

**Diplomarbeit**

**Bewertung eines intravaskulären Mikrodialyse Systems  
zur Glukoseüberwachung bei Menschen mit Diabetes  
Typ 1**

eingereicht von

**Anna Katharina Reinhard**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin**

**Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie**

unter der Anleitung von

**Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Julia K. Mader**

**Mag.rer.nat. MSc PhD Julia Münzker**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Zell am See, am 25.07.2022*

*Anna Katharina Reinhard eh.*

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich mich besonders bei meiner Betreuerin Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Julia K. Mader für ihre investierte Zeit und Unterstützung zur Erstellung dieser Arbeit danken. Ich habe die Zusammenarbeit und den unkomplizierten Umgang immer geschätzt.

Weiters gilt mein Dank meiner Familie und Freunden, welche mir bei der Erstellung dieser Arbeit, aber vor allem auch im Studium bei Seite standen. Besonderer Dank gebührt an dieser Stelle meinem Freund Jan, welcher es immer wieder schaffte, mich voller Verständnis zu motivieren.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	1
Inhaltsverzeichnis .....	2
Abkürzungen und deren Erklärung.....	4
Abbildungsverzeichnis .....	5
Tabellenverzeichnis .....	6
Zusammenfassung .....	7
Abstract.....	9
1. Einleitung .....	11
1    Geschichte der Glukosemessung und des Diabetes mellitus.....	13
1.1    Urin .....	13
1.2    Blut.....	15
1.2.1    Die ersten Blutzucker-Teststreifen .....	15
1.2.2    Die ersten Messgeräte.....	15
1.3    Heutige Glukosemessung .....	16
1.3.1    Messung der Glukose im Urin.....	16
1.3.2    Blutzuckermessstreifen.....	17
1.3.3    Nutzung von Continuous Glucose Monitoring Systemen (CGM) .....	17
2    Kontinuierliche Glukosemessung.....	18
2.1    CGM Systeme auf der ICU.....	19
2.2    Die Glukose Oxidase (elektrochemische Messung) .....	19
2.3    Optische Verfahren .....	20
2.3.1    Infrarot Spektroskopie .....	20
2.3.2    Fluoreszenz Messungen.....	20
2.4    Mikrodialyse .....	21
2.5    Vor- und Nachteile der Verwendung von CGM Systemen auf einer ICU .....	21
2.5.1    Vorteile .....	21
2.5.2    Nachteile .....	22
2.6    Aktueller Stellenwert der Verwendung von CGM Systemen auf einer ICU .....	22
3    Material und Methoden .....	24
3.1    Das Produkt.....	24
3.1.1    Funktionen der einzelnen Bestandteile.....	25
3.2    Methoden .....	26
3.2.1    Studiendesign .....	26

3.2.2	Studienablauf.....	26
3.2.3	Statistische Methoden.....	29
3.2.4	Datenerhebung und Analyse.....	33
4	Ergebnisse – Resultate.....	35
4.1	Deskriptive Statistik.....	35
4.2	Genauigkeit.....	35
4.2.1	Genauigkeit des YSI-kalibrierten ivCGM.....	35
4.2.2	Genauigkeit des BGA-kalibrierten ivCGM.....	37
4.2.3	Genauigkeit des POCT-kalibrierten ivCGM.....	39
4.3	Korrelation der Referenzdaten.....	40
4.3.1	BGA vs. YSI.....	40
4.3.2	POCT vs. YSI.....	41
4.4	Glucose Recovery / Probe Recovery Evaluation.....	42
4.5	Benutzerfreundlichkeit.....	44
4.6	Adverse Events.....	45
5	Diskussion.....	47
	Literaturverzeichnis.....	50

## **Abkürzungen und deren Erklärung**

AE:	Adverse Event
BGA:	Blut-Gas-Analyse
BMI:	Body-Mass-Index
CEG:	Consensus-Error-Grid
CGM:	Continuous Glucose Monitoring
ICU:	Intensive Care Unit
ivCGM:	intravascular Continuous Glucose Monitoring
MAD:	Mean Absolute Difference
MARD:	Mean Absolute Relative Difference
POCT:	Point of Care Test
SADE:	Serious Adverse Device Effects
SAE:	Severe Adverse Event
SIH:	Stress Induzierte Hyperglykämie
SMBG:	Selbst Messung der Blut Glukose
UADR:	Unexpected Adverse Device Reactions
UAR:	Unexpected Adverse Reactions
YSI:	Yellow Springs Instruments → Glukosemessgerät

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1 Ansicht des ivCGM Systems.....	24
Abbildung 3.2 Aufbau des ivCGM-Systems.....	25
Abbildung 3.3 Formel zur Berechnung des ARD (Reiterer et al., 2017).....	29
Abbildung 3.4 Formel zur Berechnung des MARD (Reiterer et al., 2017) .....	29
Abbildung 3.5 Consensus Error Grid nach Parkes für Typ 1 Diabetes (Parkes et al., 2000) .....	31
Abbildung 3.6 Formel zur Berechnung der Glucose Recovery .....	32
Abbildung 3.7 Zeitpunkte zur Blutabnahme und Dialysatproben Sammlung.....	32
Abbildung 4.1 Consensus Error Grid (CEG) der YSI-kalibrierten ivCGM - YSI Datenpaare .....	37
Abbildung 4.2 Consensus Error Grid (CEG) der BGA-kalibrierten ivCGM - YSI Datenpaare .....	38
Abbildung 4.3 Consensus Error Grid (CEG) der POCT-kalibrierten ivCGM - YSI Datenpaare .....	40
Abbildung 4.4 Lineare Regressionsanalyse BGA vs. YSI .....	41
Abbildung 4.5 Bias Plot BGA vs. YSI .....	41
Abbildung 4.6 Lineare Regression POCT vs. YSI.....	42
Abbildung 4.7 Bias Plot POCT vs. YSI .....	42
Abbildung 4.8 Ergebnisse der Benutzerfreundlichkeitsumfrage.....	45

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 2.1 Zugelassene CGM Systeme auf der ICU (Salinas and Mendez, 2019).....	19
Tabelle 4.1 Populationscharakteristika.....	35
Tabelle 4.2 Ergebnisse der Genauigkeit des YSI-kalibrierten ivCGM Systems der einzelnen Proband*innen.....	36
Tabelle 4.3 Genauigkeit des YSI-kalibrierten ivCGM Systems .....	36
Tabelle 4.4 Ergebnisse der Genauigkeiten des BGA-kalibrierten ivCGM Systems der einzelnen Proband*innen.....	38
Tabelle 4.5 Genauigkeit des BGA-kalibrierten ivCGM-Systems .....	38
Tabelle 4.6 Ergebnisse der Genauigkeiten des POCT-kalibrierten ivCGM Systems der einzelnen Proband*innen.....	39
Tabelle 4.7 Genauigkeit des POCT-kalibrierten ivCGM Systems.....	40
Tabelle 4.8 Probe Recovery der experimentellen Daten .....	43
Tabelle 4.9 Probe Recovery der normalisierten Daten.....	44

## **Zusammenfassung**

Einleitung: Die glykämische Kontrolle von Patient\*innen auf Intensivstationen stellt Mediziner\*innen noch immer vor eine große Herausforderung. Hyper-, Hypoglykämien und die glykämische Variabilität gehören zu häufigen Komplikationen auf ICUs, welche eine prognostische Aussagekraft über das Outcome der Patient\*innen haben. Der Blutzucker wird von vielen unterschiedlichen Faktoren beeinflusst, wie z.B. metabolische, hormonelle oder inflammatorische Prozesse während einer Erkrankung. Den dort verwendeten POCT-Systemen mangelt es häufig an Genauigkeit und ein punktuelles Messen des Blutzuckers führt häufig zum Übersehen hypo- und hyperglykämischer Ereignisse. Das Erkennen von Trends in Blutzuckerverläufen würde eine genauere Anpassung der Therapie ermöglichen.

Methodik: Es handelt sich um eine monozentrische, open-label, nicht randomisierte, einarmige Studie. Die Studienpopulation bestand aus 20 Proband\*innen mit Typ 1 Diabetes, wobei 8 Proband\*innen zufällig dem Modul A zugeordnet wurden und 12 Proband\*innen Modul B. Der Unterschied bestand in modifizierten Sensor Kits für das Modul A, wodurch ein Sammeln von Dialysatproben ermöglicht wurde. Die Studie gliedert sich in eine Screeningvisite, einen dreitägigen Aufenthalt am Forschungszentrum und einem Follow-Up. An den Tagen am Forschungszentrum wurden tagsüber (7:00 – 24:00) halbstündlich, nachts (00:00 - 7:00) stündlich Blutproben entnommen. Am zweiten Tagen wurden während der Insulin-Challenge über drei Stunden hinweg viertelstündlich Blut entnommen. Mittels YSI wurde aus diesen Blutproben der Blutzucker gemessen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Feststellung der Messgenauigkeit des neu entwickelten ivCGM-Systems. Diese wurde mittels Overall MARD, MARD im Bereich von 100 – 400 mg/dl, MAD im Bereich von 20 – 99 mg/dl und Clarke Error Grid Analyse ermittelt. Außerdem wurde das System retrospektiv mit den Werten der BGA und POCT Messungen kalibriert, um auch hier die Messgenauigkeit zu ermitteln. Weitere sekundäre Endpunkte waren die Tolerabilität und Sicherheit des Systems, sowie seine Benutzerfreundlichkeit.

Ergebnisse: Das YSI kalibrierte System ergab einen Overall MARD von 11,7 ( $\pm$  10,1)%, einen MARD im Bereich von 100 – 400 mg/dl von 11,2 ( $\pm$  9,7)% und einen MAD im Bereich von 20 – 99 mg/dl von 10,6 ( $\pm$  9,1) mg/dl. 99,9% der Datenpaare lagen beim CEG in Zone A+B.

Das retrospektiv BGA kalibrierte System zeigte einen leicht besseren Overall MARD von 11,4 ( $\pm$  10,4) %, einen MARD im Bereich von 100 – 400 mg/dl von 10,8 ( $\pm$  9,8) % und

einen MAD im Bereich von 20 – 99 mg/dl von 10,7 ( $\pm$  9,8) mg/dl. Auch hier lagen 99,9% der Datenpaare in Zone A+B des CEG.

Das retrospektiv POCT kalibrierte System zeigte einen Overall MARD von 12,9 ( $\pm$  11,8)%, einen MARD im Bereich von 100 – 400 mg/dl von 12,1 ( $\pm$  10,6)% und einen MAD im Bereich von 20 – 99 mg/dl von MAD 12,1 ( $\pm$  11,9) mg/dl.

Hier lagen 99,7% der Datenpaare in Zone A+B des CEG.

Innerhalb des dreitägigen Aufenthalts am Forschungszentrum wurde das System gut toleriert und es kam zu keinen Verletzungen oder Irritationen. Auch die Benutzer\*innenfreundlichkeit wurde als ausreichend hoch angegeben.

Diskussion: Diese Pilotstudie untersuchte ein, für die erste Erprobung, gut funktionierendes ivCGM-System. Es zeigten sich keine Einwände hinsichtlich der Sicherheit, Tolerabilität und Benutzer\*innenfreundlichkeit, wodurch die Verwendung im klinischen Alltag denkbar wäre. Nun müssen weitere Studien zeigen, wie gut das ivCGM-System bei Patient\*innen auf ICUs funktioniert und in wie weit es einen positiven Einfluss auf die Versorgung von Intensivpatient\*innen haben kann.

## **Abstract**

**Introduction:** Glycemic control of ICU patients is still a major challenge for physicians.

Hyper-, hypoglycemia and glycemic variability are common complications in ICUs, which have prognostic significance on patient outcome. Blood glucose is influenced by many different factors, such as metabolic, hormonal or inflammatory processes during an illness. The POCT systems used in these settings often lack accuracy and spot measurement of blood glucose often leads to overlooking hypo- and hyperglycemic events. Detecting trends in blood glucose would allow more accurate adjustment of therapy.

**Methods:** This was a monocentric, open-label, nonrandomized, single-arm study. The study population consisted of 20 participants with type 1 diabetes, with 8 participants randomly assigned to Module A and 12 participants randomly assigned to Module B. The difference consisted of modified sensor kits for Module A, allowing for collection of dialysate samples. The study was divided into a screening visit, a three-day stay at the research facility, and a follow-up visit. During the stay at the research facility, blood samples were collected every half hour during the day (7:00 - 24:00) and every hour at night (00:00 - 7:00). On the second day, blood samples were taken every 15 minutes for three hours during the insulin challenge. Using YSI, blood glucose was measured from these blood samples.

The primary endpoint of the study was to determine the measurement accuracy of the newly developed ivCGM system. This was determined using Overall MARD, MARD in the range of 100 - 400 mg/dl, MAD in the range of 20 - 99 mg/dl and Clarke Error Grid analysis (CEG). In addition, the system was retrospectively calibrated with values from ABG and POCT measurements to determine measurement accuracy here as well.

Other secondary endpoints included the tolerance and safety of the system, as well as its ease of use.

**Results:** The YSI calibrated system yielded an overall MARD of 11.7 ( $\pm$  10.1)%, a MARD in the range of 100 - 400 mg/dl of 11.2 ( $\pm$  9.7)%, and a MAD in the range of 20 - 99 mg/dl of 10.6 ( $\pm$  9.1) mg/dl. 99.9% of data pairs were in zone A+B for CEG.

The retrospectively ABG-calibrated system showed a slightly better overall MARD of 11.4% ( $\pm$  10.4%), a MARD in the range of 100 - 400 mg/dl of 10.8% ( $\pm$  9.8%), and a MAD in the range of 20 - 99 mg/dl of 10.7 ( $\pm$  9.8) mg/dl. Again, 99.9% of the data pairs were in zone A+B of the CEG.

The retrospectively POCT calibrated system showed an overall MARD of 12.9 ( $\pm$  11.8)%, a MARD in the range of 100 - 400 mg/dl of 12.1 ( $\pm$  10.6)%, and a MAD in the range of 20 - 99 mg/dl of 12.1 ( $\pm$  11.9) mg/dl.

Here, 99.7% of the data pairs were in zone A+B of the CEG.

Within the three-day stay at the research facility, the system was well tolerated and no injuries or irritations occurred. Ease of use was also reported to be sufficiently high.

Discussion: This pilot study investigated an ivCGM system that worked well for the first trial. There were no concerns regarding safety, tolerability, and ease of use, making it feasible for use in clinical practice. Further studies must now show how well the ivCGM system works for patients in ICUs and to what extent it can have a positive influence on the care of critically ill patients.

# 1. Einleitung

Die optimale Versorgung kritisch kranker Patient\*innen auf Intensivstationen (Intensive Care Units; ICUs) stellt Mediziner\*innen noch immer vor große Herausforderungen. Das Outcome dieser Patient\*innengruppe ist von vielen Faktoren abhängig.

Bis zu 80% der Patient\*innen auf einer ICU sind von Hyperglykämien betroffen, unabhängig davon, ob ein Diabetes vorliegt oder nicht (Salinas and Mendez, 2019).

Neben Hyperglykämien gehören auch Hypoglykämien sowie die glykämische Variabilität zu häufigen Komplikationen auf ICUs, welche die Mortalität der Patient\*innen erhöhen (Kalfon et al., 2015, Godinjak et al., 2015, Zhu et al., 2015).

Stressinduzierte Hyperglykämien (SIH) treten bei über 90% der Patient\*innen auf ICUs auf, sowohl bei Menschen mit Diabetes als auch bei Menschen ohne Diabetes und sind mit einer erhöhten Mortalität auf Intensivstationen assoziiert (Liao et al., 2015, van Steen et al., 2017). Ursächlich für die stressinduzierten Hyperglykämien sind metabolische, inflammatorische und hormonelle Prozesse während einer akuten Erkrankung (Mader et al., 2019).

Dieses Wissen führt dazu, dass in den letzten Jahren die Nachfrage, aber auch das Angebot an kontinuierlichen Glukosemesssystemen (CGM-Systemen) gestiegen ist (Salinas and Mendez, 2019).

Dennoch ist auf ICUs der Gebrauch von Point-of-Care (POC) Systemen noch am weitesten verbreitet, wobei diese weder für die Zielgruppe von kritisch Kranken auf ICUs entwickelt worden, noch gedacht sind (Salinas and Mendez, 2019). Denn POC-systeme dürfen 20% von einer Referenzmessung abweichen, weshalb man davon ausgehen kann, dass bis zu 15% von Hypoglykämien übersehen werden (Salinas and Mendez, 2019).

Doch selbst wenn Blutproben zur Bestimmung des Glukosespiegels in die hauseigenen Labore geschickt werden, sind die Ergebnisse zwar genauer, doch die Zeitverzögerung des Erhalts der Werte ist ein klarer Nachteil (Salinas and Mendez, 2019)

Wie bereits erwähnt, stellt auch die glykämische Variabilität eine Gefahr für das Überleben der Patient\*innen dar, doch auch dies ließe sich besser mit einem CGM-System messen, da es zu häufigeren und in gleichen Abständen erfolgenden Messungen kommt.

Hier setzen CGM-Systeme an, um eine schnelle Reaktion auf außer der Norm gelegene Glukosespiegel zu ermöglichen und auch dem Pflegepersonal die Arbeitsabläufe zu erleichtern (Zhou et al., 2018), da hiermit auch das häufige manuelle Glukosemessen wegfallen würde. Intravenös liegende CGM-Systeme hätten den weiteren Vorteil einen

häufig benutzten Zugang zum Kreislauf der Patient\*innen zu nutzen, da sie mit handelsüblichen Venenzugängen kompatibel sind.

Intravaskuläre CGM-Systeme sind subkutanen auf der ICU in der Hinsicht überlegen, als dass sie nicht so fehleranfällig durch den Zustand der kritisch kranken Patient\*innen, im Sinne von Ödemen, Vasokonstriktionen oder Anämien, sind (Salinas and Mendez, 2019).

Die gegenwärtige Studie untersucht ein neu entwickeltes intravaskuläres CGM-System im Hinblick auf Genauigkeit, Handlichkeit und Tolerabilität. Die Studie wurde auch mit dem Ziel einen weiteren Schritt zur Verbesserung Glukosekontrolle und des

Diabetesmanagement im ICU-Bereich zu gehen, durchgeführt.

# 1 Geschichte der Glukosemessung und des Diabetes mellitus

Der Symptomenkomplex des Diabetes mellitus war schon den alten Ägyptern im Jahre 1550 vor Christus bekannt (Ahmed, 2002). Jedoch sollte es einige tausend Jahre dauern, bis die Pathophysiologie, Glukosemessmethoden und eine Therapie entdeckt wurden. Das griechische Verb „διαβαινω (diabaino)“ mit der Bedeutung „hindurchfließen“ wurde von Araetus von Cappodocia (81-133 vor Christus) als Beschreibung der Erkrankung eingeführt (Karamanou et al., 2016). Die zusätzliche Beschreibung „mellitus“ aus dem lateinischen, übersetzt mit „honigsüß“ von Thomas Willis (1621-1675), konnte noch nicht in Zusammenhang mit Zucker gesetzt werden, doch ein Jahrhundert später gelang dies schließlich Mathew Dobson (1735-1784) (Ahmed, 2002). Zwar gab es erste Beschreibungen der Süße des Urins schon im 5. Jahrhundert vor Christus von einem indischen Arzt namens Sushruta, doch diese waren Thomas Willis wohl unbekannt (Karamanou et al., 2016).

## 1.1 *Urin*

Urin war aufgrund seiner leichten Verfügbarkeit die erste Körperflüssigkeit, die zur Analyse der Glukose herangezogen wurde. So ist schon bekannt, dass Hippocrates von Kos (460-370 vor Christus) die Farbe und das Sediment des Urins begutachtet hatte. Es fielen ihm oben schwimmende weiße „Wolken“ auf, welche vermutlich auf eine Albuminurie zurückzuführen sind (IBMS History Committee, 2005). Die Brahmanen beobachteten schon 500 nach Christus, dass Insekten durch Urin von Menschen mit Diabetes stark angezogen wurden und schlossen so auf dessen Zuckergehalt (IBMS History Committee, 2005). Bis zum 17. Jahrhundert war die Analyse stark abhängig von ihren Begutachter\*innen, da jene lediglich ihre Sinne, wie das Sehen, Riechen und Schmecken, als Werkzeuge heranziehen konnten (IBMS History Committee, 2005). Hierfür wurden Urinproben in Knollenkolben, den sogenannten „Matula“, gefüllt, welche teilweise über Skalen verfügten, sodass man die Menge des Sediments besser bestimmen konnte (IBMS History Committee, 2005). Maßgeblich für die Beurteilung des Urins zu dieser Zeit war, die Farbe und Klarheit/Durchsichtigkeit, was sich an den Urinrädern zur Unterstützung der Diagnostik zeigt. Ab dem 17. Jahrhundert entwickelte sich ein rationalerer Zugang zum wissenschaftlichen Arbeiten und es wurden viele wissenschaftliche Durchbrüche erzielt (IBMS History Committee, 2005).

Zu dieser Zeit beschrieb Thomas Willis, welcher sehr interessiert an Chemie und deren Anwendbarkeit in der Medizin war, die Veränderungen des Urins und fügte dem Diabetes

auf Grundlage des süßlichen Geruch des Urins, die Beschreibung „mellitus“ hinzu (*Dissertatio Epistolica De Urinis*) (Caron, 2015).

Erst ein Jahrhundert später gelang es Matthew Dobson (1735-1784) durch Verdampfen von Urin, wonach nur noch etwas, was von Zucker nicht zu unterscheiden war, übrigblieb, diesen im Urin nachzuweisen. Außerdem schloss er aus seinen Experimenten, dass dieser Zucker schon im Blutserum vorhanden sein und es sich um eine Systemerkrankung handeln musste (von Engelhardt, 1989).

Einige Jahre nach dieser Erkenntnis, im Jahre 1838, schaffte es George Reese, Zucker aus dem Blutserum zu isolieren (Clarke and Foster, 2012).

Wenige Jahre später entwickelte Francis Home (1719-1813) einen Test, durch den man mithilfe von Hefefermentation Glukose und Fructose im Urin nachweisen konnte. Sein Verfahren wurde noch bis Mitte des 20. Jahrhunderts in Büchern erwähnt (IBMS History Committee, 2005).

Der von Trommer, im Jahre 1841, entwickelte und von Fehling, im Jahre 1848, modifizierte Urintest basierte auf der Methode der Reduktion von Kupfersulfat zum farbigen Kupferoxid in Anwesenheit von Zuckern (Clarke and Foster, 2012).

Bis zu diesem Zeitpunkt war der Nachweis von Zucker im Urin nur ein qualitativer. Erst mit der Benedict'schen Lösung von Stanley Benedict aus dem Jahre 1908 wurde eine semiquantitative Einschätzung möglich (Clarke and Foster, 2012).

Auf Basis des Urintests von Trommer, modifizierte Benedict diese Lösung, indem er Karbonat statt Hydroxid, als alkalische Komponente, und Citrat statt Tartrat, für die Chelatbildung verwendete. Dadurch wurde die Reagenz stabiler und weniger ätzend/korrosiv (Simoni et al., 2002). Seine Lösung war für die nächsten 50 Jahre der Goldstandard zur Messung der Uringlukose (Simoni et al., 2002).

1941 kam der erste Schnelltest zur Urinanalyse, namens Clinitest, durch die Firma Miles auf den Markt (Siemens Healthcare GmbH, 2021). Bei diesem wurden in einer Brausetablette alle Reagenzien vereint, welcher zur Untersuchung der Uringlukose notwendig waren und anhand von Farbänderung den Glukoseanteil anzeigten (Siemens Healthcare GmbH, 2021). Dieser funktionierte noch nach den Grundlagen des Tests von Benedict und maß die reduzierten Substanzen im Urin, jedoch nicht spezifisch die Glukose (McLennan, 2010, Logan and Haight, 1964).

15 Jahre später, erschienen die ersten Teststreifen, namens Clinistix, auf dem Markt (Siemens Healthcare GmbH, 2021). Am Ende dieses Teststreifens wurde das Enzym Glukoseoxidase aufgebracht, welches ausschließlich Glukose oxidiert woraus daraufhin

Gluconsäure und Wasserstoffperoxid entstehen (McLennan, 2010). Ein zweites Enzym auf dem Teststreifen, die Peroxidase, nutzt das entstandene Wasserstoffperoxid um einen Farbstoff zu oxidieren, anhand dessen anschließend der Glukosegehalt semiquantitativ mithilfe des Auges abgelesen wird (McLennan, 2010). Durch ihre einfache Handhabung konnten sie routinemäßig und effizient in Kliniken und Arztpraxen verwendet werden (Siemens Healthcare GmbH, 2021).

## **1.2 Blut**

### **1.2.1 Die ersten Blutzucker-Teststreifen**

Erst 1964 entwickelt Ernest Adams of Ames einen ersten Teststreifen, namens Dextrostix® um die Glukose direkt aus dem Blut zu messen. Im Gegensatz zum chemischen Nachweis bei Clinitest®, verwendeten sie eine biochemische Reaktion, um die Glukose nachzuweisen. Hierbei wurde das Enzym Glukose Oxidase eingesetzt, welcher in der Verbindung mit Glukose zu Wasserstoffperoxid reagierte. Dieses erzeugte mit Hilfe einer andere Chemikalie (o-Tolidin) eine Farbe, deren Intensität ein gutes Maß für die Menge von Glukose im Blut war (Smith, 2020). Diese grundlegende Reaktion wird auch heute noch bei vielen CGM-Systemen verwendet (Tabelle 2.1).

Diese Blutzuckermessung wurde jedoch hauptsächlich für die Verwendung in Arztpraxen und Kliniken entwickelt, da sie einiges an Können des Anwenders erforderte, wie ein sehr genaues Timing und eine hohe Präzision beim Erkennen und Ablesen der Farbskala (Clarke and Foster, 2012, Smith, 2020).

Die zweite Firma, welche sich dieser Aufgabe annahm, war die deutsche Firma Boehringer Mannheim (Clarke and Foster, 2012). Sie stellten einen Teststreifen, den Chemstrip bG, vor, welcher auf der gleichen Reaktion beruhte, jedoch leichter in der Anwendung war, da der Blutropfen nur abgewischt werden musste und ein zweifarbigen Reagenzien-Kissen das Ablesen erleichterte (Clarke and Foster, 2012, Smith, 2020).

Auch die Teststreifen haben sich im Laufe der Jahre weiterentwickelt. Sie benötigten immer weniger Blut; angefangen bei 100 µl zu heute nur noch 0,3 µl (Clarke and Foster, 2012, Weber, 2021). Zudem erhielten einige einen Barcode zur Selbstkalibrierung und Qualitätssicherung (Clarke and Foster, 2012).

### **1.2.2 Die ersten Messgeräte**

Da es sich bei beiden Verfahren immer noch um semiquantitative Messmethoden handelte, die Ergebnisse anwenderabhängig waren und keine Selbstmessung für Personen mit

Diabetes zuhause möglich war, entwickelten sich elektronische Messgeräte, welche die Farbintensität standardisierter und genauer quantifizieren sollten (Clarke and Foster, 2012). Das erste derartige Messgerät war der sogenannte Ames Reflectance Meter (A.R.M.), welches ab 1970 auf dem Markt erhältlich war (Smith, 2020). Dies war ein einfaches Lichtmessgerät, dessen Prinzip es war, Licht auf das Reagenzienfeld des Dextrostix® zu strahlen und das reflektierte Licht zu messen (Mendosa, 2006). Je dunkler/ blauer das Reagenzienfeld war, desto weniger Licht wurde reflektiert und in einer photoelektrischen Zelle zum Ausschlag der Nadel im Anzeigefeld des Reflektometers umgewandelt (Mendosa, 2006). Zur selben Zeit ungefähr (1972) entwickelte die japanische Firma Kyoto Daiichi auch ein Messgerät, namens Eytone, welches sie der Firma Ames vorstellten und diese es daraufhin auf dem amerikanischen Markt einführte (Mendosa, 2006). Der Eytone hatte gegenüber dem A.R.M. den Vorteil, handlicher, leichter zu bedienen und kostengünstiger zu sein (Mendosa, 2006). Dennoch blieb das Problem der unpraktischen Handhabung der Dextrostix® (Clarke and Foster, 2012, Mendosa, 2006).

Erst im Jahre 1974 entwickelte die Firma Boehringer Mannheim ein Messgerät für ihre eigenen Teststreifen (Chemstrip bG), den ersten Accu-Chek (Smith, 2020, Clarke and Foster, 2012)

Aufgrund eines internationalen Kongresses in New York Ende der 1980er Jahre wuchs das Interesse der Selbstkontrolle durch Patient\*innen, weshalb in weiterer Folge kleine, kompaktere und patientenorientierte Geräte auf den Markt kamen. Das erste dieser Art war der Glucometer der 3. Generation von Ames (Mendosa, 2006).

Ein weiterer Schritt war die erste digitale Anzeige eines Dextrometers der Firma Ames im Jahre 1980 (Clarke and Foster, 2012). Von da an ereignete sich eine rasante Entwicklung der Blutzuckermesssysteme. Sie wurden einfacher zu bedienen, kleiner, leichter und es gab sogar schon Möglichkeiten zum Speichern der gemessenen Werte (Clarke and Foster, 2012). Zudem entwickelten sich neuen Messmethoden, wie die Verwendung von Biosensoren, welche 1987 im ExacTech von MediSense erstmals Anwendung fanden (Clarke and Foster, 2012).

### ***1.3 Heutige Glukosemessung***

#### **1.3.1 Messung der Glukose im Urin**

Uringlukose wird aufgrund ihrer geringen Sensitivität, sowie Spezifität nur selten als Messmethode verwendet (Kubihal et al., 2021).

Bei Menschen mit Diabetes findet die Uringlukosemessung in der Blutzuckerselbstmessung im Hinblick auf die Einstellung der Blutzuckers keinerlei Verwendung (Wascher et al., 2019). Denn sie ist durch zu viele Faktoren, wie individuelle Harnschwelle, Schwangerschaft oder auch Einnahme von SGLT-2-Hemmer, beeinflusst (Wascher et al., 2019). Außerdem eignet sie sich nicht zum Erkennen von Hyper- und Hypoglykämien (Kubihal et al., 2021). Stattdessen wird die Glukosemessung im Urin eher als Screening Methode verwendet, da sie kostengünstig, nicht invasiv und schnell durchführbar ist (Kubihal et al., 2021).

### **1.3.2 Blutzuckermessstreifen**

Blutzuckermessstreifen stellen trotz der technologischen Entwicklung von CGM Systemen immer noch die Basis der Selbstkontrolle in der Diabetes Therapie dar (Buchholz et al., 2019).

Auch heute beruhen die Messgeräte noch auf dem elektrochemischen Messprinzip und die Teststreifen auf den Enzymen Glukoseoxidase und Glukosedehydrogenase (Buchholz et al., 2019), wie in Abschnitt 1.2 genauer beschrieben.

Die Messzeitpunkte und Häufigkeit der Messungen ist von Patient\*in zu Patient\*in unterschiedlich und individuell abzustimmen (Wascher et al., 2019). Eine entsprechende Schulung zur Blutzuckerselbstkontrolle ist für die adäquate Verwendung unbedingt notwendig (Buchholz et al., 2019, ÖDG, 2019).

### **1.3.3 Nutzung von Continuous Glucose Monitoring Systemen (CGM)**

Die Nutzung kann bei Erwachsenen sowie bei Kindern empfohlen werden und zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken Anwendung finden (ÖDG, 2019).

Zu den Indikationen hierfür zählen Verdacht auf Hypoglykämien morgens oder nachts bei Menschen mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes, Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen oder wenn der individuelle HbA<sub>1C</sub>- Zielbereich auch nach intensiver Insulintherapie und optimaler Selbstkontrolle nicht erreicht werden kann (ÖDG, 2019).

Der Großteil der verfügbaren CGM-Systeme in Österreich liegen subkutan und funktionieren über einen Enzyme-tipped-Katheter. Eine andere Funktionsweise nutzt die Eversense, welcher auch subkutan liegt, aber über Fluoreszenz funktioniert (ÖDG, 2019).

## 2 Kontinuierliche Glukosemessung

Die Anfänge der kontinuierlichen Glukosemessung liegen schon in den 1970er Jahren (Salinas and Mendez, 2019), doch das erste CGM System kam erst 1999 auf dem Markt (Olczuk and Priefer, 2018).

Kontinuierliche Glukosemesssysteme liefern alle ein bis fünf Minuten Glukosewerte, sodass hieraus Fluktuationen, Trends und historische Verläufe abzulesen sind (Cappon et al., 2019).

Die CGM-Systeme kann man zum einen aufgrund ihrer Invasivität und zum anderen anhand ihrer Funktionsweise unterscheiden.

So gibt es die minimal invasiven, welche subkutan oder transdermal funktionieren, und die invasiven, welche intraarteriell oder intravenös liegen (Salinas and Mendez, 2019).

Den Standard den CGM Systeme stellen die subkutan messenden Sensoren dar, welche den Glukosespiegel aus der Gewebsflüssigkeit berechnen (Olczuk and Priefer, 2018).

Die Transdermal messenden Systeme werden zurzeit noch nicht klinisch eingesetzt und befinden sich in der Entwicklung (Manasa et al., 2022), aber wären ein wichtiger Schritt in Richtung Nicht-Invasivität.

Die invasiven Systeme werden nur im klinischen Setting (Manasa et al., 2022) und dort hauptsächlich auf den ICUs verwendet.

Die am häufigsten verwendete Messmethode von CGM-Systemen beruht auf dem Prinzip der Glukose Oxidationsreaktion (Cappon et al., 2019). Zusätzlich gibt es noch Systeme, welche auf einer optischen Erfassung, durch zum Beispiel Infrarot, Raman Spektroskopie, Fluoreszenz Messung oder auf einer Mikrodialyse Technik beruhen (Cappon et al., 2019, Heinemann, 2003). In Experimenten für transdermale CGM-Systeme werden auch thermische, akustische, sowie elektromagnetische Messtechniken ausprobiert (Manasa et al., 2022)

Jedoch muss man auch unterscheiden in welchem Kontext die CGM-Systeme eingesetzt werden, ob zur Verbesserung der Lebensqualität in der Diabetestherapie unter Routinebedingungen im Alltag oder der engmaschigen Blutzuckerüberwachung auf der ICU.

Im Weiteren werde ich mich hauptsächlich auf jene Systeme beschränken, welche auf einer ICU eingesetzt werden.

## 2.1 CGM Systeme auf der ICU

Device	Manufacturer	Sampling site	Technology	Interval	Comments	Studies	Regulatory status
GlucoScout	International Biomedical (Austin, TX, USA)	Venous or arterial	Electrochemical:Glucose oxidase	5 min	Calibration required	Glucose measurement accuracy Ganesh et al <sup>67</sup>	FDA 2013
OptiScanner 5000	Optiscan Biomedical (Hayward, CA, USA)	Connects to the proximal port of a central venous catheter	Infrared spectroscopy	15 min	No calibration required	Multiple studies Glucose measurement accuracy <sup>68-75</sup>	FDA 2017 and CE Mark 2011
Glucoclear™	Edward Life Sciences (Irvine, CA, USA)	Specialized peripheral venous catheter	Electrochemical:Glucose oxidase		No information available	Commercialization on hold	CE mark
Glysure	Glysure (Abingdon, UK)	Specialized multilumen central venous catheter	Fluorescence sensor	15 sec	No recalibration required	Glucose measurement accuracy Crane et al <sup>76</sup>	CE mark 2015 Submission to FDA pending
Eirus™	Maquet (Rastatt, Germany)	Specialized multilumen central venous catheter	Electrochemical:Glucose oxidase	Continuous	Highly accurate	Glucose measurement accuracy Schierenbeck <sup>72,77-79</sup>	CE marking Europe
OptiScanner	Optiscan Biomedical (Hayward, CA, USA)	Connects to the proximal port of a central venous catheter	Infrared spectroscopy	15 min	No calibration required	Multiple studies Glucose measurement accuracy <sup>68-75</sup>	FDA 2017 and CE Mark 2011
Sentrino®	Medtronic (Northridge, CA, USA)	Subcutaneous	Electrochemical:Glucose oxidase		Commercialization on hold	Glucose measurement accuracy <sup>80-83</sup>	CE Mark 2012

**Tabelle 2.1** Zugelassene CGM Systeme auf der ICU (Salinas and Mendez, 2019)

Auch auf der ICU wird bei den CGM-Systemen am häufigsten das Prinzip der Glukose Oxidationsreaktion angewendet. Außerdem kommen optische Verfahren wie die Infrarot-Spektroskopie und fluoreszierende Sensoren (Salinas and Mendez, 2019) zum Einsatz. Zudem stellen die meisten dieser CGM-Systeme ein invasives Verfahren der Glukosemessung dar, da sie intravasal liegen. Intravasal gelegene Systeme haben den Vorteil, dass sie weniger fehleranfällig durch die klinische Situation (wie beispielsweise Hypotonie, Störungen der Flüssigkeitsbilanzierung) der Intensivpatient\*innen sind (Salinas and Mendez, 2019). Nur das Sentrino® System von Medtronic® ist ein minimal invasives Verfahren, welches subkutan liegt (Salinas and Mendez, 2019).

## 2.2 Die Glukose Oxidase (elektrochemische Messung)

Das erste CGM-System, basierend auf dem Prinzip der Glukose-Oxidase, wurde 1999 in den USA zur Analyse retrospektiver Nutzerdaten zugelassen (Capon et al., 2019). Bei dieser Methode wird eine subkutan eingeführte Nadel, auf welcher eine mit Glukose Oxidase dotierte Platinelektrode angebracht ist, genutzt, um eine Oxidation zu katalysieren. Dabei kommt es zur Bildung von Glukonolakton, Wasserstoffperoxid und einem elektrischen Signal. Das daraus entstehende Stromsignal wird, nach einem Kalibrierungsprozess mit Blutzuckerselbstmessungen (SMBG), in eine Glukosekonzentration umgewandelt (Capon et al., 2019). Die größte Einschränkung dieser Systeme war jedoch anfangs die mangelnde Genauigkeit (Capon et al., 2019).

Mittlerweile gibt es schon drei Generationen an Glukose Oxidase Sensoren, wodurch bei jeder Generation die Fehleranfälligkeit, aufgrund von Schwankungen der Sauerstoffkonzentration in den Blutproben, verringert wurde (Ferri et al., 2011).

In den folgenden Jahren entwickelten sich immer genauere, handlichere und benutzerfreundliche CGM-Systeme von großen Medizintechnikfirmen wie Abbott®, Medtronic® oder Dexcom®, welche vor allem für die alltägliche Blutzuckerüberwachung von Menschen mit Diabetes verwendet werden (Cappon et al., 2019).

## **2.3 Optische Verfahren**

### **2.3.1 Infrarot Spektroskopie**

Infrarotlicht ist eine elektromagnetische Strahlung mit längeren Wellenlängen (780 nm – 1 mm) als die des sichtbaren Lichts (Infratec, 2021). Es lässt sich weiter in nahes Infrarot (0,78µm -3,0µm), mittleres Infrarot (3,0 µm – 15 µm) und fernes Infrarot (15 µm – 1mm) einteilen (Infratec, 2021). Wobei das mittlere Infrarotlicht die größten Erfolgsaussichten zur präzisen Glukosebestimmung verspricht (Jax et al., 2011). Trifft diese Infrarotstrahlung auf Materie, so führt es zu Bewegungen der Moleküle (Bruker, 2021). Anhand der Absorption und Reflexion der Infrarotstrahlung lässt sich daraus mit Hilfe eines Spektrometers eine Spektralanalyse erstellen (Bruker, 2021).

Am Beispiel des OptiScanner® von Optiscan® Biomedical lässt sich die Funktionsweise gut erklären. Hierbei wird aus einem zentralen Venenkatheter (ZVK), mithilfe einer adaptierten Kanüle, eine kleine Blutprobe (300 µl) entnommen, im Gerät zentrifugiert, das Plasma mit Infrarotstrahlung bestrahlt und die daraus resultierende Spektralanalyse zur Berechnung des Glukosewerts verwendet (Jax et al., 2011).

### **2.3.2 Fluoreszenz Messungen**

Fluoreszenz bedeutet die spontane Emission von Licht, wenn ein Atom nach seiner Anregung wieder in einen Zustand niedrigerer Energie zurückkehrt (Volgger, 2008). Fluorophore sind Moleküle, welche die Energie einer gewissen Wellenlänge absorbieren und diese Energie in einer anderen Wellenlänge wieder emittieren und somit fluoreszierende Eigenschaften besitzen (Klonoff, 2012, Sun et al., 2019). Das kann ausgenutzt werden, um Glukosekonzentrationen zu messen (Sun et al., 2019, Klonoff, 2012). Diese Fluorophorverbindungen müssen glukosesensibel sein, was bedeutet, dass die fluoreszierende Eigenschaft durch das Vorhandensein von Glukose „eingeschaltet“ wird (Crane et al., 2015, Sun et al., 2019).

Ein ähnliches Prinzip funktioniert über die Verwendung von Quenchern, welche die fluoreszierende Aktivität der Fluorophore unterdrücken, bis Glukose an ihren Rezeptor bindet (Smith and Rice, 2015).

Das emittierte Licht kann anschließend optisch gemessen und in einen Glukosewert umgerechnet werden (Strasma et al., 2015).

## ***2.4 Mikrodialyse***

1972 wurde das Prinzip der Gewebemikrodialyse von Delgado und seinen Kollegen eingeführt (Möller et al., 2011).

Das Prinzip der Mikrodialyse besteht darin, anhand eines Konzentrationsgradienten Substanzen (in unserem Fall Glukose) durch Diffusion über eine semipermeable Membran in einen Katheter zu leiten und diese Konzentration mithilfe von Sensoren zu messen (Heinemann, 2003). Um den Konzentrationsgradienten zu erzeugen, wird der Katheter mit einer isotonischen Lösung ohne Glukose perfundiert (Heinemann, 2003). Die semipermeable Membran besitzt die Eigenschaft nur für niedermolekulare Verbindungen, wie Glukose oder Laktat, durchlässig zu sein ohne dass Makromoleküle diese passieren können (Möller et al., 2011). Dieses System kann im subkutanen Fettgewebe angewendet werden, in welchem es die Glukosekonzentration der interstitiellen Flüssigkeit misst (Heinemann, 2003), oder wie auf der ICU verwendet, intravasal liegen um dort die Glukosekonzentration direkt aus dem Blut zu messen.

## ***2.5 Vor- und Nachteile der Verwendung von CGM Systemen auf einer ICU***

### **2.5.1 Vorteile**

Die Entwicklung von CGM Systemen, auch für den Gebrauch auf ICUs, hat in den letzten Jahren rasant zugenommen. Dies liegt vor allem an den vielen Vorteilen und dem Potential, welches darin gesehen werden.

Ökonomisch betrachtet könnte es auf lange Sicht zu einer Kosteneinsparung kommen, da die Tätigkeit des ständigen Glukosewertes Messens wegfallen würde (Wallia et al., 2017, Boom et al., 2014). Nicht zu vernachlässigen ist, vor allem während der Covid-19 Pandemie, dass sich auch das Infektionsrisiko durch eine geringere Kontaktzeit mit den Patient\*innen verringern würde (Sun et al., 2021)

Zudem ist es bei Patient\*innen auf ICUs sehr schwierig nur anhand von üblichen Symptomen eine Hypoglykämie zu erkennen, wenn man sich vorstellt, dass die

Patient\*innen zum Teil intubiert sind und auch gar nicht mehr ausdrücken können, dass sie eine Hypoglykämie spüren (Wallia et al., 2017).

Doch der größte Vorteil bestünde in einem früheren Einschreiten bei Blutzuckerentgleisungen, durch ein frühzeitiges Erkennen von Trends in Richtung einer Hyper- oder Hypoglykämie (Wallia et al., 2017)

### **2.5.2 Nachteile**

Jedes neu eingebundene Gerät in den klinischen Alltag führt vor allem Anfangs häufig zu Problemen. Bedacht werden muss, dass sich das Intensivteam nicht so gut mit Glukoseverläufen auskennt, wodurch es zu einer schlechten Interpretation der Werte und des Insulinbedarfs kommen und in weiterer Folge zu einer falschen Insulingabe kommen könnte (Wallia et al., 2017). Als Konsequenz wären die Einbindung von Endokrinologen in die Betreuung der Intensivpatienten, sowie die Entwicklung von Decision Support Systemen und Einschulungen des Personals notwendig (Wallia et al., 2017). Dies wäre somit mit einem großen Zeit- und Kostenaufwand verbunden.

Jedoch muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass es schon Studien zur Benutzerfreundlichkeit auf ICUs gibt, welche die schnelle Erlernbarkeit belegen (Kosiborod et al., 2014).

Außerdem zeigen Studien, dass der Einsatz von CGM Systemen auf ICUs zwar schwere Hypoglykämien reduzieren kann, aber sich die time in range nicht verbessert, im Vergleich zu einer intensivierten Insulintherapie nach derzeitigen Algorithmen (Sun et al., 2021).

## ***2.6 Aktueller Stellenwert der Verwendung von CGM Systemen auf einer ICU***

Die aktuelle Lage der SARS-CoV-2 Pandemie verstärkt den Ruf nach zuverlässigen CGM Systemen auf ICUs (Ehrhardt and Hirsch, 2020). Zum einen zeigte sich, dass Hyperglykämien während Hospitalisierungen einer COVID-19 Erkrankung einen schlechten prognostischen Faktor darstellen (Coppelli et al., 2020), zum anderen würden CGM Systeme zum Schutz der Mitarbeiter und der Einsparung von persönlicher Schutzausrüstung beitragen (Ehrhardt and Hirsch, 2020).

Zudem liegt einem mithilfe der CGM Geräte der Schlüssel zur Lösung der Glukosezielwerte bei Patient\*innen auf ICUs in den Händen (Ehrhardt and Hirsch, 2020).

Dennoch wird die Verwendung von CGM Systemen auf ICUs noch nicht generell empfohlen, aber die Corona-Pandemie hat zu einer merklichen Zunahme geführt (Weinstock, 2021).

Bis zum jetzigen Zeitpunkt (03.05.2022) finde ich keine Leitlinien oder Empfehlungen zur Verwendung von CGM Systemen auf ICUs.

### 3 Material und Methoden

*(Antworten auf die Forschungsfragen, Vergleichende Erläuterungen, Schlussfolgerungen, kritische Reflexion/Einschränkungen zu Inhalt und Methode, Implikationen für Theorie und Praxis, Ausblick und Anregungen für weiterführende Arbeiten)*

#### 3.1 Das Produkt



Abbildung 3.1 Ansicht des ivCGM Systems

Das Produkt besteht aus einer wiederverwendbaren und einer Einwegkomponente (Abbildung 3.2).

Wiederverwendbar sind der Recorder, der Bedside Monitor (BSM) und die Gerätehalterung.

Nur einmal zu verwenden sind das Sensor Kit und das Reservoir (der Perfusionlösungsbeutel).

Außerdem gibt es noch weitere Komponenten, welche nicht direkt Bestandteil des ivCGM Systems sind, aber für dessen Funktion unentbehrlich. Hier zu erwähnen sind eine passende Antikoagulation und ein peripherer Venenkatheter.

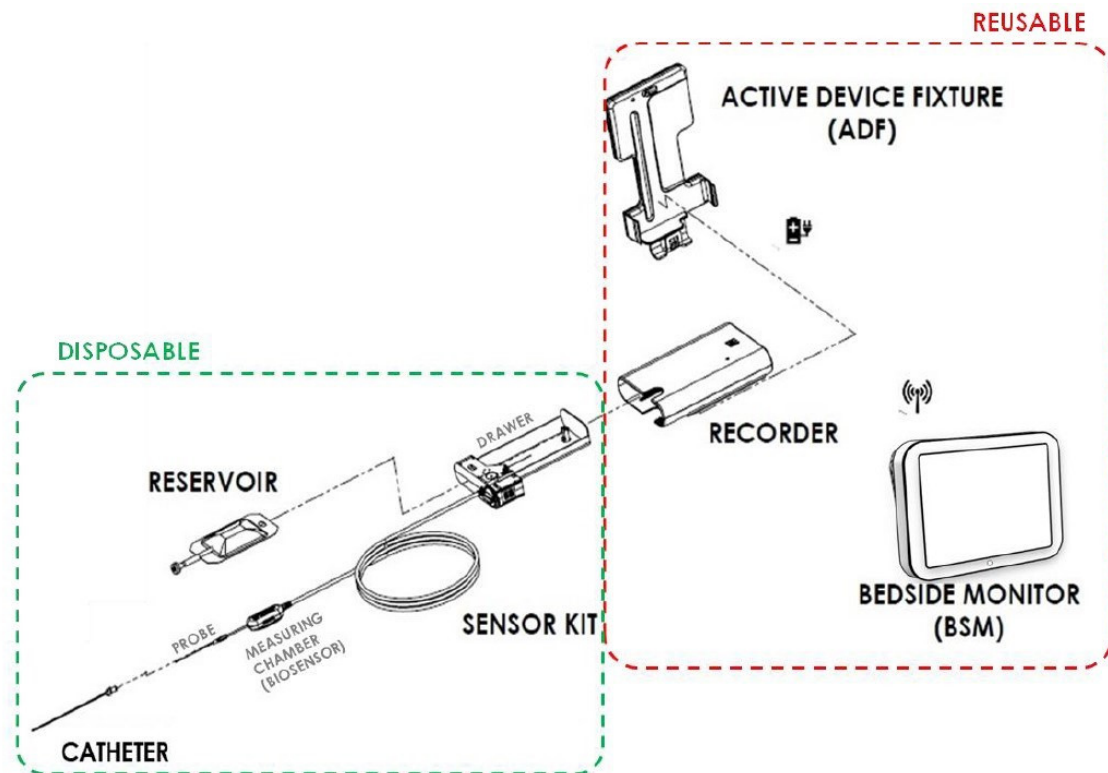


Abbildung 3.2 Aufbau des ivCGM-Systems

### 3.1.1 Funktionen der einzelnen Bestandteile

#### 3.1.1.1 Wiederverwendbare Komponenten

Der Recorder übernimmt die Funktion der Pumpe für die Perfusionslösung, die Messung der Glukosewerte, sowie die Datenübertragung an den Bedside Monitor.

Der Bedside Monitor verarbeitet die Daten und stellt sie ablesbar für den Endnutzer auf dem Bildschirm dar.

Die Gerätehalterung kann an einem Infusionsständer befestigt werden, an welchem wiederum der Recorder fixiert wird. Zusätzlich findet auch der Bedside Monitor auf diesem Infusionsständer seinen Platz, sodass das System praktisch in Patient\*innennähe aufgestellt werden kann.

#### 3.1.1.2 Einwegkomponenten

Das Sensor Kit, bestehend aus der Mikrodialyse-Sonde und einem Biosensor in der Messkammer, stellt die Messkomponente des Systems dar.

Das Reservoir ist mit der Perfusionslösung befüllt, welche die Mikrodialyse-Sonde umspülen soll, dass ein Konzentrationsgradient entsteht und die Glukose durch die semipermeable Membran diffundieren kann.

### **3.1.1.3 Zusätzliche Komponenten**

Um die Blutgerinnung auf der Oberfläche der Mikrodialyse-Membran zu verhindern ist es notwendig, in das Reservoir ein Antikoagulantium (Antikoagulantium der Wahl ist Fondaparinux) zuzufügen. Die Zielkonzentration liegt bei 0,2 mg/ml.

Außerdem muss mithilfe eines peripheren Venen-Katheters ein Zugang am besten am Unterarm der Patient\*innen gelegt werden. Den Katheter der Wahl stellt hier der BD Venflon™ Pro Safety 18G (1.3 mm x 32 mm) dar.

## **3.2 Methoden**

### **3.2.1 Studiendesign**

Der primäre Endpunkt der Studie war es, die Genauigkeit der Blutglukosemessung mittels des neu entwickelten intravaskulären CGM-Systems mit einer Standard Labor Referenz, in diesem Fall dem YSI 2300 STAT PLUS (YSI Incorporated, USA), zu vergleichen. In der aktuellen Studie wurde eine Population aus Personen mit Typ 1 Diabetes gewählt, um Glukoseschwankungen über einen weiten Bereich erzielen zu können. Eine Testung in der Zielpopulation (Intensivpatient\*innen) ist nach positiver Absolvierung der aktuellen Studie geplant.

Sekundäre Endpunkte waren die Genauigkeit des neu entwickelten intravaskulären CGM-Systems zu bewerten, wenn es mit einer venösen Blut-Gas-Analyse (BGA) und einem Point-of-Care-System (POCT) aus kapillären Blut der Fingerspitze kalibriert wurde. Außerdem die Bewertung der Sicherheit, der Tolerabilität und der Benutzer\*innenfreundlichkeit.

### **3.2.2 Studienablauf**

Die Studie war aus drei Abschnitten aufgebaut. Der erste Teil besteht aus einem Screening Besuch, bei welchem die Proband\*innen auf Ein- und Ausschlusskriterien überprüft wurden. Der Kern der Studie war der zweite Teil, welcher aus einem vier tägigen Aufenthalt im Zentrum mit dem Einsetzen des neu entwickelten intravaskulären CGM-Systems, sowie der Datenerhebung bestand.

Hier wurden die Proband\*innen in zwei Gruppen/ Module eingeteilt. Modul A bestand aus 8 Proband\*innen und Modul B aus 12 Proband\*innen

Der letzte Teil bestand aus einem telefonischen Gespräch fünf bis sieben Tage nach Beendigung des zweiten Abschnitts. Hierbei wurden die Proband\*innen nach unerwünschten Ereignissen im Rahmen der Studie befragt.

### **3.2.2.1 Erster Abschnitt**

Während der Screening-Visite wurden Vitalparameter und die Krankengeschichte erhoben. Es wurde ein Routine-Labor bestimmt, sowie bei gebärfähigen Frauen ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Außerdem musste die Einwilligungserklärung unterschrieben und anschließend ein passender Termin für die Studienvisite ausgewählt werden. Ein besonderes Augenmerk wurde bei diesem Besuch auf die oben erwähnten Ein- und Ausschlusskriterien gelegt. Der Screening-Besuch erfolgt 1-21 Tage vor Abschnitt 2 der Studie.

### **3.2.2.2 Zweiter Abschnitt**

Im zweiten Teil der Studie, welcher eine Dauer von 72 Stunden hatte, erfolgte die Datenerhebung basierend auf den Messungen des neu entwickelten intravaskulären CGM-Systems.

Die ersten Proband\*innen waren Modul A zugeteilt, dies unterscheidet sich von Modul B, dem hier beschriebenen Ablauf nur dadurch, dass durch ein modifiziertes Kit, alle 30 min für die ersten 3 h und anschließend jede Stunde, Dialysatproben gesammelt wurden.

Während der Studienvisite wurden die Proband\*innen gebeten, sich so wenig wie möglich zu bewegen und diese Zeit in Rückenlage im Bett liegend zu verbringen.

Die Proband\*innen erschienen am ersten Tag des Krankenhausaufenthaltes morgens um 7 Uhr. Dadurch war ausreichend Zeit, um noch einmal die Vitalparameter zu erheben, pro Arm jeweils einen intravenösen Zugang zu legen, ein neuerliches Routine-Labor (Gerinnung und Blutbild) abzunehmen. Zudem erfolgte ein Urintest auf Drogen sowie bei gebärfähigen Frauen einen Schwangerschaftstest. Anschließend wurde den Proband\*innen die Sonde des neu entwickelten intravaskulären CGM-Systems in die Venenverweilkanüle eingesetzt. Um Blutgerinnung an der Oberfläche der Mikrodialyse-membran zu vermeiden, wurde das System gleich nach dem Setzen mit 3 ml NaCl gespült. Dieses Vorgehen wurde ab dem Startzeitpunkt alle acht Stunden wiederholt. Nach 30 min wurde das neu entwickelte intravaskuläre CGM-System erstmals mittels eines Glukosewertes des YSI kalibriert. Ab diesem Zeitpunkt begann die aktive Studienphase des neu entwickelten intravaskulären CGM-Systems und die Messung wurde begonnen. Von nun an wurde den Proband\*innen alle 30 min bis 24 Uhr 1 ml Blut aus der Vene entnommen. Über Nacht, von 0 Uhr bis 7 Uhr, wurde jeweils nur noch stündlich 1 ml Blut abgenommen. Ab dem Zeitpunkt der ersten Kalibrierung musste einmalig nach vier Stunden, und anschließend alle acht Stunden, eine Kalibrierung erfolgen. Hierfür wurde 1 ml venöses Blut

abgenommen und mit dem YSI gemessen. Ergänzend erfolgten parallel dazu kapilläre Blutzuckermessungen aus der Fingerbeere, mittels des Point-of-Care-Systems (POCT) HemoCue Glucose 201 System (HemoCue AB, Schweden), sowie eine Messung von venösem Blut und anfangs Kapillarblut aus dem Ohrläppchen mit dem Blutgasanalysator GEM Premier 4000 BGA (Instrumentation Laboratory, USA). Jedoch wurden die Messungen des Kapillarblutes aus dem Ohrläppchen wegen schlechter Durchführbarkeit nach einigen Versuchen gestoppt. Diese Messungen wurden für retrospektive Kalibrierungen des neu entwickelten intravaskulären CGM-Systems benötigt, um Simulationen in Abhängigkeit der gewählten Referenzglukosemessung durchzuführen. Der zweite Tag wurde von der Insulin-/Hypoglykämie Challenge bestimmt. Im Zeitraum von 8 Uhr bis 12 Uhr wurden die Proband\*innen angehalten, ihren Blutzucker <70mg/dl (45-70 mg/dl) zu senken. Während dieser Zeit wurde den Proband\*innen alle 15 min 1ml Blut zur Bestimmung des Blutzuckers mittels YSI entnommen. Sobald der Wert bei zwei Messungen zwischen 45 mg/dl und 70 mg/dl lag, war die Challenge für die Proband\*innen beendet und sie erhielten ihr Frühstück. Sollte der Blutzucker in diesem Zeitraum nicht unter 70 mg/dl sinken, so wurde nach drei Stunden die Challenge dennoch beendet. Anschließend erfolgten die Messungen wieder alle 30 min. Ziel der Insulin-/Hypoglykämie Challenge war es, die Genauigkeit/Adaptation des neu entwickelten intravaskulären CGM-Systems im kritischen Bereich der Hypoglykämie zu untersuchen. Der dritte Tag erfolgte ohne Änderungen der Messungen und Kalibrierung, sodass von 7 Uhr bis 24 Uhr alle 30 min und von 7 Uhr bis 24 Uhr jede Stunde Blut abgenommen wurde. Die Kalibrierungen erfolgten wieder alle acht Stunden (8 Uhr, 16 Uhr, 24 Uhr). Jedoch war eine Kalibrierung nur bei Glukosewerten zwischen 70 mg/dl und 180 mg/dl möglich. Andernfalls musste die Kalibrierung zu einem nächstmöglichen Abnahmezeitpunkt verschoben werden. Am vierten und somit letzten Tag des Aufenthaltes am Forschungszentrum, wurde nach 72 h die Messung planmäßig gestoppt. Anschließend wurden den Proband\*innen die Sensoren, sowie die intravenösen Zugänge entfernt. Zuvor wurde aus den intravenösen Zugängen noch Blut zur Bestimmung des Sicherheitslabors (Blutbild und Blutgerinnung) entnommen. Als weitere Sicherheitsmaßnahme wurde noch der Blutdruck, sowie ein letzter Blutzuckerwert bestimmt bevor die Proband\*innen nach Hause entlassen wurden.

### 3.2.2.2.1 Dritter Abschnitt

In diesem Teil erfolgte das Follow-Up der Proband\*innen. Diese wurden in einem Zeitraum von fünf bis sieben Tagen nach Beendigung des zweiten Teils telefonisch kontaktiert und nach unerwünschten Ereignissen/Reaktion, Einschätzung zu lokalen Reaktionen in der Umgebung des neu entwickelten intravaskulären CGM-Systems, sowie der grundsätzlichen Verträglichkeit befragt.

### 3.2.3 Statistische Methoden

#### 3.2.3.1 MARD, MAD und Overall MARD

##### 3.2.3.1.1 MARD (Mean Absolute Relative Difference)

MARD steht für mittlere absolute relative Differenz und ist der am häufigsten verwendete Wert um die Messgüte eines CGM Systems wiederzugeben (Danne et al., 2017). Vor allem weil es einen metrischen Wert liefert, welcher die allgemeine Genauigkeit des CGM Systems widerspiegelt (Reiterer et al., 2017). Hierbei werden die erhobenen Werte des CGM-Systems mit jenen der Referenzmethode verglichen (Reiterer et al., 2017). Zuerst wird die absolute relative Differenz (ARD) berechnet (siehe Abbildung 3.3). Wobei hier  $y_{CGM}$  für den gemessenen Wert mittels CGM steht und  $y_{ref}$  für den gemessenen Wert mittels der Referenzmethode.

$$ARD_k = 100\% \cdot \frac{|y_{CGM}(t_k) - y_{ref}(t_k)|}{y_{ref}(t_k)}$$

Abbildung 3.3 Formel zur Berechnung des ARD (Reiterer et al., 2017)

Anschließend wird der Mittelwert der absoluten relativen Differenz (ARD) berechnet und man erhält den MARD (siehe Abbildung 3.4).

$$MARD = \frac{1}{N_{ref}} \sum_{k=1}^{N_{ref}} ARD_k$$

Abbildung 3.4 Formel zur Berechnung des MARD (Reiterer et al., 2017)

Ein kleiner Prozentwert bedeutet, dass die Werte des CGM Systems gut mit den Werten der Referenzmethode übereinstimmen. Wohingegen ein höherer Wert eine größere Abweichung von den Werten der Referenzmethode bedeutet (Danne et al., 2017).

Der MARD wurde berechnet, wenn die Referenzblutzuckerwerte im Bereich zwischen 100 mg/dl bis 400 mg/dl bewegten.

### **3.2.3.1.2 MAD (Mean Absolute Difference)**

Der MAD stellt den Durchschnitt der absoluten Differenzen zwischen CGM und Referenzblutzuckerdaten dar, wenn diese im Bereich von 20 mg/dl – 99 mg/dl liegen.

### **3.2.3.1.3 Overall MARD**

Hierbei handelt es sich um den Durchschnitt der absoluten prozentualen Unterschiede zwischen CGM und Referenzblutzuckerdaten für alle Referenzdaten, d.h. dass diese im Bereich von 20 mg/dl – 400 mg/dl liegen.

### **3.2.3.2 Bewertung der Zuverlässigkeit des Gerätes**

Es wird anhand der Gesamtzeit bewertet, in welcher Zeit das Gerät ohne Fehlfunktionen funktionierte.

### **3.2.3.3 Consensus Error Grid nach Parkes (Parkes et al., 2000)**

Der Vorgänger des Error Grid nach Parkes war der Error Grid von William Clarke und seinen Kollegen und wurde im Jahre 1987 vorgestellt. Hierbei handelte es sich um ein Instrument, welches den Vergleich von Glukosewerten mithilfe von Blutzuckermessgeräten zu einer Referenzmethode darstellt (Clarke et al., 1987). Dieser wurde erst von Parkes und Kollegen, nun auch noch in einem Consensus von 100 Endokrinologen weiterentwickelt (Parkes et al., 2000)

Die Error Grid Analyse stellt einen weiteren Goldstandard zur Ermittlung der Genauigkeiten von Glukosemessgeräten dar.

Die horizontale Achse des Error Grid repräsentiert die wahren Blutglukose Werte und die vertikale Achse repräsentiert die gemessenen Blutglukose Werte (Parkes et al., 2000). Das daraus entstandene Feld wird in 9 Zonen geteilt (2xA, 2xB, 2xC, 2xD, 1xE) welches das resultierende Risiko aus Fehlmessungen anzeigen (siehe Abbildung 3.5) (Parkes et al., 2000).

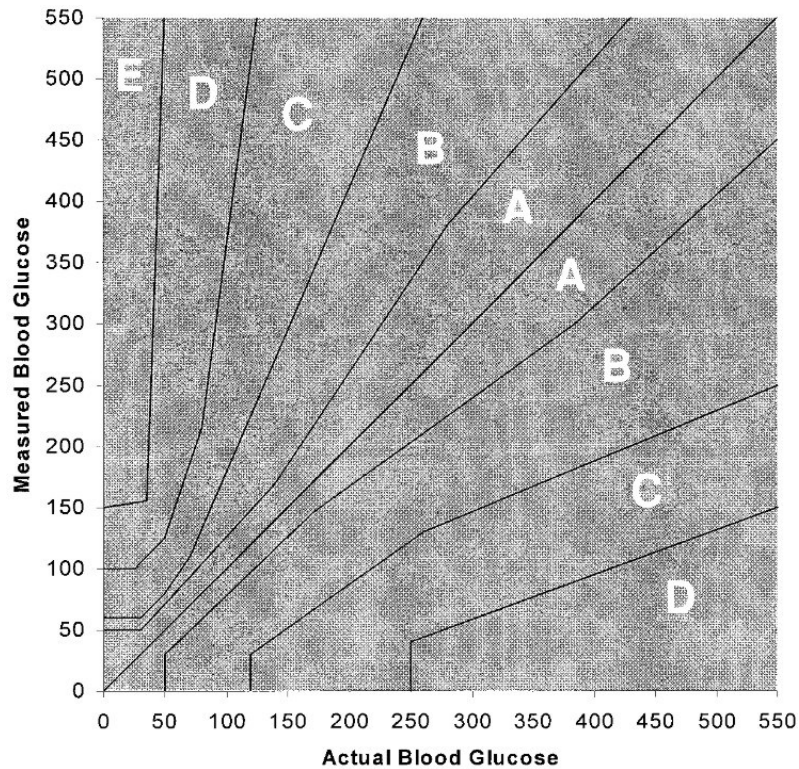


Abbildung 3.5 Consensus Error Grid nach Parkes für Typ 1 Diabetes (Parkes et al., 2000)

Die Risikozonen teilen sich wie folgt auf:

- Zone A: richtige Therapieentscheidung und somit keine negativen Auswirkungen auf das Patient\*innenwohl
- Zone B: geringe oder keine Auswirkung auf das Patient\*innenwohl nach Therapieentscheidung
- Zone C: Hier kommt es zur Überbehandlung der Blutglukosewerte und es hat Auswirkungen auf das Patient\*innenwohl
- Zone D: großes Risiko für die Patient\*innen aufgrund der Fehlbehandlung
- Zone E: sehr großes Risiko für gefährliche Konsequenzen für die Patient\*innen

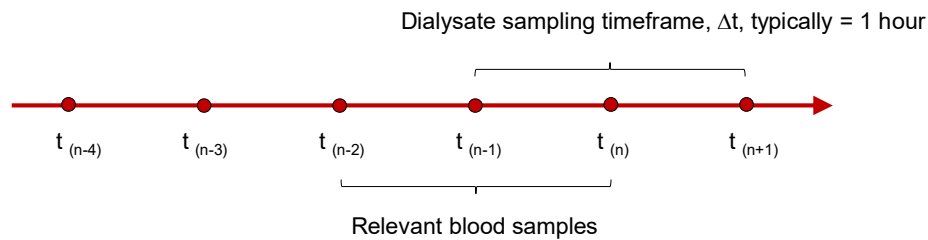
### 3.2.3.4 Glucose Recovery

Die Glucose Recovery wird aus den in gewonnen Dialysat Proben der Proband\*innen aus Modul A erhoben. Sie steht für das prozentuelle Verhältnis der Dialysatglukose und der dazugehörigen Blutplasmareferenz.

Hierbei wird der Glukosewert der Dialysatprobe ( $GLU_{dialys}[\Delta t]$ ) mit dem Mittelwert zweier venöser Glukosewerte ( $AV\ GLU_{VB}$ ), welche zu den Zeitpunkten  $t_{(n-2)}$ ,  $t_{(n-1)}$  und  $t_{(n)}$  (Abbildung 3.7) gesammelt wurden, dividiert und mit 100 multipliziert, um auf eine Prozentangabe zu kommen.

$$\%R [t_{(n)}] = (GLU_{Dialysate} [\Delta t] / AV\ GLU_{VB}) * 100$$

**Abbildung 3.6 Formel zur Berechnung der Glucose Recovery**



- Reference venous blood withdrawals (typically, every 30 min)

**Abbildung 3.7 Zeitpunkte zur Blutabnahme und Dialysatproben Sammlung**

### 3.2.3.5 Zusätzliche Analyse

#### 3.2.3.5.1 Lineare Regressionsanalyse

Bei dieser Analyse versucht man, bei linearen Zusammenhängen, durch Schätzung des Einflusses einer Variable mithilfe einer oder mehrerer Variablen vorherzusagen (Wolf and Best, 2010). Sie findet die beste lineare Gleichung, die so genannte Regressionsgerade, sodass man mit einer Variable die andere vorhersagen kann (Giavarina, 2015). Das  $R^2$  ist ein Gütemaß dafür, wie gut sich der Zusammenhang beider Variablen linear beschreiben lassen kann (Pflieger, 2014).

In dieser Studie wurde damit gemeinsam mit dem Bias Plot nach Bland und Altman die Korrelation zwischen zwei Referenzmethoden untersucht.

#### 3.2.3.5.2 Bias Plot nach Bland und Altman (ISO15197:2015, 2015)

Der Bias Plot nach Bland Altman wurde 1986 entwickelt um neu entwickelte klinische Messgeräte mit den alten Referenzmessgeräten zu vergleichen um zu bewerten, ob sie genau genug sind um die Alten zu ersetzen (Bland and Altman, 1986).

Dabei wird eine Messmethode mit einer anderen grafisch verglichen, wofür aus beiden Methoden der Mittelwert und die Differenz berechnet und anschließend in Koordinatensystem aufgetragen werden müssen (Walther, 2021). Im optimalsten Fall würden alle Punkte auf der x-Geraden liegen (d.h. es würde keine Abweichung geben) (Walther, 2021). Zudem bietet es die Möglichkeit den Einfluss der Höhe der Messwerte auf die Differenzen darzustellen (Medistat®).

Die Akzeptanzgrenze des Bias Plots wird in diesem Fall durch die ISO 15197:2015 vorgegeben.

### **3.2.3.5.3 Auswertung der Fragebögen**

Am Ende der Studie evaluierten Mitarbeiter des Studienteam anhand eines Fragebogens die Benutzerfreundlichkeit des ivCGM Systems. Dies erfolgte in dem sie für verschiedene Kategorien Punkte von 0 – 5 vergaben, wobei 0 für schwer durchführbar und 5 für leicht durchführbar steht.

## **3.2.4 Datenerhebung und Analyse**

Von den Proband\*innen wurden folgende Parameter gesammelt und für die anschließende Auswertung verwendet.

### **3.2.4.1 CGM Profile**

Die CGM-Profile wurden direkt nach Ende des Überwachungszeitraums heruntergeladen und beinhalten wichtige Daten wie Datum, Uhrzeit, Kalibrierungswerte und einen minütlichen Glukoseverlauf.

### **3.2.4.2 YSI Referenz Daten**

Die Glukosekonzentration wurde aus venösem Blut zweifach mittels YSI gemessen und der Durchschnittswert für die Datenpaarung verwendet. Gesammelt wurden sie über den Tag (07:00 – 24:00) alle 30 Minuten, während der Insulin Challenge (Tag 2 für 3 Stunden) alle 15 Minuten und über Nacht (00:00 – 07:00) stündlich.

### **3.2.4.3 YSI Kalibrierungsdaten (venöses Plasma)**

Zum Zeitpunkt der Kalibrierung (nach 4 Stunden, danach alle 8 Stunden) wurde eine venöse Blutprobe mittels YSI analysiert.

### **3.2.4.4 BGA sekundäre Kalibrierungsdaten**

Zum Zeitpunkt der Kalibrierung wurde zusätzlich zur venösen Blutabnahme für die YSI Messung, noch eine Probe für eine BGA Messung entnommen und falls möglich mit diesem Wert das ivCGM System kalibriert. Diese Werte wurden in silico für eine retrospektive Evaluierung der Genauigkeit verwendet, falls mit diesen kalibriert worden ist.

### **3.2.4.5 POCT sekundäre Kalibrierungsdaten**

Als dritter Messwert zum Kalibrierungszeitpunkt wurde eine kapilläre Glukosemessung mittels POCT durchgeführt.

Auch diese Daten wurden in silico für eine retrospektive Evaluierung der Genauigkeit verwendet, falls mit diesen kalibriert worden ist.

#### **3.2.4.6 Dialysat Daten und Gewicht für Modul A**

Für Proband\*innen des Moduls A, bei welchem zusätzlich die Dialysate gesammelt wurden, konnten auch die Glukosewerte und das Gewicht des Dialysats in die Analyse miteinbezogen werde.

Die Glukosewerte des Dialysats wurde in den ersten drei Stunden alle 30 Minuten, anschließend stündlich gesammelt und mittels YSI gemessen.

Jedes Dialysatröhrchen wurde auch gewogen, um die Durchflussrate der Perfusionslösung zu bestätigen.

## 4 Ergebnisse – Resultate

### 4.1 Deskriptive Statistik

Das Durchschnittsalter der Proband\*innen lag bei 40 Jahre ( $\pm 14$ ) und der durchschnittliche BMI bei  $26,5 \text{ kg/m}^2$  ( $\pm 4,5$ ). Von den 20 Proband\*innen waren 13 weiblich und sieben männlich. Die genauen Charakteristika sind in Tabelle 4.1 ersichtlich.

Subject No.	Gender (M/F)	Ethnicity	Age	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
001	F	Caucasian	24	21,5
002	F	Caucasian	27	28,3
003	F	Caucasian	26	24,4
004	F	Caucasian	53	22,3
005	M	Caucasian	52	29,7
006	F	Caucasian	44	26,7
007	F	Caucasian	25	23,5
008	M	Caucasian	27	27,5
009	F	Caucasian	55	40,3
010	M	Caucasian	29	22,4
011	M	Caucasian	55	23,6
012	F	Caucasian	33	31,2
013	F	Caucasian	53	27,0
014	F	Caucasian	20	21,9
015	F	Caucasian	58	30,9
016	M	Caucasian	58	25,9
017	F	Caucasian	22	24,6
018	M	Caucasian	50	31,3
019	F	Caucasian	55	24,2
020	M	Caucasian	38	23,7

Tabelle 4.1 Populationscharakteristika

### 4.2 Genauigkeit

#### 4.2.1 Genauigkeit des YSI-kalibrierten ivCGM

In Tabelle 4.2 findet man die Ergebnisse der einzelnen Proband\*innen in Hinblick auf MARD, MAD, Overall MARD, CEG und Verzögerung im Vergleich zur YSI Referenz. Insgesamt wurden 1652 Datenpaare im Bereich von 20 – 400 mg/dl gesammelt.

Subject No.	Accuracy – YSI Calibration								
	MARD		MAD		Overall MARD		CEG		Delay
	N	%	N	mg/dl	N	%	N (A+B)	% (A+B)	min
001	86	10,6	20	9,0	106	10,9	106	100	3
002	86	7,9	11	3,3	97	7,5	97	100	3
003	68	9,9	20	8,8	88	10,0	86	100	3
004	92	13,5	20	21,4	112	16,0	109	100	3

005	65	14,8	23	9,0	88	14,2	88	100	3, up to h 39 2, from h 39 to the end
006	92	8,6	9	9,1	101	8,8	101	100	3
007	75	6,4	34	8,2	109	7,6	109	100	3
008	57	18,0	36	16,8	93	19,5	92	98.9	3
009	81	6,8	13	9,7	94	7,3	94	100	3
010	79	8,1	24	7,2	103	8,3	103	100	3
011	29	10,7	26	8,9	55	10,9	55	100	3
012	65	11,0	39	8,9	104	10,8	104	100	3
013	69	8,2	45	8,8	114	9,3	113	100	3
014	53	15,6	6	11,2	59	15,6	59	100	3, up to h 31 2, from h 31 to the end
015	38	8,5	26	11,6	64	11,1	64	100	3
016	20	15,5	28	10,3	48	14,8	48	100	3, up to h 31 2, from h 31 to the end
017	40	10,3	20	7,0	60	10,1	60	100	3
018	37	10,4	2	14,5	39	10,6	39	100	3
019	32	25,2	2	55,5	34	27,4	34	100	3
020	75	16,3	9	18,3	84	16,8	84	100	3, up to h 14,8 2, from h 14,8 to h 55 3, from h 55 to the end

**Tabelle 4.2 Ergebnisse der Genauigkeit des YSI-kalibrierten ivCGM Systems der einzelnen Proband\*innen**

Der durchschnittliche MAD (20 – 99 mg/dl) liegt bei 10,6 ( $\pm$  9,1) mg/dl, der durchschnittliche MARD (100 – 400 mg/dl) bei 11,2 ( $\pm$  9,7) % und der Overall MARD (20 – 400 mg/dl) bei 11,7 ( $\pm$  10,1) % (Tabelle 4.3).

Parameter	Aggregated Value ( $\pm$ SD)	Glucose Range	N
<b>MAD</b>	10,6 ( $\pm$ 9,1) mg/dl	20 – 99 mg/dl	413
<b>MARD</b>	11,2 ( $\pm$ 9,7) %	100 – 400 mg/dl	1239
<b>Overall MARD</b>	11,7 ( $\pm$ 10,1) %	20 – 400 mg/dl	1652

**Tabelle 4.3 Genauigkeit des YSI-kalibrierten ivCGM Systems**

Die CEG Analyse zeigt in Abbildung 4.1 Consensus Error Grid (CEG) der YSI-kalibrierten ivCGM - YSI Datenpaare Abbildung 4.1, dass sich 84,9% der ivCGM – YSI Datenpaare in der vorteilhaftesten Zone A befinden. Zieht man die Zone B als auch noch

akzeptable Zone hinzu fallen sogar 99,9% in diesen Bereich. Die übrigen 0,1% liegen in Zone C.

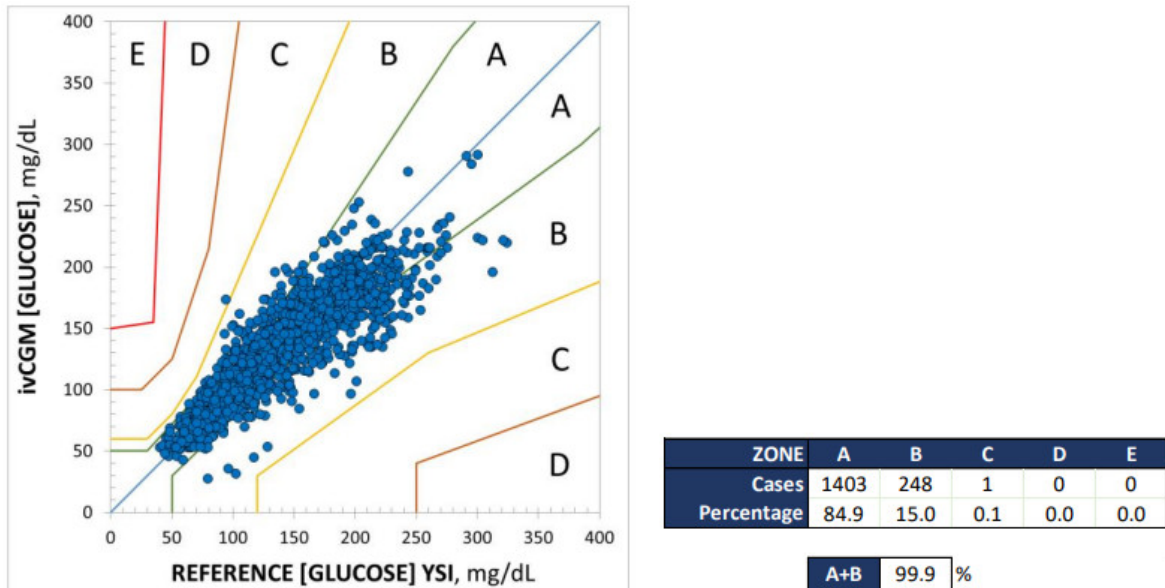


Abbildung 4.1 Consensus Error Grid (CEG) der YSI-kalibrierten ivCGM - YSI Datenpaare

#### 4.2.2 Genauigkeit des BGA-kalibrierten ivCGM

Die Effekte des BGA-kalibrierten ivCGM Systems, wobei die Genauigkeit anhand venösen Blutes im YSI überprüft wurde, wurden retrospektiv begutachtet.

In Tabelle 4.4 sind die Ergebnisse der einzelnen Proband\*innen in Hinblick auf MARD, MAD, Overall MARD und CEG ersichtlich.

Insgesamt wurden 1789 Datenpaare verwendet.

Subject No.	Accuracy – BGA Calibration							
	MARD		MAD		Overall MARD		CEG	
	N	%	N	mg/dL	N	%	N (A+B)	% (A+B)
001	93	11.7	20	10.4	113	11.6	113	100
002	91	7.6	11	3.5	102	7.3	102	100
003	74	9.4	23	8.5	97	9.5	95	100
004	100	12.7	20	21.6	120	15.2	117	100
005	73	11.4	22	11.5	95	12.6	95	100
006	97	7.9	11	9.8	108	8.3	108	100
007	75	7.9	34	7.4	109	8.3	109	100
008	59	18.9	39	16.9	98	20.1	97	99.0
009	88	6.1	14	10.6	102	6.9	102	100
010	86	7.6	25	7.2	111	7.9	111	100
011	32	10.1	27	8.4	59	10.3	59	100
012	72	11.6	40	10.1	112	11.8	112	100
013	74	8.5	48	8.0	122	9.1	121	100

014	59	16.7	6	7.2	65	16.1	65	100
015	43	7.8	30	10.9	73	10.3	73	100
016	27	14.2	31	9.6	58	13.8	58	100
017	47	8.6	20	7.2	67	9.0	67	100
018	44	10.4	6	18.2	50	11.4	50	100
019	34	23.0	2	55.5	36	25.2	36	100
020	83	14.4	9	17.8	92	15.0	92	100

Tabelle 4.4 Ergebnisse der Genauigkeiten des BGA-kalibrierten ivCGM Systems der einzelnen Proband\*innen

Der durchschnittliche MAD (20 – 99 mg/dL) liegt bei 10,7 (± 9,8) mg/dL, der durchschnittliche MARD (100 – 400 mg/dL) bei 10,8 (± 9,7) % und der Overall MARD (20 – 400 mg/dL) bei 11,4 (± 10,4) % (Tabelle 4.5). Damit ist das BGA-kalibrierte ivCGM-System ein wenig genauer als das YSI-kalibrierte ivCGM-System.

Parameter	Aggregated Value (±SD)	Glucose Range	N
<b>MAD</b>	10.7 (± 9.8) mg/dL	20 – 99 mg/dL	438
<b>MARD</b>	10.8 (± 9.8) %	100- 400 mg/dL	1351
<b>Overall MARD</b>	11. 4 (± 10.4) %	20 – 400 mg/dL	1789

Tabelle 4.5 Genauigkeit des BGA-kalibrierten ivCGM-Systems

In der CEG Analyse (Abbildung 4.2) zeigt, dass sich 84,4% der BGA kalibrierten ivCGM Datenpaare in Zone A befinden und sogar 99,9% in Zone A + B, wenn man diese zusammenfasst. Die restlichen 0,1% liegen in Zone C.

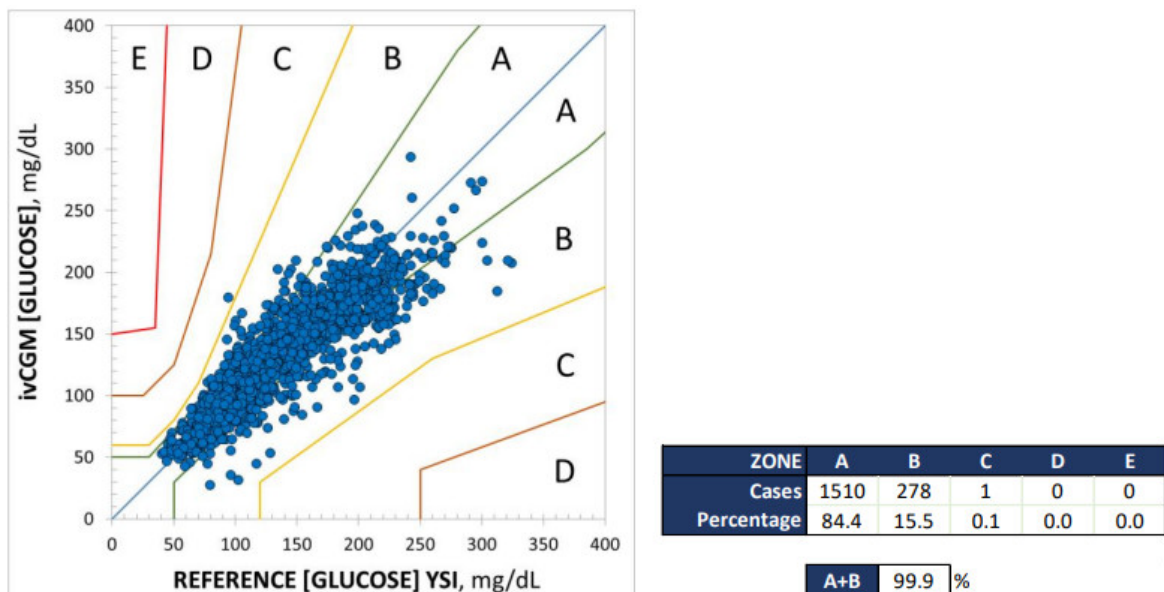


Abbildung 4.2 Consensus Error Grid (CEG) der BGA-kalibrierten ivCGM - YSI Datenpaare

### 4.2.3 Genauigkeit des POCT-kalibrierten ivCGM

Auch die Effekte der POCT Kalibrierung, welche auch anhand venösen Blutes mittels YSI Referenzen überprüft wurde, wurden retrospektiv begutachtet.

Auch hier findet man in Tabelle 4.6 Ergebnisse der Genauigkeiten des POCT-kalibrierten ivCGM Systems der einzelnen Proband\*innen Tabelle 4.6 die Auflistung der Genauigkeiten der einzelnen Proband\*innen in Hinblick auf MARD, MAD, Overall MARD und CEG. Den größten Ausreißer stellt hier Proband 008 dar mit einem Overall MARD von 26 % und im CEG befinden sich nur 93,6% in Zone A + B. Diese Auffälligkeit von Proband 008 sieht man auch in den anderen Genauigkeitsanalysen. Insgesamt gab es 1783 verwendbare Datenpunkte.

Subject No.	Accuracy – POCT Calibration							
	MARD		MAD		Overall MARD		CEG	
	N	%	N	mg/dl	N	%	N (A+B)	% (A+B)
001	95	15,5	20	13,6	115	15,3	115	100
002	91	9,6	12	4,7	103	9,2	103	100
003	75	9,7	24	5,9	99	9,0	96	100
004	98	14,5	20	20,7	118	16,5	115	100
005	72	11,9	23	12,7	95	13,4	95	100
006	95	14,5	11	13,5	106	14,7	106	100
007	75	7,5	34	13,0	109	10,3	109	100
008	56	19,7	38	26,8	94	26,0	88	93,6
009	86	8,6	14	12,4	100	9,3	100	100
010	87	8,4	25	8,7	112	9,1	112	100
011	32	16,2	27	13,7	59	16,5	59	100
012	75	10,6	40	9,0	115	10,6	115	100
013	75	7,5	48	7,5	123	8,3	122	100
014	59	16,1	6	11,7	65	16,2	65	100
015	42	8,0	31	9,4	73	9,5	73	100
016	23	13,9	30	9,2	53	13,2	53	100
017	47	7,1	19	4,9	66	6,9	66	100
018	48	13,6	5	9,8	53	13,3	53	100
019	33	23,7	2	55,5	35	26,0	35	100
020	81	14,9	9	17,0	90	15,4	90	100

Tabelle 4.6 Ergebnisse der Genauigkeiten des POCT-kalibrierten ivCGM Systems der einzelnen Proband\*innen

Der durchschnittliche MAD (20 – 99 mg/dl) liegt bei 12,1 ( $\pm$  11,9) mg/dl, der durchschnittliche MARD (100 – 400 mg/dl) bei 12,1 ( $\pm$  10,6) % und der Overall MARD (20 – 400 mg/dl) bei 12,9 ( $\pm$  11,8) % (Tabelle 4.7).

Parameter	Aggregated Value ( $\pm$ SD)	Glucose Range	N
<b>MAD</b>	12,1 ( $\pm$ 11,9) mg/dl	20 – 99 mg/dl	438
<b>MARD</b>	12,1 ( $\pm$ 10,6) %	100- 400 mg/dl	1345
<b>Overall MARD</b>	12,9 ( $\pm$ 11,8) %	20 – 400 mg/dl	1783

Tabelle 4.7 Genauigkeit des POCT-kalibrierten ivCGM Systems

Im CEG (Abbildung 4.3) ist wieder einmal gut sichtbar, dass sich die meisten Datenpunkte in den Zonen A und B befinden. In Zone A liegen 81,2%, zusammengefasst in Zone A + B 99,7% und die übrigen 0,3% in Zone C.

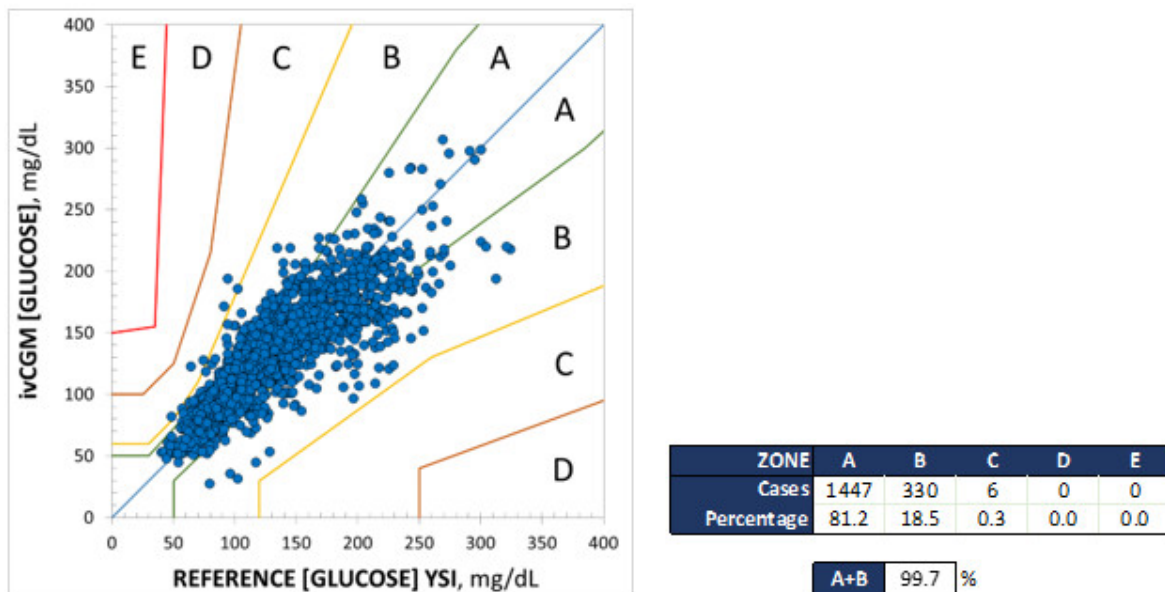


Abbildung 4.3 Consensus Error Grid (CEG) der POCT-kalibrierten ivCGM - YSI Datenpaare

Diese Ergebnisse zeigen, dass das POCT-kalibrierte ivCGM-System im Hinblick auf die Genauigkeit am schlechtesten abschneidet.

### 4.3 Korrelation der Referenzdaten

Die Korrelation der unterschiedlichen Referenzmethoden (BGA vs. YSI, POCT vs. YSI) wurden mithilfe einer linearen Regressionsanalyse und einer Bias Plot Analyse untersucht.

#### 4.3.1 BGA vs. YSI

Mit einem  $R^2$  von 0,9421 in der linearen Regressionsanalyse (Abbildung 4.4) zeigt sich eine gute Korrelation zwischen BGA und YSI.

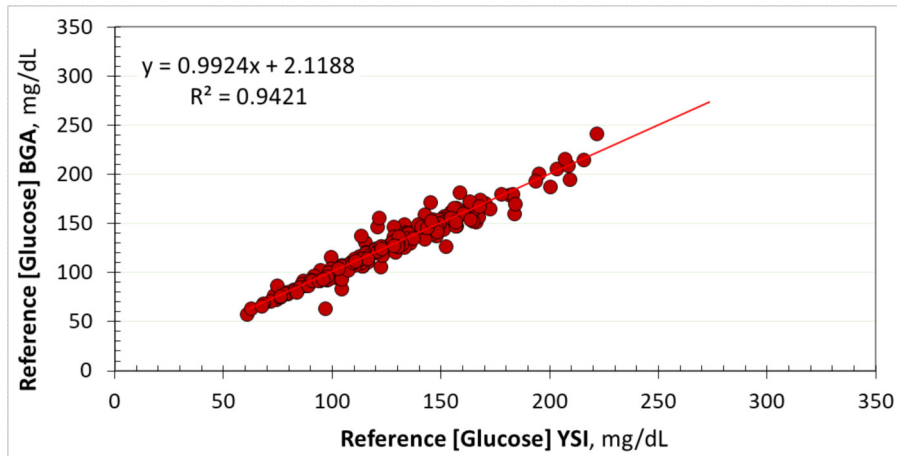


Abbildung 4.4 Lineare Regressionsanalyse BGA vs. YSI

Auch im Bland Altman Bias Plot (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) zeigen sich nur geringe Verzerrungen/ Bias. So liegen nur 8 Werte (4%, wobei n=202) außerhalb des Akzeptanzbereichs, welche durch die ISO 15197:2015 Kriterien vorgegeben ist.

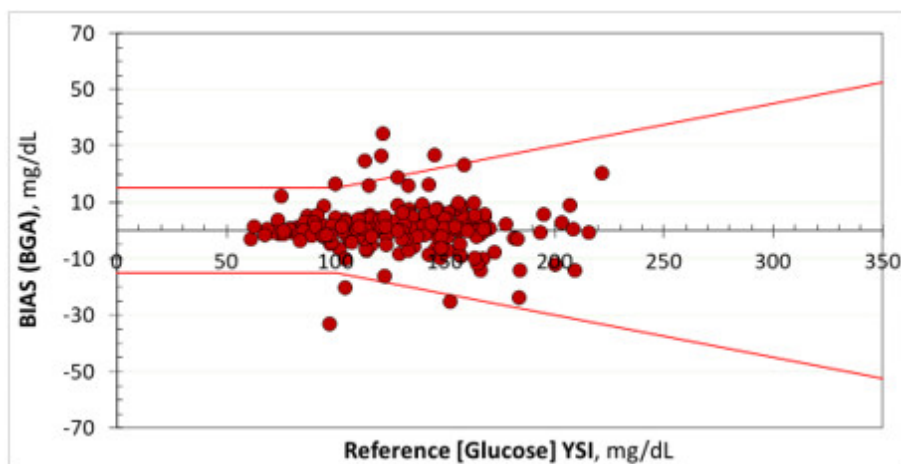


Abbildung 4.5 Bias Plot BGA vs. YSI

### 4.3.2 POCT vs. YSI

Hier zeigen die Ergebnisse (n=226) die bereits bekannte geringere Genauigkeit von POCT Geräten gegenüber anderen Referenzmethoden.

Hier liegt das  $R^2$  mit 0,8711 im Vergleich deutlich niedriger (Abbildung 4.6) und es liegen auch deutlich mehr Werte (38 Werte, 16,8%) außerhalb der vorgegebenen Akzeptanzgrenze im Bias Plot (Abbildung 4.7).

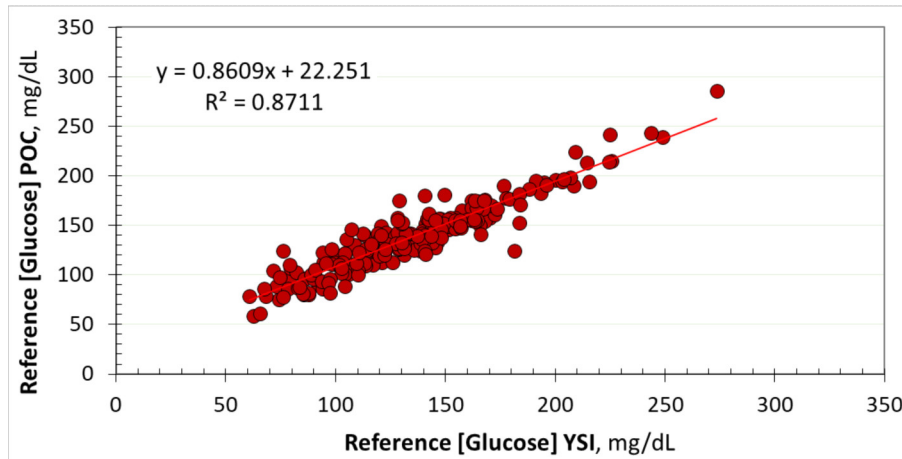


Abbildung 4.6 Lineare Regression POCT vs. YSI

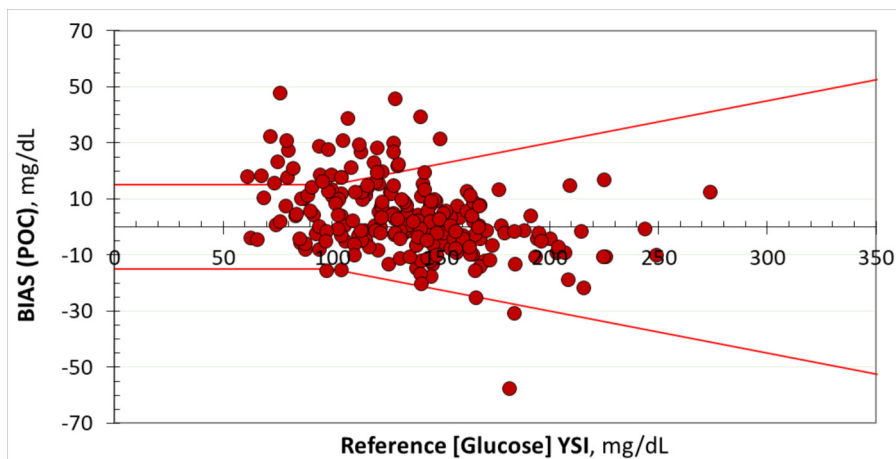


Abbildung 4.7 Bias Plot POCT vs. YSI

#### 4.4 Glucose Recovery / Probe Recovery Evaluation

Die Glucose Recovery, d. h. das prozentuelle Verhältnis zwischen der intravenösen Dialysatglukose und der dazugehörigen venösen Blutplasmareferenz, wurde für alle Proband\*innen des Modul A (Proband\*in 001 – 005 und 014 – 020) aus den gesammelten Dialysaten berechnet. Die Lage der Sonde, die mittlere Durchflussrate, sowie die durchschnittliche Glucose Recovery der einzelnen Tage finden sich in Tabelle 4.8. Während der gesamten Studie lief das System mit einer minimalen Glucose Recovery von 4,5% und einer maximalen von 16,6%. Diese Unterschiede kommen durch unterschiedliche Durchflussraten der Perfusionslösungen zustande, da während der Laufzeit unterschiedliche Durchflussraten getestet wurden, um die optimale Einstellung für das System zu finden. Deshalb wurden Durchflussraten von 6,4  $\mu\text{L}/\text{min}$  bis 17,3  $\mu\text{L}/\text{min}$  ausprobiert. Auffallend war jedoch, dass die Glucose Recovery jeder Sonde über die Zeit hinweg sehr stabil zu sein schien.

Zur besseren Vergleichbarkeit der Daten, wurde die Durchflussrate auf 12,8 µL/min normalisiert/ gemittelt, welche auch die endgültige Durchflussrate des Systems darstellen soll. Um die Abhängigkeit der Glucose Recovery von der Durchflussrate zu beschreiben, wurde eine Modellrechnung mit folgender Formel angewendet:

$$\text{Recovery} = 141,1 * \text{flow rate}^{-0,804}$$

Die normalisierten Daten finden sich in Tabelle 4.9.

Subj #	Probe insertion site (peripheral vein)	Mean Flow Rate	Mean Probe Recovery	Mean Flow Rate	Mean Probe Recovery	Mean Flow Rate	Mean Probe Recovery
		Day 1, uL/min	Day 1, %	Day 2, uL/min	Day 2, %	Day 3, uL/min	Day 3, %
001	Dorsal venous arch	10,4	14,0	10,6	11,6	10,7	12,2
002	Cephalic	10,2	12,5	10,2	11,8	10,2	11,0
003	Cephalic	10,3	15,8	10,2	9,9	10,4	10,4
004	Accessory Cephalic	10,6	13,7	10,8	13,4	10,9	13,4
005	Cephalic	10,0	14,1	6,4	16,5	15,2	11,4
006	Cephalic	--	--	--	--	--	--
007	Cephalic	--	--	--	--	--	--
008	Median antebrachial	--	--	--	--	--	--
009	Cephalic	--	--	--	--	--	--
010	Cephalic	--	--	--	--	--	--
011	Median antebrachial	--	--	--	--	--	--
012	Cephalic	--	--	--	--	--	--
013	Cephalic	--	--	--	--	--	--
014	Median antebrachial	12,8	8,6	17,3	6,7	17,3	7,5
015	Median antebrachial	17,1	9,1	17,0	9,9	16,6	10,8
016	Basilic	12,7	8,2	17,2	5,8	17,3	6,4
017	Dorsal venous arch	16,9	8,7	17,1	9,2	17,2	8,7
018	Median antebrachial	17,3	4,5	16,9	5,9	17,3	6,0
019	Median antebrachial	16,9	6,4	16,6	5,1	17,0	6,3
020	Accessory Cephalic	12,0	16,6	16,2	12,0	--	--

<b>Min</b>	4,5
<b>Max</b>	16,6

**Tabelle 4.8 Probe Recovery der experimentellen Daten**

Auffallend waren auch die Unterschiede der Glucose Recovery, je nachdem in welcher Vene die Sonde lag. So war die Glucose Recovery im dorsalen Venenbogen (11%) am höchsten, folgend von der V. cephalica (10,4%) und als letztes der V. mediana antebrachii (8,9%).

Subj #	Modelled RECOVERY (Day 1)	Ratio (vs. experimental value)	Normalized RECOVERY @ 12.8 uL/min (Day 1)	Modelled RECOVERY (Day 2)	Ratio (vs. experimental value)	Normalized RECOVERY @ 12.8 uL/min (Day 2)	Modelled RECOVERY (Day 3)	Ratio (vs. experimental value)	Normalized RECOVERY @ 12.8 uL/min (Day 3)
001	21,5	1,53	11,9	21,1	1,82	10,0	21,0	1,72	10,5
002	21,8	1,75	10,4	21,8	1,85	9,8	21,8	1,98	9,2
003	21,6	1,37	13,3	21,8	2,20	8,2	21,5	2,06	8,8
004	21,1	1,54	11,8	20,8	1,55	11,7	20,7	1,54	11,8
005	22,2	1,57	11,6	31,7	1,92	9,5	15,8	1,39	13,1
006	--	--	--	--	--	--	--	--	--
007	--	--	--	--	--	--	--	--	--
008	--	--	--	--	--	--	--	--	--
009	--	--	--	--	--	--	--	--	--
010	--	--	--	--	--	--	--	--	--
011	--	--	--	--	--	--	--	--	--
012	--	--	--	--	--	--	--	--	--
013	--	--	--	--	--	--	--	--	--
014	18,2	2,11	8,6	14,3	2,13	8,5	14,3	1,90	9,6
015	14,4	1,58	11,5	14,5	1,46	12,4	14,7	1,37	13,3
016	18,3	2,23	8,1	14,3	2,47	7,4	14,3	2,23	8,2
017	14,5	1,67	10,9	14,4	1,56	11,6	14,3	1,65	1,0
018	14,3	3,17	5,7	14,5	2,46	7,4	14,3	2,38	7,6
019	14,5	2,27	8,0	14,7	2,89	6,3	14,5	2,30	7,9
020	19,1	1,15	15,8	15,0	1,25	14,5			

Dorsal venous arch	11,0	%
Cephalic	10,4	%
Median antebrachial	8,9	%

Tabelle 4.9 Probe Recovery der normalisierten Daten

#### 4.5 Benutzerfreundlichkeit

Am Ende der Studie evaluierten Mitarbeiter des Studienteam anhand eines Fragebogens die Benutzerfreundlichkeit des ivCGM Systems. Hierbei sollten sie in folgenden sechs Bereichen

- Auspacken
- Gerät einrichten
- Bedienung des Geräts
- Reinigung/ Entsorgung des Geräts
- Download der Daten
- Rückverfolgbarkeit, Lesbarkeit der Etiketten

Mithilfe eines Scores,

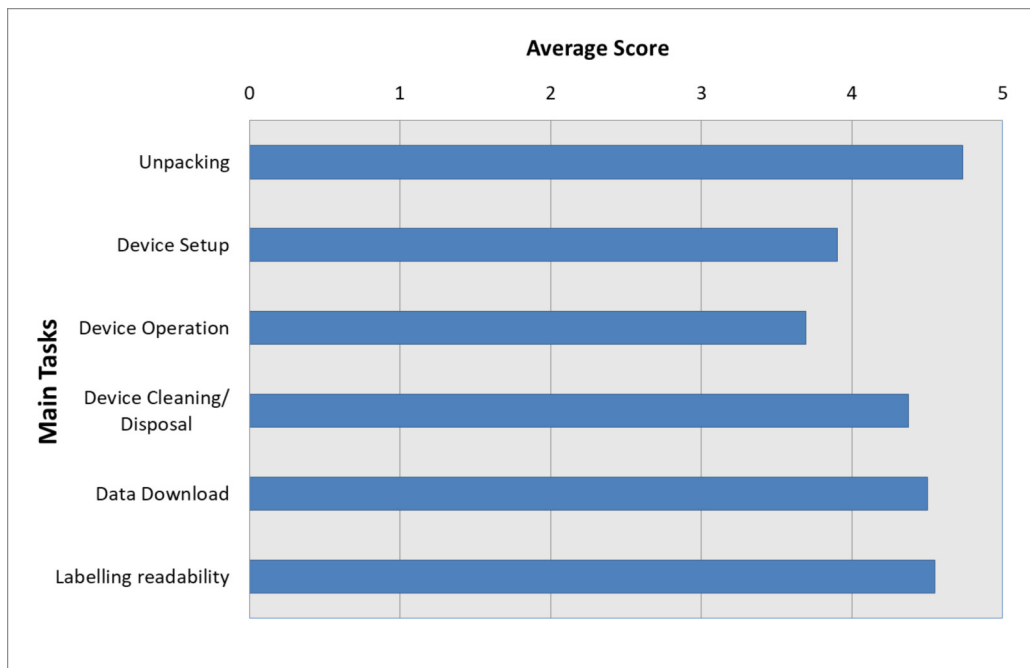
- Die Komplexität der Aufgabe (1= sehr schwierig ,..., 5=sehr einfach)

Bewerten und ob,

- Die benötigte Zeit angemessen oder zu lang war

- Die Anleitung ausreichend waren, um die Schritte auszuführen

Zudem war ein Feld für Kommentare deklariert.



**Abbildung 4.8 Ergebnisse der Benutzerfreundlichkeitsumfrage**

Nach Auswertung der Fragebögen (n=5) zeigt sich ein durchschnittlicher Score von  $\geq 3$  für jede Aufgabe, was bedeutet, dass die vorgegebenen Aufgaben als leicht durchführbar angesehen wurden. Auch die benötigte Zeit wurde als angemessen wahrgenommen, aber die Anleitung zur Bedienung des Gerätes eher als anstrengend.

Die häufigsten angemerkten Punkte waren die Anzahl an Kalibrierungen, eine gewisse Schwierigkeit beim Einsetzen der Sonde (v. a. beim ersten Mal) und das Auftreten einiger Störungen am Bedside Monitor, die Temperaturkontrolle und Leckagen.

#### **4.6 Adverse Events**

Während der Studie sind weder Serious Adverse Events (SAE), Unexpected Adverse Reactions (UAR), Serious Adverse Device Effects (SADE), noch Unexpected Adverse Device Reactions (UADR) im Zusammenhang mit dem ivCGM System aufgetreten.

Nur zwei Adverse Events wurden in der Zeit der Untersuchung dokumentiert, jedoch bestand in beiden Fällen kein Zusammenhang zum ivCGM System.

Bei P011 kam es zu Sodbrennen nach der Einnahme von Riopan-Magengel. Hier wurde die Ursache auf die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) zurückgeführt.

P013 klagte über Kopfschmerzen, welche mit Ibuprofen behandelt wurden, wobei als Ursache die geringe Flüssigkeitszufuhr während des stationären Aufenthalts gesehen wurde.

Über den 72-stündigen Überwachungszeitraum wurde die Sonde und der venöse Katheter gut vertragen. Bei acht Proband\*innen sind leicht Hämatome an der Einstichstelle aufgetreten, welche innerhalb einiger Tage wieder verschwanden, wie im telefonischen Follow-up verifiziert wurde.

## 5 Diskussion

Die Nutzung von CGM-Systemen ist im häuslichen/ ambulanten Setting schon weit verbreitet und ermöglicht den Patient\*innen eine unkomplizierte und genaue Überwachung ihrer Glukosewerte. Dadurch kann sich die Einstellung und Kontrolle der Diabetes-Therapie auch für die behandelnden Ärzt\*innen erleichtern.

Im Gegensatz dazu stellt die Verwendung von CGM-Systemen im klinischen Setting und vor allem auf Intensivstationen noch eine Ausnahme dar. Jedoch zeigt sich in den letzten Jahren ein starkes Interesse an der Entwicklung von CGM-Systemen für das Krankenhaus und dort insbesondere für die Intensivstationen, da hierin großes Potential gesehen wird. Hinsichtlich guter glykämischer Einstellung und damit verbesserten Outcome, aber auch Ressourceneinsparung. Auch die Corona-Pandemie verstärkt den Ruf nach zuverlässigen CGM-Systemen, durch die beispielsweise Remote Monitoring ohne Patient\*innenkontakt vorgenommen werden kann. Dies ermöglicht beispielsweise die Überwachung der Patient\*innen vom Stützpunkt aus ohne dass das medizinische Fachpersonal mit infektiösen Patient\*innen in direkten Kontakt treten muss und spart dadurch auch Ressourcen wie beispielsweise Zeit und Material für das Umkleiden in Schutzbekleidung. Ziel dieser Diplomarbeit und der Studie war die prospektive Betrachtung des neu entwickelten iv-CGM-Systems in Bezug auf Messgenauigkeit, Sicherheit, Tolerabilität und Benutzer\*innenfreundlichkeit.

Diese Studie wurde am Forschungszentrum bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 durchgeführt, wobei die Verwendung später für Patient\*innen auf ICUs gedacht ist.

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Genauigkeit der Glukosemessung des neu entwickelten ivCGM-Systems im Vergleich zum Goldstandard, dem YSI.

Die YSI-Referenzdaten wurden regelmäßig (tagsüber alle 30 min, nachts alle 60 min) an den drei Untersuchungstagen und sogar viertelstündlich während der Insulin-Challenge an Tag 2 entnommen und gemessen. Dabei ging es darum die Reaktion des CGM-Systems auf Glukoseschwankungen zu untersuchen. Es zeigt sich über die drei Tage hinweg ein Overall MARD von  $11,7 (\pm 10,1) \%$ , ein MARD im Glukose-Bereich von  $100 - 400 \text{ mg/dl}$  von  $11,2 (\pm 9,7) \%$  und ein MAD im Glukose-Bereich von  $20 - 99 \text{ mg/dl}$  von  $10,6 (\pm 9,1) \text{ mg/dl}$ .

Die Funktionalität des Systems kann auch in der Auswertung der Glucose Recovery bewertet werden. Im hypoglykämischen Bereich arbeitete das System sehr gut, wohingegen es im extrem hyperglykämischen Bereich zu einer Unterschätzung von teils schweren

hyperglykämischen Ereignissen kam. Ein Grund hierfür könnte eine mögliche Biosensor-Signalsättigung sein.

Auffallend war auch ein Zusammenhang zwischen der Glucose Recovery und der gewählten Vene. Während des stationären Aufenthalts fiel am Monitor bereits auf, dass jene CGM-Signale unruhiger waren/ mehr Rauschen hatten, bei welchen die Sonde in der V. mediana antebachii lag. Das zeigte sich auch in der Auswertung der Glucose Recovery, wobei diese bei der V. mediana antebachii (8,9%) am niedrigsten war und bei der V. cephalica (10,4%) und dem dorsalen Venenbogen (11,0%) sehr ähnlich. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre ein unregelmäßiger Blutfluss in der V. mediana antebachii, möglicherweise aufgrund vermehrter Venenklappen, dadurch ein unregelmäßigere und geringere Glucose Recovery und resultierend ein unruhigeres CGM-Signal. Wenn man sich nun bei der Auswertung der Messgenauigkeit auf jene Proband\*innen beschränken würde, bei denen die Sonden in der V. cephalica oder dem dorsalen Venenbogen lagen, so wäre die Overall MARD 10,5%, die MARD im Glukose-Bereich von 100 – 400 mg/dl von 10,1% und die MAD im Glukose-Bereich von 20 – 99 mg/dl von 9,5 mg/dl. Wobei an dieser Stelle zu erwähnen sei, dass sich aufgrund der geringen Anzahl keine signifikanten Aussagen treffen lassen.

Obwohl der Zielwert eines MARD <10% nicht erreicht worden ist, zeigt sich doch für die Erprobung des ersten Prototyps ein gutes Ergebnis.

Sowie für das YSI wurde auch die Messgenauigkeit nach retrospektiver Kalibrierung mit den BGA-Werten und den POCT-Werten untersucht.

Für das BGA kalibrierte ivCGM-System ergab sich ein Overall MARD von 11,4 ( $\pm$  10,4) %, ein MARD im Glukose-Bereich von 100 – 400 mg/dl von 10,8 ( $\pm$  9,8) % und ein MAD im Glukose-Bereich von 20 – 99 mg/dl von 10,7 ( $\pm$  9,8) mg/dl. Somit lieferte die BGA Kalibrierung das beste Ergebnis.

Etwas schlechtere Ergebnisse lieferte das ivCGM-System nach Kalibrierung mit den POCT-Werten. Der Overall MARD lag bei 12,9 ( $\pm$  11,8)%, der MARD im Glukose-Bereich von 100 – 400 mg/dl bei 12,1 ( $\pm$  10,6)% und der MAD im Glukose-Bereich von 20 – 99 mg/dl bei 12,1 ( $\pm$  11,9) mg/dl.

Die Consus Error Grid - Analyse zeigte für alle Kalibrierungsmethoden ein gutes Ergebnis. Für YSI und BGA lagen 99,9% der Datenpaare in Zone A+B und für den POCT wieder ein leicht schlechteres Ergebnis mit 99,7%. Somit ergibt sich eine klinisch akkurate/ günstige Messgenauigkeit, sodass keine bis nur sehr geringe negative Konsequenzen aufgrund einer Therapieentscheidung für die Patient\*innen entstanden.

Während der gesamten Studie traten keine SAEs, UAR, SADE oder UADR auf. Einzig zwei AEs, bei welchen aber kein Zusammenhang zu Studie festgestellt werden konnte. Somit zeigte sich eine gute Tolerabilität und Sicherheit des ivCGM- Systems.

Auch die Benutzerfreundlichkeit des Systems wurde von dem Studienteam als weitestgehend positiv wahrgenommen, somit wäre auch die Verwendung nach einer kurzen Einschulung im Klinikalltag durchaus vorstellbar.

Limitationen der Studie sind unter anderem die geringe Proband\*innenanzahl. Weiterhin aber auch die demographische Verteilung von Alter und Gesundheitszustand im Bezug auf Patient\*innen, welche tatsächlich auf ICU stationiert sind. Zuletzt kann nicht abgeschätzt werden, inwieweit die Mobilität/Bewegungen der Studienteilnehmer\*innen das Ergebnis der Studie beeinflussen. Trotz Anweisung des ruhigen Liegens wird es hier immer eine Diskrepanz zwischen den Studienteilnehmer\*innen und realen Patient\*innen, welche womöglich intubiert sind, geben.

Im nächsten Schritt der Entwicklung des ivCGM-Systems muss eine Studie am anvisierten Zielklientel auf einer ICU erfolgen.

Zusammenfassend konnte die vorliegende Studie einen weiteren Schritt in der Entwicklung eines zuverlässigen intravenösen kontinuierlich messenden Glukosesystems gehen, welches damit zu einem ganzheitlicheren Monitoring und in Zukunft eventuell zur Lösung der Glukosezielwerte von Patient\*innen auf ICUs beitragen kann.

## Literaturverzeichnis

- AHMED, A. M. 2002. History of diabetes mellitus. *Saudi Medical Journal*, 23, 373-8.
- BLAND, J. M. & ALTMAN, D. G. 1986. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1, 307-10.
- BOOM, D. T., SECHTERBERGER, M. K., RIJKENBERG, S., KREDER, S., BOSMAN, R. J., WESTER, J. P., VAN STIJN, I., DEVRIES, J. H. & VAN DER VOORT, P. H. 2014. Insulin treatment guided by subcutaneous continuous glucose monitoring compared to frequent point-of-care measurement in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Crit Care*, 18, 453.
- BRUKER. 2021. *FT-IR Spektroskopie Grundlagen* [Online]. Available: <https://www.bruker.com/de/products-and-solutions/infrared-and-raman/ft-ir-routine-spectrometer/what-is-ft-ir-spectroscopy.html> [03.05.2022].
- BUCHHOLZ, G., LIERSCH, J. & SCHNELLBÄCHER, E. 2019. *Leitfaden zur Glukoseselbstkontrolle in Beratung und Therapie* [Online]. Verband der Diabetes-Beratungs- und Schulungsberufe in Deutschland e.V. Available: [https://www.vdbd.de/fileadmin/portal/redaktion/Publikationen/190516\\_VDBD\\_Leitfaden\\_Glukose\\_Selbst.pdf](https://www.vdbd.de/fileadmin/portal/redaktion/Publikationen/190516_VDBD_Leitfaden_Glukose_Selbst.pdf) [22.04.2022].
- CAPPON, G., VETTORETTI, M., SPARACINO, G. & FACCHINETTI, A. 2019. Continuous Glucose Monitoring Sensors for Diabetes Management: A Review of Technologies and Applications. *Diabetes Metab J*, 43, 383-397.
- CARON, L. 2015. Thomas Willis, the Restoration and the First Works of Neurology. *Medical history*, 59, 525-553.
- CLARKE, S. F. & FOSTER, J. R. 2012. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *British Journal of Biomedical Science*, 69, 83-93.
- CLARKE, W. L., COX, D., GONDER-FREDERICK, L. A., CARTER, W. & POHL, S. L. 1987. Evaluating Clinical Accuracy of Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose. *Diabetes Care*, 10, 622-628.
- COPPELLI, A., GIANNARELLI, R., ARAGONA, M., PENNO, G., FALCONE, M., TISEO, G., GHIADONI, L., BARBIERI, G., MONZANI, F., VIRDIS, A., MENICHETTI, F. & DEL PRATO, S. 2020. Hyperglycemia at Hospital Admission Is Associated With Severity of the Prognosis in Patients Hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 Study. *Diabetes Care*, 43, 2345-2348.
- CRANE, B., BARWELL, N., GOPAL, P., GOPICHAND, M., HIGGS, T., JAMES, T., JONES, C., MACKENZIE, A., MULAVISALA, K. & PATERSON, W. 2015. The Development of a Continuous Intravascular Glucose Monitoring Sensor. *Journal of diabetes science and technology*, 9.
- DANNE, T., NIMRI, R., BATTELINO, T., BERGENSTAL, R. M., CLOSE, K. L., DEVRIES, J. H., GARG, S., HEINEMANN, L., HIRSCH, I., AMIEL, S. A., BECK, R., BOSI, E., BUCKINGHAM, B., COBELLI, C., DASSAU, E., DOYLE, F. J., HELLER, S., HOVORKA, R., JIA, W., JONES, T., KORDONOURI, O., KOVATCHEV, B., KOWALSKI, A., LAFFEL, L., MAAHS, D., MURPHY, H. R., NØRGAARD, K., PARKIN, C. G., RENARD, E., SABOO, B., SCHARF, M., TAMBORLANE, W. V., WEINZIMER, S. A. & PHILLIP, M. 2017. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*, 40, 1631-1640.
- EHRHARDT, N. & HIRSCH, I. B. 2020. The Impact of COVID-19 on CGM Use in the Hospital. *Diabetes Care*, 43, 2628-2630.

- VON ENGELHARDT, D. 1989. Matthew Dobson (1735-1784). Clinical Investigator of Diabetes Mellitus. *Diabetes Its Medical an Cultural History*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- FERRI, S., KOJIMA, K. & SODE, K. 2011. Review of glucose oxidases and glucose dehydrogenases: a bird's eye view of glucose sensing enzymes. *Journal of diabetes science and technology*, 5, 1068-1076.
- GIAVARINA, D. 2015. Understanding Bland Altman analysis. *Biochemia medica*, 25, 141-151.
- GODINJAK, A., IGLICA, A., BUREKOVIC, A., JUSUFOVIC, S., AJANOVIC, A., TANCICA, I. & KUKULJAC, A. 2015. Hyperglycemia in Critically Ill Patients: Management and Prognosis. *Med Arch*, 69, 157-60.
- HEINEMANN, L. 2003. Continuous glucose monitoring by means of the microdialysis technique: underlying fundamental aspects. *Diabetes Technol Ther*, 5, 545-61.
- IBMS HISTORY COMMITTEE 2005. From Matula to Mass Spectrometry: a history of urine tests in the investigation of human disease. *IBMS Biomedical Science Congress*. Institute of Biomedical Science.
- INFRADEC. 2021. *Infrarot* [Online]. Available: [22.04.2022].
- ISO15197:2015 2015. In vitro diagnostic test systems - Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus.: International Standard Organization
- JAX, T., HEISE, T., NOSEK, L., GABLE, J., LIM, G. & CALENTINE, C. 2011. Automated near-continuous glucose monitoring measured in plasma using mid-infrared spectroscopy. *J Diabetes Sci Technol*, 5, 345-52.
- KALFON, P., LE MANACH, Y., ICHAI, C., BRÉCHOT, N., CINOTTI, R., DEQUIN, P.-F., RIU-POULENC, B., MONTRAVERS, P., ANNANE, D., DUPONT, H., SORINE, M., RIOU, B. & ON BEHALF OF THE, C.-R. E. A. S. G. 2015. Severe and multiple hypoglycemic episodes are associated with increased risk of death in ICU patients. *Critical Care Medicine*, 19, 153.
- KARAMANOU, M., PROTOGEROU, A., TSOUCALAS, G., ANDROUTSOS, G. & POULAKOU-REBELAKOU, E. 2016. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World journal of diabetes*, 7, 1-7.
- KLONOFF, D. C. 2012. Overview of fluorescence glucose sensing: a technology with a bright future. *Journal of diabetes science and technology*, 6, 1242-1250.
- KOSIBOROD, M., GOTTLIEB, R. K., SEKELLA, J. A., PETERMAN, D., GRODZINSKY, A., KENNEDY, P. & BORKON, M. A. 2014. Performance of the Medtronic Sentrino continuous glucose management (CGM) system in the cardiac intensive care unit. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2, e000037.
- KUBIHAL, S., GOYAL, A., GUPTA, Y. & KHADGAWAT, R. 2021. Glucose measurement in body fluids: A ready reckoner for clinicians. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15, 45-53.
- LIAO, W.-I., WANG, J.-C., CHANG, W.-C., HSU, C.-W., CHU, C.-M. & TSAI, S.-H. 2015. Usefulness of Glycemic Gap to Predict ICU Mortality in Critically Ill Patients With Diabetes. *Medicine*, 94, e1525-e1525.
- LOGAN, J. E. & HAIGHT, D. E. 1964. AN EVALUATION OF SOME COMMERCIAL TEST PAPERS AND TABLETS FOR THE DETERMINATION OF GLUCOSE IN URINE. *Can Med Assoc J*, 91, 581-5.
- MADER, J. K., BRIX, J., ABERER, F., VONBANK, A., RESL, M., PIEBER, T. R., STECHEMESSER, L. & SOURIJ, H. 2019. Diabetesmanagement im Krankenhaus (Update 2019). *Wiener klinische Wochenschrift*, 131, 200-211.

- MANASA, G., MASCARENHAS, R. J., SHETTI, N. P., MALODE, S. J., MISHRA, A., BASU, S. & AMINABHAVI, T. M. 2022. Skin Patchable Sensor Surveillance for Continuous Glucose Monitoring. *ACS Appl Bio Mater*, 5, 945-970.
- MCLENNAN, A. G. 2010. *Practical Biochemistry for Medical Students: 2011-12* [Online]. University of Liverpool. Available: [https://www.liverpool.ac.uk/~agmclen/Medpracs/practical\\_4/theory\\_4.html](https://www.liverpool.ac.uk/~agmclen/Medpracs/practical_4/theory_4.html) [22.04.2022].
- MEDISTAT®. *Bland-Altman-Analyse* [Online]. Medistat GmbH. Available: <https://www.medistat.de/glossar/grafiken/bland-altman-analyse> [03.05.2022].
- MENDOSA, D. 2006. *History of Blood Glucose Meters: Transcripts of the Interviews* [Online]. Available: <http://www.mendosa.com/history.htm> [31.08.2021].
- MÖLLER, F., LISKA, J., EIDHAGEN, F. & FRANCO-CERECEDA, A. 2011. Intravascular microdialysis as a method for measuring glucose and lactate during and after cardiac surgery. *J Diabetes Sci Technol*, 5, 1099-107.
- ÖDG. 2019. *Diabetes mellitus Leitlinien für die Praxis 2019 Kurzfassung* [Online]. Österreichische Diabetes Gesellschaft. Available: [https://www.oedg.at/pdf/OEDG\\_Pocket\\_Guide\\_2019-07.pdf](https://www.oedg.at/pdf/OEDG_Pocket_Guide_2019-07.pdf) [02.09.2021].
- OLCZUK, D. & PRIEFER, R. 2018. A history of continuous glucose monitors (CGMs) in self-monitoring of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*, 12, 181-187.
- PARKES, J. L., SLATIN, S. L., PARDO, S. & GINSBERG, B. H. 2000. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care*, 23, 1143-8.
- PFLIEGER, V. 2014. *Bestimmtheitsmaß R<sup>2</sup> - Teil 2: Was ist das eigentlich, ein R<sup>2</sup>?* [Online]. INWT Statistics. Available: [https://www.inwt-statistics.de/blog-artikel-lesen/Bestimmtheitsmass\\_R2-Teil2.html](https://www.inwt-statistics.de/blog-artikel-lesen/Bestimmtheitsmass_R2-Teil2.html) [03.05.2022].
- REITERER, F., POLTERAUER, P., SCHOEMAKER, M., SCHMELZEISEN-REDECKER, G., FRECKMANN, G., HEINEMANN, L. & DEL RE, L. 2017. Significance and Reliability of MARD for the Accuracy of CGM Systems. *Journal of diabetes science and technology*, 11, 59-67.
- SALINAS, P. D. & MENDEZ, C. E. 2019. Glucose Management Technologies for the Critically Ill. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 13, 682-690.
- SIEMENS HEALTHCARE GMBH. 2021. *Von der Harnschau zum automatisierten Großlabor* [Online]. Available: <https://www.medmuseum.siemens-healthineers.com/museumsgeschichten/harnschau-zu-grosslabor> [31.08.2022].
- SIMONI, R. D., HILL, R. L. & VAUGHAN, M. 2002. Benedict's Solution, a Reagent for Measuring Reducing Sugars: the Clinical Chemistry of Stanley R. Benedict. *Journal of Biological Chemistry*, 277, e5-e6.
- SMITH, J. L. 2020. *The Pursuit of Noninvasive Glucose: "Hunting the Deceitful Turkey". Seventh Edition: Revised and Expanded.* Available: <https://www.nivglucose.com/The%20Pursuit%20of%20Noninvasive%20Glucose%207th%20Edition.pdf>.
- SMITH, J. L. & RICE, M. J. 2015. Why Have So Many Intravascular Glucose Monitoring Devices Failed? *Journal of Diabetes Science and Technology*, 9, 782-91.
- VAN STEEN, S. C., RIJKENBERG, S., LIMPENS, J., VAN DER VOORT, P. H., HERMANIDES, J. & DEVRIES, J. H. 2017. The Clinical Benefits and Accuracy of Continuous Glucose Monitoring Systems in Critically Ill Patients-A Systematic Scoping Review. *Sensors (Basel)*, 17.
- STRASMA, P. J., FINFER, S., FLOWER, O., HIPSZER, B., KOSIBOROD, M., MACKEN, L., SECHTERBERGER, M., VAN DER VOORT, P. H., DEVRIES, J. H. & JOSEPH, J. I. 2015. Use of an Intravascular Fluorescent Continuous Glucose Sensor in ICU Patients. *J Diabetes Sci Technol*, 9, 762-70.

- SUN, M. T., LI, I. C., LIN, W. S. & LIN, G. M. 2021. Pros and cons of continuous glucose monitoring in the intensive care unit. *World J Clin Cases*, 9, 8666-8670.
- SUN, X., CHAPIN, B. M., METOLA, P., COLLINS, B., WANG, B., JAMES, T. D. & ANSLYN, E. V. 2019. The mechanisms of boronate ester formation and fluorescent turn-on in ortho-aminomethylphenylboronic acids. *Nature Chemistry*, 11, 768-778.
- SYSLOVÁ, K., RAMBOUSEK, L., V, B.-V. & KACER, P. 2012. Dopamine analysis in neuroscience research. *Dopamine: Functions, Regulation and Health Effects*. Nova Science Publishers.
- VOLGGER, M. 2008. *Lichtmikroskopie - Theorie und Anwendung* [Online]. Universität Wien Core Facility Cell Imaging und Ultrastrukturforschung. Available: [https://www.univie.ac.at/mikroskopie/3\\_fluoreszenz/definition/1\\_einleitung.htm](https://www.univie.ac.at/mikroskopie/3_fluoreszenz/definition/1_einleitung.htm) [03.05.2022].
- WALLIA, A., UMPIERREZ, G. E., RUSHAKOFF, R. J., KLONOFF, D. C., RUBIN, D. J., HILL GOLDEN, S., COOK, C. B. & THOMPSON, B. 2017. Consensus Statement on Inpatient Use of Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol*, 11, 1036-1044.
- WALTHER, B. 2021. *Bland-Altman-Plot* [Online]. Available: <https://bjoernwalther.com/bland-altman-plot/> [03.05.2022].
- WASCHER, T. C., STECHEMESSER, L. & HARREITER, J. 2019. Blutzuckerselbstkontrolle (Update 2019). *Wiener klinische Wochenschrift*, 131, 115-118.
- WEBER, C. 2021. *Worauf es bei der Blutzuckermessung ankommt* [Online]. Abbott. Available: <https://www.freestyle.abbott/at/de/messen-und-managen/richtig-blutzuckermessen.html> [03.09.2021].
- WEINSTOCK, R. S. 2021. Glucose monitoring in the management of nonpregnant adults with diabetes mellitus. *UpToDate*.
- WOLF, C. & BEST, H. 2010. Lineare Regressionsanalyse. In: WOLF, C. & BEST, H. (eds.) *Handbuch der sozialwissenschaftlichen Datenanalyse*. VS Verlag für Sozialwissenschaften.
- ZHOU, T., DICKSON, J. L., SHAW, G. M. & CHASE, J. G. 2018. Continuous Glucose Monitoring Measures Can Be Used for Glycemic Control in the ICU: An In-Silico Study. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 12, 7-19.
- ZHU, W., JIANG, L., JIANG, S., MA, Y. & ZHANG, M. 2015. Real-time continuous glucose monitoring versus conventional glucose monitoring in critically ill patients: a systematic review study protocol. *BMJ Open*, 5, e006579.