

Diabetes mellitus und Thalidomidembryopathie

Diabetes mellitus = Zuckerkrankheit

Definition:

Fehlerhafte Regulierung des Blutzuckerspiegels durch relativen oder absoluten Mangel an Insulin.

Geschichte:

Diabetes mellitus ist ein altgriechisch / lateinischer Ausdruck und bedeutet „honigsüßer Durchfluss“. Mit diesem Ausdruck werden die klinischen Symptome der Erkrankung ziemlich genau beschrieben. Aretaios von Kappadokien (ca. 80 - 130 n. Chr.) stellte fest, dass bei bestimmten Erkrankten, die über ein Übermass von Harndrang klagten, der Urin süsslich schmeckte (Die Geschmacksprobe war bei den Medizinern des Altertums ein selbstverständliches diagnostisches Mittel bei allen möglichen Leiden).

Hinweise auf Therapieansätze zur „Minderung des starken Harndranges“ finden sich bereits 1.500 v. Chr. auf ägyptischen Papyrusrollen und lassen vermuten, dass diese Erkrankung die Menschheit seit geraumer Zeit begleitet.

Pathophysiologie:

Glucose („Zucker“) stellt einen wichtigen Energielieferanten dar, bestimmte Gewebe (Gehirn) können praktisch nur Zucker zur Energiegewinnung verstoffwechseln.

Insulin, ein Hormon der Bauchspeicheldrüse, öffnet die Zellen für Glucose und sorgt so dafür, dass die Glucose dorthin gelangt, wo sie verstoffwechselt werden kann: in die Zellen.

Infolgedessen verschwindet die Glucose aus dem Blut und der „Blutzucker“ sinkt.

Parallel dazu hemmt Insulin die Glucosesynthese in der Leber (Die Leber kann bis zu 500 g Glucose / Tag herstellen und ins Blut ausschleusen).

Fehlt das Insulin oder werden die Zellen auf Insulin „resistent“, kommt es zu einem Ansteigen des Blutzuckers im Blut und zu einem Absinken des Glucoses in den Zellen.

Als Folge des hohen Blutzuckers im Blut wird dieses in der Niere verstärkt ausgeschieden, um den Urin zu verdünnen muss zusätzlich vermehrt Wasser abgeschieden werden. Daher steigt das Urinvolumen. Der im Urin gelöste Zucker lässt den Urin „süß“ schmecken.

Die Folge der Zuckerverarmung in den Zellen zeigt sich durch eine Abnahme der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit und in Müdigkeit.

Komplikationen:

Die früher gefürchteten, häufig tödlichen verlaufenden Komplikationen wie das diabetische Koma (massive Überzuckerung) oder der Hypoglycämische Schock (schwere Unterzuckerung) treten durch die verfügbaren Therapien nur noch selten auf.

Hauptproblem stellen heute die Blutgefässveränderungen bei der Zuckerkrankheit dar: Durch die anhaltend hohen Glucosewerte im Blut kommt es bei den Eiweissen des Blutplasmas im Rahmen einer nicht-enzymatischen Glykosidierung (Amadori-Umlagerung) zur Anlagerung von Sacharidresten. Die so veränderten Eiweisse werden zum Teil funktionslos und / oder lagern sich in den Geweben ab.

Daneben kommt es durch die hohe Konzentration von Glucose in nichtinsulinabhängigen Geweben zu osmotischen Organschädigungen (beispielsweise in der Augenlinse, diabetischer Star).

Die Spätfolgen des Diabetes umfassen – letztlich wegen den aus der Erkrankung resultierende Blutgefäßschädigungen – das ganze traurige Spektrum von lokalen Durchblutungsstörungen mit Herzinfarkten, Schlaganfällen, Nierenversagen, Absterben von Gliedmassen, Augenschädigungen sowie Nervenschädigungen. Durch die veränderten Eiweißstrukturen kommt es zu einer Schädigung von Teilen des Immunsystems mit der Folge häufiger Infektionen.

Einteilung der Erkrankungsformen:

Die Einteilung der Erkrankungsformen unterlag im Laufe der Jahrzehnte verschiedenen Nomenklaturen. Derzeit wird grob vereinfacht wie folgt unterschieden:

- Diabetes mellitus Typ I:
Insulinmangel durch Zerstörung der Inselzellen des Pankreas aus letztlich unklarer Ursache, die Erkrankung kann sich innerhalb von Tagen manifestieren und tritt vor allem bei Kindern um das 10. Lebensjahr auf. Als Ursache werden immunologische Prozesse, eine genetische Disposition oder Virusinfektionen vermutet. Die Therapie besteht wegen des absoluten Fehlens an Insulin in der externen Insulingabe. Parallel dazu wird die Ernährung umgestellt.

- Diabetes mellitus Typ II:
Hierbei führen eine zunehmende Insulinresistenz der Zellrezeptoren und eine langsame Abnahme der Insulinproduktion in der Bauchspeicheldrüse zu einem Ungleichgewicht der Blutzuckerregulation. Das Erkennen der Erkrankung kann sich über Jahre hinziehen. Als Ursachen werden genetische Dispositionen, fettreiche Ernährung, Übergewicht und mangelnde Bewegung diskutiert.
Die Therapie besteht in der Gabe von Diabetesmedikamenten, die als Tablette geschluckt werden und entweder die Zuckerverwertung hemmen oder die Insulinproduktion in der Bauchspeicheldrüse anregen sowie in Sport, Gewichtsreduktion und ggf. Insulingabe.

- Andere Ursachen: Diabetes nach operativer Entfernung der Bauchspeicheldrüse, Diabetes in der Schwangerschaft, bestimmte genetische Syndrome, Diabetes durch Medikamente (z.B. Cortison)

Diagnostik:

Bestimmung des Blutzuckers im Serum, Bestimmung des HBA1c Wertes (verändertes Hämoglobinmolekül („Langzeitblutzuckerzeichen“) im Serum, Blutzuckerbelastungstest.

Häufigkeit:

Diabetes mellitus gilt als „die Seuche des 21. Jahrhunderts“, die Erkrankungshäufigkeit des Diabetes Typ II ist in hohem Masse an eine überkalorische Ernährung gekoppelt und tritt vornehmlich in den „Wohlstandsländern“ auf.

Nach Schätzungen aus Versorgungsdaten von Kostenträgern des deutschen Gesundheitssystemes lag die Häufigkeit in Deutschland im Jahr 2007 bei 8 %. In absoluten Zahlen waren dies ca. 6,3 Mio Menschen in Deutschland [1], die wegen eines Diabetes mellitus Typ II behandelt wurden. Hinzu kommt noch eine erhebliche Dunkelziffer von Patienten, bei denen die Erkrankung noch nicht diagnostiziert wurde.

¹ Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010,
http://profi.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2010_Gesamt_28_10_2009.pdf, Seite 9

Beurteilung der Frage: gehört Diabetes mellitus zum Thalidomidsyndrom?

Die medizinische Kommission wird immer wieder von Antragstellern mit dieser Frage konfrontiert. Die Anfragen betreffen praktisch ausschliesslich den Diabetes Typ II, und dessen Manifestation im Erwachsenenalter.

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Artikels (9/2013) ergibt die Suche in der Literaturdatenbank *pubmed* keinerlei Treffer zu Studien oder Beobachtungen von Thalidomidembryopathie und Diabetes.

Wie eingangs erwähnt, sind die Ursachen eines Diabetes mellitus Typ II mannigfaltig, es handelt sich um ein in der deutschen Bevölkerung sehr häufiges Krankheitsbild.

Nach derzeitiger Auffassung der medizinischen Kommission muss die Frage nach einem klassischen Zusammenhang (im Sinne einer *conditio quae non*) zwischen Thalidomideinnahme der Mutter in der Schwangerschaft einerseits und dem Auftreten eines Diabetes ihres Kindes als Erwachsener andererseits verneint werden.

Was spricht gegen einen derartigen Zusammenhang?

1.) Die selektive Wachstumshemmung einer Zelllinie:

Der Pankreas ist ein Organ mit einer endokrinen Funktion (Insulinproduktion in den Beta Zellen, das Insulin wird ins Blut abgegeben) und einer exokrinen Funktion (Produktion von verschiedenen Sekreten, die in den Darm abgegeben werden). Bei allen Anträgen war lediglich die endokrine Funktion im Sinne eines Diabetes mellitus gestört. Das bedeutet, Thalidomid müsste selektiv das Wachstum der Beta Zellen derart gestört haben, dass diese jetzt im Alter von 45-50 Jahren ausfallen (denn die Betroffenen hatten als Kinder keinen Diabetes).

Nach derzeitigem Verständnis ist die selektive hypoplastische Ausbildung der Inselzellen schwer vorstellbar und selbst eine hypoplastische Zelllinie kann unter Umständen ihre Funktion lebenslang erfüllen.

2.) Das verspätete Auftreten des Schadens:

Die Thalidomidembryopathie ist ein Syndrom des angeborenen Auftretens verschiedener Organ/Extremitätenfehlbildungen. Auch wenn einige Schäden (Fehlen einer Niere, Fehlbildungen von Scheide und Gebärmutter) erst in späterem Alter entdeckt wurden, so waren diese Organsysteme trotzdem bereits bei Geburt defekt. Im Falle des Diabetes hat das Inselzellsystem jahrzehntelang funktioniert. Ein Fall eines angeborenen Diabetes mellitus bei Thalidomidschädigung ist der med. Kommission nicht bekannt.

Zusammenfassend handelt fasst die med. Kommission derzeit das Auftreten eines Diabetes mellitus bei den Thalidomidgeschädigten als eigenständige, nicht durch Thalidomid verursachte Erkrankung auf.

Warum haben viele Betroffene den Eindruck eines häufigen Auftretens der Erkrankung?

Es gibt leider keine Studien zur Prävalenz (Häufigkeit einer bestehenden Erkrankung) von Diabetes bei den Thalidomidgeschädigten, insofern lässt sich auch nicht sagen, ob es bei den Thalidomidgeschädigten häufiger zum Diabetes kommt als bei der „Normal“bevölkerung.

Setzt man jedoch die oben genannte Häufigkeit eines Diabetes mellitus Typ II von ca. 8% bei den Geschädigten wie in der „Normal“bevölkerung voraus, so ist bei ca. 2.700 Thalidomidgeschädigten in Deutschland statistisch zu erwarten, dass 216 von Ihnen einen Diabetes mellitus Typ II entwickeln oder haben. Die obigen Daten des Diabetesreports differenzieren nicht nach Alter und so ist diese Zahl unscharf. Aus einer Publikation des Robert Koch Institutes² geht hervor, dass die Häufigkeit des Vorliegens eines Diabetes mellitus (Typ I und Typ II) in der Gruppe der 40-49 jährigen noch unter 5% liegt, die der 50-59 jährigen bereits bei über 9%.

Insofern ist damit zu rechnen, dass Thalidomidgeschädigte mit zunehmendem Alter und zunehmend Diabetes entwickeln. Mit einem ähnlich sprunghaften Anstieg wie in der „Normalbevölkerung“ im 5. Lebensjahrzehnt ist zu rechnen.

Aus oben Gesagten geht hervor, dass derzeit kein direkter Zusammenhang zwischen einer Thalidomidembryopathie einerseits und dem Entstehen eines Diabetes andererseits in dem Sinne: „Thalidomid macht Diabetes“ anzunehmen ist.

Ein indirekter Zusammenhang in dem Sinne „Thalidomid macht körperbehindert und Körperbehinderung macht Diabetes“ ist jedoch denkbar. Der Zusammenhang einer gestörten Glucosetoleranz / eines Diabetes mellitus durch mangelnde körperliche Betätigung und Übergewicht ist bestens belegt. Die phantastischen Leistungen einzelner thalidomidgeschädigter Sportler dürfen nicht darüber hinwegtäuschen, dass extremitätengeschädigten Menschen die Ausübung eines Sportes drastisch erschwert ist. Viele Contergangeschädigte sind stark übergewichtig.

Insofern ist die Kausalitätskette

Thalidomidschaden -> eingeschränkte Möglichkeit zur körperlichen Betätigung im Sinne der Ausübung eines Sportes -> Übergewicht -> metabolisches Syndrom -> Diabetes

vermutlich – die Gesamtheit der Geschädigten betrachtend – durchaus plausibel.

Inwiefern man hier den Bogen zu einer behinderungsbedingten entschädigungsrelevanten Thematik spannen darf / muß, ist derzeit noch unklar, da es sich um einen indirekten Schaden handeln würde.

Vermutlich ist bei der Schadensbemessung in frühen Jahren die Gesundheitskomplikation durch mangelhafte Bewegung und fehlenden Sport nicht berücksichtigt worden, da zum einen diese Zusammenhänge damals nicht so bekannt waren wie heute, zum anderen niemand damit rechnete, dass die Geschädigten überhaupt ein Alter erreichen würden, in dem dieser Punkt klinische Relevanz erlangen würde.

² Publikation des Robert Koch Institutes 03/2011: Diabetes mellitus in Deutschland. Aus: Zahlen und Trends aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Seite 2:
http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2011_3_diabetes.pdf?__blob=publicationFile