

Kurzzusammenfassung zum Vortrag „Insulinpumpen“

Seminar „Der künstliche Mensch“ WS 05/06

von Roussi Alexiev und Marc Berendes

Was ist Diabetes? (Berendes)

Um zu verstehen, was Diabetes ist, müssen zuerst ein paar biologische Grundlagen erläutert werden.

Wenn ein Mensch Nahrung zu sich nimmt, werden in gewissen Mengen auch Kohlenhydrate aufgenommen. Diese Kohlenhydrate werden während der Verdauung in Glukose umgewandelt. Die Glukose wird durch die Blutbahn zu den Zellen im ganzen Körper transportiert. Damit eine Zelle Glukose aufnehmen kann, wird das Hormon Insulin benötigt. Dieses Hormon dockt an die Zelle an und öffnet die Zellmembrane, damit die Glukose aufgenommen werden kann.

Insulin wird in den Langerhans'schen Inselzellen produziert. Diese Zellen sind ein Teil der Bauchspeicheldrüse. Sie machen jedoch nur ca. 5% der Bauchspeicheldrüse aus. 60% dieser Inselzellen sind β -Zellen. Sie produzieren Insulin. Neben β -Zellen gibt es weitere Zellen in den Inselzellen, die weitere körpereigene Hormone herstellen.

Es gibt vier verschiedene Arten von Diabetes. Die wichtigsten sind Typ 1 und Typ 2 Diabetes. Typ 2 Diabetes, auch Altersdiabetes genannt, muss in den meisten Fällen nicht mit von außen zugefügtem Insulin behandelt werden. In Deutschland sind ca. 5 Mio. Menschen an diesem Typ Diabetes erkrankt.

An dem in diesem Seminar angesprochene Typ 1 Diabetes, auch Jugenddiabetes genannt, sind in Deutschland ca. 500.000 Menschen erkrankt. Bei der Entstehung dieses Typs richtet sich das Immunsystem des Körpers gegen die β -Zellen und tötet diese ab. Oft geschieht dies nach einer schweren Infektion im Kindesalter. Die Gründe hierfür sind noch nicht ausreichend erforscht. Dadurch, dass die β -Zellen kein Insulin mehr produzieren, kann die Glukose im Blut nicht abgebaut werden und der Blutzuckerspiegel steigt. Ein gesunder Mensch hat einen Blutzuckerspiegel von ca. 80 mg/dl im Blut. Dies sollte auch bei einem Diabetiker erreicht werden, da ein Glukoseüberschuss im Blut zu Schäden führen kann. Um dies zu vermeiden, müssen Typ 1 Diabetiker Insulin injizieren. Normalerweise geschieht dies durch Spritzen, Injektionspistolen, Insulin Pens oder Insulin Pumpen. Injiziert wird subkutan, d.h. unter die Haut. Dies hat den Nachteil, dass der Wirkstoff etwas länger braucht, um ins Blut zu gelangen; dafür ist die subkutane Injektion schmerzfreier und die Anforderungen an die Desinfektion sind nicht so hoch, wie bei intravenöser Verabreichung.

Für die Berechnung der zu injizierenden Insulindosis muss ein Faktor errechnet werden, der die Relation zwischen injizierter Menge Insulin und der damit verbunden Veränderung des Blutzuckerspiegels widerspiegelt. Normalerweise wird er an der sogenannten Broteinheit (BE) angelehnt. Eine BE ist als 10g Kohlenhydrate definiert. Da eine BE den Blutzuckerspiegel ohne Zugabe von Insulin um x mg/dl steigert (x ist abhängig vom jeweiligen Patienten), sind y Einheiten Insulin nötig, um den Blutzuckerspiegel wieder auf den Ausgangswert zu korrigieren. Kennt man diese beiden Faktoren (Sollte von einem Arzt ermittelt werden), kann die zu injizierende Dosis durch einen einfachen Dreisatz berechnet werden. Durch weitere Einflüsse (z.B. Sport, Alkohol, Stress, etc.) sind diese Faktoren jedoch nicht immer konstant und dadurch ist für eine erfolgreiche Diabetes Therapie viel Erfahrung nötig.

Es gibt zwei Therapieansätze. Die konventionelle und die intensiviertere Therapie. Die konventionelle Therapie setzt einen konstanten Tagesablauf mit geplanter Nahrungsaufnahme voraus. Dabei werden die Insulindosen im Voraus festgelegt.

Angewandt wird diese Methode oft bei Kindern, die neu erkrankt sind; dabei ist ein festgelegter Speiseplan einzuhalten. Bei Jugendlichen und Erwachsenen wird die intensiviertere Therapie eingesetzt, die es erlaubt je nach Nahrungsaufnahme und Blutzuckerspiegel individuell auf die aktuelle Situation einzugehen. Dies setzt eine regelmäßige Kontrolle des Blutzuckerspiegels voraus. Um die Höhe des Glukosespiegels im Blut zu bestimmen, muss eine kleine Blutprobe entnommen und von einem Blutzuckermessgerät untersucht werden. In diesem Seminar wird die intensiviertere Therapie vorausgesetzt.

Blutzuckermessgeräte (Berendes)

Blutzuckermessgeräte für den Hausgebrauch gibt es seit ca. 20 Jahren. Ähnlich wie bei der Entwicklung auf dem Markt der Mobilfunktelefone sind auch die Blutzuckermessgeräte im Laufe der Zeit kleiner geworden. Das derzeit kleinste Blutzuckermessgerät (Freestyle mini von Abbott – vorgeführt im Seminarvortrag) ist 7,6 cm lang, benötigt nur noch die minimale Blutmenge von 0,3 µl und stellt das Messergebnis in durchschnittlich 7 Sekunden bereit. Bei den ersten Messgeräten war noch die Menge eines großen Tropfens notwendig. Die Messung dauerte mehr als eine Minute.

Die ersten Messgeräte haben noch die Färbung eines Teststreifens der mit Blut reagiert gemessen. Heutige Verfahren basieren auf elektrochemischen Prozessen. (siehe Teststreifen im Vortrag)

Blutzuckersensoren (Berendes)

Da für eine erfolgreiche Therapie mehrere Blutzuckermessungen pro Tag erforderlich sind, muss der Patient auch mehrmals täglich aus seinen Fingerkuppen Blut gewinnen. Durch die geringe Blutmenge und weiterentwickelte Lanzetten ist auch der Schmerz einer Blutzuckermessung verringert worden.

Wünschenswert wäre jedoch eine schmerzfreie, kontinuierliche Messung durch einen implementierten Sensor. An diesen Sensoren wird seit Jahren geforscht. Es gibt bereits Sensoren zur kontinuierlichen Blutzuckermessung. Dabei wird ein Sensor in das Fettgewebe platziert. Der Sensor enthält ein Enzym, das mit der Glukose in der interstitialen Flüssigkeit reagiert. Dabei kann jedoch nur die Abweichung des Blutzuckerspiegels zur vorherigen Messung aufgezeichnet werden. Zur Kalibrierung sind noch mehrmals täglich herkömmliche Blutzuckermessungen erforderlich. Der Sensor muss nach 3 Tagen wieder entfernt werden und das Gerät zeigt während der Messphase keine Werte an. Nach der dreitägigen Messphase werden die gesammelten Werte am PC ausgewertet. Dies ist nur für die Einstellung eines neuen Diabetikers im Krankenhaus sinnvoll, bringt im Alltag jedoch keinen Fortschritt. Nachteilig bei diesen Sensoren ist auch, dass es eine Verzögerung zwischen eigentlichem Blutzuckerspiegel und Messung von 5-10 Minuten gibt.

Für Blutzuckermessungen ohne Blutproben gibt es verschiedene Forschungsansätze. Hier ein paar Beispiele: infrared absorption spectroscopy, ultraviolet absorption spectroscopy, mid-infrared thermal gradient spectroscopy, polarimetry (Optische Rotation des polarisierten Lichts) und Fluoreszenz Messungen.

Der derzeit vielversprechendste Forschungsansatz wird von Michael Strano an der University of Illinois verfolgt. Dabei handelt es sich um sogenannte Carbon Nanotubes. Diese nano Röhrrchen bestehen aus Karbon. In Verbindung mit Ferricyanid werden diese Röhrrchen zum Leuchten angeregt, wenn sie mit near Infrared Licht bestrahlt werden. Die Nanotubes werden mit einem Enzym ummantelt, welches Wasserstoffperoxyd als Nebenprodukt abgibt, wenn es mit Glukose reagiert. Wasserstoffperoxyd hat die Eigenschaft, dass es in Verbindung mit dem Ferritzyanid die Leuchtkraft der Nanotubes verändert. Da near Infrared Licht durch die menschliche Haut geht, kann das Röhrrchen durch die Haut angestrahlt und durch die Stärke des reflektierenden Lichtes die Höhe des Glukosespiegels gemessen

werden. Die nano tubes sind viel dünner als ein menschliches Haar und werden unter die Haut implantiert. Da Karbon ein sehr robuster Stoff ist und die Röhrchen ihre Leuchtkraft auch nach langer Zeit noch beibehalten, kann der Sensor über lange Zeit implementiert bleiben. Dieses Verfahren könnte für einen blutlosen, kontinuierlichen Glukose Langzeitsensor angewandt werden.

Was ist eine Insulinpumpe? (Alexiev)

Eine Insulinpumpe hat etwa die Größe einer Scheckkarte und fördert eine konstante Insulinmenge, die an den Tagesbedarf angepasst werden kann. Pumpenträger können die genaue Insulinzufuhr zu den Mahlzeiten programmieren und somit die mahlzeitbedingten Blutzuckerschwankungen behandeln.

Eine Insulinpumpe ist ein kleines mechanisches Gerät, das außerhalb des Körpers, häufig am Gürtel oder in einer Tasche getragen wird. Die Pumpe injiziert Insulin über einen dünnen, flexiblen Kunststoffschlauch direkt unter die Haut. Im Allgemeinen füllen Patienten ihre Pumpe alle zwei oder drei Tage mit Insulin auf.

Schätzungsweise 300.000 Diabetiker weltweit nutzen eine Insulinpumpe. In Deutschland nutzen circa 11 Prozent der Typ-1 Diabetiker die Insulinpumpentherapie. Das sind mehr als in anderen europäischen Ländern, jedoch weit weniger als in den USA, wo etwa 20 Prozent von der Therapie profitieren.

Vorteile der Insulinpumpe (Alexiev)

Diabetespatienten können ihre Insulingabe leicht anpassen, um den Glukosespiegel in einer fast "normalen" Schwankungsbreite zu halten. Eine Pumpe kann Patienten helfen, Hyperglykämien (hoher Blutzucker) und Hypoglykämien (niedriger Blutzucker) zu vermeiden. Hyperglykämien können langfristig zu Komplikationen und zu einer Ketoazidose (die unbehandelt zum Koma oder Tod führt) führen. Hypoglykämien sind akute Zustände, die insbesondere im Schlaf sehr gefährlich werden können.

Eine Insulinpumpe ahmt durch die kontinuierliche Insulinabgabe die normale Funktion der Bauchspeicheldrüse nach. Eine gesunde Bauchspeicheldrüse gibt über den gesamten Tag automatisch alle sieben bis zehn Minuten Insulin ab. Das ist mit Einzelinjektionen nicht zu erreichen.

Anwendung heute (Alexiev)

Die Funktion der Insulinpumpe heutzutage bedarf leider immer noch menschlicher Eingriffe, sie ist nicht in der Lage, den Blutzuckergehalt selbständig zu messen. Mittels eines zusätzlichen Messgeräts misst der Patient sein Blutzuckergehalt und gibt diesen in die Insulinpumpe ein, woraufhin die optimale Dosis Insulin berechnet wird. Bestätigt der Pumpenträger diese, wird sie verabreicht. Durch mehrere manuell ermittelte Messwerte über längeren Zeitraum lässt sich mit Hilfe der Pumpensoftware ein individuelles Profil erstellen, wonach das Insulin zur Grundversorgung kontinuierlich und vollautomatisch injiziert wird.

Je nach Bedarf, z.B. nach Mahlzeiten, wird die Injizierung manuell ausgelöst, der Patient muss sich weiterhin darum kümmern.

Closed Loop Systems (Berendes)

Seit den 80er Jahren wird an sogenannten Closed Loop Systemen gearbeitet, die selbstständig über einen Sensor den Glukosespiegel messen und anhand des Ergebnisses, über einen Mikroprozessor gesteuert, eine Insulinpumpe veranlassen Insulin abzugeben.

Es gibt verschiedene Gruppen, die an diesen Systemen forschen. Normalerweise in Tierversuchen. Dabei werden kontinuierliche Blutproben von diabetischen Hunden genommen und entsprechend Insulin über handelsübliche Insulinpumpen injiziert.

Menschliche Versuche gab es beim Adicol Projekt. Hier wurde der Patient mit einem Blutzuckersensor ausgerüstet. Die Messwerte werden an einen Handheld Computer übermittelt. Dieser berechnet die zu injizierende Insulindosis und gibt diese Information an einen Insulinpumpe weiter. Alle drei Geräte sind jedoch nicht implantiert.

Ein ähnlicher Versuchsaufbau mit implantierten Geräten wurde bereits erfolgreich in Tierversuchen getestet. Das größte Problem dabei stellen jedoch die Sensoren dar, die nach kurzer Zeit ausgetauscht werden müssen.

Zellimplantate (Alexiev)

Eine Richtung der medizinischen Forschung nach einem Bauchspeicheldrüsenersatz ist die Transplantation der Inselzellen, die für Herstellung und Verabreichung von Insulin in einem gesunden Organismus verantwortlich sind, in einen Diabetiker-Organismus. Entsprechende Versuche wurden mit Labormäusen durchgeführt, die sich jedoch in einer sehr frühen Phase befinden. So konnte man nach der Transplantation gesunder Zellen eine Stabilisierung für ca. 190 Tage feststellen, ein enormer Fortschritt, allerdings mussten die Zellen in einer Membran eingeschlossen werden, deren Herstellung äußerst schwierig ist. Diese Membran dient zum Schutz der Implantate vor dem Patienten-Organismus, Transplantationen von "nackten" Zellen brachten nur kurzfristigen Erfolg von etwa 10 Tagen Stabilisierung. Weiterhin darf die Membran nicht die Sauerstoffzufuhr beeinflussen, und die eingeschlossenen Zellen müssen in der Lage sein, die notwendige Menge Insulin zum notwendigen Zeitpunkt durch die Membran zu verabreichen.

Die Vision, in Zukunft die Zellimplantate "züchten" zu können erscheint ein Schritt näher zu kommen, was Diabetes-Patienten ein spritzenunabhängiges Leben ermöglichen würde.