

Der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität Göttingen  
eingereicht von Prof. Dr. M. Nauck

Variabilität der Magenentleerungsgeschwindigkeit und  
ihre Beziehung zum Spontan-Nüchtern-Blutzucker  
bei Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus Typ 1

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
Lea Terhoeven  
aus  
Krefeld

Göttingen 2016

Diese Dissertation wurde angefertigt in der Zeit von 2009 bis 2016 unter der Anleitung von Prof. Dr. med. M. Nauck im Diabeteszentrum Bad Lauterberg.

**Dekan:** Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

**I. Berichterstatter/in:** Prof. Dr. med. M. Nauck

**II. Berichterstatter/in:** PD Dr. rer. nat. W. Krick

**III. Berichterstatter/in:**

**Tag der mündlichen Prüfung:** 6. Dezember 2016

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Diabetes mellitus und seine Folgeerkrankungen . . . . .	1
1.1.1	Diabetes mellitus Typ 1 . . . . .	1
1.1.2	Diabetes mellitus Typ 2 . . . . .	2
1.1.3	Diabetische Folgeerkrankungen . . . . .	3
1.2	Magenentleerung bei Patienten mit Diabetes mellitus . . . . .	4
1.3	Einfluss der Blutzuckerkonzentration auf die Magenentleerung . . . . .	5
1.4	Messung der Magenentleerung . . . . .	7
1.5	Ziel der Arbeit . . . . .	8
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>11</b>
2.1	Ethikkommission und Aufklärung der Probanden . . . . .	11
2.2	Teilnahmebedingungen für Probanden . . . . .	11
2.3	<sup>13</sup> C-Oktanoat-Atemtest . . . . .	12
2.4	Laborbestimmungen . . . . .	13
2.5	Studiendurchführung . . . . .	14
2.6	Statistische Analyse . . . . .	15
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>17</b>
3.1	Charakteristika der teilnehmenden Probanden . . . . .	17
3.2	Variabilität der Plasmaglukosewerte . . . . .	18
3.3	Individuelle Auswertung der <sup>13</sup> C-Oktanoat-Atemtests . . . . .	20
3.4	Vergleich der Magenentleerung bei Patienten und Kontrollen . . . . .	22
3.5	Magenentleerung in Abhängigkeit vom Nüchtern-Blutzucker . . . . .	25
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>35</b>
<b>6</b>	<b>Literatur</b>	<b>37</b>

## Tabellenverzeichnis

1	Charakteristika von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und gesunden Kontrollpersonen . . . . .	17
2	Laborparameter von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und gesunden Kontrollpersonen . . . . .	19
3	Vorliegen typischer Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1	20
4	Parameter der Magenentleerung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und gesunden Kontrollpersonen . . . . .	23
5	Mittlere Nüchtern-Blutzuckerwerte der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und der gesunden Kontrollpersonen nach Sortierung der Probanden nach niedrigstem, mittlerem und höchstem Nüchtern-Blutzucker . . . . .	25
6	Parameter der Magenentleerung in Bezug zum niedrigsten, mittleren und höchsten Nüchtern-Blutzucker bei gesunden Kontrollpersonen . . . . .	26
7	Parameter der Magenentleerung in Bezug zum niedrigsten, mittleren und höchsten Nüchtern-Blutzucker bei Patienten mit Typ 1 - Diabetes . . . . .	27

## Abbildungsverzeichnis

1	Physiologische Magenentleerung . . . . .	21
2	Variationskoeffizienten der Parameter der Magenentleerung von Patienten mit Typ 1 - Diabetes und gesunden Kontrollpersonen . . . . .	24
3	Vergleich der Verläufe der Blutzuckerkonzentrationen und der Magenentleerung bei Patienten mit Typ 1 - Diabetes und gesunden Kontrollpersonen . . . . .	28
4	Parameter der Magenentleerung in Relation zum Nüchtern-Blutzucker bei Patienten mit Typ 1 - Diabetes und gesunden Kontrollpersonen nach Varianzanalyse . . . . .	29
5	Parameter der Magenentleerung in Relation zum Nüchtern-Blutzucker bei Patienten mit Typ 1 - Diabetes und gesunden Kontrollpersonen nach Regressionsanalyse . . . . .	30

# Abkürzungen

ANOVA	analysis of variance (Varianzanalyse)
BMI	body mass index
BZ	Blutzucker
CUPCD	cumulated percent dose
GEC	Gastric emptying coefficient
KE	Kohlenhydrateinheit
ME	Magenentleerung
MW	Mittelwert
n	Anzahl
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
r	Korrelationskoeffizient
$r^2$	Determinationskoeffizient
SD	standard deviation (Standardabweichung)
$T_{1/2}$	Halbentleerungszeit
$T_{lag}$	Lag-time

# 1 Einleitung

## 1.1 Diabetes mellitus und seine Folgeerkrankungen

Der Begriff des Diabetes mellitus umfasst eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die aufgrund einer variablen Pathogenese mit einer Hyperglykämie einhergehen. Neben einer genetischen Disposition und vorliegenden Umweltfaktoren können, je nach Erkrankungstyp, eine gestörte Insulinsekretion aus den Betazellen des Pankreas, eine Insulinresistenz der Glukose-aufnehmenden Zellen, eine Glukoseverwertungsstörung und/oder eine gesteigerte Glukoseproduktion an der Ätiologie beteiligt sein. Die zwei häufigsten Formen sind der Diabetes mellitus Typ 1 mit einer Prävalenz von etwa 5% und der Diabetes mellitus Typ 2 mit einer Prävalenz von über 90%.

### 1.1.1 Diabetes mellitus Typ 1

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 untersucht. Diese Erkrankung macht etwa 5% aller Diabetesfälle aus. Es handelt sich hierbei um eine chronische, organspezifische, autoimmune Erkrankung, zu deren Manifestation es durch eine selektive Zerstörung der Insulin-produzierenden Betazellen der Langerhans-Inseln im Pankreas kommt. Dies hat zur Folge, dass sich ein absoluter Insulinmangel ausbildet, der lediglich durch eine Insulinsubstitution von außen behandelt werden kann. Der Diabetes mellitus Typ 1 manifestiert sich vor allem bei jungen Menschen, kann aber auch erst zu einem späteren Lebenszeitpunkt auftreten. Insgesamt macht er 90% aller Diabetesfälle bei Kindern und Jugendlichen aus. (Achenbach et al. 2007; Notkins und Lernmark 2001)

Die Inzidenz der Erkrankung ist weltweit zunehmend, allerdings mit deutlichen quantitativen Unterschieden in den verschiedenen Ländern (Green und Patterson 2001; Karvonen et al. 2000). Grundlage für die Entstehung der Erkrankung ist zum einen eine genetische Disposition; den bedeutendsten Einfluss hat dabei der HLA-Genotyp (Achenbach et al. 2007; Notkins und Lernmark 2001; Ziegler und Nepom 2010). Dass hier aber nicht die alleinige Verantwortung zu suchen ist, zeigen Zwillingsstudien, die belegen, dass eineiige Zwillinge nur eine 50%ige Konkordanz bezüglich einer Manifestation der Erkrankung aufweisen. Darüber hinaus ergibt sich aus diesen Studien, dass die Wahrscheinlichkeit, mit welcher der Zwilling eines Betroffenen ebenfalls erkrankt, mit steigendem Alter des Betroffenen bei Erkrankungsbeginn abnimmt (Redondo et al. 2001). Es wird daher angenommen, dass verschiedene Umweltfaktoren als Auslöser ebenfalls eine große Rolle spielen (z.B. Virusinfektionen, Nahrungskomponenten, Impfungen).

Es konnte festgestellt werden, dass sich bei den Betroffenen Antikörper sowohl gegen die Inselzellen als auch gegen Insulin selber gebildet haben (Achenbach et al. 2007; Notkins und Lernmark 2001). Nichtsdestoweniger erhärtet sich durch aktuelle Studien der Verdacht, dass die letztendliche Zerstörung der Betazellen eher auf eine zellvermittelte Autoimmunität zurückzuführen ist (Roep 2003).

Wie schnell und in welchem Ausmaß die Zerstörung der Zellen vonstatten geht, ist individuell unterschiedlich und hängt möglicherweise auch von der Art und der Anzahl der verschiedenen Antikörper ab. Bei einigen Personen kommt es trotz Ausbildung von Antikörpern nie zu einer Manifestation der Erkrankung, bei anderen - vor allem Kleinkindern - erfolgt die Zerstörung innerhalb von Monaten. (Achenbach et al. 2007)

Über die Größe des Anteils an zerstörten Betazellen zum Erkrankungsbeginn herrscht noch Unklarheit. Teilweise wird angenommen, dass beim Auftreten der ersten klinischen Symptome bereits bis zu 80% der Betazellen des Pankreas zerstört wurden (Notkins und Lernmark 2001). In einer Studie von Steele et al. zeigte sich jedoch, dass zu Beginn der Erkrankung noch eine Insulinproduktion vorliegt, die 52% eines Gesunden entspricht und diese erst im Verlauf der ersten zwei Jahre nach Diagnose rapide absinkt (Steele et al. 2004). Menschen, die an einem Diabetes mellitus Typ 1 erkranken, leiden nicht selten noch unter anderen Autoimmunerkrankungen. So stellten Barker et al. fest, dass sich bei mindestens 25% zusätzlich eine Autoimmun-Thyreoiditis, bei etwa 10% eine Zöliakie und bei etwa 1,5% ein Morbus Addison findet (Barker et al. 2005). Seltener gibt es auch Assoziationen zu weiteren Autoimmunerkrankungen bis hin zur polyglandulären autoimmunen Insuffizienz (vgl. Eisenbarth und Gottlieb 2004).

### **1.1.2 Diabetes mellitus Typ 2**

Dem Diabetes mellitus Typ 2 geht laut den meisten Studien zur Erforschung der Pathogenese eine sich entwickelnde Insulinresistenz voraus. Gewebe, die in Abhängigkeit vom Insulin den Blutzucker aufnehmen, verlieren zunehmend ihre Sensitivität für Insulin. Die entscheidenden Risikofaktoren für diese Insulinresistenz bestehen zum einen in einer genetischen Komponente und zum anderen in der weltweit zunehmenden Prävalenz von Adipositas (Anderson et al. 2003; Kahn et al. 2006; Yki-Järvinen 1995). Eine bestehende Insulinresistenz ist noch nicht gleichbedeutend mit der Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2. Die Insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas können diese Resistenz vorübergehend durch eine verstärkte Insulinsekretion kompensieren und einen normoglykämischen Zustand aufrecht erhalten. Damit sich letztlich ein Diabetes manifestiert, muss sich zusätzlich eine zunehmende Dysfunktion der Betazellen entwickeln, wodurch es schließlich zu der den Diabetes

mellitus definierenden Hyperglykämie kommt. Dabei kann die Zeitspanne zwischen Beginn des Funktionsverlustes der Betazellen und der auftretenden Hyperglykämie Jahre betragen (Kahn 2001; Prentki und Nolan 2006; Rossetti et al. 1990).

Im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ 1 gibt es beim Diabetes mellitus Typ 2 mehr Behandlungsoptionen als die Gabe von Insulin. Da das Problem in erster Linie an einer Insulinresistenz liegt, wurden verschiedene Medikamente entwickelt, die die Sensitivität der Glukose-aufnehmenden Zellen für Insulin oder die Insulinsekretion der Beta-Zellen des Pankreas steigern. Erst wenn auch durch diese Maßnahmen kein normoglykämischer Zustand mehr aufrecht erhalten werden kann, muss eine Therapie mit Insulin begonnen werden (Matthaei et al. 2000; Rossetti et al. 1990).

### **1.1.3 Diabetische Folgeerkrankungen**

Wie jede Form des Diabetes mellitus kann der Diabetes mellitus Typ 1 im Verlauf zu Folgeerkrankungen führen. Diese chronischen Komplikationen betreffen unterschiedliche Organsysteme und sind für die erhöhte Morbidität und Mortalität im Rahmen des Diabetes mellitus verantwortlich. Sie lassen sich einteilen in mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen. Die mikrovaskulär verursachten Folgeerkrankungen umfassen die diabetische Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie. Dabei kann es in den schlimmsten Fällen zu Blindheit, dialysepflichtigem Nierenversagen, starken neuropathischen Schmerzen oder Ulzerationen kommen. Die Folgen von makrovaskulären Komplikationen bestehen in einer koronaren Herzkrankheit, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, einer zerebrovaskulären Insuffizienz oder einer erektilen Dysfunktion (Donnelly et al. 2000). Groß angelegte Studien haben einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Komplikationen und einem steigenden HbA<sub>1c</sub> festgestellt, so dass ein schlecht eingestellter Blutzucker als Ursache für die diabetischen Folgeerkrankungen zu sehen ist (Genuth et al. 2002). Dabei liegt hier in erster Linie ein über längere Zeit bestehender hoher mittlerer Blutzuckerwert zugrunde; eine ausgeprägte Variabilität des Blutzuckers spielt lediglich eine untergeordnete Rolle (Kilpatrick et al. 2006; McCarter et al. 2006). Allerdings konnte auch bei sehr niedrigem HbA<sub>1c</sub> eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 festgestellt werden. Es scheint also am ehesten eine U-förmige Proportionalität zwischen dem HbA<sub>1c</sub> und dem Fortschreiten von Komplikationen zu bestehen (Aguilar et al. 2009).

Eine weitere Komplikation, die für die vorliegende Studie von zentraler Bedeutung ist, stellt die Gastroparese dar. Diese führt zu einer verzögerten Entleerung des Magens nach Essensaufnahme und kann zu verschiedenen Symptomen wie Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen und Meteorismus führen. Zusätzlich führt die um unbestimmte Zeit verzögerte Aufnahme



der Glukose zu einer erschwerten Blutzuckereinstellung (Camilleri 2007; Hinninghofen et al. 2006; Horowitz et al. 1996).

Die diabetische autonome Neuropathie, zu der die Gastroparese gezählt wird, bleibt in den meisten Fällen über viele Jahre asymptomatisch und wird erst lange nach Erkrankungsbeginn klinisch auffällig. Dadurch und durch die Tatsache, dass es bisher nur wenige standardisierte Testverfahren zur Diagnostik der autonomen Neuropathie gibt, ist diese eine der am häufigsten übersehenen Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus. Gleichzeitig stellt sie aber wegen ihrer Beeinflussung des kardiovaskulären Systems und den damit verbundenen möglichen Auswirkungen auf den Patienten bis hin zum plötzlichen Herztod eine der gefährlichsten Folgen der Erkrankung dar (Vinik et al. 2003).

## **1.2 Magenentleerung bei Patienten mit Diabetes mellitus**

Nach dem Essen wird Nahrung im Magen gelagert, die wesentliche Resorption von Nährstoffen erfolgt aber erst nach Übertritt des Speisebreis in den Dünndarm. Der Magen kontrolliert diese Weitergabe der Nahrung und ist dadurch Teil der Regulation der Blutzuckerkonzentration. Da in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit der Magenentleerung die Plasmaglukose früher oder später, schneller oder langsamer ansteigt, ist diese ein wichtiger Faktor in der Homöostase des Blutzuckers. Dieser Zusammenhang konnte bei stoffwechselgesunden Personen bereits mehrfach nachgewiesen werden, sowohl bei der Aufnahme von reiner Glukose (Horowitz et al. 1993) als auch bei der Aufnahme verschiedener stärkehaltiger Speisen (Mourot et al. 1988). Dabei zeigte sich, dass die Geschwindigkeit der Magenentleerung für 34% bzw. 36% der Varianz der postprandialen Blutzuckerkonzentration verantwortlich gemacht werden kann. Da man aufgrund dieser Beobachtungen davon ausgehen konnte, dass eine Störung der Magenentleerung für Patienten mit Diabetes mellitus, die unter einem weniger gut kontrollierten Stoffwechsel leiden, stärkere Auswirkungen hätte als für gesunde Personen, gab es in den letzten Jahren viele Untersuchungen zum Thema Magenentleerung bei Patienten mit Diabetes mellitus. Es bestand der Verdacht, dass viele von ihnen unter einer verzögerten Magenentleerung bis hin zu einer Gastroparese litten, die die Einstellung des Blutzuckers stark erschweren könnte. Bei einer von Horowitz et al. durchgeführten Studie ergab sich tatsächlich, dass sich bei 30-50% der Probanden mit Diabetes mellitus Typ 1 und Diabetes mellitus Typ 2 der Magen nur verzögert entleerte (Horowitz et al. 1996). Bei Hermann et al. zeigte sich, dass von den insulinpflichtigen Diabetes-Patienten, die an ihrer Studie teilnahmen, lediglich 50% über eine normale Magenentleerung verfügten (Hermann et al. 1998), und bei Kojacky et al., die Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 untersuchten,

wurde bei 20% der Patienten eine verlangsamte Entleerung des Magens festgestellt (Kojecy et al. 2008).

Aussagekräftige Prädiktoren für eine Magenentleerungsstörung sind nicht eindeutig zu benennen. Es zeigte sich, dass eine verlangsamte Magenentleerung etwas häufiger bei Frauen auftritt und mit Meteorismus und vorzeitigem Sättigungsgefühl (Jones et al. 2001), teilweise auch mit Übelkeit assoziiert ist (Kojecy et al. 2008). In den meisten Fällen scheint es aber so zu sein, dass eine Störung der Magenentleerung, die noch nicht den Status der Gastroparese erreicht hat, klinisch unauffällig verläuft (Vinik et al. 2003) und auch nicht unbedingt mit einer schlechteren Prognose behaftet ist (Jones et al. 2002).

Nach vielen Studien, die die Klärung der Ursache für die verzögerte Magenentleerung bei Diabetikern zum Ziel hatten, ist heute allgemein anerkannt, dass es sich dabei um eine multifaktorielle Ursache handeln muss (Horowitz et al. 2002). Vor allem das Vorliegen einer diabetischen Neuropathie mit autonomer Komponente steht als ausschlaggebender Faktor im Vordergrund der Überlegungen. In mehreren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem Bestehen einer solchen autonomen Neuropathie und einer Störung der Magenentleerung gezeigt werden (Keshavarzian et al. 1987; Merio et al. 1997). In anderen Untersuchungen konnte diese Korrelation allerdings nicht bestätigt werden. In einer von Jones et al. zeigte sich zum Beispiel, dass eine progressive autonome Neuropathie keine Änderung der Magenentleerung zur Folge hat (Jones et al. 2002). Die diabetische Neuropathie scheint beim Vorliegen einer verzögerten Magenentleerung also nicht die einzige Rolle zu spielen.

### **1.3 Einfluss der Blutzuckerkonzentration auf die Magenentleerung**

Bei der Suche nach einem Grund dafür, dass die Magenentleerung bei Patienten mit Diabetes mellitus in vielen Fällen verlangsamt ist, stieß man auf einen Zusammenhang zwischen dieser und der aktuellen Blutzuckerkonzentration. Es fiel in einigen Studien auf, dass die Magenentleerung bei bestehender Hyperglykämie auffällig langsam, während einer Hypoglykämie dagegen auffällig schnell vonstatten ging (Horowitz et al. 1986b; Horowitz et al. 1989). Dieses Phänomen wurde in mehreren Studien weiter untersucht. Fraser et al. bestimmten die Zeit der Magenentleerung bei zehn Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1, einmal bei vorliegender Euglykämie (Plasmaglukose 72 - 144 mg/dl) und einmal bei bestehender Hyperglykämie (Plasmaglukose 288 - 360 mg/dl). Der Blutzucker wurde mithilfe einer Infusion aus Insulin und/oder Glukose konstant gehalten. Dabei zeigte sich, dass sich die Zeit, die der Magen zur Entleerung der gegebenen Nahrung brauchte, während der aufrecht erhaltenen Hyperglykämie signifikant verlängerte (Fraser et al. 1990). Analog dazu konnten Schvarcz et al. zeigen, dass sich der Magen während einer durch Insulin induzierten Hypoglykämie

(Plasmaglukose  $34 \pm 5$  mg/dl) signifikant langsamer entleerte als bei bestehender Euglykämie (Plasmaglukose 72 - 126 mg/dl). Diesen Zusammenhang stellten sie sowohl bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 (Schvarcz et al. 1993) als auch bei gesunden Probanden (Schvarcz et al. 1995b) fest. Nach diesen Studien stand die Frage im Raum, ob die benötigte Zeit bis zur Magenentleerung bei ansteigendem Blutzucker linear abfällt beziehungsweise bei sinkendem Blutzucker linear ansteigt oder ob die Reaktion des Magens erst ab einer bestimmten Grenze, die bei den oben beschriebenen Studien überschritten wurde, erfolgt. Schvarcz et al. führten daher eine weitere Studie durch. Dabei wurde die Änderung der Magenentleerung bei Blutzuckerschwankungen im physiologischen Rahmen untersucht. Der Blutzucker der zu untersuchenden Typ 1 - Diabetiker und gesunden Probanden wurde dafür durch Zufuhr von Glukose an einem Tag konstant bei 72 mg/dl gehalten, an einem anderen durch Zufuhr von Glukose und Insulin bei 144 mg/dl. Auch hier zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Magenentleerung bei der höheren Blutzuckerkonzentration (Schvarcz et al. 1997).

Es folgten Studien zur Untersuchung der Ursache dieses Zusammenspiels. Es konnte gezeigt werden, dass die Geschwindigkeit der Magenentleerung von der Beziehung zwischen Kontraktionen des Magenfundus, des Magenantrums, des Pylorus und des proximalen Duodenums abhängig ist (Horowitz und Fraser 1994). Außerdem wurden mehrere Untersuchungen durchgeführt, die zum Ziel hatten, den Einfluss einer durch Glukose-Infusion induzierten Hyperglykämie auf die Motilität des Magen-Darm-Trakts zu analysieren. Es zeigte sich, dass eine solche Hyperglykämie zu einer Herabsetzung der Motilität des Magens und der von Duodenum und Jejunum führt (Björnsson et al. 1994). Passend dazu konnte belegt werden, dass eine akute Hyperglykämie Kontraktionen im Pylorusbereich stimuliert und im Magenantrum inhibiert (Fraser et al. 1991; Samsom et al. 1997).

Es stellte sich weitergehend die Frage, welche Substanzen als Mediator für diesen physiologischen Vorgang in Frage kommen könnten. Als ein mögliches Signal wurde Insulin diskutiert. Teilweise konnte auch gezeigt werden, dass eine euglykämische Hyperinsulinämie die Magenentleerung verlangsamt (Björnsson et al. 1995), so wie es auch bei akuter Hyperglykämie beobachtet wurde. Da bei stoffwechselgesunden Personen eine Hyperglykämie mit einem Anstieg des Insulins einhergeht, wäre dieser Zusammenhang passend. Allerdings konnten dieser Effekt einer euglykämischen Hyperinsulinämie auf die Magenentleerung in manchen Studien nicht nachvollzogen werden (Kong et al. 1999). Außerdem spricht gegen diese Theorie, dass Diabetes-Patienten, die auf eine Insulintherapie angewiesen sind und bei denen es daher bei einer Hyperglykämie zu keinem Insulinstieg kommt, bezüglich ihrer Magenentleerung genauso reagieren wie gesunde Personen (Schvarcz et al. 1997). Schvarcz

et al. veröffentlichten eine Studie, die zeigte, dass eine cholinerge Blockade mit Atropin den Anstieg der Magenentleerungsrate während einer Hypoglykämie inhibiert. Daraus folgerte man, dass die vagale Aktivität eine wichtige Rolle bei der Vermittlung des Effekts der Blutzuckerkonzentration auf die Magenentleerung spielen müsse (Schvarcz et al. 1995a). Weitere Studien zeigten, dass es einen über  $\beta$ -adrenerge Rezeptoren gesteuerten Übertragungsweg gibt, der Einfluss auf die oroäkale Transitzeit nimmt (McIntyre et al. 1992; O'Brien et al. 1989). Letztendlich konnte die Frage nach einem Signalweg nicht eindeutig geklärt werden. Möglicherweise kommt der Effekt der Blutzuckerkonzentration auf die Magenentleerung über ein Zusammenspiel des sympathischen und parasympathischen autonomen Nervensystems zustande.

Es gibt allerdings auch Studien, die einen Zusammenhang zwischen der akuten Blutzuckerkonzentration und der Magenentleerung - zumindest bei Blutzuckerschwankungen im physiologischen Rahmen - nicht belegen konnten. Bei einer Studie, die auf die Prävalenz der Magenentleerungsstörung bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 abzielte, konnte der oben beschriebene Zusammenhang nicht nachvollzogen werden (Kojecy et al. 2008). Holzäpfel et al. stellten schon einige Jahre zuvor eine Studie vor, in der sie Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 untersuchten, deren Therapie schlecht eingestellt war. Bei ihnen wurden prä- und postprandial der Blutzucker bestimmt sowie die Zeit der Magenentleerung. Daraufhin wurde die Therapie optimiert und dieselbe Testung eine Woche später erneut durchgeführt. Obwohl es bei den Patienten zu einem signifikanten Absinken der prä- und postprandialen Blutzuckerkonzentrationen nach Optimierung der Blutzuckereinstellung kam, zeigte sich keine Veränderung der Magenentleerungszeit (Holzäpfel et al. 1999). Bei einer später durchgeführten Längsschnittstudie, bei der Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 über zwölf Jahre hinweg im Hinblick auf die Blutzuckerkontrolle, die Magenentleerung und eine autonome Neuropathie beobachtet wurden, zeigte sich, dass sich trotz einer über die Zeit signifikant verbesserten Blutzuckerkontrolle die Rate der Magenentleerung kaum veränderte. Allerdings gaben die Autoren hier zu bedenken, dass dieser fehlende Effekt sich möglicherweise dadurch erklären ließe, dass am Ende der Studie mehr als doppelt so viele Patienten unter einer autonomen Neuropathie litten als zu Beginn und es dadurch zu einer Art Ausgleich gekommen sein könnte (Jones et al. 2002).

## **1.4 Messung der Magenentleerung**

Seit langem gilt die Szintigraphie mit  $^{99}\text{Tc}$  als der Goldstandard zur Diagnostik von Magenentleerungsstörungen bei festen Speisen. Bereits 1966 wurde diese Methode erstmals angewandt, damals noch mit  $^{51}\text{Cr}$  als Tracer (Griffith et al. 1966). Bei die-

sem Test wird eine nach Möglichkeit standardisierte Mahlzeit mit dem radioaktiven Marker  $^{99}\text{Tc}$  versetzt. Mithilfe einer Gammakamera kann in bestimmten Zeitabständen nach Einnahme dieser Mahlzeit die im Laufe der Magenentleerung abnehmende  $\gamma$ -Strahlung bestimmt werden (Abell et al. 2008). Während es sich bei diesem Test einerseits um eine sehr zuverlässige Möglichkeit zur Messung der Geschwindigkeit der Magenentleerung handelt, stellen andererseits der technische Aufwand und die Strahlenbelastung der Patienten, vor allem bei mehrfacher Anwendung, die Nachteile dieser Untersuchung dar.

Seit einigen Jahren hat sich der von Ghoo et al. entwickelte  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtest bei der Diagnostik von Magenentleerungsstörungen als Alternative etabliert (Ghoo et al. 1993). Dieser Test zeigte in mehreren Studien kaum Abweichungen von szintigraphisch bestimmten Ergebnissen (Ghoo et al. 1993; Maes et al. 1994; Ziegler et al. 1996) und auch seine Reproduzierbarkeit bei gesunden Personen erwies sich als gut (Choi et al. 1998; Galmiche et al. 1998). Daher wird dieser Test inzwischen in vielen Kliniken bei Verdacht auf eine Magenentleerungsstörung zur Diagnostik herangezogen. Dabei macht man sich zunutze, dass kurzkettige Fettsäuren nach Verlassen des Magens sehr schnell resorbiert und metabolisiert werden und das entstehende  $\text{CO}_2$  wieder abgeatmet wird. Durch die Markierung dieser kurzkettigen Fettsäuren mit einem nicht-radioaktiven  $^{13}\text{C}$ -Isotop, welches in der Ausatemluft quantitativ bestimmt werden kann, lässt sich die Zeit vom Moment der Aufnahme der Fettsäure bis zu ihrem Verlassen des Körpers berechnen. Von dieser Zeit kann auf die Verweildauer der Nahrung im Magen geschlossen werden (Ghoo et al. 1993).

## 1.5 Ziel der Arbeit

Störungen der Magenentleerung finden sich bei vielen Patienten mit Diabetes mellitus. Die extreme Form, die Gastroparese, tritt häufig zusammen mit klinischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und verfrühtem Sättigungsgefühl auf (Vinik et al. 2003), weswegen die Patienten Schwierigkeiten haben, ihr Körpergewicht zu halten. Die Gastroparese wird in erster Linie durch die diabetische Neuropathie verursacht. In vielen Fällen liegen aber auch Störungen der Magenentleerung vor, die weniger stark ausgeprägt sind als die Gastroparese und ohne auffällige klinische Symptomatik auftreten. Diese Formen, die bei stoffwechselgesunden Personen kaum auffallen würden, können bei Patienten mit Diabetes mellitus zu Problemen führen. Dadurch, dass die mit der Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate später in die Blutbahn aufgenommen werden als angenommen, steigt auch die Blutzuckerkonzentration bei diesen Patienten erst später an als erwartet. Daher wirkt ein vor der Nahrungsaufnahme verabreichtes Insulin bereits vor dem Anstieg der Plasmaglukose und kann bei dem betreffenden Patienten zu Hypoglykämien führen. Eine von der Norm abweichende

Magenentleerung, die durch Blutzuckerschwankungen verursacht wird, könnte also große Probleme bezüglich der Blutzuckereinstellung bei Patienten mit Diabetes mellitus zur Folge haben (Horowitz und Fraser 1994).

In vielen Studien wurde gezeigt, dass die Magenentleerung sowohl bei stoffwechselgesunden Personen als auch bei Patienten mit Diabetes mellitus von der Blutzuckerkonzentration im nüchternen Zustand abhängig zu sein scheint (siehe Kapitel 1.3). Laut diesen Untersuchungen kommt es durch eine Hyperglykämie zu einer verzögerten Aufnahme der Nahrungsbestandteile, eine Hypoglykämie beschleunigt diese. Dieser Mechanismus ist grundsätzlich dazu geeignet die Blutzuckerhomöostase aufrecht zu halten und extremen Hyper- und Hypoglykämien vorzubeugen.

Die Blutzuckerkonzentration eines Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 unterliegt tagtäglichen Schwankungen, die deutlich stärker ausgeprägt sind als bei gesunden Personen. Wenn bereits diese für einen Diabetes-Patienten physiologischen Schwankungen tatsächlich signifikante Veränderungen der Magenentleerung zur Folge hätten, würde dies zu erheblichen Problemen bei der Einstellung des Blutzuckers durch ein festes Insulinschema führen. Eine weitere Schwierigkeit bestünde in der Diagnostik einer Magenentleerungsstörung. Gerade weil der Zusammenhang zwischen der Blutzuckerkonzentration und der Magenentleerung in vielen Studien belegt wurde, ist man dazu übergegangen eine entsprechende Diagnostik nur dann durchzuführen, wenn der Nüchtern-Blutzucker des Patienten am betreffenden Tag im euglykämischen Bereich liegt. So sollen Ergebnisse vermieden werden, die durch die Höhe der Plasmaglukose gegebenenfalls verfälscht sein könnten. Doch auch innerhalb dieses Bereichs bestünde die Gefahr von ungenauen Messergebnissen, falls bereits die für Patienten mit Diabetes mellitus typischen Blutzuckerschwankungen zu signifikanten Veränderungen führen.

Da für die Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 mit einem festen Insulinschema das Wissen um das Vorliegen einer Magenentleerungsstörung eine große Rolle spielt, ist man also auf eine Diagnostik angewiesen, die trotz tagtäglicher Blutzuckerschwankungen zu reproduzierbaren und verlässlichen Ergebnissen führt. Inwieweit die Ergebnisse des <sup>13</sup>C-Oktanoat-Atemtests durch physiologische Schwankungen der Blutzuckerkonzentration beeinflusst wird und ob die Ergebnisse unter diesem Aspekt gesehen an verschiedenen Tagen reproduzierbar sind, ist bisher aber noch nicht untersucht worden.

Ziel der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie war es daher, die Magenentleerungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von spontanen Schwankungen des Nüchtern-Blutzuckers zu analysieren und damit einen Eindruck von der Variabilität der Magenentleerung bei Patienten mit langjährig bestehendem Diabetes mellitus Typ 1 zu bekommen. Zu diesem Zweck

wurde eine prospektive Studie mit zwanzig Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und zehn gesunden Kontrollpersonen durchgeführt. Jeder Teilnehmer führte drei Atemtests an drei verschiedenen Tagen durch. Die Durchführung der Tests in der Kontrollgruppe sollte dabei dazu dienen, das Ausmaß der Variabilität der Magenentleerungsgeschwindigkeit bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 besser einzuschätzen. Diese wiesen wie erhofft im Gegensatz zu den gesunden Kontrollpersonen deutliche, aber für Diabetes-Patienten nicht unübliche Unterschiede bezüglich ihres Nüchtern-Blutzuckers an den jeweiligen Tagen auf. Auf diese Weise konnte untersucht werden, ob es bereits bei den für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 typischen spontanen Schwankungen der Nüchtern-Blutzuckerkonzentration von Tag zu Tag zu einer signifikanten Beeinflussung der Parameter der Magenentleerung kommt, die eine Anpassung der Insulintherapie nötig machen würde. Gleichzeitig konnte damit auch analysiert werden, ob die Durchführung des  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtests bei unterschiedlichen Konzentrationen des Nüchtern-Blutzuckers zu verschiedenen Ergebnissen führt oder die Ergebnisse unabhängig von der Blutzuckerkonzentration im nüchternen Zustand reproduzierbar sind. In letzterem Fall könnte der Test somit nicht nur unter bestimmten Bedingungen zur Diagnostik einer Magenentleerungsstörung herangezogen werden.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Ethikkommission und Aufklärung der Probanden**

Das ausgearbeitete Studienprotokoll wurde zur Prüfung an die zuständige Ethikkommission geschickt. Von dieser wurde der Antrag angenommen und genehmigt. Alle an der Studie teilnehmenden Personen wurden vor Beginn der Untersuchungen ausführlich mündlich und schriftlich über den Ablauf des Versuchs aufgeklärt und gaben vor Beginn des ersten Tests ihr schriftliches Einverständnis.

### **2.2 Teilnahmebedingungen für Probanden**

An der Studie nahmen zwanzig Patienten (zehn männliche, zehn weibliche) mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und zehn gesunde Probanden (fünf männliche, fünf weibliche) teil. Die Patienten wurden während eines stationären Aufenthalts im Diabeteszentrum Bad Lauterberg untersucht. Dabei sollte es sich um Patienten handeln, deren Diabetesdauer mindestens zwei Jahre betrug und die zwischen 18 und 65 Jahre alt waren. Darüber hinaus sollte der BMI zwischen 20 und 30 kg/m<sup>2</sup> liegen, da in einer früheren Studie belegt worden war, dass die Entleerung von festen Speisen aus dem Magen bei adipösen Menschen verlangsamt ist (Horowitz et al. 1983, 1986a). Ausschlusskriterien waren aktuelle medikamentöse Behandlungen, die die Blutzuckereinstellung (z.B. systemisch verabreichte Glukokortikoide) oder die Magenentleerung (z.B. Anticholinergika) beeinflussen könnten, und das Vorliegen einer weiteren schwerwiegenden Erkrankung wie z.B. eine Tumorerkrankung, eine koronare Herzerkrankung mit Hinweis auf Ischämien, eine unzureichend eingestellte arterielle Hypertonie, eine aktuelle Infektionserkrankung, eine Leber- oder Nierenerkrankung mit Einschränkung der Organfunktion oder ein aktueller Drogen- oder Alkoholabusus. Darüber hinaus sollten keine Patienten eingeschlossen werden, die innerhalb der letzten drei Monate bereits an einer anderen klinischen Studie teilgenommen hatten.

Die Gruppe der gesunden Probanden sollte hinsichtlich des Geschlechts, des Alters und des Gewichts eine vergleichbare Zusammensetzung haben. Auch in dieser Gruppe sollten schwerwiegende Erkrankungen wie die oben genannten ein Ausschlusskriterium sein sowie die Teilnahme an anderen klinischen Studien innerhalb der letzten drei Monate. Bei allen teilnehmenden Personen wurde ein Routinelabor abgenommen um sicherzustellen, dass keine bisher eventuell noch unbekannt Pathologien vorlagen.



### 2.3 $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtest

Die Geschwindigkeit der Magenentleerung wurde bei der vorliegenden Studie mithilfe des  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtests (s. Kapitel 1.4) untersucht. Dabei bekommen die Teilnehmer ein standardisiertes Frühstück, in diesem Fall bestehend aus zwei Scheiben Brot, 15 g Margarine, 10 g Marmelade, einem aus zwei Eiern bestehenden Rührei und 750 ml Tee. Dieses Frühstück beinhaltet entsprechend einem typischen europäischen Frühstück 541 kcal und setzt sich aus 53,5% Kohlenhydrate, 22,4% Proteine und 24,1% Fett zusammen. Die Eier wurden vor der Zubereitung getrennt, das Eigelb des Rühreis wurde mit 100  $\mu\text{l}$  Oktansäure, die ein nicht radioaktives  $^{13}\text{C}$ -Isotop beinhaltet, gemischt. Anschließend wurden Eigelb und Eiweiß zusammen gebacken.

Da auf diese Weise nur feste und keine flüssigen Bestandteile des Frühstücks mit dem  $^{13}\text{C}$ -Isotop markiert werden, ist der Test auf diese Weise auch nur für die Bestimmung der Magenentleerungsgeschwindigkeit bei festen Speisekomponenten geeignet. Nach einigem Verweilen im Magen wird nach Übertritt in den Dünndarm die Oktansäure sehr schnell in die intestinalen Zellen aufgenommen und zur Leber transportiert. Dort wird die Fettsäure zu  $^{13}\text{C}\text{-CO}_2$  oxidiert, welches dann letztlich abgeatmet wird. Bei dem dieser Studie zugrunde liegenden Schema wurden direkt vor Einnahme des Frühstück und anschließend nach 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150, 180, 210, 240, 300 und 360 Minuten von den Teilnehmern insgesamt 13 gasdichte Beutel mit Atemluft befüllt. Der darin enthaltene  $^{13}\text{C}\text{-CO}_2$ -Gehalt konnte direkt im Anschluss an den Test mithilfe eines nicht dispersiven Infrarot-Spektrometers (Wagner Analysen Technik, Bremen, Deutschland) bestimmt werden. Dabei wird eine  $\text{CO}_2$ -Produktion von 300  $\text{mmol}/\text{m}^2$  Körperoberfläche angenommen, die Körperoberfläche wiederum wird nach der Formel von Haycock et. al. aus Größe und Gewicht berechnet (Haycock et al. 1978). Die Ergebnisse werden angegeben als Prozentsatz an  $^{13}\text{C}\text{-CO}_2$  pro Stunde und zu einer kumulativen Dosis (cumulated percent dose; CUPCD) aufsummiert.

Zur weiteren Auswertung des  $^{13}\text{C}$ -Atemtests wurden zwei Formeln ausgearbeitet (Ghoos et al. 1993). Die erste wird ausgedrückt als

$$y = at^b e^{-ct},$$

wobei  $y$  der prozentuale Anteil an  $^{13}\text{C}\text{-CO}_2$  pro Stunde in der Ausatemluft ist,  $t$  der Zeitpunkt in Stunden und  $a$ ,  $b$  und  $c$  Konstanten, die mittels nichtlinearer Regressionsanalyse (Graph PAD Prism, Version 3, San Diego, Kalifornien) bestimmt werden können.

Die zweite Formel lautet:

$$y = m(1 - e^{-kt})^\beta$$

Dabei ist  $y$  der Anteil der kumulativen Dosis von  $^{13}\text{C-CO}_2$  am gesamten  $\text{CO}_2$  der Ausatemluft zum Zeitpunkt  $t$ ,  $m$  stellt die totale Ausschöpfung am kumulativen  $^{13}\text{C-CO}_2$  bei angenommener unendlicher Zeit dar,  $k$  eine Konstante zur Abschätzung der Zeit bis zum Beginn der Magenentleerung und  $\beta$  ein von der Geschwindigkeit der Magenentleerung abhängiger Koeffizient. Auch diese Konstanten können über nichtlineare Regressionsanalyse bestimmt werden.

Aus den bestimmten Konstanten lassen sich nun wiederum drei Parameter berechnen, die zur Beschreibung der Magenentleerung dienen:

(1) die Lag-time ( $t_{lag}$ ), welche die Zeit zwischen Aufnahme der Speise und Beginn der tatsächlichen Entleerung des Magens darstellt (vgl. auch Siegel et al. 1988).

(2) die Halbentleerungszeit ( $t_{1/2}$ ), nach welcher 50% des initialen Mageninhaltes an das Duodenum weitergegeben worden sind.

(3) der Magenentleerungskoeffizient (gastric emptying coefficient (GEC)), der ein Maß für die Rate der Magenentleerung angibt.

Diese drei Parameter können mithilfe der folgenden Formeln bestimmt werden (Ghoos et al. 1993):

$$(1) t_{lag} = (\ln\beta)/k$$

$$(2) t_{1/2} = (-1/k) * \ln(1 - 2^{-1/\beta})$$

$$(3) GEC = \ln(a)$$

Darüber hinaus lässt sich zu jedem Zeitpunkt der Magenentleerung die verbleibende Menge des Mageninhaltes als Prozentanteil des initialen Mageninhaltes ( $M = 100\%$ ) nach folgender Formel darstellen (vgl. Salmen 2007):

$$\text{Mageninhalt}(t) = ((M - CUPCD(t))/M) * 100 [\%]$$

## 2.4 Laborbestimmungen

Die Bestimmung der Plasmaglukosewerte aus dem Blut erfolgte mit einem Gerät aus der Reihe Biosen C-Line von EKF Diagnostics. Der Messbereich dieses Gerätes liegt zwischen 9 und 900 mg/dl. Der Variationskoeffizient für die Abweichung der Messgenauigkeit beträgt weniger als 1,5 %.

## 2.5 Studiendurchführung

Obwohl in einer früheren Studie gezeigt wurde, dass der  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtest zumindest bei gesunden Personen unabhängig vom Zeitpunkt des Tages gut reproduzierbar ist (Galmiche et al. 1998), sollten in dieser Studie die Bedingungen für alle Teilnehmer so ähnlich wie möglich sein. Daher fanden sich sowohl die Patienten als auch die Kontrollpersonen morgens zur gleichen Zeit zur Einnahme der Testmahlzeit ein, nachdem sie über Nacht gefastet hatten. Die je nach Patient und Therapieschema 10 - 30 Minuten vor Beginn des Frühstücks verabreichte Insulindosis wurde wie für eine Mahlzeit mit 2,5 Kohlenhydrat-Einheiten (KE) berechnet. Damit wählte man absichtlich eine etwas zu niedrige Insulindosis, da es in der Vergangenheit sonst häufig 3-5 Stunden nach der Nahrungsaufnahme zu Hypoglykämien gekommen war. Kam es dennoch während des Tests zu Blutzuckerwerten von weniger als 66 mg/dl, bekamen die Patienten 1,5 KE in Form von Apfelsaft.

Es wurde bei jedem Teilnehmer der Nüchtern-Blutzucker bestimmt. Direkt vor Beginn des Frühstücks wurde der erste gasdichte Beutel mit Atemluft gefüllt, danach hatten alle Studienteilnehmer zwanzig Minuten Zeit, ihr Frühstück einzunehmen. Dabei wurde darauf geachtet, dass keine Reste gelassen wurden, da in einer früheren Studie belegt worden war, dass eine Verringerung des Volumens der Mahlzeit die Rate der Magenentleerung herabsetzt (Doran et al. 1998). Zwanzig Minuten nach dem ersten Beutel, also im Anschluss an das Frühstück, wurde der zweite gefüllt, alle anderen in den in Kapitel 2.3 beschriebenen Abständen. Die gesammelten Atemluftproben wurden nach Abschluss des Tests innerhalb der nächsten vier Stunden mithilfe der Infrarot-Absorptiometrie an dem ebenfalls in Kapitel 2.3 beschriebenen Gerät ausgewertet.

Die Teilnehmer gingen während des Tests ihrem Alltag innerhalb der Klinik nach, vermieden jedoch körperliche Anstrengungen und rauchten nicht, um Beeinflussungen der Magenentleerung zu vermeiden. Darüber hinaus nahmen sie während der ersten fünf Stunden keine weitere Nahrung zu sich. Erst in der letzten Stunde, also zwischen dem Befüllen des vorletzten und des letzten Beutels, nahmen sie am Mittagessen teil. Die Blutzuckerkonzentration wurde stündlich gemessen, außerdem bei Anzeichen einer Hypoglykämie und nach Maßnahmen aufgrund einer solchen.

Jeder Teilnehmer nahm an diesem Test innerhalb einer Spanne von maximal 21 Tagen dreimal teil, wobei nach Möglichkeit mindestens zwei freie Tage zwischen den jeweiligen Tests liegen sollten. Lediglich im Fall von zwei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 konnte jeweils einmal nur ein Tag zwischen zwei Tests abgewartet werden. Jeder einzelne Test wurde im Anschluss für sich alleine vollständig ausgewertet, es wurden die Konstanten  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $m$ ,  $k$  und  $\beta$  bestimmt und daraus die Parameter Lag-time, Halbentleerungszeit und Magenentleerungskoeffizient berechnet.

Die Patienten befanden sich zur Optimierung ihrer Insulintherapie in stationärer Behandlung. Obwohl die Blutzuckerkontrolle zu Beginn der Testphase als akzeptabel angesehen wurde, gingen viele von ihnen mit deutlich unterschiedlichen Nüchtern-Blutzuckerwerten in die Tests hinein. Bei insgesamt 90 Atemtests kam es bei 16 zu mindestens einer behandlungsbedürftigen, aber nie schwerwiegenden Hypoglykämie; es musste daher kein Test abgebrochen werden. Davon abgesehen berichtete keiner der Teilnehmer von durch den Versuch verursachten Beschwerden.

## 2.6 Statistische Analyse

Die Patientencharakteristika und experimentellen Resultate sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben.

Die statistische Analyse erfolgte mittels Varianzanalyse mit Messwiederholungen ("repeated measures"-ANOVA) mithilfe des Programms Statistica Version 5.0 (Statsoft Europe, Hamburg, Deutschland). Die ANOVA ist eine Erweiterung des t-Tests auf mehr als zwei Gruppen zum Vergleich von Mittelwerten. In einer Untersuchung stellten die Höhe des Nüchtern-Blutzuckers sowie der Zeitpunkt der Messung die unabhängigen Variablen und der Verlauf des Blutzuckers während der gesamten Untersuchung die abhängige Variable dar. In einer weiteren Untersuchung blieben die unabhängigen Variablen die gleichen, als abhängige Variable wurde aber die Magenentleerung gewählt. Für beide Untersuchungen wurden einmal die Daten der Patienten und einmal die der Kontrollpersonen verwendet, so dass die Ergebnisse im Vergleich gesehen werden konnten. Unterschiede in den Blutzuckerverläufen und den oben beschriebenen Parametern der Magenentleerung  $t_{1/2}$ ,  $t_{lag}$ ,  $GEC$ ,  $a$ ,  $b$ ,  $c$ ,  $m$ ,  $k$  und  $\beta$  wurden mittels zweifacher Varianzanalyse ("two way"-ANOVA; angewandt bei Vorliegen von zwei unabhängigen Variablen) bestimmt. Dabei wurden die Signifikanzen der Unterschiede zwischen den anhand der Nüchtern-Blutzuckerwerte gebildeten Gruppen (A), den Zeitverläufen (B) und den Interaktionen von Gruppen und Zeitverlauf (AB) bestimmt. Bei signifikanten Ergebnissen von (A) zu bestimmten Zeitpunkten erfolgte für diese eine zusätzliche einfache Varianzanalyse ("one way"-ANOVA; bei Vorliegen von einer unabhängigen Variablen) und gegebenenfalls eine weitere Untersuchung mittels "post hoc"-Analyse (Duncan's test), um festzustellen, bei welchen Kombinationen diese Signifikanzen auftraten. Zusätzlich wurde zur Untersuchung der Parameter der Magenentleerung in Abhängigkeit vom Nüchtern-Blutzucker eine Regressionsanalyse mit dem Programm GraphPAD PRISM Version 5.02 durchgeführt. Dabei wurde jeweils neben dem P-Wert sowohl der Korrelationskoeffizient ( $r$ ) als Grad für den linearen Zusammenhang und der Determinationskoeffizient ( $r^2$ ) berechnet. Letzterer gilt als Maß für den erklärten Anteil der Varianz der abhängigen

Variable, der durch die Varianz der unabhängigen Variable verursacht wird (Kuckartz et al. 2010).

Signifikante Unterschiede wurden bei einem P-Wert < 0,05 angenommen. Der Variationskoeffizient (CV) wurde durch Kalkulation von Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) berechnet:

$$CV = SD/MW$$

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Charakteristika der teilnehmenden Probanden

Die Gruppe der untersuchten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 unterschieden sich weder in der Geschlechterzusammensetzung noch im Alter oder BMI signifikant von der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen. Sämtliche Probanden waren zwischen 18 und 65 Jahren alt. Bei den Patienten mit Typ 1 - Diabetes lag der BMI zwischen 20 und 30 kg/m<sup>2</sup>, bei einer der gesunden Kontrollpersonen lag er mit 31.7 kg/m<sup>2</sup> etwas darüber. Keiner der Probanden litt neben dem Diabetes mellitus Typ 1 unter einer der Erkrankungen, die in Kapitel 2.2 als Ausschlusskriterium genannt sind. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der Diabetes - Patienten lag bei 19.2 ± 8.7 Jahre (siehe Tabelle 1). Das abgenommene Routinelabor beinhaltete neben dem HbA<sub>1c</sub> und der Plasmaglukose ein kleines Blutbild, Fettwerte, Leberwerte, Nierenwerte und Elektrolyte. Abgesehen vom HbA<sub>1c</sub>-Wert und der im nüchternen Zustand abgenommenen Plasmaglukose, die mit 8.1 ± 1.0% bzw. 187 ± 36 mg/dl erhöht waren, gab es keine Auffälligkeiten bei den Laborwerten und auch keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollpersonen (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 1:** Charakteristika von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und gesunden Kontrollpersonen

Charakteristika	Typ 1 - Diabetiker	Kontrollpersonen	P-Wert
Anzahl der Probanden	20	10	-
Geschlecht [m/w]	10/10	5/5	1.00
Alter [Jahre]	41 ± 13	40 ± 12	0.82
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25.5 ± 2.7	25.4 ± 3.4	0.68
Diabetesdauer [Jahre]	19.2 ± 8.7	0 ± 0.0	< 0.0001

*Mittelwert ± SD; Signifikanz bei p < 0.05*

Im Hinblick auf das Vorliegen von diabetischen Folgeerkrankungen und Komplikationen wurden die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 im Vorfeld der Testphase befragt beziehungsweise untersucht. Die diabetische Neuropathie wurde mittels Vibrametrie und Thermästhesie geprüft. Bei Hinweisen auf eine autonome Neuropathie wurde diese mithilfe der Neurocardanalyse untersucht. Dabei testet man die Reaktion des kardiovaskulären autonomen Nervensystems im Hinblick auf Puls und Blutdruck auf verschiedene Manöver, die der Patient durchführt (ruhiges Sitzen, tiefes Atmen, Valsalva-Manöver, schnelles Aufstehen). Diese Art von Tests wurde zwar vor allem für die Diagnostik der kardiovaskulären autono-

men Neuropathie entwickelt, kann aber auch Hinweise auf das Vorliegen einer andersartigen autonomen Neuropathie geben (vgl. Vinik et al. 2003).

Während des stationären Aufenthalts wurde darauf geachtet, ob es zu ausgeprägten Blutzuckerschwankungen oder einem Fehlen des postprandialen Blutzuckeranstiegs kam. Eine Übersicht über die in der Gruppe der Typ 1 - Diabetiker bekannten beziehungsweise beobachteten Komplikationen gibt Tabelle 3. Daraus wird ersichtlich, dass zwar zwei Patienten mit Typ 1 - Diabetes an der Studie teilnahmen, bei denen eine verzögerte Magenentleerung in der Vorgeschichte festgestellt worden war, aber keiner litt unter gastrointestinalen Symptomen. Bei neun Patienten war eine Neuropathie vorbeschrieben, davon hatten fünf eine autonome Komponente. Deutliche Glukoseschwankungen, die während des stationären Aufenthalts beobachtet wurden, wiesen alle zwanzig Patienten auf. Außerdem fiel bei fünfzehn der zwanzig Patienten mindestens einmal ein fehlender postprandialer Blutzuckeranstieg bis hin zu einer postprandialen Hypoglykämie auf. Von den Patienten wurden elf mit einer Insulinpumpentherapie behandelt und neun mittels einer intensivierten konventionellen Therapie.

### **3.2 Variabilität der Plasmaglukosewerte**

Trotz einer zu Beginn der Testphase als akzeptabel betrachteten Blutzuckerhomöostase wiesen die teilnehmenden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 erhebliche Schwankungen bezüglich ihres vor dem Frühstück gemessenen Plasmaglukosewerts auf. Bei insgesamt 60 Messungen (zwanzig Patienten, jeweils drei Tests) ergab sich im Mittel ein Nüchtern-Blutzuckerwert von  $134.5 \pm 54.5$  mg/dl bei einem Minimum von 49 mg/dl und einem Maximum von 272 mg/dl. In der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen waren die Schwankungen wie erwartet deutlich geringer, bei insgesamt 30 gemessenen Werten (zehn Probanden, jeweils drei Tests) ergab sich ein mittlerer Nüchtern-Blutzuckerwert von  $86.0 \pm 10.2$  mg/dl bei einem Minimum von 68 mg/dl und einem Maximum von 107 mg/dl.

Bei den Typ 1 - Diabetikern kam es bei elf Patienten im Verlauf der Tests zu insgesamt 23 hypoglykämischen Episoden (Blutzucker < 66 mg/dl), die die Gabe von 1,5 KE Apfelsaft nach sich zogen. Die meisten dieser Episoden traten beim ersten Test auf, also zu einem Zeitpunkt, zu dem die Blutzuckerhomöostase zwar als akzeptabel betrachtet werden konnte, die Insulintherapie aber noch weiter optimierbar war. In zwei Fällen lag eine solche Hypoglykämie bereits vor Einnahme des Frühstücks vor, was nach bisheriger Ansicht eigentlich ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an einem  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtest darstellt. In der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen kam es in keinem Fall zu einer solchen hypoglykämischen Episode.

**Tabelle 2:** Laborparameter von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und gesunden Kontrollpersonen

Laborparameter	Typ 1 - Diabetiker	Kontrollpersonen	P-Wert
HbA <sub>1c</sub> [%]	8.1 ± 1.0	5.7 ± 0.3	< 0.0001
Glukose [mg/dl]	186.9 ± 35.6	86.5 ± 7.7	< 0.0001
Triglyzeride [mg/dl]	80.9 ± 43.3	106.0 ± 82.9	0.65
Gesamt-Cholesterin [mg/dl]	186.8 ± 26.9	203.0 ± 21.9	0.33
LDL-Cholesterin [mg/dl]	108.0 ± 25.7	120.7 ± 24.8	0.49
HDL-Cholesterin [mg/dl]	62.6 ± 14.6	61.1 ± 14.9	0.90
GOT [U/l]	24.1 ± 9.7	36.0 ± 18.4	0.23
GPT [U/l]	18.2 ± 5.3	25.9 ± 11.0	0.06
AP [U/l]	83.5 ± 24.7	68.3 ± 11.7	0.06
GGT [U/l]	27.5 ± 20.3	28.6 ± 10.5	0.75
Kreatinin [mg/dl]	0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.2	0.061
Natrium [mmol/l]	139.6 ± 2.7	140.6 ± 1.5	0.34
Kalium [mmol/l]	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.2	0.65
TSH [mU/l]	2.0 ± 1.2	1.6 ± 0.9	0.61
Hämoglobin [g/dl]	14.6 ± 1.0	14.5 ± 1.0	0.47
Hämatokrit [%]	41.7 ± 2.6	41.4 ± 2.3	0.40
Erythrozyten [/pl]	4.7 ± 0.3	4.7 ± 0.3	0.81
Leukozyten [ /nl]	6.6 ± 1.8	6.3 ± 1.1	0.79
Thrombozyten [x1000/μl]	276 ± 54.5	282 ± 37.9	0.79

Mittelwert ± SD; Signifikanz bei  $p < 0.05$ ;  $n$  (Typ 1 - Diabetiker) = 20;  $n$  (Kontrollpersonen) = 10

Der Blutzuckerverlauf von Patienten und Kontrollpersonen war bei allen Messungen signifikant unterschiedlich. Der geringste Unterschied lag zwei Stunden nach Gabe der Mahlzeit ( $t = 120$  min) bei einem P-Wert von 0.023 vor, der größte zu den Zeitpunkten  $t = 0$  min (Nüchtern-Blutzucker) und  $t = 360$  min (Endpunkt). Hier lagen die P-Werte jeweils bei  $< 0.0001$ . Letzteres ließ sich dadurch erklären, dass die Patienten im Anschluss an die Messung nach fünf Stunden ( $t=300$  min) regelmäßig am Mittagessen teilnahmen, die gesunden Kontrollpersonen dagegen teilweise erst später zu Mittag aßen.

Von den für die Studie vorgesehenen 630 Blutzucker-Bestimmungen gingen drei Messwerte verloren beziehungsweise konnten wegen Abwesenheit des Probanden nicht bestimmt werden. Dies geschah einmal bei einem Patienten und bei zwei der Kontrollpersonen. In keinem der Fälle handelte es sich um den für die Auswertung besonders wichtigen Nüchtern-Blutzuckerwert.



**Tabelle 3:** Vorliegen typischer Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1

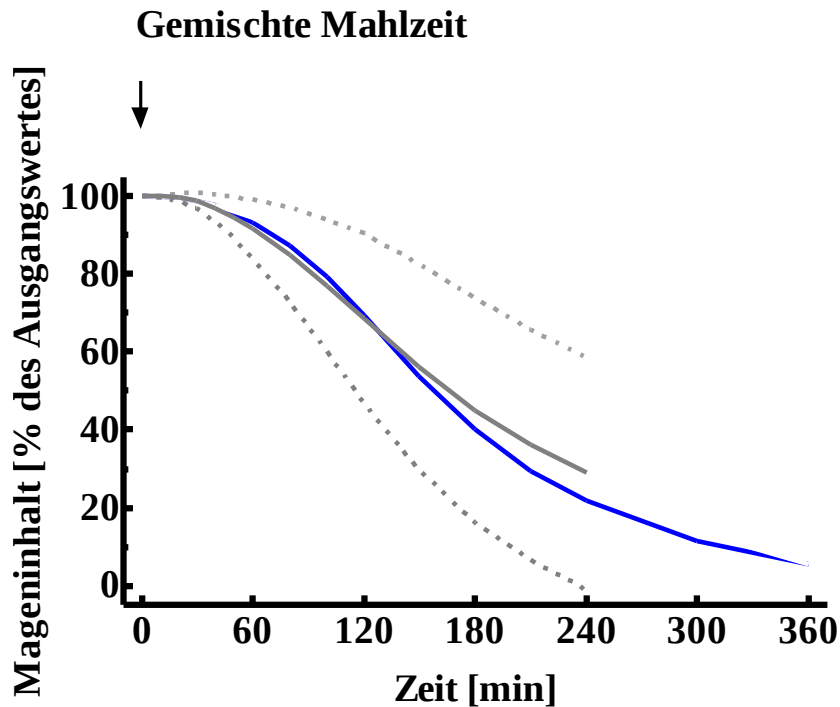
Komplikation	Betroffene Patienten [absolut]	Betroffene Patienten [%]
Retinopathie	7	35.0
Neuropathie	9	45.0
autonome Neuropathie	5	25.0
erektile Dysfunktion	3	15.0
Tachykardie	0	0.0
vorbekannte verzögerte ME	2	10.0
Glukoseschwankungen	20	100.0
postprandiale Hypoglykämien	15	75.0
gastrointestinale Symptome	0	0.0
Nephropathie	2	10.0
Koronare Herzkrankheit	0	0.0
pAVK	1	5.0

*Absolute und relative Anzahl an vorbekannten oder während des stationären Aufenthalts festgestellten typischen Komplikationen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1; n = 20*

### 3.3 Individuelle Auswertung der $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtests

Jeder der insgesamt 90 durchgeführten  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtests wurde im direkten Anschluss an seine Durchführung individuell ausgewertet. Für jeden Test wurde ein Kurvenverlauf der Magenentleerung wie in Abbildung 1 erstellt. Hierbei wird ab der Einnahme der Testmahlzeit der zu den jeweiligen Zeitpunkten des  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtests im Magen verbliebene Inhalt in % dargestellt. Die blaue Linie gibt den Verlauf der Magenentleerung des Probanden an. Die durchgezogene graue Linie basiert auf empirischen Daten des Diabeteszentrum Bad Lauterberg, wo bei Einführung des  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtests zur Diagnostik von Magenentleerungsstörungen aus den Mittelwerten von 36 als in dieser Hinsicht gesund eingestuften Probanden eine Kurve erstellt wurde, die als Referenzwert gilt. Die gestrichelten grauen Linien geben einen Abstand von zwei Standardabweichungen zu dieser Referenzkurve und damit Halbentleerungszeiten von minimal etwa 110 Minuten und maximal etwa 300 Minuten an. Ein  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtest, dessen Kurve außerhalb dieser gestrichelten Begrenzungen liegt, wird als pathologisch betrachtet.

Im Laufe der Studie kam es bei insgesamt sechs von 90  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtests zu auffälligen Ergebnissen, davon gehörten fünf in die Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Bei zwei der Patienten, bei denen bereits im Vorfeld eine verzögerte Magenentleerung und eine autonome Neuropathie bekannt waren, kam es jeweils einmal zu einer so stark



**Abbildung 1:** Kurvenverlauf einer physiologisch unauffälligen Magenentleerung (blaue Linie) mit Darstellung des Mageninhalts, angegeben in % des Ausgangswertes, über die Zeit ab Einnahme der Testmahlzeit zum Zeitpunkt  $t=0$ , gemessen mithilfe des  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtests.

verlangsamten Magenentleerung, dass die zugehörige Kurve oberhalb des gestrichelten Bereichs lag. Die jeweiligen Halbentleerungszeiten lagen bei 321 Minuten und 357 Minuten. Die zugehörigen Nüchtern-Blutzuckerwerte lagen dabei mit 95 mg/dl und 130 mg/dl unterhalb des mittleren Nüchtern-Blutzuckerwerts der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, weshalb eine Hyperglykämie als Ursache für die verlangsamte Magenentleerung nicht in Frage kam. Bei einem weiteren Patienten, bei dem bisher keinerlei Auffälligkeiten im gastrointestinalen Bereich bekannt waren, zeigte sich bei allen drei  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtests eine deutlich verlangsamte Magenentleerung. Die Halbentleerungszeiten dieses Patienten lagen zwischen 405 Minuten und 536 Minuten. Bei zwei der Untersuchungen war auch der Nüchtern-Blutzucker mit 272 mg/dl und 259 mg/dl deutlich erhöht, beim dritten Test jedoch lag lediglich ein Nüchtern-Blutzucker von 98 mg/dl vor.

Zu einem weiteren auffälligen  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtest kam es in der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen. Bei dieser ergab sich eine beschleunigte Magenentleerung, so dass die zu-

gehörige Kurve zeitweise unterhalb des gestrichelten Bereichs lag. Die Halbentleerungszeit lag bei 104 Minuten, der zugehörige Nüchtern-Blutzuckerwert bei 78 mg/dl.

Alle übrigen  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtests waren unauffällig. Die Halbentleerungszeiten lagen bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 zwischen 117 Minuten und 263 Minuten, bei den gesunden Kontrollpersonen zwischen 128 Minuten und 262 Minuten.

### **3.4 Vergleich der Magenentleerung bei Patienten und Kontrollen**

Einen wichtigen Aspekt der Studie stellte der Vergleich der Magenentleerung zwischen den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und den gesunden Kontrollpersonen dar. Zum einen sollte es dazu dienen, eine mögliche Variabilität seitens der Patienten in ihrem Ausmaß besser einschätzen zu können, indem man sie mit der Variabilität auf Seiten der gesunden Kontrollpersonen verglich. Zum anderen konnte so auch ein Eindruck davon gewonnen werden, inwiefern der Nüchtern-Blutzucker Einfluss auf die Magenentleerung nimmt, da die Blutzuckerläufe der beiden Gruppen - wie oben schon beschrieben - zu jedem Zeitpunkt signifikante Unterschiede aufwiesen.

Zu diesem Zweck wurde von jedem Parameter der Magenentleerung und für jeden Probanden der Mittelwert aus dem jeweils ersten, zweiten und dritten Atemtest gebildet. Aus diesen zwanzig (Patienten mit Typ 1 - Diabetes) beziehungsweise zehn (Kontrollpersonen) Mittelwerten wurde jeweils wieder ein alle Patienten beziehungsweise Kontrollpersonen umfassender Mittelwert berechnet sowie dessen Standardabweichung. Tabelle 4 zeigt diese Werte im Vergleich Patienten zu Kontrollen. Darin wird ersichtlich, dass die Magenentleerung der Patienten mit Typ 1 - Diabetes im Schnitt langsamer vonstatten ging als die der gesunden Kontrollpersonen. Die Halbentleerungszeit war mit  $197 \pm 29$  Minuten fast zwanzig Minuten langsamer als die der gesunden Kontrollpersonen mit  $179 \pm 16$  Minuten. Auch die Lag-time war entsprechend länger,  $138 \pm 18$  Minuten bei den Patienten mit Typ 1 - Diabetes und  $127 \pm 11$  Minuten bei den gesunden Kontrollpersonen. Mithilfe einer einfachen ANOVA konnte allerdings festgestellt werden, dass bei diesen Zeiten kein signifikanter Unterschied vorlag. Auch bei den übrigen Parametern der Magenentleerung waren die gemessenen und berechneten Unterschiede nicht signifikant.

Zum Vergleich der Variabilität der Magenentleerung von Tag zu Tag bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und gesunden Kontrollpersonen wurden für jeden Probanden aus seinen Mittelwerten für die Parameter der Magenentleerung und den zugehörigen Standardabweichungen nach der in Kapitel 2.6 genannten Formel die Variationskoeffizienten für jeden Parameter berechnet. Aus diesen wurde wiederum ein gemeinsamer mittlerer Variationskoeffizient, jeweils für Patienten und Kontrollen, gebildet. Abbildung 2 stellt diese Werte graphisch

**Tabelle 4:** Parameter der Magenentleerung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und gesunden Kontrollpersonen

Parameter	Typ-1-Diabetiker	Kontrollpersonen	Differenz [95% Konfidenzintervall]	Signifikanz [P-Wert]
$t_{1/2}$ [min]	196.7 ± 28.7	178.7 ± 15.8	18.0 [1.5 - 94.5]	0.44
$t_{lag}$ [min]	137.5 ± 18.2	127.3 ± 11.2	10.2 [(-0.8) - 21.2]	0.49
GEC	2.41 ± 0.34	2.49 ± 0.20	-0.1 [(-0.3) - 0.1]	0.74
M	32.6 ± 6.2	29.8 ± 4.6	2.8 [(-1.3) - 6.9]	0.42
K	0.56 ± 0.10	0.59 ± 0.08	-0.03 [(-0.1) - 0.04]	0.63
$\beta$	3.53 ± 0.66	3.56 ± 0.70	-0.03 [(-0.6) - 0.5]	0.96
A	13.1 ± 4.1	14.3 ± 2.8	-1.2 [(-3.8) - 1.4]	0.65
B	2.22 ± 0.47	2.59 ± 0.9	-0.4 [(-1.0) - 0.3]	0.28
C	1.01 ± 0.22	1.55 ± 1.00	-0.5 [(-1.2) - 0.1]	0.13

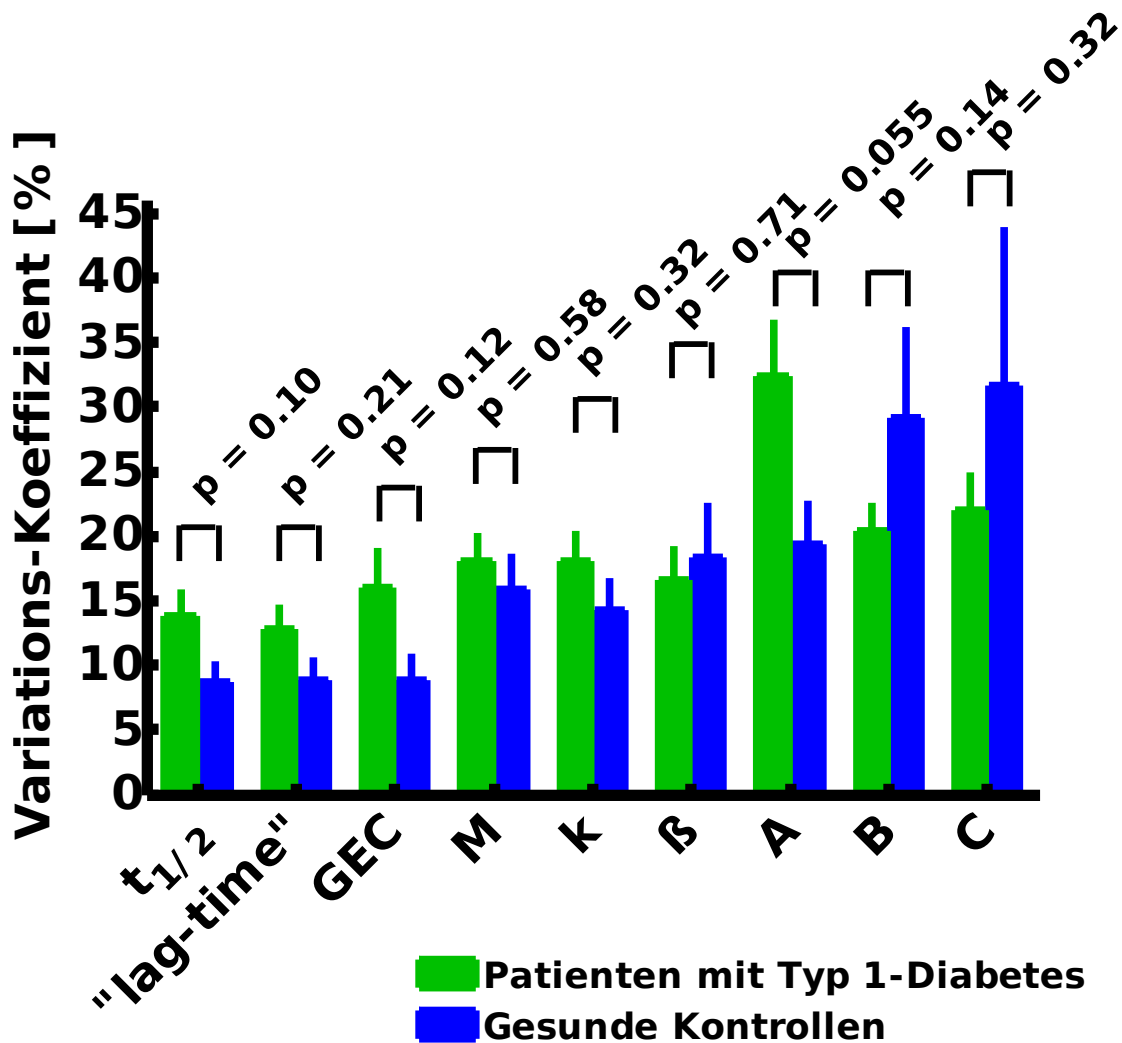
Mittelwert ± SD, Statistik: ANOVA, Signifikanz bei  $p < 0.05$ ;  $n$  (Typ 1 - Diabetiker) = 20,  
 $n$  (Kontrollpersonen) = 10

dar. Es ergaben sich bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 Variationskoeffizienten von  $13.8 \pm 8.9\%$  für die Halbentleerungszeit,  $12.8 \pm 8.9\%$  für die Lag-time und  $16.1 \pm 13.4\%$  für den Magenentleerungskoeffizienten. Im Vergleich dazu lagen die für die gesunden Kontrollpersonen berechneten Variationskoeffizienten bei  $8.7 \pm 5.1\%$  für die Halbentleerungszeit, bei  $8.8 \pm 5.6\%$  für die Lag-time und bei  $8.9 \pm 6.5\%$  für den Magenentleerungskoeffizienten.

Die Dauer der Magenentleerung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 schwankt in der Stichprobe also etwas stärker als bei gesunden Kontrollpersonen. Die durchgeführte Varianzanalyse ergab aber auch hier keine signifikanten Unterschiede, ebenso wenig wie bei den übrigen Parametern der Magenentleerung.

In einem weiteren Schritt wurden die Kurvenverläufe der Magenentleerung aller Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 mit denen der gesunden Kontrollpersonen verglichen. Auch hier zeigte die Varianzanalyse, dass die vorhandenen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt des Kurvenverlaufs signifikant waren ( $p = 0.61$ ). Auch die Interaktion von Gruppe und Zeitverlauf erwies sich als unauffällig ( $p = 0.9993$ ).

Insgesamt konnte bei den teilnehmenden Patienten mit Typ 1 - Diabetes im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen trotz deutlich unterschiedlicher Blutzuckerwerte (siehe Kapitel 3.2) keine signifikante Verlängerung der Magenentleerung und auch keine signifikant höhere Variabilität der Magenentleerung von einem Tag auf den anderen festgestellt werden.



## Magenentleerungs-Parameter

**Abbildung 2:** Variationskoeffizienten für alle Parameter der Magenentleerung nach jeweils dreimaliger Untersuchung der Magenentleerung mithilfe des  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtests bei 20 Patienten mit Typ 1 - Diabetes und 10 gesunden Kontrollpersonen. Statistik: ANOVA für den Vergleich der Probanden mit Typ 1 - Diabetes und den gesunden Kontrollpersonen. Eine statistische Signifikanz wurde bei  $p < 0.05$  angenommen.

### 3.5 Magenentleerung in Abhängigkeit vom Nüchtern-Blutzucker

Für jeden Probanden wurde insgesamt dreimal ein Nüchtern-Blutzuckerwert gemessen. Die Testergebnisse wurden auf drei Gruppen aufgeteilt. Die Gruppe *niedrigster BZ-Wert* enthält von jedem Probanden dasjenige Testergebnis mit dem individuell niedrigsten Blutzuckerwert. Die Gruppe *höchster BZ-Wert* enthält von jedem Probanden dasjenige Testergebnis mit dem individuell höchsten Blutzuckerwert. Die verbleibenden Testergebnisse sortieren sich dementsprechend in die Gruppe *mittlerer BZ-Wert*. Jeder Proband ist also in jeder Gruppe genau einmal vertreten. Tabelle 5 zeigt die durchschnittlichen Nüchtern-Blutzucker-Werte der Gruppen.

**Tabelle 5:** Mittlere Nüchtern-Blutzuckerwerte der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und der gesunden Kontrollpersonen nach Sortierung der Probanden nach niedrigstem, mittlerem und höchstem Nüchtern-Blutzucker

Testgruppe	niedrigster BZ-Wert [mg/dl]	mittlerer BZ-Wert [mg/dl]	höchster BZ-Wert [mg/dl]
Typ 1 - Diabetiker	92.4 ± 26.9	131.9 ± 45.9	179.3 ± 49.0
Kontrollpersonen	82.1 ± 9.9	85.1 ± 9.2	90.9 ± 10.6

Mittelwert ± SD;  $n(\text{Typ 1 - Diabetiker pro Gruppe}) = 20$ ,  $n(\text{Kontrollpersonen pro Gruppe}) = 10$

Bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 unterschieden sich die Blutzuckerkurven der drei Tests signifikant voneinander ( $p < 0.0001$ ). In der für jeden Zeitpunkt der Blutentnahmen nachfolgenden ANOVA ergab sich, dass der größte Unterschied zum Zeitpunkt  $t = 0$ , also beim Nüchtern-Blutzucker, vorlag ( $p < 0.0001$ ). Dieser schwankte bei den Diabetes-Patienten deutlich von  $92 \pm 27$  mg/dl (niedrigster Mittelwert) zu  $132 \pm 46$  mg/dl (mittlerer Mittelwert) zu  $179 \pm 49$  mg/dl (höchster Mittelwert). Auch im weiteren Verlauf des Tests blieben die Blutzuckerwerte bis 180 Minuten nach Gabe der Mahlzeit signifikant unterschiedlich, die Signifikanz nahm aber mit jeder Messung stetig ab. Im Gegensatz dazu unterschieden sich die Blutzuckerkurven der gesunden Kontrollpersonen zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander; die Schwankungen der Nüchtern-Blutzuckerwerte sind deutlich geringer (siehe auch Abbildung 3).

Die Mittelwerte aus diesen Gruppen nutzend wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen durchgeführt, um die Unterschiede zwischen den Verläufen der Magenentleerungskurven der einzelnen Gruppen miteinander zu vergleichen. Aufgrund der vorausgegangenen Studien wäre zu erwarten gewesen, dass sich bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 die Kurven der Magenentleerung in Abhängigkeit davon, ob sie bei einem niedrigen, mittleren oder hohen Nüchtern-Blutzuckerwert bestimmt worden waren, ebenso signifikant

**Tabelle 6:** Parameter der Magenentleerung in Bezug zum niedrigsten, mittleren und höchsten Nüchtern-Blutzucker bei gesunden Kontrollpersonen

Parameter	niedrigster BZ-Wert [mg/dl]	mittlerer BZ-Wert [mg/dl]	höchster BZ-Wert [mg/dl]	Signifikanz [P-Wert]
$t_{1/2}$ [min]	173.8 ± 23.0	178.5 ± 32.5	183.7 ± 45.2	0.51
$t_{lag}$ [min]	126.5 ± 21.3	127.1 ± 24.6	128.3 ± 31.2	0.95
GEC	2.56 ± 0.53	2.39 ± 0.63	2.51 ± 0.67	0.23
M	28.4 ± 5.5	28.3 ± 5.6	32.6 ± 7.2	0.12
K	0.62 ± 0.15	0.58 ± 0.13	0.58 ± 0.21	0.48
$\beta$	3.97 ± 1.59	3.40 ± 0.79	3.30 ± 0.76	0.22
A	14.9 ± 9.5	12.7 ± 6.4	15.3 ± 12.1	0.34
B	2.66 ± 1.16	2.26 ± 0.84	2.85 ± 2.41	0.66
C	1.22 ± 0.45	1.04 ± 0.32	2.39 ± 4.41	0.45

Mittelwert ± SD; Statistik: ANOVA; Signifikanz bei  $p < 0.05$ ;  $n$  (Kontrollpersonen pro Gruppe) = 10

voneinander unterschieden wie die Blutzuckerverläufe. Bei den gesunden Kontrollpersonen, bei denen schon die Verläufe der Blutzuckerkurven kaum voneinander abwichen, sollte dies nicht der Fall sein. Nach Durchführung der ANOVA zeigte sich die Erwartung für die gesunden Kontrollpersonen bestätigt. Der P-Wert für den Kurvenverlauf der Magenentleerung in Abhängigkeit von der Höhe des Nüchtern-Blutzuckers lag bei 0.90. Aber auch bei den Patienten mit Typ 1 - Diabetes ergaben sich zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Verläufen der Magenentleerungskurven. Der P-Wert lag hier bei 0.44 (vgl. Abbildung 3).

Darüber hinaus wurden auch die Parameter der Magenentleerung der einzelnen Gruppen, die durch die Sortierung nach Höhe des Nüchtern-Blutzuckerwerts gebildet worden waren, mithilfe einer Varianzanalyse auf Unterschiede hin untersucht. Da es zwischen den Gruppen der gesunden Kontrollpersonen bereits keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Blutzuckerkurven gegeben hatte, war es auch nicht überraschend, dass diese auch in Hinsicht auf die Parameter der Magenentleerung fehlten (siehe Tabelle 6). Doch auch in den Gruppen der Patienten mit Typ 1 - Diabetes zeigte sich im Vergleich der einzelnen Parameter in Bezug auf den Nüchtern-Blutzuckerwert bei keinem davon ein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 7).

In Abbildung 4 sind die Parameter Halbentleerungszeit, Lag-time und GEC in Bezug auf die jeweilige Höhe des Nüchtern-Glukosewerts bei den Patienten mit Typ 1 - Diabetes und den gesunden Kontrollpersonen noch einmal graphisch dargestellt.

Zur weiteren Analyse wurden sowohl bei den Patienten als auch bei den Kontrollen

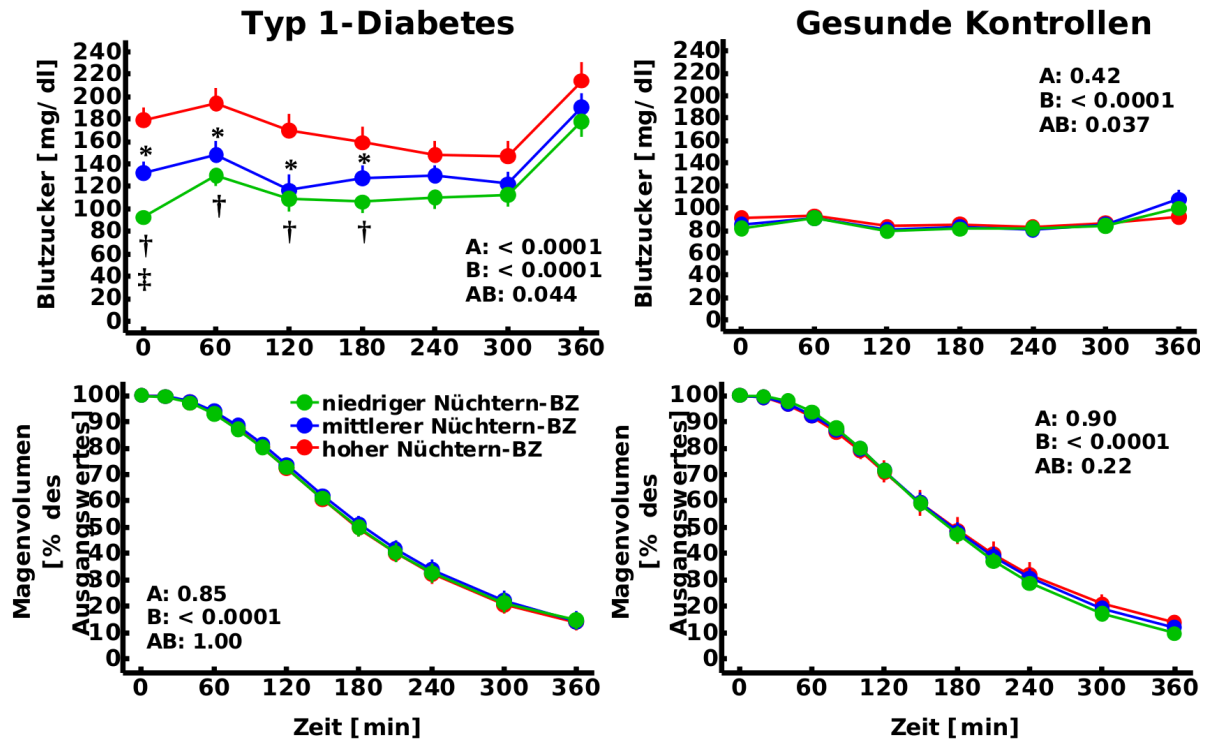
**Tabelle 7:** Parameter der Magenentleerung in Bezug zum niedrigsten, mittleren und höchsten Nüchtern-Blutzucker bei Patienten mit Typ 1 - Diabetes

Parameter	niedrigster BZ-Wert [mg/dl]	mittlerer BZ-Wert [mg/dl]	höchster BZ-Wert [mg/dl]	Signifikanz [P-Wert]
$t_{1/2}$ [min]	192.1 ± 67.6	204.9 ± 90.5	193.1 ± 63.9	0.48
$t_{lag}$ [min]	135.1 ± 44.9	142.7 ± 55.3	134.6 ± 37.2	0.48
GEC	2.40 ± 0.70	2.36 ± 0.60	2.49 ± 0.62	0.59
M	32.1 ± 8.9	33.6 ± 17.6	32.2 ± 9.1	0.83
K	0.57 ± 0.17	0.55 ± 0.18	0.58 ± 0.21	0.74
$\beta$	3.44 ± 1.08	3.56 ± 1.63	3.61 ± 1.49	0.87
A	13.0 ± 6.1	12.1 ± 5.5	14.1 ± 8.3	0.42
B	2.25 ± 0.83	2.19 ± 0.92	2.22 ± 0.83	0.96
C	1.03 ± 0.36	0.98 ± 0.42	1.03 ± 0.41	0.81

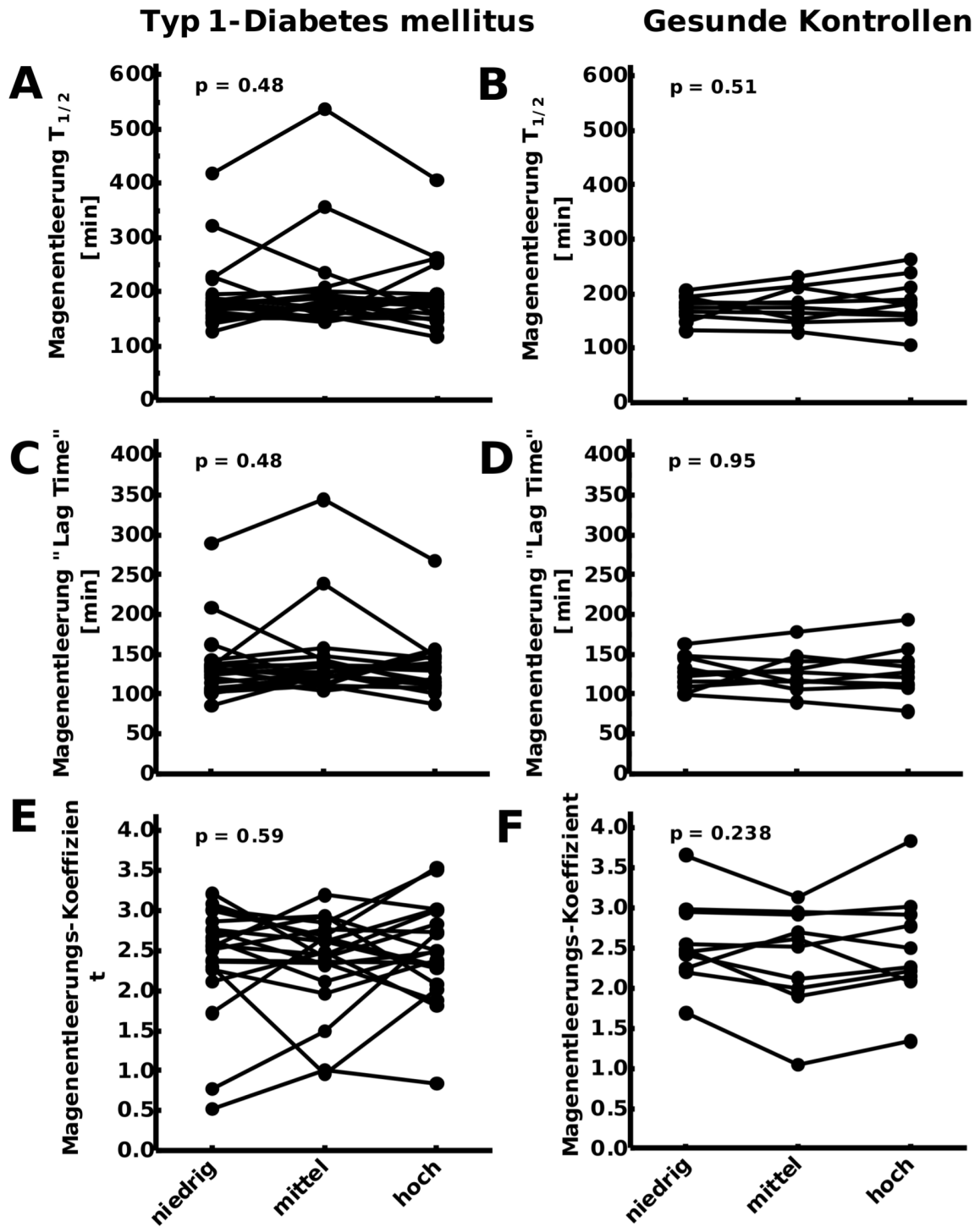
Mittelwert ± SD; Statistik: ANOVA; Signifikanz bei  $p < 0.05$ ;  $n$  (Typ 1 - Diabetiker pro Gruppe) = 20

Regressionsanalysen durchgeführt. Als abhängige Variablen dienten dabei die Halbentleerungszeit, die Lag-time und der Magenentleerungskoeffizient. Unabhängige Variablen waren jeweils die einzelnen Nüchtern-Blutzuckerwerte der Probanden. Hierbei zeigte sich tatsächlich ein schwacher Zusammenhang zwischen den Parametern und der Nüchtern-Glukose. Die Determinationskoeffizienten lagen dabei zwischen 0.039 und 0.164, was bedeutet, dass zwischen 3.9% und 16.4% der Varianz der abhängigen Variable (Parameter der Magenentleerung) durch die Varianz der unabhängigen Variable (Nüchtern-Blutzucker) bedingt ist. P-Werte von  $< 0.05$ , die einen linearen Zusammenhang zwischen der abhängigen und der unabhängigen Variablen anzeigen, ergaben sich bei den Patienten in Bezug auf die Halbentleerungszeit und die Lag-time, bei den Kontrollen lediglich in Bezug auf die Lag-time (vergleiche Abbildung 5).

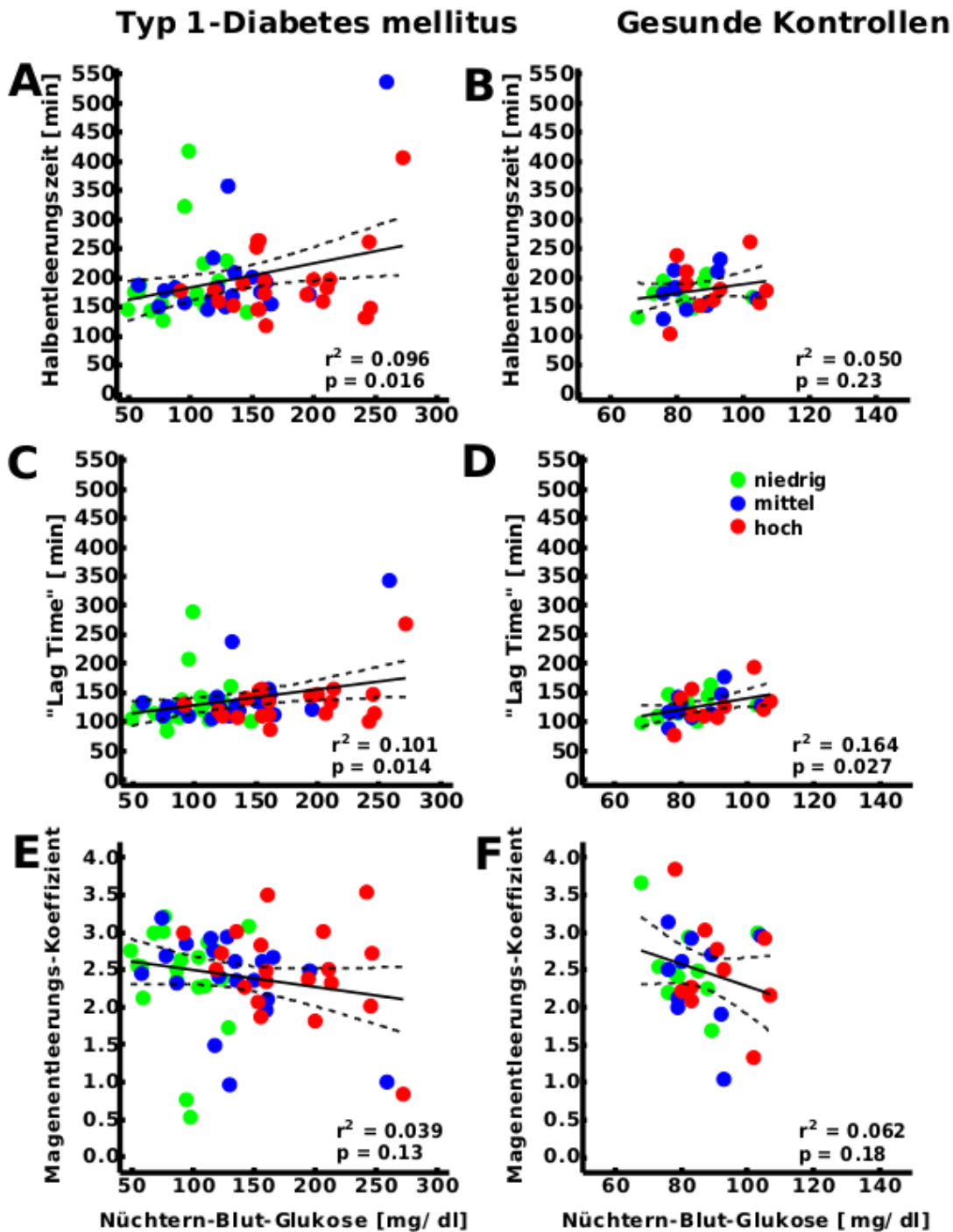




**Abbildung 3:** Zeitkurven der Blutzuckerverläufe (oben) und der Magenentleerung (unten) bei 20 Patienten mit Typ 1 - Diabetes (links) und 10 gesunden Kontrollpersonen (rechts) nach Sortierung der Gruppen anhand eines individuell niedrigen, mittleren oder hohen Nüchtern-Blutzuckers vor der Durchführung des <sup>13</sup>C-Oktanoat-Atemtests. Statistische Analyse: Varianzanalyse (die P-Werte geben die Unterschiede des Kurvenverlaufs an in Abhängigkeit von (A) der Höhe des Nüchtern-Blutzuckers, (B) der Zeit und (AB) der Interaktion zwischen beiden. Wenn sich der P-Wert bei (A) signifikant zeigte wurde eine ANOVA für die einzelnen Zeitpunkte durchgeführt und hier ggf. zusätzlich eine post-hoc-Analyse). Doppelkreuze zeigen einen signifikanten Unterschied ( $p < 0.05$ ) zwischen den Kurven basierend auf den niedrigsten und den mittleren Nüchtern-Blutzuckerwerten an, Sterne basierend auf den niedrigsten und den höchsten Nüchtern-Blutzuckerwerten und einfache Kreuze basierend auf den mittleren und den höchsten Nüchtern-Blutzuckerwerten.



**Abbildung 4:** Parameter der Magenentleerung (A, B: Halbentleerungszeit,  $T_{1/2}$ ; C, D: Lag-time; E, F: GEC) in Relation zur Höhe des Nüchtern-Blutzuckers basierend auf dreimaliger Bestimmung der Magenentleerung mithilfe des  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtest bei 20 Patienten mit Typ 1 - Diabetes (A, C, E) und 10 gesunden Kontrollpersonen (B, D, F). Statistik: ANOVA



**Abbildung 5:** Regressionsanalyse der Parameter der Magenentleerung (A, B: Halbentleerungszeit,  $T_{1/2}$ ; C, D: Lag-time; E, F: GEC) in Bezug auf die Nüchtern-Blutzuckerwerte bei 20 Patienten mit Typ 1 - Diabetes (A, C, E) und bei 10 gesunden Kontrollpersonen (B, D, F), gemessen mithilfe des  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtest. Statistik: Parametrische Regressionsanalyse, Bestimmung des Determinationskoeffizienten.

## 4 Diskussion

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Geschwindigkeit der Magenentleerung nicht grundsätzlich von der Konzentration des Nüchtern-Blutzuckers abhängt. Zwar erwies sich die Magenentleerung bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 gegenüber der von gesunden Kontrollpersonen als etwas langsamer, eine signifikante Änderung der Magenentleerungsrate aufgrund der Schwankungen des Nüchtern-Blutzuckers konnte aber nicht festgestellt werden. Bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, bei denen die Unterschiede der Nüchtern-Blutzuckerwerte von Tag zu Tag teilweise enorm waren, blieb die Magenentleerungsrate ebenso stabil wie bei den gesunden Kontrollpersonen, bei denen die Schwankungen des Nüchtern-Blutzuckers deutlich geringer ausfielen. Die Regressionsanalyse zeigt zwar einen linearen Zusammenhang zwischen den Parametern der Magenentleerung und dem Nüchtern-Blutzucker, dieser ist aber allenfalls als schwach zu bezeichnen.

Frühere Studien ergeben ein ambivalentes Bild: Hier wurde gezeigt, dass sich die Magenentleerung während einer durch Insulin induzierten Hypoglykämie beschleunigt und zwar sowohl bei gesunden Personen (Schvarcz et al. 1995b) als auch bei Patienten mit Diabetes mellitus (Russo et al. 2005; Schvarcz et al. 1993). Analog dazu konnte gezeigt werden, dass eine Hyperglykämie, die durch Clamp-Technik mittels Infusion einer 20%igen Glukoselösung aufrecht erhalten wird, die Magenentleerung verlangsamt. Auch dieser Effekt konnte sowohl bei gesunden Personen (Øster-Jørgensen et al. 1990) als auch bei Patienten mit Diabetes mellitus (Fraser et al. 1990; Samsom et al. 1997) und auch schon bei relativ geringer Ausprägung (Schvarcz et al. 1997) nachgewiesen werden.

Allerdings konnte der Zusammenhang zwischen den Nüchtern-Blutzuckerwerten und der Geschwindigkeit der Magenentleerung auch in früheren Studien nicht immer belegt werden. Lyrenäs et al., die eigentlich postprandiale Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Magenentleerungsrate untersuchten, stellten fest, dass bei ihnen keine Korrelation zwischen dem Nüchtern-Blutzuckerwert und der Geschwindigkeit der Magenentleerung vorlag (Lyrenäs et al. 1997). Bei einer von Holzäpfel et al. durchgeführten Untersuchung kam es nach einer Therapieoptimierung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 trotz einer signifikant verbesserten Blutzuckereinstellung zu keiner Veränderung der Magenentleerungsgeschwindigkeit (Holzäpfel et al. 1999). Und auch bei einer über 12 Jahre laufenden Langzeitstudie von Jones et al. zeigte sich bei den untersuchten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 zwar eine verbesserte Blutzuckerhomöostase, aber keine Veränderung der Magenentleerungsrate (Jones et al. 2002).

Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse findet sich im Studien-

design. In den zuletzt genannten Studien entstanden die gemessenen Hypo- und Hyperglykämien - wie auch in der vorliegenden Studie - auf natürlichem Weg und wurden nicht durch Infusionen mit Insulin oder Glukose herbeigeführt. Die Änderung der Blutzuckerkonzentration erfolgte deshalb deutlich langsamer. Im Gegensatz dazu wurde in den Studien, die den untersuchten Zusammenhang bestätigten, die Blutzuckerkonzentration mittels Clamp-Technik rasch auf den gewünschten Wert eingestellt. In diesen Untersuchungen kam es also zu schnelleren Änderung der Blutzuckerkonzentration. Es könnte also eine unterschiedliche Beeinflussung der Funktion des autonomen Nervensystems vorliegen, je nachdem wie schnell die Hypo- oder Hyperglykämie entsteht. Eine solche Auswirkung auf das autonome Nervensystems muss aber noch gezeigt werden.

In Bezug auf den Alltag von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 lässt sich daraus schließen, dass es hier zwar durch eine von Tag zu Tag unterschiedliche Aufnahme von Kohlenhydraten, eine schwankende Resorption von Insulin aus subkutanen Depots und andere Faktoren, die Einfluss auf die Blutzuckerhomöostase nehmen, zu einer langsamen Veränderungen der Blutzuckerkonzentration kommt; im Hinblick auf die vorliegenden Studienergebnisse erscheint es aber unwahrscheinlich, dass die Schwankungen der Blutzuckerkonzentration im Alltag dieser Patienten zu den ausgeprägten Änderungen der Magenentleerung führen, wie sie frühere Studien (vgl. Fraser et al. 1990; Russo et al. 2005; Samsom et al. 1997; Schvarcz et al. 1993) suggerieren.

Nichtsdestoweniger muss man natürlich auch die Schwächen der vorliegenden Studie berücksichtigen. Die Prävalenz von autonomer Neuropathie innerhalb dieser Studie war nicht besonders hoch. Bei lediglich 25% der teilnehmenden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 war eine autonome Neuropathie vorbeschrieben oder Anzeichen dafür bei den durchgeführten Untersuchungen sichtbar. Auch die Prävalenz der Magenentleerungsstörung innerhalb der Kohorte der Patienten in unserer Studie war deutlich kleiner als es in der Literatur für Patienten mit Diabetes mellitus beschrieben wird (Hermann et al. 1998; Horowitz et al. 1996; Kojecky et al. 2008). Innerhalb der Gruppe der teilnehmenden Patienten kam es nur bei drei Personen zu pathologischen Ergebnissen bei den <sup>13</sup>C-Oktanoat-Atemtests. Dabei erwiesen sich lediglich bei einem der drei Fälle alle drei Atemtests als pathologisch, bei den beiden anderen war jeweils nur einmal die Geschwindigkeit der Magenentleerung herabgesetzt. Die Prävalenz der Magenentleerungsstörung lag innerhalb dieser Kohorte also bei höchstens 15%, wodurch sich die Magenentleerung innerhalb der Gruppe der Patienten nicht signifikant von der innerhalb der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen unterschied. Es wäre daher sinnvoll, eine solche Untersuchung noch einmal mit einer Gruppe von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 durchzuführen, bei denen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen

einer fortgeschrittenen Magenentleerungsstörung höher ist. Dadurch könnte überprüft werden, ob bei Patienten mit einer autonomen Neuropathie ein stärkerer Effekt der tagtäglichen Blutzuckerschwankungen auf die Magenentleerung festzustellen ist.

Bezüglich der Reproduzierbarkeit des  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtests zeigt die vorliegende Studie, dass diese Möglichkeit der Diagnostik bei Magenentleerungsstörungen auch außerhalb der bisher vorgegebenen Grenzen der Blutzuckerkonzentration angewandt werden kann.

Der Frage nach einer guten Reproduzierbarkeit dieser Untersuchung wurde bereits mehrfach nachgegangen und mehrfach wurde sie für diesen Test auch bestätigt (Choi et al. 1998; Galmiche et al. 1998; Ziegler et al. 1996). Allerdings ging es bei diesen Studien nicht in erster Linie um die Reproduzierbarkeit des Tests in Abhängigkeit von den Nüchtern-Blutzuckerwerten, weshalb in einigen Untersuchungen keinerlei Aussage über die Blutzuckerwerte getroffen wurde (Choi et al. 1998; Galmiche et al. 1998). Ziegler et al. untersuchten die Sensitivität, Spezifität und Reproduzierbarkeit des  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtests sowohl mithilfe von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2, bei denen eine Behandlung mit Insulin notwendig war, als auch von gesunden Kontrollpersonen. Bei dieser Studie wurden auch die jeweiligen Blutzuckerkonzentrationen zu den verschiedenen Zeitpunkten während des Atemtests in die Auswertung mit aufgenommen. Es konnte aber keine Korrelation zwischen den Blutzuckerkonzentrationen und den Parametern der Magenentleerung festgestellt werden (Ziegler et al. 1996). Eine Studie, die die Reproduzierbarkeit des Tests speziell in Abhängigkeit vom jeweiligen Nüchtern-Blutzucker untersucht, wurde bisher noch nicht durchgeführt. Daher wird aufgrund der Studien, die einen Effekt des Nüchtern-Blutzuckers auf die Magenentleerung belegen konnten, häufig empfohlen, die Diagnostik einer Magenentleerungsstörung mittels  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtest nur bei Vorliegen einer relativen Euglykämie durchzuführen (Parkman et al. 2004).

Diese Vorsichtsmaßnahme scheint aufgrund der vorliegenden Ergebnisse unnötig. Es wurden sowohl für die Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 als auch für die Gruppe der gesunden Kontrollpersonen die Variationskoeffizienten für die Parameter der Magenentleerung beim jeweils ersten, zweiten und dritten Atemtest bestimmt und in Abhängigkeit vom jeweils vorliegenden Nüchtern-Blutzuckerwert miteinander verglichen. Dabei zeigte sich, dass die Variationskoeffizienten der Halbentleerungszeit, der Lag-time und des Magenentleerungskoeffizienten in der Gruppe der Typ 1 - Diabetiker unterhalb von 17% lagen und sich trotz deutlich schwankender Blutzuckerkonzentrationen innerhalb dieser Gruppe in keinem Fall signifikant von denen der gesunden Kontrollpersonen unterschieden.

Bezug nehmend auf die Fragestellung der Studie können also vor allem zwei Schlussfolgerungen gezogen werden: Zum einen wird die Magenentleerung bei Patienten mit Diabetes

mellitus Typ 1 im Alltag nicht von der Blutzuckerkonzentration beeinflusst. Zwar scheinen akut aufgetretene Schwankungen des Blutzuckers, wie sie durch Anwendung der Clamp-Technik entstehen, die Magenentleerung zu beschleunigen beziehungsweise zu verlangsamen. Eine sich langsam entwickelnde Hypo- oder Hyperglykämie, wie sie im Rahmen tagtäglicher Schwankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 auftreten, haben diesen Effekt den vorliegenden Ergebnissen nach zu urteilen aber nicht. Die Befürchtung war, dass eine schwankende Blutzuckerkonzentration die Magenentleerung von einem Tag zum anderen so verändern kann, dass es zu einer deutlich erschwerten Einstellung des Blutzuckers durch Insulingabe kommt. Diese Befürchtung scheint, zumindest bei einer Gruppe von Patienten, in der nur wenige Fälle von autonomer Neuropathie vorliegen, unbegründet zu sein. Die Magenentleerung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 zeigt sich trotz der häufig auftretenden und deutlichen Schwankungen des Nüchtern-Blutzuckers stabil.

Zum anderen kann festgestellt werden, dass der  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtest für die Diagnostik der Magenentleerungsstörung einen Test mit guter Reproduzierbarkeit darstellt und zwar unabhängig von der Blutzuckerkonzentration zu Beginn der Untersuchung. Er kann daher auch außerhalb der bisher bestehenden Grenzen eingesetzt werden, ohne dass zu befürchten wäre, dass die Ergebnisse verfälscht werden. Unsere Studie unterstützt daher nicht die derzeit übliche Praxis, Untersuchungen zu verschieben, wenn der Blutzucker des Patienten außerhalb des euglykämischen Wertebereichs liegt.

## 5 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob bei Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus Typ 1 eine ausgeprägte Variabilität der Magenentleerungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von Schwankungen des Nüchtern-Blutzuckers vorliegt und wie verlässlich und reproduzierbar unter diesem Gesichtspunkt ein Diagnoseverfahren wie der  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtest tatsächlich ist.

Zu diesem Zweck wurden zwanzig Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (zehn männlich, zehn weiblich, Alter  $41 \pm 13$  Jahre, BMI  $25.5 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$ , Diabetesdauer  $19.2 \pm 8.7$  Jahre, vorliegende Neuropathie bei 25%) und zehn gesunde Kontrollpersonen (fünf männliche, fünf weibliche, Alter  $40 \pm 12$  Jahre, BMI  $25.4 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$ ) ausgewählt. Diese führten jeweils an drei verschiedenen Tagen nach Einnahme eines standardisierten Frühstücks einen  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtest zur Bestimmung der Geschwindigkeit der Magenentleerung durch, ohne dass auf die Höhe des Nüchtern-Blutzuckers Einfluss genommen wurde.

Es zeigte sich, dass es in der Gruppe der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 zu individuell deutlichen Unterschieden des Nüchtern-Blutzuckers an den verschiedenen Untersuchungstagen kam (Mittelwert  $135 \pm 55 \text{ mg/dl}$ , Minimum  $49 \text{ mg/dl}$ , Maximum  $272 \text{ mg/dl}$ ). Im Gegensatz dazu verhielt sich der Nüchtern-Blutzucker der gesunden Kontrollpersonen erwartungsgemäß stabil (Mittelwert  $86 \pm 10 \text{ mg/dl}$ , Minimum  $68 \text{ mg/dl}$ , Maximum  $107 \text{ mg/dl}$ ). Nichtsdestoweniger kam es zu keiner signifikanten Veränderung der Geschwindigkeit der Magenentleerung im Vergleich zwischen Patienten mit Typ 1 - Diabetes und gesunden Kontrollpersonen. Bei den Typ 1 - Diabetikern zeigte sich eine mittlere Halbentleerungszeit von  $197 \pm 29 \text{ min}$ , die Lag-time lag bei  $138 \pm 18 \text{ in}$  und der GEC bei  $2.4 \pm 0.3$ . Bei den gesunden Kontrollpersonen ergab sich eine mittlere Halbentleerungszeit von  $179 \pm 16 \text{ min}$ , eine Lag-time von  $127 \pm 11 \text{ min}$  und ein GEC von  $2.5 \pm 0.2$ .

Auch in direkter Assoziation mit der Höhe des Nüchtern-Blutzuckers konnten innerhalb der Patienten-Gruppe keine signifikanten Veränderungen der Magenentleerung festgestellt werden. Die Halbentleerungszeit lag bei der niedrigsten Blutzuckerkonzentration bei  $192 \pm 68 \text{ Minuten}$ , bei der mittleren Blutzuckerkonzentration bei  $205 \pm 91 \text{ Minuten}$  und bei der höchsten Blutzuckerkonzentration bei  $193 \pm 64 \text{ Minuten}$ . Analog dazu fand sich jeweils eine Lag-time von  $135 \pm 45 \text{ Minuten}$ ,  $143 \pm 55 \text{ Minuten}$  und  $135 \pm 37 \text{ Minuten}$  sowie ein GEC von  $2.4 \pm 0.7$ ,  $2.4 \pm 0.6$  und  $2.5 \pm 0.6$ .

Die Variationskoeffizienten der Magenentleerungsparameter Halbentleerungszeit, Lag-time und Magenentleerungskoeffizient lagen sowohl bei den Diabetes-Patienten als auch bei den gesunden Kontrollpersonen in einem niedrigen Bereich und unterschieden sich im



Vergleich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant voneinander (in Bezug auf die Halbleerungszeit lag der Variationskoeffizient bei den Patienten bei  $14 \pm 9\%$  und bei den Kontrollpersonen bei  $9 \pm 5\%$ , bezüglich der Lag-time lag er bei den Patienten bei  $13 \pm 9\%$  und bei den Kontrollpersonen bei  $9 \pm 6\%$ , in Bezug auf den GEC lag er bei den Patienten bei  $16 \pm 13\%$  und bei den Kontrollpersonen bei  $9 \pm 7\%$ ).

Wir schließen daraus, dass die für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nicht ungewöhnlichen Schwankungen des Blutzuckers von einem Tag auf den anderen bei den meisten von ihnen keinen Einfluss auf die Geschwindigkeit der Magenentleerung nimmt. Es besteht diesbezüglich also keine zusätzliche Erschwerung einer stabilen Blutzuckereinstellung. Ob diese Beobachtung auch für Patienten gilt, bei denen eine ausgeprägte autonome Neuropathie vorliegt, lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse aber nicht sagen. Darüber hinaus lässt sich feststellen, dass der  $^{13}\text{C}$ -Oktanoat-Atemtest auch unabhängig vom Nüchtern-Blutzucker eine gute Reproduzierbarkeit aufweist und daher auch außerhalb euglykämischer Grenzen zur Diagnostik einer Magenentleerungsstörung eingesetzt werden kann.

## 6 Literatur

- Abell T, Camilleri M, Donohoe K, Hasler W, Lin H, Maurer A, McCallum R, Nowak T, Nysynowitz M, Parkman H et al. (2008): Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *Am J Gastroenterol* 103, 753–763
- Achenbach P, Pan L, Ziegler AG (2007): Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 1. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2, R25–R39
- Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A (2009): Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 54, 422–428
- Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ (2003): Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr* 22, 331–339
- Barker J, Yu J, Yu L, Wang J, Miao D, Bao F, Hoffenberg E, Nelson J, Gottlieb P, Rewers M et al. (2005): Autoantibody “Subspecificity” in Type 1 Diabetes Risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care* 28, 850–855
- Björnsson E, Urbanavicius V, Eliasson B, Attvall S, Smith U, Abrahamsson H (1994): Effects of hyperglycemia on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Scand J Gastroenterol* 29, 1096–1104
- Björnsson E, Urbanavicius V, Eliasson B, Attvall S, Smith U, Abrahamsson H (1995): Effects of insulin and beta-adrenergic blockade on the migrating motor complex in humans. *Scand J Gastroenterol* 30, 219–224
- Camilleri M (2007): Diabetic gastroparesis. *N Eng J Med* 356, 820–829
- Choi M, Camilleri M, Burton D, Zinsmeister A, Forstrom L, Nair K (1998): Reproducibility and simplification of <sup>13</sup>C-octanoic acid breath test for gastric emptying of solids. *Am J Gastroenterol* 93, 92–98
- Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, Morris AD (2000): ABC of arterial and venous disease: vascular complications of diabetes. *Br Med J* 320, 1062
- Doran S, Jones K, Andrews J, Horowitz M (1998): Effects of meal volume and posture on gastric emptying of solids and appetite. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 275, R1712–R1718
- Eisenbarth GS, Gottlieb PA (2004): Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 350, 2068–2079

- Fraser R, Horowitz M, Maddox A, Harding P, Chatterton B, Dent J (1990): Hyperglycaemia slows gastric emptying in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 33, 675–680
- Fraser R, Horowitz M, Dent J (1991): Hyperglycaemia stimulates pyloric motility in normal subjects. *Gut* 32, 475
- Galmiche J, Delbende B, Perri F, Andriulli A (1998): <sup>13</sup>C octanoic acid breath test. *Gut* 43, S28
- Genuth S, Lipps J, Lorenzi G, Nathan DM, Davis MD, Lachin JM, Lachin M (2002): Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 287, 2563
- Ghoos Y, Maes B, Geypens B, Mys G, Hiele M, Rutgeerts P, Vantrappen G (1993): Measurement of Gastric Emptying Rate of Solids by Means of a Carbon-labeled Octanoic Acid Breath Test. *Gastroenterology* 104, 1640–1647
- Green A, Patterson C (2001): Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989–1998. *Diabetologia* 44, 3–8
- Griffith G, Owen G, Kirkman S, Shields R (1966): Measurement of rate of gastric emptying using chromium-51. *Lancet* 287, 1244–1245
- Haycock G, Schwartz G, Wisotsky D (1978): Geometric method for measuring body surface area: A height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr* 93, 62–66
- Hermann R, Wildgrube H, Ruus P, Niebch G, Nowak H, Gleiter C (1998): gastric emptying in patients with insulin dependent diabetes mellitus and bioavailability thioctid acid-enantiomers. *Eur J Pharm Sci* 6, 27–37
- Hinninghofen H, Frieling T, Enck P (2006): Diabetische Gastroparese. *Der Diabetologe* 2, 132–138
- Holzäpfel A, Festa A, Stacher-Janotta G, Bergmann H, Shnawa N, Brannath W, Schernthanner G, Stacher G (1999): Gastric emptying in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus before and after therapy readjustment: no influence of actual blood glucose concentration. *Diabetologia* 42, 1410–1412
- Horowitz M, Fraser R (1994): Disordered gastric motor function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 37, 543–551
- Horowitz M, Collins P, Cook D, Harding P, Shearman D (1983): Abnormalities of gastric emptying in obese patients. *Int J Obesity* 7, 415

- Horowitz M, Collins P, Shearman D et al. (1986a): Effect of increasing the caloric/osmotic content of the liquid component of a mixed solid and liquid meal on gastric emptying in obese subjects. *Hum Nutr Clin Nutr* 40, 51
- Horowitz M, Harding P, Maddox A, Maddern G, Collins P, Chatterton B, Wishart J, Shearman D (1986b): Gastric and oesophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 1, 97–113
- Horowitz M, Harding P, Maddox A, Wishart J, Akkermans L, Chatterton B, Shearman D (1989): Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 32, 151–159
- Horowitz M, Edelbroek M, Wishart J, Straathof J (1993): Relationship between oral glucose tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects. *Diabetologia* 36, 857–862
- Horowitz M, Wishart J, Jones K, Hebbard G (1996): Gastric emptying in diabetes: an overview. *Diabetic Med* 13, S16
- Horowitz M, O'Donovan D, Jones K, Feinle C, Rayner C, Samsom M (2002): Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment. *Diabetic Med* 19, 177–194
- Jones K, Russo A, Stevens J, Wishart J, Berry M, Horowitz M (2001): Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 24, 1264
- Jones K, Russo A, Berry M, Stevens J, Wishart J, Horowitz M (2002): A longitudinal study of gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 113, 449–455
- Kahn SE (2001): The Importance of  $\beta$  cell failure in the Development and Progression of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 4047–4058
- Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM (2006): Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 444, 840–846
- Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J (2000): Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 23, 1516–1526
- Keshavarzian A, Iber F, Vaeth J (1987): Gastric emptying in patients with insulin-requiring diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 82, 29–35
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL (2006): The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29, 1486–1490

- Kojecky V, Bernatek J, Horowitz M, Zemek S, Bakala J, Hep A (2008): Prevalence and determinants of delayed gastric emptying in hospitalised Type 2 diabetic patients. *World J Gastroenterol* 14, 1564
- Kong M, King P, Macdonald I, Blackshaw P, Horowitz M, Perkins A, Armstrong E, Buchanan K, Tattersall R (1999): Euglycaemic hyperinsulinaemia does not affect gastric emptying in type I and type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 42, 365–372
- Kuckartz U, Rädiker S, Ebert T, Schehl J (2010): *Statistik: eine verständliche Einführung*. Springer-Verlag, Wiesbaden 2010
- Lyrenås E, Olsson E, Arvidsson U, Orn T, Spjuth J (1997): Prevalence and determinants of solid and liquid gastric emptying in unstable type I diabetes. Relationship to postprandial blood glucose concentrations. *Diabetes Care* 20, 413
- Maes B, Ghooys Y, Geypens B, Mys G, Hiele M, Rutgeerts P, Vantrappen G (1994): Combined carbon-13-glycine/carbon-14-octanoic acid breath test to monitor gastric emptying rates of liquids and solids. *J Nucl Med* 35, 824
- Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Häring HU (2000): Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev* 21, 585–618
- McCarter RJ, Hempe JM, Chalew SA (2006): Mean Blood Glucose and Biological Variation Have Greater Influence on HbA1c Levels Than Glucose Instability An analysis of data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 29, 352–355
- McIntyre A, Thompson D, Day S, Burnham W, Walker E (1992): Modulation of human upper intestinal nutrient transit by a beta adrenoreceptor mediated pathway. *Gut* 33, 1062–1070
- Merio R, Festa A, Bergmann H, Eder T, Eibl N, Stacher-Janotta G, Weber U, Budka C, Heckenberg A, Bauer P et al. (1997): Slow gastric emptying in type I diabetes: relation to autonomic and peripheral neuropathy, blood glucose, and glycemic control. *Diabetes Care* 20, 419
- Mourot J, Thouvenot P, Couet C, Antoine J, Krobicka A, Debry G (1988): Relationship between the rate of gastric emptying and glucose and insulin responses to starchy foods in young healthy adults. *Am J Clin Nutr* 48, 1035–1040
- Notkins AL, Lernmark Å (2001): Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unresolved issues. *J Clin Invest* 108, 1247–1252

- O'Brien J, Thompson D, Day S, Burnham W, Walker E (1989): Perturbation of upper gastrointestinal transit and antroduodenal motility by experimentally applied stress: the role of beta-adrenoreceptor mediated pathways. *Gut* 30, 1530–1539
- Øster-Jørgensen E, Pedersen S, Larsen M (1990): The influence of induced hyperglycaemia on gastric emptying rate in healthy humans. *Scand J Clin Lab Invest* 50, 831–836
- Parkman H, Hasler W, Fisher R (2004): American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 127, 1592–1622
- Prentki M, Nolan CJ (2006): Islet  $\beta$  cell failure in type 2 diabetes. *Journal of Clinical Investigation* 116, 1802
- Redondo M, Yu L, Hawa M, Mackenzie T, Pyke D, Eisenbarth G, Leslie R (2001): Heterogeneity of type I diabetes: analysis of monozygotic twins in Great Britain and the United States. *Diabetologia* 44, 354–362
- Roep BO (2003): The role of T-cells in the pathogenesis of Type 1 diabetes: from cause to cure. *Diabetologia* 46, 305–321
- Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA (1990): Glucose toxicity. *Diabetes Care* 13, 610–630
- Russo A, Stevens J, Chen R, Gentilcore D, Burnet R, Horowitz M, Jones K (2005): Insulin-induced hypoglycemia accelerates gastric emptying of solids and liquids in long-standing type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 4489
- Salmen S (2007): Normalisierung der Plasmaglukosekonzentration und Verzögerung der Magenentleerung einer festen Mahlzeit unter intravenöser Gabe von Glukagon-Like Peptide 1 bei Patienten mit Typ-2 Diabetes. Diss. Ruhr-Universität Bochum, Universitätsbibliothek
- Sansom M, Akkermans L, Jebbink R, Van Isselt H, vanBerge-Henegouwen G, Smout A et al. (1997): Gastrointestinal motor mechanisms in hyperglycaemia induced delayed gastric emptying in type I diabetes mellitus. *Gut* 40, 641
- Schvarcz E, Palmer M, Åman J, Lindkvist B, Beckman K (1993): Hypoglycaemia increases the gastric emptying rate in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 10, 660–663
- Schvarcz E, Palmér M, Aman J, Berne C (1995a): Atropine inhibits the increase in gastric emptying during hypoglycemia in humans. *Diabetes Care* 18, 1463
- Schvarcz E, Palmér M, Aman J, Berne C (1995b): Hypoglycemia increases the gastric emptying rate in healthy subjects. *Diabetes Care* 18, 674

- Schvarcz E, Palmer M, Aman J, Horowitz M, Stridsberg M, Berne C (1997): Physiological hyperglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 113, 60–66
- Siegel J, Urbain J, Adler L, Charkes N, Maurer A, Krevsky B, Knight L, Fisher R, Malmud L (1988): Biphasic nature of gastric emptying. *Gut* 29, 85
- Steele C, Hagopian W, Gitelman S, Masharani U, Cavaghan M, Rother K, Donaldson D, Harlan D, Bluestone J, Herold K (2004): Insulin secretion in type 1 diabetes. *Diabetes* 53, 426–433
- Vinik A, Maser R, Mitchell B, Freeman R (2003): Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26, 1553
- Yki-Järvinen H (1995): Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia* 38, 1378–1388
- Ziegler AG, Nepom GT (2010): Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes. *Immunity* 32, 468–478
- Ziegler D, Schadewaldt P, Pour Mirza A, Piolot R, Schommartz B, Reinhardt M, Vosberg H, Brösicke H, Gries E (1996): [<sup>13</sup>C] Octanoic acid breath test for non-invasive assessment of gastric emptying in diabetic patients: Validation and relationship to gastric symptoms and cardiovascular autonomic function. *Diabetologia* 39, 823–830

## Lebenslauf

Geboren wurde ich am 03.03.1986 in Krefeld. Nachdem ich zwischenzeitlich meine Kindheit in Löhne verbrachte, besuchte ich in meiner Geburtsstadt das Gymnasium und absolvierte 2005 das Abitur. Für das Medizinstudium zog ich anschließend nach Göttingen und studierte dort an der Georg-August-Universität von 2005 bis 2011. Während des klinischen Teil des Studiums belegte ich das Wahlfach *Praktische Diabetologie* im Diabeteszentrum Bad Lauterberg, woraus der erste Kontakt mit meinem Doktorvater Prof. Dr. Michael Nauck entstand. Im Folgenden verbrachte ich während der Semesterferien mehrere Monate in der Klinik für Diabetologie zur Durchführung des experimentellen Teils meiner Studie. Im letzten klinischen Semester nahm ich an der Göttinger Kooperation mit den HELIOS-Kliniken in Berlin teil und absolvierte am Klinikum Berlin-Buch außerdem die ersten beiden Tertiale meines Praktischen Jahres. Für das dritte Tertial (Wahlfach Allgemeinmedizin) zog ich wieder zurück nach Göttingen. Das zweite Staatsexamen absolvierte ich im November 2011. Im April 2012 trat ich eine Stelle als Assistenzärztin für Innere Medizin im St. Josef - Hospital Troisdorf an und blieb dort für zwei Jahre. Seit Anfang 2015 arbeite ich als Assistenzärztin für Innere Medizin in der Schlosspark-Klinik in Berlin.