

Konrad F. Federlin

Zur Geschichte der Diabetesforschung an der Justus-Liebig-Universität Gießen

Einleitung

Die Anfrage der Schriftleitung der Gießener Universitätsblätter nach meiner Bereitschaft, einen Artikel über die Geschichte der Gießener Diabetesforschung zu verfassen, hat mich erfreut und erstaunt, da ich bereits 1996 emeritiert wurde und meine aktive Gestaltung der Diabetesforschung an der Medizinischen Klinik und Poliklinik III bereits 15 Jahre zurückliegt. Da ein Hauptprojekt aus „meinen“ Jahren in der Diabetesforschung, die humane Inseltransplantation, von meinem Nachfolger Prof. Dr. R. G. Bretzel zunächst noch weitergeführt werden konnte und er auch sonst gemeinsam Begonnenes fortführte, lässt sich die Geschichte der Gießener Diabetesforschung auch über meine Zeit hinaus von mir noch verfolgen. Konkret berichte ich allerdings über die Phase vom 1. 10. 1976 bis zum 30. 9. 1996.

Eine chronologische Beschreibung der Entwicklung der verschiedenen Forschungsbereiche auf dem Gebiet des Diabetes an der Medizinischen Klinik und Poliklinik III der Justus-Liebig-Universität in Gießen muss mit der Situation beginnen, die für die „Neuankömmlinge“ im Oktober 1976 vorlag.

Der dritte Lehrstuhl für Innere Medizin (verbunden mit der Leitung der Medizinischen Klinik und Poliklinik III) war seit 1972 unbesetzt geblieben. Im übrigen Bereich der Inneren Medizin (Medizinische Klinik I und II) waren Endokrinologie und Stoffwechsel nicht vertreten. Nach meiner Berufung nach Gießen zum 1. 10. 1976 folgten mir als Oberärzte die bereits habilitierten Mitarbeiter Privatdozent Dr. Helmut Schatz und Privatdozent Dr. Heiner Laube sowie als Assistenten Dr. Hans-Georg Velcovsky, der sich mit der Antikörperbildung gegen Insulin beschäftigte, der auf dem Gebiet der Rheumatologie tätige Dr. Klaus Helmke und der As-

sistenzarzt Dr. Peter Bürkle, der auf dem Gebiet der diabetischen Nierenschädigung arbeitete. Sechs Monate später wurde die Gruppe durch den Assistenten Dr. Reinhard G. Bretzel vervollständigt. Mit den habilitierten Oberärzten und Privatdozent Schatz und Privatdozent Laube wurde unsere Gruppe von zwei auf dem Diabetesgebiet sehr erfahrenen Mitarbeitern begleitet. Herr Schatz hatte sich über Insulin habilitiert, Herr Laube über die Bedeutung der Kohlenhydrate in der Ernährung bei Diabetes mellitus.

Ein von der Forschung auf dem Diabetesgebiet nicht trennbarer Bereich ist die ambulante Versorgung der Diabetespatienten. Diese waren bis 1976 alleine von der erfahrenen Internistin Frau Dr. Mäser betreut worden, die nun als erstes personelle Unterstützung erfuhr. Die Zahl der Patienten stieg damals ständig und lag zwischen 3.500 und 4.000 Personen. Unter der Leitung von Privatdozent (später Professor) Laube wurden mit weiteren jungen Mitarbeitern in den folgenden Jahren neue Therapiewege beschritten, die sich zur damaligen Zeit international, d.h. auch in Deutschland entwickelt hatten, z. B. die liberalisierte Diät, die Einführung des Insulinpens (Prof. Laube), die Anwendung einer neuen Stadieneinteilung der Zuckerkrankheit, neue Formen der Insulintherapie (intensivierte Insulinbehandlung), Einsatz neuer blutzuckersenkender Präparate etc. Ab 1980 wurden Fortbildungstage/Kongresse auch für niedergelassene Kollegen von der Klinik angeboten und die Blutzuckerselbstkontrollen eingeführt. 1990 erfolgte der offizielle Beginn der Diabetesschulung am Gießener Klinikum, nachdem 1989 ein entsprechendes Schulungshaus dem Klinikgebäude angeschlossen worden war. Zuvor erfolgte über mehrere Jahre die Schulung im Hörsaal der Klinik. Darüber hinaus konnte Jahr für Jahr die Di-

abetes-Arbeits- und Schulungsgruppe gestärkt werden und bestand 1996 aus vier Ärzten, einer Ernährungswissenschaftlerin (Frau Dr. Liersch), einer Diabetesberaterin und einer Ernährungsberaterin.

Etwa parallel zur Erweiterung der ambulanten Betreuung von Diabetespatienten wurden eine Endokrinologische Ambulanz sowie eine Adipositasambulanz eröffnet, weiterhin eine Ambulanz für Insulinpumpenträger, eine erforderliche Neurologische Sprechstunde für die bei vielen Diabetikern ausgeprägte Schädigung des peripheren Nervensystems und schließlich vor wenigen Jahren die besonders wichtige Fußambulanz zur rechtzeitigen Erkennung und Behandlung von Infektionen in diesem dafür sehr gefährdeten Körperbereich.

Entsprechend den Vorgaben der Deutschen Diabetes-Gesellschaft wurde das Thema „Prävention eines Diabetes“ (Ernährung, Sport) in den ambulanten Versorgungsbereich für die Gießener Patienten eingebunden. Zusätzlich erfolgte die Mitbetreuung von Diabetespatienten in anderen Kliniken (Gynäkologie, Dermatologie). Schließlich erfolgte 1995/96 die Anerkennung der Klinik als „Behandlungseinrichtung für Diabetes“, die eine strukturierte Schulung mit Stundenplan bzw. speziellem Lehrplan anbietet.

Forschung

Die Geschichte der eigentlichen Gießener Diabetesforschung, d.h. das Vordringen in wissenschaftliches Neuland, hat ihren Ursprung letztlich an der Universität Ulm. In der dortigen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel unter der Leitung von Prof. Dr. E. F. Pfeiffer war zum Teil mit Hilfe des Sonderforschungsbereiches „Endokrinologie“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Bearbeitung zweier größerer wissenschaftlicher Programme mit dem Hauptziel einer besseren Stoffwechsellage – insbesondere für Patienten mit einem Typ-1-Diabetes – zu erreichen, begonnen worden: A) Konstruktion eines künstlichen Pankreas zur Behandlung eines insulinabhängigen Diabetes mellitus (Leitung Prof. Dr. E. F. Pfeiffer), B) Tierexperimentelle Untersuchungen zur Entwicklung einer Diabetestherapie über die Implan-

tion (Transplantation) isolierter Langerhanscher Inseln (Leitung Prof. Dr. K. F. Federlin). Die weltweit starke Zunahme von Diabetespatienten hatte erkennen lassen, dass nur durch bessere Stoffwechselführung die gefährliche Zunahme sog. diabetischer Spätkomplikationen (Erblindung, Nierenversagen, Herzinfarkt etc.) einzudämmen war. Pfeiffer hatte bei einem Besuch in den USA und Kanada die beschriebenen Behandlungsmethoden in den Anfängen gesehen: Die Möglichkeit, mit Hilfe einer über Blutzuckerwerte gesteuerten Insulinzufuhr per Katheter normale Blutzuckerwerte zu erreichen (Prof. Molnar in Edmonton/Kanada) sowie Tierexperimente am Streptozotocin-Diabetes bei der Ratte in Minneapolis (Prof. Lazarow) und St. Louis (Prof. Lacy) als Vorläufer für ein humanes Transplantationsprogramm. Lacy gilt seit seiner Publikation über Inseltransplantation als Diabetestherapie bei Ratten als „Vater der Inseltransplantation“ (1)¹. Die ersten eigenen 1971 in Ulm durchgeführten Transplantationsversuche wurden mit isolierten Langerhansschen Inseln von Wistar-Ratten durchgeführt, die nach Pankreatektomie einen schweren Diabetes entwickelt hatten. Die Spenderinseln stammten vom Pankreas homologer Ratten und waren durch Collagenase nach Lacy und Kostianovsky (1967) isoliert. Die Transplantation von verschiedenen Mengen (100–1.000 Inseln) erfolgte in das subkutane Gewebe der diabetischen Empfänger oder durch Einpflanzung in einer Millipore-Kammer in die Peritonealhöhle der Empfängertiere. Der biologische Effekt bestand in einem vorübergehenden Verschwinden der Glukosurie 1 bis 5 Tage nach der Transplantation (19 von 44 Tieren) und bei Glukosetoleranzstudien wiesen die Empfängertiere in etwa der Hälfte einen Anstieg des k-Wertes auf normale Werte auf. Der biologische Effekt auf den Glukosehaushalt war sowohl bei den subkutan transplantierten Empfängertieren zu beobachten wie bei den Tieren, welche eine Millipore-Kammer transplantiert erhalten hatten. Diese ersten „tastenden“ Versuche mit transplantierten Inseln, einen blutzuckersenkenden Effekt bei diabetischen Tieren zu erzielen, konnte als erste deutsche Mitteilung auf dem europäischen Di-

abetes-Kongress im September 1972 in Madrid vorgestellt werden (2).

Wie eingangs festgehalten, war es mein Ziel, entsprechend den experimentellen Anfängen an der Universität Ulm die Behandlung des insulinabhängigen Diabetes mellitus nicht nur durch die Zufuhr des erforderlichen Hormons Insulin von außen (Injektionen) zu gewährleisten, sondern auch durch die Implantation insulinbildender Betazellen in Gestalt Langerhanscher Inseln. Die Grundlagen für eine in der Zukunft geplante Anwendung einer solchen „Inseltransplantation“ war ein breit angelegter Forschungsplan für ein Kleintiermodell (Ratte), bei dem meine mehrjährige Ausbildung in der pathologischen Anatomie eine wesentliche Hilfe sein sollte. Hierzu mussten die entsprechenden Laborfacilitäten geschaffen werden: Kleintierhaltung, morphologisches Laboratorium, biochemisches Laboratorium, enzymatische Inselisolierung und -kultur, Transplantationstechniken, Überwachung des Glukose- und Insulinstoffwechsels, Beobachtung des langfristigen Effektes transplanteder Inseln auf den

diabetischen Empfängerorganismus etc. Durch Besuch der am Projekt „Inseltransplantation“ arbeitenden internationalen Gruppen, vor allem in den USA, wurde ein Gedankenaustausch über die einzelnen Schritte von der Planung bis zur Durchführung einer Transplantation besonders wichtig. Im Vordergrund standen dabei eine optimale schonende Inselisolierung aus dem Spenderpankreas, die Höhe der Ausbeute sowie die anschließende Kultivierung vor Transplantation.

Die engsten wissenschaftlichen und auch persönlichen Beziehungen entwickelten sich zu dem Begründer der Inseltransplantation, Prof. Dr. Paul Lacy, und seinen Mitarbeitern Dr. David Scharp und Camillo Ricordi an der Washington University in St. Louis. Zwischen dieser Institution und der Gießener Gruppe entfaltete sich eine außerordentlich enge Kooperation mit zahlreichen gegenseitigen Besuchen und dem Austausch wissenschaftlicher Erfahrungen. Bereits 1984 besuchte uns Prof. Lacy in unserem Inseltransplantationslabor (Abb. 1).



Abb. 1: Besuch von Prof. Lacy am 9. 2. 1984 im „Insellabor“. Links: Prof. Federlin; Mitte: Prof. Lacy; rechts: PD Bretzel

Enge Beziehungen bestanden ferner zu dem Department of Surgery der Universität Philadelphia (Prof. Dr. Clyde Barker und Dr. Ali Najj), des Weiteren zu der kanadischen Gruppe in Edmonton unter der Leitung von Prof. Dr. Ray Rajotte, dessen Arbeitsgruppe als erste einen wissenschaftlichen Besuch in Gießen machte (1980). – Eine jahrelange enge Beziehung ergab sich ferner zu der Universität von Miami (Prof. Dr. Daniel Mintz) und seinen Mitarbeitern Dr. Rodolfo Alejandro und später auch Dr. Camillo Ricordi. Der Gießener Mitarbeiter Dr. Matthias Brendel konnte mit einem von dort weitgehend finanziell getragenen zweijährigen Aufenthalt wesentliche Erfahrungen sammeln. – Nach Gründung der AIDSPIT-Gruppe (Artificial Insulin Delivery Systems, Pancreas and Islet Transplantation) 1989 in Amsterdam, die einen Verbund der aktiven europäischen Arbeitsgruppen auf dem Gebiet des künstlichen Pankreas bzw. der Pankreasorgan-Inseltransplantation schuf, ergaben sich neue Beziehungen zwischen Gießen und der Universität Mailand (Prof. Dr. Guido Pozza), der Universität Perugia (Prof. Dr. Paolo Brunetti und Dr. Riccardo Calafiore), der Universität Stockholm (Prof. Dr. Carl Groth) sowie Prof. Dr. A. M. Cohen, Hadassah-Universität, Jerusalem.

Für die Diabetesforschung an der Universität Gießen förderlich war zweifellos die vom 15. bis 17. Mai 1980 in der Kongresshalle stattfindende Tagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft als Abschluss meiner einjährigen Präsidentschaft. Am Vortag (14. 5. 1980) wurde eine Arbeitstagung über Inselisolierung, Kultur und Kryopräservierung (Wiss. Organisation R. G. Bretzel, K. Federlin, H. Schatz) mit 150 Teilnehmern durchgeführt. Die Tagung war ein weiterer „Anschub“ für die Gießener Diabetesforschung mit zahlreichen internationalen Besuchern und Kontakten, die über die folgenden Jahre fortgesetzt werden konnten.

Auf der Jahrestagung selbst wurden folgende wissenschaftlichen Hauptthemen behandelt:

- Der gegenwärtige Stand auf dem Gebiet der künstlichen Pankreas- und der Pankreas-Inseltransplantation
- Diabetes und Autoimmunität
- Diabetes und Virus

Am dritten Kongresstag wurde ferner eine Fortbildungsveranstaltung für Ärzte und Heilhilfsberufe zum Thema „Die ambulante Diabetikerbetreuung“ abgehalten (Vorsitz Teil A: Prof. Laube/Gießen, Vorsitz Teil B: Prof. Petzoldt/Bad Oeynhausen).

Wissenschaftliche Einzelprojekte

In dem Jahrzehnt zwischen 1980 und 1990 hat sich für die Diabetesforschung an der Gießener Klinik eine Reihe von wissenschaftlichen Einzelprojekten als sehr erfolgreich erwiesen. Es handelt sich um jeweils mehrere Jahre bearbeitete Forschungsthemen auf dem Diabetesgebiet, die der Fakultät als Habilitationsschrift vorgelegt wurden. Sie sollen daher hiermit aufgeführt werden einschließlich ihres Abschlussjahres.

1. *„Die Bedeutung immunologischer Reaktionen gegenüber Insulinen in der Therapie des Diabetes mellitus unter besonderer Berücksichtigung der neuen Humaninsuline“ von PD Dr. H.-G. Velcovsky, 1983*

Der Autor zeigt, dass bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern mit einem ausgeprägten diabetischen Spätsyndrom, d.h. mit Mikroangiopathie, Retinopathie und Nephropathie kein Zusammenhang zu den im Serum befindlichen Insulinantikörpern besteht. Die Induktion von Antikörpern gegen Humaninsulin ist deutlich geringer als die gegenüber Rinder- oder Schweineinsulin. Die genetische Disposition des Patienten bezüglich der Immunantwort ist für deren Höhe verantwortlich.

2. *„Die nicht-enzymatische Glykosylierung und ihre Folgeprodukte als pathogenetische Faktoren des diabetischen Spätsyndroms“ von PD Dr. H. P. M. Hammes, 1984*

Die Arbeit zeigt an einem großen Patientenkollektiv einerseits die wesentliche Rolle der chronischen Hyperglykämie in der Pathogenese des diabetischen Spätsyndroms und andererseits die Möglichkeiten einer subtilen Stoffwechsellkontrolle durch Produkte der nicht-enzymatischen Glykosylierung als Voraussetzung für eine effektive Therapie auf. Experimentelle Studien ergaben, dass die Normalisierung des

Stoffwechsels diabetische Spätkomplikationen nur dann verhindert, wenn sie früh genug erfolgt. Weiter wurde gefunden, dass durch Aminoguanidin die diabetische Retinopathie auch bei nicht normalisiertem Glukosestoffwechsel verhindert wird.

3. *„Untersuchungen zur Bedeutung der Stoffwechselführung beim Diabetes mellitus“ von PD Dr. G. Sachse, 1985*

Die Arbeit befasst sich im ersten Teil mit Zusammenhängen zwischen Stoffwechselführung, sozialem Umfeld, Erbfaktoren, Lebensgewohnheiten, anderen Erkrankungen und dem Verlauf des Diabetes mellitus. Der zweite Teil enthält Untersuchungen zur Bedeutung der glykosylierten Hämoglobine als Kontrollparameter der Stoffwechsellage. Ferner wird die Bedeutung der Stoffwechselführung für das kardiovaskuläre System eingehend erläutert mit den Zusammenhängen von Blutzuckerwerten und Herzfunktionsstörungen. Im dritten Teil werden die Erfahrungen mit der kontinuierlichen Insulinzufuhr (Insulinpumpen) als möglichem therapeutischen Prinzip zur Verbesserung der Stoffwechselführung dargestellt.

4. *„Diabetische Kardiomyopathie – Tatsache oder Fiktion?“ von PD Dr. D. Strödter, 1987*

Die am Max-Planck-Institut für Physiologie in Bad Nauheim unter der Leitung von Herrn Prof. Schaper durchgeführten Untersuchungen weisen in einer sehr ausführlichen Habilitationsschrift erläuterten Resultate eine solche Vielfalt an Stoffwechselstörungen des diabetischen Rattenherzens, auf dass hier nur wenige Stichworte erwähnt werden können. So zeigte sich, dass diabetische Rattenherzen eine reduzierte Hämodynamik aufweisen und eine reduzierte Glukoseutilisation. Neben zahlreichen Resultaten aus Akutstudien, besonders bei 4- und 6-monatigem Diabetes der Tiere waren die durchgeführten eingehenden Untersuchungen von Bedeutung. Es zeigte sich, dass eine Normalisierung von Hämodynamik und Stoffwechsel durch akute Insulingabe am Herzen nicht erreichbar ist. Es müssen somit beim Langzeitdiabetes zumindest dieser Tierart nicht schnell restituerbare Mechanismen eine Rolle spielen.

5. *„Die Insulinitis: Studien zur Pathogenese des Typ-1-Diabetes“ von PD Dr. T. Linn, 1994*

Der Typ-1-Diabetes wurde im Tierexperiment als multifaktorielles Geschehen dargestellt mit den Einflussfaktoren Vererbung, Umwelt, humorale Immunität, zelluläre Immunität, Endothel- und B-Zellen der Langerhansschen Inseln. Im Tierexperiment konnten Effektorzellen, die für die Zerstörung der insulinbildenden Betazellen verantwortlich sind, identifiziert werden. Bei genetischen Typ-1-Diabetes-Modellen (NOD-Maus, BB-Ratte) war eine Insulinitis auch vor Auftreten des Diabetes nachweisbar, so dass eine prädiabetische Phase existiert. Beim humanen Typ-1-Diabetes wird diese unterschiedlich eingeschätzt bezüglich des genauen Mechanismus und des zeitlichen Verlaufs des funktionellen Betazellverlustes der Langerhansschen Inseln. Einerseits könnte ein kontinuierlicher Zerstörungsprozess ablaufen, andererseits könnte der Betazellverlust auch fluktuierend infolge metabolischer und immunologischer Abnormitäten auftreten. Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass allein durch den Einsatz einer intensivierten Insulintherapie mit Schulung eine gegenüber konventioneller Therapie signifikant bessere Insulinreserve erzielbar ist.

6. *„Immunisierte Transplantation Langerhansscher Inseln als Prinzip zur Therapie des insulinpflichtigen Diabetes mellitus“ von PD Dr. T. D. C. Zekorn, 1993*

Es handelt sich um ausgedehnte experimentelle Untersuchungen zur Entwicklung eines bio-artifiziellen Pankreas, d.h. Transplantation von in künstlichen Membranen eingeschlossenen Langerhansschen Inseln und damit deren Schutz vor Abstoßung ohne eine zusätzliche immunsuppressive Therapie. Es wurden Untersuchungen zur Makroverkapselung (100 bis 1.000 Inseln pro Kapillarmembran) und Mikroverkapselung (1 bis 2 von einer Alginatekapsel eingeschlossene Inseln) durchgeführt. Zwei Konzepte erscheinen durchführbar: 1. Makroverkapselung in Kapillarmembranen mit geringer Packungsdichte der Inseln bzw. Inselzellen. Vorteil: Entfernbare Implantate bzw. Austausch. Nachteil: Beschränkung auf den in-

traperitonealen Transplantationsort und langsame Insulinfreisetzung. 2. Die Mikroverkapselung in sehr dünnwandigen Kapseln ermöglicht eine Transplantation in resektable, besser als die peritoneale Höhle wirkende oxygenierte Kompartimente. Vor Anwendung des Prinzips der immunisierenden Transplantation sind jedoch erfolgreiche Versuche in größeren Tiermodellen erforderlich; insbesondere zur Frage der Insulinfreisetzungskinetik und der Eignung des Prinzips der Immunisolierung von Inseln in größeren Tiermodellen. Die hier vorgestellten Studien am Kleintier mit Inseln verschiedener Spezies stellen jedoch eine sehr interessante Basis für die Frage dar, ob das Prinzip der Inselimmunisolierung Anwendung beim Menschen finden könnte.

7. *„Experimentelle Inseltransplantation und ihr Modellcharakter für die klinische Diabetologie“ von PD Dr. R. G. Bretzel, 1983*

Diese zeitlich bereits früher vorgelegte (1983) umfangreiche Habilitationsschrift wird erst am Ende der Habilitationsliste aufgeführt, da sie am Anfang des Hauptzieles der Gießener Diabetologie, nämlich der Implantation gesunder humaner Langerhansscher Inseln zur Behandlung des menschlichen Diabetes, steht.

In der hervorragenden und mit ausgedehnter Literatur unterlegten Arbeit von Bretzel wird ein durch ein Zellgift induzierter Diabetes mellitus der Ratte (Streptozotocin-Diabetes) dazu benutzt, um zu überprüfen, ob das tierische Modell im Hinblick auf die diabetische Schädigung des gesamten Organismus der Situation beim Menschen ähnlich ist und ob ein biologischer Heilversuch durch Transplantation gesunder Langerhansscher Inseln Erfolge verspricht. Hierzu kommt der Autor zu folgenden Beobachtungen und Schlussfolgerungen in seinem Tiermodell:

1. Das Modell des Streptozotocin-Diabetes der Ratte entspricht in allen untersuchten metabolisch-hormonellen Parametern dem Insulinmangeldiabetes (Typ 1) des Menschen.
2. Das tierische Modell weist typische diabetische Sekundärkomplikationen an verschiedenen Organen auf analog zum Menschen.

3. Es wurden isolierte Langerhanssche Inseln und Mikrofragmente von iso- und heterologen Spendern transplantiert.
4. Isologe Inseln überleben lange in der Leber, aber homologe oder heterologe Inseln werden abgestoßen.
5. Hochrechnungen der für einen Insulinmangeldiabetes der Ratte erforderlichen Inselzahl ergeben ca. 300 Inseln, woraus sich für den Menschen ein Minimum von 100.000 Inseln ergibt.
6. Es wurden bei diabetischen Ratten im Pankreas Neubildungen von Betazellen nach Inseltransplantation beobachtet.
7. Eine frühzeitige intraportale isologe Transplantation von Ratteninseln ließ alle typischen morphologischen Sekundärkomplikationen am Nierengewebe verhindern, sowie einer diabetischen Katarakt vorbeugen.
8. Weiterhin wurden Inselkultur und Kryopräservierung analog der Verhältnisse in der Humansituation behandelt, sowie die der Abstoßungsfragen im homologen oder heterologen System.

Auf weitere Details dieser Schlüsselarbeit muss aus Platzgründen auf die im Pflaum-Verlag/München herausgegebene Monographie verwiesen werden.

The Cohen Diabetic Rat

Ein weiteres, sehr interessantes tierexperimentelles Vorhaben mit Hintergrund in der Humanpathologie verband die Gießener Diabetesforschung über Jahre mit einer israelischen Forschergruppe der Hadassah-Universität in Jerusalem. Der dortige Diabetologe und Stoffwechselforscher Prof. A. M. Cohen hatte festgestellt, dass aus dem Jemen oder Kurdistan nach Israel eingewanderte Juden, in deren Bevölkerung im Heimatgebiet Diabetes unbekannt war, nach einigen Jahren in Israel einen Typ-2-Diabetes entwickelten, der später auch die Form eines Typ-1-Diabetes annehmen konnte und schwere Spätkomplikationen, z. B. an Niere und Auge, hervorrief. Als Ursache für diese Entwicklung wurde der „Western style“ der Ernährung in Israel angesehen. Offen blieb die Frage, ob es sich um eine Betazellerschöpfung

bei diesem Personenkreis handelte oder um eine Ursache im peripheren System. Zur Klärung entwickelte Prof. Cohen bei der Ratte ein Diabetesmodell, bei dem durch Züchtung unter kupferarmer und zuckerreicher Kost ein Typ-2-Diabetes entstand und sich Spätkomplikationen an Auge und Niere entwickelten (sog. upward line).

Die Züchtung erfolgte durch die Zusammenführung einerseits von Tieren mit pathologischer Glukosetoleranz, andererseits von solchen mit normaler Glukosetoleranz. Gruppe B bestand aus Tieren der sog. Elterngeneration, die bei glukosearmer Ernährung keinen Diabetes entwickelten, einen solchen jedoch bekamen unter glukosereicher Kost (sog. parental generation).

Eine dritte Gruppe von Ratten hatte nach entsprechender Auszucht auch bei Fütterung mit Glukose keinen Diabetes entwickelt.

Die Tiere der drei verschiedenen Gruppen wurden von Tel Aviv nach Frankfurt per Flugzeug transportiert, versehen mit den entsprechenden verschiedenen Futtertypen. Inselisolierungen erfolgten aus allen drei Versuchsgruppen mit folgendem Ergebnis: Die intrahepatische Transplantation von Inseln der diabetesresistenten Ratten (Gruppe C) führte bei Tieren der Gruppe A zu einer Normalisierung der metabolischen „Diabeteswerte“ und Stopp bzw. Rückgang der Spätkomplikationen an Niere und Augen. Der Effekt der Inseltransplantation hielt für die gesamte Beobachtungsperiode (d.h. mehrere Monate) an. Die therapeutische Inseltransplantation (1.000 Inseln pro Empfängertier) führte zum gleichen Erfolg, wenn sie aus der diabetesresistenten Linie (C) stammte oder aus der Elterngeneration (B). Damit war nachgewiesen, dass der Typ-2-Diabetes der durch Auszucht gewonnenen diabetischen Ratten (Gruppe A) durch einen Betazelldefekt und nicht durch Störungen im peripheren System bedingt ist. (5)

Diabetesbehandlung durch Inseltransplantation beim Menschen

Wie bereits eingangs kurz erwähnt, war die Behandlung eines Diabetes mellitus mit Hilfe der

Transplantation gesunder Langerhansscher Inseln ein zunächst noch im Bereich tierexperimenteller Forschung befindliches Ziel. Es war bereits in Ulm von den später mit mir nach Gießen übersiedelten Mitarbeitern bearbeitet worden (2, 3). Diesen ersten Studien an der diabetischen Ratte folgte in den nächsten 10 Jahren eine große Zahl von Tierexperimenten, im allgemeinen bei dem mit Streptozotocin behandelten Rattenstamm, um die zahlreichen, für die zur humanen Transplantation erforderlichen Bedingungen bzw. Vorsichtsmaßnahmen zu schaffen und zu beachten. Sie sind in der Habilitationsschrift von R. G. Bretzel zusammengefasst (4).

Zahlreiche methodologische Probleme, vor allem im Zusammenhang mit der optimalen Isolierung Langerhansscher Inseln aus dem menschlichen Pankreas, waren der Grund für häufige internationale Begegnungen zum Erfahrungsaustausch. Auf die besonders engen Beziehungen zwischen der Gießener Klinik und dem Department of Pathology der Washington University in St. Louis unter der Leitung von Prof. Paul Lacy wurde bereits hingewiesen (Abb. 1).

Einen großen Zuspruch mit ausgedehnter internationaler Beteiligung erfuhr der von Gießen aus organisierte internationale Workshop in Bad Nauheim im Juli 1989 („Methods in Islet Transplantation Research“, Guest Editors: K. Federlin, R. G. Bretzel, B. J. Hering) (6). Retrospektiv darf gesagt werden, dass diese internationale Tagung mit der Begegnung zahlreicher Wissenschaftler auf dem Gebiet der Inseltransplantation den Anfang für die in den folgenden Jahren beginnende Behandlung von Diabetespatienten durch den Eingriff einer Inseltransplantation markiert (Einzelheiten hierzu s. auch Gießener Universitätsblätter, Jg. 34/35 2001/2002, R. G. Bretzel: Diabetes mellitus und Inselzelltransplantation – neue Heilungschancen für eine Volkskrankheit?) (8).

Für den Beginn der Inseltransplantation beim Menschen als Behandlungsmethode eines Diabetes war es nicht unwichtig, dass Erfahrungen mit der Transplantation Langerhansscher Inseln in Gießen in Kooperation mit der Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie (Leiter Prof. Dr. K.

Schwemme) bereits im Jahr 1978 gemacht werden konnten. Bei einem Patienten musste wegen schmerzhafter chronisch-rezidivierender Pankreatitis mit Duodenalstenose eine Duodeno-Pankreatektomie vorgenommen werden. Danach gelang eine Autotransplantation isolierter Langerhansscher Inseln in die Pfortader der Leber des Patienten. Die dadurch mögliche autologe Insulinversorgung erlaubte, dass nur ein geringer Restbedarf an Fremdinsulin zur Regulierung des Stoffwechsels nötig war (7).

Die Phase des Jahrzehnts 1980–1990 darf als die eigentliche Vorbereitungszeit für die klinische Inseltransplantation, d.h. die Verpflanzung von Inseln eines gesunden Spenders (häufig Unfalltote) in die Leber eines langfristig bereits diabetischen und mit Insulin unzureichend behandelten Patienten weltweit bezeichnet werden. Sie wurde in Gießen vor allem durch Dr. B. J. Hering repräsentiert, der nach seiner Promotion im Transplantationsteam (Oberarzt PD Dr. Bretzel) die wesentlichsten Funktionen übernahm. Dies betraf einerseits die Vorbereitung der Patienten für eine Transplantation (zunächst ambulant, später in der Klinik), die Zuweisung eines geeigneten Spenderpankreas von der hierfür zentral tätigen Institution in Leiden/Niederlande, unter Umständen auch den direkten Transport eines Spenderorgans von einer hierfür zuständigen Klinik in Deutschland, wobei Dr. Hering bei der Explantation selbst anwesend war und das für die Transplantation freigegebene Organ persönlich nach Gießen brachte.

Während die ersten zusammenfassenden Ergebnisse von Pankreas-Inseltransplantationen von chirurgischer Seite (D. E. R. Sutherland 1984) gesammelt und publiziert wurden, konnte nach entsprechender Übereinkunft die Registrierung von Patienten mit einer Inseltransplantation nach Gießen lokalisiert werden (eine entsprechende umfassende Darstellung siehe Hering BJ, Browatzki CC, Schultz A, Bretzel RG, Federlin K: Clinical islet transplantation - Registry report, accomplishments in the past and future research needs. *Cell Transplant.* 2, 269–282, 1993) (9).

Es war für Gießen und nach meiner Kenntnis auch für Gesamtdeutschland die erste klinische

Inseltransplantation, als am 26. November 1992 bei einer 37-jährigen Patientin mit langfristigem Diabetes 350.000 isolierte Langerhanssche Inseln transplantiert wurden, wobei die Inseln mittels eines Katheters in Lokalanästhesie transkutan-transhepatisch über das Pfortadersystem in die Leber eingeschwenkt werden konnten. Erfreulicherweise war der postoperative Verlauf günstig und unter immunsuppressiver Therapie konnte nach mehr als einem Jahr die bis dahin erforderliche Injektionsbehandlung mit Insulin beendet werden. Abbildung 2 zeigt die beteiligte Personengruppe am Abend des Transplantationstages in meinem Dienstzimmer. Der Tag darf sicherlich zu Recht als Höhepunkt in der Gießener Diabetesforschung an der Medizinischen Klinik und Poliklinik III bezeichnet werden. Ziemlich genau 20 Jahre waren von der ersten Publikation über eine tierexperimentelle Inseltransplantation bei der Ratte mit folgender Blutzuckersenkung beim Empfängertier auf dem europäischen Diabeteskongress in Madrid im September 1972 und der therapeutischen Anwendung isolierter Langerhansscher menschlicher Inselzellen im November 1992 bei einer diabetischen Patientin verstrichen.

Im folgenden Jahr 1993 konnten vier weitere Patienten in Gießen ein Inseltransplantat erhalten. Hierüber wurde auf einem internationalen Symposium aus Anlass meines 65. Geburtstages berichtet, zu dem der „Vater der Inseltransplantation“, Prof. Paul Lacy, aus St. Louis/USA nach Gießen kam und den Festvortrag hielt (Abb. 3), wobei er mich zum „Vater der Inseltransplantation in Europa“ ernannte. Inwieweit ich diese freundliche Geste tatsächlich verdiente, vermag ich nicht zu beurteilen. Als ich Prof. Lacy am 26. 11. 1992 telefonisch darüber unterrichtete, dass wir in Gießen unsere erste Patientin transplantiert hätten, äußerte er jedenfalls, dass diese Nachricht für ihn die erste von einer Inseltransplantation beim Menschen in Europa sei. Dabei mag mitgespielt haben, dass er als Pionier dieser Behandlungsmethode in den USA nicht nur Freunde hatte. Im Licht der heutigen Erfahrungen, also 20 Jahre später, spricht allein die Tatsache, dass ca. 80 Arbeitsgruppen weltweit an der Weiterent-



Abb. 2: Das Transplantationsteam der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am Abend des 26. 11. 1992 nach der ersten Transplantation isolierter humaner Langerhansscher Inseln in die Leber einer 42-jährigen Typ-1-Diabetikerin in Deutschland. Obere Bildreihe von links nach rechts: Prof. Rau, Prof. Federlin, Prof. Bretzel, Dr. Liu, Dr. Raptis, Dr. Hering, Dr. Bollen, Dr. Wöhrle. Untere Bildreihe von links nach rechts: Dr. Liu, G. Pfeiffer, B. Janczik, B. Blöcher, M. Graf, Dr. Brandhorst, S. Langer, Dr. Zekorn, Dr. Klitscher, Dr. Raptis

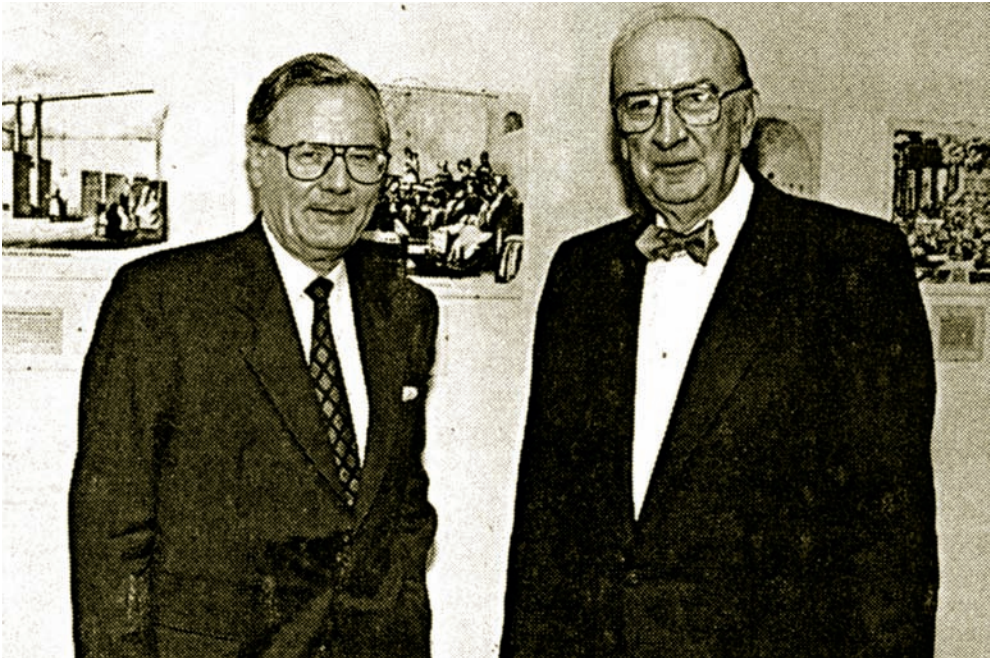


Abb. 3: Prof. Konrad Federlin (links) und Prof. Paul E. Lacy aus St. Louis, der den Festvortrag für den „Vater der Inselzelltransplantation“ in Europa am 17. 9. 1993 hielt.

wicklung dieser Therapiemethode arbeiten, für die Berechtigung seines Ehrentitels.

Erfreulicherweise konnte in den drei folgenden Jahren 1994–1997 in Gießen ein ständiger Anstieg der Transplantationszahlen erfolgen mit einem Höhepunkt im Jahr 1997, an dessen Ende laut International Islet Transplant Registry (ITR) 17 Patienten ein Transplantat erhielten. Es wurden nach November 1992, dem Datum unserer ersten Inseltransplantation, bis zu meinem Ausscheiden an der Medizinischen Klinik und Poliklinik III am 30. 9. 1996 laut International Islet Transplant Registry (ITR) noch 34 Inseltransplantationen in Gießen durchgeführt, in den folgenden Jahren, d.h. 1997–2008, noch 59 Transplantationen, wobei der Hauptrückgang auf nur noch 5 Patienten im Jahr 2000 erfolgte. Ab 2009 konnten keine neuen Transplantationen mehr vorgenommen werden. Rückblickend lag der Höhepunkt für das Gießener Transplantationsteam zwischen den Jahren 1993 und 1997 mit 40 Transplantationen, gefolgt von einem Rückgang von 1998 bis 2008

auf 19 Eingriffe (11). Im Übrigen sei an dieser Stelle mit Nachdruck auf die von R. G. Bretzel, seit 2001 offiziell mein Nachfolger als Lehrstuhlinhaber und Leiter der Medizinischen Klinik und Poliklinik III sowie Direktor der International Islet Transplant Registry (ITR), auf seine frühere Publikation „Diabetes mellitus und Inselzelltransplantation – neue Heilungschancen für eine Volkskrankheit?“ in den Gießener Universitätsblättern, Jg. 34/35 2001/2002, verwiesen (8). Als Anschluss zum damaligen Thema ist vom gleichen Autor 2010 eine hervorragende Arbeit zum Thema „Inselzelltransplantation bei Diabetes mellitus – ein Prototyp translationaler Forschung“ erschienen (10). In ihr wird eine genaue Übersicht über die weltweite Entwicklung der Inselzelltransplantation gegeben und dieser Typ einer biologischen Therapie des Diabetes mellitus der Pankreasorgantransplantation, d.h. Verpflanzung eines intakten Pankreas mit seinen Vor- und Nachteilen, gegenübergestellt. Desgleichen erhält der Leser einen kritischen Überblick über die in Gießen



Adult Islet Allografts

Summary of Adult Islet Allografts According to Institution and Year - 1990 through December 31, 2000

Institution (Transplantation/Isolation)	Year of Transplantation										Σ	
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999		2000
1. Giessen	-	-	1	5	5	12	11	17	6	4	5	66
2. Milan	4	3	3	4	4	4	1	-	5	5	10	43
3. Miami	4	2	1	1	3	9	5	2	3	5	7	42
4. Pittsburgh	17	6	4	3	4	3	1	-	-	-	-	38
5. Minneapolis	1	4	5	5	2	10	5	1	-	-	3	36
6. Edmonton	2	-	1	-	1	1	-	-	-	5	10	20
7. Geneva	-	-	-	-	1	-	4	2	4	5	4	20
8. St. Louis	3	3	2	4	2	-	-	-	-	-	-	14
9. Brussels	-	-	-	-	1	3	3	3	?	?	?	10
10. Indianapolis	-	-	-	-	-	-	4	5	1	-	-	10
11. Oxford	-	1	1	1	1	3	-	-	1	1	-	9
12. Los Angeles (UCLA-VA)	-	-	3	-	-	-	3	2	-	-	-	8
13. Madrid	-	-	2	1	1	2	2	-	-	-	-	8
14. San Francisco/LA (UCLA-VA)	-	-	-	1	1	3	-	-	-	2	-	7
15. Stockholm/Giessen	-	-	-	-	-	-	2	2	1	2	-	7
16. Grenoble/Geneva (Gragil)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3	5
17. Odense/Milan	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	5
18. Paris	3	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	5
19. Buenos Aires	-	-	-	-	-	1	1	2	-	-	-	4
20. London (Ontario)/St. Louis	2	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	4
21. Perugia	1	1	-	-	2	-	-	-	-	-	-	4
22. Innsbruck/Milan	-	-	-	-	-	2	1	-	-	-	-	3
23. Leicester	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	3
24. Lille	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	3
25. Charlestown	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
26. Lyon (Gragil)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2
27. Nantes	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	2
28. Strasbourg (Gragil)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2
29. Berlin RV / Giessen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
30. Bethesda (NIH)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
31. Chicago (NWH)	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
32. Chicago University	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
33. Harvard	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
34. Homburg	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
35. Omaha	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
36. Padova/Verona	-	-	-	1	-	-	-	2	-	-	-	1
37. Seoul	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
38. Syracuse (NYUM)	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
39. Wuerzburg/Giessen	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
40. Zurich	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Σ	37	26	25	28	29	59	45	38	22	34	51	394
Total number of Adult Islet Allografts from 1974 -1989:												99
												Σ 493

2000 data on file incomplete

Abb. 4: Zusammenfassung der Diabetespatienten nach Inseltransplantation mit Angabe der durchführenden Institutionen und Jahr der Transplantation von 1990 bis 31. 12. 2000. Höchste Gesamtzahl von Transplantationen an der Universität Gießen (n=66). Quelle: International Islet Transplant Registry Newsletter No. 9, Vol. 8, 1 Juni 2001

favorisierte Inseltransplantation als Diabetes-therapie und ihre Erfolgsraten an anderen Diabeteszentren (10).

Wie aus dem Register (ITR) (Abb. 4) Newsletter No. 9 2001 hervorgeht, lag Gießen zu diesem Zeitpunkt mit 66 transplantierten Patienten an der Spitze der größten Transplantationszentren in Europa, USA und Kanada. In den folgenden Jahren hat sich durch einen Rückgang der Transplantationszahlen in Gießen diese Reihenfolge zwangsläufig verändert, wobei hierfür (siehe später) lokale Personalprobleme die wesentliche Ursache darstellten. Der klinische Erfolg der Gießener Transplantationsgruppe für die Patienten ließ durch die hohe Überlebensrate und eine Insulinunabhängigkeit in 41 % der Patienten (8) nach einem Jahr erkennen, dass prinzipiell das Maximalziel der Therapie erreichbar war (zur Diskussion dieser Langzeitwirkung von Inseltransplantaten siehe 10).

Die Gründe für den Rückgang und schließlich Stillstand der Transplantationsaktivitäten in Gießen sind zahlreich, im Zentrum stand die Abwanderung von hochqualifiziertem Personal, wobei als Hauptursache wohl das Ausscheiden von Herrn Dr. Hering aus dem Gießener Team im Sommer 1996 und Übersiedelung in die USA in das Transplantationsteam der Universität Minneapolis anzusehen ist. Sein Engagement, insbesondere auch im Hinblick auf die Verfügbarkeit von Spenderorganen, für deren Bereitstellung bei den entsprechenden Explantationsteams Dr. Hering sich meistens persönlich einsetzte, konnte nicht ausgeglichen werden. Daneben erforderte die zur Vorbereitung und Durchführung einer Inseltransplantation nötige Expertise hochqualifiziertes Personal auf dem medizinisch-technischen Gebiet. Auch aus diesem Bereich erfolgten Abwanderungen in andere Diabeteszentren weltweit, entweder durch das Ablaufen von Verträgen oder bessere finanzielle Bedingungen in anderen, vor allem ausländischen Institutionen. Leider fehlte zur Aufrechterhaltung eines so hoch spezialisierten Arbeitsbereiches im ärztlichen (akademischen) wie medizinisch-technischen Bereich seitens der Fakultät und Universität die nötige Hilfe. Ferner wurden die Drittmittel verschiedenster Art aus Deutschland wie auch aus den USA

nicht mehr zur Verfügung gestellt, obwohl von dort durchaus entsprechende Anerkennung der hohen Transplantationszahlen in Gießen erfolgte. Zeitweise war über Jahre mit einer gewissen Großzügigkeit auch ein günstiges Klima für private Spenden vorhanden. Die nach wie vor, verglichen mit der Organtransplantation eines Pankreas kürzere Überlebensdauer der Inseln im Empfängerorganismus, die bis heute noch konstatiert werden muss, war ein zusätzlicher Mechanismus für die Entwicklung der immer stärker ins Gewicht fallenden Personalknappheit, da der Wunsch nach einer wiederholten Inselspende den Druck auf die stets schwierige „Organbeschaffung“ (anstelle der Pankreasorgantransplantation) wesentlich erhöhte.

Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass trotz großer Probleme bei der Weiterführung der Transplantationsaktivitäten an der Medizinischen Klinik und Poliklinik III in Gießen die Diabetesforschung weiterhin an zahlreichen Projekten der nationalen und internationalen Diabetologie beteiligt ist, auf die hier im Einzelnen nicht eingegangen werden kann. Die 1976 begonnene Diabetesforschung ist jedenfalls mit der Unterbrechung der Transplantationsaktivitäten nicht inaktiviert. Im übrigen erlebte die Gießener Diabetesforschung mit der 1996 von Prof. R. G. Bretzel organisierten internationalen Tagung (Abb. 5) in der Kongresshalle Gießen ihren Höhepunkt im Hinblick auf die nationale und internationale Anerkennung unserer Alma mater. Die Ausnahmestellung, welche Gießen dadurch unter den überwiegend ausländischen Teilnehmern einnahm, hatte auch ihren Grund in der engen Verbindung von Forschung und klinischer Medizin, d.h. der früher üblichen Bezeichnung „klinisch angewandte Forschung“ (heute: „Translationale Forschung“). Zahlreiche Forscher waren überrascht von der engen Verbindung, in welcher eine große Reihe der Gießener Diabetologen eine klinische Tätigkeit, d.h. Patientenversorgung mit dem Wirken im Labor noch verbinden konnte.

Auch wenn die Inseltransplantation leider nur über etliche Jahre den Mittelpunkt der Gießener Diabetesforschung darstellte, hatte der Rückgang der Forschungsaktivität keine Aus-



Abb. 5: Teilnehmer des Internationalen Symposiums über Endokrine Zelltransplantation und Genetisches Engineering in Gießen vom 16.–19. 6. 1996. Erste Reihe von links nach rechts: Dr. G. Korbitt (mit Krawatte – Edmonton, Kanada), Prof. G. Warnock (Edmonton, Kanada), Dr. B. Hering (Gießen), Prof. A. Najj (Philadelphia, USA), Prof. R. G. Bretzel (Gießen), Prof. K. Federlin (Gießen), Prof. J.-H. Nielsen (Kopenhagen-Gentofte, Dänemark), Prof. F. H. Bach (Boston, USA), Dr. A. El-Ouaghli (Gießen), PD T. Zekorn (Gießen).

wirkung auf die Patientenbetreuung. So ist das Diabetes-Schulungszentrum Gießen als anerkannte Behandlungseinrichtung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) für Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 weit über die lokale Region hinaus in der Lage, fachgerechte Hilfe für diabetische Begleiterkrankungen anzubieten, wie beispielsweise die Betreuung durch eine spezielle Diabetes-Fußambulanz, die Betreuung diabetischer Schwangerer und auch die Betreuung von Diabetes-Patienten mit türkischer Muttersprache (mit Typ-2-Diabetes). Sie bietet ferner Einzelberatungen ebenso an wie ambulante Gruppenschulungen und stellt den Kooperationspartner sowohl für niedergelassene Haus- und Fachärzte/innen und den gesamten universitären ärztlichen Versorgungsbereich dar.

Im Übrigen bestehen für die Gießener Diabetesforschung auch ohne derzeit aktive Transplantationsgruppe weiterhin erfolgreiche wissenschaftliche Aktivitäten, wie z. B. von einer großen Arbeitsgruppe unter Prof. Linn, die sich mit den Schädigungsmechanismen an der Langerhansschen Insel als dem Kern der Diabetesentstehung beschäftigt. Weiterhin werden die Beziehungen zu nationalen und internationalen Inseltransplantationszentren gepflegt (10). So konnten in der Transplantationsforschung des letzten Jahrzehnts von 2000–2009 weitgehend aufbauend auf ein Behandlungsprotokoll der Universität Edmonton/Kanada Verbesserungen im Hinblick auf verschiedene Langzeitergebnisse nach Inseltransplantation erzielt werden. Dabei geht es u. a. darum, inwieweit durch die Inseltransplantation eine vollständige Unabhängigkeit von Insulininjektionen erreicht werden kann und wie lange diese anhält, um nur eines von verschiedenen Problemen zu nennen. Auch durch die Anwendung neuer Immunsuppressiva, insbesondere für die länger notwendige Erhaltungstherapie, wurden erfolgversprechende Erfahrungen gewonnen. Trotz des großen Vorteils, den der relativ „kleine“ Eingriff einer Verpflanzung isolierter Inseln in die Leber des Empfängerorganismus im Vergleich zur Transplantation eines gesamten Pankreas darstellt, ist nach wie vor die Überlebenszeit von Inseln in einem verpflanzten Gesamt-

pankreas länger als bei isolierten Inseln. Diese wiederum besitzen den großen Vorteil, dass sie als Methode durchaus wiederholt zur Behandlung eingesetzt werden können. Während im Zeitraum 1999–2009 (10) mehr als 700 Patienten weltweit ein Inseltransplantat erhielten, wird hierdurch deutlich, dass diese Therapiemethode weiterhin im ärztlichen wie im Patienteninteresse als außerordentlich vorrangig gilt. Auch bezüglich der Versuche, Schutzmechanismen für die transplantierten Inseln gegenüber einer immunologisch bedingten Abstoßung herbeizuführen, eröffnet sich möglicherweise unter den moderneren Bedingungen erneut das Modell der verkapselten Schweineinseln, die vor mehr als 15 Jahren an unserer Klinik in Tierexperimenten eingesetzt wurden (Abb. 6).

Da Schweineinsulin den Blutzucker beim Diabetiker ebenso senken kann wie Humaninsulin, wäre mit dem o. g. Modell eine geradezu unerschöpfliche Hormonquelle erschlossen. Bei der praktischen Anwendung haben sich allerdings für eine längerfristige Verkapselung von Inseln bisher zahlreiche Hindernisse ergeben. Das angeführte Beispiel soll lediglich unterstreichen, dass die Gießener Diabetesforschung auch auf diesem kleinen Gebiet mit ihren eigenen früheren Experimenten durchaus noch aktuell ist (12).

Hessische Fachvereinigung für Diabetes

In den letzten Jahren des vergangenen Jahrhunderts war seitens der Deutschen Diabetes-Gesellschaft die Bundesrepublik über alle Bundesländer aufgefordert worden, die in ihrem Bereich tätigen Diabetologen sowie Internisten, die auf dem Diabetesgebiet aktiv mit ihrer Patientenschaft tätig waren, zusammenzufassen. Auf dieser Basis wurde von mir im Sommer 1996 gemeinsam mit meinem damaligen Oberarzt Prof. Dr. R. G. Bretzel die Hessische Fachvereinigung für Diabetes in Gießen gegründet. Im Hinblick auf die damals gerade zwanzigjährige Diabetesforschung an der Gießener Klinik gelang es auch, die Diabetologen in Hessen zum Votum für Gießen als Sitz der Fachvereinigung zu gewinnen und über die

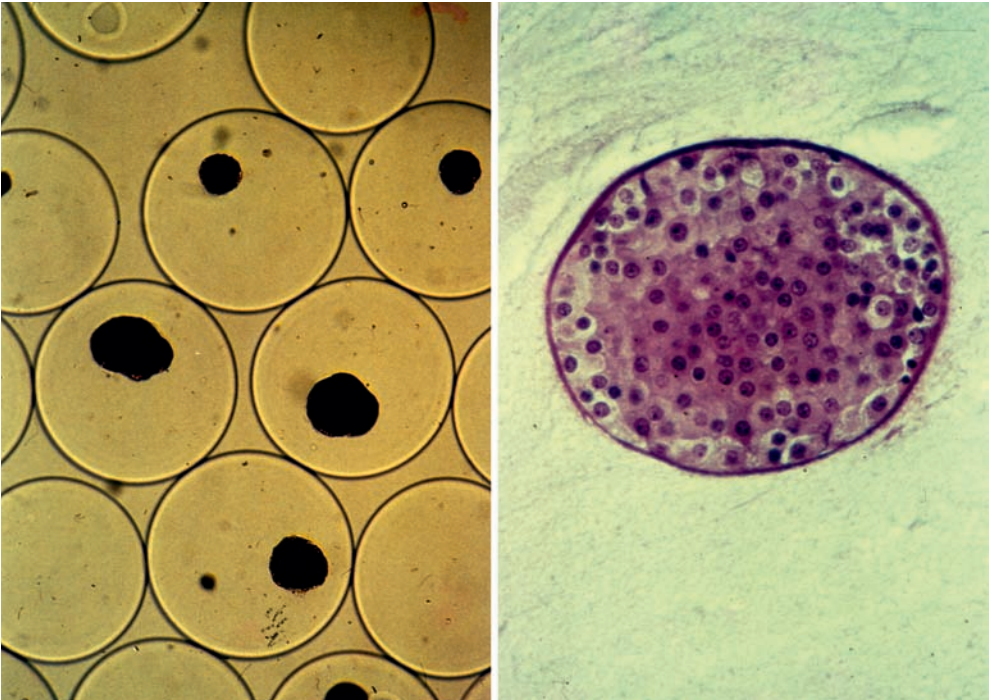


Abb. 6: Links: Alginatkapseln mit jeweils einer eingeschlossenen Insel. Rechts: Isolierte, kultivierte und intakte Schweineinsel (aus: Habilitationsschrift PD Dr. Zekorn).

Geschäftsstelle (Frau Barbara Schultz) die Verbindung zu den Institutionen mit Diabetesdiagnostik und -therapie wie Frankfurt am Main, Darmstadt, Bad Nauheim, Limburg, Wiesbaden, Gelnhausen, Fulda, Kassel etc. zu regelmäßigen Sitzungen und zu einem Jahreskongress zusammenzuführen. Die HFD hat 112 Mitglieder (Stand März 2011) und bietet in Zusammenarbeit mit der Landesärztekammer Hessen und dem Hausärzterverband Hessen vierteljährlich Fortbildungsveranstaltungen für Hausärzte an. Des Weiteren werden in jährlichen, zweitägigen Workshops Studierende der Medizinischen Fakultäten in Hessen an die Diabetologie vor allem bezüglich ihrer praktischen Seite (Diagnostik und Therapie) herangeführt.

Schlussbemerkungen

Abschließend sei nochmals auf die eingangs gestellte Frage nach der Geschichte der Gieß-

ner Diabetesforschung eingegangen. Ihr Beginn fiel einerseits in die Phase des Einsatzes verschiedener neuer Therapierichtlinien und Medikamente, damals begleitet vom Erschrecken vor der enormen Verbreitung der Stoffwechselstörung Diabetes bei allen Altersgruppen, d. h. von Kindern bis zu Greisen. Menschen mit Diabetes mellitus wurden dabei nach und nach von Schülern zu Partnern ihrer behandelnden Ärzte. Die Vielfalt der Schäden im Organismus wurde nach und nach immer deutlicher, insbesondere die der Herzfunktion und der Hirndurchblutung, d.h. generell die Gefährdung des arteriellen Gefäßsystems durch die Stoffwechselstörung. Das Bestreben, die Therapie insbesondere von schweren Fällen von Typ-1-Diabetes zu optimieren und vor allem die große Gefahr der Spätkomplikationen auszuscheiden oder zu minimieren, führte zu der Überlegung einer biologischen Heilung durch die Transplantation der aus einer gesunden Bauchspeicheldrüse (im Allgemeinen von

Unfalltoten) isolierten funktionsfähigen Langerhansschen Inseln. Innerhalb weniger Jahre konnte Gießen auf diesem Gebiet eine weltweit führende Stellung erreichen, die sie leider in den letzten 10 bis 15 Jahren aufgrund fehlender finanzieller Mittel und Abwanderung von hochspezialisiertem Personal verlor. Gegenwärtig bleibt nur zu hoffen, dass der klinische und wissenschaftliche Stellenwert dieser Therapie in der medizin-wissenschaftlichen Förderung wieder erkannt und unterstützt wird.

Anmerkung:

¹ Die in Klammern gesetzten Zahlen verweisen auf die durchnummerierten Literaturangaben.

Literatur:

- ¹ Ballinger, W.F./Lacy, P.E.: Transplantation of intact pancreatic islets in rats, *Surgery* 72 (1972), S. 175–186.
- ² Federlin, K./Helmke, K./Slijepcevic, M./Pfeiffer, E.F.: Transplantation of isolated islets of Langerhans into pancreatectomized rats, *Diabetologia* 9 (1973) Abstr., S. 66.
- ³ Federlin, K./Bretzel, R.G./Schmidtchen, U.: Islet transplantation in experimental diabetes of the rat V. Regression of glomerular lesions in diabetic rats after intraportal transplantation of isogenic islets. Preliminary results. *Horm Metab Res* 8 (1976), S. 404–406.
- ⁴ Bretzel, R.G.: Inseltransplantation und Diabetes mellitus. Experimentelle Grundlagen und klinische Versuche, Pflaum, München 1984, S. 1–644.
- ⁵ Federlin, K./Wiegand, S./Bretzel, R.G./Fritsch, D./Kaiser, R./Hammes, H.P./von Tempelhoff, W./Cohen, A.M.: Islet

transplantation in the Cohen diabetic rat, in: Cohen, A.M./Rosenmann, E. (eds): *The Cohen diabetic rat*, Basel, Karger 1990, S. 184–200.

- ⁶ Federlin, K./Bretzel, R.G./Hering, B.J.: *Methods in Islet Transplantation Research*. International Workshop Bad Nauheim, June 1989. Thieme Verlag Stuttgart – New York.
- ⁷ Dobroschke, J./Schwemmler, K./Langhoff, G./Laube, H./Bretzel, R.G./Federlin, K.: Autotransplantation von Langerhansschen Inseln nach totaler Duodenopankreatektomie bei einem Patienten mit chronischer Pankreatitis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 103 (1978), S. 1905–1910.
- ⁸ Bretzel, R.G.: Diabetes mellitus und Inselzelltransplantation – Neue Heilungschancen für eine Volkskrankheit?, in: *Gießener Universitätsblätter* Jg. 34/35 (2001/2002), S. 13–34.
- ⁹ Hering, B.J./Browatzki, C.C./Schultz, A./Bretzel, R.G./Federlin, K.: Clinical islet transplantation. Registry report, accomplishments in the past and future research needs. *Cell Transplant* 2 (1993), S. 269–288.
- ¹⁰ Bretzel, R.G.: Inseltransplantation bei Diabetes mellitus – ein Prototyp translationaler Forschung. *Diabetologie* 5 (2010), S. 232–241.
- ¹¹ Alejandro, R./Barton, F.B./Hering, B.J./Wease, S.: Collaborative Islet Transplant Registry Investigators. Update from the Collaborative Islet Transplant Registry. *Transplantation* 86 (2008), S. 1783–1788.
- ¹² Zekorn, T.D.C.: Immunsolierte Transplantation Langerhansscher Inseln als Prinzip zur Therapie des insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Habilitationsschrift Gießen 1993.

Kontakt:

Prof. em. Dr. med. Konrad Federlin
Ehrsamer Weg 21B
35398 Gießen