

**Behandlungseffektivität von Patienten mit einem Diabetes mellitus  
Typ 1 unter einer kontinuierlichen subkutanen  
Insulininfusionstherapie mit einer chronomodulierten  
Basalratenapplikation vs. einer oligophasischen  
Basalratenapplikation: Ergebnisse einer prospektiven  
Therapiestudie.**

# **Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der  
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Nico Illner  
geboren am 02.08.1977 in Rodewisch

**Gutachter:**

1. Prof. Dr. U. A. Müller
2. PD Dr. R. Schiel
3. Prof. Dr. U. Tuschy

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01.04.2008

## **Abkürzungsverzeichnis:**

ADA	American Diabetes Association
AGEs	advanced glycation end-products
CIT	konventionelle Insulintherapie
CSII	kontinuierlich subkutane Insulininfusion
DSQOLS	diabetes specific quality of life scale
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin A1c
HPLC	High performance liquid chromatography
ICT	intensiviert konventionelle Insulintherapie
K/DOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
KE	Kohlenhydrateinheit
MODY	maturity-onset diabetes of the young
NDS	Neuropathy disability score
NPH	Neutral-Protamin Hagedorn
NSS	Neuropathy symptom score
TGF	transforming growth factor
WHO	World Health Organisation

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>7</b>
1.1 Klassifikation des Diabetes mellitus nach ADA / WHO von 1997.....	7
1.2 Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 1.....	8
1.3 Behandlungsstrategien .....	8
1.3.1 Konventionelle Insulintherapie (CIT) .....	11
1.3.2 Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) .....	12
1.3.3 Kontinuierliche subkutane Insulininfusionstherapie (CSII).....	13
1.4 Indikationen und Kontraindikationen für eine Insulinpumpentherapie .....	16
1.5 Entwicklungsgeschichte der Insulinpumpentherapie.....	18
1.6 Technik der Pumpe.....	18
1.6.1 Pumpenmodelle .....	19
<b>2. Problemstellung</b> .....	<b>21</b>
<b>3. Patienten und Methoden</b> .....	<b>22</b>
3.1 Studiendesign .....	22
3.1.2 Diabetische Folgeerkrankungen .....	23
3.1.3 Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit.....	23
3.2 Patientenauswahl.....	24
3.3 Begriffsdefinitionen.....	25
3.3.1 Hypoglykämie.....	25
3.3.2 Hyperglykämie .....	26
3.4 Definition der Folgeerkrankungen .....	27
3.4.1 Diabetische Retinopathie .....	27
3.4.2 Diabetische Neuropathie .....	28
3.4.3 Diabetische Nephropathie.....	29
3.5 Labormethoden.....	30
3.5.1 Blutglukoseselbstkontrollen .....	30
3.5.2 Bestimmung des glykosylierten Hämoglobin A1c (HbA1c) .....	30
3.6 Erfassung der Patientenzufriedenheit .....	31

<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>
4.1 Charakteristik des Studienkollektivs bei Studieneinschluss .....	33
4.1.1 Patientencharakteristika bei Studieneinschluss .....	33
4.1.2 HbA1c der Studienpopulation bei Studieneinschluss .....	33
4.1.3 Diabetische Folgeerkrankungen bei Studieneinschluss.....	34
4.1.4 Verwendete Insulinpumpen .....	35
4.1.5 Verwendete Insulinarten.....	35
4.1.6 Basalratenart und Basalinsulinmenge.....	36
4.1.7 Patientenzufriedenheit bei Studieneinschluss .....	36
4.2 Ergebnisse unter einer oligophasischen Basalratenapplikation .....	37
4.2.1 Stoffwechselfparameter .....	37
4.2.2 Insulindosis der Basalrate .....	39
4.3 Ergebnisse unter einer chronomodulierten Basalratenapplikation .....	40
4.3.1 Stoffwechselfparameter .....	40
4.3.2 Insulindosis der Basalrate .....	40
4.4 Vergleich der Behandlungsergebnisse einer oligophasischen vs. einer chronomodulierten Basalratenapplikationsform .....	42
4.4.1 Vergleich der Stoffwechselfparameter vor und nach Studie und nach einer oligophasischen Basalratenapplikation vs. einer chronomodulierten Basalratenapplikation.....	42
4.4.2 Insulindosis der Basalrate .....	44
4.4.3 Patientenzufriedenheit im Gruppenvergleich: oligophasische versus chronomodulierte Basalratenapplikation.....	45
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>46</b>
<b>6. Zusammenfassung .....</b>	<b>58</b>
<b>7. Schlussfolgerung .....</b>	<b>59</b>
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>60</b>
<b>9. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
<b>10. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>71</b>

<b>11. Anlagen .....</b>	<b>72</b>
11.1. Neuropathiebogen .....	72
11.2. Fragebogen DSQOLS (diabetes specific quality of life scale) .....	74
<b>12. Ehrenwörtliche Erklärung .....</b>	<b>78</b>
<b>13. Lebenslauf.....</b>	<b>79</b>
<b>14. Danksagung.....</b>	<b>80</b>

## 1. Einleitung

### 1.1 Klassifikation des Diabetes mellitus nach ADA / WHO von 1997

Der Diabetes mellitus ist eine häufig auftretende chronische Erkrankung, welche unbehandelt durch eine Hyperglykämie symptomatisch wird. Nach einer nosologischen Klassifikation des Diabetes mellitus durch die ADA von 1997 werden folgende Typen unterschieden (The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus 1997).

I: Der Diabetes mellitus Typ 1, der immunologisch vermittelt oder idiopathischer Genese ist. Dieser Diabetestyp ist gekennzeichnet durch eine Zerstörung der Beta-Zellen des Pankreas, welche üblicherweise zu einem absoluten Insulinmangel führt.

II: Die zweite Form ist der Diabetes mellitus Typ 2. Dessen Ausprägung reicht von einer Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischem Defekt mit Insulinresistenz.

III: Weiterhin werden andere spezifische Typen des Diabetes mellitus wie folgt klassifiziert:

- A. genetische Defekte der B-Zellen-Funktion (MODY),
- B. genetische Defekte der Insulinwirkung,
- C. Krankheiten des exokrinen Pankreas,
- D. Endokrinopathien,
- E. Drogen- und Chemikalien-induziert,
- F. Infektionen,
- G. seltene Formen des immunvermittelten Diabetes und
- E. andere genetische Syndrome, die gelegentlich mit einem Diabetes mellitus vergesellschaftet sind.

IV: Die letzte Form des Diabetes mellitus, welche unterschieden wird, ist der Gestationsdiabetes.

Gegenstand dieser Arbeit ist der Diabetes mellitus Typ 1, so dass in den weiteren Betrachtungen ausschließlich dieser Diabetestyp erörtert wird.

## **1.2 Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 1**

Die Inzidenzraten für Deutschland liegen aktuell nur für das Kinder- und Jugendalter vor und betragen in der Gruppe der 0-14-jährigen und 0-19-jährigen zwischen 14.2 und 17.0 Neuerkrankungen pro 100,000 Patientenjahren (Rosenbauer, Icks et al. 2002).

## **1.3 Behandlungsstrategien**

Eines der wichtigen Ziele bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ist die Prävention von diabetesbedingten Akut- und Spätkomplikationen (Declaration 1990). Eine nahe normoglykämische Stoffwechseleinstellung kann bei Erkrankten das Neuauftreten bzw. das Voranschreiten von diabetischen Folgeerkrankungen wie Neuropathie, Nephropathie und Retinopathie verhindern oder verzögern (Group 1993).

Über 50 Prozent der Patienten haben nach 20-jähriger Erkrankungsdauer eine proliferative Retinopathie. Bei 5 bis 7 Prozent aller Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus tritt bereits nach 5 bis 8 Jahren eine proliferative Retinopathie auf, während ca. 20 Prozent der Patienten auch nach sehr langer Diabetesdauer nur eine milde nicht-proliferative Retinopathie entwickeln (Deckert, Poulsen et al. 1978; Klein, Klein et al. 1984; Bertram, Wolf et al. 1991; Klein, Meuer et al. 1995; Malone, Morrison et al. 2001).

Die Erblindung ist vor allem eine Folge der proliferativen Retinopathie, die zu Glaskörperblutungen, Traktionsamotio oder einem hämorrhagischen Glaukom (Gefäßneubildungen auf der Iris mit Einwachsen in den Kammerwinkel) führen kann.

Die diabetische Retinopathie ist eine mikroangiopathische Folgeerkrankung bei Diabetes mellitus. Gesicherter kausaler Faktor der diabetischen Mikroangiopathie ist die chronische Hyperglykämie (UKPDS 1998), die zum einen zu einer pathologischen Veränderung des Polyolstoffwechsels und zum anderen zu einer nichtenzymatischen Glykosylierung von Proteinen führt.

Die diabetische Retinopathie ist zu Beginn der Erkrankung durch eine Degeneration und einen Schwund der Perizyten gekennzeichnet. An den Kapillarwänden entstehen sackartige Ausweitungen, die so genannten Mikroaneurysmen. Im weiteren Verlauf kommt es durch Schädigung der Kapillarendothelien zu einem Ödem der Netzhaut,



verbunden mit intraretinalen Blutungen, Exsudaten und venösen Kaliberschwankungen. Kleine Blutungen und / oder einzelne Mikroinfarkte im Kapillarbett sind Erstsymptome der diabetischen Retinopathie.

Unter der diabetischen Neuropathie versteht man eine klinisch manifeste oder subklinische Erkrankung, die im Rahmen des Diabetes mellitus auftritt und auf keine anderen Ursachen einer Neuropathie zurückzuführen ist.

Die neuropathische Erkrankung umfasst Manifestationen des peripheren sensomotorischen und des autonomen Nervensystems.

Die Prävalenz der sensomotorischen diabetischen Neuropathie liegt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 im Mittel bei etwa 30 Prozent (Dyck, Kratz et al. 1993; Young, Boulton et al. 1993; Ziegler 1994; Tesfaye, Stevens et al. 1996).

Die Lebensqualität ist im Vergleich zu Patienten ohne sensomotorische diabetische Neuropathie erniedrigt (Benbow, Wallymahmed et al. 1998). Eine autonome diabetische Neuropathie ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert (Forsblom, Sane et al. 1998), wobei insbesondere eine ungünstige Prognose bei einer kardiovaskulären autonomen diabetischen Neuropathie besteht (O'Brien, McFadden et al. 1991; Luft, Rak et al. 1993; Rathmann, Ziegler et al. 1993).

Die diabetische Nephropathie ist eine behandlungsintensive Folgeerkrankung des Diabetes mellitus und einer der Hauptgründe für die Morbidität und Mortalität betroffener Patienten. Patienten mit diabetischer Nephropathie haben im Vergleich zu Diabetikern ohne mikrovaskuläre Nierenschädigung ein signifikant erhöhtes Risiko an kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt oder Apoplex zu versterben (Patel, Young et al. 2005).

Zwanzig bis dreißig Prozent aller Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 entwickeln eine diabetische Nephropathie (Andersen, Christiansen et al. 1983; ADA 2000).

Der Anteil der Patienten mit einem Diabetes mellitus unter den Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz, welche sich zu einer Nierenersatztherapie vorstellen, ist in den letzten Jahren in Deutschland weiter angestiegen, und zwar von 36% im Jahr 1990 auf 59% im Jahr 1995 (Ritz, Keller et al. 1996; Ritz, Lippert et al. 1996).

Hier ist jedoch zu beachten, dass es sich bei dem Patientenkollektiv sowohl um Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 handelt, da die diabetische

Nephropathie für beide Erkrankungen eine typische Komplikation darstellt. Das Risiko diese Folgeerkrankung zu entwickeln ist bei beiden Gruppen gleich (Hasslacher, Ritz et al. 1989; Ritz, Hasslacher et al. 1990; Selby, FitzSimmons et al. 1990). Der Verlauf der diabetischen Nephropathie erstreckt sich über Jahre. Neben hämodynamischen Veränderungen die zu einer Schädigung der Glomeruli und dem Auftreten einer Proteinurie führen, hat die chronische Hyperglykämie einen direkten pathophysiologischen Einfluss auf Nierenzellen und stimuliert die Sekretion von verschiedenen Zytokinen und Wachstumsfaktoren (Wolf 2004).

Auf molekularer Ebene sind die Hyperglykämie, Proteinurie und Amadori-Produkte sowie Advanced Glycation End-Products (AGEs) Schlüsselfaktoren in der Entwicklung der diabetischen Nephropathie. Hierbei induzieren hohe Blutglukosekonzentrationen und AGEs in glomerulären und tubulären Zellen die Expression von profibrotischen Zytokinen wie TGF- $\beta$  und Connective Tissue Growth Factor (Bohlender, Franke et al. 2005). Die Folge sind eine interstitielle Fibrose, eine Glomerulosklerose sowie eine tubuläre Atrophie.

Ein ganz entscheidender Mediator für die Entwicklung und Progression einer diabetischen Nephropathie ist Angiotensin II, der sowohl hämodynamische Veränderungen sowie die gesteigerte renale Sekretion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren vermittelt.

Weiterhin belegen Studien, dass vielen mikrovaskulären Komplikationen einschließlich der Nephropathie beim Diabetes mellitus eine gemeinsame Störung zugrunde liegen kann (Brownlee 2005; Susztak, Ciccone et al. 2005). Ursächlich wird eine vermehrte Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen infolge einer Hyperglykämie diskutiert. Die hohe intrazelluläre Glukose führt zur Überproduktion von reaktiven Sauerstoffradikalen in den Mitochondrien. Diese stimulieren wiederum über die Erzeugung von AGEs und über die Synthese von TGF- $\beta$  und Angiotensin II die diabetischen Veränderungen. Angiotensin II führt zu strukturellen Veränderung der glomerulären Ultrafiltrationsbarriere, eine Proteinurie tritt auf.

Eine Mikroalbuminurie von 30-300 mg Albumin ist das erste klinische Zeichen und ein prognostischer Parameter für die Entwicklung und Progredienz der diabetischen Nephropathie (Mogensen and Christensen 1984). Aus einer intermittierenden Mikroalbuminurie kann sich eine Makroproteinurie entwickeln (Mogensen, Christensen et al. 1983; Mogensen 1984).

Im Laufe von 5 bis 15 Jahren entwickeln 30 % aller Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 eine Makroalbuminurie, sofern diese keiner spezifischen Therapie zugeführt werden.

Als wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung der diabetischen Nephropathie konnte somit eine unzureichende Blutglukoseeinstellung gefunden werden (Group 1993; Wang, Lau et al. 1993; DCCT 1995; Forsblom, Groop et al. 1998; Warram, Scott et al. 2000).

Das Therapieziel bei allen Patienten mit einem Diabetes mellitus sollte eine nahe normoglykämische Stoffwechseleinstellung sein. Das ist nur durch eine Integration der individuellen Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten und einer individuellen Insulintherapie zu erreichen, welche vom Patienten die Fähigkeit und die Motivation zu Selbstbehandlung voraussetzt.

Einschränkungen in der Lebensqualität können die Folge sein, die zum Beispiel durch eine mehrfach täglich notwendige Blutglukoseselbstmessung verursacht werden können.

So wird gefordert, dass für eine optimale Therapie der Erkrankte und seine Angehörigen gut über die bestehende Krankheit informiert werden (Krans, Porta et al. 1995). Das Erlernen von Kontrollverfahren wie Blutglukoseselbstkontrollen und Therapieanpassungen in Form von einer selbständigen Insulindosisanpassung können zu einer verbesserten Compliance führen und eine Grundlage für ein partnerschaftlich orientiertes Verhältnis zwischen Arzt und Patient bilden (Berger 1995). Auf diesen Grundlagen aufbauend, haben sich in den letzten Jahrzehnten die unterschiedlichen Strategien der Insulinbehandlung differenziert.

### **1.3.1 Konventionelle Insulintherapie (CIT)**

Unter einer konventionellen Insulintherapie versteht man die Möglichkeit der Insulintherapie, welche gekennzeichnet ist durch zwei Insulininjektionen pro Tag und maximal zwei Blutglukoseselbstmessungen jeweils vor der Injektion des Insulins.

Bei dieser Therapieform wird morgens und abends das Insulin in Form einer festen Mischung aus Normal- und Verzögerungsinsulin (NPH), einem sogenannten Kombinationsinsulin gespritzt. Dabei entfallen 50 bis 70% der gespritzten Insulindosis auf das NPH-Insulin. Diese Dosis des NPH-Insulins ersetzt den basalen Insulinbedarf über 12 Stunden. Die Morgendosis wird so dosiert, dass der NPH-

Insulinanteil die Kohlenhydratmenge des Mittagessens mit abdeckt. Die Tagesgesamtdosis wird ca. zu zwei Drittel morgens und zu einem Drittel am Abend injiziert. Mit jeder Injektion erfolgt gleichzeitig die Applikation von Normalinsulin, welche die unmittelbar im Anschluss an die Injektion aufgenommene Kohlenhydratmenge abdeckt. Diese Therapieform erfordert einen fixen Ernährungsplan mit festen Essenzeiten. Die einmal festgelegte Kohlenhydratmenge zu den Hauptmahlzeiten aber auch die Einnahme von Zwischenmahlzeiten sind obligat (Berger 1995). Bereits 1939 beschrieb K. Stolte die Grenzen dieser Therapie für seine Patienten wie folgt: „Wir haben noch keinen Patienten dazu überreden vermocht, sich auf diese neuen Präparate umstellen zu lassen, ... weil die Patienten fürchten, dass eine solche Zusammenballung des Insulins auch die Zusammendrängung der Kohlenhydrate, d.h. das Aufgeben der freien Kost zu Folge haben müsste“.

### **1.3.2 Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT)**

Von einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) spricht man im deutschsprachigen Raum, wenn das Mahlzeiten- und das Basalinsulin getrennt voneinander appliziert werden. Andere verwendete Nomenklaturen für diese Therapieform sind die „Basis-Bolus-Therapie“ oder im Englischsprachigem die „Multiinjektionstherapie“.

Mitte der 70er Jahre erlebten die früheren Prinzipien der Schulung von Patienten mit Diabetes mellitus zur Selbstkontrolle und Eigetherapie eine Renaissance.

Anfang der 80er Jahre gewann in Deutschland das Prinzip der intensivierten Insulintherapie wieder an Bedeutung, wobei der Durchbruch der modernen ICT sicherlich durch die Einführung des ersten Insulinpens 1985 beschleunigt wurde.

Für Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1, die eine gute Stoffwechseleinstellung anstreben, jedoch flexibel in Essensgewohnheiten und der Lebensgestaltung bleiben wollen, ist die ICT die Therapie der Wahl (Group 1993). Bei dieser Form der Insulinsubstitution spritzt der Patient sich morgens und abends Verzögerungsinsulin. Vor den Hauptmahlzeiten wird Normalinsulin injiziert, wobei der präprandiale Blutglukosewert und die Kohlenhydratmenge der Mahlzeit Grundlage für die Dosisfindung sind. Somit sind die Blutglukoselbstkontrolle und die Abschätzung von Kohlenhydratmengen in Nahrungsmitteln durch den Patient

wichtige Prinzipien der intensivierten Insulintherapie. Das lässt erkennen, dass die Durchführung dieser Therapieform nur möglich ist, wenn der Patient umfassend geschult und in eine kompetente Langzeitbetreuung eingebunden ist (Berger 1995; Müller, Hunger-Dathe et al. 1995; Schiel, Müller et al. 1996; Müller, Köhler et al. 2000; Müller, Femerling et al. 2001).

### **1.3.3 Kontinuierliche subkutane Insulininfusionstherapie (CSII)**

Seit 1979 hat sich die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 mit einer Insulinpumpe als eine weitere Therapieform zunehmend etabliert und als effektiv erwiesen (ADA 1985; Chantelau, Spraul et al. 1989; Boland, Grey et al. 1999; Kademann, Schiel et al. 1999; Bell and Ovalle 2000; Crawford, Sinha et al. 2000; Müller 2001; Bode, Sabbah et al. 2002; Hunger-Dathe, Braun et al. 2003). Weltweit werden derzeit über 200000 Patienten mit einer Insulinpumpe behandelt (Pickup and Keen 2002).

In Anlehnung an das physiologische Insulinsekretionsmuster des Pankreas, erfolgt die Insulinapplikation in Form einer kontinuierlichen Dauerinfusion in das subkutane Fettgewebe und wird in der Literatur mit der Abkürzung CSII – continuierliche subkutane Insulininfusionstherapie- geführt.

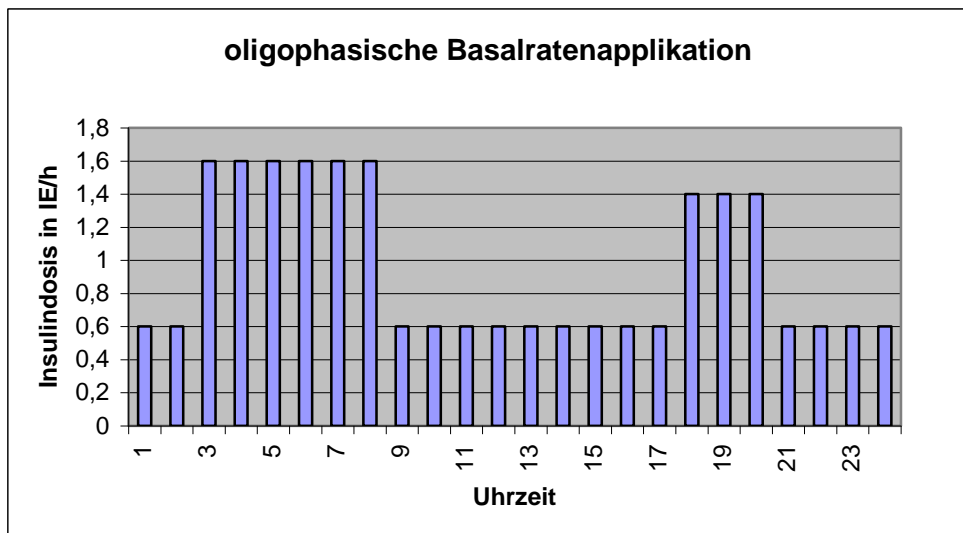
Die Basalrate ist der nahrungsunabhängige Insulinbedarf, der kontinuierlich und tageszeitgerecht abgegeben werden kann. Die basale Insulinversorgung über die Pumpe erfolgt mit Normalinsulin oder einem kurzwirksamen Insulinanalogon und ersetzt das Verzögerungsinsulin, das bei der ICT morgens und abends gespritzt werden muss.

Die ersten Insulinpumpen ließen lediglich eine, über 24 Stunden konstante Basalratenabgabe zu und zeigten Grenzen bei einer bedarfsgerechten Insulinbasalratensubstitution.

Die technische Entwicklung der Insulinpumpen wurde diesen Anforderungen zunehmend gerecht. So war bei Insulinpumpen der 90er Jahre bereits eine Programmierung von zwei veränderbaren Phasen der Basalratenabgabe möglich. Alle, seit 1997 in Deutschland eingeführten Insulinpumpen lassen nun über 24 Stunden eine stündliche Basalratenprogrammierung zu. Ein tagesabhängiger basaler Mehr- oder Minderbedarf kann entsprechend dem Biorhythmus individuell programmiert und größere Blutglukoseschwankungen reduziert werden.

In den letzten Jahren haben sich bei der Behandlung mittels Insulinpumpe zwei Herangehensweisen der Basalratenapplikation herauskristallisiert.

Eine plateau-artige Abgabe des Basalinsulins entsprechend dem Mehrbedarf in Dämmerungszeiten (siehe Abbildung 1), die im weiteren als oligophasische Basalratenapplikation bezeichnet wird.

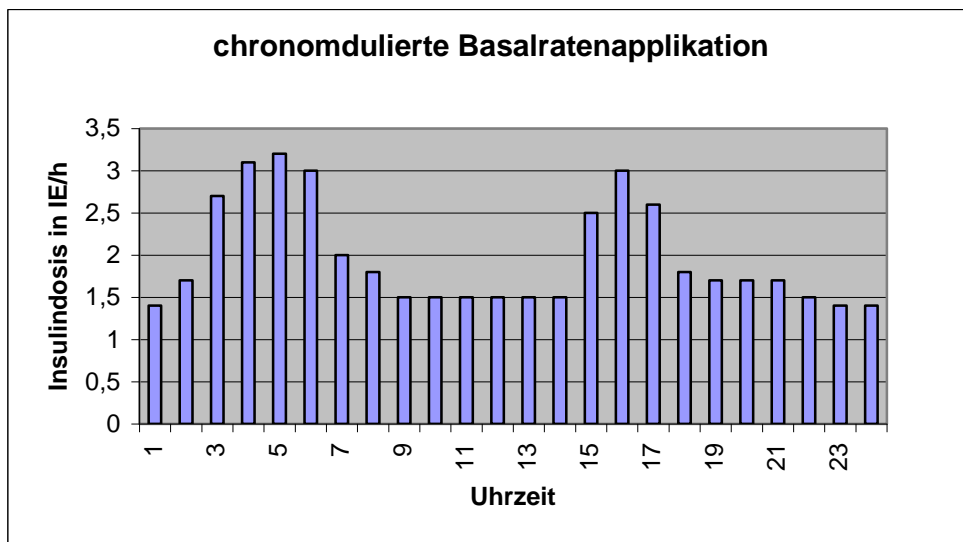


**Abbildung 1: Oligophasische Basalratenapplikation mit Adaption der Basalrate an einen erhöhten Insulinbedarf in den Morgen- und den frühen Abendstunden**

Und eine, dem Biorhythmus nachgeahmte stündliche angepasste Basalratenapplikation (siehe Abbildung 2), die im weiteren dieser Arbeit unter der Bezeichnung chronomodulierte Basalratenapplikation zu finden ist.

Die Bolusgaben, die Insulindosen die benötigt werden, um die zur Mahlzeit aufgenommenen Kohlenhydratmengen abzudecken, können vom Pumpenträger in Form von Einzeldosen (Mahlzeitenboli) abgerufen werden. Der Bolus wird auf Knopfdruck abgegeben. Die Dosis der Mahlzeitenboli richtet sich dabei nach:

- Art und Menge der Kohlenhydrate (KE)
- dem individuellen Verhältnis von Insulin pro KE
- der Tageszeit
- der Zusammensetzung der Nahrung, da größere Mengen Ballaststoffe, Fett und Eiweiß eine Änderung des Insulinbedarfs und der Wahl der Bolus-Abgabe erforderlich machen können.



**Abbildung 2: Chronomodulierte Basalratenapplikation mit stündlicher Anpassung der Insulindosis an den individuellen Insulinbedarf**

Weiterhin können Bolusgaben zur Korrektur erhöhter Blutglukosewerte abgegeben (Korrekturbolus). Die Dosis richtet sich nach der geplanten Blutglukose-Senkung (Differenz zwischen dem aktuellen Wert und dem Zielwert). Auch hier muss der Patient seine individuelle Insulinempfindlichkeit entsprechend der Tageszeit beachten.

Neue Pumpen versuchen ein postprandial geglätteten Blutglukoseverlauf zu ermöglichen, in dem sie neben dem Standard-Bolus (schnelle Bolus-Abgabe ohne Verzögerung für normale Mahlzeiten mit ausgewogenem Nährstoffgehalt) die Möglichkeit eines Verzögerungsbolus (Konstante Bolusabgabe über einen individuell wählbaren Zeitraum z.B. bei besonders fettreichen Mahlzeiten (Pizza, Kartoffelgratin, Nudeln in Sahnesauce); bei verzögerter Verdauung) oder eines Dualen/Multiwave Bolus (Kombination Standardbolus plus Verzögerungsbolus z.B. bei lang andauernden Festessen oder Brunch) bieten.

## 1.4 Indikationen und Kontraindikationen für eine Insulinpumpentherapie

Der Einsatz der Insulinpumpe erfolgt mit dem Ziel der Stoffwechseleoptimierung, der Reduktion von Akutkomplikationen und der Verbesserung der Lebensqualität (Hanaire-Broutin, Melki et al. 2000; Gronwald 2001). Absolute Indikationen für die kontinuierliche subkutane Insulininfusion gibt es nicht. Durch den Wechsel von einer intensivierten Insulintherapie auf eine Insulinpumpentherapie konnte die Hypoglykämiehäufigkeit (Bending, Pickup et al. 1985; Mühlhauser 1995; Boland, Grey et al. 1999), das Risiko für schwere Hypoglykämien mit Bewusstlosigkeit (Eichner, Selam et al. 1988; Bode, Steed et al. 1996; Wredling, Hannerz et al. 1997; Kademann, Schiel et al. 1999; Müller 2001; Saha, Huuppone et al. 2002) sowie die Anzahl nächtlicher Hypoglykämien (Mühlhauser 1995; Kanc, Janssen et al. 1998) weiter reduziert werden.

Die Stoffwechseleinstellung konnte verbessert (Bode, Steed et al. 1996; Kademann, Schiel et al. 1999; Hanaire-Broutin, Melki et al. 2000; Müller 2001) und die Lebensqualität angehoben werden (Gens 2001; Gronwald 2001). Weiterhin wurde gezeigt, dass zum einen die Anzahl hyperglykämischer Blutglukosewerte (Gronwald 2001) aber auch die Inzidenz von schweren Ketoazidosen mit Krankenhauseinweisung gesenkt werden kann (Kademann, Schiel et al. 1999; Müller 2001).

Mögliche Indikationen für eine Insulinpumpentherapie sind ein Dawn- und Dusk-Phänomen (Chantelau 1985; Koznarova, Jirkovska et al. 2001), welche durch einen vermehrten Insulinbedarf in den frühen Morgen- bzw. Abendstunden gekennzeichnet sind (Geffner, Frank et al. 1983; Chantelau 1985). Weitere Gründe für eine Therapieumstellung auf eine Insulinpumpentherapie können ein Versagen der Therapie mit protaminverzögerten Normalinsulin (NPH), eine nächtliche Hypoglykämieeigung und der Wunsch nach mehr Flexibilität, insbesondere bei Patienten mit einem sehr variablen Berufsalltag (Schichtsystem, keine festen Pausenzeiten) sein (Sonnenberg, Chantelau et al. 1982; Mühlhauser 1995; Bode, Steed et al. 1996; Kanc, Janssen et al. 1998; Bode, Sabbah et al. 2002; Pickup and Keen 2002).

Die Schwangerschaft bei Frauen mit einem Diabetes mellitus Typ 1 wird häufig als Indikation für eine CSII angegeben. Sie ist eine effektive Behandlungsmöglichkeit



während der Schwangerschaft, jedoch waren Frauen mit CSII nicht besser behandelt als Frauen mit ICT (Carta, Meriggi et al. 1986; Coustan, Reece et al. 1986)

Ein sicheres Beherrschen der ICT ist für den Therapieerfolg einer Insulinpumpentherapie eine unverzichtbare Voraussetzung (Sonnenberg, Spraul et al. 1985; AADE 1997; Muller, Femerling et al. 1999; Müller 2001; Hanas 2002).

Weitere Voraussetzungen sind die Durchführung täglicher Blutglukoseselbstkontrollen (Schiffrin and Belmonte 1982; Wredling, Lins et al. 1993; Thurm 1999) mit Dokumentation in einem Tagebuch sowie die Bereitschaft zur dauerhaften Kooperation mit einem betreuenden Behandlungszentrum (Berger and Jörgens 2001).

Die Entscheidung für oder gegen eine CSII sollte nach ärztlicher Beratung und Abwägen aller Vor- und Nachteile durch den Patienten selbständig getroffen werden. Es hat sich gezeigt, dass der Erfolg der Insulinpumpentherapie bei aufgeklärten Patienten am größten ist (Berger 1995).

Motivierte und gut geschulte Patienten können unter einer CSII eine nahe normoglykämische Stoffwechseleinstellung erreichen (Pickup, Keen et al. 1978). Patienten erlangen eine höhere Flexibilität im Berufs- (Schichtarbeit) und Privatleben (z. B. bei sportlicher Betätigung, Wunsch nach problemlosem Verschieben bzw. Weglassen von Mahlzeiten) und somit eine höhere Lebensqualität (Klepsch, Renner et al. 2000; Spraul, Linkeschova et al. 2000).

Es sind Situationen und Erkrankungen bekannt, die den Erfolg einer Pumpentherapie verhindern und als Kontraindikationen deklariert werden. Hierzu gehören psychische Erkrankungen des Patienten, Alkohol- und Drogenabusus, sozial schwierige Situation, fehlende Motivation zur Stoffwechseleinstellung und fehlende Blutglukoseselbstkontrollen.

## **1.5 Entwicklungsgeschichte der Insulinpumpentherapie**

Die Optimierung der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 hat den Ersatz der physiologischen Funktion des endokrinen Pankreas zum Ziel. Mit der ersten erfolgreichen Anwendung eines künstlichen endokrinen Pankreas, dem „Closed-loop-System“ (Albisser AM 1974; Pfeiffer 1974) kam man bereits 1974 diesem Ziel einen Schritt näher. Es handelte sich um ein vollautomatisiertes Bed-side-Gerät, dass in direkter Abhängigkeit vom aktuellen Blutglukosewert die Dextroseapplikation sowie die Insulininfusion mittels einer Insulinpumpe steuerte (Irsigler 1989). Allerdings konnte bis heute die Miniaturisierung eines Closed-loop-Systems nicht umgesetzt werden. Das Hauptproblem besteht in der Entwicklung eines stabilen Glukose-Sensors. Ein Meilenstein auf diesem Weg ist ein Glukosesensor, der subkutan platziert wird und über 72 Stunden kontinuierlich die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit des Fettgewebes misst (Behre, Ehren et al. 2001; Tichomirova, Ivan et al. 2001). Die Hoffnung auf eine zuverlässige Glukosemessung mittels nicht-invasiver Verfahren, beispielsweise mit Naher-Infrarotspektroskopie, haben sich für den Alltag noch nicht erfüllt (Müller, Mertes et al. 1997; Sämann A 2000; von Lilienfeld-Toal and von Germa 2001).

Ende der siebziger Jahre gelang Pickup et al. der bis heute bestimmende Durchbruch der Miniaturisierung eines künstlichen Pankreas durch die Entwicklung und Anwendung eines Open-loop-Systems - der kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion mittels Insulinpumpe (Pickup, Keen et al. 1978). Die Insulinapplikation erfolgt ohne Glukose-Feedback-Kontrolle (Open-loop-System) über eine subkutan platzierte Kanüle aus Metall oder Nylon mittels tragbarer, elektronisch gesteuerter Pumpe.

## **1.6 Technik der Pumpe**

Eine Insulinpumpe ist ein Gerät von ungefähre Größe eines Mobiltelefons. Sie wird mit Hilfe von Gürteln, Taschen oder ähnlichen Zubehör am Körper getragen. In die Pumpe lässt sich eine insulingefüllte Ampulle einsetzen. Ein Computer in der Pumpe steuert einen batteriebetriebenen Motor, welcher über eine Gewindestange den Stopfen der insulingefüllten Ampulle bewegt. So lassen sich exakt dosierte Insulinmengen abgeben.

Die Infusion des Insulins erfolgt mittels eines Katheters, welcher an einem Ende mit einer Nadel versehen ist und am anderen Ende mit der Ampulle konnektiert wird. Die Nadel wird im subkutanen Fettgewebe platziert und der Katheter an der Haut mittels eines Pflasters fixiert. Dieses System von Pumpe, Katheder und Nadel muss 24 Stunden am Körper getragen werden.

Die Insulinpumpe ist somit ein Infusionsgerät, welches vom Patienten bedient und seinen Bedürfnissen und Umständen angepasst wird. Sie ist nicht in der Lage, die Blutglukose selbstständig im Normbereich zu halten. Die Basalrate muss für jeden Patienten durch Arzt und Pumpenträger individuell bestimmt werden. Die Mahlzeitenboli werden vom Patienten entsprechend der aufgenommenen Kohlenhydratmenge, des aktuellen Blutglukosewertes und der entsprechenden Insulinempfindlichkeit zur jeweiligen Tageszeit dosiert und durch einen Knopfdruck abgegeben.

### **1.6.1 Pumpenmodelle**

Alle in Deutschland erhältlichen Insulinpumpen müssen den technischen Anforderungen der Medizingeräteverordnung gerecht werden und TÜV geprüft sein. Eine Übersicht an verfügbaren Pumpenmodellen gibt die Tabelle 1.

Die aufgeführten Modelle unterscheiden sich in Ihrer grundsätzlichen Funktionsweise nicht. Jedoch weisen sie Unterschiede in den medizinischen Möglichkeiten, Tragekomfort, technischer Ausstattung sowie Zusatzleistungen auf.

Geforderte technische Voraussetzung der in dieser Studie verwendeten Insulinpumpen, war eine stündlich wählbare Basalratenprogrammierung.

Da 2001 nicht alle angebotenen Modelle diese Eigenschaften aufwiesen, begrenzte sich die Zahl auf 2 verwendete Pumpenmodelle. Dies waren die Insulinpumpe H-TRON plus V 40 oder V100 (Disetronic Medical Systems GmbH; Schweiz) und die Insulinpumpe Dahedi 25E40 oder 25D100 (Disetronic Medical Systems GmbH; Schweiz).

**Tabelle 1: Aktuelle Pumpenmodelle**

Firma	Insulinpumpenmodelle	Basalrate	Foto
Roche Diagnostics GmbH Schweiz	Accu Chek D-TRON™ plus	48 Basalraten	
	H-TRON plus V40 /V100	24 Basalraten	
	H-TRON plus C40 /C100	24 Basalraten	
	H-TRON plus D40 /D100	24 Basalraten	
	Accu-Chek spirit	Individuell programmierbar	
	Dahedi 25E40 / 25D100 2004	24 Basalraten	
Dahedi 25-01E40 / - 01D100	24 Basalraten		
Dahedi 25-04E40 / - 04D100	3 Basalraten und 1 konstante Basalrate		
Medtronic Minimed GmbH; USA	MiniMed 508 U100, U50 und U40	48 Basalraten pro 24 Stunden,	
	MiniMed Paradigm U100 und U50	24 Basalraten	
Med Trust Deutschland	Animas IR 1200 Insulinpumpe	24 Basalraten	

## 2. Problemstellung

Mit technisch immer ausgefeilteren Insulinpumpen ist es theoretisch möglich, jede Schwankung im Biorhythmus, Einflüsse der Nahrungszusammensetzung und der körperlichen Bewegung mit der Programmierung der Insulinpumpe abzufangen. Über die Effektivität der Stoffwechseleinstellung bei Verwendung einer chronomodulierten Basalrate im Vergleich zu einer oligophasischen Basalrate bei CSII liegen wenig publizierte Daten vor.

So entbrennt in verschiedenen diabetologischen Arbeitsgruppen immer wieder eine Diskussion, ob die basale Insulinapplikation mittels Insulinpumpe über eine stündlich, an den physiologischen Biorhythmus von Gesunden adaptierte Insulinabgabe (chronomodulierte Basalrate) erfolgen sollte oder ob eine annähernd gleichmäßige stündliche Basalinsulinabgabe mit Ausgleich des Insulinmehrbedarfes in Dämmerungszeiten (oligophasische) ausreichend ist.

Am Universitätsklinikum Jena in der Abteilung für Stoffwechselerkrankungen wird regulär bei Beginn einer Therapie mittels CSII eine oligophasische Basalrate programmiert. Mittels Mahlzeitenauslassversuchen und Blutglukosenachtprofilen wird dann die Basalrate überprüft und gegebenenfalls in bestimmten Zeitabschnitten erhöht bzw. reduziert. Am Ende spiegelt sich häufig der Insulinmehrbedarf in den Morgen- und Abendstunden in einer Anhebung der Insulindosen morgens und abends wieder, was häufig einer oligophasischen Basalrate entspricht. In einigen Fällen resultiert die Optimierung der Basalrate jedoch auch in einer ähnlichen Form der chronomodulierten Basalratenapplikation.

Ziel der vorliegenden Arbeit war zu klären, ob die Applikationsart der Basalrate einen Einfluss auf die Güte der Stoffwechseleinstellung und die Lebensqualität nimmt. Es sollte somit untersucht werden, ob unter einer chronomodulierten oder einer oligophasischen Basalratenapplikation ein Behandlungsvorteil gegenüber der jeweils anderen Applikationsform aufgezeigt werden kann.

Neben der Qualität der Stoffwechseleinstellung wurde die Inzidenz von Akutkomplikationen sowie die Inzidenz von Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus während der Untersuchungsphase bestimmt.

Zusätzlich wurden die Lebensqualität der Patienten und die Interaktion zwischen der Lebensqualität und der Art der Basalratenapplikation untersucht.

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Diese Studie wurde als offene prospektive Therapiestudie angelegt. Es galt die Behandlungseffektivität von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 unter einer kontinuierlichen subkutanen Insulininfusionstherapie mit einer chronomodulierten Basalratenapplikation versus einer oligophasischen Basalratenapplikation zu analysieren.

Die Studiendauer betrug ein Jahr, bestehend aus jeweils sechs Monaten Therapie mit einer oligophasischen Basalratenapplikation und sechs Monaten Therapie mit einer chronomodulierten Basalratenapplikation. Die sechs Monate der jeweiligen Applikationsform wurden nochmals unterteilt in eine 3-monatige Therapieanpassungsphase und eine 3-monatige Protokollphase (siehe Abbildung 3). In der Therapieanpassungsphase wurden für den Patienten mittels Mahlzeitenauslassversuche und erweiterten Nachtprofilen optimale Basalinsulinmengen ermittelt und zeitlich exakt dosiert. Des Weiteren wurden die für die jeweilige Tageszeit erforderlichen Kohlenhydratfaktoren ermittelt. In dieser Phase stellten sich die Patienten in ein- bis zweiwöchentlichen Abständen in der Poliklinik des Universitätsklinikum Jena vor. So war gewährleistet, dass die Patienten mit einer individuell exakt dosierten Basalrate in die Protokollphase übertraten und kein Stoffwechselbeeinflussung während der Protokollphase durch Änderung der Basalratendosis eintrat.

Nach der 6-monatigen Behandlungsphase mit der ersten Basalratenapplikationsform schloss sich die 6-monatige Behandlungsphase mit der zweiten Basalratenapplikationsform an, die wiederum aus einer dreimonatigen Therapieanpassungsphase und einer dreimonatigen Protokollphase bestand.

### **3.1.1 Stoffwechseleinstellung**

In der Protokollphase war der Patient angehalten, jeden gemessenen Blutglukosewert zu dokumentieren, wobei eine mindestens viermalige tägliche Blutglukosekontrolle vereinbart wurde. Des Weiteren sollten symptomatische Hypoglykämien gekennzeichnet werden, auch wenn keine Blutglukosekontrolle erfolgt war.

Zu Beginn der Untersuchung und am Ende einer jeden Protokollphase wurden bei jedem Patienten folgende Parameter erhoben:

- der HbA1c-Wert
- Häufigkeiten, der im Tagebuch dokumentierten leichten Hypoglykämien und Hyperglykämien
- schwere Hypoglykämien mit Krankenhauseinweisung oder Gabe von Glucagon
- Gesamtdosis des Basalinsulins und stündliche Dosis des Basalrate

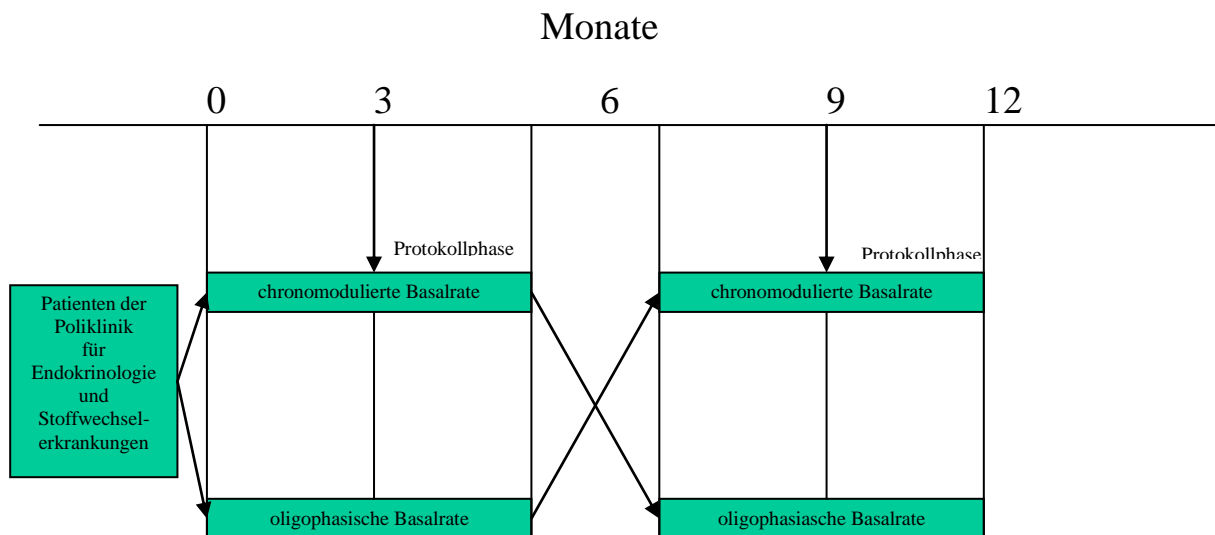
### **3.1.2 Diabetische Folgeerkrankungen**

Zur Beginn der Studie und zum Abschluss der jeweiligen Protokollphase wurde jeder Patient auf Symptome und klinische Merkmale der diabetischen Neuropathie, und diabetischen Nephropathie untersucht.

Die Untersuchung auf eine diabetische Retinopathie erfolgte bei Studienstart und bei Beendigung der Protokollphasen beim Hausaugenarzt des Patienten oder in der Klinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikum Jena.

### **3.1.3 Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit**

Jeweils am Studienstart und am Ende der jeweiligen Protokollphase wurde der Patient gebeten, Fragen zur Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit in Form eines Fragebogen (siehe Anlagen: 8.2: Fragebogen DSQOLS (diabetes specific quality of life scale)) zu beantworten



**Abbildung 3: Flussdiagramm des Studienablaufes**

### 3.2 Patientenauswahl

Das Studienkollektiv rekrutierte sich aus Patienten, die in der Poliklinik für Stoffwechselerkrankheiten und Endokrinologie des Universitätsklinikums Jena betreut wurden nach erfolgter Aufklärung und Einwilligung des Patienten.

Dabei wurden folgende Einschluss- und Ausschlusskriterien zu Grunde gelegt:

#### Einschlusskriterien:

- Gesicherte Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 1
- Diabetesdauer mindestens 1 Jahr
- Vorbestehende Insulinpumpentherapie seit mindestens einem halben Jahr bei Studieneinschluss
- erfolgreiche Teilnahme an einem strukturierten Schulungsprogramm für Insulinpumpentherapie

#### Ausschlusskriterien:

- unvollständige oder nicht durchgeführte Tagebuchführung
- während der Studie eingetretene Schwangerschaft
- psychische Erkrankungen bzw. Patienten in sozialer Konfliktsituation



### 3.3 Begriffsdefinitionen

#### 3.3.1 Hypoglykämie

Eine Hypoglykämie liegt bei stoffwechselgesunden Menschen vor, wenn die Blutglukosekonzentration  $< 2,8$  mmol/l absinkt und zusätzlich Hypoglykämiesymptome auftreten. Ein Blutglukoseabfall  $< 2,3$  mmol/l wird definitionsgemäß immer als Hypoglykämie bezeichnet, auch wenn keine Symptome bestehen.

Diese Definition kann jedoch nicht für Menschen mit Diabetes mellitus übernommen werden, die mit einem blutglukosesenkenden Medikament behandelt werden. So können bei einem Patienten mit schlecht eingestelltem Stoffwechsel Symptome einer Hypoglykämie schon bei Blutglukosewerten von 5,5 mmol/l auftreten, insbesondere wenn es zu einer raschen Blutglukoseabsenkung von hyperglykämischen Ausgangswerten kommt. Andererseits besteht bei Patienten mit einem medikamentös behandelten Diabetes mellitus, insbesondere bei sehr guter Stoffwechseleinstellung die Gefahr, dass infolge einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung bei Blutglukosekonzentrationen unter 2 mmol/l keine Hypoglykämiesymptome auftreten.

Praktisch unterscheidet man leichte von schweren Episoden der erniedrigten Blutglukosekonzentration. Von einer leichten Hypoglykämie spricht man, wenn diese vom Patienten selbst behandelt werden kann. Eine schwere Hypoglykämie liegt vor, wenn der Patient zur Behandlung auf Fremdhilfe angewiesen ist.

In dieser Untersuchung wurde eine Schweregradeinteilung der Hypoglykämie verwendet, die zum einen Grundlage einer, für den Typ 1 Diabetes melitus wegweisenenden Studie war (DCCT 1987) und zum anderen von der Arbeitsgemeinschaft strukturierte Diabetestherapie in Deutschland (ASD) empfohlen wird.

Die Schweregrade der Hypoglykämie werden unterteilt in:

- I leicht: erste Symptome
- II mittelschwer: deutliche Symptome, die mit oraler Kohlenhydratzufuhr zu beheben sind
- III schwer: Glukose i.v. oder Glukagon i.m.
- IV wie III. aber mit stationärer Einweisung

In dieser Studie wurden alle im Tagebuch dokumentierten Blutglukosewerte unter 3.5 mmol/l bzw. Hypoglykämiesymptome, die durch Kohlenhydrataufnahme behoben wurden, als leichte bzw. mittelschwere Hypoglykämie erfasst. Eine schwere Hypoglykämie lag vor, wenn die intravenöse Gabe von Glukose oder die intramuskuläre Gabe von Glukagon nötig wurde und/oder eine Krankenhauseinweisung erfolgte.

### **3.3.2 Hyperglykämie**

Als Hyperglykämie bezeichnet man definitionsgemäß jeden Zustand der Blutglukosehomöostase des Körpers, der durch Blutglukosewerte über 6.7 mmol/l (Hildebrandt 1997) gekennzeichnet ist. Eine Hyperglykämie ist im Gegensatz zur Hypoglykämie nicht mit akuten Symptomen verbunden. Hier entwickeln sich Beschwerden wie Polyurie, Polydipsie, Müdigkeit und Gewichtsabnahme verzögert und langsam kontinuierlich zunehmend.

In unserer Studie wurden alle über 15 mmol/l gemessenen Blutglukosewerte als Hyperglykämie definiert. Diese Definition wählten wir aus 2 Gründen:

1. Eine Mehrzahl von Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus berichtet bei Blutglukosekonzentration über 15 mmol/l über oben genannte Hyperglykämiesymptome.
2. Im strukturierten Behandlungs- und Schulungsprogrammen für eine CSII, welches alle Patienten dieser Studie durchlaufen haben, wurde darauf hingewiesen, dass ab einen Blutglukosewert > 15 mmol/l die Gefahr einer Ketoazidose besteht.

### 3.4 Definition der Folgeerkrankungen

#### 3.4.1 Diabetische Retinopathie

Die Diagnose und Klassifikation der diabetischen Retinopathie erfolgte entsprechend der Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Auge der Deutschen Diabetesgesellschaft in eine nichtproliferative Retinopathie, eine proliferative Retinopathie und eine diabetische Makulopathie (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: Einteilung der diabetischen Retinopathie**

Nichtproliferative diabetische Retinopathie	
Mild	Mikroaneurysmen
Mäßig	Mikroaneurysmen, einzelne intraretinale Blutungen, perlschnurartige Venen
Schwer	<b>„4-2-1“-Regel:</b> > 20 Mikroaneurysmen und intraretinale Blutungen in 4 Quadranten <b>oder</b> perlschnurartige Venen in 2 Quadranten <b>oder</b> intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) in 1 Quadranten
Proliferative diabetische Retinopathie	
	Papillenproliferation Papillenferne Proliferation Präretinale Blutung Traktionsbedingte Netzhautablösung
Diabetische Makulopathie	
	Fokal umschriebenes Makulaödem Klinisch signifikantes Makulaödem Diffus massive Leckage, irreversibel Ischämischer Untergang des perifovealen Kapillarnetzes

### 3.4.2 Diabetische Neuropathie

Die diabetische Neuropathie wird in Kenntnis von Empfehlungen von Thomas und Mitarbeiter (Thomas and Eliasson 1986) unterteilt in eine:

- I. Symmetrische Polyneuropathie mit sensibler oder sensomotorischer Polyneuropathie, autonome Neuropathie und symmetrische proximale Neuropathie der unteren Extremitäten
- II. Fokale und multifokale Neuropathien mit kranialer Neuropathie, Mononeuropathie des Stammes und der Extremitäten sowie asymmetrische proximale Neuropathie der unteren Extremitäten
- III. Mischformen

Die Diagnose der symmetrischen Polyneuropathie mit sensibler und /oder sensomotorischer Beteiligung der unteren Extremität erfolgte in dieser Untersuchung nach den Kriterien der britischen Neuropathie-Studiengruppe um Young und Mitarbeiter (Young, Boulton et al. 1993; Boulton, Gries et al. 1998) unter Beachtung der Beschwerdesymptomatik (neuropathy symptom score) und klinisch manifester Störungen (neuropathy disability score).

*Neuropathy symptom score (NSS):* Hierbei werden die Patienten nach subjektiv wahrgenommenen Beschwerden an der unteren Extremität befragt, wobei die Art der Beschwerden wie Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl und die Lokalisation und das zeitliche Auftreten der Beschwerden erfasst werden. Je nach Ausprägung der Beschwerden werden zwischen 0 (keine subjektiven Beschwerden) bis 2 (starke subjektive Beschwerden) Punkte vergeben.

*Neuropathy disability score (NDS):* umfasst die Prüfung des Vibrations- Temperatur-, Schmerzempfindens und die Auslösbarkeit des Achillessehnenreflexes.

- Das *Vibrationsempfinden* (Pallästhesieempfinden) wird am Metatarsale 1 des Fußes mit Hilfe einer graduierten 128-Hz-Stimmgabel nach Rydel-Seiffer geprüft. Die untere Normgrenze proximal des Großzehengrundgelenks beträgt für das Alter bis 30 Jahre 6/8 und über 30 Jahre 5/8 (Hilz, Axelrod et al. 1998). Falls in diesem Bereich keine Empfindung besteht, erfolgt die Testung am Malleolus medialis. Hier liegt die Normgrenze für das Alter bis 40 Jahren bei

6/8 und für ein Alter über 40 Jahre bei 5/8 (Claus, Carvalho et al. 1988). Ein pathologischer Befund wurde für jedes Bein mit einem Punkt bewertet.

- Die Beurteilung des *Temperaturempfindens* erfolgt am distalen Fußrücken mit Hilfe eines ThermoTips (alternativ auch mit kalter Stimmgabel), wobei 0 Punkte bei unauffälligen Untersuchungsbefund bzw. 1 Punkt bei reduzierten Empfinden pro Fuß vergeben werden.
- Das *Schmerzempfinden* wird in Form eines Spitz-Stumpf-Reizes, mit Hilfe einer Nadelstichprobe (z.B. mit Zahnstocher, Einmalnadel oder Neurotip) versus eines stumpfen Gegenstandes (z. B. Stimmgabelauflage) geprüft. Auch hier werden 0 Punkte bei unauffälligen Untersuchungsbefund bzw. 1 Punkt pro Fuß bei auffälliger Untersuchung vergeben.
- Als letzter Untersuchungspunkt folgt die Testung des *Achillessehnenreflexes*. Bei normaler Auslösbarkeit werden 0 Punkte, bei Auslösung nach Bahnung 1 Punkt und bei fehlendem Reflex 2 Punkte pro Fuß vergeben.

Jeder Test erfolgt sowohl am linken als auch am rechten Fuß. Der Punktwert geht als Summe in die Beurteilung ein.

Anhand des Punktwertes errechnet sich aus NSS und NDS (siehe Anlage 1) ein Score, der den Grad der Neuropathie definiert. Die Minimalkriterien für eine Neuropathie sind moderate (6-8 Punkte) klinische Zeichen (NDS) mit oder ohne Symptome im NSS oder milde (3-5 Punkte) klinische Zeichen (NDS) mit moderaten (6-8 Punkten) Symptomen im NSS.

### **3.4.3 Diabetische Nephropathie**

In der vorliegenden Untersuchung erfolgte die Konzentrationsbestimmung des Albumins im Spontanurin an 3 verschiedenen Tagen. Konnte in allen 3 Untersuchungen eine persistierende Mikroalbuminurie zwischen 20 und 200 µg/ min gefunden und ein Harnwegsinfekt ausgeschlossen werden, erfolgte die Diagnosestellung einer diabetischen Nephropathie (Mogensen, Vestbo et al. 1995).

Bei einem Harnwegsinfekt wurde die Bestimmung der Albuminausscheidung nach Sanierung des Harnwegsinfektes wiederholt.

Weiterhin erfolgte bei allen Patienten die eine diabetische Nephropathie zeigten, eine Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz nach den Leitlinien der Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) (K/DOQI 2002).

**Tabelle 3: Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz nach den K/DOQI practice guidelines**

Stadium der Niereninsuffizienz	Glomeruläre Filtrationsrate in ml/min/1.73m <sup>2</sup>
1	≥ 90
2	60-89
3	30-59
4	15-29
5	<15 oder Dialyse

### **3.5 Labormethoden**

#### **3.5.1 Blutglukoseselbstkontrollen**

Die Blutglukoseselbstkontrollen erfolgten mit dem eigenen Blutglukosemessgerät des Patienten. Bei jeder Konsultation wurde die Messgenauigkeit der Geräte durch eine Parallelmessung mit einer qualitätsgesicherten Methode, dem automatischen Analysator Super GL Ambulance (Ruhrtal Labor Technik, Möhnesee) überprüft.

Die Bestimmung der Blutglukose erfolgte im kapillären Vollblut. Die Kontrolle der Vollständigkeit der von den Patienten im Tagebuch eingetragenen Werte erfolgte wenn möglich durch Abruf der im Messgerät gespeicherten Werte.

#### **3.5.2 Bestimmung des glykosylierten Hämoglobin A1c (HbA1c)**

Die Bestimmung des glykosylierten Hämoglobin A1c (HbA1c) erfolgte als Doppelanalyse im kapillären Vollblut.

Die Messung des HbA1c wurde mit Hilfe des TOSOH Glykohämoglobin-Analyser HLC-723 GHbV (TOSOH CORPORATION, Tokio, Japan) in der Poliklinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen des Universitätsklinikums Jena

durchgeführt. Für die Messungen fand die Methode der High performance liquid chromatography (HPLC) Anwendung.

Der Normbereich des TOSOH-Glykohämoglobin-Analyser lag bei 3,78 bis 5,54% (Mittelwert 4,66%;  $SD \pm 0,44$ ).

### **3.6 Erfassung der Patientenzufriedenheit**

Mit Hilfe des Fragebogens DSQOLS (diabetes specific quality of life scale) (Bott, Muhlhauser et al. 1998) erfolgte die Erfassung der Patientenzufriedenheit hinsichtlich der Lebensqualität und Behandlungsqualität. Es kamen folgende acht Teilbereiche zur Auswertung:

1. die Behandlungszufriedenheit
2. die Flexibilität des Patienten in Bezug auf Freizeitaktivitäten
3. körperliche Beschwerden, welche im Zusammenhang mit dem Diabetes stehen
4. Zukunftssorgen im Zusammenhang mit dem Diabetes
5. diätetische Einschränkungen, die durch den Diabetes/Therapie verursacht sind
6. Belastungen im Alltag, welche mit dem Diabetes verbunden sind
7. positive Aspekte durch die Behandlung
8. Einfluss des Diabetes/Therapie auf soziale Beziehungen

Die Angabe der Patientenzufriedenheit erfolgt in Prozent. Ein Wert von 100 % reflektiert eine volle Zufriedenheit des Patienten bezüglich des betrachteten Teilbereiches, 0 % hingegen eine völlige Unzufriedenheit.

Zur Bewertung, ob eine Therapieform eine Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten hatte, wurde von den errechneten Prozentwerten vor Studienteilnahme und nach Abschluss der jeweiligen Protokollphasen, die Mittelwerte des gesamten Studienkollektives gebildet.

### 3.7 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte computergestützt mit SPSS für Windows Version 11.5.1 ( Statistical Package for Social Science®, Inc. Chicago, IL, U.S.A.).

Normalverteilte Werte wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung ( $\bar{x} \pm s$ ), nicht normalverteilte Werte als Median [Minimum - Maximum] angegeben. Für die Aussage zur Signifikanz bei Häufigkeitsvergleichen wurden der Chi-Quadrat-Test oder Fishers Exact-Test verwendet und Mittelwerte unabhängiger Stichproben mit dem zweiseitigen T-Test verglichen. Unterschiede zwischen Medianwerten wurden statistisch mit dem U-Test von Mann, Whitney und Wilcoxon geprüft. Als statistisch signifikant wurde die zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  angenommen.



## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Charakteristik des Studienkollektivs bei Studieneinschluss**

Von Januar 2001 bis Dezember 2002 wurden 28 Patienten (21 Frauen und 7 Männer) unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen. Zwei Patientinnen mussten im Studienverlauf wegen einer Schwangerschaft nachträglich ausgeschlossen. Eine weitere Patientin konnte nicht zu einer Tagebuchführung im gewünschten Umfang sowie zu den erforderlichen häufigen Konsultationen motiviert werden, so dass diese Daten unvollständig vorlagen und nicht auswertbar waren. Insgesamt kamen die Daten von 25 Studienteilnehmer (89,3%) zur Auswertung.

#### **4.1.1 Patientencharakteristika bei Studieneinschluss**

Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer lag zu Studienbeginn im Mittel bei  $39,2 \pm 11,2$  Jahren, dabei waren die Frauen im Mittel  $37,2 \pm 10,9$  Jahre und die Männern  $45,3 \pm 10,9$  Jahre alt. Dieser Altersunterschied war statistisch nicht signifikant ( $p=0,599$ ). Der Bodymassindex betrug im Durchschnitt  $25,3 \pm 3,6$  kg/m<sup>2</sup>. Die Diabetesdauer lag im Mittel bei  $19,9 \pm 7,8$  Jahren [7,4-36,1].

#### **4.1.2 HbA1c der Studienpopulation bei Studieneinschluss**

Der mittlere HbA1c-Wert lag bei  $7,27 \pm 1,23\%$ . Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede der Stoffwechseleinstellung bei Patienten mit einer oligophasischen Basalratenapplikation vs. einer chronomodulierten Basalratenapplikation bei Studieneinschluss ( $7,16 \pm 1,24$  vs.  $7,63 \pm 1,26$ , n.s.).

### 4.1.3 Diabetische Folgeerkrankungen bei Studieneinschluss

Bei Studieneinschluss konnte bei 15 (71,4%) von 21 Patienten eine diabetische Retinopathie ausgeschlossen werden. Bei 4 (19%) Patienten lag eine nicht proliferative Retinopathie und bei 2 (9,5%) Patienten eine proliferative Retinopathie vor. Kein Studienteilnehmer zeigte ein signifikantes Makulaödem.

Eine diabetische Polyneuropathie konnte zu Studienbeginn bei 24 (96%) von 25 Patienten ausgeschlossen werden. Bei einem Patienten (4%) lag eine schwere Polyneuropathie vor: NSS 7 und NDS 10.

Zu Studienbeginn konnte bei 20 (80%) von 25 Studienteilnehmern eine diabetische Nephropathie ausgeschlossen werden. Bei 5 Patienten (20%) wurde nach Ausschluss eines Harnwegsinfektes die Diagnose einer diabetischen Nephropathie gestellt. Die Patienten hatten einen durchschnittlichen Serum-Kreatinin Wert von  $73 \pm 17 \mu\text{mol/l}$ , die mittlere Kreatinin-Clearance betrug  $106 \pm 28 \text{ ml/min}$ .

In der Gruppe der Patienten mit einer diabetischen Nephropathie wurde bei 2 von 5 Patienten eine glomeruläre Filtrationsrate  $> 90 \text{ ml/min}$  entsprechend einem Stadium 1 nach K/DOQI, bei 2 der 5 Patienten eine Niereninsuffizienz im Stadium 2 und bei einem Studienteilnehmer eine Niereninsuffizienz im Stadium 3 nach K/DOQI Practice Guidelines diagnostiziert.

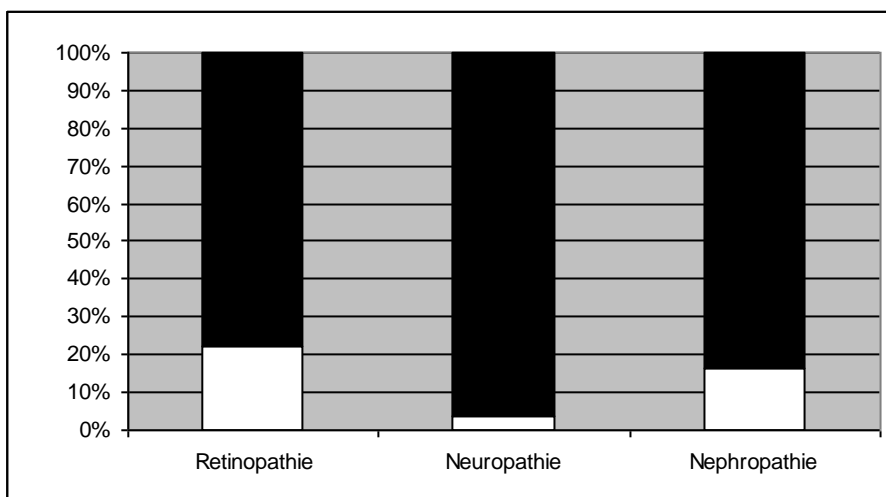


Abbildung 4: Häufigkeiten der Folgeerkrankungen bei Studienstart

#### 4.1.4 Verwendete Insulinpumpen

Bei 17 (68%) Patienten erfolgte die kontinuierlich subkutane Insulininjektion mittels einer H-Tron-Pumpe V40/V100. Acht (32%) der Teilnehmer hatten eine Dahedi E40 /D100 Pumpe. Während des Untersuchungszeitraumes erfolgte kein Wechsel des verwendeten Insulinpumpenmodells.

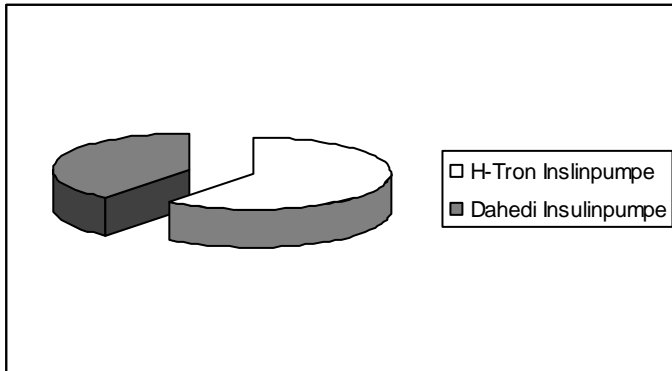


Abbildung 5: Häufigkeiten der verwandten Insulinpumpen

#### 4.1.5 Verwendete Insulinarten

Alle Patienten behielten während der Studie das Insulin bei, welches sie bei Einschluss in die Studie verwendeten. Es wurden sowohl Humaninsuline als auch Insulinanaloga zur Therapie genutzt. Ebenfalls erfolgte während der Studie keine Änderung der verwendeten Insulinkonzentrationen von U100 beziehungsweise U40 Insulin.

In unserer Untersuchung wurden 14 Patienten (56%) mit U40 Insulin, 6 Patienten (24%) mit U100 Insulin und 5 Patienten (20%) mit Insulinanaloga behandelt.

#### **4.1.6 Basalratenart und Basalinsulinmenge**

Bei Studieneinschluss hatten 19 Patienten (76%) eine oligophasische und 6 Patienten (24%) eine chronomodulierte Basalratenapplikationsform.

Die Patienten hatten im Mittel eine Basalinsulindosis von  $18,7 \pm 8,8$  IE. Es bestand kein statistisch signifikanter Dosisunterschied unter einer oligophasischen Basalratenapplikation vs. einer chronomodulierten Basalratenapplikation bei Studienstart ( $19,5 \pm 8,0$  IE vs.  $16,4 \pm 11,4$  IE, n.s.).

#### **4.1.7 Patientenzufriedenheit bei Studieneinschluss**

Insgesamt füllten 17 Patienten (68%) zu Beginn der Studie den Fragebogen vollständig aus. In der Auswertung ergaben sich folgende Ergebnisse: Die Behandlungszufriedenheit wurde von den Patienten im Mittel mit  $51 \pm 38\%$  angegeben. Positive Einflüsse durch die Therapie wurden von den Studienteilnehmern mit  $49 \pm 18\%$ , belastende Einflüsse auf soziale Beziehungen durch die Behandlung wurde mit  $56 \pm 42\%$  bewertet. Die Auswertung hinsichtlich der Flexibilität bei Freizeitaktivitäten ergab bei den Befragten  $55,5 \pm 36\%$ , die Betrachtung hinsichtlich der körperlichen Beschwerden durch den Diabetes  $49 \pm 36\%$  und der diabetesbezogenen Sorgen  $56 \pm 28\%$ . Die Berechnung hinsichtlich der Beeinträchtigung durch die Diät, welche die Erkrankung bzw. die Therapie nötig macht, ergab einen Prozentwert von  $51 \pm 39\%$ . Die Auswertung der Fragen, welche die Alltagsbelastung durch den Diabetes erfassen, ergaben  $51 \pm 26\%$ .

**Tabelle 4: Gruppenvergleich bei Studienstart: oligophasische vs. chronomodulierte Basalrate**

	Unabhängig von Art der Basalratenapplikation	Oligophasische Basalratenapplikation	Chronomodulierte Basalratenapplikation	*Signifikanz (p < 0.05)
Alter (Jahre)	39,2 ± 11,3	38,3 ± 11,4	42,0 ± 11,3	n.s.
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,3 ± 3,6	25,6 ± 3,9	24,6 ± 2,2	n.s.
HbA1c (%)	7,27 ± 1,23	7,15 ± 1,24	7,63 ± 1,25	n.s.
Diabetesdauer (Jahre)	19,9 ± 7,8	19,4 ± 7,4	21,2 ± 9,4	n.s.
Insulindosis der Basalrate (IE/Tag)	18,7 ± 8,8	19,5 ± 8,0	16,4 ± 11,4	n.s.
Hypoglykämie III° vor Studie pro Patient und Quartal	0	0	0	
Hypoglykämie IV° vor Studie pro Patient und Quartal	0,08 ± 0,27 0 [0-1]	0,05 ± 0,23 0 [0-1]	0,17 ± 0,4 0 [0-1]	n.s.

\*Signifikanz: oligophasische vs. chronomodulierte Basalratenapplikation

## 4.2 Ergebnisse unter einer oligophasischen Basalratenapplikation

### 4.2.1 Stoffwechselfparameter

Von 25 Patienten, die die oligophasische Protokollphase begannen, beendeten 23 Studienteilnehmer diese Protokollphase. Am Ende der oligophasischen Basalratenapplikation betrug der HbA1c-Wert im Mittel  $7,11 \pm 0,91\%$ , im Vergleich zum HbA1c-Wert zu Beginn der Studie ( $7,27 \pm 1,24\%$ ) gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied, weitere Vergleiche der Stoffwechselfparameter zeigt Tabelle 5. In der dreimonatigen Protokollphase unter einer oligophasischen Basalratenapplikation waren pro Patient im Median 25 [0 - 78] Blutglukosewerte < 3,5 mmol/l aufgetreten. Nach Sichtung und Auszählung aller Tagebücher im Protokollzeitraum konnten im Median pro Patient 17 [0 - 51] Blutglukosewerte > 15 mmol/l gefunden werden.

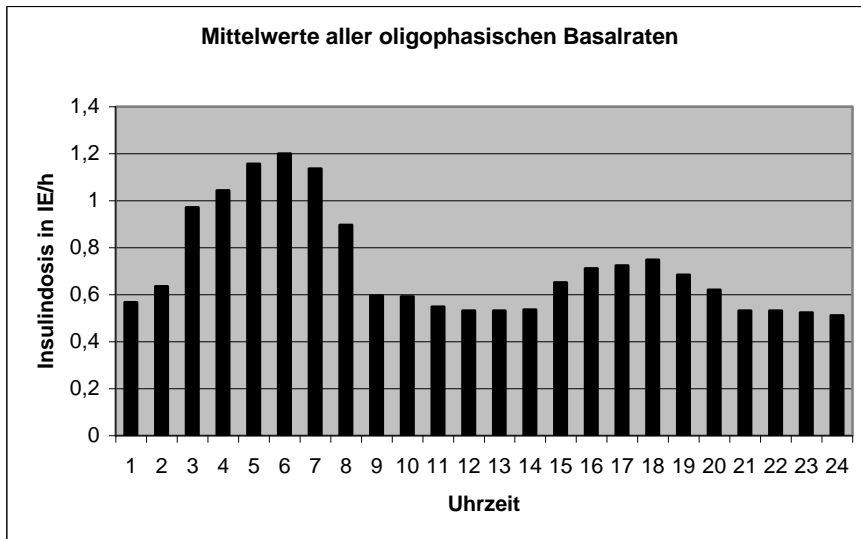
**Tabelle 5: Gruppenvergleich nach Abschluss der oligophasischen Basalratenapplikation: oligophasische Protokollphase vs. Studienstart**

	vor Studie unabhängig von Art der Basalratenapplikation	Oligophasische Basalraten- applikation	Signifikanz
HbA1c (%)	7,27 ± 1,23	7,11 ± 0,90	n.s.
Insulindosis der Basalrate (IE/Tag)	18,7 ± 8,8	18,4 ± 8,9	n.s.
Kohlenhydratfaktoren (IE/KE)			
morgens (IE/KE)	2,4 ± 0,9	2,4 ± 0,7	n.s.
mittags (IE/KE)	1,6 ± 0,6	1,4 ± 0,5	n.s.
abends (IE/KE)	2,0 ± 1,0	2,0 ± 0,7	n.s.
Hypoglykämie			
Grad III°	0	0,04 ± 0,2 0 [0-1]	n.s.
Grad IV°	0,08 ± 0,27 0 [0-1]	0,04 ± 0,2 0 [0-1]	n.s.

\*Signifikanz: Studienbeginn vs. Phase der oligophasischen Basalratenapplikation

#### 4.2.2 Insulindosis der Basalrate

Im Mittel betrug die Dosis der oligophasischen Basalrate  $18,4 \pm 8,9$  IE/d. Die Dosisverteilung der einzelnen Basalraten ist in Abbildung 6 dargestellt.



**Abbildung 6: Mittelwerte der Basalratendosis aller Patienten unter einer oligophasischen Basalratenapplikation**

Der mittlere Kohlenhydratfaktor unter der oligophasischen Basalratenapplikation betrug morgens  $2,4 \pm 0,7$ , mittags  $1,4 \pm 0,5$  und abends  $2,0 \pm 0,7$  IE/KE.

Ein statistisch signifikante Änderung im Vergleich mit den Ausgangswerten zu Beginn der Studie lies sich für keine der verglichenen Parameter finden (siehe Tabelle 5).

## 4.3 Ergebnisse unter einer chronomodulierten Basalratenapplikation

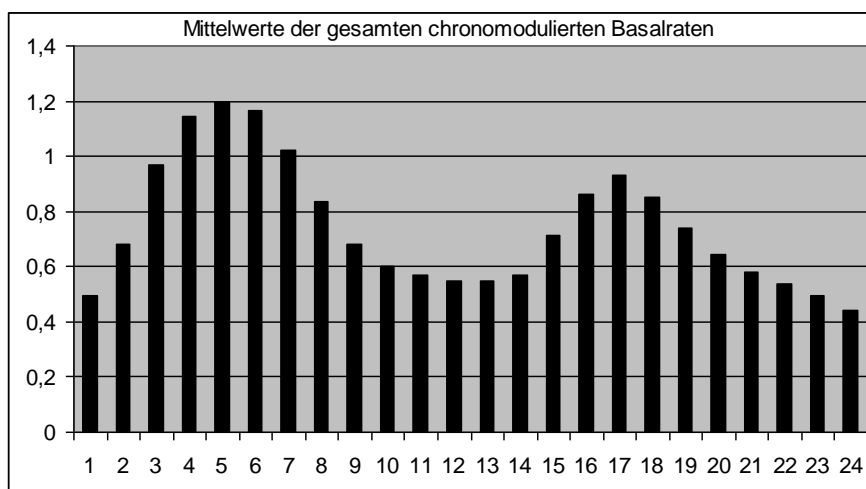
### 4.3.1 Stoffwechselfparameter

Von insgesamt 25 Patienten, die die Protokollphase der chronomodulierten Basalratenapplikation absolvierten, kamen 24 Patienten zur Auswertung. Der Mittelwert des HbA1c-Wertes nach der dreimonatigen Protokollphase betrug  $7,15 \pm 0,79\%$ . Hierbei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zum Studienbeginn. Von 24 (96%) der 25 Patienten, welche die Protokollphase beendeten, konnten die Blutglukosewerte  $< 3,5\text{mmol/l}$  ausgezählt werden.

Es wurden im Median 21 [2 - 76] Blutglukosewerte  $< 3,5\text{ mmol/l}$  bzw. symptomatische Hypoglykämien pro Patient registriert. Ebenfalls von 24 Patienten (96%) konnten die Blutglukosewerte  $> 15\text{ mmol/l}$  ausgezählt werden. Im Median waren dies 14,5 [1 - 51] pro Patient unter einer chronomodulierten Basalratenapplikation.

### 4.3.2 Insulindosis der Basalrate

Von den 25 Studienteilnehmern konnten von 96% (24 Teilnehmer) die Dosis der Basalraten dokumentiert werden. Im Mittel waren dies  $18,5 \pm 9,5\text{ IE/d}$  Insulin (siehe Abbildung 7). Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zum Studienstart (siehe Tabelle 6).



**Abbildung 7: Mittelwerte der Basalratendosis aller Patienten unter einer chronomodulierten Basalratenapplikation**



Der mittlere Kohlenhydratfaktor unter der chronomodulierten Basalratenapplikation betrug morgens  $2,3 \pm 0,7$ , mittags  $1,4 \pm 0,6$  und abends  $2,1 \pm 0,8$  IE/KE. Es wurde im Vergleich zu den Ausgangsdaten vor Studienstart keine signifikante Änderung der Kohlenhydratfaktoren beobachtet (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Gruppenvergleich nach Abschluss der chronomodulierten Basalratenapplikation: chronomodulierte Protokollphase vs. Studienstart**

	Vor Studie unabhängig von Art der Basalratenapplikation	Chronomodulierte Basalraten- applikation	Signifikanz
HbA1c (%)	$7,27 \pm 1,23$	$7,15 \pm 0,79$	n.s.
Insulindosis der Basalrate (IE/Tag)	$18,7 \pm 8,8$	$18,5 \pm 9,5$	n.s.
Kohlenhydratfaktoren (IE/KE)			
morgens	$2,4 \pm 0,9$	$2,3 \pm 0,7$	n.s.
mittags	$1,6 \pm 0,6$	$1,4 \pm 0,6$	n.s.
abends	$2,0 \pm 1$	$2,1 \pm 0,8$	n.s.
Hypoglykämie pro Patient und Quartal			
Grad III°	0	$0,16 \pm 0,55$ 0 [0-2]	n.s.
Grad IV°	$0,08 \pm 0,27$ 0 [0-1]	$0,04 \pm 0,2$ 0 [0-1]	n.s.

\*Signifikanz: Studienbeginn vs. Phase der chronomodulierten Basalratenapplikation

#### **4.4 Vergleich der Behandlungsergebnisse einer oligophasischen vs. einer chronomodulierten Basalratenapplikationsform**

##### **4.4.1 Vergleich der Stoffwechselfparameter vor und nach Studie und nach einer oligophasischen Basalratenapplikation vs. einer chronomodulierten Basalratenapplikation**

Der HbA1c änderte sich im Studienverlauf nicht signifikant, zeigte jedoch am Ende der Studie ein leicht fallende Tendenz (HbA1c zu Studienstart  $7,27 \pm 1,23$  % vs. Studienende  $7,15 \pm 0,75$  %; n.s.)

Die Art der Basalratenapplikation, die der Patient bei Studieneinschluss verwendete, findet hier bei dieser allgemeinen Stoffwechselbeurteilung im Gesamtstudienverlauf keine Berücksichtigung.

Betrachtet man den HbA1c-Wert ausschließlich für die dreimonatigen Protokollphasen der oligophasischen und chronomodulierten Basalratenapplikationen, so zeigte sich kein Unterschied in der Stoffwechseleinstellung (HbA1c: oligophasisch  $7,11 \pm 0,90$ % vs. chronomoduliert  $7,15 \pm 0,79$ %; n.s).

Die Häufigkeit von Hypoglykämien lag unter einer oligophasischen Basalrate mit im Median 25 [0-78] gering höher als unter einer chronomodulierten Basalrate mit im Median 21 [2-76] Ereignissen, zeigte aber keine statistische Signifikanz.

Die Anzahl hyperglykämischer Werte lag unter einer oligophasischen Basalratenapplikation im Median mit 17 [0-51] Messwerten in der Tendenz höher als unter einer chronomodulierten Basalrate 14,5 [1-51], ebenfalls ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

**Tabelle 7: Vergleich der Stoffwechselfparameter am Ende der oligophasischen vs. der chronomodulierten Basalratenapplikation**

	Oligophasische Basalratenapplikation	Chronomodulierte Basalratenapplikation	Signifikanz
HbA1c-Wert (%)	7,11 ± 0,90	7,15 ± 0,79	n. s.
Insulindosis der Basalrate (IE/d)	18,4 ± 8,8	18,5 ± 9,5	n. s.
Kohlehydratfaktoren (IE/KE)			
morgens	2,5 ± 0,7	2,3 ± 0,7	n. s.
mittags	1,5 ± 0,6	1,43 ± 0,6	n. s.
abends	2,1 ± 0,8	2,2 ± 0,8	n. s.
Blutglukosewerte pro Patient und Quartal < 3,5 mmol/l [Minimum - Maximum]	29,9 ± 20,8 25 [0 - 78]	26,7 ± 20,1 21 [2 - 76]	n. s.
Blutglukosewerte > 15 mmol/l pro Patient und Quartal [Minimum - Maximum]	21,8 ± 17,6 17 [0 - 51]	17,8 ± 15,1 14,5 [1 - 51]	n. s.
Hypoglykämie pro Patient und Quartal			
Grad III°	0,04 ± 0,2 0 [0-1]	0,16 ± 0,55 0 [0-2]	n.s.
Grad IV°	0,04 ± 0,2 0 [0-1]	0,04 ± 0,2 0 [0-1]	n.s.

#### 4.4.2 Insulindosis der Basalrate

Die Dosis der mittleren Basalrate änderte sich im Verlauf der Studie nicht signifikant (Studienbeginn:  $18,7 \pm 8,8$  IE/Tag vs. Studienende:  $18,5 \pm 9,7$  IE/Tag; n.s.).

Auch bei getrennter Betrachtung der beiden Protokollphasen zeigte sich keine Änderung der Gesamtinsulindosis der mittleren Basalrate (oligophasisch:  $18,4 \pm 8,8$  IE/Tag vs. chronomoduliert:  $18,5 \pm 9,5$  IE/Tag; n.s.) (siehe Tabelle 7).

Die Abbildung 8 soll die nur geringfügigen Unterschiede der Mittelwerte aller Insulinbasalraten während der oligophasischen und chronomodulierten Basalratenapplikation verdeutlichen.

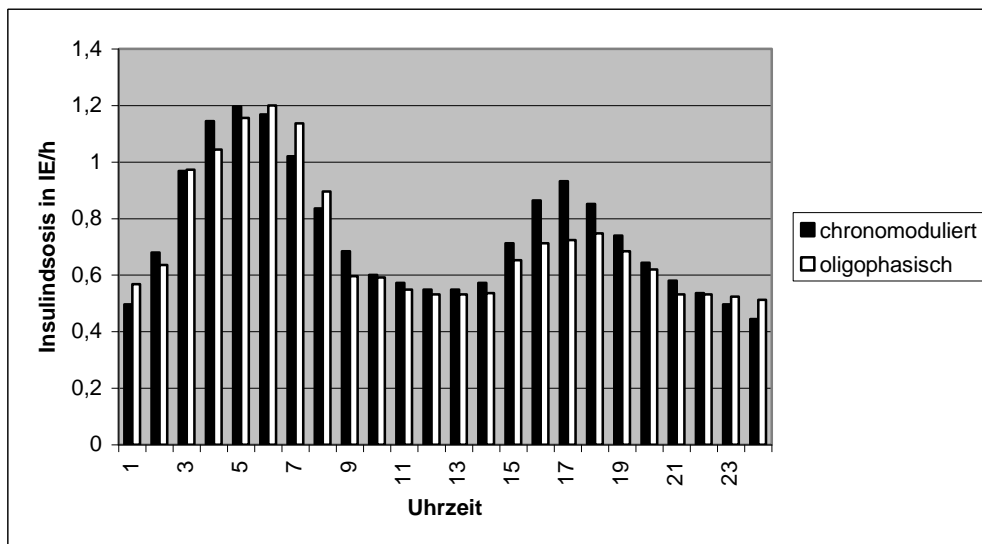


Abbildung 8; Vergleich der chronomodulierten vs. oligophasischen Basalratenapplikation

#### 4.4.3 Patientenzufriedenheit im Gruppenvergleich: oligophasische versus chronomodulierte Basalratenapplikation

Bei 12 Patienten (42%) lag ein vollständig ausgefüllter Fragebogen zu Beginn der Untersuchung, nach der chronomodulierten und oligophasischen Phase der Basalratenapplikation vor.

**Tabelle 8: Bewertung der Lebensqualität unter den verschiedenen Therapieformen**

	Vor Studienbeginn N=12 (48 %)	Basalratenapplikation am Studienende		Signifikanz oligophasisch vs. chronomoduliert
		oligophasisch N=12 (48 %)	chronomoduliert N= 12 (48 %)	
<b>Behandlungszufriedenheit</b>	58,7 ± 27,8	61,1 ± 28,6	58,7 ± 30,0	n.s.
<b>körperliche Beschwerden welche im Zusammenhang mit dem Diabetes stehen</b>	54,2 ± 34,2	60,4 ± 33,1	56,9 ± 36,5	n. s.
<b>Zukunftssorgen aufgrund des Diabetes</b>	64,3 ± 26,0	57,7 ± 28,8	55,0 ± 31,0	n. s.
<b>Einfluss des Diabetes/Therapie auf soziale Beziehungen</b>	64,7 ± 38,7	64,7 ± 40,4	62,27 ± 38,9	n. s.
<b>diätetische Einschränkungen, die durch den Diabetes/Therapie verursacht sind</b>	56,0 ± 35,7	57,7 ± 37,9	55,7 ± 37,6	n. s.
<b>Belastungen im Alltag, welche mit dem Diabetes verbunden sind</b>	57,1 ± 25,1	58,8 ± 26,7	53,8 ± 30,1	n. s.
<b>Flexibilität des Patienten in Bezug auf Freizeitaktivitäten</b>	61,1 ± 33,5	62,7 ± 36,1	61,4 ± 35,6	n.s.
<b>positive Aspekte durch die Behandlung</b>	49,8 ± 18,7	58,1 ± 17,4	65,9 ± 22,6	n. s.

In keinem Betrachtungspunkt der Auswertung des Fragebogens lässt sich eine statistisch signifikante Veränderung zugunsten einer Basalratenapplikationsform, im Vergleich zu der Ausgangserhebung bei Einschluss in die Studie, finden.

Vergleicht man die beiden Protokollphasen, lässt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen.

## 5. Diskussion

Eines der wichtigsten Ziele der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 ist die Primär-beziehungsweise Sekundärprävention von diabetespezifischen Folgeerkrankungen unter für den Patienten zumutbaren Behandlungsstrategien.

In Anlehnung an die Ergebnisse des Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) ist ein beeinflussbarer Faktor, der im Zusammenhang mit Folgeerkrankungen steht, die Stoffwechseleinstellung des Patienten. So stellt für die therapeutischen Bestrebungen von Arzt und Patient die nahe normoglykämische Stoffwechseleinstellung ein gemeinsames Behandlungsziel dar (Group 1993).

Die Basis der Therapie für einen Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 ist heute die intensivierete Insulintherapie basierend auf einem Basis-Bolus-Prinzip. Die Möglichkeit der freien Kostwahl und der flexiblen Alltagsgestaltung unter dieser Therapieform verhindert bei einem gut geschulten und motivierten Patienten nicht das Erreichen einer normnahen Stoffwechseleinstellung.

Um diese intensivierete Insulintherapie weiter zu optimieren und die physiologische Insulinsekretion noch besser nachzuahmen, wurden Insulinpumpen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 entwickelt und als Therapiemöglichkeit etabliert.

In vorangegangenen Studien konnte die Effektivität und die Sicherheit der kontinuierlichen subkutanen Insulininfusionstherapie mittels einer Insulinpumpe aufgezeigt werden.

Unter einer Insulinpumpentherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ist es möglich, die Stoffwechseleinstellung gemessen an dem HbA1c-Wert gegenüber einer konventionellen intensivierten Insulintherapie noch weiter zu verbessern und gleichzeitig eine Absenkung der Prävalenz von schweren Hypoglykämien mit Bewusstlosigkeit, von Ketoazidosen und Hospitalisationstagen zu erreichen (Bruttomesso, Pianta et al. 2002; Linkeschova, Raoul et al. 2002; Hunger-Dathe, Braun et al. 2003; Hoogma, Hammond et al. 2006).

Bisher existieren keine Daten bezüglich eines HbA1c-Schwellenwert, ab dem diabetische Folgeerkrankungen auftreten bzw. die Inzidenz dieser Komplikationen steigt (DCCT 1996). Ziel von therapeutischen Bestrebungen war es deshalb, Therapiestrategien bzw. Hilfsmittel zu entwickeln, die eine möglichst nahe

normoglykämische Blutglukoseeinstellung mit dem Ziel der Vermeidung von Folgeerkrankungen ermöglichen.

Zum Erreichen dieses Zieles kommen immer komplexere Behandlungsmethoden zum Einsatz, die die Insulinsubstitution immer weiter dem physiologischen Sekretionsmuster anpassen. Häufig sind diese Behandlungsmethoden mit einem erheblichen technischen Mehraufwand an Hilfsmitteln verbunden. Endziel von Bemühungen ist ein closed loop System, welches über eine automatische Blutglukosekontrolle die basale Insulinsubstitution bedarfsgerecht steuert und entsprechend der aufgenommenen Kohlenhydratmenge eine zusätzliche Insulinbolusabgabe ermöglicht.

Ein weiterer Schritt, dem Ziel einer physiologischen Insulinsubstitution näher zu kommen, war der Einsatz von zeitgesteuert programmierbaren Insulinpumpen.

Mit der Verbesserung der technischen Möglichkeiten der Insulinpumpen insbesondere der Möglichkeit einer stündlich änderbaren Basalratendosis, haben sich in den deutschen Diabeteszentren zwei Meinungen bezüglich der Insulinbasalrate gefestigt. Die eine Gruppe postuliert eine wenig aufwendige Anpassung der Insulinbasalrate entsprechend den tageszeitlichen Insulinbedarfsschwankungen mit plateauartigen Anhebungen in den Morgen- und Abendstunden. Die Insulindosis wird dabei in größeren Dosischritten sprunghaft geändert. Die zweite Therapiestrategie sieht eine stündliche Anpassung der Insulinbasalrate in kleinen Dosisintervallen vor. Dabei wird die Insulindosis in den Morgenstunden bis zu einer gewissen Menge stündlich kontinuierlich gesteigert, danach bis in die Mittagsstunden in stündlichen kleinen Intervallschritten abgesenkt, in den frühen Abendstunden angehoben und bis Mitternacht wieder abgesenkt.

Ziel dieser Arbeit war es zu analysieren, ob es einen messbaren Unterschied bezüglich der Stoffwechsel- und Lebensqualität zwischen den oben genannten, in Deutschland verbreiteten Therapiestrategien unter einer Insulinpumpentherapie gibt.

### **HbA1c-Wert:**

Die Stoffwechselfparameter bei Studieneinschluss unserer Untersuchung bestätigen die Effektivität der Behandlung mit einer Insulinpumpe, unabhängig von dem gewählten Basalratenapplikationsschema.

Wie bereits eingehend diskutiert, lag der HbA1c-Wert bei allen Patienten zu Beginn der Studie bei 7,27 % im Bereich einer nahen normoglykämischen Einstellung.

Der HbA1c-Wert zeigte im Studienverlauf ohne Berücksichtigung der Applikationsform der Basalrate eine fallende Tendenz, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

Diese gute Stoffwechsellage ist einerseits Ergebnis der konsequent durchgeführten Schulungen bei Umstellung auf eine Therapie mit CSII, andererseits auch Ergebnis der langjährigen Erfahrung der Patienten mit dieser Therapieform und ihrer engen Kooperation mit einem pumpenerfahrenem Diabetologen (Kademann, Schiel et al. 1999).

Angesichts der hohen Anzahl von Konsultationen im 2 – 4wöchigem Intervall beim Diabetologen und des intensiven Betreuungsaufwandes im Rahmen dieser Studie ist diese Verbesserung des HbA1c-Wertes auf den ersten Blick gering. Jedoch muss man beachten, dass der Ausgangs-HbA1c-Wert schon im nahe normoglykämischen Bereich lag, die Patienten laut Einschlusskriterien geschult waren und sich schon vor der Untersuchung in regelmäßigen Abständen in der Poliklinik für Stoffwechselkrankheiten einem Diabetologen vorstellten.

Der HbA1c-Wert lag unter einer oligophasischen Basalratenapplikation mit 7,11 % im Vergleich zu 7,15 % unter einer chronomodulierten Basalratenapplikation in der Tendenz niedriger. Die Differenz von 0,04% war im Gruppenvergleich statistisch nicht signifikant. Es lässt sich somit anhand des HbA1c-Wertes kein Behandlungsvorteil der einen Basalratenapplikationsform gegenüber der anderen ableiten. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer früheren Untersuchung von Catargi und Mitarbeitern aus dem Jahr 2001 (Catargi, Breilh et al. 2001). Hierbei wurde in einer randomisierten cross-over Studie untersucht, ob programmierbare Insulinpumpen, welche das Voreinstellen von 6 Insulinbasalraten erlauben im Vergleich zu einer Insulinpumpentherapie mit konstanter Basalratenabgabe, eine Stoffwechselverbesserung hinsichtlich des HbA1c-Wertes ermöglichen. Nach Auswertung der Daten von 10 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 konnte in der Tendenz eine HbA1c-Verbesserung um 0,2 % zu Gunsten der variabel programmierbaren Insulinpumpe gezeigt werden, jedoch war diese HbA1c-Änderung statistisch nicht signifikant.

Unsere gemessenen HbA1c-Werte lassen sich mit dem Ergebnis dieser Studie insofern gut vergleichen, da beide Studienpopulationen bereits bei Studieneinschluss eine gute Stoffwechseleinstellung mit vergleichbar guten HbA1c-Werten zeigten.



Ein Studieneffekt, der allein durch die häufigen Studienvisiten und nicht durch die Therapiestrategieänderung auftreten kann, ist bei einer schlechteren Stoffwechseleinstellung, gemessen an einem höheren HbA1c eher zu erwarten als bei einem nahe normoglykämischen HbA1c-Wert als Ausgangspunkt.

### **Hypoglykämien:**

Ein weiterer Untersuchungspunkt dieser Arbeit war die Häufigkeit des Auftretens von Hypoglykämien.

Hypoglykämien mit Fremdhilfe und/oder Glukagoninjektion ereigneten sich unter der oligophasischen Basalratenapplikation 0,04 und unter der chronomodulierten Basalratenapplikationsform 0,16 pro Patient und 3 Monaten. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Hinsichtlich schwerer Hypoglykämien mit Krankenhauseinweisung und Glukagoninjektionen gab es zwischen beiden Protokollphasen keinen Unterschied. In jeder Protokollphase erlitt genau ein Patient diese Komplikation, also im Mittel 0,04 Ereignisse pro Patient und viertel Jahr. Auf 12 Monate gerechnet würde dies 0,16 schwere Hypoglykämien pro Patient bedeuten.

Unabhängig von der gewählten Basalratenapplikation sind die gefundenen Ergebnisse bezüglich der Häufigkeiten von schweren Hypoglykämien gut vergleichbar mit Daten früherer Untersuchungen. Die Inzidenzrate unsere Untersuchung ist tendenziell eher geringer verglichen mit vorliegender Literatur, wobei jedoch die angewandte Hypoglykämiedefinition dabei nicht immer vergleichbar war (Eichner, Selam et al. 1988; Linkeschova, Raoul et al. 2002), Linkeschova fand eine Inzidenz von 0,29 Hypoglykämien pro Patient und Jahr, welche externe Hilfe benötigten und 0,06 Ereignisse welche die Injektion von Glukose oder Glukagon erforderlich machten (Linkeschova, Raoul et al. 2002; Colquitt J 2003).

Arbeiten, denen die gleiche Definition einer schweren Hypoglykämie zu Grunde lagen zeigten Inzidenzen zwischen 0,12 -0,15 schweren Hypoglykämien pro Patient und Jahr unter einer Insulinpumpentherapie (Kademann, Schiel et al. 1999; Hunger-Dathe, Braun et al. 2003).

Die Autoren konnten aufzeigen, dass der Wissenstand der Patienten und die Schulungskennntnisse entscheidenden Einfluss auf die Häufigkeit von Hypoglykämien nimmt (Müller, Hunger-Dathe et al. 1995; Müller 2001; Müller, Femerling et al. 2001; Hunger-Dathe, Braun et al. 2003).

In Kenntnis publizierter Daten sollte aus den Ergebnissen unserer Untersuchung die Schlussfolgerung erlaubt sein, dass die Applikationsform der Insulinbasalrate keinen Einfluss auf die Häufigkeit von schweren Hypoglykämien hat. Die vergleichsweise niedrige Inzidenzrate in unserer untersuchten Population liegt möglicherweise darin begründet, dass eine Voraussetzung für die Studienteilnahme eine erfolgreich absolvierte Teilnahme an einem Schulungsprogramm für eine Insulinpumpentherapie war; ersichtlich an einer nahen normoglykämischen Stoffwechseleinstellung und der bereits niedrigen Inzidenzrate schwerer Hypoglykämien vor Studienbeginn (0,08 pro Patient / Jahr).

Auf Grund der vorbestehenden niedrigen Inzidenz schwerer Hypoglykämien und dem zu erwartenden geringen oder nicht messbaren Behandlungseffekt infolge der Basalratenumstellung wurde in dieser Untersuchung zusätzlich die Inzidenz von leichten bis mittelschweren Hypoglykämien ohne Bewusstlosigkeit aufgenommen.

Dabei wurden „im Tagebuch dokumentierte Blutglukosewerte  $<3,5$  mmol/l“ bzw. „Auftreten von Hypoglykämiesymptomen“ als leichte bis mittelschwere Hypoglykämien ohne Bewusstlosigkeit definiert, die im Folgenden zum besseren Verständnis unter „leichte Hypoglykämie“ zusammengefasst werden.

In der Protokollphase der oligophasischen Basalratenapplikation wurden im Median pro Patient 25 leichte Hypoglykämien dokumentiert, wobei die Schwankungsbreite zwischen 0 und 78 Ereignissen pro Patient lag.

Während der Protokollphase der chronomodulierten Basalratenapplikation traten im Median 21 leichte Hypoglykämien mit einer Schwankungsbreite von 2 bis 76 pro Patient auf. Unter einer chronomodulierten Applikationsform sank somit die Inzidenz von leichten Hypoglykämien im Mittel um 4 pro Patient innerhalb von 3 Monaten, diese Differenz zeigte keine statistische Signifikanz.

Die Einordnung der Daten bezüglich gemessener Blutglukosewerte  $< 3,5$  mmol/l bzw. erster Symptome einer Hypoglykämie in Ergebnisse bereits publizierter Untersuchungen fällt schwer. Gründe hierfür sind unterschiedliche Blutglukosegrenzwerte bzw. Definitionen für leichte Hypoglykämien, die in vorausgegangenen Studien verwendet wurden.

Insgesamt zeigte sich in unserer Untersuchung mit 10 Hypoglykämien pro Patient und Monat eine auffallend hohe Inzidenz von leichten Hypoglykämien.

Bode und Mitarbeiter beobachteten in einer Insulinpumpenstudie, in der verschiedene Insuline überprüft wurden, lediglich 3.7 und 4.8 Ereignisse pro Patient und Monat (Bode, Weinstein et al. 2002). Hier muss, wie oben bereits aufgeführt, ein Literaturvergleich sehr kritisch bewertet werden, da z. Bsp. Bode und Mitarbeiter erst Blutglukosewerte  $< 2,8$  mmol/l ( $< 50$  mg/d) als Hypoglykämie definierten und ein alleiniges Auftreten von Hypoglykämiesymptomen ohne Befundbestätigung durch eine Blutglukosekontrolle nicht bewertet wurden.

Untersuchungsergebnisse von Catargi und Mitarbeiter belegen eine Abnahme von Blutglukosewerten unter 3 mmol/l (54 mg/dl) unter einer multiplen Basalratenapplikation im Vergleich zu einer konstanten Basalratenapplikation. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass es sich dabei um Messwerte handelt, die um 2 Uhr nachts erfasst wurden.

Insgesamt konnte in unserer Studie kein Beweis erbracht werden, dass durch eine, dem Tagesrhythmus fließend angepasste Basalratenapplikation (chronomoduliert) im Vergleich zu einer in Zeitintervallen stufenartig angepassten Basalratenapplikation (oligophasisch) eine Reduktion von leichten Hypoglykämien möglich ist. Auch hier spielt wohl der Wissenstand des Patienten und dessen Fähigkeit der Interpretation von Blutglukoseselbstmessungen und Insulindosisanpassungen eine entscheidende Rolle (Müller, Femenling et al. 2001; Hunger-Dathe, Braun et al. 2003).

### **Hyperglykämische Blutglukosewerte:**

Ähnliche Ergebnisse lassen sich auch für die Ergebnisse der Erfassung hyperglykämischer Blutglukosewerte  $> 15$  mmol/l finden. In der Phase der oligophasischen Basalratenapplikation waren im Median 17 Hyperglykämien pro Patient und Quartal zu beobachten, wobei hier die Spanne zwischen 0 und 51 pro Patient lag. In der Protokollphase der chronomodulierten Basalratenapplikation waren rechnerisch mit 14,5 [1 - 51] hyperglykämischen Werten im Median 3 Ereignisse pro Patient weniger aufgetreten. Ein genereller Vorteil gegenüber der chronomodulierten Basalratenform lässt sich jedoch bei fehlender statistischer Signifikanz hieraus nicht ableiten.

In der bereits aufgezeigten Arbeit von Catargi et al. konnten mit programmierbaren Pumpen die Durchschnittswerte der Blutglukose im Tagesverlauf signifikant gesenkt werden, von 9,2 mmol/l (165 mg/dl) im Durchschnitt bei den nicht programmierbaren Insulinpumpen auf 8,7 mmol/l (157 mg/l) im Behandlungszeitraum mit programmierbaren Insulinpumpen (Catargi, Breilh et al. 2001).

### **Insulindosis:**

Zu Beginn der Studie betrug die Insulindosis der Basalrate im Mittel 18,7 IE pro Tag. Am Ende der Studie wurde die Insulindosis mit 18,5 IE pro Tag bestimmt. Dieses Ergebnis ist unabhängig davon, mit welcher Basalratenform der Patient die Studie begann beziehungsweise beendete. Die Abnahme der Insulindosis um 0,2 IE pro Tag war statisch nicht signifikant. Dies zeigt, dass schon vor der Untersuchung eine effektive Behandlung bestand und die optimale Menge an Basalinsulin für den Patienten bereits gefunden wurde. Die Änderungen, die während der Untersuchung erfolgten, waren nur eine Umverteilung bereits bestehender Insulinmengen, nicht eine Anpassung der Insulindosis. Die Basalinsulinmenge in dieser Untersuchung ist mit Basalinsulindosen publizierter Daten weitgehend vergleichbar. So betrug z. Bsp. in der Untersuchung von Linkeschova et al. die durchschnittliche Insulinbasalrate 25 IE pro Tag (Linkeschova, Raoul et al. 2002).

So überraschte auch nicht, dass die Tagesgesamtdosis des Basalinsulins unter einer oligophasischen Basalratenapplikation mit 18,4 IE/d im Vergleich zu einer chronomodulierte Basalratenapplikation mit 18,5 IE/d sich in unserer Untersuchung lediglich um 0,1 IE pro Tag unterschied und keine statistische Signifikanz erreichte.

Die Untersuchung von Catargi et al. brachte ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Insulindosen bei Beachtung des gewählten Basalratenmodus. In der Untersuchungsphase mit nicht programmierbaren Pumpen betrug die Basalinsulindosis pro Tag  $0,32 \pm 0,02$  IE/kg Körpergewicht, in der Untersuchungsphase mit 6 frei programmierbaren Basalraten betrug die Insulindosis  $0,29 \pm 0,02$  IE/kg Körpergewicht und Tag. Der Unterschied von 0,03 IE/kg Körpergewicht war statistisch nicht signifikant. Bezogen auf ein etwa 70 kg schweren Patienten würde dies eine Basalinsulindosis von 22,4 IE/ d vs. 20,3 IE/d bedeuten.

Die Ergebnisse beider Untersuchungen (aktuelle Studie 18,4 IE/d vs. 18,5 IE/d; Catargi et al. 22,4 IE/d vs. 20,3 IE/d) lassen sich vergleichen, jedoch konnte für keine der Basalratenapplikationsformen ein statistisch signifikanter Vorteil gefunden werden.

An dieser Stelle sei noch einmal darauf hingewiesen, dass 20% der Studienteilnehmer unserer Untersuchung ein Insulinanalogon verwendeten. Da sich in bisherigen publizierten Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Humaninsulin bzw. Insulinanalogon bezüglich der Basalinsulindosen aufzeigten ließ, (Hanaire-Broutin, Melki et al. 2000; Catargi, Breilh et al. 2001; Linkeschova, Raoul et al. 2002; Colquitt J 2003). erfolgte, auch in Anbetracht der dann sehr kleinen Gruppenzahl keine weitere Differenzierung bezüglich der verwendeten Insulinart.

### **Kohlenhydratfaktoren:**

In dieser Untersuchung wurden die Kohlenhydratfaktoren zu den jeweiligen Mahlzeiten bestimmt. Vor Beginn der Untersuchung wurden im Mittel morgens  $2,4 \pm 0,9$ , mittags  $1,6 \pm 0,6$  und abends  $2,0 \pm 1$  IE Insulin pro aufgenommener Kohlenhydrateinheit als Bolus über den subkutan gelegten Katheter appliziert. Die Verteilung der Kohlenhydratfaktoren reflektiert den physiologischen Insulinmehrbedarf in den Morgen- und Abendstunden, der in der erhöhten Konzentration antiinsulinärer Hormonen zu diesen Tageszeiten begründet ist.

Weiterhin ist sie ein Beleg für die Qualität für die gefundene Insulinbasalrate. Wären bei einem Patienten Kohlenhydratfaktoren mittags von 4 oder mehr Einheiten Insulin pro Kohlenhydrateinheit oder morgens nur 0,5 Einheiten Insulin pro Kohlenhydrateinheit nötig, müsste dies als ein Zeichen für eine schlecht angepasste Insulinbasalrate interpretiert werden. Ein Basalinsulinmehr- bzw. Minderbedarf würde dann über die Kohlenhydratfaktoren ausgeglichen werden.

Ein Vergleich der Kohlenhydratfaktoren während der oligophasischen und chronomodulierten Basalratenapplikation erbrachte keine statistisch signifikanten Unterschiede. Morgens betrug der Kohlenhydratfaktor während der oligophasischen

vs. der chronomodulierten Basalratenform im Mittel 2,5 vs. 2,3, mittags 1,5 vs. 1,4 und abends 2,1 vs. 2,2 Insulineinheiten pro aufgenommener Kohlenhydrateinheit.

Ein Vergleich mit Ergebnissen anderer Untersuchungen ist in diesem Fall nicht möglich, da in der vorliegenden Literatur keine Angaben zu den Kohlenhydratfaktoren gemacht werden. In einer einzigen Arbeit wurde die Tagesgesamtmenge an Bolus-Insulin angegeben.

Auch in dieser Untersuchung ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer konstanten Basalratenform (0,32 IE/kg Körpergewicht und Tag) und einer Basalratenapplikationsform mit 6 programmierbaren Basalraten (0,29 IE/kg Körpergewicht und Tag) aufzeigen (Catargi, Breilh et al. 2001).

### **Folgeerkrankungen:**

In Studien konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender Expositionsdauer gegenüber einer schlechten Stoffwechseleinstellung, das Risiko für die Entwicklung von diabetischen Folgeerkrankungen steigt (Group 1993).

Die Häufigkeiten des Auftretens von Folgeerkrankungen blieb während der Untersuchung unserer Studienpopulation konstant.

Eine Änderung der Inzidenz von Folgeerkrankungen war zum einen auf Grund der Kürze der Gesamtstudiendauer von einem Jahr bzw. der einzelnen ½-jährlichen Protokollphasen in den unterschiedlichen Behandlungsgruppen nicht zu erwarten. Zum anderen war bei naher normoglykämischer Stoffwechseleinstellung während der gesamten Studiendauer und einer nur marginalen, statistisch nicht relevanten HbA1c-Änderung keine messbare Änderung der Häufigkeit bzw. des Fortschreitens der Erkrankungsschwere von Folgeerkrankungen zu erwarten.

### **Lebensqualität:**

Weiterer Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit war die Erfassung der Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit während der unterschiedlichen Behandlungszeiträume mit einer chronomodulierten bzw. oligophasischen Basalratenapplikation.

Es ist bekannt, dass die Komplexität der Behandlungsform einen entscheidenden Einfluss auf die Lebensqualität nehmen kann (Schiffers 1996).

Die Anforderungen an den Patienten, die moderne Therapieformen wie die intensivierete Insulintherapie oder auch die Insulinpumpentherapie stellen, sind enorm hoch. Ausschlaggebend scheint jedoch die Kompetenz des Patienten zu sein, die Behandlungsform in den Tagesablauf zu integrieren und zu erleben, welchen Erfolg er durch die Behandlungsumstellung in Bezug auf Stoffwechselformparameter oder Flexibilität erlangen kann. Weniger beeinträchtigt ist der erhöhte therapeutische und diagnostische Aufwand im Zusammenhang mit der Therapie, wie zum Beispiel mehrmals tägliches Messen der Blutglukose oder multiple Insulininjektionen am Tag. Dass eine Intensivierung der Therapie sogar zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen kann, konnte in einer Folgeuntersuchung der DCCT („Dose Adjustment for Normal Eating“, „DAFNE“) gezeigt werden (Group 2002). Hier wurde in einem strukturierten Behandlungs- und Schulungsprogramm den Patienten die Kompetenz gegeben, Insulindosisanpassungen selbst vorzunehmen (intensivierete Insulintherapie) und somit ihren Tagesablauf und „Appetit“ unabhängig von festen Spritzschemata und Kostplänen zu gestalten.

Eine weitere Intensivierung dieser Therapie ist die Insulinpumpentherapie. Patienten mit dieser Behandlungsform müssen neben fundierten Kenntnissen der intensivierten Insulintherapie auch technisches Verständnis besitzen, um die Insulinpumpe korrekt zu bedienen. Untersuchungen von Linkeschova et al. zeigten, dass Patienten, die freiwillig eine Umstellung von einer intensivierten Insulintherapie auf eine Insulinpumpentherapie absolvierten, über eine Zunahme der Lebensqualität berichteten (Schiel, Müller et al. 1996; Schiffers 1996; Linkeschova, Raoul et al. 2002).

Bei der von uns durchgeführten Untersuchung wurde die Therapieform nicht geändert. Jedoch war die Komplexität zwischen den zwei Insulindosierungsregimen mit einer stufenartig angepassten Basalratenapplikation (oligophasisch) vs. einer, dem Tagesrhythmus fließend angepassten Basalratenapplikation (chronomoduliert) mit stündlich wechselnder Dosis objektiv unterschiedlich. Dieser Unterschied hatte bei der vorliegenden Studienpopulation keinen Einfluss auf die Lebensqualität.

Ein weiterer Faktor, welcher die Lebensqualität bzw. die Behandlungszufriedenheit der Patienten entscheidend beeinflusst, ist das Vorliegen von Folgeerkrankungen und die Häufigkeit von Akutkomplikationen. (Klein, Klein et al. 1984; Benbow, Wallymahmed et al. 1998; Kamoi 2002)

In der DAFNE-Studie und der Untersuchung von Linkeschova et. al konnte mit der Intensivierung der Therapie sowohl eine Verbesserung der Behandlungsqualität bezüglich der Stoffwechselfparameter und Akutkomplikationen (HbA1c, Hypoglykämien) erreicht als auch eine Verbesserung der Lebensqualität beobachtet werden (Schottenfeld-Naor, Galatzer et al. 1985; Haakens, Hanssen et al. 1990; 1999; Group 2002; Linkeschova, Raoul et al. 2002).

In der vorliegenden Untersuchung konnten mit der Intervention weder eine Verbesserung der Stoffwechseleinstellung erreicht noch die Inzidenz der Akutkomplikationen beeinflusst werden. Somit fügt sich die nicht messbare Veränderung der Lebens- bzw. Behandlungsqualität der vorliegenden Untersuchung in die Ergebnisse früherer Untersuchungen ein.

Aus dieser Untersuchung eine Empfehlung für eine Basalratenapplikationsform bei Insulinpumpentherapie abzuleiten ist schwierig beziehungsweise gar nicht möglich. Wie die Ergebnisse zeigen, ist mit beiden Formen eine sehr gute Stoffwechseleinstellung mit niedrigen Raten von Komplikationen und eine gute Lebens- und Behandlungsqualität der Patienten zu erreichen.

Vorraussetzung hierfür ist jedoch eine strenge, nach o. g. Richtlinien gestellte Indikation für die Insulinpumpentherapie und ein hohes Maß an Motivation und Kompetenz des Patienten. Auch an den behandelnden Arzt wird ein hoher Anspruch in Hinblick auf die Komplexität der Behandlung und Behandlungserfahrung gestellt.

Der oligophasischen Basalratenapplikation ist bei Behandlungsbeginn mit der Insulinpumpe gegebenenfalls der Vorzug zu geben. In der Phase, in der der Patient die neue Therapieform kennenlernt, ist es für ihn unter einer oligophasischen Applikationsform einfacher nachzuvollziehen, wann und warum eine Basalratenänderung erforderlich wird. Somit ist dem Patienten schon recht früh die Möglichkeit gegeben, aktiv an seiner Behandlung mitzuarbeiten und ggf. die Therapie an seine speziellen Wünsche und Bedürfnisse anzupassen.

Wenn im Verlauf dann das Therapiegerüst steht und sich dem „Feinschliff“ der Therapie zugewendet wird, ist es bei einigen Patienten nötig mehr als drei verschiedene Basalraten zu unterschiedlichen Uhrzeiten zu programmieren.

Besonderheiten des Stoffwechsels, individuelle Störfaktoren des Tagesverlaufes oder Ansprüche des Patienten kann mit einer chronomodulierten Basalratenapplikationsform oftmals besser Rechnung getragen werden.



Die Entscheidung für eine der beiden Applikationsformen sollte somit gemeinsam von Patienten und Arzt in Abhängigkeit von den Erwartungen und Zielen des Patienten an die neue Therapie sowie von der Erfahrung des behandelnden Arztes bezüglich der Applikationsformen der Basalrate bei Insulinpumpentherapie getroffen werden.

Bei Neueinstellung eines Patienten auf die Insulinpumpentherapie an unserem Zentrum werden, abhängig vom HbA1c-Wert und vorausgegangenen Hypoglykämien 30 bis maximal 50 % der Gesamtinsulindosis der vormaligen intensivierten Insulintherapie gleichmäßig als Basalrate über 24 Stunden verteilt. Blutglukosetages- und Nachtprofile sowie Mahlzeitenauslassversuche sind dann die Grundlage für Anpassungen der Basalrate. Dabei ist dann bei einigen Patienten der Übergang von einer oligophasischen in eine chronomodulierte Basalratenapplikation fließend. Einen generellen Beginn mit einer chronomodulierten Applikationsform wird unsererseits zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund oben genannter Überlegungen und Studienlage nicht favorisiert.

## 6. Zusammenfassung

Über die Effektivität bzw. den Vorteil für die Stoffwechseleinstellung bei Verwendung einer chronomodulierten Basalratenapplikationsform (stündlich adaptierte Basalrate) im Vergleich zu einer oligophasischen Basalratenapplikationsform (plateau-artige Basalratenänderung mit Dosissteigerung in Dämmerungszeiten) bei Insulinpumpentherapie (CSII) liegen bisher keine publizierten Daten vor. Ziel dieser Untersuchung war es zu klären, ob eine der oben genannten Basalratenformen gegenüber der anderen Vorteile bei der Stoffwechseleinstellung beziehungsweise Behandlungs- und Lebensqualität bei Patienten zeigt.

Alle Patienten durchliefen eine Einwaschphase von 3 Monaten, in der die Dosis der bisherigen Basalraten sowie der Insulin-Kohlenhydrat-Faktor überprüft und ggf. korrigiert wurden. Danach schloss sich für alle Patienten eine 3-monatige Protokollphase an, wobei die in der Einwaschphase gefundene Basalrate beibehalten wurde. Zur Beurteilung der Stoffwechseleinstellung wurden Hypoglykämien, Hyperglykämien und HbA1c-Wert zu Studienbeginn, bei Beginn der Protokollphase, bei Wechsel der Basalrate und bei Studienabschluss erfasst. Die Konsultationen in der Poliklinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen der Universität Jena erfolgten im 2- bis 4-wöchigem Abstand.

Ergebnisse: Es wurden 28 Patienten 2002 in diese klinische Studie aufgenommen, von 2 Patienten wegen einer Schwangerschaft und 1 Patientin wegen fehlender Motivation ausgeschlossen wurden. Somit kamen die Daten von 25 Patienten zur Auswertung (Alter  $39,2 \pm 11,2$  Jahre, Diabetesdauer  $19,9 \pm 7,8$  Jahre, BMI  $25,3 \pm 3,6$  kg/m<sup>2</sup>, HbA1c bei Studieneinschluß  $7,27 \pm 1,23\%$ ; NB 3.8-5.5%). 19 Patienten begannen mit einer oligophasischen und 6 mit einer chronomodulierten Basalratenapplikation, wobei sich beide Gruppen hinsichtlich HbA1c, BMI, Alter und Diabetesdauer nicht unterschieden. Es bestanden folgende Behandlungsunterschiede: Insulin: Normalinsulin 80% (20), Insulinanalogon 20% (5), Pumpentyp: Dahedi-Pumpe: 32% (8) und H-Tron-Pumpe 68% (17).

Im Studienverlauf zeigte der HbA1c bei Betrachtung der Gesamtgruppe eine fallende Tendenz ohne Signifikanz. Die Hba1c-Werte unter der jeweiligen Basalratenapplikationsform waren statistisch nicht verschieden (oligophasische Basalrate:  $7,11\% \pm 0,9$  vs. chronomodulierte Basalrate:  $7,15 \pm 0,79$ ). Die Insulindosis der Basalraten in den verschiedenen Protokollphasen unterschied sich nicht

(oligophasische Basalrate:  $18,4 \pm 8,8$  IE/24h vs. chronomodulierte Basalrate:  $18,5 \pm 9,5$  IE/24h; n.s.). Unter der chronomodulierten Basalratenapplikation konnte eine marginale, nicht signifikante Reduktion von leichten hypoglykämischen und hyperglykämischen Blutglukosewerten vs. einer oligophasischen Basalratenapplikationsform erzielt werden (21 [2-76] vs. 25 [0-78] und  $14,5 [1-51]$  vs.  $17 [0-51]$ ).

Ein statistisch signifikanter Unterschied der Behandlungs- und Lebensqualität zwischen den beiden Protokollphasen konnte nicht gefunden werden. Die Häufigkeiten von Folgeerkrankungen änderten sich im Beobachtungszeitraum nicht. Im Rahmen der klinischen Studie konnte tendenziell eine HbA1c-Absenkung erreicht werden, wobei die Art der Basalratenapplikation keine Rolle spielte. Die Stoffwechseleinstellung unter einer chronomodulierten Basalrate bzw. unter einer oligophasischen Basalrate zeigte keine signifikanten Unterschiede.

## **7. Schlussfolgerung**

Die Tendenz der Stoffwechselverbesserung im Untersuchungsverlauf reflektiert am ehesten einen Studieneffekt (Motivationssteigerung, größere ärztliche Zuwendung, „Ernstnehmen“ der Probleme).

Die Art der Basalraten-Programmierung (oligophasische oder chronomodulierte Applikation) ist für eine gute Stoffwechseleinstellung nicht ausschlaggebend. Eine Verbesserung der Lebensqualität beziehungsweise Behandlungszufriedenheit ist durch die Therapieänderung nicht zu erreichen. Eine Aussage bezüglich Beeinflussbarkeit der Häufigkeit von Folgeerkrankungen ist mit der vorliegenden Untersuchung nicht möglich, da die Behandlungsintervalle in der jeweiligen Behandlungsform zu kurz sind.

Wichtig sind die individuelle Festlegung der Basalrate mit Berücksichtigung des Insulinmehrbedarfes in „Dämmerungszeiten“, die Motivation und erfolgreiche und regelmäßige Absolvierung von entsprechenden Schulungsprogrammen, wobei eine engmaschige Verlaufskontrolle beim einem „pumpenerfahrenen“ Diabetologen hilfreich ist.

## 8. Literaturverzeichnis

- AADE (1997). "AADE position statement: education for continuous subcutaneous insulin infusion pump users. American Association of Diabetes Educators." *Diabetes Educ* 23(4): 397-8.
- ADA (1985). "Policy statement. Continuous subcutaneous insulin infusion. American Diabetes Association." *Diabetes* 34(9): 946-7.
- ADA (2000). "Supplement 1. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2000." *Diabetes Care* 23 Suppl 1: S1-116.
- Albisser AM, L. B., Ewart TG, Davidovac Z, Botz CK, Zingg W, Schipper H; Gauder R: (1974). "An artificial endocrine pancreas." *Diabetes* 23: 389-396.
- Andersen, A. R., J. S. Christiansen, et al. (1983). "Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study." *Diabetologia* 25(6): 496-501.
- Behre, A., M. Ehren, et al. (2001). Erste Erfahrungen mit kontinuierlichem Glukose-Monitoring unter Klinikbedingungen. *Diabetes und Stoffwechsel*, 10.
- Bell, D. S. and F. Ovalle (2000). "Improved glycemic control with use of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple insulin injection therapy." *Endocr Pract* 6(5): 357-60.
- Benbow, S. J., M. E. Wallymahmed, et al. (1998). "Diabetic peripheral neuropathy and quality of life." *Qjm* 91(11): 733-7.
- Bending, J. J., J. C. Pickup, et al. (1985). "Frequency of diabetic ketoacidosis and hypoglycemic coma during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. Audit of medical care." *Am J Med* 79(6): 685-91.
- Berger, M. (1995). *Grundlagen der Patienten-Edukation. Diabetes mellitus*. M. Berger. München; Wien; Baltimore, Urban&Schwarzenberg. 1: 94-97.
- Berger, M. (1995). *Insulinsubstitutionstherapie incl. Insulinpumpentherapie. Diabetes mellitus*. M. Berger. München; Wien; Baltimore;, Urban&Schwarzenberg. 1: 258-285.
- Berger, M. and V. Jörgens (2001). *Praxis der Insullintherapie: Therapie mit Insulinpumpen*, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York.
- Bertram, B., S. Wolf, et al. (1991). "Retinal blood flow in diabetic children and adolescents." *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 229(4): 336-40.

- Bode, B., R. Weinstein, et al. (2002). "Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes." *Diabetes Care* 25(3): 439-44.
- Bode, B. W., H. T. Sabbah, et al. (2002). "Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy." *Diabetes Metab Res Rev* 18 Suppl 1: S14-20.
- Bode, B. W., R. D. Steed, et al. (1996). "Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes." *Diabetes Care* 19(4): 324-7.
- Bohlender, J. M., S. Franke, et al. (2005). "Advanced glycation end products and the kidney." *Am J Physiol Renal Physiol* 289(4): 645-659.
- Boland, E. A., M. Grey, et al. (1999). "Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes." *Diabetes Care* 22(11): 1779-84.
- Boland, E. A., M. Grey, et al. (1999). "Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes." *Diabetes Care* 22: 1779-1784.
- Bott, U., I. Muhlhauser, et al. (1998). "Validation of a diabetes-specific quality-of-life scale for patients with type 1 diabetes." *Diabetes Care* 21(5): 757-69.
- Boulton, A. J., F. A. Gries, et al. (1998). "Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy." *Diabet Med* 15(6): 508-14.
- Brownlee, M. (2005). "The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism." *Diabetes* 54(6): 1615-25.
- Bruttomesso, D., A. Pianta, et al. (2002). "Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in the Veneto region: efficacy, acceptability and quality of life." *Diabet Med* 19(8): 628-34.
- Carta, Q., E. Meriggi, et al. (1986). "Continuous subcutaneous insulin infusion versus intensive conventional insulin therapy in type I and type II diabetic pregnancy." *Diabete Metab* 12(3): 121-9.
- Catargi, B., D. Breilh, et al. (2001). "A randomized study comparing blood glucose control and risk of severe hypoglycemia achieved by non-programmable versus programmable external insulin pumps." *Diabetes Metab* 27(3): 323-7.

- Chantelau, E., M. Spraul, et al. (1989). "Long-term safety, efficacy and side-effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a one centre experience." *Diabetologia* 32(7): 421-426.
- Chantelau, E. A., Kemmer, F.W., Sonnenberg, G.E., Muhlhauser, .I, Starke, A., Berger, M. (1985). "Dawn phenomenon in IDDM." *N Engl J Med* 313(15): 957-8.
- Claus, D., V. P. Carvalho, et al. (1988). "[Perception of vibration. Normal findings and methodologic aspects]." *Nervenarzt* 59(3): 138-42.
- Colquitt J, R. P. (2003). "Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous inslin infusion ? Results of a meta-anlysis." *Diabetic Medicine* 20: 863-866.
- Coustan, D. R., E. A. Reece, et al. (1986). "A randomized clinical trial of the insulin pump vs intensive conventional therapy in diabetic pregnancies." *Jama* 255(5): 631-6.
- Crawford, L. M., R. N. Sinha, et al. (2000). "Efficacy of insulin pump therapy: mealtime delivery is the key factor." *Endocr Pract* 6(3): 239-43.
- DCCT (1987). "Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group." *Diabetes Care* 10(1): 1-19.
- DCCT (1995). "Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group." *Kidney Int* 47(6): 1703-20.
- DCCT (1996). "The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial." *Diabetes* 45(10): 1289-98.
- Deckert, T., J. E. Poulsen, et al. (1978). "Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. I. Survival, causes of death, and complications." *Diabetologia* 14(6): 363-70.
- Declaration (1990). "Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration." *Diabet Med* 7(4): 360.
- Dyck, P. J., K. M. Kratz, et al. (1993). "The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study." *Neurology* 43(4): 817-24.

- Eichner, H. L., J. L. Selam, et al. (1988). "Reduction of severe hypoglycemic events in type I (insulin dependent) diabetic patients using continuous subcutaneous insulin infusion." *Diabetes Res* 8(4): 189-93.
- Forsblom, C. M., P. H. Groop, et al. (1998). "Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM." *Diabetes Care* 21(11): 1932-8.
- Forsblom, C. M., T. Sane, et al. (1998). "Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4." *Diabetologia* 41(11): 1253-62.
- Geffner, M. E., H. J. Frank, et al. (1983). "Early-morning hyperglycemia in diabetic individuals treated with continuous subcutaneous insulin infusion." *Diabetes Care* 6(2): 135-9.
- Gens, E., Kerner, W. (2001). "Prospektive Evaluation der Insulinpumpentherapie bei 98 Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ I im Zeitraum von 1993 bis 1999." *Diabetes und Stoffwechsel* 10: 52.
- Gronwald, S., Heinke, P., Kerner, W. (2001). "Verlauf von Stoffwechselfparametern und Diabetes-Komplikationen bei 314 Typ-I-Diabetikern unter Insulinpumpentherapie (CSII) über 5 Jahre." *Diabetes und Stoffwechsel* 10: 53.
- Group, D. S. (2002). "Trainig in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjutment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial." *BMJ*(325): 746-749.
- Group, T. D. C. a. C. T. R. (1993). "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus." *N Engl J Med* 329: 977-986.
- Haakens, K., K. F. Hanssen, et al. (1990). "Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), multiple injections (MI) and conventional insulin therapy (CT) in self-selecting insulin-dependent diabetic patients. A comparison of metabolic control, acute complications and patient preferences." *J Intern Med* 228(5): 457-64.
- Hanaire-Broutin, H., V. Melki, et al. (2000). "Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study. The Study Group for the Development of Pump Therapy in Diabetes." *Diabetes Care* 23(9): 1232-1235.
- Hanas, R. (2002). "Selection for and initiation of continuous subcutaneous insulin infusion. Proceedings from a workshop." *Horm Res* 57 Suppl 1: 101-4.

- Hasslacher, C., E. Ritz, et al. (1989). "Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus." *Nephrol Dial Transplant* 4(10): 859-63.
- Hildebrandt, H. (1997). *Psychrembel, de Gruyter*.
- Hilz, M. J., F. B. Axelrod, et al. (1998). "Normative values of vibratory perception in 530 children, juveniles and adults aged 3-79 years." *J Neurol Sci* 159(2): 219-25.
- Hoogma, R. P., P. J. Hammond, et al. (2006). "Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial." *Diabet Med* 23(2): 141-7.
- Hunger-Dathe, W., A. Braun, et al. (2003). "Insulin pump therapy in patients with Type 1 diabetes mellitus: results of the Nationwide Quality Circle in Germany (ASD) 1999-2000." *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 111(7): 428-34.
- Irsigler, K. (1989). *Insulininfusionssysteme*. Jena, VEB Gustav Fischer Verlag.
- K/DOQI (2002). "K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification." *Am J Kidney Dis* 39(2 Suppl 1): S1-266.
- Kademann, A., R. Schiel, et al. (1999). "Effektivität der Insulinpumpentherapie im Vergleich zur intensivierten konventionellen Insulintherapie." *Diabetes und Stoffwechsel* 7: 118-124.
- Kamoi, K. (2002). "Good long-term quality of life without diabetic complications with 20 years of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in a brittle diabetic elderly patient." *Diabetes Care* 25(2): 402-4.
- Kanc, K., M. M. Janssen, et al. (1998). "Substitution of night-time continuous subcutaneous insulin infusion therapy for bedtime NPH insulin in a multiple injection regimen improves counterregulatory hormonal responses and warning symptoms of hypoglycaemia in IDDM." *Diabetologia* 41(3): 322-9.
- Klein, R., B. E. Klein, et al. (1984). "The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years." *Arch Ophthalmol* 102(4): 527-32.
- Klein, R., S. M. Meuer, et al. (1995). "Retinal microaneurysm counts and 10-year progression of diabetic retinopathy." *Arch Ophthalmol* 113(11): 1386-91.
- Klepsch, C., R. Renner, et al. (2000). "Beurteilung der Insulinpumpentherapie durch Patienten über einen Zeitraum von 15 Jahren." *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108(1): A.



- Koznarova, R., A. Jirkovska, et al. (2001). "[Treatment of diabetes with the insulin pump]." *Cas Lek Cesk* 140(8): 227-9.
- Krans, H. M. J., M. Porta, et al. (1995). "Diabetes Care and research in Europe: the St. Vincent Declaration action programme. Implementation document." *G Ital Diab* 15: 1-84.
- Linkeschova, R., M. Raoul, et al. (2002). "Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years." *Diabet Med* 19(9): 746-51.
- Luft, D., R. Rak, et al. (1993). Diabetische autonome Neuropathie: Verlauf und prognostische Bedeutung kardiovaskulärer Reflexteste. *Diab Stoffw.* 2: 239-244.
- Malone, J. I., A. D. Morrison, et al. (2001). "Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes of less than 5 years' duration screened for the diabetes control and complications trial." *Diabetes Care* 24(3): 522-6.
- Mogensen, C. E. (1984). "Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes." *N Engl J Med* 310(6): 356-60.
- Mogensen, C. E. and C. K. Christensen (1984). "Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients." *N Engl J Med* 311(2): 89-93.
- Mogensen, C. E., C. K. Christensen, et al. (1983). "The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy." *Diabetes* 32 Suppl 2: 64-78.
- Mogensen, C. E., E. Vestbo, et al. (1995). "Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion." *Diabetes Care* 18(4): 572-81.
- Mühlhauser, I. (1995). *Hypoglykämie*. München-Wien-Baltimore, Urban & Schwarzenberg.
- Muller, U. A., M. Femerling, et al. (1999). "Intensified treatment and education of type 1 diabetes as clinical routine. A nationwide quality-circle experience in Germany. ASD (the Working Group on Structured Diabetes Therapy of the German Diabetes Association)." *Diabetes Care* 22 Suppl 2: B29-34.
- Müller, U. A., M. Femerling, et al. (2001). "HbA1c and severe Hypoglycemia after intensified treatment and education of 10000 type-1-diabetic patients. Results of a ten years nationwide quality-circle." *Diabetologia* 44(1): A16.

- Müller, U. A., W. Hunger-Dathe, et al. (1995). "Qualität der Stoffwechseleinstellung bei Typ-I-Diabetikern ein Jahr nach Teilnahme an einem strukturierten Behandlungsprogramm für intensivierete Insulintherapie." *Diab Stoffw* 4: 9-13.
- Müller, U. A., Hunger-Dathe, W., Braun, A., Femerling, M., Risse, A. (2001). "Effektivität der kontinuierlichen subkutanen Infusionstherapie bei Diabetes mellitus Typ-1 nach Schulung in Kliniken der Arbeitsgemeinschaft für strukturierte Diabetestherapie (ASD)." *Diabetes und Stoffwechsel* 10: 106-107.
- Müller, U. A., S. Köhler, et al. (2000). "HbA1c und schwere Hypoglykämien nach intensiver Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes als klinische Routine: Ergebnisse eines deutschlandweiten Qualitätszirkels (ASD) 1992-1999." *Diab Stoffw* 9: 67-81.
- Müller, U. A., B. Mertes, et al. (1997). "Non-invasive blood glucose monitoring by means of near infrared spectroscopy: methods for improving the reliability of the calibration models." *Int J Artif Organs* 20: 69-74.
- O'Brien, I. A., J. P. McFadden, et al. (1991). "The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes." *Q J Med* 79(290): 495-502.
- Patel, U. D., E. W. Young, et al. (2005). "CKD progression and mortality among older patients with diabetes." *Am J Kidney Dis* 46(3): 406-14.
- Pfeiffer, E. F., Thum, C., Clemens, A.H. (1974). "A continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucose controlled infusion system)." *Horm Metabol Res* 6: 339-342.
- Pickup, J. and H. Keen (2002). "Continuous Subcutaneous Insulin Infusion at 25 Years: Evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes." *Diabetes Care* 25(3): 593-8.
- Pickup, J. C., H. Keen, et al. (1978). "Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia." *Br Med J* 1(6107): 204-7.
- Rathmann, W., D. Ziegler, et al. (1993). "Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy." *Diabet Med* 10(9): 820-4.
- Ritz, E., C. Hasslacher, et al. (1990). "Diabetic nephropathy--are there differences between type I and type II?" *Miner Electrolyte Metab* 16(1): 69-72.
- Ritz, E., C. Keller, et al. (1996). "Nephropathy of type II diabetes mellitus." *Nephrol Dial Transplant* 11 Suppl 9: 38-44.
- Ritz, E., J. Lippert, et al. (1996). "[A rapid rise in the number of type-2 diabetics in kidney failure. Not just a problem of nephrologists]." *Dtsch Med Wochenschr* 121(41): 1247.

- Rosenbauer, J., A. Icks, et al. (2002). "Incidence and prevalence of childhood type 1 diabetes mellitus in Germany--model-based national estimates." *J Pediatr Endocrinol Metab* 15(9): 1497-504.
- Saha, M. E., T. Huuppone, et al. (2002). "Continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus." *J Pediatr Endocrinol Metab* 15(7): 1005-10.
- Sämman A, F. C., Jagemann KU, Danzer K, Schüler J, Papenkordt L, Müller UA (2000). "Non-invasive blood glucose monitoring by means of near infrared spectroscopy: investigation of long-term accuracy and stability." *Clin Exp Endokr Diab* 108: 406-412.
- Schiel, R., U. A. Müller, et al. (1996). "Diabeteswissen und Lebensqualität zweier Patientengruppen mit intensivierter konventioneller Insulintherapie. Vier Jahre bzw. unmittelbar nach Teilnahme an einem strukturierten 5-Tage-Behandlungsprogramm." *Diab Stoffw* 5: 63-68.
- Schiffers, T. (1996). "Lebensqualität mit intensiver Insulintherapie: Ein prospektiver Vergleich von Insulin und Insulinpumpe." *PPmP Psychotherapie Psychosomatik med. Psychologie* 47: 249-254.
- Schiffrin, A. and M. Belmonte (1982). "Multiple daily self-glucose monitoring: its essential role in long-term glucose control in insulin-dependent diabetic patients treated with pump and multiple subcutaneous injections." *Diabetes Care* Vol 5(No 5): 479-484.
- Schottenfeld-Naor, Y., A. Galatzer, et al. (1985). "Comparison of metabolic and psychological parameters during continuous subcutaneous insulin infusion and intensified conventional insulin treatment in type I diabetic patients." *Isr J Med Sci* 21(10): 822-8.
- Selby, J. V., S. C. FitzSimmons, et al. (1990). "The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy. Implications for prevention and control." *Jama* 263(14): 1954-60.
- Sonnenberg, G. E., E. Chantelau, et al. (1982). "[Continuous subcutaneous insulin infusion brings about normal blood sugar in type I diabetes mellitus despite relaxing of diet instructions]." *Schweiz Med Wochenschr* 112(3): 83-5.
- Sonnenberg, G. E., M. Spraul, et al. (1985). "[Continuous subcutaneous insulin infusion therapy. Prerequisites, indications and risks]." *Dtsch Med Wochenschr* 110(48): 1859-64.
- Spraul, M., R. Linkeschova, et al. (2000). "Bessere Qualität der Diabeteseinstellung mit Insulinpumpentherapie." *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108(1): A.

Susztak, K., E. Ciccone, et al. (2005). "Multiple metabolic hits converge on CD36 as novel mediator of tubular epithelial apoptosis in diabetic nephropathy." *PLoS Med* 2(2): e45.

Tesfaye, S., L. K. Stevens, et al. (1996). "Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study." *Diabetologia* 39(11): 1377-84.

The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus (1997). "Report of the committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus." *Diabetes Care* 20: 1183-1193.

Thomas, P. K. and S. G. Eliasson (1986). *Diabetic neuropathy. Peripheral neuropathy*. R. Bunge. Philadelphia: 1773-1810.

Thurm, U. (1999). *Insulinpumpenfibel oder... bei Dir piept's ja*.

Tichomirova, M., D. Ivan, et al. (2001). "Erste experimentelle und klinische Erfahrungen mit dem Glukose-Sensor cgms (continous glucose monitoring system) der Firma Minimed." *Diabetes und Stoffwechsel* 10: 126.

UKPDS (1998). "Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group." *Lancet* 352(9131): 837-53.

von Lilienfeld-Toal, H., . and F. von Germa (2001). "Nichtinvasive Glukosemessung (NIGM) durch Infrarotspektroskopie: Warum ist es so schwierig mit der Naheninfrarotspektroskopie (NIR), und was kann man für eine Alternative lernen?" *Diabetes und Stoffwechsel* 10: 127.

Wang, P. H., J. Lau, et al. (1993). "Metaanalysis of the effects of intensive glycemic control on late complications of type I diabetes mellitus." *Online J Curr Clin Trials Doc* No 60: [5023 words; 37 paragraphs].

Warram, J. H., L. J. Scott, et al. (2000). "Progression of microalbuminuria to proteinuria in type 1 diabetes: nonlinear relationship with hyperglycemia." *Diabetes* 49(1): 94-100.

Wolf, G. (2004). "New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology." *Eur J Clin Invest* 34(12): 785-96.

Wredling, R., L. Hannerz, et al. (1997). "Variability of blood glucose levels in patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion: a pilot study." *Practical Diabetes Int* 14: 5-8.

Wredling, R., P. E. Lins, et al. (1993). "Factors influencing the clinical outcome of continuous subcutaneous insulin infusion in routine practice." *Diabetes Res Clin Pract* 19(1): 59-67.

Young, M. J., A. J. Boulton, et al. (1993). "A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population." *Diabetologia* 36(2): 150-4.

Ziegler, D. (1994). "Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment." *Diabetes Metab Rev* 10(4): 339-83.

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aktuelle Pumpenmodelle .....	20
Tabelle 2: Einteilung der diabetischen Retinopathie .....	27
Tabelle 3: Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz nach den K/DOQI practice guidelines .....	30
Tabelle 4: Gruppenvergleich bei Studienstart: oligophasische vs. chronomodulierte Basalrate .....	37
Tabelle 5: Gruppenvergleich nach Abschluss der oligophasischen Basalratenapplikation: oligophasische Protokollphase vs. Studienstart ...	38
Tabelle 6: Gruppenvergleich nach Abschluss der chronomodulierten Basalratenapplikation: chronomodulierte Protokollphase vs. Studienstart	41
Tabelle 7: Vergleich der Stoffwechselfparameter am Ende der oligophasischen vs. der chronomodulierten Basalratenapplikation .....	43

## 10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Oligophasische Basalratenapplikation mit Adaption der Basalrate an einen erhöhten Insulinbedarf in den Morgen- und den frühen Abendstunden .....	14
Abbildung 2: Chronomodulierte Basalratenapplikation mit stündlicher Anpassung der Insulindosis an den individuellen Insulinbedarf .....	15
Abbildung 3: Flussdiagramm des Studienablaufes .....	24
Abbildung 4: Häufigkeiten der Folgeerkrankungen bei Studienstart .....	34
Abbildung 5: Häufigkeiten der verwandten Insulinpumpen .....	35
Abbildung 6: Mittelwerte der Basalratendosis aller Patienten unter einer oligophasischen Basalratenapplikation .....	39
Abbildung 7: Mittelwerte der Basalratendosis aller Patienten unter einer chronomodulierten Basalratenapplikation .....	40
Abbildung 8; Vergleich der chronomodulierten vs. oligophasischen Basalratentenenapplikation .....	44

## 11. Anlagen

### 11.1 Neuropathiebogen

Neuropathy symptom score (NSS) nach Young

- 2 Brennen, Taubheitsgefühl, Kribbeln
  - 1 Schwäche, Krämpfe, Schmerzen
  - 0 keine derartigen Beschwerden
- 
- 2 Beschwerden in den Füßen
  - 1 Beschwerden in den Unterschenkeln
  - 0 Beschwerden anderswo oder keine
- 
- 2 Zunahme der Beschwerden in der Nacht
  - 1 Beschwerden Tag und Nacht
  - 0 Beschwerden nur am Tag oder keine

Besserung der Beschwerden durch:

- 2 Laufen
- 1 Stehen
- 0 Sitzen oder Liegen oder keine

Erwachen im Schlaf durch die Beschwerden

- 1 Ja
- 0 Nein

Summe:

Ergebnis: milde (3-5), moderate (6-8), schwere (9-10) Symptome



## Neuropathy disability score (NDS) nach Young

	Links	Rechts	
	0	0	normal auslösbar
ASR	1	1	auslösbar nach Bahnung
	2	2	nicht auslösbar
Pallästhesie	0	0	rechts: _ / 8
	1	1	links: _ / 8
Nadelstich	0	0	vorhanden
	1	1	reduziert/nicht vorhanden
Temperatur	0	0	vorhanden
	1	1	reduziert/nicht vorhanden
Summe:	_	+	_ = _____

Ergebnis: milde (3-5), moderate (6-8), schwere (9-10) klinische Zeichen

Diagnose: \_\_\_\_\_

## 11.2 Fragebogen DSQOLS (diabetes specific quality of life scale)

Für die Diabetesbehandlung ist mir besonders wichtig bzw. würde ich mir wünschen, dass ...	Diese Ziel ist mir.....					
	sehr völlig wichtig unwichtig	ziemlich wichtig	eher wichtig	eher unwichtig	ziemlich unwichtig	
1. ich immer Blutzuckerwerte unter 140 mg/dl habe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ich möglichst gleichmäßige Blutzuckerwerte habe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ich meine Freizeit flexibel gestalten kann.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ich auch leichte Unterzuckerungen vermeide.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ich Folgererkrankungen des Diabetes auf jeden Fall vermeide bzw. ihr Fortschreiten verhindere.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ich mich flexibel ernähren kann, indem ich Art, Menge und Zeitpunkt der Mahlzeiten selbst festlege.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ich möglichst leistungsfähig bin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ich schwere Unterzuckerungen mit Bewusstlosigkeit auf jeden Fall vermeide.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. ich möglichst selten den Blutzucker messen muß.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. dass andere Leute nicht über meine Erkrankung erfahren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie zufrieden waren Sie in den letzten Wochen mit ...	Diese Ziel ist mir.....					
	sehr völlig zufrieden unzufrieden	ziemlich zufrieden	eher zufrieden	eher unzufrieden	ziemlich unzufrieden	
1. der Höhe Ihrer Blutzuckerwerte ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. der Gleichmäßigkeit Ihrer Blutzuckerwerte ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. der Flexibilität Ihrer Freizeitgestaltung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. der Häufigkeit leichter Unterzuckerungen ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ihrer Sicherheit Folgeschäden geschützt zu sein bzw. ihr Fortschreiten verhindern zu können?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. der Flexibilität in Ihrer Ernährung ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ihrer Leistungsfähigkeit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ihrer Sicherheit vor schweren Unterzuckerungen mit Bewußtlosigkeit geschützt zu sein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. der Häufigkeit von Blutzuckerselbstkontrollen ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. dem Ausmaß, in dem andere Leute über ihren Diabetes Bescheid wissen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Welche Belastungen und Einschränkungen haben Sie in den letzten 4 Wochen durch den Diabetes und seine Behandlung erlebt?</b>	<b>Die Aussage trifft auf mich</b>					
	sehr überhaupt genau zu nicht zu	ziemlich gut zu	etwas zu	eher nicht zu	kaum zu	
1. An das stechen zur Blutzuckerselbstkontrolle kann ich mich nicht gewöhnen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Es belastet mich, dass ich mir andauernd über meine Ernährung Gedanken machen muss.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Wegen des Diabetes habe ich Schmerzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Durch den Diabetes hat sich die Beziehung zu meinen Partner verschlechtert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ich bin besorgt darüber, ob ich wegen des Diabetes kürzer lebe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ich habe den Eindruck, dass ich durch den Diabetes weniger attraktiv für andere bin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Wegen des Diabetes fühle ich traurig bzw. bedrückt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ich mache mir Sorgen um meine zukünftige Gesundheit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Es belastet mich, wie andere Menschen auf meinen Diabetes reagieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ich fühle mich müde und erschöpft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Es stört mich, das ich soviel Zeit für die Diabetesbehandlung aufbringen muss.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Durch den Diabetes ist das Reisen kompliziert und aufwendig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Der Diabetes hindert mich an spontanen körperlichen Aktivitäten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Ich leide unter häufigen Harndrang.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Mein Diätplan erfordert, dass ich essen muss, auch wenn ich keinen Hunger habe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Wegen des Diabetes fühle ich mich ängstlich und bedroht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Ich leide unter Durst und Mundtrockenheit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Anderen Menschen fällt es schwer, meine Probleme bei der Diabetesbehandlung zu verstehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Ich fühle mich körperlich krank.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Ich muss auf schmackhafte Lebensmittel verzichten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Die Anforderungen bei der Arbeit, Schule oder im Haushalt kann ich trotz Diabetes gut erfüllen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Wegen des Diabetes habe ich häufig körperliche Beschwerden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

23. Der Diabetes behindert meine Zukunftspläne.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Wegen des Diabetes habe ich weniger Kontakte zu Freunden oder bekannten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Meine Berufsaussichten sind durch den Diabetes beschränkt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Ich leide unter häufigen Infektionen, Juckreiz oder Hautveränderungen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Ich fühle mich matt oder träge.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Mit dem Zeitaufwand für Arztbesuche bin ich unzufrieden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Ich kann meine freie Zeit wegen der Erkrankung nicht so verbringen wie ich möchte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Ich fühle mich als Behinderter.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. Wegen der Unterzuckerungen fühle ich mich körperlich beeinträchtigt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Es stört mich, dass ich nicht essen kann wie andere Menschen auch.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Ich mache mir häufig Sorgen wegen der diabetischen Folgeerkrankungen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Wegen des Diabetes behandeln mich andere Menschen wie einen Kranken.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Durch den Diabetes kann ich meinen Hobbys nicht so nachgehen wie ich möchte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. Ich muss häufig über den Diabetes und seinen Folgen grübeln.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37. Ich ernähre mich so, wie ich es auch ohne den Diabetes tun würde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38. Der Diabetes führte immer wieder zu Problemen im Umgang mit anderen Menschen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39. Es stört mich, das ich bei allem was ich unternehme meine, Behandlungsgeräte dabei haben muß.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40. Ich mache mir häufig Sorgen darüber, das ich später hilflos bzw. pflegebedürftig sein könnte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41. Ich kann mich häufig nicht sattessen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42. Durch den Diabetes ist mein Familienleben beeinträchtigt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43. Durch den Diabetes ist meine körperliche Leistungsfähigkeit beeinträchtigt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44. Wegen des Diabetes ist es viel schwieriger, Freundschaften zu schließen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>Wie oft traf jede Aussage in den vergangenen Wochen auf Sie zu ?</b>	die ganze Zeit					gar nicht
1. Ich kann leicht einschlafen und habe eine gute Nachtruhe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ich bin glücklich, zufrieden oder habe Freude an meinem Privatleben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ich fühle mich meiner Lebenssituation gut gewachsen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ich habe bisher so gelebt, wie ich es mir gewünscht habe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ich freue mich darauf, meine täglichen Aufgaben zu erledigen und neue Entscheidungen zu treffen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ich fühle, dass ich mit jedem schwierigen Problem oder jeder großen Lebensveränderung umgehen oder damit fertig werden kann.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Mein tägliches Leben ist ausgefüllt mit Dingen, die mich interessieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## **12. Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Frau Oberärztin Wilgard Hunger-Dathe und Prof. Dr. U.A. Müller,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 31.05.2007

N. Illner

### 13. Lebenslauf

**Name:** Nico Illner

**Wohnort:** Heimstättenstraße 92,  
07749 Jena

**Geburtsdatum, Geburtsort:** 02.08.1977 in Rodewisch

**Familienstand:** ledig

**Nationalität:** deutsch

**Schulbildung:**

1984 – 1992 Polytechnische Oberschule “Sigmund Jähn”, Klingenthal

1992 – 1996 Gymnasium Klingenthal

Schulabschluss allgemeine Hochschulreife

**Studium der Humanmedizin:**

10/1997 bis 11/2003 Friedrich Schiller Universität Jena

10/2002 bis 9/2003 Praktisches Jahr in der Klinik für Anästhesie und der Klinik für Innere Medizin der Friedrich Schiller Universität sowie in der Abteilung für allgemeine Chirurgie im Spital Stans

**Promotion**

**Thema:** Behandlungseffektivität von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 unter einer kontinuierlichen subkutanen Insulininfusionstherapie mit einer chronomodulierten Basalratenapplikation vs. einer oligophasischen Basalratenapplikation

**Doktorvater:** Prof. Dr. med. U. A. Müller  
Klinik für Innere Medizin III, Jena

Jena, den 31.05.2007 Nico Illner

## 14. Danksagung

Hiermit möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Ulrich Alfons Müller, Leiter der Poliklinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, Klinik für Innere Medizin III der Friedrich Schiller Universität Jena, für die Überlassung des interessanten Themas und die dafür benötigte Unterstützung bei der Bearbeitung bedanken.

Besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Wilgard Hunger-Dathe, Oberärztin der Klinik für Innere Medizin III, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, die bei allen klinischen Fragen der Patientenuntersuchung und Betreuung, der statistischen Auswertungen der Untersuchungsergebnisse und der Ausarbeitung und Ausgestaltung des Untersuchungsthemas immer hilfreich und unkompliziert in kollegialer Art zur Seite stand. In enger Zusammenarbeit mit meinem Doktorvater konnte ich somit erste Einblicke in das selbständige wissenschaftliche Arbeiten erlangen und die nötige Freude gewinnen, das Thema bis zum Abschluss zu bearbeiten.

Weiterer besonderer Dank gilt allen Schwestern der Ambulanz für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, allen voran Schwester Sylvia Drewelow, ohne deren Hilfe eine so reibungslose Organisation und unkomplizierte Untersuchung von ambulanten Patienten nicht möglich gewesen wäre.