

Axel Bargou
Dr. med.

Glukosetoleranztest bei der männlichen Wistar-Ratte: Übertragbarkeit eines latenten Diabetes mellitus durch intraperitoneale Injektion einer Pankreas- bzw. Milzzellsuspension diabetischer Spendertiere auf gesunde Empfängerratten

Geboren am 22.05.1965 in Mannheim
Reifeprüfung am 29.05.1984 in Mannheim
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom Sommersemester 1986 bis Sommersemester 1993
Physikum am 15.3.1988 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Mannheim
Staatsexamen am 27.5.1993 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Peter Wahl

Mit der experimentellen Diabetesinduktion mittels mehrerer subdiabetogener Low-dose Streptozocingaben, steht uns auch im Rattenversuch ein geeignetes und bewährtes Modell zur Untersuchung der immunologischen Prozesse bei der Diabetesentstehung zur Verfügung.

Ziel dieser Arbeit war die Frage der experimentellen Übertragbarkeit eines Diabetes mellitus von mit Low-dose Streptozocin vorbehandelten Ratten auf gesunde Empfängertiere. Hierzu wurden, zum einen mehrfache Pankreaszell-, zum anderen mehrfache Milzzellübertragungen von diabetischen auf gesunde Empfängertiere, vorgenommen. Als Kontrollen dienten Pankreas- bzw. Milzzellsuspensionen von gesunden Tieren sowie von Tieren, welche über eine toxische Schädigung ihrer Inselzellen mittels High-dose Streptozocingabe diabetisch gemacht worden waren. Unter der Vorstellung eines organspezifischen Autoimmunprozesses erwartete man bei den gesunden Empfängerratten eine Immunreaktion gegen die eigenen, gesunden Inselzellen im Sinne einer Kreuzreaktion.

Trotz intensivierter Boosterung, d.h. insgesamt viermaliger Übertragung der Zellsuspensionen und langer Beobachtungszeiten bis zu 192 Tagen, konnte bei keinem Empfängertier ein manifester Diabetes mellitus ausgelöst werden. Lediglich bei der Low-dose Empfängergruppe von Milzzellsuspension kam es im Verlauf bei einzelnen Tieren im Rahmen von zwei Glukosetoleranztests zu passageren pathologischen BZ-Verläufen bei jedoch kompensierten Nüchternblutzuckerwerten. Statistische Auswertungen zeigen jedoch eine, vom 1. zum 3. Glukosetoleranztest zunehmende, signifikante Inhomogenität der Mittelwerte der einzelnen Gruppen untereinander, sowie einen erkennbaren Aufwärtstrend im Niveau der Blutzuckermittelwerte bei beiden Haupt-bzw. einer Kontrollgruppe. Im Gegensatz dazu ist bei den beiden High-dose Gruppen kein derartiger Trend zu beobachten. Bei der Gegenüberstellung der durchgeführten Glukosetoleranztests und den Mittelwerten einer gesunden Kontrollgruppe zeigt sich bei diesen beiden Gruppen sogar ein insgesamt unter der Kontrollgruppe liegendes Niveau.

Parallel zum Versuch der Diabetesübertragung auf gesunde Ratten suchten wir nach einer geeigneten Form der Diabetesfrüherkennung bei eben diesen Empfängertieren. Neben der Nüchternblutzuckerbestimmung und der Untersuchung auf Glukosurie konnte ein praktikabler Glukosetoleranztest zur Anwendung bei der Ratte etabliert werden, der letztendlich mit einer Injektion von 2g Glukose/kg Körpergewicht und Blutzuckerkontrollen nach 0, 30, 60, 90 und 120 Minuten eine reproduzierbare und praktikable Alternative darstellt.

Die vorliegende Arbeit läßt uns folgende Schlüsse ziehen:

- Trotz intensiver Boosterung kann bei gesunden Empfängertieren durch die Übertragung von Pankreas- bzw. Milzzellsuspension diabetischer Ratten, zwar eine histologisch nachweisbare Insulitis, sowie in einzelnen Fällen pathologische Glukosetoleranzen, aber in keinem Falle ein manifester Diabetes mellitus ausgelöst werden.
- Dies gilt sowohl für Empfängertiere, bei denen der Diabetes der Spender durch Vorbehandlung mit mehrfach verabreichtem, niedrig dosiertem Streptozocin (Low-dose STZ, 20 mg/kg KG) herbeigeführt wurde, als auch für solche, deren Spender mit hoch dosiertem, nur einmalig gegebenen STZ (High-dose, 65 mg/kg KG) behandelt wurden.
- Die statistische Auswertung zeigt lediglich eine, im Vergleich zum ersten Glukose-toleranztest zunehmende, signifikante Inhomogenität der BZ-Mittelwerte der einzelnen Gruppen untereinander und einen ansteigenden Trend der Mittelwerte für die beiden Low-dose Hauptgruppen, sowie eine Kontrollgruppe. Bei der Betrachtung aller Gruppen läßt sich dieser Trend statistisch allerdings nicht reproduzieren.
- Auch bei den gesunden Kontrollgruppen waren nach der Übertragung von Pankreas-, und Milzzellen gesunder Spenderratten bei der histologischen Aufarbeitung in 24% bzw. 19% deutliche lymphozytäre Infiltrate im Sinne einer Insulitis nachweisbar. Demgegenüber steht jedoch eine deutlich höhere Infiltrationsrate von 53 bzw. 51 % bei den Streptozocin-Hauptgruppen.
- Zur Diabetesfrüherkennung im Rattenmodell erscheint der intraperitoneale Glukosetoleranztest mit Injektion von 2g Glukose eine durchaus praktikable Alternative zu den wesentlich aufwendigeren und für die Versuchstiere z.T. belastenden i.v.-und oral-Varianten zu sein. Ein zu bedenkender Aspekt ist die Möglichkeit der versehentlichen Darmlumenpunktion, welche zwangsläufig zur osmotischen Diarrhöe und mangelndem Blutzuckeranstieg, aber in keinem der 168 durchgeführten Einzeltests zu ernsthaften Komplikationen führte.