

## Nicht-/minimal-invasives Glukosemonitoring

Methoden und deren Anwendbarkeit

### Frage

*In der letzten amerikanischen Zeitschrift «Paediatrics» habe ich eine Werbung für ein neues, nicht-invasives Glukosemonitoring-Gerät (GlucoWatch®) gesehen. Ich möchte gern mehr wissen über diesen Apparat und über nicht-invasives Glukosemonitoring.*

Vivianne Amiet, Siders

### Antwort

#### Einleitung

Seitdem in den 70er Jahren der Biostator®, eine invasive, nur wenig mobile Blutzucker-messeinheit mit computergesteuerter intra-venöser Insulinpumpe entwickelt wurde, träumen viele von einer «künstlichen  $\beta$ -Zelle» im Sinne eines «closed loop»-Blutzucker-Insulin-Systems.

Bis heute sind aber «nur» Geräte und Systeme auf dem Markt, die mehr oder weniger aufwändig mit wechselnder Genauigkeit kontinuierlich die Blutzuckermessung durchführen können. Oft werden wir mit der Frage konfrontiert: Wozu und wann ist es sinnvoll, ein kontinuierliches Blutzuckermonitoring einzusetzen? Werden Nutzen, Vorteile und Kosten sachlich abgewogen, ist eine klare Antwort schwierig zu geben. Da leider auch mit 4–5 Blutzuckerkontrollen täglich, insbesondere postprandiale Hyperglykämien oder nächtliche Hypoglykämien, häufig unerkannt bleiben, würde eine retrospektive Auswertung, vergleichbar mit einem Holter-EKG, eine genauere Steuerung der Insulintherapie erlauben. Zudem könnte ein effizientes Warnsystem mit Grenzwerten für

Hypo- und Hyperglykämie viele Eltern beruhigen und eventuell die Zahl der notwendigen Blutzuckerkontrollen reduzieren. Schliesslich wäre bei entsprechender Zuverlässigkeit und Langlebigkeit ein «closed loop» System denkbar. Diese «künstliche  $\beta$ -Zelle» ist jedoch trotz aller technischer Fortschritte noch ferne Zukunftsmusik. Die neuen nicht-/minimal-invasiven Glukosemonitoring-Systeme bringen wegen ihrer geringeren Invasivität und grösseren Handlichkeit trotzdem positive klinische Implikationen; dies insbesondere im ambulanten Bereich<sup>1)</sup>.

#### GlucoWatch®

GlucoWatch® ist das erste nicht-invasive Blutzuckermessgerät der Firma Cygnus Inc., California, USA (<http://www.glucowatch.com/>), das von der US amerikanischen Kontrollbehörde (Food and Drug Administration:

FDA) im März 2001 zur Anwendung beim Erwachsenen und im August 2002 zur Anwendung auch beim Kind (7–17 Jahre) zugelassen wurde. Es muss ärztlich verschrieben und betreut sein (Abb. 1).

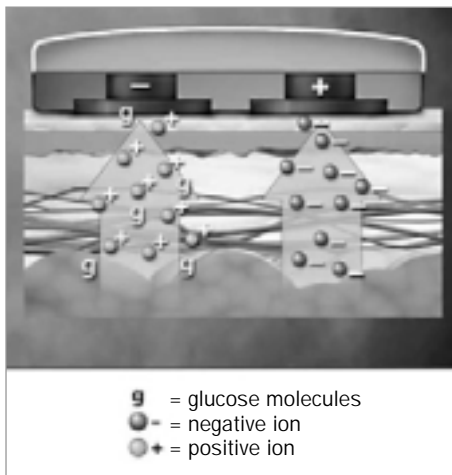
#### Technik/Anwendung:

Die Glukosemoleküle der subkutanen interstitiellen Flüssigkeit gelangen mittels Iontophorese (niedriger Stromfluss, durch den Na-Ionen und via Konvektion auch Glukosemoleküle zur Kathode bewegt werden) zum Sensor, an dem über eine Glukoseoxidation  $H_2O_2$  entsteht, das proportional zur Glukosekonzentration amperometrisch quantifiziert wird (Abb. 2).

Die GlucoWatch® wird am Arm getragen. Nach einer dreistündigen Äquilibraionszeit muss eine Eichung mittels konventioneller Blutzuckermessung erfolgen. Dann wird



Abbildung 1: GlucoWatch®-Biograph und -AutoSensor.



**Abbildung 2:** Iontophorese am Beispiel der GlucoWatch®: Ein niedriger Stromfluss bewegt Na-Ionen und via Konvektion auch Glukosemoleküle zur Kathode.

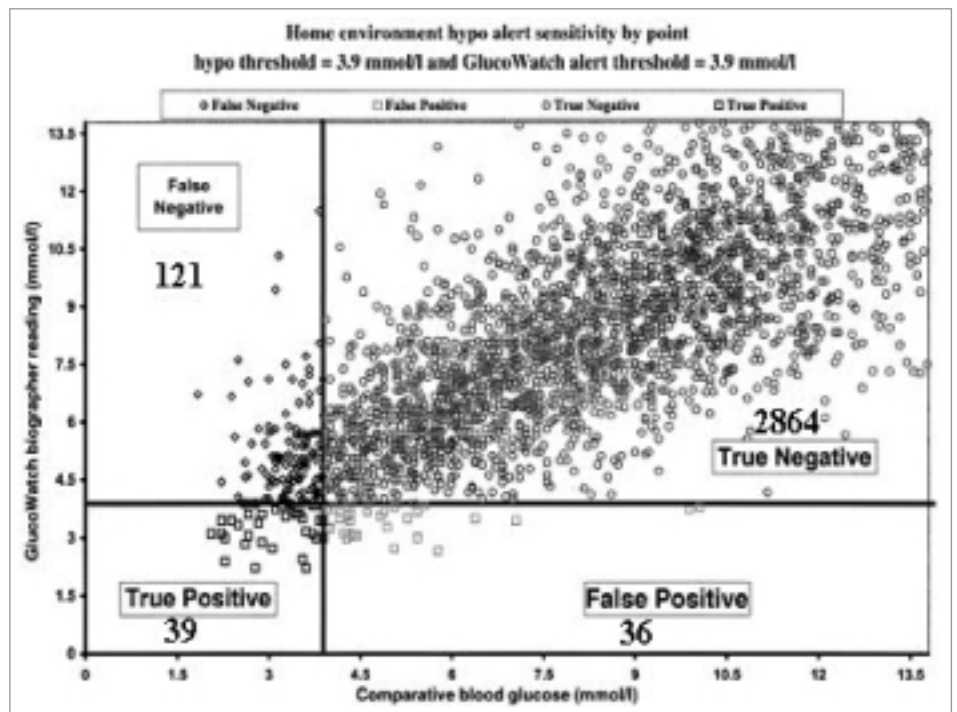
während ca. 12 Stunden alle 20 Minuten ein Zuckerwert angegeben (Mittel aus zwei Messungen im 10-Minuten-Intervall), der dem Blutzucker um ca. 15 Minuten nachhinkt. Die im Gerät gespeicherten Daten können am Computer ausgewertet werden (GlucoWatch®-Analyser).

**Nebenwirkungen:**

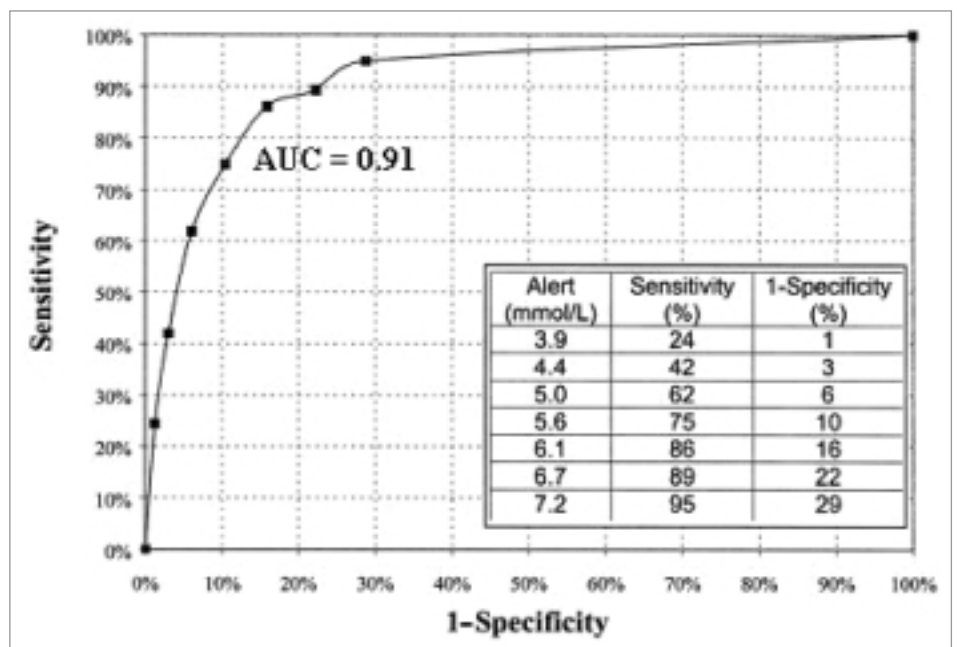
Bei bis zu 50% der AnwenderInnen kann es zu lokalen Hautreizungen kommen.

**Zuverlässigkeit:**

Bis zu 20% der Messwerte werden nicht angezeigt, weil sie die interne «Qualitätskontrolle» nicht erfüllen. Dies ist zum Beispiel bei Temperaturschwankungen oder veränderter elektrischer Leitfähigkeit der Haut (schwitzen) der Fall. In einer im Mai 2001 publizierten Studie<sup>2)</sup> findet sich mit einem als Hypoglykämie-Alarm eingegebenen Grenzwert bei 3.9 mmol/l eine Sensitivität von 24% mit einer Spezifität von 99% (siehe Abb. 3 und Abb. 4). Daraus leitet sich die Empfehlung ab, den Hypogly-



**Abbildung 3:** Korrelation GlucoWatch® versus Blutzucker im ambulanten Setting. Treffsicherheit bei Hypoglykämiegrenzwert von 3.9 mmol/l: Auffallend ist die grosse Zahl falsch negativer Resultate<sup>2)</sup>.



**Abbildung 4:** ROC-Kurve der GlucoWatch®-Daten im ambulanten Setting. Area under the curve (AUC) und Tabelle mit Hypoglykämiegrenzwert sowie entsprechender Sensitivität und Spezifität<sup>2)</sup>.

kämie-Alarm der GlucoWatch® um 1.1 bis 1.7 mmol/l über der eigentlichen Hypoglykämie-Grenze zu programmieren.

**Verfügbarkeit und Preis:**

Die ersten Geräte sind im April 2002 in den USA verkauft worden. Inzwischen wird GlucoWatch® auch in UK vertrieben. Die Anwendung des Gerätes setzt jedoch das Bestehen eines Trainingskurses voraus. Der Anschaffungspreis wird mit knapp Fr. 900.– angegeben, ein Sensor kostet ca. Fr. 6.50 (Glukosemonitoring während 12 Stunden).

**Beurteilung:**

GlucoWatch® richtet sich an so genannte «frequent testers and frequent insulin injectors», das heisst an die motiviertesten DiabetikerInnen. Da selbst vom Hersteller abgeraten wird, die Insulindosierung einzig mittels GlucoWatch® zu steuern, können präprandiale Blutzuckerbestimmungen hiermit nicht ersetzt werden. Hingegen scheint es eventuell als Hypo- (schlechtere Genauigkeit bei tiefen Blutzuckerwerten) und



Abbildung 6: CGMS®-Sonde.

Hyperglykämie-Warngerät, vor allem aber als Trendangabe (sinkender/steigender Blutzucker) nützlich zu sein. Dies ist vor allem in speziellen Situationen (gezielte Therapiekontrolle, Reisen, Krankheit, Sport usw.) hilfreich. Mindestens bis technisch verbesserte Typen angeboten werden, wird die GlucoWatch® die herkömmlichen Blutzuckermessungen nicht ersetzen. Dass aktuell noch kaum firmenunabhängige Erfahrungen verfügbar sind und dass das Produkt aktuell sehr schwer erwerbbar ist, rechtfertigt eine zuwartende Haltung.

**Continuous Glucose Monitoring System: CGMS®**

Das bisher einzige minimal-invasive kontinuierliche Blutzuckermesssystem, das bei Kindern zugelassen und erprobt ist, wird von der Firma Medtronic Minimed (Abb. 5, <http://www.minimed.de/>) vertrieben. Seit gut einem Jahr wird dieses Gerät auch an unserer Klinik eingesetzt.

**Technik/Anwendung:**

Mit einer subkutanen Nadel-Elektrode (Abb. 6), die vergleichbar zu einem Insulinpumpen-Katheter gelegt wird, kann elektroenzymatisch die Glukosekonzentration gemessen werden. Nach einer Stunde muss die erste Kalibration mittels konventioneller Blutzuckermessung vorgenommen werden. Im weiteren benötigt das Gerät wegen eines Signaldriftings mindestens 3 Eichungen täglich. Während 72 Stunden werden



Abbildung 5: CGMS® Monitor mit Verbindungskabel.

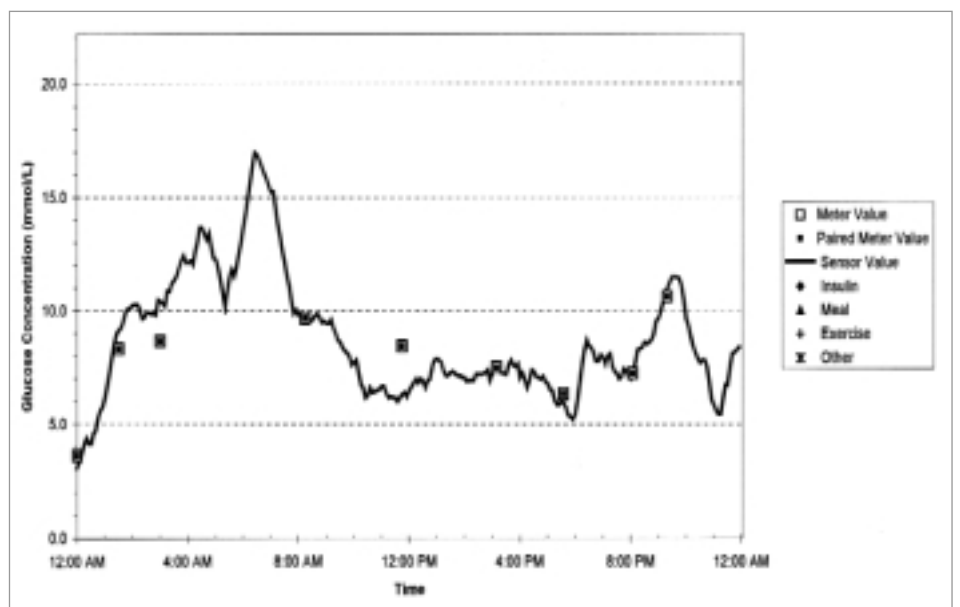


Abbildung 7: Beispiel einer nächtlichen Hyperglykämie, entdeckt durch CGMS®-Monitoring einer Patientin mit Insulinpumpe.

alle 10 Sekunden Werte gemessen und deren Mittel alle 5 Minuten als Glukosekonzentration in einem pagerähnlichen Monitor gespeichert. Die Werte werden beim aktuellen Gerät nicht angezeigt, sondern müssen über eine so genannte COM-Station™ am PC beurteilt werden (Abb. 7).

**Nebenwirkungen:**

Bis auf das Einbringen und Fixieren einer abdominal oder gluteal subkutan gelegenen Plastiknüle kommt es zu keinen Nebenwirkungen.

**Zuverlässigkeit:**

Die Korrelation wird mit 0.92 angegeben<sup>3)</sup>. Das Auswertungsprogramm liefert Korrelation und Standardabweichung, um die Validität der aktuellen Messung zu beurteilen. Eine Korrelation von > 0,9 und eine Standardabweichung von < 20% werden meist erreicht.

**Verfügbarkeit und Preis:**

Das System ist in der Schweiz problemlos verfügbar. Die Anschaffung kostet Fr. 6900.–. Ein Sensor (Messung während 72 Stunden) kostet knapp Fr. 90.–.

**Beurteilung:**

CGMS® ist ein mit etwas Übung problemlos auch ambulant anwendbares System, das auch von Kindern und Jugendlichen gut akzeptiert wird. Kapilläre Blutzuckermessungen können damit keine eingespart werden. Gezielt eingesetzt ist es jedoch ein effizientes Mittel, ansonsten unerkannte Blutzuckerschwankungen zu erkennen und entsprechende Therapieanpassungen vorzunehmen.

**Andere Systeme**

Die Firma Disetronic setzt mit ihrem Produkt GlucOnline™ nicht auf einen elektroenzymatischen Glukoseoxidase-Sensor, wie er von den beiden vorstehend diskutierten Produkten verwendet wird, sondern arbeitet an einem Mikrodialyse-System, das über eine glukoseabhängige Viskositäts- und Druckveränderung die subkutane Glukosekonzentration misst ([http://www.disetronic.com/manager/Publish/Files/02\\_Seib.pdf](http://www.disetronic.com/manager/Publish/Files/02_Seib.pdf)). Klinische Studien mit Prototypen zeigen eine gute Zuverlässigkeit der Messungen, das System ist aber noch zu invasiv und die aktuelle Messstabilität ist zu kurz.

Ein implantierbarer optischer, auf Infrarot-Technologie basierender Sensor wird von der Firma Animas Inc. (<http://www.animascorp.com>) entwickelt; er soll im Jahre 2005 kommerzialisiert werden. Die Zukunft von nicht-invasiven optischen Systemen wie zum Beispiel demjenigen von Pendragon Medical AG ([http://www.pendragonmedical.com/DTM\\_Poster.pdf](http://www.pendragonmedical.com/DTM_Poster.pdf)) ist noch sehr unbestimmt.

**Zusammenfassung**

Weiterhin wird im Bereich des Glukosemonitorings viel Hoffnung geschürt, nur selten kann das Versprochene aber auch gehalten werden. Dies liegt daran, dass die komplizierten Techniken häufig an den in vivo zusätzlich vorhandenen Störfaktoren scheitern. Kommerzialisieren werden aktuell zwei elektroenzymatische Sensoren (GlucWatch® und CGMS®). Optische oder auf der Mikrodialysetechnik basierende

Systeme müssen die klinische Erprobung noch bestehen. Wegen ungenügender Zuverlässigkeit und zu kurzer Einsetzbarkeit der heutigen Methoden ist an ein «closed loop» System noch nicht zu denken. Ob ein solches, im ambulanten Bereich eingesetzt, versicherungstechnisch überhaupt realisierbar wäre, bleibt abzuwarten. Auch die Kriterien für ein zuverlässiges Hypoglykämie-Warnsystem kann heute noch kein System erfüllen. Trotz dieser eher ernüchternden Fakten ist das retrospektive kontinuierliche Glukosemonitoring im Sinne eines Holter-EKGs mit CGMS® (eigene Erfahrungen) und wahrscheinlich auch mit GlucoWatch® möglich. Dies bietet bei gezieltem Einsatz interessante und nützliche Zusatzinformationen (z.B. unerkannte Hypo- oder Hyperglykämien), die eine Optimierung der Diabetestherapie auch beim Kind erlauben.

**Referenzen**

- 1) Robert JJ. Continuous monitoring of blood glucose. Horm Res 2002; 57 Suppl 1: 81–4.
- 2) Pitzer KR, Desai S, Dunn T, Edelman S, Jayalakshmi Y, Kennedy J, Tamada JA, Potts RO. Detection of hypoglycemia with the GlucoWatch biographer. Diabetes Care 2001 May; 24(5): 881–5.
- 3) Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastroirotaro JJ. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. Diabetes Res Clin Pract 1999 Dec; 46(3): 183–90.

Udo Meinhardt, Bern

**Adresse des Verfassers:**

Dr. Udo Meinhardt  
 Oberarzt pädiatrische Endokrinologie  
 und Diabetologie  
 Inselspital  
 3010 Bern