

**Aus dem Klinikum Lippe-Detmold
(Akademisches Lehrkrankenhaus der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster)
Medizinische Klinik I
Chefarzt: Professor Dr. E.-H. Egberts**

**Die Bauchhaut als alternativer Blutentnahmeort für die
Blutglukoseselbstkontrolle - Richtigkeit der Messwerte,
Praktikabilität und Patientenakzeptanz im Vergleich zu der
konventionellen Blutentnahme aus der Fingerbeere**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Ekkehart Thießen**

aus

Hagen

2006

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. E.-H. Egberts

2. Berichterstatter: Professor Dr. R.-M. Schmülling

	Seite
Inhaltsverzeichnis	3
1.Einführung	
I. Die Blutglukoseselbstkontrolle im historischen Rückblick	5
II. Das Problem der „Compliance“	7
III. Kurze Darstellung der bisherigen Studien zur Blutentnahme aus der Bauchhaut versus der Standardmethode	9
IV. Zielsetzung der Dissertation	11
2. Anatomische Vorbemerkungen	
I. Unterschiedliche Hauttypen an Fingerbeere und Bauchhaut	12
II. Besonderheiten von Durchblutung und Innervation an Fingerbeere und Bauchhaut	13
3. Patienten und Methodik	
I. Aufbau der Untersuchung	14
II. Statistische Methoden	21
4. Ergebnisse	
I. Genauigkeit der alternativen Messmethode im Vergleich zur Referenzmethode - statistische Analyse	22
II. Praktikabilität und Schmerzhaftigkeit der Selbstkontrolle aus der Bauchhaut	49
III. Patientenakzeptanz der Selbstkontrolle aus der Bauchhaut	52

5. Diskussion	
I. Stellenwert der Blutglukoseselbstmessung aus der Bauchhaut	53
II. Bewertung der Blutglukoseselbstmessung aus der Bauchhaut unter besonderer Berücksichtigung anderer alternativer Blutentnahmeorte	55
III. Bewertung der Blutglukoseselbstmessung im Hinblick auf alternative Blutentnahmeorte im therapeutischen Gesamtkonzept	61
6. Zusammenfassung	68
7. Literaturverzeichnis	70
8. Lebenslauf	83
9. Danksagung	85

1.Einführung

I. Die Blutglukoseselbstmessung im historischen Rückblick

Die großen Diabetes-Studien der letzten Jahre haben eindrücklich gezeigt, dass eine bessere Stoffwechselkontrolle zu einer geringeren Zahl diabetischer Folgekomplikationen führt. Als bedeutendste Untersuchungen seien die Diabetes Control and Complication Trial (DCCT 1993/1995) für Typ I-Diabetiker und die United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 1998, 2000) für Typ II-Diabetiker genannt.

Schon vor den Ergebnissen der DCCT hatte sich ein Paradigmenwechsel in der Insulintherapie des Diabetes mellitus Typ I vollzogen. War es nach der Entwicklung der Verzögerungsinsuline Mitte der dreißiger Jahre das Ziel, eine befriedigende Blutzuckereinstellung mit möglichst wenigen Insulininjektionen zu erzielen, besann man sich Ende der siebziger Jahre mit Einführung der „Intensivierten Konventionellen Insulintherapie“ (ICT) für die Behandlung zunächst vorrangig der Typ I Diabetiker auf Prinzipien der frühen Insulinära zurück (Übersicht bei Mühlhauser et al., 1995). Entscheidender Faktor ist dabei die Trennung des prandialen vom basalen Insulinbedarf:

Wie bereits zu Beginn der Insulintherapie Mitte der 20er bis Mitte der 30er Jahre von Joslin und Stolte praktiziert, erfolgt heute die prandiale Insulinsubstitution in Abhängigkeit von der präprandial zu bestimmenden Blutglukosekonzentration (früher Harnglukosekonzentration) und der zugeführten Kohlenhydratmenge durch die Gabe kurz wirksamer Insuline. Davon unabhängig (und anders als in der Frühphase der Insulintherapie, in der langwirksame Insuline nicht zur Verfügung standen) erfolgt die

Deckung des basalen Insulinbedarfs durch die ein- oder mehrmalige Injektion langwirksame Verzögerungsinsuline. Während für die Patienten vor allem die Liberalisierung diätetischer Vorschriften wichtig war, war unter medizinischen Gesichtspunkten die langfristige Verbesserung der Stoffwechselkontrolle, gemessen am HbA1c, und der diabetischen Folgekomplikationen entscheidend. Neben der bereits erwähnten DCCT konnten auch weitere Studien die Effektivität der ICT bei Typ I-Diabetikern nachweisen (u.a. Hanssen et al., 1992; Reichard et al., 1993; Wang et al., 1993; Bojestig et al., 1994). Später gelang ein analoger Nachweis auch für schlanke japanische Typ II-Diabetiker im Rahmen der Kumamoto-Studie (Shichiri et al., 2000).

Liberalisierung des Lebensstils und bessere Stoffwechselkontrolle haben aber ihren Preis. Er besteht in den häufigen Blutglukoseselbstkontrollen, die der intensiviert eingestellte Diabetiker vornehmen muss, um seine präprandiale Insulindosis zu bestimmen und um sensibel Hypoglykämien zu erfassen. Geht man von vier täglichen Blutglukoseselbstmessungen aus, ergeben sich auf 1 Jahr hochgerechnet mindestens 1400 Einstiche in die Fingerbeere. Welche Herausforderung das für die Patientenmitarbeit, auch als „Compliance“ oder „Adherence“ bezeichnet, bedeutet, macht eine Umfrage klar, die die Firma Abbot 2000 bei 1400 Lesern der Zeitschrift „Diabetes Journal“ durchgeführt hat. Danach berichtet 2 von 3 Diabetikern der Schmerz beim Stich in die Fingerkuppe „teilweise oder häufiger Probleme“. Als Nebenwirkung häufiger Punktationen beklagten 31% der Befragten einen Sensibilitätsverlust in den Fingerspitzen.

II. Das Problem der „Compliance“

Trotz ihrer integralen Bedeutung speziell für die intensivierete Insulintherapie und damit für eine verbesserte Stoffwechselkontrolle, erfassen nur wenige Studien gezielt die Patientenmitarbeit (Fontbonne et al., 1989; Allen et al., 1990; Wing et al., 1986; Estey et al., 1989). In einer ausführlichen Metaanalyse analysierten Coster und Mitarbeiter (Coster et al., 2000) sämtliche in den Jahren 1966-99 erschienenen Arbeiten zum Thema Effektivität der Blutglukoseselbstkontrolle hinsichtlich ihrer Überprüfung der Patientenmitarbeit. Bei Auswahl nur der randomisierten und kontrollierten Studien fanden sich in dem genannten Zeitraum von über 30 Jahren nur 3 Studien bei Typ I-Diabetikern, die überhaupt Angaben zur Patientenmitarbeit machten; bei Typ II-Diabetikern war es nur eine einzige Studie. Es kann daher nicht verwundern, dass die Effektivität der Blutglukoseselbstkontrolle bei Typ II-Diabetikern bis heute umstritten ist und kontrovers diskutiert wird, weshalb sich auch eine aktuelle Studie der Deutschen Diabetes Gesellschaft diesem Thema widmet (Deutsche Diabetes Gesellschaft, Nauck und Mitarbeiter).

Die große Problematik der Patientenmitarbeit kommt besonders gut in der Studie von Evans und Mitarbeitern zum Ausdruck (Evans et al., 1999). Es wurden 807 Patienten mit Typ I-Diabetes und 790 Patienten mit Typ II-Diabetes untersucht. Nur 20% der Typ I-Diabetiker und nur 17% der Typ II-Diabetiker suchten bei ihren Ärzten um eine ausreichende Zahl von Verschreibungen für Teststreifen nach, um die notwendigen Blutglukoseselbstkontrollen durchzuführen.

Fragt man nach den Gründen für die eingeschränkte Patientenmitarbeit, ist es naheliegend, die Schmerzhaftigkeit der Selbstkontrolle als wesentlichen Hinderungsgrund anzuführen (siehe auch die oben genannten Umfrage-

ergebnisse des Diabetes Journals). Um hier zu einer Verbesserung, d.h. zu einer geringeren Schmerzhaftigkeit zu kommen, werden zwei Wege beschritten:

a) Verbesserung der Blutglukosemessgeräte.

Durch Optimierung der Messgeräte reichen immer kleinere Blutvolumina (aktuell $0,3\mu\text{l}$), um zu ausreichend genauen Messwerten zu kommen. Damit genügt eine geringere - weniger schmerzhaft - Einstichtiefe zur Gewinnung des benötigten Blutvolumens (Übersicht bei Briggs et al., 2004).

b) Verwendung alternativer, weniger schmerzhafter Blutentnahmeorte.

Einer dieser alternativen Blutentnahmeorte ist die Bauchhaut; ein Ort, der bereits für die Insulinapplikation genutzt wird. Die vorliegende Arbeit untersucht praktisch relevante Faktoren der Blutglukoseselbstkontrolle aus der Bauchhaut im Vergleich zu der etablierten Methode aus der Fingerbeere.

III. Kurze Darstellung der bisherigen Studien zur Blutentnahme aus der Bauchhaut versus der Standardmethode

Bereits 1991 publizierten Suzuki und Takashi eine Arbeit, in der die Blutentnahme aus der Bauchhaut als praktikable, nahezu schmerzfreie und ausreichend präzise Alternative gegenüber der Messung aus der Fingerbeere beschrieben wurde (Suzuki et al., 1991). Allerdings fand diese Arbeit keine wesentliche Beachtung, da die Originalpublikation nur in japanischer Sprache zugänglich war; international erschien nur eine Kurzversion als Leserbrief (Suzuki, 1992). Darüber hinaus entsprachen die damals durchgeführten statistischen Methoden nicht den heutigen geforderten biometrischen Standards. Zum Vergleich der Methoden wurde lediglich eine lineare Regressionsanalyse mit Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson durchgeführt, nicht hingegen eine Analyse nach Bland et Altman (Bland und Altman, 1986, 1990, 1999) oder eine Error-Grid Berechnung (Clarke et al., 1987; Cox et al., 1997).

1998 wurde die Methode der Blutglukoseselbstmessung aus der Bauchhaut von Holstein und Mitarbeitern wieder aufgegriffen (Holstein et al., 1999). Sie waren konfrontiert mit einem Patienten, der aus eigener Initiative schon seit Jahren die Blutentnahme für die Blutglukosemessung aus der Bauchhaut vornahm, weil er aus beruflichen Gründen auf die volle Sensibilität der Fingerspitzen angewiesen war. Der Patient hatte diese Form der Blutglukosemessung im Selbstversuch mit der Blutentnahme aus der Fingerbeere verglichen und eine gute Übereinstimmung der Messwerte gefunden. In der genannten Publikation wurde der Selbstversuch des Patienten systematisch und erstmalig mit adäquaten statistischen Methoden überprüft, wobei neben der Bestimmung des Korrelationskoeffizienten

auch die Bestimmung der Messwertdifferenzen nach Bland und Altman zur Anwendung kamen. Als Resultat zeigte sich eine exzellente Übereinstimmung der beiden Messmethoden.

IV. Zielsetzung der Dissertation:

Die hier vorgelegte Arbeit hat zum Ziel, die präliminaren Daten hinsichtlich eines „alternative site testing“ (AST) an der Bauchhaut bei einem größeren Patientenkollektiv von Typ I- und Typ II-Diabetikern sowie Stoffwechselgesunden in Bezug auf Genauigkeit, Praktikabilität und Patientenakzeptanz im Vergleich zur Referenzmethode, der Blutglukosemessung aus der Fingerbeere, zu evaluieren.

2. Anatomische Vorbemerkungen

I. Unterschiedliche Hauttypen an Fingerbeere und Bauchhaut

Je nach Verzäpfung zwischen Dermis und Epidermis unterscheidet man prinzipiell zwei Hauttypen: Felderhaut und Leistenhaut.

Die Felderhaut nimmt den größten Teil der Körperoberfläche, unter anderem den der Bauchhaut ein. Sie besteht aus polygonalen Feldern, die von feinen Furchen begrenzt sind. Die Verzahnung zwischen Epidermis und Dermis erfolgt im Bereich der Felder durch zahlreiche Bindegewebspapillen. Mit den Feldern stehen die Hautanhangsgebilde in enger Verbindung: Schweiß- und Duftdrüsen münden auf der Höhe der Felder, Haare und Talgdrüsen in den Furchen (Bandmann, 1980).

Bei der Leistenhaut ragen jeweils zwei Reihen hoher Bindegewebspapillen in eine Epidermisleiste hinein. Zwischen den Leisten der Epidermis liegen Einziehungen, in die Ausführungsgänge von Schweißdrüsen münden. Haare, Talg- und Duftdrüsen fehlen der Leistenhaut. Die Leistenhaut findet sich als spezialisierter Hauttyp hoher mechanischer Belastbarkeit an Handinnenflächen und Fußsohlen. Besonders deutliche Leisten kommen an den Finger- und Zehenspitzen vor. Sie bilden Schleifen, Bögen, Wirbel oder Kombinationen davon. Sie sind genetisch festgelegt und so individuell, dass ihr Muster forensischen Zwecken dienen kann (Junqueira und Carneiro, 1996).

II. Besonderheiten von Durchblutung und Innervation an Fingerbeere versus Bauchhaut

Die Sensibilität ist im Bereich der Leistenhaut besonders hoch. So findet sich die höchste Dichte der Druck- und Berührung vermittelnden Meissner'schen Tastkörperchen in der Mitte der Fingerbeere; ihre Dichte beträgt hier 100-200 Tastkörperchen pro cm^2 (Bargmann, 1977). Der hohen Innervationsdichte im Bereich der Leistenhaut entspricht die ausgeprägte kortikale Repräsentation im Bereich der primär sensorischen Rinde des Gyrus postcentralis des Parietallappens (Duus, 1983). Eine weitere Besonderheit der Leistenhaut gegenüber der Felderhaut ist die intensive Gefäßversorgung. So findet sich etwa die doppelte Anzahl von Endkapillarschleifen/ mm^2 Hautoberfläche gegenüber anderen Körperregionen, dichtere venöse Plexus und eine Vielzahl arteriovenöser Shunts (Koschinsky, 2003). Arteriovenöse (av) Anastomosen sind in der Felderhaut selten, am häufigsten sind sie an Fingerkuppen, Lippen, Nase, Ohren und Zehen. Ihre Aufgabe ist die Steuerung der Durchblutung in Abhängigkeit von den Bedürfnissen der Thermoregulation. In den Fingerspitzen gibt es darüber hinaus einen hochspezialisierten Typ von av-Anastomosen mit einem verdickten arteriellen Ende, das direkt an den venösen Schenkel angeschlossen ist (Hoyer-Sucquet-Kanal). Dieser „Kanal“ wird von modifizierten glatten Muskelzellen umgeben und dient ebenfalls der akralen Thermoregulation (Stevens und Lowe, 1992). Diese anatomischen Verhältnisse gelten natürlich auch für Diabetiker. So konnten Malik und Mitarbeiter bei Typ I-Diabetikern (Malik et al., 1992) und Jaap und Mitarbeiter bei Typ II-Diabetikern (Jaap et al., 1996) keine Unterschiede der dermalen Kapillardichte gegenüber gesunden Kontrollpersonen finden.

3. Patienten und Methodik

I. Aufbau der Untersuchung

An fünf aufeinanderfolgenden Tagen bestimmten 63 Diabetiker und 16 Nichtdiabetiker (Diabetesberaterinnen, Ärzte, Medizinstudenten) fünf mal täglich parallel ihre Blutglukose aus Kapillarblut der Fingerbeere und der Bauchhaut. Alle Teilnehmer gaben vor Beginn der Studie ihr Einverständnis. Die Diabetiker nahmen an einer stationären strukturierten Diabetesschulung und - therapie teil.

Bei allen Probanden wurden neben der detaillierten Anamnese folgende anthropometrischen Parameter erhoben:

Körpergröße und - gewicht, Body - Mass – Index (BMI), Taillen - , Hüft - sowie Oberschenkelumfänge. Zudem wurden die Dicke der Bauchfalten jeweils 1. paraumbilikal im rechten Mittelbauch sowie 2. in der Regio lateralis dextra, 2 cm oberhalb der rechten Christa iliaca anterior superior mit dem Body Fat Tester Accu - Measure™ (Fa. Wooden Mill, Niederlande) bestimmt. Aus jeweils drei Messungen wurde das arithmetische Mittel gebildet.

Tabelle 1 gibt zusammengefasst die Basisdaten der Probanden wieder.

Tabelle 1: Basischarakteristika der 79 Probanden (Mittelwert \pm Standardabweichung)

Diabetestyp	Typ - 1	Typ - 2	pankreopriv	Nichtdiabetiker
Anzahl	18	44	1	16
Geschlecht (m / w)	11 / 7	25 / 19	0 / 1	8 / 8
Alter (Jahre)	45 \pm 15 (19 - 68)	56 \pm 8 (40 - 68)	54	32 \pm 6 (22 - 44)
Insulintherapie (%)	18 (100%)	40 (91%)	1 (100%)	0
Diabetesdauer (Jahre)	17 \pm 17 (0 - 49)	8 \pm 7 (0 - 25)	0,1	0
Größe (cm)	173 \pm 7 (163 - 183)	170 \pm 9 (151 - 186)	160	174 \pm 9 (164 - 193)
Gewicht (kg)	72 \pm 11 (55 - 94)	80 \pm 18 (49 - 115)	60	64 \pm 11 (51 - 83)
BMI (kg / m ²)	24 \pm 2 (20 - 29)	28 \pm 4 (22 - 39)	23,4	21 \pm 2 (18 - 24)
Taillenumfang (cm)	84 \pm 8 (72 - 91)	97 \pm 12 (74 - 127)	87	77 \pm 10 (64 - 93)
Hüftumfang (cm)	98 \pm 7 (87 - 110)	102 \pm 8 (87 - 120)	92	93 \pm 7 (78 - 101)
Oberschenkelumfang (cm)	47 \pm 4 (41 - 57)	47 \pm 5 (38 - 63)	42	48 \pm 5 (42 - 62)
Bauchfaltendicke medial (mm)	26 \pm 9 (11 - 36)	35 \pm 9 (19 - 63)	48	20 \pm 8 (11 - 34)
Bauchfaltendicke lateral (mm)	17 \pm 5 (10 - 23)	23 \pm 7 (14 - 40)	25	14 \pm 4 (9 - 22)

Initial wurden alle Probanden durch eine Diabetesberaterin in der Durchführung der Blutglukoseselbstkontrolle geschult, die Funktionen der Stechhilfe und des Messgerätes wurden eingehend erläutert. Die Blutentnahmen aus der Fingerbeere erfolgten jeweils mit der Stechhilfe Softclix II®, Lanzetten 21G / 0,8 mm (Fa. Roche Diagnostics). Bei der Blutentnahme aus der Bauchhaut verwendeten 69 Probanden den Softclix II® und 10 Probanden das Blutentnahmesystem Microlet® Vaculance™ (Fa. Bayer). Die parallelen Selbstkontrollen aus beiden Regionen (nüchtern, 2 h nach dem Frühstück, mittags präprandial, 2 h nach dem Mittagessen sowie präprandial vor dem Abendbrot) führten die Probanden selbständig mit dem Testgerät Accutrend Sensor®, Teststreifen Accutrend Sensor Comfort® (Fa. Roche Diagnostics) durch. Präzision und Richtigkeit des Accutrend Sensors® sind durch frühere Untersuchungen belegt (Podczasy et al. 1997). Das Testsystem basiert auf einem elektrochemischen Messprinzip. Der Messbereich beträgt 10 - 600 mg / dl bei einer Messdauer von ca. 40 Sekunden, das erforderliche minimale Blutvolumen liegt bei ca. 4 µl. Der Teststreifen saugt die Blutprobe seitlich durch Kapillareinzug aktiv ein.

Die Abbildungen 1-3 demonstrieren die Technik von Blutentnahme und Blutglukosemessung:

In der Abbildung 1 setzt die Probandin die Stechhilfe an der Bauchhaut an, nach Lanzinierung der Bauchhaut wird durch vorsichtiges Drücken ein kleiner Blutstropfen exprimiert (Abbildung 2), der dann durch Kapillarkapillareinzug in den Teststreifen aufgenommen wird (Abbildung 3).



Abbildung 1



Abbildung 2



Abbildung 3

Als Referenzmethode diente eine konsekutive Blutglukosebestimmung aus der Fingerbeere mit einer enzymatischen Labormethode. Bei einem Teil der Probanden wurde zudem auch die Blutglukose aus der Bauchhaut laboranalytisch bestimmt. Hierzu wurden Blutproben von 20 µl aus Fingerbeere bzw. Bauchhaut mittels End - zu - End - Kapillaren in vorpipettierte Hämolyserlösung überführt und anschließend mit dem Glucoseanalyser „ economic 816 B “ (Fa. Care diagnostics, Deutschland) spezifisch - enzymatisch untersucht (Glukoseoxidase - Methode).

Vor der Selbstkontrolle aus der Bauchhaut hyperämisierten die Probanden das Areal der Blutentnahme durch Massage; Bezirke mit Narben oder Hautveränderungen wurden strikt gemieden. Die Probanden dokumentierten die Ergebnisse ihrer Selbstkontrollen in Unkenntnis der entsprechenden Laborkontrollen.

Bei keinem der Probanden bestand eine analgetische Medikation. Um die Schmerzhaftigkeit, die Praktikabilität, eventuelle Nebenwirkungen sowie die Kosten der Selbstkontrollen aus den unterschiedlichen Regionen zu erfassen, dokumentierten die Probanden bei jeder Selbstkontrolle folgende Parameter:

- Schmerzhaftigkeit der Selbstkontrolle (0 = keine, 1 = wenig, 2 = stark)
- Nachblutung aus dem Stichkanal (0 = keine, 1 = gering, 2 = stark z. B. Beschmutzung der Wäsche)
- Einstichtiefen mit dem Softclix II® (0,5 bis 5,5 entsprechend der Markierungen auf dem Softclix II®)
- Anzahl der Einstiche mit der Stechhilfe pro Messung
- Anzahl der verbrauchten Teststreifen pro Messung

Für den Vergleich der Schmerzintensitäten beider Methoden der Selbstkontrolle wurden jeweils die Summen der Schmerzhaftigkeit (0 - 2

Punkte) der Einzelmessungen aus Bauchhaut und Fingerbeere gebildet und gegeneinander geprüft. Für jeden Probanden wurden zudem die Summe der Nachblutungen, der Einstichtiefen sowie der Anzahl der Einstiche bzw. der verbrauchten Teststreifen aus 25 Selbstkontrollen pro Region ermittelt und miteinander verglichen. Nach Abschluss der fünftägigen Messungen beurteilten die Probanden in freier Formulierung ihre Erfahrungen mit der Selbstkontrolle aus der Bauchhaut und nahmen zu der Frage Stellung, inwieweit sie die alternative Blutentnahmetechnik weiter anwenden wollen.

II. Statistische Methoden

Die Ergebnisse sind als Mittelwerte mit Standardabweichung dargestellt. Der Vergleich der methodischen Übereinstimmung der Selbstkontrolle aus Finger versus Bauchhaut erfolgte anhand der linearen Regressionsanalyse mit Angabe des Korrelationskoeffizienten (r) nach Pearson, der Error-Grid-Analyse (Clarke et al., 1987) sowie dem Verfahren nach Bland und Altman (Bland und Altman, 1986, 1990, 1999).

Schmerzintensität und Parameter der Praktikabilität bei den Methoden der Selbstkontrolle wurden anhand des t -Testes für gepaarte Stichproben geprüft. Es wurden die t -Werte mit entsprechender Anzahl der Freiheitsgrade (df) bestimmt, hieraus resultierte das Signifikanzniveau.

Die Schmerzintensitäten für die Subgruppen der Typ I- und Typ II-Diabetiker sowie Nichtdiabetiker in beiden Arealen der Blutentnahme wurden mit dem t -Test für unabhängige Stichproben verglichen. Die Bewertung der Methoden Selbstkontrolle Bauchhaut versus Finger durch verschiedene Subgruppen wurde mit dem ANOVA-Test geprüft (SPSS für Windows 6.1). Das Signifikanzniveau wurde jeweils mit $p < 0,05$ definiert.

4. Ergebnisse

I. Genauigkeit der alternativen Messmethode im Vergleich zur Referenzmethode – statistische Analyse

Es wurden 2 Messreihen durchgeführt. In der ersten Messreihe ging es darum, nach der in der Einleitung beschriebenen Einzelfallbeobachtung (Holstein et al., 1999) zunächst an einem größeren Kollektiv gesunder Probanden Praktikabilität und Genauigkeit der Blutglukosemessung aus der Bauchhaut im Vergleich zur Referenzmethode (Laborkontrolle resp. Selbstkontrolle aus der Fingerbeere) zu untersuchen. Bei dieser ersten Messreihe wurde zusätzlich zur Laborkontrolle aus der Fingerbeere als Referenz eine vergleichende Laborkontrolle aus der Bauchhaut mitgeführt. Die Ergebnisse der ersten Messreihe finden sich in den Abbildungen 4-12.

Abbildungen 4-6

Die Abbildungen 4-6 stellen die Laboranalysen der Blutproben aus Fingerbeere und Bauchhaut einander gegenüber. Die nasschemische Laboranalytik gilt als Referenzmethode. Für die Zulassung entsprechender Messgeräte fordert der Gesetzgeber aktuell die Einhaltung einer „maximal zulässigen Unpräzision“ von 5% und einer „maximal zulässigen Unrichtigkeit“ von 6% (Richtlinie der Bundesärztekammer, 2003). Der Messfehler des im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Messgeräts der Firma CARE diagnostica wird im Benutzerhandbuch mit 1,5% bei 216 mg/dl angegeben. Demgegenüber werden die Blutglukosemessgeräte zur Selbstmessung von der amerikanischen Food and Drug Administration

bereits zugelassen, wenn ein Messfehler von 20% nicht überschritten wird. Wenn also in den Abbildungen 4-6 die Laboranalysen von beiden Blutentnahmeorten miteinander verglichen werden, ist hier der höchste Korrelationskoeffizient der ersten Messreihe zu erwarten. Dies ist mit $r = 0,933$ auch der Fall.

Ähnlich gut stellt sich die Übereinstimmung der Blutproben von alternativen Blutentnahmeorten in der Analyse nach Bland und Altman dar. Bei diesem Verfahren wird nicht nach der Übereinstimmung zweier Messmethoden gefragt, sondern nach ihrer Differenz. Von einer Gleichwertigkeit alternativer Messmethoden kann ausgegangen werden, wenn wenigstens 95% der Messwerte in dem Bereich der mittleren Differenz ± 2 Standardabweichung liegen (Bland et Altman, 1999).

Abbildung 5 zeigt den Graph der Bland-Altman-Analyse mit 95,1% der Wertepaare in dem genannten Konfidenzintervall.

Bei Abbildung 6 handelt es sich um eine Error-Grid-Analyse. Bei dieser Art der Darstellung werden die Messwerte Zonen mit unterschiedlichen klinischen Konsequenzen zugeordnet. Die Zonen erklären sich wie folgt:

Zone A: korrekte Messung.

Zone B: klinisch unbedeutende Abweichung.

Zone C: Werte falsch zu hoch oder niedrig, Überkorrektur möglich.

Zone D: Werte falsch euglykämisch, Hyper- oder Hypoglykämien werden nicht erkannt.

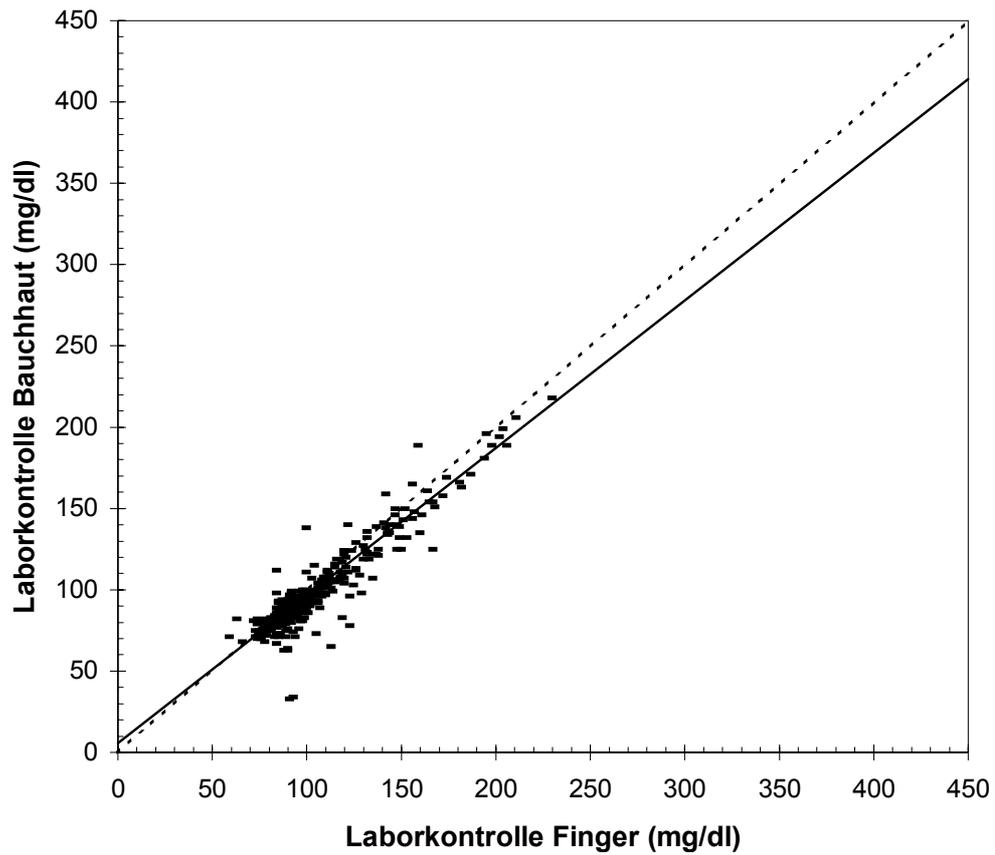
Zone E: Werte statt erhöht erniedrigt und vice versa, gefährliche, der Stoffwechselsituation entgegengesetzte Therapie.

Wie Abbildung 6 zeigt, liegen 99,71% der Messwerte in den klinisch korrekten Zonen A und B.

Abbildung 4

Lineare Regression

Laborkontrolle Finger versus Laborkontrolle Bauchhaut



Gesamtzahl der Messungen: 347

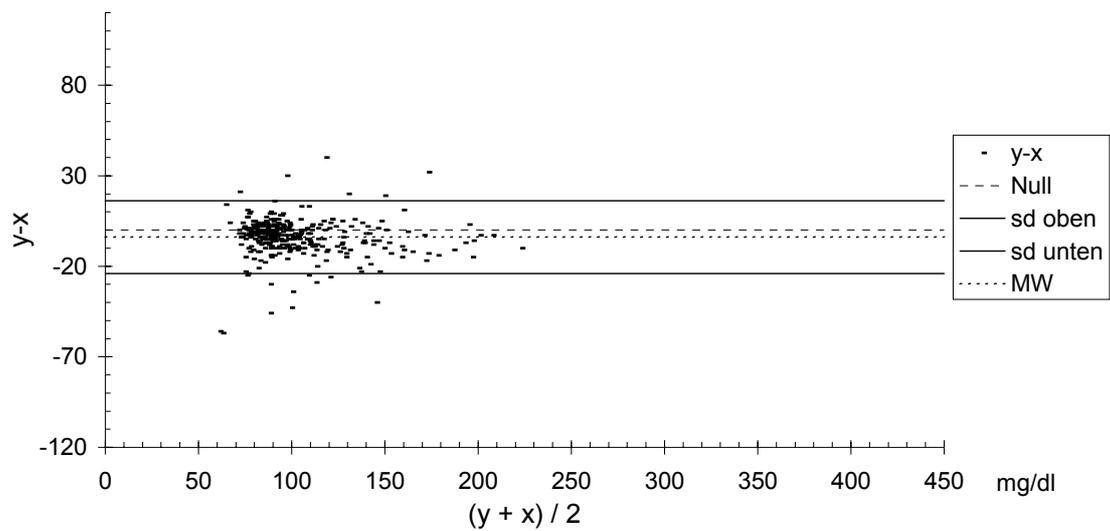
Korrelationskoeffizient r: 0,933

$$y = 5,58 \text{ mg/dl} + 0,907 *x$$

Abbildung 5

Analyse nach Bland und Altman

Laborkontrolle Finger versus Laborkontrolle Bauchhaut



y: Laborkontrolle Bauchhaut

x: Laborkontrolle Finger

Wertepaare: 347

Mittlere Differenz -3,931 mg/dl

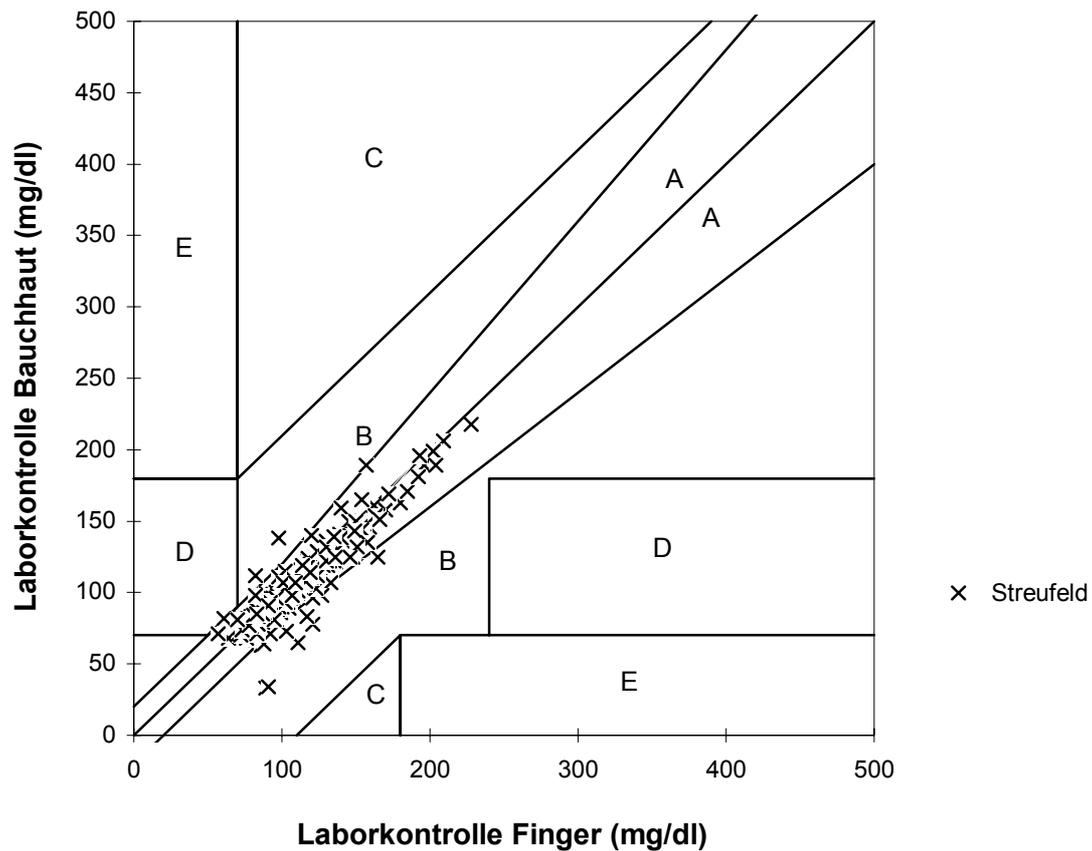
Standardabweichung (SD): 10,05 mg/dl

Wertepaare außerhalb 2 SD: 17 (4,9%)

Abbildung 6

Error-Grid-Analyse

Laborkontrolle Finger versus Laborkontrolle Bauchhaut



Gesamtzahl der Messungen: 347

Außerhalb von A: 4,90%

In A: 95,10%

In B: 4,61%

In C: 0,00%

In D: 0,29%

In E: 0,00%

Abbildungen 7-9

Die Abbildungen 7-9 korrelieren Teststreifenmethode und Laboranalytik an derselben Entnahmestelle, der Bauchhaut. Hier ist einerseits der höhere Messfehler der Teststreifenmethode zu bedenken, andererseits aber auch die für die Patienten möglicherweise schwierigere Handhabung bei der ungewohnten Blutentnahme aus der Bauchhaut. Entsprechend liegt der Korrelationskoeffizient (Abbildung 7) mit $r = 0,886$ etwas niedriger.

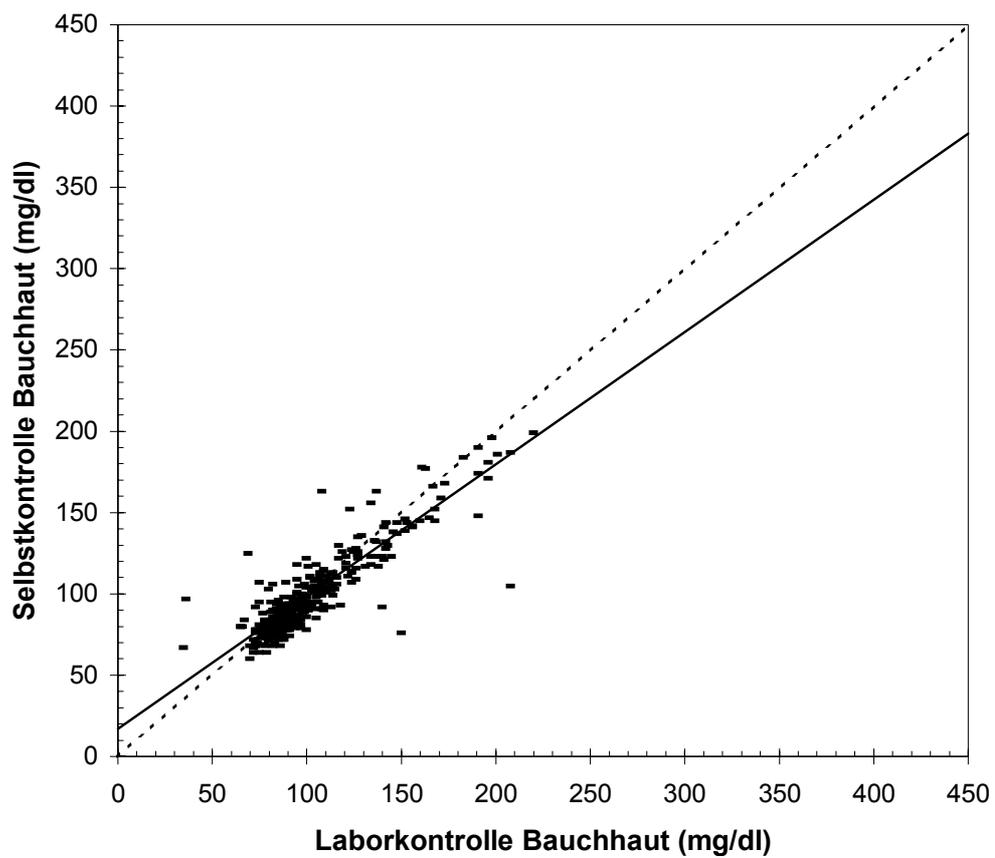
Demgegenüber finden sich bei der Bland-Altman-Analyse (Abbildung 8) 96,1 Prozent der Werte im geforderten Intervall von 2 Standardabweichungen zum Mittelwert der Messwertdifferenzen.

Nach der Error-Grid-Analyse (Abbildung 9) führen 99,42% der Messungen zu den klinisch richtigen Entscheidungen.

Abbildung 7

Lineare Regression

Selbstkontrolle Bauchhaut versus Laborkontrolle Bauchhaut



Gesamtzahl der Messungen: 363

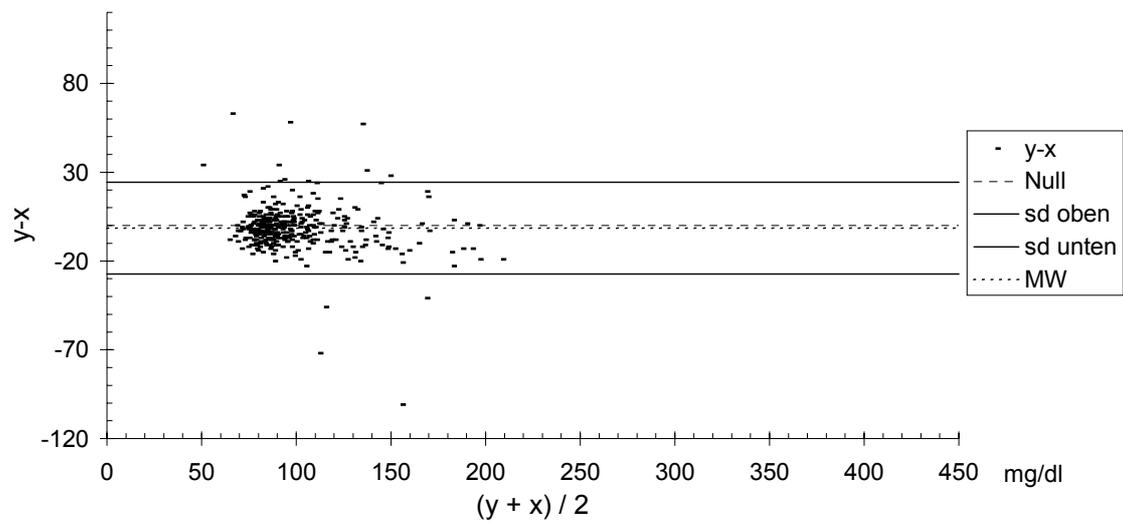
Korrelationskoeffizient r: 0,886

$$y = 16,94 \text{ mg/dl} + 0,814 * x$$

Abbildung 8

Analyse nach Bland und Altman

Selbstkontrolle Bauchhaut versus Laborkontrolle Bauchhaut



y: Selbstkontrolle Bauchhaut

x: Laborkontrolle Bauchhaut

Wertepaare gesamt: 363

Mittlere Differenz: -1,54 mg/dl

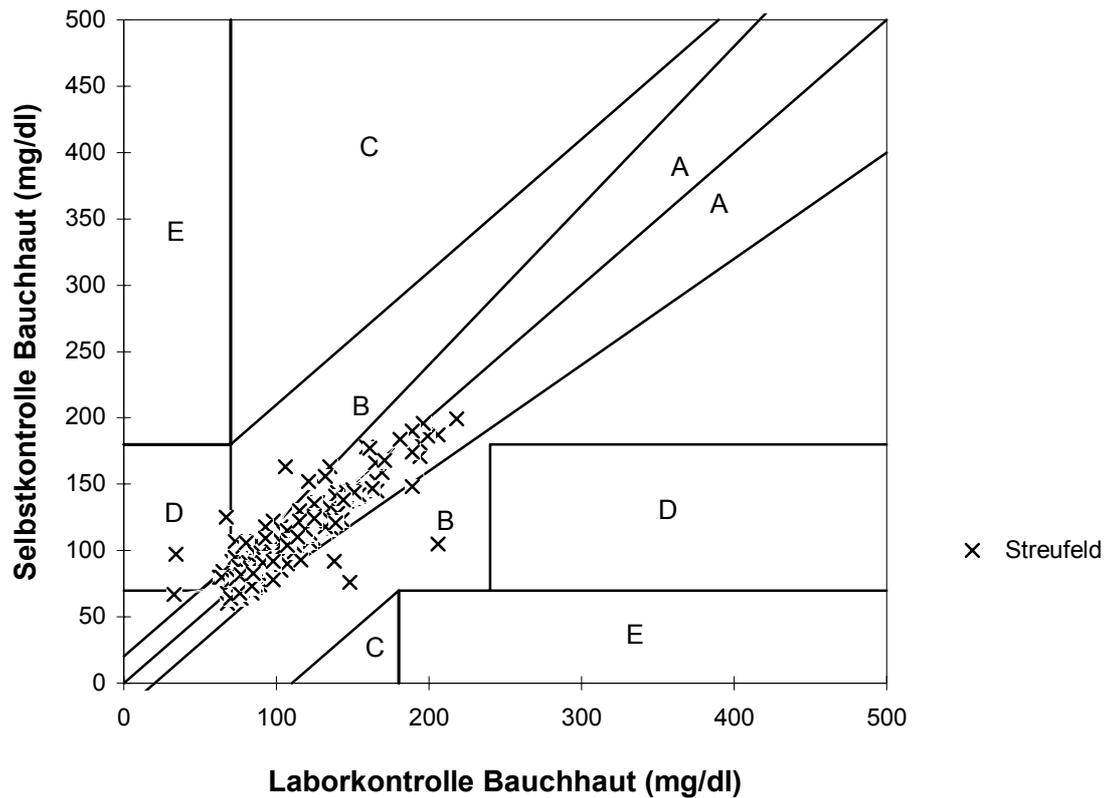
Standardabweichung: 12,89 mg/dl

Wertepaare außerhalb 2 SD: 14 (3,9%)

Abbildung 9

Error-Grid-Analyse

Selbstkontrolle Bauchhaut versus Laborkontrolle Bauchhaut



Gesamtzahl der Messungen: 363

Außerhalb von A: 4,68%

In A: 95,32%

In B: 4,1%

In C: 0,00%

In D: 0,55%

In E: 0,00%

Abbildungen 10-12

Bei den Abbildungen 10-12 werden die Messergebnisse aus der Fingerbeere mit den wiederum als Referenz dienenden Laborwerten aus der Bauchhaut verglichen.

Der Korrelationskoeffizient (Abbildung 10) ist im Vergleich mit der vorhergehenden Gegenüberstellung: Bauchhaut-Selbstmessung versus Bauchhaut-Labormessung mit $r=0,897$ (gegenüber $r=0,886$) nicht signifikant höher.

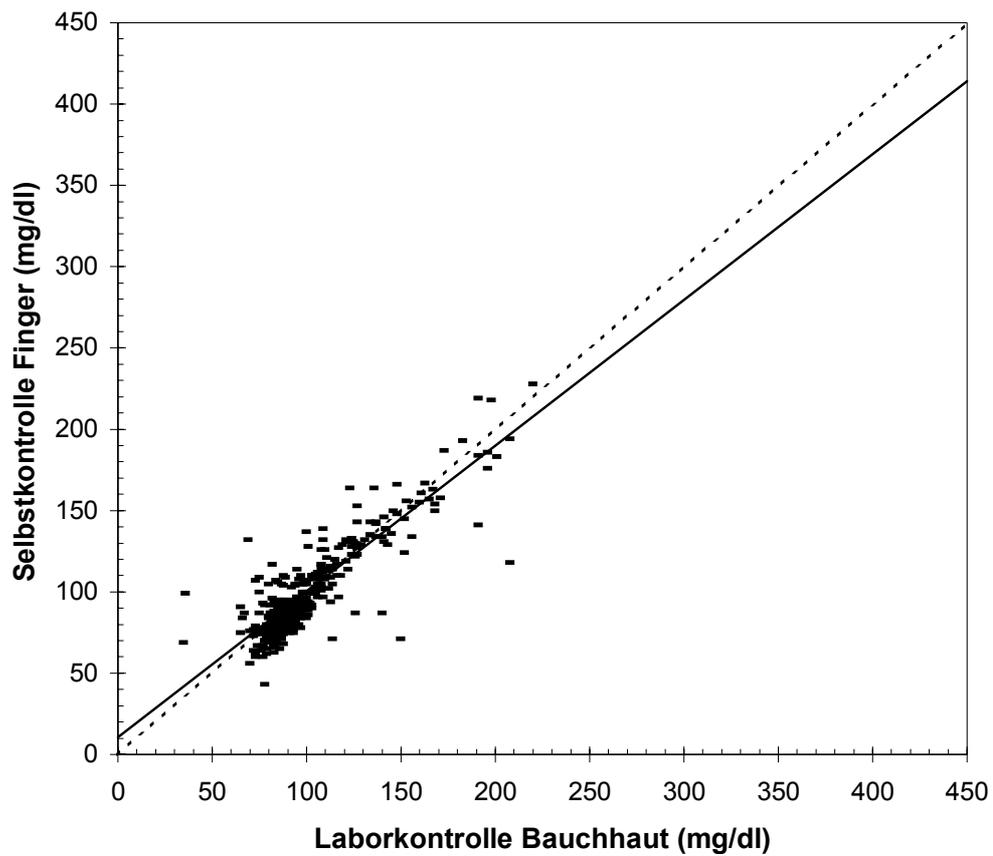
Bei der Bland-Altman-Analyse (Abbildung 11) liegen mit 95% nicht mehr Wertepaare innerhalb des Intervalls von 2 Standardabweichungen und auch die Error-Grid-Analyse (Abbildung 12) lässt mit 98,9% der Messwerte in den Zonen A und B keine größere klinische Sicherheit gegenüber der alternativen Blutentnahmetechnik bzw. dem vertrauten Blutentnahmeverfahren erkennen.

Damit ist der mögliche Einwand höherer Messfehler infolge schwierigerer Handhabung des alternativen Messverfahrens entkräftet.

Abbildung 10

Lineare Regression

Selbstkontrolle Finger versus Laborkontrolle Bauchhaut



Gesamtzahl der Messungen: 363

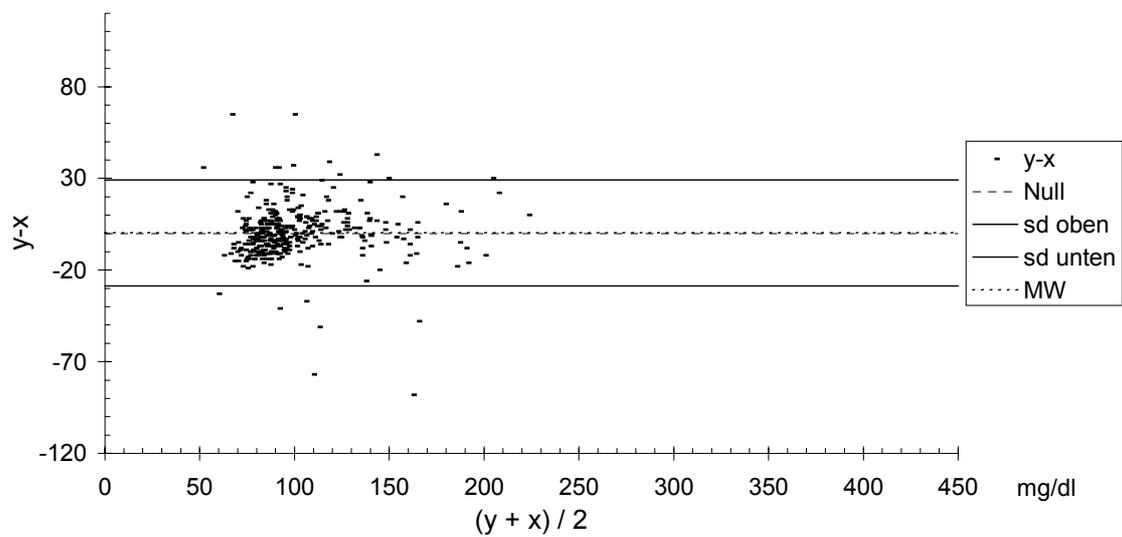
Korrelationskoeffizient r: 0,897

$$y = 10,45 \text{ mg/dl} + 0,897 * x$$

Abbildung 11

Analyse nach Bland und Altman

Selbstkontrolle Finger versus Laborkontrolle Bauchhaut



y: Selbstkontrolle Finger

x: Laborkontrolle Bauchhaut

Wertepaare gesamt: 363

Mittlere Differenz: 0,2342 mg/dl

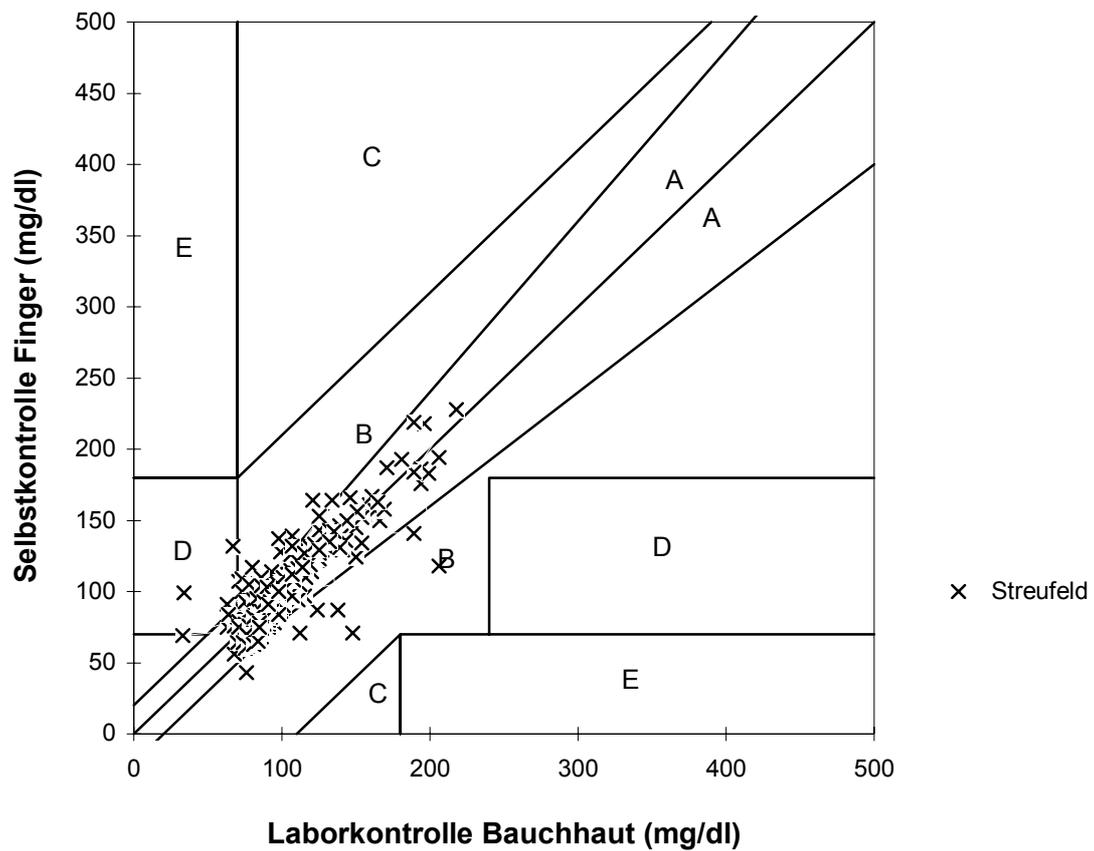
Standardabweichung (SD): 14,44 mg/dl

Wertepaare außerhalb SD: 18 (5%)

Abbildung 12

Error-Grid-Analyse

Selbstkontrolle Finger versus Laborkontrolle Bauchhaut



Gesamtzahl der Messungen: 363

Außerhalb von A: 7,99%

In A: 92,01%

In B: 6,89%

In C: 0,00%

In D: 1,1%

In E: 0,00%

Die statistische Analyse der ersten Messreihe mit Anwendung der unter „Patienten und Methodik“ beschriebenen statistischen Methoden zeigte eine gute Übereinstimmung der alternativen Messverfahren, zumindest im normoglykämischen Bereich gesunder Probanden. Daraufhin wurde eine 2. Messreihe an Typ I- und Typ II-Diabetikern durchgeführt, um nun das Ausmaß der Methodenübereinstimmung

a) an einem nochmals größeren Kollektiv und

b) vor allem auch in einem größeren, d.h. auch hypo- oder hyperglykämischen Messbereich zu überprüfen.

Die Bedingungen entsprachen exakt denen der ersten Messreihe (Einzelheiten siehe „Patienten und Methodik“) mit einer Ausnahme:

Auf das Mitführen einer Laborkontrolle aus der Bauchhaut wurde verzichtet, da sich die Gewinnung des für die Labormessung benötigten größeren Blutvolumens von 20µl als zum Teil sehr mühsam, schmerzhaft und damit unpraktikabel herausgestellt hatte. Angesichts des zum Teil erheblichen „Quetschens“ ist davon auszugehen, dass bei den Laborkontrollen Bauchhaut ein nicht unerheblicher Anteil interstitieller Flüssigkeit mitgemessen wurde. Trotzdem zeigte der Vergleich beider Referenzmethoden, also Laborkontrolle Bauchhaut versus Laborkontrolle Finger in der ersten Messreihe die höchste Übereinstimmung. So werden indirekt frühere Arbeiten bestätigt, die gleiche Glukosekonzentrationen in Blut und interstitieller Flüssigkeit fanden (Bantle und Thomas, 1997; Stout et al., 1999).

Die Abbildungen 13-21 zeigen die statistischen Auswertungen, in die auch die Ergebnisse der ersten Messreihe einbezogen wurden.

Abbildungen 13-15

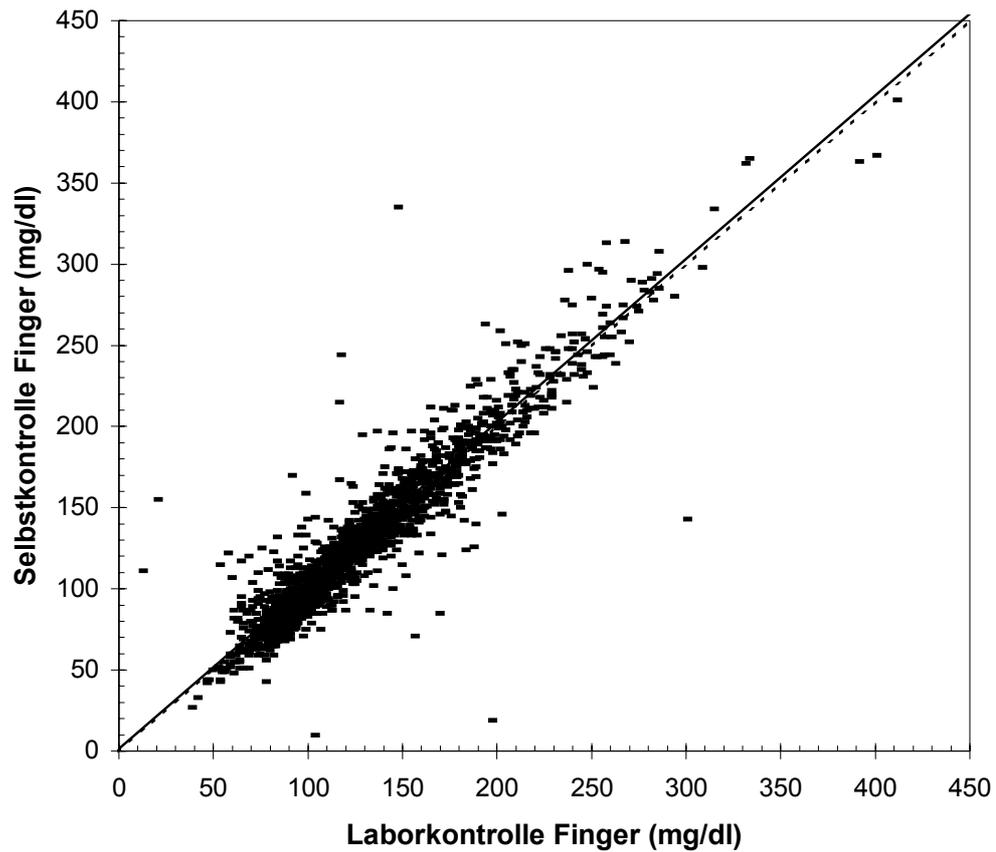
Die Abbildungen 13-15 vergleichen die Blutglukoseselbstkontrolle aus der Fingerbeere mit der zeitgleich entnommenen Laboranalyse einer Blutprobe aus derselben Entnahmestelle. Es handelt sich um eine Gegenüberstellung, wie sie üblicherweise für die Zulassung neuer trockenchemischer Testgeräte benutzt wird und dient hier unter anderem dazu, den Standard des verwendeten Teststreifenverfahrens (Accutrend) zu dokumentieren.

Der Korrelationskoeffizient (Abbildung 13) ist mit $r = 0,943$ hoch, die Bland-Altman-Analyse (Abbildung 14) zeigt 95,8% der Werte im erwarteten Intervall und nach der Error-Grid-Analyse (Abbildung 15) führen 98,96% der Messergebnisse zu klinisch richtigen Entscheidungen.

Abbildung 13

Lineare Regression

Selbstkontrolle Finger versus Laborkontrolle Finger



Gesamtzahl der Messungen: 1918

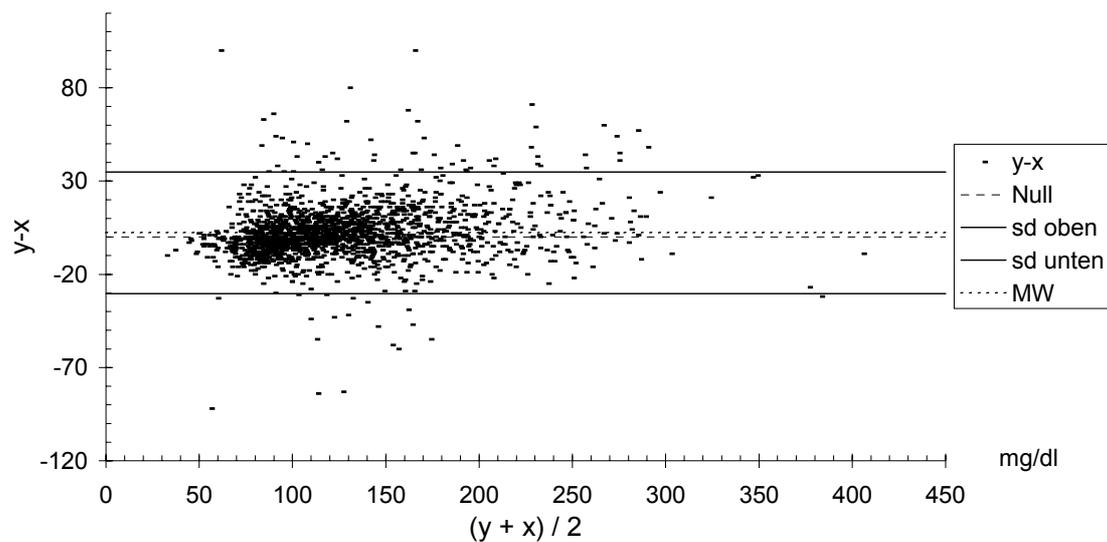
Korrelationskoeffizient r: 0,943

$$y = 1,44 \text{ mg/dl} + 1,006 * x$$

Abbildung 14

Analyse nach Bland und Altman

Selbstkontrolle Finger versus Laborkontrolle Finger



y: Selbstkontrolle Finger

x: Laborkontrolle Finger

Wertepaare gesamt: 1918

Mittlere Differenz: 2,233 mg/dl

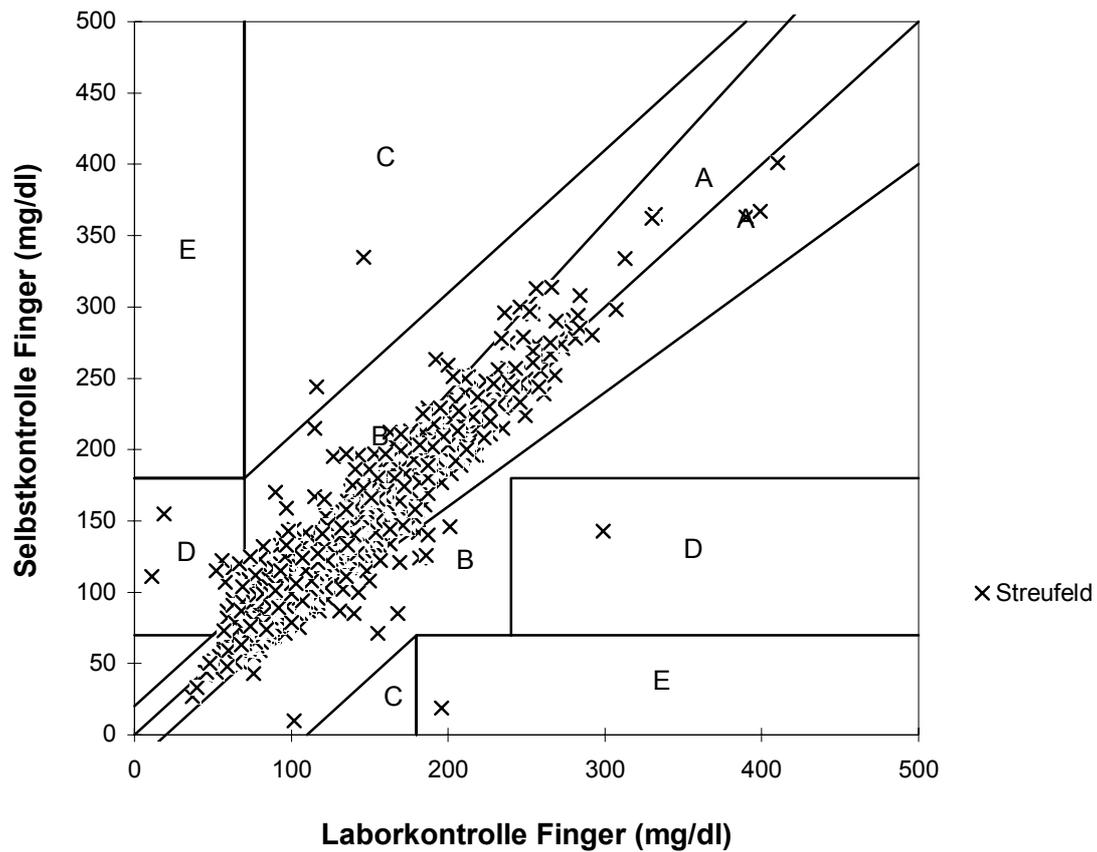
Standardabweichung (SD): 16,34 mg/dl

Wertepaare außerhalb 2 SD: 4,2%

Abbildung 15

Error-Grid-Analyse

Selbstkontrolle Finger versus Laborkontrolle Finger



Gesamtzahl der Messungen: 1918

Außerhalb von A: 5,89%

In A: 94,11%

In B: 4,85%

In C: 0,10%

In D: 0,89%

In E: 0,05%

Abbildungen 16-18

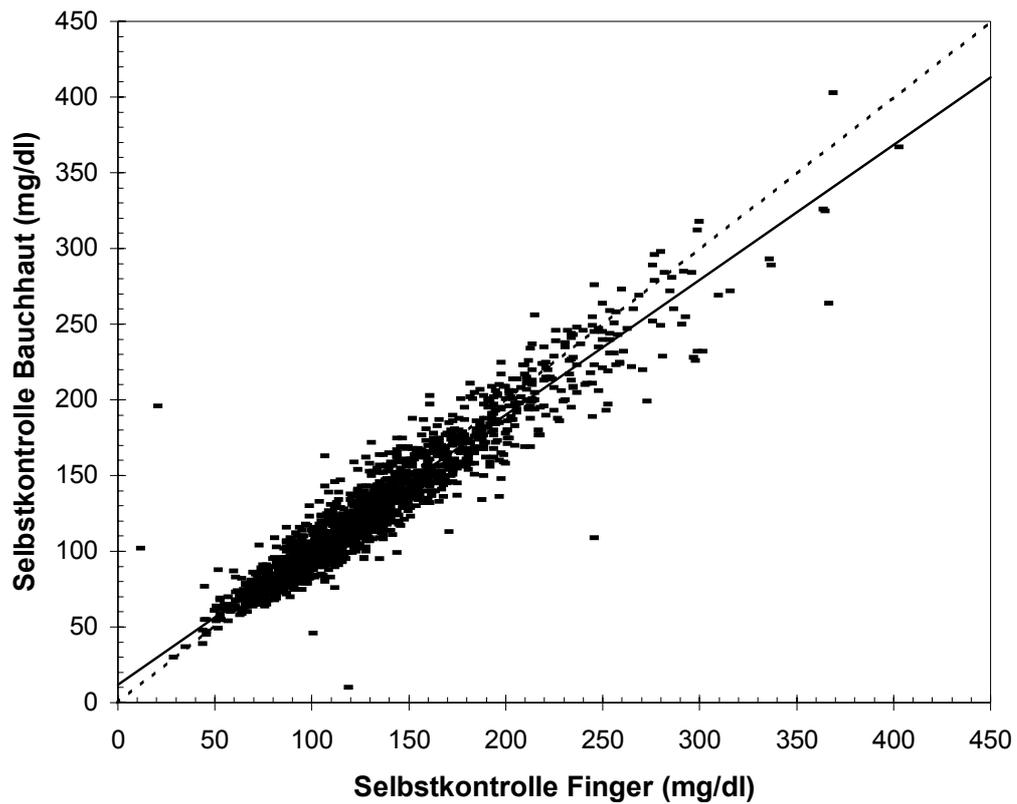
Erstaunlich ist das Ergebnis der Gegenüberstellung der Selbstkontrollen von beiden Blutentnahmeorten. Obwohl hier die relativ hohen Messfehler der trockenchemischen Teststreifenverfahren (s.o.) eingehen, ist der Korrelationskoeffizient (Abbildung 16) mit $r = 0,953$ höher als bei der Gegenüberstellung der Laboranalytik.

Entsprechend gut ist das Ergebnis der Bland-Altman-Analyse (Abbildung 17): 95,4% der Messwerte liegen im erwarteten Messbereich, sowie die Error-Grid-Darstellung (Abbildung 18): Aus 99,64% der Messergebnisse folgen klinisch korrekte Konsequenzen.

Abbildung 16

Regressionsanalyse

Selbstkontrolle Bauchhaut versus Selbstkontrolle Finger



Gesamtzahl der Messungen: 1944

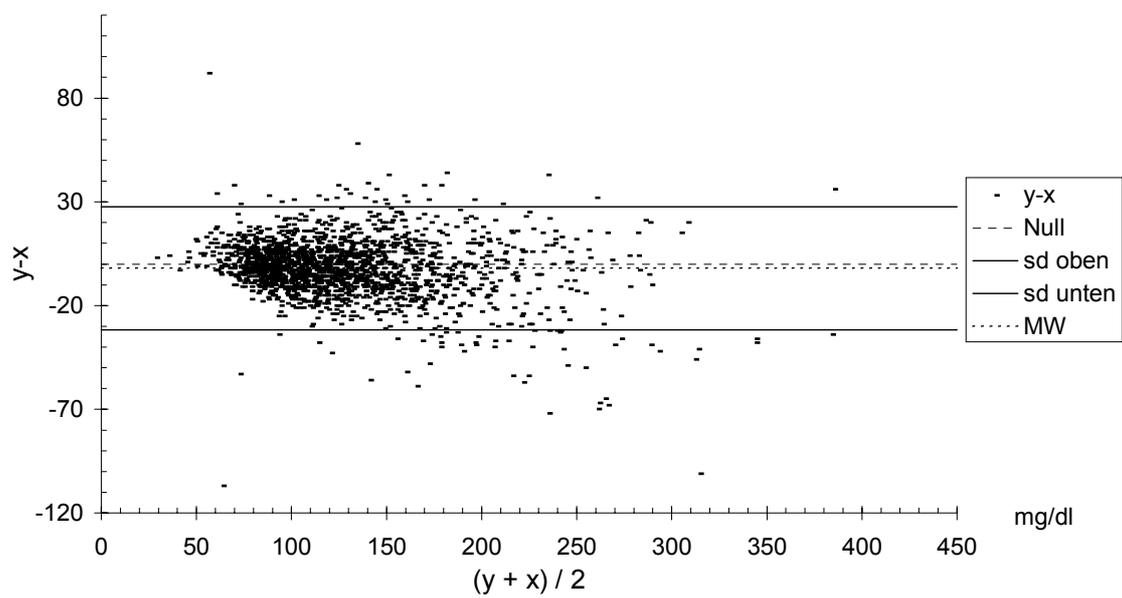
Korrelationskoeffizient r: 0,953

$$y = 11,90 \text{ mg/dl} + 0,891 * x$$

Abbildung 17

Analyse nach Bland und Altman

Selbstkontrolle Bauchhaut versus Selbstkontrolle Finger



y: Selbstkontrolle Bauch

x: Selbstkontrolle Finger

Wertepaare gesamt: 1944

Mittlere Differenz: -2,025 mg/dl

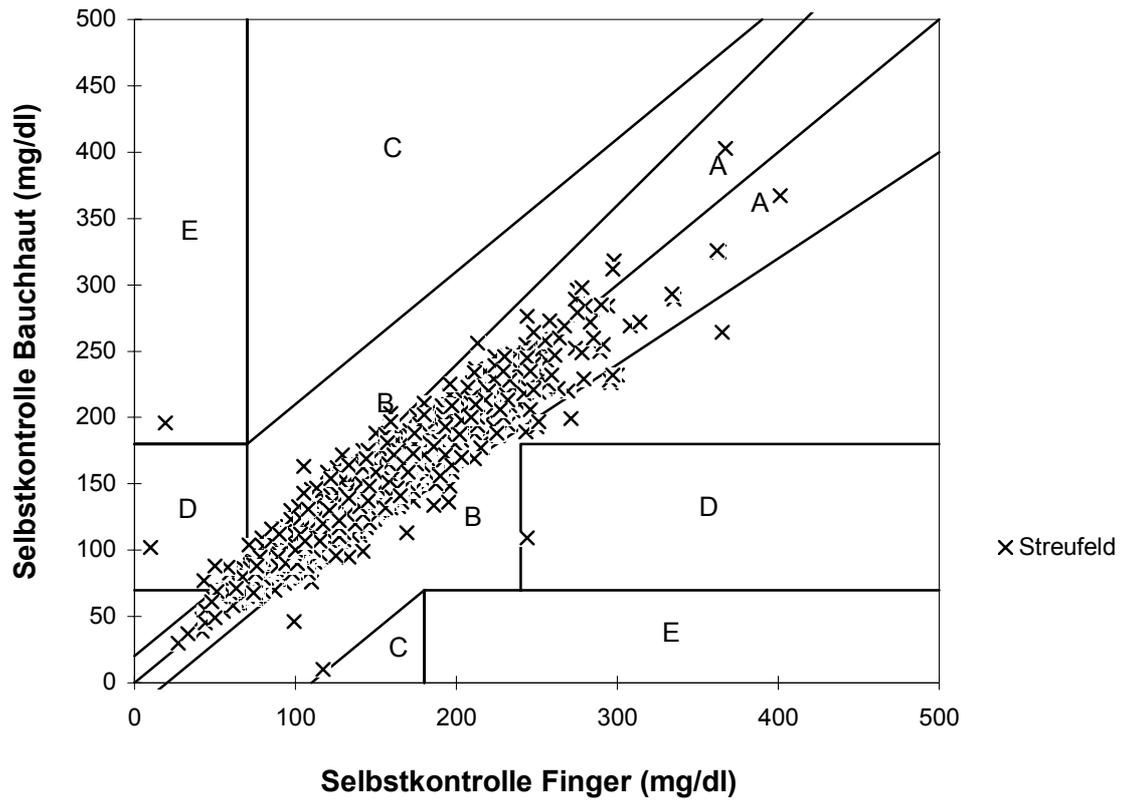
Standardabweichung (SD): 14,83 mg/dl

Wertepaare außerhalb 2 SD: 4,4%

Abbildung 18

Error-Grid-Analyse

Selbstkontrolle Bauchhaut versus Selbstkontrolle Finger



Gesamtzahl der Messungen: 1944

Außerhalb von A: 3,6%

In A: 96,40%

In B: 3,24%

In C: 0,00%

In D: 0,31%

In E: 0,05%

Abbildungen 19-21

Abschließend werden mit den Abbildungen 19-21 die Messergebnisse der Selbstkontrolle aus der Bauchhaut den zeitgleich entnommenen und laboranalytisch bestimmten Messwerten aus der Fingerbeere gegenübergestellt: Alternativverfahren in Teststreifentechnik gegen Standardverfahren mit Referenzanalytik .

Auch hier zeigt sich die Gleichwertigkeit des alternativen Blutentnahmewortes Bauchhaut:

Der Korrelationskoeffizient r (Abbildung 19) beträgt 0,939, bei der Bland-Altman-Analyse (Abbildung 20) finden sich 96,1% der Messwerte im Konfidenzintervall und nach der Error-Grid-Analyse (Abbildung 21) führen die Messergebnisse in 98,95% zu klinisch korrekten Schlussfolgerungen.

Zusammenfassend zeigt die statistische Auswertung:

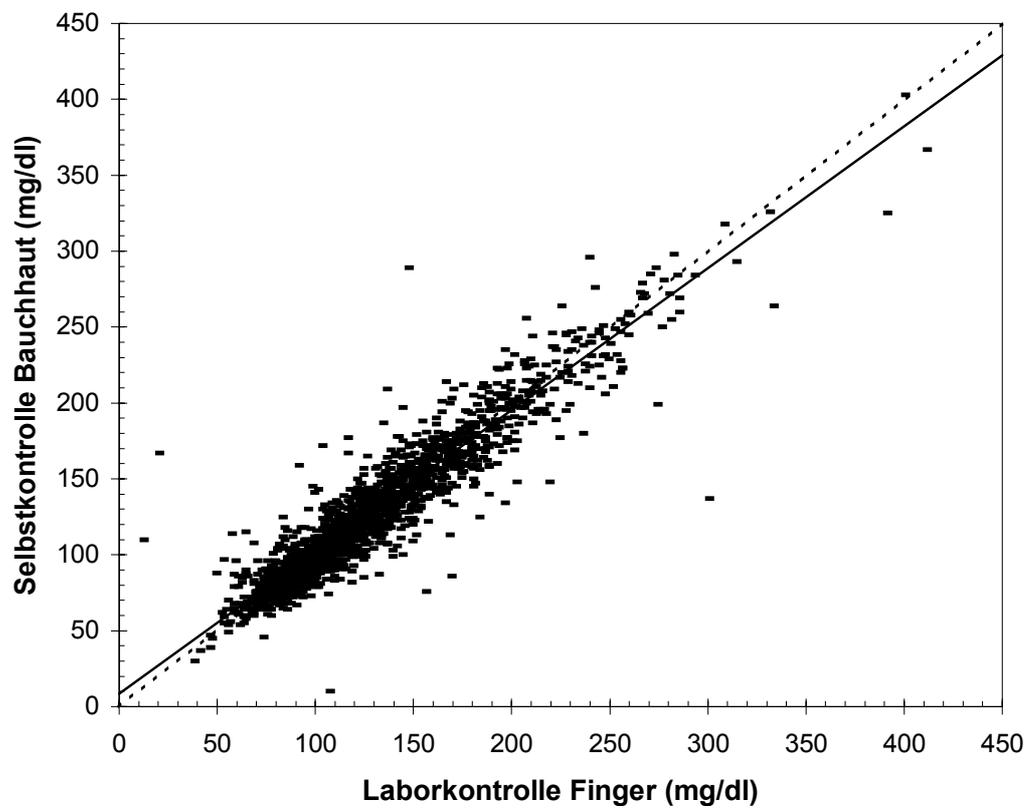
- a) eine hohes Maß an Übereinstimmung der Selbstmessungen von Bauchhaut und Fingerbeere,
- b) eine hohe Genauigkeit in Bezug auf eine als Referenz mitgeführte Laborkontrolle aus der Fingerbeere, und schließlich
- c) eine hohe klinische Richtigkeit der Messergebnisse dergestalt, dass die Messergebnisse zu den richtigen, klinischen Konsequenzen führen.

In Tabelle 2 werden die Ergebnisse sämtlicher Korrelationsanalysen noch einmal übersichtlich zusammengestellt.

Abbildung 19

Lineare Regression

Selbstkontrolle Bauchhaut versus Laborkontrolle Finger



Gesamtzahl der Messungen: 1907

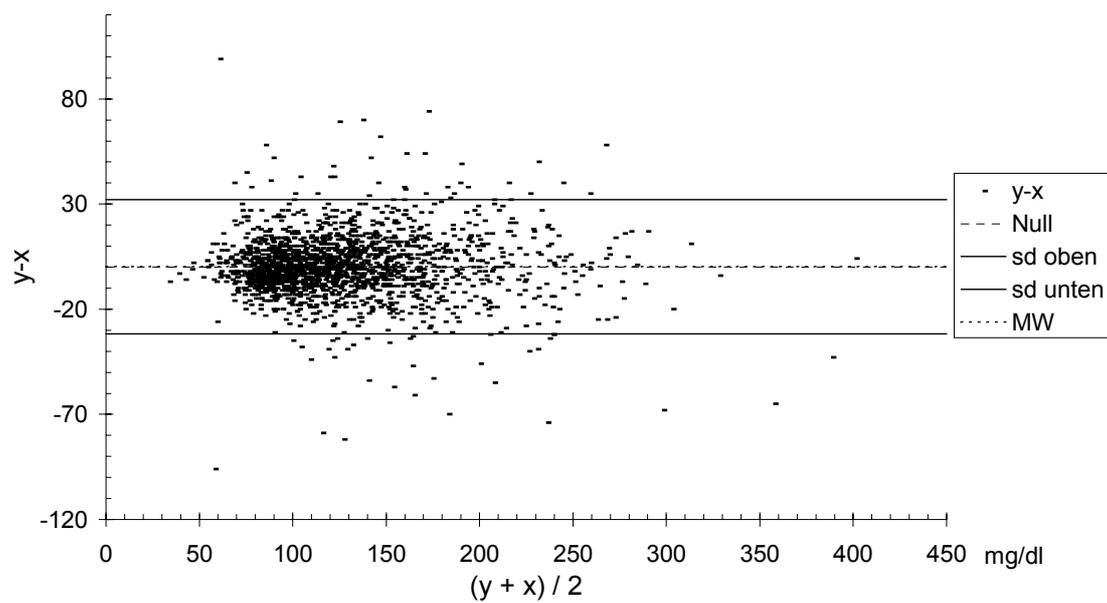
Korrelationskoeffizient r : 0,939

$$y = 8,29 \text{ mg/dl} + 0,935 * x$$

Abbildung 20

Analyse nach Bland und Altman

Selbstkontrolle Bauchhaut versus Laborkontrolle Finger



y: Selbstkontrolle Bauchhaut

x: Laborkontrolle Finger

Wertepaare gesamt: 1907

Mittlere Differenz: 0,1665 mg/dl

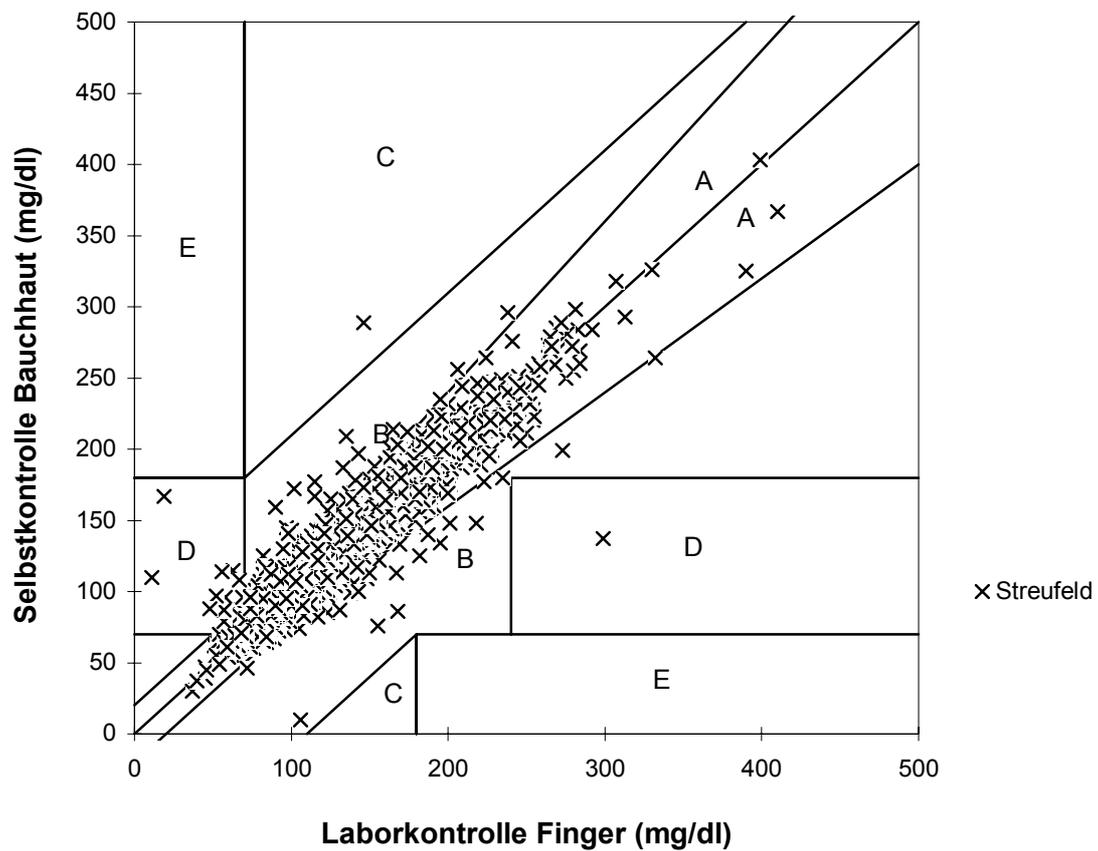
Standardabweichung (SD): 15,92 mg/dl

Wertepaare außerhalb 2 SD: 3,9%

Abbildung 21

Error-Grid-Analyse

Selbstkontrolle Bauchhaut versus Laborkontrolle Finger



Gesamtzahl der Messungen: 1907

Außerhalb von A: 6,4%

In A: 93,60%

In B: 5,35%

In C: 0,05%

In D: 1,00%

In E: 0,00%

Tabelle 2: Methodenvergleich: Korrelationsanalysen

Methodenvergleich	Anzahl Messungen	Pearson - Korrelationen	Geradengleichung
LK Finger / SK Finger	1918	0,94	$y = 1,44 \text{ mg/dl} + 1,01 x$
LK Finger / SK Bauch	1907	0,94	$y = 8,29 \text{ mg/dl} + 0,94 x$
SK Finger / SK Bauch	1944	0,95	$y = 11,90 \text{ mg/dl} + 0,89 x$
SK Finger / LK Bauch	363	0,87	$y = 10,45 \text{ mg/dl} + 0,90 x$
LK Finger / LK Bauch	347	0,93	$y = 5,58 \text{ mg/dl} + 0,91 x$
LK Bauch / SK Bauch	363	0,89	$y = 16,94 \text{ mg/dl} + 0,81 x$

LK=Laborkontrolle

SK=Selbstkontrolle

II. Praktikabilität und Schmerzhaftigkeit der Selbstkontrolle aus der Bauchhaut

Nach wenigen Selbstkontrollen aus der Bauchhaut waren alle 79 Probanden, auch die Nichtdiabetiker, mit der Methode vertraut. Die Regio lateralis der Bauchhaut, wenige cm oberhalb der Crista iliaca anterior superior, erwies sich als einfacher zur Kapillarblutentnahme als die Umbilikalregion. Aufgrund der geringeren Dicke der Bauchhaut waren lateral weniger Manipulationen erforderlich als periumbilikal, um ausreichend und schnell Blut zu gewinnen.

Bei 5 weiteren, adipösen Typ II-Diabetikern (Alter 63 Jahre; BMI 32 kg / m²; Bauchfaltendicke lateral 39mm) gelang keine ausreichende Blutentnahme aus der Bauchhaut; sie wurden aus der Studie ausgeschlossen. Hingegen war bei 11 anderen adipösen Diabetikern (BMI 34 kg / m² ; Bauchfaltendicke lateral 37 mm) das Verfahren ohne Schwierigkeiten zu praktizieren. Im einzelnen ergab die Untersuchung der praktischen Gesichtspunkte des alternativen Blutentnahmeverfahrens folgende Resultate:

Schmerz:

Obwohl die Selbstkontrollen aus beiden Regionen nur geringe Schmerzen verursachten, wurde die Selbstkontrolle aus der Bauchhaut als noch schmerzärmer empfunden.

Nachblutung:

Hinsichtlich Dauer, Intensität und Häufigkeit von Nachblutungen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Blutentnahmeorten festgestellt werden.

Einstichtiefe:

Bei der Bauchhaut war eine deutlich größere Einstichtiefe des Softclix® erforderlich als bei der Fingerbeere.

Anzahl der erforderlichen Einstiche:

Die Anzahl der erforderlichen Einstiche mit dem Softclix® zur Blutgewinnung war initial in der Bauchhaut höher, nivellierte sich jedoch nach dem 2. Studientag.

Teststreifenverbrauch:

Der Teststreifenverbrauch war an beiden Blutentnahmeorten identisch. Das Schmerzempfinden von Typ I-Diabetikern unterschied sich in beiden Arealen nicht von dem von Typ II-Diabetikern. Ebenso waren Nichtdiabetiker nicht signifikant schmerzempfindlicher als Typ I-Diabetiker bei den Selbstkontrollen aus der Fingerbeere und aus der Bauchhaut (im t - Test für unabhängige Stichproben p jeweils $> 0,05$).

Tabelle 3 fasst die Daten zu Schmerzhaftigkeit und Praktikabilität der Blutentnahme aus der Bauchhaut im Vergleich zur Blutentnahme aus der Fingerbeere zusammen.

Tabelle 3: Vergleich Schmerzintensität und praktische Faktoren

Kriterium	SK Finger	SK Bauch	t - Value	Df	p
Schmerz (0 - 2)	0,31 ± 0,4	0,16 ± 0,3	- 3,48	78	* 0,001
Nachblutung (0 - 2)	0,41 ± 0,48	0,4 ± 0,55	- 0,28	78	0,78
Einstichtiefe (Softclix®0,5 - 5,5)	2,9 ± 1,1	5,7 ± 2,6	8,3	78	* 0,000
Anzahl Einstiche	1,06 ± 0,1	1,13 ± 0,22	2,49	78	* 0,015
Teststreifenverbrauch	1, 02 ± 0,33	1,03 ± 0,07	1,94	78	0,057

SK=Selbstkontrolle

III: Patientenakzeptanz der Selbstkontrolle aus der Bauchhaut

Die Faktoren Diabetestyp und Diabetesdauer hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Bewertung der neuen Methode: Im ANOVA-Test $p = 0,23$ beziehungsweise $0,47$.

Sämtliche Probanden erkannten die Selbstkontrolle aus der Bauchhaut als eine genaue, gegenüber dem Verfahren aus der Fingerbeere prinzipiell austauschbare Methode an. Für den überwiegenden Anteil der Diabetiker (65 von 79 = 78%) stellte das neue Verfahren jedoch nur eine potentielle Ausweichmethode dar, um zeitweilig die Fingerbeeren zu entlasten. Betont wurde die Umständlichkeit bzw. auch die Scheu, den Bauch z.B. in der Öffentlichkeit, im Berufsleben oder beim Restaurantbesuch zur Selbstkontrolle entblößen zu müssen. Erstaunlicherweise wurde die Akzeptanz nicht dadurch eingeschränkt, dass die Bauchhaut durch die multiplen täglichen Insulininjektionen schon genügend strapaziert war. Auch wurden die weiteren Einstiche für die Selbstkontrollen nicht als kosmetisch störend empfunden. 22% der Diabetiker (4 Typ I, 10 Typ II; 8 männlich, 6 weiblich) gaben an, die Selbstkontrolle aus der Bauchhaut dauerhaft bzw. häufiger durchführen zu wollen. Hierbei handelte es sich um Diabetiker mit unterschiedlichsten Berufen.

5. Diskussion

I. Stellenwert der Blutglukoseselbstmessung aus der Bauchhaut

An einer umfangreichen, heterogenen Gruppe von Diabetikern und Nicht-Diabetikern konnte für den gesamten, klinisch relevanten Messbereich von 30 – 350 mg/dl die Genauigkeit, einfache Handhabung und Schmerzarmut der Blutglukoseselbstkontrolle aus der Bauchhaut gezeigt werden. Die Selbstkontrolle aus der Bauchhaut weist gegenüber der laboranalytischen Referenzmethode sowie gegenüber der Selbstkontrolle aus der Fingerbeere nicht nur enge Korrelationen und eine hohe Übereinstimmung auf, sondern führt auch in der Praxis in lediglich 1,2% zu klinisch relevanten Fehlentscheidungen des Diabetikers (Zonen C, - D und - E der Error-Grid-Analyse). Somit stellt das neue Verfahren gegenüber der etablierten Blutentnahmemethodik aus der Fingerbeere in puncto Genauigkeit eine gleichwertige Alternative dar.

Auch unterschieden sich praktische Faktoren, wie Nachblutungen aus dem Stichkanal, Anzahl der Einstiche mit der Stechhilfe oder Teststreifenverbrauch nicht wesentlich von der Referenzmethode. In jedem Falle erfordert die neue Methode - wie auch die herkömmliche Selbstkontrolle aus der Fingerbeere - eine individuelle Schulung des Diabetikers sowie eine Qualitätskontrolle durch parallele Labormessungen, um Fehlerquellen zu minimieren (American Diabetes Association, 1994; Greyson, 1993; National Steering Committee, 1993; Nettles, 1993). Selbst für Nichtdiabetiker mit ihren fehlenden Erfahrungen in der Blutglukoseselbstkontrolle war die neue Methode nach entsprechender Schulung problemlos durchführbar.

Die von uns verwandten Glukose - Teststreifen mit sog. “ sip - in “ - Technik erleichterten durch aktiven Einzug einer Blutprobe von nur 4 µl die Selbstkontrolle aus der Bauchhaut. Prinzipiell sind natürlich auch Blutglukosemesssysteme verwendbar, bei denen das Blut direkt auf den Teststreifen aufgebracht werden muss (Koschinsky, 1988).

Basierend auf Studien zur Insulin - Absorption wird die Kapillardichte in der subkutanen Bauchhaut gegenüber Oberarmen und Oberschenkeln als höher angesehen, dementsprechend wird die Applikation schnellwirksamer Insuline in die Bauchregion empfohlen (Frid et al., 1989). Prinzipiell bietet sich daher die Bauchhaut auch zur Blutglukoseselbstkontrolle an. In der Bauchhaut ist die Dicke des subkutanen Fettgewebes durchschnittlich größer als an Oberarmen und Oberschenkeln (Spraul et al., 1988). Diabetiker favorisieren bereits die Abdominalregion zur Insulininjektion, da Insulin - Pens dort weniger Schmerzen verursachen als bei der Applikation in Oberschenkel und insbesondere Oberarme (Lee, 1992). Obwohl das Schmerzniveau der Selbstkontrolle aus der Fingerbeere bereits gering war, empfanden unsere Probanden die Selbstkontrolle aus der Bauchhaut als noch weniger schmerzhaft.

Mangels unzureichender Blutgewinnung aus der Bauchhaut war bei 5 von 16 (31%) unserer adipösen Diabetiker (BMI > 30 kg / m²) die abdominelle Selbstkontrolle nicht durchführbar. Auch weitere praktische Aspekte begrenzen den breiten Einsatz der Selbstkontrolle aus der Bauchhaut. Der überwiegende Anteil unserer Diabetiker (78%) würde die Methode nicht dauerhaft bzw. häufiger durchführen und bewertete das Verfahren nur als eine passagere Alternative. Als Hauptargumente wurden die Umständlichkeit und auch die Scheu, den Bauch u. U. in der Öffentlichkeit entblößen zu müssen, angeführt. Die Selbstkontrolle aus der Fingerbeere ist zweifellos unaufwendiger und einfacher zu praktizieren.

II. Bewertung der Blutglukoseselbstmessung aus der Bauchhaut unter besonderer Berücksichtigung anderer alternativer Blutentnahmeorte

In den letzten Jahren hat sich die Studienlage hinsichtlich alternativer Blutentnahmeorte für die Blutzuckerselbstmessung deutlich verbreitert (Cunningham, 2000; Schernthaner et al., 2001; Dreyer et al., 2001; Landgraf et al., 2001; Weitgasser et al., 2001; Fineberg et al. 2001; Lee et al., 2002; Lock et al., 2002; Peled et al., 2002; Pfützner et al., 2002; Szuts et al., 2002; Bina et al., 2003; Fedele et al., 2003; Tieszen, 2003; Greenhalgh et al., 2004; Stavrianos et Anastasiou 2004). Von der FDA wurden mehrere Blutzuckermesssysteme zugelassen, die mit 0,3 - 2,6 μ l noch weitaus weniger Blut benötigen als das von uns verwendete Accu-Check System (4 μ l). Damit wird das „alternative site testing“ (AST) erheblich vereinfacht; es sei nur auf die 5 Diabetiker verwiesen, die in unserer Untersuchung keine ausreichenden Blutmengen aus der Bauchhaut gewinnen konnten. Auch andere Autoren berichteten, dass bei 10% - 17% der Entnahmeversuche am Unterarm keine ausreichenden Blutmengen gewonnen werden konnten (Weitgasser et al., 2001; Fedele et al., 2003).

Die Ergebnisse der neueren Studien, bei denen vor allem der Unterarm als alternativer Blutentnahmeort diente, stimmen weitgehend mit denen unserer Untersuchung überein. Die Korrelationskoeffizienten (Pearsons r) beim Vergleich konventioneller versus alternativer Blutentnahme lagen dabei sämtlich über 0,9. Bei der für klinische Belange wichtigeren Error-Grid-Analyse lagen die Messergebnisse zu 98 – 100% in den akzeptablen Zonen A und B.

Trotz dieser scheinbar exzellenten statistischen Übereinstimmung beider Messorte fielen bei mehreren der genannten Untersuchungen, besonders bei Betrachtung individueller Wertepaare, größere Abweichungen zwischen den Messwerten vom Arm und von der Fingerbeere auf. Diese Messwertdifferenzen, in der Literatur als AST-Phänomen bezeichnet, waren nicht von Diabetestyp, Diabetesdauer oder Body Mass Index, sondern von der aktuellen Stoffwechselsituation abhängig. In verschiedenen Untersuchungen unterschiedlicher Patientengruppen (Typ I-Diabetiker, Typ II-Diabetiker, Schwangere) fanden sich übereinstimmend die größten und auch statistisch signifikanten Messwertdifferenzen 60 Minuten postprandial (Schernthaner et al., 2001; Ellison et al., 2002; Lee et al., 2002; Stavrianos und Anastasiou, 2004).

Van der Valk und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die am Unterarm gemachten Beobachtungen in ähnlicher Weise auch für die Bauchhaut zutreffen. Bei 12 gesunden Probanden ließ man die Blutzuckerwerte durch Zufuhr von Insulin über 20 Minuten von Ausgangswerten um 90 mg/dl auf 63 mg/dl absinken, anschließend wurde der Blutglukosewert durch Zufuhr von Glukose innerhalb einer Minute um 216 mg/dl angehoben. Bei den engmaschigen Blutglukosekontrollen aus Bauchhaut und Fingerbeere zeigte sich eine gute Übereinstimmung zum Ausgangszeitpunkt und während des langsamen Blutglukoseabfalls. Demgegenüber folgten die Bauchhautwerte dem raschen Blutglukoseanstieg sehr viel träger als die Werte aus der Fingerbeere (Van der Valk et al., 2002).

Szuts et al. kamen in ihrer kleineren Untersuchung an 12 Patienten zu ähnlichen Ergebnissen. Auch sie fanden signifikante Messwertdifferenzen 60 Minuten postprandial. In der ergänzend durchgeführten Error-Grid-

Analyse erwiesen sich diese Messwertdifferenzen aber als klinisch bedeutungslos (Szuts et al., 2002).

Klinisch entscheidender als die Messwertdifferenzen in der postprandialen Resorptionsphase sind die Schwächen des alternativen Blutentnahmeverfahrens bei der Erkennung von Hypoklykämien. So fanden Schernthaner und Mitarbeiter ausgerechnet in dieser klinisch besonders sensiblen Situation die größten Messwertdifferenzen, wobei am Unterarm gegenüber der Fingerbeere stets höhere, d.h. falsch zu hohe Werte gemessen wurden (Schernthaner et al., 2001)

Bina und Mitarbeiter untersuchten Messwertdifferenzen von Unterarm und Oberschenkel versus Fingerbeere nicht nur in Abhängigkeit von einer definierten Testmahlzeit, sondern auch in Abhängigkeit von definierter Belastung (Laufband). Es fanden sich nicht nur – ähnlich wie in den zuvor erwähnten Studien – signifikante Messwertdifferenzen 60 Minuten postprandial, sondern auch sofort nach Belastung. Während postprandial die Messwerte am Unterarm oder Oberschenkel niedriger als an der Fingerbeere lagen, also falsch zu niedrig gemessen wurden, wurden sie dort nach der Belastung falsch zu hoch bestimmt, verbunden mit der Gefahr einer nicht rechtzeitig entdeckten Hypoglykämie (Bina et al., 2003).

Für die Bauchhaut gibt es derzeit keine Untersuchung, die das AST-Phänomen in Abhängigkeit von körperlicher Belastung beschreibt. Aufgrund des prinzipiell gleichen Hauttyps an Unterarm und Bauchhaut (Felderhaut, siehe anatomische Vorbemerkung) ist aber auch hier mit fehlerhaften Messwerten während oder nach einer körperlichen Belastung zu rechnen.

Jungheim und Koschinski konnten ebenfalls die beschriebenen Messwertdifferenzen sowohl postprandial als auch bei durch intravenöse

Insulingaben herbeigeführter Hypoglykämie reproduzieren. Ähnlich wie zuvor McGarrough (McGarrough et al., 2001) gelang es ihnen, durch mechanische Hyperämisierung der alternativen Blutentnahmestelle die Messwertdifferenzen zu verkleinern (Jungheim, Koschinski; 2002).

Diese Beobachtung führte zu der Vermutung, dass es vor allem vaskuläre Faktoren sind, die die auffälligen Messwertdifferenzen bei raschen Blutglukoseänderungen erklären. Unterstützt wird diese Hypothese durch die in der „Anatomischen Vorbemerkung“ genannten Unterschiede zwischen Felderhaut (Unterarm, Oberschenkel, Bauchhaut) und Leistenhaut (Fingerbeere) mit der sehr viel intensiveren Gefäßversorgung letzterer in Verbindung mit nicht spezialisierten und spezialisierten arteriovenösen Anastomosen.

Die Relevanz der vaskulären Strukturen für die Durchblutung der obersten Hautschichten wurde von Koschinski mittels der Laser-Doppler-Methode überprüft. Diese Methode ist in der Lage, die Durchblutung der Haut bis zu einer Tiefe von 2 mm zu messen, also genau den Bereich, der für die Blutglukoseselbstmessung entscheidend ist. Koschinski untersuchte mit dieser Methode 50 gesunde Probanden und 68 Patienten mit Diabetes mellitus und fand die „Hautdurchblutung am Arm und Abdomen um etwa das 5fache geringer als am Finger bzw. Daumenballen, wobei keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Diabetes-Typen und den Geschlechtern sowie zu Stoffwechselgesunden jeden Alters nachweisbar waren.“ (Koschinski 2003).

Ausgehend von diesen Daten zur Durchblutung und ausgehend von den zuvor publizierten Daten (Jungheim und Koschinski, 2002) wurde das sog. „Pool-Exchange-Modell“ postuliert. Dieses mathematische Modell ist in

der Lage, unter der Annahme langsamer Austauschraten im subpapillären Gefäßplexus der Felderhaut und in Abhängigkeit von der Blutglukosekinetik den beobachteten Messfehler bei Blutentnahme aus der Felderhaut sehr exakt vorausszusagen. Im Umkehrschluss folgern die Autoren:

„Die experimentell beobachteten Blutglukoseprofile sind nahezu identisch zu den durch das Pool-Exchange-Modell vorhergesagten Blutglukoseprofilen. Das AST-Phänomen kann somit hinreichend durch den langsamen Austausch von subepidermale Plexusblut erklärt werden.“

(Jungheim et al., Abstract, Publikation in Vorbereitung).

Für die hier vorgelegte Untersuchung spielte das AST-Phänomen in der beschriebenen Art allenfalls eine untergeordnete Rolle. Die Zeitpunkte der Blutglukosebestimmung folgten dem Alltag der Patienten. Die Messzeiten waren:

Nüchtern (vor dem Frühstück etwa 07.30 Uhr),

10.00 Uhr (2 Stunden nach dem Frühstück),

12.00 Uhr (vor dem Mittagessen),

15.00 Uhr (2 Stunden nach dem Mittagessen) und

18.00 Uhr (vor dem Abendessen).

Damit wurden Zeiten stabiler Stoffwechselsituationen erfasst, bei denen eine träge Plexusaustauschrate keine Rolle spielt. Insofern konnte das AST-Phänomen auch nicht von uns beobachtet werden. In Anbetracht des AST-Phänomens müssen aber unsere Untersuchungsergebnisse eingeschränkt werden. Die beschriebene Genauigkeit der Methode und ihre Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Blutentnahme aus der Fingerbeere können nur für stabile Stoffwechselsituationen als gesichert gelten.

Bei den nicht seltenen instabilen Stoffwechselsituationen, zum Beispiel nach dem Essen oder bei körperlicher Belastung, in Situationen also, in denen mit raschen Änderungen der Blutglukosekonzentration zu rechnen ist, sollte die Blutentnahme aus der Fingerbeere weiterhin „Goldstandard“ bleiben.

III. Bewertung der Blutglukoseselbstmessung im Hinblick auf alternative Blutentnahmeorte im therapeutischen Gesamtkonzept

Die in den vorangehenden Abschnitten zitierten Studien begründen die Blutentnahme für die Blutzuckerselbstmessung an alternativen Blutentnahmeorten vor allem mit 2 Punkten:

1. sie verursache weniger Schmerzen und könnte deshalb
2. zu einer verbesserten Patientenmitarbeit führen.

Was die Schmerzen bei der Blutglukoseselbstmessung angeht, ist es erstaunlich, wie wenig Daten es in der Literatur hierzu gibt. Unter den Stichworten „blood gucose self monitoring“ und „pain“ findet sich in der Medline-Datenbank nicht eine einzige Arbeit. Auch die Recherche in anderen Datenbanken (Embase, Cochrane) blieb erfolglos.

In der schon oben erwähnten Arbeit von Lee (Lee, 1992) wurde nicht nur die Schmerzhaftigkeit der intensivierten Insulintherapie untersucht. Bei einer Untergruppe der Patienten wurde auch die Schmerzhaftigkeit der Blutentnahme aus der Fingerbeere dokumentiert, wobei die Befragten die Schmerzhaftigkeit anhand einer 21cm langen visuellen Analogskala (VAS) quantifizierten (0cm kein Schmerz, 21cm starker Schmerz). Als erstaunliches Resultat fand sich, dass die Patienten die Blutentnahme aus der Fingerbeere mit VAS-Werten von im Mittel 3,2cm kaum schmerzhafter empfanden als die Insulininjektionen in die unempfindlichste Körperregion, die Bauchhaut (VAS im Mittel 3,0cm).

Diese Befunde decken sich mit denen unserer Untersuchung. Obwohl die Blutentnahme aus der Bauchhaut als noch schmerzärmer angegeben wurde, war die Blutentnahme aus der Fingerbeere in 2/3 der Fälle

schmerzlos, in 1/3 der Fälle „wenig schmerzhaft“. Als „stark schmerzhaft“ wurde nicht eine einzige Blutentnahme aus der Fingerbeere empfunden. In hierzu bemerkenswertem Gegensatz stehen die Angaben von Suzuki und Takashi (Suzuki und Takashi; 1992). Diese Erstbeschreiber eines „alternative site testing“ befragten in ihrer Untersuchung 74 Diabetiker hinsichtlich der Schmerzhaftigkeit der Blutentnahme aus der Bauchhaut versus der aus der Fingerbeere. Die Quantifizierung erfolgte anhand einer 5 Punkte Skala von: stark – normal – leicht – fast schmerzfrei – schmerzfrei. 73 der 74 Patienten geben bei der Blutentnahme aus der Fingerbeere Schmerzen an: 20 Pat. starke, 31 „normale“ und 22 leichte Schmerzen. Demgegenüber wurde die Blutentnahme aus der Bauchhaut von 65 der 74 Patienten als schmerzfrei bewertet.

Tieszen und New machen ähnliche Angaben. In ihrer vergleichenden Untersuchung der Blutentnahme aus Fingerbeere versus Unterarm empfanden 93% der Patienten die Blutentnahme vom Unterarm als einfacher, 96% als weniger schmerzhaft (Tieszen et New , 2003).

Aufgrund der Widersprüchlichkeit der wenigen publizierten Daten kann die Frage nach dem Grad der Schmerzhaftigkeit der Blutglukoseselbstkontrolle aus der Fingerbeere jedoch nicht eindeutig beantwortet werden.

Ein realistischeres Bild der Akzeptanz alternativer Blutentnahmeorte erhält man, wenn man die Patienten befragt, welchen Blutentnahmeort sie in Zukunft bevorzugen. Trotz geringerer Schmerzen bei der Blutentnahme aus der Bauchhaut gaben die Patienten unserer Studie mehrheitlich an, bei der Blutentnahme aus der Fingerbeere bleiben zu wollen, nur 22% wollten den alternativen Blutentnahmeort regelhaft oder zumindest häufiger

verwenden (siehe oben). Auch dieses Ergebnis deckt sich mit Studien anderer alternativer Blutentnahmeorte, vorrangig der „Unterarm-Studien“. Trotz besserer Praktikabilität und fehlender Notwendigkeit, den Bauch in der Öffentlichkeit frei zu machen, wollten in der Untersuchung von Fedele et al. nur 32% der Patienten die Blutentnahme aus dem Unterarm zur bevorzugten Testmethode machen (Fedele et al., 2003). Noch konservativer verhielten sich die Patienten der Studie von Bina et al., die zu 95% weiter die Fingerbeere zur Blutentnahme verwenden wollten (Bina et al., 2003).

Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass die meisten Patienten die Schmerzhaftigkeit der Blutentnahme an der Fingerbeere nicht so hoch bewerten, um auf Dauer einen alternativen Blutentnahmeort zu bevorzugen.

Als zweiter Grund für alternative Blutentnahmeorte wird eine verbesserte Patientenmitarbeit genannt. Sie erscheint als logische Konsequenz verminderter Schmerzhaftigkeit: Weniger Schmerz bei der Selbstkontrolle erleichtert ihre Durchführung. Betrachtet man die in der Einführung erwähnten Daten zur Compliance, im Besonderen die Studie von Evans (Evans et al., 1999) aber auch neuere Untersuchungen von Harris (Harris, 2001) Franciosi und Mitarbeiter (Franciosi et al., 2001) sowie Karter und Mitarbeiter (Karter et al., 2001) und letztlich Blonde und Mitarbeiter (Blonde et al., 2002), die sämtlich eine erschreckend schlechte „Compliance“ dokumentierten, wäre eine Verbesserung der Patientenmitarbeit durch alternative Blutentnahmeorte ein gewichtiges Argument für ihren Einsatz. Diesem Argument gingen Bennion und Mitarbeiter nach. Sie untersuchten, ob die weniger schmerzhafteste Blutglukoseselbstmessung an alternativen Blutentnahmeorten zu häufigeren Messungen und dann auch zu einer verbesserten Stoffwechselkontrolle führt. Für einen Zeitraum

von 6 Monaten untersuchten sie Typ I und Typ II Diabetiker, wobei sie 2 Gruppen bildeten. Eine Gruppe führte die Blutglukoseselbstkontrolle weiter an der Fingerbeere durch, während die andere Gruppe die alternative Blutglukosemessung am Unterarm vornahm. Nach 3 Monaten wurde auf das jeweils andere Messverfahren umgestellt. Vor der Untersuchung, nach 3 Monaten und am Studienende wurden die Häufigkeit der Blutglukoseselbstmessung und die HbA1c Werte ermittelt. Obwohl die Patienten das alternative Testverfahren zu 76% bevorzugten, führte dies weder zu einer höheren Frequenz der Blutglukoseselbstmessung, noch zu einem niedrigeren HbA1c-Wert.

Abschließend soll noch kurz die Bedeutung der Blutglukoseselbstmessung, ob alternativ oder konventionell, kritisch hinterfragt werden. Obwohl es sich dabei nicht nur um ein schmerzhaftes, sondern auch teures Verfahren (Teststreifen!) handelt, ist die Datenlage hinsichtlich seiner Effektivität unsicher.

Für die intensivierete Insulintherapie besonders der Typ I-Diabetiker sind mindestens 4 mal tägliche Selbstkontrollen integraler Bestandteil des therapeutischen Konzepts. Die Effektivität dieses Konzepts konnte im Rahmen großer Studien (DCCT, 1993, 1995) nachgewiesen werden. Entsprechend empfiehlt die American Diabetes Association die Blutglukoseselbstkontrolle als Bestandteil einer als effektiv nachgewiesenen Behandlung (ADA, 2002).

Unsicherer ist die Datenlage bei Typ II-Diabetikern, die mit ca. 85% den Großteil aller Diabetiker ausmachen. Der Evidenzgrad für die Selbstkontrolle wird mit C angegeben (Expertenkonsensus), prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien liegen bis dato nicht vor. Entsprechend vorsichtig heißt es in der Empfehlung der American

Diabetes Association für diese Patientengruppe: Häufigkeit und Zeiten der Blutglukoseselbstkontrolle sind nicht bekannt, sollten aber ausreichend sein, das Erreichen einer guten Stoffwechselkontrolle zu erleichtern (ADA, 2002).

Bisher konnten nur wenige Untersuchungen positive Effekte häufiger Blutglukoseselbstkontrollen auf den Stoffwechsel nachweisen (Karter et al., 2002; Blonde et al., 2002; Murata et al., 2003). Die meisten Studien der letzten 15 Jahre sehen demgegenüber auch in der kleinen Gruppe gut mitarbeitender, also häufig selbstmessender Patienten keine Verbesserung der Stoffwechsellage (Latalski et al., 2002 ; Holmes und Griffiths, 2002 ; Coster et al., 2000; Evans et al., 1999; Oki et al. 1997; Rindone et al. 1997; Patrick et al., 1994 ; Klein et al., 1993 ; Newman et al., 1990). Als Gründe werden u.a. diskutiert:

- Heterogenität der Typ II-Diabetiker hinsichtlich Alter und Komorbidität
- Heterogenität der Typ II-Diabetiker in Bezug auf Therapie und Therapieziele (Diät, diverse orale Antidiabetika, Insulin)
- Grundsätzlich andere Stoffwechselsituation als bei Typ I-Diabetikern (häufig Insulinresistenz)
- Fehlende therapeutische Konsequenzen bei erhöhten Messwerten bei oraler antidiabetischer Therapie bzw. festen Insulindosen im Rahmen der konventionellen Insulintherapie (Stewart et al., 2004).

Während gut geschulte und intensiviert eingestellte Typ I-Diabetiker gewohnt sind, auf ihre Stoffwechselsituation durch Anpassung der Insulindosis, der zugeführten Kohlenhydrate oder der körperlichen Aktivität zu reagieren, ist eine solche flexible Antwort den meist älteren, oft übergewichtigen, oft nicht angemessen geschulten oder betreuten (Franciosi et al. 2001) und oft auf die 2 mal tägliche Insulinapplikation

eingestellten Typ II-Diabetikern nicht in gleicher Weise möglich. Nicht ohne Grund untertiteln Franciosi und Mitarbeiter ihre Studie mit: “An urgent need for better educational strategies“!

Schiel und Mitarbeiter konnten nachweisen, dass eine strukturierte Diabetikerschulung tatsächlich einen Einfluss auf die Effektivität der Blutglukoseselbstkontrolle hat. Bei dieser Untersuchung von 842 insulin-behandelten Typ II-Diabetikern konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen täglichen Blutglukoseselbstkontrollen und der Güte der Stoffwechseleinstellung nur bei den Patienten nachgewiesen werden, die auch an einer 5-tägigen strukturierten Diabetikerschulung teilnahmen. Als Gründe für die bessere Stoffwechselkontrolle diskutieren die Autoren einerseits die durch die Schulung verbesserten therapeutischen Möglichkeiten, mit denen die Patienten auf die Ergebnisse ihrer Selbstkontrolle reagieren können. Andererseits könnte auch die durch die Schulung vermittelte, korrektere Durchführung der Blutglukoseselbstmessung eine Rolle spielen (Schiel et al., 1999). Mehrere Studien an Typ I- und Typ II-Diabetikern konnten nämlich gravierende Defizite bei der korrekten Handhabung der Blutglukosetestgeräte nachweisen, woraus zum Teil erhebliche Messfehler resultierten (Skeie et al., 2002; Bergenstal et al., 2000; Alto et al., 2002; Nijpels et al., 2003; Raine, 2003).

Hieraus wird deutlich, dass die Effektivität der Blutglukoseselbstmessung, besonders bei Typ II-Diabetikern, nur unter Berücksichtigung der Art der Diabetestherapie (Diät, Antidiabetika, Insulin) und auch des Schulungsgrades beurteilt werden kann. Wenn frühere Studien keinen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Blutglukoseselbstmessungen und der Qualität der Stoffwechselkontrolle demonstrieren konnten, mag das auch daran gelegen haben, dass teils die Patienten nicht in dieser Weise

differenziert betrachtet wurden, teils moderne therapeutische Optionen wie die intensivierte Insulintherapie nicht zur Verfügung standen. Doch zeichnen sich an dieser Stelle deutliche Veränderungen ab. Zunehmend werden auch Typ II-Diabetiker mit schlechter Stoffwechselkontrolle intensiviert eingestellt. Sie nehmen an strukturierten Schulungen teil und lernen, wie Typ I-Diabetiker, auf die Resultate der Blutglukoseselbstmessung durch Variation der Insulindosis und der zugeführten Kohlenhydrate zu reagieren. Neben den Typ I-Diabetikern ist es vor allem diese Patientengruppe, denen durch schmerzärmere alternative Blutentnahmeorte eine intensivierte Insulintherapie erleichtert werden könnte. Weitere Studien (wie die von Schiel et al., 1999 oder Schwedes et al., 2002) sollten dann auch bei dieser Patientengruppe den Nutzen mehrfach täglicher Blutglukoseselbstkontrollen nachweisen können.

6. Zusammenfassung

Für viele Diabetiker bedeutet die mehrmals tägliche Blutglukose-selbstkontrolle über Jahre und Jahrzehnte einen unvermeidlichen Bestandteil ihrer Therapie. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Blutentnahme aus der Bauchhaut eine genaue, praktikable und schmerzärmere Alternative zu der etablierten Blutentnahme aus der Fingerbeere darstellen könnte.

An 5 aufeinanderfolgenden Tagen bestimmten 63 Diabetiker und 16 gesunde Freiwillige je 5 mal täglich ihre Blutglukose durch parallele Blutentnahme aus der Fingerbeere und der Bauchhaut. Als Referenz wurde eine Laborkontrolle aus einer zeitgleich aus der Fingerbeere entnommenen Blutprobe mitgeführt. Bei über 1900 Messungen korrelierten die durch Blutentnahme aus der Bauchhaut gewonnenen Messergebnisse eng mit den Selbstmessungen aus der Fingerbeere ($r=0,95$). Dies galt für einen weiten Messbereich, der mit Werten zwischen 30 mg/dl und 350 mg/dl alle klinisch relevanten Blutglukosekonzentrationen erfasste. Bei der Untersuchung der Messwertdifferenzen nach dem von Bland und Altman beschriebenen Verfahren fanden sich mehr als 95% der Wertepaare in dem für die Methode geforderten Messbereich von ± 2 Standardabweichungen vom Mittelwert der Differenzen. Bei der unter klinischen Aspekten wichtigen Error-Grid-Analyse lagen 99,1% der Messwerte in den Zonen A und B. Der Vergleich mit der Referenzmethode führte in 99,7% zu übereinstimmenden therapeutischen Entscheidungen.

Auch die praktischen Aspekte (Nachblutung, Anzahl der notwendigen Punktionen, Teststreifenverbrauch) zeigten keine wesentlichen Unterschiede. Trotzdem stellte die Selbstkontrolle aus der Bauchhaut für die

meisten der untersuchten Diabetiker nur eine passagere Alternative dar, um die Fingerbeeren zeitweilig zu schonen.

Somit ist die Blutglukoseselbstkontrolle aus der Bauchhaut gegenüber der etablierten Blutentnahme aus der Fingerbeere als ein prinzipiell gleichwertiges Verfahren anzusehen. Die neue Methode erwies sich als einfach, gut praktikabel und genau. Das hohe Maß an statistischer Übereinstimmung mit der konventionellen Methodik ist jedoch auf stabile Stoffwechselsituationen beschränkt, da durch den gewählten Studienaufbau Messwertdifferenzen zwischen Bauchhaut und Fingerbeere bei raschen Änderungen der Blutglukosekonzentration, das sogenannte „alternative site testing“-Phänomen, nicht erfasst werden konnten.

7. Literaturverzeichnis

Alto, W.A., Meyer, D., Schneid, J., Bryson, P., Kindig, J. (2002)
Assuring the accuracy of home glucose monitoring
J Am Board Fam Pract. 15, 1-6

American Diabetes Association (1994)
Self-monitoring of blood glucose, a consensus development conference
Diabetes Care 17, 81-86

American Diabetes Association (2002)
Standards of medical care for patients with diabetes mellitus
Diabetes Care 25, 33-49

Allen, B.E., DeLong, E.R., Feussner J.R. (1990)
Impact of glucose self monitoring on non insulin treated patients with type
2 diabetes mellitus. Randomized controlled trial comparing blood and urine
testing.
Diabetes Care 13, 1044-1050

Bandmann, H. (1980)
Anatomie der Haut, 1.1-1.63
in: Korting, G.W.: Dermatologie in Praxis und Klinik
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Bantle, J.P., Thomas, W. (1997)
Glucose measurement in patients with diabetes mellitus with interstitial fluid
J Lab Clin Med 130, 436-441

Bargmann, W. (1977)
Histologie und Mikroskopische Anatomie des Menschen
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Bennion, N., Christensen, N.K., McGarrough, G. (2002)
Alternate site glucose testing: a crossover design
Diabetes Technol Ther 4, 25-33

Bergenstal, R., Pearson, J., Cembrowski, G.S., Bina, D., Davidson, J., List, S. (2000)

Identifying variables associated with inaccurate self-monitoring of blood glucose: proposed guidelines to improve accuracy
Diabetes Educ 26, 981-989

Bina, D.M., Anderson, R.L., Johnson, M.L., Bergenstal, R.M., Kendall, D.M. (2003)

Clinical impact of prandial state, exercise, and site preparation on the equivalence of alternate-site blood glucose testing
Diabetes Care 26, 981-985

Bland, M.J., Altman, D.G. (1986)

Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement
Lancet; i; 307-310

Bland, J.M., Altman, D.G. (1990)

A note on the use of the intraclass correlation coefficient in the evaluation of agreement between two methods of measurement
Comput Biol Med 20, 337-340

Bland, J.M., Altman, D.G. (1999)

Measuring agreement in method comparison studies
Stat Methods Med Res 8, 135-160

Blonde, L., Ginsberg, B., Horn, S., Hirsch, I., James, B., Mulcahy, K., Nettles, A., Smout, R., Wright, H. (2002)

Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes
Diabetes Care 25, 245-246

Bojestig, M., Arnquist, H.J., Hermansson, G., Karlberfg, B.E., Ludvigsson, J. (1994)

Declining incidence of nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus
New Engl J Med 330, 15-18

Briggs, A.L., Cornell, S. (2004)

Self-monitoring of blood glucose: now and the future
J Pharm Pract 17, 1, 29-38

- Clarke, W.L., Cox, D., Gonder-Frederick, L.A., Carter, W. Pohl, S.L. (1987)
Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose
Diabetes Care 10, 622-628
- Coster,S., Gulliford, M.C., Seed, P.T., Powrie, J.K. Swaminathan, R. (2000)
Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review
Health Technology Assessment Vol. 4, No. 12
- Coster, S., Gulliford, M.C., Seed, P.T., Powrie, J.K., Swaminathan, R. (2000)
Self-monitoring in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis
Diabet Med 17, 755-761
- Cox, D.J., Gonder-Frederick, L.A., Kovatchev, B.P., Julian, D.M., Clarke, W.L. (1997)
Understanding error grid analysis
Diabetes Care 20, 911-912
- Cunningham, D.D., Henning, T.P., Shain, E.B., Young, D.F., Elstrom, T.A., Schroder, S.M., Gatcomb, P.M., Tamborlane, W.V. (2000)
Vacuum-assisted lancing of the forearm: an effective and less painful approach to blood glucose self monitoring
Diabetes Technol Ther 2, 541-548
- Diabetes Control and Complication Trial Research Group (1993)
The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus
New Engl J Med 329, 977-986
- Diabetes Control and Complication Trial Research Group (1995)
The relationship of glycaemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complication Trial
Diabetes 44, 968-983

Dreyer, M., Paschen, B. (2001)
Zukünftiger Stellenwert der Alternativen Blutzuckermessmethode AST
LifeScan Broschüre

Duus, P. 1983
Neurologisch – topische Diagnostik
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Ellison, J.M., Stegmann, J.M., Colner, S.L., Michael, R.H., Sharma, M.K.,
Ervin, K.R., Horwitz, D.L. (2002)
Rapid changes in postprandial blood glucose produce concentration
differences at finger, forearm, and thigh sampling sites
Diabetes Care 25, 961-964

Estey, A., Mengh, T., Mann, K. (1989)
Follow up intervention: its effects on compliance behaviour to a diabetes
regimen
Diabetes Educ 16, 291-295

Evans, J.M.M., Newton, R.W., Ruta, D.A., Mac Donald, T.M.,
Stevenson, R.J., Morris, A.D. (1999)
Frequency of blood glucose monitoring in relationship to glycaemic
control: observational study with diabetes database
BMJ 319, 83-86

Faas, A., Schellevis, F.G., Van Eijk, J.T. (1997)
The efficacy of self-monitoring of blood glucose in NIDDM subjects. A
criteria-based literature review
Diabetes Care 20, 1482-1486

Fedele, D., Corsi, A., Noacco, C., Prisco, F., Squatrito, S., Torre, E.,
Iafusco, D., Errico, M.K., Toniato, R., Nicolucci, A., Franciosi, M., De
Berardis, G. (2003)
Alternative site blood glucose testing: a multicenter study
Diabetes Technol Ther 5, 983-989

Fineberg, S.E., Bergenstal, R.M., Bernstein, R.M., Laffel, L.M.,
Schwartz, S.L. (2001)
Use of an automated device for alternative site blood glucose monitoring
Diabetes Care 24, 1217-1220

Fontbonne, A., Billault, B., Acosta, M., Percheron, C., Varenne, P., Besse, A. (1989)

Is glucose self monitoring beneficial in non insulin treated diabetic patients? Results of a randomized comparative trial.

Diabetes Metab. 15, 255-260

Franciosi, M., Pellegrini, F., De Berardis, G., Belfiglio, M., Cavaliere, D., Di Nardo, B., Greenfield, S., Kaplan, S., Sacco, M., Tognoni, G., Valentini, M., Nicolucci, A., QuED Study Group (2001)

The impact of blood-glucose self monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients

An urgent need for better educational strategies

Diabetes Care 24, 1870-1877

Frid, A., Linde, B. (1989)

Clinically important differences in insulin absorption rates within the abdomen in IDDM

Diabetes 38 (Suppl.2), 144 A

Greenhalgh, S., Bradshaw, S., Hall, C.M., Price, D.A. (2004)

Forearm blood glucose testing in diabetes mellitus

Arch Dis Child 89, 516-518

Greyson, J. (1993)

Quality control in patient self-monitoring of blood glucose

Diabetes Care 16, 1306-1308

Hanssen, K.F., Bangstad, H.J., Brinchmann-Hansen, O.,

Dahl-Jorgensen, K. (1992)

Blood glucose control and diabetic microvascular complications: long term effects of near normoglycemia

Diabet Med 9, 697-705

Harris, M.I. (2001)

Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycaemic control in patients with type 2 diabetes

Diabetes Care 24, 979-982

Hoffmann, R.M., Shah, J.H., Wendel, C.S., Duckworth, W.C., Adam, K., Bokhari, S.U., Dalton, C., Murata, G.H. (2002)

Evaluating once- and twice- daily self-monitored blood glucose testing strategies for stable insulin-treated patients with type 2 diabetes
Diabetes Care 25, 1744-1748

Holmes, V., Griffiths, P. (2002)

Self-monitoring of glucose levels for people with type 2 diabetes
Br J Community Nurs 7, 41-46

Holstein, A., Hinze, S., Perret, U., Nahrwold, D., Egberts, E.H. (1999)

Self monitoring of blood glucose from abdominal skin: an extraordinary method
Pract Diabetes 16, 12-15

Jaap, A.J., Shore, A.C., Stockman, A.J., Tooke, J.E. (1996)

Skin capillary density in subjects with impaired glucose tolerance and patients with type 2 diabetes
Diabet Med 13, 160-164

Jungheim, K., Koschinsky, T. (2002)

Glucose Monitoring at the Arm
Risky delays of hypoglycemia and hyperglycemia detection
Diabetes Care 25, 956-960

Jungheim, K., Fricke, O., Moll, E., Fruhstorfer, H., Koschinsky, T.

Blutglucosedifferenzen beim Alternative Site Testing durch Pool-Exchange-Modell erklärbar
Abstract, Publikation in Vorbereitung

Junqueiro, L.C., Carneiro, J. (1996)

Histologie
übersetzt und bearbeitet von Schiebler, T.H., Peiper, U.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo

Karter, A.J., Ackerson, L.M., Darbinian, J.A., D'Agostino, R.B.Jr., Ferrara, A., Liu, J., Selby, J.V. (2001)

Self-monitoring of blood glucose levels and glyceimic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry
Am J Med 111, 1-9

Kennedy, L.(2001)

Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetic patients: time for evidence of efficacy

Diabetes Care 24, 977-978

Klein, C.E., Oboler, S.K., Prochazka, A., Oboler, S., Frank, M., Glugla, M., Winters, S. (1993)

Home blood glucose monitoring: effectiveness in a general population of patients who have non-insulin-dependent diabetes mellitus

J Gen Intern Med 8, 597-601

Koschinsky, T., Dannehl, K., Gries, A. (1988)

New approach to technical and clinical evaluation of devices for self monitoring of blood glucose

Diabetes Care 11, 619-629

Koschinsky, T., Heidkamp, P., Vogt, H. (2000)

Freestyle – Technical evaluation of a new blood glucose meter for off-finger testing

Diabetes 49, (Suppl.1), A 114

Koschinsky, T. (2003)

Physiologische Aspekte der interstitiellen Glukosemessung

Therapieforum Diabetes 2, 37-40

Landgraf, R., Lohr, R., Bachmann, A. (2001)

Bewertung des neuen Blutzuckermesssystems One Touch Ultra bei Vieltestern

LifeScan Broschüre, 11-13

Latalski, M., Jaworska, J., Dziemidok, P. (2002)

Frequency of self-monitoring in relation to metabolic control in patients with type I and type II diabetes treated at the diabetic clinic of the Institute of Agricultural Medicine in Lublin

Wiad Lek 55 Suppl 1, 305-312

Lee, D.M. (1992)

Wie schmerzhaft ist die intensivierete Insulintherapie

Z Gesamte Inn Med, 47, 266-269

- Lee, D.M., Weinert, S.E., Miller, E.E. (2002)
A study of forearm versus finger stick glucose monitoring
Diabetes Technol Ther 4, 45-47
- Lock, J.P., Szuts, E.Z., Malomo, K.J., Anagnostopoulos, A. (2002)
Whole-blood glucose testing at alternate sites
Diabetes Care 25, 337-341
- Malik, R.A., Metcalfe, J., Sharma, A.K., Day, J.L., Rayman, G. (1992)
Skin epidermal thickness and vascular density in type 1 diabetes
Diabet Med 9, 263-267
- McGarrough, G., Price, D., Schwartz, S., Weinstein, R. (2001)
Physiological influences on off-finger glucose testing
Diabetes Technol Ther 3, 367-373
- Mühlhauser, I., Spraul, M., Berger, M. (1995)
Insulinsubstitutionstherapie incl. Insulinpumpentherapie, 248-285
In: Berger, M.: Diabetes mellitus
Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore
- Murata, G.H., Shah, J.H., Hoffman, R.M., Wendel, C.S., Adam, K., Solvas, P.A., Bokhari, S.U., Duckworth, W.C. (2003)
Intensified blood glucose monitoring improves glycemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes
The Diabetes Outcomes in veterans Study (DOVES)
Diabetes Care 26, 1759-1763
- National Steering Committee for Quality Assurance in Capillary Blood Glucose Monitoring (1993)
Proposed strategies for reducing user error in capillary blood glucose monitoring
Diabetes Care 16, 946-948
- Nettles, A. (1993)
User error in blood glucose monitoring
The National Steering Committee for Quality Assurance Report
Diabetes Care 16, 946-948

- Newman, W.P., Laqua, D., Engelbrecht, D. (1900)
Impact of glucose self-monitoring on glycohemoglobin values in a veteran population
Arch Intern Med 150, 107-110
- Nijpels, G., Serree, M.J., Dekker, J.M., Heine, R.J. (2003)
Self-monitoring by patients with type -2 diabetes mellitus one year after initiation: user errors in a quarter of cases
Ned Tijdschr Geneesk 147, 1068-1070
- Oki, J.C., Flora, D.L., Isley, W.L. (1997)
Frequency and impact of SMBG on glycemic control in patients with NIDDM in an urban teaching hospital clinic
Diabetes Educ 23, 419-423
- Patrick, A.W., Gill, G.V., MacFarlane, I.A., Cullen, A., Power, E., Wallymahmed, M. (1994)
Home glucose monitoring in type 2 diabetes: is it a waste of time?
Diabet Med 11, 62-65
- Peled, N., Wong, D., Gwalani, S.L. (2002)
Comparison of glucose levels in capillary blood samples obtained from a variety of body sites
Diabetes Technol Ther 4, 35-44
- Pfützner, A., Hermanns, N., Schröder, S., Wegenstein, M., Larbig, M., Mondok, A., Forst, T., Haak, T. (2002)
Cross-sectional investigation on the accuracy of alternate site glucose testing using the Soft-Sense ® glucose meter
Swiss Med Wkly 132, 351-357
- Podczasy, J.J., Flodstrom, G., Doucette, L. (1997)
Clinical evaluation of the Accu-Check Advantage Glucose Monitoring System
Lab Med 28, 462-466
- Poirier, J.Y., Le-Prieur, N., Champion, L., Guihelm, I., Allannic, H., Maugendre, D. (1998)
Clinical and statistical evaluation of self-monitoring blood glucose meters
Diabetes Care 21, 1919-1924

Raine, C.H.

Self-monitored blood glucose: a common pitfall

Endocr Pract 9, 137-139

Reichard, P., Nilsson, B.Y., Rosenquist, U. (1993)

The effect of long term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus

New Engl J Med 329, 304-309

Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen

Gemäß Beschluss des Vorstandes der Bundesärztekammer vom 24.8.2001, veröffentlicht im Deutschen Ärzteblatt 98, A 2747-2759.

Zuletzt geändert durch Beschluss des Vostands der deutschen Ärztekammer vom 14.11.2003, veröffentlicht im Deutschen Ärzteblatt 100, A 3335-3338

Rindone, J.P., Austin, M., Luchesi, J. (1997)

Effects of home blood glucose monitoring on the management of patients with non insulin dependent diabetes mellitus in the primary care setting

Am J Manag Care 3, 1335-1338

Schernthaner, Krzyzanowska, K., Peter, L., Tripolt, H. (2001)

Vergleichende Blutzuckerbestimmungen von Arm- und Fingerproben

LifeScan Broschüre

Schiel, R., Müller, U.A., Rauchfub, J., Sprott, H., Müller, R. (1999)

Blood-glucose self-monitoring in insulin treated type 2 diabetes mellitus

A cross-sectional study with an intervention group

Diabetes Metab 25, 334-340

Schwedes, U., Siebolds, M., Mertes, G., (2002)

Meal-related structured self-monitoring of blood glucose

Effects on diabetes control in non-insulin treated type 2 diabetic patients

Diabetes Care 25, 1928-1932

Shichiri, M., Kishikawa, H., Ohkubo, Y., Wake, N. (2000)

Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients

Diabetes Care 23, Suppl.2: B 1-9

- Skeie, S., Thue, G., Nerhus, K., Sandberg, S. (2002)
Instruments for self-monitoring of blood glucose: comparison of testing quality achieved by patients and a technician
Clin Chem 48, 994-1003
- Spraul, M., Chantelau, E., Koumoulidou, J., Berger, M. (1988)
Subcutaneous or non subcutaneous injection of insulin
Diabetes Care 11, 733-736
- Stavrianos, C., Anastasiou, E. (2004)
Oral glucose tolerance test – evaluation with forearm and fingertip glucose measurements in pregnant women
Diabetes Care 27, 627-628
- Stewart, D., McCaig, D., Davie, A., Juroszek, L., Blackwood, L., Findlay, N., McCarthy, S. (2004)
Glucose self-monitoring in primary care: a survey of current practice
J Clin Pharm Ther 29, 273-277
- Stevens, A., Lowe, J. (1992)
Histologie
Chapman und Hall, London-Glasgow-Weinheim-New York-Tokyo-Melbourne-Madras
- Stout, P., Pokela, K., Mullins-Hirte, D., Hoegh, T., Hilgers, M., Thorp, A., Collison, M., Glushko, T. (1999)
Site to site variations of glucose in interstitial fluid samples and correlation to venous plasma glucose
Clin Chem 45, 1674-1675
- Strowig, S.M., Raskin, P. (1998)
Improved glycaemic control in intensively treated type 1 diabetes patients using blood glucose meters with storage capability and computer assisted analysis
Diabetes Care 21, 184-188
- Suzuki, Y., Takahashi, Y. (1991)
New system to make blood glucose measurement painless: preliminary report for abdominal wall sampling
J New Remed Clin 40, 190-193

- Suzuki, Y. (1992)
Painless blood sampling for self blood glucose management
Lancet 339, 816-817
- Szuts, E., Lock, P., Malomo, K.J., Anagnostopoulos, A. (2002)
Blood glucose concentrations of arm and finger during dynamic glucose conditions
Diabetes Technol Ther 4, 3-11
- Tieszen, K.L., New, J.P. (2003)
Alternative site blood glucose testing: do patients prefer it?
Diabet Med 20, 325-328
- UK Prospective Diabetes Study Group (1998)
Intensive blood glucose control with sulphonureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes
Lancet 352, 837-853
- UK Prospective Diabetes Study Group (2000)
Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observational study
BMJ 321, 405-412
- Van der Valk, P.R., van der SchatteOlivier-Steding,I., Wientjes, K.-J.C., Schoonen, A.J., Hoogenberg, K. (2002)
Alternative-site blood glucose measurement at the abdomen
Diabetes Care 25, 2114-2115
- Wang, P.H., Lau, J., Chalmers, T.C. (1993)
Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on the late complications of type 1 diabetes
Lancet 341, 1306-1309
- Weitgasser, R., Galvan, G., Gappmayer, B., Lau,J., Sandhöfer,F., Schreuer, M. (2001)
Vergleich des Blutzuckermesssystems One Touch Ultra mit der Referenzmethode Glucoseoxidase
LifeScan Broschüre

Wing, R.R., Epstein, L.H., Norwalk, M.P., Scott, N., Koeske, R., Hogg, S.
(1986)

Does self monitoring of blood glucose levels improve dietary compliance
for obese patients with type 2 diabetes?

Am J Med 81, 830-836

8. Lebenslauf

Am 5.6.1958 wurde ich als Sohn des Pfarrers Peter Thießen und seiner Frau Edith Thießen, geb. Siekerkotte in Hagen geboren.

Wenige Monate nach meiner Geburt starb mein Vater, so dass meine Mutter ihren Beruf als Lehrerin wieder aufnahm.

1965-1969	Besuch verschiedener Grundschulen (Immenstedt, Hagen, Siegen, Siegen-Seelbach)
1969-1977	Besuch des Städt. Gymnasiums Am Löhrtor in Siegen Abschluss: Abitur
1978-1979	Ziviler Ersatzdienst im DRK-Kinderkrankenhaus Siegen Entschluss zum Medizinstudium
ab 1979	Medizinstudium in Marburg
1985	2. Staatsexamen und Beginn des Praktischen Jahres am St. Marienkrankenhaus, Siegen
13.11.1986	3. Staatsexamen
09.12.1986	Approbation

- 1987-1988 Assistenzarzt an der pneumologischen Fachabteilung
der Obernbergklinik, Bad Salzuflen
- 1989 Annerkennung der Teilgebietsbezeichnung
Allergologie
- 1989-1991 Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus Brunsbüttel,
Innere Medizin mit Schwerpunkt Lungen- und
Bronchialheilkunde (Chefarzt Prof. K. G. Lanser)
- seit 1991 Assistenzarzt am Klinikum Lippe-Detmold,
Med. Klinik I mit Schwerpunkt Gastroenterologie,
Chefarzt Prof. Dr. med. Egberts
- seit 1999 Facharzt für Innere Medizin

Seit 1989 bin ich verheiratet mit Sieglinde Thießen, geb. Czwikla.
Wir haben einen Sohn und zwei Töchter.

9. Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. med. habil. E.-H. Egberts. Er hat mir die Möglichkeit gegeben, die Untersuchung an seiner Klinik durchzuführen und den Werdegang der Arbeit stets wohlwollend gefördert.

Ich danke Herrn Dr. med. A. Holstein für die Vergabe des Themas und für die geduldige fachliche Betreuung.

Ich danke Herrn Dr. N. Kaufmann und Herrn Dr. A. Plaschke für Hilfe und Ratschläge bei der Erfassung der Daten und der Statistik.

Weiter danke ich allen Kolleginnen und Kollegen, die sich in der ersten Studienphase selbstlos als Testpersonen zur Verfügung stellten, unseren Laborärzten Herrn Müller und Herrn Katzmann, die mir die Blutglukosemessungen im Labor gestatteten und schließlich allen medizinisch-technischen Assistentinnen, die mich hierbei tolerierten.