

Das Kind mit Diabetes mellitus: Zwischen Immunologie und Psychologie¹

Eugen J. Schönle, Universitäts-Kinderklinik Zürich

Der Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit) beim Kind (Typ-1-Diabetes mellitus) ist eine Hormonmangelkrankheit, es fehlt das lebenswichtige Hormon Insulin. Allgemein ist heute akzeptiert, dass der Typ-1-Diabetes die Folge einer Autoimmun-Störung ist. Diese entwickelt sich auf dem Hintergrund einer genetischen Prädisposition. Jüngste Ergebnisse aus der molekulargenetischen Forschung deuten auf eine prädisponierende Stelle innerhalb des Gens für das HLA-DQ-Beta-Protein. Auslösende spezifische Faktoren, die der selektiven autoimmunen Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen vorausgehen, sind bis heute unbekannt. Am Ende des autoimmunen Prozesses sind alle Betazellen des Pankreas zerstört, eine Regeneration ist nicht möglich, die lebenslange Insulin-Ersatztherapie unumgänglich. Genaue Therapie verzögert das Auftreten der Spätschäden bei Diabetikern. Deshalb werden bereits an die Behandlung des Diabetes mellitus bei Kindern hohe Anforderungen gestellt. Eine Optimierung der Therapie bedingt vor allem eine ausführliche Schulung des Patienten und seiner Eltern, die Anwendung der modernen Urin- und Blutzucker-Kontrollmöglichkeiten, einen exakten Ernährungsplan und multiple tägliche Insulin-Injektionen. Der heutige Stand der Forschung erlaubt noch keine Prävention, insbesondere keine Unterbrechung des autoimmunen Zerstörungsprozesses.

The Child with Diabetes Mellitus: Between Immunology and Psychology

Childhood diabetes (Type-1-diabetes) is based on the lack of the essential hormone insulin. It is now widely accepted, that the development of Type-1-diabetes is the consequence of an autoimmune destruction of the insulin-producing beta cells of the pancreas. However, a genetic predisposition is required. In addition recent results from moleculargenetic research suggest a susceptibility gene in the HLA-region on chromosome 6. Trigger substances inducing the initial beta cell destruction are not known today. Finally all insulin producing cells are destroyed, life long insulin replacement therapy cannot be circumvented. Optimal treatment delays or prevents diabetic late complications. Precondition for optimal therapy is an extensive education of the child and the parents, an exact diet with known amounts of carbohydrates, multiple insulin injections and home blood glucose monitoring. Prevention of the autoimmune destruction is not yet possible up to now.

1 Einleitung

Der Diabetes mellitus – die Zuckerkrankheit – ist die häufigste der schweren chronischen Krankheiten im Kindesalter. Diese Feststellung mag deshalb erstaunen, da die breite Öffentlichkeit mangels eigentlicher Kenntnisse davon kaum berührt wird. Kinder mit Diabetes mellitus fallen nämlich in keiner Weise auf, man sieht ihnen die Krankheit nicht an. Trotzdem ist der Diabetes mellitus beim Kind in verschiedenster Hinsicht als einzigartig und schwerwiegend einzustufen.

¹ Nach der Antrittsvorlesung der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich, 2.12.1989

Die Zuckerkrankheit bei älteren und übergewichtigen Leuten ist wohlbekannt als sogenannter Alterdiabetes. Hierbei handelt es sich um eine uralte Zivilisationskrankheit, die in allen kulturell hochstehenden Völkern, in denen auch Übergewichtigkeit seit eh und je möglich war, zu verzeichnen ist. In der Fachsprache wird der Alterdiabetes als Typ-2-Diabetes bezeichnet; er unterscheidet sich vor allem in pathogenetischer Hinsicht vom Diabetes mellitus bei Kindern.

Nur etwa 1% aller Diabetiker in der Schweiz sind Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

Im Unterschied zum Altersdiabetes ist die Störung beim Kind gekennzeichnet durch einen Mangel an Insulin, es handelt sich hier also um eine eigentliche Hormonmangelkrankheit, die als Typ-1-Diabetes bezeichnet wird. Im Altertum war diese Form des Diabetes wahrscheinlich unbekannt, denn erst in der Mitte des letzten Jahrhunderts ist erkannt worden, dass auch bei Kindern ein Diabetes auftreten kann, und man hat realisiert, dass Kinder im Gegensatz zu Erwachsenen relativ rasch an dieser Krankheit sterben.

2 Geschichtlicher Hintergrund

Die Entdeckung des Insulins durch Banting und Best im Jahre 1922 in Kanada war eine epochemachende Leistung der medizinischen Forschung (M. Bliss 1982). Die damaligen Ereignisse überstürzten sich geradezu, denn bereits wenige Monate nach der erstmaligen Isolierung des Hormons war es möglich, Insulin in mehreren Ländern kommerziell herzustellen und der klinischen Anwendung zugänglich zu machen. Dadurch wurde ein dramatischer Umbruch in der Therapie des Diabetes mellitus ausgelöst, indem man plötzlich über ein Therapeutikum für eine bis dahin unbehandelbare Krankheit verfügte, was hauptsächlich den jungen und jüngsten, meist todkranken Patienten zugute kam. Grossenteils durch diese Entdeckung veranlasst, setzte dann eine gewaltige, umfangreiche und allseitige Arbeit über Diabetes und über Kohlehydratstoffwechsel ein und ergab viele wichtige Erkenntnisse.

Heute, mehr als 60 Jahre später, darf man festhalten, dass diese damals lancierte, gewaltige Forschungsarbeit in der Diabetologie zielgerichtet und unvermindert weitergeführt wird. Allerdings haben sich in der Therapie des Diabetes beim Kind keine ähnlich umwälzenden Neuerungen mehr eingestellt, obwohl dies für eine optimale Insulin-Therapie durchaus vonnöten wäre; die Kontrolle der Insulin-Behandlung ist heute zwar viel besser, die Insuline sind rein, das Insulinspritzen weniger unangenehm als früher, und doch muss das Insulin immer noch subkutan gespritzt werden. Ein Kind mit Diabetes ist zeitlebens mehrmals täglich auf Insulininjektionen angewiesen, und es bleibt bei langjährigem Verlauf wegen ungenügender Perfektion der Therapie weiterhin den Gefahren diabetischer Spätschäden, die vor allem die Augen und die Nieren betreffen, ausgesetzt.

Vor der Entdeckung des Insulins bestand für das erkrankte Kind keine Überlebenschance. Ohne Insulin können Nährstoffe vom Organismus nicht verwertet werden, die Glucose als wichtigster Energielieferant kann in den Körperzellen nicht mehr verbrannt werden. Als Folge davon kommt der Organismus in einen schwerwiegenden katabolen Zustand. Dies änderte schlagartig, nachdem Insulin zur Verfügung stand, innert weniger Wochen sahen erkrankte Kinder wieder völlig gesund aus.

Heute sind dies vergangene Zeiten, der Diabetes beim Kind wird im allgemeinen früh diagnostiziert, und es wird sofort mit der Insulin-Behandlung begonnen. Und doch sind es nicht ganz vergangene Zeiten, denn es ereignen sich noch Situationen wie aus der Vor-Insulin-Ära. Der Typ-1-Diabetes mellitus im Kindesalter wird auch heute noch unterschätzt.

Ein Beispiel erlebten wir im Kinderspital im letzten Frühjahr, als ein 14-jähriges afrikanisches Mädchen aus Somalia stark abgemagert, in desolatem, präkoma-tösem Zustand zu uns kam. Man hatte bei ihm in Somalia ein halbes Jahr zuvor den Diabetes diagnostiziert und den Eltern erklärt, man müsse diese Krankheit mit Insulin behandeln. Insulin war aber in diesem afrikanischen Land nicht erhältlich. Was für ein Kontrast! 1989 ist Insulin weltweit im Überfluss vorhanden, es wird von den meisten Firmen heute biosynthetisch hergestellt, es ist billig, wir Europäer streiten uns, ob der Unterschied in bezug auf eine Aminosäure zwischen dem Schweine-Insulin und dem menschlichen Insulin eine Rolle spielt, und in Dritt-Welt-Ländern gibt es keine Möglichkeit, Insulin für die Behandlung der dort diagnostizierten diabetischen Kinder zu erhalten.

Die Neuzeit der Diabetologie begann 1889, also vor genau 100 Jahren. Damals wurde von Oskar Minkowski, einem deutschen Internisten, in einer wichtigen Publikation beschrieben, dass die Entfernung der Bauchspeicheldrüse bei einem Versuchstier zu einem Diabetes mellitus führt. Bis zu diesem Zeitpunkt galt das Pankreas als unwichtiges Organ, und der Diabetes wurde als Störung der Nieren angesehen. In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, dass der Schaffhauser Arzt Johann Conrad Brunner schon vor etwas mehr als 300 Jahren in derselben Richtung experimentierte, die entscheidende Entdeckung aber verpasste. Er stellte bei Hunden nach Pankreas-Exstirpationsversuchen die typischen diabetischen Symptome Polyurie und Polydipsie fest. Da die vorgenommene Pankreatektomie aber jeweils unvollständig war, erholten sich die Hunde bald, woraus Brunner erst recht den Schluss zog, dass die Bauchspeicheldrüse ein nicht lebensnotwendiges Organ sei.

Einige Jahre nach Minkowskis Entdeckung zeigte es sich, dass der Diabetes beim Fehlen einer Substanz aus den Langerhansschen Inseln des Pankreas auftritt, und 1922 wurde schliesslich das Hormon Insulin als die entscheidende Substanz entdeckt, deren Fehlen zum Diabetes mellitus führt.

Heute hat man eine recht genaue Vorstellung, wie es zu diesem Hormonmangel kommt.

3 Pathogenese des Typ-1-Diabetes

Der Typ-1-Diabetes ist die Folge einer Autoimmunkrankheit. Durch die autoimmune Störung gehen die insulinproduzierenden Zellen in der Bauchspeicheldrüse selektiv unter. Wenn sämtliche insulinproduzierenden Betazellen verschwunden sind, tritt ein absoluter Insulin-Mangel ein. Deshalb findet man im Pankreas eines diabetischen Patienten keine Betazellen mehr. Eine Regeneration ist nicht möglich.

Bild 1 zeigt schematisch den chronologischen Ablauf der Zerstörung der Beta-Zellen und somit die Pathogenese des Typ-1-Diabetes mellitus (modifiziert nach G.S. Eisenbarth, 1987). Der Untergang der insulinproduzierenden Beta-Zellen kann grob in vier Phasen unterteilt werden: genetische Prädisposition, auslösender Faktor oder Trigger, autoimmune Störung und schliesslich manifester Diabetes mellitus.

Für die genetische Prädisposition gibt es verschiedene Anhaltspunkte: Ausführliche Studien aus England (A.H. Barnett, 1981) bei eineiigen Zwillingspaaren zeigen, dass nach Erkrankung des einen Zwillingen an Typ-1-Diabetes mellitus das Risiko für den anderen Zwilling, in den folgenden 5 Jahren ebenfalls an Typ-1-Diabetes mellitus zu erkranken, ungefähr 50% beträgt. Dieser Prozentsatz ist bei einem eineiigen Zwilling einerseits zu niedrig für eine rein genetisch übertragene Störung und andererseits zu hoch für eine Störung ohne genetischen Hintergrund.

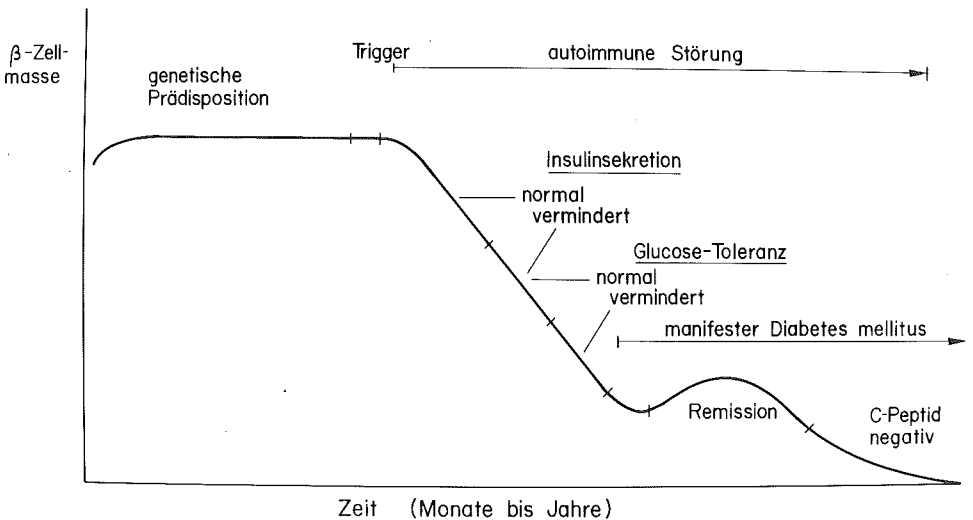


Bild 1 Pathogenese des Typ-1-Diabetes mellitus als Funktion der Betazellmasse

Fig. 1 Pathogenesis of Type-1-diabetes mellitus as a function of the beta cell mass

Der Charakter der genetischen Grundlage konnte seit Anfang der siebziger Jahre (P. Platz, 1981) erarbeitet werden. Es zeigte sich, dass eine Assoziation des Typ-1-Diabetes mellitus mit bestimmten HLA-Typen (HLA = Human Lymphocyte Antigen) besteht. Die HLA-Gruppen sind eine Art genetisch determinierte Blutgruppen der weissen Blutzellen. Sie sind essentiell bei der Erkennung und Auslösung immunologischer Vorgänge. Es gilt heute als gesichert, dass der Typ-1-Diabetes gehäuft mit HLA DR 3 und/oder DR 4 assoziiert ist. Einer dieser beiden HLA-Typen oder beide sind in über 95% der Typ-1-Diabetiker zu finden, im Gegensatz zu 40–45% bei der gesunden Bevölkerung der westlichen Hemisphäre.

Bild 2 zeigt schematisch das Chromosom 6 und einen Ausschnitt aus dessen kurzem Arm. An dieser Stelle des Chromosoms sind die HLA-Gruppen codiert. In ausgedehnten Familienstudien gelang es, einen sogenannten Suszeptibilitätslocus für Typ-1-Diabetes zu postulieren, der sich innerhalb oder in unmittelbarer Nachbarschaft der HLA-Class-II-Gene, also in der HLA-D-Region, befinden musste. In der Zwischenzeit konnte der genetische Code diverser HLA-Class-II-Gene entziffert werden. Dabei stellte man etwas Spezielles beim Typ-1-Diabetes fest: An Position 57 der DQ-Beta-Untereinheit findet man beim Typ-1-Diabetes nie den Code für eine Asparaginsäure, umgekehrt ist ein solcher Code dort beim Gesunden praktisch immer vorhanden (J.A. Todd, 1987). Als Interpretation bietet sich an, dass eine Asparaginsäure an Position 57 der DQ-Beta-Untereinheit einen möglichen Resistenzfaktor für Typ-1-Diabetes darstellt; oder umgekehrt, das Nichtvorhandensein wäre ein Suszeptibilitätsfaktor.

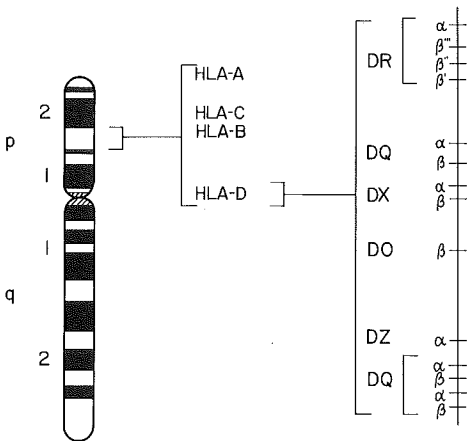


Bild 2 HLA-Region auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 beim Menschen

Fig. 2 HLA region on the short arm of human chromosome 6

Diese Asparaginsäure liegt in der dreidimensionalen Darstellung des HLA-Class-II-Moleküls an stark exponierter Stelle (Bild 3), und es ist vorstellbar, dass diese Stelle eine wichtige Rolle in der Erkennung gewisser Antigene spielt. Die Suszeptibilität für Typ-1-Diabetes könnte also genetisch innerhalb

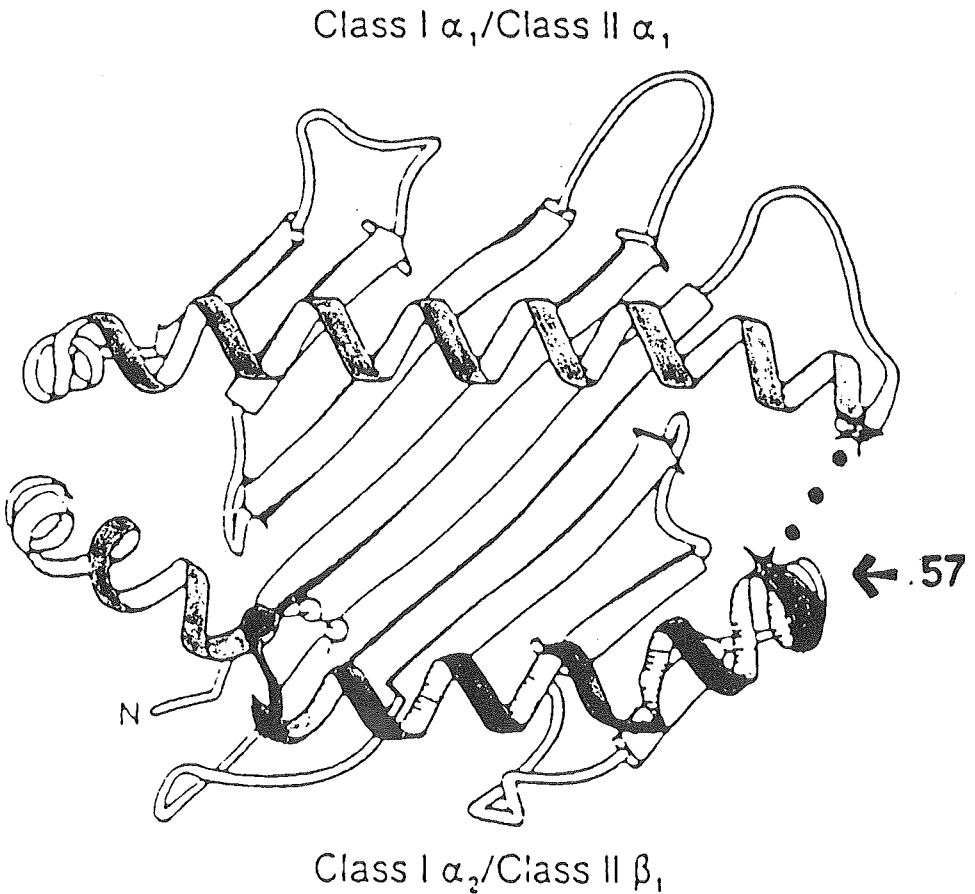


Bild 3 Schematische Darstellung eines HLA-Moleküls (nach Todd 1987)

Fig. 3 HLA molecule with indication of position 57

des HLA-DQ-Gens verankert sein. Seit kurzem wird diese Hypothese allerdings durch die Beobachtung wieder in Frage gestellt, dass bei japanischen Patienten mit Typ-1-Diabetes diese Asparaginsäure genauso häufig ist wie bei Kontrollgruppen.

Wie durch die Studien mit eineiigen Zwillingen angedeutet wurde, genügt ein genetisch determiniertes Risiko allein nicht für die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes. Es braucht auslösende Faktoren.

Direkte auslösende Faktoren, also eigentliche Triggersubstanzen, sind zwar im Tierexperiment bekannt, bis jetzt jedoch nicht beim Menschen. Es gibt viele Hinweise, dass bisher nicht bekannte Umweltfaktoren eine zusätzliche Rolle spielen, um die autoimmune Betazellzerstörung in Gang zu setzen.

Dass man bisher trotz intensivster Suche in ausgedehnten, jahrelangen epidemiologischen Studien eine solche Triggersubstanz bis heute nicht identifizieren konnte, ist etwas merkwürdig, etwas auffällig. Nerup (J. Nerup, 1988) hat nun kürzlich eine faszinierende Hypothese entwickelt und mit vielen experimentellen Erkenntnissen untermauert, bei welcher der Autoimmunprozess nach unspezifischen Schädigungen der Betazellen durch irgendwelche Faktoren, wie z.B. Viren, Chemikalien, Lebensmittel, humorale Substanzen und anderes, in Gang kommt, wobei Individuen mit erhöhter Suszeptibilität oder Empfänglichkeit mit dem Immunsystem überreagieren. Die Summe vieler solcher unspezifischer Stress-Situationen für die Betazellen würde nach dieser Hypothese einen Mechanismus in Gang setzen, der zur autoimmun Zerstörung der Betazellen führt. Der Trigger wäre also unspezifisch, seine Wirkung jedoch abhängig von der Empfindlichkeit des Immunsystems.

Die Betazellzerstörung durch autoimmune Mechanismen beginnt oft Monate bis Jahre, in extremen Fällen bis zu 15 Jahre, vor dem Ausbruch des manifesten Diabetes mellitus, denn die Geschwindigkeit der Destruktion der Betazellen ist individuell verschieden (Bild 1). Ein Individuum wird erst dann krank, wenn 85–90% der Betazellen zerstört sind. Die Latenzzeit ist im Durchschnitt länger bei Patienten, bei denen der Diabetes in der Adoleszenz oder im Erwachsenenalter auftritt, kürzer bei Auftreten schon im Kindesalter.

Gemäss dem Modell von Nerup, welches modifiziert und vereinfacht in Bild 4 dargestellt ist, beginnt die empfindliche Inselzelle, nachdem sie einem Trigger ausgesetzt worden ist, Antigene freizusetzen. Dieses postulierte Antigen ist bisher nicht definitiv bekannt, könnte aber identisch sein mit einem Membranprotein mit einem Molekulargewicht von 64 000, das offenbar betazellspezifisch ist, also ein Protein, das man bisher nur in der Betazelle nachweisen konnte. Bei über 90% der neu diagnostizierten Typ-1-Diabetiker findet man Antikörper gegen das 64-kDa-Protein im Serum (S. Baekkeskov, 1987). Diese Antikörper gelten als Marker für die Betazell-Zerstörung, da sie im Tier und auch beim Menschen oft lange vor der klinischen Manifestation eines Typ-1-Diabetes gefunden werden. Interessanterweise weisen einzelne Abschnitte dieses 64-kDa-Membranproteins eine strukturelle Ähnlichkeit mit gewissen Viren auf.

Das Immunsystem reagiert, das Antigen wird von immunologisch kompetenten Zellen erkannt und von Makrophagen aufgenommen, welche ihrerseits T-Helfer-Lymphozyten aktivieren. Die T-Helferzelle produziert Lymphokine, wodurch wiederum Makrophagen und Killerlymphozyten aktiviert werden. Killerzellen und Makrophagen produzieren schliesslich Interleukin-1 (IL-1) und Tumor Necrosis Faktor Alpha (TNFa). Diese beiden Faktoren sind in hoher Konzentration für die Betazelle direkt toxisch. Man konnte nachweisen, dass in von lymphatischen Zellen infiltrierte Inseln, einer Situation, wie sie beim neuentdeckten Diabetes gefunden wird, solche toxischen Konzentrationen von IL-1 und TNFa erreicht werden. Betazellen, welche beschädigt wur-

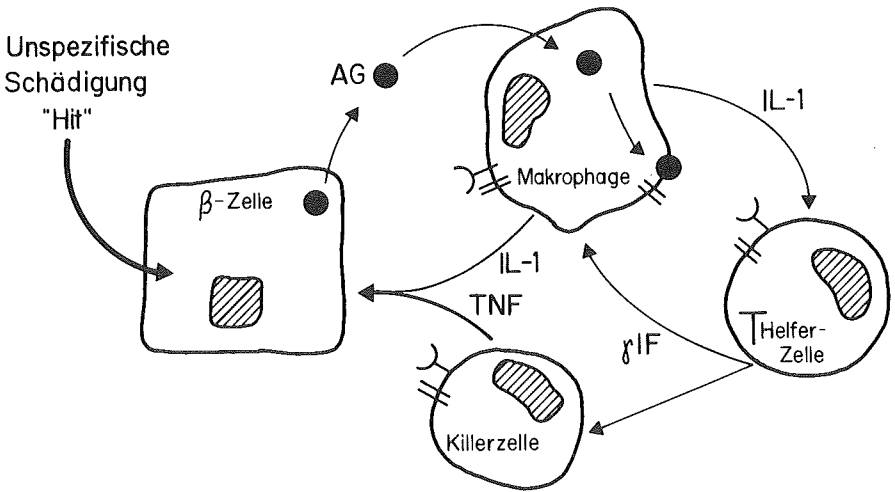


Bild 4 Hypothetisches Modell der Betazellzerstörung im Pankreas, vereinfacht nach Nerup.
 Fig. 4 Hypothetical model of pancreatic beta cell destruction

den und aus diesem Grunde Antigene freisetzen, gehen durch diesen Prozess unter. Unbeschädigte Betazellen bleiben vorläufig erhalten.

Zusammengefasst wäre also das auslösende Moment in diesem Kreislauf die unspezifische Schädigung der Betazelle, wobei eine Überempfindlichkeit und Überreaktion der immunologisch kompetenten Zellen eine Zerstörung der Betazellen zur Folge haben. Die Möglichkeit zur Überreaktion und deshalb die Suszeptibilität für Typ-1-Diabetes wäre abhängig vom genetisch determinierten HLA-Typ und eventuell vom Vorhandensein der Asparaginsäure 57 des HLA-Moleküls.

Soweit diese aktuelle Hypothese der Pathogenese, die mit vielen Befunden im Einklang ist. Allerdings sind vor allem die epidemiologischen Erkenntnisse mit diesem hypothetischen Modell noch nicht gut verständlich.

Die Forschung in diesem immunologischen Teil der Diabetologie ist im Moment sehr intensiv. Im Hinblick auf eine in Zukunft eventuell mögliche Prävention des Typ-1-Diabetes ist es absolut notwendig, die Details der Pathogenese genau zu verstehen.

4 Eine Bemerkung zu Tierversuchen

Entscheidende Informationen über die Pathogenese des Typ-1-Diabetes ist Tiermodellen zu verdanken. So gibt es einen Mäusestamm, die NOD-Maus, und einen Rattenstamm, die BB-Ratte, bei denen sehr wichtige genetische und immunologische Untersuchungen durchgeführt werden können, da der

Diabetes dieser beiden Tiermodelle jenem des Menschen in vielen Merkmalen sehr ähnlich ist.

Tiermodelle sind hier nicht ersetzbar, und dies hat sogar uralte Tradition: Minkowski eruierte – wie erwähnt – den Effekt der totalen Pankreatektomie bei einem Hund. Bei einer nach der vorgenommenen Operation durchgeführten Kontrolle beschwerte sich Minkowski zunächst bei einem Tierwärter, dass dieser die Tierbehausungen reinlicher halten solle, worauf der Wärter den Wissenschaftler darauf aufmerksam machte, dass der betreffende Hund seit der Operation sehr viel Wasser lasse und sehr viel trinke. Auf diese Art entdeckte Minkowski den Zusammenhang zwischen dem Fehlen des Pankreas und dem Diabetes mellitus.

Banting und Best konnten bei einem pankreatektomierten Hund in einem entscheidenden Experiment im April 1922 zeigen, dass das Extrakt aus den Inseln der Bauchspeicheldrüse den Diabetes mellitus zum Verschwinden brachte: Ihre berühmte Hündin Marjorie überlebte die Pankreatektomie dank der Behandlung mit den ersten, noch unreinen Insulin-Präparaten. Die absolut essentiellen Experimente eröffneten nachfolgend den Ärzten die Möglichkeit, die bis dahin tödlich verlaufende Krankheit Diabetes mellitus beim Kind tatsächlich zu behandeln.

Tierversuche sind auch in Zukunft nicht aus der Diabetes-Forschung wegzudenken, denn in den nächsten Jahren wird es um die Möglichkeit der Verhinderung des Ausbruchs des Diabetes mellitus gehen. Wenn der Diabetes-Forschung dies gelingen wird, können in Zukunft viele Kinder und Jugendliche vor dieser belastenden und schwerwiegenden Krankheit geschützt werden.

5 Prävention des Typ-1-Diabetes?

Zum jetzigen Zeitpunkt ist eine echte Prävention trotz verschiedener – auch klinischer – Vorstöße noch nicht möglich. Die Erkenntnis, dass die Zerstörung der insulinproduzierenden Zellen im Pankreas durch autoimmune Vorgänge zustande kommt, führte hingegen zu therapeutischen Versuchen, und zwar mit immunsuppressiven Medikamenten.

An verschiedenen Punkten wäre es dabei nach experimentellen Erkenntnissen möglich, den Zerstörungskreislauf (Bild 4) zu unterbrechen. Diverse immunsuppressive Medikamente, insbesondere auch Cyclosporin A, wurden angewendet, sie haben sich jedoch wegen Wirkungslosigkeit oder schwerwiegender Nebenwirkungen als nicht brauchbar erwiesen (J.S. Skyler, 1987, E.J. Schönle, 1989). Ein gewisser Optimismus ist aber erlaubt, denn bei der NOD-Maus ist es bereits gelungen, mit entsprechenden Eingriffen ins Immunsystem den Ausbruch des Diabetes mellitus zu verhindern. Wir gewinnen also wieder neue, entscheidende physiologische und pathogenetische Informationen anhand eines Tiermodelles, obwohl solche ersten Erkenntnisse

noch nicht unmittelbar auf den Menschen übertragbar sind. Vorläufig können wir beim Menschen den autoimmunen Prozess noch nicht unterbrechen, das heisst, die Betazellen gehen zugrunde und der Diabetes mellitus wird auftreten.

6 Psychologische Aspekte

Nach Ausbruch des manifesten Diabetes mellitus muss die Behandlung mit Insulin begonnen werden. Dies bedeutet 2–4 mal pro Tag eine Insulinspritze, mehrere Urin- und Blutzuckerkontrollen, ein starrer Tagesplan mit fixierten Esszeiten und eine genau berechnete und abgewogene Ernährung (E.J. Schönle, 1990), dies tagtäglich. Vorläufig ist keine unmittelbare Alternative in Sicht.

Ein enormer Aufwand also, der betrieben werden muss. Der Grund dafür liegt im Tückischen der Therapie mit Insulin, im Balanceakt zwischen zuviel und zuwenig. Der Blutzucker muss durch Insulin in möglichst normalen Grenzen gehalten werden. Zuviel Insulin führt zur Unterzuckerung, zur Hypoglykämie; eine schwere Hypoglykämie ist eine unmittelbar bedrohliche Situation, und häufige Hypoglykämien können die psychomotorische und kognitive Entwicklung beeinträchtigen.

Zuwenig Insulin andererseits bewirkt zu hohe Blutzuckerwerte, eine Hyperglykämie. Eine chronische Hyperglykämie verändert Strukturproteine im Körper, vor allem in den Blutgefässen, was später die gefürchteten Spätkomplikationen der Diabetiker wie Niereninsuffizienz, Retinopathie oder Neuropathie hervorruft.

Die Insulintherapie ist somit ein jahrzehntelanger Seiltanz, bei dem es gilt, Abstürze tunlichst zu vermeiden. Diabetische Kinder und deren Eltern sind sich dessen bewusst.

Wie erträgt das eine Familie, wie erträgt ein beispielsweise 6jähriges Mädchen eine solche invasive Therapie? Wie sind die psychologischen Auswirkungen auf dieses zwar diabetische, aber psychisch doch im Grunde genommen völlig normale Kind? Es muss im Spital erfahren, dass die Störung das ganze Leben lang bleiben wird. Es lernt, seinen Urin zu testen und sich selber in den Finger zu stechen, um den Blutzucker zu bestimmen. Hinzu kommt die spezielle Ernährung, bei der bestimmte Speisen – und dabei handelt es sich gerade um die beliebtesten, nämlich die Süßigkeiten – auf keinen Fall mehr gegessen werden dürfen. Dies sind enorme Eingriffe ins tägliche Leben sowohl des betroffenen Kindes als natürlich auch der ganzen Familie.

Für den Arzt ist es am Anfang der Krankheit relativ einfach, seine therapeutischen Forderungen zu begründen und durchzusetzen, denn es besteht ein Leidensdruck. Die Kinder spüren, dass sie schwer krank sind. Die Auswirkungen des Insulin-Mangels zu Beginn der Krankheit, dieser katabole Zustand, ist wahrscheinlich subjektiv schlimmer zu ertragen, als er objektiv beurteilbar ist. Diese Kinder scheinen die Schwere ihres Zustandes und das Abgleiten des körperlichen Wohlbefindens ins Leere zu ahnen.

Zu diesem Zeitpunkt sind also Kinder und Eltern genügend motiviert, um zu lernen, wie der Krankheit zu begegnen ist und wie das therapeutische Ziel der Normoglykämie, d.h. eines eigentlichen Normalzustandes durch Insulin-Ersatz, erreicht und eingehalten werden kann. In vielen Fällen ist dies dank grossem Aufwand und der strikten Anwendung der vielen gelernten Regeln möglich. Später beginnen dann aber die betreuerischen Probleme, die vor allem auf psychologische Auswirkungen der andauernden eingreifenden Therapie zurückzuführen sind.

Sich selbst eine Spritze zufügen ist eine Handlung gegen einen instinktiven Selbstschutz-Mechanismus. Eine solche Hürde zu überspringen, bereitet gerade Kindern immer wieder grosse Schwierigkeiten. Aber als Kontrast dazu ist es dann eindrücklich zu sehen, wie die Kinder strahlen und stolz sind, wenn sie das erste Mal dieses Hindernis überwunden haben und sich selbst das Insulin spritzen konnten. Ein erstaunliches, weil doch eigentlich widersinniges Phänomen.

Für grössere Kinder und Jugendliche wird das Spritzen und Testen zur alltäglichen Handlung. Schmerzen wegen des Stichs werden von Adoleszenten bei gezieltem Fragen als vernachlässigbar bewertet. Das Problem ist jetzt die Motivation, dieses strenge tägliche Therapie-Programm aufrechtzuerhalten, da man sich doch eigentlich wohl fühlt. Der gut eingestellte Diabetiker spürt körperlich nichts von seinem Leiden. Soweit ist dies erfreulich, denn es entspricht dem Therapieziel. In dieser Situation wird es für ein Kind und speziell für einen Jugendlichen jedoch oft enorm schwierig, den Normalzustand aufrechtzuerhalten. Es geht ihm ja gut, wozu denn der Aufwand!

Und wenn es den Patienten auch dann nicht beeinträchtigt, wenn er nicht gut behandelt ist, weil er sich beispielsweise immer etwas zuwenig Insulin spritzt oder weil er isst, was er nicht sollte, dann beginnen die Probleme.

Die Sorgenkinder der Diabetologie sind die Adoleszenten. Vor allem in der Pubertät sind Regeln doch da, um nicht eingehalten zu werden. Dazu kommen die Erklärungen und Forderungen des Arztes, der von den Spätschäden redet, die aber erst in 10 bis 20 Jahren eine Rolle spielen werden. Diese Perspektive ist für einen Jugendlichen zu weit entfernt. Was soll er sich da jetzt schon darum kümmern! Da dem Adoleszenten bewusst ist, dass die Qualität der Behandlung zu einem grossen Teil von ihm selbst, von seiner Sorgfalt, abhängt, handelt er bei Nichtbeachtung der Regeln chronisch wider sein eigenes besseres Wissen. Solche täglichen Situationen während eines ganzen Lebensabschnittes, während der Pubertät, setzen aber den Diabetiker unter einen andauernden psychischen Druck, der durch die gesellschaftliche Reaktionsweise noch verschärft wird. Ein Jugendlicher will sich nicht von seinen Alterskollegen unterscheiden (Bild 5).

Dabei sind adoleszente Diabetiker doppelt gefährdet: Als wären die normalen Pubertätsprobleme nicht genügend belastend, ist bekannt, dass sich Spätschäden gerade während der Pubertät bei schlechter Diabetes-Einstellung rasch entwickeln können, rascher als vorher.

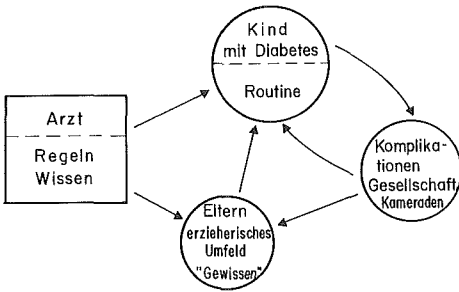


Bild 5 Das diabetische Kind und sein Umfeld

Fig. 5 The diabetic child and his environment

So ist es nicht erstaunlich, dass Studien vor allem aus den USA zeigen, dass beinahe die Hälfte der adoleszenten Diabetiker während der Pubertät Episoden von gravierenden psychischen Störungen, vor allem Depressionen, durchmachen. Als Folge davon nimmt die Qualität der Diabetes-Behandlung weiter ab, die der Adoleszente ja naturgemäss zu einem grossen Teil in eigener Regie führt. Der Teufelskreis schliesst sich.

Von unserer Warte aus stellen wir uns immer wieder etwas hilflos und verständnislos die Frage, wieso ein Patient mit einer lebensgefährdenden Krankheit oft solchen Widerstand gegen die medizinischen Massnahmen und Vorschriften zeigt? Wieso hat gerade der adoleszente Patient oft eine so schlechte Compliance? Versuchen wir, uns in ihn hineinzusetzen: Das Ziel der Behandlung ist die Normoglykämie, der Arzt instruiert den Patienten entsprechend. Der Adoleszente lässt sich zunächst gut motivieren. Seine Erfahrung zeigt ihm aber bald, dass dieses Ziel nur sehr schwierig zu erreichen ist, oft nur mit eingreifenden Konzessionen an sein tägliches spontanes Leben. Der Adoleszente kommt zum Schluss, dass sich der Aufwand im Moment nicht lohnt, zumal er oft auch die Unsicherheit des Arztes spürt. Gegenüber den Vorschriften der Eltern hat er meist ohnehin eine prinzipiell oppositionelle Haltung.

Die Problematik des diabetischen Adoleszenten widerspiegelt die Schwachstellen der Therapie des Typ-1-Diabetes. An zwei wichtigen Punkten kann heute aber doch angesetzt werden: 1. Man muss versuchen, die Diabetes-Therapie dem adoleszenten Patienten anzupassen und nicht umgekehrt den Patienten in ein Therapieschema einzuengen. Dies ist heute mit der intensivierten Insulintherapie möglich. Der jugendliche Diabetiker erhält dadurch mehr Autonomie. Allerdings wird der Aufwand nicht kleiner. – 2. Wir müssen die Sicherheit vermitteln, dass sich eine gute Therapie tatsächlich lohnt. Diese Sicherheit ist heute garantiert, denn es gibt genügend gute Daten, die eine positive Korrelation zwischen guter Behandlung und vermindertem Risiko für Spätkomplikationen demonstrieren.

Sehr deutlich dargestellt wurde dies kürzlich (C.S. Shah, 1989). Aus ihren ausgedehnten Studien schliesst diese Gruppe, dass das Risiko, eine Retinopathie – also die gefürchtete Netzhautschädigung, die zur Blindheit führen kann – zu entwickeln, von der Diabetesdauer und der Höhe der durchschnitt-

lichen HbA1-Konzentration im Blut abhängt. Das glykosylierte Hämoglobin A1 ist eine Art Blutglucose-Gedächtnis und gilt als sensibler Indikator für Proteinveränderungen durch hohe Glucosespiegel, ist also ein Vorbote der diabetischen Spätschäden. Wenn das HbA1 gemäss dieser Studie durchschnittlich 1,5mal höher als normal ist, steigt das Risiko für die Retinopathie mit der Diabetesdauer fast exponentiell an. Andererseits ist dieses Risiko sehr gering, wenn das HbA1 normal oder nur leicht erhöht ist. Entsprechende Resultate finden diese Autoren auch für die Nephropathie. Das bedeutet, gut oder gar optimal behandelte Diabetiker leben besser und länger.

Dass unter einem den jugendlichen Diabetikern adäquaten Therapie-Schema, mit intensiver Schulung und Aufzeigen von Variationsmöglichkeiten tatsächlich auch Adoleszente besser behandelt werden können, weil sie dank mehr Eigenverantwortung eine bessere Compliance zeigen und sich damit die Ergebnisse verbessern, zeigen unsere eigenen Erfahrungen mit bisher 36 Jugendlichen unter Anwendung einer halbautomatischen Insulin-Spritze, dem sogenannten Insulin-Pen (E. J. Schönle, 1990): Der Verlauf des glykosylierten Hämoglobins A1 zeigt eine deutliche Verbesserung. So betrug das durchschnittliche HbA1 (normal $< 8\%$) bei jenen Adoleszenten, die nicht in Remission waren, vor der Umstellung $11,0 \pm 0,7\%$ ($n = 21$, SEM), nach 12 Monaten Basis-Bolus-Insulin-Regime mit dem Insulin-Pen $8,4 \pm 0,4\%$ ($n = 21$), nach 24 Monaten $8,8 \pm 0,6\%$ ($n = 14$), nach 36 Monaten $8,1 \pm 1,5\%$ ($n = 3$).

Es ist somit möglich, mit einem dem Lebensstil eines Jugendlichen angepassten Therapieregimes die Stoffwechsellage drastisch zu verbessern und über Jahre im oder nahe dem Normalbereich zu halten. Das Risiko für diabetische Spätschäden ist für diese Adoleszenten statistisch niedrig. Diabetische Kinder und Jugendliche müssen positiv erfahren, dass sich der Aufwand lohnt. Nicht zuletzt spielt bei dieser Altersgruppe der Arzt als kollegialer Berater, aber doch mit gewisser Autorität und mit fachlicher Kompetenz eine nicht unbedeutende, wenn oft auch unbequeme Rolle. Schulung, Training und anhaltende Motivationsschübe von aussen sind während der heiklen Pubertätsjahre wichtig.

Auf einfache Art und Weise geht es allerdings heute noch nicht. Die Therapie eines Typ-1-Diabetes ist eine aufwendige Angelegenheit, für das betroffene Kind bedeutet sie einen ärgerlichen Eingriff in das spontane tägliche Leben. Pessimismus ist aber dennoch fehl am Platz. Die Zukunftsperspektiven sind auf diversen Ebenen günstig.

7 Ausblick

In jüngster Zeit erworbene molekulargenetische Kenntnisse werden wahrscheinlich bereits in nächster Zukunft die Diabetes-Therapie beeinflussen. Mit einer Modifizierung des DNA-Codes können strukturell veränderte Insuline biosynthetisch produziert werden, deren Wirkungszeit im Organismus

besser berechenbar wird. Dies wird schon bald helfen, manches therapeutische Problem zu lösen. Eine Vereinfachung der Blutzuckerbestimmung zeichnet sich ebenfalls ab und die Herstellung einer künstlichen insulinproduzierenden Zelle – die eine Heilung bedeuten könnte – ist nicht mehr nur reine Phantasie. Im Tiermodell kann der Ausbruch der autoimmunen Störung bereits unterdrückt werden, und erste interessante Vorstösse sind auch beim Menschen unterwegs. Als erster kleiner Schritt in diese Richtung dürfte es sehr bald möglich sein, mit einem einfachen Test das Vorhandensein der Asparaginsäure an Position 57 der entsprechenden HLA-DQ-Proteine zu prüfen (M. Trucco, 1989), womit das wichtige frühe Erkennen von Personen mit erhöhtem Risiko für diese Krankheit sehr erleichtert würde. Ob schliesslich der Typ-1-Diabetes beim Kind ganz verhindert werden kann, wird uns die Forschung der nächsten Dekade zeigen. Molekulargenetische und immunologische Erkenntnisse können wahrscheinlich in Zukunft helfen, die heutigen, therapiebedingten psychologischen Probleme bei einem Kind mit Typ-1-Diabetes zu umgehen.

8 Literatur

- Baekkeskov S., Landin M., Kristensen J.K., Srikanta S., Bruining G.J., Mandrup-Poulsen T., de Beaufort C., Soeldner J.S., Eisenbarth G., Lindgren F., Sundquist G., Lernmark A. (1987): Antibodies to a Mr 64 000 human islet cell antigen precede the clinical onset of insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 79, 926–934.
- Barnett A.H., Eff C., Leslie R.D.G., Pyke D.A. (1981): Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* 20, 87–93.
- Bliss M. (1982): The discovery of insulin. The University Chicago Press.
- Eisenbarth G.S., Connelly J., Soeldner J.S. (1987): The natural history of Type 1 Diabetes. *Diabetes/Metabolism Reviews* 3, 873–891.
- Nerup J., Mandrup-Poulsen T., Mølvig J., Helqvist S., Wogensén L., Egeberg J. (1988): Mechanism of pancreatic beta-cell destruction in Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 11 (suppl. 1), 16–23.
- Platz P., Jakobsen B.K., Morling N., Ryder L.P., Svejjgard A., Thomsen M., Christy M., Kromann H., Benn J., Nerup J., Green A., Hauge M. (1981): HLA-D and -DR Antigens in genetic analysis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 21, 108–115.
- Schönle E.J., Sizonenko P.C., Spinass G.A. (1989): Immunosuppression beim insulinabhängigen Diabetes mellitus. *Schweiz. Ärztezeitung* 70, 451–452.
- Schönle E.J. (1990): Moderne Aspekte der Therapie des insulinabhängigen Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen. *Schweiz. Med. Wochenschrift*, 120, 54–60.
- Shah C.S., Malone J.I., Simpson N.E. (1989): A randomized trial of intensive insulin therapy in newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 320, 550–554.
- Skyler J.S. (1987): Immune intervention studies in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Reviews* 3, 1017–1035.
- Todd J.A., Bell J.I., McDevitt H.O. (1987): HLA-DQB gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 329, 599–604.
- Trucco M., Fritsch R., Trucco G., Turco E. (1989): A simple test to quickly ascertain the presence of Asp in position 57 of HLA-DQ beta chain alleles in the siblings of IDDM patients. *Diabetes* 38: suppl. 2, 75.