperregion wird dabei ein individueller Fingerprint anhand der Eigenschaften der jeweiligen Umgebung zugeordnet. Durch Identifizierung dieser Fingerprints können die Nanogeräte ihre Position im menschlichen Körper bestimmen und nach außen kommunizieren.

6.2.1 KANDIDATEN UND ANFORDERUNGEN

Nach eingehender Recherche konnte keine bestehende Methode ausfindig gemacht werden, die histologische Fingerprints verschiedenen Körperregionen zuordnet. Aus diesem Grund werden in diesem und folgenden Abschnitt verschiedene histologische Werte im menschlichen Körper analysiert, um eine zuverlässige Methode für das Fingerprinting zu identifizieren. Lena Unger untersuchte die von der Autorin vorgegebenen Kandidaten ausgiebig. Potentielle Kandidaten sind Systeme, die den gesamten Körper umfassen, wie das Lymphsystem, das endokrine System und das kardiovaskuläre System.

Das Lymphsystem kann allerdings direkt ausgeschlossen werden. Es ist für die Lokalisierung mithilfe von Nanogeräten ungeeignet, da diese hauptsächlich im Blutkreislauf agieren sollen [5]. Die Werte, die für das Fingerprinting verwendet werden, sollten daher im kardiovaskulären System vorhanden sein.

Das endokrine System und das hormonelle Gleichgewicht bieten mehrere Parameter, die als Charakteristika für das Fingerprinting dienen könnten. Verschiedene Hormone werden in unterschiedlichen Drüsen produziert und im gesamten endokrinen System verteilt. Diese Verteilung erschwert es, Körperregionen eindeutig zu unterscheiden, da bestimmte Hormone nicht ausschließlich in einzelnen Regionen vorkommen.

Drei Bestandteile des Blutes weisen günstige Eigenschaften für das Fingerprinting auf und werden deshalb weiteren Analysen unterzogen: Blutgase, Spurenelemente und das menschliche Proteom.

Um eine zuverlässige Quelle für die Lokalisierung von Nanogeräten zu sein, müssen die für das Fingerprinting verwendeten Parameter bestimmte Anforderungen erfüllen. Für eine deutliche Unterscheidung zwischen Körperregionen kann entweder eine einzige Verbindung gewählt werden, die nur in bestimmten Regionen vorhanden ist, oder eine

Verbindung mit deutlich unterscheidbaren Konzentrationen in verschiedenen Regionen. Die Existenz und Konzentration der betreffenden Verbindung sollten stabil sein und nicht von anderen Faktoren wie Krankheiten oder körperlicher Aktivität beeinflusst werden, um eine zuverlässige und kontinuierliche Überwachung der Patient*innen zu gewährleisten. Um sinnvolle Unterscheidungen im menschlichen Körper zu ermöglichen, muss Forschung für eine ausreichende Anzahl von Organen oder Geweben verfügbar sein. Ausdrücklich kritische Organe wie das Herz, die Lunge, die Leber, der Darm und die Nieren sollten mindestens abgedeckt sein.

6.2.2 EIGNUNG VERSCHIEDENER FINGERPRINTING-ANSÄTZE

Die ersten Verbindungen, die für das Fingerprinting in Betracht gezogen wurden, sind die Gase im kardiovaskulären System, die durch eine allgemeine Blutgasanalyse von O₂, CO₂ und pH-Werten gemessen werden. Diese Methode ist für die vollständige Lokalisierung von Körperregionen ungeeignet, da sie keine klare Unterscheidung ermöglicht. Darüber hinaus können körperliche Aktivitäten zu Schwankungen in den Gas-Konzentrationen führen, was Unsicherheiten in der Diagnostik nach sich zieht. Daher werden Blutgase als Fingerprinting-Verbindungen ausgeschlossen.

Eine weitere Möglichkeit sind Spurenelemente wie Kobalt, Kupfer, Iod, Eisen, Mangan, Molybdän, Selen und Zink, die in geringen Konzentrationen vorkommen [138]. Da dieselben Spurenelemente in verschiedenen Geweben vorhanden sind, muss die Konzentration der Elemente für das Fingerprinting berücksichtigt werden. Spurenelemente in Blut, Blutzellen, Harn, Lungengewebe, Lebergewebe, Nierengewebe und Muskulatur wurden in [138] verglichen. Vier der zuvor genannten essenziellen Spurenelemente kommen in allen untersuchten Geweben vor: Kupfer, Mangan, Selen und Zink. Die Konzentrationsgradienten dieser vier Elemente in verschiedenen Geweben können Einblicke in die Position im menschlichen Körper liefern. Für die übrigen Elemente ist die Präsenz in den jeweiligen Geweben der relevante Faktor. Allerdings variieren die berichteten Konzentrationen für Spurenelemente in verschiedenen menschlichen Geweben erheblich, und Nahrungsdefizite können weitere Probleme auslösen [138]. Die Variabilität und die geringen Konzentrationen würden die Zuverlässigkeit des Fingerprints verringern und das Verfahren unwirksam machen.

Darüber hinaus können die Daten von J. Versieck [138] zu Blut, Blutzellen und Muskulatur nicht verwendet werden, um verschiedene Körperregionen zu identifizieren. Lediglich Harn, Lungengewebe, Lebergewebe und Nierengewebe bleiben übrig, sind aber unzureichend, um wertvolle Unterscheidungen zwischen allen relevanten Körperteilen vorzunehmen. Zusätzlich stellt die Unterscheidung von Konzentrationen für verschiedene Altersgruppen und Geschlechter ein Problem für das Fingerprinting dar. Daher können Spurenelemente als Kandidaten für das Fingerprinting ebenfalls ausgeschlossen werden.

Das menschliche Proteom umfasst alle Proteine, die im menschlichen Körper vorhanden sind. Die Proteine werden durch die Prozesse der Genexpression und Proteinbiosynthese

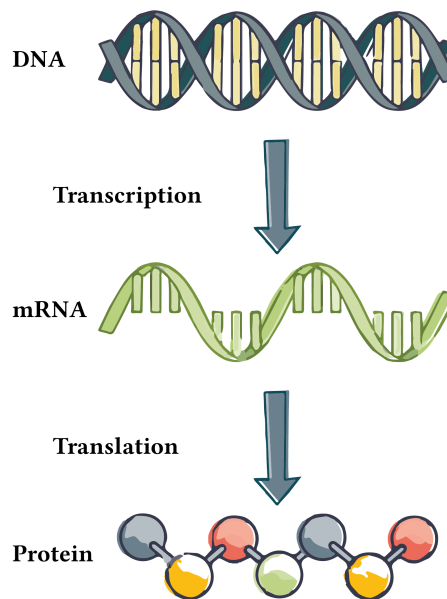


ABBILDUNG 6.6 – Genexpression: Die DNA wird im Zellkern in mRNA transkribiert. Die mRNA verlässt den Zellkern und wird in ein Protein übersetzt. [16]

aus genetischer Information in den Genen gebildet. Der *Genotyp* bezieht sich auf den gesamten Satz von DNA innerhalb eines lebenden Organismus und dient als Bauplan für alle seine Proteine. Diese beobachtbaren Eigenschaften werden nur sichtbar, wenn die genetischen Informationen interpretiert werden, was zum *Phänotyp* führt. Der Phänotyp wird durch die Synthese von Proteinen bestimmt, die die Struktur und Entwicklung des Organismus kontrollieren oder als Enzyme fungieren und spezifische Stoffwechselwege erleichtern.

Abbildung 6.6 illustriert die grundlegenden Prozesse der Genexpression und Proteinbiosynthese, die den Weg von der DNA zur Proteinbildung zeigen. Dieser Vorgang beginnt mit der Transkription, bei der bestimmte Abschnitte der DNA, die als proteinkodierende Gene bezeichnet werden, in *messenger Ribonukleinsäure* (mRNA) transkribiert werden. Die resultierenden mRNA-Moleküle, die zusammen als Transkriptom bekannt sind, enthalten die genetische Information für die Synthese von Proteinen [171]. In der folgenden Translation wird die Sequenz der mRNA verwendet, um eine Kette von Aminosäuren, bekannt als Polypeptidkette, zusammenzusetzen. Jede Aminosäure wird dabei durch eine spezifische Sequenz von drei Basen aus dem mRNA-Molekül codiert. Die entstehende Polypeptidkette durchläuft einen Prozess der Faltung, in dem sie eine spezifische dreidimensionale Struktur annimmt und schließlich ein funktionsfähiges Protein bildet.

Während der Genotyp eines Organismus im Allgemeinen in allen seinen Zellen einheitlich ist, trifft dies nicht auf seinen Phänotyp zu [77]. Menschliche Gewebe und Zellen zeigen unterschiedliche Genexpressionen, was zu spezifischen Proteomen für

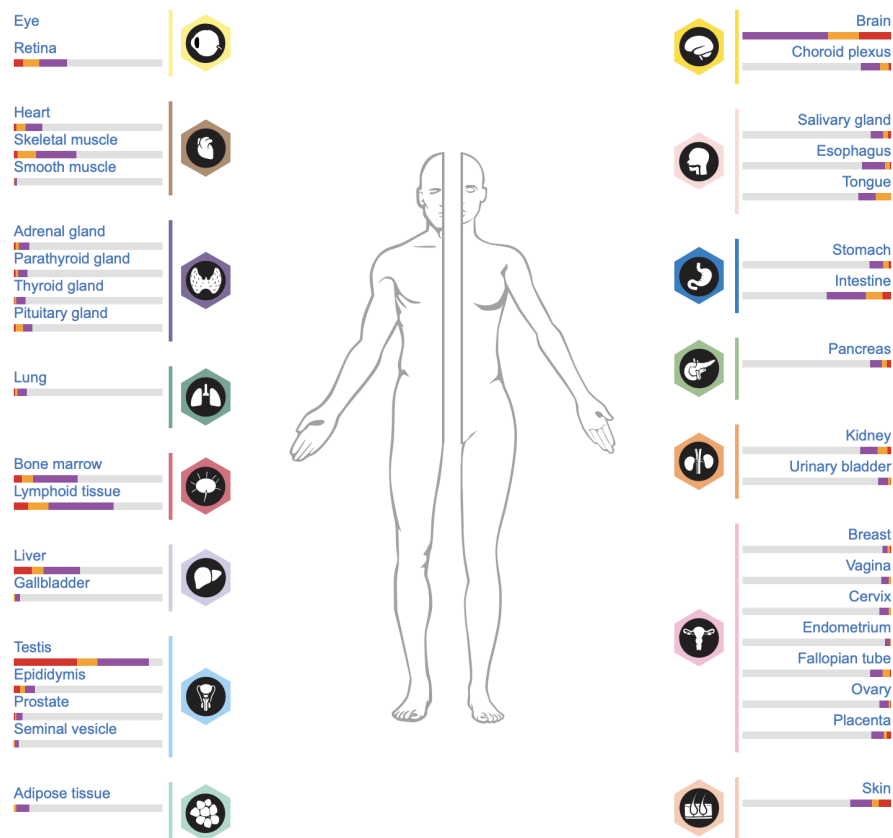


ABBILDUNG 6.7 – Übersicht der interaktiven Datenbank in der Expressionen aller proteincodierenden Gene in allen wesentlichen Geweben und Organen des menschlichen Körpers erkundet werden können, einschließlich zahlreicher Kataloge von Proteinen, die gewebespezifisch exprimiert werden. [173]

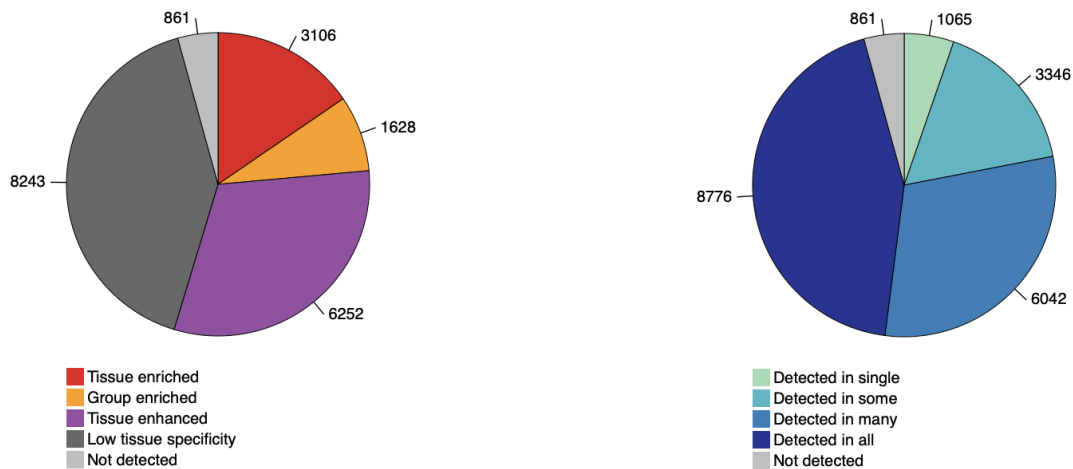
jeden Zelltyp und jedes Gewebe führt [127]. Die Analyse von Genexpressionsmustern in verschiedenen Geweben ermöglicht die Identifizierung ihrer jeweiligen Proteome. Der *Human Protein Atlas* (HPA) kategorisiert menschliche Gene basierend auf ihrer Spezifität für verschiedene Organe und Gewebe im gesamten Körper [127, 173]. Abbildung 6.7 zeigt die interaktive Datenbank mit Proteomdaten zu allen untersuchten Organen und Geweben. Damit erfüllt das Proteom alle in Abschnitt 6.2.1 festgestellten Kriterien. Durch den HPA liegen spezifische Informationen zu den wesentlichen Körperregionen vor, wobei alle relevanten Organe abgedeckt sind. Die Proteinprodukte können aufgrund ihrer Vielfalt für den Fingerprint so ausgewählt werden, dass sie eindeutig den Organen zugeordnet sind und unabhängig von externen Faktoren wie Krankheiten oder Aktivitäten bleiben.

6.3 DAS PROTEOM ALS ORGAN-FINGERPRINT

Mit der Einführung von Proteom-Fingerprints wird die Erkennung von Genprodukten betrachtet, die durch Genexpression entstehen, nämlich mRNA oder Proteine. Drei Möglichkeiten können erwogen werden, um Körperregionen klar voneinander zu unterscheiden: Entweder wird ein einziges Genprodukt gewählt, das ausschließlich in bestimmten Regionen vorhanden ist, es wird ein Genprodukt mit stark unterschiedlichen Konzentrationen in verschiedenen Regionen verwendet oder es wird eine eindeutige Kombination von Genprodukten zur sicheren Identifikation gefunden. In den folgenden Abschnitten wird verallgemeinernd die Bezeichnung Gene verwendet, dabei aber die zugrunde liegende Annahme beibehalten, dass die Erkennung der resultierenden Fingerprints die Genprodukte betrifft.

Bei der Auswahl der protein-kodierenden Gene für die Fingerprints werden die Verteilung, die Genexpressionsraten und die Gewebespezifität berücksichtigt. Uhlén et al. [97] veröffentlichten eine Datenbank, die mehr als 90 % der vermuteten protein-kodierenden Gene im HPA abdeckt [173]. Hierbei wurden zwei verschiedene Methoden zur Analyse verwendet: Immunhistochemie und RNA-Sequenzierung. Immunhistochemie ist eine Technik zur Untersuchung der Verteilung und Lokalisierung von Proteinen in Gewebeproben mithilfe von Antikörpern, die spezifisch an diese Proteine binden. RNA-Sequenzierung ist ein Verfahren zur Bestimmung der Sequenz von RNA-Molekülen in einer Probe, was Informationen über die Expression von Genen und die Menge spezifischer mRNA-Moleküle liefert. Durch Immunhistochemie an 44 menschlichen Geweben, ergänzt durch RNA-Sequenzierung an 37 von ihnen, wurden Protein- und mRNA-Expressionsdaten abgeleitet.

Von den etwa 20.000 menschlichen protein-kodierenden Genen zeigen rund 9.000 Gene eine geringe Gewebespezifität und repräsentieren das Hauskeeping-Proteom. Die anderen 11.000 Gene zeigen eine erhöhte Expression, also eine besondere Spezifität in bestimmten Geweben und lassen sich in (i) *Tissue enriched Gene* mit mRNA-Spiegeln in einem Gewebe, die mindestens viermal höher sind als der Höchstwert in jedem anderen Gewebe, (ii) *Group enriched Gene* mit viermal höheren mRNA-Spiegeln in einer kleinen Gruppe von Geweben und (iii) *Tissue enhanced Gene* mit mRNA-Spiegeln in einem bestimmten Gewebe, die mindestens viermal höher sind als der Durchschnittswert in allen anderen Geweben unterteilen. In Bezug auf die Verteilung können Gene (i) *Detected in single*, in einem einzigen Gewebe nachgewiesen werden, (ii) *Detected in some*, in einigen Geweben (mehr als eins, aber weniger als ein Drittel aller Gewebe), (iii) *Detected in many*, in vielen Geweben (mindestens ein Drittel, aber nicht alle) oder (iv) *Detected in all* in allen Geweben nachgewiesen werden. Die Verteilung veranschaulicht die Anzahl der Gene, die nachweisbare mRNA-Spiegel in verschiedenen Geweben aufweisen. Gene mit einer erhöhten Verteilung werden als *elevated Genes* bezeichnet. Abbildung 6.8 zeigt die Spezifität und Verteilung aller 20.090 protein-kodierenden Gene. Der Nachweis aktiver Gene erfolgt durch die Normalisierung der vorhandenen Transkriptomdaten aus verschiedenen Forschungsgruppen. Ein Gen hat nachweisbare mRNA-Moleküle, wenn der *normalisierte Ausdruck* (NX-Wert) größer als eins ist. [173]



(a) Spezifität: Die Verteilung aller Gene in den fünf Kategorien basierend auf der Transkriptspezifität.

(b) Detektion: Die Verteilung aller Gene in den fünf Kategorien basierend auf der Transkriptdetektion.

ABBILDUNG 6.8 – Spezifität und Verteilung transkribierter mRNA-Moleküle über alle gefundenen 20.090 protein-kodierenden Gene in allen 37 analysierten Geweben. [173]

6.3.1 ERSTELLUNG VON FINGERPRINTS: AUSWAHLALGORITHMUS

In der Datenbank sind 37 Gewebe repräsentiert. In den folgenden Untersuchungen liegt der Fokus auf den 18 Geweben, die in MEHLISSA (siehe Kapitel 4) bereits repräsentiert sind oder leicht abstrahiert werden können: Nebenniere, Gehirn, Speiseröhre, Gallenblase, Herz, Darm, Niere, Leber, Lunge, Bauchspeicheldrüse, Nebenschilddrüse, Hypophyse, Retina, Speicheldrüse, Magen, Schilddrüse, Zunge und Harnblase. Gene, die in den entsprechenden Geweben nicht vorhanden sind, und Gene mit geringer Gewebespezifität werden von vornherein aus dem Stichprobenraum ausgeschlossen, der zur Auswahl von Genen für die Fingerabdrücke verwendet wird. Tabelle 6.1 gibt einen Überblick über das Auftreten von Genen nach dem HPA in beispielhaft ausgewählten Organen.

Die elevated Genes können, wie bereits erläutert, hinsichtlich ihrer Verteilung in vier Gruppen unterteilt werden. Gene, die nur in einem einzigen Gewebe nachgewiesen werden, sind vorteilhaft, um möglichst eindeutige Fingerprints zu gewährleisten. Da nicht alle Organe ein oder mehrere Gene aus dieser Kategorie aufweisen, werden auch Gene, die in einigen Geweben nachgewiesen werden, in Betracht gezogen. Darüber hinaus ist es ebenfalls wichtig zu betrachten in welcher Menge die Genprodukte schlussendlich vorliegen. Ein Gen, das zwar detected in single ist, aber nur in sehr geringen Mengen vorkommt, ist beispielsweise nicht gut für einen Fingerprint geeignet. Tabelle 6.1 zeigt den Anteil der elevated Genes sowie die Anzahl der elevated Genes, die in einem einzelnen Gewebe und in einigen Geweben nachgewiesen wurden.

TABELLE 6.1 – Auftreten von Genen in beispielhaft ausgewählten Organen. Die Gewebenummern dienen zur Identifikation im Auswahlalgorithmus.

Gewebe (Nummer)	Detected	Elevated Genes	Detected in single	Detected in some
Gehirn (2)	16.465	2.587	33	685
Speiseröhre (3)	14.129	429	0	112
Herz (5)	14.409	387	3	123
Darm (6)	15.609	764	14	337
Niere (7)	14.823	413	8	182
Leber (8)	14.110	936	39	306
Lunge (9)	15.021	239	1	79
Magen (15)	14.707	159	1	91

Ein Vergleich der Gendaten aller relevanten Gewebe zeigte, dass keines der Gewebe eine vollständige Überlappung der elevated Genes aufweist. Damit ist es möglich eindeutige Kombinationen jeden Gewebes unter den elevated Genes zu finden. Für eine zuverlässige Lokalisierung sollte die Anzahl der Gene so hoch wie nötig, aber so niedrig wie möglich sein, um immer noch verlässliche Ergebnisse zu erhalten und um Detektionsraten in angemessenen Zeitrahmen zu erzielen. Zunächst wurde der Algorithmus mit fünf Genen für jeden Fingerprint getestet und dann die Anzahl der Gene schrittweise reduziert.

Das Schlüsselement für die Auswahl von Genen für die Fingerprints ist der Expressionsgrad, der im NX-Wert dargestellt wird. Gene mit einem NX-Wert von eins und höher gelten als nachweisbar. Je höher der NX-Wert, desto höher ist der mRNA-Spiegel eines Gens im jeweiligen Gewebe. Der *Tissue Specificity Score* (TSS) vergleicht das Gewebe mit dem höchsten mRNA-Spiegel eines Gens mit dem Gewebe mit dem zweithöchsten mRNA-Spiegel. Daher gibt der TSS eine Vorstellung davon, wie exklusiv hoch der mRNA-Spiegel ist. Für Gene, die nicht nur detected in single, sondern detected in some sind, liefert dieser Wert Informationen für die Gruppe der Gewebe. Da die Erkennung einzelner Gewebe anstreben, werden die verbleibenden geeigneten Gene für die Fingerprints nach ihren NX-Werten sortiert. Eine Sortierung nach TSS würde sonst die Gefahr mit sich bringen, dass mehrere Gewebe verwechselt werden können. Dadurch sind einige Gene, die in einem einzelnen Gewebe nachgewiesen wurden, aber einen niedrigen NX-Wert haben, nicht für den Fingerprint geeignet. Diese Kriterien erhöhen die Wahrscheinlichkeit einer schnellen Erkennung und verringern die Wahrscheinlichkeit von falsch positiven Ergebnissen, wenn Gene in mehr als einem Gewebe vorhanden sind. Die Gene mit den höchsten Werten werden anschließend für die Fingerprints ausgewählt. Ein Matlab-Code wurde implementiert, um die Gendaten-Dateien zu lesen und die am besten geeigneten Fingerprints für verschiedene Szenarien zu finden. Tabelle 6.2 zeigt die Genkombination für den 5-Fingerprint des Herzens mit den entsprechenden Verteilungen, NX-Werten und TSS.

TABELLE 6.2 – Fingerprint des Herzens mit fünf Genen.

Gen	Gewebeverteilung	NX	TSS
NPPA	detected in some	1267.7	418
MYL4	detected in some	712.3	68
TNNT2	detected in some	679.2	241
MYL2	detected in some	656.7	11
MYH7	detected in some	644.7	6

6.3.2 BEWERTUNG VERSCHIEDENER FINGERPRINT-GRÖSSEN

Um eindeutige Fingerprints zu garantieren, müssen die durch den Algorithmus ausgewählten Fingerprint-Gene verglichen werden. Bei Verwendung von fünf Genen gibt es eine maximale Überlappung von einem Gen zwischen zwei Fingerprints, was allgemein einzigartige Genkombinationen sicherstellt. Eine Überschneidung von null Genen für die ausgewählten Fingerprints bleibt dennoch erstrebenswert. Im Anschluss erfolgt die Analyse, wie klein ein Fingerprint werden kann. Der Fingerprint sollte eindeutig sein, aber so klein wie möglich, da die kombinierte Erkennungswahrscheinlichkeit mit jedem Teilnehmer abnimmt. Um dies zu verdeutlichen und ein Optimum zu finden, werden vier verschiedene Metriken betrachtet: *Dominanz* (dominance), *Risiko* (risk), *Erkennungspotenzial* (detection potential) und *Zuversicht* (confidence). Im Folgenden werden hierfür einige essenzielle Definitionen vorgenommen.

Definition 1. Ein *Fingerprint* (F) ist eine Menge von n Genen, die als eindeutiger Identifikator eines Gewebes dienen, wenn sie von einem Nanogerät erkannt werden. $F(i)$ ist das i -te Gen, das den Fingerprint bildet.

Als Metrik zur Auswahl der am besten geeigneten Gene für den Fingerprint wird der NX-Wert in Betracht gezogen. Je höher der NX-Wert, desto höher ist der mRNA-Spiegel eines Gens im jeweiligen Gewebe. Dies bedeutet auch, dass bei höherem NX-Wert das Gen wahrscheinlicher von dem Nanogerät erkannt wird. Der NX-Wert wird daher verwendet, um nach dominanten Fingerprint-Kombinationen zu suchen.

Definition 2. $NX_{F(i)}$ ist der NX-Wert von $F(i)$.

Der durchschnittliche NX-Wert eines Gewebes gibt Informationen darüber, wie wahrscheinlich es ist, ein Gen dieses Gewebes im Allgemeinen zu erkennen.

Definition 3. NX_T ist die Summe aller Gene, die in *Gewebe* (T) vorhanden sind. \overline{NX}_T ist der durchschnittliche NX-Wert von *Gewebe* (T). Alle nachweisbaren Gene werden berücksichtigt.

Für den Fingerprint wird eine Dominanz über eins angestrebt, damit er eine überdurchschnittliche Präsenz in diesem Gewebe hat. Die NX-Werte der Teilnehmer werden multipliziert. Dadurch nimmt der Gesamtwert der Dominanz ab, wenn ein Gen des

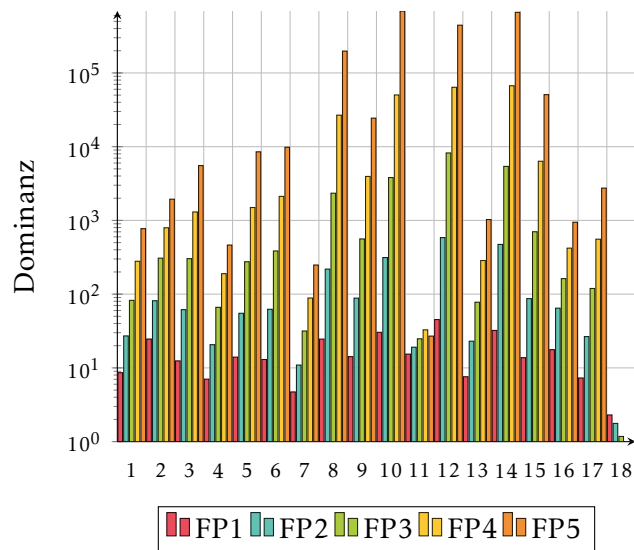


ABBILDUNG 6.9 – Dominanz pro Gewebe auf logarithmischer Skala für Fingerprints mit einem Gen bis zu fünf Genen. [16]

Fingerprints seltener in einem Gewebe vorkommt als der Durchschnitt. Um Vergleichbarkeit für verschiedene Stichprobengrößen zu erreichen, wird das Ergebnis durch die Anzahl der Fingerprint-Teilnehmer geteilt.

$$\text{Dominance}_F = \frac{\prod_{i=1}^n \frac{NX_{F(i)}}{NX_{TF}}}{n} \quad (6.1)$$

Abbildung 6.9 zeigt die Dominanz pro Gewebe auf logarithmischer Skala und für verschiedene Fingerprint-Größen. Für die meisten Gewebe nimmt die Dominanz mit mehr verwendeten Genen zu, was bedeutet, dass alle enthaltenen Gene einen NX-Wert über dem Durchschnitt des Gewebes haben. Für Gewebe elf, die Nebenschilddrüse, bleibt die Dominanz nahezu gleich. Gewebe 18, die Harnblase, verliert an Dominanz mit größeren Fingerprints. Die 4- und 5-Fingerprints haben Dominanzwerte kleiner als eins, was bedeutet, dass die Fingerprint-Kombination im Gewebe nicht dominanter als der Durchschnitt ist. Es ist unwahrscheinlicher den Fingerprint in diesem Gewebe zu finden, als manch andere Kombination von vier oder fünf Genen dieses Gewebes. Das ist ein Grund, die Fingerprint-Größe zu reduzieren.

Der zweite Grund wird beim Betrachten des Erkennungspotenzials klar. Da die Fingerprints gleichzeitig erkannt werden müssen, muss nicht nur ihr Vorkommen im Verhältnis zum Durchschnitt, sondern auch ihr Vorkommen im Verhältnis zum Gesamtvolumen berücksichtigt werden. Dies spiegelt sich im Erkennungspotenzial wider.

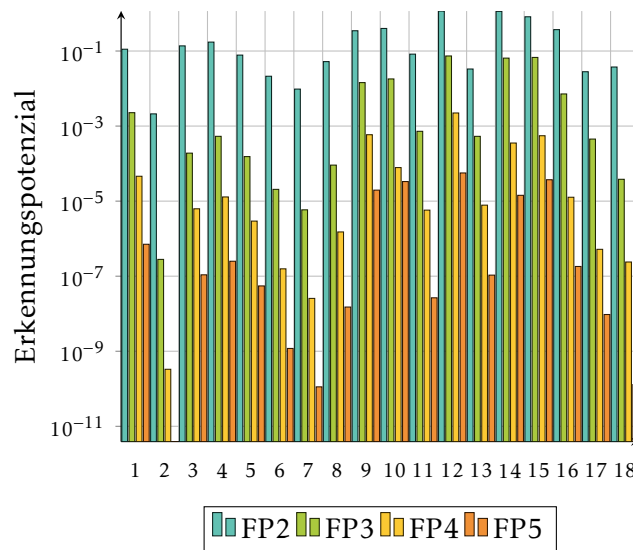


ABBILDUNG 6.10 – Erkennungspotenzial pro Gewebe auf logarithmischer Skala für Fingerprints mit einem Gen bis zu fünf Genen. [16]

$$\text{Potential}_F = \prod_{i=1}^n \frac{NX_{F(i)}}{NX_{T_F}} \quad (6.2)$$

Abbildung 6.10 zeigt das Erkennungspotenzial pro Gewebe auf logarithmischer Skala und für verschiedene Fingerprint-Größen. Es ist ersichtlich, dass die Wahrscheinlichkeit, größere Fingerprints zu finden, erheblich geringer ist. Mit jedem zusätzlichen Gen nimmt die Wahrscheinlichkeit im Durchschnitt um zwei Dezimalstellen ab.

Während die Dominanz die Empfindlichkeit eines Fingerprints anzeigt und das Potenzial die Erkennungswahrscheinlichkeiten veranschaulicht, muss garantiert werden, dass kein Risiko eines falsch positiven Ergebnisses besteht. Es wird ein Risiko von null angestrebt, was bedeutet, dass eine Kombination des verwendeten Fingerprints in keinem anderen Gewebe gefunden werden kann. Theoretisch würde laut Tabelle 6.1 in einigen Geweben, die Gene detected in single haben, ein einzelnes dieser Gene im Fingerprint ausreichen, um das Risiko auf null zu senken. Jedoch sind Gene mit niedrigen NX-Werten immer noch weniger geeignet als die Kombination von zwei (oder mehr) nicht detected single, aber in ihrer Kombination eindeutigen Genen. Im Fingerprint-Auswahlalgorithmus wie in Abschnitt 6.3.1 beschrieben, finden sich als Ergebnis für kleinere Fingerprint-Größen uneindeutige Fingerprints. Für die 1-Fingerprints gibt es sechs Gewebe mit einem Risiko einer falschen Identifikation. Für die 2- und 3-Fingerprints gibt es immer noch zwei Fingerprints, die vollständig in einem anderen Gewebe gefunden werden. Da das Ziel ist die für den Fingerprint verwendeten Gene zu reduzieren, um die Erkennungswahrscheinlichkeiten zu erhöhen, muss das Risiko in den kleineren Fingerprints auf null reduziert werden.

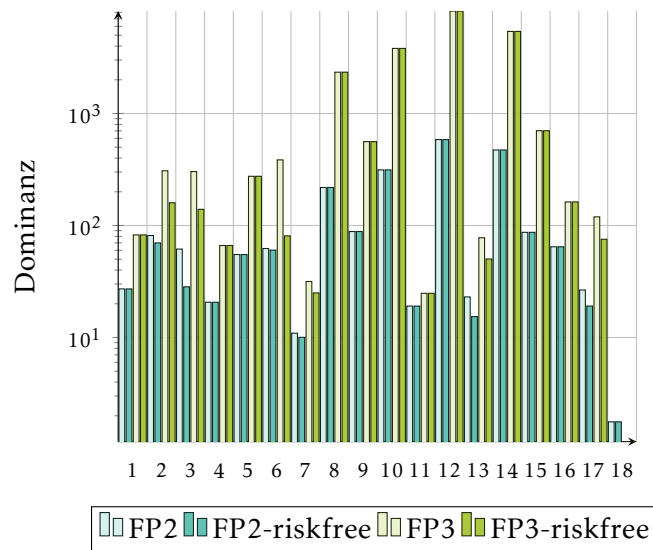


ABBILDUNG 6.11 – Dominanz von 2- und 3-Fingerprints vor und nach der Risikoreduktion. [16]

Der Fingerprint-Auswahlalgorithmus wird so angepasst, dass bei einem Risiko größer als null das Gen des Fingerprints durch das nächste Gen in der Reihe ersetzt wird und das Risiko neu bewertet wird, bis es in jedem Gewebe null ist. Um das Maß an Einzigartigkeit zu erhöhen, werden auch die Gene von Fingerprints mit teilweiser Überlappung ersetzt. Je kleiner die Anzahl der für einen Fingerprint verwendeten Gene ist, desto entscheidender wird die Funktion zur Risikoreduktion.

Abbildung 6.11 zeigt den Vergleich der Dominanz von Fingerprints mit zwei und drei Genen vor und nach der Risikoreduktion. Es ist feststellbar, dass die Risikoreduktion keinen signifikanten Einfluss auf die Dominanz hat. Daher erscheint die Algorithmusanpassung als eine angemessene Möglichkeit, die Spezifität zu verbessern, ohne die Sensitivität zu beeinträchtigen.

Um eine abschließende Entscheidung über die optimale Fingerprint-Größe zu treffen, wird sowohl die Dominanz als auch das Erkennungspotenzial der risikoreduzierten Fingerprints zusammen betrachtet und als $Confidence_F$ bezeichnet.

$$Confidence_F = Dominanz_F \cdot Potential_F \quad (6.3)$$

Abbildung 6.12 zeigt, dass die Fingerprint-Größe von zwei für alle Gewebe am besten geeignet ist, da hier jedes Gewebe den maximalen Wert an Zuversicht erreicht. Fingerprints der Größe eins werden nicht berücksichtigt, da sie für viele Gewebe keine Reduzierung des Risikos auf null zulassen. 2-Fingerprints können das Gewebe klar identifizieren, haben eine relativ hohe Erkennungswahrscheinlichkeit und sind daher allen anderen Kombinationen vorzuziehen.

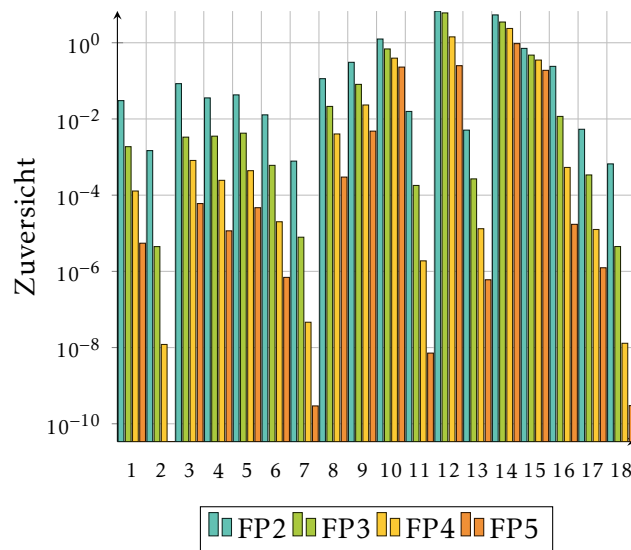


ABBILDUNG 6.12 – Zuversicht, den Fingerprint in angemessener Zeit und ohne Risiko von falsch positiven Ergebnissen zu finden. [16]

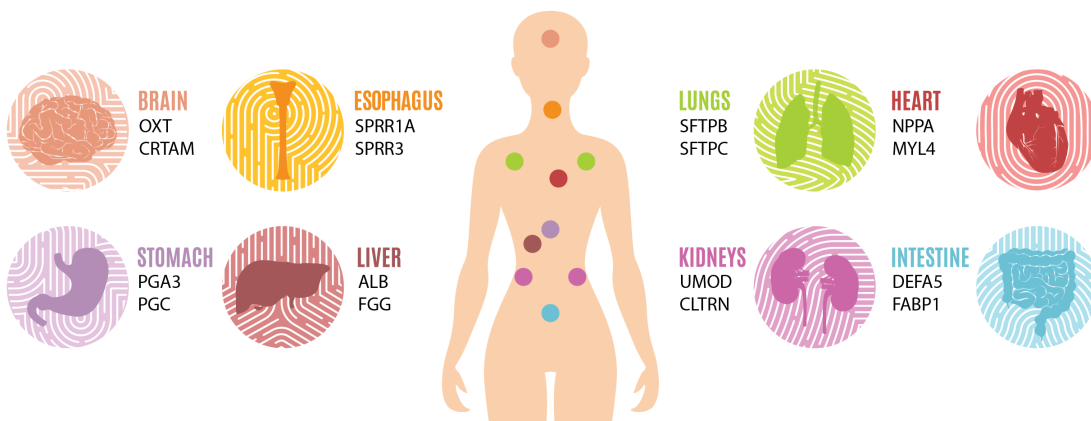


ABBILDUNG 6.13 – Proteom-Fingerprint acht großer Organe. Ergebnis des risikoreduzierten Fingerprint Auswahlalgorithmus. Die Abkürzungen stehen für die Gene wie sie im HPA hinterlegt sind. [16]

Abbildung 6.13 zeigt beispielhaft die Ergebnisse des risikoreduzierten Fingerprint Auswahlalgorithmus für acht große Organe. Die Abkürzungen stehen für die Gene wie sie im HPA hinterlegt sind.

6.4 ERKENNUNG VON FINGERPRINTS

Ein Konzept wird benötigt, um die beiden Gene der identifizierten Fingerprints zuverlässig und gleichzeitig zu erkennen. Ein vielversprechender Ansatz zur Lösung

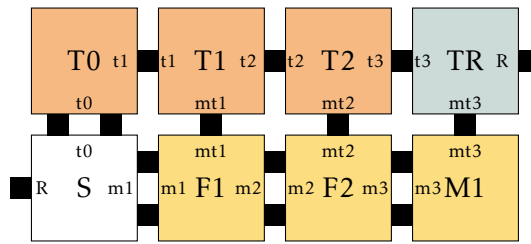


ABBILDUNG 6.14 – Ein vollständig zusammengebautes Nachrichtenmolekül, das einen Fingerprint repräsentiert. Das blaue Rand- und das weiße Seed-Tile stellen die Liganden dar, gelbe Tiles repräsentieren die erkannten Fingerprint-Genprodukte und Marker. [4]

dieses Problems sind DNA-basierte Nanonetze und DNA-Tile-Nanoroboter, die ausführlich in Abschnitt 2.3 erläutert wurden.

6.4.1 EINSATZ VON DNA-BASIERTEN NANONETZWERKEN

DNA-Tile-Nanoroboter sind in der Lage, eine Vielzahl vorbestimmter DNA- oder RNA-Sequenzen zu erkennen. Ebenfalls ist es potenziell möglich Proteine durch sie detektieren zu lassen. Die erkannten Sequenzen können dann eine Ausschüttung von Tiles bewirken, die als Eingaben verwendet werden, um beispielsweise die Berechnung einer logischen UND-Operation durchzuführen (siehe Abschnitt 2.3.4). Dabei kann das DNA-basierte Nanonetzwerk sicherstellen, dass eine Anzahl zuvor festgelegter gleicher oder verschiedener RNA-Sequenzen vorhanden sein muss, damit eine Berechnung als „wahr“ ausgewertet wird. Es ist möglich, anstelle dessen eine Schwellenwertoperation durchzuführen, wie in [3] dargestellt.

Abbildung 6.14 zeigt ein beispielhaftes Assembly von DNA-Tiles, die ein *Nachrichtenmolekül* bilden. Das Nachrichtenmolekül hat die zuvor genannte logische AND-Operation auf zwei RNA-Molekülen F1 und F2 durchgeführt, die den Fingerprint eines Gewebes bilden. Das Molekül M1 repräsentiert einen zusätzlichen Marker, z. B. für eine Krankheit, die in dem Bereich, der durch den Fingerprint $F1 + F2$ identifiziert wird, erkannt werden soll. Die Bildung des Nachrichtenmoleküls erfolgt nur vollständig, wenn alle drei Tiles $F1$, $F2$ und $M1$ vorhanden sind. Jedes dieser Tiles gibt das Vorhandensein einer spezifischen RNA-Sequenz oder eines Krankheitsmarkers an und kann bedingt von zum Beispiel DNA-Tile-Nanorobotern (siehe Abschnitt 2.3.3) freigesetzt werden.

Der Ablauf von Erkennung der Marker über Ausschüttung der Tiles, Bildung des Nachrichtenmoleküls und eine darauf folgende Reaktion sind in Abbildung 6.15 dargestellt. Im ersten Schritt findet die Bindung der Fingerprint Genprodukte und Krankheitsmarker an zum Beispiel DNA-Tile-Nanoroboter statt, die sich daraufhin öffnen (vergleiche Abbildung 2.10). Durch die Öffnung werden konditionale Tiles freigesetzt und bilden wie beschrieben in Anwesenheit der weiteren Bausteine ein Nachrichtenmolekül.

Sobald das Nachrichtenmolekül vollständig selbst zusammengebaut ist, wurde das gesuchte Gewebe eindeutig identifiziert. Dieses Nachrichtenmolekül kann im dritten

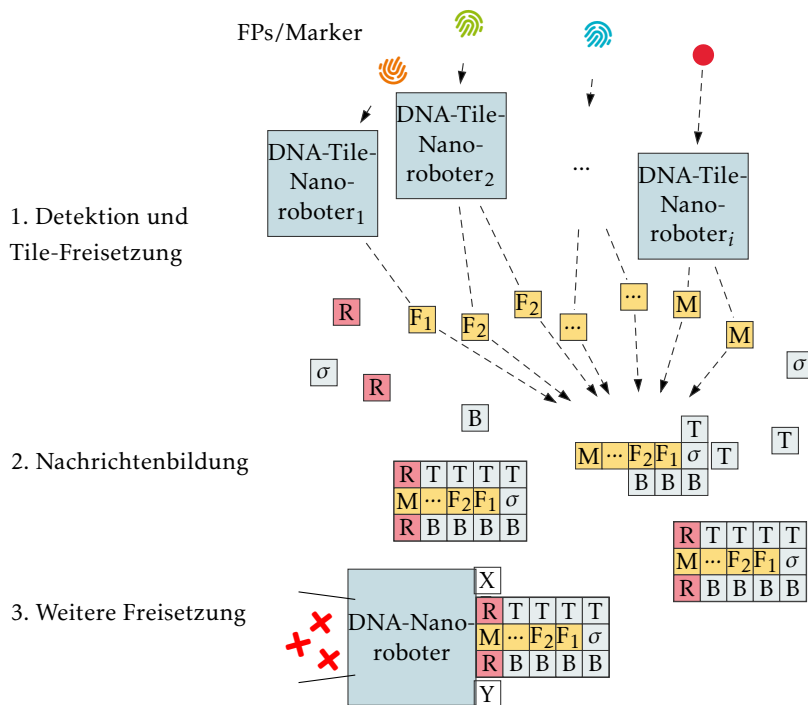


ABBILDUNG 6.15 – Proteom-Fingerprinting und gleichzeitige Erkennung eines Krankheitsmarkers mithilfe von DNA-Nanonetzwerken. Abbildung abgewandelt aus [9].

Schritt von anderen Nanogeräten über DNA- oder RNA-Bindungen erkannt werden. Im Anwendungsfall der Targeted Drug Delivery könnte dieses Molekül als Schlüssel dienen, um eine mit Medikamenten beladene DNA-Box zu öffnen, die ihre Nutzlast nur im Zielgewebe freisetzt. Eine andere Anwendung ist, dass das Nachrichtenmolekül an Nanogeräte bindet, die die erfolgreiche Erkennung eines Krankheitsmarkers und den im Nachrichtenmolekül kodierte Ort nach außen weiter kommunizieren.

Basierend auf diesem Konzept des Nachrichtenmoleküls wurde der Self-Assembly-Prozess mithilfe des *Kinetic Two-Handed Tile Assembly Model Moduls* (ktHAM-Modul) des *Netzwerk Tile-Assembly Simulators* (NetTAS-Simulator) simuliert¹, um die Assembly-Dauer zu bestimmen [21, 28]. Der ktHAM nimmt mehrere Tiletypen sowie deren Anzahl als Eingabe entgegen und simuliert die Interaktion zwischen allen Molekülen und Zwischen-Assembly-Produkten gleichzeitig, um alle Fehlerquellen zu berücksichtigen.

6.4.2 BERECHNUNG DER FINGERPRINT-GENPRODUKTE

Da die Anzahl aller beteiligten Komponenten für die Simulation im NetTas-Simulator bekannt sein muss, wurde die Menge an Fingerprint-Genprodukten in den jeweiligen

¹ <https://nettas.itm.uni-luebeck.de/home>

Zellen des Zielgewebes geschätzt. Die einzigen möglichen Hinweise, die dafür vorliegen, sind die NX-Werte aus der vorherigen Analyse. Der NX-Wert gibt Auskunft über die Menge des genetischen Materials, das in der Zelle vorhanden ist. Da der NX des Fingerprint-Gens (NX_F) und die Summe aller messbaren Gene in der Gewebezelle (NX_T) bekannt ist, können diese Werte verwendet werden. Die Literatur besagt, dass die Gesamtmenge an mRNA in einer Zelle ungefähr 0,1 pg beträgt [87]. Unter Verwendung dieses Wertes kann die mRNA-Masse des Fingerprints proportional in Gleichung (6.4) abgeschätzt werden. Da der NX nicht genau der Menge entspricht, sondern normiert ist, kann nur eine Schätzung in Relation zueinander stattfinden. Für den Zweck einer allgemeinen, groben Klassifizierung von Erkennungszeiten sollte diese Schätzung dennoch ausreichen.

1. Anteil der mRNA-Masse in den Fingerprints

$$\begin{aligned} m_{\text{mRNA}_F} &= \frac{NX_F}{NX_T} \times m_{\text{mRNA}_{\text{total}}} \\ &= \frac{NX_F}{NX_T} \times 0,1 \times 10^{-12} \text{ g} \end{aligned} \quad (6.4)$$

Anschließend muss die molekulare Masse der mRNA des Fingerprints bestimmt werden. Dies kann durch Untersuchung der exakten Basensequenz des jeweiligen Gens geschehen [181]. Um die Berechnung jeder einzelnen Base zu vermeiden, kann das maximale Gewicht der mRNA abgeschätzt werden, indem die Anzahl der Nukleotide (NT) in der Sequenz mit dem Gewicht der schwersten Base multipliziert wird, die Guanin mit 329,2 Dalton ist (Gleichung (6.5)) [103].

2. Molekulare Masse der mRNA in den Fingerprints

$$\begin{aligned} M_{mRNA_F} &= NT_F \times M_{\text{Guanin}} \\ &= NT_F \times 329,2 \times 10^{-3} \text{ g/mol} \end{aligned} \quad (6.5)$$

Um die Stoffmenge in der Zelle zu bestimmen, muss die Masse der Fingerprint-mRNA (m_{mRNA_F}) durch ihre molare Masse (M_{mRNA_F}) dividiert werden (Gleichung (6.6)).

3. Stoffmenge

$$n_F = \frac{m_{mRNA_F}}{M_{mRNA_F}} \approx 10^{-21} \text{ mol} \quad (6.6)$$

Im letzten Schritt wird die Anzahl der so abgeschätzten Teilchen in der Zelle berechnet, indem die Stoffmenge in Mol mit der Avogadro-Konstanten multipliziert wird (Gleichung (6.7)). Für alle 36 betrachteten Gene ergibt dies einen Bereich von 201 Teilchen (CASR) bis 25173 Teilchen (SMR3B). Der Mittelwert der Fingerprint-Teilchen beträgt 7460. Die verwendeten Werte und Ergebnisse der Berechnungen sind in Tabelle 6.3 zusammengefasst.

4. Anzahl der Teilchen

$$\begin{aligned}
 N_F &= n_F \times N_A \\
 &= n_F \times 6,022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1} \\
 &\approx 201 - 25173 \text{ Teilchen pro Zelle}
 \end{aligned}
 \tag{6.7}$$

Die Anzahl der geschätzten Teilchen entspricht nicht zwangsläufig der Anzahl der Fingerprint-Tiles die nach Detektion ausgeschüttet werden. Interessant ist dennoch hierbei die Relation unter den Fingerprint-Genen zueinander. Fingerprints mit hoher Teilchenanzahl führen zu einer häufigeren Erkennung und vermehrten Tile-Ausschüttung, sofern nicht anders regulierend eingegriffen wird. Von Interesse ist folglich in den NetTAS-Simulationen weniger die absolute Simulationsdauer, sondern die relative. Sie dient dazu, eine erste Orientierung zu geben, mit was für Zeiträumen für die Nachrichtenbildung zu rechnen ist und welche Fingerprints aufgrund ihres erhöhten Vorkommens etwas schneller detektiert werden können, als andere.

6.4.3 SIMULATION DER NACHRICHTENMOLEKÜLE IM NETTAS-SIMULATOR

Für die Simulation im ktHAM-Modul des NetTAS-Simulators wird die berechnete Anzahl von Teilchen verwendet. Diese wird als Vereinfachung direkt korreliert mit der Menge an ausgeschütteten Tiles der entsprechenden Fingerprints F1 und F2 des Zielgewebes. Für alle anderen Tiles wird als Näherung die durchschnittliche Konzentration aller Fingerprint-Teilchen angenommen. Dies entspricht 7460 verfügbaren Tiles je Tiletyp.

Tabelle 6.3 zeigt die relevanten Parameter für die Berechnungen und die Ergebnisse der Simulation. Die Anzahl der verfügbaren RNA-Sequenzen variiert je nach Gewebe um den Faktor 100. Wenn wenige Fingerprint-Tiles vorhanden sind, steigt die Assembly-Dauer signifikant an.

Abbildung 6.16 zeigt die resultierenden Assembly-Zeiten in Sekunden mit Balkendiagrammen. Obwohl der Unterschied zwischen dem schnellsten und dem langsamsten Nachrichtenmolekül mehr als 20 Sekunden beträgt, liegt die Dauer des Gesamtprozesses für alle Fingerprints in einem angemessenen Zeitrahmen von maximal 34 Sekunden.

Es wurde bereits eine Reihe von Wetlab-Experimenten mit Tiles durchgeführt, dennoch ist teilweise unklar, wie gut sich die Simulationsergebnisse in echte Experimente übertragen lassen. Die ktHAM-Simulation bietet das fortgeschrittenste Tile-Assembly-Simulationsmodell, das derzeit verfügbar ist. Dennoch könnten große Unterschiede zwischen Simulation und realen Experimenten bestehen. Als Beispiel wird angenommen, dass die Umgebungstemperatur konstant ist, während echte Experimente oft wechselnde Perioden von relativer Hitze und Kälte verwenden, um ein erfolgreiches Assembly zu gewährleisten [120]. Trotzdem sollten die Ergebnisse einen realistischen Einblick vermitteln, was zu erwarten ist, wie ein Vergleich zwischen [145] und [28] zeigt.

TABELLE 6.3 – Die Fingerprints, ihre Gene, die NX -Werte des Fingerprints, die Summe aller messbaren Gene in der Gewebezelle, die Länge der Nukleotidsequenz, die molekulare Masse des Fingerprint-Gens, die resultierende Anzahl von Tiles, die Assembly-Dauer und die Simulationsschritte, als Ergebnisse der NetTAS-Simulation.

Finger-print	Gen	NX_F	NX_T	NT	M_{mRNA_F}	#	Dauer (s)	Dauer (Schritte)
FP1	CYP17A1	425,4	11261,0	1750	577500	3939	20.3	4004
	STAR	311,3		2565	846450	1967		
FP2	TTR	1008	105797,0	616	203280	2823	26.61	5000
	OXT	232		513	169290	780		
FP3	SPRR1A	495	26881,8	648	213840	5186	16.47	3564
	SPRR3	855,8		984	324720	5904		
FP4	TFF2	361,8	8278,8	603	198990	13226	26.1	5800
	MUC5B	301,7		17911	5910630	371		
FP5	NPPA	1267,7	35052,3	855	282150	7719	19.4	5150
	MYL4	712,3		197	65010	18824		
FP6	ALDOB	804,1	47278,9	2420	798600	1283	11.75	2393
	DEFA5	574		454	149820	4880		
FP7	UMOD	237	22581,4	2315	763950	827	26.9	4908
	ALDOB	253,1		2420	798600	845		
FP8	ALB	3075,8	117140,5	2285	754050	2097	21.71	4180
	FGG	2225,7		1565	516450	2216		
FP9	SFTPB	757,8	12757,5	2129	702570	5092	15.99	3746
	SFTPC	664,5		857	282810	11091		
FP10	PRSS2	6267,9	87061,3	809	266970	16240	19.08	5398
	CLPS	4260,9		538	177540	16601		
FP11	PTH	963,9	14032,5	791	261030	15847	33.62	7666
	CASR	155,3		10062	3320460	201		
FP12	PRL	1739,5	13577,2	1013	334290	23080	13.43	4236
	GH1	994,5		823	271590	16242		
FP13	TYRP1	227	16970,1	2896	955680	843	19.15	3859
	TTR	332,4		616	203280	5803		
FP14	SMR3B	6520	64570,9	732	241560	25173	21.67	7219
	STATH	5940,6		679	224070	24726		
FP15	PGA3	1048,8	12123,7	1613	532290	9787	17.18	4224
	PGC	963,7		1371	452430	10580		
FP16	TG	994,3	11199,5	8455	2790150	1916	23.64	4463
	TPO	411,3		4090	1349700	1639		
FP17	TNNI2	527	31860,4	751	247830	4019	20.29	4017
	ACTA1	523		1491	492030	2009		
FP18	DHRS2	120,7	5195,8	1676	553080	2529	17.74	3461
	UPK1A	80,6		1265	417450	2238		

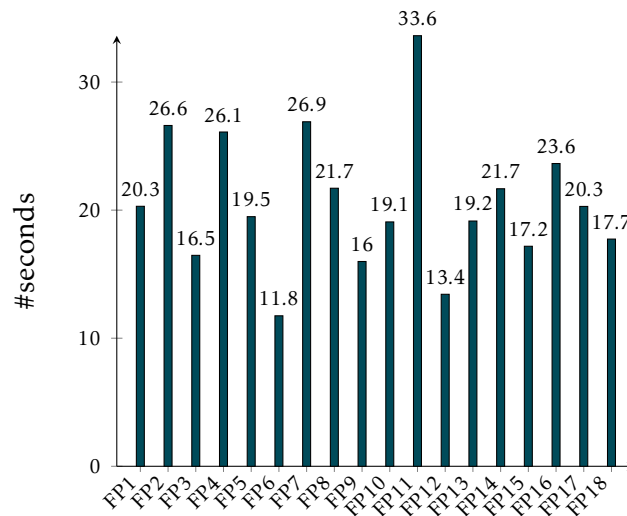


ABBILDUNG 6.16 – Die unterschiedlichen Assembly-Dauern für jedes Fingerprint-Nachrichtenmolekül in Sekunden. Das schnellste Molekül wurde in etwa elf Sekunden fertiggestellt, während solche mit weniger verfügbaren Tiles manchmal bis zu 33 Sekunden benötigen. [4]

6.5 SIMULATION DER LOKALISIERUNG

Dank der Tile-Assembly-Simulation ist bekannt, wie lange es dauert, ein Nachrichtenmolekül zu bauen, das einen gewünschten Marker an der vom Fingerprint bestimmten Stelle findet. An dieser Stelle könnte beispielsweise ein Entzündungsmarker wie Interleukin-6 vorhanden sein, der ausschließlich im entzündeten Gewebe aktiv ist. Die Simulationen dienen dazu, den Zeitraum von der Injektion der Nanogeräte bis zur gleichzeitigen Erkennung eines Fingerprints und eines Krankheitsmarkers zu bestimmen. Anschließend wird die Kommunikation dieser Erkennung nach außen evaluiert. Dabei werden drei Schritte durchgeführt (siehe Abbildung 6.15):

1. *Nanolokatoren* sind Nanogeräte bzw. DNA-Tile-Nanoroboter, die Zielgewebe oder Krankheitsmarker erkennen können. Sie erreichen den Zielort und setzen die spezifischen Tiles mit denen sie beladen sind frei.
2. Das Nachrichtenmolekül bildet sich am Zielort in Anwesenheit beider Fingerprint- und Markertiles. Der Zeitraum für die Dauer der Nachrichtenbildung wurde bereits simuliert (Werte siehe Tabelle 6.3).
3. Weitere spezialisierte Nanogeräte z.B. DNA-Nanoroboter, sogenannte *Nanokollektoren* sammeln die Nachrichtenmoleküle ein und kommunizieren die Erkennung eines Ereignisses nach außen.

Die Simulation dieser Schritte in MEHLISSA liefert für jedes Organ und jeden Fingerprint eine Einschätzung darüber, wie lange es von der Injektion der Nanogeräte bis zum

Lesen eines Detektionssignals am Handgelenk dauert. Das Auslesen des Signals könnte durch Biosensoren oder neuartige Smartwatches geschehen (siehe Abschnitt 3.2.1).

6.5.1 UMSETZUNG IN MEHLISSA

Im Folgenden werden die Anpassungen in MEHLISSA für die Simulation der Fingerprint-Erkennung mit dem beschriebenen Ablauf eingeführt. In MEHLISSA werden Nanogeräte passiv im Blutstrom vorangetrieben und passieren dabei zehn große Organe und alle Extremitäten. Dies ist von grundlegender Bedeutung für die Überprüfung der Anwendbarkeit des Fingerprint-Lokalisierungsprinzips mithilfe von Nanogeräten. Im ersten Schritt wurde bestimmt, welche der Fingerprint-Gewebe, die in den vorherigen Abschnitten analysiert wurden, im Körpermodell ohne Anpassungen direkt repräsentiert sind.

TABELLE 6.4 – Die Zuordnung von Fingerprints und ihren Geweben zu den Organen in MEHLISSA.

Fingerprint	FP-Gewebe	Organ Index	Organname
FP3	Speiseröhre	24	Brust & Rücken
FP5	Herz	58 & 2	Herz
FP6	Darm	39	Darm
FP7	Niere	40	Niere
FP8	Leber	36	Leber
FP9	Lunge	61	Lunge
FP12	Hypophyse	9	Kopf
FP15	Magen	30	Magen
FP18	Harnblase	51 & 47	Becken/Genitalien

Die Erkennung dieser neun Gewebe kann daher mithilfe der bereits bekannten Fingerprints simuliert werden. In den aktuellen Nanogeräten (Klasse `Nanobots`) in MEHLISSA noch Funktionen, die für das Fingerprint-Erkennungsmodell erforderlich sind. Daher werden die `Nanobots` um zwei Klassen erweitert: `Nanolokatoren` (Klasse `Nanolocator`) und `Nanokollektoren` (Klasse `Nanocollector`).

6.5.1.1 NANOLOKATOREN UND NANOKOLLEKTOREN

Nachfolgend werden die beiden neuen Klassen in MEHLISSA und ihre Implementierung durch Attribute und Methoden in Klammern hinter der Beschreibung der Funktionalität erläutert. Vollständige Klassendiagramme sind im Anhang zu finden. Eine Übersicht aller Klassen in MEHLISSA ist in Abbildung 4.13 gezeigt. `Nanolocator` und `Nanocollector` sind spezialisierte Nanogeräte und erben deshalb von der Klasse `Nanobots`.

Die `Nanolokatoren` sind bei der Injektion mit `Tiles` beladen, die spezifisch für ein bestimmtes Zielorgan (`targetOrgan`) sind und daher die Fingerprint-Spezifität (`hasFingerprint`) besitzen. Diese `Tiles` sind darauf ausgelegt, sich nach der Freisetzung im

Zielgewebe, in Anwesenheit sowohl der Fingerprint-Gene als auch des Marker-Moleküls, selbstständig zu einem Nachrichtenmolekül zusammenzubauen. Die für dieses Assembly erforderliche Zeit (`fingerprintFormationTime`) wurde in Abschnitt 6.4.3 bestimmt. Die Freisetzung der Tiles im Zielgewebe (`releaseFingerprintTiles()`) erfolgt ausgelöst durch das Vorhandensein der beiden Fingerprint-Gene. Der Nanolokator könnte wie bereits erwähnt ein DNA-Tile-Nanoroboter sein, der lose versiegelt ist und durch die Fingerprint-Gene geöffnet werden kann. Dann werden die Tiles freigesetzt, und wenn das Marker-Molekül ebenfalls vorhanden ist, bildet sich die Nachricht im vorher simulierten Zeitraum.

Sobald die Nachricht gebildet ist, hält das Gewebe (`Bloodvessel`) die Nachrichten (es können viele sein) (`hasActiveFingerprintMessage`), die dann von einem Nanokollektor gesammelt werden können. Der Nanokollektor ist ebenfalls auf ein spezifisches Organ ausgelegt (`targetOrgan`), was es ihm ermöglicht, Nachrichten nur aus diesem Gewebe zu sammeln (`collectMessage()`). Darüber hinaus bewegt er sich mit halber Geschwindigkeit (`delay`) durch den Blutkreislauf, weil Nanokollektoren im Gegensatz zu Nanolokatoren wahrscheinlich größer und komplexer sind. Die erhöhte Größe und Komplexität sind voraussichtlich notwendig, damit sie erfolgreiche Detektionen (`tissueDetected`) extern kommunizieren können.

Schließlich, wenn der Nanokollektor das Fingerprint-Nachrichtenmolekül gesammelt hat und das Handgelenk passiert, wird das erkannte Ereignis nach außen kommuniziert. In dem vorgestellten Entzündungsszenario wäre dann bekannt, in welchem Gewebe die Entzündung aktiv ist. Aber auch für viele andere Anwendungsfälle wie in Abschnitt 3.4 besprochen, wäre die Lokalisierung von großem Vorteil.

6.5.1.2 IMPLEMENTIERUNG DER FINGERPRINT-FUNKTIONALITÄT

Neben der Einführung der Klassen `Nanolocator` und `Nanocollector` müssen noch weitere Anpassungen in MEHLISSA vorgenommen werden. In der Klasse `Bloodcircuit` werden nicht nur die Gefäßmodelle und Übergangswahrscheinlichkeiten eingelesen, sondern auch noch die Fingerprint-Nachrichtenmolekülbildungszeiten. Die Methoden `SetTransitionProbabilities` und `SetFingerprintTimes` lesen Wahrscheinlichkeiten für Übergänge zwischen Blutgefäßen und Bildungszeiten von Fingerprints für bekannte Organe aus entsprechenden CSV-Dateien ein, falls diese vorhanden sind.

Die Klasse `Bloodvessel` verwaltet außerdem, wie im vorherigen Abschnitt angedeutet, die Fingerprint-Funktionalität und kann die Bildung von Fingerprints überwachen und steuern. Sie verfolgt die Zeit (`fingerprintFormationTime`), die benötigt wird, um Nachrichtenmoleküle nach der Freisetzung durch `Nanolocator` zu bilden, und kann feststellen, ob Fingerprints aktiv sind (`hasActiveFingerprintMessage`).

Außerdem verwaltet `Bloodvessel` eine Timerfunktionalität für Fingerprints. Bei Freisetzung der Tiles wird ein für das Gewebe spezifischer Timer mit der `fingerprintFormationTime` gestartet. Die Methode `TimerCallback` wird aufgerufen, wenn der Timer abläuft und die Bildung eines Fingerprints abgeschlossen ist.

In der Simulation setzen Nanolokatoren ihre geladenen Tiles einmalig frei, wenn sie ihr Zielgewebe passieren. Nach Ablauf der Nachrichtenbildungszeit liegt das Nachrichtenmolekül im Gewebe vor und wird von Nanokollektoren eingesammelt, wenn diese wiederum ihr Zielgewebe durchqueren. Haben sie ein Nachrichtenmolekül geladen und finden sich in einem der nächsten Herz-Kreislauf-Zyklen im Handgelenk wieder, wird die erfolgreiche Detektion des Gewebes erfasst. Ähnlich wie bei dem Szenario der kontinuierlichen Gesundheitsüberwachung in Abschnitt 5.2 wird an dieser Stelle die Auslesung der Nachrichten in der Simulation als erste Vereinfachung vernachlässigt, da sie für alle Lokalisierungsprozesse konstant sein wird. Eine Erweiterung des Szenarios um diesen Schritt für realistischere Gesamtlokalisierungszeiten ist dennoch geplant.

6.5.2 ERGEBNISSE

Die beschriebene Simulation wurde für verschiedene Zeitintervalle und mit unterschiedlichen Anzahlen von Nanokollektoren und Nanolokatoren durchgeführt. Der Ausgabedatensatz von MEHLISSA, der als CSV-Datei bereitgestellt wird, wurde mithilfe eines MATLAB-Skripts weiter analysiert. Die Ergebnisse einer dreistündigen Simulation mit 1000 Nanolokatoren und entweder 1000 Nanokollektoren oder 10.000 Nanokollektoren sind in Tabelle 6.5 dargestellt. Beide Arten von Nanogeräten werden gleichmäßig auf die Zielorgane verteilt, sodass in diesen Fällen jedem Gewebe jeweils 111 Nanokollektoren und entweder 111 oder 1111 Nanokollektoren zugewiesen sind.

TABELLE 6.5 – Ergebnisse der Simulation für drei Stunden mit 1000 Nanolokatoren und 1000 oder 10000 Nanokollektoren

Organ	Lokalisationszeit (s)	Fingerprint-Bildung (s)	Erfassungszeit (s)	
			1000 NC	10000 NC
Brust	40	16,47	559	223
Herz	24	19,4	90	91
Darm	41	11,75	231	152
Niere	40	26,9	240	177
Leber	40	21,71	489	182
Lunge	25	15,99	209	91
Kopf	41	13,43	351	158
Magen	39	17,18	250	220
Becken	46	17,74	944	245

Die Anzahl von 111 Nanolokatoren pro Gewebe erweist sich als ausreichend, da die verstrichene Zeit bis zum ersten Lokalisierungsvorgang bereits minimal ist. Diese Zeit repräsentiert die tatsächliche Dauer, die erforderlich ist, damit die anfänglichen Nanolokatoren vom Injektionsort (linke Armvene – Gefäß 64) zu ihren jeweiligen Organen gelangen. Diese Dauer ist für das Herz und die Lunge relativ kurz, mit jeweils 24 bzw. 25 Sekunden, während sie für die anderen Gewebe von 39 bis 46 Sekunden reicht.

Die Erfassungszeit ist die Zeit von der Injektion aller Nanogeräte bis zur Erfassung einer Nachricht durch einen Nanokollektor und anschließender Meldung am Handgelenk. Beim Betrachten der Erfassungszeit wird deutlich, dass 111 Nanokollektoren manchmal nicht ausreichen um angemessene Erfassungszeiträume zu bewirken. Für das Herz ist die Zeit von der Injektion bis zum Lesen minimal bei 90 Sekunden und kann nicht weiter verbessert werden. Für alle anderen Gewebe führt eine Verzehnfachung der Anzahl von Nanokollektoren zu einer signifikanten Verbesserung. Dies liegt hauptsächlich daran, dass das BVS-Modell 23 Gabelungen in den Arterien enthält, die oft mehrere Umläufe erfordern, bevor ein aktiver Nanokollektor tatsächlich bei der Smartwatch im Handgelenk ankommt. Je mehr Nanokollektoren eingesetzt werden, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass einige zeitnah den richtigen Weg finden. Wenn die Anzahl jedoch weiter erhöht wird, zum Beispiel auf 20.000 Nanokollektoren, lässt die verbessernde Wirkung nach. Für viele Gewebe bleibt die Erfassungszeit gleich. Nur für den Magen, die Leber und die Niere verbessern sich die Zeiten geringfügig. Die Verbesserung beträgt im besten Fall weniger als eine Minute. Im Magen reduziert sich die Zeit von knapp unter vier auf fast drei Minuten. Der massiv erhöhte Einsatz an Kollektoren lohnt sich dennoch nicht. Denkbar wäre wenn dann nur eine weitere Erhöhung der Nanokollektoren für eine geringe Auswahl an Geweben. Allgemein scheint die optimale Anzahl von Nanokollektoren aber bei 10.000 zu liegen. Beim Einsatz von 10.000 Kollektoren ergeben sich Erfassungszeiten von eineinhalb (Lunge, Herz) bis etwas über vier Minuten (Becken) für alle Organe von der Injektion bis zum Lesen.

Im Anwendungsfall der Entzündungslokalisierung sollte den ermittelten Erfassungszeiten das alternative Vorgehen in der Notaufnahme gegenüber gestellt werden. Hier muss zunächst eine Blutprobe entnommen werden. In der Blutprobe werden dann Entzündungsmarker festgestellt. Die Dauer der Untersuchung einer Blutprobe in der Notaufnahme kann je nach den spezifischen Umständen und dem Zweck der Untersuchung variieren. In der Regel dauert es jedoch im Schnitt zwei Stunden, um die Ergebnisse einer Blutprobe zu erhalten [193]. Sind die Werte erhöht muss im Anschluss weitere Diagnostik erfolgen um den Ursprung der Entzündung auszumachen. Bei Frauen und Schmerzen im Unterbauch müssen dann beispielsweise Entzündungen der reproduktiven Organe und der Verdauungsorgane untersucht werden, was wiederum die Konsultation zweier Fachgebiete miteinschließt und zu weiteren Verzögerungen in der Diagnostik führen kann. Im Falle der Lokalisation der Entzündung innerhalb von wenigen Minuten mittels der spezialisierten Nanogeräte, wäre demnach ein signifikanter Fortschritt in der Präzisionsmedizin gegeben.

Neben der Betrachtung der Zeit, die für die erste Kommunikation nach außen benötigt wird, kann untersucht werden, wie sich die Nanolokatoren im Verlauf verhalten und wie lange es dauert, bis alle Nanolokatoren geleert sind.

Die Abbildungen 6.17 bis 6.19 zeigen die Freisetzung der Fingerprint-Tiles aus den Nanolokatoren im zeitlichen Simulationsverlauf. Abbildung 6.17 zeigt die initialen Lokalisierungsereignisse im Herzen und in den Lungen. Da alle Nanolokatoren bei jedem Umlauf sowohl durch das Herz als auch durch die Lungen fließen, werden fast

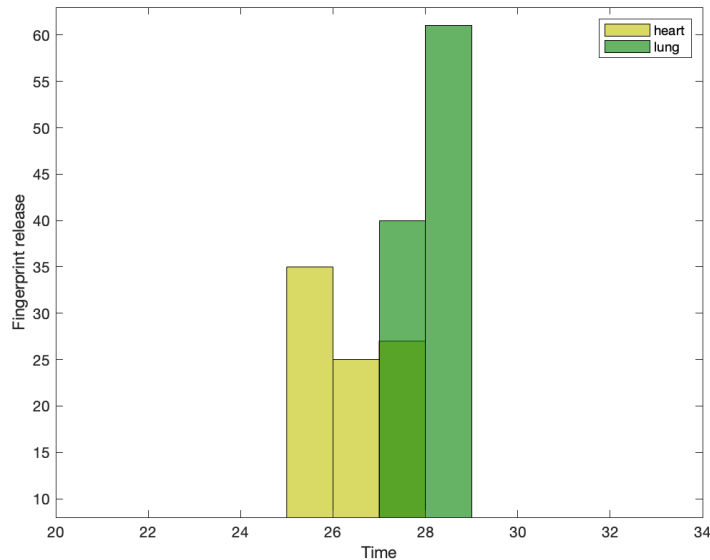


ABBILDUNG 6.17 – Freisetzung der Fingerprint-Tiles innerhalb der ersten 34 Simulationssekunden. Die ersten Detektionen erfolgen im Herzen und in den Lungen. [4]

alle Locator-Tiles der beiden Organe beim ersten Durchlauf entladen. Im Fall der Lungen werden alle 111 Nanolokatoren nach 29 Sekunden entleert. Für das Herz sind 94 von 111 Nanolokatoren nach 27 Sekunden entleert. Hier bleiben wenige gefüllt, die das Herz zu schnell passieren und dann während eines späteren Umlaufs entleert werden.

Abbildung 6.18 veranschaulicht die Freisetzung innerhalb der ersten vier Minuten, aufgeschlüsselt nach den jeweiligen Organen. Hier ist erneut die schnelle Entleerung der Tiles im Herzen und in den Lungen zu Beginn zu sehen, gefolgt von den anderen Organen, wobei jeweils zwischen 39 und 46 Sekunden für die ersten Lokalisierungsereignisse benötigt werden. Im Laufe der Zeit wird deutlich, dass alle sieben verbleibenden Organe regelmäßig von ihren Nanolokatoren besucht werden und es dadurch zu Fingerprint-Freisetzungen kommt.

In Abbildung 6.19 ist der gewählte Simulationsausschnitt noch größer. Gezeigt sind die Entleerungen über alle Organe hinweg aufsummiert im Verlauf einer Stunde. Hier ist eine hohe Frequenz von Entleerungsereignissen in den ersten zehn Minuten erkennbar, die allmählich abnimmt und nach 25 Minuten deutlich abnimmt. Nach einer Stunde sind bis auf 34 Nanolokatoren alle entleert. Eine weitere Stunde später (hier nicht dargestellt) bleiben noch neun gefüllt, und nach insgesamt fünf Stunden sind alle Fingerprints freigesetzt. Dies liefert eine gute Schätzung für die obere Grenze der Wirksamkeit der Nanogeräte nach Verabreichung. Fünf Stunden scheinen ein angemessener Zeitrahmen zu sein. Es wird nicht erwartet, dass die Erkennung verbleibender Nachrichtenmoleküle noch viel länger andauert, da keine neuen Nachrichtenmoleküle mehr gebildet werden.

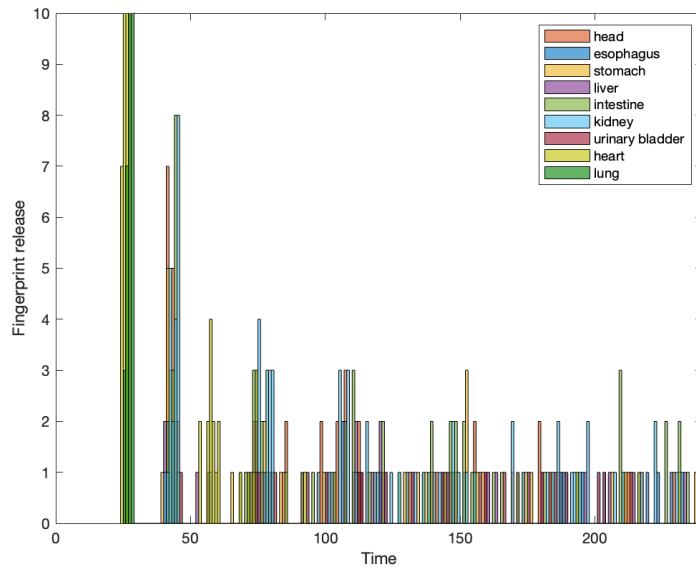


ABBILDUNG 6.18 – Freisetzung der Fingerprint-Tiles innerhalb der ersten vier Simulationsminuten. Die y-Achse ist bei zehn Ereignissen abgeschnitten, um einen besseren Überblick zu gewährleisten. In Herz und Lunge werden tatsächlich zwischen 25 und 60 Freisetzungen gezählt. [4]

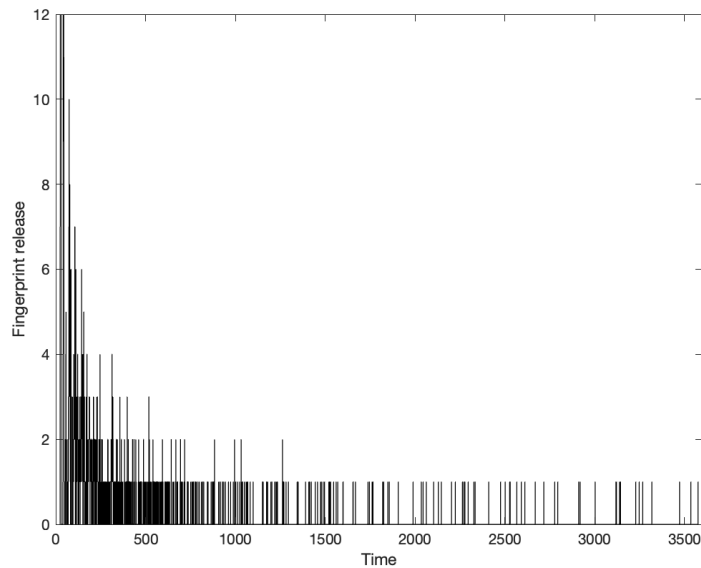


ABBILDUNG 6.19 – Freisetzung der Fingerprint-Tiles innerhalb der ersten Stunde akkumuliert über alle Organe. Die y-Achse ist bei zwölf Ereignissen abgeschnitten, um einen besseren Überblick zu gewährleisten. [4]

Die Simulation bringt erste vielversprechende Hinweise für den erfolgreichen Einsatz von Proteom-Fingerprinting als Lokalisationsmethode von Nanogeräten. Um die Fingerprint-Bildung von der Simulation auf die tatsächliche Anwendung an Patient*innen zu überführen, müssen dennoch zusätzliche Schritte unternommen werden. Die korrekte Bindung und Messung der Fingerprints im Allgemeinen beruhen auf der chemischen Anziehung zwischen dem Nanogerät und den Genprodukten. Weitere Forschungen zur biologischen Struktur und Bindungsaffinität der Fingerprints, abhängig vom Nanogerättyp und der Detektionsmethode, sowohl theoretisch als auch in Wetlab-Experimenten, sind notwendig. Darüber hinaus muss die Verwendung von DNA-Tile-Nanorobotern und DNA-basierten Nanonetzen in Wetlab-Experimenten und letztendlich in klinischen Studien weiter getestet werden. Die Grundfunktionalität von DNA-Boxen wurde bereits im Labor demonstriert. Der nächste Schritt wäre, die kontrollierte Tile-Freisetzung und Nachrichtenbildung an spezifischen Orten *in vitro* dann irgendwann auch *in vivo* zu untersuchen.

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Im Rahmen dieser Dissertation wurden Herausforderungen identifiziert und innovative Lösungen entwickelt, um die Wirksamkeit und Anwendbarkeit von Nanotechnologien in der Medizin zu verbessern. Es wurde eine umfassende Simulationsarchitektur entwickelt, die die Modellierung von Nanonetzwerken im menschlichen Körper auf verschiedenen Ebenen ermöglicht. Der Einsatz von Nanogeräten in mehreren medizinischen Szenarien wurde demonstriert und ein neues Konzept zur Lokalisierung von Krankheitsmarkern mithilfe von Nanogeräten etabliert und simuliert.

Die präsentierten Ergebnisse werden im Folgenden zusammengefasst und eingeordnet. Besonderes Augenmerk liegt auf der Erfüllung der in Abschnitt 1.1 herausgearbeiteten Forschungsfragen. Zum Schluss werden offene Fragen und weiterführende Aspekte diskutiert, die als Grundlage für zukünftige Arbeiten dienen können.

7.1 ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer kurzen Einführung, die den Einsatz von Nanotechnologien in der Präzisionsmedizin motivierte und relevante Problemstellungen aufzeigte, wurden zunächst essenzielle Grundlagen zum Verständnis der Arbeit erläutert.

Hierfür wurde die Nanotechnologie im medizinischen Kontext vorgestellt und Merkmale und Komponenten von Nanogeräten gezeigt. Anhand der Komponenten kann eine Unterteilung der Nanogeräte in verschiedene Komplexitätsstufen erfolgen. Von besonderem Interesse in dieser Arbeit waren biohybride Nanogeräte und DNA-Nanoroboter, die deshalb ausführlicher vorgestellt wurden. Es wurde gezeigt, dass DNA-Nanoroboter in vivo für die präzise Krebstherapie durch zielgerichtete Medikamentenabgabe bei Tumoren

und lokale Impfungen eingesetzt werden können. Danach wurden DNA-Nanonetzwerke detailliert betrachtet, da deren Einsatz in dieser Arbeit in Folgekapiteln maßgeblich ausgebaut wurde. DNA-Nanonetzwerke basieren auf DNA-Tiles, die Berechnungen in den Zusammensetzungsprozess von Nachrichten im Kommunikationskanal auslagern. DNA-Tiles, DNA-Nachrichtenmoleküle und die Realisierbarkeit der Techniken wurden diskutiert. Außerdem wurde das Konzept von DNA-Tile-Nanorobotern erstmalig als solches definiert. Diese Nanoroboter sind in Form von Boxen konzipiert, die durch DNA-Origami hergestellt werden können und mit DNA-Tiles beladen sind. Ein DNA-Tile-Nanoroboter kann durch vorher festgelegte Marker geöffnet und so zielgerichtet eingesetzt werden. Ein Beispielszenario zur Krankheitserkennung *in vitro* verdeutlichte die praktische Anwendung der vorgestellten Konzepte der DNA-Nanonetzwerke und DNA-Tile-Nanoroboter und ihre Potenziale. Da alle Komponenten bereits im Labor herstellbar sind, baute diese Arbeit auf deren Realisierbarkeit in naher Zukunft weiter auf.

Es folgte eine Kurzeinführung in Anwendungsgebiete für Nanogeräte sowie Simulationstechniken in der Nanoforschung. Körpersimulatoren und Nanonetzwerksimulatoren wurden als wichtige Werkzeuge zur Erforschung und Entwicklung von Nanotechnologien und ihrer Anwendungen vorgestellt und analysiert. Die Analyse der existierenden Simulatoren stellte einen Mangel an Simulationstechniken zur Untersuchung von Nanonetzwerken im menschlichen Körper fest. Ein Simulator sollte die Nutzung von Nanogeräten in medizinischen Anwendungen modellieren können.

7.1.1 ANALYSE MEDIZINISCHER ANWENDUNGEN ZUR NUTZUNG VON NANOGERÄTEN

Um die effektive Nutzung von Nanogeräten für medizinische Anwendungen weiter voranzubringen und Szenarien für Simulationen zu entwickeln, wurden verschiedene Anwendungsfälle der Nanotechnologie in der medizinischen Praxis untersucht. Dabei lag der Fokus auf aktuellen Themen der modernen Medizin, insbesondere auf den Fortschritten und Möglichkeiten der Präzisionsmedizin. Es wurden die Anwendungsgebiete und Methoden dieser medizinischen Richtung sowie deren Bedeutung für die Diagnostik und Behandlung von Krankheiten beleuchtet. Dabei wurden stets die Anknüpfungspunkte für den Einsatz von Nanotechnologien eingebracht.

Ein Fokus lag auf der Diagnostik von Krankheiten mithilfe nanotechnologiebasierter Sensoren, der Gesundheitsüberwachung und Digital-Twin-Technologie. Des Weiteren wurde die Behandlung von Krankheiten durch gezielte Medikamentenabgabe diskutiert, wobei die Herausforderungen in der Krebsdiagnostik besonders hervorgehoben wurden. Die Anwendungsfälle der Gesundheitsüberwachung, Digital-Twin-Technologie, Krebsdiagnostik und Krebsbehandlung wurden als besonders relevant für den Einsatz von Nanogeräten identifiziert und deshalb in späteren Kapiteln als Szenarien in Simulationen aufgegriffen.

Ein weiteres Thema war die Krankheitslokalisierung in Diagnostik und Behandlung. Es wurde festgestellt, dass die möglichst frühe Lokalisierung von Anomalien in vielen Krankheitsbereichen erheblichen Einfluss auf eine schnelle Behandlung und einen positiven Krankheitsverlauf hat.

Weiterhin wurde die Liquid Biopsy als vielversprechende Methode zur Erfassung von Biomarkern betrachtet. Die Prinzipien und biologischen Grundlagen der Liquid Biopsy wurden erläutert, ebenso wie deren Anwendungsbereiche und die Rolle der Nanotechnologie in diesem Kontext. Schließlich wurden potenzielle Schwachstellen und Lösungsansätze diskutiert, um die Effektivität und Zuverlässigkeit dieser Diagnosemethode zu verbessern. Die Analyse ergab, dass einige der Schwachstellen durch die Verlagerung der Liquid Biopsy in vivo statt in vitro unter Einsatz von Nanogeräten umgangen werden könnten.

7.1.2 SIMULATIONSTECHNIKEN ZUR UNTERSUCHUNG VON NANONETZWERKEN IM MENSCHLICHEN KÖRPER

Aufgrund des festgestellten Mangels an geeigneten Simulationstechniken für die Erforschung von Nanonetzwerken im menschlichen Körper wurde eine umfassende Simulationsarchitektur entwickelt, um medizinische Nanonetzwerke modellieren und analysieren zu können. Es wurde gezeigt, welche Aspekte bei der Entwicklung von Simulationswerkzeugen berücksichtigt werden müssen, um eine realistische und praxisnahe Abbildung medizinischer Szenarien zu ermöglichen.

Die Architektur MEHLISSA wurde zur Reduzierung der Komplexität in vier Ebenen unterteilt, beginnend mit der Körperebene. Hier wurde die In-Body-Nanosimulation mit dem BloodVoyagerSimulator vorgestellt, einschließlich der Anforderungen an einen Körpersimulator, der Implementierung eines Körpermodells und der Analyse der Simulationsergebnisse. Des Weiteren wurden die Visualisierungsfunktionen und die Einbindung von BloodVoyagerS in MEHLISSA erläutert. Hierbei wurden neue Funktionen wie der Blutfluss in Strömen in drei Dimensionen und die Möglichkeit des Einlesens von Körpermodellen präsentiert. Im weiteren Entwicklungsprozess könnte die Entfernung zum Herzen und die Herzfrequenz als Geschwindigkeitsmodifikatoren integriert werden. Außerdem sollten zusätzliche Optionen wie die Körperhaltung des Menschen sowie das Erregungsniveau betrachtet werden.

Auf der Organebene wurden Aspekte wie die Durchblutungsregulation, die Zuordnung von Messdaten und die Modellierung der Organe behandelt. Die Durchblutung der Organe wurde an Literaturwerte angeglichen. Außerdem wurden Vorbereitungen getroffen Durchblutungsänderungen wie zum Beispiel durch körperliche Aktivität durch das Einlesen von Organtransitionen zu realisieren. Die Möglichkeit der Modellierung der Organe mithilfe von BodyParts3D, das Organmodelle als 3D-Objekte bereitstellt und dem Blutflusssimulator SimVascular wurde vorgestellt. Die Einbindung zumindest beispielhafter Organmodelle sollte als einer der nächsten Schritte in MEHLISSA erfolgen.

Auf der Kapillarebene wurden die Merkmale der Kapillarsysteme, die Modellierung der Verästelung und die Einbindung von Kanalmodellen besprochen. Die Einführung von Kapillarsystemen wie beschrieben, sollte ebenfalls umgesetzt werden, sowie die Integration von Ergebnissen aus existierenden Kanalmodellen.

Auf der Zellebene wurden die Modellierung der Beziehung zwischen Nanogeräten und Zellen sowie deren Kommunikation untereinander und miteinander behandelt. Es wurde festgestellt, dass die Zellebene im Vergleich zu den anderen Ebenen stärker auf externe Simulationsplattformen angewiesen ist. Bei der Zellebene sollten folglich externe Simulationen integriert werden. Möglich ist auch, dass die Zellebene vollständig extern simuliert wird und nur über Parameter, die in das MEHLISSA-ns3-Modul eingelesen werden, repräsentiert wird. Diese Optionen sollten ausgiebig getestet und für verschiedene Szenarien abgewogen werden.

Abschließend wurde die Plausibilität des Körpersimulators untersucht, um sicherzustellen, dass die Simulationsergebnisse realistisch und zuverlässig sind. Dafür wurde ein alternatives Markov-Modell zur Simulation des Körperkreislaufs entwickelt und die Ergebnisse mit denen von BVS verglichen. Trotz des vollständig anderen Ansatzes erzielte das alternative Modell ähnliche Ergebnisse bei der Verteilung der Nanogeräte wie BVS. Dies kann als Beleg für die Plausibilität gedeutet werden.

7.1.3 DEMONSTRATION DER EFFEKTIVEN NUTZUNG VON NANOGERÄTEN

Um die Vorteile der Simulation in MEHLISSA zu veranschaulichen und den Einsatz von Nanogeräten zu demonstrieren, wurden vier verschiedene Szenarien, die sich bei der Analyse der Anwendungsfälle in der Medizin als relevant erwiesen haben, modelliert.

Als Baustein der Digital-Twin-Technologien wurde postuliert, dass Simulationsmodelle des individuellen Körperkreislaufs die Wirksamkeit medizinischer Maßnahmen verbessern und den Einsatz von Nanotechnologien optimieren könnten. Als eine wesentliche Grundlage für die Umsetzung von Digital Twins wurden verschiedene Körpermodelle eingeführt und verglichen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass individuelle Körpermodelle bei spezifischen Fragen von Bedeutung sein könnten. Die Integration von aus CT-Bildern generierten Gefäßmodellen echter Patient*innen ist bereits in Planung, um den Individualisierungsgrad weiter zu verbessern.

Der zweite Anwendungsfall betraf die kontinuierliche Gesundheitsüberwachung durch Nanogeräte im Blutkreislauf. Sie messen relevante Marker im Körper und senden die Daten nach außen. Bei Abweichungen von individuell bestimmten Schwellenwerten wird ein Alarm ausgelöst, der entsprechende Maßnahmen ermöglicht. Diese Anwendung wurde in MEHLISSA simuliert, indem Nanopartikel und deren Detektion eingeführt wurden. Hierdurch konnte gezeigt werden, dass das modellierte System Schwellenwerte und deren Veränderung zuverlässig und prompt bestimmen kann. Als nächste Schritte könnten die Kommunikation der gemessenen Werte nach außen ins Modell aufgenommen werden. Weiterhin kann das Szenario auf andere Anwendungsfälle erweitert

werden. Auch die gezielte Abgabe von Medikamenten durch weitere Nanogeräte bei Überschreitung der Schwellenwerte könnte in Simulationen getestet werden.

Die Metastasenprävention als Szenario umfasst die ganzheitliche Simulation des Prozesses vom Ablösen einer malignen Zelle vom Primärtumor über ihre Verteilung im Körper bis zur Zelltötung durch Nanogeräte. Es wurde ein vollständiger Weg aufgezeigt, wie MEHLISSA einen realistischen Zeitrahmen für diesen Prozess liefern könnte. Die Integration dieser Experimente in MEHLISSA steht noch aus, da hier der Fokus auf der Einbeziehung von Ergebnissen aus externen Simulationsplattformen liegt.

Die Liquid Biopsy wurde in der Krebsdiagnostik und -überwachung als hochrelevant eingestuft. Dabei werden zirkulierende Tumorzellen oder Tumor-DNA analysiert, um frühzeitig Tumorgröße und Veränderungen zu erkennen. Schwachstellen wie der Sampling Error und die Begrenzung der Tumorgröße wurden identifiziert. Als Lösung wurde die In-Vivo-Liquid-Biopsy durch Nanogeräte vorgeschlagen, um Biomarker in Echtzeit zu erkennen. Dies könnte die Herausforderungen der herkömmlichen Liquid Biopsy überwinden und eine neue Methode zur Früherkennung maligner Tumore bieten. Aufgrund dessen wurde ein Modell für freie Tumor-DNA und deren mobile Detektion in MEHLISSA implementiert. Die Simulationen haben gezeigt, dass Nanogeräte selbst geringste Mengen an ctDNA bei ausreichend langer Detektionsdauer erkennen können. Diese vielversprechenden Ergebnisse sollten durch Experimente im Labor bestätigt werden.

7.1.4 LOKALISIERUNG VON KRANKHEITSMARKERN IM KÖRPER

In der Analyse medizinischer Anwendungsfälle wurde gezeigt, dass die frühzeitige Krankheitslokalisierung entscheidend für Diagnose und Behandlung sein kann. Die Untersuchung verschiedener Technologien zur Lokalisierung von Anomalien im Körper ergab, dass es kein Konzept gibt, das alle Gewebe lokalisieren und dort zum Beispiel gezielt Medikamente freisetzen könnte. Deshalb wurde ein neuer Ansatz zur Lokalisierung von Anomalien im menschlichen Körper vorgeschlagen, der auf lokaler Mustererkennung basiert und einzigartige Gewebe-Fingerprints nutzt. Es wurden verschiedene Substanzen auf ihre Eignung als Fingerprints untersucht. Das Proteom wurde aufgrund seiner hohen Gewebespezifität und vieler verfügbarer Daten als am besten geeignete Quelle für die Lokalisierung identifiziert.

Es wurden einzigartige Kombinationen identifiziert, die jeweils nur ein Organ oder Gewebe von den 18 untersuchten abdecken. Für jedes Gewebe wurde ein optimaler Fingerprint aus zwei protein-codierenden Genen gefunden, der keine Überschneidungen mit anderen Geweben aufweist und so eine exklusive Lokalisierung gewährleistet.

Es wurde ein System entwickelt, wie die Detektion der Fingerprints mit DNA-basierten Nanonetzen und DNA-Tile-Nanorobotern realisiert werden könnte. Das Konzept kann zur gezielten Medikamentenabgabe sowie zur Lokalisierung von Nanogeräten oder ihren Messungen im menschlichen Körper eingesetzt werden. Die dabei entstehenden Nachrichtenmoleküle könnten so angepasst werden, dass sie höhere Konzentrationen

bestimmter Proteine erfordern oder größere sowie kleinere individuelle Fingerabdrücke für schwierige/einfach zu klassifizierende Organe ermöglichen.

Als Proof of Concept für die DNA-basierten Nanonetze in Kombination mit Proteom-Fingerprints wurde ein Szenario simuliert, in dem die Fingerprintgene gleichzeitig mit einem Krankheitsmarker im Herz-Kreislauf-System erkannt wurden. Hierzu wurde die Menge aller identifizierten Fingerprintgene in den Geweben berechnet. Anschließend wurden Simulationen im ktHAM-Simulator durchgeführt, um auf Basis der Berechnungen erste Einblicke in die Dauer der Nachrichtenbildung in jedem Gewebe zu erhalten. Die Dauer lag je nach Genmenge weit unter einer Minute.

MEHLISSA wurde erweitert um die Fingerprint-Detektion mithilfe von DNA-Tile-Nanorobotern als Nanolokatoren und Nanokollektoren als Bausteine eines DNA-Nanonetzes zu modellieren. Nanolokatoren setzen am Zielgewebe DNA-Tiles unter Anwesenheit von Krankheitsmarkern frei. Es bildet sich das Nachrichtenmolekül im Kanal, welches dann von den Nanokollektoren eingesammelt und am Handgelenk ausgelesen wird. Die Simulationen zeigten, dass diese Methode eine erfolgreiche und schnelle Detektion von Krankheitsmarkern binnen weniger Minuten in neun großen Organen ermöglicht. Die Ergebnisse legen nahe, dass das Proteom-Fingerprinting in Kombination mit DNA-Nanonetzen entscheidend für eine präzisere und schnellere Diagnose sowie Behandlung von Patient*innen sein könnte. Als nächste Schritte sollte das Modell auf die Erkennung aller 37 verfügbaren Gewebe aus dem Proteom-Atlas erweitert werden. Außerdem könnte neben der Erkennung der Anomalien und Kommunikation nach außen die gezielte Medikamentenabgabe auf der Zellebene ausgelöst und simuliert werden. Die korrekte Bindung und Messung der Fingerprints im Allgemeinen beruht auf der chemischen Anziehungskraft zwischen dem Nanogerät und den Genprodukten. Weitere Forschung über die biologische Struktur und Bindungsaffinität der Fingerprints, in Abhängigkeit von DNA-Tile-Nanorobotern und Erkennungsmethode, sowohl theoretisch als auch in Wetlab-Experimenten, sind notwendig.

7.2 AUSBLICK

Zu Beginn dieser Arbeit wurde die Vision für den Einsatz von Nanotechnologien in der Medizin der Zukunft vorgestellt. Krankheiten, die bisher als unheilbar galten, sollen geheilt werden können. Heilbare Krankheiten sollen früher erkannt und behandelt werden, und die Behandlung selbst soll lokal und gezielt auf die Ursache der Krankheit beschränkt sein, um Nebenwirkungen zu minimieren. In dieser Arbeit wurden vielfältige Ansätze zur Erkennung, Behandlung und Überwachung von Krankheiten mithilfe von Nanogeräten entwickelt und untersucht, die all diese Aspekte einschließen. Wenn die vorgestellten und selbst entwickelten Konzepte und Forschungsansätze, die sich zurzeit vor allem auf in situ und in vitro Experimente beschränken, in klinischen Studien bestätigt werden könnten, so könnte die aufgestellte Vision Wirklichkeit werden. Hierfür müssen allerdings noch einige Schritte gegangen werden.

Ein unerlässlicher Meilenstein wird sein, die Verwendung von DNA-Tiles, DNA-Tile-Nanorobotern und schließlich DNA-Nanonetzwerken, die Nachrichten austauschen, in Wetlab-Experimenten, an Mausmodellen und letztendlich in klinischen Studien zu testen. Beispielsweise wurde die Grundfunktionalität von DNA-Boxen bereits im Labor demonstriert. Der nächste Schritt wäre, die kontrollierte Tile-Freisetzung und erfolgreiche Nachrichtenbildung nur unter Anwesenheit festgelegter Marker an Zellkulturen zu zeigen. Erste Versuche in diese Richtung sind derzeit mit der Forschungsgruppe der Autorin in Kooperation mit der Onkologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Lübeck in Planung.

Ist das Konzept der DNA-Nanonetzwerke einmal vollständig in vivo bewiesen, sind die Anwendungsmöglichkeiten sehr breit. Ein weiteres interessantes Anwendungsgebiet wäre beispielsweise, DNA-Nanonetzwerke zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten oder Entzündungen einzusetzen. Durch die Modellierung der Ausbreitung von Krankheitserregern oder Entzündungsherden und die Reaktion des Immunsystems unter Einsatz von Nanogeräten könnte MEHLISSA dazu beitragen, präventive Maßnahmen zu planen und die Effektivität von Interventionen zu untersuchen.

In Zukunft ist es möglich, MEHLISSA weiter zu verfeinern und neue Funktionen hinzuzufügen, um komplexere biologische Phänomene zu simulieren. Dies könnte die Integration zusätzlicher Ebenen oder die Berücksichtigung weiterer Faktoren wie die individuelle genetische Variation der Patient*innen umfassen. Letztendlich könnte MEHLISSA ein wertvolles Werkzeug für die Entwicklung und Validierung neuartiger medizinischer Therapien und Diagnoseverfahren werden.

Wenn das Fingerprinting-Konzept im Labor durch Versuche der Bindungsaffinität und Erkennungsmethoden bestätigt werden konnte, so liegen hier viele Optionen zur Anwendung offen. Das Fingerprinting könnte beispielsweise gezielt auf die Krebserkennung ausgeweitet werden. So wie Informationen über das Proteom vorliegen, gibt es spezifische Daten zu Krankheiten. Der Human Disease Blood Atlas enthält Daten zu Proteinspiegeln im Blut von Patient*innen mit verschiedenen Krankheiten. Es wurden differentielle Expressionsanalysen und maschinelles Lernen verwendet, um Proteine zu identifizieren, die mit den Krankheiten verbunden sind [170]. Zum Beispiel wurde das Plasmaproteom von zwölf verschiedenen Krebsarten und 1477 Patient*innen analysiert. Auf Basis dieser Daten könnten Krebs-Fingerprints entwickelt werden. Diese könnten dazu dienen die Krebsart allein durch Blutuntersuchungen zu bestimmen, oder in Kombination mit den Proteom-Fingerprints Art und Ort des Tumors gleichzeitig festzustellen. Hierbei könnten zusätzlich die Konzentrationsgradienten der Fingerprints genauer untersucht werden und so die Position über einige Entfernung hinweg bestimmt werden. Durch die Weiterentwicklung der Lokalisierungstechnologien und ihre Anwendung auf die Krebserkennung könnte potenziell die Früherkennung und Therapie weiter verbessert werden.

Abschließend sei gesagt, dass die Nanotechnologie potenzielle Risiken für Gesundheit, Umwelt und Sicherheit birgt, die sorgfältig untersucht und adressiert werden müssen. Dazu gehören Fragen zur Toxizität von Nanogeräten im Körper und mögliche Aus-

wirkungen auf die Umwelt. Skeptiker*innen befürchten unerwünschte Effekte auf das Immunsystem und eine starke Abwehr des Körpers gegen Nanogeräte. Demgegenüber stehen die präsentierten erfolgreichen In-Vivo-Experimente mit Nanorobotern an Mausmodellen. Dennoch besteht weiterhin erheblicher Forschungsbedarf, um die Risiken für den Einsatz beim Menschen abschließend bewerten zu können. Generell erfordert die Einführung neuer Nanotechnologien eine reflektierte Auseinandersetzung mit ethischen Fragen, rechtlichen Rahmenbedingungen und gesellschaftlichen Auswirkungen, um sicherzustellen, dass sie verantwortungsbewusst und zum Wohle der Menschheit eingesetzt werden.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass der Einsatz von Nanotechnologien in der Medizin generell zu einer besseren Früherkennung und Behandlung von Krankheiten beitragen kann und somit das Potenzial hat, unheilbare Krankheiten langfristig zu eliminieren.

ZUSÄTZLICHE TABELLEN UND UML DIAGRAMME

TABELLE A.1 – Gezeigt sind die Indizes der Organe und Gefäße sowie deren Namen. Der Start- und Endpunkt der Gefäße ist mit Koordinaten gegeben. Außerdem sind aus den Koordinaten berechnete Längen und Winkel aufgelistet.

Index	Name	Start	Ende	Länge	Winkel
1	Aorta ascendens	(0 , 0 , 2)	(-6 , 8 , 2)	10.00	126.87
2	Linkes Herz	(0 , 0 , -2)	(0 , 0 , 2)	4.00	
3	Truncus brachiocephalica	(-6 , 8 , 2)	(-12 , 15 , 2)	9.22	130.60
4	Arcus Aorta 1	(-6 , 8 , 2)	(-3 , 8 , 2)	3.00	0.00
5	A subclavia (d)	(-12 , 15 , 2)	(-20 , 17 , 2)	8.25	165.96
6	A carotis communis (d)	(-12 , 15 , 2)	(-5 , 44 , 2)	29.83	76.43
7	A carotis communis (s)	(-3 , 8 , 2)	(-5 , 44 , 2)	36.06	93.18
8	Arcus Aorta 2	(-3 , 8 , 2)	(0 , 8 , 2)	3.00	0.00
9	Kopf	(-5 , 44 , 2)	(-5 , 44 , -2)	4.00	
10	A axillaris (d)	(-20 , 17 , 2)	(-30 , 8 , 2)	13.45	-138.01
11	Rechte Schulter	(-20 , 17 , 2)	(-20 , 17 , -2)	4.00	
12	A subclavia (s)	(0 , 8 , 2)	(10 , 17 , 2)	13.45	41.99
13	Aorta thoratica	(0 , 8 , 2)	(-2 , -3 , 2)	11.18	-100.30
14	A brachialis (d)	(-30 , 8 , 2)	(-30 , -18 , 2)	26.00	-90.00
15	Rechter Oberarm	(-30 , 8 , 2)	(-30 , 8 , -2)	4.00	
16	A axillaris (s)	(10 , 17 , 2)	(20 , 8 , 2)	13.45	-41.99
17	Linke Schulter	(10 , 17 , 2)	(10 , 17 , -2)	4.00	
18	A intercostales posteriores	(-2 , -3 , 2)	(12 , -4 , 2)	14.04	-4.09
19	Aorta abdominalis 1	(-2 , -3 , 2)	(-5 , -14 , 2)	11.40	-105.26
20	A radialis ulnaris (d)	(-30 , -18 , 2)	(-30 , -43 , 2)	25.00	-90.00
21	Rechter Ellenbogen	(-30 , -18 , 2)	(-30 , -18 , -2)	26.00	
22	A brachialis (s)	(20 , 8 , 2)	(20 , -18 , 2)	26.00	-90.00
23	Linker Oberarm	(20 , 8 , 2)	(20 , 8 , -2)	4.00	
24	Brust und Rücken	(12 , -4 , 2)	(12 , -4 , -2)	4.00	

ANHANG A. ZUSÄTZLICHE TABELLEN UND UML DIAGRAMME

Index	Name	Start	Ende	Länge	Winkel
25	A splenica	(-5 , -14 , 2)	(1 , -14 , 2)	6.00	0.00
26	Aorta abdominalis 2	(-5 , -14 , 2)	(-5 , -16 , 2)	2.00	-90.00
27	Rechte Hand	(-30 , -43 , 2)	(-30 , -43 , -2)	4.00	
28	A radialis ulnaris (s)	(20 , -18 , 2)	(20 , -43 , 2)	25.00	-90.00
29	Linker Unterarm	(20 , -18 , 2)	(20 , -18 , -2)	4.00	
30	Magen	(1 , -14 , 2)	(1 , -14 , -2)	4.00	
31	Aorta abdominalis 3	(-5 , -16 , 2)	(-5 , -20 , 2)	4.00	-90.00
32	A hepatica communis	(-5 , -16 , 2)	(-13 , -16 , 2)	8.00	180.00
33	Linke Hand	(20 , -43 , 2)	(20 , -43 , -2)	4.00	
34	Aorta abdominalis 4	(-5 , -20 , 2)	(-5 , -24 , 2)	4.00	-90.00
35	A mesenterica	(-5 , -20 , 2)	(-14 , -20 , 2)	9.00	180.00
36	Leber	(-13 , -16 , 2)	(-13 , -16 , -2)	4.00	
37	A renalis	(-5 , -24 , 2)	(3 , -24 , 2)	8.00	0.00
38	A iliaca communis	(-5 , -24 , 2)	(-5 , -29 , 2)	5.00	-90.00
39	Darm	(-14 , -20 , 2)	(-14 , -20 , -2)	4.00	
40	Nieren	(3 , -24 , 2)	(3 , -24 , -2)	4.00	
41	A iliaca communis (s)	(-5 , -29 , 2)	(0 , -33 , 2)	6.40	-38.66
42	A iliaca communis (d)	(-5 , -29 , 2)	(-10 , -33 , 2)	6.40	-141.34
43	A iliaca interna (s)	(0 , -33 , 2)	(13 , -28 , 2)	13.93	21.04
44	A iliaca externa (s)	(0 , -33 , 2)	(13 , -41 , 2)	15.26	-31.61
45	A iliaca interna (d)	(-10 , -33 , 2)	(-23 , -28 , 2)	13.93	158.96
46	A iliaca externa (d)	(-10 , -33 , 2)	(-23 , -41 , 2)	15.26	-148.39
47	Linkes Becken u. Genitalien	(13 , -28 , 2)	(13 , -28 , -2)	4.00	
48	A femoris (s)	(13 , -41 , 2)	(13 , -78 , 2)	37.00	-90.00
49	Linke Hüfte	(13 , -41 , 2)	(13 , -41 , -2)	4.00	
50	A femoris (d)	(-23 , -41 , 2)	(-23 , -78 , 2)	37.00	-90.00
51	Rechtes Becken u. Genitalien	(-23 , -28 , 2)	(-23 , -28 , -2)	4.00	
52	Rechte Hüfte	(-23 , -41 , 2)	(-23 , -41 , -2)	4.00	
53	A poplitea tibialis (s)	(13 , -78 , 2)	(13 , -131 , 2)	53.00	-90.00
54	Linkes Knie	(13 , -78 , 2)	(13 , -78 , -2)	4.00	
55	A poplitea tibialis (d)	(-23 , -78 , 2)	(-23 , -131 , 2)	53.00	-90.00
56	Rechtes Knie	(-23 , -78 , 2)	(-23 , -78 , -2)	4.00	
57	Truncus pulmonalis	(-4 , 4 , 2)	(-14 , 4 , 2)	10.00	180.00
58	Rechtes Herz	(-4 , 4 , -2)	(-4 , 4 , 2)	4.00	
59	Linker Fuß	(13 , -131 , 2)	(13 , -131 , -2)	4.00	
60	Rechter Fuß	(-23 , -131 , 2)	(-23 , -131 , -2)	4.00	
61	Lunge	(-14 , 4 , 2)	(-14 , 4 , -2)	4.00	
62	V poplitea tibialis (s)	(13 , -131 , -2)	(13 , -78 , -2)	53.00	90.00
63	V poplitea tibialis (d)	(-23 , -131 , -2)	(-23 , -78 , -2)	53.00	90.00
64	V basilica cephalica (s)	(20 , -43 , -2)	(20 , -18 , -2)	25.00	90.00
65	V basilica cephalica (d)	(-30 , -43 , -2)	(-30 , -18 , -2)	25.00	90.00
66	V femoris (s)	(13 , -78 , -2)	(13 , -41 , -2)	37.00	90.00
67	V femoris (d)	(-23 , -78 , -2)	(-23 , -41 , -2)	37.00	90.00
68	V brachialis (s)	(20 , -18 , -2)	(20 , 8 , -2)	26.00	90.00
69	V brachialis (d)	(-30 , -18 , -2)	(-30 , 8 , -2)	26.00	90.00
70	V iliaca interna (s)	(13 , -28 , -2)	(0 , -33 , -2)	13.93	-158.96
71	V iliaca externa (s)	(13 , -41 , -2)	(0 , -33 , -2)	15.26	148.39
72	V iliaca interna (d)	(-23 , -28 , -2)	(-10 , -33 , -2)	13.93	-21.04
73	V iliaca externa (d)	(-23 , -41 , -2)	(-10 , -33 , -2)	15.26	31.61
74	V axillaris (s)	(20 , 8 , -2)	(10 , 17 , -2)	13.45	138.01
75	V axillaris (d)	(-30 , 8 , -2)	(-20 , 17 , -2)	13.45	41.99
76	V Splenica	(1 , -14 , -2)	(-8 , -18 , -2)	9.85	-156.04

Index	Name	Start	Ende	Länge	Winkel
77	V mesenterica	(-14, -20, -2)	(-8, -18, -2)	6.32	18.43
78	V iliaca communis (s)	(0, -33, -2)	(-5, -29, -2)	6.40	141.34
79	V iliaca communis (d)	(-10, -33, -2)	(-5, -29, -2)	6.40	38.66
80	V subclavia (s)	(10, 17, -2)	(2, 15, -2)	8.25	-165.96
81	V jugularis interna (s)	(-5, 44, -2)	(2, 15, -2)	29.83	-76.43
82	V subclavia (d)	(-20, 17, -2)	(-12, 15, -2)	8.25	-14.04
83	V jugularis interna (d)	(-5, 44, -2)	(-12, 15, -2)	29.83	-103.57
84	V portae hepatis	(-8, -18, -2)	(-13, -16, -2)	5.39	158.20
85	V iliaca communis	(-5, -29, -2)	(-5, -24, -2)	5.00	90.00
86	V renalis	(3, -24, -2)	(-5, -24, -2)	8.00	180.00
87	V azygos	(12, -4, -2)	(-5, 8, -2)	20.81	144.78
88	V brachiocephalica (s)	(2, 15, -2)	(-5, 8, -2)	9.90	-135.00
89	V brachiocephalica (d)	(-12, 15, -2)	(-5, 8, -2)	9.90	-45.00
90	V hepatica communis	(-13, -16, -2)	(-5, -16, -2)	8.00	0.00
91	V cava inferior 1	(-5, -24, -2)	(-5, -16, -2)	8.00	90.00
92	V cava superior	(-5, 8, -2)	(-4, 4, -2)	4.12	-75.96
93	V cava inferior 2	(-5, -16, -2)	(-4, 4, -2)	20.02	87.14
94	V pulmonalis	(-14, 4, -2)	(0, 0, -2)	14.56	-15.95

TABELLE A.2 – Gezeigt sind die Indizes der Organe und Gefäße, gefolgt von den Start- und Endpunkten der Gefäße beim Modell der Frau und beim Mann.

Index	Start Frau	Ende Frau	Start Mann	Ende Mann
1	(0, 0, 2)	(-6, 8, 2)	(0, 0, 2)	(-6, 8, 2)
2	(0, 0, -2)	(0, 0, 2)	(0, 0, -2)	(0, 0, 2)
3	(-6, 8, 2)	(-12, 14, 2)	(-6, 8, 2)	(-12, 16, 2)
4	(-6, 8, 2)	(-3, 8, 2)	(-6, 8, 2)	(-3, 8, 2)
5	(-12, 14, 2)	(-19, 16, 2)	(-12, 16, 2)	(-21, 18, 2)
6	(-12, 14, 2)	(-5, 42, 2)	(-12, 16, 2)	(-5, 46, 2)
7	(-3, 8, 2)	(-5, 42, 2)	(-3, 8, 2)	(-5, 46, 2)
8	(-3, 8, 2)	(0, 8, 2)	(-3, 8, 2)	(0, 8, 2)
9	(-5, 42, 2)	(-5, 42, -2)	(-5, 46, 2)	(-5, 46, -2)
10	(-19, 16, 2)	(-29, 8, 2)	(-21, 18, 2)	(-31, 8, 2)
11	(-19, 16, 2)	(-19, 16, -2)	(-21, 18, 2)	(-21, 18, -2)
12	(0, 8, 2)	(10, 16, 2)	(0, 8, 2)	(10, 18, 2)
13	(0, 8, 2)	(-2, -3, 2)	(0, 8, 2)	(-2, -3, 2)
14	(-29, 8, 2)	(-29, -17, 2)	(-31, 8, 2)	(-31, -19, 2)
15	(-29, 8, 2)	(-29, 8, -2)	(-31, 8, 2)	(-31, 8, -2)
16	(10, 16, 2)	(19, 8, 2)	(10, 18, 2)	(21, 8, 2)
17	(10, 16, 2)	(10, 16, -2)	(10, 18, 2)	(10, 18, -2)
18	(-2, -3, 2)	(12, -4, 2)	(-2, -3, 2)	(12, -4, 2)
19	(-2, -3, 2)	(-5, -13, 2)	(-2, -3, 2)	(-5, -15, 2)
20	(-29, -17, 2)	(-29, -41, 2)	(-31, -19, 2)	(-31, -45, 2)
21	(-29, -17, 2)	(-29, -17, -2)	(-31, -19, 2)	(-31, -19, -2)
22	(19, 8, 2)	(19, -17, 2)	(21, 8, 2)	(21, -19, 2)
23	(19, 8, 2)	(19, 8, -2)	(21, 8, 2)	(21, 8, -2)
24	(12, -4, 2)	(12, -4, -2)	(12, -4, 2)	(12, -4, -2)
25	(-5, -13, 2)	(1, -13, 2)	(-5, -15, 2)	(1, -15, 2)
26	(-5, -13, 2)	(-5, -15, 2)	(-5, -15, 2)	(-5, -17, 2)
27	(-29, -41, 2)	(-29, -41, -2)	(-31, -45, 2)	(-31, -45, -2)

ANHANG A. ZUSÄTZLICHE TABELLEN UND UML DIAGRAMME

Index	Start Frau	Ende Frau	Start Mann	Ende Mann
28	(19, -17, 2)	(19, -41, 2)	(21, -19, 2)	(21, -45, 2)
29	(19, -17, 2)	(19, -17, -2)	(21, -19, 2)	(21, -19, -2)
30	(1, -13, 2)	(1, -13, -2)	(1, -15, 2)	(1, -15, -2)
31	(-5, -15, 2)	(-5, -19, 2)	(-5, -17, 2)	(-5, -21, 2)
32	(-5, -15, 2)	(-12, -15, 2)	(-5, -17, 2)	(-14, -17, 2)
33	(19, -41, 2)	(19, -41, -2)	(21, -45, 2)	(21, -45, -2)
34	(-5, -19, 2)	(-5, -23, 2)	(-5, -21, 2)	(-5, -25, 2)
35	(-5, -19, 2)	(-13, -19, 2)	(-5, -21, 2)	(-15, -21, 2)
36	(-12, -15, 2)	(-12, -15, -2)	(-14, -17, 2)	(-14, -17, -2)
37	(-5, -23, 2)	(3, -23, 2)	(-5, -25, 2)	(3, -25, 2)
38	(-5, -23, 2)	(-5, -28, 2)	(-5, -25, 2)	(-5, -30, 2)
39	(-13, -19, 2)	(-13, -19, -2)	(-15, -21, 2)	(-15, -21, -2)
40	(3, -23, 2)	(3, -23, -2)	(3, -25, 2)	(3, -25, -2)
41	(-5, -28, 2)	(0, -32, 2)	(-5, -30, 2)	(0, -34, 2)
42	(-5, -28, 2)	(-10, -32, 2)	(-5, -30, 2)	(-10, -34, 2)
43	(0, -32, 2)	(12, -27, 2)	(0, -34, 2)	(14, -29, 2)
44	(0, -32, 2)	(12, -39, 2)	(0, -34, 2)	(14, -43, 2)
45	(-10, -32, 2)	(-22, -27, 2)	(-10, -34, 2)	(-24, -29, 2)
46	(-10, -32, 2)	(-22, -39, 2)	(-10, -34, 2)	(-24, -43, 2)
47	(12, -27, 2)	(12, -27, -2)	(14, -29, 2)	(14, -29, -2)
48	(12, -39, 2)	(12, -75, 2)	(14, -43, 2)	(14, -81, 2)
49	(12, -39, 2)	(12, -39, -2)	(14, -43, 2)	(14, -43, -2)
50	(-22, -39, 2)	(-22, -75, 2)	(-24, -43, 2)	(-24, -81, 2)
51	(-22, -27, 2)	(-22, -27, -2)	(-24, -29, 2)	(-24, -29, -2)
52	(-22, -39, 2)	(-22, -39, -2)	(-24, -43, 2)	(-24, -43, -2)
53	(12, -75, 2)	(12, -126, 2)	(14, -81, 2)	(14, -136, 2)
54	(12, -75, 2)	(12, -75, -2)	(14, -81, 2)	(14, -81, -2)
55	(-22, -75, 2)	(-22, -126, 2)	(-24, -81, 2)	(-24, -136, 2)
56	(-22, -75, 2)	(-22, -75, -2)	(-24, -81, 2)	(-24, -81, -2)
57	(-4, 4, 2)	(-13, 4, 2)	(-4, 4, 2)	(-15, 4, 2)
58	(-4, 4, -2)	(-4, 4, 2)	(-4, 4, -2)	(-4, 4, 2)
59	(12, -126, 2)	(12, -126, -2)	(14, -136, 2)	(14, -136, -2)
60	(-22, -126, 2)	(-22, -126, -2)	(-24, -136, 2)	(-24, -136, -2)
61	(-13, 4, 2)	(-13, 4, -2)	(-15, 4, 2)	(-15, 4, -2)
62	(12, -126, -2)	(12, -75, -2)	(14, -136, -2)	(14, -81, -2)
63	(-22, -126, -2)	(-22, -75, -2)	(-24, -136, -2)	(-24, -81, -2)
64	(19, -41, -2)	(19, -17, -2)	(21, -45, -2)	(21, -19, -2)
65	(-29, -41, -2)	(-29, -17, -2)	(-31, -45, -2)	(-31, -19, -2)
66	(12, -75, -2)	(12, -39, -2)	(14, -81, -2)	(14, -43, -2)
67	(-22, -75, -2)	(-22, -39, -2)	(-24, -81, -2)	(-24, -43, -2)
68	(19, -17, -2)	(19, 8, -2)	(21, -19, -2)	(21, 8, -2)
69	(-29, -17, -2)	(-29, 8, -2)	(-31, -19, -2)	(-31, 8, -2)
70	(12, -27, -2)	(0, -32, -2)	(14, -29, -2)	(0, -34, -2)
71	(12, -39, -2)	(0, -32, -2)	(14, -43, -2)	(0, -34, -2)
72	(-22, -27, -2)	(-10, -32, -2)	(-24, -29, -2)	(-10, -34, -2)
73	(-22, -39, -2)	(-10, -32, -2)	(-24, -43, -2)	(-10, -34, -2)
74	(19, 8, -2)	(10, 16, -2)	(21, 8, -2)	(10, 18, -2)
75	(-29, 8, -2)	(-19, 16, -2)	(-31, 8, -2)	(-21, 18, -2)
76	(1, -13, -2)	(-8, -17, -2)	(1, -15, -2)	(-8, -19, -2)
77	(-13, -19, -2)	(-8, -17, -2)	(-15, -21, -2)	(-8, -19, -2)
78	(0, -32, -2)	(-5, -28, -2)	(0, -34, -2)	(-5, -30, -2)
79	(-10, -32, -2)	(-5, -28, -2)	(-10, -34, -2)	(-5, -30, -2)

Index	Start Frau	Ende Frau	Start Mann	Ende Mann
80	(10, 16, -2)	(2, 14, -2)	(10, 18, -2)	(2, 16, -2)
81	(-5, 42, -2)	(2, 14, -2)	(-5, 46, -2)	(2, 16, -2)
82	(-19, 16, -2)	(-12, 14, -2)	(-21, 18, -2)	(-12, 16, -2)
83	(-5, 42, -2)	(-12, 14, -2)	(-5, 46, -2)	(-12, 16, -2)
84	(-8, -17, -2)	(-12, -15, -2)	(-8, -19, -2)	(-14, -17, -2)
85	(-5, -28, -2)	(-5, -23, -2)	(-5, -30, -2)	(-5, -25, -2)
86	(3, -23, -2)	(-5, -23, -2)	(3, -25, -2)	(-5, -25, -2)
87	(12, -4, -2)	(-5, 8, -2)	(12, -4, -2)	(-5, 8, -2)
88	(2, 14, -2)	(-5, 8, -2)	(2, 16, -2)	(-5, 8, -2)
89	(-12, 14, -2)	(-5, 8, -2)	(-12, 16, -2)	(-5, 8, -2)
90	(-12, -15, -2)	(-5, -15, -2)	(-14, -17, -2)	(-5, -17, -2)
91	(-5, -23, -2)	(-5, -15, -2)	(-5, -25, -2)	(-5, -17, -2)
92	(-5, 8, -2)	(-4, 4, -2)	(-5, 8, -2)	(-4, 4, -2)
93	(-5, -15, -2)	(-4, 4, -2)	(-5, -17, -2)	(-4, 4, -2)
94	(-13, 4, -2)	(0, 0, -2)	(-15, 4, -2)	(0, 0, -2)
95	(0, 0, 2)	(-4, 4, 2)	(0, 0, 2)	(-4, 4, 2)

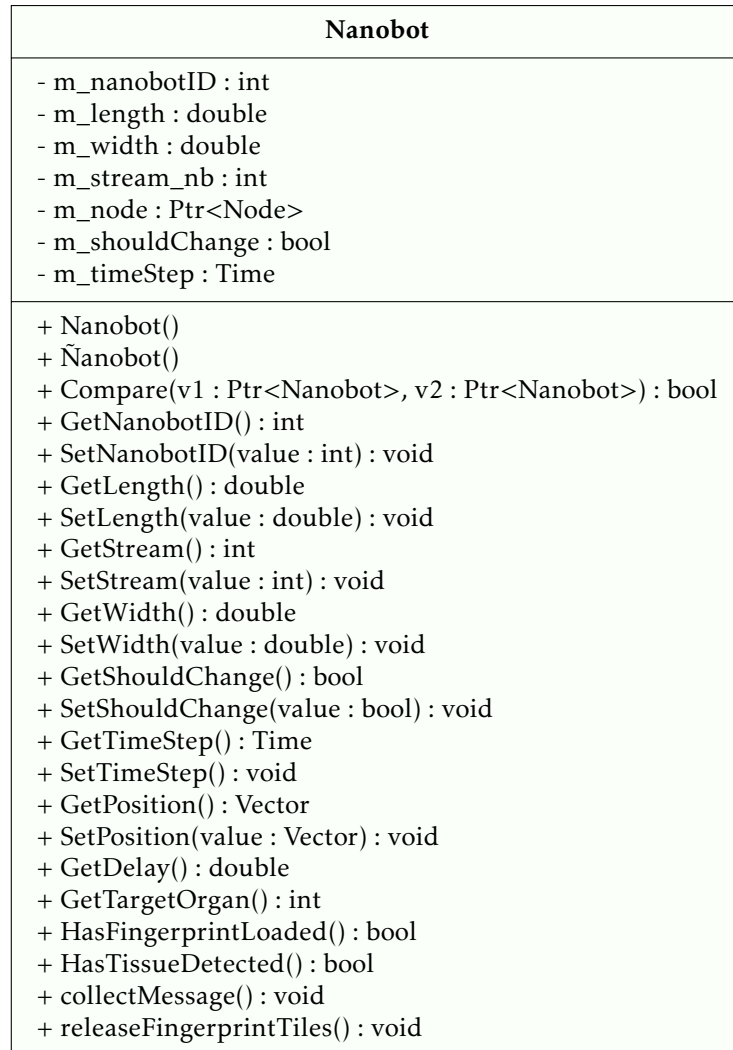


ABBILDUNG A.1 – UML-Klassendiagramm für die Klasse Nanobot.

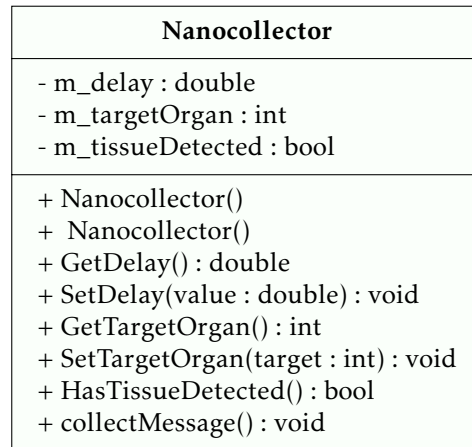


ABBILDUNG A.2 – UML-Klassendiagramm für die Klasse Nanocollector.

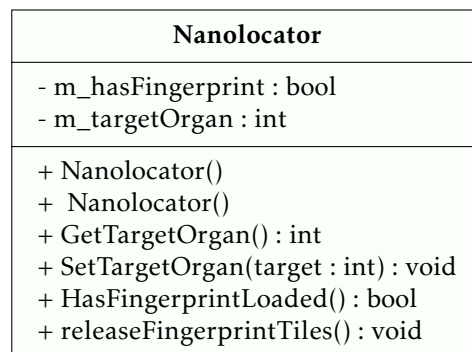


ABBILDUNG A.3 – UML-Klassendiagramm für die Klasse Nanocator.

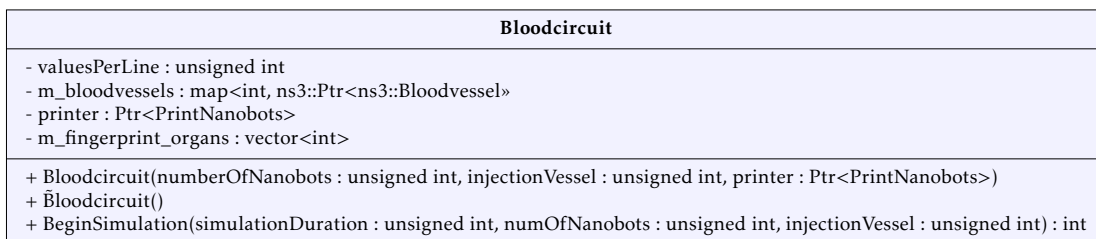


ABBILDUNG A.4 – UML-Klassendiagramm für die Klasse Bloodcircuit.



ABBILDUNG A.5 – UML-Klassendiagramm für die Klasse Bloodvessel.

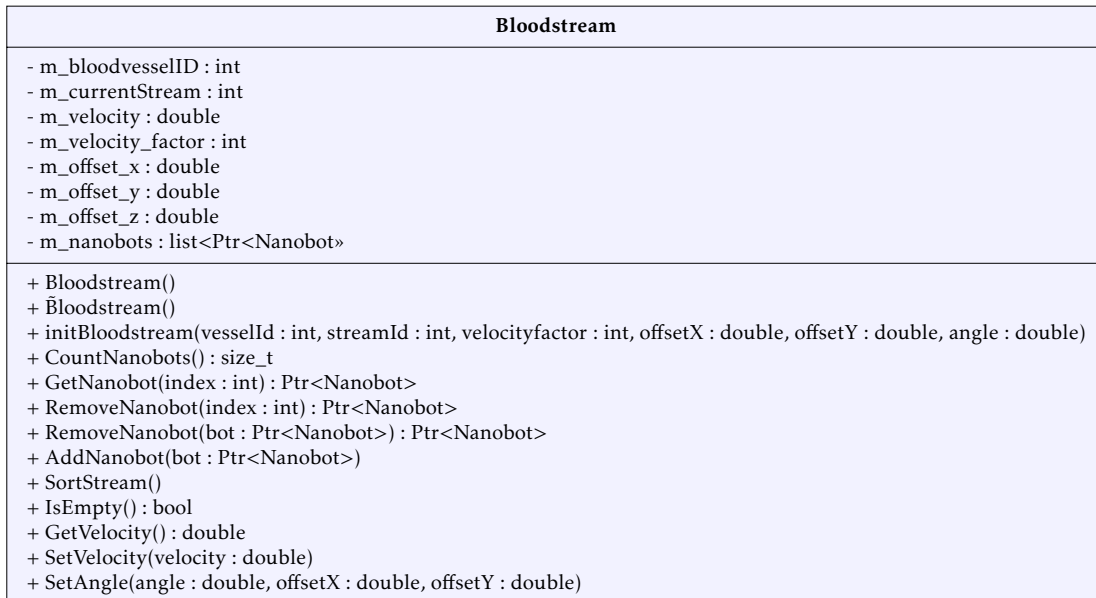


ABBILDUNG A.6 – UML-Klassendiagramm für die Klasse Bloodstream.

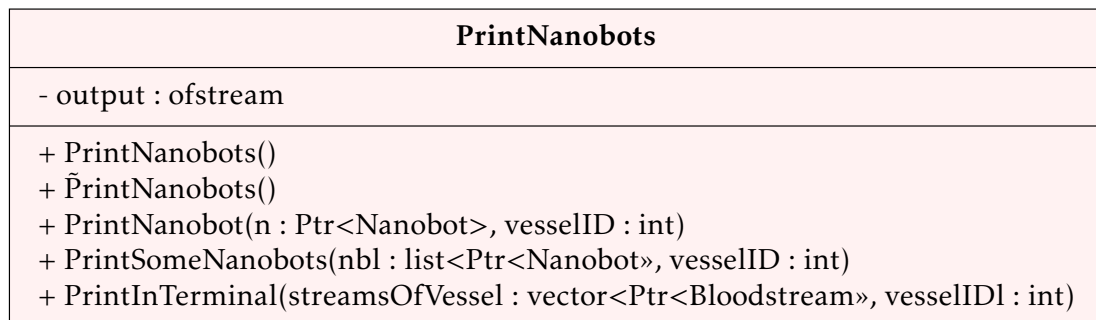


ABBILDUNG A.7 – UML-Klassendiagramm für die Klasse PrintNanobots.

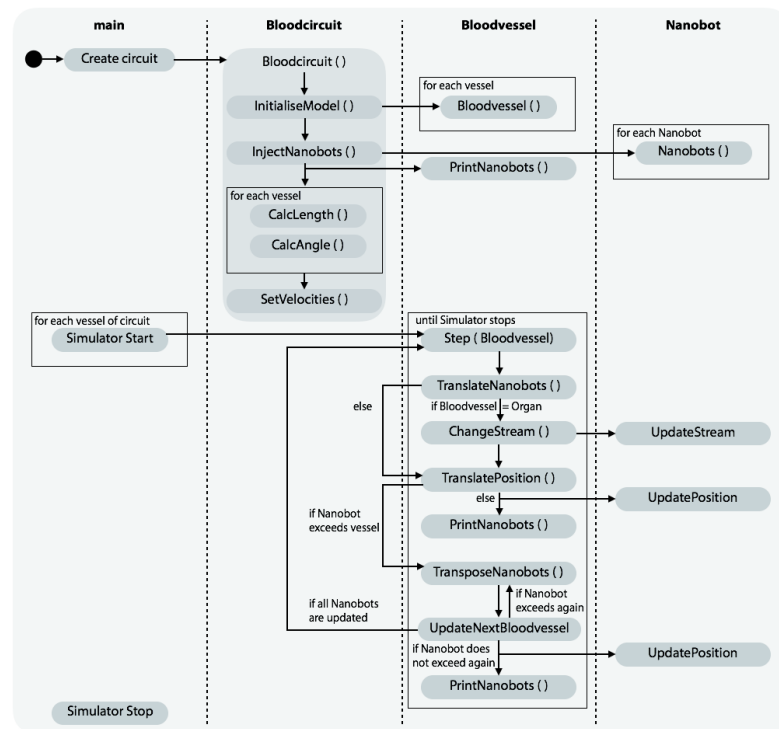


ABBILDUNG A.8 – Das Diagramm zeigt den Ablauf des Programms *start-blood-voyager-s*. In der Hauptfunktion wird das Kreislaufmodell initialisiert und die Simulation gestartet. Während jedes Simulationsschritts (*Step*) werden alle Nanogeräte gleichzeitig in ihren Blutgefäßen bewegt. Wenn ein Nanogerät das Ende seines aktuellen Gefäßes erreicht, wird es umgeleitet und dem nächsten Gefäß übergeben. Die Simulation endet nach einer festgelegten Zeit. [20]

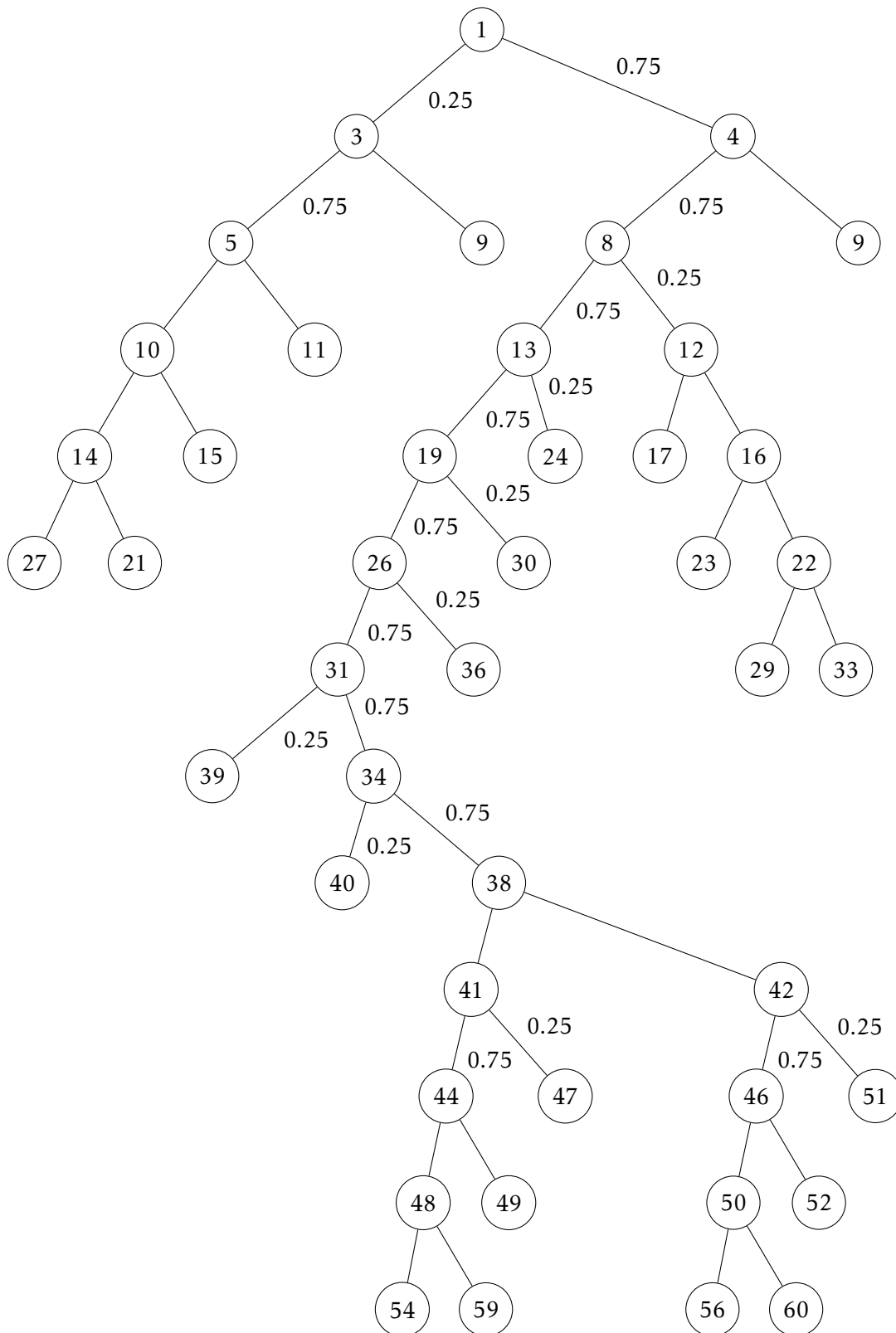


ABBILDUNG A.9 – Organtransitionen von BVS mit der vereinfachten Durchblutungsregel, dass zu den Organen 25 % des Blutes abzweigt. Gefäße 54, 59, 56 und 60 mit 50/50 Aufzweigung wurden aus Platzgründen weggelassen.

```

1  syms t1 t95 t3 t4 t5 t6 t7 t8 t10 t11 t14 t15; % heart, head and right arm
2  syms t12 t13 t16 t17 t22 t23 ; % left arm
3  syms t18 t19 t25 t26 t31 t32 t34 t35 t37 t38; % center body
4  syms t43 t44 t48 t49; % left leg
5
6  % Gleichungen zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeiten mit Zielsollwerten aus der Literatur
7  assume(0 < t7 < 1);
8  assume(0 < t3 < 1);
9  eq1 = t95 == 0.05;
10 eq2 = t1 + t95 == 1;
11 eq3 = t3 + t4 == 1;
12 eq4 = t5 + t6 == 1;
13 eq5 = t7 + t8 == 1;
14 eq6 = t1 * t3 * t6 + t1 * t4 * t7 == 0.15;
15 eq7 = t10 + t11 == 1;
16 eq8 = t1 * t3 * t5 * t11 == 0.0125;
17 eq9 = t14 + t15 == 1;
18 eq10 = t1 * t3 * t5 * t10 * t15 == 0.0125;
19 eq11 = t1 * t3 * t5 * t10 * t14 * 0.5 == 0.0125;
20 eq12 = t12 + t13 == 1;
21 eq13 = t16 + t17 == 1;
22 eq14 = t1 * t4 * t8 * t12 * t17 == 0.0125;
23 eq15 = t22 + t23 == 1;
24 eq16 = t1 * t4 * t8 * t12 * t16 * t23 == 0.0125;
25 eq17 = t1 * t4 * t8 * t12 * t16 * t22 * 0.5 == 0.0125;
26 eq18 = t18 + t19 == 1;
27 eq19 = t1 * t4 * t8 * t13 * t18 == 0.0167;
28 eq20 = t25 + t26 == 1;
29 eq21 = t1 * t4 * t8 * t13 * t19 * t25 == 0.1;
30 eq22 = t31 + t32 == 1;
31 eq23 = t1 * t4 * t8 * t13 * t19 * t26 * t32 == 0.1;
32 eq24 = t34 + t35 == 1;
33 eq25 = t1 * t4 * t8 * t13 * t19 * t26 * t31 * t35 == 0.15;
34 eq26 = t37 + t38 == 1;
35 eq27 = t1 * t4 * t8 * t13 * t19 * t26 * t31 * t34 * t37 == 0.2;
36 eq28 = t44 + t43 == 1;
37 eq29 = t1 * t4 * t8 * t13 * t19 * t26 * t31 * t34 * t38 * 0.5 * t43 == 0.0167;
38 eq30 = t48 + t49 == 1;
39 eq31 = t1 * t4 * t8 * t13 * t19 * t26 * t31 * t34 * t38 * 0.5 * t44 * t49 == 0.0167;
40 %eq32 = t1 * t4 * t8 * t13 * t19 * t26 * t31 * t34 * t38 * 0.5 * t44 * t48 * 0.5 == 0.016;
41 %
42
43 % Lösen der Gleichungen
44 eqns = [eq1, eq2, eq3, eq4, eq5, eq6, eq7, eq8, eq9, eq10, eq11, eq12, eq13, eq14, ...
45         eq15, eq16, eq17, eq18, eq19, eq20, eq21, eq22, eq23, eq24, eq25, eq26, eq27, eq28, eq29,
46         eq30, eq31];
47
48 sol = solve(eqns, [t1 t95 t3 t4 t5 t6 t7 t8 t10 t11 t14 t15 t12 t13 t16 t17 t22 t23 ...
49               t18 t19 t25 t26 t31 t32 t34 t35 t37 t38 t43 t44 t48 t49]);
50 % Händische Lösung von eq32, sonst unlösbar.
51 sol.t1 * sol.t4 * sol.t8 * sol.t13 * sol.t19 * sol.t26 * sol.t31 * sol.t34 * sol.t38 * 0.5 *
52   sol.t44 * sol.t48 * 0.5

```

QUELLTEXT A.1 – Berechnung der Transitionswahrscheinlichkeiten

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

2.1	Elektronisches Nanogerät.	12
2.2	Eukaryotische Zelle als biologisches Nanogerät.	13
2.3	Die Beziehung zwischen Nanogeräten und den abgeleiteten Begriffen.	15
2.4	Überblick von biohybriden Mikro- und Nanorobotern.	17
2.5	DNA-Tile-Tube-Magnetperlen-Hybride.	19
2.6	Entwurf eines thrombinbeladenen DNA-Nanoroboters.	21
2.7	Entwurf und Charakterisierung eines DNA-Nanogeräteimpfstoffs.	22
2.8	Tiletyp-Beispiele.	24
2.9	4-Bit-AND-Nachrichtenmolekül.	25
2.10	Tile-Freisetzung aus DNA-Tile-Nanorobotern.	28
2.11	Zuverlässige Erkennung krankheitsbezogener Biomarker.	30
2.12	Herz- und Gefäßkomponenten des Simulationsmodells.	36
2.13	Arbeitsablauf in SimVascular	37
2.14	2D-Netzwerk zur Biomarkererkennung.	38
3.1	Das Präzisionsmedizinökosystem.	45
3.2	Präzisionsmedizin-Anwendungen.	46
3.3	Nanopartikel beim Einsatz zur Krebsgenübertragung.	50
3.4	Methodiken der Präzisionsmedizin.	52
3.5	Anwendungsfälle der Digital-Twin-Technologie.	55
3.6	Nanomedizin Anwendungen.	57
3.7	Thermoelektrische Sensoren und elektrochemische Sensoren.	62
3.8	Sensorplattformen für Biosignale.	63
3.9	Subkutaner Glukosesensor.	65
3.10	Grafen-Elektroniktattoos zur Blutdruckmessung.	67
3.11	Lipidbasierte Nanopartikel.	71
3.12	Repräsentative Anwendungen von Frachtzustellsystemen im Vergleich zur Größe von biohybriden Mikro- und Nanorobotern.	74
3.13	Liquid Biopsy Anwendungen.	81
3.14	Verschiedene klinische Anwendungen der Liquid Biopsy	83
3.15	Anwendungsgebiete der Nanotechnologie in der Liquid Biopsy.	84
3.16	Nanotechnologievermittelte Eliminierung von CTCs.	87
3.17	Tumoreigenschaften.	90
3.18	Therapeutische Strategien in Abhängigkeit von Veränderungen der Tumorlast. 91	91

4.2	Nano-IoT-Netzwerkarchitektur.	96
4.4	Komponenten eines medizinischen Nanonetzwerksimulators	99
4.5	Darstellung der größten Gefäße des menschlichen Körpers	102
4.6	Unterschied von Nanogeräten pro Gefäß	105
4.7	Standardabweichung zwischen verschiedenen Verteilungen	106
4.9	Autoradioluminografie einer Ratte mit radioaktiv markiertem Stoff.	108
4.11	BVS-Vis: Animierte Verteilung von 15.000 Nanogeräten 110 Sekunden nach Injektion.	110
4.12	BVS-Vis animierte Verteilung von 15.000 Nanogeräten 41 Sekunden nach Injektion.	112
4.13	Klassendiagramm von MEHLISSA basierend auf BVS.	114
4.14	3D-Darstellung eines Gefäßes mit mehreren Strömen.	116
4.15	Neu berechnete Organtransitionen zur Durchblutung.	121
4.17	BodyParts3D Datenbank Ausschnitt.	125
4.18	SimVascular Modellierung.	126
4.19	SimVascular Ergebnisse.	126
4.20	Kapillarbett mit drei geschlossenen Schließmuskeln.	128
4.21	Medikamentenfreisetzung durch Nanogerät.	130
4.22	Konzentration der QS-Moleküle im Gewebe.	132
4.23	Gegenüberstellung des elektrischen Schaltungsmodells und BVS.	134
4.24	Markov-Modell mit den berechneten Übergangswahrscheinlichkeiten.	136
4.25	Verteilung der Nanogeräte im Kardiovaskulären System von BVS und Markov.	137
5.2	Verteilung der Nanogeräte im Mann-Frau-Vergleich.	142
5.3	Verteilung der Nanogeräte nach Gefäß nach 45 Sekunden.	143
5.4	Durchschnittliche Differenz der Nanogeräteverteilung bei Frau und Mann über die Zeit.	144
5.5	Differenz der Nanogeräte nach Gefäß nach sieben Minuten.	144
5.7	Darstellung des Workflows für kontinuierliche Gesundheitsüberwachung.	147
5.8	UML-Klassendiagramm für die Klasse Nanoparticle.	150
5.9	Detektionsereignisse von Nanopartikeln durch Nanogeräte.	151
5.10	Kollisionsereignisse von Nanopartikeln mit Nanogeräten.	152
5.12	Das Nukleosom.	156
5.13	Tumorcharakteristika.	157
5.15	Vergleich zwischen Liquid Biopsy in vitro und in vivo.	160
6.1	Bewegung eines Nanogerätes durch das Herz-Kreislauf-System.	166
6.2	Hop-Count – Verteilung der Nanogeräte auf dem BVS Modell.	167
6.3	Vorhersageleistung der ML-Modelle.	167
6.4	System zur Detektion und Lokalisierung von Anomalien.	168
6.5	Kooperatives System zur Anomalieerkennung und -lokalisierung.	169
6.6	Genexpression.	172
6.7	Übersicht der Human Protein Atlas Datenbank.	173
6.8	Spezifität und Verteilung transkribierter mRNA-Moleküle.	175

6.9	Dominanz pro Gewebe für Fingerprints.	178
6.10	Erkennungspotenzial pro Gewebe für Fingerprints.	179
6.12	Zuversicht, den Fingerprint in angemessener Zeit zu finden.	181
6.13	Proteom-Fingerprint acht großer Organe.	181
6.14	Nachrichtenmolekül, das einen Fingerprint repräsentiert.	182
6.15	Proteom-Fingerprinting und gleichzeitige Erkennung eines Krankheitsmarkers mithilfe von DNA-Nanonetzwerken.	183
6.16	Die unterschiedlichen Assembly-Dauern für jedes Fingerprint-Nachrichtenmolekül in Sekunden.	187
6.17	Freisetzung der Fingerprint-Tiles innerhalb der ersten 34 Simulationssekunden.	192
6.18	Freisetzung der Fingerprint-Tiles innerhalb der ersten vier Simulationsminuten.	193
6.19	Freisetzung der Fingerprint-Tiles innerhalb der ersten Stunde.	193
A.1	UML-Klassendiagramm für die Klasse Nanobot.	208
A.2	UML-Klassendiagramm für die Klasse Nanocollector.	209
A.3	UML-Klassendiagramm für die Klasse Nanolocator.	209
A.4	UML-Klassendiagramm für die Klasse Bloodcircuit.	209
A.5	UML-Klassendiagramm für die Klasse Bloodvessel.	210
A.6	UML-Klassendiagramm für die Klasse Bloodstream.	211
A.7	UML-Klassendiagramm für die Klasse PrintNanobots.	211
A.8	Ablauf des Programms start-blood-voyager-s.	212
A.9	Organtransitionen von BVS mit der vereinfachten Durchblutungsregel . . .	213

TABELLENVERZEICHNIS

4.1	Durchblutungsanteile der verschiedenen Organe und Strukturen in BVS. . .	119
4.2	Durchblutungsanteile der einzelnen Organe unter Ruhebedingungen und bei schwerer Arbeit	122
6.1	Auftreten von Genen in beispielhaft ausgewählten Organen.	176
6.3	Werte und Ergebnisse der Berechnungen der Fingerprints.	186
6.4	Zuordnung von Fingerprints und ihren Geweben zu den Organen in MEH-LISSA.	188
A.1	Index, Name, Koordinaten, Länge und Winkel der modellierten Gefäße . . .	203
A.2	Koordinaten der modellierten Gefäße von Frau und Mann	205

PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

ARTIKEL AUS FACHZEITSCHRIFTEN

- [1] Jorge Torres Gómez, Jennifer Simonjan, Regine Wendt, Stefan Fischer und Falko Dressler: „DNA-Based Nanonetwork for Abnormality Detection and Localization in the Human Body“ · en · *IEEE TRANSACTIONS ON NANOTECHNOLOGY* (2024) · Submitted
- [2] Florian-Lennert Lau, Florian Büther, Regine Geyer und Stefan Fischer: „Computation of decision problems within messages in DNA-tile-based molecular nanonetworks“ · *Nano Communication Networks* Bd. 21 (Sep. 2019)
- [3] Florian-Lennert Adrian Lau, Regine Wendt und Stefan Fischer: „Efficient in-message computation of prevalent mathematical operations in DNA-based nanonetworks“ · *Nano Communication Networks* Bd. 28 (Juni 2021), S. 100348 · ISSN: 1878-7789 · DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nancom.2021.100348>
- [4] Regine Wendt, Florian-Lennart Lau, Lena Unger und Stefan Fischer: „Proteome Fingerprinting: Localization of Nanobots in the Cardiovascular System“ · en · *IEEE TRANSACTIONS ON COMMUNICATIONS* (2024) · Submitted

KONFERENZBEITRÄGE

- [5] Regine Geyer, Marc Stelzner, Florian Büther und Sebastian Ebers: „BloodVoyagerS - Simulation of the work environment of medical nanobots“ · *NANOCOM 2018: ACM Conference on Nanoscale Computing and Communication* · 2018, S. 1–6 · ISBN: 9781450357111
- [6] Anke Kuestner, Ketki Pitke, Jorge Torres Gómez, Regine Wendt, Stefan Fischer und Falko Dressler: „Age of Information in In-Body Nano Communication Networks“ · *8th ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication (ACM NanoCom 2021)* · to appear · Virtual Conference: ACM, Sep. 2021

- [7] Anke Kuestner, Lukas Stratmann, Regine Wendt, Stefan Fischer und Falko Dressler: „A simulation framework for connecting in-body nano communication with out-of-body devices“ · *Conference: NANOCOM '20: The Seventh Annual ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication*, 2020. · Sep. 2020, S. 1–2 · DOI: 10.1145/3411295.3411308
- [8] Florian Lau, Regine Wendt und Stefan Fischer: „DNA-Based Molecular Communication as a Paradigm for Multi-Parameter Detection of Diseases“ · *8th ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication 2021 (ACM NanoCom'21)* · Virtual Conference: ACM, 2021
- [9] Florian Lau, Regine Wendt, Patrick Karp und Stefan Fischer: „Inflammation-Based Localization and Targeted Drug-Delivery in Molecular Communication Networks Based on DNA“ · en · *Proceedings of the 11th ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication* · NANOCOM '24 · Submitted · Milan, Italy, 2024
- [10] Florian-Lennert Lau, Bennet Gerlach, Regine Wendt und Stefan Fischer: „Towards Personalized Precision Medicine Using DNA-Based Molecular Communication Networks“ · *9th ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication 2022 (ACM NanoCom'22)* · Barcelona Catalunya Spain, 2022
- [11] Florian-Lennert Lau, Regine Wendt und Stefan Fischer: „Solving Generic Decision Problems by in-Message Computation in DNA-Based Molecular Nanonetworks“ · *15th International Conference on Body Area Networks* · BodyNets '20 · event-place: Cyberspace due to Corona · Cyberspace: ICST, 2020
- [12] Saswati Pal, Jorge Torres Gómez, Regine Wendt, Stefan Fischer und Falko Dressler: „Age of Information-based Abnormality Detection with Decay in the Human Circulatory System“ · *8th Workshop on Molecular Communications (WMC 2024)* · to appear · Oslo, Norway, Apr. 2024
- [13] Jorge Torres Gómez, Regine Wendt, Anke Kuestner, Ketki Pitke, Lukas Stratmann und Falko Dressler: „Markov Model for the Flow of Nanobots in the Human Circulatory System“ · *8th ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication 2021 (ACM NanoCom'21)* · Virtual Conference, Sep. 2021, S. 1–7 · DOI: 10.1145/3477206.3477477
- [14] Regine Wendt, Chris Deter und Stefan Fischer: „BVS-Vis: A Web-based Visualizer for BloodVoyagerS“ · *NANOCOM '20: ACM Conference on Nanoscale Computing and Communication* · 2020, S. 1–6 · ISBN: 9781450357111
- [15] Regine Wendt und Stefan Fischer: „MEHLISSA: a medical holistic simulation architecture for nanonetworks in humans“ · en · *Proceedings of the 7th ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication* · Virtual Event USA: ACM, Sep. 2020, S. 1–6 · ISBN: 978-1-4503-8083-6 · DOI: 10.1145/3411295.3411305 · URL: <https://dl.acm.org/doi/10.1145/3411295.3411305> (zuletzt abgerufen am 15. 07. 2022)

- [16] Regine Wendt, Florian-Lennert Lau, Lena Unger und Stefan Fischer: „Proteome Fingerprinting as a Localization Scheme for Nanobots“ · *Proceedings of the 10th ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication* · NANOCOM '23 · Coventry, United Kingdom: Association for Computing Machinery, 2023, S. 27–32 · ISBN: 9798400700347 · DOI: 10.1145/3576781.3608728 · URL: <https://doi.org/10.1145/3576781.3608728>

LITERATURVERZEICHNIS

DISSERTATIONEN, FACHBÜCHER UND ABSCHLUSSARBEITEN

- [17] H Bartels und R Bartels: *Physiologie: Lehrbuch der Funktionen des menschlichen Körpers* · 7. · München: Elsevier: c1980, 2004
- [18] H. C. Berg: *Random Walks in Biology* · Princeton University Press, 1993
- [19] Arnau Brosa López: „Coarse-grained Localization of In-body Energy-harvesting Nanonodes“ · Bachelorarbeit · Universitat Politècnica de Catalunya, Jan. 2023
- [20] Regine Geyer: „BloodVoyagerS: Konzeption und erste Umsetzung eines Körpersimulators zur realistischen Modellierung der Arbeitsumgebung von medizinischen Nanobots“ · Masterarbeit · Lübeck: Universität zu Lübeck, Dez. 2017
- [21] Max Kaussow: „Modeling and Simulation of DNA-Based Nanonetworks“ · Masterarbeit · Universität zu Lübeck, Jan. 2022
- [22] Bruce M Koeppen, Bruce A Stanton und Robert M Berne: *Berne and Levy physiology* · 6. · Philadelphia, PA : Mosby/Elsevier, 2010
- [23] Florian Lau: „DNA-basierte Nanonetzwerke“ · Dissertation · Universität zu Lübeck, 2019
- [24] Herbert Lippert: *Lehrbuch Anatomie* · 5. völlig überarbeitete · München ; Baltimore : Urban und Schwarzenberg, c1993, 2000
- [25] Frederic Martini, Michael J Timmons und Robert B Tallitsch: *Human Anatomy* · 6. · San Francisco : Pearson Benjamin Cummings, c1994., 2009
- [26] Mai Linh Edith Nguyen: „Analyse und Evaluation von Simulatoren für die Kommunikation in Nanonetzwerken“ · Masterarbeit · Institut für Telematik, Universität zu Lübeck, Feb. 2017
- [27] B. Page, H. Liebert, A. Heymann, L. Hilty und A. Häuslein: *Diskrete Simulation: Eine Einführung mit Modula-2* · Springer Berlin Heidelberg, 1991
- [28] Robert Peters: „Temporal Optimization of the NetTAS Simulator“ · Masterarbeit · Universität zu Lübeck, Jan. 2023

- [29] Dee Unglaub Silverthorn, Bruce R Johnson, William C Ober, Claire W Garrison und Andrew C Silverthorn: *Human physiology : an integrated approach* · 5. · [San Francisco] : Pearson, c2010, 2016
- [30] Gerard J Tortora und Bryan Derrickson: *Principles of anatomy and physiology* · 14. · Danvers, MA : Wiley, c2000, 2014
- [31] Immo Traupe: „Hop Count Routing: Ein Routing-Protokoll für medizinische Nano-Sensornetzwerke im Körper“ · Masterarbeit · Institut für Telematik, Universität zu Lübeck, Nov. 2017

ARTIKEL AUS FACHZEITSCHRIFTEN

- [32] Ian Akyildiz und Josep Miquel Jornet: „The Internet of Nano-Things“ · *IEEE Wireless Communications*, Nr. December (2010), S. 58–63
- [33] Ian F. Akyildiz, Fernando Brunetti und Cristina Blázquez: „Nanonetworks: A new communication paradigm“ · *Computer Networks* Bd. 52, Nr. 12 (2008) · ISSN: 13891286 · DOI: 10.1016/j.comnet.2008.04.001
- [34] Ian F. Akyildiz, Massimiliano Pierobon und Sasitharan Balasubramaniam: „Moving forward with molecular communication: from theory to human health applications [point of view]“ · *Proceedings of the IEEE* Bd. 107, Nr. 5 (Mai 2019), S. 858–865
- [35] Pankaj Ambesh und Divya G. Angeli: „Nanotechnology in neurology: Genesis, current status, and future prospects“ · *Annals of Indian Academy of Neurology* Bd. 18, Nr. 4 (2015), S. 382–386 · DOI: 10.4103/0972-2327.169535
- [36] Ebbe Andersen, Mingdong Dong, Morten M Nielsen, Kasper Jahn, Ramesh Subramani, Wael Mamdouh, Monika M Golas, Bjoern Sander, Holger Stark, Cristiano LP Oliveira u. a.: „Self-assembly of a nanoscale DNA box with a controllable lid“ · *Nature* Bd. 459, Nr. 7243 (2009), S. 73–76 · ISSN: 0028-0836 · DOI: 10.1038/nature07971 · URL: <http://dx.doi.org/10.1038/nature07971>
- [37] Samuel J. Aronson und Heidi L. Rehm: „Building the foundation for genomics in precision medicine“ · en · *Nature* Bd. 526, Nr. 7573 (Okt. 2015), S. 336–342 · ISSN: 0028-0836, 1476-4687 · DOI: 10.1038/nature15816 · URL: <https://www.nature.com/articles/nature15816> (zuletzt abgerufen am 12. 03. 2024)
- [38] Baris Atakan, Ozgur B. Akan und Sasitharan Balasubramaniam: „Body area nanonetworks with molecular communications in nanomedicine“ · *IEEE Communications Magazine* Bd. 50, Nr. 1 (2010) · ISSN: 01636804 · DOI: 10.1109/MCOM.2012.6122529
- [39] A. P. Avolio: „Multi-branched model of the human arterial system“ · *Medical and Biological Engineering and Computing* Bd. 18, Nr. 6 (1980) · ISSN: 0140-0118 · DOI: 10.1007/bf02441895 · URL: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02441895>

- [40] Anna C. Bakenecker, Anselm von Gladiss, Thomas Friedrich, Ulrich Heinen, Heinrich Lehr, Kerstin Lüttke-Buzug und Thorsten M. Buzug: „Actuation and visualization of a magnetically coated swimmer with magnetic particle imaging“ · *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* Bd. 473 (2019), S. 495–500 · ISSN: 0304-8853 · DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2018.10.056> · URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304885318319723>
- [41] Gerard Calvo Bartra, Filip Lemic, Guillem Pascual, Aina Pérez Rodas, Jakob Struye, Carmen Delgado und Xavier Costa Pérez: „Graph Neural Networks as an Enabler of Terahertz-based Flow-guided Nanoscale Localization over Highly Erroneous Raw Data“ ()
- [42] „Beschluss der Bundesärztekammer über die Stellungnahme "Präzisionsmedizin: Bewertung unter medizinisch-wissenschaftlichen und ökonomischen Gesichtspunkten"“ · de · *Deutsches Ärzteblatt Online* (Juni 2020) · ISSN: 2199-7292 · DOI: 10.3238/baek_sn_praezision_2020 · URL: <https://www.aerzteblatt.de/down.asp?id=25706> (zuletzt abgerufen am 21. 02. 2024)
- [43] Michael Broomé, Elira Maksuti, Anna Bjällmark, Björn Frenckner und Birgitta Janerot-sjöberg: „Closed-loop real-time simulation model of hemodynamics and oxygen transport in the cardiovascular system“ · *BioMedical Engineering OnLine* Bd. 12, Nr. 69 (2013) · ISSN: 1475-925X · DOI: 10.1186/1475-925X-12-69
- [44] S. F. Bush, J. L. Paluh, G. Piro, V. Rao, V. Prasad und A. Eckford: „Defining communication at the bottom“ · *IEEE Transactions on Molecular, Biological and Multi-Scale Communications* Bd. 1, Nr. 1 (2015)
- [45] Adriano Cavalcanti, Bijan Shirinzadeh, Robert A Freitas Jr und Tad Hogg: „Nano-robot architecture for medical target identification“ · en · *Nanotechnology* Bd. 19, Nr. 1 (Jan. 2008), S. 015103 · ISSN: 0957-4484, 1361-6528 · DOI: 10.1088/0957-4484/19/01/015103 · URL: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0957-4484/19/01/015103> (zuletzt abgerufen am 23. 02. 2024)
- [46] Youssef Chahibi: „Molecular communication for drug delivery systems: A survey“ · *Nano Communication Networks* Bd. 11 (2017) · ISSN: 18787789 · DOI: 10.1016/j.nancom.2017.01.003
- [47] Youssef Chahibi, Massimiliano Pierobon, Sang Ok Song und Ian F. Akyildiz: „A molecular communication system model for particulate drug delivery systems“ · *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* Bd. 60, Nr. 12 (2013) · ISSN: 00189294 · DOI: 10.1109/TBME.2013.2271503
- [48] Junghuei Chen und Nadrian Charles Seeman: „Synthesis from DNA of a molecule with the connectivity of a cube“ · *Nature* Bd. 350, Nr. 6319 (1991), S. 631–633
- [49] Nandi Chen, Shiya Qin, Xiaohai Yang, Qing Wang, Jin Huang und Kemin Wang: „Sense-and-Treat: DNA Nanodevice for Synergetic Destruction of Circulating Tumor Cells“ · *ACS Applied Materials & Interfaces* Bd. 8, Nr. 40 (2016), S. 26552–26558 · DOI: 10.1021/acsami.6b08695 · URL: <https://doi.org/10.1021/acsami.6b08695>

- [50] Martin J. Conlon, Donald L. Russell und Tofy Mussivand: „Development of a mathematical model of the human circulatory system“ · *Annals of Biomedical Engineering* Bd. 34, Nr. 9 (2006) · ISSN: 00906964 · DOI: 10.1007/s10439-006-9164-y
- [51] Jonathan Dao, Patrick J. Conway, Baskaran Subramani, Devi Meyyappan, Sammy Russell und Daruka Mahadevan: „Using cfDNA and ctDNA as Oncologic Markers: A Path to Clinical Validation“ · *International Journal of Molecular Sciences* Bd. 24, Nr. 17 (2023) · ISSN: 1422-0067 · DOI: 10.3390/ijms241713219 · URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/17/13219>
- [52] T.L. Davis und R.G. Mark: „Teaching physiology through simulation of hemodynamics“ · *Proceedings Computers in Cardiology* (1990) · ISSN: 02766574 · DOI: 10.1109/CIC.1990.144303 · URL: <http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=144303>
- [53] Falko Dressler und Stefan Fischer: „Connecting in-body nano communication with body area networks: Challenges and opportunities of the Internet of Nano Things“ · *Nano Communication Networks* Bd. 6, Nr. 2 (Juni 2015), S. 29–38 · ISSN: 18787789 · DOI: 10.1016/j.nancom.2015.01.006 · URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878778915000071>
- [54] Susan Elmore: „Apoptosis: a review of programmed cell death.“ · eng · *Toxicol Pathol* Bd. 35, Nr. 4 (Juni 2007), S. 495–516 · ISSN: 0192-6233 (Print); 1533-1601 (Electronic); 0192-6233 (Linking)
- [55] Bartomiej Fajdek und Alicja Golnik: „Modelling and simulation of human circulatory system“ · *15th International Conference on Methods and Models in Automation and Robotics* (2010) · DOI: 10.1109/MMAR.2010.5587199 · URL: <papers://35bd2bc7-b5b1-49ed-bd73-ff0858dd5ce0/Paper/p6724%7B%5C%7D5Cnhttp://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=5587199>
- [56] L. Felicetti, M. Femminella, G. Reali und P. Liò: „Applications of molecular communications to medicine: A survey“ · en · *Nano Communication Networks* Bd. 7 (März 2016), S. 27–45 · ISSN: 18787789 · DOI: 10.1016/j.nancom.2015.08.004 · URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878778915000411> (zuletzt abgerufen am 10. 09. 2022)
- [57] Luca Felicetti, Mauro Femminella und Gianluca Reali: „A simulation tool for nanoscale biological networks“ · *Nano Communication Networks* Bd. 3, Nr. 1 (2012), S. 2–18 · ISSN: 18787789 · DOI: 10.1016/j.nancom.2011.09.002 · URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nancom.2011.09.002>
- [58] Luca Felicetti, Mauro Femminella und Gianluca Reali: „Simulation of molecular signaling in blood vessels: Software design and application to atherogenesis“ · *Nano Communication Networks* Bd. 4, Nr. 3 (2013) · ISSN: 18787789 · DOI: 10.1016/j.nancom.2013.06.002

- [59] Gary Felsenfeld und Mark Groudine: „Controlling the Double Helix“ · *Nature* Bd. 421 (2003), S. 448–453 · DOI: 10.1038/nature01411 · URL: <https://doi.org/10.1038/nature01411>
- [60] Jacques Ferlay, Murielle Colombet, Isabelle Soerjomataram, Donald M. Parkin, Marion Piñeros, Ariana Znaor und Freddie Bray: „Cancer statistics for the year 2020: An overview“ · *International Journal of Cancer* Bd. 149, Nr. 4 (2021), S. 778–789 · DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33588> · eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ijc.33588> · URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.33588>
- [61] Christoph Fiala und Eleftherios P Diamandis: „Can Grail find the trail to early cancer detection?“ · *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* Bd. 57 (2019), S. 403–406 · DOI: 10.1515/cclm-2018-1342 · URL: <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1342>
- [62] Robert A. Freitas: „Nanotechnology, nanomedicine and nanosurgery“ · *International Journal of Surgery* Bd. 3, Nr. 4 (2005), S. 243–246 · ISSN: 1743-9191 · DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2005.10.007> · URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919105001299>
- [63] Tsu Ju Fu und Nadrian Charles Seeman: „DNA double-crossover molecules“ · *Biochemistry* Bd. 32, Nr. 13 (1993), S. 3211–3220
- [64] F. Gao, C. Liu, L. Zhang, T. Liu, Z. Wang, Z. Song, H. Cai, Z. Fang, J. Chen, J. Wang u. a.: „Wearable and flexible electrochemical sensors for sweat analysis: A review“ · *Microsyst. Nanoeng.* Bd. 9 (2023), S. 1 · DOI: 10.1038/s41378-022-00443-6 · URL: <https://doi.org/10.1038/s41378-022-00443-6>
- [65] Geoffrey S. Ginsburg und Kathryn A. Phillips: „Precision Medicine: From Science To Value“ · en · *Health Affairs* Bd. 37, Nr. 5 (Mai 2018), S. 694–701 · ISSN: 0278-2715, 1544-5208 · DOI: 10.1377/hlthaff.2017.1624 · URL: <http://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hlthaff.2017.1624> (zuletzt abgerufen am 21. 02. 2024)
- [66] Jorge Torres Gómez, Anke Kuestner, Jennifer Simonjan, Bige Deniz Unluturk und Falko Dressler: „Nanosensor location estimation in the human circulatory system using machine learning“ · *IEEE Transactions on Nanotechnology* Bd. 21 (2022), S. 663–673
- [67] Srijan Goswami, Palas Samanta und Manab Deb Adhikari: „Nanobiotechnology: A smart platform of the future transform liquid biopsy era“ · en · *The Journal of Liquid Biopsy* Bd. 3 (März 2024), S. 100137 · ISSN: 29501954 · DOI: 10.1016/j.jlb.2024.100137 · URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S295019542400002X> (zuletzt abgerufen am 28. 03. 2024)

- [68] Ertan Gul, Baris Atakan und Ozgur B. Akan: „NanoNS: A nanoscale network simulator framework for molecular communications“ · *Nano Communication Networks* Bd. 1, Nr. 2 (2010), S. 138–156 · ISSN: 18787789 · DOI: 10.1016/j.nancom.2010.08.003 · URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nancom.2010.08.003>
- [69] a C Guyton, T G Coleman und H J Granger: „Circulation: overall regulation.“ · *Annual review of physiology* Bd. 34 (1972) · ISSN: 0066-4278 · DOI: 10.1146/annurev.ph.34.030172.000305
- [70] Na Rae Hong, Gwang Hyeon Yang, Jungmin Lee und GeunHyung Kim: „3D bioprinting and its in vivo applications“ · *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* Bd. 106, Nr. 1 (2018), S. 444–459 · DOI: 10.1002/jbm.b.33826
- [71] Zahed Hossain, Qing Xia und Josep Miquel Jornet: „TeraSim: An ns-3 extension to simulate Terahertz-band communication networks“ · *Nano Communication Networks* Bd. 17 (2018), S. 36–44 · ISSN: 18787789 · DOI: 10.1016/j.nancom.2018.08.001
- [72] Nazanin Hosseinkhani, Afshin Derakhshani, Ozra Kooshkaki, Mohammadreza Abdoli Shadbad, Khalil Hajiasgharzadeh, Amir Baghbanzadeh, Hoda Safarpour, Ahad Mokhtarzadeh, Oronzo Brunetti, Shijie C Yue, Nicola Silvestris und Behzad Baradaran: „Immune Checkpoints and CAR-T Cells: The Pioneers in Future Cancer Therapies?“ · *International Journal of Molecular Sciences* Bd. 21, Nr. 21 (2020), S. 8305 · DOI: 10.3390/ijms21218305
- [73] Michail Ignatiadis, George W. Sledge und Stefanie S. Jeffrey: „Liquid biopsy enters the clinic — implementation issues and future challenges“ · en · *Nature Reviews Clinical Oncology* Bd. 18, Nr. 5 (Mai 2021), S. 297–312 · ISSN: 1759-4774, 1759-4782 · DOI: 10.1038/s41571-020-00457-x · URL: <https://www.nature.com/articles/s41571-020-00457-x> (zuletzt abgerufen am 28.03.2024)
- [74] Iqbal Jamshed, Anwar Fareeha und Saifullah Afridi: „Targeted Drug Delivery Systems and Their Therapeutic Applications in Cancer and Immune Pathological Conditions“ · *Infectious Disorders - Drug Targets* Bd. 17, Nr. 3 (2017) · ISSN: 2212-3989 · DOI: 10.2174/1871526517666170606102623 · URL: <https://dx.doi.org/10.2174/1871526517666170606102623>
- [75] Michael J Joyner und Darren P Casey: „Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs.“ · eng · *Physiol Rev* Bd. 95, Nr. 2 (Apr. 2015), S. 549–601 · ISSN: 1522-1210 (Electronic); 0031-9333 (Print); 0031-9333 (Linking) · DOI: 10.1152/physrev.00035.2013
- [76] Andreas Jung und Thomas Kirchner: „Liquid Biopsy in der tumorgenetischen Diagnostik“ · *Dtsch Arztebl Int* Bd. 115 (2018), S. 169–174 · DOI: 10.3238/arztebl.2018.0169

- [77] Sul JY, Wu CW, Zeng F, Jochems J, Lee MT, Kim TK, Peritz T, Buckley P, Cappelleri DJ, Maronski M, Kim M, Kumar V, Meaney D, Kim J und Eberwine J.: „Transcriptome transfer produces a predictable cellular phenotype“ · *Proc Natl Acad Sci U S A* (Mai 2009)
- [78] Neville Kallenbach, Rong-Ine Ma und Nadrian Charles Seeman: „An immobile nucleic acid junction constructed from oligonucleotides“ · *Nature* Bd. 305, Nr. 5937 (1983), S. 829
- [79] T. Kang, Q. Zhu, D. Wei, J. Feng, J. Yao, T. Jiang, Q. Song, X. Wei, H. Chen, X. Gao und J. Chen: „Nanoparticles coated with neutrophil membranes can effectively treat cancer metastasis“ · *ACS Nano* Bd. 11 (2017), S. 1397–1411 · DOI: 10.1021/acsnano.6b08534
- [80] S. Kavitha, K. V. S. S. S. Sairam und Ashish Singh: „Graphene plasmonic nano-antenna for terahertz communication“ · *SN Applied Sciences* Bd. 4, Nr. 4 (2022), S. 114 · ISSN: 2523-3971 · DOI: 10.1007/s42452-022-04986-1 · URL: <https://doi.org/10.1007/s42452-022-04986-1>
- [81] C. H. Kim, D. H. Lee, J. Youn, H. Lee und J. Jeong: „Simple and cost-effective microfabrication of flexible and stretchable electronics for wearable multifunctional electrophysiological monitoring“ · *Sci. Rep.* Bd. 11 (2021), S. 14823 · DOI: 10.1038/s41598-021-94397-w
- [82] Dmitry Kireev, Kaan Sel, Bassem Ibrahim, Neelotpala Kumar, Ali Akbari, Roozbeh Jafari und Deji Akinwande: „Continuous cuffless monitoring of arterial blood pressure via graphene bioimpedance tattoos“ · en · *Nature Nanotechnology* Bd. 17, Nr. 8 (Aug. 2022), S. 864–870 · ISSN: 1748-3387, 1748-3395 · DOI: 10.1038/s41565-022-01145-w · URL: <https://www.nature.com/articles/s41565-022-01145-w> (zuletzt abgerufen am 23. 03. 2024)
- [83] Ameya R. Kirtane, Malvika Verma, Paramesh Karandikar, Jennifer Furin, Robert Langer und Giovanni Traverso: „Nanotechnology approaches for global infectious diseases“ · *Nature Nanotechnology* Bd. 16, Nr. 4 (Apr. 2021), S. 369–384 · ISSN: 1748-3395 · DOI: 10.1038/s41565-021-00866-8 · URL: <https://doi.org/10.1038/s41565-021-00866-8>
- [84] K Kobayashi u. a.: „A High Sensitive Detection in the Whole-Body Residual Distribution of Imaging Control Agent Containing Gadolinium“ · *Isotope News* Bd. 2, Nr. 12 (1998)
- [85] S. R. Krishnan, C. Su, Z. Xie, M. Patel, S. R. Madhvapathy, Y. Xu, J. Freudman, B. Ng, S. Y. Heo, H. Wang u. a.: „Wireless, Battery-Free Epidermal Electronics for Continuous, Quantitative, Multimodal Thermal Characterization of Skin“ · *Small* Bd. 14 (2018), S. 1803192 · DOI: 10.1002/smll.201803192
- [86] Anchal Kumari, Patrizia Pasini, Sapna K Deo, David Flomenhoft, Harshitha Shashidhar und Sylvia Daunert: „Biosensing Systems for the Detection of Bacterial Quorum Signaling Molecules“ · *Analytical Chemistry* Bd. 78, Nr. 22 (Nov. 2006), S. 7603–7609 · DOI: 10.1021/ac060936h

- [87] Kazuki Kurimoto, Yukihiro Yabuta, Yasuhide Ohinata, Yukiko Ono, Kenichiro D Uno, Rikuhiko G Yamada, Hiroki R Ueda und Mitinori Saitou: „An improved single-cell cDNA amplification method for efficient high-density oligonucleotide microarray analysis.“ · eng · *Nucleic Acids Res* Bd. 34, Nr. 5 (2006), e42 · ISSN: 1362-4962 (Electronic); 0305-1048 (Print); 0305-1048 (Linking) · DOI: 10.1093/nar/gkl050
- [88] Florian-Lennert Lau, Kristof Stahl und Stefan Fischer: „Techniques for the Generation of Arbitrary Three-Dimensional Shapes in Tile-Based Self-Assembly Systems“ · *Open Journal of Internet Of Things (OJIOT)* Bd. 4, Nr. 1 (2018) · Special Issue: Proceedings of the International Workshop on Very Large Internet of Things (VLIoT 2018) in conjunction with the VLDB 2018 Conference in Rio de Janeiro, Brazil., S. 126–134 · ISSN: 2364-7108 · URL: https://www.ronpub.com/ojiot/OJIOT_2018v4i1n10_Lau.html
- [89] Reinhard Laubenbacher, Bahram Mehrad, Ilya Shmulevich u. a.: „Digital twins in medicine“ · *Nature Computational Science* Bd. 4 (2024), S. 184–191 · DOI: 10.1038/s43588-024-00607-6 · URL: <https://doi.org/10.1038/s43588-024-00607-6>
- [90] Inyoung Lee, David Probst, David Klonoff und Koji Sode: „Continuous glucose monitoring systems - Current status and future perspectives of the flagship technologies in biosensor research -“ · en · *Biosensors and Bioelectronics* Bd. 181 (Juni 2021), S. 113054 · ISSN: 09565663 · DOI: 10.1016/j.bios.2021.113054 · URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0956566321000919> (zuletzt abgerufen am 24. 03. 2024)
- [91] Andrea Les, Shawn C Shadden, C Alberto Figueroa, Jongmin M Park, Michelle M Tedesco, Robert J Herfkens, Ronald L Dalman und Charles A Taylor: „Quantification of hemodynamics in abdominal aortic aneurysms during rest and exercise using magnetic resonance imaging and computational fluid dynamics“ · *Ann Biomed Eng* Bd. 38, Nr. 4 (Apr. 2010), S. 1288–1313 · DOI: 10.1007/s10439-010-9949-x · URL: <https://doi.org/10.1007/s10439-010-9949-x>
- [92] Jinhua Li, Lukas Dekanovsky, Bahareh Khezri, Bing Wu, Huaijuan Zhou und Zdenek Sofer: „Biohybrid Micro- and Nanorobots for Intelligent Drug Delivery“ · en · *Cyborg and Bionic Systems* Bd. 2022 (Jan. 2022), S. 2022/9824057 · ISSN: 2692-7632 · DOI: 10.34133/2022/9824057 · URL: <https://spj.science.org/doi/10.34133/2022/9824057> (zuletzt abgerufen am 23. 02. 2024)
- [93] Suping Li, Qiao Jiang, Shaoli Liu, Yinlong Zhang, Yanhua Tian, Chen Song, Jing Wang, Yiguo Zou, Gregory J Anderson, Jing-Yan Han, Yung Chang, Yan Liu, Chen Zhang, Liang Chen, Guangbiao Zhou, Guangjun Nie, Hao Yan, Baoquan Ding und Yuliang Zhao: „A DNA nanorobot functions as a cancer therapeutic in response to a molecular trigger in vivo“ · en · *Nature Biotechnology* Bd. 36, Nr. 3 (März 2018), S. 258–264 · ISSN: 1087-0156, 1546-1696 · DOI: 10.1038/nbt.4071 · URL: <https://www.nature.com/articles/nbt.4071> (zuletzt abgerufen am 26. 02. 2024)

- [94] Na Liu, Xueping Xiang, Lei Fu, Qiang Cao, Rong Huang, Huan Liu, Gang Han und Lidong Wu: „Regenerative field effect transistor biosensor for in vivo monitoring of dopamine in fish brains“ · *Biosensors and Bioelectronics* Bd. 188 (2021), S. 113340 · ISSN: 0956-5663 · DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2021.113340> · URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956566321003778>
- [95] Shaoli Liu, Qiao Jiang, Xiao Zhao, Ruifang Zhao, Yuanning Wang, Yiming Wang, Jianbing Liu, Yingxu Shang, Shuai Zhao, Tiantian Wu, Yinlong Zhang, Guangjun Nie und Baoquan Ding: „A DNA nanodevice-based vaccine for cancer immunotherapy“ · en · *Nature Materials* Bd. 20, Nr. 3 (März 2021), S. 421–430 · ISSN: 1476-1122, 1476-4660 · DOI: 10.1038/s41563-020-0793-6 · URL: <https://www.nature.com/articles/s41563-020-0793-6> (zuletzt abgerufen am 26.02.2024)
- [96] Ignacio Llatser, Deniz Demiray, Albert Cabellos-Aparicio, D. Turgay Altılar und Eduard Alarcón: „N3Sim: Simulation framework for diffusion-based molecular communication nanonetworks“ · *Simulation Modelling Practice and Theory* Bd. 42 (2014), S. 210–222 · ISSN: 1569-190X · DOI: <https://doi.org/10.1016/j.simpat.2013.11.004> · URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569190X13001640>
- [97] M. Uhlén et al.: „Tissue-based map of the human proteome“ · *Science* Bd. 347 (6220 Jan. 2015), S. 1260419 · ISSN: 1095-9203 · DOI: 10.1126/science.1260419
- [98] Alexander M. Maier, Cornelius Weig, Peter Oswald, Erwin Frey, Peer Fischer und Tim Liedl: „Magnetic Propulsion of Microswimmers with DNA-Based Flagellar Bundles“ · en · *Nano Letters* Bd. 16, Nr. 2 (Feb. 2016), S. 906–910 · ISSN: 1530-6984, 1530-6992 · DOI: 10.1021/acs.nanolett.5b03716 · URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.nanolett.5b03716> (zuletzt abgerufen am 26.02.2024)
- [99] Saba Malik, Kashif Muhammad und Yasir Waheed: „Emerging Applications of Nanotechnology in Healthcare and Medicine“ · *Molecules* Bd. 28, Nr. 18 (Sep. 2023), S. 6624 · DOI: 10.3390/molecules28186624
- [100] N. Mitsuhashi, K. Fujieda, T. Tamura, S. Kawamoto, T. Takagi und K. Okubo: „BodyParts3D: 3D structure database for anatomical concepts“ · en · *Nucleic Acids Research* Bd. 37, Nr. Database (Jan. 2009), S. D782–D785 · ISSN: 0305-1048, 1362-4962 · DOI: 10.1093/nar/gkn613 · URL: <https://academic.oup.com/nar/article-lookup/doi/10.1093/nar/gkn613> (zuletzt abgerufen am 03.04.2024)
- [101] R. Mosayebi, A. Ahmadzadeh, W. Wicke, V. Jamali, R. Schober und M. Nasiri-Kenari: „Early Cancer Detection in Blood Vessels Using Mobile Nanosensors“ · *IEEE Transactions on NanoBioscience* Bd. 18, Nr. 4 (Okt. 2019), S. 103–116

- [102] Florent Mouliere, Benjamin Robert, Emilie Arnau Peyrotte, Marine Del Rio, Marc Ychou, Franck Molina u. a.: „High fragmentation characterizes tumour-derived circulating DNA“ · *PLoS One* Bd. 6, Nr. 9 (2011) · Epub 2011/09/13, e23418 · DOI: 10.1371/journal.pone.0023418
- [103] David C Muddiman, Gordon A Anderson, Steven A Hofstadler und Richard D Smith: „Length and base composition of PCR-amplified nucleic acids using mass measurements from electrospray ionization mass spectrometry“ · *Analytical chemistry* Bd. 69, Nr. 8 (Apr. 1997), S. 1543–1549 · DOI: 10.1021/ac961134r
- [104] Q Muhammad, Y Jang, SH Kang, J Moon, WJ Kim und H Park: „Modulation of immune responses with nanoparticles and reduction of their immunotoxicity“ · *Biomaterials Science* (2020)
- [105] Patrick Müller und Alexander F Schier: „Extracellular movement of signaling molecules.“ · eng · *Dev Cell* Bd. 21, Nr. 1 (Juli 2011), S. 145–158 · ISSN: 1878-1551 (Electronic); 1534-5807 (Print); 1534-5807 (Linking) · DOI: 10.1016/j.devcel.2011.06.001
- [106] Abraham Noordergraaf, Pieter D. Verdouw und Herman B.K. Boom: „The use of an analog computer in a circulation model“ · *Progress in Cardiovascular Diseases* Bd. 5, Nr. 5 (1963) · ISSN: 00330620 · DOI: 10.1016/S0033-0620(63)80009-2
- [107] Geoffrey R. Oxnard, Kenneth S. Thress, Ryan S. Alden und et al.: „Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer“ · *J Clin Oncol* Bd. 34 (2016), S. 3375–3382 · DOI: 10.1200/JCO.2016.66.7162 · URL: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.7162>
- [108] Raffaele Palmirotta, Daniele Lovero, Paola Cafforio, Carmine Felici, Francesco Mannavola, Elena Pellè, Daniela Quaresmini, Marco Tucci und Franco Silvestris: „Liquid biopsy of cancer: a multimodal diagnostic tool in clinical oncology“ · *Therapeutic Advances in Medical Oncology* Bd. 10 (29. Aug. 2018), S. 1758835918794630 · DOI: 10.1177/1758835918794630
- [109] Klaus Pantel und Catherine Alix-Panabières: „Liquid biopsy and minimal residual disease — latest advances and implications for cure“ · en · *Nature Reviews Clinical Oncology* Bd. 16, Nr. 7 (Juli 2019), S. 409–424 · ISSN: 1759-4774, 1759-4782 · DOI: 10.1038/s41571-019-0187-3 · URL: <https://www.nature.com/articles/s41571-019-0187-3> (zuletzt abgerufen am 28. 03. 2024)
- [110] Guillem Pascual, Filip Lemic, Carmen Delgado und Xavier Costa-Pérez: „Analytical Modelling of Raw Data for Flow-Guided In-body Nanoscale Localization“ · *arXiv preprint arXiv:2309.16034* (2023)
- [111] Matthew Patitz: „Simulation of Self-Assembly in the Abstract Tile Assembly Model with ISUTAS“ · *CoRR* Bd. abs/1101.5151 (2009)

- [112] Kai-Henrik Peiffer und Stefan Zeuzem: „Behandlung von Hepatitis-C-Infektionen im Zeitalter direkt wirkender antiviraler Medikamente (DAAs)“ · de · *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* Bd. 65, Nr. 2 (Feb. 2022), S. 246–253 · ISSN: 1436-9990, 1437-1588 · DOI: 10.1007/s00103-021-03481-z · URL: <https://link.springer.com/10.1007/s00103-021-03481-z> (zuletzt abgerufen am 12. 03. 2024)
- [113] Massimiliano Pierobon und Ian Akyildiz: „A physical end-to-end model for molecular communication in nanonetworks“ · *IEEE Journal on Selected Areas in Communications* Bd. 28, Nr. 4 (Mai 2010), S. 602–611 · ISSN: 0733-8716 · DOI: 10.1109/JSAC.2010.100509 · URL: <http://ieeexplore.ieee.org/document/5452953/>
- [114] Oscar D. Pons-Belda, Amaia Fernandez-Urriarte und Eleftherios P. Diamandis: „Can Circulating Tumor DNA Support a Successful Screening Test for Early Cancer Detection? The Grail Paradigm“ · en · *Diagnostics* Bd. 11, Nr. 12 (Nov. 2021), S. 2171 · ISSN: 2075-4418 · DOI: 10.3390/diagnostics11122171 · URL: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/12/2171> (zuletzt abgerufen am 24. 04. 2024)
- [115] K M Rai und K S Rao and K K Maudar: „Accidental intra-arterial drug injection (A Case Report)“ · *Medical Journal Armed Forces India* Bd. 53, Nr. 2 (1942) · ISSN: 0377-1237 · DOI: 10.1016/S0377-1237(17)30686-X · URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S0377-1237\(17\)30686-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0377-1237(17)30686-X)
- [116] Iris Rajman, Peter I Eacho, Philip J Chowienczyk und James M Ritter: „LDL particle size: an important drug target?“ · *British journal of clinical pharmacology* Bd. 48, Nr. 2 (Aug. 1999), S. 125–133 · DOI: 10.1046/j.1365-2125.1999.00991.x
- [117] MK Riley und W Vermerris: „Recent advances in nanomaterials for gene delivery—A review“ · *Nanomaterials* Bd. 7 (2017), S. 94
- [118] N J Roberts, L Zhang, F Janku, A Collins, R-Y Bai, V Staedtke, AW Rusk, D Tung, M Miller, J Roix u. a.: „Intratumoral injection of Clostridium novyi-NT spores induces antitumor responses“ · *Science Translational Medicine* Bd. 6, Nr. 249 (2014)
- [119] Catarina Roma-Rodrigues, Lorenzo Rivas-García, Pedro V. Baptista und Alexandra R. Fernandes: „Gene Therapy in Cancer Treatment: Why Go Nano?“ · en · *Pharmaceutics* Bd. 12, Nr. 3 (März 2020), S. 233 · ISSN: 1999-4923 · DOI: 10.3390/pharmaceutics12030233 · URL: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/3/233> (zuletzt abgerufen am 21. 03. 2024)
- [120] Paul Wilhelm Karl Rothemund: „Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns“ · *Nature* Bd. 440, Nr. 7082 (März 2006), S. 297–302 · ISSN: 0028-0836 · DOI: 10.1038/nature04586 · URL: <http://dx.doi.org/10.1038/nature04586>

- [121] Paul Wilhelm Karl Rothmund, Nick Papadakis und Erik Winfree: „Algorithmic Self-Assembly of DNA Sierpinski Triangles“ · *PLOS Biology* Bd. 2, Nr. 12 (Dez. 2004) · DOI: 10.1371/journal.pbio.0020424 · URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020424>
- [122] A Schwarzhaupt: „Simulation metabolischer Vorgänge im menschlichen Kreislauf: Betrachtung von pH-Wert und CO₂“ · *Biomedizinische Technik* Bd. 43, Nr. 10 (1998)
- [123] Thomas N Seyfried und Leanne C Huysentruyt: „On the origin of cancer metastasis.“ · eng · *Crit Rev Oncog* Bd. 18, Nr. 1-2 (2013), S. 43–73 · ISSN: 0893-9675 (Print); 0893-9675 (Linking) · DOI: 10.1615/critrevoncog.v18.i1-2.40
- [124] J. Simonjan, B. D. Unluturk und I. F. Akyildiz: „In-body Bionanosensor Localization for Anomaly Detection via Inertial Positioning and THz Backscattering Communication“ · *IEEE Transactions on NanoBioscience* Bd. 21, Nr. 2 (Apr. 2022), S. 216–225
- [125] J. Tan, A. Thomas und Y. Liu: „Influence of red blood cells on nanoparticle targeted delivery in microcirculation“ · *Soft Matter* Bd. 8 (2012), S. 1934–1946
- [126] Rumiana Tenchov, Robert Bird, Allison E. Curtze und Qiongqiong Zhou: „Lipid Nanoparticles: From Liposomes to mRNA Vaccine Delivery, a Landscape of Research Diversity and Advancement“ · *ACS Nano* Bd. 15, Nr. 11 (2021) · ISSN: 1936-0851 · DOI: 10.1021/acsnano.1c04996 · URL: <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c04996>
- [127] Peter J. Thul und Cecilia Lindskog: „The human protein atlas: A spatial map of the human proteome“ · *Protein Science: A Publication of the Protein Society* Bd. 27 (1 Jan. 2018), S. 233–244 · DOI: 10.1002/pro.3307
- [128] Kevin Thurley, Lani F. Wu und Steven J. Altschuler: „Modeling Cell-to-Cell Communication Networks Using Response-Time Distributions“ · *Cell Systems* Bd. 6, Nr. 3 (2018), 355–367.e5 · ISSN: 24054720 · DOI: 10.1016/j.cels.2018.01.016
- [129] Upma Tomar, Neeraj Grover, Sanjeev Tomar, Kanika Bhalla und Shreya Singh: „Liquid biopsy and its significance in tumour – detection in the field of pathology“ · en · *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* Bd. 27, Nr. 1 (2023), S. 195 · ISSN: 0973-029X · DOI: 10.4103/jomfp.jomfp_251_22 · URL: https://journals.lww.com/10.4103/jomfp.jomfp_251_22 (zuletzt abgerufen am 18. 03. 2024)
- [130] Jorge Torres Gómez, Joana Angjo und Falko Dressler: „Age-of-Information-Based Performance of Ultrasonic Communication Channels for Nanosensor-to-Gateway Communication“ · *IEEE Transactions on Molecular, Biological and Multi-Scale Communications* Bd. 9, Nr. 2 (2023), S. 112–123 · DOI: 10.1109/TMBMC.2023.3273452

- [131] Francisco J. Tovar-Lopez: „Recent Progress in Micro- and Nanotechnology-Enabled Sensors for Biomedical and Environmental Challenges“ · en · *Sensors* Bd. 23, Nr. 12 (Juni 2023), S. 5406 · ISSN: 1424-8220 · DOI: 10.3390/s23125406 · URL: <https://www.mdpi.com/1424-8220/23/12/5406> (zuletzt abgerufen am 23. 03. 2024)
- [132] Adam Updegrave, Nathan M. Wilson, Jameson Merkow, Hongzhi Lan, Alison L. Marsden und Shawn C. Shadden: „SimVascular: An Open Source Pipeline for Cardiovascular Simulation“ · *Annals of Biomedical Engineering* Bd. 45, Nr. 3 (2016), S. 525–541 · ISSN: 15739686 · DOI: 10.1007/s10439-016-1762-8
- [133] Antoine Vallée: „Digital twin for healthcare systems“ · *Frontiers in Digital Health* Bd. 5 (Sep. 2023), S. 1253050 · DOI: 10.3389/fgdth.2023.1253050
- [134] Richard Van Antwerpen und John C Gilkey: „Cryo-electron microscopy reveals low density lipoprotein substructure“ · *Journal of lipid research* Bd. 35 (1994), S. 2223–2231
- [135] Naveen Varshney, Anish Patel, Yujie Deng, Werner Haselmayr, Pramod Varshney und Arumugam Nallanathan: „Abnormality Detection Inside Blood Vessels With Mobile Nanomachines“ · *IEEE Transactions on Molecular, Biological and Multi-Scale Communications* Bd. 4, Nr. 3 (Sep. 2018), S. 189–194
- [136] P. Vaupel, D.K. Kelleher und M. Hockel: „Oxygen status of malignant tumors: pathogenesis of hypoxia and significance for tumor therapy“ · *Seminars in Oncology* Bd. 28 (2001), S. 29–35
- [137] Cecilia Velino, Francesca Carella, Alessio Adamiano, Maurizio Sanguinetti, Alberto Vitali, Daniele Catalucci, Francesca Bugli und Michele Iafisco: „Nanomedicine Approaches for the Pulmonary Treatment of Cystic Fibrosis“ · en · *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* Bd. 7 (Dez. 2019), S. 406 · ISSN: 2296-4185 · DOI: 10.3389/fbioe.2019.00406 · URL: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fbioe.2019.00406/full> (zuletzt abgerufen am 21. 03. 2024)
- [138] Jacques Versieck: „Trace elements in human body fluids and tissues“ · *Critical reviews in clinical laboratory sciences* Bd. 22 (2 1985), S. 97–184 · ISSN: 1040-8363 · DOI: 10.3109/10408368509165788
- [139] Jonathan C. M. Wan, Charles Massie, Javier Garcia-Corbacho, Florent Moulriere, James D. Brenton, Carlos Caldas, Simon Pacey, Richard Baird und Nitzan Rosenfeld: „Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA“ · en · *Nature Reviews Cancer* Bd. 17, Nr. 4 (Apr. 2017), S. 223–238 · ISSN: 1474-175X, 1474-1768 · DOI: 10.1038/nrc.2017.7 · URL: <https://www.nature.com/articles/nrc.2017.7> (zuletzt abgerufen am 28. 03. 2024)
- [140] D. Wang, C. Ge, W. Liang, Q. Yang, Q. Liu, W. Ma, L. Shi, H. Wu, Y. Zhang, Z. Wu, C. Wei, L. Huang, Z. Fang, L. Liu, S. Bao und H. Zhang: „In vivo enrichment and elimination of circulating tumor cells by using a black phosphorus and antibody functionalized intravenous catheter“ · *Adv. Sci.* Bd. 7 (2020), S. 2000940 · DOI: 10.1002/advs.202000940

- [141] Y. Wang, Y. Shi, D. Mei und Z. Chen: „Wearable thermoelectric generator for harvesting heat on the curved human wrist“ · *Appl. Energy* Bd. 205 (2017), S. 710–719 · DOI: 10.1016/j.apenergy.2017.08.117 · URL: <https://doi.org/10.1016/j.apenergy.2017.08.117>
- [142] Ziyu Wang, Tingting Zhang, Wei Wu, Lingxiang Wu, Jie Li, Bin Huang, Yuan Liang, Yan Li, Pengping Li, Kening Li, Wei Wang, Renhua Guo und Qianghu Wang: „Detection and Localization of Solid Tumors Utilizing the Cancer-Type-Specific Mutational Signatures“ · en · *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* Bd. 10 (Apr. 2022), S. 883791 · ISSN: 2296-4185 · DOI: 10.3389/fbioe.2022.883791 · URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2022.883791/full> (zuletzt abgerufen am 18.03.2024)
- [143] G. Wei, P. Bogdan und R. Marculescu: „Efficient Modeling and Simulation of Bacteria-Based Nanonetworks with BNSim“ · *IEEE Journal on Selected Areas in Communications* Bd. 31 (2013), S. 868–878
- [144] M.Q. Wei, A. Mengesha, D. Good und J. Anné: „Bacterial targeted tumour therapy-dawn of a new era“ · *Cancer Letters* Bd. 259 (2008), S. 16–27
- [145] Erik Winfree, Furong Liu, Lisa Wenzler und Nadrian Charles Seeman: „Design and self-assembly of two-dimensional DNA crystals“ · *Nature* Bd. 394, Nr. 6693 (1998), S. 539–544
- [146] Y Xin, M Huang, WW Guo, Q Huang, LZ Zhang und G Jiang: „Nano-based delivery of RNAi in cancer therapy“ · *Molecular Cancer* Bd. 16 (2017), S. 134
- [147] Y. Yang, Y. Song, X. Bo, J. Min, O.S. Pak, L. Zhu, M. Wang, J. Tu, A. Kogan, H. Zhang u. a.: „A laser-engraved wearable sensor for sensitive detection of uric acid and tyrosine in sweat“ · *Nat. Biotechnol.* Bd. 38 (2020), S. 217–224 · DOI: 10.1038/s41587-019-0321-x · URL: <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0321-x>
- [148] H. Birkan Yilmaz und Chan Byoung Chae: „Simulation study of molecular communication systems with an absorbing receiver: Modulation and ISI mitigation techniques“ · *Simulation Modelling Practice and Theory* Bd. 49 (2014), S. 136–150 · ISSN: 1569190X
- [149] Rui Zhang, Ke Yang, Qammer H. Abbasi, Khalid A. Qaraqe und Akram Alomainy: „Analytical modelling of the effect of noise on the terahertz in-vivo communication channel for body-centric nano-networks“ · *Nano Communication Networks* (2017) · ISSN: 18787789 · DOI: 10.1016/j.nancom.2017.04.001 · URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nancom.2017.04.001>
- [150] Mengnan Zhao, Dandan Mi, Bijan Emiliano Ferdows, Yuke Li, Rujing Wang, Jiaojiao Li, Dylan Patel, Na Kong, Sanjun Shi und Wei Tao: „State-of-the-art nanotechnologies for the detection, recovery, analysis and elimination of liquid biopsy components in cancer“ · en · *Nano Today* Bd. 42 (Feb. 2022), S. 101361 · ISSN: 17480132 · DOI: 10.1016/j.nantod.2021.101361 · URL: <https://linkin>

ghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1748013221002863 (zuletzt abgerufen am 28. 03. 2024)

- [151] L. Zhou, G. Han und L. Liu: „Pulse-based distance accumulation localization algorithm for wireless nanosensor networks“ · *IEEE Access* Bd. 5 (2017), S. 14380–14390
- [152] Yu Zhou, Yifan Chen und Ross D. Murch: „Simulation framework for touchable communication on NS3Sim“ · *2017 IEEE 17th International Conference on Nanotechnology, NANO 2017* (2017) · DOI: 10.1109/NANO.2017.8117480

KONFERENZBEITRÄGE

- [153] Philipp Bende, Florian-Lennert Adrian Lau und Stefan Fischer: „Error-Resistant Scaling of Three-Dimensional Nanoscale Shapes on the Basis of DNA-Tiles“ · *Proceedings of the Sixth Annual ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication* · NANOCOM '19 · Dublin, Ireland: Association for Computing Machinery, 2019 · ISBN: 9781450368971 · DOI: 10.1145/3345312.3345460 · URL: <https://doi.org/10.1145/3345312.3345460>
- [154] Tanya Braun, Stefan Fischer, Florian Lau und Ralf Möller: „Lifting DecPOMDPs for Nanoscale Systems — A Work in Progress“ · *10th International Workshop on Statistical Relational AI at the 1st International Joint Conference on Learning and Reasoning* · 2021 · URL: <https://arxiv.org/abs/2110.09152>
- [155] Florian Büther, Florian-Lennert Lau, Marc Stelzner und Sebastian Ebers: „A Formal Definition for Nanorobots and Nanonetworks“ · *Proceedings of the 4th ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication - NANOCOM'17* · Washington DC, USA, 2017
- [156] Luca Felicetti, Mauro Femminella, Gianluca Reali und Pietro Liò: „A molecular communication system in blood vessels for tumor detection“ · *NANOCOM' 14 Proceedings of ACM Conference on Nanoscale Computing and Communication* · 2014 · ISBN: 9781450329798
- [157] Yubing Jian, Bhuvana Krishnaswamy, Caitlin M. Austin, A. Ozan Bicen, Jorge E. Perdomo, Sagar C. Patel, Ian F. Akyildiz, Craig R. Forest und Raghupathy Sivakumar: „nanoNS3: Simulating bacterial molecular communication based nanonetworks in Network Simulator 3“ · *Proc. ACM NANOCOM* · 2016, S. 1–7 · ISBN: 9781450340618 · DOI: 10.1145/2967446.2967464 · URL: <http://dl.acm.org/citation.cfm?doid=2967446.2967464>
- [158] Josep Miquel Jornet und Ian F. Akyildiz: „Graphene-based nano-antennas for electromagnetic nanocommunications in the terahertz band“ · *Proceedings of the Fourth European Conference on Antennas and Propagation* · 2010, S. 1–5

- [159] Florian Lau, Florian Büther und Bennet Gerlach: „Computational Requirements for Nano-Machines: There is Limited Space at the Bottom“ · *4th ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication* · ACM NanoCom'17 · In press · Washington DC, USA, Sep. 2017
- [160] Florian Lau und Stefan Fischer: „Embedding Space-Constrained Quantum-Dot Cellular Automata in Three-Dimensional Tile-Based Self-Assembly Systems“ · *4th ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication 2017 (ACM NanoCom'17)* · Washington DC, USA: ACM, Aug. 2017, 22:1–22:6 · DOI: 10.1145/3109453.3109457
- [161] Florian-Lennert Lau, Tanya Braun, Ralf Möller und Stefan Fischer: „Using dec-POMDPcoms to Holistically Model and Program Nanodevices and Emergent Nanonetworks“ · *9th ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication 2022 (ACM NanoCom'22)* · Barcelona Catalunya Spain, Okt. 2022
- [162] R. Mosayebi, W. Wicke, V. Jamali, A. Ahmadzadeh, R. Schober und M. Nasiri-Kenari: „Advanced Target Detection via Molecular Communication“ · *IEEE GLOBECOM 2018* · Abu Dhabi, United Arab Emirates, Dez. 2018
- [163] G. Piro, L. A. Grieco, G. Boggia und P. Camarda: „Simulating wireless nano sensor networks in the NS-3 platform“ · *Proceedings - 27th International Conference on Advanced Information Networking and Applications Workshops, WAINA 2013* · 2013, S. 67–74 · ISBN: 9780769549521 · DOI: 10.1109/WAINA.2013.20
- [164] Giuseppe Piro, Luigi Alfredo Grieco, Gennaro Boggia und Pietro Camarda: „Nano-Sim: Simulating Electromagnetic-based Nanonetworks in the Network Simulator 3“ · *Proceedings of the 6th International ICST Conference on Simulation Tools and Techniques* · SimuTools '13 · Cannes, France, 2013 · ISBN: 978-1-4503-2464-9 · URL: <http://dl.acm.org/citation.cfm?id=2512734.2512762>
- [165] Marc Stelzner, Florian-Lennert Lau, Katja Freundt, Florian Büther, Mai Linh Nguyen, Cordula Stamme und Sebastian Ebers: „Precise Detection and Treatment of Human Diseases Based on Nano Networking“ · *11th International Conference on Body Area Networks (BODYNETS 2016)* · Turin, Italy: EAI, Dez. 2016
- [166] Marc Stelzner und Immo Traupe: „FCNN: Location Awareness Based on a Lightweight Hop Count Routing Body Coordinates Concept“ · *Proceedings of the Sixth Annual ACM International Conference on Nanoscale Computing and Communication* · NANOCOM '19 · Dublin, Ireland: Association for Computing Machinery, 2019 · ISBN: 9781450368971 · DOI: 10.1145/3345312.3345493 · URL: <https://doi.org/10.1145/3345312.3345493>
- [167] Yue Sun, Kun Yang und Qiang Liu: „Channel Capacity Modelling of Blood Capillary-Based Molecular Communication with Blood Flow Drift“ · *NANOCOM '17: ACM Conference on Nanoscale Computing and Communication* · 2017 · ISBN: 9781450349314 · DOI: 10.1145/3109453.3109454 · URL: <https://doi.org/10.1145/3109453.3109454>

- [168] H. Tran-Dang, N. Krommenacker und P. Charpentier: „Localization algorithms based on hop counting for wireless nano-sensor networks“ · *2014 International Conference on Indoor Positioning and Indoor Navigation (IPIN)* · IEEE · 2014, S. 300–306

SONSTIGE

- [169] ns-3 Consortium: *ns-3 overview, releases and documentation* · Retrieved 24/10/17 from <https://www.nsnam.org> · (zuletzt abgerufen am 24. 10. 2017)
- [170] The Human Protein Atlas: *The disease section - Human Disease Blood Atlas* · URL: %5Curl%7B<https://www.proteinatlas.org/humanproteome/disease%7D>
- [171] Terence A. Brown: „Genomes“ · Wiley-Liss, 2002 · Kap. 3: Transcriptomes and Proteomes · ISBN: 978-0-471-25046-3 · URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21128/>
- [172] Statistisches Bundesamt: *Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht* · 27. März 2023 · URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>
- [173] The Human Protein Atlas Consortium: *The Human Protein Atlas* · 2003 · URL: <https://www.proteinatlas.org>
- [174] Database Center for Life Science, Research Organization of Information and Systems, Faculty of Engineering Tokyo: *BodyParts3D Anatomography* · <http://lifesciencedb.jp/bp3d/?lng=en> · Abgerufen am 19. April 2024
- [175] Ali Etemadi, Maryam Farahnak-Ghazani, Hamidreza Arjmandi, Mahtab Mirmohseni und Masoumeh Nasiri-Kenari: *Abnormality Detection and Localization Schemes using Molecular Communication Systems: A Survey* · en · arXiv · arXiv:2207.06032 [cs, eess, math] · Juli 2022 · URL: <http://arxiv.org/abs/2207.06032> (zuletzt abgerufen am 15. 09. 2022)
- [176] J. Hewitt: *Google X is working on nanoparticles that swim through your blood, identifying cancer and other diseases* · ExtremeTech · 2014 · URL: <http://www.extremetech.com/extreme/193083-google-x-isworking-on-nanoparticles-that-swim-through-your-blood-identifying-cancer-and-other-diseases> (zuletzt abgerufen am 21. 03. 2024)
- [177] IEEE P1906.1 working group: *P1906.1 Simulation Framework* · http://standards.ieee.org/downloads/1906/1906.1/P1906.1/ieee-p1906-1-reference-code-release-1_4/README, abgerufen am 24.10.17 · (zuletzt abgerufen am 24. 10. 2017)

- [178] Ladan Khaloopour, Mahtab Mirmohseni und Masoumeh Nasiri-Kenari: *Theoretical Concept Study of Cooperative Abnormality Detection and Localization in Fluidic-Medium Molecular Communication* · en · arXiv · arXiv:2105.07438 [eess] · Mai 2021 · URL: <http://arxiv.org/abs/2105.07438> (zuletzt abgerufen am 07.04.2024)
- [179] *Lebensstiländerungen für erhöhte Cholesterinwerte* · <https://www.stiftung-gesundheitswissen.de/wissen/erhoehte-cholesterinwerte/lebensstilae-nderungen> · Zuletzt aktualisiert am 20.01.2022. Wissenschaftliche Beratung: PD Dr. med. Karl Horvath, Univ.Ass. Mag.rer.nat. Thomas Semlitsch. Erstellt am 15.04.2021.
- [180] Filip Lemic, Sergi Abadal, Wouter Tavernier, Pieter Stroobant, Didier Colle, Eduard Alarcón, Johann Marquez-Barja und Jeroen Famaey: *Survey on Terahertz Nanocommunication and Networking: A Top-Down Perspective* · en · arXiv:1909.05703 [cs, eess] · Feb. 2021 · URL: <http://arxiv.org/abs/1909.05703> (zuletzt abgerufen am 10.09.2022)
- [181] National Library of Medicine: *NCBI Datasets: Finding, browsing and downloading genomic data* · 2024 · URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/> (zuletzt abgerufen am 2024)
- [182] Shahram Mohrehkesh, Michele Weigle und Sajal Das: „Energy Harvesting in Nanonetworks“ · *Modeling, Methodologies and Tools for Molecular and Nano-scale Communications: Modeling, Methodologies and Tools* · Springer International Publishing, 2017, S. 319–347 · ISBN: 978-3-319-50688-3
- [183] Muge Molbay, Benjamin Kick, Shan Zhao, Mihail Ivilinov Todorov, Tzu-Lun Ohn, Stefan Roth, Alba Simats, Vikramjeet Singh, Igor Khalin, Chenchen Pan, Harsharan Singh Bhatia, Farida Hellal, Reinhard Zeidler, Arthur Liesz, Nikolaus Plesnila, Hendrik Dietz und Ali Erturk: *Single-cell precision nanotechnology in vivo* · en · Juli 2023 · DOI: 10.1101/2023.07.24.550304 · URL: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.07.24.550304> (zuletzt abgerufen am 19.04.2024)
- [184] National Cancer Institute: *Cancer Diagnosis* · aufgerufen am 15. März 2024 · URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis> (zuletzt abgerufen am 15.03.2024)
- [185] National Cancer Institute: *PDQ® Cancer Information Summaries: Adult Treatment* · aufgerufen am 15. März 2024 · URL: <https://www.cancer.gov/publications/pdq/information-summaries/adult-treatment> (zuletzt abgerufen am 15.03.2024)
- [186] ALLEN Overseas: *Future of Medicine: 10 Emerging Trends of Tomorrow* · 2024 · URL: <https://www.allenoverseas.com/blog/future-of-medicine-10-emerging-trends-of-tomorrow/> (zuletzt abgerufen am 2024)

- [187] N Reddy, N Verma und K Dungan: „Monitoring Technologies- Continuous Glucose Monitoring, Mobile Technology, Biomarkers of Glycemic Control“ · *Endotext* · hrsg. von KR Feingold, B Anawalt, MR Blackman u. a. · Updated · Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279046/> · South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., Juli 2023
- [188] Revere Health: *Systemic Diseases Versus Localized Diseases* · <https://reverehealth.com/live-better/systemic-diseases-versus-localized-diseases/> · Abgerufen am 11. März 2024 · Aug. 2016
- [189] Perikles Simon und Eva-Maria Albers: *Wie "frei" sind die Nukleinsäuren im Blut?* · 2017 · URL: <https://www.trillium.de/zeitschriften/trillium-diagnostik/ausgaben-2017/td-32017/labormedizin/wie-frei-sind-nukleinsauren-im-blut.html>
- [190] Statista: *Anzahl der Todesfälle nach Todesursachen* · aufgerufen am 15. März 2024 · URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/158441/umfrage/anzahl-der-todesfaelle-nach-todesursachen/> (zuletzt abgerufen am 15.03.2024)
- [191] Statista Research Department: *Todesursachen global: Anteil von Infektionskrankheiten 2000 und 2019* · <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1284445/umfrage/todesursachen-global-anteil-infektionskrankheiten/> · Zugriff am 27.03.2024 · 2024
- [192] U.S. Department of Health & Human Services, Centers for Disease Control and Prevention: *LDL and HDL Cholesterol and Triglycerides* · https://www.cdc.gov/cholesterol/ldl_hdl.htm · Last Reviewed: May 16, 2023
- [193] Universitätsklinikum Tübingen: *Zentrale Notaufnahme (ZNA) am Universitätsklinikum Tübingen* · <https://www.medizin.uni-tuebingen.de/de/das-klinikum/einrichtungen/zentrale-einrichtungen/zentrale-notaufnahme> · Abgerufen am 1. Mai 2024 · 2024
- [194] World Health Organization: *Cancer Fact Sheet* · <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> · Zugriff am 15. März 2024 · aktualisiert 2024

LEBENS LAUF DER AUTORIN

PERSÖNLICHES

Name Regine Wendt (geb. Geyer)



AUSBILDUNG

SCHULE

2008 – 2010 Abitur
Helmholtz Gymnasium Karlsruhe

HOCHSCHULE

2010 – 2014 Bachelor of Science in Molecular Life Science
Universität zu Lübeck (UzL)

2014 – 2017 Master of Science in Informatik mit Anwendungsfach
Bioinformatik
UzL

STIPENDIEN

2010 – 2013 Studienstiftung des deutschen Volkes

BERUFLICHE STATIONEN

SELBSTSTÄNDIG

2012 – 2017 Nachhilfelehrerin
Lernstudio Lübeck

HOCHSCHULE

2016-2017 Wissenschaftliche Hilfskraft
UzL – Institut für Informationssysteme

seit 2018 Wissenschaftliche Mitarbeiterin
UzL – Institut für Telematik