

Der Medizinischen Fakultät der Georg- August- Universität Göttingen

eingereicht von Prof. Dr. med. M. Nauck

Nächtliche Glucoseanstiege durch die Stressreaktion beim Klingeln eines Weckers können durch geschultes Pflegepersonal vermieden werden. Eine Analyse mittels kontinuierlichen Glucose-Monitorings (GlucoDay<sup>®</sup> S) bei Patienten mit Typ-1-Diabetes.

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Georg - August - Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Christine Berndt- Zipfel

aus

Göttingen

Göttingen 2011

Diese Dissertation wurde angefertigt in der Zeit von 2005 bis 2011 unter der Anleitung von Prof. Dr. med. M. Nauck im Diabeteszentrum Bad Lauterberg.

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Nauck

II. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Hufner

III. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Oktober 2011

## Inhaltsverzeichnis:

1.	Einleitung .....	1
1.1	Diabetes mellitus - eine Volkskrankheit.....	1
1.1.1	Klassifizierung des Diabetes mellitus .....	1
1.1.2	Geschichte des Diabetes mellitus .....	2
1.1.3	Typ-1-Diabetes mellitus .....	3
1.1.4	Typ-2-Diabetes mellitus .....	3
1.2	Diabetesmanagement.....	4
1.2.1	Prinzipien der Diabetestherapie.....	4
1.2.2	Probleme der Diabetestherapie.....	5
1.3	Diabeteszentrum Bad Lauterberg .....	5
1.4	Kontinuierliche Glucosemessung .....	6
1.5	Fragestellung und Zielsetzung .....	6
2.	Studiendesign.....	8
2.1	Einwilligung der Ethik-Kommission.....	8
2.2	Studienkollektiv .....	8
2.3	Studienablauf .....	13
2.4	Methoden .....	15
2.4.1	Glucosemessung mittels geeichter Labormethode .....	15
2.4.2	Die kontinuierliche Glucosemessung.....	15
2.4.3	Die Hormonbestimmungen .....	16
2.4.4	Validierung der Messmethoden.....	16
2.4.5	Die Pulsbestimmung .....	17
2.5	Statistik .....	17
3.	Ergebnisse .....	18
3.1	Ergebnisse der kontinuierlichen Glucosemessung .....	18
3.1.1	Ergebnisse anhand von Patienten- Beispielen.....	18

3.1.2	Ergebnisse des gesamten Patientenkollektivs .....	20
	Ergebnisse der Laborblutglucosemessung.....	24
3.2	Ergebnisse der Pulskontrolle und der AdrenalinKonzentration .....	24
3.3	Ergebnisse der anderen Hormonuntersuchungen .....	26
3.4	Unerwünschte Ereignisse .....	28
3.5	Zuverlässigkeit und Genauigkeit der kontinuierlichen Glucosemessung.....	28
3.6	Weitere Ergebnisse der Untersuchung .....	30
4.	Diskussion.....	32
4.1	Interpretation .....	32
4.2	Genauigkeit der kontinuierlichen Glucosemessung in der vorliegenden Studie – Vergleich mit Studien aus der Literatur .....	32
4.3	Schwächen der vorliegenden Studie.....	33
4.4	Schlussfolgerungen.....	34
5.	Zusammenfassung.....	35
6.	Veröffentlichungen .....	37
7.	Literaturverzeichnis .....	38

## Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Nosologische Klassifikation des Diabetes mellitus [nach ADA 1997 (American Diabetes Association: Alberti, Zimmet 1998)] .....	1
Tabelle 2: Einschlusskriterien .....	8
Tabelle 3: Ausschlusskriterien .....	9
Tabelle 4: Abbruchkriterien .....	10
Tabelle 5: Charakteristika der 30 Patienten mit Typ-1-Diabetes, deren nächtliche Glucoseprofile (aufgezeichnet durch GlucoDay <sup>®</sup> S) ausgewertet wurden.....	12
Tabelle 6: Funktionsstörungen der kontinuierlichen Glucosemessung.....	28
Tabelle 7: Hypoglykämien in den Versuchsnächten.....	31
Tabelle 8: Kohlenhydrateinnahmen in den Versuchsnächten .....	31

## Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung der relevanten Zeitpunkte im Studienablauf. Es ist der Beginn der kontinuierlichen Glucose-Messung vor der ersten, sowie vor der dritten Versuchsnacht zwischen 12 und 14 Uhr dargestellt. Weiterhin sind die jeweiligen Messzeitpunkte graphisch dargestellt. Es sind die Zeitpunkte aufgezeichnet, zu denen Blutzuckerkontrollen durchgeführt wurden und die Zeitpunkte, zu denen der Wecker klingelte bzw. die Nachtschwester Blutzuckerproben nahmen. Außerdem sind die Anlage der Venenverweilkanüle sowie die venösen Blutentnahmen dargestellt (Blutentnahme zur Stresshormonbestimmung).....	13
Abbildung 2: Beispiel eines Glucosekonzentrationsverlauf bei einem Patienten gemessen mit der kontinuierlichen Glucose-Messung (GlucoDay <sup>®</sup> S) während der Nächte, bei denen ein ausgewählter Patient nach dem Klingeln des Weckers selbstständig Blutzuckerkontrollen durchführte („Weckernacht“) oder die Glucosemessung durch eine Nachtschwester erfolgte („Schwesternacht“). Zum Vergleich sind Stichprobenartig die Labor-Glucose-Messungen aus kapillärem Vollblut als Dreiecke und Rauten eingezeichnet .....	19
Abbildung 3: Beispiel eines Glucosekonzentrationsverlaufes gemessen mit der kontinuierlichen Glucose-Messung (GlucoDay <sup>®</sup> S) während der Nächte, bei der eine ausgewählte Patientin nach dem Klingeln des Weckers selbstständig Blutzuckerkontrollen durchführten („Weckernacht“) oder die Glucosemessung durch eine Nachtschwester erfolgte („Schwesternacht“). Zum Vergleich sind Stichprobenartig die Labor-Glucose-Messungen aus kapillärem Vollblut als Dreiecke und Rauten eingezeichnet .....	20
Abbildung 4: Ergebnisse der kontinuierlichen Glucosemessung im subkutanem Fettgewebe.	21

Abbildung 5: Dargestellt ist die area under the curve (AUC) des Glucoseanstiegs (gemessen mittels kontinuierlicher Glucose-Messung) 0-21 Minuten nach dem Wecken in der Weckernacht, Schwesternacht und der Ruhenacht zu den Zeitpunkten 22, 0, 2, 4 und 6:45 Uhr.....	23
Abbildung 6: Dargestellt sind die absolute Glucosekonzentration (Labormethode), Puls und AdrenalinKonzentration in der Wecker- und Schwesternacht.....	25
Abbildung 7: Dargestellt sind die Ergebnisse der Konzentrationsbestimmungen im Blut von Cortisol, Glucagon, Noradrenalin, Prolactin und Wachstumshormon jeweils in der Wecker- und Schwesternacht zu den Zeitpunkten 22, 0, 2, 4 und 6:45 Uhr.....	27
Abbildung 8: Auf Grund von Störungen konnten nicht alle Messungen der kontinuierlichen Glucose- Bestimmung ausgewertet werden. Deshalb wurden die Nächte in für die Auswertung relevante Zeitabschnitte eingeteilt. Diese Abbildung zeigt die Anzahl der zur Auswertung benutzten Aufzeichnungen in den einzelnen Zeitabschnitten.....	30

## Abkürzungsverzeichnis

ADA	Amerikanische Diabetes Gesellschaft (American Diabetes Association)
AP	Alkalische Phosphatase
AUC	„ <u>a</u> rea <u>u</u> nder the <u>c</u> urve“
β-Zellen	Betazellen (insulinproduzierende Zellen in den Langerhans-Inseln des Pankreas)
BMI	Body-Mass-Index
CGMS	“continuous glucose monitoring system” (kontinuierliche Glucosemessung)
CSII	kontinuierliche subkutane Insulininfusion (Insulinpumpentherapie)
DGKL	Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.
EBIO® System	Blutzuckermessgerät der Firma Eppendorf zur Laborbestimmung
GCK	Glucokinase
GOD	Glucoseoxidase
GPT	Glutamat- Pyruvat- Transaminase
GlucoDay	kontinuierliches Glucosemessgerät der Firma Menarini Diagnostics
HbA <sub>1c</sub>	glykosyliertes Hämoglobin, Fraktion A <sub>1c</sub> („Langzeitblutzuckerwert“)
HNF 1 $\alpha$	Hepatocyte nuclear factor- 1 alpha
HPLC	High-performance liquid chromatography (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
ICT	Intensivierte Insulintherapie
Insulinaloga	Kunstinsulin (genetisch, oder chemisch verändertes Insulin)
KE	Kohlenhydrateinheit (10-12 Gramm Kohlenhydrate)
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young (Erwachsenendiabetes, der bei Jugendlichen auftritt)
NPH- Insulin	Neutrales Protamin Hagedorn (Verzögerungsinsulin)
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SD	„standard deviation“, Standardabweichung
WHO	“world health organization” (Weltgesundheitsorganisation)

# 1. Einleitung

## 1.1 Diabetes mellitus - eine Volkskrankheit

Diabetes mellitus ist eine weltweit vorkommende Erkrankung mit zunehmender Inzidenz. Zur Zeit wird die Zahl der an Diabetes erkrankten Menschen von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) auf 180 Millionen geschätzt. Einen Typ-2-Diabetes haben circa 85 %, einen Typ-1-Diabetes haben circa 5-7 % der betroffenen Menschen (Der Rest wird vor allem sekundären Diabetesformen zugerechnet) (Nauck, Gallwitz 2008) (siehe Tabelle 1):

### 1.1.1 Klassifizierung des Diabetes mellitus

---

Tabelle 1: Nosologische Klassifikation des Diabetes mellitus [nach ADA 1997 (American Diabetes Association: Alberti, Zimmet 1998)]

---

- I. Typ-1-Diabetes (B-Zell Zerstörung, die üblicherweise zum absoluten Insulinmangel führt): A. immunologisch vermittelt, B. idiopathisch

---

- II. Typ-2-Diabetes (kann sich von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz erstrecken)

---

- III. Andere spezifische Diabetes- Typen:
  - A. Genetische Defekte der B-Zell-Funktion: z.B.: Chromosom 12, HNF-1 $\alpha$  (früher MODY 3), Chromosom 7, Glucokinase (GCK) (früher MODY 2), Chromosom 20, HNF- 4  $\alpha$  (früher MODY 1), Mitochondriale DNA
  - B. Genetische Defekte der Insulinwirkung, z.B.: Typ A Insulinresistenz, Leprechaunismus, Rabson- Mendenhall- Syndrom, Lipatrophischer Diabetes
  - C. Erkrankungen des exokrinen Pankreas, z.B.: Pankreatitis, Traumata, Pankreatektomie, Neoplasien, Zystische Fibrose, Hämochromatose, Fibrosierende verkalkende Pankreopathie (Fibrocalculous pancreopathy)
  - D. Endokrinopathien, z.B.: Akromegalie, Cushing Syndrom, Glucagonom, Phächromozytom, Hyperthyreose, Somatostationom, Aldosteronom
  - E. Medikamenten- oder chemikalieninduziert, z.B.: Neuroleptika (insbesondere Clozapin, Olanzapin), Pentamidin, Nikotinsäure, Glucocorticoide, Schilddrüsenhormone, Diazoxid,  $\beta$ - adrenerge Agonisten, Thiazide, Phenytoin, Alpha- Interferon
  - F. Infektionen, z.B.: kongenitale Rötelninfektion, Zytomegalie

- G. seltene Formen des immunvermittelten Diabetes, z.B.: „Stiff- Person“- Syndrom, Antiinsulinrezeptorantikörper
- H. Andere, gelegentlich mit Diabetes assoziierte genetische Syndrome, z.B.: Down- Syndrom, Klinefelter- Syndrom, Turner- Syndrom, Wolfram- Syndrom, Friedreich- Ataxie, Lawrence- Moon- Biedl- Syndrom, Chorea Huntington, Dystrophia myotonica, Porphyrie, Prader- Willi- Syndrom

---

#### IV. Gestationsdiabetes

---

### 1.1.2 Geschichte des Diabetes mellitus

Die Krankheit Diabetes mellitus („honigsüßer Durchfluss“) ist schon seit der Antike bekannt (1550 v. Chr. Papyrus Ebers).

1868 beschrieb Paul Langerhans in seiner Doktorarbeit über die Bauchspeicheldrüse merkwürdige "Zellhaufen" - die Produktionsstätten des Insulins. Diese wurden 1893 nach ihm benannt (Barach 1952). Oskar Minkowski und Joseph von Mehring entdeckten 1889 den Zusammenhang zwischen der Bauchspeicheldrüse und dem Blutzucker. Bereits 200 Jahre zuvor hatte Johann Conrad Brunner Experimente mit dem Pankreas durchgeführt, die Zusammenhänge aber nicht erkannt (Keck, Duntas 2007). 1921 beschrieben Frederick Banting, und Charles Best das Hormon Insulin (Rosenfeld 2002). Zwei Jahre später erfolgte unter der Leitung von August und Marie Krogh, sowie Hans Christian Hagedorn die erste industrielle Insulinherstellung (Plum 1999). 1936 entwickelten Hans Christian Hagedorn und Birger Norman Jensen das erste Verzögerungsinsulin, das neutrale Protamin Hagedorn (NPH-Insulin) (Hagedorn et al. 1984). 1965 erschien der erste zur Selbstmessung geeignete Teststreifen Dextrostix (Marks, Dawson 1965). 1977 erschienen erste Ansätze zur genetischen Insulinherstellung aus Bakterienkulturen (Domagk 1977). 6 Jahre später (1983) konnte erstmals Humaninsulin genetisch hergestellt werden. Anfang 1980 kamen die ersten Insulinpumpen auf den Deutschen Markt (Bending et al. 1983). 1985 standen die ersten Pens zur Insulininjektion zur Verfügung (Jefferson et al. 1985). Seit 1995 gibt es kurzwirksame Insulinanaloga, das erste war Insulin *lispro* (Pampanelli et al. 1995). 1999 brachte Medtronic MiniMed mit dem CGM- System das erste kontinuierliche Glucosemesssystem heraus. (Mastrototaro 1999) In der praktischen Diabetestherapie spielen kontinuierliche Glucosesysteme aber wegen der hohen Kosten bis heute keine ausgeprägte Rolle.

Hingegen wurde mit den neuen Insulinen und der Verbesserung der Pumpentherapie die Insulingabe immer physiologischer (Pfützner et al. 1996). Die Krankheit Diabetes mellitus ist aber bis heute nicht heilbar. Eine prinzipielle Heilung durch Pankreas- (Robertson 1999) oder Inselzelltransplantationen (Berney et al. 2001) ist nur unter Immunsuppression möglich.

### **1.1.3 Typ-1-Diabetes mellitus**

Der Typ-1-Diabetes, auch juveniler Diabetes genannt, ist eine multifaktorielle Autoimmunkrankheit (Eisenbarth 1986), die sich meist vor oder in der Pubertät manifestiert. Weltweit steigt die Inzidenz des Typ-1-Diabetes jährlich um etwa 3 Prozent. (Onkamo et al. 1999). Da bei dieser Krankheit die insulinproduzierenden  $\beta$ - Zellen in den Inseln des Pankreas zerstört werden, kommt es zum absoluten Insulinmangel. Eine Therapie des absoluten Insulinmangels gestaltet sich bis heute schwierig, da die Insulingabe ins Unterhautfettgewebe nicht ganz die physiologische Wirkung kopiert (Fanelli et al. 2004): Es wirkt später und länger. Mit den Insulinanaloga und der Insulinpumpentherapie wird die physiologische Insulinfreisetzung (Yki-Järvinen et.al. 2000; Danne et al. 2006) zwar besser nachgeahmt, aber es bestehen weiterhin Probleme. Typ-1-Diabetiker haben häufig Hypoglykämien (DeVries et al. 2004; Cryer, 2004). Besonders schwierig sind nächtliche Hypoglykämien zu beherrschen (Banarer, Cryer 2003), weil die Gegenregulation nach Jahren des Insulinmangels bei Typ-1-Diabetikern häufig gestört ist (Cryer 2004, 2005) und auch die Katecholamin- basierende Gegenregulation nachts kaum wirkt (Jones et al. 1998). Weiterhin bedingen die Zeit-Wirkungs- Profile der Langzeitinsuline (Starke et al. 1989; Soran, Younis 2006; Danne et al. 2003), auch wenn sie, wie z.B. bei Insulin *glargin* eine kontinuierliche Wirkung haben, Hypoglykämien in der Nacht, weil der Körper auf das Insulin nachts sensibler reagiert. Nächtliche Hypoglykämien bleiben bei Typ-1-Diabetes häufig unbemerkt und stellen für die Insulintherapie ein großes Problem dar (Fanelli et al. 2004).

### **1.1.4 Typ-2-Diabetes mellitus**

Der Typ-2-Diabetes, auch „Altersdiabetes“ genannt ist ebenfalls eine multifaktorielle Erkrankung, wobei aber primär nicht die Insulinproduktionsstätte, sondern die Insulinwirkungsstätte betroffen ist, man spricht von der Insulinresistenz der Skelettmuskulatur (Arner et al. 1987). Es kommt zum „relativen Insulinmangel“. Das Manifestationsalter liegt meist nach dem 30. Lebensjahr, es gibt aber auch schon Kinder mit Typ-2-Diabetes.

Häufig besteht ein Typ-2-Diabetes bei Patienten im Rahmen eines „metabolischen Syndroms“ (Hanefeld 2006).

Die Therapie des Typ-2-Diabetes bzw. der gestörten Glucosetoleranz (als Vorstufe) zielt somit vorerst auf die Reduktion des Körpergewichts, die angemessene Ernährung und erst später findet eine medikamentöse Therapie statt. Die Erkrankung ist im Anfangsstadium prinzipiell heilbar. Im Verlauf der Erkrankung kommt es aber bei ständiger Überlastung zum Untergang der Insulin produzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse (Burchfiel et al. 1990). Wobei meist eine Insulineigenproduktion erhalten bleibt und sich somit die Insulintherapie als einfacher gestaltet, als beim Typ-1-Diabetes mellitus (van Avendonk, Rutten 2009).

## **1.2 Diabetesmanagement**

Schon immer wurde mit Schulungen der Therapie des Diabetes mellitus eine große Bedeutung beigemessen (Assal et al. 1985; Krall 1995). Bereits 1932 wurde die erste Diabetesklinik, das Steno Memorial Hospital gegründet. Die Patientenschulung und so die Möglichkeit zum Selbstmanagement dieser chronischen Krankheit, aber auch die nötige Unterstützung durch speziell ausgebildetes Fachpersonal (Diabetologen, Diabetesberater, Ernährungsberater, Podologen, Psychologen) bilden das Grundgerüst zum erfolgreichen Umgang mit dieser Krankheit. Inzwischen können Diabetiker in fast allen Berufen arbeiten, Kinder bekommen und dank der weiterentwickelten Therapiemöglichkeiten bei hoher Lebensqualität und spätem Eintreten von Folgekrankheiten ein weitgehend normales Leben führen (Mehnert et al. 1999).

### **1.2.1 Prinzipien der Diabetestherapie**

Früher bedeutete die Diagnose Diabetes mellitus eine morgendliche und abendliche Insulininjektion (konventionelle Insulintherapie, CT) und eine strenge, regelmäßige Lebensführung mit Mahlzeiten zu festgelegten Zeiten, verbunden mit festgelegter Kohlenhydrataufnahme. Eine Selbstkontrolle war nur mit Urinteststreifen möglich. Seit es die intensiviertere konventionelle Insulintherapie gibt (ICT), die Insulinanaloga und die Insulinpumpentherapie, aber ist die Flexibilität der Patienten mit Diabetes gestiegen. Es resultiert eine hohe Lebensqualität bei bester möglicher Vermeidung von Folgeerkrankungen (Brink 2001). Einen hohen Stellenwert nehmen nach wie vor die Selbstkontrolle mit dem eigenen Blutzuckermessgerät, die Anpassung an die Ernährung, besonders der Kohlenhydrate und die Anpassung an sportliche Aktivität ein (Mehnert et al. 1999).

### **1.2.2 Probleme der Diabetestherapie**

Ein Problem der Diabetestherapie ist bis heute die Schlafphase (DeVries et al. 2004). Beschriebene Phänomene, wie das Dawn- Phänomen (Blutzuckeranstieg in den frühen Morgenstunden und der Somogyi- Effekt (Blutzuckeranstieg nach einer Unterzuckerung) können für hohe Blutzuckerspiegel in den Morgenstunden verantwortlich sein (De Feo et al. 1988). Diese können zu falschen Insulinanpassungen führen.

Hypoglykämien werden im Schlaf nicht bemerkt. Es kommt zu einer abgeschwächten oder fehlenden hormonellen Gegenregulation (Banarer, Cryer 2003). Hypoglykämien treten aber bei einer hohen Insulinsensitivität des Organismus in den frühen Morgenstunden (circa zwischen zwei und vier Uhr) gehäuft auf (Simon et al. 2000). Die Folgen nächtlicher Hypoglykämien können die gesamte Diabeteseinstellung behindern, eine Therapieumstellung z.B. Pumpentherapie nötig machen, oder sogar tödlich sein (Tu et al. 2010).

### **1.3 Diabeteszentrum Bad Lauterberg**

In Deutschland gibt es zahlreiche auf Diabetestherapie spezialisierte Kliniken. Eine davon ist das Diabeteszentrum Bad Lauterberg, in welchem die vorliegende Studie durchgeführt wurde. Das Diabeteszentrum Bad Lauterberg ist seit 1969 ein spezialisiertes Krankenhaus für die Behandlung von Problemen bei Patienten mit Diabetes mellitus, die anderweitig nicht beherrscht werden können. Es werden dort jährlich circa 2300 Patienten mit Diabetes, davon 40 % Patienten mit Typ 1 Diabetes behandelt. Während der Nacht arbeiten im Diabeteszentrum Bad Lauterberg speziell dazu weitergebildete Nachtschwester, die bei jedem Patienten mit Typ-1-Diabetes kapillares Blut für Blutzuckernachtprofile während eines stationären Aufenthaltes abnehmen, um einen Überblick über die nächtliche Blutzuckereinstellung zu erhalten. Ein vollständiges Nachtprofil besteht typischerweise aus kapillaren Blutabnahmen um 22 Uhr, 0 Uhr, 2 Uhr, 4 Uhr und 6:45 Uhr für die Labormethode (EBIO<sup>®</sup> System) und ist ggf. ergänzt durch eine Schnellanalyse mittels eines Elite Blutzuckermessgeräts (Bayer). Um 22 Uhr und 6:45 Uhr kommen die Patienten ins Schwesternzimmer, während um 0 Uhr, 2 Uhr und 4 Uhr die Nachtschwester die Patientenzimmer betreten, um kapillare Blutproben zu nehmen. Da diese kapillaren Blutzuckerkontrollen möglichst schonend durchgeführt werden, wird nach Möglichkeit der Nachtschlaf der Patienten nicht oder nur unwesentlich unterbrochen.

Bei Blutzuckermessungen unter 65 mg/dl handeln die Nachtschwester sofort, wecken den Patienten und geben ihm Apfelsaft oder Traubenzucker. Um 22 Uhr werden die Patienten von den Nachtschwester dazu angehalten, bei einem Blutzucker unter 110 mg/dl neben der Spätmahlzeit eine weitere KE (Kohlenhydrateinheit) zu sich zu nehmen. Diese Richtlinien der nächtlichen Diabetesbehandlung wurden auch in der vorliegenden Studie eingehalten.

#### **1.4 Kontinuierliche Glucosemessung**

Das erste 1999 von Medtronic MiniMed (Mastrototaro 1999) auf den Markt gebrachte kontinuierliche Glucosemesssystem (CGM-System) wurde zum in Echtzeit messenden Guardian RT<sup>®</sup> weiter entwickelt, später kombinierte Minimed Insulinpumpe und kontinuierliches Glucosesystem im MiniMed Paradigm<sup>®</sup> REAL-Time Insulin Pump und Continuous Glucose Monitoring System (Mastrototaro 2006). 2001 wurde das in dieser Studie verwendete System der GlucoDay<sup>®</sup> (Menarini Diagnostics) in der EU zugelassen (Wentholt 2005). Weitere kontinuierliche Glucosemessgeräte sind der Freestyle Navigator<sup>TM</sup><sup>®</sup> von Abbott (Weinzimer et al. 2005), welcher Blutzuckermessgerät und kontinuierliches Glucosemonitoring kombiniert, der DexcomSeven<sup>®</sup> (Dexcom) , welcher über 7 Tage messen kann und die inzwischen vom Markt genommene GlucoWatch G2 Biographer<sup>®</sup> (Cygnus) und Pendra<sup>®</sup>- Systeme (Pendragon Medical).

#### **1.5 Fragestellung und Zielsetzung**

Typ-1-Diabetiker werden wegen der Problematik der nächtlichen Hypoglykämien häufig von ihren Ärzten aufgefordert, auch zu Hause nachts Blutzuckerkontrollen selbst durchzuführen oder führen nächtliche Blutzuckerkontrollen von sich aus durch.

Um nachts den Blutzucker zu kontrollieren, brauchen die Patienten einen Wecker. Sie müssen diesen Wecker stellen, damit er sie zur gewünschten Zeit weckt. Wenn der Alarm den Patienten aus dem Schlaf geweckt hat, muss der Patient sich orientieren, Licht anschalten, sein Blutzuckermessgerät suchen, den Blutzucker testen, darauf reagieren und zurück in den Schlaf finden. Ob diese Vorgehensweise zu Stress führt, welcher ausreicht, den Glucosespiegel zu beeinflussen (Nilsson et al. 2001; Trinder et al. 2003), ist bisher nicht ausreichend wissenschaftlich geklärt wurden. Ein solch verfälschtes Glucosenachtprofil könnte die Insulin- Dosis- Empfehlung beeinflussen und in ungestörten Nächten zu Hypoglykämien beitragen.

Deshalb war unsere Hypothese, dass das nächtliche Wecker- Klingeln eine Stressreaktion auslöst, die Glucosenachtprofile verfälschen und so zum Problem nächtlicher Hypoglykämien beitragen könnte. Weiterhin war unsere Frage, ob eine Routine in Deutschen Diabeteszentren diesen Effekt umgehen kann. Diese Routine ist die passive kapillare Blutprobe in der Nacht am Patientenbett durch Nachtschwestern, die möglichst geräuscharm und schonend, ohne den Patienten zu wecken, den Blutzucker kontrollieren.

## 2. Studiendesign

### 2.1 Einwilligung der Ethik-Kommission

Die Studie wurde unter der Antragsnummer 14/1/07 und dem Titel: „Blutzucker- Nachtprofile bei Typ-1-Diabetes: Vergleich mittels Langzeitblutzuckermessung durch GlucoDay® S zwischen schonender, professionell assistierter Blutgewinnung und eigenständiger Durchführung seitens der Patienten“ von der Ethik-Kommission der Georg-August-Universität Göttingen genehmigt. Gegen die nachträglichen Änderungen der Einschlusskriterien (Anhebung der Altersgrenze und des Body-Mass-Index) vom 03.09.2007 bestanden seitens der Ethik- Kommission keine Bedenken.

### 2.2 Studienkollektiv

Die in der Studie untersuchten Patienten waren alle stationär aufgenommene Patienten mit Typ-1-Diabetes im Diabeteszentrum Bad Lauterberg, welche für die drei Versuchsnächte in Einzelzimmer verlegt wurden. Sie wurden nach folgenden Kriterien (Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien und Abbruchkriterien) ausgewählt (siehe Tabellen 2, 3 und 4):

---

Tabelle 2: Einschlusskriterien

---

- Typ-1-Diabetes, diagnostiziert entsprechend den Leitlinien der DDG, bekannt seit > 2 Jahren
  - HbA<sub>1c</sub> 5.0 - 9.5 %
  - Alter 18 - 75 Jahre
  - hospitalisierter Patient
  - Geschlecht männlich oder weiblich, bei Frauen Ausschluss einer Schwangerschaft (oder sichere Kontrazeption)
  - Body-Mass-Index 19 - 40 kg/m<sup>2</sup>
  - Patient wurde aufgeklärt
  - Einwilligung lag vor
-

Die Ausschlusskriterien waren:

---

Tabelle 3: Ausschlusskriterien

---

- Typ-2-Diabetes oder andere Diabetesformen außer Typ-1-Diabetes, jeweils diagnostiziert entsprechend den Leitlinien der DDG
  - HbA<sub>1c</sub> < 5.0 % oder > 9.5 %
  - Eine vorausgegangene Hypoglykämie mit Bewusstlosigkeit innerhalb der vergangenen 2 Monate
  - Body-Mass-Index < 19 oder > 40 kg/m<sup>2</sup>
  - Einwilligung lag nicht vor
  - Schwangerschaft (positiver Schwangerschaftstest) oder unsichere Kontrazeption bei Frauen zwischen 18 und 55 Jahren (außerhalb der Menopause)
  - Aktive Tumorerkrankung
  - Angina pectoris oder Myokardinfarkt als aktuelles, ungelöstes klinisches Problem
  - Unzureichend behandelter/ unbehandelter arterieller Hypertonus > 160 mmHg systolisch und/oder 95 mmHg diastolisch
  - Infektion/Fieber > 37.5 °C
  - Behandlung mit Glucocorticoiden, Sedativa, Narkotika
  - Anämie mit einem Hämoglobinwert < 11.5 g/dl
  - Leberfunktionseinschränkungen (GPT und AP > doppelte Obergrenze des Normalbereichs)
  - Nierenfunktionseinschränkung (Serum-Kreatinin > 1.5 mg/dl)
  - Alkohol- bzw. Drogenmissbrauch
  - Schlafstörungen aller Art, z.B. Schlaf-Apnoe-Syndrom
  - Andere erhebliche gesundheitliche Beeinträchtigungen, die die Ergebnisse der Untersuchung beeinflussen könnten
  - Teilnahme an klinischen Studien innerhalb der vergangenen 3 Monate
  - Unfähigkeit oder Unwilligkeit, den Anforderungen des Protokolls zu entsprechen
- 

Die ursprünglichen Einschlusskriterien Body-Mass-Index (BMI) 19 - 35 kg/m<sup>2</sup> und Alter 18 - 60 Jahre mussten im Verlauf der Studie auf BMI 19 - 40 kg/m<sup>2</sup> und Alter 18 - 75 Jahre erhöht werden, um genügend Patienten rekrutieren zu können. Zu den Änderungen bestanden seitens der Ethik-Kommission der Georg-August-Universität Göttingen keine Bedenken.

---

Tabelle 4: Abbruchkriterien

---

- Rücknahme der Einwilligung des Patienten
  - Erhebliche Verletzung des Studienprotokolls
  - Auftreten eines Ausschlusskriteriums
  - Auftreten einer Erkrankung, die eine weitere Teilnahme an dieser Studie verhindert
  - andere Umstände, die die Gesundheit des Probanden gefährden würden, wenn er weiterhin an der Studie teilnimmt
- 

Es sollten 32 Patienten mit einem zuvor stabilisierten Nachtprofil rekrutiert werden, um keine weitere Änderung der nächtlichen Basaldosis über drei Nächte durchführen zu müssen. Es war das Ziel, von mindestens 30 Patienten valide Ergebnisse auszuwerten zu können.

Die Nächte werden im Folgenden bezeichnet als:

- „Weckernacht“: der Patient misst seinen Blutzucker mit seinem Blutzuckermessgerät selber,
- „Schwesternacht“: die geschulten Nachtschwester kontrollieren zu den gleichen Uhrzeiten den Blutzucker des Patienten,
- „Ruhennacht“: ohne äußere Einflüsse.

Es war das Ziel, jeden Patienten über diese drei Nächte kontinuierlich mit der CGM zu beobachten und die drei Nächte möglichst störungsfrei miteinander zu vergleichen.

Zur Randomisierung mussten die Patienten nach Unterzeichnung der Einwilligung einen Zettel ziehen. Die Zettel hatten die Nummern 1 bis 32. Die Patienten 1 bis 16 starteten mit der Weckernacht, die Nummern 17 bis 32 starteten mit der Schwesternacht. Die zweite Nacht war für alle eine Ruhennacht. In der dritten Nacht hatten die Patienten dann die zuvor noch nicht durchgeführte Nacht. Die Patienten, die ungerade Nummern gezogen hatten, wurden mit einer Venenverweilkanüle vor jeder Versuchsnacht ausgestattet (siehe Abbildung 1). Durch die Venenverweilkanüle wurden venöse Blutproben zur Bestimmung von: Adrenalin, Noradrenalin, Wachstumshormon, Cortison, Glucagon und Prolactin entnommen.

Von den zunächst rekrutierten 32 Patienten brachen drei Patienten aus persönlichen Gründen die Studie ab (zwei nach der ersten Versuchsnacht, einer in der ersten Versuchsnacht). Ein

Patient wurde wegen Cortison-Einnahme (Ausschlusskriterium) aus der Studie ausgeschlossen (die Fähigkeit dieses Patienten, den Anforderungen des Protokolls zu entsprechen, standen darüber hinaus in Frage). So mussten zwei zusätzliche Patienten rekrutiert werden (also insgesamt 34 Patienten), um auf die erwünschte Anzahl von 30 auswertbaren Patienten zu kommen. Zur Erfassung der Patienten wurde ein Erfassungsbogen erstellt. Die letztlich ausgewerteten 30 Patienten hatten folgende Charakteristika (siehe Tabelle 5):

Tabelle 5: Charakteristika der 30 Patienten mit Typ-1-Diabetes, deren nächtliche Glucoseprofile (aufgezeichnet durch GlucoDay<sup>®</sup> S) ausgewertet wurden.

Parameter [Einheiten]	MW $\pm$ SD/Anzahl (Range)
Lebensalter [Jahre]	49 $\pm$ 13 (26-74)
Geschlecht [weiblich/männlich]	9/21
Körperlänge [cm]	178 $\pm$ 10 (156-193)
Körpergewicht [kg]	88 $\pm$ 15 (57-130)
HBA <sub>1c</sub> [%]	7.4 $\pm$ 0.8 (6.1-9.1)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]:	27.7 $\pm$ 4.2 (24.2-40.0)
Diabetes seit [Jahren]	24 $\pm$ 12 (3- 47)
Blutdruck systolisch [mmHg]	124 $\pm$ 28 (108-150)
Blutdruck diastolisch [mmHg]	73 $\pm$ 16 (60-90)
Puls (pro Minute)	71 $\pm$ 16 (56-90)
Insulintherapie [ICT/Insulinpumpe]	22/8
Basalinsulin (Tagesdosis) [I.E./d]	23.2 $\pm$ 9.8 (10.5- 50)
Bolusinsulin (Tagesdosis) [I.E./d]	19.5 $\pm$ 9.9 (9-59)
Insulin-Tagesdosis [I.E./d]	42.7 $\pm$ 17.6 (21-109)
Insulin-Tagesdosis [I.E./kg und d]	0.48 $\pm$ 0.20 (0.27-1.10)
Hypoglykämiehäufigkeit (pro Woche)	4.1 $\pm$ 4.2 (0-14)
Schlaf pro Nacht [h] (<6/6-7/7-8/8-9)	4/13/10/3
Krankheiten:	
Zentrales und peripheres Nervensystem (gesund/krank)	15/15
Kardiovaskuläres System (gesund/krank)	10/20
Folgeerkrankungen: keine/eine/mehr als eine	6/11/13

Die Insulintherapie der Patienten erfolgte unterschiedlich. Acht Patienten wurde mit einer Insulinpumpentherapie behandelt, wobei sieben Patienten Insulin *lispro* in ihrer Pumpe benutzten und ein Patient Insulin *aspart* benutzte.

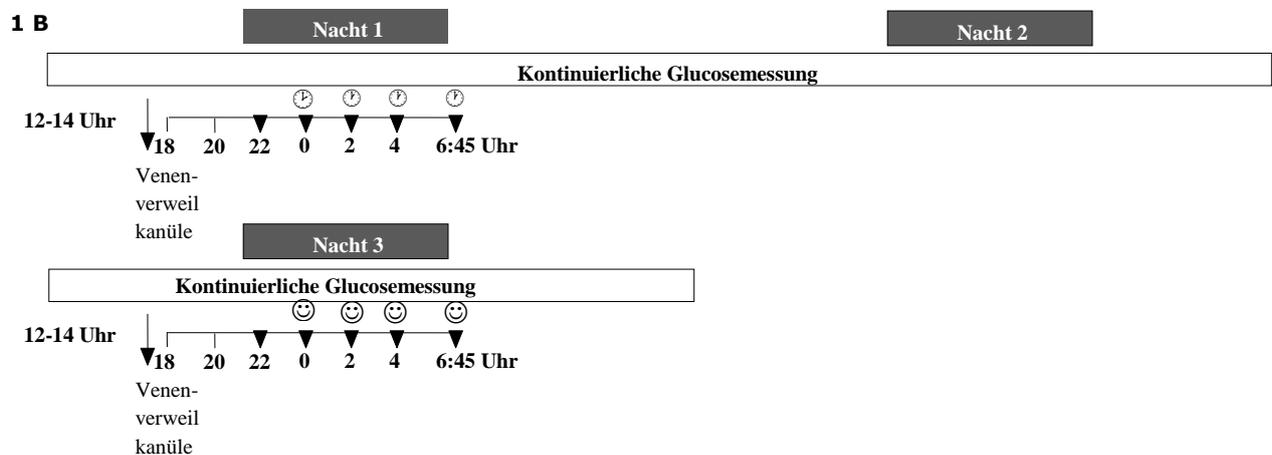
22 Patienten wurden mit intensivierter Insulintherapie behandelt, dabei wurden folgende Basalinsuline verwendet: Insulin *glargin* (acht Patienten), Insulin *detemir* (sieben Patienten)

und sieben Patienten NPH/Isophan-Insuline (davon vier Patienten Protaphan<sup>®</sup> und jeweils ein Patient Berlininsulin basal<sup>®</sup>, Insuman basal<sup>®</sup> und Huminsulin basal<sup>®</sup>)

Als Bolusinsuline verwendeten von den 22 Patienten mit intensiver Insulintherapie sieben Patienten Normalinsulin, vierzehn Patienten Insulin *lispro*, sieben Insulin *aspart* und zwei Patienten Insulin *glulisin*.

## 2.3 Studienablauf

Bei jedem Patienten lief die Studie über drei Tage bzw. drei Versuchsnächte. Jeweils vor der ersten und vor der dritten Versuchsnacht wurde die kontinuierliche Glucosemessung angelegt (Glucoday<sup>®</sup> S zeichnete Werte bis zu 48 Stunden auf) siehe Abbildung 1.



**Abbildung 1:** Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung der relevanten Zeitpunkte im Studienablauf. Es ist der Beginn der kontinuierlichen Glucose-Messung vor der ersten, sowie vor der dritten Versuchsnacht zwischen 12 und 14 Uhr dargestellt. Weiterhin sind die jeweiligen Messzeitpunkte graphisch dargestellt. Es sind die Zeitpunkte aufgezeichnet, zu denen Blutzuckerkontrollen durchgeführt wurden und die Zeitpunkte, zu denen der Wecker klingelte bzw. die Nachtschwester Blutzuckerproben nahmen. Außerdem sind die Anlage der Venenverweilkanüle sowie die venösen Blutentnahmen dargestellt (Blutentnahme zur Stresshormonbestimmung). Die Uhr symbolisiert das Wecken, der Smiley eine Blutentnahme durch eine Nachtschwester. Die Dreiecke zeigen Zeitpunkte mit einer venösen Blutentnahme an (dies wurde bei der Hälfte der Teilnehmer durchgeführt).

Die kontinuierliche Glucosemessung wurde den Patienten vor der ersten Versuchsnacht zwischen 12 und 14 Uhr angelegt.

Nach der zweiten Versuchsnacht wurde GlucoDay<sup>®</sup> S abgenommen und zwischen 12 und 14 Uhr nach Überspielung der Daten wieder angelegt, um Messungen in der dritten Nacht und

in einer optionalen vierten Nacht zu ermöglichen. Die Möglichkeit zur kontinuierlichen Glucosemessung während einer vierten Nacht nutzte aber Keiner der Patienten.

Die Versuche während der Nächte eins und drei wurden randomisiert, in der zweiten Nacht hatten alle Patienten eine Ruhenacht. Bei der Hälfte der Patienten (Patienten die eine ungerade Zahl gezogen hatten) wurde vor der ersten Versuchsnacht und vor der dritten Versuchsnacht eine Venenverweilkanüle gelegt, die nach der letzten Probe der Nacht um 6:45 Uhr wieder entfernt wurde. Die Patienten schliefen alle drei Nächte in Einzelzimmern.

In der Weckernacht (Nacht 1 bei den Patienten mit den Nummern 1 bis 16 oder Nacht 3 bei Patienten mit den Nummern 17 bis 32) klingelte um 0, 2, 4 und 6:45 Uhr der Wecker und die Patienten sollten, sobald sie wach waren, mit ihrem eigenen Blutzuckermessgeräten ihren Blutzucker kontrollieren. Zu denselben Zeiten betraten in der Schwesternnacht die Nachtschwester die Patientenzimmer und nahmen eine schonende, kapillare Blutprobe. Fünf Minuten nach Klingeln des Weckers bzw. fünf Minuten nach der Nachtschwester betrat die Doktorandin das Patientenzimmer, um eine kapillare Blutprobe für die Labor-Blutzuckerbestimmung (EBIO<sup>®</sup> Plus von Eppendorf) zu nehmen, den Puls zu messen und bei der Hälfte der Patienten (mit ungeraden Zahlen) eine venöse Blutprobe für die Stresshormonanalyse aus der Venenverweilkanüle abzunehmen.

## 2.4 Methoden

### 2.4.1 Glucosemessung mittels geeichter Labormethode

Die Blutzuckermessung mittels Labormethode wurde mit dem EBIO<sup>®</sup> Plus von Eppendorf durchgeführt. Das EBIO<sup>®</sup> Plus dient der automatischen Bestimmung von Glucose oder Lactat in Kapillarblut-, Vollblut-, Plasma- und Serumproben und eignet sich aufgrund seiner einfachen Handhabung und seiner ständigen Messbereitschaft in vielen Bereichen.

Die Bestimmung der Glucose mit Hilfe der im EBIO<sup>®</sup> Plus verwendeten Enzymelektrode erfolgt nach dem enzymatisch-amperometrischen Messprinzip. Das Messprinzip beruht auf einer Messkammer, einer Enzymmembran, einer Platinelektrode und funktioniert mittels des Enzyms Glucoseoxidase. Das Enzym Glucoseoxidase (GOD) liegt zunächst immobilisiert vor. Wenn Glucose aus der Probenlösung in die Messkammer gelangt, entsteht dort mit enzymatischer Hilfe der GOD Gluconsäure und Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> diffundiert durch eine zweite Membran und wird an einer Platinelektrode oxidiert. Dies führt zu einem Messsignal. Das Messsignal wird in einen Spannungswert umgewandelt, der dem Glucosewert der Probe proportional ist.

Die Geräteeigenschaften sind: Unpräzision: < 1.5 % bei 218 mg/dl, Messbereich: 11- 900 mg/dl, Probengefäße: 2 ml Safe- Lock- Gefäße, vorgefüllt mit 1000 µl Systemlösung, Probenmenge: 20 µl Blut, Serum oder Plasma, (EBIO<sup>®</sup> Plus Bedienungsanleitung, Eppendorf AG, Hamburg)

### 2.4.2 Die kontinuierliche Glucosemessung

Bei der kontinuierlichen Glucosemessung handelte es sich um eine bis zu 48 Stunden mögliche, auf einem Mikrodialysesystem basierende, Messung mit GlucoDay<sup>®</sup> S ( Hersteller Menarini Diagnostics Division der Berlin- Chemie AG) (DeVries et al. 2004; Maran und Poscia 2002). Dieses Mikrodialysesystem besteht aus einer Mikropumpe und einem Biosensor. Bei diesem minimal invasiven Verfahren wird eine physiologische Kochsalzlösung durch einen Katheter gepumpt, der im subkutanen Fettgewebe am Bauch des Patienten platziert ist. Die Glucosemoleküle können durch eine Mikrodialysemembran aus dem Gewebe/Blut in die Kochsalzlösung diffundieren. Die Glucosekonzentration wird jede Sekunde gemessen und ein Durchschnittswert alle 3 Minuten gespeichert. Dieser kann nach Kalibrierung in Echtzeit direkt am Gerät oder später am Computer abgelesen werden (Maran et al. 2002).

Zur Kalibrierung des GlucoDay<sup>®</sup> S wurde die EBIO<sup>®</sup> Plus Labormethode benutzt. Die Kalibrierung fand zu einem möglichst frühen Zeitpunkt, bei zuvor konstantem Glucoseverlauf statt.

### **2.4.3 Die Hormonbestimmungen**

Bei der venösen Blutprobe wurden 1 EDTA Trasytol Röhren 4.5 ml für die Bestimmung von Glucagon, ein EDTA Röhren 9 ml für die Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin und ein Serumröhren 7,5 ml für die Bestimmung von Cortisol, Wachstumshormon und Prolactin abgenommen.

Das venös entnommene EDTA Blut wurde innerhalb einer halben Stunde in einer Kühlzentrifuge bei 4 °C zentrifugiert. Das Plasma wurde bei Raumtemperatur zentrifugiert. Die Proben wurden mit einem Etikett (Name, Datum, Uhrzeit, Parameter) beschriftet und bei – 80 °C tiefgefroren gelagert.

Die Glucagon-, Adrenalin-, Noradrenalin-, Prolactin-, Cortisol- und Wachstumshormonkonzentrationsmessungen wurden in Zusammenarbeit mit Bioscientia (Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, Konrad-Adenauer-Str. 17, 55218 Ingelheim) durchgeführt.

Glucagon wurde mittels Radioimmunoassay gemessen. Herstellerfirma der Reagenzien war DPC (Diagnostic Products Corporation) Los Angeles, die Messungen fanden durch Kooperationen mit DPC Biermann (Unternehmen der Diagnostik Products Corp. Hohe Straße 4-8 61231 Bad Nauheim) statt.

Adrenalin und Noradrenalin wurden mittels HPLC/elektrochemischer Detektion (High Performance Liquid Chromatography) bestimmt. Herstellerfirma der Reagenzien war ChromSystems (Instruments & Chemicals GmbH, Heimbürgerstraße 3 81243 München). Wachstumshormon, Cortisol und Prolactin wurden Mittels eines Chemilumineszenz-Immunoassay bestimmt. Hersteller der Reagenzien zur Bestimmung von Cortisol und Prolactin war Bayer Leverkusen AG, der Hersteller der Reagenzien für die Bestimmung vom Wachstumshormon war BPC BioSed S.r.l. (00060 Castelnuovo di Porto, Rom, Italien).

### **2.4.4 Validierung der Messmethoden**

Die im Labor des Diabeteszentrums bestimmten Parameter (EBIO<sup>®</sup> System, HbA<sub>1c</sub>) werden regelmäßig im Rahmen der vorgeschriebenen Ringversuche in Zusammenarbeit mit Instand e.V., Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien,

Düsseldorf, Deutschland, überprüft und validiert. Sie lagen im gesamten Untersuchungszeitraum stets im vorgeschriebenen Bereich.

Bioscentia schickte uns Protokolle von Ringversuchen der analysierten Hormone im Untersuchungszeitraum zu, welche durch das DGKL- Referenzinstitut für Bioanalytik, Bonn, Deutschland durchgeführt wurden.

#### **2.4.5 Die Pulsbestimmung**

Zur Pulsbestimmung wurde medLab P-OX 100L (Digitales Pulsoximeter mit Netz- und Batteriebetrieb, Medlab Medizinische Diagnosegeräte GmbH, Karlsruhe) verwendet (Elsenbruch et al. 1999).

### **2.5 Statistik**

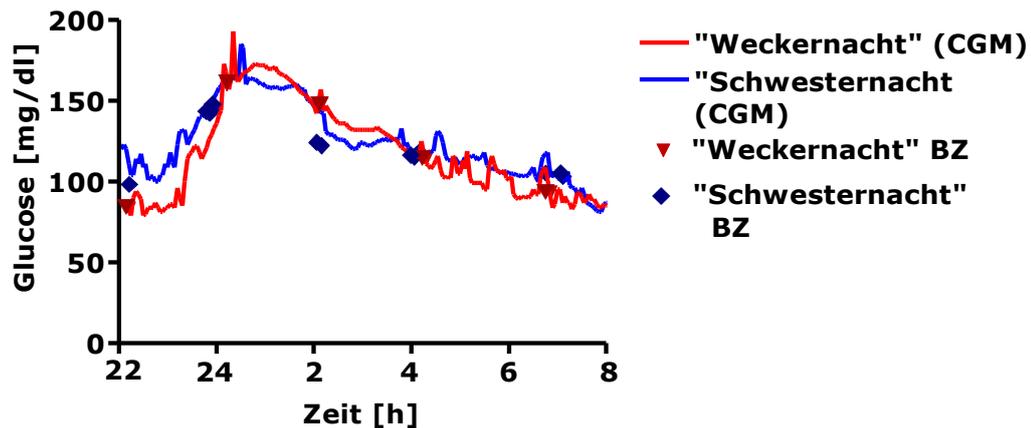
Alle Daten wurden ins Microsoft Excel Dateiformat übertragen und ausgewertet. Die vorliegenden Excel-Dateien wurden in geeigneter Form in das Statistikprogramm Statistica 5.0 (Modul Varianzanalyse) importiert und mittels Varianzanalyse für Messwiederholungen ausgewertet. Die Messpunkte der kontinuierlichen Glucosemessung wurden zwischen 6 Minuten vor der Interaktion bis 21 Minuten nach der Interaktion mittels Varianzanalyse ausgewertet. Bei signifikanten Unterschieden zwischen den Experimenten ( $p < 0.05$ ) oder bei signifikanten Interaktionen zwischen den Experimenten und der Zeit, wurden individuelle Zeitpunkte mittels ANOVA analysiert, gefolgt von einem *post-hoc*- Test (Duncan's Test). Eine Analyse von der Area under the Curve (AUC) erfolgte ebenfalls mit Excel. Eine Analyse von Vierfelder-Tafeln erfolgt mit dem Programm GraphPAD PRISM, Version 3.0, Fa. Niles, CA, USA.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Ergebnisse der kontinuierlichen Glucosemessung**

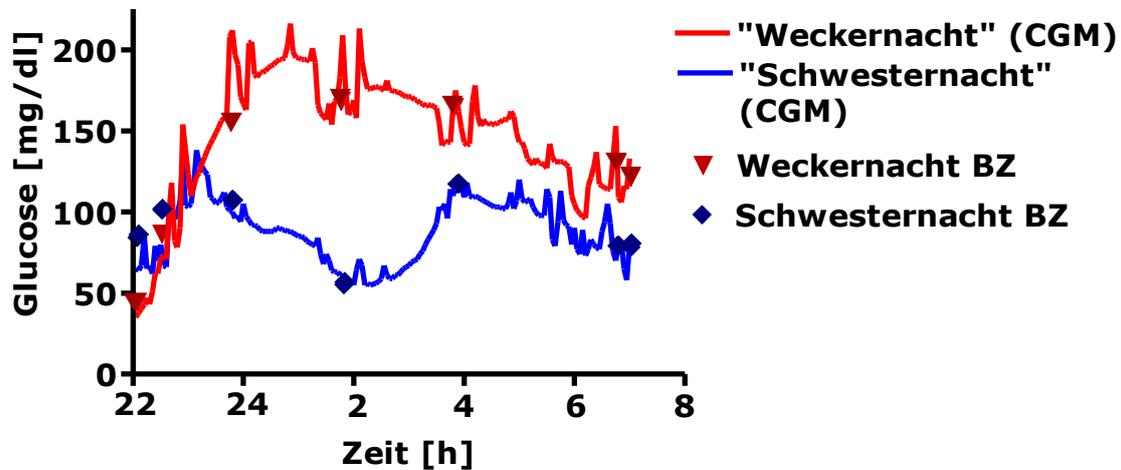
##### **3.1.1 Ergebnisse anhand von Patienten- Beispielen**

Es traten bei mehreren Patienten in der Weckernacht (gemessen mit dem kontinuierlichen Glucosesystem Glucoday<sup>®</sup> S) deutliche, kurzfristige Glucoseanstiege nach dem Klingeln des Weckers auf. Diese Anstiege betragen bis zu 60 mg/dl. Siehe Abbildung 2 und 3. Diese Ergebnisse zeigen sehr eindrucksvoll, wie dramatisch der Einfluss durch das Klingeln eines Weckers auf den Glucosespiegel sein kann. Das gesamte Patientenkollektiv wurde unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse ausgewertet.



**Abbildung 2: Beispiel eines Glucosekonzentrationsverlaufes bei einem Patienten gemessen mit der kontinuierlichen Glucose-Messung (GlucoDay<sup>®</sup> S) während der Nächte, bei denen ein ausgewählter Patient nach dem Klingeln des Weckers selbstständig Blutzuckerkontrollen durchführte („Weckernacht“) oder die Glucosemessung durch eine Nachtschwester erfolgte („Schwesternacht“). Zum Vergleich sind Stichprobenartig die Labor-Glucose-Messungen aus kapillärem Vollblut als Dreiecke und Rauten eingezeichnet**

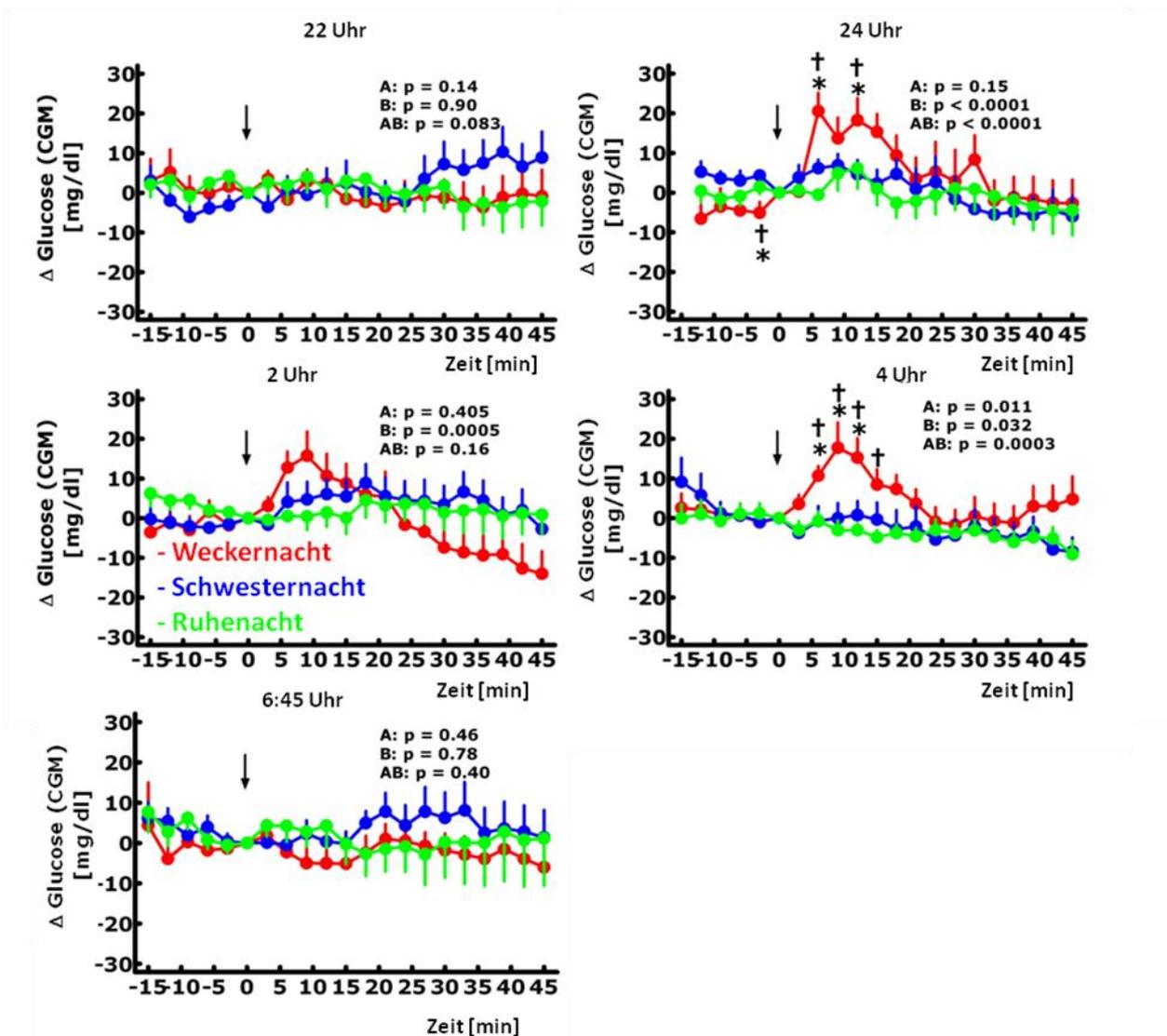
Der Glucoseverlauf mit der kontinuierlichen Glucosemessung (CGM) in mg/dl in der Weckernacht (rote Kurve) ist im Vergleich mit dem Glucoseverlauf (CGM) in mg/dl in der Schwesternacht (blaue Kurve) dargestellt. Weiterhin sind die Blutzuckermessungen für die Labormethode (BZ Weckernacht) in der Weckernacht (dunkelrotes Dreieck) und in der Schwesternacht (BZ Schwesternacht - dunkelblaue Raute) dargestellt.



**Abbildung 3: Beispiel eines Glucosekonzentrationsverlaufes gemessen mit der kontinuierlichen Glucose-Messung (GlucoDay® S) während der Nächte, bei der eine ausgewählte Patientin nach dem Klingeln des Weckers selbstständig Blutzuckerkontrollen durchführten („Weckernacht“) oder die Glucosemessung durch eine Nachtschwester erfolgte („Schwesternacht“). Zum Vergleich sind Stichprobenartig die Labor-Glucose-Messungen aus kapillärem Vollblut als Dreiecke und Rauten eingezeichnet** Der Glucoseverlauf mit der kontinuierlichen Glucosemessung (CGM) in mg/dl in der Weckernacht (rote Kurve) ist im Vergleich mit dem Glucoseverlauf (CGM) in mg/dl in der Schwesternacht (blaue Kurve) dargestellt. Weiterhin sind die Blutzuckermessungen für die Labormethode (BZ Weckernacht) in der Weckernacht (dunkelrotes Dreieck) und in der Schwesternacht (BZ Schwesternacht - dunkelblaue Raute) dargestellt.

### 3.1.2 Ergebnisse des gesamten Patientenkollektivs

Bei der kontinuierlichen Glucosemessung (siehe Abbildung 4) kam es bei der Darstellung der Glucoseveränderung in Bezug auf den Ausgangswert ( $\Delta$ ), die Zeit, zu der der Wecker klingelte, die Schwester den Raum des Patienten betrat (bzw. ein Mittelwert aus beiden in der Ruhenacht), zu kurzfristigen Glucoseanstiegen in der Weckernacht.



**Abbildung 4: Ergebnisse der kontinuierlichen Glucosemessung im subkutanem Fettgewebe.** Es sind fünf Abbildungen dargestellt. Diese zeigen die Zeiten, zu denen der Wecker klingelte, die Schwester den Raum betrat, die Uhrzeiten 22, 0, 2, 4 und 6:45 Uhr. Jeweils werden 15 Minuten vor und 45 Minuten nach diesen Uhrzeiten erfasst. Zum Beispiel um 22 Uhr von 21:45 bis 22:45 Uhr. Dargestellt sind die Unterschiede in der Glucosekonzentration zum Ausgangswert ( $\Delta$ ), der Wert zu dem Zeitpunkt, zu dem der Wecker klingelte. Verläufe der Glucosekonzentrationen (kontinuierliche Glucosemessung mit GlucoDay<sup>®</sup> S) kurz vor und nach dem Zeitpunkt (Pfeil), zu dem in einer Nacht der Wecker klingelte, rot dargestellt. In zwei anderen Nächten wurde einmal eine schonende Blutzuckermessung durch eine versierte Nachtschwester (blau dargestellt) durchgeführt und einmal erfolgte keine Intervention (grün dargestellt). Dargestellt sind die Unterschiede zu dem Zeitpunkt zu dem in der Weckernacht der Wecker geklingelt hat, gemessen wurde für die

Zeitpunkte 22 Uhr (wache Patienten) sowie 0 Uhr, 2 Uhr und 4 Uhr (schlafende Patienten). Statistische Analyse: Varianzanalyse für Messwiederholungen (A : Unterschiede zwischen den drei Nächten; B : Unterschiede im Zeitverlauf; AB: Interaktion der beiden Variablen). Die Sternchen zeigen einen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Schwesternacht. Die Kreuze zeigen einen signifikanten Unterschied zur Ruhenacht.

Analysiert wurden alle Messpunkte 6 Minuten vor dem äußeren Einfluss (Wecker klingeln, Schwester misst kapillaren Blutzucker) bis 21 Minuten danach. In der Weckernacht kam es um 0 Uhr zu einem Anstieg um  $20.5 \pm 4.6$  mg/dl nach 6 Minuten, um 2 Uhr kam es ebenfalls zu einem kurzfristigen, aber nicht signifikanten, Glucoseanstieg um  $15.7 \pm 6.1$  mg/dl nach 9 Minuten und um 4 Uhr zu einem kurzfristigen, signifikanten Glucoseanstieg von  $17.7 \pm 6.3$  mg/dl nach 9 Minuten ( $p = 0.0003$ ). In der Schwesternacht hingegen betrug der Glucoseanstieg um 0 Uhr ( $6.2 \pm 2.1$  mg/dl) um 2 Uhr ( $4.8 \pm 4.4$  mg/dl) und um 4 Uhr ( $0.0 \pm 3.8$  mg/dl) und unterschied sich nicht signifikant von den Glucoseveränderungen in der Ruhenacht um 0 Uhr ( $-0.5 \pm 1.4$  mg/dl), um 2 Uhr ( $0.5 \pm 3.4$  mg/dl) und um 4 Uhr ( $-3.0 \pm 2.4$  mg/dl). Die kurzfristigen Glucoseanstiege dauerten 15-20 Minuten.

Die Weckernacht, die Schwester- und Ruhenacht unterschieden sich in ihren kontinuierlichen Glucoseverläufen um 22 Uhr (Weckernacht  $2.9 \pm 3.0$  mg/dl, Schwesternacht  $-0.5 \pm 3.7$  mg/dl und Ruhenacht  $4.1 \pm 4.0$  mg/dl) und um 6:45 Uhr (Weckernacht  $-5 \pm 5.3$  mg/dl, Schwesternacht  $2.3 \pm 3.3$  mg/dl und Ruhenacht  $2.8 \pm 3.7$  mg/dl) nicht signifikant. Um 22 Uhr waren alle Patienten noch wach und um 6:45 Uhr waren die meisten Patienten bereits wieder erwacht, da sie im üblichen Stationsalltag um 6:45 Uhr ihre regelmäßigen Labortermine wahrnahmen.

Im Vergleich der kontinuierlichen Glucosemessung, der für die Auswertung verwendeten Segmente, gegenüber der (Ebio<sup>®</sup> Plus) Labormethode lag zwischen 22 Uhr und 6:45 Uhr bei  $134 \pm 37$  mg/dl. Die Labormethode lag bei  $135 \pm 30$  mg/dl. Die mittlere absolute Abweichung der kontinuierlichen Glucosemessung gegenüber der Labormethode lag bei  $23 \pm 22$  mg/dl oder  $18 \pm 19$  %.

Auch mit der Area under the curve- Analyse (AUC, siehe Abbildung 5) ließen sich die Unterschiede zwischen Wecker-, Schwester-, und Ruhenacht darstellen. Es wurden die Anstiege über den Ausgangswert innerhalb von 21 Minuten nach dem Wecken in den einzelnen Nächten verglichen. Wiederum zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen dem Anstieg der Glucosekonzentration in der Weckernacht um 24 Uhr ( $p < 0.001$ ) und 4 Uhr ( $p = 0.0045$ ) im Vergleich zu Schwester- und Ruhenacht. Um 2 Uhr liegt ein deutlicher, nicht

signifikanter Trend, ebenfalls zu einem hohen Anstieg der Glucosekonzentration in der Weckernacht vor. Die Werte um 22 Uhr und 6:45 Uhr, zu denen die Patienten noch wach sind, oder wieder wach sind, sind in allen drei Versuchsnächten nicht signifikant unterschiedlich.

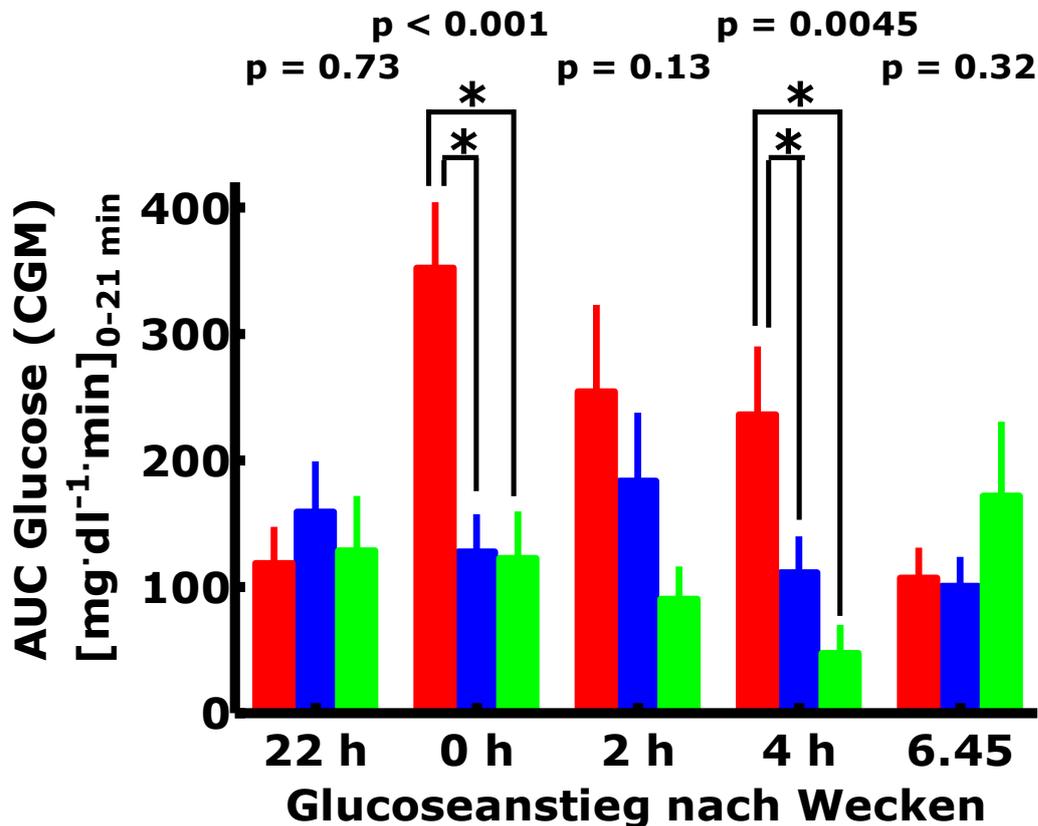


Abbildung 5: Dargestellt ist die area under the curve (AUC) des Glucoseanstiegs (gemessen mittels kontinuierlicher Glucose-Messung) 0-21 Minuten nach dem Wecken in der Weckernacht, Schwesternacht und der Ruhenacht zu den Zeitpunkten 22, 0, 2, 4 und 6:45 Uhr. Es werden integrierte Anstiege der Glucose-Konzentrationen (kontinuierliche Glucose-Messung mit GlucoDay S<sup>®</sup>) kurz vor und nach dem Zeitpunkt, zu dem in einer Nacht der Wecker klingelte (rote Symbole), gezeigt. In den beiden anderen Nächten wurde einmal keine Intervention durchgeführt (grüne Symbole) und einmal erfolgte eine schonende Blutzuckermessung durch eine versierte Nachtschwester (blaues Symbol). Dargestellt sind Anstiege gegenüber dem Ausgangswert für die Zeitpunkte 22 Uhr (wache Patienten) sowie 0 Uhr, 2 Uhr und 4 Uhr (schlafende Patienten) sowie 6:45 Uhr (wache Patienten). Statistische Analyse: Varianzanalyse. p-Werte geben die Signifikanz zwischen allen drei Nächten zu dem jeweiligen Zeitpunkt an. Sternchen zeigen eine Signifikanz ( $p < 0.05$ ) zwischen den Werten, die mit Balken verbunden sind.

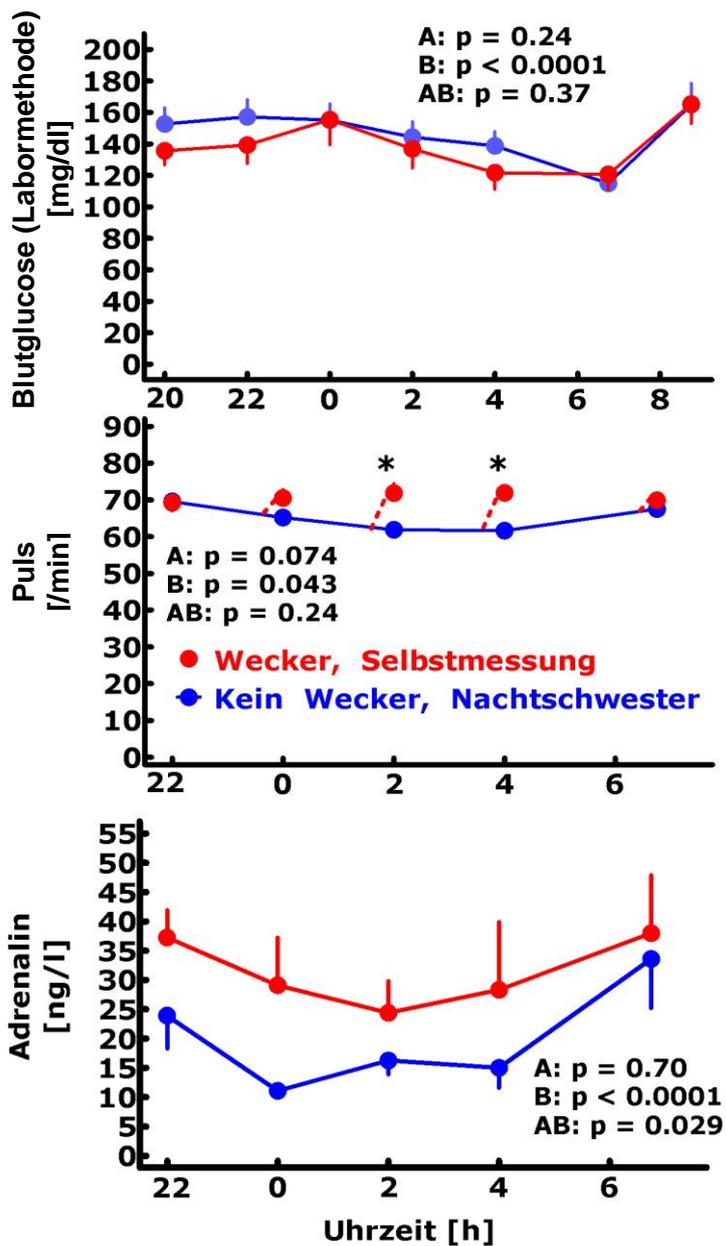
## **Ergebnisse der Laborblutglucosemessung**

Bei den Blutzuckernachtprofilen (Labormethode mittels Ebio<sup>®</sup> Plus), die fünf Minuten nach dem Weckerklingeln bzw. der Nachtschwester abgenommen wurden, trat kein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsnächten (Weckernacht versus Schwesternacht) auf (siehe Abbildung 6).

### **3.2 Ergebnisse der Pulskontrolle und der Adrenalinkonzentration**

Der Puls der Patienten war in der Weckernacht gegenüber der Schwesternacht um 2 Uhr  $72 \pm 14$  S/min gegenüber  $62 \pm 12$  S/min, also 10 S/min höher und um 4 Uhr  $72 \pm 12$  S/min gegenüber  $62 \pm 10$  S/min ebenfalls 10 S/min (siehe Abbildung 6) signifikant höher. In der folgenden Abbildung 6 ebenfalls dargestellt ist die Adrenalinkonzentration, als Beispiel eines Stresshormones. Die Adrenalinkonzentration war in der Weckernacht zur Ausgangszeit um 22 Uhr bereits höher als in der Schwesternacht. Die Adrenalinkonzentration betrug in der Weckernacht  $35.5 \pm 16.1$  ng/l gegenüber  $24.1 \pm 19.6$  ng/l in der Schwesternacht, war also 11.4 ng/l höher. Um 24 Uhr  $26.4 \pm 26.6$  in der Weckernacht gegenüber  $12.2 \pm 5.5$  ng/l in der Schwesternacht, also 14.1 ng/l höher.

Um 2 Uhr war der Unterschied 8.1 ng/l, um 4 Uhr 9.3 ng/l und um 6:45 Uhr 5.7 ng/l. Es zeigt sich somit ein deutlicher Trend hin zu höheren Adrenalinkonzentrationen in der Weckernacht, bei vor Beginn der Weckernacht um 22 Uhr aber schon deutlich höherem Adrenalinkonzentrationsausgangswert.

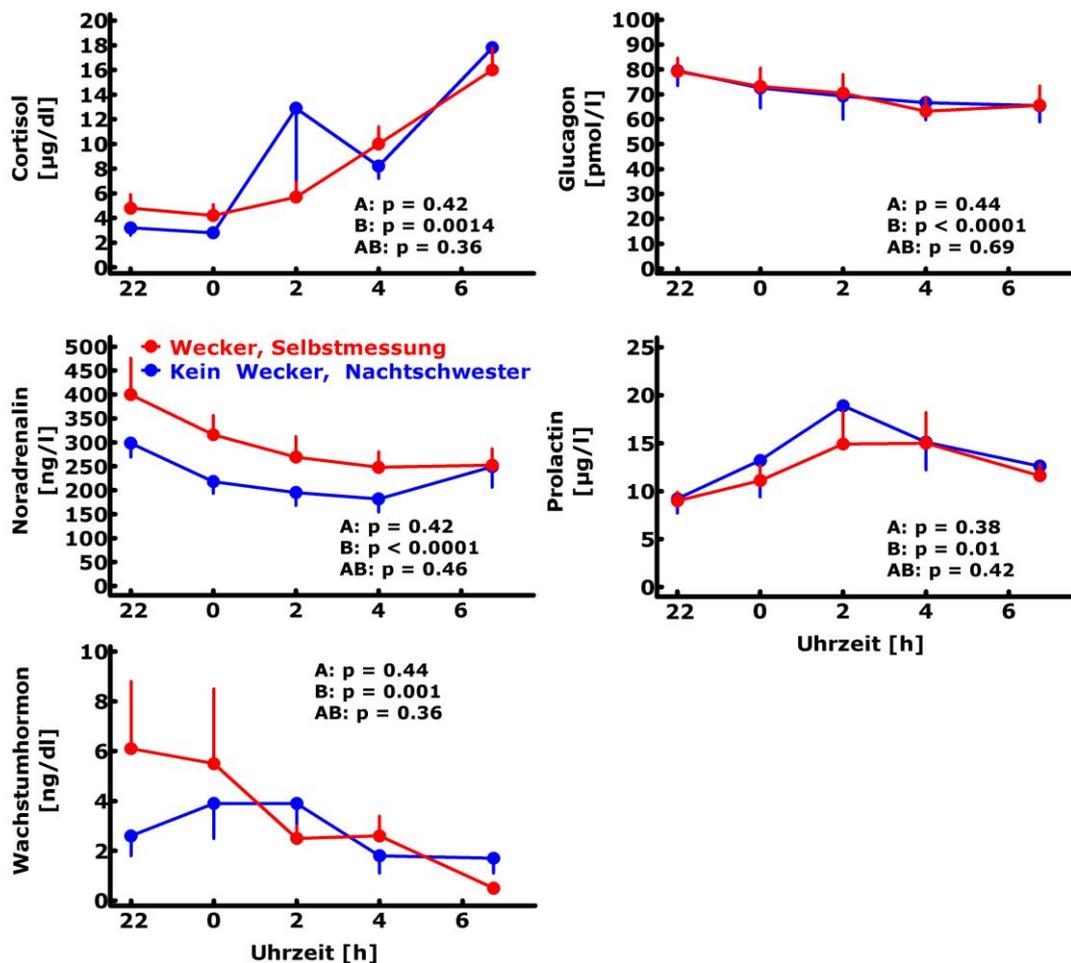


**Abbildung 6:** Dargestellt sind die absolute Glucosekonzentration (Labormethode), Puls und Adrenalinkonzentration in der Wecker- und Schwesternacht. Glucosekonzentrationen (kapillar, Labormethode Ebio<sup>®</sup> Plus; oben), Puls (circa 5 min nach dem Zeitpunkt des Weckerklingelns; Mitte) und Adrenalinkonzentration im venösen Plasma (unten) nach den Zeitpunkten, zu denen in einer Nacht der Wecker klingelte (rote Symbole). In einer anderen Nacht erfolgte eine schonende Blutzuckermessung durch eine versierte Nachtschwester (blaue Symbole). Dargestellt sind die Mittelwerte  $\pm$  SEM. Die Balken entsprechen dem SEM, wenn kein Balken erkennbar war, ist er kleiner, als die Symbolgröße. Statistische Analyse: Varianzanalyse für Messwiederholungen (A: Unterschiede zwischen den zwei Nächten; B: Unterschiede im Zeitverlauf; AB: Interaktion der beiden Variablen).

Sternchen zeigen eine Signifikanz ( $p < 0.05$ ) zu den markierten Zeitpunkten.

### **3.3 Ergebnisse der anderen Hormonuntersuchungen**

Außer dem bereits in Kapitel 3.3 beschriebenen Adrenalin wurden weitere Stresshormone (Cortisol, Noradrenalin, Wachstumshormon, Glucagon, und Prolactin) in der Wecker- und Schwesternacht aus der venösen Verweilkanüle circa 5 min nach dem Weckerklingeln bzw. 5 Minuten, nachdem die Nachtschwester den Raum betreten hatte, abgenommen. Bei Noradrenalin zeigte sich ein ähnliches Bild wie beim Adrenalin mit schon erhöhtem Ausgangswert (siehe Abbildung 7) in der Weckernacht. Bei den anderen Hormonen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, d. h. keine Abweichung zwischen den Nächten.



**Abbildung 7:** Dargestellt sind die Ergebnisse der Konzentrationsbestimmungen im Blut von Cortisol, Glucagon, Noradrenalin, Prolactin und Wachstumshormon jeweils in der Wecker- und Schwesternacht zu den Zeitpunkten 22, 0, 2, 4 und 6:45 Uhr

Cortisol-, Glucagon-, Noradrenalin-, Prolactin- und Wachstumshormonkonzentrationen im venösen Plasma nach den Zeitpunkten, zu denen in einer Nacht der Wecker klingelte (rote Symbole). In der anderen Nacht erfolgte eine schonende Blutzuckermessung durch eine versierte Nachtschwester (blaues Symbol).

(Bioscentia schickte Referenzbereiche der untersuchten Hormone zu).

Der Referenzbereich für Adrenalin lag bis 84 ng/l, da Werte kleiner 20 ng/l mit  $< 20$  ng/l angegeben wurden, wurden diese in der Statistik gleich 10 ng/l gesetzt. Bei Cortisol lag der Referenzbereich für Erwachsene nachts (24 Uhr): bis 5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , vormittags (7 - 9 Uhr): 4.3 - 22.4  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Sämtliche Teilnehmer zeigten die höchsten Cortisolwerte um 6:45 Uhr.

Für Glucagon lag der Referenzbereich bei 60 - 177 ng/l. Bei 31 der 98 abgenommenen Proben (31,6 %) wurde der Referenzbereich für Glucagon unterschritten, Werte oberhalb des Referenzbereiches kamen nicht vor. Bei Noradrenalin lag der Referenzbereich bis 420 ng/l. Beim Wachstumshormon lag der Referenzbereich bis 10 ng/ml, wurde ein Wert < 0.2 ng/ml gemessen, wurde dieser nicht genauer angegeben. Für die Statistik wurde der Wert auf 0.1 ng/ml gesetzt. Bei Prolactin lag der Referenzbereich bei 2.1 – 17.7 µg/l. Die Hormonwerte wurden nicht weitergehend analysiert.

### 3.4 Unerwünschte Ereignisse

Bei einer Patientin trat eine ausgeprägte symptomatische Hypoglykämie in den ersten Stunden nach dem Anlegen der kontinuierlichen Glucosemessung auf. Die Patientin war nicht auf Fremdhilfe angewiesen und konnte sich selbständig mit Glucose versorgen. Die Blutglucose-Selbstmessung lag bei 39 mg/dl.

### 3.5 Zuverlässigkeit und Genauigkeit der kontinuierlichen Glucosemessung

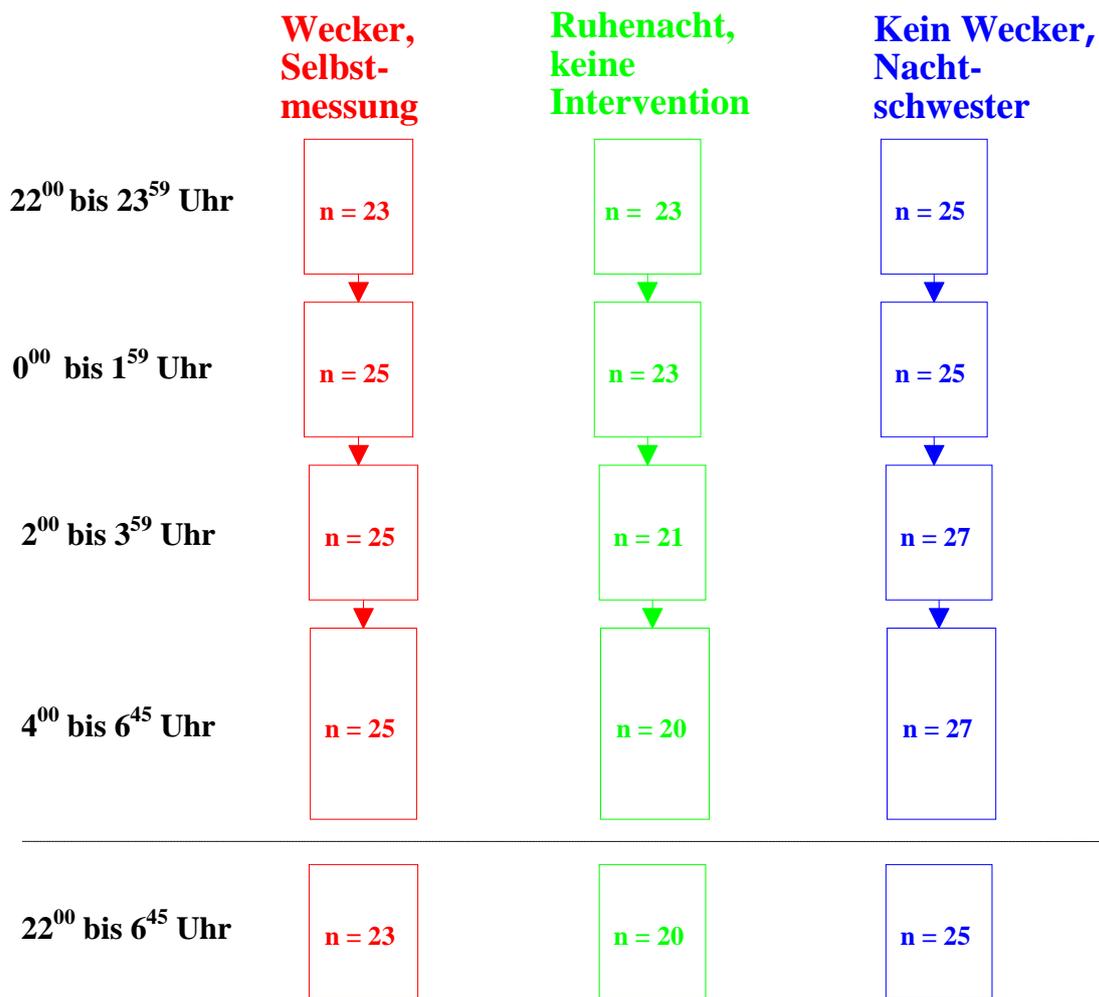
Bei der kontinuierlichen Glucosemessung kam es zu Funktionsstörungen, die häufig vorübergehender Natur waren oder durch rechtzeitige Intervention beseitigt werden konnten, also reversible Störungen. Für einige Funktionsstörungen können keine Ursachen angegeben werden. Siehe Tabelle 6 zur Darstellung der Fehler.

Tabelle 6: Funktionsstörungen der kontinuierlichen Glucosemessung

Ursache	Häufigkeit absolut (%)	reversibel/irreversibel
Faserrisse	22 (23.9 %)	reversibel (Neuanlage)
Druckprobleme	17 (18.5 %)	reversibel (Druck beseitigen)
Nicht geschlossenes System	16 (17.9 %)	reversibel (System schließen)
Luft im System	14 (15.2 %)	reversibel (Luft entfernen)
Bedienungsfehler	5 (5.4 %)	reversibel (falls erkannt)
Fehler unklaren Grundes	18 (19.6 %)	

Verschiedene Fehler und Störungen der kontinuierlichen Glucosemessung in wiederkehrender Häufigkeit führten dazu, dass es zur besseren Messdatenauswertung nötig wurde, die 30 Patienten abschnittsweise auszuwerten. Die Abschnitte waren die Zeiten zwischen den einzelnen Interventionen (Wecker klingeln, Nachtschwester). Von den insgesamt 450 Zeitabschnitten, wobei alle 3 Minuten ein Durchschnittsmesswert angegeben wurde (Abschnitte 22 Uhr bis 23:59 Uhr, 0:00 bis 1:59 Uhr, 2 bis 3:59 Uhr und 4 bis 6:45 Uhr) waren 20.4 % fehlerhaft. Für die Auswertung standen also 79.6 % der Abschnitte zur Verfügung.

Bei 17 Patienten konnten über die gesamte nächtliche Messdauer fehlerfreie Werte erhoben werden. Besonders in der Ruhenacht kam es zu Ausfällen, weil in dieser Nacht GlucoDay<sup>®</sup> S bereits 24 Stunden lief (die maximale Tragedauer beträgt 48 Stunden) und die laufende Kontrolle der Gerätefunktion durch die Doktorandin nicht gegeben war, siehe Abbildung 8.



**Abbildung 8:** Auf Grund von Störungen konnten nicht alle Messungen der kontinuierlichen Glucose-Bestimmung ausgewertet werden. Deshalb wurden die Nächte in für die Auswertung relevante Zeitabschnitte eingeteilt. Diese Abbildung zeigt die Anzahl der zur Auswertung benutzten Aufzeichnungen in den einzelnen Zeitabschnitten.

Dargestellt ist jeweils die Anzahl (n) der Patienten, deren Messwerte der kontinuierlichen Glucosemessung mittels GlucoDay<sup>®</sup> S über das ganze Segment bei einwandfreier Funktion verwertbar waren. Ebenfalls dargestellt sind die Patienten, bei denen über die gesamte Nacht auswertbare Ergebnisse erbracht wurden. Die Zahl der Patienten, bei denen über alle drei Nächte technisch einwandfreie Messergebnisse erzielt werden konnten, lag bei 17.

### 3.6 Weitere Ergebnisse der Untersuchung

Häufigkeit der Hypoglykämien Blutzucker < 60 mg/dl zwischen 22 Uhr und 6:45 Uhr mit der Labormethode: In der Weckernacht traten bei den Patienten sechs hypoglykämische Episoden

auf gegenüber neun hypoglykämischen Episoden in der Schwesternacht. Einige Patienten erlebten mehrere hypoglykämische Episoden in einer Nacht. So traten Nächte mit hypoglykämischen Episoden in der Weckernacht und Schwesternacht gleich häufig im Patientenkollektiv auf (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Hypoglykämien in den Versuchsnächten

Nächte	Patientennächte mit hypoglykämischen Episoden	Patientennächte ohne hypoglykämische Episoden
Weckernacht (n = 30)	5	25
Schwesternacht (n = 30)	5	25

Die Häufigkeit zusätzlicher Kohlenhydrateinnahmen zwischen 22 Uhr und 6:45 Uhr ist nachfolgend beschrieben.

In der Weckernacht nahmen die Patienten 17 mal zusätzlich Kohlenhydrate ein gegenüber 16 mal zusätzlicher Kohlenhydrateinnahmen in der Schwesternacht. Die Kohlenhydrate wurden nach Selbstmessung durch die Patienten oder durch Schnellmessung mit Glucometern durch die Schwestern vergeben, da die EBIO<sup>®</sup> System- Laborwerte erst am nächsten Tag analysiert werden konnten.

Tabelle 8: Kohlenhydrateinnahmen in den Versuchsnächten

Nächte	Kohlenhydrataufnahme im Kollektiv (KE)	MW±SEM KE/Nacht SD (Range)
Weckernacht (n = 30)	25.5	0.8 ± 0.2 / SD 1.1 Range (0-3.5)
Schwesternacht (n = 30)	26.5	0.9 ± 0.3 / SD 1.7 Range (0-7)

Die Menge der zusätzlich zugeführten Kohlenhydrateinheiten zwischen 22 Uhr und 6:45 Uhr lag in der Weckernacht bei 255 Gramm Kohlenhydraten (25.5 Kohlenhydrateinheiten) im gesamten Kollektiv, Mittelwert 8g ± 2g, SD 1.1, Range 0-35 g. Demgegenüber stehen in der Schwesternacht 265 Gramm Kohlenhydrate (26.5 Kohlenhydrateinheiten) im Kollektiv Mittelwert 9g ± 3g, SD 1.7, Range 0-70 g Kohlenhydrate.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Interpretation**

Die These, dass der Stress durch Klingeln eines Weckers bei der nächtlichen Selbstkontrollen durch den Patienten zu einer Veränderung des Glucosenachtprofils führt, konnte bestätigt werden (siehe Abbildungen 4 und 5). Mit der kontinuierlichen Glucosemessung, die Trends nach dem Weckerklingeln darstellen kann, konnten kurzfristige, signifikante Veränderungen der Glucosekonzentration beobachtet werden. Diese kurzfristigen Glucoseanstiege konnten im Verhältnis zum Ausgangswert (Wert zum Zeitpunkt des Weckerklingelns bzw. des Nachtschwesterbesuchs) dargestellt werden, führten aber nicht zu signifikanten Unterschieden hinsichtlich der absoluten Glucosekonzentration zwischen den beiden Nächten (siehe Abbildung 4 und 6).

Die kurzfristigen Glucoseanstiege traten circa sechs Minuten nach dem Weckerklingeln auf, wobei die Gewebsverzögerung der kontinuierlichen Glucosemessung hier eine Rolle spielen könnte. Um 0 Uhr und 4 Uhr war der Glucoseanstieg signifikant, um 2 Uhr war er nicht signifikant, dem Trend nach aber so deutlich wie zu den anderen Zeitpunkten. Diese kurzfristigen Anstiege können das Glucosenachtprofil bei Messungen durch den Patienten eindeutig verfälschen. Es ist also denkbar, dass solche Fehlmessungen in Nächten ohne Messungen zu Hypoglykämien führen, weil man aufgrund der falsch hoch gemessenen Blutzuckerwerte bei selbst- gemessenem Nachtprofil eine zu hohe Insulindosis gewählt hätte. Wir konnten weiterhin zeigen, dass solche Verfälschungen durch versiertes Pflegepersonal (Nachtschwester) vermieden werden können, weil bei den nächtlichen Blutzuckerkontrollen durch das geschulte Pflegepersonal sich die Glucoseverläufe nahezu wie in einer ungestörten Nacht zeigten (s. Abb. 4).

Ein erhöhter Adrenalin Spiegel in der Weckernacht, auf dem diese Anstiege beruhen können, konnte dargestellt werden (siehe Abb. 6). Dieser Unterschied war aber bereits vor dem Einschlafen zu erkennen und war insgesamt nicht signifikant, unterstreicht aber grundsätzlich die Stresshypothese.

### **4.2 Genauigkeit der kontinuierlichen Glucosemessung in der vorliegenden Studie – Vergleich mit Studien aus der Literatur**

Eine Studie, die Glucoseprofile nach Weckerklingeln mit Glucoseprofilen in ungestörten Nächten und Nachtschwesternächten vergleicht, lag bisher nicht vor.

Die kontinuierliche Glucosemessung zeigte mit einer mittleren absoluten Abweichung von  $23 \pm 22$  mg/dl oder  $18 \pm 19$  % eine ähnliche Genauigkeit wie in vergleichbaren Studien (bei Wentholt et al. (2005) mit GlucoDay<sup>®</sup> S (13.6 %) und mit CGMS<sup>®</sup> System Gold (15.0 %) oder Kubiak et al. (2004) (20.6%) und Gross et al. (2000) ( $18.0 \pm 19.8\%$ ), beide mit Medtronic Minimed<sup>®</sup>).

Studien zu Weckreaktionen aus dem Schlaf, wie zum Beispiel von Trinder et al. (2003), berücksichtigen die kardiovaskulären Probleme, die solcher Stress unter Umständen mit sich bringt. Bei Trinder et al. wurden Blutdruck und Puls kontinuierlich nach einer Weckreaktion gemessen. Die Herzfrequenz stieg um bis zu 9 Schläge pro Minute auf bis zu 78 Schläge pro Minute an. Dies spiegelt die gleichen Veränderungen wie in der vorliegenden Studie wider. Der Puls der Patienten in der Weckernacht lag gegenüber der Schwesternacht um 10 Schläge pro Minute höher um 2 Uhr und ebenfalls 10 Schläge pro Minute höher um 4 Uhr. In der Studie von Trinder et al. (2003) handelte es sich um eine gesunde, sehr junge Studienpopulation (18.5 Jahre alt).

Es gibt zahlreiche Studien, welche die Thematik nächtlicher Hypoglykämien behandeln (Fanelli et al. 2004, Banarer und Cryer 2003, sowie Jones et al. 1998). Sie beschäftigen sich mit der fehlenden Hypoglykämiegegenregulation in der Nacht bei Diabetikern. Guillod et al. (2007) weisen auf die klassische Methode des nächtlichen Glucose- Selbstmonitorings hin, vergleichen aber die Abnahme der Hypoglykämien als Langzeiteffekt der kontinuierlichen Glucosemessung in einer retrospektiven Studie.

Buckingham et al., (2005) vergleichen die Aufwachhäufigkeit der Patienten bei Hypoglykämie- und Hyperglykämiealarmen des kontinuierlichen Glucosmessgerätes, nicht aber die mit der Aufwachreaktion verbundene Stressreaktion.

### **4.3 Schwächen der vorliegenden Studie**

Die Darstellung der weckerinduzierten stressbedingten Glucoseanstiege war nur mit der kontinuierlichen Glucosemessung möglich, führte aber nicht zu einem signifikanten Unterschied der absoluten Glucosekonzentrationen zwischen „Weckernacht“- und „Schwesternacht“. Die Laborwerte wurden fünf Minuten nach dem Weckerklingeln abgenommen. Sie zeigen nur einzelne Stichpunkte an und nicht den Trend des Glucoseverlaufes.

Weiterhin konnte die Gewebeverzögerung, (eine Veränderung der Blutglucose macht sich im Unterhautfettgewebe erst mit einer gewissen Verzögerung bemerkbar) nicht berücksichtigt

werden (Fayolle et al. 2006). Genauso wenig, wie die Verzögerung zwischen Probengewinnung im Gewebe und Messung im Sensor („Totvolumen“) bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnten. Die exakte Dauer dieser Verzögerung ist unbekannt. Welche Rolle diese Faktoren für die exakte wesentliche Zuordnung der Messungen spielen, ist unklar. Wir gehen jedoch davon aus, dass dadurch keine wesentlichen Verfälschungen bestanden haben.

Ob die kurzfristigen Anstiege der Glucosekonzentration reale Glucoseanstiege sind, oder auf andere technische Gegebenheiten zurückzuführen sind, (z.B. Änderungen der Wassersäule durch Lageänderung des Patienten), lassen sich in der vorliegenden Studie nicht beweisen. Sie erscheinen aber eher unwahrscheinlich.

Ein signifikanter Unterschied der Glucosekonzentration zwischen Wecker-, Schwester- und Ruhenacht (siehe Abbildung 4) konnte nur in der Auswertung der Glucose-Konzentrations-Änderungen im Bezug auf den Ausgangswert ( $\Delta$ ) (der Wert zu der Zeit, als der Wecker klingelte) gefunden werden. Es konnte kein signifikanter Unterschied in den absoluten Werten gefunden werden. Man darf davon ausgehen, dass die Sensibilität unserer Versuchsanordnung für solche kurzfristigen Änderungen wesentlich größer war, als für Unterschiede zwischen den absoluten Glucosekonzentrationen der verschiedenen Nächte.

Andere Schwachpunkte sind, dass verschiedene Nachtschwestern zusammen bewertet wurden, obwohl sie nach Art und Weise ihres schonenden Vorgehens möglicherweise zu unterschiedlich ausgeprägten Stressreaktionen beigetragen haben.

Andere Aspekte der Störung der Nachtruhe (Geräusche, Notfälle usw.) konnten über die Dauer der Studie konstant gehalten werden.

Zu einer Störung des Patientenschlafes kam es gelegentlich bei der venösen Blutprobe bei einer bereits mehrere Stunden liegenden Venenverweilkanüle, und zwar auf Grund schlechter Durchgängigkeit der Venenverweilkanüle.

#### **4.4 Schlussfolgerungen**

Mit der vorliegenden Studie konnte bewiesen werden, dass sich Glucosenachtprofile bei nächtlichen Selbstmessungen (Aufwachen mittels Wecker) durch den Patienten ändern. Es kam in den „Weckernächten“ zu kurzfristigen, deutlichen Glucoseanstiegen. Das Wecken zum Zweck einer Blutzucker-Selbstmessung führt also zu einem signifikanten, vorübergehenden Anstieg der Glucosekonzentration (um bis zu  $20.5 \pm 4.6$  mg/dl), vermutlich im Rahmen einer Stressreaktion, wie begleitende Adrenalinmessungen nahelegen. Dies kann

Auswirkung auf die als angemessen betrachtete Insulindosierung, insbesondere für Basalinsuline mit Wirkung über die Nachtstunden haben und so zum Problem der nächtlichen Hypoglykämien beitragen, da Patienten, oder deren Ärzte, auf Grund der durch Selbstkontrolle nächtlich bestimmten hohen Blutzuckerwerte fälschlich zu hohe Insulindosen wählen. Diese Verfälschung kann bei schonender Blutentnahme durch versiertes Pflegepersonal weitgehend vermieden werden. Zur diagnostischen Abklärung und Therapieoptimierung bei nächtlichen Hypoglykämien kann deshalb ein Klinikaufenthalt sinnvoll sein.

## 5. Zusammenfassung

Der Ausschluss nächtlicher Hypoglykämien erfordert nächtliche Blutzuckermessungen. Ob das Stellen eines Weckers und die mit dem Aufwachen verbundene Stress-Reaktion die Blutzuckerwerte verfälschen kann, war bisher nicht bekannt. Deshalb sollte untersucht werden, ob die nächtlichen Glucose-Profile sich unterscheiden, wenn neben dem Bett ein Wecker klingelt, der den Patienten mehrfach pro Nacht weckt, um eine Selbstmessung vorzunehmen, oder wenn eine versierte Pflegekraft schonend eine Blutprobe zur Messung gewinnt. 34 hospitalisierte Patienten mit Typ-1-Diabetes wurden untersucht. Vier Patienten mussten ausgeschlossen werden. Es blieben 30 Patienten zur Auswertung. Dies waren 21 Männer und 9 Frauen. Das Alter war  $49 \pm 13$  Jahre, der Body-Mass-Index betrug  $27.7 \pm 4.2$  kg/m<sup>2</sup>, der Diabetes war seit  $24 \pm 12$  Jahren bekannt, die Behandlung erfolgte mit Insulinpumpe (n = 8) oder ICT (n = 22), mit einer Insulintagesdosis von  $42.7 \pm 17.6$  IE. Alle Patienten wurden über drei Nächte (randomisierte Reihenfolge) untersucht. Für eine Nacht wurden die Patienten aufgefordert, sich um 24, 2, 4 und 6:45 Uhr von einem Wecker wecken zu lassen, um selbst eine Blutzuckermessung mit dem eigenen Schnellmessgerät („Glucometer“) vorzunehmen. In einer zweiten Nacht kam zu den gleichen Zeiten eine versierte Nachtschwester möglichst störungsfrei in das Einzelzimmer, um schonend eine kapillare Blutprobe zu gewinnen. Zwischen beiden Versuchen lag eine Ruhenacht ohne Störungen. Über die gesamte Zeit waren die Patienten mit einer kontinuierlichen Glucosemessung (CGM, GlucoDay<sup>®</sup> S, Menarini Diagnostics) ausgestattet, die über drei Tage Aufzeichnungen liefern sollte. Die Glucosemessungen mittels CGM von - 6 min (vor) bis 21 min (nach) dem Termin für das Wecken wurden mittels Varianzanalyse für Messwiederholungen (Statistica 5.0, Statsoft, Hamburg) analysiert. A = Versuch; B = Zeitverlauf; AB = Interaktion von beiden.

Das Ergebnis war, dass das Wecken durch einen Wecker und selbstständiges Messen durch den Patienten um 0, 2 und 4 Uhr zu einem Anstieg der Glucosekonzentration führte (mit dem CGM berechnet auf den Ausgangswert). Um 24 Uhr kam es zu einem kurzfristigen signifikanten Anstieg in der „Weckernacht“ von  $20.5 \pm 4.6$  mg/dl (A:  $p = 0.19$ ; B:  $p < 0.0001$ ; AB:  $p = 0.0001$ ). Um 2 Uhr kam es zu einem Anstieg um  $15.7 \pm 6.3$  mg/dl (A:  $p = 0.41$ ; B:  $p < 0.0005$ ; AB:  $p < 0.11$ ) und um 4 Uhr kam es zu einem signifikanten Glucoseanstieg um  $17.7 \pm 6.6$  mg/dl (A:  $p = 0.01$ ; B:  $p = 0.032$ ; AB:  $p = 0.0003$ ). Hingegen fanden keine Glucoseanstiege in den Nächten mit Blutentnahme durch das Pflegepersonal statt (die Anstiege betragen lediglich  $6.2 \pm 2.1$  mg/dl;  $4.8 \pm 4.4$  bzw.  $0.0 \pm 3.8$  mg/dl). In Nächten ohne Intervention kam es nicht zu Glucoseanstiegen zu diesen Uhrzeiten.

Die Schlussfolgerung der Studie ist folglich, dass es während nächtlicher Selbstmessungen durch das Klingeln eines Weckers zu kurzfristigen hohen Glucoseanstiegen kommen kann. Diese kurzfristigen Glucoseanstiege können die daraus abgeleitete Insulindosierung verfälschen und so zum Problem nächtlicher Hypoglykämien beitragen. Diese Verfälschung kann durch schonende Blutzuckermessung zum Beispiel durch Pflegepersonal vermieden werden.

## 6. Veröffentlichungen

Berndt C; Köthe L, Nawrodt B, Mraz B, Patzelt-Bath A, Nauck M; (2008): Blutzucker-Nachtprofile mit Wecker und Selbstmessungen gegenüber Fremdmessungen durch spezialisiertes Pflegepersonal: Eine Analyse mittels kontinuierlichem Glucose-Monitoring (GlucoDay S); Poster Deutscher Diabetes Kongress  
Diabetologie und Stoffwechsel, 1, A339

Berndt C; Köthe L, Nawrodt B, Mraz B, Patzelt-Bath A, Nauck M; (2008):  
Glycaemic rises after waking up in response to an alarm clock during the night in type 1 diabetic patients can be avoided by experienced nurses drawing blood in a hospital setting as shown by continuous glucose monitoring (GlucoDay<sup>®</sup>); Oral presentation EASD 44th Annual Meeting Rome; Diabetologia [Suppl 1] S 12, 13

Berndt-Zipfel C, Köthe L, Nawrodt B, Mraz B, Patzelt-Bath A, Nauck M; (2011):  
Glycaemic rises after waking up in response to an alarm clock in type 1-diabetic patients analysed with continuous glucose monitoring (Gluco Day<sup>®</sup> S). (Exp Clin Endocrinol Diabetes, im Druck)

## 7. Literaturverzeichnis

Alberti K. G., Zimmet P. Z. (1998): Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15, 539-553

Arner P., Pollare T., Lithell H., Livingston J. (1987): Defective insulin receptor tyrosine kinase in human skeletal muscle in obesity and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 30, 437-440

Assal JP, Mühlhauser I, Pernet A, Gfeller R, Jörgens V., Berger M (1985): Patient education as the basis for diabetes care in clinical practice and research. *Diabetologia* 28, 602-613

Banarer S, Cryer PE (2003): Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia. *Diabetes* 52, 1195-1203

Barach JH (1952): Paul Langerhans, 1847-1888. *Diabetes* 1: 411-3

Bending JJ, Pickup JC, Keen H, Rothwell D, Sutherland IA (1983): Meeting the problems of first-generation insulin infusion pumps: clinical trial of a new miniature infuser. *Diabetes Care* 6, 452-8

Berney T, Buhler L, Caulfield A, Oberholzer J, Toso C, Alejandro R, Cooper DK., Ricordi C, Morel P (2001): Transplantation of islets of Langerhans: new developments. *Swiss Med Wkly* 131, 671-680

Brink SJ. (2001): Complications of pediatric and adolescent type 1 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 1, 47-55

Buckingham B, Block J, Burdick J, Kalajian A, Kollman C, Choy M, Wilson DM., Chase P (2005): Response to nocturnal alarms using a real-time glucose sensor. *Diabetes Technol Ther* 7, 440-447

- Burchfiel CM, Hamman RF, Marshall JA, Baxter J, Kahn LB, Amirani JJ (1990). Cardiovascular risk factors and impaired glucose tolerance: the San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 131, 57-70
- Cryer PE (2004): Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 350, 2272-2279
- Cryer PE (2005): Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes* 54, 3592-3601
- Danne T, Lupke K, Walte K, Von Schuetz W, Gall MA (2003): Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26, 3087-3092
- Danne T, von Schutz W, Lange K, Nestoris C, Datz N, Kordonouri O (2006): Current practice of insulin pump therapy in children and adolescents - the Hannover recipe. *Pediatr Diabetes* 7 Suppl 4, 25-31
- De Feo P, Perriello G, Bolli GB (1988): Somogyi and dawn phenomena: mechanisms. *Diabetes Metab Rev* 4, 31-49
- DeVries JH, Wentholt IM, Masurel N, Mantel I, Poscia A, Maran A, Heine RJ (2004): Nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--consequences and assessment. *Diabetes Metab Res Rev* 20 Suppl 2, 43-46
- Domagk GF (1977): [Pre-proinsulin, an insulin precursor, soon to be isolated from bacterial cultures?]. *Hippokrates* 48, 377-9
- Eisenbarth GS (1986): Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 314, 1360-1368
- Elsenbruch S, Harnish MJ, Orr WC (1999): Heart rate variability during waking and sleep in healthy males and females. *Sleep* 22, 1067-1071

Fanelli CG, Porcellati F, Pampanelli S, Bolli GB (2004): Insulin therapy and hypoglycaemia: the size of the problem. *Diabetes Metab Res Rev* 20 Suppl 2, S32-42

Fayolle C, Brun JF, Bringer J, Mercier J, Renard E (2006): Accuracy of continuous subcutaneous glucose monitoring with the GlucoDay in type 1 diabetic patients treated by subcutaneous insulin infusion during exercise of low versus high intensity. *Diabetes Metab* 32, 313-320

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

Guillod L, Comte-Perret S, Monbaron D, Gaillard RC, Ruiz J (2007): Nocturnal hypoglycaemias in type 1 diabetic patients: what can we learn with continuous glucose monitoring? *Diabetes Metab* 33, 360-365

Hagedorn HC, Jensen BN, Krarup NB, Wodstrup I (1984): Landmark article Jan 18, 1936: Protamine insulinate. By H.C. Hagedorn, B.N. Jensen, N.B. Krarup, and I. Wodstrup. *Jama* 251, 389-92

Hanefeld M (2006): [The metabolic syndrome: where are we going and for what benefits?]. *Dtsch Med Wochenschr* 131 Suppl 8, 236-9

Jefferson IG, Marteau TM, Smith MA, Baum JD (1985): A multiple injection regimen using an insulin injection pen and pre-filled cartridged soluble human insulin in adolescents with diabetes. *Diabet Med* 2, 493-5

Jones TW, Porter P, Sherwin RS, Davis EA, O'Leary P, Frazer F, Byrne G, Stick S, Tamborlane WV (1998): Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med* 338, 1657-1662

Keck FS, Duntas LH (2007): Brunner's missing 'Aha experience' delayed progress in diabetes research by 200 years. *Hormones (Athens)* 6, 251-4

Krall LP (1995): The history of diabetes lay associations. *Patient Educ Couns* 26, 285-291

Kubiak T, Hermanns N, Schreckling HJ, Kulzer B, Haak T (2004): Assessment of hypoglycaemia awareness using continuous glucose monitoring. *Diabet Med* 21, 487-490

Maran A, Poscia A (2002): Continuous subcutaneous glucose monitoring: the GlucoDay system. *Diabetes Nutr Metab* 15, 429-433

Maran A, Crepaldi C, Tiengo A, Grassi G, Vitali E, Pagano G, Bistoni S, Calabrese G, Santeusanio F, Leonetti F, et al. (2002): Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients: a multicenter analysis. *Diabetes Care* 25, 347-352

Marks V, Dawson A (1965): Rapid Stick Method for Determining Blood-Glucose Concentration. *Br Med J* 1, 293-4

Mastrototaro J (1999): The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *J Pediatr Endocrinol Metab* 12 Suppl 3, 751-758

Mastrototaro JJ, Cooper KW, Soundararajan G, Sanders JB, Shah RV (2006): Clinical experience with an integrated continuous glucose sensor/insulin pump platform: a feasibility study. *Adv Ther* 23, 725-32

Mehnert H, Standl E, Usadel KH: *Diabetologie in Klinik und Praxis* 4. Auflage Thieme Verlag Stuttgart 1999 103-117, 197-199, 261- 270

Nauck, MA, Gallwitz B: *DPP-4-Inhibitoren-ein neuer Ansatz in der Typ-2-Diabetes-Therapie* 1. Auflage Thieme Verlag Stuttgart 2008 1-2

Nilsson PM, Nilsson JA, Hedblad B, Berglund G (2001): Sleep disturbance in association with elevated pulse rate for prediction of mortality-consequences of mental strain? *J Intern Med* 250, 521-529

Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J (1999): Worldwide increase in incidence of Type I diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 42, 1395-1403

Pampanelli S, Torlone E, Ialli C, Del Sindaco P, Ciofetta M, Lepore M, Bartocci L, Brunetti P, Bolli GB (1995): Improved postprandial metabolic control after subcutaneous injection of a short-acting insulin analog in IDDM of short duration with residual pancreatic beta-cell function. *Diabetes Care* 18, 1452-1459

Pfützner A, Küstner E., Forst T., Schulze-Schleppinghoff B., Trautmann M. E., Haslbeck M., Schatz H., Beyer J. (1996): Intensive insulin therapy with insulin lispro in patients with type 1 diabetes reduces the frequency of hypoglycemic episodes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 104, 25-30

Plum R (1999): [The insulin preparation - Diasulin - that annoyed August Krogh.]. *Dan Medicinhist Arbog* 27, 187-202

Robertson RP (1999): Prevention of recurrent hypoglycemia in type 1 diabetes by pancreas transplantation. *Acta Diabetol* 36, 3-9

Rosenfeld L (2002). Insulin: discovery and controversy. *Clin Chem*; 48, 2270-2288

Simon C, Weibel L, Brandenberger G (2000). Twenty-four-hour rhythms of plasma glucose and insulin secretion rate in regular night workers. *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* 278, E413-20

Soran H, Younis N (2006): Insulin detemir: a new basal insulin analogue. *Diabetes Obes Metab* 8, 26-30

Starke AA, Heinemann L, Hohmann A, Berger M (1989): Wirkungsprofil von humanem Ultralente-Insulin im Vergleich mit humanem NPH-Insulin. *Dtsch Med Wochenschr* 114, 618-622

Trinder J, Allen N, Kleiman J, Kravetski V, Kleverlaan D, Anson K, Kim Y (2003): On the nature of cardiovascular activation at an arousal from sleep. *Sleep* 26, 543-551

Tu E, Twigg SM, Semsarian C (2010) Sudden death in type 1 diabetes: the mystery of the 'dead in bed' syndrome. *Int J Cardiol* 138, 91-3

van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? (2009) *Diabetes Obes Metab* 5, 415-32

Weinzimer SA, Beck RW, Chase HP, Fox LA, Buckingham BA, Tamborlane WV, Kollman C, Coffey J, Xing D, Ruedy KJ (2005): Accuracy of newer-generation home blood glucose meters in a Diabetes Research in Children Network (DirecNet) inpatient exercise study. *Diabetes Technol Ther* 5, 675-80; discussion 681-683

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

Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M (2000): Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 23, 1130-1136

## **Danksagung**

Ich danke Prof. Nauck für die hervorragende Betreuung, die statistische Auswertung und natürlich für die Idee zu dieser Arbeit, Ole Zipfel für die ständigen Mühen mit meiner Arbeit, meinen Eltern für die Korrektur und der Firma Menarini (Berlin Chemie), besonders Frau Mraz, für die gute Zusammenarbeit und die schnelle Hilfe während der Arbeit. Außerdem danke ich allen Mitarbeitern des Diabeteszentrums Bad Lauterberg, besonders den Nachtschwestern, die mir während dieser Studie geholfen, mir Mut gemacht und mich stets tatkräftig unterstützt haben.