

Kongreßberichte

13. Kongreß der Deutschen Diabetesgesellschaft Düsseldorf 1978

Freie Vorträge und Poster-Ausstellungen

In freien Vorträgen und Poster-Ausstellungen wissenschaftlicher Arbeitsgruppen wurden die neuesten Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der experimentellen Grundlagenforschung, der Entwicklung auf dem Gebiet der Insulintherapie und der Stoffwechselkontrolle des Diabetikers vorgestellt. An dieser Stelle sollen nur einige praktisch bedeutsame Themen und wichtige neue Erkenntnisse, die diese Vorträge und Ausstellungen vermittelt haben, zusammenfassend dargestellt werden.

Die „künstliche B-Zelle“

a) Ermittlung des Insulinbedarfs

Mit Hilfe des künstlichen endokrinen Pankreas ist es möglich, die diabetische Stoffwechselsituation genauestens zu analysieren und in kürzester Zeit ein Optimum an Informationen über das Blutzuckerverhalten unter der bisherigen Therapie, über die Insulinverteilung und den Einfluß exogener Einflüsse auf Blutzuckerverhalten und Insulinbedarf zu erhalten. Das von der Arbeitsgruppe um Pfeiffer in Ulm entwickelte Gerät BIOSTATOR ermöglicht eine fortlaufende Blutzuckerkontrolle und eine dem Blutzuckerniveau angepaßte Insulininfusion.

Mit dieser künstlichen B-Zelle lassen sich verschiedene Fragestellungen beantworten. Albrecht und Mitarbeiter aus der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Mainzer Universitätsklinik haben bei 12 juvenilen Diabetikern damit die Wirksamkeit neuer Insuline (Des-Phe-Insuline) mit verringerter antigener Wirksamkeit getestet und festgestellt, daß deren biologische Wirksamkeit unverändert ist. Irsigler und Mitarbeiter aus der Stoffwechselabteilung des Krankenhauses Lainz, Wien haben gemeinsam mit der Abteilung Medizintechnik der Fa. Siemens, Erlangen eine tragbare Insulininfusionspumpe in Streichholzschachtelgröße mit Steuergerät (Brieftaschengröße) entwickelt, mit dem sich die mit Hilfe des BIOSTATORS ermittelte Insulindosis über Wochen zuführen läßt. Die Tagesprofile wurden durch den Gebrauch des Geräts entscheidend verbessert. Schöll und Mitarbeiter, ebenfalls aus der Mainzer Arbeitsgruppe, konnten mit dem BIOSTATOR den blutzuckersenkenden und insulinsparenden Effekt körperlicher Arbeit nachweisen.

Die künstliche B-Zelle ergibt gegenüber einer guten stationären Einstellung einen höheren Insulinbedarf,

der die Blutzuckerspitzen besser berücksichtigt und die Glukosurie deutlich verringert. Dies konnten Frank, Wolfart und Weinges (Homburg, Saar) bei gut kompensierten juvenilen Diabetikern feststellen. Sie zeigten, daß der stärkste Blutzuckeranstieg nach dem ersten Frühstück liegt. Dieser benötigte zur Normalisierung 30% des gesamten Insulintagesbedarfs. Es wurde ein „Insulinwirkungsprofil“ festgelegt, das die Auswahl und Dosis des am Morgen und am Spätnachmittag zu injizierenden Depot-Insulins festlegte.

b) Studium von Stoffwechselwirkungen

Von praktischer Bedeutung war auch eine Studie, die ebenfalls von der Wiener Arbeitsgruppe vorgetragen wurde. Bei künstlich induzierter Hypoglykämie (entsprechende Algorithmen am BIOSTATOR) wurde geprüft, bei welcher Glukosedosis die ersten subjektiven Beschwerden und Einschränkungen der Aufmerksamkeit auftreten. Es zeigte sich, daß bereits bei Blutzuckerkonzentrationen zwischen 30 und 55 mg/dl subjektive Beschwerden, bei 19–40 mg/dl Einschränkungen der Aufmerksamkeit, bei 17–35 mg/dl Schocksymptome auftraten. Zur Rekompensation war nur eine Glukosemenge von 20 ± 12 mg erforderlich. Entgegen früheren Auffassungen war die Schnelligkeit des Glukoseabfalls ohne Bedeutung.

c) Die künstliche B-Zelle in der Intensivmedizin

Von besonderer Bedeutung ist die künstliche B-Zelle in der Intensivmedizin, wo die Insulintherapie immer wieder unvorhersehbare Probleme aufwirft. Die Freiburger Universitätsklinik (Chirurgische Abteilung) wendet ein dort entwickeltes endokrines künstliches Pankreas an. Dieses besteht aus einem Technicon Autoanalyzer II in Verbindung mit einem Computer (Dietz 621/8). Der Computer steuert die Insulinpumpen on line an Hand von variablen Algorithmen, die auf der Basis von empirischen Entscheidungstabellen eingegeben wurden. Auf der Intensivstation der Chirurgischen Klinik wurden Patienten nach Pankreatektomie oder mit eingeschränkter Pankreasfunktion mit Erfolg mit diesem Gerät behandelt.

Neue Techniken in der Selbstkontrolle der Diabetiker

Einfache technische Verbesserungen lassen sich auch zur Selbstkontrolle von Diabetikern einsetzen.

a) Glukosebestimmung mit dem Reflomat

Ein praktischer Arzt in Eppenbrunn gab diabetischen Kindern bei Schulungsmaßnahmen Reflomat-Geräte zur Hand. Es zeigte sich, daß 9–10jährige Kinder, die dreistellige Zahlen beherrschen, den Reflomat selbst

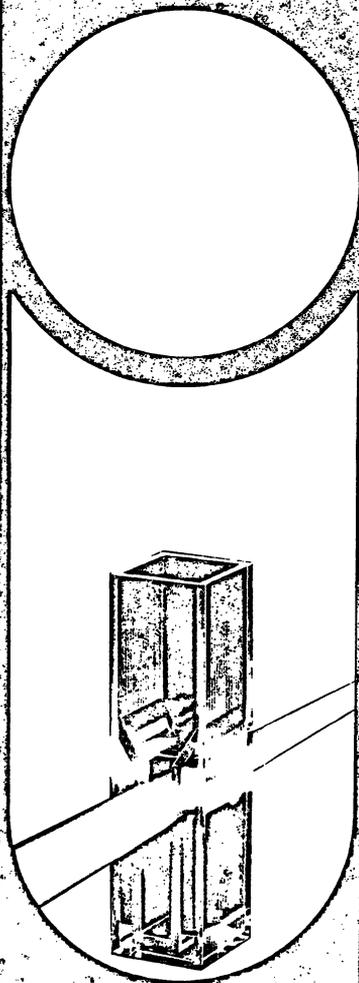
Tina-quant® Reihe

Quantitative
immunologische
Trübungstests für
Ihr Photometer

- Ergebnisse in wenigen Minuten
- manuell einfach durchführbar
- auf laborübliche Analysenautomaten adaptiert
- objektive und präzise Auswertung
- mit guter Präzision reproduzierbar
- keine Störung durch Serumuntergrundfärbung
- vorgefertigte Standards in verschiedenen Konzentrationen



Immundiagnostica
Boehringer Mannheim—
aus Tradition dem
Fortschritt verpflichtet



Tina-quant® IgA

Tina-quant® IgG

Tina-quant® IgM

zur quantitativen Bestimmung
der humanen Immunglobuline
A/G/M



Boehringer Mannheim GmbH

Vorgestellt & herausgestellt

Soeben erschienen:

Leitfaden der Labormedizin

Klinische Chemie — Hämatologie —
Mikrobiologie Theorie und Technik
der Untersuchungsverfahren und
diagnostische Bewertung ihrer Er-
gebnisse

Ein Kurzlehrbuch für MTL, Medizin-
studenten und labordiagnostisch in-
teressierte Ärzte

Von Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Jür-
gen G. Meyer-Bertenrath

2. Auflage 1978. 408 Seiten mit 34
Abbildungen, 8 Farbtafeln und 19
Tabellen sowie 2 Faltafeln „Normal-
bereichstabellen“

däv-Fach-Taschenbuch Band 6
ISBN 3-7691-1031-5

29,80 DM

Der vorliegende „Leitfaden der Labormedizin“
will durch gezielte Stoffauswahl und übersicht-
liche Form der Darstellung zur Verbreitung
labordiagnostischer Kenntnisse beitragen.

Der Charakter eines Kurzlehrbuches konnte
durch den Verzicht auf die Besprechung über-
holter Untersuchungsverfahren, die den heuti-
gen Anforderungen hinsichtlich Präzision und
Aussagekraft nicht mehr genügen, gewahrt wer-
den.

Die auf den Teilgebieten Klinische Chemie, Hä-
matologie und Mikrobiologie besprochenen Me-
thoden erlauben es, den Leistungsstand eines
entsprechend ausgerüsteten Labors den an die
moderne Labormedizin gestellten Erwartungen
anzupassen.

Jede Bestimmung unterteilt sich klar in eine
Darstellung der theoretischen Grundlagen (z. B.
Reaktionsmechanismen), in Hinweise zur tech-
nischen Durchführung und in die diagnostische
Bewertung der Ergebnisse.

Qualitätssicherung im medizinischen Labor

Von Prof. Dr. med. Rainer Haeckel
1975, 240 Seiten mit 30 Abbildungen
und 44 Tabellen

däv-Fach-Taschenbuch Band 12
ISBN 3-7691-1014-5

15, DM

Der vorliegende Leitfaden ist für die Praxis ge-
schrieben. Er wendet sich an alle, die sich mit
klinisch-chemischer Analytik beschäftigen:
Ärzte, unter deren Aufsicht Laboruntersuchun-
gen durchgeführt werden, an Medizinstudenten,
die sich mit den Prinzipien der Qualitätssiche-
rung vertraut machen müssen, sowie an Arzt-
helferinnen und Technische Assistentinnen, die
die Qualitätskontrolle in ihre tägliche Arbeit ein-
beziehen.

Im 1. Teil, der als Einführung gedacht ist, wird
das Standardprogramm behandelt, das durch
die Bundesärztekammer als Minimalprogramm
für alle medizinischen Laboratorien inzwischen
vorgeschlagen worden ist.

Der 2. Teil ist für diejenigen geschrieben, die
etwas tiefer in die Qualitätskontrolle eindringen
bzw. das Standardprogramm erweitern und da-
durch ihr Kontrollsystem empfindlicher gestal-
ten möchten.

Im 3. Teil werden einige wichtige statistische
Tests behandelt, die als Entscheidungsverfahren
für die Qualitätskontrolle unerlässlich sind.

Deutscher Ärzte-Verlag GmbH
Postfach 400440,
5000 Köln 40 (Lövenich)
Telefon-Durchwahl
(02234) 7011-316/317



bedienen können. $\frac{2}{3}$ der Kinder zeigten Abweichungen der Meßergebnisse von weniger als $\pm 20\%$. Es zeigte sich, daß bei diabetischen Kindern, deren Stoffwechsel vorher nicht unter Kontrolle gebracht werden konnte, durch die Selbstkontrolle ein Fortschritt erzielt werden konnte. Indikationen für die Blutzuckerselbstkontrolle sollen sein: schwer einstellbarer Diabetes, Infektionen, Pubertät, Schwangerschaft.

b) Einsatz von Glaskapillaren zur Selbstabnahme von Blutproben

Taubald und Mitarbeiter (Wien) zeigten, daß Diabetiker Blutproben für Tagesprofile mit $10\mu\text{l}$ -Glaskapillaren selbst abnehmen können. Die Qualität der selbst abgenommenen Werte wurde mit statistischen Methoden im Vergleich zur Fremdbahnahme (Schwestern) und durch Doppelbestimmungen geprüft. Die Doppelbestimmungen der Patienten ergaben einen r_{tt} (Reliabilitätskoeffizienten) von 0,99, der Vergleich Patientenabnahme zu Schwesternabnahme ergab einen Korrelationskoeffizienten von 0,95. Dadurch, daß der Patient lernte, den Insulinbedarf der Stoffwechsellage anzupassen, konnte die Qualität der Einstellung erheblich verbessert werden.

Neue Parameter zur Beurteilung der diabetischen Stoffwechsellage

a) Serum-Peptid und C-Peptid-Ausscheidung

Die Möglichkeit, die B-Zellfunktion über längere Zeiträume an Hand eines Indikators zu messen, ist von großer praktischer Bedeutung. Hedtmann und Grünekle vom Diabetesforschungsinstitut der Universität Düsseldorf untersuchten die C-Peptid-Ausscheidung im Vergleich zum Serum-Insulin und zum Serum-C-Peptid. Sie fanden, daß die Harn-C-Peptid-Ausscheidung gut zum Serum-C-Peptid und zum Serum-Insulin korreliert und ein guter Parameter für die Beurteilung der B-Zellfunktion ist. Sie ist repräsentativ für verschiedene Diabetes-Typen. Serum-C-Peptid-Spiegel und C-Peptid-Ausscheidung lagen bei Insulinbedürftigen Diabetikern niedriger, bei Nicht-Insulinbedürftigen Erwachsenen diabetikern höher als bei Stoffwechselgesunden. In den Untersuchungen von Zilker und Mitarbeitern aus der Medizinischen Klinik der Technischen Universität München diente die Bestimmung des Serum-C-Peptids als Maß für die B-Zellregulation unter dem Einfluß verschiedener Verbindungen.

Aus dem Verhalten nicht nur des Serum-Insulin-Spiegels, sondern auch der Serum-C-Peptid-Konzentration während standardisierter Testmahlzeiten mit und ohne gleichzeitiger Gabe von Sulfonylharnstoff ließ sich der Wert therapeutischer Maßnahmen gut vorhersagen. Bei gesunden Versuchspersonen fand sich ein Maximum des Blutzucker- und Insulin-Anstiegs 45 Min. nach der Mahlzeit, während Serum-C-Peptid erst nach 60 Minuten sein Maximum erreichte. Bei Diabetikern wurde ein

stark verzögerter Insulin- und Serum-C-Peptid-Anstieg beobachtet. Insulinbedürftige Diabetiker neigten auch bei zusätzlicher Sulfonylharnstoffgabe nicht zu einem ausreichenden Anstieg. Von den Patienten, die unter zusätzlicher Gabe von Sulfonylharnstoff eine deutliche Mehrsekretion von Insulin und Serum-C-Peptid zeigten, konnte die Mehrzahl durch Sulfonyl-Harnstofftherapie gebessert werden. Wenn bereits die Testmahlzeit ohne Sulfonylharnstoffgabe zu einem Insulin- und Serum-C-Peptid-Anstieg führten, der dem Gesunder vergleichbar war, so waren diese Patienten diätetisch einstellbar (Bottermann et al., II. Med. Klinik und Poliklinik der TUM).

Nach den vorliegenden Daten scheint mit der gemeinsamen Bestimmung von Glukose, Insulin und Serum-C-Peptid eine gute Beurteilung der diabetischen Stoffwechsellage möglich zu sein.

b) HbA_{1c} als Indikator der diabetischen Stoffwechsellage

HbA_{1c} stellt eine glukosehaltige Minorkomponente des Hämoglobins dar, dessen Konzentration bei Diabetikern in Abhängigkeit von Blut- und Harnzucker erhöht ist. Bei der Diagnosestellung korrelierte das HbA_{1c} nicht mit den Blutzucker- und Harnzuckerwerten, dagegen ergab sich eine positive Korrelation zum C-Peptid. Unter Behandlung normalisierte sich die Harnzuckerausscheidung, HbA_{1c} fiel aber nur bei einem Teil der Patienten bis zum Normbereich ab (Meissner und Mitarbeiter). Die Autoren erwarten daher vom HbA_{1c} eine bessere Beurteilung der Erfolgskontrolle beim juvenilen Diabetes.

Auch Dolhofer und Wieland vom Klinisch-Chemischen Institut und der Forschergruppe Diabetes des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing sehen die Bedeutung der Bestimmung des HbA_{1c} und des HbA_{1a+b} in der Möglichkeit einer Langzeitkontrolle. Zwar erwies sich der Gehalt an HbA_{1c} als Funktion des Blutzuckerspiegels, da sowohl HbA_{1c} wie auch HbA_{1a+b} durch Anlagerung von Glukose und Mannose an die β -Kette entstehen, doch ist die Zuckerbindung an das Hämoglobin-Molekül praktisch irreversibel, so daß die beiden Hämoglobine auch nach therapeutischer Normalisierung des Blutzuckerspiegels noch lange Zeit erhöht bleiben.

c) Immunregion-assoziierte Gene (HLA B8, DRw3, DRw4) und ihre Bedeutung für Pathogenese und Krankheitsverlauf des Diabetes mellitus

Schernthaler und Mitarbeiter (II. Med. Klinik und Institut für Blutgruppenserologie der Universität Wien) fanden bei Insulinpflichtigem Diabetes mellitus eine signifikant höhere Frequenz der immun-assoziierten Gene DRw3 und DRw4. Träger von DRw3 besitzen ein 4,5fach höheres Risiko, an einem Diabetes zu erkranken als Personen, die dieses Gen nicht aufweisen.

Bei den DRw3 positiven Patienten waren in 61% der Fälle, bei den DRw3 negativen Patienten in nur 25% der Fälle Inselzellantikörper nachweisbar. Der Mittelwert der IgG-Insulinantikörper lag bei DRw3 positiven Patienten signifikant höher als bei DRw3 negativen. Dem Immunregion-assoziierten Gen DRw3 kommt eine stärkere zum Diabetes disponierende Wirkung zu als allen anderen bisher beschriebenen Erbfaktoren. Darüberhinaus übt DRw3 bei Diabetes-Patienten (Insulinpflichtig) den bisher deutlichsten Einfluß auf Inselzell- und Insulin-Antikörper aus.

Hyperlactämie und Lactacidose

In den letzten Jahren wurden bei Diabetikern, besonders bei solchen, die mit Biguaniden behandelt wurden, Lactatacidosen beobachtet. Ziel mehrerer Studien war es, Häufigkeit und Ursache der Hyperlactämie und Lactatacidose bei Diabetikern mit und ohne Biguanidbehandlung zu untersuchen. Es zeigte sich, daß die Hyperlactämie nicht unbedingt Folge einer Biguanidbehandlung sein muß. Sailer, Ganawal und Berg fanden häufig eine geringgradige Lactaterhöhung bei Diabetikern, auch ohne Biguanidtherapie. Wittmann und Mitarbeiter aus der Arbeitsgruppe um Mehnert stellten fest, daß unter Biguanidtherapie erhöhte Lactatspiegel häufig vorkommen ohne daß eine gefährliche Lactatacidose entsteht (Lactatämie in 36% der Biguanidbehandelten Diabetiker). Die Häufigkeit der Lactatacidose betrug im Krankengut der Klinik vor der Stellungnahme der Arzneimittelkommission 0,40%, nach der Stellungnahme nur mehr 0,08%. Als Ursache der Lactatacidose sehen Korn, Waldhäusl und Gasic (Wien) eine bei Diabetikern verlängerte Lactathalbwertszeit an, die durch eine verzögerte Lactatelimination verursacht ist und durch Biguanide verstärkt wird.

Welche Maßnahmen sind unter Biguanidtherapie zu treffen?

Hausmann, Schmid, Kaffarnik (Marburg) empfehlen fortlaufende Messung der Blutlactatspiegel unter der Therapie. Da Dichloracetat auch beim Menschen erhöhte Blutlactatspiegel zu senken vermag, überprüften Standl und Mitarbeiter (München) die Wirkung dieser Substanz bei Biguanidbehandelten Diabetikern. Die Lactatwerte lagen unter Therapie mit Biguaniden und Dichloracetat deutlich niedriger als wenn Biguanide allein verabreicht wurden.

Auf die zahlreichen experimentellen Beiträge aus dem Gebiet der Grundlagenforschung kann an dieser Stelle leider nicht näher eingegangen werden.

Insgesamt zeigte der Kongreß eindrucksvoll die wichtigen praktischen Auswirkungen einer verbesserten Technik und neuer Bestimmungsmethoden, sowie wichtige Ausblicke auf zukünftige Möglichkeiten.

Verleihung des Ferdinand Bertram-Preises für Grundlagenarbeiten auf dem Gebiet des Muskelstoffwechsels bei Diabetes Mellitus

Der wissenschaftliche Ausschuß der deutschen Diabetesgesellschaft hat den Ferdinand Bertram-Preis an Herrn Priv.-Doz. D. Berger, Institut für Diabetesforschung Düsseldorf verliehen.

Die Arbeit brachte wesentliche Erkenntnisse über Zusammenhänge zwischen Muskelarbeit und Stoffwechseleinstellung von Diabetikern. Die Ergebnisse zeigten, daß Muskelarbeit bei Diabetikern mit guter Einstellung zu einem signifikanten Abfall des Blutzuckers führt, während die gleiche Muskelarbeit bei durch Insulinmangel entgleistem Diabetes sogar einen signifikanten Blutzuckeranstieg hervorruft.

Weiter fand Dr. Berger, daß Muskelarbeit bei Insulinbehandelten Diabetikern zu einer entscheidenden Veränderung der Pharmakokinetik des subcutan injizierten Insulins führt. Es kommt zu einem massiven Anstieg des zirkulierenden Insulins und damit zu einer Hemmung der hepatischen Glukoseausschüttung. Da der Glukosemehrerverbrauch der arbeitenden Muskulatur nicht mehr ausgeglichen werden kann, kommt es zu einer Hypoglykämie. Im Zustand des Insulinmangels dagegen kann Muskelarbeit die periphere Glukoseaufnahme nicht steigern. Da aber gleichzeitig die hepatische Glukoseproduktion zunimmt, kommt es zu einem Anstieg des Blutglukosespiegels. Die Arbeit zeigt praktische Konsequenzen auf*.

* Die Wirkung der Muskelarbeit kann therapeutisch genutzt werden. Z.B. kann durch körperliche Arbeit ein postprandialer Blutzuckeranstieg abgefangen werden. Durch Training kann die Stoffwechsellage verbessert und eine gesteigerte Insulinempfindlichkeit der Gewebe erzielt werden. Allerdings kann Muskelarbeit aber zur fatalen Verschlechterung der Stoffwechsellage führen, wenn ein Insulinmangel besteht.

Rundtischgespräch: Insulin-Therapie in Rückblick und Vorschau

Leitung: Prof. Pfeiffer, Ulm

Zur Frage der Fortschritte auf dem Gebiet der Insulin-Herstellung wurde festgestellt, daß die in den letzten Jahren eingeführte chromatografische Reinigung der Insuline zwar nicht zur Senkung der Insulin-Dosen führte, aber andere positive Effekte zeigte, nämlich Rückgang von Insulin-Resistenzen, allergischen Reaktionen und Lipodystrophien.

Schweineinsulin muß noch immer besonderen Indikationen vorbehalten bleiben, da die Verfügbarkeit der tierischen Organe begrenzt ist. Ein wichtiger Fortschritt in der Frage der Insulindosierung ist die Entwicklung technischer Geräte, die eine gesteuerte Applikation an Hand kontinuierlich erfaßter Blutglukosespiegel ermöglichen.

Eine entscheidende Wandlung in der Insulindosierung ist in der Comotherapie eingetreten. Statt hoher Insulindosen werden heute 6–12 I.E. pro Stunde infundiert. Auf Elektrolytbilanz, Schockbekämpfung und Flüssigkeitszufuhr sowie sonstige intensivmedizinische Maßnahmen soll besonderer Wert gelegt werden. □

Enzymun-Test®

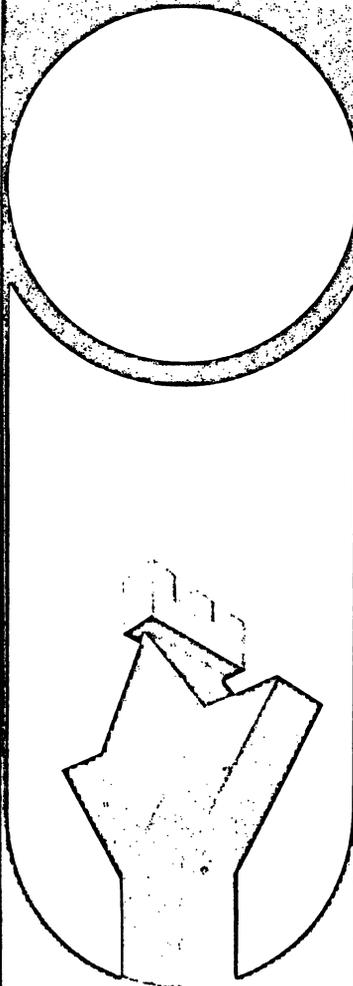
ELISA-Prinzip

Die neue
Dimension für
Ihr Photometer
mit der
solid-phase tube
Technik

- hohe Spezifität
- hohe Empfindlichkeit
- hohe Präzision
- heterogenes Testprinzip
- ungestörte Indikatorreaktion
- keine Radioaktivität
- lange Haltbarkeit der Reagenzien
- einfache Messung
- problemlose Durchführung im klinisch-chemischen Labor
- keine kostspieligen Zusatzgeräte notwendig



**Immundiagnostica
Boehringer Mannheim -
aus Tradition dem
Fortschritt verpflichtet**



Enzymun-Test® Digoxin
zur sicheren Therapiekontrolle
digitalisierter Patienten

**Enzymun-Test® T4
Enzymun-Test® TBK***
zur Schilddrüsen-
in vitro-Diagnostik

Enzymun-Test® Insulin
zur Untersuchung von Pankreas-
erkrankungen und Störungen
im Kohlenhydrat-Stoffwechsel

Enzymun-Test® AFP*
zur Schwangerschaftsvorsorge,
Diagnostik und Verlaufskontrolle
maligner Erkrankungen

*In Kürze erhältlich



Boehringer Mannheim GmbH



Merckotest®

CK (NAC)

Die Creatinkinase (CK) ist ein Schlüsselenzym des Muskelstoffwechsels. Das Isoenzym CK-MB wird als Herzmuskeltyp bezeichnet.

Merckotest®

CK-MB (NAC)

Die Messung von CK-MB-Aktivitäten mit Merckotest® CK-MB ist ebenso einfach wie die Bestimmung der CK-Aktivität.

Zur Optimierung
der Herzdiagnostik

Die Reagenzien der Testpackungen entsprechen den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie für die Bestimmung von Creatinkinase-Aktivitäten.

Ausführliche Unterlagen senden wir Ihnen auf Anforderung zu.

Diagnostica MERCK