

Das Diabetes-Forschungsinstitut und seine Aufgaben

HANS REINAUER

Vortrag anlässlich der Eröffnung am 7. Dezember 1973

Im Namen der Mitarbeiter des „Diabetes-Forschungsinstituts“ danke ich für die hier geäußerten und überbrachten guten Wünsche zur feierlichen Eröffnung unseres Hauses. Unser besonderer Dank gilt natürlich allen denen, die zur Erstellung dieses Baues beigetragen haben:

dem *Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen*, vertreten durch Herrn Staatssekretär Dr. SCHNOOR, und seiner Abteilung IV, dem *Landesamt für Forschung*, vertreten durch Herrn Ministerialdirigenten LANGE, weiterhin der *Stiftung Volkswagenwerk*, vertreten durch ihren Generalsekretär, Herrn Dr. GAMBKE, dem *Staatshochbauamt an der Universität Düsseldorf*, der *Gesellschaft und ihrem Vorstand*, dem *Kuratorium* und nicht zuletzt dem Initiator, langjährigen Leiter und aktiven Förderer des Instituts, Herrn Professor OBERDISSE!

Der Name „*Diabetes-Forschungsinstitut*“ setzt unserer Forschung in diesem neu errichteten Hause eine Priorität, die ich begründen möchte. Dazu muß ich das Forschungsgebiet näher definieren und daher kurz auf die Verbreitung, auf die Pathogenese und auf die Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus eingehen. Der Diabetes mellitus ist eine Hormonmangelkrankheit, bedingt durch einen relativen oder absoluten Mangel an Insulin, dessen Aminosäuresequenz in der *Abb. 1* dargestellt ist. Wodurch kommt ein Insulinmangel im Organismus zustande?

Die Ursache des Insulinmangels liegt in der mangelhaften Funktion der Langerhansschen

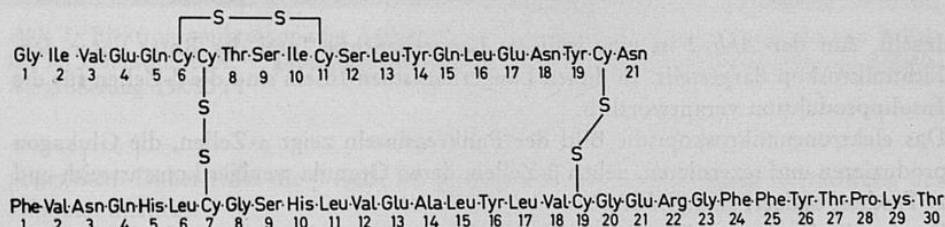


Abb. 1: Primärstruktur des menschlichen Insulins

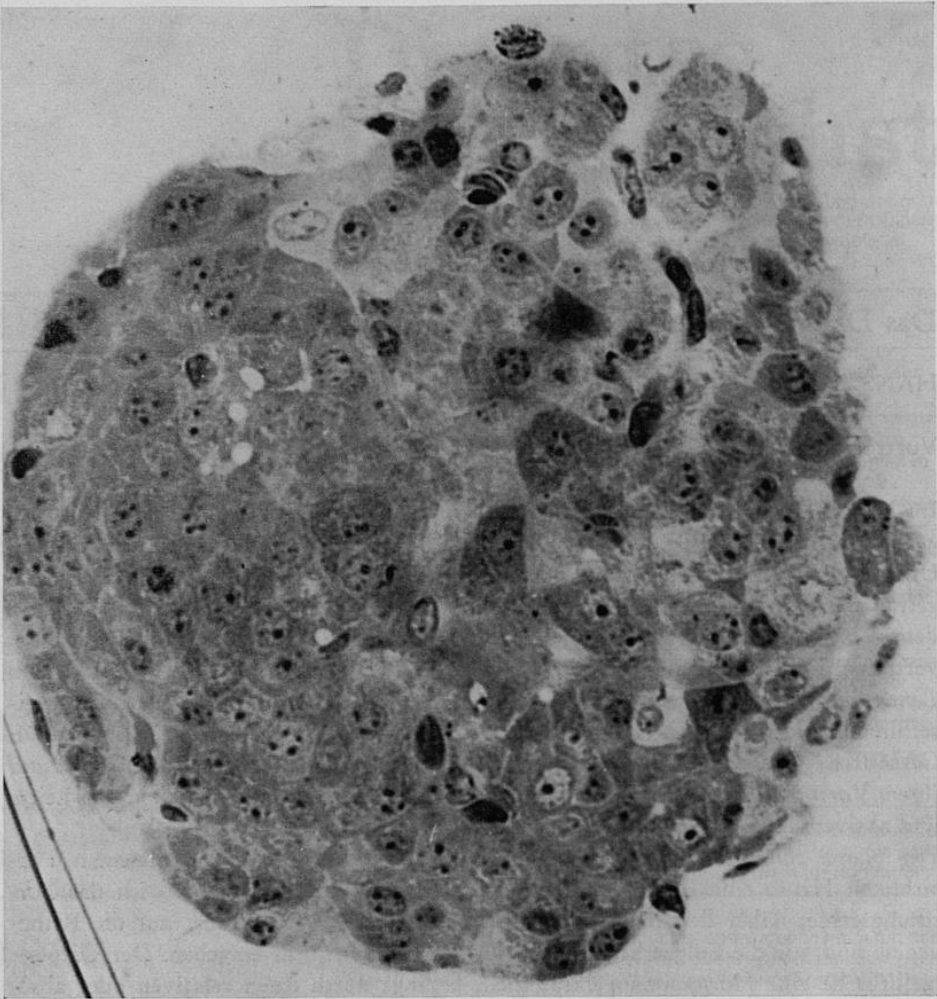


Abb. 2: Isolierte Langerhanssche Insel der Ratte; Kollagenase-Methode; Lichtmikroskopische Vergrößerung

Inseln. Auf der Abb. 2 ist eine isolierte Langerhanssche Insel der Ratte unter dem Lichtmikroskop dargestellt. In diesen Langerhansschen Inseln sind die β -Zellen für die Insulinproduktion verantwortlich.

Das elektronenmikroskopische Bild der Pankreasinseln zeigt α -Zellen, die Glukagon produzieren und sezernieren, neben β -Zellen, deren Granula weniger kontrastreich und z. T. schon entleert sind (Abb. 3).

Das Insulin liegt normalerweise in den β -Zellgranula gespeichert vor und wird in Form dieser Granula auf dem Wege der sog. Emiocytose freigesetzt und in die Blutbahn

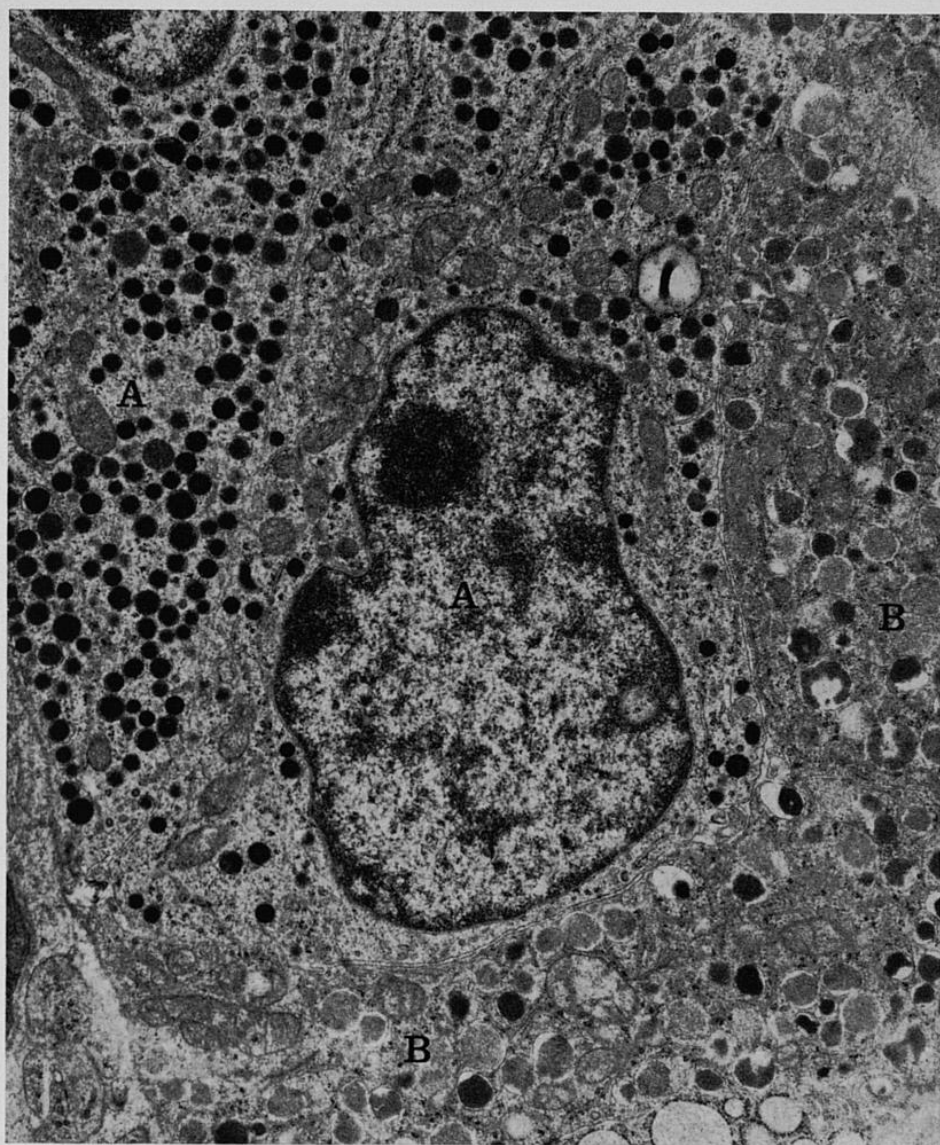


Abb. 3: Elektronenmikroskopische Aufnahme aus der isolierten Pankreasinsel; A- und B-Zellen im Dünnschnitt. A = glukagonproduzierende α -Zelle; B = insulinproduzierende β -Zelle. Vergrößerung 15 000 : 1

abgegeben. Daher steht die β -Zelle im Zentrum der pathogenetischen Betrachtung des Diabetes mellitus.

Als Ursache für die Schädigung der β -Zellen kommen genetische sowie exogene und endogene Faktoren in Betracht (Abb. 4). Neuerdings wird die Virusgenese des jugend-

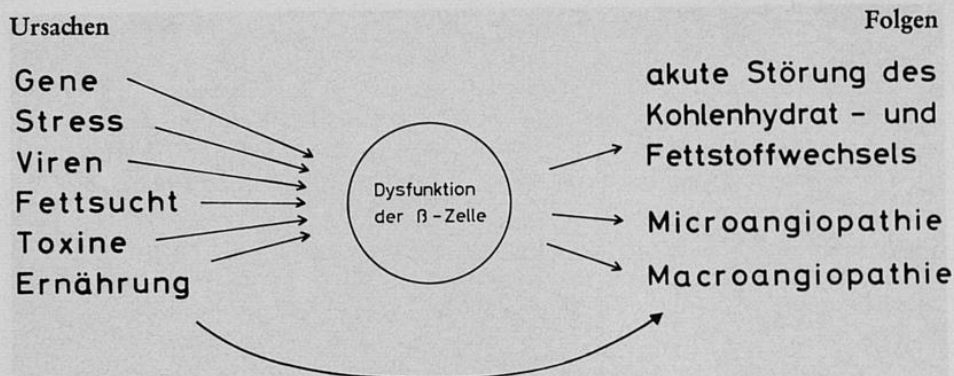


Abb. 4: Ursachen und Folgen der Dysfunktion der β -Zelle

lichen Diabetes erwogen. Diese Faktoren können einzeln oder kombiniert die Funktion der β -Zelle beeinträchtigen oder diese Zellen zerstören, wodurch die Insulinproduktion und/oder die Insulinsekretion vermindert wird oder aufhört. Bei juvenilen Diabetikern liegt ein absoluter Insulinmangel vor, die β -Zellen sind zerstört worden. Bei Altersdiabetikern ist die Insulinproduktion relativ zum Bedarf eingeschränkt, man findet eine Sekretionsstarre des Inselsystems. Die Folge des Insulinmangels ist eine Störung des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels in der Leber, im Muskel und im Fettgewebe.

Wegen seiner zunehmenden Häufigkeit und wegen der Schwere seiner Folgeerkrankungen wird der Diabetes mellitus mit Recht als Volkskrankheit angesehen. Nach vorsichtigen Schätzungen leiden etwa 2 bis 3 % der Bevölkerung an einem manifesten Diabetes mellitus, und weitere 9 % zeigen Störungen der Glukosetoleranz im Sinne eines Vorstadiums der Erkrankung. Der Prozentsatz der manifesten Erkrankungen lag vor dem Zweiten Weltkrieg noch bei 0,2 bis 0,3 %. In den Nachkriegsjahren um 1950 rechneten die Gesundheitsbehörden sogar mit nur 0,1 % manifesten Erkrankungen. Demnach wäre die Häufigkeit des Diabetes in den letzten 20 Jahren um den Faktor 10 angestiegen, eine Folge unseres steigenden Lebensstandards und zugleich eine alarmierende Bilanz für jeden Gesundheitspolitiker.

Die akuten Entgleisungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels können durch Diät, Injektion von Insulin oder Gabe von blutzuckersenkenden Pharmaka beherrscht werden, so daß diabetische Komata mit Todesfolge selten geworden sind.

Dennoch sterben 70 bis 80 % aller Zuckerkranken vorzeitig an den Folgen des Diabetes mellitus, an den Gefäßschäden (Mikroangiopathie und Makroangiopathie). Diese Spätkomplikationen des Diabetes mellitus sind infolge der therapeutischen Fortschritte auf dem Gebiet der Stoffwechselführung offenbar geworden. Die Mikroangiopathie, eine für den Diabetes mellitus charakteristische Erkrankung der Kapillaren, führt u. a. zur Erblindung und zum Nierenversagen. Bei der Makroangiopathie handelt es sich um eine Verfettung und Verkalkung mit konsekutiver Einengung der Strombahn der Arterien, woraus schwere Durchblutungsstörungen mit Komplikationen wie Herzinfarkt, Schlaganfall und Gangrän der Extremitäten resultieren.

Diese sozial-medizinischen Sachzwänge haben sowohl die Wissenschaftler – ich nenne hier den Initiator und unermüdlichen Förderer der Diabetesforschung in Düsseldorf Herrn Professor OBERDISSE – als auch die Politiker – hier sei dem verdienstvollen Einsatz von Herrn Staatssekretär Professor LEO BRANDT ehrend gedacht – motiviert, die Diabetesforschung in Düsseldorf schwerpunktmäßig zu fördern. Günstige Konstellationen an Forschern, Förderern und Finanzen haben dieses Haus planen und wachsen lassen.

Eine weitere wesentliche Unterstützung der Diabetesforschung in Düsseldorf ist durch die Anerkennung und Finanzierung des Sonderforschungsbereiches Nr. 113, „*Diabetesforschung*“, zustande gekommen, der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert wird. Soviel zur Forschungspriorität unseres Instituts.

Wie soll nun das Diabetesforschungsinstitut dieser Zielsetzung gerecht werden?

Die räumliche Gliederung und die derzeitige personelle und instrumentelle Ausstattung des Instituts werden dem interessierten Besucher leicht erkennbar. Es sei hier allerdings vermerkt, daß bis zur endgültigen personellen und apparativen Ausstattung der Abteilungen noch einige Jahre vergehen werden.

Der Organisationsplan des Diabetes-Forschungsinstituts sieht drei wissenschaftliche Abteilungen und eine Verwaltungsabteilung vor (*Abb. 5*). Die Unterbringung von vier funktionell differenten Abteilungen in einem Haus hat auch den Bauplanern und den ausführenden Baufirmen erhebliche Schwierigkeiten bereitet, die noch nicht alle überwunden sind.

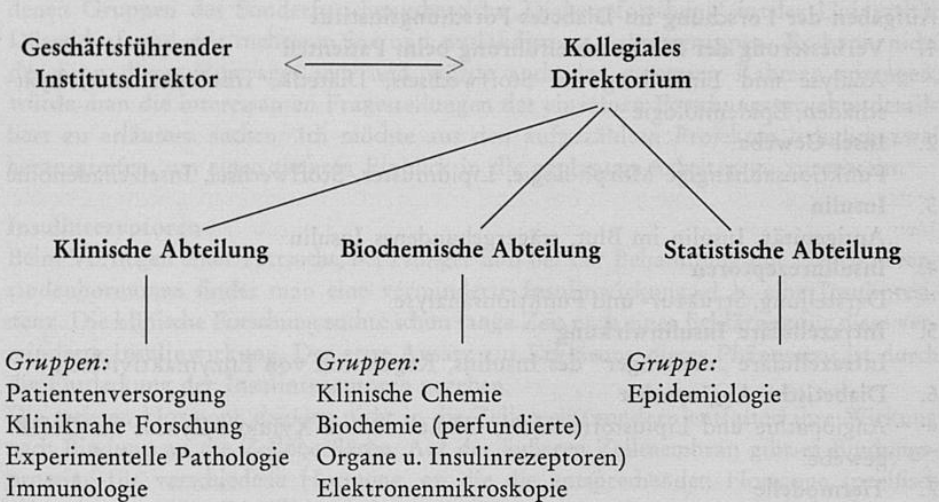


Abb. 5: Organisationsplan des Instituts mit Aufgabenstellung

Die wissenschaftlichen Abteilungen werden von den Abteilungsleitern geführt, von denen zwei Lehrstuhlinhaber in der Universität sind. Sie leiten das Institut als kollegia-

les Direktorium in gemeinsamer Verantwortung und wählen aus ihrer Mitte einen geschäftsführenden Institutsdirektor für jeweils zwei Jahre. Dieser koordiniert die Zusammenarbeit der wissenschaftlichen Abteilungen und vertritt das Institut nach außen. Zum Aufgabengebiet der klinischen Abteilung gehört die stationäre und ambulante Behandlung und Betreuung von Patienten, die kliniknahe Forschung, zu der auch eine immunologische und eine Arbeitsgruppe für experimentelle Pathologie gehören.

Die biochemische Abteilung gliedert sich in eine biochemische Arbeitsgruppe mit Arbeiten über Enzyme, Hormonrezeptoren, isoliert perfundierte Organe, isolierte Pankreinseln sowie in eine klinisch-chemische und eine elektronenmikroskopische Arbeitsgruppe.

Die statistische Abteilung ist im wesentlichen für die geplante epidemiologische Studie und für statistische Untersuchungen auf dem Gebiet der Diabetesforschung zuständig. Die Leitung dieser Abteilung ist z. Z. vakant.

Mag die räumliche, apparative und personelle Gewichtung der einzelnen Abteilungen nicht jeder kritischen Betrachtung standhalten, die Grundkonzeption des Instituts, nämlich die Einrichtung einer interdisziplinären Forschung zur Untersuchung der Pathogenese und Therapie einer Erkrankung, erscheint vom forschungspolitischen Standpunkt sinnvoll und erfolversprechend. Auf diese Weise kommen Fortschritte in der Forschung auf direktem Wege den Patienten zugute, und umgekehrt werden Fragestellungen für die Forschung am Krankenbett entstehen und haben damit eine hohe Relevanz. Diese Vorteile sollten auch unsere Patienten überzeugen, deren Ver-

Aufgaben der Forschung im Diabetes-Forschungsinstitut

1. Verbesserung der Stoffwechselführung beim Patienten

Analyse und Einstellung des Stoffwechsels, Diätetik, Insulinresistenz, Spätschäden, Epidemiologie

2. Insel-Gewebe

Funktionsabhängige Morphologie, Lipidmuster, Stoffwechsel, Inselzelladenome

3. Insulin

Antigenität, Insulin im Blut, trägergebundenes Insulin

4. Insulinrezeptoren

Darstellung, Struktur- und Funktionsanalyse

5. Intrazelluläre Insulinwirkung

Intrazelluläre „messenger“ des Insulins, Regulation von Enzymaktivitäten

6. Diabetische Angiopathie

Angiopathie und Lipidstoffwechsel, Glukuronsäure-Xylulose-Zyklus im Gefäßgewebe

7. Tiermodelle

Glukoneogenese und Lipogenese in spontandiabetischen Tieren

8. Ernährung

Verdauungshemmer, Tagesrhythmik, parenterale Ernährung

9. Epidemiologische Studie

Abb. 6: Aufgaben der Forschung im Diabetes-Forschungsinstitut

trauensverhältnis zur Forschung – so hoffen wir – weiter zunehmen wird. Denn die Patienten für eine konstruktive Zusammenarbeit mit der Forschung zu gewinnen, ist ein allgemeines Anliegen der medizinischen Forschung.

Die räumlichen, apparativen und personellen Gegebenheiten des Diabetes-Forschungsinstituts erheben nicht den Anspruch, alle offenen Probleme des Diabetes mellitus umfassend zu erforschen. Wir betrachten das hier entstandene Forschungspotential als eine Möglichkeit, im Rahmen der Diabetesforschung in Düsseldorf bzw. innerhalb der deutschen und internationalen Forschergruppen effektiv zu arbeiten. Es wird guter Methoden, vielen Fleißes, schöpferischer Phantasie, absoluter intellektueller Ehrlichkeit, Organisationsgabe und Durchhaltevermögen bedürfen, um aus diesem Instrument einen wesentlichen Klangkörper im Orchester der deutschen und internationalen Diabetesforschung entstehen zu lassen.

Der Diabetes mellitus ist zwar eine von der Ätiologie, von der Pathogenese und auch von der Therapie her relativ gut untersuchte endokrine Erkrankung, dennoch steht die Diabetesforschung erst in ihren Anfängen. Der bekannte Diabetesforscher LEVINE sagte vor einigen Jahren: *„Über die wahren Ursachen des Diabetes wissen wir nichts.“* Man muß noch ergänzend hinzufügen: Über die Ursachen der Folgeerkrankungen des Diabetes wissen wir ebensowenig.

Worin bestehen die Aufgaben und Ziele der Forschung im Diabetes-Forschungsinstitut? In der Abb. 6 sind diejenigen Forschungsprojekte aufgeführt, die bereits begonnen wurden oder in allernächster Zeit angegangen werden. Bei vielen Projekten ist eine weitgehende interdisziplinäre Zusammenarbeit unserer wissenschaftlichen Abteilungen sichergestellt. Darüber hinaus bestehen gemeinsame Forschungsprojekte mit verschiedenen Gruppen des Sonderforschungsbereichs ‚Diabetesforschung‘ in der Universität Düsseldorf und mit mehreren in- und ausländischen Arbeitsgruppen. Es kann nicht der Sinn dieses Vortrages sein und würde auch den gesetzten Rahmen sprengen, würde man die interessanten Fragestellungen der einzelnen Forschungsprojekte detailliert zu erläutern suchen. Ich möchte aus den aufgezählten Projekten lediglich zwei herausgreifen, um einen tieferen Einblick in die geplanten Arbeiten zu vermitteln.

Insulinrezeptoren

Beim Vorliegen einer Fettsucht, bei Hunger und bei der Behandlung mit Nebennierenrindenhormonen findet man eine verminderte Insulinwirkung, d. h. eine Insulinresistenz. Die klinische Forschung suchte schon lange Zeit nach einer Erklärung für diese verminderte Insulinwirkung. Der erste Ansatz zur Erklärung dieses Phänomens ist durch die Entdeckung der Insulinrezeptoren gegeben.

Die meisten Hormone dringen nicht in die Zellen ein, sondern entfalten ihre Wirkung nach Bindung an die Zelloberfläche. Auf der äußeren Zellmembran gibt es Bindungsproteine für verschiedene Hormone, an die die entsprechenden Hormone spezifisch gebunden werden. Die Übermittlung des Hormonsignals von der Zelloberfläche in das Zellinnere ist zugleich mit einem kaskadenförmigen Verstärkermechanismus verbunden, wobei in der Zelle ein „second messenger“ wirksam wird.

In der Abb. 7 ist die äußere Zellmembran in einer hohen Vergrößerung schematisch dargestellt. Auf der äußeren Zelloberfläche sind zwei verschiedene Hormonrezeptoren eingezeichnet. Auf der rechten Seite ist das Adenylatzyklase-System dargestellt, das

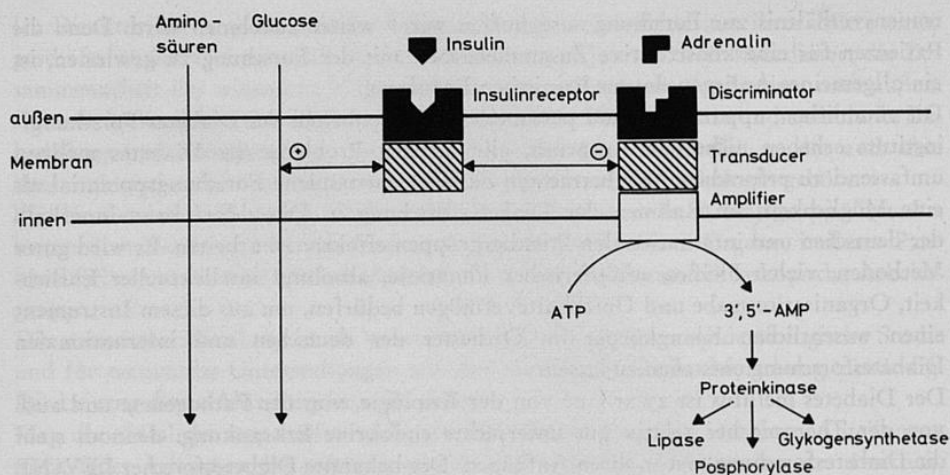


Abb. 7: Schema der Außenmembran einer Leberzelle mit Hormonrezeptoren

von SUTHERLAND und Mitarbeitern entdeckt und beschrieben worden ist. Der Adrenalinrezeptor aktiviert über ein unbekanntes Zwischenglied die Adenylatzyklase, die auf der Innenseite der Zellmembran lokalisiert ist und katalytisch ATP in zyklisches AMP umwandelt. Durch diesen katalytischen Umbau des Coenzym ATP in einen Effektor wird das Signal der Hormonbindung verstärkt. Dieser Verstärkermechanismus setzt sich weiter fort, indem das zyklische AMP die Proteinkinase aktiviert, die ihrerseits Einfluß auf die Aktivität von abhängigen, interkonvertierbaren Enzymen nimmt. Die Folge ist ein Abbau von Neutralfett und Glykogen und eine Hemmung der Glykogensynthese.

Insulin, schematisch dargestellt durch ein Fünfeck, wird an einen spezifischen Insulinrezeptor gebunden. Der Vergleich „Schlüssel und Schloß“ drängt sich hier unwillkürlich auf, wobei Insulin der Schlüssel ist, der auf der Zelloberfläche ein ganz spezielles Schloß schließt und damit die Zellmembran für Glukose und Aminosäuren permeabel macht. Dieses Schloß, der Rezeptor, ist ein in die Membran eingebauter Eiweißkörper, der drei Funktionen zu erfüllen hat:

1. Insulin spezifisch zu erkennen und mit hoher Affinität zu binden,
2. anderen Molekülen in der Membran mitzuteilen, daß eine Insulinbindung stattgefunden hat (Permeabilitätssteigerungen – Adenylatzyklase-System?),
3. das gebundene Insulin wieder abzugeben oder aber zu inaktivieren und die Membran in den ursprünglichen Zustand zu versetzen.

Auf der Abbildung wird deutlich, daß die Wirkung von Insulin auf den Glukose- bzw. Aminosäuretransport und auf die Bildung von zyklischem AMP nur bei Kenntnis des Aufbaues und der Funktion des Rezeptors und der biologischen Membranen erklärt werden kann. Bisher ist lediglich bekannt, daß Insulin die Permeabilität der Zellmembran für Glukose und Aminosäuren erhöht und die intrazelluläre Konzen-

tration an zyklischem AMP senkt. Die Folge ist eine Aktivierung von Enzymsystemen zum Aufbau von Neutralfetten, Glykogen und Eiweiß. Insulin ist also ein Hormon des Aufbaues und der Bildung von Energiereserven.

Die eingangs erwähnte Insulinresistenz kommt nach neueren Untersuchungen u. a. dadurch zustande, daß die Zahl – normalerweise 11 000–14 000 Rezeptoren pro Zelle – und möglicherweise auch die Bindungseigenschaften dieser Insulinrezeptoren auf der Zellmembran verändert sind. Aus dieser Sicht wird es verständlich, daß der Diabetes mellitus bisweilen als eine „Membrankrankheit“ angesehen wird, die sich in einer gestörten Insulinausschüttung der β -Zelle und peripher in einer verminderten Insulinbindung an die Insulinrezeptoren der Zellmembran äußert.

Unsere Untersuchungen auf diesem Gebiet zielen zunächst auf die Reindarstellung des Insulinrezeptors ab, ein Forschungsprogramm, das allein in präparativer Hinsicht große Probleme mit sich bringt. Denn nach unseren Berechnungen wird man jeweils 50–100 kg Rinderleber aufarbeiten müssen, um eine Rezeptormenge zu erhalten, mit der man Strukturanalysen und andere geplante Untersuchungen durchführen kann. Die Untersuchung der Übertragung des Insulineffektes vom Rezeptor auf die Membran wird komplizierte physiko-chemische Methoden erforderlich machen, die z.T. nur in Zusammenarbeit mit anderen Instituten durchgeführt werden können. Die Erforschung des Insulinwirkungsmechanismus wird daher weit in die Grundlagenforschung hineinführen, namentlich in die physikalische Biochemie und in die Membranforschung, wobei Bau- und Regulationsprinzipien von allgemeiner Bedeutung bearbeitet werden müssen, die also nicht nur den Diabetes mellitus betreffen.

Gefäßschäden

Ein anderes Forschungsprojekt, das ebenfalls interdisziplinäre Zusammenarbeit erfordert, betrifft die gefürchteten Spätschäden des Diabetes mellitus, die Gefäßerkrankungen. Es besteht kein Zweifel, daß die Gefäßschäden beim Diabetiker mittlerweile epidemische Proportionen erreicht haben. Aus dieser Sicht ist mit der Senkung des Blutzuckers zu wenig getan, um dem Diabetiker eine höhere Lebenserwartung zu vermitteln. Charakteristisch für die Mikroangiopathie, die u. a. die Nierenglomerula, die Netzhaut aber auch andere Kapillargebiete betrifft, ist die Verdickung der Basalmembran infolge Einlagerung von Glykoproteinen (*Abb. 8*). Die Kapillaren sind geradezu von Glykoproteinen eingemauert, und durch die vergrößerte Diffusionsstrecke ist die Ernährung der angrenzenden Zellen eingeschränkt. Die Tatsache, daß die Mikroangiopathie auch beim Diabetiker auftritt, der mit Insulin behandelt worden ist, läßt vermuten, daß die Gefäßveränderungen entweder unabhängig von der Insulintherapie entstehen oder aber die Folge einer unphysiologischen Korrektur des Blutzuckerspiegels durch Insulin sind. Denn die ein- oder zweimalige Injektion von Insulin in der verwendeten Applikationsform und Dosierung erlaubt dem Organismus keine ausgewogene Blutzuckerregulation durch das Zusammenwirken verschiedener antagonistischer Hormone. Die Blutzuckerregulation des insulinbehandelten Diabetikers ist auch bei sehr guter Einstellung des Stoffwechsels mit Insulin nicht mit der eines Stoffwechselgesunden vergleichbar („*Prothesetherapie*“). Das Ziel muß die Nachahmung einer auf den Bedarf ausgerichteten, pankreatischen Insulinsekretion sein, die sich am jeweiligen Blutzuckerspiegel bzw. an seiner Veränderung orientiert, sei es durch eine „elektroni-

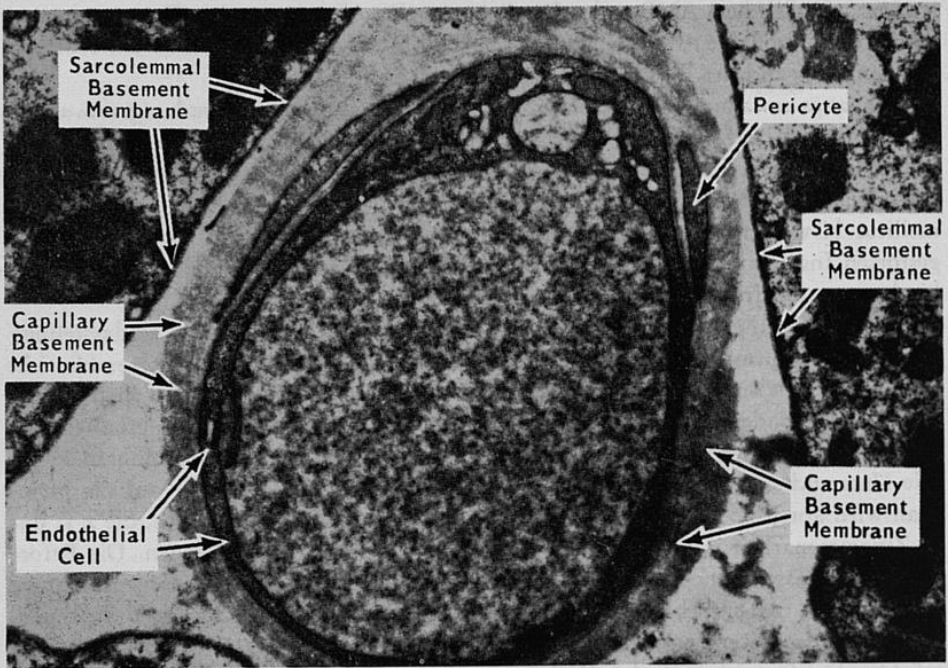


Abb. 8: Kapillare eines Diabetikers. Verdickung der Basalmembran. Vergrößerung 14 500 : 1 (Siperstein et al., 1968)

sche β -Zelle“, die die Insulininjektion entsprechend dem Bedarf steuert, oder durch Transplantationen von β -Zellen aus dem Pankreas stoffwechselgesunder Personen. Beide Maßnahmen würden den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel des Diabetikers normalisieren und ihn von Diät und Pharmaka unabhängig machen. Erst nach der Einführung dieser Therapieprinzipien wird man entscheiden können, welchen Anteil die bisher geübte unphysiologische Insulinzufuhr auf die Gefäßveränderungen hat. Die Erforschung der Gefäßschäden beim Diabetiker wird in diesem Institut auf verschiedene Weise angegangen:

1. Untersuchung der Gefäße im Licht- und Elektronenmikroskop in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung und von der Insulinapplikation,
2. Analyse der Gefäßänderungen in Abhängigkeit vom Kohlehydrat- und Lipidstoffwechsel des Diabetikers,
3. Untersuchungen der Syntheserate von Glykoproteinen, die in die Gefäßwand beim Diabetiker vermehrt eingelagert werden.

Auch bei diesem Projekt besteht eine enge Zusammenarbeit mit Arbeitsgruppen innerhalb und außerhalb unseres Instituts. Denn die Erforschung der Ursachen der Arteriosklerose und Atheromatose ist das erklärte Ziel auch anderer medizinischer Fachgebiete.

Die Ziele der Forschung im „Diabetes-Forschungsinstitut“ sind in der Abb. 9 dargestellt. Unter den Zielen der Diabetes-Forschung sind weitgesteckte Aufgaben, Forschungstrends für die nächsten Jahre zu verstehen.

Ziele der Forschung

1. Stoffwechsel der β -Zelle
2. Aufklärung des Insulin-Wirkungsmechanismus
3. Optimierung der Stoffwechselführung
4. Ätiologie und Pathogenese der diabetischen Angiopathie
5. Prophylaxe des Diabetes mellitus

Abb. 9: Langfristige Ziele der Forschung im Diabetes-Forschungsinstitut

Im Schwerpunkt der Forschung wird der besondere Stoffwechsel der β -Zelle, die Aufklärung des Wirkungsmechanismus von Insulin, also die Wirkung von Insulinrezeptoren auf die Membran, und die Insulinwirkung innerhalb der Zellen stehen, weiterhin die Optimierung der Insulinapplikation, wobei hier der Einsatz der „elektronischen β -Zelle“ geplant ist (Abb. 10).

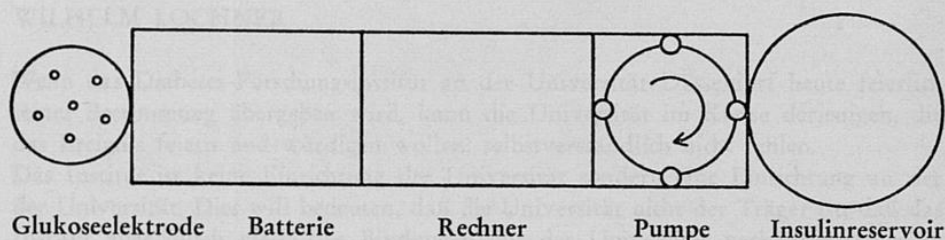


Abb. 10: Schema der künstlichen β -Zelle

Der Prototyp dieses in der Harvard Medical School, Boston, entwickelten Gerätes vermag über eine „Glukoseelektrode“ den Blutzucker fortlaufend zu messen. Die Spannungsdifferenz der Elektrode, deren Konstruktion die größten Schwierigkeiten bereitet, geht in einen Computer ein, der die erforderliche Insulinmenge errechnet und eine Pumpe steuert, die aus einem Reservoir die errechnete Insulinmenge in die Blutbahn injiziert. Diese elektronische β -Zelle, die beim Patienten – ähnlich einem Herzschrittmacher – operativ eingepflanzt werden muß, würde damit eine partielle Funktion der β -Zelle im Pankreas übernehmen und eine funktionsgerechte Insulinapplikation gewährleisten. Mit dem Einsatz der künstlichen β -Zelle in der klinischen Abteilung unseres Instituts ist allerdings erst in einigen Jahren zu rechnen.

Weitere wichtige Forschungsziele unserer Arbeitsgruppen betreffen die Vermeidung von Gefäßschäden durch Analyse der diätischen und hormonellen Faktoren, verbessert durch die optimierte Stoffwechselführung, und eine epidemiologisch-prospektive Studie mit Verlaufskontrollen des Diabetes mellitus über mehrere Jahre. Hier sollen diejenigen Faktoren ermittelt werden, die den latenten Diabetes mellitus in eine manifeste Erkrankung umwandeln.

Die Diabetesforschung hat also noch viele offene Probleme zu lösen. Das „Diabetes-Forschungsinstitut“ in Düsseldorf wird voraussichtlich für Jahrzehnte dieser Funktion dienen müssen, auch dann, wenn die Insulinproduktion in der β -Zelle aufgeklärt, eine Synthese des Insulins im Reagenzglas und seine funktionsgerechte Applikation möglich sind. Die Diabetesforschung wird auch notwendigerweise Verbundforschung blei-

ben, weil die angegangenen Probleme weitgefächert sind und eine methodische Vielseitigkeit erfordern. Es ist ein weitgespannter Bogen vom Problem am Krankenbett bis zur hochspezialisierten Forschung im molekularen Bereich, dort, wo die gesetzte Priorität bisweilen undeutlich wird.

Ich möchte diese Betrachtung über die Aufgaben des Diabetesforschungsinstituts schließen mit dem Versprechen, daß sich die Mitarbeiter dieses Instituts stets dem ärztlichen und/oder dem wissenschaftlichen Ethos unterwerfen, d. h., daß ihre ärztliche und wissenschaftliche Tätigkeit getragen wird von einem vorurteilslosen Streben nach wissenschaftlicher Wahrheit unter Verzicht auf Dogmen und Utopien zum Wohle der Patienten und im Dienste einer qualifizierten Forschung.