

Vortrag zur „Langen Nacht der Wissenschaften“ – 4. Juli 2008

von Matthias Hepprich

Diabetes im Fokus - „Was hatten August der Starke und J.S. Bach gemeinsam?“

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich begrüße Sie herzlich zur „Langen Nacht der Wissenschaften“ und freue mich, dass es Sie hierher ins MTZ gezogen hat. Im Folgenden soll es um Diabetes gehen, eine Erkrankung, die in aller Munde ist und die nicht nur durch ihre Vielschichtigkeit und Häufigkeit ausgesprochen interessant ist, sondern vor allem auch dadurch, dass sie nachwievor zu einer der Erkrankungen zählt, die nicht kausal – also ursächlich – behandelt werden kann. Dass auch namhafte Personen an Diabetes litten und leiden, möchte ich Ihnen gern zeigen und vor allem, was es Neues auf dem Gebiet der Diabetesforschung und neuer Therapien zu berichten gibt. Fangen wir also an...

Allein der Blick auf diese Grafik der WHO veranschaulicht, wieviel Menschen im Jahre 2000 an Diabetes litten und vorraussichtlich an Diabetes im Jahr 2030 leiden werden. Mit einer unvorstellbar großen Zahl von über 350 mio Erkrankter – das mehr als Vierfache der gesamtdeutschen Bevölkerung. Was diese Übersicht nicht sagt, ist der Anteil an Kranken im Verhältnis zur restlichen Bevölkerung. Denn die relative Anzahl Diabeteskranker ist in westlichen Ländern wie z.B. den USA mit 5.8% (so hoch wie in Deutschland) im Vergleich zu China mit 1.5% deutlich erhöht. Dass Diabetes mit Wohlstand, Ernährungsverhalten und andere Faktoren gekoppelt ist, demonstriert zurzeit die rasante Erkrankungsrate Typ-2 Diabetiker in China, die scheinbar den westeuropäischen Prävalenzen „nacheilt“.¹

Ein sehr anschauliches Beispiel für den Zusammenhang zwischen Wohlstand und Diabetes sind die **Nauru**, einer Bevölkerungsgruppe auf einer kleinen Insel im Pazifik. Ursprünglich kolonisiert von Mikronesiern, 1888 von Deutschen annektiert, 1914 von Australien okkupiert und seit 1968 unabhängig. Der traditionelle Lebensstil der Insulaner war naturnah: etwas Ackerbau und Fischfang, mit hin und wieder auftretenden Hungersnöten. Die Wende kam dann 1906, als man entdeckte, dass die Insel zum größten Teil aus hochreinem Phosphatgestein bestand. Die abbauende Firma zahlte seit 1922 an die Naurus und schnell haben sie mit der schweren Minenarbeit aufgehört. Drei Jahre später wird der erste Diabetesfall auf der Insel gemeldet, 1934 der zweite. Mit der Unabhängigkeit stiegen die Einkünfte aus Schürfrechten pro Kopf auf 22.500 Dollar. Damit gehören heute die Naurus zu den reichsten und fettesten Leuten der Welt, die besonders an hohem Blutdruck leiden. Ein Drittel der Einwohner über 20 und sogar 70% derer, die älter als 70 Jahre alt werden sind Diabetiker.²

Diabetes mellitus... was so viel heißt wie: „*Honigsüßer Durchfluss*“ ist ein Ausdruck, der bereits um 100-150 n. Chr. von Aretaios von Kappadokien folgendermaßen umschrieben wurde: „*Der Diabetes ist eine rätselhafte Erkrankung. [...] [Es] ist ein furchtbares Leiden, nicht sehr häufig beim Menschen, ein*

¹ www.who.int/entity/diabetes/actionnow/en/mapdiabprev.pdf

² Diamond, J. (2003). "The double puzzle of diabetes." *Nature* **423**(6940): 599-602.

*Schmelzen des Fleisches und der Glieder zu Harn... Das Leben ist kurz, unangenehm und schmerzvoll, der Durst unstillbar, ... und der Tod unausweichlich.*³ Damit beschrieb der griechische Arzt, was allen daran Erkrankten bevorstand... ein siechender Tod. Welche Ursachen der Diabetes hatte, wurde erst 1.800 Jahre später anfänglich begriffen. Der englische Anatom und Arzt Thomas Willis (1621-1675)⁴ beschrieb den süß schmeckenden Harn, dessen Geschmacksprobe in die Annalen der Vorlesungsgeschichte der Medizin einging und mitunter noch von Professoren eindrucksvoll demonstriert wird. Dieser süße Harn ist Symptom für eine schwerwiegende Störung des Stoffwechsels, die mit verstärktem Durst, vermehrtem Harndrang und allem voran Abgeschlagenheit, Antriebslosigkeit und anderen eher unspezifischen Symptomen einhergeht.⁵

Wie definiert man aber nun den Diabetes, der eigentlich ein Sammelbegriff für eine Vielzahl von Stoffwechselstörungen ist, aber in allem einen gemeinsamen Nenner hat: die dauerhafte Erhöhung des Blutzuckerspiegels... der sog. **Hyperglykämie**⁶. Man unterscheidet vier verschiedene Formen des Diabetes. Der Typ-1 Diabetes, der v.a. junge Menschen betrifft, gelegentlich auch verzögert im Erwachsenenalter sich manifestieren kann, ist in erster Linie durch einen schnellen, heftigen Verlauf gekennzeichnet, bei dem die Betroffenen die genannten Symptome: Leistungsknick, Polydypsie, Polyurie aufweisen und binnen weniger Wochenen das Krankheitsbild aufgrund einer Autoimmunreaktion des Körpers gegen Bestandteile der Inselzellen zur Geltung kommt. Anders ist dies beim Typ-2 Diabetes, der oftmals unerkannt, schleichend sich entwickelt und sich erst mit zunehmendem Alter ausbildet. Dabei ist wichtig, dass im Gegensatz zum Typ-1 Diabetes eingangs nicht ein absoluter Mangel an Insulin, dem Hormon, dass den Blutzuckerspiegel senken soll besteht, sondern sich erst als Reaktion auf eine überforderte Insulinproduktion, die Zellen sprichwörtlich ihren „Geist aufgeben“, weil sie nicht mehr in der Lage sind, die verminderte Empfindlichkeit der Gewebe – also Fett und Muskelzellen - mit einer noch stärkeren Insulinproduktion zu stimulieren. Man spricht von einer sog. **Insulinresistenz**. Neben anderen Diabetestypen, auf die ich hier nicht näher eingehen möchte, gibt es noch den sogenannten Schwangerschaftsdiabetes, an dem kürzlich auch die Schauspielerin Angelina Jolie erkrankt ist, was evtl. mit Interesse aufgenommen wurde. Dabei handelt es sich um ein sehr heterogenes Erkrankungsbild, das zur häufigsten Stoffwechselerkrankung in der Schwangerschaft mit 4% aller Schwangeren zählt. – Die prozentuale Häufigkeitsverteilung der Diabetestypen können Sie in diesem Diagramm sehen, wobei der gewichtige Anteil der Typ-2 Kranken mit 80-90% der Fälle imponiert.⁷

Ich gehe wohl mit Recht davon aus, dass ein Großteil der Zuhörerschaft bereits über Diabetes informiert ist und ich nur wenig über die Grundlagen zu sagen brauche, doch gestatten Sie mir noch einen Überblick über die Strukturen, in denen das eigentlich interessante und für die Krankheitsentstehung entscheidende Hormon „**Insulin**“ gebildet wird. In dieser anatomischen Präparatansicht wurden die Darmanteile weiträumig entfernt und sie können an der hinteren Rumpfwand die Bauchspeicheldrüse, das sog. Pankreas, erkennen. Dieser besteht zum Großteil aus

³ Gerhard-Walter Schmeisl: Schulungsbuch für Diabetiker. Elsevier, München 2005, ISBN 3-4374-7271-2.

⁴ J.T. Hughes, Thomas Willis (1621-1675): His Life and Work, London, Royal Society of Medicine, 1991.

⁵ Pschyrembel – Medizinisches Wörterbuch. Stuttgart: Walter de Gruyter Verlag, 260. Auflage, 2006.

⁶ Alberti, K. G. and P. Z. Zimmet (1998). "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation." *Diabet Med* **15**(7): 539-53.

⁷ Waldhäusel et al (Hrsg.): Diabetes in der Praxis. Berlin: Springer Verlag, 3. Auflage, 2004.

Verdauungssaft-produzierenden Zellen, aber auch zu ca. 20% aus kleinen verstreuten Zellaggregaten – den **Langerhansschen Inseln**, wie Sie in diesem gefärbten Mikroskoppräparat erkennen können. Charakterisiert man eine solche Insel, fällt auf, dass sie zu etwa 80% aus Insulin-produzierenden **β-Zellen** bestehen und solchen, die andere wichtige Hormone mit unterschiedlicher Funktion herstellen. Eine solche β-Zelle ist gefüllt mit kleinen Bläschen (sog. Vesikeln), die bei Bedarf ausgeschüttet werden und ihr Insulin in die Blutbahn zur Regulierung des Blutzuckers ausschütten. Diese kleinen Inseln sind hochkomplexe „Mini-Organ“, was im Rahmen der Forschungsansätze noch einmal von Interesse sein wird...

Doch was ist eigentlich der problematische Kern des Diabetes? - Es sind seine Langzeitfolgen, die sich im Rahmen des erhöhten Blutzuckers als Schäden von Gefäßen und Nerven bemerkbar machen und damit nach und nach zur Funktionseinschränkung der Gewebe und mit steigendem Alter auch ganzer Organe führen können. Gefürchtete Veränderungen sind zum Beispiel eine **Niereninsuffizienz**, bei der Diabetiker z.B. schlussendlich auch noch Dialysepflichtig werden. Sehr bekannt ist auch der sog. **diabetische Fuß** als Folge dieser komplexen Veränderung, mit unschönen und unangenehmen Effekten, die bis zur Amputation ganzer Gliedmaße reichen können. Die Hauptursache für Erblindung, Amputationen der Gliedmaßen und auch für die Dialyse ist Diabetes. Diabetiker sind die Hauptbeansprucher von Nierenersatzverfahren bzw. einer Nierentransplantation!

Hauptursache für Typ-2 Diabetes sind Lebensstil-Eigenschaften, wie Bewegungsarmut und kalorienreiche Ernährung neben noch nicht vollständig geklärten genetischen Komponenten^{8,9}. Besonders eindrucksvoll lässt sich dies am einstigen sächsischen Kurfürst und König von Polen, August dem Starken (1670-1733), zeigen. Jener Herrscher der für seine Stärke und ausgiebigen Feste und(!) Affären bekannt war, wird gern im Zusammenhang mit dem Begriff des metabolischen Syndroms genannt¹⁰. Das Wochenmagazin „Die Zeit“ widmete sich in einem Artikel aus dem Jahre 2005 diesem komplexen Krankheitsbild. Da heißt es: *„Dresden ist grau an diesem Nachmittag Ende November. Im Café Eisold schräg gegenüber vom Haupteingang des Universitätsklinikums suchen einige Patienten Trost am Kuchenbuffet: Donauwellen locken dort und Christstollen natürlich. Ein Kunde im Jogginganzug ordert sächselnd weich eine »Eierschegge mit Rosinen«, eine kompakte örtliche Pudding-Quark-Spezialität, die hochdeutsch Eierschecke heißt. An einem Tisch sitzt ein älterer Herr mit Krücken und versüßt sich mit einem Kuchenstück den Tag. »Mer Sachsen sind ein süßes Volk«, erklärt ein Cafébesucher mit schwellendem Bauch, »Eierscheggen, Gräbbelschen, Quarggäulschen..., mer sind die Kuchenhochburg der Nation.«¹¹* Und nicht nur das... erstaunlicherweise auch eine Hochburg des metabolischen Syndroms. Das hat die Frage aufgeworfen, ob dies nur mit der „Nascherei“ zusammenhängt. Nun, eine sehr spannende Hypothese rückt dabei den vor allem Zeugungsstarken Regenten in den Mittelpunkt. Denn jener August der Starke litt – soviel ist sicher – an einer Reihe von Symptomen, die sich mit dem Begriff des metabolischen Syndroms durchaus in Einklang bringen lassen. Allem Anschein nach litt der König an einer Fettstoffwechselstörung, hohem Blutdruck und Diabetes sowie Gicht. Darüber hinaus ist berichtet, dass er übergewichtig gewesen sein soll und ihm

⁸ Zimmet, P., K. G. Alberti, et al. (2001). "Global and societal implications of the diabetes epidemic." *Nature* **414**(6865): 782-7.

⁹ Alberti, K. G. and P. Z. Zimmet (1998). "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation." *Diabet Med* **15**(7): 539-53.

¹⁰ http://www.diabetesgeschichte.de/ueber_das_Projekt.464/

¹¹ DIE ZEIT 15.12.2005 Nr.51

bereits eine Zehe amputiert wurde¹². Bei einer zur damaligen Zeit ungewöhnlich hohen Größe von 1,76m wog der Herrscher 110kg (BMI über 35 kg/m² = Adipositas II. Grades)¹³. Besonders stark diskutiert wird heutzutage der genetische Einfluss des metabolischen Syndroms. Angesichts der Tatsache, dass August der Starke neben einem legitimen Sohn angeblich 267¹⁴ Kinder gezeugt und im Raum Dresden um die 50 Familienlinien begründet haben soll, kann darüber spekuliert werden, ob er mit einer Disposition für das metabolische Syndrom in dieser Region spezielle Impulse gesetzt hat. Auffallend ist, so Frau Prof. Strasser, die Leiterin des Dresdner Herzzentrums, dass im Ländervergleich Sachsen schlechter hinsichtlich des Körpergewichts wie auch Diabetes und Herzkrankgefäßerkrankungen abschneidet. Das gibt zu denken, aber solange die molekularen Ursachen für dieses Syndrom nicht eindeutig gefunden sind und an genetischen Analysen ihre Bestätigung gefunden haben, bleiben sie streitbare Hypothesen. Während vor 300 Jahren einige wenige gut situierte Personen wie unser o.g. Monarch am Wohlstandssyndrom litten, erleben wir heute dieses Krankheitsbild in einer erschreckend großen Zahl. Die Schäden (nicht zwangsweise nur finanzieller Natur) sind erheblich. Wie kann man dieser Krankheit nun entgegen treten? Zunächst hängt dies vom Diabetes-Typ ab. Im Gegensatz zum Typ-1 Diabetes, der zwangsweise wegen seines absoluten Insulinmangels die zusätzliche Gabe dieses Hormons erfordert, sieht die Therapie des Typ-2 Diabetes wesentlich komplexer aus und steht und fällt mit der Handlungsbereitschaft des Patienten. Denn im Vordergrund fast ausnahmslos aller Typ-2 Diabetiker steht das Übergewicht bei ungesundem Ernährungsverhalten und mangelnder körperlicher Aktivität, so dass man bei 80-90% der Typ-2 Diabetiker von metabolisch-Syndrom-Kranken spricht.¹⁵ Für den Großteil der Patienten ist ein Wechsel der Lebens- und Ernährungsverhältnisse allerdings eine schier unüberwindbare Herausforderung. Eine medikamentöse Therapie ist unterstützend und bei einer Besserung der Symptomatik innerhalb von 3-6 Monaten auch angezeigt.¹⁶

Wie sehen nun derzeitige medizinische Interventionen beim Typ-2 Diabetes aus? Neben den Ernährungsveränderungen spielt gerade im Anfangsstadium, der sog. gestörten Glukosetoleranz auch die Beobachtung des Blutzuckerhaushalts als Kontrollparameter eine Rolle. Die Zusammenarbeit mit dem Arzt, der die Stoffwechsellage und die Lebenssituation des Patienten versuchen soll, an Zielparameter anzupassen. Orale Antidiabetika werden eingesetzt, um den Blutzucker auf unterschiedlichen Wegen zu senken. An der Spitze unserer fiktiven Therapiepyramide taucht letztlich die Insulingabe auf. Aufgrund der bestehenden Insulinresistenz kann es bei nicht gebessertem Lebensstil – und sagen wir platt – dem Bauchumfang immer mehr von Nöten sein, die Insulindosis zu erhöhen, um der bestehenden Resistenz der peripheren Gewebe zu begegnen... ein Circulus vitiosus... ein Teufelskreis.

Mit unseren derzeitigen Therapiestrategien gelingt es, bei Diabetikern eine schwere und fulminante Stoffwechselentgleisung zu vermeiden, aber keine dauerhafte wirklich physiologische Imitation des Insulin-Blutzuckerhaushalts zu gewährleisten und bei ungenügender Patienten-Mitarbeit (Compliance)

¹² <http://www.br-online.de/wissen-bildung/collegeradio/medien/geschichte/august/hintergrund/>

¹³ Pressemitteilung Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. 10/2005

¹⁴ Anmerkung: Eine preussische Prinzessin dichtete ihm sogar 365 an, was bei Betrachtung dieser sinnbildlichen Zahl (Jeden Tag eines ganzen Jahres ein Kind gezeugt zu haben) als eher unwahrscheinlich zu bewerten ist.

¹⁵ <http://www.cardiovasc.de/hefte/2003/01/32.htm>

¹⁶ Waldhäusel et al (Hrsg.): Diabetes in der Praxis. Berlin: Springer Verlag, 3. Auflage, 2004.

oder schlechtem Diabetes-Management von ärztlicher Seite, die Folgeerkrankungen zu vermeiden, so dass über Jahre (und meistens leben die Betroffenen 20-40 Jahre mit „ihrem Diabetes“) sich fast alle Komplikationen einstellen können. Nicht alle gleichzeitig, aber man muss quasi nur lange genug leben, um diese Erkrankungen zu bekommen. Damit ist die Lebensqualität erheblich eingeschränkt und es entstehen erhebliche private und volkswirtschaftliche Kosten, da eine kausale Therapie nachwievor nicht zur Verfügung steht, die allerdings von eminenter Bedeutung wäre. Beim Typ-1 Diabetes hieße das, die Autoimmunreaktion entweder zu stoppen oder nach Zerstörung der β -Zellen, diese wieder neu zu supplementieren – also neu wachsen zu lassen oder funktionstüchtige Zellen in den Körper zu geben. Im Gegensatz zur plötzlich auftretenden Typ-1 Erkrankung ist die Entstehung des Typ-2 Diabetes an durchaus beeinflussbare Faktoren über einen langen Zeitraum gekoppelt, bei dem die Insulin-Resistenz angegangen werden sollte und bei Scheitern bzw. in Ergänzung möglichst physiologische Insulinprofile (wie auch beim Typ-1 Diabetes) zur Geltung kommen sollten, um effektiv Folgeerkrankungen zu minimieren.

Im Interesse der Diabetesbehandlung stehen wie hier dargestellt folgende Schwerpunkte:

- Inhalatives Insulin¹⁷
- Insulin alternative Applikation (automatisierte Pumpensysteme)
- Inkretinanaloge und ihre Abbauhemmer
- Pankreas- bzw. Inselzelltransplantation und die
- Stammzelltherapie.

Seit 2006 ist in Deutschland „inhalatives Insulin“ zugelassen und eignet sich als schnell-wirksames Insulin mit einem Wirkungsmaximum zwischen 30-90min für eine Applikation von ca. 10min vor Nahrungsaufnahme und kann damit zeitlich später gegeben werden als subcutan gespritztes Insulin (ca. 30min). Außerdem sei die Hemmschwelle im Gegensatz zur herkömmlichen Insulin-Pen-Spritze vermindert. *„Exubera kann bei der Behandlung von Diabetes-Patienten die kurz wirkenden subkutanen Insuline ersetzen. Bei erwachsenen Patienten mit Typ-1-Diabetes ist Exubera nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung zusätzlich zu lang wirkendem oder verzögert wirkendem subkutanem Insulin bestimmt.*

Exubera ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes zugelassen, die mit oralen Antidiabetika nicht zufriedenstellend eingestellt sind und eine Insulintherapie benötigen. Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle kann inhalatives Insulin allein oder in Kombination mit oralen Antidiabetika und/oder lang oder verzögert wirkenden, subkutan injizierbaren Insulin eingesetzt werden.“¹⁸

Interessanterweise berichtete im Oktober 2007 der *Tagesspiegel*, dass der *Pfizer*-Konzern, die Produktion seines Medikaments aufgrund verringerter Nachfrage einstelle, was mit Stellenkürzungen einherging wobei Patienten, die das Medikament beschwerdefrei nutzten im Rahmen einer Übergangslösung weiterhin erhalten würden¹⁹. Im April diesen Jahres verkündete der Konzern, dass im Rahmen einer Phase-IV-Studie sechs Fälle von Lungentumoren unter Nutzung des inhalativen Insulins

¹⁷ <http://www.medknowledge.de/neu/2004/I-2004-13-inhalatives-insulin.htm>

¹⁸ ebd.

¹⁹ <http://www.tagesspiegel.de/wirtschaft/art271,2402485>

aufgetreten sind, womit der Rat an alle Ärzte ging, dieses Medikament abzusetzen.²⁰ Damit verließen nun auch alle daran arbeitenden Unternehmen ihre Bemühungen, auf der Basis von inhalativen Insulinen Medikamente anzubieten – die Behandlung verbietet sich und ist damit „obsolet“.

Im Jahr 2005 kam eine neue vielversprechende Gruppe von Medikamenten auf den Markt, die einen physiologischen Mechanismus der Insulin-ausschüttung unterstützt und damit bei Typ-2 Diabetikern zur Blutzuckersenkung eingesetzt werden kann. Bereits in den 1960er Jahren hat man beobachten können, dass eine intravenöse Zuckerlösung einen weniger starken Effekt der Insulinausschüttung und damit auch verringerte Blutzuckersenkung nach sich zieht, als bei Passage des Magen-Darm-Traktes. Diesen Effekt nannte man **Inkretin-Effekt** und man konnte mehrere Jahre später zwei im Darm gebildete Hormone, dem **GIP** und dem **GLP-1**, dafür verantwortlich machen^{21,22}.

Bei Medikamenten die diesen Hormonen ähneln spricht man von **Inkretinanaloga**. Diese **Exenatide** – benannt nach ihrem Entdeckungsort in Echsen (*Heloderma suspectum*) – sind (39 Aminosäuren große) Polypeptide, die dem Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) – einem Darmhormon – ähnlich, aber stabiler und damit länger wirksam als diese sind²³. Aufgrund ihrer molekularen Struktur können diese Substanzen nur über eine subcutan-Injektion (wie das herkömmliche Insulin) appliziert werden, und führen nach 30-60min zu einem Wirkmaximum - sollten also dementsprechend vor der Mahlzeit eingenommen werden. Der bisher beschriebene Vorteil dieses Wirkstoffs liegt nicht nur in der Insulinausschüttung, sondern auch durch eine verlängerte Magenpassage verringertes Appetitgefühl, was sich positiv auf die Nahrungsmittelzunahme und gleichzeitig günstig für die Gewichtsfrage auswirkt²⁴. Dennoch wurden neben allgemeinen weniger auffallenden Nebenwirkungen vereinzelt akute Pankreatitiden (also Entzündungen der Bauchspeicheldrüse von der *FDA*) beschrieben, die es lohnt weiter zu beobachten, so dass abschließend noch nicht gesagt werden kann, wie diese neuen Medikamente zu bewerten sind.²⁵

Wie bereits erwähnt, ist GLP-1 nicht lange wirksam, da es zu schnell abgebaut wird. Anstatt also länger wirksame Analoga zu nutzen richtet sich das Interesse einiger Pharmaunternehmen auf die Hemmung der GLP-1 abbauenden Enzyme. Diese Inhibitoren hemmen die **Dipeptidylpeptidase-4**, was zu einer verlängerten Lebens- und damit Wirkzeit von GLP-1 führt.²⁶ Im Wirkspektrum unterscheiden sich diese Medikamente, die anders als die Inkretinanaloga nicht gespritzt, sondern oral eingenommen werden müssen, praktisch nicht. In summa erscheinen sie als ausgesprochen günstig, wobei zu sagen ist, dass *Sitagliptin* (JANOVIA®) erst seit letztem Jahr und das *Vildagliptin* erst seit wenigen Wochen auf dem Markt sind, womit abzuwarten ist, inwieweit keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten und die Wirkprofile auch wirklich dauerhaft von Vorteil sind. Die Firma Boehringer Ingelheim arbeitet derzeit an einem Wirkstoff (BI 1356), der in Zukunft evtl. den Namen ONDERO® tragen und ein angeblich noch besseres Wirkprofil als die derzeitig erhältlichen Substanzen aufweisen soll. Diese spannende Entwicklung darf Hoffnungen wecken.

²⁰ <http://www.aerzteblatt.de/v4/news/news.asp?id=31998>

²¹ D.J. Drucker & M.A. Nauck (2006): The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. In: *Lancet*. Bd. 368, S. 1696–1705

²² T. Vilsboll, J.J. Holst (2004): Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. In: *Diabetologia*. Bd. 47, S. 357–366.

²³ Bray, G.M. (2006): Exenatide. In: *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 63(5):411-418. PMID 16484515

²⁴ <http://www.medknowledge.de/abstract/med/med2005/11-2005-28-byetta.htm>

²⁵ http://www.oeaz.at/zeitung/3aktuell/2003/26/serie/serie26_2003wirk.html

²⁶ *Deutsche Apotheker-Zeitung*, Nr. 42 vom 18.10.2007; S.36 ff

Im Rahmen einer Typ-1 Diabeteserkrankung kann es notwendig sein, eine Pankreastransplantation durchzuführen. Im Mittel sind die Patienten bereits seit 22 Jahren Diabetiker und werden bereits zwei Jahre lang dialysiert, wenn sie eine Simultantransplantation – also einer Niere plus Pankreas – erhalten. Dieser Eingriff zielt weniger auf einen verlängerten Lebenserhalt ab, als vielmehr auf die Steigerung der Lebensqualität. Darüber hinaus wird eine Reduzierung der Komplikationen, der Morbidität sowie der Mortalität angestrebt, was auch mit einer Kostenverminderung einhergeht²⁷. Dabei gilt allerdings zu beachten, dass eine strenge Indikationsstellung für diese Operation vorliegt (z.B. Brittle-Diabetes, schwere meist autonome Neuropathie, u.a.). Außerdem gestaltet sich eine Pankreastransplantation ausgesprochen schwierig, da das Organ nur von einer sehr geringen Gruppe (z.B.: 15-40 Jahre, keine Bauchtraumen, keine Entzündungen) und nicht einfach zu gewinnen ist, sowie perioperative Komplikationen die Handhabung erschweren. Die bei allen Transplantationen erforderliche Immunsuppression (hier mit Tacrolimus + Mycophenolsäure) führt zu einer 1-Jahres-Überlebensrate von etwa 90%. Besonders drastisch ist die Überlebensrate im Vergleich von Simultantransplantationen (23,4 Jahre) zu Patienten, die nur eine Dialyse (8 Jahre) erhalten²⁸.

Sehr geehrte Damen und Herren, auch hier in Dresden wurde vor wenigen Wochen die erste Pankreastransplantation durchgeführt, nachdem das Universitätsklinikum Dresden seit Anfang diesen Jahres die Zulassung für diesen komplexen Eingriff erhalten hat. Folgende Meldung gab das Klinikum hierzu bekannt: *„Seit ihrem vierten Lebensjahr litt Ines Schablick an Diabetes mellitus Typ 1, dem so genannten juvenilen Diabetes. Trotz umfassender Betreuung durch spezialisierte Ärzte waren schwerwiegende Folgeerscheinungen wie Nierenversagen unvermeidbar. Zum täglich mehrmaligen Spritzen von Insulin kam 2006 die Dialyse hinzu, zu der die heute 46-Jährige alle zwei Tage in die Medizinische Klinik III des Uniklinikums kommen musste. Allerdings zog auch diese Behandlung weitere Komplikationen nach sich, so dass sich ihre gesundheitliche Lage nur durch eine kombinierte Bauchspeicheldrüsen-Nierentransplantation langfristig stabilisieren ließ. Deshalb wurde Ines Schablick mit hoher Dringlichkeitsstufe auf die Warteliste gesetzt. Am 4. April dieses Jahres meldete die europäische Transplantationsorganisation Eurotransplant schließlich eine passende Organkombination, die in den folgenden Stunden transplantiert wurde. [...] Prof. Michael Albrecht, Medizinischer Vorstand des Universitätsklinikums, ist zufrieden: „Wir können die Patientin in einem erfreulich guten Zustand entlassen. Die beiden transplantierten Organe funktionieren gut.“ Trotz der Strapazen des Eingriffs und der nachfolgenden Therapien geht es Ines Schablick sichtlich gut. Auf die Frage wie sie sich fühle, sagt sie kurz „es fetzt“. Denn nach über 40 Jahren Leben mit Diabetes und den damit verbundenen Insulinspritzen produziert ihr Körper das Hormon nun wieder selbst. „Es ist ein ganz anderes Leben“, sagt die Mutter eines Kindes. Verständlich – bisher musste sie immer genau rechnen, wann und wie viel sie sich spritzen musste und wie viel sie danach essen durfte.“²⁹*

Umstritten und nachwievor im Erforschungsstadium ist auch die Inselzelltransplantation. Bei diesem Verfahren, profitieren ebenfalls nur Typ-1 Diabetiker. Das Verfahren sieht vor, dass Inselzellen aus einem Spender isoliert, aufgereinigt und durch eine Injektion in die Pfortader in der Leber platziert

²⁷ Waldhäusel et al (Hrsg.): Diabetes in der Praxis. Berlin: Springer Verlag, 3. Auflage, S. 210ff., 2004.

²⁸ ebd.

²⁹ <http://www.curado.de/diabetes/diabetes/basistherapie/klinikumsaerzte-transplantieren-erstmals-bauchspeicheldruese/>

werden. Dieser Vorgang war in den 1990er Jahren mit eher ungünstigen Ergebnissen verbunden. Insulinunabhängigkeiten von 9-14% und maximale Transplantatfunktionen (C-peptide >0,5ng/ml) von 68% waren alles andere als vielversprechend³⁰. Durch das sog. **Edmonton-Protokoll**³¹ konnte eine Optimierung der Isolation sowie der Transplantation mit allem Anschein nach erfolversprechenden Ergebnissen erzielt werden. Insulinunabhängigkeit von mehr als 80% nach einem Jahr und sehr gute Transplantatfunktionen stimmen optimistisch^{32,33}. Dennoch muss gesagt werden, dass die Fallzahlen für diese Studien allesamt an der Hand abzählbar sind und noch nicht von einem Durchbruch gesprochen werden kann.

Das letzte und zugegebenermaßen auch hoffnungserweckendste Gebiet ist die Stammzelltherapie, wobei gleich vornweg darauf hingewiesen werden soll, dass wir uns auch hier auf einer großen „Baustelle“ befinden und ich hier den Rahmen nicht mit Detailwissen sprengen möchte. – Stammzelltherapie ist auch nicht gleich Stammzelltherapie. Man unterscheidet drei Herkunftsorte von Stammzellen (mesenchymal, embryonal und adulte Stammzellen), wobei sich eine Tendenz aufzeigt, dass gerade adulte Stammzellen bei der Therapie von Diabetes (Typ-1) in Frage kommen. Stammzellen sind undifferenzierte Zellen, die man gezielt behandelt und in eine spezielle (vom Menschen gewünschte) Richtung anhand umfangreicher empirisch gewonnener Protokolle ausdifferenzieren lässt. Dies gelingt bereits in einigen Studien – vor allem in Experimenten mit Nagern ganz gut. Allerdings sind diese Ergebnisse kritisch zu bewerten und stellen Einzelerfolge dar, die erfreulich, aber längst nicht allgemeingültig sind. Denn die alleinige Differenzierung von Stammzellen zu Insulin-produzierenden Zellen ist die eine Seite, die Bildung Glukose-respondierender Zellen die andere; von langfristigen Heilungen ganz abgesehen. Die Meldungen von Insulinbildenden Zellen aus Stammzellen häufen sich in den letzten Jahren fast wöchentlich, müssen aber kritisch bewertet werden. Eine physiologische Glukose-Insulin-Reaktion ist hierbei von entscheidender Bedeutung – ein Kriterium das so z.B. das nicht immer erfüllt wird.

Im Hinblick auf die Komplexität der eingangs erwähnten Inselzellstrukturen mit ihren verschiedenen Hormon-produzierenden Zellen, Gefäßen und Nerven ist die Herstellung nur der β -Zell-Population wahrscheinlich nicht ausreichend, so dass die Herausforderungen nachwievor noch zu überwinden, wohl aber zukunftssträchtige Ergebnisse als Therapieoptionen in den kommenden Jahren zu erwarten sind.

Werbung wie für diese fragwürdige Einrichtung, die sich mit Stammzelltherapien auch im Bereich Diabetes rühmt, sollte man äußerst kritisch gegenüberstehen, solange keine gesicherten Langzeitstudien vorliegen, zumal das „Unternehmen“ nicht klarmacht, wie die Therapie konkret aussehen soll.

Nichtsdestotrotz Sie merken, wie umfangreich geforscht und therapiert wird. Auch unser Labor, die Experimentelle Diabetologie – dem Solimena Lab – widmet sich der Grundlagenforschung auf der molekularen Ebene der β -Zelle und arbeitet am Verständnis der Insulinbildung, -ausschüttung und

³⁰ ebd.

³¹ Dacluzimab 1mg/kg alle 2 Wochen = 5 Einzeldosen; Glukokortikoidfreie Immunsuppression mit Tacrolimus (Talspiegel 3-6ng/ml), Ganciclovir, Pentamidine, Vitamine, frisch präparierte, nicht kultivierte Inseln in großer Zahl (10.000-12.000 Inseläquivalente/kg KG) ohne Verwendung von Xenoproteinen) und konsekutive frisch präparierte Inselinjektionen bis zum Erreichen der Insulinunabhängigkeit

³² Lakey, J. R., M. Mirbolooki, et al. (2006). "Current status of clinical islet cell transplantation." *Methods Mol Biol* **333**: 47-104.

³³ Ryan, E. A., D. Bigam, et al. (2006). "Current indications for pancreas or islet transplant." *Diabetes Obes Metab* **8**(1): 1-7.

seiner zellulären Regulationsmechanismen. Falls Sie die Arbeit unserer internationalen etwa 25 „Mann“ starken Arbeitsgruppe unter italienischer Federführung von Prof. Michele Soimena interessiert, so informieren Sie sich gern auf unserer englischsprachigen Internetseite oder auch an unserem Informationsstand im Foyer.

Lassen Sie mich aber ganz kurz die wichtigsten Aussagen noch zusammenfassen...

Typ-1 Diabetes: *kausale Therapien gewinnen mehr an Bedeutung*

- bei strenger Indikationsstellung hat Pankreastransplantation einen festen Platz in der Behandlung
 - Inselzelltransplantation avanciert eventuell bei Optimierung zu alternativer Therapie-Option
 - Stammzelltherapien sind vielversprechend, aber noch nicht im humanmedizinischen Forschungsstadium angekommen
- nachwievor bleibt Heilung weiterhin ein ungelöstes Problem

Typ-2 Diabetes: *keine kausale Therapie in Sicht!*

- die Manifestation eines Diabetes/metabolischen Syndroms kann nachhaltig vom Patienten selbst beeinflusst werden und muss als gesellschaftliches Problem angegangen werden
- die ärztlich-medikamentöse Beteiligung ist anfangs supportiv, im weiteren Verlauf der Erkrankung zwingend erforderlich
- der Patient ist gefordert!

Ohne Ihnen den Mut nehmen bzw. Sie gar enttäuschen zu wollen, was die Diabetestherapie auch in Zukunft angeht, wir dürfen mehr als je gespannt sein, was aus unseren Labors in die Praxen und Krankenhäuser an Therapien vordringt.

Gehen lassen kann ich Sie aber erst, wenn der Titel meines Vortrags geklärt ist; auch Johann Sebastian Bach litt mit zunehmendem Alter unter Symptomen, die ihm das Komponieren durchaus erschwert haben. Wie sich in Quellen nachlesen lässt, sind seine Schrift und auch sein Augenlicht zunehmend schlechter geworden³⁴. Beides und auch sein starkes Gewicht haben die Überlegung aufkommen lassen, dass diese Zeichen durchaus mit einem metabolischen Syndrom also auch einem Typ-2 Diabetes zu vereinbaren sind... ganz gesichert ist es nicht, aber es ist zu mindest davon auszugehen, dass wenn er gekonnt hätte, mit Sicherheit noch mehr großartige Werke hätte schaffen können, wie dieser Eingangssatz aus seinem Magnificat... Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit, wünsche Ihnen Gesundheit und weiterhin eine angenehme Lange Nacht der Wissenschaften.

Kontakt: **Experimentelle Diabetologie / Solimena Lab**
MTZ – Medizinische Fakultät „Carl Gustav Carus“ der TU Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
www.islets.de
matthias.hepprich@mailbox.tu-dresden.de

Stand: Juni 2008

³⁴<http://www.wienerzeitung.at/Desktopdefault.aspx?TabID=3946&Alias=wzo&lexikon=Gesundheit&letter=G&cob=4480>