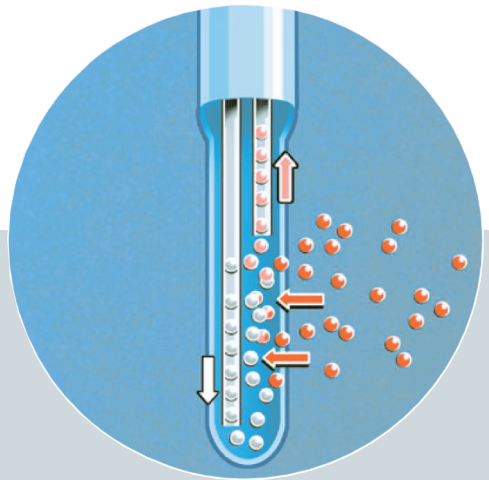


# Auf dem Weg zur künstlichen Bauchspeicheldrüse

Gelingt bei Menschen mit Diabetes mellitus durch geeignete therapeutische Maßnahmen eine normnahe Stoffwechseleinstellung, können gefährliche Unterzuckerungen vermieden und die Folgeschäden deutlich reduziert bzw. hinausgezögert werden. Eine Voraussetzung dafür ist eine engmaschige Kontrolle der Blutglukosewerte. Die Entwicklung von Sensoren für eine schmerzarme und kontinuierliche Blutzuckermessung unter alltäglichen Bedingungen ist daher Ziel vielfältiger Forschungsaktivitäten. Am Ende soll die Entwicklung einer Kombination aus ständiger Blutglukoseüberwachung und Insulinpumpe stehen – eine im Idealfall automatische Bauchspeicheldrüse.



Die Zeiten, in denen ein «Diabeteskranker nur die Wahl zwischen Tod im Koma oder Tod durch Verhungern» hatte [1], sind seit dem ersten therapeutischen Einsatz von Insulin im Jahre 1922 glücklicherweise vorbei. Ihren Schrecken hat die Zuckerkrankheit indessen immer noch nicht verloren. Denn auch heute noch lebt ein Diabetiker in ständiger Angst vor einer Über- oder Unterdosierung seiner Medikamente, besonders des Insulins und damit in Angst vor einem hypoglykämischen Schock oder den Folgeschäden<sup>1</sup>, die bei ungenügender Behandlung durch erhöhte Blutzuckerwerte auftreten. Wie stark die Blutzuckerwerte eines Diabetikers schwanken können, zeigen die Ergebnisse einer experimentellen kontinuierlichen Blutglukosemessung mit dem von Roche Diagnostics entwickelten Accu-Chek® Monitor (blaue Linie in Abb. 1). Wie wenig diese Schwankungen mit einer auf nur wenigen Messpunkten basierenden Überwachung erfasst werden, zeigt die schwarze Messkurve in Abb. 1. Zum Vergleich: Beim Gesunden liegen die Blutzuckerwerte in der Regel im Bereich von 70–120 mg/dl.

### Warum ein kontinuierliches Glukosemonitoring wichtig ist

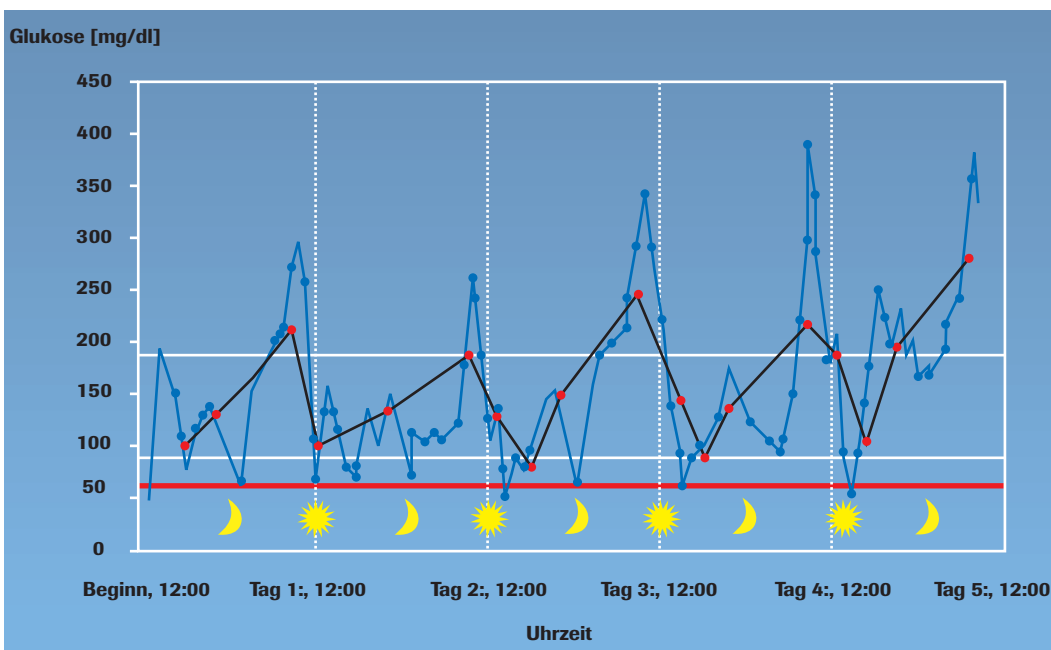
Eine gute Stoffwechseleinstellung von Diabetikern ist schwer zu erreichen. Vor allem bei einer intensiven Insulintherapie sind dafür bisher häufige Blutzuckerbestimmungen durch den Patienten selbst nötig. Zeitpunkte und Höhe der Insulingaben müssen Faktoren, die den Blutzuckerspiegel beeinflussen, wie

- Aufnahme von Kohlenhydraten,
- Anstrengungen,
- sportliche Aktivitäten,
- Stress (dazu zählen z. B. auch Operationen, Verletzungen und Infektionen), aber auch
- Ruheperioden wie z. B. Schlafphasen

angepasst werden. Eine punktuelle Blutzuckerselbsttestung auf herkömmliche invasive Art und Weise ist nicht nur schmerzhaft und unbequem, sie vermittelt auch nur Momentaufnahmen des zu Zeiten der Blutentnahme vorherrschenden Blutglukosegehaltes. Ein kontinuierliches Glukosemonitoring (CGM von engl.: *continuous glucose monitoring*) könnte dagegen die realen Schwankungen des Blutzuckerspiegels über längere Zeiträume erfassen und aufzeigen, wann starke Abweichungen von dem

---

<sup>1</sup> Siehe auch S. 14.

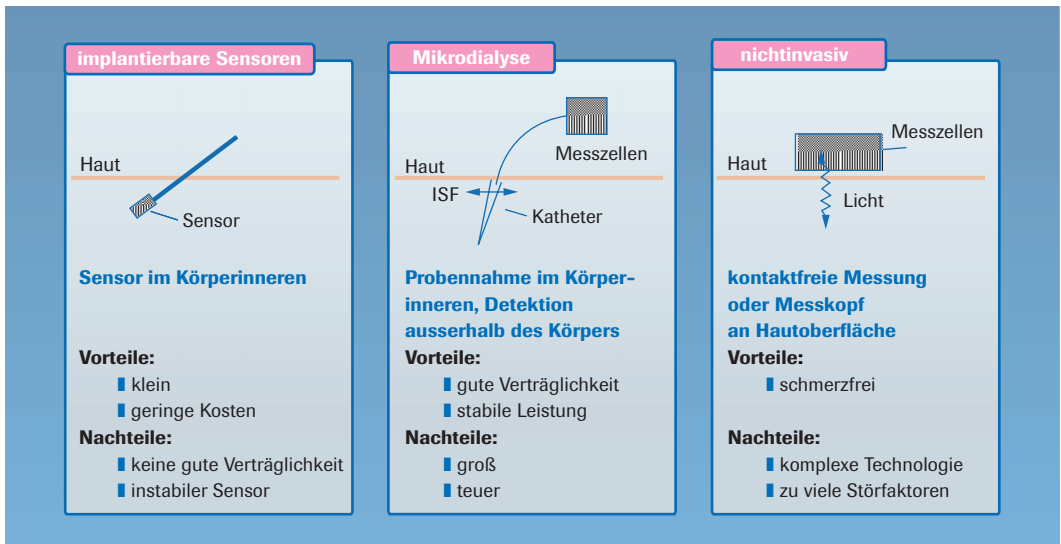


**ABBILDUNG 1:** Vergleich der Ergebnisse einer punktuellen Blutzuckermessung (schwarze Linie) mit den Ergebnissen einer kontinuierlichen Glukosemessung in interstitieller Flüssigkeit mittels Mikrodialysetechnik (blaue Linie) bei einem 47-jährigen Typ-1-Diabetiker mit einem Body Mass Index von 23,8 und einem

erhöhten  $HbA_{1c}$ -Wert von 8,7%. Es ist deutlich erkennbar, dass durch eine punktuelle Bestimmung des Blutzuckerwertes gefährliche hypo- und hyperglykämische Phasen nicht erkannt werden. (Abbildungsquelle: R. Kotulla, F. Hoffmann-La Roche AG)

beim Gesunden vorherrschenden Bereich der Blutzuckerwerte auftreten. Jeder Diabetiker könnte von einer kontinuierlichen Überwachung seines Blutzuckerspiegels profitieren. Besonders wichtig aber wäre sie

- bei intensivierten Insulintherapien, bei denen eine normnahe Einstellung mit Vermeidung von Unterzuckerungen aufgrund punktuell gemessener Blutzuckerwerte nur schwer oder gar nicht gelingt,
- für Diabetiker, bei denen trotz intensiver Insulintherapie die auf Seite 51 angegebenen  $HbA_{1c}$ -Werte nicht erreicht werden,
- für Patienten, die schon öfter eine Unterzuckerung erlitten,
- für diabetische Schwangere, bei denen der  $HbA_{1c}$ -Wert starke Schwankungen des Blutzuckerspiegels nicht erfasst,
- bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und
- bei neu diagnostizierten Typ-2-Diabetikern.



**ABBILDUNG 2: Verschiedene Möglichkeiten zur kontinuierlichen Glukosemessung. ISF steht für interstitielle Flüssigkeit. (Abbildungsquelle: R. Kotulla, F. Hoffmann-La Roche AG)**

Eine kontinuierliche Glukosemessung zeigt deutlicher als der gemeinhin als Blutzuckergedächtniswert bezeichnete  $HbA_{1c}$ -Wert, wie hoch die Blutzuckerwerte wirklich steigen. Sie könnte Patienten, die diätetischen und therapeutischen Maßnahmen nur unzulänglich folgen, vielleicht motivieren, therapeutische Optionen ernster zu nehmen. Darüber hinaus wäre eine kontinuierliche Glukosemessung natürlich auch von unschätzbarem Wert, wenn es darum geht, die Wirksamkeit neuer oraler Antidiabetika zu testen. Die Entwicklung eines alltagstauglichen Glukosesensors, der kontinuierlich präzise Werte liefert, die Rückschlüsse auf die jeweils aktuellen Blutglukosewerte erlauben, ist auch der erste Schritt bei der Entwicklung einer künstlichen Bauchspeicheldrüse. Die kontinuierliche Glukosemessung wird laut Prof. T. Koschinsky «für alle an der Diabetesbehandlung Beteiligten einen ähnlich großen Fortschritt bedeuten, wie die Einführung der punktuellen Blutglukose-Selbstkontrolle» [2].

Die prinzipiellen Möglichkeiten, einen solchen Sensor zu realisieren, sowie ihre wichtigsten Vor- und Nachteile sind in Abb. 2 zusammengefasst. Klinische Studien haben gezeigt, dass für ein CGM Messungen des Glukosegehaltes in interstitieller

Flüssigkeit<sup>2</sup> (ISF) ebenso herangezogen werden können wie Glukosebestimmungen in Kapillarblut oder in venösem Blut [3] (Erklärung siehe Abschnitt Mikrodialyse). Dazu müssen minimal-invasive Glukosesensoren entweder durch die Haut gestochen werden (Glukoseelektroden) oder aber ISF muss durch die Haut aus dem Körper transportiert werden (z. B. durch Iontophorese oder Mikrodialyse). Bei den bisher entwickelten Systemen werden die in der ISF gemessenen Werte mittels einiger parallel dazu vorgenommener Blutglukosebestimmungen immer in Blutglukosewerte umgerechnet.

### Glukoseelektroden

Bereits im Sommer 1999 gab die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration die erste begrenzte Zulassung für subkutane (sich unter der Haut befindende) Glukosesensoren der Firma Medtronic-Minimed, die ein kontinuierliches Glukosemonitoring in ISF über 72 h ermöglichen. Diese Sensoren bestehen aus einer Elektrode, in deren Spitze sich das glukosespezifische Enzym Glukoseoxidase befindet. Die von diesem Enzym katalysierte Reaktion liefert ein den Glukosekonzentrationen in der ISF proportionales Stromsignal. Die Elektroden werden in das subkutane Fettgewebe eingestochen. Allerdings weisen solche Elektroden nur eine eingeschränkte Bioverträglichkeit auf. Der menschliche Körper reagiert auf den Fremdkörper, so dass es zu Veränderungen der Sensoroberfläche und damit zu einem Absinken der detektierten Signale, zu einer sog. Sensordrift kommt [4]. Um diese Drift zu kompensieren, müssen mehrfach «blutige» Messungen erfolgen.

### Gehts auch nichtinvasiv?

Die Nutzung von elektromagnetischer Strahlung, z. B. Licht, ist eine grundlegende Möglichkeit, nichtinvasive, die Haut nicht verletzende Glukosekonzentrationsbestimmungen zu realisieren. Informationen über Glukosekonzentrationen kann man erhalten, wenn es gelingt, direkte Wechselwirkungen von Glukosemolekülen mit elektromagnetischer Strahlung (z. B. Messungen der Absorption durch spektroskopische Methoden) oder indirekte Wirkungen der Glukose

---

2 Die interstitielle Flüssigkeit befindet sich zwischen den Zellen und Geweben unter der Haut.

auf Hauteigenschaften (Messung der Lichtstreuung) zu detektieren. Allerdings kann nur Licht aus dem nahen Infrarotbereich von 600-1300 nm durch die intakte Haut bis zu den von Blut perfundierten tieferen Hautschichten in einigen Zentimetern Tiefe vordringen [4]. Unter- und oberhalb dieses Wellenlängenbereiches wird das Licht durch Wasser, Gewebebestandteile, Hautpigmente und Blut absorbiert.

#### *Lichtabsorption*

Versuche, Glukosekonzentrationen mittels Infrarotspektroskopie zu bestimmen, funktionieren derzeit mit ausreichender Exaktheit nur im Labor mit dem Spektrometer. Exakte Glukosebestimmungen durch die Haut von Probanden scheitern daran, dass Glukose im Vergleich zu anderen Gewebebestandteilen kein ausreichend andersartiges, spezifisches Absorptionsspektrum im nahen Infrarotbereich aufweist. Die Glukosekonzentrationen sind zudem im Gewebe im Vergleich zu anderen absorbierenden Substanzen, allen voran Wasser, sehr niedrig. Die relativ geringen nachzuweisenden Veränderungen der Glukosekonzentrationen können nur mit aufwändigen mathematischen Verfahren herausgerechnet werden.

#### *Lichtstreuung*

Bei Bestimmungen von Glukosekonzentrationsänderungen durch Messung von diffus reflektiertem Licht wird eigentlich die Änderung von Brechungsindices der Flüssigkeiten in der Haut, der intravasalen (in den Gefäßen), der interstitiellen und der intrazellulären Flüssigkeiten gemessen. Steigt die Glukosekonzentration in diesen Flüssigkeiten an, steigt auch deren Brechungsindex. Der Brechungsindex der streuenden Grenzflächen der Haut bleibt dagegen gleich [4]. Über diese Veränderung des Verhältnisses der Brechungsindices können Änderungen der Glukosekonzentrationen bestimmt werden. Auch hier ist die rechnerische Auswertung kompliziert, da das Streulicht immer von einem Absorptionsanteil überlagert wird.

Beide Verfahren sind stark temperaturabhängig, was die Entwicklung von Systemen für einen Einsatz im praktischen Alltag bisher sehr erschwerte.

#### *Reverse Iontophorese*

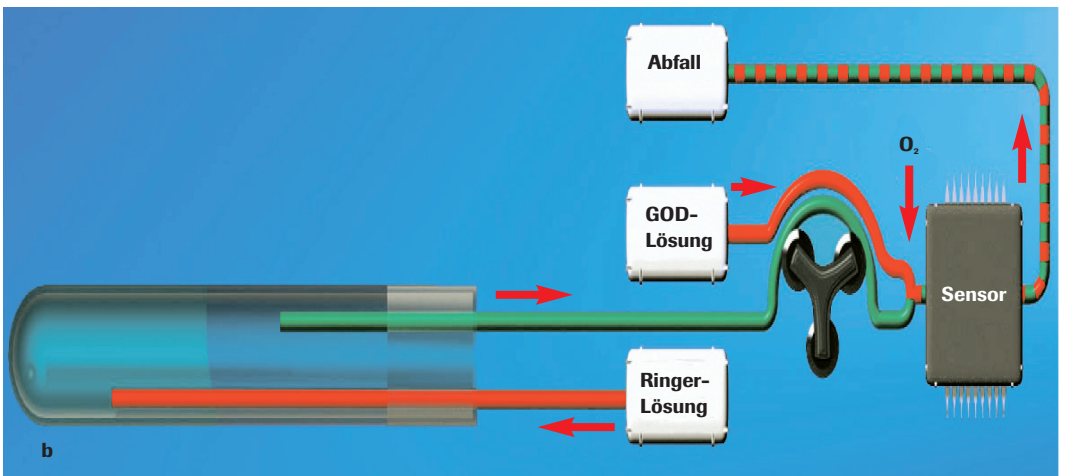
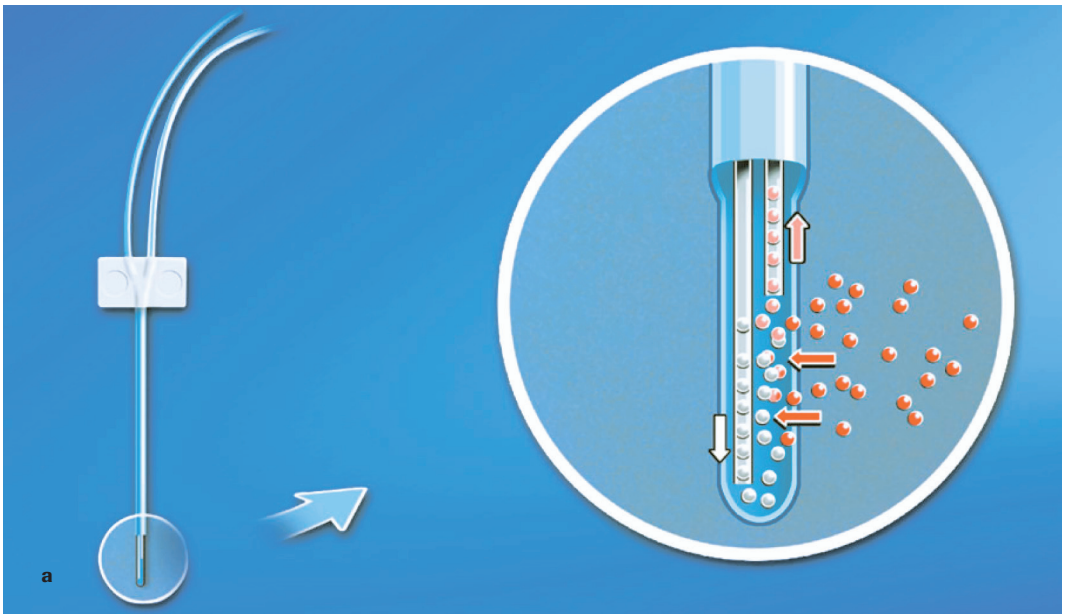
Eine nichtinvasive Glukosebestimmung ist auch mittels nahezu nichtinvasiver Gewinnung von glukosehaltiger ISF durch rever-

se Iontophorese und nachfolgender Glukosedetektion ausserhalb des Körpers möglich. Bei der reversen Iontophorese werden im Gegensatz zur normalen Iontophorese mittels eines schwachen elektrischen Stromes über die Haut bestimmte Stoffe (Ionen, Gewebsflüssigkeit sowie darin enthaltene Substanzen, z. B. Glukose) aus dem Körper heraus anstatt in ihn hinein (normale Iontophorese) transportiert. Ein auf diesem Verfahren basierendes, als Armbanduhr zu tragendes Messsystem ist seit 2001 auf dem Markt. Seit September 2002 ist ein Folgeprodukt basierend auf dem gleichen Messprinzip erhältlich. Der Gluco-Watch® G2 Biographer von der Firma Cygnus darf nach Herstellerangaben aber nur in Kombination mit einem Blutzuckermessgerät verwendet werden. Eine Kalibrierung mit Blutzuckerwerten ist bei jedem Wechsel des Sensors, d. h. nach ca. 13 h, erforderlich. Bei starkem Schwitzen oder Sinken der Hauttemperatur kann die Messung abbrechen. Die Einwirkung des Stromes kann zu Hautirritationen führen.

### **Die Funktion von Kapillaren imitieren**

Unter den verschiedenen Techniken, die für ein minimalinvasives Glukosemonitoring genutzt werden können, hat die Mikrodialyse, mit der die Glukosekonzentration ebenfalls in der ISF gemessen wird, das höchste Leistungspotential [5].

Bei der Mikrodialysetechnologie wird die Funktionsweise von Kapillaren nachgeahmt [3]. Ein Katheter mit einer dünnen Dialysefaser wird in das unter der Haut befindliche (subkutane) Fettgewebe eingeführt. Die Faser wird mit isotoner glukosefreier Flüssigkeit durchspült. Diese Spülflüssigkeit (Perfusionslösung) befindet sich über die Poren der Mikrodialysefaser in ständigem Austausch mit der ISF in der Umgebung des Katheters (siehe Abb. 3a). Aufgrund des Konzentrationsgradienten wandert Glukose aus der ISF in die glukosefreie Perfusionsflüssigkeit. Die Durchflußrate durch den Katheter ist so gewählt, daß sich am Ausgang des Katheters ein Gleichgewicht einstellt, d.h., die Glukosekonzentration im Katheterinneren ist gleich der Glukosekonzentration in der ISF. Die mit Glukose aus der ISF angereicherte Perfusionslösung wird zu einem Glukosesensor außerhalb des Körpers gepumpt. Dort erfolgt die kontinuierliche Bestimmung der Glukosekonzentration (siehe Abb. 3b). Durch parallele Messung des Glukosegehaltes in Blut und ISF lassen sich alle weiteren in der ISF gemessenen Glukosewerte auf Blutglukosewerte umrechnen. Da die Versorgung des Gewebes mit



**ABBILDUNG 3:** Prinzip der Glukosebestimmung mittels Mikrodialyse. a) Doppellumen-(«Schlauch-Schlauch»)-Mikrodialysekatheter zur kontinuierlichen Glukosemessung in subkutanem Fettgewebe: Ständig wird glukosefreie Perfusionslösung über eine Dialysefaser dem Katheter zugeführt. Die Katheteraussenhaut wird von einer halbdurchlässigen Membran gebildet. Sie enthält Öffnungen mit einem Durchmesser von 20-30 nm. Aufgrund des Konzentrationsunterschiedes zur interstitiellen Gewebeflüssigkeit aus der Umgebung des Katheters wandern durch sie Glukosemoleküle (rot) und andere kleine Moleküle mit

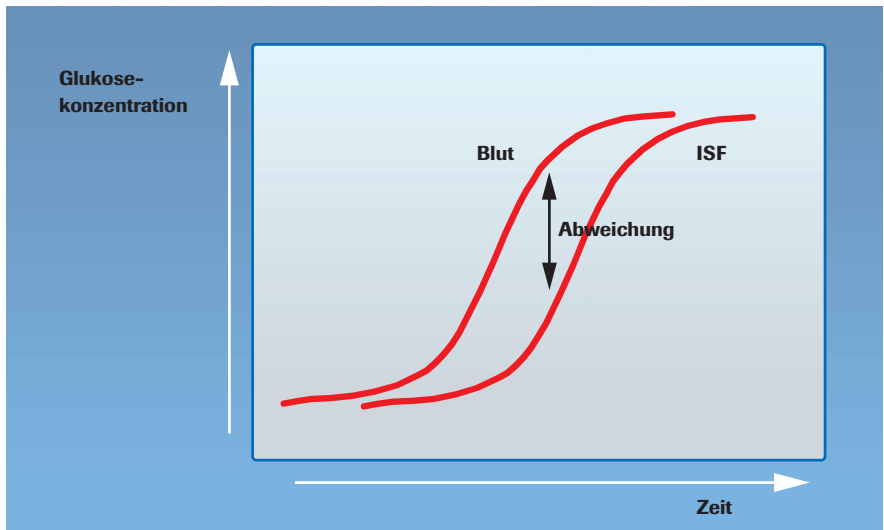
einem Molekulargewicht unter 20 kDa in das Katheterinnere ein. Größere Moleküle wie Proteine weisen in ihrer natürlicherweise vorkommenden Tertiärstruktur einen Durchmesser von 200-300 nm auf und können nicht in das Katheterinnere gelangen.

b) Ständig wird Flüssigkeit aus dem Katheterinneren abgepumpt. Die Lösung wird außerhalb des Körpers in einer Messzelle mit dem Enzym Glukoseoxidase (GOD) versetzt. GOD reagiert mit Glukose unter Freisetzung von Wasserstoffperoxid, welches mit einer Elektrode detektiert wird. (Abbildungsquelle: R. Kotulla, F. Hoffmann-La Roche AG)

Glukose über die Kapillarblutgefäße erfolgt, kann bei schnellen Glukosekonzentrationsänderungen im Blut ein Unterschied zwischen der Glukosekonzentration in Kapillarblutgefäßen und der ISF auftreten (siehe Abb. 4). Zusätzlich zu einer physiologischen Totzeit ist bei der Mikrodialyse eine physikalische Totzeit zu berücksichtigen. Diese Verzögerung zwischen Messwertänderung und ihrer Detektion ist vom Messsystem abhängig und jeweils konstant. Sie ist abhängig

- von der Länge der Wegstrecke, welche die Messlösung aus dem Mikrodialysekatheter zum Messort zurücklegen muss,
- von der Durchflussrate, die zwischen 0,1 und 10  $\mu\text{l}/\text{min}$  liegt [5]) und natürlich
- von der Geschwindigkeit der Nachweisreaktion.

Bei dem von Roche Diagnostics entwickelten Accu-Chek<sup>®</sup> Monitor beträgt die physikalische Totzeit 30 min. Der Accu-Chek<sup>®</sup> Monitor, der im Juli 2003 für den Klinik- und ambulanten Gebrauch unter ärztlicher Aufsicht auf den Markt kommen soll, ist das zurzeit am längsten kontinuierlich messende Glukosemonitoring-System. Mit diesem System können vier Tage lang Glukosewerte in fünfminütigem Abstand ermittelt werden. Das sind 288 Werte pro Tag gegenüber von 5–8 Werten bei der derzeit üblichen Blutzucker-Selbstkontrolle. Eine Kalibrierung mit einem im Kapillarblut gemessenen Blutzuckerwert ist einmal

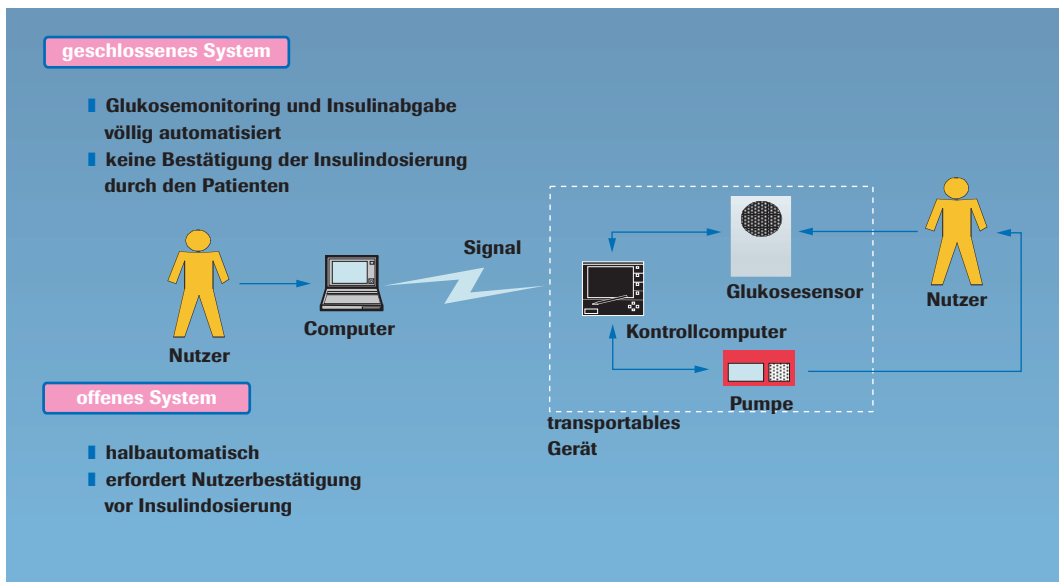


**ABBILDUNG 4:** Verhältnisse der Glukosekonzentrationen im Blut im Vergleich zu den Glukosegehalten in der interstitiellen Flüssigkeit (ISF). (Abbildungsquelle: R. Kotulla, F. Hoffmann-La Roche AG)

alle 24h erforderlich. Das System eignet sich gut zu einer retrospektiven Kontrolle der Blutzuckerschwankungen und wird ein wichtiges Werkzeug zum Auffinden der für den jeweiligen Patienten optimalen Insulindosierungsschemata sein.

## Ausblick

Nach der Entwicklung eines zuverlässigen CGM-Systems ist der nächste Schritt auf dem Weg zur automatischen oder halbautomatischen Bauchspeicheldrüse die Verknüpfung der CGM-Messdaten mit Insulin(dosier-)pumpen. Solche Pumpen sind derzeit schon auf dem Markt. Mit ihnen können Insuline subkutan oder intraperitoneal (durch die Bauchdecke) verabreicht werden. Die letztere Variante, bei der der Katheter frei im Peritoneum und die Pumpe in einer Muskeltasche der Bauchwand liegt, ist wegen der Gefahr von Infektionen risikoreicher. Physiologisch ist sie allerdings sinnvoller, denn normalerweise gibt eine intakte Bauchspeicheldrüse das Insulin über die Pfortader in den Blutkreislauf ab. Die Pfortader versorgt als Erstes die Leber. Die Leber, ein wichtiges Organ für die Hormonwirkung des Insulins, resorbiert während der ersten Passage etwa 50 % des von der Bauchspeicheldrüse normalerweise abgegebenen Insulins. Die Hälfte des ursprünglicherweise freigesetzten Insulins gelangt somit normalerweise nicht in den peripheren Blutkreislauf und damit an allen anderen Wirkorte des Insulins. Wird bei einer Insulintherapie Insulin unter die Bauchdecke verabreicht, so wird es schnell über das Peritoneum, das Epithelgewebe, welches die Bauchhöhle auskleidet und auch die Organe des Bauch- und Beckenraumes überdeckt, aufgenommen. Es gelangt direkt in den Portalkreislauf. Die bei subkutanen Insulintherapien auftretenden peripheren Hyperinsulinämien lassen sich so verringern [6]. Egal jedoch wie, wohin und in welcher Form Insulin mit Pumpen verabreicht wird: Ein nicht zu unterschätzendes Problem ist die Berechnung der individuell benötigten Insulindosen. Eine Programmierung der jeweils benötigten Insulindosen muss nicht nur die aktuell gemessenen Glukosewerte berücksichtigen, sondern auch alle eingangs erwähnten Faktoren, die den Blutzuckerspiegel beeinflussen. Daher werden wahrscheinlich die ersten Systeme einer Art künstlicher Bauchspeicheldrüse, bzw. genauer ausgedrückt, einer künstlichen pankreatischen  $\beta$ -Zelle, offene Systeme (*open loop systems*) sein. Dabei muss der Patient jede Insulindosierung durch die Insulinpumpe bestätigen (siehe Abb. 5). Wenn sich solche halbautomatischen Systeme in klini-



**ABBILDUNG 5:** Bei einer automatischen Bauchspeicheldrüse (auch als geschlossenes oder closed loop system bezeichnet) werden die Messergebnisse eines In-vivo-Sensors durch einen Computer so ausgewertet, dass durch Ansteuerung einer tragbaren Insulininfusionspumpe der Blutzuckerspiegel immer im normnahen Bereich bleibt. Der Computer berechnet die notwendigen Insulindosen mittels eines geeigne-

ten Feedback-Algorithmus. Der erste Schritt zu einer solchen künstlichen Bauchspeicheldrüse ist die Bewährung eines halbautomatischen offenen (auch als open loop bezeichneten) Systems. Bei diesem System erfolgt eine Insulininfusion erst nach Bestätigung bzw. Kontrolle durch medizinisches Personal oder den Patienten selbst. (Abbildungsquelle: R. Kotulla, F. Hoffmann-La Roche AG)

schen Studien ausreichend bewährt haben, kann man zu geschlossenen Systemen (*closed loop systems*) übergehen. Bei solchen Systemen könnten dann CGM und Insulindosierung ohne Eingriff von außen völlig automatisiert erfolgen. Solche Systeme könnten insulinpflichtigen Diabetikern das Leben sehr erleichtern. Die Angst vor gefährlichen Unterzuckerungen sollte dann endgültig der Vergangenheit angehören. Die im Vergleich zu den bisherigen Insulintherapien höheren Kosten solcher Systeme werden, von der Vermeidung menschlichen Leidens einmal abgesehen, durch Vermeidung der immensen Kosten, wie sie Folgeschäden wie Nierenschäden, Erblindungen und Amputationen verursachen, zudem mehr als aufgewogen.

## Quellen

1. Päufer, S.: Lebensrettendes Hormon. *mta* 2: 86–87, 1999
2. Koschinsky, T.: Subkutanes kontinuierliches Glukosemonitoring – neue Techniken und Therapie-Perspektiven. in Scherbaum, W.A. (Hrsg): Symposium zum 70. Geburtstag von Prof. Dr. med. F. Arnold Gries und zum 25-jährigen Bestehen des Deutschen Diabetes-Forschungsinstituts Düsseldorf 2000, Shaker-Verlag, 2000
3. Mastrototaro, J.J.: The Minimed continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2: 13–18, 2000
4. Heinemann, L.: Minimal-Invasive und Nicht-Invasive Glukose-Sensoren: Stand der Entwicklung. *Spektrum Diabetologie*, 13–21, 2002
5. Kotulla, R.: Automated near patient measuring of glucose concentration and the way to an automated pancreas. Abstraktband Roche Media Roundtable «New Approaches in Diabetes Care», Mannheim 19./20.09.2002
6. Mehnert, H., Standl, E., Usadel, K.-H.: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Thieme Verlag, Stuttgart, 1999