

Das artifizielle Pankreas ante portas

Philipp A. Gerber, Giatgen A. Spinas

UniversitätsSpital Zürich, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und klinische Ernährung

Für die Beschreibung physiologischer Regelkreise in der Endokrinologie werden traditionell einfache Modelle herangezogen, wie sie etwa Ingenieure verwenden, um einfache Maschinen zu konstruieren, die eine bestimmte «Grösse» konstant halten sollen. Im Falle des Blutzuckers agieren die Langerhans-Inseln im Pankreas als Regler, der mittels Ausschüttung von Insulin und Glukagon allfälligen Abweichungen vom Soll-Blutzucker kontinuierlich entgegenwirkt. Die Vision, den Typ-1-Diabetes mellitus mittels eines automatisiert funktionierenden Regelkreislaufs ersetzen zu können, wurde vor 40 Jahren mit der Entwicklung des «Biostator» konkretisiert [1]. Über die letzten Jahrzehnte hat es sich allerdings gezeigt, dass solche automatischen Systeme auf dem Papier zwar einfach zu konstruieren sind, die technische Umsetzung im klinischen Alltag jedoch mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden ist.

Bisher müssen die entscheidenden Reaktionen im Regelkreis noch durch den Patienten selbst ausgelöst werden. So etwa die Messung der «Regelgrösse» Blutzucker sowie das korrekte Applizieren von Insulin oder die Einnahme von Kohlenhydraten, falls der Blutzucker nicht mehr dem Sollwert entspricht. Aber auch wenn eine Abweichung antizipiert wird, etwa vor einer anstehenden Mahlzeit oder einer geplanten körperlichen Aktivität, soll der Patient entsprechend handeln. An diesem Umstand hat auch die bereits breit angewendete Insulinpumpe nichts Wesentliches geändert: Sie führt zwar die Insulinabgabe durch, deren Steuerung wird aber weiterhin dem Patienten überlassen. Wiederholtes Messen sowie Eingabe der Insulin-Boli oder Anpassung der Basalrate sind notwendig. Auch die vor allem in Kombination mit der Pumpe immer häufiger verwendeten Glukosesensoren entlasten den Patienten nur teilweise in dieser Arbeit. Zwar geben die Sensoren durch die Anzeige von in kurzen Abständen immer wieder gemessenen Blutzuckerwerten ein gutes Bild über deren Verlauf, überlassen die notwendigen Reaktionen aber weiterhin dem Patienten.

Das bionische Pankreas

Ganz anders sieht der Alltag derjenigen Patienten aus, die an der diesjährig publizierten Studie zum



Philipp A. Gerber

«bionischen Pankreas» teilgenommen haben [2]. Ausser der Angabe, ob ihre Mahlzeit grösser oder kleiner als üblich sei, und täglich zweimaligen Blutzuckermessungen zur automatischen Kalibration waren sie von ihren Diabeteskontrollen befreit. Sie konnten frei Mahlzeiten zu sich nehmen und sich sportlich betätigen. Die ganze Therapie wurde vom bionischen Pankreas übernommen. Nebst dem geringeren Therapieaufwand hatten die Patienten bessere Blutzuckerwerte und weniger Hypoglykämien als Patienten, die ihre Therapie mit einer herkömmlichen Insulinpumpe durchführten.

Was ist denn dieses bionische Pankreas, das die Steuerung der Blutzuckerregulation offenbar so hervorragend leisten kann? Es besteht aus drei Komponenten, die zusammen mit dem abdominalen Subkutangewebe, wo der Blutzucker gemessen und Hormone appliziert werden, den Regelkreis bilden:

- Zwei Pumpen: Die eine appliziert Insulin in einer kontinuierlichen Basalrate, als Bolus zu den Mahlzeiten sowie zur Korrektur bei erhöhtem Blutzucker. Die andere appliziert Glukagon-Boli, falls der Blutzucker unter eine Grenzmarke fällt (meist 3,6 mM);
- ein kontinuierlich messender Glukosesensor, wie er bereits im Handel erhältlich ist;



Abbildung 1: Das bionische Pankreas.

Ein iPhone kommuniziert mit dem kontinuierlichen Glukosemesssystem sowie den beiden Hormonpumpen (Insulin, Glukagon). Abbildung mit freundlicher Genehmigung des Boston University Bionic Pancreas Team.

- ein iPhone, das die eigentliche «Steuerung» übernimmt, das heisst die Evaluation der gemessenen Blutzuckerwerte und die daraus resultierende Berechnung und Steuerung der Hormonabgabe (Abb. 1).

Was hat diesen Fortschritt ermöglicht? Sicherlich ist die Entwicklung von Insulinpumpen und kontinuierlichen Messsystemen über die letzten Jahre ein entscheidender Schritt gewesen, damit dieses in sich geschlossene System konzipiert werden konnte. Die heute mögliche Computertechnik im Kleinformat hat es zudem erlaubt, auch das eigentliche Steuerungssystem in ein portables Alltagsgerät zu integrieren. Nicht zu unterschätzen ist aber auch der durch die Smartphone-Technologien unterstützte Zeitgeist, der es nur logisch erscheinen lässt, zusätzlich zu Telefon, Agenda, Musikplayer, Uhr etc. auch noch ein Insulin-

abgabesystem in das Arsenal miteinander kommunizierender elektronischer Tools zu integrieren, die heutzutage jeder mit sich trägt.

Der Sicherheitsaspekt hält das bionische Pankreas noch im Studenumfeld fest

Warum ist trotz der praktisch abgeschlossenen technologischen Entwicklung das «iPancreas» noch nicht auf dem Markt? Eines der Haupthindernisse für den nun bevorstehenden Schritt aus dem Studenumfeld in den klinischen Alltag ist der Sicherheitsaspekt. Hypo-, Hyperglykämie und Ketoazidose sind gefährliche und potentiell lebensbedrohliche Zustände, die bei einer Fehlleistung des Gerätes auftreten können. In der beschriebenen Studie ist der Bewegungsraum der Patienten, ständig von Studienpersonal begleitet, auf eine 8 km² grosse Fläche in Boston beschränkt worden. Die Nächte haben die Patienten in einem Hotel verbracht; regelmässige Blutzuckermessungen haben zusätzlich zum angelegten Sensor stattgefunden. Soll das bionische Pankreas auch ausserhalb solcher Sicherheitsmassnahmen angewendet werden können, müssen mögliche Fehlleistungen des Systems auf ein absolutes Minimum reduziert werden und genügend Warnsysteme eingebaut sein, die den Patienten rechtzeitig auf mögliche Probleme hinweisen. Überlässt man die entscheidende Schlüsselposition des Regelkreises – nämlich die Interpretation der Blutzuckerwerte und die sich daraus ergebende Applikation von Insulin (oder Glukagon) – einem automatischen System, so vergrössert sich die Distanz des Patienten zur Therapie schlagartig – mit allen Vor- und Nachteilen. Der enorme Vorteil, davon befreit zu sein, sich mindestens alle paar Stunden mit seinem Blutzucker, der verzehrten Kohlenhydratmenge oder notwendigen Korrekturen des Blutzuckers auseinandersetzen zu müssen, kann schnell zum Nachteil werden bei einer Fehlleistung bzw. einem Defekt des Systems, der dann das rasche, routinierte Eingreifen des Patienten erfordert.

Nichtsdestotrotz wird die Automatisierung der Insulintherapie beim Typ-1-Diabetes wohl in einigen Jahren Realität sein. Gewissen Elementen der Automatisierung begegnen wir bereits heute in der Kombination von kontinuierlicher Blutzuckermessung (Continuous Glucose Monitoring System, CGMS) und Insulinpumpentherapie. So gibt es etwa das automatische Pausieren der Insulin-Basalrate bei starkem Blutzuckerabfall, um so Hypoglykämien vermeiden zu können. Diese Kombination aus CGMS und Pumpentherapie konnte auch bereits ihre Überlegenheit gegenüber der konventionellen Therapie unter Beweis stellen (STAR-Trial [3]).

Korrespondenz

Dr. med. Philipp A. Gerber
Klinik für Endokrinologie,
Diabetologie und klinische
Ernährung
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
philipp.gerber[at]usz.ch

«We want to go bionic in 2017» ist die Devise des *Bionic Pancreas Team* in Boston [4], das die diskutierte Studie zum bionischen Pankreas durchgeführt hat. Vielleicht eine etwas gar optimistische Einschätzung, aber viel länger wird die Einführung des artifiziellen Pankreas wohl nicht mehr auf sich warten lassen.

Interessenkonflikte

G. A Spinas hat im Rahmen von Advisory Boards von der Firma Medtronic AG Beraterhonorare erhalten.

Literatur

- 1 Clemens AH, Chang PH, Myers RW. The development of Biostator, a Glucose Controlled Insulin Infusion System (GCIS). *Hormone and metabolic research*. 1977;Suppl 7:23–33. PubMed PMID: 873440.
- 2 Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, Magyar KL, McKeon K, Goergen LG, et al. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2014 Jul 24;371(4):313–25. PubMed PMID: 24931572. Pubmed Central PMCID: 4183762.
- 3 Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2010 Jul 22;363(4):311–20. PubMed PMID: 20587585.
- 4 Bionic-Pancreas-Team. Website "Bionic Pancreas" [2.11.2014]. Available from: <http://sites.bu.edu/bionicpancreas/>.