

# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin  
Klinik für Anästhesiologie im Klinikum rechts der Isar München  
und  
Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik  
Lehrstuhl für Realzeit Computer Systeme  
Lehrstuhl für Medizinische Elektronik

## Blutglukose - Sensorik

Sayed Mohammad Masud

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

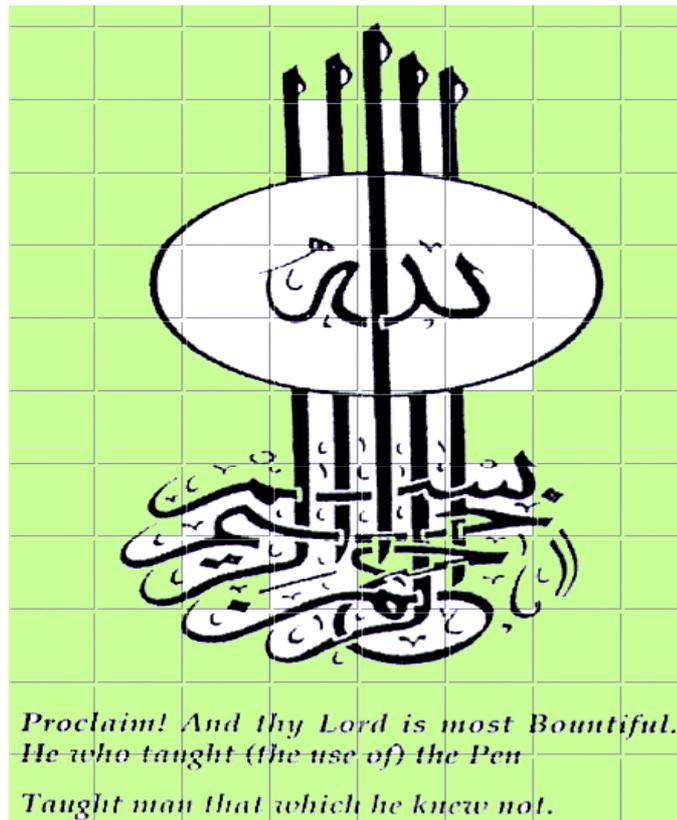
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Hon.-Prof. Dr. J. P. Buschmann
2. Univ.-Prof. Dr. E. Kochs

Die Dissertation wurde am 07.02.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.03.2012 angenommen.



*Proclaim! And thy Lord is most Bountiful.  
He who taught (the use of) the Pen  
Taught man that which he knew not.*

Quran: Surah Al-Alaq - The Embryo

# Inhaltsverzeichnis

<b>A. DIABETES MELLITUS- DIE KRANKHEIT</b>	<b>8</b>
<b>1. Epidemiologie und sozio-ökonomische Bedeutung des Diabetes Mellitus</b>	<b>8</b>
1.1 Diabetes Mellitus Prävalenz	8
1.2 Kosten des Diabetes mellitus und seiner Folgeerkrankungen (Studien)	10
<b>2. Klassifikation (nosologisch)</b>	<b>18</b>
<b>3. Pathogenese und Klinik</b>	<b>19</b>
<b>4. Diagnose und Langzeitüberwachung</b>	<b>23</b>
<b>5. Therapieschemata</b>	<b>26</b>
5.1 Therapie des Typ 1 Diabetes	26
5.2 Therapie des Typ-2-Diabetes	29
<b>B. TECHNOLOGIEN ZUR BESTIMMUNG DER BLUTGLUKOSE-KONZENTRATION</b>	<b>30</b>
<b>1. Versuch: Bestimmung der höchsten Frequenzen der venösen Blutglukosekonzentration nach oraler Glukoseaufnahme</b>	<b>32</b>
1.1 Das Nyquist-Shannon-Abtasttheorem	32
1.1.2 Quasikontinuierliche Blutglukosemessung	34
1.1.3 Approximierung an e-Funktion und Fast-Fourier-Transformation der Messwerte	36
<b>2. Auf enzymatisch-chemisch / amperometrische Messverfahren beruhende Glukosesensoren – Einteilung nach Art der Proben-gewinnung</b>	<b>40</b>
2.1 Nicht-invasive Messverfahren	45
2.1.1 Harnzuckermessung	45
Colorimetrisch arbeitende Teststreifen zur Harnzuckermessung	46
2.1.2 Inverse Iontophorese	47
GlucoWatch® G2 Biographer	48
2.2 Minimal-invasive Messverfahren	51
2.2.1 Mikrodialyse	51
GlucoDay S®	55
2.2.2 Nadelenzymelektrode	57
CGMS System Gold™	59

Guardian®RT.....	61
DexCom STS™ .....	63
iSense® .....	65
2.2.3 Sauerstoffempfindliche Optrode.....	67
2.3 Invasive Meßverfahren .....	70
2.3.1 Kapillarpunktion .....	70
2.3.1.1 Reflexionsphotometrisch arbeitende Teststreifen ("Reflektometer") .....	71
2.3.1.2 Elektrochemisch arbeitende Teststreifen ("Blutglukosesensoren") .....	71
2.3.2 Venenkatheter .....	73
Glucostator® / Biostator® .....	75
<b>3. Auf physikalische Messverfahren beruhende Glukosesensoren - Einteilung nach Art der Probengewinnung- .....</b>	<b>77</b>
3.1 Nicht-invasive Messverfahren .....	77
3.1.1 Licht-Absorptions-Spektroskopie.....	77
3.1.2 Polarimetrie (Optische Aktivität) .....	81
3.1.3 Refraktometrie (Lichtstreuung) .....	83
GlucoTector® .....	84
OrSense® .....	86
3.1.4 Glukosebestimmung mit infrarotem Licht .....	87
3.1.5 Glukosemessung mittels Interferometrie.....	88
3.1.6 Photoakustische Lichtspektroskopie.....	89
Glucon®.....	91
3.1.7 Impedanz-Spektroskopie .....	93
Pendra™ .....	94
3.2 Minimal-invasive Meßverfahren .....	95
3.2.1 Fluoreszenz-Spektroskopie.....	95
PreciSense®.....	98
3.2.2 Implantierte passive Sensoren .....	100
3.2.3 Viskosimetrie.....	101
GlucOnline™ .....	105
3.2.4 Kalorimetrie (Metabolische Wärme).....	106
<b>C. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK .....</b>	<b>108</b>
<b>D. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>111</b>
<b>E. DANKSAGUNG .....</b>	<b>136</b>



## Abkürzungen

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ADA</b>	American Diabetes Association
<b>CGMS</b>	Continuous Glucose Monitoring System
<b>CODE 2</b>	Cost of Diabetes in Europe Typ II
<b>DCCT</b>	Diabetes Control and Complications Trial Research Group
<b>DDG</b>	Deutsche Diabetes Gesellschaft
<b>FAD</b>	Flavin-Adenin-Dinukleotid
<b>FFT</b>	Fast Fourier Transformation
<b>IAA</b>	Insulin Auto-Antibodies
<b>ICA</b>	Islet Cell Antibodies
<b>IDDM</b>	<b>I</b> nsulin <b>D</b> ependent <b>D</b> iabetes <b>M</b> ellitus
<b>IDF</b>	International Diabetes Federation
<b>IDT</b>	Institut für Diabetes Technologie
<b>IGT</b>	impaired glucose tolerance
<b>IOL</b>	Intraokularlinse
<b>ITIV</b>	Institut für Technik und Informationsverarbeitung
<b>GKV</b>	Gesetzliche Krankenversicherung
<b>Gl.</b>	Gleichung
<b>GOD</b>	Glukoseoxidase
<b>Hb</b>	Hämoglobin
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	Glykosyliertes Hämoglobin
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Wasserstoffperoxid
<b>KoDim</b>	Kosten des Diabetes mellitus
<b>Mill</b>	Million
<b>Mrd</b>	Milliarde
<b>MODY</b>	Maturity-onset diabetes of the young
<b>NIDDM</b>	<b>N</b> on <b>I</b> nsulin <b>D</b> ependent <b>D</b> iabetes <b>M</b> ellitus
<b>O<sub>2</sub></b>	Sauerstoff
<b>OGTT</b>	<b>O</b> raler <b>G</b> lucose- <b>T</b> oleranz- <b>T</b> est
<b>POD</b>	Peroxidase
<b>PKV</b>	Private Krankenversicherung

## **Zielsetzung der Arbeit**

Diabetes Mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, die schwere und schwerste Spätschäden verursacht und stetig im Zunehmen begriffen ist (IDF, International Diabetes Federation, 2003; Dunstan et al., 2002).

Im Durchschnitt erhöht sich die Inzidenz von europäischen Kindern mit Typ-1-Diabetes zwischen dem 1. und 14. Lebensjahr um ca. 3,4% jährlich, in der Altersgruppe 1 bis 5 Jahre beträgt der Anstieg des Typ-1-Diabetes sogar 6,3% jährlich.

Auch die Zahl der Menschen mit Typ-2-Diabetes wächst weltweit sehr rasch. Man geht davon aus, dass im Jahr 2003 weltweit ca.194 Millionen Menschen an Typ-2-Diabetes erkrankt waren, dass sich aber bis zum Jahr 2025 diese Zahl auf 333 Millionen erhöht haben wird (Kieiss W., 2006; IDF, 2003).

Eine der wichtigsten Therapieprinzipien aus dem Bereich der Medizin-Technik könnte das künstliche Pankreas sein.

Ziel dieser Arbeit war es im Rahmen einer gründlichen Literaturrecherche herauszufinden, wie weit die Entwicklung der Glukose-Sensorik gediehen ist, die ja eine unverzichtbare Voraussetzung einer erfolgreichen Therapie darstellt.

Dabei galt es, anhand der beschriebenen Messprinzipien zur Glukosemessung, eine Bewertung hinsichtlich der Realisierbarkeit, vor allem hinsichtlich einer kontinuierlichen Bestimmung der Glukosekonzentration, vorzunehmen. Neben einer Beschreibung der jeweiligen Messprinzipien sollte beispielhaft eine Zusammenstellung und Beschreibung von bereits realisierten Messgeräten unternommen werden.

Es sollten ferner die möglichen technischen Gründe bewertet werden, welche für eine Marktreife der beschriebenen Messgeräte hinderlich waren.

Anhand einer Versuchsreihe sollte unter Anwendung des Nyquist-Theorems, die für eine optimale Blutglukosekontrolle notwendige minimale Glukosemessfrequenz, welche zu einer guten Einstellung des Blutglukosespiegels eines an Diabetes Mellitus erkrankten Patienten und langfristig zur Verhinderung der sehr kostenintensiven Diabetes-Spätkomplikationen maßgeblich ist, ermittelt werden.

Die Arbeit sollte auch das Krankheitsbild des Diabetes Mellitus und seinen Komplikationen beschreiben und die Notwendigkeit der Entwicklung eines zuverlässigen, nicht-invasiven und kontinuierlichen Glukosemesssystems aus sozio-ökonomischer Sicht darstellen.

# A. Diabetes Mellitus- die Krankheit

## 1. Epidemiologie und sozio-ökonomische Bedeutung des Diabetes Mellitus

### 1.1 Diabetes Mellitus Prävalenz

Laut der International Diabetes Federation (IDF) wird allein die Zahl der Typ-2-Diabetiker bis zum Jahr 2025 weltweit von 194 Millionen (2003) auf voraussichtlich 333 Millionen steigen. Dies entspricht einem Anstieg um 41% innerhalb von 22 Jahren.

Die direkten Kosten, welche der Diabetes Mellitus verursacht, werden für die 20 bis 79 jährigen auf mindestens 153 Milliarden US-Dollar im Jahr geschätzt. Bis 2025 wird der Betrag auf 213 bis 396 Milliarden US-Dollar wachsen. Einige Länder müssten dafür bis zu 40% ihres Gesundheitsbudgets aufwenden (IDF, International Diabetes Federation, 2003).

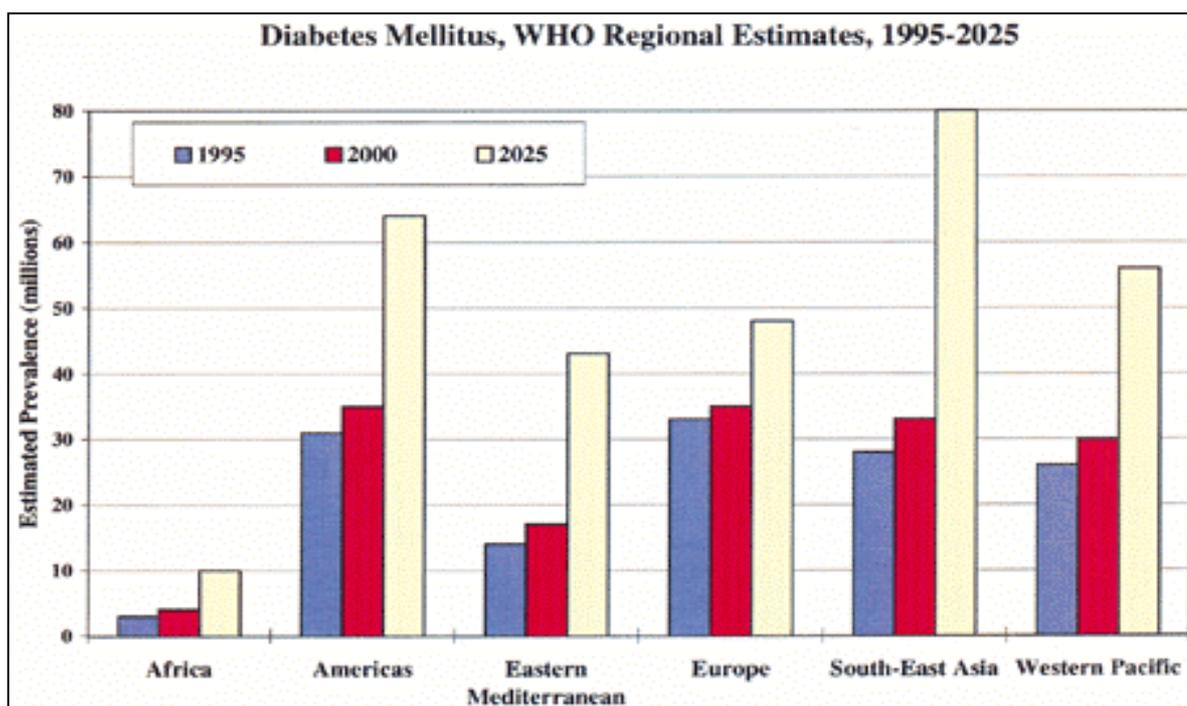
Die Prävalenz eines manifesten Diabetes liegt in Europa bei ca. 5% mit steigender Tendenz, es handelt sich somit um die häufigste medizinisch relevante Stoffwechselstörung.

Die Zunahme ist nicht auf eine Erhöhung der Inzidenz allein zurückzuführen, sondern beruht vor allem auf einer verbesserten Lebenserwartung, dem Bevölkerungswachstum und zunehmender Urbanisierung in Entwicklungsländern (Kiess W., 2006).

Etwa 8% der deutschen Bevölkerung, d.h. über 6 Mio. Menschen haben Diabetes (IDF: Diabetes Atlas, 2003, und Tab. 2). Von diesen sind über 5 Mio. (85%) von einem **Typ-2-Diabetes**, und ca. 900.000 (10%) Menschen vom **Typ-1-Diabetes** betroffen (Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes, 2003). Ca. 5% haben andere Diabetesformen, wie z. B. den Gestationsdiabetes.

Das Gesundheitssystem in Anbetracht dieser beunruhigenden Prognosen vor einem Zusammenbruch zu bewahren, bedarf es neben standardisierter Gesundheitsprogramme, Aufklärung der Bevölkerung über die Risiken der Krankheit, auch die Entwicklung neuer Technologien, die zur Therapieoptimierung und Vorbeugung beitragen.

Klinische Langzeitstudien haben bereits gezeigt, dass diabetesabhängige Komplikationen signifikant reduziert werden können, wenn der Blutglukosespiegel gut überwacht und entsprechend optimiert therapiert wird (DCCT-Studie, 1993; CODE 2-Studie, 2001; KoDiM-Studie, 2004; Diabestes Care Monitor, 2006). Diverse klinische Studien konnten bereits den Nutzen schon verfügbarer, aber noch lange nicht ausgereifter "kontinuierlicher" bzw. quasi-kontinuierlicher Glukosemess-Systeme (Continuous Glucose Monitoring System, CGMS) für eine bessere Blutzuckerkontrolle belegen (Bolinder et al., 1997; Garg et al., 1999; Gross et al., 2000; Pitzer et al., 2001; Bode et al., 2004; Feldman et al., 2003; Goldberg et al., 2004; Toth-Heyn et al., 2004; Kubiak et al., 2004 und 2006; Yates et al., 2006).



**Abbildung 1.** Diabetesverteilung weltweit, 1995-2025  
(IDF Bulletin Heft 3, 1998)

Land	Menschen	Anteil der Bevölkerung in %
1. Indien	35,5 Millionen	31,6
2. China	23,8 Millionen	18,1
3. USA	16,0 Millionen	16,0
4. Russland	9,7 Millionen	9,7
5. Japan	6,7 Millionen	5,5
<b>6. Deutschland</b>	<b>6,3 Millionen</b>	<b>7,6</b>
7. Pakistan	6,2 Millionen	3,7
8. Brasilien	5,7 Millionen	3,0
9. Mexiko	4,4 Millionen	4,0

**Tabelle 1.** Die Top-Nine-Länder in der Diabetes-Prävalenz  
(Quelle: IDF, 2003 und Dt. Stiftung Weltbevölkerung, 2006)

## 1.2 Kosten des Diabetes mellitus und seiner Folgeerkrankungen (Studien)

Untersuchungen aus den USA und Europa zeigen, dass die für Diabetiker aufgewandten Kosten deutlich höher liegen als die für Nicht-Diabetiker und wesentlich durch die Diabetes-Spätkomplikationen bestimmt werden.

### **Ergebnisse der DCCT-Studie (1993) (Diabetes Control and Complications Trial Research Group)**

(Studie über Typ-1-Diabetes):

Auf der Grundlage genauer Berechnungen und einer Auflistung der unmittelbaren Kosten am Beispiel der Situation in Deutschland im Jahr 1993 gelangte die Unternehmensberatung Arthur D. Little (ADL) zu der Schlussfolgerung, dass die intensivierete Überwachung und Therapie zu Nettoeinsparungen in Höhe von 4.148,62 Euro pro Patient und Jahr führen könnten.

Diese Ergebnisse basierten im wesentlichen auf einer Studie, die von der **Diabetes Control and Complications Trial Research Group zwischen 1983 und 1993 in den USA und in Kanada** durchgeführt wurde (DCCT- Studie, 1993).

Auch der klinische Nutzen einer verbesserten Überwachung und Therapie ist beeindruckend. Patienten mit intensivierter Therapie wiesen einen durchschnittlichen Blutzuckerspiegel auf, der um 33% unter dem durchschnittlichen Blutzuckerspiegel von Patienten aus der Gruppe mit "herkömmlicher" Behandlung lag (155 bzw. 231 mg/dl).

Bei ihnen konnten die Blutzuckerwerte beträchtlich näher an den normalen Bereich herangeführt werden.

In der Studie wird eine beträchtliche Verlangsamung bei Nierenerkrankungen im Endstadium unterstrichen. Diese Phase führt im Allgemeinen zur Dialysepflicht oder Nierentransplantation sowie schweren neuropathischen Behinderungen wie dem Diabetischen-Fuß mit Amputation und Erblindung. Schon allein die Tatsache, dass in Deutschland im Jahre 1996 für einen Diabetesbedingten Dialysepatienten 42438,-Euro aufgewandt werden mussten, zeigt die Wichtigkeit und das Einsparpotenzial einer intensivierten Überwachung und Therapie des Diabetes zur Verhinderung der Folgeerkrankungen (CODE 2-Studie, 2001 und Tabelle 2).

Die DCCT-Studie beweist, dass eine intensivierete Überwachung des Blutzuckers und eine entsprechende Therapie die Gefahr der Entwicklung von Spätkomplikationen des Diabetes erheblich vermindert (DCCT –Studie, 1993 und Tabelle 2).

**Tabelle 2.** DCCT- Studie über Korrelation zwischen Häufigkeit von Blutzuckermessungen und Abnahme von Diabetes-Spätkomplikationen (DCCT-Studie, 1993)

<b>Häufigere Blutzuckermessung senkt die Häufigkeit von:</b>	<b>um:</b>
<b>Makroangiopathie</b>	41%
<b>Nephropathie</b>	54%
<b>Neuropathie</b>	60%
<b>Retinopathie</b>	63%

**Ergebnisse der CODE-2-Studie** (Costs of Diabetes in Europe-Type 2, Liebl et al., 2001 und 2003):

Die durch Typ-2-Diabetiker verursachten Kosten wurden erstmals detailliert im Rahmen der **CODE-2-Studie** untersucht.

Im deutschen Arm der Studie wurden dazu **retrospektiv** für den Zeitraum von 01.01. bis 31.12.1998 medizinische, demographische und ökonomische Daten aus Krankenakten von 809 Patienten durch persönliche Interviews mit 135 behandelnden Ärzten erhoben und auf die Gesamtbevölkerung hochgerechnet.

Innerhalb der Studie wurden die Kosten erhoben, die Diabetiker im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verursacht haben.

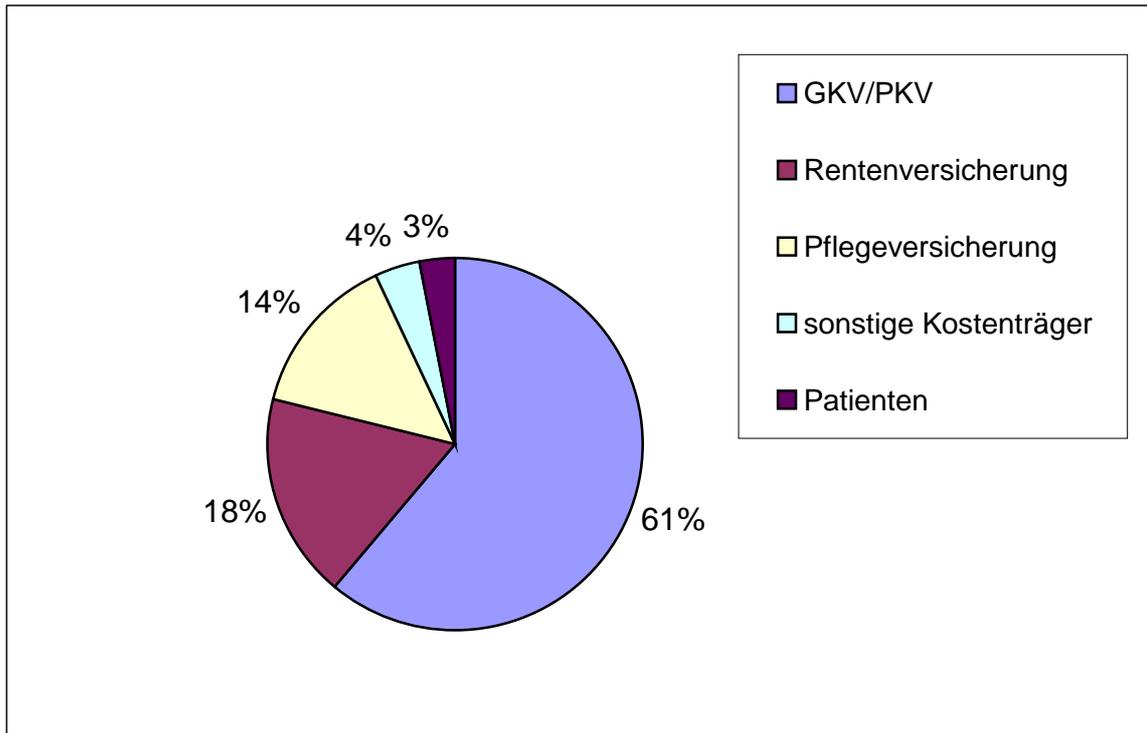
Annahme: Prävalenz des **Typ-2-Diabetes** in Deutschland: 3.5 Mill.(4,24%)

Volkswirtschaftliche Gesamtkosten: 16 Mrd. Euro

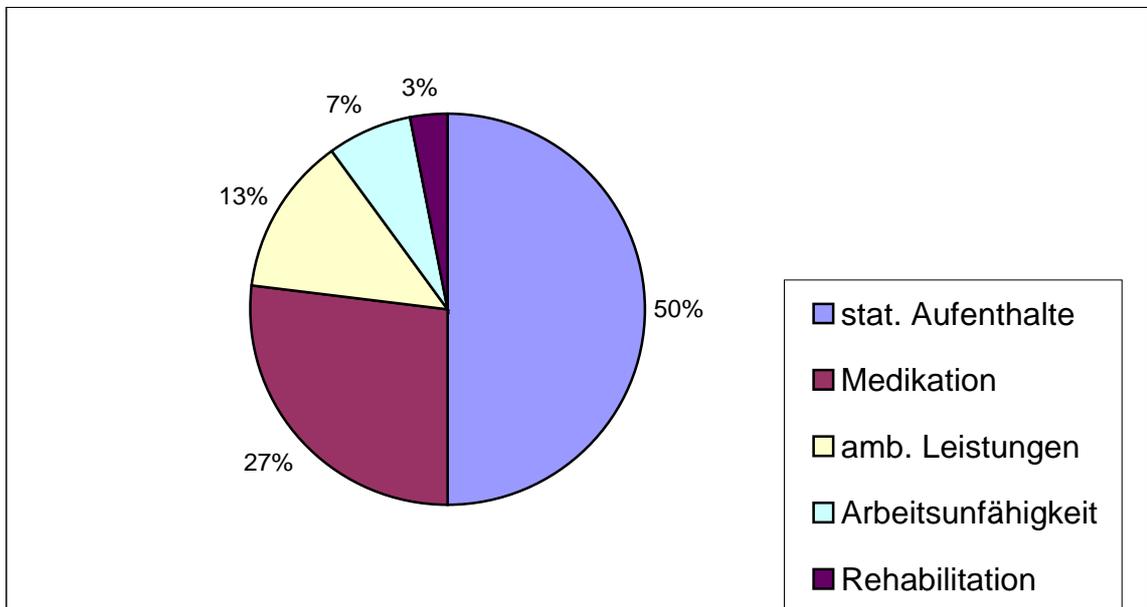
- Direkte Kosten (Krankenversorgung, Pflege) 4.610 Euro/Patient
- Indirekte Kosten (Arbeitsunfähigkeit; Frühberentung) andere Versicherungsträger

Den größten Teil der Kosten mit 61% (9,76 Mrd. Euro) trugen die **GKV**

**Durchschnittliche Ausgaben der GKV pro Patient mit Typ-2-Diabetes für das Jahr 1998:  
2.831 Euro**

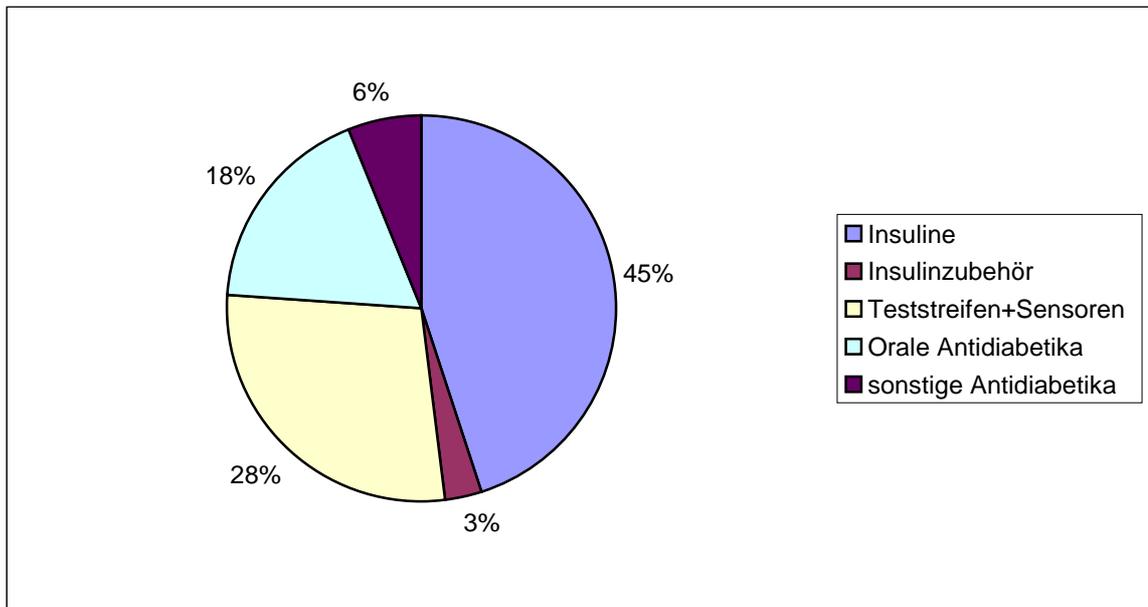


**Abbildung 2.** Kosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland 1998 und ihre Träger (Klebingat et al.)

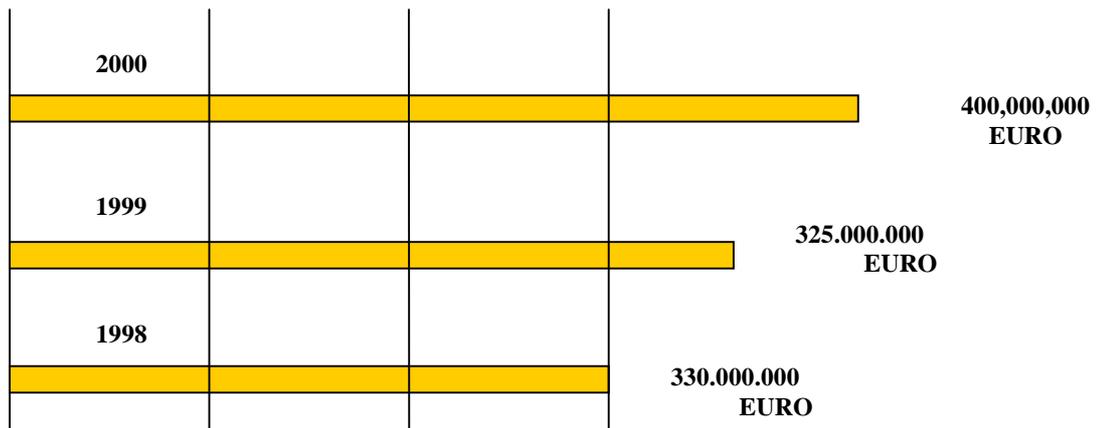


**Abbildung 3.** Aufteilung der von der GKV/PKV geleisteten Kosten für Typ-2-Diabetes nach Leistungsbereichen (Klebingat et al. und Liebl et al., 2001)

Eine Analyse der Daten über den Verbrauch von Diabetesrelevanten Medikamenten und Utensilien zeigt, dass ein beträchtlicher Teil der Kosten in diesem Bereich mit 28% auf die **Teststreifen und Sensoren** für die Kontrolle des Blutglukosespiegels entfällt (siehe Abb.4 und 5)



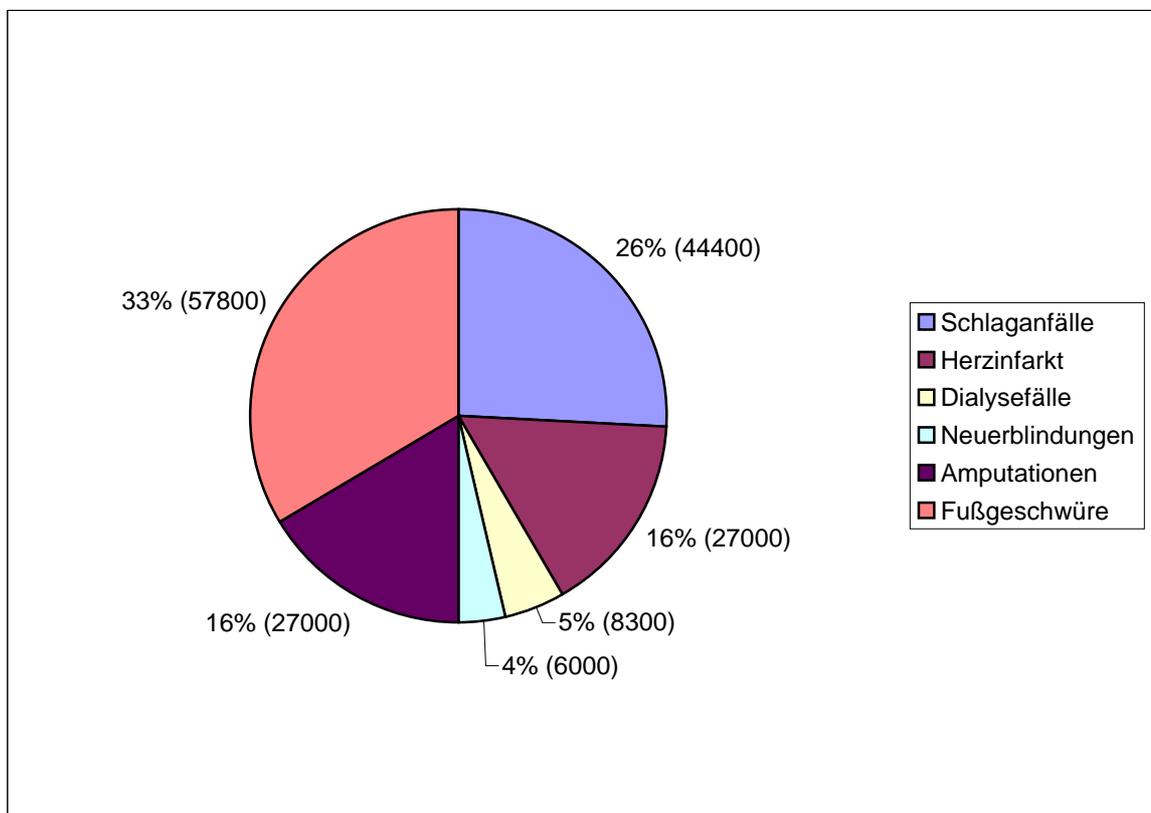
**Abbildung 2.** Apothekenmarkt 2000: Diabetesumsatz ca. 2000 Mio. DM (ca. 1000 Mio. Euro)  
(Quelle: Diabetes Zahlen und Fakten)



**Abbildung 3.** Blutzuckerteststreifen-Umsatz 1998-2000 in Mio. Euro  
(Quelle: Diabetes Zahlen und Fakten, modifiziert)

Der jährliche Anstieg des Umsatzes bei den Blutzuckerteststreifen verursacht immer mehr Kosten für die Träger und könnte nur noch durch eine neue technologische Entwicklung, wie ein kontinuierliches Blutglukosemesssystem, mit einem Langzeitsensor aufgehalten werden.

Die Kosten für die Blutzuckerteststreifen für die ca. 6 Mio. Diabetiker in Deutschland verteilen sich pro Jahr und Patient auf ca. 50 Euro (Niveau: Jahr 2000). Würde der gleiche Betrag für ein implantierbares bzw. nicht-invasives Glukose-Monitoring-System ausgegeben werden, welches eine Lebenszeit von ca. 5 Jahren hätte, könnten die jährlichen Umsatzsteigerungen der Teststreifen eingespart, und somit die Kostenspirale zum Stillstand gebracht werden



**Abbildung 4.** Folgeerkrankungen bei Diabetikern in Deutschland pro Jahr (SmithKline Beecham, Code 2 Studie 1999 – 2003 aus Diabetes Zahlen und Fakten)

**Tabelle 3.** Kosten der Typ-2-Diabetesversorgung in Europa  
(CODE 2-Studie, aus Diabetes-news.de, wer sind wir?)

Land	Ambulante Kosten pro Patient und Jahr (Euro)	Stationäre Kosten pro Patient und Jahr (Euro)
Spanien	334	417
<b>Deutschland</b>	<b>388</b>	<b>2.173</b>
Niederlande	462	591
Italien	525	2173
Belgien	603	1791
Frankreich	683	1541
Schweden	813	1116
England	866	769
<b>Gesamt</b>	<b>519</b>	<b>1.584</b>

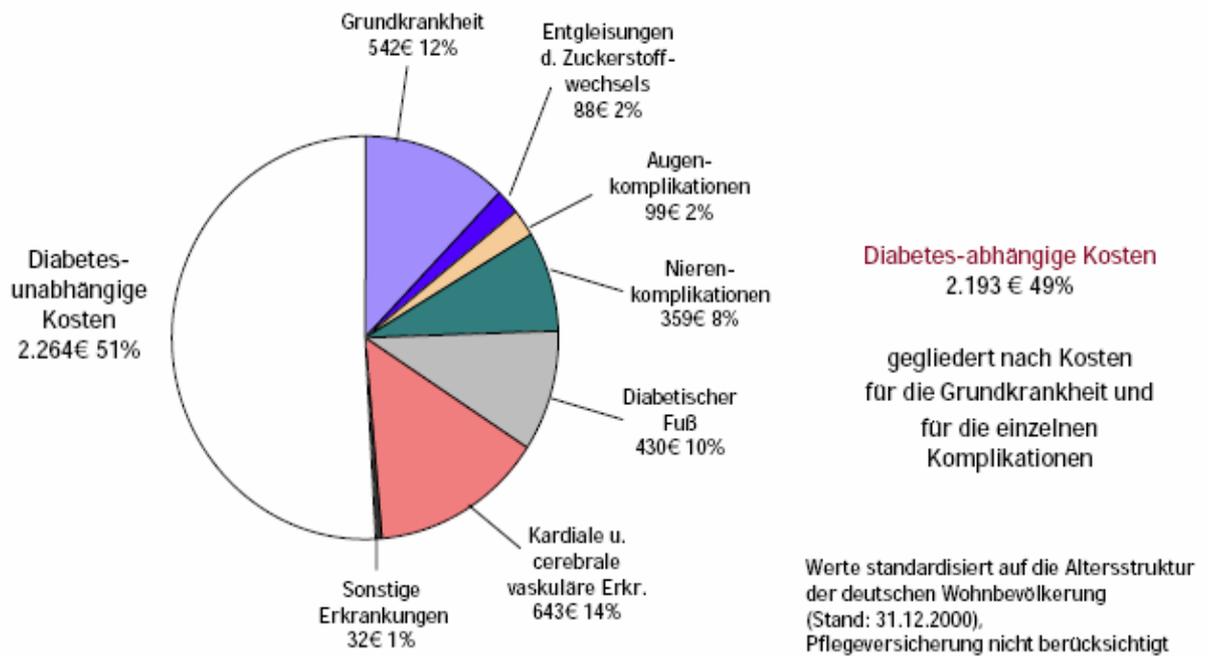
#### Ergebnisse der KoDim-Studie (Kosten des Diabetes mellitus)

(Köster et al, 2005 KoDim-Studie; Von Ferber, 2004 KoDim-Studie (PMV Forschungsgruppe); Diabetes Care Monitor, 2006)

Die Ergebnisse der *PMV Forschungsgruppe der Universität zu Köln* basierend auf der **KoDim-Studie** verdeutlichen ebenfalls die Diabeteskosten in Deutschland. Die Studie bezieht sich sowohl auf Typ-1-als auch auf Typ-2-Diabetes. Als Basis dienten die Daten von 350.000 Versicherten der AOK (Allgemeine Ortskrankenkasse) und der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen in dem Beobachtungszeitraum von **1998 bis 2002**.

**Tabelle 4.** Kosten eines Diabetes-Patienten für Diabetes Mellitus Typ-1 und Typ-2  
(Köster et al, 2004)

Mittlere jährliche Kosten eines Diabetespatienten [2001]	Pro-Kopf-Kosten Diabetiker [Euro]	Rein diabetesabhängige Kosten (Diabetes-Exzess-Kosten) [Euro]
<b>Direkte Kosten</b>	<b>5.262</b>	<b>2.507</b>
• Krankenversorgung	4.457	2.193
• Pflege	805	314
<b>Indirekte Kosten</b>	<b>5.019</b>	<b>1.328</b>
• Arbeitsunfähigkeit	764	188
• Frühberentung	4.255	1.140
<b>Direkte und indirekte Kosten</b>	<b>10.281</b>	<b>3.835</b>



**Abbildung 5.** Rein diabetesabhängige Kosten der Krankenversorgung, gegliedert nach Kosten für die Grundkrankheit und für die einzelnen Komplikationen (Von Ferber et al, 2004: KoDiM-Studie)

Aus der KoDiM-Studie geht hervor, dass die Komplikationen des Diabetes im Jahr 2001 ca. 37 % der Diabeteskosten verursachten, auf die Grundkrankheit selbst „nur“ ca. 12 % der Gesamtkosten entfielen. Auch hier wird deutlich, dass durch eine bessere Kontrolle der Krankheit, durch eine intensivierete Überwachung des Blutzuckerspiegels und eine dann angepasste Therapie enorme Einsparpotenziale möglich sind. Die hierdurch verursachten hohen indirekten Diabeteskosten in Form von Arbeitsunfähigkeit oder Frühberentung dürfen ebenfalls nicht außer Acht gelassen werden (Tab. 4).

**Tabelle 5.** Hochrechnung der jährlichen direkten und indirekten Kosten für Diabetiker in Deutschland [2001] (Köster et al, 2005)  
 Diabetesprävalenz und Kosten alters- und geschlechtsstandardisiert und hochgerechnet auf die deutsche Wohnbevölkerung [82,3 Mill. Einwohner, Stand 31.12.2000]

	<b>Kosten in Mrd. Euro</b> <b>Diabetikerzahl gesamt 5,8 Mill.</b>	
	<b>Kosten gesamt</b>	<b>Diabetesabhängige Kosten</b>
<b>Direkte Kosten</b>	<b>30,6</b>	<b>14,6</b>
• Krankenversorgung	25,9	12,8
Davon: Grundkosten	3,2	3,2
Davon: Andidiabetika	1,4	1,4
• Pflege	4,7	1,8
<b>Indirekte Kosten</b>	<b>29,2</b>	<b>7,7</b>
• Arbeitsunfähigkeit	4,4	1,1
• Frühberentung	24,8	6,6
Direkte + indirekte Kosten	<b>59,8</b>	<b>22,3</b>

Die Belastung der Krankenkassen wird zu weiter steigenden Lohnnebenkosten führen, was zu negativen Folgen für den Arbeitsmarkt und die internationale Wettbewerbsfähigkeit von Deutschland führen würde.

Angesichts dieser Aussichten erscheint umso wichtiger die Prävention sowie ein frühzeitiges und erfolgreiches Management der Krankheit zu sein, wozu ein System zur kontinuierlichen Glukosemessung einen wesentlichen Beitrag leisten könnte (DCCT-Studie, 1993).

## 2. Klassifikation (nosologisch)

Diabetes mellitus ist ein Sammelbegriff für eine Gruppe von Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels, die im Nüchternzustand und postprandial zu einer Hyperglykämie führen.

Da diese Erkrankung in vielen Fällen zu weiteren, teils schwerwiegenden Komplikationen führt, ist eine differenzierte Diagnostik sowie eine Kontrolle des Krankheitsverlaufs unabdingbar.

**Tabelle 6.** Klassifikation des Diabetes Mellitus (nosologisch)

(Luppa/ Schulz, 2005)

<b>Diabetesform:</b>	<b>Charakteristik:</b>
<b>Diabetes Mellitus Typ 1</b> (Syn.: <b>I</b> nsulin <b>D</b> ependent <b>D</b> iabetes <b>M</b> ellitus, <b>IDDM</b> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\beta</math>-Zellzerstörung, die zum absoluten Insulinmangel führt</li> <li>▪ Immunologisch bedingt</li> <li>▪ Idiopathisch</li> </ul>
<b>Diabetes Mellitus Typ 2</b> (Syn.: <b>N</b> on <b>I</b> nsulin <b>D</b> ependent <b>D</b> iabetes <b>M</b> ellitus, <b>NIDDM</b> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reicht vom Vorliegen einer Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zum Vorliegen eines Sekretionsdefizits mit Insulinresistenz</li> </ul>
<b>Diabetes Mellitus Typ 3</b> (Andere Diabetestypen mit bekannten Ursachen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genetische Defekte der <math>\beta</math>-Zellfunktion (v.a. <b>Maturity-onset diabetes of the young – MODY</b>)</li> <li>▪ Genetische Defekte der Insulinwirkung</li> <li>▪ Erkrankungen des endokrinen Pankreas (z.B. Pankreatitis, Traumen, Hämochromatose)</li> <li>▪ Endokrinopathien (z.B. Hyperthyreose, M. Cushing)</li> <li>▪ Medikamentös-toxisch induziert (z.B. Glukokortikoide)</li> </ul>
<b>Gestationsdiabetes</b> (Schwangerschaftsdiabetes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Risikofaktoren: Übergewicht, Alter über 25 Jahren, erbliche Vorbelastung</li> </ul>

### 3. Pathogenese und Klinik

Ursache des Typ-1-Diabetes ist eine Läsion der  $\beta$ - Zellen in den Langerhans-Inseln des Pankreas, vermutlich hervorgerufen durch eine Autoimmunerkrankung oder durch eine Virus-Infektion.

Die Inseln werden von T-Lymphozyten infiltriert, und es sind Auto-Antikörper gegen Inselgewebe (islet cell antibodies, ICA) und Insulin (insulinautoantibodies, IAA) nachweisbar.

Diabetes mellitus Typ-1 tritt bei Trägern bestimmter HLA-Antigene (HLA-DR3 und HLA-DR4) gehäuft auf, dies legt eine genetische Disposition nahe. Es kommt zu einem absoluten Insulinmangel.

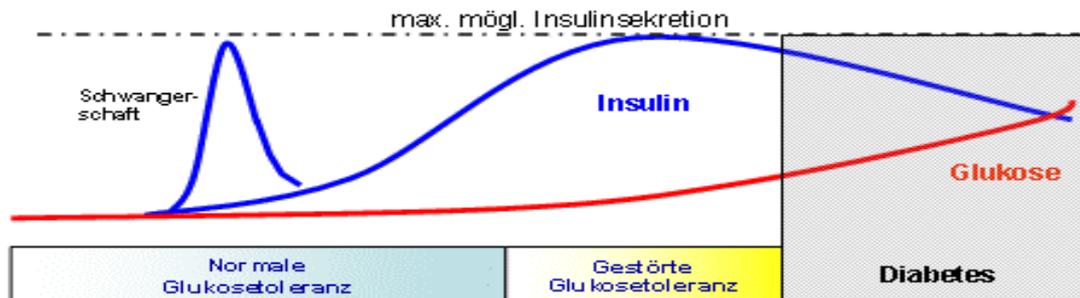
Eine wesentliche pathophysiologische Ursache des Typ-2-Diabetes ist eine verminderte Wirkung des Insulins auf die Zielzellen (**Insulinresistenz**). Die Insulinresistenz entwickelt sich auf der Grundlage einer genetischen Disposition, deren genauer Mechanismus noch nicht eindeutig geklärt ist. Später kann ein Mangel an Insulin dazukommen. Warum es dazu kommt, ist weniger klar.

Schon mehrere Jahre vor der Diabetesdiagnose entwickelt sich die Insulinresistenz mit kontinuierlich steigenden Insulinwerten bei noch "normalen" Blutzuckerwerten. Das wird durch eine kontinuierlich gesteigerte Insulinsekretion der Betazellen in der Bauchspeicheldrüse gewährleistet. Ein Hyperinsulinismus ist die Folge. In dieser Phase verliert der Körper die Fähigkeit, schnell auf sich verändernde Blutzuckerspiegel zu reagieren (z. B. nach einer Mahlzeit) und es kommt zu einer Verlangsamung der Blutglukoseregulation, da sich die Ruhesekretionsleistung für das Insulin schon auf einem sehr hohen Niveau befindet. In diesem Zustand ist die **Glukosetoleranz gestört (impaired glucose tolerance – IGT)**, wenn der 2-Stunden-Wert des Zuckerbelastungstests größer oder gleich 140 mg/dl (7.8 mmol/l) aber unter 200 mg/dl (11.1 mmol/l) ist, bei noch größtenteils "normalen" Blutzuckerwerten.

Nach einem Zeitraum permanenter Steigerung der Insulinsekretion wird die maximal mögliche Schwelle der Steigerung erreicht und überschritten. Dabei kommt es nach und nach zur Dekompensation einzelner insulinsezernierender Zellen und zur Abnahme der Gesamtsekretionsleistung. In der Regel beginnt in diesem Moment das Stadium des Typ-2-Diabetes.

Bei der Entwicklung eines Gestationsdiabetes laufen ähnliche Mechanismen ab. Während der Schwangerschaft kommt es bei Patientinnen mit entsprechenden Risikofaktoren zu einer Insulinresistenz. Ein Anstieg des Blutglukosespiegels wird aber durch eine erhöhte

Insulinsekretion verhindert. Kann diese Sekretion nicht mehr ausreichend gesteigert werden, kommt es über den Verlauf der Restschwangerschaft zu einem Gestationsdiabetes. Nach der Geburt bildet dieser sich in vielen Fällen mit der deutlichen Abnahme der Insulinresistenz wieder zurück. Das Risiko von verschiedenen Komplikationen und Fehlbildungen ist bei Schwangerschaftsdiabetes etwas erhöht. Besonders ein zu hohes Geburtsgewicht kommt häufig vor (Yki-Järvinen H., 2004).



**Abbildung 6.** Pathogenese des Typ-2-Diabetes (DeFronzo RA et al., 1998)

- **Hyperglykämie**  
durch Wegfall der Wirkungen des Insulins auf die Glukoseaufnahme in die Gewebszellen und auf den Glukosestoffwechsel
- **Polyurie**  
In der Niere wird das Transportmaximum (Rückresorptionskapazität) für Glukose (sog. **Nierenschwelle** < 180 mg/ dl) überschritten. Folgen sind eine **osmotische Diurese** mit renalen Verlusten von Wasser und Polydipsie (starker Durst).
- **Muskelproteinabbau (Proteolyse)**  
Der bei Insulinmangel gesteigerte Abbau des Muskelproteins zu Aminosäuren, um aus glukoplastischen Aminosäuren Glukose für die glukoseabhängigen Organe (Gehirn) zu synthetisieren. Führt im Verein mit den Elektrolytstörungen zu **Muskelschwäche**.
- **Fettspeicherabbau (Lipolyse)**  
Im Fettgewebe überwiegt der Fettabbau. Die Fettsäuren werden ins Blut abgegeben (**Hyperlipidazidämie**) und in der Leber z. T. zu Acetoacetat und  $\beta$ -Hydroxybutyrat umgebaut. Die Anhäufung dieser Ketosäuren führt zur **Ketoacidose**. Teilweise werden die Säuren zu Aceton abgebaut, das über die Atmung abgegeben wird (**Acetongeruch**). Ein Teil der Triglyceride wird in der Leber gespeichert, und es entwickelt sich eine Fettleber.
- **Coma diabeticum**  
Die Stoffwechselentgleisung, die Elektrolytstörungen und die durch die Osmolaritätsverschiebungen verursachten Veränderungen des Zellvolumens können die Funktion von Neuronen beeinträchtigen und ein **hyposmolares** oder ein **ketoacidotisches Koma** auslösen.

Zu den klinischen Spätkomplikationen kommt es vor allem, wenn der Diabetes Mellitus unbehandelt bleibt oder aber über lange Zeit mangelhaft eingestellt war.

Die andauernde hyperglykämische Homöostaseänderung führt zu den Mikro- und Makroangiopathien, welche dann ihrerseits zu weiteren schweren Folgeerkrankungen führen.

Bei der Mikroangiopathie kommt es zu einer strukturellen Veränderung der Basalmembran mit verminderter Durchlässigkeit und Einengung des Lumens. Folgen sind:

- **Retinopathie**

An der Netzhaut der Augen treten, u.a. als Folge der Mikroangiopathie, Veränderungen auf, die letztlich zum Erblinden führen können

- **Katarakt (Linsentrübung)**

Durch Anhäufung von Sorbit in der Augenlinse kommt es zur Wassereinlagerung, welche die Transparenz der Linse beeinträchtigt.

- **Nephropathie** ( Diabetische Glomerulosklerose, Kimmelstiel-Wilson-S.)

Es kommt zu Proteinurie, GFR-Abfall (GFR= Glomeruläre Filtrationsrate) durch Untergang von Glomeruli, Hypertonie und Niereninsuffizienz

- **Polyneuropathie**

Aufgrund der Hyperglykämie wird Glukose in Zellen, die das Enzym Aldosereduktase verfügen, vermehrt zu Sorbit reduziert. Dieser Polyalkohol kann die Zellmembran nicht passieren, die zelluläre Konzentration steigt und führt zur Zellschwellung. Die Anhäufung von Sorbitol in Schwann-Zellen und Neuronen beeinträchtigt die Nervenleitung.

- **Akrale Nekrosen (z.B. Diabetischer Fuß)**

Die Polyneuropathie führt auch zur Zerstörung sensibler Afferenzen, sodass eine Drucknekrose (Dekubitus, Ulkus) nicht rechtzeitig bemerkt wird.

- **Erektionsstörungen**

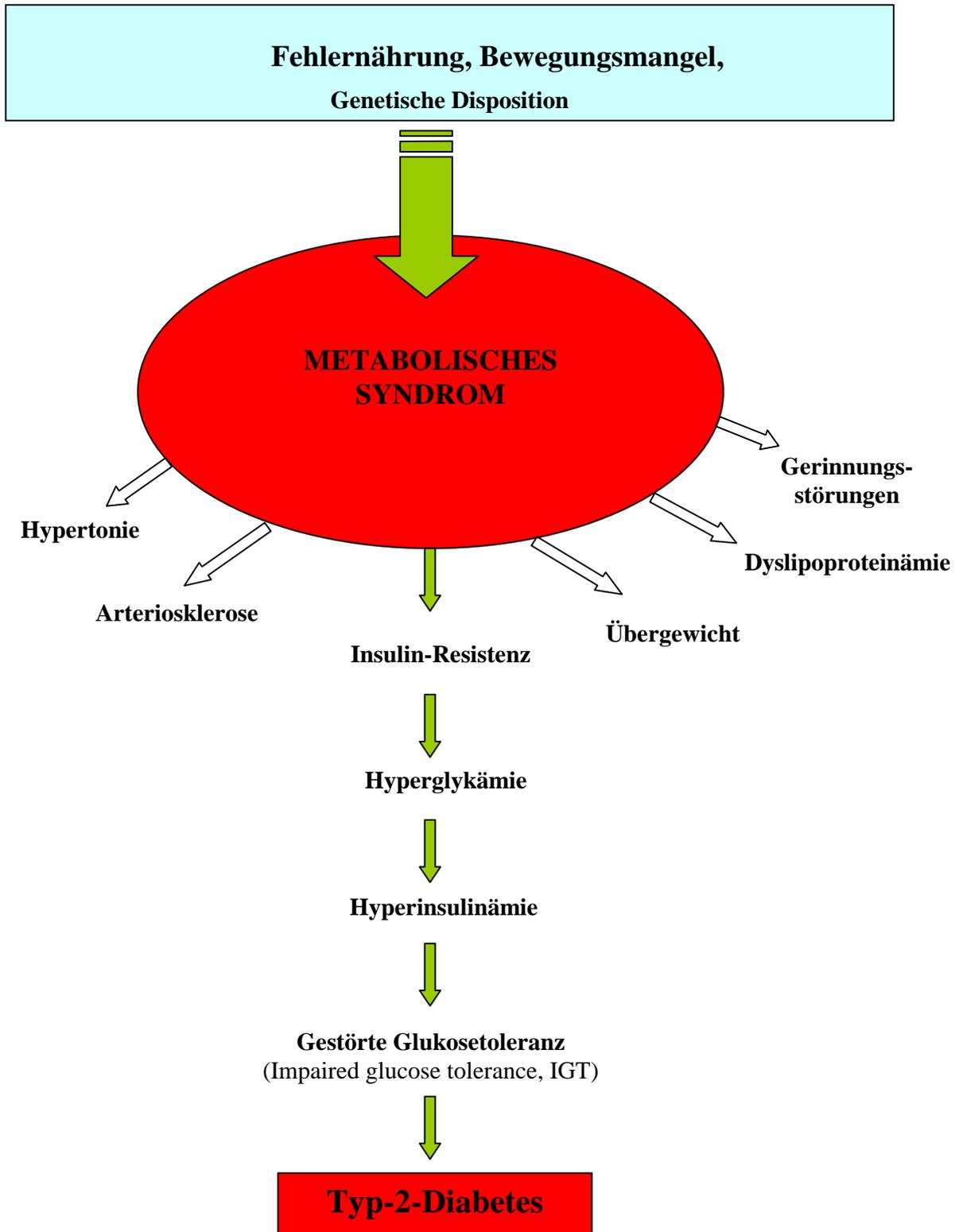
Multifaktoriell, aufgrund von Gefäß-und Nervenschäden

(Silbernagl, Lang, 1998; Lupp, Schulz, 2005)

Die Adipositas ist wichtiger Auslöser, aber nicht alleinige Ursache des Typ-2-Diabetes.

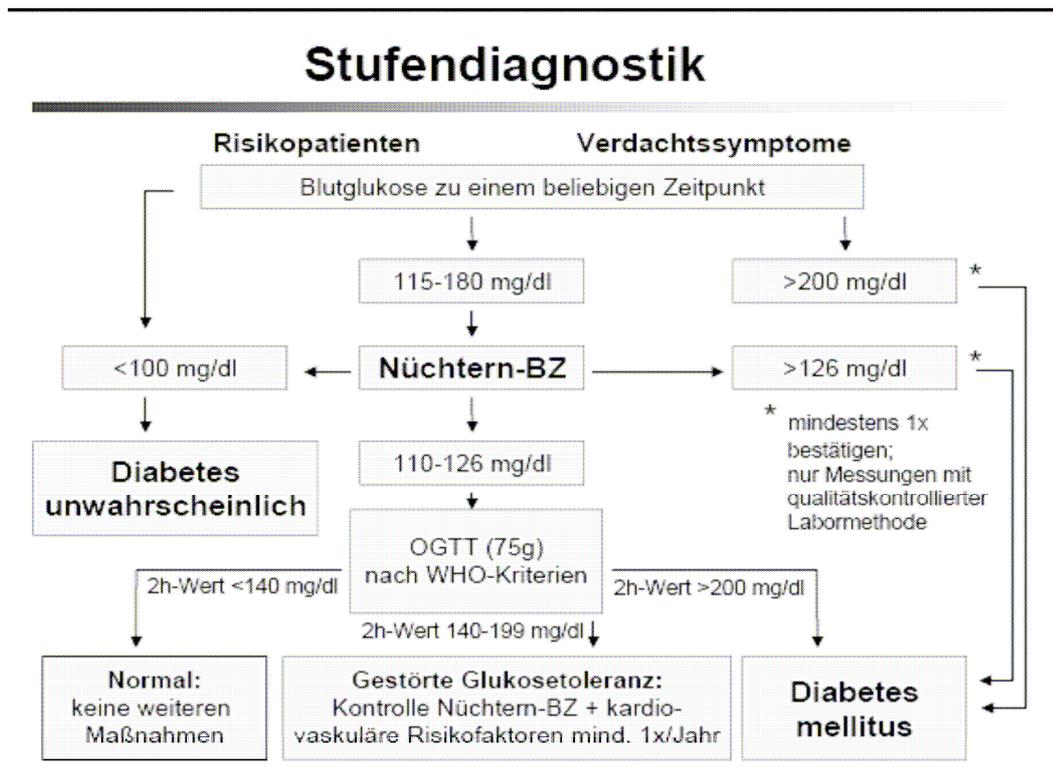
Sehr häufig findet sich bei einer Adipositas, besonders bei androidem, abdominalen Fettverteilungsmuster, ein **Metabolisches Syndrom**. Hierunter versteht man die Kombination von pathologischer Glukosetoleranz, Insulinresistenz, Dyslipoproteinämie, Hypertonie und Gicht. Das Metabolische Syndrom geht außerdem mit vorzeitiger Arteriosklerose einher.

Ein relativer Insulinmangel kann ferner durch Autoantikörper gegen Insulin-Rezeptoren zustande kommen.



**Abbildung 7.** Der Typ-2-Diabetes als Teil einer umfassenden Stoffwechselstörung. Vorstufe des manifesten Typ-2-Diabetes ist häufig das Metabolische Syndrom. (Erläuterung siehe Text) (Löffler et al., 2003; Hahn, J-M., 2003; Eckel et al., 2005; Alberti et al., 2005; Hanefeld et al., 2006)

#### 4. Diagnose und Langzeitüberwachung



**Abbildung 8.** Diagnostik des Diabetes Mellitus

Quelle: Praktikumsheft f. Mediziner Klinische Chemie und Hämatologie, TUM Inst. f. klin. Chemie

Ein Diabetes mellitus liegt vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist und an einem anderen Tag bestätigt wird.

Die Bestätigung kann durch Erfüllung des gleichen Kriteriums oder eines der beiden anderen erfolgen:

1. Es finden sich Zeichen des Diabetes (wie große Trink- und Harnmengen) **und** ein Blutzuckerspiegel von  $>200$  mg/dl ( $=11.1$  mmol/l). Gilt auch für Blutabnahmen nach Mahlzeiten.
2. Ein Nüchtern-Blutzuckerspiegel von  $>126$  mg/dl ( $=7.0$  mmol/l). Nüchtern heißt: keine Kalorienzufuhr in den letzten 8h.
3. Ein Blutzuckerspiegel von  $>200$  mg/dl ( $=11.1$  mmol/l) beim **2-Stunden-Wert** des Zuckerbelastungstests (**O**raler **G**lukose-**T**oleranz-**T**est, OGTT).

Bei diesem Test werden **75 g Glucose** in Wasser gelöst eingenommen. Danach werden

Blutzuckermessungen am Venenblut vorgenommen. Messungen in der Blutflüssigkeit von

Kapillarblut können besonders beim Zuckerbelastungstest davon abweichen. Bei Kindern wird

die Zuckermenge nach dem Körpergewicht dosiert. Man gibt 1,75 g pro Kg Körpergewicht, maximal aber 75 g.

(Definition des Diabetes mellitus und der orale Glukose-Toleranz-Test (OGTT) American Diabetes Association, Diabetes Care, 2003)

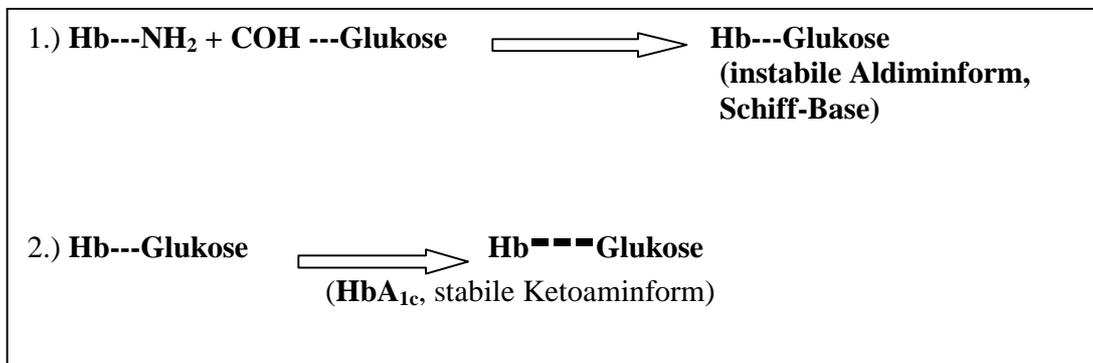


**Abbildung 9.** Blutzuckerspiegel beim oralen Glukose-Toleranz-Test (Guyton, Textbook of Medical Physiology)

Zur Langzeitüberwachung eines manifesten Diabetes Mellitus dient der HbA<sub>1c</sub>-Wert (Glykosyliertes Hämoglobin A).

Der Nüchtern-Blutzuckerspiegel ist eine Momentaufnahme, das HbA<sub>1c</sub>-Wert dagegen sagt gewissermaßen etwas über den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten ca. 60 Tage aus. Daher ist das HbA<sub>1c</sub>-Wert ein wertvoller Laborwert zur Kontrolle der Einstellung eines manifesten Diabetes Mellitus.

Die Bildung des HbA<sub>1c</sub> erfolgt in einer chemischen, nicht enzymatischen Reaktion zwischen Hb-Protein und Glukose nach folgendem Reaktionsmechanismus:



**Gleichung 1.** Reaktionsschema der Glykierung einer freien Aminogruppe des Hämoglobins mit Glukose und nachfolgender Amadori-Umlagerung

Der 1. Schritt ist die rasche und reversible Bildung eines Aldimins (Schiff-Base). Der 2. Schritt ist die Amadori-Umlagerung des Aldimins unter Entstehung der stabilen Ketoaminform, dem HbA<sub>1c</sub> (Löffler et al., 2003, S.428)

Die Bildungsgeschwindigkeit von Aldimin in den Erythrozyten ist abhängig von der Glukosekonzentration im Blut. Die Konzentration des stabilen HbA<sub>1c</sub> wird durch kurzfristige

Hyperglykämien nicht oder nur wenig verändert, d.h. kurzfristige Blutglukosespitzen werden nicht erfasst.

Da die Glykierung von Hb irreversibel ist, hängt sein Verschwinden aus dem Blut von der Halbwertszeit der Erythrozyten ab. Somit gibt der Prozentsatz des HbA<sub>1c</sub> an Gesamt-Hb eine Information über eine mittlere Blutglukosekonzentration der letzten 60 Tage. Bei Personen mit häufig hohem Blutzucker findet man einen erhöhten HbA<sub>1c</sub>-Wert.

Als Therapieziele werden in der Praxis die Richtlinien der Europäischen IDDM Policy Group (IDDM= Insulin Dependent Diabetes Mellitus) angestrebt, welche sowohl für Typ-1 als auch für Typ- 2-Diabetiker gelten (Tab.6).

	gute Einstellung	grenzwertige Einstellung	hohe Einstellung
NBZ (mg/dl)	80 - 100	111 - 140	> 140
HbA <sub>1c</sub> %	< 6,5	6,5 - 7,5	> 7,5
HbA <sub>1c</sub> -Wert beim Gesunden: 3,5 – 6,0			
NBZ: Nüchtern Blutzucker			

**Tabelle 7.** Therapieziele beim Diabetes Mellitus  
(Quelle: Europäische IDDM Policy Group)

Laut dem Deutschen Gesundheitsbericht 2003 ist es besorgniserregend, dass derzeit die Messung des HbA<sub>1c</sub> bei ca. 40 % der Patienten nur ein- bis zweimal jährlich und bei nur ca. 38% dreimal jährlich oder öfter erfolgt, obwohl die aktuelle Empfehlung mindestens eine Bestimmung pro Quartal für erforderlich hält.

Sehr bedenklich ist es, dass bei 22 % der Patienten in Deutschland überhaupt keine HbA<sub>1c</sub>-Messungen vorgenommen werden (Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2003, Liebl et al.).

Wie schlecht die Blutzuckereinstellung der Patienten in Deutschland derzeit ist, hat bereits die CODE-2-Studie belegt. Danach haben lediglich 26 % der Patienten, bei denen mindestens eine Messung im Jahr erfolgt, akzeptable HbA<sub>1c</sub>-Werte unter 6,5 Prozent und somit ein relativ geringeres Risiko an Diabetes-Komplikationen zu erkranken.

In der 2002 veröffentlichten IRIS-Studie lag dieser Prozentsatz lediglich bei 16 % (Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2003, Liebl et al.).

## 5. Therapieschemata

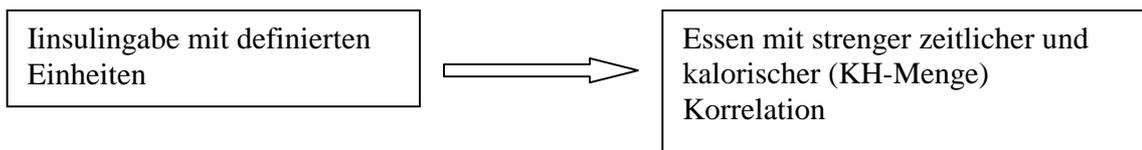
Therapieschemata des Diabetes mellitus  
(Karow, T. et al., 2006; Rosack C. et al., 1999))

Als Therapieziele gelten die in Tabelle 7 angeführten Werte der Europäischen IDDM Policy Group.

### 5.1 Therapie des Typ 1 Diabetes

Da dem Typ-1-Diabetes Mellitus anfangs extremer Insulinmangel und später fehlende Insulinproduktion durch die  $\beta$ -Zellen zugrunde liegt, stellen subkutane Insulingabe und Diät die Basis der Therapie dar.

#### Konventionelle Insulintherapie:

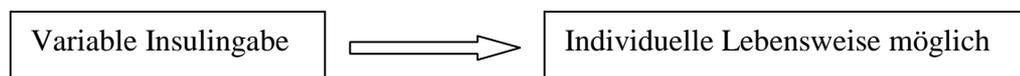


2-malige Gabe von Kombi-Insulin aus **Intermediär-** (Wirkdauer 10-20 h, langsame Initialwirkung) **und Altinsulin** (schnelle Initialwirkung, Wirkdauer 15-30 min.):

- Morgens: Altinsulin zur Abdeckung des Frühstücks  
Intermediärinsulin für Basisbedarf und Mittagessen
- Abends: Altinsulin zur Abdeckung des Abendessens  
Intermediärinsulin für den Basisbedarf über Nacht



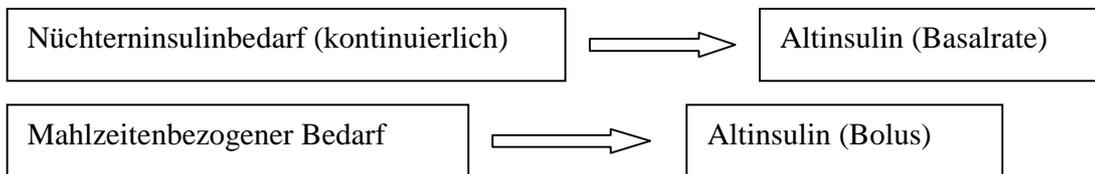
#### Intensivierte Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy ICT):



Einmalige Gabe eines **Langzeitinsulins** (Wirkdauer > 24 h, langsame Initialwirkung) spät abends und Bolusgaben von **Altinsulin** zu den Mahlzeiten in Abhängigkeit von Blutzucker-spiegel, Tageszeit, Appetit und zu erwartender körperlicher Belastung. Diese Therapieform setzt eine sehr gute Compliance und ein gewisses Maß an Intelligenz beim Patienten voraus.



**Insulinpumpentherapie (engl. Continuous subcutane insulin infusion CSII):**



Der Basisbedarf wird kontinuierlich in Form von besonders konzentriertem **Altinsulin** (Kurzwirksames Insulin mit HWZ von 5-10 min.) über eine Insulinpumpe subcutan zugeführt. Zu den Mahlzeiten wird in Abhängigkeit von Blutzuckerspiegel, Tageszeit und Appetit zusätzlich ein Insulinbolus Altinsulin gegeben. Die Insulinpumpentherapie kommt der physiologischen Insulinsekretion durch die  $\beta$ -Zellen am nächsten.

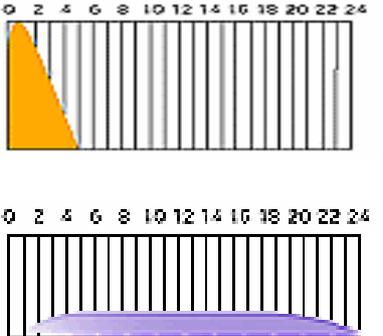
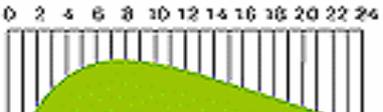
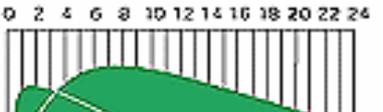
⇒ **Qualität der Stoffwechseleinstellung: sehr gut**

Die folgende Tabelle gibt eine detaillierte Übersicht über die derzeit verwendeten Insulinpräparate zur Therapie eines Typ-1-Diabetes Mellitus:

Die früher verwendeten Rinder- und Schweine-Insuline sind inzwischen u.a. aufgrund ihrer antigenen Wirkung weitgehend zugunsten des rekombinanten Humaninsulins aufgegeben worden.

**Tabelle 8 : Insulinpräparate und ihre Wirkprofile**

(Quelle: [http://www.diabetes-news.de/info/insulin\\_wirkprofil.htm](http://www.diabetes-news.de/info/insulin_wirkprofil.htm))

<b>Insulinart</b> (Handelsnamen, Beispiele)	<b>Wirkprofil</b>	<b>Wirkbeginn</b> <b>Wirkmaximum</b> <b>Wirkdauer</b>
<b>Insulin-Analoga</b> <u><b>ultrakurzwirksam:</b></u> - Humalog (Lispro)  <u><b>Langwirksam:</b></u> - Lantus (Glargin)		<b>sofort bis 15 min.</b> <b>1 - 1,5 Std.</b> <b>2 - 3 Std.</b> (wenig dosisabhängig)  <b>1 - 2 Std.</b> <b>3-4 Std.</b> <b>24 Std.</b>
<b>Normal-Insulin (Alt-Insulin)</b> <u><b>kurzwirksame Insuline:</b></u> - Insuman RAPID		<b>10 - 15 Min.</b> <b>2 Std.</b> <b>4 - 6 Std.</b> (dosisabhängig)
<b>Basal-Insulin</b> <u><b>Verzögerungs-Insuline:</b></u> - Insulin Protaphan HM		<b>90 - 120 Min.</b> <b>4 - 6 Std.</b> <b>8 - 12 Std.</b>
<u><b>Kombinationen aus Normal- und Basal-Insulin:</b></u> - Insulin Actraphane HM 10/90  - Insuman COMB 25		<b>30 Min.</b> <b>4 - 6 Std.</b> <b>8 - 12 Std.</b>

## 5.2 Therapie des Typ-2-Diabetes

Da dem Typ-2-Diabetes mellitus eine ausreichende Insulinproduktion, aber eine zu geringe Insulinwirkung (Insulinresistenz) zugrunde liegt, ist die Basis der Therapie die Diät, um eine Hyperinsulinämie, welche die Insulinresistenz nur verstärken würde, zu vermeiden.

Ist mit Umstellung der Ernährung, Reduktion von Übergewicht und Steigerung der körperlichen Aktivität innerhalb von drei Monaten keine befriedigende Stoffwechseleinstellung möglich, wird zusätzlich mit oralen Antidiabetika therapiert.

(Praxisleitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Häring et al. 2002 und 2007).

---

### Orale Antidiabetika:

---

#### **$\alpha$ -Glukosidase-Hemmer**

Disaccharide können durch das Enzym der Dünndarmmukosa nicht mehr gespalten werden, sodaß eine Resorption der Glukose nicht erfolgen kann.

#### **Biguanide (Metformin)**

Hemmt die (nächtliche) Glukoseneubildung aus glukogenen Aminosäuren in der Leber und senkt so den Nüchternblutzuckerspiegel. Zu einer nächtlichen Glukoneogenese kommt es, sobald das gespeicherte Leberglykogen verbraucht ist.

#### **Sulfonylharnstoffe**

Der Sulfonylharnstoff Glibenclamid wirkt direkt an den insulin-produzierenden Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse, indem er die Insulinausschüttung auf den Nahrungsreiz verstärkt.

#### **Glitazone**

Hemmen die Auflösung von Fettreserven und vermindern dadurch die Konzentration freier Fettsäuren im Blut. Im Muskel erhöhen sie die Zuckerverwertung, und in der Leber hemmen sie zusätzlich die körpereigene Glukoseproduktion

#### **Thiazolidindione**

Senken den Blutzucker, indem sie die Insulinempfindlichkeit an Zielzellen erhöhen, wobei der Wirkmechanismus noch unbekannt ist. Sie sind bis heute die einzigen Antidiabetika, deren Wirkung auf einer Verbesserung der Insulinempfindlichkeit basiert

Die Insulintherapie wie bei Typ-1-Diabetes ist indiziert, sobald durch die  $\beta$ -Zellen keine Insulinsekretion mehr erfolgt.

## B. Technologien zur Bestimmung der Blutglukosekonzentration

Bei einer vergleichenden Studie durch eine kontinuierliche Blutglukosemessung mit Hilfe der Mikrodialysetechnik bei Patienten mit Diabetes-Typ-1 konnten Bolinder et. al. (1997) feststellen, dass bei Patienten selbst 7 Messungen am Tag nach der herkömmlichen auf Blutproben basierender Messtechnik nicht ausreichen, um die täglich stattfindenden Blutglukosevariabilitäten auch annähernd gut zu überwachen.

Nach Angaben Zambaninis (Zambanini et al., 1997) leiden ca. 28% aller Diabetiker unter einer Spritzenphobie; 45% meiden sogar regelmäßig die notwendige Insulinspritze.

Berlin et al. (1997) konnten feststellen, dass Diabetiker mit einer Blut-Spritzen-Phobie die Kontrolle ihres Blutzuckers vermeiden oder stark vernachlässigen.

Diese Zahlen verdeutlichen eindrucksvoll, dass derzeit weder die Anzahl der notwendigen Blutzuckermessungen, noch die Compliance der Patienten ausreichen, um schwere längerfristige Schäden zu verhindern. Um die durch bessere Kontrollmöglichkeiten der Krankheit vermeidbaren und sehr kostenintensiven Diabetes-Spätschäden zu verhindern, sind neue Technologien, die den Blutzuckerspiegel kontinuierlich und schmerzfrei messen, unentbehrlich (DCCT-Studie, KoDiM-Studie, CODE-2-Studie).

Die kontinuierliche Blutzuckermessung ist zur Zeit eine der spannendsten Entwicklungen in der Diabetes-Therapie und würde aus mehreren Gründen die Diabetes-Technologie revolutionieren:

Solche Systeme sind die Basis für die Entwicklung eines künstlichen Pankreas (Closed Loop System). Die technische Realisierung eines solchen System liegt noch in weiter Ferne, in der Patentschrift von Steil et al., 2004 ist es stark vereinfacht dargestellt.(Abb.12).

Title: CLOSED LOOP SYSTEM FOR CONTROLLING INSULIN INFUSION

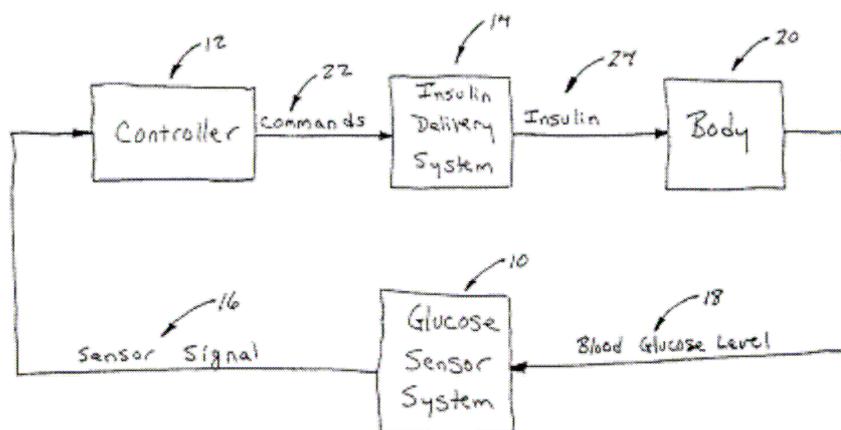


Abbildung 10. Closed loop system (Künstlicher endokriner Pankreas), Patent: WO 2004/060455

Eine kontinuierliche Blutzuckermessung würde Fachkreisen umfassende Informationen über glykämische Muster eines Patienten (Tagesprofil) liefern, die dem Management des Diabetes dienen würden.

Sie würde die Motivation, die Lebensqualität und nicht zuletzt die Compliance des Patienten erhöhen.

Sie würde zur Reduktion der hohen und stetig steigenden Kosten der Blutzuckermess-  
Utensilien, wie z.B. Messgeräte, Stechhilfen und Teststreifen führen. Im Jahr 2000 haben allein die Teststreifen und Sensoren mit 28% (280 Mio. Euro) der Gesamtkosten des Diabetikerbedarfs beigetragen (Abb. 4).

Nicht zuletzt würde ein implantierbares System zur Vermeidung des Infektionsrisikos durch den Einstich selbst führen.

Das Ziel aller Anstrengungen in der Diabetes-Forschung sollte daher darin bestehen, ein Blutglukosemesssystem zu entwickeln, welches die Funktion des endokrinen Pankreas exakt wahrnimmt und dabei den Patienten so wenig wie möglich oder überhaupt nicht belastet.

Als Ultima ratio wäre dann, basierend auf dieses Blutglukosemesssystem, die Entwicklung eines geschlossenen Systems (closed loop), das völlig autonom den Blutglukosespiegel im Körper regelt, anzusehen.

Hierzu müsste das Messsystem folgende Kriterien erfüllen:

- Exakte und kontinuierliche Messung der Blutglukosekonzentration
- Biokompatibilität, um Veränderungen der Messsonde durch das Immunsystem zu vermeiden und somit eine im Idealfall unbegrenzte Verweildauer des Messsystems im Organismus zu erreichen.

Kompakte und miniaturisierte Ausmaße, um eine unsichtbare und nicht belastende Implantation zu ermöglichen.

# 1. Versuch: Bestimmung der höchsten Frequenzen der venösen Blutglukosekonzentration nach oraler Glukoseaufnahme

Punktuelle Messungen aus der Fingerbeere geben nicht immer ausreichend genaue Information über den Zeitpunkt, die Richtung (Trend) und Geschwindigkeit von Änderungen der Blutglukosespiegel.

Um herauszufinden, wie oft die Blutglukosemessung im Verlauf eines Tages mindestens durchgeführt werden müsste, um alle zeitlichen Veränderungen in diesem Zeitraum zu erfassen, haben wir in unserem Labor den folgenden Versuch durchgeführt.

## 1.1 Das Nyquist-Shannon-Abtasttheorem

Das Nyquist-Theorem (Shannon-Theorem) kommt ursprünglich aus der Nachrichtentechnik und beschreibt die Abtastfrequenz (Sampling) einer Sinuswelle, um alle Informationen der Sinuswelle zu erfassen. (Marshall D, 2001; Olshausen B., 2000; Wikipedia.org., 2007).

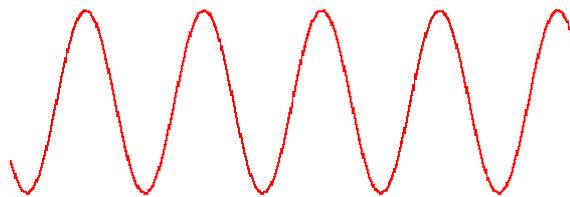


Abbildung 11. Sinus-Kurve

Bei einer Abtastung pro Zyklus ergibt sich eine Konstante

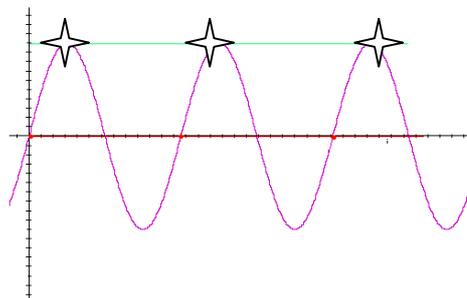
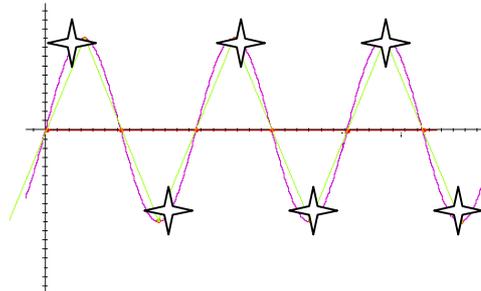


Abbildung 12. Eine Abtastung pro Zyklus

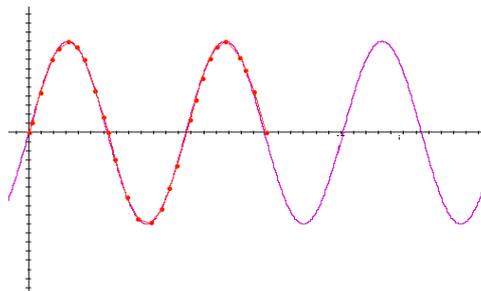
Wenn zwei Abtastungen pro Zyklus erfolgen, ergeben sich über den Verlauf der Sinuskurve mehr Informationen. Die miteinander verbundenen Abtastpunkte stellen eine Sägezahn-Kurve dar, welche annäherungsweise die Sinuskurve darstellt:



**Abbildung 13.** Zwei Abtastungen pro Zyklus

Bei weniger als zwei Abtastungen pro Zyklus (1 Hz oder 1,5 Hz) werden nicht alle Maxima und Minima erfasst. Somit gehen hierdurch nicht nur punktuelle Informationen verloren, sondern man erhält eine absolut falsche Information über das Gesamtsignal.

Betrachtet man ein beliebiges Signal, so lässt es sich mathematisch zeigen, dass die **Frequenz der Abtastung  $f_s$  (sampling, zeitliche Auflösung)** mindestens doppelt so hoch sein muss, wie die höchste im Signal vorkommende Frequenz  $f_g$ , um das Signal ohne Informationsverlust reproduzieren zu können.



**Abbildung 14.** Mehr als zwei Abtastungen pro Zyklus

Wenn man diese Theorie der Nachrichtentechnik nun konsequent auf die Abtastung (Messung) der Blutzuckerkonzentration über den Tagesverlauf überträgt, kann man die Abstrate ermitteln, die notwendig ist, um die Blutglukosekonzentration korrekt zu überwachen.

$$f_s \geq 2f_g$$

**Gleichung 2.** Nyquist-Theorem

$f_s$  = Abtastfrequenz (sampling rate, zeitliche Auflösung),

$f_g$  = größte vorkommende Frequenz (Grenzfrequenz)

Um hier die höchste im Signal vorkommende Frequenz  $f_g$  bestimmen zu können, muss die maximal mögliche Kinetik der Blutglukosekonzentration im Blut nach oraler Bolusgabe bekannt sein. Diese wurde in unserem Versuch ermittelt wurde.

### 1.1.2 Quasikontinuierliche Blutglukosemessung

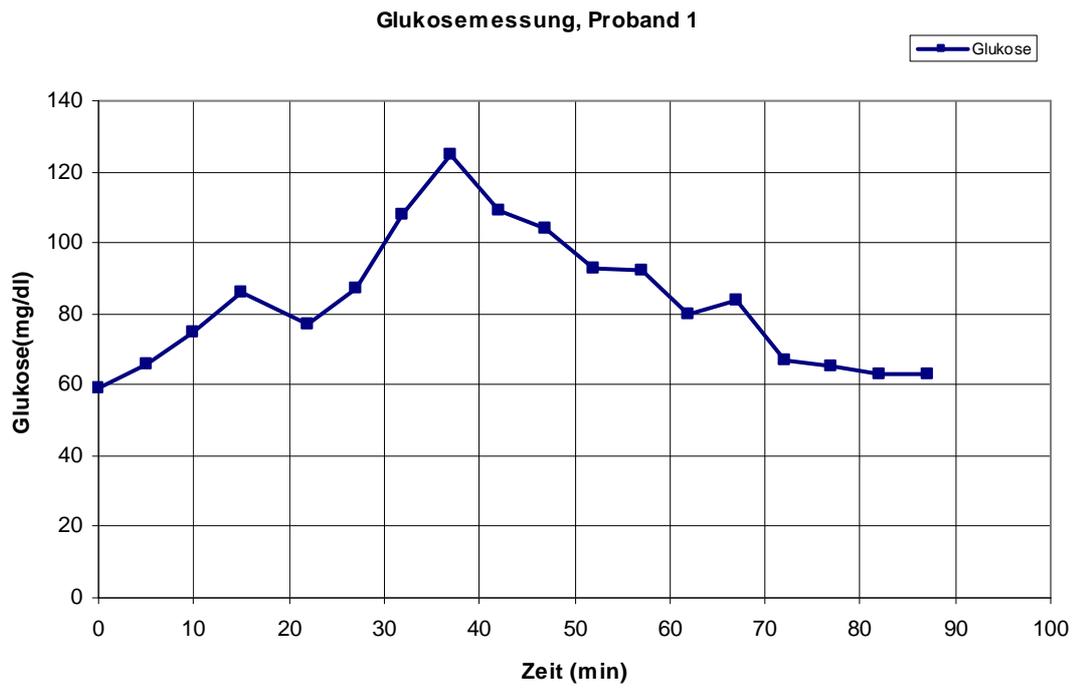
Bei zwei Probanden wurde zunächst in nüchternem Zustand (keine Kalorienzufuhr in den letzten 8 Stunden) jeweils eine Blutprobe aus einer Unterarmvene zur Bestimmung der Nüchternblutzuckerwerte entnommen.

Anschließend erhielten beide Probanden per os jeweils 75 g Glukose, aufgelöst in 250 ml Wasser. Nach ca. 5 Minuten wurde bei beiden Probanden im Abstand von 5 Minuten über einen Zeitraum von 120 Minuten Blutproben aus der Unterarmvene entnommen.

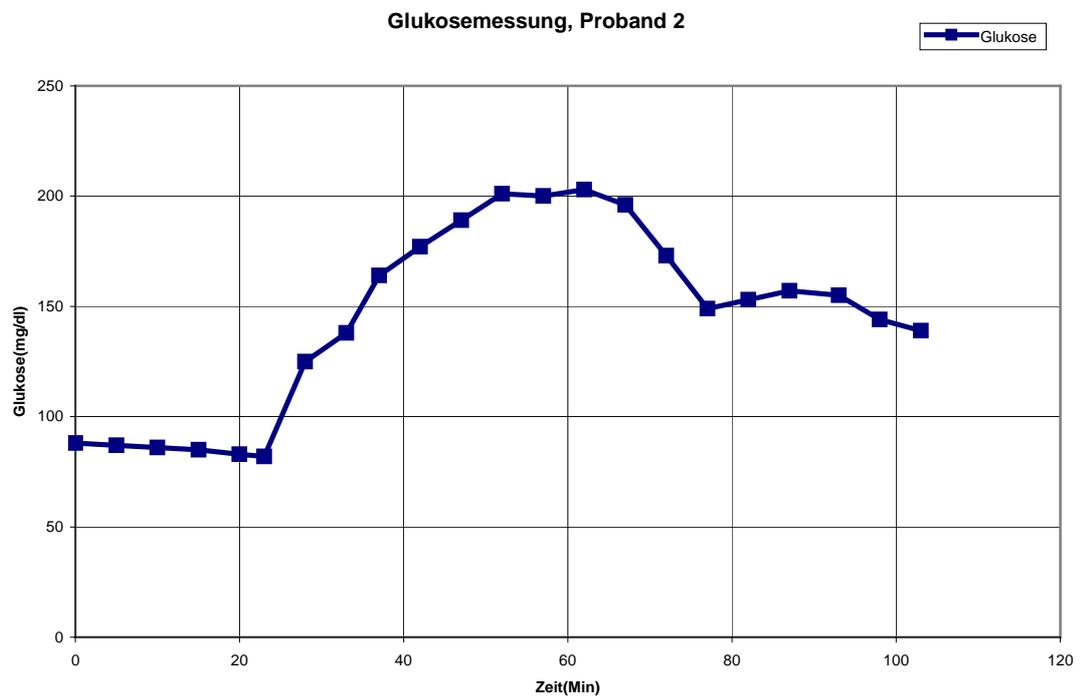
Nach jeder Blutentnahme wurde der Venenkatheter sofort mit einer physiologischen Kochsalzlösung gespült, um eine Vermischung mit bereits vorher entnommenen Blutes mit der neuen Probe sowie eine Gerinnung zu verhindern.

Vor einer erneuten Blutentnahme wurden ca. 2ml Blut abgezogen und verworfen, um eine Kontamination mit NaCl und altem Blut zu vermeiden.

Die Blutproben wurden anschließend zur Bestimmung der Blutglukosekonzentration zu einem Labor gebracht. Die von diesem Labor übermittelten Werte sind im folgenden dargestellt (Abb.16 und 17):



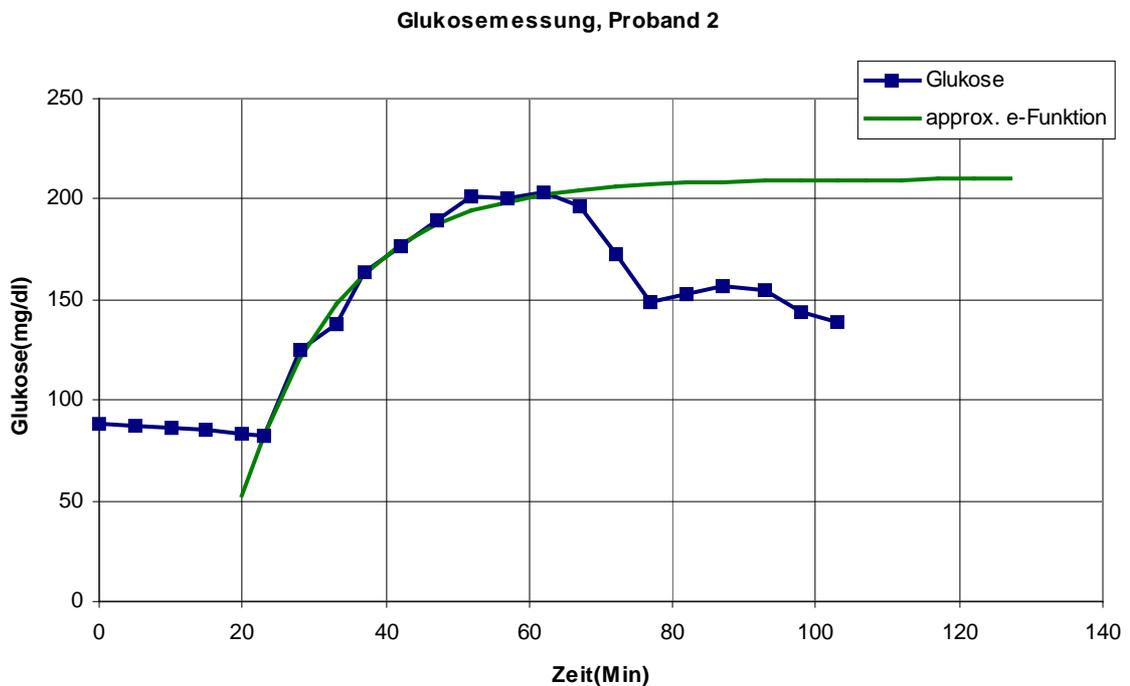
**Abbildung 15.** Quasikontinuierliche Blutzuckermessung Proband 1, männl., Ingenieur



**Abbildung 16.** Quasikontinuierliche Blutzuckermessung Proband 2, männl., Student

### 1.1.3 Approximierung an e-Funktion und Fast-Fourier-Transformation der Messwerte

Die ermittelten Blutglukosekonzentrationen wurden gegen den Zeitverlauf aufgetragen (Abb.17 und 18) und anschließend an die e-Funktion approximiert. Dies ist am Beispiel der Messwerte des Probanden 2 errechnet und graphisch dargestellt (Abb.19).



**Abbildung 17.** Approximierung der Messwerte aus der Abb.12 an die e-Funktion

Die e-Funktion hat folgende Koeffizienten:

$$F_{(t)} = 210 \cdot \left( 1 - \exp\left(\frac{t-16}{\tau}\right) \right)$$

wobei  $\tau=14$  min entspricht.  $\tau$  bezeichnet in diesem Fall die Zeitkonstante. Mit der Umrechnung über die Kreis-Grenzfrequenz

$$\tau = \frac{1}{2\pi f_g}$$

erhält man die Grenzfrequenz  $f_g$ .

Nach dem Nyquist-Theorem muss die Samplefrequenz also mindestens doppelt so groß als die Grenzfrequenz sein

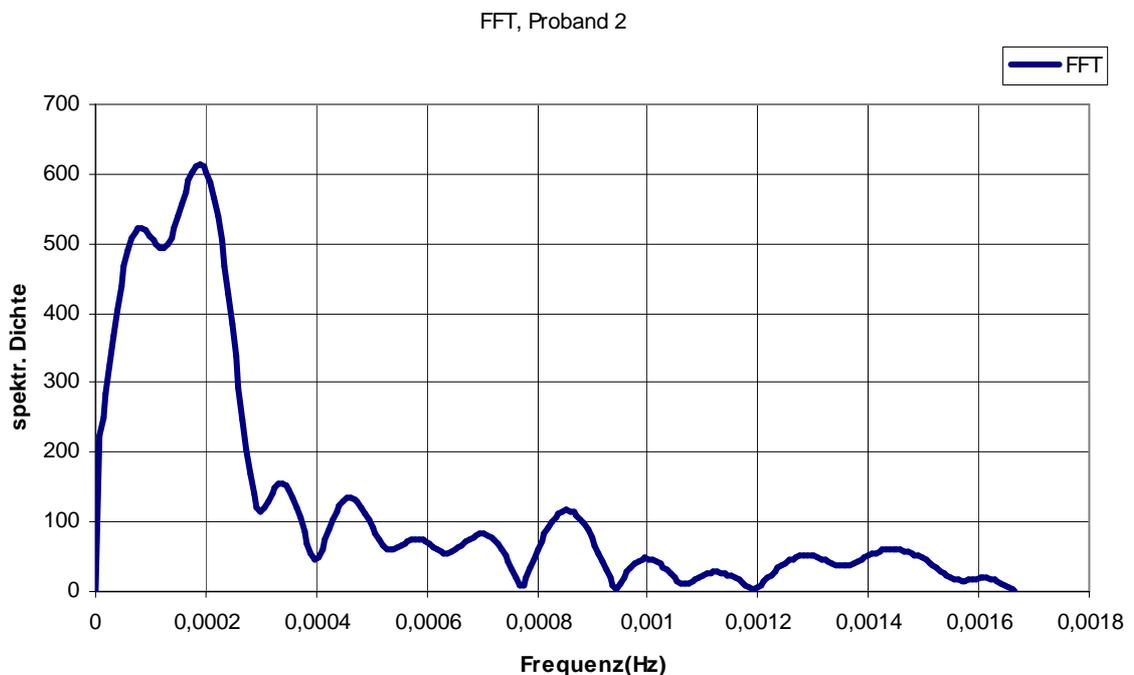
$$f_s \geq 2f = \frac{1}{\pi\tau}$$

$$f_s > 0,003789 \text{ Hz (3,8 MHz)}$$

Somit ist die minimale Sample-Frequenz 0,003789 Hz (3,8 MHz), was einer minimal nötigen Abtastrate von 44 min. entspricht.

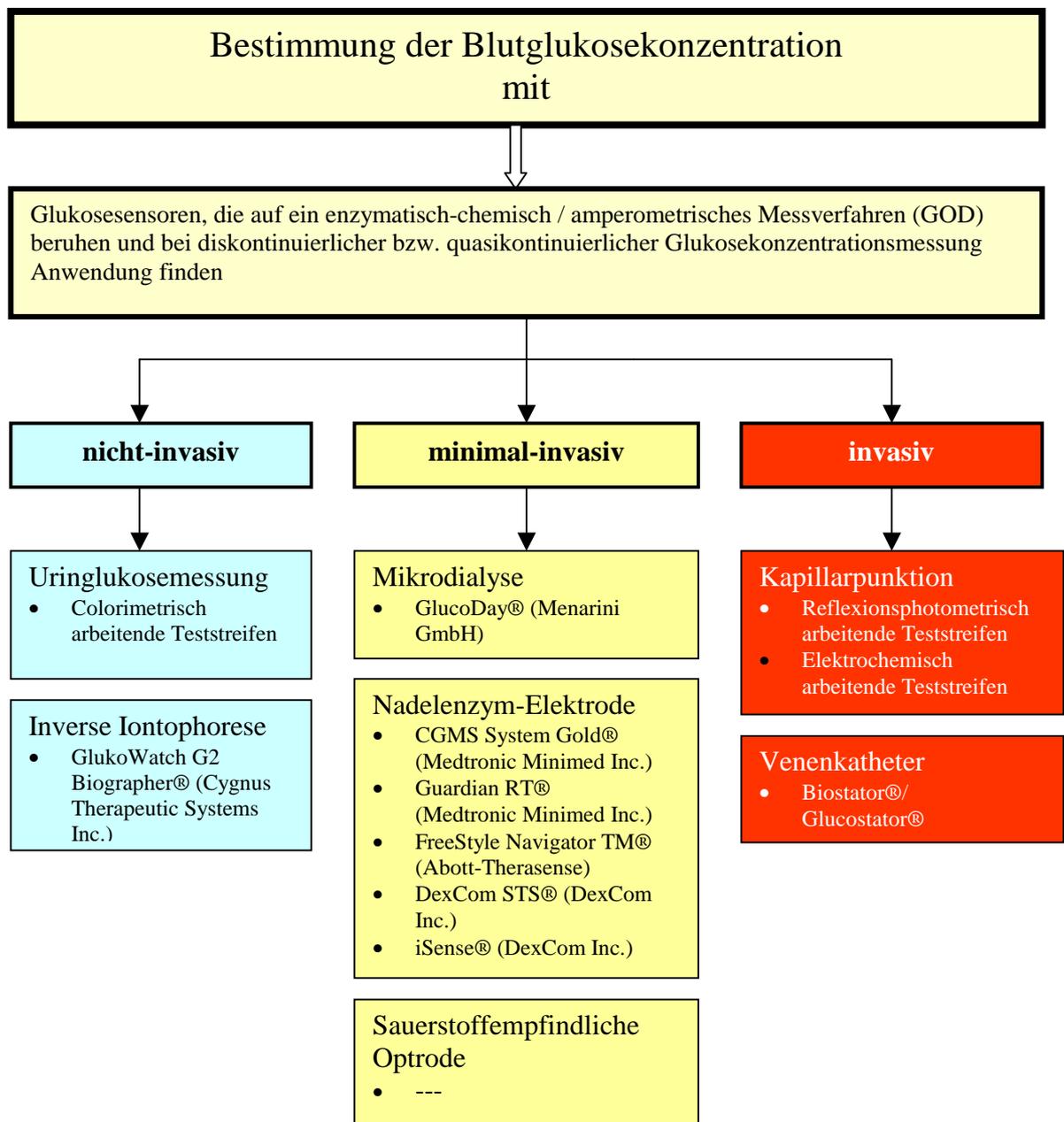
Daraus folgt, dass eine physikalisch korrekte Bestimmung der circadianen Blutglukosekonzentration mit Messungen im Abstand von weniger als 44 Minuten erfolgen müßte.

Analysiert man den Kurvenverlauf mit Hilfe der Fast-Fourier-Transformation, wobei die Messwerte auf insgesamt 512 Sample erweitert wurden, so zeigt es sich, dass die höchste im Signal vorkommende Frequenz bei 0,00019Hz auftritt. Dies ist am Beispiel der Messwerte des Probanden 2 errechnet und in Abb.19 dargestellt.

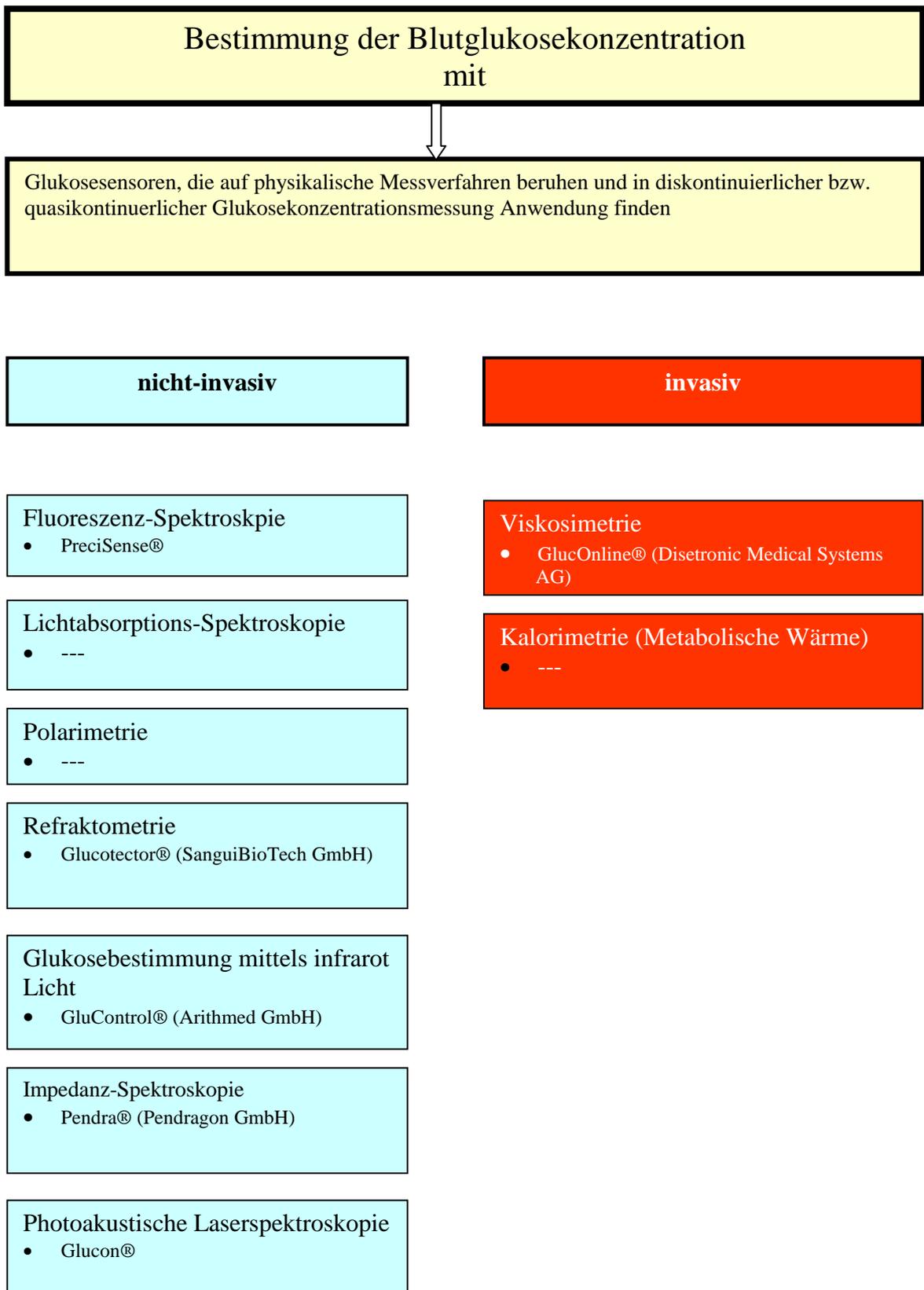


**Abbildung 18.** FFT (Fast Fourier Transformation) der Messwerte vom Proband 2

Im folgenden Abschnitt werden diverse als Ideen patentierte, noch in Entwicklung befindliche oder aber bereits realisierte Glukosemessverfahren nach folgender Systematik vorgestellt.



**Tabelle 9.** Systematik der Glukosesensoren I



**Tabelle 10.** Systematik der Glukosesensoren II

## 2. Auf enzymatisch-chemisch / amperometrische Messverfahren beruhende Glukosesensoren – Einteilung nach Art der Proben-gewinnung

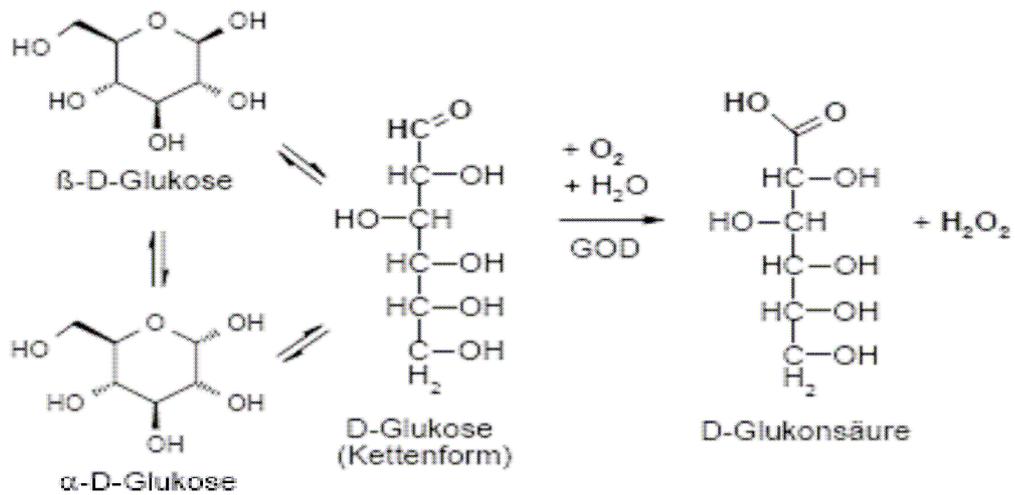
Beim chemisch-enzymatisch / amperometrischen Messverfahren wird meist die Glukoseoxidase-Methode angewandt, da dieses Enzym auf Biosensoroberflächen bzw. Teststreifen leicht fixiert werden kann und seine Aktivität über lange Zeit erhält.

Die Glukoseoxidase, eine Dehydrogenase, ist ein Protein mit Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD) als prosthetischer Gruppe. Sie wird aus Schimmelpilzen der Gattungen *Asperigillus* und *Penicillium* gewonnen.

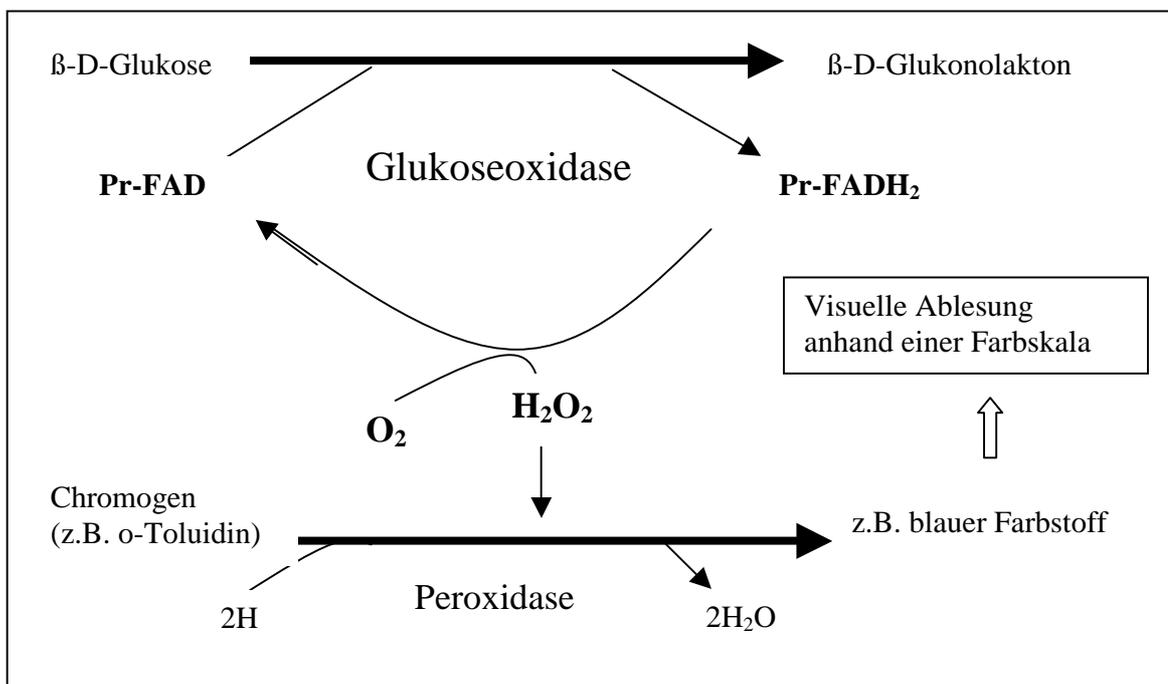
Die Glukoseoxidase (Protein-FAD) katalysiert die Oxidation von  $\beta$ -D-Glukose zu  $\beta$ -D-Glukonolakton und wird dabei selbst unter Wasserstoffaufnahme zu Protein-FAD-H<sub>2</sub> reduziert. In einer Folgereaktion wird das Enzym durch Oxidation wieder in den aktiven Zustand überführt, wobei Wasserstoffperoxid gebildet wird.

In der **Indikatorreaktion** wird entweder die Farbentwicklung eines Chromogens, die aufgrund der Oxidation durch Wasserstoffperoxid (Enzym: Peroxidase, POD) entsteht, visuell mit dem Teststreifen (Harnzuckermessung) (vgl.Gl.4) interpretiert oder reflexionsphotometrisch gemessen (Reflektometer) (vgl. Gl.5).

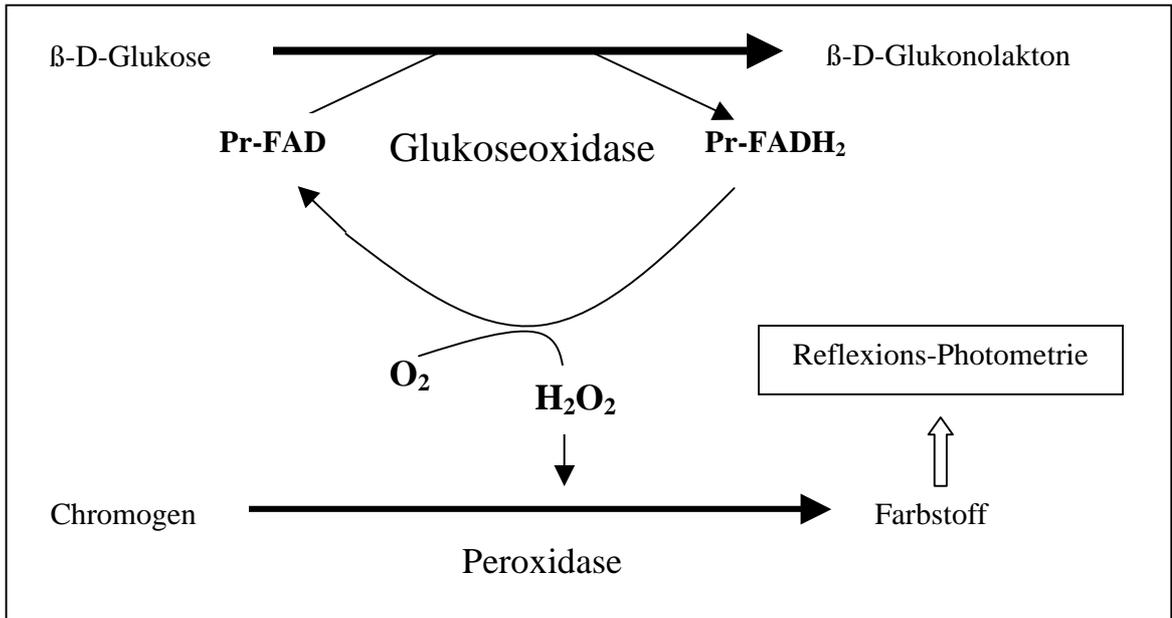
Es kann aber auch der bei der Reduktion des Wasserstoffperoxids an einer Elektrode entstehende Strom (Elektronen) amperometrisch detektiert werden (vgl.Gl.6). Hierbei werden zwei Elektronen von der Glukose an das FAD übertragen, welche anschließend auf die Messelektrode transportiert werden, um das elektrische Signal zu liefern. Aufgrund der Entfernung zwischen dem Ort der Elektronenbildung im inneren der GOD und der Meßelektrode können die Elektronen nicht unmittelbar von FADH<sub>2</sub> an die Elektrode gelangen. Jedoch kann das entstehende H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zur Elektrode diffundieren und dort mit Hilfe eines Potentials (0,7 mV) oxidiert werden und die Elektronen abgeben. (Blutglukosesensoren, Nadelenzymelektrode, Mikrodialyse, Inverse Iontophorese, Venenkatheter-Glukostator).



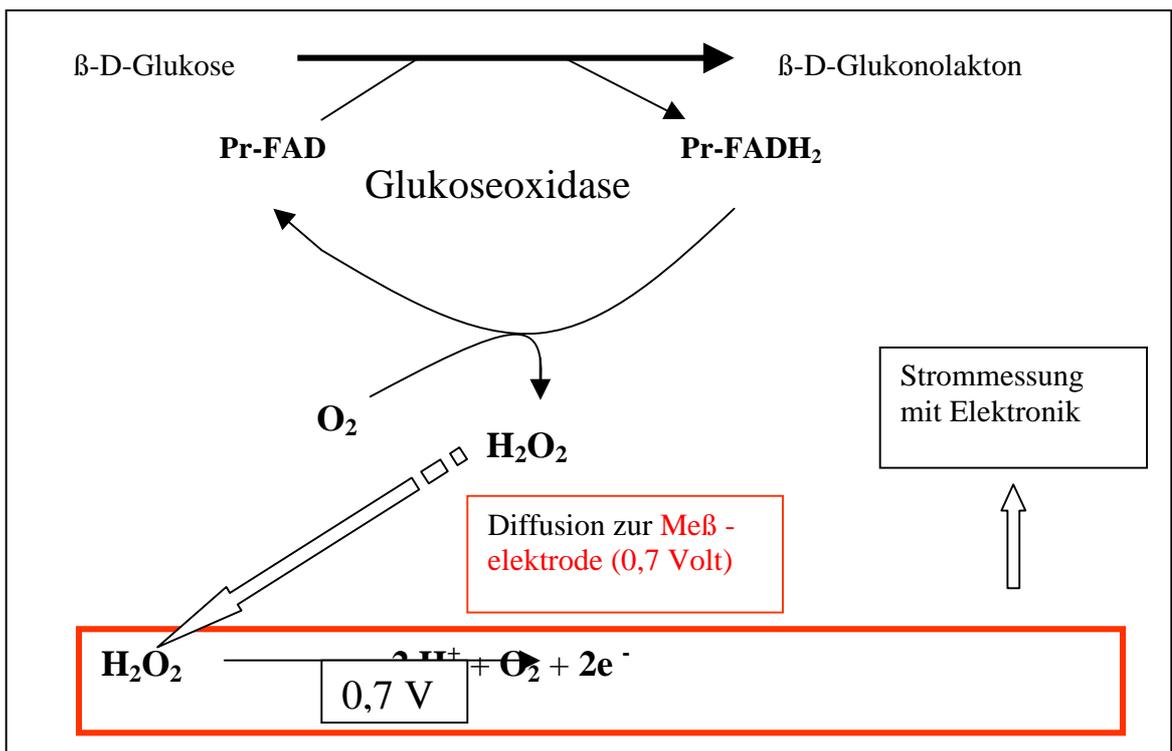
**Gleichung 3.** Oxidation der Glukose mit Glukoseoxidase (GOD)  
(Arbeitsanleitungen Humangenetik Uni Lübeck, 2007)



**Gleichung 4.** Reaktionsschema zum Glukoseoxidase-Test (Blutzuckerteststreifen-Methode, z.B. Harnzuckermessung, modifiziert nach Luppá / Schulz, 2005)



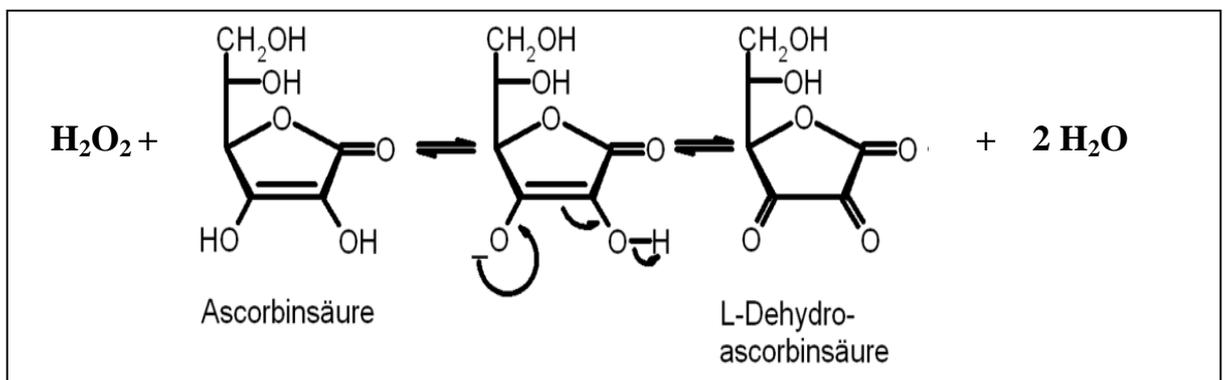
**Gleichung 5.** Reaktionsschema zum Glukoseoxidase-Test (Blutzuckerteststreifen-Methode, z.B. Reflektometer/Photometer) (Modifiziert nach Luppá / Schulz, 2005)



**Gleichung 6.** Enzymatisch-ampereometrisches Messprinzip (z.B. Blutglukosesensoren, Mikrodialyse, Nadelenzymelektrode, Inverse Ionophorese, Venenkatheter, modifiziert nach Luppá / Schulz, 2005)

Die Glukosebestimmung wird vor allem gestört, wenn durch Nebenreaktionen das Zwischenprodukt  $\text{H}_2\text{O}_2$  abgefangen wird. Reduzierende Substanzen (Vitamin C) reagieren mit  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Bei oraler Einnahme von 0,5 bis 1g Vitamin C steigt der Blutspiegel auf ca. 5 mg/dl. In dieser Konzentration würde Vitamin C die Glukose-Bestimmung nicht stören, aber nach intravenöser Injektion kann der Spiegel auf 10 mg/dl steigen. Durch Reduktion von  $\text{H}_2\text{O}_2$  (Siehe Gl.7) würde ein solcher Vitamin C-Spiegel einen zu geringen Glukosewert vortäuschen (Anleitungen zum Praktikum der Biochemie f. Mediziner LMU München).

Auch Medikamente (z.B. ASS, Acetyl Salizyl Säure), die in zu hoher Dosis eingenommen werden, können die Messergebnisse verfälschen (Schmeisl, G-W., 2007).



**Gleichung 7.** Reaktion der Ascorbinsäure (Vitamin C) mit Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )  
(Quelle: Wikipedia.org)

Die enzymatisch-chemisch/amperometrischen Messverfahren unterscheiden sich je nach Art der Probengewinnung bzw. Sensorlokalisierung:

#### **nicht-invasive Messverfahren**

Eine Probengewinnung ist nicht erforderlich. Bei den nicht-invasiven Methoden werden üblicherweise optische (Physikalische) Glukosesensoren verwendet. Das grundsätzliche Prinzip eines optischen Glukosesensors besteht darin, einen Lichtstrahl durch die intakte Haut zu senden und danach die Eigenschaften des reflektierten Lichtes zu analysieren.

Eine auf chemisch-enzymatisch beruhende nicht-invasive Meßmethode benutzt die transdermale Technik der Probengewinnung mittels der inversen Iontophorese (z. B. Gluco-Watch der Firma Cygnus).

#### **minimal-invasive Messverfahren**

Probengewinnung aus der interstitiellen Flüssigkeit (Mikrodialyse, z.B. Glucoday der Firma Menarini) oder direkte Messung im Interstitium (Nadelenzymelektroden, z.B. CGMS der Fa. Medtronic MiniMed), wobei die Haut aber nicht Blutgefäße verletzt werden.

#### **Invasive Messverfahren**

Probengewinnung durch Kapillarpunktion, Venenpunktion oder direkte Messung im Blutgefäß (z.B. elektrochemisch und reflexionsphotometrisch arbeitende Teststreifen)

## 2.1 Nicht-invasive Messverfahren

### 2.1.1 Harnzuckermessung

Glukose wird glomerulär filtriert und in den proximalen Tubuli größtenteils rückresorbiert. Eine physiologische Glukosurie liegt im allgemeinen unter 15 mg/dl.

Bei der Harnzuckermessung wird der Sachverhalt genutzt, dass bei Blutglukosekonzentrationen über 180 mg/dl, der sog. **Nierenschwelle**, die Rückresorptionskapazität der Tubuluszellen in der Niere überschritten wird, und dann die Glukosemenge im Harn ansteigt.

Die Nierenschwelle kann aber bei einzelnen Individuen gestört sein. Wenn man die Harnzuckermessung anwenden will, ist eine Überprüfung der Nierenfunktion erforderlich. Zur Ermittlung der Nierenschwelle müssen anfangs zum Urinzucker daher auch Blutzuckermessungen durchgeführt werden. Besonders bei Diabetikern mit Nierenschädigung ist dies wichtig

Bei schwangeren Diabetikerinnen ist die Nierenschwelle immer verändert, deshalb ist die Harnzuckermessung hier nicht aussagekräftig.

Möglichkeiten und Vorteile der Uringlukosemessung im Gegensatz zur Blutglukosemessung:

- Nicht-invasive Messtechnik
- Die Blutzuckerwerte werden über längere Zeiträume indirekt dargestellt.
- lässt sich keine Glukose im Urin nachweisen, liegt der Blutzucker bei regelrechter Nierenschwelle unter 180 mg/dl (10 mmol/l); damit ergibt sich für viele Diabetiker eine zufriedenstellende Einstellung.
- Die Methode ist sehr preisgünstig.
- Die Urinzuckermessung ist auch für Typ-2-Diabetiker verordnungsfähig

Grenzen der Uringlukosemessung:

- Die Bestimmung der Uringlukosekonzentration ist, im Gegensatz zur Bestimmung der Blutglukosekonzentration, über mehrere Stunden integriert, da sich in der Blase Urin von mehreren Stunden ansammelt. Das bedeutet, dass die gemessene Konzentration immer einen Mittelwert der Blutzuckerkonzentration der letzten Stunden darstellt

- Eine Anpassung der Insulindosis mittels Uringlukosemessung zu den Mahlzeiten ist somit nicht möglich.
- Unterzucker-Episoden können nicht erkannt werden.
- Genaue Tagesprofile sind nur mit Blutzuckermessungen möglich

([www.diabetes-news.de/info/blutzuckermessung\\_02.htm](http://www.diabetes-news.de/info/blutzuckermessung_02.htm), 2007)

### **Colorimetrisch arbeitende Teststreifen zur Harnzuckermessung**

Der Streifen wird in den Harn getaucht. Ist Glucose im Harn, verursacht diese eine Verfärbung des Testfeldes (nach 1-2 Min). Das Beispiel unten zeigt eine positive Reaktion (positiv heißt: Harnzucker war nachweisbar). Die Intensität der Grünfärbung lässt die Menge des Harnzuckers abschätzen.



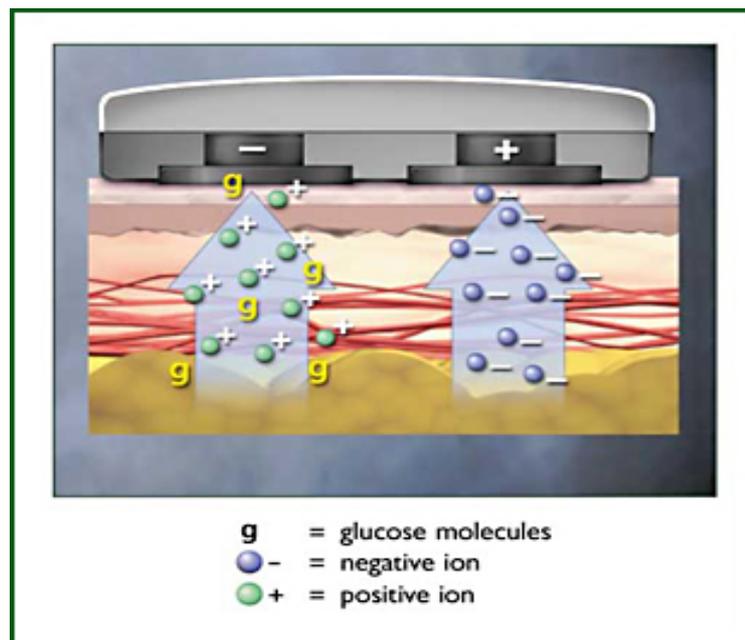
**Abbildung 19.** Harnzuckermessung mit Teststreifenmethode (Hübl W., 2007)

### 2.1.2 Inverse Iontophorese

Die Iontophorese ist das Phänomen, das polare niedermolekulare Substanzen schneller in untere Hautschichten eindringen und damit in den Blutkreislauf gelangen, wenn ein entsprechend gepoltes elektrisches Feld einwirkt. Da von der Bewegung auch ungeladene Moleküle mitgerissen werden, können auf diesem Wege viele Substanzen auf unblutigem Wege appliziert werden.

Beim Verfahren der inversen Iontophorese wird lediglich die elektrische Polung des Feldes umgekehrt.

Die Glukosemoleküle der subkutanen interstitiellen Flüssigkeit gelangen mittels der inversen Iontophorese (niedriger Stromfluss, durch den Na-Ionen und via Konduktion auch Glukosemoleküle zur Kathode bewegt werden) zum Sensor, welcher mit Hilfe des GOD/POD-Messprinzips die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit bestimmt(Koeppe, 2000).



**Abbildung 20.** Prinzip der inversen Iontophorese

Quelle: Cygnus therapeutic Systems Inc.(GlucoWatch.)

Gerätebezeichnung & Hersteller / Erfinder	<b>GlucoWatch® G2 Biographer</b> Cygnus therapeutic Systems Inc. (US)
Messort (Sensortyp)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interstitielle Flüssigkeit (minimal-invasives Glukosemeßsystem)</li> </ul>
Messprinzip	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enzymatisch (GOD)-amperometrische Methode</li> </ul>
Realisierung des Messprinzips	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die GlucoWatch® wird wie eine Uhr am Arm getragen. Zwischen zwei Elektroden und Haut befindet sich eine von der Firma "Auto Sensor" oder "GlucoPad" genannte Scheibe, die in gelartiger Form neben einer Salz-Lösung Substanzen enthält, die der Aufnahme der Glukosemoleküle sowie ihrer quantitativen Bestimmung dienen (GOD). Die Elektroden erzeugen zur Iontophorese notwendige elektrische Feld.</li> <li>• Nach einer dreistündigen <b>Äquilibrierungszeit</b> muss eine Kalibrierung mittels konventioneller Blutzuckermessung erfolgen. Dann wird während ca.13 Stunden alle 20 Minuten ein Wert angegeben (Mittel aus zwei Messungen im 10-Minuten Intervall), der dem Blutzuckerwert um ca.15 Minuten nachhinkt.</li> <li>• Die im Gerät gespeicherten Daten können am Computer ausgewertet werden. (GlucoWatch Analyser®).</li> </ul>
Probengewinnung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inverse Iontophorese (Nicht-invasives/transdermales oder minimal-invasives Glukosemeßsystem)</li> </ul>
Lokalisation des Sensors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auf der Hautoberfläche am Ober- oder Unterarm</li> </ul>
Charakteristik von Messgerät und Messung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensor warmup-Dauer (h): 1</li> <li>• Kalibrierungen in der Gesamtlebensspanne des Sensors (13 h): 2 Mal (gegen Messung kapillären oder venösen Blutes)</li> <li>• Messhäufigkeit (min): alle 10 min (6 Messungen pro Stunde, 144 Messungen pro Tag)</li> <li>• Messbereich: keine Daten verfügbar</li> <li>• Zeitpunkt der Messwertanzeige: "Realtime" vom Hersteller bezeichnet, aber angezeigter Wert hinkt dem Realtime-Wert um ca. 15 min. hinterher.</li> <li>• Alarmer: Hypo- und Hyperglykämien</li> </ul>
Sensorstabilität in vivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 13 h</li> </ul>
Zielgruppe & Indikation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Richtet sich an sog. "frequent testers and frequent insulin-injectors"</li> <li>• Gerät soll nicht die herkömmlichen Blutzuckermessgeräte ersetzen, sondern diese ergänzen.</li> <li>• Soll der Aufdeckung von hyper- und hypoglykämischen Episoden dienen</li> <li>• Trendangabe: sinkender / steigender Blutzucker. Dies ist vor allem in speziellen Situationen (gezielte Therapiekontrolle, Reisen, Krankheit, Sport, etc.) hilfreich</li> </ul>
Bewertung	<p style="text-align: center;">Vorteile:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Innovativer Forschungsansatz eventuell geeignet für weitere Entwicklungen</li> </ul> <p style="text-align: center;">Nachteile / Probleme:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In bis zu 50% der Anwender kann es zu lokalen Hautreizungen kommen, daher wurden von der Firma sogar Studien mit Glukokortikoid-Applikationstests durchgeführt, um auch dieser Personengruppe die Anwendung des Gerätes zu ermöglichen.</li> </ul>

Bewertung	<p>Nicht untersucht wurde leider, welchen Schaden diese permanente lokale Glukokortikoid-Applikation anrichten könnte und ob diese Personen überhaupt dazu bereit wären (Tamada, J.A. et al., 2004).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• "Warm up time" von ca. 3 Std., damit ideale Messbedingungen auf der Haut hergestellt werden (z.B. Feuchtigkeitsgehalt, pH-Wert etc.). Dies ist z.B. bei Temperaturschwankungen oder veränderter elektrischer Leitfähigkeit (Schwitzen) der Fall.</li> <li>• Kalibrationszeit von 2 Stunden vor Messbeginn für eine Gesamt-messdauer von ca.13 Stunden ist nicht günstig.</li> <li>• Kaum firmenunabhängige Erfahrungen verfügbar, denn obwohl Tamada (Cygnus Inc.) eine enge Übereinstimmung zwischen GlucoWatch Biographer-Messergebnissen und der blutigen Teststreifenmethode feststellt (Tamada, J.A. et al., 1999), werden bis zu 20% der Werte erst gar nicht angezeigt, da sie die interne „Qualitätskontrolle“ nicht erfüllen</li> <li>• Nur in Verbindung mit einem herkömmlichen Blutzuckertestgerät zugelassen, denn die Insulintherapie sollte laut Empfehlung des Herstellers nicht einzig mit GlucoWatch-Ergebnissen gesteuert werden.</li> <li>• Problem, unter vielfältigen Störfaktoren das geringe Glukose-signal zuverlässig und ausreichend genau herauszufiltern.</li> <li>• Der Hypoglykämie-Alarm ist bei einer unabhängigen Studie als nicht zuverlässig befunden worden. (The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, 2004)</li> <li>• In anderen Studien wurde die Kombination einer kontinuierlichen Glukosemessung mit dem GlucoWatch Biographer und der herkömmlichen Teststreifenmethode untersucht. Es wurde festgestellt, dass dies den HbA<sub>1c</sub>-Wert nicht weiter senken konnte, als es schon allein mit der herkömmlichen Teststreifen-Methode möglich ist. Somit scheint der GlucoWatch Biographer noch keine signifikanten Vorteile für eine befriedigende Blutglukoseeinstellung zu bieten. Nicht weniger problematisch ist die geringe Compliance der Patienten aufgrund der lokalen Hautreizungen anzusehen. (The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, 2005).</li> </ul>
Perspektive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das große Problem von GlukcoWatch ist die lange Kalibrierungszeit vor Messbeginn und der Messwertdrift bei Veränderungen des Hautzustandes durch Schwitzen (Sport, Nervosität, Hypoglykämie etc.), sodass das Gerät weder die Zuverlässigkeit aufweist, die vorausgesetzt werden muss, noch ist es für den Alltagsgebrauch ausreichend praktikabel. Dies hat auch dazu geführt, dass das Gerät nicht mehr produziert wird. Die Firma <i>Cygnus Therapeutic Systems Inc.</i> ist in die Firma Johnson &amp; Johnson übergegangen, welche bisher nichts neues über das Messsystem veröffentlicht hat.</li> </ul>
Quellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azimi N., 1995: Patent: WO 95/02357 A1</li> <li>• Ackerman N., 2005: Patent: US 2005/0124874 A1</li> <li>• Conn et al., 2003: Patent: US 2003/0144581 A1</li> <li>• Potts R. O. et al., 2005: Patent: US 2005/0119540 A1</li> <li>• Desai S P., et al., 2005: Patent: US 2005/0049473 A1</li> <li>• Berner B., et al., 2005: Patent: US 2005/0027179 A1</li> <li>• Ford R., et al., 2005: Patent: US 2005/018443 A1</li> <li>• Burson et al., 2005: Patent: US 2005/0170448 A1</li> <li>• Abraham W., et al., 2004: Patent: US 2004/0062759 A1</li> <li>• Dunn et al., 2004: Patent: US 2004/0018486 A1</li> <li>• Burson et al., 2003: Patent: US 2003/0199745 A1</li> <li>• Kim L. et al., 2003: Patent: US 2003/0135100 A1</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kurnik et al., 2001: Patent: US 2001/0020125 A1</li> <li>• Lesho et al., 2002: Patent: WO 02/15778 A1</li> <li>• Liu D.M., 2001: Patent: US D438807 S</li> <li>• Potts R.O. et al., 2002</li> <li>• Lesho M; Samuel Morley, 2002</li> <li>• CYGNUS GlucoWatch Homepage</li> <li>• Parris N. et al., 2001: Patent: WO 01/88534 A2</li> <li>• Pitzer K.R. et al., 2001</li> <li>• Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, 2004</li> <li>• Chase H.P. et al., 2003</li> <li>• Tamada J.A. et al., 2000: Patent: EP 1 016 433 A1</li> <li>• Tamada J.A. et al., 1999</li> <li>• Tamada J.A., 2001: Patent: US 2001/0020124 A1</li> <li>• Tamada J.A., 2002: Patent: US 2002/0002328 A1</li> <li>• Tamada J.A. et al., 2004</li> <li>• Thomas A., 2006</li> <li>• The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, 2005</li> <li>• <a href="http://diabetes-world.net">diabetes-world.net</a> - <a href="#">Neues aus der Forschung: Glukosesensoren</a> Artikel vom 22. November 2005</li> <li>• Heinemann et al., 2005</li> </ul>
Bilder	 <p style="text-align: center;"><b>GlucoWatch Cygnus Inc.</b></p>

## 2.2 Minimal-invasive Messverfahren

### 2.2.1 Mikrodialyse

Bei der Mikrodialysetechnik wird eine kleine Sonde mit einer semipermeablen Membran mit winzigen Poren in das Unterhautfettgewebe inseriert.

Durch die Mikrodialysetechnik wird eine Perfusatsflüssigkeit (z.B. physiologische NaCl-Lösung) bei konstanter Flussrate gepumpt, welche frei von Glukose ist. Durch die Dialysemembran finden ein Flüssigkeitsaustausch und ein Austausch von niedermolekularen Substanzen, z.B. Glukose statt (Diffusion), sodass das **Perfusat** seine Glukosekonzentration beim Durchfluß durch die Mikrodialysetechnik der Glukosekonzentration im interstitiellen Gewebe angleicht (Abb. 23, 24). Sobald die Lösung durch die Mikrodialysetechnik hindurch geflossen und wieder außerhalb des Körpers ist, wird sie als **Dialysat** bezeichnet. Dem Dialysat wird in einer elektrochemischen Messzelle (Glukosesensor) eine Reaktionslösung mit einem Enzym (GOD) zugemischt. Der Glukosesensor selbst befindet sich somit extrakorporal.

Die Einstellung des Austauschäquilibrium der Glukosekonzentration auf beiden Seiten der Dialysemembran gehorcht dem Fickschen Diffusionsgesetz:

$$\frac{dn}{dt} = D \cdot A \cdot \frac{C_i - C_o}{X}$$

**Gleichung 8:** Das Ficksche Diffusionsgesetz

$dn/dt$ : Zahl der pro Zeiteinheit diffundierenden Moleküle

D: Diffusionskoeffizient des gelösten Stoffes

$C_i - C_o$ : Konzentrationsdifferenz zwischen der Innenseite (i) und Außenseite (o) der Mikrodialysetechnik

X: Dicke der Dialysemembran

A: Größe der Austauschfläche

Bei hoher Permeabilität der Dialysemembran für Glukose wird die Einstellung des Äquilibrium von der Perfusion begrenzt. Man nennt den Transport solcher Stoffe daher perfusionslimitiert (Gaehthens P., 1996)

Für die Konzentrationsbestimmung von Glukose im Interstitium spielen die folgenden zwei Phänomene eine wichtige Rolle:

### Recovery

Da es zwischen Intestitieller- und Gewebsflüssigkeit meist nicht zu einem vollständigen Austauschäquilibrium kommt, ist der Austauschfaktor "Recovery" definiert worden.

Es ist ein Maß für das "Wiederfinden" im Dialysat von in interstitieller Flüssigkeit vorliegender Substanzen (Kannan C., 2003).

Die "relative Recovery" ist das prozentuale Verhältnis von Dialysat zur venösen Plasmaglukose:

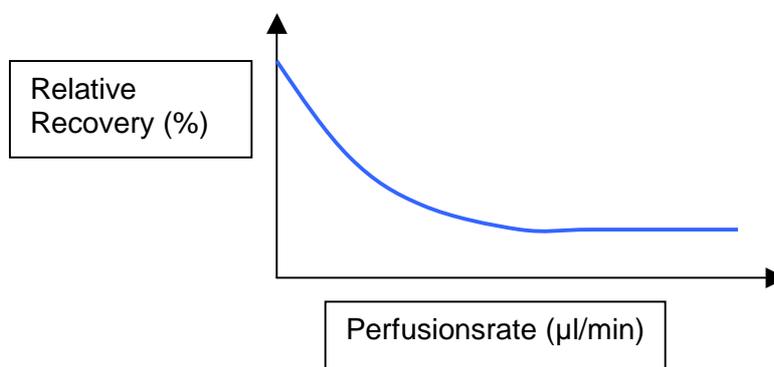
$$R_R \text{ (in \%)} = \left( [C]_{\text{Dialysat}} / [C]_{\text{Plasma}} \right) \cdot 100$$

**Gleichung 9.** Die Relative Recovery (Gewebe-/ Plasmaglukose-Quotient)

$[c]_{\text{Dialysat}}$ : Glukosekonzentration in Dialysat

$[c]_{\text{Plasma}}$ : Glukosekonzentration im Plasma

Da bei hoher Permeabilität der Dialysemembran die Einstellung des Konzentrationsgleichgewichts von der Perfusionsgeschwindigkeit abhängt, fällt bei hohen Geschwindigkeiten die relative Recovery ab. Der Grund liegt in der verringerten Zeit für den Diffusionsaustausch über die semipermeable Membran (Benveniste, 1989).



**Abbildung 21.** Beziehung zwischen relativer Recovery und Perfusionsrate

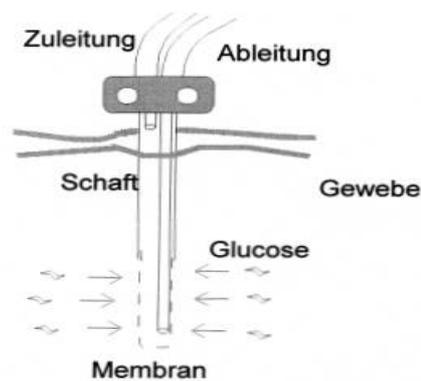
## Delay

Durch die Nachschaltung der Analytik an die Probengewinnung entsteht eine zeitliche Verzögerung (delay), mit welcher eine Konzentrationsänderung der Glukose im Interstitium im Dialysat (Probe) registriert wird.

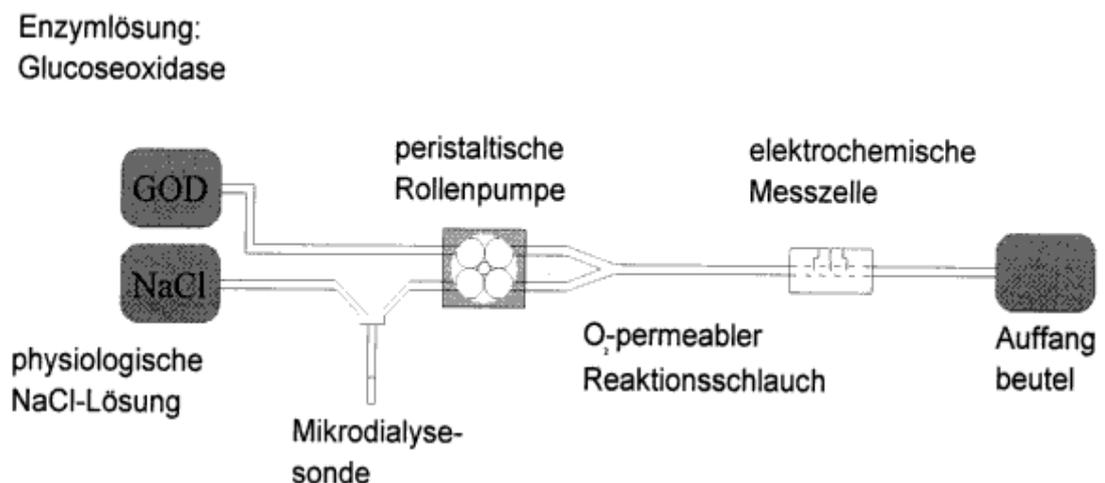
Sie beruht auf zwei Ursachen:

1. Technisches Delay: Zeitliche Verzögerung aufgrund der Perfusionsgeschwindigkeit und dem Totraumvolumen (Im ausführenden Schlauch zwischen der Dialysemembran und der Messzelle).

Physiologisches Delay: Zeitliche Verzögerung, die für die Umverteilung von Glukose vom Blutkreislauf in die interstitielle Flüssigkeit auftritt.



**Abbildung 22.** Mikrodialyse-Sonde  
(Institut für Diabetes Technologie (IDT) an der Universität Ulm)



**Abbildung 23.** Prinzip der Glukosebestimmung mittels Mikrodialyse  
(Institut für Diabetes Technologie (IDT) Universität Ulm)

Über die Korrelation der Glukosekonzentration im interstitiellen Gewebe und der Blutglukosekonzentration herrscht noch Uneinigkeit, da in Studien zum Teil stark abweichende Ergebnisse auftraten. Hier spielt sicherlich auch das Messverfahren und im Fall von Mikrodialyse die Phänomene der "Recovery" und "Delay" eine wichtige Rolle.

Shchiri et al. (1982, 1984, 1986) benutzten als Messmethode einen nadelförmigen Glukose-sensor, welcher im Subcutangewebe von Typ-1-Diabetikern kontinuierlich die Glukosekonzentration bestimmte. Die so ermittelten Glukosewerte lagen 6 bis 22% niedriger als die gleichzeitig im venösen Plasma bestimmten.

Kremen et al.(2006) konnten in einer Studie feststellen, dass die Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit, welche mit Hilfe der Mikrodialyse entnommen wurde mit der Blutglukosekonzentration sehr eng korreliert.

Aussedat et al.(2000) stellten allerdings in Versuchen mit Ratten fest, dass nicht immer eine enge Korrelation zwischen den Glukosewerten im Interstitium und Blut vorliegt.

So war u.a. festzustellen, dass bei insulininduzierter Hypoglykämie der Abfall des Glukosespiegels im Interstitium geringer ausfiel als der Abfall des Blutglukosespiegels. Dies könnte seine Ursache darin haben, dass die Hypoglykämie den Transport der Glukose aus dem Interstitium ins umgebende Gewebe hemmt, um zunächst eventuell ausreichend Glukose für die lebenswichtigen Organe bereitzustellen. Auch verlief die Rückkehr des Glukosewertes zum Basalwert im Interstitium verlangsamer als im Blut. Dies könnte an den protrahierten Effekt des Insulins in der peripheren Glukoseaufnahme liegen. Auch weitere Studien beim Menschen konnten diese Effekte bestätigen (Kulcu et al., 2003).

#### **Vorteile dieser Technik sind,**

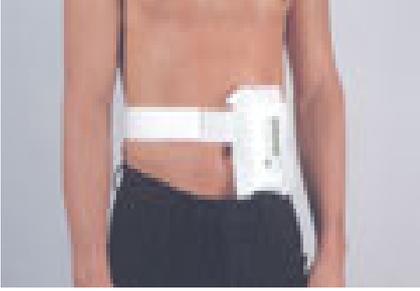
- Sensor bleibt länger arbeitsfähig und zeigt keinen Drift, da aufgrund der extrakorporalen Lokalisation keine Veränderungen durch Bioinkompatibilität auftreten. Somit sind Kalibrierungen des Sensors aus diesem Grund selten erforderlich.

#### **Probleme dieser Technik sind,**

- Invasivität der Methode (Schmerz)
- Dialyse und Transport der gewonnenen Probe über den Dialysekatheter zum extrakorporal lokalisierten Sensor benötigt Zeit, sodass ein Real-Time-Monitoring nicht wirklich möglich ist
- Schnelle Veränderungen des Blutglukosewertes projizieren sich erst nach einer gewissen Zeit auf die Verhältnisse im Interstitium, sodass diese verzögert gemessen werden können (Kotulla R., Hoffmann-LaRoche AG).
- Mikrodialysekatheter kann als Eintrittspforte für Erreger dienen,
- Geringe Alltagstauglichkeit (Aufbau, Größe, Aufwand, Akzeptanz)

(Derendorf H. et al., 2003; Burton H. et al., 2005; Burton et al., 2005; Model P. et al., 2005; CUI Z., Urban J.P., 2004; Hoss U. et al., 2004; Schaupp L. et al., 2004; Liska J. et al., 2003)

Gerätebezeichnung & Hersteller bzw. Erfinder	<b>GlucoDay S®</b> A. Menarini diagnostics (I)
Messort (Sensortyp)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interstitielle Flüssigkeit (minimal-invasives Glukosemeßsystem)</li> </ul>
Messprinzip	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enzymatisch (GOD)-amperometrische Methode</li> </ul>
Realisierung des Messprinzips	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine verdünnte isotone NaCl-Lösung wird durch einen Kunststoffkatheter gepumpt. Nach der Glukoseaufnahme aus dem interzellulären Raum durch die Dialyse wird die Lösung zum extrakorporal lokalisierten Sensor transportiert.</li> </ul>
Probengewinnung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikro dialyse</li> </ul>
Lokalisation des Sensors (im Körper / extern)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• extrakorporal</li> </ul>
Charakteristik von Messgerät und Messung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensor warm-up-Dauer (h): 0</li> <li>• Kalibrierungen in der Gesamtlebensspanne des Sensors (48 h): 1 (Eine Kalibrierung vor der Messung ist ausreichend)</li> <li>• Messhäufigkeit (min): alle 3 min.</li> <li>• 20 Messungen pro Stunde, 480 Messungen pro Tag</li> <li>• Messbereich: 20-600 mg/ dl (1,1 – 33,3 mmol/L)</li> <li>• Zeitpunkt der Messwertanzeige: retrospektiv</li> </ul>
Sensorstabilität in vivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 48 h / bei Raumtemperatur 6 Monate</li> </ul>
Zielgruppe & Indikationen	Für klinische und diagnostische Untersuchungen bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Typ-1-Diabetes</li> <li>• Nächtlicher Hypoglykämie</li> <li>• Insulinabhängige Pat. Mit Typ-2-Diabetes</li> <li>• Einstellung einer Insulintherapie/ Pumpentherapie</li> <li>• Gestationsdiabetes</li> </ul>
Bewertung	<p style="text-align: center;">Vorteile:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein direkter Kontakt zwischen Glukosesensor und Organismus, sodass Biokompatibilitäten weitgehend umgangen werden.</li> <li>• Gute Langzeitstabilität des Sensors, da im Vergleich zu den inserierten Elektroden keine so große Signaldrift vorkommt. Daher ist die Kalibrierung des Systems seltener erforderlich.</li> <li>• Ein optionaler Hypo- und Hyperglykämiealarm ist vorhanden.</li> </ul> <p style="text-align: center;">Nachteile / Probleme:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eingeschränkte Zielgruppe: Das Gerät ist nur zur Anwendung durch qualifiziertes und medizinisch geschultes Personal für klinische und diagnostische Untersuchungen gedacht.</li> <li>• Der Katheter muss durch medizinisches Personal gelegt werden</li> <li>• Kubiak et al., (2006) hat in seiner Studie festgestellt, dass zwar bei der Insertion des Sensors fast nicht über Schmerz geklagt wurde, aber das Tragen des Sensors als unangenehm empfunden wurde, sodass die Akzeptanz des Apparates durch die Patienten fraglich erscheint.</li> <li>• Der größere apparative Aufwand macht das System teuer und schränkt den Tragekomfort stark ein.</li> </ul>
Perspektive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seit 2003 in den USA für o.g. Zielgruppen verfügbar, für den alltäglichen Gebrauch jedoch aufgrund der komplexen Mikro dialysetechnik und den Kalibrierungen mit Hilfe von</li> </ul>

<p>Informationsquelle</p>	<p>Fingerstix-Methode noch nicht vorgesehen oder geeignet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Website der Fa. Menarini <a href="http://www.menarini.com/estero/dia_de/de/diagnostica/glucoday_00a.htm">http://www.menarini.com/estero/dia_de/de/diagnostica/glucoday_00a.htm</a></li> <li>• Basagni et al., 1991 Patent: US 5,077,199</li> <li>• Kubiak et al., Diabetes Technol Ther. 2006 Oct; 8(5):570-5.</li> <li>• Kubiak et al., 2006 (Lt.-Beilage)</li> <li>• DeBlock et al., Diabetes Care 29 ; 2006,1750-1756</li> <li>• DeBlock et al., 2006 (Lt.-Beilage)</li> <li>• Poscia et al, 2003, Biosens Bioelectron 18:891–898</li> <li>• Poscia et al, 2003 (Lt.-Beilage)</li> <li>• Wentholt et al., 2005, Diabetes Care 28 :2871-2876</li> <li>• Wentholt et al., 2005 (Lt.-Beilage)</li> <li>• Chico,A., 2005 , Av Diabetol 2005,21; 129-134</li> <li>• Chico,A., 2005 (Lt.-Beilage)</li> <li>• Maran et al., 2002, Diabetes Care 25 : 347-352 (Lt.-Beilage)</li> <li>• Maran,A., 2002, Diabet Nutrition and Metabolism 15:429-43, 2002 (Lt.-Beilage)</li> <li>• Maran et al., 2005 Poster (Lt.-Beilage)</li> <li>• Thomas A., 2006</li> <li>• Wentholt I.M., De Vries J.H., et al., 2005</li> <li>• Varalli et.al., 2001 Patent: US 2001/0041830 A1</li> </ul>
<p>Bilder</p>	<div data-bbox="651 1144 970 1245" style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;"> <p>Microdialysekatheter beim GlucoDay®</p> </div>    <p><a href="http://www.Menarini.de">www.Menarini.de</a></p>

### 2.2.2 Nadelenzymelektrode

Der Glukose-Sensor (Elektrode) wird in subkutanes Gewebe meist im abdominalen Bereich inseriert und misst unmittelbar in der interstitiellen Flüssigkeit der Umgebung die Glukosekonzentration.

#### **Vorteile dieser Technik sind,**

- Keine Probengewinnung erforderlich.

#### **Probleme/Nachteile dieser Technik sind,**

- Glukoseempfindliche Sensoren unter die Haut verändern sich wegen unzureichender Biokompatibilität innerhalb weniger Stunden (Vachon D. et al., 2002). Die Sensorsignale werden entsprechend schnell ungenau (Sensor drift). Daher muss das System relativ häufig durch einen durch invasive kapilläre Blutzuckerselbstkontrolle ermittelten Wert kalibriert werden. Außerdem muss der Sensor, aufgrund seiner nur geringen Stabilität in vivo, in sehr kurzen Zeitabständen ausgewechselt werden.
- Es kann zu sog. Implantations-Infektionen mit meist opportunistischen Erregern kommen (Staphylococcus epidermidis). Hierbei setzen sich die Bakterien am Kunststoff fest, vermehren sich dort und schützen sich durch eine Schleimschicht. Ein Ausbrechen dieser Schleimschicht würde dann zu einer lebensgefährlichen Sepsis führen (Kayser et al., 2005).
- Invasivität der Methode (Schmerz)
- Geringe Alltagstauglichkeit (Aufbau, Größe, Aufwand, Akzeptanz)

Die wesentliche Schwierigkeit beim Einsatz von implantierbaren Nadelenzymelektroden besteht in der Wechselwirkung zwischen dem Material des Implantats und dem Organismus.

Der Kontakt von Biomaterialien mit Zellen des Organismus führt in der Regel zu einer mehr oder weniger ausgeprägten entzündlichen Reaktion, die häufig chronisch wird. Hierbei wird einerseits das Material des Implantats in seinen Eigenschaften verändert, sodass bei einer Enzym-Messelektrode das zu erfassende Signal nur noch verändert festgestellt wird, andererseits aber auch der Organismus durch Entzündungsreaktionen belastet. Seit langem bekannt sind diesbezüglich die um einen Fremdkörper vom Immunsystem gebildeten Granulome vom Fremdkörper-Typ. Granulome dieses Typs bestehen aus mehrkernigen Langhans-Riesenzellen (Makrophagen, welche sich zu grossen Zellen mit unscharfen Zellgrenzen, den Epitheloidzellen differenziert haben. Einige der Epitheloidzellen können zu Langerhans-Riesenzellen fusionieren) mit ungeordneten Ansammlungen gleichmäßig großer Kerne um das Fremdmaterial. Fast jeder inerte Fremdkörper, wie ein Glasstück, chirurgisches Nahtmaterial,

Insektenanteile, Holzsplitter und Dornen sowie verschiedene Stein- und Metallstäube und Endoprothesenabrieb kann ein Fremdkörpergranulom induzieren (Böcker et al., 2004). Ein

Fremdkörpergranulom ist die Antwort auf inertes Material, das zu groß ist, um von Makrophagen phagozytiert zu werden. Zweck dieser Granulombildung ist offenbar die Abkapselung des Fremdmaterials vom Organismus, um ihn vor schädlichen Auswirkungen des Fremdmaterials zu schützen.

Die auslösenden Mechanismen sind dabei noch unverstanden.

Bei der Entstehung chronisch-entzündlicher Zustände spielen zahlreiche pro- und anti-inflammatorische Zytokine (z. B. IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6 und TGF $\beta$ ) eine wesentliche Rolle. Diese Peptidmediatoren werden erst nach Aktivierung von Zellen wie Monozyten, Fibroblasten und Endothelzellen ausgeschüttet. Voraussetzung hierfür ist eine vermehrte Expression der Zytokingene. An den Promotoren dieser Zytokingene laufen zahlreiche intrazelluläre Signaltransduktionswege zusammen, die nach Aktivierung verschiedener Transkriptionsfaktoren zu einer erhöhten Transkription dieser Gene führen. Es wurde beobachtet, dass physiko-chemische Reize in der Lage sind, solche intrazellulären Signaltransduktionskaskaden zu aktivieren. Dieses Phänomen könnte im Zusammenhang mit der Entstehung von Bioinkompatibilitätsreaktionen eine wichtige Rolle spielen, da die Interaktion von Gewebszellen mit Fremdmaterialien möglicherweise einen solchen physiko-chemischen Stress darstellt (Graeve L., 1999).



**Abbildung 24.** Fremdkörpergranulom (Quelle: [www.dermis.net](http://www.dermis.net))

Der Sensor besteht aus einer Mikroelektrode (Nadel-Enzymelektrode) mit einer dünnen Schicht Glukose-Oxidase (GOD), umhüllt von mehreren Schichten möglichst biokompatibler Membranen.

Die Messung funktioniert nach der Enzymatisch (GOD)-amperometrischen Methode.

Der Sensor wandelt ständig interstitielle Glukose in ein elektronisches Signal (Strom) um, welches proportional zur aktuellen Glukosekonzentration ist.

Gerätebezeichnung & Hersteller/ Erfinder	<b>CGMS System Gold™</b> Medtronic MiniMed Inc. (US)
Messort (Sensortyp)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interstitielle Flüssigkeit (Minimal-invasives Glukosemeßsystem)</li> </ul>
Messprinzip	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enzymatisch (GOD)-amperometrische Methode</li> </ul>
Realisierung des Messprinzips	<p>Nadel-Enzymelektrode:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Sensor besteht aus einer Mikroelektrode mit einer dünnen Schicht Glukose-Oxidase umhüllt von mehreren Schichten bio-kompatibler Membranen.</li> <li>• Der Sensor wandelt ständig interstitielle Glukose in ein elektronisches Signal um, welches sich proportional zur aktuellen Glukosekonzentration verhält.</li> <li>• Vom externen Monitor werden bis zu 288 Glukosemessungen pro Tag in der interstitiellen Flüssigkeit durchgeführt.</li> <li>• Nach drei Tagen wird der Sensor entfernt und die Daten auf einen Computer übertragen und gespeichert. Mithilfe einer Software werden die Daten ausgewertet und das Glukoseprofil des Patienten erstellt, das der Therapieplanung dienen kann.</li> </ul>
Probengewinnung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensor liegt direkt am Messort (Interstitium), sodass keine Probengewinnung erforderlich ist.</li> </ul>
Lokalisation des Sensors (im Körper /extern)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• subkutanes Gewebe im abdominalen Bereich</li> </ul>
Charakteristik von Messgerät und Messung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensor warm-up-Dauer (h): 2</li> <li>• Erforderliche Kalibrierungen in der Gesamtlebensspanne des Sensors (72 h): 12 Mal, d.h. eine Kalibrierung alle 6 Stunden, (gegen Messung kapillären oder venösen Blutes)</li> <li>• Messhäufigkeit (min): alle 5 min (12 Messungen pro Stunde, 288 Glukosemessungen pro Tag)</li> <li>• Messbereich: 40 – 400 mg/dl (2,2 – 22 mmol/ L)</li> <li>• Zeitpunkt der Messwertanzeige: Retrospektiv</li> </ul>
Sensorstabilität in vivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensdauer des Sensors: 72 h (Limitiert aufgrund der Biokompatibilität)</li> </ul>
Zielgruppe & Indikationen	<p>Nur zur Anwendung durch den Facharzt für Diagnose und Therapieplanung (Gross T.M. et al., 2000):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zur Aufdeckung von unentdeckten Hypo- und Hyperglykämien</li> <li>• als Ergänzung zu Blutzuckerselbstkontrolle und HbA1c</li> <li>• Zum Erkennen von Glukosemuster während des Tagesablaufs, bei sportlichen Aktivitäten, bei der Arbeit und beim Schlaf.</li> </ul>
Bewertung	<p style="text-align: center;"><b>Vorteile:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Messwerte stimmen laut Firmenaussage mit den mittels Blutabnahme an der Fingerbeere ermittelten Werten überein (Kremen et al., 2006) - unabhängige Studien stellen dies jedoch in Frage, sodass dieser Vorteil zur Zeit noch aufklärungsbedürftig ist (Aussedat et al., 2000; Kulcu et al., 2003).</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Nachteile / Probleme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glukoseempfindliche Sensoren unter die Haut verändern sich wegen einer unzureichenden Biokompatibilität innerhalb weniger Stunden. Die Sensorsignale werden entsprechend schnell ungenau, daher muss das System viermal am Tag durch einen blutige Blutzuckerselbstkontrolle ermittelten Wert kalibriert werden.</li> <li>• Die Werte werden nicht angezeigt, sondern müssen über eine sog. COM-Station retrospektiv durch den Arzt am PC beurteilt werden, d.h. es ist <b>keine Echtzeitanzeige</b> (Realtime) des aktuellen</li> </ul>

<p>Bewertung</p>	<p>Glukosewertes möglich. Die Glukosewerte sind erst nach der 3-tägigen Messung und nachfolgender Berechnung verfügbar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bedienung und Auswertung nur durch den Facharzt</li> <li>• Die randomisierte Studie von <b>Yates et al.</b> (Jul. 2006 ) kommt zu dem Ergebnis, dass CGMS hinsichtlich seiner Anwendbarkeit nicht signifikant wertvoller ist als die herkömmliche intermittierende Fingerstix-Methode. Es soll für eine verbesserte Diabetes-Kontrolle bei bereits guteingestellten Patienten keine wesentlichen Vorteile bieten.</li> </ul>
<p>Perspektive</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seit 1999 von der FDA in den USA für die Anwendung im ärztlichen Bereich zugelassen</li> <li>• Seit 2000 in Deutschland zugelassen für die Anwendung im ärztlichen Bereich zugelassen</li> <li>• Die Weiterentwicklung mit dem <b>Guardian®RT</b> ist das System patientenorientierter gestaltet worden, wobei aber die Probleme einer implantierten Nadelenzymelektrode immer noch nicht zufriedenstellend lösbar sind (siehe dort).</li> </ul>
<p>Informationsquellen:</p> <p>Gilt auch für das Nachfolgergerät Guardian®RT</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abrahamian et al., 2004</li> <li>• Aussedat et al., 2003</li> <li>• Gross T.M. et al., 2000</li> <li>• Holker J. et al., 2001 Patent: WO 01/58348 A2</li> <li>• Homepage der Firma Medtronic Minimed: <a href="http://www.minimed.de/">http://www.minimed.de/</a></li> <li>• Kremen et al., 2006</li> <li>• Kulcu et al., 2003</li> <li>• Mastrototaro J. et al., 2000 Patent: WO 00/49941</li> <li>• Morgan W. et al., 2005 Patent: US 2005/056539</li> <li>• Sachedina N., Pickup J.C., 2003</li> <li>• Saidara F. et al., 2005 Patent: WO 2005/121785</li> <li>• Shah et al., 2003 Patent: WO 03/035891 A3</li> <li>• Shah et al., 2007 Patent: WO 2007/070486</li> <li>• Shah et al., 2007 Patent: US 2007/173711</li> <li>• Shah et al., 2007 Patent: US 2007/0227907</li> <li>• Shah et al., 2005 Patent: WO2005/048834</li> <li>• Shah et al., 2007 Patent: US 2007/ 078319</li> <li>• Shah et al., 2005 (Patent: WO2005/048834 A1)</li> <li>• Steil et al., 2004 Patent: WO 2004/060455 A1</li> <li>• Steil et al., 2004 Patent: WO 2004/060455</li> <li>• Talbot et al., 2006 Patent: WO 2006/001929</li> <li>• Thomas A., 2006</li> <li>• Toth-Heyn, 2004</li> <li>• Wang L. et al., 2007 Patent: US 2007/163894</li> <li>• Wang Y. et al., 2008 Patent: WO 2008/013849</li> <li>• Vachon D et al., 2002 Patent: AU 2002220075</li> <li>• Yates et al., 2006</li> <li>• Zhang Y. et al., 2008 Patent: US 2008/0039822</li> </ul>
<p>Bilder</p>	<div style="display: flex; align-items: center;">   </div> <p><b>MiniMed CGMS Medtronic GmbH</b></p>

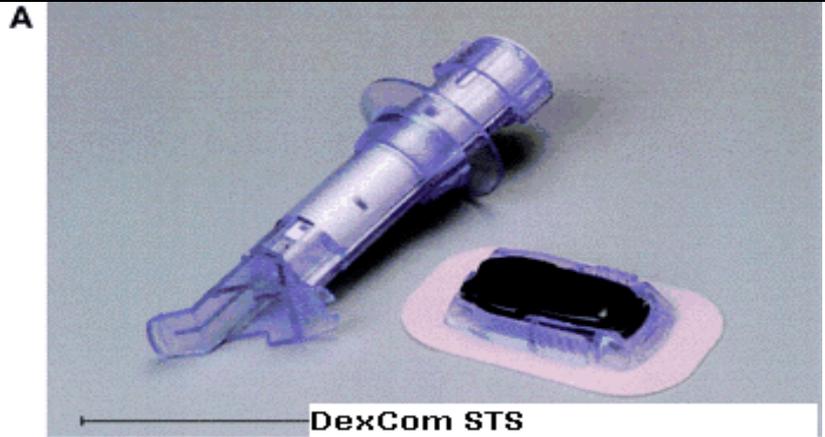
Gerätebezeichnung & Hersteller bzw. Erfinder	<b>Guardian®RT</b> Medtronic-MiniMed Inc. (US)
Messort	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interstitielle Flüssigkeit (minimal-invasives Glukosemeßsystem)</li> </ul>
Messprinzip	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enzymatisch (GOD)-amperometrische Methode</li> </ul>
Realisierung des Messprinzips	Nadelenzymelektrode (Siehe Vorgängermodell: <b>CGMS System Gold™</b> )
Probengewinnung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensor liegt direkt am Messort (Interstitium), d.h. keine Probengewinnung erforderlich ist.</li> </ul>
Lokalisation des Sensors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• subkutanes Gewebe am Oberarm</li> </ul>
Charakteristik von Messgerät und Messung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensor warm-up-Dauer (h): 2</li> <li>• Kalibrierungen in der Gesamtlebensspanne des Sensors (72 h): 12 Mal, d.h. eine Kalibrierung alle 6 Stunden (gegen Messung kapillären oder venösen Blutes)</li> <li>• Messhäufigkeit (min): alle 5 min (12 Messungen pro Stunde, 288 Messungen pro Tag)</li> <li>• Messbereich: nicht bekannt</li> <li>• Zeitpunkt der Messwertanzeige: Realtime alle 5 min. und Retrospektiv</li> <li>• Alarme: Hypo-und Hyperglykämien</li> </ul>
Sensorstabilität in vivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensdauer des Sensors: 72 h (Limitiert aufgrund der Bioinkompatibilität)</li> </ul>
Zielgruppe & Indikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Anwendung des Sensors Guardian®RT wird bei einer gewissen Anzahl von gut geschulten Diabetikern die Möglichkeiten des Selbstmanagements und damit der Therapieanpassung und – Verbesserung erweitern.</li> <li>• Neben der zu diesem Zweck kurzzeitigen Anwendung erscheint eine dauerhafte Anwendung insbesondere bei Patienten mit häufigen schweren Hypoglykämien und nachfolgender notfall-medizinischer Betreuung als sinnvoll, weil hierdurch auch erhebliche Kosten eingespart werden könnten.</li> </ul>
Bewertung	<p style="text-align: center;"><b>Vorteile:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kurzzeitige Anwendung</li> <li>• Kabellose Signalübertragung vom Sensor zum Empfänger und Display im Gegensatz zum Vorgänger CGMS</li> <li>• Da die Messwerte im Gegensatz zum Vorgänger CGMS als Trendwerte in "Real-Time" angezeigt werden und die Patienten selbst mit entsprechender Medikation reagieren könnten, wird das Gerät als therapieorientiert (CGMS=diagnoseorientiert) bezeichnet</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Nachteile/Probleme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die wesentlichen Probleme, v.a. bezüglich der Instabilität des Sensors bleiben bestehen.</li> </ul>
Perspektive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Firma Meditronic MiniMed GmbH hat 2006 die Zulassung von der FDA (US Food and Drug Administration) für eine Weiterentwicklung des Apparates erhalten, bei welchem das Messgerät an eine Insulinpumpe (MiniMed Paradigm® 522 or 722 Insulin Pump) gekoppelt worden ist und das System als MiniMed Paradigm®REAL-Time System zum Kauf angeboten wird.</li> <li>• Zu den Vorzügen oder Schwierigkeiten des Systems sind zur Zeit jedoch keine unabhängigen Studiendaten verfügbar. Auf der einen Seite bleiben jedoch weiterhin die Schwierigkeiten bestehen, einen langzeitstabilen Sensor als Grundvoraussetzung eines Closed-Loop-Systems herzustellen, auf der anderen Seite sind für eine exakte bedarfs- gerechte Insulinabgabe durch die Pumpe sehr komplexe mathematische Algorithmen gefordert, welche derzeit noch gar nicht</li> </ul>

	<p>existieren. Als Fazit bietet das System allein aus diesen Gründen keinerlei Vorzüge oder Anwendbarkeit im täglichen Leben eines Diabetikers.</p>
<p>Informationsquellen (Siehe auch Vorgängergerät CGMS System Gold™)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Homepage der Firma Medtronic:</li> <li>• <a href="http://www.minimed.com/products/insulinpumps/">http://www.minimed.com/products/insulinpumps/</a> 04.04.2007</li> <li>• <a href="http://diabetes-world.net">diabetes-world.net</a> - Neues aus der Forschung: Glukosesensoren 22.11.2005</li> </ul>
<p>Bilder</p>	<div data-bbox="639 499 1458 842"> </div> <p>Guardian®RT</p> <div data-bbox="655 902 1505 1173" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>Guardian RT-Paradigm-System:</b></p> <p><b>A.</b> Insulinpumpe (MiniMed Paradigm 522 or 722 Insulin Pump)</p> <p><b>B.</b> Infusionsset</p> <p><b>C.</b> Glukosesensor (Guardian® RT)</p> <p><b>D.</b> Datentransmitter (MiniLink™ REAL-Time Transmitter)</p> </div>

Gerätebezeichnung / Hersteller bzw. Erfinder	<b>DexCom STS™</b> DexCom Inc.
Messort	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interstitielle Flüssigkeit (Minimal-invasives Glukosemeßsystem)</li> </ul>
Messprinzip	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enzymatisch (GOD)-amperometrische Methode</li> </ul>
Realisierung des Messprinzips	<p>Nadel-Enzymelektrode:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Sensor besteht aus einer Mikroelektrode mit einer dünnen Schicht Glukose-Oxidase umhüllt von mehreren Schichten biokompatibler Membranen. Er wird wie auch das CGMS System Gold in subkutanes Gewebe im abdominalen Bereich inseriert und wandelt ständig interstitielle Glukosesignale in ein elektrisches Signal um, welches proportional zur aktuellen Glukosekonzentration ist.</li> </ul>
Probengewinnung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensor liegt direkt am Messort (Interstitium), sodass keine Probengewinnung erforderlich ist</li> </ul>
Lokalisation des Sensors (im Körper/extern)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• subkutanes Gewebe im abdominalen Bereich</li> </ul>
Sensorstabilität in vivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 72 Stunden (Limitiert aufgrund der Bioinkompatibilität)</li> </ul>
Charakteristik von Messgerät und Messung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensor warm-up-Dauer (h): 2</li> <li>• Kalibrierungen in der Gesamtlebensspanne des Sensors (h): 3 Mal, d.h. alle 12 Stunden (gegen Messung kapillären oder venösen Blutes)</li> <li>• Messhäufigkeit: alle 5 Minuten (ca. 288 Messungen in 24 Std.)</li> <li>• Messbereich: Keine Angaben</li> <li>• Zeitpunkt der Messwertanzeige: verzögert bzw. retrospektiv</li> <li>• Alarmer: Hypo- und Hyperglykämien</li> </ul>
Zielgruppe & Indikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gerät soll nicht die herkömmlichen Blutzuckermessgeräte ersetzen, sondern diese ergänzen.</li> <li>• Soll der Aufdeckung von hyper- und hypoglykämischen Episoden dienen, um eine individuelle Akut- bzw. Langzeittherapie einzuleiten.</li> </ul>
Bewertung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach Herstellerangaben selbst ist das Gerät noch nicht dazu geeignet, die herkömmlichen Blutzuckermessgeräte zu ersetzen. Bisher soll das Gerät nur als Zusatzhilfe zur Aufdeckung von hyper- und hypoglykämischen Episoden dienen, um eine individuelle Akut- bzw. Langzeittherapie einzuleiten.</li> <li>• Die Insertion in subkutanes Gewebe verursacht Bioinkompatibilität, sodass der Sensorsignal schnell driftet und schwächer wird.</li> <li>• Die Zulassung (USA) ist zur Zeit nur auf Erwachsene (&gt; 18 Jahre) beschränkt.</li> </ul>
Perspektive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die noch beschränkte Sensorstabilität (Sensordrift) in vivo ist für den alltäglichen Einsatz derzeit noch der limitierende Faktor</li> </ul>
Informationsquellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Boock R., 2007 Patent: WO 2007/120381</li> <li>• Brauker J. et al., 2007 Patent: WO 2007/136390</li> <li>• Brauker et al., 2007 Patent: US 2007/0203966 A1</li> <li>• Carr-Brendel V. et al., Patent: WO 2005/025634 A2</li> <li>• Dexcom STS UserGuide (Lt.-Beilage)</li> <li>• Diabetes Care 29: 44-50, 2006</li> <li>• Dobbles et al., 2007 Patent: WO 2007/002189</li> <li>• Goode P. et al., 2006 Patent: WO 2006/073453 A2</li> <li>• Goode P. et al., 2005 Patent: US 2005/0027181 A1</li> <li>• Homepage der Firma: <a href="http://www.dexcom.com/index.html">http://www.dexcom.com/index.html</a></li> <li>• Kamath A. et al., 2008 Patent: US 2008/033254</li> <li>• Kamath A. et al., 2005 Patent: WO 2005/057168 A2</li> </ul>
Informationsquellen	

- Rasdal A. et al., 2005 Patent : WO 2005/051170
- Rhodes R. et al., 2005 Patent: US 2005/0103625 A1
- Shults M., Updike S., Rhodes R., 2007 Patent: DE69837709T
- Simpson P. et al., 2007 Patent: WO 2007/120442
- Simpson P. et al., 2005 Patent: US 2005/115832
- Tapsak M. et al., 2008 Patent: US 2008/045824
- Thomas A., 2006

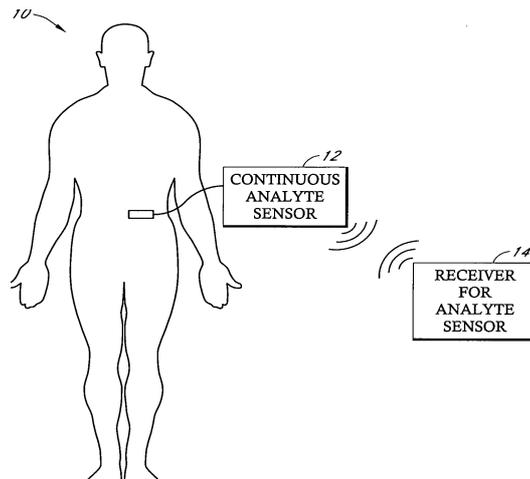
Bilder



DexCom STS sensor, applicator, and transmitter



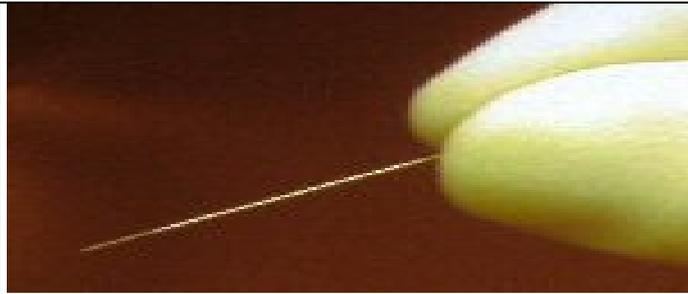
DexCom STS wireless receiver



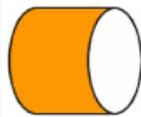
Goode P. et al, 2006 Patent: WO 2006/073453 A2

Gerätebezeichnung / Hersteller bzw. Erfinder	<b>iSense®</b> DexCom Inc
Messort (Sensortyp)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interstitielle Flüssigkeit (Minimal-invasives Glukosemeßsystem)</li> </ul>
Messprinzip	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enzymatisch (GOD)-amperometrische Methode</li> </ul>
Realisierung des Messprinzips	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadel-Enzymelektrode</li> <li>• Der Glukose-Sensor wird in subkutanes Gewebe im abdominalen Bereich inseriert und wandelt ständig interstitielle Glukosesignale in ein elektrisches Signal um, welches sich proportional zur aktuellen Glukosekonzentration verhält.</li> </ul>
Probengewinnung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensor liegt direkt am Messort (Interstitium), d.h. keine Probengewinnung erforderlich</li> </ul>
Lokalisation des Sensors (im Körper / extern)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• subkutanes Gewebe im abdominalen Bereich (Unterhautfettgewebe)</li> </ul>
Charakteristik von Messgerät und Messung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die flexible mit GOD- beschichtete Sensorelektrode ist mit mehreren Membranen beschichtet, welche ausschließlich selektiv eine Glukosebestimmung zulassen sollen.</li> <li>• Kalibrierungen in der Gesamtlebensspanne des Sensors: 1</li> </ul>
Sensorstabilität in vivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ca. 3-5 Tage</li> </ul>
Zielgruppe & Indikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Angaben</li> </ul>
Bewertung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Für eine Bewertung liegen noch nicht ausreichend Daten vor.</li> </ul>
Perspektive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Zeit werden noch präklinische und klinische Studien durchgeführt</li> <li>• Welche Ergebnisse diese Studien bringen werden und ob das System zu einem marktreifen Produkt entwickeln werden wird derzeit nicht einzuschätzen.</li> <li>• Wie bei allen Nadelsensoren stellt auch hier die Dauer der Sensorstabilität in vivo den entscheidenden Faktor dar.</li> </ul>
Informationsquellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chen, X. et al., 2002 (Biosens Bioelectron, 17: 1005-1013)</li> <li>• Choleau, C. et al., 2002 (Biosens Bioelectron, 17: 647-654)</li> <li>• <a href="http://www.isensecorp.com/">http://www.isensecorp.com/</a> (iSense Homepage)</li> <li>• House J. et al., 2007. (Journal of Diabetes Science and Technology, 1:18-27)</li> <li>• iSense, 2005 Patent: WO 2005/074810</li> <li>• iSense, 2007 Patent: US 2007/0060801</li> <li>• iSense, 2005 Patent: WO 2005/018420</li> <li>• Jacobs P. et al., 2006 Patent: CA 2609332</li> <li>• Lawrence B. et al., 2005 Patent: US 2005/0038330 A1</li> <li>• Neinast M. et al, 2007 Patent: US 2007/0173706 A1</li> <li>• Thomas A., 2006</li> <li>• Ward R. et al., 2007 Patent: WO 2007/121180</li> <li>• Ward W. et al., 2006 Patent: US 2006/0263839 A1</li> <li>• Ward W. et al., 2002 Patent: WO 02/089666</li> <li>• Ward, W. et al., 2002 (Biosensors and Bioelectronics, 17: 181-189).</li> </ul>

Bilder



iSense®



Permselective Membrane: *to regulate entry of glucose*



Catalytic Membrane: *to generate a tiny electrical current from glucose*



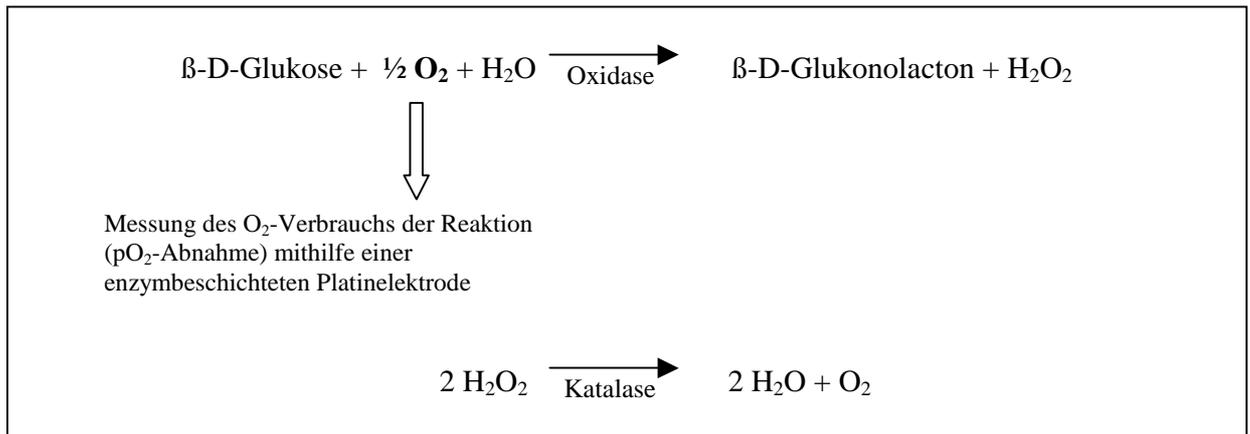
Specificity Membrane: *to avoid the interfering effects of ascorbic acid and other metabolites*



iSense®

multi-layered electrochemical sensor  
(GOD – Prinzip)

### 2.2.3 Sauerstoffempfindliche Optrode



**Gleichung 10.** Glukose/Sauerstoffnachweis nach Clark, 1972

(<http://www.diabeticus.de/infos/technik/biosensort.html> Diabeticus, Infos, Technik)

Der "Glukosenachweis" nach Clark kann Glukose nachweisen, wenn Sauerstoff im Überschuß vorhanden ist und kann Sauerstoff nachweisen, wenn Glukose im Überschuß bereitsteht.

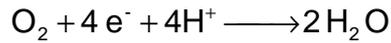
Bei diesem Messprinzip ist die Enzymmembran auf eine Sauerstoffelektrode aufgebracht und die Abnahme des Sauerstoffpartialdrucks  $p\text{O}_2$  wird gemessen.

Der verwendete Biosensor besteht aus einer Einstab-Sauerstoffelektrode über der eine Methylcellulose-Gel-Membran mit dem immobilisierten Enzym Glukoseoxidase (GOD) liegt (Abb.21, Nr.40). Die sensiblen Bauteile sind mit einer Schutzkappe umschlossen.

Die zu messende Glucose wird zunächst unter **Sauerstoffverbrauch** von der Glukoseoxidase zu Glukonolacton oxidiert (Gl.3 und 8). Das dabei entstehende aggressive Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) wird durch eine ebenfalls immobilisierte Katalase (Abb.27, Nr.40) in Wasser und Sauerstoff gespalten.

Trotz der  $\text{O}_2$ -Produktion bei der Abbaureaktion des  $\text{H}_2\text{O}_2$  bleibt es insgesamt bei einer Sauerstoffabnahme, da die Reaktionen aus stöchiometrischen Gründen im Verhältnis 2:1 ablaufen.

Zwischen der Enzymschicht und der Elektrode befindet sich eine **gaspermeable Membran**, die den Durchtritt des Sauerstoffs ermöglicht. Die Sauerstoffelektrode wirkt nun als Transducer, indem sie die  $\text{O}_2$ -Konzentration detektiert und in ein elektrisches Signal umwandelt. Bei der amperometrisch arbeitenden Sauerstoffelektrode nach CLARK findet an der Platin-Arbeits-elektrode die Anodenreaktion statt, bei welcher der Sauerstoff reduziert wird:



**Gleichung 11.** Reduktion des Sauerstoffs an der Clark-Sauerstoffelektrode (Transducer)

Als Referenzelektrode (Abb. 27, Nr.44) dient eine Silber/Silberchlorid Kathode an der Silber oxidiert wird und als Silberchlorid ausfällt. Es handelt sich also um eine leicht verbrauchende Reaktion:



**Gleichung 12.** Referenzelektroden-Reaktion der Clark-Sauerstoffelektrode

(Praktikum instrumentelle Analytik – Biosensor)

<http://www.google.de/search?q=Biosensor&hl=de&client=firefox-a&channel=s&rsls=org.mozilla:de:official&start=110&sa=N>

Der in Abb.27 als Patentzeichnung dargestellte Glukosesensor sollte zur In-vivo-Überwachung der Glukosekonzentration im Körper des Patienten implantiert werden können.

Der Sensor besitzt LWL-Optroden (Licht-Wellenleiter-Optroden) in einem halbdurchlässigen Sondengehäuse zur differentiellen Diffusion von Glukose und Sauerstoff.

Eine der Optroden ist die mit dem Enzym Glukoseoxidase beschichtete Enzym-Optrode. Ebenfalls auf dieser Enzymelektrode ist ein sauerstoffempfindlicher Belag aus einem fluoreszierenden Farbstoff fixiert (Transducer).

Als Messprinzip liegt diesem Verfahren die Fluoreszenzlöschung zugrunde. Die sauerstoffempfindliche Schicht der Enzym-Optrode fluoresziert mit indirekter Proportionalität zur Abnahme des Sauerstoffpartialdrucks (Gl.8). Als optische Messeinrichtung dient in der Regel ein Lichtwellenleiter, an dessen Ende ein Indikator aufgebracht ist.

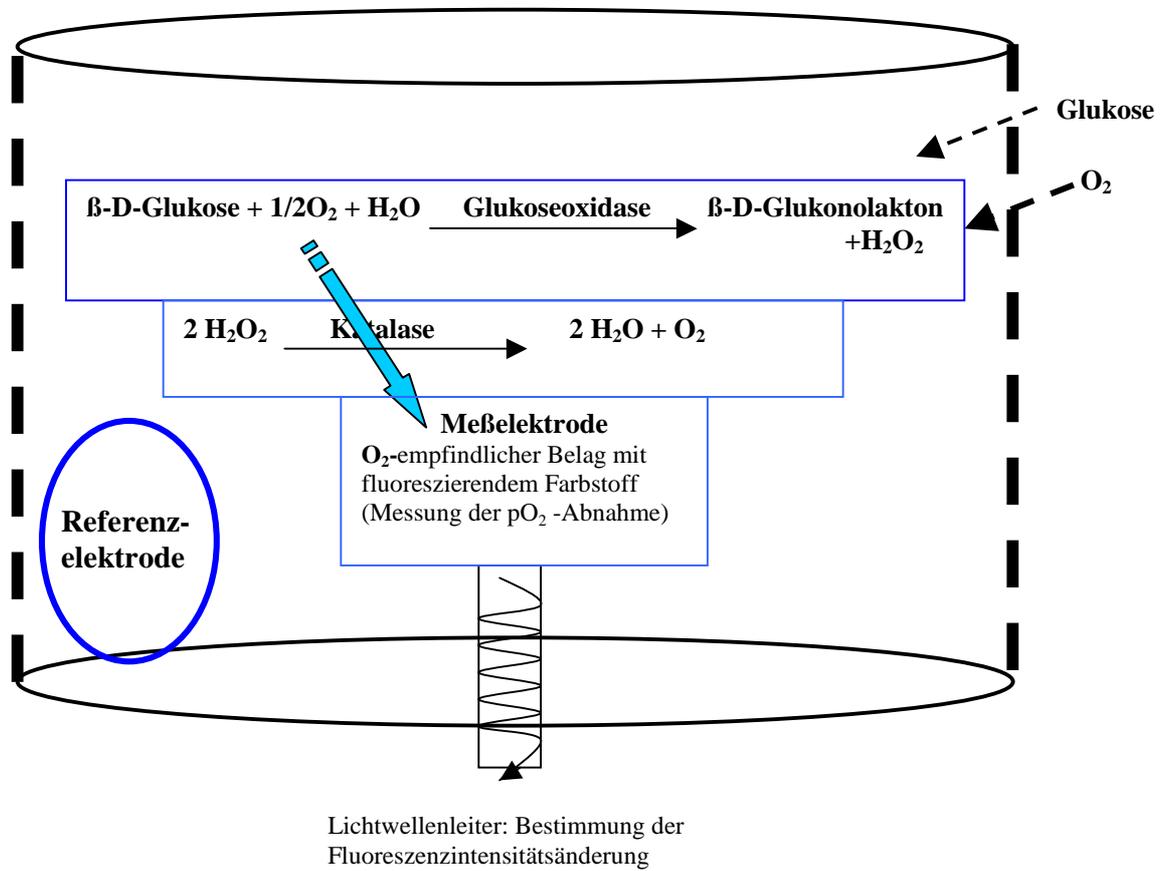


Abbildung 25. Glukose-Messprinzip mit Hilfe einer Sauerstoff-Optrode

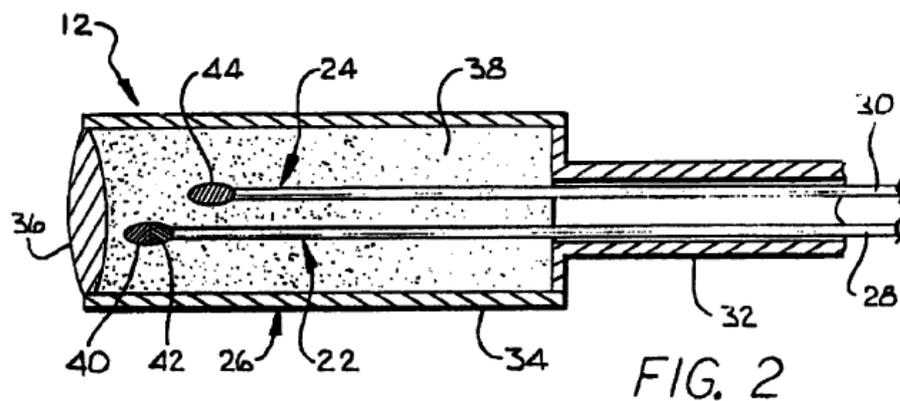


Abbildung 26. Glukose-Messprinzip mit Hilfe einer Sauerstoffoptrode (Slate et al., 1996, EP 0693 271)

**Legende:** 12 Glukosesensor, 22 u. 24 Lichtwellenleiter Sauerstoffoptroden und semipermeables Gehäuse, 40 Enzym-Optrode (GOD/Katalase), 42 O<sub>2</sub>-empfindlicher Fluoreszenzfarbstoff, 44 Referenzelektrode

## 2.3 Invasive Meßverfahren

### 2.3.1 Kapillarpunktion

Bei der invasiven Blutglukosekonzentrationsbestimmung erfolgt die Blutprobenentnahme durch Kapillarpunktion mithilfe einer Stechnadel oder einer Minilanzette.

Seit der Einführung der Blutzuckerselbstkontrolle Ende der 70er Jahre gehört das tägliche mehrmalige Messen mit dem Blutzuckermessgerät zum Alltag eines jeden Diabetikers. Die Blutglukosekonzentration wird heute fast ausschließlich mit Messgeräten bestimmt, in die ein Teststreifen eingeschoben wird. Nach Auftragen oder Ansaugen von Blut kann der Blutglukosewert nach kurzer Zeit auf einer Digitalanzeige abgelesen werden. Die Geräte basieren grundsätzlich auf 2 Messprinzipien:

- Reflektometer (=Reflexionsphotometrisch arbeitende Teststreifen)
- Blutglukosesensoren (=Elektrochemisch arbeitende Teststreifen= Biosensorsysteme)

Diese Geräte werden inzwischen in unterschiedlichen Ausführungen von verschiedensten Herstellern angeboten.



**Abbildung 27.** Blutzuckermessgerät Wellion® LINUS von MED TRUST GmbH  
(Wellbion Journal, 02/2006, S.4 <http://www.medtrust.at/download/Journal02-2006.pdf>)

### 2.3.1.1 Reflexionsphotometrisch arbeitende Teststreifen ("Reflektometer")

Die reflektometrische Messung des Blutglukosewertes erfolgt nach dem Prinzip der photometrischen Auswertung der bei der Glukoseoxidase-Peroxidase-Methode entstandenen Farbreaktion (Gl.5). Während das Blut die Oberfläche des Teststreifens berührt, hält ein mikroskopisch dünner Film (Dünnschichttechnik) die Erythrozyten zurück und saugt die exakte Menge flüssiger Bestandteile, die für die Messung benötigt werden, in die darunter liegende Reaktionszone. Die Farbreaktionszone des Teststäbchens muss daher in das Photometer eingeschoben werden. Da die Farbintensität mit der Glukosekonzentration korreliert, wird das gefärbte Messfeld mit einer Lichtquelle (Photometer) angestrahlt und das reflektierte Licht wird von einem Photosensor gemessen. Ein Mikrocomputer im Messgerät wertet das Signal unter Verwendung der Kalibrierungsdaten aus und von der Codierung wird die exakte Blutzuckerkonzentration automatisch berechnet und im Display angezeigt. Anfangs wurden die Teststreifen sogar lediglich mit einer Farbtabelle verglichen, um die Glukosekonzentration zu bestimmen.

### 2.3.1.2 Elektrochemisch arbeitende Teststreifen ("Blutglukosesensoren")

Seit den 90er Jahren gibt diese zweite Methode zur Blutzuckerbestimmung.

Blutglukosemessgeräte, die mit einem elektrochemischen Messsystem arbeiten, werden als Blutglukosesensoren bezeichnet. Die Elektroden enthalten einen Enzymkomplex mit Glukoseoxidase (GOD) und dem Elektronentransmitter Ferrocen. Nach Auftragen des Blutstropfens auf den Testbezirk wird die Glukose enzymatisch in Glukonolakton umgewandelt. Die dabei frei werdenden Elektronen werden durch den Transmitter (Ferrocen) an die Elektrode geführt. Der vom Sensor gemessene elektrische Strom, d. h. die Veränderung des elektrischen Widerstandes, wird zum Blutglukosewert umgerechnet.

Die ersten Teststreifen, die nur zwei Elektroden besaßen, wurden durch die Einführung der Dreielektrodenteknologie ersetzt. Durch die dritte Elektrode wird eine Minimierung der Wechselwirkung mit in der Probe enthaltenen Störsubstanzen erreicht. Die Störsubstanzen können Medikamente, Vitamine oder Stoffwechselprodukte sein, welche einen messbaren Hintergrundstrom erzeugen. Der errechnete Nettostrom ist ein Maß für die Glukosemenge in der Blutprobe und kann proportional in die Blutglukosekonzentration umgerechnet werden.

Die Handhabung der Geräte ist einfach. Die Sensor-Elektrode wird in das Gerät eingeführt und der Blutstropfen auf das Testfeld am Ende der Elektrode aufgetragen. Die Messung beginnt mit

dem Auftragen des Blutes und ist nach wenigen Sekunden beendet. Der Blutglukosewert wird digital angezeigt.

Vorteil dieser Technik ist, dass für die exakte Blutglukosebestimmung nur noch wenige Mikroliter Blut ausreichen, sodass in Verbindung mit diesen Geräten auch die Verletzung der Fingerbeere oder einer anderen Stelle zur Blutprobengewinnung erheblich kleiner geworden ist.

Im Vergleich zum Reflektometer arbeiten die Geräte mit Biosensorsystemen sehr viel präziser, schneller, sicherer und sind zudem einfacher zu bedienen.



**Abbildung 28.** Blutzuckermessgerät (Blutglukosesensor)Wellion® LINUS von MED TRUST GmbH (Wellbion Journal, 2/2006, S.10)

### **Eigenschaften eines guten Blutglukosemessgerätes**

- Die für die Messung notwendige Blutmenge sollte möglichst gering sein. Die meisten Geräte benötigen heute nur noch 0,3 bis 4 µl.
- Das Messergebnis sollte unabhängig vom aufgetragenen Probenvolumen sein bzw. das angesaugte Probenvolumen für die Messung sollte konstant sein.
- Die Testdauer sollte möglichst kurz sein. Sie schwankt je nach Gerät zwischen 5 und 45 Sekunden.
- Der Messbereich sollte möglichst groß sein (z.B. 20–1000 mg/dl).
- Die Speicherkapazität sollte ausreichend sein (z.B. 50–100 Werte).
- Die Geräte sollten möglichst wenig störanfällig sein. Hitze und Kälte, Feuchtigkeit und Trockenheit sollten die Messergebnisse möglichst wenig beeinträchtigen.

- Jedes Gerät sollte eine Fehleranzeige aufweisen.
- Die Digitalanzeige sollte groß und deutlich und auch in Dunkelheit abzulesen sein.

(Stütz W., 2007)

### **Schwächen der Blutglukosemessung mit dem Teststreifen**

- Fehlerhafte Lagerung der Teststreifen, wie z. B. Feuchtigkeit zerstört die Reagenzfläche des Streifens
- Die Messtechnik muss gut erlernt werden. Gequetschte Fingerbeeren und Verunreinigungen der Hautoberfläche können die Messergebnisse verfälschen
- Eine ungenügende Reinigung der optischen Bauteile des Messgerätes führt zu falschen Messergebnissen
- Einnahme von Vitamin C kann das Messergebnis verfälschen
- Eine unzureichende Blutmenge auf dem Teststreifen verhindert eine Messung
- Mess-Streifen sind sehr teuer (Eine Messung kostet ca. 0,65 Euro)
- Die Teststreifen sind zwar praktisch gesehen Hilfsmittel, werden aber für den verordnenden Arzt im Medikamentenbudget berechnet. D. h., der Arzt muss bei Überschreitung seines Medikamentenbudgets unter Umständen die Teststreifen aus seiner eigenen Kasse bezahlen. Deshalb sind viele Ärzte auf Grund der Gesetzeslage sehr zurückhaltend bei der Verordnung von Teststreifen.

(Stütz W., 2007)

### 3.3.2 Venenkatheter

Die Probengewinnung erfolgt hierbei durch Venenpunktion. Der Glukosesensor selbst befindet sich extrakorporal.

#### **Vorteile dieser Technik sind,**

- Sensor bleibt länger arbeitsfähig und zeigt keine Drift, da keine Veränderungen durch Bioinkompatibilität
- Blutglukosewert aus dem Gefäßsystem
- Messwerte werden praktisch in Real-Time-Modus angezeigt

#### **Nachteile/ Probleme dieser Technik sind,**

- Venenkatheter kann als Eintrittspforte und Vermehrungsort für Erreger (Staphylococcus epidermidis) dienen (Kathetersepsis)
- Invasivität der Methode (Schmerz)
- Geringe Alltagstauglichkeit (Aufbau, Größe, Aufwand, Akzeptanz)

Obwohl die Messung der Glukosekonzentration im Gefäßsystem für das Management des Diabetes mellitus am besten geeignet wäre, wird bisher darauf verzichtet.

Die Gründe gegen eine Implantation von Glukosesensoren in Blutgefäßen selbst liegen darin, dass der Sensor im Gefäß aufgrund der Bioinkompatibilität durch Proteine und Gerinnungsfaktoren verklebt bzw. eingekapselt wird und falsche Messergebnisse produziert. Zudem kann der Sensor im Blutgefäß als Quelle von Embolien selbst zum unkalkulierbaren Risikofaktor werden.

1963 wurde bereits eine Arbeit durch den kalifornischen Ingenieur A.H. Kadish veröffentlicht. Er entwickelte ein Gerät, das bei hohen Blutglukosewerten Insulin und bei niedrigen Werten Glukagon abgab. Ein Arbeitsteam in Toronto, Kanada, unter A.M. Albisser und eine Arbeitsgruppe in Ulm unter E.F. Pfeiffer griffen etwa zeitgleich Anfang der 70er Jahre diese Idee auf. Sie entwickelten unabhängig voneinander Systeme zur automatischen Blutzuckersteuerung.

Das in Ulm in Zusammenarbeit mit einem amerikanischen Unternehmen aus Elkhart, Indiana, entwickelte Künstliche Pankreas wurde 1976 als Biostator kommerziell verfügbar. Bei diesem Gerät misst ein Glukosesensor im venösen Blut, das kontinuierlich mit einem so genannten Doppellumenkatheter abgenommen wird, den Blutzucker.

Schon damals basierte das Messprinzip auf einer Enzymelektrode, wie sie heute in vielen handelsüblichen Blutzuckermessgeräten verwendet wird. Ein Mikrocomputer berechnet minütlich aus dem gemessenen Blutzucker die erforderliche Insulinmenge, die zur Aufrechterhaltung eines normnahen Blutzuckerspiegels benötigt wird.

Grundlage der Berechnung sind einprogrammierte Algorithmen. Diese berücksichtigen nicht nur den aktuellen Blutzuckerwert, sondern beziehen außerdem den Verlauf während der vergangenen Minuten in die Berechnung mit ein. Über eine vom Mikrocomputer gesteuerte Pumpe wird die erforderliche Insulinmenge in ein venöses Blutgefäß infundiert. Bei Bedarf wird automatisch eine Glukoseinfusion ebenfalls in ein venöses Blutgefäß gegeben.

Der Biostator ist also nahezu in der Lage, die Rolle zu übernehmen, die die  $\beta$ -Zellen des endokrinen Pankreas beim Gesunden einnehmen.

Der Einsatz des Biostators ist auf wenige Tage in stationären Einrichtungen beschränkt. Denn Blutzuckermessung, Insulin- und Glukosegabe erfolgen über Zugänge in den venösen Blutgefäßen und der Biostator ist ein recht großes, aufwändig zu bedienendes Gerät. Selbst auf Intensivstationen wurde das Gerät aufgrund seiner komplexen Bedienung nur gelegentlich eingesetzt.

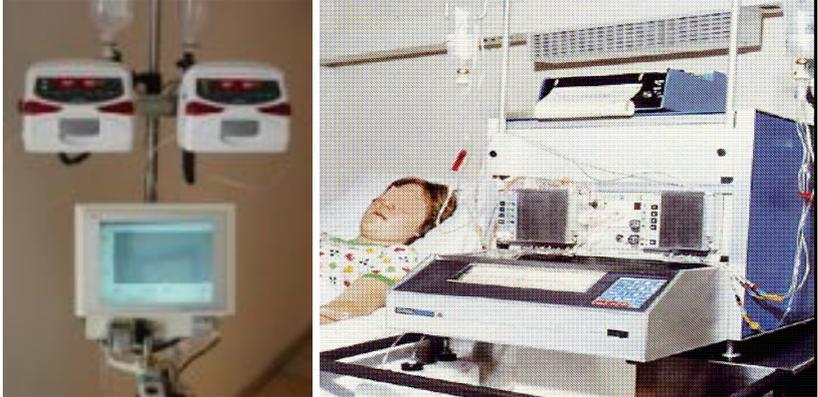
Mit dem Biostator wurden und werden viele wichtige Studien zur Überprüfung diabetischer Fragestellungen durchgeführt. Hierzu zählen die Erforschung der Wirkungsprofile von Insulinen oder grundlegende Untersuchungen zum Beispiel über die tageszeitliche Rhythmik

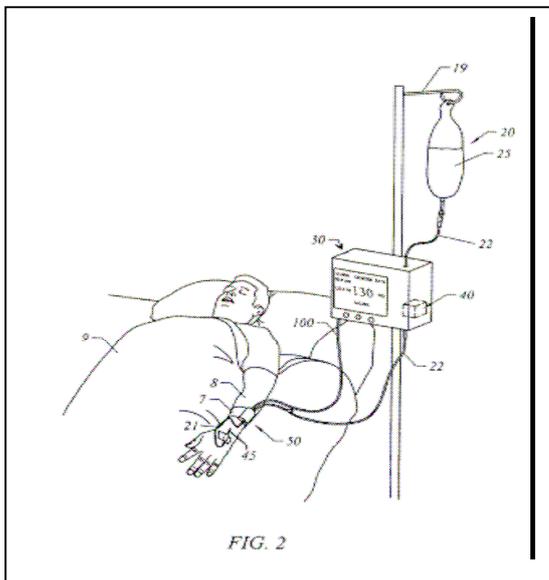
des Insulinbedarfs. Durch solche und weitere Untersuchungen haben Experten mit Hilfe des Biostators die Grundlagen für die intensivierete Insulintherapie und die Insulinpumpentherapie erforscht.

Der Biostator wird nicht mehr produziert, aber die vorhandenen Geräte sind noch im Einsatz.

(Freckman G., 2003)

Gerätebezeichnung & Hersteller / Erfinder	<b>Glucostator® / Biostator®</b> Institut für Diabetestechnologie Ulm (IDT)
Messort (Sensortyp)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Venöses Blut (invasives Glukosemeßsystem)</li> </ul>
Messprinzip	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enzymatisch (GOD)-amperometrische Methode</li> </ul>
Realisierung des Messprinzips	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Gerät wird über ein Doppellumenkatheter-System intravenös angeschlossen.</li> <li>• Das venöse Blut gelangt direkt zum externen Sensor, welcher die Blutglukosekonzentration über die GOD/Amperometrie-Methode bestimmt.</li> </ul>
Probengewinnung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Über Venenkatheter</li> </ul>
Lokalisation des Sensors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• extracorporal</li> </ul>
Messdauer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht beschränkt</li> </ul>
Charakteristik von Messgerät und Messung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Gerät wird über ein Doppellumenkatheter-System intravenös angeschlossen.</li> <li>• Es kann die Blutglukosewerte, praktisch unbegrenzt bzw. solange der Proband am System angeschlossen ist messen.</li> <li>• Der Sensor liegt extern und wird daher kaum in seiner Mess-tätigkeit beeinflusst und zeigt keine Drift.</li> <li>• Zeigt die Messwerte praktisch in Realzeit an.</li> <li>• Es erlaubt eine vollautomatische blutzuckergesteuerte Rückkopplung mit Insulin und Glukose (<b>Closed-loop-system</b>).</li> </ul>
Zielgruppe & Indikationen nach Herstellerangaben	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zur Anwendung im klinisch-pharmazeutischen, wissenschaftlichen und intensivmedizinischen Bereich</li> </ul>
Bewertung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ist bisher das einzige sehr zuverlässig funktionierende closed-loop-system, aber seit seiner Entwicklung 1976, v.a. aufgrund seiner Größe, leider immer noch auf o.g. Indikationen beschränkt.</li> <li>• Ein Nachteil ist, dass ein kontinuierlicher venöser Katheter nötig ist mit allen bekannten Problemen und Komplikationen, z.B. löst ein Fremdkörper Entzündungen aus und kann als Eintrittspforte für Erreger dienen (Kathetersepsis).</li> <li>• Die Firma Bayer AG als Eigentümerin hat die Weiterentwicklung eingestellt. Inzwischen hat die Firma mtb GmbH in Lonsee den Vertrieb und Service übernommen, um wenigstens die Forschungseinrichtungen noch weiterhin mit dem System zu versorgen.</li> <li>• Mit den heute verfügbaren Komponenten und Technik müsste es durchaus möglich sein, das System weiterzuentwickeln und seine Größe zu reduzieren, aber die Realisierbarkeit eines alltagstauglichen Gerätes dieser Methode ist noch nicht abzuschätzen.</li> </ul>
Quellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Freckmann G., 2003</li> <li>• Wong D., 1992 Patent: US 5165406</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Levine P., 2007 Patent: US 7162290</li> <li>• Wong D. et al., 1998 Patent: US 5758643</li> <li>• Wong D. et al., 1999 Patent: US 5947911</li> <li>• Knute W. et al., 1999 Patent: US 5932175</li> </ul>
<p><b>Bilder</b>          Probe &amp; go Labordiagnostica GmbH,          Infomappe</p>	



Diese Vorrichtung soll auf Intensivstationen eingesetzt werden, um in regelmäßigen Abständen Blut aus einer peripheren Vene des Patienten mithilfe einer Pumpe in die Messvorrichtung zu transportieren, um dort mithilfe des GOD-Messprinzips die Glukosekonzentration zu ermitteln, welche dann am Monitor angezeigt werden soll. Das Behältnis (im Bild Nr.20) soll eine Lösung enthalten, die in messfreien Intervallen in die Vene gepumpt werden soll, um eine Gerinnung zu vermeiden und eine Kontamination mit Blutresten bereits entnommener Probe zu verhindern (z.B.NaCl-Lösung).

**Abbildung 28.** Levine P., US-Patent: 2007/7162290

Ähnliche Methoden sind in Teilen wieder aufgegriffen und z.T. auch patentiert worden (Levine P., 2007 US-Patent: 7,162,290)

### 3. Auf physikalische Messverfahren beruhende Glukosesensoren - Einteilung nach Art der Probengewinnung-

#### 3.1 Nicht-invasive Messverfahren

Die drei am häufigsten untersuchten und für die Glukosedetektion verwendeten nicht-invasiven physikalischen Verfahren sind

- Licht-Absorptionsspektroskopie (Lichtabsorption durch Glukosemoleküle)
- Polarimetrie (Optische Aktivität des Glukosemoleküls)
- Refraktometrie (Lichtstreuung durch Glukosemoleküle)

Optische Verfahren zur Bestimmung der chemischen Zusammensetzung des Blutes schließen photospektrometrische Messungen ein, welche eine Angabe über das Vorliegen verschiedener Blutbestandteile basierend auf den Kenntnissen über das Spektralverhalten solcher Bestandteile, ermöglichen.

Hierbei wird ein beliebiges blutdurchströmtes Gewebe mit Licht eines vorbestimmten Spektralbereichs bestrahlt und die Gewebereflektion (Refraktometrie) und/ oder die bewirkte Transmission bzw. Absorption untersucht.

Ungeachtet der Tatsache, dass dieses Verfahren ein relativ hohes Signalrauschverhältnis zeigt, hängen die Ergebnisse einer solchen Messung von allen spektralaktiven Bestandteilen des Gewebes (d.h.Haut, Blut, Muskeln, Fett etc.) ab und sie müssen daher weiter aufbereitet werden.

Darüber hinaus variieren die Verhältnisse der bekannten Komponenten von Mensch zu Mensch (Fine I., 2007, Patent: DE69934888T)

##### 3.1.1 Licht-Absorptions-Spektroskopie

Unterschiedliche Wellenlängen des einfallenden Lichts werden abhängig von der Glukosekonzentration unterschiedlich stark absorbiert.

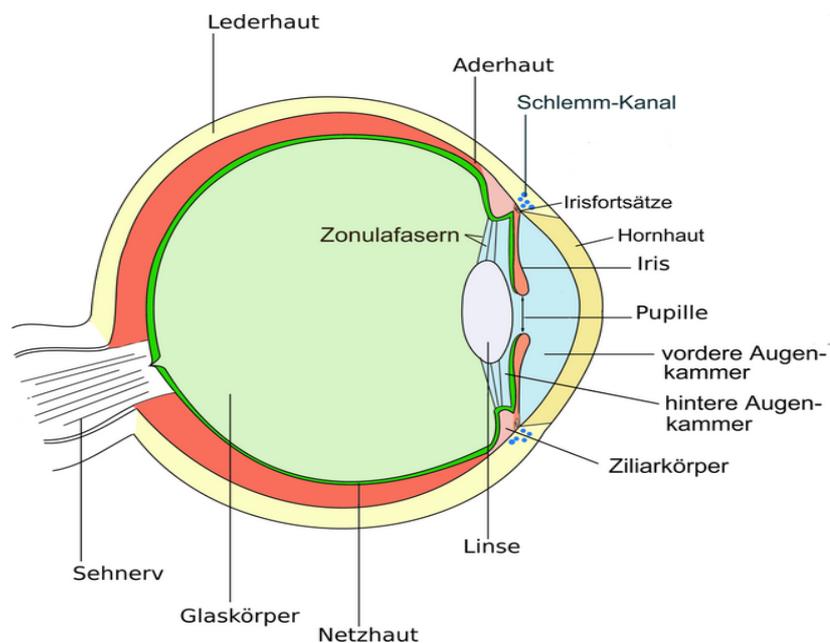
Aufgrund ihrer hervorragenden optischen Eigenschaften stellt die Vorderkammer des Auges (Camera anterior bulbi) einen besonders günstigen Messort dar. Sie reicht von der Hinterfläche der Cornea bis zur Iris. Im Kammerwinkel (Angulus iridocorealis) liegt ein feines Trabekelgerüst, über dessen Spalträume der Abfluss des Kammerwassers erfolgt.

Durch eine Spektralanalyse des an der Linse des Auges reflektierten Lichts kann die Glukosekonzentration in der Vorderkammer des Auges gemessen und somit auf den Blutzuckerspiegel geschlossen werden.

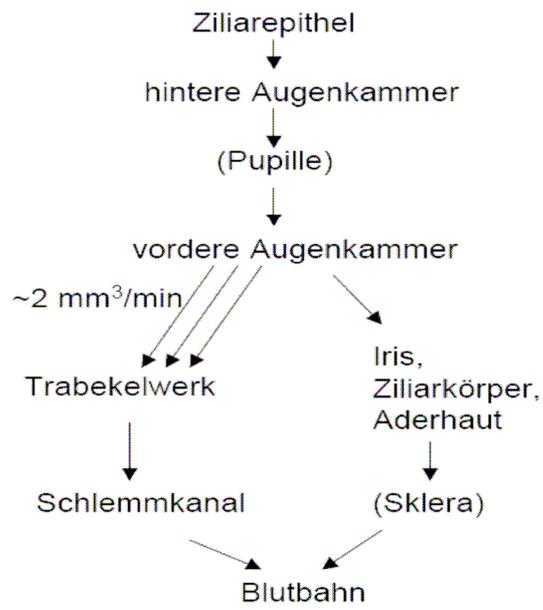
Die darin enthaltene Flüssigkeit, das **Aqueous Humor**, besteht zum Großteil aus Blutserum und spiegelt daher - mit einer gewissen Latenzzeit behaftet, aber hoher Korrelation- ca. 75%

des Glukosekonzentration des Blutes wieder (Schrader W., 2003). Das Kammerwasser dient dem Aufbau des Augeninnendruckes und der Ernährung der gefäßlosen Strukturen. Unter Berücksichtigung der **Laser-Schutz-Richtlinien** kann zur optischen Messung der Glukosekonzentration ein Laserstrahl auf die Linse des Auges gerichtet werden, welcher an dieser wieder nach außen reflektiert wird und somit zweimal das Kammerwasser passiert. Dieses reflektierte Licht wird dann analysiert werden (Abb.30) (Tarr R. et al., 1998; Steffes P. et al, 2002; Rabinovitch B. et al., 1982).

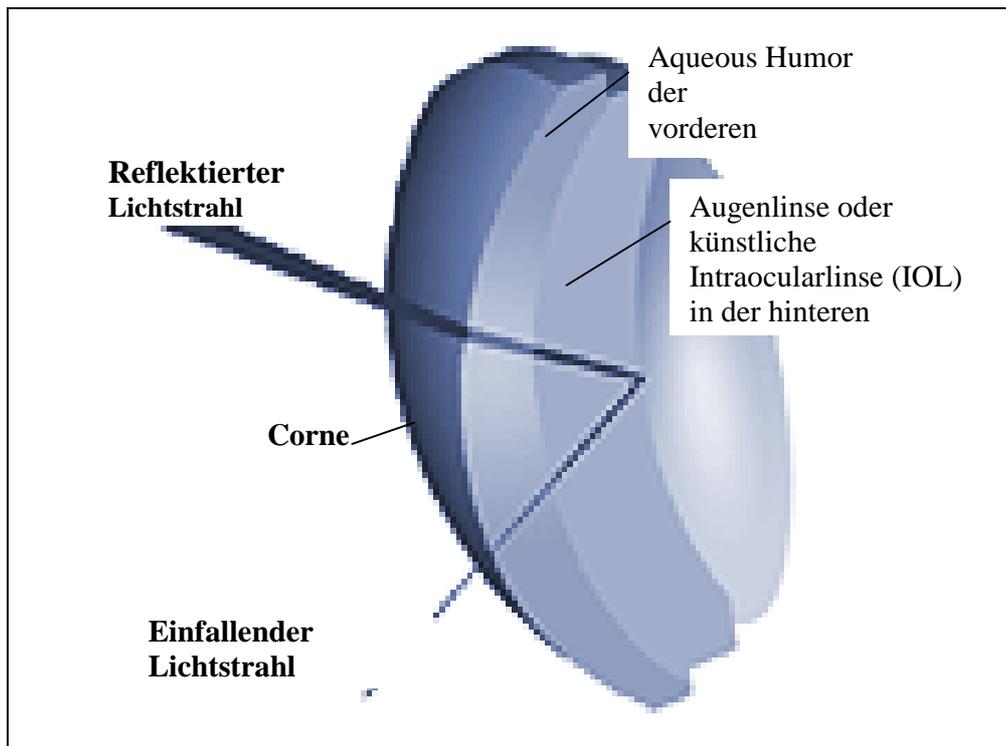
Das Hauptproblem dieser Methodik ist die Limitierung der Anwendung des Lasers am Auge- nur ca. 0,05 % des eingestrahnten Lichts wird von der Linse reflektiert. In weiteren Anwendungsansätzen wurde versucht, diese Einschränkung indirekt durch Entwicklung von künstlichen Linsen zu umgehen.. Diese Linsen sind im für den Menschen sichtbaren Wellenlängenbereich transparent, aber reflektieren im Wellenlängenbereich der verwendeten Mess-Laser stark (Abb.31)



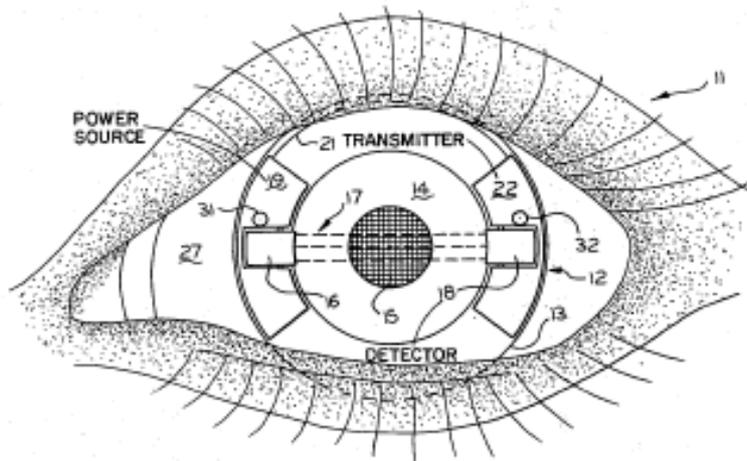
**Abbildung 29:** Schema des menschlichen Auge ([http://de.wikipedia.org/wiki/Bild:Eye\\_scheme.svg](http://de.wikipedia.org/wiki/Bild:Eye_scheme.svg))



**Abbildung 30.** Der Weg des Kammerwassers  
(Volgushev M, 2007)



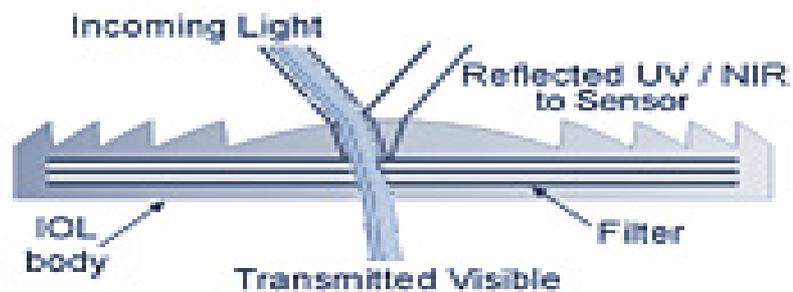
**Abbildung 31.** Glukosemessung in der vorderen Augenkammer (Absorptionsspektroskopie)  
(Mod. nach Rawer R., 2007; Univ.Karlsruhe)



**Abbildung 32.** In eine Kontaktlinse eingebaute Lichtquelle und Detektor zur Bestimmung der Glukosekonzentration durch Licht-Absorptions-Spektroskopie in der vorderen Augenkammer (March W., 1976, US-Patent 3958560)

### Modifizierte Intraokularlinse (IOL)

Da ein großer Teil der Typ-2-Diabetes Patienten aufgrund der Linsentrübung (Katarakt) als Spätschaden ohnehin eine künstliche Augenlinse benötigt und die Linse durch eine künstliche IOL (IntraOkularLinse) ambulant ausgetauscht wird, soll bei erfolgreicher Entwicklung die oben beschriebene Linse zur Anwendung kommen (Abb.33).



**Abbildung 33.** Modifizierte Intraokularlinse (IOL) (Rawer R., 2007; Univ.Karlsruhe)

### 3.1.2 Polarimetrie (Optische Aktivität)

Unter Polarimetrie versteht man die Bestimmung der Konzentration gelöster Stoffe unter Ausnutzung ihres optisch aktiven Verhaltens. Optisch aktive Substanzen drehen die Schwingungsebene polarisierten Lichts.

Aus der Größe der Drehung kann auf die Konzentration des jeweiligen Stoffes geschlossen werden. Die **Änderung des Drehwinkels**( $\alpha$ ) ist proportional zur durchstrahlten **Schichtdicke** (Länge des Lichtweges im Messgut) (**d**) und zur **Konzentration** (**c**) der Lösung.

Der **Proportionalitätsfaktor** [ $\epsilon$ ] ist eine Stoffkonstante, welche die spezifische Drehung der Substanz angibt. Er wird bestimmt, indem man den Drehwinkel einer optisch aktiven Substanz mit einer bestimmten Konzentration und Schichtdicke bei 25°C im Polarimeter bestimmt. Danach wird die Gleichung nach [ $\alpha$ ] umgestellt und berechnet.

Die Konzentration c gibt die Massenkonzentration in  $\text{g}/\text{cm}^3$  an.

$$\alpha = d \cdot c \cdot [\epsilon]$$

Gleichung 13. Optische Aktivität

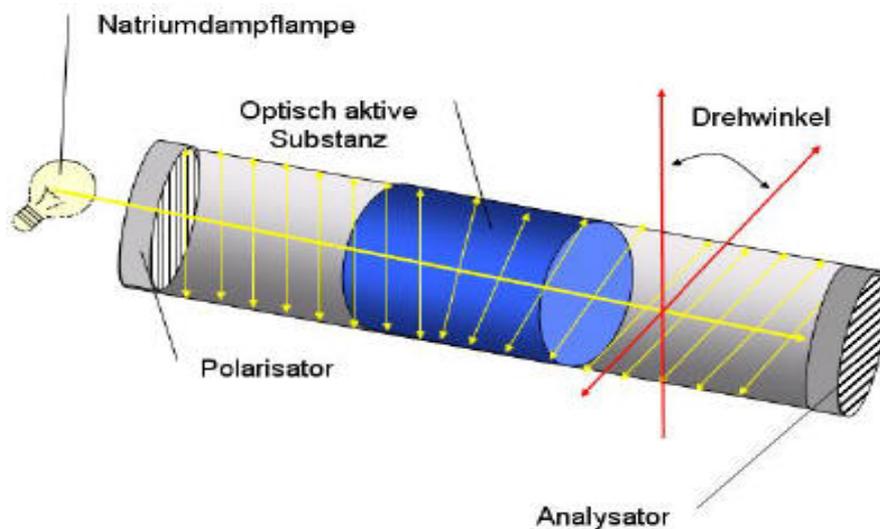


Abbildung 34. Prinzip des Polarimeters  
([www.Chempage.de](http://www.Chempage.de) Michael Müller)

Das Polarimeter besteht aus einer Natriumdampf Lampe, welche ein monochromatisches Licht ausstrahlt. Dieses Licht wird durch den Polarisator geleitet, welcher wie ein Gitter wirkt. Er filtert das Licht so, dass nur noch Licht hindurch treten kann, welches die gleiche Schwingungsebene wie das Gitter hat. Hat nun der Analysator die gleiche Gitterrichtung wie der Polarisator, so tritt das polarisierte Licht vollständig durch den Analysator. Verdreht man jedoch die Gitterrichtung des Analysators um  $90^\circ$ , so tritt kein Licht mehr durch ihn hindurch.

Schaltet man einen Zylinder mit einer Lösung der optisch aktiven Substanz zwischen Polarisator und Analysator, so treten Lichtstrahlen durch den Analysator. Um den Drehwinkel der optisch aktiven Probe zu bestimmen, sucht man die Analysatorausrichtung, welche die maximale Lichtintensität hindurch lässt.

Die Polarisationsseigenschaften des einfallenden Lichts werden von der Glukosekonzentration verändert (Rotation der Polarisationssebene) und können mit Hilfe eines hochpräzisen **Polarimeters** gemessen werden (Rabinovitch et al., 1982).

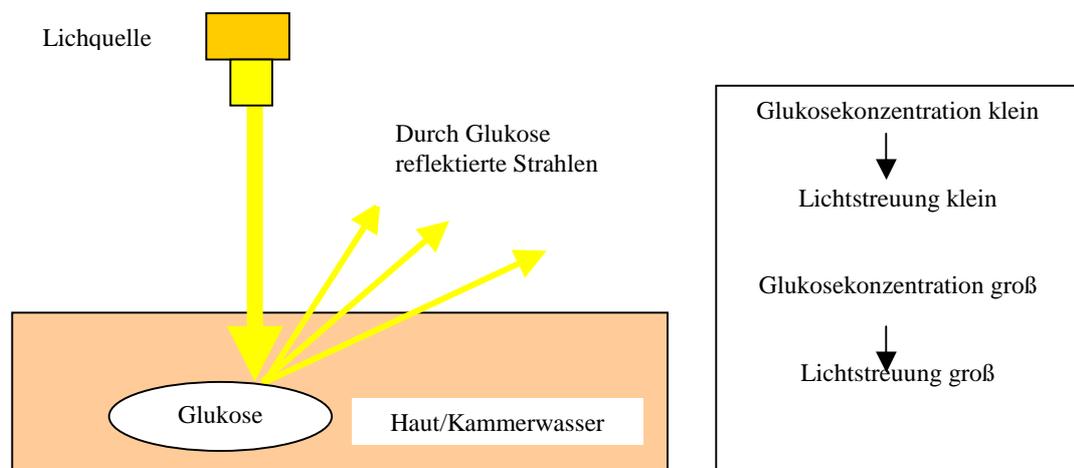
Auch hierbei kann der an der Linse reflektierte Strahl analysiert und damit die Blutzuckerkonzentration ermittelt werden.

Aufgrund der äußerst geringen Reflexionseigenschaften innerhalb des Auges -nur ein Anteil von ca. 0,05 % des eingestrahnten Lichts wird von der Linse reflektiert- und Beschränkung der Lichtleistungsstärke am Auge durch Laserschutzrichtlinien, wird eine optische Messung am Auge extrem erschwert und ist noch nicht zufriedenstellend anwendbar.

### 3.1.3 Refraktometrie (Lichtstreuung)

Diese Methode macht sich die indirekte Wirkung von Glukose auf die Lichtstreuungseigenschaften (Brechungsindices) der Haut oder besser der Flüssigkeit in der vorderen Augenkammer (Steffes P., 2002,US-Patent: 6442410) zunutze.

Durch Messung der Veränderungen der Lichtstreuung lassen sich Änderungen der Glukosekonzentration bestimmen.



**Abbildung 35.** Prinzip der Refraktometrie

Die **Fa. SanguBioTech GmbH** setzt dieses Verfahren der Refraktometrie in Kombination mit der Polarimetrie und Infrarot-Spektrometrie in ihrem Messgerät **GlucoTector®** ein.

Gerätebezeichnung Hersteller bzw. Erfinder	<b>GlucoTector®</b> SanguBioTech GmbH ,Witten, Deutschland
Messort (Sensortyp)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interzellularflüssigkeit (Minimal-invasives Glukosemeßsystem)</li> </ul>
Messprinzip	<p>Zum Nachweis von Glukose werden mindestens zwei der drei genannten optischen Verfahren im Sensor simultan eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polarimetrie</li> <li>• Refraktometrie (Bestimmung des Brechungsindex einer gelösten Substanz)</li> <li>• Infrarot-Spektrometrie</li> </ul>
Realisierung des Messprinzips	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Messung der Glukosekonzentration erfolgt in der interzellulären Flüssigkeit. Eine selektiv permeable Membran hält dabei störende Moleküle, wie z.B. Proteine vom Detektor fern.</li> <li>• Der Sensor speichert die jeweils in einem Zeitintervall von ca. fünf bis zehn Minuten anfallenden Messwerte</li> </ul>
Probengewinnung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht erforderlich, da non-invasive Methode</li> </ul>
Lokalisation des Sensors (im Körper /extern)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• subkutanes Gewebe im abdominalen Bereich (Unterhautfettgewebe)</li> </ul>
Charakteristik von Messgerät und Messung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Messhäufigkeit: alle 5-10 Min.</li> <li>• Messbereich: 0-500 mg/dl mit einer Genauigkeit von 20mg/dl</li> </ul>
Sensorstabilität in vivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine detaillierten Daten verfügbar. Der Sensor soll für vier Jahre implantiert bleiben und die Daten messen können.</li> </ul>
Zielgruppe & Indikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Analyse des Blutzuckerspiegelverlaufs über mehrere Tage zur Optimierung der Therapie</li> </ul>
Bewertung	<p style="text-align: center;"><b>Vorteile:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorteile dieser Technologie sind noch nicht einzuschätzen</li> <li>• Das Ziel der Entwickler ist es, durch die simultane Verwendung von mindestens zwei der genannten Messmethoden, eine hohe Messgenauigkeit zu erreichen.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Nachteile/Probleme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obwohl optische Messverfahren eigentlich eine non-invasive Blutzuckerbestimmung ermöglichen sollten, wird hier invasiv im Interzellulärraum die Glukose gemessen.</li> <li>• Wie schon bei den Enzymnadel-Sensoren ist auch hier eine Bioinkompatibilität mit Auswirkungen auf die Messeigenschaften (Sensordrift) zu erwarten.</li> <li>• Mit einer Messgenauigkeit von +/- 20mg/dl besitzt dieser Sensor keinerlei Vorteile gegenüber den ebenfalls invasiven Nadelenzym-Elektroden, außerdem müsste diese Technologie um einiges teurer sein.</li> </ul>
Perspektive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gute Perspektiven würden sich nur ergeben, wenn der Sensor non-invasiv und viel präziser messen würde</li> <li>• Die relativ teure Technologie ist ebenfalls ein limitierender Faktor für die Realisierung.</li> </ul>

Bilder	
Informationsquellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Homepage der Fa.SanguiBioTech GmbH, Witten <a href="http://www.sangui.de/site/projekte/glucotector/gluco">www.sangui.de/site/projekte/glucotector/gluco</a> (Lt.-Beilage)</li> <li>• Barnikol et al., 1988 Patent: US 4,775,514</li> <li>• Lang et al., 1999 Patent: DE 198 15 932 A 1</li> <li>• Poetzschke H., Barnikol W., 2003 Patent: US 6577393 und DE 198 26 294</li> <li>• Zirk K., Barnikol W., 2006 Patent: DE501113777D</li> <li>• Zirk K., Poetzschke H., 2003 Patent: EP1277039</li> <li>• Rabinovitch B. et al, 1982</li> <li>• McNichols R. et al., 1998</li> <li>• Thomas A., 2006</li> <li>• Tarr R. et al., 1998</li> <li>• March W., 1976, Patent: US 3958560 (Refraktometrie)</li> <li>• March W., 1977 Patent: US 4014321 (Polarimetrie)</li> </ul>

Die Firma **OrSense Ltd.** misst die Refraktion von Nah-Infrarot-Licht an den Erythrozyten in Blutkapillaren eines Fingers. Da die Erythrozyten in Anwesenheit von relativ mehr Glukose stärker zusammengeballt im Gefäß vorliegen als bei relativ geringerer Glukosekonzentration, ändert sich entsprechend der unterschiedlichen Glukosekonzentration auch die Refraktion des Lichts, welche mit einem IR-Sensor gemessen werden kann. Da aufgrund des Blutflusses das Zusammenballen der Erythrozyten nicht zu erfassen ist, wird der Finger mit Hilfe eines Cuffs (Druckmanschette) für die Messung kurz komprimiert

Gerätebezeichnung Hersteller bzw. Erfinder	<b>OrSense®</b> OrSense Ltd.
Messort (Sensortyp)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutkapillaren der Finger</li> </ul>
Messprinzip	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glukosebestimmung mit Refraktometrie (Lichtstreuung)</li> </ul>
Realisierung des Messprinzips	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestrahlung des Fingers mit Licht im Nah-Infrarot-Bereich (ca.760 nm bis 3000 nm) und Messung des durchgelassenen an den zusammengeballten Erythrozyten gestreuten Lichts an der Gegenseite des Fingers.</li> </ul>
Probengewinnung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht erforderlich, da non-invasive Methode</li> </ul>
Lokalisation des Sensors (im Körper /extern)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auf der Hautoberfläche am Finger</li> </ul>
Charakteristik von Messgerät und Messung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Messbereich: 50-500mg/dl</li> <li>• Gewicht (mit Batterien): 450 g</li> </ul>
Sensorstabilität in vivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Da der Sensor nicht implantiert werden muss, kommt es zu keiner Veränderung bezüglich der Stabilität</li> </ul>
Zielgruppe & Indikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Diabetiker (Hersteller)</li> </ul>
Bewertung	<p style="text-align: center;"><b>Vorteile:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Messprinzip ist non-invasiv (Keine Sensordrift zu erwarten)</li> <li>• Das vorgestellte Gerät besitzt eine alltagstaugliche Größe und ein ansprechendes Design (Akkzeptanz durch Patienten)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Nachteile:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Noch nicht einzuschätzen, aber die Messgenauigkeit des Sensors wird für die Zukunft ausschlaggebend sein.</li> </ul>
Perspektive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Firma hat angekündigt, ein anwendbares Gerät für den Alltag bis 2008 auf den Markt zu bringen</li> </ul>
Bilder	
Informationsquellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Homepage der Firma: <a href="http://www.orsense.com/Glucose">http://www.orsense.com/Glucose</a> (Lt.-Beilage)</li> <li>• Fine I., 2007 Patent: WO 2007/020647</li> <li>• Fine I., 1999 Patent: WO 99/65384</li> <li>• Fine I., 2007 Patent: US 2007/043281</li> <li>• Fine I., 2006 Patent: US 2006/200014</li> <li>• Finarov A. et al., 2001 Patent: WO 0126539</li> <li>• Finarov A. et al., 2006 Patent: US 2006/0009685</li> <li>• Klinger L. et al., 1998 Patent: WO 9835211</li> <li>• Steffes P., 2002 Patent: US 6,442,410</li> <li>• Thomas A., 2006</li> </ul>

### 3.1.4 Glukosebestimmung mit infrarotem Licht

Der infrarote Spektralbereich schließt an den Bereich des sichtbaren Lichts an. Er wird von ca. 760 nm bis 3000 nm als nahes Infrarot (NIR), zwischen ca. 3000 nm (3µm) und 30 µm als mittleres Infrarot (MIR) sowie zwischen 30 µm und 1000 µm als fernes Infrarot (FIR) bezeichnet.

Das Prinzip der Glukosebestimmung hier ist die Messung der Absorption von Glukose im infraroten Bereich.

Bei diesem Messprinzip wird ein Lichtstrahl durch das Gewebe gesendet, und aufgrund der direkten Beziehung zwischen Absorption von Licht im infraroten Bereich und Glukose die Glukosekonzentration berechnet.

Da Wasser, Proteine und Hämoglobin ähnliche Absorptionsspektren besitzen wie Glukose, sind bei der Berechnung zur Elimination dieser Störgrößen komplexe mathematische Modelle notwendig. Schwierigkeiten bilden noch externe Einflüsse wie Temperatur, Lichtintensität und die präzise Sensorpositionierung.

Es hat sich herausgestellt, dass keine zuverlässige Glukosemessung mit diesem Messprinzip möglich war, sodass keine Weiterentwicklungen betrieben wurden.



**Abbildung 36.** GluControl®, 1994(Arithmed GmbH, Dortmund)  
([http://www.diabetesnet.com/diabetes\\_technology/arithmed.php](http://www.diabetesnet.com/diabetes_technology/arithmed.php))

### 3.1.5 Glukosemessung mittels Interferometrie

Das Interferometer wird für die Feststellung von Interferenzen (Überlagerungen von Lichtwellen) für Präzisionsmessungen genutzt.

Es gibt eine größere Anzahl von unterschiedlichen Interferometern, wobei die Funktionsweise im wesentlichen gleich ist. Mindestens zwei Lichtbündel werden mit Hilfe von Spiegeln oder halbdurchlässigen Platten durch getrennte optische Bahnen geführt, am Wende durch zusätzliche Spiegel reflektiert und am Ende wieder zusammengeführt. Ergebnis ist ein Interferenzmuster (Interferenzstreifen oder -ringe), das durch die Lichtstrahlen als Muster beschrieben wurde. Dieses Muster wird durch die Differenz der optischen Wege bestimmt, welche die einzelnen Strahlen bis zur Vereinigung zurückgelegt haben.

Es gibt eine Reihe von Patentanmeldungen zur Methodik dieses Messprinzips, ohne dass es zu einer Realisierung des Messprinzips für die praktische Blutzuckermessung gekommen ist. Zur Zeit ist keine Firma bekannt, die an der Realisierung dieses Messprinzips zur Bestimmung der Glukosekonzentration arbeitet. Das Messprinzip an sich erscheint aufgrund der technischen Komplexität sehr wenig aussagekräftig was die Messung der Glukosekonzentration selbst betrifft, denn der Einfluß anderer Stoffe im Gewebe auf die Interferenz muss ebenfalls mitberücksichtigt werden.

(Cornsweet T., 2003, Patent: WO 2003/025562

Yoder-Short D., 1992, Patent: US5168325

Aalders M. Faber D. 2005, Patent: GB 2406638

Toida M., Miyagawa I., 1999, Patent: US 5969815

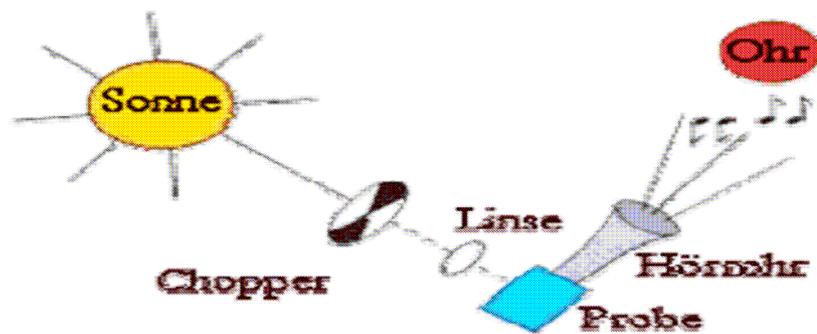
Dogariu A., 2005, Patent: WO 2005/017495

Alphonse G., Patent: WO 2005/114094)

### 3.1.6 Photoakustische Lichtspektroskopie

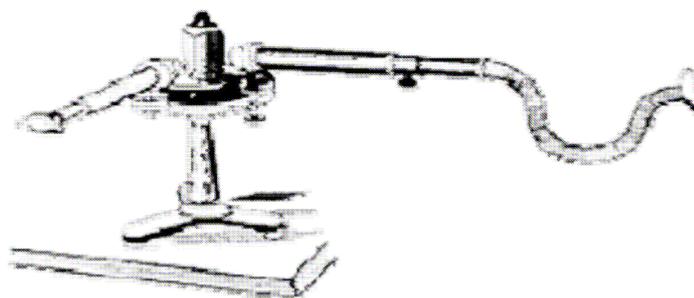
Diese Messmethode beruht auf dem photoakustischen Effekt, der im Jahre 1880 von Alexander G. Bell während der Entwicklung des Telefons entdeckt wurde. Er stellte fest, dass bei Einwirkung des Sonnenlichts auf eine Probe, wobei die Lichtzufuhr in periodischen Abständen mit einer Drehscheibe (Chopper) unterbrochen wurde, am Hörrohr ein Ton (Schall) wahrgenommen werden konnte.

Hierbei wird eingestrahktes Licht durch Übergänge zwischen den Energieniveaus der Moleküle absorbiert. Die absorbierte Energie relaxiert letztendlich in Translations-Energie. Dieser Vorgang hat eine lokale Druckerhöhung zur Folge, die physikalisch dem Schall entspricht. Die Druckänderung ist proportional zur Konzentration der Moleküle im Medium. Die Intensität (Lautstärke) des Tones hängt dabei von der Chopperfrequenz ab.



**Abbildung 37.** Historisches Experiment von Bell (Photophon)

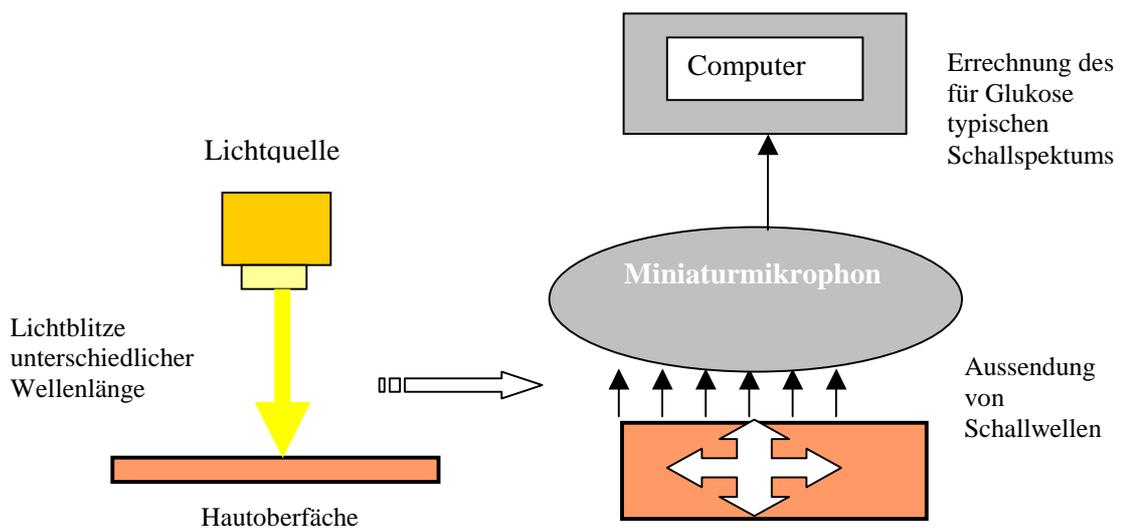
([www.pci.uni-heidelberg.de](http://www.pci.uni-heidelberg.de))



**Abbildung 38.** Historisches photoakustisches Spektroskop([www.pci.uni-heidelberg.de](http://www.pci.uni-heidelberg.de))

Viegerov benutzte 1938 IR-Strahlung für den photoakustischen Effekt in einem Gas und detektierte das Signal mit einem Mikrophon. Luft drang 1943 durch Referenzmessung in den ppmV-Bereich vor, Kleer benutzte 1968 erstmals den Laser, und Kreuzer wandte die Methode ab 1971 für die Spurgasanalyse bis zu Konzentrationen von  $10^{-8}$  an.

Es werden Lichtblitze unterschiedlicher Wellenlänge auf die Hautoberfläche ausgesandt, deren Wellenlänge möglichst dem Maximum der spezifischen Absorption entsprechen sollte. Die Absorption dieser Lichtblitze führt zu einer pulsierenden Erwärmung und Abkühlung und damit zu einer Ausdehnung und Kontraktion der bestrahlten Struktur. Da Druckschwankungen aber Schallwellen entsprechen, erzeugen die Lichtblitze Schallwellen mit der Frequenz der Lichtenregung. Diese Schallwellen werden an der Hautoberfläche mit Miniaturmikrofonen gemessen.



**Abbildung 39.** Prinzip der photoakustischen Licht (Laser)spektroskopie

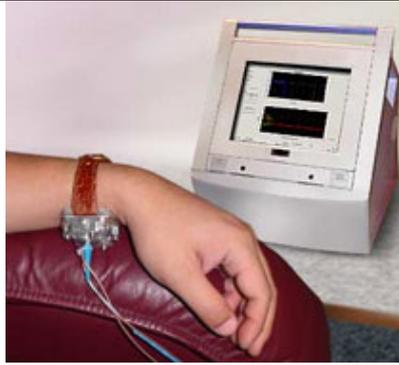
Trotz vielversprechender Ansätze diverser Firmen (z.B. Fa. Glucon, Fa. Sontra, Fa. Sanguio-BioTech) ist es bisher nicht gelungen basierend auf dieser Technologie ein alltagstaugliches, zuverlässig messendes Glukosesensor-System zu entwickeln.

Problematisch sind vielfältige Störgrößen und die relativ geringe Glukosekonzentration in der Haut, welche die Abgrenzung des Glukosesignals erschweren.

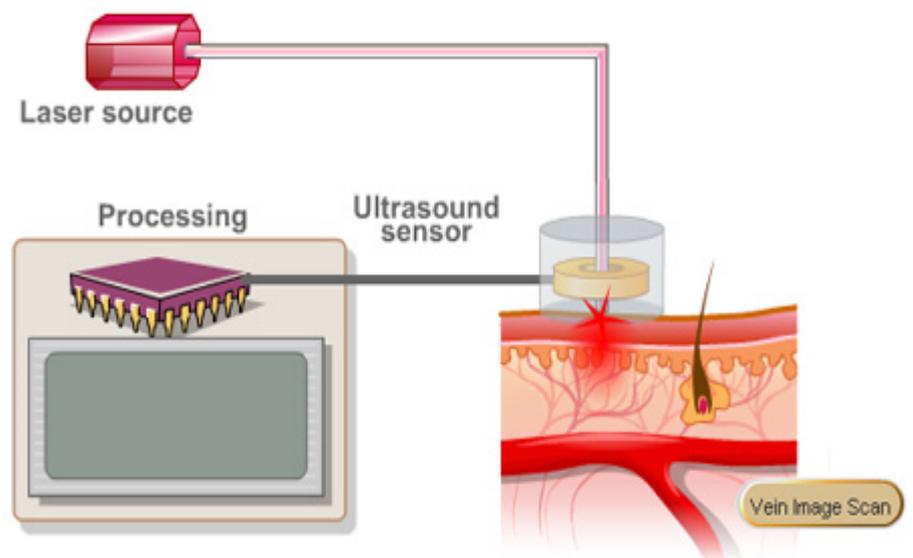
Das Messprinzip ist patentiert (u.a. Heller et al., 2006; Oraevsky et al., 2002; Lilienfeld-Toal, 2002; Peyman G. et al., 2008).

Gerätebezeichnung/ Hersteller bzw. Erfinder	<b>Glucon®</b> Glucon Inc.(US)
Messort (Sensortyp)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hautoberfläche</li> </ul>
Messprinzip	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Photoakustische Spektroskopie</li> </ul>
Realisierung des Messprinzips	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Uhrähnliche Messgerät wird am Handgelenk festgebunden und bestrahlt die Haut mit einem Laser sehr geringer Leistung</li> <li>• Die Energiewellenlänge des Lasers, die so ausgewählt ist, dass sie besonders von der Glukose absorbiert wird, regt die Glukosemoleküle an. Anschließend wird diese Energie als Schallwellen im Ultraschallbereich vom Gewebe abgegeben und kann mit einem Schallsensor/Mikrophon gemessen und von einem Rechner analysiert und auf einem Display angezeigt werden. (Sie Skizze unten).</li> </ul>
Probengewinnung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Probengewinnung erforderlich</li> </ul>
Charakteristik von Messgerät und Messung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Blutglukosewert wird nach der Messung auf das Display angezeigt.</li> <li>• Die Messung des Blutglukosewertes soll alle zehn Sekunden möglich sein</li> </ul>
Sensorstabilität in vivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Da Sensor nicht implantiert wird, bleibt er unbeeinflusst vom Organismus</li> </ul>
Zielgruppe & Indikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Theoretisch alle Diabetiker, aber noch keine Angaben vom Hersteller</li> </ul>
Bewertung	<p style="text-align: center;"><b>Vorteile:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-invasive Methode</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Nachteile:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Messung wird durch andere im Gewebe vorkommend Moleküle gestört/beeinflusst</li> <li>• Es liegen noch keine Studien über Sensoreigenschaften (Messbereich etc.) vor</li> </ul>
Perspektive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgrund der Schwierigkeiten mit anderen Substanzen, welche ebenfalls die Lichtenergie aufnehmen und Schallwellen erzeugen, kann das Signal nicht alleine auf Glukose zurückgeführt werden und ist entsprechend ungenau, um damit im Alltag präzise Messungen durchzuführen.</li> </ul>
Informationsquellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="http://www.glucon.com/">http://www.glucon.com/</a></li> <li>• Homepage: medGadget, 02.0.6.2005 (Lt.-Beilage: glucon, 06.2005)</li> <li>• Homepage:medGadget, 17.02.2005 (Lt.-Beilage: glucon, 02.2005)</li> <li>• Homepage: medGadget, 19.06.2006 (Lt.-Beilage: glucon, 06.2006)</li> <li>• Bitton G. et al., 2007 Patent: US 2007/179365</li> <li>• Chou M., 2007 Patent: EP1795120</li> <li>• Goldberger D. et al., 2007 Patent: WO 2007/137286</li> <li>• Harde H. et al., 1996 Patent : DE 4446723</li> <li>• Nager et al., 2007 Patent: US 2007/0004974 A1</li> <li>• Nagar R. et al., 2003 Patent: US 2003/0167002 A1</li> <li>• Nagar R. et al., 2005 Patent: WO 2005/063117</li> <li>• Pesach B., 2005 Patent: WO 2005/0 68973 A1</li> <li>• Pesach B. et al., 2007 Patent: US 2007/249916</li> <li>• Thomas A., 2006</li> <li>• Viator J. et al., 2008 Patent: US 2008/014574</li> </ul>

Bilder



Glucon® (Photoakustischer Glukosesensor)



### 3.1.7 Impedanz-Spektroskopie

Der ideale ohmsche Widerstand kommt in der Realität nicht vor. Für ihn sollen folgende Vereinbarungen gelten:

- Sein Widerstand ändert sich nicht mit der Frequenz
- An ihm sind Wechselspannung und-strom phasengleich
- Bei jeder Spannung und jedem Strom gilt das ohmsche Gesetz

Da in der Realität die meisten elektrischen Widerstände viel komplexer sind als der ideale Widerstand nach Ohm, kann ihr Widerstandswert mit der Impedanz besser beschrieben werden. Sie ist eine verallgemeinerte Form des ohmschen Widerstandes (Gamry Instruments©, 2007).

Die Impedanz (lat. impedire *hemmen*) ist in der Elektrotechnik der komplexe Wechselstromwiderstand  $\underline{Z}$  eines Zweipols (Elektrischer Widerstand in einem Wechselstromkreis).

Dieser hängt von der Stromfrequenz ab. Bei einer Änderung der Stromfrequenz, ändert sich somit auch die Impedanz. Folglich wird bei der Impedanzspektroskopie der elektrische Stromwiderstand bei verschiedenen Frequenzen gemessen..

Analog zum ohmschen Gesetz, bei dem der elektrische Widerstand der Quotient aus Gleichspannung und Gleichstrom ist, ist die Impedanz der Quotient aus der zeitabhängigen Wechselspannung  $u(t)$  und der zeitabhängigen Wechselstromstärke  $i(t)$ .

$$\underline{Z} = \frac{u}{i} = \frac{u(t)}{i(t)}$$

**Gleichung 14.** Wechselstromwiderstand eines Zweipols (Impedanz)

Der Betrag der Impedanz ist der **Scheinwiderstand Z**:

$$Z = |\underline{Z}|$$

**Gleichung 15.** Betrag des Scheinwiderstands  
(Caduff et al., 2006; Caduff et al., 2003)

Grundlage Glukosemessung ist die Impedanz-Spektroskopie-Technik. Sie beruht darauf, dass Veränderungen des Glukose-Spiegels im Blut zu Veränderungen der elektrischen Leitfähigkeit im Gewebe führen. Man strahlt dazu ein kleines elektromagnetisches Feld in die Haut ein, verändert dessen Frequenz und findet bei ganz bestimmten Frequenzen eine Veränderung des Widerstandes (Impedanz). Wenn bekannt ist, welches Gewebe bei welcher Stromfrequenz zu einem Signal führt, lässt sich aus der Größe der Änderung der Impedanz auf die Menge eines bestimmten Stoffes schließen.

Gerätebezeichnung & Hersteller bzw. Erfinder	<b>Pendra™</b> Pendragon Medical AG, Schweiz
Messort	<ul style="list-style-type: none"> <li>Haut und Unterhautgewebe</li> </ul>
Messprinzip	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Impedanz-Spektroskopie</b></li> <li>Verändert sich der Glukosespiegel und wird Glukose durch die Zellmembran von Erythrocyten transportiert, führt dies zu einer Veränderung der Elektrolytkonzentrationen, da aufgrund der besseren Energieversorgung der Zelle die Ionenkanäle verstärkt geladene Teilchen nach außen oder innen verschieben. Hierdurch ändert sich die Ladung der Außen- und Innenseite der Zellmembran, wodurch sich wiederum deren elektrische Leitfähigkeit und somit auch die Impedanz ändert.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Auf der Unterseite strahlt die Uhr ein kleines elektromagnetisches Feld ins Gewebe, immer wenn sich die Glukosekonzentration dort ändert, kommt es hierdurch im Blut und in der interzellulären Flüssigkeit zu einer Änderung der elektrischen Leitfähigkeit und damit der Impedanz, welche gemessen wird.</li> </ul>
Probengewinnung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Probengewinnung erforderlich</li> </ul>
Lokalisation des Sensors (im Körper /extern)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hautoberfläche (Handgelenk)</li> </ul>
Charakteristik von Messgerät und Messung	<ul style="list-style-type: none"> <li>1Messung/Min.</li> <li>Kalibrierungen erforderlich</li> <li>Hypoglykämie-Alarm</li> <li>USB-Anschluss</li> </ul>
Sensorstabilität in vivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensoreigenschaften sind vom Organismus unbeeinflusst, da keine Implantation</li> </ul>
Zielgruppe & Indikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gerät soll nicht die herkömmlichen Blutzuckermessgeräte ersetzen, sondern diese ergänzen. Es soll Trend und Muster des Glukoseverlaufs aufzeigen, um bessere Therapie zu konzipieren.</li> </ul>
Bewertung	<p style="text-align: center;"><b>Vorteile :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>optionaler Hypo-und Hyperglykämiealarm</li> <li>Trendanzeige, welche die Geschwindigkeit und Richtung der Blutzuckeränderung anzeigen soll..</li> <li>Ist ein nicht-invasives Glukosemessgerät</li> <li>Es sollte erstmalig möglich sein, ein kontinuierliches Glukosemonitoring über Wochen oder Monate durchzuführen.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Nachteile:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>aufwändige personenbezogene Kalibrierung über 2 Tage</li> <li>Sehr geringe Messgenauigkeit. Da die Messergebnisse auch von Änderungen vieler anderer Parameter im Körper, wie Schwitzen oder bestimmte Medikamente beeinflusst werden, ist eine aufwändige Anpassung des Sensors an die Verhältnisse des jeweiligen Diabetikers erforderlich (Kalibrierung).</li> </ul>

Bewertung	<p>erforderlich (Kalibrierung).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studien zeigten, dass die Messung nur bei einer geringen Anzahl von Probanden zuverlässig funktionierte. Besonders problematisch war, dass sich die Abweichungen nicht eindeutig erklären ließen. Problem, unter vielfältigen Störfaktoren das geringe Glukosesignal zuverlässig und ausreichend genau herauszufiltern.</li> <li>• Da eine zuverlässige Kalibrierung nicht gelungen ist, ist die Forschung durch Pendragon Medical AG inzwischen eingestellt worden.</li> </ul>
Perspektive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die schweizer Firma Solianis Monitoring Holding hat inzwischen die Rechte der in Konkurs gegangenen Pendragon Medical AG ersteigert und führt nun deren Arbeit fort, wobei neue Ergebnisse noch nicht veröffentlicht sind.</li> </ul>
Bilder	
Informationsquellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caduff et al., 2004 Patent: WO 2004/023125 A2</li> <li>• Caduff et al., 2006</li> <li>• Caduff A. et al., 2005 Patent: EP1768545 A1</li> <li>• Caduff A. et al., 2005 Patent: US 2005/203363</li> <li>• Caduff et al., 2003</li> <li>• Pfuetzner A. et al., 2004</li> <li>• Susstrunk H., 2004 Patent: US 2004/065158 A1</li> </ul>

## 3.2 Minimal-invasive Meßverfahren

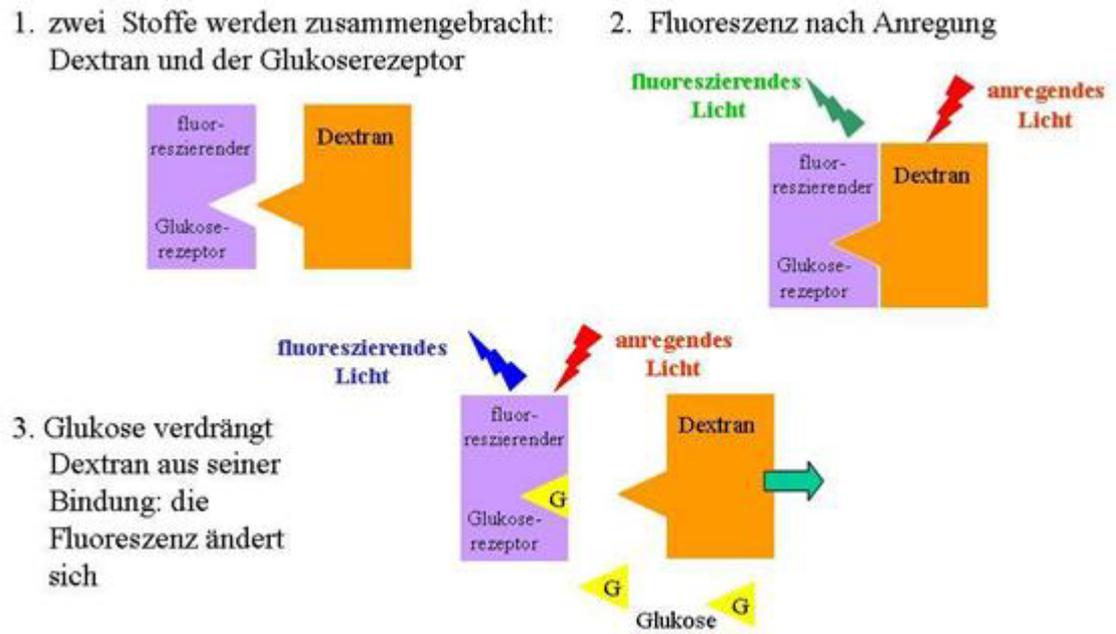
### 3.2.1 Fluoreszenz-Spektroskopie

Fluoreszenz entsteht, wenn ein Atom nach seiner Anregung (Energiezufuhr z.B. durch Bestrahlung mit Licht) wieder in den energetisch niedrigeren Ausgangszustand zurückkehrt. Der freiwerdende Energiebetrag kann zum Beispiel als Licht abgestrahlt werden und lässt sich messen. Bisher erwies sich eine direkte Messung im Gewebe (Fluoreszenz einer Molekülart) als nahezu unmöglich.

Der theoretisch anwendbare Forschungsansatz beruht daher auf der Messung der glukoseabhängigen Fluoreszenz nach dem Affinitätsprinzip.

Dazu werden zwei Komponenten, Dextran und eine glukosebindende Substanz mit einer spezifischen Fluoreszenz zusammengebracht. Befindet sich im Messmedium keine Glukose so ergibt sich nach Anregung des Stoffsystems mit Laserlicht eine **charakteristische Fluoreszenz**, die sich mit einem optischen Sensor messen lässt. Kommt nun Glukose hinzu, so

verdrängt diese das Dextran aus der Bindung mit der zweiten Komponente (Glukose besitzt zu dieser eine höhere Affinität). Die neu entstandene Bindung verändert nun die Fluoreszenz. Diese Änderung ist abhängig von der Änderung der Glukosemenge und zeigt sich in einer Verschiebung der Wellenlänge (Farbe) des Lichts.



**Abbildung 40.** Fluoreszenz-Spektroskopie zur Glukosebestimmung (Thomas, A., 2005)

## Realisierungsansätze des Messprinzips der Fluoreszenz-Spektroskopie:

### Nanotubes

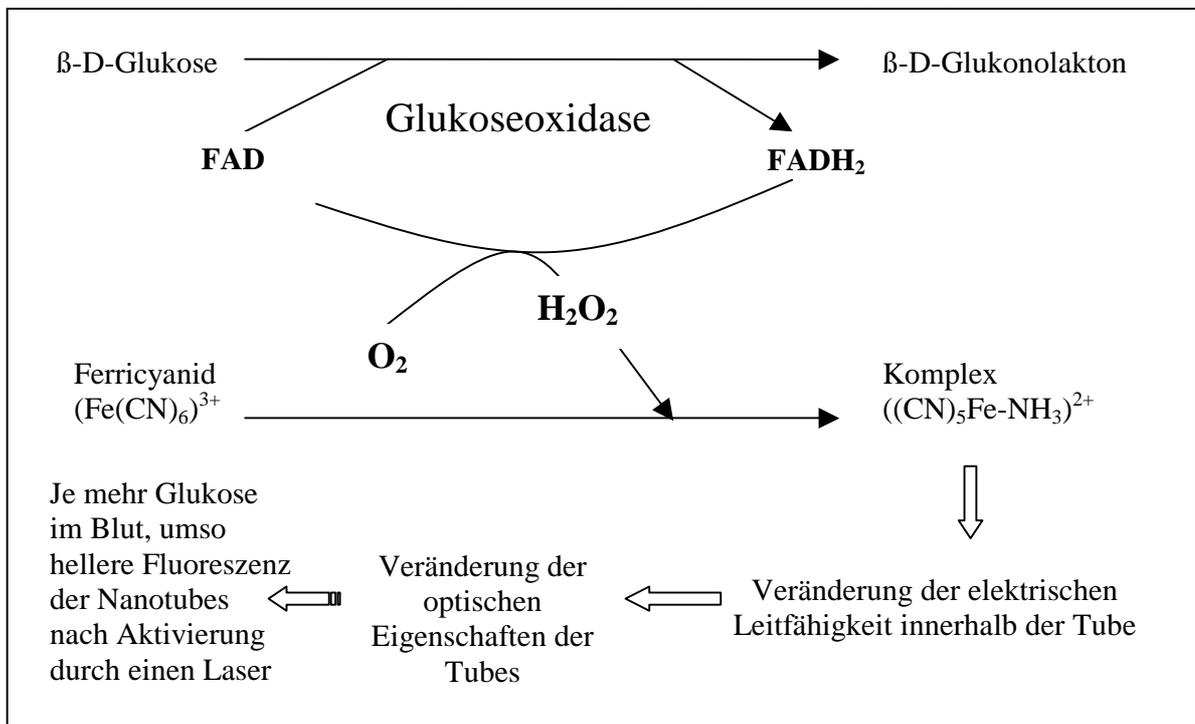
Da dieses Messverfahren auch die chemisch-enzymatische Reaktion mit der Glukoseoxidase (GOD) verwendet, könnte es ebenso gut zum Kapitel B.2. zugerechnet werden. Aufgrund der Fluoreszenz-Spektroskopie wird es jedoch hier besprochen.

Forscher um Michael Strano an der Universität Illinois haben einen wenige Millimeter großen Mikrosensor zur Glukosemessung (Nanotube) entwickelt, der beispielsweise in die Fingerspitze implantiert (invasiv) und dort abgelesen werden kann (*Nature Materials*, GB).

Der Sensor besteht aus *Nanotubes*, mikroskopisch kleinen röhrenförmigen Gebilden aus Kohlenstoff, und macht sich zunutze, dass diese im near-Infrared Licht-Bereich leuchten. Die Nanoröhrchen sind mit dem Enzym *Glukoseoxidase* (GOD) und mit *Ferricyanid* (lichtempfindlicher Stoff) beschichtet. Sobald Glukose durch die semipermeable Membran des *Nanotubes* nach innen diffundiert und an der Glukoseoxidase (GOD) bindet, entsteht Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ).

Das Ferricyanid reagiert mit dem Wasserstoffperoxid und verändert dadurch die elektrische Leitfähigkeit innerhalb der Nanotubes, was zu der Veränderung ihrer optischen Eigenschaften führt.

Aktiviert mit einem handelsüblichen Laserpointer fluoreszieren die Nanotubes umso heller, je mehr Glukose sich im Blut befindet (Barone et al., 2005; Barone et al., 2006).



**Gleichung 16.** Reaktionsschema zur Glukosebestimmung mit fluoreszierenden Nanotubes

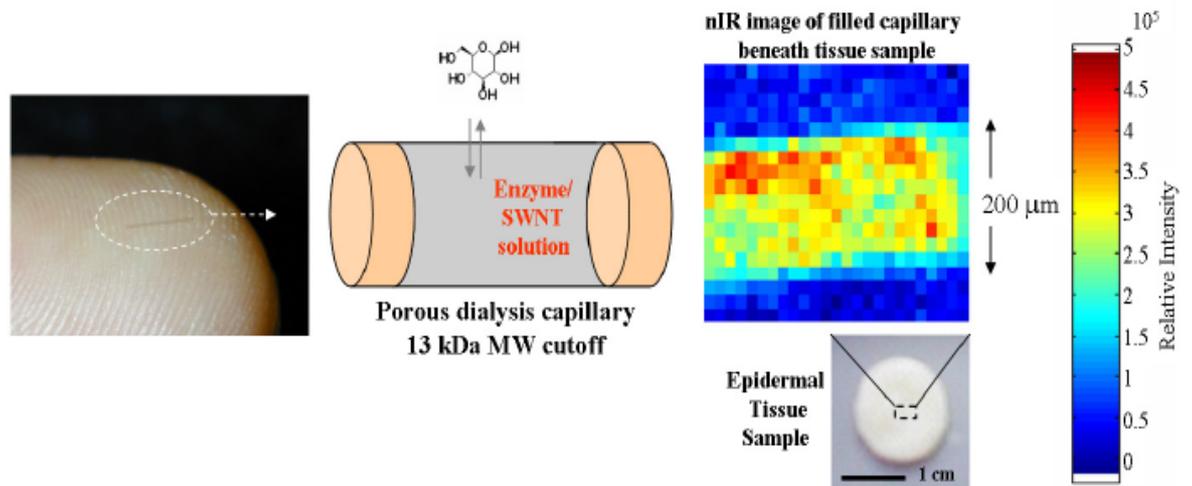


Bild: Strano Research Group  
University of Illinois at Urbana-  
Champaign

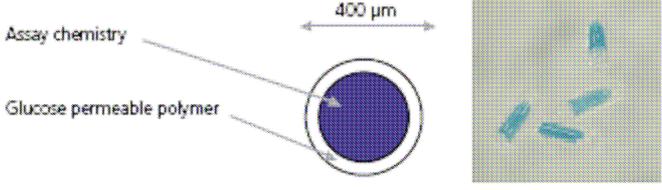
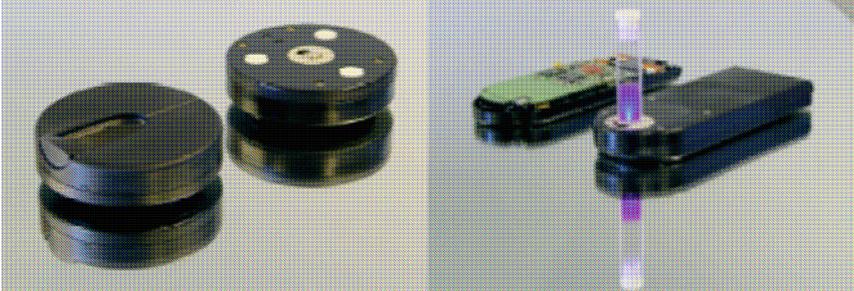
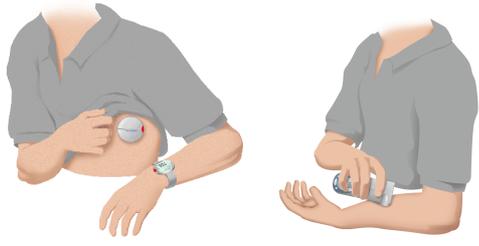
**Abbildung 41.** Glukosemessung mit fluoreszierenden Nanotubes (Barone et al., 2005; Barone et al., 2006)

### Bioresorbable Microcapsules

Die dänische Firma PreciSense verwendet ebenfalls den Fluoreszenz-Effekt zur Bestimmung der Glukosekonzentration im Gewebe.

Hierbei wird die glukoseabhängige Fluoreszenz nach dem Affinitätsprinzip (Abb.41) durch vorheriger Anregung des Gewebes mit einem Laser gemessen.

Gerätebezeichnung / Hersteller bzw. Erfinder	<b>PreciSense®</b> Scandinavian Life Science Venture
Messort	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subcutan (minimal-invasives Glukosemeßsystem)</li> </ul>
Messprinzip	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemisch-enzymatisch (GOD)/Fluoreszenz-Spektroskopie</li> </ul>
Realisierung des Messprinzips	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Affinitätsassay (Stoffgemisch) wird mit einer glukosedurchlässigen Mikrokapsel umhüllt (Sensor). Dieser Glukosesensor wird vom Patienten selbst subcutan injiziert. Bei Lichteinstrahlung (Laser) nehmen die Indikatormoleküle Energie auf und geben diese als Fluoreszenz ab, dessen Intensität mit der Glukosekonzentration im Gewebe korreliert.</li> <li>• Die Gewebsglukosekonzentration kann mithilfe eines Lesegerätes optisch von der Hautoberfläche abgelesen werden.</li> </ul>
Probengewinnung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine separate Probengewinnung erforderlich, da Sensor am Messort lokalisiert ist</li> </ul>
Charakteristik von Messgerät und Messung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daten liegen noch nicht vor</li> </ul>
Sensorstabilität in vivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ca.2 Wochen (Hersteller), danach wird er biologisch durch den Körper abgebaut und ausgeschieden</li> </ul>

Zielgruppe & Indikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alltagstauglicher, kontinuierlicher oder punktueller Blutglukosesensor</li> </ul>
Bewertung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Technologie scheint auf dem ersten Blick sehr vielversprechend zu sein, allerdings handelt es sich hier wiederum um eine non-invasive Methode. Obwohl die Mikrokapseln sich biologisch auflösen, müssen sie injiziert werden. Es ist noch überhaupt nicht klar, ob bei Patienten Überempfindlichkeits-Reaktionen oder andere Nebenwirkungen zu erwarten sind. Insgesamt steckt die Entwicklung in den Anfängen, sodass abgewartet werden muß, wie sich die Technologie bewähren wird.</li> </ul>
Perspektive	<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Alltagstauglichkeit kann noch nicht beurteilt werden</li> </ul>
Quellen	<ul style="list-style-type: none"> <li><a href="http://www.precisense.dk/">http://www.precisense.dk/</a></li> <li>Norrild J. et al., 2007 Patent: US 2007/0148652 A1</li> <li>Petersen et al., 2004 Patent: US 2004/0199062 A1</li> <li>Soren A., 2008 Patent: US 2008/024779</li> <li>Soren A., 2007 Patent: US 2007/01532279 A1</li> <li>Weber A. et al., 2005 Patent: EP 1542014 A1</li> <li>Yu Y. et al., 2005 Patent: WO 2005/110207 A1</li> <li>Thomas A., 2006</li> <li>Stavrudi et al., 2003, EP 0779508</li> </ul>
Bilder	<p><b>BIORESORBABLE MICROCAPSULE</b></p>   <p>Fluoreszenz-Lesegerät und Mikrokapsel-Injektionsgerät</p>  <p>Kontinuierliche und punktuelle Messung</p>

Tohda und Gratzl von der Case Western Reserve University, Cleveland haben ein ähnliches Messprinzip vorgestellt (Tohda K. et al., 2003).

Ein Splitter-Sensor wird unter die Haut geschoben. Er kann mit dem bloßen Auge abgelesen werden und gibt durch einen Farbwechsel ständig Auskunft über den Glukosespiegel

Der ein bis zwei Millimeter lange und nur 100 bis 200 Mikrometer breite Sensor sitzt in den Zellzwischenräumen und ändert seine Farbe kontinuierlich mit Änderung des Blutzuckerspiegels. Ist der Splitter orangefarben, ist der Glukosewert niedrig. Mit steigendem Wert verfärbt er sich über Grün und Blau in ein tiefes Dunkelblau.

Genauere Ergebnisse sind noch nicht veröffentlicht worden, sodass ein Urteil über Realisierbarkeit des Messprinzips noch nicht möglich ist.

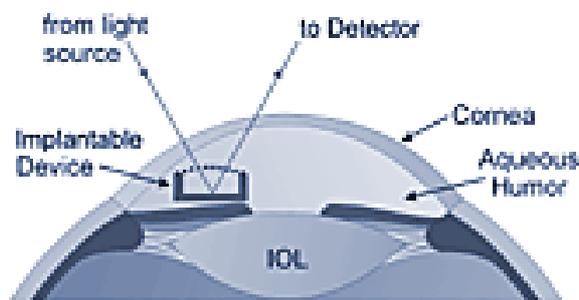
### 3.2.2 Implantierte passive Sensoren

Ein Miniatur-Sensor soll, ähnlich wie die künstlichen Augenlinsen, minimal-invasiv im Auge implantiert werden, welcher dann die chemischen oder physikalischen Parameter messen kann.

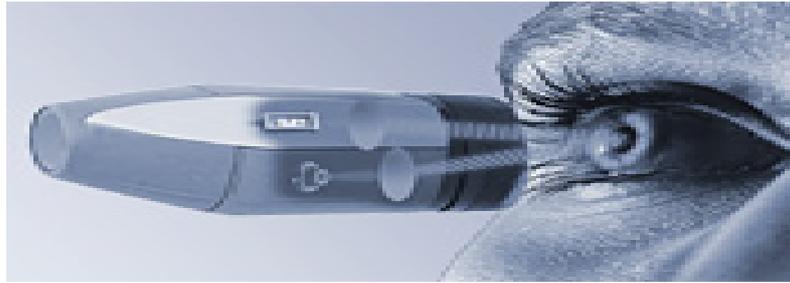
Die Daten sollen durch ein berührungsloses optisches Messverfahren erfasst werden.

Ziel der Entwicklung ist ein "Handheldsystem in Fernglasgröße".

Auf diese Weise könnten Messungen beliebig häufig und für den Patienten belastungsfrei ohne Blutabnahme durchgeführt und die Daten über eine "Telemonitoring-Plattform" statistisch erfasst werden, welche dann zur Diagnose und Therapie analysiert werden können.



**Abbildung 42.** In die vordere Augenkammer implantierbarer Miniatur-Sensor



**Abbildung 43.** "Handheldsystem" in Fernglasgröße für eine berührungslose optische Messung in der vorderen Augenkammer  
(Rawer R, 2007; Univ.Karlsruhe)

### 3.2.3 Viskosimetrie

Unter dem Begriff der Viskosimetrie (Viskosimetrie) werden alle Methoden zusammengefasst, mit denen Viskositäten (innere Reibung, Zähigkeit) von fluiden Medien (insbesondere von Flüssigkeiten) bestimmt werden.

Die Viskosität ist die Eigenschaft einer Flüssigkeit, der gegenseitigen laminaren Verschiebung (Scherung) zweier benachbarter Schichten einen Widerstand (innere Reibung, Kraft) entgegenzusetzen.

Dieser Fließwiderstand tritt nicht nur bei Flüssigkeiten, sondern auch bei Gasen und sogar bei Festkörpern auf.

Um die innere Reibung zwischen zwei Schichten überwinden zu können, wird eine **Kraft F** benötigt. Aus der Kraft und der **Fläche A** erhält man die **Schubspannung T**:

$$T = \frac{F}{A}$$

**Gleichung 17.** Schubspannung  $\tau$

Von Sir Isaac Newton wurde die **dynamische Viskosität  $\eta$**  als Proportionalitätsfaktor zwischen der **Schubspannung  $\tau$**  und der **Schergeschwindigkeit  $dv/dy$**  (das Geschwindigkeitsgefälle beim Fließen) beschrieben:

$$\eta = \frac{\tau}{(dv/dy)}, [\eta] = \frac{Ns}{m^2} = Pa \cdot s = \frac{kg}{(m \cdot s)}$$

**Gleichung 18.** Newtonisches Viskositätsgesetz  
dynamische Viskosität  $\eta$

Das Verhältnis zwischen dynamischer Viskosität  $\eta$  und der **Dichte  $\rho$**  einer Flüssigkeit, heißt **kinematische Viskosität:**

$$v = \frac{\eta}{\rho}, [v] = \frac{m^2}{s}$$

**Gleichung 19.** Kinematische Viskosität  $v$

Zur Messung werden verschiedenartige Geräte verwendet, denen gemeinsam ist, dass sie immer einen **Geschwindigkeitsgradienten** bei einer laminaren Strömung in der Messflüssigkeit zur Bestimmung der Viskosität nutzen.

Zur Erzeugung dieses Geschwindigkeitsgradienten können z.B. das Ausfließen aus einer Gefäßöffnung oder Kapillare (Auslaufbecher, Kapillarviskosimeter), das Bewegen eines Fallkörpers (Kugel-Viskosimeter) oder einer Gasblase (Luftblasen-Viskosimeter) durch die Messflüssigkeit oder die Rotation eines Drehkörpers in der Messflüssigkeit (Rotationsviskosimeter) genutzt werden.

Messgrößen sind hierbei z.B. die Auslaufzeit, die Fallzeit oder das Drehmoment, aus denen zusammen mit der Kenntnis von Gerätekonstanten meist die **dynamische Viskosität  $\eta$**  oder die **kinematische Viskosität  $v$**  berechnet werden.

Da die Viskosität stark von der Temperatur abhängt, muss diese bei allen Messungen stets angegeben werden.

### **Realisierung des Messprinzips:**

Einen innovativen, 2004 patentierten Ansatz zur Bestimmung der Glukosekonzentration verfolgen Forscher der *EPF Lausanne* (Ecole Polytechnique Federale Lausanne, Schweiz) mit einem implantierbaren Mikrosensor (Straessler S. et al., 2004, EP 1415590).

Dieser besteht aus einer 8 Millimeter langen und 2 Millimeter breiten Titankapsel, die dem Patienten in der Bauchregion subkutan injiziert wird.

In der von einer semipermeablen Membran umgebenden Kapsel befindet sich eine Lösung, deren Viskosität sich mit der Glukosekonzentration im Blut verändert.

Als ideal für die Erkennung von Glukose erweist sich das *Protein ConA*.

Da dieses in Tierversuchen eine toxische Wirkung gezeigt hat, binden die Forscher es an ein *Dextranmolekül*, bevor sie es in eine Lösung geben. Damit bleibt die Glukose-Sensitivität des Proteins erhalten; Sein Durchmesser wächst in der Partnerschaft jedoch derart, dass er nicht mehr durch die feinen Poren der Membran entweichen kann.

Die mit ConA bepflanzten Dextranmoleküle verhaken sich ineinander und machen die Lösung zähflüssig. Dringt nun Glukose aus dem durchbluteten Zwischengewebe durch die Membran ins Innere der Kapsel, trennen sich die Dextranmoleküle wieder voneinander. Zur Ermittlung der Blutzuckerwerte hält der Patient ein kleines Lesegerät an die Stelle des implantierten Sensors. Ein elektromagnetisches Feld aktiviert einen winzigen Zylinder in der Kapsel, der mit 100 Umdrehungen in der Sekunde zu rotieren beginnt (Rotationsviskosimeter). Anhand der Drehung des Magnetfeldes lässt sich messen, wie stark der Zylinder in der Flüssigkeit abgebremst wird. Die gesamte Messung dauert weniger als eine Sekunde. Das Ergebnis erscheint direkt auf dem Display des Lesegeräts.

### **Beurteilung/ Prognose:**

Der implantierbare Mikrosensor bietet viele Vorteile, so z.B. dass weder Elektronik noch eine Batterie in den Körper gelangen, sondern lediglich bewährte Technologien, die mit biokompatiblen Membranen umhüllt sind. Ein Risiko für eine Gesundheitsschädigung durch das toxische ConA wird laut einer Literaturübersicht von Ballerstadt (Ballerstadt, R et al., 2006) aufgrund des Implantationsortes und der geringen Menge, sogar im Falle einer Ruptur des Sensors als sehr gering angesehen.

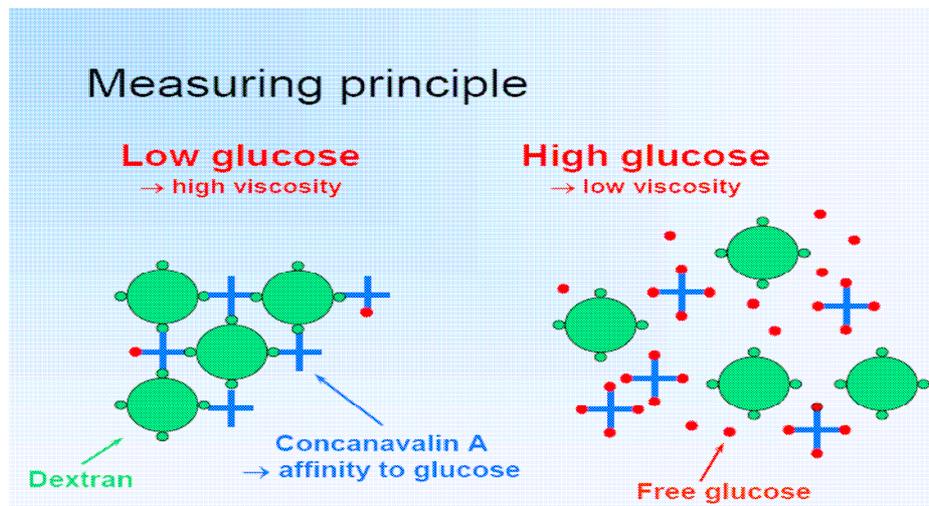


Abbildung 44. Messprinzip der glukosekonzentrationsabhängigen Viskositätsänderung

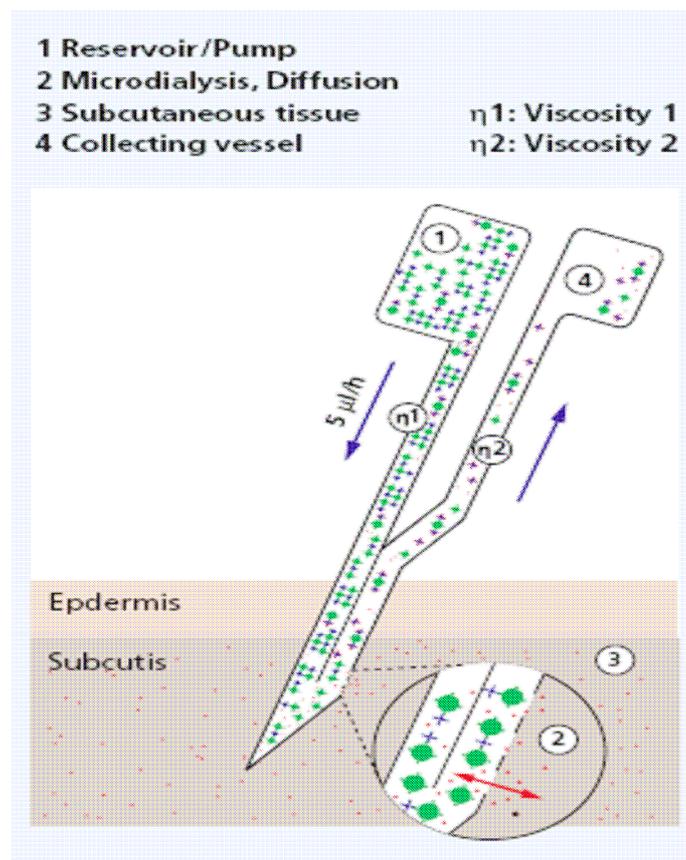
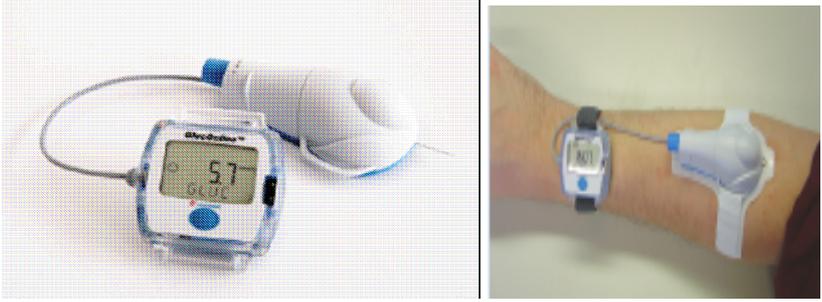
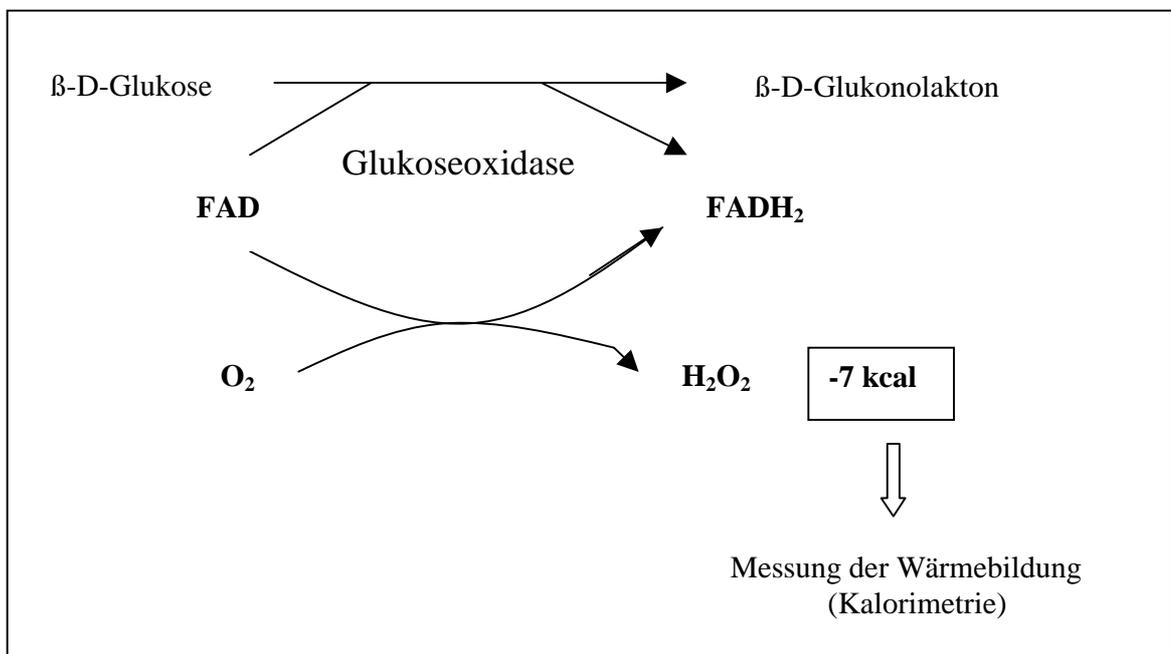


Abbildung 45. Aufbau des Messsystems

Gerätebezeichnung & Hersteller bzw. Erfinder	<b>GlucOnline™</b> Disetronic Medical Systems AG In Burgdorf, Schweiz, wurde 2003 von Hoffmann La Roche übernommen
Messort (Sensortyp)	Interzellularflüssigkeit (Minimal-invasives Glukosemeßsystem)
Messprinzip	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Affinitätsviskosimetrie</li> <li>• Mikrodialysetechnik</li> </ul>
Realisierung des Messprinzips	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine doppelwandige Kanüle wird unter die Haut platziert, die ein Fenster besitzt, durch das die Glukose aus dem interzellulären Kompartiment eindringt.</li> <li>• Durch den Katheter und durch die Kanüle fließt hier eine Messflüssigkeit, die ihre Viskosität in Gegenwart von Glukose ändert. Die glukoseempfindliche Messflüssigkeit besteht aus zwei Komponenten (<b>Dextran</b> und <b>Concanavalin A</b>), die sich zusammenlagern, ohne miteinander chemisch zu reagieren. Gelangt Glukose in das Gemisch, löst sich aufgrund einer höheren Affinität zu Glukose das Concanavalin A vom Dextran und lagert sich mit der Glukose zusammen. Je mehr Glukose hinzukommt, umso geringer wird die Viskosität.</li> <li>• Die Viskositätsänderungen werden gemessen, indem das Gemisch mit einer kleinen Pumpe durch den Katheter befördert wird, dies erzeugt einen Druck auf die Katheterwand, der umso größer ist, je visköser das Gemisch ist. Über kleine Drucksensoren lassen sich schließlich die Viskositätsdifferenzen und somit der Anteil der Glukose bestimmen.</li> </ul>
Probengewinnung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mikrodialyse; Dialyseflüssigkeit muß aber zur Messung nicht hinaus transportiert werden, da die Messung über Drucksensoren unmittelbar an der Dialysekanüle erfolgt.</li> </ul>
Lokalisation des Sensors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• subkutanes Gewebe im abdominalen oder Arm-Bereich</li> </ul>
Charakteristik von Messgerät und Messung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subkutaner viskosimetrischer Affinitätsensor</li> </ul>
Sensorstabilität in vivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Max.8 h, bedingt v.a. durch Verlegung der Dialysekanüle und Bioinkompatibilität</li> </ul>
Bewertung	<p style="text-align: center;"><b>Vorteile :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Weist eine relativ hohe Reliabilität (&gt;91%) auf, sodass eine Kalibrierung am Anfang des Messzyklus ausreichen soll.</li> <li>• Die Messung erfolgt in der Dialysekanüle, sodass Probe nicht hinaus transportiert werden muß. Dies vermeidet eine zeitliche Verzögerung zwischen der Aufnahme der Glukose in die Messflüssigkeit und deren Messung.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Probleme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Sensorstabilität ist nur für ca. 8 Std. gewährleistet, da starke Bioinkompatibilität</li> <li>• Einfluss der Milieutemperatur auf die Messung kann noch nicht kompensiert werden (Viskosimetrie ist stark temperaturabhängig).</li> <li>• Luftbläschen in den Kapillaren beeinflussen das Messergebnis.</li> <li>• Kalibrierung alle 3 Tage</li> <li>• Die Mikrodialyse ist ein invasives Messsystem</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Gesamturteil :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Gerät ist u.a. aufgrund o.g. Probleme weit von der Praxistauglichkeit entfernt. Die Technologie der Viskosimetrie</li> </ul>

Bewertung	an sich zu teuer, um sie in ein alltagstaugliches Produkt einzubauen. Die Entwickler haben inzwischen (6/2004) laufende Aktivitäten bei der Entwicklung von GlucOnline® <b>eingestellt</b> . 2003 wurde Disetronic AG schließlich von Hoffmann La Roche übernommen. Es ist nicht bekannt, ob LaRoche nun weiter an der Methode arbeitet.
Quellen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DDG-Tagung vom 11.06.2004 Beitrag von R. Zink, Lingen (Lt.-Beilage: Zink R., 2004) <a href="http://www.diabetes-deutschland.de/3782.htm">http://www.diabetes-deutschland.de/3782.htm</a></li> <li>• Straessler S. et al., 2004 Patent: EP 1415590</li> <li>• Staessler S. et al., 2007 Patent: CH696259</li> <li>• Jeckelmann J. et al., 2002</li> </ul>
Bilder	

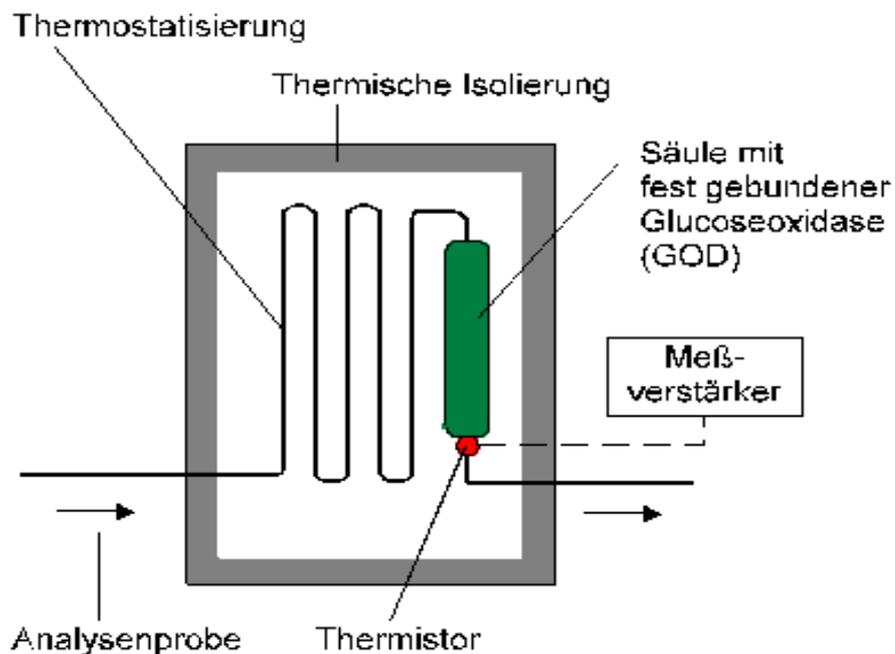
### 3.2.4 Kalorimetrie (Metabolische Wärme)



**Gleichung 20.** Reaktionsschema zur Glukosebestimmung mittels Kalorimetrie

Bei exothermen chemischen Reaktionen tritt eine Freisetzung von Wärme (metabolic heat) auf. Die daraus resultierende Temperaturerhöhung ist von der Stoffmenge der chemischen Reaktionspartner abhängig. Im Falle des Glucosennachweises bedeutet das, je mehr Glucose von

der Glucoseoxidase (GOD) umgesetzt wird, desto mehr Wärme entsteht. Diese Temperatureffekte sind allerdings sehr klein. Die Messung solcher Effekte findet deshalb in sehr gut isolierten Gefäßen statt. Auch die Reaktionspartner müssen vor der Messung auf eine exakt gleiche Temperatur gebracht werden. Die Temperaturerfassung erfolgt mit einem miniaturisierten Halbleiter-Thermistor. Die Höhe der gemessenen Temperaturänderung ist für eine jeweilige Konzentration an Glucose charakteristisch.



**Abbildung 46.** Messanordnung zur kalorimetrischen Glukosebestimmung (<http://www.diabeticus.de/infos/technik/biosensort.html>)

Bisher sind nur einzelne Publikationen über die Glukosemessung mit der Kalorimetrie veröffentlicht worden, die vor allem Grundlagenwissen beschreiben (Kuwa, 2006; Cho et al., 2004; Van Herpen et al., 2006: WO 2006/126152).

Die Forschungsaktivitäten sind jedoch noch nicht ausreichend gewesen, um ein Messgerät zu produzieren oder gar ein marktreifes Produkt hervorzubringen. Die Realisierung des Messprinzips ist somit ungewiß.

## C. Zusammenfassung und Ausblick

Trotz intensiver Forschungstätigkeit in den vergangenen 40 Jahren konnte kein zufriedenstellender und vor allem alltagstauglicher Glukosesensor für die kontinuierliche Erfassung des Blutzuckers bei Diabetikern entwickelt und am Markt etabliert werden.

Dabei ist das Ziel der Anstrengungen, die Glukosekonzentration mehr oder weniger kontinuierlich zu messen, nicht nur absolut nachvollziehbar, es ist zudem hoch ethisch und höchst erstrebenswert zur Vermeidung irreparabler Folgeschäden für die Gesundheit und Senkung der Kosten dieser Krankheit für die Gesellschaft.

Das Ziel dieser Arbeit war es einen Überblick über die Forschung und Entwicklung zur Messung der Glukosekonzentration im Blut oder anderen Kompartimenten des Körpers zu erstellen.

Bisher versteht sich die kontinuierliche Glukosemessung als Ergänzung, nicht als Ersatz der bisherigen blutigen Kontrollmethoden. Denn selbst wenn motivierte Patienten regelmäßig 4- bis 6 mal täglich Blutzuckerkontrollen durchführen, bleibt der Großteil des Tages und die Nacht unkontrolliert, eine Therapieanpassung ist oft nur unzulänglich möglich.

Punktuelle Messungen zeigen immer nur den Blutzuckerwert zu dem jeweiligen Zeitpunkt.

Der Glukoseverlauf zwischen zwei Messungen kann aber extrem ansteigen oder abfallen, ohne dass dies vom Patienten oder seinem behandelnden Arzt bemerkt wird.

Temporäre Hyper- bzw. Hypoglykämien fallen vor allem nachts leicht durch das weitmaschige diagnostische Netz. Wie eng dieses Netz sein müsste, d.h. welche Messpunktdichte überhaupt zu fordern wäre, um theoretischen Forderungen gerecht zu werden, wurde in einem Versuch bestimmt, da eigenartigerweise in der Literatur solche Informationen nicht zu finden waren. Es gibt wohl Schätzungen und grundlegende Überlegungen, aber offenbar keine konkreten experimentellen Daten, die höchste vorkommende Sinuskomponente im zirkadianem Verlauf der Blutglukosekonzentration zu bestimmen.

So wurde anhand einer Versuchsreihe mithilfe des Nyquist-Theorems die optimale bzw. die absolut erforderliche Anzahl von Blutzuckermessungen ermittelt, welche zu einer ausreichenden Überwachung des Blutzuckerspiegels und somit auch zur Verhinderung von akuten, aber vor allem auch von sehr kostenintensiven Diabetes-Spätkomplikationen Pflicht sein müssten.

Auf der Basis punktueller Blutzuckertagesprofile werden also nicht selten Therapieentscheidungen abgeleitet, die von unsicheren oder sogar falschen Interpretationen des tatsächlichen Glukoseverlaufs ausgehen.

Die Therapie kann folglich die durchaus vorhandenen Möglichkeiten, die Prognose zu verbessern, nicht vollends ausschöpfen.

Die bestehende Lücke zwischen Langzeitparameter (**HbA1**) und Momentaufnahme (**BZSK**) kann durch ein kontinuierliches Glukosemonitoring (**CGM**: continuous glucose monitoring) geschlossen werden.

Die Erfassung der realen Schwankungen des Blutzuckerspiegels über einen längeren Zeitraum liefert dem Arzt oder Diabetologen eine fundierte Grundlage für die Erarbeitung eines Therapieplans.

Prinzipiell könnte jeder Diabetiker von einer kontinuierlichen Überwachung seines Blutzuckerspiegels profitieren. Besonders wichtig aber wäre sie:

- Für Diabetiker, bei denen trotz intensivierter Insulintherapie anhand der herkömmlichen Selbstkontrollen eine suffiziente Stoffwechselstabilisierung bzw. der Ziel HbA1c nicht erreicht werden kann,
- Zur Erfassung des nächtlichen Blutzuckerverlaufs, insbesondere zur Aufdeckung nächtlicher Hypoglykämien,
- Zur Abklärung wiederholter unklarer Hypoglykämien, insbesondere bei Patienten mit gestörter Hypoglykämie-Wahrnehmungsfähigkeit oder starker Angst vor Hypoglykämien,
- Zur Therapieoptimierung bei schwierigen Einstellungssituationen, z.B. Insulinpumpentherapie, Kindern etc.,
- Bei unklarer Diskrepanz zwischen HbA1c-Wert und dokumentierten Blutzuckermessungen,
- Für schwangere Diabetikerinnen und bei Gestationsdiabetes, bei denen der HbA1c-Wert starke Schwankungen des Blutzuckerspiegels, insbesondere kurzzeitige postprandiale Hyperglykämien nicht erfasst. Durch entsprechende therapeutische Konsequenzen ließen sich voraussichtlich pränatale Schädigungen des Kindes und das Risiko für Geburts-Komplikationen reduzieren,
- Bei unzureichend motivierten Diabetikern, denen die realen Blutzuckerschwankungen und direkten Auswirkungen von Mahlzeiten, Bewegung, Insulinwirkung auf den Blutzucker anschaulich dargestellt werden können. Durch den erzielten

Schulungseffekt ließe sich die Compliance des Patienten verbessern, was ein entscheidender Faktor in der Verbesserung der Stoffwechseleinstellung ist,

- Last but not least auch zur Früherkennung eines Typ-2 Diabetes bei Risikopatienten.

Darüber hinaus wäre die kontinuierliche Blutglukosemessung in Verbindung mit einer intelligenten Insulinpumpe ein grundlegender Schritt, die Zielvorstellung einer künstlichen Bauchspeicheldrüse (geschlossenes System) zu verwirklichen. Die Entwicklung der Insulinpumpen hat bereits große Fortschritte gemacht. Hierbei ist nicht nur an die Reduzierung der ursprünglich noch enormen Größe der Geräte (Abb. 39), sondern auch an die Entwicklung von Algorithmen zur intelligenten Steuerung weitergearbeitet worden.

Die technologische Entwicklung auf diesem Gebiet macht rasante Fortschritte, so dass bereits in den nächsten Jahren viele Neuerungen zu erwarten sind.

Bisherige Erfahrungen belegen bereits jetzt den Nutzen derartiger Systeme.



Bild: Medscape®

**Abbildung 47.** Die Insulinpumpe 1963  
(Freie Univ. Berlin, Pdf: Insulinpumpe; Alexiev R., Berendes M., 2006)

## D. Literaturverzeichnis

### A.

**Aalders M., Faber D., 2005**

*Interferometric measurement apparatus and method*  
Patent: GB 2406638 A, Academisch Medisch CT (NL)

**Abraham W., Berner B., Joshi P., Plante P., Vijayakumar P., 2004**

*Hydrogel formulations for use in electroosmotic extraction and detection of glucose*  
Patent: US 2004/ 0062759 A1, Cygnus Inc.

**Abrahamian H, Francesconi M, Loiskandl A, Dzien A, Prager R, Weitgasser R, 2004**

*Evaluation of a new insulinotropic agent by using an innovative technology: efficacy and safety of nateglinide determined by continuous glucose monitoring*  
In: *Diabetes Technol Ther* 6:31–37, 2004  
(...72-h glucose monitoring using a continuous glucose monitoring system  
(**CGMS, Medtronic MiniMed**, Northridge)

**Ackerman N., 2005**

*Methods of monitoring glucose levels in a subject and uses thereof*  
Patent: US 2005/0124874 A1

**Alberti KG., Zimmert P., Shaw J., 2005**

*The metabolic syndrome – a new worldwide definition*  
IDF Epidemic Task Force Consensus In: *Lancet* 2005; 366:1059 1062

**Alphonse G., 2005**

*Method and system of low coherence interferometry for analysing biological samples*  
Patent: **WO 2005/114094 A1** – 01.12.2005, Medeikon Corp. (US)

**Alexiev R., Berendes M., 2006**

*Seminar Der künstliche Mensch: Insulinpumpe, Freie Univ.Berlin, Pdf*  
[http://www.inf.fuberlin.de/lehre/WS05/Kuenstliche\\_Menschen/Insulinpumpe\\_Praesentation.pdf](http://www.inf.fuberlin.de/lehre/WS05/Kuenstliche_Menschen/Insulinpumpe_Praesentation.pdf)

**American Diabetes Association, 2003**

*Diabetes Care, 2003*  
Entnommen aus Med4You [Univ.Doz.Dr.med. Wolfgang Hübl](http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_blutzuckerbelastung.htm)  
[http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef\\_blutzuckerbelastung.htm](http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_blutzuckerbelastung.htm)

**Armour J., Lucisano J., McKean B., Gough D., 1990**

*Application of chronic intravascular blood glucose sensor in dogs*  
*Diabetes* 39:1519–1526, 1990

**Arzneiverordnungsreport 2000**

<http://www.diabetes-journal-media.de>

**Ascensia Elite System® (Bayer) Bedienungsanleitung, 2007**

<http://www.bayerdiabetes.de> 11.08.2007

**Aussedat B, Dupire-Angel M, Gifford R, Klein JC, Wilson G, Reach G., 2000**

*Interstitial glucose concentration and glycemia: implications for continuous glucose monitoring*

Am J Physiol 278:E716–E728, 200

**Azimi N., 1995**

*Noninvasive glucose monitor*

Patent: WO 95/02357 A1, Cygnus Inc.

## B.

**Ballerstadt R., Evans C., McNichols R., Gowda A., 2006**

*Concanavalin A for in vivo glucose sensing: A biotoxicity review*

Biosens Bioelectron, 2006 Aug 15; 22(2):275-84.

**Barnikol W., Burkhaed O., 1988**

*Luminescent layers for use in apparatus for determining the oxygen concentration in gases and the like*

Patent: US 4,775,514, SanguiBioTech GmbH, Witten

**Bayer K., 2005**

pdf *Grundlagen der Bioprozesstechnik*,

Baccalaureatstudium LBT(217), Prozesskontrolle, 2005, Universität der Bodenkultur Wien, Institut für Biotechnologie

[http://www.boku.ac.at/iam/ferm/grundlagen\\_bioprozesst\\_prozessfuehrung.pdf](http://www.boku.ac.at/iam/ferm/grundlagen_bioprozesst_prozessfuehrung.pdf)

**Barone P.W., Parker R., Strano M., 2005**

*In vivo fluorescence detection of glucose using a single-walled carbon nanotube optical sensor: design, fluorophore, properties, advantages, and disadvantages*

Analytical Chemistry 77 (2005): 7556-7562

**Barone PW., Strano M., 2006**

*Reversible control of carbon nanotube aggregation for a glucose affinity sensor*

Angewandte Chemie 45 (2006): 8138-8141

**Basagni U., Bonicolini F., 1991**

*Ready to use liquid reagent for determining the glucose content in blood*

Patent: US 5077199

**Benotmane A., Mohammedi F., Ayad F. et al., 2001**

*Management of diabetic foot lesions in hospital: costs and benefits*

Diabetes Metab 27:688-694, 2001

**Benveniste, 1989**

*Brain microdialysis*

J Neurochem 52: 1667-1979

**Berlin I., Bisserbe J.C., Eiber R., Balssa N., Sachon C., Bosquet F., Grimaldi A., 1997**

*Phobic symptoms, particularly the fear of blood and injury, are associated with poor glycemic control in type 1 diabetic adults.*

In: Diabetes Care. 20 (2): 176-178

**Berner B., Kim L., Parris N.A., Potts R.O., Tamada J., Tierney M.J., 2005**

*Biosensors and methods of use thereof*

Patent: US 2005/0027179 A1, Cygnus Inc.

**Biosensor: Was ist das?**

(Website) diabeticus Der Diabetes - Info - Server

<http://www.diabeticus.de/infos/technik/biosensort.html>

**Bitton G., Pesach B., Nagar R., 2007**

*Method for monitoring body fluids*  
Patent: US 2007/179365, Glucon Inc. (US)

**Bolinder J, Hagstrom-Toft E, Ungerstedt U, Arner P, 1997**

*Self-monitoring of blood glucose in type I diabetic patients: comparison with continuous microdialysis measurements of glucose in subcutaneous adipose tissue during ordinary life conditions.*  
Diabetes Care 20:64–70, 1997

**Borch-Johnson et.al.**

BMJ 26.07.1993, 1722 ff; F 38+44

**Bode B, Gross K, Rikalo N, Schwartz S, Wahl T, Page C, Gross T, Mastrototaro J., 2004**

*Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system.*  
Diabetes Technol Ther 6:105–113, 2004

**Bludau, W., 1998**

*Lichtwellenleiter in Sensorik und optischer Nachrichtentechnik*  
VDI: Springer, S.191-227

**Boock R., Rixman M., Brauker J., Petisce J., Simpson P., Brister M., Tapsak M., Carr-Brendel, 2007**

*Analyte sensor*  
Patent: WO 2007/120381, DexCom Inc.

**Brauker J., Boock R., Rixman M., Simpson P., Brister M., 2007**

*Analyte sensor*  
Patent: WO 2007/136390, DexCom Inc.

**Brauker J., Kamath A., Goode P., Brister M., 2007**

*Transcutaneous analyte sensor*  
Patent: US 2007/0203966 A1, DexCom Inc.

**Burson K.K., Wyhe M.V., Pudlo J., Reidy M., Soni P., Uhegbu C., Vijayakumar P., 2003**

*Methods and devices for removing interfering species*  
Patent: US 2003/0199745 A1, Cygnus Inc.

**Burson K.K., Wyhe M.V., Pudlo J., Reidy M., Soni P., Uhegbu C., Vijayakumar P., 2005**

*Methods of manufacturing glucose measuring assemblies with hydrogels*  
Patent: US 2005/0170448 A1, Cygnus Inc.

**Burton H., Sage J.R., Gillett D., Brandell B., 2005**

*Self-calibrating body analyte monitoring system*  
Patent: US 2005/0209518 A1, Therafuse Inc.

**Burton H., Sage J.R., Gillett D., 2005**

*Microdialysis needle assembly*  
Patent: US 2005/0208648 A1, Therafuse Inc.

## C.

**Caduff A., Hirt E., Schrepfer T., 2004**

*Impedance spectroscopy based systems and methods*  
Patent: WO 2004/023125 A2, Pendragon Medical Ltd.

**Caduff A., Dewarrat F., Talary M., Stalder G., Heinemann L., Feldman Y., 2006**

*Non-invasive glucose monitoring in patients with diabetes: A novel system based on impedance spectroscopy*

Biosens Bioelectron. 2006 Dec 15; 22(5):598-604. Epub 2006 Mar 9, Solianis Monitoring, Switzerland

**Caduff A, Hirt E, Feldman Y, Ali Z, Heinemann L., 2003**

*First human experiments with a novel non-invasive, non-optical continuous glucose monitoring system*

Biosens Bioelectron. 2003 Nov 30; 19(3): 209-217  
(Pendragon Medical, Switzerland)

**Caduff A., Truffer P., Ryabov Y., Feldman Y., Puzenko A., 2005**

*A method and device for determining a parameter of living tissue*

Patent: EP1768545 A1, Pendragon Medical Ltd. (CH)

**Caduff A., Feldman Y., 2005**

*Device for the measurement of glucose concentrations*

Patent: US 2005/203363, Pendragon Medical Ltd. (CH)

**Carr-Brendel V., Tapsak M., Markovic D., 2005**

*Biointerface membranes incorporating bioactive agents*

Patent: WO 2005/025634 A2, DexCom Inc.

**Chase H., Roberts M., Wightman C., Klingensmith G., Satish K., Van Wyhe M., Desai S., Harper H., Lopatin M., Bartkowiak M., Tamada J., Eastman R., 2003**

*Use of the GlucoWatch Biographer in Children With Type 1 Diabetes*

PEDIATRICS Vol. 111 No. 4 April 2003, pp. 790-794

**Chen X., Hu Y., Wilson G., 2002**

*Glucose microbiosensor based on alumina sol-gel matrix/electropolymerized composite membrane.*

Biosens Bioelectron, 17: 1005-1013.

**Choleau C, Klein JC, Reach G, Aussedat B, Demaria-Pesce V, Wilson GS, Gifford R, Ward W.K., 2002**

*Calibration of a subcutaneous amperometric glucose sensor. Part 1. Effect of measurement uncertainties on the determination of sensor sensitivity and background current*

BiosensBioelectron17: 641–646,2002

**CODE 2-Studie, 2001**

*Cost of Diabetes in Europe Typ II: wer sind wir?*

[http://www.diabetes-news.de/info/wer\\_sind\\_wir22.htm](http://www.diabetes-news.de/info/wer_sind_wir22.htm)

Aufrufdatum: 06.030.07

**Cho OK, Kim YO, Mitsumaki H, Kuwa K., 2004**

*Noninvasive measurement of glucose by metabolic heat conformation method*

Clin Chem. 2004 Oct, 50(10): 1894-8. Epub 2004 Aug 12.

**Choleau, C., Klein J., Reach G., Aussedat B., Demaria-Pesce V., Wilson G., Gifford R., Ward W., 2002**

*Calibration of a subcutaneous amperometric glucose sensor implanted for 7 days in diabetic patients. Part 2. Superiority of the one-point calibration method.*

Biosens Bioelectron, 17: 647-654.

**Chou Mau-Song, 2007**

*Method and apparatus for noninvasive measurement of blood glucose by photoacoustics*

Patent: EP1795120, Northop Grumman Corp. (US)

**Conn T., Ford R., Potts R.O., Soni P., Tamada J., Tierney M., 2003**

*Devices an methods for frequent measurement of an analyte present in a biological system*

Patent: US 2003/0144581 A1, Cygnus Inc.

**Cornsweet T., 2003**

*Non-invasive blood glucose monitoring by interferometry*  
Patent: **WO 2003/025562 A3** – 16.10.2003, Visual Pathways Inc.

**CUI Z., Urban J.P., 2004**

*Monitoring method using micromembrane probes*  
Patent: WO 2004/111209 A1, Oxford University (GB)

## **D.**

**Dale R., Yoder-Short, 1992**

*Interferometric measurement of Glucose by refractive index determination*  
Patent: **US- 5168325**, Michigan Technological University

**DCCT-Studie, 1993**

Diabetes Control and Complications Trial Research Group  
*The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications of insulin-dependant diabetes mellitus*  
N. Engl. J. Med., 329:1993, 977-986, 30.09.1993  
<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/329/14/977>

**DeFronzo R.A., et al.,**

Diabetes Care

**Degani Y., Heller A.**

Physical Chemistry, Vol.91, Number 6, pp 1285-1289

**Derendorf H., Mueller M., 2003**

*Microdialysis probes and methods of use*  
Patent: WO 03/000129 A2, University of Florida (USA)

**Desai S.P., Dunn T.C., Lesho M.J., Potts P.O., Tamada J.A., Wei C.W., 2005**

*Methods for estimating analyte-related signals, microprocessors comprising programming to control performance of the methods, and analyte monitoring devices employing the methods*  
Patent: US 2005/0049473 A1, Cygnus Inc.

**Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2003**

<http://www.diabetes-union.de/downloads/gesundheitsbericht2003.pdf>

**Deutsche Stiftung Weltbevölkerung, 2006**

Länderdatenbank

[www.dsw-online.de/info-service/laenderdatenbank.php](http://www.dsw-online.de/info-service/laenderdatenbank.php)

**Diabetes Care Monitor, 2006**

[http://www.pmvforschungsguppe.de/pdf/03\\_publicationen/kodim\\_lvf\\_2004.pdf](http://www.pmvforschungsguppe.de/pdf/03_publicationen/kodim_lvf_2004.pdf)

**Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, 2003**

*The accuracy of the **GlucoWatch G2 Biographer** in children with type 1 diabetes: results of the diabetes research in children network (DirecNet) accuracy study*  
Diabetes Technol Ther 5:791–800, 2003

**Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, 2003**

*The accuracy of the **CGMS** in children with type 1 diabetes: results of the diabetes research in children network (DirecNet) accuracy study.*  
Diabetes Technol Ther 5:781–789, 2003

**Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, 2004**

*Accuracy of the **GlucoWatch G2 Biographer** and the continuous glucose monitoring system during hypoglycemia: experience of the Diabetes Research in Children Network.* Diabetes Care 27:722–726, 2004

## **Diabetes – Zahlen & Fakten**

Kundenservice der Anzeigenabteilung, [www.kirchheim-verlag.de](http://www.kirchheim-verlag.de)

## **Diabetes-new, 2007**

[http://www.diabetes-news.de/info/blutzuckermessgeraet/blutzuckermessung\\_02.htm](http://www.diabetes-news.de/info/blutzuckermessgeraet/blutzuckermessung_02.htm)

## **Diabetes-world.net, 2008**

*Neues aus der Forschung*

[diabetes-world.net](http://diabetes-world.net) - Neues aus der Forschung: Glukosesensoren

## **Diem P.,**

Univ.of Bern- Inselspital, Switzerland, Diesetronic Medical Systems

*Gluconline: Resent results and perspectives*

18th IDF congress, 24-Aug-03 (Lecture)

<http://www.diabetes-symposium.org/index.php?menu=view&source=archive&sourceid=16&id=85>

## **Dobbles J., Brister M., Brauker J., Kamath A., Kline D., Masterson S., Mensinger R., Saint S., Simpson P., 2007**

*Analyte Sensor*

Patent: WO 2007/002189 A2, DexCom Inc.

## **Dogariu A., 2005**

Interferometric sensor for characterizing materials

Patent: WO2005/017495 A2, Univ Central Florida (US)

## **Dunn T.C., Jajalakshmi Y., Kurnik R.T., Lesho M.J., Oliver J.J., Potts R.O., Tamada J.A., Waterhouse S.R., Wei C.W., 2004:**

*Method and device for predicting physiological values*

Patent: US 2004/0018486 A1, Cygnus Inc.

## **Dunstan D., Zimmet P., Welborn T., 2002**

*The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study.*

Diabetes Care 2002; 25: 829-834

## **E.**

## **Eckel, R., Grundy, S., Zimmet, P., 2005**

*The metabolic syndrome.*

In: Lancet 2005; 365:1415-1428

Europäischen IDDM Policy Group

[www.glucotalk.de/progen/de/dep/glucotalk/diabetes/hba1c.htm9](http://www.glucotalk.de/progen/de/dep/glucotalk/diabetes/hba1c.htm9)

## **Ewald R., 2001**

*Microsensor for determination of glucose and other analysis in liquids based on affinity viscosimetry*

Patent: **US 6,210,326 B1**, 03.04.2001

## **F.**

## **FVD, Hamburg**

[www.diabetes-journal-media.de/06dm/Diabetes\\_Zahlen\\_und\\_Fakten.ppt](http://www.diabetes-journal-media.de/06dm/Diabetes_Zahlen_und_Fakten.ppt) -(Microsoft Powerpoint, Kein Folientitel)

**Feldman B., Brazg R., Schwartz S., Weinstein R., 2003**

*A continuous glucose sensor based on wired enzyme technology: results from a 3-day trial in patients with type 1 diabetes*

In: *Diabetes Technol Ther* 5:769–779, 2003

**Finarov A., Fine I., 2006**

*Device and method for non-invasive optical measurements*

Patent: US 2006/0009685 A1, Orsense Ltd.

**Finarov A., Kleinman Y., Fine I., 2001**

*An optical device for non-invasive measurement of blood-related signals and a finger holder therefore*

Patent: WO 0126539, Orsense Ltd.

**Fine I., 2007**

*Method and device for non-invasive measurement in a subject*

Patent: WO 2007/020647 A1, Orsense Ltd.

**Fine I., 1999**

*Non-invasive measurement of a blood constituent*

Patent: WO 99/65384, Orsense Ltd.

**Fine I., 2007**

*Non-Invasive optical measurement of a blood constituent*

Patent: DE69934888T / WO9965384 A1, Orsense Ltd

**Fine I., 2006**

*Method of optical measurements for determining various parameters of the patient`s blood*

Patent: US 2006/200014, Orsense Ltd.

**Fine I., 2007**

*Method and device for non-invasive measurement of blood parameters*

Patent: US 2007/043281, Orsense Ltd.

**Freckmann, G, 2005 (IDT Ulm)**

*Automated Pancreas: Recent results with a novel approach. MSG Symposium on the occasion of EASD 2005 in Athens "Continuous Glucose Monitoring: Issues and Opportunities*

<http://www.idt-ulm.de/frame1.htm>

**Ford R., Lesho M.J., Tamada J.A., Tierney M.J., 2005**

*Microprocessors, devices and methods for use in monitoring of physiological analytes*

Patent: US 2005/018443 A1, Cygnus Inc.

**Freckman G., 2003**

*Biostator*

In: *Diabetesgate-Gesundheitsinformationen*

<http://www.diabetesgate.de/forschung/2003/biostator.php>

Aufrufdatum: 12.02.08

## G.

**Gahtgens P., 1996**

*Das Kreislaufsystem*

Lehrbuch der Physiologie, S.158

Thieme-Verlag, 2.Aufl. 1996, Hrsg.: Klinker R., Silbernagl S.

**Gamry Instruments, 2007**

*Impedanzspectroscopy*

**Ganong, 2001**

Review of Medical Physiology. Lange-Medical-Books/McGraw-Hill, 2001

[http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef\\_blutzucker.htm](http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_blutzucker.htm)

**Gandrud LM, Paguntalan HU, Van Wyhe MM, Kunselman BL, Leptien AD, Wilson DM, Eastman RC, Buckingham BA, 2004**

*Use of the Cygnus GlucoWatch biographer at a diabetes camp.*  
Pediatrics 113:108–111,

**Garg S., Potts R., Ackerman N., Fermi S., Tamada J., Chase H., 1999**

*Correlation of fingerstick blood glucose measurements with GlucoWatch biographer glucose in young subjects with type 1 diabetes.*  
Diabetes Care 22:1708–1714, 1999

### **Glossar Viskosität**

<http://www.che.hs-mannheim.de/ibm/BMT/downloads/Viskosimetrie.pdf>

(Fachhochschule Mannheim, Institut für Betriebsmechanik)

**Goldberg P., Siegel M., Russell R., Sherwin R., Halickman J., Cooper D., Dziura J., Inzucchi S., 2004**

*Experience with the Continuous Glucose Monitoring System in a medical intensive care unit.*  
(Medtronic MiniMed)  
Diabetes Technol Ther 6:339–347, 2004

**Goldberger D., Shreve E., Siebrecht W., Pesach B., Pesach G., Bitton G., Nagar R., Argaman D., Bellomo S., Larson R., Johnson L., Klomhaus J., 2007**

*Controller for a blood parameter testing system and method of testing*  
Patent: WO 2007/137286, Glucon Inc. (US)

**Goode P., Brauker J., Kamath A., 2005**

*System and methods for processing analyte sensor data*  
Patent: US 2005/0027181 A1, DexCom Inc.

**Goode P., Holmquist A., Tapsak M., Shults M., Carr-Brenel V., Brauker J., Neale P., McClure J., Brister M., Simpson P., Rhodes R., 2007**

*Implantable analyte sensor*  
Patent: WO 2006/073453 A2, DexCom Inc.

**Gross T., Bode B., Einhorn D., Kayne D., Reed J., White N., Mastrototaro J., 2000**

*Performance evaluation of the **MiniMed** continuous glucose monitoring system during patient home use.*  
Diabetes Technol Ther 2:49–56, 2000[[Medline](#)]

**Graeve L., 1999**

*Molekulare Mechanismen der Bioinkompatibilität: Aktivierung intrazellulärer Signaltransduktionswege durch Bioinkompatibilität, 1999*

In: Projekt TV 46, IZKF“Biomat.“ der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen

<http://www.ukaachen.de/go/show?ID=2374659&DV=0&COMP=download&NAVID=4204489&NAVDV=0>

### **Guyton**

Textbook of Medical Physiology,  
Saunders-Verlag

Entnommen aus Med4You, Homepage [Univ.Doz.Dr.med. Wolfgang Hübl](http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_blutzuckerbelastung.htm)  
[http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef\\_blutzuckerbelastung.htm](http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_blutzuckerbelastung.htm)

## **H.**

**Häring et al, 2002**

Praxisleitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft

**Harde H., Wolf M., 1996**

*Photo-acoustic gas concentration measurement, esp. Of hydrogen fluoride*  
Patent: DE4446723

**Hahn J-M., 2003**

Checkliste Innere Medizin, 4.Aufl.2003,  
Thieme Stuttgart, New York S.495-496

**Harms V., 1989**

Physik für Mediziner und Pharmazeuten, 11.Aufl. 1989

**Hanefeld M., Ceriello A., Schwarz P., Bornstein S., 2006**

*The Metabolic Syndrome-A Postprandial Disease?*

In: Hormone and Metabolic Research 7, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New-York,  
07/2006,435-436

**Heller A., Pishko M., 2006**

*Subcutaneous glucose electrode*  
Patent: **US 2006/0003398 A1**; 05.01.2006, TheraSense

**Heller G, Gunster C, Schellschmidt H., 2004**

*Wie häufig sind Diabetes-bedingte Amputationen der unteren Extremität Deutschland?*  
Dtsch Med Wochenschr 129:429-433, 2004

**Henrichs, 1990**

Entnommen aus: Kompendium pädiatrische Diabetologie  
Hrsg.: Hürtler P., Kordonouri O., Lange K., Danne T.,  
*Methoden der Stoffwechselkontrolle*  
2007, XV, Springer-Verlag (siehe Lt.-Beilage: Hürtler et al., 2007)

PDF <http://www.springer.com/978-3-540-40059-2>  
[http://www.springer.com/cda/content/document/cda\\_downloaddocument/9783540400592-c1.pdf?SGWID=0-0-45-331289-p173678707](http://www.springer.com/cda/content/document/cda_downloaddocument/9783540400592-c1.pdf?SGWID=0-0-45-331289-p173678707)

**Heinemann L. et al., 2005**

40. Jahrestagung der DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft), Berlin 2005, P-244, in Diabetes und Stoffwechsel 14 (2005), S.112

**Holker J., Calle G., Branch K., Mastrotoraro J., Van Antwerp N., 2001**

*Improved analyte sensor and method of making the same*  
Patent: WO 01/58348 A2, Medtronic MiniMed Inc.

**Hoss U., Pfeleiderer H-J., Gessler R., Fussgaenger R., 2004**

*Arrangement for determining the concentration of glucose in abody fluid*  
Patent: US 2004/0191848 A1

**House J., Anderson E, Ward W., 2007**

*Immobilization techniques to avoid Enzyme Loss from Oxidase-based biosensors: a one-year study.*  
Journal of Diabetes Science and Technology, 1:18-27

**Hovorka R., 2006**

*Continuous glucose monitoring and closed-loop systems*  
Diabet Med., 2006 Jan, 23(1): 1-12.

**Hübl W.**

Entnommen aus: Med4You,Homepage (siehe Lt.-Beilage)  
[http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef\\_blutzuckerbelastung.htm](http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_blutzuckerbelastung.htm)

**Hürtler P., Kordonouri O., Lange K., Danne T., 2007**

Entnommen aus: Kompendium pädiatrische Diabetologie  
Hrsg.: Hürtler P., Kordonouri O., Lange K., Danne T.  
*Methoden der Stoffwechselkontrolle*  
2007, XV (siehe Lt.-Beilage: Hürtler et al., 2007)  
ISBN-10:3-540-40059-2  
PDF <http://www.springer.com/978-3-540-40059-2>

## I.

### **Ichimori S. et al., 2006**

*Development of a highly responsive needle-type glucose sensor using polyimide for a wearable artificial endocrine pancreas.*

J.Artif.Organs. 2006, 9(2): 105-13.

### **IDF (International Diabetes Federation), 2003:**

*Diabetes Atlas (2003)*, Second Edition, S. 237

Wellbion Journal für Diabetiker und Fachpersonal 1/2004,

### **IDF , 2003:**

(International Diabetes Federation)

*Diabetes Atlas (2003)*, Second Edition Executive Summary

<http://www.gesundheit.de/krankheiten/diabetes-mellitus/daten-und-zahlen-zu-diabetes-mellitus/index.html>

**IDF Bulletin** Heft 3, 1998 Jahrgang 43

[diabetes-journal-media.de](http://diabetes-journal-media.de)

### **Igo-Kemenes T.** (ohne Jahresangabe):

Vorlesung *Hormonelle Regulation des Stoffwechsels*, ohne Erscheinungsjahr

Adolf-Butenandt-Institut für Molekularbiologie

Ludwig Maximilians-Universität [igokemenes@bio.med.uni-](mailto:igokemenes@bio.med.uni-muenchen.de)

[muenchen.de](http://biochemie2.web.med.uni-muenchen.de/materialien/)<http://biochemie2.web.med.uni-muenchen.de/materialien/>

### **In Duk Hwang, Kyung Ho Kim, KR., 2007**

*Apparatus of measuring glucose concentration by using optical coherence tomography and method of operating the apparatus*

Patent: US- 2007/0027372 A1

### **Institut für Diabetes Technologie (IDT) Universität Ulm**

Homepage

### **iSense Corp., 2005**

*Compound metal analyte sensor*

Patent: WO 2005/074810, iSense Corporation USA

### **iSense Corp., 2007**

*Transcutaneous introducer assembly*

Patent: US 2007/0060801, iSense Corporation USA

### **iSense Corp., 2005**

*Method of constructing a biosensor*

Patent: WO 2005/018420, iSense Corporation USA

## J.

### **Jacobs P., Ward W., 2006**

*Use of multiple data points and filtering in an analyte sensor*

Patent: CA 2609332, iSense Corp (US)

**Janka HU, 1996**

*Prävalenz des Diabetes mellitus und der Folgekrankheiten.*  
Diabetologie Informationen 1996; 4: 243– 253

**Jeckelmann J., Seibold A., 2002**

*diabetesprofile –Clinical and Practical Advances- 02/2002; ISSN: 1660- 3001*

**Jungle K., Wientjes K., Heinemann L., Lodwig V., Koschinsky T., Schoonen A., 2001**

*Subcutaneous continuous glucose monitoring: feasibility of a new microdialysis-based glucose sensor system (Letter).*  
Diabetes Care 24:1696–1697, 2001

## K.

**Kajiwara K., Fukushima H., Kishikawa H., Nishida K., Hashiguchi Y., Sakakida M., Uehara M., Shichiri M., 1992**

*Spectroscopic quantitative analysis of blood glucose by Fourier transform infrared spectroscopy with an attenuated total reflection prism.*  
Med Prog Technol. 1992, 18(3):181-9.

**Kamath A., Mahalingam A., Li Y., Shariati M., Brauker J., Brister M., Boock R., 2008**

*Systems and methods for replacing signal data artifacts in a glucose sensor data stream*  
Patent: US 2008/033254, DexCom Inc.

**Kamath A., Simpson P., Brauker J., Goode P., 2005**

*Calibration techniques for a continuous analyte sensor*  
Patent: WO 2005/057168 A2, DexCom Inc.

**Kannan C., 2003**

*Vergleich der interstitiellen und intravenösen Glukose- und Glycerinkinetik bei adipösen und schlanken Probanden nach oraler Glukosebelastung: Kopplung der Mikrodialyse mit einem kontinuierlich messenden, mikrofluidischen Biosensor*  
Inaugural-Dissertation an der Medizin. Fak. der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br.

**Karow T., Lang-Roth R., 2006**

*Stoffwechselerkrankungen und Endokrinologie*  
In: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie,  
2006, S.592- 605

**Kayser F.H. et al., 2005**

*S. epidermidis*  
Taschenlehrbuch Medizinische Mikrobiologie, 11.Aufl., 2005, S.250

**Kim L., Parris N.A., Potts R.O., Tamada J., Tierney M.J., Berner B., 2003:**

*Biosensor, iontophoretic sampling, and methods of use thereof*  
Patent: US 6,587,705 B1, Cygnus Inc.

**Kiess W., 2006**

*Ätiopathogenese des Typ-1 und Typ-2-Diabetes: Was können wir aus epidemiologischen Daten lernen?*  
DMW, Deutsche Medizinische Wochenschrift Nr. 20, 19.5.2006, S.1139

**Klebingat D., Bull A.,**

*Projekt B1: "Gesundheitsökonomische Evaluation",*  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Rechts- u. Staatswissenschaftliche Fakultät, Lehrstuhl für Allgemeine Betriebswirtschaftslehre und Betriebliche Finanzwirtschaft. PowerPoint-Präsentation

**Kim L., Parris N.A., Potts R.O., Tamada J., Tierney M.J., Berner B., 2003**

*Biosensor, iontophoretic sampling system, and methods of use thereof*

Patent: US 2003/0135100 A1, Cygnus Inc.

**Klinger L., Fine I., 1998**

*Optical shutter, spectrometer and method for spectral analysis*  
Patent: WO 9835211, Orsense Ltd.

**Klonoff D. C., 2004**

*The need for separate performance goals for glucose sensors in the hypoglycemic, normoglycemic, and hyperglycemic ranges.*  
*Diabetes Care* 27:834–836, 2004

**Klonoff D. C., 2005**

*Continuous Glucose Monitoring: Roadmap for 21st century diabetes therapy*  
*Diabetes Care*, May 1, 2005; 28(5): 1231 - 1239.

**Knoll M., 1991**

Verfahren zur Herstellung miniaturisierten Chemo- und Biosensorelementen mit ionenselektiver Membran sowie von Trägern für diese Elemente

Patent: DE 4115414

**Knoll M., 1994**

*Miniaturisierte Durchflussmesskammer mit integrierten Chemo- und Biosensorelementen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung*

Patent: DE 4408352

**Knute W., Wong D., Lucisano J., Carlisle T., DeToro A., 1999**

*Sensor apparatus for use in measuring a parameter of a fluid sample*  
Patent: US 5932175, Via Medical Corp (US)

**Koeppe P., 2000**

*Blutzucker verletzungsfrei messen: Das Blutzucker-Anzeigesystem GlucoWatch®*  
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Berlin  
([www.akdae.de](http://www.akdae.de)): Artikel 27.05.2000  
Arzneiverordnung in der Praxis, 2/2000, S.22

**Kotulla R.**

[Auf dem Weg zur künstlichen Bauchspeicheldrüse](#)

Hoffmann-La Roche AG

[www.roche.com/pages/downloads/science/pdf/rtdcmannh02d-6.pdf](http://www.roche.com/pages/downloads/science/pdf/rtdcmannh02d-6.pdf) -

**Köster et al., 2005**

*KoDiM-Studie (PMV)*

**Kremen J., Blaha J., Matias M., Anderlova K., Ellmerer M., Plank J., Pieber T., Svacina S., Haluzik M., 2006**

*Monitoring of glucose concentration in critical patients, comparing arterial blood glucose concentrations and interstitial glucose concentration measured by microdialysis technique*  
[Vnitr Lek.](#) (Internal Medicine, Czech Republic), 2006 Sep; 52(9): 777-81.

**Kubiak et al., 2006**

*Microdialysis-based 48-hour continuous glucose monitoring with **GlucoDay**: clinical performance and patients' acceptance.*  
[Diabetes Technol Ther.](#) 2006 Oct;8(5): 570-5.

**Kubiak et al., 2004**

*Assessment of hypoglycaemia awareness using continuous glucose monitoring.*  
[Diabet Med.](#) 2004 May; 21(5): 487-90.

**Kulcu, J. Tamada G., Reach, Potts R., Lesho M., 2003**

*Physiological Differences Between Interstitial Glucose and Blood Glucose Measured in Human*

*Subjects*

Diabetes Care, August 1, 2003; 26(8): 2405 – 2409

**Kurnik R.T., Tamada J., Tierney M., 2001**

*Chemical signal impermeable mask*

Patent: US 2001/0020125 A1, Cygnus Inc.

**Kuwa K.**

*Noninvasive blood glucose monitoring: new technology using metabolic heat conformation method*

Rinsho Byori. 2006 May; 54(5): 519-25. Japanese (siehe Lt.-Beilage: Kuwa, 2006)

(Rinsho byori.= The Japanese journal of clinical pathology)

**L.**

**Lang K., Pötschke H., Zirk K., Barnikol W., 1999**

*Verfahren zur Miniaturisierung eines Polarimeters zur Analyse niedrig konzentrierter Komponenten in flüssigem Messgut auf optischer Basis sowie Vorrichtung zu seiner Durchführung*

Patent: DE 198 15 932, GlucoMediTech, Witten (=SanguBioTech)

**Lawrence B., Ward W., Anderson E., 2005**

*Method of constructing a biosensor*

Patent: US 2005/0038330 A1, iSense Corp (US)

**Lesho M., Morley S., 2002**

*Analyte Monitoring Device Alarm Augmentation System*

Patent: WO 02/15778 A1, Cygnus Inc.

**Levine P., 2007**

*Method and apparatus for blood glucose testing from a reversible infusion line*

(Paul Levine, Pulcu labs Inc., USA)

US-Patent: 7,162,290

**Liebl et al, 2001**

**Neiß A., Spannheimer A., Reitberger U., Wagner T., Görtz A**

*Kosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland, Ergebnisse der CODE-2-Studie,*

Dtsch.Med.Wsch., 126.Jg.,Nr.20, 2001, 585-589

Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York

**Liebl et al., 2003**

Deutscher Gesundheitsbericht *Diabetes 2003*

<http://www.diabetes-union.de/downloads/gesundheitsbericht2003.pdf>

**Lilienfeld-Toal H., 2002**

*Apparatus and method for detecting a substance*

Patent: US 6484044

**Liska J., Franco-Cereceda A., 2003**

*Microdialysis probe and catheter arrangement*

Patent: US 2003/0236454 A1

**Liu D.M., 2001**

*Cover for quality control testing of an iontophoretic sampling system*

Patent: US D438,807 S, Cygnus Inc.

**Löffler G., Petrides P., Wolfram G., 2003**

*Ernährungsmedizin*

Löffler, Petrides - Biochemie& Pathobiochemie, Springer Verlag, 2003, 7. Aufl., S.674, 682

**Löffler G., Petrides P., Wolfram G., 2003**

Kap.13.7: *Pathobiochemie*

**Luppa/ Schulz, 2005**

*Niere und Diabetes mellitus*

Praktikum Klinische Chemie und Hämatologie, 5.Aufl, 2005, Kurs 9,  
Technische Universität München

## M.

**Maran A., DeVries J.H., et al., 2005**

*One point versus multipoint calibration during 48 hours of continuous glucose monitoring with the GlucoDay System.*

Poster, 5<sup>th</sup> Diabetes Technology Meeting, San Francisco (USA), Nov. 2005

**Maran A, Crepaldi C, Tiengo A, Grassi G, Vitali E, Pagano G, Bistoni S, Calabrese G, Santeusano F, Leonetti F, Ribaud M, Di Mario U, Annuzzi G, Genovese S, Riccardi G, Previti M, Cucinotta D, Giorgino F, Bellomo A, Giorgino R, Poscia A, Varalli M.,2002**

*Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients: a multicenter analysis.*

Diabetes Care 25:347–352, 2002

**Maran A., 2002**

*Continuous subcutaneous glucose monitoring: The GlucoDay System monitoring System*

2002, Diabet Nutrition and Metabolism 15:429-43,2002

**March W., Lazzaro D., Rastogi S., 2006**

*Fluorescent measurement in the non-invasive contact lens glucose sensor*

Diabetes Technol Ther. 2006 Jun;8(3): 312-7

**March W., 1976**

*Non-invasive automatic glucose sensor system (Refraktometrie)*

Patent: US 3958560

**March W., 1977**

*Non-invasive glucose sensor system (Polarimetrie)*

Patent: US4014321

**Marshall D., 2001**

*Nyquist's Sampling Theorem*

<http://www.cs.cf.ac.uk/Dave/Multimedia/node149.html>

**Masahiro Toida, Ichirou Miyagawa, 1999**

*Glucose concentration measuring method and apparatus with a coherent source and heterodyne interferometer*

Patent: US-Patent: 5969815

**Mastrototaro J., Gross T., Shin J., 2000**

*Glucose monitor calibration methods*

Patent: WO 00/49941, Medtronic MiniMed Inc.

**McNichols R. et al., 1998**

*Development of a Non-Invasive Polarimetric Glucose Sensor*

In: IEEE LEOS Newsletter, Vol. 12: 30-31

**Medmix Online –**

Das innovative INFO-Magazin für Mediziner

[www.medmix.at](http://www.medmix.at);

Beitrag 18.09.2006

Merck, [diabetespartner.de/](http://diabetespartner.de/) Dr.J.Schwarz  
Homepage

**Meyer-Heintze, 1999**

*Der diabetische Fuß aus sozialmedizinischer Sicht*  
Zentralbk Chir 124 Suppl 1:45-48

**Meyerhoff C, Mennel F., Bischof F, Sternberg F, Pfeiffer E., 1994**

*Combination of microdialysis and glucose sensor for continuous on-line measurement of the subcutaneous glucose concentration: theory and practical application.*  
Horm Metab Res 26:538–543, 1994

**Model P., Karlson H., 2005**

*Microdialysis probe with inserting means and assembly*  
Patent: US 2005/0119588 A1

**Morgan W., Choy D., Gord J., Shah R., 2005**

*Implantable sensor electrodes and electronic circuitry*  
Patent: US 2005/056539, Medtronic MiniMed Inc

## N.

**Nager R., Bitton G., Pesach B., 2007**

*Glucometer comprising an implantable light source*  
Patent: US 2007/0004974, Glucon Inc. (US)

**Nagar R., Bitton G., Pesach B., 2005**

*Glucometer comprising an implanted light source*  
Patent: WO 2005/063117, Glucon Inc. (US)

**Nagar R., Pesach B., Ben-Ami U., 2003**

*Photoacoustic assay and imaging system*  
Patent: US 2003/0167002 A1, Glucon Inc. (US)

**Neinast M., Bruce R., Ward W., Sass R., Fortuna J., 2007**

*Method and apparatus for insertion a sensor*  
Patent: US 2007/0173706 A1, iSense Corp (US)

**New England Journal of Medicine, 1993**

323, 977-986

**Nielsen J., Christiansen J., 2005**

poster presented at the 65th annual American Diabetes Association meeting in 2005.  
Department of Diabetes and Endocrinology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark  
[http://www.precisense.com/graphics/SynkronLibrary/Products/precisense\\_handout\\_higress.pdf](http://www.precisense.com/graphics/SynkronLibrary/Products/precisense_handout_higress.pdf)

**Nishida K., Sakakida M., Ichinose K., Uemura T., Uehara M., Kajiwara K., Miyata T., Shichiri M., Ishihara K., Nakabayashi N., 1995**

*Development of a ferrocene-mediated needle-type glucose sensor covered with newly designed biocompatible membrane, 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine-co-n-butyl methacrylate.*  
Med Prog Technol. 1995 May; 21(2): 91-103. (Medline)

**Norrild J., Wegge B., 2007**

*Reagent for detecting an analyte*  
Patent: US 2007/0148652 A1, PreciSense AS (DK)

## O.

**Ohkubo Y.H., Kishikawa E., Araki T., Myata S., Isami S., Motoyoshi Y., Kojima,**

**N.Furuyoshi, and M.Shichizi, 1995**

*Intensive insulin therapie prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study.*

Diabetes Res Clin Pract, vol.28, pp.103-Res Clin Pract, vol.28,pp.103-117,1995)

**Olshausen B., 2000**

*Aliasing- Sensory process*

Nyquist-Theorem

**Oraevsky A., Karabutov A., 2002**

*Time-resolved optoacoustic method and system for non-invasive monitoring of glucose*

US-Patent: US 6,405,069, 11.06.2002

## P.

**PMV Forschungsgruppe**, Universität zu Köln, Jahrestagung der DGG,

21.05.2004[http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03\\_publicationen/kodim\\_lv\\_2004.pdf](http://www.pmvforschungsgruppe.de/pdf/03_publicationen/kodim_lv_2004.pdf)

**Palitzsch KD, Nusser J et al., 1994**

Die Prävalenz des Diabetes mellitus wird in

Deutschland deutlich unterschätzt – eine bundesweite epidemiologische

Studie auf der Basis einer HbA1C-Analyse. Diabetes und Stoffwechsel 1994;

3: 261– 264

**Parris N., Potts R.O., 2001**

*Methods for improving performance and reliability of biosensors*

Patent: WO 01/88534 A2, Cygnus Inc.

**Pascia L. et al., 2003**

*A microdialysis technique for continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients*

Biosensors & Bioelektronics, Elsevier Verlag, München, Jena, 18(2003)

891-898 (Clinical studies of the GlucoDay system)

**Pesach B., 2007**

*Photoacoustic Sensor*

Patent: WO 2005/0 68973, 28.07.2005, Glucon Inc. (US)

**Pesach B., Nagar R., Bitton G., Adoram A., 2007**

*Wearable Glucometer*

Patent: US 2007/249916, Glucon Inc. (US)

**Petersson B., Kristensen J., 2004**

Optical sensor containing particles for in situ measurement of analytes

Patent: US 2004/0199062 A1, Torsana Diabetes Diagnostics AS (DK)

**Peyman G., Yoneya S., 2008**

*Photoacoustic Measurement of Analyte Concentration in the Eye*

Patent: US 2008/033262

Pfuetzner A., Caduff A., Larbig M., Schrepfer T., Forst T., 2004

*Impact of posture and fixation technique on impedance spectroscopy used for continuous and non-invasive glucose monitoring.* PENDRA (Pendragon Medical AG, Zurich, Switzerland)

Diabetes Technol Ther 6:435–441, 2004

**Pitzer K., Desai S, Dunn T, Edelman S, Jayalakshmi Y, Kennedy J, Tamada J., Potts R., 2001**

*Detection of hypoglycemia with the GlucoWatch Biographer.*

Diabetes Care 24:881–885, 2001

**Poetzschke, H., Barnikol, W., 2003**

*Polarimetric method for determining the (main) vibration plane of polarized light about 0,1m DEG and miniaturized device for its implementation*

Patent: US 65 77 393

**Potts R. O., Tierney M.L., 2005**

*Methods and devices for prediction of hypoglycaemic events*

Patent: US2005/0119540 A1, Cygnus Inc.

**Potts RO, Tamada JA, Tierney MJ., 2002**

*Glucose monitoring by reverse iontophoresis.*

Diabetes Metab Res Rev 18 (Suppl.1): S49–S53, 2002

**Poscia A, Mascini M, Moscone D, Luzzana M, Caramenti G, Cremonesi P, Valgimigli F, Bongiovanni C, Varalli M., 2003**

*A microdialysis technique for continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients (part 1). (GlucoDay)*

Biosens Bioelectron 18:891–898, 2003

**Praktikum der Biochemie für Mediziner und Zahnmediziner**

Institut für Physiologische Chemie der Universität München (Prof. Dr. Otto),

Praktikumsheft S.III-12 bis III-13

## R.

**Rabinovitch B., March W. Adams F., R. L., 1982**

*Noninvasive glucose monitoring of the aqueous humor of the eye: Part I. Measurement of very small optical rotations*

Diabetes Care 1982 May-Jun;5(3):254-258

**Ramsey SD., Newton K., Blough D. et al., 1999**

*Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with Diabetes.*

Diabetes Care 22:382-387, 1999

**Rao G, Glikfeld P, Guy RH., 1993**

*Reverse iontophoresis*

*development of a non invasive approach for glucose monitoring.*

Pharm Res 10:1751–1755, 1993 Medline

**Rasdal A., Brauker J., Neale P., Simpson P., 2005**

*Integrated receiver for continuous analyte sensor*

Patent: WO 2005/051170, DexCom Inc.

**Raver R et al., 2007**

*IOL Modifizierte Intraocularlinse*

Homesite der Universität Karlsruhe, Institut für Technik und Informationsverarbeitung

<http://www.itiv.uni->

[karlsruhe.de/opencms/opencms/de/research/workgroups/MST\\_Optik/ophthalmo/glukose.html](http://www.itiv.uni-karlsruhe.de/opencms/opencms/de/research/workgroups/MST_Optik/ophthalmo/glukose.html)

**Rhodes R., Tapsik M., Brauker J., Shults M., 2005**

*Sensor head for use with implantable devices*

Patent: US 2005/0103625 A1, DexCom Inc.

**Roche Lexikon Medizin (4.Auflage)**

*natural history.*

**Rosak C., Böhm B., 1999**

*Behandlung mit Insulin*

Mehnert H., Standl E., Usadel KH: Diabetologie in Klinik und Praxis

Thieme Verlag, 1999, 4.Aufl.: 182-211

**Rossing P., 2006**

*Diabetic nephropathy: worldwide epidemic and effects of current treatment*  
Curr Diab Rep. 2006 Dec; 6(6): 479-83., Medline

**Russell R. J. et al., 1999**

*A fluorescence-based glucose biosensor using concanavalin A and dextran encapsulated in a poly (ethylene glycol) hydrogel,*  
Analytical Chemistry, 1999 Aug 1; 71(15):3126-32

## S.

**Sachedina N., Pickup J., 2003**

*Performance assessment of the Medtronic-MiniMed Continuous Glucose Monitoring System and its use for measurement of glycaemic control in Type 1 diabetic subjects.*  
[Diabet Med.](#) 2003 Dec; 20(12): 1012-5.

**Saidara F., Mastrototaro J., Tolle C., Mueller J., Sanders J., Nelsen E., 2005**

*System for monitoring physiological characteristics*  
Patent: WO 2005/121785, Medtronic MiniMed Inc.

**Santiago, 1993**

*Lessons from the Diabetes Control and Complications Trial*  
Diabetes 1993; 42: 1549-1554

**PDF** <http://www.springer.com/978-3-540-40059-2>  
[http://www.springer.com/cda/content/document/cda\\_downloaddocument/9783540400592-c1.pdf?SGWID=0-0-45-331289-p173678707](http://www.springer.com/cda/content/document/cda_downloaddocument/9783540400592-c1.pdf?SGWID=0-0-45-331289-p173678707)

**Satish K., Russel, O., Neil, R., 1999**

*Correlation of fingerstick Blood glucose measurements with GlucoWatch biographer glucose results in young subjects with type 1 diabetes.*  
Diabetes Care 22, 1708-1714

**Schaper N., Apelqvist J., Bakker K., 2003**

*The international Consensus and practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot*  
Curr.Diab Rep 3:475-479

**Schaupp L., Pieber T., 2004**

*Method for measuring the concentration of substances in living organisms using microdialysis and a device for carrying out said method*  
Patent: US 2004/0168934 A1

**Schmeisl G-W., 2007**

**Schrader W., 2003**

*Non Contact Measurement of Intraocular Pressure Using Ultrasonic Excitation an Interferometric Measurement of Vibrations of the Eye*  
Vortrag bei der Jahrestagung der DOG (Dt.Ophtalmolog.Gesellschaft) 2003

**Shah R., Reghabi B., Montalvo R., Zhang Y., 2003**

*Method for formulating and immobilizing a protein matrix and a protein matrix for use in a sensor*  
Patent: WO 03/035891 A3, Medtronic MiniMed Inc.

**Shah R., Hoss U., Gottlieb R., Soundararajan G, Holker J. D., 2007**

*Methods and materials for controlling the electrochemistry of analyte sensors*  
Patent: US 2007/0227907 A1, Medtronic MiniMed Inc.

**Shah R., Gottlieb R., Grovender E., Pendo S., Citron P., Van Antwerp W. 2005**

*Long Term Analyte Sensor Array*  
Patent: WO 2005/048834 A1; 02.06.2005

**Shah R., Gottlieb R., 2007**

*Sensor with layered electrodes*

Patent: US 2007/173711 A1, Medtronic MiniMed Inc.

**Shah R., Soundararajan G., Gottlieb R., Hoss U., Grovender E., Pendo S., 2007**

*Biosensors and methods for making and using them*

Patent: WO 2007/070486, Medtronic MiniMed Inc.

**Shah R., Zhang Y., Gottlieb R., Reghabi B., Miller E., 2007**

*Method and apparatus for enhancing the integrity of an implantable sensor device*

Patent: US 2007/078319, Medtronic MiniMed Inc.

**Shichiri F., Asakava N., Yamasaki Y., Kawamori R., Abe H., 1986**

*Telemetry glucose monitoring device with needle type glucose sensor: a useful tool for blood glucose monitoring in diabetic individuals*

In: Diabetes Care 9: 298-301

**Shichiri M., Kawamori R., Hakui N., Asakawa N., Yamasaki Y., Abe H., 1984**

*The development of wearable-type artificial endocrine pancreas and its usefulness in glycaemic control of human diabetes mellitus*

In: Biomed Biochem Acta 43: 561-568

**Shichiri M., Kawamori R., Yamasaki Y., Hakui N., Abe H., 1982**

*Wearable artificial endocrine pancreas with needle-type glucose sensor*

In: Lancet 20: 1129-1131

**Shults M., Updike S., Rhodes R., 2007**

*Device and method for determining analyte levels*

Patent: DE69837709T, DexCom Inc.

**Sieg A., Guy R., Delgado-Charro M., Schmeisl G.-W. 2007**

*Methods and materials for controlling the electrochemistry of analyte sensors*

Patent: US 2007/0227907 A1, Medtronic MiniMed

**Diabetesforum-cme.de, 2007**

*Blutzuckermessung: das sollten Sie beachten*

In: diabetesforum-cme.de

[http://www.diabetesforum-cme.de/typo3conf/ext/tx\\_cme/pi1/pdf\\_leitpfaden/9\\_Aktuelle\\_13\\_Medizin\\_CME.pdf](http://www.diabetesforum-cme.de/typo3conf/ext/tx_cme/pi1/pdf_leitpfaden/9_Aktuelle_13_Medizin_CME.pdf)

Beitrag: 11.08.2007, siehe Lt.-Beilage

**Noninvasive Glucose Monitoring by Reverse Iontophoresis in Vivo, 2004**

*Application of the Internal Standard Concept*

Clin. Chem., August 1, 2004; 50 (8): 1383 – 1390, Medline

**Silbernagel S., Lang F., 1998**

Tschatlas der Pathophysiologie, 1998, 286-293

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York

**Simpson P., Brauker J., Goode P., Goode P., Kamath A., Petisce J., Woo K., Nicholas M., Boock R., Rixman M., Burd J., Rhodes R., Tapsak M., 2007**

*Dual electrode system for a continuous analyte sensor*

Patent: WO 2007/120442, DexCom Inc.

**Simpson P., Petisce J., Carr-Brendel V., Brauker J., 2005**

*Electrode systems for electrochemical sensors*

Patent: US 2005/115832, DexCom Inc.

**Slate J., Lord P., 1996**

*Optical glucose sensor*

Patent: EP 0693 271, Medtronic MiniMed Inc.

**Sloan M., 2005**

*METHOD AND SYSTEM FOR PROVIDING DATA COMMUNICATION IN CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING AND MANAGEMENT SYSTEM*

Patent: WO 2005/089103, TheraSense Inc.

**Slate J., Lord P., 1996**

*Optical glucose sensor*

Patent: EP 0693 271, Medtronic MiniMed Inc.

**SmithKlineBeecham**

www.diabetes-journal-media.de/06dm/Diabetes\_Zahlen\_und\_Fakten.ppt -(Microsoft Powerpoint, Kein Folientitel)

**SmithKlineBeecham, Code2Studie 1999-2003**

www.diabetes-journal-media.de/06dm/Diabetes\_Zahlen\_und\_Fakten.ppt -(Microsoft Powerpoint, Kein Folientitel)

Markt- und Zielgruppendaten zum Diabetesmarkt

**Soren A., 2008**

*A method and apparatus for measuring the phase shift induced in a light signal by a sample*

Patent: US 2008/024779, PreciSense AS (DK)

**Soren A., 2007**

*Fluorometers*

Patent: US 2007/01532279 A1, PreciSense AS (DK)

**Standl E, Stiegler H., 1996**

*Mangelnder Erfolg bei der Reduktion von Amputationen bei Diabetikern in Deutschland.*

Kirchheim-Verlag; Mainz,

Berger M, Trautner C, Hg.: Die Forderungen von St. Vincent – Stand 1996 in Deutschland. 1996

**Stavridi, Marigo, 2003**

*Glucose fluorescence monitor and method*

Patent: EP 0779 508

**Steffes P., 2002**

*Non-invasive blood glucose measurement system and method using optical refractometry*

Patent: US 6442410, Georgia Tech Research Corp (US)

**Steil G., Rebrin K., 2004**

*Closed loop method für controlling insulin infusion*

Patent: WO 2004/ 060455, Medtronic MiniMed Inc.

**Steinkuhl R., Sundermeier C., Hinkers H., Dumschat C., Cammann K., Knoll M., 1996**

*Microdialysis system for continuous glucose monitoring*

Sensors und Actuators, B 33, 1996, 19-24

**Statistisches Bundesamt, 1998**

Gesundheitsbericht für Deutschland: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. **Metzler-Poeschel**; Stuttgart, 1998 (siehe CODE-2-Studie)

**Straessler S., Ryser P., 2004**

*Glucose sensor*

Patent: EP 1415590, Ecole Polytech (CH)

**Straessler S., Ryser P., Ganz K., 2007**

*Implantable blood glucose concentration sensor and instrument for diabetes, detects viscosity change in sensitive fluid in ampule, when glucose permeates into it*

Patent: CH696259, Ecole Polytech (CH)

**Stütz W., 2007**

*Tipps zum Umgang mit Blutzuckermessgeräten*

([www.diabetes-news.de/info/blutzuckermessung\\_05.htm](http://www.diabetes-news.de/info/blutzuckermessung_05.htm)), Beitrag 11.08.2007  
Ascensia Elite System® (Bayer) Bedienungsanleitung

**Susstrunk H., 2004**

*Method and device for determining the concentration of a substance in body liquid*  
Patent: US 2004/065158 A1, Pendragon Medical Ltd. (CH)

## T.

**Talbot C., Estes M., Trototaro J., Moberg, S., Mueller J., Vallett T., Williams, G., 2006**

*System for providing blood glucose measurements to an infusion device*  
Patent: WO 2006/001929, 05.01.2006; Medtronic Minimed Inc.

**Tamada J.A., Azimi N.T., Leung L., 2000**

*Iontophoretic sampling device and method*  
Patent: EP 1 016 433 A1, Cygnus Inc.

**Tamada J.A., 2001**

*Device for sampling substances using alternate polarity of iontophoretic current*  
Patent: US 2001/0020124 A1, Cygnus

**Tamada J.A., 2002**

*Device and method for sampling of substances using alternating polarity*  
Patent: US 2002/0002328 A1, Cygnus Inc.

**Tamada J.A., Garg S., Jovanovic L., Pitzer K.R., Fermi S., Potts R.O., 1999**

*The Cygnus Research Team: Non invasive glucose monitoring: comprehensive clinical results.*  
In: JAMA 282:1839–1844, 1999 (Lit.-Beilage: Tamada et al., 1999)  
(JAMA= Journal of the American Medical Association), Medline  
(GlucoWatch G2 Biographer)

**Tamada J., Davis T., Leptien A., Lee J., Wang B., Lopatin M., Wei C., Comyns K., Eastman R., 2004**

*The effect of preapplication of corticosteroids on skin irritation and performance of the GlucoWatch G2 Biographer*  
[Diabetes Technol Ther.](#) 2004 Jun; 6(3): 357-67., Medline

**Tapsak M., Valint P., 2008**

*Silicone composition for biocompatible membrane*  
Patent: US 2008/045824, DeCom Inc.

**Tarr R., Steffes P., 1998**

*Non-Invasive Blood Glucose Measure Using Stimulated Raman Spectroscopy.*  
Patent: US 5243983, Georgia Tech Res Inst (US)

**The Diabetes Control and Complication Trial Research Group, 1993**

*The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications of insulin-dependent diabetes mellitus*  
N.Engl.J.Med., 329, 1993, 997-1036

**The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, 2004**

Diabetes Care 27:722-726, 2004

**The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, 2005**

Diabetes Care 28:1101-1106, 2005

**Thomas A., 2005**

*Neue Hoffnung für unblutige Glukosesensoren?*  
[www.diabetes-world.net/740429/neues-aus-der-forschung/](http://www.diabetes-world.net/740429/neues-aus-der-forschung/) (25.10.2005),

**Thomas A., 2006**

*Das Diabetes-Forschungs-Buch*  
Band 1 der Ratgeber-Reihe der Zeitschrift "Diabetes-Journal"  
2. Aufl., 2006  
Kirchheim-Verlag Mainz

**Tohda K., Gratzl M., 2003**

*A microscopic, continuous, optical monitor for interstitial electrolytes and glucose.*  
J. of Chem. Phys. and Phys. Chem. (CPC), 4 (2) 155-160 (2003).

**Toida, M., Miyagawa, I., 1999**

*Glucose concentration measuring method and apparatus with a coherent source and heterodyne interferometer*  
Patent: US 5969815, Fuji Photo Film Co. Ltd. (JP)

**Toth-Heyn P., Korner A., Madacsy L., 2004**

*Continuous glucose monitoring system, as a valuable tool in the care of children and adolescents with diabetes mellitus]*  
Orv Hetil. 2004 Jun 13; 145(24):1265-70. Hungarian.

**Trautner C, Standl E, Haastert B, Giani G, Berger M., 1997**

*Geschätzte Anzahl von Amputationen in Deutschland.*  
Diab & Stoffw 6: 199-202, 1997

## U.

**UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998**

*Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33).*  
Lancet 1998; 352: 837–853, Medline

**Uemura T., Nishida K., Sakakida M., Ichinose K., Shimoda S., Shichiri M., 1999**

*Non-invasive blood glucose measurement by Fourier transform infrared spectroscopic analysis through the mucous membrane of the lip: application of a chalcogenide optical fibersystem.*  
Front Med Biol Eng. 1999; 9(2):137 -53, Medline

**Arbeitsanleitungen Humangenetik Uni Lübeck, 2007**

[http://www.humangenetik.uni-luebeck.de/media/custom/676\\_3717\\_3.PDF?loadDocument&ObjSvrID=676&ObjID=3717&ObjLa=3&Ext=PDF](http://www.humangenetik.uni-luebeck.de/media/custom/676_3717_3.PDF?loadDocument&ObjSvrID=676&ObjID=3717&ObjLa=3&Ext=PDF)

**U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2002**

<http://www.fda.gov/>

## V.

**Vachon D., Cochran B., Pondler B., 2002**

*Hydrophilic polymeric material for coating biosensors*  
Patent: AU 2002220075, Medtronic MiniMed Inc.

**Van Herpen M., Balistreri M., Presura C., 2006**

*Glucose Sensor*  
Patent: **WO 2006/126152 A1**, Konin Lijike Philips Electronics N.V.(NL)

**Varalli M.C., Poscia A., 2001**

*Apparatus for measurement and control of the content of glucose, lactate or other metabolites in biological fluids*  
Patent: US 2001/0041830 A1, Menarini GmbH

**Volgushev M., 2007**

*Sehen und Sehbahn*

Seminar 1, Physiologie Modellstudiengang Medizin, Block“Nervensystem“

**Viator J., Dale P., Weight R., Sutovsky P., 2008**

*Photo-acoustic detection device and method*

Patent: US 2008/014574

**Von Ferber, 2004**

KoDim-Studie

**Köster I. , von Ferber L., Hauner H.,** PMV Forschungsgruppe, Universität zu Köln

## **W.**

**Wang L., Shah R., Morgan W., Keenan B., 2007**

*Real-time self-calibrating sensor system and method*

Patent: US 2007/163894, Medtronic MiniMed Inc.

**Wang Y., Hoss U., Shah R., Wang J-H., Van Antwerp W., Cochran B., 2008-02-28**

*Analyte sensors and methods for making and using them*

Patent: WO 2008/013849, Medtronic MiniMed Inc.

**Ward K.L., Haaland D.M., Robinson M.R. Eaton, R.P., 1992**

*Postprandial blood glucose determination by quantitative **midinfrared spectroscopy.***

Appl. Spectrosc. 46, 959-965, Medline

**Ward R., Tian Y., Ward W., Anderson E., House J., 2007**

*Biosensor membrane material*

Patent: WO 2007/121180, iSense Corp (US)

**Ward W., Neinast M., Sass R., 2006**

*Combined drug delivery and analyte sensor apparatus*

Patent: US 2006/0263839 A1, iSense Corp (US)

**Ward W., Jansen L., Anderson E., 2002**

*Implantable analyte sensor*

Patent: WO 02/089666, iSense Corp (US)

**Ward, W., Jansen L, Anderson, EA, Reach, G, Klein, JC, Wilson, GS, 2002**

*A new amperometric glucose microsensor: in vitro and short term in vivo evaluation.*

Biosensors and Bioelectronics, 17: 181-189.

**Weber A., Stanley C., 2005**

*Optical sensor for in situ measurement of analytes*

Patent: EP 1542014 A1, PreciSense AS (DK)

**Wellbion Journal, 2/2006, S.10**

<http://www.medtrust.at/download/Journal02-2006.pdf>

**Wentholt I. M., De VriesJ.H. et al., 2005**

*Comparison of a needle and a microdialysis continuous glucose monitor in type 1 diabetic patients*

Diabetes Care 28:2871-2876, 2005

**Wentholt I. M., De VriesJ.H. et al., 2006**

**WHO** Consultation,

*Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, Part 1: Diagnosis and classification of Diabetes mellitus.*

World Health Organisation, Geneva, 1999; 1-59

**Wiese S., Kowalsky W., Wichern J., Grahn W., (TU-Braunschweig), 1999**

*Neuartige Feuchtesensoren zur zersörungsfreien Langzeitüberwachung von Betonbauwerken*  
Tagungsvortrag: Feuchtetag 1999, Umwelt, Messverfahren, Anwendungen 7./8.10.1999, BAM,  
Berlin (Lt.-Beilage: Wiese et al., 1999)  
[http://www.dgzfp.de/pages/tagungen/berichtsbaende/bb\\_69-CD/bb69-m4.pdf](http://www.dgzfp.de/pages/tagungen/berichtsbaende/bb_69-CD/bb69-m4.pdf)

**Wikipedia.org, 2007**

*Nyquist-Shannon-Abtasttheorem*

**Wirkprofile der Insuline**

Homepage Diabetes-news: [http://www.diabetes-news.de/info/insulin\\_wirkprofil.htm](http://www.diabetes-news.de/info/insulin_wirkprofil.htm)

**Wong D., 1992**

*Electrochemical Sensor apparatus and method*

Patent: US 5165406, Via Medical Corp (US)

**Wong D., Gharib J., Curry K., Retana L., 1998**

*Method and apparatus for monitoring blood chemistry*

Patent: US 5758643, Via Medical Corp (US)

**Wong D., Lai B., 1999**

*Method and apparatus for reducing purge volume in a blood chemistry monitoring system*

Patent: US 5947911, Via Medical Corp (US)

## Y.

**Yates et al., 2006**

*Continuous glucose monitoring-guided insulin adjustment in children and adolescents on near-physiological insulin regimens: a randomised controlled trial.*

Diabetes Care 2006 Jul; 29(7): 1512-7

**Yki-Järvinen H., 2004**

*The insulin resistance syndrom*

In: DeFronzo RA., Ferrannini E., Keen H., Zimmet P: International textbook of diabetes mellitus, J. Wiley & Sons, 2004; 3. Aufl.: 359-373

**Yoder-Short D., 1992**

*Interferometric measurement of glucose by refractive index determination*

Patent: US5168325 – 01.12.1992, Inv Michigan Tech (US)

**Yu Y., Kristensen J., 2005**

*Optical sensor for in vivo detection of analyte*

Patent: WO 2005/110207 A1, PreciSense AS (DK)

## Z.

**Zambanini A., Feher M.D, 1997**

*Needle phobia in type 1 diabetes mellitus.*

Diabetes Med; 14 (4): 321-323

**Zambanini A. et al. 1999**

Injektion related anxiety in insulin-treated diabetes.

Diabetes Res Clin Pract. 12; 46 (3): 239-246

**Zhang Y., Wang L., Shah R., 2008**

*System and method for sensor recalibration*

Patent: US 2008/0039822, Medtronic MiniMed Inc.

**Zick R., 2004**

*Kontinuierliches Glukosemonitoring bei einer großen klinischen Studie*  
Vortrag bei der Jahrestagung der DDG, 20.05.2004

**Zimmet P., Alberti K., Shaw J., 2001**

*The global and societal implication of the diabetes epidemic.*  
Nature 2001, 414: 782-787

**Zirk K., Barnikol W., 2006**

*Device for combined and simultaneous use of several measuring methods for analysing components of a liquid mixture of several substances*  
(SanguBioTech GmbH (DE))  
Patent: DE50111377D, EP1295107, WO0201202, DE10030920, EP1295107

**Zirk K., Poetzschke H., 2003**

*Method for the long-term stable and well-reproducible spectrometric measurement of the concentrations of components of aqueous solutions, and device for carrying out said method*  
Patent: EP1277039; (Glucomeditech AG (DE)=SanguBioTech GmbH)

## **E. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinen Doktorvätern, Prof. Dr. med. J. Buschmann und Prof. Dr. med. E. Kochs für die Überlassung des Themas. Prof. Buschmann danke ich für seine ausdauernde Unterstützung und Motivation bei der Durchführung dieser Arbeit. Seine Hilfsbereitschaft und Förderung sowie die Diskussionen mit ihm haben einen erheblichen Anteil zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Mein ganz besonderer Dank gilt auch Herrn Dipl. Ing. J. Kreuzer für die bereitwillige Übernahme des Korreferats und immerwährende Motivation und Unterstützung bei der Durchführung und Anfertigung dieser Arbeit.

München, August 2007