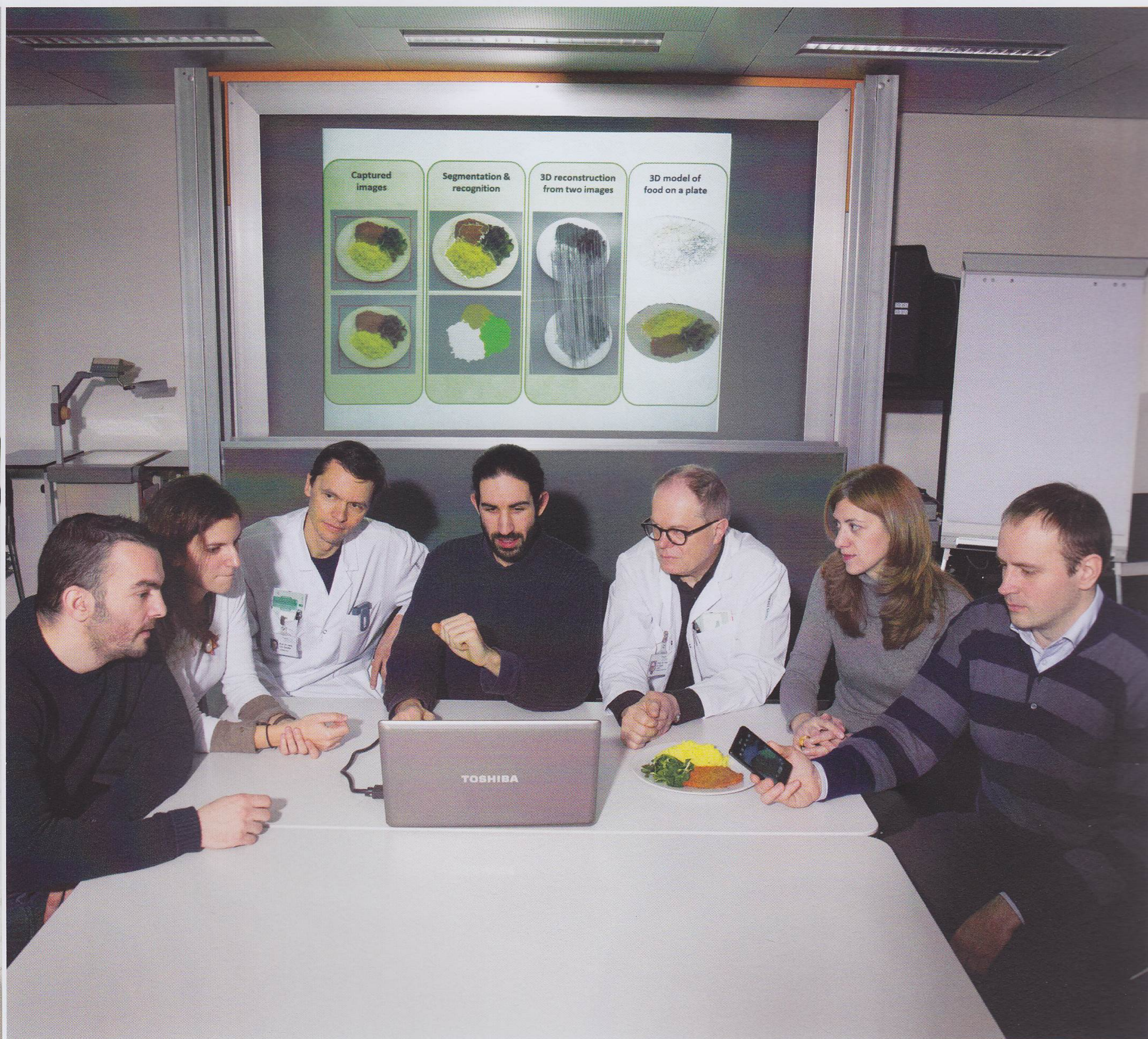


Forschungsbericht 2012



INSELSPITAL

UNIVERSITÄTSSPITAL BERN
HOPITAL UNIVERSITAIRE DE BERNE
BERN UNIVERSITY HOSPITAL



Wie viele Kohlenhydrate sind wohl auf diesem Teller?

Der Traum vom künstlichen Pankreas

In der Schweiz leiden etwa 500 000 Menschen an der Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus). Davon sind rund 40 000 Typ-1-Diabetiker. Bei diesem Leiden handelt es sich um eine Autoimmunkrankheit, die sich typischerweise im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter bemerkbar macht. Den Patienten fehlt ein wichtiges Hormon – das Insulin. Sie sind deshalb lebenslang auf die Zufuhr dieses Hormons angewiesen.

Fredy Burger ist Typ-1-Diabetiker und ein Patient von Prof. Peter Diem, Direktor und Chefarzt der Universitätspoliklinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung im Inselspital Bern. Über Jahre konnte er gut mit seiner Krankheit umgehen. Mit den Jahren und mit dem Auftreten einer zweiten Hormonkrankheit wurde der Diabetes zunehmend labiler mit häufigeren Hypoglykämien (Unterzuckerungen). Schon zweimal musste Fredy Burger mit einer lebensbedrohlichen Hypoglykämie hospitalisiert werden.*

Dem Typ-1-Diabetiker fehlt das Insulin

Diabetes mellitus kommt aus dem Altgriechischen, bedeutet wörtlich «honigsüsser Durchfluss» und ist der Fachbegriff für die Zuckerkrankheit. Den Patienten, die an dieser Krankheit leiden, fehlt ein Hormon – das Insulin. Insulin entsteht in einem speziellen Teil der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) und wird ausgeschüttet, wenn der Blutzucker nach einer Mahlzeit ansteigt. Insulin ist zuständig für die Verteilung des Zuckers (Kohlenhydrate) in die Körperzellen, die daraus Energie herstellen. Fehlt das Insulin, bleibt zu viel Zucker im Blut und der Blutzuckerwert steigt gefährlich an. Das schädigt mit der Zeit die Organe. Bei früher Diagnose und gezielter Behandlung lässt sich das Risiko für Spätfolgen jedoch deutlich reduzieren. Es gibt zum Beispiel Patienten, die seit über 40 Jahren an Diabetes mellitus Typ 1 leiden und immer noch ohne Komplikationen leben.

«Man muss mit diesem System nicht immer wieder den Blutzuckerwert messen, sondern der Patient kann auf der Anzeige jederzeit seinen Blutzuckerwert ablesen.»

Prof. Peter Diem, Direktor und Chefarzt,
Universitätspoliklinik für Endokrinologie,
Diabetologie und Klinische Ernährung

Ein entscheidendes Element der Therapie ist die regelmässige Messung des Blutzuckers. Dafür muss der Patient einen kleinen Blutstropfen auf einen speziellen Streifen auftragen und von einem portablen Kleingerät auswerten lassen. Er weiss dann, ob er zu viel oder zu wenig Zucker im Blut hat, und kann darauf reagieren.

Trotz ausreichender Behandlung entgleist der Blutzuckerspiegel bei Diabetikern manchmal. Vor allem Unterzuckerungen (Hypoglykämie) können ernste Sofortfolgen haben, wie Unfälle im Strassenverkehr oder am Arbeitsplatz. Langjährige Diabetiker bemerken die Symptome der Hypoglykämie wie Heisshunger, Konzentrationsmangel, Schwitzen oder Zittern häufig nicht mehr und reagieren zu spät. Ein automatisiertes System zur Blutzuckermessung kann den Patienten helfen, dieser Gefahr vorzubeugen.

Automatisierte Blutzuckermessung

Die meisten Diabetiker messen regelmässig ihren Blutzucker und passen ihre Insulindosis entsprechend an. Mit dem Gedanken, menschliche Fehler bei der Insulintherapie und generelle Probleme mit der optimalen Insulindosierung zu reduzieren, wurden vor mehr als 30 Jahren die ersten Insulinpumpen entwickelt. Diese Pumpen erleichterten zwar die Insulingabe, die routinemässigen Blutzuckermessungen blieben dem Patienten jedoch nicht erspart. Die Insulinpumpen haben sich bewährt und wurden stetig kleiner und raffinierter. Aktuell werden Insulinpumpen zunehmend in Kombination mit einer automatischen und kontinuierlichen Blutzuckermessung eingesetzt.

Die kontinuierliche Blutzuckermessung hat damit den Alltag der Diabetiker erreicht. Dem Patienten wird ein Nadelsensor in das Fettgewebe der Bauchwand gelegt. Über diesen Sensor misst ein kleines Gerät den Blutzucker im Abstand von fünf Minuten. Das stellt für den Diabetiker eine Herausforderung dar: Früher hat er einige Male pro Tag den Blutzucker selbst gemessen und auf jeden Messwert ent-

* Name von der Redaktion geändert

sprechend reagiert. Wird der Blutzucker nun alle fünf Minuten ermittelt, kann das den Patienten verunsichern. Viele Betroffene neigen beispielsweise zu Überreaktionen. Die Diabetesforschung hat darauf reagiert. Man versucht nun, durch Rechensysteme das Blutzuckermessgerät mit der Insulinpumpe zu verbinden, um die Insulinabgabe perfekt an die Bedürfnisse des Patienten anzupassen. Um so ein System «narrensicher» zu machen, braucht es zuerst viele Daten.

Auf dem Weg zum künstlichen Pankreas

Mittlerweile wurde im Inselspital Bern der Blutzuckerverlauf von 300 Typ-1-Diabetikern charakterisiert. Darauf basierend, errechneten die Forscher einen typischen Ablauf, auch Algorithmus genannt. Dieser Algorithmus lieferte die Basis für komplexe Berechnungen, mit denen sich bei jedem Diabetiker die Insulinabgabe individuell steuern lässt. Da der Blutzucker täglich schwankt, darf der Algorithmus zur Steuerung der Insulinabgabe kein starres System bilden – er muss lernfähig sein. Federführend in diesem Forschungsbereich ist die Diabetes Technology Research Group des ARTORG Center for Biomedical Engineering Research unter der Leitung von Dr. Ing. Stavroula G. Mougiakakou. Durch die stetige Blutzuckermessung lernt der Algorithmus quasi die Blutzuckerschwankungen des Betroffenen kennen. Der Algorithmus trainiert sich dann während einiger Tage selbstständig – man spricht von «Machine Learning Technique», einer Art selbst lernenden, künstlichen Intelligenz.

Bis das System perfekt funktioniert, müssen noch einige Probleme behoben werden. Der Nadelsensor misst den Zucker nicht im Blut, sondern zwischen den Zellen im Fettgewebe. Diese Werte sind nicht so genau wie die Zuckerwerte im Blut. Ein anderes Problem stellen die heutigen Insuline dar: Sie wirken mit einer Verzögerung von 15 bis 40 Minuten. Zwischen Blutzuckermessung und Insulinabgabe braucht das System auch noch einige Zeit für Berechnungen. Unter dem Strich hinkt der gemessene Zuckerwert

dem realen Wert etwa 30 Minuten hinterher. Um ein künstliches Pankreas aufzubauen, muss man den Blutzuckerwert jedoch genauer voraussagen können.

Die Forscher versuchen nun, den Blutzuckerwert eines Patienten im Voraus zu berechnen. Dazu reduzieren sie alle technischen Verzögerungen und arbeiten an Algorithmen, die den Blutzuckerwert individuell voraussagen. Im Prinzip sollte das System jeweils wissen, wie der Blutzuckerwert in einer halben Stunde sein wird. Trotz der erwähnten Probleme funktioniert die kontinuierliche Blutzuckermessung in Verbindung mit einer Insulinpumpe im klinischen Alltag bereits recht gut. Entscheidend für die Therapie des Typ-1-Diabetes ist, dass der Blutzuckerspiegel in einem annähernd normalen Zielbereich bleibt, was durchaus kleine Schwankungen erlaubt.

Die Kombination aus kontinuierlicher Blutzuckermessung und Insulinpumpe verhindert gefährliche Entgleisungen des Blutzuckers. Da alle fünf Minuten ein Wert angezeigt wird, kann der Patient sofort reagieren. Die Grenzwerte für einen Alarm lassen sich am Gerät individuell einstellen. Der Diabetiker hat es nach wie vor in der Hand, ob er die Empfehlungen des Systems ignoriert, wenn er das für notwendig hält.

«Massive Entgleisungen des Blutzuckers können verhindert werden.»

Prof. Peter Diem, Direktor und Chefarzt,
Universitätspoliklinik für Endokrinologie,
Diabetologie und Klinische Ernährung

Fredy Burger wurde mit einem solchen System («Sensor-Augmented Pump») ausgerüstet. Es besteht aus kontinuierlicher Blutzuckermessung in Kombination mit einer Insulinpumpe. Das System alarmiert den Patienten auch, wenn der Blutzucker zu entgleisen droht. Fredy Burgers Blutzuckerwerte haben sich dank des neuen Systems deutlich verbessert.

Forscher arbeiten bereits an einer weiteren Verbesserung des Systems. Sie wollen Pumpen bauen, die zwei Hormone abgeben können: Insulin, um den Blutzucker zu senken, und Glukagon, um den Blutzucker anzuheben. Durch die Gabe der gegenläufig wirkenden Hormone liesse sich der Blutzucker zuverlässiger regulieren.

«Mit der kontinuierlichen Blutzuckermessung in Kombination mit einer Insulinpumpe hat in der Diabetesbehandlung ein neues Zeitalter begonnen.»

Dr. Ing. Stavroula Mougiakakou,
Group Head

Kontinuierliche Blutzuckermessung breit angewendet

An der Universitätspoliklinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung behandelt man nicht nur Diabetiker. Auch Patienten mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten werden betreut. Zu diesen Krankheiten zählen zum Beispiel die Glykogenosen. Glykogenosen sind seltene Enzymstörungen, bei denen die Betroffenen Probleme mit der Speicherung und der Mobilisierung der Zuckerreserven in der Leber haben. Dabei kommt es oft zur Unterzuckerung (Hypoglykämie), weshalb die Patienten regelmässig Kohlenhydrate essen müssen. Um die Unterzuckerung zu vermeiden, kann auch bei diesen Patienten die kontinuierliche Blutzuckermessung mit Alarmsystem eine wichtige Hilfe sein. Sie wird hauptsächlich eingesetzt, um zu überprüfen, wie tief der Blutzuckerwert während der Nacht sinkt.

Essen – Messen – Pumpen

Die Diabetes Technology Research Group des ARTORG Center for Biomedical Engineering Research ist in der Erforschung des Typ-1-Diabetes bereits einen Schritt weiter. Im Rahmen eines EU-

FP7-Projektes, das sich GoCARB nennt, entwickeln die Forscher ein System, welches das Essen auf dem Teller erkennt.

Die Idee ist folgende: Mit seinem Smartphone mit Kamerafunktion fotografiert der Diabetiker das Essen. Ein auf maschinellem Sehen basierendes Programm berechnet Menge sowie Zusammensetzung der Mahlzeit und zeigt das Ergebnis an. Das Programm ermittelt anhand der integrierten Patientendaten, wie viel Insulin für die Kohlenhydrate auf dem Teller notwendig ist. So liesse sich die Insulinmenge im Voraus planen. Die Werte könnten dann vom Smartphone an die Insulinpumpe übermittelt werden. Auf diese Weise nähert man sich der natürlichen Funktion des Pankreas. Dieses Organ reagiert nicht erst, wenn der Zucker im Blut ist, sondern bereits, wenn man Hunger hat oder auch nur Essen riecht.

Das GoCARB-Projekt ist voraussichtlich im Jahr 2015 abgeschlossen. Das System erkennt Kohlenhydrate mittlerweile recht gut. Es gibt allerdings noch einige Hürden zu nehmen: Bevor das Programm für die Erkennung des Essens als App zur Verfügung steht, müssen zuerst komplexe Genehmigungsverfahren durchlaufen werden. Eine Idee, die zurzeit verfolgt wird, ist die Verwendung von zwei SIM-Karten im Smartphone: Eine SIM-Karte ist zum Telefonieren und die andere beherbergt die Daten des Diabetikers.

Ein künstliches Pankreas – das ist ein realer Traum.