

# 1. Einleitung

Der Diabetes mellitus vom Typ I ist eine der häufigsten endokrinen Störungen in der heutigen Zeit. Er ist gekennzeichnet durch die allmähliche Erschöpfung der körpereigenen Insulinsekretion und kann sich bis zum absoluten Insulinmangel hinziehen. Die Therapie der Wahl ist die tägliche Injektion von Insulin. Weltweit wurde bisher an einer anderen Therapieform geforscht: Der Transplantation immunisolierter Langerhans'scher Inseln.

Die Gewinnung bzw. Isolation der Inseln wurde in den letzten Jahrzehnten durch mehrere Forschungsgruppen entwickelt und stetig verbessert [18-27]. Gleichzeitig entwickelten Lim und Sun [28] eine Methode zur Immunseparation von Inselzellen durch Mikroverkapselung, die in den folgenden Jahren weiter modifiziert wurde [29-35]. Das große Problem der Transplantatabstoßung und der lebenslangen Gabe von Immunsuppressiva war somit nahezu gelöst [29, 36-40]. Jedoch trat ein neues Problem auf, daß bis heute nicht befriedigend gelöst werden konnte. Die ausreichende Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen. Der Sauerstoff nimmt hierbei eine zentrale Stellung ein [41]. Durch die Verkapselung der Inseln kommt es zu einer mangelhaften Sauerstoffversorgung und damit zu Einbußen in den physiologischen Leistungen (z. B. Insulinsekretion) der Transplantate [42-46]. Eine kurzzeitige Hypoxie (24 h) beeinflußt die Inseln in ihrer Funktion zwar nicht, aber eine längerandauernde hypoxische Zeitspanne resultiert in einer Abnahme der Insulinsekretion [47]. Anhand von intrakapsulären  $pO_2$ -Messungen konnte gezeigt werden, daß der Sauerstoffpartialdruck im Inneren von Fischrieseninseln (Brockmannsche Körper) sigmoidal zum Zentrum der Kapsel abnimmt und nach ca. 300-400  $\mu m$  auf 0 mmHg abgesunken ist [41, 44, 48]. So zeigten adulte Ratteninseln z. B. einen deutlichen Abfall der Insulinsekretion wenn der  $pO_2$  auf

unter 12 mmHg absinkt [42, 43]. Zusätzlich erschwert wird die Sauerstoffversorgung der Inseln durch die Transplantation der Kapseln. Sie provozieren im Empfängerorganismus eine Fremdkörperreaktion und daraufhin kommt es durch die Immunantwort zu einer perikapsulären Fibrosebildung, welche zu einer verringerten Überlebenszeit führt [17, 35, 41, 49-53]. Eine schwerwiegende Folge daraus ist die nach mehrwöchiger Langzeitbeobachtung aufgetretenen Zentralnekrosen im Inneren der Inseln [35, 41, 53].

In den letzten Jahren gab es einige Ansätze die Sauerstoffversorgung und damit die Funktion und Vitalität der immunisolierten Inseln zu verbessern. So wurde z. B. die Größe der Kapseln verkleinert. Inseln in 250-350 µm großen Kapseln blieben bis zu 385 Tagen funktionstüchtig und wiesen eine bessere Insulinfreisetzungskinetik und Sauerstoffdiffusion auf [34, 36-38, 54, 55]. Dagegen zeigten enkapsulierte Inseln in 650-800 µm großen Kapseln Überlebensraten von durchschnittlich 80 Tagen und keine signifikante Erhöhung der Insulinkonzentration im basalen und stimulierten Medium [54, 56].

Eine andere Möglichkeit die Vitalität der enkapsulierten Inseln zu verbessern und zu verlängern ist die Erhöhung der Sauerstofftransportkapazität durch das Einbringen dafür geeigneter Substanzen in die Kapselmatrix. Velten et al. [1] gaben Hämoglobin in die Alginatmatrix von in Hohlfasern enkapsulierter neonataler Ratteninseln und konnten die Insulinsekretion und Vitalität signifikant erhöhen. Vreden [2] mengte hämolysiertes Vollblut in die Alginatmatrix enkapsulierter Fischrieseninseln und konnte ebenfalls eine Verbesserung der Vitalität und der Stimulierbarkeit der Insulinsekretion erzielen. Beide Studien kamen jedoch zu dem Schluß, daß eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung durch das Hämoglobin und das Vollbluthämolysat ausgeschlossen werden muß. Wahrscheinlich sind andere Effekte, wie die hohe Pufferkapazität des Hämoglobins oder unspezifische Proteineffekte für die verbesserte Funktion und Vitalität verantwortlich.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob eine Modifikation der Alginatmatrix mit weiteren, hauptsächlich eisenhaltigen Substanzen zu ähnlichen Ergebnissen kommt. Eisen ist für viele metabolische Prozesse (Sauerstofftransport, Elektronentransport, DNA Synthese, etc.) essentiell, kann aber auch zu Schädigungen führen, da es, selbst unter physiologischen Bedingungen, ein toxisches Potential gegenüber lebenden Zellen hat [57]. Anhand der Insulinsekretion, der Stimulierbarkeit und der Vitalität sollte versucht werden zu klären, ob die verwendeten Substanzen einen positiven oder einen negativen Effekt auf die Funktion und Vitalität enkapsulierter Inseln ausüben. Als Inselmodell dienten neonatale Ratteninseln. Sie erwiesen sich gegenüber Inseln adulter Ratten und vor allem gegenüber Schweineinseln als wesentlich Hypoxietoleranter [58].