

Institut für Diabetes-Technologie an der Universität Ulm
Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. Cornelia Haug

**Kontinuierliche Gewebeglucoseverläufe bei Gesunden
als Basis für die Therapiesteuerung bei
Diabetes mellitus**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Sven Hagenlocher
aus Stuttgart

Ulm
2007

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Cornelia Haug

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Wabitsch

Tag der Promotion: 30.05.2008

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Diabetes mellitus.....	6
1.2	Therapie des Diabetes mellitus Typ 1.....	7
1.3	Therapieüberwachung bei Diabetes mellitus.....	7
1.4	Therapieziele bei der Behandlung des Diabetes mellitus.....	9
1.5	Kontinuierliche Glucosemessung.....	11
1.6	Fragestellung.....	17
2	Material und Methoden.....	18
2.1	Probanden.....	18
2.2	Studienablauf.....	19
2.3	Mahlzeiten.....	22
2.4	Messmethoden.....	24
2.4.1	Kontinuierliche Gewebeglucosemessung.....	24
2.4.2	Kapillare Blutglucosemessungen.....	28
2.4.3	Venöse Blutglucosemessungen an Tag 2 und 3.....	28
2.4.4	Messung des HbA1c-Wertes.....	29
2.4.5	OGTT.....	29
2.4.6	weitere Laborbestimmungen.....	29
2.5	Statistische Auswertung.....	32
2.5.1	Hardware.....	32
2.5.2	Software.....	32
2.5.3	Statistik.....	32
2.5.4	Aufbereitung und Auswertung der kontinuierlichen Glucosekurven..	33
2.5.5	Bewertung der Qualität der CM-Kurven.....	37
2.5.6	Weitere Berechnungen.....	38
3	Ergebnisse.....	41
3.1	Probanden.....	41
3.2	Screening-Laborparameter.....	43
3.3	OGTT.....	44
3.4	Kontinuierliche Gewebeglucosemessung.....	45
3.4.1	Laufzeiten bzw. Aufzeichnungszeiten der SCGM1-Experimente.....	45
3.4.2	Qualitätsparameter der Einzelkurven.....	46
3.4.3	Qualitätsparameter der Vereinigungskurven.....	47

3.4.4	Gewebeglucoseverlauf unter Alltagsbedingungen Tag 4/Tag 5	49
3.4.5	Gewebeglucoseverläufe nachts.....	57
3.4.6	Gewebeglucoseverlauf nach Testmahlzeiten – Tag 2/Tag 3	58
3.4.7	Mahlzeiten	62
3.4.8	Einfluss des BMI auf den Gewebeglucoseverlauf.....	64
3.5	Kapillare Blutglucosewerte	65
3.6	venöse Blutglucosewerte während der Testmahlzeiten – T2/3	66
4	Diskussion	68
4.1	Probanden.....	68
4.2	Methodik der kontinuierlichen Gewebeglucosemessung.....	68
4.2.1	Betrieb der SCGM1-Geräte und mögliche Fehlerquellen	68
4.2.2	Qualität der CM-Vereinigungskurven.....	70
4.3	Kontinuierliche Gewebeglucoseverläufe unter Alltagsbedingungen.....	72
4.3.1	24-stündiger Tagesverlauf der Gewebeglucose	72
4.3.2	Postprandiale Gewebeglucoseregulation	75
4.3.3	Gewebeglucosewerte nachts.....	77
4.3.4	Einfluss des BMI auf den Glucoseverlauf	78
4.4	Schlussfolgerung.....	79
5	Zusammenfassung	81
6	Literatur.....	83
7	Anhang	94
7.1	Tabellen	94
7.2	Postprandialer Referenzbereich für Gewebeglucose	104
	Wissenschaftliche Publikationen	110
	Danksagung	111

Abkürzungsverzeichnis

ADA	American Diabetes Association
AUC	Area under the curve (deutsch: Fläche unter der Messkurve)
BG	Blutglucose
BMI	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
CGMS	Continuous Glucose Monitoring System: kontinuierliches Gewebeglucosemesssystem der Fa. Medtronic Minimed, Northridge, USA
CM	Continuous Monitoring (deutsch: kontinuierliche Gewebeglucosemessung)
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
EGA	Error Grid Analyse nach Clarke
GOD	Glucoseoxidase
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
IDF	International Diabetes Foundation
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
ISE	Ionenselektive Elektrode
KH	Kohlenhydrate
MAD	Mean Absolute Difference (deutsch: mittlere absolute Abweichung): Mittelwert der Differenzen aller Messwertepaaren, die mit zwei unterschiedlichen Messverfahren gemessen werden
MARE	Mean Absolute Relative Error (deutsch: mittlere absolute relative Abweichung): wie MAD, aber Angabe als prozentuale Abweichung vom Mittelwert der Referenzmethode
MBG	Mean Blood Glucose (deutsch: mittlere Blutglucose): Mittelwert aller an einem Tag bestimmten Blutzuckereinzelmessungen
MPG	Medizinproduktegesetz
MPV	Medizinprodukteverordnung
MW	Mittelwert
MZ	Mahlzeit
OGTT	Oraler Glucosetoleranztest
SCGM1	Subcutaneous Continuous Glucose Monitor 1: kontinuierliches Gewebeglucosemesssystem der Fa. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim
SD	Standard Deviation: (deutsch: Standardabweichung)
SMBG	Self monitoring of blood glucose (deutsch: Blutglucoseselbstmessung)
TG	Tissue Glucose (deutsch: Gewebeglucosemessung)
TM	Testmahlzeit
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
WHO	World Health Organisation
WMA	World Medical Association

1 Einleitung

1.1 Diabetes mellitus

Unter Diabetes mellitus versteht man eine Störung des Kohlenhydratstoffwechsels, welche durch erhöhte Blutglucosewerte gekennzeichnet ist.

Die Klassifikation der WHO (WHO 1999) unterscheidet aufgrund der Ursache der Stoffwechselstörungen verschiedene Formen des Diabetes mellitus:

Beim sogenannten Typ 1 Diabetes werden die Langerhansschen Inselzellen im Pankreas durch einen Autoimmunprozess so stark geschädigt, dass die insulinproduzierenden Betazellen zerstört werden. Der Patient ist vollständig auf die externe Zufuhr von Insulin angewiesen, deren Ausbleiben in der Regel zu einer schweren, lebensbedrohlichen Stoffwechselentgleisung führt. Die vorliegende Arbeit wird sich vorwiegend mit den spezifischen Problemen dieses Diabetestyps beschäftigen.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 stellen in den meisten Ländern die größte Gruppe dar. Es findet sich charakteristischerweise eine variable Kombination einer Insulinresistenz der wesentlichen Zielgewebe wie Skelettmuskel, Fettgewebe und Leber mit einem Defekt der Insulinsekretion, die zu einem relativen Insulinmangel führt. Hier besteht die Therapie vorrangig aus lebensstilbeeinflussenden Maßnahmen wie Ernährungsumstellung und Bewegung. In der medikamentösen Therapie werden zunächst orale Antidiabetika mit verschiedenen Wirkmechanismen eingesetzt und erst sekundär die Insulintherapie.

Die dritte Gruppe umfasst andere spezifische, aber seltenere Typen des Diabetes. Neben genetischen Defekten der Beta-Zelle beinhaltet sie Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Diabetesformen hervorgerufen durch toxische bzw. medikamentöse Schädigungen, sowie Diabetes als Folge von Infektionen und von anderen endokrinen Erkrankungen.

Als vierte Kategorie wird der Diabetes in der Schwangerschaft unterschieden.

Allen Diabetesformen gemeinsam ist die Entstehung sogenannter diabetischer Folgeerkrankungen, welche im Verlauf von Jahren bis Jahrzehnten nach Manifestation des Diabetes auftreten. Während die Mikroangiopathien vor allem zu Veränderungen an der Netzhaut und den Nieren führen, sind makroangiopathisch bedingte Komplikationen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall für mehr als 75%

der Todesfälle bei Diabetikern verantwortlich (Selvin et al. 2004).

Pathophysiologisch scheint, neben genetischen Faktoren, die Hyperglykämie der wesentliche Faktor für die Entstehung von diabetischen Folgeerkrankungen zu sein (Schleicher 2006).

1.2 Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Die moderne Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 wird von den Patienten weitgehend selbständig durchgeführt. Hierbei kommt üblicherweise die intensivierete Insulintherapie (ICT) zur Anwendung, welche auf einer Imitierung der physiologischen Insulin- und Blutzuckerregulation des Nichtdiabetikers beruht. Die Patienten verabreichen sich einmal bis mehrmals täglich ein langwirksames Insulin, welches den Basalinsulinbedarf abdeckt. Zu jeder Mahlzeit wird zusätzlich ein kurzwirksames Insulin verabreicht, das den überschießenden Blutzuckeranstieg nach den Mahlzeiten verhindern soll. Die Patienten führen ca. 3 bis 6 Blutzuckerselbstmessungen täglich, in der Regel vor den Mahlzeiten, durch. Für die Dosisberechnung des Mahlzeiteninsulins muss die Tageszeit sowie die Menge, Art und Freisetzungskinetik der zum Verzehr geplanten Kohlenhydrate und der Ausgangsblutzuckerwert berücksichtigt werden. Außerdem muss der Einfluss körperlicher Belastung einberechnet werden.

Alternativ gibt es Insulinpumpen, die gesteuert durch eine stündlich programmierbare Basalrate kontinuierlich über den Tag den Grundbedarf an Insulin decken. Das Mahlzeiteninsulin kann zusätzlich bei Bedarf abgerufen werden, die benötigte Dosis muss allerdings wie oben beschrieben ebenfalls von den Patienten berechnet werden.

Die ICT bzw. Insulinpumpentherapie ermöglicht den Patienten eine relativ freie Tages- und Mahlzeitengestaltung, stellt aber auch hohe Anforderungen an die Mitwirkung der Patienten. Grundvoraussetzungen für eine erfolgreiche Durchführung dieser Therapieform sind neben einer umfassenden strukturierten Patientenschulung, entsprechende kognitive Fähigkeiten und intensive Selbstbeobachtung, um erlernte Algorithmen auf die individuellen Alltagssituationen zu übertragen.

1.3 Therapieüberwachung bei Diabetes mellitus

Die Grundlage der Therapieüberwachung bei Diabetes mellitus bilden Blutglucoseeinzelmessungen und HbA1c-Werte. Sämtliche bedeutsamen epidemiologischen Studien und Interventionsstudien nutzen diese Parameter zur Beurteilung

der Stoffwechselqualität und zur Vergleichbarkeit mit anderen Studien (Gaede et al. 2003, Khaw et al. 2004, Nathan et al. 2005, The DCCT Research Group 1993, The UKPD Study Group 1998a, The UKPD Study Group 1998b). Entsprechend gründen alle gültigen Therapie-Leitlinien diabetologischer Fachgesellschaften auf Zielwerten für Blutglucoseeinzelmessungen und HbA1c-Werten (American Diabetes Association 2006, Dreyer 2006).

Blutglucoseeinzelmessungen

Blutglucoseeinzelmessungen werden beim Besuch in der Arztpraxis oder aber von den Patienten selbst mittels kleiner Selbstmessgeräte durchgeführt. Im Rahmen der intensivierten Therapie dienen sie den gut geschulten Patienten als Basis für die Berechnung der benötigten Insulindosis an einem Applikationszeitpunkt. Man unterscheidet den Nüchternwert (Abnahme morgens nach dem Aufstehen), sowie präprandiale (Abnahme jeweils direkt vor Einnahme einer Hauptmahlzeit) und postprandiale Werte. Bezüglich des optimalen Abnahmezeitpunktes für postprandiale Werte bestehen unterschiedliche Empfehlungen der Fachgesellschaften. Meist werden Messungen 1 oder 2 Stunden nach Mahlzeitenbeginn empfohlen (American Diabetes Association 2006, Dreyer 2006).

Für die Glucosemessung mit einer Labormethode wird in der Regel venöses Plasma oder hämolysiertes kapillares Vollblut verwendet. Die Selbstmessung der Patienten wird aus kapillarem Vollblut durchgeführt, welches aus der Fingerbeere oder dem Ohrläppchen gewonnen wird. Die Glucosewerte im Plasma liegen bei normalem Hämatokrit um ca. 11% höher als im hämolysierten Vollblut (Thomas 2005).

Wenn wie bei der ICT mehrere Messungen am Tag durchgeführt werden, kann durch Berechnung der mittleren Blutglucose (MBG) des Tages eine Aussage über die aktuelle Stoffwechsellage gemacht werden.

HbA1c

Der HbA1c-Wert wird in den regelmäßigen ärztlichen Routinekontrollen bei Diabetikern circa alle 3 bis 6 Monate aus einer venösen Blutabnahme bestimmt. Der HbA1c-Wert wird auch als „Langzeitgedächtnis der Blutglucose“ bezeichnet.

Glucose ist in der Lage mit Aminogruppen von Proteinen, zum Beispiel im Blut, Verbindungen einzugehen. Dieser Vorgang wird Glykosilierung genannt. Es ent-

steht zunächst konzentrationsabhängig eine labile Schiffsche Base. Je höher der Blutglucosespiegel ist, desto mehr Glucose bindet an Proteine, bei niedrigen Glucosespiegeln löst sich die Bindung zumindest teilweise wieder. Erst wenn erhöhte Glucosespiegel über einen Zeitraum von mehreren Stunden bestehen, kommt es zu einer irreversiblen Ketoaminbindung, die bis zum Abbau des Proteinmoleküls bestehen bleibt. Da Hämoglobin ein Protein mit einer langen Halbwertszeit ist (Erythrozytenüberlebenszeit ca. 120 Tage), kann anhand der Messung des prozentualen Anteils von glykosiliertem Hämoglobin eine Aussage über den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel innerhalb der letzten 8-12 Wochen gemacht werden. Da verschiedene kommerzielle Messmethoden zur Verfügung stehen, ist immer der Normbereich der verwendeten Methode zu berücksichtigen. Die in der DCCT-Studie verwendete Bestimmungsmethode wurde von National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) zertifiziert und dient vielen Reagenzienherstellern als Referenzmethode. Der Normbereich bei Gesunden wird mit $5,05 \pm 0,5\%$ angegeben (The DCCT Research Group 1986).

Weitere Parameter, die das Ausmaß der Glykosilierung an anderen Proteinen messen, wie zum Beispiel die Fruktosamine, haben sich aus verschiedenen Gründen nicht in der Routinediagnostik etabliert. Sie werden lediglich in Sondersituationen eingesetzt, z. B. bei Schwangerschaftsdiabetes, Hämoglobinopathie oder hämolytischer Anämie.

1.4 Therapieziele bei der Behandlung des Diabetes mellitus

In mehreren großen prospektiven Studien konnte in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts gezeigt werden, dass mit einer Senkung des durchschnittlichen Blutglucosespiegels diabetische Folgeerkrankungen vermieden bzw. die Häufigkeit des Auftretens deutlich reduziert werden können (Nathan et al. 2005, Stratton et al. 2000, The DCCT Research Group 1993, The DCCT Research Group 1993, The UKPD Study Group 1998a, The UKPD Study Group 1998b). In den genannten Untersuchungen ging jede weitere Senkung der Blutzuckerwerte mit einer Risikoreduzierung beim Patienten einher, ohne dass dafür ein unterer Schwellenwert nachweisbar war. Andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass sogar bis in den niedrig normalen Bereich des HbA1c-Wertes von unter 5,0% das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse abnimmt. Pro 1 Prozent HbA1c-Anstieg nimmt die Rate an kardiovaskulären Ereignissen um 20 bis 30% zu (Khaw et al. 2004).

Auf Grundlage dieser Daten zielt die moderne Therapie des Diabetes mellitus auf das Erreichen normnaher Blutglucosespiegel ab.

Allerdings ist zu beachten, dass durch den Einsatz von blutzuckersenkenden Medikamenten und Insulin ein nicht unbeträchtliches Risiko für Hypoglykämien besteht, welches proportional zur Qualität der Stoffwechseleinstellung ansteigt. In der DCCT-Studie traten durch Senkung des HbA1c-Wertes von ca. 9,1% auf ca. 7,4% über die mittlere Dauer von 6,5 Jahre schwere Hypoglykämien dreimal häufiger auf (The DCCT Research Group 1993, The DCCT Research Group 1997). Teilweise treten diese Hypoglykämien auch unbemerkt und nachts auf. Folgen können langfristig kognitive Störungen und die Entwicklung einer Wahrnehmungsstörung für Hypoglykämien sein. Diese wiederum erhöht das Risiko für bewusste bzw. bewusstseinsgestörte Hypoglykämien mit möglicherweise fatalen Folgen (Cryer et al. 2003). In einer schwedischen Fall-Kontroll-Studie an Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes verstarben 20 von 78 Patienten im Untersuchungszeitraum in ungeklärten Situationen, in denen der Verdacht auf eine ursächliche Hypoglykämie nicht auszuschließen war (Dahlquist u. Kallen 2005). Kinder mit Typ 1 Diabetes, bei denen schwere Hypoglykämien aufgetreten waren, zeigten in mehreren Studien neuropsychologische Auffälligkeiten und Lernschwierigkeiten (Hannonen et al. 2003, Hershey et al. 2004, McCarthy et al. 2003)

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass mit sehr aufwändigen Therapien mit z. B. mehrmals täglichen Insulininjektionen und Blutzuckerselbstkontrollen zwar der Blutglucosespiegel verbessert werden kann, dies aber möglicherweise eine Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten darstellt. Die Therapie bewegt sich also immer im „Spannungs-Dreieck“ zwischen optimaler Stoffwechsellage, Hypoglykämierisiko und Lebensqualität, wodurch die optimale Einstellung erschwert wird. In der DCCT-Studie erreichten beispielsweise nur 5% der Studienteilnehmer langfristig einen HbA1c-Wert im Zielbereich <6,05% (The DCCT Research Group 1993). Ähnlich unbefriedigende Erfolgsraten zeigten sich auch bei Studien an Typ 2 Diabetikern (Gaede et al. 2003, Riddle et al. 2003).

In einer Studie von Bode et al. lagen bei intensiv behandelten Typ 1 Diabetikern weniger als 30% der Blutglucosewerte des Tages im von der ADA als optimal definierten Bereich zwischen 90 und 130 mg/dl (Bode et al. 2005).

Dies liegt offensichtlich daran, dass die aktuell verfügbaren Therapieformen und Medikamente noch nicht optimal sind bzw. die Zielwerte aufgrund einer deutlichen

Einschränkung der Lebensqualität der Patienten (sehr häufige Kontrollen, Hypoglykämien, Gewichtszunahme etc.) nicht erreicht werden. Daher bestehen intensive Bemühungen die Therapie des Diabetes mellitus durch technische Verbesserungen zu vereinfachen und sicherer zu machen.

1.5 Kontinuierliche Glucosemessung

Eine wichtige technische Entwicklung in diesem Bereich ist die kontinuierliche Glucosemessung. Sie kann, abhängig von ihrer Messqualität, eine sehr genaue Aussage über den 24-h-Tagesverlauf der Glucosewerte leisten. Hier können in Einzelmessungen nicht nachweisbare Blutglucoseschwankungen, wie zum Beispiel unbemerkte Hypoglykämien oder starke postprandiale Blutglucoseanstiege aufgedeckt werden. Da die modernen Geräte Glucosewerte über mehrere Tage messen können, werden auch Schwankungen zwischen einzelnen Tagen besser nachweisbar. Diese anfangs nur im Rahmen von Studien genutzte Methode findet zunehmend Eingang in die klinische Anwendung.

Bereits seit den 1960er Jahren bestanden Bestrebungen technische Systeme zu entwickeln, die es ermöglichen, kontinuierliche Glucosewerte eines Patienten über den gesamten Tagesverlauf zu erhalten. Zunächst erfolgte die Glucosebestimmung im Blut (Molnar et al. 1968, Thum et al. 1975, Weller et al. 1960). Hierfür war ein hoher technischer Geräteaufwand sowie meist eine stationäre Überwachung der Probanden erforderlich. Seit Anfang der 1990er Jahre wird an der Entwicklung von Geräten zur Messung der Gewebeglucose gearbeitet. Vorteil gegenüber der intravenösen Messung ist ein deutlich niedrigeres Gefährdungspotential des Patienten. So ist beispielsweise keine Antikoagulation erforderlich. Die Geräte können problemlos ambulant angelegt und je nach Fabrikat zwischen 2 und 5 Tage belassen werden. Die Patienten führen dabei weitgehend ihren gewohnten Lebensalltag fort.

Mittlerweile sind mehrere Geräte verschiedener Hersteller auf dem europäischen und/oder amerikanischen Markt zugelassen, weitere Geräte befinden sich noch in der Entwicklung oder werden vorwiegend im Rahmen von Studien eingesetzt.

Gemessen wird die Glucose in der interstitiellen Flüssigkeit des subkutanen Fettgewebes des Abdomens oder Oberschenkels, seltener des Armes.

Glucosekonzentration im subkutanen Fettgewebe

Die absolute Glucosekonzentration im subkutanen Fettgewebe wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht. Abhängig von der verwendeten Methode lag die Gewebeglucosekonzentration zwischen 50 und 100% der Blutglucosekonzentration (Bolinder et al. 1992, Schmidt et al. 1993, Thomas et al. 1998). Es zeigte sich jedoch, dass dieses Verhältnis über den gesamten bei Diabetes vorkommenden Konzentrationsbereich relativ konstant bleibt, so dass nach einer entsprechenden Kalibrierung die Messung der Gewebeglucose die Blutglucose direkt widerspiegelt. Dies gilt für Phasen mit konstanten Glucosekonzentrationen (Lönnroth et al. 1987). Bei raschen Konzentrationsänderungen scheint die Gewebeglucose der Blutglucose verzögert zu folgen. Verschiedene Studie fanden eine Zeitverzögerung zwischen 2 und 18 Minuten, die sowohl bei Konzentrationsanstiegen als auch bei –abfällen nachweisbar war (Boyne et al. 2003, Freckmann et al. 2002, Jansson et al. 1988, Meyerhoff et al. 1992, Steil et al. 2003, Sternberg et al. 1996). Dagegen fanden Wilhelm et al. in einer Untersuchung von 12 Typ 1 Diabetikern nach einem oralen Glucosetoleranztest mit anschließender intravenöser bzw. subkutaner Insulingabe keine Zeitverzögerung zwischen Blut- und Gewebeglucosemessung (Wilhelm et al. 2006).

Als Grund für die als „physiological lag time“ bezeichnete Zeitverzögerung werden zwei Mechanismen vermutet: einerseits wird Zeit für die Diffusion der Glucose vom Blut ins Gewebe benötigt, andererseits besteht eine Abhängigkeit der Glucosespiegel der Gewebe von deren Durchblutungssituation (Koschinsky et al. 2003). Durch Verbesserung der lokalen Durchblutung im Messbereich konnte die physiologische Zeitverzögerung um 95% verkürzt werden (Stout et al. 2004).

Boyne fand auch eine deutliche Variabilität der Zeitverzögerung zwischen zwei Sensoren des gleichen Fabrikats (CGMS, Minimed/Medtronic, Sylmar, Kalifornien, USA) beim selben Probanden. Bei ihrer Studie an 14 Typ 1-Diabetikern lag die mittlere Differenz zwischen zwei Sensoren bei $6,7 \pm 5,1$ Minuten (MW \pm SD) (Boyne et al. 2003). Beim Vergleich der Glucosekonzentrationen im subkutanen Fettgewebe in verschiedenen Körperregionen fanden sich bei Stoffwechselgesunden in Studien über eine Dauer von wenigen Stunden keine wesentlichen Unterschiede (Thomas et al. 1998). Bei einer Studie über 24 Stunden fand sich allerdings während der Nacht eine um ca. 20% niedrigere Glucosekonzentration im Abdomen als im Unterarm (von Dobel et al. 2005).

Messprinzip

Gemeinsames Messprinzip aller aktuell auf dem europäischen und amerikanischen Markt verfügbaren Geräte ist, dass durch elektrochemische Prozesse, abhängig von der aktuellen Glucosekonzentration, ein Strom im nA-Bereich erzeugt wird, der dann gemessen werden kann. Es wird bei diesen Verfahren also nicht die absolute, sondern die relative Höhe der Gewebeglucose im subkutanen Fettgewebe bestimmt. Durch mehrmals tägliche Kalibrierung der Geräte mit aktuellen Blutglucosewerten werden die Stromwerte nach bestimmten Berechnungsschemata in Glucosewerte umgerechnet.

Es werden verschiedene Messmethoden verwendet:

Bei der **Mikrodialysetechnik** wird ein dünner Katheterschlauch in das Unterhautfettgewebe eingebracht, der in einem Abschnitt eine semipermeable Membran enthält. Der Schlauch wird mit einer Flüssigkeit mit bekanntem Inhalt (meist Ringer- oder Natriumchloridlösung) perfundiert. Moleküle, die die Membran passieren können, wie z. B. Glucose reichern sich abhängig von der Konzentration außerhalb der Membran in der Flüssigkeit an. Abhängig davon, wie groß die Austauschfläche ist und wie schnell die Flüssigkeit durch den Katheter gepumpt wird, findet sich ein unterschiedlich hoher, aber weitgehend konstanter Anteil der „Außenkonzentration“ in der Dialysatflüssigkeit wieder. Die sog. **Recovery** gibt diesen Anteil als Prozentsatz an. Die mit Glucose angereicherte Dialysatflüssigkeit wird außerhalb des Körpers in eine Messzelle transportiert. Dort wird über eine chemische Reaktion, meist mit dem glucosespezifischen Enzym Glucoseoxidase (GOD), ein Strom erzeugt, der der Glucosekonzentration proportional ist (Heinemann 2003).

Nachteil dieses Verfahrens ist, dass, abhängig von der Pumpgeschwindigkeit der Flüssigkeit, eine gewisse Zeit benötigt wird, um die Glucose zur Messzelle zu transportieren. Diese als „physical lag time“ bezeichnete Messverzögerung beträgt bei manchen Geräten bis zu 40 Minuten.

Bei den sog. **Nadelsensoren** wird ebenfalls eine dünne Sonde in das Unterhautfettgewebe gelegt. Diese wird aber nicht mit Flüssigkeit perfundiert, sondern es befindet sich an der Spitze eine Doppelelektrode auf die, durch eine Membran geschützt, immobilisierte GOD aufgebracht ist. GOD reagiert mit Glucose und es entsteht ein Strom, der nach außen abgeleitet und gemessen wird. Bei dieser Technik wird also die Glucose-Messzelle direkt in das Unterhautfettgewebe gelegt

(Koschinsky u. Heinemann 2001).

Klinische Bedeutung der kontinuierlichen Gewebeglucosemessung

Abhängig vom verwendeten Messverfahren sind die Glucosewerte über ein Display für den Patienten direkt und ohne Zeitverzögerung zu ersehen (sog. Real-time-Geräte), oder die aufgezeichneten Werte müssen nach Abschluss der gesamten Messung noch Kalibrationsschritte durchlaufen, bevor sie vom Arzt ausgewertet werden (sog. retrospektive Auswertung) (Koschinsky et al. 2003).

Die kontinuierliche Gewebeglucosemessung besitzt gegenüber den Stoffwechselkontrollen mit Blutglucoseeinzelmessungen mehrere klinisch nutzbare **Vorteile**:

Glucoseprofil über 24 Stunden: Bisher undetektierte Hypo- und Hyperglykämien zu Tageszeiten, an denen üblicherweise keine BZ-Einzelmessungen durchgeführt werden, können aufgedeckt werden.

Glucoseprofile über mehrere Tage: Durch Auswertung einer kontinuierlichen Aufzeichnung über mehrere Tage kann die Insulintherapie besser angepasst werden. Systematische, regelmäßig auftretende Blutzuckerschwankungen, z. B. nach einer bestimmten Mahlzeit, werden erfasst und können durch Änderung der Insulindosis behandelt werden.

Trend-Informationen und Hypo- bzw. Hyperglykämiealarm: Real-time-Geräte ohne relevante Messverzögerung können durch Abgleich mit vorausgegangenen Messwerten feststellen, ob ein ansteigender oder abfallender Trend bei den Glucosespiegeln vorliegt und ob es sich um eine rasche oder langsame Änderung handelt. In einigen Geräten können Grenzwerte voreingestellt werden, bei denen ein Hypo- bzw. Hyperglykämiealarm ausgelöst wird, so dass die Patienten frühzeitig auf auffällige Änderungen der Stoffwechsellage aufmerksam gemacht werden und darauf reagieren können.

Künstliches Pankreas: Ein weiteres Einsatzgebiet für die kontinuierliche Glucosemessung ist die direkte Koppelung an Systeme zur automatischen Insulinabgabe (Insulinpumpen). Ziel ist die Entwicklung von geschlossenen Regelsystemen (sog. closed-loop-Systeme), welche die Funktion der Bauchspeicheldrüse im Glucosestoffwechsel auf technischem Wege nachbilden sollen („künstliches Pankreas“). Unter Laborbedingungen konnten mit diesen Systemen deutliche Stoff-

wechselerbesserungen bei Typ-1-Diabetikern erreicht werden (Hoss 1997). Die Entwicklung von kommerziell verfügbaren handlichen Geräten, die diese Funktion erfüllen, scheint zunehmend realistischer zu werden. Allerdings wird dies bisher noch durch die nicht ausreichende Qualität der Gewebeglucosemessungen limitiert (Hovorka 2006).

In mehreren Studien konnte durch intermittierenden Einsatz von CM-Geräten zur Überprüfung und Optimierung der Insulintherapie über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten eine Verbesserung des HbA1c-Wertes um 0,3 bis 0,9% erreicht werden (Garg et al. 2006, Garg et al. 2004, Klonoff 2005, Ludvigsson u. Hanas 2003, Maia u. Araujo 2005a, Maia u. Araujo 2005b, Schaepelynck-Belicar et al. 2003). Andere Autoren konnten in Studien mit Kindern dagegen keine signifikante Stoffwechselverbesserung durch zusätzlichen Einsatz eines CM-Gerätes feststellen (Chase et al. 2005, Deiss et al. 2006, Lagarde et al. 2006, Yates et al. 2006). In einer Studie an Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes brachte der zusätzliche Einsatz eines CM-Gerätes zwar keine Verbesserung des HbA1c-Wertes, aber es wurden häufige, nicht wahrgenommene Hypoglykämien detektiert, auf die nun durch Änderung der Insulindosis reagiert werden konnte (Chico et al. 2003).

Probleme der Gewebeglucosemessung im klinischen Einsatz

Allerdings gibt es bei dieser vielversprechenden Methode noch Probleme in der Messqualität sowie in der Interpretation dieser neu verfügbaren Messwerte.

So liegt die Genauigkeit der Messwerte in der Regel noch deutlich niedriger als bei den aktuell verfügbaren Blutglucosemessgeräten. Bei einer Studie an 53 Typ 1 Diabetikern zeigte sich eine mittlere Abweichung (MAD) der CM-Werte zur Messung mit einem Blutglucose-Selbstmessgerät von 25-34 mg/dl (Djakoure-Platonoff et al. 2003). Der mittlere absolute relative Fehler (MARE) zur Standardlabormethode (kapillare Blutzuckermessung mittels Hexokinase-Reaktion oder Glucose-Oxidase-Reaktion) wird für die verschiedenen CM-Geräte zwischen 12 und 21,3% angegeben (Guerci et al. 2003, Klonoff 2005, Sachedina u. Pickup 2003). Das heißt, dass z. B. bei einem Messgerät mit einem MARE von 15% und einem realen Glucosemesswert von 100 mg/dl die angezeigten Messwerte im Mittel um 15 mg/dl nach oben oder unten abweichen. Im Vergleich dazu liegt der MARE bei Blutglucosemessgeräten zur Selbstkontrolle bei ca. 5-6% (Weinzimer et al. 2005).

Diese Ungenauigkeiten bei den absoluten Messwerten werden bei den CM-Geräten zwar teilweise durch die zur Verfügung stehende Trendanzeige kompensiert, wirken sich aber vor allem in der klinisch bedeutsamen Detektion von Hypoglykämien aus. Hier bewirkt die Messungenauigkeit der Methode, dass entweder eine hohe Alarmgrenze eingestellt werden muss, mit hoher Sensitivität, aber niedriger Spezifität und damit häufigen falschen Hypoglykämiealarmen. Oder es wird eine niedrige Alarmgrenze eingestellt, die zwar eine hohe Spezifität, aber häufige nicht detektierte Hypoglykämien bewirkt. Die Rate an falsch positiven Hypoglykämiealarmen wird bei den aktuell verfügbaren Geräten in der Literatur um 50% angegeben (Klonoff 2005).

Nach Markteinführung des ersten Seriengerätes für kontinuierliche Glucosemessung 1999 (CGMS, Fa. MiniMed, Northridge, USA) wurde z. B. in mehreren Studien über ein erstaunlich häufiges Auftreten von, vor allem nächtlichen, Hypoglykämien bei Typ 1 Diabetikern berichtet (Chico et al. 2003), so dass bereits ein vollständiges Umdenken in der Insulintherapie diskutiert wurde. Allerdings konnten andere Arbeitsgruppen zeigen, dass sich der größte Teil dieser, in der kontinuierlichen Gewebeglucosemessung festgestellten, vermeintlichen Hypoglykämien in parallel durchgeführten Blutglucosemessungen nicht bestätigen ließ und dass von einem systematischen Messfehler auszugehen war (Mauras et al. 2004, McGowan et al. 2002). Mittlerweile wurde dieses Problem vom Hersteller in einer neuen Geräteversion angeblich behoben. Eine Studie, die die Messqualität der aktuellen Geräteversion mit der vorigen vergleicht, zeigt eine deutliche Verbesserung der Messqualität, v. a. im hyperglykämischen Bereich, messbar an einem MARE von 11% vs. 19% (Tansey et al. 2005).

Trotzdem herrscht in der Interpretation der Ergebnisse von Gewebeglucosemessungen, speziell bei der Beurteilung des nächtlichen und des postprandialen Verlaufes, weiterhin große Unsicherheit. Dies liegt einerseits an den o.g. Problemen in der Messqualität. Andererseits liegen bisher kaum Daten darüber vor, welche Gewebeglucosekonzentrationen auch Stoffwechselgesunde im ihrem Alltag erreichen, und welche Zielbereiche beim Einsatz der Gewebeglucosemessung in der Diabetestherapie angestrebt werden sollten. Auch beim Einsatz der Gewebeglucosemessung im Rahmen von closed-loop-Systemen ist die möglichst exakte Kenntnis der Verhältnisse bei Gesunden unter Alltagsbedingungen notwendig.

Benötigt werden vor allem detaillierte Informationen über Ausmaß und Dauer der postprandialen Glucoseanstiege.

1.6 Fragestellung

Die kontinuierliche Gewebeglucosemessung wird unter anderem durch die Entwicklung neuer Messgeräte mit Online-Messung zunehmend in der Therapiekontrolle von Typ 1-Diabetikern eingesetzt. Für eine korrekte Interpretation der Messergebnisse ist die genaue Kenntnis der Glucoseregulation beim Gesunden, vor allem postprandial erforderlich. Bisher liegen jedoch kaum Daten zu kontinuierlicher Gewebeglucosemessung bei Stoffwechselgesunden vor. Dabei wurden auch messtechnische Probleme der Geräte teilweise nicht ausreichend berücksichtigt. Zielsetzung dieser Studie war daher, den Gewebeglucosetagesverlauf bei Stoffwechselgesunden unter Alltagsbedingungen möglichst exakt abzubilden.

Um eine möglichst genaue und fehlerfreie Messung der Gewebeglucose zu erreichen, wurde eine neue Methode entwickelt, bei der durch die Kombination von zwei Gewebeglucosemesskurven mit häufigen Kalibrationen mit Blutglucosewerten eine hohe Aufzeichnungsqualität zu erwarten war.

Auf Basis der Daten der untersuchten Probanden sollten Referenzbereiche für den Tagesverlauf und für den postprandialen Verlauf der Gewebeglucose bei Stoffwechselgesunden unter Alltagsbedingungen entwickelt werden.

Anhand von standardisierten Testmahlzeiten mit unterschiedlicher Resorptionsgeschwindigkeit sollte der Einfluss der Nahrungszusammensetzung auf den postprandialen Gewebeglucoseverlauf bei Stoffwechselgesunden untersucht werden.

2 Material und Methoden

Um die in Kapitel 1.6 beschriebene Fragestellung zu beantworten, wurde eine offene monozentrische Beobachtungsstudie durchgeführt, in die insgesamt 24 gesunde Probanden eingeschlossen wurden. Die Planung und Durchführung der Studie erfolgte am Institut für Diabetes-Technologie an der Universität Ulm, in Kooperation mit der Disetronic Medical Systems AG, Burgdorf, Schweiz.

Die Studie wurde gemäß den Prinzipien der Deklaration von Helsinki der World Medical Association (Edinburgh, 2000 und Note of Clarification on Paragraph 30 added by the WMA General Assembly, Tokyo 2004) und den nationalen Richtlinien (MPG/MPV, ISO 14155, EN 540) durchgeführt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Ulm geprüft und zugelassen (Studennummer 105/2005). Es erfolgte eine Meldung bei den zuständigen Kontrollbehörden gemäß §20 MPG. Alle Studienteilnehmer unterzeichneten vor Studienbeginn eine Einwilligungserklärung, nachdem sie ausführlich über Versuchsablauf und Risiken aufgeklärt wurden.

2.1 Probanden

Ein- und Ausschlusskriterien für eine Studienteilnahme

An dieser Studie konnten nur Probanden teilnehmen, die folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Männlich oder weiblich; Alter zwischen 18 und 35 Jahren
- BMI < 25 kg/m²
- Blutbild und klinisch-chemische Basislaborparameter im Normbereich bzw. nach Einschätzung des Prüfarztes nicht signifikant verändert
- Unterschriebene Einwilligungserklärung des Probanden vor jeglicher Studienaktivität

Ausgeschlossen von einer Teilnahme waren Personen, für die eines der folgenden Kriterien zutrif:

- Akute oder schwerwiegende chronische Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes das Untersuchungsergebnis beeinflussen könnte oder ein erhöhtes Risiko für den Probanden während der Studie darstellt
- Diabetes mellitus, gestörte Glucosetoleranz, erhöhte Nüchtern-glucose

- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Verdacht auf Alkohol- oder Drogenmissbrauch bzw. positives Drogen-screening
- Schwere allergische Reaktionen, z. B. auf Heftpflaster
- Klinisch signifikante Veränderungen der Screening-Laborparameter
- Blutspende innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn
- Eingeschränkte kognitive Fähigkeiten oder Sprachbarriere, die adäquates Verständnis und Kooperation während der Studie nicht sicher gewährleistet

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte durch persönlichen Kontakt vor allem unter Studierenden der Universität Ulm und der Fachhochschule Ulm.

2.2 Studienablauf

Screening

Nach der Rekrutierung der Probanden erfolgte zunächst eine Voruntersuchung im Institut für Diabetes-Technologie, Ulm, in der die o.g. Ein- und Ausschlusskriterien überprüft wurden. Das Screening beinhaltete die ausführliche Information des Probanden zu den Inhalten, zum Ablauf und zu Risiken der Studie. Nach schriftlicher Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Probanden erfolgte eine gründliche ärztliche Untersuchung sowie eine Blut- und Urinanalyse, die folgende Parameter beinhaltete:

- Blutbild
- HbA1c, Blutglucose
- Insulin, Proinsulin, C-Peptid, TSH
- Harnsäure, Kreatinin, AST, ALT, γ -GT
- HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Gesamtcholesterin, Triglyzeride
- Gesamteiweiß und Eiweißelektrophorese
- Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Chlorid
- pH-Wert, aktuelle Bikarbonat-Konzentration, Laktat
- Quick, INR, PTT
- Urinteststreifen auf Eiweiß, Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Bilirubin, Urobilinogen, pH-Wert, Ketonkörper, Glucose

- Zusätzlicher Urinteststreifen für Mikroalbumin
- Schwangerschaftstest (nur Probandinnen)

Zum Ausschluss schwerwiegender ansteckender Erkrankungen wurden die Probanden auf das Vorhandensein von HBs-Antigen, Anti-HCV-Antikörper sowie Anti-HIV-Antikörper getestet. Um auszuschließen, dass ein Diabetes mellitus bzw. eine Glucoseintoleranz vorliegt, wurde ein oraler Glucosetoleranztest (OGTT) durchgeführt. Weiterhin wurde ein Drogenscreening im Spontanurin durchgeführt.

Experiment

An Tag 1 des Experimentes kamen die Probanden nachmittags zwischen 16 und 18 Uhr ins Institut für Diabetes-Technologie. Nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und Kontrolle der fortbestehenden Gültigkeit der Ein- und Ausschlusskriterien wurden den Probanden zwei Sonden zur kontinuierlichen Gewebeglucosemessung in das subkutane Fettgewebe des Abdomens gelegt. Anschließend wurden die Einstichstellen fotografiert und zusammen mit den anderen Experimentdaten elektronisch im Studiencomputer gespeichert. Außerdem wurde eine Venenverweilkanüle gelegt, um venöse Blutproben abnehmen zu können. Einmal täglich wurden die Katheter-Einstichstellen untersucht und die Batterien der Messgeräte gewechselt. Für die Kalibration der Gewebeglucose-Messgeräte erfolgten, nach dem in Tabelle 1 dargestellten Zeitschema, in der Regel 16 Doppelbestimmungen des kapillaren Blutzuckers pro Tag.

Tabelle 1: *Zeitplan der kapillaren Blutzuckermessungen (in Doppelbestimmung) während eines Versuchstages*

Messung	Uhrzeit	Zeitpunkt
1	~ 03:00	nachts
2	~ 06:30	nach dem Aufstehen
3	~ 07:30	vor dem Frühstück
4	~ 08:30	1 h nach dem Frühstück
5	~ 09:30	2 h nach dem Frühstück
6	~ 10:30	3 h nach dem Frühstück
7	~ 12:30	vor dem Mittagessen
8	~ 13:30	1h nach dem Mittagessen
9	~ 14:30	2 h nach dem Mittagessen
10	~ 15:30	3 h nach dem Mittagessen
11	~ 17:00	Optionale Messung
12	~ 18:00	vor dem Abendessen
13	~ 19:00	1 h nach dem Abendessen
14	~ 20:00	2 h nach dem Abendessen
15	~ 21:00	3 h nach dem Abendessen
16	~ 22:00	vor dem Schlafengehen

Sämtliche weitere Informationen über Mahlzeiten, körperliche Aktivität, psychischen Stress und weitere potentielle Einflussfaktoren auf den Glucoseverlauf wurden vom Probanden oder dem medizinischen Personal in einem Tagebuch notiert. Die Probanden erhielten an den Tagen 2 und 3 zum Frühstück um 07:30 Uhr und zum Mittagessen um 12:30 Uhr standardisierte Mahlzeiten mit unterschiedlicher Zusammensetzung (Variation von Fett, Protein und Ballaststoffen; gleicher Kohlenhydratgehalt, aber mit unterschiedlichem glykämischen Index), d. h. Mahlzeiten, die einen unterschiedlich schnellen Anstieg des Blut- bzw. Gewebeglucose-spiegels bewirken. Es wurden zwei Mahlzeitenabfolgen festgelegt, zu denen die Probanden in einer Zufallsauswahl zugeteilt wurden. Um 3:00 Uhr und 7:00 Uhr sowie zwischen 7:30 Uhr und 12:30 Uhr wurden venöse Blutproben zur Bestimmung der Blutglucose aus der Venenverweilkanüle entnommen. Zum Abendessen um 18:00 Uhr wurde ein Büffet angeboten, aus dem die Probanden frei auswählen konnten. Die ausgewählte Mahlzeit wurde exakt dokumentiert. Um 12:30 Uhr an Tag 3 erfolgte die letzte venöse Blutentnahme. Anschließend wurde die Venenverweilkanüle entfernt. An Tag 3, nach dem Abendessen, wurden die Probanden um ca. 19:00 Uhr aus der stationären Überwachung entlassen.

Die Probanden trugen die beiden Geräte zur kontinuierlichen Glucosemessung während der nächsten beiden Tage (Tag 4 und 5) zu Hause unter Alltagsbedingungen. Sie dokumentierten weiterhin den gesamten Tagesablauf, d.h. alle Blutzuckerwerte (mindestens 15 kapillare Doppelbestimmungen aus der Fingerbeere), alle Mahlzeiten einschließlich eventuell eingenommener Zwischenmahlzeiten, alle körperlichen Aktivitäten, sowie eventuelle Beschwerden im Tagebuch bzw. im Datenmanager.

Die Hauptmahlzeiten (Frühstück, Mittagessen und Abendessen) sowie die kapillaren Blutzuckermessungen sollten zu den selben Zeiten erfolgen, wie an den beiden vorangegangenen Tagen. Die Mahlzeiten sollten möglichst exakt dokumentiert werden.

An Tag 4 erfolgte eine kurze Untersuchung der Katheter-Einstichstellen, sowie eine Kalibration der Gewebeglucose-Messgeräte im Institut für Diabetes-Technologie.

An Tag 5 kamen die Probanden um 18:00 Uhr zum Abendessen (Büffet, wie an Tag 2 und 3) ins Institut für Diabetes-Technologie. Die subkutanen Katheter wurden anschließend gegen 21:00 Uhr gezogen. Danach wurden die Einstichstellen

erneut fotografiert und eine Entlassungsuntersuchung vorgenommen. Die Probanden verließen dann um ca. 21:30 Uhr das Institut.

Für die Auswertung der Glucosemessungen wurden 3 Zeiträume definiert:

Tag 2/3 Testmahlzeiten: Ab Tag 2 6:00 Uhr bis Tag 4 6:00 Uhr. Während dieser Zeit blieben die Probanden unter stationären Bedingungen im Institut für Diabetes-Technologie und erhielten Testmahlzeiten zum Frühstück und Mittagessen.

Tag 4/5 Alltagsbedingungen: Ab Tag 3 22:00 Uhr bis zum Ende des Experiments an Tag 5 gegen 21:00 Uhr. Die Probanden folgten ihrem gewohnten Tagesablauf in ihrer häuslichen Umgebung.

Tag 2-5 gesamtes Experiment: Ab Tag 2 6:00 Uhr bis zum Ende des Experimentes an Tag 5 gegen 21:00 Uhr. Definiert als Gesamtdauer des Experiments.

2.3 Mahlzeiten

Um postprandiale Glucoseverläufe genau zu erfassen, wurde eine möglichst exakte Dokumentation der eingenommenen Mahlzeiten durchgeführt.

An den Tagen 2 und 3 wurden zum Frühstück und Mittagessen definierte Testmahlzeiten mit gleicher Kohlenhydratmenge, aber unterschiedlicher Zusammensetzung der übrigen Nahrungskomponenten gegeben. Für diese Mahlzeiten wurden unterschiedliche Glucoseresorptionsgeschwindigkeiten angenommen.

Die Studienteilnehmer wurden randomisiert 2 Gruppen von jeweils 12 Probanden zugeteilt. Die erste Gruppe erhielt an Tag 2 ein schnell resorbierbares Frühstück (Testmahlzeit A) und ein langsam resorbierbares Mittagessen (Testmahlzeit F), sowie an Tag 3 ein langsam resorbierbares Frühstück (Testmahlzeit E) und ein schnell resorbierbares Mittagessen (Testmahlzeit B). In der zweiten Gruppe war die Abfolge der Mahlzeiten umgekehrt.

Tabelle 2: *Abfolge der Testmahlzeiten an den Versuchstagen 2 und 3. TM: Testmahlzeit; schnell resorbierbare Testmahlzeiten TM A, TM B; langsam resorbierbare Testmahlzeiten TM E, TM F*

	Gruppe 1		Gruppe 2	
Studien-Tag	Frühstück	Mittagessen	Frühstück	Mittagessen
Tag 2	TM A	TM F	TM E	TM B
Tag 3	TM E	TM B	TM A	TM F

Die Testmahlzeiten setzten sich aus den in Tabelle 3 dargestellten Komponenten zusammen.

Tabelle 3: *Zusammensetzung der Testmahlzeiten an den Versuchstagen 2 und 3. TM: Testmahlzeit; schnell resorbierbare Testmahlzeiten TM A, TM B; langsam resorbierbare Testmahlzeiten TM E, TM F.*

	TM A	TM B	TM E	TM F
Mahlzeit	Milchreis mit Zucker und Zimt	Weizentost mit Honig, Marmelade, Quark und Orangensaft	Kidneybohnen, Vollkornbrot mit Wurst und Käse	Lachsschnitte mit Gemüse, Wildreis und Sahnesoße
Gesamtgewicht	258 g	235 g	325 g	435 g
Energiegehalt	270,6 kcal	251,5 kcal	750,1 kcal	778,4 kcal
Kohlenhydrate	50,5 g	50,1 g	50,2 g	51,0 g
	74,6 %	79,6 %	26,8 %	26,2 %
Eiweiß	9,6 g	7,4 g	30,9 g	39,8 g
	14,2 %	11,7 %	16,5 %	20,5 %
Fett	3,4 g	2,4 g	47,3 g	46,1 g
	11,2 %	8,6 %	56,7 %	53,3 %

Das Abendessen an den Tagen 1, 2, 3 und 5 wurde von den Studienteilnehmern an einem Büfett ausgewählt, die Nahrungskomponenten wurden vor dem Verzehr exakt abgewogen und dokumentiert.

An den Tagen 4 (Frühstück, Mittagessen, Abendessen) und 5 (Frühstück und Mittagessen) konnten die Studienteilnehmer ihre häuslich gewohnte Kost zu sich nehmen und bei Bedarf auch Zwischenmahlzeiten einnehmen. Es war allerdings festgelegt, die Hauptmahlzeiten zu exakt den gleichen Zeiten einzunehmen, wie an den vorausgegangenen Studientagen. Alle Mahlzeiten wurden von den Studienteilnehmern in einem Tagebuch und mittels Fotodokumentation genau dokumentiert. Wenn möglich sollten die Mahlzeitenkomponenten abgewogen werden. Auf Grundlage dieser Angaben wurden durch geschultes Personal (Diätassistentin) für jede einzelne Mahlzeit die Mahlzeitenkomponenten und deren Menge dokumentiert. Die Nährwerte pro 100 g Lebensmittel wurden in erster Linie nach Herstellerangaben und, wenn nicht verfügbar, nach dem Computerprogramm DGE-PC Professional Version 2.9.1.007 der deutschen Gesellschaft für Ernährung erhoben. Lieferte DGE-PC keine Werte wurde die GU-Nährwert Kalorien Tabelle 3. Auflage 2003 herangezogen. Die Einzelkomponenten jeder Mahlzeit wurden summiert und die Angaben für Kilokalorien und prozentualem Anteil von Kohlen-

hydraten, Eiweiß und Fett pro Mahlzeit berechnet. Der Umrechnung von Gramm in Kilokalorien wurden die Atwater-Faktoren (4 kcal/g Kohlenhydrate, 4 kcal/g Eiweiß, 9 kcal/g Fett) zu Grunde gelegt.

2.4 Messmethoden

2.4.1 Kontinuierliche Gewebeglucosemessung

Während der gesamten Studiendauer wurde eine kontinuierliche Gewebeglucosemessung durchgeführt. Hierzu wurde das Gerät SCGM1 (Subcutaneous Continuous Glucose Monitor) der Firma Roche Diagnostics GmbH, Mannheim verwendet, welches auf der Mikrodialysetechnik basiert und bereits in mehreren vorausgegangenen Studien verwendet worden war (Jungheim et al. 2001, Kapitza et al. 2003, Schoemaker et al. 2003). In der Literatur findet sich eine ausführliche Beschreibung des Messverfahrens (Heinemann 2003, Schoemaker et al. 2003). Im Folgenden werden die wesentlichen Grundzüge zusammengefasst.

Die kontinuierliche Glucosemessung erfolgt hierbei in der interstitiellen Flüssigkeit des subkutanen Fettgewebes der Bauchhaut. Durch eine dort implantierte Mikrodialysesonde wird mit konstanter Fließgeschwindigkeit Ringerlösung gepumpt. Dabei reichert sich das Perfusat durch Diffusionsvorgänge über eine semipermeable Membran mit Glucose aus der interstitiellen Flüssigkeit an.

Dieses Dialysat wird außerhalb des Körpers in eine Messzelle geführt, wo der Glucosegehalt elektrochemisch bestimmt wird. Es wird mittels Glucoseoxidase-Reaktion ein Stromfluss erzeugt, der vom Gerät aufgezeichnet und gespeichert wird.

Das Gerät SCGM1 besteht aus den in Abbildung 1 dargestellten 4 Komponenten:

1. Mikrodialysesonde
2. Kassette mit Reagenzien
3. Sensor-Einheit
4. Daten-Manager

Die in den Versuchen verwendete **Mikrodialysesonde** (CMA 60, CMA Microdialysis AB, Solna, Schweden) besteht aus einer Zu- und einer Ableitung (jeweils Polyurethan, Länge 30 cm, Durchmesser 0,1 mm), einem Schaft (Polyurethan, Länge 20 mm, Durchmesser: 0,9 mm) und einer semipermeablen Dialysemembran (Polyamid, Länge: 30 mm, Durchmesser: 0,62 mm).

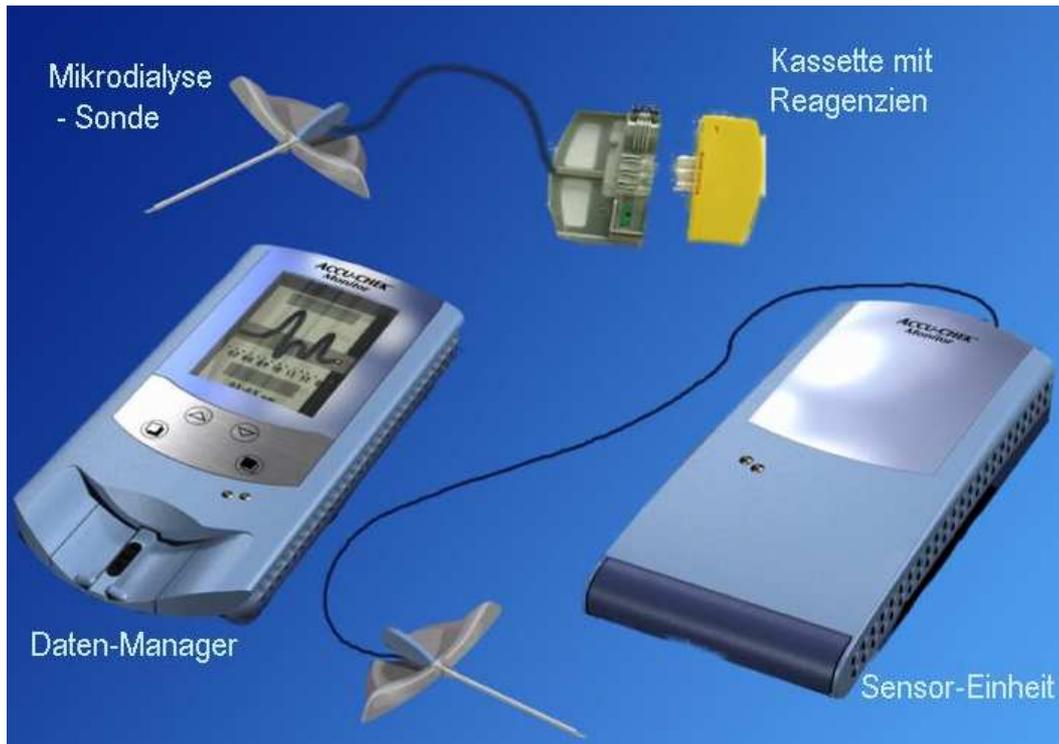


Abbildung 1: Darstellung des kontinuierlichen Gewebeglucose-Messgerätes SCGM1 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) mit seinen Komponenten. (Quelle: Hersteller)

Die Kathetermembran ist für Moleküle bis zu einem Molekulargewicht von 20 000 Dalton und somit auch für Glucose (5800 Dalton) in beide Richtungen durchlässig. Über die Schläuche wird sterile Ringerlösung an der Membran vorbeigepumpt. Wegen der im Vergleich zum Durchmesser großen Oberfläche des Katheters und der geringen Pumpgeschwindigkeit von $0,3 \mu\text{l}/\text{min}$ stehen die Glucosekonzentrationen innerhalb und außerhalb des Katheters weitgehend im Gleichgewicht (Bolinder et al. 1992).

Die flexible Mikrodialysesonde wurde im Rahmen der Studie nach alkoholischer Hautdesinfektion in das Unterhautfettgewebe implantiert, indem mit einer Punktionskanüle die Bauchhaut perforiert und anschließend die Sonde mit einer Insertionskanüle in das Gewebe eingebracht wurde. Nach dem Entfernen der Insertionskanüle wurde die Sonde mit Kanülenfixierfolie (OpSite IV3000, Smith Nephew, Hull, England) befestigt.

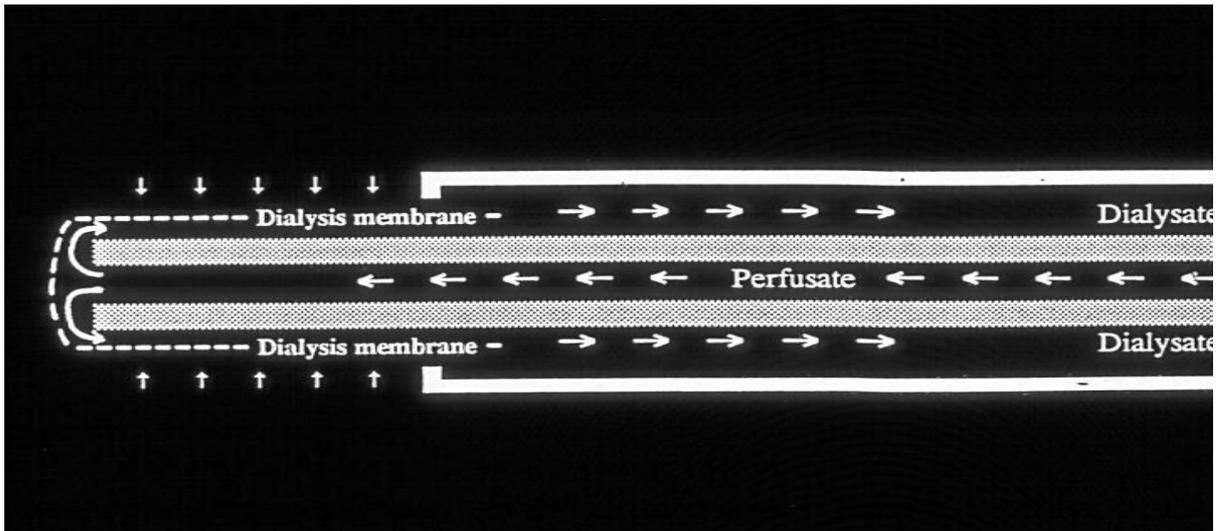
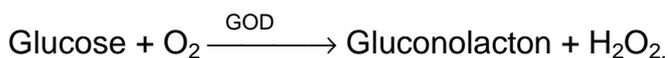


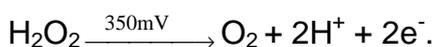
Abbildung 2: Vergrößerte Darstellung einer doppellumigen Mikrodialyse-Sonde. Durch die innere Zuleitung wird Perfusat (Ringerlösung) in die Sonde gepumpt, über die äußere Ableitung wird Dialysat zurückgeführt zur Messsonde. An der semipermeablen Dialysmembran kommt es über Diffusionsvorgänge zum konzentrationsabhängigen Austausch zwischen Interstitium und Perfusat.

Die **Kassette** enthält die Reaktionsflüssigkeiten (Ringer- und Glucoseoxidase-Lösung), einen Auffangbeutel für verbrauchte Flüssigkeiten und die elektrochemische Messzelle. Sie ist über Zu- und Abflussschlauch fest mit der Mikrodialysesonde verbunden und wird während des Versuchs in die batteriebetriebene **Sensor-Einheit** eingelegt, welche der Proband über die gesamte Versuchsdauer mit sich trägt. In dieser Sensor-Einheit enthalten ist eine Rollpumpe, ein Mikroprozessor und ein Radiofrequenzmodem.

Das Perfusat wird von der Sonde zur Messzelle transportiert und zuvor in einem Y-Stück mit gelöster Glucoseoxidase (GOD) gemischt. In dem sich daran anschließenden sauerstoffdurchlässigen Reaktionsschlauch findet unter Sauerstoffverbrauch die vollständige Umsetzung von Glucose in Wasserstoffperoxid und Gluconolacton statt:



In der elektrochemischen Messzelle wird Wasserstoffperoxid an einem 3-Elektroden-System oxidiert (Polarisationsspannung 350 mV):



Die dabei freigesetzten Elektronen erzeugen einen Stromfluss proportional zur Glucosekonzentration der Lösung, der dann gemessen werden kann. In der Sensor-Einheit wird einmal pro Minute ein Mittelwert aus 60 Einzelmessungen abgespeichert. Basierend auf der Kalibrierung des Systems mit einem kapillaren Blutglucosewert wird jeweils ein Glucosewert errechnet und ebenfalls gespeichert. Diese Daten werden mittels Radiofrequenzmodem auf den Daten-Manager übertragen.

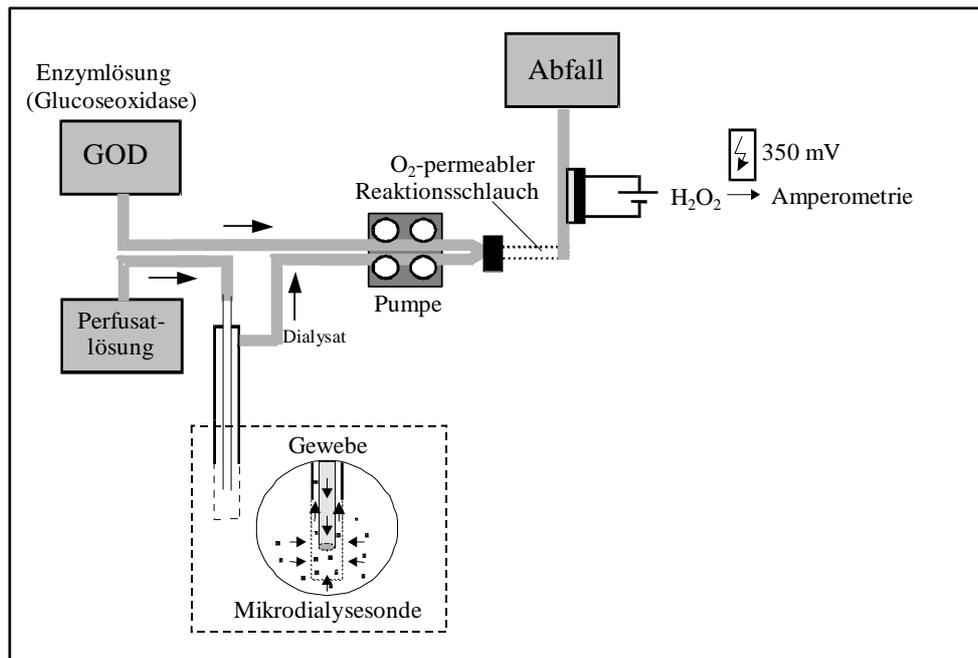


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Gerätes SCGM1 zur kontinuierlichen Gewebuglucosemessung (Freckmann et al. 2001).

Der **Daten-Manager** dient als Benutzeroberfläche. Er enthält ein konventionelles Blutzuckermessgerät (Accu-Chek® Active, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim; Akku-Chek® ist eine Marke von Roche), ein graphisches Display, sowie ein elektronisches Tagebuch. Er ist mit einem Radiofrequenzmodem und einem PC-Interface für Datentransfer ausgestattet. Während des Versuchs wurden täglich ca. 16 kapillare Doppelbestimmungen mit diesem Messgerät durchgeführt, welche der Kalibrierung des Sensors dienten. Am Ende des Versuchs wurden die auf der Sensor-Einheit gespeicherten Daten heruntergeladen und retrospektiv, wie unten beschrieben, ausgewertet.

Durch die Schlauchlänge von 30 cm und die niedrige Fließgeschwindigkeit im Schlauch von $0,3\ \mu\text{l}/\text{min}$ ergibt sich eine Transportzeit der Glucose bis zum Sensor, und damit eine Messverzögerung von 38 ± 1 Minute. Diese messtechnische

Verzögerungszeit wird bei der retrospektiven Datenaufarbeitung korrigiert.

Vorteil dieses kontinuierlichen Messsystems gegenüber dem anderer Hersteller ist, dass Messungen im Minutentakt erfolgen, und dadurch auch Zeiträume mit hoher Dynamik im Glucoseverlauf gut analysiert werden können.

Der Messbereich wird vom Hersteller mit 20 bis 450 mg/dl angegeben.

2.4.2 Kapillare Blutglucosemessungen

Die kapillaren Blutglucosemessungen wurden während der Studie mit dem im SCGM1 Daten-Manager enthaltenen Messgerät Accu-Chek® Active (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim; Akku-Chek® ist eine Marke von Roche) und den zugehörigen, auf Vollblut kalibrierten, Teststreifen vorgenommen. Die Messung der Glucose erfolgt reflexionsphotometrisch mit der Glucose-Dye-Oxidoreductase-Mediator-Reaktion. Die Messungen wurden nach entsprechender Schulung von den Probanden selbst oder vom medizinischen Personal in Doppelbestimmung durchgeführt und im Daten-Manager gespeichert. Dabei wurde eine Abweichung von höchstens 10% zwischen den beiden Messungen akzeptiert und diese ggf. so lange wiederholt, bis diese Vorgabe erfüllt war. Über den gesamten Tag verteilt wurden 16 kapillare Blutglucosemessungen durchgeführt. Die Messzeitpunkte sind in Tabelle 1 dargestellt.

Zur Qualitätssicherung erfolgten am Anfang und Ende jedes Experiments Doppelmessungen mit spezieller Kontrolllösung.

2.4.3 Venöse Blutglucosemessungen an Tag 2 und 3

Venöse Blutabnahmen für die Bestimmung der Blutglucose erfolgten an Tag 2 und 3 jeweils um 3:00 und 7:00 Uhr, sowie von 7:30 bis 12:30 Uhr nach folgendem Schema:

7:30 bis 8:30 Uhr: alle 10 Minuten

8:30 bis 9:30 Uhr: alle 15 Minuten

9:30 bis 12:30 Uhr: alle 30 Minuten

Es wurde das Messgerät Accu-Chek® Compact (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim; Akku-Chek® ist eine Marke von Roche) und die zugehörigen, auf Vollblut kalibrierten Teststreifen, verwendet. Die Glucosemessung erfolgt reflexionsphotometrisch mit der Glucose-Dye-Oxidoreductase-Mediator-Reaktion. Es wurden jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt. Blut wurde mit 2 ml Spritzen (Injekt Luer Solo 2 ml, B. Braun, Melsungen) aus liegenden Venenverweilkanülen

entnommen und auf die bereits eingelegten Teststreifen aufgebracht.

2.4.4 Messung des HbA1c-Wertes

Die Messung des HbA1c-Wertes erfolgte mit dem point-of-care-Gerät DCA 2000 (Bayer Diagnostics Europe, Dublin, Irland). Das Testprinzip beruht auf der Hemmung einer Latex-Immunagglutination. Hierbei wird die Gesamthämoglobinkonzentration sowie die spezifische HbA1c-Konzentration gemessen, und anschließend als prozentualer Anteil des HbA1c am Gesamthämoglobin angegeben.

Die Messmethode wurde auf der Basis der DCCT-Referenzmethode vom Hersteller kalibriert. Der Normbereich bei gesunden Probanden (Mittelwert \pm 2SD) ist mit 4,5-5,7% angegeben.

Für die Messung wird 1 μ l Kapillarblut des Probanden benötigt.

2.4.5 OGTT

Für den OGTT wurde ein kommerziell erhältlicher Test (Dextro O.G-T, Fa. Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) verwendet, der in 300 ml Saft ein Mono- und Oligosaccharid-Gemisch enthält, welches nach enzymatischer Spaltung 75g wasserfreier Glucose entspricht. Die Vorbereitung und Durchführung des Tests erfolgte nach den WHO-Kriterien (WHO 1999) mit folgender Abweichung:

Die kapillaren Blutabnahmen erfolgten in Doppelbestimmung nüchtern, sowie nach Glucosezufuhr alle 30 Minuten über 3 Stunden. Die Glucosebestimmung im hämolysierten Vollblut wurde im Zentrallabor des Universitätsklinikums Ulm mittels der Glucoseoxidase-Methode (Ecomatic, Care Diagnostica, Voerde) durchgeführt. Zur Überwachung der Probanden wurde parallel im Institut für Diabetes-Technologie Glucosemessungen im Vollblut mit dem Gerät Accu-Chek® Compact (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim; Akku-Chek® ist eine Marke von Roche) durchgeführt. Diese Werte gingen nicht in die statistische Auswertung ein.

2.4.6 weitere Laborbestimmungen

Für die weiteren erhobenen Laborparameter erfolgte während des Screenings bei den nüchternen Probanden eine einmalige venöse Blutabnahme mit einem kommerziell erhältlichen Abnahmesystem (Monovetten-System, Sarstedt, Nümbrecht). Die Analytik wurde ebenfalls im Zentrallabor des Universitätsklinikums Ulm durchgeführt. In Tabelle 4 sind die einzelnen Parameter und ihre Bestimmungsmethoden dargestellt.

Tabelle 4: Laboruntersuchungen beim Probandenscreening: BLUT
Darstellung der erhobenen Parameter mit Referenzbereich und verwendeten Testsystemen

Material/ Parameter	Normbereich	Einheit	Methode
Klinische Chemie (Li-Heparin-Plasma)			Dimension® RxL Max, Dade Behring, Liederbach
Albumin	35 – 53	g/l	Bromcresolrot
AST (GOT)	W < 33 M < 43	U/l U/l	IFCC 2002 (modif.), 37°C
ALT (GPT)	W < 35 M < 45	U/l U/l	IFCC 2002 (modif.), 37°C
Calcium	2,2 – 2,65	mmol/l	Cresolphthalein-Komplexon
Chlorid	95 – 105	mmol/l	Ionenselektive Elektrode (ISE) , indirekt
Cholesterin	Bis 5,2	mmol/l	Enzymatischer Farbtest
HDL Cholesterin	W > 1,2 M > 1,0	mmol/l	Enzymatischer Farbtest mit Detergens
LDL Cholesterin	< 4,1	mmol/l	Friedewald-Formel
Gamma-GT	W < 35 M < 55	U/l U/l	IFCC 2002 (modif.) 37°C
Glucose	74 – 109	mg/dl	Hexokinase
Harnsäure	W 137 – 363 M 214 – 488	µmol/l	Direkte UV-Messung
Kalium	3,4 – 4,6	mmol/l	ISE, direkt
Kreatinin Bis 50 Jahre > 50 Jahre	W 58 – 96 M 74 – 110 M 72 – 127	µmol/l	Jaffé, kinetisch
Laktat	0,5 – 2,2	mmol/l	Enzymatischer UV-Test
Magnesium	W 0,77–1,03 M 0,73 – 1,06	mmol/l	Farbtest mit Methylthymolblau
Natrium	135 – 145	mmol/l	ISE, indirekt
Protein, gesamt	66 – 83	g/l	Biuret mit Probenleerwert
Triglyzeride	< 2,3	mmol/l	Enzymatischer Farbtest
Eiweiß- Elektrophorese (Serum)			Agarosegel mit Amidoschwarz-Färbung, Sebia, Fulda
Albumin	60,3 – 71,4 39,8 – 59,3	% g/l	
α ₁ -Globulin	1,4 – 2,9 0,9 – 2,4	% g/l	

Material/ Parameter	Normbereich	Einheit	Methode
α_2 -Globulin	7,2 – 11,3	%	
	4,8 – 9,4	g/l	
β -Globulin	8,1 – 12,7	%	
	5,3 – 10,5	g/l	
γ -Globulin	8,7 – 16,0	%	
	5,7 – 13,3	g/l	
Hormone (Serum)			Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (EC-LIA), Modular Analytics E 170, Roche Diagnostics, Mannheim
TSH	0,44 – 3,77	mIU/l	
HCG + β -HCG	< 0,6	IU/l	
C-Peptid	0,5 – 3,0	μ g/l	
Insulin	2,6 – 24,9	mU/l	
Proinsulin	0,0 – 9,4	pmol/l	Enzyme-linked Immunosorbent Assay (Elisa), IBL, Hamburg
Hämatologie (EDTA-Blut)			LH 750, Beckman Coulter, Palo Alto, Kalifornien, USA
Hämoglobin	W 12,3 – 15,3 M 14,0 – 17,4	g/dl	Cyanhämoglobin
Erythrozyten	W 4,5 – 5,1	Tera/l	Widerstandsmessung
	M 4,5 – 5,9	Tera/l	
MCV	80 – 96	fl	Widerstandsmessung
MCH	27,5 – 33,2	pg	Berechnet
Thrombozyten	150 – 400	Giga/l	Widerstandsmessung
Leukozyten, gesamt	4,4 – 11,3	Giga/l	Widerstandsmessung
Gerinnung (Citrat-Plasma)			Turbidimetrischer Test, BCS, Fa. Dade Behring, Liederbach
Quick Test	70 – 130	%	
INR			
PTT	26 – 36	Sekunden	
Aktuelles Bicarbonat	21 – 26	mmol/l	Berechnet
pH-Wert	7,37 – 7,45		Potentiometrische Elektrodenkette

Weiterhin wurden bei Screening die in Tabelle 5 dargestellten Teststreifen-Untersuchungen im Urin durchgeführt.

Tabelle 5: Laboruntersuchungen beim Probandenscreening: URIN
Erhobene Parameter und verwendete Testsysteme

Name des Tests	Hersteller	Parameter
Combur9-Test	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim	Leukozyten, Nitrit, pH, Protein, Glucose, Keton, Urobilinogen, Bilirubin, Hämoglobin
Micral-Test	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim	Albumin
Keto-Diabur-Test 5000	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim	Ketonkörper, Glucose
Mahsan-Kombi/DOA4- Schnelltest	Mahsan Diagnostika Vertriebs- gesellschaft mbH, Reinbek	Amphetamin/XTC, Kokain, Opi- ate, Cannabis und Metabolite
Mahsan-Kombi4/O2T- Schnelltest	Mahsan Diagnostika Vertriebs- gesellschaft mbH, Reinbek	Barbiturate, Benzodiazepine und Metabolite

2.5 Statistische Auswertung

2.5.1 Hardware

Die Auswertung wurde auf einem PC mit Pentium-Prozessor vorgenommen.

2.5.2 Software

Die Kalibrierung der Rohstromwerte der kontinuierlichen Gewebeglucosemessung auf Glucosewerte erfolgte mit einer eigens entwickelten Software auf dem Betriebssystem Linux (Beschreibung unter 2.5.4).

Diese Werte wurden auf die Software Excel 2000 übertragen. Hiermit wurden Mittelwerte, Streuung, Minimum, Maximum sowie die AUC berechnet.

Die deskriptive Statistik wurde ebenfalls mit Excel 2000 durchgeführt.

Signifikanztests erfolgten mit der Software Origin 5,0.

2.5.3 Statistik

Die statistische Beratung der Arbeit erfolgte durch PD Dr. J. Högel, Biometriker am Institut für Humangenetik der Universität Ulm.

Alle Mittelwerte, soweit nicht anders beschrieben, wurden als arithmetisches Mittel mit Standardabweichung angegeben.

Für Signifikanzanalysen wurde zunächst eine einseitige Varianzanalyse durchgeführt. Ließen sich hier Signifikanzen feststellen, wurden Unterschiede zwischen zwei Gruppen mit dem T-Test für unabhängige Paare bzw. Unterschiede zwischen

Werten eines Probanden zu verschiedenen Zeitpunkten mit dem T-Test für abhängige Paare berechnet. Als Signifikanzniveau wurde ein $p < 0,05$ definiert.

2.5.4 Aufbereitung und Auswertung der kontinuierlichen Glucosekurven

Wie oben beschrieben, wird mit dem SCGM1-Gerät, wie mit allen anderen zur Verfügung stehenden Geräten zur kontinuierlichen Gewebeglucosemessung ein Stromfluss aufgezeichnet, aus dem durch ein mathematisches Verfahren die Glucosekonzentration errechnet wird. Für diesen Vorgang wurde ein speziell entwickeltes Computerprogramm verwendet, welches die physiologischen Gegebenheiten bei gesunden Probanden berücksichtigt.

Es wurden folgende Kalibrationsschritte für jedes einzelne Experiment durchgeführt:

- Zunächst wurde aus den als Doppelmessung bestimmten Referenzwerten jeweils der Mittelwert errechnet und einem zeitlichen Mittelwert der beiden Messungen zugeordnet. Wertepaare mit einer Abweichung $> 10\%$ wurden verworfen.
- Die vom SCGM1-System gelieferten Stromwerte wurden um die Totzeit von 38 bzw. 39 Minuten korrigiert.
- Jedem gemessenen Stromwert wurde ein Gültigkeit zugeordnet. (1: gültiger Messwert; 0: ungültiger Messwert). Stromwerte kleiner als 100 nA sprechen für ein fehlerhaftes Messsignal und wurden deshalb als ungültige Messwerte markiert. Bei vom SCGM1 erkannten Messfehlern wird ein Stromwert von 16383 nA ausgegeben, der ebenfalls als ungültig markiert wurde.
- Weiterhin wurden gültige Bereiche von sehr kurzer Dauer (< 10 Minuten) als ungültig markiert.
- Jeder ungültige Bereich wurde in beide Richtungen um 3 Minuten verlängert, da gerade in diesem Zeitraum gehäuft Stromschwankungen auftreten, die zu Messfehlern führen können.
- In den ungültigen Bereichen wurde der Strom zwischen dem letzten und dem ersten gültigen Wert linear interpoliert.
- Die gesamte Stromkurve wurde durch einen Savitzky-Golay-Filter 3. Ordnung mit einer Fensterbreite von 31 Minuten (jeweils 15 Minuten vor und nach dem aktuellen Wert) geglättet.

- Für die Kalibrierung der Kurve wurden alle überprüften Referenzwerte herangezogen, mit Ausnahme von:
 - Werten innerhalb der Einlaufzeit von 12 Stunden
 - Werten, die in einen ungültigen Bereich fielen
 - Werten kleiner 50 mg/dl oder größer 450 mg/dl
- Die Kalibrierung ordnet den gemessenen Stromwerten Glucosekonzentrationen zu. Da über den gesamten Experimentverlauf von ca. 100 Stunden eine nicht lineare Signaldrift angenommen wird, wurde neben einer Offset- und Gain-Korrektur auch eine rechnerische Driftkorrektur 1. und 2. Ordnung durchgeführt.

Technisch bedingte intermittierende Störungen des Messsignals bei kontinuierlicher Gewebeglucosemessung treten gelegentlich auf und können zu zeitweiligen Signalverläufen führen, die natürliche Glucoseschwankungen imitieren können. Wenn in diesen Zeitraum keine Referenzmessung fällt, ist eine sichere Interpretation des Kurvenverlaufs nicht möglich. Da jeder Proband mit zwei parallel aufzeichnenden Geräten ausgestattet war, wurden über einen weiteren mathematischen Schritt die Einzelexperimente jedes Probanden zu einer sogenannten „Vereinigungskurve“ verrechnet.

Für die Berechnung der Vereinigungskurven wurden folgende Rechenschritte durchgeführt:

- Erstellen einer Referenzkurve: aus den überprüften Referenzwerten wurde durch kubische Splines für jeden Probanden eine kontinuierliche Vergleichskurve erzeugt.
- Zu jedem Zeitpunkt des Experiments, an dem beide Gewebeglucose-Messgeräte gültige Werte lieferten, wurden jeweils die quadratischen Abweichungen von der Vergleichskurve errechnet. Es wurden Gewichtungsfaktoren als Anteil der quadratischen Abweichungen an der Summe der quadratischen Abweichungen berechnet. Die Einzelkurven wurden proportional zu den Gewichtungsfaktoren linear kombiniert. D.h., je näher eine Kurve an der Referenzkurve zu einem bestimmten Zeitpunkt lag, desto größer war ihr prozentualer Anteil, der in die Vereinigungskurve einging.
- War zu einem bestimmten Zeitpunkt nur eine Kurve gültig, oder eines der

Experimente bereits abgebrochen, ging das gültige Experiment zu 100% in die Vereinigungskurve ein.

- Waren zu einem bestimmten Zeitpunkt beide Einzelkurven ungültig, ergab sich auch für die Vereinigungskurve ein ungültiger Bereich. Während dieser ungültigen Bereiche wurden die Werte - wie bei der Beschreibung der Einzelkurven dargestellt - linear interpoliert.

Die auf diesem Wege erzeugten Vereinigungskurven bildeten die Grundlage für die weiteren Berechnungen. Die Vereinigungskurven wurden jeweils in Tagesabschnitte von 0:00 Uhr bis 24:00 Uhr unterteilt. In Abbildung 4 ist die Bildung der Vereinigungskurven beispielhaft dargestellt.

Manuelle Korrektur der ungültigen Bereiche der Vereinigungskurven:

Gelegentlich traten Signalschwankungen direkt am Beginn oder am Ende eines ungültigen Bereiches einer Vereinigungskurve auf, was zu Störungen der Interpolation führte. Hier wurden manuell einzelne Werte nach folgenden Kriterien ungültig gesetzt:

- Glucosekonzentrations sprünge >10 mg/dl zwischen zwei aufeinanderfolgenden Werten, die innerhalb von 3 Minuten vor oder nach einem ungültigen Bereich auftraten.
- Glucosekonzentrations sprünge >50 mg/dl zwischen zwei aufeinanderfolgenden Werten, die innerhalb von 15 Minuten vor und nach einem ungültigen Bereich auftraten.

Für Berechnungen, in denen Aussagen über gesamte Tagesverläufe gemacht werden, wurden nur Tageskurven einbezogen, die folgende Kriterien erfüllten:

- Vollständige Aufzeichnung des gesamten Tages bzw. an Tag 5 bis 20:00 Uhr (Versuchsende war zwischen 20:00 und 21:00 Uhr).
- Ungültige Zeitabschnitte, die insgesamt 25 Minuten pro Tag nicht überstiegen.
- Der Mahlzeitenbeginn jeder Mahlzeit des Tages lag innerhalb von maximal 10 Minuten Abweichung von der Sollzeit.
- An Tag 2 wurden die Kurven erst ab 6:00 Uhr (Einlaufzeit ca. 12 Stunden)

für Berechnungen und graphische Darstellungen verwendet.
 Wenn der Artefakt, der zum Ausschluss einer Tageskurve führte, nach 12:00 Uhr mittags auftrat, wurde die Kurve für die Betrachtung des Vortages bis 7:00 Uhr morgens des ausgeschlossenen Tages verwendet (CMH-15).

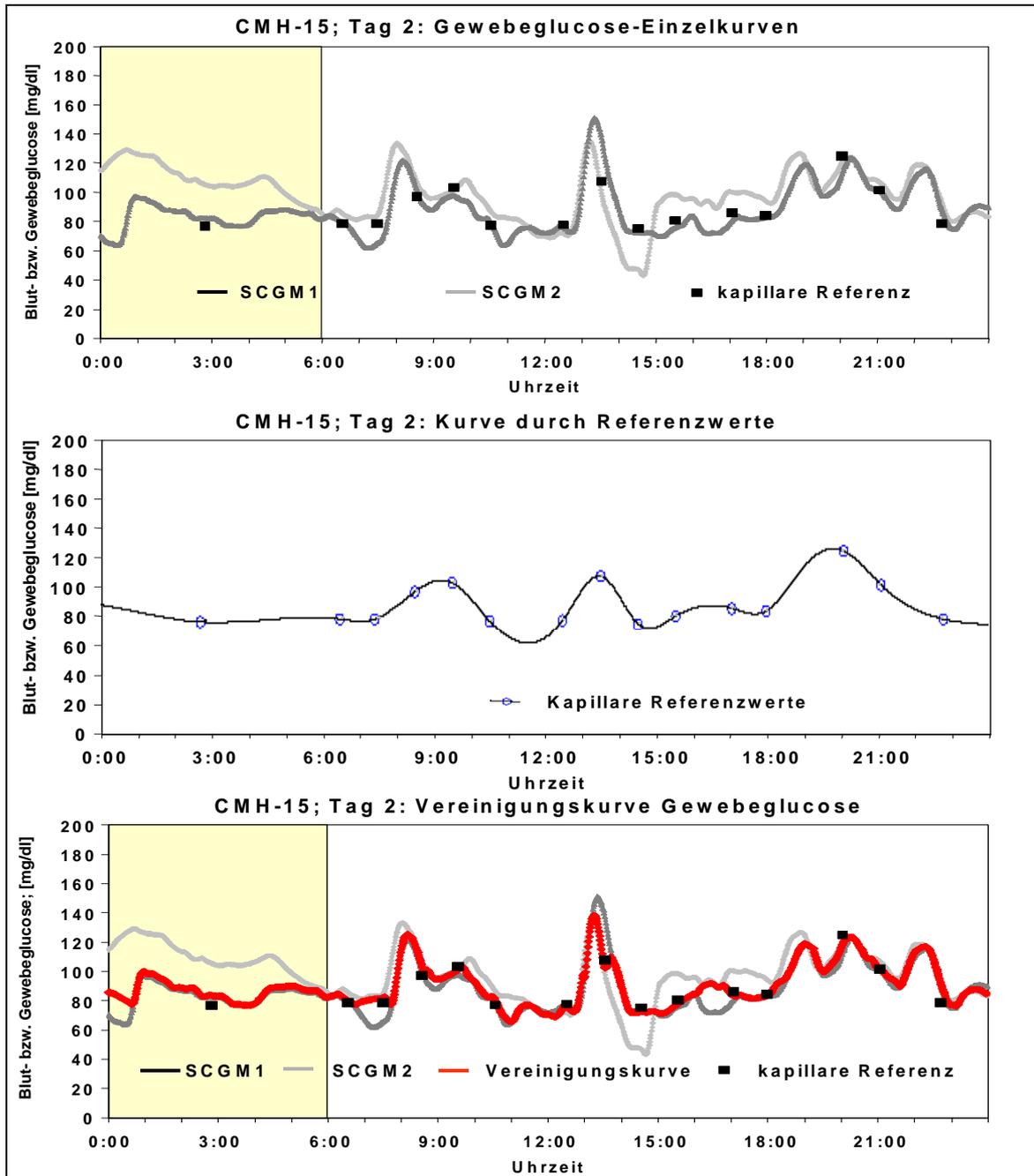


Abbildung 4: Berechnung der Vereinigungskurve aus 2 SCGM-Einzelmessungen am Beispiel des Probanden CMH-15 an Tag 2: oben: SCGM-Einzelkurven und Referenzwerte. Gelb markiert: Einlaufphase. Mitte: kubische Spline-Funktion durch die Referenzwerte zur Bildung einer Referenzwertekurve. Unten: rot: Vereinigungskurve, welche sich aus den Einzelergebnissen errechnet. Gelb markiert: Einlaufphase

Für die Betrachtung einzelner Mahlzeiten wurden auch Tagesteilabschnitte, z. B. bei abgebrochenen Experimenten oder nicht eingehaltenen Essenszeiten, einbezogen. Bei abgebrochenen Kurven wurden die letzten 30 Minuten vor Abbruch verworfen.

Zwei Probanden (CMH-6, CMH-10) konnten an Tag 4 die Sollzeiten für den Beginn einer (CMH-10 Abendessen) bzw. zweier (CMH-06 Mittag- und Abendessen) Mahlzeiten nicht einhalten. Für Mahlzeitenbetrachtungen wurde der fünfstündige postprandiale Kurvenabschnitt ausgeschnitten und auf die Soll-Startzeit korrigiert. Bei Proband CMH-10 wurden an Tag 4 auch die kapillären Blutglucosemesswerte ab 19:00 Uhr um 1 Stunde korrigiert.

2.5.5 Bewertung der Qualität der CM-Kurven

Um die Messqualität einer Methode zu beschreiben, werden die damit erzielten Messwerte üblicherweise mit einer etablierten Messmethode verglichen. Hierfür dienten in dieser Studie die kapillären Blutglucosemessungen, die von jedem Probanden ca. 16 Mal täglich durchgeführt wurden.

Es wurden folgende Parameter berechnet:

- MARE: Mean Absolute Relative Error

Für jedes Wertepaar aus Gewebeglucosewert und zugehörigem Blutglucosereferenzwert wird die absolute Differenz berechnet und anschließend durch den Referenzwert geteilt. Die Angabe des Wertes erfolgt als Prozentwert (Kollman et al. 2005).

Es gilt folgende mathematische Formel:

$$MARE = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \frac{|\tilde{C}_n - \tilde{C}_n^{cal}|}{\tilde{C}_n^{cal}} \cdot 100$$

- Systemfehler:

Für jedes Wertepaar aus Gewebeglucose- und Blutglucosereferenzwert wird bei Werten kleiner 100 mg/dl die absolute, sonst die relative Differenz berechnet. Der Mittelwert dieser Differenzen ist der Systemfehler. Da sowohl Werte in mg/dl als auch in % eingehen ist er ohne physikalische Einheit. Der Wert liegt meist nahe bei 0, da sowohl positive als auch negative Werte eingehen.

Der 2S-Wert ist die doppelte Standardabweichung für den Systemfehler.

- Error Grid Analyse nach Clarke

In der Error Grid Analyse wird die klinische Bedeutung des Messfehlers einer Methode untersucht. Dabei werden die kontinuierlichen Glucosemesswerte über den Referenzwerten aufgetragen. Das Diagramm wird in verschiedene Zonen eingeteilt, je nachdem, welche Folgen für eine auf diesem Messwert begründete Therapieentscheidung eines Patienten zu erwarten sind. Werte in Zone A und B sind klinisch akzeptabel, während Werte in den Zonen C, D, E potentiell gefährlich sind und deshalb als klinisch bedeutsame Fehlmessungen angesehen werden müssen (Clarke et al. 1987).

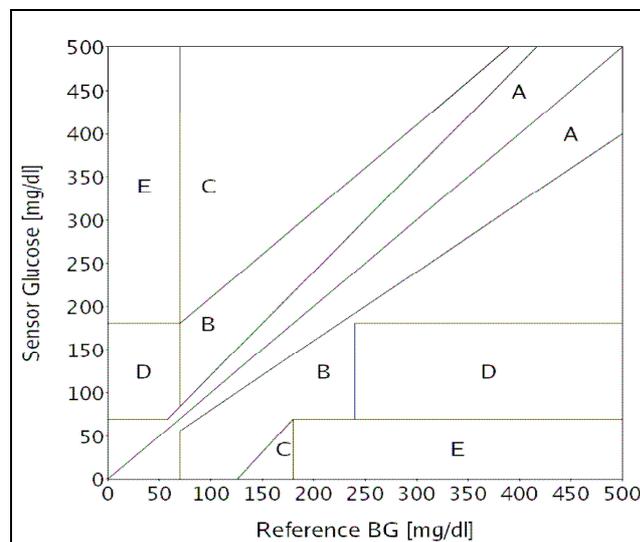


Abbildung 5: *Error Grid Analyse nach Clarke (Clarke et al. 1987) zur Bewertung der klinischen Bedeutung eines Glucosemessverfahrens für Patienten mit Diabetes mellitus. Reference BG: Blutglucose gemessen mit der Referenzmethode; Sensor Glucose: Glucosewert gemessen mit dem zu untersuchenden Verfahren, hier kontinuierliche Gewebeglucosemessung.*

2.5.6 Weitere Berechnungen

Area under the curve:

Die Berechnung von Areas under the curve (AUC) erfolgte nach der Trapezoidmethode (Le Floch et al. 1990). Für den postprandialen Verlauf wurde die AUC ab Baseline bestimmt. Das heißt, es wurde die Fläche unter der Kurve nicht ab dem Nullwert berechnet, sondern ab dem Wert beim Start eines Beobachtungszeitraumes. Mit diesem Verfahren wird speziell die von der Mahlzeit ausgelöste Wirkung auf den Glucosespiegel messbar. Als Baseline wurde bei der kontinuierlichen Gewebeglucosemessung der Mittelwert aus den 9 letzten Minutenwerten vor, sowie

dem Wert direkt bei Mahlzeitenstart (Sollzeit) gebildet. Dieser Wert wurde mit TG t_0 (10 min) bezeichnet. Bei den Werten venöse und kapillare Blutglucose wurde der letzte gemessene Wert vor der Mahlzeit herangezogen. Negative Kurvenabschnitte wurden von positiven subtrahiert. Durch aufsummieren der Stundenwerte ergaben sich die Werte für 2h-, 3h- und 5h-AUC.

Baseline Recovery (BR):

Die Baseline Recovery gibt an, zu welchem Prozentsatz sich eine Glucoseexkursion 1 Stunde nach dem postprandialen Maximum wieder zurückgebildet hat.

Sie wird berechnet nach der Formel:

$$\text{BR [\%]} = -\Delta G / \Delta G * 100$$

In Abbildung 6 ist zur Anschaulichkeit der postprandiale Glucoseverlauf dargestellt.

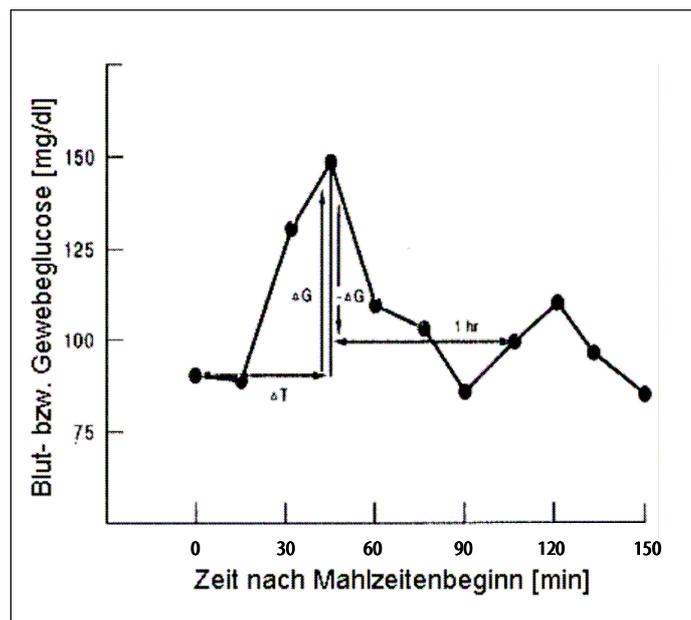


Abbildung 6: Graphische Darstellung des postprandialen Blut- bzw. Gewebeglucoseverlaufs. ΔG : Glucoseanstieg von Ausgangswert bis zum Maximum; ΔT : Zeit von Mahlzeitenbeginn bis zum Maximum; 1hr: 1 Stunde (modifiziert nach Service et al. 1987)

Zeit bis zum Maximum (t_{max}):

Dieser Wert gibt an, nach welcher Zeit die Kurve nach der Mahlzeit ihr Maximum erreicht. Es wurde die Zeit bis zum ersten Gipfel nach Mahlzeitenstart gemessen. Dieser wurde definiert durch einen vorausgehenden Anstieg um mindestens 10 mg/dl und einen anschließenden Abfall um mindestens 7 mg/dl.

postprandiale Glucoseexkursion (ΔG):

Δ Glucose gibt die Höhe des postprandialen Glucoseanstiegs an. Gemessen wurde die Differenz zwischen Glucosewert am Maximum und Glucoseausgangswert vor der Mahlzeit.

HOMA 2 (Homeostatic model assessment):

HOMA ist ein mathematisches Modell, welches auf der Basis von Nüchternblutglucose und Insulin- bzw. C-Peptidkonzentration eine Aussage über die Insulinresistenz der peripheren Gewebe bzw. die β -Zell-Funktion des Pankreas ermöglicht. Es beruht auf Erkenntnissen aus der Physiologie des Nüchternzustandes und berücksichtigt die Dynamik der Glucosefreisetzung aus der Leber, der Insulinfreisetzung aus der β -Zelle des Pankreas und der Glucoseaufnahme in ZNS, Muskel und Fettgewebe.

HOMA 2 ist eine Fortentwicklung des 1985 von David Matthews eingeführten Modells (Wallace et al. 2004).

Für die Berechnung der verschiedenen HOMA Indices wurde der HOMA 2 calculator der Diabetes Trials Unit der Universität Oxford, England verwendet. Er ist frei verfügbar unter der Internet-Adresse www.dtu.ac.uk/homa/index.html.

Berechnet wurden die Werte:

HOMA 2-%S: Maß für die Insulin-Sensitivität; Normbereich ca. 100%

HOMA2-% β : Maß für die β -Zellfunktion; Normbereich ca. 100%

HOMA-IR: Maß für die Insulinresistenz; Normbereich ca. 1,0. Bei Werten >2,5 besteht der Verdacht auf eine Insulinresistenz

Eingesetzt wurden jeweils folgende Werte aus der venösen Blutabnahme:

Blutglucose in mg/dl

Spezifisches Insulin in pmol/l nach vorheriger Umrechnung des in mU/l gemessenen Wertes (pmol/l = 6,850 * mU/l)

3 Ergebnisse

3.1 Probanden

An Screeninguntersuchungen für die Studie nahmen insgesamt 32 Personen teil. Es wurden 4 Probanden ausgeschlossen, weil sie eines der Ausschlusskriterien erfüllten:

- 2 Personen zeigten einen pathologischen OGTT
- 1 Person zeigte einen erhöhten Nüchtern-Plasmainsulinspiegel
- 1 Person hatte einen BMI größer als 25 kg/m²

Wegen Terminproblemen und um ein ausgewogenes Verhältnis zwischen weiblichen und männlichen Probanden zu erreichen, konnten vier weitere, formal eingeschlossene Probanden nicht teilnehmen.

Probandendaten

Insgesamt wurden im Zeitraum zwischen Juli 2005 und November 2005 24 Probanden in die Studie eingeschlossen, welche durch die in Tabelle 6 dargestellten Parameter charakterisiert sind.

Als Parameter der Vitalfunktionen wurden bei den Studienteilnehmern Blutdruck, Puls und Temperatur erhoben. Der mittlere systolische Blutdruckwert lag bei 127,8±14,6 mm Hg, der diastolische Blutdruck bei 78,5±10,3 mm Hg und die Herzfrequenz bei 66,3±9,0 pro Minute. Die Temperatur lag bei axillärer Messung bei 36,0±0,5 °C.

Familiäre Diabetesbelastung

Eine familiäre Belastung bezüglich Diabetes mellitus wurde definiert als: mindestens ein Verwandter ersten Grades mit manifestem Diabetes mellitus Typ 1 oder 2, oder mindestens 2 Verwandte zweiten Grades mit manifestem Diabetes mellitus Typ 1 oder 2. Eine familiäre Diabetesbelastung nach dieser Definition fand sich bei insgesamt 3 Probanden. Bei 2 Probanden lag jeweils beim Vater ein Diabetes mellitus Typ 1 vor (CMH-19 und CMH-23), bei einem Probanden lag beim Vater ein Diabetes mellitus Typ 2 vor (CMH-21).

Bei 2 Studienteilnehmerinnen war die familiäre Belastung nicht dokumentiert worden (CMH-15, CMH-16).

Tabelle 6: Daten der Studienteilnehmer

Proband	Geschlecht	Alter [Jahre]	BMI [kg/m ²]	Gewicht [kg]	Größe [cm]	HbA1c [%]
CMH-01	W	26,1	21,3	60	168	4,8
CMH-02	W	25,4	21,1	64	174	5,1
CMH-03	W	30,5	22,8	67	171,5	5,0
CMH-04	M	29,8	23,8	80	183,5	5,0
CMH-05	W	34,5	24,3	63	161	5,1
CMH-06	M	23,1	20,6	68	181,5	5,3
CMH-07	W	25,2	18,6	51	165,5	5,2
CMH-08	W	19,4	24,4	75	175,5	5,1
CMH-09	W	24,1	20,6	55	163,5	5,1
CMH-10	M	26,3	25,0	99	199	5,2
CMH-11	W	23,5	22,2	60	164,5	5,0
CMH-12	W	28,9	21,8	60	166	5,0
CMH-13	W	25,2	23,7	70	172	4,9
CMH-14	M	25,5	23,6	80	184	4,3
CMH-15	W	25,4	24,8	66	163	4,7
CMH-16	W	26,0	21,0	61	170,5	5,0
CMH-17	M	27,6	21,0	65	176	5,4
CMH-18	M	29,3	24,1	78	180	5,0
CMH-19	M	25,5	21,2	62	171	4,8
CMH-20	M	34,4	23,7	71	173	4,8
CMH-21	M	30,4	21,1	62	171,5	4,7
CMH-22	M	31,7	23,1	74	179	5,1
CMH-23	M	27,8	23,5	74	177,5	5,3
CMH-24	M	23,6	24,2	75	176	5,0
W	MW	27,1	22,6	68,3	173,6	5,0
12	SD	3,6	1,7	10,1	8,5	0,2
M	Median	26,1	22,9	66,5	172,5	5,0
12	Maximum	34,5	25,0	99,0	199,0	5,4
	Minimum	19,4	18,6	51,0	161,0	4,3

W: weiblich; M: männlich; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Die Daten der ausgeschlossenen Probanden, die in Tabelle 7 dargestellt sind, unterschieden sich nicht signifikant von denen der Studienteilnehmer.

Tabelle 7: Daten der ausgeschlossenen Probanden

Proband	Geschlecht	Alter [Jahre]	BMI [kg/m ²]	Gewicht [kg]	Größe [cm]	HbA1c [%]
SCR-F-1	W	25,9	23,7	73	175,5	5,1
SCR-F-2	M	26,8	21,1	69	181	4,6
SCR-F-3	M	22,7	25,2	80	178	4,9
SCR-F-4	W	22,4	20,0	62	176	4,8
SCR-F-5	W	24,6	24,5	72	171,5	5,4
SCR-F-6	M	24,5	22,1	74	183	5,1
SCR-F-7	M	26,2	23,5	77	181	4,5
SCR-F-8	M	25,0	23,2	71	175	5,2
W	MW	24,8	22,9	72,3	177,6	5,0
3	SD	1,6	1,8	5,4	3,8	0,3
M	Median	24,8	23,3	72,5	177,0	5,0
5	Maximum	26,8	25,2	80,0	183,0	5,4
	Minimum	22,4	20,0	62,0	171,5	4,5

W: weiblich; M: männlich; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

3.2 Screening-Laborparameter

Die Screening-Laborparameter aller Studienteilnehmer lagen, entsprechend der Einschlusskriterien, im Normbereich bzw. zeigten nur leichte Veränderungen ohne klinische Relevanz.

Die für den Kohlenhydratstoffwechsel relevanten Parameter sind in Tabelle 8 dargestellt. Alle anderen Laborergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle 26, Tabelle 27 und Tabelle 28.

Tabelle 8: Screening-Laborparameter: Ergebnisse der Parameter mit Relevanz für den Glucosstoffwechsel.

Proband	HbA1c [%]	BZ [mg/dl]	Insulin [mU/l]	Proinsulin [pmol/l]	C-Peptid [µg/l]	HOMA2- % β	HOMA2- %S	HOMA2- IR
CMH-01	4,8	80	7,4	1,5	2,3	128,2	94,4	1,1
CMH-02	5,1	82	5,3	7,1	1,5	97,7	130,1	0,8
CMH-03	5,0	90	3,0	4,0	1,3	55,6	221,4	0,5
CMH-04	5,0	81	3,7	3,7	1,7	78,8	186,4	0,5
CMH-05	5,1	91	9,3	5,8	2,7	116,4	72,3	1,4
CMH-06	5,3	84	5,1	3,2	1,7	90,8	134,0	0,7
CMH-07	5,2	83	7,7	1,3	2,2	122,5	89,7	1,1
CMH-08	5,1	80	4,9	4,6	1,8	97,4	141,7	0,7

Proband	HbA1c [%]	BZ [mg/dl]	Insulin [mU/l]	Proinsulin [pmol/l]	C-Peptid [µg/l]	HOMA2-% β	HOMA2-%S	HOMA2-IR
CMH-09	5,1	85	10,0	2,3	2,3	139,5	68,9	1,5
CMH-10	5,2	91	7,1	9,2	2,0	97,0	94,2	1,1
CMH-11	5,0	78	7,1	3,3	2,4	131,1	99,2	1,0
CMH-12	5,0	91	8,2	3,0	2,3	106,9	81,8	1,2
CMH-13	4,9	86	9,1	0,5	2,1	127,9	75,2	1,3
CMH-14	4,3	96	6,6	2,7	1,6	83,2	99,4	1,0
CMH-15	4,7	75	5,2	2,7	1,4	115,1	136,7	0,7
CMH-16	5,0	88	9,3	2,0	2,1	124,2	73,1	1,4
CMH-17	5,4	93	6,1	2,8	1,4	83,9	108,6	0,9
CMH-18	5,0	96	3,6	8,9	1,2	55,3	180,9	0,6
CMH-19	4,8	82	3,9	5,3	1,8	79,6	176,1	0,6
CMH-20	4,8	89	3,8	2,3	1,5	66,6	175,8	0,6
CMH-21	4,7	89	1,8	1,2	0,9	156,1	50,8	2,0
CMH-22	5,1	101	8,5	2,6	2,5	89,6	76,3	1,3
CMH-23	5,3	103	5,2	2,5	1,6	61,8	122,9	0,8
CMH-24	5,0	96	5,3	1,3	1,7	71,7	123,4	0,8
MW	5,0	87,9	6,1	3,5	1,8	99,0	117,2	1,0
SD	0,2	7,3	2,3	2,3	0,5	27,8	44,7	0,4
Median	5,0	88,5	5,7	2,8	1,8	97,2	104,0	1,0
Minimum	4,3	75,0	1,8	0,5	0,9	55,3	50,8	0,5
Maximum	5,4	103,0	10,0	9,2	2,7	156,1	221,4	2,0

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

3.3 OGTT

Die Ergebnisse des OGTT sind als Mittelwerte aller Studienteilnehmer in Tabelle 9 dargestellt. Einzelwerte der Probanden finden sich im Anhang in Tabelle 29.

Tabelle 9: *OGTT bei der Screening-Untersuchung. Glucosemessung im hämolysierten kapillaren Vollblut in Doppelbestimmung; Angaben in mg/dl. Mittelwerte von 24 Probanden*

Zeitpunkt [min]	0	30	60	90	120	150	180
Mittelwert	76,7	137,5	137,2	112,7	105,6	89,4	75,6
SD	4,6	18,8	25,9	20,7	13,5	15,6	17,2
Median	77,8	136,5	138,6	108,0	105,7	93,4	76,1
Minimum	65,6	109,5	93,8	85,6	78,0	52,8	51,6
Maximum	82,7	179,6	181,7	177,1	130,0	115,4	114,1

3.4 Kontinuierliche Gewebeglucosemessung

3.4.1 Laufzeiten bzw. Aufzeichnungszeiten der SCGM1-Experimente

Bei 24 teilnehmenden Probanden wurden insgesamt 48 SCGM1-Geräte angelegt. 4 Geräte mussten wegen technischer Probleme vorzeitig entfernt werden. Eine Probandin, bei der bereits ein Gerät vorzeitig entfernt wurde, musste aus persönlichen Gründen die Studie gegen 12:00 Uhr an Tag 5 abbrechen, so dass insgesamt 5 SCGM1-Geräte vorzeitig entfernt wurden.

Bei einem der vorzeitig entfernten Geräte, sowie bei zwei Geräten, die bis zum Ende liefen, zeigte sich in der Auswertung, dass keine gültigen Stromwerte aufgezeichnet waren. Bei weiteren 9 Geräten brach die Aufzeichnung der Stromkurve im Experimentverlauf vor dem regulären Experimentende ab. Insgesamt zeigten 33 Experimente (68,8%) eine vollständige Aufzeichnung über alle Tage, 15 Experimente (31,2%) brachen vorzeitig ab oder ergaben keine verwertbaren Aufzeichnungen (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: *Qualität der kontinuierlichen Gewebeglucoseaufzeichnungen: Anzahl der SCGM1-Geräte mit komplett aufgezeichneten Experimenttagen. Tage 3 und 4 jeweils 0:00 Uhr bis 24:00 Uhr; Tag 2: 6:00 Uhr bis 24:00 Uhr. Tag 5: 0:00 Uhr bis Experimentende um ca. 21:00 Uhr. (48 Experimente)*

	komplette Aufzeichnung bis einschließlich:				keine verwertbare Aufzeichnung
	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	
Anzahl der Einzelexperimente	43	41	36	33	3
Anzahl der Einzelexperimente [%]	89,6	85,4	75,0	68,8	6,3

Für die weiteren Auswertungen wurde nur der Zeitabschnitt von Tag 2 - 6:00 Uhr (nach Ablauf der Einlaufzeit) bis zur Entfernung der Messsonde bei Versuchsende abzüglich der Totzeit herangezogen. Die durchschnittlichen Gerätelaufzeiten und gültigen Aufzeichnungszeiten sind in Tabelle 11, die der einzelnen SCGM1-Geräte in Tabelle 30 im Anhang dargestellt.

Tabelle 11 *Durchschnittliche Gerätelaufzeiten und gültige Aufzeichnungszeiten der SCGM1-Geräte. Gerätelaufzeit gesamt: Zeitraum von Sondenanlage an Tag 1 bis Sondenentfernung an Tag 5; Messzeitraum: Tag 2 - 6:00 Uhr bis zur Sondenentfernung abzüglich Totzeit. (48 Geräte bei 24 Probanden)*

	Gerätelaufzeit gesamt [h]	gültige Aufzeich- nungszeiten für Mess- zeitraum [h]
Mittelwert [h]	95,2	74,6
Standardabweichung [h]	15,3	20,7
Summe aller Experimente [h]	4567,4	3359,0

Durchschnittlich wurden $74,6 \pm 20,7$ Stunden gültiger Gewebeglucosewerte pro Proband aufgezeichnet. Insgesamt gingen 3359 Stunden gültige Gewebeglucosewerte in die weiteren Auswertungen ein.

Aus jeweils zwei Einzelerperimenten wurden für jeden Probanden durch die in Abschnitt 2.5.4 beschriebene Prozedur eine Vereinigungskurve erstellt. Durchschnittlich ergaben sich $77,8 \pm 17,9$ Stunden gültiger Aufzeichnungszeiten pro Proband bzw. insgesamt 1868 Stunden, die in die weiteren Berechnungen eingingen. In Tabelle 31 im Anhang sind die für die einzelnen Vereinigungskurven ermittelten Aufzeichnungszeiten dargestellt.

3.4.2 Qualitätsparameter der Einzelkurven

Um die Qualität der kontinuierlichen Gewebeglucosemessungen zu beurteilen, wurden Einzelmesswerte mit ihren zugehörigen Referenzwerten aus der Blutglucosemessung verglichen. Insgesamt gingen 2349 Referenzwertepaare in die Berechnungen ein. Es ergab sich ein durchschnittlicher mittlerer absoluter relativer Fehler (MARE) zwischen kontinuierlichem Glucosemesswert und der Referenzmessung von $11,0 \pm 12,3\%$. In der Error Grid Analyse lagen 98,8% der Werte in den klinisch akzeptablen Bereichen A und B. 1,2% der Messwerte lagen in den Bereichen klinisch bedeutsamer Messfehler C, D oder E (siehe Abbildung 7 und Tabelle 32 im Anhang).

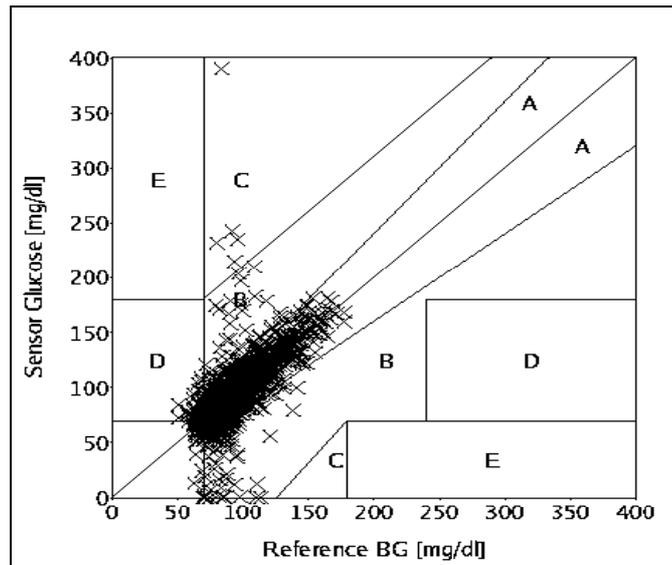


Abbildung 7: Die Error Grid Analyse nach Clarke für die Referenzwertepaare aller 48 Einzelexperimente. Von 2349 Messpunkten lagen 2095 (89,2%) in Zone A (exakte Messung), 226 (9,6%) in Zone B (akzeptable Messung), sowie 28 (1,2%) in den Zonen C, D, E (klinisch bedeutsame Messfehler). Reference BG: kapilläre Blutzuckermessung gemessen mit Accu-Chek® Active (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim; Akku-Chek® ist eine Marke von Roche); Sensor Glucose: kontinuierliche Glucosemesswerte gemessen mit SCGM1 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim).

3.4.3 Qualitätsparameter der Vereinigungskurven

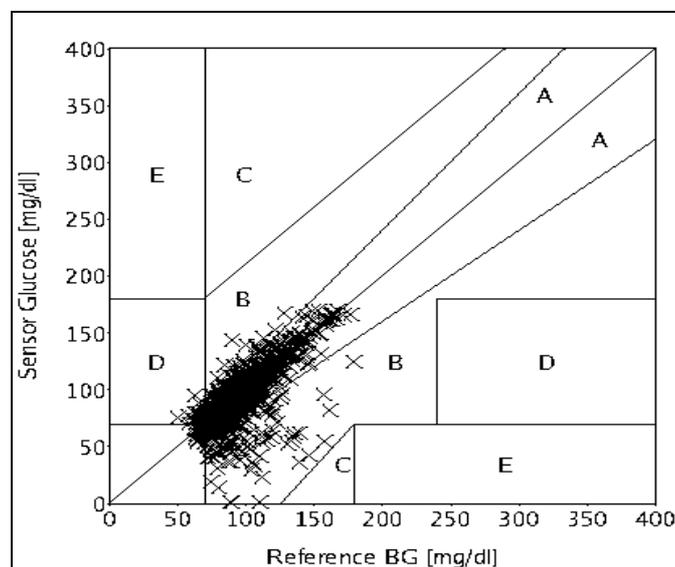


Abbildung 8: Die Error Grid Analyse nach Clarke für die Referenzwertepaare aller 24 Vereinigungskurven. Von 1480 Messpunkten lagen 1338 (90,4%) in Zone A (exakte Messung), 135 (9,1%) in Zone B (akzeptable Messung), sowie 7 (0,5%) in den Zonen C, D, E (klinisch bedeutsame Messfehler). Reference BG: kapilläre Blutzuckermessung gemessen mit Accu-Chek® Active (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim; Akku-Chek® ist eine Marke von Roche); Sensor Glucose: kontinuierliche Glucosemesswerte gemessen mit SCGM1 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim).

Wie oben bereits beschrieben, wurde aus den beiden einzelnen Gewebeglucosemesskurven für jeden Probanden nach einem mathematischen Algorithmus eine gemeinsame Vereinigungskurve zusammengesetzt.

Diese Kurve wurde für alle weiteren Berechnungen herangezogen. Auch hier wurden Parameter der Kurvenqualität berechnet, die in Abbildung 8 bzw. Tabelle 33 im Anhang dargestellt sind. Insgesamt gingen 1480 Referenzwertepaare in die Berechnungen ein.

An den Versuchstagen 2 und 3 wurden während der Einnahme spezieller Testmahlzeiten engmaschige venöse Blutglucosebestimmungen durchgeführt. Diese dienten einerseits der zusätzlichen Untersuchung der postprandialen Kinetik des Glucoseverlaufs, andererseits dienten sie als unabhängige Referenzwerte in der Beurteilung der Qualität der Gewebeglucose-Vereinigungskurven. In Tabelle 12 sind die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen für venöse Blutglucose- und Gewebeglucosewerte, sowie deren MARE dargestellt. Abbildung 9 enthält die Error Grid Analyse dieser Werte.

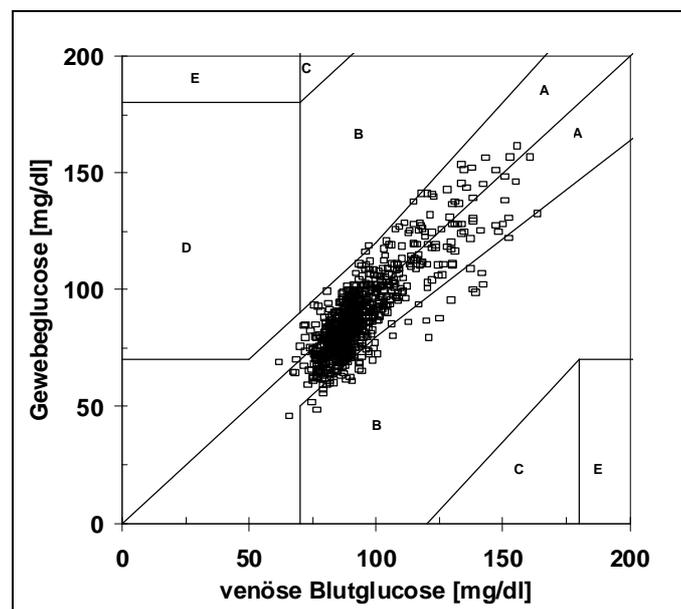


Abbildung 9: Error Grid Analyse nach Clarke für die venösen Blutglucosewerte an Tag 2 und 3 verglichen mit den kontinuierlichen Gewebeglucosewerten der Vereinigungskurven. Von 868 Messwerten lagen 826 (95,2%) in Zone A (exakte Messung) und 42 (4,8%) in Zone B (akzeptable Messung). Keine Messwerte fielen in die Zonen C, D, E (klinisch bedeutsame Messfehler). Die venöse Blutglucosemessung erfolgte mit Accu-Chek® Compact (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim; Akku-Chek® ist eine Marke von Roche) (kalibriert auf Vollblut), die kontinuierliche Gewebeglucosemessung erfolgte mit SCGM1 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim). (23 Probanden)

Tabelle 12: *Vergleich der venösen Blutglucosewerte mit den Gewebeglucosewerte der Vereinigungskurven während der Testmahlzeiten A bzw. E an den Tagen 2 und 3. Insgesamt gingen 868 Wertepaare in die Berechnungen ein. (23 Probanden)*

	Gewebe- glucose [mg/dl]	venöse Blutglucose [mg/dl]	MARE [%]
MW	88,79	93,47	8,9%
SD	17,80	15,40	6,6%

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, MARE: mittlerer absoluter relativer Fehler der Gewebeglucosewerte gegenüber venösen Blutglucosewerten.

3.4.4 Gewebeglucoseverlauf unter Alltagsbedingungen Tag 4/Tag 5

Ein zentrales Ziel der Studie war es, einen Referenzbereich für den Gewebeglucoseverlauf bei Stoffwechselgesunden unter Alltagsbedingungen zu entwickeln. Als Alltagsbedingungen wurde der Zeitabschnitt von Tag 3 - 22:00 Uhr bis zum Experimentende Tag 5 - 21:00 Uhr definiert, in dem die Probanden im häuslichen Umfeld ihren Lebens- und Ernährungsgewohnheiten folgten. Für diesen Zeitabschnitt wurde zunächst für jeden Tageszeitpunkt ein Mittelwert aus den beiden Untersuchungstagen gebildet, so dass eine vierundzwanzigstündige Gewebeglucosekurve für jeden Probanden entstand.

Für die Probanden CMH-15, CMH-16 und CMH-22 lagen für diesen Zeitraum keine verwertbaren Daten vor, so dass 21 Probandenkurven in die Auswertungen eingingen. Aus diesen Kurven wurde für jeden Messzeitpunkt des Tages jeweils der Mittelwert und die zweifache Standardabweichung als Grenzwerte für den Referenzbereich bestimmt. Dieses Vorgehen folgt der statistischen Überlegung, dass bei einer Normalverteilung ca. 95% aller Messwerte in den Bereich der zweifachen Standardabweichung fallen. In Abbildung 10 ist die resultierende Mittelwertkurve mit zweifacher Standardabweichung graphisch aufgetragen.

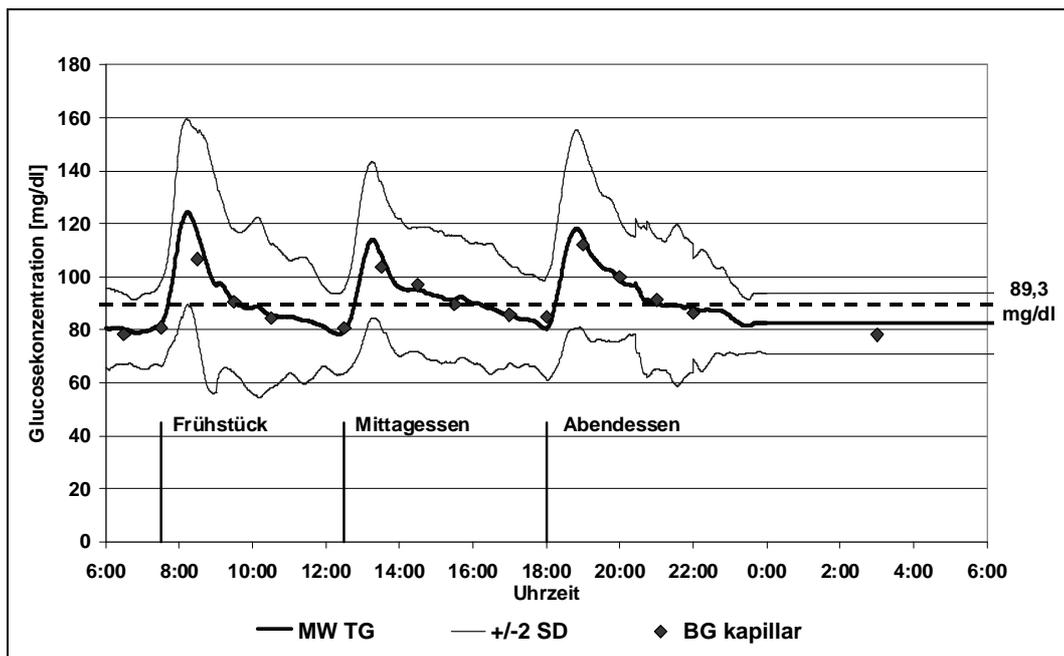


Abbildung 10: Tag 4/Tag 5 Alltagsbedingungen: 24h-Tagesprofil des Blut- bzw. Gewebeglucoseverlaufs. MW TG: Mittelwertkurve der kontinuierlichen Gewebeglucosemessung; +/-2 SD: zweifache Standardabweichung der Gewebeglucosemittelwertkurve; BG kapillar: kapillare Blutglucosereferenzmessungen; gestrichelte Linie: der Mittelwert der Gewebeglucose über 24 Stunden liegt bei 89,3 mg/dl. (21 Probanden)

Insbesondere die Postprandialphase ist für die Therapiesteuerung des Diabetes von großer Bedeutung. Es sollte deshalb für diesen Zeitraum ein gesonderter Referenzbereich entwickelt werden, der unabhängig von der Tageszeit für alle Hauptmahlzeiten herangezogen werden kann.

Hierfür wurden die fünfständigen Postprandialphasen der drei Hauptmahlzeiten aus der in Abbildung 10 dargestellten Referenzkurve überlagert und verrechnet. Aus den Mittelwertkurven der einzelnen Hauptmahlzeiten wurde eine neue Mittelwertkurve berechnet. Als Grenzen für den Referenzbereich wurden die niedrigste negative und die höchste positive zweifache Standardabweichung aus den drei Hauptmahlzeiten gewählt. In Abbildung 11 ist dieses Vorgehen und der postprandiale Normbereich graphisch dargestellt. Die minütlichen Einzelwerte sind in Tabelle 34 im Anhang 7.2 als $MW \pm 2SD$ für den fünfständigen postprandialen Zeitraum tabellarisch dargestellt.

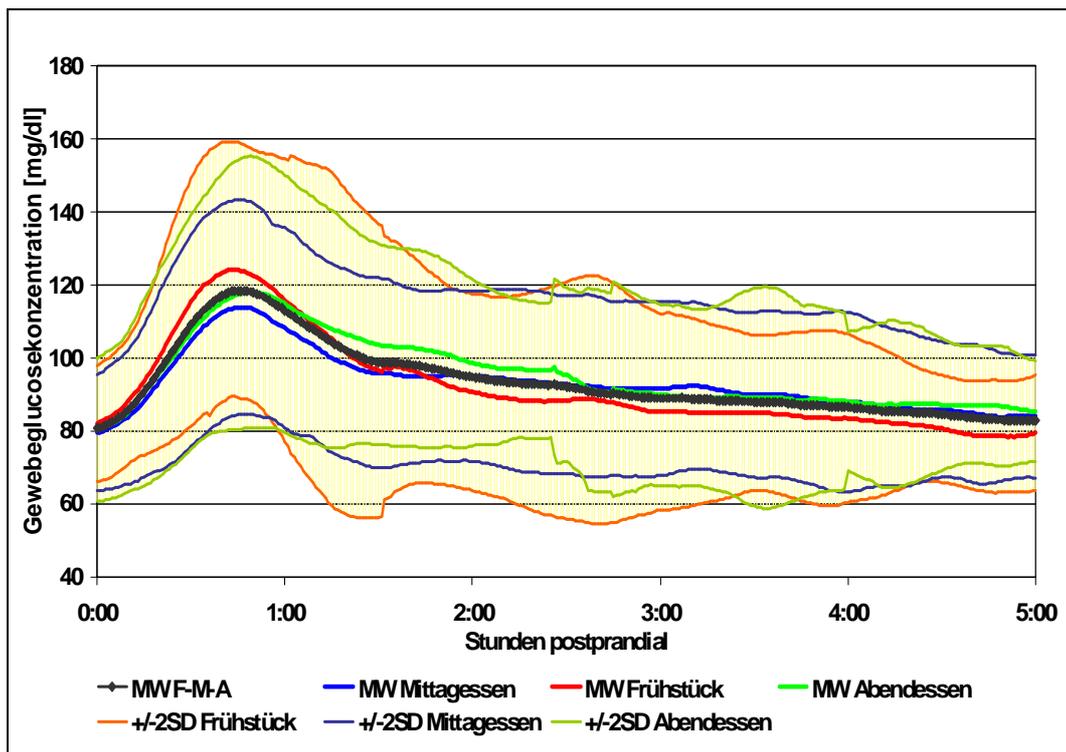


Abbildung 11: Tag 4/5 Alltagsbedingungen: Postprandialer Gewebeglucoseverlauf. MW F-M-A: Mittelwertkurve aus Mittelwerten von Frühstück, Mittag und Abendessen. MW: Mittelwert; +/- 2SD: zweifache Standardabweichung. Gelb schraffiert ist der anzunehmende postprandiale Referenzbereich bei Gesunden dargestellt. (21 Probanden)

Es zeigt sich, dass die durchschnittliche präprandiale Gewebeglucosekonzentration zwischen 60 und 100 mg/dl liegt, ca. 1 Stunde postprandial finden sich Werte zwischen 80 und 160 mg/dl, nach 2 Stunden zwischen 60 und 120 mg/dl.

Aus den Einzelkurven der Probanden wurden die im Folgenden angegebenen Charakteristika berechnet:

Die mittlere Gewebeglucosekonzentration unter Alltagsbedingungen lag im Tagesdurchschnitt bei $89,3 \pm 6,2$ mg/dl. Während des Tages (7:00 Uhr bis 23:00 Uhr) lag die mittlere Gewebeglucose bei $93,0 \pm 7,0$ mg/dl, während der Nacht (23:00 Uhr bis 7:00 Uhr) bei $81,8 \pm 6,3$ mg/dl. In Tabelle 13 sind die Durchschnittswerte der Gewebeglucosemessung der kapillaren Blutglucosemessung gegenübergestellt.

Tabelle 13: T4/5 Alltagsbedingungen: Durchschnittliche Glucosekonzentration zu verschiedenen Tageszeiträumen; Vergleich Gewebe- und kapillare Blutglucose. (21 Probanden)

	Gesamter Tag (24h)		Tagsüber (7:00 Uhr bis 23:00 Uhr)		Nachts (23:00 Uhr bis 7:00 Uhr)	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Gewebeglucose [mg/dl]	89,3	6,2	93,0	7,0	81,8	6,3
Kapillare Blut- glucose [mg/dl]	90,9	6,8	92,7	6,9	78,1	7,9

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Weiterhin wurde berechnet, wieviel Zeit des Tages die Gewebeglucosewerte der gesunden Probanden in verschiedenen Konzentrationsbereichen lagen. Hierbei zeigte sich, dass bei Gesunden nur während circa $4,6 \pm 4,5\%$ des Tages Gewebeglucosekonzentrationen oberhalb von 120 mg/dl auftraten. Während $14,9 \pm 8,8\%$ des Tages lagen die Glucosewerte zwischen 100 und 120 mg/dl und in $80,5 \pm 40,4\%$ zwischen 60 und 100 mg/dl. Gewebeglucosekonzentrationen oberhalb von 160 mg/dl, bzw. unterhalb von 60 mg/dl traten nur vereinzelt, und nur für kurze Zeiträume im Bereich einiger Minuten auf. Die Ergebnisse sind in Abbildung 12 dargestellt.

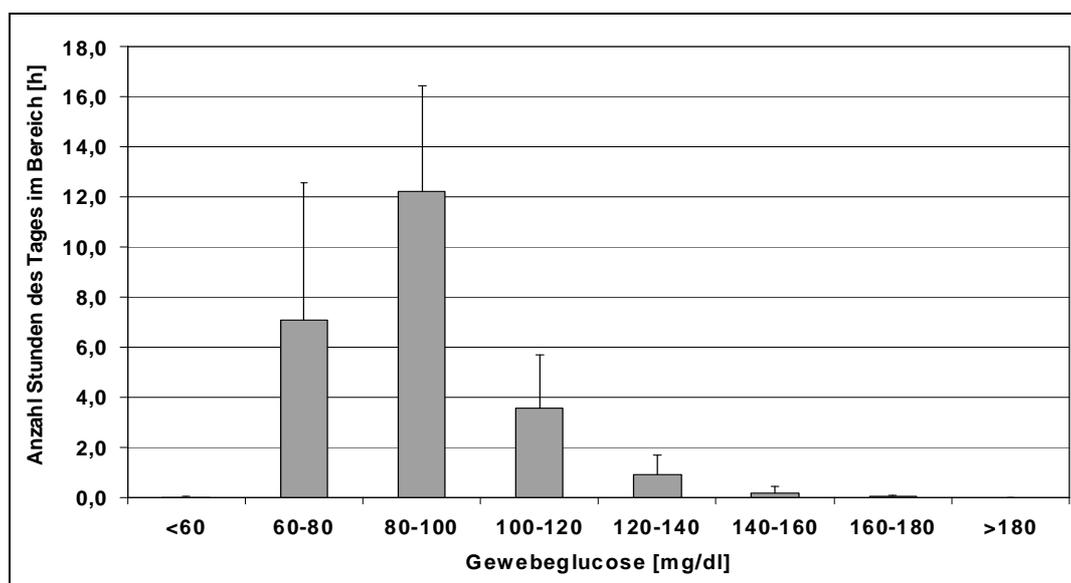


Abbildung 12: T4/5 Alltagsbedingungen: Anzahl der Stunden des Tages in verschiedenen Gewebeglucosekonzentrationsbereichen. Die Glucosekonzentrationen lagen über $7,1 \pm 5,5$ h zwischen 60 und 80 mg/dl, über $12,2 \pm 4,2$ h zwischen 80 und 100 mg/dl, $3,6 \pm 2,1$ h zwischen 100 und 120 mg/dl, $0,9 \pm 0,8$ h zwischen 120 und 140 mg/dl, $0,2 \pm 0,2$ h zwischen 140 und 160 mg/dl (MW \pm SD). (21 Probanden)

Dies unterscheidet sich stark von den Verhältnissen bei Diabetikern. In Abbildung 13 sind die Untersuchungsergebnisse der aktuellen Studie denen einer amerikanischen Studie gegenüber gestellt, bei der Typ 1 und Typ 2 Diabetiker mit kontinuierlicher Gewebeglucosemessung untersucht wurden.

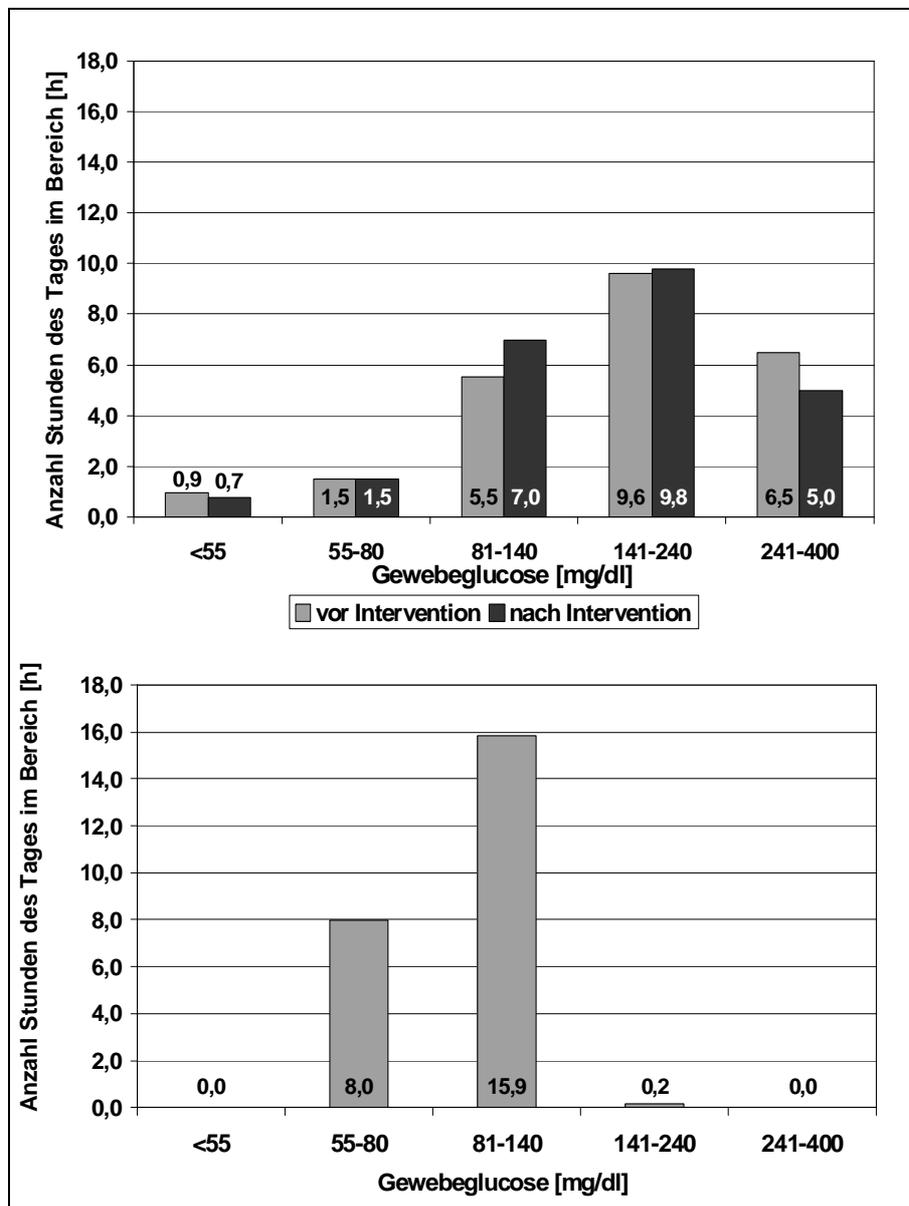


Abbildung 13: Anzahl der Stunden des Tages in verschiedenen Gewebeglucosekonzentrationsbereichen. Patienten mit Diabetes im Vergleich mit Stoffwechselgesunden. Oben: MW von 91 Typ 1 und 2 Diabetikern vor (hellgrau) und nach (dunkelgrau) Anwendung der CM-Messung (Quelle: Garg et al. 2006). Unten: Ergebnisse der aktuellen Studie mit 21 stoffwechselgesunden Probanden.

Zur möglichst genauen Charakterisierung der postprandialen Gewebeglucoseverläufe, wurden für die einzelnen Hauptmahlzeiten Parameter der Höhe und Dynamik der Glucoseexkursion bestimmt, die in Tabelle 14 dargestellt sind. Der höchste Glucoseanstieg fand sich mit $132 \pm 16,7$ mg/dl nach dem Frühstück, im Vergleich zu $118,2 \pm 13,4$ mg/dl nach dem Mittagessen und $123,0 \pm 16,9$ mg/dl nach dem Abendessen. In der Anstiegsgeschwindigkeit nach Mahlzeitenbeginn, gemessen an der Zeit bis zum Maximum, bestand mit 46 bis 50 Minuten kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Mahlzeiten. Dagegen war die Rückbildung der Glucoseexkursion beim Frühstück signifikant rascher als beim Abendessen, während das Mittagessen eine Mittelstellung einnahm. Die präprandialen Ausgangskonzentrationen der Gewebeglucose unterschieden sich nicht signifikant.

Tabelle 14: T4/5 Alltagsbedingungen: Parameter des postprandialen Gewebeglucoseverlaufes. Signifikante Unterschiede zwischen den Mahlzeiten sind mit ihrem p-Wert im T-Test angegeben; n.s.: nicht signifikant. (21 Probanden)

Mahlzeit	Frühstück		Mittagessen		Abendessen		Signifikanztest
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	
TG t0 [mg/dl]	82,1	7,9	79,4	8,0	80,4	9,8	n. s.
TG max [mg/dl]	132,3	16,7	118,2	13,4	123,0	16,9	FM: p < 0,005
Δ TG [mg/dl]	50,2	14,5	38,8	11,2	42,6	18,7	FM: p < 0,005
Zeit bis zum Maximum [min]	46	12	47	12	50	17	n. s.
Baseline Recovery [%]	74%	25%	65%	24%	46%	46%	FA: p < 0,05

FM: Frühstück vs. Mittagessen, FA: Frühstück vs. Abendessen; TG t0: Gewebeglucosewert bei Mahlzeitenstart; TG max.: maximaler postprandialer Gewebeglucosewert; Δ TG: Differenz zwischen Ausgangs- und Maximalwert der Gewebeglucose; Zeit bis zum Maximum: Zeit vom Mahlzeitenstart bis zum maximalen Gewebeglucosewert; Baseline Recovery: Gibt an, wieviel Prozent von Δ TG 1 Stunde nach dem Maximum wieder zurückgebildet sind.

Als weiterer Parameter wurde die AUC für den fünfstündigen postprandialen Zeitraum nach jeder Hauptmahlzeit bestimmt. Hierfür wurden jeweils einstündige AUC-Abschnitte berechnet und zu 2-, 3- und 5-Stunden-AUC addiert, die in Tabelle 15 dargestellt sind. Es zeigte sich zwar tendenziell eine kontinuierliche Zunahme der 3- und 5-Stunden-AUC vom Frühstück zum Abendessen, dieser Un-

terschied war jedoch nicht signifikant.

Tabelle 15: *T4/5 Alltagsbedingungen: Vergleich der 2-, 3- und 5-Stunden-AUC nach den Mahlzeiten. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mahlzeiten. (21 Probanden)*

	Frühstück		Mittagessen		Abendessen	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
2-Stunden AUC [mg/dl*min]	2734,4	1449,2	2454,7	1025,4	2822,0	1694,4
3-Stunden AUC [mg/dl*min]	3136,5	2131,3	3301,1	1509,2	3633,4	2404,9
5-Stunden AUC [mg/dl*min]	3278,7	3117,7	4399,2	2509,1	4514,6	3699,1

AUC: Area under the curve (deutsch: Fläche unter der Messkurve)

Die Dynamik der postprandialen Glucoseverläufe ist in der Betrachtung der ein-stündigen AUC-Abschnitte nach den Hauptmahlzeiten zu sehen. Es zeigte sich beim Frühstück gegenüber dem Mittagessen eine signifikant höhere Einstunden-AUC, sowie signifikant niedrigere AUC in der dritten bis fünften Stunde nach Mahlzeitenstart. Das bedeutet, dass das Frühstück einen höheren Gewebeglucoseanstieg in der ersten Stunde bewirkte, aber auch zu einem schnelleren Abfall drei bis fünf Stunden nach der Mahlzeit führte. Im Vergleich zum Abendessen zeigte sich beim Frühstück lediglich in der fünften Stunde postprandial eine signifikant niedrigere AUC. Zwischen Mittag- und Abendessen fanden sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 16). In Abbildung 14 sind Gewebeglucoseverläufe nach den Mahlzeiten als Mittelwerte und zweifache Standardabweichung sowie deren stündliche AUC dargestellt.

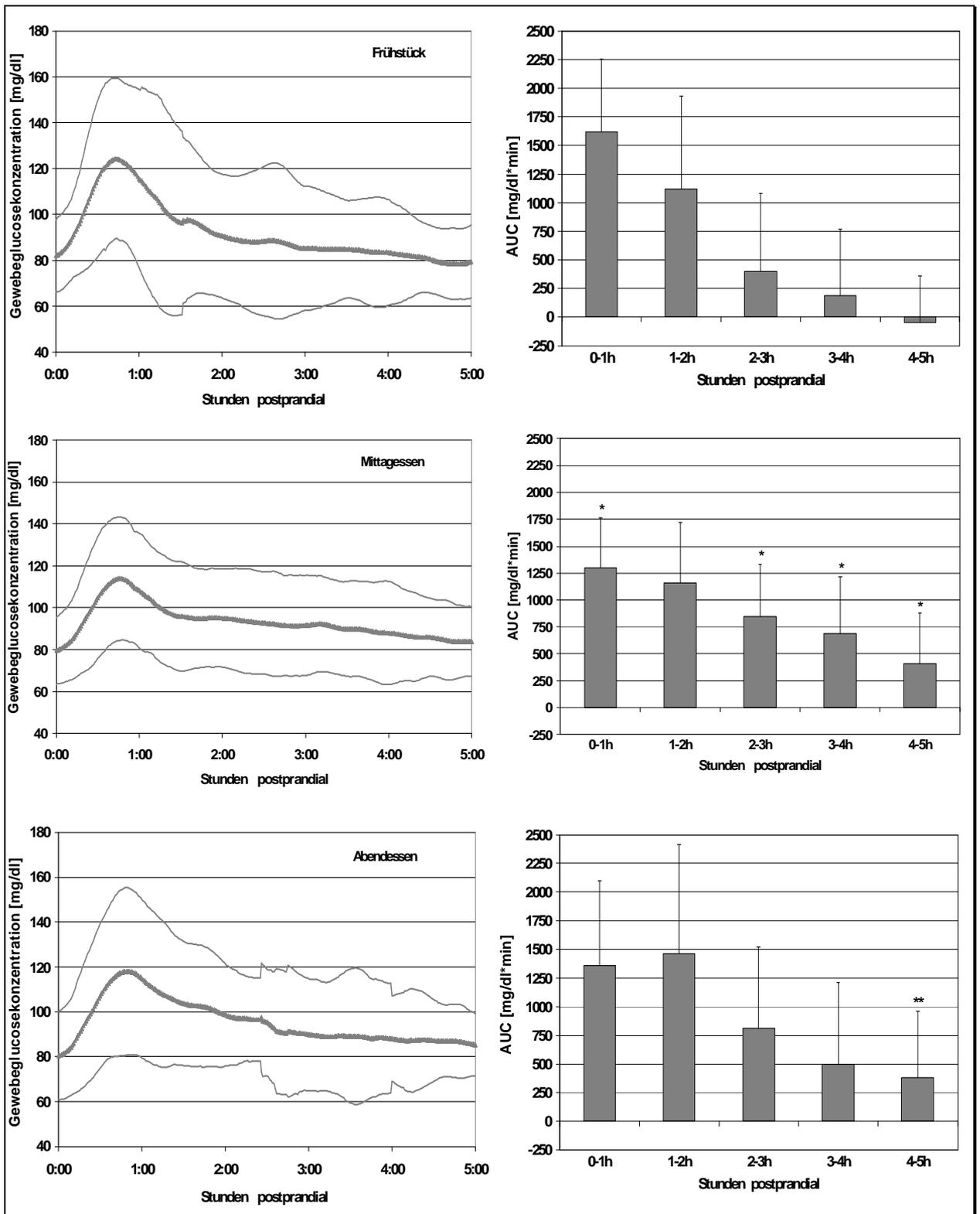


Abbildung 14: Tag 4/5 Alltagsbedingungen: graphische Darstellung des postprandialen Gewebeglucoseverlaufs über fünf Stunden. Oben: Frühstück, Mitte: Mittagessen, Unten: Abendessen. Links: Darstellung als Glucosekonzentrationskurve in Abhängigkeit von der Zeit ($MW \pm 2SD$). Rechts: stündliche AUC ($MW \pm SD$). *: signifikante Unterschiede zwischen Frühstück und Mittagessen; **: signifikante Unterschiede zwischen Frühstück und Abendessen; jeweils $p < 0,05$. (21 Probanden)

Tabelle 16: T4/5 Alltagsbedingungen: Vergleich der stündlichen AUC über 5 Stunden nach den Mahlzeiten. Signifikante Unterschiede sind mit ihrem p-Wert im paarweisen T-Test angegeben; n.s.: nicht signifikant. (21 Probanden)

	Frühstück		Mittagessen		Abendessen		Signifikanztest
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	
AUC 1.Stunde [mg/dl*min]	1616,7	636,3	1297,7	464,7	1358,6	743,1	FM: p<0,05
AUC 2.Stunde [mg/dl*min]	1117,7	812,9	1157,0	560,7	1463,4	951,3	n. s.
AUC 3.Stunde [mg/dl*min]	402,1	682,1	846,4	483,9	811,4	710,5	FM: p<0,05
AUC 4.Stunde [mg/dl*min]	191,4	576,5	689,0	529,4	497,4	716,9	FM: p<0,05
AUC 5.Stunde [mg/dl*min]	-49,2	409,9	409,1	470,4	383,8	577,3	FM: p<0,05 FA: p<0,05

FM: Vergleich Frühstück mit Mittagessen; FA: Vergleich Frühstück mit Abendessen; AUC: Area under the curve (deutsch: Fläche unter der Messkurve)

3.4.5 Gewebeglucoseverläufe nachts

In Abbildung 15 ist die Mittelwertkurve der Gewebeglucosemesswerte der Nächte dargestellt.

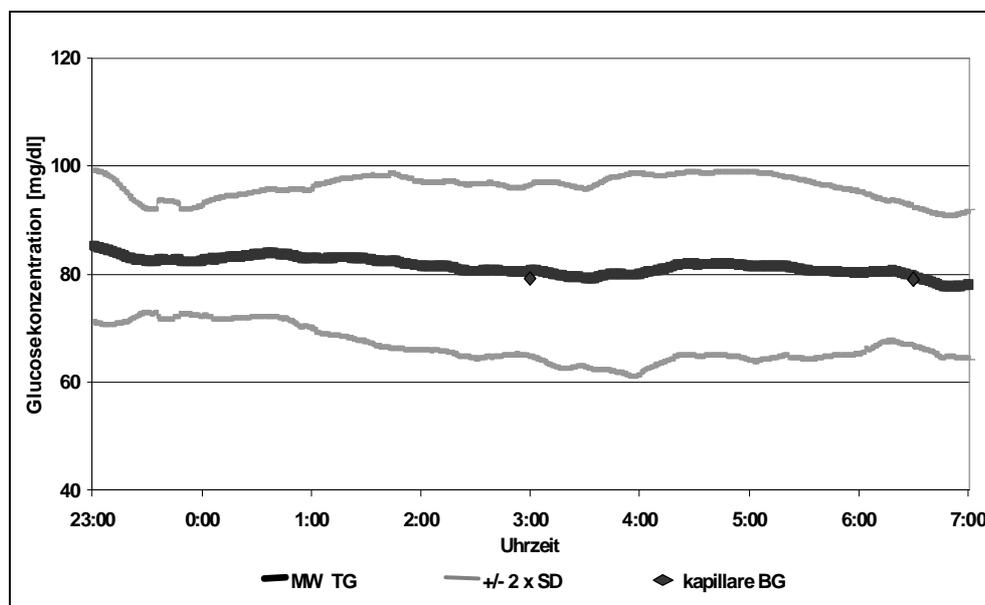


Abbildung 15: Gewebeglucoseverlauf nachts (23:00 Uhr bis 7:00 Uhr). MW TG: Mittelwertkurve der kontinuierlichen Gewebeglucosemessung aus drei Nächten; +/-2 SD: zweifache Standardabweichung der Gewebeglucose; kapillare BG: Mittelwert der kapillaren Blutglucosemessung. (23 Probanden)

Für die Beurteilung der Nächte wurde jeweils der Zeitraum 23:00 Uhr bis 7:00 Uhr der Nächte Tag 2/Tag 3, Tag 3/Tag 4 und Tag 4/Tag 5 herangezogen. In die erste Nacht des Experimentes fiel die Einlaufzeit der SCGM1-Geräte, so dass diese nicht in die Auswertungen einbezogen wurde. Insgesamt lagen für die Zeiträume von 23 Probanden vollständige Gewebeglucosekurven vor. Während der Nacht lagen die Werte sehr konstant bei einer mittleren Gewebeglucosekonzentration von $81,8 \pm 6,3$ mg/dl (MW \pm SD). Glucosewerte unter 60 mg/dl traten bei vier Probanden in jeweils einer Nacht für die Dauer von maximal 72 Minuten auf. Dabei erreichten die nächtlichen Gewebeglucosemessungen Minimalwerte von 56,4 mg/dl (CMH-1), 55,7 mg/dl (CMH-16), 53,4 mg/dl (CMH-2) und 50,4 mg/dl (CMH-9).

3.4.6 Gewebeglucoseverlauf nach Testmahlzeiten – Tag 2/Tag 3

Als Vergleich zu den unter Alltagsbedingungen erhobenen Gewebeglucosemesswerten, wurden den Probanden an Tag 2/Tag 3 unter stationären Bedingungen spezielle Testmahlzeiten verabreicht. Es wurden Mahlzeiten ausgewählt, von denen eine sehr schnelle (Testmahlzeit A und B) bzw. eine sehr langsame (Testmahlzeit E und F) Kohlenhydratresorption mit entsprechendem Gewebeglucoseverlauf erwartet wurde. Nach einem sog. „schnellen“ Frühstück erhielten die Probanden ein sog. „langsames“ Mittagessen und umgekehrt. Da die Mahlzeiten jeweils nur einmal entweder morgens oder mittags verabreicht wurden, war eine Beurteilung des Einflusses der Tageszeit auf den postprandialen Glucoseverlauf nicht möglich. Für jede Testmahlzeit wurden die o.g. Parameter des postprandialen Glucoseverlaufs sowie die stündlichen AUC bestimmt und miteinander verglichen.

Es zeigte sich, dass nach den Testmahlzeiten A und B ein deutlich höherer Gewebeglucoseanstieg auftrat, als nach den Testmahlzeiten E und F. Die Gewebeglucosespiegel erreichten nach den Testmahlzeiten A und B nach circa drei Stunden ihren Ausgangswert wieder, bzw. führten sogar zu einer zeitweiligen Erniedrigung der Glucosewerte im Vergleich mit dem Ausgangswert (TM B).

Dagegen hielt die postprandiale Glucoseexkursion nach den Testmahlzeiten E und F über mindestens fünf Stunden an. Die kürzeste Zeit bis zum Maximum fand sich nach der Testmahlzeit A mit 43 Minuten, welche sich damit signifikant von den anderen Testmahlzeiten unterschied, die eine Zeit bis zum Maximum zwischen 55 und 59 Minuten aufwiesen (siehe Abbildung 16 und Tabelle 17).

Die beschriebene Dynamik des postprandialen Glucoseverlaufes ist auch bei der Betrachtung der stündlichen AUC, die in Tabelle 18 dargestellt sind, ersichtlich.

Tabelle 17: *Tag 2/3 Testmahlzeiten: Parameter des postprandialen Glucoseverlaufs nach Testmahlzeiten mit gleichem Kohlenhydratgehalt (50 g), aber unterschiedlicher Zusammensetzung der übrigen Nahrungskomponenten. Testmahlzeit (TM) A und TM B: schnell resorbierbar; TM E und TM F: langsam resorbierbar. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit ihrem p-Wert im T-Test angegeben: *: $p < 0,05$; **: $p < 0,005$; n.s.: nicht signifikant. (23 Probanden)*

Mahlzeit	TM A		TM B		TM E		TM F		Signifikanztest
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	
TG t0 [mg/dl]	78,3	9,3	81,4	8,0	79,0	8,4	78,4	7,9	n. s.
TG max [mg/dl]	133,2	14,4	137,2	21,1	99,2	10,5	122,1	20,4	AE: ** AF: * BE: ** BF: * EF: **
Δ TG [mg/dl]	54,8	11,9	55,8	21,7	20,2	7,2	43,7	20,5	AE: ** AF: * BE: ** BF: * EF: **
Zeit bis zum Maximum [min]	43	11	59	17	58	25	55	18	AB: ** AE: ** AF: **
Baseline Recovery [%]	82%	10%	85%	9%	83%	9%	83%	8%	n. s.

TG t0: Gewebeglucosewert bei Mahlzeitenstart; TG max.: maximaler postprandialer Gewebeglucosewert; Δ TG: Differenz zwischen Ausgangs- und Maximalwert der Gewebeglucose; Zeit bis zum Maximum: Zeit vom Mahlzeitenstart bis zum maximalen Gewebeglucosewert; Baseline Recovery: Gibt an wieviel Prozent von Δ TG 1 Stunde nach dem Maximum wieder zurückgebildet ist.

AB: Vergleich TM A mit TM B; AE: Vergleich TM A mit TM E usw.

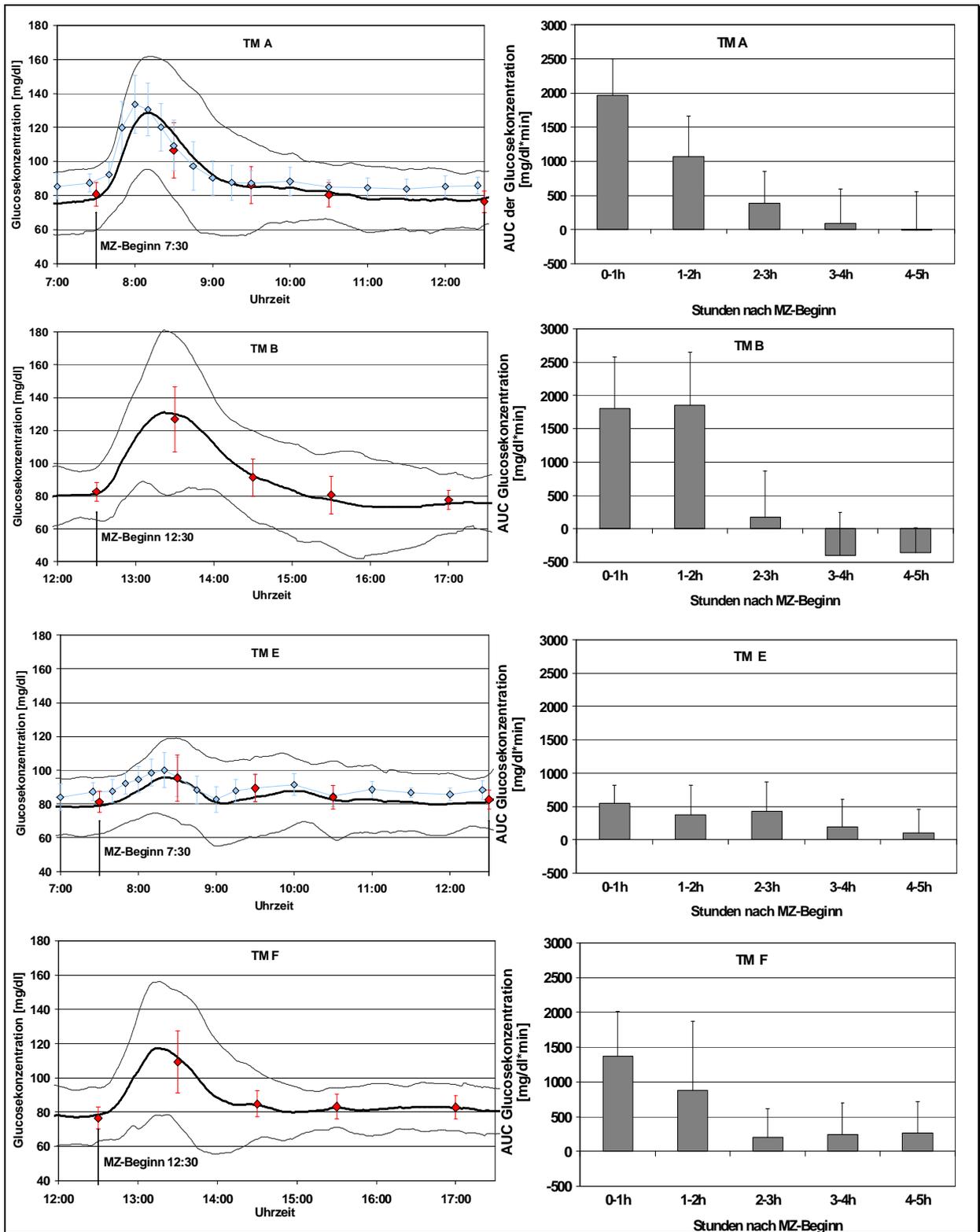


Abbildung 16: fünfständiger postprandialer Glucoseverlauf nach Testmahlzeiten mit gleichem Kohlenhydratgehalt (50g), aber unterschiedlicher Zusammensetzung der übrigen Nahrungskomponenten. Testmahlzeit (TM) A und TM B: schnell resorbierbar; TM E und TM F: langsam resorbierbar. Linke Spalte: schwarze Kurven: Mittelwert und zweifache Standardabweichung der Gewebeglucose; Rot: kapillare Blutglucose (MW±SD); blau: venöse Blutglucose (MW±SD); rechte Spalte: stündliche AUC der jeweiligen Testmahlzeit; dargestellt ist der Mittelwert und die positive Standardabweichung. MZ: Mahlzeit (21 Probanden)

Tabelle 18: *Tag 2/3 Testmahlzeiten: stündliche AUC über fünf Stunden postprandial nach Testmahlzeiten mit gleichem Kohlenhydratgehalt (50 g), aber unterschiedlicher Zusammensetzung der übrigen Nahrungskomponenten. Testmahlzeit (TM) A und TM B: schnell resorbierbar; TM E und TM F: langsam resorbierbar. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Mahlzeiten sind mit ihrem p-Wert im T-Test dargestellt: *: $p < 0,05$; **: $p < 0,005$; n.s.: nicht signifikant. (23 Probanden)*

	TM A		TM B		TM E		TM F		Signifikanztest
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	
AUC 1. Stunde [mg/dl*min]	1970,1	534,6	1804,7	776,5	550,8	266,3	1375,2	637,0	AE: ** AF: ** BE: ** BF: * EF: **
AUC 2. Stunde [mg/dl*min]	1064,1	598,3	1851,0	799,7	373,7	445,1	881,8	996,4	AB: ** AE: ** BE: ** BF: **
AUC 3. Stunde [mg/dl*min]	388,9	462,1	172,1	696,9	425,5	440,2	208,7	406,2	n. s.
AUC 4. Stunde [mg/dl*min]	89,8	507,2	-399,0	641,0	197,7	411,2	249,4	445,4	AB: * BE: ** BF: **
AUC 5. Stunde [mg/dl*min]	-8,6	561,2	-357,7	367,4	100,5	355,1	264,0	450,9	AB: * BE: ** BF: **

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; AUC: Area under the curve (deutsch: Fläche unter der Messkurve); AB: Vergleich TM A mit TM B; AE: Vergleich TM A mit TM E usw.

Die Testmahlzeit F nahm im fünfstündigen postprandialen Glucoseprofil eine Mittelstellung zwischen A und B einerseits, und der Testmahlzeit E andererseits ein. Sie unterschied sich von der Testmahlzeit E, bei der ein ähnlicher postprandialer Glucoseverlauf erwartet wurde, in der 2-, 3- und 5-Stunden-AUC signifikant. Auffällig war bei Testmahlzeit E, dass sich nicht nur die Dynamik des postprandialen Glucoseverlaufs von dem der Testmahlzeiten A, B und F signifikant unterschied, sondern dass sie auch eine signifikant niedrigere Gesamtexkursion der Glucosepiegel, messbar an der 5-Stunden-AUC, zeigte.

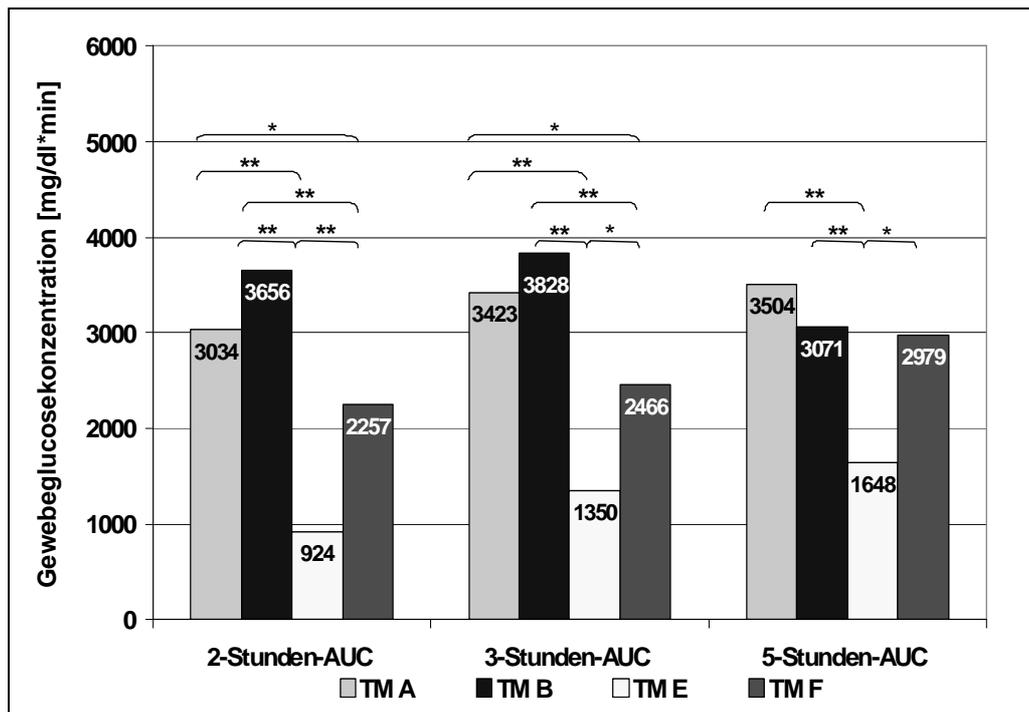


Abbildung 17: 2-, 3- und 5-Stunden-AUC nach Testmahlzeiten mit gleichem Kohlenhydratgehalt (50 g), aber unterschiedlicher Zusammensetzung der übrigen Nahrungskomponenten. Testmahlzeit (TM) A und TM B: schnell resorbierbar; TM E und TM F: langsam resorbierbar; AUC: Area under the curve (deutsch: Fläche unter der Messkurve). Dargestellt sind Mittelwerte von 23 Probanden. Signifikante Unterschiede: *: $p < 0,05$, **: $p < 0,005$ im T-Test.

3.4.7 Mahlzeiten

Zusammensetzung der Mahlzeiten unter Alltagsbedingungen

Die Menge und Zusammensetzung der Hauptmahlzeiten, welche die Probanden unter häuslichen Bedingungen an den Tagen 4 und 5 einnahmen, wurde erfasst und statistisch ausgewertet. Wie in Tabelle 19 dargestellt, zeigte sich, dass sich das Frühstück in der Zusammensetzung und im Brennwert signifikant von den beiden anderen Mahlzeiten unterschied. Während der Eiweißanteil mit 13% gegenüber 18,6% und 18,5% bei Mittag- und Abendessen deutlich niedriger lag, war der Kohlenhydratanteil mit 56,5% deutlich höher als beim Mittag- und Abendessen (39,6% bzw. 45,9%). Dagegen unterschied sich die absolute Kohlenhydratmenge der einzelnen Mahlzeiten nicht signifikant. Der höchste Fettanteil fand sich mit 41,8% im Mittagessen gegenüber 30,5% beim Frühstück und 35,6% beim Abendessen. Der Brennwert des Frühstücks lag signifikant niedriger, als der von Mittag- bzw. Abendessen.

Tabelle 19: Tag 4/5 Alltagsbedingungen: Zusammensetzung der Hauptmahlzeiten. Statistisch signifikante Unterschiede sind mit dem p-Wert im T-Test angegeben: *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, *: $p < 0,001$; n.s.: nicht signifikant. (n=21 Probanden)**

	Brennwert [kcal]		KH [g]		KH [%]		Eiweiß [%]		Fett [%]	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Frühstück	606,0	256,7	84,2	39,2	56,5%	11,2%	13,0%	5,6%	30,5%	10,8%
Mittagessen	772,7	311,9	74,0	37,9	39,6%	13,3%	18,6%	5,2%	41,8%	12,7%
Abendessen	880,8	384,0	94,9	35,5	45,9%	11,1%	18,5%	4,6%	35,6%	10,9%
Signifikanztest	FM: * FA: ** MA: n.s.		n.s.		FM: *** FA: ** MA: *		FM: ** FA: ** MA: n.s.		FM: ** FA: n.s. MA: *	

KH: Kohlenhydrate. FM: Vergleich Frühstück mit Mittagessen, FA: Vergleich Frühstück mit Abendessen, MA: Vergleich Mittagessen mit Abendessen

Zusammensetzung der Abendessen nach den Testmahlzeiten Tag 2/Tag 3

An den Versuchstagen 2 und 3 konnten die Probanden nach vordefinierten Testmahlzeiten am Morgen und Mittag das Abendessen frei aus einem Büffet auswählen. Es wurde untersucht, ob die Testmahlzeitenabfolge (schnell-langsam vs. langsam-schnell) einen Einfluss auf die Größe bzw. Zusammensetzung der Abendmahlzeit und damit auf die Gesamttageskalorienzufuhr hatte. In Tabelle 20 sind die Abendmahlzeiten gegenübergestellt. Es fand sich im Vergleich der Testmahlzeitenfolgen kein signifikanter Unterschied in der Tageskalorienmenge.

Tabelle 20: Tag 2/3 Testmahlzeiten: Zusammensetzung der Abendessen nach den Testmahlzeiten. Es fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. (24 Probanden)

	Tagesgehalt		Zusammensetzung des Abendessens									
	Brennwert [kcal]		Brennwert [kcal]		KH [g]		KH [%]		Eiweiß [%]		Fett [%]	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Abendessen AF	2086,3	388,7	1047,2	388,7	123,6	41,2	48,3	7,6	18,3	3,1	33,3	7,5
Abendessen EB	2139,9	434,0	1148,4	434,0	134,4	39,9	48,5	6,7	18,5	2,4	32,9	7,3

Abendessen AF: Abendessen nach der Testmahlzeitenfolge AF (schnell-langsam) zum Frühstück bzw. Mittagessen. Abendessen EB: Abendessen nach der Testmahlzeitenfolge EB (langsam-schnell) zum Frühstück bzw. Mittagessen; KH: Kohlenhydrate.

3.4.8 Einfluss des BMI auf den Gewebeglucoseverlauf

Der mittlere BMI der Studienteilnehmer lag bei $22,5 \pm 1,7 \text{ kg/m}^2$. Zur Beurteilung des Einflusses des BMI auf den Gewebeglucosetagesverlauf wurden die Teilnehmer in zwei Untergruppen aufgeteilt:

BMI $\leq 22,2 \text{ kg/m}^2$: 10 Probanden

BMI $\geq 22,8 \text{ kg/m}^2$: 11 Probanden

Für den Vergleich der Gewebeglucosemittelwerte unter Alltagsbedingungen zeigte sich, dass die Mittelwerte der Probanden mit niedrigerem BMI über 24 Stunden sowie während des Tages bzw. der Nacht um ca. 3-5 mg/dl niedriger lagen als die der Probanden mit höherem BMI. Im T-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Vergleich der Gewebeglucosemittelwerte unter Alltagsbedingungen nach BMI. Grundlage: 24-Stunden-Mittelwert der Tage 4 und 5. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der beiden Untergruppen. (21 Probanden)

	Gewebeglucosekonzentration jeweils Mittelwerte [mg/dl]		
	Gesamter Tag [24h]	Tags [7:00 bis 23:00 Uhr]	Nachts [23:00 bis 7:00 Uhr]
Alle Probanden n = 21	89,3	93,0	81,8
BMI $\leq 22,2 \text{ kg/m}^2$ n = 10	87,7	91,8	79,4
BMI $\geq 22,8 \text{ kg/m}^2$ n = 11	90,7	94,1	84,0
T-Test (unabhängig)	n. s.	n. s.	n. s.

n.s.: nicht signifikant; BMI: Body Mass Index

Auch bei der Betrachtung der Parameter des postprandialen Glucoseverlaufs ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: *Postprandialer Gewebeglucoseverlauf unter Alltagsbedingungen in Abhängigkeit vom BMI. Vergleich zwischen Probanden mit BMI $\leq 22,2$ kg/m² bzw. BMI $\geq 22,8$ kg/m². Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den postprandialen Verlaufsparemtern. (21 Probanden)*

	BMI $\leq 22,2$ kg/m ² n = 10		BMI $\geq 22,8$ kg/m ² n = 11		T-Test (unabhängig)
	MW	SD	MW	SD	
BMI [kg/m ²]	20,9	0,9	23,9	0,6	p < 0,001
TG t0 [mg/dl]	80,5	6,8	80,7	10,0	n.s.
TG max [mg/dl]	123,8	16,6	125,1	16,8	n.s.
Δ TG [mg/dl]	43,3	16,8	44,4	14,7	n.s.
Zeit bis zum Max. [min]	44,6	12,9	50,3	13,8	n.s.

TG t0: präprandialer Gewebeglucosewert; TG max: Maximaler postprandialer Gewebeglucosewert; Δ TG: Höhe des Glucoseanstiegs; Zeit bis zum Max.: Zeit bis zum postprandialen Glucosemaximum; BMI: Body Mass Index

3.5 Kapillare Blutglucosewerte

Während der gesamten Studie führten die Teilnehmer ca. 16 kapillare Blutglucosemessungen pro Tag durch. Diese Werte dienten einerseits der Kalibration der SCGM1-Geräte, andererseits lassen sie ebenfalls eine eigenständige Beurteilung der Blutglucosespiegel zu. In Tabelle 23 sind die Mittelwerte aller Probanden für die verschiedenen Experiment- und Tagesabschnitte dargestellt.

Tabelle 23: *Kapillare Blutglucosewerte zu verschiedenen Experiment- und Tagesabschnitten. (Tag 2/3: n= 23 Probanden; Tag 4/5, Tag 2-5: 21 Probanden)*

Untersuchungszeitraum	Gesamter Tag [24h]		Tagsüber [7:00 Uhr bis 23:00 Uhr]		Nachts [23:00 Uhr bis 7:00 Uhr]	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Tag 2/3 Testmahlzeiten	91,8	5,1	93,3	5,1	81,9	6,6
Tag 4/5 Alltagsbedingungen	90,9	6,8	92,7	6,9	78,1	7,9
Tag 2-5 Gesamtexperiment	91,7	5,6	93,3	5,5	79,7	7,2

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Weiterhin wurden die Mittelwerte der kapillaren Blutglucosemessungen für die einzelnen Messzeitpunkte des Tages ermittelt (Tabelle 24).

Tabelle 24: *Kapillare Blutglucosewerte zu den verschiedenen Messzeitpunkten des Tages. Mittelwerte Tag 2-5: gesamter Experimentverlauf. (21 Probanden)*

Uhrzeit	Zeitpunkt	Mittelwert [mg/dl]	SD [mg/dl]	Median [mg/dl]	Maximum [mg/dl]	Minimum [mg/dl]
3:00	nachts	79,2	8,5	79,5	94,2	63,7
6:30	morgens nüchtern	80,1	7,0	78,8	93,3	67,1
7:30	präprandial	80,9	6,3	79,8	92,0	69,4
8:30	1 h postprandial	104,1	13,4	99,9	130,0	77,3
9:30	2 h postprandial	88,4	9,1	88,0	106,0	69,4
10:30	3 h postprandial	83,8	7,0	83,3	96,9	71,9
12:30	präprandial	80,4	6,1	78,9	91,2	69,8
13:30	1 h postprandial	112,2	12,5	108,6	147,9	96,4
14:30	2 h postprandial	91,9	6,1	92,8	100,8	75,5
15:30	3 h postprandial	87,1	6,4	86,6	100,9	77,4
17:00	Optionale Messung	83,4	6,6	83,0	94,1	72,3
18:00	präprandial	83,2	6,0	82,1	100,9	75,0
19:00	1 h postprandial	121,9	13,1	124,6	144,0	97,8
20:00	2 h postprandial	104,8	10,2	103,5	129,3	91,1
21:00	3 h postprandial	95,4	8,1	93,3	108,5	83,4
22:00	vor der Nacht	85,1	8,3	85,0	102,3	67,5

SD: Standardabweichung

3.6 venöse Blutglucosewerte während der Testmahlzeiten – T2/3

Vor, während und nach der Einnahme der Testmahlzeiten an Tag 2/3 morgens wurden nach dem Abnahmeschema aus Kapitel 2.4.3 (Seite 28) venöse Blutentnahmen zur Glucosebestimmung durchgeführt. In Tabelle 25 sind jeweils für die Testmahlzeiten E und A Mittelwert und Standardabweichung der venösen Glucosewerte zu den verschiedenen Abnahmezeiten dargestellt.

Tabelle 25: Tag 2/3 Testmahlzeiten: venöse Blutglucosewerte vor und nach der Einnahme der Testmahlzeiten E (langsam resorbierbar) und A (schnell resorbierbar), Mahlzeitenbeginn 7:30 Uhr. (23 Probanden)

Uhrzeit	Testmahlzeit E		Testmahlzeit A	
	MW [mg/dl]	SD [mg/dl]	MW [mg/dl]	SD [mg/dl]
7:00	84,1	7,9	85,3	7,4
7:25	87,3	5,2	87,5	5,2
7:40	87,7	6,7	92,4	7,3
7:50	92,3	6,2	120,0	15,2
8:00	94,6	7,8	133,7	17,1
8:10	98,5	8,0	130,5	15,5
8:20	100,0	10,3	120,1	13,9
8:30	96,0	11,8	109,5	14,8
8:45	88,3	8,2	97,5	14,3
9:00	82,7	7,6	90,4	10,0
9:15	87,8	6,6	87,6	10,2
9:30	89,4	7,8	87,2	7,4
10:00	91,5	6,6	88,3	8,4
10:30	84,7	6,3	84,9	4,3
11:00	88,5	4,8	84,7	5,6
11:30	86,8	2,8	83,8	6,0
12:00	85,7	3,8	85,4	6,4
12:25	88,3	5,4	85,9	4,8

MW. Mittelwert; SD: Standardabweichung

4 Diskussion

4.1 Probanden

Die Rekrutierung der in der Studie untersuchten Probanden erfolgte durch Aushang oder persönlichen Kontakt zu Mitarbeitern des Instituts für Diabetes-Technologie, Ulm, vorwiegend unter Studierenden der Universität und der Fachhochschule Ulm. Aufgrund der umfangreichen Ein- bzw. Ausschlusskriterien, mit Begrenzung von Alter und BMI, sowie unauffälliger Vorgeschichte bezüglich Stoffwechselerkrankungen, ist davon auszugehen, dass das untersuchte Kollektiv die Stoffwechselverhältnisse in der gesunden, normalgewichtigen Allgemeinbevölkerung abbildet. Beide Geschlechter waren gleichermaßen repräsentiert. Nicht berücksichtigt beim Studieneinschluss wurde eine familiäre Belastung bezüglich Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2. Verschiedene Studien legen allerdings nahe, dass normalgewichtige, nichtdiabetische, erstgradig Verwandte von Diabetikern bereits eine Veränderung in der Glucoseregulation, v. a. in der Insulin- und Inkretinfreisetzung, haben können (Migdalis et al. 1996, Nyholm et al. 1999). In der aktuellen Studie wurde die familiäre Belastung der Probanden erst nach Studierendurchführung erhoben. Die Definition der familiären Diabetesbelastung orientierte sich an vorausgegangenen Studien (Nyholm et al. 1999). Für 2 Probanden ließen sich keine Angaben erhalten. Bei 2 männlichen Probanden lag eine familiäre Belastung bezüglich Diabetes Typ 1, bei einem männlichen Probanden eine Belastung bezüglich Typ 2 vor. Aufgrund der geringen Fallzahl war eine aussagekräftige Untersuchung dieser Subgruppe nicht möglich. Die Einzelergebnisse dieser Probanden unterschieden sich nicht wesentlich von denen des Kollektivs, so dass ihre Daten in die normale Studienausswertung einfließen.

Der HbA1c-Wert des Studienkollektivs lag durchschnittlich bei $5,0 \pm 0,2\%$ und entsprach damit den Werten, die bei der Studienplanung der DCCT-Studie für stoffwechselgesunde, junge Probanden ermittelt wurden (The DCCT Research Group 1986).

4.2 Methodik der kontinuierlichen Gewebeglucosemessung

4.2.1 Betrieb der SCGM1-Geräte und mögliche Fehlerquellen

Von den 48 angelegten SCGM1-Geräten zeigten 33 (68,8%) eine vollständige

Aufzeichnung über alle 5 Experimenttage. 3 Experimente (6,3%) ergaben aufgrund einer Sensorfehlfunktion keinerlei verwertbare CM-Daten. Weitere 12 Experimente (24,9%) brachen vorzeitig ab, wobei hier zumindest Teilabschnitte auswertbar waren. Insgesamt erbrachten 41 Experimente (85,4%) eine komplette Aufzeichnung über mindestens 3 Tage. Eine ähnliche Rate an Sensorfehlfunktionen wurde in einer Studie an 42 Typ-1-Diabetikern berichtet, in der ebenfalls SCGM1 als Gewebeglucosemessgerät verwendet wurde (Kapitza et al. 2003). Hier konnten 30 Aufzeichnungen vollständig und weitere 2 teilweise ausgewertet werden. Im Vergleich dazu wurde bei anderen publizierten Studien, in denen meist das Gerät CGMS (Medtronic Minimed Inc., Northridge, Kalifornien, USA) eingesetzt wurde, die Rate mit technischem Sensorversagen mit 18-28% angegeben (Chico et al. 2003, Garg et al. 2006, Guerci et al. 2003, Metzger et al. 2002, Sachedina u. Pickup 2003).

In einer Studie an 50 stoffwechselgesunden Probanden, in der das Gerät GlucoDay (A. Menarini Diagnostics, Florenz, Italien) eingesetzt wurde, konnten 9 Aufzeichnungen (18%) wegen technischer Probleme nicht ausgewertet werden (Costa et al. 2006).

Die Qualität von CM-Aufzeichnungen wird in den meisten Studien zu kontinuierlicher Gewebeglucosemessung über die Parameter EGA und MARE beurteilt. In unserer Studie lagen 98,8% der auswertbaren Gewebeglucosewerte in den klinisch akzeptablen Bereichen A und B, und sind damit den Angaben in anderen Publikationen vergleichbar (Djakoure-Platonoff et al. 2003, Garg et al. 2006, Garg et al. 2004, Guerci et al. 2003, Sachedina u. Pickup 2003, Wentholt et al. 2005). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Error Grid Analyse ein wenig verlässliches Verfahren ist, um die Genauigkeit verschiedener Messverfahren zu beurteilen. So konnte Kollman zeigen, dass bei zufällig „zusammengewürfelten“ Wertepaaren bereits 80% der Werte in den Bereichen A und B des EGA-Plots liegen. „D. h. der scheinbar beeindruckende Wert von 90% liegt in Wirklichkeit nur auf der Hälfte zwischen zufälliger Schätzung und dem theoretischen Ideal von 100%“ (Kollman et al. 2005).

Dagegen ergibt der direkte Vergleich der Wertepaare zwischen zwei Messverfahren eine deutlich anschaulichere Messgröße. Hierzu wird üblicherweise die absolute Differenz der Messwerte (in mg/dl oder mmol/l) angegeben oder der mittlere absolute relative Fehler (MARE) in Prozent. In der aktuellen Studie lag der MARE

bei $11,0 \pm 12,3\%$. Im Vergleich zu anderen Studien zu kontinuierlicher Gewebeglucosemessung unter ambulanten Bedingungen ist dies ein zufriedenstellendes Ergebnis. In der Literatur fanden sich für den MARE Angaben zwischen 11,7% und 21,2% (Buckingham et al. 2006, Garg et al. 2006, Gross et al. 2000, Guerci et al. 2003, Tansey et al. 2005, Wentholt et al. 2005), für die mittlere absolute Abweichung (MAD) zwischen $25,0 \pm 2,0$ mg/dl und $34,0 \pm 5,0$ mg/dl (Djakoure-Platonoff et al. 2003).

Hier spielt möglicherweise die in der aktuellen Studie verwendete Kalibrationsprozedur eine Rolle. Üblicherweise werden in Studien im ambulanten Bereich 2 bis maximal 4 Blutglucosewerte zur Kalibration der CM-Geräte herangezogen. In der vorliegenden Studie dagegen wurden alle 16 Blutglucosemessungen des Tages für die Kalibration verwendet. Die Bedeutung der Anzahl der Kalibrationswerte wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. So kamen Buckingham und Kollegen zu dem Schluss, dass vor allem der Zeitpunkt der Kalibration wichtig ist und weniger die Anzahl der Messungen. Eine Erhöhung von 3 auf 5 Kalibrationspunkte verbesserte den Median der relativen absoluten Fehler von 15 auf 13%, eine Erhöhung von 5 auf 7 Punkte erbrachte keinen Vorteil. Allerdings waren die Zeitpunkte der Kalibrationen von Bedeutung: Durch die Verschiebung der Kalibrationszeitpunkte von Zeiten mit rascher Blutglucoseänderung ($>1,5$ mg/dl/min) zu Zeiten mit geringer Blutglucoseänderung ($<0,5$ mg/dl/min) konnte der Median der relativen absoluten Fehler von 19% auf 13% gesenkt werden (Buckingham et al. 2006). In Anbetracht dieser Daten ist der relativ niedrige MARE durch die alleinige Anzahl der zusätzlichen Messungen, die bei der vorliegenden Studie in die Kalibration einfließen, nicht zu erklären. Am ehesten ist hier bedeutsam, dass nur ein kleiner Teil der Kalibrationspunkte – jeweils der 1-Stunden-Wert nach den 3 Mahlzeiten – in Zeiträume mit rascher Glucosekonzentrationsänderung fielen. Die übrigen 12 Messungen fanden zu Zeiten mit relativ stabiler Stoffwechsellage statt, was ihre Qualität für die Kalibration erhöht.

4.2.2 Qualität der CM-Vereinigungskurven

In der aktuellen Studie wurde ein neuentwickeltes Verfahren verwendet, in dem zwei CM-Messkurven unter Einbeziehung häufiger Kalibrationsmessungen zu einer sogenannten Vereinigungskurve zusammengeführt wurden. Ziel war eine möglichst exakte Abbildung des Glucoseverlaufes bei Stoffwechselgesunden.

Aufgrund dieser Verarbeitung ist das Ergebnis nicht mehr mit CM-Einzelkurven vergleichbar.

Durch das Verfahren ließ sich der beurteilbare Aufzeichnungszeitraum von durchschnittlich $74,6 \pm 20,7$ Stunden bei jedem Probanden bei den Einzelexperimenten auf $77,8 \pm 17,9$ Stunden für die Vereinigungskurve verlängern. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in Abschnitten in denen ein Gerät keine verwertbaren Aufzeichnungen ergab, die Werte des anderen Gerätes in die Vereinigungskurve einfließen. Die unter 3.4.3 dargestellten Kurvenqualitätsparameter dienen in erster Linie der Überprüfung des Verfahrens. Es fanden sich bei der Betrachtung der Mittelwerte der Vereinigungskurven der 24 Probanden bessere Werte für EGA Plot und MARE als bei den Einzelkurven. Im EGA Plot lagen 99,5% der Werte in den Bereichen A und B und nur 0,5% in den Bereichen C, D, E, während es bei den Einzelkurven 98,8% bzw. 1,2% waren. Der MARE der Vereinigungskurven lag mit $8,7 \pm 3,5\%$ deutlich unter dem MARE der Einzelkurven mit $11,0 \pm 12,3\%$. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Werte der Vereinigungskurven gut mit den Referenzwerten übereinstimmen. Dies war aufgrund des Verfahrens, in das alle Referenzwerte einfließen, auch zu erwarten. Beim zusätzlichen Vergleich der Vereinigungskurven mit den venösen Blutglucosemesswerten nach den Testmahlzeiten an Tag 2 und 3 zeigte sich ebenfalls eine gute Übereinstimmung mit einem MARE von $8,9 \pm 6,6\%$. Auffällig war, dass die venösen Blutglucosewerte mit $93,5 \pm 15,4$ mg/dl (MW \pm SD) gegenüber den parallel gemessenen Gewebeglucosewerten mit $88,8 \pm 17,8$ mg/dl (MW \pm SD) systematisch um fast 5 mg/dl höher lagen, obwohl beide Messsysteme auf Vollblut kalibriert waren. In Abbildung 16 auf Seite 60 ist dies am Beispiel der Testmahlzeiten A und E erkennbar.

Eine Differenz von ca. 5 mg/dl fand sich auch in zwei anderen Studien, in denen venöse und kapillare Blutglucosewerte bei Gesunden (Funk et al. 2001) bzw. bei Patienten auf einer Intensivstation (Boyd et al. 2005) verglichen wurden. Der Grund für diese Differenz ist unklar. Möglicherweise spielt die in Kapitel 1.5 beschriebene Verzögerungszeit zwischen Blut- und Gewebeglucose eine Rolle, die v. a. in Zeitabschnitten mit hohen Konzentrationsänderungen, wie bei dem hier verglichenen postprandialen Verlauf, relevant wird.

Insgesamt deuten die Qualitätsparameter der Gewebeglucose-Vereinigungskurve aber darauf hin, dass das neue Verfahren den realen Glucosetagesverlauf bei Stoffwechselgesunden sehr verlässlich und wesentlich genauer abbildet, als ein-

zelne Gewebeglucosemesskurven. Eine Übertragung des Verfahrens auf Patienten mit Diabetes mellitus ist nicht ohne weiteres möglich, da u. a. durch die externe Insulinzufuhr zusätzliche Einflussfaktoren auf den Stoffwechsel wirken.

4.3 Kontinuierliche Gewebeglucoseverläufe unter Alltagsbedingungen

4.3.1 24-stündiger Tagesverlauf der Gewebeglucose

In der vorliegenden Studie lag der mittlere Gewebeglucosewert über 24 Stunden unter Alltagsbedingungen bei $89,3 \pm 6,2$ mg/dl, während des Tages bei $93,0 \pm 7,0$ mg/dl und während der Nacht bei $81,8 \pm 6,3$ mg/dl. Die präprandialen Werte lagen bei $82,1 \pm 7,9$ mg/dl (Frühstück), $79,4 \pm 8,0$ mg/dl (Mittag), bzw. $80,4 \pm 9,8$ mg/dl (Abend). Diese Werte liegen im Bereich der Ergebnisse von Studien, die in den 1970er- und 1980er-Jahren, allerdings mittels kontinuierlicher Blutglucosemessung, unter Laborbedingungen durchgeführt wurden. Thum und Kollegen fanden 1975 bei 12 stoffwechselgesunden Probanden mit BMI <25 kg/m² einen mittleren Blutglucosewert über 24 Stunden von $88,6 \pm 7,0$ mg/dl (Thum et al. 1975). Für die Kalibration der Gewebeglucosemessgeräte in der aktuellen Studie wurden Referenzmessungen verwendet, die mit auf Vollblut kalibrierten Blutglucosemessgeräten durchgeführt wurden. Wie in Abschnitt 1.5 dargestellt, ist die hohe Übereinstimmung zwischen kontinuierlicher Blut- und Gewebeglucosemessung im Vergleich der Studie von Thum und Kollegen mit der aktuellen Studie auf dieses Kalibrationsverfahren zurückzuführen. Service und Nelson beschrieben 1980 in einem Übersichtsartikel ihre Forschungsergebnisse zu kontinuierlicher Blutglucosemessung. Sie gaben für Stoffwechselgesunde dabei allerdings eine etwas niedrigere mittlere Blutglucosekonzentration über 24 Stunden mit ca. 90 mg/dl im Plasma und 80 mg/dl im Vollblut an. Die genaue Probandencharakteristik und die Glucosebestimmungsmethode ist in der Arbeit nicht dargestellt (Service u. Nelson 1980).

Bisher wurden nur sehr wenige Daten zu kontinuierlicher Gewebeglucosemessung bei stoffwechselgesunden Erwachsenen veröffentlicht. In einer chinesischen Studie wurden 43 gesunde Erwachsene mit CGMS (Medtronic Minimed Inc., Northridge, Kalifornien, USA) untersucht (Yu et al. 2004). Die mittlere Gewebeglucosekonzentration über 24 Stunden wurde mit 5,3 mmol/l (95,4 mg/dl) angegeben. Allerdings ist die genaue Probandencharakteristik bezüglich BMI und Alter nicht

angegeben. In einer Studie zum Einfluss des glykämischen Index auf die Gewebeglucosekonzentration an 10 jungen gesunden Probanden lag, ebenfalls mit CGMS gemessen, die mittlere Gewebeglucose bei Studienstart bei 5,6 mmol/l (100,8 mg/dl) (Brynes et al. 2005) und damit höher als im Kollektiv der vorliegenden Studie. Möglicherweise war das hier zur Kalibration der CGMS-Geräte verwendete Blutglucosemessgerät MediSense Precision (Abbott Diagnostic MediSense Products, Maidenhead, UK) auf Plasma geeicht, wie es in USA und Großbritannien üblich ist. Diese Werte liegen im Durchschnitt um ca. 10% höher als im kapillaren Vollblut. Darüber hinaus lag der durchschnittliche BMI bei 23,7 kg/m² und damit um 1,1 kg/m² höher als in unserem Kollektiv. Zwei weitere Studien untersuchten mittels CGMS nichtdiabetische Kinder bzw. Schwangere, die aufgrund ihrer physiologischen Stoffwechselbesonderheiten nicht mit gesunden, nichtschwangeren Erwachsenen vergleichbar sind. Weinzimer und Kollegen fanden bei 25 gesunden Kindern eine mittlere Gewebeglucosekonzentration von 103±24 mg/dl (Weinzimer et al. 2003). In einer israelischen Studie an 57 nichtdiabetischen übergewichtigen und normalgewichtigen Schwangeren fand sich eine mittlere Gewebeglucosekonzentration über 24 Stunden von 83,7±18 mg/dl, nachts von 68,3±10 mg/dl, sowie Nüchternwerte von 75,0±12 mg/dl (Yogev et al. 2004). Die Autoren fanden bei diesen Parametern keinen Unterschied zwischen über- bzw. normalgewichtigen Schwangeren.

Gewebeglucosetagesverlauf in verschiedenen Konzentrationsbereichen

Für die Gewebeglucoseverläufe unter Alltagsbedingungen wurde weiterhin berechnet, wie viele Stunden bzw. Prozent des Tages die Probanden in verschiedenen Glucosekonzentrationsbereichen verbrachten. Dies ist seit Einführung der kontinuierlichen Glucosemessung neben Glucosedurchschnittswerten und Häufigkeit von Hypo- bzw. Hyperglykämien ein weiterer Parameter zur Beschreibung der aktuellen Stoffwechsellage. Es zeigte sich, dass die Glucoseregulation beim Gesunden sehr engen Grenzen unterliegt, die nur in den postprandialen Phasen für kurze Zeiträume überschritten werden. Von den 24 Stunden des Tages lagen die Gewebeglucosewerte durchschnittlich nur 1,1 Stunden über 120 mg/dl und weitere 3,6 Stunden zwischen 100 und 120 mg/dl. In den übrigen 19,3 Stunden des Tages lagen die Glucosewerte zwischen 60 und 100 mg/dl. Im Unterschied dazu findet sich bei Diabetikern eine völlig andere Situation. In einer amerikanischen Studie

(Garg et al. 2006) wurden 91 insulinpflichtigen Typ 1- und Typ 2- Diabetiker mit einem durchschnittlichen HbA1c-Wert zwischen 7,6 und 8,0% untersucht. Von den 24 Stunden des Tages lag die Gewebeglucose bei Studienstart nur während 7,0 Stunden im Bereich zwischen 55 und 140 mg/dl. Während 9,6 Stunden erreichte sie Konzentrationen zwischen 140 und 240 mg/dl, während 6,5 Stunden zwischen 241 und 400 mg/dl. In 0,9 Stunden lagen die Gewebeglucosemesswerte niedriger als 55 mg/dl. Durch die Anwendung eines kontinuierlichen Gewebeglucosemessgerätes ließ sich bei den Studienteilnehmern eine zwar signifikante, aber im Vergleich zu Stoffwechselgesunden marginale Verbesserung der Stoffwechsellage erreichen. In Abschnitt 3.4.4, Abbildung 13 sind die Gewebeglucosekonzentrationsbereiche aus dieser Studie denen der Probanden der aktuellen Studie gegenübergestellt.

In einer weiteren amerikanischen Studie untersuchten Bode et al. die Charakteristik des Glucoseverlaufes an 101 konsekutiven Patienten mit Diabetes Typ 1 (n=60) und Typ 2 (n=41) mit einer kontinuierlichen Gewebeglucosemessung über 21 Tage. Hier lagen durchschnittlich 15,2 Stunden des Tages im als euglykämisch definierten Bereich zwischen 70 und 180 mg/dl. 1,8 Stunden lagen im Bereich kleiner 70 mg/dl, die verbleibenden 7,1 Stunden im Bereich größer als 180 mg/dl (Bode et al. 2005). Insgesamt zeigten Patienten mit Diabetes Typ 2 eine stabilere Blutglucoselage mit weniger Hypo- und Hyperglykämien als Typ 1- Diabetiker. Die Einteilung der Glucosewerte des Tages in verschiedenen Wertebereiche erscheint als vielversprechendes zusätzliches Werkzeug zur Beurteilung der Stoffwechsellage, vor allem im Bezug auf das Ausmaß der Schwankungsbreite der Werte.

Bereits seit den 1970er Jahren wurden verschiedene Verfahren entwickelt, um die Fluktuation der Glucosespiegel bei Diabetikern während des Tages, auf der Basis von punktueller oder kontinuierlicher Glucosemessung, zu beurteilen, wie zum Beispiel MAGE (Service et al. 1970), M-Index (Schlichtkrull et al. 1965), π -Index (Pfeiffer et al. 2002) oder CONGA (McDonnell et al. 2005). Allerdings konnten sich diese Parameter aufgrund ihrer Komplexität in der Berechnung nicht als Routineparameter etablieren.

Da sich der Einsatz der kontinuierlichen Glucosemessung zunehmend in der Therapiesteuerung vor allem des Diabetes mellitus Typ 1 etabliert, bietet sich zur anschaulichen Darstellung der Messwerte eine Einteilung der Zeitwerte in verschiedene Glucosekonzentrationsbereiche an. Allerdings hat sich noch keine internatio-

nal einheitliche Klassifikation durchgesetzt, was die Vergleichbarkeit von Studien erschwert.

4.3.2 Postprandiale Gewebeglucoseregulation

An den Experimenttagen 4 und 5 nahmen die Probanden ihre häusliche gewohnte Kost zu sich, welche weitgehend aus komplexen Mahlzeiten unterschiedlicher Zusammensetzung bestand.

Bei der Betrachtung der Glucosewerte nach den Hauptmahlzeiten zeigte sich, dass der höchste Gewebeglucoseanstieg nach dem Frühstück ($132,3 \pm 16,7$ mg/dl), und der niedrigste nach dem Mittagessen ($118,2 \pm 13,4$ mg/dl) auftrat. Das Abendessen erreichte ein durchschnittliches Maximum von $123,0 \pm 16,9$ mg/dl. Die postprandialen Maxima wurden 46 bis 50 Minuten nach Mahlzeitenstart erreicht. Unter Einnahme von speziellen Testmahlzeiten, die jeweils Beispiele von überdurchschnittlich schnell bzw. langsam resorbierbaren Mahlzeiten darstellten, lagen die postprandialen Maxima bei $137,2 \pm 21,1$ mg/dl nach der schnellresorbierbaren Testmahlzeit B bzw. bei $99,2 \pm 10,5$ mg/dl nach der langsam resorbierbaren Testmahlzeit E. Bei einigen Probanden kamen nach Genuss von schnell resorbierbaren Mahlzeiten kurzfristige Anstiege bis 180 mg/dl, ähnlich den Ergebnissen des OGTT, vor.

Die Zeit bis zum Erreichen des Maximums nach Mahlzeitenstart unterschied sich zwar signifikant zwischen der schnell resorbierbaren Testmahlzeit A mit 43 ± 11 Minuten und den anderen Testmahlzeiten. Allerdings lagen die Maxima sowohl für die Alltags- wie für die Testmahlzeiten in dem relativ engen Zeitraum zwischen 43 ± 11 und 59 ± 17 Minuten nach Mahlzeitenstart.

Die gesamte Auswirkung einer Mahlzeit auf den Glucosespiegel ist am Besten anhand der postprandialen Gesamt-AUC zu beurteilen. Allerdings werden in Veröffentlichungen zum postprandialen Glucoseverlauf nach bestimmten Mahlzeiten unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume gewählt, was eine Vergleichbarkeit der Studien erschwert. So werden in Studien zum glykämischen Index verschiedener Speisen bzw. Mahlzeiten Glucosewerte meist nur über 2 Stunden gemessen (Chlup et al. 2006), während andere Autoren die Erfassung von Zeiträumen zwischen 3 und 5 Stunden postprandial für erforderlich halten (Crapo et al. 1976, Crapo et al. 1977, Polonsky et al. 1988). In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass unter Alltagsbedingungen die Glucosewerte 3 bis maximal 4 Stunden nach dem Frühstück ihren Ausgangswert wieder erreicht hatten, während nach Mittag-

und Abendessen auch in der 5. postprandialen Stunde noch eine relevante Glucoseexkursion bestand (siehe Abbildung 16). Bei sehr langsam resorbierbaren Mahlzeiten, wie der Testmahlzeit E zeigte sich, dass auch bei morgendlicher Einnahme, der durch sie erzeugte Glucoseanstieg erst nach ca. 5 Stunden wieder den Ausgangswert erreichte. Darüber hinaus erzeugten bestimmte schnell resorbierbare Mahlzeiten, wie Testmahlzeit B, innerhalb der ersten 2 bis 3 Stunden hohe AUC-Werte, führten in der 4. und 5. Stunden aber zu niedrigeren Glucosewerten als bei Mahlzeitenstart, so dass sich die Gesamt-AUC nach 5 Stunden wieder reduzierte. Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei einer Studie von Service und Kollegen (Service et al. 1983). Sie untersuchten bei 6 gesunden Probanden die Glucoseverläufe nach Einnahme unterschiedlicher Mengen einer komplexen Testmahlzeit zu unterschiedlichen Tageszeiten und in unterschiedlicher Reihenfolge mittels kontinuierlicher Blutglucosemessung. Es zeigte sich, dass der postprandiale Glucoseanstieg, gemessen als postprandiales Maximum und als 5-Stunden-AUC, mit der Größe der Mahlzeit kontinuierlich zunahm. Ein ebenfalls signifikanter Einfluss auf den postprandialen Glucoseanstieg ließ sich für den Tageszeitpunkt der Mahlzeiteinnahme nachweisen. Der Verzehr einer konstant gehaltenen Mahlzeit jeweils um 8:00, 13:00 und 18:00 Uhr führte im Tagesverlauf zu einer kontinuierlichen Zunahme des postprandialen maximalen Glucosewertes sowie der 5-Stunden-AUC für Glucose. Da die gleichzeitig gemessene Insulin-AUC nicht im gleichen Maße zunahm, wurde von den Autoren eine im Tagesverlauf zunehmende Insulinresistenz für dieses Phänomen verantwortlich gemacht. Die Abfolge der Mahlzeiten hatte keinen Einfluss auf die Glucosespiegel. Zusammenfassend zeigen die Studiendaten, dass Höhe und Ausmaß des postprandialen Glucoseanstieges, sowie Dauer der Glucoseexkursion auch bei Stoffwechselgesunden stark von der Zusammensetzung der Mahlzeiten abhängig sind.

Unter Berücksichtigung dieser Daten sollte gerade im Hinblick auf die Vergleichbarkeit verschiedener Mahlzeiten bei der Beurteilung komplexer Mahlzeiten ein postprandialer Beobachtungszeitraum von 5 Stunden eingehalten werden. Hingegen sind für die Untersuchung von Mahlzeiteinzelkomponenten, wie dies meist bei Studien zum glykämischen Index erfolgt, möglicherweise kürzere Beobachtungszeiträume ausreichend.

Ein Ziel der Studie war es, einen postprandialen Referenzbereich für die Gewebuglucose bei Stoffwechselgesunden unter Alltagsbedingungen zu bestimmen. Da

hierfür in der Literatur bisher kein standardisiertes Vorgehen beschrieben ist, wurde ein neues Verfahren entwickelt. Zunächst wurde für jeden Probanden aus einem Aufzeichnungszeitraum von ca. 48 Stunden eine vierundzwanzigstündige Mittelwertkurve gebildet. Aus den 21 auswertbaren Kurven wurde der Mittelwert berechnet und die zweifache Standardabweichung bestimmt. In einem weiteren Schritt wurden die fünfständigen Postprandialphasen der 3 Hauptmahlzeiten zu einem postprandialen Referenzbereich verrechnet. Das Vorgehen ist in Abschnitt 3.4.4 (siehe Abbildung 11) dargestellt. Es liegt die Überlegung zugrunde, dass bei einer statistischen Normalverteilung ca. 95% aller Werte innerhalb der zweifachen Standardabweichung liegen. Da auch über die verschiedenen Tageszeiten gemittelt wurde, und jeweils die größte bzw. kleinste zweifache Standardabweichung als Grenzwert für den postprandialen Referenzbereich herangezogen wurde, ist anzunehmen, dass bei Stoffwechselgesunden ca. 95% der Gewebeglucosewerte nach einer durchschnittlichen Mahlzeit, unabhängig von der Tageszeit in diesem Bereich fallen. Bei überdurchschnittlichen Mahlzeiten mit z. B. sehr hohem Anteil an schnell resorbierbaren Kohlenhydraten werden sich allerdings, wie oben beschrieben, vorübergehend Gewebeglucosewerte messen lassen, die deutlich außerhalb dieses Bereiches liegen.

Der hier dargestellte Referenzbereich kann für die Festlegung von postprandialen Zielwerten bei der intensivierten Insulintherapie bei Diabetes mellitus bzw. bei der Steuerung von Closed-loop-Systemen dienen.

Für die in der Diabetestherapie üblichen mahlzeitenbezogenen Messzeitpunkte ergaben sich die folgenden Gewebeglucosereferenzwerte: Präprandial zwischen 61 und 100 mg/dl, eine Stunde postprandial zwischen 78 und 155 mg/dl, sowie zwei Stunden postprandial zwischen 64 und 122 mg/dl. Wenn auch, wie in Abschnitt 1.5 dargelegt, Gewebeglucosekonzentrationen nicht ohne Vorbehalt mit Blutglucosekonzentrationen verglichen werden können, zeigt sich auch hier, welchen engen Grenzen die Glucoseregulation bei Stoffwechselgesunden unterliegt.

4.3.3 Gewebeglucosewerte nachts

Die Gewebeglucosewerte lagen bei den untersuchten stoffwechselgesunden Probanden während der Nacht sehr stabil bei durchschnittlich $81,8 \pm 6,3$ mg/dl. Bei 4 Probanden fanden sich Gewebeglucosewerte zwischen 50 und 60 mg/dl über eine maximale Dauer von 72 Minuten pro Nacht. Werte kleiner als 50 mg/dl traten nicht auf.

Diese Ergebnisse sind v.a. bei der klinischen Interpretation von Gewebeglucosemessungen bei Diabetikern zu berücksichtigen, wenn es um die Frage möglicher nächtlicher Hypoglykämien geht. Wie in Kapitel 1.5 bereits dargestellt, berichteten erste klinische Studien nach Einführung der kontinuierlichen Gewebeglucosemessung hohe Raten an nicht wahrgenommenen nächtlichen Hypoglykämien. Da meist nur ein CM-Gerät eingesetzt wurde, konnten in der retrospektiven Auswertung Artefakte von realen Hypoglykämien nicht sicher unterschieden werden. Aufgrund der in den Kapiteln 2.4.1 und 2.5.4 beschriebenen Charakteristika des in unserer Studie verwendeten Mess- und Auswertungssystems, mit 2 gleichzeitig aufzeichnenden SCGM1-Geräten und häufigen kapillaren Blutglucosemessungen, ist davon auszugehen, dass Gewebeglucosewerte mit hoher Verlässlichkeit gemessen wurden und Messartefakte unwahrscheinlich, aber nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen sind. Wie die Studienergebnisse zeigen, sind nächtliche Gewebeglucosewerte um 60 mg/dl bei Gesunden möglich und sollten nicht als pathologische Hypoglykämien interpretiert werden.

4.3.4 Einfluss des BMI auf den Glucoseverlauf

1975 untersuchten Thum et al. stoffwechselgesunde Probanden mittels kontinuierlicher Blutglucosemessung (Thum et al. 1975). Bei einem Vergleich von 2 Untergruppen mit BMI $<22,0 \text{ kg/m}^2$ bzw. BMI 23,2 bis $24,9 \text{ kg/m}^2$ zeigte sich, dass bei den Probanden mit BMI im oberen Normbereich im Vergleich zu den Idealgewichtigen bereits erhöhte Blutglucosewerte für den postprandialen Verlauf und für den Tagesdurchschnitt nachweisbar waren. Allerdings wurde bei dieser Studie nur insgesamt 12 Probanden untersucht. In der aktuellen Studie, die eine mit der Untersuchung von Thum fast identische BMI-Charakteristik der Probanden aufwies, zeigten sich ebenfalls Unterschiede zwischen den beiden BMI-Gruppen. So lagen die mittleren Gewebeglucosewerte bei den Probanden mit einem BMI $<22,2 \text{ kg/m}^2$ im Vergleich zu den Probanden mit BMI zwischen 22,8 und $24,9 \text{ kg/m}^2$ durchschnittlich 3 mg/dl niedriger, nachts sogar 4,6 mg/dl. Allerdings ergab sich im T-Test, möglicherweise beeinflusst durch die relativ kleine Fallzahl von 10 bzw. 11 auswertbaren Datensätzen, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch bei den Parametern des postprandialen Glucoseverlaufes, beim OGTT sowie beim HbA1c ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

4.4 Schlussfolgerung

In der hier beschriebenen Studie wurden bei 24 jungen und normalgewichtigen Probanden detaillierte Daten über die Gewebeglucoseregulation von Stoffwechselgesunden unter Alltagsbedingungen erhoben.

Um mögliche Messfehler in der kontinuierlichen Gewebeglucosemessung zu vermeiden, wurde ein neues Verfahren angewendet. Es zeigte sich eine hohe Übereinstimmung mit den zugehörigen Referenzwerten, aber auch mit unabhängigen venösen Messungen, so dass von einer hohen Messgenauigkeit des verwendeten Systems ausgegangen werden kann.

Die durchschnittliche Gewebeglucosekonzentration während 24 Stunden lag bei $89,3 \pm 6,2$ mg/dl, während der Nacht bei $81,8 \pm 6,3$ mg/dl. Nächtliche Gewebeglucosewerte um 60 mg/dl kommen bei Gesunden gelegentlich vor und sollten nicht als pathologische Hypoglykämien interpretiert werden.

Bei den stoffwechselgesunden Probanden zeigte sich eine sehr enge Glucoseregulation: Trotz kurzer postprandialer Gewebeglucoseanstiege, teilweise bis ca. 180 mg/dl, lagen die Werte nur während $1,1 \pm 0,9$ Stunden des Tages höher als 120 mg/dl bzw. während $3,6 \pm 2,1$ Stunden zwischen 100 und 120 mg/dl. In den übrigen $19,3 \pm 2,6$ Stunden fanden sich Gewebeglucosewerte zwischen 60 und 100 mg/dl. Bei Diabetikern zeigen sich stark davon abweichende Werte, auch wenn ein zufriedenstellender HbA1c-Wert vorliegt. Die Auswertung einer kontinuierlichen 24- oder 48-stündigen Gewebeglucosemessung im Hinblick auf die Dauer, in der die Gewebeglucosekonzentrationen verschiedene Konzentrationsbereiche erreichen, stellt eine gute und einfache Methode dar, die Variabilität in der Stoffwechsellage bei Diabetikern und deren Einfluss auf kardiovaskuläre Komplikationen zu untersuchen. Es sind weitere Studien erforderlich, die sich dieser Fragestellung widmen.

Für den 5-stündigen postprandialen Zeitraum einer durchschnittlichen Mahlzeit wurde ein Referenzbereich für den Gewebeglucoseverlauf bei Stoffwechselgesunden ermittelt. Für die in der Diabetestherapie üblichen mahlzeitenbezogenen Messzeitpunkte ergaben sich die folgenden Gewebeglucosereferenzwerte: Präprandial zwischen 61 und 100 mg/dl, eine Stunde postprandial zwischen 78 und 155 mg/dl, sowie zwei Stunden postprandial zwischen 64 und 122 mg/dl. Diese Referenzwerte können als Zielbereich für die Insulindosisanpassung in Closed-loop-Systemen, aber auch in der intensivierten Insulintherapie von Diabetikern

dienen.

Weiterhin wurden Gewebeglucoseverläufe nach Testmahlzeiten mit unterschiedlicher Resorptionsgeschwindigkeit untersucht. Es zeigte sich, dass der postprandiale Gewebeglucoseverlauf auch bei Stoffwechselgesunden stark von der Nahrungsmenge und -zusammensetzung und, nach Literaturdaten, auch vom Tageszeitpunkt der Einnahme abhängig ist. Nach Mahlzeiten mit z. B. hohem Gehalt an schnell resorbierbaren Kohlenhydraten können kurzfristige Glucosekonzentrationen um 180 mg/dl auftreten. Bei sehr langsam resorbierbaren Kohlenhydraten in komplexen Mahlzeiten kann die mahlzeiteninduzierte Glucoseexkursion bis zu 5 Stunden dauern. Das postprandiale Maximum trat zwischen 43 und 59 Minuten nach Mahlzeitenbeginn auf. Diese Tatsachen sollten bei Studien zur Stoffwechselwirkung bestimmter Mahlzeiten berücksichtigt werden.

Die gewonnenen Erkenntnisse zum postprandialen Gewebeglucoseverlauf nach unterschiedlichen Mahlzeiten sollten bei der Interpretation kontinuierlicher Gewebeglucoseprofile beachtet werden und können unter anderem auch in der Schulung von Diabetikern und bei der Erstellung von Ernährungsempfehlungen angewendet werden.

5 Zusammenfassung

Seit Ende der 1990er Jahre steht mit der kontinuierlichen Gewebeglucosemessung ein Verfahren zur Verfügung, das eine durchgehende Aufzeichnung der Glucosewerte über 3-4 Tage ermöglicht. In den letzten Jahren wird sie zunehmend in der Therapiekontrolle bei Diabetes mellitus eingesetzt. Ein fundamentales Problem ist, dass bisher nur sehr wenige Daten zu Gewebeglucoseverläufen bei Stoffwechselgesunden zur Verfügung stehen, die als Referenz dienen können. Es wurde deshalb im Institut für Diabetes-Technologie an der Universität Ulm, in Kooperation mit der Disetronic Medical Systems AG, Burgdorf, Schweiz, eine Studie durchgeführt, mit dem Ziel, den Gewebeglucosetagesverlauf bei Stoffwechselgesunden unter Alltagsbedingungen möglichst exakt abzubilden.

Hierfür wurden bei 24 stoffwechselgesunden und normalgewichtigen Probanden Gewebeglucoseverläufe über insgesamt 4 Tage aufgezeichnet. In den ersten beiden Studientagen wurden die Probanden stationär überwacht. Sie erhielten zum Frühstück und Mittagessen jeweils spezielle Testmahlzeiten mit gleichem Kohlenhydratgehalt, aber unterschiedlichen Resorptionsgeschwindigkeiten. Die folgenden beiden Tage verbrachten die Probanden in ihrer häuslichen Umgebung und ernährten sich nach ihren Gewohnheiten. Jeder Proband führte ca. 16 kapillare Blutglucosemessungen täglich durch. Um eine möglichst durchgehende, fehlerarme Aufzeichnung zu erreichen, wurden jedem Probanden 2 Gewebeglucosemessgeräte (SCGM1, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) angelegt, deren aufgezeichnete Kurven in einem neuentwickelten Verfahren zusammen mit allen Referenzmessungen zu einer neuen, sog. Vereinigungskurve verrechnet wurden. Drei Datensätze waren nicht verwertbar. Der Vergleich der ermittelten Gewebeglucosewerte mit Referenzmessungen ergab eine hohe Messgenauigkeit des verwendeten Systems.

Die mittlere Gewebeglucosekonzentration unter Alltagsbedingungen lag über 24 Stunden bei $89,3 \pm 6,2$ mg/dl (Mittelwert \pm Standardabweichung; $n=21$), während des Tages (7:00-23:00 Uhr) bei $93,0 \pm 7,0$ mg/dl und während der Nacht (23:00-7:00 Uhr) bei $81,8 \pm 6,3$ mg/dl. Teilweise traten nächtliche Gewebeglucosewerte um 60 mg/dl auf.

Über 24 Stunden betrachtet lagen die durchschnittlichen Gewebeglucosewerte in folgenden Konzentrationsbereichen: Während $19,3 \pm 2,6$ Stunden zwischen 60 und

100 mg/dl, während $3,6 \pm 2,1$ Stunden zwischen 100 und 120 mg/dl und nur in $1,1 \pm 0,9$ Stunden höher als 120 mg/dl. Es wurde für den fünfstündigen postprandialen Zeitraum nach einer durchschnittlichen Mahlzeit ein Referenzbereich für den Gewebeglucoseverlauf bei Stoffwechselgesunden ermittelt. Für die in der Diabetestherapie üblichen mahlzeitenbezogenen Messzeitpunkte ergaben sich die folgenden Referenzwerte: Präprandial 80,6 mg/d (61-100 mg/dl), eine Stunde postprandial 113 mg/dl (78-155 mg/dl), sowie zwei Stunden postprandial 95 mg/dl (64-122 mg/dl), jeweils Mittelwert (± 2 -fache Standardabweichung). Bei den postprandialen Verläufen fanden sich unter Alltagsbedingungen die höchsten Glucosespiegel mit $132,3 \pm 16,7$ mg/dl nach dem Frühstück. Nach dem Mittag- bzw. Abendessen lagen die Maxima bei $118,2 \pm 13,4$ mg/dl bzw. $123,0 \pm 16,9$ mg/dl. Bei Einnahme schnell resorbierbarer Testmahlzeiten traten postprandiale Maxima von $137,2 \pm 21,1$ mg/dl bzw. $133,2 \pm 14,4$ mg/dl auf, die sich damit deutlich von langsam resorbierbaren Mahlzeiten mit postprandialen Maxima von $99,2 \pm 10,5$ mg/dl und $122,1 \pm 20,4$ mg/dl unterschieden. Die Zeit von Mahlzeitenbeginn bis zum Glucosemaximum lag für alle Mahlzeiten zwischen 43 und 59 Minuten. Während nach den schnell resorbierbaren Mahlzeiten teilweise Werte bis 180 mg/dl auftraten und bereits nach ca. 3 Stunden den Ausgangswert wieder erreicht hatten, dauerte nach den langsam resorbierbaren Mahlzeiten die postprandiale Glucoseexkursion über mindestens 5 Stunden an.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass auch bei Stoffwechselgesunden die postprandialen Gewebeglucosewerte deutlich von der Mahlzeitengröße und –zusammensetzung abhängen. Allerdings werden die Gewebeglucosewerte bei Gesunden im Tagesverlauf in sehr engen Grenzen gehalten. Dagegen zeigen Studiendaten von Diabetikern stark davon abweichende Werte, auch wenn ein zufriedenstellender HbA1c-Wert vorliegt. Mit der Möglichkeit der Einteilung des Glucosetagesverlaufes in verschiedene Konzentrationsbereiche stellt die kontinuierliche Gewebeglucosemessung eine gute und einfache Methode dar, die Variabilität in der Stoffwechsellage bei Diabetikern zu untersuchen.

Die ermittelten postprandialen Referenzwerte für Stoffwechselgesunde können als Zielbereich für die Insulindosisanpassung in Closed-loop-Systemen, aber auch in der intensivierten Insulintherapie von Diabetikern dienen.

6 Literatur

1. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes--2006. *Diabetes Care* 29 Suppl 1: S4-42 (2006)
2. Bode BW, Schwartz S, Stubbs HA, Block JE: Glycemic characteristics in continuously monitored patients with type 1 and type 2 diabetes: normative values. *Diabetes Care* 28: 2361-2366 (2005)
3. Bolinder J, Ungerstedt U, Arner P: Microdialysis measurement of the absolute glucose concentration in subcutaneous adipose tissue allowing glucose monitoring in diabetic patients. *Diabetologia* 35: 1177-1180 (1992)
4. Boyd R, Leigh B, Stuart P: Capillary versus venous bedside blood glucose estimations. *Emerg Med J* 22: 177-179 (2005)
5. Boyne MS, Silver DM, Kaplan J, Saudek CD: Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes* 52: 2790-2794 (2003)
6. Brynes AE, Adamson J, Dornhorst A, Frost GS: The beneficial effect of a diet with low glycaemic index on 24 h glucose profiles in healthy young people as assessed by continuous glucose monitoring. *Br J Nutr* 93: 179-182 (2005)
7. Buckingham BA, Kollman C, Beck R, Kalajian A, Fiallo-Scharer R, Tansey MJ, Fox LA, Wilson DM, Weinzimer SA, Ruedy KJ, Tamborlane WV: Evaluation of factors affecting CGMS calibration. *Diabetes Technol Ther* 8: 318-325 (2006)
8. Chase HP, Beck R, Tamborlane W, Buckingham B, Mauras N, Tsalikian E, Wysocki T, Weinzimer S, Kollman C, Ruedy K, Xing D: A randomized multicenter trial comparing the GlucoWatch Biographer with standard glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 28: 1101-1106 (2005)

-
9. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A: The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 26: 1153-1157 (2003)
 10. Chlup R, Jelenova D, Kudlova P, Chlupova K, Bartek J, Zapletalova J, Langova K, Chlupova L: Continuous glucose monitoring -- a novel approach to the determination of the glycaemic index of foods (DEGIF 1) -- determination of the glycaemic index of foods by means of the CGMS. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114: 68-74 (2006)
 11. Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, Carter W, Pohl SL: Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 10: 622-628 (1987)
 12. Costa B, Vizcaino J, Cabre JJ, Fuentes CM, Boj J, Pinol JL: Continuous glucose monitoring in high-risk subjects for developing type 2 diabetes. *Med Clin (Barc)* 127: 50-52 (2006)
 13. Crapo PA, Reaven G, Olefsky J: Plasma glucose and insulin responses to orally administered simple and complex carbohydrates. *Diabetes* 25: 741-747 (1976)
 14. Crapo PA, Reaven G, Olefsky J: Postprandial plasma-glucose and -insulin responses to different complex carbohydrates. *Diabetes* 26: 1178-1183 (1977)
 15. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H: Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 26: 1902-1912 (2003)
 16. Dahlquist G, Kallen B: Mortality in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 28: 2384-2387 (2005)
 17. Deiss D, Hartmann R, Schmidt J, Kordonouri O: Results of a randomised controlled cross-over trial on the effect of continuous subcutaneous glucose monitor-

ing (CGMS) on glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114: 63-67 (2006)

18. Djakoure-Platonoff C, Radermercker R, Reach G, Slama G, Selam JI: Accuracy of the continuous glucose monitoring system in inpatient and outpatient conditions. *Diabetes Metab* 29: 159-162 (2003)

19. Dreyer M: Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. *Diabetologie* 1: S203-S204 (2006)

20. Freckmann G, Haug C, Pfeiffer BM: Measurement of the postprandial physiological time lag between whole blood- and subcutaneous tissue glucose traces following meals in type I diabetic patients. *Diabetologia* 45: A179-A180 (2002)

21. Freckmann G, Kalatz B, Pfeiffer B, Hoss U, Haug C: Recent advances in continuous glucose monitoring. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109: 347-357 (2001)

22. Funk DL, Chan L, Lutz N, Verdile VP: Comparison of capillary and venous glucose measurements in healthy volunteers. *Prehosp Emerg Care* 5: 275-277 (2001)

23. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393 (2003)

24. Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, Jovanovic L: Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 29: 44-50 (2006)

25. Garg SK, Schwartz S, Edelman SV: Improved Glucose Excursions Using an Implantable Real-Time Continuous Glucose Sensor in Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 27: 734-738 (2004)

26. Gross TM, Bode BW, Einhorn D, Kayne DM, Reed JH, White NH, Mastrototaro JJ: Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use. *Diabetes Technol Ther* 2: 49-56 (2000)

-
27. Guerci B, Floriot M, Böhme P, Durain D, Benichou M, Jelliman S, Drouin P: Clinical Performance of CGMS in Type 1 Diabetic Patients Treated by Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Using Insulin Analogs. *Diabetes Care* 26: 582-589 (2003)
28. Hannonen R, Tupola S, Ahonen T, Riikonen R: Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol* 45: 262-268 (2003)
29. Heinemann L: Continuous glucose monitoring by means of the microdialysis technique: underlying fundamental aspects. *Diabetes Technol Ther* 5: 545-561 (2003)
30. Hershey T, Lillie R, Sadler M, White NH: A prospective study of severe hypoglycemia and long-term spatial memory in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 5: 63-71 (2004)
31. Hoss U: Entwicklung und Erprobung von Algorithmen zur partiellen Kopplung von kontinuierlicher subcutaner Glucosemessung und kontinuierlicher subcutaner Insulininfusion. Med Dissertation, Universität Ulm (1997)
32. Hovorka R: Continuous glucose monitoring and closed-loop systems. *Diabet Med* 23: 1-12 (2006)
33. Jansson PA, Fowelin J, Smith U, Lonroth P: Characterization by microdialysis of intracellular glucose level in subcutaneous tissue in humans. *Am J Physiol* 255: E218-E220 (1988)
34. Jungheim K, Wientjes KJ, Heinemann L, Lodwig V, Koschinsky T, Schoonen AJ: Subcutaneous continuous glucose monitoring: feasibility of a new microdialysis-based glucose sensor system. *Diabetes Care* 24: 1696-1697 (2001)
35. Kapitza C, Lodwig V, Obermaier K, Wientjes KJ, Hoogenberg K, Jungheim K, Heinemann L: Continuous glucose monitoring: reliable measurements for up to 4 days with the SCGM1 system. *Diabetes Technol Ther* 5: 609-614 (2003)

-
36. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N: Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 141: 413-420 (2004)
37. Klonoff DC: Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care* 28: 1231-1239 (2005)
38. Kollman C, Wilson DM, Wysocki T, Tamborlane WV, Beck RW: Limitations of statistical measures of error in assessing the accuracy of continuous glucose sensors. *Diabetes Technol Ther* 7: 665-672 (2005)
39. Koschinsky T, Heinemann L: Sensors for glucose monitoring: technical and clinical aspects. *Diabetes Metab Res Rev* 17: 113-123 (2001)
40. Koschinsky T, Jungheim K, Heinemann L: Glucose Sensors and the Alternate Site Testing-Like Phenomenon: Relationship between Rapid Blood Glucose Changes and Glucose Sensor Signals. *Diabetes Technol Ther* 5: 829-842 (2003)
41. Lagarde WH, Barrows FP, Davenport ML, Kang M, Guess HA, Calikoglu AS: Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus: a single-blind, randomized, controlled trial. *Pediatr Diabetes* 7: 159-164 (2006)
42. Le Floch JP, Escuyer P, Baudin E, Baudon D, Perlemuter L: Blood glucose area under the curve. Methodological aspects. *Diabetes Care* 13: 172-175 (1990)
43. Lönnroth P, Jansson PA, Smith U: A microdialysis method allowing characterization of intercellular water space in humans. *Am J Physiol* 253: E228-E231 (1987)
44. Ludvigsson J, Hanas R: Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 111: 933-938 (2003)

-
45. Maia FF, Araujo LR: Accuracy, effect on insulin therapy and glycemic control and complications of the continuous glucose monitoring system in type 1 diabetic patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 49: 563-568 (2005a)
46. Maia FF, Araujo LR: Efficacy of continuous glucose monitoring system to detect unrecognized hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 49: 569-574 (2005b)
47. Mauras N, Beck RW, Ruedy KJ, Kollman C, Tamborlane WV, Chase HP, Buckingham BA, Tsalikian E, Weinzimer S, Booth AD, Xing D: Lack of accuracy of continuous glucose sensors in healthy, nondiabetic children: results of the Diabetes Research in Children Network (DirecNet) accuracy study. *J Pediatr* 144: 770-775 (2004)
48. McCarthy AM, Lindgren S, Mengeling MA, Tsalikian E, Engvall J: Factors associated with academic achievement in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26: 112-117 (2003)
49. McDonnell CM, Donath SM, Vidmar SI, Werther GA, Cameron FJ: A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation. *Diabetes Technol Ther* 7: 253-263 (2005)
50. McGowan K, Thomas W, Moran A: Spurious reporting of nocturnal hypoglycemia by CGMS in patients with tightly controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25: 1499-1503 (2002)
51. Metzger M, Leibowitz G, Wainstein J, Glaser B, Raz I: Reproducibility of glucose measurements using the glucose sensor. *Diabetes Care* 25: 1185-1191 (2002)
52. Meyerhoff C, Bischof F, Sternberg F, Zier H, Pfeiffer EF: On line continuous monitoring of subcutaneous tissue glucose in men by combining portable glucosensor with microdialysis. *Diabetologia* 35: 1087-1092 (1992)

-
53. Migdalis IN, Zachariadis D, Kalogeropoulou K, Nounopoulos C, Bouloukos A, Samartzis M: Metabolic abnormalities in offspring of NIDDM patients with a family history of diabetes mellitus. *Diabet Med* 13: 434-440 (1996)
54. Molnar GD, Ackerman E, Rosevear JW, Gatewood LC, Moxness KE: Continuous blood glucose analysis in ambulatory fed subjects. I. General methodology. *Mayo Clin Proc* 43: 833-851 (1968)
55. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353: 2643-2653 (2005)
56. Nyholm B, Walker M, Gravholt CH, Shearing PA, Sturis J, Alberti KG, Holst JJ, Schmitz O: Twenty-four-hour insulin secretion rates, circulating concentrations of fuel substrates and gut incretin hormones in healthy offspring of Type II (non-insulin-dependent) diabetic parents: evidence of several aberrations. *Diabetologia* 42: 1314-1323 (1999)
57. Pfeiffer BM, Freckmann G, Haug C, Maxwell JL: A mathematical index of short term time courses of continuous glucose traces. *Diabetologia* 45: A277-A278 (2002)
58. Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E: Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 81: 442-448 (1988)
59. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J: The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26: 3080-3086 (2003)
60. Sachedina N, Pickup JC: Performance assessment of the Medtronic-Minimed continuous glucose monitoring system and its use for measurement of glycaemic control in type 1 diabetic subjects. *Diabet Med* 20: 1012-1015 (2003)

-
61. Schaepelynck-Belicar P, Vague P, Simonin G, Lassmann-Vague V: Improved metabolic control in diabetic adolescents using the continuous glucose monitoring system (CGMS). *Diabetes Metab* 29: 608-612 (2003)
62. Schleicher E: Pathobiochemie der Makroangiopathie, Mikroangiopathie und Neuropathie. In: Schatz H(Hrsg): *Diabetologie kompakt*, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 222-227 (2006)
63. Schlichtkrull J, Munck O, Jersild M: The M-Value, an Index of blood-sugar control in diabetics. *Acta Med Scand* 177: 95-102 (1965)
64. Schmidt FJ, Sluiter WJ, Schoonen AJ: Glucose concentration in subcutaneous extracellular space. *Diabetes Care* 16: 695-700 (1993)
65. Schoemaker M, Andreis E, Roper J, Kotulla R, Lodwig V, Obermaier K, Stephan P, Reuschling W, Rutschmann M, Schwaninger R, Wittmann U, Rinne H, Kontschieder H, Strohmeier W: The SCGM1 System: subcutaneous continuous glucose monitoring based on microdialysis technique. *Diabetes Technol Ther* 5: 599-608 (2003)
66. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH: Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 141: 421-431 (2004)
67. Service FJ, Hall LD, Westland RE, O'Brien PC, Go VL, Haymond MW, Rizza RA: Effects of size, time of day and sequence of meal ingestion on carbohydrate tolerance in normal subjects. *Diabetologia* 25: 316-321 (1983)
68. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Gatewood LC, Taylor WF: Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 19: 644-655 (1970)
69. Service FJ, Nelson RL: Characteristics of glycemic stability. *Diabetes Care* 3: 58-62 (1980)

-
70. Service FJ, O'Brien PC, Rizza RA: Measurements of glucose control. *Diabetes Care* 10: 225-237 (1987)
71. Steil GM, Rebrin K, Mastrototaro J, Bernaba B, Saad MF: Determination of plasma glucose during rapid glucose excursions with a subcutaneous glucose sensor. *Diabetes Technol Ther* 5: 27-31 (2003)
72. Sternberg F, Meyerhoff C, Mennel FJ, Mayer H, Bischof F, Pfeiffer EF: Does fall in tissue glucose precede fall in blood glucose? *Diabetologia* 39: 609-612 (1996)
73. Stout PJ, Racchini JR, Hilgers ME: A novel approach to mitigating the physiological lag between blood and interstitial fluid glucose measurements. *Diabetes Technol Ther* 6: 635-644 (2004)
74. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Brit Med J* 321: 405-412 (2000)
75. Tansey MJ, Beck RW, Buckingham BA, Mauras N, Fiallo-Scharer R, Xing D, Killman C, Tamborlane WV, Ruedy KJ: Accuracy of the modified Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) sensor in an outpatient setting: results from a diabetes research in children network (DirecNet) study. *Diabetes Technol Ther* 7: 109-114 (2005)
76. The DCCT Research Group: The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. *Diabetes* 35: 530-545 (1986)
77. The DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986 (1993)

-
78. The DCCT Research Group: Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes* 46: 271-286 (1997)
79. The UKPD Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 854-865 (1998a)
80. The UKPD Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 837-853 (1998b)
81. Thomas L: Blutglucose. In: Thomas L (Hrsg): *Labor und Diagnose*, 6. Aufl., TH-Books-Verlags-Gesellschaft, Frankfurt/Main, S. 193-199 (2005)
82. Thomas K, Kiwit M, Kerner W: Glucose concentration in human subcutaneous adipose tissue: comparison between forearm and abdomen. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106: 465-469 (1998)
83. Thum C, Laube H, Schroder KE, Raptis S, Pfeiffer EF: [Continuous daily blood-sugar profile in relation to serum insulin in subjects with normal metabolism and ideal or normal weight (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 100: 1595-1599 (1975)
84. von Döbeln A, Adamson U, Lins PE: Nocturnal differences in subcutaneous tissue glucose between forearm and abdominal sites during continuous glucose monitoring in normal subjects. *Diabetes Metab* 31: 347-352 (2005)
85. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR: Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 27: 1487-1495 (2004)
86. Weinzimer SA, Beck RW, Chase HP, Buckingham BA, Tamborlane WV, Kollman C, Coffey J, Xing D, Ruedy KJ: Accuracy of newer-generation home blood

glucose meters in a Diabetes Research in Children Network (DirecNet) inpatient exercise study. *Diabetes Technol Ther* 7: 675-680 (2005)

87. Weinzimer SA, DeLucia MC, Boland EA, Steffen A, Tamborlane WV: Analysis of continuous glucose monitoring data from non-diabetic and diabetic children: a tale of two algorithms. *Diabetes Technol Ther* 5: 375-380 (2003)

88. Weller C, Linder M, Macaulay A, Ferrari A, Kessler G: Continuous *in vivo* determination of blood glucose in human subjects. *Ann NY Acad Sci* 87: 658-668 (1960)

89. Wentholt IM, Vollebregt MA, Hart AA, Hoekstra JB, DeVries JH: Comparison of a needle-type and a microdialysis continuous glucose monitor in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 28: 2871-2876 (2005)

90. WHO: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and classification of Diabetes mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2: (1999)

91. Wilhelm B, Forst S, Weber MM, Larbig M, Pfutzner A, Forst T: Evaluation of CGMS during rapid blood glucose changes in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 8: 146-155 (2006)

92. Yates K, Hasnat MA, Dear K, Ambler G: Continuous glucose monitoring-guided insulin adjustment in children and adolescents on near-physiological insulin regimens: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 29: 1512-1517 (2006)

93. Yogev Y, Ben Haroush A, Chen R, Rosenn B, Hod M, Langer O: Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 191: 949-953 (2004)

94. Yu M, Zhou J, Xiang KS, Lu HJ, Ma XJ, Lu W: The glycemic excursions in normal glucose tolerance individuals revealed by continuous glucose monitoring system. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 84: 1788-1790 (2004)

7 Anhang

7.1 Tabellen

Tabelle 26: Screeninglabor 1: Ergebnisse der erhobenen Laborparameter.

Proband	Leuko- zyten (Giga/l)	Erythro- zyten (Tera/l)	Hämo- globin (g/dl)	Häma- tokrit (%)	Thrombo- zyten (Giga/l)	Trigly- zeride (mmol/l)	Choles- terin (mmol/l)	HDL Chol. (mmol/l)	LDL Chol. (mmol/l)
CMH-01	6,6	4,5	13,5	40	329,0	1,2	4,8	1,5	2,7
CMH-02	4,7	4,3	12,9	39	325,0	1,1	5,0	1,3	3,2
CMH-03	4,7	4,1	12,2	37	215,0	0,5	4,8	1,9	2,7
CMH-04	5,6	5,3	15,7	47	198,0	0,8	4,4	1,3	2,8
CMH-05	6,6	4,6	13,4	40	218,0	0,9	4,3	1,0	2,8
CMH-06	6,6	5,2	15,5	46	225,0	0,8	5,8	1,5	3,9
CMH-07	5,5	4,5	13,9	42	229,0	0,6	4,1	1,8	2,0
CMH-08	4,1	4,6	15,1	43	246,0	0,5	4,0	1,4	2,3
CMH-09	7,8	4,1	13,1	39	366,0	0,9	3,7	1,9	1,4
CMH-10	5,7	4,9	15,8	47	189,0	0,9	3,6	0,9	2,2
CMH-11	4,8	4,5	13,6	41	321,0	0,5	4,7	1,5	3,0
CMH-12	5,4	4,3	13,3	39	280,0	0,6	3,6	1,2	2,2
CMH-13	6,7	4,8	13,6	41	228,0	1,8	5,7	1,7	3,2
CMH-14	6,0	4,7	14,1	41	285,0	0,6	4,5	1,1	3,2
CMH-15	9,6	4,3	13,9	41	290,0	0,6	4,2	1,5	2,4
CMH-16	5,8	4,4	12,9	39	227,0	0,5	4,8	1,4	3,2
CMH-17	5,8	5,1	15,6	45	230,0	1,1	5,4	1,0	3,9
CMH-18	5,4	5,0	15,5	45	309,0	0,8	5,3	1,3	3,6
CMH-19	3,4	4,7	16,1	46	179,0	0,6	3,0	1,2	1,6
CMH-20	7,6	5,7	17,1	50	171,0	0,9	5,2	1,5	3,2
CMH-21	6,3	5,2	15,8	45	242,0	0,4	4,8	1,4	3,2
CMH-22	6,3	5,1	15,4	45	245,0	1,2	5,0	1,0	3,4
CMH-23	3,3	5,1	15,3	44	186,0	0,8	5,2	1,0	3,8
CMH-24	6,4	5,3	16,3	47	251,0	1,0	4,1	0,9	2,7
Mittelwert	5,9	4,8	14,6	42,9	249,3	0,8	4,6	1,3	2,9
SD	1,4	0,4	1,3	3,4	52,8	0,3	0,7	0,3	0,7
Median	5,8	4,7	14,6	42,5	236,0	0,8	4,8	1,4	2,9
Minimum	3,3	4,1	12,2	37,0	171,0	0,4	3,0	0,9	1,4
Maximum	9,6	5,7	17,1	50,0	366,0	1,8	5,8	1,9	3,9

SD: Standardabweichung; Chol.: Cholesterin

Tabelle 27: Screeninglabor 2: Ergebnisse der erhobenen Laborparameter.

Proband	Eiweiß (g/l)	Kalium (mmol/l)	Natrium (mmol/l)	Calcium (mmol/l)	Chlorid (mmol/l)	Magnesium (mmol/l)	Bicarbonat (mmol/l)	Laktat (mmol/l)
CMH-01	71,0	3,6	138,0	2,2	104,0	0,8	27,3	0,4
CMH-02	70,0	4,2	143,0	2,3	105,0	0,8	29,4	0,4
CMH-03	78,0	4,0	143,0	2,4	104,0	0,9	29,3	0,8
CMH-04	68,0	3,5	142,0	2,3	106,0	0,8	24,1	0,7
CMH-05	75,0	4,5	141,0	2,3	106,0	0,8	29,0	0,6
CMH-06	77,0	3,7	140,0	2,4	102,0	0,8	30,5	0,6
CMH-07	74,0	3,3	137,0	2,4	99,0	0,7	25,9	0,7
CMH-08	69,0	3,6	142,0	2,3	104,0	0,8	28,6	0,8
CMH-09	79,0	4,0	140,0	2,3	100,0	0,7	26,4	1,1
CMH-10	70,0	4,1	141,0	2,2	103,0	0,8	27,7	1,1
CMH-11	75,0	3,7	144,0	2,3	103,0	0,8	29,4	0,5
CMH-12	66,0	3,9	140,0	2,2	104,0	0,8	28,7	1,1
CMH-13	75,0	3,8	137,0	2,4	100,0	0,8	24,3	0,9
CMH-14	74,0	3,6	139,0	2,3	104,0	0,8	28,2	1,5
CMH-15	80,0	3,7	136,0	2,3	98,0	0,8	24,3	1,4
CMH-16	76,0	4,4	142,0	2,3	100,0	0,7	27,6	0,9
CMH-17	74,0	3,7	139,0	2,5	102,0	0,8	30,0	0,8
CMH-18	84,0	4,4	138,0	2,4	100,0	0,7	30,6	1,4
CMH-19	73,0	3,9	141,0	2,3	103,0	0,8	31,6	0,8
CMH-20	86,0	3,9	141,0	2,4	101,0	0,8	28,9	0,7
CMH-21	73,0	4,1	140,0	2,3	103,0	0,7	30,5	2,0
CMH-22	74,0	4,3	142,0	2,3	105,0	0,9	28,7	1,2
CMH-23	71,0	3,5	140,0	2,3	103,0	0,8	29,1	1,1
CMH-24	71,0	3,9	139,0	2,3	103,0	0,8	26,7	0,7
Mittelwert	74,3	3,9	140,2	2,3	102,6	0,8	28,2	0,9
SD	4,8	0,3	2,1	0,1	2,2	0,0	2,1	0,4
Median	74,0	3,9	140,0	2,3	103,0	0,8	28,7	0,8
Minimum	66,0	3,3	136,0	2,2	98,0	0,7	24,1	0,4
Maximum	86,0	4,5	144,0	2,5	106,0	0,9	31,6	2,0

SD: Standardabweichung

Tabelle 28: Screeninglabor 3: Ergebnisse der erhobenen Laborparameter.

Proband	Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	Harnsäure ($\mu\text{mol/l}$)	AST (U/l)	ALT (U/l)	GGT (U/l)	TSH (mIU/l)	Quick (%)	INR	PTT (sec)	pH
CMH-01	78,0	210,0	17,0	15,0	10,0	1,3	104,0	0,9	30,0	7,4
CMH-02	75,0	310,0	22,0	17,0	14,0	1,4	93,0	1,0	34,0	7,4
CMH-03	58,0	250,0	26,0	28,0	13,0	1,2	98,0	1,0	28,0	7,4
CMH-04	85,0	407,0	31,0	41,0	16,0	0,5	101,0	1,0	32,0	7,4
CMH-05	76,0	242,0	18,0	17,0	12,0	1,5	98,0	1,0	28,0	7,3
CMH-06	101,0	297,0	32,0	28,0	13,0	4,5	107,0	0,9	31,0	7,4
CMH-07	86,0	261,0	32,0	30,0	14,0	3,2	112,0	0,9	31,0	7,3
CMH-08	88,0	290,0	15,0	14,0	10,0	3,5	92,0	1,0	31,0	7,4
CMH-09	79,0	161,0	22,0	16,0	14,0	3,3	114,0	0,9	26,0	7,3
CMH-10	103,0	377,0	28,0	30,0	37,0	1,9	95,0	1,0	33,0	7,4
CMH-11	82,0	288,0	27,0	36,0	10,0	2,2	98,0	1,0	34,0	7,4
CMH-12	74,0	242,0	17,0	14,0	22,0	4,8	97,0	1,0	34,0	7,4
CMH-13	86,0	193,0	12,0	11,0	7,0	0,9	114,0	0,9	31,0	7,4
CMH-14	106,0	289,0	26,0	33,0	31,0	1,1	102,0	1,0	29,0	7,4
CMH-15	77,0	180,0	29,0	24,0	17,0	3,5	101,0	1,0	27,0	7,4
CMH-16	72,0	204,0	20,0	13,0	17,0	3,3	92,0	1,0	32,0	7,4
CMH-17	98,0	289,0	20,0	18,0	27,0	1,3	98,0	1,0	28,0	7,4
CMH-18	89,0	315,0	24,0	22,0	23,0	1,7	100,0	1,0	32,0	7,3
CMH-19	108,0	241,0	17,0	21,0	19,0	2,8	95,0	1,0	32,0	7,3
CMH-20	101,0	310,0	22,0	20,0	23,0	5,0	105,0	0,9	29,0	7,4
CMH-21	81,0	261,0	32,0	41,0	28,0	1,8	98,0	1,0	32,0	7,3
CMH-22	77,0	283,0	21,0	30,0	31,0	1,2	99,0	1,0	33,0	7,4
CMH-23	94,0	308,0	18,0	36,0	36,0	1,1	97,0	1,0	33,0	7,3
CMH-24	99,0	324,0	23,0	27,0	17,0	2,4	93,0	1,0	35,0	7,4
Mittelwert	86,4	272,2	23,0	24,3	19,2	2,3	100,1	1,0	31,0	7,3
SD	12,6	58,6	5,8	9,1	8,6	1,3	6,4	0,0	2,4	0,0
Median	85,5	285,5	22,0	23,0	17,0	1,9	98,0	1,0	31,5	7,4
Minimum	58,0	161,0	12,0	11,0	7,0	0,5	92,0	0,9	26,0	7,3
Maximum	108,0	407,0	32,0	41,0	37,0	5,0	114,0	1,0	35,0	7,4

SD: Standardabweichung

Tabelle 29: OGTT beim Screening; Darstellung der Einzelwerte aller 24 Studienteilnehmer. Glucosewerte in mg/dl

Proband	Zeitpunkt [min]						
	0	30	60	90	120	150	180
CMH-01	71,4	131,2	105,5	109,55	107,3	95,9	77,4
CMH-02	75,85	115,9	151,3	111,65	121,65	102	60,25
CMH-03	77,55	154,1	179,4	177,1	125,8	91,7	101
CMH-04	73,95	109,5	162,9	113,45	77,95	102,3	114,05
CMH-05	76,15	134,3	142,7	139,05	129,95	104,4	92,35
CMH-06	75,7	141,3	149,7	107,15	96,6	61,3	51,55
CMH-07	66,4	129,6	94,1	106	106,5	86,3	56,6
CMH-08	78,55	149,8	129,5	110,75	100,25	96,3	74,8
CMH-09	74,1	151,5	143,8	85,55	108,55	96,5	63,9
CMH-10	82,2	120,6	123,9	97,1	101,1	100,35	78,5
CMH-11	72,35	139,3	134,6	93,55	86,45	71,75	79,3
CMH-12	80,45	156,5	174,9	150,05	129,95	106,65	53,2
CMH-13	76,2	122,9	112,5	94,75	95,5	91,85	90,05
CMH-14	79,8	152,4	109,1	91,05	104,75	66,4	67,05
CMH-15	65,55	138,0	152,7	116,7	101,1	115,4	93,25
CMH-16	80,05	109,9	93,8	95,15	78,35	82	98,05
CMH-17	77,95	167,1	167,3	129,65	104,85	94,9	82,65
CMH-18	78,8	139,1	114,1	101,75	107,65	76,5	58,45
CMH-19	78,45	162,6	129,9	107,5	104,6	52,8	62,05
CMH-20	82,05	179,6	181,7	134,8	113,35	88,2	56,2
CMH-21	72,2	135,0	120,8	106,85	109,15	97	68,3
CMH-22	80,1	116,5	144,6	110,5	99,1	71,9	61,05
CMH-23	82,65	117,7	155,9	106,05	111,15	103,2	88,4
CMH-24	81,7	125,4	119,0	108,55	111,85	90,55	85,5
Mittelwert	76,7	137,5	137,2	112,7	105,6	89,4	75,6
SD	4,6	18,8	25,9	20,7	13,5	15,6	17,2
Median	77,8	136,5	138,6	108,0	105,7	93,4	76,1
Minimum	65,6	109,5	93,8	85,6	78,0	52,8	51,6
Maximum	82,7	179,6	181,7	177,1	130,0	115,4	114,1

SD: Standardabweichung

Tabelle 30: *Gerätelaufzeiten und gültige Aufzeichnungszeiten der einzelnen SCGM1-Geräte. Gerätelaufzeit gesamt: Zeitraum von Sondenanlage an Tag 1 bis Sondenentfernung an Tag 5; Messzeitraum: Tag 2 - 6:00 Uhr bis zur Sondenentfernung abzüglich Totzeit*

Proband	Experiment	Gerätelaufzeit gesamt [h]	gültige Aufzeichnungszeiten für Messzeitraum [h]
CMH-01	Y5H2405I	98,6	85,9
CMH-01	Y5H2404I	98,5	84,3
CMH-02	Y5H2403I	99,2	85,8
CMH-02	Y5H2402I	99,1	85,4
CMH-03	Y5H2909I	98,8	85,7
CMH-03	Y5H2908I	98,8	85,8
CMH-04	Y5H2907I	99,2	85,9
CMH-04	Y5H2906I	99,2	85,9
CMH-05	Y5H2905U	99,8	86,0
CMH-05	Y5H2904U	99,7	85,4
CMH-06	Y5H2903U	100,2	83,9
CMH-06	Y5H2902U	100,2	83,6
CMH-07	Y5I1214I	97,2	84,5
CMH-07	Y5I1213I	99,6	69,4
CMH-08	Y5I1211I	99,8	86,1
CMH-08	Y5I1210I	99,8	35,7
CMH-09	Y5I1209U	100,0	85,5
CMH-09	Y5I1208U	100,0	85,4
CMH-10	Y5I1207U	27,6	Keine
CMH-10	Y5I1206U	100,2	85,7
CMH-11	Y5I1818I	97,9	85,8
CMH-11	Y5I1817I	97,9	27,0
CMH-12	Y5I1816I	98,9	55,6
CMH-12	Y5I1815I	98,9	88,3
CMH-13	Y5I1811U	91,3	53,2
CMH-13	Y5I1810U	71,5	57,1
CMH-14	Y5J1721U	100,0	86,0
CMH-14	Y5J1720U	99,9	86,2
CMH-15	Y5I2620I	98,5	56,8
CMH-15	Y5I2619I	98,4	78,9
CMH-16	Y5I2622I	98,3	Keine
CMH-16	Y5I2621I	98,3	53,9
CMH-17	Y5I2615U	100,1	85,9
CMH-17	Y5I2614U	99,5	85,9

Proband	Experiment	Gerätelaufzeit gesamt [h]	gültige Aufzeichnungszei- ten für Messzeitraum [h]
CMH-18	Y5I2613U	101,0	78,2
CMH-18	Y5I2612U	100,9	86,0
CMH-19	Y5J0528I	99,5	85,7
CMH-19	Y5J0527I	99,7	85,6
CMH-20	Y5J0530I	99,5	85,6
CMH-20	Y5J0529I	99,5	85,8
CMH-21	Y5J0517U	99,7	3,5
CMH-21	Y5J0516U	99,6	85,9
CMH-22	Y5J0519U	99,5	Keine
CMH-22	Y5J0518U	26,1	12,7
CMH-23	Y5J1734I	99,1	70,4
CMH-23	Y5J1733I	99,0	84,6
CMH-24	Y5J1732I	100,3	85,8
CMH-24	Y5J1731I	78,9	52,8
Mittelwert [h]		95,2	74,6
Standardabweichung [h]		15,3	20,7
Summe aller Experimente [h]		4567,4	3359,0

Tabelle 31: Gültige Aufzeichnungszeiten der Vereinigungskurven. Messzeitraum: von Tag 2 - 6:00 Uhr bis Experimentende abzüglich der Totzeit. (24 Probanden)

Proband	Experiment	Gültige Aufzeichnungszeiten im Messzeitraum [h]
CMH-01	Y5H2404I – Y5H2405I	86,7
CMH-02	Y5H2402I – Y5H2403I	86,4
CMH-03	Y5H2908I – Y5H2909I	86,4
CMH-04	Y5H2906I – Y5H2907I	86,6
CMH-05	Y5H2904U – Y5H2905U	86,9
CMH-06	Y5H2902U – Y5H2903U	87,0
CMH-07	Y5I1213I – Y5I1214I	66,0
CMH-08	Y5I1210I – Y5I1211I	86,8
CMH-09	Y5I1208U – Y5I1209U	86,6
CMH-10	Y5I1206U – Y5I1207U	86,4
CMH-11	Y5I1817I – Y5I1818I	86,5
CMH-12	Y5I1815I – Y5I1816I	71,8
CMH-13	Y5I1810U – Y5I1811U	77,5
CMH-14	Y5J1720U – Y5J1721U	86,8
CMH-15	Y5I2619I – Y5I2620I	49,0
CMH-16	Y5I2621I – Y5I2622I	54,0
CMH-17	Y5I2614U – Y5I2615U	86,7
CMH-18	Y5I2612U – Y5I2613U	86,8
CMH-19	Y5J0527I - Y5J0528I	86,4
CMH-20	Y5J0529I - Y5J0530I	86,6
CMH-21	Y5J0516U - Y5J0517U	86,8
CMH-22	Y5J0518U - Y5J0519U	12,2
CMH-23	Y5J1733I - Y5J1734I	66,0
CMH-24	Y5J1731I - Y5J1732I	86,6
Mittelwert [h]		77,8
Standardabweichung [h]		17,9
Summe über aller Probanden [h]		1868

Tabelle 32 *Kurvenqualitätsparameter der kontinuierlichen Gewebeglucosemessung der 48 Einzelexperimente. Als Referenzwertepaare dienten alle kapillaren Blutglucosemesswerte, bei denen gleichzeitig ein gültiges CM-Signal messbar war. Bei 3 Experimenten war kein gültiges CM-Signal messbar.*

Proband	Experiment	Anzahl der Wertepaare	MARE [%]	Systemfehler	2S	Error Grid Analyse nach Clarke [%]				
						A	B	C	D	E
CMH-01	Y5H2405I	61	7,69	-0,07	15,87	95,1	3,3	0,0	1,6	0,0
CMH-01	Y5H2404I	61	33,14	0,12	65,10	37,7	49,2	0,0	13,1	0,0
CMH-02	Y5H2403I	63	7,49	-0,16	16,04	96,8	3,2	0,0	0,0	0,0
CMH-02	Y5H2402I	63	10,77	-0,17	27,43	88,9	9,5	0,0	1,6	0,0
CMH-03	Y5H2909I	56	7,19	0,00	14,85	96,4	0,0	0,0	3,6	0,0
CMH-03	Y5H2908I	56	8,49	-0,03	17,54	96,4	0,0	0,0	3,6	0,0
CMH-04	Y5H2907I	59	7,40	0,01	16,58	89,8	6,8	0,0	3,4	0,0
CMH-04	Y5H2906I	59	7,42	0,05	15,97	94,9	3,4	0,0	1,7	0,0
CMH-05	Y5H2905U	61	6,16	-0,04	14,03	98,4	1,6	0,0	0,0	0,0
CMH-05	Y5H2904U	62	5,86	0,02	13,10	98,4	1,6	0,0	0,0	0,0
CMH-06	Y5H2903U	58	16,14	0,32	41,79	72,4	22,4	0,0	5,2	0,0
CMH-06	Y5H2902U	59	7,99	-0,05	16,79	94,9	3,4	0,0	1,7	0,0
CMH-07	Y5I1214I	60	12,08	-0,03	26,25	81,7	18,3	0,0	0,0	0,0
CMH-07	Y5I1213I	49	8,19	-0,35	19,05	98,2	2,0	0,0	0,0	0,0
CMH-08	Y5I1211I	60	9,33	0,02	21,45	90,0	8,3	0,0	1,7	0,0
CMH-08	Y5I1210I	25	24,92	0,74	66,58	76,0	20,0	0,0	4,0	0,0
CMH-09	Y5I1209U	64	12,22	-0,48	25,81	82,8	17,2	0,0	0,0	0,0
CMH-09	Y5I1208U	64	10,61	-0,30	23,57	87,5	12,5	0,0	0,0	0,0
CMH-10	Y5I1207U	keine Werte verfügbar								
CMH-10	Y5I1206U	58	12,91	0,00	29,54	74,1	25,9	0,0	0,0	0,0
CMH-11	Y5I1818I	59	6,71	-0,04	14,06	98,3	1,7	0,0	0,0	0,0
CMH-11	Y5I1817I	19	3,41	-0,03	8,66	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
CMH-12	Y5I1816I	38	8,01	0,11	17,50	97,4	2,6	0,0	0,0	0,0
CMH-12	Y5I1815I	46	7,18	-0,06	16,88	96,7	4,3	0,0	0,0	0,0
CMH-13	Y5I1811U	38	83,96	12,68	184,93	10,5	76,3	13,2	0,0	0,0
CMH-13	Y5I1810U	55	7,29	0,06	16,11	96,4	3,6	0,0	0,0	0,0
CMH-14	Y5J1721U	59	11,59	-0,08	25,93	86,4	13,6	0,0	0,0	0,0
CMH-14	Y5J1720U	59	6,90	-0,07	16,64	98,3	1,7	0,0	0,0	0,0
CMH-15	Y5I2620I	38	6,92	0,07	17,53	97,4	2,6	0,0	0,0	0,0
CMH-15	Y5I2619I	58	15,78	-0,06	37,22	74,1	25,9	0,0	0,0	0,0
CMH-16	Y5I2622I	keine Werte verfügbar								
CMH-16	Y5I2621I	36	7,14	-0,11	14,99	94,4	5,6	0,0	0,0	0,0
CMH-17	Y5I2615U	60	10,76	0,00	25,42	85,0	15,0	0,0	0,0	0,0
CMH-17	Y5I2614U	60	5,65	-0,05	13,19	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Proband	Experiment	Anzahl der Wertepaare	MARE [%]	Systemfehler	2S	Error Grid Analyse nach Clarke [%]				
						A	B	C	D	E
CMH-18	Y5I2613U	56	6,95	-0,11	16,46	96,4	3,6	0,0	0,0	0,0
CMH-18	Y5I2612U	62	5,49	-0,06	12,54	98,4	1,6	0,0	0,0	0,0
CMH-19	Y5J0528I	60	7,26	0,11	16,61	96,7	3,3	0,0	0,0	0,0
CMH-19	Y5J0527I	61	5,10	-0,03	11,15	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
CMH-20	Y5J0530I	57	5,62	0,00	12,27	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
CMH-20	Y5J0529I	57	8,53	0,42	22,24	87,7	12,3	0,0	0,0	0,0
CMH-21	Y5J0517U	3	9,35	5,20	15,91	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
CMH-21	Y5J0516U	61	6,02	-0,05	14,76	98,4	1,6	0,0	0,0	0,0
CMH-22	Y5J0519U	keine Werte verfügbar								
CMH-22	Y5J0518U	11	7,53	2,24	16,61	90,9	9,1	0,0	0,0	0,0
CMH-23	Y5J1734I	47	4,94	-0,09	12,24	95,7	4,3	0,0	0,0	0,0
CMH-23	Y5J1733I	59	4,93	-0,06	14,57	98,3	1,7	0,0	0,0	0,0
CMH-24	Y5J1732I	59	12,55	-0,26	28,62	72,9	27,1	0,0	0,0	0,0
CMH-24	Y5J1731I	33	11,50	0,10	38,39	90,9	9,1	0,0	0,0	0,0
Mittelwert		52	11,0	0,43	25,08	89,1	9,7	0,3	0,9	0,0
SD		14	12,3	2,06	27,20	16,6	14,2	2,0	2,3	0,0

MARE: mittlerer absoluter relativer Fehler zwischen CM- und Referenzmessung; 2S: doppelte Standardabweichung des Systemfehlers; SD: Standardabweichung

Tabelle 33: *Kurvenqualitätsparameter der kontinuierlichen Gewebeglucosemessung der 24 Vereinigungskurven. Als Referenzwertepaare dienen alle kapillaren Blutglucosemesswerte, bei denen gleichzeitig ein gültiges CM-Signal messbar war.*

Proband	Experiment	Referenzwertepaare	MARE [%]	Error Grid Analyse nach Clarke [%]				
				A	B	C	D	E
CMH-01	Y5H2404I - Y5H2405I	67	8,6	89,6	9,0	0,0	1,5	0,0
CMH-02	Y5H2402I - Y5H2403I	68	9,1	91,2	8,8	0,0	0,0	0,0
CMH-03	Y5H2908I - Y5H2909I	61	8,3	91,8	4,9	0,0	3,3	0,0
CMH-04	Y5H2906I - Y5H2907I	64	9,5	68,8	31,2	0,0	0,0	0,0
CMH-05	Y5H2904U - Y5H2905U	68	6,8	92,6	7,4	0,0	0,0	0,0
CMH-06	Y5H2902U - Y5H2903U	65	5,5	96,9	1,5	0,0	1,5	0,0
CMH-07	Y5I1213I - Y5I1214I	68	7,3	91,2	8,8	0,0	0,0	0,0
CMH-08	Y5I1210I - Y5I1211I	64	11,5	87,5	10,9	0,0	1,6	0,0
CMH-09	Y5I1208U - Y5I1209U	69	8,0	92,8	7,2	0,0	0,0	0,0
CMH-10	Y5I1206U - Y5I1207U	64	17,7	87,5	9,4	0,0	3,1	0,0
CMH-11	Y5I1817I - Y5I1818I	65	7,1	93,8	6,2	0,0	0,0	0,0
CMH-12	Y5I1815I - Y5I1816I	51	6,8	94,1	5,9	0,0	0,0	0,0
CMH-13	Y5I1810U - Y5I1811U	61	10,6	90,2	9,8	0,0	0,0	0,0
CMH-14	Y5J1720U - Y5J1721U	64	6,8	95,3	4,7	0,0	0,0	0,0
CMH-15	Y5I2619I - Y5I2620I	64	12,3	79,7	20,3	0,0	0,0	0,0
CMH-16	Y5I2621I - Y5I2622I	42	12,3	83,3	16,7	0,0	0,0	0,0
CMH-17	Y5I2614U - Y5I2615U	66	5,0	95,5	4,5	0,0	0,0	0,0
CMH-18	Y5I2612U - Y5I2613U	68	4,7	97,1	2,9	0,0	0,0	0,0
CMH-19	Y5J0527I - Y5J0528I	66	3,8	98,5	1,5	0,0	0,0	0,0
CMH-20	Y5J0529I - Y5J0530I	63	6,0	95,2	4,8	0,0	0,0	0,0
CMH-21	Y5J0516U - Y5J0517U	66	6,3	97,0	3,0	0,0	0,0	0,0
CMH-22	Y5J0518U - Y5J0519U	17	15,7	70,6	29,4	0,0	0,0	0,0
CMH-23	Y5J1733I - Y5J1734I	64	6,1	93,8	6,2	0,0	0,0	0,0
CMH-24	Y5J1731I - Y5J1732I	65	12,6	78,5	21,5	0,0	0,0	0,0
Mittelwert		62	8,7	89,7	9,9	0,0	0,5	0,0
Standardabweichung		11	3,5	8,0	8,2	0,0	1,0	0,0

MARE: mittlerer absoluter relativer Fehler zwischen Vereinigungskurve und Referenz.

7.2 Postprandialer Referenzbereich für Gewebeglucose

Tabelle 34: *T4/5 Alltagsbedingungen: Einzelwerte des auf Seite 49 in Abbildung 11 dargestellten Referenzbereichs für den postprandialen Gewebeglucoseverlauf bei Gesunden. (21 Probanden)*

Zeit nach MZ- Beginn [h]	Mittelwert F-M-A [mg/dl]	unteres 2SD- Intervall [mg/dl]	oberes 2SD- Intervall [mg/dl]
00:00	80,6	60,7	100,0
00:01	80,9	60,7	100,5
00:02	81,2	60,9	101,0
00:03	81,6	61,1	101,5
00:04	82,0	61,3	102,0
00:05	82,5	61,5	102,6
00:06	83,0	61,8	103,2
00:07	83,6	62,1	103,9
00:08	84,2	62,5	104,7
00:09	84,9	62,9	105,7
00:10	85,7	63,3	107,0
00:11	86,5	63,7	108,6
00:12	87,6	64,0	110,5
00:13	88,6	64,2	112,6
00:14	89,7	64,5	114,5
00:15	90,8	65,0	116,0
00:16	91,9	65,5	117,6
00:17	93,0	65,9	119,4
00:18	94,3	66,4	121,2
00:19	95,5	66,9	123,1
00:20	96,8	67,6	125,8
00:21	98,0	68,2	128,5
00:22	99,2	68,9	131,2
00:23	100,4	69,5	133,7
00:24	101,6	70,2	136,2
00:25	102,9	70,9	138,6
00:26	104,1	71,7	141,0
00:27	105,4	72,4	143,3
00:28	106,6	73,2	145,4
00:29	107,8	74,1	147,4
00:30	109,0	74,9	149,2
00:31	110,2	75,7	151,0
00:32	111,2	76,5	152,6
00:33	112,2	77,3	153,9
00:34	113,1	77,9	155,0
00:35	113,9	78,6	156,0
00:36	114,5	79,0	157,2
00:37	115,3	79,4	157,6
00:38	116,0	79,6	158,1
00:39	116,6	79,9	158,6
00:40	117,1	80,0	159,1
00:41	117,5	80,1	159,3
00:42	117,9	80,2	159,4
00:43	118,2	80,3	159,3
00:44	118,4	80,3	159,2
00:45	118,4	80,4	159,1
00:46	118,4	80,5	158,9
00:47	118,4	80,6	158,4
00:48	118,3	80,6	157,9
00:49	118,2	80,7	157,5
00:50	117,9	80,8	157,0
00:51	117,6	80,8	156,7
00:52	117,2	80,8	156,5

Zeit nach MZ- Beginn [h]	Mittelwert F-M-A [mg/dl]	unteres 2SD- Intervall [mg/dl]	oberes 2SD- Intervall [mg/dl]
00:53	116,9	80,9	156,3
00:54	116,4	81,0	156,1
00:55	115,9	80,9	155,9
00:56	115,3	80,8	155,7
00:57	114,7	80,6	155,5
00:58	114,2	79,9	155,2
00:59	113,6	78,5	154,8
01:00	113,0	77,0	154,5
01:01	112,3	75,7	154,3
01:02	111,8	73,8	155,4
01:03	111,2	72,7	155,0
01:04	110,6	71,5	154,7
01:05	110,0	70,3	154,4
01:06	109,4	69,0	154,0
01:07	108,8	67,8	153,6
01:08	108,3	66,8	153,2
01:09	107,8	65,7	153,1
01:10	107,2	64,5	152,9
01:11	106,6	63,6	152,6
01:12	106,0	62,6	152,3
01:13	105,5	61,6	152,0
01:14	104,9	60,5	151,5
01:15	104,4	59,5	151,0
01:16	103,9	58,6	150,2
01:17	103,3	58,3	148,7
01:18	102,8	57,7	147,5
01:19	102,3	57,2	146,5
01:20	101,9	56,9	145,5
01:21	101,5	56,6	144,5
01:22	101,1	56,4	143,6
01:23	100,7	56,2	142,6
01:24	100,3	56,0	141,7
01:25	99,9	56,0	140,8
01:26	99,6	55,9	139,9
01:27	99,3	56,0	139,1
01:28	99,1	56,1	138,3
01:29	98,9	56,2	137,6
01:30	98,7	56,3	136,9
01:31	98,6	56,4	136,3
01:32	98,8	61,2	133,5
01:33	98,7	61,5	132,8
01:34	98,6	62,0	132,1
01:35	98,7	63,3	132,3
01:36	98,6	63,6	131,5
01:37	98,5	64,0	130,8
01:38	98,4	64,4	130,1
01:39	98,3	64,8	130,0
01:40	98,2	65,1	129,8
01:41	98,1	65,4	129,7
01:42	98,0	65,6	129,5
01:43	97,8	65,6	129,6
01:44	97,6	65,6	129,4
01:45	97,4	65,6	129,1
01:46	97,3	65,6	128,8
01:47	97,1	65,6	128,5
01:48	97,0	65,5	128,2
01:49	96,8	65,3	127,7
01:50	96,6	65,2	127,2
01:51	96,4	65,1	126,7

Zeit nach MZ- Beginn [h]	Mittelwert F-M-A [mg/dl]	unteres 2SD- Intervall [mg/dl]	oberes 2SD- Intervall [mg/dl]
01:52	96,2	65,1	126,2
01:53	96,0	64,9	125,6
01:54	95,8	64,8	125,0
01:55	95,6	64,6	124,5
01:56	95,4	64,4	123,9
01:57	95,2	64,2	123,4
01:58	95,1	64,1	122,7
01:59	94,9	63,9	122,1
02:00	94,8	63,7	121,5
02:01	94,6	63,4	120,9
02:02	94,5	63,2	120,3
02:03	94,3	62,9	119,9
02:04	94,2	62,7	119,5
02:05	94,1	62,5	119,1
02:06	93,9	62,3	118,8
02:07	93,8	62,1	118,6
02:08	93,7	61,9	118,7
02:09	93,6	61,7	118,8
02:10	93,5	61,5	118,7
02:11	93,4	61,2	118,6
02:12	93,3	60,9	118,6
02:13	93,2	60,5	118,6
02:14	93,1	60,0	118,7
02:15	93,1	59,6	118,7
02:16	93,0	59,3	118,6
02:17	92,9	58,9	118,6
02:18	92,8	58,6	118,5
02:19	92,8	58,3	118,5
02:20	92,8	58,0	118,4
02:21	92,7	57,7	118,5
02:22	92,7	57,4	118,7
02:23	92,6	57,1	118,9
02:24	92,6	57,0	119,2
02:25	92,6	56,8	119,4
02:26	92,8	56,6	121,8
02:27	92,4	56,3	121,1
02:28	92,3	56,1	120,3
02:29	92,2	55,9	120,5
02:30	92,1	55,8	120,9
02:31	92,0	55,6	121,2
02:32	91,8	55,5	121,5
02:33	91,7	55,5	121,8
02:34	91,5	55,4	122,0
02:35	91,4	55,2	122,2
02:36	91,1	55,0	122,4
02:37	90,8	54,8	122,5
02:38	90,7	54,6	122,5
02:39	90,6	54,5	122,5
02:40	90,5	54,4	122,4
02:41	90,3	54,4	122,1
02:42	90,2	54,5	121,8
02:43	90,1	54,6	121,4
02:44	90,0	54,7	121,0
02:45	90,2	54,8	120,8
02:46	90,1	55,0	120,3
02:47	90,0	55,3	119,9
02:48	89,9	55,6	119,4
02:49	89,8	55,8	118,8
02:50	89,6	56,1	118,3

Zeit nach MZ- Beginn [h]	Mittelwert F-M-A [mg/dl]	unteres 2SD- Intervall [mg/dl]	oberes 2SD- Intervall [mg/dl]
02:51	89,5	56,4	117,8
02:52	89,4	56,6	117,3
02:53	89,3	56,8	116,9
02:54	89,2	57,0	116,5
02:55	89,2	57,1	116,1
02:56	89,1	57,3	115,7
02:57	89,1	57,6	115,5
02:58	88,9	57,8	115,5
02:59	88,9	58,0	115,5
03:00	88,9	58,2	115,5
03:01	88,9	58,3	115,5
03:02	88,9	58,2	115,4
03:03	88,9	58,3	115,3
03:04	88,9	58,5	115,4
03:05	88,9	58,6	115,3
03:06	88,9	58,8	115,2
03:07	89,0	58,9	115,2
03:08	88,9	59,1	115,2
03:09	88,9	59,1	115,2
03:10	88,8	59,3	115,2
03:11	88,8	59,5	115,3
03:12	88,8	59,7	115,0
03:13	88,7	60,0	114,8
03:14	88,7	60,2	114,6
03:15	88,6	60,4	114,4
03:16	88,6	60,5	114,2
03:17	88,5	60,7	114,0
03:18	88,4	60,9	114,3
03:19	88,4	61,1	114,7
03:20	88,4	61,3	115,2
03:21	88,4	61,5	115,6
03:22	88,3	61,7	116,0
03:23	88,3	62,0	116,4
03:24	88,2	62,0	116,9
03:25	88,2	61,6	117,4
03:26	88,1	60,6	117,8
03:27	88,1	60,2	118,2
03:28	88,0	60,0	118,5
03:29	88,0	59,7	118,8
03:30	88,0	59,4	119,0
03:31	88,0	59,2	119,2
03:32	88,0	58,9	119,4
03:33	88,0	58,8	119,5
03:34	88,0	58,7	119,5
03:35	87,9	58,7	119,4
03:36	87,9	58,9	119,2
03:37	87,9	59,1	119,0
03:38	87,9	59,3	118,7
03:39	87,8	59,6	118,3
03:40	87,7	59,9	117,8
03:41	87,6	60,2	117,2
03:42	87,5	60,6	116,6
03:43	87,3	60,9	115,9
03:44	87,2	61,1	115,3
03:45	87,1	60,8	114,7
03:46	87,0	60,5	114,3
03:47	87,0	60,3	114,5
03:48	87,0	60,1	114,8
03:49	86,9	59,9	114,5

Zeit nach MZ- Beginn [h]	Mittelwert F-M-A [mg/dl]	unteres 2SD- Intervall [mg/dl]	oberes 2SD- Intervall [mg/dl]
03:50	86.9	59.7	114.2
03:51	86.9	59.6	114.0
03:52	86.8	59.5	113.9
03:53	86.8	59.5	113.7
03:54	86.7	59.5	113.4
03:55	86.6	59.5	113.2
03:56	86.6	59.6	113.0
03:57	86.6	59.7	112.8
03:58	86.5	59.8	112.7
03:59	86.6	60.3	112.7
04:00	86.5	60.4	112.6
04:01	86.4	60.6	112.4
04:02	86.3	60.8	112.2
04:03	86.2	60.9	111.9
04:04	86.1	61.0	111.6
04:05	86.0	61.2	111.2
04:06	85.9	61.3	110.8
04:07	85.9	61.4	110.3
04:08	85.8	61.6	109.9
04:09	85.7	61.8	109.5
04:10	85.6	62.0	109.4
04:11	85.5	62.2	109.6
04:12	85.4	62.5	109.8
04:13	85.4	62.9	110.3
04:14	85.4	63.2	110.3
04:15	85.3	63.5	110.2
04:16	85.2	63.8	110.1
04:17	85.2	64.2	109.8
04:18	85.1	64.5	109.6
04:19	85.1	64.8	109.5
04:20	85.1	65.1	109.4
04:21	85.0	65.3	109.1
04:22	85.0	65.5	108.8
04:23	85.0	65.8	108.5
04:24	85.0	66.0	108.2
04:25	84.9	66.1	107.5
04:26	84.8	66.2	107.1
04:27	84.8	66.1	106.7
04:28	84.7	66.1	106.2
04:29	84.7	66.0	105.8
04:30	84.6	65.9	105.3
04:31	84.5	65.7	104.9
04:32	84.4	65.6	104.5
04:33	84.2	65.4	104.2
04:34	84.1	65.2	103.9
04:35	84.0	65.0	103.7
04:36	83.9	64.8	103.7
04:37	83.8	64.6	103.7
04:38	83.8	64.4	103.7
04:39	83.7	64.2	103.8
04:40	83.6	64.0	103.7
04:41	83.5	63.9	103.6
04:42	83.4	63.7	103.5
04:43	83.4	63.5	103.3
04:44	83.3	63.3	103.4
04:45	83.2	63.2	103.4
04:46	83.2	63.1	103.4
04:47	83.1	63.0	103.4
04:48	83.1	63.0	103.4

Zeit nach MZ- Beginn [h]	Mittelwert F-M-A [mg/dl]	unteres 2SD- Intervall [mg/dl]	oberes 2SD- Intervall [mg/dl]
04:49	83,0	63,0	103,3
04:50	83,0	63,1	103,0
04:51	83,0	63,1	102,7
04:52	82,9	63,2	102,3
04:53	82,9	63,0	101,8
04:54	82,8	63,1	101,3
04:55	82,8	63,1	100,8
04:56	82,8	63,2	100,7
04:57	82,8	63,2	100,6
04:58	82,8	63,3	100,7
04:59	82,9	63,4	100,7
05:00	82,9	63,5	100,7

Mittelwert F-M-A: Mittelwert aus Mittelwerten von Frühstück, Mittag und Abendessen. Unteres 2SD-Intervall: niedrigster Wert der 2-fachen negativen Standardabweichung der Mittelwerte der einzelnen Mahlzeit. Oberes 2SD-Intervall: höchster Wert der 2-fachen positiven Standardabweichung der Mittelwerte der einzelnen Mahlzeit. MZ: Mahlzeit

Wissenschaftliche Publikationen

Berner B, Hummel KM, Strutz F, Ritzel U, Ramadori G, Hagenlocher S, Kleine P, Muller GA: [Metformin-associated lactic acidosis with acute renal failure in type 2 diabetes mellitus]. *Med Klin (Munich)* 97: 99-103 (2002)

Freckmann G, Hagenlocher S, Baumstark A, Jendrike N, Krauß C, Gillen R, Brandt D, Haug C: Continuous subcutaneous glucose monitoring in healthy subjects during daily life conditions. *Diabetologia* 49 (Suppl.1): 579 (2006) (Abstract)

Baumstark A, Freckmann G, Hagenlocher S, Jendrike N, Gillen R, Haug C: Kontinuierliche subkutane Glukosemessung bei gesunden Probanden nach standardisierten Mahlzeiten und unter Alltagsbedingungen. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2 (Suppl. 1): 82-83 (2007) (Abstract)

Roessner K, Brandt D, Gravolt CH, Baumstark A, Jendrike N, Hagenlocher S, Krauss C, Freckmann G, Haug C: Continuous monitoring traces in healthy subjects under real-life conditions - on behalf of the glucose monitoring study group. *Journal of Diabetes Science and Technology* 1, No. 2: A140 (2007) (Abstract)

Gravholt CH, Rössner K, Brandt D, Baumstark A, Jendrike N, Hagenlocher S, Krauss C, Haug C, Freckmann G: The effect of meal composition on glucose profiles after continuous subcutaneous glucose monitoring in healthy subjects – on behalf of the glucose monitoring study group. *Journal of Diabetes Science and Technology* 1, No. 2: A54 (2007) (Abstract)

Freckmann G, Hagenlocher S, Baumstark A, Jendrike N, Gillen RC, Rössner K, Haug C: Continuous Glucose Profiles in Healthy Subjects under Everyday Life Conditions and after Different Meals. *Journal of Diabetes Science and Technology* 1, No. 5: 695-703 (2007)

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank Frau Professor Haug für die Überlassung des Themas, für die intensive Betreuung und für ihre konstruktive und humorvolle Art Kritik zu üben.

Dr. Guido Freckmann danke ich für die Betreuung während der Studiendurchführung und –auswertung und die hilfreiche Beratung in jeder Phase der Arbeit.

Allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Instituts für Diabetes-Technologie Ulm danke ich für die freundliche Aufnahme, die kollegiale und produktive Zusammenarbeit und die persönliche Bereicherung, die ich durch sie erfahren habe. Besonderer Dank gilt Dr. Annette Baumstark und Dr. Nina Jendrike für die Einführung in die Theorie und Praxis der klinischen Studien sowie für ihren Rat und ihre unermüdliche Geduld und Unterstützung bei der Umsetzung der Arbeit.

Weiterhin bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Firmen Disetronic, Burgdorf, Schweiz und Roche Diagnostics, Mannheim für Ihre Unterstützung bei der Studiendurchführung, namentlich Derek Brandt, Katja Rössner und Karin Obermaier.

Dr. Ralph Gillen danke ich für die Entwicklung des in der Studienauewertung eingesetzten Computerprogramms, sowie für seine vielen guten Ratschläge bei der Studienauewertung.

Fürs Korrekturlesen und für konstruktive Kritik sowie für ihre motivierende Begleitung der Arbeit danke ich Sanna Müller, Bernt Hagenlocher und Dr. Christof Hornig.

Schließlich möchte ich meinen Eltern danken, die mir durch ihre liebevolle Unterstützung mein Studium und damit meinen Berufsweg erst ermöglicht haben.