

From Cure to Care – eine «diabetosophische» Rückschau auf 30 Jahre Diabetologie

## Blutzucker im Ziel: Ziel erreicht?

Was hat *διαβειναι* (griechisch für durchfliessen), von dem der Begriff Diabetes abgeleitet wird, mit der *σοφια*, der Weisheit, zu tun? Mit dieser Frage eröffnete Prof. Dr. med. Giatgen Spinas seine Abschiedsvorlesung vom 8. September 2016. «Wenn ich die Freunde der Weisheit, die Philosophen, fragte, würden sie wohl die Augenbrauen heben, die Stirn in Falten legen und nichts sagen, denn Philosophen geben keine Antworten. Sie stellen bessere Fragen». In diesem Sinn beleuchtete Giatgen Spinas einige Aspekte der Diabetologie während der letzten 30 Jahre mit dem Blick des «reflektierenden Aussenbeobachters» (Thomas Nagel).

Vor 30 Jahren, als der Referent mit der Diabetologie in Kontakt kam, wurde der Diabetes noch in einen «insulin dependent diabetes mellitus», IDDM bzw. juvenilen und einen «non insulin dependent» oder «adult onset» Diabetes unterteilt. Heute haben wir dafür die ätiopathogenetisch fundierte Unterteilung in Typ 1 und Typ 2 Diabetes. Schon damals vermutete man, dass der IDDM auf der Basis einer Autoimmunerkrankung entstehe, indem genetische und Umweltfaktoren zu einer Immunreaktion gegen Pankreasinseln führen. In der Tat hatte schon 1940 Hans von Meyenburg, ein Pathologe der Universität Zürich, in der Schweiz Med Wschr das Vorliegen einer Insulitis bei einer 19-jährigen Diabetikerin beschrieben, die an den Folgen eines diabetischen Komas verstorben war. Er interpretierte die Rundzellularinfiltrate aber als Begleitinsulitis und nicht als Ursache der Krankheit. 25 Jahre später publizierte Willi Gepts seine berühmte Serie, in der er nachweisen konnte, dass bei 68% der Patienten mit Typ 1 Diabetes, die bei Diabetesausbruch verstarben, die Pankreasinseln von Lymphozyten infiltriert waren. Aufgrund dieser Befunde und der Erkenntnis, dass der Typ 1 Diabetes eine starke Assoziation zum HLA-System hat und die Patienten schon vor der Manifestation der Krankheit Autoantikörper gegen Inselzellen aufweisen, wurde folgendes Modell für die Pathogenese des Typ 1 Diabetes entworfen: Bei prädisponierten Personen erkennt das Immunsystem ein «diabetogenes» Antigen (Nahrungbestandteil, Virus?) und initiiert eine Immunreaktion, die schliesslich zur Bildung von zytotoxischen gegen die Betazellen gerichteten T-Lymphozyten führt. Diese und dabei entstehende Zytokine zerstören die insulinproduzierenden Betazellen.

### Das Kopenhagener Modell der Pathogenese des Typ 1 Diabetes

«Auch ich hatte das Privileg in einer Gruppe zu arbeiten, die ein Modell der Betazellzerstörung entworfen hat, das sogenannte Kopenhagener Modell», stellte der Referent fest. «Die Bolmen-Note» hielt fest, dass gemäss unseren Befunden das von den aktivierten Makrophagen produzierte Interleukin-1 der Hauptfaktor für die Zerstörung der Betazellen war. Die Forschung an diesem Modell und unsere Befunde, dass im Blut von Typ 1 Diabetikern tatsächlich betazellspezifische zytotoxische T-Lymphozyten vorkommen, haben meine Karriere befördert, und wir konnten unsere Arbeiten in hochrangigen Journalen publizieren, wie z.B. im J Exp



Prof. Dr. med.  
Giatgen Spinas

Med», so der Referent. Die grösste Herausforderung für die Erforschung der Pathogenese des Typ 1 Diabetes war und ist der Nachweis der Insulitis beim Menschen. Die bisherigen Befunde stammen alle von Autopsien unterschiedlichster Qualität, nicht selten sind es Einzelfälle. Eine vor kurzem publizierte Zusammenstellung zeigt, dass eine Insulitis nur in 22% der Fälle gefunden wird, häufiger bei einer Krankheitsdauer unter 1 Jahr, nämlich in 57%, bei längerer Dauer lediglich in 8%. Es gibt eine einzige Arbeit aus Japan, bei der Gewebeproben bei neu erkrankten Patienten entnommen wurden. Man fand «eine massive Reduktion der insulinproduzierenden Zellen», aber keine Insulitis und schloss daraus, dass Pankreasbiopsien nicht geeignet sind, um das Ausmass der Krankheit zu ermessen.

### Die NOD-Maus

Die Entdeckung der «non obese diabetic»-Maus war für die Diabetesforscher praktisch so bedeutungsvoll wie Boticellis «Geburt der Venus» für die Kunsthistoriker, verglich der Referent: ein vollkommenes Modell für autoimmunen Diabetes.

Die Maus war durch eine Inzucht-Kreuzung der Swiss mouse, einem Mausmodell für Katarakt, entstanden. Sie passte perfekt zum hypothetischen Modell des Typ 1 Diabetes des Menschen: Der Diabetes wird durch externe Faktoren in der Nahrung ausgelöst, es besteht ein Zusammenhang mit dem HLA-Komplex (bei der Maus IA genannt), die Pankreasinseln werden sukzessive von Lymphozyten infiltriert, und die Mäuse entwickeln die gleichen Antikörper gegen Inselzellen wie der Mensch. «Immunologists (assumed) that the NOD mouse would be a murine «Rosetta stone» for quickly unraveling the secrets of the etiopathogenesis of type 1 diabetes in humans», illustrierte der Referent, Mark Atkinson zitierend (Nature 1999).

### Heilung des autoimmunen Diabetes mit Immuntherapie

Die Begeisterung war gross, als man nachweisen konnte, dass die Betazellzerstörung bei der NOD Maus durch eine Blockade der Immunantwort verhindert werden konnte. Schon im ersten Artikel in Science 1988 wurde spekuliert, dass man wohl auch bald Typ 1 Diabetes beim Menschen, «human IDDM», heilen könne. In der Folge wurden über 200 verschiedene Ansätze von Immuntherapien bei der NOD-Maus erfolgreich angewendet. Mit der Entdeckung des Cyclosporins wurde dann auch der Weg frei für die Immuntherapie des Typ 1 Diabetes beim Menschen. In 2 Studien Ende der 1980er Jahre konnte gezeigt werden, dass neu entdeckte Typ 1 Diabetiker, die Cyclosporin erhielten, eine Remissionsrate, d.h. Insulinunabhängigkeit nach einem Jahr, von 20% hatten im Vergleich zu 10% derjenigen, die kein Cyclosporin erhielten. Die Studie wurde als sogenannte «proof of principle» – Studie bezeichnet – «Philosophen würden hier fragen, was eigentlich das «principle» sei», bemerkte dazu der Referent. Seither wurden eine Vielzahl von Phase-3-Immuninterven-



Die Schule von Athen (Raffael 1510–1511)

tionsstudien durchgeführt: Die Impfung mit dem Betazell-Enzym GAD, gegen welches Diabetiker Autoantikörper produzieren, verlief allerdings negativ und die Blockierung des Immunsignals mit Rituximab oder Abatacept bei neuentdeckten Diabetikern verhinderte den Insulinabfall nicht. Lediglich die Blockade der Lymphozytenaktivierung mit anti-CD3 zeigte bei einer Untergruppe von Patienten eine gewisse (vorübergehende) Verlangsamung des Betazellverlusts, allerdings zum Preis starker Nebenwirkungen. Schliesslich wurde auch versucht, das Zytokin Interleukin-1, das die Betazellen zerstört, zu blockieren, auch das ohne Erfolg.

Nach zwei Dekaden Immuntherapie beim Typ1 Diabetes kann folgende Bilanz gezogen werden: Sowohl bei der Primärprävention (Impfung gegen vermutete Antigene) als auch bei der Sekundärprävention (Vorhandensein von Antikörpern, aber noch erhaltene Betazellfunktion) verliefen alle Studien negativ. Bei bereits klinisch manifestem Diabetes (Tertiärprävention) waren 46 Studien negativ, 2 zeigten einen Partialeffekt bei einer Subgruppe von Patienten.

### Warum hat die Immunintervention beim Menschen versagt, trotz der vielen ermutigenden Befunde bei der NOD-Maus?

Wurden die richtigen Fragen gestellt? Oder liegt hier ein «street-light effect» vor, wie dies Mark Atkinson vermutete? Dieses Phänomen wurde erstmals in den 1940er Jahren in einem Cartoon (Florence Morning News, 3 June 1942) veranschaulicht: Der Polizist Mutt wendet sich an Jeff, einen Gentleman mit Zylinder, der unter der Strassenlampe eine Münze sucht, die er verloren hat: «Did you drop it here? – No, I dropped it 2 blocs down the street. – Why are you then looking here? – Because the light is better here». So etwas könnte auch die diskrepanten Effekte der Immunintervention zwischen Maus und Patienten erklären.

«**Strassenlampe Nr. 1:** Der autoimmune Diabetes bei der NOD-Maus und beim Menschen hat in der Tat einige wichtige Ähnlichkeiten: genetische Prädisposition bei beiden, starke Assoziation zum HLA-Komplex, unbekannter auslösender Faktor (Nahrung, Viren?), gegen Betazellen gerichtete Immunreaktion und Antikörper gegen Inselzellen.

Es gibt aber auch signifikante Unterschiede, die man zum Teil auch bewusst ausser Acht gelassen hat: bei entsprechender genetischer Disposition beträgt die Erkrankungsrate beim Menschen 5%, bei der Maus über 80% und nur weibliche Tiere entwickeln Diabetes, bei der NOD-Maus sind regelmässig auch andere Gewebe entzündet, während beim Menschen selten andere endokrine Organe betroffen sein können und es bestehen zahlreiche funktionelle Unterschiede des Immunsystems zwischen Mensch und Maus.

«**Strassenlampe Nr. 2:** Die Insulinitis verläuft unterschiedlich: Bei der Maus sind zu Krankheitsbeginn dichte peri- und intrainsuläre

Lymphozyteninfiltrate vorhanden; beim Menschen finden sich nur spärliche Herde von Entzündungszellen in den Inseln.

Daraus folgt «**Strassenlampe Nr. 3:** Die Immuntherapie kann bei der Maus zu einem frühen Krankheitszeitpunkt begonnen werden, während die Immunintervention beim Typ 1 Diabetes erst bei klinisch manifester Krankheit, also wenn schon 80% der Betazellmasse zerstört ist, eingesetzt wird. Zudem können die bei der Maus angewendeten «Hammerdosen» von Immunsuppressiva beim Menschen aus ethischen Gründen nicht verantwortet werden.

Schliesslich die «**Strassenlampe Nr. 4:** Die genetisch «homogenen» NOD-Mäuse sind durch mehrmalige Inzucht Kreuzungen entstanden, so dass Versuche mit einer Mauslinie eigentlich einer Studie mit 1 Patienten (mit einer «monogenen» Krankheit) entsprechen. Die Tragweite dieser Erkenntnis wurde neulich in der Zeitschrift Diabetes mit dem Artikel «How to make mice tell the truth» illustriert. Dabei zeigte sich, dass der Erfolg einer Immuntherapie bei der gleichen NOD-Mauslinie wesentlich von den Laborbedingungen abhängt, wie die Untersuchungen in 4 verschiedenen Labors ergaben.

Die NOD-Maus ist somit ein gutes Modell für das Studium spezifischer Aspekte der Pathogenese des autoimmunen Diabetes, ist aber kein «Rosetta-Stein» für den Typ 1 Diabetes beim Menschen. Der erfahrene Immunologe Bart Roep umschreibt das Streetlight-Phänomen in der experimentellen Diabetesforschung wie folgt: Das NOD-Mausmodell sei ein «PhD friendly model». Tiermodelle würden vor allem aufgrund der Verfügbarkeit gewählt und um schnelle Resultate zu erzielen. Er regt an, eine Forschung zu hinterfragen, die nur dem Zweck dient, hochkarätig zu publizieren, da sie letztlich nicht zum eigentlichen Ziel, nämlich der Heilung des Diabetes, führe. Für die Immuntherapie beim Typ 1 Diabetes heisst dies: Aufgrund der sehr variablen Pathologie (Insulinitis) wird es keine einfache, für alle Patienten passende Therapie geben, sondern vielmehr individuelle (personalisierte) Ansätze, wie sie heute bei anderen Autoimmunerkrankungen und in der Onkologie angewendet werden. Trotzdem wurden am diesjährigen amerikanischen Diabeteskongress in New Orleans von führenden Experten Kombinationen der Therapien propagiert, die einzeln versagt haben. «Hier braucht man keine Philosophen zu Rate zu ziehen, sondern kann den berühmten Physiologen Claude Bernard zitieren», kommentierte der Referent: «Quand le fait qu'on rencontre est en opposition avec une théorie regnante, il faut accepter le fait et abandonner la théorie, lors même que celle-ci, soutenue par de grands noms, est généralement adoptée».

Auch wenn der Typ 1 Diabetes zur Zeit (noch) nicht heilbar ist, hat das Diabetesmanagement in den letzten 30 Jahren fast «epochale Veränderungen» erfahren stellte Giatgen Spinas fest.

### Die Entwicklung der Insulintherapie

«Als ich vor 30 Jahren meine ersten Patienten behandelte, konnte ich aus 3 verschiedenen aus tierischem Pankreas extrahierten Insulinpräparaten auswählen: eines mit einer relativ kurzen Wirkzeit und 2 mit verzögerter Wirkung. Für den Typ 2 Diabetes gab es damals nur Sulfonylharnstoffe und Metformin», stellte der Referent fest. In den 1980er Jahren kam das gentechnologisch hergestellte Humaninsulin auf den Markt, das die Therapiesteuerung und -sicherheit deutlich verbesserte und gute 10 Jahre später waren die Insulinanaloga da. Durch den Ersatz einer Aminosäure im Insulinmolekül kann der Wirkungseintritt beschleunigt (schnell wirkende Analoga), durch das Anhängen eines Fettsäurerests verzögert

(«long acting analogues») werden. Und heute stehen uns ultralang wirkende Analoga mit einem sehr flachen Insulinprofil und Biosimilars zur Verfügung. Für den Typ 2 Diabetes können wir mittlerweile aus 9 Substanzklassen mit verschiedenen Angriffspunkten auswählen.

### Die Diabetes-Selbstkontrolle

Parallel zu den Insulinpräparaten entwickelten sich die Möglichkeiten der Diabetes-Selbstkontrolle. Mitte der 1980er Jahre wurde es möglich, den Blutzucker selbst zu messen, vorest nur semiquantitativ mit Teststreifen, danach mit den ersten noch umständlichen Apparaten. Heute gibt es unzählige einfach zu bedienende Geräte, die in wenigen Sekunden den Blutzucker messen können oder mit Hilfe eines Sensors den Blutzucker-Verlauf kontinuierlich bis zu 14 Tagen aufzeichnen und die Werte via Smartphone an weitere Personen übermitteln können. «Wer die emotionale Herausforderung von Familien mit einem diabetischen Kind kennt, kann sich ausdenken, wie eine solche Möglichkeit nicht nur die Lebensqualität des Kindes verbessert, sondern auch die der sorgenden Eltern und Therapeuten» bemerkte dazu Giatgen Spinas.

Auch die Möglichkeiten der Insulinapplikation haben sich seit den 1980er Jahren markant verbessert. Statt Insulinspritzen gibt es mittlerweile eine grosse Kollektion von Insulinpens. Die Insulinpumpen sind nun kleine Computer mit multiplen Funktionen und können zusammen mit der parallel entwickelten Sensortechnologie zu integralen Systemen kombiniert werden, die den Blutzucker kontinuierlich messen und die Insulinabgabe entsprechend steuern.

Seit zwei Jahren existieren closed-loop-Systeme, auch bioartifizielles Pankreas genannt. Diese bestehen aus einem Sensor, der die Glukose im Gewebe misst und den gemessenen Wert an einen kleinen Handcomputer weitergibt. Dieser berechnet aufgrund individuell ermittelter Algorithmen die benötigte Insulindosis und sendet diese Information an die Insulinpumpe. Es gibt bereits Studien, die zeigen, dass das System über Wochen und sogar Monate in der Praxis funktioniert.

### HbA1c – ein Quantensprung im Diabetesmanagement

Ein Quantensprung für das Diabetesmanagement war die Entwicklung des HbA1c durch Samuel Rahbar, der seine Methodik bereits 1968 beschrieben hatte. Seit den 80er Jahren wurde diese zunehmend in die Klinik eingeführt. Damit waren die Voraussetzungen für die Langzeitkontrolle des Blutzuckers und somit auch für die Durchführung grosser Studien wie die DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) gegeben. Samuel Rahbar bekam keine grossen Preise für seine Entdeckung und seine Arbeiten wurden kaum zitiert, weil er sie nicht in Zeitschriften mit hohem Impactfaktor publiziert hatte.

Die Verbesserung der Therapiemöglichkeiten und der Selbstkontrolle hatten enorme Auswirkungen auf die Prognose des Diabetes. So konnte gezeigt werden, dass die diabetesbedingte Mortalität bei Patienten, die nach 1970 erkrankten von 12% auf 6%, also um 50%, und das Risiko für einen Herzinfarkt oder ein Nierenversagen gar um 70% reduziert werden konnte im Vergleich zu Patienten, die in den 60er Jahren erkrankten und noch nicht die Möglichkeit hatten, ihren Blutzucker zu kontrollieren. Gemäss einer schwedischen Untersuchung hatten 40% der Patienten, die in den 1960er Jahren diagnostiziert wurden nach 30 Jahren eine diabetische Nierenkrankung entwickelt, bei denjenigen, die nach 1976 erkrank-

ten, waren es noch 5%. Ähnliche Zahlen konnte der Referent für die Zürcher Kohorte berichten.

Es sind aber nicht die neuen Insuline oder die technischen Möglichkeiten per se, die diese positiven Auswirkungen auf den Diabetesverlauf haben, sondern die damit verbundenen Möglichkeiten der Selbstkontrolle und das interdisziplinäre Diabetesteam. Der Wert der teambasierten Betreuung und ihr äusserst positiver Einfluss auf die Prognose des Diabetes ist unbestritten und wurde in verschiedenen Untersuchungen aufgezeigt. Auch die Zürchergruppe um Giatgen Spinas hat solche Untersuchungen durchgeführt. Im Gegensatz zu den immunologischen Arbeiten haben diese aber seinen Zitations- und h-Index wenig erhöht, weil solche Studien kaum in hochrangigen Zeitschriften publiziert werden können. Dieser Umstand widerspiegelt sich auch in der Forschungsförderung: Die European Foundation for the Study of Diabetes hat von 85.5 Mio. Euro knapp 2% für Forschung auf dem Gebiet der Diabetesschulung zugesprochen, während 64% für Grundlagenforschung aufgewendet wurden. Es ist einfacher, klar definierte Projekte der Grundlagenforschung zu beurteilen als komplexe interprofessionelle Projekte mit vielen zum Teil unscharfen Variablen. Im einen Fall geht es um Aspekte der «cure», im anderen um «care». Giatgen Spinas nahm dies zum Anlass, um in seiner Abschiedsvorlesung auf die Bedeutung der Care, des eigentlichen Grundanliegens des ärztlichen Berufsethos – nicht nur in der Diabetologie – hinzuweisen.

### Cure and Care müssen sich komplementieren

Die Aspekte der Cure werden durch die Technisierung der Medizin immer höher bewertet, während die Gesichtspunkte der Care, der Fürsorge, an Bedeutung verlieren, wie in einer Studie der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) zu den Zielen und Aufgaben der Medizin festgestellt wurde. Die Bemühungen um Cure und Care müssen sich ergänzen und nicht gegeneinander antreten. Care ist etwas tief Menschliches, ihre Essenz ist Humanität, wie dies der grosse Arzt Francis Peabody vor bald 100 Jahren treffend zum Ausdruck brachte: «...the secret of the care of the patient is in caring for the patient». Care beinhaltet eine vertrauensvolle, deliberative Beziehung zwischen Patient und Arzt, «... das Letzte und Schönste und Grösste an Beziehung von Mensch zu Mensch», wie es der für seinen nicht gerade zimperlichen Umgang mit Kollegen bekannte grosse Chirurg Ferdinand Sauerbruch formuliert hat. Oder wie Bernhard Lown, der Entdecker einer heute behandelbaren Herzrhythmusstörung, Friedensnobelpreisträger und Autor des Bestsellers «Die verlorene Kunst des Heilens» sagte: «Patients crave a partnership with their physicians who are as sensitive to their aching soul as to their functioning anatomy.» Gerade beim Typ 1 Diabetes, einer chronischen Krankheit, die sich im Kindesalter manifestiert und für die nächsten 70 Jahre eine dauerhafte Abhängigkeit von Insulinspritzen und Blutzuckermessungen bedeutet, kann sich eine Trennung von Cure und Care katastrophal auf die Lebensqualität und den Verlauf der Krankheit auswirken. Heilung von der Krankheit muss das Ziel unserer medizinischen Bestrebungen sein, vorerst aber sind wir dazu angehalten, empathische Partner und Begleiter beim Selbstmanagement zu sein: «..practicing the art while mastering the science» (Bernhard Lown). «In diesem Sinne hatte ich eine wunderbare erfüllte akademische Laufbahn», schloss der Referent seine Ausführungen.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Abschieds-Symposium Prof. G. Spinas, 8.9.1016 am USZ